



TMEM43 基因与听力损伤相关研究现状*

崔荣洁 李云龙**

(昆明理工大学附属医院, 云南省第一人民医院医学遗传科, 昆明 650500)

摘要 *TMEM43* 基因编码的跨膜蛋白 43 (transmembrane protein 43, TMEM43) 是 TMEM 蛋白家族成员之一, 该蛋白质约为 400 个氨基酸, 包括 4 个跨膜结构域和 1 个膜内结构域。TMEM43 在许多物种中都存在表达, 并且遗传相似性很高, 特别是 4 个跨膜结构在不同物种中都表现为高度保守。近年来有研究者发现, *TMEM43* 与听神经病谱系障碍 (auditory neuropathy spectrum disorder, ANSD) 的发生可能相关, 推测其可能为一种新的听力损伤相关基因。本文就现阶段 *TMEM43* 基因与听力损伤的关系展开综述, 分析 TMEM43 在耳发育与声传导方面的作用, 探讨 *TMEM43* 基因变异对听力损伤产生的影响, 以期对 *TMEM43* 后续研究和精准医疗提供新思路。

关键词 TMEM43, 听力损伤, 基因突变

中图分类号 Q31, R7

DOI: 10.16476/j.pibb.2024.0118

CSTR: 32369.14.pibb.20240118

听神经病谱系障碍 (auditory neuropathy spectrum disorder, ANSD) 是指一系列听力功能障碍, 其病理特征为听神经无法正确处理听觉信息或听觉信息在内耳传递过程存在缺陷^[1]。临床上, ANSD 患者的耳声发射检测 (otoacoustic emission) 和耳蜗微音器电位 (cochlear microphonic) 存在异常, 同时听觉脑干反应检测 (auditory brainstem response, ABR) 异常或全部消失^[2-3], 患者的辅助言语分辨力评分 (speech discrimination score, SDS) 与纯音测听检查 (pure tone audiometry, PTA) 不成比例下降, 表现出言语辨别困难特征^[4]。现阶段 42% 的 ANSD 病例与遗传相关, 听力损伤相关基因突变是造成遗传性 ANSD 的病因之一。目前中国最普遍的听力损伤相关基因是 *GJB2*、*SLC26A4* 和 *12srRNA*。*GJB2* 是感音神经性听力损伤的最常见致病基因, 该基因编码的连接蛋白 26 (connexin 26, Cx26) 是耳蜗间隙连接 (gap junction, GJ) 的主要蛋白质之一^[5]。*SLC26A4* (solute carrier family 26, member 4) 是患病率仅次于 *GJB2* 的听力损伤致病基因, 是耳聋-甲状腺肿综合征 (Pendred 综合征) 和常染色体隐性非综合征型感音神经性耳聋 4 型 (autosomal recessive deafness-4, DFNB4) 的致病基因^[6]。在内耳中 pendrin 蛋白主要负责 $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ 交换, 调节内淋巴

液酸碱平衡^[7]。线粒体听力损伤相关基因突变一般具有母系遗传的特征, 其中与听力损伤相关的 *12srRNA* 基因突变主要引起非综合性听力损伤 (nonsyndromic hearing impairment), 可导致双侧不对称性的感音神经性听力损伤发生^[8]。

近年来, 由于精准医疗的需要, 罕见听力损伤致病基因受到越来越广泛的关注, 2021 年 *TMEM43* 被鉴定为一种新的听力损伤相关基因^[9]。*TMEM43* 基因广泛存在于各个物种中且高度保守, 该基因编码的跨膜蛋白 43 (transmembrane protein 43, TMEM43) 定位于细胞膜、核膜等生物膜上, 构成了多种离子的跨膜通道^[10]。目前对该基因的功能及相关特性的研究报道还处于初级阶段, 研究主要聚焦于该基因与致心律失常性右室心肌病 (arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, ARVC) 和癌症的联系。但最新的研究显示, *TMEM43* 致病突变可能会导致患者发生 ANSD, 并伴随迟发性特征^[9]。

目前, 听力损伤作为世界残疾的一大病症受到越来越多的关注, 相关致病新基因的不断发现也丰

* 国家自然科学基金 (82360331, 81860190) 资助项目。

** 通讯联系人。

Tel: 18787486831, E-mail: yunlongli.km@aliyun.com

收稿日期: 2024-03-24, 接受日期: 2024-09-02

富了相应研究的发展。本文旨在综述 TMEM43 近年来的研究进展,探讨其在听力方面的影响,为临床听力筛查和听力损伤恢复的精准医疗提供新思路。

1 TMEM43的结构、功能及表达特征

1.1 TMEM43的结构和功能特点

膜蛋白作为一种重要的功能性蛋白质,是多种信号分子的受体,构成了多种离子进出细胞的跨膜通道。另外,膜蛋白也参与细胞间物质的调节和信息的交换,在机体中发挥代谢调节、生长调控、免疫应答等多种生物学功能。跨膜蛋白(TMEM)是膜蛋白的一种,据统计人类有大约 5 500 个跨膜蛋白^[11]。TMEM 家族中的蛋白质具有横跨生物膜的特征,该家族中的大部分蛋白质位于细胞膜的磷脂双分子层上,小部分位于细胞器膜上。

TMEM43 基因位于染色体 Chr3 (3p25.1),编码一个大小为 3 343 bp 的 mRNA (图 1a)。该 mRNA 经翻译后产生一个大小约为 43 ku 的蛋白质,命名为跨膜蛋白 43。TMEM43 蛋白约有 400 个氨基酸,包括 4 个跨膜结构域(transmembrane domain, TM)和 1 个膜内结构域(Loop 结构域),其 N 端和 C 端位于细胞外(图 1b, c)^[10]。Merner 等^[12]研究表明,在许多物种中 TMEM43 结构的遗传相似性都很高,且 4 个跨膜结构域在不同物种中高度保守。对不同物种间 TMEM43 蛋白进行氨基酸序列比对后发现,人源 TMEM43 蛋白与鼠源 TMEM43 蛋白具有高达 98% 的同源性^[12]。但有研究认为, TMEM43 蛋白与先前发现的连接蛋白存在结构差异,如该蛋白质与桥粒的跨膜蛋白相比没有钙黏蛋白结构域,因此这两种蛋白质的同一性和类似性都很低^[13]。

