ترجمه فا

TarjomeFa.Com

ارائه شده توسط:

سایت ترجمه فا

مرجع جدیدترین مقالات ترجمه شده

از نشریات معتبر

نقش میکرو RNA ها در تنظیم اسپرماتوژنز پستانداران

چکیده

اسپرماتوژنز پستانداران دارای سه روند مستمر و سازماندهی شده است که طی آن اسپرماتوگونیا تحت تاثیر میتوز قرار می گیرد و به اسپرماتوسیت تمایز پیدا می کند، سپس برای ایجاد اسپرماتید هاپلوئید[1]میوز رخ می دهد و در نهایت تبدیل به اسپرم[2]می شود. این فرایندها به الگوهای دقیق و مناسب تنظیم بیان ژن ، نیاز دارند. MicroRNAs کلاس جدیدی از تنظیم کننده های پس از رونویسی[3]هستند. مدارک جمع آوری نشان داده اند که میکرو RNA ها در سلول خاص یا مرحله ای خاص در طول اسپرماتوژنز بیان می شوند. در این بررسی، ما بر نقش میکرو RNA ها در اسپرماتوژنز تمرکز می کنیم. ما نشان دادیم که N6-methyladenosine (m6A) در بیوژنز میکرو RNA ها دخیل است و miRNA تغییرات m6A را بر روی mRNA را تنظیم می کند وآن miRNA های خاص به عنوان بیومارکرهای بالقوه برای فاکتور ناباروری مردان مورد استفاده قرار می گیرند که به درک عمیق تر از نقش میکرو RNA در اسپرماتوژنز کمک می کند.

کلید واژه ها: میکرو RNA ها، متیلاسیون RNA، اسپرماتوژنز

زمینه

باروری مردان به تداوم موفق اسپرماتوژنز وابسته است؛ که فرآیندی بسیار سازمان یافته از تمایز سلول های بنیادی در لوله های منی ساز[4] در بیضه ها است. سلول های بنیادی اسپرماتوگونیا (SSC[5]) یک زیرمجموعه از اسپرماتوگونیاهای تمایز نیافته هستند که قادر به خودسازی هستند تا بتوانند مخزنی از سلول های SSC را ایجاد کنند و یا تمایز یابند و نسل های اسپرماتوژنیک را ایجاد کنند و بنابراین از تولید مستمر اسپرماتوزا حمایت می

[1] haploid spermatids
[2] spermatozoa
[3] post-transcription
[4] seminiferous
[5] Spermatogonial stem cells

کنند. اسپرماتوژنز زمانی شروع می شود کهSSC ها وارد فرایند تمایز شوند [۱]. اسپرماتوگونیا به فاز میوتیک وارد می شوند و به اسپرماتوسیت تبدیل می شوند. پس از یک دوره میوز یک طولانی مدت، اسپرماتوسیتهای preleptotene به اسپرماتوسیتهای ثانویه تبدیل می شوند و برای تولید اسپرماتید های هاپلوئید گرد، وارد میوز دو می شوند [۲]، که تحت اسپرمیوژنز قرار می گیرد که شامل بیوژنز آکروزوم[۶] ایجاد فلاژل، تراکم کروماتین، سازماندهی مجدد سیتوپلاسمی و خروج است [۳]. در نهایت، اسپرماتیدهای گرد تبدیل به اسپرماتوزوا می شوند، که به داخل توبول های لومن های منی ساز آزاد می شود [۴].

این اسپرماتوژنز بسیار سازمان یافته مستلزم تنظیم دقیق مکانی و زمانی بیان ژن است که تحت فرآیندهای رونویسی، پس از رونویسی و اپی ژنتیکی قرار دارد [۵، ۶]. بیش از یک هزار ژن کد کننده پروتئینی که در اسپرماتوژنز دخیل هستند، شناسایی شده اند [۷، ۸]. با این حال، مکانیسم هایی که این ژن های مربوط با اسپرماتوژنز را واسطه گری می کنند، به طور کامل کشف نشده اند.(microRNAs (miRNAs, miR ، RNA های کوچک غیرکدکننده تک رشته ای (۲۲ نوکلئوتیدی) با تکثیر، تمایز سلولی و آپوپتوز مرتبط هستند [۹-۱۱]. داده های ترانسکریپتوم نشان می دهد که miRNA ها در طول اسپرماتوژنز به طور گسترده رونویسی می شوند.miRNA ها در سلول های خاص به صورت متفاوت و به شیوه خاص بیان می شوند([۱۲، ۱۳]، Chen و همکاران، داده ها منتشر نشده). برخی از miRNAs به طور خاص در نوع خاصی از سلول های بنیادی مردانه بیان می شود، در حالی که برخی دیگر به طور عمومی در میان انواع مختلفی از سلول های بیضه بیان می شوند. شواهد حاکی از آن است که miRNA ها برای توسعه و تمایز سلول های بنیادی مردان ضروری هستند [۱۷-۱۴]. اخیرا چندین مطالعه نقش miRNAs در اسپرماتوژنز و باروری را گزارش کرده اند [۵، ۶، ۱۰، ۱۱]. در این مقاله، ما بطور خلاصه آخرین پیشرفت ها در زمینه miRNAs در تنظیم اسپرماتوژنز را بیان کردیم.

