

Blaustein !

Kap. 1 Homeostase og cellulær fysiologi:

- **Homeostase:** Kroppens konstant indre miljø.
- Kroppen organiseret i compartments (f.eks. organer og væv).
- Celler og subcellulære organeller er omgivet af en **dobbelt lipid membran**, som hovedsageligt består af fosfolipider og integral proteiner. Der findes derudover også kolesterol og sphingolipider.
- **Biomembranen:** Har nonuniform struktur dvs. indre og ydre leaflet har ikke ens struktur.
- **Integral proteiner:**
 - Er involveret i signalering, transport over membranen.
 - Binder til dele i cytoskelettet og kan være organiseret i **mikrodomæner**.
- Vedligeholdelse af livet, afhænger også af bevægelse på makroskopisk skala f.eks. bevægelse medieret af muskler.
- **Amphiphilic phospholipider:** De har både en **hydrofil** (vand-elskende)/polær del og en (princippet 2) **hydrofob** (vand-frygtende)/upolær del.
- **Fluid mosaic:** Lipid membranen, er en to-dimensionel væske, hvor lipider og proteiner, bevæger sig forholdsvis frit imellem hinanden.

Kap. 2 Diffusion og Permeabilitet:

- **Diffusion:** Molekyler der bevæger sig fra en region med høj koncentration til en region med en lav koncentration.
- Molekyler diffunderer altid ned af deres **koncentration gradient**.

$$\text{Fick's Første Lov: } J = -D \frac{dC}{dx}$$

J = flux, D= diffusions konstant, dC= ændring i koncentration, dx= distancen.

- **Flux:** Er mængden af materiale, der bevæger sig igennem et bestemt cross-sectional area (f.eks. membranen) indenfor et bestemt tidsrum.
 - Fluxen er direkte proportional med koncentration gradienten dvs. så snart der sker en bestemt ændring i koncentrations gradienten, sker der en tilsvarende ændring i fluxen.
- **Diffusions konstant:** Der er minus foran, pga. diffusional fluxen altid er ned af dets koncentrations gradient.
- Diffusion er en **tilfældig bevægelse** af molekyler.
- Diffusion er en effektiv transportmekanisme over korte afstande, men ekstrem dårlig over makroskopiske afstande.
 - Dette kan forklares ud fra **Root-mean-squared (RMS) displacement**

$$d_{RMS}^2 = \sqrt{4Dt}$$

d_{RMS} = Root-mean-squared displacement, D= diffusions konstant, t= tiden. Denne ligning er gældende for diffusion af molekyler i to dimensioner f.eks. membranen.

$$\text{Partitions koefficient: } \beta = \frac{C^{mem}}{C^{aq}}$$

β = partitions koefficienten, C^{mem} = stof concentration lige indenfor membranen, C^{aq} stof koncentrationen i den vandige opløsning.

Fortæller om stoffet opløses bedre i membranen end i vandige opløsninger, og omvendt.

$\beta > 1$ = opløses stoffet bedre i membranen.

$\beta < 1$ = opløses stoffet bedre i vandige opløsninger.

$\beta = 0$: er der ingen flux (membranen er fuldstændig impermeabel for stoffet, da det slet ikke kan opløses i membranen.

- Tages der højde for partitions koefficienten kommer Fick's lov til at se sådan ud:

$$J = -D\beta \frac{C_i - C_o}{dx}$$

- **Net flux** = balancen mellem **influx** (indadgående flux) og **efflux** (udadgående flux).
- **Membran permabilitet:** Større permabilitet tillader en større flux.
Dvs. fluxen afhænger af permabiliteten koefficienten og koncentration gradienten.
- Kun små neutrale molekyler som oxygen, carbon dioxid, vand og ethanol, kan diffunderer spontant over den biologiske membran.

Kap.3 Osmotisk tryk og vand bevægelse

- **Osmose:** Bevægelse af vand over en semipermeabel membran.
 - Hvis membranen kun er permeabel for vand, og et stofs koncentration er forskellig på hver side, vil vandet bevæge sig over membranen, for at sænke koncentrationen af stoffet, på den side hvor koncentrationen er højest.
 - Medfører **øget volumen**.
- **Osmotisk tryk (π):** Er proportional til stof koncentrationen.
 - Vandet bevæger sig fra siden med lavt osmotisk tryk til siden med højt osmotisk tryk.

$$\text{van't Hoff's lov: } \Delta\pi = RT\Delta C_{\text{stof}}$$

π = osmotisk tryk, C_{stof} = net ubalance af impermeabelt stof koncentration over membranen, T = den absolutte temp. i Kelvin, R = gaskonstanten

- **Refleksions koefficient (σ):** I virkeligheden er membranen aldrig helt impermeabel for et stof, men kun delvis impermeabel, dette kan vi tage højde for vha. refleksions koefficienten;

$$\sigma = 1 - \frac{P_{\text{stof}}}{P_{\text{vand}}}$$

σ = refleksions koefficient, P_{stof} = membranens permeabilitet for stoffet, P_{vand} = membranens permeabilitet for vand.

Hvis; $\sigma = 1$ (betyder det membranen er helt impermeabel for stoffet → fuldt osmotisk tryk)

$\sigma = 0$ (membranens lige permeabel for stoffet som for vandet, → ikke noget osmotiske tryk)

Vi skal tage hensyn til dette i van't Hoff's lov;

$$\text{van't Hoff's lov: } \Delta\pi = \sigma RT\Delta C_{\text{stof}}$$

- **Osmolaritet:** Hver opløst stof partikel bidrager med 1 osmol til opløsningens osmolaritet.
- **Tonisitet:**
 - Isotonisk = Osmotiske tryk er som i den ekstracellulære væske.
 - Hypertonisk = Koncentrationen af stoffet er højere uden for cellen end inde i cellen, dvs. det osmotiske tryk er lavere inde i cellen end udenfor, hvilket medfører at cellen skrumpes.
 - Hypotonisk = Koncentrationen af stoffet er lavere uden for cellen end inde i cellen, dvs. det osmotiske tryk er højere inde i cellen end udenfor, hvilket medfører at cellen svulmer op.

- **Hydrostatisk tryk (P):** dannes pga. øget vand volumen.
 - Vandet bevæger sig fra siden med højt hydrostatisk tryk, til siden med lavt hydrostatisk tryk.
- Retningen for **net fluid flow** kontrolleres af en balance mellem osmotisk- og hydrostatisk tryk.
- Denne balance kan beskrives vha. **Starlings ligning:**

$$J_v = L_p(\Delta\pi - \Delta P) = L_p(\sigma RT\Delta C_{stof} - \Delta P)$$

$L_p = K_f =$ **filtrations konstanten** (hvor let membranen tillader vand at passere igennem), $\sigma = 1 - \frac{P_{stof}}{P_{vand}}$ = reflektions koefficienten

Fluid movement \propto (trykket der driver væske ud) – (trykket der driver væske ind)

For kapillærer;

$\text{Fluid movement} = J_v = K_f [(P_c + \pi_i) - (P_i + \pi_c)]$

K_f = filtrations konstanten, P = hydrostatiske tryk ($c = i$ kapillærer og $i =$ interstitial, på ydersiden), π = osmotiske tryk.

