

تمایز اسپرم از منظر اسکلت سلولی با تمرکز بر میکروتوبولوم: پنجره‌ای جدید در شناخت زوایای ناشناخته‌ی ناباروری مردان

مینا زمانی الماسی^۱، سمانه آقاچان‌پور^۲، الهام حسینی^۳، مهشید بذرافکن^۴، سید امیر شاکر^۵، مرجان صباغیان^۶، محمدحسین نصراصفهان‌ی^۷

مقاله مروری

چکیده

بر اساس تعریف سازمان بهداشت جهانی، ناباروری به ناتوانی زوجین در رسیدن به بارداری پس از حداقل یک سال رابطه‌ی جنسی محافظت نشده اطلاق می‌گردد. ناباروری در مردان حدود نیمی از علل مختلف دخیل در ناباروری زوجین را تشکیل می‌دهد. هدف این مقاله، بررسی سلولی و مولکولی تمایز اسپرم با تمرکز بر ساختار اسکلت سلولی، میکروتوبولوم، رشته‌های اکتین، پروتئین‌های حرکتی و غیرحرکتی، بررسی ژن‌های شناخته شده مرتبط با تشکیل و عملکرد آن‌ها و پروتئین‌های دخیل در نقل و انتقال درون سلولی و در نهایت بررسی نقش اساسی آن‌ها در حفظ مورفولوژی و تحرک اسپرم و متعاقب آن تولید مثل و ناباروری مردان می‌باشد. اهمیت میکروتوبولوم‌ها در فرایندهای مهم تولید، تغییر شکل، بلوغ و توانایی باروری اسپرم تا جایی است که اخیراً واژه‌ی «میکروتوبولوم» استفاده شده است که نمایانگر میکروتوبولوم و تمام اجزای مرتبط با میکروتوبولوم در سلول اسپرم است. با توجه به نیاز فعلی و آینده‌ی محققین و پزشکان بالینی در حیطه‌ی ناباروری به این حوزه‌ی تحقیقاتی بنیادی نوظهور، ابتدا فرایند سلولی تکامل و تمایز اسپرم، سپس محور سیتواسکلتی آکروفراموزوم-آکروپلاکسوم-مانشت مورد بحث قرار گرفته که در مکانیسم‌های تشکیل و توسعه‌ی آکروزوم و شکل‌دهی هسته‌ی اسپرم و تشکیل تاژک نقش دارد. سپس نقش عملکرد غیر طبیعی اجزاء مختلف اسکلت سلولی اسپرم در ایجاد بیماری‌های مهم دخیل در ناباروری مردان مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت تا زوایای مبهم این فرایند پیچیده روشن گردد.

واژگان کلیدی: اسپرم؛ اسپرماتوزن؛ میکروتوبولوم؛ اسکلت سلولی؛ آکروزوم

ارجاع: زمانی الماسی، مینا، آقاچان‌پور سمانه، حسینی الهام، بذرافکن مهشید، شاکر سید امیر، صباغیان مرجان، نصراصفهان‌ی محمدحسین. **تمایز اسپرم از منظر اسکلت سلولی با تمرکز بر میکروتوبولوم: پنجره‌ای جدید در شناخت زوایای ناشناخته‌ی ناباروری مردان.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۴۰۱؛ ۴۰ (۶۹۰): ۸۱۷-۸۰۰

مقدمه

ناباروری (Infertility)، به ناتوانی زوجین در رسیدن به بارداری پس از حداقل یک سال رابطه‌ی جنسی محافظت نشده (Unprotected) گفته می‌شود. از بین علل مختلف دخیل در ناباروری زوجین، ناباروری مردان حدود نیمی از کل موارد ناباروری را تشکیل می‌دهد (۱). جهت باروری طبیعی مردان، وجود تعداد کافی اسپرم با

مورفولوژی (Morphology) و تحرک (Motility) طبیعی ضروری است (۲). مطالعات انجام شده بر روی تمایز اسپرم نشان داده است که مراحل مختلف تولید و بلوغ اسپرم، یک فرایند کاملاً سازمان‌یافته می‌باشد (۳). تمایز اسپرم شامل تشکیل اندامک‌های جدید، متراکم شدن کروماتین (Chromatin)، تغییر شکل کل سلول از طریق تغییر مورفولوژی هسته، حذف سیتوپلاسم باقیمانده و به هم پیوستن اجزاء

۱- کارشناسی ارشد، پژوهشگاه رویان، پژوهشکده زیست‌شناسی و علوم پزشکی تولید مثل جهاد دانشگاهی، مرکز تحقیقات پزشکی تولید مثل، گروه اندوکرینولوژی و ناباروری زنان، تهران، ایران

۲- دانشجوی دکتری بیولوژی تولید مثل، گروه آناتومی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران و پژوهشگاه رویان، پژوهشکده زیست‌شناسی و علوم پزشکی تولید مثل جهاد دانشگاهی، مرکز تحقیقات پزشکی تولید مثل، گروه اندوکرینولوژی و ناباروری زنان، تهران، ایران

۳- استادیار، گروه زنان و زایمان، بیمارستان موسوی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زنجان، زنجان، ایران

۴- استادیار، مرکز تحقیقات بیوتکنولوژی تولید مثل، پژوهشکده فناوری‌های نوین علوم پزشکی، جهاد دانشگاهی، تهران، ایران

۵- کارشناسی ارشد، گروه آناتومی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

۶- دانشیار، گروه آندروولوژی، مرکز تحقیقات پزشکی تولید مثل، پژوهشکده‌ی زیست‌شناسی و علوم پزشکی تولید مثل جهاد دانشگاهی، پژوهشگاه رویان، تهران، ایران

۷- استاد، پژوهشگاه رویان، پژوهشکده‌ی زیست‌شناسی و فناوری جهاد دانشگاهی، مرکز تحقیقات پزشکی تولید مثل، گروه زیست‌شناسی و فناوری جانوری، اصفهان، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: الهام حسینی؛ استادیار، گروه زنان و زایمان، بیمارستان موسوی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زنجان، زنجان، ایران

Email: elhamhosseinid@gmail.com

قطبی‌ترین سلول‌های بدن مردان با ساختاری منحصر به فرد است که ساختار کلی آن شامل سر و تاژک می‌باشد (۱۰). اسپرم اغلب گونه‌ها در پستانداران، دارای سری کروی و یا بیضی شکل و متقارن است؛ اما در برخی از رده‌های پستانداران (مانند کیسه‌داران و جوندگان) سر اسپرم می‌تواند نامتقارن، داسی شکل، با محل ورود تغییر یافته تاژک و آکروزمی در ابعاد بزرگ یا بسیار کوچک باشد (۴). سر اسپرم حامل هسته همراه با مجموعه کروموزومی هاپلوئید (Haploid) و یک گرانول ترش‌چی به نام آکروزوم (Acrosome) حاوی آنزیم‌هایی برای کمک به نفوذ اسپرم به تخمک (Oocyte) در هنگام مجاورت با آن می‌باشد. تاژک که از طریق گردن یا قطعه‌ی اتصال‌دهنده (Connecting piece)، به سر اسپرم متصل شده از سه ناحیه قطعه‌ی میانی (Mid piece)، قطعه‌ی اصلی (Principal piece) و قطعه‌ی انتهایی (End piece) تشکیل شده است. قطعه‌ی میانی دارای میتوکندری‌هایی است که از طریق فسفریلاسیون اکسیداتیو (Oxidative phosphorylation) انرژی مورد نیاز برای حرکت اسپرم را تأمین می‌کنند. قطعه‌ی اصلی موجب حرکت سلول شده و در تولید انرژی از طریق گلیکولیز (Glycolysis) نیز نقش دارد (۱۱). قسمت انتهایی دم اسپرم نیز فقط حاوی آکسونم است که توسط غشای پلاسمایی احاطه شده است (۱۲).

سلول اسپرم، نتیجه‌ی نهایی یک فرایند کاملاً سازمان یافته، به نام اسپرماتوژنز (Spermatogenesis) است که در لوله‌های منی‌ساز (Seminiferous tubules) بیضه رخ می‌دهد. اسپرماتوژنز، فرایندی پیچیده از تکثیر و تمایز سلول‌های زایا می‌باشد که منجر به تولید اسپرم بارور می‌گردد و شامل انواع مختلفی از سلول‌های تمایز نیافته و تمایز یافته می‌باشد که در داخل لوله‌های منی‌ساز بیضه واقع شده‌اند. این فرایند شامل سه مرحله‌ی مجزا می‌باشد. مرحله‌ی نخست، فاز تکثیری (Proliferation) است که سلول‌های بنیادی دیپلوئیدی به نام اسپرماتوگونی (Spermatogonia) که به غشای پایه لوله‌های منی‌ساز متصل هستند، فرایند اسپرماتوژنز را آغاز کرده و در سرتاسر دوره‌ی بزرگسالی حفظ این عملکرد را حفظ می‌کنند. در انسان و پریمات‌های غیرانسانی، این سلول‌ها تقسیم شده و دو نوع سلول بنیادی جدید به نام اسپرماتوگونی A pale و سلول‌های اجدادی به نام اسپرماتوگونی A dark را ایجاد می‌کنند. در جوندگان مانند رت‌ها و موش‌ها، رده‌های مختلفی از این سلول‌ها موجود می‌باشد که از جمله‌ی این رده‌ها می‌توان به سلول‌های اسپرماتوگونی رده‌ی A و B اشاره کرد. سلول‌های اسپرماتوگونی نوع A شامل اسپرماتوگونی A0 (تمایز نیافته) و اسپرماتوگونی A1 تا A4 (در حال تمایز) هستند. تقسیمات میتوزی اسپرماتوگونی A1 اسپرماتوگونی‌های نوع A2، A3، A4، اسپرماتوگونی‌های حد واسط و اسپرماتوگونی B را

تاژک است. انجام این وقایع نیاز به حضور اسکلت سلولی، میکروتوبول‌ها، رشته‌های اکتین (Actin) و پروتئین‌های حرکتی و غیرحرکتی مرتبط به منظور انتقال محموله‌های وزیکولی و غیروزیکیولی و به شکل صحیح به موقعیت‌های درون سلولی دارد (۴). در طی مراحل بلوغ اسپرم، میکروتوبول‌ها (Microtubules) و میکروفیلانمنت‌ها (Microfilaments) که از اجزای مهم اسکلت سلولی هستند، نقش اساسی را در حفظ مورفولوژی و تحرک اسپرم بر عهده دارند (۵، ۶). در زمان تقسیم سلول‌های زایا (Germ cells) و تشکیل دوک دوقطبی (Bipolar spindle)، مجموعه‌ای پیچیده و پویا از میکروتوبول‌ها تشکیل می‌شود که در جداسازی کروموزوم‌ها و موقعیت صفحه تقسیم سلول (Cell-division plane) نقش دارند (۷). از طرفی در سلول‌های زایای اسپرم (Spermatogenic cells)، حضور میکروتوبول‌ها برای فرایندهای دیگر از جمله ساخت تاژک (Flagella) در اسپرماتیدها و ایجاد و حفظ تحرک اسپرماتوزوایا (Spermatozoa) بالغ ضروری می‌باشد (۵، ۶). اهمیت میکروتوبول‌ها در فرایندهای مهم تولید، تغییر شکل، بلوغ و توانایی باروری اسپرم تا جایی است که اخیراً واژه «میکروتوبولوم (Microtubulome)» که نمایانگر میکروتوبول و تمام اجزای مرتبط با میکروتوبول در سلول اسپرم است توسط Jumeau و همکاران در سال ۲۰۱۷ برای نخستین بار استفاده شده است (۸). از آنجایی که میکروتوبول‌ها نقش اساسی در فرایند تولید مثل (Reproduction) بهینه در انسان ایفا می‌کنند، هرگونه نقص در ساختار آن‌ها می‌تواند منجر به ناباروری گردد (۹).

در این مقاله، هدف ما بحث در رابطه با ساختار اسکلت سلولی در حین تمایز اسپرم با تمرکز بر میکروتوبول‌ها، شناخت و بررسی نقش آن‌ها، بررسی ژن‌های شناخته شده مرتبط با تشکیل و عملکرد میکروتوبول‌ها و پروتئین‌های دخیل در نقل و انتقال درون سلولی و در نهایت بررسی نقش آن‌ها در تولیدمثل و ناباروری مردان می‌باشد.

روش‌ها

جستجو با استفاده از کلمات کلیدی مرتبط مانند: ناباروری، اسپرم، میکروتوبول، مانشت، آکروفراموزوم، آکروپلاکسوم، آکروزوم، اکتوپلاسم راسی تخصصی شده، کمپلکس توبولوبولبار در واژگان کلیدی، عنوان یا چکیده‌ی مقالات اصیل پژوهشی، مروری و مروری نظام‌مند در پایگاه‌های علمی شامل Web of Science، Embase، PubMed، Scopus انجام گردید.