بیوژنز miRNA

[6] acrosomal biogenesis

در حال حاضر ۱۸۸۱ لوکوس miRNA در ژنوم انسان در پایگاه داده miRNA (http://www.mirbase.org) ثبت شده است. آنالیزها نشان داده است که ژن های miRNA (20-18) ۱٪ از ژنوم انسان را در بر می گیرد ، که حدود نیمی از ژن های miRNA بر روی اینترون های ژنوم میزبان(intronic miRNAs) واقع شده اند . با این حال، سطح بیان برخی از miRNA های اینترونی همبستگی پایینی با ژن های میزبان خود را نشان می دهند. به احتمال زیاد این miRNA ها از واحدهای رونویسی منحصر به فرد مستقل از ژن های میزبان رونویسی می شوند [۲۴-۲۲].

بیوژنز miRNAs در چند سطح، از جمله رونویسی miRNA، پردازش توسط Drosha و Dicer، متیلاسیون RNA، uridilation و آدنیلاسیون[7](شکل ۱) [۲۷-۲۵] مدولاسیون می شود. رونوشت های اولیه، miRNA های اولیه (pri-miRNAs) نامیده می شوند که از لحاظ طول از چند صد تا هزاران نوکلئوتید متغیر هستند [۲۵].-pri miRNAs ها توسط متیل ترانسفراز لایک سه [8] متیله می شوند و برای شناخت و پردازش توسط ناحیه ۸ بحرانی سندرم دی جورج علامت گذاری می شوند ((DGCR8)(۲۸). سپس pri-miRNAs توسط drosha (ribonuclease III (Drosha و کوفاکتور آن یعنی DGCR8 به یک پیش سازmiRNAs (premiRNAs) با ۷۰ نوکلئوتید طول پردازش می شود . miRNA ها سپس توسط اکسپورتین[9] ۵ (EXP5) همراه با [Ran-GTP 31 و 32] به سیتوپلاسم منتقل می شود و توسط Dicer به RNA های دو رشته ای (dsRNAs)۲۲ جفت بازی برش داده می شود [۳۳–۳۵]. این dsRNA ها بر روی یک پروتئین Argonaute (AGO) بارگذاری می شوند تا یک کمپلکس خاموش کننده miRNA [10]تشکیل شوند که در آن یک رشته از RNA دو رشته ای ۲۲ نوکلئوتیدی در AGO به عنوان miRNA بالغ باقی می ماند، در حالیکه رشته دیگر تخریب می شود [۳۶]. جالب توجه است، Alarcon و همکاران. اخیرا گزارش کرده اند که RNA-binding protein heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A2/B1 (HNRNPA2B1) ، m6A حامل

---

[7] adenylation
[8] methyltransferase like 3 (METTL3)
[9] exportin 5
[10] miRNA-induced silencing complex

