جامعة دمشق
كلية العلوم الصحية

Physiology of Hearing & Balance 2

Ion Channels and Cell Stimulation

Dr. Samer Mohsen

MD., ENT, PhD OF Audiology

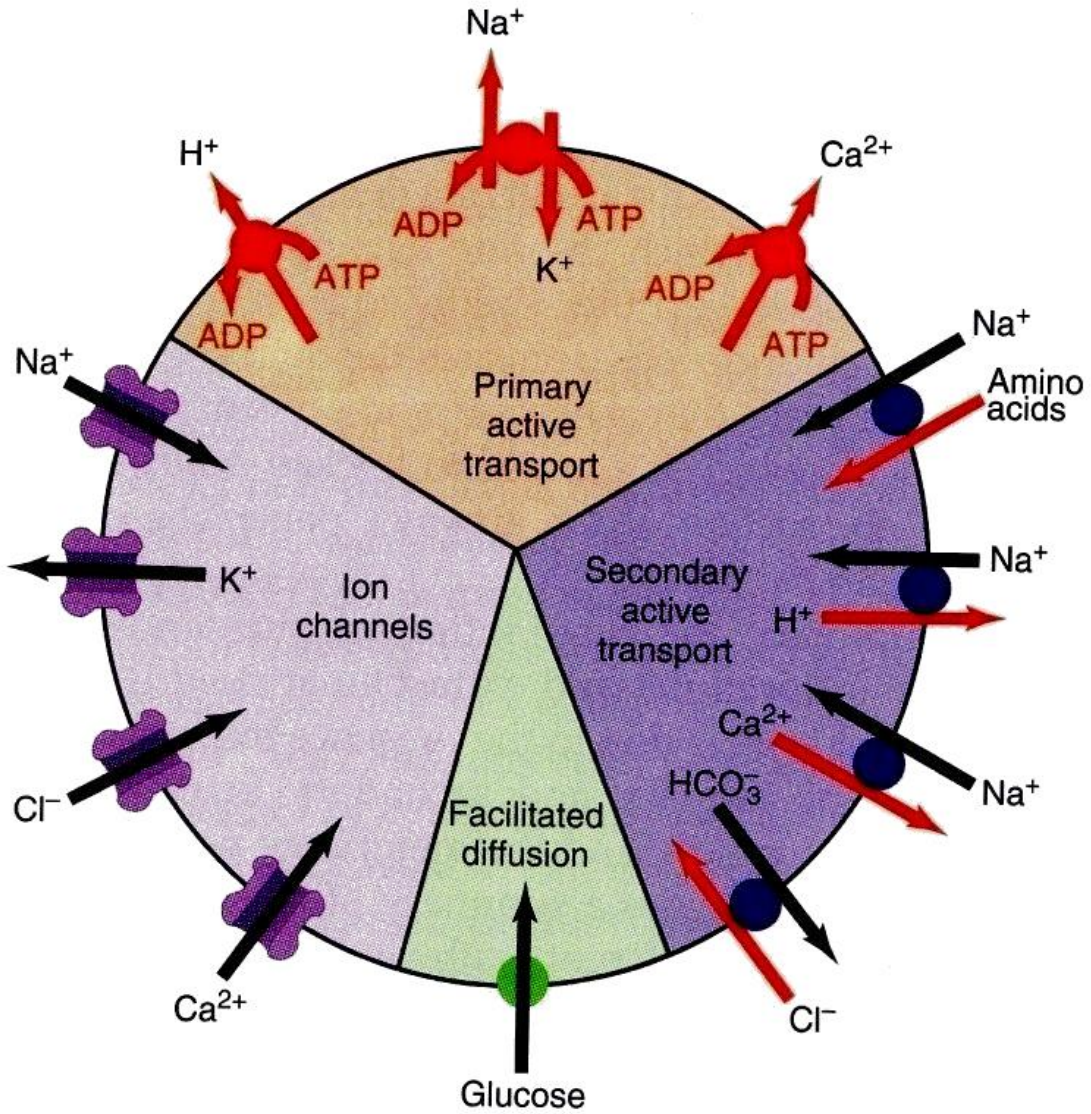
Faculty member and Vice Dean in Damascus University

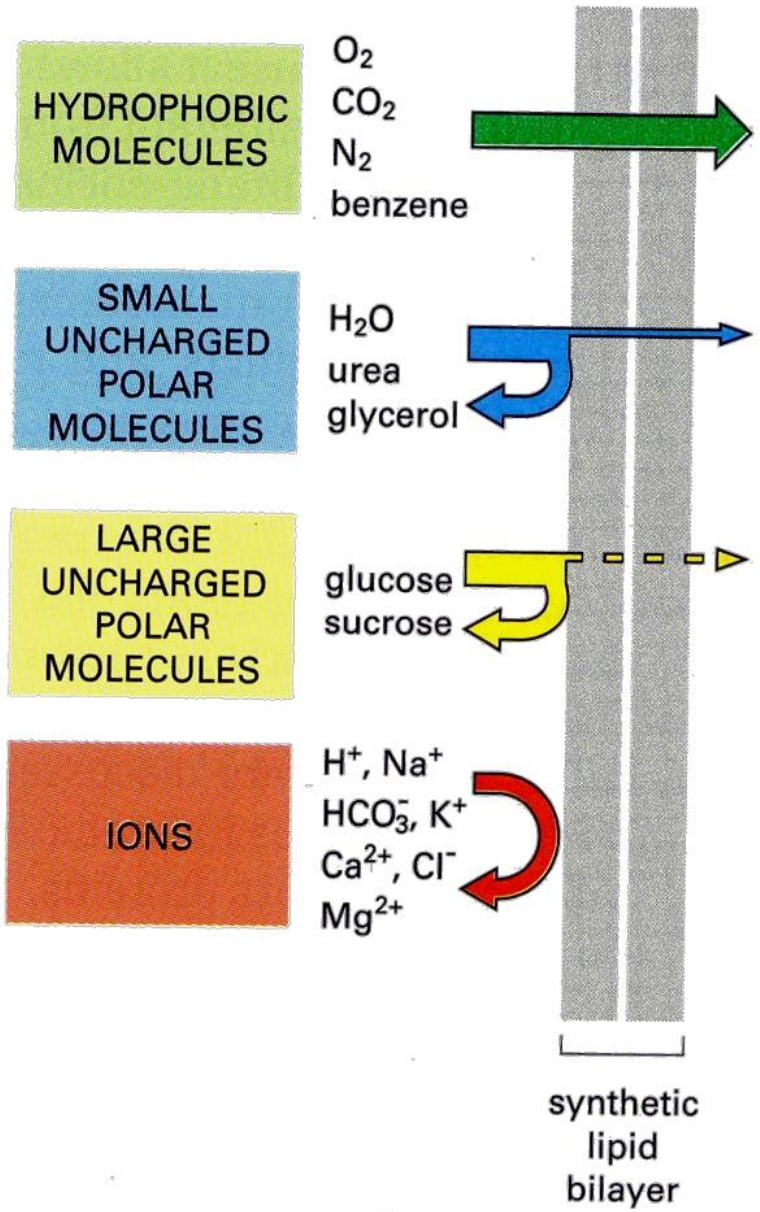
March 2021

القنوات الشاردية

- القنوات الشادرية في الجهاز العصبي هي المسؤولة عن تامين كمون الراحة في الغشاء الخلوي وبالتالي تحدد معدل إطلاق (تفعيل) الخلية Firing Rate وشكل موجة كمون العمل التي تتشكل وذلك من خلال اختلال توازن الشوارد عبر الغشاء الخلوي.

- الغشاء الخلوي ثنائي الطبقة الشحمية يشكل حاجزا كتيما امام معظم الشوارد والتي تضطر للجوء إلى وسائل العبور المساعدة وأهم هذه الوسائل هي القنوات الشاردية بأنواعها المختلفة.

