·专家论坛·

翻译后修饰：精子鞭毛组装的关键调控者与男性不育诊疗新靶点

尹喆健，余怡，吴科荣

【摘要】 精子鞭毛的正常组装和功能是男性生育力的核心。由于成熟精子在转录和翻译水平上处于“沉默”状态，其功能的维持高度依赖于翻译后修饰（PTMs）。本文梳理了磷酸化、乙酰化、谷氨酰化与甘氨酰化、泛素化等主要 PTMs 在精子鞭毛组装、运动性调控及受精过程中的关键作用，并展望了基于 PTMs 的诊疗前景。

【关键词】 不育症；男性；精子鞭毛；翻译后修饰
DOI:10.3969/j.issn.1671-0800.2026.06.002
【中图分类号】 R698+.2　【文献标志码】 C　【文章编号】 1671-0800(2026)06-0586-03

精子鞭毛是精子实现向前运动，穿越女性生殖道并最终与卵子结合的引擎，其核心结构轴丝由精密的“9+2”微管排列构成，并辅以外周致密纤维（outerdense fibers，ODFs）和纤维鞘（fibrous sheath，FS）等辅助结构[1]。事实上，成熟精子在转录和翻译水平上基本处于“沉默”状态，无法通过基因表达来快速响应环境和功能需求。因此，精子获取运动能力、完成获能和顶体反应等一系列关键事件，几乎完全依赖于对现有蛋白质的翻译后修饰（protein translational modifications，PTMs）。PTMs 通过可逆或不可逆的方式改变蛋白质的结构、稳定性、定位和相互作用，极大地丰富了蛋白质组的多样性和功能灵活性，成为精子功能调控的核心“代码”。近年随着高通量蛋白质组学、磷酸化蛋白质组学以及基因编辑动物模型的广泛应用，对精子发生及鞭毛组装过程中的PTMs调控机制有了突破性的认识。本文拟系统梳理这些研究进展，来探讨 PTMs 异常与男性不育的关联。

1　PTMs 在鞭毛组装中的作用

1.1　磷酸化　磷酸化是精子鞭毛组装过程中研究最深入的 PTMs 类型。Zhu 等[2]发现，微管蛋白激酶 2（tau tubulin kinase 2，TTBK2）在精子鞭毛形成中至关重要，证实了 TTBK2 介导的磷酸化是鞭毛轴丝延伸和鞭毛内运输（intraflagellar transport，IFT）复合体功能所必需的。Chang 等[3]进一步验证了 TTBK2 在精子发生中的关键作用，发现 TTBK2 主要定位于精细胞延长阶段的“manchette”结构上，通过 RNA 干扰敲低 TTBK2 表达，会显著增加精子尾部畸形率并降低前向运动能力，揭示了 TTBK2 上调中心体蛋白（CEP164，CEP83）和 IFT88 的表达，从而参与调控精子尾部的正常形成与功能维持。Xu 等[4]通过比较蛋白质组学和磷酸化蛋白质组学来分析不同品种公猪（杜洛克和约克夏）的精子差异，发现 A 型激酶锚定蛋白（A-kinase anchoring proteins，AKAPs）及其磷酸化水平与高精子活力密切相关；AKAPs 作为支架蛋白整合了 cAMP/PKA 信号通路，其磷酸化状态的改变直接影响了精子鞭毛的结构完整性和运动能力。

1.2　乙酰化　乙酰化是稳定微管的标志之一。Biasi 等[5]在 1 型糖尿病大鼠模型中发现，高血糖诱导的氧化应激会下调精子中α-微管蛋白的乙酰化水平，同时伴随去组蛋白去乙酰化酶 6（histone deacetylase 6，HDAC6）的上调和α-微管蛋白 N-乙酰转移酶 1（alpha-tubulin N-acetyltransferase 1，ATAT1）的下调，这种乙酰化水平的降低与轴丝微管结构紊乱、精子活力下降密切相关。Zhao 等[6]发现，ODFs 的主要成分 ODF2 能够结合并保护乙酰化的α-微管蛋白，维持轴丝的稳定性，提示调控微管乙酰化是治疗弱精症的潜在策略。

