

内耳细胞骨架相关蛋白基因与非综合征型耳聋的研究进展

王喜悦 孙捷*

中山大学附属第八医院 广东 深圳 518000

摘要: 遗传性耳聋的致病机制研究需聚焦关键基因及其分子路径。本文系统综述了内耳毛细胞骨架相关蛋白基因(如 ACTG1、ACTB、MYO7A 等)突变导致非综合征型耳聋(non-syndromic hearing loss, NSHL)的分子机制,重点探讨肌动蛋白、肌球蛋白等基因在静纤毛结构与功能维持中的关键作用,并展望基因编辑、基因治疗等技术在领域治疗的潜在应用。

关键词: 遗传性耳聋;非综合征型耳聋;细胞骨架;肌动蛋白;肌球蛋白;基因突变

根据世界卫生组织的最新数据,全球目前有 4.3 亿人需要接受治疗以改善他们的听力损失,占全世界总人口的 5% 以上。约 60% 的先天性耳聋可归因于遗传因素称为遗传性耳聋^[1,2]。遗传性耳聋又被划分为非综合征型(non-syndromic hearing loss, NSHL)和综合征型(syndromic hearing loss, SHL)^[3],其中非综合征型耳聋占遗传性耳聋的 70%^[4,5]。

迄今为止,目前已鉴定出超过 150 个与非综合征型耳聋相关的基因,目前我国最常见的耳聋基因是 GJB2、SLC26A4、线粒体 12srRNA、GJB3^[6-8],更多的耳聋患者致病基因尚未明确,致病机理各不相同。

听力损害主要原因是内耳毛细胞的损伤,而目前解决听力损伤多为佩戴助听器或手术置入人工耳蜗^[9],但都不能使受损的毛细胞和听力恢复到其原始状态,并且突变基因仍然保留在耳蜗细胞中。本文综述细胞骨架相关蛋白基因在 NSHL 中的致病机制,整合近年研究进展,以期临床诊疗与基础研究提供新方向。

1 肌动蛋白相关基因

肌动蛋白是一种广泛存在于真核细胞内的细胞骨架蛋白,也是丝状肌动蛋白细胞骨架的关键组成部分。哺乳动物基因组包含六个肌动蛋白编码基因,包括 ACTA1、ACTC1、ACTA2、ACTG2 及 ACTB、ACTG1,广泛参与细胞骨架动态重塑、胞质分裂及信号转导等基础生物学过程^[10]。

1.1 ACTG1 与 ACTB

ACTG1 编码 γ -肌动蛋白 1,其突变破坏静纤毛肌动蛋白束的稳定性,导致机械转导功能障碍^[11],引发 DFNA20/26 型迟发性聋^[12]。ACTG1 和 ACTB 具有协同交

互和部分非冗余功能^[13]。ACTB 编码 β -肌动蛋白,但其主要与综合征型耳聋密切相关,比如 p.Arg196His 与 p.Arg196Cys 为威廉姆斯综合征(Williams syndrome)相关耳聋的典型突变位点,其变异改变 F-肌动蛋白动力学影响与肌动蛋白相关的功能^[14]。

1.2 ESPN 与 TRIOBP

ESPN 基因编码肌动蛋白交联蛋白,在内耳毛细胞立体纤毛的形成、维持,促进调节立体纤毛直径和阶梯形成中起着至关重要的作用^[15]。其突变致 DFNB36^[16],表现为静纤毛束断裂。TRIOBP 通过稳定 F-肌动蛋白根状结构维持静纤毛锚定,其缺失导致 DFNB28 型先天性聋。

1.3 其他调控蛋白

ELMOD3 被认为是 DFNA81 和 DFNB88 的致病基因,其突变会导致立体纤毛肌动蛋白的细胞骨架结构出现异常;RDX 起到固定静纤毛的作用,与 DFNB24 相关;DIAPH1 是 DFNA1 的致病基因,在肌动蛋白微丝和微管细胞骨架组装过程中起到重要的调节作用。

2 肌球蛋白相关基因

肌球蛋白超家族是运动蛋白的三个主要家族之一,数十年的研究已经确定了静纤毛中一些非常规肌球蛋白及其在听觉中的作用:① MET 机制的形成;② F-肌动蛋白核心的伸长;③ 将质膜连接到 F-肌动蛋白核心。

2.1 MYO7A 与 MYO15A

MYO7A 可与肌动蛋白结合,沿其运动并发挥功能,其突变(DFNB2/DFNA11)干扰静纤毛机械能转换。MYO15A 与 whirlin 蛋白协同调控纤毛束形成,其缺失致 DFNB3 型重度聋。

2.2 MYO6 与 MYO3A

MYO6 突变 (DFNA22/DFNB37) 引起静纤毛基底锚定异常而影响静纤毛基底部的稳定性; MYO3A 参与静纤毛早期形态发生, 参与静纤毛机械电能转换过程, 突变致 DFNA90/DFNB30。

