مقاله مروری

مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی بابل
دوره شانزدهم، شماره ۱۱، آبان ۱۳۹۳، صفحه ۶۳-۵۱

ناهنجاری های ژنتیکی با جهش های مولکولی کروموزوم Y در اسپرم انسان و تاثیر آن در ناباروری مردان

عیسی طهماسب پور مرزونی (MSc)[۱]، سیدغلامعلی جورسرایی (PhD)*[۲]

۱- باشگاه پژوهشگران جوان دانشگاه آزاد اسلامی ساری
۲- مرکز تحقیقات بهداشت ناباروری و ناباروری فاطمه الزهرا (س)، دانشگاه علوم پزشکی بابل

دریافت: ۹۲/۱/۶، اصلاح: ۹۲/۲/۱۰، پذیرش: ۹۲/۴/۱۹

خلاصه

سابقه و هدف: نقص در DNA کروموزوم و یا میتوکندری، از دلایل ناباروری مردان است. ژنهای زیادی روی کروموزوم X و Y قرار دارند، که فرآیند اسپرماتوژنزیس را کنترل می کنند. ژن های کروموزوم Y، در تعیین جنسیت و فرآیند تولید مثل مردان نقش دارند. جهش یا اختلال در ژن های کروموزوم Y روی باروری مردان تاثیر می گذارد. در مطالعه حاضر، بیماری های ژنتیکی، نواحی جدید ژنی و آسیبهای جهشی در کروموزوم Y، بررسی می شوند.

مواد و روشها: در یک مطالعه مروری، ناهنجاری های ژنتیکی ناشی از جهش های مولکولی کروموزوم Y بررسی شد. از مقالاتی در زمینه های پلی مورفیسم، روند غیر طبیعی اسپرماتوژنزیس، ارزیابی های ژنتیکی و آندروژن ها، استفاده گردید. حذف های میکروسکوپی، غیر طبیعی بودن کروموزومها، ژنتیک مولکولار و شرایط محیطی از جمله موضوعاتی بودند که مد نظر قرار گرفتند.

یافته ها: از ۲۰۰۰ ژن کنترل کننده فرآیند اسپرماتوژنزیس، تنها ۳۰ ژن روی کروموزوم Y قرار دارند. شرایط محیطی، اختلالات ایمنی و هورمونی، آنتی اکسیدانها، عوامل ژنتیکی و کمبود عناصر مختلف، در ناباروری مردان موثر هستند. ناهنجاری های کروموزوم Y معمولا با حذف بعضی از فاکتورها همراه است. ژن های روی کروموزوم Y، در فرآیند اسپرماتوژنزیس و تکامل بیضه ها نقش دارند. جابجایی کروموزوم ها و از دست رفتن ماده ژنتیکی باعث ناباروری است. حذف میکروسکوپی معمولا به فرزند پسر منتقل شده و توان باروری فرد حتی با استفاده از تکنیک میکرواینجکشن نیز به راحتی قابل حل نخواهد بود. اثرات پلی مورفیسم ژن بر روی توانایی باروری مردان با کاهش در تعداد اسپرم همراه هست.

نتیجه گیری: با شناخته شدن فاکتور آزواسپرمیک یا AZF در کروموزوم Y انسان، مشخص گردید که این ناحیه ژن های متعددی را در خود جای داده است. جهش یا حذف هر یک از این ژن ها، آسیب زیادی را روی فرایند اسپرماتوژنزیس و توانایی باروری در اسپرم انسان اعمال می کند.

واژه های کلیدی: ناباروری، اسپرم، ژن، کروموزوم Y، فاکتور با عامل آزوسپرمیک.

مقدمه

میزان ناباروری، ۱۵٪ از زوجین دنیا را دربر می گیرد. حدود ۵۰٪ این نقص در مردان دیده می شود. ۳۰٪ از آن مربوط به نقص های ژنتیکی و مولکولی است. عوامل زیادی از جمله شرایط محیطی (۲و۱)، اختلالات ایمنی و هورمونی (۳)، کمبود عناصر (۴) و آنتی اکسیدانها (۷-۵) وجود دارند که در ناباروری مردان نقش داشته و در اکثر موارد نیز به عنوان عوامل ناشناخته مطرح هستند (۸). در حال حاضر عوامل ژنتیکی مولکولی در ناباروری مردان، توجه محققین زیادی را به خود جلب کرده است. همچنین تا به حال ژن های زیادی شناسایی شده اند که در فرآیند اسپرماتوژنزیس نقش داشته و هر گونه جهش یا اختلال در آنها بر میزان توانایی باروری مردان تاثیر می گذارند (۹و۴). در همین راستا با پیشرفت روش های مولکولی، ژن های زیادی شناخته شده اند که هر کدام در نوع خود بر روی عمل کرد اسپرماتوژنزیس تاثیر دارند (۱۰). یکی از عواملی که منجر به شناسایی این ژن ها گردیده، بررسی حذف های میکروسکوپی (Micro deletion) در کروموزوم Y مردان آزواسپرم (مایع سمینال فاقد سلول اسپرم) و الیگواسپرم (تعداد اسپرم مایع سمینال کمتر از حد طبیعی) است (۱۳-۱۱). کروموزوم Y حدود ۲ تا ۳ درصد ژنوم هاپلوئیدی انسان را بیان می کند (۱۴) و به همراه کروموزوم X، حدود ۳۰۰ میلیون سال پیش در بین خزندگان پدید آمد (۱۶و۱۵). اینگونه مطالعات اخیرا منجر به شناسایی ناحیه ای در کروموزوم Y تحت عنوان فاکتور AZF (Azoospermic factor) گردید. این ناحیه در اکثر افراد آزواسپرم یا الیگواسپرم حذف شده است (۱۷). ناحیه AZF به سه زیر گروه AZF-a ، AZF-b و AZF-c طبقه بندی می شود که هر کدام از این

* مسئول مقاله: دکتر سیدغلامعلی جورسرایی
آدرس: بابل، دانشگاه علوم پزشکی بابل، گروه علوم تشریح، تلفن: ۳۲۱۹۹۵۹۱-۰۱۱
E-mail:alijorsara@yahoo.com

[DOR: 20.1001.1.15614107.1393.16.11.7.7]
[DOI: 10.18869/acadpub.jbums.16.11.51]

نواحی دارای ژن های خاص خود بوده و به نوعی بر روی اسپرماتوژنزیس اثر می گذارند (۸). علاوه بر ژن های ناحیه AZF، ژن های دیگری نیز در کروموزوم Y شناسایی شده اند که به طریقی در کنترل اسپرماتوژنزیس دخیل هستند (۱۸و۱۷و۱۳). کروموزوم Y ژنهایی را حمل می کند که برای تعیین جنسیت در مردان و فرآیند اسپرماتوژنزیس ضروری است و حذف هر کدام از آن می تواند منجر به ناباروری در مردان شود. آسیب های ژنتیکی و مولکولی تاثیر گذار در ناباروری مردان (۴)، به سه گروه تقسیم می شوند: ۱- ناهنجاری های کروموزومی (Chromosomal Aneuploidies)، که طی آن بیان ژن در نواحی خاصی از کروموزوم افزایش یافته و یا این که محیط طبیعی ژنوم آنها تغییر می یابد (۹)، ۲- حذف های فرا میکروسکوپی (Submicroscopic)، که طی آن چند ژن حذف شده و یا اینکه باز آرایی و بیان الگوی طبیعی آن در یک محدوده مولکولی تغییر می یابد (۱۰) و ۳- اختلال در یک ژن واحد (Single gene)، که طی آن بیان یک ژن (که اغلب عناصر نامیده می شوند) تغییر یافته و یا از دست رفته و نهایتا منجر به ناباروری در مردان می گردد (۱۷).

با توجه به اهمیت موضوع ژنتیک مولکولی ناباروری و تنوع آنها در کنترل فرآیند اسپرماتوژنزیس، برخی از مهمترین و شایعترین ژنها و آسیب های ژنی روی کروموزوم Y که در ناباروری مردان و فرآیند اسپرماتوژنزیس نقش دارند، مورد بررسی قرار خواهند گرفت. هدف از این مطالعه بررسی مقالات مختلف به صورت مروری در زمینه بررسی ناهنجاری های ژنتیکی با جهش های مولکولی کروموزوم Y در اسپرم انسان و تاثیر آن در ناباروری مردان می باشد.

مواد و روشها

در یک مطالعه مروری، ناهنجاری های ژنتیکی ناشی از جهش های مولکولی کروموزوم Y در اسپرم و تاثیر آن در ناباروری مردان مورد بررسی قرارگرفت. در این مطالعه از مقالاتی که در زمینه پلی مورفیسم، روند غیر طبیعی اسپرماتوژنزیس، ارزیابی های ژنتیکی و آندروژن ها، گزارشات مختلفی را ارائه کرده بودند، استفاده شد. همچنین تحقیقاتی که در خصوص حذف های میکروسکوپی به ویژه در کروموزوم Y و واریاسیون های مربوط به آن صورت پذیرفت، دست مایه این مطالعه بوده است. غیر طبیعی بودن کروموزومها، ژنتیک مولکولار و بالینی، تاثیر اسپرم های غیر طبیعی بر روی امبریوژنزیس، شرایط محیطی، ارتباط بین ناباروری و ژن و تاثیر سموم و عناصر گوناگون، از جمله موضوعاتی بودند که در مقالات مختلف جستجو گردیدند.

