

نقش miRNA ها در اسپرماتوژنز و ناباروری مردان

● بهاره مالکی

کارشناسی ارشد ژنتیک، اصفهان، دانشگاه اصفهان، دانشکده علوم،
گروه زیست‌شناسی، بخش ژنتیک

● دکتر صادق ولیان بروجنی

استاد ژنتیک، اصفهان، دانشگاه اصفهان، دانشکده علوم،
گروه زیست‌شناسی، بخش ژنتیک

svallian@sci.ui.ac.ir

● سمیرا شعبانی

کارشناسی ارشد ژنتیک، اصفهان، دانشگاه اصفهان، دانشکده
علوم، گروه زیست‌شناسی، بخش ژنتیک

□ چکیده

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 miRNA ها 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^۱ رخ می‌دهد [۱]. اسپرماتوژنز^۲ یک فرآیند تکاملی پیچیده است که شامل چندین مرحله متوالی می‌باشد. فرآیند اسپرماتوژنز در پستانداران دارای سه مرحله اصلی میتوز، میوز و

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 آرواسپرمی، الیگوزواسپرمی، آستنوزواسپرمی و تراٹوزواسپرمی 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

1- Male germ cells

2- Spermatogenesis





اسپرماتوژنر کاهش یافته دارند و بلوغ اسپرم در یکی از مراحل اسپرماتوژنر متوقف شده است.

۳. آزواسپرمی انسدادی^{۱۰}: ۵۱-۷ درصد مردان آزواسپرمی دارای این نوع نقص هستند. در این افراد اسپرماتوژنر 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^{۱۱}: 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 اسپرماتوژنر 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 مورفیسم‌ها، کوتاه شدن غیر طبیعی تلومر، خطاهای اپی ژنتیکی و microRNA ها [۶].

در این مقاله به نقش miRNA ها در اسپرماتوژنر و

اسپرمیوژنر^۳ است. اختلال در هر مرحله از اسپرماتوژنر 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^۴: اختلالی است که به صورت محتوای اسپرمی کمتر از 20×10^6 در هر میلی لیتر مایع منی مشخص می‌شود.

(۲) آستنوزواسپرمی^۵: 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^۶: اختلالی است که به وسیله افزایش تعداد اسپرم با مورفولوژی غیرطبیعی در مایع منی مشخص می‌شود.

(۴) آزواسپرمی^۷: آزواسپرمی به عنوان عدم وجود کامل اسپرم در انزال تعریف می‌شود.

آزواسپرمی به سه دسته تقسیم می‌شود:

۱. آزواسپرمی پیش بیضه‌ای^۸: ۲ درصد مردان آزواسپرمی دارای آزواسپرمی پیش بیضه‌ای هستند که به علت ناهنجاری‌های هیپوتالاموس یا هیپوفیز است.

۲. آزواسپرمی غیر انسدادی^۹ (NOA): ۹۳-۴۹ درصد مردان آزواسپرمی دارای این نوع نقص هستند. این مردان

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



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 بیونز 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 [۸، ۱].

فرآیند بیونز^{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 miRNA ها 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 می‌زند. 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 ۱۸-۲۲ 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 Dicer، TRBP 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 mRNA، miRNA 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 Microarray، qRT-PCR و سایر روش‌ها نشان داده شده است. بیش از صد گونه 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-induced silencing complex

16- RNA interference

17- miRNA regulatory element





در حالی که NOTCH₂ 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 اسپرماتوسیت‌های پایی تن^{۲۶} و اسپرماتیدهای گرد^{۲۷} می‌باشد.

همچنین miR-34c دارای توانایی پروآپتوز^{۲۸} در سلول‌های جنسی مردان است؛ زیرا یکی دیگر از هدف‌های آن Atf₁^{۲۹} می‌باشد که بر بیان Bcl-2 و Bax تأثیر دارد. علاوه بر این، miR-34c از طریق هدف قرار دادن گیرنده‌های رتینوئیک اسید گاما^{۳۰} (RAR-γ) باعث تمایز سلول‌های بنیادی جنینی^{۳۱} (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 Bcl₂ وابسته است [۱۳].

