

DOI: 10.3724/SP.J.1005.2013.00616

## 特发性少精子症和无精子症与 *Pygo2* 基因蛋白编码区 SNPs 的相关性

葛少钦<sup>1,2</sup>, Jeanine Griffin<sup>1</sup>, 刘丽华<sup>1</sup>, Kenneth I. Aston<sup>1</sup>, Luke Simon<sup>1</sup>, Timothy G. Jenkins<sup>1</sup>, Benjamin R. Emery<sup>1</sup>, Douglas T. Carrell<sup>1,3,4</sup>

1. Andrology and IVF Laboratories, Division of Urology, Department of Surgery, University of Utah School of Medicine, Salt Lake City UT 84108, USA;

2. 河北大学医学部, 保定 071002;

3. Department of Obstetrics and Gynecology, University of Utah School of Medicine, Salt Lake City UT 84108, USA;

4. Department of Physiology, University of Utah School of Medicine, Salt Lake City UT 84108, USA

**摘要:** 男性不育常伴随精子数量减少。*Pygo2* 基因在染色质重塑的伸长精细胞中表达, 其功能受损会导致精子形成阻滞和精子生成减少而引发不育。文章旨在检测引起人特发性少精子症和无精子症的 *Pygo2* 基因突变。从 77 例正常生育力男性和 195 例特发性少精子症和无精子症患者静脉血提取 DNA, 采用聚合酶链式反应-测序方法对 *Pygo2* 基因 3 个蛋白质编码区进行测序对比, 非同义单核苷酸多态性(Single nucleotide polymorphisms, SNPs)位点分别用 SIFT、Polyphen-2 和 Mutation Taster 软件进行诱发蛋白质结构和表型改变的检测和分析。结果表明, 195 例患者中, 178 例(30 例轻度或中度少精子症, 57 例重度少精子症和 91 例无精子症)基因序列分析报告完好, 无精子症中 3 例患者分别在 2 个位点(rs61758740, rs141722381)发生了非同义突变 SNPs, 重度少精子症中 1 例患者在位点 rs61758741 发生了非同义突变, 3 个突变位点在 SNPs 基因数据库都已有报道, 轻度或中度少精子症患者以及正常生育力男性中不存在 SNPs。rs61758740 可使 PYGO2 蛋白第 141 位蛋氨酸(M)变为异亮氨酸(I), rs61758741 使 PYGO2 蛋白第 261 位碱性赖氨酸(K)变为酸性谷氨酸(E), rs141722381 使 PYGO2 蛋白第 240 位亲水侧链天冬酰胺(N)变为疏水侧链异亮氨酸(I)。软件分析表明, 在所发现的 3 个 SNP 非同义突变位点中, rs141722381 引起的单个氨基酸改变会导致 PYGO2 蛋白空间结构破坏和诱发相关疾病。因此, *Pygo2* 基因蛋白质编码序列区 SNPs 可能是特发性少精子症和无精子症的诱发因素之一, 导致男性不育。

**关键词:** 特发性少精子症; 特发性无精子症; *Pygo2* 基因; SNPs

## Association of single nucleotide polymorphisms(SNPs) in *Pygo2* coding gene with idiopathic oligospermia and azoospermia

GE Shao-Qin<sup>1,2</sup>, Jeanine Griffin<sup>1</sup>, LIU Li-Hua<sup>1</sup>, Kenneth I. Aston<sup>1</sup>, Luke Simon<sup>1</sup>, Timothy G. Jenkins<sup>1</sup>, Benjamin R. Emery<sup>1</sup>, Douglas T. Carrell<sup>1,3,4</sup>

1. Andrology and IVF Laboratories, Division of Urology, Department of Surgery, University of Utah School of Medicine, Salt Lake City UT

收稿日期: 2012-10-15; 修回日期: 2012-12-08

基金项目: 美国犹他大学男科学实验室项目, 河北省自然科学基金项目(编号: H2013201259)和河北大学医学学科建设项目(编号: 2012A1004)资助

作者简介: 葛少钦, 博士后, 研究方向: 男性生殖, 动物分子与生化。Tel: 0312-5997336; E-mail: gesq67@sina.com

通讯作者: Douglas T. Carrell, 博士, 教授, 研究方向: 男性不育遗传学。E-mail: douglas.carrell@hsc.utah.edu

网络出版时间: 2013-1-5 11:08:09

URL: <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.1913.R.20130105.1108.002.html>

84108, USA;

