

ЗАВИТКА: MULTUM IN PARVO. ЧАСТИНА ПЕРША

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

Надто багато пов'язано у людини зі слухом, щоб вважати цей вид чуття «*другим після зору*» (див. [1]). Саме слух уможливорює найскладнішу форму міжлюдської комунікації – мову; із цим видом чуття пов'язана чи не половина усього мистецтва – і не лише музичне, а й риторське, мовленнєве [2]. І тому саме слух найінтимнішим чином пов'язаний із особистісно-словесною серцевиною феномену людини [3].

Станом на 2018 р. розрахункова глобальна поширеність серйозних, інвалідизувальних порушень слуху (англ. – *disabling hearing loss*) складала 466 млн осіб, з очікуваним значенням у 2030 р. – на рівні 630 млн осіб, а у 2050 р. – на рівні більше 900 млн осіб, причому 90 % осіб із середньою і тяжкою формами порушень слуху проживають у країнах із низьким чи середнім рівнем доходу населення [4]. А кількість осіб на планеті, котрі страждають порушенням слуху, включаючи його легкі і односторонні форми, у 2017 р. складала 1,4 млрд [4]. Фінансово-економічна складова проблеми не менш масштабна [5], а про соціо-культурну – годі й говорити.

Будова органу слуху вражає хитроумністю, драматичним поєднанням лаконічності і складності, зачіпає несподіваністю рішень, багато з яких нам ще належить збагнути. Навіть особа з посереднім естетичним і інтелектуальним чуттям після ознайомлення з будовою і функцією вуха, мабуть, не залишиться літеплою.

У цій статті ми спробували концентровано змалювати стан знань щодо молеку-

лярної фізіології периферійної частини слухового аналізатора, аби згодом відповісти на просте, але засадниче питання усієї аудіології: чому при вдаваній простоті улаштування слухових рецепторів і мізерній їх кількості втрачений слух не відновлюється?

Мета роботи – оглянути і узагальнити актуальні дані щодо молекулярної фізіології рецепції слухових подразників внутрішніми волосковими клітинами завитки.

Методи: у наявних наукових базах даних здійснено пошук і відбір друкованих праць за ключовими словами «молекулярна фізіологія слуху», «волоскові клітини», «спіральний гангліон», «ендокохлеарний потенціал», «механорецептори волоскових клітин», «стрічковий синапс» тощо.

Розміри завитки і основний каскад подій слухового сприйняття

Завитка – мініатюрний орган, у дорослої людини її розміри (довжина × ширина × висота) – $\sim 8,75 \times 6,53 \times 3,26$ мм [6]. Довжина кісткового тунелю завитки, за різними даними, становить від $\sim 32,45$ мм [6] до $40,9 \pm 2,0$ мм (див. [7]) чи навіть $\sim 42,0$ мм (див. [8]). Діаметр завитки варіює від $\sim 2,5$ мм у основі до $\sim 1,5$ мм у верхівці, кількість витків, знову ж таки, за різними даними – від 2,5 до 3 [7]. При цьому висота функціональної серцевини завитки – спірального органу – складає від 66,02 мкм у основній частині до 62,69 мкм у верхівковій [7].

Точність акустичного сприйняття цього мініатюрного біопристрою непересічна: у діапазоні частот і гучності, у яких слухове

сприйняття найкраще (відповідно, ~500-4000 Гц та ~35-80 дБ рівня звукового тиску), людина може розрізнити зміну рівня звуку (англ. – *sound level*) приблизно на один децибел та зміну тональної частоти (англ. – *tonal frequency*) приблизно на піввідсоток [9].

У схематичному викладі механізм сприйняття слухового подразнення наступний. Акустичні коливання, отримувані рідиною (*perilympha*) барабанних сходів (*scala tympani*) від барабанної перетинки (*membrana tympanica*) і кісточкового каскаду через основу стремінця (*basis stapedis*), вставленого у овальне вікно (*fenestra ovalis s. cochleae*), перетворюються не вповні зрозумілими гідродинамічними механізмами у коливання основної (базиллярної) мембрани (*membrana basilaris ductus cochlearis, lamina basilaris*), розташованого на ній спірального органу (*organum spirale*), ендолімфи (*endolympha*) і покривної мембрани (*membrana tectoria*), що разом обумовлює коливання стереоцилій внутрішніх волоскових клітин, відкриття вбудованих у них механоцептивних йонних каналів, вхід у їхню цитоплазму йонів калію і кальцію, деполяризацію і збудження цих клітин, вкрай швидко вивільнення їхніми базальними частинами гігантських кількостей глутамату у синаптичні щілини і активацію постсинаптичних дендритних відростків чутливих нейронів спірального вузла. Ці нейрони і несуть первинно кодований у такий спосіб, електро-хімічний еквівалент акустичного подразнення у мозок, де здійснюється його багаторівневе перетворення і опрацювання. У кінцевому висліді формуються кіркові кореляти слухового відчуття і – ми чуємо.

Зупинімось на вузлових моментах цього каскаду подій детальніше.

Волоскові клітини

Основними клітинами-рецепторами слухового аналізатора вважають внутрішні волоскові клітини, додатковими – зовнішні [10-12]. Обидва види волоскових клітин – середнього/малого розміру (оглянуто у [13]; див. також [14]), видовженої, циліндричної чи призматичної форми, розташовані поміж спеціальних підтримувальних клітин спірального органу у доволі чіткому площинно-

му порядку [12]. Вони відрізняються розташуванням на звичному, радіарному зрізі спірального органу (див., наприклад, [15, 16]): внутрішні волоскові клітини розташовані ближче до ступицевої частини завитки (*modiolus cochleae*), до спірального вузла, до спірального канту (*limbus spiralis*) і внутрішньої спіральної борозни (*sulcus spiralis internus*) і до кореня покривної мембрани (*membrana tectoria*); зовнішні волоскові клітини розташовані далі від ступицевої частини завитки і ближче до судинної смуги (*stria vascularis*). Проте основною морфологічною особливістю обох клітин, відображеною у їхній назві, є апікальний щіткоподібний пучок з 50-100 циліндричних виростів – стереоцилій [12]. У зовнішніх волоскових клітин діаметр стереоцилій ~200 нм [12], у внутрішніх – вдвічі більший [17], довжина стереоцилій варіює і складає кілька мікрометрів [14, 18-20]. Стереоцилії зазвичай щільно згруповані у сплюснений і часто зігнутий у вигляді літери V чи W ансамбль, мають складну внутрішню структуру і не належать до справжніх війок (*cilium*) [12]. Щоправда, у незрілих слухових волоскових клітинах і у зрілих волоскових клітинах вестибулярного апарату ссавців [11, 21] поміж стереоциліями, у центрі ансамблю розташована найвища і справжня війка – кіноцилія, котра містить характерний для усіх війок набір мікротрубочок [12].