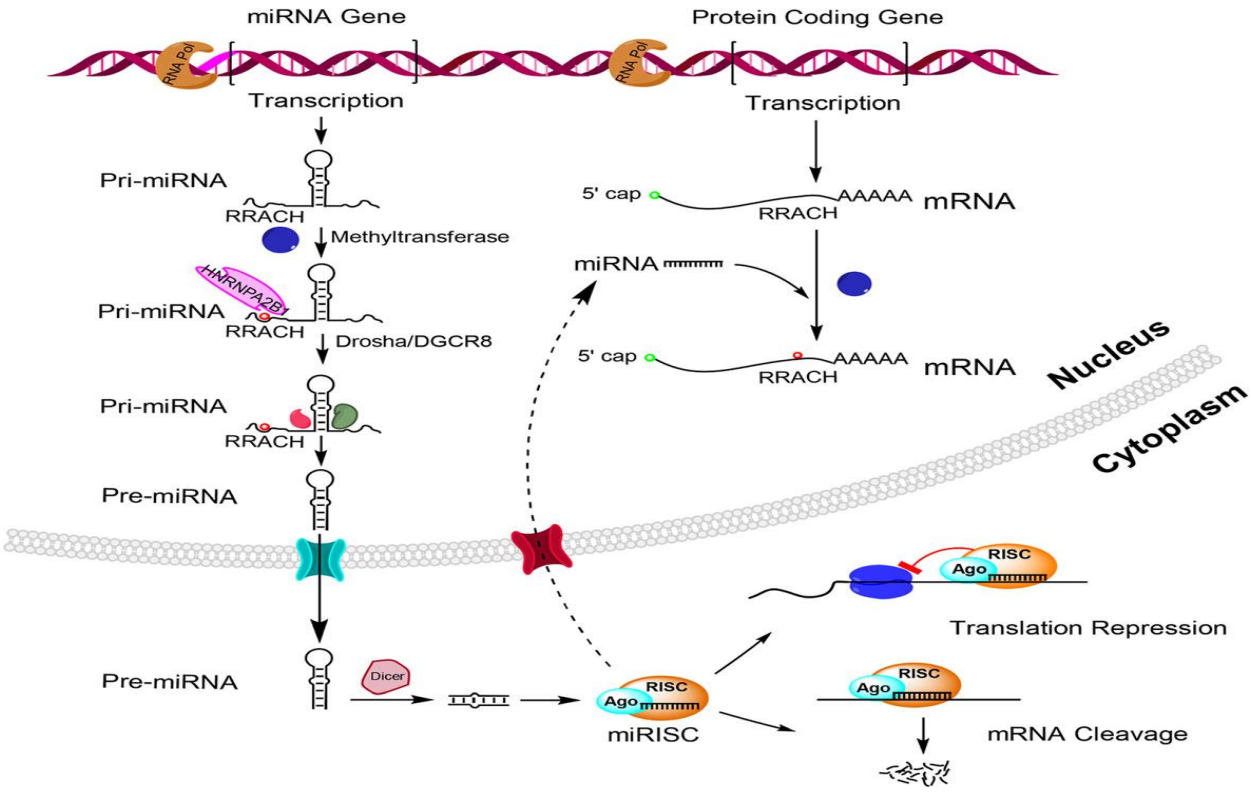
pri-miRNAs را به هم متصل می کند و با DGCR8 وارد واکنش می شود و بنابراین پردازش miRNA ها را آسان می کند [۳۷]. با در نظر گرفتن این قضیه، از دست دادن HNRNPA2B1 یا کاهش METTL3 منجر به انباشت همزمان miRNA های غیر پردازش شده و کاهش miRNA های بالغ کلی می شود [۲۸، ۳۷].بنابراین، علامت متیلاسیون به عنوان یک تغییر کلیدی پس از رونویسی عمل می کند که آغاز بیوژنز miRNA را تسریع می کند.

مکانیسم عمل miRNA

معمولا یک جفت شدن بازی خاص بین miRNAs و mRNA ها موجب تخریب mRNA یا سرکوب ترجمه می شود [۳۸].در پستانداران، جفت شدن سراسری بین یک miRNA و هدف آن معمولا ناقص است، که اجازه می دهد هر miRNA به طور بالقوه تنظیم RNA های متعدد را انجام دهد [۳۹]. برآورد شده است که یک miRNA می تواند به طور متوسط ۴۰۰ ژن را هدف قرار دهد [۱۹]. برعکس، بیان یک ژن تنها می تواند توسط miRNA های متعدد تعدیل شود [۴۰].

جالب توجه است، به تازگی گزارش شده است که miRNAs از طریق یک مکانیزم جفت شدن توالی، تغییرات m6A در mRNA ها را تنظیم می کند. در نتیجه، دستکاری بیان miRNA منجر به تغییر در اصلاح m6A از طریق واسطه گری اتصال METTL3 به mRNAs می شود(شکل ۱) [۴۱]. تغییر m6A، به نوبه خود، متابولیسم mRNA را تعدیل می کند و بنابراین یکی دیگر از کنترل های پس از رونویسی بیان ژن است [۳۷، ۴۲، ۴۳]. شواهد نشان می دهد که متیلاسیون m6A سرنوشت سلول های بنیادی را با تنظیم انتقال سلول های چند توانه به سلمت تمایز [۴۱، ۴۴، ۴۵] تعیین می کند. جالب توجه است، کمبود ALKBH5، که یک m6A دمتیلاز است ،منجر به اسپرماتوژنز نابجا و آپوپتوز در بیضه موش از طریق دمتیلاسیون m6A در mRNAs می شود [۴۶].

[1] pluripotent [1]



شکل ۱ بیوژنز و عملکرد miRNAs

عملکرد miRNAs در اسپرماتوژنز

مدل های موشی knockout شده دایسر شرطی[۱۲]

اهمیت کلی miRNA سیگنالینگ برای تنظیم اسپرماتوژنز با استفاده از knockout شرطی Dicer در سلول های بنیادی نشان داده شده است. ریشه کنی Dicer1 در پرواسپرماتوگونیا درست قبل از تولد و با استفاده از بیان Cre مشتق شده از پروموتور DDX4، منجر به تغییر در روند پیشرفت میوز ، افزایش قابل توجه در آپوپتوز در اسپرماتوسیت های پاکی تن،[۱۳]کاهش تعداد اسپرماتیدهای گرد و نقص های مورفولوژیک در اسپرم ها شد. علاوه بر این، Ngn3 به صورت درون زاد در اسپرماتوگونی نوع A بیان می شود که از روز ۵ بعد از تولد شروع می شود[۴۸، ۴۹] . در مدل موشی که حذف انتخابی Dicer1 در اسپرماتوگونی نوع A توسط Cre مشتق از پروموتور Ngn3

