مقاله مروری

نقش پروتامین اسپرم در پاتوژنز ناباروری مردان

مرضیه تولائی[1*]، راضیه قربانی[1]، محمد حسین نصر اصفهانی[1و2]

۱- گروه زیست‌فناوری تولیدمثل، مرکز تحقیقات پزشکی تولیدمثل، پژوهشکده زیست‌فناوری جهاد دانشگاهی، پژوهشگاه رویان، اصفهان، ایران
۲- مرکز باروری و ناباروری اصفهان، اصفهان، ایران

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۷/۰۸/۰۹ تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۸/۰۲/۲۲

چکیده

زمینه و هدف: تقریباً ۵۰-۴۰٪ ناباروری به علت ناباروری با فاکتور مردانه است که ساختار کروماتین غیرطبیعی اسپرم به‌عنوان یک عامل اصلی ناباروری پیشنهاد شده است. پروتامین‌ها جزء اصلی کروماتین اسپرم هستند و نقش اصلی در بسته‌بندی درست کروماتین ایفا می‌کنند. مطالعات متعدد نشان داده است که کمبود پروتامین در اسپرم باکیفیت پایین اسپرم و ناباروری همراه است. با توجه به اهمیت پروتامین در باروری، هدف این مقاله بررسی محتوای پروتامین و اهمیت بیولوژیکی آن در باروری مردان است.

مواد و روش‌ها: مقاله‌های منتشرشده توسط محققان در پایگاه‌های Google scholar، Science Direct و PubMed از سال ۱۸۷۴ تا ۲۰۱۸ جمع‌آوری شد و بهترین و کاراترین مقالات برای این مطالعه موردبررسی قرار گرفت.

نتایج: مطالعات متعدد نشان داده است که بین کمبود پروتامین در اسپرم با باروری و میزان حاملگی پس از تکنیک‌های کمک باروری ارتباط معنی‌دار معکوسی وجود دارد؛ و علت اصلی کمبود پروتامین در اسپرم به دلیل افزایش استرس اکسیداتیو است که درنتیجه باعث آسیب DNA اسپرم می‌شود.

نتیجه‌گیری: درمان با آنتی‌اکسیدان‌ها می‌تواند منجر به کاهش استرس اکسیداتیو در مردان نابارور گردد و بهبود پارامترهای اسپرمی، محتوای پروتامین اسپرم و سلامت DNA را به همراه داشته باشد.

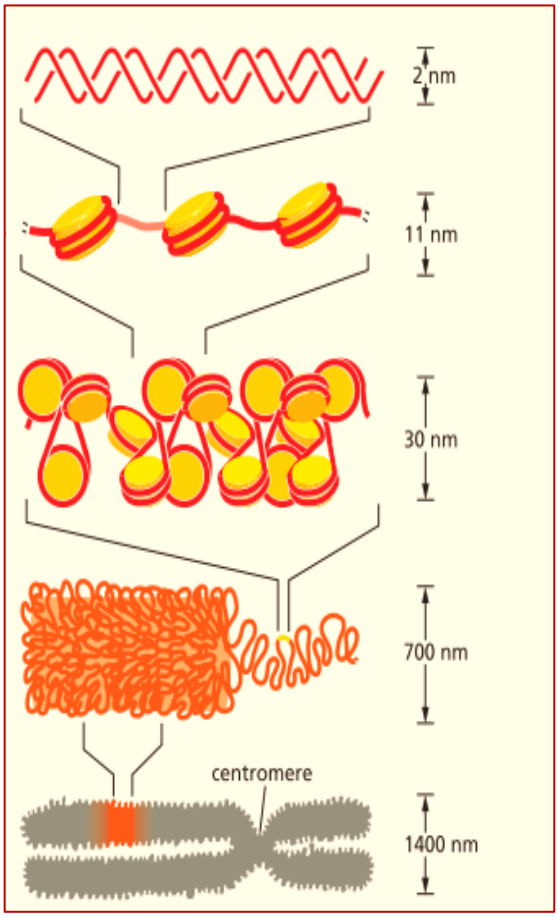
کلمات کلیدی: پروتامین، ناباروری مردان، اسپرماتوژنز

مقدمه

نحوه‌ی بسته‌بندی DNA در هسته سلول و رخدادهایی که در هسته برای متراکم شدن DNA رخ می‌دهد، سال‌های بسیار زیادی ذهن محققان را به خود معطوف کرده است. در بدن انسان ۶۰ تریلیون سلول وجود دارد. هر سلول دارای DNA در یک هسته کوچک به قطر حدود ۱۰ میکرومتر است که اطلاعات ژنتیکی فرد را در خود جای‌داده است؛ بنابراین مهم است که بدانیم چگونه این DNA ژنومی طولانی در هسته سازمان‌دهی یافته است. واحد اصلی سازمان‌دهی DNA ژنوم، کروماتین است که به‌صورت یک فیبر ۱۰ نانومتری پویا و بی‌نظم در هسته سلول وجود دارد. در ساختار کروماتین، هیستون‌ها جزء پروتئین‌های اصلی می‌باشند که این پروتئین‌ها خاصیت بازی دارند و غنی از اسیدآمینه‌های لیزین و آرژنین هستند. ساختار کروماتین حاوی یک‌رشته پلیمر DNA به همراه پروتئین‌های هیستونی H4, H3, H2A, H2B است که این ۱۴۷ جفت باز از DNA به دور این اکتامر به‌صورت چپ‌گرد پیچیده است (۱). سازمان‌دهی‌های بعدی کروماتین به ترتیب شامل: نوکلئوزوم، ساختار سولنوئیدی و کروموزوم است (شکل ۱) که مراحل آن توضیح داده شده است (۲). در طی سال‌های اخیر محققین نشان داده‌اند که برخلاف سلول‌های سوماتیکی، هسته اسپرم مهره‌داران به دلیل جایگزینی هیستون‌ها با پروتامین‌ها، دارای کروماتین متراکم‌تری هستند.

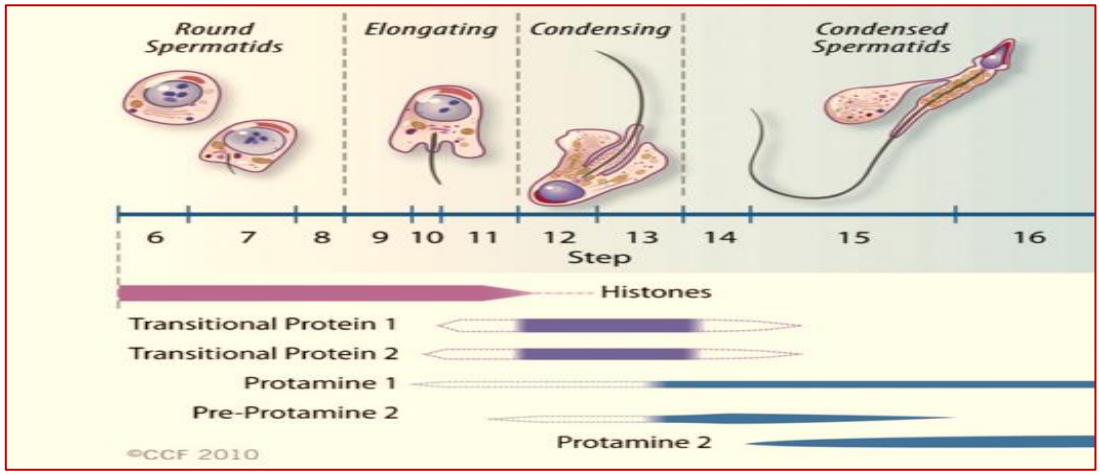
اصطلاح پروتامین برای اولین بار در سال ۱۸۷۴ توسط فریدریش میشر در مطالعات وی بر روی هسته اسپرم ماهی قزل‌آلا مطرح گردید و سپس آن‌ها متوجه تفاوت در ساختار

