نقش miRNA ها در اسپرماتوژنز و ناباروری مردان

● بهاره مالکی
کارشناسی ارشد ژنتیک، اصفهان، دانشگاه اصفهان، دانشکده علوم، گروه زیست‌شناسی، بخش ژنتیک

● سمیرا شعبانی
کارشناسی ارشد ژنتیک، اصفهان، دانشگاه اصفهان، دانشکده علوم، گروه زیست شناسی، بخش ژنتیک

● دکتر صادق ولیان بروجنی
استاد ژنتیک، اصفهان، دانشگاه اصفهان، دانشکده علوم، گروه زیست شناسی، بخش ژنتیک
svallian@sci.ui.ac.ir

❑ چکیده

ناباروری یکی از شایع‌ترین مشکلات جهان است. مردان مسئول حدود نیمی از موارد ناباروری هستند. یکی از مهم‌ترین دلایل ایجاد ناباروری در مردان اختلال در مسیر اسپرماتوژنز است. اسپرماتوژنز فرآیند تولید اسپرم بالغ از اسپرماتوگونی می‌باشد، که دارای سه مرحله اصلی میتوز، میوز و اسپرمیوژنز است. اختلال در هر مرحله از اسپرماتوژنز می‌تواند باعث تولید اسپرم غیرطبیعی یا عدم تولید اسپرم شود که منجر به ناباروری در مردان می‌گردد. ناباروری براساس انواع اختلالات اسپرم به چهار گروه آزواسپرمی، الیگوزواسپرمی، آستنوزواسپرمی و تراتوزواسپرمی طبقه‌بندی می‌شود. عوامل ایدیوپاتیک و شناخته شده متعددی در ایجاد ناباروری مردان نقش دارند. از اساسی‌ترین عوامل ایجاد کننده ناباروری مردان می‌توان عوامل ژنتیکی را نام برد. یکی از عوامل ژنتیکی دخیل در ناباروری مردان miRNA ها می‌باشند. اسپرماتوژنز نیز به عنوان یک فرآیند مهم بیولوژیکی به وسیله miRNA های مختلف تنظیم می‌شود. بیان غیرطبیعی miRNA ها در بیضه باعث اختلال در مسیر اسپرماتوژنز و ایجاد ناباروری در مردان می‌گردد. همچنین miRNA ها می‌توانند به عنوان بیومارکرهای مولکولی برای تشخیص ناباروری در مردان مورد استفاده قرار گیرند. در این مقاله به نقش miRNAها در اسپرماتوژنز و ناباروری مردان پرداخته می‌شود.

کلمات کلیدی: miRNA، ناباروری مردان، اسپرماتوژنز، بیومارکرهای مولکولی

❑ ۱. مقدمه

۱،۱. ناباروری

ناباروری یکی از شایع‌ترین مشکلات در جهان است که در حدود ۱۵-۱۰ درصد از زوج‌ها دیده می‌شود. بخش عمده‌ای از موارد ناباروری مربوط به اختلالات تولید مثل مردان می‌باشد. به طور کلی این اختلالات به دلیل نقص در تشکیل و یا بلوغ سلول‌های جنسی مردان[1] رخ می‌دهد [۱]. اسپرماتوژنز[2] یک فرآیند تکاملی پیچیده است که شامل چندین مرحله متوالی می‌باشد. فرآیند اسپرماتوژنز در پستانداران دارای سه مرحله اصلی میتوز، میوز و

1- Male germ cells
2- Spermatogenesis

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2024-04-19]

اسپرمیوژنز[3] است. اختلال در هر مرحله از اسپرماتوژنز می‌تواند باعث ایجاد ناباروری در مردان شود. به طور کلی ناباروری به عنوان عدم توانایی بچه دار شدن بعد از حداقل یک سال ازدواج بدون استفاده از وسایل پیشگیری تعریف می‌شود. مردان مسئول حدود ۵۰ درصد از مشکلات ناباروری هستند که تا حدود زیادی به دلیل ناهنجاری و اختلال در اسپرم می‌باشد [۲].

۲،۱. انواع ناباروری مردان

با توجه به ناهنجاری و اختلالات ایجاد شده در اسپرم، ناباروری مردان را می‌توان در چهار گروه طبقه بندی کرد:

۱) الیگوزواسپرمی[4]: اختلالی است که به صورت محتوای اسپرمی کمتر از ۲۰×۱۰^{۶} در هر میلی لیتر مایع منی مشخص می‌شود.

