耳聋基因 *TMC* 同源基因的重大研究进展

张伟*, 胡宇飞

清华大学生命科学学院, 北京 100084

* 联系人, E-mail: zhangweilab@biomed.tsinghua.edu.cn

收稿日期: 2018-02-23; 接受日期: 2018-03-13; 网络版发表日期: 2018-06-13

机械感受如触觉、听觉、本体感受等感觉信息对于调控生物体的行为具有至关重要的意义. 近年来, 越来越多的研究发现机械感受离子通道或蛋白对于维持机体正常生命活动极其重要. 很多机械感受受体在体内分布广泛, 在不同的组织中可发挥着不同的功能(如 NompC 与 piezo)^[1-8]. 在听觉传导中, 跨膜离子通道样蛋白 TMC (transmembrane channel-like) 蛋白家族的几个成员发挥着巨大的作用. 人类 (*Homo sapiens*) 或小鼠 (*Mus musculus*) 中 *TMC1* 和 *TMC2* 的突变会影响内耳毛细胞将声音的机械振动转化为电信号, 从而导致耳聋^[9-11]. 近年来, 除参与听觉调控外, TMC 的其他功能也正在被发掘. TMC 在果蝇 (*Drosophila melanogaster*) 幼虫体表感觉神经元中参与了机械感受来调节幼虫的运动, *TMC* 突变体表现出爬行速度降低、抬头及后退的异常行为, 哺乳动物 *TMC1* 及 *TMC2* 的表达可以挽救这些缺陷^[12]. TMC 也可以介导果蝇感受食物的软硬^[13], 在感受食物质地的过程中扮演着重要角色. 在机械感受之外, TMC 似乎也参与对化学信息的感受^[14,15].

尽管 TMC 参与多种重要的生理功能, 它的作用机制一直未能研究清楚. TMC 是作为一个机械或者化学敏感受体, 还是作为一个离子通道调节神经元活动, 抑或其他膜蛋白的转运或功能起到辅助作用? 最近, 浙江大学医学院康利军课题组与来自佛罗里达大学的研究人员^[16]联合研究揭示了 TMC 调节动物行为的新机制, 对了解这一重要蛋白的作用机制有巨大推动作用.

该成果于 2018 年 1 月 27 日在线发表于 *Neuron* 上.

此研究发现, 线虫 (*Caenorhabditis elegans*) 的 *TMC1* 及 *TMC2* 突变体内均积累了较多的卵. 产卵过程中, 神经元调控肌肉组织产生挤压作用, 所以 *TMC* 突变可能会影响神经与肌肉的功能. 实验发现, *TMC1* 表达在 HSN 神经元(性别特异神经元)及与排卵活动密切相关的瓣状肌中; 虽然在神经元中并未观察到 *TMC2* 的表达, 但 *TMC2* 表达在体壁肌肉及瓣状肌中. 5-HT 与氟西汀触发的产卵行为可以被 *TMC* 突变体明显抑制, 提示 TMC 可能通过 5-HT 相关信号通路参与了排卵时的挤压作用. 在探索 TMC 在排卵神经通路中的作用时, 作者利用光遗传学手段及钙成像检测, 发现 TMC 参与调节了 HSN 神经元及瓣状肌的钙离子活性. 通过膜片钳记录神经元及瓣状肌的电生理特征, 研究者发现 TMC 可以通过调节 Na^+ 漏电流来调控静息膜电位及细胞兴奋性. 另外, 哺乳动物 TMC 蛋白可以在一定程度上挽救突变体的产卵缺陷, 提示了线虫 TMC 和哺乳动物 TMC 蛋白之间功能的保守性.

近期在 *Nature* 上发表的论文发现通过 CRISPR-Cas9 技术可以对 *TMC1* 基因的突变点进行编辑, 从而恢复突变小鼠的听力^[17]. *TMC* 基因作为耳聋基因中研究得较为深入的成员, 已经成为听觉疾病基因治疗的重要靶点. 由于 TMC 蛋白在体外表达系统中无法正确定位到质膜上, 对 TMC 蛋白潜在的离子通道功能研究一直进展缓慢, 也阻碍了以 TMC 蛋白作为药物靶点的研