*نویسنده مسئول: **مرضیه تولائی**، گروه زیست‌فناوری تولیدمثل، مرکز تحقیقات پزشکی تولیدمثل، پژوهشکده زیست‌فناوری جهاد دانشگاهی، پژوهشگاه رویان، اصفهان، ایران
E-mail: Tavalaee.m@royaninstitute.org
https://orcid.org/0000-0001-9954-964X

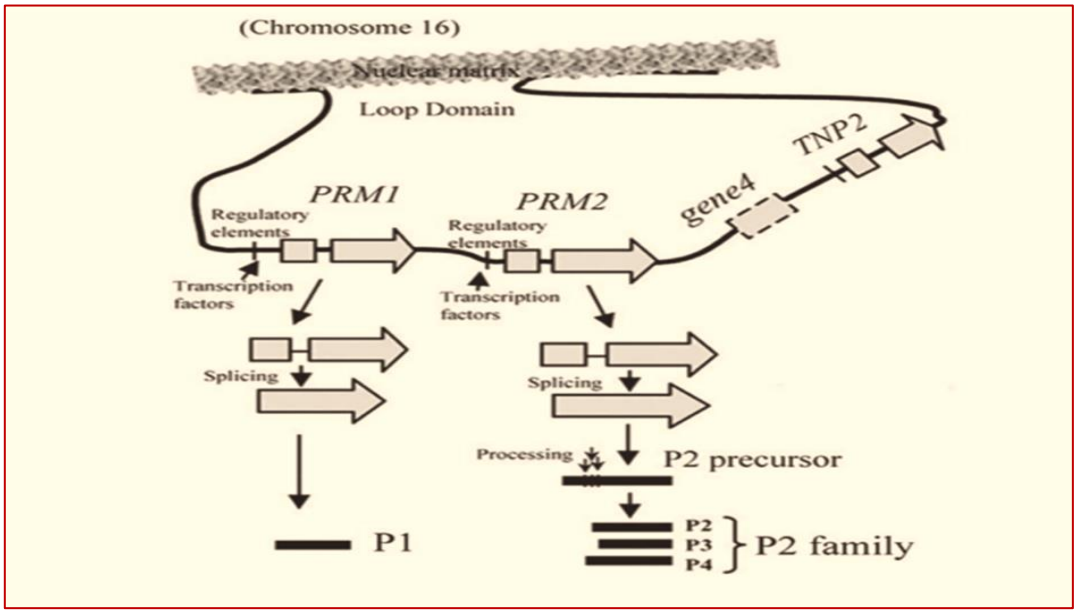


شکل ۱. سطوح مختلف فشرده‌سازی کروماتین. رشته ۲ نانومتری از DNA به دور اکتامر هیستونی پیچیده شده و ساختار نوکلئوزمی با قطر ۱۱ نانومتر را ایجاد نموده است. در مرحله‌ی بعد ساختار نوکلئوزمی به همراه هیستون یک فشرده‌تر شده و ساختار ۳۰ نانومتری سلونوئید را به وجود خواهد آورد و در سطوح بعدی رشته‌های ۳۰ نانومتری متراکم‌تر شده و با افزایش پیچیدگی‌ها، ایجاد رشته ۷۰۰ نانومتری و درنهایت کروموزوم دارای دو کروماتید باضخامت ۱۴۰۰ نانومتر ایجاد می‌گردد (۲).

کروماتین هسته‌ای در سلول اسپرم و سلول سوماتیک گردیدند. ازاین‌رو توجه محققین بر روی جنبه‌های منحصربه‌فرد کروماتین هاپلوئید اسپرم به‌تدریج افزایش یافت (۳). تراکم هسته اسپرم در طی مرحله اسپرمیوژنز از فرایند اسپرماتوژنز به وقوع می‌پیوندد. اسپرماتوژنز در پستانداران یک پروسه تخصص‌یافته است که باعث تقسیم و تمایز سلول‌های بنیادی اسپرماتوگونی به اسپرم بالغ می‌شود و این پروسه شامل چندین فاز است. فاز تکثیر میتوزی (سلول‌های بنیادی اسپرماتوگونی، یا خودنوزائی می‌کنند و یا به سلول‌های اسپرماتوسیت تمایز می‌یابند)، فاز میوزی (سلول‌های اسپرماتوسیت در طی دو مرحله تقسیم میوز، به اسپرماتید هاپلوئید گرد تمایز می‌یابد) و فاز اسپرمیوژنز که در این مرحله یکسری تغییرات مورفولوژیکی و سیتولوژیکی رخ می‌دهد که سبب تبدیل اسپرماتیدهای گرد به اسپرم‌های بالغ با سر کشیده می‌گردد (۴). ازجمله تغییرات اصلی در مرحله اسپرمیوژنز، تغییراتی در کروماتین اسپرم‌های هاپلوئید است که باعث متراکم شدن کروماتین اسپرم می‌گردد. در اولین مرحله از متراکم شدن، هیستون‌های مخصوص بیضه به‌جای هیستون‌های سوماتیک قرار می‌گیرند. در بیضه هیستون H1 وجود ندارد و هیستون H2 به دو شکل متفاوت H2AX و H2AZ دیده می‌شود و هیستون‌های H3 وH4 استیله هستند (۵). استیله شدن بیش‌ازحد هیستون‌ها، باعث می‌گردد میل اتصال آن‌ها به DNA کمتر شده و DNA به حالت ریلکس یا آزاد درآید. سپس با فعال شدن آنزیم توپوایزومراز، دو رشته‌ی DNA شکسته شده (۶) و اجازه می‌دهد هیستون‌های بیضه با پروتئین‌های انتقالی ۱ و ۲ (TNP1)و (TNP2) جایگزین شوند و درنهایت TNP (transition nuclear proteins) ها با پروتامین‌های فسفریله جایگزین شده و باعث شکل‌گیری ساختارهای حلقوی (توروئیدال) و فشردگی DNA در هسته خواهند شد (شکل ۲) (۷، ۸). پروتامین‌های پستانداران دارای باقی‌مانده‌های اسیدآمینه آرژنین می‌باشند که این اسیدآمینه باعث خنثی شدن بار منفی فسفات‌های DNA شده و درنتیجه باعث اتصالات قوی آن‌ها با رشته DNA خواهند شد. همچنین این پروتامین‌ها حاوی اسیدآمینه سیستئین نیز می‌باشند که این اسیدآمینه‌ها سبب اتصالات دی سولفیدی درون‌مولکولی بین پروتامین‌ها شده و درنتیجه باعث فشردگی DNA اسپرم و افزایش پایداری کروماتین اسپرم می‌شوند. ژنوم موش و انسان دو نوع پروتامین را کد می‌کنند که شامل: پروتامین ۱ (P1) و پروتامین ۲ (P2) است. ژن‌های P1 (PRM1) و P2 (PRM2) روی کروموزوم ۱۶ در یک دومین لوپ با ژن TPN2 و ژن ۴ سازماندهی‌شده‌اند. P1 به‌عنوان پروتئین بالغ ترجمه می‌شود درحالی‌که اجزای خانواده P2 از طریق پردازش یک عنصر پیشرو توسط PRM2 رمزگذاری و سنتز می‌شوند (شکل ۳) (۹). بلافاصله پس از ترجمه، P1 به‌وسیله، سرین/ آرژنین پروتئین کیناز ۱(SRPK1) و P2 با کلسیم/ کالمودلین وابسته به پروتئین کیناز ۴ (CAMK4) فسفریله می‌شوند که درنتیجه این فسفریلاسیون اتصالات محکم‌تری با DNA برقرار می‌کنند و درنهایت پروتامین‌ها دفسفریله شده و باندهای دی سولفیدی بین آن‌ها شکل می‌گیرد (۱۰). در مطالعاتی که روی پروتامین P2 انجام دادند، دریافتند



شکل ۲. شکل شماتیک جابجایی هیستون‌ها با پروتامین‌ها. در طی فرآیند اسپرمیوژنز، اسپرماتیدهای گرد کروی حاوی هیستون‌های فراوانی است که در طی فرآیند طویل سازی کروماتین، پروتئین‌های انتقالی ۱ و ۲ جایگزین هیستون‌ها شده و درنهایت پروتامین‌ها جایگزین پروتامین‌های انتقالی می‌شود و اسپرماتیدها متراکم می‌گردند (۸).



