

## نقش تلومر در تولیدمثل

مرضیه تولائی<sup>۱</sup>، زهرا درمیشون نژاد<sup>۲</sup>، طیبه ایزدی<sup>۳</sup>، محمدحسین نصر اصفهانی<sup>۴\*</sup>

۱. استادیار زیست‌شناسی علوم جانوری - تکوینی، پژوهشگاه رویان، پژوهشکده زیست‌فناوری جهاد دانشگاهی، مرکز تحقیقات پزشکی تولیدمثل، گروه زیست‌فناوری تولیدمثل، اصفهان، ایران
۲. کارشناس ارشد زیست‌شناسی سلولی و مولکولی، پژوهشگاه رویان، پژوهشکده زیست‌فناوری جهاد دانشگاهی، مرکز تحقیقات پزشکی تولیدمثل، گروه زیست‌فناوری تولیدمثل، اصفهان، ایران
۳. کارشناس ژنتیک پژوهشگاه رویان، پژوهشکده زیست‌فناوری جهاد دانشگاهی، مرکز تحقیقات علوم سلولی، گروه زیست‌فناوری مولکولی، اصفهان، ایران
۴. استاد جنین‌شناسی، پژوهشگاه رویان، پژوهشکده زیست‌فناوری جهاد دانشگاهی، مرکز تحقیقات پزشکی تولیدمثل، گروه زیست‌فناوری تولیدمثل، اصفهان، ایران
۵. مرکز باروری و ناباروری اصفهان، اصفهان، ایران

## چکیده

تاریخ دریافت: ۱۳۹۷/۰۲/۲۴  
تاریخ پذیرش: ۱۳۹۷/۰۴/۳۱

**زمینه** تلومرها ساختارهای حفاظت‌شده هتروکروماتینی غیرکدشونده با تکرارهای شش نوکلئوتیدی غنی از گوانین هستند که در انتهای کروموزومها قرار دارند. این ساختار در طی تکامل حفظ شده‌اند و عملکرد آنها به طول ساختار وابسته است. در سلول‌های سوماتیک، طول تلومر در هر بار تقسیم سلولی کاهش می‌یابد. کوتاه شدن بیش از حد طول تلومر باعث توقف در چرخه سلولی، ناهنجاری در تفکیک شدن کروموزومها و مرگ سلولی می‌شود؛ درحالی که در سلول‌های زایا و سرطانی به‌علت فعال بودن آنزیم تلومراز، کاهش طول تلومر در آن رخ نمی‌دهد. نشان داده شده که برخی از فاکتورها از جمله ۱. سن پدر و مادر در هنگام تولد فرزندشان، ۲. جنسیت، ۳. سابقه وجود سرطان در خانواده، ۴. سندرومها، ۵. مصرف سیگار، ۶. اشعه X، ۷. استرس روانی، ۸. مصرف مشروبات الکلی، ۹. عادت‌های غذایی بر طول تلومر تأثیر می‌گذارند. لذا در این مطالعه مروری، نقش طول تلومر در سلول‌های زایای مردانه بحث می‌گردد.

**روش کار** برای این مقاله مروری از اطلاعات و داده‌های مرتبط و حاصل از جست‌وجوی پایگاه داده‌های PubMed و Google Scholar، بین سال‌های ۱۹۴۱-۲۰۱۶ استفاده کردیم.

**یافته‌ها** اندازه طبیعی طول تلومر اسپرم می‌تواند نمودی از کیفیت مایع منی، توانایی لقاح و در نتیجه جنین با کیفیت خوب و حاملگی در نظر گرفته شود.

**نتیجه‌گیری** بررسی ساختار تلومر به‌خصوص طول تلومر، بینش جدیدی را برای درک ما از علل ناباروری ارائه می‌دهد.

## کلیدواژه‌ها:

تلومر، تلومراز، اسپرم، تخمک، لقاح، باروری.

\* نویسنده مسئول: محمدحسین نصر اصفهانی

نشانی: پژوهشگاه رویان، پژوهشکده زیست‌فناوری جهاد دانشگاهی، مرکز تحقیقات پزشکی تولیدمثل، گروه زیست‌فناوری تولیدمثل، اصفهان، ایران

دورنگار:

تلفن: ۰۳۱-۹۵۰۱۵۶۸۲

رایانه: mh.nasr-esfahani@royaninstitute.org

شناسه ORCID: 0000-0003-1983-3435

شناسه ORCID نویسنده اول: 0000-0001-9954-964X

مجله علمی - پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی سبزوار، دوره ۲۶، شماره ۴، مهر و آبان ۱۳۹۸، ص ۴۶۰-۴۷۶

آدرس سایت: http://jsums.medsab.ac.ir رایانامه: journal@medsab.ac.ir

شاپای چاپی: ۱۶۰۶-۷۴۸۷

## ۱. مقدمه

نمی‌دهد. افزایش طول تلومر تأثیر مهمی بر تمایز و تکوین گامت‌ها دارد. لذا در این مطالعه مروری، نقش طول تلومر در سلول‌های زایای مردانه بحث و بررسی می‌شود.

## ۲. مواد و روش‌ها

در این مطالعه، بررسی متون و جمع‌بندی مقالات با استفاده از پایگاه‌های داده pubmed و google scholar صورت گرفت. همچنین در این مقاله، تقریباً از ۷۰ مقاله نگارش‌یافته بین سال‌های ۱۹۶۵—۲۰۱۶ که شامل کلیدواژه‌های تلومر، تلومراز، اسپرم، تخمک، لقاح و باروری بودند، استفاده شد.

## ۳. یافته‌ها

## ۳.۱. ساختار تلومر

تلومر ساختار انتهایی کروموزوم‌های یوکاریوتی است که وظیفه حمایت از کروموزوم‌ها را برعهده دارد. در انسان و مهره‌داران، تلومر از توالی غیرکدکننده غنی از گوانین شش نوکلئوتید ۳' ۵'TTAGGG تشکیل شده که به صورت تکرارهای پشت‌سر هم در انتهای کروموزوم قرار گرفته است. این ساختار نوکلئوتیدی همراه با گروهی از پروتئین‌ها وظیفه حفاظت و پایداری کروموزوم را برعهده دارند [۵]. تلومر انتهایی کروموزوم را از تجزیه شدن<sup>۷</sup>، نوآرایی<sup>۸</sup> و الحاق انتهایی<sup>۹</sup> حفظ می‌کند. در سلول‌های سوماتیک، طول تلومر در هر سال ۳۰—۵۰ جفت باز کاهش می‌یابد. دو مکانیسم برای چگونگی کوتاه شدن طول تلومر شناخته شده که شامل کاهش طول تلومر در هر بار تقسیم چرخه سلولی و حذف سریع طول تلومر توسط تجزیه تی — لوپ است. با این حال، در مطالعات اخیر نشان داده شده است که طول تلومر در سلول‌های سرطانی، سلول‌های بنیادی و سلول‌های جنسی کاهش پیدا نمی‌کند [۸-۹]. طبق بررسی‌ها، فعالیت آنزیم تلومراز (که یک رونوشت بردار معکوس است) و مکانیسم ALT<sup>۱۰</sup> - که در ادامه شرح داده می‌شود - باعث حفظ طول تلومر می‌گردد [۱۰].

تلومر علاوه بر حفاظت کروموزوم، به عنوان ساعت مولکولی عمل کرده، تعداد دفعات مجاز تقسیم سلول‌ها را مشخص می‌کند. کوتاه شدن تلومر باعث ایجاد سیگنال‌های درون سلولی می‌شود که مرگ برنامه‌ریزی‌شده سلولی را راه‌اندازی می‌کند. علاوه بر این، تلومر اولین

در سال ۱۹۳۸م، هرمان مولر با مطالعه مگس سرکه<sup>۱</sup> از طریق پراش پرتو اشعه X متوجه شد که پایانه‌های کروموزومی با دیگر مناطق کروموزوم متفاوت هستند و در اثر پرتو X دچار حذف<sup>۲</sup> و واژگونی<sup>۳</sup> نمی‌شوند و این بخش از اثرات پرتو X در امان بوده است. او این پایانه‌های کروموزومی را تلومر نام‌گذاری کرد که از دو ریشه یونانی "Telo" به معنای انتها و "mere" به معنای بخش تشکیل شده است [۱]. پس از آن، دانشمندان و محققان این‌گونه استدلال کردند که این پایانه‌های کروموزومی نقش بسیار مهمی در حفظ و یک‌پارچگی کروموزوم دارند و از اتصال و انفصال کروموزومی به دور هستند [۲].

تلومرها از کمپلکس پروتئین و DNA تک‌رشته‌ای با عملکردهای چندگانه تشکیل شده‌اند و در انتهای کروموزوم‌های یوکاریوتی قرار دارند. این کمپلکس‌ها از لحاظ تکاملی ساختارهای بسیار حفاظت‌شده‌ای هستند که بیانگر اهمیت فراوان آن‌هاست. قسمت DNA تلومری به صورت ساختارهای هتروکروماتینی (از نوع هتروکروماتینی Mini Satellite) غیرکدکننده با تکرارهای هگزانوکلئوتیدی با توالی ۳' ۵'TTAGGG هستند. طول متوسط تلومر انسانی حدود ۵ تا ۱۰ کیلوباز در سلول‌های سوماتیک و ۱۰ تا ۲۰ کیلوباز در سلول‌های زایاست [۳]. با این حال، این طول ممکن است بین سلول‌ها، بافت‌ها و اندام‌های افراد مختلف متفاوت باشد. طول تلومر صفت پیچیده‌ای است که توسط جایگاه‌های مختلف بر روی کروموزوم‌های اتوزوم و جنسی کنترل می‌شود و به سن، جنس، سطح رادیکال‌های آزاد و سن پدر در زمان لقاح بستگی دارد. در سلول‌های سوماتیک، با هر بار تقسیم سلولی، طول تلومر کاهش می‌یابد و در صورت کوتاه شدن بیش از حد طول تلومر، پیری و آپاپتوز اتفاق می‌افتد [۴].

در هر تقسیم سلولی، بخشی از توالی‌های تلومر از دست می‌رود [۵]. در سال ۱۹۹۶م، هی‌فلیک [۶] بیان کرد که در محیط آزمایشگاه<sup>۴</sup> سلول‌های طبیعی حدود ۵۰ بار تقسیم می‌شوند و پس از آن وارد مرحله عدم فعالیت سلولی و پیری<sup>۵</sup> می‌شوند. گرال‌دین آوبرت [۷] چنین استنباط کرد که همانندسازی انتهایی موجب کوتاه شدن تلومر در تقسیمات متوالی می‌شود و تلومر مانند یک ساعت درون مولکولی در روند پیری<sup>۶</sup> نقش دارد.

بر خلاف سلول‌های سوماتیک، در سلول‌های زایا و سرطانی به‌علت فعال بودن آنزیم تلومراز، کاهش طول تلومر در آن رخ

6. aging  
7. degeneration  
8. rearrangement  
9. end to end fusion  
10. alternative lengthing telomer

1. Drosophila Melanogaster  
2. deletion  
3. inversion  
4. in vitro  
5. senescence

## ۳.۲. حفاظت انتهایی کروموزومها

مسئله حفاظت انتهایی از کروموزومها برای اولین بار در اوایل قرن گذشته مطرح شد که تفاوت مشخص و مهمی بین انتهای شکسته کروموزومی و تلومر مشاهده کردند. دو انتهای شکسته گرایش به ادغام شدن دارند؛ اما این تمایل در مورد کروموزومهایی که دارای تلومر هستند، وجود ندارد. با این حال، کلیت مسئله حفاظت انتهایی تا زمانی که در دهه ۱۹۸۰ اصول پاسخ به آسیب DNA شناخته شد، مبهم بوده است [۱۵].

