زیست‌شناسی جانوری، سال شانزدهم، شماره دوم، زمستان ۱۴۰۲، صفحات ۱۴- ۱

مقاله مروری

راندمان سلول‌های سرتولی در مسیر اسپرماتوژنز: یک مطالعه‌ی مروری

محمدجاوید اکبریان[۱]، حسین عزیزی[۲*]

۱- گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه مراغه، مراغه، ایران

۲- گروه زیست نانوفناوری، دانشکده زیست فناوری، دانشگاه تخصصی فناوری‌های نوین آمل، آمل، ایران

*مسئول مکاتبات: h.azizi@ausmt.ac.ir

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۰۳/۱۵ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۰۴/۲۸

DOI: 10.22034/ascij.2023.1987939.1496

چکیده

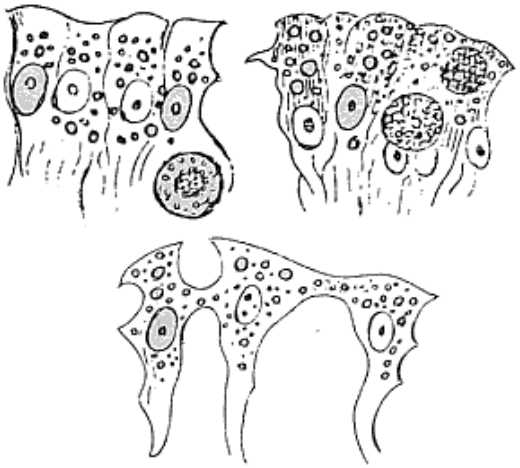
روزانه بیش از ۱۰۰ میلیون اسپرم به وسیله دستگاه تولیدمثلی جنس نر تولید می‌شود که هدف نهایی آن تولیدمثل و باروری در جنس نر است. هنگام شکل‌گیری جنین، سلول‌های زایا بدوی به بیضه‌ها مهاجرت می‌کنند و به سلول‌های زایا نابالغ به نام اسپرماتوگونی تبدیل می‌شوند و سیر تکامل را تا تبدیل شدن به یک اسپرم بالغ طی می‌کنند که اصطلاحاً این سیر تکاملی اسپرماتوژنز نام دارد. اسپرماتوژنز صحیح و در نتیجه باروری موثر به عوامل مختلفی از جمله راندمان سلول‌های سرتولی بستگی دارد. حاصل مطالعات محققان نشان‌دهنده رابطه مستقیم مورفولوژیک این سلول‌ها با سلول‌های زاینده است و اهمیت این سلول‌های سوماتیک درون لوله‌های اسپرم‌ساز را به خوبی نشان می‌دهد. اولین بررسی‌های ساختاری و احتمالات در رابطه با عملکرد این سلول‌ها به بیش از ۱۵۰ سال پیش برمی‌گردد. زمانی که انریکو سرتولی ۲۳ ساله برای اولین بار ساختار این سلول‌های سوماتیک را مورد ارزیابی قرار داد. نتیجه سال‌ها تحقیق و پژوهش محققان در رابطه با عملکرد و اثرات متفاوت این سلول‌ها کمک بسیاری در حوضه مطالعاتی ناباروری کرده است و همین امر موجب توجه بیشتر به مکانیسم‌های حاکم بر عملکرد صحیح فیزیولوژیک این سلول‌ها و واکاوی چرایی اختلال در آن گشته است تا شاید بتوان با درک بهتر ویژگی‌ها و عملکرد سلول‌های سرتولی، گامی موثر جهت درمان اختلالات در باروری مردان برداشت .

کلمات کلیدی: سلول‌های سرتولی، اسپرماتوژنز، بیضه، سلول‌های سوماتیک.

مقدمه

وجود لوله‌های اسپرم‌ساز در جهت انجام فرایند اسپرماتوژنز کاملا ضروری است و در حقیقت سیر اسپرماتوژنز در لوله‌های اسپرم‌ساز بافت بیضه رخ می‌دهد (۳۷، ۶۱). بافت بیضه حداکثر از ۴۰۰ لپک تشکیل شده است که هر لپک شامل حدودا یک تا سه لوله اسپرم‌ساز است. این لوله‌های اسپرم‌ساز شامل سلول‌های سوماتیک سرتولی و سلول‌های زایای نر هستند و سلول‌های میوئیدی در دور مجرای اسپرم‌ساز قرار دارند (۲۹). همچنین در فضای بین لوله‌های اسپرم‌ساز سلول‌های سوماتیک لیدیگ در فضایی متشکل از بافت همبند، عروق کوچک، رشته‌های عصبی، ماکروفاژها، فیبروبلاست‌ها و لنفوسیت‌ها قرار گرفته‌اند که از آن به عنوان استرومای بیضه یاد می‌شود (۸، ۲۸). در طی اسپرماتوژنز سلول‌های زایا اولیه به اسپرماتوگونی و سپس با گذراندن مراحل مختلفی از تقسیمات میتوز و سپس میوز در نهایت به اسپرم بالغ تبدیل خواهند شد (۸، ۵۳، ۶۲) و نقش حمایتی سلول‌های سرتولی، لیدیگ و میوئیدی بر

سلول‌های زایا در طی این مسیر کاملاً لازم و ضروری است. شاید بتوان اولین مطالعات ارتباط سلول‌های سوماتیکی با فرایند اسپرماتوژنز را به توصیفات انریکو سرتولی نسبت داد (شکل ۱) که رابطه میان سلول‌های سرتولی و تولید اسپرم را احتمال می‌داد (۱۰، ۲۵). در ادامه پژوهشگران به کارکردهای مختلف سلول‌های سرتولی و نقش‌های حمایتی آن در ایجاد اسپرم و پیوند عمیق و ناگسستنی آن در ایجاد بستری مناسب در جهت کارکرد صحیح دستگاه تولیدمثلی مرد پی برده اند و از آن به عنوان سلول‌های پرستار هم یاد می‌کنند (٦٣). همچنین در مطالعات اخیر به منبع اولیه آندروژن که می‌تواند نقش کلیدی در تنظیم فرایند اسپرماتوژنز داشته باشد اشاره شده است. این منبع اولیه آندروژن همان سلول‌های بینابینی لیدیگ هستند که هر گونه اختلال در عملکرد آنها موجب آسیب بر فرایند اسپرم‌زایی با ترشح آندروژن غیر طبیعی می‌شود (٤٩). جدا از نقش سلول‌های سوماتیک لیدیگ باید به اهمیت دیگر سلول سوماتیک بیضه یا همان سلول‌های میوئیدی پرداخت که می‌توان آن را از اجزای اصلی دیواره لوله‌های اسپرم‌ساز برشمرد. این سلول‌های سوماتیکی می‌توانند در تشکیل لایه بازال مجرای اسپرم‌ساز موثر واقع شوند و با داشتن صفاتی مثل سلول‌های ماهیچه صاف در انتقال اسپرم نقش داشته باشند و هر گونه اشکال در کارکرد این سلول‌ها می‌تواند منجر به کاهش اسپرم و عقیمی‌شود (٦، ٥٦). اما مهمترین هدف این مطالعه مروری ویژگی‌های ساختاری و عملکردی تنها سلول سوماتیکی درون مجرای اسپرم‌ساز یا همان سلول سرتولی است که در سال ۱۸٦٥ میلادی توسط انریکو سرتولی توصیف شد. انریکو سرتولی با وجود عدم تثبیت خوب و سطح مقطع مناسب از بافت بیضه توانست برخی از مهمترین ویژگی‌های ساختاری این سلول‌ها را توصیف کند که از جمله می‌توان به توصیف هسته با هستک بزرگ اشاره کرد که البته این ویژگی از مهم-ترین شاخصه‌های مورفولوژیک تشخیص سلولی می‌تواند باشد (۱۵).