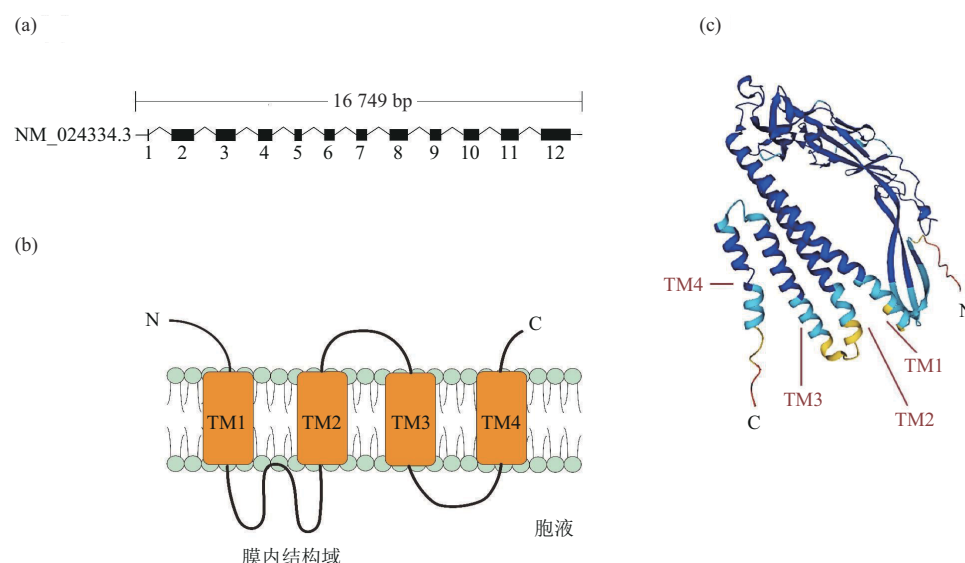


Fig. 1 The schematic representation of TMEM43 transcript and protein structure

图1 TMEM43转录本、蛋白质结构示意图

(a) TMEM43转录本NM_024334.3; (b) TMEM43 (人源)蛋白质拓扑结构图; (c) TMEM43 (人源)蛋白质结构图(数据来源于NCBI)。TM: 跨膜结构域(transmembrane domain)。

1.2 TMEM43细胞定位和表达情况

Dreger 等^[14]在 2001 年通过蛋白质组学技术鉴定发现, TMEM43 在神经母细胞瘤细胞中主要定位于内核膜。随后研究发现, TMEM43 与核骨架和细胞骨架复合物的连接物存在相互作用^[15-17], TMEM43 可能是细胞骨架的连接蛋白质之一^[18-20]。Merner 等^[12]通过生物信息学分析发现, TMEM43 是一种具有多种潜在的翻译后修饰位点的细胞膜蛋

白。2021 年有研究团队通过细胞表面生物素化实验(cell surface biotinylation assay)和免疫染色(immunostaining)验证 TMEM43 蛋白确实存在于细胞膜上存在表达^[9]。

现有研究显示, TMEM43 在小鼠多个器官中都有所表达,包括心脏、眼、脑、肾和耳蜗等部位^[9]。Bengtsson 等^[21]证实, TMEM43 在心脏成纤维细胞和冠状血管平滑肌细胞中广泛表达,其中

在胎盘中的表达最为显著,而在骨骼肌没有检测到该蛋白质的表达。在小鼠耳蜗整个早期发育阶段,P1至P20时, *TMEM43* 的表达主要发生在 Kolliker 器官的胶质样支持细胞 (glia-like supporting cells, GLS) 内,而在毛细胞 (hair cell, HC) 中的表达量较少;在耳蜗体外培养情况下, *TMEM43* 在 P4 至 P20 时伴随着耳蜗生长而表达,在 P20 时该蛋白质的表达集中于内缘细胞的顶膜和内沟细胞的细胞连接处;随后在 1、2 和 4 个月时,成年小鼠的 GLS 细胞中仍有 *TMEM43* 蛋白的表达,并主要集中在内支持细胞/边缘细胞 (border cell, BC) 和内毛细胞 (inner hair cell, IHC) 之间的连接区域^[9]。

2 *TMEM43*基因致聋突变

2.1 *TMEM43*突变导致听力障碍

近年来,有科学研究指出, *TMEM43* 基因的特
定致病性突变可能与听力损伤的发生存在联系^[9]。
2021 年有研究报道了两个 ANSD 患病家族并
确定出了新的致病基因变体: *TMEM43*
p.Ser372Ter^[9]。该变体被鉴定于一个中国汉族家系

和一个韩国家系中,临床表现为迟发性进行性
ANSD (表 1)。这两个家系中的大部分患者表现为
PTA 阈值升高,SDS 评分降低,畸变产物耳声发射
(distortion product otoacoustic emission, DPOAE)
检测和耳蜗微音器电位与该家系中的正常对照成员
相比明显不同,同时这些患者的 ABR 未引出,这
些症状都符合经典的 ANSD 表现。但这两个家系中
也存在表现不同的两位患者,例如韩国家系中的两
名患者 10 岁开始低频 PTA 阈值缓慢升高,言语辨
别能力却并未降低。汉族家系中的一位女患者在
20 岁时才开始表现出 ANSD 的病症特征,并且她
的 ABR 阈值显著升高达到 80 dB,但 DPOAE 检测
却显示正常。同时结合这两个家系中其他患者的表
现,可以合理推断 *TMEM43* 突变导致的 ANSD 病
症表现具有时间相关性,大约在 30 岁开始显著恶
化 (表 1)。值得注意的是,该听力损伤家族中患
者并没有心律失常或心脏异常表现,而先前被报道
过的 *TMEM43* p.Ser358Leu 患者存在 ARVC 却并没
有听力损伤症状,这一现象表明, *TMEM43* 基因的
p.Ser358Leu 和 p.Arg372Ter 变体发挥完全不同的致
病机制,导致该基因致病的多效性^[22-23]。

Table1 Clinical information related to *TMEM43* gene deafness^[9]
表1 *TMEM43*听力损伤相关临床信息^[9]

