

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ, ВЫЗЫВАЮЩИЕ ТЕРАТОЗООСПЕРМИЮ У ЧЕЛОВЕКА¹

© 2024 г. М. А. Клещев¹, *, А. В. Осадчук¹, Л. В. Осадчук¹

¹Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск 630090 Россия

*e-mail: max82cll@bionet.nsc.ru

Поступила в редакцию 12.01.2024 г.

После доработки 14.05.2024 г.

Принята к публикации 24.06.2024 г.

Известно, что патогенные варианты генов, контролирующих спермиогенез, могут приводить к проявлению мономорфной тератозооспермии, которая характеризуется преобладанием морфологических аномалий какого-либо одного типа — глобозооспермии, макрозооспермии, ацефалии сперматозоидов, множественных аномалий жгутика сперматозоидов, а также полиморфной тератозооспермии, при которой в эякуляте встречаются несколько типов аномалий сперматозоидов. Сведения, полученные в результате систематизации и анализа информации о патогенных вариантах генов, связанных с нарушением морфологии сперматозоидов, могут быть полезны для понимания молекулярно-генетических механизмов развития тератозооспермии. В результате анализа литературных источников и сведений, содержащихся в базах данных Malacards, OMIM, KEGG, CTD, DisGeNET, собрана и систематизирована информация о 109 генах человека, патогенные варианты которых связаны с развитием тератозооспермии определенного типа: глобозооспермии, синдрома множественных аномалий жгутика, дисплазии фиброзной оболочки жгутика сперматозоидов, ацефалии, макрозооспермии, полиморфной тератозооспермии. При этом каждый тип тератозооспермии обусловлен нарушением специфических биологических процессов, и патогенные варианты генов, контролирующие процессы, связанные с организацией и функционированием цитоскелета и внутриклеточным транспортом, вносят наибольший вклад в формирование генетически обусловленной тератозооспермии.

Ключевые слова: спермиогенез, морфология сперматозоидов, бесплодие, тератозооспермия, морфологические дефекты сперматозоидов.

DOI: 10.31857/S0016675824110015 **EDN:** WBTWNX

Бесплодие является достаточно распространенным заболеванием, от которого страдают 8–12% пар, при этом примерно в половине случаев бесплодие обусловлено либо только мужским фактором, либо дисфункцией репродуктивной системы как мужчины, так и женщины [1]. Известно, что потенциальная фертильность мужчины во многом определяется качеством его эякулята. Наиболее часто при диагностике мужского бесплодия оцениваются количество и концентрация сперматозоидов в эякуляте, доля подвижных и морфологически нормальных сперматозоидов [2]. Однако для человека, в отличие от других видов животных, характерен значительный полиморфизм сперматозоидов. Известно, что эякулят даже здорового мужчины,

помимо сперматозоидов, которые рассматриваются как морфологически нормальные, содержит значительное число сперматозоидов с различными нарушениями морфологии головки, средней части и жгутика. К морфологическим дефектам сперматозоидов относятся аморфные головки, грушевидные головки, аномалии акросомы, утолщение средней части, закрученный жгутик и другие аномалии. В настоящее время имеется несколько классификационных систем морфологии сперматозоидов человека, в которых описаны морфологические признаки нормальных сперматозоидов, а также определены различные типы морфологических дефектов половых клеток [2, 3]. Исследования сперматозоидов, собранных с поверхности *zona pellucida* яйцеклетки, преодолевших цервикальный барьер, позволили определить критерии для сперматозоидов, рассматриваемых как морфологически нормальные, которые описаны в «Руководстве

¹Дополнительные материалы размещены в электронном виде по doi статьи.

ВОЗ по исследованию эякулята...» [2]. Согласно этому руководству, доля нормальных сперматозоидов ниже 4% рассматривается как тератозооспермия. Различают неспецифическую (полиморфную) и специфическую (мономорфную) тератозооспермию. В первом случае в образце эякулята встречается несколько типов морфологических аномалий сперматозоидов в различных соотношениях. Во втором случае в эякуляте представлен только какой-либо один тип морфологических аномалий сперматозоидов, либо представлено определенное сочетание аномалий разных типов [4, 5]. Считается, что неспецифическая тератозооспермия, которая отмечается в подавляющем большинстве случаев, обусловлена нарушением функционирования сперматогенного эпителия и семявыносящих путей в результате воздействия негативных факторов окружающей среды и образа жизни, а также различных андрологических заболеваний [6]. Однако полиморфная тератозооспермия может иметь и генетическое происхождение. Например, патогенные варианты в генах *FBXO43* [7], *PNLDC1* [8] сопровождаются 100%-ным присутствием в эякуляте аномальных сперматозоидов нескольких типов, включая аморфные, круглые, удлинённые, маленькие головки, короткие жгутики сперматозоидов.

Специфическая тератозооспермия встречается довольно редко (< 1% всех случаев тератозооспермии), и ее причиной являются патогенные варианты определенных генов, контролирующих сперматогенез [9]. К мономорфной тератозооспермии относится глобозооспермия (головки сперматозоидов округлой формы, без акросомы), макрозооспермия (головки сперматозоидов большого размера, часто с множественными жгутиками), множественные аномалии жгутика сперматозоидов (многочисленные сочетанные аномалии жгутика, включающие короткие, закрученные жгутики нерегулярной толщины), дисплазия фиброзной оболочки жгутика сперматозоидов, ацефалия сперматозоидов.

Считается, что тератозооспермия является одной из главных причин мужского бесплодия, поскольку морфологически аномальные сперматозоиды не способны преодолеть естественный цервикальный барьер и достигнуть места оплодотворения. Кроме того, в ряде исследований показано, что увеличение встречаемости морфологически аномальных сперматозоидов ассоциировано с увеличением фрагментации ДНК половых клеток [10, 11], уровня оксидативного стресса [12], частоты анеуплоидии. Эти нарушения также могут вносить вклад в снижение оплодотворяющей способности сперматозоидов у пациентов с тератозооспермией, которое может наблюдаться как *in vivo*, так и при применении вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [13]. Влияние нарушения морфологии сперматозоидов на фертильность

обуславливает необходимость тщательного исследования молекулярно-генетических и физиологических механизмов развития тератозооспермии, ее этиологических факторов. Известно, что морфологические аномалии сперматозоидов возникают главным образом в результате нарушений процесса спермиогенеза и в гораздо более редких случаях нарушения созревания сперматозоидов в эпидидимисах, которые возникают из-за патогенных генетических вариантов или влияния средовых факторов. Спермиогенез — сложный многоступенчатый процесс дифференцировки сперматиды, изначально имеющей морфологию типичной эукариотической клетки, в дифференцированный сперматозоид, имеющий видоспецифичную форму. Процесс спермиогенеза включает четыре фазы — фазу Гольджи, фазу шапочки, фазу акросомы и фазу созревания [14]. В *фазе Гольджи* везикулы, которые отпочковываются от аппарата Гольджи, мигрируют к ядру и сливаются, образуя акросомальный пузырек. Он в свою очередь прикрепляется к ядру с помощью пластинки, образованной нитями актина, кератина 5 и миозина Va, которая называется акроплаксомой. Точное позиционирование и прикрепление проакросомальных везикул обеспечивается целым рядом белков, включая белки Smar2, PICK1, Dpy19l2 и SUN5 [15]. Формирование аксономы также начинается в фазе Гольджи с причаливания центросомы к ядерной мембране на стороне ядра, противоположной от акросомы, после чего происходит сборка микротрубочек аксономы [16]. На *стадии шапочки* акросомный пузырек уплощается и охватывает переднюю часть ядра сперматиды. Ключевую роль в этом процессе играют белки ACRBP-V5 и Hrb [15]. Нити кератина 5 и ряд дополнительных белков образуют кольцо (marginal ring), расположенное на каудальном крае акроплаксомы, которое соединяет акросому с ядерной мембраной [38]. Процесс распространения акросомального пузырька по поверхности ядра опосредуется акроплаксомой благодаря нитям F-актина [17]. На *стадии акросомы* начинается удлинение ядра и формирование видоспецифичной формы головки. В начале этой фазы формируется манжета — временная структура, которая появляется, когда ядро начинает удлиняться, и разрушается, когда завершаются формирование ядра и конденсация хроматина. Манжета состоит из перинуклеарного кольца, а также интеркалирующих нитей актина и микротрубочек, состоящих из альфа- и бета-тубулина. Внешне манжета напоминает юбочку, которая охватывает ядро. Функция манжеты заключается в транспорте разнообразных белков по направлению к развивающемуся жгутику по нитям тубулина с помощью моторных белков, что имеет важнейшее значение для формирования жгутика и конденсации ядра. Кроме того, манжета участвует в создании видоспецифичной формы ядра,

поскольку во время удлинения ядра кольцо акроплаксомы (marginal ring) и перинуклеарное кольцо манжеты постепенно уменьшают свой диаметр и движутся по направлению к жгутику сперматиды по поверхности ядра, оказывая на него давление, что способствует изменению формы [17, 18].

Наконец, на *стадии созревания* происходит завершение удлинения сперматиды, и большая часть цитоплазмы и органелл сперматиды удаляется, формируя резидуальные тельца, которые затем фагоцитируются клетками Сертоли [14]. На стадии созревания также происходит конденсация хроматина, которая начинается в конце фазы акросомы [16]. В ходе конденсации хроматина происходит замещение гистонов сначала на транзиторные белки, а затем на протамины (PRM1 и PRM2). Конденсация хроматина необходима для защиты ДНК сперматозоида при его транспорте через семявыносящие пути и прохождении через половые пути самки, кроме того, корректное прохождение процесса конденсации хроматина необходимо для формирования сперматозоидов с нормальной формой головки. Следует отметить, что большое значение для формирования нормальной формы ядра будущего сперматозоида имеют клетки Сертоли, которые охватывают верхнюю треть ядра сперматиды, оказывая координированное давление на нее. Специализированные, характерные только для клеток Сертоли, якорные межклеточные контакты, называемые apical ectoplasmic specialization (aES) [19], — это богатые актиновыми филаментами, а также специализированными белками структуры, формирующиеся между ЭПР клеток Сертоли и плазматической мембраной сперматид. Эти структуры наряду с тубуло-бульбарным комплексом заякоривают развивающиеся сперматиды в углублениях, образуемых цитоплазматическими выростами клеток Сертоли, обеспечивая корректную ориентацию сперматид в пространстве [14]. Кроме того, предполагается, что нити F-актина образуют «обручи» в цитоплазме цитоплазматических выростов клеток Сертоли, которые могут оказывать давление на ядро сперматиды [17] посредством быстрой полимеризации и деполимеризации актиновых волокон при участии белкового комплекса Arp2/3 и Ferкиназы [16]. В то же время перинуклеарная тека и акроплакса при участии специализированных белков, в частности SubH2B, RAB2A [15], ACTL9 [20], ACTL7A [21], уравнивают внешнее давление цитоплазматических выростов клеток Сертоли, способствуя образованию видоспецифичной формы ядра [15].