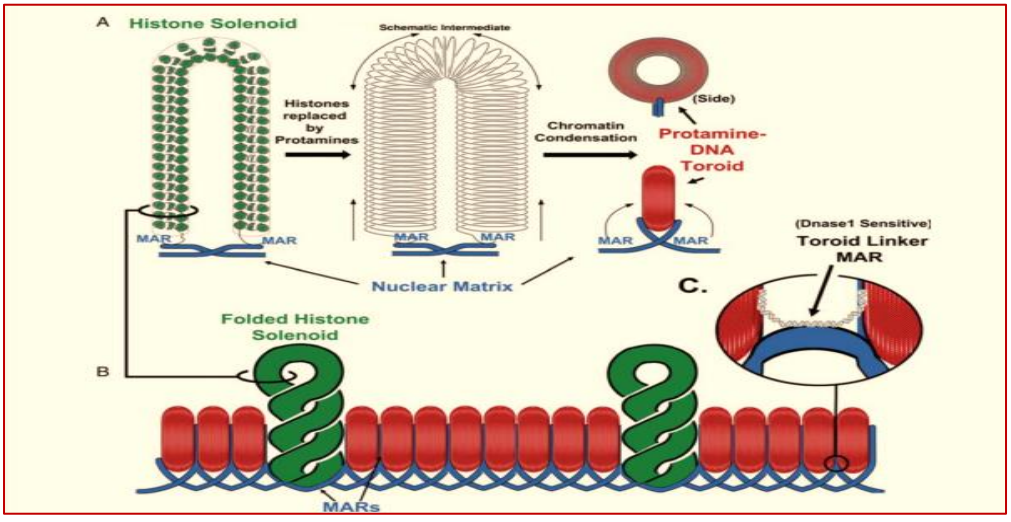
شکل ۳. رونویسی و ترجمه و پردازش ژن پروتامین. جایگاه ژنی پروتئین‌های P1 و P2 بر روی کروموزوم ۱۶ در ساختار لوپ مانند وجود دارند. توالی ژن‌های پروتامین ۱ و ۲ (PRM1، PRM2)، ژن ۴ و ژن پروتئین انتقال هسته‌ای ۲ (TNP2) در این ناحیه قرار دارند. نقش عملکرد ژن ۴ به‌طور کامل مشخص نیست و عملکرد ژن TNP2 شبیه پروتامین ۱ و ۲ است؛ بنابراین پس از رونویسی P1 و P2، ترجمه و سپس پردازش محصولات صورت گرفته است. P1 به‌عنوان پروتئین بالغ ترجمه می‌شود درحالی‌که اجزای خانواده P2 (P4، P3،P2) از طریق پردازش یک عنصر پیشرو توسط PRM2 رمزگذاری و سنتز می‌شوند (۹).

که P2 دارای گروه‌های کمتری از اسیدآمینه سیستئین است، بنابراین پیوندهای دی سولفیدی کمتری را ایجاد می‌نماید (۱۱) و این به لحاظ نظری، DNA را بیشتر آسیب‌پذیر نموده و باعث تغییر در بیان P2 خواهد شد. مشاهدات نشان داده‌اند که تغییر در بیان P2 در مردان نابارور رایج است (۱۲)، همچنین در مطالعه‌ای که اخیراً در سال ۲۰۱۷ انجام شد، محققین دریافتند که میزان سطح mRNA پروتامین ۱ و ۲ و همچنین نسبت mRNA پروتامین ۱ به ۲ در اسپرم مردانی که همسران آن‌ها سقط‌های مکرر داشته‌اند در مقایسه با گروه کنترل سالم و زوج‌های نابارور تحت درمان با ICSI (Intra Cytoplasmic Sperm Injection) و IVF (In Vitro Fertilization) به‌طور قابل‌توجهی کاهش‌یافته است (۱۳). نتایج مطالعه دیگری که اثر

سیگار کشیدن بر روی نسبت mRNA پروتامین ۱ و ۲ در اسپرم مردان نابارور را بررسی کرده، بیانگر این مطلب است که سیگار کشیدن سبب ایجاد عوامل استرس اکسیداتیو گردیده و همچنین اثر منفی بر روی اسپرم و درنهایت منجر به کاهش غیرطبیعی سطح mRNA پروتامین و ناباروری مردان سیگاری می‌گردد؛ بنابراین بررسی نسبت mRNA پروتامین اسپرم به‌عنوان یک فاکتور برای پیش‌بینی کیفیت اسپرم و قدرت باروری مطرح می‌گردد (۱۴). ازآنجایی‌که تغییرات هیستونی قبل از حذف هیستون‌ها در طول اسپرمیوژنز اتفاق می‌افتد و روی ساختار کروماتین اثر می‌گذارد، همچنین این تغییرات نقش مهمی در تنظیم بیان ژن و حفظ یکپارچگی ژنوم ایفا می‌کنند، در ادامه به توضیح آن پرداخته می‌شود (۱۵). بیشترین مطالعاتی که روی تغییرات هیستونی انجام‌شده شامل: استیلاسیون، متیلاسیون، فسفریلاسیون و یوبیکوئیتیناسیون بوده است. در انسان، هایپراستیلاسیون H4 در طویل سازی اسپرماتید، قبل از حذف هیستون‌ها مشاهده‌شده است (۱۶). هایپراستیلاسیون H4 در اسپرماتید پستانداران ابتدا منجر به باز شدن ساختار کروماتین شده و سپس جایگزینی هیستون‌های بیضه‌ای با پروتئین‌های انتقالی ۱ و ۲ (TNP1) و (TNP2) را تسهیل می‌نماید. TNPها با پروتامین‌ها جایگزین شده و باعث شکل‌گیری ساختارهای حلقوی در کروماتین می‌شوند و درنتیجه بسته‌بندی DNA و فشردگی کروماتین را افزایش می‌دهند. دانشمندان دریافتند که کاهش سطح هایپراستیلاسیون در اسپرم موش و انسان باعث اختلال در باروری می‌شود. در انسان استیلاسیون H4 K8 و H4K16 در طویل سازی اسپرماتید نقش دارد (۵، ۱۷). در مطالعات بالینی گزارش‌شده که هیستون‌های هایپر استیله شده توسط آنزیم‌های یوبی‌کوئیتینه کننده فراخوانده و یوبی‌کوئیتینه خواهند شد و سپس توسط پروتئازوم ۲۶s بیضه مورد تخریب قرار می‌گیرند. مشخص‌شده که کمپلکس پروتئازوم ۲۶s مسئول تخریب غیر لیزوزومی است. یوبی‌کوئیتین‌ها پروتئین‌های کوچکی هستند که تخریب برخی از هیستون‌ها را از طریق پلی یوبی‌کوئیتینه کردن ناحیه N ترمینال اسیدآمینه لیزین آغاز می‌کنند (۱۸). مجموعه آنزیم‌های یوبی‌کوئیتینه کننده بیضه شامل: آنزیم E1 (آنزیم فعال‌کننده یوبی‌کوئیتین)، E2 (آنزیم به هم پیونددهنده یوبی‌کوئیتین) و E3 (آنزیم مسدودکننده یوبیکوئیتین) می‌باشند. این آنزیم‌ها باعث پلی یوبی‌کوئیتینه شدن سریع هیستون‌ها می‌شوند و نیز با تغییراتی مانند (استیلاسیون، متیلاسیون، فسفریلاسیون یا پلی ADP ریبوزیلاسیون) در هماهنگی بوده و درنهایت، باعث تخریب می‌شوند (۱۹). اهمیت آنزیم‌های یوبی‌کوئیتینه کننده در اسپرمیوژنز، از مطالعاتی که بر روی حذف ژن موشی انجام گرفت، مشخص گردید. هنگامی‌که بیان ژن HR6B در اسپرماتیدها (پس از میوز) حذف گردید، این موش‌ها فاقد آنزیم E2 شده درحالی‌که حضور این آنزیم در جایگزینی هیستون‌ها با پروتامین‌ها ضروری است و همچنین متوجه شدند که آنزیم E2 در مردان نابارور هم وجود ندارد (۲۰). طی گزارش‌هایی مشخص شد که MRAD18SC، آنزیم یوبیکوئیتین لیگاز (E2) را کد می‌کند و در بیضه موش بیان می‌شود و در مسیر یوبیکوئیتین برای تغییرات کروماتین لازم است. با تخریب بیان ژن BRCA1 در موش متوجه شدند که موش‌ها فاقد آنزیم E3 بوده و فقدان آن موجب مرگ جنین موش خواهد شد. همچنین با مسدود کردن بیان BRCA 1 و جهش ناقص P53 در موش، مشاهده کردند که جهش ناقص P53 فنوتیپ کشنده موش را از بین برده و باعث ناباروری در جنس نر و توقف میتوزی می‌گردد. با مشاهده این رویدادها، پیشنهاد کردند که BRCA1 در جابجایی هیستون‌ها نقش دارد (۲۱). متیلاسیون هیستون‌ها هم یکی دیگر از مدیفیکاسیون‌های DNA است که توسط آنزیم DNA متیل ترانسفراز انجام می‌شوند. در طول همانندسازی الگوی متیلاسیون کپی شده و باعث هایپرمتیلاسیون DNA و درنتیجه بیان ژن خاموش می‌گردد. در طی تکوین گامت پس از لقاح، DNA دمتیله شده تا اثر ژنتیکی پدر و مادر حذف شود و برنامه‌ریزی مجدد ژنوم پدری صورت گیرد. خطا در الگوی متیلاسیون برخی از ژن‌ها می‌تواند باعث سرکوب یا بیان ژن‌هایی شود که می‌تواند سندرم بک ویدمن و سندرم آنجلمن را سبب گردد (۲۲). بیان هیستون متیل ترانسفرازها و دمتیلازها در طویل سازی اسپرماتید در پستانداران و مگس سرکه و همچنین در تعادل کروماتین در حالت فعال یا غیرفعال (باز و بسته) نقش دارد (۲۳، ۲۴). در مطالعه‌ای توسط Benchaib و همکاران در سال ۲۰۰۳ مشخص شد که سطح متیلاسیون DNA اسپرم با میزان لقاح ارتباط ندارد اما با میزان بارداری پس از IVF در ارتباط است (۲۵). درصورتی‌که تولائی و همکاران در سال ۲۰۰۹ نشان دادند که یک ارتباط معنی‌داری بین متیلاسیون DNA اسپرم و میزان لقاح در افراد نابارور وجود دارد و مردان با سطح متیلاسیون DNA اسپرم بالاتر، شانس بهتری را برای کسب میزان موفقیت

