

## MÅL - OG INDHOLDSBESKRIVELSE FOR BIOFYSIK I DET CELLEBIOLOGISKE KURSUS

### MÅLBESKRIVELSE

Biofysiske undersøgelser danner grundlag for forståelsen af cellefysiologiske emner som kontrol af stoftransport gennem biologiske membraner, etablering af elektriske membranpotentialer, regulering af kommunikation mellem nerver og mellem nerver og effektororganer, fx muskler og kirtler, kontrol af inter- og intracellulære signal-systemer, samt relationer mellem struktur og funktion i effektorceller. Indsigt i basale, biofysiske processer giver baggrund for en forståelse af overordnede fysiologiske processer og funktioner såvel på det cellulære niveau som inden for organfysiologien.

Forståelsen af de fysiske principper for transport af næringsstoffer, elektrolytter og vand er grundlæggende for en senere forståelse af væsentlige aspekter i fysiologien. Som eksempel kan anføres, at en beskrivelse af nyrenes funktion er baseret på bl.a. en forståelse af behandlingen af salt og vand i de proksimale og distale tubuli, herunder hormoner og lægemidlers påvirkning af funktionen. En beskrivelse af organismens kontrol af sekretionsprocesser og absorptionsprocesser og sygdomme relateret hertil, er baseret på en forståelse af transportprocesser og deres regulering. Forståelse af patogenesen for fx en række endokrine, neurologiske (inkl. neuromuskulære), kardiologiske og gastro-enterologiske lidelser forudsætter kendskab til transportprocesser. Endvidere skal det fremhæves, at transport over kapillærer, væskefordelingen mellem disse og lymfe/interstitialvæske beskrives ud fra kendskab til elementære biofysiske processer. Tværstribet muskulatur spiller en central rolle i organismens funktion og bevægelse. Denne del af bevægeapparatet rammes hyppigt af forskellige typer muskelsygdomme, hvor ætiologien enten er hereditær eller erhvervet. Som eksempel på en hereditær sygdom kan anføres gruppen af muskeldystrofier, der er karakteriseret ved en progredierende degeneration af muskelfibrene med celledød til følge. De cellulære og membranrelaterede ændringer er kun sporadisk kendt men vides at omfatte ændringer af muskelcellemembranens gennemtrængelighed for ioner. Patienter med erhvervede muskelsygdomme, som ofte er stærkt invaliderende og erhvervshæmmende for patienterne, ses meget ofte af lægen og tandlægen. Kendskab til det biofysiske grundlag for skeletmuskulaturens funktion indgår som et væsentligt og basalt element i diagnostik, behandling og forebyggelse - og forskning - af muskelsygdomme. Andre typer af muskler, hjertemuskel og glat muskulatur, er strukturelt og funktionelt anderledes. Det biofysiske grundlag for disse muskeltyper (forskellige) kontraktionsformer indgår som et centralt element i forståelsen af disse muskeltyper forskellige funktioner, hjertemuskel i den rytmiske, regulerbare pumpning af blodet i kredsløbet, og fx glat karmuskulatur medvirken i regulering af blodtrykket og tarmvæggenes muskulatur i tarmkanalens peristaltiske kontraktioner.

Undervisningen omfatter fire emnegrupper, hver med en tilknyttet øvelse: transportprocesser (aktive og passive), cellemembraners elektriske egenskaber (ionkanaler, hvilemembranpotential, aktionspotential), cellulær signalering (synaptisk og sensorisk transmission, receptorer, ekstracellulære og intracellulære signalmolekyler) og muskelkontraktion (aktivering, eksitations-kontraktionskobling og kontraktionsrespons i skelet- og hjertemuskelceller).

### INDHOLDSBESKRIVELSE

#### 1. TRANSPORTPROCESSER

##### *Relation til andre fag og studiets mål*

Cellemembranens transportfunktioner gennemgås med henblik på forståelse af, hvorledes passiv og aktiv transport af molekyler og ioner muliggør opretholdelse af konstant cellevolumen, en forskellige sammensætning af de ekstra- og intracellulære væskefaser og etablering og opretholdelse af en elektriske potentialforskel over membranen.