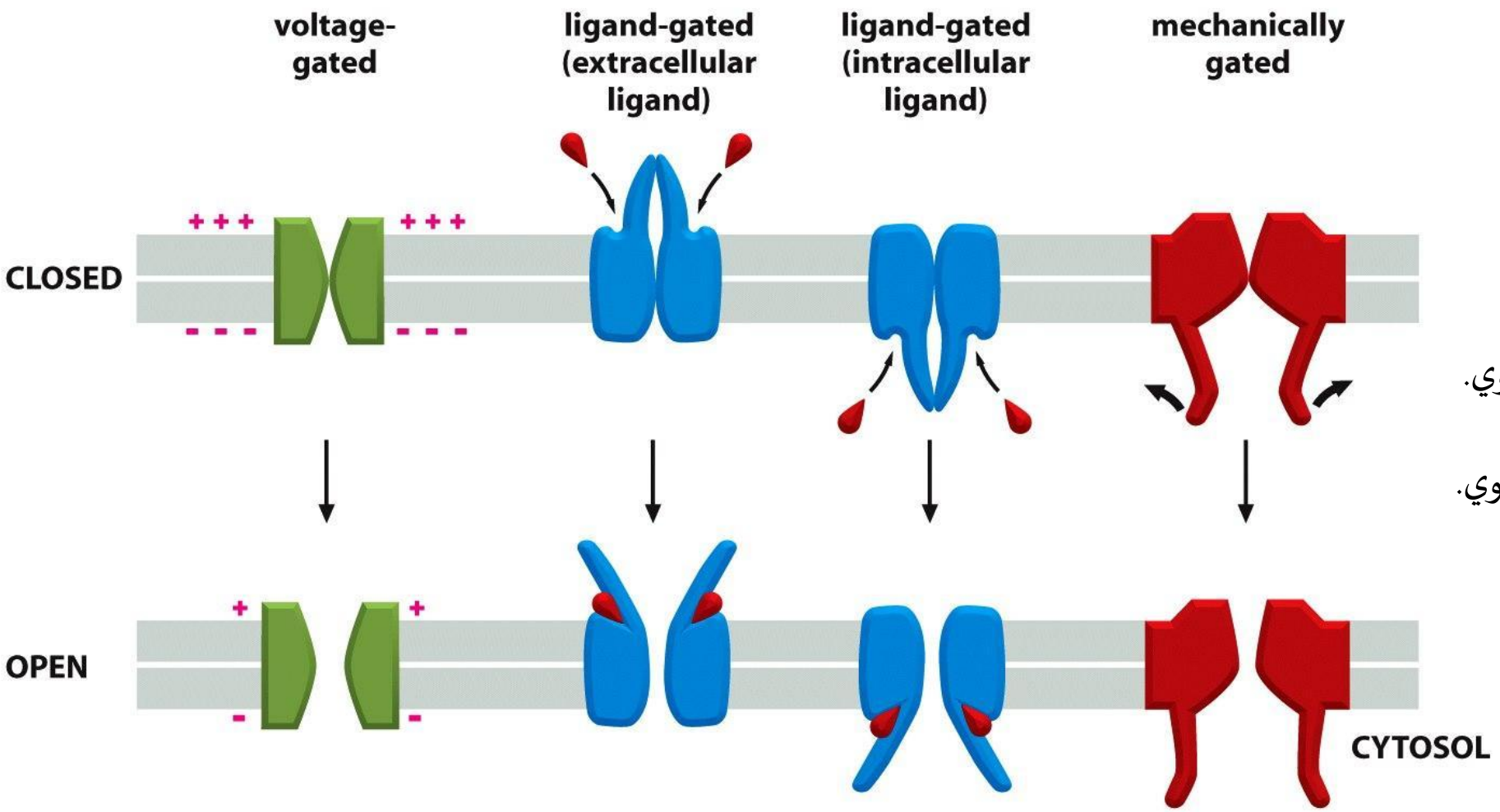

Na+
H+
ADP
ATP
ATP
K+
Ca2+
ADP
ADP
ATP
Primary active transport
Na+
Amino acids
Na+
Ion channels
K+
Secondary active transport
H+
Ca2+
HCO3−
Na+
Cl−
Facilitated diffusion
Cl−
Ca2+
Glucose


HYDROPHOBIC MOLECULES
O2
CO2
N2
benzene
SMALL UNCHARGED POLAR MOLECULES
H2O
urea
glycerol
LARGE UNCHARGED POLAR MOLECULES
glucose
sucrose
IONS
H+, Na+
HCO3−, K+
Ca2+, Cl−
Mg2+
synthetic lipid bilayer

فزيولوجيا القنوات الشاردية

- القنوات الشادرية هي بروتينات ضخمة تشكل أقنية تخترق الغشاء الخلوي.
- تصرف 30% من طاقة الخلية على حفظ التوازن الشاردي على طرفي الغشاء الخلوي من خلال الحفاظ على مدروج الصوديوم / بوتاسيوم خارج/ داخل الخلية بالترتيب.
- هذا المدروج الشاردي يحول طرفي الغشاء الخلوي إلى مايشبه البطارية (خازن كهربائي) والقنوات الشاردية هي التي تحرر الطاقة من خلال تحريك الشوارد عبرها ونزع استقطاب الخلية أو إعادتها إلى الاستقطاب حسب مرحلة الاستثارة الخلوية.
- تعتبر القنوات الشاردية أكثر كفاءة من الانزيمات حيث أن فتح بوابة gate قناة واحدة يسبب جريان ما يعادل 10 مليون شاردة خلال ثانية واحدة. وهذا الفاعلية العالية تنعكس على كثافة القنوات الشادرية عبر الغشاء حيث تعتبر قليلة نسبيا.
- تصنف القنوات الشادرية بحسب نوع الشاردة التي تنقلها فهي انتقائية Selective فمثلا لدينا قناة الصوديوم وقناة البوتاسيوم وقناة الكلور وغيرها..

أنواع القنوات الشاردية حسب آلية تفعيلها



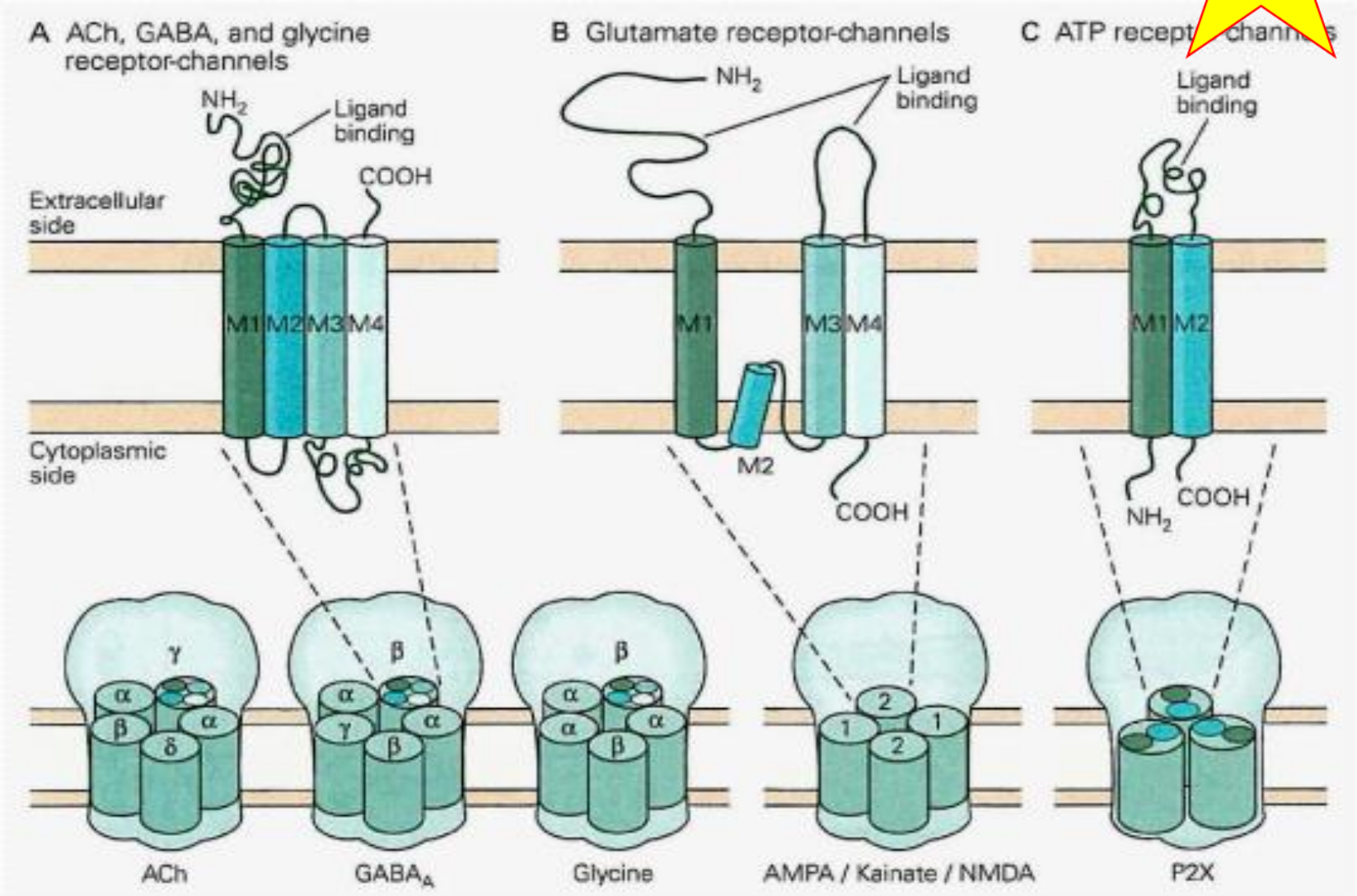
- القنوات المرتبطة بمدروج الطاقة.
- القنوات التي تتفعل برابط خارج خلوي.
- القنوات التي تتفعل برابط داخل خلوي.
- القنوات التي تفتح ميكانيكيا

- **Channels**
  - Voltage gated channels
    - Na^+
    - Ca^{2+}
      - L type
      - T type
      - N Type
      - P/Q type
    - K^+
  - Ligand gated
    - Nicotinic ACh receptor
    - Glutamate receptor channel (NMDA)
    - GABA receptor channel
    - Ca^{2+} activated K^+ channel
    - Cyclic nucleotide-gated cation channel
    - Transient receptor potential
    - IP3 receptor
    - ATP-sensitive K^+ channel
    - . .....
  - Others
    - Gap junction
    - Aquaporins
    - .....
    - .....

