

مقاله مروری

ساختار و عملکرد سد خونی-بیضوی و نقش آن در ایجاد آسیبهای تولید مثلی ناشی از آلاینده های محیطی

محدثه محمدی ساردو^۱، محمد نبیونی^۲، باقر امیرحیدری^{۳،۴}، علی ماندگاری^{۵،*}

۱. بخش زیست جانوری، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه خوارزمی، تهران
۲. مرکز تحقیقات فارماسیوتیکس، پژوهشکده نوروفارماکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان
۳. بخش بیوتکنولوژی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان
۴. بخش سم شناسی-فارماکولوژی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان
۵. مرکز تحقیقات گوارش و کبد، پژوهشکده علوم فیزیولوژی پایه و بالینی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان

پذیرش: ۲۵ تیر ۹۵

دریافت: ۲۵ فروردین ۹۵

چکیده

سد خونی-بیضوی یک فراساختار منحصر به فرد در بیضه پستانداران بالغ می باشد که با فراهم کردن یک ریز محیط مناسب باعث فرایند اسپرم زایی طبیعی می گردد. دانستن مکانیسم های مرتبط با عملکرد های سد خونی-بیضوی می تواند جهت معرفی اهداف جدید برای توسعه داروهای ضد بارداری در مردان مورد استفاده قرار گیرد. ضمناً درک مکانیسم های مولکولی بعضی از مختل کنندگان سد خونی-بیضوی از قبیل کادمیوم و بیس فنول A، نه تنها روش هایی را برای مدیریت اختلالات تولید مثلی القاء شده توسط سموم فراهم می کند، بلکه کاندیداهای مولکولی جدیدی برای توسعه داروهای ضد بارداری معرفی می نماید. سد خونی-بیضوی از ساختارهای همزیست اتصالات محکم، تخصیص یافتگی های اکتوپلاسمیک قاعده ای، دسموزوم ها و اتصالات شکافدار بین سلول های سرتولی مجاور تشکیل می شود. برخی از پروتئین های اتصالی در سد خونی-بیضوی نقش ساختاری داشته و برخی دیگر دارای نقش تنظیمی می باشند. مطالعات نشان داده است که باروری در جنس نر می تواند توسط آلاینده های مختلفی آسیب ببیند. گزارش هایی در خصوص آسیب های تولید مثلی از قبیل کاهش تعداد اسپرم ها، کاهش کیفیت مایع منی، ناباروری، القاء سرطان و سایر آسیب های پاتولوژیکی در نتیجه تماس با آلاینده های محیطی متعدد در مردان وجود دارد. همچنین مشخص شده است که برخی از این ترکیبات (کادمیوم، بیس فنول A، فتالات ها، پرفلوئورواکتانوفیک اسید) اثرات خود را به وسیله هدف گیری کردن اتصالات در سد خونی-بیضوی اعمال می کنند. در این مقاله مروری یافته هایی درباره ساختار و عملکرد سد خونی-بیضوی و نیز آسیب های بیضوی القا شده توسط آلوده کنندگان محیطی در مردان از قبیل تخریب سد خونی-بیضوی به طور خلاصه ارائه می شود.

واژه های کلیدی: آلاینده های محیطی، اتصالات سلولی، اختلالات تولید مثلی، سد خونی-بیضوی

مقدمه

حدود ۱۵ درصد زوج ها در طی یکسال به باروری نمی رسند که برای حل این مشکل به سراغ درمان های بالینی می روند. بر طبق جدیدترین آمار تخمین زده شده است که در کشورهای پیشرفته از هر چهار زوج یک زوج از ناباروری رنج می برند و احتمالاً در کشورهای در حال توسعه این میزان بین ۳۰-۱۷ درصد می باشد [۲]. فاکتور مردانه، به تنهایی یا در ترکیب با فاکتور زنانه، عامل ۷۵ درصد موارد ناباروری محسوب می شود [۳]. شواهد علمی نشان داده است که حدود ۲۳ درصد از کل

بر طبق تعریف سازمان بهداشت جهانی، ناباروری به صورت عدم توانایی یک زوج برای رسیدن به بارداری در یک سال مقاربت جنسی منظم و بدون محافظت تعریف می شود [۱]. در

* نویسنده مسئول مکاتبات: alimandegary@kmu.ac.ir

وبگاه مجله: http://ijpp.phypha.ir

پست الکترونیکی: ijpp@phypha.ir

پست الکترونیکی:

پست الکترونیکی:

پست الکترونیکی:

ناباروری مردان می تواند به دلایلی از قبیل بدخیمی ها، عفونت مجاری ادراری- تناسلی، اختلالات هورمونی، ناهنجاری های ژنتیکی، فاکتورهای ایمنولوژیکی و واریکوسل باشد [۴]. تغذیه، شرایط اجتماعی- اقتصادی و سبک زندگی ناسالم از جمله عوامل دیگر در کاهش روند باروری مردان هستند [۳]. همچنین عوامل محیطی از قبیل در معرض قرار گرفتن با ترکیبات شیمیایی، داروها، فلزات سنگین، آفت کش ها، گرما و تابش الکترومغناطیس با اختلال باروری در مردان مرتبط می باشند [۵]. آلاینده های محیطی مختلف اثرات مضر بر تولید مثل در جنس نر دارند که می توانند به صورت متضاد (آنتاگونیستیک) یا هم افزایی (سینرژیستیک) برهمکنش کنند [۳]. از آنجائیکه گامت ها نقش اساسی در تولید مثل جنسی ایفا می کنند، سلامت این سلول ها به خصوص در جنس نر، تولید کمی و کیفی اسپرم ها را تحت تاثیر قرار می دهد [۶]. در جنس نر سلول های زایا در درون یک ریز محیط از سلول های سرتولی، سلول های لیدیک (بینابینی) و سلول های مایوئید مستقر می باشند. سلول های سرتولی مجاور موجود در این محیط با اتصالات سلولی اختصاصی به یکدیگر متصل شده و سدی را تشکیل می دهند که با تحت تاثیر قرار دادن ترکیب شیمیایی محیط جنب حفره میانی، تکوین سلول های زایا از قبیل اسپرماتوسیت ها، اسپرماتیدها و اسپرم ها را کنترل می کند. همچنین این سد از عبور عوامل سایتوتوکسیک به داخل لوله های منی ساز ممانعت کرده و در نتیجه یک محیط پایدار برای فرایند اسپرم زایی فراهم می نماید [۷]. با توجه به چنین وظایف مهم ذکر شده برای سد، در این مقاله مروری به ساختار سد خونی- بیضوی و موارد مهمی از آلاینده محیطی که با تحت تاثیر قرار دادن آن باعث اثرات سوء بر فرایند اسپرماتوژنز و قدرت باروری در پستانداران می گردند مورد بحث قرار می گیرد.