سلولهای پستانداران دو مسیر پیامرسانی مستقل از یکدیگر دارند که توسط شکستهای دو رشته فعال می شود. مسیرهای ترمیمی شکست DNA شامل ۱. ATM<sup>۱۶</sup> یک مسیر کینازی است که در شکست انتهایی دورشتهای DNA فعال می شود. ۲. ATR<sup>۱۷</sup> یک مسیر کینازی است که در اثر شکست تک رشته DNA فعال می گردد. این شکستها زمانی ایجاد می شوند که انتهای ۵' دو رشته بریده شده باشد. مسیر ATM و Atr بدین صورت است که وقتی DNA مورد نظر شکسته می شود، این دو مسیر فعال شده، باعث فسفریلاسیون P53 می گردند. همچنین P53 باعث فسفریله شدن P21 (یک پروتئین مهارکننده برای عملکرد نقاط نگهبان است) و فسفریله شدن CHK1,2 که در فاز G1/S (فاز رشد و سنتز) و فاز G2/M (فاز رشد و میتوز) است، می شود. لذا فسفریله شدن این نقاط باعث توقف سلول در این مراحل می گردد و زمانی که TRF2 حذف شده باشد، مسیر NHEJ<sup>۱۸</sup> و زمانی که POT1 حذف شده باشد، مسیر HDR فعال می شود. بنابراین حذف مستقل دو زیرواحد پروتئین شلترین باعث فعال شدن دو مسیر (سیگنال) آسیب DNA می شود؛ علاوه بر آن، حضور TRF1 و POT1 می تواند آسیبهای درون کروموزومی را تشخیص دهد [۱۵]. مهارکننده مسیر ATM کینازی در تلومرها توسط زیرواحد TRF2 انجام می شود. ازدست رفتن TRF2 منجر به فعال شدن ATM در انتهای طبیعی کروموزوم انسان و موش می شود [۱۶]. پیامدهای فعالیت ATM را می توان به صورت مستقیم در کانونهای آسیب DNA که آسیبهای کروموزومی حاوی فاکتورهایی مانند H2AX<sup>۱۹</sup> و 53BP1 هستند، مشاهده کرد. سلولهایی که تلومرشان فاقد TRF2 هستند، در اثر تنظیم مثبت P53 دچار توقف چرخه سلولی می شوند. پاسخ

محل در ژنوم هسته ای اسپرم برای پاسخ به سیگنالهای تخمک<sup>۱</sup> برای تشکیل پیش هسته ها است [۱۰].

DNA موجود در ساختار تلومر دارای چندین جایگاه اتصال برای پروتئینهایی به نام شلترین<sup>۳</sup> است. هنگام همانندسازی کروموزومها، یک انتهای 3'-OH تک رشته ایجاد می شود. مجموعه پروتئین شلترین با کمک زیرواحدهای متصل شونده به تلومر به این انتهای 3'-OH متصل می شوند و کلاهک کروموزومی را در انتهای کروموزوم ایجاد می کنند که این کلاهک باعث حفاظت از کروموزوم می شود [۱۱]. سفیر و لنگ [۱۱] در سال ۲۰۱۲ گزارش کردند که با حذف کمپلکس شلترین، کلاهک تشکیل نمی شود. کلاهک مانع بسیاری از فرایندها و مسیرها از جمله ATM<sup>۴</sup>، ATR<sup>۵</sup>، NHEJ<sup>۶</sup> و HR<sup>۷</sup> می شود. ازدست رفتن عملکرد کلاهک را می توان با استفاده از نشانگرهای متعدد DDR<sup>۸</sup> مانند فسفریله شدن هیستون H2AX و پروتئین ۱ متصل شونده به سرکوبگر تومور P53 (TP53BP1) نشان داد. کمپلکس پروتئینی شلترین از ۶ زیرواحد به نامهای TRF1<sup>۹</sup>، TRF2<sup>۱۰</sup>، TIN2<sup>۱۱</sup>، POT1<sup>۱۲</sup>، RAP1 و PPT1 تشکیل شده است [۱۲]. TRF1 نقش اصلی محافظت از تلومر را در برابر آنزیمهای اگزونوکلازای برعهده دارد و از زیرواحدهای TIN1<sup>۱۳</sup> و TIN2 تشکیل شده و برای رشدونمو جنین و زنده ماندن سلولها ضروری است. TRF1 علاوه بر نقش محافظت، به شکل گیری حلقه تلومری<sup>۱۴</sup> کمک می کند. مطالعات پیشین اذعان می کند که حذف پروتئین TRF1 در موش بر طول تلومر اثری ندارد؛ اما بیان بیش از حد آن منجر به کوتاه شدن طول تلومر می شود. همچنین گزارش شده است که غیرفعال شدن پروتئین TRF1 سبب مرگ جنین، نقص در رشد سلول و افزایش آپاپتوز می شود [۱۲-۱۳].

TRF2 شامل مجموعه ای از پروتئینهایی مانند RAD50 و MRE11 است که نقش بسزایی در ترمیم بخش آسیب دیده DNA دارد. پروتئینهای TRF1 و TRF2 به DNA دورشتهای POT1 و TRF2 تک رشتهای متصل می شوند و ایفای نقش می کنند [۱۳].

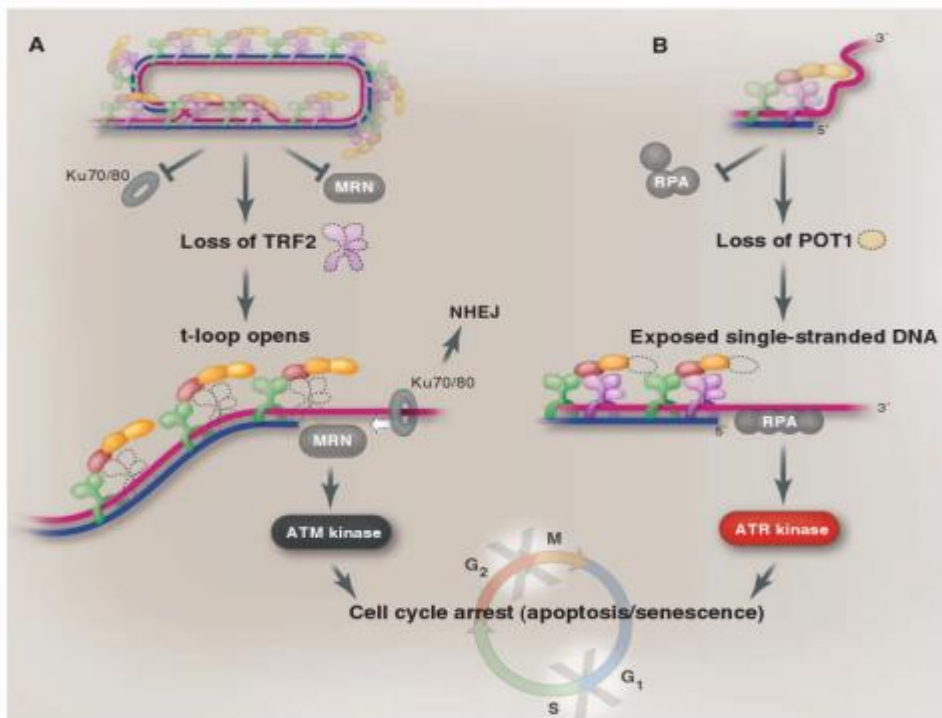
TRF2 در ثبات انتهای آویزان گوانینی<sup>۱۵</sup> و جلوگیری از اتصالات در انتهای کروموزوم نقش دارد. همچنین این زیرواحد تأثیر مهمی در بیماریهای انسانی ایفا می کند؛ برای مثال افزایش بیان آن با پیری و سرطان ارتباط مستقیم دارد. در نتیجه TRF1 و TRF2 برای تنظیم طول تلومر مورد نیاز است [۱۴].

10. telomeric repeat-binding factor 2
11. trf1-interacting nuclear protein 2
12. protection of telomeres 1
13. trf1-interacting nuclear protein 1
- 14 T-loop
15. G-overhang
16. ataxia telangiectasia mutated
17. ataxia telangientasia and rad3 related

1. oocyte
2. pronecluos
3. shelterin
4. telangiectasia mutated ataxia
5. ataxia telangiectasia and rad3-related
6. end joining non-homologous
7. homologous recombination
8. dna damage response
9. repeat-binding factor 1 telomeric

DNA و تنظیم انتقالات چرخه سلولی است. نه تنها مسیر NHEJ تهدیدی برای تلومر به حساب می آید، بلکه باعث متصل شدن تلومرها و تشکیل کروموزومهای حاوی دوسانترومر (دیسانتريک) می شود. کروموزومهای دیسانتريک در تقسیمات میتوزی ناپایدار هستند؛ به طوری که در هنگام تقسیمات سلولی (جدا شدن کروموزوم از یکدیگر) ژنوم ناپایدار می شود. در چرخه سلولی در فاز G1 قبل از شروع همانندسازی، TRF2 در DNA یک رسپتور اصلی برای NHEJ به شمار می آید؛ در حالی که در فاز G2 بعد از همانندسازی دو پروتئین POT1 و TRF2 مسدود هستند و این فرایند به ترمیم DNA کمک می کند. اما در صورت حضور جهش و ناتوانایی مسیر ATR در ترمیم، باعث توقف چرخه سلولی در مراحل نقاط نگهبان<sup>۱</sup> می شود. بنابراین، این فرایند منجر به آپاتوز و پیری می شود (شکل ۱) [۱۷، ۱۵].

به آسیب DNA در تلومر به طور کامل وابسته به ATM نیست؛ MRN و ku70/80 دو کمپلکس پروتئینی متصل شونده به DNA هستند که در زمان شکست DNA دورشته ای فعال می گردند. عوامل این کمپلکس MRN شامل MER11، Rad 50 و Nbs1 است [۱۷]. در واقع می توان چنین استدلال کرد که وقتی DNA مورد نظر در حالت طبیعی دچار شکست می شود (حذف پروتئین TRF2)، حلقه تلومری باز می شود و کمپلکس MRN و پروتئین KU70/80 (در حالت طبیعی این پروتئین ها فعال نیستند) فعال می شوند؛ لذا باعث فعال شدن مسیر ATM کینازی می شود. اما فقدان POT1، منجر به فعال شدن مسیر ATR می انجامد و به دنبال آن عوامل پاسخ دهنده نظیر  $\gamma$ -H2AX، MDC1 و 53BP1 فعال می شوند. این دو مسیر باعث ترمیم DNA از شکست های دورشته ای میان کروموزومها می شود که این شکست نیازمند ترمیم



شکل ۱. نقش حلقه تلومری در حفاظت انتهای DNA (تلومر)

A: هنگامی که DNA دچار شکست نشده، تلومر حفظ می شود و هنگامی که TRF1 در تلومر حضور دارد، پروتئین KU80/70 و کمپلکس MRN (Mre11-Rad 50- Nbs1) مسدود می گردد. در واقع کمپلکس MRN توانایی شناسایی شکست و آسیب DNA را دارد و زمانی که پروتئین TRF1 حذف می شود، مسیر NHEJ فعال و در طی آن کمپلکس MRN و پروتئین KU80/70 فعال می گردد. لذا باعث فعال شدن مسیر ATM کینازی و توقف مسیر چرخه سلولی، پیری و آپاتوز می شود. B: علاوه بر پروتئین TRF1، پروتئین POT1 نیز اهمیت بسیاری در حفاظت تلومر دارد؛ به طوری که در صورت نبود POT1 باعث فعال شدن پروتئین همانندسازی A می شود و این پروتئین زمانی که DNA تک رشته می شود، متصل می گردد. لذا باعث فعال شدن مسیر ATR کینازی، پیری، آپاتوز و توقف چرخه سلولی می شود [۱۵].

