



精子变形相关基因在少弱畸形精子症发生中的作用

胡童谣¹, 涂超峰^{1,2}, 谭跃球^{1,2*}

1. 中南大学基础医学院生殖与干细胞工程研究所, 长沙 410000;

2. 中信湘雅生殖与遗传专科医院, 长沙 410000

* 联系人, E-mail: tanyueqiu@csu.edu.cn

收稿日期: 2023-09-22; 接受日期: 2023-10-24; 网络版发表日期: 2024-01-10

摘要 不孕不育是一种常见的疾病, 影响大约10%~15%的育龄夫妇, 其中男性因素占一半. 通过精子发生产生形态与功能正常的精子是人类繁衍的基础. 精子发生包括有丝分裂、减数分裂和精子变形三个阶段. 其中, 精子变形是雄性生殖细胞发育所特有的阶段, 其相关基因的异常与少弱畸形精子症(oligoasthenoteratozoospermia, OAT)这一男性不育的常见类型密切相关. 近年常有精子变形相关基因异常导致人或小鼠出现OAT表型的报道. 但目前对于精子变形相关基因在OAT发生中的作用尚未有系统性的归纳. 本文围绕精子变形中的关键事件及部分代表性的相关基因在OAT发生中的作用进行综述, 希望对OAT患者的生育咨询、治疗和助孕提供更好的帮助.

关键词 精子变形, 少弱畸形精子症, 基因突变, 男性不育

不孕不育是人类生殖健康面临的重要难题. 据估计, 全球约有10%~15%的夫妇受到影响, 而男性不育约占所有不育病例的一半^[1]. 男性不育是一种复杂的多因素病理状态, 具有高度的表型异质性^[2]. 根据精液数量和质量, 男性不育可表现为无精子症、少精子症、弱精子症、畸形精子症或多种缺陷组合, 如弱畸形精子症和少弱畸形精子症等类型^[3]. 其中, 少弱畸形精子症(oligoasthenoteratozoospermia, OAT)是男性不育的常见类型, 指射出的精液中精子总数(<1500万/mL), 运动精子百分比(总活力百分比<40%, 前向运动百分比<32%)和正常形态精子百分比(>4%)均低于参考下限^[4]. OAT的病因复杂多样, 包括感染、免疫异常、内

分泌紊乱、染色体异常或基因缺陷等^[3~5].

随着高通量测序技术的发展和基因编辑等技术的逐渐普及^[6], 近年来基因缺陷导致的OAT逐步受到关注. 与非梗阻性无精子症(non-obstructive azoospermia, NOA)通常由精子发生早期关键事件异常, 如精原细胞自我更新异常或减数分裂停滞引起的不同, OAT与精子变形这一雄性生殖发育特有的重要环节关系密切^[7]. 一些精子变形相关基因通过影响精子变形中单个事件或同时影响多个事件导致OAT. 虽然随着辅助生殖技术(assisted reproductive technology, ART)的发展, 特别是卵胞浆内单精子显微注射(intracytoplasmic sperm injection, ICSI)技术的进步, 部分OAT患者能获

引用格式: 胡童谣, 涂超峰, 谭跃球. 精子变形相关基因在少弱畸形精子症发生中的作用. 中国科学: 生命科学, 2024, 54: 46–58
Hu T Y, Tu C F, Tan Y Q. The role of spermiogenesis-related genes in the occurrence of oligoasthenoteratozoospermia (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2024, 54: 46–58, doi: [10.1360/SSV-2023-0168](https://doi.org/10.1360/SSV-2023-0168)

得自己的后代. 但对于基因缺陷导致OAT的患者, 其通过ICSI技术所出生的后代, 可能同样面临不育的风险; 同时一些研究也报道了某些携带精子变形相关基因突变的患者ICSI结局不佳. 因此, 建立这类基因与OAT的对应关系, 对OAT患者的临床诊断, 生育咨询及辅助生殖治疗至关重要. 本文围绕精子变形相关基因在OAT发生中的作用检索近年来的相关文献, 介绍了代表性的精子变形相关基因在OAT发生中的研究进展及其临床相关性, 以期理解部分OAT患者的发病机制、开发可能的治疗手段和制定合适的辅助生殖方案提供理论依据.

1 精子变形的主要事件

精子变形是雄性动物生殖细胞特有的过程, 其开

始于单倍体圆形精子. 不同物种中精子变形过程存在一定差异: 小鼠精子发生为16个步骤^[8,9](图1), 大鼠精子发生为9个步骤, 灵长类动物则可分为14个步骤^[10]. 在哺乳动物中精子变形主要涵盖一些关键事件, 包括顶体发生、精子头部发育和精子尾部的发育等.

1.1 顶体发生

顶体(acrosome)是精子细胞内特有的膜细胞器, 呈帽状覆盖在精子核前部^[11](图2). 顶体内包含多种内容物, 这些内容物是异质性的, 通常分为可溶性物质和颗粒性物质. 可溶性物质由参与顶体反应的水解酶组成, 有助于分散卵丘细胞并促进精子穿透卵母细胞的透明带. 颗粒性物质是顶体基质(acrosomal matrix), 通过提供一个稳定的蛋白质支架在受精过程中促进精子与卵细胞的相互作用^[12,13]. 这些内容物被包裹在顶体外膜

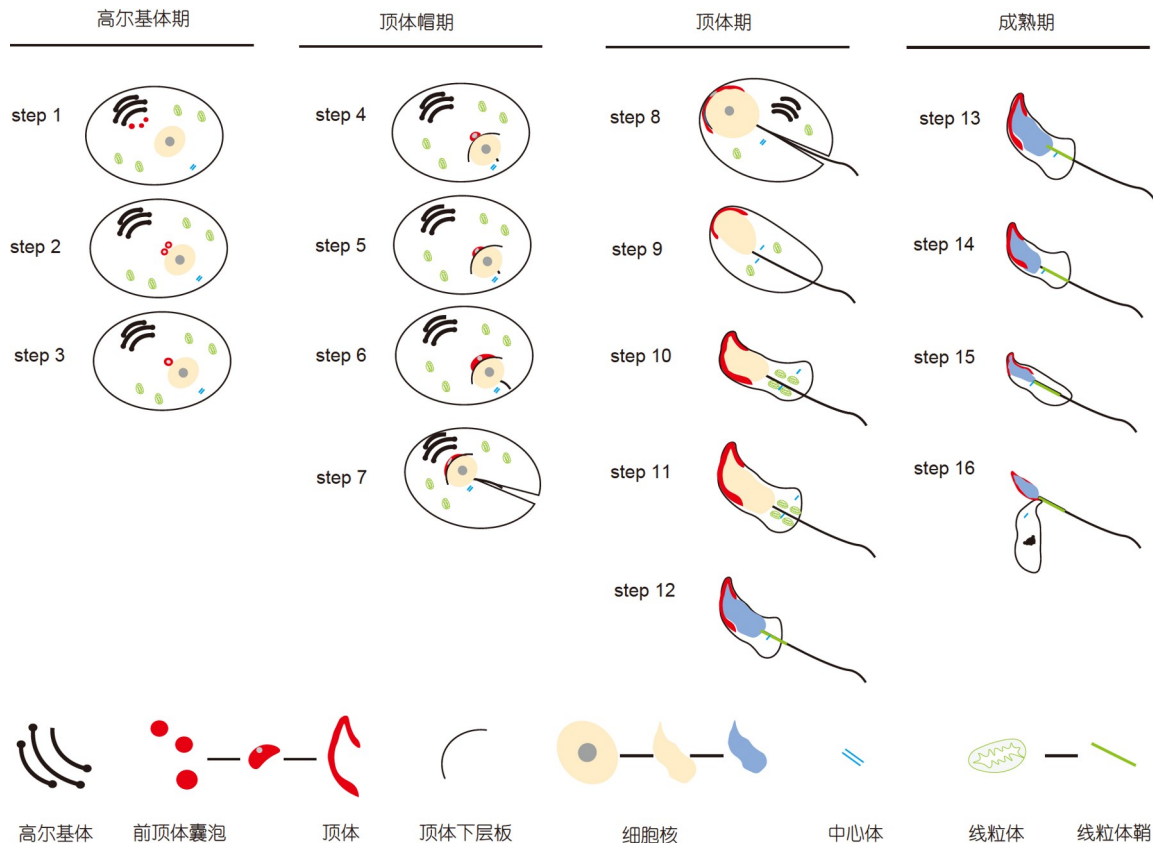


图 1 精子变形过程示意图(小鼠). 精子发生根据顶体发生可分为四个阶段. 同时小鼠精子也可根据顶体和头部形态分为16个步骤. 具体可进行如下的对应: 高尔基基期(steps 1~3)、顶体帽期(steps 4~7)、顶体(伸长)期(steps 8~12)和成熟期(steps 13~16)

