جامعة دمشق
كلية العلوم الصحية

Physiology of Hearing & Balance 1

Introduction to Cell Biology

Dr. Samer Mohsen
MD., ENT, PhD OF Audiology
Faculty member and Vice Dean in Damascus University
March 2021

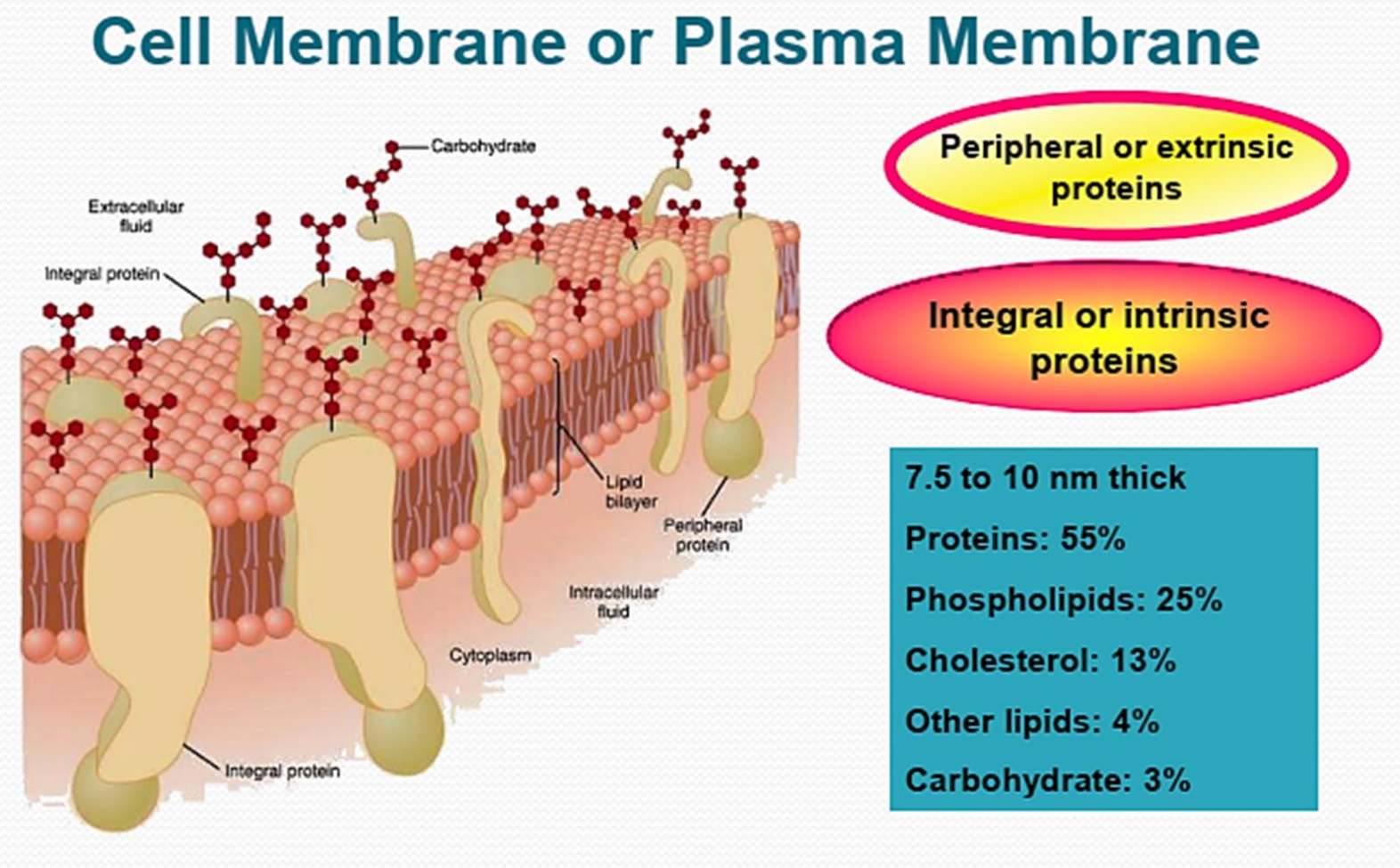
الخليّة The Cell

- الخلية هي الوحدة الأساسية للجسم حيث تتألف الأجسام من أعضاء تحوي أسنجة تتكون من تجمعات من الخلايا التي تتماسك مع بعضها بدرجات وطرق مختلفة حسب الشكل والوظيفة المنوطة بها.
- رغم اختلافها الشديد تشترك الخلايا البشرية بصفات أساسية أهمها التركيب العام للخلايا جميعا من غشاء خلوي ونواة وسيتوبلاسما وعضيات أساسية وظيفية كما أنها تستخدم الأكسجين للحصول على الطاقة حيث يتحد مع البروتينات والسكريات والدسم كما تتشابه في آليات استقلاب الغذيات داخلها وطرق طرح الفضلات إلى خارج الغشاء الخلوي.
- تتمكن معظم الخايا البشرية من التكاثر وتعويض التالف منها في حين تفتقد الخلايا العصبية والخايا الحسية كالخلايا المشعرة الداخلية والخارجية في الأذن هذه الخاصية مما يجعل تالفا انتهائيا غير قابل للرجوع أو التعويض.

تنظيم الخليّة

- تعتبر النواة والسيتوبلاسما المكونين الأساسيين في الخلية، وتسمى العضيات المكونة للخلية بالبروتوبلاسما وهي تتألف من الماء والكهارل والبروتينات والسكريات والدهون.
- يشكل الماء 70-85% من حجم الخلية وتذاب فيه معظم المواد في الخلية وله دور أساسي في التفاعلات الكيمائية داخلها وفي النقل الخلوي.
- أهم الكهارل داخل الخلوية هو البوتاسيوم والمغنزيوم والبيكربونات والفوسفور والسلفات والقليل القليل من الصوديوم والكلور الذي يسيطر خارج الخلية ويعتبر هذا التوزع أساس الاستقطاب الخلوي وحفظ حجم ووظيفة الخلية.
- تشكل البروتينات 10-20% من مكونات الخلايا وهي إما بنيوية تشكل عضيات هامة لوظيفة الخلية وبنيتها وإما كريوية تشكل الانزيمات والنواقل والمواد الفعالة الخلوية.
- أما الشحوم بأنواعها فتعتبر أساس تشميل الحواجز الخلوية وتدخل في بنية الغشاء الخلوي وتعتبر أساسي في آليات التحكم والنقل الخلوي ومولدات للطاقة.
- لاتخزن السكريات بوفرة داخل الخلايا وتدخل في تركيب البروتينات السكرية ولها دور مهم في تغذية الخلية.

غشاء الخلية



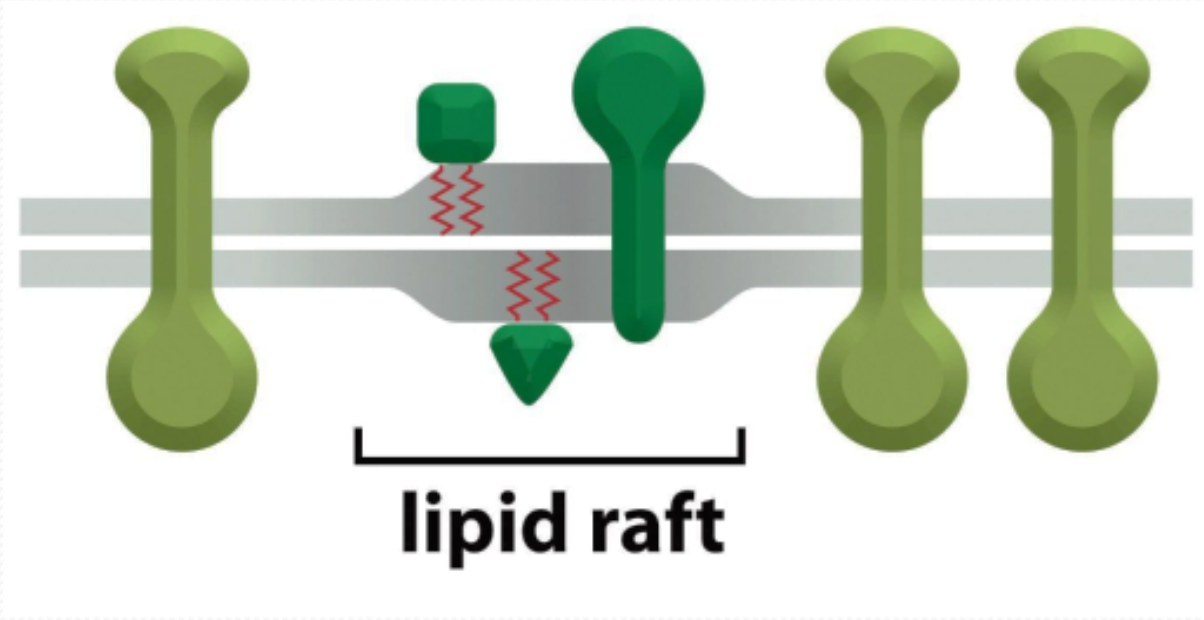
- هو غشاء رقيق يحوط الخلية تماما ويتركب من طبقات من الدهون والبروتيانت بشكل أساسي حيث يمنع الحاجز الشحمي الخلية من خسارة الماء. كما يشكل هذا الغشاء مدوج الشحمية حاجزا امام عيور الجزيئات المنحلة بالماء كالشوارد والغلوكوز واليوريا والتي تحتاج طرق نقل مختلفة من وإلى الخلية في حين تعتبر المواد المنحلة بالشحوم بسهولة عبره كالكحول والاكسجين.

Cell membranes are crucial to the life of the cell

- Cells of all kinds share certain structural features. The plasma membrane defines the periphery of the cell, separating its contents from the surroundings.
- It is composed of lipid and protein molecules that form a thin, tough, pliable, hydrophobic barrier around the cell.
- Proteins that span the lipid bilayer are called Integral or intrinsic proteins.
- Phosphoglycerides, Sphingolipids, and Sterols are the major lipids in cell membranes.