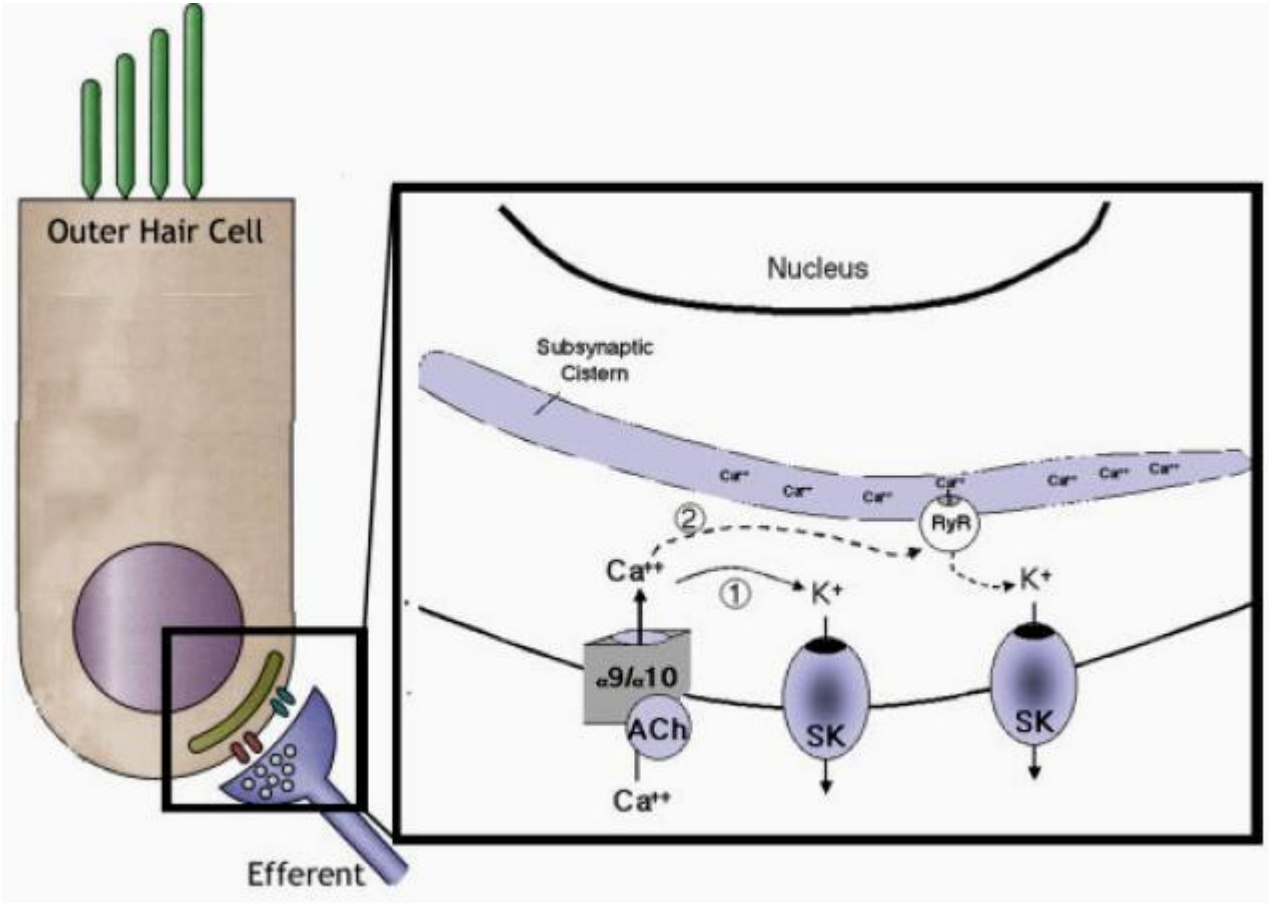
The three families of ligand-gated channels

- The nicotinic ACh, GABAA, and glycine receptor-channels are all pentamers composed of several types of related subunits.
- The glutamate receptor-channels are tetramers.
- The ATP receptor-channels (or purinergic P2X receptors) are trimers.

- Each subunit possesses two membrane-spanning a-helixes (M1 and M2) and a large extracellular loop that binds ATP. The M2 helix lines the pore.



The two-channel hypothesis of outer hair cell cholinergic mediated inhibition

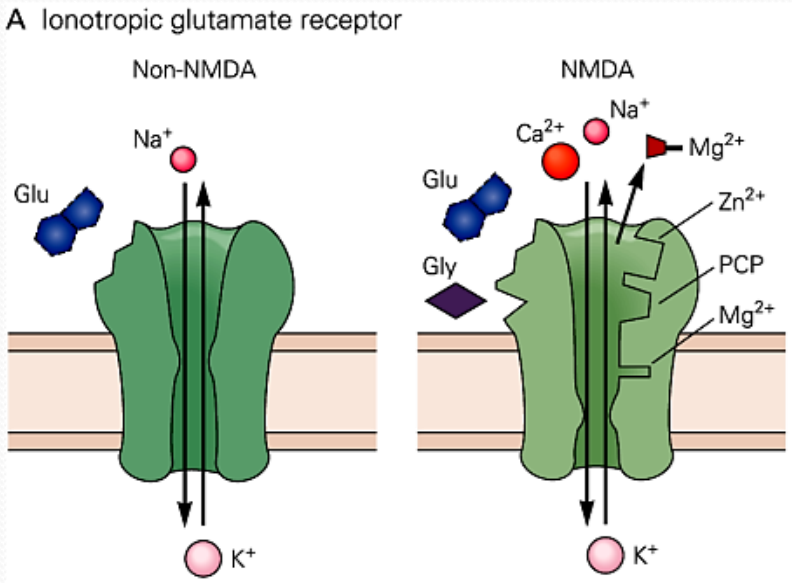


مثال عن المستقبلات الكولينرجية تلك الموجودة في الخلايا المشعرة الخارجية والتي تتفعل بالطريق الصادر من المركب الزيتوني وتؤمن تثبيط سريع للخلايا المشعرة الخارجية بأحد الطرفين والتي تعتبر أحد أهم آليات تثبيط الضجيج من أحد الأذنين عند استقبال المنبه الكلامي من الطرف الآخر.

Glutamate Receptors

- يعتبر الغلوتامات الناقل العصبي الأهم في الجهاز السمعي وله دور مفعل حيث يرتبط بنوعين من المستقبلات مع القنوات الشادرية تسمى مستقبلات النامدا NMDA glutamate receptor ومستقبلات غير النامدا.
- يتم حصر هذه المستقبلات تحت تأثير العديد من الأدوية وقد يكون هذا الحصر مؤقتا أو دائما ويشكل الآلية الباثولوجية للعديد من الأدوية في إحداث السمية الدوائية Ototoxicity.

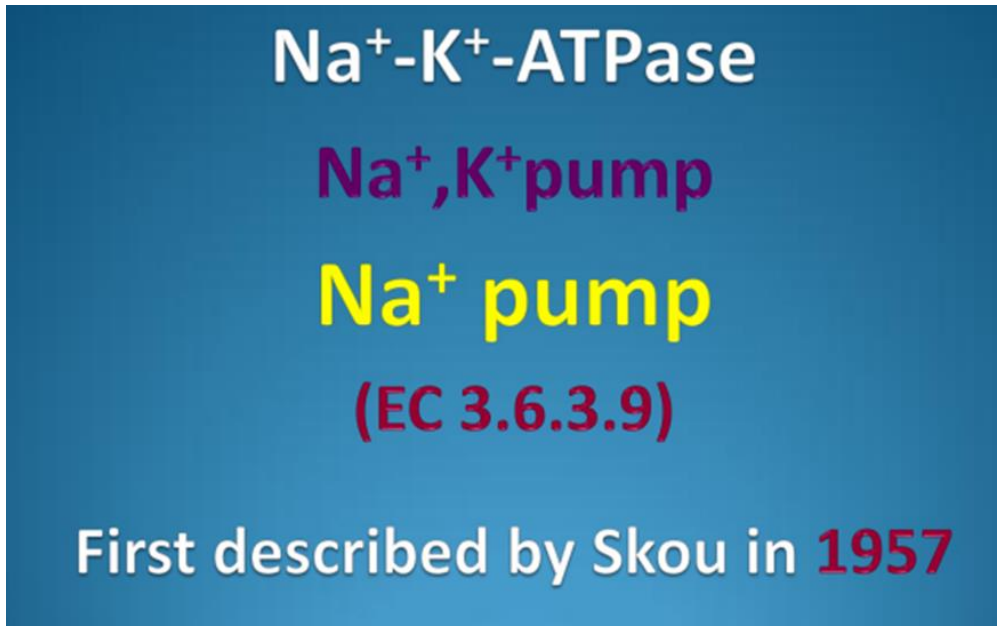
- NMDA (*N*-methyl- D-aspartate) receptors
- Non- NMDA receptors
  - Kainate
  - AMPA (α-amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid)



مضخة الصوديوم بوتاسيوم Na, K-ATPase

- تلعب مضخة الصوديوم بوتاسيوم دورا هاما في الحفاظ أو عودة استقطاب الغشاء الأساسي لاستثارية الليف العصبي أو الخلية المستثارة.