Figure 1 The process of spermiogenesis (in mice). Spermiogenesis can also be divided into four stages based on acrosome biogenesis in mice. It can also be divided into 16 steps based on the morphology of the acrosome and head. The details are as follows: Golgi phase (steps 1~3), Cap phase (steps 4~7), Acrosome phase (steps 8~12), and Maturation phase (steps 13~16)

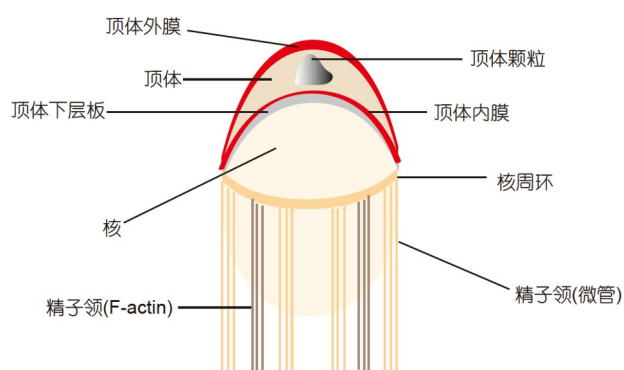


图 2 发育中的精子头部结构示意图。发育中的精子细胞有一个被核周环和精子领包围的伸长细胞核。顶体位于细胞核上方,在顶体下层板的帮助下附着在细胞核上

Figure 2 The head structures of a developing spermatid. Developing spermatid head has an elongating nucleus surrounded by a perinuclear ring and manchette. The acrosome is located above the nucleus and is attached to the nucleus with assistance from the acroplaxome

(outer acrosomal membrane, OAM)和顶体内膜(inner acrosomal membrane, IAM)中^[14]。

哺乳动物的顶体发生始于精子变形的早期阶段。在小鼠中也可根据顶体发生分为四个连续的阶段(图1): 高尔基期(steps 1~3)、顶体帽期(steps 4~7)、顶体(伸长)期(steps 8~12步)和成熟期(steps 13~16)^[15]。高尔基基期, 顶体发生始于反式高尔基体网(trans-Golgi network, TGN)出芽的包被囊泡, 这些囊泡被称为前顶体囊泡(pro-acrosomic vesicles, PAVs), 囊泡中富含的致密颗粒称为前顶体颗粒(pro-acrosomal granules), 它们被转运并积聚在细胞核的前部, 随后相互黏附和融合, 形成单个大的顶体囊泡。顶体帽期, 顶体囊泡逐渐扩散到细胞核上, 形成独特的帽状结构。同时, 高尔基复合体移动到位于顶体末端的新生颈部区域, 顶体下层板(acroplaxome)出现。顶体期时, 顶体停止生长并发生凝缩附着在IAM上, 同时精子领(manchette)出现。成熟期时, 细胞核凝聚。顶体的前部成为顶体顶端, 而顶体的后部几乎覆盖了几乎精子尾部除外的所有细胞核表面。最后, 过量的细胞质和多个不需要的细胞器, 包括高尔基体、线粒体、囊泡和核糖体, 在精子释放之前将以细胞质液滴的形式被处理掉^[16,17]。

1.2 精子头部发育

伴随着顶体发生的开始, 圆形精子的头部也会逐步发生形态变化, 其开始向长形精子转变。精子头部发育的过程伴随着染色质的重塑和细胞核的压缩。正

常成熟精子头部形态依赖于精子DNA的压缩以及精子变形中出现的特殊结构, 这些结构决定了不同物种中特异性的精子头部形状。在精子头部发育塑形中, 有2个主要结构起着关键的作用, 分别称为顶体下层板和精子领^[16]。

顶体下层板是核膜和IAM之间的特殊骨架结构, 是核周层(perinuclear theca, PT)的一部分。它主要由F-肌动蛋白(F-actin)和一些精子特异表达蛋白组成(图2)。顶体下层板主要充当一个基础的支架给核提供力来参与精子头部的塑形^[18]。精子领则是一种基于微管的结构, 在精子头部发育以及精子尾部发育中起主要作用^[16]。精子领由多达1000个微管组成, 捆绑形成一个“草裙”型结构, 从精子顶体下方投射到细胞质中。精子领显示出非常精确的出现和消失时间^[16,19~21]。在小鼠中, 短微管首先出现在精子发生步骤7(step 7)的精子核附近, 然后在步骤8(step 8)当精子核极化到细胞的一侧时迅速组装成大的结构形成精子领, 在步骤14(step 14)时精子领消失^[22~24]。在精子伸长过程中, 精子领和核周环(perinuclear ring)沿核表面向尾部移动, 在移动过程中塑造细胞核的形状^[25~28]。

精子头部发育过程中, 除了顶体下层板和精子领的形成, 还伴随着细胞核的压缩等。圆形精子细胞DNA高度聚缩, 以减少核体积从而促进小细胞核的发育。在核压实过程中, 核小体被拆解, 核蛋白不断发生磷酸化与去磷酸化等修饰。富含组氨酸的组蛋白(histone)被过渡蛋白(transition proteins, TP)取代, 然后富含精氨酸的鱼精蛋白(protamines, PRM)又替代过渡蛋白, 鱼精蛋白有助于将DNA压实成紧密的环形结构^[29~32]。蛋白质转换过程使精子染色质密度增高, 结构发生变化, 诱导后续的精子顶体延长与变形, 形成成熟顶体, 同时极大地提高了精子受精能力。同时在染色质重塑和DNA压缩过程中, 由于核小体消失, 精子停止活性基因转录。因此, 步骤1~7中的圆形精子会主动转录精子发生所需的许多mRNA^[33]。

1.3 精子尾部发育

精子最显著的特征之一在于形成高度特化的鞭毛——精子尾巴, 这与精子运动密切相关。精子尾部通过颈部与精子头部相连, 之后又分成中段、主段和末段三个部分(图3)^[34,35]。颈段由前端的小头(capitulum)、中间的中心粒和后端节柱(segmented column)和组成。