В настоящее время известно более 2000 генов, контролирующих сперматогенез [5]. Патогенные генетические варианты и аномальная экспрессия некоторых из них могут лежать в основе наследственно обусловленной тератозооспермии [22]. Информация об этих генах необходима для

выяснения причин тератозооспермии, оценки рисков при проведении ВРТ, а также для понимания механизмов спермиогенеза. В настоящее время уделяется значительное внимание исследованию генетических вариантов, обуславливающих появление мономорфной тератозооспермии у человека, чему способствуют развитие и широкое использование методов полноэкзомного секвенирования. Кроме того, для многих морфологических синдромов созданы «мышинные модели», основанные на нокауте целевых генов-кандидатов [23]. К настоящему времени получен значительный объем данных о молекулярно-генетических механизмах развития глобозооспермии [24], макрозооспермии [19], ацефалии сперматозоидов [25], множественных аномалий жгутика сперматозоидов [26].

Цель настоящей работы — обобщение и анализ современных данных о генетических вариантах, вызывающих тератозооспермию у человека.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Поиск информации в научной литературе

Информация о генах, ассоциированных с проявлением различных форм тератозооспермии у человека, извлекалась из экспериментальных и обзорных статей, индексированных в PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>) по состоянию на сентябрь 2023 г. При поиске информации использовали поисковые запросы, описывающие тератозооспермию в целом (teratozoospermia, abnormal sperm morphology) и различные формы мономорфной тератозооспермии, такие как глобозооспермия (globozoospermia), множественные аномалии жгутика сперматозоидов (MMAF sperm, multiple morphological abnormalities of the sperm flagella), ацефалия сперматозоидов (acephalic spermatozoa syndrome) макрозооспермия (macrozoospermia), дисплазия фиброзной оболочки (dysplasia of the fibrous sheath sperm). Кроме того, информация о генах, связанных с проявлением тератозооспермии, извлекалась из баз данных Malacards (<https://www.malacards.org/>) [27], OMIM (<https://www.omim.org/>), KEGG (<https://www.kegg.jp/>), CTD (<http://ctdbase.org/>) [28], DisGeNET (<https://www.disgenet.org/>), в которых содержатся сведения об ассоциации вариантов в определенных генах с различными заболеваниями человека. Поиск в базах данных проводился по ключевым словам teratozoospermia, abnormal sperm morphology. Кроме того, информация о генах, связанных с тератозооспермией, была получена с использованием программы ANDVisio [29]. Сведения об ассоциации каждого гена с тератозооспермией, полученные из баз данных, указанных выше, проверялись путем поиска публикаций в PubMed с использованием следующего поискового запроса: («teratozoospermia» OR «abnormal

sperm morphology») AND («официальный символ гена согласно базе данных <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene>» OR «символ гена указанный в соответствующей БД») либо по ссылкам в самой базе данных. В настоящую статью включены только те гены, для которых найдены публикации, описывающие взаимосвязь соответствующего гена с фенотипическим проявлением тератозооспермии у человека.

Анализ данных

Информация о генах, извлеченная из литературных источников, заносилась в специальную таблицу в файле MS Excel (табл. 1 Приложения). Указанная таблица содержит следующую информацию: идентификационный номер, официальный символ, полное название гена согласно базе данных NCBI Gene (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene>), обозначение одного или нескольких патогенных генетических вариантов, вызывающих тератозооспермию, приведенное в соответствующей статье, тип тератозооспермии, PMID публикации, из которой была получена информация. В таблице приведены следующие типы тератозооспермии: ацефалия сперматозоидов, глобозооспермия, множественные аномалии жгутика сперматозоидов, дисплазия фиброзной оболочки жгутика сперматозоидов, макрозооспермия, полиморфная тератозооспермия, преобладание удлинённых головок сперматозоидов, преобладание грушевидных головок сперматозоидов, разрушение митохондриальной оболочки. Если в статье не приведены сведения о преобладающих типах морфологических аномалий сперматозоидов, то в поле «Тип тератозооспермии» содержится обозначение «Нет данных». Номенклатура генетических вариантов приведена в соответствии с правилами Sequence Variant Nomenclature (<https://varnomen.hgvs.org/>).

Функциональная аннотация генов

Функциональная аннотация набора генов, представленных в табл. 1 Приложения, была проведена с использованием интернет-ресурса Database for Annotation, Visualization and Integrated Discovery (DAVID версия 2021 <https://david.ncifcrf.gov/>). Данный ресурс позволяет получить списки генов, аннотированных для каждого термина генной онтологии, и выявить термины, наиболее тесно ассоциированные с исследуемым набором генов. FDR (false discovery rate) = 0,05 для каждого термина использовался в качестве порогового значения, характеризующего статистическую значимость превышения (обогащения) наблюдаемого числа ассоциаций исследуемых генов с этим термином по сравнению с ожидаемым числом ассоциаций.

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АННОТАЦИЯ ГЕНОВ, СВЯЗАННЫХ С ТЕРАТОЗООСПЕРМИЕЙ У ЧЕЛОВЕКА

Анализ литературных источников, индексированных в PubMed, позволил получить информацию о 109 генах, 263 патогенных варианта которых вызывают тератозооспермию у человека. Информация об этих патогенных генетических вариантах приведена в табл. 1 Приложения. При этом патогенные варианты 41 гена вызывают синдром множественных аномалий жгутика сперматозоидов, 16 генов — дисплазию фиброзной оболочки жгутика сперматозоидов, 14 генов — глобозооспермию, патогенные варианты в девяти генах приводили к ацефалии сперматозоидов. Полиморфная тератозооспермия оказалась связана с полиморфизмами в 25 генах. Списки этих генов приведены в табл. 1. Кроме того, патогенные генетические варианты некоторых генов вызывали макрозооспермию (2 гена — *AURKC* и *ZMYND15*) и нарушение ультраструктуры митохондриальной оболочки (*MIAP*), преобладание в образцах эякулята испытуемых удлинённых (*WDR12* и *SLC26A8*) и грушевидных головок сперматозоидов (*CC2D1B*).

Перечисленные выше гены регулируют множество биологических процессов, которые так или иначе вовлечены в спермиогенез. Чтобы обобщить эту информацию, можно провести функциональную аннотацию полученного набора генов, т.е. получить список терминов генной онтологии, которые статистически значимо связаны с исследуемым набором генов, что позволяет понять, какие биологические процессы регулируют изучаемые гены и в каких клеточных структурах эти процессы локализованы. Результаты функциональной аннотации приведены в табл. 2.

Как видно из табл. 2, общими для генов, отвечающих за формирование всех типов тератозооспермии, являются термины, описывающие процесс сперматогенеза, такие как *male gamete generation* (GO:0048232), *spermatogenesis* (GO:0007283), *gamete generation* (GO:0007276). Однако термины, описывающие процессы, отвечающие за сборку (*cilium assembly*, *axoneme assembly*, *axonemal dynein complex assembly*) ресничек и жгутиков, обеспечение их подвижности (*flagellated sperm motility*, *sperm motility*, *cilium-dependent cell motility*, *cilium movement*), организацию микротрубочек (*microtubule cytoskeleton organization*) и внутриклеточный транспорт (*microtubule-based protein transport*, *protein transport along microtubule*), являются специфичными для набора генов, связанных с проявлением множественных аномалий жгутика сперматозоидов и дисплазии фиброзной оболочки жгутика сперматозоидов. Только с данными синдромами связаны процессы, локализованные в структурах цитоскелета жгутиков (*polymeric cytoskeletal fiber*, *axonemal dynein complex*, *microtubule cytoskeleton*, *inner dynein arm*, *outer*

Таблица 1. Список генов, патогенные варианты которых вызывают некоторые формы тератозооспермии

Тип тератозооспермии	Описание	Список генов
Глобозооспермия	70–100% сперматозоидов имеют круглые головки без акросомы	<i>CCNB3, CHPT1, SPACA1, CCDC62, C2CD6, GGN, SPACDR, PICK1, AGFG1, DPY19L2, TEK3, PIWIL4, ZPBP, SPATA16</i>
Множественные аномалии жгутика сперматозоидов	70–100% сперматозоидов имеют многочисленные сочетанные аномалии жгутика, включающие короткие, закрученные жгутики нерегулярной толщины	<i>AKAP4, CEP135, QRICH2, ARMC2, CFAP65, CFAP91, CFAP251, CFAP43, CFAP44, CFAP69, AK7, FSIP2, TTC21A, DNAH17, SPEF2, DZIP1, DNAH10, IFT74, BRWD1, CFAP61, CFAP70, CFAP47, DNAH8, CFAP58, CCDC34, DNALI1, CFAP74, CCDC39, DNAH2, DNAH1, SPAG6, TTC29, DNHD1, WDR19</i>
Дисплазия фиброзной оболочки жгутика сперматозоидов	100% сперматозоидов характеризуются короткими жгутиками нерегулярной толщины	<i>QRICH2, CFAP43, CFAP44, CFAP58, DNAH2, DNAH1, AKAP4, SPPL2C, TPTE2, MDC1, DNAH6, DRC1, ATP2B4, CEP350, CEP290, GAPDHS</i>
Синдром ацефалии сперматозоидов	У 90–100% сперматозоидов головка отделена от жгутика	<i>SPATC1L, SPATA20, TSGA10, CEP112, PMFBP1, HOOK1, BRDT, SUN5</i>
Полиморфная тератозооспермия	96–100% сперматозоидов имеют морфологические аномалии нескольких типов — аморфные головки, аномалии акросомы, акуллизированные головки и т. д.	<i>KIAA1210, IQCN, PNLDC1, GCNA, FBXO43, DNAH6, ZPBP, CATIP, FKBP6, IFT140, KATNAL2, BSCL2, SEPTIN12, SPATA16, CCIN, ACTL9, DRC1, USP26, ACTL7A, PRSS55, SOHLH1, CT55, DNAJB13, KCNU1, SSX1, TAF7L</i>

Примечание. Символы генов приведены с соответствии с NCBI Gene (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene>). Жирным шрифтом выделены гены, патогенные варианты которых вызывают развитие тератозооспермии нескольких типов.

dynein arm, dynein complex). Термины, характеризующие процессы формирования акросомы (*acrosome assembly*) и секреторных гранул внутри клетки (*secretory granule organization*), а также процесс оплодотворения (*single fertilization, fertilization*), являются специфичными для набора генов, ассоциированных с полиморфной тератозооспермией. Для генетически обусловленной полиморфной тератозооспермии характерными являются процессы, локализованные во внутриклеточных органеллах (*intracellular organelle*) и структурах актинового цитоскелета (*actin cytoskeleton*). Таким образом, проведенная функциональная аннотация генов, патогенные варианты которых вызывают различные формы тератозооспермии, показала, что каждый тип тератозооспермии обусловлен нарушением специфических биологических процессов в ходе сперматогенеза. Однако те или иные термины, описывающие процессы, связанные с организацией и функционированием цитоскелета (*microtubule cytoskeleton organization, microtubule-based protein transport, protein transport along microtubule, secretory granule organization*), являются общими для полиморфной тератозооспермии и синдрома МАЖС.

