



精子领在精子形成中的作用及功能研究进展

李永^{1†}, 王伟力^{2,3†}, 谭琛¹, 谢春波², 涂超峰^{1,2*}, 谭跃球^{1,2,3*}

1. 中南大学基础医学院生殖与干细胞工程研究所, 长沙 410078;

2. 中信湘雅生殖与遗传专科医院, 长沙 410008;

3. 湖南师范大学生命科学学院, 长沙 410081

† 同等贡献

* 联系人, E-mail: 222041@csu.edu.cn; tanyueqiu@csu.edu.cn

收稿日期: 2023-08-02; 接受日期: 2023-08-29; 网络版发表日期: 2024-01-10

国家重点研发计划(批准号: 2022YFC2702604)、国家自然科学基金(批准号: 81971447, 82171608, 82101961)、湖南省自然科学基金优秀青年基金(批准号: 2023JJ20080)、湖南省自然科学基金(批准号: 2023JJ30731, 2023JJ40459)和中国博士后科学基金(批准号: 2022M721124)资助

摘要 精子领(manchette)是精子形成过程中短期存在的由微管和F-肌动蛋白组成的结构, 其出现的时期是精子头部塑形、顶体形成和鞭毛组装的重要阶段。精子领的形成和解聚、精子领与细胞核的联系以及精子领相关的蛋白运输通路对于精子形成至关重要。通过多组学结合模式动物等研究发现的精子领相关蛋白已超过100个, 但这些蛋白在精子领中的具体分子机制和相关分子网络大部分并不清楚。本文对精子形成过程中这一神秘的精子领结构的形成和解聚及其在头部塑形和鞭毛组装中的作用及机制进行了系统的综述, 并更新了参与精子领的蛋白谱系和可能的分子网络, 总结了已有研究中与男性不育相关的精子领相关致病基因的研究进展, 为深入理解精子领参与精子形成的分子机制提供理论依据。

关键词 精子形成, 鞭毛组装, 头部塑形, 精子领, 基因突变

精子发生(spermatogenesis)是一个高度复杂的分化过程, 二倍体的精原干细胞通过精子发生最终分化为单倍体的长形精子, 该过程包括精原干细胞有丝分裂、精母细胞减数分裂以及精子形成三个阶段^[1]。其中, 精子形成是精子发生过程中形态学变化最明显的一个过程^[2~4]。该过程涉及的形态学变化主要如下: 组蛋白被鱼精蛋白替换, 使染色质高度凝集^[5]; 高尔基复合体囊泡融合成一个大的顶体囊泡, 覆盖于精子细胞核的大部分表面, 形成顶体; 中心粒迁移到细胞核的尾侧, 远端中心粒分化形成精子鞭毛中轴; 线粒体集

中在鞭毛起始部, 形成线粒体鞘; 多余的胞质形成残余体并在精子释放过程中丢弃。以小鼠为例, 依据顶体和鞭毛形成的特征可将小鼠精子形成分为16步(steps 1~16)^[6]。在精子形成过程中, 存在两条微管介导的结构蛋白运输通路(图1), 一条为鞭毛内运输通路(intra flagellar transport, IFT), 另一条为精子领内运输(intra-manchette transport, IMT), 其中后者为较晚出现的暂时性的鞭毛特异性运输通路^[7]。

精子领(manchette)是由微管和F-肌动蛋白组成的一种短期内存在的裙状微管结构, 从顶体下方的核周

引用格式: 李永, 王伟力, 谭琛, 等. 精子领在精子形成中的作用及功能研究进展. 中国科学: 生命科学, 2024, 54: 34–45

Li Y, Wang W L, Tan C, et al. The research progress on the role and function of manchette in spermiogenesis (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2024, 54: 34–45, doi: 10.1360/SSV-2023-0169

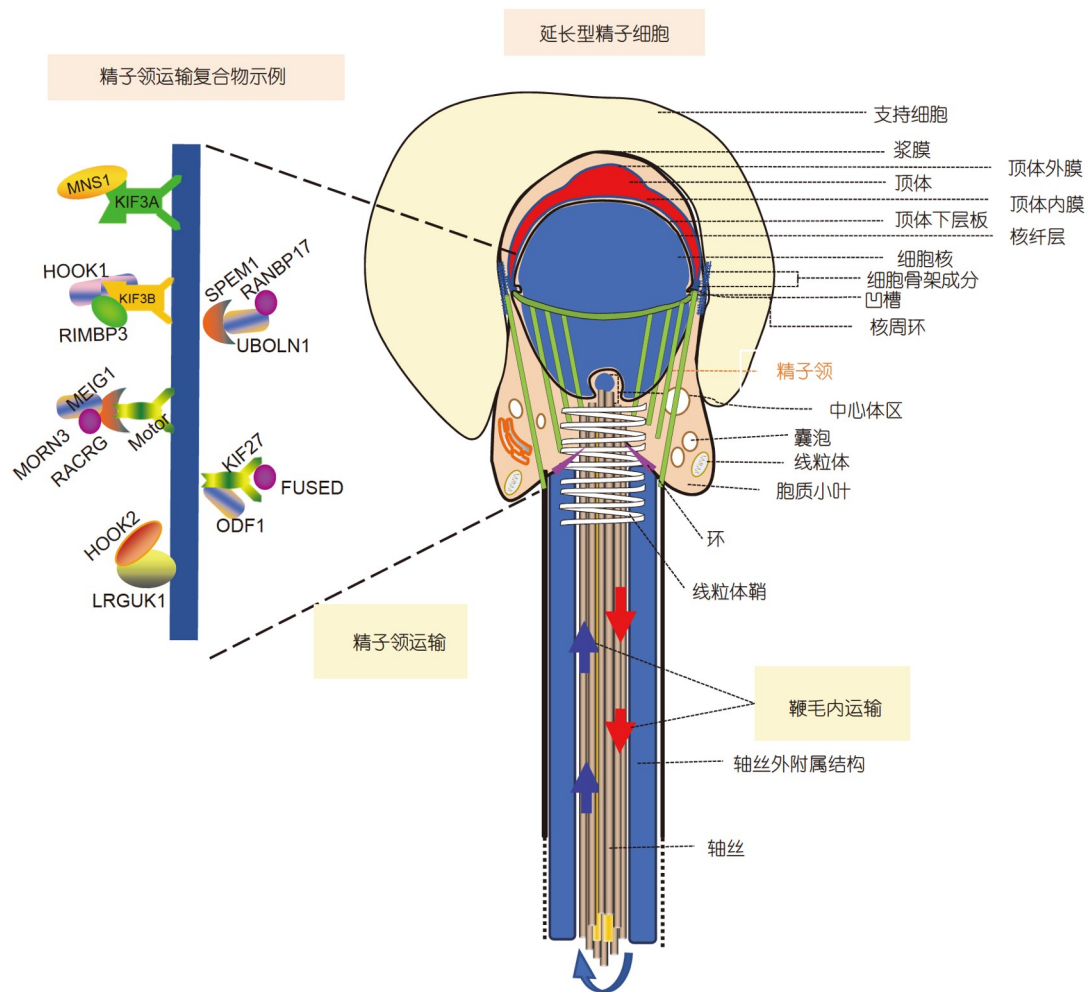


图 1 精子领参与精子形成模式图. 图为正在延长的精细胞的精子领、头部和尾部相关结构. 左侧列出了一些精子领运输中相关的蛋白运输复合物

Figure 1 A working diagram depicting the manchette's involvement in spermiogenesis. The structures related to manchette, head, and tail of the elongating spermatid are shown. The left side lists representative protein transport complexes related to the IMT