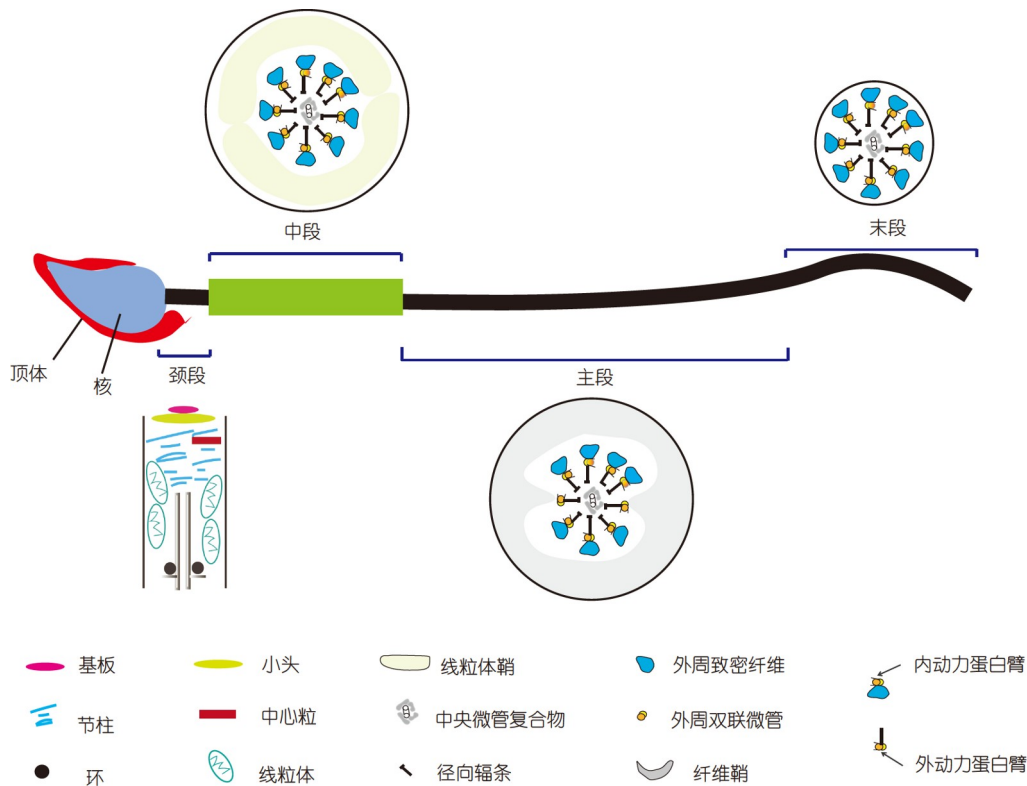


图 3 成熟精子尾部的结构示意图. 颈段为精子头尾连接处, 由小头、节柱和中心粒组成; 成熟精子鞭毛及其附属结构则可分为三个部分——中段、主段和末段; 每个部分都包含位于中心的核轴丝, 该轴丝由典型“9+2”微管结构排列组成. 上侧是中段和末段的放大示意图. 下侧是颈段和主段的放大示意图

Figure 3 The structure of mature sperm. The neck is the junction between the head and tail of sperm, which is composed of capitulum, segmented column and centriole. Sperm flagellum is structurally divided into three parts—midpiece, principal piece, and end piece; each part contains a central axoneme composed of a typical “9+2” microtubule structure. On the upper side are enlarged sketches of the midpiece and end piece. Below is an enlarged schematic of the neck and principal piece

精子头部细胞核的末端形成植入窝, 基板贴着核膜, 后面连接小头, 节柱向轴丝(axoneme)进行延伸. 中段中轴为轴丝, 外围包绕外周致密纤维(outer dense fibers, ODF)和线粒体鞘(mitochondrial sheath, MS); 主段是精子尾部的主要部分, 中轴也为轴丝, 外围则包绕外周致密纤维和纤维鞘(fibrous sheath, FS); 末端则为尾部的最后一段, 仅有轴丝组成^[36,37].

减数分裂完成后不久, 早期圆形精子细胞开始组装鞭毛的主要成分——轴丝. 轴丝起源于远端中心粒, 并逐渐延伸到细胞质中. 轴丝^[38]贯穿尾部全长, 其由“9+2”结构组成, 中心为两个中央微管(a central pair of microtubules, CPs), 周围环绕着9个外周双联微管(outer doublet microtubules, DMTs), DMTs上的动力蛋白组成的内动力蛋白臂(inner dynein arm, IDA)和外动力蛋白臂(outer dynein arms, ODA)产生平行滑动所需的力, 以

产生鞭毛的波形运动. 同时DMTs发出放射辐(radial spokes, RS)向CPs呈放射状分布, 将CPs与DMTs连接起来. 在轴丝形成开始后, 其余所需的二级结构在精子变形的延长阶段被组装起来. 这些次级结构包括ODF, MS和FS等. ODF是精子尾部的骨架, 其能促进运动, 并使鞭毛具有刚性, 使其在通过女性生殖道时能够承受压力; MS由线粒体缠绕而成, 其产生ATP, 为鞭毛运动提供能量; FS是调整精子尾部摆动的平面, 为调节鞭毛弯曲和确定鞭毛摆动的形状提供机械支撑.

轴丝的延伸和精子二级结构组装都依赖于蛋白质和囊泡介导的运输途径^[39]. 精子尾部的发育涉及鞭毛内运输(intraflagellar transport, IFT)和精子领内运输途径(intramanchette transport, IMT)两种转运机制, 它们都通过微管轨道和运动蛋白来运输货物蛋白. IFT是一个在鞭毛中保守的过程, 涉及货物从基底体(basal

body)沿着发育中的轴丝(顺行)运输,并通过微管相关的驱动蛋白或马达蛋白再次运输(逆行)。IMT则是精子发生特异性的,该途径涉及将货物蛋白通过顶体,沿着精子轴输送到精子细胞核底部和鞭毛之间的头尾连接装置(head-tail coupling apparatus, HTCA),从而到达发育中的尾部,参与轴丝组装。在精子变形后期,精子头部及尾部组分基本完成。组装后胞质内剩余结构如线粒体、脂滴和内质网等会从精子主体脱离,最终由支持细胞(Sertoli)吞噬多余的部分。

2 精子变形相关基因异常导致的少弱畸形精子症

本文以“oligoasthenoteratozoospermia”作为关键词分别结合“spermiogenesis”“acrosome”“acroplaxome”“-manchette”“chromatin remodeling”“histone-to-protamine transition”和“flagellar”等多个精子变形相关事件的关键词于PubMed检索近十年来的相关文献,简介了

一些代表性的精子变形相关基因在OAT发生中的研究进展及其临床相关性(表1)。

2.1 囊泡运输和融合相关基因

顶体发生主要包括囊泡形成、囊泡运输、囊泡融合和顶体-细胞核结合等过程,其独特的蛋白运输机制需要内质网、高尔基体等细胞器以及某些特殊结构之间的相互配合。目前与顶体发生过程相关的基因被报道其异常主要与圆头精子症(globozoospermia)表型相关。但也有一些囊泡运输和融合相关基因异常被报道与OAT的发生相关。

Da Costa等人^[40]研究发现,液泡蛋白分选(vacuolar protein sorting, VPS)家族成员VPS13B对于PAVs靶向运输到核膜是必需的。VPS13B在高尔基体阶段精子细胞的PAVs中表达。在小鼠中敲除*Vps13b*基因时,雄性纯合的*Vps13b*^{-/-}小鼠不育且表现出严重的OAT,小鼠的顶体发生受损,PAVs无法到达核膜,而是被包裹在溶酶体中,最终导致敲除雄鼠出现圆头精子,且精子

表 1 与OAT相关的部分精子变形相关基因

Table 1 Spermiogenesis-related genes associated with OAT

基因名	不育类型(鼠)	不育类型(人)	影响精子变形中的生物学事件	生殖结局
<i>VPS13B</i>	OAT	— ^{a)}	囊泡运输	—
<i>GALNT3</i>	OAT	—	囊泡融合	—
<i>GMAP210</i>	OAT	—	囊泡融合	—
<i>HIPK4</i>	OAT	—	顶体-顶体下层板复合体	小鼠受精能力下降
<i>LRGUK-1</i>	OAT	—	顶体-顶体下层板-精子领	—
<i>KATNTB1</i>	OAT	—	精子领的去除	—
<i>KATNAL2</i>	OAT	OAT	精子领的去除	—
<i>Piwi/Hiwi</i>	OAT ^{b)}	OAT	PIWI/piRNA调控/组蛋白-鱼精蛋白转换	—
<i>TAF7L</i>	OAT	OAT	转录/组蛋白-鱼精蛋白转换	患者受精能力下降
<i>CEP128</i>	OAT	OAT	中心体发育	ICSI失败
<i>CEP78</i>	OAT	OAT	中心体发育	ICSI失败
<i>POC1B</i>	OAT	OAT	中心体发育	—
<i>CEP70</i>	OAT	OAT	中心体发育	ICSI失败
<i>CFAP61</i>	OAT	OAT	CSC组分	ICSI成功
<i>CFAP70</i>	OAT	OAT	C2a组分	ICSI成功
<i>IFT140</i>	OAT	OAT	IFT运输	—
<i>CCDC34</i>	OAT	OAT	IFT运输	ICSI成功
<i>MNS1</i>	OAT	OAT	IMT运输	ICSI失败

a) “—”表示目前没有相关报道。b) 小鼠模型为对应患者位点构建

浓度和活力均明显降低。

PAVs融合过程中顶体蛋白的糖基化^[41]和泛素化有重要作用。多肽N-乙酰氨基半乳糖转移酶3(polypeptide N-acetylgalactosaminyltransferase 3, GALNT3)是黏蛋白型糖基化的GalNAc转移酶基因家族中的成员,在睾丸中富集。在小鼠中其定位于精母细胞和精子细胞的顺式高尔基体上(*cis*-Golgi network, CGN)。Miyazaki等人^[42]研究发现, *Galnt3*^{-/-}雄性小鼠不育,且精子活动力下降,精子数目大幅减少且大多数精子呈现圆头状态,表现出顶体异常和鞭毛中段线粒体排列紊乱。在顶体帽期,不同大小的前顶体囊泡附着在*Galnt3*^{-/-}小鼠的精子细胞核上,这些小泡尚未结合形成单个顶体囊泡。且Galnt3蛋白的缺乏会导致精子中黏蛋白型O-聚糖的严重减少,并导致顶体形成受损,生精小管中凋亡的细胞显著增加,最终导致产生OAT表型。