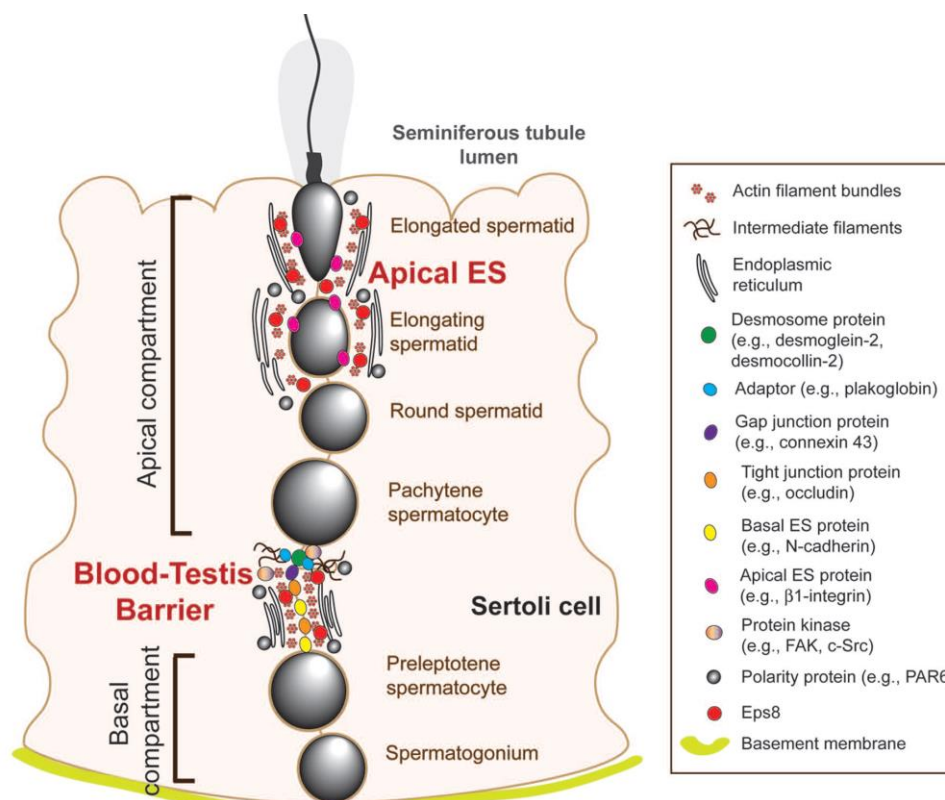
تاریخچه و مفهوم سد خونی- بیضوی

سد خونی- بیضوی بر اساس مشاهدات گزارش شده در اوایل قرن بیستم پایه گذاری شد. وقتی که رنگ های تزریق شده به حیوانات آزمایشگاهی موفق به رنگ آمیزی بیضه و مغز نشدند. این سد همچنین با نام سد سلول های سرتولی اپیتلیوم لوله منی ساز نیز شناخته می شود. عملکرد این سد تا اواخر دهه ۱۹۶۰ به طور کامل درک نشده بود. در آن زمان گزارش

شد رنگ هایی که قادر به نفوذ کردن به داخل لوله های منی ساز موش های صحرایی نابالغ بودند، از این لوله ها در موش های صحرایی بالغ پس زده شدند. این یافته های اولیه به وسیله Setchell و Waites دنبال شد. آن ها مایعاتی را از قسمت های مختلف بیضه جمع آوری کردند و نشان دادند که تفاوت های قابل ملاحظه ای در ترکیبات مایعات وجود دارد. مطالعات برجسته بعدی در دهه ۱۹۷۰ به وسیله Fawcett و Russell و همکارانشان با استفاده از میکروسکوپ الکترونی، فراساختار سد خونی- بیضوی را در بیضه پستانداران مشخص کرد. این سد برخلاف سایر سدهای خونی- بافتی، به طور انحصاری به وسیله اتصالات اختصاصی بین سلول های سرتولی مجاور در اپیتلیوم لوله های منی ساز تشکیل می شود [۸]. سلول های سرتولی به عنوان یکی از اجزا بسیار مهم ریز محیط در دستگاه تولید مثلی نر، نقش های مهمی از قبیل حمایت ساختاری، شرکت در تحرک سلول های زایا و تغذیه این سلول ها با ترشحات مایعات لوله ای ایفا می کنند [۹]. این سلول ها بقا سلول های زایا را به وسیله ترشح پاراکرائینی فاکتورهای تروفیک از قبیل فاکتور رشد انسولینی (Insulin-like growth factor: IGF)، فاکتور رشد عصبی (Nerve growth factor: NGF)، فاکتور سلول بنیادی (Stem cell factor: SCF)، فاکتور مشتق از دودمان سلول گلیالی (Glial cell line-derived neurotrophic factor: GDNF)، و اینترلوکین-۱ (IL-1) تنظیم می کنند [۱۰]. این محصولات ترشحاتی در فرایندهای سلولی گوناگونی از قبیل سنتز DNA، رشد و متابولیسم سلول های زایا درگیر هستند [۳]. همچنین هورمون تستوسترون که برای فرایند میوز و متعاقباً تمایز اسپرماتیدها مورد نیاز می باشد، اثر خود را از طریق سلول های سرتولی اعمال می کند [۱۰].

