

بررسی ارتباط واریانت ژنتیکی UCP2 45bp ins/del با ناباروری آیدیوپاتیک در مردان

آرزو قادری^۱، لیلا کهن^{۲،*}، زهرا انوار^۳

(۱) گروه زیست شناسی، واحد ارسنجان، دانشگاه آزاد اسلامی، ارسنجان، ایران

(۲) باشگاه پژوهشگران جوان و نخبگان، واحد ارسنجان، دانشگاه آزاد اسلامی، ارسنجان، ایران

(۳) مرکز تحقیقات ناباروری، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۶/۳/۲۴

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۶/۷/۲۵

چکیده

مقدمه: ناباروری یکی از مشکلات سلامت تولید مثل است که بسیاری از زوجین را در جهان تحت تاثیر قرار داده است و منجر به آسیب های روانی و عاطفی در زوجین می گردد. اعتقاد بر این هست که پروتئین های میتوکندریایی نقش مهمی در فرآیندهای ناباروری مردان دارند. یکی از مهم ترین این پروتئین ها UCP-2 می باشد که بیشتر از ده درصد پروتئین های غشای داخلی میتوکندری را تشکیل می دهد. هدف از این مطالعه بررسی ارتباط بین چندشکلی ژنتیکی UCP2 45bp ins/del و ناباروری آیدیوپاتیک در مردان بود.

مواد و روش ها: در این مطالعه مورد-شاهدی، پلی مورفیسم UCP-2 در ۱۹۶ بیمار مبتلا به ناباروری آیدیوپاتیک و ۲۷۶ فرد سالم بررسی شد. ژنوتیپ UCP2 45bp ins/del با کمک روش PCR مشخص گردید. هم چنین، مقایسه فراوانی ژنوتیپی و آللی در دو گروه بیمار و کنترل به وسیله آزمون رگرسیون لجستیک انجام پذیرفت.

یافته های پژوهش: ارتباطی بین ژنوتیپ های پلی مورفیسم UCP2 45 bp ins/del و استعداد ابتلا به ناباروری آیدیوپاتیک مشاهده نشد ($P>0.05$) اما اختلاف نزدیک به معنی داری در توزیع ژنوتیپ II بین افراد کنترل و بیمار وجود داشت ($P=0.08$). به علاوه، آنالیز داده ها نشان داد که آلل I دارای اثر حفاظتی در برابر ناباروری آیدیوپاتیک مردان می باشد ($P=0.039$, OR: 0.729, 95% CI=0.540-0985).

بحث و نتیجه گیری: این مطالعه برای اولین بار، نشان داد که آلل I در پلی مورفیسم UCP2 45 bp ins/del دارای اثر حفاظتی در برابر بروز ناباروری آیدیوپاتیک مردان می باشد. مطالعات دیگری با تعداد نمونه بیشتر و در جمعیت های نژادی مختلف برای تایید نتایج این مطالعه لازم می باشد.

واژه های کلیدی: آیدیوپاتیک، ناباروری مردان، UCP-2، پلی مورفیسم

* نویسنده مسئول: گروه زیست شناسی، واحد ارسنجان، دانشگاه آزاد اسلامی، ارسنجان، ایران-باشگاه پژوهشگران جوان و نخبگان، واحد ارسنجان،

دانشگاه آزاد اسلامی، ارسنجان، ایران

Email: Kohan@iaua.ac.ir

Copyright © 2018 Journal of Ilam University of Medical Science. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution international 4.0 International License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits copy and redistribute the material, in any medium or format, provided the original work is properly cited.

مقدمه

ناباروری به عدم بارداری پس از یک سال مقاربت محافظت نشده زوج اطلاق می شود (۱). ناباروری مردان یک مشکل عمده در زمینه بهداشت در جوامع امروز محسوب می شود که تقریباً ۱۰ تا ۱۵ درصد از زوج ها را در سراسر دنیا درگیر می کند (۲،۳). خصوصاً در جوامع غربی، ۱۵ درصد از زوج ها با تشخیص ناباروری مردان مواجه می باشند (۴). ناباروری مردان یک سندروم چندعاملی می باشد که طیف گسترده ای از اختلالات را شامل می شود (۵). نواقص آناتومیک تحت عنوان ناباروری مردان شامل واریکوسل، پیچش حاصل از آسیب عروقی، انسداد مجاری عبور اسپرم از بیضه و انزال ناموفق، عفونت های دستگاه تناسلی، ناکارآمدی گامتوژن، اختلالات ژنتیک مولکولی، اختلالات غدد درون ریز و مشکلات ایمونولوژیک می باشد (۵،۶). حدود ۵۰ درصد از موارد ناباروری مردان هنوز بدون علت می باشد و تحت عنوان ناباروری آیدیوپاتیک مردان طبقه بندی می شوند (۷). این عارضه بر اثر میانکنش بین عوامل محیطی و ژنتیکی ایجاد می شود (۸،۹). به علاوه ریزحذف های کروموزوم Y، مطالعات اخیر بیان کننده این نکته می باشند که پلی مورفیسم ای ژنی در کروموزوم های اتوزوم می توانند نقش مهمی در ایجاد این بیماری ایفا کنند (۱۰،۱۱).