1.3　谷氨酰化与甘氨酰化　微管蛋白的 PTMs，特别是谷氨酰化和甘氨酰化在精子鞭毛的组装与运动

基金项目：浙江省医药卫生科技计划项目（2025KY1378）
作者单位：315010 宁波，宁波大学附属第一医院（尹喆健，余怡，吴科荣）；宁波大学医学部（尹喆健）
通信作者：吴科荣，医学博士，主任医师，博士研究生导师。浙江省高层次人才特殊支持计划青年拔尖人才，宁波市领军拔尖人才，中华医学会男科学分会生育力保护与修复学组委员，浙江省医学会男科学分会委员，宁波市医学会男科学分会主任委员。Email：wkr1983@163.com

中发挥着关键的调控作用。Lee 等[7]的发现首次将 TTLL5 介导的谷氨酰化与精子鞭毛的超微结构完整性直接联系起来。Giordano 等[8]从相反的角度证实了谷氨酰化水平精确调控的重要性，发现敲除去谷氨酰化酶 CCP5 会导致精细胞中微管蛋白的过度谷氨酰化，进而引发精子领结构紊乱、中心粒过度复制以及精子头尾多种形态异常，最终导致雄性完全不育。这表明，谷氨酰化水平必须维持在一个精确的动态平衡范围内，任何过度的“加”或“减”都会严重破坏精子发生和鞭毛组装。Gadadhar 等[9]发现，同时敲除两个起始甘氨酰化酶 TTLL3 和 TTLL8 会完全消除小鼠体内的甘氨酰化修饰，导致精子呈现异常的环形游动模式，且观察到在缺乏甘氨酰化的精子轴丝中，内侧和外侧动力臂的构象分布发生严重紊乱，这首次从结构生物学角度阐明了甘氨酰化是协调轴丝动力蛋白有序工作、保障鞭毛正常摆动的关键。

1.4　泛素化　泛素化在精子鞭毛的组装和解聚中扮演着至关重要的角色。近年来，特定 E3 泛素连接酶在精子发生和鞭毛组装中的功能被逐步揭示。Wang 等[10]发现，敲除 *Rnf126* 基因会导致小鼠精子出现多种形态异常，证实了 *Rnf126* 与 BAG6 蛋白相互作用，共同调控精子合成与生殖细胞发育，为理解精子鞭毛形成的分子机制提供了新视角。与此类似，Yin 等[11]发现，在生殖细胞中特异性敲除 *Cul4b* 主要影响精子鞭毛的超微结构，导致轴丝微管排列异常和线粒体鞘功能缺陷，从而引起精子运动能力严重下降，进一步揭示了泛素化在精细胞形态建成和鞭毛结构稳定中的精细调控作用。

2　PTMs 异常与男性不育

2.1　弱精子症　弱精子症的核心缺陷在于精子运动能力下降，这与多种 PTMs 的失衡密切相关。磷酸化信号的异常是弱精子症最常见的分子基础之一。精子获能和超活化过程中，蛋白激酶 A（protein kinase A，PKA）介导的磷酸化级联反应对鞭毛摆动至关重要。CFAP45 是一种与轴丝腺嘌呤核苷酸稳态模块相关的蛋白，其缺陷可通过影响 AMP/ADP 与 ATP 的比例来干扰轴丝动力蛋白 ATPase 的活性，导致鞭毛运动异常[12]。

乙酰化水平的降低会削弱微管稳定性。乙酰化α-微管蛋白是鞭毛稳定性的标志物。研究发现，弱精子症个体的精子中乙酰化α-微管蛋白含量显著减少，而 HDAC6 抑制剂虽然可增加微管乙酰化水平，却意外抑制了精子运动，提示微管乙酰化存在精细的阈值调控[13]。谷氨酰化与甘氨酰化的紊乱可扰乱动力臂协调工作。Ttll9 是一种微管多聚谷氨酰化酶，其缺失可导致精子轴丝中第 5 号双微管的多聚谷氨酰化水平降低，进而引起鞭毛摆动频繁“停滞”，使精子无法产生有效的前向运动[14]。泛素化系统的缺陷则会破坏鞭毛结构蛋白的质量控制。FBXO24 通过 K6 连接的多聚泛素化降解 SLC25A26 来保护线粒体完整性和 ATP 产生，其敲除导致精子线粒体功能障碍和活力严重缺陷[15]。