یافته ها

حدود ۲۰۰۰ ژن، فرآیند اسپرماتوژنزیس را کنترل می کنند. اکثر آنها روی اتوزوم ها قرار دارند. تنها ۳۰ ژن هستند، که روی کروموزوم Y قرار می گیرند. شرایط محیطی، اختلالات ایمنی و هورمونی، کمبود عناصر، آنتی اکسیدانها و عوامل ژنتیکی، در ناباروری مردان نقش دارند. ژن های زیادی وجود دارند که در فرآیند اسپرماتوژنزیس دخالت داشته و هر گونه جهش یا اختلال در آنها بر روی باروری مردان تاثیر می گذارد. از عوامل شناسایی این ژن ها، بررسی حذف های میکروسکوپی در کروموزوم Y مردان است. یکی از دلایل مهم ناهنجاری های کروموزوم Y با حذف بعضی از فاکتورها در افراد آزواسپرم یا الیگواسپرم همراه است. ژن هایی که بر روی کروموزوم Y قرار دارند، نقش مهمی را در فرآیند اسپرماتوژنزیس و تکامل بیضه ها ایفا می کنند. فقدان نوترکیبی، میان کروموزوم X و Y منجر به زوال تعدادی از ژنهای کروموزوم Y می گردد. این فرضیه تا حدودی اندازه کوچک کروموزوم Y را در برابر کروموزوم X توجیه می کند. عدم شکل گیری طبیعی کمپلکس X-Y در سلولهای زایا، یکی از دلایل اصلی ناباروری است.

جابجایی کروموزوم ها منشاء آنئوپلوئیدی داشته و منجر به از دست رفتن ماده ژنتیکی در نقاط شکسته شده ژنها و اختلال در پیام ژنتیکی می گردد. جابجایی اتوزومی در مردان نابارور به میزان ۴ تا ۱۰ برابر بیشتر از حالت طبیعی است. جابجایی در اتصال دو کروموزوم آکروسنتریک، نیز جزء ناهنجاریهای ساختاری بوده و به میزان یک در ۱۰۰۰، باعث ناباروری می گردد. حذف های میکروسکوپی معمولا به فرزندان پسر منتقل شده و توانایی لقاح و باروری فرد حتی در استفاده از تکنیک میکرواینجکشن نیز به راحتی قابل حل نخواهد بود. حذف های میکروسکوپی اغلب بر روی بازوی بزرگ کروموزوم Y اتفاق افتاده که ارتباط نزدیکی با اختلال در فرآیند اسپرماتوژنزیس دارند. آندروژن ها نقش مهمی در تمایز جنسی و فرآیندهای اسپرماتوژنزیس داشته و کاهش سطح آندروژن، میزان باروری را کاهش می دهد. اثرات پلی مورفیسم ژن بر روی توانایی باروری مردان با کاهش سطح اسپرماتوژنزیس و تعداد اسپرم همراه هست.

بحث و نتیجه گیری

کروموزوم Y کوچکترین ژنوم انسانی است که حدود ۶۰ میلیون از توالی بازی DNA را در خود جای داده و نسبت به کروموزوم های دیگر، از تعداد ژنهای کمتری برخوردار است (۱۹). به عنوان جایگاه مهمی برای بررسی ناباروی در مردان محسوب شده و ژن هایی که بر روی آن قرار دارند، نقش مهمی را در فرآیند اسپرماتوژنزیس و تکامل بیضه ایفا می کنند (۲۰). کروموزوم Y با بیان حدود ۲ تا ۳ درصد ژنوم هاپلوئیدی انسان (۲۴) همراه کروموزوم X، پدید آمده است (۱۷و۱۶). شاید دلیل شکل گیری این کروموزوم در بین پستانداران، به خاطر تمایز ژن SRY از ژن SOX3 (که یک همولوگ ساختمانی روی کروموزوم X دارد) باشد. این فرضیه که فقدان نوترکیبی، میان کروموزوم X و Y منجر به زوال تعدادی از ژنهای کروموزوم Y گردیده، تا حدود زیادی اندازه کوچک کروموزوم Y را در برابر کروموزوم X توجیه می کند (۲۲و۲۱).

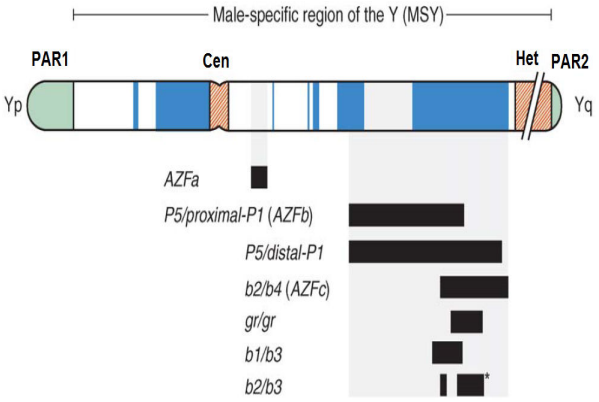
کروموزوم Y هم اکنون ژنهایی را حمل می کند که برای تعیین جنسیت مردان و فرآیند اسپرماتوژنزیس ضروری است. حذف هر یک از ژنهای آن می تواند منجر به ناباروری در مردان شود (۲۵-۲۳). کروموزوم Y در روند تکاملی خود، در محیط جهش زای اسپرماتوژنزیس قرار دارد و از طرفی فرآیند نوترکیبی ژنتیک جنسی را در طول میوز طی نمی کند. لذا میزان موتاسیون و اختلالات ژنی در ژنهای هاپلوئیدی کروموزوم Y (ژن آلل واحد) در مقایسه با کروموزومهای X بیشتر است. در نتیجه انتظار می رود که موتاسیونهای مرتبط با کروموزوم Y بتوانند اثرات معکوسی بر روی اسپرماتوژنزیس و یا عملکرد طبیعی اسپرم داشته باشند (۲۶). از لحاظ ساختاری نیز دارای عناصر تکراری است و دو ناحیه اتوزومی کاذب تحت عنوان PAR1 و PAR2 روی بازوی کوچک (Yp) و بازوی

[DOR: 20.1001.1.15614107.1393.16.11.7.7]
[DOI: 10.18869/acadpub.jbums.16.11.51]

بزرگ (Yq) آن وجود دارند که به ترتیب، با همتای خود بر روی کروموزوم X نوترکیب می شوند (۲۷). بقیه قسمت های کروموزوم Y که توالی حدود ۹۵ درصد آن را در بر می گیرد، تحت عنوان ناحیه غیر نوترکیب (NRY- no recombining) یا ناحیه مخصوص مردانه (MSY- male specific region) نامیده می شود (۲۸و۱۷) (شکل ۱).

ناحیه MSY به سه بخش یوکروماتیک، سانترومریک و هتروکروماتیک تقسیم می گردد (۲۹). وسعت ناحیه یوکروماتیک که از لحاظ سیتوژنتیکی به ناحیه Yq11 معروف است، به بخش های، Yq11.21، Yq11.22و Yq11.23 تقسیم شده و با داشتن حدود ۲۴mb، ژن های AZF در آن واقع شده اند. ناحیه هتروکروماتیک یا Yq12، دارای وسعتی در حدود ۳۰mb بوده و دارای دو ناحیه تکراری مهم به نام های DYZ1 و DYZ2 است (۱۶).

با توجه به نمای شماتیک از کروموزوم Y انسان (شکل ۱)، ناحیه سانترومر، دو بازوی کوچک (Yp) و بازوی بزرگ (Yq) را از هم جدا نموده است. نواحی PAR1 و PAR2 به عنوان بخش نوترکیب شونده با کروموزوم X محسوب می شوند. بقیه بخش های کروموزوم Y تحت عنوان بخش غیر نوترکیبی (NRY) یا ناحیه مخصوص مردانه (MSY) نامیده شده که بین دو ناحیه PAR1 و PAR2 قرار گرفته اند. حدود ۵٪ ناباروری در مردان مربوط به غیرطبیعی بودن کروموزوم است (۳۰و۲۹). این اختلال حدود ۱۴٪ در بین افراد آزواسپرم و ۵٪ در افراد الیگواسپرم دیده می شود (۱۴).



شکل ۱. نمای شماتیک از کروموزوم Y انسان. ناحیه سانترومر (Cen) دو بازوی کوچک (Yp) و بازوی بزرگ (Yq) را از هم جدا نموده است. ناحیه PAR1 و PAR2 به عنوان بخش نوترکیب شونده با کروموزوم X محسوب می شوند. بقیه بخش های کروموزوم Y تحت عنوان بخش غیر نوترکیبی یا (NRY) یا ناحیه مخصوص مردانه (MSY) نامیده می شود که بین دو ناحیه PAR1 و PAR2 قرار گرفته است. ناحیه MSY به سه بخش سانترومریک، هتروکروماتیک و یوکروماتیک تقسیم می گردد. بخش های هتروکروماتیک و یوکروماتیک نیز به ترتیب Yq12 Yq11 نامیده می شوند. ژن های مربوط به ناحیه AZF در بخش یوکروماتیک (Yq11) محدود شدند (۲۸).

اکثر ناهنجاری های کروموزومی که منجر به ناباروری در مردان می شود، شامل یکی از دو کروموزوم جنسی X و یا Y هست. ناهنجاری های کروموزوم Y، به ویژه حذف میکروسکوپی، یکی از دلایل مهم برای آزواسپرمی یا الیگواسپرمی است. لذا به عنوان اختلالات کروموزومی و یکی از فاکتورهای ژنتیکی در ناباروری مردان محسوب می شود (۳۰). آنئوپلوئیدی کروموزمی نیز یکی از شایعترین خطاهای ناشی از اختلالات کروموزومی در ناباروری مردان بوده که به میزان بالایی در مردان آزواسپرم غیرانسدادی مشاهده می گردد (۳۱). اسپرم اینگونه افراد، مقدار متغیری از مواد ژنتیکی را دارا بوده و گاهی اوقات قادر است تخمک را بارور نموده و سبب انتقال نادرست در تعداد کروموزوم ها شود (۳۲و۳۰). نمونه بارز آن، کاریوتیپ 47XXY یا سندرم کلاین فلتر است که جزء شایعترین علل ناباروری در مردان آزواسپرم (حدود۱۴٪) محسوب می شود. با اینکه حدود ۲۰٪ آنها دارای کاریوتیپ موزائیک 46XY/47XXY می باشند، ولی هنوز به درستی ثابت نشده که چرا بیماران کلاین فلتر نابارور هستند (۳۳). در اکثر این گونه بیماران، سلولهای جنسی نیز پس از تقسیم میوز کاهش می یابد که می تواند ناشی از رقابت کروموزوم X اضافی با کروموزوم Y، در زمان جفت شدن کروموزوم ها، طی مرحله پیش میوزی باشد (۳۴). در بیماران کلاین فلتر، با افزایش تعداد کروموزوم X در کاریوتیپ آنها (مثل 48XXXY و 49XXXXY)، فنوتیپ جنسی آنها به سمت زنانه شدن تغییر می یابد، به نحوی که تکامل بیضه ها ناقص بوده و حالت کریپتوکیدیسم به وجود می آید. این نتایج دال بر این است که تعداد کروموزوم X بر روی سیستم جنسی مردان اثر می گذارد (۱۴).

