



图片新闻

视频新闻

浙大报道

新闻

浙江大学报

公告

学术

文体新闻

交流新闻

网上办事目录(校内)

校网导航

联系方式

意见建议

网站地图

新闻

浙大基础医学院康利军研究组Neuron揭示致聋基因新机制

编辑: 林海燕 来源: 基础医学系 时间: 2018年01月26日 访问次数:1807

跨膜离子通道样蛋白TMC1的突变,会导致听觉、前庭缺陷和人类家族遗传性耳聋,但其功能和分子机制存在很大争议。

1月25日,浙江大学康利军研究组在Neuron杂志上发表了题为“TMC proteins modulate egg-laying and membrane excitability through a background leak conductance in *C. elegans*”的研究论文,揭示TMC-1和TMC-2可通过恒定的背景Na⁺电流,维持神经和肌肉细胞的静息膜电位和兴奋性,并调控相应的行为范式。这一发现不仅为阐明先天性耳聋的机制提供了新的线索,而且首次揭示了肌肉细胞中的兴奋性背景钠通道,为相关神经、肌肉系统疾病的诊断、治疗和药物开发奠定了科学基础。

Neuron
Article

TMC Proteins Modulate Egg Laying and Membrane Excitability through a Background Leak Conductance in *C. elegans*

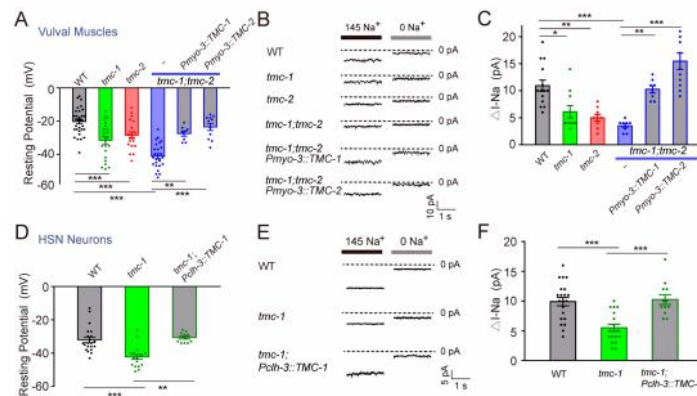
Xiaomin Yue,^{1,2} Jian Zhao,^{1,2} Xiao Li,^{1,2} Yuedan Fan,¹ Duo Duan,¹ Xiaoyan Zhang,¹ Wenjuan Zou,¹ Yi Sheng,² Ting Zhang,¹ Qian Yang,¹ Jianhong Luo,¹ Shumin Duan,¹ Rui Xiao,^{1,3,4,5} and Lijun Kang^{1,4,6}
¹Department of Neurobiology, Institute of Neuroscience, Key Laboratory of Medical Neurobiology of the Ministry of Health of China, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou, China
²Department of Aging and Geriatric Research, Institute on Aging
³Department of Pharmacology and Therapeutics, College of Medicine
⁴Center for Smell and Taste
⁵University of Florida, Gainesville, FL, USA
⁶These authors contributed equally
*Lead Contact
*Correspondence: rxiao@ufl.edu (R.X.), kanglijun@zju.edu.cn (L.K.)
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.12.041>

据统计,我国每1000个新生儿中有2~3名聋儿,其中一半以上的新生聋儿是由致聋基因突变导致的遗传性耳聋。跨膜离子通道样蛋白(TMC, Transmembrane channel-like proteins)是一类新型的离子通道样蛋白家族,共有八个亚型。TMC1是内耳中听毛细胞将声波的机械振动刺激转换为听神经的电信号所必须的组分,TMC1基因突变是家族遗传性耳聋的常见病因。本月Nature杂志上发表的论文表明,通过CRISPR-Cas9基因编辑技术纠正Tmc1基因上的突变点,可以恢复突变小鼠的听力。先前文献报道TMC1是听毛细胞感受声波刺激的机械敏感离子通道,然而此假说还缺乏实验证实,也有报道认为TMC1跟高碱感受和运动相关。另外,TMC蛋白家族中其他亚型蛋白的生理功能和作用机制一直以来也所知甚少。在本研究中,康利军课题组首次发现TMC蛋白对于维持相关神经元和肌肉细胞的静息膜电位至关重要,进而调控神经和肌肉组织的兴奋性。

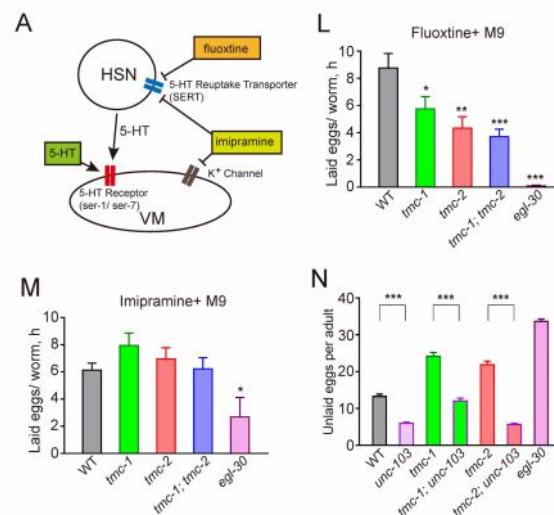
康利军研究组发现,TMC-1在秀丽线虫神经、肌肉系统中广泛表达,而TMC-2特异性表达于肌肉细胞中。TMC-1和TMC-2的缺失,均会导致秀丽线虫产卵行为缺陷。康利军课题组的研究人员首先想到产卵行为跟机械感受之间可能存在密切的联系,也就是卵到达排卵部位后,可能对相关的神经元和肌肉组织产生挤压作用,而这种挤压力由什么蛋白感受,先前未见报道。