基因型和染色体位置	等位基因频率	氨基酸变化	蛋白质长度	遗传模式	疾病	发病时间	临床表现
c.1114C<T Chr3: 14183206	0.000 01 (ExAC) 0.000 03 (gnomAD) 0.000 03 (TOPMed)	p.R372X	减少29个氨基酸	常染色体显性	听神经病, 常染色体显性3	语后	迟发性进行性ANSD表现 患者1: PTA 阈值升高; PTA 阈值的 SDS 不成比例地降低; DPOAE 和耳 蜗微音器电位有检出,但ABR未引出 患者2: 10岁开始低频PTA阈值缓慢 升高; 言语辨别能力正常 患者3: 20岁开始出现ASND症状; ABR 阈值显著升高, 高达 80 dB; DPOAE检测无异常
c.605A>T chr3: 14176291	未知	p.N202I	正常	未知	听神经病, 常染色体显性3	未知	未知
c.889T>A chr3: 14139186	未知	p.F297I	正常	未知	听神经病, 常染色体显性3	未知	未知

ANSD: 听神经病谱系障碍 (auditory neuropathy spectrum disorder); PTA: 纯音测听检查 (pure tone audiometry); SDS: 言语分辨力评分 (speech discrimination score); DPOAE: 畸变产物耳声发射 (distortion product otoacoustic emission); ABR: 听觉脑干反应检测 (auditory brainstem response)。

2.2 *TMEM43*突变统计

ClinVar 数据库可以提供人类基因组变异和表型之间的关系,并提供相应的临床支持性数据^[24]。现今, ClinVar 有超过 1 300 个组织提交的变体数据,每份数据都包括变体的描述、变体发生条件和变体意义的临床证据^[25]。

ClinVar 数据库中关于 *TMEM43* 基因的突变位点共 829 个,其中明确显示与心脏相关的突变有 693 个,与色素性干皮症相关突变 1 个,与先天性遗传病相关突变 2 个,与听神经病变有关的突变 3 个: c. 605A>T (p. Asn202Ile)、c. 889T>A (p. Phe297Ile) 和 c. 1114C>T (p. Arg372Ter),未显示相关病症的突变有 130 个。根据美国医学遗传学与基因组学学会 (American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG) 制定的标准,致病等级共有 5 个: 不明意义 (uncertain significance)、疑似致病 (likely pathogenic)、疑似良性 (likely benign)、致病 (pathogenic) 及良性 (benign)。依据上述标准, *TMEM43* 突变在 ClinVar 数据库中不明意义的有 431 个,疑似致病的有 1 个,疑似良性的有 280 个,致病的有 3 个,良性的有 44 个,另外存在矛盾解释的突变有 70 个 (图 2)。

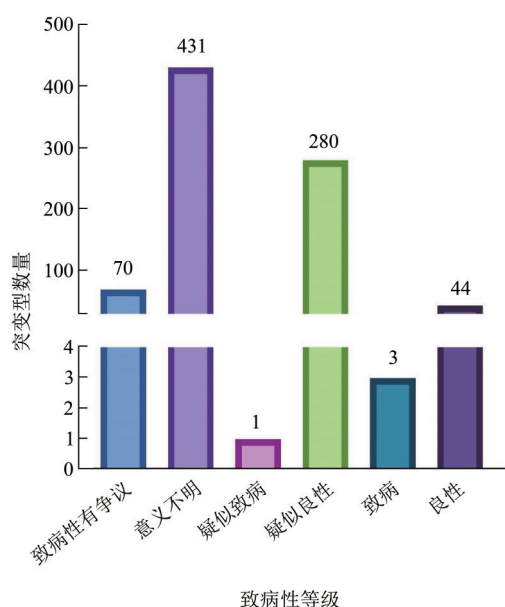


Fig. 2 Statistics of pathogenicity of *TMEM43* gene mutation sites

图2 *TMEM43*基因突变位点致病性统计

据 ClinVar 数据库统计, *TMEM43* 突变位点多为不明意义,在 3 条与听神经病变有关的突变中,仅 c. 1114C>T (p. Arg372Ter) 突变有相关的临床患者数据 (横坐标为致病性等级划分,纵坐标为致病等级包含的突变型数量)。

与听神经病变有关的 *TMEM43* c. 605A>T (p. Asn202Ile) 和 *TMEM43* c. 889T>A (p. Phe297Ile) 突变都显示为不明意义。虽然这两种突变在实验室可以诱导产生,但现有的证据不足以确定它们在疾病中的作用。同时,这两种变体在 gnomAD 数据库中无频率,用于预测错义突变的生物信息学算法也并未给出相应的致病性解释,因而这两个突变被归类为不明意义。另一个与听神经病变有关的突变 *TMEM43* c. 1114C>T (p. Arg372Ter) 在 gnomAD 数据库中观察到极低的变异频率,总等位基因频率小于 0.001%,临床目前已发现该突变并进行了相关的研究报道^[9]。生物信息学预测结果也显示这种突变会通过提前终止蛋白质翻译影响蛋白质正常功能的发挥,因此 ClinVar 数据库将其定义为致病。

3 *TMEM43*通过间隙连接蛋白影响耳蜗功能

3.1 声波在耳中的传导与胶质样支持细胞概述

听觉系统是哺乳动物的五大特殊感觉神经系统之一,听觉感受器在耳蜗的 Corti 器官中^[26]。声波从外耳进入鼓膜,振动经中耳听小骨放大后传递至耳蜗,声信号被进一步放大。耳蜗内液体移动,带动基底膜振动。当震动传递到内耳时毛细胞的静纤毛发生偏转, Ca^{2+} 通过电压门控 Ca^{2+} 通道进入去极化的毛细胞中并触发兴奋性神经递质释放,接着听觉神经纤维中的突触后膜受体接受刺激,完成声音传递的过程^[27-28]。近年来越来越多的证据表明, GLS 通过膜蛋白可以介导内耳的离子运动,影响耳蜗中的声信号转导。例如, 2021 年 *TMEM43* 致病突变被发现可能改变耳蜗 GLS 细胞间间隙连接,从而影响声音传递过程中的耳蜗内电位 (endocochlear potential, EP), 导致个体表现出 ANSD 的临床特征^[9]。