- تتفعل القناة في المرحلة الأخيرة من نزع استقطاب الخلية عندما ينطلق كمون العمل وتخرج شاردة البوتاسيوم بكميات هائلة خارج الخلية ويصبح من الضروري عودة الصوديوم إلى خارج الخلية والبواتسيوم إلى داخلها عكس المدروج وهذا العمل يتطلب صرف طاقة ال ATP.



- للمضخة دور هام في الحفاظ على حجم الخلية، درجة ال PH، وتركيز الكالسيوم.

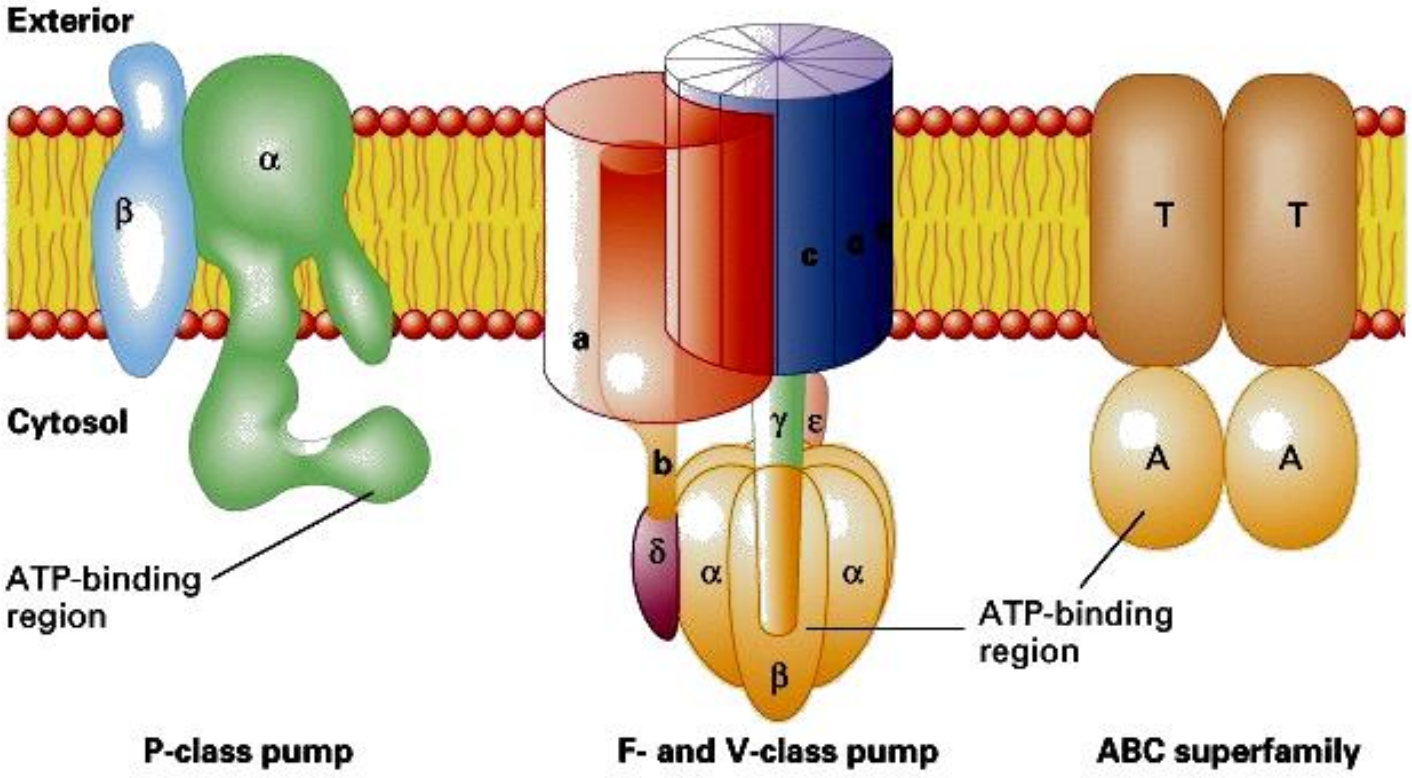
- يضطرب عمل المضخة عندما يقل توافر الطاقة لتفعيلها بسبب خلل عمل المتقدرات عند المرض كالالتهاب والتوذم والتسمم وغيرها، الأمر الذي ينعكس على استثارية الخلايا ومالذلك من مشكلات متعددة أهمها التثبيط العصبي أو بطء النقل العصبي.

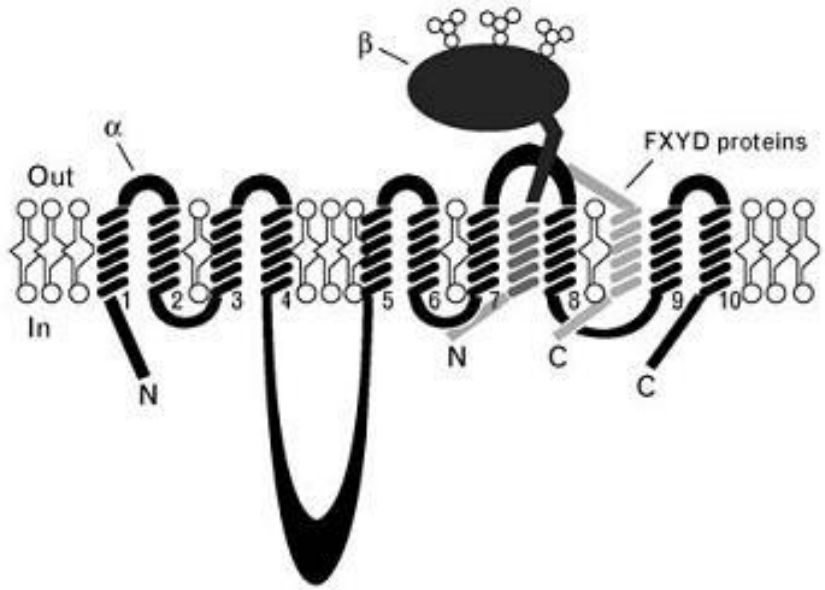
Maintenance of the K+ gradient between endolymph and perilymph is essential for normal hearing and depends primarily on the activity of the stria vascularis.

Abundant Na-K-ATPase in marginal strial cells provides a pumping mechanism for preserving the K+ level of the endolymph and consequently, the endocochlear potential.