---

[1] Conditional Dicer knockout mouse models [2]

[1] pachytene [3]

صورت گرفته ، اولین نقص واضح در اسپرماتیدهای هاپلوئیدی گرد نشان داده شد. اسپرمیوژنز به شدت در معرض خطر قرار گرفت [۵۰]. به طور مشابه، تخریب شرطی Dicer1 با استفاده از ترانسژن StragCrدر اسپرماتوگونیا اولیه منجر به ایجاد فنوتیپ قابل مقایسه با حذف Dicer1 مشتق از Ngn3Cre [۴] شد. علاوه بر این، حذف Dicer1 در اسپرماتید هاپلوئید با استفاده از ترانسژن protamine 1 (Prm1)-Cre به مورفولوژی غیر طبیعی در اسپرماتیدهای دراز و اسپرم منجر شد. [۵۳]. اما، شدت تغییر فنوتیپ در آنهایی که دچار نقص Prm1Cre-Dicer1 بودند؛ نسبت به آنهایی که Dicer1 از پرواسپرماتوگونیا و اسپرماتوگونیا حذف شده بود، کمتر بود [۵۳]. به طور خلاصه، هر چه تخریب Dicer زودتر رخ دهد، عوارض جانبی شدیدتری بر اسپرماتوژنز ایجاد می کند. بنابراین، کنترل پس از رونویسی توسط miRNA یک تنظیم کننده مهم برای اسپرماتوژنز است.

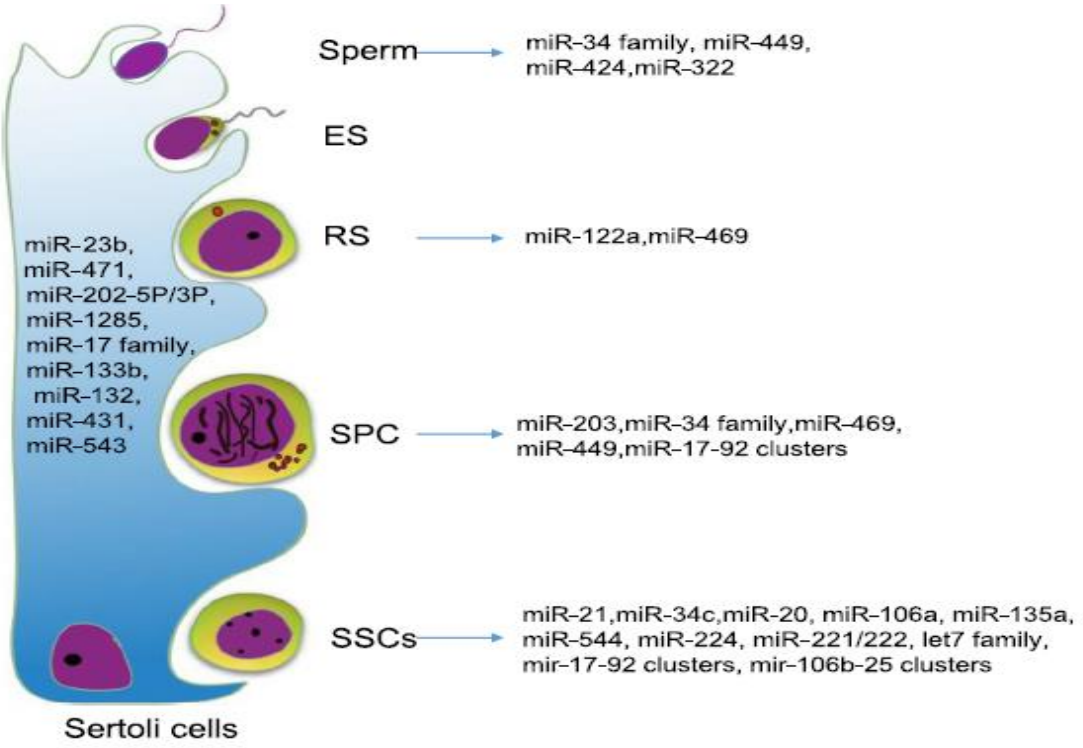
نقش miRNAs در تمایز و خود بازسازی SSC

SSCs پایه ای از اسپرماتوژنز است که شامل تعادل ظریف بین خود بازسازی و تمایز SSC ها برای اطمینان از تولید مادام العمر اسپرم است. در بیضه ها SSCs در یک محیط میکرو [۵]محصر به فرد یا "نیچ" قرار دارند. فاکتور نوروتروفیک مشتق از رده سلولی گلیال [۶]در نیچ ، اولین فاکتور پاراکرین به خوبی شناخته شده است که خود بازسازی SSC را بهبود می بخشد [۵۴]. سیگنالینگ GDNF از طریق تیروزین کیناز RET [۵۵] عمل می کند و نیاز به کو رسپتور GFRα1 خاص گیرنده [۵۶] در SSC های موش نیاز دارد [۵۷]. شواهد نشان داده است که از طریق مسیر وابسته به PI3K / AKT [۵۸] یا مسیر کیناز خانواده SRC[۷](SFK)، GDNF بیان فاکتورهای رونویسی-B cell CLL/ lymphoma 6 member B (BCL6B), ETS variant 5 (ETV5), DNA binding protein 4 (ID4), LIM homeobox 1 (LHX1) and POU class 3 homeobox 1 (POU3F1)) را برای پیش برد خود بازسازی SSC تنظیم می کند.