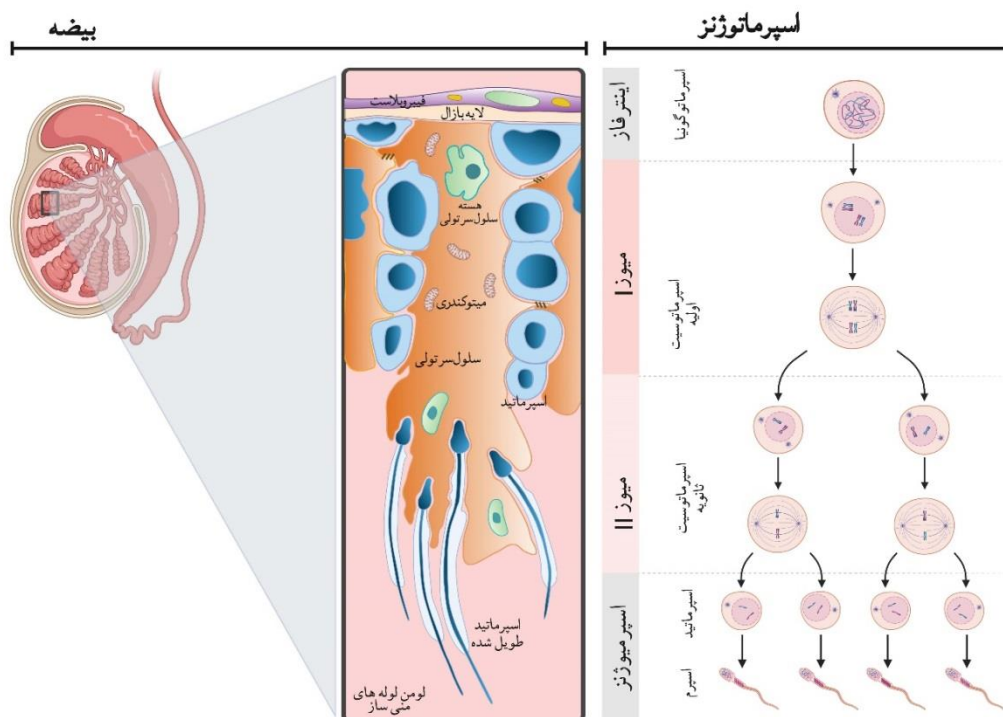
بحث

۱- فرایند تکامل و تمایز اسپرم: اسپرماتوزوآ، یکی از کوچک‌ترین و

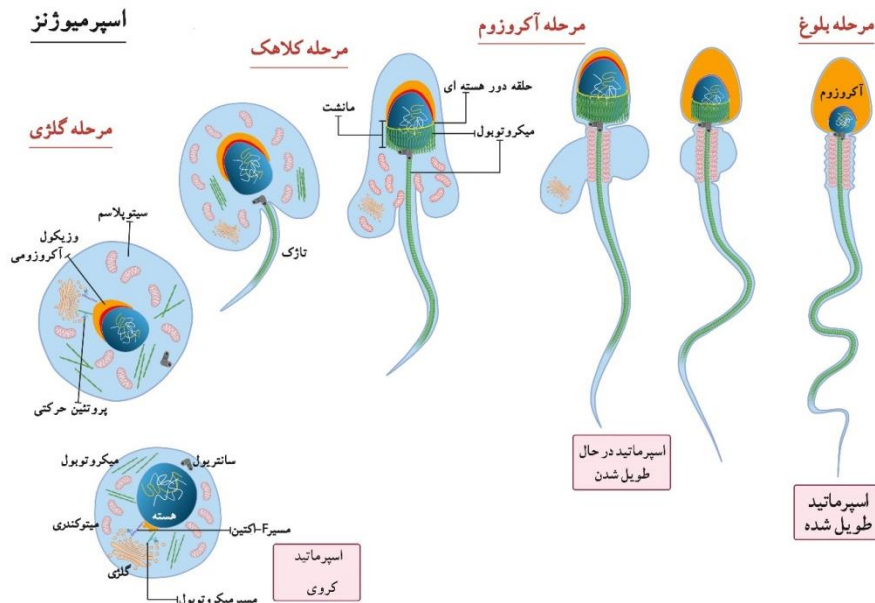
دهنده‌ی تازک و قرار گرفتن میتوکندری‌ها در موقعیت مکانی جدید است و در نهایت این مرحله با رهاسازی اسپرم (Spermiation)، یعنی آزاد شدن سلول‌های اسپرم به داخل لومن (Lumen) لوله‌های منی‌ساز خاتمه می‌یابد (۴). در شکل ۲ مراحل اسپرمیوژن به طور شماتیک نمایش داده شده است. نکته‌ی جالب توجه این است که این مراحل چرخه‌ی اسپرماتوژن در یک دوره‌ی زمانی معین در یک نقطه‌ی مشخص از لوله رخ می‌دهد؛ بدین‌صورت که در بیشتر پستانداران، یک مرحله در طول یک لوله به دنبال دیگری می‌آید و در نتیجه موجی از اپی‌تلیوم منی‌ساز ایجاد می‌کند که این پدیده «موج اسپرماتوژنیک (spermatogenic wave)» نامیده می‌شود (۱۵).

شایان ذکر است، فرایند تکامل اسپرم محدود به تغییرات رخ داده در سیستم تولید مثلی مردان نبوده و این تغییر و تحول در سیستم تولید مثلی زنان نیز ادامه می‌یابد. تخمک با توده‌ی سلولی کومولوس احاطه شده است، بنابراین اسپرم برای انجام لقاح و عبور از این لایه‌ها، متحمل چندین مرحله تغییرات ساختاری می‌شود که این تغییرات شامل ظرفیت‌پذیری اسپرم (Capacitation) که طی آن تغییرات بیوشیمیایی وسیعی در غشاء اسپرم رخ می‌دهد و همچنین واکنش آکروزومی (Acrosome reaction) است.

ایجاد می‌کند. مرحله‌ی دوم، فاز میوزی (Meiotic phase) است که در آن تعداد کروموزوم‌ها کاهش یافته و با تشکیل اسپرماتید کروی هاپلوئیدی خاتمه می‌یابد. به این صورت که اسپرماتوگونی B به اسپرماتوسیت اولیه تبدیل می‌شود که میوز را شروع می‌کند و پس از انجام دو تقسیم میوزی به ترتیب اسپرماتوسیت ثانویه و اسپرماتید را ایجاد می‌کند که در ادامه تحت ۱۶ مرحله تغییر مورفولوژی قرار می‌گیرند و در نهایت به اسپرماتوزوآ تبدیل می‌شوند (۱۳، ۱۴). در شکل ۱، خلاصه‌ای از مراحل در انسان به طور شماتیک نمایش داده شده است. مرحله‌ی سوم، اسپرمیوژن (Spermiogenesis) مرحله‌ای است که در آن سلول از حالت کروی به شکل و اندازه مختص (Typical) هر گونه تمایز می‌یابد. در طی مرحله‌ی آخر که ممکن است چند روز به طول بیانجامد، رخدادهای متعددی از جمله تشکیل اندامک‌های جدیدی مانند آکروزوم که شکل‌گیری آن حاصل ادغام وزیکول‌های (Vesicles) منشأ گرفته از دستگاه گلژی (Golgi apparatus) می‌باشد، به وقوع می‌پیوندد. در این مرحله، جسم کروماتوئیدی (Chromatoid body) متشکل از RNA، شکل می‌گیرد. به علاوه، بازسازی و تغییر شکل هسته از طریق متراکم شدن کروماتین و حذف سیتوپلاسم باقیمانده نیز در این مرحله صورت می‌گیرد. رخداد دیگر در این مرحله، تجمع زیرواحدهای تشکیل



شکل ۱. فرایند اسپرماتوژن و اسپرمیوژن در لوله‌های منی‌ساز سلول اسپرم طی فرایند اسپرماتوژن که شامل سه مرحله‌ی مجزای فاز تکثیری، فاز میوزی و اسپرمیوژن است در لوله‌های منی‌ساز بیضه تولید می‌شود.



شکل ۲. مراحل مختلف اسپرمیوزنز: چهار مرحله اصلی اسپرمیوزنز از جمله مرحله گلیزی، مرحله کلاهاک، مرحله آکروزوم و مرحله بلوغ که جهت تشکیل اسپرماتید طولانی شده از اسپرماتید کروی ضروری می‌باشند. مرحله گلیزی: تشکیل و ادغام وزیکول‌های پروآکروزومی. مرحله کلاهاک: ساختاری شبیه کلاهاک حاصل از افزایش اندازه وزیکول‌ها در اطراف هسته و تجمع زیرواحدهای تشکیل دهنده تازک. مرحله آکروزوم: تشکیل آکروزوم با ادغام وزیکول‌های پروآکروزومی، بازسازی و تغییر شکل هسته با کمک مانشت و حذف سیتوپلاسم باقیمانده و فرار گرفتن میتوکندری‌ها در موقعیت مکانی صحیح.

یکی دیگر از جنبه‌های بیولوژی اسپرم که احتمالاً تحت تأثیر رقابت بین اسپرم‌ها و نحوه انجام لقاح در سیستم تولید مثلی ماده قرار می‌گیرد، الگوهای شنا کردن (حرکت) اسپرم می‌باشد. اسپرم برای عبور از موانع موجود در مجاری تناسلی ماده می‌بایست به شکل فعالی شنا کند. همچنین اسپرم‌ها پس از یک بازه زمانی توقف در لوله‌ی رحمی از نظر حرکتی بسیار فعال (هایپراکتیو) (Hyperactivated movement) شده که این امر امکان شنای پیشرونده (Progressively) در مایعات چسبنده (Viscous) مجرا را برای آن‌ها فراهم می‌نماید. برای ایجاد نیروی محرکه‌ی مورد نیاز برای نفوذ به زونا پلوسیدا در تخمک، فعالیت زیاد اسپرم و حرکت آن با توان بالا حائز اهمیت بوده، که در شرایط طبیعی این امر به واسطه‌ی طول تازک و شکل سر اسپرم تأمین می‌گردد (۱۶، ۱۷).

زمینه‌ی این تغییرات، طی کنش‌های متقابل سلول‌های لوله‌ی منی‌ساز، جنبه‌ی فضایی سازمان‌دهی این سلول‌ها، حرکت‌شناسی (Kinesiology) تمایز اسپرم در طی مراحل مختلف و نیز تنظیم مولکولی تغییر شکل سلولی (Cellular remodeling) فراهم گردیده است (۱۸).

بنابراین در این بخش به بحث درباره‌ی یک فرضیه‌ی مهم در تکامل و تمایز اسپرم که فرضیه‌ی سیستم سیتواسکلتی آکروفراوموزوم-آکروپلاکسوم-مانشت (Acroframosome-acroplaxome-Manchette) است (۲۰) می‌پردازیم.

۲- نقش محور آکروفراوموزوم-آکروپلاکسوم-مانشت (AAM) در مکانیسم‌های اصلی تمایز اسپرم: ناهنجاری‌های سلول اسپرم یکی از دلایل اصلی ناباروری مردان است؛ اما مکانیسم‌های دقیق دخیل در ایجاد آن هنوز مشخص نشده‌اند. بنابراین تحقیق درباره‌ی مکانیسم دقیق این فرایند پیچیده برای مطالعات ناباروری مردان ضروری می‌باشد. فرایند اصلی اسپرمیوزنز، شکل‌دهی سر اسپرم است. جزء مهم این فرایند، سیستم اسکلت سلولی آکروفراوموزوم-آکروپلاکسوم-مانشت است. به طوری که مجموعه‌ی این سه ساختار مهم همراه با همکاری پروتئین‌های مختلف عملکردی، در تشکیل آکروزوم و هسته نقش اساسی ایفاء می‌نمایند (۹، ۲۰).

آکروفراوموزوم (Acroframosome) AFS ساختار میکروتوبولی و چارچوبی برای پشتیبانی از مرحله‌ی آغاز تشکیل آکروزوم و همچنین هدایت وزیکول‌ها به سمت هسته می‌باشد (۲۱). آکروپلاکسوم: از اکتین رشته‌ای تشکیل شده است و مسؤول گسترش عرضی و تغلیظ آکروزوم بوده و همانند لنگری، آکروزوم را به هسته وصل می‌نماید (۲۰). مانشت: به عنوان پایه‌ی اصلی تغییر شکل هسته‌ای از طریق آرایش

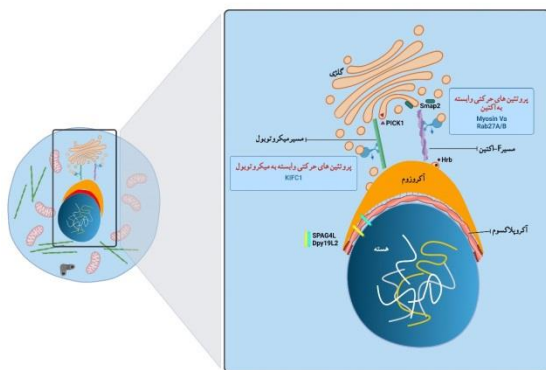
بنابراین در این بخش به بحث درباره‌ی یک فرضیه‌ی مهم در تکامل و تمایز اسپرم که فرضیه‌ی سیستم سیتواسکلتی آکروفراوموزوم-آکروپلاکسوم-مانشت (Acroframosome-acroplaxome-Manchette) است (۲۰) می‌پردازیم.

دایره‌ای شکل میکروتوبول‌ها نقش بازی می‌کند (۲۰) (شکل ۲).

پیشرفت‌های اخیر در زمینه‌ی شناخت پروتئین‌ها و شیوه‌ی انتقال و برهمکنش آن‌ها در طول تمایز اسپرم، زوایای تاریکی از این فرایند را روشن نموده است. جابجایی پروتئین‌ها و برهمکنش بین آن‌ها فرایندهایی هستند که نقش ضروری و مهمی در تکامل اسپرم پس از تقسیم میوز و همچنین تمایز اسپرماتیدها (Spermatids) به اسپرماتوزوا (Spermatozoa) در طی تغییر شکل را دارند. امروزه به منظور ارائه‌ی یک دیدگاه کلی و مطالعه‌ی این فرایندها، از تکنولوژی‌های جدیدی استفاده و بر تصویربرداری با رزولوشن بالا (Super-resolution imaging) تمرکز نموده‌اند. به طوری که درک این مکانیسم‌ها، می‌تواند پنجره‌ی جدیدی برای فهم علل ناباروری و در ادامه‌ی آن، شناخت روش‌های درمان ناباروری داشته باشد. در ابتدا نقش اسکلت سلولی در مکانیسم‌های تشکیل و توسعه‌ی آکروزوم مورد بحث قرار خواهد گرفت (۴).

