

مروری بر ویژگی‌های ساختاری و عملکردی سلول‌های سرتولی

Archive of SID

امیررضا نیازی تبار^۱، حسین عزیزی^{۱*}، مریم نظم بجنوردی^۲ و هانف قاسمی^۲

^۱ آمل، دانشگاه تخصصی فناوریهای نوین آمل، دانشکده زیست فناوری

^۲ ساری، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، دانشکده پزشکی، مرکز تحقیقات ایمونوژنتیک، گروه آناتومی و بیولوژی سلولی

چکیده

بیضه اندام تولید مثلی جنس مذکر در پستانداران است که با دارا بودن ویژگی‌های شیمیایی و فیزیکی ویژه توان تولیدمثلی مذکر را تعیین می‌کند؛ هر بیضه در پستانداران از لوله‌های پیچیده تشکیل شده که از نظر مورفولوژیک و فیزیولوژیک به بخش‌های عملکردی متفاوت تقسیم می‌شود که هر کدام از این بخش‌ها شامل سلول‌های تخصص یافته‌ای هستند که از لحاظ پژوهشی مورد توجه اند. در این مقاله سلول‌هایی سومایی ویژه بیضه به نام سلول‌های سرتولی مورد بحث قرار گرفته است. این سلول‌ها بخشی از لوله‌های اسپرم‌سازند که از بخش پایه (بازال) تا لومن آن کشیده شده است و مانند چادری سراسر لوله‌های اسپرم ساز را می‌پوشانند که این فرم مورفولوژیک قطعاً با نقش‌های عملکردی و فیزیولوژیک آن‌ها مرتبط است؛ نکته جالب و مورد توجه که به عنوان پایه و اساس بسیاری از تحقیقات انجام شده روی این سلول‌هاست، عدم تقسیم پذیری سلول‌های سرتولی در کنام (niche) خود است اما می‌توان پس از استخراج آن‌ها، به روش‌های متفاوتی مانند پلیت کردن با لکتین (به دلیل تمایل اتصال آن‌ها به لکتین بعد از هضم آنزیمی بافت بیضه) در محیط کشت‌های ویژه و شرایط آزمایشگاهی، آن‌ها را وادار به تقسیم کرد که این با توجه به نقش‌های اساسی در حمایت فیزیکی و شیمیایی از سلول‌های جنسی، طی مراحل اسپرم زایی، می‌تواند آینده ای روشن را در حل مشکلات ناباروری رقم بزند.

واژه‌های کلیدی: سلول‌های سرتولی، بیضه، اسپرم زایی، ناباروری

* نویسنده مسئول، تلفن: ۰۹۱۱۲۲۰۶۷۴۱، پست الکترونیکی: h.azizi@ausmt.ac.ir

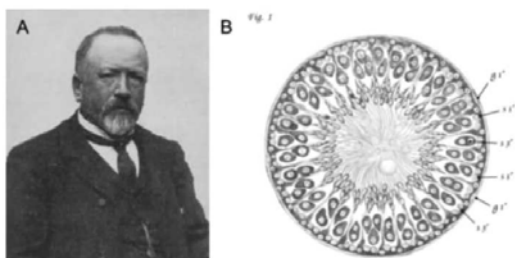
مقدمه

جنسی مثل اسپرماتوسیت ها در مرحله پاکی تن، که قادر به استفاده از گلوکز نیستند، مورد استفاده قرار گیرد (۷).

مطالعات اخیر نشان داده که سلول‌های سرتولی قادرند برای اطمینان از تولید مناسب لاکتات برای وقوع اسپرم زایی، حتی در شرایط محدودیت مقدار گلوکز در دسترس میان مکانیسم انتقال گلوکز و متابولیسم خود یک سازگاری ایجاد کند (۸) (شکل ۲). به مدت چندین سال هماهنگی میان متابولیت های بیضه‌ای نادیده گرفته می‌شد اما پیشرفت‌های اخیر اهمیت این پروسه‌ها را برای باروری مردان برجسته کرده است؛ پیش بینی شده است که نتایج حاصل از چندین بیماری که باعث اختلال عملکردی در سیستم تولید مثلی مردانه می‌شوند مانند دیابت شیرین، ممکن است ناشی از تغییرات در متابولیسم هماهنگی سلول‌های سرتولی و سلول‌های جنسی باشد، بنابراین شناخت چگونگی عملکرد این فرایندهای متابولیکی گام مهمی برای شناسایی مکانیسم‌های کلیدی مرتبط با سلول‌های سرتولی و تأثیر آن بر اسپرم زایی و باروری مردان به حساب می‌آید (۹).

ساختار و ریخت شناسی

سلول‌های سرتولی، سلول‌های اپی‌تلیالی ستونی شکل بزرگی‌اند که از بخش‌های غشایی لوله‌های اسپرم ساز تا بخش لومن آن کشیده شده‌اند؛ یعنی در واقع بخش بازال سلول‌های سرتولی به بخش غشایی لوله‌های اسپرم ساز متصل است (۱۰).

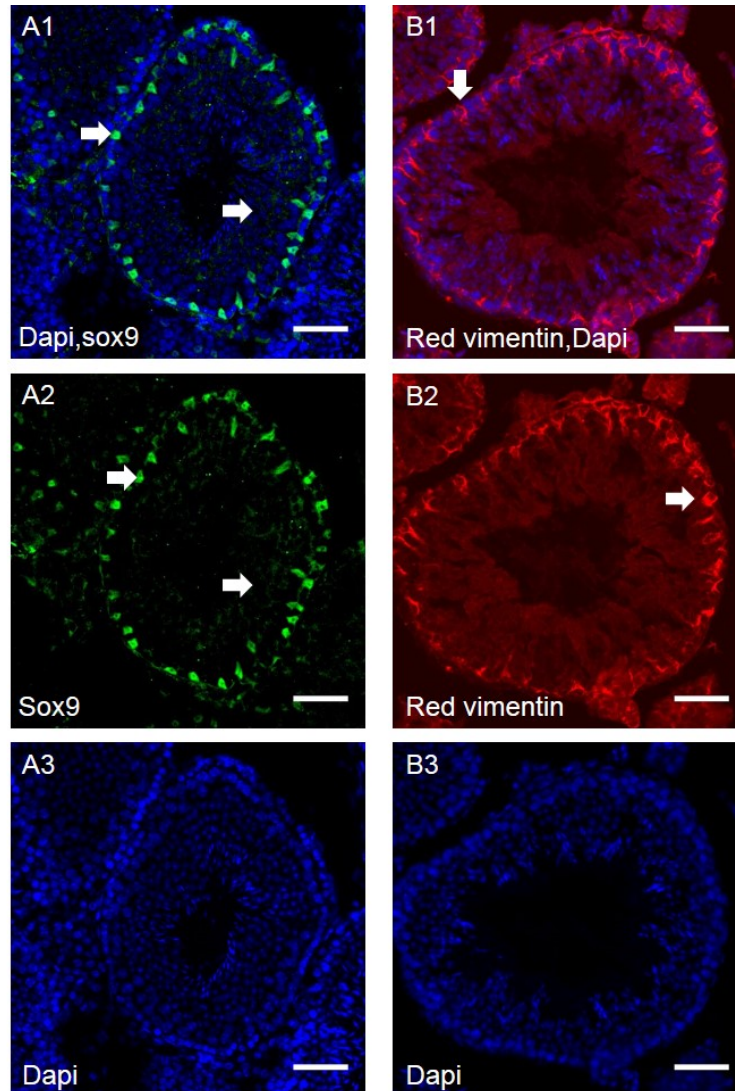


شکل ۱- A- عکسی از انریکو سرتولی (۱۹۱۰-۱۸۴۲) فیزیولوژی دان ایتالیایی B- عکسی از ترسیم سرتولی از اپی‌تلیوم نطفه ساز (Bilogy of Reproduction, 2018, vol.99(3). pp 482-503)