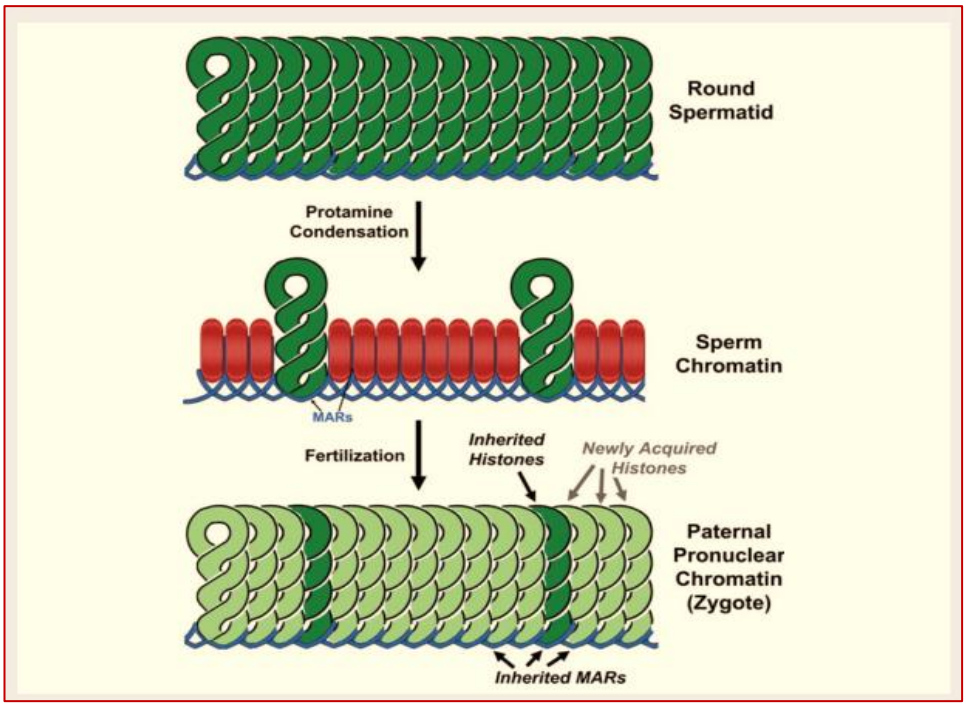
پس از لقاح آزمایشگاهی دارند (۲۶). بعلاوه بحرینیان و همکاران هم نشان دادند که سطح متیلاسیون DNA اسپرم در افراد نابارور واریکوسل به‌طور معنی‌داری پایین‌تر از افراد بارور است و اگر این افراد عمل واریکوسلکتومی را انجام دهند سطح متیلاسیون DNA افزایش می‌یابد (۲۷). یکی دیگر از این تغییرات فسفریله شدن پروتامین‌ها است که برای اتصال به DNA موردنیاز است البته گفته‌شده قبل از ورود اسپرم به اپیدیدیم، پروتامین‌ها توسط فسفاتازها، دفسفریله خواهند شد (۹). در طی مطالعات دیگر مشاهده کردند که برخی از اسپرم‌های بالغ دارای پروتامین فسفریله با نسبت برابر P1 با P2 می‌باشند (۲۸). همچنین مشاهده شد که فشردگی کروماتین اسپرم در اپیدیدیم از طریق اکسیداسیون گروه تیول آزاد سیستئین در پروتامین‌ها رخ می‌دهد (۲۹). تراکم و بسته‌بندی کروماتین از پروسه‌های ضروری در طی اسپرماتوژنز است و می‌تواند فواید بسزایی در لقاح و باروری داشته باشد که ازجمله این فواید می‌توان به این موارد اشاره کرد: ۱) باعث ایجاد یک‌شکل هیدرودینامیک فشرده در کروماتین اسپرم می‌شود، ۲) پروتامین‌ها به‌وسیله‌ی نقش گذاری DNA در طول اسپرماتوژنز باعث انتقال اطلاعات ژنتیکی به نسل بعد شده و مجدداً ژنوم پدری را فعال می‌کنند و ۳) همچنین متراکم شدن DNA مانع دسترسی موتاژن‌ها و نوکلئازها به ژنوم پدری شده و باعث حفظ یکپارچگی DNA می‌شود (۳۰). در سال ۲۰۰۳ Tanaka و همکاران پلی مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی (SNP) را در ژن PRM1 و PRM2 در مردان نابارور شناسایی کردند. آن‌ها متوجه شدند که بین تغییر نسبت p1:p2 یا کاهش سطح p2 و ناباروری ارتباط وجود دارد و جهش در ژن PRM1 و PRM2 مسئول آن است. یک SNP در میان ناحیه coding از PRM2 دیده‌شده که منجر به شکل‌گیری یک کدون خاتمه و متعاقباً ترجمه ناتمام P2 می‌شود. این تغییرات می‌تواند به‌عنوان علت آزواسپرمی (افرادی که در مایع منی آن‌ها اسپرم وجود ندارد) در بیماران با این SNP پیشنهاد شود (۳۱). در سال ۲۰۰۹ گزارش شد که افزایش غلظت و تعداد اسپرم در مردان با هاپلوتایپ ACC به‌وسیله ۳ نوع SNP: PRM1 230AA و PRM2 298CC و PRM2 373CC شکل گرفته است (۳۲). علاوه بر این در مطالعه‌ای در اسپانیا دیده‌شده که SNP در نواحی پروموتر ژن PRM1 با مورفولوژی غیرطبیعی اسپرم همراه است (۳۱).