Lipid raft:

- Small, **specialized areas** in membranes where some lipids (**sphingolipids** & **cholesterol**) and proteins are concentrated.



Localization and proteomic characterization of cholesterol-rich membrane microdomains in the inner ear

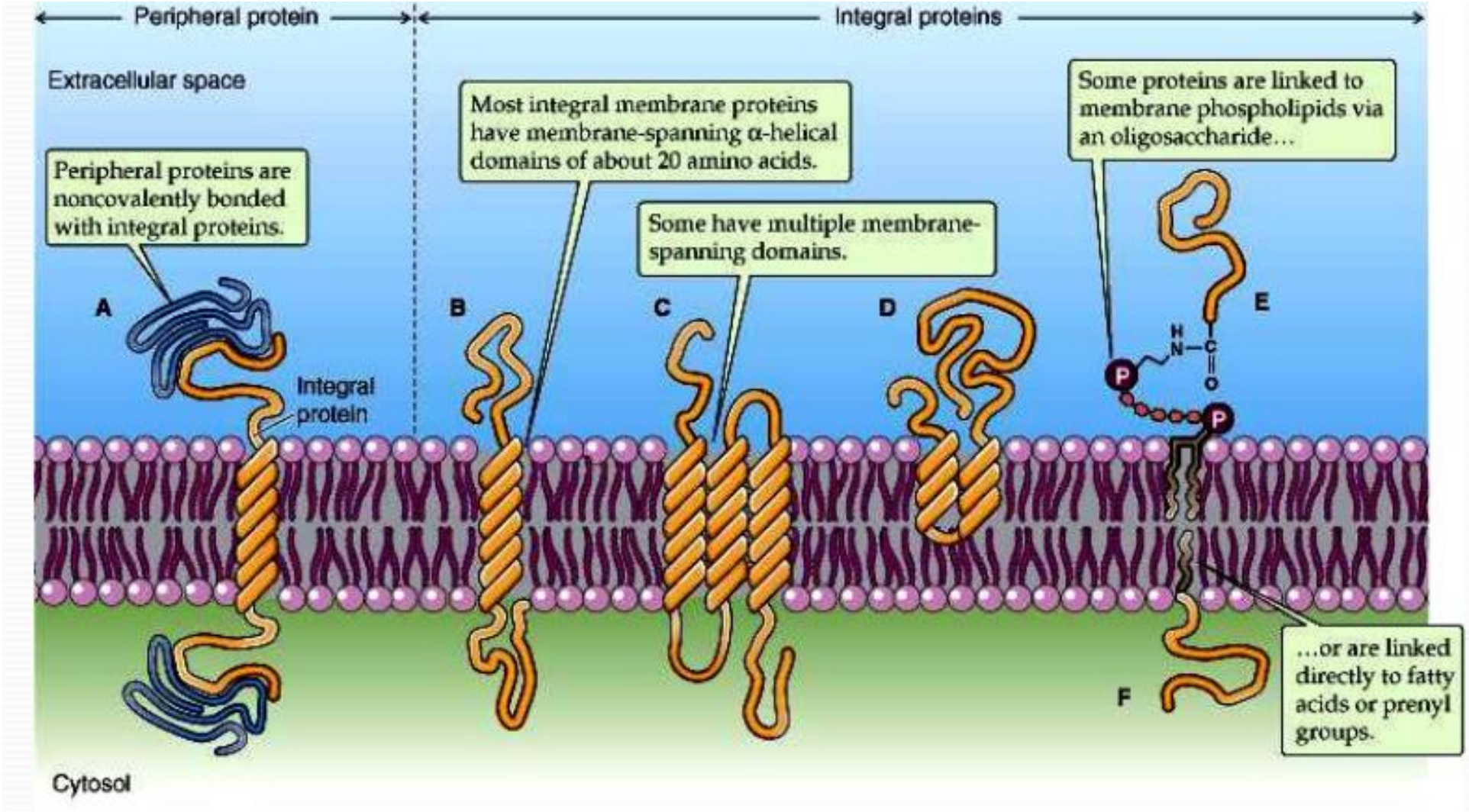
- Thomas PV[1], et al., **J Proteomics. 2014 May** 30;103:178-93.

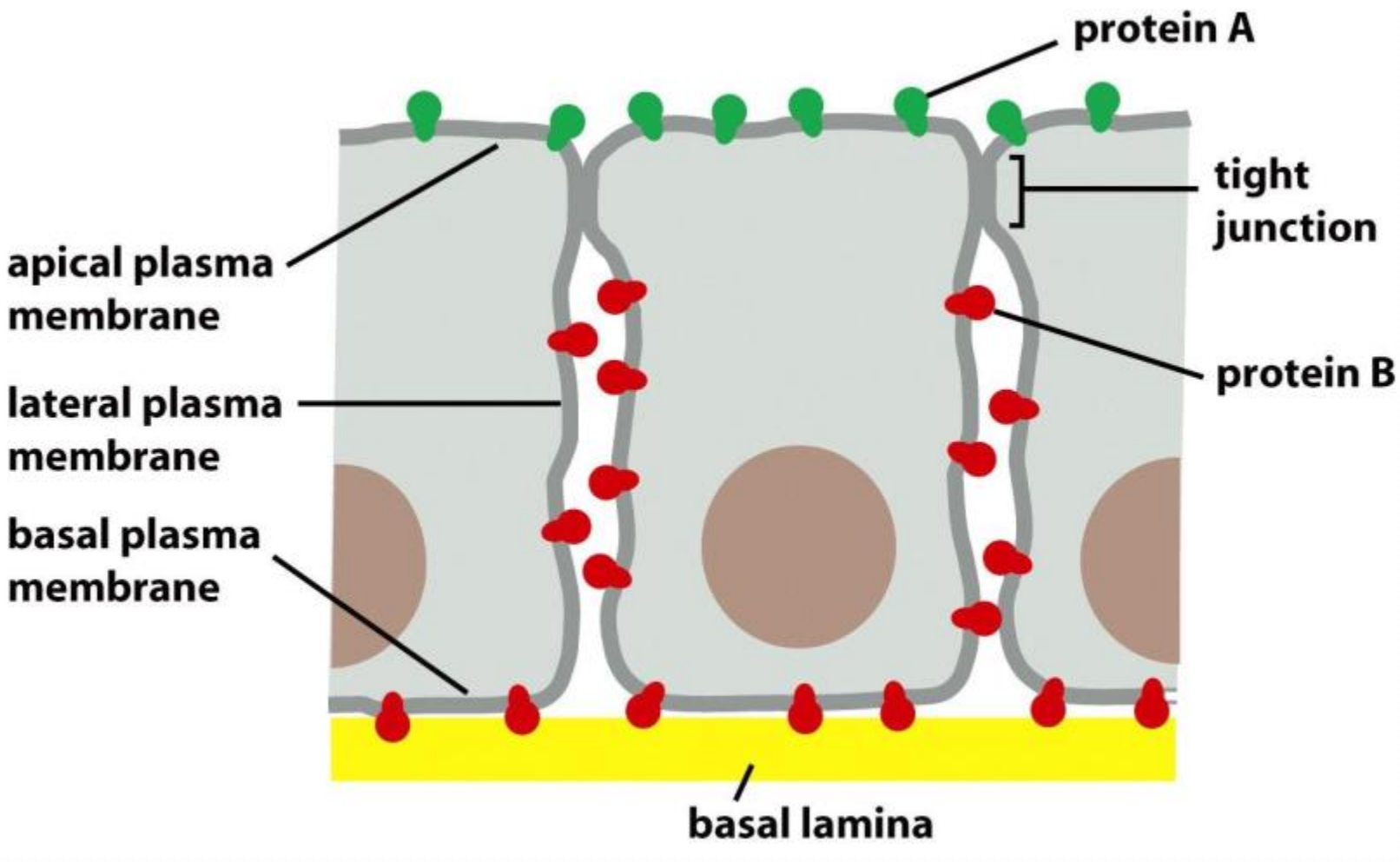
- Biological membranes organize and compartmentalize cell signaling into discrete **microdomains**, a process that often involves stable, cholesterol-rich platforms that facilitate protein-protein interactions. **Polarized cells** with distinct apical and basolateral cell processes rely on such compartmentalization to maintain proper function.

- In the cochlea, a variety of highly polarized sensory and non-sensory cells are responsible for the early stages of sound processing in the ear, yet little is known about the mechanisms that traffic and organize signaling complexes within these cells. We sought to determine the prevalence, localization, and protein composition of **cholesterol-rich lipid microdomains in the cochlea**.