miR-18 از کلاستر Oncomir-1/miR-17-92/Mirc1 در اسپرماتوسیت^{۳۲}‌ها بسیار فراوان است و می‌تواند ژن فاکتور رونویسی Hsf₂^{۳۳} را مهار کند. Hsf₂ مراحل مختلف بلوغ در اسپرماتوژنز را تنظیم می‌کند. miR-383 که در اسپرماتوگونی^{۳۴} و اسپرماتوسیت‌های اولیه بیان می‌شود، به طور مستقیم بیان TRF₁ را کاهش می‌دهد که این حالت باعث کاهش پروتئین‌های میتوز و چرخه سلولی مانند Cyclin D₁، CDK219 و P21 می‌شود.

miR-21 به عنوان یک ضد آپوپتوز عمل می‌کند و

این دلیل است که هردو رشته miRNA و مکمل آن از یک miRNA دو رشته‌ای یکسان می‌توانند بیان شوند و احتمالاً کاربردی باشند. برخی miRNA‌ها 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 miRNA‌های اختصاصی بیضه مربوط به miR-122a می‌باشد که به طور کامل به رونوشت TNP₂^{۱۸} متصل و آن را تخریب می‌کند. TNP₂ یکی از پروتئین‌های انتقالی در هسته است که پس از میوز، جایگزین هیستون‌ها شده و به تراکم کروماتین کمک می‌کند. سپس پروتامین‌ها^{۱۹} جایگزین پروتئین‌های TNP₂‌ها در بیضه می‌شوند. تحقیقات در مورد miR-122 در سلول‌های بنیادی Pluripotent القا شده انسانی نشان می‌دهد که miR-122 نه تنها TNP₂ و پروتامین را در هر دو سطح mRNA و پروتئین کاهش می‌دهد بلکه باعث مهار لیپوپروتئین‌هایی مانند ApoA₁^{۲۱} و ApoB^{۲۰} می‌شود که با اسپرماتوژنز در ارتباط هستند [۱۲]. عملکرد دو کلاستر^{۲۲} 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 TGIF₂^{۲۳} و NOTCH₂^{۲۴} می‌شود. TGIF₂ می‌تواند بیان TGF-β^{۲۵} را مهار کند،

- 18- Nuclear transition protein 2
- 19- Protamine
- 20- Apolipoprotein B
- 21- Apolipoprotein A₁
- 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





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^{۳۸} 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 اسپرماتوژن می‌شود. Dicer برای حفظ ساختار اپیتلیوم Seminiferous نیز ضروری است. حذف ژن Dicer در سلول‌های سرتولی^{۳۹} باعث ناباروری در مردان می‌شود [۱۷].

علاوه بر Dicer، پروتئین‌های Drosha و 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 اسپرماتوزوای طبیعی ضروری است و نقص آن می‌تواند موجب اختلال در سلول‌های جنسی میوزی شود. AGO4 در هسته اسپرماتوسیت‌ها فراوان است و دروازه ورود از میتوز به میوز را محافظت می‌کند. اختلال در عملکرد AGO4 بیان برخی از گونه‌های miRNA در پروفاز I

باعث حفظ خود تجدیدی^{۳۵} 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 اسپرماتوسیت‌ها) 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 NCOR₂، 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 IGF₁^{۳۶} ضروری است. این سه گروه miRNA با ریتینوئیک اسید در ارتباط هستند. ریتینوئیک اسید برای تمایز اولیه سلول‌های جنسی و انتقال از میتوز به میوز ضروری می‌باشد.

یکی دیگر از miRNA های مرتبط با ریتینوئیک اسید miR-146 است که رونوشت Med1^{۳۷} را هدف قرار می‌دهد. Med1 یک کمک تنظیم کننده برای گیرنده‌های ریتینوئیک 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-221 و miR-222) 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.

دو کلاستر 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 STAT₃ و Ccnd₁ موجب خود تجدیدی سلول‌های بنیادی اسپرماتوگونی (SSCs) می‌گردند. از دیگر miRNA های اختصاصی بیضه

35- Renewal

36- Insulin-like growth factor 1

37- Mediator complex subunit 1

38- Spermatids

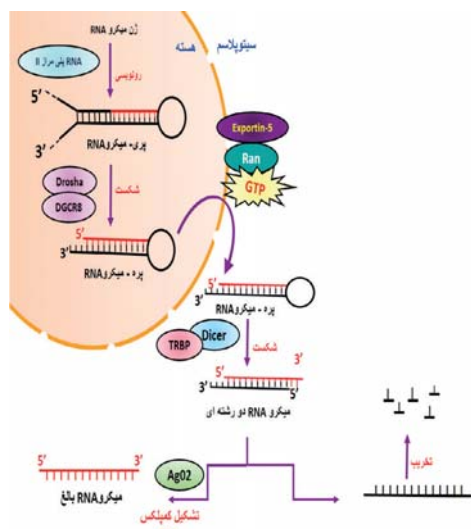
39- Sertoli cells



بیماران کاهش بیان پیدا می کنند (جدول ۱) [۱، ۴، ۱۶، ۱۸-۱۹].