ساختار و وظایف سد خونی- بیضوی

ساختار سد خونی-بیضوی در شکل ۱ نشان داده شده است. واحد عملکردی بیضه، لوله های منی ساز می باشند، جایی که اسپرماتوزوا از اسپرماتوگونی به واسطه یک فرایند گام به گام تحت عنوان اسپرماتوژنز ایجاد می شود. در فرایند اسپرماتوژنز، سد خونی-بیضوی (ساختاری که در بخش بالایی اسپرماتوسیت های پیش لپتوتن واقع شده است) مهم می باشد و به وسیله انواع اتصالات اختصاصی بین سلول های سرتولی مجاور در



شکل ۱- طرح ترسیمی از سد خونی-بیضوی در اپیتلیوم لوله منی ساز در بیضه های پستانداران بالغ. سد خونی-بیضوی اپیتلیوم لوله منی ساز (که فقط از سلول های سرتولی و سلول های زایا واقع شده بر روی غشا پایه تشکیل شده است) را به دو بخش قاعده ای و رأسی تقسیم می کند. این سد از اتصالات محکم، تخصیص یافتگی های اکتوپلاسمیک قاعده ای (ES)، دسموزوم و اتصالات شکافدار تشکیل می شود. ES از یک ساختار سه جانبه شامل دستجات فیلامنت های اکتینی، غشاء های شبکه اندوپلاسمی و غشاهای پلاسمایی مقابل هم دو سلول سرتولی مجاور تشکیل شده است. ES همچنین در اتصال بین سلول سرتولی و اسپرماتید نیز وجود دارد که تحت عنوان تخصیص یافتگی اکتوپلاسمیک رأسی نامیده می شود [۱۲].

اتصالات تخصیص یافتگی اکتوپلاسمیک قاعده ای (Basal Ectoplasmic specialization: ES) می باشد [۱۱]. اتصالات دسموزومی از پروتئین هایی با نام دسموکولین (Desmocollin) و دسموگلین (Desmoglein) تشکیل می شوند. همچنین اتصالات شکافدار شامل پروتئین هایی مانند کانکسین (Connexin) و پلاکوفیلین (Plakophilin) می باشند. مجموعه های پروتئینی اتصالات محکم را اوکلودین (Occludin)، کلاؤدین (Claudin) و زونولا اوکلودنس (Zonula occludens) تشکیل می دهند [۱۲]. پروتئین های اتصالی N-کادهرین/β-کاتنین از اجزا تشکیل دهنده اتصالات ES می باشند [۱۳]. مشخص ترین و برجسته ترین ویژگی فراساختاری سد خونی-بیضوی دستجات فیلامنت های اکتینی بسته بندی شده به طور محکمی می باشند که به صورت عمود بر غشا پلاسمایی قرار می گیرند. این فیلامنت ها بین غشاء های شبکه اندوپلاسمی و غشاهای پلاسمایی سلول های سرتولی مقابل هم ساندویچ می شوند که تحت عنوان ES نام گذاری می شوند. این ویژگی فرا ساختاری

لوله های منی ساز تشکیل می شود. این سد اپیتلیوم لوله منی ساز را به طور فیزیکی به دو بخش قاعده ای و جنب مجرای تقسیم کرده و یک ریز محیط بی نظیر برای سلول های زایا در حال تکوین فراهم می کند [۱۱]. در قسمت قاعده ای (تشکیل شده از قسمت های قاعده ای سلول های سرتولی و غشا پایه) سلول های اسپرماتوگونی در محدوده اسپرماتوگونیال مستقر می باشند و تقسیم این سلول ها و تمایز به اسپرماتوسیت های پیش لپتوتن در این بخش صورت می گیرد [۷، ۱۱]. تقسیم میوز، تبدیل اسپرماتید به اسپرم و اسپرم گذاری در قسمت رأسی رخ می دهند [۷]. وقتی در مورد سد خونی-بیضوی صحبت می شود، تصویری از اتصالات محکم آن ها احتمالاً بلافاصله به ذهن می رسد. باید اشاره نمود که این سد بر خلاف سایر سد های خونی-بافتی نظیر سد خونی-مغزی و سد خونی-شبکیه ای تنها از اتصالات محکم سلولی تشکیل نشده است بلکه همچنین شامل انواع مختلفی از اتصالات همزیست از قبیل اتصالات دسموزومی (DJs)، اتصالات شکافدار (GJs)،

یک روند کاهشی را هم در کشورهای در حال توسعه و هم در کشورهای توسعه یافته نشان دادند و این پیشنهاد کننده این است که سموم ممکن است یکی از عوامل کمک کننده باشند [۱۵]. در معرض قرار گرفتن مردان با سموم محیطی علاوه بر اثرات زیان آور آن ها در القاء سرطان و دیگر شرایط پاتولوژیکی با کاهش تعداد اسپرم، کیفیت ضعیف مایع منی و ناباروری مرتبط می باشد [۱۶]. نشان داده شده است سموم محیطی که اختلالات عملکردی تولید مثلی در جنس نر را القا می کنند، اثرات خود را در چندین سطح از جمله مختل کردن سنتز هورمون ها، انتقال، رهاسازی، اتصال به گیرنده ها و همچنین تغییر عملکرد سلول های سرتولی و بینابینی اعمال می کنند [۱۷].

در حقیقت سلول های سرتولی به ویژه اتصالات سلولی بین سلول های سرتولی و سرتولی-زایا یک هدف آشکار برای اثرات سموم می باشند [۱۵]. به عبارت دیگر بسیاری از سموم از طریق اثرات مخرب بر سلول های سرتولی اعمال بیضه را تحت تاثیر قرار می دهند [۱۶]. در میان آن ها می توان بر عوامل شیمی درمانی، گوسسپول (gossypol)، فتالات ها، آلکیل فنول ها، آفت کش ها و فلزات سنگین تأکید کرد. با توجه به اهمیت زیاد سلول های سرتولی برای حمایت سلول های زایای در حال تکوین مشخص است که هر سم عمل کننده بر روی این سلول ها ممکن است به طور بالقوه ای این فرایند را مختل کند [۳].