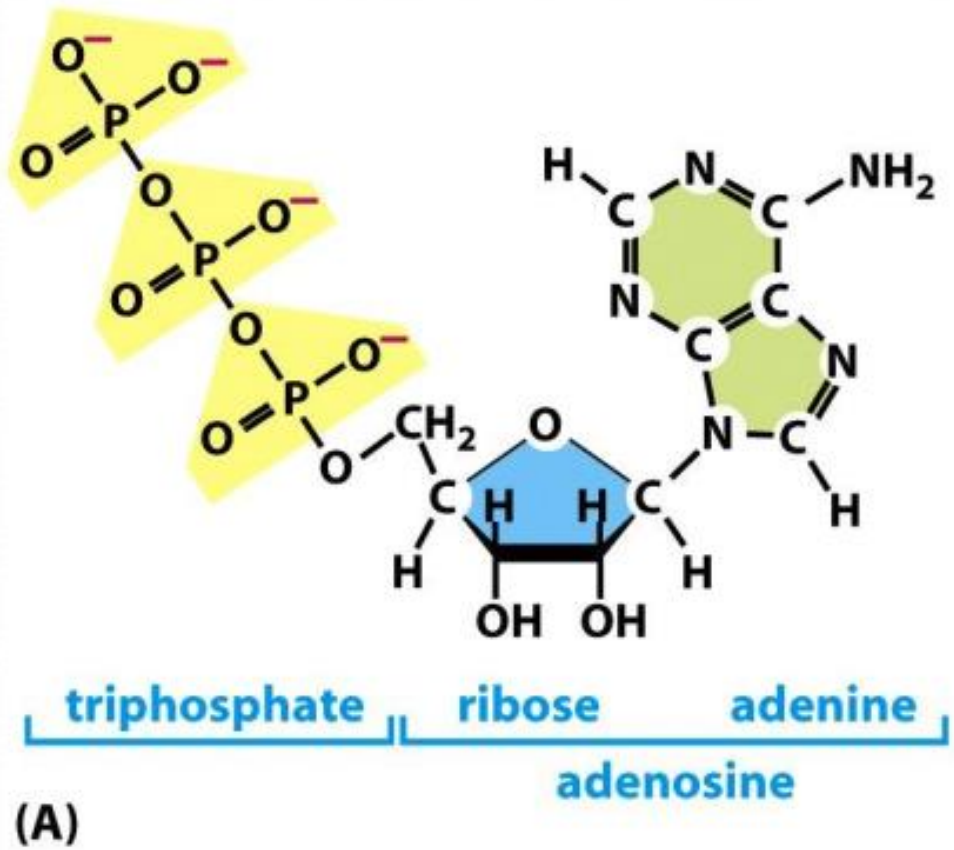
- **Lipid raft components, including the scaffolding protein caveolin and the ganglioside GM1, were found in sensory, neural, and glial cells.** Among the DRM constituents were several proteins involved in human forms of **deafness including those involved in ion homeostasis, such as the potassium channel KCNQ1, the co-transporter SLC12A2, and gap junction proteins GJA1 and GJB6**. The presence **of caveolin in the cochlea** and the abundance of proteins in cholesterol-rich DRM suggest that **lipid microdomains play a significant role in cochlear physiology.**

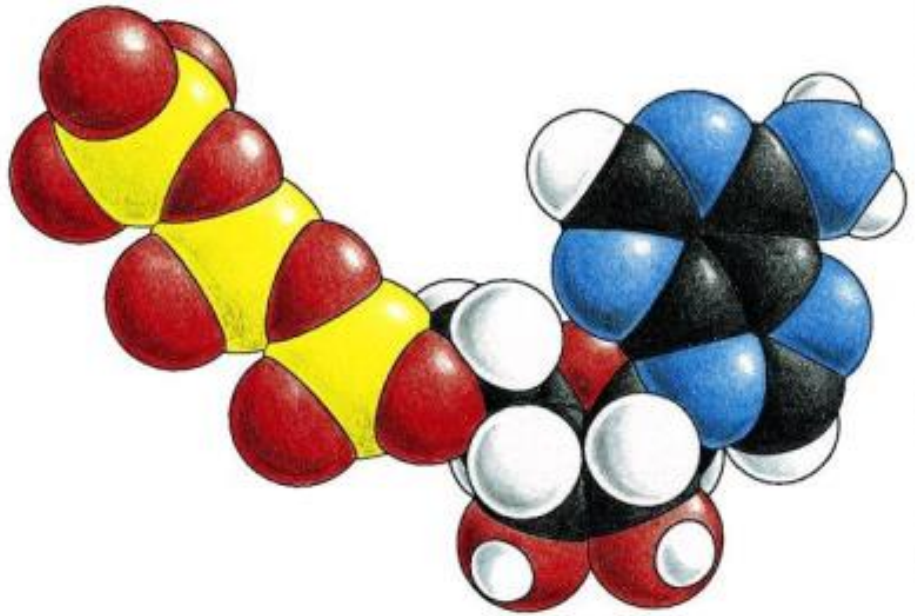
Proteins of Cell Membrane

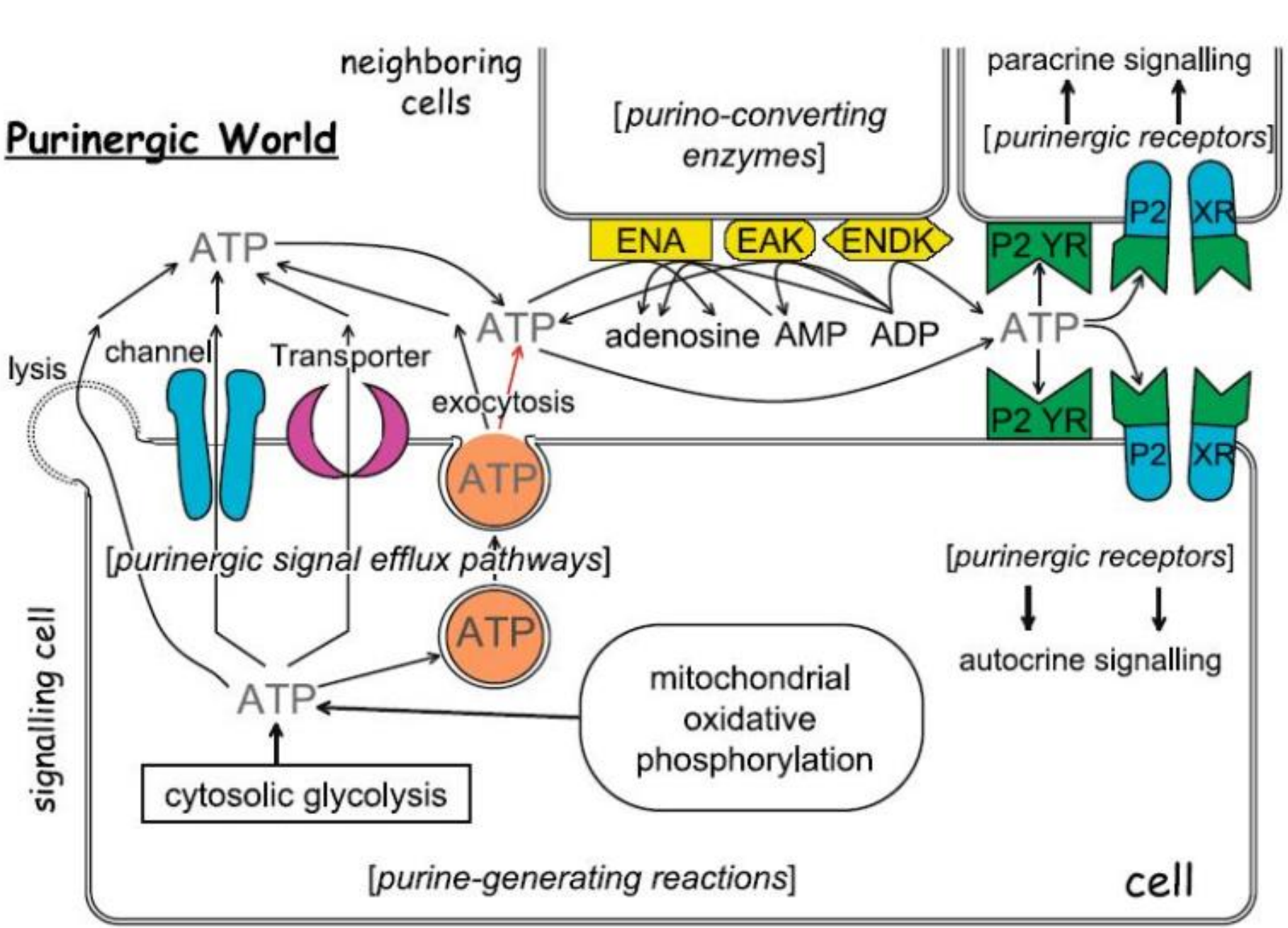



protein A
tight junction
apical plasma membrane
protein B
lateral plasma membrane
basal plasma membrane
basal lamina

