Medical Science Journal of Islamic Azad University Vol. 31, No. 1, Spring 2021 **SYSTEMATIC REVIEW**

The role and importance of DNA methylation in spermatogenesis process

Arezou Nematollahi[1], Marziyeh Tavalaee[2], Atefeh Rezaeian[1], Mohammad Hossein Nasr- Esfahani[3, 4]

[1] MSc, Department of Animal Biotechnology, Reproductive Biomedicine Research Center, Royan Institute for Biotechnology, ACECR, Isfahan, Iran

[2] Associate Professor, Department of Animal Biotechnology, Reproductive Biomedicine Research Center, Royan Institute for Biotechnology, ACECR, Isfahan, Iran

[3]Professor, Department of Animal Biotechnology, Reproductive Biomedicine Research Center, Royan Institute for Biotechnology, ACECR, Isfahan, Iran

[4] Embryologist, Isfahan Fertility and Infertility Center, Isfahan, Iran

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-08-25]

[DOR: 20.1001.1.10235922.1400.31.1.11.9]

[DOI: 10.52547/iau.31.1.1]

Abstract

Background: DNA methylation is one of the epigenetic marks that are created by de novo DNA methylation and be maintained through cell division. This process is catalyzed by DNA methyltransferases. DNA methylation establishment in germ line is important, since they have the potential to regulate gene expression in offspring and improper DNA methylation patterns in germ lines has serious consequences on development post fertilization. Dysregulation in epigenetic changes, especially sperm DNA methylation, may play an important role in the development of numerous diseases and has a negative effect on male fertility. The aim of this review study was to discuss about DNA methylation process and enzymes involved in this procedure and also the impact of environmental factors on the spermatogenesis process.

Materials and methods: A search was conducted according to keywords in databases such as Scopus, PubMed and Google Scholar. Then, all articles that met the inclusion criteria, between 1975 and 2017, were examined.

Results: Disorders in expression of DNA methyltransferases increase cellular oxidative stress and lifestyle can affect DNA methylation patterns during spermatogenesis and fertility potential in men.

Conclusion: As sperm DNA methylation is closely related to male infertility, it is important to understand underlying DNA methylation mechanisms in order to develop therapeutic strategies.

Keywords: *Epigenetic, DNA methylation, Spermatogenesis, Male infertility.*

Cited as: Nematollahi A, Tavalaee M, Rezaeian A, Nasr- Esfahani MH. The role and importance of DNA methylation in spermatogenesis process. Medical Science Journal of Islamic Azad University, Tehran Medical Branch 2021; 31(1): **1-13.**

Correspondence to: Marziyeh Tavalaee
Tel: *+98 95015682-31*
E-mail: m.tavalaee@royan-rc.ac.ir
ORCID ID: *0000-0001-9954-964X*
Received: 7 Jun 2020; **Accepted:** 3 Sep 2020

مجله علوم پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی
دوره ۳۱، شماره ۱، بهار ۱۴۰۰، صفحات ۱ تا ۱۳

Systematic Review

نقش و اهمیت متیلاسیون DNA در روند اسپرماتوژنز

آرزو نعمت الهی[۱]، مرضیه تولائی[۲]، عاطفه رضائیان[۱]، محمدحسین نصر اصفهانی [۳،۴]

[۱] کارشناس ارشد پژوهشگاه رویان، پژوهشکده زیست فناوری جهاددانشگاهی، مرکز تحقیقات پزشکی تولیدمثل، گروه زیست فناوری جانوری، اصفهان، ایران
[۲] دانشیار پژوهشگاه رویان، پژوهشکده زیست فناوری جهاددانشگاهی، مرکز تحقیقات پزشکی تولیدمثل، گروه زیست فناوری جانوری، اصفهان، ایران
[۳] استاد پژوهشگاه رویان، پژوهشکده زیست فناوری جهاددانشگاهی، مرکز تحقیقات پزشکی تولیدمثل، گروه زیست فناوری جانوری، اصفهان، ایران
[۴] جنین شناس، مرکز باروری و ناباروری اصفهان، اصفهان، ایران

چکیده

سابقه و هدف: *متیلاسیون DNA یکی از عوامل تنظیم اپی‌ژنتیکی است که به صورت de novo ایجاد شده، سپس تثبیت، و از طریق تقسیم سلولی در نسل های متوالی حفظ می‌شود. این فرآیند توسط آنزیم‌های DNA متیل ترانسفراز کاتالیز می‌شود. متیلاسیون DNA در رده‌ی زایا به‌اندازه‌ی ایجاد متیلاسیون در گامت‌ها اهمیت دارد. از آنجایی که در تنظیم بیان ژن در نسل بعدی نقش دارد و عدم ایجاد الگوهای درست متیلاسیون DNA در رده‌های زایا عواقب جدی برای تکوین پس از لقاح دارد. اختلال در تنظیمات اپی‌ژنتیکی، به‌ویژه متیلاسیون DNA اسپرم، نقش مهمی در ایجاد بیماری‌های متعدد و تأثیرات منفی بر باروری مردان داشته باشد. هدف این مطالعه مروری بررسی متیلاسیون DNA و آنزیم‌های دخیل در این فرایند و همینطور عوامل محیطی طی فرایند اسپرماتوژنز و لقاح بود.*

روش بررسی: *جستجو در بانک‌های اطلاعاتی نظیر Scopus، Pubmed و Google Scholar براساس کلید واژه‌ها انجام گرفت. سپس مقالاتی که دارای معیار ورود به مطالعه بودند بین سال‌های ۱۹۷۵ تا ۲۰۱۷ بررسی شدند.*

یافته‌ها: *اختلالات بیان آنزیم‌های DNA methyltransferase استرس اکسیداتیو سلولی را افزایش می‌دهد و سبک زندگی نیز می‌تواند الگوهای متیلاسیون DNA طی اسپرماتوژنز و پتانسیل باروری مردان را تحت تاثیر قرار دهد.*

نتیجه‌گیری: *از آنجایی که متیلاسیون DNA اسپرم ارتباط نزدیکی با ناباروری مردان دارد، درک مکانیسم‌های زیر بنایی متیلاسیون DNA به‌منظور توسعه استراتژی‌های درمانی مهم است.*

واژگان کلیدی: *اپی‌ژنتیک، متیلاسیون DNA، اسپرماتوژنز، ناباروری مردان.*

مقدمه

واژه اپی‌ژنتیک اولین بار در سال ۱۹۵۷ توسط کنراد وادینگتون به کار برده شد که آن را به‌صورت "تعاملِ علت و معلولی بین ژن‌ها و محصولات آن‌ها که باعث به وجود آمدن فنوتیب می‌شود." تعریف کرد. وادینگتون اظهار داشت که ژن‌های اپی ژنتیک همیشه بیان نمی‌شوند، DNA همیشه به RNA ترجمه نشده و RNA هم همیشه به پروتئین ترجمه نمی‌شود (۱)؛ بدنبال آن اپی‌ژنتیک به صورت تغییرات توارث پذیری که بدون ایجاد تغییر در توالی DNA، بیان ژن را تنظیم می‌کند، توصیف شد (۲).

تغییرات اپی ژنتیک متیلاسیون در سطح هیستون‌ها

تغییرات دم‌های هیستونی ازجمله متیلاسیون، استیلاسیون، فسفریلاسیون، یوبی‌کوئیتیناسیون، ریبوزیلاسیون و ساموئیلاسیون پس از رونویسی به واسطه آنزیم‌های متعددی انجام می‌شود (۳). آنزیم هیستون استیل ترانسفراز HAT (Histone acetyltransferase) در افزودن یک گروه استیل به هیستون نقش دارد (۴)، درحالی‌که حذف آن توسط هیستون داستیلاز HDAC (Histone deacetylase) انجام می‌شود.

آدرس نویسنده مسئول: اصفهان، پژوهشگاه رویان، مرکز تحقیقات پزشکی تولیدمثل، گروه زیست فناوری جانوری، مرضیه تولائی (**email**:m.tavalaee@royan-rc.ac.ir)
ORCID ID 0000-0001-9954-964X
تاریخ دریافت مقاله: ۹۸/۱۰/۱۷
تاریخ پذیرش مقاله: ۹۹/۶/۱۳

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-08-25]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1400.31.1.11.9]
[DOI: 10.52547/iau.31.1.1]