تاخوردگی رشته DNA بدین صورت است که ابتدا انتهای آزاد 3'-OH به گونه ای خم می شود که DNA تک رشته ای بتواند در

۳.۲.۱. چگونگی ایجاد کلاک

کنار DNA دورشته‌ای قرار گیرد؛ لذا حلقه تلومری ایجاد می‌شود و سپس هنگامی که DNA تک‌رشته‌ای در جای صحیح خود قرار گرفت، با توالی تکراری مکمل خود بر روی انتهای ۵'-OH که دورشته‌ای است، پیوند هیدروژنی برقرار می‌کند. در این ساختار، دو حلقه به‌نام‌های حلقه جانشینی<sup>۱</sup> و حلقه تلومری قابل رؤیت است. علت اطلاق نام حلقه جانشینی این است که در این حلقه، ماریج جایگزین رشته DNA دورشته‌ای می‌گردد. در حلقه تلومری، ساختار DNA چهار رشته دیده می‌شود که موجب پایداری بیشتر حلقه می‌شود [۱۸]. با ایجاد این حلقه، انتهای DNA پوشیده و این امر موجب آزاد نبودن رشته می‌شود. حلقه تلومری مستقیماً طول شدن تلومر را کنترل می‌کند و تلومرها را از عملکرد آنزیم‌های اندونوکلازای محفوظ نگه می‌دارد. تلومر به دو حالت باز (فرم مناسب برای طول شدن) و فرم بسته (غیرقابل دسترس برای آنزیم تلومراز) است [۱۰، ۱۹].

۳.۲.۲. پروتئین‌های متصل‌شونده به تلومر TBP<sup>۲</sup>

این پروتئین‌ها به توالی‌های تلومر متصل و عمل حفاظت انتهای کروموزومی از گزند آنزیم‌های تخریب‌کننده را برعهده دارند و در صورت اتصال پروتئین TFR1 به TBP، باعث شکل گرفتن حلقه تلومری می‌شوند. این کمپلکس انتهای کروموزوم را از DDR و شکست دو رشته DNA محافظت می‌کند. حذف بخشی از TPB باعث در دسترس قرار گرفتن تلومر توسط آنزیم تلومراز می‌شود. لذا این فرایند باعث افزایش طول تلومر می‌گردد. اما مشاهده شده است که حذف کامل TBP به کوتاه شدن تلومر می‌انجامد [۱۸]. قابل توجه است که TBP مانند TRF1، TRF2 و KU با تلومر سلول‌های سوماتیک در ارتباط است. این مجموعه پروتئین‌ها در اسپرم انسان وجود ندارد و تلومر به یک نوع STBP<sup>۳</sup> متصل است [۱۴].

۱. TERC (hTR)<sup>۵</sup>: این بخش از آنزیم شامل یک RNA به طول ۴۴۵ نوکلئوتید است که فقط ۱۱ نوکلئوتید از آن به‌عنوان الگو برای بسط انتهای ۳'-OH و انتهای تلومری استفاده می‌شود.

۲. Htret: بخش پروتئینی آنزیم است که ۱۱۳۲ اسید آمینه با وزن مولکولی ۱۲۷ کیلو دالتون دارد. این ناحیه دارای خاصیت کاتالیکی و ترانس کریپتازی است.

۳. TEP1<sup>۶</sup>: در عملکرد تنظیمی آنزیم فعالیت دارد که هنوز اجزای آن ناشناخته است [۲۰].

مشکل کوتاه شدن تلومر توسط آنزیم تلومراز که منجر به اضافه شدن توالی‌های تلومری به انتهای هر کروموزوم می‌شود، برطرف می‌گردد. همان طور که در بالا ذکر شد، این آنزیم دارای یک الگوی RNA است که با انتهای ۳' الگوی رشته پیرو، جفت باز تشکیل می‌شود و جایگاه کاتالیک آنزیم تلومراز، دئوکسی ریبونوکلئوتیدهای TTGGGG را با استفاده از یک مولکول RNA به‌عنوان الگو اضافه می‌کند (مرحله ۱). سپس دوبلکس RNA-DNA نسبت به هم لغزیده؛ به‌نحوی که TTGGGG در انتهای ۳' DNA، در حال همانندسازی با توالی RNA مکمل در RNA تلومراز جفت باز تشکیل می‌دهد (مرحله ۲). انتهای ۳' DNA در حال همانندسازی مجدد توسط آنزیم تلومراز طولی می‌گردد. بدین ترتیب، رشته مقابل گسترش پیدا می‌کند [۲].

ژن آنزیم تلومراز در سلول‌های سوماتیک بیان نمی‌شود؛ اما در برخی از سلول‌های نظیر سلول‌های سرطانی، سلول‌های بنیادی، سلول‌های زایا، سلول‌های جنین، سلول‌های اپیدرمی پوست و فولیکول مو، سلول‌های لنفوسیت فعال و روده روشن بوده و بیان می‌شود. آنزیم تلومراز باعث پایداری کروموزوم می‌شود [۲۱]. آنزیم تلومراز دارای عملکردهایی از قبیل مهار کردن آپاپتوز، تنظیم چرخه سلولی، تنظیم بیان ژن، تحریک پیشرفت تومور و سیگنال سلولی است.

ب. مکانیسم ALT<sup>۸</sup>: هر مکانیسم طولی شدن تلومر بدون حضور آنزیم تلومراز را «طولیل شدن جایگزینی تلومر» می‌گویند. اساس این مدل که ALT نام دارد، شامل سنتز DNA تلومری جدید براساس یک DNA الگوست. ALT دارای یک تعداد کمی‌های DNA الگوست و در واقع یک مکانیسم

### ۳.۲.۲. پروتئین‌های متصل‌شونده به تلومر TBP<sup>۲</sup>

این پروتئین‌ها به توالی‌های تلومر متصل و عمل حفاظت انتهای کروموزومی از گزند آنزیم‌های تخریب‌کننده را برعهده دارند و در صورت اتصال پروتئین TFR1 به TBP، باعث شکل گرفتن حلقه تلومری می‌شوند. این کمپلکس انتهای کروموزوم را از DDR و شکست دو رشته DNA محافظت می‌کند. حذف بخشی از TPB باعث در دسترس قرار گرفتن تلومر توسط آنزیم تلومراز می‌شود. لذا این فرایند باعث افزایش طول تلومر می‌گردد. اما مشاهده شده است که حذف کامل TBP به کوتاه شدن تلومر می‌انجامد [۱۸]. قابل توجه است که TBP مانند TRF1، TRF2 و KU با تلومر سلول‌های سوماتیک در ارتباط است. این مجموعه پروتئین‌ها در اسپرم انسان وجود ندارد و تلومر به یک نوع STBP<sup>۳</sup> متصل است [۱۴].

افزایش طول تلومر از ۲ طریق صورت می‌گیرد: الف. آنزیم تلومراز؛ ب. مکانیسم ALT که در ادامه به بررسی آن می‌پردازیم.

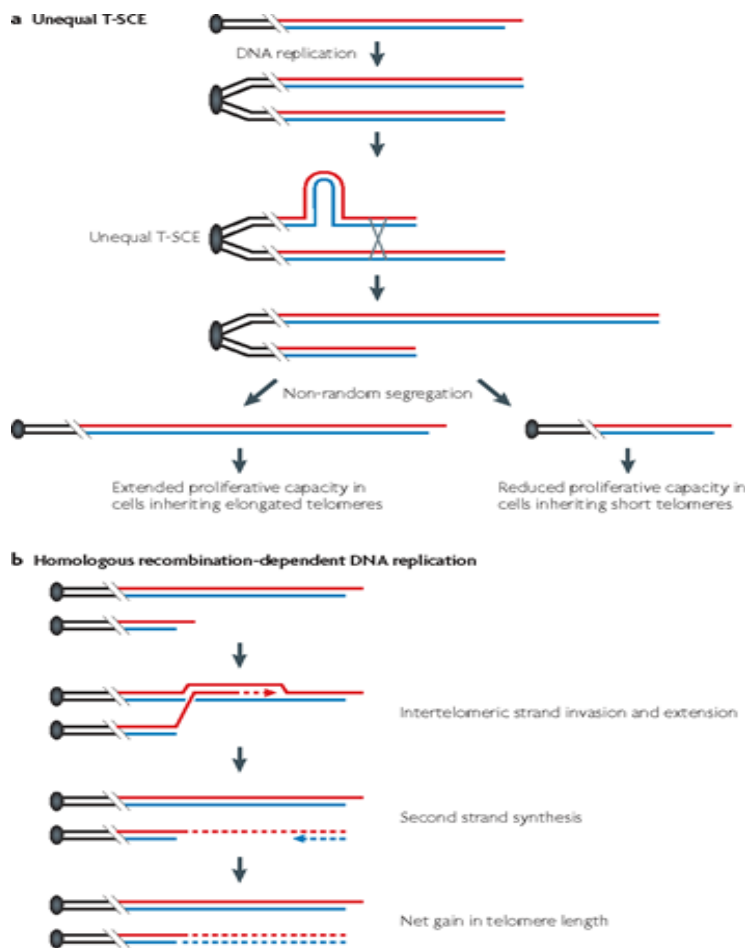
الف. آنزیم تلومراز: آنزیم تلومراز یک ترانس کریپتاز معکوس<sup>۴</sup> است که می‌تواند RNA موجود در ساختار خود را الگو قرار دهد؛ بدین صورت انتهای ۳'-OH DNA را بسط می‌دهد. در واقع این آنزیم یک نوع DNA پلی‌مرز وابسته به RNA است و ژن‌های کدکننده زیرواحدهای این آنزیم شامل DKC1،

5. human telomerase  
6. human telomerase reverse transcriptase  
7. telomere end protein  
8. alternative lengthening telomere

1. D-loop  
2. telomere binding protein  
3. sperm telomere binding protein (STBP)  
4. reverse transcriptase

تولومرزی، افزایش طول تلومر به کمک حلقه T اتفاق می‌افتد [۹، ۲۱]. بین میزان حلقه C یا حلقه G و مکانیسم ALT رابطه مستقیمی وجود دارد. نبود تولومراز در سلول‌های غیرنرمال باعث فعال شدن مکانیسم ALT می‌گردد. لذا در صورت فقدان هرگونه مارکر در این مکانیسم، حلقه C پیدا می‌شود و پیشنهاد شده است این حلقه می‌تواند یک مارکر اختصاصی برای مکانیسم ALT محسوب شود؛ اگرچه در صورت مهار شدن مکانیسم ALT، حلقه C در سلول‌ها ناپدید می‌شود [۲۲].

به‌طور کلی دو مکانیسم برای افزایش ALT پیشنهاد شده است: الف. غیرتساوی بودن کروماتید خواهری (TSCEs)<sup>۱</sup> (شکل ۲.ا)؛ ب. مدل همانندسازی DNA وابسته به نوترکیبی همولوگ (شکل ۲.ب) [۲۲-۲۴].



