

# 端粒危机: 未修复的DNA损伤如何驱动卵母细胞基因组不稳定与衰老

曹天琦<sup>1,2</sup>, 刘思邈<sup>1,2</sup>, 慕茗<sup>1</sup>, 黄军就<sup>1,2\*</sup>

1. 中山大学生命科学学院, 基因功能与调控教育部重点实验室, 广州 510275

2. 中山大学生命科学学院&附属第一医院, 广东省生殖医学重点实验室, 广州 510275

\* 联系人, E-mail: [hjunjiu@mail.sysu.edu.cn](mailto:hjunjiu@mail.sysu.edu.cn)

## Telomere trouble: how unfixed DNA damage drives oocyte genome instability and aging

Tianqi Cao<sup>1,2</sup>, Simiao Liu<sup>1,2</sup>, Ming Mu<sup>1</sup> & Junjiu Huang<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup> MOE Key Laboratory of Gene Function and Regulation, School of Life Sciences, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510275, China

<sup>2</sup> Key Laboratory of Reproductive Medicine of Guangdong Province, School of Life Sciences and The First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510275, China

\* Corresponding author, E-mail: [hjunjiu@mail.sysu.edu.cn](mailto:hjunjiu@mail.sysu.edu.cn)

doi: [10.1360/CSB-2025-5525](https://doi.org/10.1360/CSB-2025-5525)

现代社会中, 因经济、文化、教育等因素的综合作用, 女性初婚初育年龄显著推迟, 高龄生育现象日益凸显。生育老龄化对女性的影响远高于男性, 这是因为男性生殖系中持续存在具增殖能力的干细胞群, 长期维持产生精子的能力; 而女性的卵巢储备在胚胎发育阶段就已建立完成, 在其生育周期中几乎不再增加。尤为关键的是, 卵母细胞发育成熟后进入生发泡期(germinal vesicle, GV), 其减数分裂阻滞状态可持续数十年。这种长期阻滞导致GV期卵母细胞持续累积损伤, 是其衰老的直接诱因。女性35岁后卵巢储备显著降低, 直接表现为卵母细胞数量与质量的下降<sup>[1]</sup>, 其核心机制与基因组不稳定性(特别是染色体异常)的急剧升高密切相关<sup>[2]</sup>。

端粒是位于真核生物染色体末端的特殊结构, 由串联重复序列及Shelterin蛋白复合体组成。端粒通过T-loop防止染色体末端被识别为DNA双链断裂(DNA double-strand breaks, DSBs), 从而维持基因组稳定性<sup>[3]</sup>。在具有增殖能力的真核细胞中, 端粒随DNA复制而不断缩短。当其缩短到一定阈值后, 端粒对DNA损伤应答(DNA damage response, DDR)的抑制效应减弱, 将诱发染色体融合等基因组不稳定现象, 导致细胞周期阻滞甚至凋亡<sup>[4]</sup>。然而, 对于神经细胞、心肌细胞等非

分裂细胞以及GV期阻滞的卵母细胞, 由于缺乏复制性来源的端粒缩短, 其端粒功能障碍应主要来源于累积性的DNA损伤<sup>[5]</sup>。目前卵母细胞端粒研究多沿袭体细胞范式, 聚焦端粒酶活性、端粒长度及其对受精和胚胎发育的影响。然而, 卵母细胞在细胞周期、胞质体积、细胞数量等方面与体细胞存在显著差异, 目前仍缺乏特异性研究卵母细胞中端粒DNA损伤的技术手段。因此, 端粒DNA损伤如何影响卵母细胞发育, 以及卵母细胞如何响应端粒DNA损伤也仍然未知。

近日, 中山大学黄军就课题组<sup>[6]</sup>通过分析临床捐献的人卵母细胞样本发现, GV期卵母细胞中近一半的自发DNA损伤定位于端粒区域, 为解析卵母细胞对端粒DNA损伤的应答机制, 我们整合CRISPR/Cas9与中国科学院动物研究所刘光慧研究员团队开发的TTALE(thioredoxin-fused transcription activator-like effector)三维基因组成像系统<sup>[7]</sup>, 首次在小鼠卵母细胞中实现了端粒DNA的特异性损伤诱导与实时示踪(图1)。基于该模型, 我们发现端粒受损的卵母细胞染色体不稳定, 体外成熟率下降且染色体排列异常, 这说明端粒DNA损伤直接影响卵母细胞的发育质量。

