

اسپریم از دیدگاه ژنتیک و اپی ژنتیک

تألیف

حسین واثقی دودران

(دانشجوی دکتری تخصصی دانشگاه تبریز)

ضیبه عطشان

(کارشناس شدن استشناسی سلولی تکوینی)

دکتر حسین دقیق کیا

(عضو هیئت علمی دانشگاه تبریز)



انتشارات جهاد دانشگاهی استان اردبیل

سرشناسه : واتقی دودران، حسین، ۱۳۴۸ -

عنوان و نام پدیدآور : اسپرم از دیدگاه ژنتیک و اپی ژنتیک/مؤلف حسین واتقی دودران، مرضیه عطشان، حسین دقیق کیا.

مشخصات نشر : اردبیل: جهاد دانشگاهی، واحد اردبیل، سازمان انتشارات، ۱۳۹۶.

مشخصات ظاهری : ۱۸۴ ص: ممبر، جدول، نمودار.

شابک : 978-600-97100-1-0: ۱۶۰۰۰۰ ریال

وضعیت فهرست نویسی : فیبا

یادداشت : کتابنامه.

موضوع : اسپرماتوزوئید - ژنتیک

موضوع : Spermatzoa - Genetic aspects

موضوع : عقمی مردان - ژنتیک

موضوع : Infertility, Male - Genetic aspects

شناسه افزوده : عطشان، مرضیه، ۱۳۴۹ -

شناسه افزوده : دقیق کیا، حسین، ۱۳۴۸ -

شناسه افزوده : جهاد دانشگاهی، واحد اردبیل سازمان انتشارات

بندی کنگره : ۱۳۹۶ الف ۵ و ۲ ۹۶۶/ QL

رده ی دیسی : ۵۷۱/۱۳

شماره کتابشناسی ملی : ۴۶۳۱۰۰۶

اسپرم از دیدگاه ژنتیک و اپی ژنتیک

مؤلف: حسین واتقی دودران، مرضیه عطشان و حسین دقیق کیا

طرح جلد: صفحه آایی: حمود خروشی

ناشر: انتشارات جهاد دانشگاهی استان اردبیل

چاپ: اول - ۱۳۹۶

شمارگان: ۱۰۰۰

قیمت: ۱۶۰۰۰ تومان

شابک: ۹۷۸-۶۰۰-۹۷۱۰۰-۱-۰

این اثر، مشمول قانون حمایت مؤلفان و مصنفان و هنرمندان مصوب ۱۳۴۸ است. هر کسی تمام یا قسمتی از این اثر را بدون اجازه مؤلف (ناشر) نشر یا پخش یا عرضه نماید مورد پیگرد قانون قرار خواهد گرفت.



واحد استان اردبیل

نشانی انتشارات: اردبیل - شهرک کارشناسان - میدان شفا، تلفن: ۳۳۷۲۹۵۰۶، رایانامه: ard.chap@chmail.ir

نشانی سازمان انتشارات: تهران - خیابان انقلاب اسلامی - خیابان فخررازی - خیابان شهدای ژاندارمری - پلاک ۷۲، تلفن: ۶۶۹۵۲۹۴۸