---

[1] Ngn3Cre-driven Dicer1 [4]
[1] microenvironment [5]
[1] glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) [6]
[1] SRC family kinase [7]

miRNAs به حفظ و نگهداری مجموعه SSCs کمک می کند. نشان داده شده که miR-20 همراه با miR-21، -34c، -135a، -146a، -182، -183، -204، -465a-3p، -465b-3p، -465c-3p، -465c- 5p و -۵۴۴ به ترتیب در جمعیت غنی از SSC بیان می شوند (شکل ۲) [۶۰، ۶۱]. مهمتر از آن، miR-20، miR-21 و miR-106a به حفظ هوموستاز SSC موش کمک می کند [۶۱].



شکل ۲ بیان miRNA های مرتبط در سلول های بیضه

miR-135a از طریق تنظیم FOXO1 که افزایش میزان پروتئین Ret در سطح سلول SSC را القا می کند، نگهداری SSC های رت را واسطه گری می کند [۶۲]. علاوه بر این، miR-544 تنظیم خودبازسازی SSCs بز را با هدف قرار دادن ژن promyelocytic leukemia zinc finger (PLZF)، که بعنوان اولین عامل رونویسی دخیل در در خود بازسازی SSC شناخته شده است، تنظیم می کند [۶۳]. به طور مشابه، miR-224 از طریق تنظیم PLZF و GFRα1 ، خودبازسازی SSC موش را واسطه گری می کند [۶۴].جالب توجه است، miR-

34c در SSC های بز بیان می شود و آپوپتوز SSC را از طریق p53 تشدید می کند [۶۵]. به تازگی کشف شد که miR-204 در تنظیم تکثیر SSC سویه شیری بز از طریق هدف گیری Sirt1 مشارکت داشته است (۶۶). به طور خلاصه، miRNAs در تنظیم سرنوشت SSC دخیل هستند.

از سوی دیگر، برخی از miRNA ها شناسایی شده اند که در تمایز اسپرماتوگونی نقش دارند. این مسئله که رتینوئیک اسید (RA) برنامه های متوالی تمایز اسپرماتوگونیال و ورود به میوز را هدایت می کند، به خوبی شناخته شده است [۶۷، ۶۸]. تنظیم miR-146 (۶۹), miR-let7 family miRNAs و گروه [۷۰], miR-17-92 and miR-106b-25 در طول تمایز اسپرماتوگونیال ناشی از RA ، به صورت کاهشی است. مهمتر از آن، از بین بردن سلول های اختصاصی سلول های اختصاصی بنیادی از گروه miR-17- 92 ، منجر به کاهش تعداد SSC و اسپرماتوگونی شد و اسپرماتوژنز را با اخلال مواجه کرد [۷۱، ۷۲].جالب توجه است که قرار گرفتن در معرض RA موجب کاهش بیان miR-221/222 می شود، در حالی که GDNF فراوانی miR-221/222 را در جهت مثبت(افزایش) تنظیم می کند. بیان بیش از حد miR-221/222 در اسپرماتوگونیای غیر تمایز یافته، آنها را به انتقال ناشی از RA به اسپرماتوگونی تمایز یافته c-kit مثبت مقاوم می سازد [۷۳]. علاوه بر این، miR-34c تمایز SSC و فرآیند میوز را با هدف قرار دادن NANOS2 و افزایش بیان ژن های تنظیم کننده میوز یعنی Stra8، Scp3 و Dazl تحریک می کند [۷۴]. روی هم رفته، miRNAs با تنظیم پس از رونویسی تمایز اسپرماتوگونیا مرتبط است.

