

脑智卓越中心发展出成体耳蜗再生外毛细胞新策略

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/15666.html>

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

9月3日，中国科学院脑科学与智能技术卓越创新中心（神经科学研究所）、神经科学国家重点实验室、上海脑科学与类脑研究中心刘志勇研究组完成的研究论文《同时过表达Atoh1和Iklzf2促进成年耳蜗支持细胞转分化为外毛细胞》，在线发表在eLife上。该研究首次实现了体内原位再生Prestin阳性的外毛细胞。

耳蜗外毛细胞是声音放大器，其特异表达的马达蛋白Prestin（图1A，绿色）可显著提高对外界声音感知的灵敏度。耳毒性药物、噪音和衰老等因素均可造成外毛细胞的损伤（图1B）。低等非哺乳类动物的毛细胞损伤后，其周边的支持细胞能够转分化产生新的毛细胞。然而，人类和其他哺乳类动物均丧失了自我再生毛细胞的能力，临床上外毛细胞损伤导致严重的听力损伤。Atoh1是耳蜗毛细胞发育过程的重要基因。体内过表达Atoh1可把幼年小鼠支持细胞转分化为毛细胞，但无法将成年支持细胞转变为毛细胞（图1C）。因此，如何将小鼠成年支持细胞转分化为毛细胞，尤其是表达Prestin、有功能的外毛细胞是听觉领域的重要却悬而未决的科学问题。

Iklzf2是在耳蜗外毛细胞特异表达的一个基因，其功能突变导致外毛细胞发育障碍。刘志勇研究组提出研究假说：同时过表达Atoh1和Iklzf2能够把成年小鼠支持细胞转分化为Prestin阳性的外毛细胞。实验结果证实这一假说（图1C、D）：单独Atoh1或Iklzf2均不能转分化成年小鼠支持细胞，但Atoh1和Iklzf2一起可以把成年小鼠支持细胞转变为Prestin阳性的外毛细胞（箭头，图1E-E'）。Atoh1和Iklzf2协同转分化效率在外毛细胞损伤的模型中得到提高，达到16%-29%。

为了进一步确定新生外毛细胞的特征，刘志勇研究组开展了超高分辨率的扫描电镜（图2A、B）和单细胞转录组分析（图2C、D）。研究表明，新生的外毛细胞顶部不仅具有纤毛，而且其基因表达谱也与野生型外毛细胞相似（箭头，图2D），而与内耳其他类型的毛细胞有明显的差别。科研人员首次在成年小鼠耳蜗内实现了转分化支持细胞为Prestin阳性的外毛细胞，其新生外毛细胞的成熟度超过此前的研究，这为临床治疗外毛细胞损伤提供了更坚实的理论基础。