مرکز پخش: اردبیل - خیابان دانشگاه - جنب دانشگاه محقق اردبیلی، تلفن: ۳۳۵۱۸۴۳۰

فهرست مطالب

۱۲	پیشگفتار.....
۱۳	مقدمه.....
۱۷	فصل اول تکوین غدد جنسی.....
۱۹	۱-۱- تعیین جنسیت.....
۲۱	۱-۲- مسیر تشکیل بیضه.....
۲۲	۱-۳- اسپرماتوژنز.....
۲۳	۱-۴- مراحل اسپرماتوژنز.....
۲۹	فصل دوم ساختار اسپرم بالغ.....
۳۱	۱-۲- ساختار اسپرم.....
۳۲	۱-۱-۲- سر.....
۳۲	۱-۱-۲- میانه.....
۳۶	۱-۱-۲- آکروزوم.....
۳۷	۱-۲- زن های خیل در تشکیل سر و آکروزم.....
۳۹	۱-۲-۳- گردن اسپرم.....
۴۰	۱-۲-۴- تازک اسپرم.....
۴۳	۱-۲-۵- زن های دخیل در تشکیل تازک اسپرم.....
۴۷	فصل سوم پروتئین های سطحی اسپرم.....
۴۹	۱-۳- پروتئوم زیر سلولی اسپرم.....
۴۹	۲-۳- پایه های از پروتئومیکس.....
۵۱	۳-۳- پروتئین های سطح اسپرم.....
۵۲	۱-۳-۳- فاکتورهای دکاباسیتاسبون.....
۵۳	۲-۳-۲- پروتئین های موجود در زونا پلوسیدا و باند شدن آنها با پریش های سطح اسپرم.....
۵۴	۱-۲-۳-۲- پروتئین فسفولیپاز زتا PLC.....
۵۷	۲-۳-۲- پروتئین های اپیدیدیمیس.....
۵۸	۲-۳-۴- آنتی بادی های ضد اسپرم (ASA).....
۶۰	۳-۳-۵- گلیکوکالیکس.....
۶۲	۳-۳-۶- پروتئین های خانواده دفنسین.....
۶۲	۳-۳-۶-۱- پروتئین بتادفنسین ۱۲۶.....
۶۳	۳-۳-۶-۱- نقش بتا دفنسین ۱۲۶ در نفوذ پذیری اسپرم.....
۶۴	۳-۳-۶-۲- نقش محافظتی بتا دفنسین ۱۲۶ اسپرم در مقابل سیستم ایمنی.....
۶۴	۳-۳-۷- آنزیم گلو تامیلاترانسپیتیداز.....
۶۵	۳-۳-۸- پروتئین مهارکننده ی تحرک اسپرم.....
۶۵	۳-۳-۹- پروتئین های تغییرات پس از ترجمه (PTMs).....
۶۵	۳-۳-۹-۱- پروتئین های استرس.....

۶۵.....	۱-۱-۹-۳-۲ خانواده پروتئین‌های شوک حرارتی ۷۰ کیلودالتونی
۶۶.....	۲-۱-۹-۳-۳ بیان HSPA2
۶۶.....	۳-۱-۹-۳-۳ جای گیری HSPA2
۶۷.....	۴-۱-۹-۳-۳ پروتئین شوک حرارتی A2 و مورفولوژی
۶۷.....	۵-۱-۹-۳-۳ پروتئین شوک حرارتی A2 و آسیب ژنوم اسپرم
۶۷.....	۶-۱-۹-۳-۳ پروتئین شوک حرارتی A2 و آپوپتوز
۶۸.....	۷-۱-۹-۳-۳ پروتئین شوک حرارتی A2 و فرایند لقاح
۷۰.....	۸-۱-۹-۳-۳ پروتئین شوک حرارتی A2 و ناباروری
۷۱.....	۱۰-۳-۳ پروتئین‌های دارای توالی RGD
۷۱.....	۱۱-۳-۳ نقش پروتئین‌های سطحی در کیموتاکسی اسپرم
۷۲.....	۴-۳ پروتئین‌ها موجود در تاژک و سر اسپرم
۷۵.....	۵-۳ کاربرد ایمانی روتومیکس
۷۷.....	فصل چهارم ژنیک ناباروری مردان
۷۹.....	۱-۴ ناباروری در مردان
۸۱.....	۲-۴ عوامل ژنتیکی در ناباروری مردان
۸۱.....	۱-۲-۴ ناهنجاری‌های ژنتیکی
۸۲.....	۱-۲-۴ ناهنجاری‌های کروموزوم
۹۱.....	۲-۱-۲-۴ پلیمورفیسم‌های ژنی
۱۰۴.....	۳-۱-۲-۴ بررسی شکست DNA در افراد نابارور
۱۱۱.....	فصل پنجم اپی ژنتیک ناباروری مردان
۱۱۴.....	۱-۵ اپی ژنتیک
۱۱۵.....	۲-۵ نقش توارث در اپیژنتیک
۱۱۵.....	۳-۵ مکانیسمهای مولکولی اپیژنتیکی
۱۱۶.....	۱-۳-۵ واریته‌های هیستونی
۱۱۶.....	۲-۳-۵ تغییر آرایش کروماتین
۱۱۷.....	۳-۳-۵ متیلاسیون DNA
۱۱۷.....	۴-۳-۵ RNA های غیر کد کننده
۱۱۷.....	۴-۴ نقش اپیژنتیک در ناباروری مردان
۱۱۸.....	۱-۴-۵ متیلاسیون DNA اسپرم
۱۱۹.....	۲-۴-۵ اثر اپی ژنتیکی RNA
۱۱۹.....	۳-۴-۵ ژن‌های درگیر در سازو کارهای اپی ژنتیکی ناباروری مردان
۱۲۷.....	فصل ششم میکرو RNA و ناباروری مردان
۱۲۹.....	۱-۶ میکرو RNA ها
۱۳۰.....	۲-۶ رونوشت‌های غیر کد کننده در اسپرم بالغ
۱۳۱.....	۳-۶ سنتز miRNA ها
۱۳۳.....	۴-۶ شناسایی مولکول‌های هدف میکرو RNA