综上，弱精子症是磷酸化、乙酰化、谷氨酰化、甘氨酰化和泛素化等多种修饰网络失衡的综合结果。

2.2　畸形精子症　精子鞭毛形态异常是畸形精子症的常见表现，其中以精子鞭毛多重形态异常（multiple morphological abnormalities of the flagella，MMAF）最为典型。微管乙酰化异常是导致鞭毛形态畸形的关键机制之一。染色质结构域 Y 样蛋白（chromodomain Y-like，CDYL）剪接突变导致的微管低乙酰化不仅降低精子活力，还造成精子中段变薄、轴丝蛋白复合物排列紊乱等超微结构异常，这提示乙酰化修饰的精确调控对维持鞭毛正常形态不可或缺[16]。

谷氨酰化修饰的失衡在 MMAF 中同样扮演重要角色。富含谷氨酰胺蛋白 2（glutamine rich 2，QRICH2）功能缺失突变已在多个近亲家系中被鉴定为 MMAF 的致病原因，患者精子呈现典型的鞭毛多重形态异常，QRICH2 敲除小鼠则完全重现这一表型。机制研究表明，QRICH2 作为一种谷氨酰胺传感器，通过调控微管谷氨酰化水平来维持轴丝微管的稳定性[17]。

综上，PTMs 异常通过影响微管稳定性、动力臂组装等多种途径破坏精子鞭毛的形态完整性。阐明这些修饰调控机制，不仅深化了对畸形精子症分子病理的认识，也为该病的分子诊断与靶向治疗提供了新的切入点。

3　诊疗前景与展望

3.1　生物标志物开发　PTMs 状态具备作为男性不育分子诊断标志物的潜力。AKAP3/AKAP4 的磷酸化水平可反映 cAMP/PKA 信号通路的活性，其异常降低与弱精子症密切相关。α-微管蛋白的乙酰化程度是轴丝稳定性的直接指标，在 1 型糖尿病模型和

ODF2 缺陷患者中均显著下调。TTLL5 介导的谷氨酰化修饰丰度下降可导致特定微管二联体缺失，而 CCP5 缺失导致的过度谷氨酰化则引起鞭毛畸形。通过精子涂片免疫荧光或精浆外泌体检测这些修饰谱，有望对弱精子症和 MMAF 进行分子分型，实现精准诊断。

3.2　治疗靶点筛选　基于 PTMs 调控的靶向治疗为男性不育提供新策略。磷酸化层面，针对 TTBK2 功能不足的患者，可探索激酶激动剂；对于 PKA 信号低下者，可考虑磷酸二酯酶（phosphodiesterases，PDEs）抑制剂的适应证内再评价。乙酰化层面，虽然 HDAC6 抑制剂在增加微管乙酰化的同时可能抑制运动，但锂剂已被证明可通过上调 ODF2 和乙酰化微管改善精子活力，具备老药新用的潜力[7]。谷氨酰化和甘氨酰化层面，理论上可开发针对 TTLL 家族谷氨酰化酶的小分子抑制剂，或筛选去谷氨酰化酶 CCP5 的激活剂。泛素化层面，针对特定异常蛋白的积累，可设计蛋白靶向降解嵌合体（proteolysis-targeting chimera，PROTAC）技术进行选择性清除。

3.3　基因治疗的潜在靶点　对于由单基因突变导致的严重鞭毛组装缺陷，基因治疗提供了根治性希望。编码各类修饰酶，如激酶 TTBK2、去乙酰化酶 HDAC6、谷氨酰化酶 TTLL5、去谷氨酰化酶 CCP5、泛素连接酶 RNF126/CUL4B，以及关键结构蛋白，如 *AKAP3/AKAP4*、*ODF2*、*QRICH2*、*CFAP45* 等的基因，均是潜在的治疗靶点。尽管面临脱靶效应和伦理挑战，但随着基因编辑技术的进步，利用精原干细胞体外修复后辅助生殖的策略正逐步走向可能。

4　结论

PTMs 是解码精子鞭毛精密组装和复杂功能的“钥匙”。从磷酸化的信号“开关”到微管蛋白修饰的“动态调节”，PTMs 精细地调控着精子发生、成熟和受精的全过程。这些修饰的失衡是导致男性不育，尤其是弱精症和精子鞭毛 MMAF 的关键分子病理基础。未来，随着技术手段的不断进步和对 PTMs 认识的日益深入，基于 PTMs 的诊疗策略必将为男性生殖健康领域带来革命性的突破。

利益冲突　所有作者声明无利益冲突

参　考　文　献

[1] Guseva E A, Buev V S, Mirzaeva S E, et al. Structure and composition of spermatozoa fibrous sheath in diverse groups of Metazoa [J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(14): 7663.