Стереоцилії внутрішніх волоскових клітин людини у кількості 41-64 (відповідно, від основи до середини завитки) [14, 22] розташовуються у 2-3 ряди, коротші розташовані ближче до ступицевої частини завитки (*modiolus cochleae*) [23]; стереоцилії зовнішніх волоскових клітин у кількості 46-148 (відповідно, від верхівки до основи завитки) [14, 22] формують V/W-подібну стінку з 3-5 рядів [14, 23], розкриті у напрямку ступицевої частини, причому коротші стереоцилії теж розташовані ближче до ступиці [14, 23].

Одна завитка дорослої людини містить ~11000 [10], або 10945-16000 [22, 24], чи навіть 7213 (особа 70 років з нормальним слухом) [25] зовнішніх волоскових клітин. Внутрішніх волоскових клітин у одній завитці дорослої людини всього лиш ~3500 [10], або 2695-4400 [14, 24] чи навіть 2600 (особа

68 років з нормальним слухом) [25]. Маса однієї зовнішньої волоскової клітини людини – $\sim 2.6 \cdot 10^{-9}$ г, внутрішньої – $\sim 7.3 \cdot 10^{-9}$ г [13].

Вздовж тунелю завитки внутрішні волоскові клітини у спіральному органі формують один ряд – від базальної до верхівкової частини тунелю; натомість, зовнішні волоскові клітини інколи розташовані у шахматоподібному порядку і формують 3-4 поздовжні ряди [10]. Лінійна густина вздовж тунелю завитки людини для внутрішніх волоскових клітин стала і складає ~ 86 (82.79-96.25) одиниць на 1 мм довжини [24]. Для зовнішніх волоскових вона складає ~ 250 на 1 мм у основі завитки, сягає ~ 370 на 1 мм поблизу верхівки, у зоні сприйняття частот ~ 1 кГц, закінчується на рівні ~ 300 на 1 мм у верхівці завитки [26], і у середньому по всій довжині тунелю складає ~ 343 (334.34-390.89) одиниць на 1 мм [24].

Механоцептори волоскових клітин

Сусідні стереоцилії зв'язані між собою нитчастим комплексом кадгерину-23 і протокадгерину-15, довжиною ~ 150 нм (англ. – *tip link*) [11, 27]. З середини цитолемі бічної поверхні вищої сусідньої стереоцилії верхній кінець кадгеринової нитки закріплений спеціальним якірним комплексом¹, котрий містить щонайменше білки Myosin 7a, Harmonin-b і SANS²; нижній кінець кадгеринової нитки занурений у цитолему кінчика нижчої стереоцилії і закріплений там білком LHFPL5³ [11, 27]. При згинанні усього пучка стереоцилії у напрямку найвищих з них кадгерінова нитка тягне кінчик нижчої стереоцилії «вгору», що деформує цю частину цитолемі кінчика і спричиняє відкриття розташованих поряд з LHFPL5 механосенситивних каналів, котрі містять білки TMIE⁴ і TMC1⁵ чи TMC2 [28, 29] і через TMC, CIB2 і Ankyrin прив'язані до елементів актинового цитоскелету нижчої стереоцилії [30-32].

¹ upper tip-link density.

² scaffold protein containing ankyrin repeats and SAM [sterile alpha motif] domain.

³ lipoma HMGIC [high mobility group isoform I [interfase]-C] fusion partner-like 5.

⁴ transmembrane inner ear.

⁵ transmembrane channel-like gene 1.

Мабуть, перелік складників механосенситивного комплексу кінчиків стереоцилії довший. Приміром, інші два білки, досліджувані у зв'язку із участю у сприйнятті акустичних подразників [33] – ТОМТ⁶ (*транспорт і докінг механосенситивних комплексів*) і LOXHD1⁷ (*функція невідома*). Добре відомий, дивовижний за своєю будовою механоцептор PIEZO2 хоча би у миші експресується на апікальній поверхні переважно зовнішніх волоскових клітин, біля основи стереоцилії [34, 35]; його відкриття обумовлюється негативним тиском поблизу цієї апікальної поверхні та зміщенням пучка стереоцилії у протилежний бік — у бік найкоротших з них [34]. Тим не менш, певна роль цього каналу у слуховому сприйнятті існує [34]; можливо, він приймає участь у виявленні ушкодження і у регенерації волоскових клітин [36]. У всякому випадку, роль PIEZO2 непересічна хоча б у сприйнятті стимулів ультразвукового діапазону (>20 кГц) [35]. Також, вивчається молекулярний комплекс стереоцилії при їх основі (англ. – *ankle link complex*), котрий включає, щонайменше, білки Usherin, ADGRV1⁸, Whirlin і PDZD7⁹ [27], а також кінчикові комплекси найвищих стереоцилії зовнішніх волоскових клітин, які зв'язують ці стереоцилії між собою і з покривною мембраною (англ. – *tectorial membrane-attachment crowns*) [37]. Значення цих макромолекулярних комплексів залишається невідомим.