Кроме того, интересно отметить, что термин, характеризующий формирование акросомы (*acrosome assembly*), оказался значимо связан с набором генов, патогенные варианты в которых вызывают полиморфную тератозооспермию, что свидетельствует о том, что структуры цитоскелета и внутриклеточные процессы, обеспечивающие формирование акросомы, необходимы и для морфогенеза остальных структур сперматозоида.

Далее будут подробно рассмотрены молекулярно-генетические механизмы регуляции некоторых наиболее распространенных типов специфической (мономорфной) тератозооспермии. Следует отметить, что полиморфная тератозооспермия — гетерогенное по своей природе заболевание, причиной которого являются как средовые, так и генетические факторы. Хотя имеется ряд публикаций, в которых описаны патогенные генетические варианты, вызывающие полиморфную тератозооспермию, следует отметить, что молекулярно-генетические механизмы формирования полиморфной тератозооспермии изучены значительно хуже, чем мономорфной тератозооспермии. Подробное рассмотрение генетических вариантов, вызыва-

Таблица 2. Термины геномной онтологии, ассоциированные с набором генов, патогенные варианты которых вызывают тератозооспермию

Тип тератозооспермии	Термины геномной онтологии	
	биологические процессы (GOTERM_BP_5)	клеточная локализация (GOTERM_CC_5)
Глобозооспермия	<i>gamete generation(GO:0007276)</i> <i>spermatogenesis(GO:0007283)</i> <i>male gamete generation(GO:0048232)</i> cell development(GO:0048468) spermatid development(GO:0007286) spermatid differentiation(GO:0048515) germ cell development(GO:0007281)	actosomal vesicle (GO:0001669)
Ацефалические сперматозоиды	<i>spermatogenesis(GO:0007283)</i> <i>male gamete generation(GO:0048232)</i> <i>gamete generation(GO:0007276)</i>	cytoskeleton(GO:0005856) motile cilium(GO:0031514) centrosome(GO:0005813) microtubule organizing center(GO:0005815) sperm connecting piece(GO:0097224) sperm flagellum(GO:0036126) 9+2 motile cilium(GO:0097729)
Множественные аномалии жгутика сперматозоидов	cilium organization(GO:0044782) cilium assembly(GO:0060271) axoneme assembly(GO:0035082) flagellated sperm motility(GO:0030317) sperm motility(GO:0097722) sperm axoneme assembly(GO:0007288) microtubule cytoskeleton organization(GO:0000226) cilium movement(GO:0003341) spermatid development(GO:0007286) spermatid differentiation(GO:0048515) germ cell development(GO:0007281) <i>spermatogenesis(GO:0007283)</i> <i>male gamete generation(GO:0048232)</i> <i>gamete generation(GO:0007276)</i> cilium-dependent cell motility(GO:0060285) cilium or flagellum-dependent cell motility(GO:0001539) axonemal dynein complex assembly(GO:0070286) epithelial cilium movement(GO:0003351) cell development(GO:0048468) intraciliary transport(GO:0042073) microtubule-based protein transport(GO:0099118) protein transport along microtubule(GO:0098840)	motile cilium(GO:0031514) 9+2 motile cilium(GO:0097729) ciliary part(GO:0044441) sperm flagellum(GO:0036126) axoneme(GO:0005930) ciliary plasm(GO:0097014) cytoskeleton(GO:0005856) dynein complex(GO:0030286) cytoskeletal part(GO:0044430) axonemal dynein complex(GO:0005858) microtubule associated complex(GO:0005875) sperm midpiece(GO:0097225) axoneme part(GO:0044447) intracellular non-membrane-bounded organelle(GO:0043232) microtubule cytoskeleton(GO:0015630) inner dynein arm(GO:0036156) outer dynein arm(GO:0036157) microtubule(GO:0005874) polymeric cytoskeletal fiber(GO:0099513) sperm connecting piece(GO:0097224)

Таблица 2. Окончание

Глобозооспермия	<i>gamete generation</i>(GO:0007276) <i>spermatogenesis</i>(GO:0007283) <i>male gamete generation</i>(GO:0048232) cell development(GO:0048468) spermatid development(GO:0007286) spermatid differentiation(GO:0048515) germ cell development(GO:0007281)	acrosomal vesicle (GO:0001669)
Дисплазия фиброзной оболочки жгутика сперматозоидов	sperm motility(GO:0097722) flagellated sperm motility(GO:0030317) cilium assembly(GO:0060271) axoneme assembly(GO:0035082) cilium organization(GO:0044782) sperm axoneme assembly(GO:0007288) cilium or flagellum-dependent cell motility(GO:0001539) cilium-dependent cell motility(GO:0060285) microtubule cytoskeleton organization(GO:0000226) spermatid development(GO:0007286) spermatid differentiation(GO:0048515) cilium movement(GO:0003341) <i>spermatogenesis</i>(GO:0007283) <i>male gamete generation</i>(GO:0048232) germ cell development(GO:0007281) <i>gamete generation</i>(GO:0007276) axonemal dynein complex assembly(GO:0070286)	motile cilium(GO:0031514) 9+2 motile cilium(GO:0097729) ciliary part(GO:0044441) sperm flagellum(GO:0036126) axoneme(GO:0005930) dynein complex(GO:0030286) ciliary plasm(GO:0097014) cytoskeleton(GO:0005856) axonemal dynein complex(GO:0005858) microtubule associated complex(GO:0005875) cytoskeletal part(GO:0044430) microtubule cytoskeleton(GO:0015630) intracellular non-membrane-bounded organelle(GO:0043232) axoneme part(GO:0044447) inner dynein arm(GO:0036156)
Полиморфная тератозооспермия	<i>spermatogenesis</i>(GO:0007283) <i>male gamete generation</i>(GO:0048232) <i>gamete generation</i>(GO:0007276) germ cell development(GO:0007281) spermatid development(GO:0007286) spermatid differentiation(GO:0048515) acrosome assembly(GO:0001675) single fertilization(GO:0007338) fertilization(GO:0009566) secretory granule organization(GO:0033363)	acrosomal vesicle(GO:0001669) microtubule associated complex(GO:0005875) axoneme(GO:0005930) ciliary plasm(GO:0097014) cytoskeletal part(GO:0044430) cytoskeleton(GO:0005856) intracellular organelle(GO:0043229) motile cilium(GO:0031514) actin cytoskeleton(GO:0015629)

Примечание. Приведены термины геной онтологии, значимо ($FDR < 0,05$) ассоциированные с исследуемым набором генов. Жирным шрифтом выделены термины, специфичные для генов, связанных с возникновением определенного типа тератозооспермии. Курсивом выделены термины, общие для генов, связанных с возникновением всех типов тератозооспермии.

ющих полиморфную тератозооспермию, и механизмов ее формирования выходит за рамки настоящего обзора и будет предметом дальнейших публикаций.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ, ОБУСЛОВЛИВАЮЩИЕ ВОЗНИКНОВЕНИЕ МОНОМОРФНОЙ ТЕРАТОЗООСПЕРМИИ

Глобозооспермия

Описание фенотипа и распространенность

Глобозооспермия является формой тератозооспермии, при которой в эякуляте обнаруживаются сперматозоиды, не имеющие акросомы, с головками округлой формы, реже аморфными головками. Зачастую сперматозоиды пациентов с глобозооспермией имеют и другие морфологические аномалии, в частности закрученный вокруг головки жгутик и цитоплазматическую каплю большого размера вокруг головки и жгутика [30,31], но эти дефекты не являются специфичными только для глобозооспермии. Выделяют глобозооспермию первого типа, при которой 100% сперматозоидов обладают описанными выше морфологическими особенностями, и глобозооспермию второго типа (частичную глобозооспермию), при которой 50–90% сперматозоидов не имеют акросомы, а их головки могут быть округлыми или аморфными [32].

Генетические варианты, вызывающие глобозооспермию. К настоящему времени в литературе обнаружены сведения о 14 генах, патогенные варианты в которых вызывают глобозооспермию у человека (см. табл. 1, табл. 1 Приложения). Патогенные варианты в генах *DPY19L2* и *SPATA16* наиболее часто встречаются у пациентов с глобозооспермией и описаны в нескольких современных обзорах [24, 33]. Патогенные варианты в гене *DPY19L2* ответственны за 70% случаев глобозооспермии первого типа у человека [34]. Белок, кодируемый геном *DPY19L2*, является трансмембранным белком, который локализован на внутренней ядерной оболочке развивающейся сперматиды. Белок необходим для формирования белковых мостиков между ядром и акроплаксомой и взаимодействует с белками SUN5 и KASH, входящими в комплекс LINC, который обеспечивает взаимодействие цитоскелета в цитозоле и микротрубочек, входящих в состав нуклеоплазмы [33]. Взаимодействие между акроплаксомой и ядром имеет важнейшее значение для удлинения ядра сперматиды и присоединения акросомного пузырька к ядру [17], поэтому сперматозоиды у мышей, нокаутных по гену *Dpy19l2*, имеют головки округлой формы без акросомы [35].

Белок, кодируемый геном *SPATA16*, локализован на мембранах аппарата Гольджи и проакросомальных везикул. Известен ряд патогенных

вариантов в этом гене, вызывающих глобозооспермию у человека, которые включают делеции экзона 2 [36] и части экзона 1 [34], а также замену 848G>A [37]. Интересно, что введение в этот ген замены, аналогичной 848G>A, с помощью технологии CRISPR/Cas 9, не приводило к потере фертильности и глобозооспермии у подопытных мышей, а удаление экзона 4 гена *Spata16* вызывало у них блокаду спермиогенеза и бесплодие, но не глобозооспермию [38]. Вероятно, разные патогенные варианты одного и того же гена имеют различное влияние на структуру белка и соответственно различные последствия для сперматогенеза.