شکل ۱- سلول‌های سرتولی رسم شده توسط انریکو سرتولی سال ۱۸٦٥ (٥١)

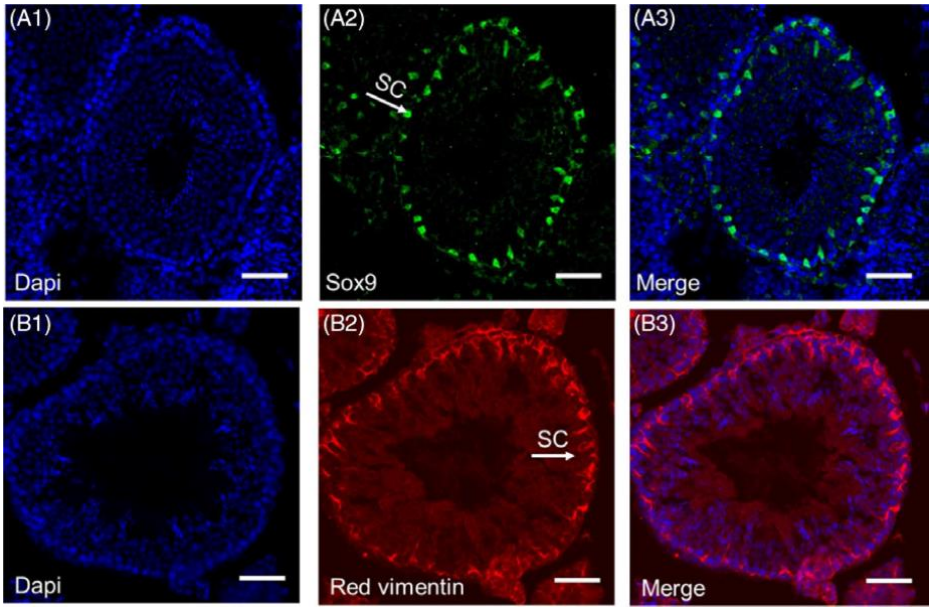
نگاه اولیه به سلول‌های سرتولی

برای بررسی عملکرد و ارتباط موثر سلول‌های سرتولی با سلول‌های زایا باید در ابتدا به جایگاه ویژه قرارگیری این سلول‌ها توجه کرد . مطالعات نشان می‌دهد که این سلول‌های اپیتلیالی به عنوان تنها سلول‌های سوماتیک در درون مجرا های اسپرم‌ساز

بیضه قرار گرفته اند و از طریق بخش بازالی خود با غشای مجرا های اسپرم‌ساز در ارتباط هستند (۱۳). هسته سلول‌های سرتولی بزرگ و یوکروماتین است. همچنین هستک بزرگ قابل تشخیص است که در توصیفات انریکو سرتولی مشهود بود . از دیگر شاخص ها می توان به تراکم بالای منافذ هسته اشاره کرد و بازوهای سیتوپلاسمی بلند را مورد توجه قرار داد که می‌توانند نواحی فنجان مانندی را برای نگهداری سلول‌های زاینده تشکیل دهند (۱۶). تعداد بالای اندامک میتوکندری در درون سیتوپلاسم شفاف سلول‌های سرتولی نشان‌دهنده نیاز بالای مصرف انرژی این سلول‌ها در جهت رهبری فرایند اسپرماتوژنز و ایجاد محیطی مناسب به سبب حفظ و نگهداری سلول‌های زایا است. در ادامه باید ارتباط مورفولوژیک این سلول با سلول‌های جنسی درون مجرای اسپرم‌ساز را مورد توجه قرار دهیم. این ارتباطات میان سلول سرتولی و جنسی مدیون شبکه آندوپلاسمی دانه دار موجود در بخش بازالی سلول‌های سرتولی است که در مکانیسم اتصالات محکم میان این سلول‌ها نقش ایفا می‌کنند. البته علاوه بر شبکه آندوپلاسمی دانه‌دار، این سلول‌های سوماتیک دارای شبکه آندوپلاسمی صاف در بخش-های مختلف سیتوپلاسم خود هستند (۵۹).

جایگاه و اهمیت سلول‌های سرتولی

سلول‌های سرتولی (شکل۲) از طریق عملکردهای مختلفی در تولید اسپرم نقش دارند و هر گونه اختلال در ساختار و عملکرد این سلول‌ها موجب نابسامانی در فرایند اسپرماتوژنز و آشفتگی در عملکرد دستگاه تولیدمثلی جنس نر و درنتیجه منجر به ناباروری مردان می‌شود (۵، ۱۲). شاید بتوان نقش موثر سلول‌های سرتولی در تنظیم فرایند اسپرماتوژنز را بیشتر به علت عواملی دانست که توسط این سلول‌ها تولید می‌شوند و می‌توانند بر عملکرد سلول‌های زایای موجود در مجرای اسپرم‌ساز اثر بگذارند البته نباید فاکتورهای اتوکرینی موثر که توسط این سلول‌ها تولید می‌شوند را هم فراموش کرد (۷).



شکل۲- رنگ آمیزی ایمونوهیستوشیمی سلول‌های سرتولی موش . رنگ آمیزی DAPI تمام سلول‌های درون مجرای اسپرم‌ساز (A1,B1). رنگ آمیزی سلول‌های سرتولی توسط Sox9 (A2) و red vimentin (B2) . تصاویر ادغام شده از DAPI و Sox9 (A3) و vimentin (B3) (۹)

ترانسفرین‌ها

ترانسفرین‌ها از عوامل مهم مترشحه سلول‌های سرتولی هستند و در انتقال برخی مواد از جمله آهن نقش دارند. آهن به دلیل خاصیت حلالیت پایین باید به صورت متصل به پروتئین‌های انتقالی خاص مانند ترانسفرین منتقل شود تا توسط سلول‌های زایا در حال توسعه مورد استفاده قرار گیرد (٥٤).