通过构建表达有GCaMP5.0荧光蛋白的转基因品系, 以在体内钙成像检测, 研究人员发现TMC蛋白对于维持卵孔肌肉细胞 (VM) 和HSN神经元的节律性钙震荡至关重要。而基于Chr2和CoChr转基因的光遗传实验检测, 也进一步证明了这一论断。

为了进一步探索TMC蛋白调控细胞兴奋性的分子机理, 康利军研究组研究人员记录并检测了相关神经元和肌肉细胞的电生理特性。有意思的是, 他们发现在 tmc 突变体中, VM肌肉细胞、HSN神经元以及ASH神经元的静息电位都明显偏低, 细胞处于超极化状态, 因此其可兴奋性均显著降低。同时, 这些细胞上的背景 Na^+ 漏电流 (background Na^+ leak current) 都显著减小 (下图)。此外, TMC-1在ASI神经元 (头部感觉神经元) 上的异位表达, 则能显著加大其背景 Na^+ 电流, 并提升细胞的静息膜电位, 增强其可兴奋性。

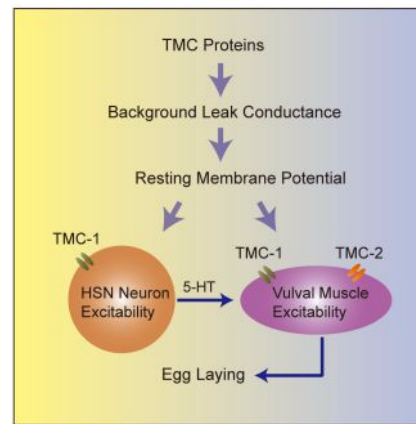


在接下来的研究中, 康利军研究组研究人员发现以三环抗抑郁药丙米嗪 (imipramine) 处理, 抑制肌细胞上的背景 K^+ 通道 (EAG K^+) 活性, 或者基因敲除肌细胞上的UNC-103钾通道, 可以完全拯救恢复 tmc 基因突变体的行为缺陷 (下图)。这些结果表明, tmc 基因突变造成的遗传疾病, 有可能通过药物或遗传学方法调控与TMC蛋白功能相关的其他基因的活性而得以治疗。

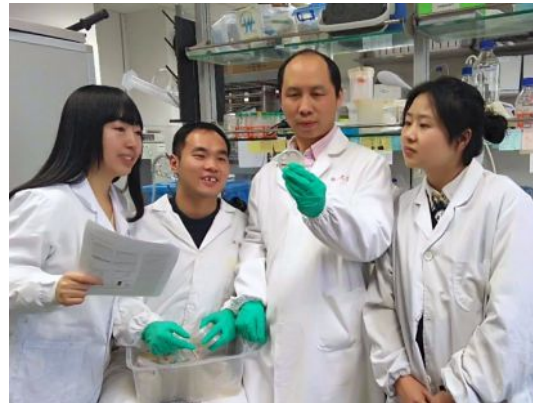


有意思的是, 组织特异性过表达小鼠TMC1、TMC2或人源TMC3均可以拯救恢复 tmc 突变体线虫在行为、钙成像和电生理上的缺陷表型, 表明哺乳动物类TMC基因和秀丽线虫TMC具有进化上的保守性和类似功能机制。这项研究首次揭示了TMC蛋白可通过背景 Na^+ 漏电流, 维持细胞 (神经元和肌肉) 的膜电位, 进而影响细胞本体兴奋性, 并调控相应的行

为输出，从而为早期诊断和治疗遗传性耳聋和其他相关神经肌肉系统疾病，提供了新的线索（下图）。



浙江大学神经生物学博士生岳晓敏、赵剑、硕士生李笑为论文的共同第一作者。浙江大学医学院神经科学研究所研究员康利军博士和弗洛里达大学衰老研究所肖睿博士为本论文的共同通讯作者。该研究工作获得了国家重大科学研究计划、国家863计划、国家自然科学基金和浙江省自然科学基金的资助。



课题组成员合影（左到右依次是：岳晓敏、赵剑、康利军老师、李笑）

参考文献：

Yue et al., TMC Proteins Modulate Egg Laying and Membrane Excitability through a Background Leak Conductance in *C. elegans*. *Neuron* (2018), <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.12.041>

Gao et al., (2018). Treatment of autosomal dominant hearing loss by in vivo delivery of genome editing agents. *Nature* 553(7687):217-221.

Wang et al., (2016). TMC-1 Mediates Alkaline Sensation in *C. elegans* through Nociceptive Neurons. *Neuron* 91(1):146-54.

Pan et al., (2013). TMC1 and TMC2 are components of the mechanotransduction channel in hair cells of the mammalian inner ear. *Neuron* 79, 504-515.

Wu Gao et al., (2016). Molecular Identity of the Mechanotransduction Channel in Hair Cells: Not Quiet There Yet. *J Neuroscience* 36(43):10927-10934.

浙江省杭州市西湖区余杭塘路866号 | 310058 | 0571-87951111 | [联系方式](#)
©2004-2017 浙江大学 浙ICP备05074421号 | 宣传部维护

[网站地图](#) | [意见建议](#)