- **Colloid osmotisk tryk /oncotic tryk:** skabes i kapillærene pga. nogle proteiner er så større at de ikke presses ud af hydrostatisk tryk, derfor forbliver de i kapillærer og trækker vand tilbage til kapillærene.
- Hvis man ændrer den ekstracellulær koncentration for et **permabelt stof**, vil dette kun medføre en midlertidig ændring i cellens volumen, indtil at stoffet (selv) har ophævet dets koncentration gradienten ved at krydse membranen.
- For et **imperabelt stof**, kan en ændring i ekstracellulære koncentration af stoffet medføre en vedvarende / permanent volumen ændring i cellen. Fordi stoffet ikke kan ophæve koncentrationsgradienten.
- **Infinite bath:** Volumen af den ekstracellulære væske som "bader" cellen er meget større end volumen af cellen, dette vilkår er infinite bath.

Kap. 4 Elektriske konsekvenser pga. ion gradienter

- Ioner er ofte asymmetrisk fordelt over membranen
→ **ion koncentrations gradient** over membranen for hver type af ion
- Bevægelse af ioner med elektrisk ladning over membranen
→ ændring i elektrisk potential over membranen
- Hvis en celle er selektiv permabel for kun en type ion, vil koncentrations gradienten drive denne ion over membranen, indtil det elektriske potential er stort nok til at modstå mere net bevægelse over membranen. (bliver trukket tilbage af den fx minus siden den selv har skabt)
Dette kaldes **elektrokemisk ligevægt**.
- **Ligevægts potential** - her sker ingen net flux over membran (elektrokemisk ligevægt opnået)

$$\text{Nernst ligning: } E_{eq} = \frac{RT}{zF} \ln\left(\frac{C_{out}}{C_{in}}\right)$$

R = gaskonstanten, T = absolutte temp. i Kelvin, z = ladningen for ionen og F = Faraday's konstant (96,485 coulombs/mol)

- Man kan ud fra Nernst ligning finde ligevægtspotentialet, så længe man kender koncentrationen på begge sider af membranen. (glæder kun når membranen **kun** er permabel for en type ion)

Intracellulære og extracellulære koncentrationer for almindelige monovalente ioner		
Ion	Intracellulært (mM)	Extracellulært (mM)
K ⁺	140	5
Na ⁺	10	145
Cl ⁻	6	106
Ca ²⁺		

- **Membranpotential** = det elektriske potentiale inden i cellen målt relativt til det elektriske potentiale udenfor cellen.

- **Permabilitet.** En celle er i virkeligheden permabel til flere ioner, som alle vil have en flux over membranen
- **Hvile membran potentialet** er når alle ion fluxer er i ballance og der ikke finder noget net bevægelse sted over membranen.
Ion flux = ion strøm

Goldman-Hodgkin-Katz ligning:	$V_m = \frac{RT}{F} \ln \left(\frac{P_K[K^+]_o + P_{Na}[Na^+]_o + P_{Cl}[Cl^-]_i}{P_K[K^+]_i + P_{Na}[Na^+]_i + P_{Cl}[Cl^-]_o} \right)$
--------------------------------------	---

OBS! Om det er en negativ ion og positiv ion.

- Hvile membran potentialet i en celle kan kvantitativt beregnes ved at bruge Goldman-Hodgkin-Katz ligning, så længe man kender koncentrationerne for de relevante ioner og membranens permabilitet for ionerne.
- Membran potentialet kan ændres ved at ændre på ion-permabiliteten
- **Donnan effekt:** Et impermabel laddet makromolekyle fanget inde i cellen (og ikke på ydresiden) med en semipermabel membran, sætter cellen i fare for ukontrolleret svulmen og sprængning pga. osmotisk uballance. (dvs. vand vil komme ind i cellen for at udligne uballance)
- Cellens løsning for at undgå Donnan effekt er at gøre en extracellulær ion/molekyler impermabel.
Så det impermable intracellulære molekyle balanceres af det impermable extracellulære molekyle.
- Et permabel molekyle kan gøres impermabelt ved hele tiden at pumpe det ud af cellen lige så snart det er kommet ind.
Fx Natrium-pumpen – som hele tiden pumper Na^+ ioner ud af cellen og mindsker den intracellulære osmolaritet og derved også modvirker konsekvenserne af Donnan effekten.
- **Ion flux vs. Ion current**
Ion flux = antal mol ioner der bevæger sig pr. unit areal pr. tidsenhed
Ion current = bevægelse af ionladninger pr. tidsenhed

Kap. 5 Ion kanaler

- **Ion kanal** = er stort makromolekyle som stækker sig igennem dobbel lipidlaget (membranen) og danner en pore, som tillader ioner af diffunderer ind i cellen eller ud.
- Funktionen af ionkanaler er selektivt at forøge membran permabiliteten for ioner. Man kan også have selektive ionkanaler, som er mere permabel for en bestemt ion end andre.
- **Spændings-gated ion kanaler** – åbner deres gate pga. ændringer i membran potentialet
 - Tredimensionel struktur som indeholder fire homolog domæner.
 - Disse domæner indeholder hver seks α -helikal membran-spanning segmenter (S1-S6)
 - S4 er spændingssensor
 - S5 og S6 former P loopen er poren i kanalen
 - Indeholder også **selektiv filter** i poren (diameter som passer til den permable ion, men afhænger også af afstanden mellem selve ionen og dens bundne vandmolekyler)
- **Ligand-gated ion kanaler** – åbner deres gate efter transmitter binder til receptor på kanalen

Kap. 6 Passive elektriske egenskaber for membranen

- **Passive elektriske egenskaber:** referer til membranens egenskaber, som er konstante nær cellens hvile membran potential. Der findes tre egenskaber:
 - **Membran modstand R_m :** Måles i ohm (Ω). Defineres som hvor mange partikler der bevæger sig igennem membranen. $I = \frac{V}{R}$, dvs. større modstand, færre ioner kommer igennem.
 - **Membran kapacitet C_m :** Måles i farad (F) og er membranens evne til at rumme ladninger $C = \frac{Q}{V}$, dvs. spændingen stiger hurtigst hos celler med lavest kapacitet.
 - **Indre modstand R_i :** hos lange tynde celle processer
- **Strøm:** måles i amper (I). Ved et aktionspotential udgøres strømmen af ioner, der enten kan være negative eller positive.
- **Spænding:** måles i volt (V). Udtrykker kraften der driver den elektriske strøm (ioner). Des kraftigere kraft, des større spænding.
- **Konduktans:** måles i simens (G). G er defineret som det omvendte af modstanden. Dvs. høj modstand = lav konduktans. Konduktansen er altså et udtryk for hvor LET strømmen flyder.
$$G = \frac{1}{R}$$