Фізико-хімічний механізм регульованої проникності основного механоцептивного каналного комплексу волоскових клітин незрозумілий; мабуть, дані, отримані щодо ліпідзалежного механізму зачинення структурно схожого на ТМС механоцептора OSCA¹⁰/TMEM63¹¹, важливі для з'ясування цього питання [38]. Механоцептивний комплекс володіє також різними механізмами адаптації стосовно подразника [12, 33, 39], молекулярна природа яких теж залишається невідомою.

⁶ transmembrane O-methyltransferase.

⁷ lipoxygenase homology domains 1.

⁸ adhesion G protein-coupled receptor V1.

⁹ PDZ [post synaptic density protein (PSD95), *Drosophila disc large tumor suppressor (Dlga)*, and *zonula occludens-1 protein (zo-1)*] domain containing 7.

¹⁰ hyperosmolality-gated calcium-permeable channel.

¹¹ transmembrane protein 63A.

Ендолімфатичний потенціал

Мембранний потенціал спокою волоскових клітин складає від -70 до -50 мВ [12]. Його природа далеко не проста. Відомо, що ззовні апікальної мембрани волоскових клітин, у ендолімфі завитки концентрація йонів калію складає ~150-157 мМ [12, 40], хлору – ~130-140 мМ [40-42], натрію – ~1 мМ [12], а йонів кальцію – ~30 мкМ [12]. У цитозолі волоскових клітин концентрація йонів калію трохи менша і складає 125-140 мМ, хлору – набагато менша (1,5-4 мМ), натрію – дещо більша (10-15 мМ), а концентрація кальцію – менша (<<1 мкМ) [12]. Натомість, міжклітинне середовище навколо базолатеральної поверхні волоскової клітини містить низьку концентрацію йонів калію (2-4 мМ), високу концентрацію йонів хлору (80-110 мМ), натрію (120-150 мМ) і кальцію (2-5 мМ) [12]. Вважають, що мембранний потенціал волоскової клітини формується через вибірккову йонну проникність саме базолатеральної частини її цитолемі [12]. Однак, найголовніше, що за таких умов у ссавців, поки що не вповні зрозумілими механізмами формується значний додатний електричний потенціал (близько +80-100 мВ) між ендолімфою та іншими середовищами оточення – щонайменше, позаклітинною рідиною базолатеральної частини волоскової клітини і перилімфою [12, 17, 40, 43-45]. Цей потенціал отримав назву ендолімфатичного, або ендокохлеарного; його значення – найвищі серед усіх відомих електричних потенціалів такого ґатунку у ссавців [46]. Молекулярні і фізико-хімічні механізми формування ендолімфатичного потенціалу залишаються туманними, перш за все, через значну складність [45], однак, не варто сумніватися, що у його основі лежить співдружність активності систем транспорту йонів клітинами стінок серединної драбини (*scala media*), зокрема, клітинними ансамблями судинної смуги (*stria vascularis*), які і продукують ендолімфу [17, 40, 43-48]. Ключовим у природі ендолімфатичного потенціалу розглядають нетипову концентрацію йонів калію [40, 43-48] і кальцію [48] у ендолімфі. Високий ендокохлеарний потенціал характерний для ссавців [44, 48]. Дивовижно, але існує навіть його тонотопічний розподіл – вздовж тунелю завитки [44, 48].

Йонні механізми збудження волоскових клітин

Механоцептивні канали кінчиків стереоцилій – катіонні, тобто проникні до йонів K^+ , Na^+ і Ca^{2+} [12]. Найменше (на кількох нанометрів) зміщення пучка стереоцилій волоскової клітини у бік вищих із них обумовлює відкриття механоцептивного каналного комплексу і миттєву деполяризацію мембрани волоскової клітини за рахунок первинного входження йонів калію (більша частина вхідного струму) і кальцію (10 % вхідного струму) [12]. Відразу ж після відкриття каналів йони калію входять у цитоплазму волоскової клітини, мабуть, завдяки невеликій перевазі їхньої концентрації у ендолімфі (~150-157 мМ проти 125-140 мМ; див. вище). Деполяризація, викликана цією порцією вхідного струму збільшує і без цього високу провідність базолатеральної частини цитолемі волоскової клітини до йонів калію за рахунок відкриття потенціалзалежних калієвих каналів – мабуть, зокрема $KCNQ4$ [12]. Цим самим для йонів калію створюється ніби «прямий канал» дифузії у область драматично нижчої їх концентрації – у міжклітинну рідину базолатеральної частини волоскової клітини. Однак (і це головне), дифузія, тобто фізико-хімічна складова — не єдина рушійна сила первинного входження йонів калію у цитоплазму волоскової клітини через щойно відчинені механоцептивні канали і їхнього переміщення у міжклітинний простір товщі спірального органу: електричним рушієм цього процесу і таким чином потужної калій-залежної деполяризації волоскової клітини у відповідь на акустичну стимуляцію вважається той самий ендолімфатичний потенціал. Водночас, яка роль йонів міжклітинного простору спірального органу і йонних каналів базолатеральної частини цитолемі волоскової клітини у поширенні деполяризації з апікальної її частини у базальну, до ділянок синапсів із дендритами нейронів спірального вузла – невідомо. Ці канали і йони повинні якимось чином компенсувати виведення саме з базолатеральної частини примембранного простору волоскової клітини великої кількості йонів калію, тобто потужний калієвий, фактично, гіперполяризувальний струм. Мабуть, функцію таких

йонів відіграють йони натрію (*зважаючи на драматичну різницю їх концентрацій у цитоплазмі і у міжклітинному просторі спірального органу; див. вище*), котрі входять на тлі збудження волоскової клітини через базолатеральну частину її цитолемі [12]. І от, невеликий, спрямований з цитоплазми волоскової клітини у ендолімфу градієнт цього йону (*див. вище*) може спричиняти переміщення привнесених йонів натрію у ендолімфу (*де концентрація цього йону дуже низька*) через відчинені механоцептивні канали кінчиків волоскових клітин назовні. Таким чином, на тлі викликаного акустичним подразненням *«через-волосково-клітинного»* шляху йонів калію з ендолімфи у міжклітинний простір спірального органу, може існувати зворотний *«через-волосково-клітинний»* шлях йонів натрію.