[2] Zhu T Y, Zhu Y, Jiang X Y, et al. Stage-resolved phosphoproteomic landscape of mouse spermiogenesis reveals key kinase signaling in sperm morphogenesis[J]. Adv Sci (Weinh), 2025, 12(44): e08538.

[3] Chang T Q, Wu H, Zhang X Y, et al. TTBK2 affects sperm quality by regulating the expression of centrosomal proteins and flagellar transporters during spermiogenesis in mice[J]. Mol Hum Reprod, 2025, 31(3): gaaf030.

[4] Xu Y J, Han Q, Ma C F, et al. Comparative proteomics and phosphoproteomics analysis reveal the possible breed difference in Yorkshire and duroc boar spermatozoa[J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9: 652809.

[5] Biasi A, Ambruosi M R, Romano M Z, et al. Impact of type 1 diabetes on testicular microtubule dynamics, sperm physiology, and male reproductive health in rat[J]. Int J Mol Sci, 2025, 26(10): 4579.

[6] Zhao W L, Li Z Z, Ping P, et al. Outer dense fibers stabilize the axoneme to maintain sperm motility[J]. J Cellular Molecular Medi, 2018, 22(3): 1755-1768.

[7] Lee G S, He Y Z, Dougherty E J, et al. Disruption of Ttll5/stamp gene (tubulin tyrosine ligase-like protein 5/SRC-1 and TIF2-associated modulatory protein gene) in male mice causes sperm malformation and infertility[J]. J Biol Chem, 2013, 288(21): 15167-15180.

[8] Giordano T, Gadadhar S, Bodakuntla S, et al. Loss of the deglutamylase CCP5 perturbs multiple steps of spermatogenesis and leads to male infertility[J]. J Cell Sci, 2019, 132(3): jcs226951.

[9] Gadadhar S, Alvarez Viar G, Hansen J N, et al. Tubulin glycylation controls axonemal dynein activity, flagellar beat, and male fertility [J]. Science, 2021, 371(6525):jcs226951.

[10] Wang S N, Qin Z H, Liu J, et al. Absence of Rnf126 causes male infertility with multiple morphological abnormalities of the sperm-flagella[J]. Cell Death Discov, 2025, 11(1): 251.

[11] Yin Y, Liu L R, Yang C Y, et al. Cell autonomous and nonautonomous function of CUL4B in mouse spermatogenesis[J]. J Biol Chem, 2016, 291(13): 6923-6935.

[12] Dougherty G W, Mizuno K, NOthe-Menchen T, et al. CFAP45 deficiency causes situs abnormalities and asthenospermia by disrupting an axonemal adenine nucleotide homeostasis module[J]. Nat Commun, 2020, 11(1): 5520.

[13] Chawan V, Yevate S, Gajbhiye R, et al. Acetylation/deacetylation and microtubule associated proteins influence flagellar axonemal stability and sperm motility[J]. Biosci Rep, 2020, 40(12): BSR20202442.

[14] Konno A, Ikegami K, Konishi Y, et al. Ttll9-/ - mice sperm flagella show shortening of doublet 7, reduction of doublet 5 polyglutamylation and a stall in beating[J]. J Cell Sci, 2016, 129(14): 2757-2766.

[15] Zheng Y L, Wu B B, Dong F C, et al. FBXO24 targets SLC25A26 for K6-linked polyubiquitylation to maintain mitochondrial function during spermiogenesis[J]. Development, 2025, 152(15): dev204761.

[16] Yang F, Gao Y, Han B, et al. Aberrant acetylation caused by aC-DYLsplicing mutation contributes to thin mid-piece related asthenoteratozoospermia and male infertility[J]. Andrology, 2025, 13(8): 2091-2100.

[17] Zhang G H, Guo J C, Yang H X, et al. Metabolic profiling identifies Qrich2 as a novel glutamine sensor that regulates microtubule glutamylation and mitochondrial function in mouse sperm[J]. Cell Mol Life Sci, 2024, 81(1): 170.

收稿日期：2026-06-10

（本文编辑：钟美春）