۱۳۳	۵-۶- میکرو RNA ها در ژنوم.....
۱۳۶	۶-۶- miRNA و سلول های بنیادی اسپرماتوگونی (SSCs).....
۱۳۶	۷-۶- miRNA و اسپرماتوژنز.....
۱۳۹	۸-۶- پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی و عملکرد miRNA در اسپرماتوژنز.....
۱۳۹	۹-۶- miRNA و سلول های سرتولی.....
۱۴۰	۱۰-۶- بیان پروفایلی از miRNA در بیضه.....
۱۴۰	۱۱-۶- miRNA و ناباروری.....
۱۴۱	۱۲-۶- پتانسیل میکرو RNA خارج سلولی به عنوان یک بیومارکر برای ناباروری.....
۱۴۵	فصل هفتم تست های ارزیابی عملکرد اسپرم.....
۱۴۸	۱-۷- تست های ارزیابی عملکرد اسپرم.....
۱۴۸	۱-۱-۷- ارزیابی تحرک اسپرم با استفاده از آنالیز کامپیوتری (CASA).....
۱۴۸	۲-۱-۷- پارامترهای حرکتی اسپرم.....
۱۵۱	۳-۱-۷- ارزیابی توانایی عبور به موکوس سرویکس.....
۱۵۱	۴-۱-۷- هیپر اکتیو میون.....
۱۵۲	۵-۱-۷- تست محلول هایمو اب رنگ است.....
۱۵۲	۶-۱-۷- ارزیابی نفوذ اسپرم به داخل اووسیت فاقد زونا.....
۱۵۴	۷-۱-۷- واکنش زونا - اسپرم.....
۱۵۴	۸-۱-۷- شاخص پراکسیداسیون لیپید.....
۱۵۵	۹-۱-۷- اندازه گیری ROS.....
۱۵۶	۱۰-۱-۷- تکنیک های ارزیابی سلامت DNA.....
۱۵۷	۱-۱۰-۲- تست TUNEL.....
۱۵۸	۱-۱۰-۳- تکنیک CMA3.....
۱۵۹	۱-۱۰-۴- تکنیک اکریدین اورنژ.....
۱۶۰	۱-۱۰-۵- تکنیک آنیلین بلو.....
۱۶۰	۱-۱۰-۶- تکنیک کامت.....
۱۶۱	۱-۱۰-۷- تکنیک FISH.....
۱۶۲	۱-۱۰-۸- تکنیک SCD.....
۱۶۳	منابع.....

سازمان بهداشت جهانی ناباروری را به عنوان یک مشکل مهم بهداشت باروری مطرح کرده است. ناباروری اگرچه یک بیماری نیست ولی می‌تواند باعث اختلالات روانی و اجتماعی متعددی شود. شیوع ناباروری در ایران بین ۱۵ تا ۲۰ درصد برآورده شده است و در حال ورود به یک مرحله نگران کننده است. همزمان با رشد شیوع این پدیده رشد فناوری و پژوهش در این حوزه و استفاده از روش‌های نوین کمک باروری (ART) منجر به پیشرفت‌های قابل ملاحظه در درمان ناباروری شده است با این وجود اساس مولکولی ناباروری به خوبی شناخته نشده است و پرسش‌های بی‌پاسخ بسیاری در این باره وجود دارد. عوامل مختلفی روی ناباروری مردان تاثیر می‌گذارند، در بین این عوامل فاکتورهای ژنتیکی حدود ۱۵ درصد موارد را به خود اختصاص می‌دهند.

هدف این کتاب جلب توجه بیشتر محققین به ژنتیک و اپی ژنتیک اسپرم به عنوان راهکارهای نوین برای درمان ناباروری می‌باشد. گردآوری داده‌های مرتبط در این حوزه در قالب یک مجموعه مدون فرصت استفادۀ بهینه از مطالب را فراهم کرده است. در مجموعه حاضر تلاش شده است تا برای اولین بار به اسپرم در نگاه ژنتیکی نگاه شود چرا که در بیشتر کتب چاپ شده جنبه‌های بیوشیمیایی و عملکردی اسپرم مورد توجه بوده است و کمتر به ساز و کارهای ژنتیکی درگیر پرداخته شده است. در این کتاب به از دیدگاه کوتاه در رابطه با مباحث تکوینی و گزارشی از ژن‌های درگیر در مراحل مختلف اسپرم‌ها ژن، عوامل ژنتیک ناباروری به بحث گذاشته شده است. پروتئوم زیر سلولی اسپرم، نقش میکرو RNA در باروری و اطلاعات اپی ژنتیکی در مورد اسپرم و در آخر معرفی روش‌های نوین ارزیابی عملکردی اسپرم موضوعات دیگری است که در این کتاب به آن پرداخته شده است. مسلماً این نوشتار و مطالب خالص نقص نمی‌باشد و نقطه نظرات و راهنمایی‌های خوانندگان عزیز می‌تواند نویسندگان را در رفع اشکالات یاری کند.