У будь-якому випадку, уявлення про механізми збудження волоскових клітин залишаються вкрай обмеженими: слабо вивчена роль інших йонів у описаних процесах, до цього часу не зрозумілі молекулярні механізми улаштування міжклітинного простору спірального органу, підтримання його йонного складу і компартментизації, як і механізми просторової сегрегації переміщень йонів у цитоплазмі однієї волоскової клітини [49, 50]. Про засоби клітинної механоцепції годі й говорити – вони убіквіторні [51, с. 400-420] і можна не сумніватися, що перелік механоцептивних каналів волоскових клітин (*і інших клітин спірального органу*), на даний час не вичерпано [36]. Приміром, усі структури внутрішнього вуха експресують патерни каналів TRP¹² [52-54], серед широкого переліку яких є і канали з механоцептивними властивостями [51, с. 412]. І хоча роль каналів цього класу у активації волоскових клітин навряд чи істотна [55], нехтувати їхньою присутністю не варто [56, 57]. До речі, описаний вище вид механоцептивної реакції волоскової клітини на акустичний подразник не єдиний: зміщення пучка стереоцилій у бік коротших з них спричиняє гіперполяризацію клітини, хоча і меншу за амплітудою, ніж деполяризація при *«активувальному»* зміщенні у протилежний бік [12].

¹² transient receptor potential channels.

Не забуваймо також, що окрім двох типів чутливих клітин, спіральний орган містить близько десятка видів оточуючих клітин, серед яких є так звані допоміжні чи підтримувальні клітин [15, 58, 59], зі складними власними молекулярними профілями [60, 61], повний спектр функцій яких залишається не з'ясованим, як і точні особливості тонотопічного улаштування їх властивостей [60]. Ускладнює і без цього непросту ситуацію те, що хоча б у зрілих мишей 30 % внутрішніх волоскових клітин пов'язані між собою низькоопірними мембранними каналами, формуючи функційні мінісинцитії [50, 62], а зовнішні волоскові клітини можуть впливати одна на одну ще й механічно [50, 63]. Крім того, між багатьма клітинами спірального органу виявлено щільні контакти (*англ. – gap junctions*) – проникні для йонів і невеликих молекул, масою до 1,8 кДа, що робить їх важливими учасниками електрофізіологічних процесів у волоскових клітинах [64].

Передача збудження на нейрони спірального вузла

І внутрішні, і зовнішні (*не зважаючи на ряд ранніх гіпотез – [65]*) волоскові клітини є глутаматергічними [65, 66]. Засобом дуже швидкої й інтенсивної передачі збудження саме від внутрішніх волоскових клітин на периферичні (*дендритні*) відростки нейронів спірального ганглія є глутаматергічні стрічкові синапси (*англ. – ribbon synapses*), незвичні будовою своєю пресинаптичної частини. У ній, у товщі базальної ділянки цитоплазми внутрішньої волоскової клітини перпендикулярно до активної зони синапса розташовується пласке еліпсоподібне ущільнення, сформоване білком Ribeye, яке і отримало назву стрічки; з обома площинами і ребрами цього ущільнення асоційовані везикули медіатора, майже готові до вивільнення [12, 67, 68]. Пластинка-стрічка адгезована до внутрішньої поверхні активної зони пресинаптичної мембрани білком-скаффолдом з цілком музичною назвою – Bassoon (*фагот*), а основним елементом екзоцитозного комплексу везикул стрічкового синапса вважають білок Otoferlin [12, 67, 68]. Іншим важливим учасником ком-

плексу може бути білок Piccolino [68], тоді як висока кальцієва проникність активної зони цього синапса забезпечується потенціал-залежними каналами, зібраними з субодиниць $\text{Ca}_v1.3\alpha$ ¹³, $\text{Ca}_v\beta 2$, $\text{Ca}_v\alpha 2\delta 2$, за участю кальцій-зв'язувальних білків¹⁴ і білків Harmonin, RIM¹⁵ і RIM-BP¹⁶ [50].

Прозорого уявлення про молекулярні механізми функції стрічкового синапса на даний час не існує. Наявна модель описує стрічку як зону атракції великої кількості дозріваючих синаптичних везикул, котрі за необхідності переміщуються до основи стрічки і завдяки невідомим до цього часу білкам зачіпляються до цитолемі активної зони, де і відбувається їх екзоцитоз [67]. Наскільки швидко везикули з верхнього ребра стрічки переміщуються до її основи і вивільняють свій вміст – не зрозуміло, однак, загальний погляд на таку схему організації дозволяє розглядати стрічку як засіб утримання великої, більшої ніж у звичайних синапсах кількості готових до вивільнення везикул у безпосередній близькості до активної зони.

Інша функція комплексу – групування і утримання поблизу чи у активній зоні пресинаптичної мембрани необхідних потенціал-залежних кальцієвих каналів [68]: площинна густина каналів $\text{Ca}_v1.3$ у ділянці активної зони стрічкового синапса внутрішньої волоскової клітини миші складає ~ 3000 одиниць на один мкм^2 ([50] з посиланням на [69]), що більш ніж у 300 разів перевищує аналогічний показник для позасинаптичної частини цитолемі такої ж клітини ([50] з посиланням на [70]). У будь-якому випадку, вивільнення медіатора у синаптичну щілину, перш за все, кальцій-залежний процес, тому його ініціація істотно залежить від достатньої деполяризації волоскової клітини і відкриттю згрупованих поряд потенціал-залежних кальцієвих каналів [12].

Швидко вивільнюваний глутамат, спеціально утримуваний наготові у великих кількостях везикулами стрічки, взаємодіє, перш за все, з AMPA-рецепторами постсинаптичної поверхні, які і забезпечують

швидке натрій-залежне збудження нейронів спірального ганглія [12]. Про результат такого збудження йтиметься у другій частині праці.

