



# 可变剪接在雄性生殖细胞同源染色体配对和联会中的功能研究

丁德强

同济大学生命科学与技术学院, 上海 200092

E-mail: [dingdeqiang@tongji.edu.cn](mailto:dingdeqiang@tongji.edu.cn)

## Regulatory functions of alternative splicing in homologous chromosome pairing and synapsis in male germ cells

Deqiang Ding

School of Life Sciences and Technology, Tongji University, Shanghai 200092, China

E-mail: [dingdeqiang@tongji.edu.cn](mailto:dingdeqiang@tongji.edu.cn)

doi: [10.1360/TB-2023-0549](https://doi.org/10.1360/TB-2023-0549)

哺乳动物的精子发生在睾丸的生精小管中进行, 是一个高度复杂的细胞增殖和分化的过程. 精子发生包括精原细胞的有丝分裂、精母细胞的减数分裂和单倍体精细胞的精子形成3个阶段. 精子发生涉及错综复杂的基因表达调控过程, 包括转录调控和转录后水平的调控, 其中任何一个环节出现问题都会导致雄性不育<sup>[1-3]</sup>.

减数分裂是生殖细胞在配子发生过程中特有的一种分裂方式. 在减数分裂中, 作为遗传物质的DNA复制一次, 而细胞分裂两次, 最终产生含有一半遗传信息的配子. 减数分裂是有性生殖的基础. 减数分裂包括第一次减数分裂和第二次减数分裂. 第一次减数分裂的前期染色体变化比较复杂, 经历时间比较长. 根据染色体的形态变化可以划分为细线期、偶线期、粗线期、双线期和终变期5个亚期. 在这一过程中, 同源染色体发生配对(pairing)和联会(synapsis), 形成联会复合体(synaptonemal complex). 每个联会复合体包括4条染色体单体, 但仅有2个着丝点, 所以又称四分体. 联会一般从同源染色体靠近核膜的一端开始, 也可能在染色体不同位置上同时进行. 联会复合体是在两条同源染色体间沿长轴形成的一种由多种蛋白质参与形成的复合结构, 像拉链一样使同源染色体紧密相连, 介导同源染色体的配对、联会和重组<sup>[4-6]</sup>. 同源染色体联会是确保减数分裂以及配子发生正常进行的关键事件之一, 染色体联会异常将导致个体不育<sup>[2,7]</sup>. 同源染色体的配对和联会主要发生在第一次减数分裂前期的偶线期和粗线期, 多个与染色体联会有关的基因例如SYCP1、SYCP2、SYCP3、SYCE1、SYCE2、SYCE3、TEX12、SCRE

和C14ORF39/SIX6OS1等都在这一时期高表达, 然而对于这些基因的表达调控机制还很不清楚, 有待进一步研究<sup>[2]</sup>.

基因表达调控包括转录水平的调控和转录后水平的调控, 其中mRNA前体的可变剪接, 是一种重要的转录后水平的基因表达调控方式. 可变剪接, 又叫选择性剪接(alternative splicing), 是指mRNA前体通过不同的剪接方式, 产生不同的mRNA剪接异构体的过程. 可变剪接产生多种不同的生物学功能: 可变剪接使得同一个基因能够编码多个具有不同功能的蛋白质, 也可以调节mRNA的稳定性以及影响蛋白质翻译效率等. 可变剪接的改变与多种人类疾病有关. 在哺乳动物生殖细胞发育过程中存在大量的可变剪接事件, 研究表明可变剪接在减数分裂过程中发挥重要功能<sup>[8,9]</sup>. 然而, 可变剪接在染色体运动、配对和联会过程中的调控功能一直不清楚.

中国农业大学生物学院刘佳利课题组多年来一直从事动物生殖与发育的调控机理研究. 近年来, 揭示了动物性腺发育及配子发生过程中多个关键事件的调控机制<sup>[8,10,11]</sup>. 2023年6月, 刘佳利课题组利用Srsf1生殖细胞特异性敲除小鼠, 揭示了SRSF1介导的可变剪接在雄性生殖细胞同源染色体配对和联会过程中的关键调控作用, 为理解雄性减数分裂转录后调控提供了新思路, 相关结果发表在Science Bulletin<sup>[12]</sup>.

SRSF1是细胞可变剪接的关键蛋白, 全身性敲除Srsf1会导致小鼠早期胚胎致死. 作者首先发现SRSF1在雄性小鼠的粗线期精母细胞中表达较高. 为了研究SRSF1介导的可变剪接在精子发生过程中的调控作用, 研究人员制作了Stra8-