حسین واثقی دودران

(دانشجوی دکتری تخصصی دانشگاه تبریز)

مرضیه عطشان

(کارشناس ارشد زیست‌شناسی سلولی تکوینی)

دکتر حسین دقیق‌کیا

(عضو هیئت علمی دانشگاه تبریز)

ناباروری مردان یک سندرم چند عاملی است که به عوامل ژنتیکی و محیطی متعددی بستگی دارد. براساس آمار انتشار یافته توسط سازمان بهداشت جهانی (WHO) شیوع ناباروری در دنیا بیش از ۱۵ درصد برآورد شده است که از این تعداد ۲۰ درصد موارد منحصر با علت مردانه، ۳۸ درصد با علت زنانه، ۲۸ درصد اختلالات مردانه و زنانه و ۱۵ درصد عوامل ناشناخته (ناباروری ایدیوپاتیک) سبب بروز ناباروری می‌گردد (۱).

در ناباروری ایدیوپاتیک مردان، غالباً اختلالات ژنتیکی خصوصاً در سطح مولکولی حایز اهمیت است (۹۲). براساس تعریف WHO ناباروری شکست در تلاش یک زوج برای باروری بدون پیشگیری، پس از دو سال است. بررسی علل ناباروری هم از لحاظ درمانی و هم از جنبه سیاست گذاری‌های کردن دولت‌ها مورد توجه است. بررسی مردان آسان‌تر ارزان‌تر و سریع‌تر به نتیجه می‌رسد ولی درمان آن‌ها مشکل‌تر است و اغلب با بن بست رو به رو می‌شود. طی دو دهه اخیر گام‌های بلندی در رابطه، تشخیص و درمان ناباروری برداشته شده است و حدود ۶۵ درصد از زوج‌های نابارور با استفاده از تکنیک‌های جدید باروری درمان شده‌اند (۲).

تعیین علت دقیق بیماری که به درمان و تصمیم‌گیری درست جهت انتخاب روش درمانی کمک می‌کند نیازمند یک ارزیابی دقیق سلام است. ارزیابی اولیه ناباروری مردان باید شامل یک تاریخچه کامل پزشکی و تولید مثلی (سابقه جراحی، آلرژی‌ها، تاریخچه تولیدمثلی خانوادگی، عفونت‌ها و ...) آزمایشات جسمانی (بررسی پنهان رفلکس، بررسی صحیح مجاری ادراری، معاینه بیضه و بررسی اندازه مناسب آن، احتمال وجود واریکوس و...) و در نهایت آنالیز مایع منی می‌باشد که اطلاعاتی در مورد حجم، غلظت، تحرک و مورفولوژی اسپرم فراهم می‌کند (۳).

امروزه غربالگری ژنتیکی جهت بررسی و تشخیص ناتوانی‌های ژنتیکی که باعث ناباروری می‌شوند نیز انجام می‌شود. پیشرفت علم ژنتیک در سال‌های اخیر منجر به یافته‌های جدیدی درباره فرایند ناباروری شده است. امروزه در گروهی از مردان نابارور، مشکلات ژنتیکی به عنوان علت ناباروری مطرح می‌گردد. آنچه بر عهده علم ژنتیک است، تشخیص و شناسایی علل ژنتیکی ناباروری و اطمینان از آن است که زوجین صاحب فرزندی سالم شوند. نقش ژنتیک تنها بحث ناباروری نیست، زوجی که دچار جابه‌جایی کروموزومی متعادل و به دنبال آن مبتلا به ناباروری یا سقط مکرر هستند بدون مراقبت‌های ژنتیکی امکان تولد فرزند سالم در آن‌ها کم است. بنابراین یک پایش ژنتیکی نیاز است. ژنتیک می‌تواند با تشخیص دقیق مارکرهای ناباروری اینگونه ناهنجاری‌ها را درمان کند و یا از تولد فرزندان معلول جلوگیری نماید. نقشی که ژنتیک بر عهده دارد یک نقش فیزیکی خشک و صرفاً حل مشکل به صورت ظاهری نمی‌باشد چرا که زن و مرد می‌خواهند صاحب فرزند شوند اما دوست ندارند فرزندی معلول داشته باشند. درمان صحیح و مؤثر نیازمند دریافت یک