Висновки

Лапідарний огляд актуальних уявлень щодо механізмів функції рецепторної ланки слухового аналізатора розкриває ряд невтішних висновків: 1) на даний час невідомий повний склад механоцептивного макромолекулярного комплексу внутрішніх волоскових клітин і механізми його функції, 2) залишається нез'ясованою функція інших трансмембранних комплексів стереоцилій, 3) уявлення про молекулярні і фізико-хімічні механізми формування ендолімфатичного потенціалу туманні, 4) відсутня цілісна електрохімічна модель збудження внутрішньої волоскової клітини, переміщення йонів у її межах з урахуванням відчинення як апікальних, так і базальних каналів, 5) нез'ясована роль йонів міжклітинного простору спірального органу і йонних каналів базолатеральної частини цитолемі волоскової клітини у поширенні деполяризації з апікальної її частини у базальну, до ділянок синапсів із нейронами спірального вузла, 6) невивчені механізми компартментизації міжклітинного простору спірального органу і просторової сегрегації переміщень йонів у цитоплазмі однієї волоскової клітини, 7) не розкрито повний спектр функцій клітин, котрі оточують волоскові, нарешті, 8) все ще не існує прозорого уявлення про молекулярні механізми функції стрічкових синапсів внутрішніх волоскових клітин.

Отже, висновок щодо рівня наших знань про механізми функції периферичної частини слухового аналізатора очевидний. Шляхи покращення ситуації – теж.

¹³ L-type voltage-gated Ca^{2+} -channel subunit alpha.

¹⁴ Ca^{2+} -binding proteins, CaBPs.

¹⁵ Rab3p[ras genes from rat brain]-interacting molecules.

¹⁶ RIM-binding proteins.

1. Hutmacher F. Why Is There So Much More Research on Vision Than on Any Other Sensory Modality? *Front Psychol.* 2019 Oct 4;10:2246. doi: 10.3389/fpsyg.2019.02246.
2. Gage NM, Baars BJ, Chapter 5 – Sound, Speech, and Music Perception, Editor(s): N.M. Gage, B.J. Baars, *Fundamentals of Cognitive Neuroscience* (Second Edition), Academic Press, 2018, 143-84, ISBN 9780128038130, <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-803813-0.00005-2>.
3. Ashmore J. The neuroscience of hearing or how to do a hard job with soft components. *Brain Neurosci Adv.* 2018 Nov 8;2:2398212818810687. doi: 10.1177/2398212818810687.
4. Olusanya BO, Davis AC, Hoffman HJ. Hearing loss: rising prevalence and impact. *Bull World Health Organ.* 2019 Oct 1;97(10):646-646A. doi: 10.2471/BLT.19.224683.
5. Graydon K, Waterworth C, Miller H, Gunasekera H. Global burden of hearing impairment and ear disease. *J Laryngol Otol.* 2019 Jan;133(1):18-25. doi: 10.1017/S0022215118001275.
6. Zahara D, Dewi RD, Aboet A, Putranto FM, Lubis ND, Ashar T. Variations in Cochlear Size of Cochlear Implant Candidates. *Int Arch Otorhinolaryngol.* 2019 Apr;23(2):184-190. doi: 10.1055/s-0038-1661360.
7. Hrnčirik F, Roberts I, Sevgili I, Swords C, Bance M. Models of Cochlea Used in Cochlear Implant Research: A Review. *Ann Biomed Eng.* 2023 Jul; 51(7):1390-1407. doi: 10.1007/s10439-023-03192-3.
8. Spiegel JL, Polterauer D, Hempel JM, Canis M, Spiro JE, Müller J. Variation of the cochlear anatomy and cochlea duct length: analysis with a new tablet-based software. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2022 Apr;279(4):1851-1861. doi: 10.1007/s00405-021-06889-0.
9. National Research Council (US) Committee on Disability Determination for Individuals with Hearing Impairments; Dobie RA, Van Hemel S, editors. *Hearing Loss: Determining Eligibility for Social Security Benefits.* Washington (DC): National Academies Press (US); 2004. 2, Basics of Sound, the Ear, and Hearing. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK207834/>.
10. Ashmore J. Cochlear outer hair cell motility. *Physiol Rev.* 2008 Jan;88(1):173-210. doi: 10.1152/physrev.00044.2006.
11. Fettiplace R, Kim KX. The physiology of mechanoelectrical transduction channels in hearing. *Physiol Rev.* 2014 Jul;94(3):951-86. doi: 10.1152/physrev.00038.2013.
12. McPherson DR. Sensory Hair Cells: An Introduction to Structure and Physiology. *Integr Comp Biol.* 2018 Aug 1;58(2):282-300. doi: 10.1093/icb/icy064.
13. Hatton IA, Galbraith ED, Merleau NSC, Miettinen TP, Smith BM, Shander JA. The human cell count and size distribution. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2023 Sep 26;120(39):e2303077120. doi: 10.1073/pnas.2303077120.
14. Nadol JB Jr. Comparative anatomy of the cochlea and auditory nerve in mammals. *Hear Res.* 1988 Aug;34(3):253-66. doi: 10.1016/0378-5955(88)90006-8.
15. Kimura RS. The ultrastructure of the organ of Corti. *Int Rev Cytol.* 1975;42:173-222. doi: 10.1016/s0074-7696(08)60981-x.
16. Lim DJ. Functional structure of the organ of Corti: a review. *Hear Res.* 1986;22:117-46. doi: 10.1016/0378-5955(86)90089-4.
17. Fettiplace R. Hair Cell Transduction, Tuning, and Synaptic Transmission in the Mammalian Cochlea. *Compr Physiol.* 2017 Sep 12;7(4):1197-1227. doi: 10.1002/cphy.c160049.
18. Wright A. Dimensions of the cochlear stereocilia in man and the guinea pig. *Hear Res.* 1984 Jan;13(1):89-98. doi: 10.1016/0378-5955(84)90099-6.
19. Mann ZF, Kelley MW. Development of tonotopy in the auditory periphery. *Hear Res.* 2011 Jun;276(1-2):2-15. doi: 10.1016/j.heares.2011.01.011.
20. Miller KK, Atkinson P, Mendoza KR, Ó Maoiléigh D, Grillet N. Dimensions of a Living Cochlear Hair Bundle. *Front Cell Dev Biol.* 2021 Nov 25; 9:742529. doi: 10.3389/fcell.2021.742529.
21. Eatock RA, Lysakowski A. Mammalian Vestibular Hair Cells. In: Eatock RA, Fay RR, Popper AN (eds) *Vertebrate Hair Cells.* Springer Handbook of Auditory Research, 2006, Vol 27. Springer, New York, NY. https://doi.org/10.1007/0-387-31706-6_8.
22. Felix H. Anatomical differences in the peripheral auditory system of mammals and man. A mini review. *Adv Otorhinolaryngol.* 2002;59:1-10. doi: 10.1159/000059235.
23. Wright A. Scanning electron microscopy of the normal human cochlea. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 1981 Aug;6(4):237-44. doi: 10.1111/j.1365-2273.1981.tb01541.x.
24. Ulehlová L, Voldrich L, Janisch R. Correlative study of sensory cell density and cochlear length in humans. *Hear Res.* 1987;28(2-3):149-51. doi: 10.1016/0378-5955(87)90045-1.
25. Wright A. Scanning electron microscopy of the human cochlea – the organ of Corti. *Arch Otorhinolaryngol.* 1981;230(1):11-9. doi: 10.1007/BF00665375.
26. Spoendlin H, Schrott A. Analysis of the human auditory nerve. *Hear Res.* 1989 Dec;43(1):25-38. doi: 10.1016/0378-5955(89)90056-7.
27. Li J. Liquid-liquid phase separation in hair cell stereocilia development and maintenance. *Comput*