شواهدی از مطالعات سم شناسی فلزات سنگین

فلزات با چگالی بالا در هر جایی وجود دارند و از پایداری محیطی طولانی مدتی برخوردار می باشند. این فلزات می توانند اثرات منفی بر پارامترهای مختلف اسپرم از قبیل تعداد، تحرک و مورفولوژی داشته باشند. همچنین می توندند از طریق اختلالات بیوشیمیایی هورمون ها و آنزیم های مختلف باروری را مختل کنند [۳]. یکی از مهمترین فلزات سنگین کادمیوم می باشد. بیضه ها به این فلز بسیار حساس هستند. اولین بار در دهه ۱۹۵۰ مشخص شد که در معرض قرار گرفتن با نمک های کادمیوم آسیب بیضه ای شدیدی را القا می کند. این فلز یک سم محیطی می باشد که به صورت اکسید کادمیوم، سولفید کادمیوم و کادمیوم کلراید از طریق فعالیت های صنعتی (تولید رنگ های پلاستیکی، سرامیک، شیشه،

در هر دو سلول سرتولی مجاور یافت می شود. اهمیت فیزیولوژیکی دستجات فیلامنت های اکتینی در ES قاعده ای که عملکرد سد خونی-بیضوی را به آن اعطا می کند، اولین بار در دهه ۱۹۸۰ گزارش شد وقتی که سیتوکالازین D به طور انتخابی با تخریب دستجات فیلامنت های اکتینی عملکرد این سد را مختل کرد. بنابراین، این داده ها اهمیت فیلامنت های اکتینی سالم را برای حفظ تمامیت سد نشان می دهند [۱۰]. اگرچه اتصالات محکم سلول های سرتولی-سرتولی به طور قابل ملاحظه ای مشابه اتصالات محکم موجود در دیگر اپیتلیوم ها می باشند اما اعتقاد بر این است که تنظیم این اتصالات بسیار بی نظیر است زیرا اتصالات محکم بیضوی باید بطور گذرا باز شوند تا اجازه عبور به اسپرماتوسیت های پیش لپتوتن به داخل بخش جنب حفره میانی را بدهند در حالی که همچنان هومئوستاز اپیتلیوم لوله منی ساز را حفظ می کنند [۱۱]. این فرا ساختار ایجاد شده توسط اتصالات اختصاصی، با محدود کردن جریان مجاور سلولی مواد (مانند آب، الکترولیت ها، یون ها، هورمون ها، عوامل پاراکراینی، مواد مغذی و مولکول های زیستی) از عرض اپیتلیوم سلول سرتولی به قسمت رأسی و ایجاد عملکرد انتخابی در سد خونی-بیضوی، یک ریز محیط مناسب برای تکوین اسپرماتیدهای پس میوزی در قسمت رأسی اپیتلیوم لوله منی ساز در طی چرخه اسپرم زایی فراهم می کند. همچنین این سد باعث جداسازی مراحل مختلف فرایند اسپرم زایی می گردد که این تفکیک مورفولوژیکی تحمیل شده توسط سد برای تجدید، تکثیر میتوزی و تمایز اسپرماتوگونی ها مهم می باشد [۱۰]. این سد همچنین با جداسازی ایمونولوژیکی فرایند تکوین سلول های زایای پس میوزی، از تولید آنتی بادی های ضد اسپرم و بیماری های خود ایمنی که منجر به ناباروری در مردان می شود جلوگیری می کند. سد خونی-بیضوی برای اعطای قطبیت سلولی نیز ضروری می باشد [۱۰، ۱۴].

اثرات سموم بر عملکرد دستگاه تولید مثلی جنس نر

با تکیه بر تخریب عملکرد سد خونی-بیضوی

شواهدی زیادی وجود دارد که نشان می دهد سموم محیطی می توانند یکی از عوامل اصلی ناباروری هم در مردان و هم در زنان باشند. گزارشات اخیر در پی بررسی کردن کیفیت مایع منی در میان مردان چندین کشور برای دهه ها یا سال ها

فقط BPA آزاد در خون فعالیت مختل کنندگی اندوکرینی دارد. گزارشات مبنی بر سمیت تولید مثلی BPA برای بزرگسالان از قبیل کاهش تولید روزانه اسپرم وجود دارند. شواهدی از تخریب اتصالات بین سلول های زایا و نیز سرتولی گزارش شده است [۱۶]. پیشنهاد شده است که BPA یک سم قوی برای سلول های سرتولی است و به طور قابل ملاحظه ای اعمال این سلول ها را تغییر می دهد [۳]. اگرچه مشهور است که BPA به عنوان یک مختل کننده اندوکرینی اثراتش را از طریق گیرنده های استروژنی و یا گیرنده های هورمون تیروئید بر روی چندین اندام میانجیگری می کند اما محققان همچنین بر اثرات این ترکیب بر روی اجزا سد خونی- بیضوی متمرکز شده اند زیرا این فرا ساختار دقیقاً به استروژن و اندروژن وابسته نیست [۱۸]. لی و همکاران گزارش کردند که تیمار موش های صحرایی نوزاد ۲۰ تا ۲۵ روزه با ۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم از BPA برای مدت ۶ روز تخریب سد را القاء کرد. این اثر درون تنی (*in vivo*) همچنین در سلول های سرتولی کشت داده شده نیز گزارش شد به این صورت که BPA به طور برگشت-پذیری اتصالات محکم سد را برهم می زند [۱۴]. در سال ۲۰۰۴ فیورینی و همکاران نیز اعلام کردند که BPA بر سد خونی-بیضوی عمل می کند زیرا یک کاهش در سطح بعضی پروتئین های سد در یک رده سلولی سرتولی به دنبال در معرض قرار گرفتن با این ترکیب مشاهده شد [۱۷].