بعضی از مردان با داشتن دو کروموزوم Y، دارای کاریوتیپ کروموزومی 47XYY، بوده و شرایط باروری آنها با دیگران فرق دارد. در صورت نابارور بودن، الیگواسپرم نیز هستند. عدم شکل گیری طبیعی کمپلکس X-Y در سلولهای زایای این گروه از بیماران، یکی از دلایل اصلی ناباروری آنها می باشد (۳۵). بیوپسی بیضه این بیماران نشان دهنده توقف بلوغ سلولها، یا به عبارتی سندرم سلول سرتولی یا SCO (Sertoli cell only) است (۱۴). بیماران مبتلا به سندرم نونان (Noonan's syndromes) با شکل کاریوتیپ 45X/46XY که فنوتیپی شبیه سندرم ترنر دارند نیز به دلیل نقص در گنادهای جنسی، نابارور بوده و ۴٪ از مردان نابارور را در بر می گیرند. حدود ۷۵٪ از پسران تولد یافته با چنین کاریوتیپی دچار مشکل کریپتوکیدیسم بوده و بعد از بلوغ فاقد قدرت باروری هستند (۱۴).

مردانی با سندرم XX نیز وجود دارند که آزواسپرم هستند. اگر چه شکل اندام های تناسلی داخلی و خارجی در این افراد طبیعی است، اما اغلب آنها در دوران بلوغ با ژنیکوستیی همراهند. بیوپسی بیضه در این گونه بیماران نشان می دهد که فرآیند اسپرماتوژنزیس در آن متوقف است. در اینگونه بیماران احتمالا ناحیه ژنی SRY یا ناحیه تعیین کننده جنسیت در بخش دیستال بازوی کوتاه کروموزوم Y (Yq11) به بخش دیستال بازوی کوتاه کروموزوم X انتقال یافته و منجر به تمایز بیضه ها شده است (۱۴). سندرم تاژک بی حرکت (Immotile cilia syndrome) نیز گروهی از ناهنجاری های هتروژنی هستند که در آنها حرکت اسپرم کاهش یافته و یا از بین می رود. در این گونه ناهنجاری ها، موتورهای حرکتی یا پروتئین های آکسونوم سلولهای اسپرم و دیگر سلولهای مژک دار دچار اختلال هستند (۱۴).

منشاء دیگر آنئوپلوئیدی، جابجایی کروموزومی است که می تواند منجر به از دست رفتن ماده ژنتیکی در نقاط شکسته شده ژنها و نهایتا اختلال در پیام ژنتیکی گردد (۳۰). جابجایی های اتوزومی در مردان نابارور به میزان ۴ تا ۱۰ برابر بیشتر از حالت طبیعی است (۳۶). جابجایی در اتصال دو کروموزوم آکروسنتریک، نیز

[DOR: 20.1001.1.15614107.1393.16.11.7.7]
[DOI: 10.18869/acadpub.jbums.16.11.51]

جزء ناهنجاریهای ساختاری بوده که به میزان یک در ۱۰۰۰ باعث ناباروری می گردد. اگرچه میزان شیوع جابجایی آکروسنتریک در مردان نابارور تنها ۰/۸٪ است، اما این رقم، ۹ برابر بیشتر از جمعیت معمولی می باشد. اینگونه اختلالات می توانند منجر به انواعی از فنوتیپ های تولید اسپرم، از حالت اسپرماتوژنزیس طبیعی تا عدم توانایی در تولید اسپرماتوگونی گردند (۳۷). البته شیوع جابجایی دو کروموزوم آکروسنتریک در مردان الیگواسپرمی و آزواسپرمی، به ترتیب برابر با ۱/۶٪ و ۰/۰۹٪ است (۳۸).

از ۲۰۰۰ ژنی که، فرآیند اسپرماتوژنز را کنترل می کنند، اکثر آنها روی اتوزوم ها قرار دارند. تنها ۳۰ ژن هستند که روی کروموزوم Y قرار می گیرند (۲۶و۲۴)، البته هنوز مشخص نیست که این ژن ها چه نقشی را در سلولهای زایا ایفا می کنند. ژن های اتوزوم علاوه بر کنترل فرآیند اسپرماتوژنزیس، فرآیند متابولیکی سایر سلولهای بدن را نیز هدایت می کنند. ژن های کروموزوم Y نقش زیادی در تعیین جنسیت و فرآیند تولید مثل در مردان دارند، ولی در عملکرد عمومی بدن چندان موثر نیستند (۲۴).

برای اولین بار در سال ۱۹۷۶، گزارش شد که حذف ژن های Yq باعث ناباروری در مردان می گردد. در طول سال های اخیر نیز انواعی از جهش ها و حذف های ژنی در این کروموزوم شناسایی شد که قادرند بر روی عملکرد طبیعی باروری مردان تاثیر گذار باشند. حذف های جزیی در کروموزوم Y، یکی از دلایل شایع در ناباروری مردان محسوب می شود. حذف های میکروسکوپی که می توانند چندین ژن را در بر بگیرند، تحت عنوان حذف های کروموزومی تعریف می شوند. اندازه این حذف های کروموزومی آن قدر بزرگ نیست که بتوان با استفاده از روش های مرسوم سیتوژنتیک شناسایی شوند (۱۲و۱۱).

مطالعات اخیر نشان می دهد که میزان شیوع آنها در مردان آزواسپرم و الیگواسپرم حاد، بسیار زیاد بوده و به ترتیب تا میزان ۱۰ تا ۱۵درصد و ۵ تا۱۰درصد را در بر می گیرد. توجه داشتن به اینگونه حذف های جزیی، در روشهای کمک باروری، بسیار ضروری است، چون حذف های میکروسکوپی معمولا به فرزند پسر منتقل شده و توانایی لقاح و باروری فرد با وقوع آن در ناحیه AZF-c، حتی در استفاده از تکنیک ICSI (Intera Cytoplasmic Sperm Injection) نیز به راحتی قابل حل نخواهد بود.

حذف های میکروسکوپی اغلب بر روی بازوی بزرگ کروموزوم Y اتفاق افتاده که ارتباط نزدیکی با بوجود آمدن اختلال در فرآیند اسپرماتوژنزیس دارند. نواحی AZF به عنوان یک ناحیه اختصاصی در کروموزوم Y، هدف مناسبی برای آن محسوب می شود. این نواحی دارای ژن های موثر در فرآیند های رشد و تکامل اسپرم هستند. یکی از محققین با مطالعه بر روی۳۷۰ مرد الیگواسپرم و آزواسپرم به این نتیجه دست یافت که سه ناحیه غیر هم پوشان تحت عنوان AZF-a، AZF-b و AZF-c، روی کروموزوم Y وجود دارد که در فرآیند یاد شده ضروری است و حذف آنها باعث آسیب به روند اسپرماتوژنزیس می شود. لذا به نظر می رسد که این نواحی در۱۰ تا ۱۵ درصد از مردان آزواسپرم یا الیگواسپرم غیرانسدادی، حذف شده باشند (۱۴).

مطالعات بعدی نشان داد که ناحیه چهارمی تحت عنوان AZF-d نیز در بین نواحی AZF-b و AZF-c وجود دارد که به همراه این نواحی نقش مهمی در فرآیند اسپرماتوژنزیس ایفا می کنند (۳۹). نتیجه این مطالعات منجر به پیشنهاد فاکتور آزواسپرمیک (AZF) در کروموزوم Y(Yq11) گردید که نقش مهمی در فرآیند اسپرماتوژنیک داشته و در اکثر مردان آزوسپرمی غیر انسدادی، حذف شده است (۱۴). با شناخته شدن این نواحی در کروموزوم Y، نگاه ها به این سمت متمرکز گردید که چه ژن هایی در این نواحی کروموزوم قرار دارند و جهش یا حذف آنها چه اثرات زیان باری را بر روی توانایی بارور سازی اسپرم ها اعمال می کند. امروزه با پیشرفت تکنیک های مولکولی، ژن های زیادی در نواحی AZF شناسایی شدند که به نوعی در ارتباط با توانایی بارور سازی اسپرم هستند.

البته نقش اکثر آنها هنوز ناشناخته باقی مانده است. مطالعات اخیر حاکی از آن است که علاوه بر نواحی AZF، نواحی دیگری نیز در کروموزوم Y وجود دارند که هر گونه اختلال یا جهش در آنها می تواند منجر به آسیب در اسپرماتوژنزیس گردد. در حال حاضر هفت نوع حذف رایج، شامل حذف نواحی AZF-a، P5/proximal-P1(AZF-b)، P5/distal-P1، b2/b4 (AZF-c)، gr/gr و b2/b3 در کروموزوم Y شناخته شده است که هر کدام از آنها به نوعی قادرند فرآیند اسپرماتوژنزیس و توانایی باروری مردان را تحت تاثیر قرار دهند (۲۸) (شکل ۱). اندازه ناحیه AZF-a حدود ۸۰۰kb بوده و در بخش پروکسیمال کروموزوم Yq قرار دارد (شکل۲).