۲) آستنوزواسپرمی[5]: اختلالی است که به وسیله تحرک کاهش یافته یا عدم تحرک اسپرم در انزال مشخص می‌شود. در این صورت اسپرم قادر نخواهد بود که خود را به تخمک برساند.

۳) تراتوزواسپرمی[6]: اختلالی است که به وسیله افزایش تعداد اسپرم با مورفولوژی غیرطبیعی در مایع منی مشخص می‌شود.

۴) آزواسپرمی[7]: آزواسپرمی به عنوان عدم وجود کامل اسپرم در انزال تعریف می‌شود.

آزواسپرمی به سه دسته تقسیم می‌شود:

۱. آزواسپرمی پیش بیضه‌ای[8]: ۲ درصد مردان آزواسپرمی دارای آزواسپرمی پیش بیضه‌ای هستند که به علت ناهنجاری‌های هیپوتالاموس یا هیپوفیز است.

۲. آزواسپرمی غیر انسدادی[9](NOA): ۹۳-۴۹ درصد مردان آزواسپرمی دارای این نوع نقص هستند. این مردان اسپرماتوژنز کاهش یافته دارند و بلوغ اسپرم در یکی از مراحل اسپرماتوژنز متوقف شده است.

۳. آزواسپرمی انسدادی[10]: ۵۱-۷ درصد مردان آزواسپرمی دارای این نوع نقص هستند. در این افراد اسپرماتوژنز نرمال است ولی مجاری تناسلی دچار انسداد شده و حالت انزال مسدود شده است [۳].

۳،۱. عوامل ایجاد ناباروری

به صورت کلی عوامل ایجاد ناباروری در مردان به دو گروه طبقه بندی می‌شوند:

۱) عوامل شناخته نشده یا ایدیوپاتیک[11]: با وجود تلاش‌های صورت گرفته در یافتن دقیق علت ناباروری در مردان، بیشتر مردان، مبتلا به ناباروری با منشأ ناشناخته هستند. پیشنهاد شده است که این ناباروری می‌تواند حاصل جهش‌ها و یا تغییرات دیگر در ژن‌های درگیر در اسپرماتوژنز باشد [۴].

۲) عوامل شناخته شده: حدود ۴۲ درصد از علل ناباروری مربوط به عوامل شناخته شده می‌باشد. عواملی همچون ناهنجاری‌های تکوینی، عوامل محیطی، عوامل ژنتیکی، اختلالات آناتومیک و فیزیولوژیک اندام تناسلی، اختلالات غدد درون ریز و عوامل دیگر [۵].

۴،۱. عوامل ژنتیکی ناباروری در مردان

عوامل ژنتیکی مؤثر در ناباروری مردان عبارتند از: ناهنجاری‌های کروموزومی، ریز حذفی در کروموزوم Y، ژن‌های اتوزومی، ژن‌های وابسته به X، پلی مورفیسم ها، کوتاه شدن غیر طبیعی تلومر، خطاهای اپی ژنتیکی و microRNA ها [۶].

در این مقاله به نقش miRNA ها در اسپرماتوژنز و

3- Spermiogenesis
4- Oigozoospermia
5- Asthenozoospermia
6- Teratozoospermia
7- Azoospermia
8- Pre-testicular
9- Non-obstructive
10- Obstructive
11- Idiopathic

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2024-04-19]

ناباروری مردان پرداخته می‌شود.

۲. microRNAs

microRNA ها خانواده‌ای از RNA های تک رشته‌ای غیرکد شونده کوتاه با طول حدود ۱۸ تا ۲۲ نوکلئوتید هستند که نقش مهمی در تنظیم بیان ژن از طریق اتصال به mRNA هدف دارند. این miRNA ها معمولاً از طریق تخریب mRNA هدف یا مهار ترجمه آن باعث خاموش شدن ژن می‌گردند. miRNA ها بیش از ۱ درصد از ژنوم انسان را تشکیل می‌دهند و احتمالاً بیش از ۶۰ درصد ژن‌های کد کننده پروتئین را تنظیم می‌کنند [۷].

miRNA ها در تنظیم فرآیندهای بیولوژیکی مختلفی از جمله چرخه سلولی و تمایز، رشد سلولی و آپوپتوز، رشد و نمو جنین و متابولیسم دخیل هستند. اختلال عملکرد در بیوژنز و تنظیم miRNA و اهداف آن می‌تواند منجر به بیماری‌های مختلفی مانند بیماری‌های قلبی-عروقی، سرطان‌ها، اسکیزوفرنی، اختلالات عملکرد کلیه، پسوریازیس[۱۲]، اختلالات عضلانی، دیابت و ناباروری شود [۱, ۸].