فتالات ها

فتالات ها یا پلی استرهای فتالاتی گروهی از ترکیبات شیمیایی هستند که اغلب در تولید پلاستیک ها به عنوان نرم کننده برای افزایش انعطاف پذیری پلی وینیل کلراید به کار برده می شوند. یک منبع مهم در معرض قرار گرفتن انسان با فتالات، مواد غذایی به ویژه غذاهای چرب و فرآوری شده می باشند. همچنین انسان در معرض فتالات های به کار برده شده در لوازم خانگی، مواد ساختمانی، هوا و گردها است. دی استر فتالات فرم رایج این ترکیب می باشد که انسان در معرض آن قرار می گیرد. در داخل بدن دی استر به متابولیت منو استر سمی تبدیل خواهد شد [۱۶] که ممکن است مسائل مرتبط با سلامتی از جمله کاهش قدرت باروری و یا ناباروری را موجب شود [۳]. اولین گزارش توسط کریسی و همکاران در سال ۱۹۸۷ نشان داد که تک دوز حاد از di-n-pentyl

کابل های برق و باطری) به داخل محیط رها می شود [۱۰]، ۱۸]. کادمیوم نیمه عمر بسیار طولانی از ۲۰ تا ۴۰ سال برخوردار است و در بافت های مختلف به ویژه اندام های تولید مثلی جنس نر تجمع می یابد. گزارش شده است که بیضه در مقایسه با سایر اندام ها حساسیت بیشتری به این فلز دارد. سلول های سرتولی نسبت به سلول های بینابینی به طور ویژه ای به اثرات زیان آور آن حساس می باشند. کادمیوم کلراید یک اثر سمی وابسته به دوز بر اتصالات محکم سلول های سرتولی دارد. تک دوز از آن (1 mg/kg) تغییراتی را در اتصالات محکم سلول های سرتولی ایجاد می کند [۳]. همچنین مطالعات انجام شده دیگری نشان داده اند که به کار بردن یک دوز حاد از کادمیوم (۳ mg/kg) در موش های صحرایی بالغ از طریق تخریب میکروفیلانمت های مرتبط با اتصالات محکم در سلول های سرتولی موجب از دست رفتن یکپارچگی سد می شود [۲۱-۱۸]. مطالعات متعددی نشان دادند که پروتئین های اتصالی از قبیل اکلودین، E، N کادهرین و کانکسین ۴۳ از اهداف سموم محیطی از جمله کادمیوم می باشند [۱۶].

بیس فنول A (BPA)

کاربرد اولیه BPA برای تولید پلاستیک هایی از قبیل پلی کربنات ها و اپوکسی رزین ها می باشد. در معرض قرار گرفتن مواد غذایی با BPA یک منبع اصلی می باشد زیرا می تواند به آسانی به ویژه در دمای بالا از محصولات مصرفی ساخته شده از پلاستیک های پلی کربناتی مانند قوطی های غذایی و بطری های آب به داخل غذا یا نوشیدنی و بنابراین به زنجیره غذایی وارد شود. این عجیب نیست که BPA در بیش از ۹۰ درصد ساکنین آمریکا تشخیص داده شود. این ترکیب متعاقب جذب، در معده و کبد به شکل غیرسمی خود یعنی BPA گلوکونوئید متابولیزه می شود که متعاقباً ترشح می شود [۱۶]. مطالعات نشان داده اند که در معرض قرار گرفتن با این ترکیب در دوران رحمی و نوزادی در حیوانات آزمایشگاهی حتی با یک دوز پایین اثرات مضر از قبیل تخریب تکوین، تمایز و عملکرد دستگاه عصبی، تخریب عملکرد دستگاه تولید مثلی، اختلال عملکرد هورمون تیروئید، تخریب مورفولوژیک پروستات و غدد پستانی، تخریب میوز در اووسیت های جنینی و تخریب دستگاه ایمنی بر جای خواهد گذاشت [۱۸].

نشان داد که بعد از تیمار ۲۸ روزه با ۱/۲۵ و ۵ میلی گرم بر کیلوگرم، این ترکیب سد را تخریب کرده و ممکن است مصونیت ایمنولوژیک (Immune privilege) را ایجاد کند. همچنین مطالعات در شرایط برون تنی (*in vitro*) نشان داد که PFOA اتصالات سلول های سرتولی سد را مختل می کند. با توجه به این که تمامیت سد بر پایه انواع پروتئین های اتصالی بنا نهاده شده است، بعد از ۲۸ روز تیمار حیوانات با PFOA، میزان پروتئین های مرتبط با اتصالات گوناگون از جمله الکلودین ۱۱ و کلائودین مربوط به اتصالات محکم، N-کادهرین و β -کاتین مرتبط با اتصالات ES و پروتئین کانکسین ۴۳ اتصال شکافدار کاهش یافت. در مجموع مشخص شد که این ترکیب بیان پروتئین های بیضه را سرکوب می کند. مشابه مطالعات درون تنی بیان کانکسین ۴۳ به طور قابل ملاحظه ای در یک رفتار وابسته به دوز و نیز سطح بیان سایر پروتئین ها از جمله الکلودین و کلائودین کاهش پیدا کرد. سطوح بیان β -کاتین تغییری پیدا نکرد اما میزان بیان N-کادهرین در سلول های سرتولی کشت داده شده افزایش یافت [۱۳].

شواهدی از مطالعات سم شناسی آفت کش ها

انسان امروزی به دلیل سبک نوین زندگی، پیوسته در معرض تنوعی از ترکیبات شیمیایی قرار دارد. غذایی که می خوریم، آبی که می نوشیم، هوایی که تنفس می کنیم و محیطی که در آن زندگی می کنیم آلوده به مواد زنبیوتیک هستند [۲۴]. در این بین انفجار جمعیت منجر به افزایش تقاضا برای غذا شده است که صنعت کشاورزی را برای افزایش بهره وری تحت فشار قرار داده و در نتیجه بسیاری به کودها و آفت کش ها رو آورده اند [۲۵]. آفت کش یک ماده و یا مخلوطی از مواد برای از بین بردن و یا کنترل هر نوع آفت از قبیل ناقل های بیماری های انسانی و حیوانی، گونه های ناخواسته گیاهی و حیوانی می باشد. کاربرد آفت کش های صنعتی در طی ۵۰ سال گذشته به دلیل افزایش کشاورزی برای به دست آوردن محصولات بیشتر به سرعت افزایش یافته است. وابستگی به مواد شیمیایی نه تنها منجر به هزینه های تولید شده است بلکه همچنین آسیب های جبران ناپذیری به محیط وارد کرده و مسائل مرتبط با سلامتی را برای انسان و دیگر اشکال زندگی ایجاد کرده است [۲۴]. آفت کش ها یک خانواده

(DPP) phthalate در حیوانات آزمایشگاهی از راه خوراکی می تواند یک تخریب گذرا هم در سد خونی-بیضوی و هم در اتصالات ES رأسی ایجاد کند [۲۲]. این یافته بعدها توسط زنگ و همکاران در سال ۲۰۰۸ نیز مورد تأیید قرار گرفت که منو استرهای فتالات و مونوبوتیل فتالات (monobutyl phthalate) و منو ۲- اتیل هگزیل فتالات (mono-2-ethylhexyl phthalate) تمامیت اتصالات محکم سد را برهم زده و باعث کاهش در بیان پروتئین الکلودین در سلول های سرتولی کشت داده شده می شود. به علاوه آن ها گزارش کردند که تیمار سلول های سرتولی کشت داده شده با فتالات باعث از دست رفتن عملکرد سدی اتصالات محکم (TJ) سلول ها گردید [۲۳].