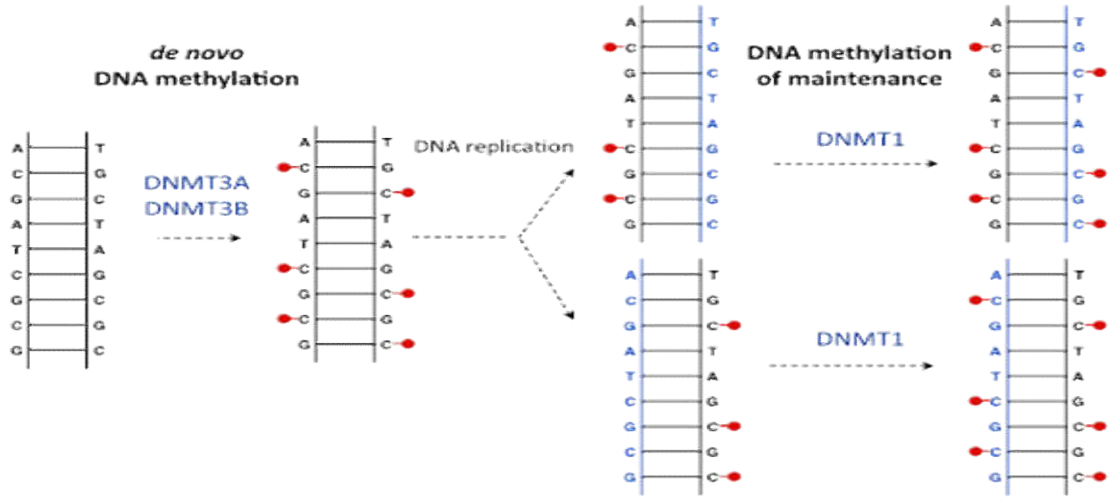
استیلاسیون تمایل هیستون را به DNA کاهش می‌دهد و عموماً به وضعیت باز کروماتین (یوکروماتین) منجر می‌شود و ژن‌ها را ازنظر عملکردی فعال می‌کند. از طرف دیگر هیستون داستیلاسیون منجر به تراکم کروماتین می‌شود، و ژن‌ها را ازنظر رونویسی غیرفعال می‌کند. متیلاسیونِ هیستون، توسط آنزیم هیستون متیل ترانسفراز HMT (Histone methyltransferase) و دمتیلاسیون هیستون، توسط آنزیم هیستون دمتیلاز HDM (Histone demethylase) صورت می‌گیرد. متیلاسیونِ هیستون بسته به موقعیت و تعداد اسیدآمینه‌های متیله شده، یک تنظیم‌کننده کلیدی برای فعال یا غیرفعال بودن رونویسی است (۲،۵). برای مثال متیلاسیون لیزین 4 هیستون H3 (H3K4) و لیزین 36 (H3K36) و لیزین 79 (H3K79) با بیان ژن رابطه دارد؛ درحالی‌که دی و تری متیلاسیون لیزین 9 و 27 هیستون H3 (H3K9) و (H3K27) با عدم بیان ژن همراه است (۶).

متیلاسیون در سطح DNA

از بین تغییرات DNA، ابتدا متیلاسیون DNA پروکاریوت‌ها شناسایی شد. سپس در سال ۱۹۷۷ ۵-متیل سیتوزین 5mC (5-methylcytosine) در DNA یوکاریوتی شناسایی شد (۷). در طی متیلاسیون DNA، یک گروه متیل به اتم کربن ۵ در اسیدآمینه سیتوزین اضافه می‌شود، S-آدنوزیل متیونین SAM (S-adenosyl methionine) دهنده گروه متیل است (۸). عموماً متیلاسیون DNA در سایت‌های دی‌نوکلئوتید CpG رخ می‌دهد، اما به‌ندرت در جایگاه‌های غیر CpG هم ظاهر می‌شود مانند سیتوزین فسفات تیمین (CpT)، سیتوزین فسفات آدنین (CpA) و سیتوزین فسفات سیتوزین (CpC) (۹). تاکنون دو مکانیسم متفاوت متیلاسیون DNA شناسایی‌شده: حفظ و نگهداری (Maintenance) و متیلاسیون از نو (Denovo). به‌طورکلی هایپرمتیلاسیون DNA با مهار رونویسی مرتبط است درحالی‌که هایپومتیلاسیون DNA منجر به فعال‌سازی رونویسی می‌شود.در ادامه این مقاله مروری به شرح کاملی از نقش‌ها و عملکردهای تغییرات متیلاسیون DNA پرداخته می‌شود.

آنزیم های دخیل در فرایند متیلاسیون

آنزیم‌های DNA متیل ترانسفراز DNMTs (DNA methyltransferase) به‌عنوان حد واسط انتقال گروه متیل به DNA در طی متیلاسیون DNA شناخته شده‌اند (۱۰). ازنظر ساختاری و عملکردی ۵ آنزیم DNMT مختلف در پستانداران شناسایی‌شده، شامل DNMT1، DNMT2، DNMT3A، DNMT3B، DNMT3L. DNMT1 در سلول‌های تمایزیافته و تمایز نیافته یافت می‌شود (۲)؛ این آنزیم پروفایل متیلاسیون را بعد از همانندسازی با اضافه کردن گروه‌های متیل به توالی CpG همی‌متیله، حفظ می‌کند؛ درواقع الگوهای تثبیت‌شده متیلاسیون DNA را از رشته والدی به رشته‌های دختری منتقل می‌کند و باعث می‌شود تا توارث اپی‌ژنتیک حفظ شود. DNMT3A، DNMT3B و کوفاکتور DNMT3L از جمله DNA متیل ترانسفرازهای متیلاسیون ازنو هستند که DNA را طی جنین‌زایی و در سلول‌های تمایزیافته متیله می‌کنند و به میزان بالایی در سلول‌های بنیادیِ جنینی بیان می‌شوند و متیلاسیون از نو را روی توالی‌های CpG متیله نشده انجام



شکل ۱. DNMT1 به طور عمده در حفظ و نگهداری متیلاسیون DNA درگیر است، در حالی که DNMT3A و DNMT3B متیل ترانسفرازهای denovo هستند. گروه متیل در سایت CPG با رنگ قرمز مشخص شده است (Moison, 2014) (۱۱).

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-08-25]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1400.31.1.11.9]
[DOI: 10.52547/iau.31.1.1]

می‌دهند (۲،۴) (شکل ۱) (۱۱). DNMT3L فاقد دمین کاتالیتیکی بوده و نقش کوفاکتور را ایفا می‌کند و عملکرد متیلاسیون از نو را توسط DNMT3A و DNMT3B ممکن می‌سازد. DNMT2 تفاوت‌های ساختاری و عملکردی با سایر DNMTsها دارد. بنابراین در فرایند متیلاسیون از نو و متیلاسیون حفاظت‌شده نمی‌تواند شرکت کند (۹). بیش از ۵۰٪ ژن‌های انسان دارای جزایر CpG (CpG islands) در نواحی پروموترشان هستند که بیشتر آن‌ها در سلول‌های سوماتیک غیرمتیله باقی‌مانده‌اند (۱۲).

در پروموترهای هایپرمتیله شده اتصال فاکتورهای رونویسی متوقف شده و بیان ژن غیر ممکن می‌شود. به‌طورکلی هایپرمتیلاسیون DNA با مهار رونویسی مرتبط است درحالی‌که هایپومتیلاسیون DNA منجر به فعال‌سازی رونویسی می‌شود.گروه‌های متیل توسط سیکل‌های متیونین و فولات فراهم می‌شوند که به‌عنوان "چرخه تک کربنه" هم شناخته می‌شوند و منجر به تولید S-آدنوزیل متیونین (SAM) می‌شوند (۴،۸). در طی این چرخه اسیدفولیک وارد سلول شده به تتراهیدروفولات (THF) احیا می‌شود. سپس THF به ۵ و ۱۰-متیلن تتراهیدروفولات و سپس توسط متیلن تتراهیدروفولات ردوکتاز (MTHFR) به 5-متیل تتراهیدروفولات (5MTHF) تبدیل می‌شود. با دِمتیله شدن 5MTHF سیکل فولات کامل می‌شود. سیکل متیونین با هموسیستئین آغاز می‌شود؛ با آنزیم متیونین سنتتاز و کوفاکتور ویتامین B12 واحد متیل5MTHF به هموسیستئین منتقل‌شده و 5MTHF به متیونین تبدیل می‌شود. درنهایت متیونین توسط آنزیم متیونین آدنیل ترانسفراز (MAT) یک متیل دیگر گرفته و به S-آدنوزیل متیونین (SAM) تبدیل می‌شود. SAM به عنوان دهنده عمومی گروه متیل، هم برای DNA متیل ترانسفرازها و هم هیستون‌متیل‌ترانسفرازها ایفای نقش می‌کند (۸،۱۳) (شکل ۲) (۱۳).در طی فرایند رشد و تمایز، دو نوع دِمتیلاسیون DNA شناخته شده است: DNA دِمتیلاسیون غیرفعال که با کاهش فعالیت یا عدم حضور DNMT1 در هسته رخ می‌دهد (۱۴)؛ و نوع دیگر DNA دِمتیلاسیون فعال که بر روی ۵-متیل‌سیتوزین (5mC) واکنش‌های پی‌درپی اکسیداسیون توسط آنزیم‌های گروه TET (Ten-Eleven-Translocation) رخ‌داده و به ۵-هیدروکسی متیل سیتوزین (5hmC) اکسیدشده سپس به ۵-فرمیل سیتوزین 5fC و درنهایت به ۵-کربوکسیل سیتوزین 5caC تبدیل می‌شود (۴) (شکل ۳) (۲). آنزیم‌های TET شامل TET1، TET2، TET3 متعلق به خانواده بزرگ ۲-اکسوگلوتارات (2-OG) و دی‌اکسیژناز وابسته به Fe^{2+} هستند که به‌واسطه آن‌ها واکنش‌های پی‌درپی اکسیداسیون بر 5mC رخ می‌دهد (۱۵،۱۶). چندین مطالعه مشخص کرده‌اند که پروتئین‌های TET با ایجاد 5hmC به‌عنوان حد واسط، ممکن است به‌عنوان تنظیم‌گرهای محدود کننده سرعت دِمتیلاسیون DNA عمل کنند (۱۴،۱۷).تغییرات اپی‌ژنتیکی با تغییر در بیان ژن بعضی از عملکرد های سلولی را کنترل می کنند. و متیلاسیون DNA به‌عنوان یک تعدیل کننده کلیدیِ اپی‌ژنتیک است که ارثی و برگشت‌پذیر بوده و به‌صورت پایدار بعد از همانندسازی DNA ایجاد می‌شود. متیلاسیون DNA نقش محوری در برخی فرایندهای بیولوژیکی ازجمله تکوین جنین، حک‌گذاری ژنومی، ثبات کروموزوم، تنظیم بیان ژن، برنامه‌ریزی مجدد (Reprogramming)، تمایز سلولی (Difrentiation)، مهار ترانسپوزون، پیرایش RNA، ترمیم DNA و غیر فعال‌سازی کروموزوم X دارد (۲). در این راستا مطالعات پیشین نشان داده‌اند که متیلاسیون DNA نقش مهمی در مهار یا فعال کردن ژن‌های حک گذاری مثل ژن‌های H19 و IGF2 در طی تکوین دارد (۹). به علاوه در طی غیر فعال‌سازی کروموزوم X یک DNA متیلاسیون گسترده در سایت‌های CpG برای غیرفعال کردن یکی از کروموزوم‌های X در جنس مونث رخ می‌دهد که این متیلاسیون DNA می‌تواند این غیر فعال‌سازی را در طول عمر سلول‌های مونث حفظ کند. با توجه به اهمیت متیلاسیون DNA در طی تکوین، در ادامه به تغییرات متیلاسیون در رده سلول‌های زایا و فرایند اسپرماتوژنز تا زمان لقاح و تکوین جنینی پرداخته می‌شود و سپس نقص آن در ناباروری بحث خواهد شد.