فرآیند بیوژنز[۱۳] miRNA شامل دو مرحله اصلی می‌باشد: تبدیل یک رونوشت اولیه بلند (Pri-miRNA) به یک پیش ماده (Pre-miRNA) با طول حدود ۷۰ نوکلئوتید و سپس تبدیل Pre-miRNA به miRNA بالغ [۹].

رونوشت‌های اولیه بلند یا Primary miRNA طولی حدود چند صد تا هزاران نوکلئوتید دارند. این miRNAها در هسته توسط Drosha و کوفاکتور DGCR8[۱۴] به Pre-miRNA پردازش می‌شوند. Drosha یک RNase نوع III می‌باشد و از دو دامنه تشکیل شده است که به ترتیب انتهای ’3 و ’5 رشته Pri-miRNA را برش می زند. Pre-miRNA از طریق Exportin5 و Ran GTPase از هسته به سیتوپلاسم منتقل می‌گردد. Pre-miRNA در سیتوپلاسم توسط Dicer شناسایی شده و به miRNA دو رشته‌ای با طولی حدود ۲۲-۱۸ نوکلئوتید شکسته می‌شود. miRNA دو رشته‌ای از یک رشته miRNA بالغ و miRNA مکمل آن تشکیل شده است که توسط miRISC[۱۵] پردازش می‌شود. کمپلکس miRISC از miRNA و پروتئین‌های TRBP، Dicer و AGO تشکیل شده است و مسئول پردازش miRNA و تداخل RNA[۱۶] می‌باشد. miRISC از طریق ایجاد جفت باز ناقص بین miRNA و MRE[۱۷] در ناحیه 3’URT از miRNA، mRNA را به طرف mRNA هدف هدایت می‌کند. miRNA ها عملکرد تنظیمی خود را از طریق مهار ترجمه یا تخریب mRNA هدف اعمال می‌کنند (شکل ۱) [۱۰].

۳. miRNA های اختصاصی بیضه

تحقیقات متعدد نقش miRNA ها و بیان آن‌ها در انواع مختلف بافت‌ها و سلول‌ها را نشان داده‌اند. با این حال، شواهد زیادی وجود دارد که انواع مختلفی از گونه‌های miRNA می‌توانند به شیوه اختصاصی بافت عمل کنند. اسپرماتوژنز نیز به عنوان یک فرآیند مهم فیزیولوژیکی تحت تنظیمات miRNA ها قرار می‌گیرد.

الگوهای بیان متمایز miRNA در پستانداران توسط qRT-PCR، Microarray و سایر روش‌ها نشان داده شده است. بیش از صدگونه miRNA در پستانداران گزارش شده که تقریباً ۴۰ درصد آن‌ها در سطوح مختلف در بافت‌های سوماتیک و بیضه‌ای بیان شده‌اند [۱۱]. به طور خاص، کروموزوم X تعداد زیادی miRNA کد می‌کند و به نظر می‌رسد که همه آن‌ها در بیضه بیان می‌شوند. جالب است که انتخاب رشته miRNA بالغ توسط miRISC در بیضه از بافت‌های دیگر متفاوت است. این موضوع به

12- Psoriasis
13- Biogenesis
14- Digeorge syndrome critical region 8 gene
15- miRNA-indused silencing complex
16- RNA interference
17- miRNA regulatory element

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2024-04-19]

این دلیل است که هردو رشته miRNA و مکمل آن از یک miRNA دو رشته‌ای یکسان می‌توانند بیان شوند و احتمالاً کاربردی باشند. برخی miRNA ها شناخته شده‌اند که برای بیضه‌های نابالغ اختصاصی هستند. این نشان می‌دهد که پروفایل بیان miRNA بیضه انسان پس از تولد با بیضه فرد بالغ نیز متفاوت است.