Membranens gennemtrængelighed for ladede og uladede stoffer beskrives og permeabilitetsbegrebet introduceres. Permeabiliteten anvendes gennemgående i beskrivelsen af passiv transport (simpel og faciliteret diffusion, elektrodifusion og vandtransport ved osmose) og sættes i relation til membranens struktur. Membranens dobbelte lipidlag tillader kun simpel diffusion af uladede molekyler og lipofile stoffer, mens ioner og næringsstoffer altovervejende transporteres gennem membranens integrale transportproteiner, der ofte - især for ionkanalernes vedkommende - er underkastet en kontrol af signalmolekyler eller af ændringer i det elektriske membranpotential.

Den levende celledens membranpotential er en kompliceret, sammensat størrelse med bidrag fra de ioner, der kan transporteres gennem membranen. Med udgangspunkt i at kun en ion bidrager til potentialet introduceres

Nerst ligning. Når flere ioner indgår, udvides beskrivelsen, og Millman-ligningen og Goldman-ligningen anvendes.

Aktiv transport beskrives, og der gøres rede for, hvorledes et integralt protein i membranen under ATP-forbrug transporterer natrium-ioner ud af cellen og kalium-ioner ind i cellen, en transportfunktion, der er essentiel for næsten alle cellers overlevelse og funktion. Den opbyggede koncentrationsforskel for natrium over membranen (natriumgradienten) kan i flere celletyper gennem en kobling til andre transportmekanismer drive en transport af fx sukkerstoffer, aminosyrer og elektrolytter, inklusive brintioner, således at der sker en opkoncentrering inde i cellen ("sekundær, aktiv transport").

### ***Faglige Forudsætninger***

Kendskab til 1) elektrokemiske og bioenergetiske begreber som Nernst ligning, termodynamisk ligevægt og "energirig binding" på et niveau med den forudgående undervisning i medicinsk kemi, 2) elektricitetslære på niveau med det forudgående kursus i medicinsk fysik, 3) dele af anatomiundervisningen (cellemembranens opbygning, nerve- og muskelcellers struktur m.m.) og 4) dele af biokemiundervisningen (metabolisme, ATP-syntese m.m.), som er beskrevet i andre delafsnit.

### ***Tilstræbt fagligt mål***

Det til tilstræbes, at studenten får forståelse af, hvorledes de væsentlige stofgrupper (ioner, vand, næringsstoffer) transporteres over biologiske membraner. De skal have et simpelt begrebsapparat, hvormed de kan beskrive transportprocesserne således, at de er i stand til at kunne skelne mellem simpel diffusion, faciliteret diffusion og aktiv transport, herunder koblede transportprocesser. Studenten skal desuden kunne forstå membranpotential og mekanismen ved dets opståen, samt sammenhænge mellem membranpotential og transport af elektrolytter gennem cellemembranen.

## **2. MEMBRANENS ELEKTRISKE EGENSKABER**

### **2.1. Ionkanaler**

#### ***Relation til andre fag og studiets mål***

Ionkanaler består af forskellige familier af membranproteiner, der udgør den strukturelle baggrund for membraners strømbærende evne (specifikke ion-konduktanser). Viden om ionkanalers funktion og regulering samt deres tilstedeværelse i givne celletyper er af afgørende betydning for forståelse af cellulære processer - fx regulering af membranpotential og transport af ioner og vand. Ionkanalers funktionstilstand spiller en vigtig rolle ved flere patologiske tilstande, fx arytmier, hypertension, type II diabetes og forstyrrelser i væske- og elektrolytbalancen. En række farmaka og toksiner virker specifikt på ion-kanaler, og i de senere år er der arbejdet intensivt på udviklingen af nye stoffer, som kan ændre ionkanalers funktionstilstand.

#### ***Faglige forudsætninger***

Kendskab til opbygning af celler og væv, membranproteiner, membranpotentialer, Nernst ligning, Millmann-ligning og Goldman-ligning.

#### ***Tilstræbt fagligt mål***

Det forventes, at studenten får forståelse af: 1) ionkanaler som det molekylære grundlag for membrankonduktanser og for den fysiologiske regulering af disse, 2) hvordan ionkanaler spiller en vigtig rolle i en række fysiologiske og patofysiologiske forhold og 3) hvordan man farmakologisk er i stand til at påvirke ionkanalers regulering. Herved tilstræbes det, at studenten kan redegøre for, at ionkanaler er membranproteiner, der er karakteriseret ved deres konduktans, deres selektivitet og nævne eksempler på forskellige ionkanaler. Endvidere får studenten indsigt i, at ion-kanaler kan moduleres af en række fysiologiske parametre, fx membranpotential,  $\text{Ca}^{2+}$ , pH, nukleotider (fx ATP, ADP og GTP), G-proteiner, fosforylering og defosforylering.

