

· 综述 ·

热休克蛋白90在男性不育中的研究进展

梁汉洲¹ 黄永汉^{1,2,*}

1. 广东医科大学研究生院 (广东 湛江 524000)

2. 佛山市第一人民医院生殖医学中心 (广东 佛山 528000)

【摘要】男性不育症目前发病率越来越高，精索静脉曲张是引起不育的重要因素之一。在精索静脉曲张造成睾丸细胞应激条件下，热休克蛋白90表达增加，该蛋白的伴侣活性在精子发生和获能过程中有着重要的作用。

【关键词】男性不育；精索静脉曲张；热休克蛋白90

【中图分类号】R446.1；R588.1

【文献标识码】A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2021.03.043

Research Progress of Heat Shock Protein 90 in Male Infertility

LIANG Han-zhou¹, HUANG Yong-han^{1,2,*}

1. Graduate School, Guangdong Medical University, Zhanjiang 524000, Guangdong Province, China

2. Reproductive Medicine Center, Foshan First People's Hospital, Foshan 528000, Guangdong Province, China

Abstract: At present, the incidence of male infertility is getting higher and higher, and varicocele is one of the important factors causing infertility. The expression of heat shock protein 90 (HSP90) is increased in testicular cells under the condition of stress caused by varicocele. The chaperone activity of HSP90 plays an important role in spermatogenesis and capacitation.

keywords: Male Infertility; Varicocele; Heat Shock Protein 90

上世纪六十年代意大利科学家费鲁乔·里托萨(Ferruccio Ritossa)发现腹黑果蝇的唾液腺染色体在高温培育条件下出现一个特征性的基因转录增强“puffing”(膨突)，他推测这种染色体改变是由于热应激后基因激活导致特异蛋白表达增加所致^[1]，后来经进一步研究发现该“膨突”转录翻译出一种特定的蛋白质，称为“热休克蛋白(heat shock protein, HSP)”。通常热休克蛋白家族可根据相对分子量大小被分为6大类：HSP100、HSP90、HSP70、HSP60、HSP40和小分子HSP等^[2]。大量研究表明，热休克蛋白在细胞应激状态下，如环境温度、细胞损伤、感染、肿瘤等，均可产生^[3]。HSPs具有不同的细胞内定位和功能分化，在生理条件和应激下均可作为分子伴侣参与新合成蛋白质的折叠、蛋白质复合物的组装、蛋白质的细胞内转运或者错误折叠蛋白质的变构纠正等^[4]。HSP90蛋白作为HSP家族中高度保守的一类伴侣蛋白，其在处于生理条件下的细胞中含量非常丰富，约占细胞中蛋白质总量的1%~2%^[5]。自Miller等^[6]于1992年实验证实了HSP90蛋白在人精子中表达后，HSP90蛋白与精子发生的关系以及其对男性不育的影响被深入研究。

而精索静脉曲张作为男性不育症中的重要因素，可能影响精子发生功能异常而导致男性不育的机制一般认为与以下因素相关：低氧血症、肾性肾上腺代谢物返流、微循环障碍、氧化应激以及睾丸内高温等^[7]。这些睾丸内的应激反应恰恰是HSPs表达产生的条件，所以研究HSPs蛋白在精索静脉曲张中的表达对男性不育极具意义。

1 HSP90蛋白简介

【第一作者】梁汉洲，男，主要研究方向：泌尿外科。E-mail: 374820512@qq.com

【通讯作者】黄永汉，男，教授，主要研究方向：泌尿男科生殖。E-mail: hyonghan@163.com

HSP90蛋白家族被定义为相对分子量大小约在90kD的一组伴侣蛋白，它包括存在于胞质中的两种主要亚型HSP90A与HSP90B，以及分布在内质网中的葡萄糖调节蛋白94(GRP94)和线粒体基质中的肿瘤坏死因子受体相关蛋白-1(TRAP1)^[8]。在哺乳动物中HSP90A与HSP90B两种蛋白同源，HSP90A蛋白也被称为“诱导型HSP90蛋白”，其在生理条件下表达较低，应激时表达量增加，并能以外泌体形式分泌到细胞表面；HSP90B蛋白也可称为“组成型HSP90蛋白”，生理条件下在细胞内持续表达^[9]。由于HSP90A蛋白与HSP90B蛋白具有结构和功能的高度相似性，所以大多数情况下都以“HSP90蛋白”统称。在应激条件下，HSP90蛋白的表达量可占细胞总蛋白量的4%~6%^[10]。HSP90蛋白在细胞中的主要功能是参与重新折叠后的错误折叠蛋白质(客户蛋白)的完全折叠与功能成熟^[11-12]。在细胞内的HSP90蛋白主要以二聚体形式存在^[13]，它由三个结构域组成：可与ATP结合的N-端核苷酸结合结构域、参与发挥伴侣蛋白作用的中间结构域以及C-端二聚体结构域，由其构成可以知道HSP90蛋白是一个由ATP驱动的同二聚体伴侣，当N-端结构域与ATP结合时发生构象改变，中间结构域与共伴侣分子形成伴侣蛋白复合体与客户蛋白结合，二聚体两端的N-端结构域结合ATP形成闭合状态，在ATP水解后，HSP90蛋白二聚体恢复到原始的开放状态，共伴侣分子与正确折叠的客户蛋白从中间结构域中脱离，以此过程发挥其伴侣功能^[14]。