Белок, кодируемый геном *SPACA1*, располагается на внутренней акросомальной мембране сперматид и, взаимодействуя с актино-подобным белком 7A (ACTL7A), участвует в прикреплении акросомального пузырька к акроплаксоме [33]. Патогенный вариант (NM_030960.2: c.53G>A; p.Trp18*) в этом гене был обнаружен у двух братьев из кровнородственной китайской семьи, страдающих глобозооспермией типа 1 [39]. Мыши, нокаутные по гену *Spaca1*, характеризуются сперматозоидами с головками округлой формы, уменьшенным размером акросомы, а также жгутиками, закрученными вокруг головки, нарушением строения митохондриального аппарата, эктопической локализацией жгутика. Отсутствие белка SPACA1 приводит к нарушению формирования акроплаксомы и соответственно удлинению ядра развивающейся сперматиды [38].

Гомозиготная замена c.21657G>A гена *PICK1* была обнаружена у одного из трех пациентов, страдающих глобозооспермией типа 1 [40], однако в литературе нет сведений о наличии других патогенных вариантов этого гена, приводящих к глобозооспермии. Мыши, нокаутные по этому гену, характеризовались фрагментацией акросомы и нарушением удлинения ядра на ранних стадиях спермиогенеза, вероятно, в результате нарушения почкования проакросомальных везикул [41].

Установлено наличие ряда патогенных вариантов в гене *ZPBP* у пациентов с глобозооспермией [42, 43]. Белок, кодируемый геном *ZPBP*, располагается на внутренней акросомальной мембране и, вероятно, необходим для корректной сборки белков матрикса проакросомальных пузырьков и их компактизации во время формирования акросомы. Сперматозоиды мышей, нокаутных по этому гену, имеют головки округлой формы [44].

Патогенный вариант в гене *CCDC62* (гомозиготная замена c.442C>T; p.Gln148*) обнаружен у двух неродственных пациентов с глобозооспермией в исследовании Oud с соавт. [42]. Мыши, нокаутные по гену *Ccdc62*, имели сперматозоиды с аморфной головкой и закрученным жгутиком [45]. Авторы показали, что белок CCDC62 взаимодействует с

белком GORC, необходимым для транспорта проакросомальных везикул и, как предполагается, модулирует его функцию, хотя точная функция белка CCDC62 остается неизвестной.

Патогенные варианты генов *CCNB3* (NM_033031.3:c.1862dupT), *CHPT1* (NM_020244.3:c.714dup), *PIWIL4* (NM_152431.3:c.1861G>A и c.2503C>A) обнаружены у пациентов с глобозооспермией в исследовании Li с соавт. [46], которое включало экзомное секвенирование пациентов из Китая с глобозооспермией. В литературе более не найдено упоминаний о влиянии генетических вариантов в этих генах на морфологию сперматозоидов у человека. Нарушение экспрессии гена циклина B3 (*CCNB3*) сопровождалось появлением аномалий формы головки у лабораторных мышей. Этот ген экспрессируется в мейозе на стадиях лептотены и зиготены, но его точная роль в спермиогенезе не установлена [47]. Для генов *CHPT1*, *PIWIL4* к настоящему времени не проводилось исследований, касающихся их роли в морфогенезе сперматозоидов.

Делеция (с.259del) в гене *SPACDR* (также известного как *C7orf61*) была идентифицирована у пациента с глобозооспермией в единственном исследовании [42], и к настоящему времени не описано животных моделей глобозооспермии с нарушением функционирования этого гена. Продукт этого гена локализован в акросоме [42], но его функция в спермиогенезе остается невыясненной к настоящему времени.

Несколько патогенных вариантов в гене *AGFG1* (также известном как *HRB*) были идентифицированы у пациентов с глобозооспермией [48]. Мыши с инактивированным геном *Hrb* являются одной из моделей глобозооспермии [43], однако исследование, упомянутое выше, является единственным, которое показало влияние вариантов гена *HRB* на морфологию сперматозоидов у человека. Белок HRB локализован на поверхности проакросомальных пузырьков и необходим для их слияния при образовании акросомы [17].

Замена (с.338A>G) в гене *C2CD6* была обнаружена у пациента с глобозооспермией типа 2 [42]. Белок, кодируемый этим геном, согласно данным анализа сети белковых взаимодействий STRING, взаимодействует с белками APTA16 и ZPBP важными для формирования акросомы [33], но его точная роль в процессе спермиогенеза остается невыясненной.

Делеция в экзоне 1 (с.1271del) [42] и делеция в экзоне 3 (с.416_437del) [49] были обнаружены у пациентов с глобозооспермией типа 2. Белок GGN экспрессируется в семенниках и локализован в сперматоцитах на стадии поздней пахитены и круглых сперматидеях, но его роль в спермиогенезе

остается неясной, нет также сведений о животных, нокаутных по этому гену.

Более 90% сперматозоидов у пациентов с патогенными вариантами в гене *TEKT3* (с.543_547delinsTTGAT:p.Glu182*, с.548G>A; с.752A>C) имели сперматозоиды с гипоплазией акросомы [50]. Отсутствие или недостаточное развитие акросомы является характерным морфологическим признаком глобозооспермии наряду с круглыми головками, однако авторы не описывают форму головок сперматозоидов. Мыши, нокаутные по гену *Tekt3*, имели нормальную морфологию головок сперматозоидов, но сниженную подвижность и структурные нарушения жгутика сперматозоидов [51]. Имеющиеся в литературе данные свидетельствуют о важной роли тектина 3, а также других тектинов в формировании структуры жгутика и обеспечении подвижности сперматозоидов [50], однако белок ТЕКТ3 необходим для нормального формирования акросомы.

Синдром множественных аномалий жгутика сперматозоидов и дисплазия фиброзной оболочки жгутика сперматозоидов

Описание фенотипа и распространенность. Синдром множественных аномалий жгутика сперматозоидов (МАЖС) — форма астенотератозооспермии, при которой большинство сперматозоидов в эякуляте неподвижны и имеют различные аномалии строения жгутика — изгиб (ось жгутика образует угол более 90° по отношению к длинной оси головки сперматозоида), закрученные, короткие жгутики, жгутики нерегулярной толщины или их отсутствие [26, 52]. Какие-либо из этих аномалий наблюдаются в 60–100% сперматозоидов у пациентов с МАЖС. Частота возникновения синдрома МАЖС в настоящее время неизвестна, поскольку подсчет встречаемости различных морфологических аномалий сперматозоидов и их ультраструктурное исследование необходимы для диагностики данного синдрома, но эти трудоемкие методы редко используются в клинической практике [53]. Следует также отметить, что тератозооспермия с преобладанием в эякуляте сперматозоидов с короткими жгутиками нерегулярной толщины выделяется рядом авторов [54, 55] в отдельный тип тератозооспермии — дисплазию фиброзной оболочки жгутика сперматозоидов (ДФОЖС), поскольку характерным признаком данного синдрома является наличие выраженных ультраструктурных аномалий именно фиброзной оболочки жгутика — наличие утолщенных многослойных колец вокруг аксоны, нарушение расположения латеральных колонн (lateral columns) и наружных плотных волокон [6]. Однако другие авторы считают ДФОЖС частным случаем синдрома МАЖС, поскольку оба эти синдрома имеют сходные ультраструктурные признаки [26, 52].

Генетические варианты, вызывающие синдром множественных аномалий жгутика сперматозоидов и дисплазию фиброзной оболочки жгутика сперматозоидов. К настоящему времени выявлены патогенные варианты 41 гена, которые ассоциированы с возникновением синдрома МАЖС (см. табл. 1, табл. 1 Приложения). Это гены, которые кодируют белки, входящие в состав центральной пары микротрубочек (*SPEF2*, *SPAG6*, *CFAP69*), внешних динеиновых ручек (*DNAH8*, *DNAH17*, *CFAP43*, *CFAP44*, *CCDC39*, *CCDC40*), радиальных спиц (*CFAP61*, *CFAP91*, *CFAP206*, *CFAP251*), внутренних динеиновых ручек (*DNAH1*, *DNAH2*, *DNAH6*, *DNAH7*, *DNAH10*, *WDR63*), белки, участвующие в сборке жгутика (*TTC21A*, *TTC29*, *WDR19*, *IFT74*, *ARMC2*, *CCDC34*, *DNHD1*, *QRICH2*), центросомы (*CEP135*, *DZP1*), фиброзной оболочки жгутика (*FSIP2*, *AKAP3*, *AKAP4*), наружных плотных волокон (*ODF2*, *CFAP58*), а также другие белки (*AK7*, *CFAP47*, *CFAP65*, *CFAP70*, *CFAP74*, *BRWD1*, *STK33*, *USP26*, *DRC1*), необходимые для транспорта молекул по микротрубочкам жгутика [52]. Поскольку структура жгутика сперматозоидов сходна с таковой для ресничек, покрывающих поверхность клеток многих других тканей организма — эпителия дыхательных путей, желудочков мозга и т.д., патогенные варианты некоторых генов (*SPEF2*, *DRC1*, *DNAH8*, *CFAP61*, *DNAH1*, *DNAH2*, *DNAH6*, *DNAH7*, *WDR63*, *CCDC39*, *CCDC40*, *AK7*, *CFAP47*, *BRWD1*) вызывают не только МАЖС, но и синдром, называемый первичной цилиарной дискинезией (ПЦД), для которого, помимо МАЖС, характерны частые заболевания дыхательных путей, отставание в физическом развитии, изменение концевых фаланг пальцев, обратное расположение внутренних органов [56]. Первичная цилиарная дискинезия в ряде случаев ассоциирована с синдромом множественных аномалий жгутика сперматозоидов [57]. Подробная информация о функции, механизмах фенотипического проявления генов, связанных с синдромом МАЖС, изложена в нескольких современных обзорах [26, 52], поэтому в настоящей работе мы не будем останавливаться на этих вопросах. Однако интересно отметить, что некоторых генов могут вызывать не только синдром МАЖС, но и аномалии головки, приводя к развитию полиморфной тератозооспермии. В частности, у пациентов с патогенными вариантами (с.2454A>T и с.7706G>A) в гене *DNAH6* отмечались сперматозоиды с круглыми головками и ацефалические сперматозоиды [58]. Другие патогенные варианты этого же гена (с.5264C>T и с.8726A>G) приводили к развитию полиморфной тератозооспермии, при которой в эякуляте преобладали закрученные жгутики сперматозоидов, а также аморфные и вытянутые головки [59]. В статье [60] сообщается о развитии классического синдрома МАЖС у пациентов с патогенными вариантами гена *DNAH6* (с.6582 C>

A, с.11258 G> A), но нет сведений о представлении других типов морфологических дефектов сперматозоидов. Было показано, что патогенный вариант (NM_145038.5:с.1296 G>A) гена *DRC1* вызывает только развитие синдрома МАЖС [61], однако другие патогенные варианты (NM_145038.5:с.С1660>T и NM_145038.5:с.С238>T) того же гена приводят к развитию полиморфной тератозооспермии, при которой отмечаются морфологические аномалии как жгутика, так и головки сперматозоидов [62]. Таким образом, патогенные варианты в генах, кодирующих белки, связанные с функционированием микротрубочек, могут затрагивать не только сборку структур жгутика сперматозоидов, но и морфогенез головки.

