

综述

## DHX37基因在性发育异常中作用的研究进展

刘 蓓, 贺 静

昆明理工大学附属医院, 云南省第一人民医院医学遗传科, 昆明 650032

**[摘要]** 性发育异常 (disorders of sex development, DSD) 是一类临床表型异质性很强的疾病, 患病率为 1/5 000~1/4 500。根据国际分类标准, 按照染色体核型分类, DSD 分为性染色体 DSD、46,XY DSD 和 46,XX DSD, 仅 35%~45% 的 46,XY DSD 患者和 10% 的 46,XX DSD 患者的病因能够明确。DSD 的表型和致病机制仍然是目前的研究热点。DEAH-box 解旋酶 37 (DEAH-box helicase 37, *DHX37*) 基因是 2019 年新发现的性发育异常候选致病基因。近年来, 研究者们证实了 *DHX37* 基因的变异与 46,XY DSD 疾病有着密切的联系。*DHX37* 基因作为基因组中最保守的基因之一, 其诊断较为困难, 并且 *DHX37* 基因如何导致 46,XY DSD 疾病的分子机制尚不清楚。近年来, 许多研究者通过全外显子组基因测序技术筛选出 *DHX37* 基因的变异位点并对其致病机制进行深入研究, 扩展了有关性发育异常的遗传图谱。该文综述了 *DHX37* 基因的结构与功能, *DHX37* 基因变异引起的临床表型和 DSD 的致病机制, 以及 *DHX37* 基因变异在核糖体病背景下的致病机制。

**[关键词]** 性发育异常; 46,XY DSD; *DHX37* 基因; 人类疾病

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1674-8115.2024.11.015 **[中图分类号]** R588.1 **[文献标志码]** A

## Research progress in the role of *DHX37* gene in disorders of sex development

LIU Bei, HE Jing

The Affiliated Hospital of Kunming University of Science and Technology, Department of Medical Genetics, The First People's Hospital of Yunnan Province, Kunming 650032, China

**[Abstract]** Disorders of sex development (DSD) are a group of conditions with strong clinical phenotype heterogeneity, and the incidence of DSD in the population is 1/5 000 to 1/4 500. According to the international classification standards, DSD is divided into sex chromosome DSD, 46,XY DSD and 46,XX DSD according to chromosomal karyotype. Only 35%~45% of patients with 46,XY DSD and 10% of those with 46,XX DSD have definite etiologies. So far, the phenotype and pathogenic mechanism of DSD are still the focus of research. DEAH-box helicase 37 (*DHX37*) is a novel candidate pathogenic gene for DSD, first identified in 2019. In recent years, researchers have confirmed that *DHX37* gene variants are closely related to 46,XY DSD. *DHX37* gene is one of the most conserved genes across genomes, making its genetic diagnosis difficult, and the molecular mechanism in causing 46,XY DSD is still unclear. In recent years, many researchers have screened the variation sites of the *DHX37* gene by whole exome sequencing (WES) technology and explored its pathogenic mechanisms, which has expanded the genetic map of DSD. This article reviews the relationship between the structure and function of the *DHX37* gene, the pathogenic mechanisms of clinical phenotypes and DSD caused by *DHX37* gene variants. It also discusses the pathogenic mechanisms of human diseases in the context of ribosomal-related diseases caused by *DHX37* gene variants.

**[Key words]** disorders of sex development (DSD); 46,XY DSD; *DHX37* gene; human disease

性发育异常疾病 (disorders of sexual development, DSD) 是性腺性别、遗传性别与表型性别不一致的一类疾病的总称, 在人群中的患病率高达 1/5 000~1/4 500<sup>[1-4]</sup>。依据国际上的分类标准, 按照染色体核

型分类, DSD 分为性染色体 DSD、46,XY DSD 以及 46,XX DSD, 仅 35%~45% 的 46,XY DSD 患者和 10% 的 46,XX DSD 患者的病因能够明确<sup>[3]</sup>。其中 46,XY DSD 疾病是 DSD 中最为常见的一种疾病类型。该疾