高尔基体微管相关蛋白210(Golgi-microtubule associated protein of 210 kD, GMAP210)也称甲状腺激素受体相互作用因子11(thyroid hormone receptor interactor 11, TRIP11),同样定位于CGN。研究发现, GMAP210是鞭毛内转运蛋白20(intraflagellar transport 20, IFT20)(IFT20是小鼠雄性生育和精子生成所必需的鞭毛内转运成分)的高尔基体膜受体^[43-45],二者在高尔基体内共同发挥作用。Wang等人^[45]的研究发现,在顶体形成的正常过程中,PAVs的融合以及一些顶体蛋白的正常表达和定位都需要GMAP210参与。生殖细胞特异性*Gmap210*^{-/-}雄性小鼠生育力显著下降,精子数量和精子活动力下降明显,精子头部呈圆形并缺乏顶体。进一步超微结构分析显示,精子细胞中高尔基体分散,PAVs没有融合,不能形成帽状的顶体囊泡,最终小鼠出现OAT表型。

2.2 顶体下层板和精子领相关基因

顶体下层板和精子领作为精子头部塑形所需重要结构,其异常往往会导致精子头部畸形,同时一些参与该过程相关基因被报道其异常可导致OAT表型。

同源结构域相互作用蛋白激酶4(homeodomain interacting protein kinase 4, HIPK4)是一个与顶体-顶体下层板复合体形成相关的重要基因,其主要表达于圆形和延长型精子细胞中。Crapster等人^[46]的研究发现,纯合雄性*Hipk4*基因敲除小鼠出现不育伴OAT表型。

Hipk4^{-/-}雄鼠精子细胞的顶体与顶体下层板分离,导致头部结构异常,顶体缺失。同时他们也进一步观察到, HIPK4在培养的成纤维细胞中过表达诱导形成分支的F-actin结构, HIPK4蛋白缺乏改变了F-actin加帽蛋白(F-actin capping protein)在睾丸中的亚细胞分布。虽然*Hipk4*^{-/-}小鼠精子在体外保持了获能和顶体反应的能力,但分别将野生型、*Hipk4*^{+/-}或*Hipk4*^{-/-}雄性的精子与卵丘-卵母细胞复合体(cumulus-oocyte complex, COCs)在补充Ca²⁺和谷胱甘肽的人输卵管液(human fallopian tube fluid, HTF)中孵育后发现,与野生型和杂合型相比,敲除小鼠精子与卵母细胞的结合效率较低。进一步观察发现,与突变精子一起孵育的COCs保留了许多卵丘细胞,而与野生型精子一起孵育的COCs所有卵丘细胞都是分离的。这些结果表明, *HIPK4*是参与精子头部发育的重要基因,其通过影响顶体-顶体下层板导致OAT产生,且可能影响受精。

O'Bryan课题组^[47,48]研究了富亮氨酸重复序列和鸟苷酸激酶结构域蛋白1(leucine-rich repeats and guanylate kinase domain containing-1, LRGUK-1)功能障碍的小鼠模型。他们发现,敲除小鼠出现了典型的OAT表型,伴有顶体缺失、精子领发生异常以及精子尾部发育的完全受阻。同时他们将钩状微管束蛋白2(hook microtubule tethering protein 2, HOOK2)鉴定为LRGUK-1的结合伴侣。在这项研究中,他们证明LRGUK-1在精子头部形成和基板附着于质膜以及轴丝发育的早期方面都具有关键作用。LRGUK与HOOK2形成复合物沿着顶体-顶体下层板-精子领尾轴进行转运,LRGUK-1功能障碍将导致该过程异常同时缺乏来自基体的轴丝延伸。

前面提到精子领主要由微管和F-actin组成。研究发现,微管切割蛋白Katanin主导了精子领的消除。Katanin是一种进化保守的微管切断复合物,由p60酶亚基(由*Katnal1*基因编码)和p80辅助蛋白亚基(由*Katnb1*基因编码)组成。Katanin与微管结合,在ATP水解后,其构象发生变化,使微管蛋白之间的接触不稳定,导致微管断裂。Katanin蛋白可以沿着微管的长度在其末端切断微管,以控制微管的数量和稳定性^[49-51]。*Katnb1*^[49,50]和*Katnal2*^[51]在小鼠中构建敲除模型时,雄性敲除小鼠均出现OAT表型伴有精子领发生和尾部鞭毛发育异常。Wei等人^[51]的研究报道,具有*KATNAL2*双等位基因突变两名OAT患者,一名携带纯合的c.328C>T(p.R110X)

突变, 另一名携带c.55A>G(p.K19E)和c.169C>T(p.R57W)的复合杂合突变, 且患者的精子在成熟、头部形态以及线粒体鞘和鞭毛结构上表现出明显的缺陷。

2.3 组蛋白-鱼精蛋白转换相关基因

精子头部发育过程中参与或调控组蛋白-鱼精蛋白转换过程的相关基因发挥着重要作用, 参与该过程的一些基因近年来在不育男性中被报道其致病突变可导致OAT。

PIWI蛋白是生殖系细胞特异性AGO家族成员, 通过一类生殖细胞特异性小分子非编码RNA——piRNA结合形成PIWI/piRNA调控复合物, 介导生殖细胞基因组中转座元件的沉默并参与调控生殖细胞中编码基因的表达, 对生殖细胞发育分化及配子形成至关重要^[52]。Gou等人^[53,54]通过筛查临床男性不育样本发现, OAT患者携带存在拮抗HIWI蛋白泛素化修饰的D-box元件的*Hiwi*(人*Piwi*)基因杂合突变; 并通过构建条件性基因敲入小鼠模型证实R218A/L221A突变导致雄性不育; 进一步研究发现, 小鼠*Piwi*(*Miwi*)D-box突变致MIWI蛋白异常稳定存在于后期精子细胞中, 导致与其相互作用的RNF8被扣留于细胞质, 不能入核催化组蛋白泛素化修饰, 进而抑制组蛋白被鱼精蛋白替换, 引发精子变形异常, 最终表现为雄性不育。同时他们通过慢病毒睾丸转导在D-box突变小鼠精子细胞中外源表达了RNF8-N短肽, 结果发现, 突变小鼠的精子变形缺陷、恢复精子活性, 这也为临床上这些患者的治疗提供新的思路。

TAF7样RNA聚合酶II(TAF7-like RNA polymerase II, TAF7L)是TAF7的旁系同源物, TAF7是TFIID(指一种通用型转录因子的多复合物蛋白)的亚基。TAF7L编码一种与转录因子相关的蛋白质, 主要在睾丸中表达。Cheng等人^[55]使用Cre-loxP策略在胚胎干细胞中通过同源重组产生*Taf7l*基因突变小鼠。*Taf7l*^{-/-}小鼠睾丸重量减少, 附睾中的精子数量急剧减少且精子形态异常, 活力显著降低, 虽然*Taf7l*^{-/-}雄性可以生育后代, 但产仔数明显减少。Bai等人^[56]在5名不同的OAT患者中鉴定到4个TAF7L基因的致病突变(c.1301_1302del(p.V434Afs*5), c.699G>T(p.R233S), c.508delA (p.T170fs)和c.719dupA(p.K240fs)), 并发现这些致病突变可能导致患者组蛋白-鱼精蛋白转换受损, 影响精子头部染色质压实。同时, 他们的研究也发现, 具有TAF7L