Det forventes endvidere, at studenten opnår kendskab til at en række farmaka virker ved at aktivere eller inhibere ionkanaler, fx perorale antidiabetikas (tolbutamid og glibenclamid) hæmmende virkning på ATP-følsomme  $\text{K}^{+}$ -kanaler i insulin-secernerende beta-celler; pinacidils antihypertensive virkning gennem aktivering af  $\text{K}^{+}$  i glat muskulatur i modstandskarrene, calciumantagonisters effekter på calciumkanaler m.m.

### **2.2. Aktionspotentialer**

#### ***Relation til andre fag og til studiets mål***

Aktionspotentialer er en kortvarig ændring af potentialforskellen over excitable cellers membran. Aktionspotentialer følger en "alt-eller-intet"-lov og danner grundlag for opståen af andre elektriske fænomener, som bl.a. omfatter nerveimpuls og elektrisk aktivitet i hjertet og tværstribet og glat muskulatur.

Forståelse af aktionspotentialets natur er en nødvendig forudsætning for forståelse af store dele af fysiologien og de dele af læge- og tandlægestudiet, der beskæftiger sig med sygdomsprocesser i nervesystemet, bevægeapparatet, hjertet og mave-tarmkanalen. Emnet indgår dermed som et centralt element i flere kliniske specialer, specielt neuromedicin og intern medicin. I forbindelse med undersøgelse og sygdomsbehandling kan det være hensigtsmæssigt at kunne gribe ind i den normale mekanisme bag aktionspotentialer. Emnet får dermed også betydning for fagområderne farmakologi og anæstesiologi.

#### ***Faglige forudsætninger***

Elektricitetslære svarende til niveauet i medicinsk fysik, kendskab til biologiske membrans opbygning og funktion (transportprocesser, elektrodifusion, ligevægtspotential og den levende celled hvilemembranpotential).

#### ***Tilstræbt fagligt mål***

Kendskab til følgende forhold og begreber vedrørende excitabilitet: De fysiologiske ionkoncentrationer i cellens indre og i ekstracellulærfasen, hvilekonduktans, membranstrøm, tærskelværdi, "alt-eller-intet"-loven, spidspotential, refraktærperiode, repetitiv aktivitet, spændingsafhængige Na<sup>+</sup>- og K<sup>+</sup>-kanaler, aktivering og inaktivering af ionkanaler.

### **2.3. Nervecellen: stimulering og udbredelse af nerveimpulsen**

#### ***Relation til andre fag og til studiets mål***

Neuroner aktiveres normalt ved naturlige, ydre stimuli, ved synaptisk transmission eller evt. ved hjælp af pacemakergenskaber i nervemembranen, men aktivering kan også fremkaldes ved elektrisk eller magnetisk påvirkning. Forståelse af hvorledes nerveceller stimuleres er nødvendig for forståelsen af neurofysiologien og en række af de undersøgelser, der udføres i neurologi, audiologi, oftalmologi og odontologi.

Udbredelsen af impulsen er en proces, som er en nødvendig forudsætning for normal funktion af nervesystemet. Ved lokalanæstesi og forskellige neurologiske sygdomme er propagering af impulsen kompromitteret. Forståelse af impulsudbredelsens natur og registreringen af impulsudbredningen er derfor vigtig især for fagområderne neurofysiologi, anæstesiologi, neurologi og odontologi.

#### ***Faglige forudsætninger***

Forståelse af mekanismen bag aktionspotentialer.

#### ***Tilstræbt fagligt mål***

Kendskab til: a) elektriske forhold omkring stimulationselektroder, b) begreberne "local response" og summation, c) ionstrømme ved propagerende aktionspotential, d) faktorer af betydning for nerveledningshastighed, e) forskellige former for registrering af aktionspotentialer, inklusive måling af nerveledningshastighed.

### **2.4. Synaptisk transmission.**

#### ***Relation til andre fag og til studiets mål***

Kommunikation mellem sanseceller og nerveceller, mellem nerveceller indbyrdes og mellem nerveceller og effektorceller (muskelfibre, kirtelceller og sanseceller) er i hovedsagen båret af kemiske signalstoffer (neurotransmittere og peptider). De processer, der ved synapserne forbinder impulsaktiviteten i de præ- og postsynaptiske celler, er det fysisk/kemiske grundlag for hjernens informationsbehandling. Differentiering af transmissionsprocesserne og synapsernes indbyrdes organisation er et hovedelement i den funktionelle specialisering i forskellige hjerneregioner og er baggrunden for hjernens uovertrufne kapacitet for informationsbehandling.