Патогенные варианты ряда генов (*AKAP3*, *AKAP4*, *DNAH1*, *DNAH2*, *CFAP43*, *CFAP44*, *CFAP58*, *CCDC40*, *QRICH2*) описаны как вызывающие синдром ДФОЖС [55, 63], однако для этих же генов имеются патогенные варианты, вызывающие синдром МАЖС. Кроме того, исследование [55], включавшее секвенирование экзонов у девяти пациентов из Аргентины и 12 пациентов из Австралии, страдавших ДФОЖС, позволило выявить патогенные варианты генов *SPPL2C* (с.634C>T), *ATP2B4* (с.376G>C), *CEP350* (с.229A>G), *CEP290* (с.5998A>G и с.1092T>G), *TPTE2* (с.715C>T), *MDC1* (с.472C>T и с.2134C>T), которые вызывают ДФОЖС, но ранее не были выявлены у пациентов, страдающих МАЖС. Нокаут гена *Spp12c* приводит к потере удлиненных сперматид и сниженной подвижности сперматозоидов у самцов мышей [64]. Белок, кодируемый этим геном, — протеаза, участвует в регуляции транспорта и слияния везикул, взаимодействуя с белками SNARE, обеспечивающими слияние внутриклеточных транспортных везикул [65].

Ацефалия сперматозоидов

Описание фенотипа и распространенность. Ацефалия сперматозоидов — это форма тератозооспермии, при которой в 90—100% сперматозоидов в эякуляте головка отделена от жгутика. Головки зачастую фагоцитируются при транспорте сперматозоидов в эпидидимисе, и тогда в эякуляте представлены главным образом жгутики, лишенные головок, с маленькой цитоплазматической капелькой на конце (pin heads, булавовидные головки) и лишь иногда головки без жгутика. Шейка сперматозоида (в англоязычной литературе именуемая как head—tail coupling apparatus, НТСА), состоит из проксимальной и дистальной центриолей, а также капитулума. Все эти структуры окружены снаружи сегментированными колонками. Капитулум покрывает проксимальную центриоль со стороны головки сперматозоида и связан с базальной пластинкой, располагающейся в имплантационной ямке головки сперматозоида, соединяя головку и шейку. В зависимости от ультраструктурных

дефектов шейки сперматозоида ацефалию сперматозоидов подразделяют на тип 1 (отсутствие соединения между двумя центриолями), тип 2 (отсутствие соединения между проксимальной центриолью и головкой сперматозоида) и тип 3, который проявляется как нарушения соединения между дистальной центриолью и средней частью сперматозоида [66, 67].

Генетические варианты, вызывающие ацефалию сперматозоидов. В настоящее время описаны патогенные варианты в девяти генах, приводящие к ацефалии сперматозоидов (табл. 1 Приложения). Первым геном, для которого показана связь с ацефалией сперматозоидов, был *SUN5*, целый ряд патогенных вариантов которого выявлен у мужчин с ацефалией сперматозоидов [68]. Этот ген, ответственный примерно за 40% случаев ацефалии сперматозоидов, кодирует трансмембранный белок, играющий важную структурную роль в НТСА. Этот белок также необходим для формирования ядерной оболочки в ходе спермиогенеза [69]. Белок *SUN5* принадлежит к семейству белков *SUN*, главная функция которых заключается в обеспечении взаимосвязи между цитоскелетом ядра клетки и цитоскелетом в ее цитозоле. Белки *SUN* входят в состав белкового комплекса *LINC* совместно с белками семейства *KASH* (*Nesprin1*–*Nesprin4*). Показано, что белок *SUN5* взаимодействует с *Nesprin3* и белком наружной фиброзной оболочки сперматозоидов *ODF1*, образуя совместно с ними триплетную структуру, которая необходима для прикрепления шейки сперматозоида к его головке [70]. Самцы мышей, нокаутных по этому гену, бесплодны и характеризуются наличием ацефалии сперматозоидов и глобозооспермией [71].

Ген *PMFBP1*, патогенные варианты которого встречаются в 30% случаев ацефалии сперматозоидов, кодирует протеин, который во взаимодействии с белками *SUN5* и *SPATA6* участвует в формировании НТСА [72]. Известно несколько патогенных вариантов гена *PMFBP1*, которые вызывают ацефалию сперматозоидов у человека [73]. Мыши, нокаутные по гену *PMFBP1*, характеризуются ацефалией сперматозоидов, а также изменением содержания 159 различных белков в сперматозоидах, которые ассоциированы с терминами генной онтологии, описывающими везикулярный транспорт в комплексе Гольджи [74].

Продукт гена *TSGA10*, локализованный преимущественно в жгутике и средней части сперматозоида, играет важную роль в организации и позиционировании центриолей, а также сборке митохондриальной оболочки сперматозоида. Самцы мышей, нокаутных по этому гену, бесплодны из-за тотальной астенозооспермии [75]. Найдена делеция (NM_182911:exon7:c.211delG:p.A71Hfs*1) в этом гене, приводящая к ацефалии сперматозоидов у человека [76].

Белок, кодируемый геном *BRDT*, является транскрипционным фактором, регулирующим активность генов, вовлеченных в перестройку хроматина и внутриклеточный транспорт. Патогенный вариант этого гена (NM_207189:exon19:c.G2783>A) у человека вызывал ацефалию сперматозоидов и изменение экспрессии более 900 генов, вовлеченных в регуляцию внутриклеточного транспорта и организации хроматина [77].

Мужчины с патогенным вариантом гена *HOOK1* (p.Q286R) характеризовались ацефалией сперматозоидов и нарушением ультраструктуры имплантационной ямки и базальной пластинки сперматозоидов [78]. Белок *HOOK1* связывается с микротрубочками цитоскелета и внутриклеточными органеллами и участвует во внутриклеточном транспорте, включая транспорт белков по микротрубочкам манжеты развивающейся сперматиды [79]. Развитие ацефалии сперматозоидов у людей с данным патогенным вариантом гена *HOOK1* свидетельствует о важности транспорта белков по микротрубочкам манжеты для нормального формирования НТСА и жгутика сперматозоида.

Белок, кодируемый геном *CEP112*, является важным структурным компонентом centrosомы, и патогенные варианты (с.496C>T, с.2074C>T, с.2104C>T) в этом гене обнаружены у двух пациентов с ацефалией сперматозоидов [80].

Продукт гена *SPATC1L* локализован в centrosомах круглых сперматид и шейке зрелых сперматозоидов и увеличивает активность серин-треониновой протеинкиназы A, которая является одним из основных регуляторов процесса спермиогенеза. Кроме того, этот белок необходим и для обеспечения стабильности НТСА; для мышей, нокаутных по гену *Spatc1l*, характерны ацефалические сперматозоиды [81]. Патогенные варианты этого гена (с.910C>T:p.Arg304Cys и с.994G>T:p.Glu332X) были обнаружены у пациента с ацефалией сперматозоидов [82].

Патогенный вариант (с.619C>T) в гене *SPATA20* выявлен у пациента с ацефалией сперматозоидов; мыши, нокаутные по этому гену, также характеризовались ацефалией сперматозоидов. При этом патогенный вариант в гене *SPATA20* вызывал не только отсутствие его экспрессии, но и снижение уровня белка *SPATA6*, а также нарушение ультраструктуры шейки сперматозоидов, что свидетельствует о необходимости взаимодействия этих белков в обеспечении стабильной структуры НТСА [83]. Кроме того, описан другой патогенный вариант (с.1957T>A) этого гена у пациента с частичной глобозооспермией и небольшим числом ацефалических сперматозоидов [84]. Белок, кодируемый этим геном, принадлежит к семейству белков *SPATA*, которые экспрессируются преимущественно в семенниках и играют исключительно важную

роль в сперматогенезе и оплодотворении, формировании акросомы, сборке митохондриальной оболочки, удалении цитоплазмы во время спермиогенеза, обеспечении подвижности сперматозоидов [85]. Полученные данные свидетельствуют также о важности одного из белков этого семейства для нормального формирования шейки сперматозоида.

Макрозооспермия

Описание фенотипа и распространенность. Макрозооспермия — тип мономорфной тератозооспермии, встречающийся менее чем в 1% случаев мужского бесплодия, при которой 95–100% сперматозоидов в эякуляте имеют аморфные головки аномально большого размера и несколько жгутиков [9].

Генетические варианты, вызывающие макрозооспермию сперматозоидов. В подавляющем большинстве случаев макрозооспермия обусловлена патогенными вариантами в гене *AURKC*. Этот ген кодирует белок Aurora Kinase C, который является членом семейства киназ Aurora и необходим для разрушения синаптонемного комплекса и расхождения хромосом во время мейоза [86], поэтому большинство аномальных сперматозоидов у пациентов с макрозооспермией имеют диплоидный набор хромосом [9]. В настоящее время известно шесть патогенных вариантов гена *AURKC*, вызывающих макрозооспермию: с.144delC, с.744C>A, с.686G>A, с.436-2A>G [87], с.572C>T [88], с.269G>A [89]. Мыши, нокаутные по гену *Aurkc*, характеризуются снижением фертильности и дефектами сперматозоидов, включающими нарушение конденсации хроматина, отсутствие акросомы и аномальную форму головок [90].

Кроме того, у пациента, страдающего олигозооспермией и макрозооспермией, был выявлен патогенный вариант (с.1520_1523del) гена *ZMYND15* [91]. Белок, кодируемый этим геном, подавляет экспрессию ряда генов, которые в норме экспрессируются только на поздних стадиях сперматогенеза. Инактивация гена *Zmynd15* у мышей приводила к ранней активации экспрессии генов *Prm1*, *Tnp1*, *Spem1*, *Catsper3*, потере сперматид и азооспермии [92]. Обнаружен ряд патогенных вариантов гена *ZMYND15*, вызывающих азооспермию у человека [91]. Результаты этих исследований показывают, что разные патогенные варианты одного и того же гена могут приводить к различным фенотипическим проявлениям.

ОБСУЖДЕНИЕ

Спермиогенез — сложный многоступенчатый процесс дифференцировки сперматиды, изначально имеющей морфологию типичной эукариотической клетки, в дифференцированный сперматозоид, имеющий видоспецифичную форму. Данный

процесс требует координированного взаимодействия множества белков и экспрессии множества генов. Патогенные варианты любого из этих генов могут приводить к нарушениям процесса спермиогенеза и появлению различных морфологических дефектов сперматозоидов, а также снижению подвижности сперматозоидов из-за структурных аномалий жгутика или повышению уровня фрагментации ДНК сперматозоидов вследствие нарушения процесса компактизации хроматина.