مواد و روشها

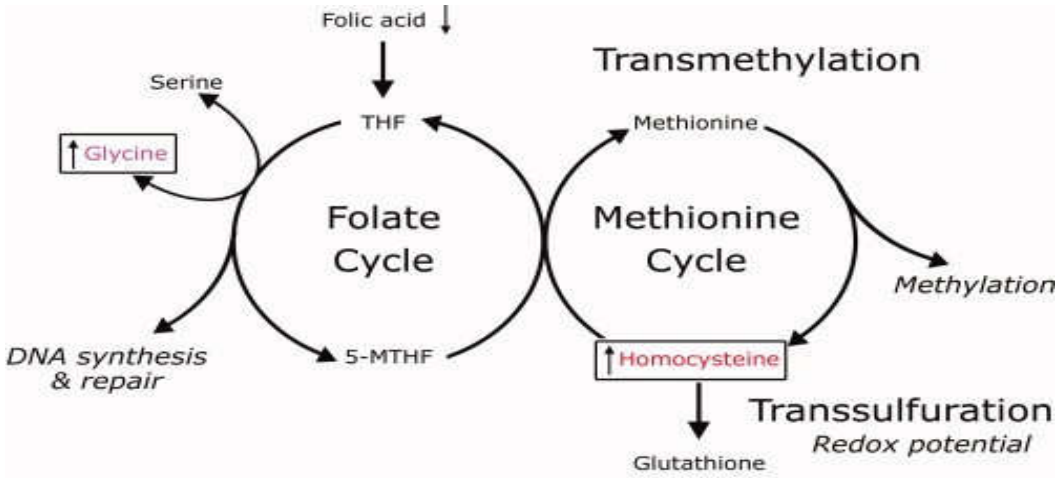
مطالعه حاضر، یک مطالعه مروری نظام‌مند است که تمام مراحل تحقیق اعم از جستجو، انتخاب مطالعات و ارزیابی کیفی در مورد آن صورت گرفته است. جمع‌آوری اطلاعات از پایگاه‌های معتبر علمی نظیر Scopus، Pubmed و همچنین موتور جستجوی Google Scholar براساس کلید واژه‌ها انجام گرفت.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-08-25]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1400.31.1.11.9]
[DOI: 10.52547/iau.31.1.1]

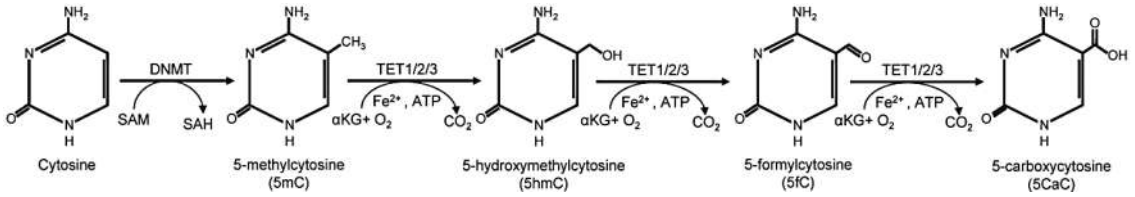
[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-08-25]

[DOR: 20.1001.1.10235922.1400.31.1.11.9]

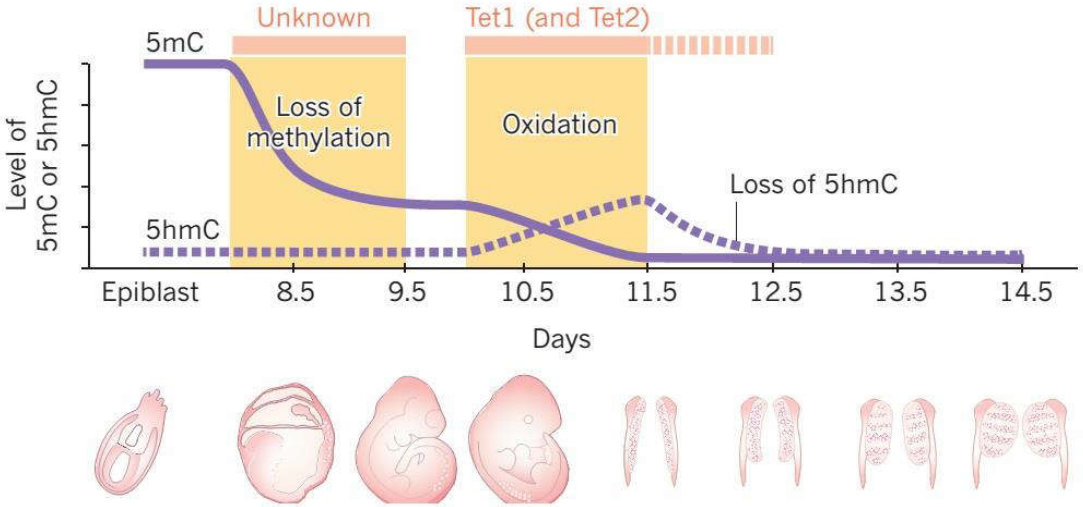
[DOI: 10.52547/iau.31.1.1]



شکل ۲. متابولیسم چرخه تک کربنه (Schaevitz, 2012) (۱۳).



شکل ۳. تغییرات پویای سیتوزین (C). سیتوزین با آنزیم‌های DNA متیل ترانسفراز (DNMTs) با انتقال یک گروه متیل از S-آدنوزیل متیونین (SAM) به 5mC تبدیل می‌شود. سپس، پروتئین‌های خانواده TET (TET1 / 2/3) می‌توانند اکسیداسیون 5mC به5hmC و سپس به 5fC و 5caC از طریق یک واکنش شیمیایی شامل آلفا کتوگلوتارات، اکسیژن، آدنوزین تری فسفات (ATP) و Fe2+ را کاتالیز کنند (Liyanage, 2014) (۲).



شکل ۴. تغییرات 5mC و 5hmC طی تکوین PGCs (Kohli et al., 2013) (۱۴).

در ابتدا کلید واژه‌های اپی‌ژنتیک، متیلاسیون DNA، ناباروری مردان یا اسپرماتوژنز استفاده شد که نتیجه ۵۰۵ یافته بود. در مرحله بعد واژه تکنیک‌های کمک باروری نیز استفاده شد و نتیجه آن ۳۲۷ یافته بود. در این مرحله تعداد بسیاری از مطالعات مربوط به زنان بودند که حذف شدند. با کلمات کلیدی اپی‌ژنتیک، متیلاسیون DNA، اسپرماتوژنز، ناباروری مردان و تکنیک‌های کمک باروری (epigenetic, DNA methylation, spermatogenesis, male infertility, assisted reproductive techniques) هم ۱۷ یافته بود. در پایان، یافته‌های مشترک بین پایگاه‌های اطلاعاتی، یافته‌های غیر از مقاله (کنفرانس، نظر سنجی

و فصول کتاب)، همچنین یافته‌های غیر زبان انگلیسی و آن‌هایی که با موضوع مرتبط نبودند از مطالعه حذف شدند. در مرحله ارزیابی کیفی نیز برخی مقالات مروری با مطالعه خلاصه آن‌ها، با توجه به تکراری بودن مطالب یا عدم کیفیت مورد نظر برای مطالعه حذف شدند در نهایت ۶۵ مقاله مرتبط در فاصله سال‌های ۱۹۷۵ تا ۲۰۱۷ انتخاب شده و وارد مطالعه شدند.