- Struct Biotechnol J. 2023 Feb 24;21:1738-1745. doi: 10.1016/j.csbj.2023.02.040.
28. Pan B, Akyuz N, Liu XP, Asai Y, Nist-Lund C, Kurima K, Derfler BH, György B, Limapichat W, Walujkar S, Wimalasena LN, Sotomayor M, Corey DP, Holt JR. TMC1 Forms the Pore of Mechanosensory Transduction Channels in Vertebrate Inner Ear Hair Cells. *Neuron*. 2018 Aug 22;99(4):736-753.e6. doi: 10.1016/j.neuron.2018.07.033.
 29. Cunningham CL, Qiu X, Wu Z, Zhao B, Peng G, Kim YH, Lauer A, Müller U. TMIE Defines Pore and Gating Properties of the Mechanotransduction Channel of Mammalian Cochlear Hair Cells. *Neuron*. 2020 Jul 8;107(1):126-143.e8. doi: 10.1016/j.neuron.2020.03.033.
 30. Farhadi M, Razmara E, Balali M, Hajabbas Farshchi Y, Falah M. How Transmembrane Inner Ear (TMIE) plays role in the auditory system: A mystery to us. *J Cell Mol Med*. 2021 May 13;25(13):5869-83. doi: 10.1111/jcmm.16610.
 31. Holt JR, Tobin M, Elferich J, Gouaux E, Ballesteros A, Yan Z, Ahmed ZM, Nicolson T. Putting the Pieces Together: the Hair Cell Transduction Complex. *J Assoc Res Otolaryngol*. 2021 Dec; 22(6):601-608. doi: 10.1007/s10162-021-00808-0.
 32. Zheng W, Holt JR. The Mechanosensory Transduction Machinery in Inner Ear Hair Cells. *Annu Rev Biophys*. 2021 May 6;50:31-51. doi: 10.1146/annurev-biophys-062420-081842.
 33. Caprara GA, Peng AW. Mechanotransduction in mammalian sensory hair cells. *Mol Cell Neurosci*. 2022 May;120:103706. doi: 10.1016/j.mcn.2022.103706.
 34. Douguet D, Honoré E. Mammalian Mechanoelectrical Transduction: Structure and Function of Force-Gated Ion Channels. *Cell*. 2019 Oct 3;179(2):340-354. doi: 10.1016/j.cell.2019.08.049.
 35. Li J, Liu S, Song C, Hu Q, Zhao Z, Deng T, Wang Y, Zhu T, Zou L, Wang S, Chen J, Liu L, Hou H, Yuan K, Zheng H, Liu Z, Chen X, Sun W, Xiao B, Xiong W. PIEZO2 mediates ultrasonic hearing via cochlear outer hair cells in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2021 Jul 13;118(28):e2101207118. doi: 10.1073/pnas.2101207118.
 36. Qiu X, Müller U. Mechanically Gated Ion Channels in Mammalian Hair Cells. *Front Cell Neurosci*. 2018 Apr 11;12:100. doi: 10.3389/fncel.2018.00100.
 37. Han W, Shin JO, Ma JH, Min H, Jung J, Lee J, Kim UK, Choi JY, Moon SJ, Moon DW, Bok J, Kim CH. Distinct roles of stereociliary links in the nonlinear sound processing and noise resistance of cochlear outer hair cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020 May 19;117(20):11109-11117. doi: 10.1073/pnas.1920229117.
 38. Zhang M, Shan Y, Cox CD, Pei D. A mechanical-coupling mechanism in OSCA/TMEM63 channel mechanosensitivity. *Nat Commun*. 2023 Jul 4;14(1):3943. doi: 10.1038/s41467-023-39688-8.
 39. Ó Maoiléidigh D, Ricci AJ. A Bundle of Mechanisms: Inner-Ear Hair-Cell Mechanotransduction. *Trends Neurosci*. 2019 Mar;42(3):221-236. doi: 10.1016/j.tins.2018.12.006.
 40. Wangemann P. Supporting sensory transduction: cochlear fluid homeostasis and the endocochlear potential. *J Physiol*. 2006 Oct 1;576(Pt 1):11-21. doi: 10.1113/jphysiol.2006.112888.
 41. Sauer G, Richter CP, Klinke R. Sodium, potassium, chloride and calcium concentrations measured in pigeon perilymph and endolymph. *Hear Res*. 1999 Mar;129(1-2):1-6. doi: 10.1016/s0378-5955(98)00230-5.
 42. Kim SH, Kim BG, Kim JY, Roh KJ, Suh MJ, Jung J, Moon IS, Moon SK, Choi JY. Electrogenic transport and K(+) ion channel expression by the human endolymphatic sac epithelium. *Sci Rep*. 2015 Dec 14;5:18110. doi: 10.1038/srep18110.
 43. Sterkers O, Ferrary E, Amiel C. Production of inner ear fluids. *Physiol Rev*. 1988 Oct;68(4):1083-1128. doi: 10.1152/physrev.1988.68.4.1083.
 44. Wilms V, Köppl C, Söffgen C, Hartmann AM, Nothwang HG. Molecular bases of K⁺ secretory cells in the inner ear: shared and distinct features between birds and mammals. *Sci Rep*. 2016 Sep 29;6:34203. doi: 10.1038/srep34203.
 45. Bazard P, Frisina RD, Acosta AA, Dasgupta S, Bauer MA, Zhu X, Ding B. Roles of Key Ion Channels and Transport Proteins in Age-Related Hearing Loss. *Int J Mol Sci*. 2021 Jun 7;22(11):6158. doi: 10.3390/ijms22116158.
 46. Hibino H, Kurachi Y. Molecular and physiological bases of the K⁺ circulation in the mammalian inner ear. *Physiology (Bethesda)*. 2006 Oct;21:336-45. doi: 10.1152/physiol.00023.2006.
 47. Hibino H, Nin F, Tsuzuki C, Kurachi Y. How is the highly positive endocochlear potential formed? The specific architecture of the stria vascularis and the roles of the ion-transport apparatus. *Pflugers Arch*. 2010 Mar;459(4):521-33. doi: 10.1007/s00424-009-0754-z.
 48. Lipovsek M, Elgoyhen AB. The evolutionary tuning of hearing. *Trends Neurosci*. 2023 Feb; 46(2):110-123. doi: 10.1016/j.tins.2022.12.002.
 49. Fettiplace R, Nam JH. Tonotopy in calcium homeostasis and vulnerability of cochlear hair cells. *Hear Res*. 2019 May;376:11-21. doi: 10.1016/j.heares.2018.11.002.
 50. Effertz T, Moser T, Oliver D. Recent advances in cochlear hair cell nanophysiology: subcellular compartmentalization of electrical signaling in compact sensory cells. *Fac Rev*. 2020 Dec 21;9:24. doi: 10.12703/r/9-24.
 51. Tsymbalyuk V, Medvedev V. [Man and his brain: [monograph: in 3 vol.]. 2nd ed. Vinnytsia: New book; 2023. Vol. 2. 448 p. [In Ukrainian].

