جامعة دمشق
كلية العلوم الصحية

Physiology of Hearing & Balance 3

Synapses

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

May 2021

المشابك Synapses

- المشابك العصبية :Neural synapse هي أماكن من جسم الخلية أو نتوءاتها (استطالاتها),حيث تقوم نواقل كيميائية (هي النواقل العصبية) بنقل السيالة (الدفعة العصبية) من عصبون إلى آخر, أو من عصبون إلى خلية أخرى خارج الجهاز العصبي (عضليَّةٍ مثلاً كالوصل العصبي العضلي).

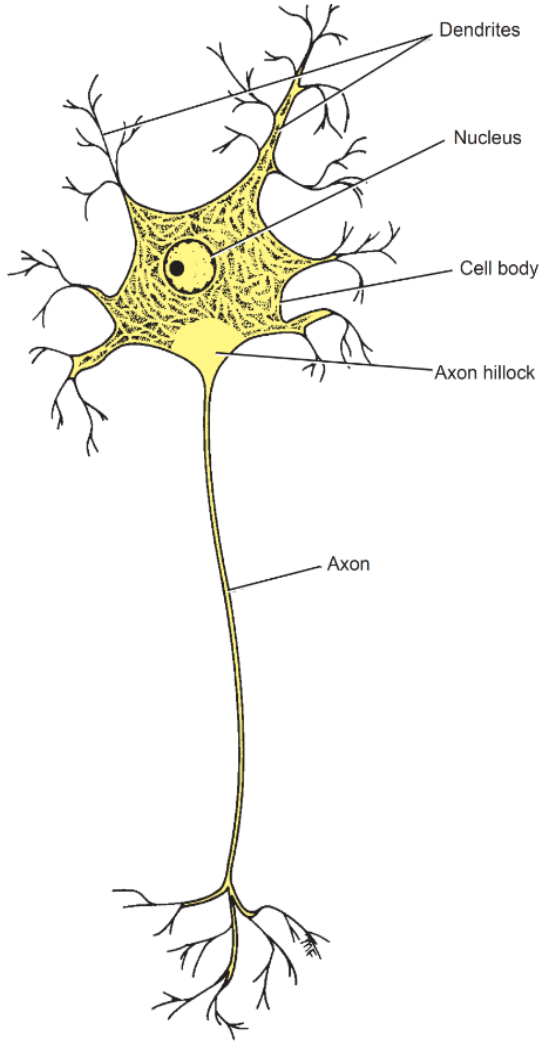
- بعض الوسائط العصبية (النواقل العصبية) Neurotransmitters تقليديٌّ classic، مثل الأستيل كولين والنورأدرينالين. و بعضها عُرِف حديثاً، مثل أحاديات الأمين Monoamines, الحموض الأمينية Amino Acids, أُكسيد النتريك Nitric Oxide, والببتيدات العصبية Neuropeptides.

- للمشابك دور أساسي في نقل الإشارة العصبية (تنبيه حسي – حركي – ذاتي) من الجهاز العصبي المحيطي إلى المركزي وبالعكس ومن وإلى الأعضاء المنفذة للتنبيه والجهاز العصبي المركزي.

- للمشابك أنواع وأشكال عديدة تختلف باختلاف الوظيفة المنوطة بها.

- تشكل كمون ماقبل مشبكي نتيجة التحفيز العصبي هة أساس تحرر النواقل العصبية وتنبيه الغشاء مابعد المشبكي لنقل الإشارة.

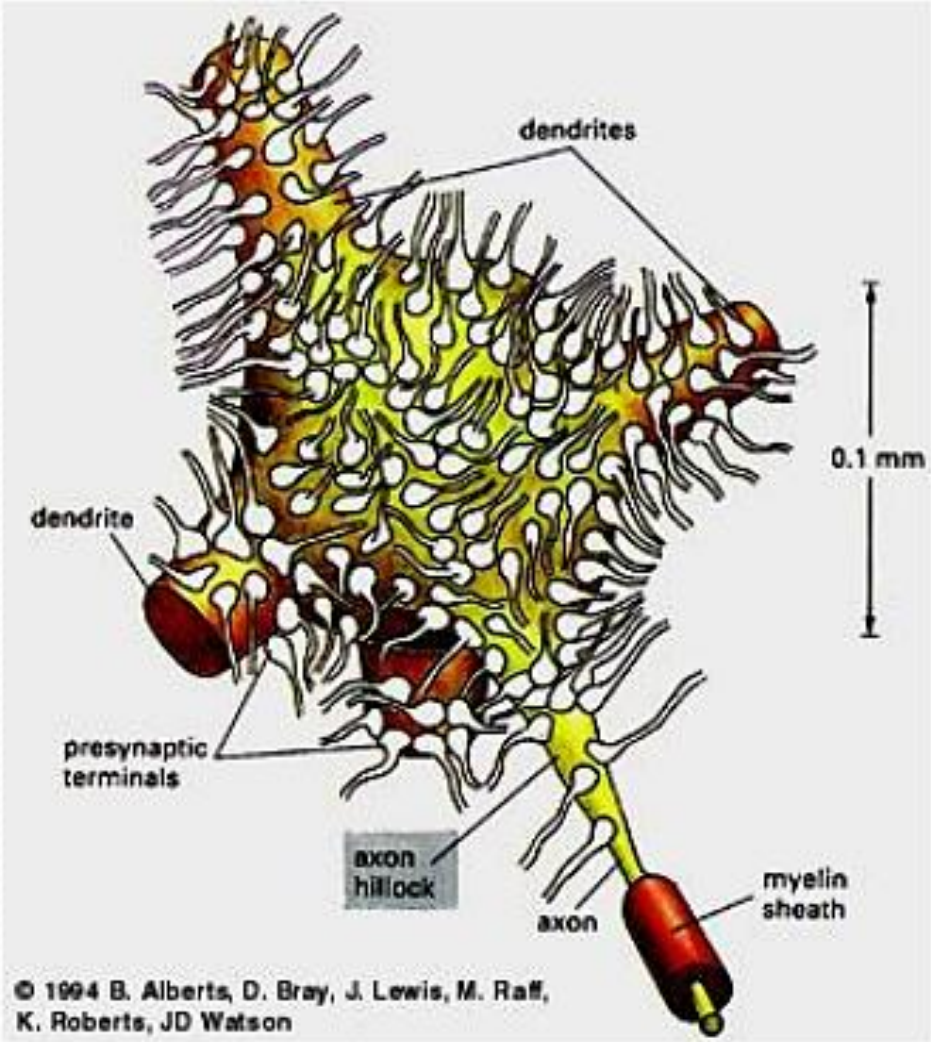
لمحة نسيجية عن الجهاز العصبي



- النسيج العصبي Neural Tissue
- العَصَبونات (الخلايا العصبية) Neuronsوالخلايا الدبقية .(Glial Cells) Neuroglia
- العَصَبون (الخلية العصبية) Neuron
  - جسم الخلية (Cell Body (Soma
  - النواتئ العصبونية: Neuron processes
    - الاستطالات الهيولية (التغصنات) .Dendrites
    - المحور .Axon

The point at which two neurons communicate is known as a Synapse

- Axodendritic (Dendritic spin)
- Axosomatic
- Axo-axonal (axon to axon),
- Dendrodendritic (dendrite to dendrite) bern2008
- Dendrosomatic (dendrite to soma)