شکل ۲.ا. غیرتساوی بودن کروماتید خواهری (فرایند T-SCE)

شکل ۲.ب. مدل همانندسازی DNA وابسته به نوترکیبی همولوگ

کروموزوم‌ها برای طول‌تر شدن طول تلومر خود، تلومر کروموزوم خواهری خود را الگو قرار می‌دهند. لذا این مکانیسم

1. telomere of the sister chromatid



و این فرایند به طویل شدن طول تلومر منجر می‌شود (شکل ۳-۱).

۴. افزایش طول تلومر از طریق حلقه DNA خارج کروموزومی: این فرایند نشان می‌دهد که یک کروموزوم با حلقه DNA تلومری کروموزوم دیگر همانندسازی می‌کند و این عامل باعث طویل شدن تلومر می‌شود (شکل ۳-۲) [۲۸]. بیشتر سلول‌ها در بافت‌ها و اندام‌ها فعالیت تلومراز و مکانیسم ALT را ندارند و این سلول‌ها فعالیت خود را ادامه می‌دهند و در نهایت منجر به پیری می‌شوند. مطالعات نشان داده است تحت شرایط آزمایشگاهی، ۸۵٪ از سلول‌های سرطانی دارای فعالیت تلومراز هستند؛ در حالی که فقط ۱۵٪ از آن‌ها مکانیسم ALT را دارند که از جمله سرطان پستان، سرطان سلول‌های بنیادی مزانشیمی، تومورهای مغزی و سرطان بافت نرم سارکوم و... را می‌توان نام برد [۲۸].

با توجه به مطالب ذکر شده، طول تلومر علاوه بر سلول‌های سوماتیک، در سلول‌های زایا نقش بسزایی دارد که در گامت‌ها عملکرد متفاوتی را با سایر سلول‌ها نشان می‌دهد. این نقص و کمبود در طول تلومر می‌تواند مرتبط با علت ناباروری باشد. در ادامه به پاره‌ای از این موارد اشاره می‌شود:

در انسان، طول تلومر در سلول‌های سوماتیک بین ۵-۱۰ کیلو باز تخمین زده شده است [۳]. در هر سال، ۳۰-۵۰ جفت باز کاهش پیدا می‌کند و زمانی که تلومرها به حداقل طول حیاتی خود رسیدند، تقسیم سلولی متوقف و تحت فرایند آپتوز قرار می‌گیرند. اما در مطالعات اخیر دیده شده است که طول تلومر در سلول‌های سرطانی، سلول‌های بنیادی و سلول‌های جنسی کاهش نمی‌یابد [۸]. به‌طور کلی می‌توان چنین استنباط کرد که تلومر مانند یک ساعت درون مولکولی عمل می‌کند و در روند پیری نقش برجسته‌ای دارد [۱۰].

### ۳.۳. نقش تلومر در اسپرم

اسپرم پستان‌داران سلول‌های بسیار تمایز یافته‌ای هستند که طی فرایند بسیار پیچیده‌ای به نام اسپرماتوژنز<sup>۳</sup> ایجاد می‌شوند. اسپرماتوژنز مجموعه پیچیده‌ای از مراحل مختلف از جمله میتوز، میوز و اسپرمیوژنز است. اختلال در روند اسپرماتوژنز تولید اسپرم را تحت تأثیر قرار می‌دهد و به ناباروری می‌انجامد [۲۹]. در طی فرایند میوز اسپرماتوژنز، سلول‌ها به صورت دیپلوئید هستند و طی دو سری تقسیم میوزی سلول‌های اسپرماتوسیت تولید می‌شوند. تقسیم میوز چهار مرحله لپتوتن، زیگوتن،

باعث می‌شود انتهای یکی از کروماتیدهای خواهری بلندتر از انتهای کروماتید خواهری دیگری شود و این مورد باعث تفاوت در طول تلومر می‌گردد.

در این فرایند تلومر کروموزوم دیگر الگو قرار می‌گیرد [۲۶]. الف. نامساوی بودن کروماتید خواهری: این مکانیسم ALT در شرایط همولوگ بودن کروماتیدهای خواهری، زمانی رخ می‌دهد که سلول دارای فعالیت تلومراز طبیعی خود باشد. از لحاظ مولکولی استنباط می‌شود که مکانیسم نامساوی بودن کروماتید خواهری و نتیجه نوترکیبی آن باعث ترمیم شکست چنگال همانندسازی می‌شود. شواهدی وجود دارد که DNA تلومری در سلول‌های ALT دار ممکن است دچار شکاف و جاهای خالی گردد که چه بسا موانع ساختاری در همانندسازی باعث ایجاد T-SCEs شود [۲۵]. صرف‌نظر از مکانیسم T-SCEs، افزایش ALT در سلول منجر به فرضیه نابرابری T-SCEs می‌شود که می‌تواند منجر به تشکیل یک سلول دختری شود که دارای طول تلومری بلند با افزایش ظرفیت تکثیر است و سلول دختری دیگر دارای طول تلومری کوتاه با کاهش ظرفیت تکثیر می‌شود. در واقع تفکیک کروموزوم‌ها به صورت تصادفی رخ می‌دهد و منجر به ایجاد سلول‌های دختری نابرابر می‌شود. این فرایند در سلول‌های ALT دار بیشتر از سلول‌های نرمال که دارای فرایند تلومراز است، رخ می‌دهد (شکل ۲-۱) [۲۶].

ب. مدل همانندسازی DNA وابسته به نوترکیبی همولوگ: این فرضیه بدین صورت است که ALT نتیجه نوترکیبی و سنتز DNA تلومری جدیدی است و از تلومر کروموزوم دیگر به‌عنوان الگو استفاده می‌کند. اما در مطالعات پیشین نشان داده شده که کروموزوم‌ها به الگوی تلومری کروموزوم دیگر نیازی ندارند (شکل ۲-۲) [۲۵، ۲۷]. فرضیه نوترکیبی همولوگی دارای چهار زیرمجموعه است:

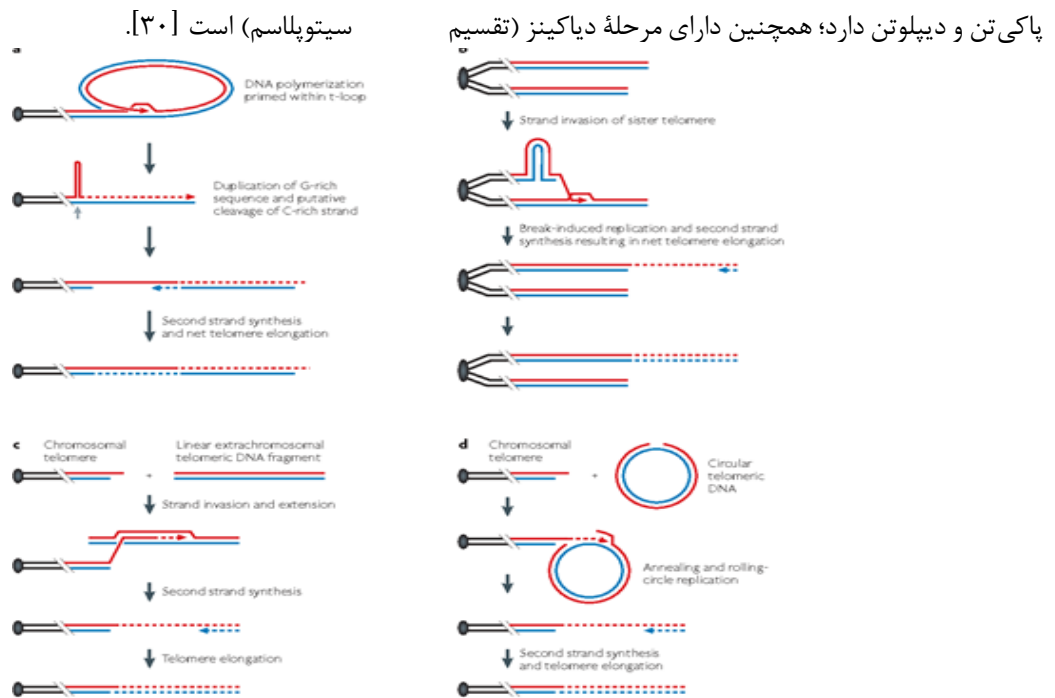
۱. افزایش طول تلومر از طریق شکل‌گیری حلقه تلومری: براساس مطالعات اخیر نشان داده تلومر می‌تواند بدون دخالت عناصر از طریق حلقه تلومری خود گسترش یابد در این مدل از حلقه تلومری به‌عنوان الگو استفاده می‌شود و DNA تلومری خود را گسترش می‌دهد (شکل ۳-۱).

۲. افزایش طول تلومر از طریق کروماتیدهای خواهری<sup>۱</sup>: در این نظریه، تلومر از کروماتیدهای خواهری به‌عنوان الگوی مستقیم استفاده می‌کند (شکل ۳-۲).

۳. افزایش طول تلومر از طریق DNA خطی کروموزوم خارجی<sup>۲</sup>: در این فرضیه، یک کروموزوم با کروموزوم خارجی که در DNA تلومری خود شکست دارد، نوترکیبی انجام می‌دهد

3. spermatogenesis

1. linear extrachromosomal telomeric  
2. circular extrachromosomal telomeric



شکل ۳. فرضیه نوترکیبی همولوگی

a: افزایش طول تلومر از طریق حلقه تلومری؛ b: افزایش طول تلومر از طریق کروماتیدهای خواهری؛ c: افزایش طول تلومر از طریق DNA خطی کروموزوم خارجی؛ d: افزایش از طریق حلقه DNA خارج کروموزومی [۲۶]

می گیرند. دومین KASH می تواند با SUN ارتباط برقرار کند. نسپین به صورت مستقیم و یا از طریق پروتئین های آداپتور با رشته های حد واسط اکتین و میکروتوبول اتصال برقرار می کند. این اتصالات برای جابه جایی هسته، قرارگیری صحیح و انتقال هسته کاربرد دارد [۳۳].