52. Corey DP. New TRP channels in hearing and mechanosensation. *Neuron*. 2003 Aug 14;39(4): 585-8. doi: 10.1016/s0896-6273(03)00505-1.
53. Corey DP, García-Añoveros J, Holt JR, Kwan KY, Lin SY, Vollrath MA, Amalfitano A, Cheung EL, Derfler BH, Duggan A, Géléoc GS, Gray PA, Hoffman MP, Rehml HL, Tamasauskas D, Zhang DS. TRPA1 is a candidate for the mechanosensitive transduction channel of vertebrate hair cells. *Nature*. 2004 Dec 9;432(7018):723-30. doi: 10.1038/nature03066.
54. Wang S, Geng Q, Huo L, Ma Y, Gao Y, Zhang W, Zhang H, Lv P, Jia Z. Transient Receptor Potential Cation Channel Subfamily Vanilloid 4 and 3 in the Inner Ear Protect Hearing in Mice. *Front Mol Neurosci*. 2019 Dec 4;12:296. doi: 10.3389/fnmol.2019.00296.
55. Wu X, Indzhukulian AA, Niksch PD, Webber RM, Garcia-Gonzalez M, Watnick T, Zhou J, Vollrath MA, Corey DP. Hair-Cell Mechanotransduction Persists in TRP Channel Knockout Mice. *PLoS One*. 2016 May 19;11(5):e0155577. doi: 10.1371/journal.pone.0155577.
56. Ramkumar V, Sheth S, Dhukhwa A, Al Aameri R, Rybak L, Mukherjee D. Transient Receptor Potential Channels and Auditory Functions. *Antioxid Redox Signal*. 2022 Jun;36(16-18):1158-1170. doi: 10.1089/ars.2021.0191.
57. Vélez-Ortega AC, Stepanyan R, Edelmann SE, Torres-Gallego S, Park C, Marinkova DA, Nowacki JS, Sinha GP, Frolenkov GI. TRPA1 activation in non-sensory supporting cells contributes to regulation of cochlear sensitivity after acoustic trauma. *Nat Commun*. 2023 Jun 30;14(1):3871. doi: 10.1038/s41467-023-39589-w.
58. Booth KT, Azaiez H, Jahan I, Smith RJH, Fritzsche B. Intracellular Regulome Variability Along the Organ of Corti: Evidence, Approaches, Challenges, and Perspective. *Front Genet*. 2018 May 8;9: 156. doi: 10.3389/fgene.2018.00156.
59. Elliott KL, Fritzsche B, Duncan JS. Evolutionary and Developmental Biology Provide Insights Into the Regeneration of Organ of Corti Hair Cells. *Front Cell Neurosci*. 2018 Aug 8;12:252. doi: 10.3389/fncel.2018.00252.
60. Waldhaus J, Durruthy-Durruthy R, Heller S. Quantitative High-Resolution Cellular Map of the Organ of Corti. *Cell Rep*. 2015 Jun 9;11(9):1385-99. doi: 10.1016/j.celrep.2015.04.062.
61. Requena T, Gallego-Martinez A, Lopez-Escamez JA. Bioinformatic Integration of Molecular Networks and Major Pathways Involved in Mice Cochlear and Vestibular Supporting Cells. *Front Mol Neurosci*. 2018 Apr 5;11:108. doi: 10.3389/fnmol.2018.00108.
62. Jean P, Anttonen T, Michanski S, de Diego AMG, Steyer AM, Neef A, Oestreicher D, Kroll J, Nardis C, Pangršič T, Möbius W, Ashmore J, Wichmann C, Moser T. Macromolecular and electrical coupling between inner hair cells in the rodent cochlea. *Nat Commun*. 2020 Jun 25;11(1):3208. doi: 10.1038/s41467-020-17003-z.
63. Zhao HB, Santos-Sacchi J. Auditory collusion and a coupled couple of outer hair cells. *Nature*. 1999 May 27;399(6734):359-62. doi: 10.1038/20686.
64. Wu X, Zhang W, Li Y, Lin X. Structure and Function of Cochlear Gap Junctions and Implications for the Translation of Cochlear Gene Therapies. *Front Cell Neurosci*. 2019 Nov 27;13:529. doi: 10.3389/fncel.2019.00529.
65. Carricondo F, Romero-Gómez B. The Cochlear Spiral Ganglion Neurons: The Auditory Portion of the VIII Nerve. *Anat Rec (Hoboken)*. 2019 Mar; 302(3):463-471. doi: 10.1002/ar.23815.
66. Weisz CJC, Williams SG, Eckard CS, Divito CB, Ferreira DW, Fantetti KN, Dettwyler SA, Cai HM, Rubio ME, Kandler K, Seal RP. Outer Hair Cell Glutamate Signaling through Type II Spiral Ganglion Afferents Activates Neurons in the Cochlear Nucleus in Response to Nondamaging Sounds. *J Neurosci*. 2021 Mar 31;41(13):2930-2943. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0619-20.2021.
67. Chakrabarti R, Wichmann C. Nanomachinery Organizing Release at Neuronal and Ribbon Synapses. *Int J Mol Sci*. 2019 Apr 30;20(9):2147. doi: 10.3390/ijms20092147.
68. Voorn RA, Vogl C. Molecular Assembly and Structural Plasticity of Sensory Ribbon Synapses—A Presynaptic Perspective. *Int J Mol Sci*. 2020 Nov 19;21(22):8758. doi: 10.3390/ijms21228758.
69. Neef J, Urban NT, Ohn TL, Frank T, Jean P, Hell SW, Willig KI, Moser T. Quantitative optical nanophysiology of Ca²⁺ signaling at inner hair cell active zones. *Nat Commun*. 2018 Jan 18;9(1):290. doi: 10.1038/s41467-017-02612-y.
70. Wong AB, Rutherford MA, Gabrielaitis M, Pangrsic T, Göttfert F, Frank T, Michanski S, Hell S, Wolf F, Wichmann C, Moser T. Developmental refinement of hair cell synapses tightens the coupling of Ca²⁺ influx to exocytosis. *EMBO J*. 2014 Feb 3;33(3):247-64. doi: 10.1002/emboj.201387110.