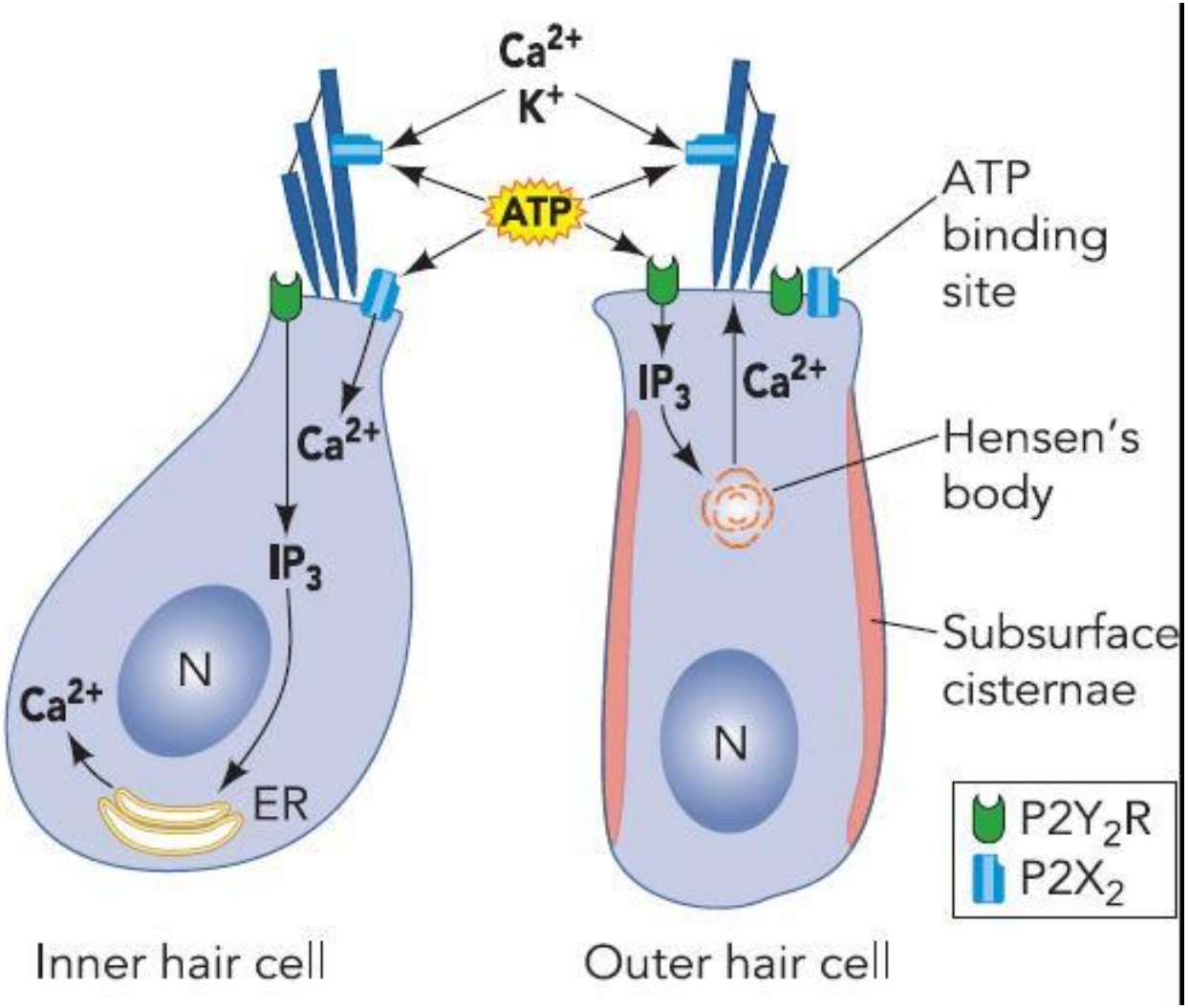
ATP






Purinergic World
neighboring cells
[purino-converting enzymes]
paracrine signalling
[purinergic receptors]
ENA
EAK
ENDK
P2
XR
P2 YR
ATP
adenosine
AMP
ADP
lysis
channel
Transporter
exocytosis
[purinergic signal efflux pathways]
[purinergic receptors]
autocrine signalling
mitochondrial oxidative phosphorylation
cytosolic glycolysis
signalling cell
[purine-generating reactions]
cell

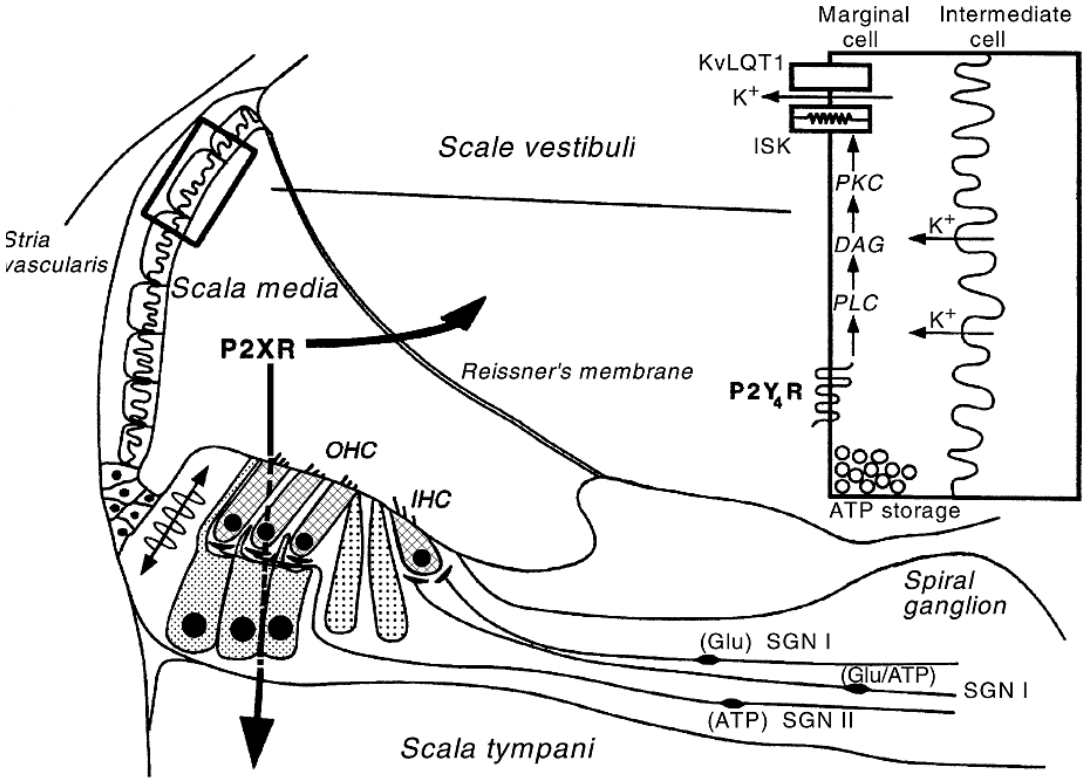
P2R expression in hair cells



Mitochondrial Hearing Loss

تتوضع المستقبلات البورينرجية في مواضع مختلفة من الخلايا المشعرة كالأهداب stereocilia وعند قمة الخلية وتلعب دور حاسما في تشكيل الرسالة الخلوية وفي حال تعرضها لطفرات وراثية قد تتسبب بنقص سمع غير قابل للتراجع.

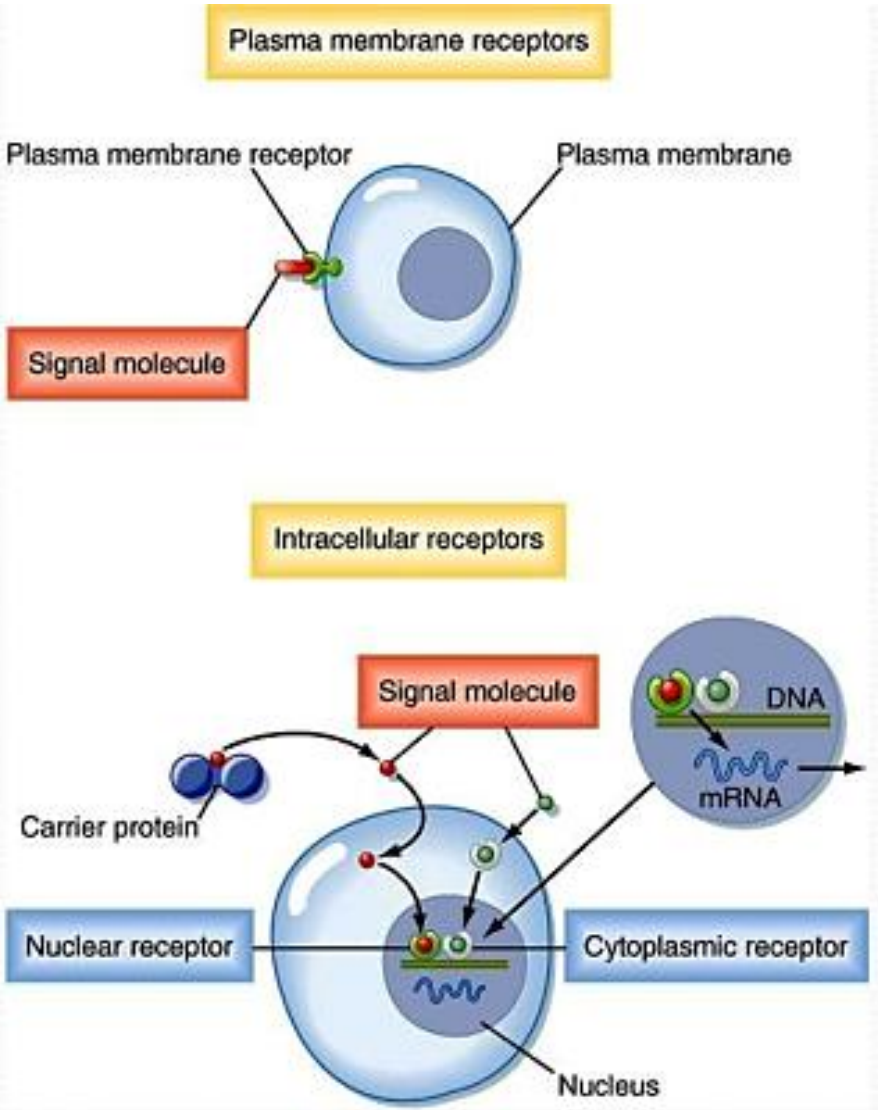
دور المستقبلات البورينرجية المدعومة بال ATP في وظيفة الحلزون



- تساهم المستقبلات الموجودة على الأهداب بإزالة استقطاب الخلايا المشعرة الحلزونية حيث أنها تساهم في تبديل القساوة الميكانيكية للأهداب.
- كما أن لهذه المستقبلات دور هام في انتقال المواد الفعالة وتشكيل الكمون داخل الحلزوني EP والذي يعتبر أهم عنصر وظيفي في حيوية ووظيفة الحلزون حيث أن وجود المستقبلات على الجدران الجانبية للخلايا الحلزونية داخل عضو كورتي يشكل العامل الأهم في دورة البوتاسيوم وتشكيل الكمون داخل الحلزوني EP. (سنتحدث عنه لاحقا)
- كما أن للمستقبلات البورنيرجية دور هام في دعم دور الخلايا الداعمة Supporting cells في عضو كورتي.