فاکتور GDNF

یکی دیگر از عوامل مترشحه شاخص فاکتور GDNF است که میزان بیان آن در طول دوره جنینی تا بزرگسالی همچنین در گونه های مختلف متفاوت است . GDNF یک همودایمر گلیکوزیله است که گیرنده های GDNF-familly-alpha خاص-GFRA1) (4را که توسط یک لنگر گلیکوزیل فسفاتیدیلینوزیتول (GPI)به غشای پلاسمایی سلول متصل می‌شوند، متصل می‌کند. GFRA1-4 گیرنده های مشترکی هستند که با اتصال به GDNF گیرنده RET تیروزین کیناز موجود در سطح سلول هدف را فعال می‌کنند. اهمیت GDNF برای رشد سلول‌های زاینده توسط کار اصلی منگ و همکارانش کشف شد. در بیضه پس از تولد، GDNF عمدتا توسط سلول‌های سرتولی در اپیتلیوم منی ساز بیان می‌شود . اخیر نشان داده‌اند که سلول‌های میوئید دور لوله‌ای نیز این فاکتور رشد را بیان می‌کنند و به نگهداری سلول‌های زاینده کمک می‌کنند(٤٣). برای پی بردن به اهمیت این فاکتور برجسته نشان داده شده است که در موش‌های مبتلا به هاپلوتیپ GDNF اختلالات شدیدی در باروری و فرایند اسپرماتوژنز وجود دارد . هرگونه اختلال در میزان GDNF و کاهش و از بین رفتن گیرنده‌های آن شامل Ret و Gfra1 در سطح سلول‌های بنیادی باعث از بین رفتن سلول‌های بنیادی می‌شود (٣٩). همچنین بیان بیش از حد GDNF منجر به تولید اسپرماتوگونی های تمایز نیافته و کاهش شدید در اسپرماتوگونی‌های تمایز یافته می‌شود (٤٥). مطالعات نشان دادند که GDNF در حفظ سلول‌های بنیادی موجود در لوله اسپرم‌ساز و حفظ خودنوسازی آنها موثر است . بیان GDNF در سلول‌های سرتولی به عوامل مختلفی از جمله هورمون محرک فولیکول یا همان FSH بستگی دارد. در واقع FSH را به عنوان مهم‌ترین عامل تنظیمی بیان GDNF در نظر می‌گیریم. هورمون آزادکننده گنادوتروپین یا به اختصار GnRH در هیپوتالاموس سنتز می‌شود و در هیپوفیز آزاد می‌شود و باعث تحریک ترشح هورمون محرک فولیکول می‌شود. این هورمون وارد سیستم گردش خون می‌شود تا بر بیضه اثر کند. گیرنده FSH منحصرا بر روی غشای سلولی سلول‌های سرتولی بیان می‌شود. در واقع تعامل بین FSH و گیرنده آن موجب فرایند های مختلفی در سلول‌های سرتولی می‌شود که نقش موثر آن در رهبری و تنظیم اسپرماتوژنز را پر رنگ تر می‌کند . از دیگر اثرات FSH می‌توان به فرایند تکثیر سلول‌های سرتولی اشاره کرد که در آن تعداد سلول‌های سرتولی قبل از بلوغ و در دوران جنینی یا نوزادی تعیین می‌شود. این فرایند توسط مسیر سیگنالینگی که به واسطه FSH در سلول‌های سرتولی ایجاد می‌شود تنظیم می‌شود. همچنین باید به نقش FSH در تمایز سلول‌های سرتولی بعد از بلوغ و آپوپتوز سلول‌های سرتولی هم اشاره کرد در طی فرایند سیگنالینگ NOTCH میزان بیان GDNF کاهش و با حذف عامل RBPJ در طی فرایند سیگنالینگ میزان بیان GDNF افزایش می‌یابد از دیگر فاکتورهای بیان شده توسط سلول‌های بنیادی می‌توان به FGF2 اشاره کرد که منجر به تحریک تکثیر سلول‌های بنیادی موجود در لوله‌های اسپرم‌ساز می‌شود (٢٠). فاکتورهای LIF و BDNF و SCF هم در فرایند تکثیر

و بقای سلول‌های بنیادی نقش دارند. همچنین سلول‌های سرتولی با تولید کموکین‌هایی مثل SDF-1 در انتقال و مهاجرت سلول‌های بنیادی در جهت تمایز موثر هستند (٤٤).

اینهبین (Inhibin) و هورمون AMH

علاوه بر موارد ذکر شده باید به اینهیبین و هورمون AMH هم اشاره کنیم که در تنظیم فرایند اسپرماتوژنز نقش دارند. نقش فیزیولوژیکی اصلی AMH در پستانداران، القای پسرفت مجرای مولر در مراحل اولیه زندگی جنینی در نرها است. ترشح مداوم آن توسط بیضه‌ها پس از تکمیل تمایز جنسی و تولید آن توسط تخمدان ها منجر به جستجو برای سایر عملکردهای بیولوژیکی برای AMH شده است. سلول‌های سرتولی تا بزرگسالی به تولید AMH ادامه می‌دهند و سلول‌های گرانولوزای فولیکول های تخمدان نیز از نیمه دوم بارداری AMH ترشح می‌کنند. از دیگر اهمیت‌های AMH مربوط به بلوغ جنسی است و در دوران بلوغ بیان AMH به شدت کاهش می یابد. در مورد اینهیبین‌ها، نشان داده شده است که اینهیبین B اصلی ترین اینهیبین در گردش در مردان است و عمدتاً توسط سلول‌های سرتولی در بیضه تولید می‌شود. موش هایی با حذف اینهیبین در طول جنین زایی رشد بیضه طبیعی دارند اما در سن ۳۰ روزگی تومورهای بیضه ایجاد می‌شود. این تومورها ساختار بیضه را کاملاً تغییر می‌دهند و موش‌ها را نابارور می‌کنند (۵۵). فاکتور Inhibin-a (INHa) در هر دو سلول سوماتیک سرتولی و لیدیگ بیان می‌شود و نقش اساسی در تنظیم فرایند اسپرماتوژنز دارند اما نکته قابل توجه این است که میزان بیان Inhibin-a در سلول‌های لیدیگ در دوران بزرگسالی افزایش می‌یابد و در واقع سلول‌های سوماتیک لیدیگ منبع اصلی Inhibin-a در بزرگسالی هستند (٤٢). اکتیوین A باعث تحریک تکثیر سلولی سرتولی در دوران جنینی و پس از زایمان می‌شود. افزایش سطح اینهیبین B در دوران بلوغ منجر به مقابله با عامل اکتیوین A می‌شود که این عامل باعث تحریک تکثیر سلول‌های سرتولی مخصوصا در دوران جنینی می‌شود (٣٤).