مطالعات متعددی نشان داده‌اند که جایگزینی پروتامین‌ها با هیستون‌ها، در ۸۵ درصد از هیستون‌ها رخ می‌دهند حال باید مشخص شود که این ساختار به چه نحوی سازمان‌دهی شده و نقش آن‌ها چیست؟ در کروماتین اسپرم پستانداران سه عنصر ساختاری وجود دارد. در مطالعات انجام‌شده، مشاهده گردیده ساختارهای حلقوی (توروئید) که حاوی ۵۰ کیلو باز (kb) از DNA می‌باشند، باعث فشردگی کروماتین اسپرم خواهند شد ولی در بین این ساختارهای توروئیدال، بخش‌هایی از DNA به همراه هیستون‌ها باقی‌مانده‌اند و با پروتامین‌ها جایگزین نشده‌اند و ساختارهایی به نام هیستون-سولنوئید را به وجود آورده‌اند



شکل ۴. سه عنصر اصلی از ساختار کروماتین اسپرم پستانداران را نشان داده است. A) بخش عمده آن DNA است که به کمک پروتامین پیچ‌خورده و ساختار توروئید ایجاد شده است. B) بخش کمتری از DNA که به همراه هیستون است که به‌صورت ساختار هیستون سلونوئید در بین توروئیدها قرار دارند (سبزرنگ). C) بین هر توروئید ناحیه‌ای از کروماتین که حساس به آنزیم DNase است، وجود دارد که محل اتصال DNA به ماتریکس هسته‌ای یا MAR است (۳۳، ۳۴).

همان‌طور که در (شکل ۴) قابل‌مشاهده است (۳۳، ۳۴)، متوجه خواهیم شد که بین هر ساختار فشرده توروئید، ناحیه‌ای حساس به DNAase وجود دارد که محل اتصال ماتریکس هسته‌ای یا MARها به DNA است و طبق مطالعات انجام‌شده، اثبات گردیده که ساختارهای هیستون-سولنوئیدی و MARها در سلول‌های سوماتیکی نیز وجود دارند (۳۴). در برخی از مطالعات بیان‌شده که ساختارهای توروئیدال، دونات شکل بوده و برای بسته‌بندی کروماتین و همچنین برای عملکرد طبیعی اسپرم ضروری است (۳۴). دمین‌های حلقوی DNA که به‌وسیله همانندسازی DNA هسته پدری، در جنین ۱ سلولی ضروری است. ۲) ماتریکس هسته‌ای ممکن است به‌عنوان یک نقطه بازرسی برای یکپارچگی DNA بعد از لقاح اسپرم عمل کند. هیستون‌های متصل به کروماتین اسپرم و MARها از سلول اسپرم پدری بعد از لقاح به تخم منتقل می‌شوند. نقش MARها در جنین این است که جنین نمی‌تواند از چرخه سلولی اول بدون سازمان‌دهی مناسب توسط ماتریکس هسته‌ای پیشرفت کند و همچنین توالی متصل به هیستون برای رشد بعدی جنین نیز دارای اهمیت است (شکل ۵) (۳۴). پس از لقاح، یک



شکل ۵. عناصر ساختاری که توسط کروماتین اسپرم جنین به ارث خواهند رسید. در سمت بالای تصویر، DNA در اسپرماتید با سرگرد به همراه هیستون‌ها بسته‌بندی‌شده است (سبز تیره). در شکل میانی، در طول اسپرمیوژنز بیشتر هیستون‌ها با پروتامین‌ها جایگزین می‌شوند و ساختار حلقوی را ایجاد می‌نمایند (قرمزرنگ). در سمت پایین تصویر پس از لقاح، پروتامین‌ها حذف‌شده‌اند و هیستون‌های تخمک جایگزین آن‌ها می‌شوند (سبز روشن). بااین‌حال، برخی از هیستون‌های پدری در اسپرم باقی‌مانده و احتمالاً بعد از لقاح در شکل‌گیری پیش هسته جدید پدری نقش خواهند داشت (سبز تیره). همچنین مشاهده‌شده که مناطق متصل به ماتریکس هسته‌ای اسپرم (MAR) احتمالاً در پیش هسته پدری حفظ‌شده‌اند (۳۴).

پروتامین‌ها بسیار فشرده‌شده‌اند، روی ماتریکس هسته‌ای به‌صورت ثابت قرارگرفته‌اند. ساختارهای توروئید به‌صورت جانبی به‌وسیله‌ی پیوندهای دی سولفیدی در کنار هم قرار می‌گیرند که این پیوندهای دی سولفیدی توسط اکسیداسیون گروه‌های سولفیدریل از سیستئین موجود در پروتامین‌ها تشکیل‌شده‌اند. محققین دو نقش برای ماتریکس هسته‌ای پیشنهاد کرده‌اند: ۱) باعث اتصال مناسب DNA به ماتریکس هسته‌ای شده که برای دمتیلاسیون کلی در ژن‌های پروتامین (به‌جز ۱۵ درصد) صورت می‌گیرد که این فرایند باعث برنامه‌ریزی مجدد ژنوم پدری خواهد شد و درنتیجه تخمک از متافاز ۲ خارج‌شده و تقسیمات سلولی شروع می‌شوند. در طی این فرایند هیستون‌ها با پروتامین‌ها جایگزین شده و با سیکل سلولی هسته اسپرم هماهنگ خواهند شد. درنتیجه، ساختار پروتامینی اسپرم از تراکم زودرس هسته‌ی اسپرم توسط فاکتور MPF (maturation promoting factor)، در

متافاز ۲ ممانعت نموده و این امر باعث هماهنگ شدن چرخه سلولی اسپرم و تخمک خواهد شد (۱۵). همچنین در سال ۲۰۰۹ Arpanahi و همکاران متوجه شدند که بخش‌های DNA متصل به هیستون در ژنوم، به‌طور عمده در مناطق پروموتر ژن پراکنده هستند (۳۵). طی مطالعات انجام‌شده متوجه شدند که در اسپرم انسان ۱۰ تا ۱۵ درصد از هیستون‌ها در ساختار نوکلئوزوم‌ها باقی می‌مانند (اما در موش تنها ۱ درصد از DNA همراه هیستون باقی خواهد ماند) و ۸۰ تا ۸۵ درصد از هیستون‌ها توسط پروتامین جایگزین می‌شود (۳۶). کمی بعد از لقاح، پروتامین در کروماتین اسپرم با هیستون‌هایی که از طریق تخمک منتقل‌شده‌اند، جایگزین می‌شوند؛ اما در سال ۲۰۰۸ دانشمندان دریافتند که بعضی از هیستون‌ها در سلول اسپرم با تغییرات خاصی، در پرونوکلئوس پدری وجود دارند و این نشان می‌دهد که آن‌ها هرگز جایگزین نشده‌اند (۳۴، ۳۷). انتقال هیستون‌های اسپرم این احتمال را نشان داده است که تخمک‌های تازه بارورشده ساختار کروماتین مبتنی بر هیستون را، از اسپرم به ارث خواهند برد (۳۴).