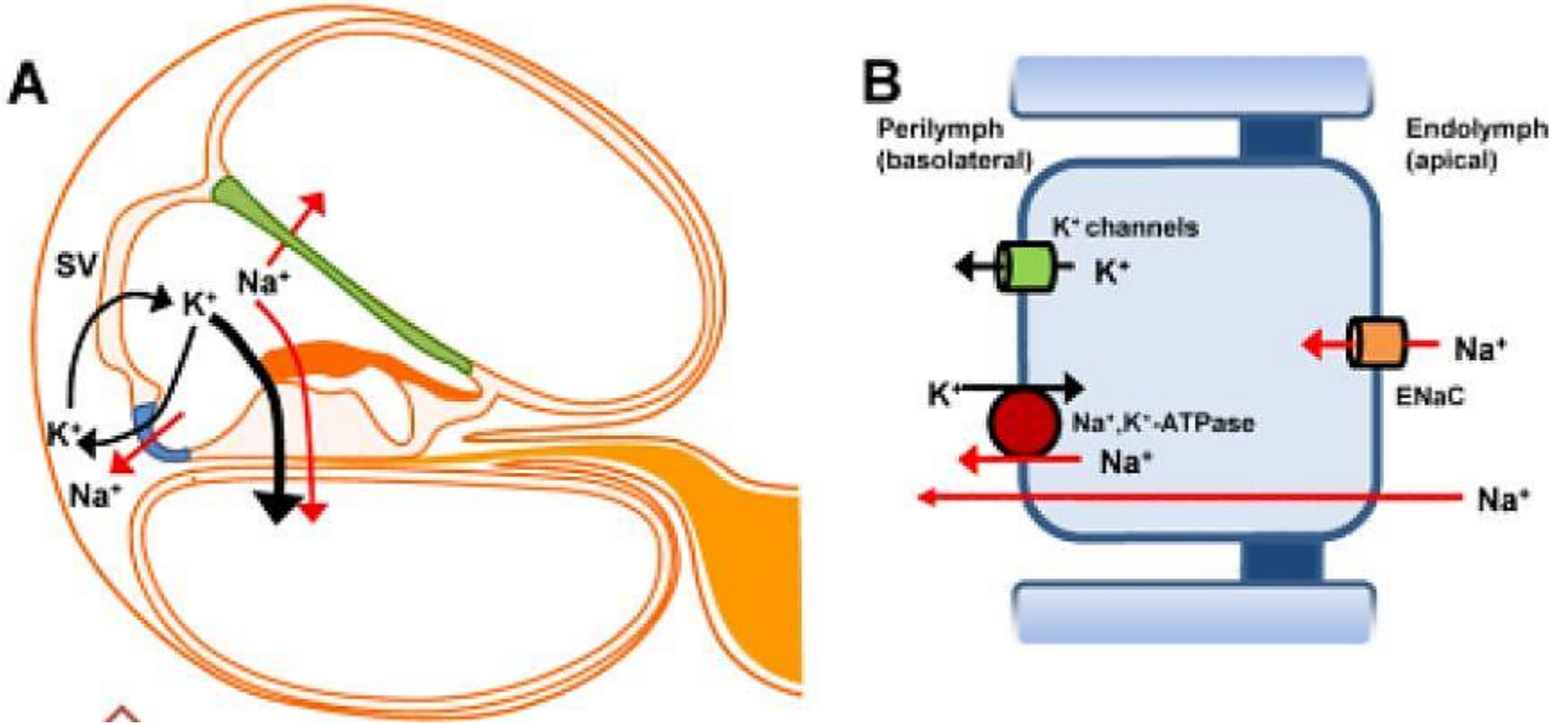
José Ramón García Berrocal, et al.
Acta Otorrinolaringol Esp. 2008;59(10):494-9.
Intervention of Spiral Ligament Fibrocytes in the Metabolic Regulation of the Inner Ear:

Na+ Pump


Exterior
α
β
Cytosol
ATP-binding region
a
c
b
δ
γ
ε
α
α
β
T
T
A
A
ATP-binding region
P-class pump
F- and V-class pump
ABC superfamily

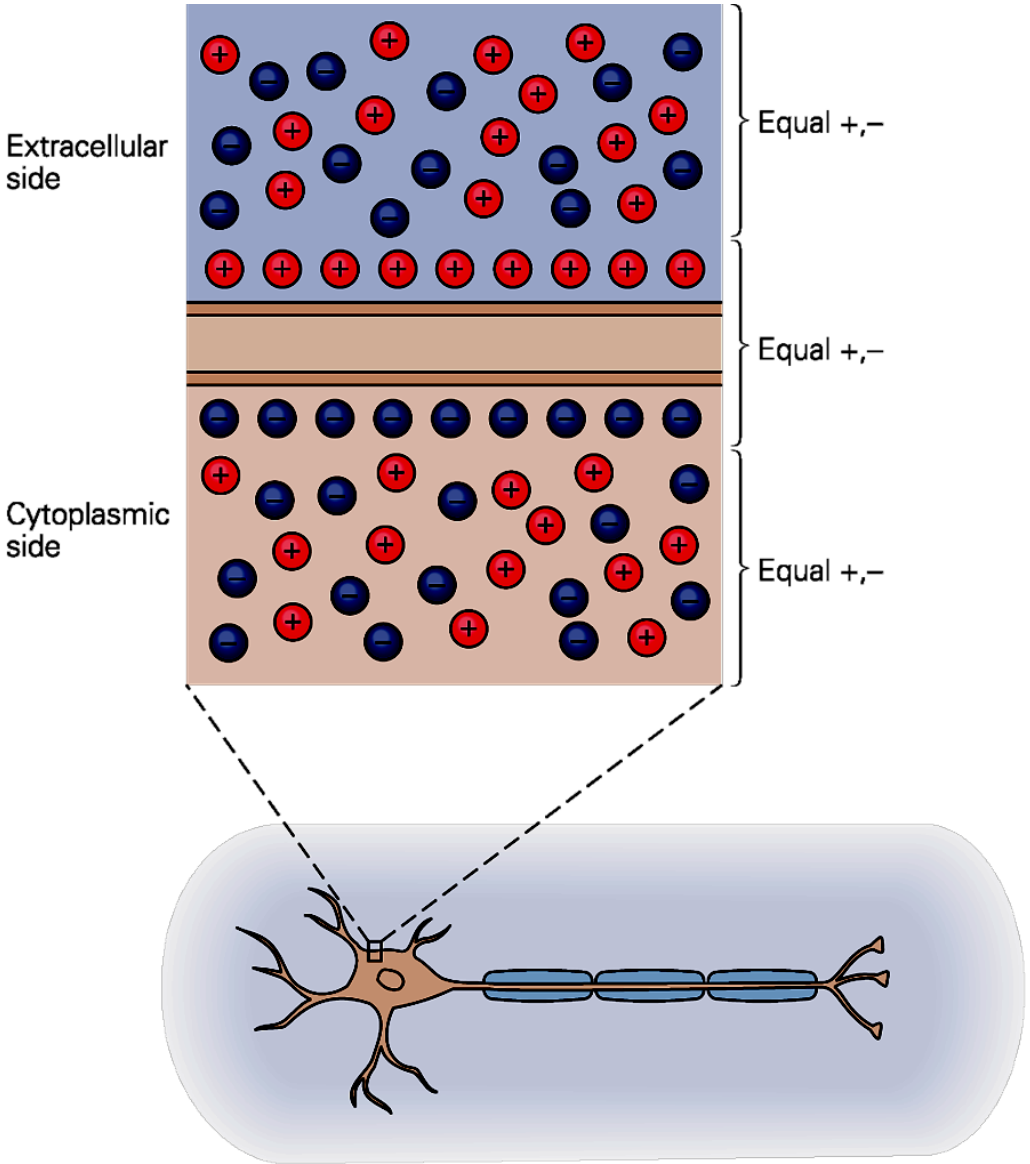

β
α
Out
In
FXYD proteins
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
N
N
C
C