**[基金项目]** 云南省技术创新人才培养项目 (2019HB071)。

**[作者简介]** 刘 蓓 (1998—), 女, 硕士生; 电子信箱: 1228960209@qq.com。

**[通信作者]** 贺 静, 电子信箱: hejing1211@163.com。

**[Funding Information]** Technical Innovation Personnel Training Project in Yunnan Province (2019HB071).

**[Corresponding Author]** HE Jing, E-mail: hejing1211@163.com.

病是以生殖器不完全男性化、性腺发育不良、存在或不存米勒管结构为特征的常染色体显性遗传疾病<sup>[5]</sup>, 睾丸发育异常、雄激素合成以及功能障碍是该病发生的主要原因<sup>[6-8]</sup>。46,XY DSD包括完全性腺发育不全 (complete gonadal dysgenesis, CGD) 和部分性腺发育不全 (partial gonadal dysgenesis, PGD)。除此之外, 睾丸退化综合征 (testicular regression syndrome, TRS) 也属于46,XY性腺发育不全的一种。随着高通量测序技术的发展, 人们已经发现了一些影响性发育途径的基因, 例如SRY基因和NR5A1基因。据报道, SRY基因变异而引起的DSD占CGD的10%~15%, 研究证明其变异率高达70%<sup>[9-12]</sup>; 而NR5A1基因是编码调节肾上腺和性腺发育的重要基因, 同时也是导致46,XY DSD发生的重要基因, 该基因在很多的46,XY DSD临床表型研究中被报道。据统计, 因NR5A1基因变异而引起的性发育障碍约占所有DSD疾病的15%<sup>[10]</sup>。因此, 对46,XY DSD患者建立精确的分子诊断仍然是一个挑战。随着下一代测序技术的发展, 新的候选致病基因已不断被发现。2019年, 在患有46,XY PGD和TRS的患者中发现了DEAH-box解旋酶37 (DEAH-box helicase 37, DHX37) 基因的错义变异, 其变异频率与已知的性发育疾病相关基因相似。DHX37基因是编码RNA解旋酶的重要基因, 主要参与RNA的相关生物过程, 包括转录、剪接、核糖体发生、翻译和降解。2019年以前认为该基因与神经发育障碍相关, 但近年来的研究报道证实了DHX37基因的变异与46,XY DSD疾病相关<sup>[13]</sup>。

## 1 DHX37基因的结构与功能

### 1.1 DHX37基因的结构

DHX37基因高度保守, 位于人类染色体上12q24.31区域。据报道, 该区域的缺失或重排会导致患者表现出小阴茎、会阴尿道下裂和性腺功能减退<sup>[14]</sup>。该基因编码的蛋白由1 157个氨基酸组成, 包含28个外显子, 具有4个功能结构域, 分别是解旋酶ATP结合域 (helicase ATP-binding, RecA1)、解旋酶超家族C-末端结构域 (helicase superfamily C-terminal domain, RecA2)、解旋酶相关结构域 (helicase-associated domain, HA2) 和寡核苷酸/寡糖结合折叠结构域 (oligonucleotide/oligosaccharide-

binding-fold, OB)<sup>[15]</sup>。DHX37基因的RecA2结构域使用保守残基 (基序I、II、III、IVa和VI) 和靶RNA序列 (Ia、Ib、Ic、IV、IVa、V) 来结合ATP<sup>[16]</sup>, 同时, 该基因的RecA2结构域也是发生突变的高发结构域。