این ناحیه بخشی از کروموزوم Y را می پوشاند که دارای نسخه واحدی از ژنها با همولوژی شناخته شده در کروموزوم X می باشد. حذف یا جهش ژن در این ناحیه نسبت به سایر نواحی (AZF-a و AZF-b) گرچه کمتر (حدود ۱۳٪) اتفاق می افتد ولی عوارض ناشی از آن بیشتر است (۴۰). حذف کامل این ناحیه، منجر به سندرم سلول سرتولی یا SCO می گردد که با بیوپسی بیضه نیز قابل تشخیص است (۴۰و۱۴). در مجرای تناسلی افراد مبتلا به سندرم SCO هیچ سلول زایایی دیده نمی شود، متعاقبا هیچ اسپرمی ساخته نشده و حالت آزواسپرمی یا الیگواسپرمی حاد ایجاد می گردد (۴۱). ناحیه AZF-a دارای دو ژن مهم، شامل ژن های USP9Y (که اغلب DFFRY نیز نامیده می شود) و DBY/DDX3Y می باشد (جدول۱). ژن DFFRY (Drosophila fat facets related Y) اولین ژنی است که در ناحیه AZF-a پیدا شده و در مردان نابارور وجود ندارد. این نام گذاری به خاطر شباهت آن با fat facets یا ژن تکاملی دروزوفیلیا است (۲۰).

ژن DFFRY که تحت عنوان USP9Y (Ubiquitin-specific protease 9, Y chromosome) نیز نامیده می شود، یک ژن تک نسخه ای است. یک پروتئاز ویژه آن را کد می کند و دارای یک ناحیه ترمینال با خاصیت هیدرولازی می باشد (۴۲و۲۲). این ژن به طور گسترده در بافتهای مختلف بیان می شود و منحصر به بافت بیضه نیست (۱۴). این ژن حدود نیمی از بخش AZF-a را تشکیل می دهد. لذا اکثر مردان ناباروری که در این ناحیه دچار حذف شده باشند، تمام فاصله را از دست می دهند (۱۴).

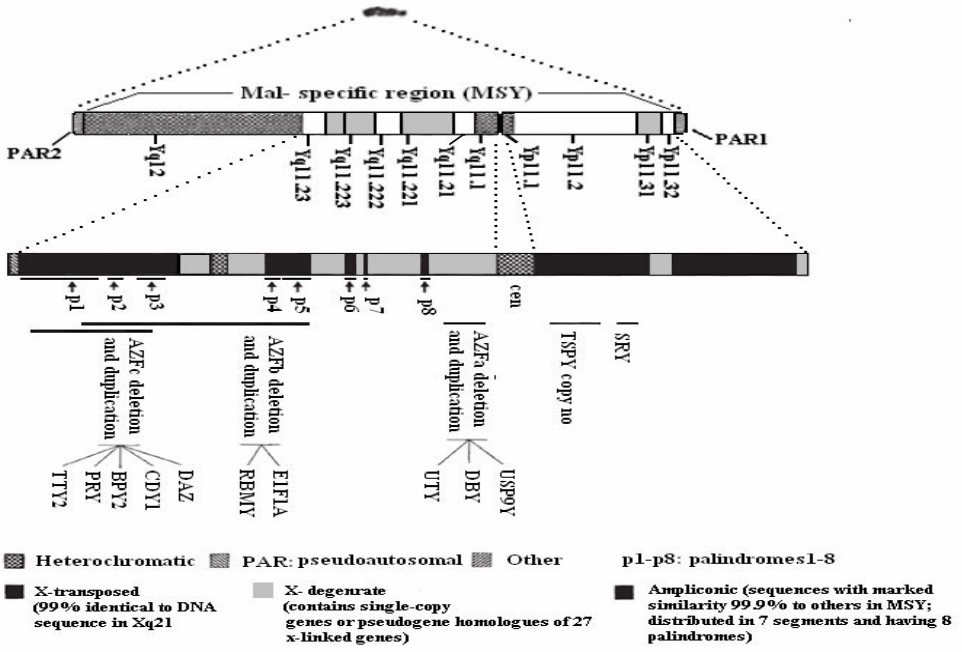
مطالعات اخیر نشان می دهد که جهش در ژن USP9Y منجر به کاهش شدید در فرآیند اسپرماتوژنزیس و نهایتا آزواسپرمی، الیگواسپرمی و یا الیگوآستنواسپرمی می شود (۴۴و۴۳و۲۱). این نتایج دال بر اهمیت سیستم یوبیکوئیتین در فرآیند اسپرماتوژنزیس می باشد (۴۵). یکی از ژن های اسپرماتوژنیک بسیار مهم، DBY (Dead box on Y) است که در ناحیه AZF-a قرار داشته و نسبت به ژن USP9Y به دفعات بیشتری حذف می شود و بیان آن اغلب مختص بافت بیضه است (۲۹). این حالت، گویای نقش مهم ژن DBY در مقایسه با ژن USP9Y در فرآیند اسپرماتوژنزیس می باشد.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1393.16.11.7.7]
[DOI: 10.18869/acadpub.jbums.16.11.51]

جدول ۱. ژنهای محدود در نواحی AZF-a، AZF-b و AZF-c از کروموزوم Y انسان (۱۶و۱۴)

Gene Symbol	Gene name	Protein Homolog to	Tissue RNA Expression	Copies in Yp Interval	Yq11 Interval	X Chromosome Homolog
PBY2	Basic protein Y, pI 10	BPY2.1-3	Only testis	No	AZFa	No
CDY1 CDY2	Chromo domain Y1/2	CDY1.1-2 CDY2.1-2	Only testis Only testis	No	AZFb,+Yq11-D11,(CDY2),AZFc (CDY1)	No
CSPG4LY	Chondroitin sulfate proteoglycan 4 like Y	CSPG4LY.1-2	Only testis	No	AZFc	No
DAZ	Deleted in azoospermia	DAZ1, DAZ2 DAZ3, DAZ4	Only testis	No	AZFc	No
DBY	DEAD box Y	1	Multiple	No	AZFa	Yes; DBX
EIF1AY	Essential initiation translat factor 1A Y	1	Multiple	No	AZFb	Yes; EIF1AX
GOLGA 2LY	Golgi autoantigen, gogin subfamily a2 like Y	GOLGA2LY 1-2	Only testis	No	AZFc	No
HSFY	Heat- shock transcription factor Y linked	HSFY.1-2	Testis, kidney	No	AZFb	No
PRY	PTP- BL related Y	PRY 1-2	Only testis	Prox. Yp11 Psudogenes	AZFb,AZFc:Psudogenes	No
RBMY	RNA binding motif Y-linked	RBMY 1.1-6	Only testis	Prox. Yp11 Psudogenes	AZFb,AZFc:,Psudogenes	RBMX
RPS4Y2	Ribosomal protein s4 Y linked 2	1	Multiple	Distal Yp11 RPS4Y1	AZFb	Yes; RPS4X
SMCY	Selected mouse C DNA Y	1	Multiple	No	AZFb	Yes; SMCX
USP9Y DFFRY	Drosophila fat facets related Y	1	Multiple	No	AZFa	Yes; DFFRX USP9X
UTY	Ubiquitous transcribed Y	1	Multiple	No	AZFa	Yes; UTX
XKRY	X- cell blood group precursor related Y	XKR. 1-2	Only testis	No	AZFb+Yq11-D11	no
CYorf15A	ChromosomeY openreading frame 15A	Unknown	Multiple	No	AZFb	Yes; cXorf15
CYorf15B	ChromosomeY openreading frame 15B	Unknown	Multiple	No	AZFb	Yes; cXorf15
TTY1	Testis transcript Y1	No-protein encoded. RNA	Only testis	Prox. Yp11	No	no
TTY2	Testis transcript Y2	No-protein encoded. RNA	Only testis	Prox. Yp11	AZFb	no
TTY3	Testis transcript Y3	No-protein encoded. RNA	Only testis	no	AZFc	no
TTY4	Testis transcript Y4	No-protein encoded. RNA	Only testis	no	AZFc	no
TTY5	Testis transcript Y5	No-protein encoded. RNA	Only testis	no	AZFb	no
TTY6	Testis transcript Y6	No-protein encoded. RNA	Only testis	no	AZFb	No
TTY9	Testis transcript Y9	No-protein encoded. RNA	Only testis	no	AZFb	No
TTY10	Testis transcript Y10	No-protein encoded. RNA	Only testis	no	AZFb	no
TTY12	Testis transcript Y12	No-protein encoded. RNA	Only testis	no	AZFb	no
TTY13	Testis transcript Y13	No-protein encoded. RNA	Only testis	no	AZFb	no
TTY14	Testis transcript Y14	No-protein encoded. RNA	Only testis	no	AZFb	no
TTY15 AZFaT1 Phex152	Testis transcript Y15	No-protein encoded. RNA	Testis, brain	no	AZFa	no
TTY117	Testis transcript Y17	No-protein encoded. RNA	Only testis	no	AZFc	no
TTY116	Testis transcript Y6	No-protein encoded. RNA	Only testis	no	AZFb	no

[DOR: 20.1001.1.15614107.1393.16.11.7.7]
[DOI: 10.18869/acadpub.jbums.16.11.51]



شکل۲. سازماندهی کروموزوم Y انسان به همراه لکوس AZF و مهمترین ژن های آن (۱۶)