В результате проведенного анализа литературы найдены сведения о 109 генах, патогенные варианты которых вызывают различные формы тератозооспермии у человека. Учитывая сложность процесса спермиогенеза, следует ожидать, что данный список генов не является исчерпывающим. Следовательно, поиск новых генов, вовлеченных в контроль морфологии сперматозоидов у человека, а также поиск новых патогенных вариантов в уже известных генах являются актуальной задачей. Упростить ее может понимание биологических процессов, которые лежат в основе морфогенеза сперматозоидов. Результаты анализа литературы, а также функциональной аннотации полученного набора генов, для которых уже выявлены патогенные варианты, приводящие к формированию тератозооспермии у человека, показывают, что каждая форма тератозооспермии обусловлена нарушением специфических биологических процессов в ходе сперматогенеза. Однако процессы, связанные с организацией и функционированием цитоскелета, а также внутриклеточного транспорта белков, вносят определяющий вклад в развитие всех форм тератозооспермии. Это также подтверждается данными многочисленных многолетних исследований ультраструктурных изменений в сперматиде разных видов животных при нормальном протекании спермиогенеза, а также работ на нокаутных мышах, которые являются животными моделями генетически обусловленной тератозооспермии. В частности, найдены вызывающие глобозооспермию патогенные варианты генов, которые кодируют белки PICK1, Dru1912, необходимые для транспорта и точного позиционирования проакросомальных везикул. Патогенные варианты гена *AGFG1*, кодирующего белок Hrb, который необходим для «распределения» акросомального пузырька по поверхности ядра, также приводят к развитию глобозооспермии [48]. Кроме того, процесс образования акросомы и связанных с ней структур цитоскелета (акроплаксома и перинуклеарной теки) происходит в начале спермиогенеза. При этом акроплаксома и перинуклеарная тека являются структурами, передающими на ядро экзогенные силы, генерируемые актиновыми филаментами клеток Сертоли, окружающими сперматиду, что необходимо для формирования видоспецифичной формы головки [16, 93]. Поэтому патогенные варианты генов,

продукты которых необходимы для формирования акроплаксомы (*ACTL7A*) и перинуклеарной теки (*CCIN*, *ACTL9*) приводят не только к появлению аномалий акросомы, но и разнообразных дефектов формы головки.

Следует отметить, что патогенные варианты генов (*IQCN*, *CATIP*, *KATNAL2*), которые вовлечены в контроль процессов динамической реорганизации цитоскелета, включающей как быструю полимеризацию актиновых филаментов и сборку микротрубочек, так и их разрушение, вызывают нарушение формирования нескольких структур сперматозоида и развитие полиморфной тератозооспермии. Например, нарушение сборки микротрубочек манжеты у людей с патогенным вариантом гена *IQCN* приводит к тератозооспермии с разнообразными аномалиями формы головки [13]. Полиморфная тератозооспермия, при которой в эякуляте наблюдаются морфологические дефекты сперматозоидов нескольких типов, значительно чаще встречается в популяциях человека по сравнению с мономорфной тератозооспермией и имеет как средовые, так и генетические причины. Поиск патогенных вариантов генов, ассоциированных с полиморфной тератозооспермией, может быть полезным для выявления генетических причин тератозооспермии и разработки персонализированной тактики лечения.

Следует отметить, что проанализированная информация о влиянии различных генетических вариантов на морфологию сперматозоидов получена главным образом в результате исследований жителей Китая и стран Европы. Широкомасштабные популяционные исследования, проведенные в Сибирском регионе, позволили выявить региональные и этнические различия в качестве эякулята у российских мужчин, включая морфологию сперматозоидов [94, 95], которые могут быть обусловлены как средовыми, так и генетическими факторами. Кроме того, в результате секвенирования экзонов 145 мужчин, проживающих в Западной и Восточной Сибири, были установлены SNP, ассоциированные, в зависимости от этнической принадлежности, со снижением качества эякулята, включая ухудшение морфологии сперматозоидов [96]. Однако поиск патогенных генетических вариантов, вызывающих различные типы тератозооспермии у российских мужчин, не проводился. Данные, полученные в результате проведенного анализа литературы, могут быть использованы для идентификации новых патогенных вариантов генов, вызывающих различные формы тератозооспермии у российских мужчин с учетом этнической принадлежности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ литературы позволил выявить 109 генов, патогенные варианты которых ассоциированы с развитием различных форм тератозооспермии у человека. Эти гены кодируют белки, участвующие главным образом в формировании и функционировании цитоскелета и внутриклеточном транспорте белков — процессах, имеющих важнейшее значение для нормального протекания спермиогенеза. Впервые систематизирована информация о патогенных вариантах генов, связанных с проявлением полиморфной тератозооспермии. Установлено, что патогенные варианты генов, нарушающие процессы реорганизации структур цитоскелета, в особенности связанных с формированием акросомы, а также процессы внутриклеточного транспорта, аутофагию, регуляцию транскрипции, систему убиквитинирования—деубиквитинирования белков затрагивают морфогенез разных структур сперматозоида и приводят к появлению множественных морфологических дефектов. Дальнейшее изучение тонких молекулярных процессов, лежащих в основе функционирования цитоскелета и внутриклеточного транспорта, а также поиск патогенных вариантов в генах, регулирующих эти процессы, необходимо для понимания механизмов развития тератозооспермии.

Работа выполнена в рамках государственного задания FWNR-2022-0021 «Генофонды населения Сибири, генетические маркеры заболеваний человека и молекулярные основы формирования патологических процессов».

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с использованием в качестве объекта людей и животных.

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Vander Borgh M., Wyns C.* Fertility and infertility: Definition and epidemiology // Clin. Biochemistry. 2018. V. 62. P. 2–10. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2018.03.012>
2. World Health Organization. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 6th edn. World Health Organization: Geneva, 2021.
3. *Auger J., Jouannet P., Eustache F.* Another look at human sperm morphology // Hum. Reproduction. 2016. V. 31. № 1. P. 10–23. <https://doi.org/10.1093/humrep/dev251>
4. *Brahm S., Elghezal H., Ghédir H. et al.* Cytogenetic and molecular aspects of absolute teratozoospermia: Comparison between polymorphic and monomorphic forms // Urology. 2011. V. 78. № 6. P. 1313–1319. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2011.08.064>

5. Krausz C., Riera-Escamilla A. Genetics of male infertility // *Nat. Reviews Urology*. 2018. V. 15. № 6. P. 369–384.
<https://doi.org/10.1038/s41585-018-0003-3>
6. Chemes H.E. Phenotypic varieties of sperm pathology: Genetic abnormalities or environmental influences can result in different patterns of abnormal spermatozoa // *Animal Reproduction Sci*. 2018. V. 194. P. 41–56.
<https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2018.04.074>
7. Ma Y., Xie N., Xie D. et al. A novel homozygous *FBXO43* mutation associated with male infertility and teratozoospermia in a consanguineous Chinese family // *Fertility and Sterility*. 2019. V. 111. № 5. P. 909–917.
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.01.007>
8. Zhao S. Y., Meng L. L., Du Z. et al. A novel loss-of-function variant in *PNLDC1* inducing oligo-asthenoteratozoospermia and male infertility // *Asian J. Andrology*. 2023. V. 25. № 5. P. 643–645.
<https://doi.org/10.4103/aja20233>
9. de Braekeleer M., Nguyen M. H., Morel F., Perrin A. Genetic aspects of monomorphic teratozoospermia: A review // *J. Assisted Reproduction and Genet*. 2015. V. 32. № 4. P. 615–623.
<https://doi.org/10.1007/s10815-015-0433-2>
10. Evgeni E., Lymberopoulos G., Touloupidis S., Asimakopoulou B. Sperm nuclear DNA fragmentation and its association with semen quality in Greek men // *Andrologia*. 2015. V. 47. № 10. P. 1166–1174.
<https://doi.org/10.1111/and.12398>
11. Mangiarini A., Paffoni A., Restelli L. et al. Specific sperm defects are differentially correlated with DNA fragmentation in both normozoospermic and teratozoospermic subjects // *Andrology*. 2013. V. 1. № 6. P. 838–844.
<https://doi.org/10.1111/j.2047-2927.2013.00138.x>
12. Oumaima A., Tesnim A., Zohra H. et al. Investigation on the origin of sperm morphological defects: oxidative attacks, chromatin immaturity, and DNA fragmentation // *Environmental Sci. and Pollution Res*. 2018. V. 25. № 14. P. 13775–13786.
<https://doi.org/10.1007/s11356-018-1417-4>
13. Wang Y., Chen G., Tang Z., Mei X et al. Loss-of-function mutations in *IQCN* cause male infertility in humans and mice owing to total fertilization failure // *Mol. Hum. Reproduction*. 2023. V. 29. № 7.
<https://doi.org/10.1093/molehr/gaad018>
14. Zakrzewski P., Lenartowska M., Buss, F. Diverse functions of myosin VI in spermiogenesis // *Histochemistry and Cell Biol*. 2021. V. 155. № 3. P. 323–340.
<https://doi.org/10.1007/s00418-020-01954-x>
15. Wei Y. L., Yang, W. X. The acroframosome-acroplaxome-manchette axis may function in sperm head shaping and male fertility // *Gene*. 2018. № 660. P. 28–40.
<https://doi.org/10.1016/j.gene.2018.03.059>
16. Teves M. E., Roldan E. R. S. Sperm bauplan and function and underlying processes of sperm formation and selection // *Physiol. Reviews*. 2022. V. 102. № 1. P. 7–60.
<https://doi.org/10.1152/physrev.00009.2020>
17. Kierszenbaum A.L., Tres L.L. The acrosome-acroplaxome—manchette complex and the shaping of the spermatid head // *Arch. of Histology and Cytology*. 2004. V. 67. № 4. P. 271–284.
<https://doi.org/10.1679/aohc.67.271>
18. Lehti M. S., Sironen A. Formation and function of the manchette and flagellum during spermatogenesis // *Reproduction*. 2016. V. 151. № 4. P. R43–R54.
<https://doi.org/10.1530/REP-15-0310>
19. Berruti G., Paiard C. The dynamic of the apical ectoplasmic specialization between spermatids and Sertoli cells: The case of the small GTPase Rap1 // *Biomed. Res. Int*. 2014.
<https://doi.org/10.1155/2014/635979>
20. Dai J., Zhang, T., Guo J. et al. Homozygous pathogenic variants in *ACTL9* cause fertilization failure and male infertility in humans and mice // *Am. J. Hum. Genet*. 2021. V. 108. № 3. P. 469–481.
<https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2021.02.004>
21. Zhou X., Xi Q., Jia W. et al. A novel homozygous mutation in *ACTL7A* leads to male infertility // *Mol. Genet. and Genomics*. 2023. V. 298. № 2. P. 353–360.
<https://doi.org/10.1007/s00438-022-01985-0>
22. Chang Y., Jiang X., Liu W. et al. Molecular genetic mechanisms of teratozoospermia // *Zygote* (Cambridge, England). 2023. V. 31. № 2. P. 101–110.
<https://doi.org/10.1017/S0967199422000594>
23. Kherraf Z. E., Conne B., Amiri-Yekta A., Kent M. C. Creation of knock out and knock in mice by CRISPR/Cas9 to validate candidate genes for human male infertility, interest, difficulties and feasibility // *Mol. and Cellular Endocrinology*. 2018. V. 46 № 8. P. 70–80.
<https://doi.org/10.1016/j.mce.2018.03.002>
24. Crafa A., Condorelli R. A., La Vignera S. et al. Globozoospermia: A case report and systematic review of literature // *The World J. Men's Health*. 2023. V. 41. № 1. P. 49–80.
<https://doi.org/10.5534/wjmh.220020>
25. Beurois J., Cazin C., Kherraf Z. E. Genetics of teratozoospermia: back to the head // *Best Practice & Res. Clin. Endocrinology & Metabolism*. 2020. V. 34. № 6.
<https://doi.org/10.1016/j.beem.2020.101473>
26. Touré A., Martinez G., Kherraf Z. E., Cazin C. et al. The genetic architecture of morphological abnormalities of the sperm tail // *Hum. Genet*. 2021. V. 140. № 1. P. 21–42.
<https://doi.org/10.1007/s00439-020-02113-x>
27. Rappaport N., Twik M., Plaschkes I. et al. MalaCards: An amalgamated human disease compendium with diverse clinical and genetic annotation and structured search // *Nucl. Acids Res*. 2017. V. 45. P. 877–887.
<https://doi.org/10.1093/nar/gkw1012>