تشکیل آکروزوم: در پستانداران بیوزن (Biogenesis) آکروزوم همزمان با تمایز اسپرماتید و در حین اسپرمیوز رخ می‌دهد. بسته به گونه‌ی جانوری، تعداد مراحل اسپرمیوز متغیر است (برای مثال تعداد مراحل در موش‌ها ۱۶، در رت‌ها ۱۷ و در انسان ۱۹ مرحله می‌باشد). ساخته شدن آکروزوم نیز به تعداد مراحل مختلفی تقسیم می‌شود. با وجود اینکه تشکیل آکروزوم از ترشح دستگاه گلژی شروع می‌شود، اما قبل از آن میکروتوبول‌ها باید جهت و زیرساخت (Frastructure) صحیح بسته‌های گلژی (Stacks) را حفظ کنند، که این امر نه تنها به انتقال و زیکول‌های ترشحاتی، بلکه به عبور و زیکول‌های پروآکروزومی از طریق مولکول‌های حرکتی نیز کمک می‌نماید. با این وجود، در اغلب پستانداران از جمله انسان، سنتز آکروزوم به چهار مرحله‌ی اصلی تقسیم می‌شود (۲۲). طی مرحله‌ی نخست که مرحله‌ی گلژی (Golgi phase) نامیده می‌شود، قسمت ترانس گلژی (Trans-Golgi) و زیکول‌های پروآکروزومی (Proacrosomal) متعددی تولید می‌کند که با یکدیگر ادغام شده و در مجاورت هسته، گرانول آکروزومی را ایجاد می‌کنند (شکل ۲). دستگاه گلژی به عنوان اندامک اصلی در فرایند اسپرمیوز، می‌تواند زیکول‌های پروآکروزومی را ترشح کند و چندین فاکتور مهم نظیر Smap2 و PICK1 را که در غشاء گلژی قرار دارند، به کار می‌گیرد و این زیکول‌ها را از طریق هدایت سیتواسکلتی در مکان درست قرار می‌دهند (۲۳، ۲۴) (شکل ۳). سپس، پروتئین‌هایی نظیر SPAG4L و Dpy19L2 به این گرانول‌های پروآکروزومی برای اتصال به هسته کمک می‌کنند (۲۰). در مرحله‌ی شکل‌گیری کلاهک (Cap phase) اندازه‌ی گرانول آکروزومی افزایش یافته (شکل ۲)، سپس به کمک برخی از عناصر مانند ACRBP-V5 و Hrb در

اطراف هسته، شروع به گسترش کرده و بدین ترتیب ساختاری شبیه کلاهک ایجاد می‌نماید که به تدریج یک سوم سطح هسته را پوشش می‌دهد (۲۵، ۲۶). این مراحل به طور شماتیک در شکل ۳ نمایش داده شده‌اند. در این مرحله، آکروپلاکسوم ایجاد می‌شود. آکروپلاکسوم در طول مرحله‌ی طویل شدن اسپرماتید، آکروزوم را به هسته متصل می‌کند و در مرحله‌ی آکروزومی (Acrosomal phase) آکروزوم به سطح بطنی هسته اسپرماتید در حال طویل شدن مهاجرت می‌کند. در این مرحله، آکروزوم متراکم و به سطح غشاء داخلی متصل می‌شود. به طور همزمان، دستگاه گلژی همراه با سیتوپلاسم، به سمت دیستال سلول منتقل می‌گردد. مرحله‌ی بلوغ (Maturation phase) آخرین مرحله‌ی بیوزن آکروزوم بوده و شامل مهاجرت آکروزوم، گسترش گرانول آکروزوم در کل غشاء آکروزومی و تمایز آکروزوم به نواحی قدامی و خلفی می‌باشد. در این مرحله، قسمت قدامی سر اسپرم به نوک آکروزوم تبدیل می‌شود، در حالی‌که مابقی آن بخش وسیعی از سطح هسته (به استثنای بخش متصل به دم اسپرم) را پوشش می‌دهد (۲۷) (شکل ۲). ساختار کلی آن به غشاء خارجی آکروزوم (OAM (Outer acrosomal membrane) و غشاء داخلی آکروزوم (IAM (Inner acrosomal membrane) تقسیم می‌شود. OAM در فاصله‌ی بسیار نزدیک به غشاء پلاسمایی قرار گرفته و IAM در فاصله‌ی کمی از قسمت فوقانی پوشش هسته‌ای قرار دارد (۲۸).



شکل ۳. عناصر دخیل در هدایت و زیکول‌های آکروزومی جهت تشکیل آکروزوم: در شکل مسیر میکروتوبولی و پروتئین‌های حرکتی وابسته به آن از جمله KIF1C1 و همچنین مسیر F-actin و پروتئین‌های حرکتی وابسته به آن از جمله Myosin Va و Rab27A/B نشان داده شده است که جهت و زیرساخت صحیح بسته‌های گلژی جهت تشکیل آکروزوم را در مرحله‌ی گلژی برعهده دارند.

یکی از ویژگی‌های جالب توجه آکروزوم، دو جزئی بودن محتوای آن می‌باشد؛ جزء اول سویستراهی محلول است که

پلیمریزاسیون/دپلیمریزاسیون F-اکتین را تنظیم می‌نمایند (۳۴). F-اکتین به صورت ترجیحی به عنوان چارچوب پایه عمل می‌کند و با کراتین-۵ همکاری می‌نماید تا ساختار هندسی آن را محکم کند (۳۲). وزیکول‌های انباشته و ادغام شده منجر به تغییر شکل غشاء هسته‌ای و کروماتین می‌شوند. نکته‌ی جالب، از بین رفتن کمپلکس منفذ هسته‌ای در این ناحیه می‌باشد (۳۵). بنابراین، آکروپلاکسوم می‌تواند یک رابط دوطرفه بین آکروزوم و هسته باشد و به صورت فشرده توسط پلاک‌های شبه-دسموزومی به لامینای هسته‌ای و غشاء داخلی آکروزومی متصل شود که این امر در تثبیت ساختارها و همچنین اتصال پروآکروزوم نقش بسزایی دارد (۳۲). از طرفی احتمالاً پروتئین‌های دیگری نیز وجود دارند که از طریق یک کمپلکس رابط (Linker of The Nucleoskeleton and The Cytoskeleton) به نگهداری و حفظ اسکلت سلولی و اسکلت هسته‌ای کمک می‌نمایند. برای مثال، این امر در رابطه با پروتئین Dpy19L2 صدق می‌کند. به طوری که اگرچه این پروتئین در غشاء داخلی هسته تثبیت شده، اما نقش آن تثبیت آکروپلاکسوم می‌باشد (۳۶، ۳۷). مطالعات نشان دهنده‌ی نقش حیاتی و تعیین‌کننده‌ی اجزاء دیگری همانند کمپلکس Arp2/3، تیروزین کینازهای هدف کورتاکتین (Kinases targeting cortactin) (۳۸)، FerT (۳۹) و پروتئین‌های اختصاصی بیضه مانند پروفیلین-۳ (Profilin-3) PFN3 و پروفیلین-۴ (PFN-4) در فرایندهای پویایی ریزرشته‌های اکتینی (Actin microfilament) می‌باشند (۳۹). همچنین تصور می‌شود، آکروپلاکسوم یک داربست (Scaffold) مسطح مکانیکی برای تنظیم نیروهای خارجی تولید شده توسط سلول‌های سرتولی را ایجاد نموده و در ثبات و ایجاد ارتباط مابین غشاء داخلی آکروزوم و هسته اسپرماتیدهای در حال تولید شدن، نقش چشمگیری دارد. بنابراین، آکروپلاکسوم می‌تواند یک رابط دوطرفه بین آکروزوم و هسته باشد. حلقه‌ی حاشیه‌ای که در مرز آکروپلاکسوم قرار دارد، حاوی مقدار زیادی F-اکتین و کراتین-۵ با نسبت مساوی و دو پلاک به منظور میانجیگری بین آکروزوم و هسته می‌باشد. از طرفی، آکروپلاکسوم یک ساختار ضروری برای محدود کردن ناحیه گسترش آکروزوم و تعدیل نیروی فشار حاصل از سلول‌های سرتولی بر سلول‌های زایای در حال تمایز است (۲۲).

گمان می‌رود آکروپلاکسوم به تنهایی قادر به محافظت از چارچوب فضایی آکروزوم نمی‌باشد و پیشنهاد شده است که احتمالاً میکروتوبول‌های محیطی آکروزوم از دستگاه گلژی منشأ گرفته و یک اسکلت سلولی جدید با نام آکروفرازموزوم (AFS) برای انتقال وزیکول‌ها و پروتئین‌ها در طول سنتز آکروزوم را تشکیل می‌دهند. بنابراین آکروپلاکسوم همانند لنگری، آکروزوم را به هسته‌ی سلول

آنزیم‌های هیدرولازی (Hydrolysis enzymes) را در طی واکنش آکروزوم آزاد می‌کنند تا به طور کامل غشاء آکروزومی خارجی و غشاء پلاسمایی را هضم کند و سپس با لایه‌ی زونا پلوسیدا سلول تخمک ادغام شود؛ ولی جزء دوم ماتریکس آکروزومی است که عمدتاً حاوی پروآکروزین است و همراه با اسکلت سلولی در جهت حمایت از چارچوب فضایی آکروزوم عمل می‌کند (۲۹). فرایندهای یاد شده ممکن است بجای دخیل بودن یک ساختار واحد در اسپرماتید، تحت تأثیر تغییرات پویا در کل ساختارهای آن باشد که این امر نیز نشان‌دهنده‌ی نقش محوری اسکلت سلولی در مدیریت تکامل آکروزوم می‌باشد (۲۰).

نقش ساختارهای آکروفرازموزوم و آکروپلاکسوم از محور AAM در تشکیل آکروزوم: سازماندهی آکروزوم با تغییرات مورفولوژیک چشمگیری در سلول‌های زایا همراه است. با وجود مدل‌سازی‌های نسبتاً دقیق هسته که نشان‌دهنده‌ی احاطه شدن آن توسط ساختار مانشت می‌باشد، تاکنون ساختار تشکیلاتی مشهودی که به حفظ پیکربندی آکروزوم کمک نماید، مورد توافق نبوده است. به نظر می‌رسد ساختار توری مانند (Grid-like) همراه با مولکول‌های محرکه‌ی ویژه در مراحل تکاملی خاص، پویایی تغییرات فضایی آکروزوم را تا زمان لقاح اسپرماتوزای بالغ ممکن می‌سازد (۲۰، ۳۰، ۳۱).

مطالعات پیشین وجود بسترهای رشته‌ای در سطح زیر آکروزوم را نشان داده‌اند که تنظیم‌کننده‌ی قطر و شکل این فضا هستند (۳۲). چنین ریزرشته‌هایی تقریباً در کل فرایند اسپرمیوزن تا تکمیل بلوغ باقی می‌مانند و به زیرواحدهای اکتینی کروی (G-اکتین) دپلیمریزه می‌شوند. کمی پس از آن با کشف آکروپلاکسوم، این ساختار به عنوان یکی از اجزاء سیستم اسکلتی سلولی ضروری در تشکیل آکروزوم در نظر گرفته شد (۳۳).

آکروپلاکسوم یک صفحه‌ی سیتواسکتلی است که سبب اتصال آکروزوم به پوشش هسته‌ی اسپرماتید می‌گردد که متشکل از F اکتین، کراتین-۵، میوزین (Myosin) Va و یک حلقه‌ی حاشیه‌ای (Marginal ring) است (۲۲). حلقه‌ی حاشیه‌ای آکروپلاکسوم یک ساختار شبه دسموزومی (Pseudosomal) است که در لبه‌ی برجسته‌ی آکروزوم در برجستگی‌های حلقوی هسته واقع شده است. رشته‌های حدواسطی که بخشی از حلقه‌ی حاشیه‌ای هستند، صفحه‌ی مترامی را تشکیل می‌دهند که از یک طرف با غشای داخلی آکروزوم در ارتباطند و از سوی دیگر صفحه‌ی نازکی را تشکیل می‌دهند که با لامینای پوشش هسته‌ی اسپرماتید در ارتباط است (۳۲). پروتئین‌های متصل به اکتین مانند میوزین Va و VIIa اجزای آکروپلاکسوم هستند و در طول بیوژن آکروزوم و رشد تاژک در اسپرم با وزیکول‌های موجود در مانشت ارتباط دارند و همچنین

همکاری می‌نماید (۴۰). همچنین ممکن است AFS در منطقه‌ی نیمکره‌ی فوقانی اسپرماتیدها همانند مانشت در جهت نقل و انتقال و تأمین مواد، به صورت یک پشتیبان قوی عمل نماید (۴۳). علاوه بر این، احتمالاً AFS چارچوبی را برای کنار هم نگه داشتن LCx فراهم و در تجمع آنزیم‌های هیدرولیتیک آکروزومی شرکت نموده و همراه با حفظ ساختار آکروزوم، ورود هسته اسپرم به تخمک را در طول لقاح تسهیل می‌نماید. پس این مدل نشان می‌دهد که KIFC1 در امتداد AFS حرکت نموده و وزیکول‌های کمپلکس گلژی، میتوکندری و احتمالاً سایر اجزای سلولی را برای جوش خوردن به LCx منتقل می‌کند. پس آکروزوم میکروتوبول‌های محیطی در اطراف گلژی است که به عنوان چارچوبی برای بیوژن آکروزوم می‌باشد (شکل ۳) (۳۰، ۳۱).

تغییر شکل هسته: یکی از برجسته‌ترین تغییرات سلولی همراه با تمایز اسپرم بازسازی ساختار هسته است. در موش و موش صحرائی (Rat) در مراحل اولیه‌ی اسپرمیوژن، اسپرماتیدها، هسته‌ی کروی دارند که در مرکز سلول قرار داشته و کروماتین آن متراکم می‌باشد. سپس سلول‌ها شروع به تشکیل یک هسته‌ی نامتقارن نموده و در مراحل بعدی کروماتین متراکم‌تر می‌گردد. تاکنون چندین مکانیسم برای روند طولی شدن و تغییر شکل هسته پیشنهاد شده است که در ادامه ابتدا به نقش ساختار مانشت خواهیم پرداخت و سپس به مکانیسم‌ها و ساختارهای مورد توجه دیگری که در این روند دخیل هستند اشاره خواهد شد.

نقش ساختار مانشت در شکل‌گیری سر اسپرماتوزوآ: در اواسط اسپرمیوژن هسته‌ی اسپرماتید به سمت یک جهت سلول قطبیت پیدا می‌کند به طوری که سبب شروع فرایند متراکم شدن هسته و تشکیل یک سر کوچک می‌گردد. جهت جلوگیری از آسیب ژنوم در زمان لقاح و تسهیل حرکت اسپرم به دلیل داشتن سر هیدرودینامیک، شکل‌دهی سر اسپرم دارای اهمیت زیستی می‌باشد. بنابراین اسپرماتیدهای هاپلوئید کروی پس از میوز متحمل تغییرات بیشتری در هسته و کل ساختارهای خود می‌گردند. این فرایند شامل چهار عامل محوری است (۲۰):

۱) نیروی فشار خارجی که با ساختارهای پشتیبان داخلی برهمکنش می‌دهد: زمانی که آکروزوم با سطح غشای سلولی اسپرم تماس برقرار می‌کند، هسته شروع به گسترش می‌نماید. در همین مرحله، اکتوپلاسم تخصصی شده (Ectoplasmic specialization) ES در سلول‌های سرتولی، به عنوان بخشی از مکانیسم انقباضی هسته‌ی اسپرم، بیش از یک سوم سر اسپرم را احاطه می‌کند. جزئیات این ساختار در بخش‌های بعدی مقاله توضیح داده خواهد شد. در این زمان پوشش چند لایه‌ای و سخت اطراف هسته تقریباً کل غشاء

متصل می‌کند و ساختار آکروزوم، به عنوان یک داربست در طی بیوژن آکروزوم عمل می‌نماید (۲۰).