مواد و روش‌ها

انتخاب مقالات از طریق پایگاه‌های اطلاعاتی Pubmed, Google scholar, Scopus از سال ۱۸۷۴ تا ۲۰۱۸ با استفاده از کلمات کلیدی پروتامین، ناباروری مردان و اسپرماتوژنز انجام گرفت. یافته‌های مشترک بین پایگاه‌های اطلاعاتی، مقالات غیر زبان انگلیسی و مقالات غیر مرتبط با پژوهش کنار گذاشته شد و ۵۲ مقاله مرتبط از سال ۱۸۷۴ تا ۲۰۱۸ انتخاب و وارد مطالعه شدند.

نتایج

تحقیقات اخیر مشخص نموده‌اند که در افراد بارور، نسبت پروتامین p1: p2 نزدیک به یک است (۱۱)؛ و تغییر در نسبت P1 به P2 می‌تواند منجر به نقایص اسپرماتوژنز و لقاح و باروری گردد که این اختلال را می‌توان به دو علت نسبت داد؛ ۱) عملکرد غیرطبیعی تنظیم‌کننده‌های رونویسی و ترجمه، ۲) پروتامین‌ها به‌عنوان نقاط تنظیم بازرسی در اسپرماتوژنز عمل می‌کنند و درنتیجه بیان غیرطبیعی آن می‌تواند القا پروسه آپوپتوز و کاهش کیفیت پارامترهای اسپرمی ازجمله تعداد، تحرک و مورفولوژی را به همراه داشته باشد (۶). کاهش پروتامین یا اختلال در نسبت P1:P2، آسیب DNA را در افراد افزایش می‌دهد (۴۰-۳۸). علاوه بر این مشخص گردیده که عفونت‌های باکتریایی نیز می‌توانند سبب بروز اثرات منفی بر تراکم کروماتین اسپرم و نسبت P1:P2 گردد و همچنین، در این مطالعه ارتباط منفی بین عفونت‌های باکتریایی و پارامترهای اسپرمی (غلظت و تحرک) گزارش شده است (۴۱). همچنین دانشمندان در گزارش‌های دیگری نیز اذعان نموده‌اند که هرگونه نقص و تغییر در بسته‌بندی کروماتین، باعث شده که اسپرم در برابر فاکتورهای مخرب مانند: اندونوکلئازها و رادیکال‌های آزاد آسیب‌پذیر شود و درنهایت منجر به فراگمنتاسیون DNA و کوتاهی طول تلومر گردد. در این راستا ارتباط معکوس بین اسپرم‌های حاوی آسیب DNA و کمبود پروتامین با طول تلومر یافتند که این موضوع بیانگر این مطلب است که بسته‌بندی غیرطبیعی کروماتین، سبب کوتاهی طول تلومر اسپرم و درنتیجه تأثیر منفی بر میزان باروری اسپرم می‌گذارد (۴۲). علاوه بر کمبود پروتامین، عوامل متعددی می‌تواند در آسیب DNA اسپرم نقش داشته باشد که شامل موارد زیر است: ۱) آپوپتوز (مرگ برنامه‌ریزی‌شده سلول) درروند اسپرماتوژنز: ساکاس و همکاران در سال ۱۹۹۹، میزان رسپتور FAS (apoptosis stimulating fragment) در زمان آپوپتوز در مردان با پارامترهای اسپرمی غیرطبیعی و مردان با پارامترهای اسپرمی طبیعی مقایسه کردند و مشخص شد که اسپرم‌هایی که تحت تأثیر آپوپتوز ناقص قرارگرفته‌اند، از مرگ برنامه‌ریزی‌شده فرار نموده و در انزال مردان نابارور قابل‌مشاهده هستند (۴۳). ۲) نقص در فعالیت توپوایزومراز ۲: طی آزمایش‌هایی که روی موش انجام‌گرفته شد، دریافتند که حذف پروتامین‌ها در اسپرم موش منجر به برش کامل DNA به‌وسیله‌ی توپوایزومرازها و آنزیم نوکلئاز شده و این نشان‌دهنده‌ی پروتامینیشن ناقص است که درنتیجه باعث افزایش آسیب DNA و ناباروری خواهد شد (۴۴). ۳) افزایش تولید ROS (گونه‌های فعال اکسیژن) و آسیب DNA اسپرم: بسته‌بندی محکم DNA و حضور آنتی‌اکسیدان‌ها در مایع پلاسما باعث محافظت DNA در برابر استرس‌اکسیداتیو خواهد شد. مطالعات متعددی نشان داده‌اند که اسپرم‌هایی که در معرض ROS قرارگرفته‌اند، آسیب DNA و تغییرات کروموزومی در آن‌ها بیشتر بوده است. شواهد قوی پیش‌بینی می‌کند که افزایش سطوح ROS باعث افزایش سطح DNA فراگمنتاسیون در مردان نابارور شده است (۴۵). محققین دریافتند که بین بیماران نابارور گلوبوزواسپرمی و کاهش پروتامین ارتباطاتی وجود دارد. گلوبوزواسپرمی یک ناهنجاری شدید مورفولوژی اسپرم

است که منجر به ناباروری اولیه و کاهش لقاح پس از تزریق داخل سیتوپلاسمی اسپرم (ICSI) خواهد شد. عدم فعال شدن تخمک به‌عنوان عامل اصلی شکست در لقاح پس از ICSI در نظر گرفته می‌شود؛ بنابراین فعال‌سازی مصنوعی تخمک (Artificial oocyte Activation) AOA معمولاً به همراه ICSI انجام خواهد شد (۴۶).

بحث

بااین‌وجود بر اساس گزارش‌ها قبلی، میزان لقاح علی‌رغم استفاده از تکنیک ICSI-AOA پایین باقی‌مانده است. ازاین‌رو ممکن است مکانیسم‌های دیگری مانند بسته‌بندی کروماتین اسپرم و DNA فراگمنتاسیون برای کاهش لقاح و پیشرفت پس از ICSI-AOA گزارش شود. مطالعات اخیر حاکی از این است که در این بیماران میانگین غلظت اسپرم و درصد تحرک اسپرم به‌طور قابل‌توجهی پایین است، درحالی‌که درصد مورفولوژی غیرطبیعی اسپرم و کاهش پروتامین و DNA فراگمنتاسیون به‌طور معناداری در مردان نابارور گلوبوزواسپرمی در مقایسه با مردان بارور افزایش‌یافته است؛ بنابراین افزایش آسیب DNA در بیماران گلوبوزواسپرمی به‌احتمال‌زیاد با نواقص تراکم DNA ارتباط دارد به همین خاطر قبل از انجام ICSI-AOA به بیماران آنتی‌اکسیدانت تراپی توصیه می‌شود (۴۶). همچنین در مطالعات دیگری مشاهده‌شده که اسپرم‌هایی که در تکنیک ICSI مورداستفاده قرار می‌گیرند و تحت تأثیر واکنش آکروزومی قرار نگرفته‌اند، دارای اختلال در فشرده شدن کروماتین می‌باشند. تأخیر در عدم فشردگی، مانع پیشرفت اولین تقسیم میتوزی از زیگوت شده و همچنین باعث افزایش آنیوپلوئیدی کروموزوم جنسی در فرزندان حاصل از تکنیک ICSI خواهد شد و این نشان‌دهنده‌ی یک ارتباط مثبت از آنیوپلوئیدی اسپرم و آسیب DNA فراگمنتاسیون در هسته اسپرم است (۴۷، ۴۸). محققان با روش رنگ‌آمیزی CMA3 توانسته میزان کمبود پروتامین اسپرم را اندازه‌گیری نمایند. نتایج نشان می‌دهند که کمبود پروتامین با شدت آسیب DNA ارتباط دارد درحالی‌که در بررسی نسبت P1:P2 با آسیب DNA، این ارتباط مشاهده نشد. لذا با بررسی کمبود پروتامین می‌توان کیفیت اسپرم و کاهش پروتامین که با آسیب DNA ارتباط دارد را ارزیابی نمود (۴۹). در مطالعات اخیر متوجه شدند که کیفیت جنین با کمبود پروتامین اسپرم ارتباط منفی دارد. بیماران با نسبت P1:P2 غیرطبیعی با کاهش میزان لقاح اسپرم در IVF اما نه در ICSI مواجه می‌باشند و این نشان‌دهنده این است که تغییر در این نسبت، روی مراحل اولیه لقاح یعنی نفوذ اسپرم به تخمک اثر داشته است (۵۰).