UCP ها ناقلان میتوکندریایی می باشند که کارایی فسفریلایسیون اکسیداتیو میتوکندریایی را از طریق تسهیل نشت پروتون و تا حدودی به وسیله از هم پاشیدن گرادانت پروتون کاهش می دهند (۱۲). اطلاعات کنونی سه نقش عمده برای UCP ها بیان می کند: ترموژن، نگهداری تعادل ردوکس و کاهش تولید ROS، UCP1 که از سال ها پیش شناخته شده است، منحصر به بافت چربی قهوه ای می باشد و به واسطه القای نشت هیدروژن، شیب الکتروشیمیایی هیدروژن را در دو سوی غشای داخلی میتوکندری کاهش داده و بدین ترتیب نقش مهمی در ترموژن دارد. مشخص شده است که UCP2 بر خلاف UCP1 اهمیت زیادی در ترموژن ندارد، اما آن چه که به خوبی شناخته شده، این است که این پروتئین فعالیت پایه

ناچیزی برای انتقال یون هیدروژن در غشای میتوکندری دارد که با حضور فعال کننده های خاص این عملکرد فوق العاده افزایش می یابد (۱۳).

ژن UCP2 در موقعیت 11q13 قرار دارد و ساختار ژن های UCP2 در گونه های مختلف دارای ۸ اگزون و ۷ اینترون می باشد که از این لحاظ شباهت قابل توجهی بین UCP2 گونه های مختلف دیده می شود (۱۴). بیان شده که UCP2 باعث ایجاد و جایگزینی یک مسیر برای پروتون و ورود ATP به ماتریکس میتوکندری به عنوان یک حامل اسیدهای چرب می شود و با این عملکرد نقش مهمی در تنظیم انرژی و برقراری تعادل در حالت استراحت و اکسیداسیون اسید چرب دارد (۱۵). مطالعات گذشته نشان داده اند که UCP2 در میتوکندری بیضه حضور (۱۳) و تحت هایپرترمیای بیضه بیان بالایی دارد که این موضوع بیان کننده در برداشتن نقش حفاظتی UCP2 برای سلول های زایای بیضه ای در برابر آپوپتوز می باشد (۱۶). با توجه به نقش حفاظتی UCP2 در بیضه، هدف از انجام این مطالعه، بررسی ارتباط واریانت ژنتیکی UCP2 45bp ins/del با ناباروری آیدیوپاتیک در مردان می باشد.

مواد و روش ها

جمعیت مورد بررسی در این مطالعه شامل ۱۹۶ مرد مبتلا به ناباروری آیدیوپاتیک و ۲۷۸ مرد بارور به عنوان گروه شاهد می باشد. نمونه های خون افراد از بیمارستان مادر و کودک واقع در شیراز جمع آوری شد. ۵ میلی لیتر خون محیطی جهت بررسی پلی مورفیسم 45 bp ins/del واقع در ژن UCP-2 پس از اخذ رضایت آگاهانه در لوله های حاوی EDTA جمع آوری شد. سپس نمونه های جمع آوری شده به همراه پرسش نامه ای که در آن اطلاعات افراد مورد مطالعه وجود داشت، به آزمایشگاه منتقل گردیدند.

DNA نمونه های جمع آوری شده توسط روش Salting out استخراج گردید (۱۷). در این مطالعه جهت شناسایی پلی مورفیسم 45 bp ins/del از یک جفت پرایمر اختصاصی استفاده شد که توسط Wang و همکاران او طراحی و استفاده شده بود (جدول شماره ۱) (۱۵).