در پستانداران، بیضه‌ها از شبکه‌های پیچیده‌ای از لوله‌ها تشکیل شده که از لحاظ عملکردی منحصر به فردند. این لوله‌های پیچ در پیچ در شبکه‌ای از بافت پیوندی سست و سلول‌های بینابینی غوطه ورنند. بخش اپی‌تلیوم این لوله‌ها از سلول‌های مختلفی تشکیل شده که هر یک علاوه بر دارا بودن نقش‌های عملکردی حیاتی برعهده دارند می‌توانند با همکاری منظم با سایر سلول‌ها نقش خود را در مراحل رشد، نمو، اسپرم زایی و سایر فرایندهای تولید مثلی با تأثیر گذاری بیشتری انجام دهند (۱). امروزه مطالعات زیادی بر روی این دسته از سلول‌ها برای غلبه بر هرگونه مشکلات تولید مثلی مانند ناباروری صورت می‌گیرد. یک دسته از این سلول‌ها که مورد توجه محققین بسیاری در سراسر جهان است، سلول‌های بنیادی اسپرماتوگونیایی است. این سلول‌ها با قدرت تمایز به اسپرم و قابلیت کشت پذیری در محیط کشت‌های آزمایشگاهی در مرکز توجه مطالعات سلول‌های بنیادی قرار دارند (۲، ۳، ۴ و ۵).

سلول‌های سرتولی دسته‌ای از سلول‌های بسیار تأثیرگذار و حیاتی‌اند که در کنار خود تقسیم پذیر نیستند؛ برای اولین بار در قرن ۱۹، انریکو سرتولی^۱ (شکل ۱) وجود سلول‌هایی بزرگ و سومایی با اشکال نامنظم را در لوله‌های اسپرم ساز بیضه توصیف کرد، که بعدها به افتخار وی، این سلول‌ها با عنوان سلول‌های سرتولی نامگذاری شدند. چندی بعد ثابت شد که عملکرد مناسب سلول‌های سرتولی، ارتباط نزدیکی با پتانسیل تولید مثلی مردانه دارد (شکل ۲)؛ بنابر نقش‌های ضروری سلول‌های سرتولی در حمایت فیزیکی و شیمیایی و پشتیبانی هورمونی و تغذیه‌ای و ایجاد یک محیط مناسب برای رشد طبیعی سلول‌های جنسی، آن‌ها را سلول‌های پرستار نیز می‌نامند (۶)؛ در واقع حضور سلول‌های سرتولی ایجاد یک محیط کنترل شده برای وقوع صحیح فرایند اسپرم زایی را تضمین می‌کند. متابولیسم سلول‌های سرتولی در درجه اول به گلوکز خارج سلولی وابسته است و مجموعه ویژگی‌های خاصی نشان می‌دهد؛ برای مثال بخش زیادی از گلوکز به جای ورود به چرخه کربس به لاکتات تبدیل می‌شود تا به عنوان منبع انرژی مورد نیاز برای سلول‌های در مسیر رشد و نمو سلول‌های

¹ Enrico Sertoli



شکل ۱- آنالیز ایمنوهیستوشیمیایی بیان مارکرهای تخصصی Sox9 و Red vimentin در سلول‌های لوله اسپرم ساز؛ طی این آنالیز نشان دادیم که در میان اکثر سلول‌هایی که Dapi را بیان می‌کنند (A3) فقط تعدادی از آنها از لحاظ بیان Sox9 مثبت هستند (A2) و در نهایت برای اثبات این موضوع از تصویر همپوشانی شده (Merge) استفاده کردیم. (A1) همچنین طی آنالیز دیگری با مکانیسم مشابه پس از نمایش بیان Dapi توسط اکثر سلول‌های لوله اسپرم ساز (B3) و بیان ویمنتین قرمز توسط تعدادی از آنها (B2) در آخر با آنالیز هم پوشانی (Merge) موفق شدیم تا نشان دهیم در میان سایر سلول‌ها، سلول‌هایی که در قسمت بازال یا پایه لوله اسپرم ساز قرار دارند و تا اندازه‌ای کشیده شده‌اند یعنی سلول‌های سرتولی می‌توانند مارکرهای Sox9 و Red vimentin را بیان کنند.

سرتولی در ارتباط با سلول‌های جنسی است؛ در سیتوپلاسم سلول‌های سرتولی، اندامک‌های زیادی وجود دارند، از جمله تعداد زیادی میتوکندری که نشان دهنده فعالیت متابولیکی بالای این سلول‌هاست (۱۱). در بیشتر گونه‌ها، یک هسته‌ی بزرگ بی نظم در بخش بازال سیتوپلاسم سلول‌های سرتولی وجود دارند که اندازه آن‌ها حدوداً ۸۵۰ میکرومتر مربع است که در گونه‌های مختلف

در پستانداران اندازه سلول‌های سرتولی در گونه‌های مختلف متفاوت است، اندازه این سلول‌ها حدوداً ۲۰۰۰ تا ۷۰۰۰ میکرومتر مربع است؛ درصد حجمی که در لوله‌های مستقر در آن اشغال می‌کنند حدوداً از ۱۵ درصد در موش‌ها تا ۴۰ درصد در انسان متغیر است. میکروگراف‌های الکترونی نشان داده‌اند که سلول‌های سرتولی دارای سیتوپلاسم شفاف و نامنظم‌اند و بخش اعظم سیتوپلاسم سلول‌های

گیرنده‌های هورمون‌های مؤثر در فرایندهای تولید مثلی، عنوان کرد. شکل گیری سد خونی - بیضه‌ای مسئول خارج نگه داشتن بسیاری از مواد موجود در مایع میان بافتی از لومن لوله اسپرم ساز است به طوری که این اتصالات محکم به شکل موفقیت آمیزی ورود مولکول‌ها به لومن لوله اسپرم ساز را کنترل می‌کنند (۱۵). سلول‌های سرتولی بسیاری از فرایندهای خود را به وسیله‌ی تعمیم دادن سیتوپلاسم خود در اشکال بازویی (در دو بعد) و ورقه شکل (در سه بعد) و با در بر گرفتن سلول‌های جنسی در حال توسعه انجام می‌دهند. مایع لومنی لوله‌های اسپرم ساز نه تنها به عنوان وسیله‌ای برای انتقال اسپرم به کار می‌رود بلکه محیطی مناسب و مورد نیاز را برای اسپرم زایی فراهم می‌کند. این مایع توسط سلول‌های سرتولی زمانی که به مرحله بلوغ رسیدند تولید می‌شود. ترکیب این مایع به دلیل وجود سد خونی - بیضه‌ای بسیار پایدار و متفاوت از مایع گردشی میان پلازما و بیضه است (۱۶)؛ این مایع غنی از یون‌های سدیم و کلر و پتاسیم است؛ یکی دیگر از عملکردهای بسیار مهم این مایع کنترل و تنظیم pH است که این کار را با استفاده از بافرهای بین سلولی و ایجاد یک تعادل میان تولید و حذف پروتون انجام می‌دهد؛ در حقیقت سلول‌های سرتولی بسیاری از انتقال دهنده‌های غشایی یون‌ها را بیان می‌کنند که مستقیماً روی نقل و انتقالات اسیدی و بازی از طریق غشا مؤثر است؛ درحالی که نقش این انتقال دهنده‌های غشایی تا حد زیادی ناشناخته است، عملکرد آنها برای تعیین اسمولالیت و pH مایع لوله اسپرم ساز ضروری است (۱۷)؛ کانال‌های مختلف یونی در سلول‌های سرتولی شناسایی شده‌اند؛ این کانالها به عنوان منفذی در غشای سلول‌های سرتولی وجود دارند که اختصاصی عمل می‌کنند و با انتقال فعال به نقل و انتقالات یونی می‌پردازند؛ عملکرد این کانال‌ها به گرادیان الکتروشیمیایی موجود در سلول بستگی دارد؛ این کانالها توسط عوامل مختلفی مانند غلظت یون کلسیم و یا pH تحت تأثیر قرار می‌گیرند. سلول‌های سرتولی منبع انرژی مورد نیاز طی مراحل توسعه‌ی سلول‌های جنسی را تأمین می‌کنند (۱۸)؛ زمانی که سلول‌های جنسی در مراحل اولیه رشد و توسعه هستند، از گلوکز به عنوان انرژی استفاده می‌کنند اما در مراحل بعدی توانایی استفاده از گلوکز را از دست می‌دهند. در این مراحل لاکتات تولید شده توسط