Different type of synapses

Dendrodendritic

Axosomatic

Axodendritic

Axoaxonic

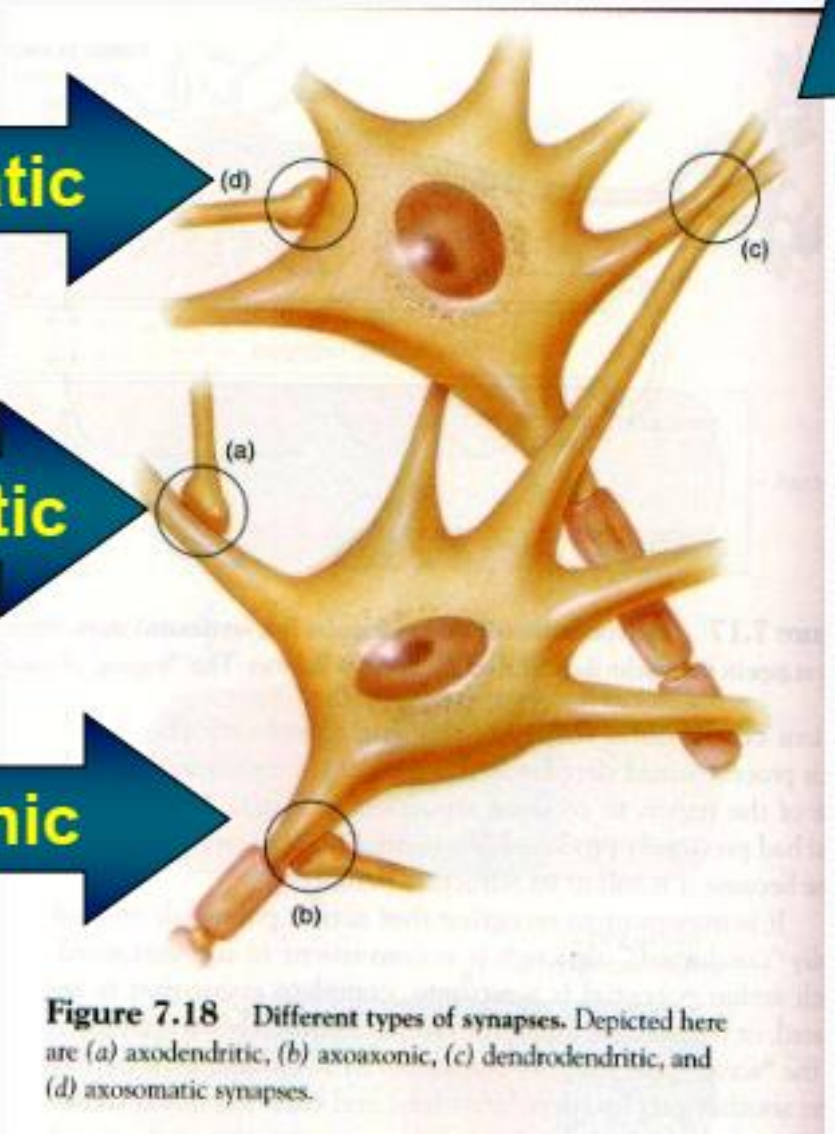
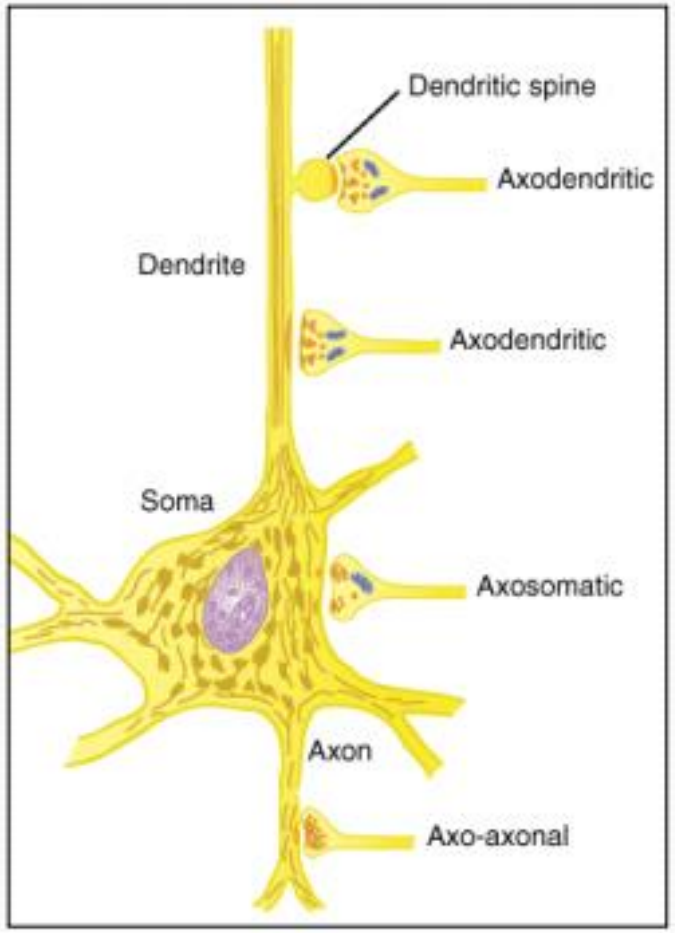
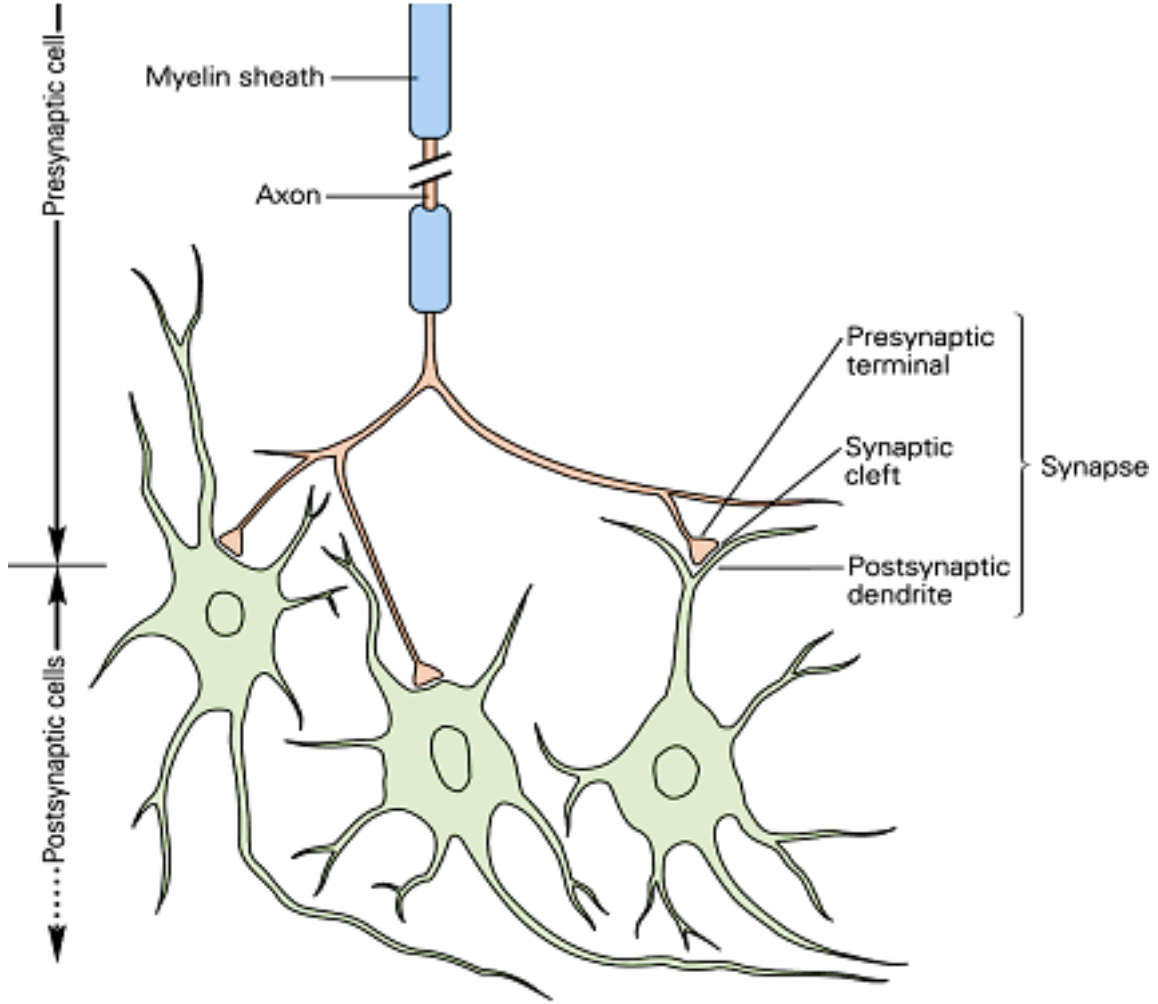


Figure 7.18 **Different types of synapses.** Depicted here are *(a)* axodendritic, *(b)* axoaxonic, *(c)* dendrodendritic, and *(d)* axosomatic synapses.

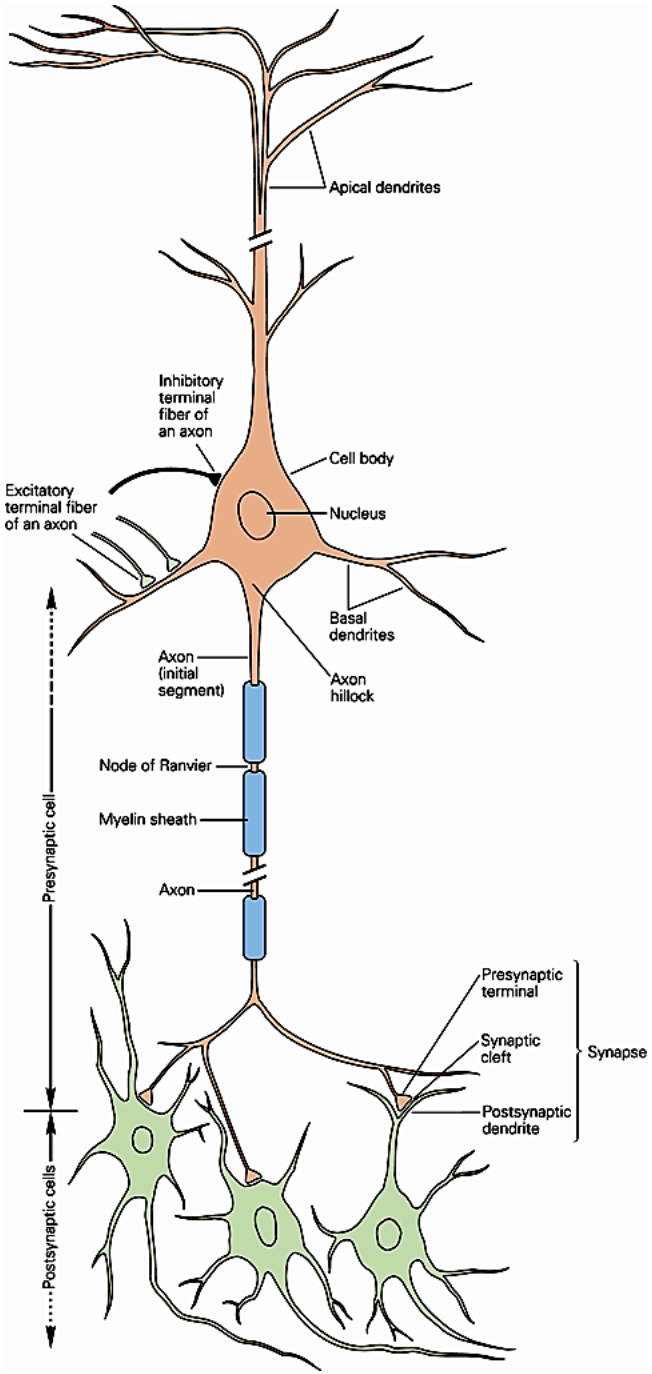


المشابك العصبية



- يمكن لتغصنات محور العصبون أن تؤمن اتصالات مشبكية مع اكثر من 1000 خلية عصبية أخرى.
- تعتبر المحاور الجزء المصدر من العصبون Output element بينما تعتبر التغصنات Dendrites الجزء المستقبل من العصبون Input element وتستطيع التغصنات مع جسم العصبون استقبال الكثير من الإشارات العصبية من خلال العديد من المشابك بينها وبين عصبونات أخرى.