همچنین مطالعات و شواهد نشان می دهد پروتئین های شلترین در اتصال تلومر به پوشش هسته ای تأثیر ندارد؛ بلکه پروتئین هیستونی ۲ (HB2) نیز در این فرایند دخیل است. گفتنی است که کروموزوم هایی که فاقد تلومر هستند یا تلومر کوتاهی دارند، نمی توانند به نواحی غشای هسته متصل شوند. در اووسیت و اسپرماتوزن در هنگام تقسیم میوز، تلومرها به غشای هسته متصل می شوند. تلومرها از طرق پروتئین SUN1، SUN2 و KASH5 به غشای هسته متصل و باعث تحریک در حرکت میکروتوبول ها می شوند. این فرایند در زمان لقاح بسیار اهمیت دارد؛ زیرا از طریق حرکت میکروتوبول ها سیگنال هایی به سمت تخمک فرستاده و باعث لقاح می شود (شکل ۴.۴). تلومرها به غشای هسته ای متصل شده اند و تا زمانی که اسپرم بتواند وارد تخمک شود، این اتصال باقی می ماند. زمانی که وارد تخمک

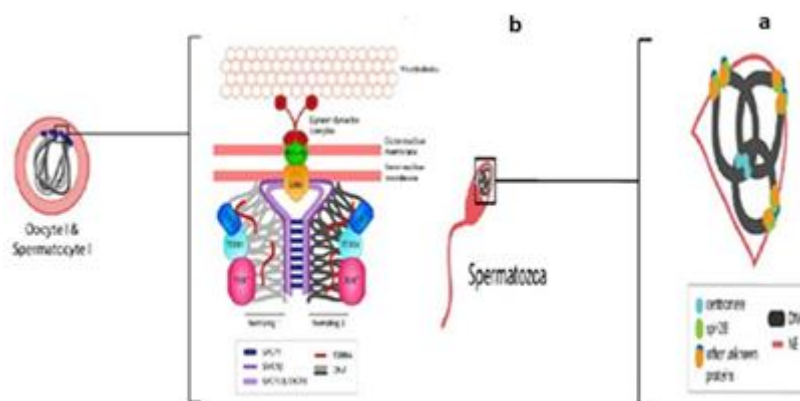
در مرحله لپتوتن، کروموزومها شروع به متراکم شدن می کنند. جفت شدن کروموزوم های همولوگ در لپتونما با تشکیل یک داربست پروتئینی در طول کروموزومها آغاز می شود که این داربست پروتئینی از کوهزین ها و پروتئین های خاص کمپلکس سیناپتونمال تشکیل شده است. نقش این پروتئین ها حفاظت از کروموزومها در طول تقسیم میوز است. بلافاصله پس از آن در مرحله زیگوتن جفت کروموزوم همولوگ تشکیل می گردد [۳۱]. لودروس [۳۲] در سال ۱۹۹۶ بیان کرده است که تلومرها در مرحله زیگوتن به غشای هسته متصل می شوند و اتصال تلومر به غشای هسته باعث کاهش آسیب آن می گردد.

همان طور که می دانیم، غشای هسته ای شامل منافذ هسته ای و همچنین طیف گسترده ای از پروتئین هایی به نام کمپلکس ارتباطی<sup>۱</sup> است که حاوی پروتئین SUN و KASH می باشد و به صورت مکانیکی با اسکلت سلولی ارتباط دارد. در داخل هسته، غشای هسته با لامین احاطه شده است. پروتئین های دارای دومین SUN در شبکه آندوپلاسمی سنتز می شوند و در غشای داخلی هسته با لامین ها همراه می گردند. پروتئین های نسپین که حاوی KASH هستند، در غشای خارجی قرار



می‌گردد و هنگام رهایش TERRA، سیگنال‌هایی برای فراخوانی تلومراز ایجاد می‌شود تا بتواند تلومر آسیب‌دیده را ترمیم کند؛ به طوری که هرگونه نقص در تلومر باعث اختلال در سیناپس کروموزوم‌های نوترکیب همولوگ و شکل‌گیری دوک می‌شود و همچنین در صورت بالا بودن میزان آسیب DNA، در مراحل رشد و تکوین جنین اثرگذار خواهد بود. مشاهدات نشان می‌دهد طول تلومر به‌طور مستقیم با کیفیت جنین ارتباط دارد (شکل ۴.۴) [۳۴-۳۵]. همچنین تفاوت گروه آزمایش و گروه گواه، از لحاظ متغیر حساسیت اضطرابی در سطح  $p < 0.05$  معنادار است. به‌علاوه ضریب اندازه اثر نشان می‌دهد که ۶۱٪ تفاوت دو گروه در مرحله پس‌آزمون از نظر متغیر حساسیت اضطرابی مربوط به مداخله آزمایشی است و توان آماری برابر با ۷۱٪ است.

شد، در صورت مناسب بودن طول تلومر، سیگنال‌هایی ایجاد می‌شود؛ بنابراین لقاح رخ می‌دهد و پرونوکلئوس تشکیل می‌شود. علاوه بر پروتئین‌های ذکر شده، عامل دیگر دخیل در این مکانیسم، TERRA<sup>۱</sup> است. TERRA در زمان تقسیم سلولی در پروفاز میوز I در اسپرماتوسیت و اووسیت یافت شد و براساس آزمایش‌های تجربی و تجزیه و تحلیل توسط Q-PCR بر روی موش‌ها، بیشترین میزان در اسپرماتوسیت است و این میزان تا زمان آغاز فرایند اسپرمیوژن کاهش می‌یابد. پس در دو حالت افزایش سطح TERRA مشاهده می‌شود: ۱. مرحله اول پروفاز I: در این حالت ساختار تلومر محافظت می‌شود و این ساختار باعث حفظ طول تلومر و پیشرفت میوز می‌شود. ۲. پس از تقسیم میوز در آغاز اسپرمیوژن، این مسئله بیانگر آن است که ساختار تلومر به‌طور مستقیم بر حضور TERRA در هسته اثر می‌گذارد. دنگ و همکاران [۳۴] در سال ۲۰۱۲ متوجه شدند زمانی که تلومرها دچار نقص می‌شوند، TERRA فعال



شکل ۴. ساختار تلومر

a: ساختار تلومر در اسپرم؛ b: نحوه ایجاد سیگنال در فرایند لقاح [۳۳]

را تحت تأثیر قرار می‌دهد [۳۶-۳۸]. به‌علاوه کمبود پروتامین در اسپرم ممکن است به DNA آسیب برساند که خود می‌تواند یکی از علل اصلی کاهش حاملگی و سقط مکرر باشد [۳۹]. مطالعات اخیر گویای آن است که رابطه معکوسی بین اسپرم‌های حاوی آسیب DNA و کمبود پروتامین با طول تلومر وجود دارد [۴۰]. مشاهدات تجربی نشان می‌دهد طول تلومر اسپرم طول‌تر از طول تلومر سلول‌های سوماتیک است. مطالعات درباره حذف تلومراز در اسپرم موش نشان داده است اسپرماتوسیت‌ها در مرحله پاک‌تن شکسته می‌شوند؛ همچنین اسپرماتید با سر گرد دارای بیان بالای تلومراز است [۳۵]. اهمیت تلومر در باروری و توسعه جنین در موش‌ها نشان

در طی مرحله پاک‌تن، سیناپس‌ها کامل می‌شوند و نوترکیبی و کراسینگ‌آور بین کروموزوم‌های همولوگ اتفاق می‌افتد. در نهایت در مرحله دیپلوتن، سلول‌ها تقسیم و اسپرماتوسیت ثانویه تولید می‌شود. پس از اولین میوز این سلول‌ها وارد میوز دوم شده، بدون سنتز DNA در نهایت اسپرماتید هاپلوئید نابالغ تولید می‌شود [۲۹]. در طی مرحله سوم، اسپرماتوژن که اسپرمیوژن است، اسپرماتید کروی به اسپرم تمایز می‌یابد که در طی این مرحله تراکم کروماتین رخ می‌دهد و هیستون‌ها با پروتامین‌ها جایگزین می‌شود. حال هرگونه کمبود و نقص در طی این جابه‌جایی می‌تواند به تراکم غیرطبیعی کروماتین اسپرم منجر شود که فرایند لقاح و باروری

مثبت و معناداری دارد؛ به طوری که با افزایش وزن، شکست DNA افزایش می‌یابد و طول تلومر کوتاه‌تر می‌شود [۴۶]. روکا و همکاران [۴۰] پیشنهاد کردند که طول تلومر را می‌توان به عنوان یک مارکر برای اسپرماتوزن طبیعی در نظر گرفت. همچنین ارتباط معناداری با پارامترهای اسپرم دارد؛ به طوری که مطالعات پیشین اذعان داشته‌اند که طول تلومر سلول‌های زایا می‌تواند بر لقاح و تکوین جنینی در موش و انسان تأثیر بگذارد [۴۸، ۴۰]. بنابراین انتخاب اسپرم‌ها با طول تلومر طویل می‌تواند یکی از مارکرهای مهم جهت بهبود تکنیک‌های کمک‌باروری برای درمان افراد نابارور باشد [۴۶]. در حال حاضر حدود ۱۵٪ از زوجها با مشکلات ناباروری مواجه‌اند که به علت‌های فاکتورهای زنانه یا مردانه است. می‌توان به منظور درمان ناباروری از تکنیک‌های کمک‌باروری استفاده کرد. تکنیک تزریق اسپرم به داخل تخمک یا ICSI<sup>۱</sup> بیشتر جهت درمان افراد نابارور با فاکتورهای مردانه استفاده می‌شود که منجر به افزایش میزان لقاح و باروری می‌گردد. با این حال ۱-۳٪ شکست در لقاح پس از ICSI مشاهده شده است که این ناکامی وابسته به عوامل مختلفی از جمله فاکتورهای وابسته به تخمک (مانند ناهنجاری مورفولوژی تخمک، عدم بلوغ و واکنش ضعیف تخمدان)، فاکتورهای وابسته به اسپرم (مانند ناهنجاری در ساختار اسپرم و تحرک آن، فقدان فاکتورهای فعال‌سازی تخمک، نقص در ساختار کروماتین و آسیب DNA اسپرم) و علل ناشناخته است. در چند گروه از افراد نابارور، کاهش و یا عدم موفقیت لقاح پس از ICSI در افراد تراژوزواسپرمی، گلوبوزواسپرمی، افراد با پارامترهای طبیعی و غیرطبیعی مشاهده شده است [۴۹-۵۲]. علاوه بر این، در شرایط واریکوسل (یک ناهنجاری عروقی در سیستم وریدی بیضه و اتساع غیرطبیعی رگ‌ها، پیچش رگ‌های پامپینی فرم و یا شبکه وریدی)، نیز کیفیت پارامترهای اسپرمی کاهش می‌یابد. این نوع ناباروری یکی از شایع‌ترین علت‌های ناباروری در مردان شناخته شده است [۵۰]. اخیراً مشخص شده که در افراد ناباروری که با شکست قبلی لقاح ICSI مواجهه بوده‌اند و همچنین در افراد مبتلا به واریکوسل، میانگین طول تلومر به طور معنادار پایین‌تر از افراد بارور است [۴۹-۵۲]. البته در افراد مبتلا به واریکوسل هنوز مکانیسم اصلی ایجادکننده اختلال در عملکرد طبیعی بیضه‌ها مشخص نیست. همچنین افزایش درجه حرارت بیضه ناشی از تغییر در جریان خون است. در اکثر پستان‌داران، بیضه‌ها که محل وقوع اسپرماتوزن است، در کیسه بیضه و خارج از حفره بدن قرار دارند. دمای کیسه بیضه معمولاً ۲-۴ درجه