متفاوت است. از طرفی شکل نامنظم این هسته به سن افراد و مراحل چرخه‌های اسپرم زایی در لوله‌های اسپرم ساز بستگی دارد؛ یکی دیگر از ویژگی‌های بارز هسته سلول‌های سرتولی، وجود هستکی سه قسمتی است که به راحتی در سیتوپلاسم قابل تشخیص است (۱۲). شبکه وسیعی از ساختارهای لوله‌ای مستمر با تعدادی ریبوزوم متصل شده به آن که به شبکه آندوپلاسمی معروف‌اند نیز در سیتوپلاسم سلول‌های سرتولی یافت می‌شوند؛ در واقع شبکه‌های آندوپلاسمی که در قسمت بازال سلول‌های سرتولی قرار دارند با اتصالات محکم در ارتباط‌اند و بخشی از کمپلکس اتصالی سلول‌های سرتولی - جنسی و سرتولی - سرتولی هستند؛ در حالی که شبکه آندوپلاسمی دانه دار در قسمت بازال سلول‌های سرتولی بیشتر یافت می‌شوند، شبکه آندوپلاسمی صاف در سیتوپلاسم پراکنده است و بیشتر در نزدیکی میتوکندری‌ها یافت می‌شوند که این نشان دهنده متابولیسم لیپید و استروئید در این سلول‌هاست؛ تعداد میتوکندری در سلول‌های سرتولی زیاد است و در میان سایر اندامکها پراکنده‌اند و شکل‌های متنوعی دارند که از گونه‌ای به گونه دیگر می‌تواند متفاوت باشد و فراوان‌ترین شکل آن‌ها کروی یا کشیده است اما می‌توانند فنجان‌ی شکل و یا حتی دونات شکل باشند؛ وجود لیزوزوم‌ها و اجسام مولتی وستیکولار (MVB) و قطرات (Droplets) لیپیدی می‌تواند مدرکی مبنی بر فعالیت‌های فاگوسیتوزی سلول‌های سرتولی باشد (۱۳).

فیزیولوژی

سلول‌های سرتولی، عامل اصلی تنظیم اسپرم زایی و ایجاد محصولات متفاوت اسپرماتوزوا است؛ این سلول‌ها عموماً به عنوان سلول‌های پرستار شناخته می‌شوند چون نه تنها در توسعه بیضه و عملکرد آن نقش دارند، بلکه در بیان فنوتیپ مردان نیز دخیل هستند (۱۴). وظایف اصلی سلول‌های سرتولی را می‌توان تشکیل سد خونی - بیضه‌ای، فراهم آوردن حمایت ساختاری و شیمیایی از سلول‌های جنسی در حال توسعه، انجام فعالیت‌های فاگوسیتوزی و نقش داشتن در تحلیل و تباهی سلول‌های جنسی، تولید و ترشح هورمون‌های تنظیمی، ایجاد یک محیط ایمن مورد نیاز برای مراحل اسپرم زایی و بیان

متابولیسم گلوکز، استرس‌های اکسیداتیو و میوزن نقش دارد (۱۲)؛ FSH می‌تواند باعث تحریک و ترشح هورمون‌های مهاری B توسط سلول‌های سرتولی شود؛ در حقیقت سطح هورمون مهاری B در پلازما از نظر بالینی برای ارزیابی عملکرد سلول‌های سرتولی در دوران کودکی مورد استفاده قرار می‌گیرد، از طرف دیگر در دوران بزرگسالی سطح این هورمون نشان دهنده‌ی بازتاب عملکردی سلول‌های جنسی طی اسپرم‌زایی می‌باشد.

علاوه بر این FSH طی تحریک سلول‌های سرتولی می‌تواند منجر به ترشح سایر عوامل از جمله ترانسفرین و لاکتات شود (۲۴). لازم به ذکر است که ترشح FSH به سطح پرولاکتین هم بستگی دارد به طوری که پایین بودن سطح پرولاکتین، رشد سلول‌های سرتولی و تولید لاکتات و ترشح بعضی از پروتئین‌ها را تحت تأثیر قرار می‌دهد که در نتیجه باعث افزایش ترشح هورمون مهاری FSH و کاهش ترشح FSH و آسیب به پتانسیل تولید مثلی مردانه می‌شود (۲۵). یکی دیگر از هورمون‌هایی که برای انجام صحیح مراحل اسپرم‌زایی ضروری است هورمون‌های آندروژن هستند؛ سلول‌های سرتولی گیرنده‌های آندروژن را بیان می‌کنند این در حالی است که سلول‌های جنسی فاقد این گروه‌ها هستند؛ آندروژن‌ها به عنوان هورمون جنسی شناخته می‌شوند که شامل انواع مختلفی از هورمون‌ها مانند تستوسترون، آندرواستندیون (Androstenedione) و DHT (5- α -dihydrotestosterone) و ... هستند (۲۶). این گروه از هورمون‌ها طی مراحل تمایز جنسی در نرینگی سازی (Masculinization) دستگاه تولید مثلی مردانه نقش اساسی دارند و همچنین برای شروع و ادامه صحیح مراحل اسپرم‌زایی ضروری هستند. فعالیت گیرنده‌ی آندروژن در سلول‌های سرتولی به تستوسترونی که توسط سلول‌های لیدینگ در پاسخ به هورمون لوتنیزه کننده Luteinizing (hormone) LH مترشح از هیپوفیز وابسته است؛ در واقع فعالیت این گیرنده در سلول‌های سرتولی می‌تواند به وسیله‌ی یکی از متابولیت‌های تستوسترون مانند DHT نیز انجام شود؛ لازم به ذکر است که فعالیت زیستی DHT دو تا سه مرتبه از تستوسترون بیشتر است اما هر دو آندروژن (DHT و تستوسترون) به یک نوع گیرنده متصل می‌شوند (۲۷).

سلول‌های سرتولی به عنوان منبع انرژی آنها استفاده می‌شود. با وجود اینکه سلول‌های سرتولی به عنوان سلول‌های حفظ کننده شناخته می‌شوند اما می‌توانند آپوپتوز سلول‌های جنسی را طی مراحل تنظیمی القا کنند، به طوری که باید یک نسبت عددی مناسبی میان سلول‌های سرتولی بالغ و سلول‌های جنسی وجود داشته باشد چون هر سلول سرتولی بالغ می‌تواند تعداد محدودی از سلول‌های جنسی را طی مراحل نمو و توسعه حمایت کند. در نتیجه سلول‌های اضافی که از نظر تعداد خارج از این محدوده باشند به طور انتخابی طی فعالیت فاگوسیتوزی توسط سلول‌های سرتولی حذف می‌شوند (۱۹). ترشحات سلول‌های سرتولی مانند عوامل رشد و هورمون‌ها برای کنترل اسپرم‌زایی و عملکرد تولید مثلی مردانه حیاتی است؛ تعداد زیادی از انواع پروتئین‌ها و عوامل توسط سلول‌های سرتولی ترشح می‌شوند مانند پروتئین متصل شونده به آندروژن (Androgen Binding Protein (ABP)، ترانسفرین، گلیکوپروتئین، سولفوپروتئین، میواینوزیتول و ... (۲۰).