基因致病突变的患者体外受精能力显著降低。

2.4 中心体发育相关基因

中心体是进化上保守的细胞成分, 对生殖过程至关重要。在精子发育过程中, 中心体在维持头尾连接方面发挥着特殊作用, 并延伸形成鞭毛的轴丝微管。目前的研究发现, 一些中心体发育相关基因的异常可导致人和小鼠OAT。

中心体蛋白128(centrosomal protein, CEP128)在母体中心粒上起组织中央微管的作用。Zhang等人^[57]研究发现, 同家族的两名男性患有原发性男性不育症, 其临床特征为精子数量及活力低、精子形态异常, 对他们进行全外显子组测序(whole exon sequencing, WES), 发现两名患者均携带一个*CEP128*基因的纯合错义突变c.665G>A(p.R222Q)。同时也生成了*Cep128*基因敲除小鼠和*Cep128*(R222Q)敲入小鼠, 发现纯合的突变雄鼠均表现为雄性不育, 与患者表型一致。进一步研究发现, *CEP128*通过调节精子发生过程中关键基因表达, 以及调控TGF- β /BMP信号通路重要分子的磷酸化, 从而参与雄性生殖发育调控。并且对患者和突变鼠进行ICSI治疗后发现, 患者和小鼠的ICSI结局均不佳, 胚胎无法正常发育。

中心体蛋白78(centrosomal protein 78, CEP78)定位于成熟中心粒并参与调节中心粒复制。Zhang等人^[58]发现了一名男性不育患者其精子数量和活力极度降低, 精子形态异常, 且还出现视锥或视锥杆营养不良伴听力损失的表型。通过WES, 鉴定*CEP78*基因的纯合剪接突变(c.1069+1G>A)。于是进一步构建了*Cep78*基因敲除小鼠, 发现该纯合突变小鼠与患者表型一致, 且生殖细胞中中心粒发育受损。研究^[58]推测, CEP78可能通过调节泛素特异性肽酶16(ubiquitin specific peptidase 16, USP16)的表达, 从而通过泛素化途径稳定轴丝中筑丝蛋白(Tektin)的水平。同时对患者和小鼠进行ICSI治疗发现其结果不佳, 均表现为受精率低和胚胎发育不成功。

中心粒1中心粒蛋白B蛋白(proteome of centriole 1 centriolar protein B, *POC1B*)也是一个与视锥营养不良或视锥杆营养不良(cone dystrophy or cone-rod dystrophy, CORD)相关的基因。Hua等人^[59]研究发现, 携带该基因突变的患者(c.151delG)和其对应的敲入小鼠均会

出现CORD合并OAT表型。且对患者和小鼠睾丸和精子的组织学和透射电子显微镜分析表明, *Poc1b*突变导致顶体和鞭毛的异常形成。POC1b富集在远端中心粒中, 在中心粒复制和长度控制中起重要作用, Hua等人^[59]推测, POC1B通过影响精子变形过程中中心粒的功能来影响精子头部和鞭毛的发育, 从而导致OAT的发生。

中心体蛋白70(centrosomal protein 70, CEP70)属于中心体蛋白质家族, 根据生殖细胞的单细胞转录组数据, 它在人类精子中高表达。Liu等人^[60]研究发现, *Cep70*基因敲除的纯合小鼠出现雄性不育表型, 这可能是由于其缺陷导致精子的鞭毛、头部和顶体发育以及微管细胞骨架的形成受损。Ruan等人^[61]研究发现, 两名OAT患者分别携带一个纯合移码突变c.615dupT (p. P14Tfs*1)和c.1058C>G(p.G353A)与c.1059_1063del (p.W354Tfs*14)的复合杂合突变, 且患者表现出精子鞭毛的各种异常以及顶体的缺乏, 与*CEP70*^{-/-}雄性小鼠表型一致。

2.5 轴丝发育相关基因

精子尾部发育中轴丝的发育占据重要地位。目前轴丝发育相关的基因通常被报道与弱畸形精子症相关, 但也有少数基因在人和小鼠模型中均被报道与OAT相关。

纤毛和鞭毛相关蛋白61(cilia and flagella-associated protein 61, CFAP61)属于纤毛和鞭毛编码蛋白家族。它是钙调蛋白和辐条相关复合物(calmodulin and spoke-associated complex, CSC)中的一个组分。CSC在RS组装和纤毛/鞭毛运动中发挥重要作用。本课题组^[62]和其他几个课题组^[63,64]均报道了*CFAP61*基因缺陷可导致人和小鼠出现OAT表型。Liu等人^[63]研究发现, CFAP61与CSC, RS的茎和头部相互作用。在*Cfap61*^{-/-}精子发育的早期阶段, RS 12S前体被组装, 但其他RS成分的组装被阻断, 随着精子发生的进展, *Cfap61*敲除小鼠的精子鞭毛轴丝组装变得不稳定。本课题组^[62]研究发现, 当*Cfap61*基因在小鼠中被敲除时, 其睾丸中部分精子细胞出现凋亡, 且释放到附睾中的精子显著减少, 最终导致敲除雄鼠出现OAT表型。此外, 本课题组^[62]也关注了携带*CFAP61*基因致病突变的患者的ICSI治疗情况, 两名OAT患者均接受了ICSI助孕, 一位正在等待胚胎移植, 另一位已经成功生育。

纤毛和鞭毛相关蛋白70(cilia and flagella-associated protein 70, CFAP70)在衣藻中也称FAP70, 其定位于ODA的基部, 是中央微管复合物中C2a的组成成分。Jin等人^[65]在一名患有OAT的中国不育男性中发现了*CFAP70*基因的纯合无义突变c.2962C>T(p.R988X)。这种无义突变产生了一种截短的CFAP70蛋白, 该蛋白缺乏C-末端5~8个四肽重复序列(tetratricopeptide repeats, TPRs)。研究进一步生成了缺乏5~8个TPR的*Cfap70*蛋白截短小鼠, 该敲除小鼠与患者的表型一致。CFAP70是精子鞭毛发育所必需的, 其通过调节精子变形相关蛋白的表达, 协助CSC的细胞质预装配, 以及控制轴丝相关蛋白在精子领中的定位, 来影响精子变形的过程。此外, Jin等人^[65]的研究表明, *CFAP70*基因异常相关的OAT患者可以通过ICSI来生育后代。

2.6 IMT和IFT相关基因

在精子变形过程中, IMT和IFT两条运输途径发挥着重要的作用, 许多基因参与到这两条运输途径中, 其中的一些基因被报道当其异常时会导致人和小鼠OAT的发生。

鞭毛内运输蛋白140(intraflagellar transport 140, IFT140)蛋白属于鞭毛内运输蛋白家族。Wang等人^[66]通过对一名OAT患者中进行WES, 发现其携带c.1837G>A(p.D613N)和c.4247G>A(p.S1416N)的复合杂合突变。患者精子头部形态异常, 顶体与细胞核分离, 细胞核形态不规则, 尾部短且局部膨大, 精子尾部线粒体分布异常。IFT140蛋白正常分布在精子颈段和中段, 但在患者精子中完全缺失。生殖细胞特异性敲除*Ift140*小鼠附睾尾仅有极少精子, 其中只有10%的畸形精子具有运动性, 活力明显弱于正常精子。突变小鼠精子头部形态异常, 鞭毛短而肿胀, 形状扭曲, 凸起的鞭毛末端是逆行运输缺陷的典型表型^[67,68], 推测可能是Ift140缺陷而缺乏驱动逆行运输的IFT-马达动力蛋白, 导致精子鞭毛组装的中间产物的堆积。