Надійшла до редакції 21.02.2024

ЗАВИТКА: MULTUM IN PARVO. ЧАСТИНА ПЕРША

Медведєв ВВ

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

e-пошта: vavo2010@gmail.com

А н о т а ц і я

Слуховий аналізатор – важливий інструмент комунікації із зовнішнім світом, що, окрім іншого, має пряме відношення до буття феномену людини у всій його повноті. Центральним елементом аналізатора є завитка і наявні дані переконують у неочікуваній складності улаштування цього мініатюрного органу. Незважаючи на розповсюджені схематичні уявлення, механізми сприйняття і передачі акустичних подразнень все ще оточені гіпотезами, інтерпретаційну спроможність яких слід встановити. Основною ланкою сприйняття акустичних коливань, рецептором, котрий трансформує їх у електро-хімічні форми сигналізації, є внутрішні волоскові клітини. У цій статті коротко оглянуто сучасні уявлення про будову людської завитки і про фізіологію волоскових клітин. Зокрема, зібрано актуальні дані щодо кількісних і морфометричних характеристик цих клітин, будови і функції їхнього молекулярного механоцептивного апарату, щодо механізмів формування ендокохлеарного потенціалу і генерування електрохімічного збудження волоскових клітин, а також щодо передачі цього збудження на нейрони спірального вузла спеціальними стрічковими синапсами. Наведені дані переконують у хвилюючій складності улаштування органу слуху, а також демонструють монументальні виміри викликів, котрі стоять перед цією ділянкою аудіології.

Ключові слова: молекулярні механізми слуху, завитка, спіральний орган, волоскові клітини, механорецептори, ендокохлеарний потенціал, стрічкові синапси.

COCHLEA: MULTUM IN PARVO. PART ONE

Medvediev VV

Bogomolets National Medical University

e-mail: vavo2010@gmail.com

A b s t r a c t

The auditory analyzer is an important tool for communication with the outside world, which, among other things, is directly related to the existence of the human phenomenon in its entirety. The central element of the analyzer is the cochlea, and the available data are convincing in the unexpected complexity of this miniature organ arrangement. Despite the widespread schematic representations, the mechanisms of perception and transmission of acoustic stimuli are still surrounded by hypotheses, the interpretive capacity of which has yet to be established. The main link of perception of acoustic vibrations, i.e. the receptor that transforms them into electro-chemical forms of signaling, are inner hair cells. This article briefly reviews modern ideas about the structure of the human cochlea and the physiology of hair cells. In particular, relevant data on the quantitative and morphometric characteristics of these cells, the structure and function of their molecular mechanoreceptive apparatus, the mechanisms of the endocochlear potential formation and the generation of electrochemical excitation of hair cells, as well as the transmission of this excitation to the spiral ganglion neurons by special ribbon synapses have been collected. The given data convince of the exciting complexity of arranging the organ of hearing, and also demonstrate the monumental dimensions of the challenges facing this area of audiology.

Key words: molecular mechanisms of hearing, cochlea, spiral organ, hair cells, mechanoreceptors, endocochlear potential, ribbon synapses.