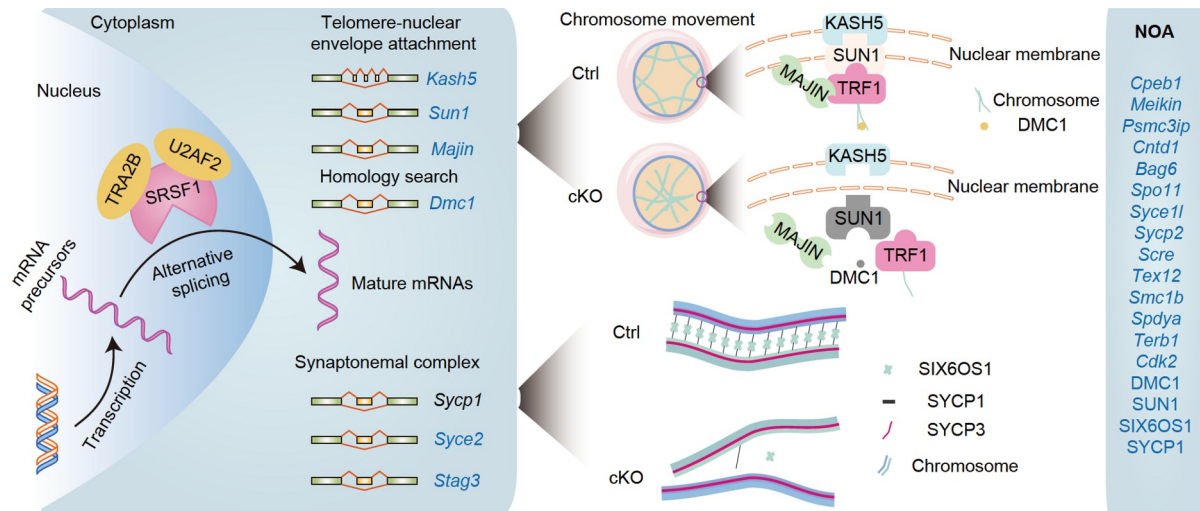


图1 (网络版彩色)SRSF1在第一次减数分裂前期调节同源配对和联会的分子机制示意图<sup>[12]</sup>

Figure 1 (Color online) Schematic illustration of the molecular mechanisms by which SRSF1 regulates homologous pairing and synapsis during meiotic prophase I<sup>[12]</sup>

*GFPCre Srsf1<sup>F1/F1</sup>* 条件性敲除(cKO)小鼠。在雄性动物中, *Stra8-GFPCre*在出生后第3天的生殖细胞中开始表达。cKO小鼠表现为雄性不育, 精子发生停滞在第一次减数分裂前期的粗线期精母细胞阶段, 证明SRSF1对于精子发生是必需的。在cKO小鼠中的粗线期精母细胞中, 研究人员发现了联会复合体的形成出现异常。进一步研究发现缺失SRSF1后, 精母细胞中端粒核膜附着过程(telomere-nuclear envelope attachment, TNEA)出现异常。端粒是真核生物线性染色体的末端, 由特定的DNA重复序列和蛋白质复合物组成, 保护着基因组的完整性和稳定性。在减数分裂前期I的早期, 端粒结合到核膜上, 并沿着核膜运动, 这一过程对同源染色体的配对, 联会和分离至关重要。端粒核膜附着过程异常会导致不孕不育的发生。利用qPCR以及RNA测序的方法, 研究人员发现缺失SRSF1后, 联会复合体相关基因(*Syce1*、*Sycp2*、*Scrc*、*Stag3*、

*Syce2*、*Tex12*和*Smc1b*)和TNEA相关基因(*Spdy*、*Terb1*、*Kash5*、*Cdk2*、*Majin*、*Terb2*和*Sun1*)的表达明显降低。这些表型证明, SRSF1在染色体联会过程中发挥重要功能。SRSF1是细胞可变剪接的关键蛋白, 作者进一步发现, 缺失SRSF1后, 精母细胞中多个联会相关基因的可变剪接发生改变。紫外交联免疫沉淀结合高通量测序(CLIP-seq)实验进一步证实了SRSF1直接与联会相关基因的mRNA结合, 调节这些基因的可变剪接, 确保这些基因编码的蛋白行使正常的功能。最后, 作者发现SRSF1与另外两个与可变剪接有关的蛋白TRA2B和U2AF2相互作用, 共同行使功能。

综上所述, 刘佳利课题组揭示了SRSF1介导的可变剪接在雄性动物精母细胞中调节多个基因的表达, 参与同源染色体联会过程, 在减数分裂过程中发挥关键作用(图1)。这一研究成果为理解精子发生的转录后调控机制提供了新思路。

## 参考文献

- Cerván-Martín M, Castilla J A, Palomino-Morales R J, et al. Genetic landscape of nonobstructive azoospermia and new perspectives for the clinic. *J Clin Med*, 2020, 9: 300
- Xie C, Wang W, Tu C, et al. Meiotic recombination: Insights into its mechanisms and its role in human reproduction with a special focus on non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod Update*, 2022, 28: 763–797
- La H M, Hobbs R M. Mechanisms regulating mammalian spermatogenesis and fertility recovery following germ cell depletion. *Cell Mol Life Sci*, 2019, 76: 4071–4102
- Cohen P E, Pollack S E, Pollard J W. Genetic analysis of chromosome pairing, recombination, and cell cycle control during first meiotic prophase in mammals. *Endocrine Rev*, 2006, 27: 398–426
- Zickler D, Kleckner N. Recombination, pairing, and synapsis of homologs during meiosis. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2015, 7: a016626
- Ito M, Shinohara A. Chromosome architecture and homologous recombination in meiosis. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 1097446
- Zhang F, Liu M, Gao J. Alterations in synaptonemal complex coding genes and human infertility. *Int J Biol Sci*, 2022, 18: 1933–1943
- Sun L, Lü Z, Chen X, et al. SRSF1 regulates primordial follicle formation and number determination during meiotic prophase I. *BMC Biol*, 2023,

21: 49

- 9 Feng S, Li J, Wen H, et al. hnRNPH1 recruits PTBP2 and SRSF3 to modulate alternative splicing in germ cells. [Nat Commun](#), 2022, 13: 3588
- 10 Xie X, Sun L, Duan Y, et al. SRSF2 in Sertoli cells is essential for testicular development and spermatogenesis in mice. [FASEB Journal](#), 2023, 37: e22918
- 11 Zhao J, Zhao J, Xu G, et al. Deletion of Spata2 by CRISPR/Cas9n causes increased inhibin alpha expression and attenuated fertility in male mice. [Biol Reprod](#), 2017, 97: 497–513
- 12 Sun L, Chen J, Ye R, et al. Srsf1 is crucial for male meiosis through alternative splicing during homologous pairing and synapsis in mice. [Sci Bull](#), 2023, 68: 1100–1104