En række alvorlige neurologiske og psykiske lidelser skyldes ændringer i synaptisk transmission eller bortfald af bestemte synaptiske forbindelser. Næsten al virksom medicinsk behandling ved neurologiske og psykiatriske lidelser er rettet mod elementer i de synaptiske transmissionsprocesser (midler mod epilepsi, Parkinsons sygdom, angst, søvnløshed, depression, skizofreni etc.).

#### ***Faglige forudsætninger***

Kendskab til membranpotentialer, celledmembraners ionselektivitet, ionkanaler, excitable membraner, receptorer og ionkanaler.

#### ***Tilstræbt fagligt mål***

Forståelse af de specialiserede kommunikationsveje mellem excitable celler. exocytose, receptorfunktion, signaltransduktion og signalintegration.

Endvidere ønskes en forståelse af præsynaptisk kobling mellem impulsaktiviteter, postsynaptisk receptorbinding.

## 2.5. Sensorisk transmission

### *Relation til andre fag og til studiets mål*

Sanseorganerne er organismens hovedkilde til information om omverdenen og om organernes funktionstilstand. I sanseorganerne omformes ydre stimuli (lys, muskelspænding etc) til impulsaktivitet i de nerver, der forbinder det enkelte sanseorgan med hjernen. De specialiserede transmissionsprocesser, der kobler stimulus med impulsaktivitet, udgør det fysiske grundlag for hvilke stimuli det enkelte sanseorgan er følsomt for og hvorledes relationen er mellem stimulusstyrke og impulsmønster (kodning, dynamik).

Sensorisk transmission er grundlaget for beskrivelsen af de enkelte sanseorganers normale funktion. Desuden er ændrede transmissionsprocesser årsag til farveblindhed, smertesensibilisering, medikamentelt betinget høretab, aldersforandringer i syn og hørelse m.m..

### *Faglige forudsætninger*

Kendskab til elementær fysik som pensum opnået gennem kursus i medicinsk fysik, enzymkaskader, allosteri, receptorer og ionkanaler.

### *Tilstræbt fagligt niveau*

Forståelse for at sensorisk transmission klassificeres efter stimulus oprindelse, stimulus energiform (adækvat stimulus) og efter sansekvalitet. Absorption af energi, omformning af absorberet energi gennem transduktionskæde til graderet generatorpotential. Transformation af generatorpotential til impulskode. Fasisk/tonisk transmission. Adaptationsprocesser. Dynamikområde.

## 3. EKSTRACELLULÆRE SIGNALMOLEKYLER OG INTRACELLULÆR SIGNALERING

De fleste celler indeholder et yderst komplekst system af membranproteiner, der giver mulighed for at reagere på stimuli fra andre celler og dermed have cellulære funktioner kontrolleret udefra. Cellerne er også i mange tilfælde i stand til selv at kunne kommunikere med andre celler. Det er membranproteiner, der fungerer som ydre receptorer. Der findes imidlertid også intracellulære receptorproteiner, proteinkinaser, proteinfosfataser og et komplekst sæt af signalstoffer, som også bidrager til at styre cellulære funktioner.

En lang række signalstoffer, hormoner, secerneret fra bestemte organer og bæres med blodet, oftest i meget lave koncentrationer, til en målcelles receptorer. En anden type signalstoffer, transmittere, frigives fra nerveenden som følge af en nerveimpuls, der ankommer hertil. Signalet er oprindeligt udløst fra en anden nerve eller en anden type stimulus og transmitteren frigives lokalt omkring målcellen, hvorefter en receptor aktiveres. Signalveje mellem de enkelte celler i et væv, fx epitel eller glat muskulatur, spiller også en stor rolle for et overordnet koordineret respons. Disse signaler videregives via små porer mellem cellerne.

Efter receptoraktivering kan igangsættes en række intracellulære signaler, der udløses ved dannelsen af cellulære signalstoffer. Disse stoffer formidler således overførsel af information, der er ankommet til membranen, til biokemiske reaktioner ved at katalysere en række processer. Disse kan omfatte et komplekst sæt af proteinfosforilyer, men også dannelsen af stoffer som frigiver calcium fra intracellulære depoter til aktivering af ionkanaler, kontraktion, exocytose m.m.