环(perinuclear ring)投射到精子细胞胞质^[7]. 在人类中, 精子领最早出现在step 2的圆形精子细胞中, 但由于研究样品受限等原因, 在人类中精子领相关的研究较少. 在小鼠中, 精子领最早出现于step 8的圆形精子细胞, 并在核周的赤道环附近蔓延到鞭毛轴丝, 至steps 13~14的延长型精子细胞逐渐消失^[7](图2). 每个精子领最多有1000个微管排列成长阵列, 并平行于细胞核的长轴, 核周环和中心体在精子领微管形成后起连接和稳定作用^[7,8]. IMT在精子鞭毛延长过程中主要起蛋白运输的作用, 一般认为, 合成的蛋白先暂存于精子领部位, 然后经过IMT途径运输到精子头尾连接处的基体部, 再经过IFT运输到精子尾部^[7]. IMT在精子领

与细胞核的运输中以动力蛋白作为马达^[9], 而在精子领内部则以驱动蛋白作为马达进行运输^[10]. IMT运输通过连接复合物(如MEIG1/PACRG和KIF3A/MNS1复合物)与核骨架及细胞骨架相连, 参与核质转运以及蛋白质的降解^[7]. 研究表明, 与IMT相关的基因缺陷可导致精子形成异常, 产生形态异常的精子, 如不规则的头部形状和多种形态异常的精子鞭毛, 从而表现为弱畸形精子症表型^[11]. 如, IMT相关蛋白KIF3A和MNS1缺陷可导致小鼠精子形成过程中精子领清除异常而表现为弱畸形精子症表型^[10,12,13].

鉴于精子领在精子变形过程中的特殊性及其对于精子头部和尾部塑形的重要作用, 本综述结合该领域的

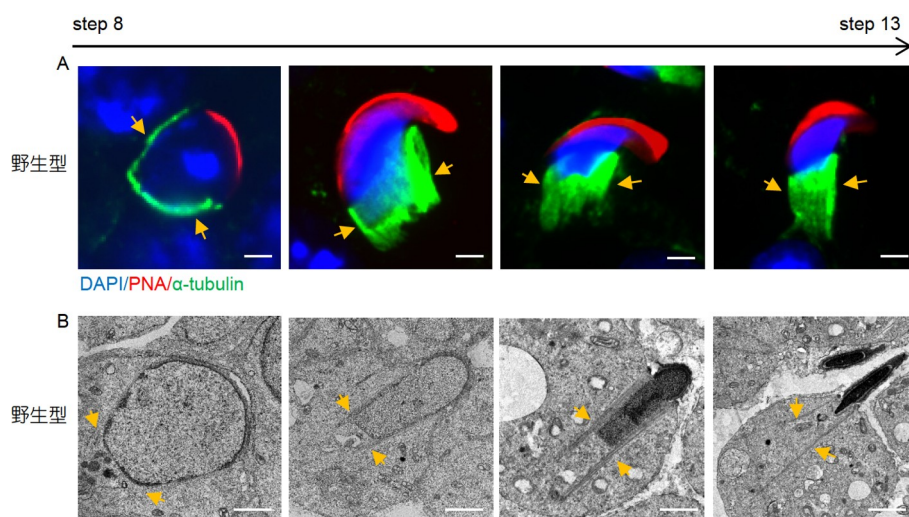


图 2 小鼠精子领形态与超微结构。A: 免疫荧光显示野生型小鼠step 8~13精子细胞精子领形态, DAPI(蓝色): 细胞核染料, PNA(红色): 顶体的标记物, α -tubulin(绿色): 精子领的标记物, 黄色箭头所示, 比例尺=2 μ m; B: 透射电子显微镜显示野生型小鼠steps 8~13精子细胞精子领超微结构, 黄色箭头所示, 比例尺=2 μ m

Figure 2 The morphology and ultrastructure of mouse manchette. A: Immunofluorescence shows the morphology of manchette in wildtype mouse step 8~13 spermatid cells, DAPI (blue): staining for cell nuclei, PNA (red): a marker for the acrosome, α -tubulin(green): a marker for the manchette (yellow arrows). Scale bar=2 μ m; B: Transmission electron microscopy shows the ultrastructure of the manchette (yellow arrows) in wildtype mouse steps 8~13 spermatid cells. Scale bar=2 μ m

最新研究进展系统介绍了精子领的形成和解聚, 以及精子领相关基因在精子头部塑形和鞭毛组装过程中的作用及其功能研究进展(网络版附表1), 并对精子领相关基因缺陷导致的弱畸形精子症进行了归纳总结, 为深入理解精子领相关基因在精子形成过程中的分子机制提供理论依据。

1 精子领的形成和解聚

精子领微管形成的起始需要核心形成位点, 但对于精子领起源的位点目前还不明确。有学者认为核周环可能作为精子领微管的核心形成位点^[14], 在小鼠和牛中, 微管动力学检测发现微管首先出现在精子的顶体后区域即核周环附近, 其中核周环的周期性密度改变也提示可能起到微管组织中心(microtubule organizing center, MTOC)的作用^[15]。但是核周环缺乏已知的MTOC标记物 γ -微管蛋白, 基于此提示可能存在其他的核心形成位点, 如含MTOC标记物 γ -微管蛋白的中心体。超微结构显示精子领微管与细胞核底部 γ -微管蛋白标记的中心体附近相邻^[15]。并且在体外实验中发现, 外源性紫杉醇和GTP与精子中心体可以一起形成精子领微管^[16], 表明中心体可能是精子领微管的MTOC。

对于精子领的形成还有一种观点是将上述两个结构联系起来, 将精子领比作纺锤体, 认为中心体作为精子领微管的MTOC形成微管, 而核周环的作用就像是精子领微管附着的一个大的着丝粒, 可以捕获从中心体附近发出的微管^[15]。在小鼠和牛的精子领的3D重建图像中显示, 在step 7的圆形精子细胞中, 观察到不含 γ -微管蛋白的核周环存在一系列短的微管, 提示核周环可能捕获在其他位置成核形成的微管并稳定在核周环附近^[14]。因此, 该观点提出在精子细胞中, 短小的微管可能在细胞质和/或中心体附近形成, 然后被核周环捕获, 迅速形成平行的微管阵列。此外, 另一种假设认为核周环是精子领的主要MTOC, 并且是一种独特的MTOC, 不利用已知的MTOC标记物 γ -微管蛋白, 而是利用其含有的另一种亚型 δ -微管蛋白^[17], 但作为MOTC的作用和机制尚未明确。