引用格式: 张伟, 胡宇飞. 耳聋基因 *TMC* 同源基因的重大研究进展. 中国科学: 生命科学, 2018, 48: 707-708, doi: 10.1360/N052018-00033
Zhang W, Hu Y F. Major research progress of deafness gene *TMC* homologues (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2018, 48, 707-708, doi: 10.1360/N052018-00033

究进展. 以线虫的神经元和肌肉为表达系统, 可以重构并研究TMC蛋白对离子通透性的调节, 这是TMC研究领域的重大进展. 另外, TMC蛋白可能需要其他蛋白的辅助以形成离子通道, 这些成分很难在体外表达系统中进行完整重构, 而线虫这一在体表达系统可以较为方便地解决这个问题. TMC家族在哺乳动物中有8

个亚型, 目前研究主要集中在TMC1及TMC2在听觉中的作用, 这两种亚型是否具有其他功能目前仍未可知; 另外, 其他几种亚型的具体功能仍很不清楚. 新的研究方法及多样的模式生物系统极大地推动了神经科学的研究. 相信越来越多的难题将被攻克, TMC基因家族的生理功能及其工作机制也会渐渐浮出水面.

参考文献

- 1 Sidi S, Friedrich R W, Nicolson T. NompC TRP channel required for vertebrate sensory hair cell mechanotransduction. *Science*, 2003, 301: 96–99
- 2 Cheng L E, Song W, Looger L L, et al. The role of the TRP channel NompC in *Drosophila* larval and adult locomotion. *Neuron*, 2010, 67: 373–380
- 3 Yan Z, Zhang W, He Y, et al. *Drosophila* NOMPC is a mechanotransduction channel subunit for gentle-touch sensation. *Nature*, 2013, 493: 221–225
- 4 Zhang W, Yan Z, Li B, et al. Identification of motor neurons and a mechanosensitive sensory neuron in the defecation circuitry of *Drosophila* larvae. *eLife*, 2014, 3: e03293
- 5 Ranade S S, Woo S H, Dubin A E, et al. Piezo2 is the major transducer of mechanical forces for touch sensation in mice. *Nature*, 2014, 516: 121–125
- 6 Li J, Hou B, Tumova S, et al. Piezo1 integration of vascular architecture with physiological force. *Nature*, 2014, 515: 279–282
- 7 Nonomura K, Woo S H, Chang R B, et al. Piezo2 senses airway stretch and mediates lung inflation-induced apnoea. *Nature*, 2016, 541: 176–181
- 8 Wu J, Lewis A H, Grandl J. Touch, tension, and transduction—the function and regulation of Piezo ion channels. *Trends Biochem Sci*, 2017, 42: 57–71
- 9 Kurima K, Yang Y, Sorber K, et al. Characterization of the transmembrane channel-like (TMC) gene family: functional clues from hearing loss and epidermodysplasia verruciformis. *Genomics*, 2003, 82: 300–308
- 10 Pan B, Géléoc G S, Asai Y, et al. TMC1 and TMC2 are components of the mechanotransduction channel in hair cells of the mammalian inner ear. *Neuron*, 2013, 79: 504–515
- 11 Kawashima Y, Kurima K, Pan B, et al. Transmembrane channel-like (TMC) genes are required for auditory and vestibular mechanosensation. *Pflugers Arch Eur J Physiol*, 2015, 467: 85–94
- 12 Guo Y, Wang Y, Zhang W, et al. Transmembrane channel-like (TMC) gene regulates *Drosophila* larval locomotion. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113: 7243–7248
- 13 Zhang Y V, Aikin T J, Li Z, et al. The basis of food texture sensation in *Drosophila*. *Neuron*, 2016, 91: 863–877
- 14 Chatzigeorgiou M, Bang S, Hwang S W, et al. tmc-1 encodes a sodium-sensitive channel required for salt chemosensation in *C. elegans*. *Nature*, 2013, 494: 95–99
- 15 Wang X, Li G, Liu J, et al. TMC-1 mediates alkaline sensation in *C. elegans* through nociceptive neurons. *Neuron*, 2016, 91: 146–154
- 16 Yue X M, Zhao J, Li X, et al. TMC proteins modulate egg laying and membrane excitability through a background leak conductance in *C. elegans*. *Neuron*, 2018, 97: 571–585
- 17 Gao X, Tao Y, Lamas V, et al. Treatment of autosomal dominant hearing loss by *in vivo* delivery of genome editing agents. *Nature*, 2017, 553: 217–221