Schematic drawing of trans-epithelial Na+ transport in the inner ear

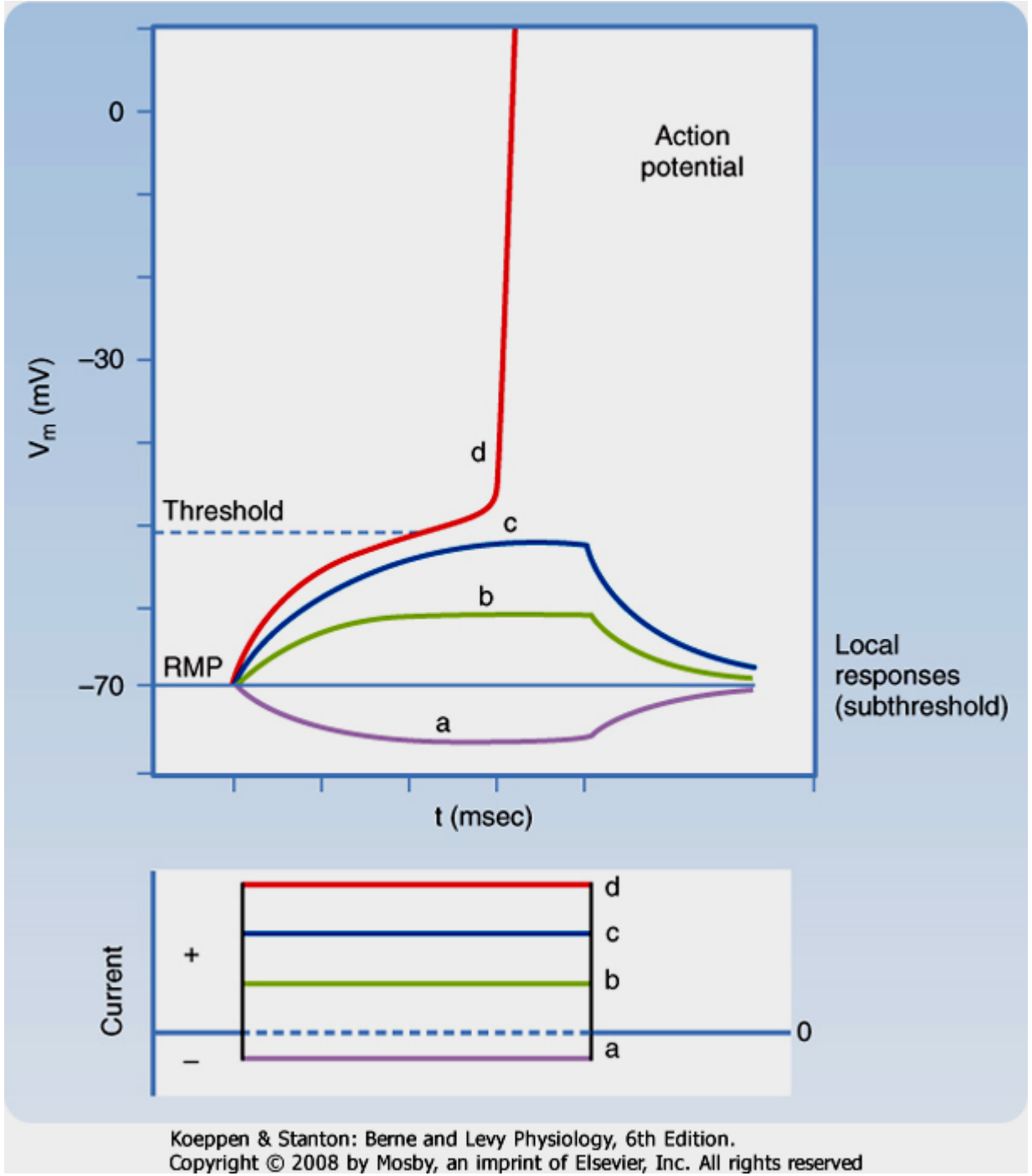


Kim SH, Marcus DC. Regulation of sodium transport in the inner ear, 2011

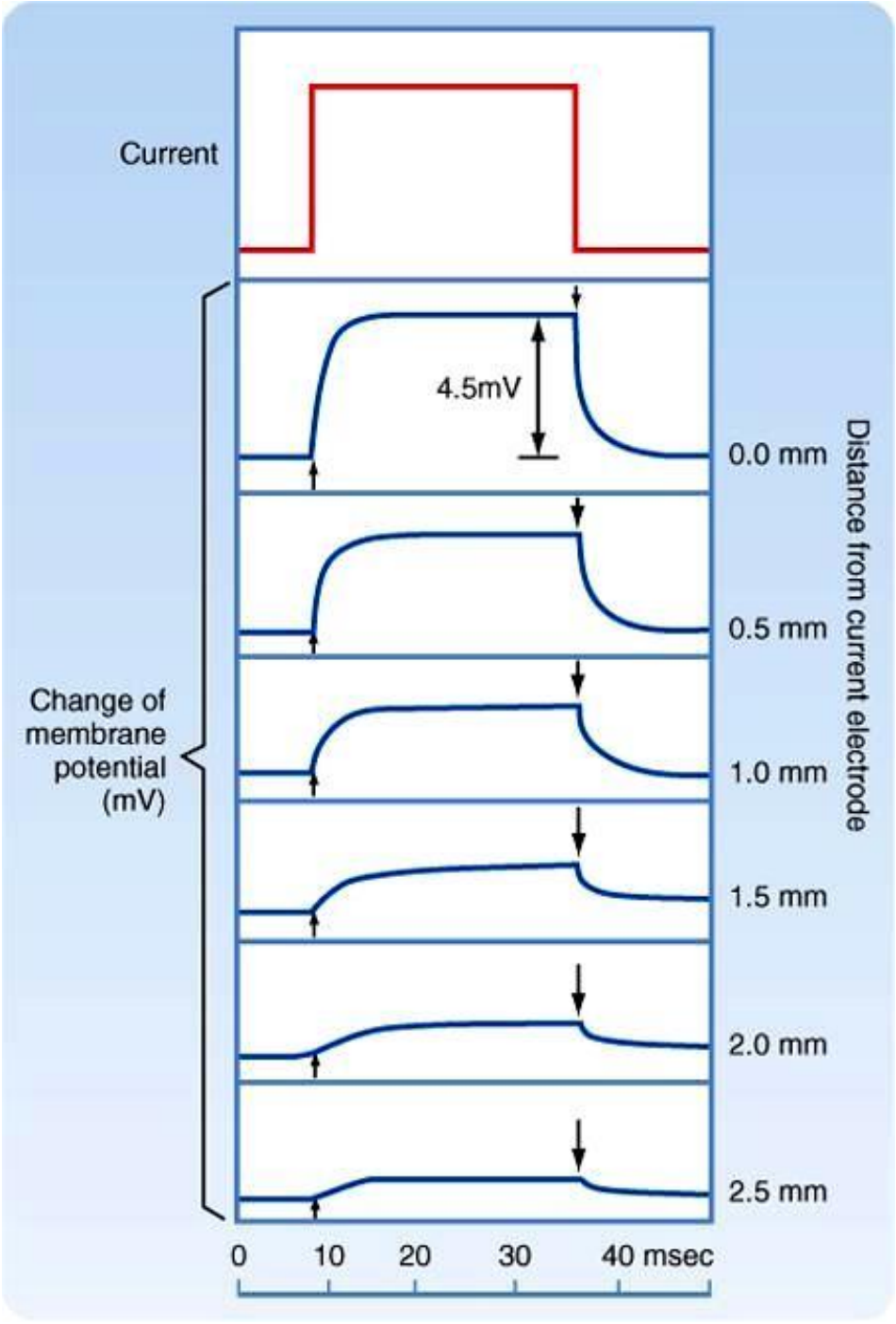
كمون الراحة أو كمون المستقبل أو الغشاء



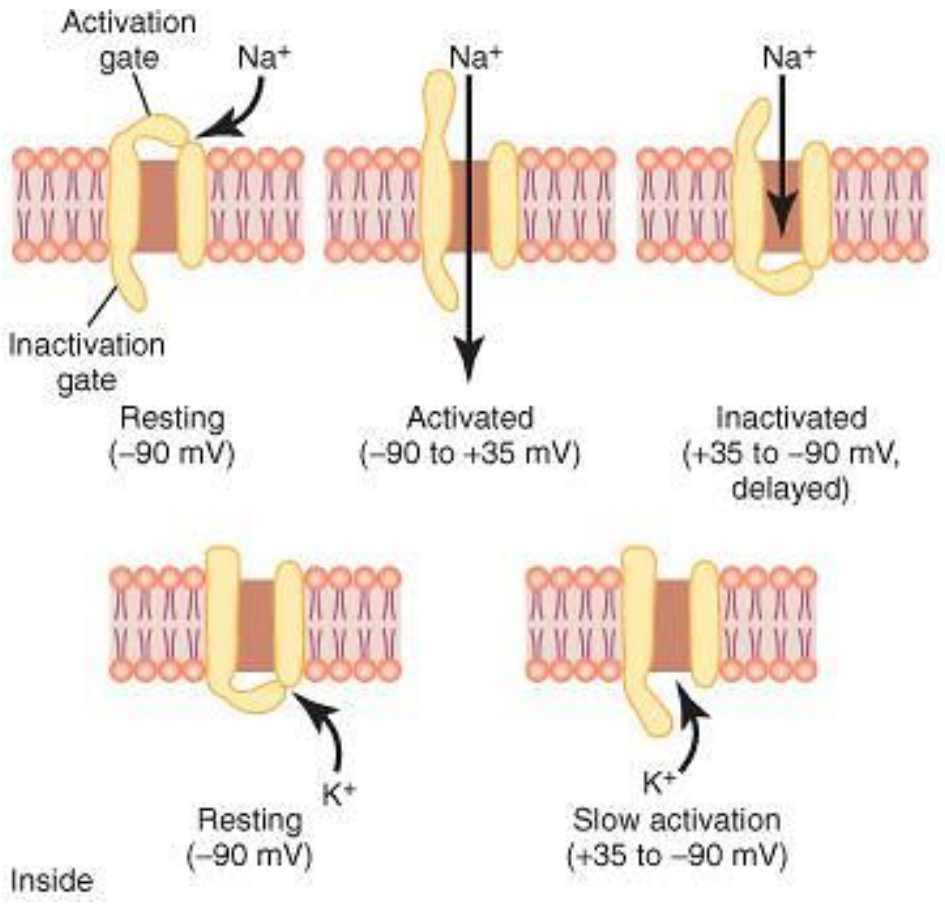
- تلعب القنوات الشاردية دورا أساسيا في استقطاب الخلايا.
- الخلية تكون معتدلة كهربائية وما يسمى بالاستقطاب ينجم عن اصطفاف مجموعة من الشوارد الموجبة والسالبة على جانبي الغشاء محققة مبدأ الخازن للشحنة.
- كمون الراحة هو الفرق بين شحنة الوسط داخل الغشاء القاعدي مطروحا منه الشحنة خارج الغشاء وهو ذد قيمة سلبية عادة يختلف حسب الخلية.
- يتطلب تفعيل الخلايا دخول مقدار كبير من شوارد الصوديوم مسببا نقص في الشحنة السالبة لكمون الراحة باتجاه عتبة التنبيه وعندما يتجاوز المقدار عتبة التنبيه تستثار الخلية وينطلق كمون العمل فيها وفي حال فشل التنبيه الوارد بتجاوز العتبة يتلاشى في مكانه.