عملکرد و کنترل هورمونی

هورمون‌ها عوامل کلیدی تنظیم عملکرد سلول‌های سرتولی محسوب می‌شوند (جدول ۱). در میان بقیه هورمون‌ها، FSH (Follicle stimulating hormone)، هورمون آستروئید، هورمون تیروئید و هورمون انسولین سزاوار تاکید ویژه‌ای هستند. هورمون FSH نقش مرکزی بر روی پتانسیل تولید مثلی مردانه دارد به طوری که افراد با گیرنده‌های FSH غیر عملکردی، بیضه‌های کوچکتری دارند؛ هورمون FSH از غده هیپوفیز در پاسخ به ترشح GnRH (Gonadotropin-releasing hormone) از هیپوتالاموس، ترشح می‌شود که در نهایت به گیرنده‌های اختصاصی خود که بر غشای سلول‌های سرتولی قرار دارد متصل می‌شود (۲۱)؛ مکانیسم عملکردی FSH شامل یک مسیر سیگنالی AMP حلقوی از طریق فعالسازی G-پروتئین است (۲۲)؛ FSH سطح PKB-P (Phosphorylated Protein kinase B) را طی مکانیسم وابسته به PI3K (Phosphatidylinositol 3-kinase) افزایش می‌دهد (۲۳)؛ آنزیم PI3K در فرایندهای مختلف زیستی مانند

جدول ۱ - تعدادی از عوامل مترشحه توسط سلول‌های سرتولی و اثرات آنها

منبع	اثر	فاکتور
Benahmed و Boussouar (۲۰۰۴)	منبع انرژی سلول‌های جنسی	Lactate و acetate و pyruvate
Wang و Sikka (۲۰۰۸)	تحریک / مهار تکثیر شدن سلول‌های جنسی	Activin / Inhibin
Jégou (۱۹۹۳)	تکثیر و نمو سلول‌های جنسی	Transforming growth factor beta (TGF-β)
Kadam و همکاران (۲۰۱۳)	تکثیر و بقای سلول‌های بنیادی اسپرماتوگونیال	Stem cell factor (SCF), Fibroblast growth factor 2 (FGF2), Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) Leukemia inhibitory factor (LIF)
wang و Sikka (۲۰۰۸)	تحریک همانند سازی و نمو و مهاجرت سلول‌های بنیادی اسپرماتوگونیال	Glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF)
Pellegrini و همکاران (۲۰۰۴)	نمو سلول‌های بنیادی اسپرماتوگونیال	Bone morphogenetic protein 4 (BMP4) Stem cell factor (SCF)
Itoh و همکاران (۱۹۹۴)	تحریک آخرین مرحله اسپرم زایی	Insulin-like growth factor 1 (IGF1)
Lunenfeld و Huleihel (۲۰۰۲)	تأثیر بر نفوذپذیری ترنسفرین و ترشح لاکتات	Interleukin-1α
Le Magueresse و همکاران (۱۹۸۸)	انتقال بعضی مواد به سلول‌های جنسی	Transferrin و Ceruloplasmin
Sylvester (۱۹۹۳)	متمرکز کردن هورمون استروئیدی در لول‌های اسپرم ساز	Androgen-binding protein (ABP)
Yamamoto و همکاران (۲۰۰۲)	اثر متقابل سلول‌های سرتولی و اسپرماتوزونیک	Fibroblast growth factor 4 (FGF4)
Cheng و Wong (۲۰۰۵)	سرهم شدن و جدا شدن سد خونی-بیضه ای	Proteases و proteases inhibitors (Cathepsins, plasminogen activators)

آروماتاز کاتالیز می‌شود؛ آروماتاز در افراد پیش از سن بلوغ، در سلول‌های نابالغ سرتولی بیان می‌شود اما در طول بلوغ و بعد از آن سلول‌های لیدیگ مسئولیت اصلی تولید استروژن را برعهده دارند (۲۸)؛ در تحقیقات اخیر انجام شده بر روی بیضه موش، میزان هورمون استروژن در اپیدیدیم موش حدوداً ۲۵ برابر میزان آن در پلاسمای آنها بوده که این می‌تواند نقش‌های احتمالی مهمی را برای استروژن ثابت کند، نقش‌هایی مثل شرکت در کنترل اسپرم زایی و یا تنظیم مسیر سیگنالی آپتوزی در سلول‌های سرتولی برای جلوگیری از نمو سلول‌های لیدیگ و مهار تولید تستوسترون و یا حتی تحریک اسپرم زایی برای این هورمون ثابت شده است. گیرنده‌های هسته‌ای استروژن مانند ER (Estrogen Receptor) و ER α و ER β در سلول‌های سرتولی شناسایی شدند؛ لازم به ذکر است که

گیرنده‌های آندروژن برای انجام اسپرم زایی نرمال بسیار ضروری است و در صورت وجود هرگونه اختلال عملکردی در این گیرنده‌ها، نمو و توسعه سلول‌های جنسی در مراحل مقدماتی اسپرم زایی متوقف می‌شود؛ مطالعات اخیر نشان داده‌اند که بیان گیرنده‌های آندروژن به طور مستقیم به مراحل بلوغ سلول‌های سرتولی وابسته است، به طوری که ثابت شده وجود هورمون‌های آندروژن برای تشکیل و حفظ یکپارچگی سد خونی - بیضه‌ای و گردهم‌آیی کمپلکس اتصالاتی سلول‌های سرتولی ضروری است. نقش هورمون استروژن در فرایندهای تولید مثلی مردانه در سال‌های اخیر بسیار مورد بحث بوده است اما امروزه پذیرفته شده که این هورمون در رشد و نمو سلول‌های جنسی و به طور کلی پتانسیل تولید مثلی مردانه نقش‌های بسیار مهمی دارند. بیوستز استروژن توسط

مواد بر روی اسکلت سلولی و یا تراکم کروماتینی سلول‌های سرتولی اثر می‌گذارند (۳۵)؛ تأثیر این آلاینده‌ها بر روی سیستم اندوکرینی و عملکردی سلول‌های سرتولی، امروزه مورد توجه بسیاری از محققین است، به طور مثال اخیراً تحقیقات نشان داده که دی اتیل استیل بسترول (Diethylstilbestrol) در رت‌ها موجب کاهش تعداد سلول‌های سرتولی و تأثیر بر مراحل بلوغ این سلول‌ها و همین‌طور تغییر فرم و عملکرد سد خونی - بیضه‌ای می‌شود (۳۶)؛ همچنین تحقیقات به تازگی نشان داده‌اند که وجود غلظتی از ۲ و ۴- دی کلروفونوکسی استیک اسید که در ادرار مردان یافت می‌شود می‌تواند در صورت وجود بعضی از سموم بر روی متابولیسم سلول‌های سرتولی و در نتیجه مراحل اسپرم‌زایی اثر بگذارد (۳۷). همان‌طور که قبلاً اشاره شد یکی از عملکردهای بسیار مهم سلول‌های سرتولی، نقل و انتقال گلوکز و تولید متابولیت‌های لازم برای مراحل توسعه سلول‌های جنسی است در نتیجه هرگونه اختلال در این فرایند، می‌تواند تأثیرات مخربی بر مراحل اسپرم‌زایی بگذارد (۳۸)؛ به‌طور مثال تعداد زیادی از بیماری‌های متابولیکی که تهدید کننده سلامت عمومی هستند مانند دیابت شیرین (نوع ۲)، ممکن است در اثر مقاومت سلول‌ها نسبت به هورمون انسولین و یا کاهش یا فقدان انسولین و یا حتی عدم توانایی سلول‌ها در پاسخ به هورمون انسولین باشد که هرکدام از این موارد می‌تواند موجب تغییرات متفاوتی در سلول‌های سرتولی و در نتیجه تأثیر غیرقابل جبرانی بر پتانسیل تولید مثلی مردانه داشته باشد (۳۹). در واقع هرگونه سوء عملکرد سلول‌های سرتولی که منجر به اختلال در تمایز و بلوغ آن‌ها شود می‌تواند تأثیرات مخرب غیر قابل برگشتی بر مراحل اسپرم‌زایی و در نهایت پتانسیل تولید مثلی مردانه داشته باشد، بنابراین شناخت فیزیولوژی، ساختار و عملکرد سلول‌های سرتولی و همین‌طور مکانیسم‌های تنظیمی برای مقابله با اثرات زیان‌آور ناشی از اختلال عملکردی در آن و نیز برای درک هرچه بهتر اینکه تا چه حد فرایندهای این سلول و درکل تولید مثلی، به شیوه زندگی و اثرات محیطی بستگی دارد، ضروری است (۴۰).