می‌دهد که کوتاه بودن طول تلومر در اسپرم باعث رشد غیرطبیعی و مرگ در جنین‌های موش می‌شود [۴۱]. کوتاه بودن طول تلومر، شکسته شدن سیتوپلاسم و تغییر در مورفولوژی بلاستوسیت و آپتوز مشاهده می‌شود؛ بدین صورت که طول تلومر بر سیتوپلاسم جنین اثر می‌گذارد و منجر به قطعه‌قطعه شدن آن می‌شود. اما دیوید کیفه [۴۲] بر این باور است که تغییر در مورفولوژی بلاستوسیت ممکن است به علت کوتاهی طول تلومر، اختلال در تشکیل دوک و یا آنیوپلوئیدی منجر به آپتوز بلاستوسیت باشد. این یافته‌ها نشان داده است که طول تلومر نقش بسیار مهمی را در باروری ایفا می‌کند. لذا هرگونه آسیب و کوتاه‌شدگی در تلومر و آسیب در DNA اسپرم باعث خطا در تقسیم میوز می‌شود و آنیوپلوئیدی را به وجود می‌آورد [۴۳]. همان‌طور که می‌دانیم، تلومر در حفظ و نگهداری و یک پارچگی ژنوم اهمیت زیادی دارد. لذا اسپرم با طول تلومر کوتاه دچار آسیب DNA می‌شود. بنابراین آسیب DNA اسپرم ممکن است موجب عواقب شدیدی در زمان لقاح شود. طول تلومر توسط آنزیم تلومراز حفظ می‌شود و ممکن است در افراد مختلف متفاوت باشد. مشاهدات مبنی بر این است که آنزیم تلومراز در سلول‌های زایا بیان بیشتری در مقایسه با سلول‌های سوماتیک دارند و روزانه به طور متوسط ۵ میلیون اسپرم تولید می‌شود و در صورت کاهش بیان آنزیم تلومراز، منجر به خطا در تفکیک جدایی آلل‌ها، کاهش اسپرم، آپتوز و اختلال در باروری می‌گردد [۴۴]. در مطالعه‌ای، میانگین طول تلومر در سلول‌های زایا در طی فرایند اسپرماتوزن نشان می‌دهد که اسپرماتوگونی‌ها میانگین طول بالایی دارند و این مقدار تا مرحله اسپرماتوسیت اولیه افزایش می‌یابد و سپس در مرحله آخر و با تمایز به اسپرم کاهش می‌یابد؛ به گونه‌ای که مقدار میانگین طول تلومر در اسپرم از میانگین طول تلومر در اسپرماتوگونی کمتر است. درخور توجه است که طول تلومر اسپرم در مردان سالمند به طور چشمگیری بلندتر از مردان جوان است و فرزندان حاصل از اسپرم پدران مسن‌تر نیز طول تلومر بلندتری را در سلول‌های خود نشان می‌دهند [۴۵]. با اینکه هنوز مکانیسم تلومرهای بلندتر در اسپرم مردان مسن‌تر به خوبی شناخته نشده، طویل شدن تلومر در طی اسپرماتوزن به علت اضافه شدن عناصر تکرارشونده در انتهای کروموزوم توسط تلومراز است [۴۶]. همچنین از تجزیه و تحلیل طول اسپرم در مقایسه با پارامترهای معمول اسپرم متوجه شدند رابطه‌ای معنادار و مثبت بین طول تلومر اسپرم و تعداد اسپرم وجود دارد [۴۷]. یانگ و همکاران [۴۶] در سال ۲۰۱۶ متوجه شدند که طول تلومر با وزن رابطه

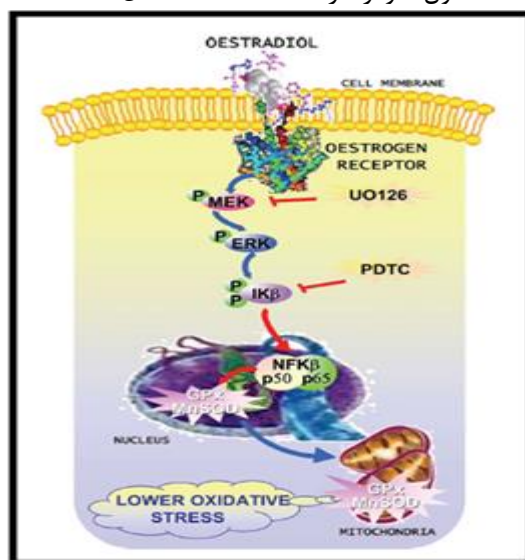
1. intra cytoplasmic sperm injection

تخمک موش کوتاه است؛ اما در مرحله زیگوت و دوسلولی به طور معناداری طولی تر است [۵۶]. همچنین پیشنهاد شده است که از طریق اندازه گیری طول تلومر تخمک می توان میزان عمر باروری را تعیین کرد [۴۹]. کوتاه بودن طول تلومر در تخمک به این علت است که جدا شدن سلول های گراملوزا از فولیکول مقدار بیان آنزیم تلومراز کاهش می یابد. علاوه بر این، دانشمندان معتقدند اختلال در میتوکندری تخمک و همچنین بالا بودن میزان گونه های فعال اکسیژن باعث کوتاهی طول تلومر می شود. در مطالعات اخیر برآورد کرده اند که کاهش فعالیت تلومراز یکی از علل اصلی آپاتوز در سلول های زیایست [۵۷-۵۹]. آزمایش های جوزه وینا و همکاران [۶۱] در سال ۲۰۰۵ نشان می دهد بعد از تخمک گذاری، میتوکندری تخمک  $H_2O_2$  تولید می کند. در پاسخ به آن، استروژن که یکی از قدرتمندترین آنتی اکسیدان ها در داخل بدن است، رها شده، بر روی غشای سلول به گیرنده خود متصل می شود. سپس مسیر ERK فعال می گردد که خود باعث فعال شدن NFkB می شود. در ادامه دو فاکتور رونویسی به نام های P50 و p65 به سمت هسته حرکت می کنند و باعث بیان آنزیم های گلوکوتائون پراکسیداز<sup>۱</sup> و منگز سوپراکسید دیسموتاز<sup>۲</sup> و لذا سبب کاهش استرس اکسیداتیو و ROS می شوند. این مکانیسم کاهش ROS در میتوکندری تخمک علت طولی تر بودن تلومر در تخمک نسبت به اسپرم است (شکل ۵) [۶۰-۶۱].

سانتی گراد پایین تر از دمای بدن است و دمای بیضه ها با یک سیستم تبادل حرارتی تنظیم می شود. گرما باعث کاهش میزان باروری یا ایجاد ناباروری در مردان و آسیب رسانی به DNA اسپرم می شود و تعداد اسپرم ها از طریق آپاتوز سلول های زایا کاهش می یابد [۵۳]. مطالعات نشان داده اند که افزایش دما در بیضه این افراد می تواند بر بیان ژن و پروتئین تأثیرگذار باشد. افزایش دمای بیضه و به دنبال آن افزایش سطح استرس اکسیداتیو در افراد نابارور مبتلا به واریکوسل مکرر گزارش شده؛ به همین دلیل است که درصد آسیب DNA اسپرم در این افراد به طور معناداری بالاتر از افراد بارور است [۵۴]. مطالعات اخیر رابطه عکس معناداری را بین استرس اکسیداتیو و طول تلومر نشان داده و ادعان کرده اند که افزایش سطح ROS به کوتاه شدن طول تلومر منجر می شود. با توجه به اینکه افراد مبتلا به واریکوسل با افزایش استرس اکسیداتیو مواجه هستند، یک علت ناباروری آن ها می تواند کاهش طول تلومر باشد که لازم است در آینده در این زمینه مطالعات بیشتری انجام شود [۵۵].

### ۳.۴ نقش تلومر در تخمک

تلومر نقش مهمی را در اووژنز ایفا می کند و طول آن بستگی به فعالیت آنزیم تلومراز دارد. نبود این آنزیم به طور مستقیم بر طول تلومر، ناهنجاری کروموزومی و آنیوپلوئیدی تأثیر می گذارد [۵۵-۵۶]. مطالعات اخیر گزارش کرده اند که طول تلومر در



شکل ۵. مکانیسم پیشنهادی برای عمل استرادیول<sup>۳</sup> در بیان آنتی اکسیدان، به همراه ژن های مربوط به طول عمر [۶۱]

طول تلومر تخمک بالغ است. بنابراین می توان نتیجه گرفت که طول تلومرها در زنان، به دلیل سطح بالای هورمون استروژن که

براساس مطالعات تجربی مقایسه بین پیش هسته نر و ماده در گاو در هنگام لقاح، دیده شده که طول تلومر اسپرم کوتاه تر از

3. oestrogen

1. glutathione peroxidase  
2. dismutase (MNSOD) mn-superoxide

نظریات مطرح شده، جهش در ژن CLK2 بر طول تلومر تأثیر می‌گذارد و بیان بیش از حد آن باعث کوتاه شدن طول تلومر می‌شود [۳۹]. ژن CLK2 برای تکوین جنین به خصوص برای بلوغ تخمک از مرحله دوسلولی به چهارسلولی، در مرحله پس از جنینی و تولیدمثل ضروری می‌باشد و این ژن کدکننده پروتئین TEL2P به شمار می‌آید که توسط ژن TEL2 کدگذاری می‌شود. این ژن در مخمر نقش تنظیم طول تلومر را برعهده دارد. همچنین مشاهده شده که این ژن در تمام سلول‌ها مشابه با نقش CKL2 در C-الگانس است [۹]. بنابراین تنوع ژنتیکی در ژن تلومراز اثر بسیاری در طول تلومر دارد. تغییرات در تلومراز طول تلومر را تحت تأثیر قرار می‌دهد [۶۷]. استرس اکسیداتیو یکی از مهم‌ترین فاکتورها در کوتاه‌شدگی طول تلومر است که نتایج آن باعث آسیب DNA می‌شود [۶۸]. از طریق نور فرابنفش همچنین نشان داده شده که استرس اکسیداتیو باعث آسیب اولیگونوکلوئوتیدها در تلومر درون بدن می‌شود [۶۹-۷۱]. در واقع تلومرها توالی‌های غنی از باز گوانین هستند و نواحی تلومری DNA بیشتر از نواحی غیرتلومری آن مستعد آسیب هستند. نقص در ساختار تلومر می‌تواند انتهای کروموزوم را بیشتر در دسترس استرس‌های اکسیداتیو که به‌طور طبیعی در طی بلوغ اسپرم تولید می‌شود، قرار دهد. بنابراین استرس اکسیداتیو می‌تواند باعث القای شکستگی DNA شود [۳۹]. می‌توان چنین استنباط کرد که در معرض قرار گرفتن طولانی‌مدت در برابر استرس اکسیداتیو باعث کاهش فعالیت آنزیم تلومراز و کاهش طول تلومر می‌شود [۴۸]. علاوه بر این، استرس اکسیداتیو می‌تواند آپتوز سلولی را القا کند. محققان بر این باورند که گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) تولیدشده از میتوکندری باعث آپتوز و مرگ سلول می‌شود. مطالعات نشان می‌دهد که آپتوز و مرگ سلولی در تمام سلول‌ها اتفاق می‌افتد. آپتوز در سلول‌های سوماتیک از طریق آنزیم اندونوکلاز که در واقع در سیتوپلاسم میتوکندری است، صورت می‌گیرد. لذا اندونوکلاز بر هسته سلول‌ها اثر گذاشته، باعث تکه‌تکه شدن DNA و مرگ سلول‌ها می‌شود. اما در سلول‌های زایا، به بیان روشن، می‌توان گفت که ROS تولیدشده در میتوکندری هسته سلول‌ها را تحت تأثیر قرار می‌دهد و باعث شکسته شدن DNA و نهایتاً آپتوز سلول‌های زایا و سوماتیک می‌شود. اما در اسپرم، میتوکندری در قسمت میانی قرار دارد؛ لذا آنزیم اندونوکلاز نمی‌تواند بر هسته اسپرم تأثیر بگذارد. هنگامی که استرس اکسیداتیو اولیه از طریق میتوکندری اسپرم تولید می‌شود، باعث ایجاد پراکسیداسیون لیپیدی و ایجاد آلدئیدهای چربی می‌گردد که به زنجیره انتقال الکترون واقع در میتوکندری

دارای خاصیت آنتی‌اکسیدانی است، بلندتر از مردان است [۶۲]. قابل توجه است که طول تلومر در بلاستوسیت بلندتر از طول تلومر در مرحله کلیواژ است؛ لذا می‌توان چنین برآورد کرد که طول تلومر در سرتاسر مراحل مختلف رشد جنین متفاوت است [۶۳].