2. Hebei University Health Science Center, Baoding 071002, China;

3. Department of Obstetrics and Gynecology, University of Utah School of Medicine, Salt Lake City UT 84108, USA;

4. Department of Physiology, University of Utah School of Medicine, Salt Lake City UT 84108, USA

**Abstract:** Male infertility is often associated with a decreased sperm count. *Pygo2* gene is expressed in the elongating spermatid when chromatin remodeling occurs, thus it is possible that impairment of *Pygo2* function could lead to spermatogenic arrest, reduction of sperm count and subsequent infertility. The aim of this study was to detect mutations in *Pygo2* that lead to idiopathic oligospermia and azoospermia in human. DNA was isolated from venous blood from 77 fertile and 195 idiopathic oligospermic or azoospermic men. PCR-sequencing analysis was performed for the 3 coding regions of *Pygo2*. Non-synonymous single nucleotide polymorphisms (SNPs) were detected and analyzed using SIFT, Polyphen-2 and Mutation Taster software to determine possible changes in protein structure that could affect phenotype. Of the 195 patients analyzed, sufficient gene sequencing was accomplished for 178 men (30 mild or moderate oligospermic, 57 severe oligospermic and 91 azoospermic men). Three previously reported non-synonymous SNPs were identified in azoospermic and severe oligospermic patients and not in mild and moderate oligospermic or normozoospermic men. SNP rs61758740 (M141I) causes the replacement of a hydrophobic amino acid with another hydrophobic amino acid, rs61758741 (K261E) causes the replacement of a basic amino acid with an acidic amino acid and rs141722381 (N261I) causes the replacement of a hydrophilic amino acid with another hydrophobic amino acid. The data predicted by three different software programs showed that SNP rs141722381 results in the damage of tertiary protein structure and thus could be involved in relevant diseases. The study demonstrates that SNPs in the coding region of *Pygo2* gene may be one of the causative factors in idiopathic oligospermia and azoospermia, resulting in male infertility.

**Keywords:** idiopathic oligospermia; idiopathic azoospermia; *Pygo2* gene; SNPs

在过去的几十年中, 男性精子数量减少, 男性不育症患者比例上升<sup>[1]</sup>。Y-染色体微缺失、囊泡性纤维症、精索静脉曲张、克氏综合征、化疗或放疗等所导致的精子减少仅是已知的一些特殊情况。特发性少精子症和无精子症导致的男性不育是目前难以解释的多因素疾病, 许多学者在致力于寻找其形成原因。

PYGOPUS (PYGO) 是进化保守的 PHD-finger 蛋白家族中一员, 哺乳动物存在两个同源基因 *Pygo1* 和 *Pygo2*。*Pygo2* 基因共有 3 个外显子, 其中 ENSE00001447170 位于 2106~2380 之间, 编码 Met1-Gly35 氨基酸; ENSE00001619898 位于 2828~2877 之间, 编码 Gly35-Gln51 氨基酸; ENSE00001073617 位于 4008~6828 之间, 编码 Gly52-Gly406 氨基酸。PYGO2 蛋白定位于细胞核内, 具有两个结构域, 分别是位于 C-端的 PHD (Plant homology domain) 锌指结构域和位于 N-端的 NHD (N-terminal homology domain) 结构域。作为 Wnt 通路的辅激活因子, PYGO2 通过其 PHD 结构域与 BCL9、 $\beta$ -catenin 和 LEF/TCF 转录因

子共同构成转录复合体以激活特定靶基因转录, 而 NHD 结构域通过参与组蛋白修饰因子的募集以及参与组蛋白的甲基化修饰过程而发挥着重要的转录激活功能<sup>[2]</sup>。精子形成 (Spermiogenesis) 过程中, *Pygo2* 基因在伸长精细胞染色质发生重塑过程中表达, 小鼠 *Pygo2* 基因突变体研究表明, 限制 *Pygo2* 功能会使精子形成过程中精蛋白 (P1、P2)、过渡性蛋白 2 (Tnp2) 和 H1 fnt 等减数分裂后基因选择性地表达减少, 并且组蛋白 H3 高度乙酰化发生巨大改变<sup>[3]</sup>, 导致精子形成降低或停滞而引起不育。

为检测 *Pygo2* 基因突变是否是人特发性少精子症或无精子症的诱发原因, 本研究对比 178 例 (195 例患者中有 178 例基因序列分析完好) 特发性少精子症和无精子症与 77 例正常生育力男性血液 *Pygo2* 基因蛋白质编码序列, 确定少精子症和无精子症患者 *Pygo2* 基因单核苷酸多态性 (Single-nucleotide polymorphisms, SNPs) 突变位点, 通过软件对这些 SNPs 突变位点进行 PYGO2 蛋白质结构破坏和疾病诱发的可能性分析, 进而探讨特发性少精子症和无精子