Ohm's lov : $V = I \times R$

- **Membranen er som kapacitor:** Pga. dobbelte lipid lag fungerer som en elektrisk isolator, der tillader ladninger i at ophobes på membranens overflade.
 - Alle biologiske membraner har en kapacitet på ca. **$1 \cdot 10^{-6}$ f per cm^2 membranens overflade areal.**
- **Membranens tidskonstant tau $[\tau]$:** måles i sek.
 - Hvor lang tid det tager at nå 63 % af ligevægt.
 - Dvs. fra aktions potentialet starter til membranen er i hvile (63 % af den tid)
 - Tau afhænger både af membran modstanden og membran kapacitet.
 - Membran modstan;
 - Hvis membran modstanden er stor, så er det sværere for ionen at komme ud, "de vil derfor løbe længere" \rightarrow tidskonstanten bliver større
 - Hvis membran modstanen er lille, så vil ionerne lettere komme af cellen, "de vil derfor ikke løbe så langt" \rightarrow tidskonstanten bliver mindre

- Membran kapaciteten;
 - Hvis membran kapaciteten er stor, så vil den kunne rumme større strøm, "de vil derfor kunne løbe længere inden alle er forsvundet ud af cellen"
→ tidskonstanten bliver større
 - Hvis membran kapaciteten er lille, så vil den ikke kunne rumme særlig meget strøm, "de vil derfor ikke kunne løbe så langt for alle er forsvundet ud af cellen"
→ tidskonstanten bliver mindre

$$\tau = R_m * C$$

- **Længdekonstanen** [λ] : Måles i meter.

- Angiver hvor langt man skal gå fra stimuli stedet til 37% af spændingen er tilbage.
- Dvs. signalet afsvækkes jo længere ned langs axonet det er løbet fra stimuli stedet.
- En øgning i membran modstand øger længdekonstanten.
- En øgning i axoplasmastisk modstand R_i , gør længdekonstanten mindre.

$$\lambda = \sqrt{\frac{R_m}{R_i}}$$

Ofte kaldet kabel ligningen.

Kap. 7 Dannelse og udbredelse af aktions potential

- **Aktions potential** = hurtig og midlertidig depolarisering af membranens potential
 - Under et aktions potential i et neuron eller en anden excitabel celle;
 - membranen øger hurtigt sin permabilitet for Na^+ ioner
 - Na^+ strømmer ind i cellen
 - hvilket medfører at potentialet på indersiden af membranen bliver mere positiv
 - Na^+ permabiliteten falder herefter igen og K^+ permabiliteten stiger
 - K^+ strømmer ind i cellen
 - hvilket medfører at potentialet på indersiden af membranen returneres til hvile niveau
 - Membran permabiliteten for Na^+ og K^+ er kontrolleret af spændingsstyret Na^+ - og K^+ - ionkanaler.
- **Threshold** = tærskelværdi for aktions potential
- **Alt-eller-intet loven:**
 - Aktionspotentialer har en vis tærskelværdi, som enten nås og aktionspotentialet udløses eller også nås tærskelværdien ikke og der fremkommer der kun et lokale respons.
 - Hvis tærsklen nås og aktionspotentialer udløses, styres konduktanserne langs axonet og der kommer et signal med en given størrelse for det enkelt axon som propageres.
 - Det har ingen effekt at øge stimulus intensiteten over threshold, hvis et aktions potentialer udløses er tiden og amplituden for aktions potentialer uafhængig af stimulus intensiteten.
 - Hvis tærsklen ikke nås, vil membranen repolariserer sig tilbage til hvile.
- **Den absolutte og relative refraktær periode:**

2 stimuli som når threshold kommer lige efter hinanden. Hvis intervallet mellem de 2 stimuli er stor nok, vil begge stimuli udløse et aktionspotentialer.

 - **Den absolutte refraktær periode** er det tidsinterval efter det først udløste aktions potential hvor det andet stimuli, uanset intensitet, ikke ville kunne frembringe et nyt aktions potentialer.
 - **Relative refraktær periode** er det tidsinterval efter det først udløste aktions potential hvor det andet stimuli, med øget intensitet, kan frembringe et nyt aktions potentialer.

- Ion kanal egenskaber kan studeres vha. **voltage clamps** ("*spændings klemmer*") som tilader målinger ionisk strøm som en funktion af tid for et konstant membran potentiale.
 - Fordi **ionisk current** løber igennem åbne ion kanaler, kan mange af de funktionelle egenskaber for kanalerne undersøges ved at analyserer på de ioniske currents.
- **Ionisk current** = bevægelse af ion ladninger pr. tidsenhed (**ionisk strøm**)
- En depolariserende voltage clamp danner 3 adskillelige komponenter af strøm i nerve axonet;
 1. En spændings-uafhængig komponent, som indeholder strøm kapacitet og linær ionisk strøm
 2. Na⁺ strøm som strømmer gennem spændingsstyret Na⁺kanaler
 3. K⁺ strøm som strømmer gennem spændingsstyret K⁺kanaler
- **Spændingsstyret Na⁺-kanaler:**
 - Åbner tidligt under depolarisationen og lukker igen ved inaktivation senere under depolariseringen.
 - Har 2 porte en aktivations port og en inaktivations port.
 - Under depolarisering sker en hurtig åbning af **aktivations porten** og kanalen åbner.
 - Lukningen af den langsom bevægende **inaktivations port** lukker kanalen ved **inaktivation**.
 - Begge porte skal være åbne for at kanalen kondukserer Na⁺ ioner
 - Lukning af bare én af portene betyder at kanalen er lukket
 - Vigtigt at kanalen når tilbage til sit udgangspunkt inden næste aktions potentiale (refraktær perioden)
- **Spændingsstyret K⁺-kanaler:**
 - Åbner langsommere under depolarisationen end Na⁺kanaler og forbliver åbne under hele depolariseringen (membranen repolariseres i den sidste del af depolariseringen).
- **Sandsynligheden** for at de spændingsstyret kanaler åbner er både afhængig af spændingen og tiden.
- **Konduktans** = (mål for hvor let ioner krydser celle membranen) dvs. konduktans er forholdet mellem hastigheden af laddet bevægelse (current) og potentialet forskellen over membranen.