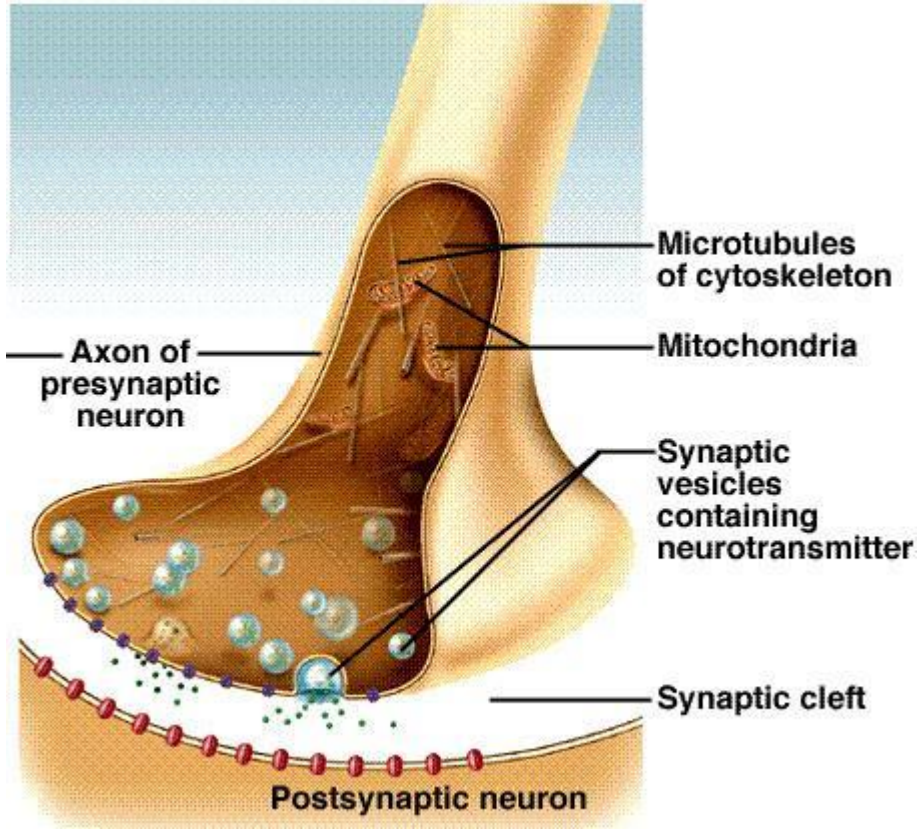
وظيفة المشابك



- يتشكل الكمون ماقبل المشبكي Presynaptic Potential عند تنبيه العصبون ماقبل مشبكي مما يسبب تحرر النواقل العصبية في الفضاء المشبكي وارتباطها بمستقبلاتها على الغشاء مابعد المشبكي مسببة أحداث كهربائية تشكل مايسمى الكمون مابعد مشبكي Postsynaptic Potential والذي بدوره يتجمع زمانيا بالتنبيه المتكرر ليصل إلى عتبة استثارة العصب مطلقا كمون عمل ينتشر على طول العصبون مابعد مشبكي.
- تكون الإشارة المنتقلة عبر المشبك تحفيزية او تثبيطية حسب نوع النواقل والمستقبلات الموجودة على الغشاء مابعد المشبكي.

النقل المشبكي Synaptic Transmission

- يعتبر النقل المشبكي أساسي للوظائف العصبية كالإدراك والحركة والتنظيم العصبي والتعلم والذاكرة.
- تظهر أهمية المشابك من حجم الاتصالات التي تستطيع خليه عصبية واحدة انشاءها وتتراوح بين 1000 إلى 10000 مشبك.
- هناك شكلين أساسيين للمشابك العصبية وتتعلق بآلية النقل العصبي فيها وهي الكهربائية والكيميائية.
- تسمى المنطقة من الغشاء ماقبل المشبكي والمقابلة للغشاء بعد المشبكي بالمنطقة الفعالة Active Zone وتسمى المسافة بين الغشاء بالشق المشبكي Synaptic Cleft.
- تكون المنطقة الفعالة غنية بالحويصلات المشبكية التي تحوي النواقل العصبية وبعضها يكون بمرحلة الالتصاق ومستعد لتحرير النواقل كما تكون غنية أيضا بقنوات الكالسيوم الفولتاجية.



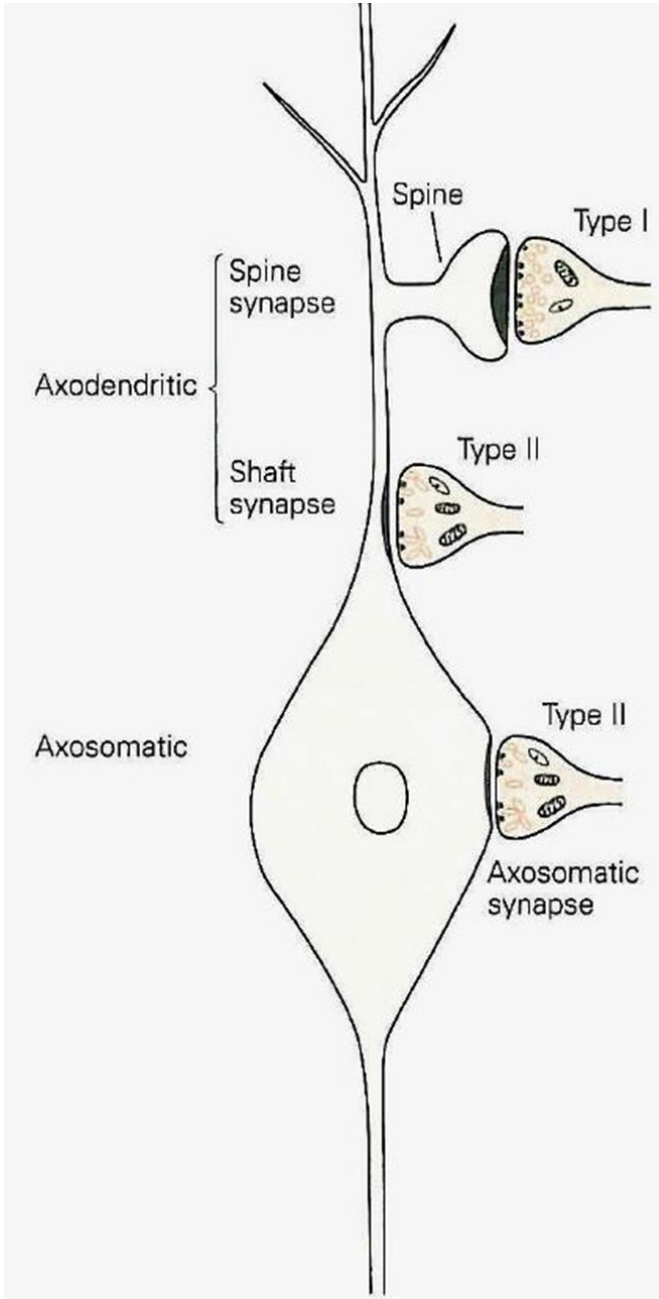
العصبونات المحفزة والعصبونات المثبطة

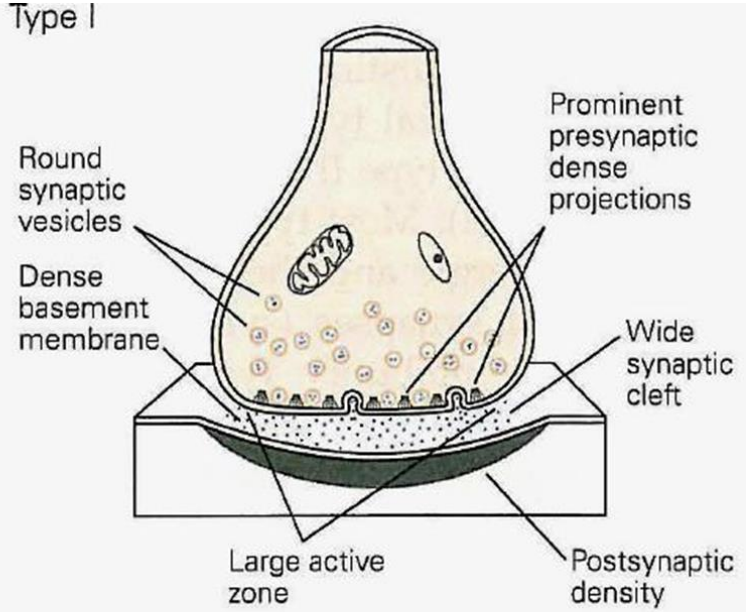
- تختلف وظيفة العصبون باختلاف المشبك الذي يشكله فقد يكون تحفيزي excitatory وقد يكون تثبيطي Inhibitory.
- من الناحية المورفولوجية تم توصيف شكلين من المشابك Gray I, Gray II.
- في النمط الأول يكون الغلوتامات هو المكون الأساسي في الحويصلات المشبكية وهذه المشابك تكون تحفيزية وتكون هذه الحويصلات ضخمة ومكتظة.
- في حين يشكل الغابا GABA المكون الأساسي في النمط الثاني والذي يختص بالمشابك التثبيطية.
- هناك فرق مورفولجي آخر وهو تواجد مناطق كثيفة الكترونيا Electron-dense region على الغشاء ماقبل المشبكي يقابلها كثافات فعالة على الغشاء مابعد المشبكي Postsynaptic density وتميز المشابك التحفيزية.
- في المشابك المثبطة تكون الحويصلات مسطحة او بيضوية والكثافات ماقبل المشبكية أقل وضوحا.