症与 *Pygo2* 基因蛋白质编码区 SNPs 的相关性。

## 1 材料和方法

### 1.1 研究对象

本课题经美国犹他大学伦理制度审查委员会批准, 77 例正常生育力男性以及 195 例特发性少精子症和无精子症患者用于本实验研究。按照 WHO 精液临床分类标准, 患者分为 31 例轻度或中度少精子症( $5\sim 20\times 10^6$  精子/mL), 63 例重度少精子症( $0\sim 5\times 10^6$  精子/mL)和 101 例无精子症( $0\times 10^6$  精子/mL)。全部患者来自犹他大学 Andrology and IVF 实验室, 年龄在 25~50 周岁之间, 并已排除 Y 染色体缺失、染色体核型分析异常、囊性纤维症、精索静脉曲张、克氏综合征、化疗和放疗、睾丸炎、隐睾、腹股沟疝等特殊情况。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 DNA 提取

静脉血用于本实验研究, DNA 提取采用 DNA 提取试剂盒(Minneapolis, MN, USA), 经检测其浓度, 标准化至 20 ng/ $\mu$ L,  $-80^\circ\text{C}$  保存备用。

#### 1.2.2 聚合酶链(PCR)反应

反应体积 23  $\mu$ L, 含 0.02  $\mu$ g 基因组 DNA。扩增条件:  $95^\circ\text{C}$  预变性 5 min;  $95^\circ\text{C}$  30 s, 各引物最适温度(表 1)复性 30 s,  $72^\circ\text{C}$  1 min, 共 35 个循环; 最后  $72^\circ\text{C}$  延伸 7 min。鉴于 *Pygo2* 基因第 3 个蛋白编码序列较

长, 其被分为依次相互交叉的 3 个部分(3-1, 3-2, 3-3)设计引物进行 PCR 扩增检测。

#### 1.2.3 基因测序及 SNPs 检测

PCR 产物用 *ExoSAP-IT*(核酸外切酶和虾碱性磷酸酶混合物)清除 PCR 产物中残留的引物和 dNTP, 由美国犹他大学实验技术中心进行基因测序, 序列图谱用 Phred(www.phrap.org)进行 SNPs 检测分析。

#### 1.2.4 单核苷酸多态性(SNPs)突变位点软件分析

对检测出的 SNPs 突变位点分别用 SIFT<sup>[4]</sup>、Polyphen-2<sup>[5]</sup>和 Mutation Taster<sup>[6]</sup>软件进行蛋白质结构破坏和疾病诱发的可能性分析。通过比较特发性少精子症和无精子症患者与正常生育力男性 *Pygo2* 基因 3 个蛋白质编码序列, 来探讨男性不育与 *Pygo2* 基因突变的相关性。

## 2 结果与分析

经过基因测序分析, 195 例(31 例轻度或中度少精子症, 63 例重度少精子症和 101 例无精子症)患者中, 178 例(30 例轻度或中度少精子症, 57 例重度少精子症和 91 例无精子症)基因序列分析完好, 发现正常生育力男性、轻度和中度少精子症患者 *Pygo2* 基因不存在任何 SNPs, 无精子症患者中 3 例患者分别在 2 个位点(rs61758740、rs141722381)发生了非同义突变 SNPs, 重度少精子症患者中 1 例患者在位点 rs61758741 发生了非同义突变, 3 个突变位点在 SNPs 基因数据库都已有报道, 见表 2。

表 1 *Pygo2* 基因编码序列 PCR 扩增引物

编码序列号	上游引物 (5'→3')	下游引物 (5'→3')	复性温度( $^\circ\text{C}$ )	产物大小(bp)
1	CTCGGCGCTTCCCTGTCGTC	GCCCCCAACCCCTGGAGGAT	64	400
2	CCTCAGGGAAACTTGTCTGC	AACCAGGACAGGAAACATGG	60	351
3-1	TGAGCTGCCACAGTATCAG	GAGAGGAGAAGGGCCAAAAG	60	640
3-2	ACAGCTCCAGAGCAGAG	ATGCCCTCACGGATGTAGAC	60	594
3-3	GGCTGCTGACCACTGAAGC	TTGGAGGAAGCAAAGGAGTG	60	675