یکی از موارد تأیید شده در رابطه با آکروزوم، ارتباط تنگاتنگ آن با پروتئین KIFC1 (یک پروتئین موتوری متعلق به خانواده‌ی کینزین-۱) می‌باشد (۳۰). پروتئین‌های KIFC1 در سیتوپلاسم پراکنده بوده و سپس همراه با میکروتوبول‌ها در یک سمت هسته متمرکز شده و متعاقباً به تشکیل آکروزوم در اسپرماتید کمک می‌نمایند. در مرحله‌ی میانی اسپرمیوژن در برخی از موجودات، پروتئین‌های KIFC1 در بالای هسته و زیر ترشحات پروآکروزومی متمرکز می‌شوند و در نقل و انتقال محموله‌هایی با منشأ دستگاه گلژی فعالیت می‌کنند (۴۰). همچنین در برخی مطالعات اخیر، علاوه بر ارتباط دو پروتئین KIFC1 و AFS در طی مراحل اسپرمیوژن، تعامل این پروتئین حرکتی با LCx (Lamellar complex) به منظور ایجاد آکروزوم و تغییرات مورفولوژیکی سلول در طی اسپرماتوزن در برخی از سخت پوستان مورد تأیید قرار گرفته است. LCx یک اندامک اختصاصی موقت و جزء اصلی سیتوپلاسمی است که شامل دستگاه گلژی، شبکه‌ی آندوپلاسمی، میتوکندری، لیزوزوم و سانتیویول و غیره می‌باشد (۳۰، ۳۱، ۴۱). در مرحله‌ی میانی تشکیل اسپرماتید به منظور تشکیل آکروزوم به شکل چتر واژگون، همه‌ی این اندامک‌ها تجمع و بسته‌بندی می‌شوند (۳۰، ۳۱). ساختار ریز لوله‌ای AFS، که سانتیویول باعث ایجاد آن می‌شود، در کشیدن و بسته‌بندی اندام‌های فوق‌الذکر که LCx را تشکیل می‌دهند، دخیل بوده و می‌توان پروتئین‌های حرکتی را به عنوان پروتئین‌های پشتیبان آن در نظر گرفت. به طور خاص، مرکز AFS یک برآمدگی را ایجاد می‌کند که عمود بر هسته است و متعاقباً این برآمدگی رشد نموده و LCx متراکم و فشرده شده و در نهایت آکروزوم را تشکیل می‌دهد. اینکه آیا این ساختار در مراحل تمایزی اسپرم پستانداران نیز تشکیل می‌گردد یا خیر در دست بررسی می‌باشد (۲۰).

تصور بر این است که در طی سازماندهی آکروزوم، میکروتوبول‌ها نیز در اطراف آکروزوم و کیسه‌های گلژی حضور دارند. سانتوزوم‌ها به عنوان مرکز سازماندهی میکروتوبولی (MTOC) اصلی در نظر گرفته می‌شوند ولی در طی اسپرمیوژن، تعداد آن‌ها به واسطه‌ی پروتئین‌های اتصال‌ی ویژه کاهش می‌یابد و قادر به اتصال میکروتوبول‌ها به همدیگر نیستند (۴۲). جالب این است که دستگاه گلژی نیز توانایی اتصال گاما-توبولین و میکروتوبول‌ها به همدیگر را دارد. بنابراین این فرضیه وجود دارد: پروتئین KIF3C وابسته به میکروتوبول، از طریق اتصال به اسکلت سلولی اطراف خود به عنوان مکملی برای آرایش آکروزومی عمل نموده و بعداً همراه با دستگاه گلژی به سمت دیستال سلول منتقل شده و در ساخت مانشت

(Linker of Nucleoskeleton and cytoskeleton (LINC) complexes) تغییر یافته و با بازآرایی مجدد لامینای هسته، در آن قطبیت ایجاد می‌شود (۳۶). کمپلکس LINC موجب اتصال هسته اسپرماتید در حال تمایز به ساختارهای اسکلت سلولی احاطه‌کننده (مانشت میکروتوبولی و رشته‌های اکتینی در آکروپلاکسوزوم) می‌شود و بدین ترتیب موجب انتقال نیروهای وارد شده به هسته شده و به تغییر شکل هسته و طولی شدن آن کمک می‌نماید. کمپلکس‌های LINC که به عنوان پل ارتباطی بین محتوای هسته و اسکلت سلولی هستند، از طریق تعامل دو خانواده پروتئین غشایی (Transmembrane) حفاظت شده بنام‌های پروتئین SUN (Sad-1/UNC-84) و KASH (Klarsicht/ANC-1/Syne/homology) تشکیل شده است (۵۰). دو کمپلکس LINC، یعنی Nesprin3/SUN1 و Nesprin1/SUN3 در طی طولی شدن اسپرماتید در قطب‌های مخالف قرار دارند (۵۱). کمپلکس Nesprin1/SUN3 موجب اتصال مانشت به پوشش هسته‌ای شده و تصور می‌شود کمپلکس Nesprin3/SUN1 در اتصال اجسام بازال به هسته نقش داشته باشد. پروتئین‌های SUN (همراه با پروتئین‌های اختصاصی بیضه SUN3، 4 و 5) نماینده‌هایی از اجزاء غشاء داخلی هسته‌ای کمپلکس‌های LINC هستند (۳۶). فقدان پروتئین SUN4 که یک پروتئین غشایی هسته اسپرماتید است، منجر به از بین رفتن سازماندهی میکروتوبول‌ها و اختلال در روند طولی شدن هسته می‌گردد. به علاوه، مطالعات انجام شده بر روی موش‌های فاقد SUN4 نشان داده است که این موش‌ها، مبتلا به گلوبوزوسپرمیا (Globozoospermia) بوده و این اختلال با ناباروری در موش‌ها همراه است (۵۲). پروتئین‌های KASH در غشاء خارجی هسته قرار داشته و به اسکلت سلولی متصل هستند. این پروتئین‌ها به همراه کمپلکس LINC، نیروی فیزیکی لازم برای شکل‌گیری سر اسپرم را از طریق ساخت DNA هسته‌ای به منظور تشکیل نیمه‌ی انتهایی (Distal) هسته، فراهم می‌نمایند (۹، ۵۳) (شکل ۴).

۴ مانشت: ساختار مانشت به جایجایی نوکلئوسیتوپلاسمی کمک کرده و قدرت انقباضی را برای شکل‌دهی سر اسپرم فراهم می‌کند (۲۰). ابتدا مانشت با ظهور میکروتوبول‌های کوتاه در ناحیه‌ی اطراف هسته تشکیل می‌شود. در حین طولی شدن اسپرماتیدها زیر واحدهای تشکیل‌دهنده مانشت به هم متصل شده و بسیاری از میکروتوبول‌ها قابل مشاهده خواهند بود و در مراحل پایانی فرایند طولی شدن هسته و متراکم شدن آن ناپدید می‌گردد. همانطور که در شکل ۴ نمایش داده شده است، مانشت یک ساختار میکروتوبولی موقت است که در بخش دمی آکروزوم در هنگام شروع طولی شدن هسته اسپرماتید ایجاد شده و زمانی که ریخت‌زایی هسته کامل می‌شود، ناپدید

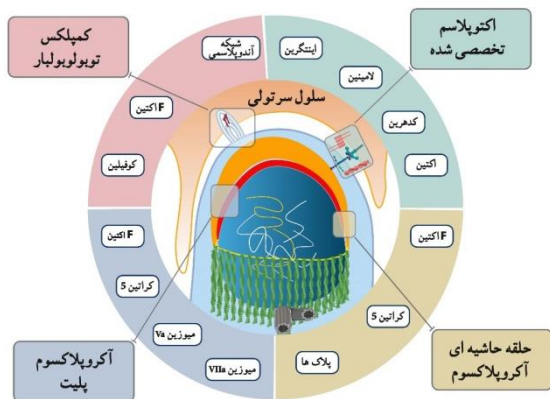
هسته‌ای بجز سمت خلفی را می‌پوشاند که می‌تواند به لایه‌ی زیر-آکروزومی (Sub-acrosomal) و یک غلاف پشت-آکروزومی تقسیم شود. این ساختارها به ترتیب شامل پروتئین‌های مختلف مانند Rab27a و SubH2Bv است که در تحمل نیروی فشار خارجی شرکت می‌کنند (۴۴). به طور همزمان و به تدریج، قطر حلقه‌ی حاشیه‌ای آکروپلاکسوم و حلقه‌ی اطراف هسته‌ای مانشت از طریق فسفریلاسیون تیروزین کورتاکتین (Cortactin) به واسطه‌ی Fer کیناز، منقبض تر شده و منجر به تغییر شبکه‌ی F-اکتین می‌گردد. بنابراین، تصور می‌شود آکروپلاکسوم یک ساختار پوششی ویژه اطراف هسته‌ای در زیر آکروزوم بوده و یک نیروی پشتیبانی عرضی را برای حفظ تعادل فشار خارجی حاصل از سلول‌های سرتولی را فراهم می‌نماید. بدین ترتیب، ترکیبی از چندین جزء در داخل و خارج از اسپرماتید در شکل‌دهی سر اسپرم شرکت می‌کنند (۳۹، ۴۵).

۲ جایگزینی هیستون‌ها: پروتامین‌ها (PRM) به واسطه‌ی داشتن بار مثبت و غنی بودن از آرژینین، در تراکم کروماتین و فشردگی هسته نقش کلیدی دارند و همچنین می‌توانند شرایط لازم برای حفاظت از ژنوم در برابر صدمات فیزیکی و شیمیایی را فراهم نمایند (۴۶). به منظور جایگزینی تدریجی هیستون‌ها، تغییرات اپی‌ژنتیکی مختلف موجب باز شدن کروماتین و متعاقباً جایگزینی پروتامین‌ها با هیستون‌ها می‌شود. عوامل کلیدی دخیل در این جایگزینی ترکیبی از انواع مختلف هیستون از جمله H2A، H2B و H3 است که باعث ایجاد نوکلئوزوم‌های بسیار ناپایدار شده، سپس توسط کمپلکس‌های استیل ترانسفراز نوکلئوزومی تحت فرایند هیپراستیلاسیون قرار می‌گیرند. استیل‌اسیون لیزین‌ها نیز باعث بی‌ثباتی بیشتر نوکلئوزوم‌ها می‌شود. لازم به ذکر است که این نوع تغییرات اپی‌ژنتیکی با تغییرات سلول‌های سوماتیک که برای تنظیم میزان استیل‌اسیون تا زمان جایگزینی هیستون‌ها به Brdt (یک پروتئین برومومین اختصاصی بیضه) وابسته است، تفاوت دارد (۴۷). هیستون‌ها در ابتدا با پروتئین‌های انتقالی TP (Transition proteins) جایگزین می‌شوند و در نهایت در اواخر مرحله‌ی اسپرمیورژن با PRM1 و PRM2 جایگزین می‌گردند. در انسان، هسته اسپرم بالغ دارای مقادیر مشابهی از PRM1 و PRM2 (در حالت طبیعی به نسبت یک) می‌باشد که هرگونه تغییر در این نسبت، با ناباروری مردان ارتباط دارد. نکته قابل توجه جایگزینی این پروتامین‌ها با هیستون‌های دارای منشاء مادری پس از نفوذ اسپرم به سلول تخمک، می‌باشد. در پایان، علاوه بر انتقال کدهای اپی‌ژنتیک، هسته به طور میانگین حدود ۱۵ درصد هیستون‌ها را به ارث خواهد برد (۴۸، ۴۹).

۳ پویایی قطبیت هسته: در طی تشکیل سر اسپرم، ترکیب غشاء هسته تغییر می‌کند، به عنوان مثال موقعیت کمپلکس اسکلت هسته‌ای و اسکلت سلولی

توسط سلول‌های سرتولی (Sertoli) مورد حمایت قرار گرفته و به وسیله‌ی آن‌ها تغذیه می‌شوند. سلول‌های سرتولی سلول‌های تخصص‌یافته‌ای هستند که نقش هماهنگ‌کننده‌ی رشد و نمو و تمایز سلول‌های زایشی را برعهده دارند (۵۷). نسبت سلول‌های سرتولی به سلول‌های زایشی همبستگی مستقیمی با تعداد اسپرماتوزوای تولید شده در بیضه و اسپرماتوزوای موجود در ذخایر اپیدیدیم دارد (۵۸). دو ساختار ویژه‌ی حمایت مؤثر از اسپرم‌زایی در محل تعامل بین سلول‌های سرتولی و سلول‌های زایا در بیضه‌ها شکل می‌گیرند: (۱) اکتوپلاسم تخصصی شده (ES) که اسپرماتید در حال رشد را به سلول سرتولی در لوله‌های منی متصل می‌کند. (۲) کمپلکس توبولوبولبار (Tubulobulbar) (۵۹).

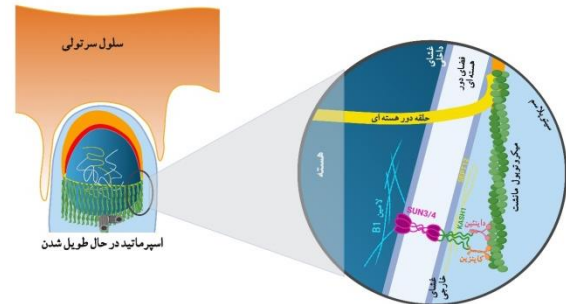
اکتوپلاسم راسی تخصصی شده: ساختار ES یک اتصال لنگر هیبریدی بر پایه‌ی اکتین است که به طور ویژه در بیضه مشاهده می‌شود. رابط بین سلول‌های سرتولی در سد خونی بیضه ES پایه و بین سلول‌های سرتولی و اسپرماتیدهای در حال رشد به نام ES راسی (Apical ES) نام‌گذاری می‌شود (۶۰، ۶۱). ES دارای ویژگی‌های اتصالات چسبنده و اتصالات محکم است. ES ساختارهای سه‌جانبه‌ای هستند که از غشای پلاسمایی سلول سرتولی، لایه‌ای از رشته‌های اکتین و سیستم‌های شبکه آندوپلاسمی تشکیل شده‌اند (شکل ۵).