یافته‌ها

تغییرات متیلاسیون در سلول‌های رده زایا

سلول‌های زایای بدوی PGCs در روز ۶/۵ (در جنین موش) و طی هفته دوم حاملگی (در انسان) از سلول‌های سوماتیکی کیسه زرده، یعنی از زیرمجموعه سلول‌های لایه اپی‌بلاست منشأ می‌گیرند. در ابتدا یک جمعیت حدود ۴۰ سلولی در روز E7.25 در اپی‌بلاست به وجود می‌آیند آن‌ها طی مهاجرت متحمل تقسیمات میتوزی فراوانی می‌شوند؛ در E9.5، حدوداً ۲۰۰ PGCs از طریق آندودرم روده پسین شروع به مهاجرت می‌کنند و در حدود E10.5-11.5 به ستیغ تناسلی می‌رسند (۴،۹) و در گنادها تحت تکوین خاص جنسی قرار می‌گیرند. برنامه‌ریزی مجدد رده زایا زمانی که PGC ها در طول روده پسین مهاجرت می‌کنند تا وارد ستیغ تناسلی شوند، در روز ۱۱ جنینی (در موش) یا طی هفته پنجم حاملگی (در انسان)، آغاز می‌شود. PGC ها که بعد از ورود به غدد جنسی گنوسیت نامیده می‌شوند، شروع به ایجاد تغییرات اپی‌ژنتیکِ خاص جنسی مانند حک گذاری ژنومی می‌کنند. در واقع برنامه‌ریزی مجدد در PGCs منجر به پاک شدن تقریباً کامل متیلاسیون DNA در E13.5 شده و سپس متیلاسیون DNA از نو در پرواسپرماتوگونی‌ها در مناطق حک‌گذاری شده و عناصر تکراری شروع می‌شود و با شروع تمایز به اسپرماتوسیت‌های پاکی‌تن که غنی از توالی‌های غیرتکراری هستند، کامل خواهد شد (۴). فرایند دمتیلاسیون DNA در PGC ها شامل سه مرحله است: ۱) از دست دادن حجم بالایی از متیلاسیون DNA در اپی‌بلاست: کاهش غیرفعال (passive dilution) 5mC و 5hmC در یک روش کاملاً وابسته به همانندسازی (مستقل از TET)؛ ۲) اکسیداسیون 5mC باقی‌مانده به 5hmC بوسیله پروتئین‌های TET1 و TET2 در اپی‌بلاست ۳) از دست دادن 5hmC طی یک مسیر کاهش غیرفعال (passive dilution pathway) وابسته به همانندسازی (شکل ۴) (۱۴).

متیلاسیون طی فرایند اسپرماتوژنز

رویداد مهم در طی فرایند اسپرمیوژنز در اسپرماتیدهای هاپلوئید، جایگزینی عمده هیستون‌های متصل به DNA با پروتامین‌ها است که به‌عنوان یک مکانیسم اپی‌ژنتیک ویژه اسپرم در نظر گرفته شده است چرا که پروتامین منجر به بسته‌بندی محکم کروماتین و در نهایت توقف رونویسی می شود (۴). این فرایند جابجایی پروتامین-هیستون بصورت دو مرحله‌ای تنظیم می‌شود. در گام اول، هیستون‌های موجود در اسپرماتیدهای گرد درنتیجه هیستون هایپراستیلاسیون، با پروتئین‌های هسته‌ای (پروتئین‌های انتقالی یا TP) جایگزین می‌شوند. گام دوم در

جدول ۱. ارتباط بین ناباروری مردانه و بیان DNMT و DNA متیلاسیون تغییریافته.

طبقه بندی ناباروری	وضعیت متیلاسیون و DNMT	منبع
اختلال اسپرماتوژنز	متیلاسیون غیرطبیعی DNA و بیان غیرطبیعی DNMT1	Hartmann et al., 2006 Takashima et al., 2009
الیگوزواسپرمی	هایپومتیلاسیون DNA در سلول‌های زایا	Kobayashi et al., 2007 Raman et al. 1995
	متیلاسیون غیرطبیعی DNA در ژن های حک گذاری	Cheng et al.,2014 Filipponi et al., 2009
	بیان تغییریافته DNMT3A، پلی مورفیسم در ژن DNMT1	Marques et al., 2008
آزواسپرمی	متیلاسیون نابجای DNA در سلول‌های بیضه‌ای	Bourc'his et al., 2004 Kaneda et al., 2004
	کاهش Dnmt3L یا Dnmt3a	Marques et al., 2010 Minor et al., 2011
آزواسپرمی انسدادی	کاهش متیلاسیون DNA در ژن H19	Minor et al., 2011
ناباروری بدون علت	الگوهای متیلاسیون غیرطبیعی DNA در سلول‌های اسپرم	Urdinguio et al., 2015
ناباروری مردان مبتلا به واریکوسول	متیلاسیون غیرطبیعی سراسری DNA، ناکارایی DNMTs	Tavalaee et al., 2014 Bahreinianet al., 2015
افراد نابارور کاندید IVF یا ICSI	متیلاسیون غیرطبیعی DNA	Tavalaee et al., 2009 Benchaib et al., 2005 Tunc et al. 2009

DNMT = DNA methyltransferase

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-08-25]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1400.31.1.11.9]
[DOI: 10.52547/iau.31.1.1]

اسپرماتیدهای طویل شده رخ می‌دهد که جایگزینی TP1 و TP2 با پروتامین‌ها می‌باشد. پروتامین‌ها عملکردهای مختلفی دارند: آن‌ها اجازه می‌دهند تراکم هسته رخ دهد و نقش مهمی در حک‌گذاری اپی‌ژنتیک ایفا می‌کنند (۵). پس از ورود اسپرم به تخمک، کروماتین اسپرم باید از تراکم خارج شود بنابراین پروتامین‌های درون پرونوکلئوس پدری با هیستون‌های مشتق شده از تخمک جایگزین می‌شوند که این فرایند قبل از لانه گزینی صورت می‌گیرد. با توجه به اهمیت پروتامین‌ها برای ساختار مناسب کروماتین اسپرم و ارتباط بین ساختار کروماتین اسپرم و برنامه‌ریزی مجدد اپی‌ژنتیک در گامت نر، مشاهده شده است که کمبود پروتامین در مردان نابارور ممکن است با وضعیت غیرطبیعی حک‌گذاری مرتبط باشد (۱۸). همچنین کمبود پروتامینِ اسپرم می‌تواند منجر به شکست لقاح و حاملگی در افراد نابارور گردد (۱۹). مطالعات بر روی ژن‌های اختصاصی اسپرماتوژنز نشان می‌دهد که دستیابی به الگوی مناسب متیلاسیون DNA توسط ژنوم اسپرم نقش حیاتی در بلوغ اسپرم دارد (۲۰). میزان متیلاسیون گامت‌های نر و ماده ممکن است پتانسیل تکوین جنین را تحت تاثیر قرار دهد (۲۱). پروفایل متیلاسیون DNA در بافت بیضه نسبت به بافت‌های سوماتیکی تا ۸ برابر جایگاه ژنی هایپومتیله بیشتر را نشان می‌دهد. مناطق هایپومتیله عموماً داخل توالی‌های غیرتکراری خارج پروموترهای ژن قرارگرفته‌اند که با توالی‌های غنی از GC مرتبط هستند. مطالعات نشان داده‌اند که اسپرماتوژنز مختل شده، با متیلاسیون نادرست DNA در نواحی متیلاسیون DNA کلی (global DNA methylation Regions) مرتبط است.

برخلاف سلول‌های سوماتیک، سلول‌های زایای نر، DNA هایپومتیله دارند. نشان داده‌شده که هایپرمتیلاسیون سلول‌های زایا باروری مردان را تحت تاثیر قرار می‌دهد، برای مثال هایپرمتیلاسیون پروموتر CREM در اسپرماتیدها باعث نسبت غیرطبیعی پروتامین ۱ به پروتامین ۲ می‌شود و با تراکم ناقص کروماتین اسپرم، کاهش تحرک اسپرم و با ناباروری مرتبط است (۴). سطوح نابجای پروتامین در مردان الیگوزواسپرمی با الگوی تغییریافته متیلاسیون DNA در ۷ ژن imprinted مرتبط است (IGF2، H19، PEG3، PLAGL1، SNRPN، MEST، KCNQ10T1) (۲۲). تاثیر چندین فرایند اپی‌ژنتیک و تنظیم‌کننده روی حک‌گذاری اپی‌ژنتیک طی اسپرماتوژنز و تاثیر احتمالی آن روی باروری مردان بررسی‌شده است.

