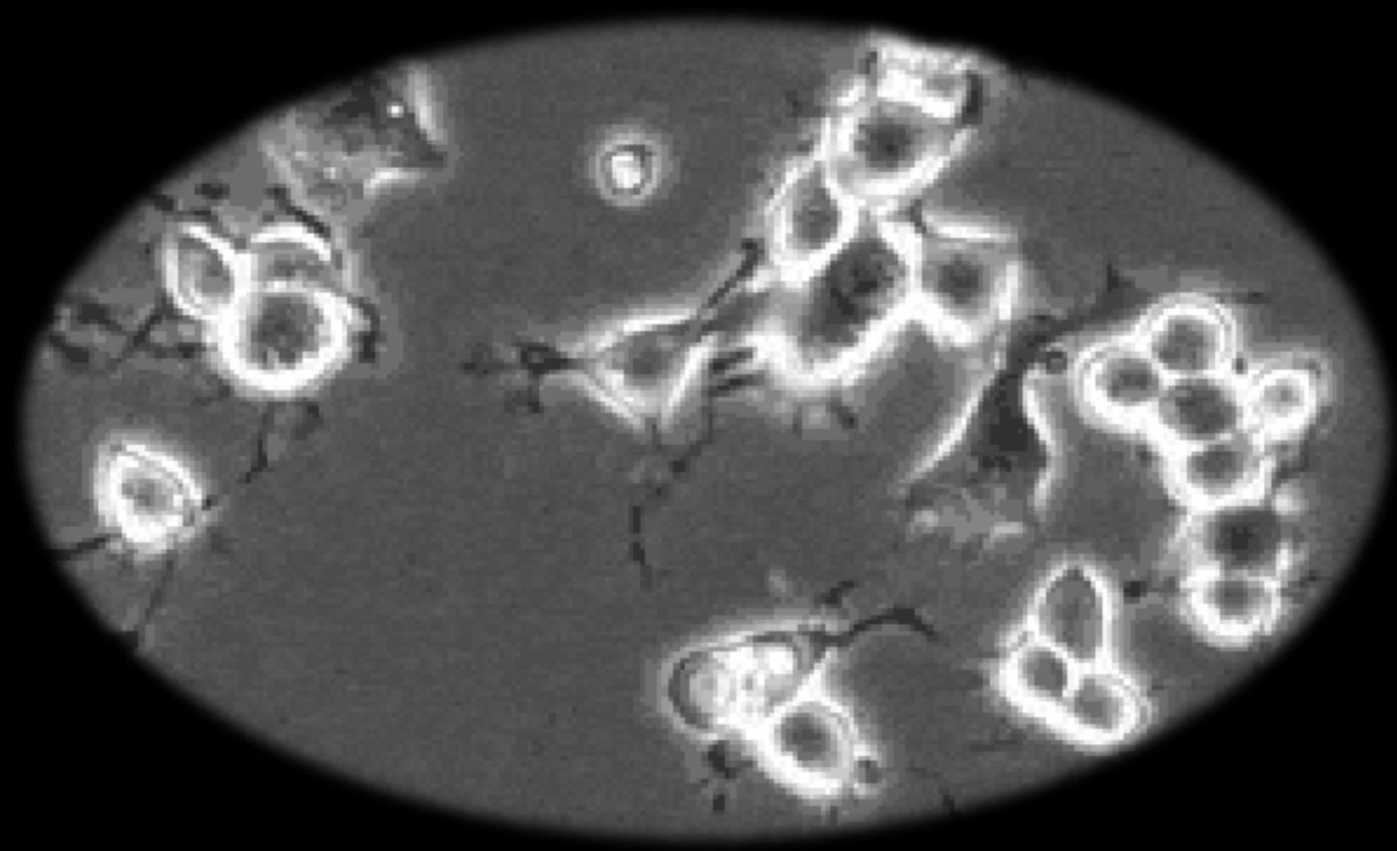


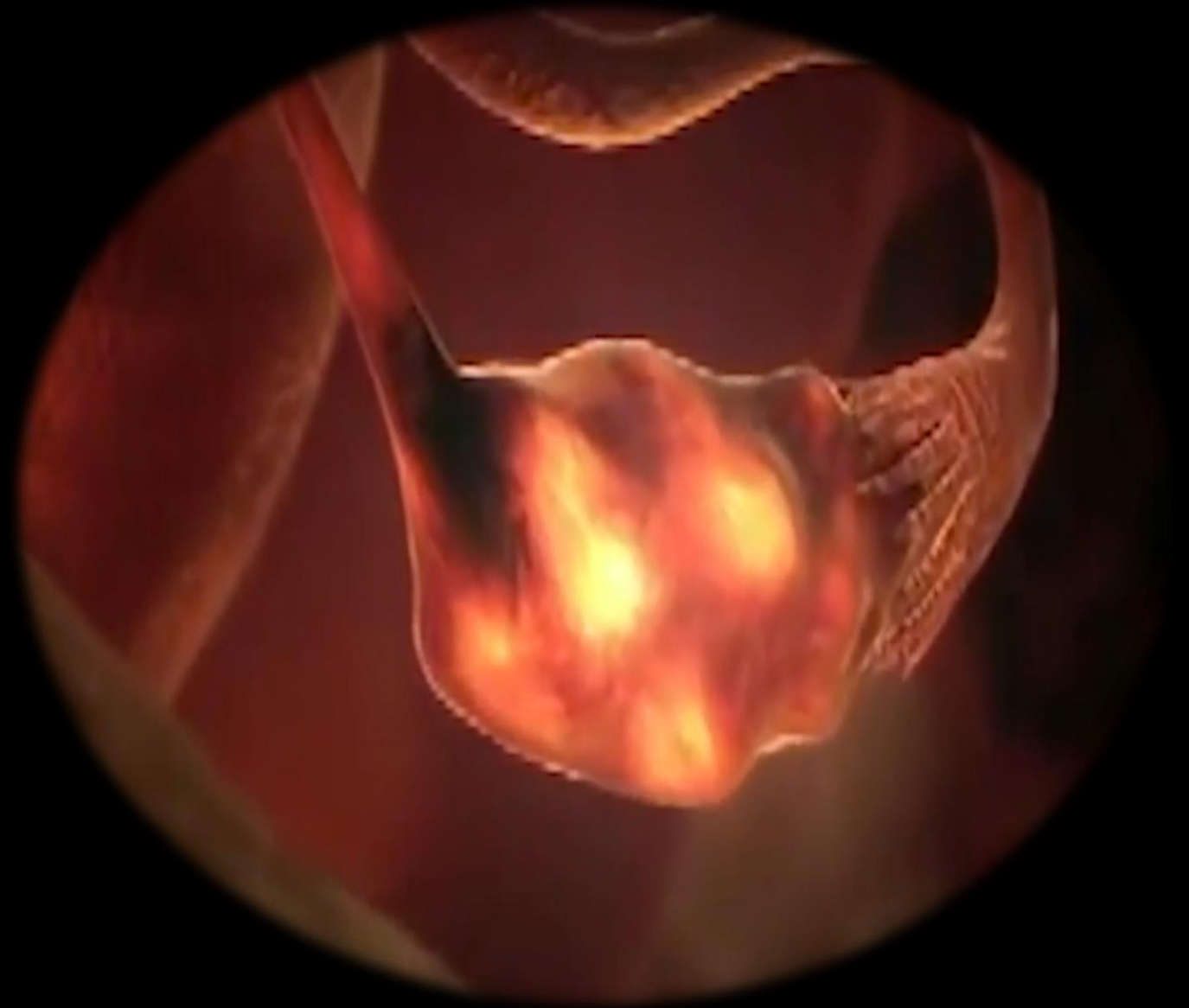
بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



نقش **Activin** در سیستم تولیدمثل

سرکار خانم دکتر عیدی

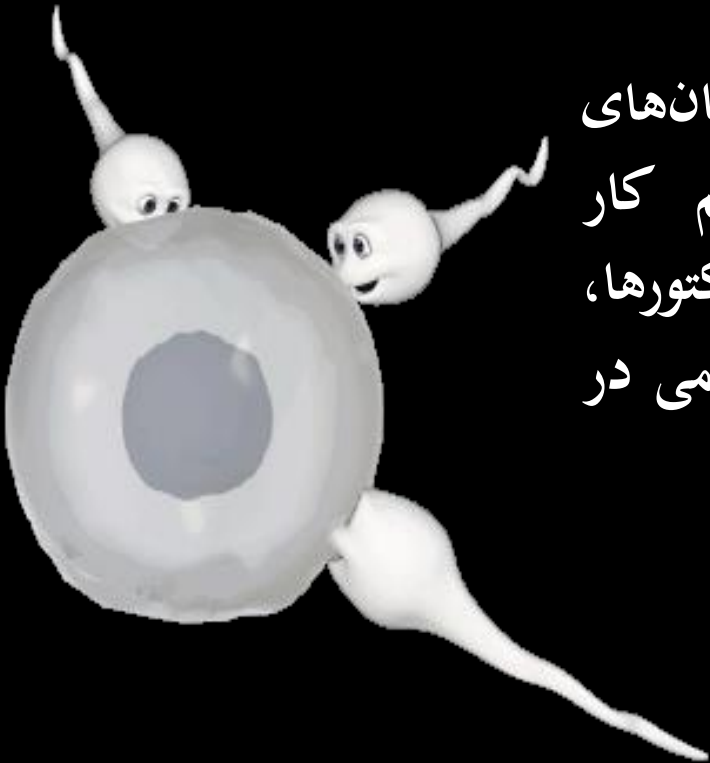
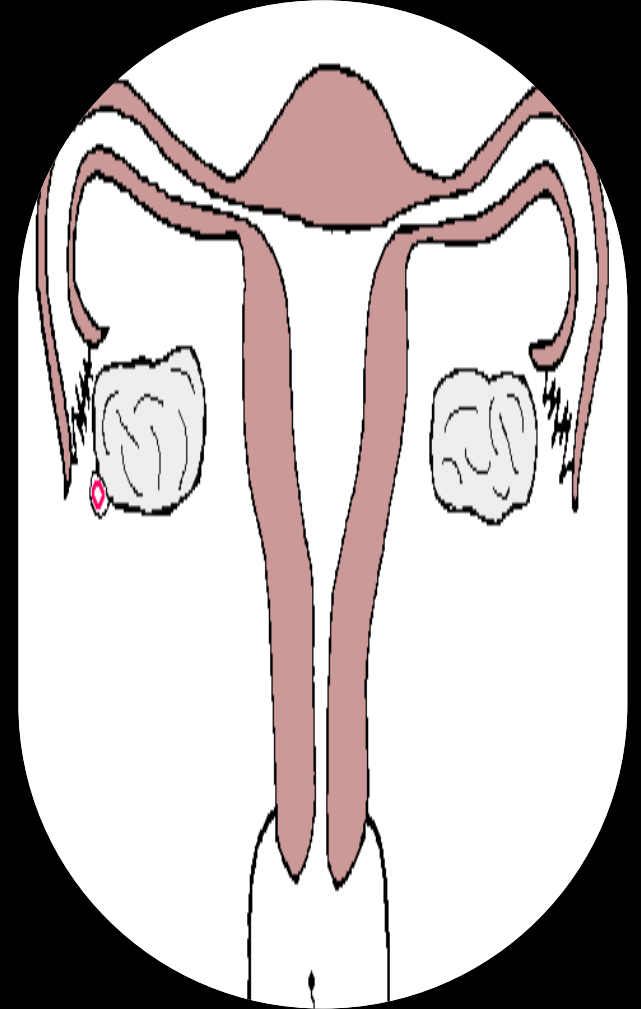
پریسا دانا

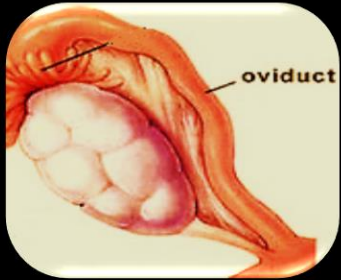


مقدمه

تولیدمثل رخدادهایی است که با رشد و نمو سیستم تولیدمثل در رویان آغاز می‌شود. رشد یافتن پس از تولد و توان تولید سلول‌های جنسی بارور از نیازهای اساسی برای ماندگاری گونه‌هاست.