مطالعات اخیر حاکی از آن است که ژن USP9Y تنها در افزایش کارایی اسپرماتوژنزیس نقش داشته و می تواند به نسل بعدی نیز انتقال یابد (۴۶). حذف یا فقدان ژن DBY که قبل از تقسیم میوز، نقش مهمی در تکامل سلولهای زایا دارد، منجر به کاهش چشم گیری در سلولها و حتی حذف کامل آنها می شود (۴۷). یکی از محققین با مطالعه بر روی فعالیت نسخه برداری چندین ژن در ناحیه AZF، مشاهده کرد که افرادی با سندرم SCO دارای سطوح پائینی از نسخه های DBY بوده ولی سایر ژنها، دارای نسخه های طبیعی بودند. این یافته ها نشان می دهد که ژن DBY، احتمالا نقش مهمی در اسپرماتوژنزیس دارد (۴۸). این ژن دارای یک همولوگ ساختمانی، شامل ژن DBX (XP11.4) بر روی بازوی کوچک کروموزوم X می باشد. ژن DBX و DBY در چندین بافت رونویسی می شوند. هر چند که رونویسی ژن DBY اغلب در سلولهای زایای مردان و سلولهای اسپرماتوگونی مشاهده می شود (۴۹)، ولی بعضی از محققین بیان داشتند که یک توالی جدید دیگری تحت عنوان AZF-aTI نیز در این ناحیه وجود دارد. آنها پیشنهاد کردند که نقص ژن های USP9Y و AZF-aTI به صورت مشترک یا به صورت انفرادی باعث ناباروری در مردان می گردد و فقدان ژن DBY، نهایتا این وضعیت را تایید می کند (۱۶). بعضی معتقدند که حذف ناحیه AZF-b (p5/proximal- p1 deletion)، حدود ۱/۵ mb از ناحیه AZF-c را در بر می گیرد. این ناحیه شامل دو نسخه از ژنهای اصلی AZF-c و DAZ است. با توجه به اینکه اکثر نقاط برش آن در ناحیه مورد نظر، داخل پالیندروم های پروکسیمال p1 و p5 محدود شده است، لذا آن را تحت عنوان P5/proximal- p1 نامگذاری کرده اند (۵۰). باید توجه داشت که حذف ژن، در ناحیه AZF-b منجر به توقف اسپرماتوژنزیس در مرحله اسپرماتوسیت اولیه و نهایتا حالت آزواسپرمیک می گردد، این امر نشان دهنده اهمیت آن در فرآیند باروری مردان است (۵۱و۴۷). گرچه حذف ژن در ناحیه AZF-b نسبت به ناحیه AZF-a شایع تر است (حدود۳۱ درصد)، ولی حذف آن، تنها درصد کمی از مردان آزواسپرمیک را شامل می شود (۴۵). ناحیه AZF-b که بخش پروکسیمال AZF-c را می پوشاند، دارای ۲۳ ژن Y می باشد. ۱۶ تا از ژنهایی که در فاصله انحصاری AZF-b قرار گرفته اند شامل؛ CDY2, CYorf14, CYorf15A/B, EIF1AY, HSFY, PRY RBMY1, RPS4Y2, SMCY, TTYS, TTY6, TTY9, TTY10, TTY13, TTY14 و XKRY می باشند (جدول۱). ژنهای Y که با علامت CYorf مشخص شده اند، پروتئین هایی را کد می کنند که عمل کرد آنها ناشناخته است. در حالی که ژنهایی که با علامت TTY نشانه گذاری شده اند، به عنوان ژنهای کد کننده RNA اصلی بوده و توالی اگزون آنها ظاهرا ترتیب خاصی برای خواندن ندارد (۱۶). ژنهایCDY2, RP54Y2 و XKRY اغلب در بخش پروکسیمال ناحیه AZF-b بیشتر نسخه برداری می شوند. هفت ژن دیگر که در فاصله پوششی AZF-b-AZF-c محدود شده اند شامل ژنهایBPY2.1, CDY1.1, DAZ1, DAZ2, TTY4.1 و TTY17.1، در بخش دیستال AZF-b و در ناحیه انحصاری فاصله حذفی AZF-c بیشتر نسخه برداری می شوند. بنابراین اکثر خانواده های ژنی در ناحیه AZF-c دارای یک نسخه در فاصله حذفی AZF-b (BPY2, CDY1, DAZ, TTY3, TTY4 و TTY17) می باشند. البته برخی از خانواده ژنها نظیر GSPG4LY و GOLGAZLY در بخش انحصاری AZF-c محدود شده اند. این موضوع، علت آسیب بیضه ای ناشی از حذف کامل AZF-b را در مقایسه با مردانی که تنها یک حذف خالص AZF-c دارند، توضیح می دهد (۱۶). مهمترین ژن های ناحیه AZF-b شامل EIF1AY و RBMY هستند که همانند ژن های AZF-a در اسپرماتوژنزیس نقش مهم دارند (۴۲) (شکل۲). ژن EIF1AY (Translation initiation factor 1A, Y isoform) فاکتور elf-1A را کد می کند. در واقع elf-1A یک فاکتور آغاز کننده ترجمه است و در همه بافتهایی که یک همولوگ X دارد، بیان می شود

[DOR: 20.1001.1.15614107.1393.16.11.7.7]
[DOI: 10.18869/acadpub.jbums.16.11.51]

(۵۳و۵۲). نقش ژن EIF1AY در اسپرماتوژنزیس هنوز به طور کامل شناسایی نشده و در حال حاضر گزارش خاصی که حذف واحد این ژن منجر به اختلال در آن باشد، وجود ندارد. به همین منظور برخی از محققین بر این عقیده اند که احتمالا ژن EIF1AY تنها ژن ناباروری در AZF-b نباشد (۴۲). RBMY (RNA binding motif on Y)، یک ژن چند نسخه ای (۳۰تا۴۰عضو) و کاذب است، که تحت عنوان YRRM (Y-specific RNA recognition motif) نیز نامیده می شود و در محور هر دو بازوی کروموزوم Y قرار گرفته است (۲۲). این ژن یک پروتئین هسته ای متصل شونده به RNA را کد کرده و بیان آن تنها به بافت بیضه محدود می شود. در انسان، ژنهای RBM در طول میوز بیان می شوند و حذف آنها منجر به توقف میتوز می گردد (۱۴). ژنهای RBMY به شش زیر خانواده RBMY1 تا RBMY6 تقسیم می شوند که مهمترین آن RBMY1 می باشد. این ژنها از ۱ تا ۷ متغیر بوده و به طور گسترده در ناحیه AZF-b حضور دارند (۱۶). به نظر می رسد که نقش اصلی ژن RBM تنظیم ویرایش برای اسپرماتوژنزیس باشد. بعضی از محققین اعلام کردند که یک همولوگ فعالی از ژن RBMY به صورت چند نسخه ای بر روی کروموزوم X (Xq 26)، تحت عنوان RBMX، وجود دارد که در بافت های متعددی بیان می شود (۲۲).

همچنین اظهار داشتند که در کیسه داران، تنها یک کپی از ژن RBMY برای اسپرماتوژنزیس طبیعی ضروری است، ولی هنوز روشن نگردیده که آیا در مردان هم، تنها یک نسخه از ژن RBMY برای اسپرماتوژنزیس کافی است یا اینکه چندین نسخه مورد نیاز است (۴۲). البته یک خانوده ژنی دیگر، شامل ژن های PRY نیز در ناحیه AZF-b کروموزوم Y شناخته شده که نقش مهمی در کنترل آپوپتوزیس اسپرم های غیرطبیعی دارد. در برخی از گزارشات، آن را به عنوان خانواده ژنی در ناحیه AZF-c، که در حدفاصل بین ناحیه AZF-b و AZF-c قرار گرفته است، می دانند. بعضی از مطالعات نشان می دهد که اگر تمام ژنهای ناحیه AZF-b به جز ژنهای PRY و RBMY حذف شوند، حالت هایپواسپرماتوژنزیس اتفاق می افتد، در حالی که اگر تنها دو ژن PRY و RBMY حذف شوند، اسپرماتوژنزیس به طور کامل متوقف شده که دال بر اهمیت این دو ژن در باروری مردان است (۵۴). بعضی از مطالعات اخیر حاکی از آن است که AZF-c بیشترین ناحیه حذفی را در بین مردان نابارور شامل شده (۴۸) و نسبت به حذف AZF-c، (۷۱٪ از بیماران آزواسپرمی و الیگواسپرمی غیر انسدادی) حدودا یک در ۴۰۰۰ است (۱۴). حذف ناحیه AZF-c منجر به کاهش قابل ملاحظه ای در روند اسپرماتوژنزیس می گردد (۴۷).