### *Relation til andre fag og til studiets mål*

De grundlæggende fysiologiske processer, som aktivering af muskulatur, absorptive og sekretoriske processer, neurofysiologisk signalkontrol, celledeling og differentiering, immunsystemets reaktioner m.m. har som baggrund aktivering af cellulære signaler. En lang række sygdomme og behandlingstiltag fokuserer på de cellulære signaler. Et område som har været genstand for stor interesse er sygdomme indenfor det neurofysiologiske område - fx manio-depressive lidelser, Parkinsons syge m.m. og med henblik på de absorptive og sekretoriske processer forklares cystisk fibrose som bl.a. en ændring i de intracellulære signalkontrolveje. Immunsystemets receptorer og deres ændrede aktivitet beskrives bl.a. i mange allergiske lidelser, og celledeling og differentiering styres for cellernes vedkommende ved ekstracellulært ankomende signaler.

### *Faglige forudsætninger*

Kendskab til forudgående stoftransportundervisning, biokemiske afsnit om nukleotider og energirige forbindelser, organellers funktion.

### *Tilstræbt fagligt mål*

Det ønskes indlært at de ekstracellulære signaler består af transmittere, hormoner og vækstfaktorer (proteiner), såvel som enkelte lipidopløselige stoffer. Disse stoffer aktiverer receptorerne, som kan være koblet til ionkanaler, G-proteiner, eller enzymatiske processer.

De G-proteinkoblede receptorer formidler signaler via binding af et G-protein til receptoren, herefter binding af GTP til proteinet og diffusion ud til et nyt bindingssted, hvor signalet videreføres. Herefter kan både enzymer og ionkanaler aktiveres. Receptorer knyttet til enzymer formidler aktivering af proteinkinaser, som igangsætter cellulære reaktioner. Studenterne vil også få kendskab til syntesen af cykliske nukleotider (cAMP og cGMP), som aktiverer bl.a. proteinkinaser. Samspejlet mellem alle disse processer udløser i en given celletype et specifikt cellulært respons.

#### 4. MUSKELKONTRAKTION

Formålet med undervisningen i muskulaturens biofysik er at bidrage til studenternes forståelse hvordan muskelfibrene kontraherer sig under forskellige betingelser afhængig af excitationmønsteret svarende til nervesystemets impulsdannelse, og hvordan disse egenskaber kan genfindes i organismens integrerede muskelfunktion. Et kendskab hertil er væsentlig for forståelsen af dele af organfysiologien (fx motorisk kontrol, træning, metabolisme under arbejde, hjertefunktion, tarmmotorik) og af patogenesen af arvelige muskelsygdomme (forskellige typer af muskeldystrofi, myotoni, malignt hypertermi, hypo- og hyperkaliæmisk paralysie etc.) samt for visse sygdomme af sports- og arbejdsmedicinsk og odontologisk art. Desuden tilstræbes at studenten forstå den neuromuskulære forbindelsesfunktion, især med henblik på patogenesen af myasteni og virkningen af visse farmaka og toksiner (curare, botulinum-toxin, prostigmin, insekticider, krigsgasser).

##### *Faglige forudsætninger*

Kendskab på niveau med den forudgående del af kursus til proteiners struktur og funktion, cellulær energiom-sætning, hvilemembran- og aktionspotential, generel synapsefunktion, muskelfibrenes og synapsernes lys- og elektronmikroskopisk struktur.

##### *Tilstræbt fagligt mål*

Der tilstræbes et grundigt kendskab til skeletmuskelfibrenes funktionssystemer som omfatter kontraktionsapparatet (myofibriller) og styringssystemet (motorisk endeplade, sarkolemma, T-tubuli, SR) samt disse systemers energiforsyning (ATP fra mitokondrier og cytosolær glykolyse). Kendskab til disse højt differentierede cellers funktion letter forståelsen af hjertemuskulaturens og de glatte muskelcellers funktion. Undervisningen tilstræber tillige at give et indblik i disse muskeltypers funktionskontrol. Der lægges særligt vægt på kalciumionernes centrale betydning for koblingen mellem muskelfiberens aktionspotential og kontraktion og på disse ioners samtidige betydning for hjertemuskelcellers aktionspotential.

I øvelsesundervisningen observerer studenterne ved hjælp af en (tilsyneladende) simpel forsøgsopstilling umiddelbart skeletmuskelfibrenes kontraktion og afleder fra egne iagttagelser og målinger komplicerede relationer (længde-spændings-diagram, kraft-hastigheds-diagram, ydre arbejde og effekt).