سیستم تولیدمثل یا سیستم جنسی شامل ارگان‌های جنسی است که برای تولیدمثل کنار هم کار می‌کند. سوبستراهای غیرزنده مانند فاکتورها، هورمون‌ها و فرمون‌ها از جمله مواد جانبی مهمی در سیستم تولیدمثل هستند.

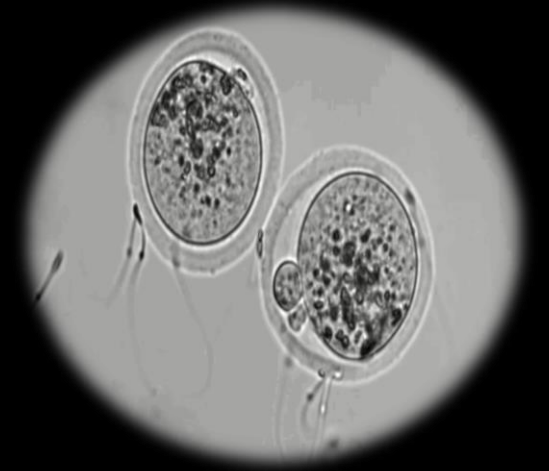
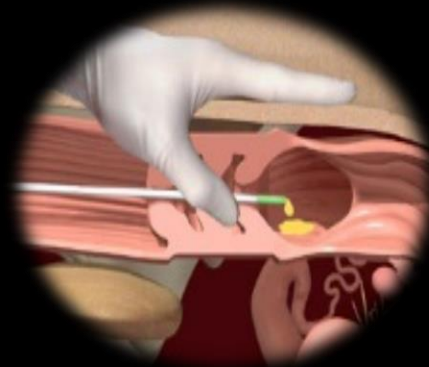
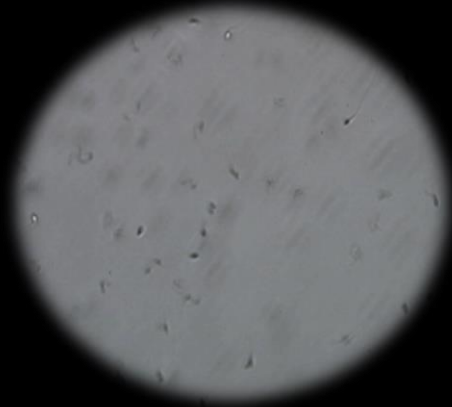




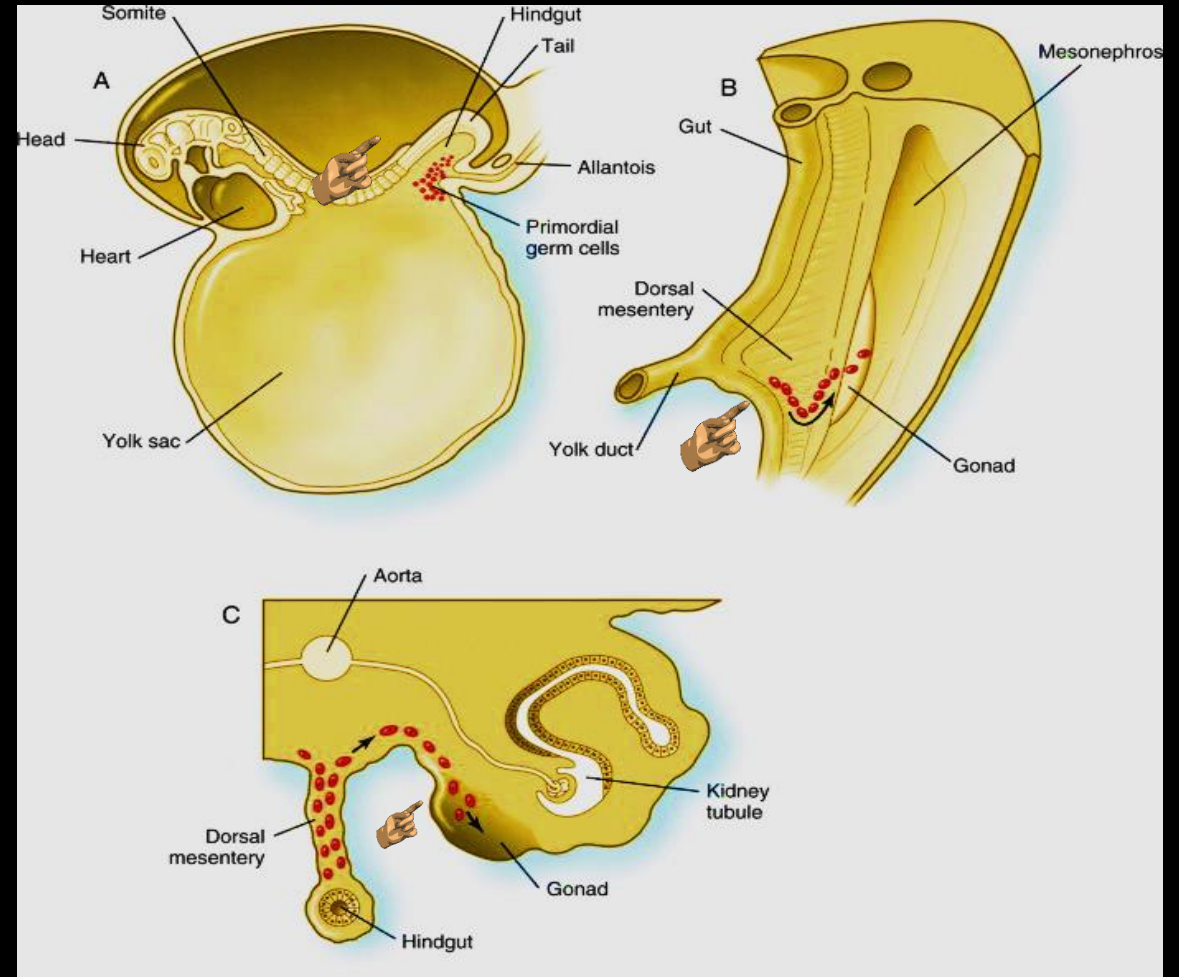
تاریخچه پژوهش‌های تولیدمثلی

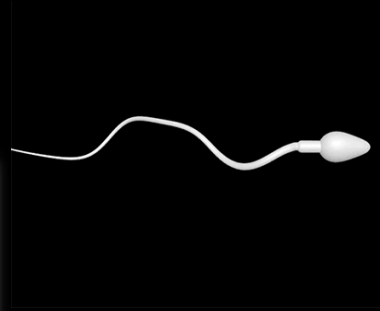


- ارسطو 324 سال پیش از میلاد مسیح نظریه‌ای داد که جنین انسان از خون قاعدگی به وجود می‌آید.
- فالوپوس در سال 1562 میلادی اویداکت را شناسایی کرد.
- کواته 11 سال بعد جسم زرد را شناسایی کرد.
- دی گراف 100 سال بعد فولیکول دارای حفره را تعریف کرد.
- وان لیو ون هوک 5 سال بعد اسپرم در منی را شناسایی کرد.
- اسپلانزانی در سال 1780 میلادی پیشنهاد کرد اسپرم ها عوامل لقاح کننده هستند و موفق شد سگی را تلقیح مصنوعی کند.
- دوماس در سال 1825 میلادی ثابت کرد که اسپرم عامل لقاح تخمک است.

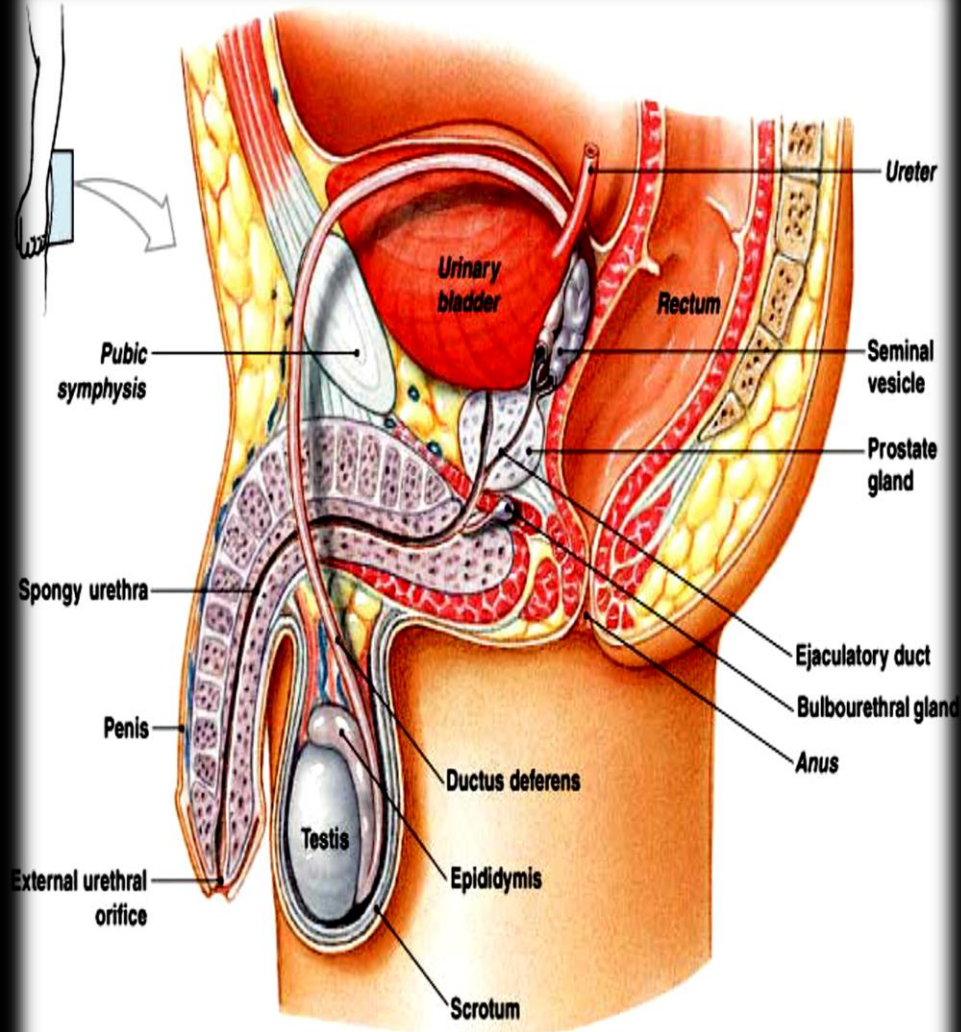


تکوین سلول‌های زاینده ی بدوی (PGC)