اولین مورد تحقیق در مورد miRNA های اختصاصی بیضه مربوط به miR-122a می‌باشد که به طور کامل به رونوشت TNP_2[18] متصل و آن را تخریب می‌کند. TNP_2 یکی از پروتئین‌های انتقالی در هسته است که پس از میوز، جایگزین هیستون ها شده و به تراکم کروماتین کمک می‌کند. سپس پروتامین ها[19] جایگزین پروتئین‌های TNP_2 ها در بیضه می‌شوند. تحقیقات در مورد miR-122 در سلول‌های بنیادی Pluripotent القا شده انسانی نشان می‌دهد که miR-122 نه تنها TNP_2 و پروتامین را در هر دو سطح mRNA و پروتئین کاهش می‌دهد بلکه باعث مهار لیپوپروتئین‌هایی مانند APoB[20] و $APoA_1$[21] می‌شود که با اسپرماتوژنز در ارتباط هستند [۱۲]. عملکرد دو کلاستر[22] miR34b/c و miR-449a/b/c برای اسپرماتوژنز ضروری است. بیان بیش از حد miR-34 در سلول‌های Hela باعث کاهش بیان چندین ژن از جمله $TGIF_2$[23] و $NOTCH_2$[24] می‌شود. $TGIF_2$ می‌تواند بیان TGF-β[25] را مهار کند، در حالی که $NOTCH_2$ در خود تجدیدی سلول‌های جنسی دخالت دارد. از آن جایی که TGF-β در اواخر میوز اسپرماتوژنز ضروری است، عملکرد اصلی miR-34c احتمالاً تحریک اسپرماتوژنز در اسپرماتوسیت های پاکی‌تن[26] و اسپرماتیدهای گرد[27] می‌باشد.

همچنین miR-34c دارای توانایی پروآپوپتوز[28] در سلول‌های جنسی مردان است؛ زیرا یکی دیگر از هدف‌های آن Atf_1[29] می‌باشد که بر بیان Bcl-2 و Bax تأثیر دارد. علاوه بر این، miR-34c از طریق هدف قرار دادن گیرنده‌های رتینوئیک اسید گاما[30] (RAR-γ) باعث تمایز سلول‌های بنیادی جنینی[31] (ESC) به سلول‌های جنسی مردان می‌شود. miR-34c در اسپرماتوزوآ برای تقسیمات سلولی اولیه جنین ضروری است که این به نقش دیگر آن در تنظیم بیان Bcl_2 وابسته است [۱۳].

miR-18 از کلاستر Oncomir-1/miR-17-92/Mirc1 در اسپرماتوسیت[32] ها بسیار فراوان است و می‌تواند ژن فاکتور رونویسی Hsf_2[33] را مهار کند. Hsf_2 مراحل مختلف بلوغ در اسپرماتوژنز را تنظیم می‌کند. miR-383 که در اسپرماتوگونی[34] و اسپرماتوسیت های اولیه بیان می‌شود، به طور مستقیم بیان TRF_1 را کاهش می‌دهد که این حالت باعث کاهش پروتئین‌های میتوز و چرخه سلولی مانند CDK219، Cyclin D_1 و P21 می‌شود.

miR-21 به عنوان یک ضد آپوپتوز عمل می‌کند و

18- Nuclear transition protein 2
19- Protamine
20- Apolipoprotein B
21- Apolipoprotein A_1
22- Cluster
23- TGF-β induced factor 2
24- Notch homolog 2
25- Transforming growth factor beta
26- Pachytene spermatocytes
27- Round spermatids
28- Proapoptosis
29- Activating transcription factor 1
30- Retinoic acid receptor gamma
31- Embryonic stem cell
32- Spermatocyte
33- Heat shock transcription factor 2
34- Spermatogonia

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2024-04-19]

باعث حفظ خود تجدیدی[35] سلول‌های بنیادی اسپرماتوگونی (SSCs) برای پایداری همئوستازی سلول‌های جنسی می‌شود. miR-15a بیان Cyclin T2 را کاهش می‌دهد. کاهش miR-15a در مراحل اولیه اسپرماتوژنز (به خصوص در اسپرماتوگونی و اسپرماتوسیت ها) به CyclinT2 اجازه می‌دهد تا تمایز سلول‌های جنسی را تسهیل کند. سطح بیان miR-184 در بیضه‌ها بیشتر از سایر بافت‌ها می‌باشد. این miRNA می‌تواند بیان ژن‌هایی همچون $NCOr_2$، که عملکرد آن هنوز مشخص نیست را کاهش دهد[۲].