سد خونی - بیضه‌ای (Blood Testis Barrier)

سلول‌های سرتولی مسئول تشکیل سد خونی بیضه‌ای هستند که در حرکت سلول‌های جنسی در طول مراحل

اختلال در عملکرد این گیرنده‌ها می‌تواند در اسپرم‌زایی اختلال ایجاد کند و یا حتی موجب نازایی شود (۲۹).

پاتوفیزیولوژی

موفقیت در مراحل اسپرم‌زایی که پایه‌ی توان باروری مردانه است با در نظر گرفتن حمایت‌های فیزیکی و شیمیایی سلول‌های سرتولی امکان‌پذیر است بنابراین در صورت ایجاد هرگونه خطا در مراحل بلوغ سلول‌های سرتولی می‌تواند تأثیرات جبران‌ناپذیری بر پتانسیل تولید مثلی مردانه داشته باشد (۳۰)؛ منشأ چندین بیماری شناخته شده، آسیب به سلول‌های سرتولی و یا اختلال در مراحل بلوغ این سلول‌هاست؛ آسیب به گیرنده‌های آندروژن و یا متوقف کردن بلوغ سلول‌های سرتولی و نگه داشتن آنها در مراحل نابالغ، مثالی از آسیب‌های شناخته شده است (۳۱)؛ سلول‌های سرتولی با فنوتیپ نابالغ به‌طور مستمر با سرطان سلول‌های جنسی بیضه‌ای وابسته است که این از مواردی است که در دهه گذشته تعداد افراد مبتلا به آن بیش از دو برابر شده است (۳۲). در نهان بیضگی (Cryptorchidism) که یکی از بیضه‌ها از حفره شکمی به اسکروتوم یا کیسه بیضه وارد نشده، یکی از مهم‌ترین عوامل ریسک برای پیشرفت سرطان بیضه و قطعاً فاکتوری مستقیم بر تولید مقدار کمتر اسپرم است؛ افرادی که دچار نهان بیضگی هستند دارای بیضه‌هایی با سلول‌های سرتولی با تعدادی از ویژگی‌های مراحل نابالغ هستند؛ در واقع پیشنهاد شده است که آثار نهان بیضگی بیشتر ناشی از اختلال ایجاد شده در سلول‌های سرتولی است تا یک پدیده صرفاً زیست‌شناختی. در دهه گذشته یک مفهوم جدید مرتبط با سلامت تولید مثلی مردان به نام سندرم دیسژنز بیضه‌ای (Testicular dysgenesis syndrome) به وجود آمده است (۳۳)؛ این بیماری ویژگی‌های پاتولوژیکی زیادی از جمله هیپوسپادیا (Hypospadias) دارد که این بیماری علاوه بر کاهش مقدار و کیفیت اسپرم‌ها، می‌تواند عاملی برای ابتلا به سرطان بیضه هم باشد. گرچه این اختلالات ممکن است در مراحل مختلف رشد جنسی ظاهر شوند اما دانشمندان معتقدند منشأ مشترک در زندگی جنینی حداقل تا حد بسیار زیادی از عملکرد غیرطبیعی سلول‌های سرتولی است (۳۴). سلول‌های سرتولی نیز همانند سایر سلول‌های زیستی به آثار بسیاری از مواد سمی و آفت‌کش‌ها و فلزات سنگین حساس‌اند؛ بسیاری از این

اسپرمتاید کشیده در کمپلکس اتصالاتی طی تفکیک اسپرمتوزوا از اپی تلیوم لوله‌ی اسپرم ساز و ورود متوالی آنها به بخش لومن برای ادامه‌ی مراحل بلوغ در اپیدیدیم اتفاق می‌افتد؛ حرکات به موقع سلول‌های جنسی برای عبور از سد خونی- بیضه‌ای شامل فازهای متناوبی از جداسازی و سرهم شدن اتصالات است که به این سلول‌ها اجازه‌ی تغییر شکل و تغییر مکان را طی مراحل نمو و توسعه می‌دهد درحالی که یکپارچگی سد خونی- بیضه‌ای حفظ شود (۴۶)؛ اگر در این مراحل عبوری، شتاب و سرعت فراتر از حد طبیعی ایجاد شود منجر به تفکیک زودرس سلول‌های جنسی از اپی تلیوم و در نتیجه تولید سلول‌های اسپرمتوزوای ناتوان از انجام لقاح می‌شوند (۴۷)؛ همچنین اگر این مراحل مختل شود و سلول‌های جنسی در اپی تلیوم باقی بمانند، به وسیله فعالیت‌های فاگوسیتوزی سلول‌های سرتولی حذف می‌شوند؛ لازم به ذکر است که در هر دو مورد فوق، ناباروری حادث می‌شود که این نیز گواهی دیگر مبنی بر اهمیت عملکرد صحیح سلول‌های سرتولی در توان تولید مثلی است. لازم به ذکر است که ثابت شده سد خونی- بیضه‌ای به عنوان یک سد ایمنونولوژیکی هم عمل کرده و حرکت سلول‌های ایمنی را محدود و سطح سیتوکینازها را در لوله‌های اسپرم ساز تنظیم می‌کند (۴۸)؛ از آنجایی که سیستم ایمنی قابلیت تشخیص آنتی ژن‌های خودی را از آنتی ژن‌های بیگانه دارد ممکن بود در صورت عدم وجود سد خونی- بیضه‌ای، سلول‌های اسپرمتوسیت و اسپرمتاید را به عنوان عامل بیگانه تلقی و در نهایت منجر به حذف آنها شود (۴۹).