Koeppen & Stanton: Berne and Levy Physiology, 6th Edition.
Copyright © 2008 by Mosby, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved

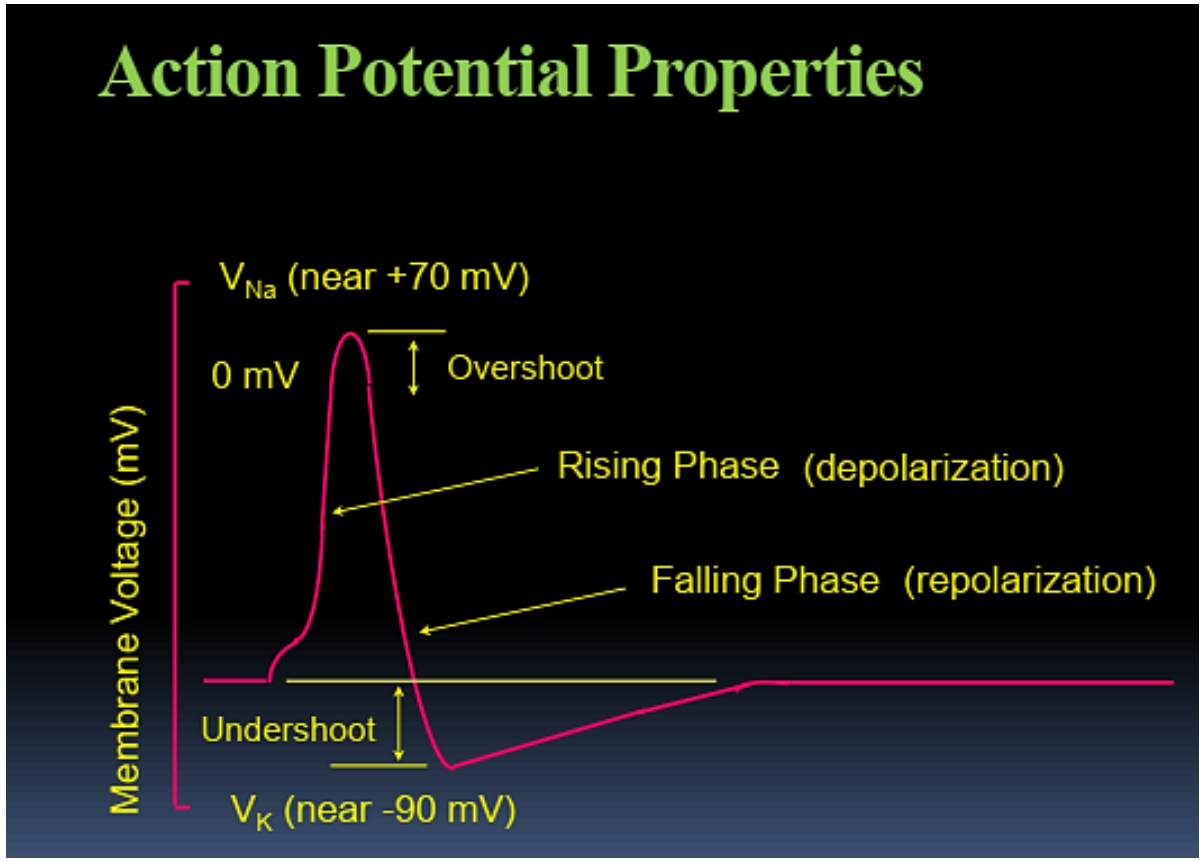


Action Potential كمون العمل



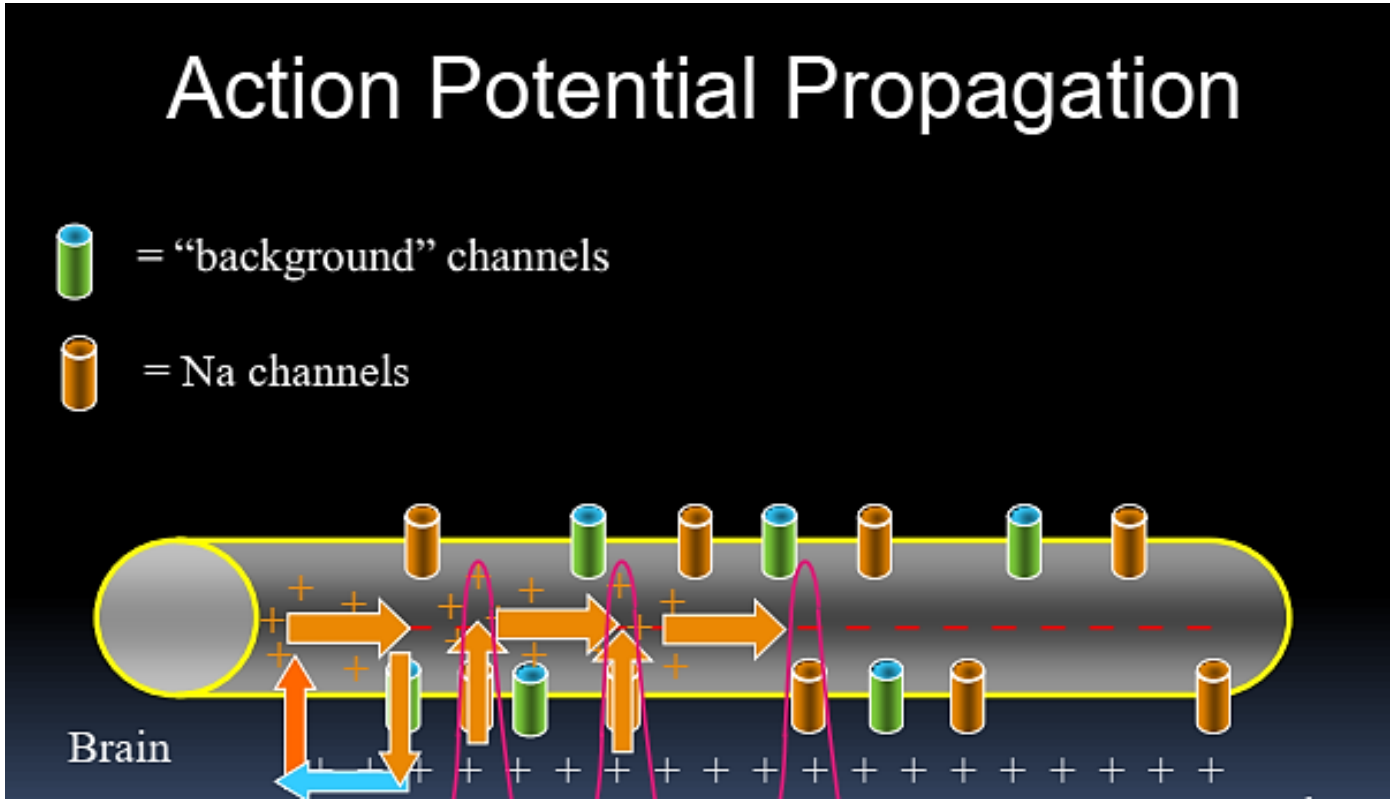
- وهو فرق الكمون الناجم عن تفعيل الخلية المستثارة ويبدأ بوصول رسالة الناقل العصبي إلى مستقبلاتها على القنوات الشاردية مسببة انفتاح قنوات الصوديوم ودخوله للخلية ما يسبب نزع استقطاب الخلية ثم يحدث انفتاح لقنوات البوتاسيوم مسببة خروجه من الخلية مساعدا في عودة الخلية إلى الاستقطاب لتتدخل مضخة الصوديوم تعيد حالة الاستقرار الشاردي للخلية.

