科学家确认真正的听觉转导离子通道

作者：writer 来源：爱科学

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/7520.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！

科学家确认真正的听觉转导离子通道。 ■本报记者黄辛 通讯员肖暖暖

听觉不仅与人们日常生活紧密相关，也是科学领域的重要研究问题之一。亚里士多德定义的五种感官中，介导嗅觉、味觉、视觉、触觉的受体基因已被相继确定。但是，声音感知的核心问题——负责听觉转导的离子通道是由哪个基因编码的，一直是个谜。

复旦大学生命科学学院教授闫致强团队、服部素之团队与东京大学教授濡木理团队合作，最终确认了TMC1/2为位于耳蜗毛细胞中的真正的听觉转导离子通道，解决了困扰听觉领域近40年的问题。日前，相关研究成果在线发表于《神经元》。

听觉转导中的未解之谜

人类对声音的感知始于内耳中的柯蒂氏器。柯蒂氏器中含有超过16000个毛细胞，而将声音由机械信号转换为电信号的机械传导通道被认为位于呈阶梯状排列的毛细胞发束上。约40年前，科学家记录了听觉毛细胞的听觉转导电流，然而经过多年的研究，负责听觉转导的分子却一直未能确定，成为听觉领域一个亟待解决的重要问题。

正如汽车失灵有缺少燃料、方向盘失灵、轮胎爆胎等多种可能原因，听觉转导通道也有众多的候选基因，都有可能影响听觉转导，这其中就包括TMC1和TMC2基因。

闫致强介绍，TMC1和TMC2最早在耳聋患者中被发现，它们是毛细胞机械转导电流所必需的蛋白，位于发生机械转导的静纤毛尖端，且均在毛细胞中表达。早前的研究已经通过遗传学方法阐释了编码跨膜通道样蛋白的TMC1与TMC2基因对小鼠听力的重要性。

通过之前的研究我们知道，小鼠中TMC1突变会改变其机械敏感电流的特性。但是TMC1和TMC2蛋白是否是离子通道以及是否为机械力门控却一直不清楚。闫致强说。

离子通道是各种无机离子跨膜被动运输的通路，被动运输顺离子浓度梯度从高向低流；而门控像开关门一样，有一个把关的过程。什么时候打开门、打开门让什么物质进入，这是门控的两个特性。闫致强说。

另辟蹊径进行脂质体重组

研究人员发现，TMC蛋白在培养的细胞中表达时，难以被运输到细胞膜上，导致其电生理特征

难以被正常记录。为克服这一技术难题，他们另辟蹊径，将纯化所得的TMC1和TMC2蛋白质进行脂质体重组，体外探究TMC蛋白质是否确实作为离子通道发挥功能。

简单理解，脂质体重组就是我们运用人工的方法制作一个‘细胞’，它拥有和细胞同样的双层膜结构，然而又不同于真正的细胞，因此就称其为脂质体重组。闫致强说。

为进行体外重建，团队使用正交筛选，通过基于荧光检测体积排阻色谱的热稳定性检验（FSEC-TS），筛选了来自21种不同物种的TMC蛋白。其中，来自绿海龟的TMC1（CmTMC1）与来自虎皮鹦鹉的TMC2（MuTMC2）能在昆虫细胞中高纯度表达。

基因表达是指将来自基因的遗传信息合成功能性基因产物的过程，主要包括转录和翻译等环节。闫致强告诉《中国科学报》，这好比在不同的地里种麦子，有的产量高、有的产量低，有的甚至都长不出来，基因表达类似，也分高表达、低表达和不表达的情况。做实验时我们希望表达量高、纯度好。

明确听觉转导的离子通道

研究人员发现TMC蛋白的确具有离子通道活性，表现为外加电压能够造成蛋白孔道自发打开，产生电流。通过使用高速压力钳对重组CmTMC1和MuTMC2通道施加压力，他们发现二者均可以直接响应机械力，且响应电流强度与单通道打开概率随所施压力增加而增加。

同时，研究者基于导致小鼠失聪的Tmc1突变体蛋白，构建了数个保守氨基酸突变的CmTMC1点突变蛋白。体外脂质体重建与功能性实验表明，这些突变体蛋白或具有离子通道活性缺陷，或具有机械响应缺陷。

虽然团队的研究主要集中于CmTMC1和MuTMC2，但其与小鼠的TMC1和TMC2蛋白具有高度进化的保守性。也就是说，基本可以认为在CmTMC1和MuTMC2发现的研究结果，同样适用于小鼠的TMC1和TMC2蛋白。在这方面，小鼠与人是非常相似的。这表明在哺乳动物中，TMC1/2很可能也是离子通道，并且同样能够响应机械力。此外，TMC1/2还与人类听力损伤密切相关。闫致强补充说。

研究明确了听觉转导的离子通道，在医学研究方面，有助于进一步探索听觉受损的治疗机制，治疗案例的累积也能帮助发现新的突变。闫致强表示，团队还将在新生儿听力遗传缺陷的机理研究及其预防、诊断和治疗方面继续做出努力。（来源：中国科学报 黄辛 肖暖暖）

相关论文信息：https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.10.017

作者：闫致强等 来源：《神经元》

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转发