表 2 特发性少精子症和无精子症患者 *Pygo2* 基因 SNPs 破坏蛋白质结构和诱发疾病软件分析

患者类型	SNP 位点	核苷酸替代	非同义突变	SIFT 分析	Polyphen-2 分析	Mutation Taster 分析
无精子症 2 例	rs61758740	G2206>A (ATG-ATA)	M141>I141	不破坏蛋白质结构	不破坏蛋白质结构	不诱发疾病
无精子症 1 例	rs141722381	A2502>T (AAC-ATC)	N240>I240	破坏蛋白质结构	破坏蛋白质结构	诱发疾病
重度少精子症 1 例	rs61758741	A2564>G (AAG-GAG)	K261>E261	不破坏蛋白质结构	不破坏蛋白质结构	不诱发疾病

如表 2 所示, *Pygo2* 基因 3 个 SNPs 中, rs61758740 位于 *Pygo2* 基因 2206 位点, 导致 PYGO2 蛋白第 141 位蛋氨酸(Methionine, M; pI= 5.74)变为异亮氨酸(Isoleucine, I; pI=6.02); rs61758741 位于 *Pygo2* 基因 2564 位点, 导致 PYGO2 蛋白第 261 位赖氨酸(Lysine, K; pI= 9.74)变为谷氨酸(Glutamic Acid, E; pI=3.27); rs141722381 位于 *Pygo2* 基因 2502 位点, 导致 PYGO2 蛋白第 240 位天冬酰胺(Asparagine, N; pI= 5.41)变为异亮氨酸(Isoleucine, I; pI=6.02)。无精子症和少精子症 SNPs 突变分别使 PYGO2 蛋白两个结构域(N-端 NHD 和 C-端 PHD)之间的 3 个氨基酸位点发生了改变, 相应的氨基酸变化位点见图 1。

3 个 SNP 非同义突变位点分别经 SIFT、Polyphen-2 和 Mutation Taster 软件进行分析, 位点 rs61758740 的 SIFT 和 Polyphen-2 分析值分别为 0.24 和 0.005, 与 Mutation Taster 疾病诱发预测的阴性结果相一致, 表明该位点突变并没有引起蛋白质结构的相应破坏; rs61758741 的 SIFT 和 Polyphen-2 分析值分别为 1 和 0.435, Mutation Taster 疾病相关预测也为阴性; 而位点 rs141722381 的 SIFT 和 Polyphen-2 分析值分别为 0.05 和 0.968, 都表明该位点突变可能导致 PYGO2 蛋白结构破坏, 并且 Mutation Taster 疾病诱发预测为阳性。总之, 在无精子症患者发现的 rs141722381 位点突变用 3 种软件分析, 皆显示为蛋白结构破坏或疾病诱发阳性相关。

### 3 讨论

精子发生包括原生殖细胞发育成为精原细胞, 再发育为精母细胞, 精母细胞经过两次减数分裂成为圆形精细胞, 这些圆形精细胞经过细胞变态形成精子。在其复杂的细胞分化进程中, 所有细胞事件都是在多基因的时空调控下进行的<sup>[7,8]</sup>, 任何影响精子发生相关基因表达的因素都可能最终导致精子

质量降低、精子数量减少。

特发性少精子症和无精子症是一种多因素性疾病, 国内许多学者已经对其做了大量相关研究。王文博等<sup>[9-11]</sup>研究认为, Y 染色体微缺失是特发性无精子症和少精子症的重要原因之一, 对特发性无精子症和少精子症患者进行 Y 染色体微缺失的常规筛查是有必要的, 并认为同时做细胞遗传学分析对疾病的准确诊断会有很大帮助<sup>[12]</sup>。阿周存等<sup>[13]</sup>研究认为, *DAZ* 基因全部拷贝缺失是重度少精子症患者生精障碍的常见遗传病因, 而 *DAZI/DAZ2* 缺失则可能是一种高风险因素。齐漫龙等<sup>[14]</sup>研究确定 QF-PCR 技术能更迅速、直接、可靠地检测到男性不育患者的染色体异常区域, 及早发现染色体细微结构异常, 其结果与细胞培养染色体分析和 AZF 微缺失 PCR 检测结果相符。张炜等<sup>[15]</sup>综述认为小鼠不育模型中联会复合体及其编码基因的异常可引起精子发生障碍, 并且联会复合体编码基因之一单个碱基缺失导致的无精子症已在人类原发不育患者中得到证实。吴齐飞等<sup>[16]</sup>通过研究谷胱甘肽 S-转移酶 T1 基因多态性(*GSTT1*)与特发性无精子症和少精子症的关系, 认为 *GSTT1* 基因多态性与特发性无精子症、少精子症有相关性, *GSTT1* 缺失基因型是特发性无精子症和少精子症发病的危险因素。