پرفلوئوروآکتانویک اسید (Perfluorooctanoic acid)

پرفلوئوروآکتانویک اسید (PFOA) و سایر مواد پرفلوئوروآکتانویک (PFAAs) مواد شیمیایی ساخته شده به دست انسان می باشند که در محصولات تجاری و فراوری های صنعتی بیش از شصت سال است که به کار برده می شوند. این مواد شیمیایی به طور گسترده ای به عنوان سورفاکتانت در رنگ ها، واکس ها، براق کننده ها، صنایع الکترونیک، چسب ها، صنایع نساجی و صنایع بسته بندی مواد غذایی به دلیل ویژگی های بی نظیرشان مورد استفاده قرار می گیرند. این مواد به میزان زیادی پایدار هستند و در همه جا از جمله هوا، آب، خاک، حیات وحش و حتی در نواحی قطبی دور دست یافت می شوند [۱۳]. برخلاف سایر سموم آلی پایدار زیست متراکم (bioaccumulative)، PFOA در آب حل شده و در اتصال با خاک باقی نمی ماند و لذا به آسانی منتقل شده و آب آشامیدنی انسان را آلوده می کند. این ترکیب نیمه عمر بسیار طولانی در انسان و جوندگان دارد. در معرض قرار گرفتن با PFOA اثرات توموری و غیرتوموری بر دستگاه های عصبی و ایمنی ایجاد می کند و همچنین اثرات مضر بر دستگاه تولید مثل و رشد و نمو دارد [۱۳]. مطالعات اپیدمیولوژیکی برای مشخص کردن در معرض قرار گرفتن انسان با این ترکیب و تعیین روابط بالقوه بین سطوح داخلی PFOA و نتایج تولید مثلی رشد و نمو در بزرگسالان و بچه ها تلاش کرده اند. Lu و همکاران در سال ۲۰۱۵ اثرات این ترکیب را بر سد خونی-بیضوی به عنوان یکی از مهمترین سدهای خونی-بافتی که برای باروری در جنس نر ضروری است مورد مطالعه قرار دادند. نتایج مطالعات آن ها

بسیار متنوع از ترکیبات با حالت های مختلفی از فعالیت، جذب، متابولیسم، حذف شدگی و قیمت محسوب می شوند. ارگانوکلره ها به طور گسترده ای در سرتاسر جهان مصرف می شوند. با این وجود به دلیل سمیت، میزان انحلال کم در آب، نیمه عمر طولانی، انباشتگی زیستی و پتانسیل انتقال آن ها به فواصل دورتر کاربرد آن ها در کشورهای پیشرفته محدود و یا ممنوع شده است. اما کشورهای در حال توسعه هنوز به این ترکیبات برای کنترل آفت و بیماری (از قبیل مالاریا) متکی می باشند. دی کلرو دی فنوکسی تری کلرواتان اولین آفت کش ارگانوکلره به کار برده شده به طور گسترده می باشد. اگرچه در ابتدای دهه ۱۹۷۰ در آمریکا و بعضی از کشورهای اروپایی ممنوع شد اما هنوز در بعضی نواحی بر علیه مالاریا به کار برده می شود. مطالعات زیادی برای کاهش قدرت این ترکیب و متابولیت اصلی آن *p,p*-dichlorodiphenoxydichloroethylene (*p,p*-DDE) ایجاد آسیب به سلامتی انسان تلاش کرده اند. هر دوی این ترکیبات تغییرات شدیدی را در مجرای تولید مثلی جنس نر ایجاد می کنند. از جمله فعالیت سلول های سرتولی را تغییر می دهند [۳]. مطالعه فیورینی و همکاران نشان داد که DDT در یک رفتار وابسته به دوز میزان بیان پروتئین کانکسین ۴۳ را به عنوان یکی از مهمترین پروتئین های اصلی اتصال شکافدار سد خونی-بیضوی کاهش می دهد [۱۷].

Lindane (γ -hexachlorocyclohexane) یک حشره کش ارگانوکلره است. این ترکیب مانند سایر آلوده کنندگان آلی پایدار می تواند وارد زنجیره غذایی شود. چربی دوستی آن موجب تسهیل تجمع آن در بافت های گوناگون موجود زنده می شود. بعد از جذب و پخش می تواند به آسانی به دستگاه تولید مثلی برسد. گزارش شده است که این ترکیب عملکردهای بیولوژیکی زیادی از جمله تولید مثل در انسان و حیوان را معیوب می سازد [۲۶]. Lindeane اعمال سلول های سرتولی را مختل و همچنین اتصالات شکافدار ارتباطی بین سلول های سرتولی مجاور را تخریب می کند. این اثر در یک رفتار وابسته به زمان با باز پختی (redistribution) کانکسین ۴۳ از غشا به ناحیه پیش هسته ای سیتوپلاسم صورت می گیرد. یک تغییر مشابه ای نیز برای پروتئین زونولا آکلودنس در اتصال محکم مشاهده شده است [۲۷]. کاربرد گسترده تری بوتیلین کلراید (TBT) به عنوان