利用四维活细胞共聚焦成像技术, 我们发现端粒受损的

引用格式: 曹天琦, 刘思邈, 慕茗, 等. 端粒危机: 未修复的DNA损伤如何驱动卵母细胞基因组不稳定与衰老. 科学通报, 2025, 70: 5387–5389

Cao T, Liu S, Mu M, et al. Telomere trouble: how unfixed DNA damage drives oocyte genome instability and aging (in Chinese). Chin Sci Bull, 2025, 70: 5387–5389, doi: [10.1360/CSB-2025-5525](https://doi.org/10.1360/CSB-2025-5525)

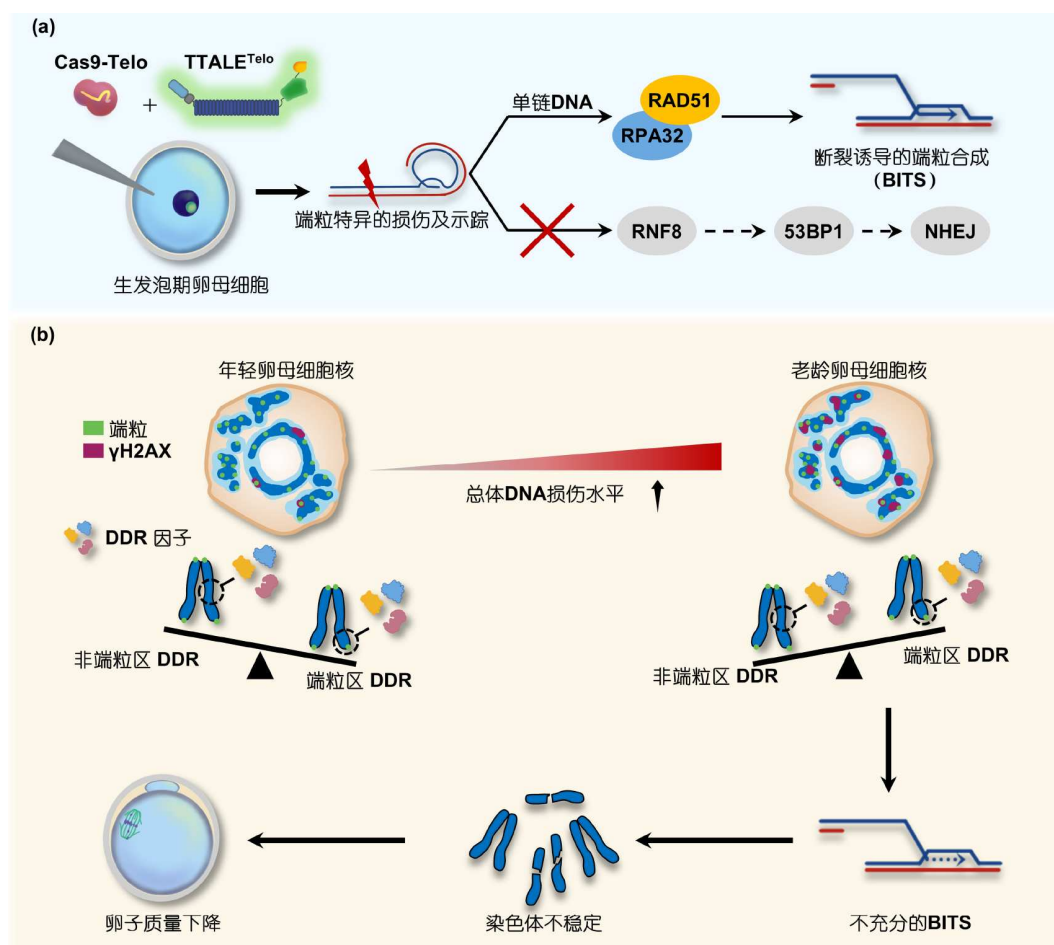


**图 1** 生殖衰老过程中端粒DDR不充分导致卵母细胞染色体不稳定的机制。(a) 哺乳动物卵母细胞的端粒DNA损伤应答机制(DDR); (b) 生殖衰老中不充分的BITS导致卵母细胞染色体不稳定

**Figure 1** Insufficient telomeric DNA damage response promotes chromosomal instability in aged oocytes. (a) The telomeric DNA damage response (DDR) mechanism in mammalian oocytes. (b) Impaired BITS leading to oocyte chromosomal instability during reproductive aging