在诸多精子发生相关基因中, Gu 等<sup>[2]</sup>报道 *Pygo2* 突变可降低减数分裂后基因表达, 导致 PRM1、PRM2、TNP2 和 H1fnt 等蛋白生成减少, 这些蛋白与雄性生殖细胞中导致核浓缩的染色质重塑事件相关。*Pygo2* 突变鼠第 9 阶段的精子细胞缺失组蛋白 H3 在第 9(H3K9)和 14 位(H3K14)的乙酰化能力, 表明 PYGO2 能够通过促进这两种组蛋白残基乙酰化, 激活精子形成过程中基因表达。PYGO2 的 PHD 基序能结合组氨酸 H3 尾部第 4 个赖氨酸的三甲基化位点(Histone H3 tails trimethylated on lysine 4, H3K4me3),

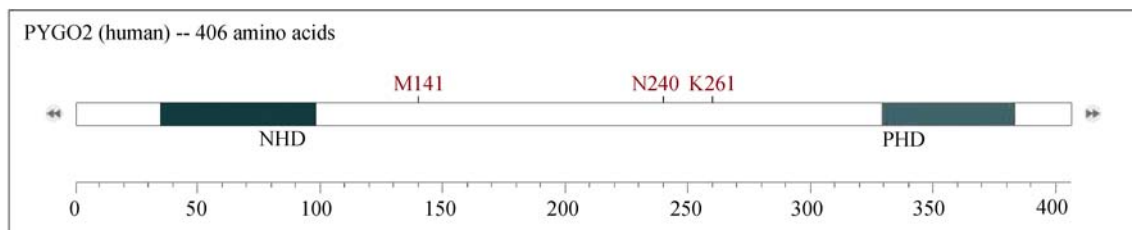


图 1 SNPs 对应的 PYGO2 蛋白中氨基酸位点和 PHD 结构域



与基因的转录激活相关, 而 NHD 结构域则通过募集组蛋白修饰因子在基因转录激活过程中发挥重要作用 [17-19]。敲除 *Pygo2* 则产生严重发育异常, 包括晶状体发育不全和肾脏畸形, 最终导致胚胎死亡 [20-22]。PYGO2 转录激活基因的可能过程是: PYGO2 转录复合体结合到被 H3K4me3 修饰的等待激活的基因上, 然后促进组氨酸修饰(H3K9 和 H3K4 乙酰化), 最后导致转录激活 [23]。

大量研究表明, 罕见的 SNPs 与哮喘、糖尿病、高血压、自发免疫性疾病、帕金森氏综合征、孤独症、癌症等复杂性人类疾病密切相关 [24-27]。因此我们检测了引起人特发性少精子症和无精子症的 *Pygo2* 基因 SNPs 突变。发现在无精子症患者 *Pygo2* 编码基因中存在 2 种不同的非同义突变 SNPs, 在重度少精子症患者中存在 1 种非同义突变 SNPs(表 2)。

rs61758740 位点突变致使 PYGO2 蛋白第 141 位蛋氨酸变为异亮氨酸, 可能因为异亮氨酸和蛋氨酸都是疏水性侧链人体必需氨基酸, 等电点  $pI$  相似 ( $pI_M = 5.74$ ;  $pI_I = 6.02$ ), 在用 3 种软件检测其改变与蛋白质结构破坏及疾病诱发相关性时皆显示为阴性; rs61758741 位点突变致使 PYGO2 蛋白第 261 位赖氨酸变为谷氨酸, 当 PYGO2 蛋白中碱性氨基酸赖氨酸 ( $pI_K = 9.74$ ) 被酸性氨基酸谷氨酸 ( $pI_E = 3.27$ ) 所替代后, 理论上会影响该蛋白的解离, 进而导致其空间结构破坏及功能的改变, 但 3 种软件分析结果皆显示为阴性。

rs141722381 突变位点会导致 PYGO2 蛋白第 240 位天冬酰胺变为异亮氨酸, 该氨基酸替代位点处于 PYGO2 蛋白 NHD 结构域和 PHD 结构域之间, 亲水侧链氨基酸天冬酰胺 ( $pI_N = 5.41$ ) 变为疏水侧链氨基酸异亮氨酸 ( $pI_I = 6.02$ ) 后, 天冬酰胺原来的游离羧基与氨基的缺失会导致 PYGO2 蛋白相应空间结构破坏, 进而影响其功能。3 种软件分析结果也同时显示了该位点 SNP 非同义突变与 PYGO2 蛋白空间结构破坏呈阳性相关, 可诱发疾病发生。