### 1.2 DHX37基因与核糖体的发生

DHX37基因主要在骨骼肌、淋巴结以及睾丸等组织中表达, 在胎盘、卵巢以及大脑中也有少量表达。DHX37作为编码RNA解旋酶的基因, 在核糖体的生物发生过程中有着重要的作用, 尤其在调节核糖体亚基组装方面参与rRNA (核糖体RNA) 的结构转变和复合体 (大亚基和小亚基的组装) 的形成<sup>[17]</sup>。该基因编码的RNA解旋酶蛋白参与RNA的相关表达过程, 包括转录、剪接、核糖体发生、翻译和降解等<sup>[18-19]</sup>。DHX37基因编码的RNA解旋酶以保守基序天冬氨酸-谷氨酸-丙氨酸-组氨酸为特征, 与胚胎发生、精子发生、细胞生长以及分裂有关<sup>[20-21]</sup>。核糖体生物发生是一个复杂且协调的过程, 最初发生在核仁中, 之后发生在细胞质中<sup>[15,22]</sup>。真核核糖体的发生是一种非常复杂且耗能的细胞活动, 核糖体的主要功能是负责将mRNA翻译成蛋白质<sup>[23]</sup>。真核生物的核糖体由大亚基60S rRNA (5S、5.8S、28S和46种蛋白) 和小亚基40S rRNA (18S和33种蛋白) 组成<sup>[24-26]</sup>。核糖体rRNA的成熟需要经历多次的核酸内切酶以及外切酶的剪切修饰。pre-5S rRNA由RNA聚合酶III转录, 经核酸外切酶剪切产生5'和3'末端; 47S rRNA经过剪切和修饰会最终形成成熟的rRNA (18S、5.8S和28S rRNA), 其由2个内部转录间隔区 (ITS1和ITS2) 隔开<sup>[25]</sup>。两侧具有2个外部转录间隔区 (5'ETS和3'ETS)<sup>[27-28]</sup>。这些间隔元件包含核酸酶的多靶位点, 而核酸酶对每个rRNA的成熟至关重要<sup>[29]</sup>。经过一系列的剪切反应后, 核酸酶将初始47S rRNA修饰为成熟的rRNA。其中, 18S rRNA的成熟过程为: 47S rRNA在核酸外切酶剪切下, 形成45S rRNA; 45S rRNA被核酸内切酶水解为30S rRNA和32S rRNA; 随后, 30S rRNA被切割为21S rRNA, 21S rRNA在外切酶的帮助下形成18SE-rRNA, 最后发展为成熟的18S rRNA<sup>[30-32]</sup>。研究发现, 如果细胞中的DHX37基因发生有害突变会阻碍下游的18S rRNA成熟, 导致18S rRNA和40S亚基

的水平降低<sup>[18]</sup>。除此之外,细胞中 *DHX37* 基因变异也会触发前核糖体颗粒降解的监视途径。这些研究表明 *DHX37* 基因在人类核糖体生物发生中有非常重要的作用。

## 2 *DHX37* 基因的研究历程

HIRATA 等<sup>[33]</sup>在2013年发现了RNA解旋酶异常会使斑马鱼表现出脊柱弯曲的现象,这是首次报道的与病理表型相关的 *DHX37* 基因变异。通过体外功能研究评估了 p.L489P 位点变异的影响,证明了该基因的突变会降低甘氨酸受体 (GlyR) 亚基的 mRNA 稳定性,这表明 *DHX37* 基因是甘氨酸生物合成、调节甘氨酸突触传递和相关运动行为所必需的。

2015年,KARACA 等<sup>[34]</sup>对208名先天性脑畸形和智力残疾 (intellectual disability, ID) 患者进行了全外显子基因组测序。该研究发现的少数变异中, *DHX37* 基因是候选基因之一,并鉴定出了2个新的纯合变异。研究通过基于脑组织 mRNA 表达的聚类分析证明 *DHX37* 基因仅在早期胚胎发育或胎儿发育时表达,这表明 *DHX37* 基因在人类神经发育的早期阶段发挥重要作用。

2019年,PAINE 等<sup>[35]</sup>报道了 *DHX37* 变异与神经发育障碍 (neurodevelopmental disorder, ND) 有关,研究还发现了具有 ND 和 ID 表型特征的6个新变异。同年,有研究报道<sup>[36]</sup>首次独立地将 *DHX37* 基因作为 DSD 的一个新的潜在候选基因,发现 *DHX37* 基因在 PGD 和 TRS 组中出现很高的变异频率,并证实了 *DHX37* 基因在睾丸中表达。这些发现为 DSD 领域带来了新的视角,在 46,XY DSD 发病因素中增加了一个新的突变基因。