سد خونی بیضه (BTB)

از دیگر عملکردهای سلول‌های سرتولی در جهت هدایت مسیر اسپرماتوژنز ایجاد سد خونی بیضه است (٢٦). اسپرماتوسیت‌ها و اسپرماتیدها یک سری پروتئین هایی را بیان می‌کنند که در صورت شناسایی توسط سیستم ایمنی منجر به واکنش سیستم ایمنی و آسیب به سلول‌ها و در نهایت به ناباروری ختم می‌شود. سد خونی بیضه به عنوان عامل دفاعی در برابر پاسخ سیستم ایمنی در جهت حفظ فرایند اسپرماتوژنز عمل می‌کند . یکی از کارکردهای این سد، جلوگیری از عبور لکوسیت‌ها و پادتن‌ها است. البته سلول‌های میوئیدی با ایجاد یک مانع نیمه نفوذپذیر، ورود لکوسیت‌ها به درون مجرای اسپرم‌ساز را کنترل می‌کنند (٤، ٢٧). کلودین-۳، کلودین- ۵، کلودین-۱۱، زنولا اکلودنس ۱، زنولا اکلودنس ۲، زنولا اکلودنس ۳ و گروهی از پروتئین‌های تراغشایی مهم شامل JAM-A و JAM-B از عوامل شرکت کننده در سد خونی بیضه هستند که از این میان کلودین -۱۱ و اکلودنس از مهم ترین عوامل یکپارچگی در سد خونی بیضه هستند. به طوری که فقدان کلودین-۱۱ در موش‌های نر باعث اختلال در ساختار سد خونی بیضه و در نهایت منجر به ناباروری شد (۲۰، ۲۳). سلول‌های سرتولی با بیان عوامل مهارکننده آپوپتوز مانند SERPINA3N و SERPINB9، مهارکننده‌های کمپلمان (serping1 و DAF یا CD55، MCP یا CD46 و clusterin)، عوامل ایمونومدولاتوری (IDO، galectin-1)، سیتوکین‌های

ضد التهابی (TGFB1)، کموکین‌ها (CCL27) در تغییر پاسخ ایمنی و تحمل برای حفاظت از سلول‌های جنسی موثراند (۳۸).

CXADR جزء مهم اتصالات سلولی

برخی تحقیقات به بررسی عامل CXADR به عنوان یک جزء مهم در اتصالات سلولی در سلول‌های سرتولی پرداخته اند . CXADR هم در بیضه جنین و هم در بیضه بالغ یافت می‌شود اما بیان آن با افزایش سن کاهش می‌یابد. مطالعات نشان داد که فقدان بیان CXADR در سلول‌های سرتولی می‌تواند در ساختار سد خونی بیضه اخلال ایجاد کند. همچنین می‌توانند منجر به تغییرات مورفولوژیک در مجاری اسپرم‌ساز شود که در نهایت منجر به مشکلات باروری در مردان می‌شود (٦٠).

تعیین اندازه بیضه

از دیگر کارکردهای سلول سرتولی تعیین اندازه بیضه است این کارکرد به میزان بقا و تکثیر سلول‌های سرتولی در دوران جنینی و قبل از بلوغ بستگی دارد. به طور کلی میزان تکثیر سلول‌های سرتولی قبل از بلوغ، تعیین‌کننده اصلی جمعیت سلول‌های سرتولی بالغ است که در نتیجه اندازه بیضه بالغ را مشخص می‌کند. همچنین تعداد سلول‌های سرتولی بالغ تعداد سلول‌های جنسی پس از میوز را در بیضه تعیین می‌کنند و این واقعیت را نشان می‌دهد که سلول‌های سرتولی تعیین کننده اصلی میزان اسپرماتوژنز در بیضه هستند (٤١).

FSH و نقش راهبردی آن در فرایند اسپرماتوژنز

البته میزان اسپرماتوژنز به FSH مترشحه از هیپوفیز و آندروژن‌ها مانند تستوسترون ترشح شده از سلول‌های لیدیگ بینابینی بستگی دارد .FSH یک گنادوتروپین است که توسط سلول‌های گنادوتروپیک غده هیپوفیز قدامی سنتز و ترشح می‌شود. FSH از دو زیر واحد گلیکوپروتئین مختلف تشکیل شده است: یک زیر واحد α مشترک، که در سایر هورمون های هیپوفیز وجود دارد، و یک زیر واحد β خاص، که عملکرد بیولوژیکی خاص خود را ایجاد می‌کند . FSH یک تنظیم کننده مرکزی عملکرد تولیدمثل در پستانداران است. اثرات فیزیولوژیکی FSH با ارتباط آن با گیرنده FSH (FSHR)، یک پروتئین دامنه هفت گذرنده، که متعلق به ابرخانواده گیرنده‌های پروتئین G (GPCR) است، واسطه می‌شود. به طور گسترده پذیرفته شده است که FSHR در مردان منحصراً در سلول‌های سرتولی بیان می‌شود. FSH تکثیر سلولی سرتولی را فقط در دوران جنینی و اوایل زندگی پس از تولد تنظیم می‌کند، در حالی که تمایز را پس از قطع میتوز در بلوغ تنظیم می‌کند (٢٤). سلول‌های سرتولی به جای سلول‌های زایا گیرنده های بیانی برای FSH و آندروژن هستند و بنابراین لازم است که سیگنال های حاصل از FSH و آندروژن را به سلول‌های زاینده منتقل کنند .یکی از موارد بسیار مهم در تکمیل فرایند میوز در طی فرایند اسپرماتوژنز سیگنال‌دهی گیرنده آندروژن در سلول‌های سرتولی است. به نظر می‌رسد که تستوسترون تاثیری بر تکثیر سلول‌های بنیادی اسپرماتوگونی ندارد در حالیکه نقش آن در توسعه فرایند میوز مطالعه شده است. البته تستوسترون علاوه بر توسعه میوز در حفظ سد خونی بیضه، تنظیم آزادسازی اسپرم بالغ هم نقش دارد. غیرفعال‌سازی بیان عامل GATA در سلول‌های لیدیگ می‌تواند موجب اختلالات گسترده در فعایت این سلول و همچنین موجب کاهش بیوسنتز آندروژن می‌شود (۱۱، ۵۰). همچنین هر گونه تغییر در میزان تولید اکسی توسین در سلول‌های لیدیگ منجر به تغییر میزان تولید تستوسترون در این سلول‌ها می‌شود (۳، ۲۱). پس از تولد سلول‌های لیدیگ جنین به تدریج با سلول‌های

لیدیگ بالغ جایگزین می‌شوند که توانایی تولید آندروژن در زمان بلوغ را به دست می‌آورند. نشان داده شده است که ایجاد سلول‌های بالغ لیدیگ از سلول‌های لیدیگ جنینی توسط بیان عامل Wt1 در سلول‌های سرتولی هدایت می‌شود و کاهش جزئی در تعداد سلول‌های سرتولی بالغ باعث کاهش متناظر در تعداد سلول‌های لیدیگ بالغ می‌شود (۵۸). همچنین سلول‌های سرتولی در طی جنینی و اوایل بلوغ در موش‌ها برای حفظ تمایز سلول‌های میوئیدی جهت تشکیل لوله‌های اسپرم‌ساز مورد نیاز هستند. به طور کلی سلول‌های سرتولی با ترشح عوامل پروتئینی در تمایز و حفظ عملکرد این سلول‌های عضلانی خارج از غشای پایه لوله‌های اسپرم‌ساز نقش دارند (۱۷و۵۷).

سلول‌های سرتولی و توسعه عروق خونی

در ادامه نقش سلول‌های سرتولی در توسعه عروق خونی و رگ‌زایی در بافت بیضه مورد بررسی محققان قرار گرفت. سلول‌های سرتولی با ترشح عواملی چون فاکتورهای پیش‌رگ‌زایی منجر به سازماندهی سلول‌های اندوتلیال و در نهایت منجر به تشکیل مویرگ می‌شوند (٤٧).