GLS 细胞位于 HC 附近,在听觉系统的发育和维持中起关键作用^[29-30]。在内耳的 Corti 器官中, GLS 细胞主要包括 BC、柱细胞 (pillar cell, PC)、Deiters' 细胞等。其中 HC 与 GLS 细胞呈协调排列的位置关系^[31], BC、IHC、内指骨细胞、PC、外毛细胞、Deiters' 细胞和 HC 顺序排列并携带不同的结构特征^[32-34]。当 Corti 器官成熟时, GLS 细胞的存在显得尤为重要。GLS 具有促进内耳 K^+ 循环、维持耳蜗微环境稳定、为 HC 提供结构完整性和营养支持、协调 Corti 器官中的细胞组织和方向完成听觉的传达等功能^[34-36]。

3.2 *TMEM43*影响GLS细胞间隙连接结构

GJ蛋白基因突变可导致非综合性听力损伤的发病率提高^[37]。GJ广泛存在于内耳,包括螺旋角膜缘、Corti器中的PC和耳蜗侧壁,并形成两个独立的网络,即耳蜗上皮中的上皮细胞网络和耳蜗侧壁中的结缔组织网络^[38]。

耳蜗有3个充满液体的隔室,即鼓阶、中阶和前庭阶。鼓阶和前庭阶中含有外淋巴,而中阶含有内淋巴。内淋巴中的K⁺含量高,Na⁺和Ca²⁺含量低,Corti感觉器的HC和PC大部分都浸没在外淋巴中,顶面面向内淋巴。中阶含有的EP属于高正电位,其由外侧壁的血管纹产生^[39]。EP对于毛细胞中信号转导是至关重要的,其通过K⁺进入、去极化和递质释放到螺旋神经节的中枢突起产生足够的驱动力^[38]。在K⁺从纤维细胞流向中间细胞再流向胞内空间的过程中,间隙连接起着重要的作用,异聚体GJ通道的完整性是产生EP的必备条件。

3.2.1 *TMEM43*与Cx26和Cx30的相互作用

人染色体13q12上的*DFNB1*基因座具有两个同源基因,*GJB2* (OMIM: 121011)和*GJB6* (OMIM: 604418),它们分别编码GJ蛋白的Cx26和Cx30亚基。Cx26和Cx30蛋白是哺乳动物耳蜗GLS细胞中两种主要表达的连接蛋白^[40-41]。关于支持细胞的相关报道证实,在耳蜗外侧壁的大多数细胞中,Cx26和Cx30蛋白存在共表达现象,两者分别位于同一位点的不同侧,Cx26和Cx30可以形成异聚体GJ通道,介导相关离子的跨膜转运^[42]。Mei等^[43]的研究也证实,连接蛋白的致病变体可破坏EP的发生,进而导致听力损伤。尽管已有部分研究人员提出了连接蛋白对ANSD的病理作用,但由于表型差异、致病变体差异和不同的相互作用蛋白组合,使得人们难以确定具体的连接蛋白致病分子和细胞机制^[44-45]。

*TMEM43*蛋白先前已被证明对心肌中的间隙连接通道功能的发挥至关重要^[46],这一发现增加了*TMEM43*变体对听力致病的可能性。先前研究^[9]显示,*TMEM43*与Cx26和Cx30一起沿着耳蜗表达于GLS细胞中,后续的体内Duolink邻近连接测定和体外免疫共沉淀实验也证实耳蜗组织中的*TMEM43*蛋白和间隙连接蛋白紧密连接(<40 nm),存在相互作用。由于GLS细胞中K⁺通道表达较低,因此其大多数静息膜电导由间隙连接介导^[22]。间隙连接阻断剂或GLS细胞的分离显著增加其膜电阻,表明间隙连接通道可介导GLS细胞中被动电

导电流发生^[47]。当沉默外植体耳蜗和小鼠模型中的*TMEM43*蛋白表达时,被动电流的显著降低,证明*TMEM43*影响GLS细胞的被动电导电流^[9]。由此推测,*TMEM43*致病变体可能是通过影响间隙连接来干扰GLS细胞的被动电导电流传导性^[9]。另外根据人类基因突变数据库中报道的*TMEM43*相关变体谱,该蛋白质的Arg372、TM区域和环区中的氨基酸在生物体中高度保守。已有相关研究证明,*TMEM43* p.Ser358Leu可影响心肌细胞中闰盘蛋白的表达,干扰相邻心肌细胞间的间隙连接结构,降低间隙连接传导速度^[46]。同时人*TMEM43*蛋白质结构模型显示,*TMEM43* p.Arg372Ter变体会提前表达终止密码子,导致*TMEM43*蛋白的末端29个氨基酸被截短,这一结构改变可能导致该蛋白质无法发挥正常的生物学功能^[9]。

Jang等^[9]通过全基因组连锁扫描(whole-genome linkage-scan)测序和外显子组测序技术,在排除了现有已知的听力损伤致病基因后,确定了*TMEM43* p.Arg372Ter是上述两个遗传性听力损伤家族的致病突变。同期的小鼠模型实验结果显示,随着时间的推移,与对照组的正常小鼠相比,*TMEM43* p.Arg372Ter突变型小鼠所有频率的ABR阈值都逐渐升高,进而证明*TMEM43*基因突变可能导致个体听力损伤的发生^[9]。对比以上提到的患者就诊记录和小鼠模型可发现,携带*TMEM43* p.Arg372Ter变体的人和小鼠从青年时期开始才会逐渐出现ANSD的典型症状,表现为迟发性特征。另外当靶向沉默小鼠的*TMEM43* p.Arg372Ter基因,研究者观察到杂合突变型小鼠由于WT等位基因的暴露,降低的被动电导电流恢复到与对照小鼠相当的水平,而拥有致病突变的纯和型小鼠,因为不携带野生型(WT)等位基因,被动电导电流无法恢复^[9]。这些结果表明,*TMEM43* p.Arg372Ter具有的常染色体显性致病特征。

