

[视点首页](#) > [学术纵横](#) > 正文

山东大学生殖医学团队揭示男性不育的新机制

发布日期：2021年05月13日 10:29 点击次数：3109

【本站讯】5月12日，山东大学刘洪彬教授和陈子江院士课题组，联合中科院动物研究所李卫研究员，揭示非经典孟德尔遗传定律引起男性不育的新机制，在EMBO Journal（中科院JCR期刊1区，五年IF=10.3731）发表题为“Paternal USP26 Mutations Raise Klinefelter Syndrome Risk in the Offspring of Mice and Humans”的研究论文。中科院动物所刘超博士、王丽娜博士，山东大学刘洪彬教授、张浩波主任医师为本论文的共同第一作者，李卫和陈子江为共同通讯作者。

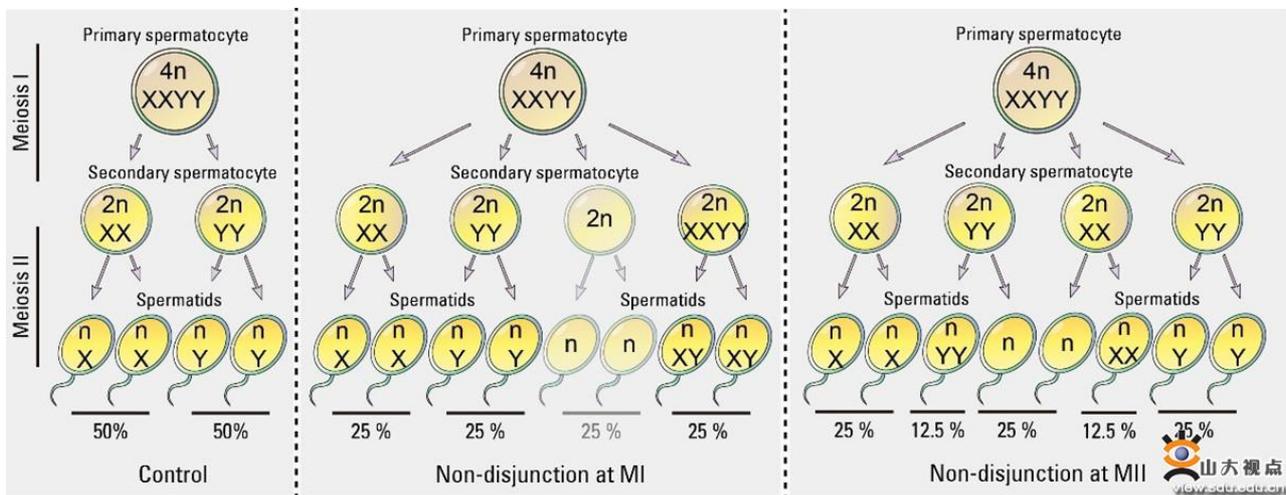
克氏综合征（Klinefelter syndrome）又称先天性曲细精管发育不全综合征，是男性中发病频率较高的染色体异常疾病（约千分之一）之一，其临床表现包括睾丸小、无精子及尿中促性腺激素增高、男性第二性征发育延迟甚至不发育等，部分患者呈女性化体征。克氏综合征最早由Harry Klinefelter于1942年报道，1959年Patricia A. Jacobs确定了其发病主要原因为性染色体数目异常，表现为较正常男性多出一条X染色体。克氏综合征在男性不育患者中占比约3%，在无精症患者中达到约12%，然而半个多世纪以来人们对于克氏综合征的产生机制仍不明确。人们普遍认为克氏综合征的产生是随机的，也有报道提示克氏综合征产生与母亲年龄有关，但仍有约一半的克氏综合征患者与父源因素相关。

陈子江院士团队依托山东大学男性不育生殖资源库，筛选108例克氏综合征患者样本进行全外显子测序，发现克氏综合征患者高致病性潜在突变多聚类在X染色体，进一步分析发现USP26在克氏综合征患者中突变频率最高。为了研究USP26基因突变是如何产生克氏综合征子代的分子调控机制，研究团队构建了Usp26敲除小鼠，发现Usp26敲除雄鼠生育力随年龄增加逐渐降低，并产生部分“类克氏综合征”子代，即性染色体核型为“XXY”。在精母细胞中，USP26主要定位于性染色体上，可调节联会复合体相关蛋白TEX11的泛素化水平，影响其蛋白的稳定性。Usp26敲除后TEX11水平降低，导致性染色体无法正常联会配对，造成第一次减数分裂性染色体无法正常分离并产生较高比例的XY型精子，进而增加子代出现类似克氏综合征小鼠的风险。



欢迎关注山大视点微信





性染色体联会配对异常导致克氏征产生机制模式图

研究团队进一步在正常可育男性精子中进行性染色体的FISH检测，发现携带USP26突变的正常男性存在较高频率的XY型精子，并鉴定出两个父源因素相关克氏综合征家系，其父亲携带USP26突变。综上所述，该研究首次发现并证实了父源USP26相关突变可增加产生子代克氏综合征的风险，揭示了一种非经典孟德尔遗传规律产生克氏综合征的分子机制。该项工作打破了以往克氏综合征随机产生的观点，为克氏综合征的产生机制提供了一个全新视角，也为克氏综合征的临床防治提供了新的诊疗靶点和预防干预策略。

本项工作得到科技部、国家自然科学基金委、山东大学“学科高峰”计划和山东大学攀登计划创新团队等专项资助，并受到UC Riverside陈纪教授、中科院动物所高飞研究员、武汉大学罗孟成教授和中科院生化细胞所李劲松研究员的大力支持。

近三年，山东大学生殖健康研究团队在男性不育研究领域取得连续进展：1) 鉴定出首个哺乳动物减数分裂同源重组“表观识别”分子ZCWPW1，Zcwpw1缺失导致精子发生停滞在减数分裂I期，雄性不育 (Sci Adv. 2019 Aug 14;5(8) & Elife. 2020 May 6;9:e53459.)；2) 鉴定一条新的减数分裂“联会复合体”加固蛋白SCRE，SCRE蛋白异常导致雄性无精症 (Nucleic Acids Res. 2019 Jun 20;47(11))；3) 发现一个与少精、弱精/畸形精子症相关蛋白CFAP61，其异常会引起精子鞭毛多发性形态异常，雄性不育 (Sci Bull. 2020 May 30; 65(10))。

男性不育发病机制研究以临床问题为导向，依托山东大学生殖资源库，借助基因敲除/条件性基因敲除、点突变、标签小鼠模型，以及组学和分子细胞生物学等手段，系统解析遗传/表观遗传因子在配子发生异常中的分子调控机制，为优生遗传提供潜在的分子标记。

文章链接: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33978233/>

【供稿单位：山大生殖 作者：王建峰 编辑：新闻网工作室 责任编辑：蒋晓涵】

相关阅读

- 山东大学生殖医学团队研究成果入选《201...



欢迎关注山大视点微信



免责声明

您是本站的第: **71374451** 位访客
新闻中心电话: 0531-88362831 0531-88369009 联系信箱: xwzx@sdu.edu.cn
建议使用IE8.0以上浏览器和1366*768分辨率浏览本站以取得最佳浏览效果



欢迎关注山大视点微信