## 3 *DHX37* 基因与人类疾病

### 3.1 *DHX37* 基因变异与 DSD

DSD 是一种先天性疾病,涉及内分泌和生殖领域的各种表型,其性发育过程非常复杂。性发育过程依赖于性腺、染色体、组织以及分子水平等的有序调节,从而产生有功能的性腺,以及分化的内部性别器官、外部生殖器和典型的次级性征<sup>[37]</sup>。大部分 46,XY 性腺发育不全和 46,XY 睾丸退化综合征遗传

的病因尚不清晰。2019年,研究<sup>[15]</sup>提出了 *DHX37* 基因可能是男性性腺分化和维持性腺功能的重要基因。研究<sup>[36,38-39]</sup>表明了位于 *DHX37* 蛋白功能域内的高度保守残基的错义变异与 46,XY 性腺发育不全以及 TRS 之间存在关联。

46,XY DSD 主要与雄激素合成/功能障碍及睾丸分化异常相关<sup>[4,40]</sup>。性发育可分为性别决定和性别分化2个过程。男性性别决定过程的异常会导致 46,XY 个体患有性腺发育不良疾病;根据睾丸分化的程度来看,46,XY DSD 性腺发育不全包括 CGD、PGD 以及 TRS<sup>[10,36]</sup>。CGD 是指外生殖器为女性,表现为米勒管结构发育良好,睾丸发育失败,形成纤维状卵巢,曲精细管发育失败,性腺组织完全缺失。PGD 指外生殖器不同程度的男性化,通常表现为中肾管和米勒管结合<sup>[41-42]</sup>,临床表现为轻度尿道下裂,小阴茎,常伴有隐睾、附睾以及曲精细管发育不良。由此可见,不同程度的外生殖器男性化与睾丸分化程度有关。TRS 又称“消失的睾丸”,是 46,XY DSD 的一个亚组。有研究发现 TRS 的临床表型与睾丸退化的时间有关,睾丸组织在胎儿时期形成,但随后萎缩并部分或完全消失<sup>[43]</sup>。病理表现为一侧或双侧睾丸组织缺失。TRS 是一种罕见的疾病,前来就诊的患者多为女性,多因外生殖器性别模糊、原发性闭经就诊<sup>[44]</sup>,患病率约为 1/2 000。这些女性表现出性导管形成异常,青春期缺乏女性第二性征,无子宫、宫颈,一侧或双侧缺乏性腺组织,通常具有模糊的外生殖器<sup>[39]</sup>。

### 3.2 核糖体病与癌症风险

核糖体病患者一生中罹患癌症的风险比普通人高 2.5~8.5 倍,对于特定的癌症类型,风险可能高达 200 倍<sup>[45]</sup>。研究者在多种造血细胞和实体瘤细胞中都发现了核糖体蛋白的变异<sup>[45]</sup>。由于核糖体的错误组装或功能缺陷导致癌症的具体致病机制尚未清晰,目前有3种合理假设。第一种是由于错误组装或结构独特的核糖体导致的蛋白质翻译错误,这可能会促进致癌蛋白的产生;第二种是一些核糖体蛋白可能在癌基因的调节中具有独立于核糖体功能的次要功能;第三种是核糖体缺陷可能导致的细胞应激,如由于活性氧水平增加而导致的细胞氧化应激,这可能间接导致癌症的发生,因为活性氧水平升高与 DNA 损伤和基因组不稳定性有关<sup>[46]</sup>。



### 3.3 DHX37基因变异与神经发育障碍

脑异常伴有或不伴有椎体和心脏异常的神经发育障碍是一种典型的神经退行性疾病,其特征是在婴儿期或幼儿期发病,受影响的个体表现出整体发育迟缓、伴有行走延迟或行走困难,主要影响下肢活动,严重时可能导致丧失独立行走能力。此外,患者还存在不同程度的智力发育障碍、言语迟缓、学习障碍以及行为异常,这是一种常染色体隐性遗传病。临床特征主要表现为心脏异常、智力障碍、小脑严重畸形、癫痫、胼胝体异常等。据报道<sup>[34-35]</sup>,已有8个DHX37基因位点变异与该疾病相关。研究<sup>[33]</sup>表明,斑马鱼*Dhx37*基因中携带纯合错义变异p.K489P,表现出逃避游泳的行为变化;说明当斑马鱼发生*Dhx37*基因错义变异时,会产生异常的逃逸行为。这证明了*Dhx37*基因可调节甘氨酸突触传递,进而影响相关的运动行为<sup>[33]</sup>。同理,当人类DHX37基因发生变异时,可能会造成甘氨酸突触传递的缺陷,从而引起神经相关的疾病<sup>[33]</sup>。