有研究已报道,在小鼠出生后7个月,与正常小鼠相比,突变型小鼠(存在*TMEM43* p.Arg372Ter)Corti器官内边缘细胞(GLS细胞的一种)的细胞膜上*TMEM43*表达量减少,细胞顶端显著变窄,且随着时间推移这种差异愈加明显,与此同时内耳也丧失了被动电导电流^[9, 48]。由于GLS细胞的被动电导电流主要由细胞膜表面的间隙连接来介导^[22],与间隙连接蛋白存在相互作用的*TMEM43*蛋白发生病变后很大概率会影响间隙连接结构或功能的完整性。其次,耳蜗中毛细胞功

能的发挥高度依赖内淋巴中的高浓度 K^+ 环境产生的 EP^[49]，因而间隙连接结构或功能不完整可能会影响毛细胞生理功能发生变化。

综上所述，*TMEM43* 致病突变对个体听力的影响极有可能是通过影响 GLS 细胞膜上的间隙连接结构来影响个体听力^[9]。*TMEM43* p.Arg372Ter 致病突变首先直接的影响 *TMEM43* 蛋白的结构和功能，该突变导致蛋白质翻译过程提前结束，产生一个被截短的蛋白质^[48]。*TMEM43* 蛋白原本在耳蜗

中扮演着关键角色，可促进 GLS 细胞内被动电导电流的形成，而这一异常干扰了 *TMEM43* 蛋白在耳蜗中的正常功能。由于 *TMEM43* 蛋白结构和功能的改变，GLS 细胞的 K^+ 内流过程受到显著影响，扰乱了内耳的 K^+ 循环机制，破坏了耳蜗微环境的稳态平衡^[9]。内耳高浓度的 K^+ 促进 EP 形成，这是毛细胞发挥正常功能的必要条件^[49]。当 K^+ 循环受阻后，EP 异常，毛细胞无法维持正常生理功能，进而导致个体可能出现听力障碍（图 3）。

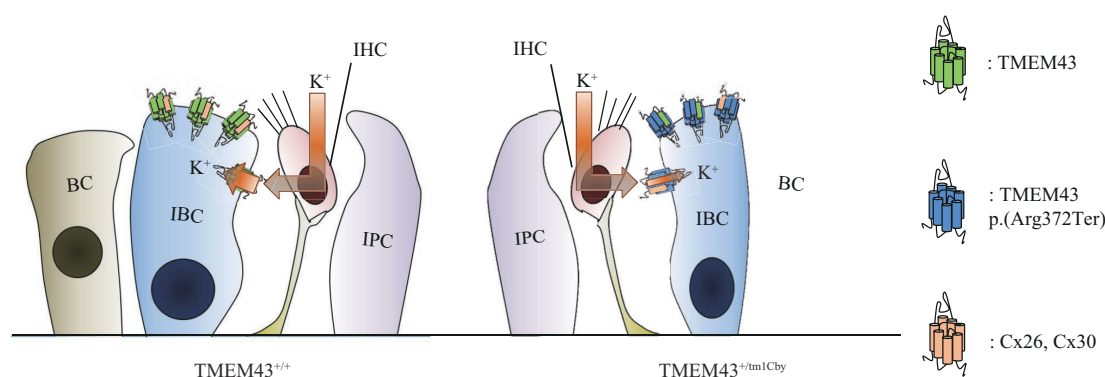


Fig. 3 Schematic diagram of the role of *TMEM43* protein in cochlear GLS cells

图3 *TMEM43*蛋白在耳蜗GLS中的作用示意图

耳蜗GLS细胞中*TMEM43*和连接蛋白表达示意图。与正常组（左）相比，致病型*TMEM43* p.(Arg372Ter)组（右）显示显著降低的 K^+ 介导的被动传导电流，并且GLS细胞的形态发生改变。IBC：内边界细胞（inner border cell）；BC：边缘细胞（border cell）；IPC：内柱状上皮细胞（inner pillar cell）；IHC：内耳毛细胞（inner hair cell）。

3.2.2 *TMEM43*与TASK-1的相互作用

双孔钾通道（two pore-domain potassium channels）蛋白家族成员都具有相似的结构特征：2个环状结构域（P1、P2）和4个跨膜结构域^[50]。P1、P2结构域与TM结构域形成细胞外帽结构，该结构中含有的半胱氨酸可以用于K2P通道的二聚体形成^[51]。但在TASK1/3/5亚家族中，该细胞外帽结构中却并没有半胱氨酸残基，这些亚家族的K2P通道组装不依靠二硫键的形成，而是通过在该处形成卷曲螺旋结构域完成二聚体组装^[50, 52]。

2021年，Jang等^[51]通过慢病毒包装沉默小鼠耳蜗中的TWIK相关酸敏感钾通道1（TWIK-related acid-sensitive potassium channel 1, TASK-1）蛋白表达，发现耳蜗GLS细胞中被动电导电流显著降低，证明TASK-1也参与GLS细胞中被动电流的产生。而TASK-1对被动电流的介导极有可能是通过其与*TMEM43*的相互作用进行的。已有研究证明，*TMEM43*的Loop结构域是与TASK-1进行

相互作用的功能结构域，这两种蛋白质的相互作用又可与间隙蛋白的Cx26亚基发生相互作用，三者共同影响GLS细胞间的被动电流传导^[51]。

4 总结与展望

全球疾病负担（global burden of disease）调查显示，听力损伤是全世界第四大残疾病症。ANSD是指一系列听力功能障碍，患者往往对声音有反应但无法或很难分辨言语内容^[53]。ANSD的病因多样，环境污染、化学刺激、遗传等因素都可致其发生，其中遗传因素极具研究价值。*TMEM43*与Cx26和Cx30共表达，一同构成耳蜗内GLS细胞间的间隙连接，完成细胞间的信息交流和物质交换^[9]。2021年*TMEM43*鉴定为听力损伤相关基因，Jang等^[9]首先在临床中鉴定出*TMEM43* p.(Arg372Ter)致病突变。随后，Tang等^[54]基于该项研究，从淋巴瘤细胞样细胞系中衍生出诱导多能干细胞系，该细胞系携带*TMEM43*单个杂合无义