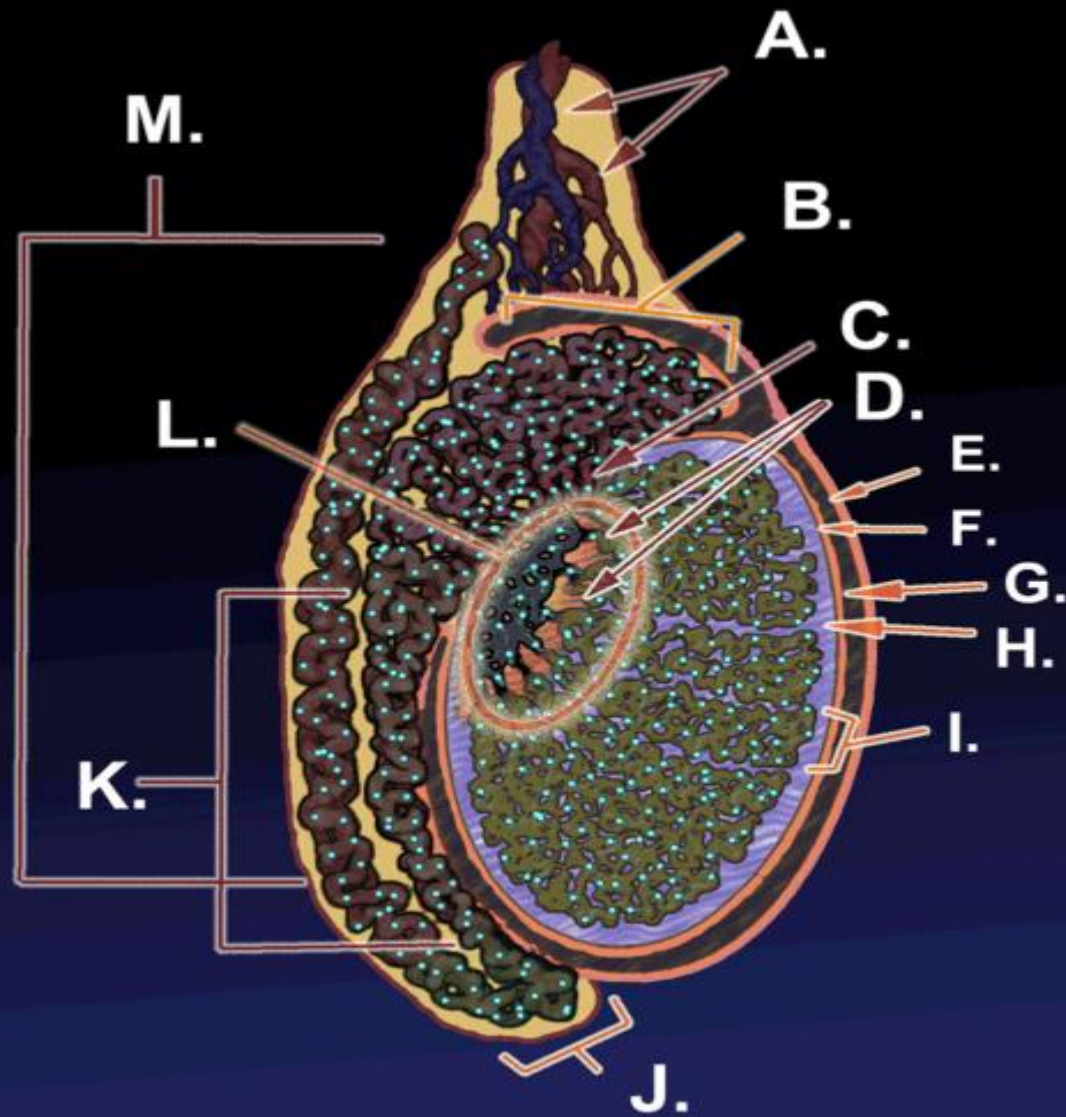
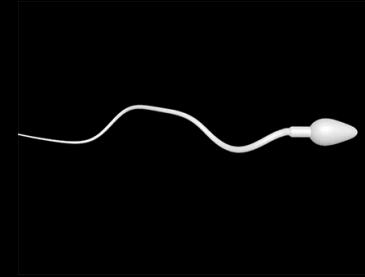


دستگاه تولیدمثل مرد Male reproductive system

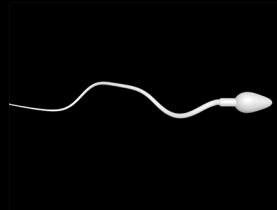


- یک جفت بیضه، مجاری تناسلی داخل بیضه ای و خارج بیضه ای، غدد ضمیمه و آلت تناسلی
- بیضه مسئول تولید گامت نر و تولید و ترشح هورمون جنسی مردانه تستوسترون است.
- غدد ضمیمه دستگاه تولیدمثل مرد شامل یک جفت کیسه‌ی منوی، غده‌ی پروستات و یک جفت غده‌ی بولبویورتال می‌باشد. این غده بخش عمده‌ی مایع منی را می‌سازد.

بیضه‌ها Testise



- A: رگ های خونی
- B: سر اپیدیدیم
- C: لوله‌ی کوچک آوران
- D: لوله‌های سمینفر
- E: تونیکا واژینالیس
- F: تونیکا واسکولوزا
- G: حفره‌ی تونیکا واژینالیس
- H: تونیکا آلبوژینه
- I: لوله‌های بیضه
- J: دم اپیدیدیم
- K: بدنه اپیدیدیم
- L: مدیاستیوم
- M: وازدفران



اسپرم سازی

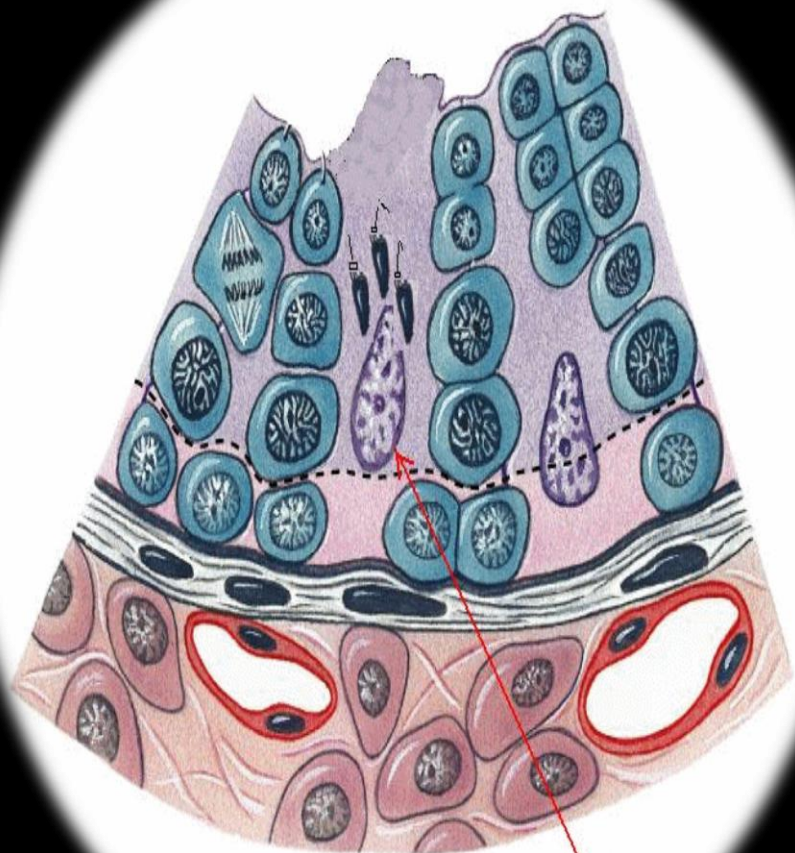
اسپرماتوزآها در لوله‌های اسپرم ساز تولید و از طریق بیضه و مجرای دفران به داخل اپیدیدیم رانده می‌شود سپس از طریق مجرای اسپرم بر به پروستات می‌رود و به صورت مایع منی وارد پیشابراه می‌شود.

منی از دو بخش تشکیل شده است:

1- اسپرم (اسپرماتوزوئید) 2- مایعی به نام مایع منی

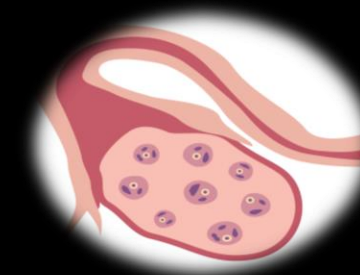
اپیدیدیم 4 وظیفه‌ی اصلی دارد:

1- انتقال اسپرم 2- تغلیظ اسپرم 3- ذخیره سازی 4- بلوغ اسپرم



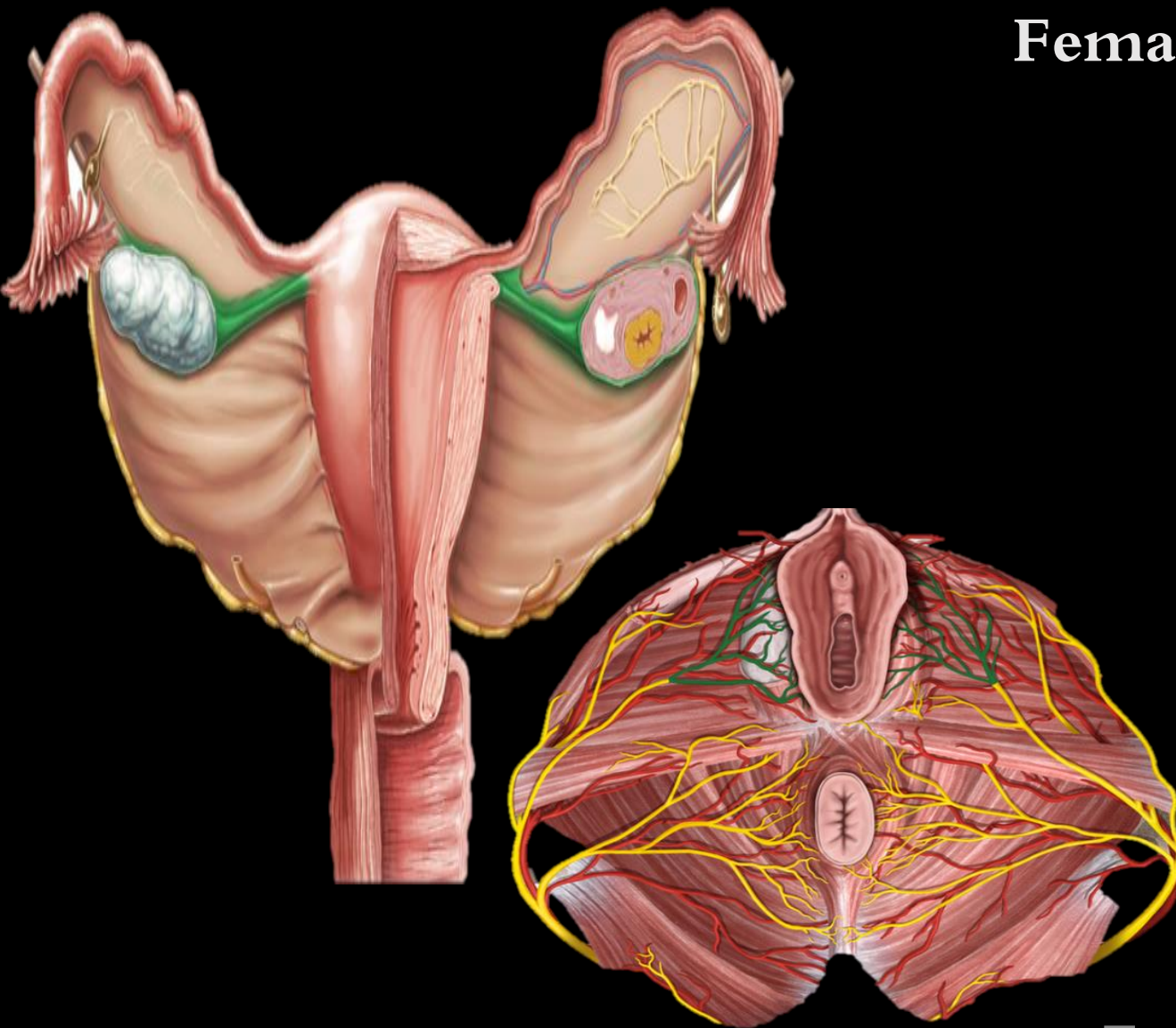
Sustentacular Cells Produce Sperm

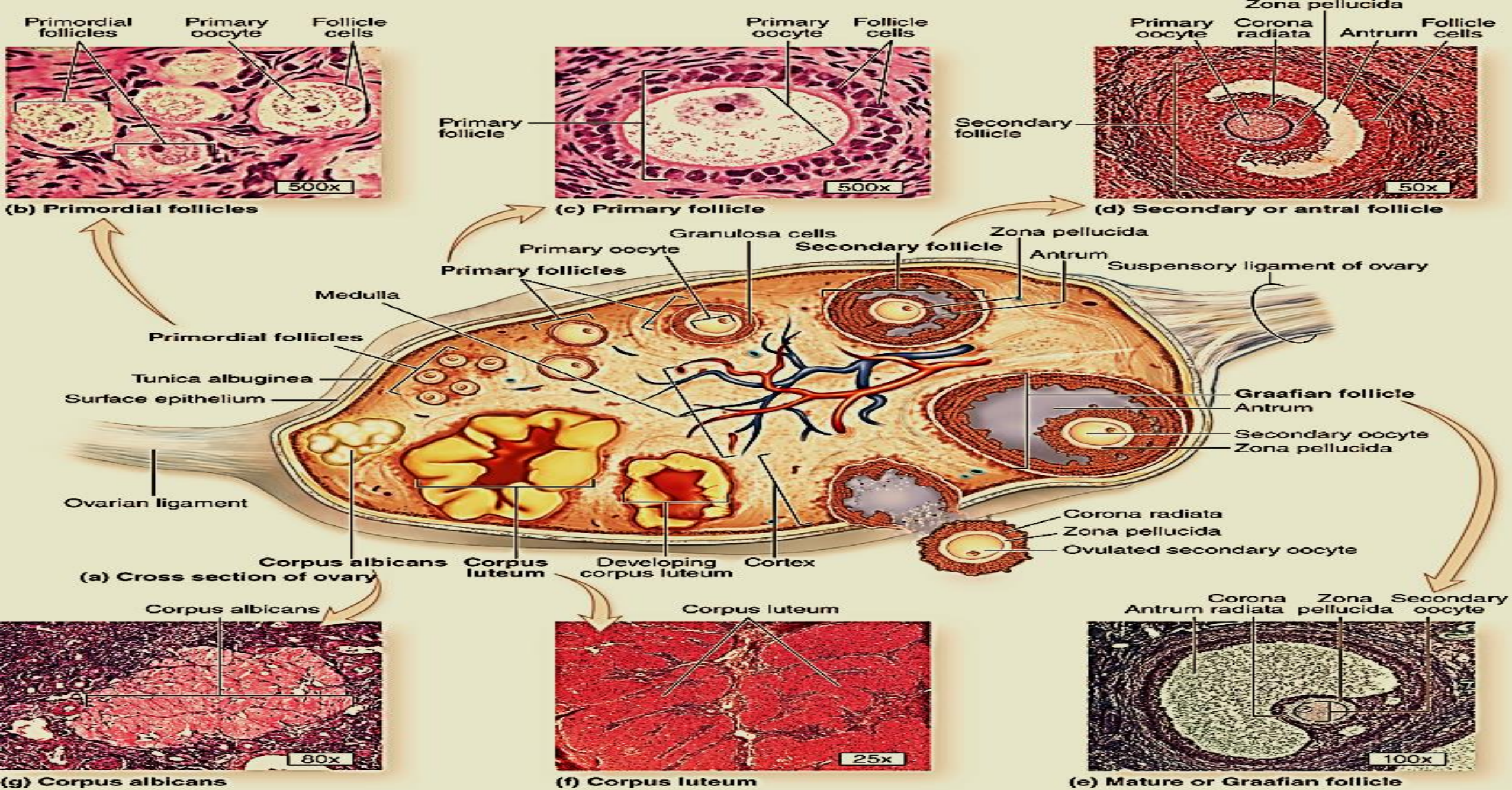
دستگاه تولیدمثل زن Female reproductive system

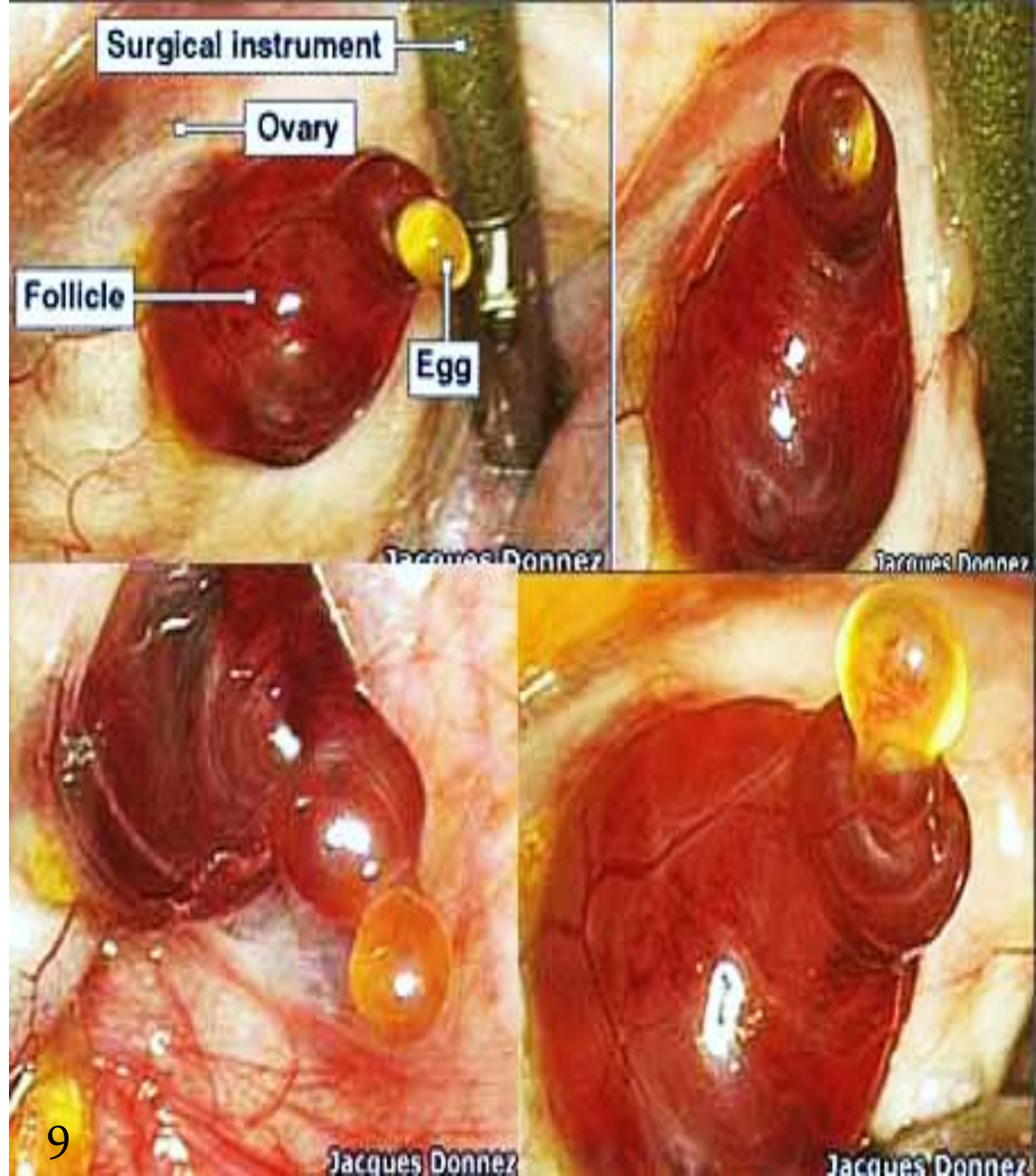
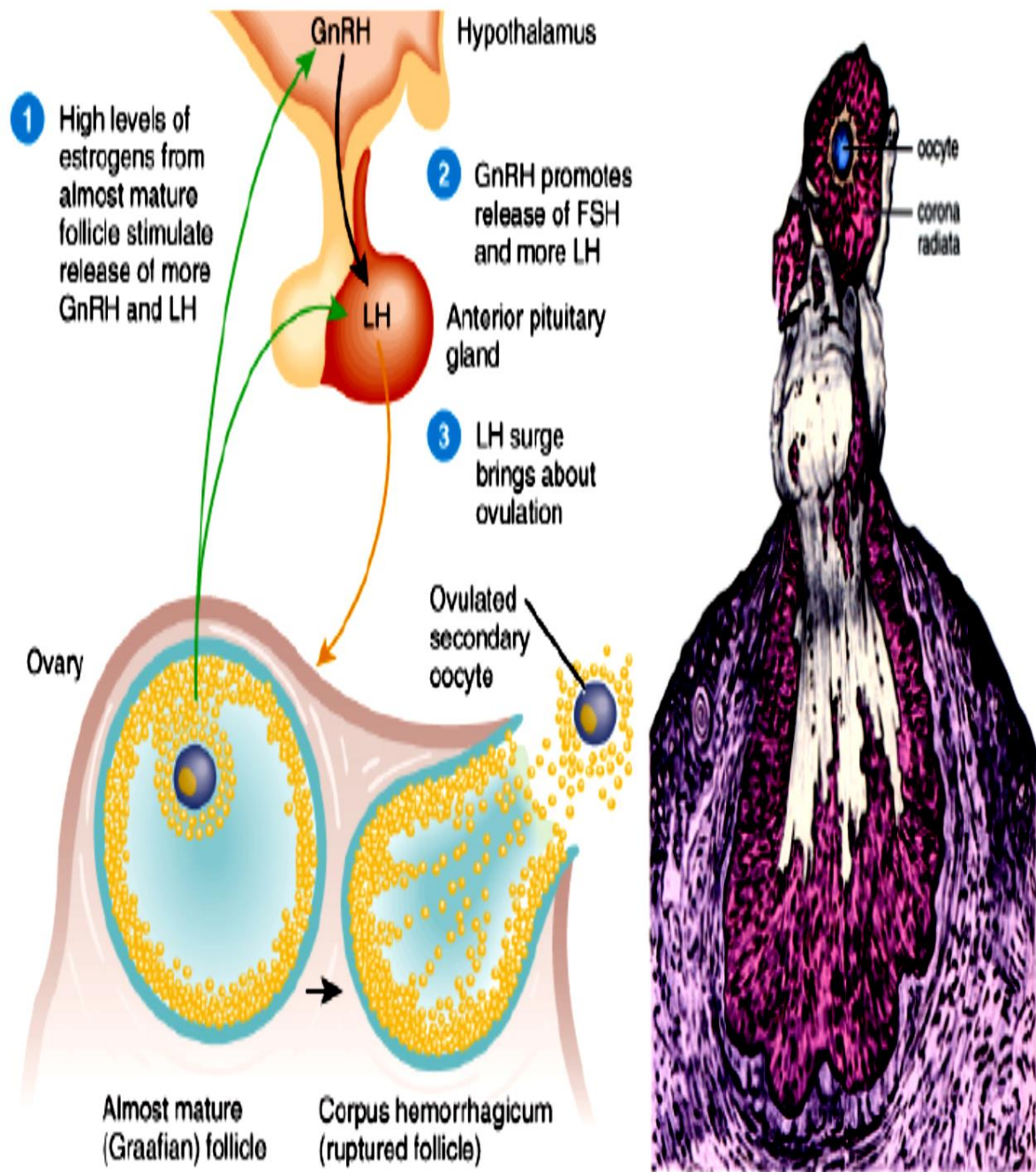