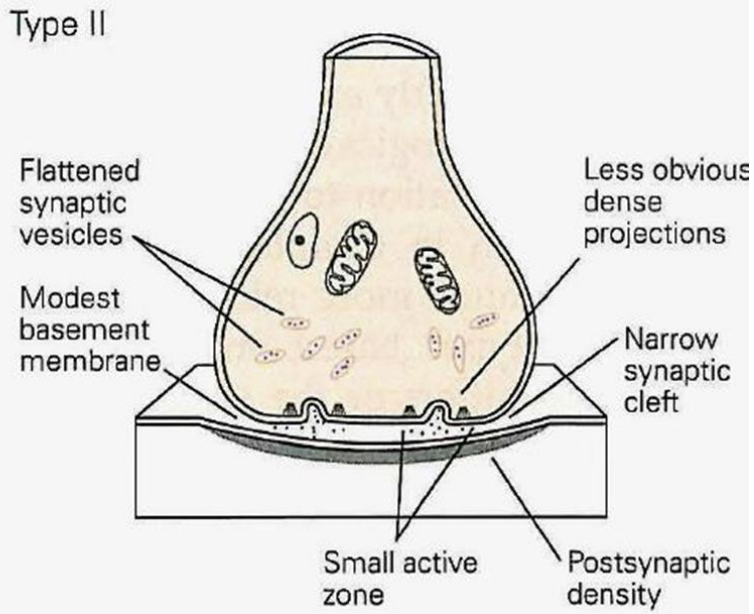
Synaptic Transmission

Is either Electrical or Chemical in Nature

Is Excitatory or Inhibitory





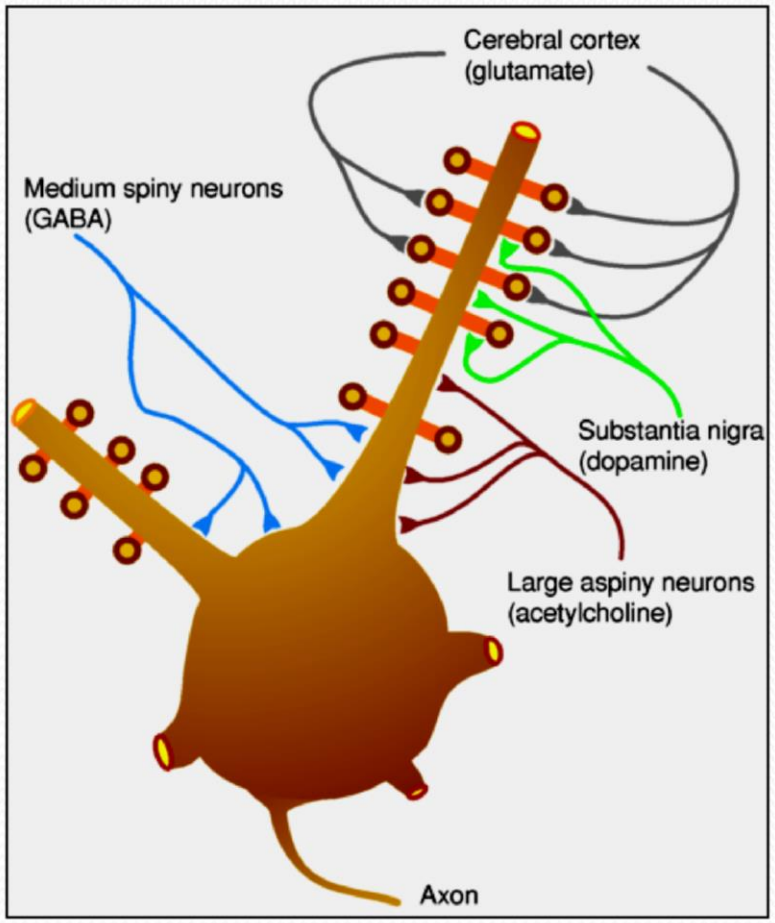


Distinguishing Properties of Electrical and Chemical Synapses

Type of synapse	Distance between pre- and postsynaptic cell membranes	Cytoplasmic continuity between pre- and postsynaptic cells	Ultrastructural components	Agent of transmission	Synaptic delay	Direction of transmission
Electrical	4 nm	Yes	Gap-junction channels	Ion current	Virtually absent	Usually bidirectional
Chemical	20–40 nm	No	Presynaptic vesicles and active zones; postsynaptic receptors	Chemical transmitter	Significant: at least 0.3 ms, usually 1–5 ms or longer	Unidirectional

Spine

- Spines are membranous protrusions from the neuronal surface.
- They consist of a **head** (volume ~ 0.001–1 μ3) connected to the neuron by a thin (diameter <0.1 μm) spine **neck.**
- They may arise from the **soma**, **dendrites**, or even the **axon hillock**, and they are found in various neuronal populations in all vertebrates and some invertebrates.
- Human brain thus contains **>10^{13} spines**.
- Spines are highly specialized compartments for rapid large-amplitude Ca2+ signals underlying the induction of synaptic plasticity.

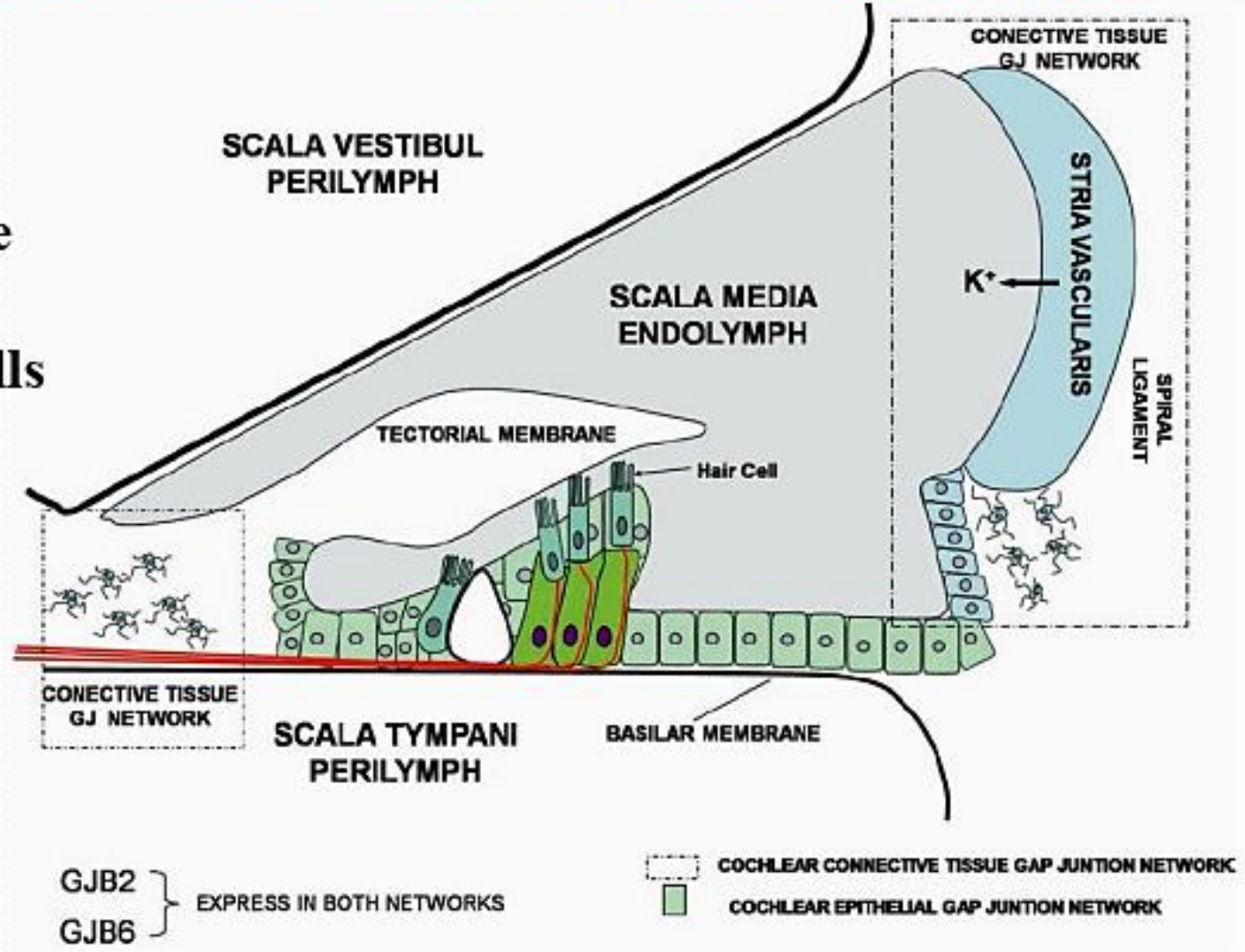


خصائص المشابك الكهربائية

- المشابك الكهربائية سريعة جدا بحيث تؤمن الاستجابة اللازمة في الوقت المناسب.
- النقل الكهربائي ضروري لتنسيق استجابة عدد كبير من الألياف العصبية بشكل متزامن (التجمع الحجمي) بحيث تحقق استجابة كبيرة تنتقل إلى العضو الهدف دون ضياع.
- في الجهاز العصبي السمعي يعتبر وجود المشابك الكهربائية والاتصالات الفجوية أساسيا في نقل المعلومة السمعية على مستوى العصب السمعي وجذع الدماغ محققة الدقة التواترية والزمنية temporal discrimination , Frequency selectivity والتي تعتبر أساسية لترميز الكلام.
- أهم النواقل الفعالة التي تعبر الاتصالات الفجوية في الحلزون هي ال IP3، ال ATP ، وشاردة البتاسيوم للحفاظ على الكمون داخل الحلزوني Ednocochlear Potential.

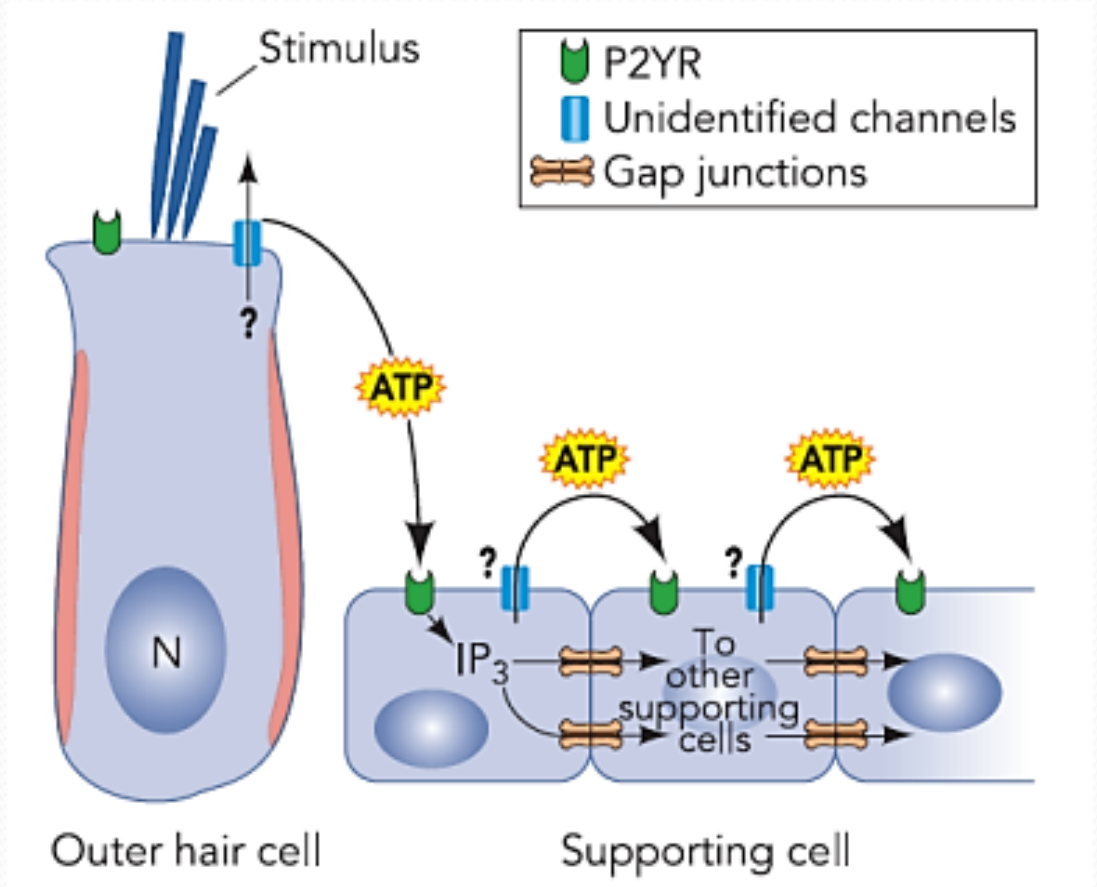
Gap-Junction Networks in the Cochlea

- **Diagram of the cochlea cellular systems showing the gap-junction networks. Deiter cells (green) and supporting**