变体(p.Arg372Ter(c.1114C>T)), 可产生 *TMEM43* 第四跨膜结构域缺失的截短蛋白, 这一模型将成为后续内耳病变恢复研究的工具。

目前 *TMEM43* 在听力损伤方面的研究还存在大量的空白, 仍有很多问题还未解决。首先, 由于 *TMEM43* 在不同物种和不同组织中的表达量各不相同, 因而针对 *TMEM43* 的差异表达及其影响也应在后续研究中进一步确认。其次, *TMEM43* 作为一种罕见听力损伤致病基因, 相应的临床遗传性听力损伤家族病例较少, 突变发生率和听力障碍发病率还未得到有效统计。值得注意的是, 部分听力损伤基因具有人种、民族和地域差异性, 确认 *TMEM43* 是否存在这种差异并推断其影响, 是后续研究的重点方向之一。此外, 现阶段 *TMEM43* 已在人类、斑马鱼、小鼠和大鼠中进行过部分听力损伤研究, 但其研究程度尚浅, 对于其具体的分子致病机制、突变对听力损伤的影响及相关治疗方案的研究还有待深入。作为研究刚起步的听力损伤相关基因, *TMEM43* 表现出巨大的研究和应用价值, 进一步探究 *TMEM43* 与听力损伤的关系、推动更多该基因致病突变的发现对于理解 *TMEM43* 在听力障碍中的作用以及进行精准医疗等具有重要意义。

参 考 文 献

- [1] De Siati R D, Rosenzweig F, Gersdorff G, *et al.* Auditory neuropathy spectrum disorders: from diagnosis to treatment: literature review and case reports. *J Clin Med*, 2020, **9**(4): 1074
- [2] Gabr T, Elakkad M A. Auditory neuropathy spectrum disorder (ANSND): a distortion product otoacoustic emissions (DPOAEs) study. *Egypt J Otolaryngol*, 2023, **39**(1): 35
- [3] Almishaal AA, Saleh S, Alferaih H, *et al.* Prevalence, risk factors, and audiological characteristics of auditory neuropathy. *Int J Audiol*, 2022, **61**(12): 1018-1026
- [4] Kaf WA, Reiter S, Brodeur A, *et al.* Tone-burst auditory brainstem response and cortical potentials in diagnosis of syndromic auditory neuropathy spectrum disorder. *J Audiol Otol*, 2023, **27**(3): 153-160
- [5] Wang Y, Jin Y, Zhang Q, *et al.* Research progress in delineating the pathological mechanisms of GJB2-related hearing loss. *Front Cell Neurosci*, 2023, **17**: 1208406
- [6] Everett LA, Glaser B, Beck J C, *et al.* Pendred syndrome is caused by mutations in a putative sulphate transporter gene (*PDS*). *Nat Genet*, 1997, **17**(4): 411-422
- [7] Nakaya K, Harbidge D G, Wangemann P, *et al.* Lack of pendrin HCO_3^- transport elevates vestibular endolymphatic $[\text{Ca}^{2+}]$ by inhibition of acid-sensitive TRPV5 and TRPV6 channels. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2007, **292**(5): F1314-F1321
- [8] 瞿剑伟, 王建峰, 徐思思, 等. 线粒体 DNA 突变、氨基糖苷类抗生素与耳聋. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2015, **29**(22): 1936-1940
- [9] Qu J, Wang J, Xu S. *J Clin Otorhinolaryngol Head Neck Surg*, 2015, **29**(22): 1936-1940
- [9] Jang M W, Oh D Y, Yi E, *et al.* A nonsense *TMEM43* variant leads to disruption of connexin-linked function and autosomal dominant auditory neuropathy spectrum disorder. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2021, **118**(22): e2019681118
- [10] Shinomiya H, Kato H, Kuramoto Y, *et al.* Aberrant accumulation of *TMEM43* accompanied by perturbed transmembrane gene expression in arrhythmogenic cardiomyopathy. *FASEB J*, 2021, **35**(11): e21994
- [11] Xue J, Han Y, Baniyadi H, *et al.* *TMEM120A* is a coenzyme A-binding membrane protein with structural similarities to ELOVL fatty acid elongase. *Elife*, 2021, **10**: e71220
- [12] Merner N D, Hodgkinson K A, Haywood A F M, *et al.* Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy type 5 is a fully penetrant, lethal arrhythmic disorder caused by a missense mutation in the *TMEM43* gene. *Am J Hum Genet*, 2008, **82**(4): 809-821
- [13] Chua C J, Morrisette-McAlmon J, Tung L, *et al.* Understanding arrhythmogenic cardiomyopathy: advances through the use of human pluripotent stem cell models. *Genes*, 2023, **14**(10): 1864
- [14] Dreger M, Bengtsson L, Schöneberg T, *et al.* Nuclear envelope proteomics: novel integral membrane proteins of the inner nuclear membrane. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, **98**(21): 11943-11948
- [15] Storey E C, Fuller H R. Genotype-phenotype correlations in human diseases caused by mutations of LINC complex-associated genes: a systematic review and meta-summary. *Cells*, 2022, **11**(24): 4065
- [16] Lityagina O, Dobrev G. The LINC between mechanical forces and chromatin. *Front Physiol*, 2021, **12**: 710809
- [17] Peretto G, Sommariva E, Di Resta C, *et al.* Myocardial inflammation as a manifestation of genetic cardiomyopathies: from bedside to the bench. *Biomolecules*, 2023, **13**(4): 646
- [18] Jabre S, Hleihel W, Coirault C. Nuclear mechanotransduction in skeletal muscle. *Cells*, 2021, **10**(2): 318
- [19] Vahabikashi A, Sivagurunathan S, Nicdao F A S, *et al.* Nuclear lamin isoforms differentially contribute to LINC complex-dependent nucleocytoskeletal coupling and whole-cell mechanics. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2022, **119**(17): e2121816119
- [20] Wong X, Melendez-Perez A J, Reddy K L. The nuclear lamina. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2022, **14**(2): a040113
- [21] Bengtsson L, Otto H. LUMA interacts with emerin and influences its distribution at the inner nuclear membrane. *J Cell Sci*, 2008, **121**(Pt 4): 536-548
- [22] Wang H C, Lin C C, Chong R, *et al.* Spontaneous activity of cochlear hair cells triggered by fluid secretion mechanism in adjacent support cells. *Cell*, 2015, **163**(6): 1348-1359
- [23] Santarelli R, Rossi R, Scimemi P, *et al.* OPA1-related auditory neuropathy: site of lesion and outcome of cochlear implantation. *Brain*, 2015, **138**(Pt 3): 563-576
- [24] Salnikova L E, Kolobkov D S, Sviridova D A, *et al.* An overview of