Cell to Cell Communication التواصل الخلوي

- Cells communicate by releasing **extracellular signaling molecules**:
  - **Hormones**
  - **Neurotransmitters**
- that bind to **receptor proteins** located in the:
  - Plasma membrane
  - Cytoplasm
  - Nucleus



طرق ترميز الإشارة Signaling Algorithm

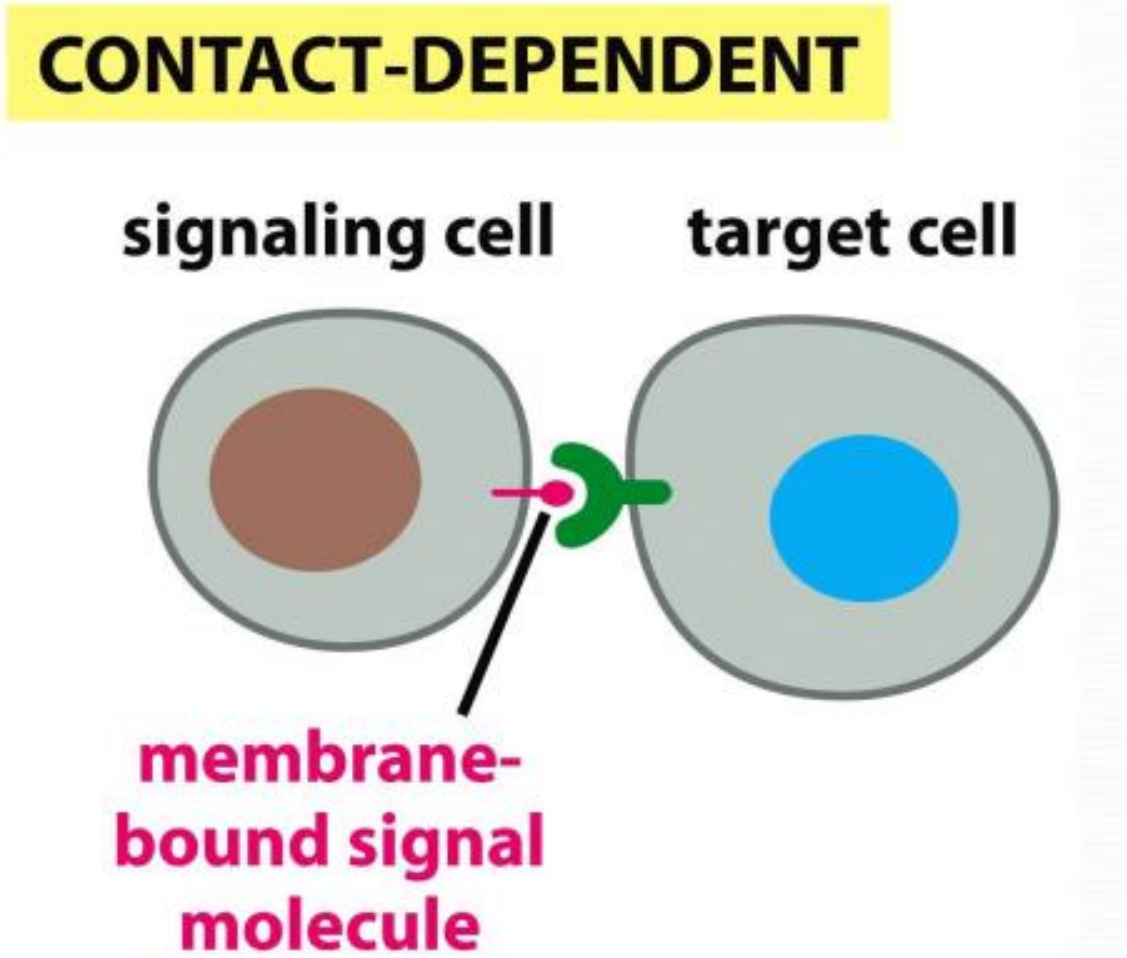
- يتم تحرير المواد الناقلة (الرسل) Signaling Molecules بطرق مختلفة أهمها:
  1. الترميز الداخلي (الصماوي) Endocrine Signaling.
  2. الترميز المشبكي Synaptic Signaling.
  3. الترميز الذاتي Autocrine Signaling.
  4. الترميز المجاور Paracrine Signaling.
  5. الترميز بالتلامس Contact Signaling.
- ترتبط الرسل بالبروتينات الخلوية في مواضع مختلفة مسببة نقل الاشارة أو مايسمى بالترميز حيث تتوضع هذه البروتينات المستقبلة في مواع مختلفة كالغشاء الخلوي والبلاسما و النواة.

- Plasma membrane
  - Ion channel-linked receptors
  - G protein-coupled receptors
  - Catalytic receptors
    - Receptor guanylyl cyclases
    - Receptor threonine/serine kinases
    - Receptor tyrosine kinases,
    - Tyrosine kinase-associated receptors,
  - Transmembrane receptors

Contact Dependent

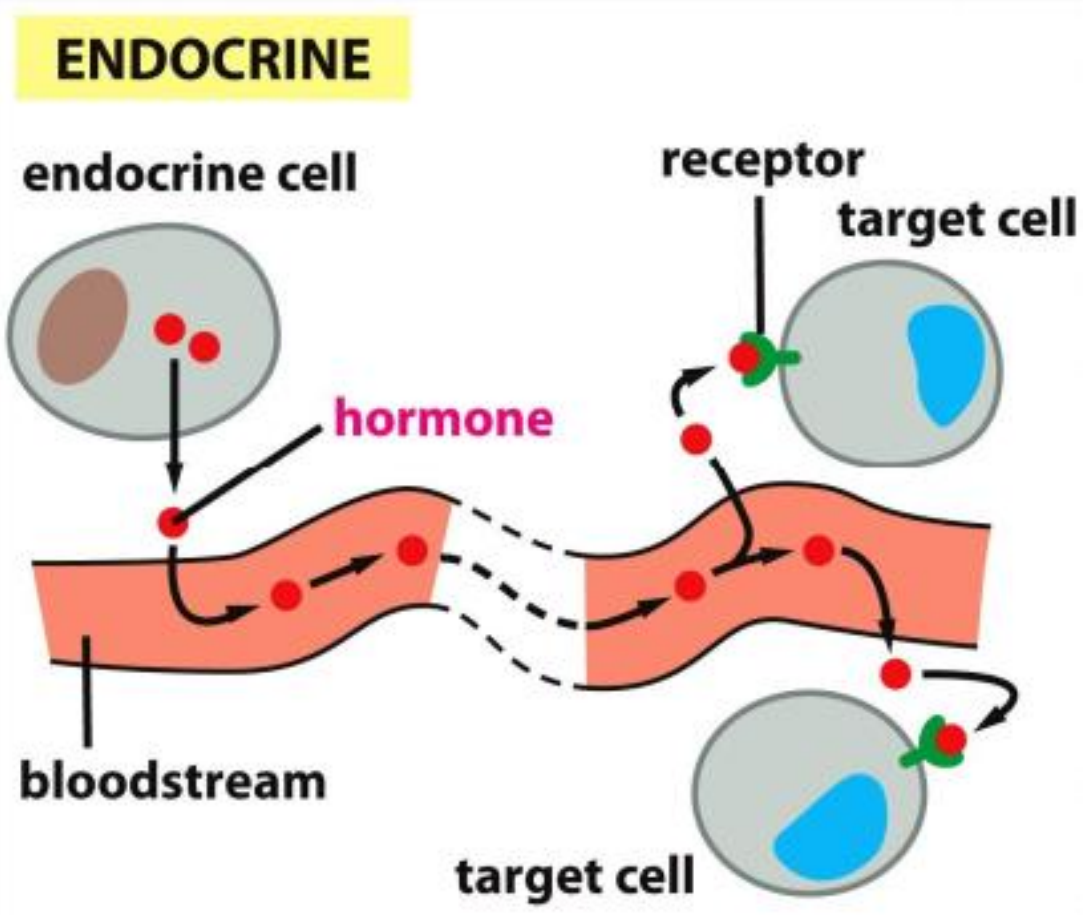
- Such contact-dependent signaling is especially important during **development** and in **immune responses.**

- Contact-dependent signaling during development can sometimes operate over relatively large distances, where the communicating cells extend long processes to make contact with one another.



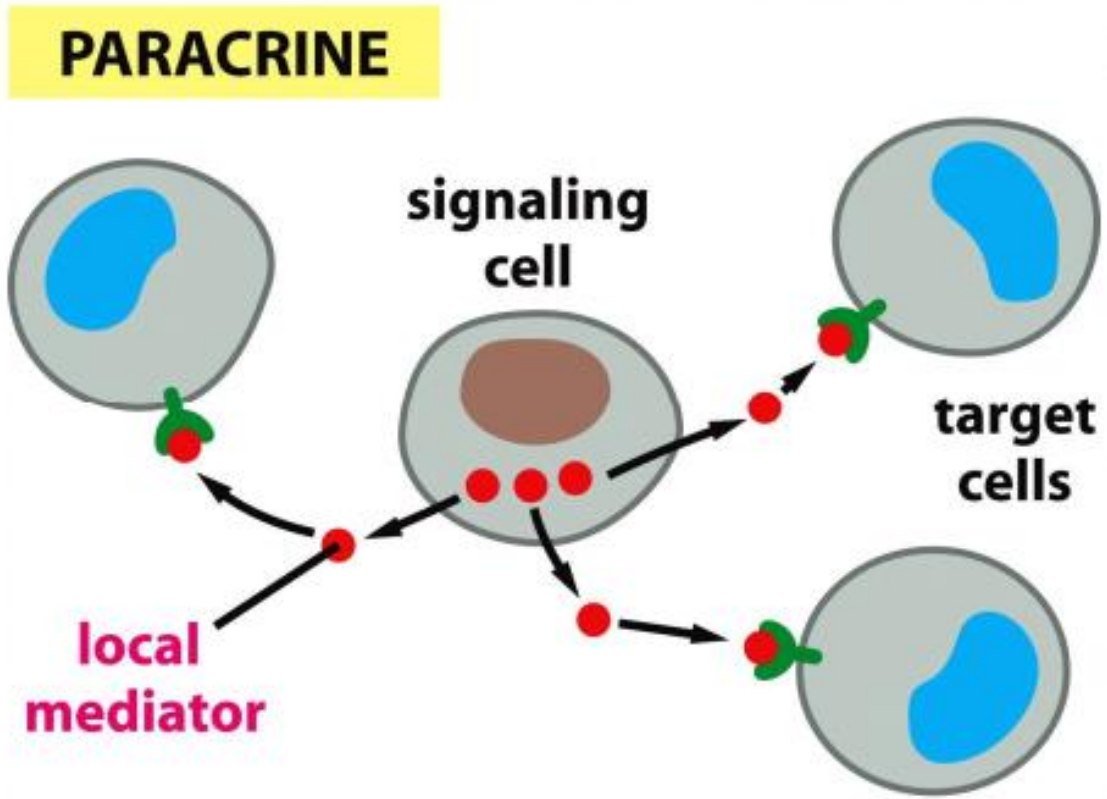
Endocrine Signaling

- **Endocrine cells, secrete their signal molecules, called hormones, into the** bloodstream, which carries the molecules far and wide, allowing them to act on target cells that may lie anywhere in the body.