شکل ۵. شکل شماتیک موقعیت نسبی انواع ساختارهای حمایت‌کننده‌ی شکل‌دهی سر اسپرم و اتصالات بین اسپرم و سلول سرتولی: سلول‌های سرتولی از طریق دو ساختار ویژه‌ی کمپلکس توبولوبولبار و اکتوپلاسم تخصصی شده در حمایت مؤثر از اسپرم‌زایی نقش دارند.

اسپرماتوسیت‌های پره-لیتوتن از سد خونی بیضه‌ای مهاجرت می‌کنند تا اسپرماتوزوای بالغ از اپی‌تلیال لوله‌ی منی‌ساز به داخل لومن لوله آزاد شود. در طی این دو پروسه، سد خونی بیضه‌ای و ES راسی دستخوش یکسری تغییرات ساختاری می‌گردند (۶۲). برخی از

می‌گردد. مانشت شامل سه بخش می‌باشد: یک حلقه‌ی دور هسته‌ای (Perinuclear ring) نزدیک به حلقه‌ی حاشیه‌ای (Marginal ring) آکروپلاکسوم، تعدادی میکروتوبول‌های موازی نفوذ کرده به داخل حلقه‌ی دور هسته‌ای و رشته‌های اکتینی که در اطراف میکروتوبول‌های موازی قرار دارند. حدود هزار میکروتوبول به ازای هر مانشت به صورت طولی و به موازات محور طولی اسپرماتید سازماندهی می‌شوند (۵۴).



شکل ۴. تغییر شکل هسته توسط کمپلکس LINC. در شکل، نحوه‌ی تشکیل کمپلکس LINC نشان داده شده است که موجب اتصال هسته‌ی اسپرماتید در حال تمایز به ساختارهای اسکلت سلولی احاطه‌کننده از جمله مانشت میکروتوبولی و رشته‌های اکتینی در آکروپلاکسوم می‌شود و بدین ترتیب موجب انتقال نیروهای وارده به هسته شده و به تغییر شکل هسته و طولی شدن آن کمک می‌نماید.

بر اساس یک فرضیه، حلقه‌ی پیش‌هسته‌ای که میکروتوبول‌های مانشتی از آن خارج شده‌اند در واقع یک MTOC می‌باشد (۵۵). تصور می‌شود در اسپرماتید، میکروتوبول‌های کوچک در سیتوپلاسم و یا در مجاورت سانتیریول اجتماع پیدا می‌کنند و سپس توسط حلقه‌ی پیش‌هسته‌ای به دام افتاده تا دسته‌های موازی متراکم میکروتوبولی را برای تشکیل مانشت ایجاد کنند. پس می‌توان مانشت را با نصف یک دوک سانتیریول نقش MTOC را برای دوک ایفا می‌کند (۲۰، ۵۶). در طول مرحله‌ی طولی شدن اسپرماتید، قطر حلقه‌ی حاشیه‌ای آکروپلاکسوم و حلقه‌ی دور هسته‌ی مانشت کاهش یافته و به موازات هسته، شبیه حرکت زیپ (Zipper-like movement) به سمت دم اسپرماتید پائین می‌آیند که این رخداد موجب تسهیل متراکم شدن هسته و تغییر شکل آن می‌شود. مانشت به هسته‌ی اسپرماتید در طی فاز تغییر شکل هسته متصل باقی می‌ماند، زیرا موقعیت مانشت سبب تغییر جهت هسته می‌گردد. این ارتباط تا زمانی باقی می‌ماند که مانشت از طریق مکانیسم‌های ناشناخته‌ای از بین می‌رود (۵۶).

نقش سلول‌های سرتولی در متراکم شدن هسته‌ی اسپرم: کل فرایند اسپرماتوزنز در شرایطی رخ می‌دهد که سلول‌های زایشی

به منطقه‌ی هسته‌ای منتقل شده و غشای پلاسمایی متصل به سانتیریول به سمت داخل خم (Folds inward) می‌گردد. در مرحله‌ی بعدی، اجزاء فرعی به تازک اضافه شده و بدین ترتیب قطعات مختلفی تشکیل می‌شوند. برای تشکیل الگوی مارپیچی میتوکندری‌های موجود در سیتوپلاسم مورد استفاده قرار گرفته و در اطراف قطعه‌ی میانی قرار می‌گیرند و فیبرهای متراکم خارجی (Outer dense fibers)، قطعه‌ی میانی و قطعه‌ی اصلی را تشکیل می‌دهند و یک حلقه‌ی فیبروزی (Fibrous ring) در قطعه‌ی اصلی تشکیل می‌شود (۳).

ساختار و عملکرد آکسونم: برای ایجاد حرکت در اسپرم آکسونم ساختاری ضروری می‌باشد. آکسونم ساختار مرکزی داخلی مژه‌ها و تازک‌ها است و از یک مجموعه میکروتوبول به صورت $2 + 9$ (یک جفت میکروتوبول مرکزی (Central pair) و ۹ میکروتوبول پیرامونی) تشکیل شده است. تنظیم و تغییر حرکت مژه و تازک توسط CP، بازوهای داینین داخلی (Inner dynein arms) IDAs و کمپلکس تنظیمی نکسین-داینین (Nexin-dynein) کنترل می‌شود. در حالیکه ایجاد ضربه‌های مژه‌ای از طریق بازوهای داینین خارجی ODAs (Outer dynein arms) کنترل می‌گردد (۶۴). آکسونم، نقش مهمی در مورفولوژی و عملکرد تازک دارد و هرگونه تغییر در ساختار آن باعث بروز ناهنجاری و تغییر مورفولوژی (Morphology) در دم اسپرم و متعاقباً موجب بروز اختلالات حرکتی شدید در اسپرم می‌گردد (۶۵).

نقش مانشت در شکل‌گیری تازک: در مقایسه با آکروزوم و آکروپلاکسوم که قسمت اعظم سر اسپرم را پوشانده‌اند، مانشت فقط بخش‌هایی از ناحیه‌ی انتهایی هسته یعنی از انتهای آکروزوم تا جایی از تازک که با غلاف میتوکندری احاطه شده است را پوشش می‌دهد (۱۹). مانشت بین حلقه‌ی دوره‌سته‌ای و آکسونم اسپرم، صفحه‌ای متشکل از میکروتوبول‌ها و رشته‌های اکتینی ایجاد می‌کند (۶۶). پروتئین‌های ساختاری و عملکردی که در تشکیل دم اسپرم نقش دارند، از طریق مسیرهای میکروتوبولی و با همکاری پروتئین‌های حرکتی به سمت جسم بازال که محل ذخیره‌سازی آن‌ها می‌باشد، انتقال می‌یابند. این مسیر انتقال درون مانشتی (Intra-manchette transport) IMT نام دارد (۵۶).

همان‌طور که پیشتر اشاره شد، مانشت یک اندامک گذرا است که در طول تمایز اسپرماتید بوجود می‌آید و به بازسازی هسته‌ای کمک کرده اما در حمل و نقل پروتئینی نیز شرکت می‌کند (۹، ۲۰). میکروتوبول‌ها و رشته‌های اکتینی مسیرهایی را برای انتقال سیتوپلاسمی پروتئین‌ها و همچنین انتقال بین هسته و سیتوپلاسم فراهم می‌کنند (۲۰).

انتقال درون تازکی (Intra-flagellar transport) IFT نیز

پروتئین‌های اتصال و تنظیمی اکتین از قبیل اسپین (Espin)، وینکولین (Vinculin)، کورتاکتین (Cortactin)، ژلسولین (Gelsolin) و Eps8 ممکن است مسؤول شکل‌گیری، ثبات یا تجزیه‌ی ES باشند. همچنین پروتئین‌های کادهرین، ایتگرین و لامینین هم در ثبات آن نقش دارند (شکل ۵). اگرچه تاکنون ساختار مولکولی و مکانیسم تنظیمی ES به خوبی شناخته نشده است اما مطالعات بسیاری ضرورت وجود ES سالم را برای اتصال سلول زایا، حرکت و جهت‌گیری Spermiation در اپی‌تلیوم سمینی‌فروس، ثابت کرده‌اند (۶۳).

کمپلکس توبولوبولبار: تا این‌جا ذکر شد که عناصر انقباضی با منشأ داخلی (کمپلکس آکروزوم-آکروپلاکسوم-مانشت) همراه با عناصر انقباضی خارجی (اکتوپلاسم راسی تخصصی شده) در شکل‌گیری سر اسپرماتید نقش اساسی ایفا می‌کنند. برهمکنش این عناصر خارجی و داخلی به یک سر نسبتاً ثابت نیاز دارد که احتمالاً توسط کمپلکس توبولوبولبار که در سلول سرتولی مجاور اسپرم لنگر انداخته است، ایجاد می‌شود. کمپلکس توبولوبولبار ساختارهای پایه‌ی رشته‌های اکتین هستند که در اتصالات بین سلولی در اپی‌تلیوم لوله‌های اسپرم‌ساز بیضه پستانداران تشکیل می‌شوند. این ساختارها هم در اتصالات چسبندگی بین سلول‌های سرتولی و اسپرماتیدهای بالغ در نواحی راسی اپی‌تلیوم و هم در اتصالات بین سلول‌های سرتولی مجاور در نزدیکی اپی‌تلیوم پایه ایجاد می‌شوند. شواهد فعلی نشان‌دهنده‌ی این فرضیه است که این کمپلکس ماشین‌های درون سلولی هستند که اتصالات سلولی را در طول حداقل دو رویداد که برای باروری مردان حیاتی می‌باشند، ایجاد می‌کنند: آزاد شدن اسپرم، و انتقال اسپرماتوسیت‌ها از قسمت‌های پایه به قسمت اپی‌تلیوم ادلومینال (Adluminal). بخش توبولار کمپلکس توبولوبولبار به وسیله‌ی نوارهای F اکتین بسته (Cuffed) می‌شود و بخش بولبولار با بخشی از شبکه‌ی اندوپلاسمی سلول سرتولی در ارتباط است (شکل ۵). از اجزاء مولکولی دیگر آن کوفیلین (Cofilin) است که بر دینامیک اکتین از طریق اثر بر جداسازی، هسته‌زایی و تثبیت رشته‌های اکتین تأثیر می‌گذارد (۲۲).

شکل‌گیری تازک: در پستانداران، اجتماع زیرواحدهای تشکیل‌دهنده‌ی تازک در اوایل مرحله‌ی اسپرماتوژنز شروع شده و تا زمان آزاد شدن اسپرم ادامه می‌یابد. تشکیل تازک با مهاجرت یک جفت سانتیریول (Centrioles) به سطح سلول آغاز می‌شود. سپس یکی از سانتیریول‌ها ساختاری به نام آکسونم (Axoneme) را تشکیل می‌دهد که این ساختار موجب بیرون‌زدگی (Protrude) غشاء پلاسمایی می‌گردد. تازک با ساختار ظریف به سرعت به سمت داخل لومن گسترش یافته و جفت سانتیریول تشکیل‌دهنده‌ی آکسونم سپس

کمپلکس‌هایی به نام کمپلکس‌های حلقوی گاما-توبولین (γ-Tubulin ring complexes) یا γTuRC یافت می‌شوند و به عنوان مکان‌هایی برای هسته‌زایی نقش دارند. در واقع کلید میانجیگری و سازمان‌دهی میکروتوبول‌ها، گاما-توبولین‌ها می‌باشند که در اجسام قاعده‌ای، سانتروزوم و همچنین حلقه‌ی دوره‌سته‌ای در مانشت حضور دارند (۴).

اکتین (Actin): مونومر اکتین پروتئینی کروی است که G-اکتین نامیده می‌شود. قرارگیری تعدادی از این مونومرها در کنار هم فیلامنت‌های F-اکتین (F-actin filaments) را می‌سازد که دارای ساختاری رشته‌ای است و به سه نوع آلفا، بتا و گاما طبقه‌بندی می‌شود (۶۶). در سلول‌های زایای مردان، بتا اکتین (β-Actin) به مقدار بسیار زیادی در سلول‌های اسپرماتوگونی نوع A و اسپرماتوسیت وجود دارد و در هنگام جفت شدن کروموزوم‌های همولوگ و تولید کمپلکس سیناپتونمال در طی تقسیم میوز نقش دارد. گاما اکتین (γ-Actin) در مرحله‌ی اسپرماتوسیت‌های پکی تن پروفاز میوز به مقدار فراوانی وجود دارد که در مراحل بعد مقدار آن کاهش می‌یابد (۶۹).

در طی تمایز اسپرماتید پستانداران، سه ساختار اسکلت سلولی حاوی اکتین به نام‌های اکتوپلاسم تخصصی شده، آکروپلاکسوم و مانشت شناسایی شده‌اند که در تکامل آکروزوم، بازآرایی هسته و همچنین در حمل و نقل پروتئین‌ها نقش دارند (۴). در نتیجه F-اکتین نقش بسیار مهمی را در حرکت سلول‌های زایا، نقل و انتقال بار و تغییرات هسته‌ای در طی اسپرماتوژن دارد (۳۶).

پروتئین‌های حرکتی (Motor proteins): پروتئین‌های حرکتی موتورهای مولکولی وابسته به ATP (Adenosin 3 phosphat) هستند که محموله‌ها را در طول میکروتوبول‌ها و فیلامنت‌های اکتین انتقال می‌دهند و محتویات خود را به مکان‌های خاص می‌رسانند. اصلی‌ترین پروتئین‌های حرکتی میکروتوبول‌ها عبارتند از کاینزین، داینین و میوزین (۷۰). کاینزین شامل ۱۴ خانواده است و اکثر آن‌ها در هنگام تکثیر، میوز، پس از میوز، اسپرماتوژن و حتی مرحله‌ی بلوغ شرکت می‌کنند. بیشتر کاینزین‌ها به سمت انتهای مثبت میکروتوبول‌ها حرکت می‌کنند. برخی از آن‌ها نیز به سمت منفی حرکت کرده و برخی نیز صرفاً پایداری میکروتوبول‌ها را کنترل می‌کنند (۷۱).