在小鼠和大鼠等动物中研究发现随着精子细胞核形状的改变, 精子领沿着核膜以类似拉链式的运动方式向精子尾部移动, 这样的移动方式也将有助于精子头的轻微伸长和压扁变平^[18]。与此同时, 核周环收缩, 进一步促进精子头部的延伸与固缩, 从而产生具有物种特异性的精子头部形状, 并在染色质凝集后保持这种头部形状^[7]。另外, 研究发现精子领的解聚由微管切

割蛋白(microtubule-severing proteins, MTSPs)主导, 并且微管切割发生在精子领尾端即负端, 是由于微管切割蛋白复合物Katanin定位于精子领微管的负端^[7]. Katanin复合物由催化亚基p60和调节亚基p80构成, Katanin 80可以稳定Katanin 60, 调控精子领微管动力学. 由于微管切割是微管解聚所必需的条件, 在小鼠中Katanin 80功能缺陷会导致精子领尾部微管切割异常, 引发精子领清除延迟及精子尾部结构畸形^[19]. 微管切割蛋白Katanin家族的另一个成员KATNAL2(Katanin-like 2), 该蛋白缺陷小鼠精子领异常延长且清除延迟, 精子头部畸形, 精子完全不动并表现为短尾、尾部缺失或线粒体鞘异常^[20]. 此外WDR62参与招募Katanin到精子领, 该蛋白缺失小鼠的精子领解聚也会出现异常^[21]. 此外, *Axdnd1*, *RspH6a*等敲除小鼠精子领清除异常, 残余的精子领微管仍存在于头部, 提示这些基因可能参与了精子领的解聚^[22].

2 精子领在精子头部塑形中的作用与功能

2.1 精子领与头部骨架

精子领通过核骨架和细胞骨架(linker of nucleoskeleton and cytoskeleton, LINC)复合物与细胞核骨架相连接, 共同形成精子细胞的头部骨架. LINC复合物是连接细胞核内容物和细胞骨架的核包膜蛋白桥组件, 由两个进化上保守的跨膜蛋白家族: SUN(Sad-1/UNC-84)和KASH(Klarsicht/ANC-1/Syne/homology)结构域蛋白相互作用形成的^[23]. 两个LINC复合物SUN1/Nesprin3和SUN3/Nesprin1在精子伸长过程中位于相对的两极. SUN3/Nesprin1复合体将精子领与核膜连接起来, 而SUN1/Nesprin3可能参与基体和细胞核的附着. SUN蛋白(具有睾丸特异性的SUN3, 4和5)代表LINC复合物的核膜成分^[24]. 其中SUN4可与SUN3和Nesprin1共定位, SUN4的缺失会导致微管组织紊乱, 细胞核无法延伸, *Sun4*缺陷的小鼠表现为圆头精子症并伴不育^[25]. 已知的5种KASH蛋白(Nesprins 1, 2, 3, 4和KASH5)是细胞骨架成分的外核膜适配器, 可与微管马达、肌动蛋白和中间丝相互作用^[26]. Nesprin1和精子领之间的相互作用可能依赖于微管马达动力蛋白或F-actin^[7]. KASH蛋白与细胞骨架相连, 作为LINC复合物一起形成细胞核的远端部分, 为精子头部的形成提供了物理力量^[27].

2.2 精子领与头部塑形

精子领作为重要的细胞骨架结构之一, 在头部塑形过程中至关重要. 精子细胞核呈平行于精子领的位置(图1), 在缺乏细胞核与精子领连接的突变体中发现精子领缺失时, 细胞核凸起为圆形^[18,28]. 在许多IFT或微管相关蛋白缺陷的小鼠模型中, 如*Kif3a*^[10], *Ift88*^[29], *Clip-170*^[30], *Hook1*^[31], *Fu*^[32], *Katnbl*^[19], *Cep13l*^[33], *Spag17*^[34]和*Iqcn*^[35]等, 在这些突变体中, 头部随着精子领异常伸长, 细胞核沿着拉长的精子领变形为圆柱形, 但细胞核和精子领之间的连接似乎不受影响^[7]. 在睾丸特异性LINC成分*Sun4*敲除小鼠中, 精子领微管不与核膜横向相连, 导致产生圆头精子, 精子头部染色质凝集过程出现缺陷, 顶体延伸到细胞核表面异常大的区域, 精子领高度紊乱, 证明了精子领-细胞核连接的重要性^[28]. 在*Gopc*缺陷小鼠中也检测到了圆头精子表型, 精子领微管似乎附着在核周环上, 但精子领和核周环定位异常, 微管在不同方向组装, 且精子领偶尔会内陷到细胞核中^[36]. 此外, 在*Ssp41l*缺陷的小鼠模型中发现精子领不能向细胞核尾部移动, 精子领的核周环也无法收缩, 导致精子头部形态异常^[37].

顶体下层板(acroplaxome)是一种板状结构, 将顶体固定在细胞核上, 是限制顶体扩散面积的关键结构, 也是顶体形成过程中必不可少的细胞骨架之一^[38]. 顶体下层板由许多微丝和相关的运动分子组成, 边缘环是顶体下层板的边界, 分布着丰富的F-actin和角化蛋白5(Keratin 5, KRT5), 同时伴有两个斑块, 负责与顶体和细胞核衔接^[6]. 核周环是精子领微管的插入点, 聚集在顶体下层板的边缘环附近, 由一个狭窄的带状沟凹槽将其分开. 在头部相关的骨架中, 由支持细胞衍生的含F-actin的外质特化结构包围着延长的精子细胞核的顶端区域, 产生外源性收缩力, 而精子细胞的顶体-顶体下层板-精子领复合体的内源性调节在精子头部形成中提供内部的支撑力, 平衡支持细胞来源的外部压力. 酪氨酸磷酸化和Cortactin激酶途径可改变F-actin网络, 使得顶体下层板的边缘环和精子领的核周环直径逐渐缩短, 以套筒状的方式起内源性收缩作用. 这两个环也沿精子细胞核从三分之二处下降, 控制着精子核的伸长^[39]. 来自*Azh*突变小鼠的许多异常的延长形精子显示出异常收缩的精子领核周环以及顶体下层板的边缘环, 引起严重的头部畸形^[38]. Fu, PFN3和

PFN4等蛋白定位于顶体-顶体下层板-精子领复合体, 编码这些蛋白的基因缺陷小鼠显示出顶体与精子领结构异常, 影响了复合体的功能, 从而导致异常的精子头部形态^[32,40,41]。此外, 在*Cfap65*敲除小鼠睾丸中, 精子形成过程中精子头部过度收缩, 伴随精子领微管的发育异常和顶体形成缺陷, 并且鞭毛轴丝和线粒体鞘组装也存在明显异常^[42], 携带有*CFAP65*双等位基因突变的患者表现为严重弱畸形精子症^[43]。这些证据表明, 顶体下层板、支持细胞和精子领不仅协同作用参与头部塑形, 而且同时参与了顶体形成的稳定和锚定, 其中任何缺陷可能会引发一系列级联反应, 影响精子形成的整个过程。