برای مثال، تجزیه و تحلیل نمونه‌های بیوپسی بیضه مردانِ نابارور یک هایپراستیلاسیون زودرس هیستون H4 در اسپرماتوسیت‌ها به‌جای اسپرماتیدها را نشان می‌دهد (۲۳). آنزیم‌های TET هم در بازسازی اپی‌ژنتیک نقش دارند. مطالعه منتشرشده در سال ۲۰۱۶ نشان داد آنزیم‌های TET که در طی اسپرماتوژنز انسانی بیان می‌شوند، با آنزیم TET2 در اسپرماتیدهای مرحله آخر پاکی‌تن آغاز می‌شوند و به دنبال آن TET1 و TET3 به ترتیب در مرحله ۱ و ۳ اسپرماتیدهای گرد بیان می‌شوند. مردان الیگوزواسپرمی و آستنوزواسپرمی در مقایسه با افراد سالم میزان کاهش یافته TET1-3 را در اسپرم دارند (۲۴).بعد از لقاح، ژنوم مادری دوباره برنامه‌ریزی می‌شود تا با متیلاسیون پدری مطابق شود یعنی متیلاسیون اولیه جنین از سلول‌های اسپرم به ارث می‌رسد نه از تخمک (۲۵). اگرچه اندازه سلول اسپرم نسبت به تخمک حجم کمتری دارد و RNAها و پروتئین‌های محدودی دارد، ولی متیلاسیون DNA اسپرم ممکن است نقش اساسی برای جنین و فرزند در حال تکوین و توارث اطلاعات ژنتیک ایفا کند. اسپرم بالغ پروفایل CpG متیلاسیون گسترده ژنومی منحصربه‌فردی را نشان می‌دهد. از جمله این پروفایل منحصربه‌فرد می‌توان متیلاسیون خاص پدری در ژن‌های حک‌گذاری شده، تعدادی پروموترهای ژنی هایپر و هایپومتیله شده خاص اسپرم، هایپومتیلاسیون سراسری نواحی سانترومر و برخی انواع عناصر DNA تکرارشونده ترنسپوزونی را نام برد (۲۶). متیلاسیون DNA اسپرم متفاوت از سلول‌های سوماتیک است، چرا که غالباً خارج از نواحی پروموتر رخ می‌دهد و همچنین متیلاسیون DNA اسپرم متفاوت از تخمک‌ها است. برخلاف تخمک‌های بالغ و جنین‌های اولیه، اسپرم بالغ به شدت متیله است. میزان متیلاسیون DNA در اسپرم دو برابر تخمک برآورد شده است (۲۷). در واقع ژنوم اسپرم پوشش تقریباً کاملی از متیلاسیون دارد، به‌جز در مناطق غنی از CpG، درحالی‌که تخمک‌ها یک هایپومتیلاسیون کلی را نشان می‌دهند (۴). دمتیلاسیون بعلاوه نشان داده‌شده که پیش هسته‌های نر و ماده بعد از لقاح الگوهای دِمتیلاسیون مجزایی نشان می‌دهند (۹). همان گونه که قبلاً ذکر شد، پاک شدن پروفایل متیلاسیون DNA شامل مراحل فعال و غیرفعال است. دمتیلاسیون غیرفعال به علت عدم حضور DNMT1 کوفاکتور E3 یوبی‌کوئیتین پروتئین لیگاز UHRF1 است (۲۸)، درحالی‌که دمتیلاسیون فعال با آنزیم‌های TET انجام

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-08-25]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1400.31.1.11.9]
[DOI: 10.52547/iau.31.1.1]

می‌شود. برخلاف مطالعات قبلی که عنوان می‌کردند فقط ژنوم جنس نر بعد از لقاح دستخوش دِمتیلاسیون فعال می‌شود (۲۷)، مطالعات اخیر نشان می‌دهد که هر دو ژنوم پدری و مادری دِمتیلاسیون فعال و غیرفعال را دارند. بااین‌حال میزان دِمتیلاسیون فعال یا درجه دمتیلاسیون در پرونوکلئوس نر نسبت به پرونوکلئوس ماده بالاتر است، این به‌احتمال زیاد به دلیل متیلاسیون اولیه بالاتر در اسپرم است (۲۹).

بحث

متیلاسیون و ناباروری

با در نظر گرفتن اهمیت متیلاسیون DNA اسپرم به‌عنوان تنظیم‌کننده اصلی اپی‌ژنتیک، مطالعات متعددی سطح آن را در افراد نابارور در مقایسه با افراد بارور پایین‌تر گزارش کرده‌اند و نشان داده‌اند که در بین نمونه‌های افراد نابارور هتروژنیسیتی بیشتری درسطح متیلاسیون DNA اسپرم وجود دارد (۳۲-۳۰). در این راستا Benchaib و همکارانش در سال ۲۰۰۵ نشان دادند که میزان باروری در افراد دارای شدت بالای متیلاسیون DNA، بالاتر است (۳۳). متیلاسیون غیرطبیعی در ژن‌های حک‌گذاری شده می‌تواند منجر به اسپرماتوژنز غیرطبیعی شود مثلاً مردان نابارور با حک‌گذاری ژنومی غیرطبیعیِ H19 مستعد نقایص اسپرماتوژنزی هستند (۳۴،۳۵). به علاوه، مهار بیان آنزیم‌های DNMTs (مسئول متیلاسیون نواحی حک‌گذاری شده) منجر به الیگوزواسپرمی در مردان می‌شود (۳۴). هایپومتیلاسیون و هایپرمتیلاسیونِ رشته DNA ممکن است به‌طور منفی فرایند تمایز سلول اسپرماتوگونیا به اسپرماتوزوا را تحت تاثیر قرار دهد که منجر به subfertility و یا ناباروری شود (۹،۳۴). در سال ۲۰۱۱ Minor و همکاران گزارش دادند که متیلاسیون DNA در مناطق DMR ژن H19 به‌طور قابل‌توجهی در سلول‌های اسپرم بیضه بیماران آزواسپرمی انسدادی در مقایسه با مردان بارور بالاتر بوده است (۳۶). Pacheco در سال ۲۰۱۱ دریافت که ۹۱۸۹ سایت CpG میزان‌های مختلفی از DNA متیلاسیونِ متفاوت در بیماران نابارور داشتند که می‌تواند با تحرک پایین نمونه‌های اسپرم در مقایسه با افراد بارور همراه باشد. در آن مطالعه افزایش بیان DNMT3A در سلول‌های اسپرمی که تحرک کم و سایت‌های CpG هایپومتیله شده داشتند، شناسایی شد (۳۷). در جدول ۱ خلاصه‌ای از برخی مقالاتی که متیلاسیون DNA و آنزیم‌های DNMT را در افراد نابارور بررسی کرده‌اند، گزارش شده است (۹). از آنجایی‌که DNMT1 در تمام انواع سلول‌های اسپرماتوژنیک انسانی بیان می‌شود، به نظر می‌رسد که فاکتور مهمی برای اسپرماتوژنز طبیعی باشد؛ بنابراین بیان غیرطبیعی DNMT1 در بافت‌های بیضه به‌دست‌آمده از بیماران دارای نقص اسپرماتوژنز شناسایی شد و مشابه آن هم در مدل موشی گزارش شده است (۳۸). Ordinguio و همکارانش (۲۰۱۵) مشخص کردند که سطوح متیلاسیون DNA در سلول‌های اسپرم حاصله از بیماران با ناباروری ناشناخته، الگوهای متیلاسیون متفاوتی در مقایسه با مردان بارور نشان دادند (۳۹). به علاوه آسیب رشته DNA هم می‌تواند نتایج بالینی را در گروه‌های مختلف نابارور تحت تاثیر قرار دهد (۱۹،۴۰،۴۱).

سبک زندگی و ناباروری

اخیراً محققین به بررسی تاثیر عوامل محیطی و رژیم غذایی بر اپی‌ژنتیک توجه خاصی کرده‌اند. مطالعات موشی در این زمینه نشان داده است که عوامل رژیم غذایی می‌تواند چشم‌انداز اپی‌ژنتیک را در سلول‌های زایا تغییر دهد و اسپرم نیز می‌تواند این علائم اپی‌ژنتیک تغییریافته را به نسل بعد منتقل کند (۴۲،۴۳). در مردان، تکوین سلول بنیادیِ اسپرماتوگونی به اسپرم بالغ ۶۴ روز طول می‌کشد و به دنبال آن ۲ هفته زمان بلوغ اپی‌دیدیمی است؛ بنابراین هرگونه تأثیری از تغییر در عادت‌های غذایی روی کیفیت اسپرم تا سه ماه بعد از تغییر محسوس نخواهد بود (۴). Takumi و همکارانش در سال ۲۰۱۵ در آزمایشی نشان دادند که موش‌های تغذیه‌شده با رژیم غذایی با مقدار ناکافی متیونین-کولین برای یک هفته کاهش سطوح S-آدنوزیل متیونین (SAM) را در کبد نشان دادند (۴۴). بعلاوه Eustche و همکاران (۲۰۰۹) در مطالعه خود نشان دادند که در معرض قرارگیری رت‌ها با دوز پایین مواد فتوشیمیایی ازجمله genistein (یک ایزوفلاوین در دانه‌های سویا و محصولات سویا) با ناباروری جنس نر مرتبط بود که منجر به کاهش تعداد اسپرم، کاهش تحرک و رونوشت نابجا در سلول‌های جنسی نر شد (۴۵). به‌جز مواد فتوشیمیایی، مواد معدنی و ویتامین‌ها هم می‌توانند تنظیمات اپی‌ژنتیک را تحت تاثیر قرار دهند. مطالعات متعددی بهبود کیفیت اسپرم انسان از طریق مکمل‌های غذایی با فولات، ویتامین C، ویتامین D، ویتامین E، β-کاروتن، لیکوپن و روی Zn را گزارش داده‌اند (۴). در رت‌ها کمبود فولات در پدر و مادر به مدت ۴ هفته قبل از تولیدمثل با متیلاسیون نابجای DNA، فولات کاهش یافته و هموسیستئین افزایش یافته پلاسمایی در کبد فرزندانشان همراه بود (۴۶).