خانواده miR-let-7 و کلاسترهای miR-17-92 و miR-106b-25/Mirc3 در تمایز اسپرماتوگونی نقش دارند. خانواده miR-let-7 برای تنظیم تمایز اسپرماتوگونی از طریق تنظیم مسیر سیگنالینگ IGF_1[36] ضروری است. این سه گروه miRNA با رتینوئیک اسید در ارتباط هستند. رتینوئیک اسید برای تمایز اولیه سلول‌های جنسی و انتقال از میتوز به میوز ضروری می‌باشد.

یکی دیگر از miRNA های مرتبط با رتینوئیک اسید miR-146 است که رونوشت Med1[37] را هدف قرار می‌دهد. Med1 یک کمک تنظیم کننده برای گیرنده‌های رتینوئید است که برای تمایز اسپرماتوگونی اهمیت دارد [۱۴]. پروتئین‌های اتو آنتی ژنتیک اسپرم برای مهار رشد سلول‌های اپیتلیال اپیدیدیم در زمان پس از تولد توسط miR-29a کاهش بیان پیدا می‌کند [۱۵].

دونوع از miRNA های کروموزوم X (miR-222 و miR-221) بیان Kit را در سطح mRNA و پروتئین مهار می‌کنند و توانایی سلول بنیادی اسپرماتوگونی در برابر تمایز را حفظ می‌نمایند. همچنین miR-135a, FOXO1 را هدف قرار داده و باعث کاهش بیان آن در بیضه می‌شود.

دوکلاستر miR-290-295 و miR-17-92، در سطوح بسیار بالایی در سلول‌های جنسی اولیه (PGCs) و اسپرماتوگونی بیان می‌شوند. miR-20 و miR-106a از طریق تنظیم $STAT_3$ و $Ccnd_1$ موجب خود تجدیدی سلول‌های بنیادی اسپرماتوگونی (SSCs) می‌گردند. از دیگر miRNA های اختصاصی بیضه می‌توان miR-202-5P, miR-508-3P و miR-509-5P را نام برد (شکل ۲) [۱۶].

۴. پروتئین‌های مرتبط با miRNA در اسپرماتوژنز

از آن جهت که miRNA ها تحت چندین جنبه از پردازش قرار می‌گیرند، عوامل پروتئینی در مسیر miRNA نیز ممکن است در تمایز و رشد سلول‌های جنسی مردان مشارکت داشته باشند. برخلاف miRNA های اختصاصی بیضه که مستقیماً در تنظیم پس از رونویسی در اسپرماتوژنز نقش دارند، پروتئین‌های دخیل در بیوژنز و تنظیم miRNA ها می‌توانند به طور غیر مستقیم در ارتباط بین miRNA و اسپرماتوژنز دخالت داشته باشند. از میان این پروتئین‌ها، Dicer به دلیل نقش مهم آن در بلوغ miRNA بیشتر مورد مطالعه قرار گرفته است. نقص در Dicer منجر به کاهش سلول‌های جنسی و مهار بلوغ اسپرماتیدها[38] و در نهایت باعث آستنوزواسپرمی و ناباروری مردان می‌شود. این اختلال به دلیل نقش Dicer در سازماندهی ساختار کروماتین و شکل‌گیری هسته در طول مرحله بلوغ اسپرماتید می‌باشد. همچنین حذف Dicer در بیضه پس از تولد بیان ژن‌های کد کننده در کروموزوم‌های جنسی را کاهش می‌دهد و باعث متوقف شدن بخش بزرگی از سلول‌های جنسی در مرحله پیش از پاکی تن می‌شود. یک جهش null در Dicer باعث مهار تقسیم سلولی در PGCs و اسپرماتوگونی می‌شود. Dicer برای حفظ ساختار اپیتلیوم Seminiferous نیز ضروری است. حذف ژن Dicer در سلول‌های سرتولی[39] باعث ناباروری در مردان می‌شود[۱۷].