2.3 精子领与核质运输

精子领不仅参与IMT运输过程, 还可通过LINC复合物连接到核膜, 参与核质运输。精子领中相关的货物衔接蛋白可以作为运输蛋白和货物之间的中介。例如, 在小鼠中KIF17b通过蛋白激酶A对其的磷酸化, 在细胞核和细胞质之间穿梭进行核质运输, 并且还具有尾部形成的功能^[44]。在小鼠和大鼠中发现Ran-GTPase存在于圆形精子细胞的细胞核和细胞质, 以及延长形精子细胞的精子领中, 能够帮助转运蛋白在核孔与importin β 结合, 然后通过输入蛋白importin α 将二聚物转移到细胞核^[16,45]。在精子领解体后, 在长形精子细胞的中心体区域可发现Ran-GTPase, 但Ran GTPase在核质运输及其从核膜到中心体再到精子尾部的重新定位中的具体作用有待阐明^[9]。

此外, 虽然动力蛋白马达在精子领中的确切作用尚未确定, 但它似乎通过LINC复合物连接细胞骨架和核骨架, 并可能参与核胞质运输。例如, 在大鼠中马达蛋白KIFC1与核孔蛋白NUP62和核输入因子importin β 一起参与LINC系统运输^[46]。精子领在调节核质运输中发挥着作用, 但其中的具体机制仍有待进一步的探究。

3 精子领与鞭毛组装

如前所述, 精子领是一个在精子分化过程中短暂出现的以微管和肌动蛋白丝为基础的细胞器。除了在精子头部塑形和核质运输中的作用外, 精子领在鞭毛组装过程中也发挥着重要的作用。这是由于精子领可以作为囊泡和蛋白的转运平台, 参与运输精子鞭毛(尤

其是鞭毛附属结构)组装所需的蛋白, 这一运输途径即精子领内运输。值得注意的是, 蛋白质翻译是发生在胞质中的, 而正在延长的精子鞭毛与胞质之间需要通过纤毛门(ciliary gate, 以annulus为标记)进行物质交流^[47,48]; 精子领的微管既可以延伸到胞质也可以出现在靠近纤毛门的位置, 这正是提供蛋白和细胞器转运的理想位置。在鞭毛组装的过程中, 鞭毛附属结构相关蛋白(如纤维鞘蛋白AKAP4和外周致密纤维的ODF蛋白)首先在胞质中被翻译出来, 短暂储存在胞质的相关结构中(如granulated bodies), 然后被进一步招募、预组装以及运输到指定位置^[49-53]。线粒体鞘的组装是鞭毛组装中较靠后的步骤, 也有假说认为, 线粒体的招募以及平行排列于精子鞭毛中段这一过程可能是KLC3依赖的IMT介导的, 但仍需要进一步的证据加以证实^[54,55]。

IMT功能的实现依赖于两种途径, 一种是短距离的, 以F-actin为轨道且以肌球蛋白(如myosin VA和MyRIP)驱动; 另一种是长距离的, 以微管为轨道, 马达蛋白(如dyneins和kinesin)驱动^[56]。这些货物蛋白与提供动力的蛋白(包括肌球蛋白和马达蛋白)并不是直接结合的, 一般会通过适配蛋白作为桥梁(即货物适配器, 如跨膜蛋白Nesprin-2)^[7,26], 形成精子领相关复合物参与精子形成(图1)。将这些货物招募到货物适配器上需要通过Ras相关蛋白(RAB)家族的小的GTP酶来介导^[57]。而关于货物如何与适配器之间连接的具体“密码”目前仍不清楚。蛋白质从核周环沿着“manchette裙”的MTs向细长的尾部运输可能是由动力蛋白和IFT-A复合物驱动的。已有研究发现, 体外培养小鼠stage IX-XI的生精小管后, 用dynein抑制剂处理其中的生殖细胞可以阻断货物蛋白SPEF2沿着精子领的运输^[58], 并且IFT-A复合蛋白IFT140定位于精子领; 然而, 动力蛋白和IFT-A对IMT中的直接作用尚未得到验证^[59]。相比之下, 将蛋白从精子领微管的胞质端运输到鞭毛基底部和核周环的驱动蛋白目前已有较多的研究。驱动蛋白超家族蛋白3A(KIF3A)与3B(KIF3B)和驱动蛋白相关蛋白3(KAP3)配对形成异源三聚体驱动蛋白II(Kinesin II), Kinesin II在精子形成过程中蛋白的转运过程中作为正向运输的马达^[60]。在出生后5天左右的小鼠早期精原细胞中, *Kif3a*的条件性失活会导致精子领结构和功能异常^[10]。

已有研究中越来越多的蛋白质被发现锚定或会停

留在精子领周围(附表 1), 但这些蛋白质之间具体如何协作, 以便将蛋白质运送到特定位置, 目前仍不清楚. 然而, 已有的研究也揭示了一些比较普遍认可的复合体与IMT过程密切相关, 如, 精子领相关复合物、精子鞭毛相关蛋白和其他组分蛋白等^[61].

3.1 精子领相关复合物与鞭毛组装

帕金森共协调蛋白(Parkin co-regulated gene, PACRG)与减数分裂表达基因1蛋白(meiosis/spermiogenesis associated 1, MEIG1)存在相互作用, 小鼠中敲除*Pacrg*会破坏精子领的结构^[62]. 在*Meig1*敲除小鼠的精子中, MORN3和SPAG16L无法定位到精子领, 这表明这些蛋白的转运依赖于MEIG1^[63,64]. MEIG1还与IFT复合体成分IFT20和IFT88在延长型精子细胞中具有共定位及相互作用, 表明其通过协作在正常的鞭毛组装中发挥重要作用^[65]. 此外, 研究还发现, DNALI1可以招募和稳定PACRG, 并与PACRG在精子领中具有共定位, 虽然*Dnali1*突变小鼠的睾丸中MEIG1, PACRG和SPAG16L蛋白的水平没有变化, 但它们在精子领内的定位却受到很大影响, 这表明DNALI1是精子领内MEIG1/PACRG复合物形成的必要条件^[65]. LRUK1是小鼠单倍体精细胞中微管结构的一个主要的决定分子, 可以与跟囊泡转运和微管位置相关的HOOK家族蛋白HOOK2结合, 小鼠中*Lrug1*的突变导致精子领功能缺陷, 最终导致精子形成异常和不育^[66]. RIMBPs是囊泡融合和释放适配器蛋白, 并可以作为其他调控蛋白的支架. 其中, RIMBP3与HOOK1和驱动蛋白成员KIF3B在精子领中相互作用, 参与长形精子细胞的发育过程^[67]. 而另一驱动蛋白KIF3A可以直接与精子领中的MNS1相互作用, 但在敲除*Kif3a*的小鼠中, MNS1仍然定位于精子领, 这表明MNS1的转运并不依赖于KIF3A^[10]. 此外, 酵母双杂交实验表明HOOK1还可能与CCDC181具有相互作用, CCDC181似乎与微管直接相互作用, 并定位于延长形精子细胞的微管精子领, 与HOOK1的定位类似^[68]. 上述研究表明, 精子领相关复合物可通过IMT途径参与精子鞭毛组装.

