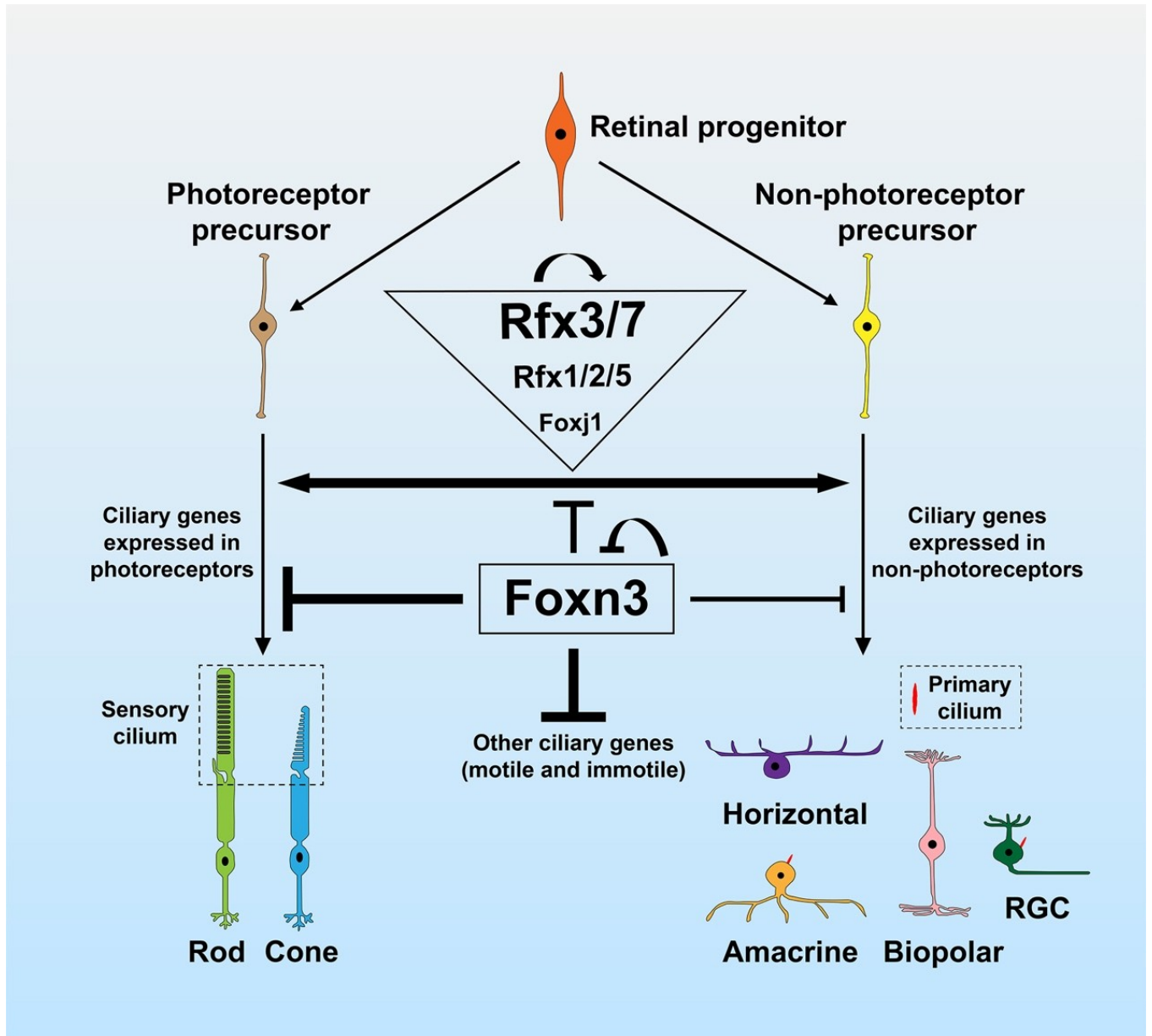

新研究揭示Foxn3对视网膜纤毛关键作用

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/34763.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！

新研究揭示Foxn3对视网膜纤毛关键作用。近日，美国《国家科学院院刊》（PNAS）刊发了中山大学中山眼科中心教授向孟清团队最新成果。他们研究揭示了哺乳动物叉头框蛋白N3（Foxn3）是视网膜纤毛发生关键的抑制转录因子。视网膜特异性敲除Foxn3会导致非感光细胞中纤毛基因的异位表达及纤毛发生异常，进而引发视觉功能障碍，为视网膜纤毛病的治疗提供了潜在干预新靶点。



Foxn3调控视网膜纤毛生成的作用机制模型。研发团队供图

?

视网膜作为高度特化的感觉神经组织，由多种细胞构成，在视觉功能中各司其职。其中，视杆细胞和视锥细胞作为光感受器，拥有对光信号转导至关重要的大型复杂感觉纤毛；非感光神经元则仅具备结构简单的初级纤毛。纤毛相关基因突变会引发视网膜色素变性、感光细胞营养不良等多种视网膜疾病。不过，当前多数研究聚焦于感光细胞纤毛发生的调控，对非感光细胞的研究相对较少。

研究伊始，研发团队构建了视网膜特异性Foxn3条件性敲除（Foxn3CKO）小鼠模型，并系统分析了该小鼠发育不同阶段视网膜结构、视神经和视觉功能的变化。结果显示，Foxn3CKO视网膜结构和视神经并无改变，视网膜电图视功能检测发现暗适应下的b波和振荡电位有明显变化，暗适应下的a波和明适应下的检测则无显著差异。进一步探究视网膜细胞命运的特化和分化，发现也无变化，这表明Foxn3不参与小鼠视网膜细胞命运的决定，而是参与其他视网膜光传导结构的

调控。

为深入解析Foxn3在视网膜中的功能，团队在国家自然科学基金等项目的资助下，对Foxn3CKO和对照小鼠视网膜进行了scRNA-seq分析。结果显示，Foxn3CKO视网膜中非感光神经元异常激活了大量纤毛相关基因。这些本应在感光细胞中表达的纤毛基因，在双极细胞和无长突细胞中显著上调，如同给信号传导神经元错误装配了感光细胞特有的信号接收器，可能导致视觉信号传导异常。

进一步实验表明，Foxn3敲除使视网膜双极细胞和无长突细胞中Armc2、Dnah5等纤毛基因表达显著上调2-100倍。此外，Foxn3CKO视网膜内核层出现大量异位纤毛，双极细胞纤毛数量增加77倍，无长突细胞纤毛数量翻倍。这些异常纤毛与细胞标志物共定位，证实Foxn3缺失不仅引发纤毛基因异常表达，还导致非感光神经元出现病理性纤毛生成。

为揭示Foxn3调控视网膜纤毛发生的基因调控网络，研究团队应用ChIP、CUTTag和荧光素酶实验等手段证实：Foxn3作为纤毛基因的转录抑制因子，维持视网膜细胞纤毛分化的二元格局。Rfx家族转录激活因子（尤其是Rfx3和Rfx7）促进感光细胞感觉纤毛的形成，而Foxn3在出生后及成年视网膜中特异表达于非感光神经元，通过双重机制抑制纤毛发生：既直接抑制纤毛基因表达，又通过抑制Rfx基因和Foxj1间接阻断纤毛形成通路。

Foxn3与Rfx转录因子还可能通过自调控网络，精确平衡纤毛基因表达水平，确保感光细胞形成复杂的感觉纤毛，同时阻止非感光神经元产生异常纤毛结构。（来源：中国科学报 朱汉斌）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1073/pnas.2500871122>

作者：向孟清等 来源：《国家科学院院刊》

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