在 SNPs 基因数据库报道的 rs141722381 突变位点, 其结果来自于 EBI 和 NCBI 的千人基因组工程, A>T 突变率仅为 0.1%, 在其随机抽取的 1 000 例普通受试对象中, 并没有排除男性不育患者 [28], 因此数据库报道的 rs141722381 结果并不否定 *Pygo2* 为致病基因。本研究在检测的 77 例正常生育力男性中

没有检出 *Pygo2* 基因存在任何的 SNPs, 而在 91 例无精子症患者中发现 1 例 rs141722381 突变, 结合软件分析的阳性结果, 表明 *Pygo2* 基因 SNPs 可能是少精子症和无精子症的诱发因素。

PYGO2 蛋白空间结构的破坏, 会影响其结构域功能的一系列改变, 可致使其与 BCL9、 $\beta$ -catenin、LEF/TCF 转录因子以及表观修饰因子 H3K4me3 等不能结合, 从而影响精子形成过程 Wnt 通路中靶基因转录 [2], 致使生精能力下降, 精子数量减少或无精。

我们实验室在男性不育疾病 CREM 单基因突变检测中曾经有过成功的先例 [29], CREM 是一种由原型精子细胞向成熟精子分化的关键转录因子, 睾丸中 CREM 活化因子的不同单倍型会导致男性生殖力低下。现在又发现少精子症和无精子症患者存在 *Pygo2* 基因蛋白质编码序列 SNPs 点突变现象, 表明可以通过检测单一基因突变来研究多发因素疾病发病原因, 尽管该方法比较费工与耗时, 但其不失为一种研究稀有突变的可靠、易重复的方法。

Tuttelmann 等 [30] 认为基因拷贝数变异 (Copy number variants, CNVs) 与人少精子症相关; 另一些研究表明, 某些 Y 染色体单倍群的变化与精子数量减少相关 [31-33]; 精子表观遗传研究发现, 精蛋白化 (Protamination)、组蛋白修饰 (Histone modification)、DNA 甲基化 (DNA methylation) 和非编码 RNAs (Non-coding RNAs) 等都是基因表达的调节因子, 在精子发生过程中发挥着重要的调控作用 [34], 其中任一表观遗传修饰因子功能异常都会影响精子发生, 导致减少受精、降低胚胎植入和妊娠率 [35]。

总之, 特发性少精子症和无精子症是多发因素性疾病, *Pygo2* 蛋白质编码序列区基因 SNPs 可能是其诱发因素之一。其发生的综合原因尚有待于在单核苷酸多态性 (SNPs) 变异分析基础上, 通过大样本量, 结合多基因筛查、拷贝数变异 (CNVs) 分析、Y 染色体单倍群分析、表观遗传修饰因子检测等进一步综合研究。

#### 参考文献 (References):

- [1] Carlsen E, Giwercman A, Keiding N, Skakkebaek N. Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. *MBJ*, 1992, 305(6854): 609-613. DOI
- [2] Gu B, Sun P, Yuan Y, Moraes RC, Li A, Teng A, Agrawal