برخی از گزارشات نیز مبین آن است که حذف ناحیه AZF-c می تواند در مواردی نادر، از پدر به فرزند نیز انتقال یابد (۵۳و۱۴). عده ای بر این عقیده اند که حضور AZF-a و AZF-b تنها برای شروع اسپرماتوژنزیس کافی است، در حالی که بدون ناحیه AZF-c، اسپرماتوژنزیس به شکل طبیعی انجام نمی گیرد. همچنین، ناحیه AZF-c، مستعد چندین حذف فرعی کوچک (sub deletion) می باشد که در اثر نوترکیب های داخل کروموزومی بوجود می آیند (۵۵). این حذف های جزئی، طیف های وسیعی از فنوتیپ نرموسپرمیک تا آزواسپرمیک را به وجود می آورند. سه تا از شایعترین حذف های جزئی بر روی ناحیه AZF-c شامل حذف های gr/gr، b1/b3 و (b2/b3) g1/g3 می باشد. پنج ژن در ناحیه AZF-c از کروموزوم Yq قرار دارند (شکل۲- جدول ۱) که شامل ژن های DAZ (Deleted in azoospermia)، CDY1 (Chromo domain Y1)، BPY2 (Basic protein Y2)، PRY (PTA-BL related Y) و TTY2 (Testis transcript Y2) هستند (۱۶). یکی از مهمترین ژنهای موجود در ناحیه AZF-c ژن DAZ است که چهار نسخه از آن روی کروموزوم Y قرار داشته (۵۶) و از مجموعه ژن هایی است که به طور اختصاصی در سلولهای جنسی بیضه مردان بالغ رونویسی و بیان می شود و نهایتا محصول آن یک پروتئین متصل شونده به RNA است (۱۶). ژنهای DAZ، چون در تمام مراحل تکامل مربوط به سلول های جنسی بیان می شوند، لذا نقش زیادی در فرآیند اسپرماتوژنزیس ایفا می کنند (۵۷). اینگونه ژنها فرآیند ترجمه و بیان یک پروتئین متصل شونده به RNA را کنترل کرده و از طرفی هم نقش مهمی در کنترل تقسیم میوز و حفظ تعداد سلول های جنسی دارند (۵۸). لذا حذف ژنهای DAZ منجر به آزواسپرمی یا الیگواسپرمی می گردد. چون بیان ژن DAZ در بیماران آزواسپرمی کاهش می یابد، لذا حذف جزء کوچکی از ژن DAZ با حالت الیگواسپرمی نیز همراه خواهد بود (۵۹و۳۱). آنالیز توالی ژن DAZ نشان می دهد که این ژن در طول تکامل پریماتها با جابجایی یک ژن اتوزومی به Y پدید آمده و اگزونهای آن، بین ژنهایی که جابجا شده اند، آرایش پیدا کرده است (۵۰). در ابتدا عقیده بر این بود که DAZ یک ژن تک نسخه ای است. اما بررسی های مولکولی نشان داد که DAZ یک ژن چند نسخه ای بوده و به صورت مجموعه ای در ناحیه AZF-c قرار دارد. این ژن درجه بالایی از پلی مورفیسم را نشان داده و متعلق به مجموعه ژنهایی شامل DAZ، BOULE وDAZ-like (DAZL) می باشد. این خانواده تنها در سلولهای جنسی بیان می شوند و محصول پروتئینی آنها شامل یک ناحیه متصل شونده به RNA است که اغلب دارای یک همولوگ DAZ اجرایی DAZL1 (شبه DAZ اتوزومی-۱) بر روی کروموزوم ۳ نیز هست. لذا به نظر می رسد که تمام خانواده ژنی DAZ در سلولهای جنسی بیان شده و حداقل سه نسخه از ژن DAZ، شامل DAZ1، DAZ2 وDAZ3 قابل گزارش باشد (۵۰). ژنهای BPY2، PRY، TTY2 و CDY1 نیز اغلب چند نسخه ای بوده و تنها در سلول های بافت بیضه روی کروموزوم Y بیان می شوند (۱۶). ژنهای PRY و TTY2 در بخش پروکسیمال AZF-c محدود شده اند. دو ژن CDY1 در ناحیه AZF-c قرار دارند. یکی از آنها در میان، گروه ژنی DAZ و دیگری در انتهای دیستال این ناحیه واقع شده است. بعضی از گزارشات حاکی از آن است که اکثر نواحی AZF-c حداقل دارای یک ژن CDY1 است. بنابراین CDY1 یک ژن واسطه ای در AZF-c محسوب می شود. البته عمل کرد این ژنها و نقش آنها در اسپرماتوژنزیس هنوز به خوبی مشخص نیست. لذا نتایج حاصل از مطالعات اخیر دال بر نقش ژن CDY (Chromodomain proteinY-linked) در فرآیند اسپرماتوژنزیس دارد. این ژن منحصرا در سلول های بیضه بیان شده و نقش مهمی در تسهیل تعویض هیستونها طی فرآیند اسپرماتوژنزیس ایفا می کند (۴۲). علاوه بر ژن های ناحیه AZF، ژن های دیگری خارج از این ناحیه بر روی کروموزوم Y (مثل ژن های SRY و TSPY) و کروموزوم X (مثل CFTR) وجود دارند که آسیب یا جهش در آنها منجر به اختلال در توانایی جنسی مردان می شود (۱۴).

ژن SRY که اغلب تحت عنوان TDF (Testis determining factor) نیز نامیده می شود، یکی از ژن های بسیار مهمی است که بر روی

[DOR: 20.1001.1.15614107.1393.16.11.7.7]
[DOI: 10.18869/acadpub.jbums.16.11.51]

کروموزوم Y قرار داشته و در تعیین جنسیت نقش دارد. این ژن از یک ناحیه اگزونی با اندازه ۶۶۷bp، برای یک فاکتور رونویسی ۲۰۴ آمینواسیدی کد می شود. ژن SRY عضوی از پروتئین متصل شونده به DNA با نواحی کاملا حفظ شده در جعبه HMG است (۱۶). جهش در ژن SRY منجر به ایجاد کاریوتیپ XY در زنان می گردد که با زوال ژن گنادی (نوعی سندرم Swyer) همراه هست. انتقال بخشی از کروموزوم Y، که شامل این ژن می شود، به کروموزوم X منجر به فنوتیپ مردانه با کروموزوم های XX می گردد. طریقه عملکرد دقیق ژن SRY تا به حال شناخته شده نیست. اما احتمالا بعضی از فرآیندهای تنظیمی، نظیر اثر متقابل پروتئین/پروتئین، پروموتر و بیان ژن های خاص مردانه را واسطه گری می کند (۱۶). ژن SRY اغلب همراه با سایر ژنهایی نظیر WT1، SF-1، DAX-1 و SOX9 در گنادوژنزیس نقش دارد. برخی از محققین بر این عقیده اند که ژن SRY برای گنادوژنزیس حیاتی است، اما منحصرا مسئول این کار نمی باشد. ژن TSPY یک ژن چند نسخه ای است که اکثر آنها در ناحیه NRY از بازوی بزرگ کروموزوم Y محدود شده اند. خانواده ژن TSPY دارای ۲۰ تا۴۰ نسخه هستند که از شخصی به شخص دیگر متغیر بوده و حداقل در ۶ ناحیه از کروموزوم Y انسانی حضور دارند. طول ژن TSPY حدود ۲/۵KB بوده و دارای ۶ اگزون و ۵ اینترون است (۱۶). مطالعات اخیر نشان می دهد که ژن TSPY احتمالا قادر است زمان اسپرماتوژنزیس را با عمل انتقال پیام اسپرماتوگونی برای تقسیم میوز کنترل کند (۵۱). ژن CFTR روی کروموزوم شماره ۷ قرار گرفته و در ۶۰ تا۷۰ درصد از بیماران مبتلا به آپلازی مادرزادی دو طرفه در مجرای وابران (CBAVD- congenital bilateral aplasia of the vas deferens) دچار جهش شده است. جهش در ژن CFTR نه تنها منجر به فیبروز کیستیک می شود، بلکه سبب بیماری CBAVD در مجرای تناسلی مردان نیز می گردد. بیماری CBAVD نوعی از آزواسپرمی انسدادی است که در آن ارتباط میان اپیدیدیم و مجرای انزالی مسدود است (۳۰).

در این گروه از بیماران، راه انتقالی برای عبور اسپرماتوزوآی بالغ از بیضه و اپیدیدیم وجود ندارد. عدم حضور مجاری وابران منجر به تجمع ترشحات موکوسی در مجاری اپیدیدیم می شود که در نتیجه انسداد مجاری، این اتفاق می افتد. آسیب شناسی آزواسپرمی انسدادی اینگونه بیماران حدود ۳۰٪ تخمین زده می شود که ۲۵٪ آنها از CBAVD رنج می برند (۱۴). این لوکوس، پروتئین CFTR (Cystic fibrosis Tran membrane conductance regulator) را کد می کند که به عنوان یک کانال انتقالی تنظیم شونده با cAMP برای یونهای کلراید در ولتاژ پائین عمل می کند (۲۱و۱۴). پروتئین CFTR عضوی از خانوادهATP- binding cassette (از پروتئین های انتقالی) است. اختلال در ژن CFTR منجر به فیبروز کیستیک می گردد که با کلونیزاسیون مزمن سودوموناس آئروژینوزا همراه است (۱۴). جهش های ژن CFTR به ۶ کلاس (I- VI) و دو گروه عمده تقسیم می شود. گروه اول شامل آن دسته از ژن هایی هستند که که در آن پروتئین CFTR قادر نیست در سطح سلول تجمع یابد، چون بیوسنتز آن آسیب دیده (کلاس I و V) و یا اینکه فرآیند پیچش آنها در شبکه آندوپلاسمیک مختل شده است (کلاس II). در جهش هایی که به گروه دوم تعلق دارند، پروتئین CFTR در سطح سلول بیان می شود، اما ساختمان جهش یافته آن جهت انتقال یونهای کلراید ناتوان است، لذا یک اختلال در فعال سازی آنها به وجود می آید (کلاسIV) (۶۰و۲۴). ژن SHBG (sex hormone–binding globulin) که بر روی کروموزوم شماره ۱۷ قرار گرفته، از جمله ژن هایی است که اخیرا نقش آن در اسپرماتوژنزیس شناخته شده است. این ژن در انتقال هورمون های جنسی به بافت های هدف و همچنین کنترل میزان غلظت آندروژن ها در بیضه ها نقش دارد. آندروژن ها نقش مهمی در تمایز جنسی و فرآیندهای اسپرماتوژنزیس ایفا می کنند. اگر سطح آندروژن کاهش یابد، میزان باروری نیز کاهش می یابد. در یک مطالعه ای که اخیرا انجام گرفته است، اثرات پلی مورفیسم ژن SHBG را بر روی توانایی باروری مردان مورد بررسی قرار داده است. نتیجه حاصل از این تحقیق نشان داد که آلل های کوچکتر SHBG با افزایش سطح اسپرماتوژنزیس و تعداد اسپرم همراه هستند. آلل های کوچکتر SHBG با افزایش سطح SHBG همراه بوده که منجر به افزایش آندروژن های آزاد جهت تحریک فرآیند اسپرماتوژنیک می گردد (۶۱). از دیگر ژنهای اتوزومی که احتمالا در فرآیند باروری نقش ویژه ای دارند شامل ژن های گیرنده استروژنی ESR1 و ESR2 هستند (۴۷). بررسی های اخیر یک ارتباط تنگاتنگی را بین اسپرماتوژنزیس غیرطبیعی و ناکارایی استروژن نشان می دهد. این موضوع، بررسی ژنهای ESR را نیز به همراه دارد. ژن ESR1 که بر روی کروموزوم ۶ قرار گرفته است، دارای پلی مورفیسم های متعددی است که با فاکتورهای ناباروری در مردان مرتبط می باشد (۴۷). نقش ژن مربوط به گیرنده FSH (FSHR) نیز امروزه مورد بررسی عده ای قرار گرفت. این ژن بر روی کروموزوم ۲ قرار گرفته و گیرنده مربوط به هورمون FSH، یک هورمون ضروری برای عملکرد طبیعی گنادها را کد می کند. حذف های جزئی ژن FSHR، اثرات خفیفی بر روی اسپرماتوژنزیس دارد. با این حال، مطالعه بر روی این ژن همچنان ادامه دارد (۶۲). ژن MTHFR (methylene tetrahydrofolate reductase) که بر روی بازوی کوچک کروموزوم شماره ۱ قرار دارد، آنزیمی را که در متابولیسم فولات دخیل است، کد می کند. متابولیسم فولات یک فاکتور اساسی برای متیلاسیون DNA و فرآیندهای اسپرماتوژنزیس می باشد. کاهش فعالیت ژن MTHFR می تواند منجر به عدم کنترل متابولیسم فولیک اسید و نهایتا سبب خطا در متیلاسیون DNA ژنومی اختلال در اسپرماتوژنزیس گردد. گزارشاتی مبنی بر ارتباط پلی مورفیسم در این ژن با ناباروری وجود دارد (۴۷). بیماری کریپتورکیدیسم از دیگر فنوتیپ های ناباروری محسوب می گردد که احتمالا به واسطه فاکتورهای ژنتیکی حاصل می شود. جهش در ژن INSL3 (Insulin-like 3) بر روی کروموزوم شماره ۹ و ژن گیرنده آن LGR8 بر روی کروموزوم شماره ۲ با بیماری کریپتورکیدیسم مرتبط است. اینگونه موتاسیون ها در ۵٪ از بیماران کریپتورکیدیسم قابل مشاهده اند (۳۰).