۶. جمع بندی

miRNA ها در تنظیم فرآیندهای مهم بیولوژیک از جمله اسپرماتوژنز نقش دارند. هر گونه اختلال در عملکرد miRNA ها در مراحل اسپرماتوژنز باعث ایجاد ناباروری در مردان می شود. این موضوع اهمیت نقش miRNA در ناباروری مردان را نشان می دهد. الگوی بیان برخی از miRNA ها در مردان نابارور با مردان سالم متفاوت است. در نتیجه می توان از این miRNA ها به عنوان بیومارکرهای مولکولی برای تشخیص ناباروری در مردان استفاده کرد.



شکل ۱. بیوژنز miRNA: ژن miRNA توسط RNA

پلی مزاز II رونویسی شده و Pri-miRNA را تولید می کند. Drosha به کمک DGCR8، ساختار ساقه حلقه Pri-miRNA را در هسته می شکند و Pre-miRNA را ایجاد می کند. Pre-miRNA از طریق Exportin5 و Ran-GTP به سیتوپلاسم منتقل می شود. در سیتوپلاسم Dicer و Pre-miRNA، TRBP را به یک مولکول RNA دورشته ای تجزیه می کنند. یک رشته از این مولکول توسط کمپلکس miRISC حاوی پروتئین AGO به سمت mRNA هدف هدایت می شود. تنظیم mRNA هدف از طریق مهار ترجمه یا تخریب آن صورت

میوز سلول های جنسی را کاهش می دهد [۲ و ۱۷].

۵. miRNA و اختلالات اسپرماتوژنیک انسان

شواهد زیادی برای نشان دادن ارتباط بین بیان غیرطبیعی miRNA ها در بیضه و اختلالات تولید مثل مردان وجود دارد. مطالعات اخیر با مقایسه پروفایل بیان miRNA بین مردان نابارور و مردان طبیعی سالم، مجموعه بزرگی از miRNA های دارای افزایش یا کاهش بیان را فراهم کرده است. این یافته ها نشان می دهد تنظیم غیرعادی miRNA با ناباروری مردان در ارتباط است. همچنین می توان از این miRNA ها به عنوان بیومارکرهای مولکولی برای تشخیص مردان نابارور استفاده کرد.

۱.۵. miRNA های مرتبط با آرواسپرمی

تحقیقات مختلف با استفاده از روش های Microarray و real time-RT-PCR و مقایسه الگوی بیان miRNA ها در بیماران مبتلا به آرواسپرمی و افراد کنترل سالم نشان دادند که miRNA های miR-122، miR-146b-5p، miR-34c-5p، miR-513a-5p و miR-374b، miR-181a، miR-509-5p دارای کاهش بیان در بیماران آرواسپرمی می باشند. تحقیقات مشابه با بررسی الگوی بیان miRNA به صورت اختصاصی برای بیماران مبتلا به آرواسپرمی 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 کلاسترهای miR-371، 2، 3 و miR-17-92 کاهش بیان را در بیماران NOA نشان دادند.

۲.۵. miRNA های مرتبط با الیگوزواسپرمی

بیماران مبتلا به الیگوزواسپرمی سطح بیان غیرطبیعی miR-100 و miR-let-7b را نشان دادند که احتمالاً گیرنده استروژن (ER α) را هدف قرار می دهند.

۳.۵. miRNA های مرتبط با آستنوزواسپرمی

مقایسه الگوی بیان miRNA در بیماران مبتلا به آستنوزواسپرمی با افراد کنترل سالم، افزایش بیان miR-34c-5p، miR-146b، miR-374b، miR-181a، miR-509-5p، miR-513a-5p و miR-429 را نشان می دهد. همچنین miR-10b، miR-135b، miR-34b* در این



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
آستئوزواسپرمی	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



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.