داینین، کمپلکس پروتئینی بزرگی است که از دو زنجیره‌ی سنگین و تعدادی زنجیره‌های سبک تشکیل شده است (۷۰). داینین سیتوپلاسمی در میکروتوبول‌های مانشت قرار داشته و نقش مهمی را در حمل و نقل پروتئین‌ها و بازسازی هسته بازی می‌کند (۴، ۷۰). میوزین، از یک خانواده‌ی بزرگ موتورهای مبتنی بر اکتین (Actin-based motors) تشکیل شده است و حداقل ۱۵ نوع مجزا

فرایندی است که در طول مراحل اسپرمیوژن و تکامل تاژک‌ها مسؤول انتقال پروتئین‌های اسپرمی می‌باشد. در طی IFT، وزیکول‌ها یا محموله‌های سلولی (Cargo) از سیتوپلاسم اسپرم به نوک تاژک انتقال یافته و سپس در امتداد میکروتوبول‌های آکسونم به سمت سر اسپرم باز می‌گردند. حرکت روبه‌خارج و یا جلو رونده (Anterograde) (از سر اسپرم به سمت دم) مستقیماً با پروتئین حرکتی میکروتوبول به نام کینزین ۲- (Kinesin-2) در ارتباط است، در حالی که حرکت به سمت داخل و یا رو به عقب با پروتئین حرکتی داینین ۲- (داینین Ib) در سیتوپلاسم مرتبط می‌باشد (۵۳). اگرچه مکانیسم دقیق ذخیره‌سازی و انتقال محموله‌ها در مسیر IMT و IFT مشخص نیست، اما میکروتوبول‌ها که در این دو فرایند در جهت مخالف قرار گرفته‌اند و نیز داینین، به عنوان پروتئین حرکتی منتخب کمپلکس LINC، نقش‌های حیاتی و تعیین‌کننده‌ای در طراحی سر اسپرماتید در طی اسپرمیوژن دارند (۳۴). موتاسیون‌های رخ داده در ژن‌های مرتبط با ساختارهای میکروتوبولی IMT یا IFT مسؤول ناهنجاری‌های سر و دم اسپرم هستند، زیرا می‌توانند انتقال پروتئین به محل صحیح تجمع در حین فرایند اسپرمیوژن را مختل کرده و منجر به بروز ناهنجاری‌هایی در اسپرم بالغ گردند (۶۷).

طبق مطالعات صورت گرفته احتمال بروز ناهنجاری‌های اسپرم و مشکلات ناباروری از جمله تراوتوزواسپرمیا (Teratozoospermia)، لیگوزواسپرمیا (Oligozoospermia)، آستنوزواسپرمیا (Asthenozoospermia) و حتی آزواسپرمیا (Azoospermia) در پی نواقص ایجاد شده در میکروتوبول‌ها یا اجزاء مرتبط با میکروتوبول‌ها وجود دارد (۶۸).

بنابراین این دو مسیر حرکتی پروتئین‌ها به کمک ساختارهای اسکلت سلولی در باروری مردان حیاتی هستند. لازم به ذکر است که در اسپرم بالغ، IMT و IFT وجود ندارند (۹).

۲- اجزای سیستم حمل و نقل پروتئین‌ها در حین تمایز اسپرم

توبولین (Tubulin): چندین عضو از خانواده‌ی توبولین‌ها در سلول‌های زایای مردان شناسایی شده‌اند. آلفا (α-Tubulin) و بتا-توبولین (β-Tubulin) پروتئین‌های کروی هستند که این زیرواحدها با مصرف گوانوزین-۵-تری فسفات (GTP (Guanosine-5'-triphosphate) پلیمریزه شده و پروتوفیلامنت را تشکیل می‌دهند که محتویات اصلی میکروتوبول‌های اسکلتی هستند (۶۹). میکروتوبول‌ها در سیتوپلاسم حضور دارند و یکی از مسیرهای عمده در انتقال پروتئین‌ها می‌باشند. هتروداپمرهای آلفا و بتا به یک هسته‌ساز (Nucleator)، همانند گاما-توبولین نیاز دارند به طوری که در این شرایط میکروتوبول‌ها رشد نموده و به شکل مناسبی در قطب‌ها جهت‌یابی می‌کنند. گاما-توبولین‌ها در

دارد و در عملکردهای مختلفی مانند تشکیل آکروزوم، انتقال اندامک و پروتئین در طی اسپرمیوزیس نقش دارند (۶۶). میوزین نوع I، نقش مهمی در انتقال وزیکول‌های گلژی و تشکیل آکروزوم دارد (۷۲). در اسپرماتیدها میوزین Va به وزیکول‌های مشتق از گلژی که در آکروپلاکسوم حضور دارند متصل شده و در حمل و نقل‌های داخلی مانندی از طریق فیلامنت‌های اکین دارای اهمیت هستند (۲۲، ۲۷، ۵۴).

۳- عملکرد غیر طبیعی اجزاء مختلف اسکلت سلولی سلول جنسی و نقش آن‌ها در ناباروری مردان

دیسکینزی اولیه‌ی مژک‌ها (Primary ciliary dyskinesia): در مردان مبتلا به سندرم کاتازنز (Kartagener syndrome) یا دیسکینزی اولیه‌ی مژک‌ها (PCD) یا سندرم مژک‌های بی‌حرکت، ناباروری ناشی از اختلال در حرکت اسپرم، به علت نقص در ژن‌هایی که کمپلکس‌های آکسونمال را رمزگذاری می‌کنند، مشاهده می‌شود (۷۳). این سندرم ابتدا به عنوان یک سندرم مبتنی بر سه نشانه‌ی سینوزیت مزمن (Chronic sinusitis)، برونشکتازی (Bronchiectasis) و سییتوس اینورسوس (Situs inversus) توصیف می‌شد (۷۴). در اواسط دهه‌ی ۱۹۷۰، Afzelius علائم دیگری را در این بیماران مشاهده نمود که شامل کاهش ترشحات مخاطی و مژه‌های بی‌حرکت بود (۷۵). در این مطالعه عامل بی‌حرکتی مژه‌ها را زیرساخت مژه‌های معیوب به ویژه به علت کمبود بازوهای دینتین گزارش کردند. در حال حاضر، این بیماری به عنوان یک اختلال ناهمگن و چند سیستمی شناخته شده است که با ناهنجاری‌های ساختاری یا عملکردی مژک‌های متحرک مشخص می‌شود (۷۶). PCD یک اختلال اتوزومال مغلوب نادر است که شیوع آن ۱ نفر در هر ۱۰۰۰۰ فرد تا ۱ نفر در ۲۰۰۰۰ فرد در جمعیت عمومی تخمین زده می‌شود (۷۷). نزدیک به ۳۰ ژن در پاتوژنز PCD در انسان نقش دارند (۷۸). ناهنجاری در مژک را می‌توان در ۴ دسته به طور کلی طبقه‌بندی نمود.

۱- ناهنجاری بازوی دینتین که شایع‌ترین ناهنجاری مژک بوده و شامل عدم وجود کامل یا جزئی بازوهای داخلی و یا خارجی دینتین می‌باشد (۷۹).

۲- ناهنجاری در Radialspoke که شامل عدم وجود spoke یا ناهنجاری در میکروتوبول‌های مرکزی (۸۰).

۳- جهت نامناسب مژک‌ها (Inappropriatedirectionality of cilia) ناشی از فقدان نسبی یا کامل میکروتوبول‌های مرکزی یا نقص در قطبیت سلول (۷۹).

۴- تعداد غیر عادی میکروتوبول‌های محیطی مانند ترتیب ۸ + ۱، ۸ + ۲، ۸ + ۳ یا ۷ + ۲ در برش مقطعی عرضی (۸۱).

بنابراین PCD در نتیجه‌ی جهش‌های ژنتیکی در ژن‌های

رمزگذاری کننده‌ی پروتئین‌های مژه‌ای رخ می‌دهد (۸۲). تاکنون مطالعات بسیاری جهت شناسایی ژن‌های مسؤول PCD با استفاده از تجزیه و تحلیل ژنتیکی در موارد خانوادگی، بررسی ژن‌های کاندید و تجزیه و تحلیل پروتئومیک صورت گرفته است (۸۳). ژن‌هایی که معمولاً مورد مطالعه قرار می‌گیرند شامل زنجیره‌ی ۱ میانی دینتین آکسونمال (Dynein axonemal intermediate chain 1) DNAI1 و زنجیره‌ی ۵ سنگین دینتین آکسونمال (DNAH5) می‌باشند زیرا جهش در این دو ژن منجر به ناهنجاری در ساختار مژه‌ها و عملکردهای حرکتی می‌گردد (۶۵، ۸۴). از طرفی ژن DNAI2 در نای و بیضه بیان می‌شود و جهش در آن نیز می‌تواند منجر به PCD گردد (۸۵). همچنین جهش‌های موجود در زنجیره‌ی سنگین ۹ دینتین بتا آکسونمال (DNAH9) و DNAH11 نیز در PCD نقش دارند (۸۶). در مطالعه‌ی دیگر جهش نقطه‌ای هموزیگوت DNAL1 گزارش شد که باعث کاهش پایداری آن در برهم‌کنش با توبولین و با زنجیره‌ی سنگین دینتین می‌گردد که متعاقباً منجر به PCD می‌شود (۸۷).

در مطالعه‌ی دیگر که توسط Castleman و همکاران انجام شد، دو جهش جدید در ژن‌های کدکننده‌ی پروتئین‌های سر ساختار Radial spoke، از جمله جهش در ژن‌های همولوگ ۹ سر RSPH9 و Radialspoke (Radial spoke head 9 homolog) RSPH4A را گزارش نمودند که سبب نقص در جفت میکروتوبولار مرکزی می‌شوند و در نتیجه موجب PCD خواهند شد. این مطالعه همچنین نشان داد که RSPH9 در حفظ حرکت طبیعی ساختار متحرک "۹ + ۲" تاژک مهم است. بر همین اساس تصور بر آن بود که بیشتر ژن‌های دخیل در PCD از طریق جهش‌های ناشی از نقص در میکروتوبول‌های جفت مرکزی سبب نقص ساختاری در آکسونم می‌شوند (۸۸).

دیسپلازی غلاف فیبروزی (Dysplasia of the fibrous sheath):

دیسپلازی غلاف فیبروزی (DFS) یک بیماری ژنتیکی اتوزومال مغلوب است که در بیماران آستروزواسپرمیا (Severe asthenozoospermic) شدید ظاهر می‌شود و با توسعه‌ی دیسپلاستی (Dysplastic) اسکلت سلولی آکسونمال و پری آکسونمال مشخص می‌گردد. DFS با هیپرتروفی و هیپرپلازی مشخص غلاف فیبروزی همراه با نبود آنولوس (Annulus)، میتوکندری، کمپلکس جفت میکروتوبول مرکزی یا بازوهای دینتین تشخیص داده می‌شود (۸۹). جهش در ژن‌های AKAPs (AKAP3 and 4) که فراوان‌ترین پروتئین‌های ساختاری غلاف فیبروزی هستند، باعث ایجاد DFS می‌شود (۹۰). در انسان دو نوع پروتئین دیگر از این خانواده که شامل hAKAP82 و pro-hAKAP82 می‌باشند نیز در ساختار غلاف فیبروزی اسپرم نقش اساسی دارند (۹۱). DFS در ازدواج‌های خویشاوندی (۲۰ درصد موارد) رایج است و با انتقال گامت‌هایی با

تشکیل مانشت باعث ناباروری می‌گردند (۸۳، ۹۶). نقص موجود در پروتئین‌های مرتبط با تشکیل سر اسپرم (پروتئین‌های Sept12, SUN, Septin14, و KASH) منجر به سازماندهی نادرست سر اسپرم می‌شود (۹۷، ۹۸). Centrobin، یک پروتئین سانتریول ضروری برای تکثیر سانتروزوم، همراه با پروتئین‌های دیگر مانند ODF1/HSP10، SPATA6 در مونتاژ مناسب و پیوند محکم سر و دم اسپرم نقش دارند (۹۹). جهش این ژن‌ها باعث سندرم اسپرماتوزوئید آسفالیک (Acephalic spermatozoas syndrome) و گوردن شکننده (Fragile neck) می‌شود (۱۰۰). جهش در برخی پروتئین‌های شرکت‌کننده در ساختار مانشت مانند Spag6, SUN, Katnb1, Sept12, Testitin, و Kif3A منجر به ایجاد یک مانشت کشیده با میکروتوبول‌های نامنظم می‌شود. در تحرک تاژک اسپرم و حفظ یکپارچگی ساختاری اسپرم بالغ انسان پروتئین‌های Spag6, Katnb1, Sept4, Sept7, Sept12, Ift88, و Kif3A نقش دارند. کمبود یا نقص این پروتئین‌ها باعث نقایص حرکتی مشخص و ریخت‌شناسی غیرطبیعی و از هم گسیخته ساختارهای تاژکی از جمله از دست دادن جفت میکروتوبول‌های مرکزی و از بین رفتن صفحه فیبروزی می‌شود (۸۳، ۹۶، ۱۰۱).

نتیجه‌گیری

ناباروری مردان در اثر ناهنجاری‌های مختلف در طی فرایند پیچیده‌ی اسپرماتوژنز ایجاد می‌شود. تولید موفق اسپرم به پروتئین‌ها و کمپلکس‌های پروتئینی نیاز دارد تا در طول تمایز اسپرم، تشکیل سر، آکروزوم و دم اسپرم به محل مونتاژ صحیح منتقل شوند. هنوز نقش دقیق اسکلت سلولی مبتنی بر میکروتوبول و اکتین که وظیفه‌ی این حمل و نقل را به عهده دارند به خوبی مشخص نشده است. سه ساختار اساسی دخیل در انتقال بسیاری از پروتئین‌ها، آکروپلاکسوم، آکروفراموزوم و مانشت می‌باشند. نقایص و اختلالات بوجود آمده در حین تمایز اسپرم به عقیمی مردان، اختلالات مادرزادی و سقط جنین خودبخودی منتهی می‌گردد. این امر به ویژه وقتی حیاتی‌تر است که برای درمان ناباروری مردان از تکنیک‌های کمک باروری مانند تزریق درون‌سیتوپلاسمی اسپرم استفاده گردد. بنابراین، متمرکز نمودن تلاش‌های علمی بر روی ابداع استراتژی‌های جدید جهت تشریح تعامل پروتئین‌ها و مکانیسم‌های انتقال پروتئین در اسپرماتوژنز جهت جلوگیری از پیامدهای بالینی حائز اهمیت است.

تشکر و قدردانی

از تمامی کسانی که در انجام این پژوهش ما را یاری نمودند تشکر و قدردانی به عمل می‌آید.

جایجایی نامتعادل (Unbalanced gametes) و افزایش یوبی کوئیتینه شدن (Ubiquitination) اسپرم در ارتباط است (۸۹، ۹۲).