Paracrine Signaling

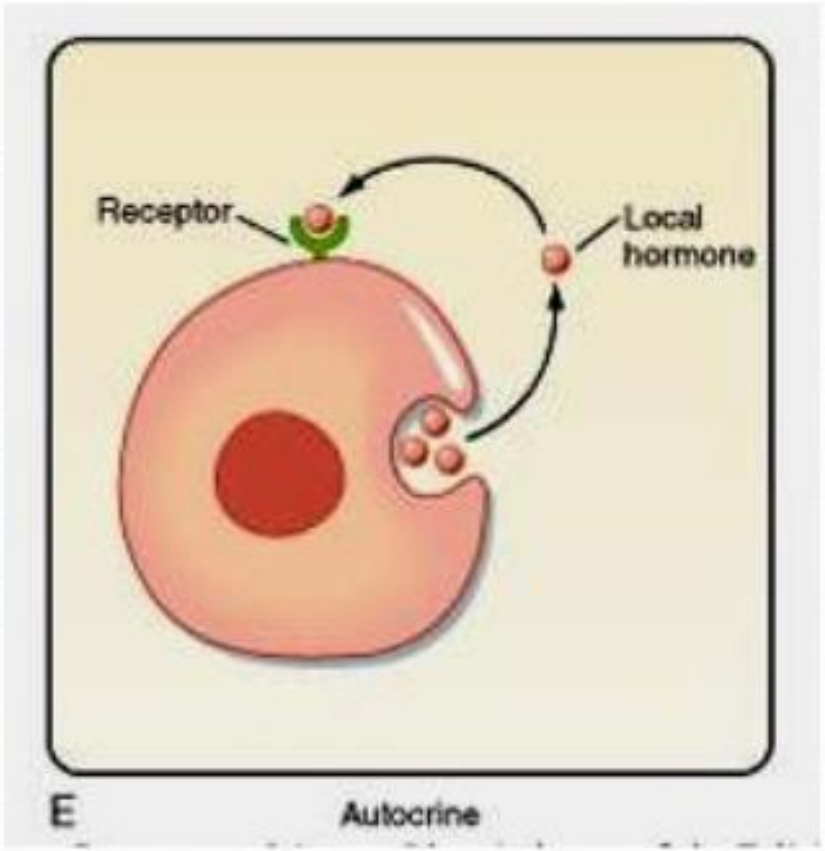
- In most cases, signaling cells secrete signal molecules into the extracellular fluid.
- The secreted molecules may be carried far afield to act on distant target cells, or they may act as **local mediators, affecting only cells in the** local environment of the signaling cell. The latter process is called **paracrine signaling**



Autocrine Signaling

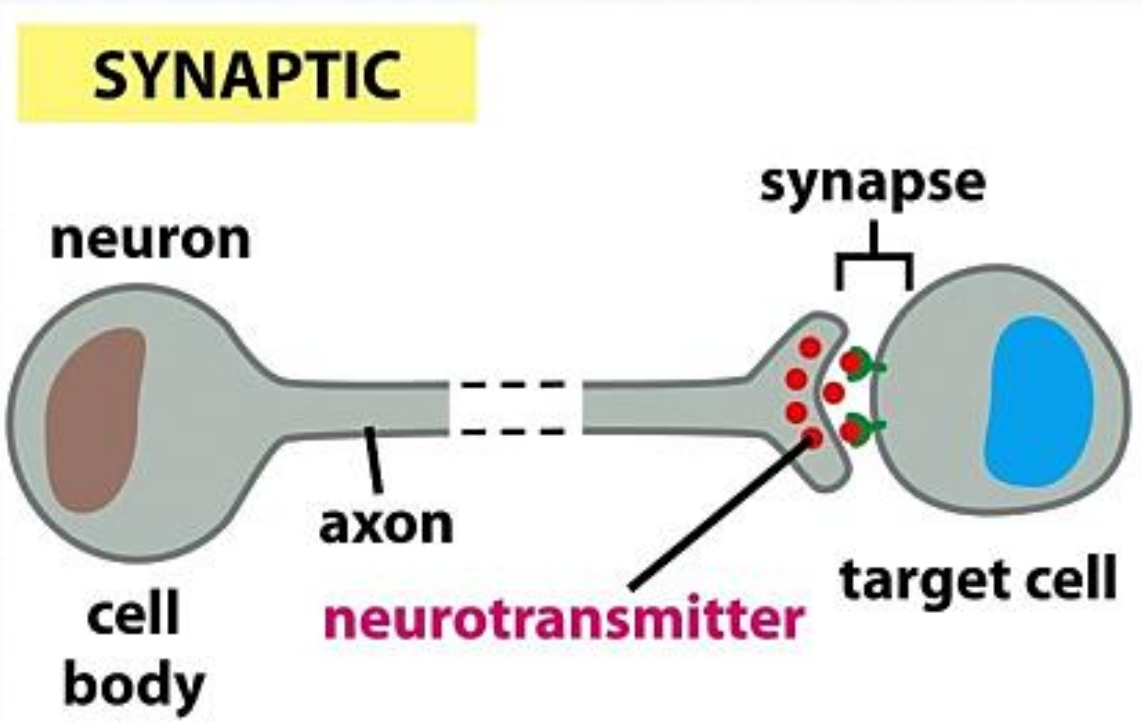
- The signaling and target cells in paracrine signaling are of different cell types, but cells may also produce signals that they themselves respond to: **this is referred to as autocrine signaling.**

- **Cancer cells**, for example, often use this strategy to stimulate their own survival and proliferation.



Synaptic Signaling

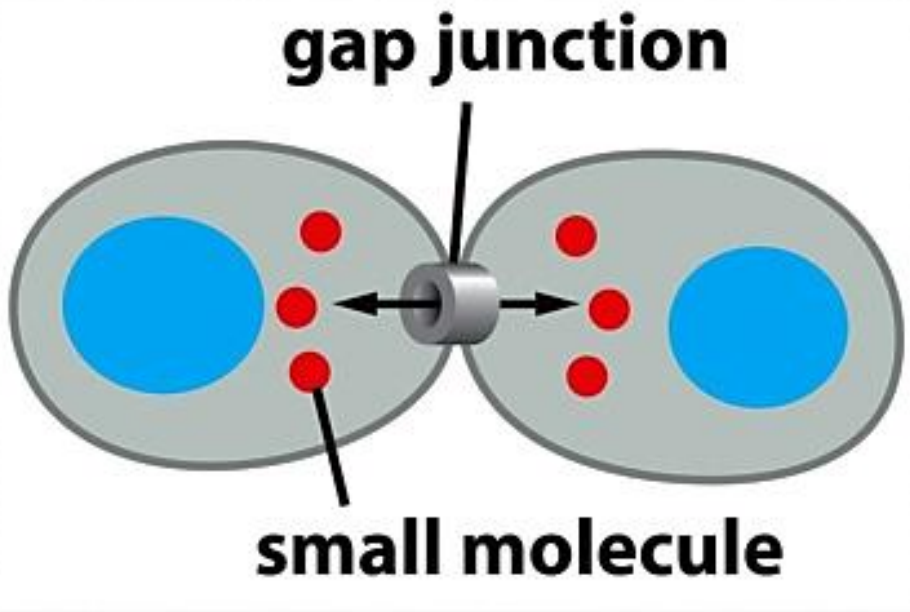
- Synaptic signaling is performed by **neurons** that transmit signals electrically along their axons and release **neurotransmitters** at synapses, which are often located far away from the neuronal cell body.