GV期卵母细胞中端粒运动速度显著加快。已知体细胞中此类加速现象与RAD51重组酶介导的同源重组修复(homologous recombination, HR)<sup>[8]</sup>, 或53BP1(p53-binding protein 1)驱动的非同源末端连接(non-homologous end-joining, NHEJ)相关<sup>[9]</sup>。为阐明相关机制, 我们利用三维免疫荧光技术解析受损端粒的DDR因子募集特征。意外的是, NHEJ通路关键因子RNF8 (E3 ubiquitin-protein ligase)在受损端粒的招募水平较低, 可能导致其下游53BP1的募集减少。并且, Cas9产生的端粒DNA损伤也没有在卵母细胞中引发端粒融合, 表明NHEJ相关通路未参与卵母细胞的DDR过程。相反, HR通路关键因子RPA32 (replication protein A 32 kD subunit)、RAD51在GV卵母细胞中被高效招募到受损端粒上, 与ATR(serine/threonine-protein kinase ATR)和PARP1(poly (ADP-ribose) polymerase 1)共同促进断裂诱导的端粒合成(break-induced telomere synthesis, BITS)。上述证据揭示, 卵母细胞主要依赖HR相关机制响应

端粒DNA损伤, 而这种偏好性可能有助于更好地维持遗传信息的保真性, 并提升卵母细胞的利用效率。

更重要的是, 我们在临床GV期卵母细胞样本中也检测到了BITS。基于小鼠卵母细胞模型的深入研究发现, 老龄卵母细胞中RAD51蛋白表达量未显著改变, 且仍能响应DNA损伤信号。然而, 由于端粒上的DDR效率通常低于非端粒区<sup>[10]</sup>, 在老年卵母细胞整体DNA损伤水平累积的前提下, RAD51介导的相关DDR活动更集中在非端粒区, 导致了BITS的不足。这一机制加剧了基因组不稳定性, 显著提升了老龄卵母细胞在遭受端粒DNA损伤时产生染色体非整倍性变异的频率。

综上所述, 本研究系统阐明卵母细胞端粒DDR的核心机制, 为端粒DNA损伤降低卵子质量提供了直接证据, 并证实端粒DDR缺陷是老龄卵母细胞基因组不稳定的关键驱动因素。虽然针对已衰老卵母细胞的单一DDR因子干预可能难以显著逆转卵子质量, 但未来研究或许可以尝试从年轻阶段开

始干预,减少衰老过程中卵母细胞端粒DNA损伤的累积,从而延缓卵母细胞质量与数量的衰退进程。这一发现将有助于

人们更好地解析端粒功能障碍在女性生殖衰老中的生理意义,并为延长女性生育年龄的临床策略提供关键理论支撑。

**致谢** 感谢国家自然科学基金(82271688, 32500713, 82501865)与广东省基础与应用基础研究基金(2023A1515111005)资助。

## 推荐阅读文献

- 1 Chua S J, Danhof N A, Mochtar M H, et al. Age-related natural fertility outcomes in women over 35 years: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *Hum Reprod*, 2020, 35: 1808–1820
- 2 Gruhn J R, Zielinska A P, Shukla V, et al. Chromosome errors in human eggs shape natural fertility over reproductive life span. *Science*, 2019, 365: 1466–1469
- 3 Markiewicz-Potoczny M, Lobanova A, Loeb A M, et al. TRF2-mediated telomere protection is dispensable in pluripotent stem cells. *Nature*, 2021, 589: 110–115
- 4 Blasco M A, Lee H W, Hande M P, et al. Telomere shortening and tumor formation by mouse cells lacking telomerase RNA. *Cell*, 1997, 91: 25–34
- 5 Schumacher B, Pothof J, Vijg J, et al. The central role of DNA damage in the ageing process. *Nature*, 2021, 592: 695–703
- 6 Cao T, Liu S, Wang F, et al. Insufficient telomeric DNA damage response promotes chromosomal instability in aged oocytes. *Sci Bull*, 2025, 70: 3382–3396
- 7 Ren R, Deng L, Xue Y, et al. Visualization of aging-associated chromatin alterations with an engineered TALE system. *Cell Res*, 2017, 27: 483–504
- 8 Cho N W, Dilley R L, Lampson M A, et al. Interchromosomal homology searches drive directional ALT telomere movement and synapsis. *Cell*, 2014, 159: 108–121
- 9 Lottersberger F, Karssemeijer R A, Dimitrova N, et al. 53BP1 and the LINC complex promote microtubule-dependent DSB mobility and DNA repair. *Cell*, 2015, 163: 880–893
- 10 Fumagalli M, Rossiello F, Clerici M, et al. Telomeric DNA damage is irreparable and causes persistent DNA-damage-response activation. *Nat Cell Biol*, 2012, 14: 355–365