
脑智卓越中心发现耳蜗内毛细胞发育和转分化依赖Tbx2

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/19563.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！

8月9日，*National Science*

*Review*在线发表了题为《[内毛细胞发育和转分化依赖Tbx2](#)

》的研究论文。该研究由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。该研究揭示了转录因子Tbx2在耳蜗新生和成年内毛细胞（inner hair cell, IHC）命运决定和转分化中的重要功能；利用Tbx2与Atoh1共同异位表达，将新生小鼠耳蜗支持细胞转分化为表达功能蛋白vGlut3的内毛细胞（或类IHC），为感音性耳聋的临床治疗奠定了新的理论基础。

内毛细胞位于耳蜗听觉上皮（又称柯蒂氏器）内侧，负责将声音信号转变为电信号，并传递到螺旋神经节。因此，内毛细胞的先天发育异常和后天损伤均会引起严重的听力障碍。目前，听觉领域内有三个重要问题尚未解决：内毛细胞如何分化成熟？成熟内毛细胞的细胞命运如何维持？能否将耳蜗支持细胞转变为成熟的、有功能的内毛细胞？

为了回答上述问题，研究利用单细胞转录组测序技术鉴定出Tbx2是一个在内毛细胞而不在外毛细胞（outer hair cell, OHC）表达的转录因子，并在蛋白水平进行耳蜗不同发育时期的原位验证（图1A-E）。为进一步探究Tbx2在内毛细胞中的正常生理功能，研究构建了Tbx2条件性基因敲除小鼠，发现内毛细胞在缺失Tbx2后，下调其功能蛋白基因vGlut3，并开始额外表达外毛细胞特异基因Prestin（图1F-G）。另外，野生型和Tbx2^{-/-} IHC之间的单细胞转录组分析发现Tbx2^{-/-} IHC分别有862和442个基因显著上调和下调，其中上调的主要包括外毛细胞基因，而下调表达的则主要为内毛细胞基因。研究进一步证明，Tbx2是调控内毛细胞正常分化的核心基因，缺失Tbx2后内毛细胞将不能进行正常分化，反而命运转变为外毛细胞。因此，Tbx2^{-/-} IHC被称作induced OHCs (iOHCs)。Tbx2基因在新生内毛细胞表达，且其表达水平在成年内毛细胞保持稳定（图1D-E）。研究显示，在成年小鼠成熟内毛细胞内敲除Tbx2后，可以诱导出类似的命运转变表型。因而Tbx2不仅调控内毛细胞分化，而且也是维持成年内毛细胞细胞命运的关键基因。

非哺乳类动物如鸟类、鱼类在听觉毛细胞损伤后，其支持细胞可以迅速上调Atoh1，再生出新的毛细胞从而完成听力修复。然而，哺乳类动物丧失了这一再生能力。刘志勇研究组构建了新的小鼠模型（图2A），可实现在耳蜗支持细胞内特异表达Tbx2和Atoh1，并以29.5%的重编程效率将其转分化表达功能蛋白vGlut3的内毛细胞（图2B-C）。扫描电镜分析显示，新生内毛细胞具有和野生型内毛细胞类似的纤毛分布特征（图2D-E）。研究显示，Tbx2和Atoh1联用产生的新生内毛细胞在数量上、分化程度上，均较之前单独Atoh1过表达有显著的提高。该研究推动了哺乳动物

耳蜗内毛细胞再生研究领域的进展，并为内毛细胞损伤引起的耳聋治疗提供了新途径。

研究工作得到科技部、中科院、国家自然科学基金和上海市的支持，获得脑智卓越中心电镜技术平台、光学成像平台、分子细胞技术平台、实验动物平台（实验鼠房）的支持，并得到脑智卓越中心研究员蒲慕明、杜久林、何杰以及北京大学教授于翔的指导。

图1.IHC缺失Tbx2后转变为iOHC。（A-C）单细胞转录组分析显示转录因子Tbx2表达在IHC，但不表达在OHC；（D-E）Tbx2蛋白（白色）在新生（P1）和成年（P30）均表达在IHC，但不表达在OHC；（F-G）IHC在敲除Tbx2后（黄色箭头），vGlut3表达下调，同时Prestin表达上调；（H）Tbx2调控和维持IHC细胞命运的模式图。

图2.Tbx2和Atoh1转分化耳蜗支持细胞为vGlut3+的IHC。（A）新生小鼠耳蜗支持细胞转分化为IHCs的示意图；（B）对照组小鼠耳蜗支持细胞（主要是IBCs/IPhs）只表达红色荧光蛋白，但不表达内毛细胞功能蛋白vGlut3（白色箭头）；（C）实验组小鼠耳蜗支持细胞同时表达红色荧光蛋白、Tbx2和Atoh1后转变为vGlut3+ IHCs（黄色箭头）；（D-E）扫描电镜分析表明，与对照组相比（D），实验组小鼠（E）具有额外一排不连续的IHCs，这些IHCs顶部有纤毛形成（白色箭头）。

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/>

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