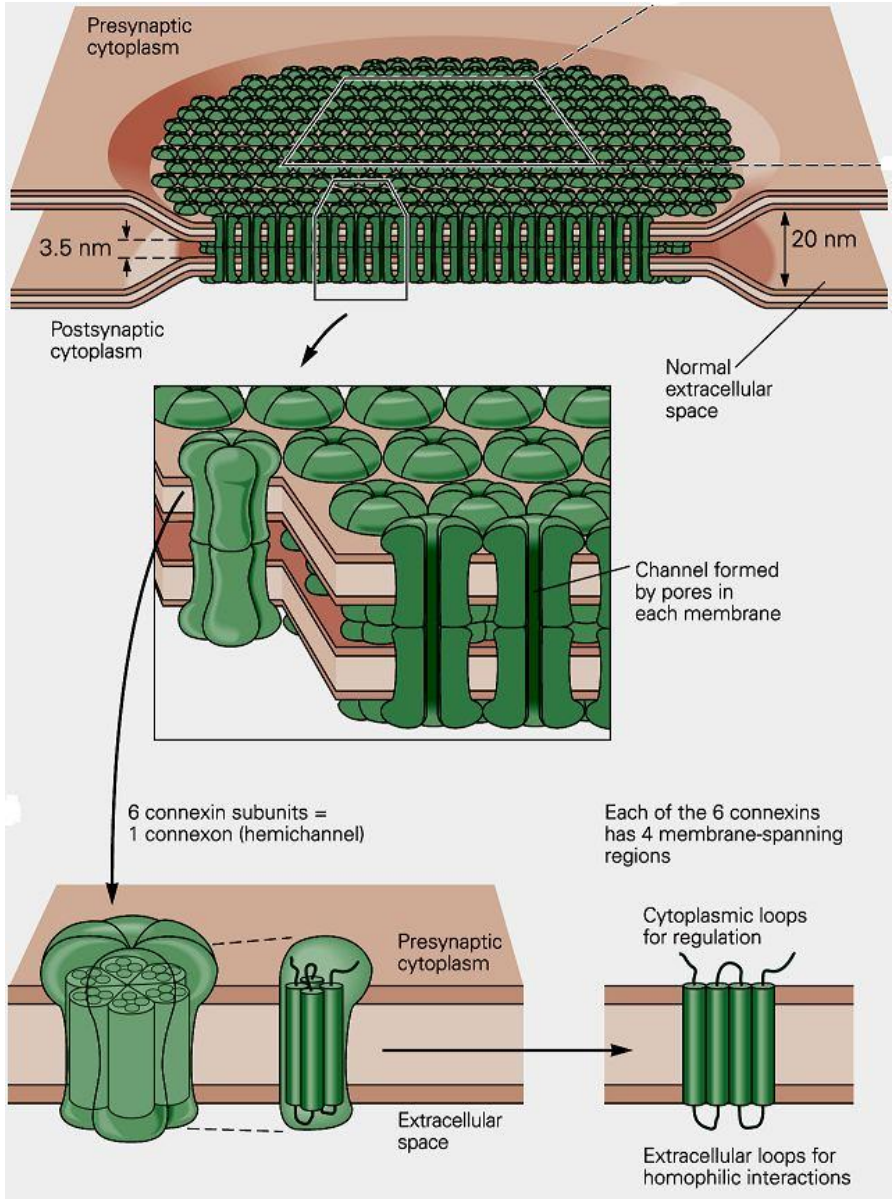
الاتصالات الفجوية Gap Junction

Gap Junctions Allow Neighboring Cells to Share Signaling Information

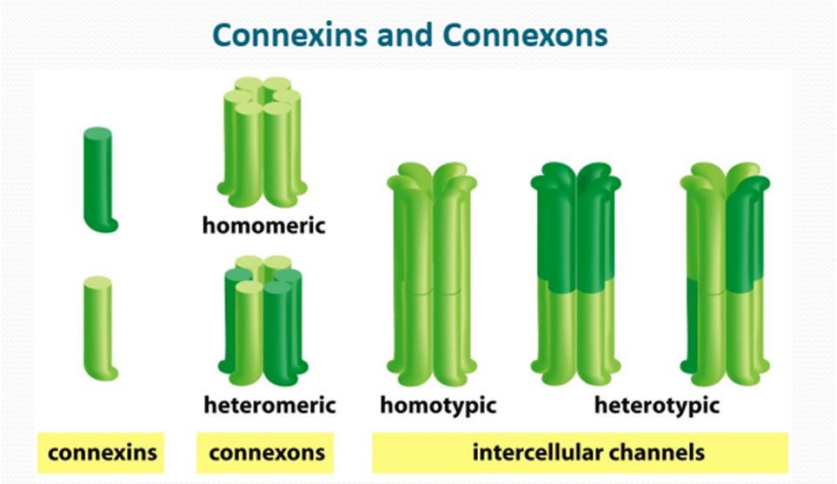
تساعد الانصالات الفجوية الخايا المتجاورة على نقل المعلومات فيما بينها بما يناسب حجم الفجوات كالكالسيوم وال CAMP مما يمكن هذه الخلايا أن تستجيب للمنبه الخارجي بطريقة متناسقة الأمر الذي يلعب دورا هاما في أداء وظيفتها بشكل متزامن ومتناسق وسريع جدا كنقل الإشارة السمعية



الاتصالات الفجوية

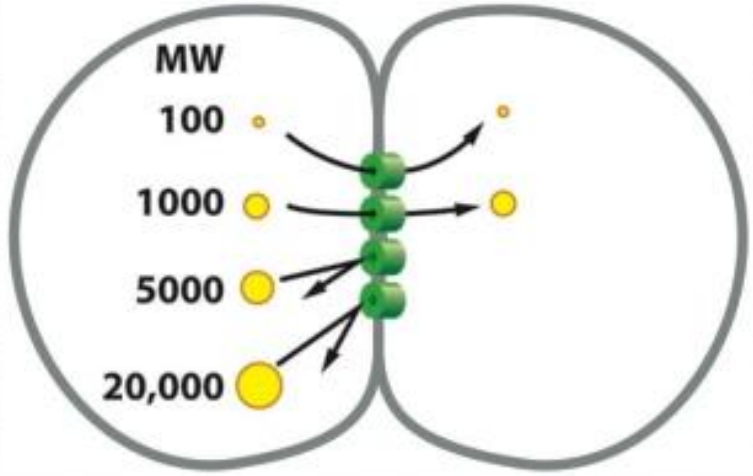


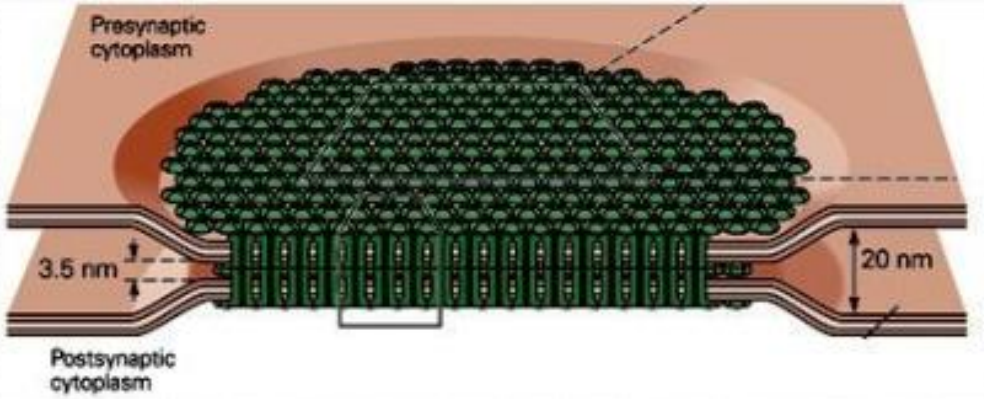
- وهي قنوات تتألف من زوج من أنصاف القناة كل منها على الوجه المقابل للخلية المجاورة والتي تسمح باتصال كل من سيتوبلاسما الخليتين.
- كل نصف قناة تسمى كونكسون Connexon تتألف من ست تحت وحدات متطابقة تسمى بالكونكسين Connexin.
- تتحد الكونكسينات مع بعضها مشكلة قناة ذات قطر معين لايتجاوز ال2 نانومتر ويسمح لحجوم معينة من النواقل ان تعبر من خلالها.
- مثال على النقل بالاتصالات الفجوية في الحلزون هو انتقال ال ATP عند تفعيل الخلايا المشعرة حيث ينتشر عبر الانتقالات الفجوية بين الخلايا الداعمة االمجاورة للخلية المشعرة مسببا انتقال الاشارة بالسرعة اللازمة خلال زمن قصير جدا.



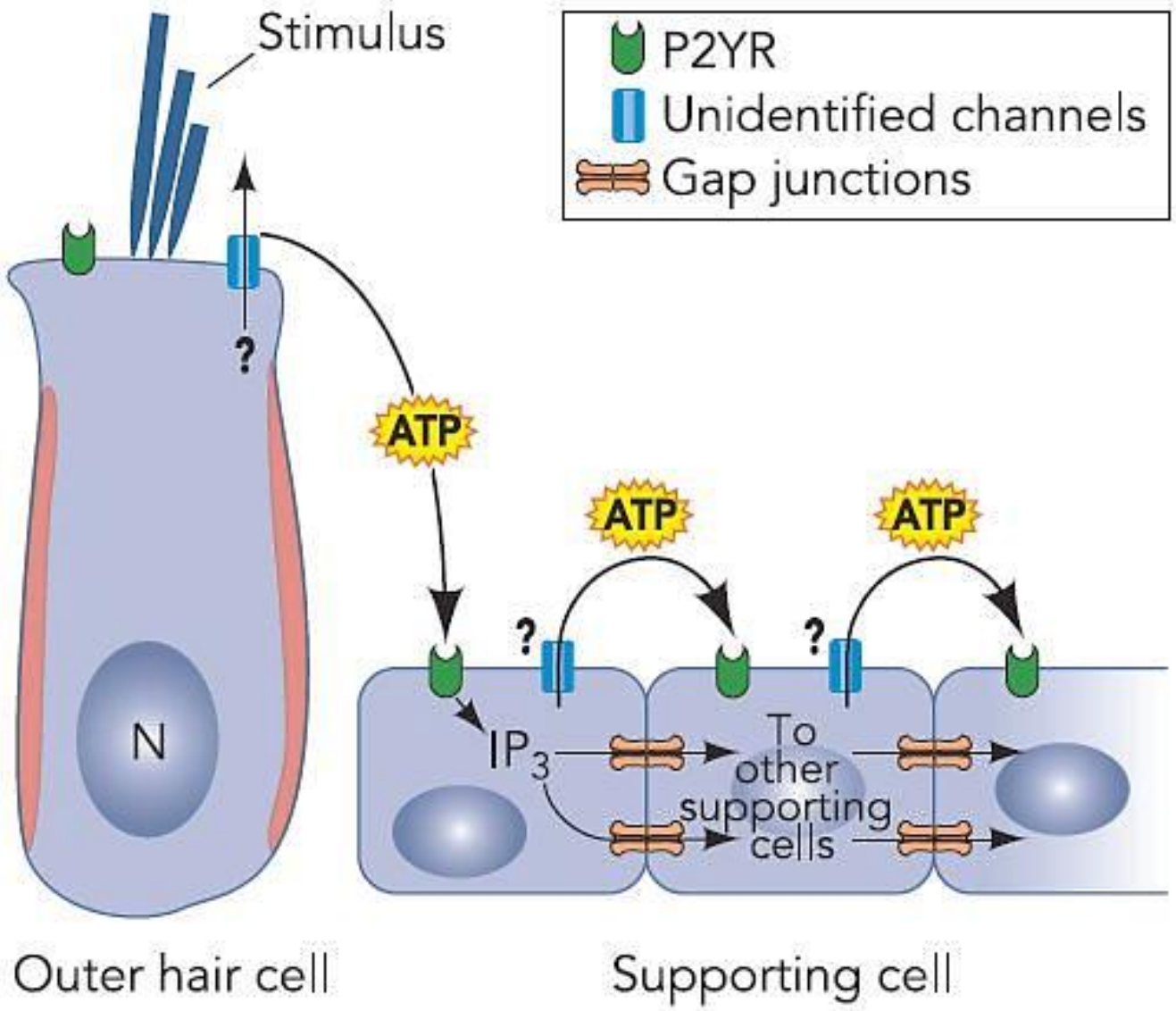
تحديد حجم قنوات الاتصالات الفجوية

- When fluorescent molecules of various sizes are injected into one of two cells coupled by gap junctions, molecules with a mass of less than about 1000 daltons can pass into the other cell, but larger molecules cannot.