واکنش PCR در حجم نهایی $12/5 \mu\text{l}$ شامل $6/25 \mu\text{l}$ PCR master mix شرکت Ampliqon، $0/5 \mu\text{l}$ از پرایمرهای Forward و Reverse با غلظت 10 پیکومول بر میکرولیتر، $1 \mu\text{l}$ از DNA استخراج شده و $3/75 \mu\text{l}$ آب مقطر تا حجم $12/5 \mu\text{l}$ انجام شد. برنامه دمایی و زمانی دمای PCR شامل دناتوراسیون اولیه به دمای 95 درجه سانتی گراد به مدت 5 دقیقه و 35 چرخه شامل دناتوراسیون با دمای 95 درجه سانتی گراد به مدت 45 ثانیه، اتصال با دمای 68 درجه سانتی گراد به مدت 45 ثانیه و طولی سازی با دمای 72 درجه سانتی گراد به مدت 45 ثانیه صورت گرفت. واکنش PCR با مرحله طولی سازی نهایی با دمای 72 درجه سانتی گراد به مدت 7 دقیقه به خاتمه رسید و نمونه ها در دمای 4 درجه سانتی گراد نگهداری شدند. ارتباط بین ژنوتیپ ها و ریسک فاکتورهای مختلف با استعدادهای ابتلا به ناباروری آیدیوپاتیک با استفاده از آنالیز آماری χ^2 ، رگرسیون لجستیک و محاسبه OR با فاصله اطمینان 95 درصد انجام شد. هم چنین مقایسه میانگین ها با استفاده از t-test به وسیله نرم افزار SPSS vol.18 مورد بررسی قرار گرفت.

یافته های پژوهش

در این مطالعه مورد-شاهدی، تعداد 196 مرد مبتلا به ناباروری آیدیوپاتیک با میانگین سنی $35/4 \pm 7/4$ با

278 مرد که از نظر باروری سالم بودند با میانگین سنی $36/07 \pm 7/9$ مورد مقایسه قرار گرفتند. مقایسه میانگین سنی افراد نشان داد که اختلاف معنی داری بین سن دو گروه کنترل و بیمار وجود ندارد ($P=0.322$).

پس از اتمام PCR و انجام الکتروفورز، آلل های دارای insertion محصولی با طول 502 bp و آلل های دارای deletion محصول به طول 457 bp را روی ژل آگارز نشان دادند (شکل شماره ۱).

بررسی فراوانی ژنوتیپ 45 bp ins/del در دو گروه بیمار و کنترل نشان داد که فراوانی ژنوتیپ DD در دو گروه بیمار و کنترل به ترتیب $61/2$ درصد و $51/2$ درصد، فراوانی ژنوتیپ ID در گروه بیمار و کنترل به ترتیب $32/7$ درصد و $61/2$ درصد و فراوانی ژنوتیپ II به ترتیب در گروه بیمار و کنترل $6/1$ درصد و $10/1$ درصد می باشد.

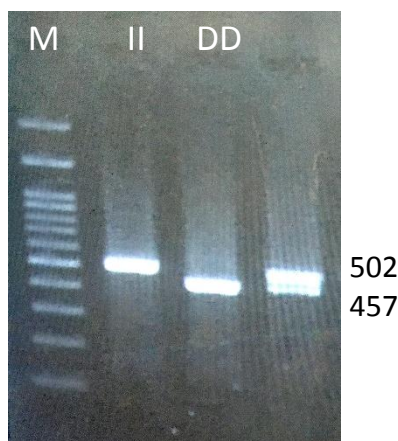
بررسی توزیع ژنوتیپ ها نشان داد که گروه کنترل در تعادل هاردی واینبرگ می باشد ($P=0.101$ ، $df=2$ ، $\chi^2=2.678$). هم چنین، مقایسه این توزیع ژنوتیپ در بین دو گروه بیمار و کنترل نشان داد که ژنوتیپ II ارتباط نزدیک به معنی داری با ناباروری آیدیوپاتیک دارد ($P=0.08$) به علاوه، آنالیز داده ها نشان داد که آلل I دارای اثر حفاظتی در برابر بروز ناباروری آیدیوپاتیک مردان می باشد ($P=0.039$) (جدول شماره ۲).