## 4 DHX37基因与细胞凋亡

目前尚无DHX37基因在人类睾丸中具有功能的直接证据,但发现了核仁应激可能导致WNT/ $\beta$ -catenin信号转导通路的激活<sup>[13]</sup>。在哺乳动物中,卵巢的形成需要激活典型的WNT/ $\beta$ -catenin通路<sup>[47]</sup>。在性腺发育中, $\beta$ -catenin蛋白的稳定是卵巢发育所必需的。因此,抑制WNT/ $\beta$ -catenin信号转导是XY个体形成正常睾丸所必需的<sup>[48]</sup>。通常,受损的核糖体生物发生通过稳定肿瘤抑制因子p53(和其他应激信号通路)触发核仁应激反应,导致细胞周期停滞和细胞凋亡<sup>[49-50]</sup>。研究发现核仁应激也导致WNT/ $\beta$ -catenin信号转导的激活<sup>[13]</sup>,WNT/ $\beta$ -catenin通路被激活后,p53依赖性凋亡通路随之被激活。这种促进增殖的WNT信号转导随后转变为p53依赖性促凋亡反应的模式,与在由DHX37基因变异引起的46,XY DSD中所观察到的一致<sup>[39]</sup>。从该模型可看出,由DHX37基因变异引起的核仁应激可以导致WNT/ $\beta$ -catenin信号通路激活并且表达水平快速短暂地上升,从而使 $\beta$ -catenin蛋白避免被降解复合物所降解。这样,稳定的 $\beta$ -catenin蛋白得以积累并进入细胞核与TFC/LEF家族的转录因子结合,导致Wnt

下游靶基因转录,从而抑制正常睾丸的形成,导致个体罹患46,XY DSD以及TRS。

## 5 总结与展望

性发育是生物学中最复杂的发育过程之一,需要多种激素、转录因子及信号分子等协同作用。因此,在整个性发育的阶段中,任何影响性别决定和性别分化过程的因素均可导致DSD。

自2019年DHX37基因被确认为46,XY DSD新的相关基因以来,研究者进行了大量的研究<sup>[34-36]</sup>。DHX37位于细胞核内,是编码RNA解旋酶的重要基因,参与核糖体的组装。研究发现该基因即使在同一功能域内发生变异,也会产生2种不同的表型。第一种是仅限于在没有其他发育异常报告的46,XY个体的胚胎性腺中,睾丸组织发生不同程度的退化和功能障碍,临床表现为性发育异常。第二种为发育迟缓和/或智力残疾的复杂综合征的临床表现,可能与脊椎、心脏或肾脏异常以及畸形特征有关,但没有性腺异常。这2种表型都是由于DHX37基因变异引起的,其中大多数位于解旋酶功能结构域中或紧邻其功能结构域的高度保守的区域。

随着分子生物学和医学技术的发展和进步,对DHX37基因的认识将越来越清晰。随着对性发育调控机制的不断认识,对DSD患者可尽早进行诊治,给患者家庭提供遗传咨询和产前诊断服务,并且可以针对此类疾病制定有效的预防措施。

### 利益冲突声明/Conflict of Interests

所有作者声明不存在利益冲突。

Both authors disclose no relevant conflict of interests.

### 作者贡献/Authors' Contributions

刘蓓负责选题设计、文献收集以及论文的撰写,贺静确定选题并参与了论文的审阅和修订。所有作者均阅读并同意了最终稿件的提交。

LIU Bei was responsible for the topic design, literature collection and writing of the paper. HE Jing determined the topic and participated in the review and revision of the paper. Both authors have read the final manuscript and agreed to the submission.