اتصال مابین سلول‌های سرتولی (سرتولی - سرتولی)

اتصالات بین سلولی متفاوتی میان سلول‌های سرتولی اتفاق می‌افتد که می‌تواند ایجاد کننده‌ی سد خونی- بیضه‌ای، حفظ یکپارچگی، قطبیت سلول‌های اپی تلیالی و فراهم ساختن محیط مناسب برای انجام مراحل اسپرم زایی و در واقع تضمین عبور انتخابی مواد از بیرون به درون لوله اسپرم ساز شود (۵۰). امروزه اثبات شده است که سه گروه بزرگ پروتئینی در تشکیل این اتصالات دخالت دارند که شامل پروتئین‌های غشایی ایتگرال (IMPs)، آداپتورهای محیطی (به همراه مولکول‌های سیگنالی مورد نیاز) و پروتئین‌های اسکلت سلولی (۵۱)؛ این اجزا اجازه‌ی تشکیل سه نوع اتصال اتصالات محکم یا مسدود کننده یا

رشد و توسعه نقش دارند. وجود سد خونی بیضه‌ای اولین بار در اوایل قرن ۱۹ پیشنهاد شد اما تا سالها پس از آن وجود آن تا حد زیادی نادیده گرفته می‌شد تا اینکه شواهد محکم‌تری دال بر وجود آن یافت شد یکی از این شواهد عدم ورود مواد رنگی و نشانگرهای رادیواکتیوی به لومن لوله‌های اسپرم ساز بود. اتصالات محکم اختصاصی که بین سلول‌های سرتولی مجاور، نزدیک غشای زیرین به وجود می‌آید سد خونی بیضه‌ای را تشکیل می‌دهد (۴۱). این کمپلکس اتصالاتی در یک سوم بخش بازال لوله‌های اسپرم ساز قرار دارد (شکل ۳)؛ سد خونی- بیضه‌ای لوله اسپرم ساز را به دو بخش تقسیم می‌کند: ۱- بخش بازال که سلول‌های اسپرمتوگونیا و اسپرمتوسیت (در مراحل لپتوتن) در این قسمت قرار دارند. ۲- بخش لومنال یا راسی که محتوی سایر سلول‌ها در مراحل اسپرم زایی مانند اسپرمتاید و اسپرمتوزوا است (۴۲). بنابراین این سد آناتومیک، مسئول کنترل عبور و مرور مولکولها و سلول‌های مختلف از بخش بازال به قسمت لومنال است؛ علاوه براین، سد خونی - بیضه‌ای، قطبیتی را به سلول‌های سرتولی می‌دهد که می‌تواند انتشار آب و الکترولیت‌ها و مواد معدنی و مولکولهای زیستی را در چرخه‌ی سیستمیک سلول‌های جنسی تنظیم کند که در نتیجه‌ی آن یک محیط کاملاً مناسب را برای انجام مراحل توسعه سلول‌های جنسی فراهم می‌کند (۴۳). سلول‌های سرتولی طی مراحل بلوغ و همچنین اسپرم زایی، ساختار سه بعدی خود را تغییر می‌دهد در نتیجه سد خونی- بیضه‌ای به منظور برطرف کردن نیازهای سلول‌های جنسی هم دستخوش تغییرات ساختاری می‌شود. در حال حاضر پذیرفته شده است که سلول‌های سرتولی بالغ، یک آرایش فضایی مشخصی را به دست می‌آورند که توانایی منحصر به فردی به لحاظ ریخت شناسی و زیست شیمیایی برای تعامل با نسل‌های مختلف سلول‌های جنسی به آنها می‌بخشد. هر سلول سرتولی به طور همزمان با سه یا چهار لایه از سلول‌های جنسی در تماس است (۴۴)؛ پایه آن به غشای زیرین متصل است که در ارتباط با سلول‌های اسپرمتوگونی تمایز نیافته می‌باشد؛ بخش‌های جانبی سلول‌های سرتولی پروسه‌های سلولی مرتبط با اسپرمتوسیت و اسپرمتاید اولیه را محصور می‌کنند و بخش راسی آن با اسپرمتاید‌های طویل شده (و یا در حال طویل شدن) ارتباط دارد (۴۵)؛ قطع اتصال سلول‌های سرتولی -

موقیت بزرگ در اپی تلیوم لوله‌های اسپرم ساز وجود دارند که شامل موقعیت‌های راسی که ایجاد کننده ارتباط بین سلولی سلول‌های سرتولی و سلول‌های جنسی در حال توسعه است و موقعیت پایه یا بازال که ایجاد کننده اتصالات بین سلول‌های سرتولی مجاور است (۵۷). درکل، کمپلکس توبولی - پیازی طی مراحل توبولی یک سلول سرتولی تشکیل و به سلول سرتولی مجاور گسترش می‌یابد؛ هر کمپلکس توبولی - پیازی شامل یک توبول پروکسیمال بلند، یک پیاز، توبول دیستال و حفره پوشیده شده با کلاترین که بخش انتهایی توبول دیستال را می‌پوشاند، است. شبکه فیلامنت‌های اکتین به دو ساختار توبولی و شبکه آندوپلاسمی متصل است (۵۸)؛ از سایر ترکیباتی که در کمپلکس توبولی - پیازی شناسایی شده‌اند می‌توان به داینامین و آمفی فیسین اشاره کرد. دسموزوم نوع دیگری از اتصالات سلول - سلول است؛ این اتصالات لنگری از دو دومن اصلی تشکیل شده: منفذ خارج سلولی یا دسموگلی و پلاک‌های سیتوپلاسمی که به صورت موازی با غشای پلاسمایی قرار دارند؛ چگالی متقارن پلاک‌های سیتوپلاسمی از فیلامنت‌های حدواسط به عنوان نقطه اتصال استفاده می‌کنند و در قسمت ورودی سلول یک شبکه پیوسته را شکل می‌دهند (۵۹)؛ تعدادی از پروتئین‌های شرکت کننده در دسموزوم سلول‌های سرتولی با پروتئین‌های موجود در دسموزوم سایر بافت‌ها یکسان‌اند مانند دسموکولین، دسموگلین، دسموپلاکین، پلاکوفیلین و پلاکولوبین. اتصالات منفذدار نوع دیگری از اتصالات بین سلول‌های سرتولی است که با توجه به دارا بودن کانال‌های بین سلولی ویژه در نقل و انتقالات یون‌ها و مولکول‌های کوچک بین سلول‌های سرتولی دخالت دارند (۶۰).

اتصالات سلول‌های سرتولی - جنسی

اتصالات سلول‌های سرتولی - جنسی مانند یک کلید عملکردی در رویداد اسپرم زایی است؛ هرگونه اختلال در اتصالات سرتولی - جنسی باعث شکست در مراحل اسپرم زایی خواهد شد (۶۱)؛ عواملی مانند دما، عوامل سیتوتوکسیک و شرایط آسیب شناختی مختلف برای ایجاد اختلال در این اتصالات شناسایی شده‌اند. اتصالات سلول‌های سرتولی - جنسی توسط اتصالات اکتینی و فیلامنت‌های حدواسط (شبه دسموزومی) تشکیل می‌شوند که وضعیت این کمپلکس‌های اتصالی به مراحل نمو و

بدون منفذ (Occluding or Tight junction)، اتصالات لنگری (Anchoring junction) شامل اتصالات دسموزومی و تماس‌های کانونی و Adherence junction و اتصالات منفذدار را بین سلول‌های سرتولی می‌دهند؛ سدخونی-بیضه‌ای از نوع Tight junction است و درواقع تنها اتصال موجود در سلول‌های بیضه از این نوع (Tight junction) است (۵۲)؛ این نوع از اتصالات در بیضه دو کار مهم که شامل تشکیل سد خونی-بیضه‌ای که از محکم‌ترین سدهای بیولوژیکی بدن به شمار می‌رود و تشکیل یک مرز بین دو قسمت بازال و لومن لوله‌های اسپرم ساز که موجب قطبیت مولکول‌ها در این مناطق می‌شود را انجام می‌دهند. کمپلکس Tight junction در بیضه از پروتئین‌های اینتگرال و محیطی به همراه المنت‌های اسکلت سلولی تشکیل شده است (۵۳)؛ تنها تعداد کمی از گروه‌های پروتئین غشایی اینتگرال در Tight junction بیضه شناسایی شده‌اند مانند: Occludin، Claudin، JAMs (Junctional adhesion molecules)، CRB1 (Crumbs homolog 1) و CAR (Coxsackie virus and adenovirus receptor) و نیز تعدادی از گروه پروتئین‌های محیطی مانند ZO-1,2,3 (Zonula occludens 1,2,3)، Cingulin، Symplekin (۵۴).