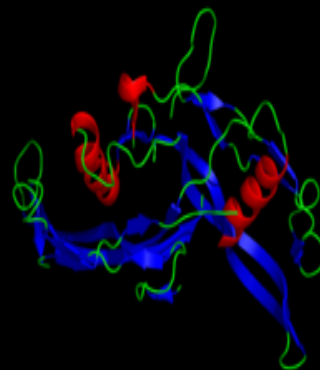
- دستگاه تولیدمثل در پشت صفاق قرار دارد.
- وظیفه ساخت گامت و چندین هورمون را دارد.
- اندام تناسلی داخلی: تخمدان، اویداکت، رحم، سرویکس (گردن رحم)، واژن و مهبّل
- اندام تناسلی خارجی: فرج، لب بزرگ و کوچک، کلیتوریس

- فولیکول‌های تخمدان 5 نوع است:
 - 1- فولیکول بدوی
 - 2- فولیکول اولیه
 - 3- فولیکول ثانویه
 - 4- فولیکول آنترال
 - 5- فولیکول گراف
- لایه‌های دیواره‌ی سلولی فولیکول گراف:
 - 1- تکای داخلی
 - 2- تکای خارجی
 - 3- گرانولوزا (کومولوس، کورونا رادیاتا)

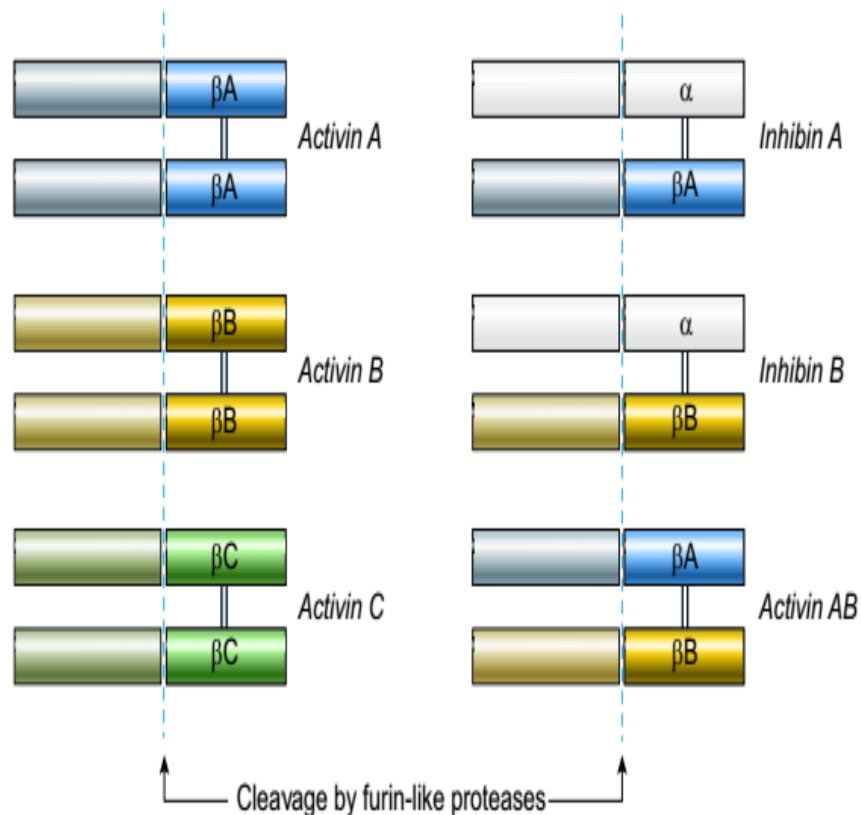








ACTIVIN



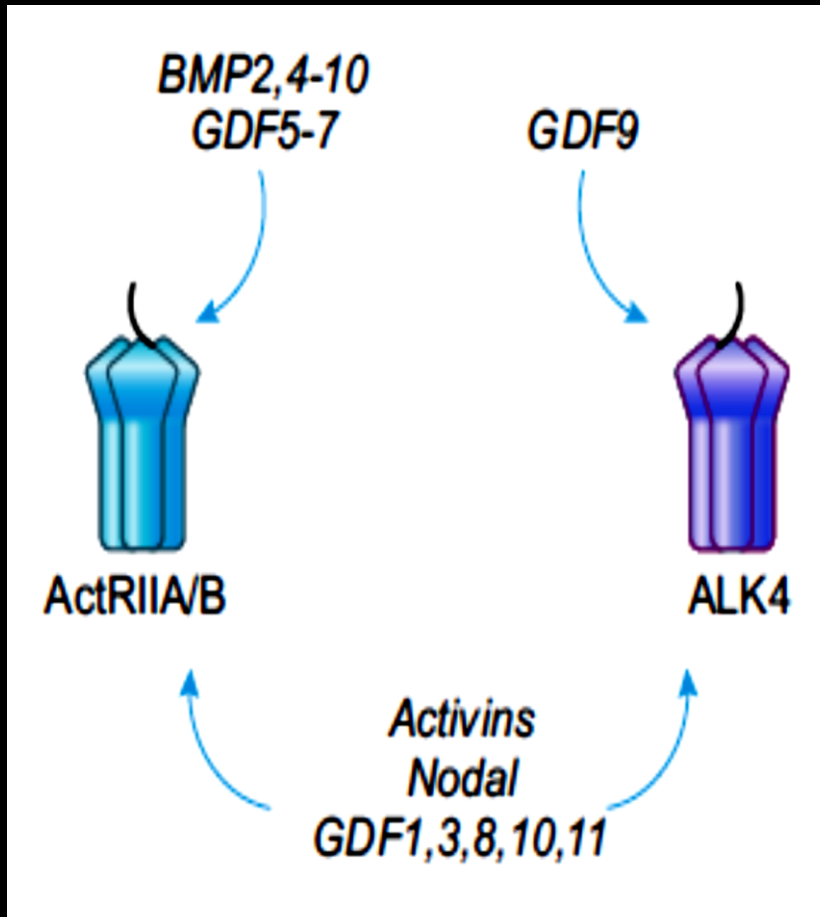
اکتیوین گلیکوپروتئین دیمری است از دو زیر واحد β که توسط پیوند دی سولفید به هم متصل شده است. اکتیوین متعلق به خانواده ی β Tgf است. اکتیوین در سال 1986 در مایع فولیکولی خوک به عنوان محرک FSH شناخته شد. اکتیوین در غدد جنسی، غده هیپوفیز، جفت و سایر ارگان‌ها تولید می‌شود. اکتیوین به عنوان محرک رشد، تکثیر سلولی، تمایز، تنظیم استروئید سازی، تنظیم چرخه قاعدگی، سلول‌های سرتولی و پروستات نقش دارد. سی سال تحقیق متوالی منجر به کشف اکتیوین A در اندام‌های جنسی زنانه و مردانه شد.