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-08-25]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1400.31.1.11.9]
[DOI: 10.52547/iau.31.1.1]

یک متاآنالیز منتشرشده در سال ۲۰۱۵ از ۳۰ مقاله شامل ۱۱۵۱۵۸ شرکت‌کننده، ارتباط معنی‌داری بین چاقی مردان و کاهش توان باروری و نیز کاهش تولد زنده را گزارش کردند (۴۷). به دنبال کاهش وزن، بهبود تعداد اسپرم، مورفولوژی، تحرک و سلامت DNA هم در انسان و هم در موش نر دیده شد و در اسپرم موش‌های نر چاق تغییر در رونویسی ژن‌های سلول‌های زایا در بیضه و بیان miRNA و همینطور الگوهای نابجای متیلاسیون DNA و در اسپرم آن‌ها را نشان داده شد (۴۸)؛ بنابراین subfertility ناشی از چاقی ممکن است با تغییرات علائم اپی‌ژنتیک اسپرم ایجاد شود. موش‌های نر با رژیم غذایی چرب در اسپرماتیدهای طویل، علاوه بر کاهش متیلاسیون DNA، کاهش بیان هیستون داستیلاز را دارند که منجر به شکست DNA و افزایش استیلاسیون هیستون می‌شود (۴۹). عوامل شیمیایی هم می‌تواند متیلاسیون DNA را مهار کند یا دمتیلاسیون DNA را القا کند. آن‌ها به‌طور گسترده‌ای در تحقیقات مربوط به متیلاسیون DNA بکار می‌روند. 5-Azocytidin یک آنالوگ شیمیایی سیتوزین است که با غلظت کم مانع متیلاسیون DNA می‌شود. مطالعات اخیر آشکار کرده که ویتامین C هم می‌تواند دمتیلاسیون DNA را با افزایش فعالیت آنزیم‌های TET القا کند بنابراین تبدیل 5mC به فرم دمتیله 5hmC را بهبود می‌بخشد (۱۲).همچنین محققین دریافتند که برخی عوامل مانند سیگار کشیدن و پیری ممکن است به‌طور منفی بر استقرار متیلاسیون DNA طی اسپرماتوژنز تاثیر بگذارد؛ مثلاً کشیدن سیگار باعث افزایش متیلاسیون DNA در نواحی پروموتر ژن pebp1 (پروتئین متصل شونده به فسفاتیدیل اتانل آمین) در بیضه موش می‌شود (۵۰). در مجموع، این مطالعات نشان می‌دهد که فاکتورهای تغذیه‌ای، اضافه و حذف شدنِ نشان‌های شیمیایی از DNA یا هیستون‌ها آن‌ها را تحت تاثیر قرار می‌دهند و این علائم اپی‌ژنتیک وراثتی بوده و قادر است ژن‌های فرزند را به‌طور غیرطبیعی خاموش یا روشن کند.افزایش سطح استرس اکسیداتیو از جمله عوامل مهمی است که می‌تواند تاثیر بسزایی بر روی ساختار کروماتین گامت و تغییرات اپی‌ژنتیک بگذارد. آسیب اکسیداتیو مولکولی در تمام سلول‌ها رخ می‌دهد اما به احتمال بسیار زیاد توسط آنتی‌اکسیدانت‌های داخل سلولی ترمیم خواهد شد. اسپرماتیدها، تخمک‌ها و سلول زیگوت دارای ظرفیت ترمیم قدرتمند هستند، اما افزایش بیش از حد اکسیداتیو ممکن است ساختار کروماتین و تنظیم اپی‌ژنتیک گامت‌ها را حداقل به دو طریق تحت تاثیر قرار دهد: در اسپرم، با تاثیر بر محتوای پروتامین؛ در سلول اسپرم و تخمک با تاثیر بر الگوهای متیلاسیون DNA (۵۱). علاوه بر این، متیلاسیون CpGs، همراه با متیلاسیون لیزینِ هیستون (۵۲)، وضعیت کروماتین را تنظیم می‌کند به‌طوری که متیلاسیون گسترده با فشردگی کروماتین، منجر به یک وضعیت رونویسی خاموش که یک فاز بلوغ ضروری برای هر دو اسپرم و تخمک است، می شود. جزایر CpG عمده‌ترین هدف آسیب اکسیداتیو هستند. اکسیداسیون سیتوزین‌های متیله شده در CpGs ها تولید هیدروکسی متیل سیتوزین (OH-MC) می‌کند که مرحله شروع برای دمتیلاسیون فعال است و ممکن است منجر به از دست دادن نشانه‌های اپی‌ژنتیک شود. علاوه بر این، در جزایر CpGکه به‌درستی متیله شده‌اند اکسیداسیون متیل سیتوزین و یا متیل گوانوزین (برای ایجاد ۸-اکسو-گوانوزین) باعث از دست دادن مهار اتصال فاکتورهای رونویسی، یعنی از دست دادن تنظیم اپی‌ژنتیک می‌شود (۵۱). از دست دادن تنظیم اپی‌ژنتیک در گامت‌ها منجر به فنوتیپ نامنظم می‌شود که قطعاً توان لقاح و همچنین فعال‌سازی، زنده ماندن و تکوین جنین تولید شده را تحت تاثیر قرار می‌دهد. آسیب DNA متیلاسیونِ ناشی از استرس اکسیداتیو هم بر ثبات و هم بر تفکیک کروموزوم تاثیر می‌گذارد و ممکن است به آنیوپلوییدی هر دو اسپرم و تخمک منجر شود (۵۳). لذا بهبود آسیب اکسیداتیو گامت‌های نر با مصرف مکمل‌های حاوی آنتی‌اکسیدانت‌های خوراکی ممکن است کیفیت گامت و شانس برای رسیدن به یک حاملگی موفق را بهبود بخشد (۵۱).

تکنیک‌های کمک باروری

امروزه یکی از درمان‌های مهم و بسیار معمول برای افراد نابارور استفاده از تکنیک‌های کمک باروری ART (Assisted Reproductive Techniques) است. اولین نوزاد حاصل از IVF (In vitro fertilization) در سال ۱۹۷۸ متولد شد و در سال ۱۹۹۲ تکنیک ICSI (Intra Cytoplasmic Sperm Injection) برای درمان ناباروری مردان معرفی شد. تعداد بسیاری از مقالات، شامل مطالعات انسانی و حیوانی، نگرانی‌هایی در مورد افزایش خطر بیماری‌های مختلف در فرزندان حاصل از ART را مطرح کرده‌اند (۵۴،۵۵). سوپراوولاسیون (القای مصنوعی تخمک‌گذاری با دوز بالای گنادوتروپین) روند متیلاسیون، تکوین و رشد جنین را تحت تاثیر قرار می‌دهد (۵۴،۵۶). بعلاوه انجماد جنین نیز ممکن است اثرات مخربی بر DNA، بیان ژن جنینی، تلومرها و سلامت غشای پلاسمایی و غشاء هسته‌ای داشته باشد (۵۴)؛ Chiba وهمکارانش (۲۰۱۳) بیان

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-08-25]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1400.31.1.11.9]
[DOI: 10.52547/iau.31.1.1]