دو نوع اتصال تعدیل کننده در اتصالات سرتولی - سرتولی وجود دارد: اکتوپلاسمی و کمپلکس توبولی؛ اتصال اکتوپلاسمی نوعی اتصال اختصاصی بیضه‌ای است که یکی از مشخصات اصلی آن، گروه‌های فیلامنت اکتین شش گوشه‌ای است که بین شبکه آندوپلاسمی و غشای پلاسمایی سلول‌های سرتولی وجود دارد (۵۵)؛ در زمان اتصال سلول‌های سرتولی، اکتوپلاسم به صورت اتصال محکم پهلوی به پهلوی تشکیل می‌شود که اکتوپلاسم بازالی نامیده می‌شود؛ اکتوپلاسم بازالی بخشی از BTB است و از حداقل دو نوع پروتئین‌های اتصالی بین غشایی (مثل گروه کادهرین و نکتین ۲) تشکیل شده است. کمپلکس توبولی نوعی دیگر از اتصالات تخصصی بیضه‌ای است که در همان سطح اتصالات محکم بین سلول‌های سرتولی تشکیل می‌شود (۵۶)؛ تشکیل این اتصالات نیازمند دو اتفاق بنیادی طی اسپرم زایی است: جابه جایی اسپرماتوسیت از بخش بازال به قسمت لومنال و ترشح اسپرم از اپی تلیوم لوله‌های اسپرم ساز؛ مانند اکتوپلاسم، کمپلکس توبولی هم در دو

سلول‌های سرتولی بیضه، که تا کنون گزارش شده است، اهمیت این سلول‌ها را برای رسیدن به روش‌های درمانی برای اختلالات تولید مثلی و ناباروری نشان دهیم. امروزه نشانگرها و محیط کشت‌های اختصاصی زیادی برای سلول‌های سرتولی طی تحقیقات چند سال اخیر گزارش شده است که می‌تواند چشم انداز روشی را با توجه به ویژگی‌های فیزیولوژیک و همین طور نقش‌های بسیار مهم و حیاتی این دسته از سلول‌های سوماتی بیضه را در مراحل ضروری تولید مثلی، همچون اسپرم زایی، نمایان سازد.

توسعه سلول‌های جنسی وابسته است (۶۲)؛ به عنوان مثال زمانی که اسپرماتید کروی و سلول‌های سرتولی تشکیل می‌شود، اتصالات شبه دسموزومی بین اسپرماتوسیت اولیه و یا اسپرماتید کروی و سلول‌های سرتولی تشکیل خواهد شد؛ زمانیکه اسپرماتید کروی شروع به کشیده شدن و گسترش می‌کند این اتصالات لنگری توسط اکتوپلاسم تخصصی راسی جابه جا می‌شود (۶۳).

نتیجه گیری

در این مقاله سعی بر آن شد با ذکر مهم‌ترین ویژگی‌های

منابع

- Ramos Robles, B., et al., Immunoendocrine abnormalities in the male reproductive system during experimental pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis* (Edinb), 2018. 109: p. 109-116.
- Azizi, H., et al., Derivation of Pluripotent Cells from Mouse SSCs Seems to Be Age Dependent. *Stem Cells Int*, 2016. 2016: p. 8216312.
- Azizi, H., et al., Differential Proliferation Effects after Short-Term Cultivation of Mouse Spermatogonial Stem Cells on Different Feeder Layers. *Cell J*, 2019. 21(2): p. 186-193.
- Azizi, H., T. Skutella, and A. Shahverdi, Generation of Mouse Spermatogonial Stem-Cell-Colonies in A Non-Adherent Culture. *Cell J*, 2017. 19(2): p. 238-249.
- Conrad, S., H. Azizi, and T. Skutella, Single-Cell Expression Profiling and Proteomics of Primordial Germ Cells, Spermatogonial Stem Cells, Adult Germ Stem Cells, and Oocytes. *Adv Exp Med Biol*, 2018. 1083: p. 77-87.
- Zhuang, M., et al., Reelin regulates male mouse reproductive capacity via the sertoli cells. *Journal of Cellular Biochemistry*, 2019. 120(2): p. 1174-1184.
- Abofoul-Azab, M., et al., Identification of Premeiotic, Meiotic, and Postmeiotic Cells in Testicular Biopsies Without Sperm from Sertoli Cell-Only Syndrome Patients. *International Journal of Molecular Sciences*, 2019. 20(3): p. 470.
- Duan, P., et al., 4-Nonylphenol effects on rat testis and sertoli cells determined by spectrochemical techniques coupled with chemometric analysis. *Chemosphere*, 2019. 218: p. 64-75.
- Gurvinder, K., et al., Sertoli Cells Engineered to Express Insulin to Lower Blood Glucose in Diabetic Mice. *DNA and Cell Biology*, 2018. 37(8): p. 680-690.
- Berger, T. and B.J. Nitta-Oda, Increased testicular estradiol during the neonatal interval reduces Sertoli cell numbers. *Animal Reproduction Science*, 2018. 189: p. 146-151.
- Zanatta, A.P., et al., New ionic targets of 3,3',5'-triiodothyronine at the plasma membrane of rat Sertoli cells. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes*, 2019. 1861(4): p. 748-759.
- Zhang, J.J., et al., Identification of microRNAs for regulating adenosine monophosphate-activated protein kinase expression in immature boar Sertoli cells in vitro. *Mol Reprod Dev*, 2019.
- Gautam, P., et al., Sertoli-Leydig Cell Tumor of Ovary: A Rare Case Report with Heterologous Elements and Focal Marked Anaplasia. *Int J Appl Basic Med Res*, 2019. 9(1): p. 62-64.
- Yang, Z., et al., ASC-J9 ameliorates spinal and bulbar muscular atrophy phenotype via degradation of androgen receptor. *Nature medicine*, 2007. 13(3): p. 348.
- Zhai, J., et al., An increase of estrogen receptor α protein level regulates BDE-209-mediated blood-testis barrier disruption during spermatogenesis in F1 mice. *Environmental Science and Pollution Research*, 2019. 26(5): p. 4801-4820.
- Wei, Y., et al., Integrative Proteomic and Phosphoproteomic Profiling of Testis from Wipl1 Phosphatase-Knockout Mice: Insights into Mechanisms of Reduced Fertility*. *Molecular & Cellular Proteomics*, 2019. 18(2): p. 216-230.
- Clulow, J. and R. Jones, Composition of luminal fluid secreted by the seminiferous tubules and after reabsorption by the extratesticular ducts of the Japanese quail, *Coturnix coturnix japonica*. *Biology of Reproduction*, 2004. 71(5): p. 1508-1516.
- Rato, L., et al., Tubular fluid secretion in the seminiferous epithelium: ion transporters and aquaporins in Sertoli cells. *The Journal of membrane biology*, 2010. 236(2): p. 215-224.
- Theas, M.S., Germ cell apoptosis and survival in testicular inflammation. *Andrologia*, 2018. 50(11): p. e13083.
- Mahajan, V. and M. Goyal, Proximal Preaxial Hallucal Polysyndactyly with Tibial Hemimelia: Diabetic Embryopathy. *The Journal of pediatrics*, 2018. 203: p. 455-455. e1.
- Kim, Y., et al., Immunocontraceptive Effects in Male Rats Vaccinated with Gonadotropin-Releasing Hormone-I and-II Protein Complex. *Journal of microbiology and biotechnology*, 2019.
- ROBINSON-WHITE, A. and C.A. Stratakis, Protein kinase a signaling. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2002. 968(1): p. 256-270.
- Blume-Jensen, P., et al., Kit/stem cell factor receptor-induced activation of phosphatidylinositol 3'-kinase is