2.3 MYH14 与 MYH9

MYH14 在细胞器转位和细胞骨架重组等生物过程中发挥重要作用, 并与噪声性耳聋相关, 是 DFNA 4 的致病基因。MYH9 在细胞骨架重组中起重要作用, 与 DFNA17 相关。

3 其他骨架调控蛋白

除了前述基因, 与遗传性耳聋相关的细胞骨架蛋白分子还包括含有 PDZ 结构域的 WHRN、编码纤毛相关蛋白的 STRC 以及编码突触囊泡转运蛋白的 OTOF 等。

4 讨论与展望

耳蜗内与静纤毛发育相关的基因种类繁多, 任何基因的突变都有可能引起毛细胞静纤毛的表型异常及耳

聋的发生, 其他未阐述基因也可能有很多与肌动蛋白细胞骨架相关。目前, 我们对与静纤毛生长发育相关的蛋白质功能有了更深入的了解, 这些基因在功能分工、维持的结构以及在突变后如何导致听力损失的机制, 揭示了一个复杂的网络。目前的研究仅仅触及了这一领域的表面。

现阶段耳聋的治疗措施都不能从根本上解决耳聋的问题, 基因编辑技术近年来迅速发展, 并且在听觉系统中基因编辑、基因治疗技术广泛应用。国内外现已有 5 项临床试验启动和开展, 2023 年我国专家团队完成全球首个双 AAV 基因治疗人体临床试验, 治疗后患者听觉、言语功能均显著改善, 也证明了从基因或分子水平上发现导致耳蜗毛细胞发育异常和听力损伤的机制并进行基因治疗是治疗遗传性耳聋的有效突破。这或许能够为耳聋基因的研究开辟新的方向, 推动遗传性耳聋的诊断与精准治疗进程。

参考文献:

[1] 马小玲, 潘丽华, 刘倩, 等. 遗传性耳聋基因研究进展 [J]. 中国现代医生, 2021, 59(5): 189-192.

[2] Sheffield A M, Smith R J H. The Epidemiology of Deafness [J]. Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine, 2019, 9(9): a033258.

[3] 刘梦婷, 张天虹. 综合征性耳聋的诊断与治疗策略 [J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2021, 35(3): 285-288.

[4] Alford R L, Arnos K S, Fox M, et al. American College of Medical Genetics and Genomics guideline for the clinical evaluation and etiologic diagnosis of hearing loss [J]. Genetics in Medicine, 2014, 16(4): 347-355.

[5] 袁慧军, 卢宇. 新一代测序技术在遗传性耳聋基因研究及诊断中的应用 [J]. 遗传, 2014, 36 (11): 1112-1120.

[6] Xu K, Chen S, Bai X, et al. Degradation of cochlear Connexin26 accelerate the development of age-related hearing loss [J]. Aging Cell, 2023: e13973.

[7] Chattaraj P, Munjal T, Honda K, et al. A common SLC26A4-linked haplotype underlying non-syndromic

hearing loss with enlargement of the vestibular aqueduct [J]. Journal of medical genetics, 2017, 54(10): 665-673.

[8] Jie J, Guizhen G, Guoshun C, et al. Investigation into the relationship between mitochondrial 12 S rRNA gene, tRNA gene and cytochrome oxidase II gene variations and the risk of noise-induced hearing loss [J]. Chinese Journal of Preventive Medicine, 2017, 51(1): 34-40.

[9] Kitterick P T, Smith S N, Lucas L. Hearing Instruments for Unilateral Severe-to-Profound Sensorineural Hearing Loss in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis [J]. Ear and Hearing, 2016, 37(5): 495-507.

[10] Drummond M C, Belyantseva I A, Friderici K H, et al. Actin in hair cells and hearing loss [J]. Hearing Research, 2012, 288(1): 89-99.

[11] Dawidziuk M, Kutkowska-Kazmierczak A, Bukowska-Olech E, et al. De Novo ACTG1 Variant Expands the Phenotype and Genotype of Partial Deafness and Baraitser-Winter Syndrome [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2022, 23(2): 692.

[12] Sorrentino U, Piccolo C, Rigon C, et al. DFNA20/26 and Other ACTG1-Associated Phenotypes: A Case Report and Review of the Literature[J]. *Audiology Research*, 2021, 11(4):582-593.

[13] Baranwal S, Naydenov N G, Harris G, et al. Nonredundant roles of cytoplasmic β - and γ -actin isoforms in regulation of epithelial apical junctions[J]. *Molecular Biology of the Cell*, 2012, 23(18):3542-3553.

[14] Rivière J B, van Bon B W M, Hoischen A, et al. De novo mutations in the actin genes ACTB and

ACTG1 cause Baraitser-Winter syndrome[J]. *Nature genetics*, 2012, 44(4):440-S2.

[15] Rajan S, Kudryashov D S, Reisler E. Actin Bundles Dynamics and Architecture[J]. *Biomolecules*, 2023, 13(3):450.

[16] Ahmed Z M, Jaworek T J, Sarangdhar G N, et al. Inframe deletion of human ESPN is associated with deafness, vestibulopathy and vision impairment[J]. *Journal of Medical Genetics*, 2018, 55(7):479-488.