

性染色体重组异常是否及如何导致精子发生障碍？

● 史庆华



史庆华

同源染色体重组是减数分裂的关键环节，其正常发生是完成减数分裂、形成单倍体配子的前提。雄性哺乳动物包括人类具有形态、大小均不相同的性染色体（X和Y染色体）。我们和他人的研究表明，减数分裂过程中，XY染色体分离异常的比例远高于常染色体，且与XY的重组减少密切相关。

减数分裂重组起始于程序性DNA双链断裂(DSBs)的产生和随后以同源染色体作模板进行的修复。研究表明，XY染色体重组区DSBs的产生与常染色体不同。至于其DSB修复并形成重组的机制是否相同，由于缺乏合适的研究模型，一直缺少答案。此外，性染色体重组异常是否会导致精子发生停滞进而诱发不育，也缺乏相关报道。

为回答上述问题，我们建立了人类男性生殖疾病资源库(<https://mcg.ustc.edu.cn/bsc/newcase/>)，收集了8000余例非梗阻性无精子症患者的睾丸组织和1661个不育家系，并通过染色体核型、Y染色体微缺失、内

分泌分析，以及睾丸组织病理学和减数分裂分析，筛选出病因不明、减数分裂异常明确的患者；进而对患者进行全外显子测序和生物信息学分析，发现导致患者减数分裂异常的候选致病突变；再利用CRISPR/Cas9技术制备模拟患者突变的小鼠模型，并对其精子发生减数分裂进行细致研究。由此，我们发现了一系列特异或主要导致XY染色体重组异常进而诱发精子发生障碍的基因突变。

比如，我们在2位减数分裂中期停滞的无精子症患者中发现了RAD51AP2的复合杂合移码突变，模拟患者突变的小鼠模型仅表现为XY重组失败。进一步研究发现，RAD51AP2通过其C末端与RAD51的互作被募集到重组中间体上，进而促进double Holliday junction(dHJ)重组中间体的形成和重组交叉的产生；导致RAD51AP2蛋白C端缺失的突变破坏了RAD51AP2与RAD51的互作，使dHJ不能形成和重组交叉，进而导致

减数分裂停滞。

此外，我们还在一个近亲结婚所生的两位无精子症患者中，发现了M1AP的剪接位点纯合突变，模拟患者突变的小鼠的精母细胞减数分裂重组特别是XY染色体的重组显著减少、精子发生停滞于减数分裂中期I。进一步研究表明，M1AP通过募集TEX11稳定重组中间体，进而促进重组交叉形成。M1AP缺失后，TEX11不能被正常募集到重组中间体上，最终导致重组交叉不能形成、精子发生停滞。

我们的研究提示，XY染色体重组失败确实会导致精子发生障碍进而诱发男性不育，XY染色体具有不同于常染色体的减数分裂重组修复机制，从而加深了对减数分裂重组机制和精子发生障碍所致男性不育病因的认识。

未来，我们将继续对RAD51AP2和M1AP等进行深入研究，期待揭示雌雄减数分裂重组差异的调控机制及其生物学意义。

(作者单位：中国科学技术大学)

(上接第4版)

重视嵌合体胚胎中染色体异常的真假阳性

我们回顾性分析了重庆市妇幼保健院生殖医学中心2021年2月至2024年8月的9062例PGT-A结果和2022年10月至2024年10月的8645例羊膜穿刺术样本。结果显示植入前胚胎和产前诊断胎儿之间嵌合体检出率的显著差异(12.2% VS 0.9%)，推测可能是由于PGT检测过程导致的假阳性和胚胎发育过程中的“自救”引起的。

张琦等学者通过对重庆市妇幼保健院生殖医学中心2019年1月至2023年5月期间的745个PGT-A周期2850个囊胚的临床患者资料的回顾性分析，发现嵌合体胚胎检出率

与滋养外胚层细胞分级和遗传检测机构均有关，但其临床妊娠率和活产率均明显低于整倍体胚胎。

基于亲本基因组中具有双等位基因的纯合SNP位点重新评估嵌合体胚胎的遗传来源，研究发现约52.6%的嵌合体胚胎为整倍体，从而有效将嵌合体检出率从14.2%降低到6.4%，将整倍体率从62.8%提高到71.4%。同时细胞分裂起源分析表明，嵌合体胚胎中的染色体畸变主要源于有丝分裂错误。

比较分析2018年10月至2024年6月期间于重庆市妇幼保健院生殖医学中心行单囊胚整倍体移植与

嵌合体胚胎移植的临床结局，结果显示，生化妊娠率、宫内临床妊娠率、继续妊娠率、活产率均有显著差异，而异位妊娠率、早期流产率、晚期流产率、剖宫产率、死胎率、新生儿性别比、早产率、极早产率、低出生体重比、极低出生体重比率、巨大儿比率、出生体重、出生身长均无明显差异。

综上，对于无整倍体胚胎可移植的患者，可以结合嵌合水平、嵌合类型和胚胎形态筛选对嵌合体胚胎进行排序，优先选择低比例简单嵌合的胚胎进行移植，以期获得良好的妊娠结局，缩短获得活产所用时间。

与自然妊娠和ART助孕临床妊

娠的产前诊断嵌合体率相比，胚胎植入前遗传学检测的嵌合体检出率明显升高，且不同生殖医学中心之间波动较大，提示假阳性嵌合体的存在，同时提示建立PGT周期中嵌合体胚胎检出率质控体系的必要性，有利于减少胚胎浪费，使更多夫妇获益。

(作者单位：重庆市妇幼保健院)