28. Davis A.P., Wiegers T. C., Johnson R.J. et al. Comparative Toxicogenomics Database (CTD): Update 2023 // Nucl. Acids Res. 2023. V. 51(D1). P. D1257–D1262. <https://doi.org/10.1093/nar/gkac833>
29. Demenkov P.S., Ivanisenko T., Kolchanov N. A., Ivanisenko V. A. ANDVisio: A new tool for graphic visualization and analysis of literature mined associative gene networks in the ANDSystem // In Silico Biol. 2011. V. 11. № 3. P. 149–161. <https://doi.org/10.3233/ISB-2012-0449>
30. Ricci G., Andolfi L., Zabucchi G. et al. Ultrastructural morphology of sperm from human globozoospermia // BioMed Res. Int. 2015. <https://doi.org/10.1155/2015/798754>
31. Sáez-Espinosa P., Robles-Gómez L., Ortega-López L. et al. Immunofluorescence and high-resolution microscopy reveal new insights in human globozoospermia // Int. J. Mol. Sci. 2022. V. 23. № 3. <https://doi.org/10.3390/ijms23031729>
32. Dam A. H., Ramos L., Dijkman H. B. et al. Morphology of partial globozoospermia // J. Andrology. 2011. V. 32. № 2. P. 199–206. <https://doi.org/10.2164/jandrol.109.009530>
33. Moreno R. D. Human globozoospermia-related genes and their role in acrosome biogenesis // WIREs Mechanisms of Disease. 2023. V. 15 № 2. <https://doi.org/10.1002/wsbm.1589>
34. Elinati E., Kuentz P., Redin C. et al. Globozoospermia is mainly due to *dpy19l2* deletion via non-allelic homologous recombination involving two recombination hotspots // Hum. Mol. Genet. 2012. V. 21. № 16. P. 3695–3702. <https://doi.org/10.1093/hmg/dds200>
35. Pierre V., Martinez G., Coutton C. et al. Absence of Dpy19l2, a new inner nuclear membrane protein, causes globozoospermia in mice by preventing the anchoring of the acrosome to the nucleus // Development (Cambridge). 2012. V. 139. № 16. P. 2955–2965. <https://doi.org/10.1242/dev.077982>
36. Ghédir H., Braham A., Viville S. et al. Comparison of sperm morphology and nuclear sperm quality in SPATA16- and DPY19L2-mutated globozoospermic patients // Andrologia. 2019. V. 51. № 6. <https://doi.org/10.1111/and.13277>
37. Dam A. H. D. M., Kosciński I., Kremer J. A. M. et al. Homozygous mutation in SPATA16 is associated with male infertility in human globozoospermia // Am. J. Hum. Genet. 2007. V. 81. № 4. P. 813–820. <https://doi.org/10.1086/521314>
38. Fujihara Y., Satouh Y., Inoue N., Isotani A. SPACA1-deficient male mice are infertile with abnormally shaped sperm heads reminiscent of globozoospermia // Development (Cambridge). 2012. V. 139. № 19. P. 3583–3589. <https://doi.org/10.1242/dev.081778>
39. Chen P., Saiyin H., Shi R. et al. Loss of SPACA1 function causes autosomal recessive globozoospermia by damaging the acrosome-acroplaxome complex // Hum. Reproduction. 2021. V. 36. № 9. P. 2587–2596. <https://doi.org/10.1093/humrep/deab144>
40. Liu G., Sh Q. W., Lu G. X. A newly discovered mutation in PICK1 in a human with globozoospermia // Asian J. Andrology. 2010. V. 12. № 4. P. 556–560. <https://doi.org/10.1038/aja.2010.47>
41. Xiao N., Kam C., Shen C. et al. PICK1 deficiency causes male infertility in mice by disrupting acrosome formation // J. Clin. Investigation. 2009. V. 119. № 4. P. 802–812. <https://doi.org/10.1172/JCI36230>
42. Oud M. S., Okutman Ö., Hendricks L. A. et al. Exome sequencing reveals novel causes as well as new candidate genes for human globozoospermia // Hum. Reproduction (Oxford, England). 2020. V. 35 № 1. P. 240–252. <https://doi.org/10.1093/humrep/dez246>
43. Yatsenko A. N., O'Neil D. S., Roy A. et al. Association of mutations in the zona pellucida binding protein 1 (*ZBPPI*) gene with abnormal sperm head morphology in infertile men // Mol. Hum. Reproduction. 2012. V. 18. № 1. P. 14–21. <https://doi.org/10.1093/molehr/gar057>
44. Lin Y.-N., Roy A., Yan W. et al. Loss of zona pellucida binding proteins in the acrosomal matrix disrupts acrosome biogenesis and sperm morphogenesis // Mol. and Cellular Biol. 2007. V. 27. № 19. P. 6794–6805. <https://doi.org/10.1128/mcb.01029-07>
45. Li Y., Li C., Lin S. et al. A nonsense mutation in *Ccdc62* gene is responsible for spermiogenesis defects and male infertility in repro29/repro29 mice // Biol. of Reproduction. 2017. V. 96. № 3. P. 587–597. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.116.141408>
46. Li Y., Wang Y., Wen Y. et al. Whole-exome sequencing of a cohort of infertile men reveals novel causative genes in teratozoospermia that are chiefly related to sperm head defects // Hum. Reproduction. 2022. V. 37. № 1. P. 152–177. <https://doi.org/10.1093/humrep/deab229>
47. Refik-Rogers J., Manova K., Koff A. Misexpression of cyclin B3 leads to aberrant spermatogenesis // Cell Cycle. 2006. V. 5. № 17. P. 1966–1973. <https://doi.org/10.4161/cc.5.17.3137>
48. Christensen G. L., Ivanov I. P., Atkins J. F. et al. Identification of polymorphisms in the *Hrb*, *GOPC*, and *Csnk2a2* genes in two men with globozoospermia // J. Andrology. 2006. V. 27. № 1. P. 11–15. <https://doi.org/10.2164/jandrol.05087>
49. Celse T., Cazin C., Mietton F. et al. Genetic analyses of a large cohort of infertile patients with globozoospermia, DPY19L2 still the main actor, GGN confirmed as a guest player // Hum. Genet. 2021. V. 140. № 1. P. 43–57. <https://doi.org/10.1007/s00439-020-02229-0>
50. Liu Y., Li Y., Meng L. et al. Bi-allelic human TEKT3 mutations cause male infertility with