رستورهای اکتیوین

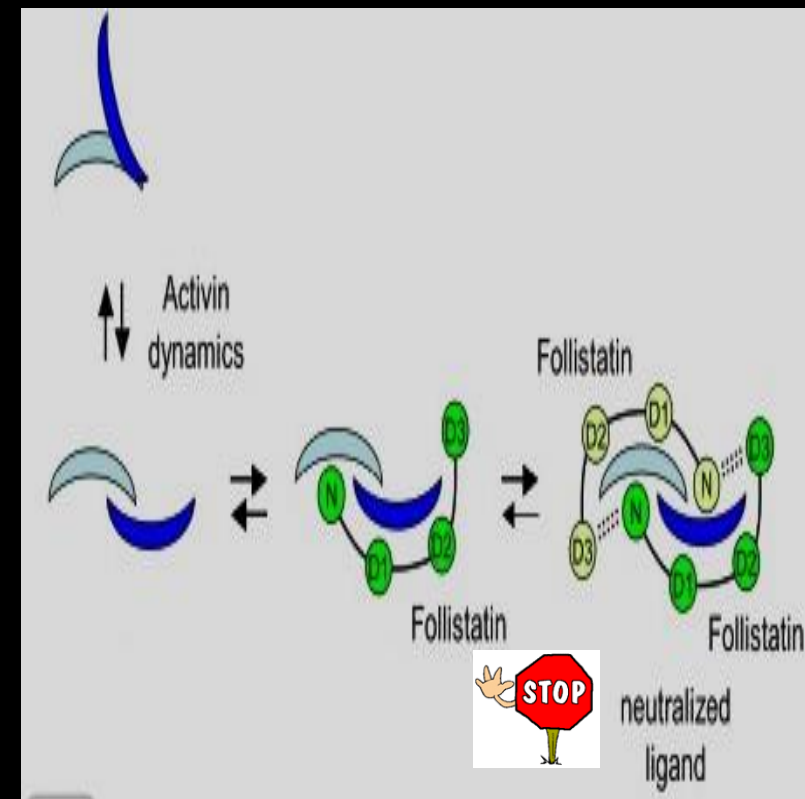
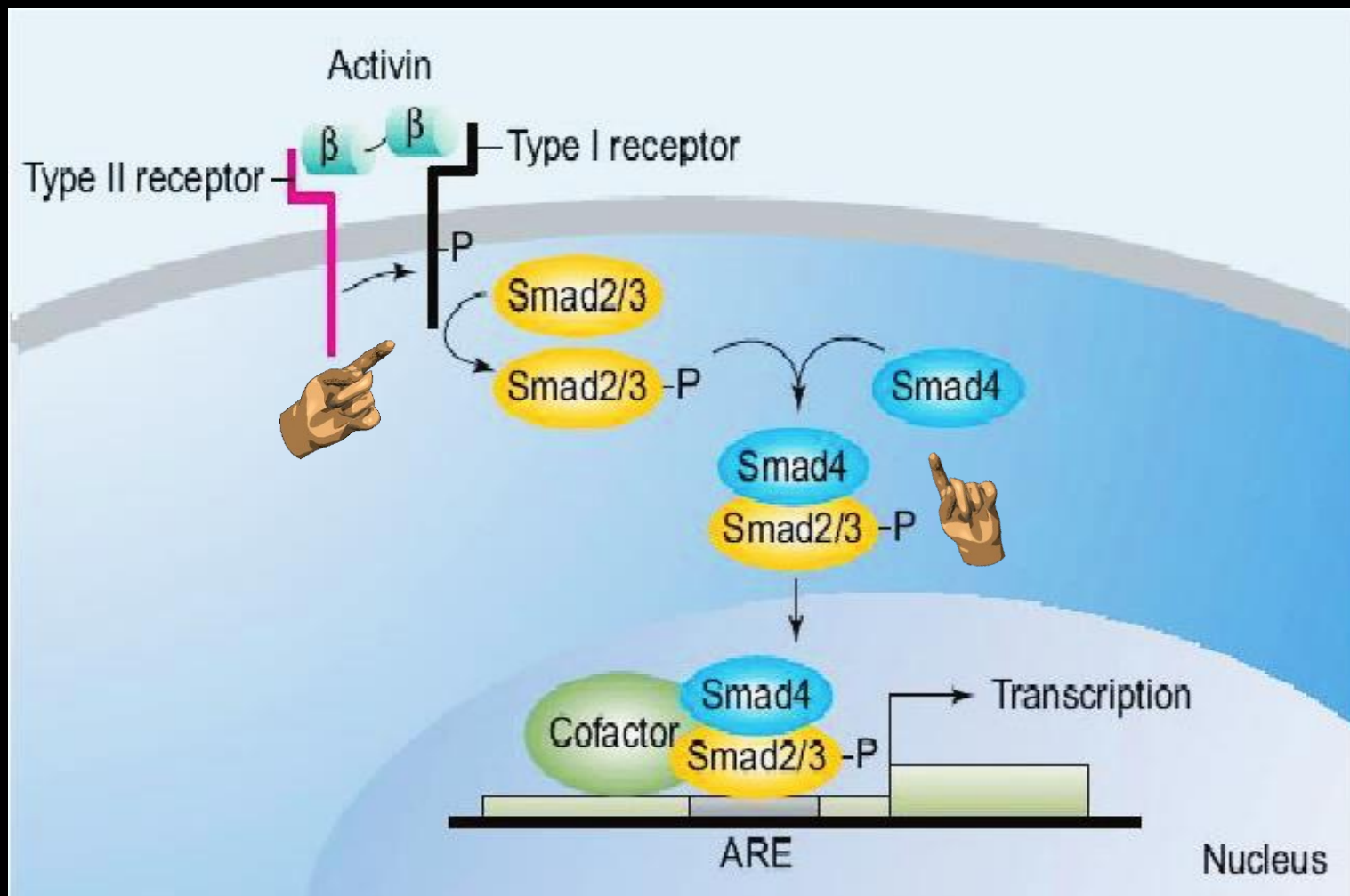
- اکتیوین دارای دو رستور (نوع 1 و نوع 2) ترانسمران سطح سلولی است. که در سطح سیتوپلاسمی فعالیت می‌کنند.
- رستور نوع اول وزن مولکولی کم، رستور نوع دوم وزن مولکولی آن بالاست.

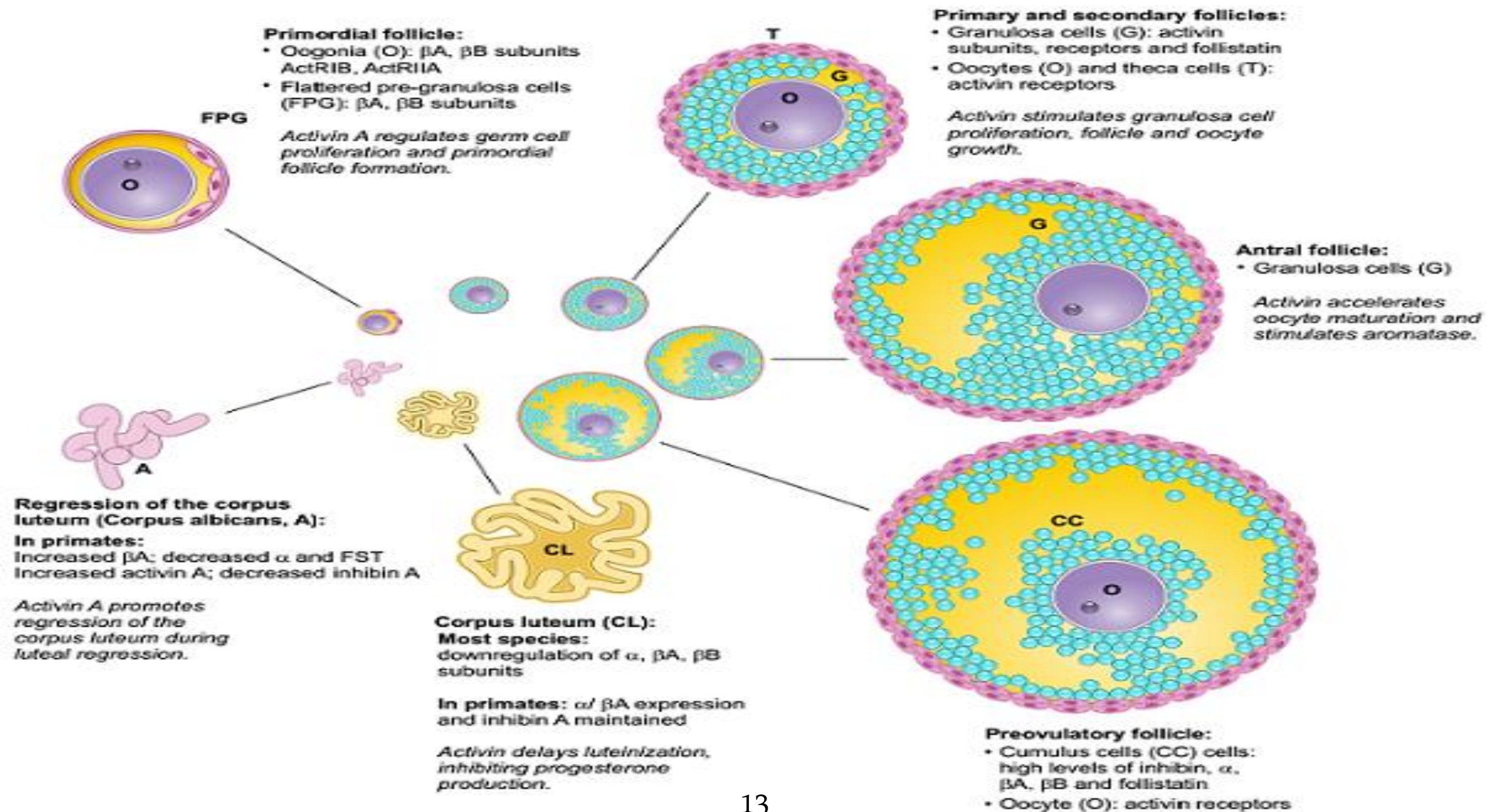
Activin type 1 receptors [ACVR1](#) [ACVR1B](#) [ACVR1C](#)
Activin type 2 receptors: [ACVRIIA](#), [ACVRIIB](#)

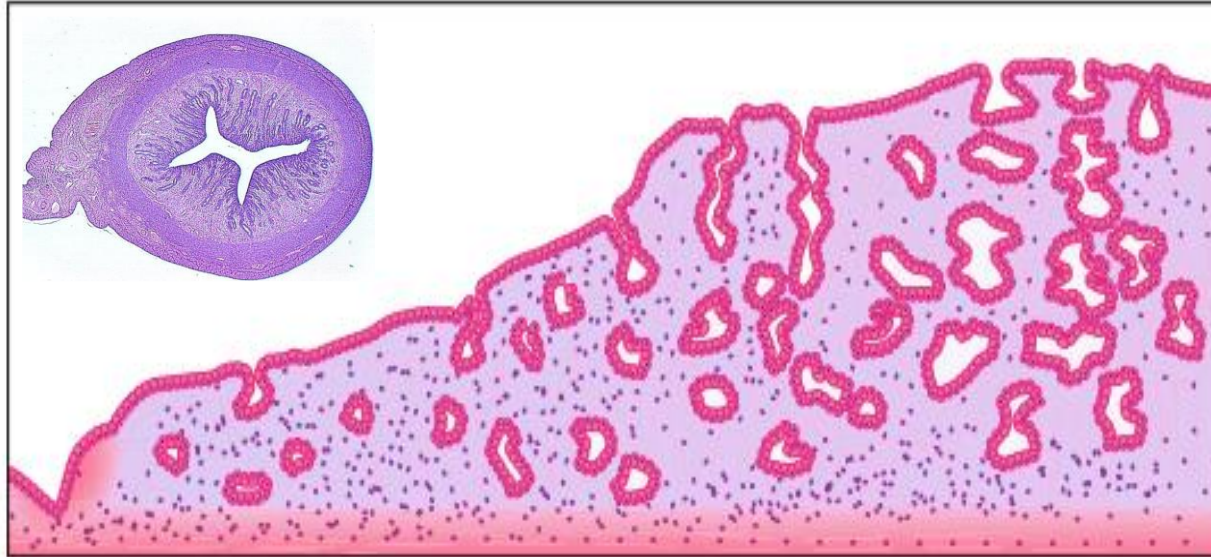
- رستور نوع 2 دارای دو همولگ است [ActRIIA](#) و [ActRIIB](#) در مسیر پایین دست فعالیت می‌کند و رستور نوع 1 [ActRI](#) در کلونینگ همولوژی 7 نوع مختلف رستور کینازی ALK نقش دارد.
- اعضای سوپر فامیلی $TGF\beta$ مانند Nodal و BMP و GDF به گیرنده‌های Activin متصل می‌شود.