包含卷曲螺旋结构域的蛋白34(coiled-coil domain containing 34, CCDC34)是一个进化保守的蛋白。Cong等人^[69]的研究在两名OAT患者中鉴定出c.244dup(p.N3Kfs*34)和c.799_817del(p.E267Kfs*72)两个移码突变, 患者精子鞭毛的透射电子显微镜分析显示其轴丝结构紊乱。同时患者精子的免疫荧光结果显示, CCDC34缺乏导致CCDC34和鞭毛内转运-B复合物相

关蛋白(如IFT20和IFT52)几乎没有染色。Ccdc34移码突变的雄性小鼠不育,并呈现典型OAT表型。研究认为,CCDC34缺乏可能通过参与顺行IFT影响精子鞭毛的形成。突变小鼠和患者的ICSI结果显示,具有该突变的小鼠和患者都能通过ICSI拥有好的生殖结局。

减数分裂特异性核结构蛋白1(meiosis-specific nuclear structural protein 1, MNS1)是一种驱动蛋白家族成员3A(kinesin family member 3A, KIF3A)介导的货物蛋白,在IMT中起着至关重要的作用^[70]。研究^[71,72]发现,Mns1敲除雄性小鼠出现OAT表型,精子量急剧减少,并且残余的精子是不可动的,尾巴异常短。在Mns1缺陷的小鼠精子鞭毛中,“9+2”结构和ODF被完全破坏,同时敲除小鼠还出现了脑积水的表型。研究表明,Mns1对小鼠精子尾部发育至关重要。据报道,在人类中,来自两个不相关家庭中的患者携带MNS1的三个纯合功能缺失突变可能导致偏侧性缺陷和男性不育^[72]。本课题组^[73]的研究发现,MNS1的致病突变也可以导致患者出现OAT表型,本课题组在一个近亲结婚的家系中发现,一名OAT患者携带MNS1基因的纯合致病突变c.603_604insG(p.K202Efs*6)患者的精子中出现异常的鞭毛形态和DMTs的超微结构紊乱。同时患者夫妻总共进行了三个ICSI周期,但都未能成功怀孕。

3 总结与展望

精子变形作为雄性所特有的生殖发育过程,在生殖过程中扮演极其重要的角色。在临床上,该阶段的任何紊乱均可能导致无精子症、少精子症、弱精子症、畸形精子症和OAT等不同的男性不育类型,其中OAT是较为常见的类型。目前在人中报道的与OAT相

关的候选致病基因并不多,但精子变形相关基因异常导致的OAT在这些研究中占据很大的比例。本课题组通过文献检索列举了一些与OAT的产生密切相关的精子变形中几个关键事件相关的代表性基因。总结中,本课题组发现,参与组蛋白-鱼精蛋白转换过程的相关基因和中心体发育相关基因,在人和小鼠中均有OAT相关的报道且携带这些基因突变的不育患者ICSI结局均表现不佳,对于这些基因未来可以进一步研究其是否影响受精和早期胚胎发育,也表明对于携带这些基因突变患者的临床诊疗需要更重视。此外,还有一些精子变形相关基因也在相关的研究内容中提及与OAT相关,如精子变形中转录抑制相关的基因锌指MYND型蛋白15(zinc finger MYND-type containing 15, ZMYND15)^[74~77],鞭毛发育相关基因纤毛鞭毛相关蛋白47(cilia and flagella associated protein 47, CFAP47)^[78],鞭毛纤毛相关蛋白65(cilia and flagella associated protein 65, CFAP65)^[79,80],筑丝蛋白3(Tektin 3, TEK3)^[81,82]和腺苷酸激酶7(adenylate kinase 7, AK7)^[83,84]等在患者和小鼠中报道的表型具有差异性和多样性,其原因也可以进一步探索。同时,顶体发生囊泡运输相关的基因(本文中举例基因)以及参与IMT和IFT途径的相关基因,如VPS13B^[40],GALNT3^[42],GMAP210^[43~45]和IFT20^[85~87]等在小鼠模型中被报道与OAT相关,但目前还未在人在中发现,这一类型基因未来也可以在OAT患者中进一步探究。

到目前为止,通过高通量测序结合小鼠模型进行的基因筛选已被验证为研究不育遗传突变致病作用和机制的有效方法,这也将为临床上因精子变形障碍所引起的OAT的诊治以及未来男性新避孕靶点的研发提供重要的理论参考。

参考文献

- 1 Jiao S Y, Yang Y H, Chen S R. Molecular genetics of infertility: loss-of-function mutations in humans and corresponding knockout/mutated mice. *Hum Reprod Update*, 2021, 27: 154–189
- 2 Krausz C, Riera-Escamilla A. Genetics of male infertility. *Nat Rev Urol*, 2018, 15: 369–384
- 3 Agarwal A, Baskaran S, Parekh N, et al. Male infertility. *Lancet*, 2021, 397: 319–333
- 4 Colpi G M, Francavilla S, Haidl G, et al. European Academy of Andrology guideline Management of oligo-astheno-teratozoospermia. *Andrology*, 2018, 6: 513–524
- 5 Punab M, Poolamets O, Paju P, et al. Causes of male infertility: a 9-year prospective monocentre study on 1737 patients with reduced total sperm counts. *Hum Reprod*, 2017, 32: 18–31
- 6 Zhang Y B, Zhan C Y, Wang J, et al. Bioinformatics for sperm phenotypic abnormalities: current situation and future trends (in Chinese). *Sci Sin*