• Received: 2024-02-06

• Accepted: 2024-06-24

• Published online: 2024-11-28



## 参·考·文·献

- [1] GARCÍA-ACERO M, MORENO O, SUÁREZ F, et al. Disorders of sexual development: current status and progress in the diagnostic approach[J]. *Curr Urol*, 2020, 13(4): 169-178.
- [2] GOMES N L, CHETTY T, JORGENSEN A, et al. Disorders of sex development-novel regulators, impacts on fertility, and options for fertility preservation[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(7): 2282.
- [3] IBBA A, DEL PISTOIA M, BALSAMO A, et al. Differences of sex development in the newborn: from clinical scenario to molecular diagnosis[J]. *Minerva Pediatr*, 2021, 73(6): 606-620.
- [4] KIM J H, KANG E, HEO S H, et al. Diagnostic yield of targeted gene panel sequencing to identify the genetic etiology of disorders of sex development[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2017, 444: 19-25.
- [5] YU B Q, LIU Z X, GAO Y J, et al. Prevalence of gene mutations in a Chinese 46, XY disorders of sex development cohort detected by targeted next-generation sequencing[J]. *Asian J Androl*, 2021, 23(1): 69-73.
- [6] BERTELLONI S, TYUTYUSHEVA N, VALIANI M, et al. Disorders/differences of sex development presenting in the newborn with 46, XY karyotype[J]. *Front Pediatr*, 2021, 9: 627281.
- [7] WISNIEWSKI A B, BATISTA R L, COSTA E M F, et al. Management of 46, XY differences/disorders of sex development (DSD) throughout life[J]. *Endocr Rev*, 2019, 40(6): 1547-1572.
- [8] YU B Q, GAO Y J, MAO J F, et al. Mutation of c. 244G>T in *NR5A1* gene causing 46, XY DSD by affecting RNA splicing[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2021, 16(1): 370.
- [9] AHMED S F, BASHAMBOO A, LUCAS-HERALD A, et al. Understanding the genetic aetiology in patients with XY DSD[J]. *Br Med Bull*, 2013, 106: 67-89.
- [10] BASHAMBOO A, MCELREAVEY K. Mechanism of sex determination in humans: insights from disorders of sex development[J]. *Sex Dev*, 2016, 10(5/6): 313-325.
- [11] ROCHA V B, GUERRA-JÚNIOR G, MARQUES-DE-FARIA A P, et al. Complete gonadal dysgenesis in clinical practice: the 46, XY karyotype accounts for more than one third of cases[J]. *Fertil Steril*, 2011, 96(6): 1431-1434.
- [12] UEHARA S, HASHIYADA M, SATO K, et al. Complete XY gonadal dysgenesis and aspects of the *SRY* genotype and gonadal tumor formation[J]. *J Hum Genet*, 2002, 47(6): 279-284.
- [13] DANNHEISIG D P, BÄCHLE J, TASIC J, et al. The Wnt/ $\beta$ -catenin pathway is activated as a novel nucleolar stress response[J]. *J Mol Biol*, 2021, 433(2): 166719.
- [14] 廖立红, 钟敏, 付学东, 等. *DHX37* 基因突变致 46, XY 睾丸退化综合征临床分析及文献复习[J]. *中国优生与遗传杂志*. 2023, 31(6): 1237-1240.  
LIAO L H, ZHONG M, FU X D, et al. 46, XY testicular regression syndrome due to heterozygous variant of *DHX37* gene and literature review[J]. *Chinese Journal of Birth Health and Heredity*, 2023, 31(6): 1237-1240.
- [15] DA SILVA T E, GOMES N L, LERÁRIO A M, et al. Genetic evidence of the association of DEAH-box helicase 37 defects with 46, XY gonadal dysgenesis spectrum[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019, 104(12): 5923-5934.
- [16] JANKOWSKY E, FAIRMAN M E. RNA helicases: one fold for many functions[J]. *Curr Opin Struct Biol*, 2007, 17(3): 316-324.
- [17] DONG Y L, YI Y T, YAO H, et al. Targeted next-generation sequencing identification of mutations in patients with disorders of sex development[J]. *BMC Med Genet*, 2016, 17: 23.
- [18] CHOUDHURY P, HACKERT P, MEMET I, et al. The human RNA helicase *DHX37* is required for release of the U3 snoRNP from pre-ribosomal particles[J]. *RNA Biol*, 2019, 16(1): 54-68.
- [19] HUANG K, PANG T D, TONG C J, et al. Integrative expression and prognosis analysis of *DHX37* in human cancers by data mining[J]. *Biomed Res Int*, 2021, 2021: 6576210.