جدول شماره ۱. توالی پرایمر های استفاده شده جهت شناسایی پلی مورفیسم 45 bp ins/del واقع در ژن UCP-2

پرایمرها	Sequence (5' → 3')
Forward	CAGTGAGGGAAGTGGGAGG
Reverse	GGGGCAGGACGAAGATTC

جدول ۲: بررسی پلی مورفیسم 45 bp ins/del ژن UCP-2 در مردان با ناباروری آیدیوپاتیک و مردان سالم

ژنوتیپ/آلل	کنترل (%)	بیمار (%)	OR (CI ۹۵%)	P
DD	۱۴۸ (۵۳/۲)	۱۲۰ (۶۱/۲)	۱	-
ID	۱۰۲ (۶۱/۲)	۶۴ (۳۲/۷)	$0/774 (-0/522-1/148)$	$0/203$
II	۲۸ (۱۰/۱)	۱۲ (۶/۱)	$0/529 (-0/258-1/084)$	$0/082$
D	۳۹۸ (۷۲)	۳۰۴ (۷۸)	۱	-
I	۱۵۸ (۲۸)	۸۸ (۲۲)	$0/729 (-0/540-0/985)$	$0/039$



شکل شماره ۱. تعیین ژنوتیپ پلی مورفیسم UCP2 45 bp ins/del ژن توسط تکنیک PCR. M: مارکر 100bp، آلل دارای insertion محصولی با طول 502 bp و آلل دارای deletion محصول به طول 457 bp را روی ژل آگارز نشان می دهد.

بحث و نتیجه گیری

استرس اکسیداتیو بیضه ای یکی از دلایل عمده در خصوص ناباروری مردان می باشد که منجر به آسیب رساندن به گامتوژن می شود (۱۸،۱۹). ROS و منبع اصلی آن، میتوکندری، نقش حیاتی در آپوپتوز سلول های زایای القا شده توسط هایپرترمیا ایفا می کنند (۲۰،۲۱). نتایج مطالعات مبنی بر این است که نشت پروتون به عنوان مکانیسم احتمالی کنترلی برای تولید ROS میتوکندریایی در بیضه می باشد که با جداکنندگی خفیف منجر به کاهش توانایی غشای میتوکندری می شود و از این رو تولید ROS را نیز کاهش می دهد (۲۲). چنین الگوی مشابهی در پراکسیداسیون لیپیدی مشاهده شده است که پیشنهاد می کند نشت پروتون در میتوکندری بیضه ای نقش مهمی در کنترل کردن آسیب وابسته به ROS ایفا می کند (۲۲).

UCP ها در غشای داخلی میتوکندری قرار دارند (۲۳). UCP2 نشت پروتون را راه اندازی کرده و تولید ATP را کاهش می دهد (۲۴) و چنین فعالیتی به طور مثبت توسط سوپر اکساید تنظیم می شود (۲۵). مطالعات اخیر نشان داده اند که UCP2 در میتوکندری بیضه حضور دارد (۱۳). بیان بالای UCP2 در شرایط هایپرترمیای بیضه ای بیان کننده نقش حافظتی در برابر آپوپتوز در یک مدل رده سلولی برای سلول های زایای بیضه ای می باشد (۱۶). پروتئین UCP2

اسپرمتیدهای elongate یافت می شود. در واقع UCP2 قادر به محافظت از سلول های زایا در برابر آپوپتوز می باشد و حضور آن در اسپرمتیدهای elongate می تواند توضیحی برای این مسئله باشد که چرا این سلول ها نسبت به آپوپتوز ناگهانی در شرایط نرمال مقاوم تر می باشند (۱۶). هم چنین سطوح افزایش یافته پروتئین UCP2 در میتوکندری بیضه ای مربوط به حیوانات مسن یافت شده است که می تواند با افزایش نشت پروتون در موجودات مسن در ارتباط باشد (۲۶).

پلی مورفیسم UCP2 45 ins/del، یک درج 45bp در اگزون 8 ترجمه نشدنی ژن UCP2 است که پایداری mRNA UCP2 را تحت تاثیر قرار دهد. هم چنین بیان شده که ژنوتیپ ins/del در مقایسه با ژنوتیپ های ins/ins و del/del با افزایش میزان پایه سوخت و ساز چربی بیشتر در ارتباط است (۱۵). Zhang و همکاران در سال ۲۰۱۲ نشان دادند که UCP2 قادر به محافظت و کاهش آپوپتوز در سلول های زایای بیضه افرادی بوده که سلول های جنسی آنان دچار مرگ شده بودند (۱۶). در سال ۲۰۱۲ Papazoglu و همکاران ارتباط معناداری را بین پلی مورفیسم UCP2 45 bp و کاهش چربی های آزاد بدن و شاخص توده بدنی افراد مشاهده کردند (۲۷). هم چنین در مطالعات اخیر ارتباط این پلی مورفیسم با خطر بیماری های قلبی-عروقی (۲۸)، Tardive Dyskinesia در بیماران

مردان پرداخته شد. نتایج حاصل از این مطالعه حاکی از اثر حفاظتی پلی مورفیسم UCP2 45 bp ins/del ژن UCP2 در بروز ناباروری آیدیوپاتیک در مردان بود. تکرار مطالعه در جمعیت های بزرگ تر و نژادهای مختلف جهت تایید نتایج حاصله مورد نیاز می باشد.