با توجه به توضیحاتی که در ابتدای مباحث ارائه گردیده است، اکثر این بیماران نیز از مشکل ناباروری رنج می برند. علاوه بر موارد ذکر شده، ژن های دیگری نیز وجود دارند که جهش در آنها منجر به آسیب اسپرماتوژنزیس می گردد. اکثر آنها در کنترل ژنتیکی تکامل گناد مردان و برخی در تکامل بافت های سوماتیک دخیل هستند. از لحاظ کلینیکی، شناخته شده ترین آنها شامل سندرم حساسیت به آندروژن (AIS)، که در اثر جهش در ژن گیرنده آندروژن (AR) ایجاد می گردد. سندرم Idiopathic Hypo- and Hyper- Gonadotropic Hypogonadism (IHH)، که به خاطر جهش در ژن های گیرنده هورمون LH و FSH بوجود می آید. سندرم کالمن که به خاطر

[DOR: 20.1001.1.15614107.1393.16.11.7.7]
[DOI: 10.18869/acadpub.jbums.16.11.51]

جهش در ژن KAL-1 ایجاد می شود. همچنین سندرم Kartagener (KS) و Globozoospermia نیز در اثر جهش در ژن های دیگری حاصل می شود. سندرم اتوزومی غالب Dystrofica Myotonica (DM) که با جهش در ژن DM-1 حاصل شده و منجر به ناباروری می گردد و جهش در لوکوس ژنی DNA پلی مراز میتوکندریایی (POLG) که در ارتباط با ناباروری هستند، نیز از جمله مواردی هستند که کمتر مورد بررسی قرار گرفته اند (۱۴).

نتیجه گیری

با توجه به موارد ذکر شده و دخالت ژنهای متعدد در کنترل توانایی باروری مردان، بررسی علل ژنتیکی و مولکولی ناباروری مردان از اهمیت ویژه ای برخوردار است. از آنجایی که اختلال در عملکرد اسپرم علل های متعددی داشته و در بسیاری از موارد علت آنها ناشناخته است، لذا شناسایی نقش هر یک از این ژنهای موثر در فرآیند اسپرماتوژنز در کنترل مدیریت ناباروری، به ویژه برای مراکز IVF ضروری می باشد. به همین منظور یکی از مهمترین روشهای تشخیص علل ژنتیکی ناباروری مردان، آشنایی با انواع جهش ها و آسیب های احتمالی ناشی از این ژنها است.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از تمامی عزیزانی که از نقطه نظرات آنها استفاده شده و در هرچه بهتر شدن این مقاله ما را یاری کرده اند، تشکر و قدردانی به عمل می آید.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1393.16.11.7.7]
[DOI: 10.18869/acadpub.jbums.16.11.51]

Most Common Genetic Abnormality and Molecular Mutations on Human Sperm Y Chromosome and their Effects on Male Infertility

E. Tahmasbpour-Marzooni (MSc)[1], S.G.A. Jorsaraei (PhD)*[2]

1.Young Research Club, Islamic Azad University, Sari Branch, Sari, I.R. Iran.

2. Fatemeh Zahra Infertility and Health Reproductive Research Center, Babol University of Medical Sciences, Babol, I.R. Iran.

J Babol Univ Med Sci; 16(11); Nov 2014; PP:51-63

Received: Mar 26th 2013, Revised:Apr 30th 2013, Accepted:Jul 10th 2013.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVE: Chromosomal or mitochondrial DNA abnormalities are the main causes of male infertility. So far, a lot of genes are identified on X and Y chromosomes that control the spermatogenesis process in a special order. Y chromosome genes have an important role in sex determination and male reproduction process, and so any mutation or disruption on the Y chromosome genes effects on male fertility. In this study, several kinds of genetic disorders and new area of gene and mutation damaging on the Y chromosome was investigated.

METHODS: In this review article the genetic abnormalities induced by molecular mutations on Y chromosome was investigated.Papers pertaining to gene polymorphisms, abnormal spermatogenesis, genetic evaluation andandrogen receptor genes were used.Microdeletions, chromosomal abnormalities, molecular genetics, environmental conditions were also studied.

FINDINGS: Among 2000 genes involved in spermatogenesis, only 30 genes are located on Y chromosome. Environmental condition, hormonal and immune disorders, antioxidants, genetic factors and elements deficiency are effective in male infertility. Y chromosome abnormalities usually associated with the removal of some factors. Genes on Y chromosome usually have an important role in spermatogenesis and testes development.

Chromosomal translocation and loss of genetic material cause infertility. Microscopic deletion is usually transmitted to sons and their infertility cannot be solved even using the ICSI technique. Effect of genes polymorphism on male fertility is associated with a decrease in sperm count.

CONCLUSION: Azoospermic factor region on human Y chromosome contains a lot of genes which any mutation or deletion in these genes lead to impaired spermatogenesis and low sperm fertilization.

KEY WORDS: *Infertility, Sperm, Genes, Y Chromosome, Azoospermic Factor (AZF).*

Please cite this article as follows:

Tahmasbpour E, Jorsaraei SGA. Most common genetic abnormality and molecular mutations on human sperm Y chromosome and their effects on male infertility. J BabolUniv Med Sci 2014;16(11):51-63.

***Corresponding Author; S.G.A. Jorsaraei (PhD)**

Address: Department of Anatomy, Babol University of Medical Sciences, Babol, I.R. Iran

Tel: +98 11 32274881

E-mail:alijorsara@yahoo.com

[DOR: 20.1001.1.15614107.1393.16.11.7.7]

[DOI: 10.18869/acadpub.jbums.16.11.51]

References

1.Colagar AH, Jorsaraee GA, Marzony ET. Cigarette smoking and the risk of male infertility. Pak JBiolSci 2007; 10(21):3870-4.

2.Jorsaraei SGA, Firoozjaee A, Yousofnia Pasha Y, TahmasbpourMarzony E, Sarabi E. The effects of single dose treatment of diazinon on testes structure and spermatogenesis in rat. Yakhteh Med J 2010;12(1):39-42.

3.Jorsaraei SGA, Shibahara H, Ayustawati, et al. The Leptin concentrations in seminal plasma of men and its relationship to semen parameters. IranJ Reprod Med 2010;8(3):95-100.

4.Colagar AH, MarzonyET, Chaichi MJ. Zinc levels in seminal plasma are associated with sperm quality in fertile and infertile men. Nutr Res2009;29(2):82-8.

5.HosseinzadehColagar AH, Pouramir M, TahmaspourMarzoni ET. Seminal plasma total antioxidants capacity of the infertile smoker and nonsmoker men.ShahidChamranUnivJ Sci 2008;19(Section B):124-31.

6.Colagar AH, Marzony ET. Ascorbic acid levels in seminal plasma of fertile and idiopathic infertile men: determination and its relationship to sperm quality. J ClinBiochemNutr2009;45(2):144-9.

7.HosseinzadehColagar A, PouRamir M, TahmasbpourMarzony E,JorsaraeeSGA. Relationship between seminal malondialdehyde levels and sperm quality in fertile and infertile men. Brazilian Arch BiolTechnol 2009;52(6):1387-92.

8.TahmasbpourMarzony E, HosseinzadehColagar A. Azoospermicfactor and male infertility. 10th Iranian Genetics Congress, Razi Conferences Hall, Tehran-Iran. May 21-23 2008.[in Persian]

9.Colagar AH, Marzony ET. Ascorbic Acid in human seminal plasma: determination and its relationship to sperm quality. J ClinBiochemNutr 2009;45(2):144-9.

10.Ferlin A, Arredi B, Foresta C. Genetic causes of male infertility. ReprodToxicol 2006;22(2):133-41.

11.Briton-Jones C, Haines CJ.Microdeletions on the long arm of the Y chromosome and their association with male-factor infertility. Hong Kong Med J 2000;6(2):184-9.

12.Pina-Neto JM, Carrara RCV, Bisinella R, et al. Somatic cytogenetic and azoospermia factor gene microdeletion studies in infertile men. Braz J Med Biol Res 2006;39(4):555-61.

13.Teloken C, Arent A, Chammas M, Bertaiolli V, Marques DS, Badalotti M. Microdeletions of Y chromosome genes in infertile men. International Congress Series 2004; 1271:173-6.www.sciencedirect.com/science/journal/05315131/1271.