علاوه بر Dicer، پروتئین‌های Drosha، DGCR8 و AGO4 نیز در اسپرماتوژنز اهمیت دارند. افراد دارای اختلالات بیان DGCR8 فنوتیپ ناباروری را نشان می‌دهند ولی این نقص خفیف‌تر از نقص Dicer می‌باشد. Drosha برای تشکیل اسپرماتوزوآی طبیعی ضروری است و نقص آن می‌تواند موجب اختلال در سلول‌های جنسی میوزی شود. AGO4 در هسته اسپرماتوسیت ها فراوان است و دروازه ورود از میتوز به میوز را محافظت می‌کند. اختلال در عملکرد AGO4 بیان برخی از گونه‌های miRNA در پروفاز I

35- Renewal
36- Insulin-like growth factor 1
37- Mediator complex subunit 1
38- Spermatids
39- Sertoli cells

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2024-04-19]

میوز سلول‌های جنسی را کاهش می‌دهد [۲ و ۱۷].

❑ ۵. miRNA و اختلالات اسپرماتوژنیک انسان

شواهد زیادی برای نشـــان دادن ارتباط بین بیان غیرطبیعی miRNA ها در بیضه و اختلالات تولید مثل مردان وجود دارد. مطالعات اخیر با مقایســـه پروفایل بیـــان miRNA بین مردان نابارور و مردان طبیعی سالم، مجموعه بزرگی از miRNA های دارای افزایـــش یا کاهش بیان را فراهم کرده اســـت. این یافته‌ها نشان می‌دهد تنظیم غیرعادی miRNA با ناباروری مردان در ارتباط اســـت. همچنین می‌توان از ایـــن miRNA ها به عنوان بیومارکرهای مولکولی برای تشخیص مردان نابارور استفاده کرد.

۱،۵. miRNA های مرتبط با آزواسپرمی

تحقیقات مختلف با اســـتفاده از روش‌های Microarray و real time-RT-PCR و مقایسه الگوی بیان miRNA ها در بیماران مبتلا به آزواســـپرمی و افراد کنترل سالم نشان دادند که miRNA های miR-122, miR-146b-5p, miR-34c-5p miR-374b, miR-181a, miR-509-5p و miR-513a-5p دارای کاهش بیان در بیماران آزواســـپرمی می‌باشند. تحقیقات مشابه با بررسی الگوی بیان miRNA به صورت اختصاصی برای بیماران مبتلا به آزواسپرمی غیر انسدادی (NOA) در مقایسه با افراد طبیعی نشان دادند که بیان miR-141، miR-7-1-3p و miR-429 در بیماران NOA افزایش یافته است. همچنین miR-34b*, miR-34b، miR-383 و کلاســـترهای miR-17-92 و miR-371,2,3 کاهـــش بیان را در بیماران NOA نشان دادند.

۲،۵. miRNA های مرتبط با الیگوزواسپرمی

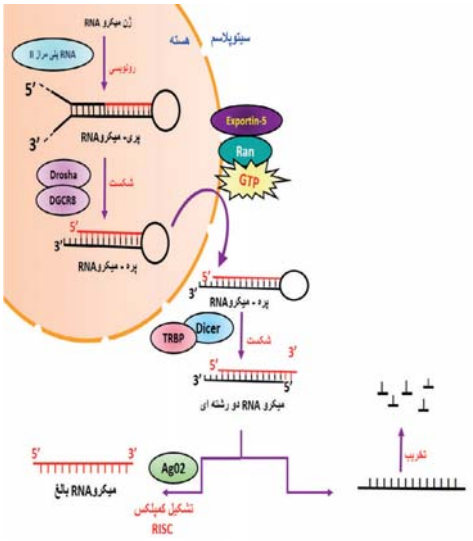
بیماران مبتلا به الیگوزواســـپرمی ســـطح بیـــان غیرطبیعی miR-100 و miR-let-7b را نشان دادند که احتمالاً گیرنده استروژن (ER_α) را هدف قرار می‌دهند.

miRNA.۳،۵ های مرتبط با آستنوزواسپرمی

مقایســـه الگـــوی بیـــان miRNA در بیمـــاران مبتـــلا بـــه آستنوزواســـپرمی بـــا افـــراد کنتـــرل ســـالم، افزایش بیـــان در miR-34c-5p, miR-146b, miR-374b, miR-181a, miR-509-5p, miR-513a-5p و miR-429 را نشان می‌دهد. همچنیـــن miR-10b، miR-135b, miR-34b* در ایـــن بیماران کاهش بیان پیدا می‌کنند (جدول ۱) [۱, ۴, ۱۶, ۱۸-۱۹].