3.2 精子鞭毛相关蛋白与鞭毛组装

研究表明, 一些精子鞭毛组分相关蛋白还可作为IMT运输的货物组分参与精子鞭毛的组装. 例如, 轴丝中央微管蛋白SPAG17与SPAG16具有相互作用, 在

*Spag17*敲除鼠中, SPAG16在精子领中的定位被破坏. 有趣的是, 在*spag17*基因敲除小鼠中, PCDP1和IFT20也不能定位到精子领中^[34], 这表明SPAG17对于精子领形成也是至关重要的. 然而, 目前尚不清楚SPAG17是否直接与PCDP1和IFT20结合或是否存在参与该复合体的其他连接蛋白. 在进化上是保守的轴丝径向辐条蛋白*Rsph6a*缺陷小鼠中, 精子领的清除受到影响^[69]. 一些其他的鞭毛纤毛鞭毛相关蛋白家族成员缺陷, 也会导致精子领的缺陷和精子鞭毛组装的异常, 如CFAP43, CFAP53和CFAP70等^[70-72]. 精子中段相关蛋白在精子形成过程中也曾定位于精子领, 如在精子形成阶段, 随着细胞核的延伸, WDR87迁移到精子领, 最后定位于精子尾部的中段^[73]. 一些目前功能仍不太明确的蛋白, 如CCDC38和CCDC42等^[74], 也曾报道在精子形成过程中定位于精子领和精子尾部.

3.3 其他组分蛋白与鞭毛组装

一些酶类在精子领中的表达可能同时参与了精子头部塑形和鞭毛组装过程. 例如, NRD转化酶(nardilysin)是一种 Zn^{2+} 金属内肽酶, 能特异性地将精氨酸和赖氨酸残基的N端切割成二元基团, 其在精子形成过程中会在精子领和轴丝中积累, 表明该酶可能有助于这些特定微管结构的建立和/或维持其功能特性^[75,76]. 此外, 钙依赖性半胱氨酸型内多肽酶相关蛋白ADGB以钙调蛋白依赖性的方式促进SEPT10蛋白的分解, 是IMT过程和鞭毛形成必需的^[77]. 非经典RNA聚腺苷酸化酶FAM46C在小鼠睾丸中精子领特异性表达, 并稳定精子头部和尾部的连接. 此外, 泛素化E3连接酶也参与了精子领的生物学功能, SPEM1在精子领中负责转运UBQLN1和RANBP17^[78,79], 但具体分子机制仍有待进一步研究.

4 精子领相关蛋白缺陷与男性不育

与精子领或IMT相关的基因突变可导致精子形成异常, 产生形态异常的精子, 一般表现为弱畸形精子症表型^[11]. 然而, 如网络版附表1中所总结的, 通过全外显子组测序发现的可导致男性不育的与精子领相关致病基因有12个, 其中, 以弱畸形精子症表型最为常见, 例如, *SPEF2*, *SPAG6*, *CFAP43*, *WDR87*, *STK33*和*DNALI1*的双等位基因突变可导致人类精子鞭毛多种形态异常

的表型(multiple morphological abnormalities of the sperm flagella, MMAF), 患者表现为多种形态异常的尾部畸形, 如短尾、卷尾、弯尾和不规则尾部等^[80,81]; 部分与精子领或IMT相关的基因突变也有伴随少精子症表型, 如*KATNAL2*^[82], *CEAP70*^[72]和*MNS1*^[13]等。最近也有研究发现IQCN定位于精子领, 并通过钙调蛋白和相关的钙调蛋白结合蛋白调节精子形成过程中的精子领微管成核, 该基因缺陷引发头部形态异常以及卵母细胞活化因子PLC ζ 异常从而导致男性完全受精失败^[35,83]。先前也有通过对单个基因上的突变筛查的方法探索与男性不育的关联性研究, 并鉴定到6个精子领相关基因的突变可能与男性不育具有相关性, 如*KIF3B*(少弱精子症)^[84], *SEPT12*(少弱精子症/弱畸形精子症)^[85], *SEPT14*(畸形精子症)^[86], *PACRG*(无精/严重少精子症)^[87], *KDM3A*(无精/少精子症)^[88], *MEIG1*(弱精子症)^[89]等。此外, 有文献报道携带精子领或IMT相关的基因突变的患者还表现出无头精子症和无精子表型, 如*HOOK1*基因突变可导致无头精子症^[90], 而*PACRG*突变可导致无精子症表型^[87], 但上述结论仍需更大样本的临床病例支撑。近年来, 随着全外测序及多组学技术在男性不育患者遗传检测中运用的不断成熟^[91~93], 陆续有一些与精子领或IMT相关的基因突变被报道, 然而, 大部分精子领相关基因与人类男性不育的关系尚未得到证实, 包括很多睾丸特异性表达的基因, 这类基因可能可以作为潜在的男性不育的新候选致病基因。

5 总结与展望

由于精子领在精子形成过程中短期存在的特殊性, 无法通过冷冻电镜或测序等方式准确鉴定出参与其中的蛋白。通过已有的模式动物、基因型表型研究和互作蛋白研究等, 已报道的可能与精子领直接相关蛋白有100多个, 其中很大部分蛋白可能是作为货物成分出现在精子领中(如鞭毛结构蛋白)。然而, 目前大多数已报道的定位于精子领的蛋白质的分子功能在很大程度上是未知的, 也无法绘制出精子领中完整的相

互作用蛋白质网络。值得一提的是, IMT的蛋白运输功能很有可能起到一种承上启下的作用, 向上承接高尔基体阶段的囊泡转运以及顶体形成, 向下与精子尾部组装的鞭毛内运输通路相连接^[9]。这不仅体现在与MTs和F-actin轨道相联系的适配蛋白(如KIFC1和myosin VA)在这些通路里的相似性^[94~96], 也可以通过精子尾部线粒体鞘缺陷经常伴随顶体缺陷这样的表型得到一定的提示^[42,49,97]。例如, *Gopc*基因缺陷的小鼠模型在精子形成过程中, 顶体发生出现异常, 且精子领和顶体下层板结构紊乱, 产生圆头精子和卷曲的精子鞭毛等^[98]。这表明, 相同的蛋白复合物或运输机制参与了这些过程, 有些蛋白会依次定位于高尔基体、顶体下层板/顶体、精子领, 最后是精子尾部, 它们可以参与顶体形成, 之后通过IMT被运输到纤毛门, 影响精子尾部的发育, 或者进入细胞质, 参与线粒体的募集和精子中段的组装^[9,39]。