نقش miRNAs در میوز و اسپرمیوژنز

شواهد در حال رشد نیز نشان داده است که miRNA های خاص میوز را تنظیم می کنند (شکل ۲). میزان بیان گروه miR-449 زیاد است و در آغاز میوز در طی رشد بیضه و در بیضه های بالغ در جهت مثبت تنظیم می شود(بیان آن افزایش میابد). الگوی بیان گروه miR-449 شبیه به miR-34b / c است. علاوه بر این، گروه miR-34b / c و miR-449 دارای ناحیهseed مشابه هستند و بنابراین مجموعه های مشابهی از mRNA ها را هدف قرار می دهند [۷۸-۷۵]. نقص گروه miR-34 یا گروه miR-449 در رشد سلول های ژرم مرد ،هیچ مشکلی

ایجاد نمی کند. با این حال، از بین بردن همزمان این دو گروه منجر به دو شکلی شدن جنسیت[۱۸] و ناباروری شد، که نشان می دهد که گروه miR-34b / c و miR-449 به طور غیرمستقیم در تنظیم اسپرماتوژنز [۷۱] نقش دارند. علاوه بر این، miR-18، یکی از اعضای گروه miR-17-92 است که به فراوانی در اسپرماتوسیت ها بیان می شود. miR-18 فاکتور شوک حرارتی ۲ (Hsf2) را هدف قرار می دهد، که یک فاکتور رونویسی حیاتی برای اسپرماتوژنز است [۷۹]. در نهایت، miR-34b-5p با هدف گیری Cdk6، پیشرفت میوز را تنظیم می کند [۸۰].

زمانی که هیستون ها توسط پروتئین های بسته بندی DNA ، مانند ترانزیشن پروتئین (TPs) و پروتامین ها (PRM ها) که مختص سلول های بنیادی نر هستند، جایگزین می شوند یک ترکیب مجدد کروماتین منحصر به فرد در هنگام اسپرماتوژنز اتفاق می افتد [۸۱، ۸۲]. در سلول های زایای پس از میتوزی، بیان موقتی TP ها و PRM ها برای فشردگی و تراکم کروماتین در طول اسپرمیوژنز پیش نیاز است [۸۳]. برای تضمین این الگوریتم بیان زمانبندی شده، Tp و Prm تحت کنترل یک کارآمد پس از رونویسی قرار می گیرند. نشان داده شده است که miR-469 ،ترجمه TP2 و PRM2 را با هدف قرار دادن mRNA ، Tp2 و Prm2 در اسپرماتوسیت های پاکی تن و اسپرماتید گرد مهار می کند [۸۴]. برعکس، miR-122a که به طور فراوانی در سلول های زایای مرد در مراحل آخر بیان می شود، بیان MRNA Tp2 را از طریق برش RNA کاهش می دهد [۸۵]. اگرچه اکثر miRNA ها در طول اسپرمیوژنز ناپدید می شوند، نشان داده شده که miRNA های اسپرم نیز نقش مهمی ایفا می کنند. miR-34 در اسپرم و زیگوت های موش وجود دارد اما نه در تخمک ها و یا در جنین هایی که بیش از یک مرحله سلولی دارند [۸۶]. پس از لقاح، miR-34c از اسپرم ها به زیگوت منتقل می شود که بیان Bcl-2 و p27 را کاهش می دهد، که منجر به ورود به مرحله S و اولین برش می شود. علاوه بر این، تزریق مهار کننده miR-34c به زیگوت ها، از سنتز DNA جلوگیری می کند و از اولین بخش تقسیم ممانعت می کند که نشان می دهد که miR-34cاسپرم برای شکاف زایگوت مورد نیاز است [۸۶].علاوه بر این، اختلال در تنظیم miR-424/322 باعث ایجاد شکست دو رشته DNA در اسپرم می شود [۸۷]. مهمتر از همه، مجموعه ای از miRNAs اسپرم در مردان مبتلا

---

[1] sexually dimorphic [8]

به آستنواسپرمی و oligoastheno- zoospermic در مقایسه با مردان نرموزواسپرمی،به طور متفاوت بیان شده است [۸۸، ۸۹]. علاوه بر این، miR-151a-5p در موارد شدید آستنواسپرمی در مقایسه با کنترل های سالم فراوان تر است و در عملکرد بیولوژیکی میتوکندری نقش دارد [۵۳، ۹۰]. بنابراین، miRNA های خاص به عنوان بیومارکرهای بالقوه برای ناباروری مردان مورد استفاده قرار گرفته اند [۹۱].

miRNAs در سلول های سوماتیک بیضه

اسپرماتوژنز توسط سلول های سرتولی بیضه، سلول های میوئید پیرامون لوله ای (PTM) و سلول های لیدیگ [۹۲-۹۴] پشتیبانی می شود. فاکتورهای فرعی حاصل از این سلول های سوماتیک باعث وقوع رویدادهای خاصی در سلول های بنیادی می شود که باعث اسپرماتوژنز می شوند یا بر آن تاثیر می گذارند. نشان داده شده است که miRNAs در سلول های استرولی بسیار زیاد است (شکل ۲) [۱۲، ۹۵، ۹۶]. MiR-133b و miR-202 در پاتوژنز آزواسپرمیا یا سندرم Sertolicell-only دخیل هستند [۹۷، ۹۸].حذف شرطی Dicer1 از سلول های Sertoli، با استفاده از Anti- Müllerian hormone (Amh) promoter-driven Cre در موش ها، منجر به اختلال در اسپرماتوژنز و تخریب پیشرونده بیضه می شود، که نشان می دهد که miRNAs در سلول های Sertoli نقش مهمی در اسپرماتوژنز دارند [۹۹، ۱۰۰]. به طور خاص، miR-133b موجب تکثیر سلول های Sertoli انسان با هدف گیری GLI3 و واسطه گری بیان Cyclin B1 و Cyclin D1می شود.[97] . علاوه بر این، miR-762 باعث رشد سلول های Sertoli نابالغ خوک از طریق ring finger protein 4 (RNF4) می شود.