مکانیزم عمل اکتیوین و فولیستاتین







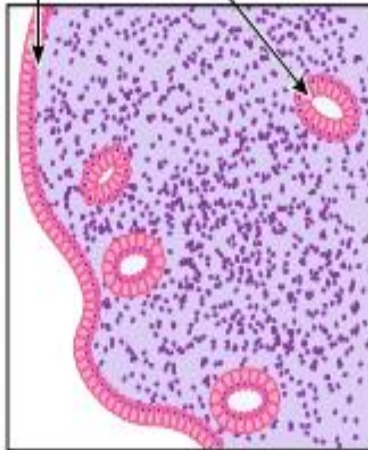
Menstruation:
Very weak β A subunit
in glandular epithelium

Early proliferative phase:
weak β A subunit in
luminal and glandular epithelium

Late secretory phase:
very strong β A subunit in luminal
and glandular epithelium



*Activin A contributes to endometrial
repair after menses*



*Activin A contributes to the
preparation of the endometrium for
embryo implantation*

Pregnant uterus

Fetal membranes:
 α , β A, activin receptors,
follistatin, FSTL3

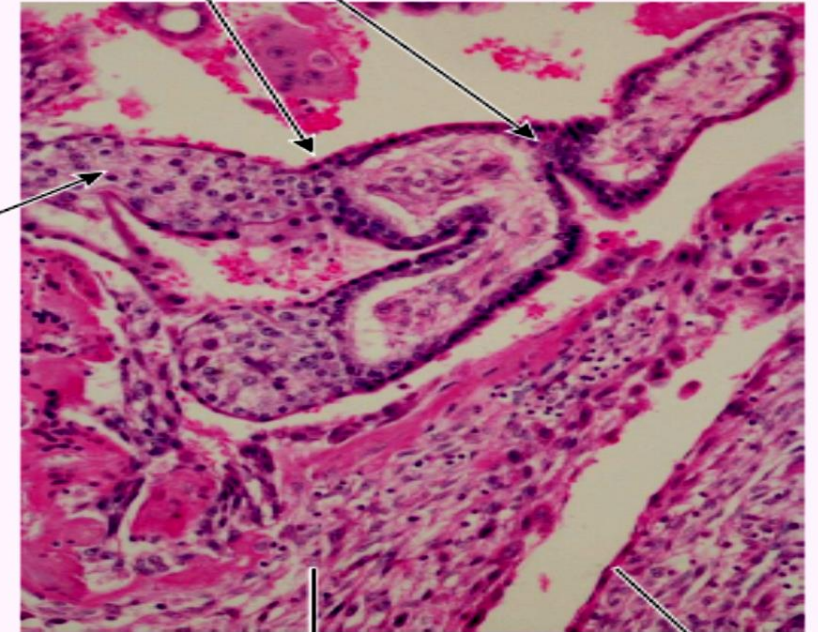
Placental villi
Cytotrophoblast: α , β A,
receptors, follistatin, FSTL3

Syncytiotrophoblast: β A,
receptors, FLRG, betaglycan

Activin A is involved in:

- Modulation of vascular adaptations of pregnancy
- Placental homonogenesis
- Prostaglandin secretion
- Cytotrophoblast proliferation and differentiation

*Activin A
regulates
extravillous
cytotrophoblast
invasion*

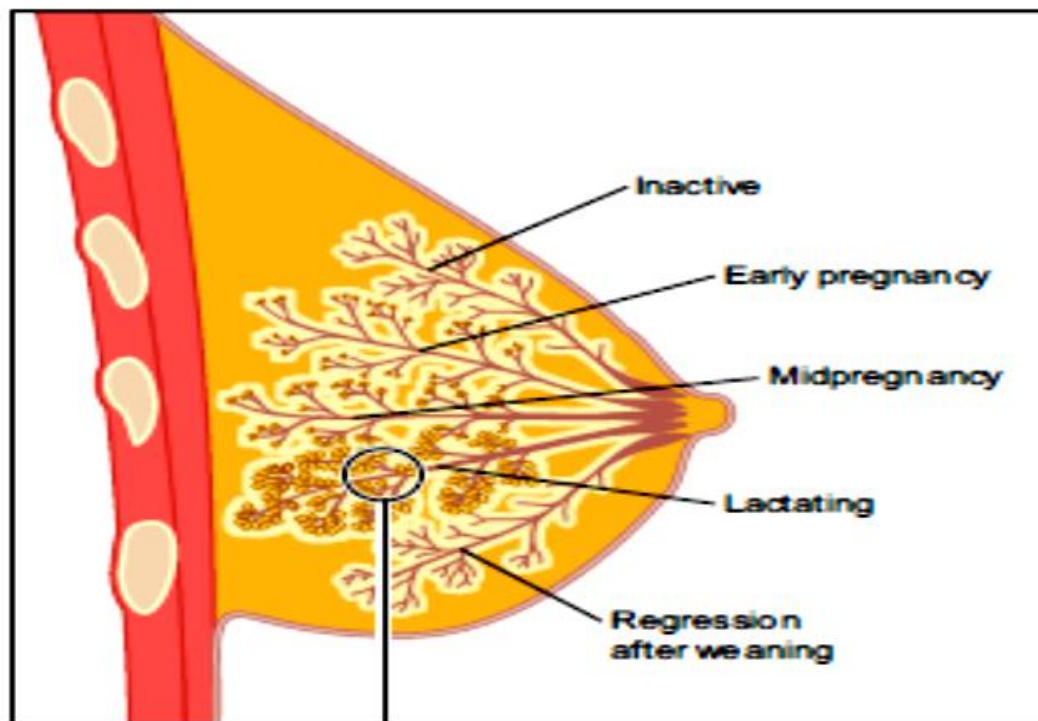


Decidualized stromal cells:
Increased β A, β B
and α subunits

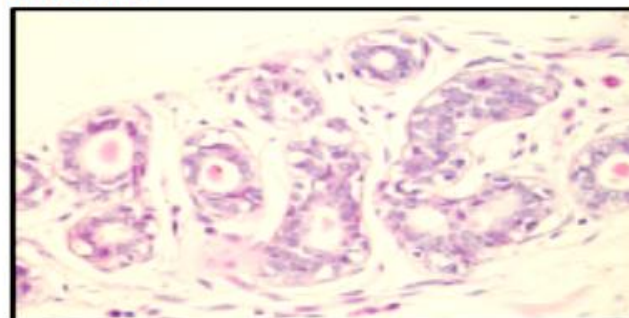
**Vascular endothelial
cells:** β A,
receptors,
follistatin

*Activin A regulates
endometrial decidualization and
primes the endometrium
for embryo implantation.*

Decidualization



Inactive



In human

Ductal and lobular epithelial cells: α , β A and β B subunits
Endothelial cells: α -subunit

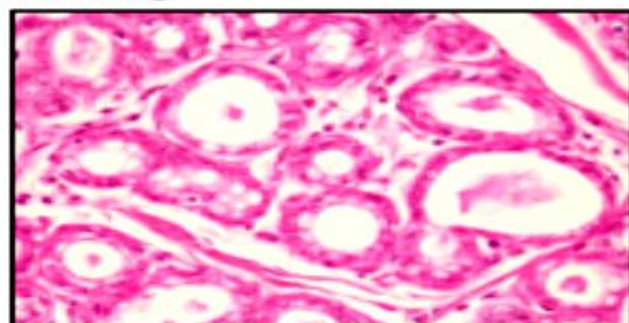
In bovine

β A, β B and α -subunits, ActRIB, ActRIA and follistatin increase in early and mid pregnancy mainly in luminal epithelial cells. ActRIA decreases, and actRIA is absent in late pregnancy.

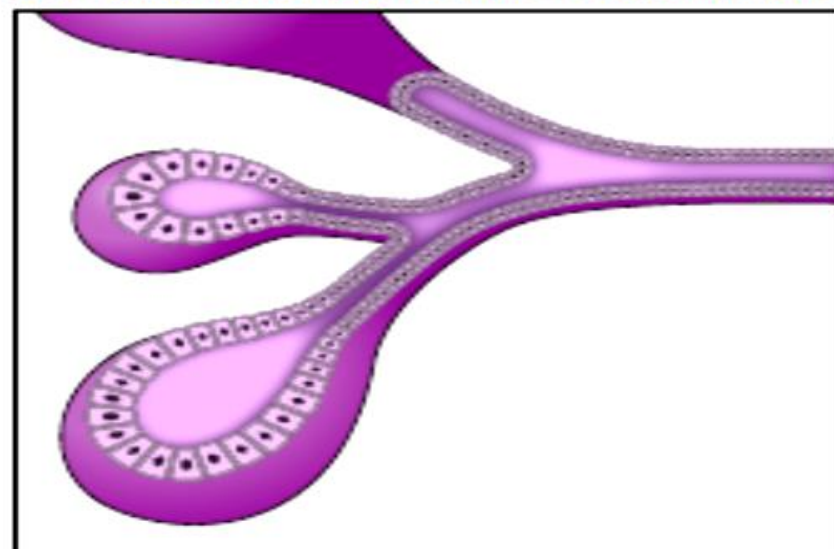
In mice

β A, β B and receptors proteins increase during lactation and tend to decrease during involution. α -subunit protein is only present in non parous and early lactating mammary gland.