- Vitae, 2023, 53: 274–286 [张影波, 詹超英, 王姣, 等. 精子表型异常的生物信息学研究: 现状与未来趋势. 中国科学: 生命科学, 2023, 53: 274–286]
- 7 O'Donnell L. Mechanisms of spermiogenesis and spermiation and how they are disturbed. *Spermatogenesis*, 2014, 4: e979623
 - 8 Azhar M, Altaf S, Uddin I, et al. Towards post-meiotic sperm production: genetic insight into human infertility from mouse models. *Int J Biol Sci*, 2021, 17: 2487–2503
 - 9 Kang J Y, Gou L T, Liu M F. Epigenetic regulation in spermiogenesis (in Chinese). *Chin Bull Life Sci*, 2017, 29: 8 [康俊炎, 苟兰涛, 刘默芳. 精子形成中的表观遗传调控. 生命科学, 2017, 29: 8]
 - 10 Sigman M. The sperm cell: production, maturation, fertilization, regeneration. *Am J Hum Biol*, 2007, 19: 456–457
 - 11 Ikawa M, Inoue N, Benham A M, et al. Fertilization: a sperm's journey to and interaction with the oocyte. *J Clin Invest*, 2010, 120: 984–994
 - 12 Buffone M G, Foster J A, Gerton G L. The role of the acrosomal matrix in fertilization. *Int J Dev Biol*, 2008, 52: 511–522
 - 13 Suryavathi V, Panneerdoss S, Wolkowicz M J, et al. Dynamic changes in equatorial segment protein 1 (SPESP1) glycosylation during mouse spermiogenesis. *Biol Reprod*, 2015, 92
 - 14 Yanagimachi R. Mammalian sperm acrosome reaction: where does it begin before fertilization? *Biol Reprod*, 2011, 85: 4–5
 - 15 Khawar M B, Gao H, Li W. Mechanism of acrosome biogenesis in mammals. *Front Cell Dev Biol*, 2019, 7: 195
 - 16 Wei Y L, Yang W X. The acroframosome-acroplaxome-manchette axis may function in sperm head shaping and male fertility. *Gene*, 2018, 660: 28–40
 - 17 Xiong W, Shen C, Wang Z. The molecular mechanisms underlying acrosome biogenesis elucidated by gene-manipulated mice†. *Biol Reprod*, 2021, 105: 789–807
 - 18 Kierszenbaum A L, Tres L L. The acrosome-acroplaxome-manchette complex and the shaping of the spermatid head. *Arch Histol Cytol*, 2004, 67: 271–284
 - 19 Hermo L, Pelletier R, Cyr D G, et al. Surfing the wave, cycle, life history, and genes/proteins expressed by testicular germ cells. Part 2: Changes in spermatid organelles associated with development of spermatozoa. *Microsc Res Tech*, 2010, 73: 279–319
 - 20 O'Donnell L, O'Bryan M K. Microtubules and spermatogenesis. *Semin Cell Dev Biol*, 2014, 30: 45–54
 - 21 Russell L D, Russell J A, MacGregor G R, et al. Linkage of manchette microtubules to the nuclear envelope and observations of the role of the manchette in nuclear shaping during spermiogenesis in rodents. *Am J Anat*, 1991, 192: 97–120
 - 22 Meistrich M L, Trostle-Weige P K, Russell L D. Abnormal manchette development in spermatids of *azh/azh* mutant mice. *Am J Anat*, 1990, 188: 74–86
 - 23 Moreno R D, Schatten G. Microtubule configurations and post-translational alpha-tubulin modifications during mammalian spermatogenesis. *Cell Motil Cytoskeleton*, 2000, 46: 235–246
 - 24 Guo R, Yan P, Li X X, et al. Immunofluorescence analysis of manchette during mouse spermiogenesis. *Acta Anatom Sin*, 2008, 39: 881–885
 - 25 Pasch E, Link J, Beck C, et al. The LINC complex component Sun4 plays a crucial role in sperm head formation and fertility. *Biol Open*, 2015, 4: 1792–1802
 - 26 Sperry A O. The dynamic cytoskeleton of the developing male germ cell. *Biol Cell*, 2012, 104: 297–305
 - 27 Nozawa Y I, Yao E, Gacayan R, et al. Mammalian fused is essential for sperm head shaping and periaxonemal structure formation during spermatogenesis. *Dev Biol*, 2014, 388: 170–180
 - 28 O'Donnell L, Rhodes D, Smith S J, et al. An essential role for katanin p80 and microtubule severing in male gamete Production. *PLoS Genet*, 2012, 8:e1002698
 - 29 Braun R E. Packaging paternal chromosomes with protamine. *Nat Genet*, 2001, 28: 10–12
 - 30 Johnson G D, Lalancette C, Linnemann A K, et al. The sperm nucleus: chromatin, RNA, and the nuclear matrix. *Reproduction*, 2011, 141: 21–36
 - 31 Oliva R. Protamines and male infertility. *Hum Reprod Update*, 2006, 12: 417–435
 - 32 Sassone-Corsi P. Unique chromatin remodeling and transcriptional regulation in spermatogenesis. *Science*, 2002, 296: 2176–2178
 - 33 Bettgowda A, Wilkinson M F. Transcription and post-transcriptional regulation of spermatogenesis. *Phil Trans R Soc B*, 2010, 365: 1637–1651
 - 34 Dunleavy J E M, O'Bryan M K, Stanton P G, et al. The cytoskeleton in spermatogenesis. *Reproduction*, 2019, 157: R53–R72
 - 35 Touré A, Martinez G, Kherraf Z E, et al. The genetic architecture of morphological abnormalities of the sperm tail. *Hum Genet*, 2021, 140: 21–42
 - 36 Lie P P Y, Mruk D D, Lee W M, et al. Cytoskeletal dynamics and spermatogenesis. *Phil Trans R Soc B*, 2010, 365: 1581–1592
 - 37 Ikegami K, Setou M. Unique post-translational modifications in specialized microtubule architecture. *Cell Struct Funct*, 2010, 35: 15–22

- 38 Kierszenbaum A L. Sperm axoneme: a tale of tubulin posttranslation diversity. *Mol Reprod Dev*, 2002, 62: 1–3
- 39 Morga B, Bastin P. Getting to the heart of intraflagellar transport using Trypanosoma and Chlamydomonas models: the strength is in their differences. *Cilia*, 2013, 2: 16
- 40 Da Costa R, Bordessoules M, Guilleman M, et al. Vps13b is required for acrosome biogenesis through functions in Golgi dynamic and membrane trafficking. *Cell Mol Life Sci*, 2020, 77: 511–529
- 41 Xu Z Q, Feng Y. Research progress of the influence of sperm plasma membrane protein glycosylation on sperm maturation (in Chinese). *Sci Sin Vitae*, 2021, 51: 421–426 [徐子淇, 冯颖. 精子膜蛋白质糖基化修饰对精子成熟影响的研究进展. 中国科学: 生命科学, 2021, 51: 421–426]
- 42 Miyazaki T, Mori M, Yoshida C A, et al. *Galnt3* deficiency disrupts acrosome formation and leads to oligoasthenoteratozoospermia. *Histochem Cell Biol*, 2013, 139: 339–354
- 43 Kierszenbaum A L, Rivkin E, Tres L L, et al. GMAP210 and IFT88 are present in the spermatid Golgi apparatus and participate in the development of the acrosome-acroplaxome complex, head-tail coupling apparatus and tail. *Dev Dyn*, 2011, 240: 723–736
- 44 Broekhuis J R, Rademakers S, Burghoorn J, et al. SQL-1, homologue of the Golgi protein GMAP210, modulates Intraflagellar Transport in *C. elegans*. *J Cell Sci*, 2013, 126: 1785–1795
- 45 Wang Z, Shi Y, Ma S, et al. Abnormal fertility, acrosome formation, IFT20 expression and localization in conditional *Gmap210* knockout mice. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2020, 318: C174–C190
- 46 Crapster J A, Rack P G, Hellmann Z J, et al. HIPK4 is essential for murine spermiogenesis. *eLife*, 2020, 9: e50209
- 47 Liu Y, Deboer K, de Kretser D M, et al. LRGUK-1 is required for basal body and manchette function during spermatogenesis and male fertility. *PLoS Genet*, 2015, 11: e1005090
- 48 Okuda H, Deboer K, O’connor A E, et al. LRGUK1 is part of a multiprotein complex required for manchette function and male fertility. *FASEB J*, 2017, 31: 1141–1152
- 49 O’Donnell L, McLachlan R I, Merriner D J, et al. KATNB1 in the human testis and its genetic variants in fertile and oligoasthenoteratozoospermic infertile men. *Andrology*, 2014, 2: 884–891
- 50 Dunleavy J E M, O’Connor A E, Okuda H, et al. KATNB1 is a master regulator of multiple katanin enzymes in male meiosis and haploid germ cell development. *Development*, 2021, 148: dev199922
- 51 Wei X, Liu W, Zhu X, et al. Biallelic mutations in KATNAL2 cause male infertility due to oligo-astheno-teratozoospermia. *Clin Genet*, 2021, 100: 376–385
- 52 Wang L M, Hu J, Zhang J, et al. Role of non-coding RNAs in response to environmental exposure and mediating epigenetic inheritance in mammals (in Chinese). *Sci Sin Vitae*, 2022, 52: 1137–1147 [王璟瑞, 胡婧, 张佳, 等. 非编码RNA在哺乳动物中介导环境暴露信息的研究进展. 中国科学: 生命科学, 2022, 52: 1137–1147]
- 53 Gou L T, Kang J Y, Dai P, et al. Ubiquitination-deficient mutations in human Piwi cause male infertility by impairing histone-to-protamine exchange during spermiogenesis. *Cell*, 2017, 169: 1090–1104.e13
- 54 Gou L T, Kang J Y, Liu M F. The study of human Piwi mutations in male infertility (in Chinese). *Chin J Cell Biol*, 2017, 39: 1135–1138 [苟兰涛, 康俊炎, 刘默芳. 人Piwi基因突变致男性不育的机制研究. 中国细胞生物学学报, 2017, 39: 1135–1138]
- 55 Cheng Y, Buffone M G, Kouadio M, et al. Abnormal sperm in mice lacking the *Taf7l* gene. *Mol Cell Biol*, 2007, 27: 2582–2589
- 56 Bai H, Sha Y, Tan Y, et al. Deleterious variants in TAF7L cause human oligoasthenoteratozoospermia and its impairing histone to protamine exchange inducing reduced *in vitro* fertilization. *Front Endocrinol*, 2023, 13: 1099270
- 57 Zhang X, Wang L, Ma Y, et al. CEP128 is involved in spermatogenesis in humans and mice. *Nat Commun*, 2022, 13: 1395
- 58 Zhang X, Zheng R, Liang C, et al. Loss-of-function mutations in *CEP78* cause male infertility in humans and mice. *Sci Adv*, 2022, 8: eabn0968
- 59 Hua J, Xu B, Liu W, et al. Homozygous frameshift variant in POC1B causes male infertility with oligoasthenoteratozoospermia in human and mice. *Hum Mol Genet*, 2023, 32: 2307–2317
- 60 Liu Q, Guo Q, Guo W, et al. Loss of *CEP70* function affects acrosome biogenesis and flagella formation during spermiogenesis. *Cell Death Dis*, 2021, 12: 478
- 61 Ruan T, Yang Y, Jiang C, et al. Identification of biallelic variations of *CEP70* in patients with male infertility. *Front Endocrinol*, 2023, 14: 1133222
- 62 Hu T, Meng L, Tan C, et al. Biallelic *CFAP61* variants cause male infertility in humans and mice with severe oligoasthenoteratozoospermia. *J Med Genet*, 2023, 60: 144–153