- [20] DE LA CRUZ J, KRESSLER D, LINDER P. Unwinding RNA in *Saccharomyces cerevisiae*: dead-box proteins and related families[J]. *Trends Biochem Sci*, 1999, 24(5): 192-198.
- [21] BLEICHERT F, BASERGA S J. The long unwinding road of RNA helicases[J]. *Mol Cell*, 2007, 27(3): 339-352.
- [22] NIKOLAY R, SCHMIDT S, SCHLÖMER R, et al. Ribosome assembly as antimicrobial target[J]. *Antibiotics*, 2016, 5(2): 18.
- [23] ANGER A M, ARMACHE J P, BERNINGHAUSEN O, et al. Structures of the human and *Drosophila* 80S ribosome[J]. *Nature*, 2013, 497(7447): 80-85.
- [24] HAMMERLING M J, FRITZ B R, YOESOP D J, et al. *In vitro* ribosome synthesis and evolution through ribosome display[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 1108.
- [25] PECORARO A, PAGANO M, RUSSO G, et al. Ribosome biogenesis and cancer: overview on ribosomal proteins[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(11): 5496.
- [26] VON WALDEN F. Ribosome biogenesis in skeletal muscle: coordination of transcription and translation[J]. *J Appl Physiol*, 2019, 127(2): 591-598.
- [27] MICOL-PONCE R, SARMIENTO-MAÑÚS R, RUIZ-BAYÓN A, et al. *Arabidopsis* ribosomal RNA processing 7 is required for 18S rRNA maturation[J]. *Plant Cell*, 2018, 30(11): 2855-2872.
- [28] VOS T J, KOTHE U. snR30/U17 small nucleolar ribonucleoprotein: a critical player during ribosome biogenesis[J]. *Cells*, 2020, 9(10): 2195.
- [29] MCELREAVEY K, PAILHOX E, BASHAMBOO A. *DHX37* and 46, XY DSD: a new ribosomopathy? [J]. *Sex Dev*, 2022, 16(2/3): 194-206.
- [30] LAU B, CHENG J D, FLEMMING D, et al. Structure of the maturing 90S pre-ribosome in association with the RNA exosome[J]. *Mol Cell*, 2021, 81(2): 293-303.e4.
- [31] MULLINEUX S T, LAFONTAINE D L J. Mapping the cleavage sites on mammalian pre-rRNAs: where do we stand? [J]. *Biochimie*, 2012, 94(7): 1521-1532.
- [32] OBORSKÁ -OPLOVÁ M, FISCHER U, ALTVATER M, et al. Eukaryotic ribosome assembly and nucleocytoplasmic transport[J]. *Methods Mol Biol*, 2022, 2533: 99-126.
- [33] HIRATA H, OGINO K, YAMADA K, et al. Defective escape behavior in DEAH-box RNA helicase mutants improved by restoring glycine receptor expression[J]. *J Neurosci*, 2013, 33(37): 14638-14644.
- [34] KARACA E, HAREL T, PEHLIVAN D, et al. Genes that affect brain structure and function identified by rare variant analyses of Mendelian neurologic disease[J]. *Neuron*, 2015, 88(3): 499-513.
- [35] PAINE I, POSEY J E, GROCHOWSKI C M, et al. Paralog studies augment gene discovery: *DDX* and *DHX* genes[J]. *Am J Hum Genet*, 2019, 105(2): 302-316.
- [36] MCELREAVEY K, JORGENSEN A, EOZENOU C, et al. Pathogenic variants in the DEAH-box RNA helicase *DHX37* are a frequent cause of 46, XY gonadal dysgenesis and 46, XY testicular regression syndrome[J]. *Yearb Paediatr Endocrinol*, 2020: 293-308.
- [37] KUTNEY K, KONCZAL L, KAMINSKI B, et al. Challenges in the diagnosis and management of disorders of sex development[J]. *BIRTH DEFECTS RES C*, 2016, 108(4): 293-308.
- [38] BUONOCORE F, CLIFFORD-MOBLEY O, KING T F J, et al. Next-generation sequencing reveals novel genetic variants (*SRY*, *DMRT1*, *NR5A1*, *DHH*, *DHX37*) in adults with 46, XY DSD[J]. *J Endocr Soc*, 2019, 3(12): 2341-2360.
- [39] ZIDOUNE H, MARTINERIE L, TAN D S, et al. Expanding DSD phenotypes associated with variants in the DEAH-box RNA helicase *DHX37*[J]. *Sex Dev*, 2021, 15(4): 244-252.
- [40] AUDI L, AHMED S F, KRONE N, et al. Genetics in endocrinology: approaches to molecular genetic diagnosis in the management of differences/disorders of sex development (DSD): position paper of EU COST Action BM 1303 'DSDnet'[J]. *Eur J Endocrinol*, 2018, 179(4): R197-R206.