ناهنجاری‌های مورفولوژیکی در تاژک اسپرم: مطالعات متعددی همبستگی بین ناهنجاری در تاژک اسپرم و افزایش دفعات وقوع دیزومی و دیپلوئیدی کروموزوم‌های جنسی (Gonosomal disomies) را در اسپرماتوزوئیدها گزارش کرده‌اند (۹۳). علاوه بر این، مطالعات متعددی میزان آنوپلوئیدی (Aneuploidy) افزایش یافته را در چندین ناهنجاری مورفولوژیکی تاژک اسپرم (Multiple morphological abnormalities of the sperm flagella) پیدا کرده‌اند که ممکن است با ناهنجاری در سانتروزوم اسپرم، دوک تقسیم میتوز و تاژک همراه باشد (۹۴). افزایش میزان آنوپلوئیدی نشان می‌دهد که ناهنجاری‌های مختلف پروتئین‌های مرتبط با سانتروزوم ممکن است در تشکیل تاژک اسپرم و مونتاژ دوک میتوزی یا میوزی در طول اسپرماتوژنز تأثیرگذار باشد و منجر به تغییر در تعداد کروموزوم در اسپرم شود (۹۳). اگرچه آنوپلوئیدهای کروموزومی در تمام بیماران MMAF مشاهده نشده است و بر همین اساس احتمال می‌رود که نقص‌های موجود در تاژک و دوک ممکن است به طور مستقیم در همه‌ی موارد باعث آنوپلوئیدی کروموزومی نشوند (۹۵). بنابراین نیاز به تحقیقات بیشتری جهت تجزیه و تحلیل اثرات نقص تاژک و دوک بر روی تغییر تعداد کروموزوم در اسپرماتوزوا است (۹).

اخیراً در یک مطالعه، در برخی از بیماران MMAF با جهش‌های DNAH1 میزان بالای بارداری، نسبت پایین در تغییر عددی کروموزومی و همچنین کیفیت هسته‌ای خوب اسپرم نشان داده شده است. در این مطالعه از فناوری‌های کمک باروری برای دستیابی به بارداری موفق در چندین مورد PCD استفاده گردید. تزریق داخل سیتوپلاسمی اسپرم (Ntracytoplasmic sperm injection) در بیماران MMAF با و بدون جهش در ژن DNAH1 صورت گرفت و در مقایسه با بیماران غیر MMAF در همان سیکل مقایسه شد. با وجود افزایش قابل توجه دیزومی XY و کروموزوم ۱۸، تفاوت معنی‌داری در شیوع دیپلوئیدی کروموزوم‌های ۱۳، ۲۱، XX یا YY در اسپرم بیماران دارای جهش DNAH1 در مقایسه با بیماران بدون MMAF یافت نشد. بنابراین، یافته‌های این مطالعه نشان داد که باید تحقیقات ژنتیکی بیشتری با استفاده از توالی‌یابی با بالا برای شناسایی جهش‌های ژن‌های کدکننده‌ی پروتئین‌های میکروتوبولار و تأثیر آن‌ها بر ناباروری مردان در آینده متمرکز شوند (۷۹).

۴- ناهنجاری در انواع پروتئین‌های اسپرم و ارتباط آن با ناباروری مردان

جهش‌های ژنی در پروتئین‌های شرکت‌کننده در ساختار میکروتوبول، از طریق اختلال در عملکرد آن در هنگام تشکیل سر اسپرم و یا

References

- Tüttelmann F, Gromoll J, Kliesch S. Genetics of male infertility [in German]. *Urologe A* 2008; 47(12): 1561-2, 1564-7.
- Cooper TG, Noonan E, Von Eckardstein S, Auger J, Baker H, Behre HM, et al. World Health Organization reference values for human semen characteristics. *Hum Reprod Update* 2010; 16(3): 231-45.
- Russell LD, Ettl RA, Hikim APS, Clegg ED. Histological and histopathological evaluation of the testis. *Int J Androl* 1993; 16(1): 83.
- Teves ME, Roldan ERS, Krapf D, Strauss III JF, Bhagat V, Sapao P. Sperm differentiation: the role of trafficking of proteins. *Int J Mol Sci* 2020; 21(10): 3702.
- Kaverina I, Straube A. Regulation of cell migration by dynamic microtubules. *Semin Cell Dev Biol* 2011; 22(9): 968-74.
- Watanabe T, Noritake J, Kaibuchi K. Regulation of microtubules in cell migration. *Trends Cell Biol* 2005; 15(2): 76-83.
- Glotzer M. The 3Ms of central spindle assembly: microtubules, motors and MAPs. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2009; 10(1): 9-20.
- Jumeau F, Chalmel F, Fernandez-Gomez FJ, Carpentier C, Obriot H, Tardivel M, et al. Defining the human sperm microtubulome: an integrated genomics approach. *Biol Reprod* 2017; 96(1): 93-106.
- Gunes S, Sengupta P, Henkel R, Alguraigari A, Sinigaglia MM, Kayal M, et al. Microtubular dysfunction and male infertility. *World J Mens Health* 2020; 38(1): 9-23.
- Linck RW, Chemes H, Albertini DF. The axoneme: the propulsive engine of spermatozoa and cilia and associated ciliopathies leading to infertility. *J Assist Reprod Genet* 2016; 33(2): 141-56.
- Auger JJ. Spermatozoa and sperm structure. In: Flaws JA, Spencer TE, editors. *Encyclopedia of Reproduction*. 2nd ed. Amsterdam, The Netherlands: Elsevier; 2018. p. 62-7.
- Lehti MS, Sironen A. Formation and function of sperm tail structures in association with sperm motility defects. *Biol Reprod* 2017; 97(4): 522-36.
- Kanatsu-Shinohara M, Shinohara T. Spermatogonial stem cell self-renewal and development. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2013; 29: 163-87.
- Phillips BT, Gassei K, Orwig KE. Spermatogonial stem cell regulation and spermatogenesis. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2010; 365(1546): 1663-78.
- Nakano T, Nakata H, Kadomoto S, Iwamoto H, Yaegashi H, Iijima M, et al. Three-dimensional morphological analysis of spermatogenesis in aged mouse testes. *Sci Rep* 2021; 11(1): 23007.
- Malo AF, Gomendio M, Garde J, Lang-Lenton B, Soler AJ, Roldan ER. Sperm design and sperm function. *Biol Lett* 2006; 2(2): 246-9.
- Tourmente M, Gomendio M, Roldan ER. Sperm competition and the evolution of sperm design in mammals. *BMC Evol Biol* 2011; 11(1): 12.
- Firman RC, Garcia-Gonzalez F, Simmons LW, André GI. A competitive environment influences sperm production, but not testes tissue composition, in house mice. *J Evol Biol* 2018; 31(11): 1647-54.
- Kierszenbaum AL, Rivkin E, Tres LL. The actin-based motor myosin Va is a component of the acroplaxome, an acrosome-nuclear envelope junctional plate, and of manchette-associated vesicles. *Cytogenet Genome Res* 2003; 103(3-4): 337-44.
- Wei YL, Yang WX. The acroframosome-acroplaxome-manchette axis may function in sperm head shaping and male fertility. *Gene* 2018; 660: 28-40.
- Lie PP, Mruk DD, Lee WM, Cheng CY. Cytoskeletal dynamics and spermatogenesis. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2010; 365(1546): 1581-92.
- Kierszenbaum AL, Rivkin E, Tres LL. Acroplaxome, an F-actin-keratin-containing plate, anchors the acrosome to the nucleus during shaping of the spermatid head. *Mol Biol Cell* 2003; 14(11): 4628-40.
- Funaki T, Kon S, Tanabe K, Natsume W, Sato S, Shimizu T, et al. The Arf GAP SMAP2 is necessary for organized vesicle budding from the trans-Golgi network and subsequent acrosome formation in spermiogenesis. *Mol Biol Cell* 2013; 24(17): 2633-44.
- Xiao N, Kam C, Shen C, Jin W, Wang J, Lee KM, et al. PICK1 deficiency causes male infertility in mice by disrupting acrosome formation. *J Clin Invest* 2009; 119(4): 802-12.
- Tardif S, Guyonnet B, Cormier N, Cornwall GA. Alteration in the processing of the ACRBP/sp32 protein and sperm head/acrosome malformations in proprotein convertase 4 (PCSK4) null mice. *Mol Hum Reprod* 2012; 18(6): 298-307.
- Kang-Decker N, Mantchev GT, Juneja SC, McNiven MA, van Deursen JM. Lack of acrosome formation in Hrb-deficient mice. *Science* 2001; 294(5546): 1531-3.
- Kierszenbaum AL, Tres LL. The acrosome-acroplaxome-manchette complex and the shaping of the spermatid head. *Arch Histol Cytol* 2004; 67(4): 271-84.
- Khawar MB, Gao H, Li W. Mechanism of acrosome biogenesis in mammals. *Front Cell Dev Biol* 2019; 7: 195.
- Hardy DM, Oda M, Friend DS, Huang Jr T. A mechanism for differential release of acrosomal enzymes during the acrosome reaction. *Biochem J* 1991; 275(3): 759-66.
- Hou CC, Yang WX. Acroframosome-dependent KIF1C1 facilitates acrosome formation during spermatogenesis in the caridean shrimp *Exopalaemon modestus*. *PLoS One* 2013; 8(9): e76065.
- Li Z, Pan CY, Zheng BH, Xiang L, Yang WX. Immunocytochemical studies on the acroframosome during spermiogenesis of the caridean shrimp *Macrobrachium nipponense* (Crustacea, Natantia). *Invertebr Reprod Dev* 2010; 54(3): 121-31.
- Kierszenbaum AL, Tres LL, Rivkin E, Kang-Decker N, Van Deursen JM. The acroplaxome is the docking site of Golgi-derived myosin Va/Rab27a/b-containing proacrosomal vesicles in wild-type and Hrb mutant mouse spermatids. *Biol Reprod* 2004; 70(5): 1400-10.
- Russell LD, Weber JE, Vogl AW. Characterization of filaments within the subacrosomal space of rat

- spermatids during spermiogenesis. *Tissue Cell* 1986; 18(6): 887-98.
34. Hayasaka S, Terada Y, Suzuki K, Murakawa H, Tachibana I, Sankai T, et al. Intramanchette transport during primate spermiogenesis: expression of dynein, myosin Va, motor recruiter myosin Va, VIIA-Rab27a/b interacting protein, and Rab27b in the manchette during human and monkey spermiogenesis. *Asian J Androl* 2008; 10(4): 561-8.
 35. De Vries M, Ramos L, Housein Z, De Boer P. Chromatin remodelling initiation during human spermiogenesis. *Biology Open* 2012; 1(5): 446-57.
 36. Göb E, Schmitt J, Benavente R, Alsheimer M. Mammalian sperm head formation involves different polarization of two novel LINC complexes. *PLoS One* 2010; 5(8): e12072.
 37. Tavalae M, Nomikos M, Lai FA, Nasr-Esfahani MH. Expression of sperm PLC ζ and clinical outcomes of ICSI-AOA in men affected by globozoospermia due to DPY19L2 deletion. *Reprod Biomed Online* 2018; 36(3): 348-55.
 38. Kierszenbaum AL, Rivkin E, Talmor-Cohen A, Shalgi R, Tres LL. Expression of full-length and truncated Fyn tyrosine kinase transcripts and encoded proteins during spermatogenesis and localization during acrosome biogenesis and fertilization. *Mol Reprod Dev* 2009; 76(9): 832-43.
 39. Kierszenbaum AL, Rivkin E, Tres LL. Expression of Fer testis (FerT) tyrosine kinase transcript variants and distribution sites of FerT during the development of the acrosome-acroplaxome-manchette complex in rat spermatids. *Dev Dyn* 2008; 237(12): 3882-91.
 40. Yu K, Hou L, Zhu JQ, Ying XP, Yang WX. KIFC1 participates in acrosomal biogenesis, with discussion of its importance for the perforatorium in the Chinese mitten crab *Eriocheir sinensis*. *Cell Tissue Res* 2009; 337(1): 113-23.
 41. Wang YT, Mao H, Hou CC, Sun X, Wang DH, Zhou H, et al. Characterization and expression pattern of KIFC1-like kinesin gene in the testis of the Macrobrachium nipponense with discussion of its relationship with structure lamellar complex (LCx) and acroframosome (AFS). *Mol Biol Rep* 2012; 39(7): 7591-8.
 42. Manandhar G, Simerly C, Schatten G. Centrosome reduction during mammalian spermiogenesis. *Curr Top Dev Biol* 1999; 49: 343-63.
 43. Fishman EL, Jo K, Ha A, Royfman R, Zinn A, Krishnamurthy M, et al. Atypical centrioles are present in Tribolium sperm. *Open Biol* 2017; 7(3): 160334.
 44. Mújica A, Navarro-García F, Hernández-González EO, de Lourdes Juárez-Mosqueda M. Perinuclear theca during spermatozoa maturation leading to fertilization. *Microsc Res Tech* 2003; 61(1): 76-87.
 45. Kierszenbaum AL, Rivkin E, Tres LL. Molecular biology of sperm head shaping. *Soc Reprod Fertil Suppl* 2007; 65: 33-43.
 46. Balhorn R. The protamine family of sperm nuclear proteins. *Genome Biol* 2007; 8(9): 227.
 47. Dhar S, Thota A, Rao MRS. Insights into role of bromodomain, testis-specific (Brdt) in acetylated histone H4-dependent chromatin remodeling in mammalian spermiogenesis. *J Biol Chem* 2012; 287(9): 6387-405.
 48. Wu JY, Ribar TJ, Cummings DE, Burton KA, McKnight GS, Means AR. Spermiogenesis and exchange of basic nuclear proteins are impaired in male germ cells lacking Camk4. *Nat Genet* 2000; 25(4): 448-52.
 49. Sasaki H, Matsui Y. Epigenetic events in mammalian germ-cell development: reprogramming and beyond. *Nat Rev Genet* 2008; 9(2): 129-40.
 50. Stewart-Hutchinson PJ, Hale CM, Wirtz D, Hodzic D. Structural requirements for the assembly of LINC complexes and their function in cellular mechanical stiffness. *Exp Cell Res* 2008; 314(8): 1892-905.
 51. Pasch E, Link J, Beck C, Scheuerle S, Alsheimer M. The LINC complex component Sun4 plays a crucial role in sperm head formation and fertility. *Biol Open* 2015; 4(12): 1792-802.
 52. Calvi A, Wong ASW, Wright G, Wong ESM, Loo TH, Stewart CL, et al. SUN4 is essential for nuclear remodeling during mammalian spermiogenesis. *Dev Biol* 2015; 407(2): 321-30.
 53. Modarres P, Tavalae M, Ghaedi K, Nasr-Esfahani MH. An overview of the globozoospermia as a multigenic identified syndrome. *Int J Fertil Steril* 2019; 12(4): 273-7.
 54. Kierszenbaum AL, Rivkin E, Tres LL. Cytoskeletal track selection during cargo transport in spermatids is relevant to male fertility. *Spermatogenesis* 2011; 1(3): 221-30.
 55. Vogl AW, Weis M, Pfeiffer DC. The perinuclear centriole-containing centrosome is not the major microtubule organizing center in Sertoli cells. *Eur J Cell Biol* 1995; 66(2): 165-79.
 56. Lehti M, Sironen A. Formation and function of the manchette and flagellum during spermatogenesis. *Reproduction* 2016; 151(4): R43-54.
 57. Johnson L. Efficiency of spermatogenesis. *Microsc Res Tech* 1995; 32(5): 385-422.
 58. delBarco-Trillo J, Tourmente M, Roldan ER. Metabolic rate limits the effect of sperm competition on mammalian spermatogenesis. *PLoS One* 2013; 8(9): e76510.
 59. Niedenberger BA, Chappell VK, Kaye EP, Renegar RH, Geyer CB. Nuclear localization of the actin regulatory protein Palladin in sertoli cells. *Mol Reprod Dev* 2013; 80(5): 403-13.
 60. Su W, Wong EW, Mruk DD, Cheng CY. The Scribble/Lgl/Dlg polarity protein complex is a regulator of blood-testis barrier dynamics and spermatid polarity during spermatogenesis. *Endocrinology* 2012; 153(12): 6041-53.
 61. Gao Y, Cheng CY. Does cell polarity matter during spermatogenesis? *Spermatogenesis* 2016; 6(2): e1218408.
 62. Gao Y, Lui WY, Lee WM, Cheng CY. Polarity protein Crumbs homolog-3 (CRB3) regulates ectoplasmic specialization dynamics through its action on F-actin organization in Sertoli cells. *Sci Rep* 2016; 6(1): 28589.
 63. Yazama F. Continual maintenance of the blood-testis barrier during spermatogenesis: the intermediate compartment theory revisited. *J Reprod Dev* 2008:

- 54(5): 299-305.
64. Sha YW, Ding L, Li P. Management of primary ciliary dyskinesia/Kartagener's syndrome in infertile male patients and current progress in defining the underlying genetic mechanism. *Asian J Androl* 2014; 16(1): 101-6.
 65. Zariwala MA, Leigh MW, Ceppa F, Kennedy MP, Noone PG, Carson JL, et al. Mutations of DNAIL1 in primary ciliary dyskinesia: evidence of founder effect in a common mutation. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174(8): 858-66.
 66. Sun X, Kovacs T, Hu YJ, Yang WX. The role of actin and myosin during spermatogenesis. *Mol Biol Rep* 2011; 38(6): 3993-4001.
 67. Kierszenbaum AL, Rivkin E, Tres LL, Yoder BK, Haycraft CJ, Bornens M, et al. GMAP210 and IFT88 are present in the spermatid golgi apparatus and participate in the development of the acrosome-acroplaxome complex, head-tail coupling apparatus and tail. *Dev Dyn* 2011; 240(3): 723-36.
 68. Hamilton JAM, Cissen M, Brandes M, Smeenk JMJ, De Bruin JP, Kremer J, et al. Total motile sperm count: a better indicator for the severity of male factor infertility than the WHO sperm classification system. *Hum Reprod* 2015; 30(5): 1110-21.
 69. Cheng Y, Shi X, Yu H, Wu Y, Jia M. Specific expression of beta-actin during spermatogenesis in rats [in Chinese]. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2005; 11(10): 755-60.
 70. Gennerich A, Vale RD. Walking the walk: how kinesin and dynein coordinate their steps. *Curr Opin Cell Biol* 2009; 21(1): 59-67.
 71. Ma DD, Wang DH, Yang WX. Kinesins in spermatogenesis. *Biol Reprod* 2017; 96(2): 267-76.
 72. Li YR, Yang WX. Myosin superfamily: The multifunctional and irreplaceable factors in spermatogenesis and testicular tumors. *Gene* 2016; 576(1 Pt 2): 195-207.
 73. Ji ZY, Sha YW, Ding L, Li P. Genetic factors contributing to human primary ciliary dyskinesia and male infertility. *Asian J Androl* 2017; 19(5): 515-20.
 74. Kartagener M, Horlacher A. Situs viscerum inversus und Polyposis nasi in einem Falle familiaerer Bronchiektasien. *Beitr Klin Tuberk* 1936; 87: 331-3.
 75. Afzelius BA. A human syndrome caused by immotile cilia. *Science* 1976; 193(4250): 317-9.
 76. Barbato A, Frischer T, Kuehni CE, Snijders D, Azevedo I, Baktai G, et al. Primary ciliary dyskinesia: a consensus statement on diagnostic and treatment approaches in children. *Eur Respir J* 2009; 34(6): 1264-76.
 77. Kuehni CE, Frischer T, Strippoli MF, Maurer E, Bush A, Nielsen KG, et al. Factors influencing age at diagnosis of primary ciliary dyskinesia in European children. *Eur Respir J* 2010; 36(6): 1248-58.
 78. Kurkowiak M, Ziętkiewicz E, Witt M. Recent advances in primary ciliary dyskinesia genetics. *J Med Genet* 2015; 52(1): 1-9.
 79. Wambergue C, Zouari R, Mustapha SFB, Martinez G, Devillard F, Hennebicq S, et al. Patients with multiple morphological abnormalities of the sperm flagella due to DNAH1 mutations have a good prognosis following intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod* 2016; 31(6): 1164-72.
 80. Buchdahl RM, Reiser J, Ingram D, Rutman A, Cole PJ, Warner JO. Ciliary abnormalities in respiratory disease. *Arch Dis Child* 1988; 63(3): 238-43.
 81. Wilton LJ, Teichtahl H, Temple-Smith PD, De Kretser DM. Structural heterogeneity of the axonemes of respiratory cilia and sperm flagella in normal men. *J Clin Invest* 1985; 75(3): 825-31.
 82. Lee L. Mechanisms of mammalian ciliary motility: Insights from primary ciliary dyskinesia genetics. *Genetics* 2011; 473(2): 57-66.
 83. Teves ME, Sears PR, Li W, Zhang Z, Tang W, van Reesema L, et al. Sperm-associated antigen 6 (SPAG6) deficiency and defects in ciliogenesis and cilia function: polarity, density, and beat. *PloS One* 2014; 9(10): e107271.
 84. Omran H, Häffner K, Völkel A, Kuehr J, Ketelsen UP, Ross UH, et al. Homozygosity mapping of a gene locus for primary ciliary dyskinesia on chromosome 5p and identification of the heavy dynein chain DNAH5 as a candidate gene. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2000; 23(5): 696-702.
 85. Pennarun G, Chapelin C, Escudier E, Bridoux AM, Dastot F, Cacheux V, et al. The human dynein intermediate chain 2 gene (DNAI2): cloning, mapping, expression pattern, and evaluation as a candidate for primary ciliary dyskinesia. *Hum Genet* 2000; 107(6): 642-9.
 86. Bartoloni L, Blouin JL, Pan Y, Gehrig C, Maiti AK, Scamuffa N, et al. Mutations in the DNAH11 (axonemal heavy chain dynein type 11) gene cause one form of situs inversus totalis and most likely primary ciliary dyskinesia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99(16): 10282-6.
 87. Mazor M, Alkrinawi S, Chalifa-Caspi V, Manor E, Sheffield VC, Aviram M, et al. Primary ciliary dyskinesia caused by homozygous mutation in DNAL1, encoding dynein light chain 1. *Am J Hum Genet* 2011; 88(5): 599-607.
 88. Castleman VH, Romio L, Chodhari R, Hirst RA, de Castro SCP, Parker KA, et al. Mutations in radial spoke head protein genes RSPH9 and RSPH4A cause primary ciliary dyskinesia with central-microtubular-pair abnormalities. *Am J Hum Genet* 2009; 84(2): 197-209.
 89. Chemes HE, Rawe VY. The making of abnormal spermatozoa: cellular and molecular mechanisms underlying pathological spermiogenesis. *Cell Tissue Res* 2010; 341(3): 349-57.
 90. Brown PR, Miki K, Harper DB, Eddy EM. A-kinase anchoring protein 4 binding proteins in the fibrous sheath of the sperm flagellum. *Biol Reprod* 2003; 68(6): 2241-8.
 91. Turner RM, Johnson LR, Haig-Ladewig L, Gerton GL, Moss SB. An X-linked gene encodes a major human sperm fibrous sheath protein, hAKAP82: genomic organization, protein kinase A-RII binding, and distribution of the precursor in the sperm tail. *J Biol Chem* 1998; 273(48): 32135-41.
 92. Rawe V, Olmedo SB, Benmusa A, Shiigi SM, Chemes HE, Sutovsky P. Sperm ubiquitination in patients with dysplasia of the fibrous sheath. *Hum Reprod* 2002; 17(8): 2119-27.

93. Rives NMD. Chromosome abnormalities in sperm from infertile men with normal somatic karyotypes: asthenozoospermia. *Cytogenetic Genome Research. Cytogenet Genome Res* 2005; 111(3-4): 358-62.
94. Coutton C, Escoffier J, Martinez G, Arnoult C, Ray PF. Teratozoospermia: spotlight on the main genetic actors in the human. *Hum Reprod Update* 2015; 21(4): 455-85.
95. Viville S, Mollard R, Bach ML, Falquet C, Gerlinger P, Warter S. Do morphological anomalies reflect chromosomal aneuploidies?: Case report. *Hum Reprod* 2000; 15(12): 2563-6.
96. O'Donnell L, Rhodes D, Smith SJ, Merriner DJ, Clark BJ, Borg C, et al. An essential role for katanin p80 and microtubule severing in male gamete production. *PLoS Genet* 2012; 8(5): e1002698.
97. Barzi NV, Kakavand K, Sodeifi N, Ghezelayagh Z, Sabbaghian M. Expression and localization of Septin 14 gene and protein in infertile men testis. *Reprod Biol* 2020; 20(2): 164-8.
98. Zhu F, Wang F, Yang X, Zhang J, Wu H, Zhang Z, et al. Biallelic SUN5 mutations cause autosomal-recessive acephalic spermatozoa syndrome. *Am J Hum Genet* 2016; 99(4): 942-9.
99. Liška F, Gosele C, Rivkin E, Tres L, Cardoso MC, Domaing P, et al. Rat hd mutation reveals an essential role of centrobin in spermatid head shaping and assembly of the head-tail coupling apparatus. *Biol Reprod* 2009; 81(6): 1196-205.
100. Tokuhiro K, Isotani A, Yokota S, Yano Y, Oshio S, Hirose M, et al. OAZ-t/OAZ3 is essential for rigid connection of sperm tails to heads in mouse. *PLoS Genet* 2009; 5(11): e1000712.
101. Hosseinifar H, Shafipour M, Modarresi T, Azad M, Sadighi Gilani MA, Shahhosseini M, et al. Relationship between absence of annulus and asthenozoospermia in Iranian men. *J Assist Reprod Genet* 2014; 31(12): 1681-5.

Sperm Differentiation from a Cytoskeletal Perspective with a Focus on the Microtubulome: A New Window into Unknown Aspects of Male Infertility

Mina Zamani Almasi¹, Samaneh Aghajanzpour², Elham Hosseini³, Mahshid Bazrafkan⁴, Seyed Amir Shaker⁵, Marjan Sabbaghian⁶, Mohammad Hossein Nasr Esfahani⁷

Review Article

Abstract

According to the World Health Organization, infertility refers to a couple's inability to conceive following at least one year of regular unprotected sexual intercourse. Male infertility accounts for about half of the various causes of couples' infertility. This review aimed to investigate the cellular and molecular differentiation of spermatozoa, focusing on the structure of the cytoskeleton, microtubules, actin filaments, motor, and non-motor proteins, to study the known genes associated with their formation and function, as well as the proteins involved in intracellular cargo transport, and ultimately investigate their essential role in maintaining sperm morphology and motility and subsequent male reproduction and infertility. The importance of microtubules in the critical processes of sperm production, transformation, maturation, and fertility of spermatozoa is such that the term "microtubule" has been recently used to denote the microtubule and all microtubule-related components in the sperm cell. The cellular process of sperm evolution and differentiation was discussed first, followed by a description of the cytoskeletal system of the acroframosome-acroplaxome-manchette axis, which is involved in acrosome formation and development, sperm head and flagellum shaping mechanisms, in response to the current and future demands of infertility researchers and clinicians in this emerging field of research. The significance of the aberrant function of different components of the sperm cytoskeleton in creating major disorders associated with male infertility was next inspected to clarify the ambiguous aspects of this complex process.

Keywords: Spermatozoa; Spermatogenesis; Microtubules; Cytoskeleton; Acrosome

Citation: Zamani Almasi M, Aghajanzpour S, Hosseini E, Bazrafkan M, Shaker SA, Sabbaghian M, et al. **Sperm Differentiation from a Cytoskeletal Perspective with a Focus on the Microtubulome: A New Window into Unknown Aspects of Male Infertility.** J Isfahan Med Sch 2022; 40(690): 800-17.

1- MSc, Department of Endocrinology and Female Infertility, Reproductive Biomedicine Research Center, Royan Institute for Reproductive Biomedicine, ACECR, Tehran, Iran

2- PhD Student of Reproductive Biology, Department of Anatomy, School of Medicine, Iran University of Medical Sciences and Department of Endocrinology and Female Infertility, Reproductive Biomedicine Research Center, Royan Institute for Reproductive Biomedicine, ACECR, Tehran, Iran

3- Assistant Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Mousavi Hospital, School of Medicine, Zanjan University of Medical Sciences, Zanjan, Iran

4- Assistant Professor, Reproductive Biotechnology Research Center, Avicenna Research Institute (ARI), ACECR, Tehran, Iran

5- MSc, Department of Anatomy, School of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

6- Associate Professor, Department of Andrology, Reproductive Biomedicine Research Center, Royan Institute for Reproductive Biomedicine, ACECR, Tehran, Iran

7- Professor, Department of Animal Biotechnology, Reproductive Biomedicine Research Center, Royan Institute for Biotechnology, ACECR, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Elham Hosseini, Assistant Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Mousavi Hospital, School of Medicine, Zanjan University of Medical Sciences, Zanjan, Iran; Email: elhamhosseini@gmail.com