خصائص كمون العمل



- تنبيه غشاء العصبون بمستوى مساوي او يفوق العتبه (اكثر من١٥ ميلي فولت)
- دخول سريع وفعال لشوارد الصوديوم عبر الأقنية الشاردية
- نزع استقطاب – عودة استقطاب وفرط استقطاب غشاء العصبون
- يتبع قانون الكل أو اللاشيء
- مدته محدودة (5 ميلى ثانيه)
- يولد حقل كهربائي متحرك(داينامیک)

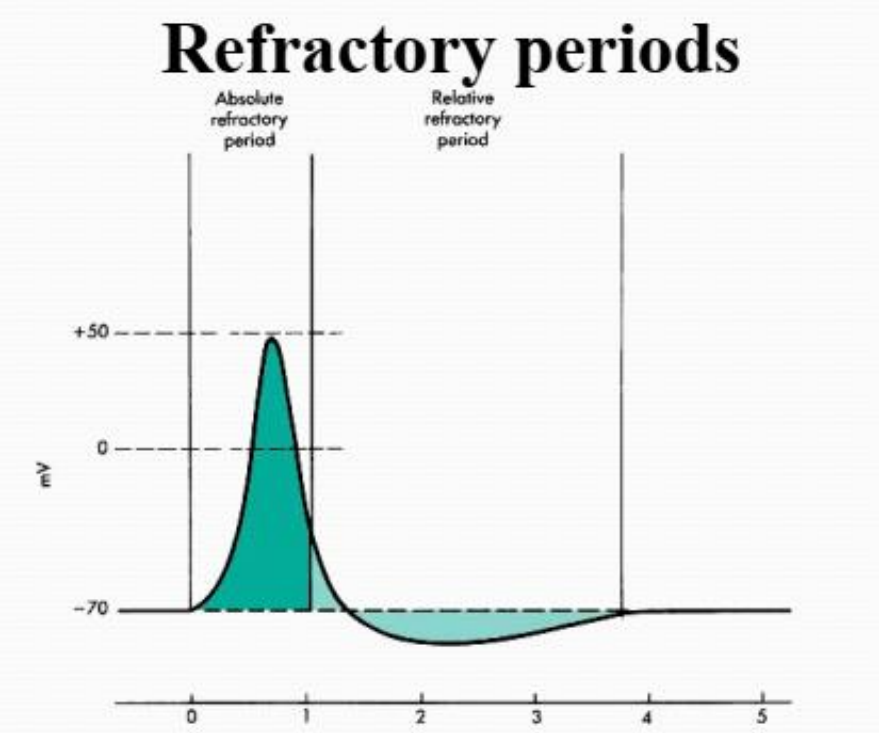
نتائج توليد كمون العمل في الجهاز السمعي



- نزع الاستقطاب: بسبب دخول شوارد الصوديوم داخل الاستطالات العصبونية: يشكل الحوض/ (+) /Sink
- في الجهة الأخرى للاستطالة يتشكل تيار معاوض سلبي(-) المنبع //Source
- كنتيجة يتم توليد ثنائية القطب Dipole
- و النتيجة النهائية:

إيجاد الكمونات السمعية الكهربية المحرضة evoked Potentials, EP)

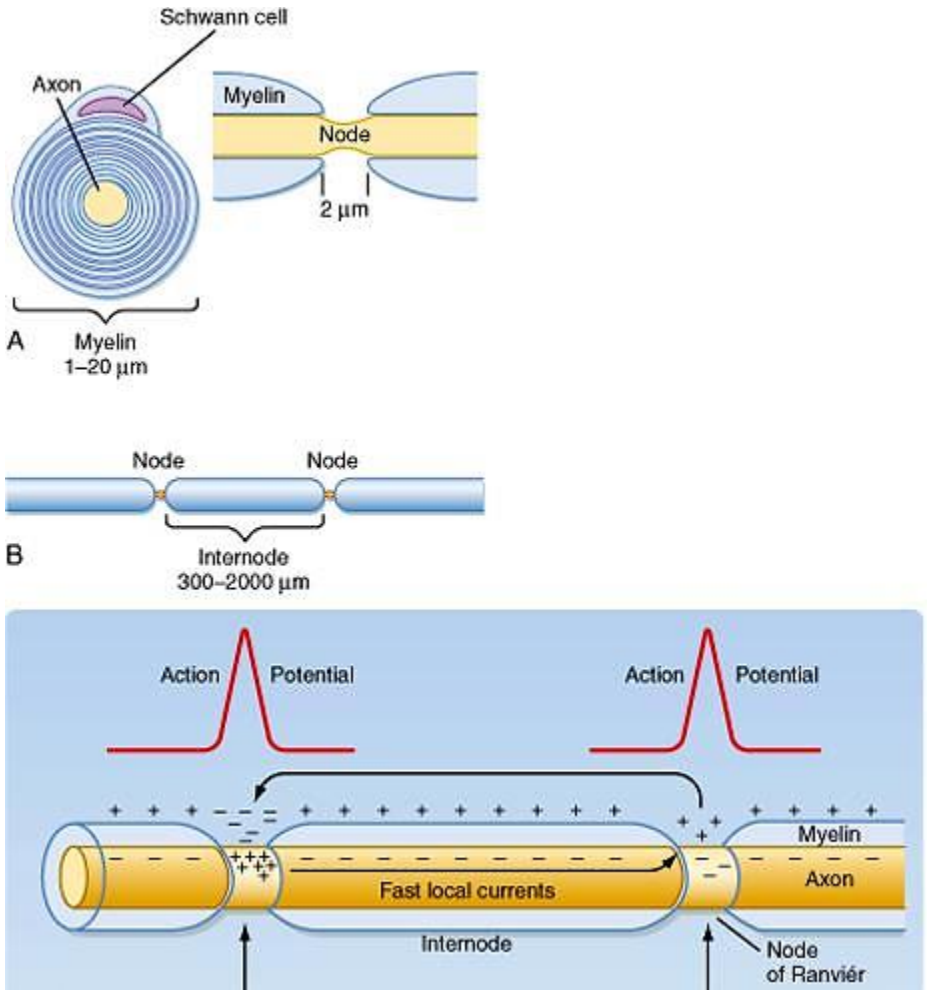
زمن العصيان والتنبيه العصبي

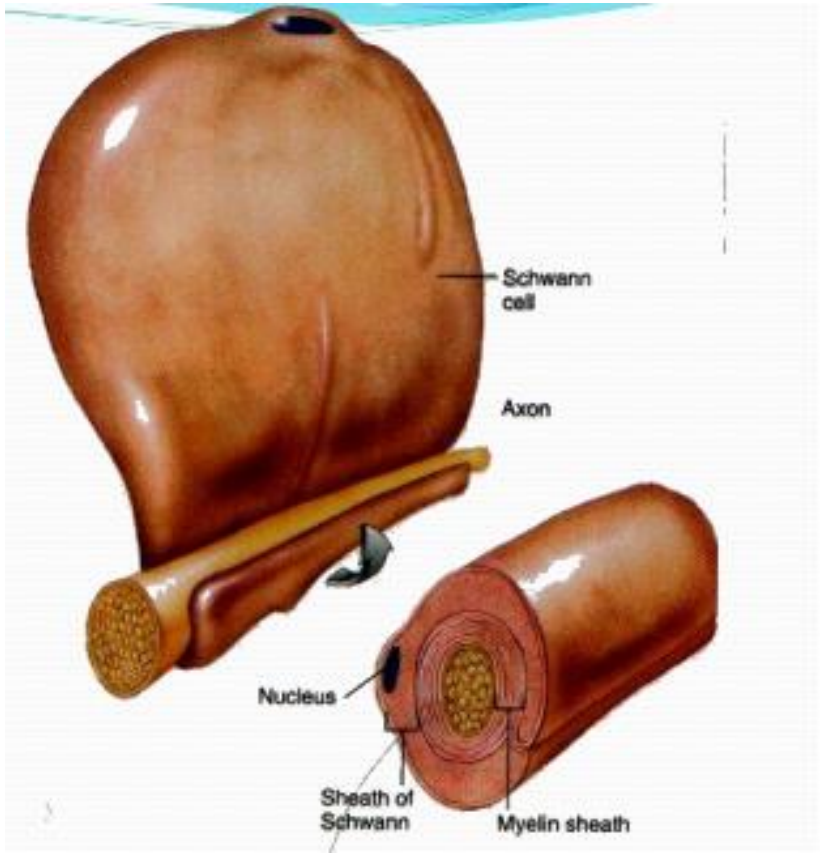


- أثناء مراحل كمون العمل تكون القنوات الشاردية في أقصى تنبيه لها بحيث لايتمكن أي تنبيه وارد من تفعيل عدد اكبر من القنوات وبالتالي استقبال تنبيه آخر وتسمى هذه الفترة بالعصيان المطلق وبالتدريج تبدأ مضخة الصوديوم بالعمل وتساعد الخلية بالتدريج للعودة إلى استقطابها وهنا يمكن لبعض المنبهات القوية أن تفتح عدد أكبر من القنوات وحدوث تنبيه جديد وتسمى هذه الفترة بالعصيان النسبي.

- لهذا الأمر تطبيقات كبيرة في علم الفزيولوجيا الكهربائية السمعية ستدرس لاحقا وأهمها اختيار معدل تنبيه مناسب لمعدل إطلاق الليف العصبي.

دور غمد النخاعين في سرعة انتقال التنبيه





أي سؤال ؟؟