بیان ژنی در سلول‌های سرتولی

برخی از پژوهش‌ها به نقش بیان برخی از ژن‌ها در تشکیل بیضه اشاره کرده اند. این بیان ژنی در سلول‌های سرتولی به وضوح قابل مشاهده است. ازجمله بیان ژن های کد کننده فاکتور رونویسی Sry و Sox9 که منجر به تغییر رونوشت می‌شود و نتیجه منجر به محصور شدن سلول‌های زایا در لوله‌های اسپرم‌ساز و تشکیل بیضه می‌شود (۲۲).

تغذیه سلول‌های سرتولی

محققان با کشف و توصیف کارکردها و ویژگی‌های گسترده سلول‌های سرتولی کمک بسیاری به درک مفاهیم جدید از کارکرد دستگاه تولیدمثلی مردان کرده‌اند اما موضوع بعدی بررسی‌ها، تغذیه سلولی این سلول‌های سوماتیک برای تأمین انرژی در جهت حفظ عملکردهای گسترده سلولی بود. یکی از منابع تأمین انرژی سلول‌های سرتولی کلسترول نام دارد که به عنوان سوخت می‌تواند در سلول‌های سرتولی به کار رود (۱۸). وجود کلسترول در فرایند اسپرماتوژنز و برای توسعه باروری و گامت ضروری است . به طوری که در موش های نر عدم وجود ژن ٢٤-دهیدروکلسترول ردوکتاز که آنزیم بیوسنتزی کلسترول را کد می‌کند می‌تواند باعث ناباروری شود. اما آنچه اهمیت دارد وجود پروتئین‌های تنظیمی متابولیسم کلسترول در سلول‌های سرتولی است. از جمله می-توانیم به ناقل‌های ABCA1 و SR-BI اشاره کنیم. در لوله‌های اسپرم‌ساز سلول‌های سرتولی بیشترین بیان ABCA1 را نشان داده اند و نتیجه تحقیقات محققان نشان داده است که کمبود ABCA1 موجب اختلال در عملکرد سلول‌های سرتولی و باروری جنس نر می‌شود (٤٨). اما چرایی این اختلال به نقش پر رنگ ABCA1 به عنوان یکی از ناقل‌های مهم کلسترول در سلول‌های سرتولی بر می‌گردد. ABCA1 با خروج کلسترول اضافی در هموستازی آن در سلول‌های سرتولی نقش دارد . از دیگر ناقل‌های مهم کلسترول در سلول‌های سرتولی می‌توان به SR-BI اشاره کرد که جذب کلسترول از خون را تسهیل می‌کنند و از آنجا که HDL به عنوان منبع اصلی کلسترول برای سلول‌های سرتولی عمل می‌کند این ناقل به عنوان گیرنده فیزیولوژیک HDL عمل می‌کند (۱۹). نتیجه بررسی بر روی بیضه راسو نشان داد که بیان بیش از حد SR-BI موجب افزایش سطح HDL در سلول‌های

سرتولی شد. البته نباید نقش LXRα/β را در هوموستازی کلسترول درون سلول‌های سرتولی را هم نادیده گرفت به علاوه سایر عوامل مثل FSH و یا انسولین هم می‌توانند در افزایش کلسترول درون سلول‌های سرتولی نقش داشته باشند (۴۰).

تأمین انرژی سلول‌های زایا

سلول‌های سرتولی علاوه بر تأمین انرژی مورد نیاز خود در تأمین انرژی سلول‌های زایا نقش دارند که از جمله می‌توانیم به تولید لاکتات اشاره کنیم که در طی این فرایند اکثریت گلوکز به لاکتات تبدیل خواهد شد . سلول‌های سرتولی گلوکز را از طریق انتقال دهنده های گلوکز (GLUTs) جذب می‌کنند و آن را از طریق گلیکولیز به پیرووات تبدیل می‌کنند و طی فرایندهای درون سلولی و در نهایت با فعالیت لاکتات دهیدروژناز به لاکتات تبدیل می‌کنند و لاکتات توسط انتقال دهنده‌های مونوکربوکسیلات به لوله‌های اسپرم‌ساز وارد می‌شود تا در نهایت به مصرف سلول‌های زایا برسد. شواهد گویای آن است که کاهش سطح لاکتات تولید شده توسط سلول‌های سرتولی می‌تواند موجب اخلال در فرایند اسپرماتوژنز و باروری شود (۲و۳۳).

عملکرد CdC42

از دیگر موارد بررسی شده در سلول‌های سرتولی می-توان به نقش عامل Cdc42 اشاره نمود. نتایج تحقیقات حاکی از نقش مهم Cdc42 در تعیین قطبیت سلول‌های سرتولی و حفظ اسپرماتوژنز در بزرگسالان است. همچنین اختلال در بیان Cdc42 می‌تواند منجر به از دست رفتن سلول‌های زایا شود. از دیگر موارد بررسی شده، می‌توان به انفیلتراسیون وسیع سلول‌های ایمنی به داخل لوله‌های اسپرم‌ساز در نتیجه اختلال در بیان CDC42 اشاره کرد که توسط فرایند سنجش ردیاب بیوتین مورد بررسی قرار گرفت. مشاهدات سه بعدی از رنگ آمیزی فالویدین، عدم شفافیت و پراکندگی ساختار اسکلت سلولی اکتین را در راستای اختلال در بیان Cdc42 را تایید می‌کند. روش ردیاب بیوتین ، نفوذ بیوتین را در عمق تمام لوله‌های اسپرم‌ساز نشان داد که این عمل نشان‌دهنده اختلال در عملکرد سدخونی بیضه در نتیجه اختلال در بیان CDC42 است. با این حال هنوز برخی از نقش‌های Cdc42 در سلول‌های سرتولی ناشناخته باقی مانده است (۳۰).

Rac1 در مسیر هدایت اسپرماتوژنز

پژوهش‌های اخیر به نقش Rac1 در سلول‌های سرتولی پرداخته‌اند و نشان داده‌اند که سلول‌های سرتولی به عملکرد Rac1 برای توسعه طبیعی اسپرماتوژنز نیاز دارند و از جمله عملکردهای تعریف شده آن تعیین قطبیت سلولی است و ایجاد اختلال در آن تاثیر چشمگیری در کاهش وزن بیضه و اندازه لوله‌های اسپرم‌ساز بزرگسالان می‌تواند داشته باشد (۳۱).