P2R expression in hair cells

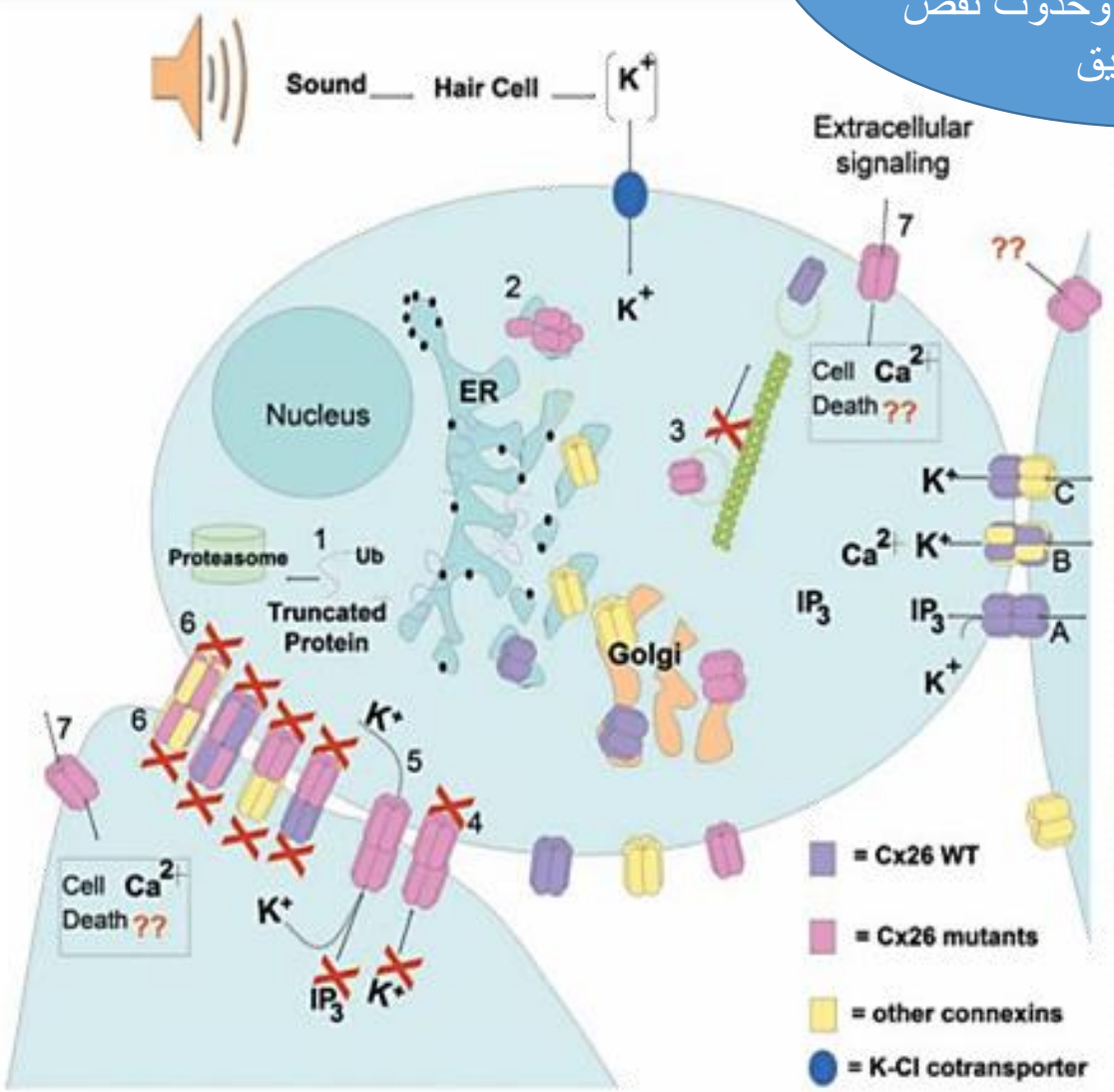
- *P2YR are associated with release of Ca2+ from intracellular stores [endoplasmic* reticulum (ER) or Hensen's body], whereas P2XR are localized on the stereocilia of the hair cells, in proximity of the MET channels, as well as in the apical cell surface.
- Extracellular signaling by nucleotides has long been associated with sensory systems, where ATP acts as a co-transmitter and/or neuromodulator.
- In both **endolymphatic and perilymphatic compartments**, basal level of extracellular ATP is maintained in the **low nanomolar range by the action of ectonucleotidases.**



وجود نماذج غير متجانسة من الكونكسين 26 يؤدي على اضطراب نفوذة المعابر ل K وip3 مسبب توقف التواصل بين الخلايا في الحلزون وحدوث نقص سمع عميق

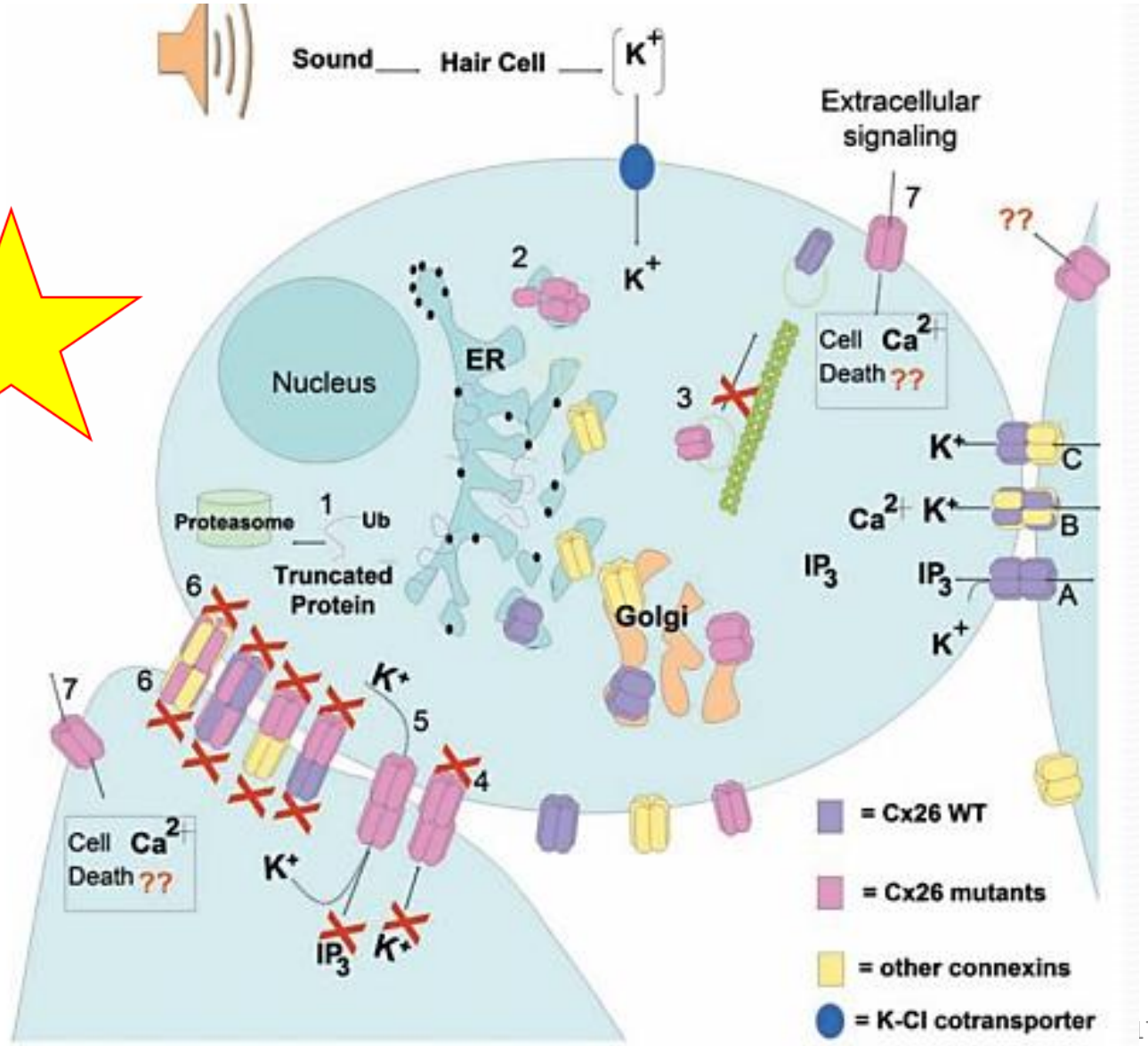
Pathogenic mechanism of deafness-associated Cx26 mutations

- 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.