با این حال، محققان بر این باورند که کنترل طول تلومر در تخمک ناشناخته است و با سن زن ارتباطی ندارد [۵۶]. با توجه به مطالب گفته شده می‌توان چنین استنباط کرد که طول تلومر در تخمک بر میزان رشد مناسب و کیفیت خوب جنین تأثیرگذار است [۶۴-۶۵]. در واقع طول تلومر پیش‌بینی‌کننده طول عمر افراد است. مشاهدات گلبول قرمز گوره‌خر نشان داد که طول تلومر می‌تواند در اوایل زندگی، طول عمر را پیش‌بینی کند. اثر طول تلومر در تولیدمثل پرندگان به‌گونه‌ای است که پرندگان با طول تلومر طویل، طول عمر بیشتری از پرندگان با طول تلومر کوتاه‌تر دارند و همچنین دارای قدرت تولیدمثل بیشتری هستند [۶۵-۶۶]. همانند اسپرم، ارزیابی طول تلومر در اووسیت را می‌توان به‌عنوان یک پیشگویی‌کننده در باروری در نظر گرفت. دیوید کیف [۴۲] در سال ۲۰۰۵ با استفاده از تخمک بیماران در لقاح آزمایشگاهی (IVF) گزارش کرده است که انتقال جنین‌هایی با حداکثر طول تلومری ۷-۶ کیلوباز دچار شکست در لقاح شده‌اند. سامانتا باتس [۵۹] در سال ۲۰۰۹ اثبات کرد زنان دارای طول تلومری کوتاه فعالیت تلومرازی‌شان بسیار کاهش یافته است. همچنین نشان داده‌اند که مادرانی که در سن بالا باردار می‌شوند و دارای فرزند سندروم دان هستند، در مقایسه با مادرانی که در سن پایین باردار شدند، طول تلومر کوتاه‌تری دارند. همچنین طول تلومری لوکوسیت فرزندان از طول تلومر لوکوسیت مادرهایشان کوتاه‌تر است [۵۹]. هانا [۶۶] در سال ۲۰۰۹ و همچنین تیلگاواتی و همکاران [۳۹] در سال ۲۰۱۳ متوجه شده‌اند که طول تلومر لوکوسیت آن‌ها پایین‌تر از طول تلومر لوکوسیت گروه شاهد است؛ لذا می‌توان چنین استنباط کرد که از طریق طول تلومر می‌توان میزان باروری و پیری را تعیین کرد. همچنین در افرادی که دچار سقط مکرر هستند، طول تلومری اووسیت ارتباط مستقیم با طول تلومر جسم قطبی دارد و از طریق اندازه‌گیری طول تلومر آن، می‌توان کوتاه بودن طول تلومر را نشان داد [۳۹، ۶۶].

عوامل مختلفی با کوتاه شدن طول تلومر مرتبط است؛ از جمله استرس اکسیداتیو، پیری، استرس روانی، چاقی، عفونت، سیگار، سبک زندگی، رژیم غذایی و... که به‌صورت مستقیم و غیرمستقیم طول تلومر را تحت تأثیر قرار می‌دهد [۹]. تغییر ژنتیکی یکی از علل اصلی تغییرات در طول تلومر است. براساس

مصرف دخانیات و طول تلومر وجود دارد؛ به طوری که سیگار کشیدن باعث فعال سازی لوکوسیت، التهاب و در نهایت تولید ROS می شود؛ لذا کشیدن سیگار باعث التهاب در بیضه و تولید استرس اکسیداتیو می گردد.

#### ۴. بحث و نتیجه گیری

مطالعات درباره نقش طول تلومر در تولیدمثل بسیار محدود است؛ با این حال، عوامل مختلفی مانند استرس اکسیداتیو بر فنوتیپ تلومر اثر گذاشته و موجب القا شدن مکانیسم DDR و کوتاه شدن طول تلومر می شود. اعتقاد بر این است که شاید طول تلومر یکی از فاکتورهای کلیدی درگیر در باروری و طول عمر (در سطح سلول) باشد. اگرچه مشخص شده طول تلومر از لحاظ ژنتیکی براساس سن پدر است، تحت تأثیر فاکتورهای محیطی داخلی و خارجی نیز قرار دارد. در زمینه ساختار طول تلومر نیاز به مطالعات بیشتری در زمینه طول تلومر سلول های زایا و باروری است.

#### تشکر و قدردانی

نویسندگان مراتب تقدیر و تشکر خود را از کارکنان محترم پژوهشکده زیست فناوری و مسئولان گرامی پژوهشگاه رویان ابراز می کنند.

#### References

- [1]. H. J. Muller Mutations: Induced Mutations in Drosophila Cold Spring Harb Symp Quant Biol 1941; 9: 151-67.
- [2]. Phatak P, Burger AM. Telomerase and its potential for therapeutic intervention. British journal of pharmacology 2007 Dec 1; 152(7): 1003-11.
- [3]. Samassekou O, Gadjji M, Drouin R, Yan J. Sizing the ends: normal length of human telomeres. Annals of Anatomy-Anatomischer Anzeiger 2010 Sep 20; 192(5): 284-91.
- [4]. Gineitis AA, Zalenskaya IA, Yau PM, Bradbury EM, Zalensky AO. Human sperm telomere-binding complex involves histone H2B and secures telomere membrane attachment. The Journal of cell biology 2000 Dec 25; 151(7): 1591-8.
- [5]. Longhese MP, Anbalagan S, Martina M, Bonetti D. The role of shelterin in maintaining telomere integrity. Front Biosci 2012 Jan 1; 17: 1715-28.
- [6]. Havflick L. The limited in vitro lifetime of human diploid cell strains. Experimental cell research 1965 Mar 1; 37(3): 614-36.
- [7]. Aubert G, Lansdorp PM. Telomeres and aging. Physiological reviews 2008 Apr 1; 88(2): 557-79.
- [8]. Martens UM, Brass V, Sedlacek L, Pantic M, Exner C, Guo Y et al. Lansdorp PM, Waller CF, Lange W. Telomere maintenance in human B lymphocytes. British journal of haematology 2002 Dec 1; 119(3): 810-8.
- [9]. Pickett HA, Reddel RR. Molecular mechanisms of activity and derepression of alternative lengthening of telomeres. Nature structural & molecular biology 2015 Nov 1; 22(11): 875-80.
- [10]. Thilagavathi I, Venkatesh S, Dada R. Telomere length in reproduction. Andrologia 2013 Oct 1; 45(5): 289-304.
- [11]. Sfeir A, de Lange T. Removal of shelterin reveals the telomere end-protection problem. Science 2012 May 4; 336(6081): 593-7.
- [12]. Karlseder J, Kachatrian L, Takai H, Mercer K, Hingorani S, Jacks T et al. Targeted deletion reveals an essential function for the telomere length regulator Trf1. Molecular and cellular biology 2003 Sep 15; 23(18): 6533-41.
- [13]. Chiang YJ, Hemann MT, Hattcock KS, Tessarollo L, Feigenbaum L, Hahn WC et al. Expression of telomerase RNA template, but not telomerase reverse transcriptase, is limiting for telomere length maintenance in vivo. Molecular and cellular biology 2004 Aug 15; 24(16): 7024-31.
- [14]. Zalensky AO, Tomilin NV, Zalenskaya IA, Teplitz RL, Bradbury EM. Telomere-telomere interactions and candidate telomere binding protein (s) in mammalian sperm cells. Experimental cell research 1997 Apr 10; 232(1): 29-41.
- [15]. de Lange T. How telomeres solve the end-protection problem. Science 2009 Nov 13; 326(5955): 948-52.
- [16]. Orr-Weaver TL, Szostak JW, Rothstein RI. Yeast transformation: a model system for the study of recombination. Proceedings of the National Academy of Sciences 1981 Oct 1; 78(10): 6354-58.
- [17]. Celli GB, de Lange T. DNA processing is not required for ATM-mediated telomere damage response after TRF2 deletion. Nature cell biology 2005 Jul 1; 7(7): 712-18.
- [18]. di Fagagna FD, Reaper PM, Clay-Farrace L, Fiegler H, Carr P, von Zglinicki T et al. A DNA damage checkpoint response in telomere-initiated senescence. Nature 2003 Nov 13; 426(6963): 194-98.
- [19]. Guo X, Deng Y, Lin Y, Cosme-Blanco W, Chan S, He H et al. Dysfunctional telomeres activate an ATM-ATR-