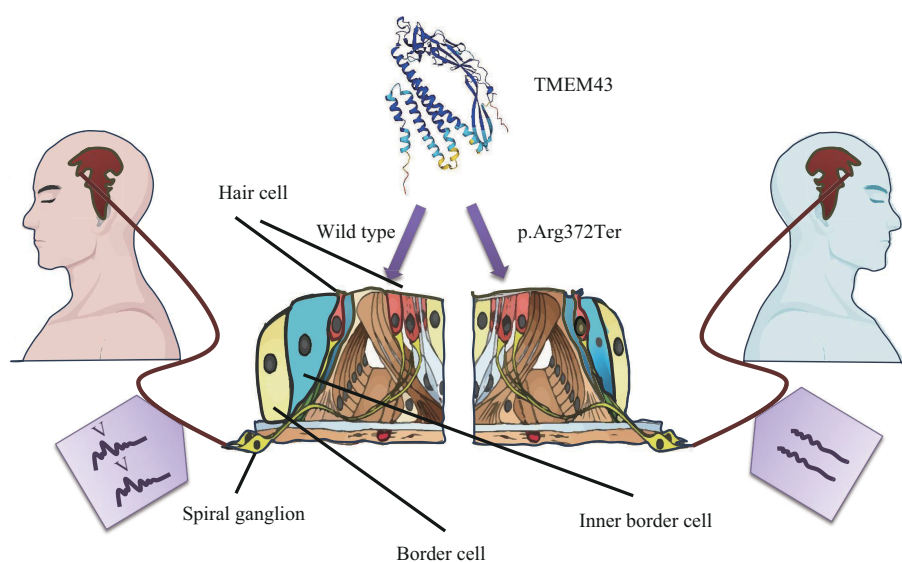
- germline variations in genes of primary immunodeficiencies through integrative analysis of ClinVar, HGMD® and dbSNP databases. *Hum Genet*, 2021, **140**(9): 1379-1393
- [25] Sharo A G, Zou Y, Adhikari A N, *et al.* ClinVar and HGMD genomic variant classification accuracy has improved over time, as measured by implied disease burden. *Genome Med*, 2023, **15**(1): 51
- [26] Elliott K L, Pavlínková G, Chizhikov V V, *et al.* Development in the mammalian auditory system depends on transcription factors. *Int J Mol Sci*, 2021, **22**(8): 4189
- [27] Weisz C J C, Williams S P G, Eckard C S, *et al.* Outer hair cell glutamate signaling through type II spiral ganglion afferents activates neurons in the cochlear nucleus in response to nondamaging sounds. *J Neurosci*, 2021, **41**(13): 2930-2943
- [28] Rutherford M A, von Gersdorff H, Goutman J D. Encoding sound in the cochlea: from receptor potential to afferent discharge. *J Physiol*, 2021, **599**(10): 2527-2557
- [29] Jang M W, Lim J, Park M G, *et al.* Active role of glia-like supporting cells in the organ of Corti: membrane proteins and their roles in hearing. *Glia*, 2022, **70**(10): 1799-1825
- [30] Nisar S, Bhat A A, Masoodi T, *et al.* Genetics of glutamate and its receptors in autism spectrum disorder. *Mol Psychiatry*, 2022, **27**(5): 2380-2392
- [31] Kelley M W. Regulation of cell fate in the sensory epithelia of the inner ear. *Nat Rev Neurosci*, 2006, **7**(11): 837-849
- [32] Berekméri E, Fekete Á, Köles L, *et al.* Postnatal development of the subcellular structures and purinergic signaling of deiters' cells along the tonotopic axis of the cochlea. *Cells*, 2019, **8**(10): 1266
- [33] Kolla L, Kelly M C, Mann Z F, *et al.* Characterization of the development of the mouse cochlear epithelium at the single cell level. *Nat Commun*, 2020, **11**(1): 2389
- [34] Wan G, Corfas G, Stone J S. Inner ear supporting cells: rethinking the silent majority. *Semin Cell Dev Biol*, 2013, **24**(5): 448-459
- [35] Ramírez-Camacho R, García-Berrocal J R, Trinidad A, *et al.* Central role of supporting cells in cochlear homeostasis and pathology. *Med Hypotheses*, 2006, **67**(3): 550-555
- [36] Wang D, Zhou J. The kinocilia of cochlear hair cells: structures, functions, and diseases. *Front Cell Dev Biol*, 2021, **9**: 715037
- [37] Tajima S, Danzaki K, Ikeda K, *et al.* Degradation and modification of cochlear gap junction proteins in the early development of age-related hearing loss. *Exp Mol Med*, 2020, **52**(1): 166-175
- [38] Sanchez H A, Verselis V K. Aberrant Cx26 hemichannels and keratitis-ichthyosis-deafness syndrome: insights into syndromic hearing loss. *Front Cell Neurosci*, 2014, **8**: 354
- [39] Strepay D, Olszewski R T, Nixon S, *et al.* Transgenic tg(Kcnj10-ZsGreen) fluorescent reporter mice allow visualization of intermediate cells in the stria vascularis. *Sci Rep*, 2024, **14**(1): 3038
- [40] Kirichenko E Y, Skatchkov S N, Ermakov A M. Structure and functions of gap junctions and their constituent connexins in the mammalian CNS. *Biochem (Mosc) Suppl Ser A Membr Cell Biol*, 2021, **15**(2): 107-119
- [41] Posukh O L, Maslova E A, Danilchenko V Y, *et al.* Functional consequences of pathogenic variants of the GJB2 gene (Cx26) localized in different Cx26 domains. *Biomolecules*, 2023, **13**(10): 1521
- [42] Chen P, Wu W, Zhang J, *et al.* Pathological mechanisms of connexin26-related hearing loss: potassium recycling, ATP-calcium signaling, or energy supply?. *Front Mol Neurosci*, 2022, **15**: 976388
- [43] Mei L, Chen J, Zong L, *et al.* A deafness mechanism of digenic Cx26 (GJB2) and Cx30 (GJB6) mutations: reduction of endocochlear potential by impairment of heterogeneous gap junctional function in the cochlear lateral wall. *Neurobiol Dis*, 2017, **108**: 195-203
- [44] van Campenhout R, Gomes A R, De Groof T W M, *et al.* Mechanisms underlying connexin hemichannel activation in disease. *Int J Mol Sci*, 2021, **22**(7): 3503
- [45] Qiu Y, Zheng J, Chen S, *et al.* Connexin mutations and hereditary diseases. *Int J Mol Sci*, 2022, **23**(8): 4255
- [46] Siragam V, Cui X, Masse S, *et al.* TMEM43 mutation p. S358L alters intercalated disc protein expression and reduces conduction velocity in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *PLoS One*, 2014, **9**(10): e109128
- [47] Zhou M, Du Y, Aten S, *et al.* On the electrical passivity of astrocyte potassium conductance. *J Neurophysiol*, 2021, **126**(4): 1403-1419
- [48] Jang M W, Kim K J, Lim J, *et al.* Astrocytic Gapjunc (TMEM43) modulates gap junction networks by facilitating transjunctional potentials. *bioRxiv*, 2023. DOI: 10.1101/2022.11.08.515259
- [49] Nin F, Hibino H, Doi K, *et al.* The endocochlear potential depends on two K⁺ diffusion potentials and an electrical barrier in the stria vascularis of the inner ear. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, **105**(5): 1751-1756
- [50] Goldstein M, Rinné S, Kiper A K, *et al.* Functional mutagenesis screens reveal the 'cap structure' formation in disulfide-bridge free TASK channels. *Sci Rep*, 2016, **6**: 19492
- [51] Jang M W, Kim T Y, Sharma K, *et al.* A deafness associated protein TMEM43 interacts with KCNK3 (TASK-1) two-pore domain K (+) (K2P) channel in the cochlea. *Exp Neurobiol*, 2021, **30**(5): 319-328
- [52] Heitzmann D, Derand R, Jungbauer S, *et al.* Invalidation of TASK1 potassium channels disrupts adrenal gland zonation and mineralocorticoid homeostasis. *EMBO J*, 2008, **27**(1): 179-187
- [53] Lokwani P, Prabhu P, Nisha K V. Profiles and predictors of onset based differences in vocal characteristics of adults with auditory neuropathy spectrum disorder (ANSO). *J Otol*, 2022, **17**(4): 218-225
- [54] Tang P C, V Roche M, Um S Y, *et al.* Characterization of an induced pluripotent stem cell line (UMi040-A) bearing an auditory neuropathy spectrum disorder-associated variant in TMEM43. *Stem Cell Res*, 2022, **61**: 102758