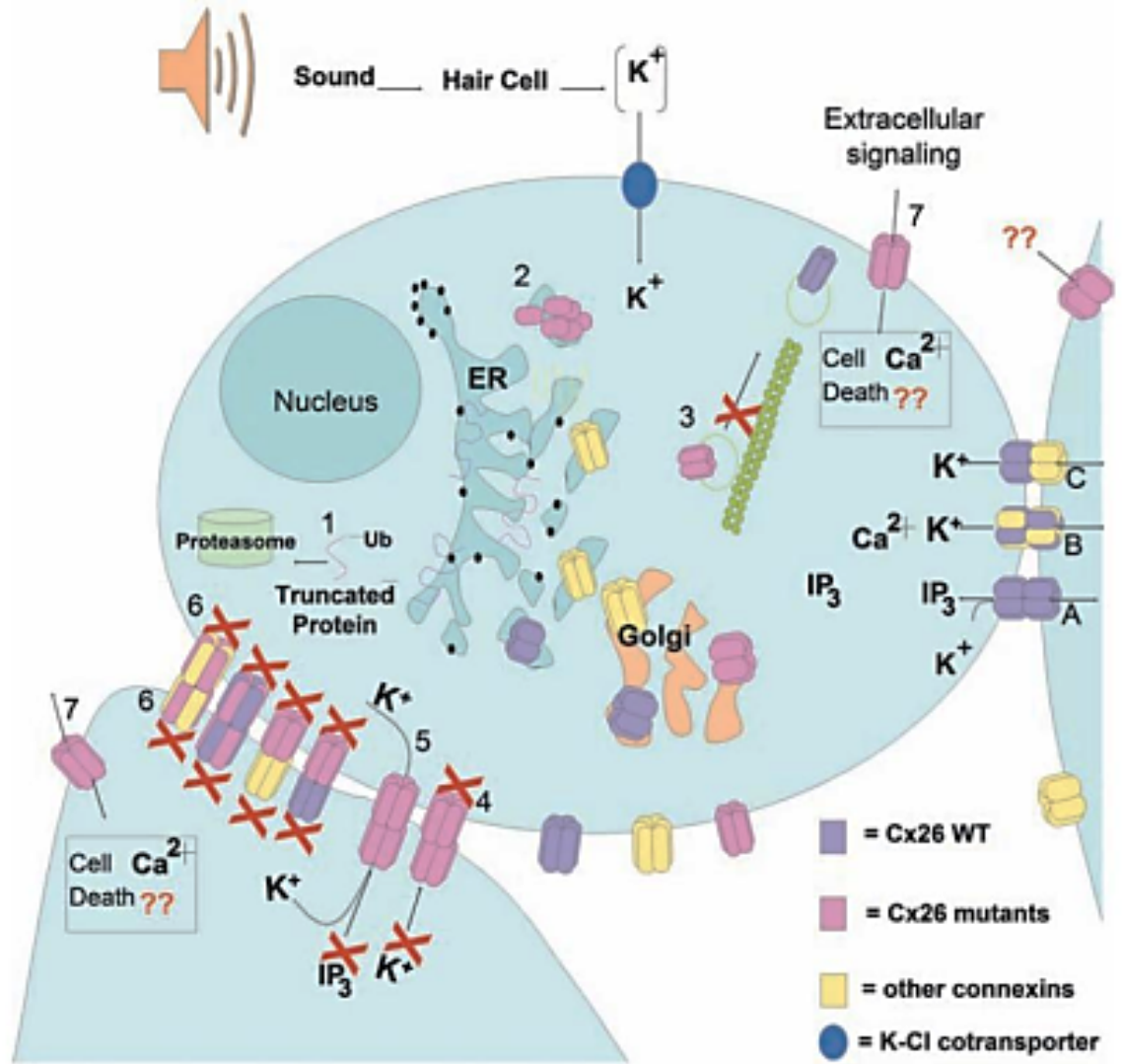


تتفاوت درجة نقص السمع حسب درجة الشذوذ في انتاج تحت الوحدات وتركيب الاتصالات الفجوية

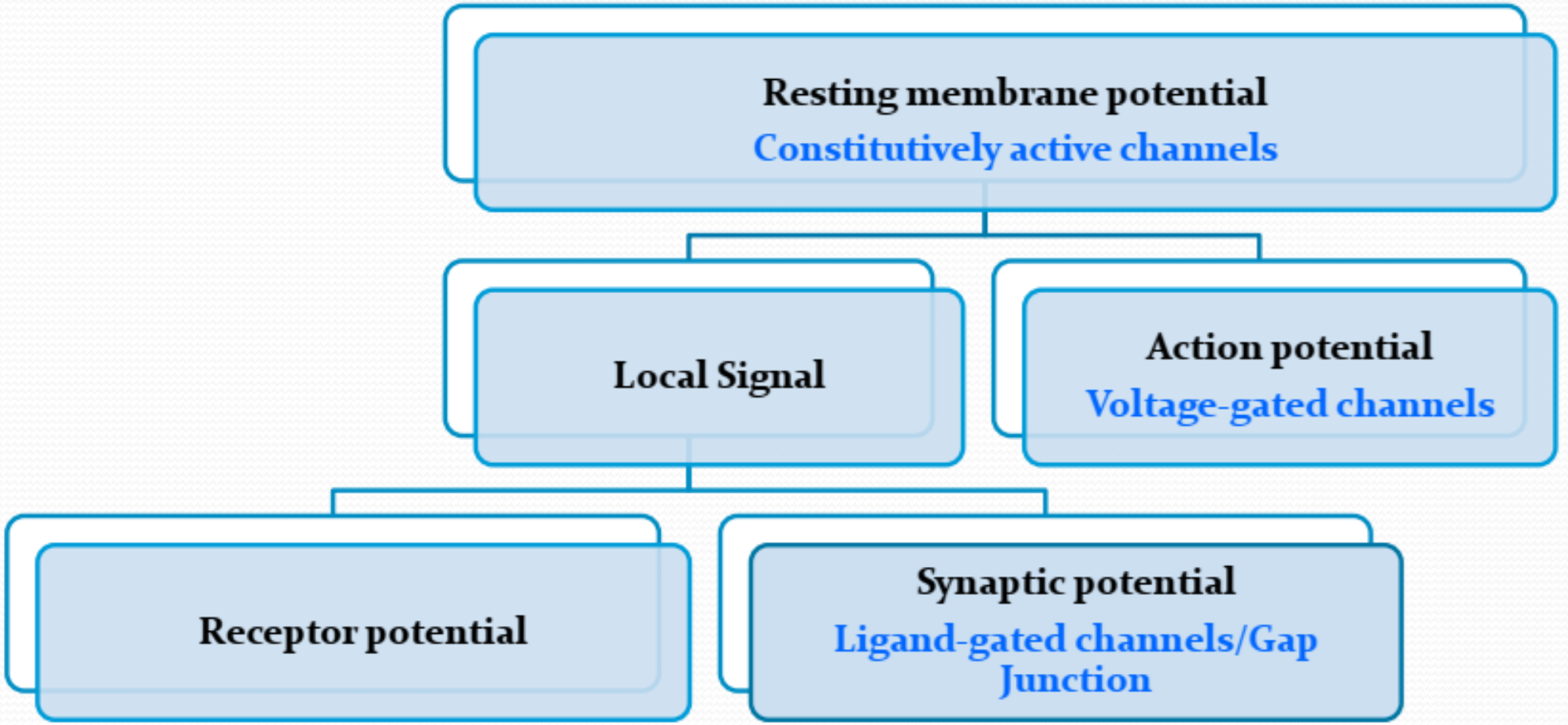
- **1. Truncated** protein connexin subunits;
- **2. Oligomerization defects impeding** the assembly of hemichannels;
- **3. Defective trafficking** of the hemichannels, impeding targeting to the plasma membrana;
- **4. Nonfunctional channels;** normal trafficking and assembly into the plasma membrane and gap-junction plaque formation, but the GJCh are closed or their pore structure severely affected, impeding the diffusion of ions and small metabolites;
- **5. Functional** channels permeable to ions but with reduced permeability to bigger molecules like IP3, affecting propagation of calcium waves or other metabolites;



- **6. Mutant Cx26 that can act as dominant** negative of co-expressed wild-type connexins. Mutant Cx26 can oligomerize with wild-type connexins, producing nonfunctional heteromeric channels. Heterotypic combination between mutant Cx26 hemichannel and wild-type hemichannels can also lead to nonfunctional channels;
- **7. Aberrant functionality of free hemichannels in the plasma membrane, allowing** an increase in plasma-membrane permeability that may lead to cell death due to either loss of important intracellular metabolites (like ATP or NAD), or increase intracellular calcium concentration.

