

中国科学家发现人类 Piwi 基因突变导致男性不育

Chinese Scientists Have Discovered That the Mutations in Human Piwi Cause Male Infertility



刘默芳研究员

【Cell 系列】6月1日，中国科学院生物化学与细胞生物学研究所刘默芳研究组与上海市计划生育科学研究所施惠娟研究组合作的研究成果发表在 [Cell](#) 杂志上。研究首次发现人类 Piwi 基因突变可导致男性不育，深入揭示了其致病机理，并为相关男性不育症的精准医疗提供了理论基础和方法策略。

Piwi 基因是在动物中进化保守的 Argonaute 亚家族成员，特异性地在动物生殖系细胞中表达。在高等动物中，Piwi 则主要在雄性生殖细胞中表达。先前已有的研究表明，在线虫、果蝇、斑马鱼等低等动物中敲除 Piwi 基因将导致雄性和雌性动物均不育，而在小鼠中敲除 Piwi 基因会导致雄性不育，但对雌性个体的生育则无明显影响。人基因组共编码了 4 个 PIWI 蛋白，均在睾丸组织高表达，但到目前为止，关于 PIWI 蛋白在人类精子发生中的功能和作用机制还未见任何报道。

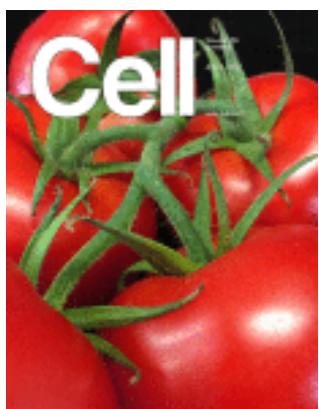
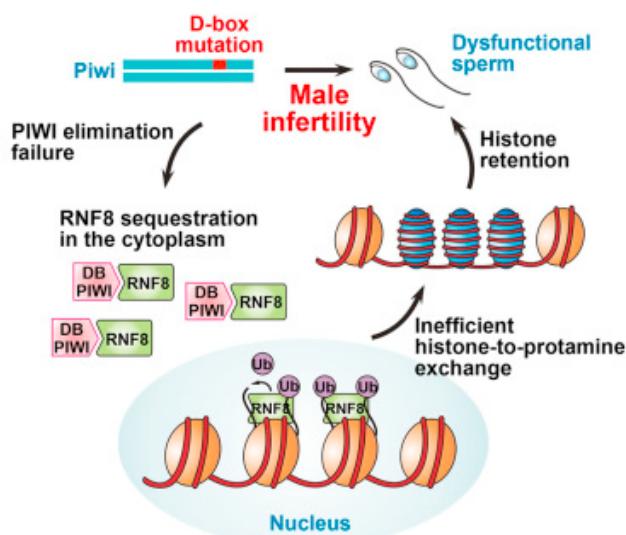
这项新研究中，科学家们筛查了 413 例临床无精、弱精症患者 Hiwi（人源 Piwi）基因上控制 HIWI 蛋白泛素化修饰降解的关键元件 D-box，发现有 3 例病人在此元件中存在杂合性基因突变，且发现此类突变可来源于基因自发突变，也可从母亲遗传获得。

为鉴定此类突变是否是造成这些患者发生无精/少弱精的原因，研究人员将其中的一组突变条件型敲入小鼠 Piwi 基因（Miwi），结果发现，Miwi D-box 杂合突变小鼠均出现雄性不育，精子表型也与患者一致。深入研究表明，Miwi D-box 杂合突变小鼠精子发生阻滞在延长型精

子细胞发育阶段。尽管能产生少量精子，但精子形态异常、细胞核结构疏松、无活力。

机制研究发现，在突变小鼠中，D-box 突变使 MIWI 蛋白不能被 APC/C 泛素化修饰降解，导致 MIWI 蛋白异常积累在后期精子细胞中，从而造成本应进入核行使功能的 RNF8 蛋白因子被继续扣留于胞质，进而抑制了组蛋白修饰及组蛋白-鱼精蛋白交换的启动，导致组蛋白大量滞留精子中，最终造成精子数量剧烈减少、精子头部结构异常及精子活力丧失。

有趣的是，将一段 RNF8 N-端多肽导入突变小鼠的精子细胞中，可有效阻断 MIWI 对内源 RNF8 的扣留，逆转精子细胞中组蛋白-鱼精蛋白交换障碍，恢复精子活动能力。这表明该方法可有效治疗这类无精症/少弱精症。



Ubiquitination-Deficient Mutations in Human Piwi Cause Male Infertility by Impairing Histone-to-Protamine Exchange during Spermiogenesis

精子形成期间人类 Piwi 基因泛素化缺陷突变通过抑制组蛋白-鱼精蛋白交换导致男性不育

中国科学院 刘默芳

上海市计划生育科学研究所 施惠娟

2017 年 6 月 1 日

DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2017.04.034>

Genetic studies have elucidated critical roles of Piwi proteins in germline development in animals, but whether Piwi is an actual disease gene in human infertility remains unknown. We report germline mutations in human Piwi (Hiwi) in patients with azoospermia that prevent its ubiquitination and degradation. By modeling such mutations in Piwi (Miwi) knockin mice, we demonstrate that the genetic defects are directly responsible for male infertility. Mechanistically, we show that MIWI binds the histone ubiquitin ligase RNF8 in a Piwi-interacting RNA (piRNA)-independent manner, and MIWI stabilization sequesters RNF8 in the cytoplasm of

late spermatids. The resulting aberrant sperm show histone retention, abnormal morphology, and severely compromised activity, which can be functionally rescued via blocking RNF8-MIWI interaction in spermatids with an RNF8-N peptide. Collectively, our findings identify Piwi as a factor in human infertility and reveal its role in regulating the histone-to-protamine exchange during spermiogenesis.