❑ ۶. جمع بندی

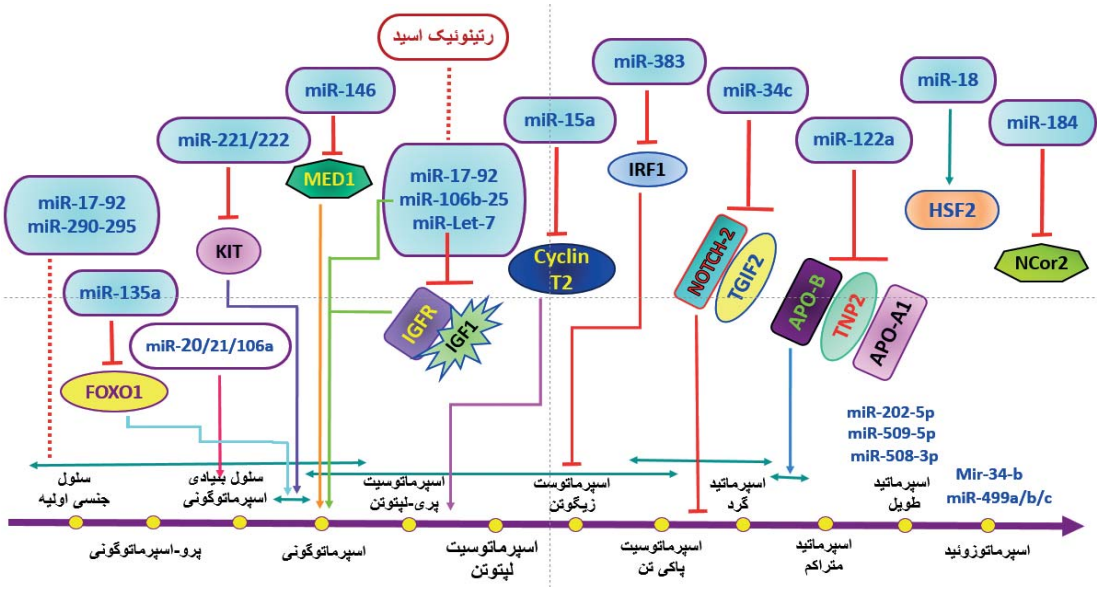
miRNA هـــا در تنظیم فرآیندهای مهم بیولوژیک از جمله اسپرماتوژنز نقش دارند. هر گونه اختلال در عملکرد miRNAها در مراحل اســـپرماتوژنز باعث ایجاد ناباروری در مردان می‌شود. این موضوع اهمیت نقش miRNA در ناباروری مردان را نشان می‌دهد. الگوی بیان برخـــی از miRNA ها در مردان نابارور با مردان سالم متفاوت است. در نتیجه می‌توان از این miRNA ها به عنوان بیومارکرهای مولکولی برای تشخیص ناباروری در مردان استفاده کرد.



شکل ۱. بیوژنز miRNA: ژن miRNA توسط RNA پلی مراز II رونویسی شده و Pri-miRNA را تولید می‌کند. Drosha به کمک DGCR8، ساختار ساقه حلقه Pri-miRNA را در هسته می‌شکند و Pre-miRNA را ایجاد می‌کند. Pre-miRNA از طریق Exportin5 و Ran-GTP به سیتوپلاسم منتقل می‌شود. در سیتوپلاسم Dicer و Pre-miRNA، TRBP را به یک مولکول RNA دورشته ای تجزیه می‌کنند. یک رشته از این مولکول توسط کمپلکس miRISC حاوی پروتئین AGO به سمت mRNA هدف هدایت می‌شود. تنظیم mRNA هدف از طریق مهار ترجمه یا تخریب آن صورت

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2024-04-19]

می‌گیرد[۱]



شکل ۲. انواع miRNA های دخیل در اسپرماتوژنز[۲]