14.Vogt PH. Molecular genetic of human male infertility: from genes to new therapeutic perspectives. Curr Pharm Des 2004;10(5):471-500.

15.Alia S, Hasnain SE. Genomics of the human Y-chromosome 1. Association with male infertility. Gene 2003;321:25-37.

16.Foster JW, Graves JA. An SRY-related sequence on the marsupial X chromosome: implications for the evolution of the mammalian testis-determining gene. ProcNatlAcadSci USA 1994;91(5):1927-31.

17.Lahn BT, Pearson NM, Jegalian K. The human Y chromosome, in the light of evolution. Nat Rev Genet 2001;2(3): 207-16.

18.Ravel C, ChantotBastaraud S, McElreavey K, Siffroi JP. Molecular anomalies of the Y chromosome: consequences on male fertility. GynecolObstetFertil2006;34(10):885-93.

19.Singh AR, Vrtel R, Vodicka R, et al.Y chromosome and male infertility. Int J Hum Genet 2005;5(4):225-35.

20.Krausz C, Forti G, McElreavey K. The Y chromosome and male fertility and infertility. IntJ Androl 2003;26(2): 70-5.

21.Brown GM, Furlong RA, Sargent CA, et al. Characterization of the coding sequence and fine mapping of the human DFFRY gene and comparative expression analysis and mapping to the Sxr interval of the mouse Y chromosome of the Dffry gene. Hum Mol Genet 1998;7(1):97-107.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1393.16.11.7.7]
[DOI: 10.18869/acadpub.jbums.16.11.51]

22.deCarvalho CM, Santos FR. Human Y-chromosome variation and male dysfunction. J Mol Genet Med 2005;1(2): 63-75.
23.McElreavey K, Krausz C, Bishop CE. The human Y chromosome and male infertility. Results Probl Cell Differ 2000;28:211-32.
24.Seshagiri BP. Molecular insights into the causes of male infertility. JBiosci 2001;26(Suppl 4):429-35.
25.Skaletsy H, Kuroda-Kawaguchi T, Minx PJ, et al. The malespecific region of the human Y chromosome is a mosaic of discrete sequence classes. Nature 2003;423(6942):825-37.
26.Hargreave TB. Genetic basis of male fertility. Br Med Bull 2000;56(3):650-71.
27.Ravel C, Chantot-Bastaraud S, Houate BE, et al. Y-chromosome AZFc structural architecture and relationship to male fertility. FertilSteril 2009;92(6):1924-33.
28.Noordam MJ,Repping S. The human Y chromosome: a masculine chromosome. CurrOpin GenetDev 2006;16(3): 225-32.
29.Foresta C, Flohé L, Garolla A, Roveri A, Ursini F, Maiorino M. Male fertility is linked to the selenoprotein phospholipids hydroperoXide glutathione Peroxidase. BiolReprod 2002;67(3):967-71.
30.O'Flynn O'Brien KL, Varghese AC, Agarwal A. The genetic causes of male factor infertility: a review. FertilSteril 2010;93(1):1-12.
31.Emery BR, Carrell DT. The effect of epigenetic sperm abnormalities on early embryogenesis. Asian J Androl 2006; 8(2):131-42.
32.Carrell DT. Contributions of spermatozoa to embryogenesis: assays to evaluate their genetic andepigenetic fitness. Reprod Biomed Online 2008;16(4):474-84.
33.Lee YH, Kim T, Kim MH, Kim YT, Kim SH. Y chromosome microdeletions in idiopathic azoospermia and non-mosaic type of klinefelter syndrome. ExpMolMed 2000;32(4):231-4.
34.Egozcue S, Blanco J, Vendrell JM, et al. Human male infertility: chromosome anomalies, meiotic disorders, abnormal spermatozoa and recurrent abortion. HumReprod Update 2000;6(1):93-105.
35.Tiepolo L, Zuffardi O. Localization of factors controlling spermatogenesis in the nonfluorescent portion of human Y chromosome long arm. Hum Genet 1976;34(2):119-24.
36.Gianaroli L, Magli MC, Ferraretti AP, et al. Possible interchromosomal effect in embryos generated by gametes from translocation carriers. Hum Reprod 2002;17(12):3201-7.
37.Georgiou I, Syrrou M, Pardalidis N, et al. Genetic and epigenetic risks of intracytoplasmic sperm injection method. Asian J Androl 2006;8(6):643-73.
38.Meschede D, Lemcke B, Exeler JR, et al. Chromosome abnormalities in 447 couples undergoing intracytoplasmic sperm injection--prevalence, types, sex distribution and reproductive relevance. Hum Reprod 1998;13(3):576-82.
39.Kamp C, Huellen K, Fernandes S, et al.High deletion frequency of the complete AZFa sequence in men with Sertoli-cell-only syndrome. Mol Hum Reprod 2001;7(10):987-94.
40.Wimmer R, Kirsch S, Weber A, Rappold GA, Schempp W. The azoospermia region AZFa: an evolutionary view. CytogenetGenomeRes 2002;99(1-4):146- 50.
41.Ferras C, Fernandes S, Marques CJ, et al. AZF and DAZ gene copy-specific deletion analysis in maturation arrest and Sertoli cell-only syndrome. Mol Hum Reprod 2004;10(10):755-61.
42.Huynh T, Mollard R, Trounson A. Selected genetic factors associated with male infertility. Hum Reprod Update 2002;8(2):183-98.
43.Krausz C, Degl'Innocenti S, Nuti F, et al. Natural transmission of USP9Y gene mutations: a new perspective on the role of AZFa genes in male fertility. Hum Mol Genet 2006;15(18):2673-81.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1393.16.11.7.7]
[DOI: 10.18869/acadpub.jbums.16.11.51]

44.Galan JJ, Guarducci E, Nuti F, et al. Molecular analysis of estrogen receptor alpha gene AGATA haplotype and SNP12 in European populations: potential protective effect for cryptorchidism and lack of association with male infertility. Hum Reprod 2007;22(2):444-9.

45.Hughes JF, Skaletsky H, Pyntikova T, et al. Conservation of Y-linked genes during human evolution revealed by comparative sequencing in chimpanzee. Nature 2005;437(7055):100-3.

46.Tyler-Smith C. An evolutionary perspective on Ychromosomal variation and male infertility. IntJAndrol 2008; 31(4):376-82.

47.Vogt PH. Azoospermia factor (AZF) in Yq11: towards a molecular understanding of its function for human male fertility and spermatogenesis. Reprod Biomed Online 2005;10(1):81-93.

48.Lardone MC, Parodi DA, Valdevenito R, et al. Quantification of DDX3Y, RBMY1, DAZ and TSPY mRNAs in testes of patients with severe impairment of spermatogenesis. Mol Hum Reprod 2007;13(10):705-12.

49.Ditton HJ, Zimmer J, Kamp C, Rajpert-De Meyts E, Vogt PH. The AZFa gene DBY (DDX3Y) is widely transcribed but the protein is limited to the male germ cells by translation control. Hum Mol Genet 2004;13(19): 2333-41.

50.Repping S, Skaletsky H, Lange J, et al. Recombination between palindromes P5 and P1 on the human Y chromosome causes massive deletions and spermatogenic failure. Am J Hum Genet 2002;71(4):906-22.

51.NutiF, Krausz C. Gene polymorphisms/mutations relevant to abnormal spermatogenesis. Reprod Biomed Online 2008;16(4):504-13.

52.Martinez MC, Bernabe MJ, Gomez E, et al. Screening for AZF deletion in a large series of severely impaired spermatogenesis patients. J Androl 2000;21(5):651-5.

53.Calogero AE, Garofalo MR, Barone N, et al. Spontaneous transmission from a father to his sonof a Y chromosome microdeletion involving the deleted inazoospermia (DAZ) gene. J Endocrinol Invest 2002;25(7):631-4.

54.Ferlin A, Moro E, Rossi A, Dallapiccola B, Foresta C. The human Y chromosome'sazoospermia factor b (AZFb) region: sequence, structure, and deletion analysis in infertile men. J Med Genet 2003;40(1):18-24.

55.Fox MS, Pera RAR. Male infertility, genetic analysis of the DAZ genes on the human Y chromosome and genetic analysis of DNA repair. Mol Cell Endocrinol2002;186:231-9.

56.Saxena R, de Vries JW, Repping S, et al. Four DAZ genes in two clusters found in the AZFc region of the human Y chromosome. Genomics 2000;67(3):256-67.

57.Lin YW, Thi DAD, Kuo PL, et al. Polymorphisms associated with the DAZ genes on the human Y chromosome. Genomics 2005;86(4):431-8.

58.Yen HW, Jakimiuk AJ, Munir I, Magoffin DA. Selective alterations in insulin receptor substrates-1, -2 and -4 in theca but not granulosa cells from polycystic ovaries. Mol Hum Reprod 2004;10:473-9.

59.De Vries JWA, Repping S, Oates R, Carson R, Leschot NJ, Van der Veen F. Absence of deleted in azoospermia (DAZ) genes in spermatozoa of infertile men with somatic DAZ deletions. FertilSteril 2010;75(3):476-9.

60.Bobadilla JL, MacekJr, Fine JP, Farrell PM. Cystic fibrosis: a worldwide analysis of CFTR mutations-correlation with incidence data and application to screening. Hum Mutat 2002;19(6):575-606.

61.Lazaros L, Xita N, Kaponis A, Zikopoulos K, Sofikitis N, Georgiou I. Evidence for association of sex hormone-binding globulin and androgen receptor genes with semen quality. Andrologia 2008;40(3):186-91.

62.Tuttelmann F, Rajpert-De Meyts E, Nieschlag E, Simoni M. Gene polymorphisms and male infertility-a meta-analysis and literature review. Reprod Biomed Online 2007;15(6):643-58.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1393.16.11.7.7]
[DOI: 10.18869/acadpub.jbums.16.11.51]