- Konduktans måles i siemen [G] ; 1 siemen konduktans passerer 1 amper af current pr. volt potential forskel.
- Efter studierer af enkelt ion kanaler med **patch clamp** (en variation af voltage clamp teknik). Har det vist sig at enkelt ion kanaler har **2 konduktans niveauer**;
 - Når kanalen er lukket = 0
 - Når kanalen er åben = konstant konduktans (γ)
- **Local circuit current** = Området som har upstroke pga. aktions potentialet fungere som stimulus current kilde for den hvilende membran som ligger lige foran.
 - Dvs. at lokal circuit current flow/udsender fra det aktive område en kapacitiv current over den hvilende membran for at depolariserer den mod tres hold.
- **Udbredelse af aktions potential:**
 - Umyolineret axon:
 - Sker ved lokal strømkreds current flow (local circuit current flow)
 - **Konduktions hastighed** påvirkes af længde konstanten λ , **tidskonstanten τ** og Na^+ strømmen I_{Na}
 - Myolineret axon:
 - Na^+ kanalerne er lokaliseret i **Ranvierske knuder**
 - Udbredelsen sker ved lokal strømkreds current flow (local circuit current flow)
 - Men **konduktions hastigheden** er meget hurtigere end i umyolineret axoner af 2 grunde;
 1. Længdekonstanten er stor pga. den store membran modstand
 2. Lille udbredelses tidskonstant pga. den lille membran kapacitet.
- **Demyolinerende sygdomme:** Multiple sclerosis

Kap. 8 Ion kanalers variation

- **Ionkanaler:** De forskellige typer er karakteriseret af deres selektivitet og deres struktur og farmakologi.
- Alle typer af ion kanaler spiller en vigtig rolle for normal celle funktion, så en defekt kanal kan have seriøse patofysiologiske konsekvenser.
- **Spændingsstyret Ca^{2+} :**
 - Kan frembringe opgang i aktions potentialet.
 - Ca^{2+} kanaler har indflydelse på mange cellulære aktiviteter, da Ca^{2+} ioner regulerer mange cellulære processer.
 - Forskellige typer af Ca^{2+} kanaler kan adskilles på deres fysiologiske og farmakologisk egenskaber.

Ca^{2+} strømtype	Lokalisation	Specifik blokker	Funktion
L (vigtig)	Hjerte muskel, endokrine celler	Dihydropyridines	Excitations-kontraktions kobling, hormon sekretion
P/Q	Nerve terminaler	ω -Agatoxin IVA	Frigivelse af neurotransmitter
N	Nerve terminaler	ω -Conotoxin – GVIA	Frigivelse af neurotransmitter
R	Neuroner	SNX428	Frigivelse af neurotransmitter
T (vigtig)	Hjertet, neuroner	Mibefradil	Pacemaker currents (strøm)

- **Ca antagonist medicamenter** reducerer det Ca^{2+} der kommer ind, ved at blokerer spændingsstyret Ca^{2+} kanaler.
 - Ofte brugt til behandling af cardiac arrhythmias, coronary artery disease og hypertension
 - **Use-dependent block:** blokeringen bliver større og større af efterfølgende gentagne depolariseringer. (dvs. den Ca^{2+} strøm som dannes bliver mindre og mindre efter hver depolarisering)
- **Kalium-selektive ion kanaler:**
 - Forskellige typer af K^+ kanaler kan adskilles på deres aktivitet, struktur og fordeling.
 - Neuronale K^+ kanalers forskellighed, bidrager til regulation af affyrings mønstre for aktions potentialer.
 - **K_A –kanaler** danner en midlertidig udfgående strøm

- Aktivitet af K_A -kanaler regulerer længden af intervallet mellem aktions potentialer.
- **Ca^{2+} -aktiverede K^+ -kanaler:**
 - 3 subtyper
 - Stor konduktans (**BK_{Ca} kanaler**)
 - Intermedieret konduktans
 - Lille konduktans
 - Alle åbnes af intracellulært Ca^{2+}
 - **BK_{Ca} kanaler** har en af de største enkelt-kanal konduktanser
 - Strømmen gennem K_{Ca} kanalerne hjælper med at repolariserer et aktions potential og spiller også en rolle for afslutningen af flere aktions potentialer.
- **ATP-sensitive K^+ kanaler (K_{ATP}):** (i pancreas β -celler)
 - Øget plasma glukose koncentration \rightarrow glukose metabolisme i β -celler \rightarrow øget $[ATP]_i$
 - $[ATP]_i$ blokerer K_{ATP} kanaler \rightarrow β -celle depolariserer \rightarrow spændingsstyret Ca^{2+} kanaler åbner.
 - Stigning i Ca^{2+} ioner aktiverer insulin sekretion.
 - **Sulfonylureas** som også blokerer K_{ATP} kanaler, bruges som behandling for **type II diabetes**.
- **Ligandstyret ionkanaler:**
 - Åbner når den rigtige transmitter binder til en anden kemisk aktivator
 - **Acetylcholin (ACh)-styret ion kanaler:**
 - Åbnes når ACh binder til receptor på kanalen.
 - Denne type ion kanal findes på overfladen af skelet muskulatur ved de neuromuskulære junktions.
 - Mediterer kommunikation mellem nerve og muskel
- **Positiv inotropisk effekt:**
 - Ion kanal aktivitet kan reguleres af second-messenger.
 - Fx L-type Ca^{2+} kanalers aktivitet i hjertet;
 - L-type Ca^{2+} kanalers aktivitet reguleres af β -adrenergic receptore
 - β -adrenergic receptore aktiveres af adrenalin eller noradrenalin \rightarrow phosphorylation af Ca^{2+} kanalerne
 - Dette øger aktiviteten af L-type Ca^{2+} kanaler \rightarrow forøgelse af Ca^{2+} der kommer ind \rightarrow øger kraftudviklingen i hjertet.

Kap. 9 Elektrokemisk potential energi og transport processer

- **Kemisk potential energi:**
 - Den kemiske potential energi for et stof er en funktion af dens koncentration
 - Et molekyle i en region med høj koncentration af stoffet har en større kemisk potential energi end det samme molekyle i en region med lav koncentration.
 - Den kemiske potential energi for et stof → **en kemisk kraft**
 - Den kemiske kraft driver bevægelse af molekyler ned af **den potential energi gradient**
 - Dvs. fra en lokation med høj **potential energi** mod en lokation med lav potential energi.
- **Elektrisk potential energi:**
 - Ioner som er laddet, har også en elektrisk potential energi som driver dem.
- **Elektrokemisk potential energi:**
 - Sammenslutningen af den kemiske potential energi og elektriske potential energi.
 - En forskel i elektrokemisk potential energi mellem 2 regioner driver transport af ioner og molekyler ned af deres elektrokemiske potential energi gradient.