研究工作获得脑智卓越创新中心分子平台、光学平台、电镜平台及实验动物平台的支持，并得到科技部、中科院、国家自然科学基金委员会、上海市等的资助。

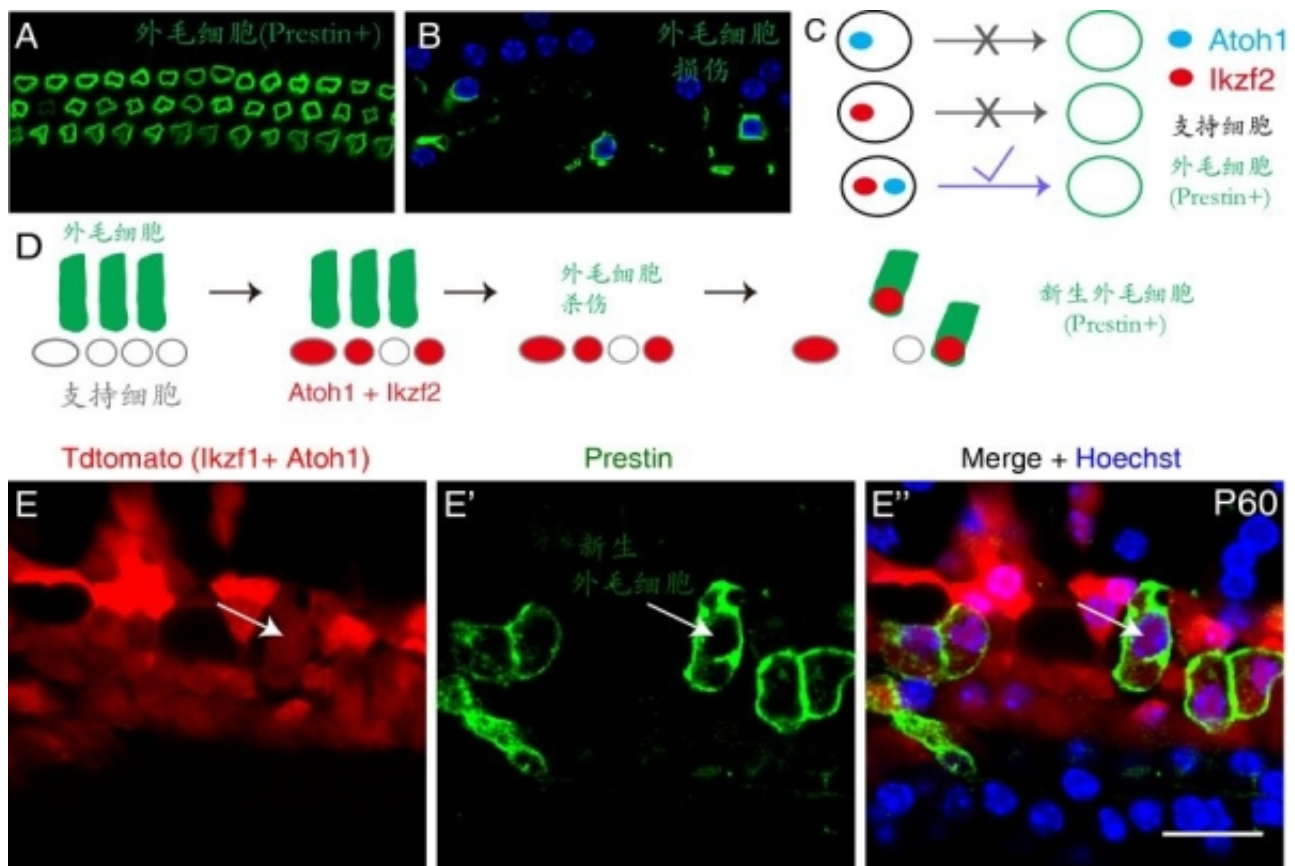


图1.成年耳蜗外毛细胞再生。(A)耳蜗有3排表达马达蛋白Prestin的外毛细胞。(B)外毛细胞损伤是临床耳聋的重要原因。(C)单独过表达Atoh1或Ikzf2均不能转分化成年耳蜗支持细胞，但同时过表达它们可以产生Prestin+的新生外毛细胞，实现成年耳蜗支持细胞的转分化。(D)成年外毛细胞再生体内实验的示意图。成年支持细胞在表达Atoh1和Ikzf2的同时，被标记为红色，可以实现后续的谱系追踪分析。(E-E'')箭头所示为一新生外毛细胞，红色代表其初始来源细胞为成年支持细胞，表达了Prestin马达蛋白。

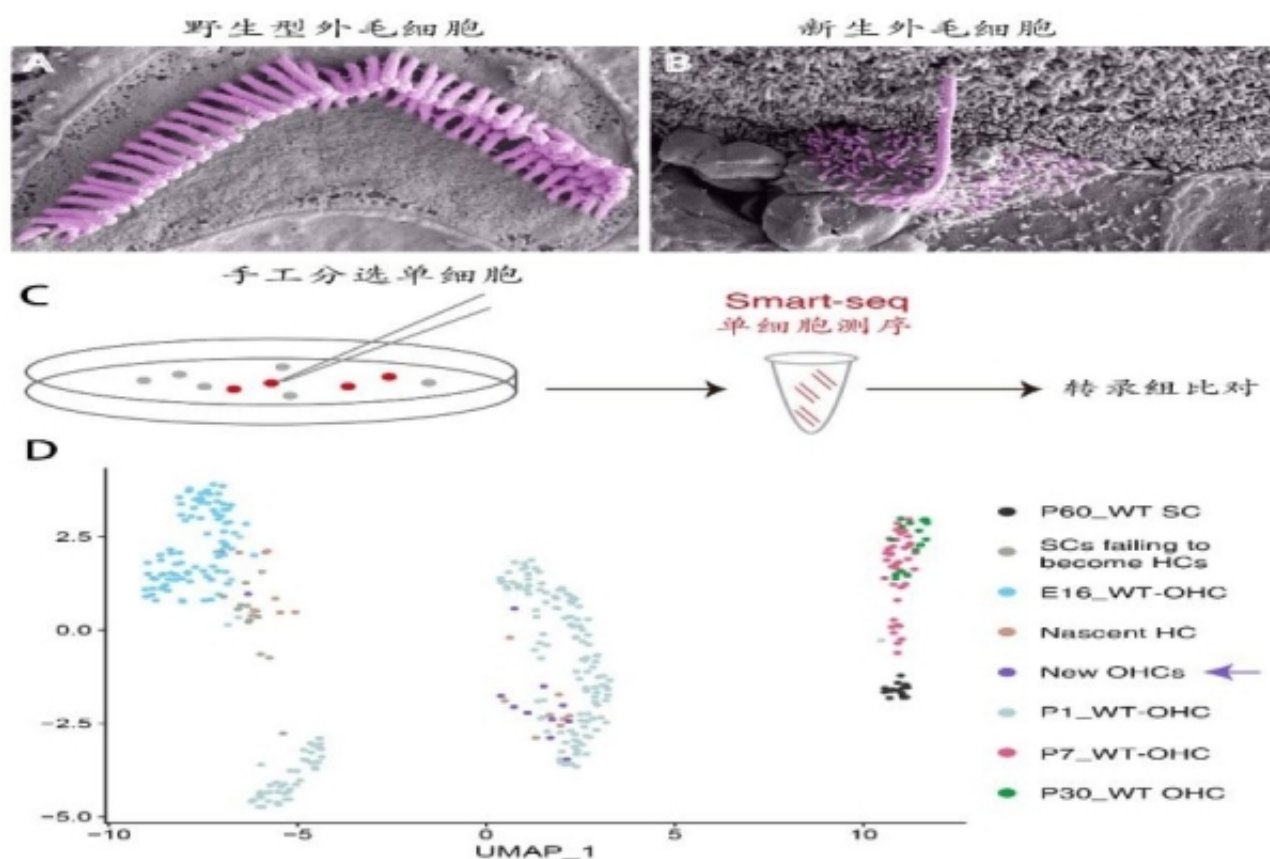


图2.新生外毛细胞超微结构和转录组分析。(A)野生型外毛细胞顶部的纤毛呈V字形。(B)杀伤再生后的新生外毛细胞的纤毛形状不规则。(C)结合手工分选和smartseq单细胞测序的办法进行转录组分析。(D)转录组分析显示新生外毛细胞(紫色箭头)和新生野生型外毛细胞(P1_WT OHC)更接近。

研究团队单位：脑科学与智能技术卓越创新中心

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](https://www.iikx.com)转发