此外, 经典的IFT途径主要负责精子发生早期轴丝结构的发育(steps 2~3以后), 而IMT途径则主要参与精子形成后期成分的组装。但当前的IMT模型如何与IFT蛋白相互作用仍然未知。已有的研究发现很多IFT相关蛋白也会在精子领中聚集, 如IFT20, IFT88, IFT172等, 但具体的功能仍不清楚^[53,64]。此外, 精子领微管具有异质性, 主要以微管蛋白的翻译后修饰为特点。这些修饰包括 α -微管蛋白的乙酰化和去酪氨酸化以及 α 和 β 微管蛋白的谷氨酰化^[99]。然而, 关于精子领微管的异质性图谱仍需要进一步评估。此外, 精子领中还有几个值得进一步研究的问题。例如, 精子领具体是如何形成的, 究竟哪种结构作为其微管组织中心发挥功能? 目前研究发现的定位于精子领的众多分子以及缺陷引起精子领异常的基因分子对精子领的调控网络如何, 这些分子如何参与到精子领的动态变化中? 蛋白质向细胞内特定位置的转运是否依赖于精子领微管蛋白和肌动蛋白的翻译后修饰? 蛋白质的转运是否只局限于一种转运方式(微管或肌动蛋白丝), 还是蛋白质可以从一种方式切换到另一种方式? 虽然目前的推测是蛋白质可以从微管轨道切换到肌动蛋白丝轨道^[39], 然而, 这一假设尚未经过实验验证。

参考文献

- 1 Griswold M D. Spermatogenesis: the commitment to meiosis. *Physiol Rev*, 2016, 96: 1-17

- 2 O'Donnell L. Mechanisms of spermiogenesis and spermiation and how they are disturbed. [Spermatogenesis](#), 2014, 4: e979623
- 3 Nishimura H, L'Hernault S W. Spermatogenesis. [Curr Biol](#), 2017, 27: R988–R994
- 4 Khawar M B, Gao H, Li W. Mechanism of acrosome biogenesis in mammals. [Front Cell Dev Biol](#), 2019, 7: 195
- 5 Chen T R, Mu S M, Wu J L, et al. Progress of histone dynamics during spermatogenesis in Decapoda (in Chinese). [Sci Sin Vitae](#), 2021, 51: 1199–1207 [陈廷荣, 穆淑梅, 吴江立, 等. 十足目甲壳动物非浓缩精子发生过程中组蛋白动态研究进展. 中国科学: 生命科学, 2021, 51: 1199–1207]
- 6 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
- 7 Lehti M S, Sironen A. Formation and function of the manchette and flagellum during spermatogenesis. [Reproduction](#), 2016, 151: R43–R54
- 8 O'Donnell L, O'Bryan M K. Microtubules and spermatogenesis. [Semin Cell Dev Biol](#), 2014, 30: 45–54
- 9 Kierszenbaum A L. Intramanchette transport (IMT): managing the making of the spermatid head, centrosome, and tail. [Mol Reprod Dev](#), 2002, 63: 1–4
- 10 Lehti M S, Kotaja N, Sironen A. KIF3A is essential for sperm tail formation and manchette function. [Mol Cell Endocrinol](#), 2013, 377: 44–55
- 11 Kramer H, Phistry M. Genetic analysis of hook, a gene required for endocytic trafficking in drosophila. [Genetics](#), 1999, 151: 675–684
- 12 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
- 13 Li Y, Wang W L, Tu C F, et al. A novel homozygous frameshift mutation in MNS1 associated with severe oligoasthenoeratozoospermia in humans. [Asian J Androl](#), 2021, 23: 197–204
- 14 Moreno R D, Schatten G. Microtubule configurations and post-translational α -tubulin modifications during mammalian spermatogenesis. [Cell Motil Cytoskeleton](#), 2000, 46: 235–246
- 15 Fouquet J P, Kann M L, Combeau C, et al. Gamma-tubulin during the differentiation of spermatozoa in various mammals and man. [Mol Hum Reprod](#), 1998, 4: 1122–1129
- 16 Kierszenbaum A L, Gil M, Rivkin E, et al. Ran, a GTP-binding protein involved in nucleocytoplasmic transport and microtubule nucleation, relocates from the manchette to the centrosome region during rat spermiogenesis. [Mol Reprod Dev](#), 2002, 63: 131–140
- 17 Kato A, Nagata Y, Todokoro K. δ -Tubulin is a component of intercellular bridges and both the early and mature perinuclear rings during spermatogenesis. [Dev Biol](#), 2004, 269: 196–205
- 18 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
- 19 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
- 20 Dunleavy J E M, Okuda H, O'Connor A E, et al. Katanin-like 2 (KATNAL2) functions in multiple aspects of haploid male germ cell development in the mouse. [PLoS Genet](#), 2017, 13: e1007078
- 21 Ho U Y, Feng C W A, Yeap Y Y, et al. WDR62 is required for centriole duplication in spermatogenesis and manchette removal in spermiogenesis. [Commun Biol](#), 2021, 4: 645
- 22 Ma Q, Cao C, Zhuang C, et al. AXDND1, a novel testis-enriched gene, is required for spermiogenesis and male fertility. [Cell Death Discov](#), 2021, 7: 348
- 23 Stewart-Hutchinson P J, Hale C M, Wirtz D, et al. Structural requirements for the assembly of LINC complexes and their function in cellular mechanical stiffness. [Exp Cell Res](#), 2008, 314: 1892–1905
- 24 Gob E, Schmitt J, Benavente R, et al. Mammalian sperm head formation involves different polarization of two novel LINC complexes. [PLoS ONE](#), 2010, 5: e12072
- 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 Luxton G G, Starr D A. KASHing up with the nucleus: novel functional roles of KASH proteins at the cytoplasmic surface of the nucleus. [Curr Opin Cell Biol](#), 2014, 28: 69–75
- 27 Sosa B A, Rothballer A, Kutay U, et al. LINC complexes form by binding of three KASH peptides to domain interfaces of trimeric SUN proteins. [Cell](#), 2012, 149: 1035–1047
- 28 Calvi A, Wong A S W, Wright G, et al. SUN4 is essential for nuclear remodeling during mammalian spermiogenesis. [Dev Biol](#), 2015, 407: 321–