Kap. 10 Passive molekyle transport

- **Vand-porer:** Kanaler der er selektive permeable for vand.
- **Turnover number:** maks antal ioner, der kan passerer igennem kanalen per sekund.
- **Occluded solute:** Når et stof binder til carrier på den ene side af membranen, der medfører konformations ændring af carrier, hvorved gaten lukker og stoffet lukkes imidlertid inde i membranen. Også kaldet **Transition state**
- **Specialiserede carrier og protein pumper:** Da biologiske membraner er meget lidt permeable for polære stoffer, er disse nødvendige for;
 - at medierer specifikke stoffer over plasma membranen.
 - For at vedligeholde intracellulære koncentrationer af stoffer.
- **Simple carriers:** er integral membran proteiner.
 - Der binder og transporterer en type stof over membranen.
 - Transporterer det bunde stof ned ad dets koncentration gradient + elektriske gradient (hvis stoffet er ladet).
 - Transport hastigheden er lavere end medieret af kanaler, pga. binding og carrier konformations ændring tager tid.
 - Transport hastigheden er meget hurtigere end diffusion, dvs. faciliterer (speed up) processer, der vil tage mere tid ved diffusion. Kaldes derfor for **faciliteret diffusion**.
 - Har lighed med enzymer, da de begge katalyserer (speed up) processer.
 - **Vectorial (direktionel) bevægelse:** Carrier's reaktions produkt er vectorial bevægelse, dvs. substratet bevæges fra en side af membranen til en anden side (og ikke nogen kemisk ændring af substratet)
- **Cotransporterer (symport):** Transporterer to stoffer samtidigt.
 - Kan genere en koncentration eller elektrokemiske gradient for det ene stof, når det andet coupled stof bevæger sig ned ad dets koncentration eller elektrokemiske gradient. Kaldes også for **sekundære aktive transport**.
 - **Na⁺ coupled exchanger:** udveksler 1 Na⁺ og 1 H⁺(proton), bruges til at fjerne protoner hurtigt, når pH-værdien falder. Na⁺ fjernes ud af cellen igen pga. dens elektrokemiske gradient, vedligehold af Na⁺ pumpen i plasmamembranen.
 - **Na⁺-glukose cotransportør:** Findes på tarmens, og renal epitelets apikale membran. Vigtig for glukose absorption og reabsorption.
 - **Na⁺/Ca²⁺ exchanger:** Findes i mange celletyper, f.eks. neuroner og muskler. De medierer den spændingsfølsomme udveksling af 1 Ca²⁺ og 3 Na⁺ ioner vha. Na⁺ elektrokemiske gradient. Sørger for at ved lige holde [Ca²⁺] i hvile på ca. 100 nM

- **Cl⁻/HCO₃⁻ exchanger:** Findes i røde blodceller og i nyrerne. I nyrens distale tubuli sørger exchangeren for reabsorption af HCO₃⁻ og udskillelse af Cl⁻ dvs. urinen bliver mere sur.
- **Regulation af carriers:** Substratets affinitet på carrier reguleres vha. fosforylering og defosforylering eller indsættelse/fjernelse af carrier. Dvs. transport af stof kan reguleres alt efter de fysiske behov.

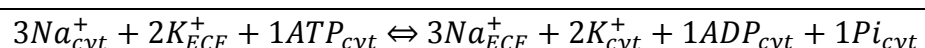
- **Tertiær aktiv transport:**
 - OA⁻ kommer ind i cellen vha. OA⁻/αKG²⁻ exchanger.
 - Na⁺ pumpen (bruger ATP – aktiv) sørger indirekte for transport af OA⁻ ind i cellen, ved at transporterer αKG²⁻ tilbage ind i cellen.
 - Dvs. der er i alt 3 exchangere der samarbejder om at få OA⁻ ind i cellen. Se s.145

Kap. 11 Aktive transportere

- **Protein pumper/ATPaser:** er integral membran proteiner, der forbruger energi i form af ATP, for at kunne transportere et specifikt stof mod dets elektrokemiske gradient. Disse pumper kaldes også **Primær aktiv transport**.

Der findes tre typer ATPaser:

- **F-type ATPase:** Findes i mitokondrier. Her bruges ATPase til at syntetisere ATP ud fra energien, der stammer fra en protons elektrokemiske gradient over mitokondriens indre membran.
 - **V-type ATPase:** Vaskulær H⁺ ATPase. Sænker intracellulære organellers pH, ved at koncentrerer protoner i forskellige vesikulære organeller f.eks. lysosomer, sekretoriske og oplagrings vesikler.
 - **P-type ATPase:** Eneste ATPase der danner stabile fosforyleret intermediate. Transporterer andre stoffer ind og ud af celler og organeller. F.eks. Ca²⁺pumpen, Na⁺/K⁺pumpen.
- **Na⁺/K⁺ pumpen/ATPase:** Hydrolyserer 1 ATP molekyle til ADP, for samtidigt at kunne transportere 3 Na⁺ ioner ud af cellen og 2 K⁺ ioner ind i cellen.
 - ATP binder til pumpen som MgATP (magnesium ion samlet med ATP)
 - 3 Na⁺ binder til pumpens cytoplasmiske side.
 - ATP kløves og en fosfat flyttes til pumpens α subunit.
 - Under fosforylering ændre pumpen form og Na⁺ bindingssted ændres således at Na⁺ imidlertidigt bliver occkuleret (lukket inde for både den intra og ekstracellulære væske).
 - Na⁺ bindings site åbner mod den ekstracellulære væske.
 - Denne konformations ændring i pumpen, medfører at bindingens affinitet for Na⁺ nu er meget svag.
 - De 3 Na⁺ ioner dissocierer væk (ud fra cellen), samtidig med at 2 K⁺ ioner binder til pumpen.
 - Dette medfører igen en konformations ændring i pumpen.
 - Mens den lav energi α subunit fosfat binding kløves til uorganisk fosfat (Pi) som frigives til cytoplasmaet, lukker K⁺ bindings site og K⁺ er occkuleret.
 - De 2 K⁺ ioner frigives ind i cytosolen, fordi bindingens affinitet reduceres kraftigt under konformations ændringen.



- **Na⁺/K⁺ pumpens Funktion:**
 - Vedligeholder den store Na⁺ og K⁺ elektrokemiske gradient over plasmamembranen.
 - Dette er vigtigt for den elektriske aktivitet i excitable celler.