The Current Status of Research on The Association Between *TMEM43* Gene and Hearing Loss*

CUI Rong-Jie, LI Yun-Long**

(Medical Genetics Department of the Yunnan First People's Hospital, The Affiliated Hospital of Kunming University of Science and Technology, Kunming 650500, China)

Graphical abstract



Abstract Transmembrane proteins (TMEM) are a type of membrane protein. Most proteins in this family are located in the phospholipid bilayer of the cell membrane, while a smaller portion is found in the membranes of cellular organelles. Transmembrane protein 43 (TMEM43) is a member of the TMEM protein family and is encoded by the *TMEM43* gene. This protein consists of 400 amino acids and has 4 transmembrane domains and 1 membrane-associated domain. TMEM43 is localized to various biological membranes within the cell, such as the cell membrane and nuclear membrane, where it forms transmembrane channels for various ions. Additionally, TMEM43 is expressed in many species, showing high genetic similarity, especially with the four transmembrane domains being highly conserved. Current studies on the *TMEM43* gene are still in its early stages, mainly focusing on its association with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVC) and cancer. However, recent studies suggest that pathogenic mutations in *TMEM43* may cause auditory neuropathy spectrum disorder (ANSO). Patients with *TMEM43* p. Ser372Ter exhibited late-onset progressive ANSO. Impact of *TMEM43* pathogenic mutations on individual hearing was likely mediated through effects on gap junction (GJ) structures on

* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (82360331, 81860190).

** Corresponding author.

Tel: 86-18787486831, E-mail: yunlongli.km@aliyun.com

Received: March 24, 2024 Accepted: September 2, 2024

glia-like supporting cells (GLS), cell membranes. The *TMEM43* p.Arg372Ter pathogenic mutation primarily affected the structure and function of TMEM43 protein, leading to premature termination of protein translation and the production of a truncated protein. Abnormal TMEM43 protein significantly reduced K⁺ influx in GLS cells, disrupting the endolymphatic K⁺ circulation and cochlear microenvironment homeostasis. When K⁺ circulation was obstructed, the endocochlear potential (EP) became abnormal, impairing the physiological function of hair cells and potentially leading to hearing impairment. However, it is important to note that studies on the mechanism is limited, and more experimental evidence is needed to confirm this hypothesis. Currently, there is a significant gap in research on TMEM43 and hearing loss, with many issues remaining unresolved. While TMEM43 has been studied in relation to hearing loss in humans, zebrafish, mice, and rats, the research is still preliminary. Detailed investigations into the molecular pathogenic mechanisms, the impact of mutations on hearing damage, and related therapeutic strategies are needed. Additionally, as a newly identified hearing loss-related gene, the mutation frequency and incidence of hearing disorders associated with *TMEM43* have not been effectively quantified. For example, the ClinVar database listed 829 mutation sites for the *TMEM43* gene, with only three mutations related to auditory neuropathy: c.605A>T (p.Asn202Ile), c.889T>A (p.Phe297Ile), and c.1114C>T (p.Arg372Ter). Aside from the aforementioned *TMEM43* c.1114C>T (p.Arg372Ter) mutation observed in patients, the other two mutations were experimentally induced and have not been found in patients. Consequently, these mutations have been classified as unknown significance. We reviewed the current understanding of TMEM43 and hearing loss, analyzed its role in ear development and sound conduction, and explored the impact of *TMEM43* gene variations on hearing loss, aiming to provide new insights for future research and precision medicine related to TMEM43.

Key words TMEM43, hearing loss, gene mutation

DOI: 10.16476/j.pibb.2024.0118

CSTR: 32369.14.pibb.20240118