2 精索静脉曲张与男性不育

精索静脉曲张是精索蔓状静脉丛由于各种原因引起血液回流不畅或因静脉瓣功能损害引起血液倒流，从而形成局部静脉

扩张、迂曲、伸长的一种血管病理现象^[15]。男性不育是指夫妻双方同居1年以上,未采取任何避孕措施,因男方原因导致女方不孕者。近年来,男性不育症发病率明显增加,而精索静脉曲张是男性不育的常见原因之一。大量研究表明,精索静脉曲张与男性不育症密切相关。在正常男性中精索静脉曲张发病率约为15%,在原发性男性不育患者中发病率约为35%,在继发性男性不育患者中约占75%^[16]。尽管精索静脉曲张与男性不育症关系非常密切,但是至今为止精索静脉曲张导致男性不育的机制仍然未能完全明确^[17-20]。精索静脉曲张影响睾丸生精功能的机制错综复杂,可能是多种因素一起共同作用的结果。

3 HSP90蛋白与男性不育

热休克蛋白在细胞应激条件下的表达量增加, Légaré 等^[21]通过对隐睾患者的研究,发现热休克蛋白是精子发生所必需的,其在睾丸中表达能够保护生殖细胞免受诸如热、辐射和化学物质等应激环境的危害。热休克蛋白可以在精子发生的各个阶段中表达产生,在Ogi等^[22]的动物实验研究中,使用免疫组织化学和Western印迹的方法研究了在大鼠睾丸中HSP90蛋白在新生期的生殖细胞、支持细胞和间质细胞以及成年期开始后的精原细胞、精母细胞和精子细胞中均有表达。Yue等^[23]发现在转基因果蝇中HSP90蛋白功能的降低与果蝇不育表型相关,果蝇HSP90基因点突变产生的HSP90蛋白的功能异常变化可能导致不育。更有进一步研究表明,HSP90蛋白可在客户蛋白折叠和成熟的过程中弥补基因突变造成的损伤效应^[24]。在Huang等^[25]的一项研究中,使用HSP90蛋白抑制剂可降低公猪的精子活力,这意味着HSP90蛋白在睾丸生精过程中可能起着重要的作用。

4 结论与展望

由于各种疾病的发生都会对细胞产生应激状态,因此,包括HSP90蛋白在内的各种热休克蛋白都可能在疾病引起的应激环境下表达增加。目前国内外对热休克蛋白关于肿瘤^[26]、神经退行性疾病^[27]、感染性疾病^[28]等方面的研究较多,特别是对HSP90蛋白与肿瘤的研究近年来已发展成为热门研究方向之一^[29]。男性不育也是当今社会的一大热门研究课题,越来越多研究表明精索静脉曲张与男性不育关系密切。本研究通过对HSP90蛋白的简单综述,描述HSP90蛋白作为伴侣功能蛋白调节着生殖细胞的增殖、凋亡等,相信对于热休克蛋白与男性不育关系的更深入研究会为男性健康提供帮助。

参考文献

- [1] Ferruccio Ritossa. A new puffing pattern induced by temperature shock and DNP in *Drosophila* [J]. *Cell Mol Life Sci*, 1962, 18(12): 571-573.
- [2] Zininga T, Lebogang R, Addmore S. Heat shock proteins as immunomodulators [J]. *Molecules*, 2018 (23): 11.
- [3] Dokladny K, Myers O B, Moseley P L. Heat shock response and autophagy—cooperation and control [J]. *Autophagy*, 2015, 11(2): 200-213.