- Vigtig for cellens regulering af volume.
- Det gør cellen i stand til at agere som om den var impermeabel over for Na^+
- **SERCA:** S/Er Ca^{2+} afhængig ATPase.
 - Bruger 1 ATP for at transporterer 2 Ca^{2+} ioner fra cytosolen ind i S/ER og 2 protoner fra lumen ud i cytosolen.
 - Findes tre SERCA isomere (SERCA1, 2, og 3) som er produkter fra forskellige gener.
 - F.eks. er SERCA1 stort set kun i skeletmuskulatur, hvor den sørger for at musklen kan afslappe ved at pumpe Ca^{2+} tilbage ind i SR.
- **$\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchanger:** Hjælper med at regulere Na^+ og Ca^{2+} koncentrationerne i cytosolen mellem PM og sub-PM, S/ER. Har indflydelse i Ca^{2+} lagringen i S/ER og Ca^{2+} signalet er derfor afhængig af Ca^{2+} frigørelsen fra S/ER
 - Vigtig for Ca^{2+} eksportering under recovery fra aktivering.
- **PMCA:** er en P-type Ca-ATPase. Findes i plasmamembranen (PM)
 - Virker parallelt med $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchanger, men har en 10 gange langsommere cyklisk hastighed.
 - Har muligvis en vigtig rolle for at holde Ca^{2+} koncentrationen intracellulær meget lav under hvile.
 - Findes i nerve terminalens plasmamembran, nær domæner hvor Ca^{2+} kommer ind og transmitter frigøres. Sørger for at holde Ca^{2+} koncentrationen meget lav ved disse sites, under perioderne mellem depolarisering. Dette maksimerer transmitteres frigørelses følsomhed for Ca^{2+} influx.
- **Gastric H^+,K^+ -ATPase:** Medierer syre udskillelse til mavens lumen.
 - Er en proton pumpe i parietal cellers apikale membran, der findes i maven epithelium.
 - Imellem måltider er der kun få af disse pumper i parietal cellens apikale membran. Ligger i stedet i tubulovesikler, lige under den apikale membran.
 - Gastrin udskilles ved fordøjelse af et måltid.
 - Gastrin stimulerer enterochromaffin-like celler til at frigive histamin.
 - Histamin aktiverer parietal cellens histamin type-2 (H_2) receptorer →
 - Tubulovesiklerne fusionere midlertidigt med den apikale membran.
 - Cellen kan nu pumpe H^+ ud i mavens lumen.
 - Samtidig bliver den apikale membran mere permeabel overfor Cl^- og K^+ og Cl^- diffunderer ud i maven og der dannes HCl, mens K^+ optages af parietal cellerne.
 - Den lave pH i maven optimerer pepsins enzymatiske aktivitet, og peptidasen kan bedre kløve peptider.

- **Cu²⁺ transporterende ATPase:** vigtig for eksportering af Cu²⁺ over hepatocyt's apicale membran (lever celle) og ud i galden. Ophobning af Cu²⁺ er farlig, fører f.eks. til Menkes sygdom, hvor ionen ophobes i nyre, milt, lunge, pancreas og tarm mucosa.
- **ABC proteiner:** ATP-Binding Cassette. E
Er involveret i ATP afhængig af transportering af drugs.
 - **multidrug resistance proteins (MRPs)** er medlem af ABC familie, disse kan gøre en tumor resistent for multiple drugs, f.eks. anticancer stoffer.
 - **CFTR** (cystisk fibrose transmembran conductance regulator): Er en Cl⁻ kanal. Mutationer i denne kanal fører til cystisk fibrose.
- **Tight junctions:** Adskiller epithelcellers apikale og basolaterale membran, således at fordelingen af transport proteiner er forskellig.
 - Den apikale og basolaterale membran har forskellig permeabilitet for vand.
 - **Paracellulær vej:** Stoffer og vand der bevæger sig over intercellulære (imellem celler) junctions.
 - **Transcellulær vej:** Stoffer og vand der bevæger sig igennem cellen.
- **Ultrafiltrat:** Næsten protein frit plasma. F.eks. når nyrens glomeruli filtrerer blodet således at der næsten ingen proteiner er.
- **Læk epithelium:** epithel der indeholder vand kanaler, og derfor tillades vand at passere passivt, pga. osmotisk gradient.
- **Solvent drag:** Anden type bevægelse af vand i læk epithel. Her bevæger vandet gennem den paracellulære vej.
- **Bulk flow:** Hvis tight junctions lækker tilstrækkeligt, kan opløste stoffer som K⁺ og Ca²⁺ bevæge sig gennem disse junctions, sammen med vandet.
- **Tight epitel:** transepithelia konduktans er meget lav og meget lidt vand krydser tight junctions, samt apikale membran typisk har meget lav vand permeabilitet, medmindre vand kanaler indsættes i membranen. F.eks. tarmens og nyren distale tubuli.

Kap. 12+13+14

- Der findes 3 typer **molekylære motor**;
 - **Myosin** – ”aktin-baseret” laver muskel kontraktion
 - **Kinesin** – transporterer organeller langs mikrotubuli
 - **Dynein** – transporterer organeller langs mikrotubuli
- Disse motorer bevæger sig langs de strukturelle elementer
- Der findes to typer strukturelle elementer;
 - Filamenter (aktin monomer)
 - Mikrotubuli (polymer af tubulin)

Alle typer muskulatur:

- Kontraktion produceres ved at **myosin motoren** omdanner kemisk energi til kinetisk energi gennem hydrolyse af ATP.
- Regionen melle de 2 Z-linjer hedder en **sarkomer**
- **Z-linjerne**, hvor de tyndefilamenter hæfter, består hovedsageligt af **α -aktinin**
- **Titin** hæfter på Z-linjen i den ene ende og på det tykke myosin filament i den anden.
- Der findes tykke og tynde filamenter i en **myofibril**
 - Det **tykke filament** består hovedsageligt af **myosin**
 - Disse interagerer med de tynde filamenter
 - Det **tynde filament** består af **G-aktin, tropomyosin og troponin**
(OBS! Glat muskulatur har ikke troponin)
 - 2 helicale strenge af G-aktin snor sig omkring hinanden.
 - Protein molekylet **nebulin** løber langs det tynde filament og danner en template som begrænser længden af aktin filamentet.
 - Tropomyosin ligger på begge sider af det tynde filament. Og hvert troponyosin molekyle binder til 7 aktin monomer på hver streng.
 - Troponin kan opdeles i;
 - **Troponin T** (TnT) forbinder troponin kompleks med tropomoyosin
 - **Troponin C** (TnC) Her på binder Ca^{2+}

- **Troponin I (TnI)** binder på aktin og inhiberer tværbro
- Hver myosin molekyle har en lang hale og 2 globale hoveder.
- Hovederne på myosin molekylet binder til aktin i det tynde filament og danner en **tværbro** mellem de 2 filamenter.
- Sarkomer længden forkortes under en muskel kontraktion.
 - Dette skyldes at det tykke og det tynde **filament glider** forbi hinanden.
 - Tværbroen er basis for at filamenterne kan glide forbi hinanden
- **Tværbrocyclussen**; Det er den mekanisme, hvor man udnytter det lagrede kemiske energi i fosfat båndet i ATP til at danne en kraft.