- 29 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
- 30 Akhmanova A, Mausset-Bonnefont A L, van Cappellen W, et al. The microtubule plus-end-tracking protein CLIP-170 associates with the spermatid manchette and is essential for spermatogenesis. [Genes Dev](#), 2005, 19: 2501–2515
- 31 Mendoza-Lujambio I, Burfeind P, Dixkens C, et al. The *Hook1* gene is non-functional in the abnormal spermatozoon head shape (*azh*) mutant mouse. [Hum Mol Genet](#), 2002, 11: 1647–1658
- 32 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
- 33 Hall E A, Keighren M, Ford M J, et al. Acute versus chronic loss of mammalian Azi1/Cep131 results in distinct ciliary phenotypes. [PLoS Genet](#), 2013, 9: e1003928
- 34 Kazarian E, Son H Y, Sapao P, et al. SPAG17 is required for male germ cell differentiation and fertility. [Int J Mol Sci](#), 2018, 19: 1252
- 35 Dai J, Li Q, Zhou Q, et al. IQCN disruption causes fertilization failure and male infertility due to manchette assembly defect. [EMBO Mol Med](#), 2022, 14: e16501
- 36 Ito C, Suzuki-Toyota F, Maekawa M, et al. Failure to assemble the peri-nuclear structures in GOPC deficient spermatids as found in round-headed spermatozoa. [Arch Histol Cytol](#), 2004, 67: 349–360
- 37 Liu M, Ru Y, Gu Y, et al. Disruption of *Ssp411* causes impaired sperm head formation and male sterility in mice. [Biochim Biophys Acta Gen Subj](#), 2018, 1862: 660–668
- 38 Kierszenbaum A L, Rivkin E, Tres L L. Acroplaxome, an F-Actin-Keratin-containing plate, anchors the acrosome to the nucleus during shaping of the spermatid head. [Mol Biol Cell](#), 2003, 14: 4628–4640
- 39 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
- 40 Umer N, Arévalo L, Phadke S, et al. Loss of Profilin3 impairs spermiogenesis by affecting acrosome biogenesis, autophagy, manchette development and mitochondrial organization. [Front Cell Dev Biol](#), 2021, 9: 749559
- 41 Umer N, Phadke S, Shakeri F, et al. PFN4 is required for manchette development and acrosome biogenesis during mouse spermiogenesis. [Development](#), 2022, 149: dev200499
- 42 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
- 43 Wang W, Tu C, Nie H, et al. Biallelic mutations in *CFAP65* lead to severe asthenoteratospermia due to acrosome hypoplasia and flagellum malformations. [J Med Genet](#), 2019, 56: 750–757
- 44 Saade M, Irla M, Govin J, et al. Dynamic distribution of Spatial during mouse spermatogenesis and its interaction with the kinesin KIF17b. [Exp Cell Res](#), 2007, 313: 614–626
- 45 Lopez-Casas P P, Lopez-Fernandez L A, Parraga M, et al. Developmental regulation of expression of Ran/M1 and Ran/M2 isoforms of Ran-GTPase in mouse testis. [Int J Dev Biol](#), 2003, 47: 307–310
- 46 Yang W X, Jefferson H, Sperry A O. The molecular motor KIFC1 associates with a complex containing nucleoporin NUP62 that is regulated during development and by the small GTPase RAN. [Biol Reprod](#), 2006, 74: 684–690
- 47 Szymanska K, Johnson C A. The transition zone: an essential functional compartment of cilia. [Cilia](#), 2012, 1: 10
- 48 Gonçalves J, Pelletier L. The ciliary transition zone: finding the pieces and assembling the gate. [Mol Cells](#), 2017, 40: 243–253
- 49 Pleuger C, Lehti M S, Dunleavy J E, et al. Haploid male germ cells-the Grand Central Station of protein transport. [Hum Reprod Update](#), 2020, 26: 474–500
- 50 Irons M J, Clermont Y. Formation of the outer dense fibers during spermiogenesis in the rat. [Anat Rec](#), 1982, 202: 463–471
- 51 Oko R. Occurrence and formation of cytoskeletal proteins in mammalian spermatozoa. [Andrologia](#), 2009, 30: 193–206
- 52 Tapia Contreras C, Hoyer-Fender S. CCDC42 localizes to manchette, HTCA and tail and interacts with ODF1 and ODF2 in the formation of the male germ cell cytoskeleton. [Front Cell Dev Biol](#), 2019, 7: 151
- 53 Zhang S, Liu Y, Huang Q, et al. Murine germ cell-specific disruption of *Iff172* causes defects in spermiogenesis and male fertility. [Reproduction](#), 2020, 159: 409–421

- 54 Zhang Y, Ou Y, Cheng M, et al. KLC3 is involved in sperm tail midpiece formation and sperm function. *Dev Biol*, 2012, 366: 101–110
- 55 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
- 56 Teves M, Roldan E, Krapf D, et al. Sperm differentiation: the role of trafficking of proteins. *Int J Mol Sci*, 2020, 21: 3702
- 57 Cross J A, Dodding M P. Motor-cargo adaptors at the organelle-cytoskeleton interface. *Curr Opin Cell Biol*, 2019, 59: 16–23
- 58 Lehti M S, Zhang F P, Kotaja N, et al. SPEF2 functions in microtubule-mediated transport in elongating spermatids. *Development*, 2017, 144: 2683–2689
- 59 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
- 60 Yamazaki H, Nakata T, Okada Y, et al. KIF3A/B: a heterodimeric kinesin superfamily protein that works as a microtubule plus end-directed motor for membrane organelle transport. *J Cell Biol*, 1995, 130: 1387–1399
- 61 Chen S R, Batool A, Wang Y Q, et al. The control of male fertility by spermatid-specific factors: searching for contraceptive targets from spermatozoon's head to tail. *Cell Death Dis*, 2016, 7: e2472
- 62 Zhang Z, Shen X, Gude D R, et al. MEIG1 is essential for spermiogenesis in mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106: 17055–17060
- 63 Zhang L, Shang X J, Li H F, et al. Characterization of membrane occupation and recognition nexus repeat containing 3, meiosis expressed gene 1 binding partner, in mouse male germ cells. *Asian J Androl*, 2015, 17: 86–93
- 64 Yap Y T, Shi L, Zhang D, et al. MEIG1 determines the manchette localization of IFT20 and IFT88, two intraflagellar transport components in male germ cells. *Dev Biol*, 2022, 485: 50–60
- 65 Yap Y T, Li W, Huang Q, et al. DNALI1 interacts with the MEIG1/PACRG complex within the manchette and is required for proper sperm flagellum assembly in mice. *eLife*, 2023, 12: e79620
- 66 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
- 67 Zhou J, Du Y R, Qin W H, et al. RIM-BP3 is a manchette-associated protein essential for spermiogenesis. *Development*, 2009, 136: 373–382
- 68 Schwarz T, Prieler B, Schmid J A, et al. Ccdc181 is a microtubule-binding protein that interacts with Hook1 in haploid male germ cells and localizes to the sperm tail and motile cilia. *Eur J Cell Biol*, 2017, 96: 276–288
- 69 Abbasi F, Miyata H, Shimada K, et al. Radial spoke head 6 homolog a is required for sperm flagellum formation and male fertility in mice. *J Cell Sci*, 2018, 131: jcs.221648
- 70 Yu Y, Wang J, Zhou L, et al. CFAP43-mediated intra-manchette transport is required for sperm head shaping and flagella formation. *Zygote*, 2021, 29: 75–81
- 71 Wu B, Yu X, Liu C, et al. Essential role of CFAP53 in sperm flagellum biogenesis. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 676910
- 72 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
- 73 Liao H, Guo Z, Huang L, et al. WDR87 interacts with CFAP47 protein in the middle piece of spermatozoa flagella to participate in sperm tail assembly. *Mol Hum Reprod*, 2022, 29: gaac042
- 74 Zhang R, Wu B, Liu C, et al. CCDC38 is required for sperm flagellum biogenesis and male fertility in mice. *Development*, 2022, 149: dev200516
- 75 Segretain D, Gilleron J, Bacro J N, et al. Ultrastructural localization and distribution of Nardilysin in mammalian male germ cells. *Basic Clin Androl*, 2016, 26: 5
- 76 Keppner A, Correia M, Santambrogio S, et al. Androglobin, a chimeric mammalian globin, is required for male fertility. *eLife*, 2022, 11: e72374
- 77 Zheng C, Ouyang Y C, Jiang B, et al. Non-canonical RNA polyadenylation polymerase FAM46C is essential for fastening sperm head and flagellum in mice. *Biol Reprod*, 2019, 100: 1673–1685
- 78 Bao J, Zhang J, Zheng H, et al. UBQLN1 interacts with SPEM1 and participates in spermiogenesis. *Mol Cell Endocrinol*, 2010, 327: 89–97
- 79 Bao J, Wu Q, Song R, et al. RANBP17 is localized to the XY body of spermatocytes and interacts with SPEM1 on the manchette of elongating spermatids. *Mol Cell Endocrinol*, 2011, 333: 134–142
- 80 Tu C, Wang W, Hu T, et al. Genetic underpinnings of asthenozoospermia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2020, 34: 101472
- 81 Wang W L, Tu C F, Tan Y Q. Insight on multiple morphological abnormalities of sperm flagella in male infertility: what is new? *Asian J Androl*, 2020, 22: 236