- [4] Saibil H. Chaperone machines for protein folding, unfolding and disaggregation [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2013, 14: 630-642.
- [5] Abdullah H, Marwan E E S, Hassan Y N. The HSP90 family: Structure, regulation, function, and implications in health and disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19, 9: 2560.
- [6] Miller D, Brough S, Al-Harbi O. Characterization and cellular distribution of human spermatozoal heat shock proteins [J]. *Hum Reprod*, 1992, 7(5): 637-645.
- [7] Sheehan M M, Ramasamy R, Lamb D J. Molecular mechanisms involved in varicocele-associated infertility [J]. *J Assisted Reprod Genet*, 2014, 31(5): 521-526.
- [8] Prodromou C. REVIEW ARTICLE mechanisms of Hsp90 regulation [J]. *Bioch J*, 2016, 473, 16: 2439-2452.
- [9] Gupta R S. Phylogenetic analysis of the 90 kD heat shock family of protein sequences and an examination of the relationship among animals, plants, and fungi species [J]. *Mol Biol Evol*, 1995, 12(6): 1063-1073.
- [10] Whitesell L, Lindquist S L. HSP90 and the chaperoning of cancer [J]. *Nat Rev Cancer*, 2005, 5(10): 761-772.
- [11] Daniyan M O, Przyborski J M, Shonhai A. Partners in mischief: functional networks of heat shock proteins of *Plasmodium falciparum* and their influence on parasite virulence [J]. *Biomolecules*, 2019, 9: 295.
- [12] Kravats A N, Hoskins J R, Reidy M, et al. Functional and physical interaction Biophys Rev between yeast Hsp90 and Hsp70 [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, 115(10): 2210-2219.
- [13] Prodromou C. Mechanisms of Hsp90 regulation [J]. *Biochem J*, 2016, 473: 2439-2452.
- [14] Rebecca A S, Mark R W, Len N, et al. Detecting post-translational modifications of Hsp90 [J]. *Methods Mol Biol*, 2018, 1709: 209-219.
- [15] 邓春华, 高学军. 精索静脉曲张诊断与治疗中国专家共识 [J]. *中国男科学杂志*, 2015, 21(11): 1035-1042.
- [16] Sabanegh E A. Male infertility. In: Wein A J K L, Novick A C, editor. 10th ed. Campbell-Walsh urology [M]. Philadelphia: Saunders, 2012: 636-637.
- [17] Rao M, Zhao X L, Yang J, et al. Effect of transient scrotal hyperthermia on sperm parameters, seminal plasma biochemical markers, and oxidative stress in men [J]. *Asian J Androl*, 2015, 17: 668-675.
- [18] Esteves S C, Agarwal A. Varicocele and male infertility: current concepts and future perspectives [J]. *Asian J Androl*, 2016, 18(2): 161-162.
- [19] Sheehan M M, Ramasamy R, Lamb D J. Molecular mechanisms involved in varicocele-associated infertility [J]. *J Assisted Reprod Genet*, 2014, 31(5): 521-526.
- [20] Wang H, Sun Y, Wang L, et al. Hypoxia-induced apoptosis in the bilateral testes of rats with left-sided varicocele: A new way to think about the varicocele [J]. *J Androl*, 2010, 31(3): 299-305.
- [21] Légaré C, Thabet M, Sullivan R. Expression of heat shock protein 70 in normal and cryptorchid human excurrent duct [J]. *Mol Hum Reprod*, 2004, 10: 197-202.
- [22] Ogi S, Tanji N, Iseda T, et al. Expression of heat shock proteins in developing and degenerating rat testes [J]. *Arch Androl*, 1999, 43: 163-171.
- [23] Yue L, Karr T L, Nathan D F, et al. Genetic analysis of viable Hsp90 alleles reveals a critical role in *Drosophila* spermatogenesis [J]. *Genetics*, 1999, 151: 1065-1079.
- [24] Queitsch C, Sangster T A, Lindquist S. HSP90 as a capacitor of phenotypic variation [J]. *Nature*, 2002, 417: 618-624.
- [25] Huang S Y, Kuo Y H, Tsou H L, et al. The decline of porcine sperm motility by geldanamycin, a specific inhibitor of heat-shock protein 90 (HSP90) [J]. *Theriogenology*, 2000, 53: 1177-1184.
- [26] Woodford M R, Dunn D, Miller J B, et al. Impact of Posttranslational Modifications on the Anticancer Activity of Hsp90 Inhibitors [J]. *Adv Cancer Res*, 2016, 129: 31-50.
- [27] Schopf F H, Biebl M M, Buchner J. The HSP90 chaperone machinery [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2017, 18: 345-360.
- [28] Wu S, Hong F, Gewirth D, et al. The molecular chaperone gp96/GRP94 interacts with toll-like receptors and integrins via its C-terminal hydrophobic domain [J]. *J Biol Chem*, 2012, 287: 6735-6742.
- [29] 刘杨. 基于PubMed数据库的HSP90文献分析 [J]. *宝鸡文理学院学报(自然科学版)*, 2018, 38(4): 39-48.