- A, Rhéaume C, Bilanchone V, Veltmaat JM, Takemaru KI, Millar S, Lee EYHP, Lewis MT, Li B, Dai X. *Pygo2* expands mammary progenitor cells by facilitating histone H3 K4 methylation. *J Cell Biol*, 2009, 185(5): 811–826. DOI
- [3] Nair M, Nagamori I, Sun P, Mishra DP, Rhéaume C, Li B, Sassone-Corsi P, Dai X. Nuclear regulator PYGO2 controls spermiogenesis and histone H3 acetylation. *Dev Biol*, 2008, 320(2): 446–455. DOI
- [4] Kumar P, Henikoff S, Ng PC. Predicting the effects of coding non-synonymous variants on protein function using the SIFT algorithm. *Nat Protoc*, 2009, 4(8): 1073–1081. DOI
- [5] Adzhubei IA, Schmidt S, Peshkin L, Ramensky VE, Gerasimova A, Bork P, Kondrashov AS, Sunyaev SR. A method and server for predicting damaging missense mutations. *Nat Methods*, 2010, 7(4): 248–249. DOI
- [6] Schwarz JM, Rödelsperger C, Schuelke M, Seelow D. MutationTaster evaluates disease-causing potential of sequence alterations. *Nat Methods*, 2010, 7(8): 575–576. DOI
- [7] 葛少钦, 康现江, 刘桂荣, 穆淑梅. 精子发生过程中的相关基因. *遗传*, 2008, 30(1): 3–12. DOI
- [8] Matzuk MM, Burns KH. Genetics of mammalian reproduction: modeling the end of the germline. *Annu Rev Physiol*, 2012, 74(1): 503–528. DOI
- [9] 王文博, 江雨, 葛运生, 周裕林. 105 例无精子、少精子症患者 Y 染色体 AZF 区微缺失检测的研究. *中国优生与遗传杂志*, 2008, 16(8): 40–43. DOI
- [10] 李聪敏, 薄立伟, 郝戈芳. 男性原发无(少)精子症 Y 染色体微缺失的筛查研究. *中国计划生育学杂志*, 2007, 15(11): 682–684. DOI
- [11] A ZC, Yang Y, Zhang SZ, Zhang W, Lin L. Chromosomal abnormality and Y chromosome microdeletion in Chinese patients with azoospermia or severe Oligozoospermia. *Acta Genetica Sin*, 2006, 33(2): 111–116. DOI
- [12] 常亮, 高雪峰, 杨丽萍, 焦利萍, 李丹, 魏彦玲, 邵敏杰, 张小为. 609 例无精子症和少精子症患者的细胞遗传学分析. *中国优生与遗传杂志*, 2012, 18(7): 40–42. DOI
- [13] 阿周存, 杨元, 张思仲, 林立. 严重寡精症 ICSI 精子供体的 DAZ 基因拷贝缺失研究. *遗传*, 2006, 28(9): 1057–1060. DOI
- [14] 齐漫龙, 张媛媛, 刘晓亮, 何蓉, 赵彦艳. QF-PCR 在染色体异常男性不育症诊断中的应用. *遗传*, 2011, 33(8): 895–900. DOI
- [15] 张炜, 张思仲, 阿周存. 联合会合体-原发无精症发病中的重要角色. *遗传*, 2006, 28(2): 231–235. DOI
- [16] 吴齐飞, 邢俊平, 孙建华, 薛炜, 王新阳, 李晓娟. 特发性无精子症和少精子症患者谷胱甘肽 S-转移酶 T1 基因的遗传多态性. *中华男科学杂志*, 2007, 13(5): 407–410. DOI
- [17] Li H, Ilin S, Wang W, Duncan EM, Wysocka J, Allis CD, Patel DJ. Molecular basis for site-specific read-out of histone H3K4me3 by the BPTF PHD finger of NURF. *Nature*, 2006, 442(7098): 91–95. DOI
- [18] Peña PV, Davrazou F, Shi X, Walter KL, Verkhusha VV, Gozani O, Zhao R, Kutateladze TG. Molecular mechanism of histone H3K4me3 recognition by plant homeodomain of ING2. *Nature*, 2006, 442(7098): 100–103. DOI
- [19] Shi X, Hong T, Walter KL, Ewalt M, Michishita E, Hung T, Carney D, Peña P, Lan F, Kaadige MR, Lacoste N, Cayrou C, Davrazou F, Saha A, Cairns BR, Ayer DE, Kutateladze TG, Shi Y, Côté J, Chua KF, Gozani O. ING2 PHD domain links histone H3 lysine 4 methylation to active gene repression. *Nature*, 2006, 442(7089): 96–99. DOI
- [20] Schwab KR, Patterson LT, Hartman HA, Song N, Lang RA, Lin XH, Potter SS. *Pygo1* and *Pygo2* roles in Wnt signaling in mammalian kidney development. *BMC Biol*, 2007, 5(1): 15. DOI
- [21] Li BA, Rheumé C, Teng A, Bilanchone V, Munguia JE, Hu M, Jessen S, Piccolo S, Waterman ML, Dai X. Developmental phenotypes and reduced Wnt signaling in mice deficient for *pygopus 2*. *Genesis*, 2007, 45(5): 318–325. DOI
- [22] Song N, Schwab KR, Patterson LT, Yamaguchi T, Lin X, Potter SS, Lang RA. *Pygopus 2* has a crucial, Wnt pathway-independent function in lens induction. *Development*, 2007, 134(10): 1873–1885. DOI
- [23] 张秀军, 刘美玲, 贾孟春. 精子发生过程中基因表达转录水平的调控. *遗传*, 2011, 33(12): 1300–1307. DOI
- [24] Lehne B, Lewis CM, Schlitt T, Khanin R. From SNPs to genes: disease association at the gene level. *PLoS ONE*, 2011, 6(6): e20133. DOI
- [25] Han B, Chen XW, Talebizadeh Z. FEPI-MB: identifying SNPs-disease association using a Markov Blanket-based approach. *BMC Bioinformatics*, 2011, 12(Suppl. 12): S3. DOI
- [26] Li K, Tang BS, Yu RL, Lü ZY, Sun QY, Li Q, Xia K, Yan XX, Guo JF. Association study between two novel single nucleotide polymorphisms and sporadic Parkinson's disease in Chinese Han population. *Neurosci Lett*, 2012, 517(1): 56–59. DOI
- [27] Li H, Lee Y, Chen JL, Rebman E, Li J, Lussier YA. Complex-disease networks of trait-associated single-nucleotide polymorphisms (SNPs) unveiled by information theory. *J Am Med Inform Assoc*, 2012, 19(2): 295–305. DOI
- [28] The 1000 Genomes Project Consortium. A map of human genome variation from population-scale sequencing. *Nature*, 2010, 467(7319): 1061–1073. DOI
- [29] Christensen GL, Wooding SP, Ivanov IP, Atkins JF, Carrell