Lactating

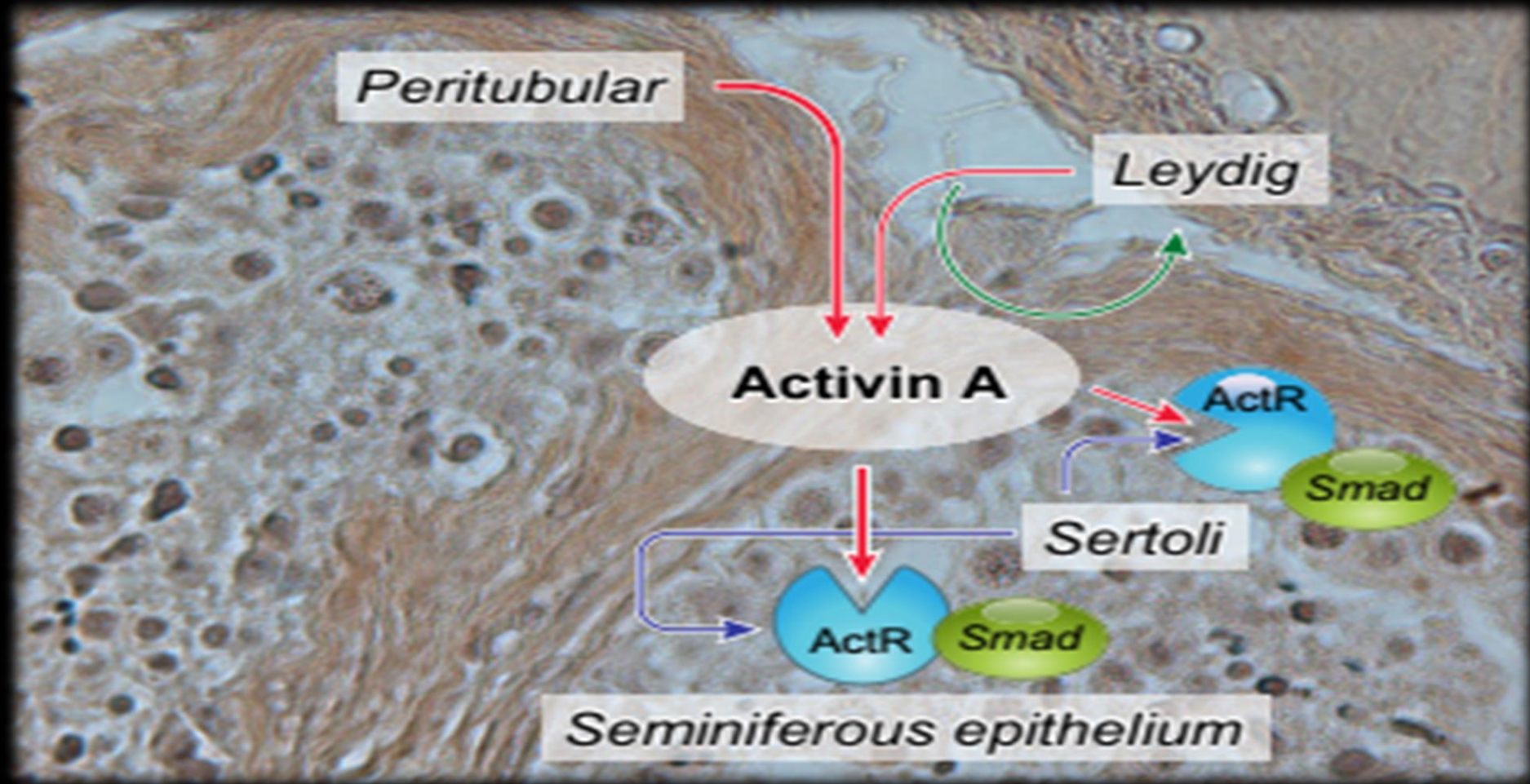


Activin β B subunit is involved in breast morphogenesis: ductal growth and alveolar epithelial differentiation.

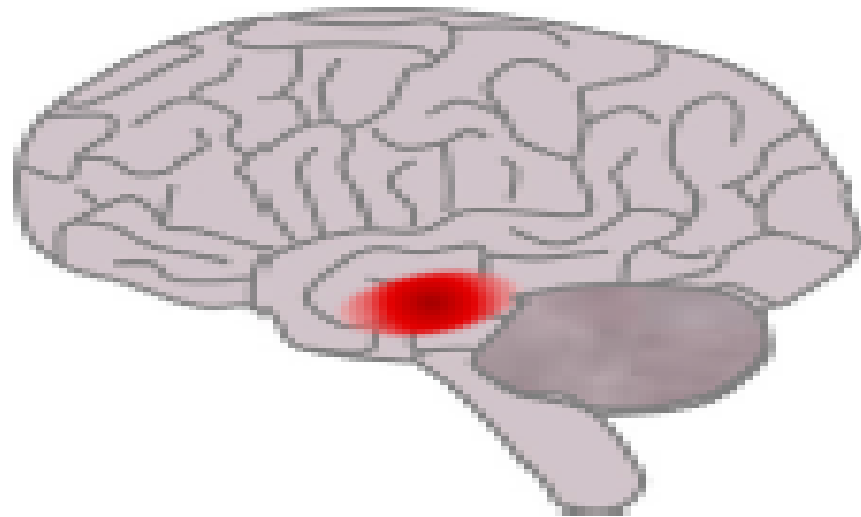


Activin related proteins may play a key role in regulating mammary branching morphogenesis and epithelial differentiation, which could be highly relevant to the molecular mechanisms leading to milk production

اثر اکتیوین A بر سیستم تناسلی نر



Brain



Hypothalamus

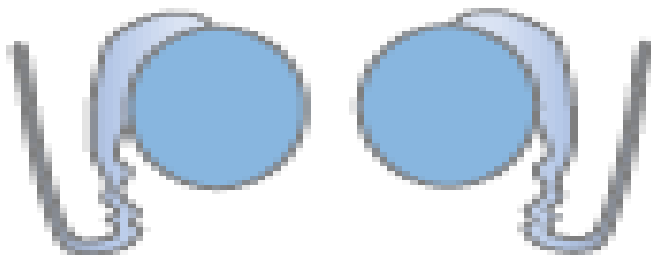
GnRH

Pituitary

Inhibin

Activin

Testes



Leydig cell

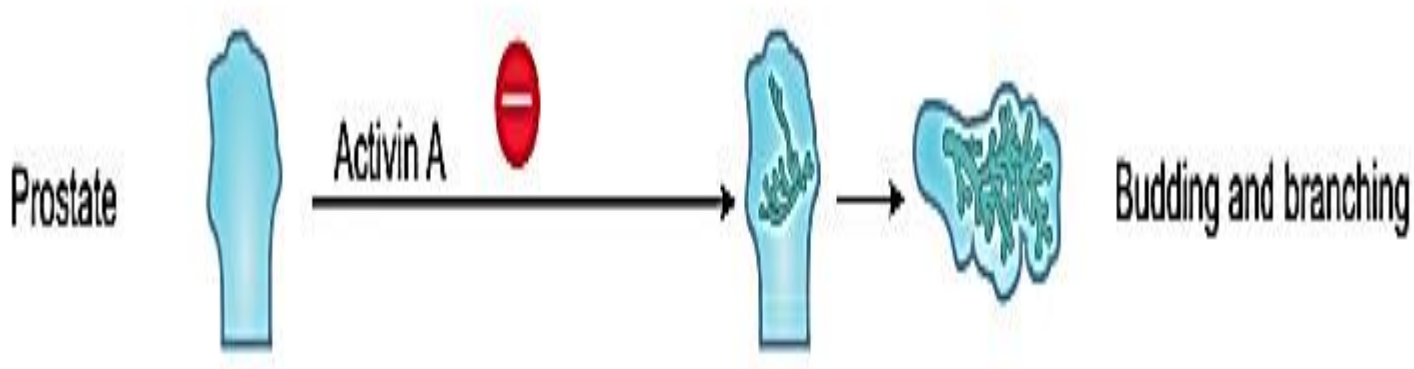
Sertoli cell

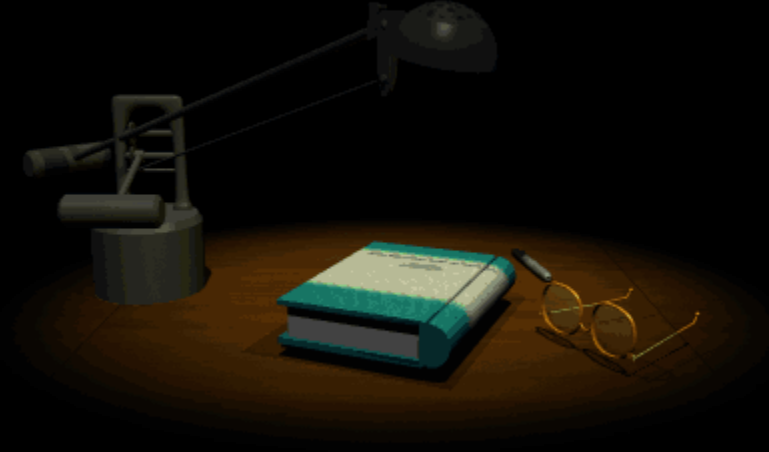
Activin

Inhibin

اثر اکتیوین بر پروستات

- غده پروستات باعث تولید Activin A می‌شود. اکتیوین در محدود کردن رشد پروستات نقش دارد.
- Activin A از تکثیر سلول‌های سرطانی پروستات جلوگیری می‌کند و مرگ آپوپتوتیک آنها را تحریک می‌کند، اما به طور متناقض پتانسیل متاستاتیک آنها افزایش می‌دهد.





نتیجه گیری:

- اکتیوین در تمایز سلول‌های گرانولوزای تخمدان، افزایش بیان گیرنده FSH، کاهش تولید آندروژن وابسته به LH، افزایش ترشح FSH از هیپوفیز، و عموماً راه اندازی رشد و تمایز فولیکول‌ها نقش دارد.
- در موش‌هایی که گیرنده اکتیوین آن‌ها غیرفعال شده است، ترشح FSH کم می‌شود و این حیوانات نابارور نیز هستند.
- همچنین مورفوژنز ارگان‌های شاخه دار مانند پروستات، ریه و به ویژه کلیه را تنظیم می‌کند.

Reference:

1. ACTIVIN A IN MAMMALIAN PHYSIOLOGY

Enrrico Bloise, Pasquapina Ciarmela, Cynthia Dela Cruz, Stefano Luisi, Felice Petraglia,
And Fernando M. Reis. *Physiol Rev* 99: 739–780, 2019. Published December 12, 2018; doi:10.1152/physrev.00002.2018

2. Activins in Male Reproduction

Kate L Loveland, Hudson Institute of Medical Research, Clayton, VIC, Australia; and Monash University, Clayton, VIC, Australia © 2018 Elsevier Inc. All rights reserved.