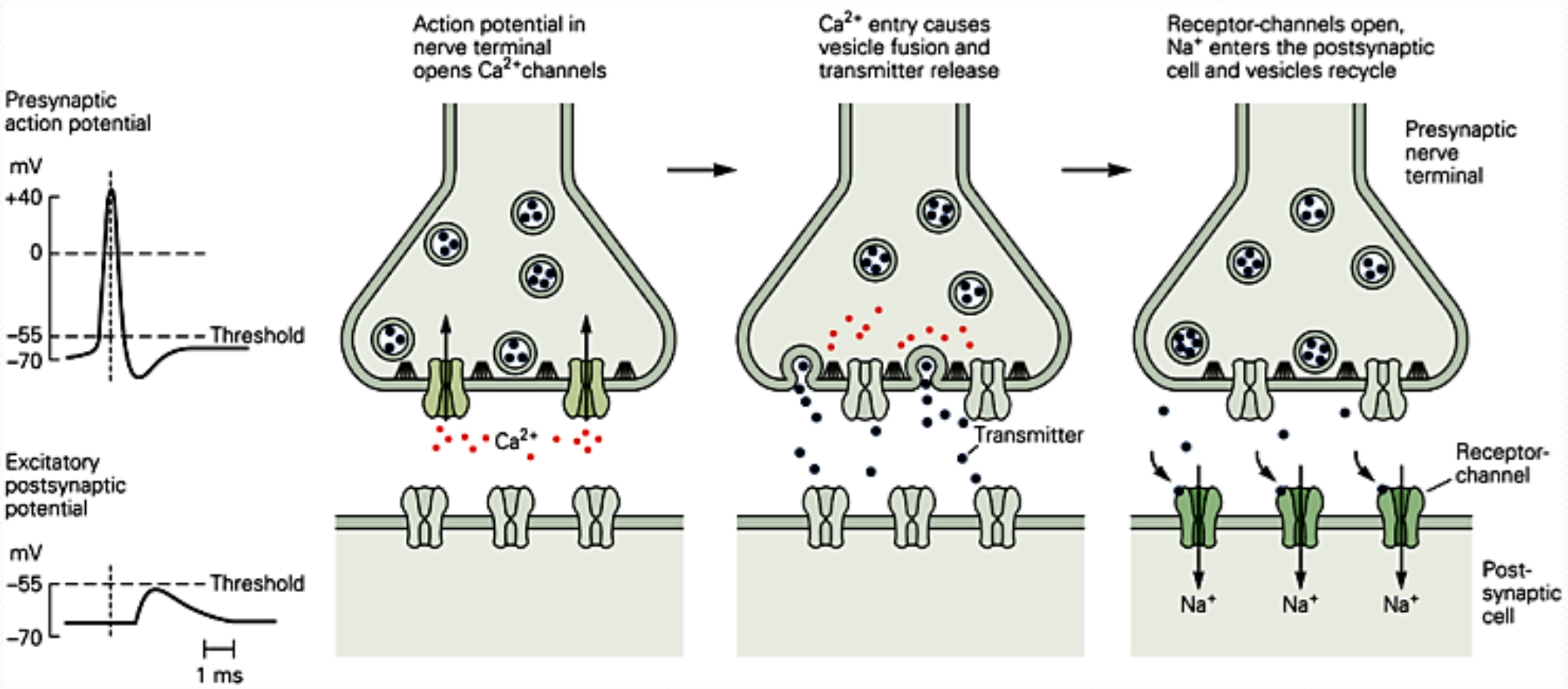


الحوادث الكهربائية في المشابك العصبية



آلية عمل المشابك الكيميائية/ الكمون ماقبل مشبكي ومابعد مشبكي

- Synaptic transmission at chemical synapses involves several steps.



التجمع المكاني Spatial Summation والتجمع الزماني Temporal Summation في المشابك العصبية

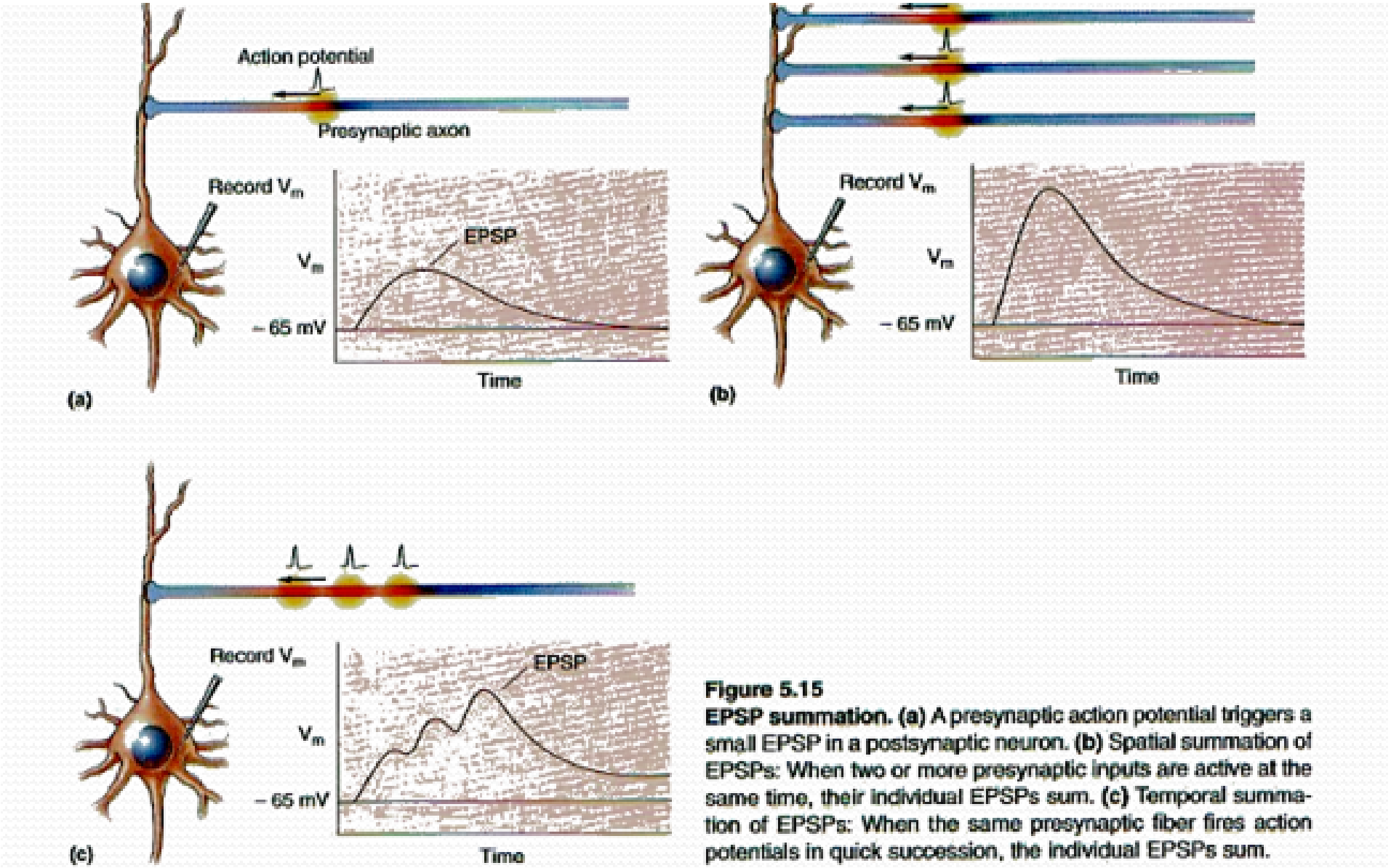
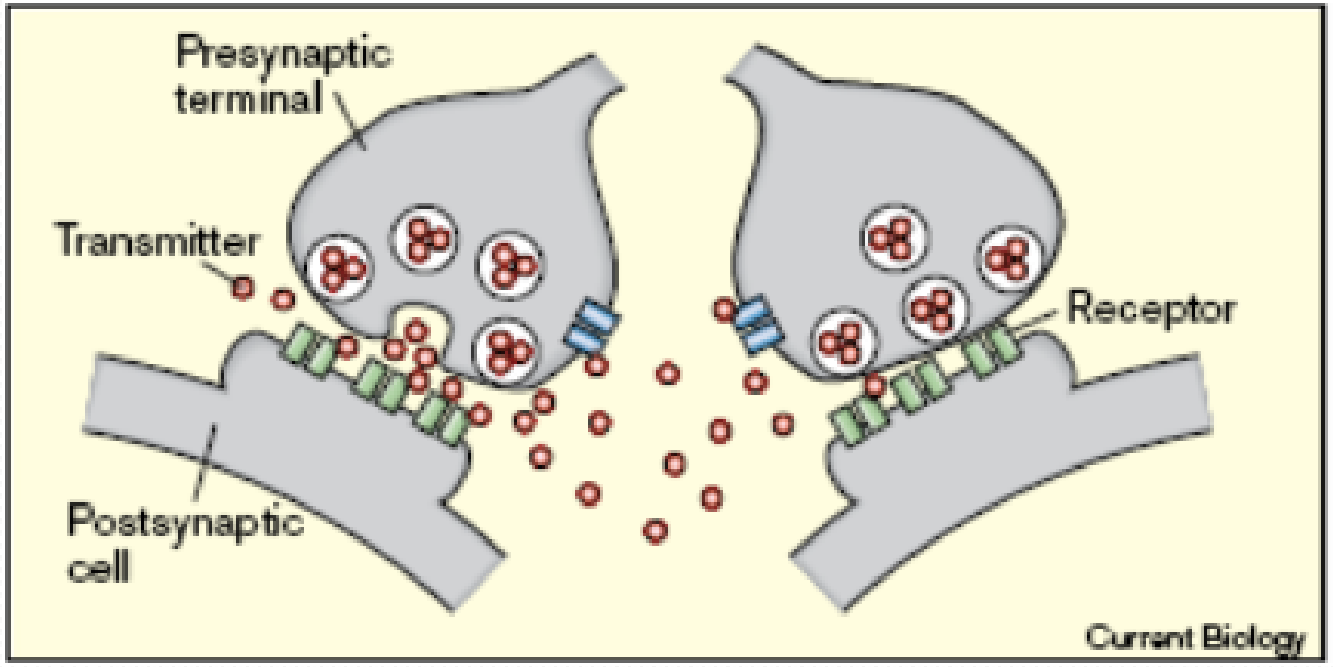