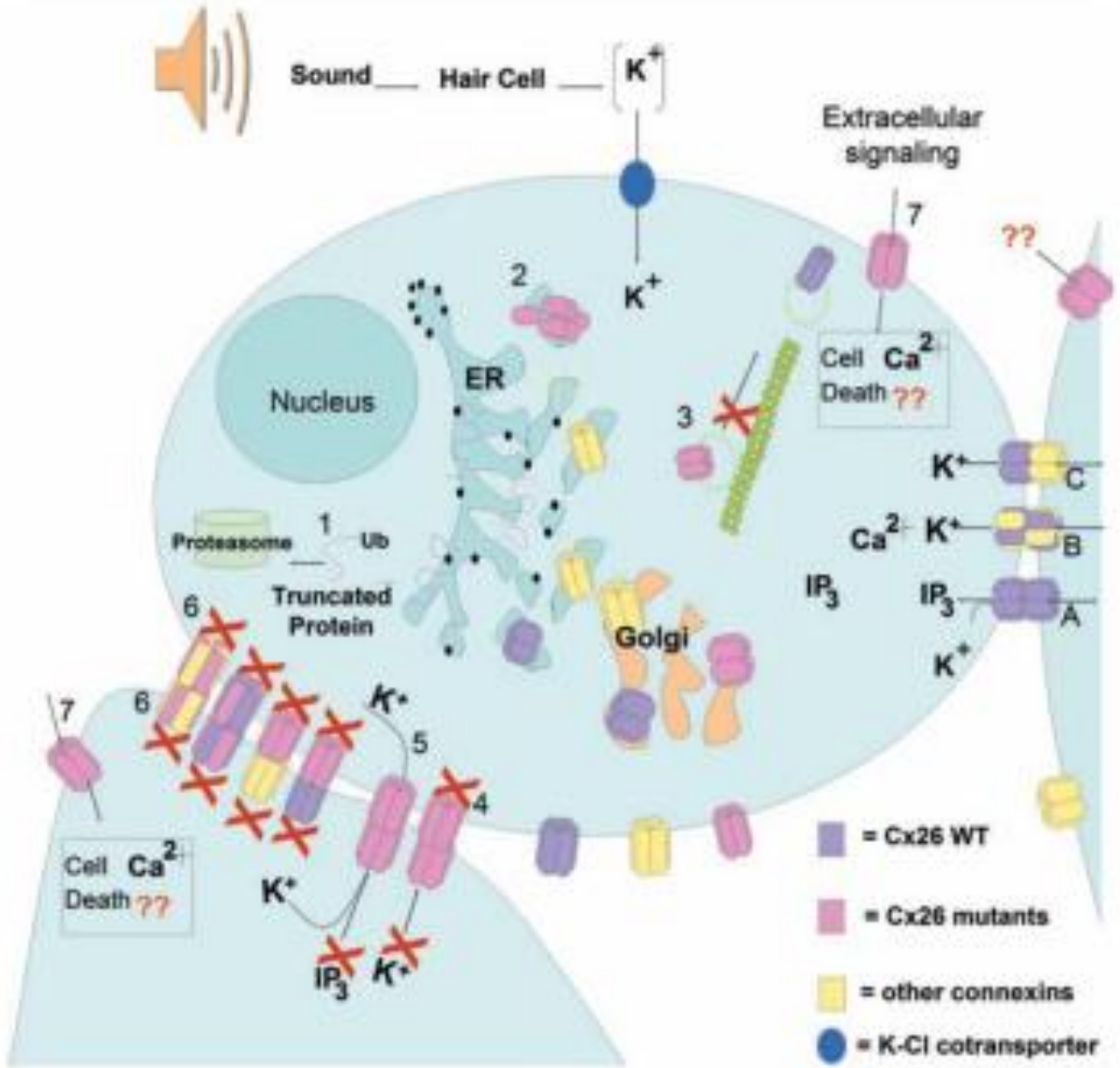


ATP diffusion through gap junctions



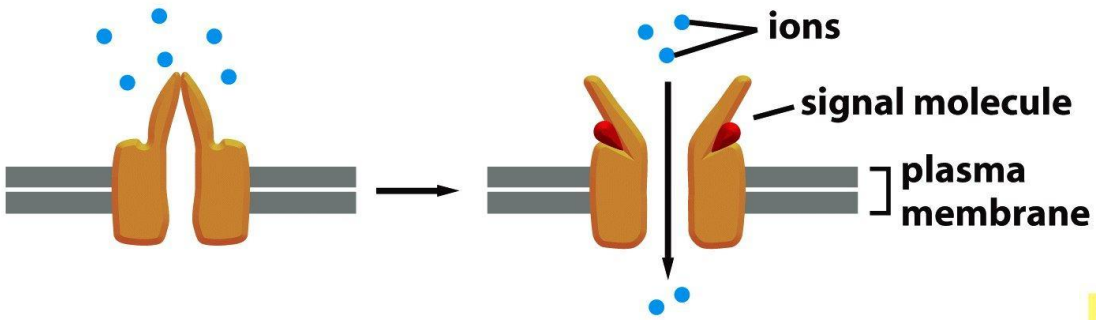
Pathogenic mechanism of deafness-associated Cx26 mutations

- Wild-type connexins oligomerize in the ER/Golgi.
- Hemichannels traffic to plasma membrane through the secretory pathway by a cytoskeletal-dependent mechanism.
- Epithelial and supporting cells in the cochlea express both Cx26 and Cx30. (A) Cx26 homomeric GJCh are permeable to ions, like K, and bigger molecules, like IP3.
- Cx30 homomeric GJCh have high permeability to K but lower permeability
- to IP3. (B) Heteromeric Cx26–Cx30 GJCh. (C) Heterotypic channels. Deafness-associated Cx26 mutations may produce.

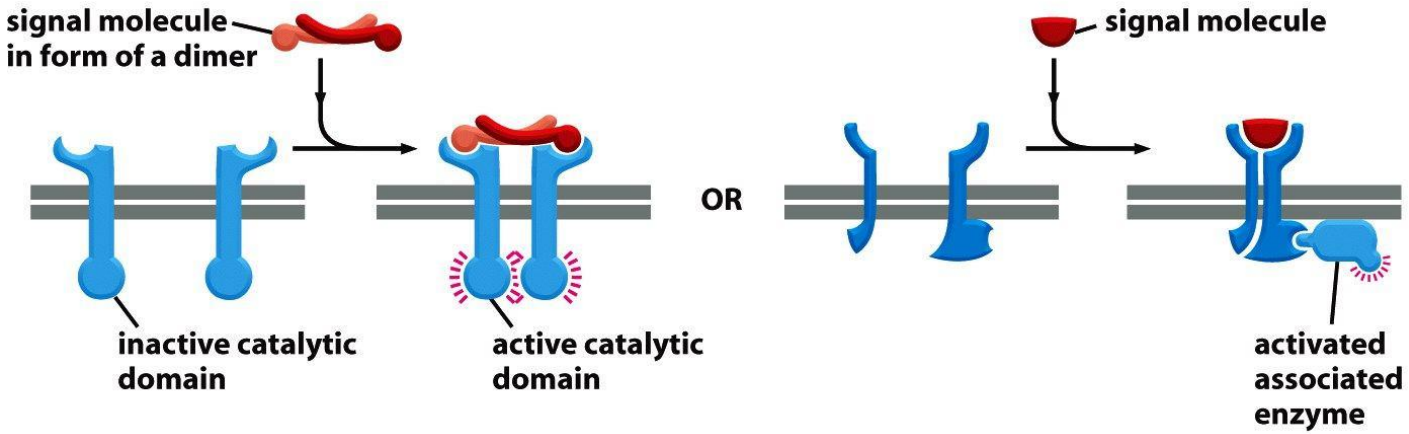


أنماط المستقبلات البروتينية

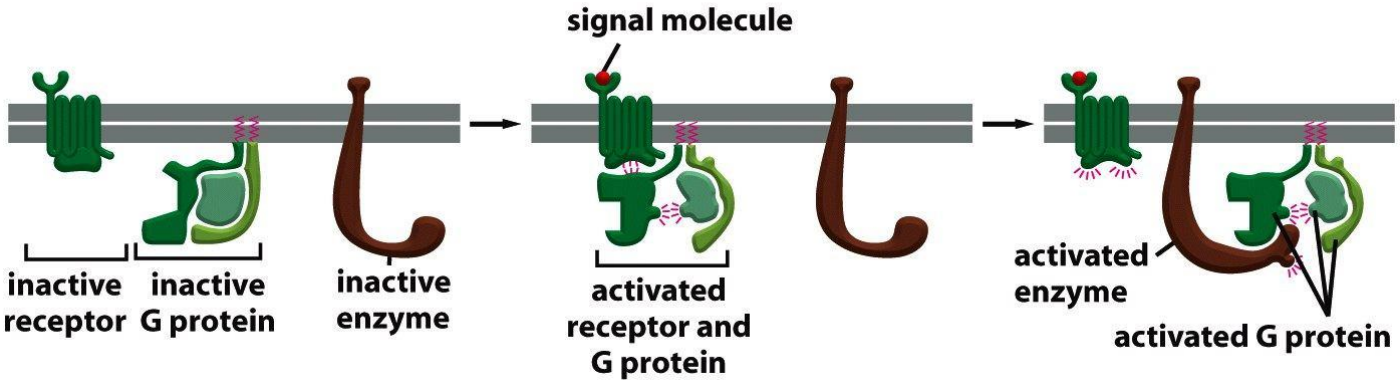
ION-CHANNEL-COUPLED RECEPTORS



ENZYME-COUPLED RECEPTORS



G-PROTEIN-COUPLED RECEPTORS



أي سؤال ؟؟