- 82 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
- 83 Wang Y, Chen G, Tang Z, et al. Loss-of-function mutations in *IQCN* cause male infertility in humans and mice owing to total fertilization failure. *Mol Hum Reprod*, 2023, 29: gaad018
- 84 Heydari R, Seresht-Ahmadi M, Mirshahvaladi S, et al. *KIF3B* gene silent variant leading to sperm morphology and motility defects and male infertility. *Biol Reprod*, 2022, 106: 766–774
- 85 Kuo Y C, Lin Y H, Chen H I, et al. *SEPT12* mutations cause male infertility with defective sperm annulus. *Hum Mutat*, 2012, 33: 710–719
- 86 Wang Y Y, Lai T H, Chen M F, et al. *SEPT14* mutations and teratozoospermia: genetic effects on sperm head morphology and DNA integrity. *J Clin Med*, 2019, 8: 1297
- 87 Wilson G R, Sim M L J, Brody K M, et al. Molecular analysis of the *Parkin* co-regulated gene and association with male infertility. *Fertil Steril*, 2010, 93: 2262–2268
- 88 Hojati Z, Soleimanpour E, Javadirad S M, et al. Identification of two novel mutations in *KDM3A* regulatory gene in Iranian infertile males. *Iran Biomed J*, 2019, 23: 220–227
- 89 Gupta N, Sarkar S, Mehta P, et al. Polymorphisms in the *HSF2*, *LRR6*, *MEIG1* and *PTIP* genes correlate with sperm motility in idiopathic infertility. *Andrologia*, 2022, 54: e14517
- 90 Chen H, Zhu Y, Zhu Z, et al. Detection of heterozygous mutation in hook microtubule-tethering protein 1 in three patients with decapitated and decaudated spermatozoa syndrome. *J Med Genet*, 2018, 55: 150–157
- 91 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
- 92 Guo A Y. Bioinformatics mining for gene expression data (in Chinese). *Sci Sin Vitae*, 2021, 51: 70–82 [郭安源. 基因转录表达数据的生物信息挖掘研究. 中国科学: 生命科学, 2021, 51: 70–82]
- 93 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]
- 94 Shan M M, Zou Y J, Pan Z N, et al. Kinesin motor *KIFC1* is required for tubulin acetylation and actin-dependent spindle migration in mouse oocyte meiosis. *Development*, 2022, 149: dev200231
- 95 Kierszenbaum A L, Rivkin E, Tres L L. The actin-based motor myosin Va is a component of the acroplaxome, an acrosome-nuclear envelope junctional plate, and of manchette-associated vesicles. *Cytogenet Genome Res*, 2003, 103: 337–344
- 96 Cao T T, Chang W, Masters S E, et al. Myosin-Va binds to and mechanochemically couples microtubules to actin filaments. *Mol Biol Cell*, 2004, 15: 151–161
- 97 Lv M, Liu C, Ma C, et al. Homozygous mutation in *SLO3* leads to severe asthenoteratozoospermia due to acrosome hypoplasia and mitochondrial sheath malformations. *Reprod Biol Endocrin*, 2022, 20: 5
- 98 Bizkarguenaga M, Gomez-Santos L, Madrid J F, et al. Zona Pellucida sperm-binding protein 3 receptor distribution during *Gopc*^{-/-} globozoospermic spermatogenesis. *Microsc Res Tech*, 2022, 85: 1454–1464
- 99 Kierszenbaum A L. Sperm axoneme: a tale of tubulin posttranslation diversity. *Mol Reprod Dev*, 2002, 62: 1–3

The research progress on the role and function of manchette in spermiogenesis

LI Yong¹, WANG WeiLi^{2,3}, TAN Chen¹, XIE ChunBo², TU ChaoFeng^{1,2} & TAN YueQiu^{1,2,3}

1 Institute of Reproductive and Stem Cell Engineering, School of Basic Medical Sciences, Central South University, Changsha 410078, China;

2 Reproductive and Genetic Hospital of CITIC-Xiangya, Changsha 410008, China;

3 College of Life Science, Hunan Normal University, Changsha 410081, China

Manchette is a transient microtubule- and F-actin-based structure during spermiogenesis. The period when the manchette is formed is crucial for sperm head shaping, acrosome formation and flagellum assembly. Overall, the formation and elimination of manchette, the connection between manchette and the nucleus, and the intra-manchette protein transport are essential for spermiogenesis. More than 100 manchette-related proteins have been discovered in animal models by using multi-omics methods, but the specific molecular mechanisms and related regulatory networks of these proteins are mostly unclear. In this review, we provide a systematic overview of the biological processes involved in manchette, focusing on the role of manchette in sperm head shaping and flagellar assembly, updating the protein spectrum and possible molecular networks involved in manchette, and summarizing the research progress of manchette-related causative genes associated with male infertility, which will help to promote further research on manchette during spermiogenesis.

spermiogenesis, flagellar assembly, head shaping, manchette, gene mutatio

doi: [10.1360/SSV-2023-0169](https://doi.org/10.1360/SSV-2023-0169)