FSH و آندروژنها اساسا برای اسپرماتوژنز مهم هستند. برای تشریح مکانیزم های مولکولی که FSH و آندروژن در سلول های Sertoli ، به واسطه آن عمل می کنند، Nicholls و همکاران. [۱۰۲] بیان و تنظیم میکرو RNA ها (miRNAs) را بررسی کردند. نویسندگان دریافتند که یک زیرمجموعه از miRNAs پس از سرکوب هورمون در مدل موش و کشت in vitro سلول های Sertoli اولیه موش صحرایی ،افزایش می یابد. جالب توجه است، Pten، فسفاتاز داخل سلولی و Eps15، یک واسطه اندوسیتوز، با کاهش هورمون ها ،کاهش یافتند[۱۰۲]. در انطباق با آن،

بیان بیش از حد miR-23b in vitro منجر به کاهش ترجمه پروتئین PTEN و EPS15 شد. به طور مشابه، با استفاده از سرکوب آندروژن و جایگزینی آندروژن، چانگ و همکاران. [۵۳] نشان دادند که آندروژن بیان چندین میکرو RNA را در سلول های Sertoli موشی تنظیم می کند [۱۰۳]. یکی از اهداف miRNAs در این مطالعه، desmocollin-1 (Dsc1) است که نقش کلیدی در چسبندگی سلول به سلول در سلول های اپیتلیال دارد [۱۰۴]. از سوی دیگر، سطح بالای استرادیول با ناباروری مردان ارتباط دارد [۱۰۵]. شواهد نشان می دهد که استرادیول تکثیر سلول های Sertoli را به شکل وابسته به دوز تنظیم می کند، که در آن خانواده miR-17 و miR-1285در این تنظیمات دخیل هستند [۱۰۶، ۱۰۷].به طور خلاصه، رونوشت miRNA یک پارادایم جدید در وابستگی اسپرماتوژنز به هورمون است.

سلول های لیدیگ مسئول تولید آندروژن هستند که برای تولید اسپرم ضروری است [۱۰۸]. فاکتور رشد فیبروبلاست اساسی (bFGF) باعث توسعه سلول های لیدیگ بنیادی و مهار تولید آندروژن وابسته به تحریک LH ،توسط تنظیم miRNA ها می شود [۱۰۹]. جالب توجه است که تعدادی miR-140-5p / 140-3p در سلولهای لیدیگ موش های کنترل در بیضه های در حال رشد وجود دارد. حذف miR-140-5p / miR-140-3p موجب افزایش تعداد سلول های لیدیگ می شود، که نشان می دهد که miRNAs به احتمال زیاد در تنظیم بیان عوامل تولید شده توسط سلول های Sertoli نقش دارند که تمایز سلول های لیدیگ را تنظیم می کنند (۱۱۰).

به طور خلاصه، این یافته ها نشان می دهد که miRNAs توسعه و عملکرد سلول های Sertoli و سلول های لیدیگ را تنظیم می کنند که باعث ایجاد یک نیچ برای SSC می شود و در نتیجه باعث حمایت ساختاری و تغذیه ای برای سلول های بنیادی می شود. بنابراین، miRNAs در سلول های سوماتیک نقش مهمی در اسپرماتوژنز دارند.

نتیجه گیری و دیدگاه ها

تنظیم گسترده و دقیق بیان ژن برای اسپرماتوژنز پیش نیاز است. miRNAs در سلول خاص یا در مرحله خاص در طول اسپرماتوژنز بیان می شوند . با این حال، نقش ها و مکانیزم های زیربنایی بسیاری از این miRNA ها در