- dependent DNA damage response to suppress tumorigenesis. *The EMBO journal* 2007 Nov 14; 26(22): 4709-19.
- [20]. Achi MV, Ravindranath N, Dym M. Telomere length in male germ cells is inversely correlated with telomerase activity. *Biology of reproduction* 2000 Aug 1; 63(2): 591-98.
- [21]. Tomaska L, Nosek I, Kramara J, Griffith JD. Telomeric circles: universal players in telomere maintenance?. *Nature structural & molecular biology* 2009 Oct 1; 16(10): 1010-5.
- [22]. Henson JD, Cao Y, Huschtscha LI, Chang AC, Au AY, Pickett HA et al. DNA C-circles are specific and quantifiable markers of alternative-lengthening-of-telomeres activity. *Nature biotechnology* 2009 Dec 1; 27(12): 1181-85.
- [23]. Bechter OE, Zou Y, Walker W, Wright WE, Shay JW. Telomeric recombination in mismatch repair deficient human colon cancer cells after telomerase inhibition. *Cancer research* 2004 May 15; 64(10): 3444-51.
- [24]. Bechter OE, Shay JW, Wright WE. The frequency of homologous recombination in human ALT cells. *Cell Cycle* 2004 May 1; 3(5): 545-47.
- [25]. Nabetani A, Ishikawa F. Unusual telomeric DNAs in human telomerase-negative immortalized cells. *Molecular and cellular biology* 2009 Feb 1; 29(3): 703-13.
- [26]. Cesare AJ, Reddel RR. Alternative lengthening of telomeres: models, mechanisms and implications. *Nature reviews genetics* 2010 May 1; 11(5): 319-30.
- [27]. Dunham MA, Neumann AA, Fasching CL, Reddel RR. Telomere maintenance by recombination in human cells. *Nature genetics* 2000 Dec 1; 26(4): 447-50.
- [28]. Henson JD, Neumann AA, Yeager TR, Reddel RR. Alternative lengthening of telomeres in mammalian cells. *oncogene* 2002 Jan 21; 21(4): 598-610.
- [29]. Sharma R, Agarwal A. Spermatogenesis: an overview. *In* *Sperm Chromatin* 2011 (pp. 19-44). Springer New York.
- [30]. Goetz P, Chandley AC, Speed RM. Morphological and temporal sequence of meiotic prophase development at puberty in the male mouse. *Journal of Cell Science* 1984 Jan 1; 65(1): 249-63.
- [31]. Yang F, De La Fuente R, Leu NA, Baumann C, McLaughlin KJ, Wang PJ. Mouse SYCP2 is required for synaptonemal complex assembly and chromosomal synapsis during male meiosis. *The Journal of Cell Biology* 2006 May 22; 173(4): 497-507.
- [32]. Luderus ME, Van Steensel B, Chong L, Sibon OC, Cremers FF, De Lange T. Structure, subnuclear distribution, and nuclear matrix association of the mammalian telomeric complex. *The Journal of cell biology* 1996 Nov 15; 135(4): 867-81.
- [33]. Fruleux A1, Hawkins RJ. Physical role for the nucleus in cell migration. *J Phys Condens Matter* 2016 Sep 14; 28(36): 363002.
- [34]. Deng Z1, Wang Z, Xiang C, Molczan A, Baubet V, Conejo-Garcia J et al. Formation of telomeric repeat-containing RNA (TERRA) foci in highly proliferating mouse cerebellar neuronal progenitors and medulloblastoma. *J Cell Sci* 2012 Sep 15; 125(18): 4383-94.
- [35]. Reig-Viader R, Garcia-Caldés M, Ruiz-Herrera A. Telomere homeostasis in mammalian germ cells: a review. *Chromosoma* 2016 Jun 1; 125(2): 337-51.
- [36]. Nasr-Esfahani MH, Razavi S, Mozdarani H, Mardani M, Azvagi H. Relationship between protamine deficiency with fertilization rate and incidence of sperm premature chromosomal condensation post-ICSI. *Andrologia* 2004 Jun 1; 36(3): 95-100.
- [37]. Nasr-Esfahani MH, Razavi S, Mardani M, Shirazi R, Javanmardi S. Effects of failed oocyte activation and sperm protamine deficiency on fertilization post-ICSI. *Reproductive biomedicine online* 2007 Jan 1; 14(4): 422-29.
- [38]. Nasr-Esfahani MH, Razavi S, Tavalae M. Failed fertilization after ICSI and spermiogenic defects. *Fertility and sterility* 2008 Apr 30; 89(4): 892-98.
- [39]. Thilagavathi J, Mishra SS, Kumar M, Vemprala K, Deka D, Dhadwal V et al. Analysis of telomere length in couples experiencing idiopathic recurrent pregnancy loss. *Journal of assisted reproduction and genetics* 2013 Jun 1; 30(6): 793-98.
- [40]. Rocca MS, Speltra E, Menegazzo M, Garolla A, Foresta C, Ferlin A. Sperm telomere length as a parameter of sperm quality in normozoospermic men. *Human Reproduction* 2016 Jun 1; 31(6): 1158-63.
- [41]. Kim NW, Piatyszek MA, Prowse KR, Harley CB, West MD, Ho PL et al. Specific association of human telomerase activity with immortal cells and cancer. *Science* 1994 Dec 23; 2011-15.
- [42]. Keefe DL, Franco S, Liu L, Trimarchi J, Cao B, Weitzen S et al. Telomere length predicts embryo fragmentation after in vitro fertilization in women-toward a telomere theory of reproductive aging in women. *American journal of obstetrics and gynecology* 2005 Apr 30; 192(4): 1256-60.
- [43]. Barlow AL, Hultén MA. Combined immunocytogenetic and molecular cytogenetic analysis of meiosis I human spermatocytes. *Chromosome Research* 1996 Dec 25; 4(8): 562-73.
- [44]. Moskovtsev SI, Willis J, White J, Mullen JB. Disruption of telomere-telomere interactions associated with DNA damage in human spermatozoa. *Systems biology in reproductive medicine* 2010 Dec 1; 56(6): 407-12.
- [45]. Jørgensen PB, Fedder I, Koelvraa S, Graakjaer J. Age-dependence of relative telomere length profiles during spermatogenesis in man. *Maturitas* 2013 Aug 31; 75(4): 380-85.
- [46]. Yang Q, Zhao F, Dai S, Zhang N, Zhao W, Bai R et al. Sperm telomere length is positively associated with the quality of early embryonic development. *Human reproduction* 2015 Jun 16; 30(8): 1876-81.
- [47]. Slagboom PE, Droog S, Boomsma DI. Genetic determination of telomere size in humans: a twin study of three age groups. *American journal of human genetics* 1994 Nov; 55(5): 876.
- [48]. Liu L, Trimarchi JR, Smith PJ, Keefe DL. Mitochondrial dysfunction leads to telomere attrition and genomic instability. *Aging cell* 2002 Oct 1; 1(1): 40-46.
- [49]. Treff NR, Su J, Taylor D, Scott Jr RT. Telomere DNA deficiency is associated with development of human embryonic aneuploidy. *PLoS genetics* 2011 Jun 30; 7(6): e1002161.
- [50]. Tahamtan S, Tavalae M, Izadi T, Barikrow N, Zakeri Z, Lockshin RA et al. Reduced sperm telomere length in individuals with varicocele is associated with reduced genomic integrity. *Science Report*. 2019 Mar 13; 9(1): 4336.
- [51]. Darmishonnejad Z, Tavalae M, Izadi T, Tanhaei S, Nasr-Esfahani MH. Evaluation of sperm telomere length in infertile men with failed/low fertilization after intracytoplasmic sperm injection. *Reprod Biomed Online*. 2019 Apr; 38(4): 579-87.
- [52]. Pastuszak AW, Wang R. Varicocele and testicular function. *Asian journal of andrology* 2015 Jul; 17(4): 659.
- [53]. Nasr-Esfahani MH, Tavalae M. Origin and role of DNA damage in varicocele. *International journal of fertility & sterility* 2012 Oct; 6(3): 141.
- [54]. Benetos A, Okuda K, Lajemi M, Kimura M, Thomas F, Skurnick J et al. Telomere length as an indicator of biological aging. *Hypertension* 2001 Feb 1; 37(2): 381-85.
- [55]. Schaetzlein S, Lucas-Hahn A, Lemme E, Kues WA, Dorsch M, Manns MP et al. Telomere length is reset during early mammalian embryogenesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2004 May 25; 101(21): 8034-38.
- [56]. Liu L, Bailev SM, Okuka M, Muñoz P, Li C, Zhou L et al. Telomere lengthening early in development. *Nature cell biology* 2007 Dec 1; 9(12): 1436-41.
- [57]. Turner S, Wong HP, Rai I, Hartshorne GM. Telomere lengths in human oocytes, cleavage stage embryos and blastocysts. *Molecular human reproduction* 2010 Jun 23; 16(9): 685-94.
- [58]. Kumar M, Pathak D, Kriplani A, Ammini AC, Talwar P, Dada R. Nucleotide variations in mitochondrial DNA and supra-physiological ROS levels in cytogenetically normal cases of premature ovarian insufficiency. *Archives of gynecology and obstetrics* 2010 Dec 1; 282(6): 695-705.

- [59]. Butts S, Riethman H, Ratcliffe S, Shaunik A, Coutifaris C, Barnhart K. Correlation of telomere length and telomerase activity with occult ovarian insufficiency. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2009 Dec 1; 94(12): 4835-43.
- [60]. Ruiz-Larrea MB, Leal AM, Martin C, Martinez R, Lacort M. Antioxidant action of estrogens in rat hepatocytes. *Revista española de Fisiología* 1997 Jun; 53(2): 225-29.
- [61]. Viña J, Borrás C, Gambini I, Sastre J, Pallardó FV. Why females live longer than males? Importance of the upregulation of longevity-associated genes by oestrogenic compounds. *FEBS letters* 2005 May 9; 579(12): 2541-45.
- [62]. Wright WE, Piatyszek MA, Rainey WE, Byrd W, Shay JW. Telomerase activity in human germline and embryonic tissues and cells. *Developmental genetics* 1996 Jan 1; 18(2): 173-79.
- [63]. Meerdo LN, Reed WA, White KL. Telomere-to-centromere ratio of bovine clones, embryos, gametes, fetal cells, and adult cells. *Cloning and stem cells* 2005 Mar 1; 7(1): 62-73.
- [64]. Tanemura K, Ogura A, Cheong C, Gotoh H, Matsumoto K, Sato E et al. Dynamic rearrangement of telomeres during spermatogenesis in mice. *Developmental biology* 2005 May 15; 281(2): 196-207.
- [65]. Heidinger BJ, Blount JD, Boner W, Griffiths K, Metcalfe NB, Monaghan P. Telomere length in early life predicts lifespan. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2012 Jan 31; 109(5): 1743-48.
- [66]. Hanna CW, Bretherick KL, Gair JL, Fluker MR, Stephenson MD, Robinson WP. Telomere length and reproductive aging. *Human Reproduction* 2009 Feb 6; 24(5): 1206-11.
- [67]. Bénard C, McCright B, Zhang Y, Felkai S, Lakowski B, Hekimi S. The *C. elegans* maternal-effect gene *clk-2* is essential for embryonic development, encodes a protein homologous to yeast Tel2p and affects telomere length. *Development* 2001 Oct 15; 128(20): 4045-55.
- [68]. Jiang N, Bénard CY, Kébir H, Shoubbridge EA, Hekimi S. Human CLK2 links cell cycle progression, apoptosis, and telomere length regulation. *Journal of Biological Chemistry* 2003 Jun 13; 278(24): 21678-84.
- [69]. Kawanishi S, Oikawa S. Mechanism of telomere shortening by oxidative stress. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2004 Jun 1; 1019(1): 278-84.
- [70]. Henle ES, Han Z, Tang N, Rai P, Luo Y, Linn S. Sequence-specific DNA cleavage by Fe<sup>2+</sup>-mediated fenton reactions has possible biological implications. *Journal of Biological Chemistry* 1999 Jan 8; 274(2): 962-71.
- [71]. Longhese MP. DNA damage response at functional and dysfunctional telomeres. *Genes & development* 2008 Jan 15; 22(2): 125-40.
- [72]. Keefe DL, Marquard K, Liu L. The telomere theory of reproductive senescence in women. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology* 2006 Jun 1; 18(3): 280-85.

## The Role of Telomer in Reproduction

Tavalaee M<sup>1</sup>, Dormishoun-nejad Z<sup>2</sup>, Izadi T<sup>3</sup>, Nasr-Esfahani MH<sup>4,5\*</sup>

1. Asistant Prof, Department of Reproductive Biotechnology, Reproductive Biomedicine Research Center, Royan Institute for Biotechnology, ACECR, Isfahan, Iran
2. MSc, Department of Reproductive Biotechnology, Reproductive Biomedicine Research Center, Royan Institute for Biotechnology, ACECR, Isfahan, Iran
3. B.Sc, Department of Cellular Biotechnology, Cell Science Research Center, Royan Institute for Biotechnology, ACECR, Isfahan, Iran
4. Prof, Department of Reproductive Biotechnology, Reproductive Biomedicine Research Center, Royan Institute for Biotechnology, ACECR, Isfahan, Iran
5. Isfahan Fertility and Infertility Center, Isfahan, Iran

### Abstract

**Background** Telomeres as noncoding hetrochromatic and protective structures contain hexa-nucleutid repeats with rich in guanine at the end of each chromosomes. These structures are conserved during evolution, and their function depends on their length. In somatic cells, telomeres length decreases by each cell division. Shortening of telomere length lead to cell cycle arrest, chromosomes anomalies and cell death. While, telomere length does not short in germ cells and cancer cell due to high activity of telomerase enzyme. Other factors that influenced the telomere length are: 1. parental age at child's birth, 2. gender, 3. family history of cancer, 4. syndromes, 5. smoking, 6. X-radiation, 7. psychological stress, 8. alcohol consumption and 9. improper eating habits. Therefore, we aimed in this review, to discuss the role of telomere length in male germ cells..

**Materials & Methods** For this review, all relevant information were collected via databases including PubMed and Google Scholar during the period 1965-2016.

**Results** Normal size of the sperm telomere can be considered as an indicator of semen quality, ability to fertilize and result in formation of good quality embryo and pregnancy.

**Conclusion** Examination of telomeric structure especially telomere length could provide a new insight for our understanding of the etiology of human infertility.

**Received:** 2018/05/14

**Accepted:** 2018/07/22

**Keywords:** Telomeres, Telomerase, sperm, ovulation, fertilization, fertility.