کردند که خود تکنیک‌های ART (IVF,ICSI و سایر روش‌های مربوطه) از طریق دست‌کاری تخمک و اسپرم، می‌تواند خطاهای حک‌گذاری را در جنین منجر شود (۵۷). در جنین‌های موشی که پیش از مرحله لانه گزینی در سرم کشت شده بودند، بیان و متیلاسیون چندین ژن حک‌گذاری شده (مانند H19، IGF2، GRB10، GRB7) تغییر یافته بود و این تغییرات ناهنجار اپی‌ژنتیک، منجر به رشد غیرطبیعی جنین در حیوانات ART می‌گردد (۵۸). در انسان شیوع بالای سندرم‌های مرتبط با تغییرات حک‌گذاری به‌ویژه سندرم‌های بک ویت وایدمن BWS (Beckwith-Wiedemann syndrome) و آنجلمن AS (Angelman syndrome) در بچه‌های متولدشده از ART در مقایسه با بچه‌های متولد شده طبیعی گزارش‌شده است (۵۹،۶۰). مطالعات ریسک بالای چاقی یا دیابت نوع ۱ را در زمان بزرگسالی کودکان حاصل از ART نیز در مطالعه ای نشان داده شده است (۶۱). این نتایج نشان می‌دهد اثر فرایندهای ART نه تنها در هنگام تولد بلکه در اواخر دوران کودکی یا حتی زمان بزرگسالی هم آشکار می‌شود. البته برخلاف این مطالعات اخیراً سلامت نوزادان پس از تکنیک ICSI گزارش شد که نوزادان از سلامت جسمی، روحی و روانی برخوردار بودند (۶۲).چندین مطالعه نشان دادند که تغییرات متیلاسیون DNA در جایگاه‌های حک‌گذاری شده در اسپرم مردان الیگوزواسپرمی به ارث می‌رسد (۳۵،۶۳). واریکوسل از بحث‌انگیزترین موضوعات در زمینه آندرولوژی است، مکانیسم دقیقی که از طریق آن واریکوسل اسپرماتوژنز یا عملکرد بیضوی را تحت تاثیر قرار می‌دهد هنوز روشن نشده است. میزان استرس اکسیداتیو در افراد واریکوسل نسبت به افراد بارور بالاتر است (۶۴) که این تولید ROS باعث پراکسیداسیون لیپیدی بالا و افزایش آسیب DNA در اسپرم این افراد می‌شود. علاوه بر این یک ارتباط معنی‌دار منفی بین ROS و تغییرات اپی‌ژنتیک مانند متیلاسیون DNA در مردان نابارور گزارش‌شده است (۶۵). در این راستا گزارش شده است که شدت متیلاسیون DNA به‌طور معنی‌داری در افراد الیگوزواسپرمی که واریکوسل داشته‌اند در مقایسه با افراد سالم پایین‌تر بوده، بنابراین افراد الیگواسپرمی با شدت بیشتری با هایپومتیلاسیون DNA مواجه هستند (۳۱). همچنین مطالعه بحرینیان و همکارانش نشان داد که نه تنها پارامترهای اسپرمی در افراد مبتلا به واریکوسل کمتر است، بلکه درصد ROS، آسیب DNA و کمبود پروتامین اسپرم به‌طور معنی‌داری در این افراد بالاتر بود. علاوه بر این، درصد و شدت متیلاسیون DNA در افراد مبتلا به واریکوسل در مقایسه با مردان بارور کمتر بود. این نتایج نشان می‌دهد که اسپرم افراد مبتلا به واریکوسل درجه بلوغ پایین‌تر، میزان شکست DNA بالاتر و وضعیت اپی‌ژنتیک تغییریافته‌تری دارند (۳۲). در عصر فن‌آوری‌های کمک باروری (ART)، تفاوت قابل توجه در محیط کشت جنین‌های IVF و جنین‌های طبیعی در نظر گرفته می‌شود. برخورد با عوامل محیطی ممکن است علائم اپی‌ژنتیک را تغییر داده و به‌طور منفی سلامت جنین در زمان بلوغ را تحت تاثیر قرار دهد. مشاهده شده که سطوح TET2 در اسپرم به‌طور معنی‌داری با میزان بارداری در زوج‌های تحت درمان IVF ارتباط دارد. بعلاوه ارتباط معنی‌داری بین متیلاسیون DNA اسپرم با میزان حاملگی وجود دارد (۳۳).

متیلاسیون DNA یکی از عوامل تنظیم اپی‌ژنتیکی است که بعنوان تنظیم‌گر اصلی بیان ژن در طی رشد و تمایز سلول نقش دارد. متیلاسیون DNA بیان ژن‌های بیضه‌ای که برای فرآیند طبیعی اسپرماتوژنز ضروری است را تنظیم می‌کند. هر گونه نقص در آنزیم‌های دخیل در فرایند متیلاسیون DNA و یا عواملی از جمله افزایش سطح استرس اکسیداتیو، سبک زندگی افراد (تغذیه و عوامل محیطی) و یا دستکاری‌های تجربی در طی درمان افراد نابارور در روند استفاده از تکنیک‌های کمک باروری می‌تواند بر الگوی متیلاسیون DNA تاثیر گذارد و سلامت و رشد جنین و حتی نسل آینده را تحت تاثیر قرار دهد.

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از همکاری مسئولین پژوهشگاه رویان که زمینه اجرای این تحقیق را فراهم آوردند تقدیر و تشکر می‌شود.

REFERENCES

1. Waddington CH, Ed. The Evolution of an Evolutionist. Ithaca, NY: Cornell University Press; 1975.

2. Liyanage VR, Jarmasz JS, Murugeshan N, Del Bigio MR, Rastegar M, Davie JR. DNA modifications function and applications in normal and disease States. Biology (Basel) 2014; 3: 670 -723.

3. Hashimoto H, Vertino PM, Cheng X. Molecular coupling of DNA methylation and histone methylation. Epigenomics 2010; 2:657–69.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-08-25]

[DOR: 20.1001.1.10235922.1400.31.1.11.9]

[DOI: 10.52547/iau.31.1.1]

4. Schagdarsurengin U, Steger K. Epigenetics in male reproduction: effect of paternal diet on sperm quality and offspring health. Nat Rev Urol 2016; 13: 584-95.

5. Stuppia L, Franzago M, Ballerini P, Gatta V, Antonucci I. Epigenetics and male reproduction: the consequences of paternal lifestyle on fertility, embryo development, and children lifetime health. Clin Epigenetics 2015; 7:120.

6. Boissonnas CC, Jouannet P, Jammes H. Epigenetic disorders and male subfertility. Fertil Steril 2013; 99: 624–31.

7. Razin A, Riggs AD. DNA methylation and gene function. Science 1980; 210: 604–10.

8. Yuan HF, Zhao K, Zang Y, Liu CY, Hu ZY, Wei JJ, *et al.* Effect of folate deficiency on promoter methylation and gene expression of Esr1, Cav1, and Elavl1, and its influence on spermatogenesis. Oncotarget 2017; 8: 24130-141.

9. Uysal F, Akkoyunlu G, Ozturk S. DNA methyltransferases exhibit dynamic expression during spermatogenesis. Reprod Biomed Online 2016; 33:690-702.

10. Jin B, Li Y, Robertson KD. DNA methylation: superior or subordinate in the epigenetic hierarchy. Genes Cancer 2011; 2:607-17.

11. Moison C, Guieysse-Peugeot AL, Arimondo PB. DNA methylation in cancer. Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol 2014; 18: 285-92.

12. Sun X, St John JC. The role of the mtDNA set point in differentiation, development and tumorigenesis. Biochem J 2016; 473: 2955-71.

13. Schaevitz LR, Picker JD, Rana J, Kolodny NH, Shane B, Berger-Sweeney JE, et al. Glutamate carboxypeptidase II and folate deficiencies result in reciprocal protection against cognitive and social deficits in mice: implications for neurodevelopmental disorders. Dev Neurobiol 2012; 72:891-905.

14. Kohli RM, Zhang Y. TET enzymes, TDG and the dynamics of DNA demethylation. Nature 2013; 502: 472–9.

15. Tan L, Shi YG. Tet family proteins and 5-hydroxymethylcytosine in development and disease. Development 2012; 139:1895-902.

16. Williams K, Christensen J, Helin K. DNA methylation: TET proteins-guardians of CpG islands? EMBO Rep 2012; 13: 28-35.

17. Branco MR, Ficz G, Reik W. Uncovering the role of 5-hydroxymethylcytosine in the epigenome. Nat Rev Genet 2012; 13:7-13.

18. Aoki VW, Emery BR, Carrell DT. Global sperm deoxyribonucleic acid methylation is unaffected in protamine-deficient infertile males. Fertil Steril 2006; 86:1541 –3.

19. Tavalaee M, Razavi S, Nasr-Esfahani MH. Influence of sperm chromatin anomalies on assisted reproductive technology outcome. Fertil Steril 2009; 91:1119-1126.

20. Trasler JM, Hake LE, Johnson PA, Alcivar AA, Millette CF, Hecht NB.DNA methylation and demethylation events during meiotic prophase in the mouse testis. Mol Cell Biol 1990; 10:1828 –34.

21. Mayer W, Niveleau A, Walter J, Fundele R, Haaf T. Embryogenesis: demethylation of the zygotic paternal genome. Nature 2000; 403:501-502.

22. Hammoud SS, Purwar J, Pflueger C, Cairns BR, Carrell DT. Alterations in sperm DNA methylation patterns at imprinted loci in two classes of infertility. Fertil Steril 2010; 94:1728–33.

23. Sonnack V, Failing K, Bergmann M, Steger, K. Expression of hyperacetylated histone H4 during normal and impaired human spermatogenesis. Andrologia 2002; 34:384–90.

24. Ni K, Dansranjavin T, Rogenhofer N, Oeztuerk N, Deuker J, Bergmann M, *et al*. TET enzymes are successively expressed during human spermatogenesis and their expression level is pivotal for male fertility. Hum Reprod 2016; 31:1411–24.

25. Potok ME, Nix DA, Parnell TJ, Cairns BR. Reprogramming the Maternal Zebrafish Genome after Fertilization to Match the Paternal Methylation Pattern. Cell 2013; 153:759-72.