Skeletmuskulatur

- Indeholder mange myofibriller, som løber parallelt til hinanden langs celle akse.
- **Sarkoplasmatiske retikulum (SR)** omgiver hver enkel myofibril
- **Transverse tubuli (T-tubuli) membran** som hænger sammen med overflade membranen/sarkolemma. Og er i tæt kontakt med SRs terminale cisterner.
- Når skeletmusklen aktiveres og myosin danner en tværbro til aktin, er det først step i tværbrocyclussen;
 - At myosin hovedet roterer 45° mens ADP + P_i frigives
 - Efterfølgende binding af ATP medfører at tværbroen løsnes
- I skelet muskulatur og hjerte muskulatur er det Ca²⁺ som starter kontraktionen.
 - Ca²⁺ binder til troponin C
 - Dette medfører bevægelse af tropomyosin, så myosin "binding site" kommer frem på aktin og tillader en tværbros dannelse.
- **Excitation-kontaktion (E-C) kobling**:
 - Skelet muskulatur aktiveres (kontraherer) af depolarisation af muskel overflade membranen (sarkolemma)
 - Depolarisationen er ofte i form af et aktions potentiale.

- Kraft dannelse i skelet muskulatur er spændings afhængig.
 - Derfor er en **spændings sensor** (DHPRs) i sarkolemma som kobler depolariseringen til kontraktionen involveret i E-C kobling.
 - Den kortvarige kraft som dannes i skelletmuskulatur pga. et enkelt aktions potential hedder en **twitch**.
 - **Kontraktur** er en længere varrende mekanisme i respons på en depolarisering som varer flere sekunder.
 - En **triad** (samling af tre) er en specialiseret junktion i skelletmuskulatur bestående af T-tubuli og **terminale cistae** fra SR. I triad;
 - Ca^{2+} frigivelses kanaler eller **ryanodin receptorer (RyRs)** er lokaliseret i SR membranen lige over for..
 - **Dihydropyridin receptorer (DHPRs)** som er lokaliseret i T-tubuli.
 - DHPRs er funktionelle L-type Ca^{2+} kanaler.
 - Depolarisering af T-tubuli er nødvendig for E-C kobling i skelet muskulatur.
 - Depolariseringen medfører bevægelse i spændings sensorer i DHPRs
 - Hvilken medfører at **Ca^{2+} frigivelses kanaler** åbner (RyR)
 - Al Ca^{2+} som er nødvendig for kontraktion i skelet muskulatur er lagret i SR
 - Stort set alt Ca^{2+} frigives fra SR under en kontraktion.
 - Afslapningen af en skeletmuskel sker når Ca^{2+} returneres til SR af **SERCA** pumpen
 - SERCA = **Sarkoplasmatiske eller endoplasmatiske retikulum Ca^{2+} pumpe**
-
- Kort efter et enkelt aktions potential i skeletmuskulatur øges $[\text{Ca}^{2+}]_i$ og forårsager en twitch kontraktion.
 - Kontraktile kraft udvikles over en længere tidsperiode end stigningen i $[\text{Ca}^{2+}]_i$ fordi **det elastiske element** først skal strækkes ud.
 - En enkelt **α motor neuron** og de skelet muskler den innervere kaldes **en motor unit**.
 - Mængde af kraft en skelet muskel danner, kan øges ved at rekruttere flere motor units.
 - Muskel kraften kan også øges ved at øge stimulationen af musklen gentagende gange.

- Når en skelet muskel er aktiv og filamenterne begynder at glide, kan musklen danne kraft eller bliver mindre eller begge dele.
 - Isometrisk – musklen danner kraft med konstant længde
 - Isotonisk – musklen bliver mindre, mens den danner en konstant mængde kraft
 - De fleste kontraktioner er delvist isometriske og isotoniske
- Skelet muskulaturs mekanismer er karakteriseret af to forhold
 - Længde-spændings kurve
 - Kraft – hastigheds forholdet
- Der findes en optimal længde (L_0) for skelet muskulatur, hvor den aktive spænding er maksimal.
 - Dvs. den aktive spænding falder ved kortere eller længere længder.
- Forholdet mellem aktiv længde og spænding stemmer overens med glide mekanismen.
 - Ved L_0 er overlappet mellem tykke og tynde filamenter maksimal.
 - Ved længre længder falder overlappet og den aktive kraft falder, fordi færre tværbroer dannes.
- Den aktive kraft som dannes er proportional med antallet af fastgjorte tværbroer.
- Under isotonisk forkortning er hastigheden for forkortningen relateret til belastningen.
 - Den maksimale hastighed for forkortning V_0 er uden nogen belastning.
- Hastigheden for muskel forkortelse reflekterer hastigheden for tværbrocyclussen.
- Der findes 3 hoved motor unit typer;
 - **Fast-twitch fatigable (FF) type IIb**
 - Tiden til peak twitch kraft 20-40 ms
 - Danner den størst tetanus kraft
 - **Fast-twitch fatigue-resistant (FR) type IIa**
 - Tiden til peak twitch kraft 20-40 ms
 - Danner tetanus kraft som er større end type I men mindre end type IIb
 - **Slow (S)type I**
 - Tiden til peak twitch kraft 60-100 ms
 - Danner den mindste tetanus kraft
- Twitch kontraktion hænger sammen med myosin ATPase aktiviteten

Hjertemuskelatur

- I skelet muskulatur og hjerte muskulatur er det Ca^{2+} som starter kontraktionen.
 - Ca^{2+} binder til troponin C
 - Dette medfører bevægelse af tropomyosin, så myosin "binding site" kommer frem på aktin og tillader en tværbros dannelse.
- Hjerte muskel kontraherer samtidigt, fordi aktions potentialet spreder sig hurtigt fra celle til celle via elektriske kontakter, **gap junctions**.
- Gap junctions (ion kanaler med høj konduktans) ligger i **intercalated disks**
 - Intercalated disks er **dense segmenter** af sarkolemma som skiller cellerne.
- Den funktionelle kobling mellem SR og den externe membran er **dyader og periferisk koblinger**.
 - I disse koblinger er L-type Ca^{2+} kanalerne lokaliseret tæt på Ca^{2+} frigivelses kanalerne (RyR)
- Mekanismen som kobler aktions potential til åbningen af Ca^{2+} frigivelses kanaler er i hjerte muskulatur involvere **Ca^{2+} startende Ca^{2+} frigivelse (CICR)**.
 - Ca^{2+} kommer ind i cellen via L-type Ca^{2+} kanaler og aktiverer **RyRs** i nærheden af kanalen. (fungere som ligand for RyR)
- Både **$\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchanger** og **SERCA** og **(PMCA)** sænker $[\text{Ca}^{2+}]_i \rightarrow$ afslapning af hjerte muskulatur.
- Hjerte muskulatur danner en langvarrig twitch-type kontraktion, den bliver forlænget pga. Ca^{2+} influx gennem Ca^{2+} spændingsstyret kanaler under aktions potential

- Den totale kraft som dannes i hjerte muskulatur er direkte relateret til $[Ca^{2+}]_i$ under kontraktionen.
- Stoffer som øger $[Ca^{2+}]_i$ har en positiv inotropisk effekt.
- Hjerte muskulatur har samme længde-spændings forhold som skelet muskulatur (se ovenfor)
- Den maksimale forkortelseshastighed for hjerte muskulatur er mindre end i skelet muskulatur.