زیست کش در ضد زنگ ها و به ویژه ترکیبات شیمیایی کشاورزی منجر به آلودگیهای محیطی و دریایی شده است. در معرض قرار گرفتن انسان از طریق غذاهای دریایی آلوده و کاربرد آن به عنوان قارچ کش بر روی محصولات غذایی صورت می گیرد [۲۸]. تجمع در زنجیره غذایی و غلظت های زیستی ترکیبات آلی قلع از نگرانی های اصلی برای پستانداران است. این ترکیب بر دستگاه ایمنی موثر است و گزارش شده است که یک عامل ناقص الخلقه زاپی نیز می باشد. همچنین تکوین و تولید مثل را تحت تاثیر قرار می دهد. تری بوتیلین کلراید به عنوان یک مختل کننده اندوکرینی مشهور در پستانداران شناخته شده است که باعث افزایش میزان هورمون تستوسترون می شود. همچنین می تواند موجب تخریب و کاهش در تعداد اسپرم و واکوئله شدن سلول های سرتولی در لوله های منی ساز شود. نتایج مطالعات بر روی بعضی از گونه های ماهیان نشان داده اند که این ترکیب می تواند موجب القاء تکوین ویژگی های جنس نر در جنس ماده شود. مطالعات انجام شده توسط میترا و همکاران در سال ۲۰۱۳ آشکار کرد که در معرض قرار گرفتن با تری بوتیلین کلراید به صورت درون تنی منجر به افزایش مقدار قلع در بیضه با افزایش نشت رنگ به این بافت می شود که نشان دهنده تخریب سد خونی-بیضوی می باشد. متعاقباً این تجمع منجر به تظاهرات سمی و آسیب های بیوشیمیایی سلولی خواهد شد [۲۹]. این مثال ها به طور واضحی شرح می دهند که آفت کش ها ممکن است عملکرد سلول های سرتولی را تغییر داده و موجب اختلال در فرایند اسپرماتوزن شوند.

نتیجه گیری

در این مقاله، مروری بر ساختار و عملکرد سد خونی-بیضوی بر اساس یافته های اخیر ارائه گردید. مطالعات گوناگون بر اهمیت تعیین اثرات سموم محیطی بر عملکرد دستگاه تولید مثلی در جنس نر تاکید داشته اند زیرا انسان پیوسته در معرض تنوعی از آلاینده های محیطی قرار دارد. مطالعات گوناگون نشان داده اند که سد خونی-بیضوی که هم به عنوان یک سد ایمنولوژیک برای جداسازی آنتی ژن های سلول های زایا از دستگاه گردش خون عمل می کند و هم با جلوگیری کردن از رسیدن مواد مضر به سلول های زایای در حال تکوین، یک محیط منحصر به فرد برای تکوین سلول های جنسی و اعطاء قطبیت سلولی فراهم می کند.

تعارض در منافع

نویسندگان این مقاله تعارض در منافع ندارند.

سهام نویسندگان

م.م.س: انجام مطالعه و نگارش مقاله; م.ن: ایده، طراحی، نظارت بر حسن اجرای مطالعه و نگارش مقاله; ب.ا.ح: مشاوره; ع.م: اجرای بخشی از مطالعه.

فهرست منابع

- [1] Agarwal A, Durairajanayagam D, Halabi J, Peng J, Vazquez-Levin M, Proteomics, oxidative stress and male infertility. *Reprod Biomed Online* 29 (2014) 32-58.
- [2] Jungwirth A, Diemer T, Dohle GR, Giwercman A, Kopa Z, Krausz C, Tournaye H, Guidelines on male infertility. *Eur Assoc Urol* (2015).
- [3] Reis M, Moreira AC, Sousa M, Mathur PP, Oliveira PF, Alves MG, Sertoli cell as a model in male reproductive toxicology: Advantages and disadvantages. *J Applied Toxicol* 35 (2015) 870-883.
- [4] Wong EW, Cheng CY, Impacts of environmental toxicants on male reproductive dysfunction. *Trends Pharmacol Sci* 32 (2011) 290-299.
- [5] Walczak-Jedrzejowska R, Wolski JK, Slowikowska-Hilczek J, The role of oxidative stress and antioxidants in male fertility. *Cent European J Urol* 66 (2013) 60-67.
- [6] Rastogi D, Narayan R, Saxena DK, Chowdhuri DK, Endosulfan induced cell death in Sertoli-germ cells of male Wistar rat follows intrinsic mode of cell death. *Chemosphere* 94 (2014) 104-115.
- [7] Jiang X-H, Bukhari I, Zheng W, Yin S, Wang Z, Cooke HJ, Shi Q-H, Blood-testis barrier and spermatogenesis: lessons from genetically-modified mice. *Asian J Androl* 16 (2014) 572-580.
- [8] Fawcett DW, Leak LV, Heidger PM, Electron microscopic observations on the structural components of the blood-testis barrier. *J Reprod Fertil Suppl* 10 (1970) 105-122.
- [9] Russell LD, Peterson RN, Sertoli cell junctions: morphological and functional correlates. *Int Rev Cytol* 94 (1985) 177-211.
- [10] Cheng CY, Mruk DD, The blood-testis barrier and its implications for male contraception. *Pharmacol Rev* 64 (2012) 16-64.
- [11] Mruk DD, Cheng CY, Tight junctions in the testis: new perspectives. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 365 (2010) 1621-1635.
- [12] Cheng CY, Wong EW, Lie PP, Li MW, Mruk DD, Yan HH, Mok KW, Mannu J, Mathur PP, Lui WY, Lee WM, Bonanomi M, Silvestrini B, Regulation of blood-testis barrier dynamics by desmosome, gap junction, hemidesmosome and polarity proteins: An unexpected turn of events. *Spermatogenesis* 1 (2011) 105-115.

اتصالات سلولی تشکیل دهنده آن از اهداف اولیه آلاینده های محیطی بوده و تخریب آنها آشکارا منجر به برهم خوردن هومئوستاز لوله های منی ساز شده که از دست رفتن سلول های زایا و ناباروری را در پی خواهد داشت.

سپاسگزاری

این مطالعه توسط معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی جیرفت (گرننت شماره ۱۷-۹۳-P) حمایت شده است.