26. Molaro A, Hodges E, Fang F, Song Q, Mc Combie WR, Hannon G.J, *et al*. Sperm methylation profiles reveal features of epigenetic inheritance and evolution in primates. Cell 2011; 146:1029-41.

27. Reik W, Dean W, Walter J. Epigenetic reprogramming in mammalian development. Science 2001;293:1089–93.

28. Kagiwada S, Kurimoto K, Hirota T, Yamaji M, Saitou M. Replication-coupled passive DNA demethylation for the erasure of genome imprints in mice. EMBO J 2013; 32:340–53.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-08-25]

[DOR: 20.1001.1.10235922.1400.31.1.11.9]

[DOI: 10.52547/iau.31.1.1]

29. Smith ZD, Chan MM, Humm KC, Karnik R, Mekhoubad S, Regev A, et al. DNA methylation dynamics of the human preimplantation embryo. Nature 2014; 511:611–5.

30. Houshdaran S, Cortessis VK, Siegmund K, Yang A, Laird PW, Sokol RZ. Widespread epigenetic abnormalities suggest a broad DNA methylation erasure defect in abnormal human sperm. PLoS One 2007; 2:e1289.

31. Tavalaee M, Bahreinian M, Barekat F, Abbasi H, Nasr-Esfahani, M.H. Effect of varicocelectomy on sperm functional characteristics and DNA methylation. Andrologia J 2014; 47:904-9.

32. 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; 61:179-186.

33. Benchaib M, Braun V, Ressnikof D, Lornage J, Durand P, iveleau A, et al. Influence of global sperm DNA methylation on IVF results. Hum Reprod 2005; 20:768–73.

34. Kobayashi H, Sato A, Otsu E, Hiura H, Tomatsu C, Utsunomiya T, *et al*. Aberrant DNA methylation of imprinted loci in sperm from oligospermic patients. Hum Mol Genet 2007; 16:2542–51.

35. Marques CJ, Costa P, Vaz B, Carvalho F, Fernandes S, Barros A, *et al*. Abnormal methylation of imprinted genes in human sperm is associated with oligozoospermia. Mol Hum Reprod 2008; 14:67–74.

36. Minor A, Chow V, Ma S. Aberrant DNA methylation at imprinted genes in testicular sperm retrieved from men with obstructive azoospermia and undergoing vasectomy reversal. Reproduction 2011; 141:749–57.

37. Pacheco SE, Houseman EA, Christensen BC, Marsit CJ, Kelsey KT, Sigman, M, *et al*. Integrative DNA methylation and gene expression analyses identify DNA packaging and epigenetic regulatory genes associated with low motility sperm. PLoS One 2011; 6:e20280.

38. Marques CJ, Joao Pinho M, Carvalho F, Bieche I, Barros A, Sousa M. DNA methylation imprinting marks and DNA methyltransferase expression in human spermatogenic cell stages. Epigenetics 2011; 6:1354–61.

39. Urdinguio RG, Bayon GF, Dmitrijeva M, Torano EG, Bravo C, Fraga MF, *et al*. Aberrant DNA methylation patterns of spermatozoa in men with unexplained infertility. Hum Reprod 2015; 30:1014–28.

40. Eskandari N, Tavalaee M, Zohrabi D, Nasr-Esfahani MH. Association between total globozoospermia and sperm chromatin defects. Andrologia 2018;50.

41. Aghajanpour S, Ghaedi K, Salamian A, Deemeh MR, Tavalaee M, Moshtaghian J, *et al.* Quantitative expression of phospholipase C zeta, as an index to assess fertilization potential of a semen sample. Hum Reprod 2011; 26:2950-2956.

42. Lambrot R, Xu C, Saint-Phar S, Chountalos G, Cohen T, Paquet M, *et al*. Low paternal dietary folate alters the mouse sperm epigenome and is associated with negative pregnancy outcomes. Nat Commun 2013; 4: 2889.

43. Radford EJ, Ito M, Shi H, Corish JA, Yamazawa K, Isganaitis E, *et al*. In utero effects. In utero undernourishment perturbs the adult sperm methylome and intergenerational metabolism. Science 2014; 345:1255903.

44. Takumi S, Okamura K, Yanagisawa H, Sano T, Kobayashi Y, Nohara K. The effect of a methyl-deficient diet on the global DNA methylation and the DNA methylation regulatory pathways. J Appl Toxicol 2015; 35:1550–6.

45. Eustache F, Mondon F, Mondon MC, Lesaffre C, Fulla Y, Berges R, *et al*. Chronic dietary exposure to a low-dose mixture of genistein and vinclozolin modifies the reproductive axis, testis transcriptome, and fertility. Environ Health Perspect 2009; 117:1272–9.

46. Mejos KK, Kim HW, Lim EM, Chang N. Effects of parental folate deficiency on the folate content, global DNA methylation, and expressions of FRα, IGF-2 and IGF-1R in the postnatal rat liver. Nutr Res Pract 2013; 7:281–6.

47. Campbell JM, Lane M, Owens JA, Bakos HW. Paternal obesity negatively affects male fertility and assisted reproductive outcomes: a systematic review and meta-analysis. Reprod Biomed Online 2015; 31:593–604.

48. Fullston T, Palmer NO, Owens JA, Mitchell M, Bakos HW, Lane M. Diet-induced paternal obesity in the absence of diabetes diminishes the reproductive health of two subsequent generations of mice. Hum Reprod 2012; 27:1391–400.

49. Palmer NO, Fullston T, Mitchell M, Setchell BP, Lane M. SIRT6 in mouse spermatogenesis is modulated by diet-induced obesity. Reprod Fertil Dev 2011; 23: 929–39.

50. Xu W, Fang P, Zhu Z, Dai J, Nie D, Chen Z, et al. Cigarette smoking exposure alters pebp1 DNA methylation and protein profile involved in MAPK signaling pathway in mice testis. Biol Reprod 2013; 89:142.

51. Dattilo M, Giuseppe D, Ettore C, Ménézo Y. Improvement of gamete quality by stimulating and feeding the endogenous antioxidant system: mechanisms, clinical results, insights on gene-environment interactions and the role of diet. J Assist Reprod Genet 2016; 33:1633-48.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-08-25]

[DOR: 20.1001.1.10235922.1400.31.1.11.9]

[DOI: 10.52547/iau.31.1.1]

52. Rose NR, Klose RJ. Understanding the relationship between DNA methylation and histone lysine methylation. Biochim Biophys 2014; 1839:1362-72.

53. Chan RC, Severson AF, Meyer BJ. Condensin restructures chromosomes in preparation for meiotic divisions. J Cell Biol 2004; 167: 613–625.

54. Kitamura A, Miyauchi N, Hamada H, Hiura H, Chiba H, Okae H, *et al*. Epigenetic alterations in sperm associated with male infertility. Congenit Anom (Kyoto) 2015; 55:133-144.

55. Ghosh J, Coutifaris C, Sapienza C, Mainigi M. Global DNA methylation levels are altered by modifiable clinical manipulations in assisted reproductive technologies. Clin Epigenetics 2017; 9:14.

56. Sato A, Otsu E, Negishi H, Utsunomiya T, Arima T. Aberrant DNA methylation of imprinted loci in superovulated oocytes. Hum Reprod 2007; 22:26–35.

57. Chiba H, Hiura H, Okae H, Miyauchi N, Sato F, Sato A, *et al*. DNA methylation errors in imprinting disorders and assisted reproductive technology. Pediatr Int 2013; 55:542–9.

58. Khosla S, Dean W, Brown D, Reik W, Feil R. Culture of preimplantation mouse embryos affects fetal development and the expression of imprinted genes. Biol Reprod 2001; 64:918–26.

59. Gosden R, Trasler J, Lucifero D, Faddy M. Rare congenital disorders, imprinted genes, and assisted reproductive technology. Lancet 2003; 361:1975–7.

60. Castillo-Fernandez JE, Loke YJ, Bass-Stringer S, Gao F, Xia Y, Wu H, *et al*. DNA methylation changes at infertility genes in newborn twins conceived by in vitro fertilisation. Genome Med 2017; 9:28.

61. Chen M, Norman RJ, Heilbronn LK. Does in vitro fertilisation increase type 2 diabetes and cardiovascular risk? Curr Diabetes Rev 2011; 7:426–32.

62. Deemeh MR, Tavalaee M, Nasr-Esfahani MH. Health of children born through artificial oocyte activation: a pilot study. Reprod Sci 2015; 22:322-8.

63. Sharma R, Biedenharn KR, Fedor JM, Agarwal A. Lifestyle factors and reproductive health: taking control of your fertility. Reprod Biol Endocrinol 2013; 11:66.

64. Smith R, Kaune H, Parodi D, Madariaga M, Rios R, Morales I. Increased sperm DNA damage in patients with varicocele: relationship with seminal oxidative stress. Hum Reprod 2006; 21:986–93.

65. Tunc O, Tremellen K. Oxidative DNA damage impairs global sperm DNA methylation in infertile men. J Assist Reprod Genet 2009; 26:537–44.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-08-25]

[DOR: 20.1001.1.10235922.1400.31.1.11.9]

[DOI: 10.52547/iau.31.1.1]