بررسی‌های انجام‌شده نشان می‌دهند که آسیب DNA اسپرم به کمک تکنیک‌های IUI (Intrauterine Insemination) و IVF کاهش می‌یابد. این اطلاعات می‌تواند برای متخصصین در انتخاب درمان، قبل از ICSI و IVF مفید باشد؛ زیرا بیماران با نسبت‌های غیرطبیعی P1/ P2 تاکنون باروری کاهش‌یافته‌ای را در تکنیک IVF در مقایسه با ICSI داشته‌اند (۵۱).

نتیجه‌گیری

تراکم هسته اسپرم ازجمله رخدادهای اصلی در طی فرایند اسپرمیوژنز است که جهت هیدرودینامیک شدن سر اسپرم، تسهیل درحرکت اسپرم و همچنین محافظت از آسیب‌های فیزیکی و شیمیایی که اسپرم در طی عبور از دستگاه تناسلی مرد و زن با آن مواجه است، ضروری است. هرگونه نقص در بسته‌بندی کروماتین می‌تواند باعث کمبود پروتامین در ساختار کروماتینی اسپرم گردد و لذا به‌جای تراکم هسته، کروماتین حالت ریلکس به خود می‌گیرد که در برابر حمله رادیکال‌های آزاد در امان نیست و منجر به استرس‌های اکسیداتیو می‌شود؛ بنابراین، ساختار DNA اسپرم مستعد شکستگی می‌گردد و این اسپرم‌ها توانایی باروری تخمک را ندارند و درنهایت کاهش پتانسیل باروری فرد را موجب می‌شوند. با استفاده از درمان آنتی‌اکسیدانی می‌توان تا حدی فرایند اسپرماتوژنز را بهبود بخشید تا اسپرم تولیدشده با تراکم مناسب کروماتین و کیفیت بهتری ازلحاظ شکل، تحرک و تعداد برخوردار باشد.

تشکر و قدردانی

نویسندگان مراتب تقدیر و تشکر خود را از کارکنان محترم پژوهشکده زیست‌فناوری و مسئولان گرامی پژوهشگاه رویان ابراز می‌دارند. در این مطالعه، مقالات رفرنس داده‌شده از نویسنده مسئول دارای کدهای اخلاق مصوب در کمیته علمی پژوهشی پژوهشگاه رویان است (۹۰۰۰۰۰۰۳، ۹۲۰۰۳۱ و ۸۵۰۰۰۰۱۰).

تعارض منافع

نویسندگان هیچ‌گونه تعارض منافعی را اعلام نکرده اند.

References

1. Maeshima K, Imai R, Tamura S, Nozaki T. Chromatin as dynamic 10-nm fibers. Chromosoma. 2014; 123(3):225-37.
2. Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P, et al. Molecular biology of the Cell, 6th ed. New York. Garland, 2015, 215.
3. Miescher, F. Das Protamin, eine neue organische Base aus den Samenfäden des Rheinlachses. Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft. Volume 7, Issue 1, Januar–Juni 1874, Pages 376-379.
4. He Z, Kokkinaki M, Pant D, Gallicano GI, Dym M. Small RNA molecules in the regulation of spermatogenesis. Reproduction. 2009; 137(6): 901-11.
5. De Vries M, Ramos L, Housein Z, De Boer P. Chromatin remodeling initiation during human spermiogenesis. Biol Open. 2012; 1(5):446-57.
6. Carrell DT, Emery BR, Hammoud S. Altered protamine expression and diminished spermatogenesis: what is the link? Hum Reprod Update. 2007; 13(3): 313-27.
7. Balhorn R, Brewer L, Corzett M. DNA condensation by protamine and arginine-rich peptides: analysis of toroid stability using single DNA molecules. Mol Reprod Dev. 2000; 56(2 Suppl): 230-4.
8. Zini A, Agarwal A. Biological and Clinical Applications in Male Infertility and Assisted Reproduction; Sperm Chromatin. Springer.2011. 31. New York: Springer Sciences, 2011:487-97.
9. Oliva R. Protamines and male infertility. Hum Reprod Update. 2006; 12(4): 417-35.
10. Gill-Sharma MK, Choudhuri J, D'Souza S. Sperm chromatin protamination: an endocrine perspective. Protein Pept Lett. 2011; 18(8): 786-801.
11. Corzett M, Mazrimas J, Balhorn R. Protamine 1: protamine 2 stoichiometry in the sperm of eutherian mammals. Mol Reprod Dev. 2002; 61(4):519-27.
12. Carrell DT, Liu L. Altered protamine 2 expression is uncommon in donors of known fertility, but com mon among men with poor fertilizing capacity, and may reflect other abnormalities of spermiogenesis. J Androl. 2001; 22(4): 604–10.
13. Rogenhofer N, Ott J, Pilatz A, Wolf J, Thaler CJ, Windischbauer L, et al. unexplained recurrent miscarriages are associated with an aberrant sperm protamine mRNA content. Hum Reprod. 2017; 32(8):1574-1582.
14. Hamad M, Shelko N, Montenarh M, Hammadeh ME.The impact of cigarette smoking on protamines 1and 2 transcripts in human spermatozoa.Hum Fertil (Camb). 2017Oct2:17.doi:10.1080/14647273.2017.1382733. [Epub ahead of print]
15. Voigt P, Reinberg D. Histone tails: ideal motifs for probing epigenetics through chemical biology approaches. Chembiochem. 2011; 12(2): 236-52.
16. Sonnack V, Failing K, Bergmann M, Steger K. Expression of hyperacetylated histone H4 during normal and impaired human spermatogenesis. Andrologia. 2002; 34(6):384-90.
17. Fenic I, Sonnack V, Failing K, Bergmann M, Steger K. In vivo effects of histone-deacetylase inhibitor trichostatin-A on murine spermatogenesis. J Androl. 2004; 25(5): 811-8.
18. Baarends WM, Hoogerbrugge JW, Roest HP, Ooms M, Vreeburg J, Hoeijmakers JH, et al. Histone ubiquitination and chromatin remodeling in mouse spermatogenesis. Dev Biol. 1999; 207(2): 322-333.
19. Liu Z, Oughtred R, Wing SS. Characterization of E3 histone a novel testis ubiquitin protein ligase which ubiquitinates histones. Mol Cell Biol. 2005; 25(7): 2819-31.
20. Baarends WM, van der Laan R, Grootegoed JA. Specific aspects of the ubiquitin system in spermatogenesis. J Endocrinol Invest. 2000; 23(9):597-604.
21. Baarends WM, van der Laan R, Grootegoed JA. DNA repair mechanisms and gametogenesis. Reproduction. 2001; 121(1): 31- 39. Review.
22. DeBaun MR, Niemitz EL, Feinberg AP. Association of in vitro fertilization with beckwith-wiedemann syndrome and epigenetic alterations of LIT1 and H19. Am J Hum Genet. 2003; 72(1):156-60.
23. Ushijima Y, Inoue YH, Konishi T, Kitazawa D, Yoshida H, Shimaji K, et al. Roles of histone H3K9 methyltransferases during Drosophila spermatogenesis. Chromosome Res. 2012; 20(3): 319-31.
24. Godmann M, Auger V, Ferraroni-Aguiar V, Di Sauro A, Sette C, Behr R, et al. Dynamic regulation of histoneH3methylation at lysine 4 inmammalian spermatogenesis. Biol Reprod. 2007; 77(5): 754-64.
25. Benchaib M, Braun V, Lornage J, Hadj S, Salle B, Lejeune H, et al. Sperm DNA fragmentation decreases the pregnancy rate in an assisted reproductive technique. Hum Reprod. 2003; 18(5):1023-8.
26. Tavalaee M, Razavi S, Nasr-Esfahani MH. Influence of sperm chromatin anomalies on assisted reproductive technology outcome. Fertil Steril. 2009; 91(4):1119-26.
27. Bahreinian M, Tavalaee M, Abbasi H, Kiani-Esfahani A, Shiravi AH, Nasr-Esfahani MH. DNA hypomethylation predisposes sperm to DNA damage in individuals with varicocele. Syst Biol Reprod Med. 2015; 61(4):179-86.
28. Luense LJ, Wang X, Schon SB, Weller AH, Lin Shiao E, Bryant JM, et al. Comprehensive analysis of histone post-translational modifications in mouse and human male germ cells. Epigenetics Chromatin. 2016; 9:24. Epigenetics Chromatin. 2016 Jun 21;9:24. doi: 10.1186/s13072-016-0072-6. eCollection 2016.