نقش کلیدی PTPN11

در ادامه باید به نقش PTPN11 که با نام SHP2 نیز شناخته می‌شود اشاره کنیم. PTPN11 به طور فراگیر در سلول‌های سوماتیک از جمله در سلول‌های سرتولی و در نزدیکی غشای پایه لوله‌های اسپرم‌ساز بیان می‌شود . این فاکتور بقا، تکثیر، مهاجرت و چسبندگی سلول را تنظیم می‌کند. PTPN11 یک فسفاتاز آتیپیک است زیرا می‌تواند اثرات تنظیمی مثبت یا منفی بر مسیرهای سیگنال‌دهی با واسطه کیناز داخل سلولی داشته باشد. PTPN11 به طور منفی فعالیت RhoA را تنظیم می‌کند. در حالی که PTPN11 می‌تواند فعالیت سیگنالینگ PI3/AKT و JAK/Stat را افزایش یا کاهش دهد . PTPN11 مسیر MAPK را از طریق مکانیسم‌های مشخص شده‌ای فعال می‌کند که

مهارکننده‌های بالادست Ras را غیرفعال می‌کند. به طور خاص، فعال شدن PTPN11 منجر به دفسفوریلاسیون و غیرفعال شدن تنظیم کننده منفی پروتئین جوانه زده Ras و حذف مهارکننده P120RasGAP RAS از کمپلکس‌های سیگنالینگ می‌شود (۳۵). فقدان SHP2 باعث از دست رفتن اسپرماتوگونی‌های تمایز نیافته می‌شود در نتیجه موجب کاهش قطر لوله اسپرم‌ساز و آسیب به بیضه می‌شود. مطالعات نشان داده که فقدان SHP2 وزن متوسط بیضه در پستاندارانی چون موش را کاهش داده و منجر به ناباروری می‌شود. در حقیقت حذف عامل SHP2 موجب اختلال در تعادل بین خودنوسازی و تمایز سلول‌های بنیادی اسپرماتوگونیا موجود در لوله اسپرم‌ساز بیضه می‌شود و تعادل را به سمت تمایز تغییر می‌دهد. همچنین حذف عامل SHP2 موجب اختلال در مسیرهای سیگنالینگ درون سلولی حاصل از FSH و تستوسترون می‌شود. از دیگر تاثیرات SHP2 حفظ عملکرد چسبندگی سلولی در سلول‌های سرتولی برای حمایت از سد خونی بیضه است. البته نقش SHP2 در سایر سلول‌های سوماتیک از جمله سلول‌های لیدیگ شناخته شده است. از جمله اینکه SHP2 از بیان عامل ACSL4 در جهت تولید استروئیدها مثل تستوسترون که برای باروری مورد نیاز است حمایت می‌کند (۳۲، ٤٦).

ارتباط میان سلول‌های سوماتیک بیضه

در ادامه مطالعات به اهمیت ارتباط میان سلول‌های سوماتیک بیضه جهت حفظ فرایند اسپرماتوژنز اشاره شده است. اولین سلول سوماتیک مود بررسی سلول‌های لیدیگ است که در فضای بین لوله‌های اسپرم‌ساز قرار دارند و به عنوان منبع اولیه آندروژن از آنها یاد می‌شود. آندروژن تولیدی توسط سلول‌های لیدیگ توسط گیرنده‌های آندروژنی موجود در سلول‌های سرتولی شناسایی و موجب ایجاد مسیر هایی می‌شوند که به وسیله آن فرایند اسپرماتوژنز حفظ و تنظیم می‌شود. از جمله معروف‌ترین آندروژن‌ها تستوسترون نام دارد که بیشتر در فرایند میوز سلول‌های بنیادی نقش دارد. همچنین باید به تاثیر آندروژن بر روی سلول‌های میوئیدی بپردازیم که موجب آزادسازی سیتوکین‌هایی می‌شود که عملکرد سلول‌های سرتولی جهت القای بلوغ اسپرماتیدها را تنظیم می‌کنند (۱، ٦٤).

P-MOD-S

P-MOD-S فاکتور پاراکین بیضه است که توسط سلول‌های میوئیدی تولید می‌شود و به طور غیر مستقیم با تعدیل عملکرد و تمایز سلول سرتولی در اسپرماتوژنز شرکت می‌کند. همچنین ممکن است P-MOD-S پاسخگویی سلول‌های سرتولی به آندروژن را طی مکانیسم‌هایی افزایش دهند (١٤، ٣٦، ٥٢).

نتیجه گیری

تحقیقات گسترده‌ای از حدود ۱۵۸ سال پیش تا به امروز در رابطه با ساختار و عملکرد سلول‌های سرتولی و پیوند آن با فرایند اسپرم‌زایی انجام شده است و محققان نقش‌های بسیاری را در جهت حمایت‌های گسترده فیزیکی و شیمیایی این سلول‌های سوماتیک از فرایند اسپرماتوژنز کشف و توصیف کرده‌اند و پژوهش‌های بی‌شماری در رابطه با نحوه عملکرد مکانیسم‌های درون سلولی این سلول‌های سوماتیک در راستای هدایت و تنظیم فرایند اسپرماتوژنز صورت گرفته است تا شاید بتوان گامی موثر جهت درمان اختلالات ناباروری در مردان برداشت و ما در این مطالعه به مرور جایگاه و برخی از مهم‌ترین وظایف توصیف شده سلول‌های سرتولی پرداخته ایم اما باید توجه کنیم که نحوه فعالیت و وظایف برخی از فاکتورهای بیان شده در سلول‌های

سرتولی همچنان ناشناخته باقی مانده است و یا حداقل به خوبی درک نشده است. بنابراین تحقیقات در رابطه با شناخت جایگاه و وظایف سلول‌های سرتولی همچنان ادامه خواهد داشت.

منابع

1. Al-Sharkawi, M., Calonga-Solís, V., Dressler, F. F., Busch, H., Hiort, O., Werner, R. 2023. Persistence of foetal testicular features in patients with defective androgen signalling. *European Journal of Endocrinology*, 188(1): lvad007.

2. Alves, M. G., Rato, L., Carvalho, R. A., Moreira, P. I., Socorro, S., Oliveira, P. F. 2013. Hormonal control of Sertoli cell metabolism regulates spermatogenesis. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 70:777-793.

3. Assinder, S. J., Carey, M., Parkinson, T., Nicholson, H. D. 2000. Oxytocin and vasopressin expression in the ovine testis and epididymis: changes with the onset of spermatogenesis. *Biology of Reproduction*, 63(2):448-456.

4. Azizi, H., Asgari, B., Skutella, T. 2019. Pluripotency potential of embryonic stem cell-like cells derived from mouse testis. *Cell Journal (Yakhteh)*, 21(3):281.

5. Azizi, H., Conrad, S., Hinz, U., Asgari, B., Nanus, D., Peterziel, H., Skutella, T. 2016. Derivation of pluripotent cells from mouse SSCs seems to be age dependent. *Stem cells International*, 2016:8216312

6. Azizi, H., Conrad, S., Skutella, T., Virant-Klun, I. 2012. Spermatogonial Stem Cells. *Advances in Stem Cell Research*, 191-210.

7. Azizi, H., Hamidabadi, H. G., Skutella, T. 2019. Differential proliferation effects after short-term cultivation of mouse spermatogonial stem cells on different feeder layers. *Cell Journal (Yakhteh)*, 21(2), 186.

8. Azizi, H., Niazi Tabar, A., Skutella, T. 2021. Successful transplantation of spermatogonial stem cells into the seminiferous tubules of busulfan-treated mice. *Reproductive Health*, 18:1-9.

9. Azizi, H., NiaziTabar, A., Mohammadi, A., Skutella, T. 2021. Characterization of DDX4 gene expression in human cases with non-obstructive azoospermia and in sterile and fertile mice. *Journal of Reproduction and Infertility*, 22(2):85.

10. Azizi, H., Shahverdi, A., Hosseinzadeh Colagar, A. 2018. Investigation of Spermatogonial Stem Cells in Adherent and Non-Adherent Culture. *Cellular and Molecular Research (Iranian Journal of Biology)*, 31(3): 337-347.