انواع ناباروری مردان	miRNA های دخیل در ناباروری مردان	تغییرات بیان
آزواسپرمی	miR-122, miR146b-5p, miR-181a, miR-34c-5p, miR-374b,miR-509-5p, miR-513a-5p	کاهش بیان
آزواسپرمی غیر انسدادی	miR-141, miR-7-1-3p, miR-429	افزایش بیان
	miR-34b, miR-34b*, miR-383,miR-17-9, miR-371,2,3	کاهش بیان
آستنوزواسپرمی	miR-34c-5p, miR-146b, miR-374b, miR-181a, miR-509-5p, 513-5p, miR-429	افزایش بیان
	miR-10b, miR-135b, miR-34b*, miR-34b	کاهش بیان
الیگوزواسپرمی	miR-100, miR- Let-7b	افزایش بیان

جدول ۱. انواع miRNA های دخیل در ناباروری مردان

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2024-04-19]

References

1- Khazaie, Y. and M.H.N. Esfahani, MicroRNA and male infertility: a potential for diagnosis. International Journal of Fertility & Sterility, 2014. 8(2): p. 113.

2- Luo, L.-F., C.-C. Hou, and W.-X. Yang, Small non-coding RNAs and their associated proteins in spermatogenesis. Gene, 2016. 578(2): p. 141-157.

3- Poongothai, J., T. Gopenath, and S. Manonayaki, Genetics of human male infertility. Singapore Medical Journal, 2009. 50(4): p. 336-347.

4- Abu-Halima, M., et al., Panel of five microRNAs as potential biomarkers for the diagnosis and assessment of male infertility. Fertility and Sterility, 2014. 102(4): p. 989-997. e1.

5- Dohle, G., et al., EAU guidelines on male infertility. European Urology, 2005. 48(5): p. 703-711.

6- Friedman, R.C., et al., Most mammalian mRNAs are conserved targets of microRNAs. Genome Research, 2008.

7- Latronico, M.V. and G. Condorelli, MicroRNAs and cardiac pathology. Nature Reviews Cardiology, 2009. 6(6): p. 418.

8- Lee, Y., et al., MicroRNA maturation: stepwise processing and subcellular localization. The EMBO Journal, 2002. 21(17): p. 4663-4670.

9- Ameres, S.L. and P.D. Zamore, Diversifying microRNA sequence and function. Nature reviews Molecular Cell Biology, 2013. 14(8): p. 475.

10- Luo, L., et al., Microarray-based approach identifies differentially expressed microRNAs in porcine sexually immature and mature testes. PLoS One, 2010. 5(8): p. e11744.

11- Liu, T., et al., MicroRNA-122 influences the development of sperm abnormalities from human induced pluripotent stem cells by regulating TNP2 expression. Stem Cells and Development, 2013. 22(12): p. 1839-1850.

12- Yuan, S., et al., mir-34b/c and mir-449a/b/c are required for spermatogenesis, but not for the first cleavage division in mice. Biology Open, 2015: p. BIO201410959.

13- Huszar, J.M. and C.J. Payne, MicroRNA 146 (Mir146) modulates spermatogonial differentiation by retinoic acid in mice. Biology of Reproduction, 2013. 88(1): p. 15, 1-10.

14- Ma, W., et al., MicroRNA-29a inhibited epididymal epithelial cell proliferation by targeting nuclear autoantigenic sperm protein (NASP). Journal of Biological Chemistry, 2012. 287(13): p. 10189-10199.

15- Gou, L.T., P. Dai, and M.F. Liu, Small noncoding RNAs and male infertility. Wiley Interdisciplinary Reviews: RNA, 2014. 5(6): p. 733-745.

16- Maatouk, D.M., et al., Dicer1 is required for differentiation of the mouse male germline. Biology of Reproduction, 2008. 79(4): p. 696-703.

17- Kotaja, N., MicroRNAs and spermatogenesis. Fertility and sterility, 2014. 101(6): p. 1552-1562.

18- Tian, H., et al., Expression difference of miR-10b and miR-135b between the fertile and infertile semen samples (p). Forensic Science International: Genetics Supplement Series, 2017. 6: p. e257-e259.

19- Ghorbian, S., Micro-RNAs, next-generation molecular markers in male infertility field. Translational Andrology and Urology, 2012. 1(4): p. 245-246.

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2024-04-19]