- essential for male fertility. *Nature genetics*, 2000. 24(2): p. 157.
24. Foucault, P., et al., Human Sertoli Cells In Vitro: Lactate, Estradiol-17 β and Transferrin Production. *Journal of andrology*, 1992. 13(5): p. 361-367.
 25. Campo, S., et al., Hormonal Regulation of Follicle-Stimulating Hormone Glycosylation in Males. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2019. 10: p. 17.
 26. Weber, B., et al., Testosterone, androstenedione and dihydrotestosterone concentrations are elevated in female patients with major depression. *Psychoneuroendocrinology*, 2000. 25(8): p. 765-771.
 27. Windahl, S.H., et al., Reduced bone mass and muscle strength in male 5 α -reductase type 1 inactivated mice. *PLoS one*, 2011. 6(6): p. e21402.
 28. González-Morán, M.G., Changes in the immunohistochemical localization of estrogen receptor alpha and in the stereological parameters of the testes of mature and aged chickens (*Gallus domesticus*). *Biochemical and biophysical research communications*, 2019. 510(2): p. 309-314.
 29. Couse, J.F., et al., Characterization of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in estrogen receptor (ER) null mice reveals hypergonadism and endocrine sex reversal in females lacking ER α but not ER β . *Molecular Endocrinology*, 2003. 17(6): p. 1039-1053.
 30. Robertson, K.M., et al., Impairment of spermatogenesis in mice lacking a functional aromatase (cyp 19) gene. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1999. 96(14): p. 7986-7991.
 31. Dohle, G., M. Smit, and R. Weber, Androgens and male fertility. *World journal of urology*, 2003. 21(5): p. 341-345.
 32. Luca, G., et al., Sertoli cells for cell transplantation: pre-clinical studies and future perspectives. *Andrology*, 2018. 6(3): p. 385-395.
 33. Welsh, M., et al., Identification in rats of a programming window for reproductive tract masculinization, disruption of which leads to hypospadias and cryptorchidism. *The Journal of clinical investigation*, 2008. 118(4): p. 1479-1490.
 34. Sessler-Branden, P., *Reproductive Disorders*. 2018.
 35. Marín-Ramírez, J.A., et al., Feminización de la tilapia del nilo *Oreochromis niloticus* (L.) mediante dietilstilbestrol. Crecimiento e índice gonadosomático. *Ecosistemas y recursos agropecuarios*, 2016. 3(7): p. 51-61.
 36. FRANCHINI, S.E. and C.A.C. De FIGUEIREDO, ENDOCRINE DISRUPTORS AND HORMONES SEXUAL: THE DAMAGE CAUSED BY EXPOSURE TO THESE CONTAMINANTS. *Visão Acadêmica*, 2015. 16(2).
 37. Alves, M.G., et al., Exposure to 2,4-dichlorophenoxyacetic acid alters glucose metabolism in immature rat Sertoli cells. *Reproductive Toxicology*, 2013. 38: p. 81-88.
 38. Murray, F.T., et al., The pituitary-testicular axis in the streptozotocin diabetic male rat: evidence for gonadotroph, Sertoli cell and Leydig cell dysfunction. *International Journal of Andrology*, 1981. 4(1-6): p. 265-280.
 39. Salem, M., et al., Germ cell differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells. *Andrologia*, 2019: p. e13229.
 40. Zalata, A., et al., Sperm caspase-9 in oligoasthenoteratozoospermic men with and without varicocele. *Fertility and Sterility*, 2011. 96(5): p. 1097-1099.
 41. Berndt, P., et al., Tight junction proteins at the blood-brain barrier: far more than claudin-5. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 2019.
 42. Guan, X., et al., Effects of spermatogenic cycle on Stem Leydig cell proliferation and differentiation. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 2019. 481: p. 35-43.
 43. Kesselring, T., et al., Testicular morphology and spermatogenesis in harbour porpoises (*Phocoena phocoena*). *Theriogenology*, 2019. 126: p. 177-186.
 44. Liu, L., et al., Fluorochloridone perturbs blood-testis barrier/Sertoli cell barrier function through Arp3-mediated F-actin disruption. *Toxicology Letters*, 2018. 295: p. 277-287.
 45. Merico, V., et al., Sertoli-immature spermatids disengagement during testis regression in the armadillo. 2019. 157(1): p. 27.
 46. Nierwińska, K., et al., The effect of endurance training and testosterone supplementation on the expression of blood spinal cord barrier proteins in rats. *PLOS ONE*, 2019. 14(2): p. e0211818.
 47. Qu, N., M. Itoh, and K. Sakabe, Effects of Chemotherapy and Radiotherapy on Spermatogenesis: The Role of Testicular Immunology. *International Journal of Molecular Sciences*, 2019. 20(4): p. 957.
 48. Uchida, A., et al., Formation of organotypic testicular organoids in microwell culture. 2019.
 49. Tao, S., et al., Adverse effects of bisphenol A on Sertoli cell blood-testis barrier in rare minnow *Gobiocypris rarus*. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 2019. 171: p. 475-483.
 50. Ahmed, N., et al., Characterization of inter-Sertoli cell tight and gap junctions in the testis of turtle: Protect the developing germ cells from an immune response. *Microbial Pathogenesis*, 2018. 123: p. 60-67.
 51. Toledano, H., et al., The let-7-Imp axis regulates ageing of the *Drosophila* testis stem-cell niche. *Nature*, 2012. 485: p. 605.
 52. Chung, N.P.Y. and C.Y. Cheng, Is Cadmium Chloride-Induced Inter-Sertoli Tight Junction Permeability Barrier Disruption a Suitable In Vitro Model to Study the Events of Junction Disassembly during Spermatogenesis in the Rat Testis?*. *Endocrinology*, 2001. 142(5): p. 1878-1888.
 53. Mital, P., J.M. Dufour, and B.T. Hinton, The Blood-Testis and Blood-Epididymis Barriers Are More than Just Their Tight Junctions I. *Biology of Reproduction*, 2011. 84(5): p. 851-858.
 54. Itoh, M., et al., Direct Binding of Three Tight Junction-Associated Maguks, Zo-1, Zo-2, and Zo-3, with the Cooh Termini of Claudins. *The Journal of Cell Biology*, 1999. 147(6): p. 1351.
 55. Goossens, S. and F. van Roy, Cadherin-mediated cell-cell adhesion in the testis. *Front Biosci*, 2005. 10: p. 398-419.
 56. Griswold, M.D., 50 years of spermatogenesis: Sertoli cells and their interactions with germ cells. *Biology of Reproduction*, 2018. 99(1): p. 87-100.
 57. Mruk, D.D. and C.Y. Cheng, Desmosomes in the testis. *Spermatogenesis*, 2011. 1(1): p. 47-51.

Archive of SID

58. Tanaka, M., et al., Effect of mirabegron on tight junction molecules in primary cultured rat Sertoli cells. *Andrologia*. 0(0): p. e13241.
59. Domke, L.M., et al., The cell-cell junctions of mammalian testes: I. The adhering junctions of the seminiferous epithelium represent special differentiation structures. *Cell and Tissue Research*, 2014. 357(3): p. 645-665.
60. Whittock, N.V. and C. Bower, Genetic Evidence for a Novel Human Desmosomal Cadherin, Desmoglein 4. *Journal of Investigative Dermatology*, 2003. 120(4): p. 523-530.
61. Aumüller, G., C. Schulze, and C. Viebahn, Intermediate filaments in sertoli cells. *Microscopy Research and Technique*, 1992. 20(1): p. 50-72.
62. Kopera, I.A., et al., Sertoli-germ cell junctions in the testis: a review of recent data. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2010. 365(1546): p. 1593-605.
63. Vogl, W., et al., The endoplasmic reticulum, calcium signaling and junction turnover in Sertoli cells. 2018. 155(2): p. R93.