11. Azizi, H., Skutella, T., Shahverdi, A. 2017. Generation of mouse spermatogonial stem-cell-colonies in a non-adherent culture. *Cell Journal (Yakhteh)*, 19(2):238.

12. Azizi, H., Tabar, A. N., Skutella, T., Govahi, M. 2020. In vitro and in vivo determinations of the anti-GDNF family receptor alpha 1 antibody in mice by immunochemistry and RT-PCR. *International Journal of Fertility and Sterility*, 14(3):228.

13. Berger, T., Nitta-Oda, B.J. 2018. Increased testicular estradiol during the neonatal interval reduces Sertoli cell numbers. *Animal Reproduction Science*, 189:146-151.

14. Chen, H., Mruk, D., Xiao, X., Cheng, C. Y. 2017. Human spermatogenesis and its regulation. *Male Hypogonadism: Basic, Clinical and Therapeutic Principles*, 49-72.

15. Costa, G. M. J., Figueiredo, A. F. A., de França, L. R. 2019. The Sertoli cell: what can we learn from different vertebrate models?. *Animal Reproduction*, 16(1):81.

16. Crisóstomo, L., Alves, M. G., Gorga, A., Sousa, M., Riera, M. F., Galardo, M.N., Oliveira, P. F. 2018. Molecular mechanisms and signaling pathways involved in the nutritional support of

17. Fleck, D., Kenzler, L., Mundt, N., Strauch, M., Uesaka, N., Moosmann, R., Spehr, M. 2021. ATP activation of peritubular cells drives testicular sperm transport. *Elife*, 10:e62885.

18. Fofana, M., Maboundou, J. C., Bocquet, J., Goff, D. L. 1996. Transfer of cholesterol between high density lipoproteins and cultured rat Sertoli cells. *Biochemistry and Cell Biology*, 74(5):681-686.

19. Fofana, M., Travert, C., Carreau, S., Le Goff, D. 2000. Evaluation of cholesteryl ester transfer in the seminiferous tubule cells of immature rats in vivo and in vitro. *Journal of Reproduction and Fertility*, 118(1):79-84.

20. França, L. R., Hess, R. A., Dufour, J. M., Hofmann, M. C., Griswold, M. 2016. The Sertoli cell: one hundred fifty years of beauty and plasticity. *Andrology*, 4(2):189-212.

21. Frayne, J., Nicholson, H. D. 1995. Effect of oxytocin on testosterone production by isolated rat Leydig cells is mediated via a specific oxytocin receptor. *Biology of Reproduction*, 52(6):1268-1273.

22. Fröjdman, K., Harley, V. R., Pelliniemi, L. J. 2000. Sox9 protein in rat sertoli cells is age and stage dependent. *Histochemistry and Cell Biology*, 113:31-36.

23. Gow, A., Southwood, C. M., Li, J. S., Pariali, M., Riordan, G. P., Brodie, S. E., Lazzarini, R. A. 1999. CNS myelin and sertoli cell tight junction strands are absent in Osp/claudin-11 null mice. *Cell*, 99(6): 649-659.

24. Grinspon, R. P., Urrutia, M., Rey, R. A. 2018. Male central hypogonadism in paediatrics–the relevance of follicle-stimulating hormone and sertoli cell markers. *European Endocrinology*, 14(2): 67.

25. Griswold, M. D. 1998. The central role of Sertoli cells in spermatogenesis. In *Seminars in Cell and Developmental Biology*, 9(4):411-416.

26. Griswold, M. D. 2018. 50 years of spermatogenesis: Sertoli cells and their interactions with germ cells. *Biology of Reproduction*, 99(1):87-100.

27. Guan, X., Chen, F., Chen, P., Zhao, X., Mei, H., Liu, J., Chen, H. 2019. Effects of spermatogenic cycle on Stem Leydig cell proliferation and differentiation. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 481:35-43.

28. Hai, Y., Hou, J., Liu, Y., Liu, Y., Yang, H., Li, Z., He, Z. 2014. The roles and regulation of Sertoli cells in fate determinations of spermatogonial stem cells and spermatogenesis. In *Seminars in Cell and Developmental Biology*, 29:66-75.

29. Hall, J. E., Hall, M. E. 2020. *Guyton and Hall textbook of medical physiology e-Book*. Elsevier Health Sciences.

30. Heinrich, A., Bhandary, B., Potter, S.J., Ratner, N., DeFalco, T. 2021. Cdc42 activity in Sertoli cells is essential for maintenance of spermatogenesis. *Cell Reports*, 37(4): 109885.

31. Heinrich, A., Potter, S. J., Guo, L., Ratner, N., DeFalco, T. 2020. Distinct roles for Rac1 in sertoli cell function during testicular development and spermatogenesis. *Cell Reports*, 31(2):107513.

32. Idrees, M., Oh, S.H., Muhammad, T., El-Sheikh, M., Song, S. H., Lee, K. L., Kong, I. K. 2020. Growth factors, and cytokines; understanding the role of tyrosine phosphatase SHP2 in gametogenesis and early embryo development. *Cells*, 9(8): 1798.

33. Klip, A., Tsakiridis, T., Marette, A., Ortiz, P. A. 1994. Regulation of expression of glucose transporters by glucose: a review of studies in vivo and in cell cultures. *The FASEB Journal*, 8(1):43-53.

spermatogenesis by Sertoli cells. *Sertoli Cells: Methods and Protocols*, 1748:129-155.

Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences, 368(1609):20110329.

43. Parekh, P.A., Garcia, T.X., Hofmann, M. C. 2019. Regulation of GDNF expression in Sertoli cells. *Reproduction*, 157(3):R95-R107.

44. Park, H.J., Lee, W.Y., Kim, J.H., Park, C., Song, H. 2018. Expression patterns and role of SDF-1/CXCR4 axis in boar spermatogonial stem cells. *Theriogenology*, 113:221-228.

45. Princen, F., Bard, E., Sheikh, F., Zhang, S. S., Wang, J., Zago, W.M., Feng, G.S. 2009. Deletion of Shp2 tyrosine phosphatase in muscle leads to dilated cardiomyopathy, insulin resistance, and premature death. *Molecular and Cellular Biology*, 29(2):378-388.

46. Puri, P., Walker, W. H. 2016. The regulation of male fertility by the PTPN11 tyrosine phosphatase. *Seminars in Cell and Developmental Biology*, 59:27-34.

47. Rebourcet, D., Wu, J., Cruickshanks, L., Smith, S. E., Milne, L., Fernando, A., Smith, L. B. 2016. Sertoli cells modulate testicular vascular network development, structure, and function to influence circulating testosterone concentrations in adult male mice. *Endocrinology*, 157(6): 2479-2488.

48. Shi, J.F., Li, Y.K., Ren, K., Xie, Y.J., Yin, W.D., Mo, Z.C. 2018. Characterization of cholesterol metabolism in Sertoli cells and spermatogenesis. *Molecular Medicine Reports*, 17(1):705-713.