- [13] Lu Y, Luo B, Li J, Dai J, Perfluorooctanoic acid disrupts the blood-testis barrier and activates the TNFalpha/p38 MAPK signaling pathway in vivo and in vitro. *Arch Toxicol* 90 (2016) 971-983.
- [14] Li MW, Mruk DD, Lee WM, Cheng CY, Disruption of the blood-testis barrier integrity by bisphenol A in vitro: is this a suitable model for studying blood-testis barrier dynamics? *Int J Biochem Cell Biol* 41 (2009) 2302-2314.
- [15] Xiao X, Mruk DD, Tang EI, Wong CK, Lee WM, John CM, Turek PJ, Silvestrini B, Cheng CY, Environmental toxicants perturb human Sertoli cell adhesive function via changes in F-actin organization mediated by actin regulatory proteins. *Hum Reprod* 29 (2014) 1279-1291.
- [16] Wong WPE, Yan HNH, Li WMM, Lie PPY, Mruk DD, Cheng CY, Cell junctions in the testis as targets for toxicants. In: Richburg J, Hoyer P, editors. *Reproductive and endocrine toxicology*. Oxford: Elsevier, (2010), p. 167-188.
- [17] Fiorini C, Tilloy-Ellul A, Chevalier S, Charuel C, Pointis G, Sertoli cell junctional proteins as early targets for different classes of reproductive toxicants. *Reprod Toxicol* 18 (2004) 413-421.
- [18] Cheng CY, Wong EW, Lie PP, Li MW, Su L, Siu ER, Yan HH, Mannu J, Mathur PP, Bonanomi M, Silvestrini B, Mruk DD, Environmental toxicants and male reproductive function. *Spermatogenesis* 1 (2011) 2-13.
- [19] Wong CH, Mruk DD, Siu MK, Cheng CY, Blood-testis barrier dynamics are regulated by α 2-macroglobulin via the c-Jun N-terminal protein kinase pathway. *Endocrinology* 146 (2005) 1893-1908.
- [20] Wong CH, Mruk DD, Lui WY, Cheng CY, Regulation of blood-testis barrier dynamics: an in vivo study. *J Cell Sci* 117 (2004) 783-798.
- [21] Hew KW, Heath GL, Jiwa AH, Welsh MJ, Cadmium in vivo causes disruption of tight junction-associated microfilaments in rat Sertoli cells. *Biol Reprod* 49 (1993) 840-849.
- [22] Creasy DM, Beech LM, Gray TJ, Butler WH, The ultrastructural effects of di-n-pentyl phthalate on the testis of the mature rat. *Exp Mol Pathol* 46 (1987) 357-371.
- [23] Zhang YH, Lin L, Liu ZW, Jiang XZ, Chen BH, Disruption effects of monophthalate exposures on inter-Sertoli tight junction in a two-compartment culture model. *Environ Toxicol* 23 (2008) 302-308.

- [24] Sengupta P, Banerjee R, Environmental toxins: alarming impacts of pesticides on male fertility. *Hum Exp Toxicol* 33 (2014) 1017-1039.
- [25] Selvaraju S, Jodar M, Krawetz SA, The influence of environmental contaminants and lifestyle on testicular damage and male fertility. *Methods Pharmacol Toxicol* (2014) 1-19.
- [26] Šimić B, Kmetič I, Murati T, Kniewald J, Effects of lindane on reproductive parameters in male rats. *Vet Arhiv* 82 (2012) 211-220.
- [27] Defamie N, Mograbi B, Roger C, Cronier L, Malassine A, Brucker-Davis F, Fenichel P, Segretain D, Pointis G, Disruption of gap junctional intercellular communication by lindane is associated with aberrant localization of connexin43 and zonula occludens-1 in 42GPA9 Sertoli cells. *Carcinogenesis* 22 (2001) 1537-1542.
- [28] Fent K, Ecotoxicology of organotin compounds. *Crit Rev Toxicol* 26 (1996) 1-117.
- [29] Mitra S, Srivastava A, Khandelwal S, Tributyltin chloride induced testicular toxicity by JNK and p38 activation, redox imbalance and cell death in sertoli-germ cell co-culture. *Toxicology* 314 (2013) 39-50.

Review paper

Structure and function of blood-testis barrier and its role in damages induced by environmental contaminantsMohaddeseh Mohammadi Sardoo¹, Mohammad Nabiuni¹, Bagher Amirheidari^{2,3}, Ali Mandegary^{4,5*}*1. Department of Animal Biology, Faculty of Biological Sciences, Kharazmi University, Tehran, Iran**2. Pharmaceutics Research Center, Institute of Neuropharmacology, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran**3. Department of Biotechnology, School of Pharmacy, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran**4. Gastroenterology and Hepatology Research Center, Institute of Basic and Clinical Physiology, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran**5. Department of Pharmacology & Toxicology, School of Pharmacy, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran*

Received: 13 April 2016

Accepted: 15 July 2016

Abstract

The blood-testis barrier (BTB) is a unique ultrastructure in adult mammals' testis, which creates a unique microenvironment for normal spermatogenesis. Knowing the BTB mechanisms of actions can be used to reveals new targets for male contraceptive development. Meanwhile, understanding the molecular mechanisms of some BTB disruptors such as cadmium and bisphenol-A not only provide approaches to manage toxicant-induced reproductive dysfunctions but it also illustrates new candidates molecules for contraceptive developments. The BTB is constituted by coexisting tight junctions (TJ), basal ectoplasmic specializations (basal ES), desmosomes and gap junctions between adjacent Sertoli cells. Some of the junctional proteins function as structural proteins of BTB and some other have regulatory roles. Studies have shown that male fertility can be impaired by various toxicants. Exposure of men to several environmental toxicants is reported to be associated with reduced sperm counts, poor semen quality, and infertility in addition to their effects to induce cancer and other pathological conditions. Some of them (cadmium, bisphenol A, phthalates, perfluorooctanoic acid) are known to exert their effects by targeting junctions in the blood - testis barrier. In this review, we will summarize the findings on the BTB structure and function as well as environmental pollutant-induced testicular injuries in men, such as BTB disruption.

Keywords: Blood-testis barrier, Cell junctions, Environmental pollutants, Reproductive dysfunctions**Please cite this article as follows:**Mohammadi Sardoo M, Nabiuni M, Amirheidari B, Mandegary A, Structure and function of blood-testis barrier and its role in damages induced by environmental contaminants. *Iran J Physiol Pharmacol* 1 (2017) 271-280.

*Corresponding author e-mail: alimandegary@kmu.ac.ir

Available online at: <http://ijpp.phypha.ir>E-mail: ijpp@phypha.ir