شرح حال کامل و تشخیص صحیح می‌باشد و نسل جدید تکنیک‌های ژنتیکی در جهت باروری با بهره‌گیری از روش‌های کمک باروری درصد موفقیت باروری را تا حتی تا حدود ۷۵ درصد ذکر کرده است که شامل تشخیص، پیشگیری و کمک به درمان ناباروری می‌باشد. در دو سوم موارد ناباروری مردان؛ علت، نارسائی اولیه بیضه‌ها در تولید اسپرم می‌باشد. علت ناباروری مردان را می‌توان سه دسته اختلالات مربوط به اسپرم، اختلالات دستگاه تولید مثلی و اختلالات ژنتیکی عنوان نمود. تعداد کم اسپرم، عدم بلوغ اسپرم، شکل غیر طبیعی اسپرم و عدم توانایی حرکت مناسب اسپرم از جمله اختلالات مربوط به اسپرم می‌باشند. اختلالات هورمونی سبب حدود ۲ درصد تا ۵ درصد مشکلات باروری در مردان می‌شوند (۴).

توان نامناسب هورمون‌های FSH و LH بر تولید هورمون مردانگی یا تستوسترون و تولید اسپرم تأثیر دارند. مشکلات مربوط به دستگاه ایمنی بدن درصدی از ناباروری‌ها را به خود اختصاص داده است. در بین بعضی مردان علیه اسپرم خودشان ماده‌ای بنام آنتی بادی تولید می‌شود که سبب کاهش حرکت اسپرم یا به هم چسبیدن آن‌ها می‌شوند. اختلالات دستگاه تولید مثلی مانند بسته بودن لوله‌های خروج اسپرم (دفرا ن پیدیدیم) سبب ناباروری در مردان می‌شود. بسته شدن لوله‌های خروج اسپرم می‌تواند به دلایل مادرادی نقص ژنتیکی، و عفونت‌ها یا التهاب‌های دستگاه ادراری-تناسلی باشد. از جمله عوامل دیگر ناباروری در مردان واریکوسل می‌باشد. در این حالت رگ‌هایی در درون کیسه بیضه متسع شده و کیفیت اسپرم کاهش می‌یابد. ساختار ژنتیکی معیوب DNA اسپرم، جهش‌های ژنتیکی که فرایند تولید کمی یا کمی اسپرم را تحت تأثیر قرار می‌دهند و برخی بیماری‌های ارثی که باعث ناباروری می‌شوند عوامل ژنتیکی دخیل در ناباروری محسوب می‌شوند. اختلال در ژن‌هایی که به‌طور ویژه تعداد و یا کیفیت اسپرم‌ها را تعیین می‌کنند، بخش مهمی از علل ژنتیکی ناباروری را تشکیل می‌دهد (۵).

میزان اختلالات کروموزومی در مردان نابارور چیزی حدود ۵ تا ۶ درصد است که شامل اختلالات ساختاری و عددی کروموزوم‌هاست و غالباً این اختلالات با اختلالات اسپرم‌سازی همراه است و این نشان می‌دهد زمانی که در ارزیابی زوج نابارور متوجه میزان کم اسپرم و یا به خصوص میزان صفر اسپرم (آزواسپرمیک) می‌شویم، ارزیابی ژنتیکی و کروموزومی اهمیت خاص می‌یابد. اختصاصاً در اختلالات ژنتیکی ناباروری مردان درمان‌های کمک باروری (ART) انتخاب اول درمانی است. در این موارد با یک اسپرم که بار ژنتیکی غیرطبیعی دارد، مواجه هستیم. هر چند ممکن است مردان اسپرم نرمال هم داشته باشند. راه حل درمان در این موارد، درمان‌های کمک باروری از جمله میکرواینجکشن یا تزریق اسپرم داخل تخمک (ICSI) به همراه تشخیص ژنتیکی قبل از لانه‌گزینی است. در مواردی که علت ژنتیکی ناباروری مردان تشخیص داده می‌شود، درمان‌های طبی، هورمونی

و جراحی غالباً جایگاهی ندارند و انتخاب اول درمانی لقاح خارج رحمی است. اگرچه علل ناباروری مردان متعدد هستند اما هرچه می‌گذرد نقش مردان در این باره پر رنگ می‌شود. به همین دلیل ارزیابی و درمان ناباروری مردان در مسیر حل مشکلات ناباروری اهمیت فراوانی دارد (۶، ۷).