49. Shima, Y., Miyabayashi, K., Haraguchi, S., Arakawa, T., Otake, H., Baba, T., Morohashi, K.I. 2013. Contribution of Leydig and Sertoli cells to testosterone production in mouse fetal testes. *Molecular Endocrinology*, 27(1):63-73.

50. Sipilä, P., Junnila, A., Hakkarainen, J., Huhtaniemi, R., Mairinoja, L., Zhang, F. P., Poutanen, M. 2020. The lack of HSD17B3 in male mice results in disturbed Leydig cell maturation and endocrine imbalance

34. Looyenga, B. D., Hammer, G. D. 2007. Genetic removal of Smad3 from inhibin-null mice attenuates tumor progression by uncoupling extracellular mitogenic signals from the cell cycle machinery. *Molecular Endocrinology*, 21(10):2440-2457.

35. Maher, G. J., Goriely, A. 2020. Teasing apart the multiple roles of Shp2 (Ptpn11) in spermatogenesis. *Asian Journal of Andrology*, 22(1):122.

36. Martin, L. J. 2016. Cell interactions and genetic regulation that contribute to testicular Leydig cell development and differentiation. *Molecular Reproduction and Development*, 83(6):470-487.

37. Mehdinezhad Roshan, M., Azizi, H. 2023. Advanced isolation, expansion and characterization research study on pig testicular cells during differentiation and proliferation. *Animal Biotechnology*, 2023:1-8.

38. Meinhardt, A., Hedger, M. P. 2011. Immunological, paracrine and endocrine aspects of testicular immune privilege. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 335(1):60-68.

39. Naughton, C. K., Jain, S., Strickland, A. M., Gupta, A., Milbrandt, J. 2006. Glial cell-line derived neurotrophic factor-mediated RET signaling regulates spermatogonial stem cell fate. *Biology of Reproduction*, 74(2):314-321.

40. Nebel, A., Flachsbart, F., Till, A., Caliebe, A., Blanché, H., Arlt, A., Schreiber, S. 2009. A functional EXO1 promoter variant is associated with prolonged life expectancy in centenarians. *Mechanisms of Ageing and Development*, 130(10):691-699.

41. O'Donnell, L., Smith, L.B., Rebourcet, D. 2022. Sertoli cells as key drivers of testis function. *Seminars in Cell and Developmental Biology*, 121:2-9.

42. Ogura, A., Inoue, K., Wakayama, T. 2013. Recent advancements in cloning by somatic cell nuclear transfer. *Philosophical*

Wt1 dictates the fate of fetal and adult Leydig cells during development in the mouse testis. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 307(12):E1131-E1143.

59. Zanatta, A. P., Gonçalves, R., Zanatta, L., de Oliveria, G. T., Moraes, A. L. L., Zamoner, A., Silva, F.R.M.B. 2019. New ionic targets of 3, 3′, 5′-triiodothyronine at the plasma membrane of rat Sertoli cells. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes*, 1861(4):748-759.

60. Zhang, Y., Lui, W.Y. 2023. CXADR: From an Essential Structural Component to a Vital Signaling Mediator in Spermatogenesis. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(2):1288.

61. Zheng, Y., Gao, Q., Li, T., Liu, R., Cheng, Z., Guo, M., Zeng, W. 2022. Sertoli cell and spermatogonial development in pigs. *Journal of Animal Science and Biotechnology*, 13(1):45.

62. Zhou, R., Wu, J., Liu, B., Jiang, Y., Chen, W., Li, J., He, Z. 2019. The roles and mechanisms of Leydig cells and myoid cells in regulating spermatogenesis. *Cellular and Molecular life Sciences*, 76: 2681-2695.

63. Zhuang, M., Li, B., Huang, Y., Lei, Q., Yan, R., Li, N., Hua, J. 2019. Reelin regulates male mouse reproductive capacity via the sertoli cells. *Journal of Cellular Biochemistry*, 120(2):1174-1184.

64. Zirkin, B. R., Papadopoulos, V. 2018. Leydig cells: formation, function, and regulation. *Biology of Reproduction*, 99(1): 101-111.

akin to humans with HSD17B3 deficiency. *The FASEB Journal*, 34(5):6111-6128.

51. Skinner, M. K., Griswold, M. D. (Eds.). 2004. *Sertoli cell biology*. Elsevier.

52. Skinner, M.K., McLachlan, R.I., Bremner, W.J. 1989. Stimulation of Sertoli cell inhibin secretion by the testicular paracrine factor PModS. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 66(2):239-249.

53. Sojoudi, K., Azizi, H., Skutella, T. 2023. A Fundamental Research in In Vitro Spermatogonial Stem Cell Culturing: What Are Clump Cells? *Cellular Reprogramming*, 25(2): 65-72.

54. Sylvester, S.R., Griswold, M.D. 1994. The testicular iron shuttle: a "nurse" function of the Sertoli cells. *Journal of Andrology*, 15(5):381-385.

55. Valeri, C., Lovaisa, M.M., Racine, C., Edelsztein, N.Y., Riggio, M., Giulianelli, S., Rey, R.A. 2020. Molecular mechanisms underlying AMH elevation in hyperoestrogenic states in males. *Scientific Reports*, 10(1):15062.

56. Wang, Y. Q., Chen, S. R. 2018. Selective deletion of WLS in peritubular myoid cells does not affect spermatogenesis or fertility in mice. *Molecular Reproduction and Development*, 85(7):559-561.

57. Welsh, M., Saunders, P.T., Atanassova, N., Sharpe, R.M., Smith, L.B. 2009. Androgen action via testicular peritubular myoid cells is essential for male fertility. *The FASEB Journal*, 23(12):4218.

58. Wen, Q., Zheng, Q. S., Li, X. X., Hu, Z. Y., Gao, F., Cheng, C. Y., Liu, Y. X. 2014.

The Sertoli Cell Efficiency in Spermatogenesis, A Review Study

Mohammad Javid Akbarian[1], Hossein Azizi[2*]

1- Department of Biology, Faculty of Basic Sciences, Maragheh University, Maragheh, Iran
2- Department of Nano-Biotechnology, Faculty of Biotechnology, Amol University of Special Modern Technologies, Amol, Iran

Abstract

Over 100 million sperm are daily produced by the male reproductive system for the purpose of reproduction and fertility in male gender. During embryonic development, primordial germ cells migrate to the testes and transform into undifferentiated germ cells called spermatogonia, which are destined to develop into mature sperm through a process called spermatogenesis. Successful spermatogenesis and thus efficient fertility are dependent upon various factors, including Sertoli cell efficiency. Studies have reported a direct correlation between the morphology of Sertoli and germ cells indicating the importance of these somatic cells inside the spermatogenic tubes. The first structural investigations and possibilities about the function of these cells date back over 150 years when 23-year-old Enrico Sertoli first assessed the structure of these somatic cells. The results of years of research on various functions and effects of these cells have contributed significantly to studies on infertility. This has drawn more attention to the characteristics and mechanisms of physiological action of Sertoli cells, as well as the analysis of disorders related to them so that an effective step can be taken in the treatment of male fertility problems.

Keywords: Sertoli cells, Spermatogenesis, Testis, Somatic cells.