اسپرماتوژنز عمدتا ناشناخته باقی می ماند . مطالعات آینده باید در درجه اول بر کشف نقش های شناخته نشده miRNA های اختصاصی سلول های بنیادی در اسپرماتوژنز تمرکز کنند. توالی یابی RNA کوچک تک سلول می تواند برای شناسایی دقیق miRNA ها در نوع خاصی از سلول های زایا کمک کننده باشد. در ضمن ، کشت طولانی مدت SSC ها و القای تمایز سلول های بنیادی نر در محیط آزمایشگاهی، می تواند توضیح نقش یک miRNA خاص و یا گروه miRNA را در شرایط آزمایشگاهی امکانپذیر کند. استفاده از سیستم CRISPR / Cas9 و استراتژی های knockout کردن شرطی، می تواند درک عملکرد miRNA را سرعت می بخشد. دوم، شواهد در حال رشد نشان داده شده است که برخی از miRNA های خاص ترجیحا در سلول های سوماتیک بیضه بیان می شوند. اما معلوم نیست که آیا این miRNA ها به عنوان فاکتورهای ترشحی پاراکرین در نیچ SSC عمل می کنند و یا به طور غیر مستقیم باعث ترشح عوامل رشد، مانند GDNF می شوند، که بعد از آن سلول های بنیادی را تحت تاثیر قرار می دهند. سلول های سوماتیک بیان کننده miRNA بیشتری نیاز است تا عملکرد آنها مشخص شود. ثالثا نشان داده شده است که برخی از عوامل رونویسی، خودبازسازی SSC را بهبود می بخشد (مثلا BCL6B، BRACHYURY، ETV5، ID4، LHX1 و POU3F1)، در حالی که چندین عامل رونویسی (DMRT1، NGN3، SOHLH1، SOHLH2، SOX3 ، و STAT3) باعث تمایز اسپرماتوگونی می شوند (۱۱۱). با این حال، مشخص نیست که چطور و کدام miRNA / miRNA بیان این عوامل رونویسی را تنظیم می کند. چهارم اینکه اخیرا کشف شده است که متیلاسیون RNA در پردازش pri-miRNA دخیل است [۲۸، ۳۷]، که راه گشای کشف متیلاسیون RNA در سنتز و عملکرد miRNAs است. پژوهش های آینده توجه فزاینده ای به درک عملکرد بیولوژیکی تغییرات اپی ژنتیک (یا مارکرها) در طول رشد سلول های بنیادی ایجاد خواهد کرد. در نهایت، miRNA های خاصی در اسپرماتوزوا یا پلاسمای سمینال به عنوان بیومارکرهای بالقوه برای ناباروری مردان مورد استفاده قرار می گیرند. تفسیر miRNA ها و کشف مکانیسم های تنظیم کننده آن در پاتوژنز، امکان درک اتیولوژی ناباروری و عقیمی مرد را فراهم می کند. به طور کلی، پاسخ دادن به این سوالات این سؤالات، روزنه های امید جدیدی را در مورد نقش محوری miRNA در اسپرماتوژنز و باروری به وجود خواهد آورد.

اختصارات

Aal: Aalign؛ Ad: نوع تیره A، AGO: پروتئین Argonaute؛ Apr: ALKBH5: alkB homolog5; Apair; A single ;As: ATF1 : عامل فعال کننده رونویسی فعال ۱؛bFGF: فاکتور رشد فیبروبلاست پایه؛ DGCR8: منطقه ۸ بحرانی سندرم دی جورج، DMRT1: فاکتور رونویسی ۱ مربوط به دو جنس و mab-3 Drosha: Drosha ribonuclease III، Dsc1: Desmocollin-1؛ E2F1: فاکتور رونویسی E2F ETV5: ETS؛1 نوع ۵؛FOXO1: Forkhead box protein O1; EXP5: Exportin5; FSH : هورمون تحریک کننده فولیکول؛ FTO: توده چربی و پروتئین مرتبط با چاقی (FTO)؛GDNF : عامل مشتق از سلول گلیال؛GFRα1: گیرنده خانواده GDNF alpha-1؛ GLI family zinc finger3 :GLI3; HNRNPA2B1: ریبونوکلئوپروتئین هسته ای هتروژن A2/B1، Hsf2: فاکتور شوک حرارتی ۲؛LH: هورمون لویتینیزه کننده؛METTL3: متیل ترانسفراز لایک ۳؛miRISC: مجموعه خاموش کننده القا شده توسط miRNA؛miRNA: میکرو RNA؛mTOR: هدف مکانیکی رپامایسین؛PLZF: ژن انگشت روی لوکمی پرومیلوسیت؛ Prm1: پروتامین ۱، RA: اسید رتینوئیک؛ SR-BI: گیرنده اسکاونجر کلاس B نوع I؛SSCs: سلول های بنیادی اسپرماتوگونیال؛STAT3: مبدل سیگنال و فعال کننده رونویسی ۳؛Stra8: رتینوئیک اسید ۸؛ TPs: پروتئین های گذار

ترجمه فا
TarjomeFa.Com

این مقاله، از سری مقالات ترجمه شده رایگان سایت ترجمه فا میباشد که با فرمت PDF در اختیار شما عزیزان قرار گرفته است. در صورت تمایل میتوانید با کلیک بر روی دکمه های زیر از سایر مقالات نیز استفاده نمایید:

✔ لیست مقالات ترجمه شده

✔ لیست مقالات ترجمه شده رایگان

✔ لیست جدیدترین مقالات انگلیسی ISI

سایت ترجمه فا ؛ مرجع جدیدترین مقالات ترجمه شده از نشریات معتبر خارجی