- 63 Liu S, Zhang J, Kherraf Z E, et al. CFAP61 is required for sperm flagellum formation and male fertility in human and mouse. *Development*, 2021, 148: dev199805
- 64 Ma A, Zeb A, Ali I, et al. Biallelic variants in *CFAP61* cause multiple morphological abnormalities of the flagella and male infertility. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 9: 803818
- 65 Jin H J, Wang J L, Geng X Y, et al. *CFAP70* is a solid and valuable target for the genetic diagnosis of oligo-astheno-teratozoospermia in infertile men. *Ebiomedicine*, 2023, 93: 104675
- 66 Wang X, Sha Y, Wang W, et al. Novel *IFT140* variants cause spermatogenic dysfunction in humans. *Mol Gen Gen Med*, 2019, 7: e920
- 67 Zhang Y, Liu H, Li W, et al. Intraflagellar transporter protein 140 (IFT140), a component of IFT-A complex, is essential for male fertility and spermiogenesis in mice. *Cytoskeleton*, 2018, 75: 70–84
- 68 Hirano T, Katoh Y, Nakayama K. Intraflagellar transport-A complex mediates ciliary entry and retrograde trafficking of ciliary G protein-coupled receptors. *Mol Biol Cell*, 2017, 28: 429–439
- 69 Cong J, Wang X, Amiri-Yekta A, et al. Homozygous mutations in *CCDC34* cause male infertility with oligoasthenoteratozoospermia in humans and mice. *J Med Genet*, 2022, 59: 710–718
- 70 Furukawa K, Inagaki H, Naruge T, et al. cDNA cloning and functional characterization of a meiosis-specific protein (MNS1) with apparent nuclear association. *Chromosome Res*, 1994, 2: 99–113
- 71 Zhou J, Yang F, Leu N A, et al. MNS1 is essential for spermiogenesis and motile ciliary functions in mice. *PLoS Genet*, 2012, 8: e1002516
- 72 Ta-Shma A, Hjeij R, Perles Z, et al. Homozygous loss-of-function mutations in *MNS1* cause laterality defects and likely male infertility. *PLoS Genet*, 2018, 14: e1007602
- 73 Li Y, Wang W L, Tu C F, et al. A novel homozygous frameshift mutation in *MNS1* associated with severe oligoasthenoteratozoospermia in humans. *Asian J Androl*, 2021, 23: 197–204
- 74 Hu T, Zhang H, Meng L, et al. Novel homozygous truncating variants in *ZMYND15* causing severe oligozoospermia and their implications for male infertility. *Hum Mutat*, 2021, 42: 31–36
- 75 Wen Y, Wang X, Zheng R, et al. Sequencing of the *ZMYND15* gene in a cohort of infertile Chinese men reveals novel mutations in patients with teratozoospermia. *J Med Genet*, 2023, 60: 380–390
- 76 Kherraf Z E, Cazin C, Lestrade F, et al. From azoospermia to macrozoospermia, a phenotypic continuum due to mutations in the *ZMYND15* gene. *Asian J Androl*, 2022, 24: 243
- 77 Yan W, Si Y, Slaymaker S, et al. *Zmynd15* encodes a histone deacetylase-dependent transcriptional repressor essential for spermiogenesis and male fertility. *J Biol Chem*, 2010, 285: 31418–31426
- 78 Liu C, Tu C, Wang L, et al. Deleterious variants in X-linked *CFAP47* induce asthenoteratozoospermia and primary male infertility. *Am J Hum Genet*, 2021, 108: 309–323
- 79 Wang W, Tu C, Nie H, et al. Biallelic mutations in *CFAP65* lead to severe asthenoteratozoospermia due to acrosome hypoplasia and flagellum malformations. *J Med Genet*, 2019, 56: 750–757
- 80 Wang W, Tian S, Nie H, et al. CFAP65 is required in the acrosome biogenesis and mitochondrial sheath assembly during spermiogenesis. *Hum Mol Genet*, 2021, 30: 2240–2254
- 81 Liu Y, Li Y, Meng L, et al. Bi-allelic human *TEKT3* mutations cause male infertility with oligoasthenoteratozoospermia owing to acrosomal hypoplasia and reduced progressive motility. *Hum Mol Genet*, 2023, 32: 1730–1740
- 82 Roy A, Lin Y, Agno J E, et al. Tektin 3 is required for progressive sperm motility in mice. *Mol Reprod Dev*, 2009, 76: 453–459
- 83 Lorès P, Coutton C, El Khouri E, et al. Homozygous missense mutation L673P in adenylate kinase 7 (AK7) leads to primary male infertility and multiple morphological anomalies of the flagella but not to primary ciliary dyskinesia. *Hum Mol Genet*, 2018, 27: 1196–1211
- 84 Xiang M, Wang Y, Xu W, et al. A novel homozygous missense mutation in AK7 causes multiple morphological anomalies of the flagella and oligoasthenoteratozoospermia. *J Assist Reprod Genet*, 2022, 39: 261–266
- 85 Zhang Z G, Li W, Zhang Y, et al. Intraflagellar transport protein IFT20 is essential for male fertility and spermiogenesis in mice. *Mol Biol Cell*, 2016, 27: 3705–3716
- 86 Finetti F, Cassioli C, Cianfanelli V, et al. The intraflagellar transport protein IFT20 controls lysosome biogenesis by regulating the post-Golgi transport of acid hydrolases. *Cell Death Differ*, 2020, 27: 310–328
- 87 Finetti F, Onnis A, Baldari C T. IFT20: an eclectic regulator of cellular processes beyond intraflagellar transport. *Int J Mol Sci*, 2022, 23: 12147

The role of spermiogenesis-related genes in the occurrence of oligoasthenoteratozoospermia

HU TongYao¹, TU ChaoFeng^{1,2} & TAN YueQiu^{1,2}

1 Institute of Reproductive and Stem Cell Engineering, School of Basic Medical Science, Central South University, Changsha 410000, China;

2 Reproductive and Genetic Hospital of CITIC-XIANGYA, Changsha 410000, China

Infertility is a major problem in human reproductive health. It is estimated that about 10%~15% of child-bearing couples worldwide are affected by infertility, with male factors accounting for half of these. The production of sperm with normal morphology and function is the basis of human reproduction. Spermatogenesis includes three stages: mitosis, meiosis and spermiogenesis. Among them, spermiogenesis is a unique stage of male germ cell development. Some studies have shown that defects of spermiogenesis-related genes are closely associated with oligoasthenoteratozoospermia (OAT), which is a common type of male infertility. In recent years, it has been reported that abnormalities in spermiogenesis-related genes lead to OAT phenotypes in humans and mice. However, the role of spermiogenesis-related genes in the development of OAT has not yet been systematically summarized. This review focuses on the key events in spermiogenesis and the roles of some representative related genes in the occurrence of OAT, in the hope of providing better assistance for fertility counselling, treatment, and pregnancy assistance for OAT-affected men.

spermiogenesis, oligoasthenoteratozoospermia, gene mutation, male infertility

doi: [10.1360/SSV-2023-0168](https://doi.org/10.1360/SSV-2023-0168)