- [41] DUMESIC D A, LESNICK T G, ABBOTT D H. Increased adiposity enhances intrafollicular estradiol levels in normoandrogenic ovulatory women receiving gonadotropin-releasing hormone analog/recombinant human follicle-stimulating hormone therapy for *in vitro* fertilization[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92(4): 1438-1441.
- [42] SREENIVASAN R, JIANG J H, WANG X G, et al. Gonad differentiation in zebrafish is regulated by the canonical Wnt signaling pathway[J]. *Biol Reprod*, 2014, 90(2): 45.
- [43] EDMAN C D, WINTERS A J, PORTER J C, et al. Embryonic testicular regression. A clinical spectrum of XY gonadal individuals[J]. *Obstet Gynecol*, 1977, 49(2): 208-217.
- [44] HUNTER J D, PIERCE S R, CALIKOGLU A S, et al. Embryonic testicular regression syndrome presenting as primary amenorrhea: a case report and review of disorders of sexual development[J]. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 2016, 29(4): e59-e62.
- [45] SULIMA S O, KAMPEN K R, VEREECKE S, et al. Ribosomal lesions promote oncogenic mutagenesis[J]. *Cancer Res*, 2019, 79(2): 320-327.
- [46] PAN W A, TSAI H Y, WANG S C, et al. The RNA recognition motif of NIFK is required for rRNA maturation during cell cycle progression[J]. *RNA Biol*, 2015, 12(3): 255-267.
- [47] CAPEL B. Vertebrate sex determination: evolutionary plasticity of a fundamental switch[J]. *Nat Rev Genet*, 2017, 18(11): 675-689.
- [48] JAMESON S A, LIN Y T, CAPEL B. Testis development requires the repression of Wnt4 by Fgf signaling[J]. *Dev Biol*, 2012, 370(1): 24-32.
- [49] BURSAĆ S, BRDOVČAK M C, PFANNKUCHEN M, et al. Mutual protection of ribosomal proteins L5 and L11 from degradation is essential for p53 activation upon ribosomal biogenesis stress[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109(50): 20467-20472.
- [50] YANG K, YANG J, YI J. Nucleolar Stress: hallmarks, sensing mechanism and diseases[J]. *Cell Stress*, 2018, 2(6): 125-140.

[本文编辑] 徐 敏

## 学术快讯

### 上海交通大学公共卫生学院、上海交通大学医学院单细胞组学与疾病研究中心 郑小琪团队开发空间转录组数据降维新算法

2024年11月7日,上海交通大学公共卫生学院、上海交通大学医学院单细胞组学与疾病研究中心郑小琪课题组在基因组学领域顶级期刊 *Genome Biology* 发表了题为“*GraphPCA: a fast and interpretable dimension reduction algorithm for spatial transcriptomics data*”的方法论文章。该研究开发了一个快速、可解释性的拟线性降维算法——GraphPCA。基于模拟实验及真实数据的评估结果表明, GraphPCA有效提升了包含空间域检测、降噪以及轨迹推断等多项下游分析任务的性能。这项研究为空间转录组数据的分析提供了一个强有力的新工具,有助于更深入地理解细胞在组织中复杂的相互作用和功能。