Glat muskulatur

- Glat muskulatur har **ikke tværstrikning** som skelet- og hjetemuskulatur
- Bunderne af kontraktile elementer løber skråt men med respekt for den longitudinale akse af muskelcellen, men ikke parallelt med hinanden.
- Organiseret i sarkomer lignende enheder mellem **dense bodies** (= Z-linjer)
- Dense bodies hæfter til **intermediære filamenter** som holder dem i position.
- Intermediære filamenter er tykkere end aktin filamenter men tyndere end myosin filamenter. Og består hovedsageligt af cytoskelet proteiner **desmin** og **vimentin**.
- Kontraktion af glat muskulatur;
 - Glatmuskulatur mangler troponin, Ca^{2+} binder i stedet for til **calmodulin**. Der skal 4 Ca^{2+} til en calmodulin.
 - Ca^{2+} -calmodulin komplekset binder til og aktiverer **myosin light chain kinase (MLCK)**
 - Det aktiveret **MLCK** (enzym) katalyserer phosphorylationen af **myosin regulatorisk light chain**. Dette kræver ATP
 - Hvilket medfører konformations ændringer af myosin, som tillader dannelsen af tværbro mellem aktin og myosin.

- Så længe **myosin regulatorisk light chain** er phosphoryleret vil tværbrocyclussen fortsætte. (musklen kontraheres)
 - **Myosin light chain phosphatase (MLCP)** (enzyme) fremmer dephosphorylationen af myosin regulatorisk light chain.
 - Kan både ske når myosin hovedet er fastgjort på aktin eller når den ikke er.
- Diameteren og volumen i mange hule organer er kontrolleret af glat muskulatur.
 - Derfor bliver meget glat muskulatur nødt til at kontraherer "tonically" for at opretholde diameter og volumener
 - Når myosin regulatorisk light chain er dephosphoryleret mens tværbroen stadig er fastgjort, er adskillelsen af myosin og aktin (ophævelse af tværbro) sat ned i tempo.
 - Dette medfører at tonus opretholdes
 - Dvs. at varigheden af kraften er ca. 8 gange længere end i skelet muskulatur
 - Opretholde tonus har et lille forbrug af ATP pga. af den langsomme tværbrocycklus.
- Kontraktion af glat muskulatur reguleres delvist af det **autonome nerve system**
- Glat muskulatur aktiveres af en stigning i $[Ca^{2+}]_i$
 - Dette fremmer nemlig phosphorylationen af myosin light chain.
- Phosphorylation af myosin light chain gør det muligt for tværbro dannelse mellem myosin og aktin
- Glat muskulatur kontraktion reguleres også af mekanismer som bestemmer det kontraktile apparats følsomhed over for Ca^{2+} . Og af balancen mellem Ca^{2+} som kommer ind i eller fjernes fra cytosolen.
- **Ca^{2+} - uafhængig regulatoriske mekanismer** box 12-2

- Glat muskulatur er forskellig og aktiveres på forskellige måder;
 - Stor set kun innerveret af det autonome nervesystem

- Dvs. aktiveret af transmitter frigivelse både langs axonet og i nerve enden.
 - Tarmen har sit eget **"tarm"-nervesystem** som koordinerer kontraktion af cirkulære og longitudinal glatte muskler under **peristaltikken**.
 - Nogle glatte muskler fx livmoderen innerveres dårligt. Kontraktion af disse muskler reguleres af cirkulerende eller lokal frigivelse af hormoner.
 - Stræk eller øget væg tryk kan også direkte aktiverer nogle glatte muskler, fx dem i arterie vægge.
 - **Fasiske glatte muskler** aktiveres af depolarisation.
 - En kort eller rytmisk ændring i membran potential udløser åbningen af spændingsstyret L-type Ca^{2+} kanaler
 - Det Ca^{2+} der kommer ind i cellen er nødvendig for at aktiverer kontraktion.
 - **Toniske glatte muskler** har et relativt lille hvilepotential og kontraktion reguleres ved små ændringer i membranpotential.
 - Hvilepotential for disse muskler er omkring -55 til -40 mV
 - Kontraktionen kan dog også blive aktiveret vis processen;
- Pharmaco-mekanisk kobling**
- Her frigives Ca^{2+} fra SR med en lille eller ingen ændring i membranpotential.

- Agonister som aktiverer glatte muskel celler udløser som regel produktion af **inositol1,4,5-triphosphat (IP_3)** i cytosolen.
 - Agonist binder på en receptor som aktiverer GTP-bindende proteiner (Ras, Rho og G-protein)
 - G-proteinet α -subunit aktiverer phosphorlipase C (PLC) som kløver PiP_2 til IP_3
 - IP_3 binder til dens receptor på SR og åbner Ca^{2+} kanalen som er en del af receptoren, **receptor-operated kanal (ROCs)**.
 - Og Ca^{2+} efflux ud af SR ind i cytosolen starter kontraktion.

- Stigning i $[Ca^{2+}]_i$ kan fremme yderligere frigivelse af Ca^{2+} fra SR via **ryanodin receptorer**
- Men en stigning i $[Ca^{2+}]_i$ kan også fremme afslapning af musklen ved at åbne **Ca^{2+} -afhængige K^+ kanaler** som hyperpolariserer den glatte muskel celle. (negativ feedback)

- De kinetiske egenskaber for glat muskulaturs kontraktion kan defineres ud fra 3 forhold;
 - Den midlertidige sekvens som øger $[Ca^{2+}]_i$ og aktiverer cellen
 - Kraftudvikling (kraft-hastigheds forholdet)
 - Danner ca. samme aktive kraft pr. enhed tværsnitsareal som skelet muskulatur
 - Men forkortelseshastigheden er ca. 10 gange langsommere end skelet muskulatur
 - Direkte proportional med graden af MLC phosphorylation.
 - Afhænger af myosins isoform (type myosin)
 - Fasisk glatte muskler forkortes hurtigere end tonisk glatte muskler pga. forskellig myosin isoform.
 - Hvis isoformens udtryk ændres patologisk, ændres forkortningshastigheden også
 - Glat muskulatur i urinblæren kontraherer langsommere når uretra er delvis forstoppet
 - Længde-spændings forholdet
 - Det samme som i skelet muskulatur
- Den maksimale aktive kraft udvikles når det maksimale antal tværbroer dannes under isometriske forhold.