- oligoasthenoteratozoospermia owing to acrosomal hypoplasia and reduced progressive motility // *Hum. Mol. Genet.* 2023. V. 32 № 10. P. 1730–1740. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddad013>
51. Roy A., Lin Y. N., Agno J. E. et al. Tektin 3 is required for progressive sperm motility in mice // *Mol. Reproduction and Development.* 2009. V. 76. № 5. P. 453–459. <https://doi.org/10.1002/mrd.20957>
 52. Wang J., Wang W., Shen L. et al. Clinical detection, diagnosis and treatment of morphological abnormalities of sperm flagella: A review of literature // *Frontiers in Genet.* 2022. V. 13. <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.1034951>
 53. Wang W. L., Tu C. F., Tan Y. Q. Insight on multiple morphological abnormalities of sperm flagella in male infertility: What is new? // *Asian J. Andrology.* 2020. V. 22. № 3. P. 236–245. https://doi.org/10.4103/aja.aja_53_19
 54. Sha Y., Yang X., Mei L. et al. DNAH1 gene mutations and their potential association with dysplasia of the sperm fibrous sheath and infertility in the Han Chinese population // *Fertility and Sterility.* 2017. V. 107. № 6. P. 1312–1318.
 55. Oud M.S., Houston B.J., Volozonoka L. et al. Exome sequencing reveals variants in known and novel candidate genes for severe sperm motility disorders // *Hum. Reproduction.* 2021. V. 36. № 9. P. 2597–2611.
 56. Horani A., Ferkol T. W. Understanding primary ciliary dyskinesia and other ciliopathies // *J. of Pediatrics.* 2021. V. 230. P. 15–22.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.11.040>
 57. Sironen A., Shoemark A., Patel M., Loebinger M. R. Sperm defects in primary ciliary dyskinesia and related causes of male infertility // *Cellular and Mol. Life Sci. CMLS.* 2020. V. 77. № 11. P. 2029–2048. <https://doi.org/10.1007/s00018-019-03389-7>
 58. Li L., Sha Y. W., Xu X. et al. DNAH6 is a novel candidate gene associated with sperm head anomaly // *Andrologia.* 2018. V. 50. № 4. <https://doi.org/10.1111/and.12953>
 59. Shao Z.-M., Zhu Y.-T., Gu M. et al. Novel variants in DNAH6 cause male infertility associated with multiple morphological abnormalities of the sperm flagella (MMAF) and ICSI outcomes // *Asian J. Andrology.* 2023. <https://doi.org/10.4103/aja202328>
 60. Tu C., Nie H., Meng L. et al. Identification of DNAH6 mutations in infertile men with multiple morphological abnormalities of the sperm flagella // *Sci. Reports.* 2019. V. 9. № 1. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-52436-7>
 61. Lei C., Yang D., Wang R. et al. DRC1 deficiency caused primary ciliary dyskinesia and MMAF in a Chinese patient // *J. Hum. Genet.* 2022. V. 67. № 4. P. 197–201. <https://doi.org/10.1038/s10038-021-00985-z>
 62. Zhang J., He X., Wu H. et al. Loss of DRC1 function leads to multiple morphological abnormalities of the sperm flagella and male infertility in human and mouse // *Hum. Mol. Genet.* 2021. V. 30. № 21. P. 1996–2011. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddab171>
 63. Pereira R., Oliveira J., Ferraz L., Barros A. Mutation analysis in patients with total sperm immotility // *J. Assisted Reproduction and Genet.* 2015. V. 32. № 6. P. 893–902.
 64. Niemeyer J., Mentrup T., Heidach R. et al. The intramembrane protease SPPL2c promotes male germ cell development by cleaving phospholamban // *EMBO Reports.* 2019. V. 20. № 3.
 65. Papadopoulou A.A., Müller S.A., Mentrup T. et al. Signal peptide peptidase-like 2c impairs vesicular transport and cleaves SNARE proteins // *EMBO Reports.* 2019. V. 20. № 3. doi: 10.15252/embr.201846451.
 66. Sha Y., Liu W., Li L., Serafimovski M. Pathogenic variants in ACTRT1 cause acephalic spermatozoa syndrome // *Frontiers in Cell and Developmental Biol.* 2021. № 9. 676246.
 67. Nie H., Tang Y., Qin W. Beyond acephalic spermatozoa: the complexity of intracytoplasmic sperm injection outcomes // *BioMed Res. Int.* 2020. 6279795.
 68. Zhu F., Wang F., Yang X. et al. Biallelic SUN5 mutations cause autosomal-recessive acephalic spermatozoa syndrome // *Am. J. Hum. Genet.* 2016. V. 99. № 4. P. 942–949. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2016.08.004>
 69. Wang Y., Xiang M. F. Genetic pathogenesis of acephalic spermatozoa syndrome: past, present, and future // *Asian J. Andrology.* 2022. V. 24. № 3. P. 231–237. <https://doi.org/10.4103/aja202198>
 70. Zhang D., Huang W. J., Chen G. Y. et al. Pathogenesis of acephalic spermatozoa syndrome caused by SUN5 variant // *Mol. Hum. Reproduction.* 2021. V. 27. № 5. <https://doi.org/10.1093/molehr/gaab028>
 71. Shang Y., Zhu F., Wang L. et al. Essential role for SUN5 in anchoring sperm head to the tail // *eLife.* 2017. V. 6. <https://doi.org/10.7554/eLife.28199>
 72. Zhu F., Liu C., Wang F. et al. Mutations in PMFBP1 cause acephalic spermatozoa syndrome. // *Am. J. of Hum. Genet.* 2018. V. 103. № 2. P. 188–199. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2018.06.010>
 73. Moghaddam M., Mazaheri Moghaddam M., Hamzei H. et al. Genetic basis of acephalic spermatozoa syndrome, and intracytoplasmic sperm injection outcomes in infertile men: A systematic scoping review // *J. of Assisted Reproduction and Genet.* 2021. V. 38. № 3. P. 573–586.
 74. Sha Y. W., Wang X., Xu X. et al. Biallelic mutations in PMFBP1 cause acephalic spermatozoa // *Clin. Genet.* 2019. V. 95. № 2. P. 277–286. <https://doi.org/10.1111/cge.13461>

75. Luo G., Hou M., Wang B. et al. *Tsga10* is essential for arrangement of mitochondrial sheath and male fertility in mice // *Andrology*. 2021. V. 9. № 1. P. 368–375. <https://doi.org/10.1111/andr.1288>
76. Sha Y. W., Sha Y. K., Ji Z. Y. et al. *TSGA10* is a novel candidate gene associated with acephalic spermatozoa // *Clin. Genet*. 2018. V. 93. № 4. P. 776–783. <https://doi.org/10.1111/cge.13140>
77. Li L., Sha Y., Wang X., Li P. Whole-exome sequencing identified a homozygous *BRDT* mutation in a patient with acephalic spermatozoa // *Oncotarget*. 2017. V. 8. № 12. P. 19914–19922. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.15251>
78. Chen H., Zhu Y., Zhu Z., Zhi E. Detection of heterozygous mutation in hook microtubule-tethering protein 1 in three patients with decapitated and decaudated spermatozoa syndrome // *J. Med. Genet*. 2018. V. 55. № 3. P. 150–157. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2016-104404>
79. Maldonado-Báez L., Cole N. B., Krämer H., Donaldson J. G. Microtubule-dependent endosomal sorting of clathrin-independent cargo by Hook1 // *J. Cell Biol*. 2013. V. 201. № 2. P. 233–247. <https://doi.org/10.1083/jcb.201208172>
80. Sha Y., Wang X., Yuan J. T., Zhu X. Loss-of-function mutations in centrosomal protein 112 is associated with human acephalic spermatozoa phenotype // *Clin. Genet*. 2020. V. 97. № 2. P. 321–328. <https://doi.org/10.1111/cge.13662>
81. Kim J., Kwon J. T., Jeong J. et al. *SPATC1L* maintains the integrity of the sperm head-tail junction // *EMBO Reports*. 2018. V. 19. № 9. <https://doi.org/10.15252/embr.201845991>
82. Li Y. Z., Li N., Liu W. S., Sha Y. W. Biallelic mutations in spermatogenesis and centriole-associated 1 like (*SPATC1L*) cause acephalic spermatozoa syndrome and male infertility // *Asian J. Andrology*. 2022. V. 24. № 1. P. 67–72. https://doi.org/10.4103/aja.aja_56_21
83. Wang X., Jiang C., Dai S. et al. Identification of non-functional *SPATA20* causing acephalic spermatozoa syndrome in humans // *Clin. Genet*. 2023. V. 103. № 3. P. 310–319. <https://doi.org/10.1111/cge.14268>
84. Martinez G., Metzler-Guillemain C., Cazin C. et al. Expanding the sperm phenotype caused by mutations in *SPATA20*: A novel splicing mutation in an infertile patient with partial globozoospermia // *Clin. Genet*. 2023. V. 103. № 5. P. 612–614. <https://doi.org/10.1111/cge.14284>
85. Sujit K. M., Singh V., Trivedi S. et al. Increased DNA methylation in the spermatogenesis-associated (*SPATA*) genes correlates with infertility // *Andrology*. 2020. V. 8. № 3. P. 602–609. <https://doi.org/10.1111/andr.12742>
86. Wellard S. R., Schindler K., Jordan P. W. Aurora B and C kinases regulate chromosome desynapsis and segregation during mouse and human spermatogenesis // *J. Cell Sci*. 2020. V. 133. № 23.
87. Carmignac V., Dupont J. M., Fierro R. C. et al. Diagnostic genetic screening for assisted reproductive technologies patients with macrozoospermia // *Andrology*. 2017. V. 5. № 2. P. 370–380.
88. Bai S., Hu X., Zhao Y. et al. Compound heterozygosity for novel *AURKC* mutations in an infertile man with macrozoospermia // *Andrologia*. 2020. V. 52. № 9.
89. Hua J., Wan Y. Y. Whole-exome sequencing identified a novel mutation of *AURKC* in a Chinese family with macrozoospermia // *J. Assisted Reproduction and Genet*. 2019. V. 36. № 3. P. 529–534.
90. Kimmins S., Crosio C., Kotaja N. et al. Differential functions of the Aurora-B and Aurora-C kinases in mammalian spermatogenesis // *Mol. Endocrinology*. 2007. V. 21. № 3. P. 726–739.
91. Kherraf Z. E., Cazin C., Lestrade F. et al. From azoospermia to macrozoospermia, a phenotypic continuum due to mutations in the *ZMYND15* gene // *Asian J. Andrology*. 2022. V. 24. № 3. P. 243–247.
92. Yan W., Si Y., Slaymaker S. et al. *Zmynd15* encodes a histone deacetylase-dependent transcriptional repressor essential for spermiogenesis and male fertility // *The J. Biol. Chemistry*. 2010. V. 285. № 41. P. 31418–31426.
93. Kierszenbaum A. L., Rivkin E., Tres L. L. Molecular biology of sperm head shaping // *Society Reproduction and Fertility Supplement*. 2007. V. 65. P. 33–43.
94. Osadchuk L., Shantanova L., Troev I. et al. Regional and ethnic differences in semen quality and reproductive hormones in Russia: A Siberian population-based cohort study of young men // *Andrology*. 2021. V. 9. № 5. P. 1512–1525.
95. Kleshchev M., Osadchuk A., Osadchuk L. Impaired semen quality, an increase of sperm morphological defects and DNA fragmentation associated with environmental pollution in urban population of young men from Western Siberia, Russia // *PLoS One*. 2021. V. 16. № 10.
96. Kolmykov S., Vasiliev G., Osadchuk L. et al. Whole-exome sequencing analysis of human semen quality in Russian multiethnic population // *Frontiers in Genet*. 2021. V. 12.

Genetic Variants Causing Teratozoospermia in Humans

M. A. Kleshchev^{1, *}, A. V. Osadchuk¹, L. V. Osadchuk¹

¹*Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch
of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, 630090 Russia*

**e-mail: max82c1l@bionet.nsc.ru*

It is known that pathogenic variants of genes controlling spermiogenesis can lead to the monomorphic teratozoospermia, which is characterized by the predominance of morphological abnormalities of any one type – globozoospermia, macrozoospermia, sperm acephaly, multiple abnormalities of the sperm flagellum, as well as polymorphic teratozoospermia, when several types of sperm abnormalities occur in the ejaculate. The information obtained as a result of systematization and analysis of information on pathogenic gene variants associated with impaired sperm morphology may be useful for understanding the molecular mechanisms of teratozoospermia. The evidences from 134 literature sources and the databases Malacards, OMIM, KEGG, CTD, DisGeNET were obtained. The information on 109 human genes pathogenic variants of which are associated with the teratozoospermia (globozoospermia, multiple flagellum abnormalities syndrome, dysplasia of the fibrous membrane of the flagellum of spermatozoa, acephaly, macrozoospermia, polymorphic teratozoospermia) was systematized. It was revealed that each type of teratozoospermia is caused by a violation of specific biological processes. However, pathogenic gene variants controlling the processes associated with the organization and functioning of the cytoskeleton and intracellular transport make the greatest contribution genetically determined teratozoospermia.

Keywords: spermiogenesis, sperm morphology, infertility, teratozoospermia, morphological defects of spermatozoa.