29. Willmitzer L, Bode J, Wagner KG. Phosphorylated protamines I. Binding stoichiometry and thermal stability of complexes in DNA. Nucleic Acids Res. 1977; 4(1):149-62.
30. Rathke C, Baarends WM, Awe S, Renkawitz-Pohl R. Chromatin dynamics during spermiogenesis. Biochim Biophys Acta. 2014; 1839(3):155-68.
31. Tanaka H, Miyagawa Y, Tsujimura A, Matsumiya K, Okuyama A, Nishimune Y. Single nucleotide polymorphisms in the protamine-1 and -2 genes of fertile and infertile human male populations. Mol Hum Reprod. 2003; 9(2):69-73.
32. Tüttelmann F, Krenková P, Römer S, Nestorovic AR, Ljujic M, Stambergová A, et al. A common haplotype of protamine 1 and 2 genes is associated with higher sperm counts. Int J Androl. 2010; 33(1): 240-8.
33. Ward WS. Deoxyribonucleic acid loop domain tertiary structure in mammalian spermatozoa. Biol Reprod. 1993; 48(6):1193-201.
34. Ward WS. Function of sperm chromatin structural elements in fertilization and development. Mol Hum Reprod. 2010; 16(1): 30-6.
35. Arpanahi A, Brinkworth M, Iles D, Krawetz SA, Paradowska A, Platts AE, et al. Endonuclease-sensitive regions of human spermatozoal chromatin are highly enriched in promoter and CTCF binding sequences. Genome Res. 2009; 19(8):1338-49.
36. McSwiggin HM, O'Doherty AM. Epigenetic reprogramming during spermatogenesis and male factor infertility. Reproduction. 2018; 156(2): R9-R21.
37. van der Heijden GW, Ramos L, Baart EB, van den Berg IM, Derijck AA, van der Vlag J, et al. Sperm-derived histones contribute to zygotic chromatin in humans. BMC Dev Biol. 2008; 8:34.
39. Nasr-Esfahani MH, Salehi M, Razavi S, Mardani M, Bahramian H, Steger K, et al. Effect of protamine-2 deficiency on ICSI outcome. Reprod Biomed Online. 2004; 9(6):652-8.
40. Nasr-Esfahani MH, Salehi M, Razavi S, Anjomshoa M, Rozbahani S, Moulavi F, et al. Effect of sperm DNA damage and sperm protamine deficiency on fertilization and embryo development post-ICSI. Reprod Biomed Online. 2005; 11(2): 198-205.
41. Nasr-Esfahani MH, Naghshizadian N, Imani H, Razavi S, Mardani M, Kazemi S, et al. Can sperm protamine deficiency induce sperm premature chromosomal condensation? Andrologia. 2006; 38(3): 92-8.
42. Zeyad A, Hamad MF, Hammadeh ME. The effects of bacterial infection on human sperm nuclear protamine P1/P2 ratio and DNA integrity. Andrologia. 2018; 50(2).
43. Rocca MS, Speltra E, Menegazzo M, Garolla A, Foresta C, Ferlin A. Sperm telomere length a parameter of sperm quality in normozoospermic men. Hum Reprod. 2016; 31(6):1158-63.
44. Sakkas D, Mariethoz E, St John JC. Abnormal sperm parameters in humans are indicative of an abortive apoptotic mechanism linked to the Fas-mediated pathway. Exp Cell Res. 1999; 251(2):350-5.
45. Shaman JA, Prisztoka R, Ward WS. Topoisomerase IIB and an extracellular nuclease interact to digest sperm DNA in an apoptoic-like manner. Biol Reprod. 2006; 75(5):741-8.
46. Saleh RA, Agarwal A. Oxidative stress and male infertility: from research bench to clinical practice. J Androl. 2002; 23(6): 737-52.
47. Eskandari N, Tavalaee M, Zohrabi D, Nasr-Esfahani MH. Association between total globozoospermia and sperm chromatin defects. Andrologia. 2018; 50(2).
48. Simon L, Castillo J, Oliva R, Lewis SE. Relationships between human sperm protamines, DNA damage and assisted rep roduction outcomes. Reprod Biomed Online. 2011; 23(6):724-34.
49. Depa-Martynow M, Kempisty B, Jagodziński PP, Pawelczyk L, Jedrzejczak P. Impact of protamine transcripts and their proteins on the quality and fertilization ability of sperm and the development of pre-implantation embryos. Reprod Biol. 2012; 12(1): 57-72.
50. Ni K, Spiess AN, Schuppe HC, Steger K. The impact of sperm protamine deficiency and sperm DNA damage on human male fertility: a systematic review and meta-analysis. Andrology. 2016; 4(5):789-99.
51. Aoki VW, Moskovtsev SI, Willis J, Liu L, Mullen JB, Carrell DT. DNA integrity is compromised in protamine-deficient human sperm. J Androl. 2005; 26(6):741-8.
52. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. The clinical utility of sperm DNA integrity testing: a guideline. Fertil Steril. 2013; 99(3):673-7.

Review Article

The Role of Sperm Protamine in Pathogenesis of Male Infertility

Tavalaee M[1*], Ghorbani R[1], Nasr-Esfahani MH[1,2]

1. Department of Reproductive Biotechnology, Reproductive Biomedicine Research Center, Royan Institute for Biotechnology, ACECR, Isfahan, Iran
2. Isfahan Fertility and Infertility Center, Isfahan, Iran

Received: 31 Oct 2018 Accepted: 12 May 2019

Abstract

Background & Objective: Approximately 40-50% of infertility is due to male factor infertility that abnormal sperm chromatin structure as a major cause of infertility has been suggested. Protamines are the major components of sperm chromatin and play a central role in the correct chromatin packaging. Several studies have shown that the protamine deficiency in sperm is associated with low sperm quality and infertility. Considering the importance of protamine infertility, the purpose of this review article was to study the protamine content and it's biological significance in male fertility.

Materials & Methods: Published papers by researchers in the Google Scholar, Science Direct and PubMed databases were collected from 1874 to 2018, and the best and most efficient papers were considered for this study.

Results: Several studies have shown that there is a significant reverse relationship between protamine deficiency in sperm with fertilization and pregnancy rate following assisted reproduction techniques and central cause of protamine deficiency in sperm is due to the increase of oxidative stress which consequently causes to DNA damage.

Conclusion: Treatment with antioxidants can reduce oxidative stress in infertile men, and improve sperm parameters, sperm protamine content, and DNA integrity.

Keywords: Protamine, Male Infertility, spermatogenesis

***Corresponding Author: Tavalaee Marziyeh,** Department of Reproductive Biotechnology, Reproductive Biomedicine Research Center, Royan Institute for Biotechnology, ACECR, Isfahan, Iran
Email:Tavalaee.m@royaninstitute.org
https://orcid.org/0000-0001-9954-964X

Journal of Fasa University of Medical Sciences 9 (2019): 1357-1367