- DT. Sequencing and haplotype analysis of the Activator of CREM in the Testis (ACT) gene in populations of fertile and infertile males. *Mol Hum Reprod*, 2006, 12(4): 257–262. DOI
- [30] Tuttelmann F, Simoni M, Kliesch S, Ledig S, Dworniczak B, Wieacker P, Ropke A. Copy number variants in patients with severe oligozoospermia and Sertoli-cell-only syndrome. *PLoS One*, 2011, 6(4): e19426. DOI
- [31] Kuroki Y, Iwamoto T, Lee J, Yoshiike M, Nozawa S, Nishida T, Ewis AA, Nakamura H, Toda T, Tokunaga K, Kotliarova SE, Kondoh N, Koh E, Namiki M, Shinka T, Nakahori Y. Spermatogenic ability is different among males in different Y chromosome lineage. *J Hum Genet*, 1999, 44(5): 289–292. DOI
- [32] Krausz C, Quintana-Murci L, Rajpert-De Meyts E, Jorgensen N, Jobling MA, Rosser ZH, Skakkebaek NE, McElreavey K. Identification of a Y chromosome haplogroup associated with reduced sperm counts. *Hum Mol Genet*, 2001, 10(18): 1873–1877. DOI
- [33] Yang Y, Ma M, Li L, Zhang W, Xiao C, Li S, Ma Y, Tao D, Liu Y, Lin L, Zhang S. Evidence for the association of Y-chromosome haplogroups with susceptibility to spermatogenic failure in a Chinese Han population. *J Med Genet*, 2008, 45(4): 210–215. DOI
- [34] Carrell DT. Epigenetics of the male gamete. *Fertil Steril*, 2012, 97(2): 267–274. DOI
- [35] Nanassy L, Douglas TC. Paternal effects on early embryogenesis. *JECAR*, 2008, 5: 1–9. DOI

## •综合信息•

### 2013 国际基因组学大会将在青岛召开

近些年来,基因组学已经成为生命科学的重要组成部分,同时对整个生命科学的研究起到了巨大的推动作用。基因组学的规模化方法和海量信息导致科学理念和概念的更新。“发现导向”或“数据导向”的研究与“假说导向”的研究并举。基因组学的快速发展使基因组和生物信息学已经深入发展到人类健康、农业、环境、能源、生态等各个社会发展领域。在这样的背景下,中国科学院北京基因组研究所联合中国遗传学会、中国海洋大学等单位举办 2013 年国际基因组学大会,邀请国际基因组学的领军机构科学家和科研人员同聚一堂,共同探讨基因组学发展的方向与未来。

会议时间:2013 年 10 月 28 日—30 日 会议地点:中国·青岛

会议网址: <http://www.icgchina.org/>

主办单位:中国科学院北京基因组研究所,中国遗传学会,中国海洋大学  
组织委员会:

主席:于军 中国科学院北京基因组研究所

副主席:韩斌 中国科学院上海生命科学研究院

委员:陈润生 中国科学院生物物理研究所

郝柏林 复旦大学

韩敬东 中国科学院上海生命科学研究院

王 文 中国科学院昆明动物研究所

贺 林 上海交通大学

魏丽萍 北京大学

牛登科 北京师范大学

徐 鹰 美国佐治亚大学

夏庆友 西南大学

张全启 中国海洋大学

会议主题:基因组学发展的最新进展

议题:

- 1、基因组分析(人类、动物、植物、其它);
- 2、基因组调控(核糖基因组、表观基因组、调控网络);
- 3、基因组学技术(测序技术、基因组拼接与注释、单细胞技术、数据库、软件及其它生物信息学工具);
- 4、基因组应用(个性化医疗、中医药基因组学、海洋基因组学、其它)

注册方式:通过会议网站在线注册

联系人:夏英杰 010-84097425 (关于摘要提交相关的问题)

王 团 15811315957(关于注册、付费及其它问题)