

科学家破解听觉密码，听觉毛细胞的命运由它守护

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/31568.html>

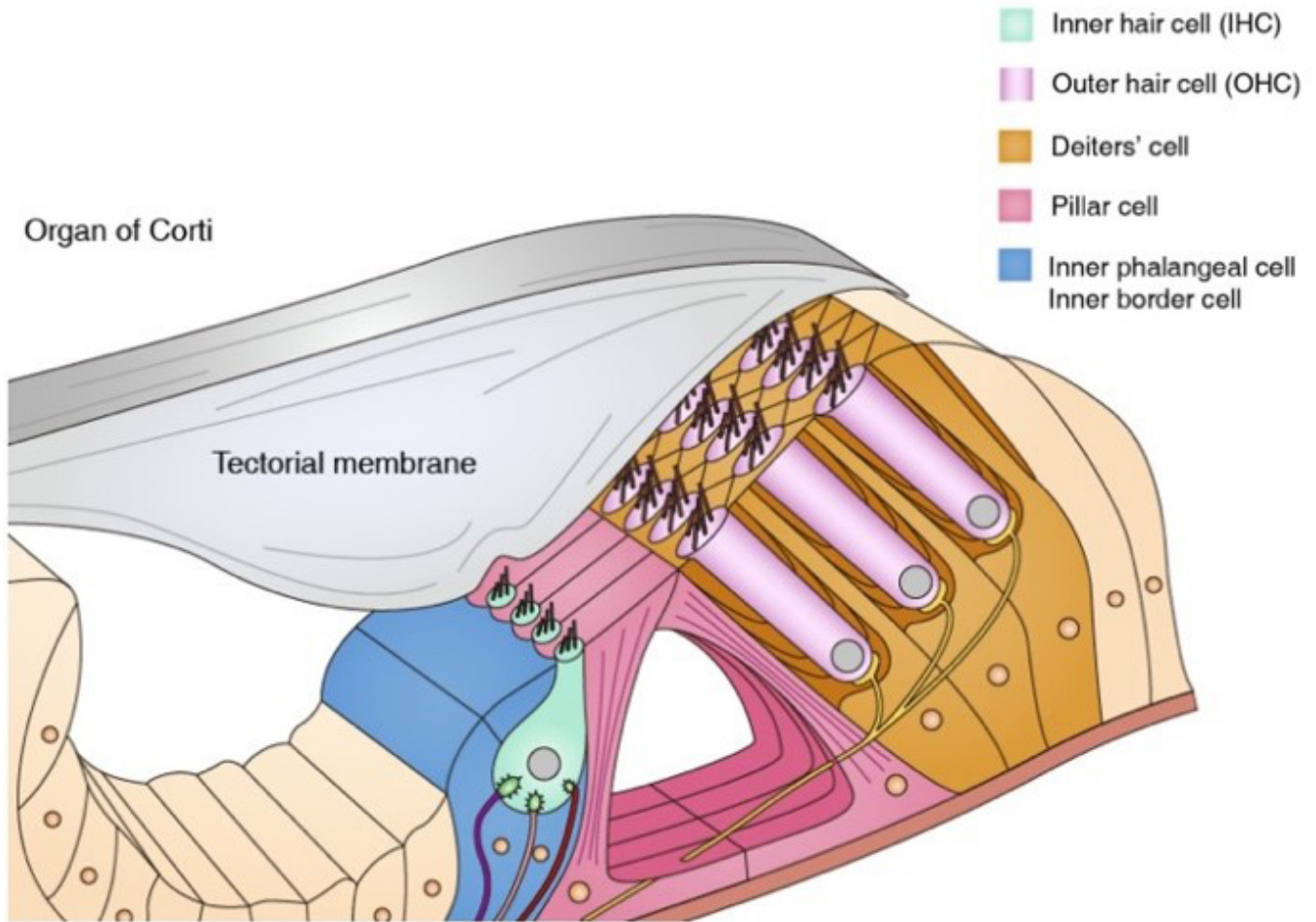
本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

科学家破解听觉密码，听觉毛细胞的命运由它守护

。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）研究员刘志勇团队，报道了锌指转录因子Casz1在听觉毛细胞（HC）命运稳定与生存维持中的双重作用，并解析了Casz1发挥功能的分子机制，为探索基因操纵修复听觉损伤提供了新的思路和靶点。1月31日，相关研究发表于《科学》。

哺乳动物的声音感知依赖于耳蜗中的内毛细胞（IHC）和外毛细胞（OHC），它们顶部都具有静纤毛结构，其中OHC通过改变其细胞长度以发挥声音放大器的作用，IHC则是主要的声音感受细胞，与螺旋神经节形成突触连接。

全球约有1/5人群受到不同程度听力损伤，由遗传突变、噪音及耳毒性药物等导致的HC死亡是感音性耳聋的重要因素之一。深入研究OHC和IHC命运决定和维持存活的分子机制，对帮助耳聋患者恢复听觉功能具有重要的临床意义。



耳蜗听觉上皮柯蒂式器结构，包含一排IHC和三排OHC及多种类型的支持细胞。图片由研究团队提供

?

近年研究发现，Tbx2是IHC命运决定、分化和命运维持的关键转录因子，Insm1和Ikzf2对于OHC的命运维持、存活和功能至关重要。然而，耳蜗前体细胞最终如何发育为OHC和IHC的精确基因调控网络还知之甚少。

研究团队发现了一个物种间保守的锌指转录因子Casz1，在胚胎晚期直至成年IHC中一直高表达，但只在胚胎晚期和幼年期OHC中瞬时表达。

在条件性Casz1敲除小鼠中的实验结果表明，胚胎期缺失Casz1后，IHC可以正常产生，但其细胞命运状态变得不稳定，开始表达OHC基因并逐步下调IHC基因，最终完成IHC向OHC的命运转变，产生一类外毛细胞样细胞（iOHCs）。而出生后条件性敲除Casz1，IHC的发育不受影响或者影响甚微，表明Casz1的核心作用在于胚胎阶段，如同“守护者”一般，防止IHC转变为OHC。在OHC中，Casz1的主要任务是维持OHC存活。尽管失去Casz1的OHC能够完成早期发育，但随着小鼠成长至成年，这些细胞会不可避免地开始死亡。由于OHC和IHC的异常，条件性Casz1敲除小鼠最终表现出严重的听力障碍。

分子机制研究结果显示，转录因子Gata3是Casz1的重要下游效应分子。Gata3在Casz1^{-/-}-IHC中显

著下降，在Casz1-/-小鼠中回补Gata3可以有效抑制Casz1-/-IHC的异常和缓解OHC的死亡表型，最终实现Casz1-/-小鼠听觉功能的部分恢复。进一步研究表明，Tbx2对Casz1发挥上位调控作用，过表达Tbx2能彻底阻止Casz1-/-IHC向OHC转分化。另外，Casz1-/-IHC向OHC转变的过程并不依赖于Insm1，提示Casz1敲除介导的IHC向OHC的转分化过程并不一定要完全重复OHC正常的发育轨迹。

刘志勇表示，该研究成果不仅为基础听觉科学研究领域增添了重要一环，也为未来促进HC再生及纤毛功能恢复提供了潜在基因靶点，将有望推动听觉毛细胞损伤基因治疗领域的发展，为无数听力障碍患者带来福音。

相关论文信息：<http://doi.org/10.1126/science.ado4930>

作者：江庆龄 来源：中国科学报

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