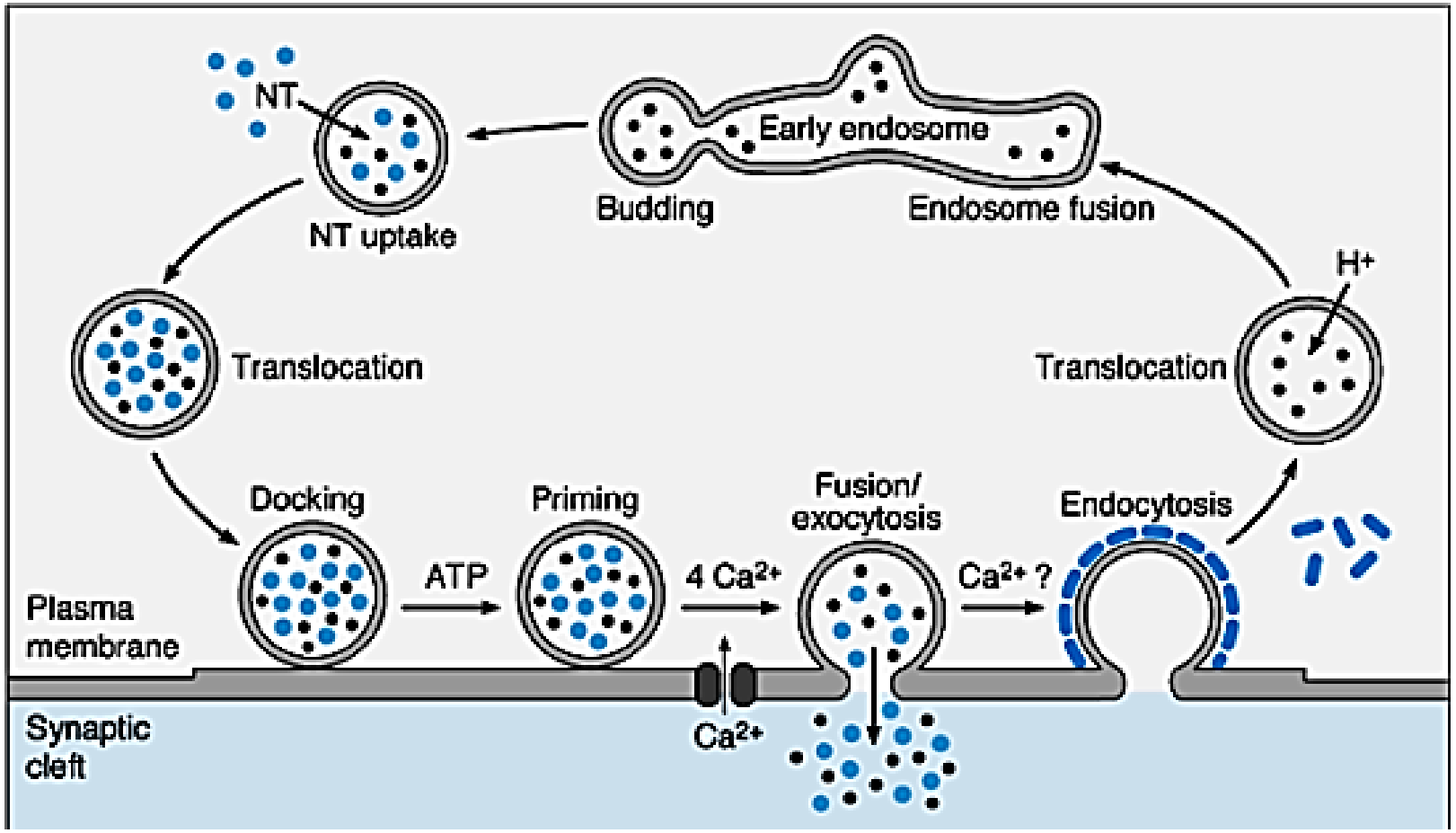
Figure 5.15
EPSP summation. (a) A presynaptic action potential triggers a small EPSP in a postsynaptic neuron. (b) Spatial summation of EPSPs: When two or more presynaptic inputs are active at the same time, their individual EPSPs sum. (c) Temporal summation of EPSPs: When the same presynaptic fiber fires action potentials in quick succession, the individual EPSPs sum.

Spillover Phenomena

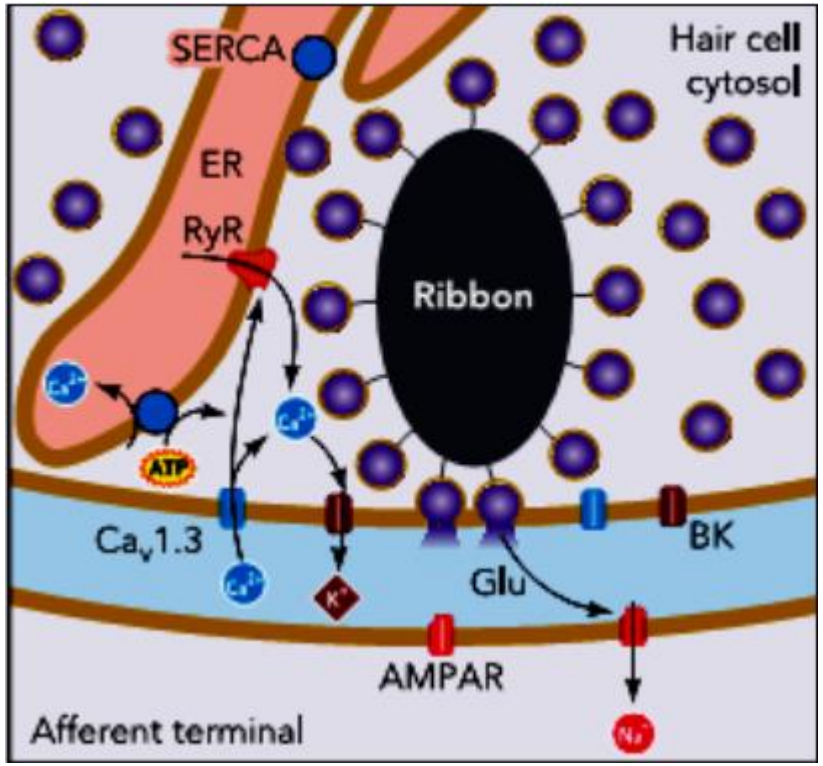
- It was thought that transmitter released at a synapse affected only a specific postsynaptic cell.
- Spillover of a transmitter produces significant cross-talk to non-postsynaptic cells.



مراحل تحرر النواقل العصبية من الحويصلات المشبكية



نموذج مشابك الريبون Ribbon في الخلايا المشعرة في الحلزوم



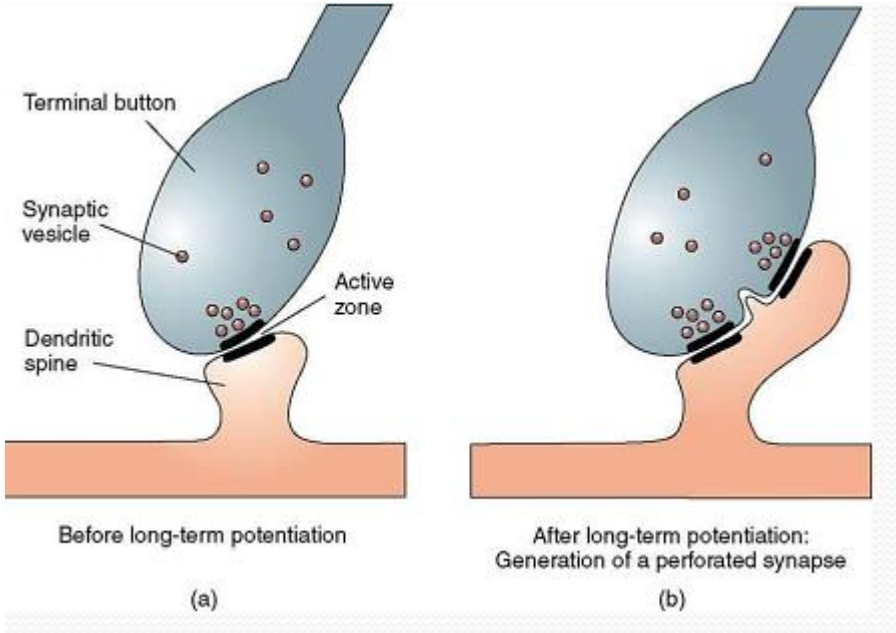
- تكمن اهمية هذا النموذج في تامين عدد كبير من الحويصلات الجاهزة لإطلاق الغلوتامات في الفضاء المشبكي حيث تكون متجمعة قرب الغشاء ماقبل المشبكي ومرتبطة بجسيم الريبون وبالتالي حدوث تفعيل سريع للغشاء مابعد المشبكي وإطلاق كمون عمل ينتشر على طول السبيل السمعي.
- لهذا النموذج من المشابك دور هام في تأمين نقل الاستشارة السمعية بمستويات منخفضة حول العتبة مما يؤمن الدقة والسرعة في ترميز الاشارة السمعية.

مرونة المشابك Synaptic Plasticity

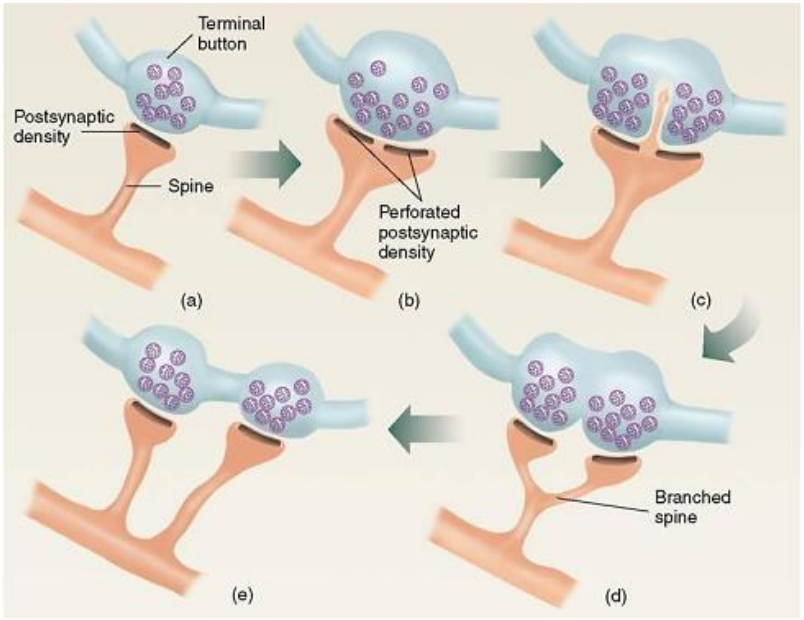
- هو مصطلح يطلق على المرونة والمطاوعة في إعادة التصنيع المشبكي استجابة للتكيف مع الظروف والتعلم والذاكرة.
- إن التعلم فزيولوجيا ونسيجيا يتم من خلال تشكل المزيد من المشابك والاتصالات العصبية التي تقوم بتأمين وظيفة محددة تم تعلمها من التجربة والتكرار (التنبيه المتكرر لاداء رسالة معينة).
- إن أي سلوك جديد أو تبدل في السلوك هو انعكاس لتبدّل في عدد وقوة وطبيعة المشابك العصبية.
- المرونة العصبية متمثلة بالمرونة المشبكية هي القدرة أو السعة Capacity الكافية لإحداث تبدّلات في الاتصالات المشبكية بين العصبونات.
- عادة تستغرق مراحل تشكل مشابك جديدة وحدوث التعلم والتكيف العصبي من 3-6 أشهر وهي الفترة التي تعطى عادة كمهلة لحدوث التكيف والتعود بعد تغير الظروف السمعية للشخص كتركيب معينة سمعية أوزرع الحلزون أو البدء بعلاج الطنين وغيرها.

نماذج النمو والتصنيع المشبكي

تشكيل أفضية مشبكية جديدة لنفس الشوكة



تضاعف وانقسام الأشواك المشبكية



أي سؤال ؟؟