سپاسگزاری

این تحقیق برگرفته از پایان نامه کارشناسی ارشد با شماره ثبت ۱۶۰۵۰۳۷۳۹۲۲۰۰۸ می باشد. که با حمایت مالی دانشگاه آزاد اسلامی واحد ارسنجان صورت گرفته است؛ نویسندگان مقاله کمال تقدیر و تشکر را از افراد شرکت کننده در این پژوهش دارند.

References

1. Isaksson R, Tiitinen A. Present concept of unexplained infertility. *Gynecol Endocrinol* 2004;18:278-90.
2. Li C, Zhou X. Gene transcripts in spermatozoa markers of male infertility. *Clin Chim Acta* 2012;413:1035-8. doi: 10.1016/j.cca.2012.03.002
3. Ji G, Long Y, Zhou Y, Huang C, Gu A, Wang X. Common variants in mismatch repair genes associated with increased risk of sperm DNA damage and male infertility. *BMC Med* 2012;10:49. doi: 10.1186/1741-7015-10-49.
4. Der Kretser D. Male infertility. *The lancet* 1997; 349:787-90.
5. Dada R, Thilagavathi J, Venkatesh S, Esteves SC, Agarwal A. Genetic testing in male infertility. *Open Reprod Sci J* 2011;3:42-56.
6. Matzuk MM, Lamb DJ. Genetic dissection of mammalian fertility pathways. *Nat Cell Biol* 2002;4: 41-9. doi: 10.1038/ncb-nm-fertilityS41
7. Zhang J, Qiu SD, Li SB, Zhou DX, Tian H, Huo YW, et al. Novel mutations in ubiquitin-specific protease 26 gene might cause spermatogenesis impairment and male infertility. *Asian J Androl* 2007;9:809-14. doi: 10.1111/j.1745-7262.2007.00305.x
8. Zhou D, Wang H, Zhang J. Di-n-butyl phthalate exposure induces oxidative stress in epididymis of adult Rats. *Toxicol Ind Health* 2011;27:65-71. doi: 10.1177/0748233710381895

مزمین اسکیزوفرنی (۲۹) و عفونت مجرای عصبی (۳۰) مورد بررسی قرار داده شده است. در مطالعه حاضر ارتباط پلی مورفیسم UCP2 45 bp ins/del و استعداد ابتلا به ناباروری آیدیوپاتیک در مردان بررسی شد و مشاهده شد که آلل i دارای اثر حفاظتی در برابر ناباروری آیدیوپاتیک مردان می باشد. با توجه به جستجو در منابع معتبر علمی، به نظر می رسد که تاکنون مطالعه ای در ارتباط با پلی مورفیسم های UCP2 و خطر ناباروری صورت نگرفته است و مطالعه حاضر اولین تحقیق در این زمینه می باشد.

در این مطالعه به بررسی پلی مورفیسم bp ins/del UCP2 با خطر ابتلا به ناباروری آیدیوپاتیک در

9. Zhou D, Zhang J, Wang H. Assessment of the potential reproductive toxicity of long-term exposure of adult male Rats to low dose formaldehyde. *Toxicol Ind Health* 2011;27:591-8. doi: 10.1177/0748233710393401
10. Nuti F, Krausz C. Gene polymorphisms mutations relevant to abnormal spermatogenesis. *Reprod Biomed* 2008;16:504-13.
11. Poongothai J, Gopenath T, Manonayaki S. Genetics of human male infertility. *Singapore Med J* 2009;50:336-47.
12. Nedergaard J, Golozoubova V, Matthias A, Asadi A, Jacobsson A, Cannon B. UCP1 the only protein able to mediate adaptive non shivering thermogenesis and metabolic inefficiency. *Biochim Biophys Acta* 2001;1504:82-106.
13. Szabo I, Zoratti M. Now UCP rotein Now You Don't UCP1 Is Not Mandatory for Thermogenesis. *Cell Metab* 2017;25:761-762. doi: 10.1016/j.cmet.2017.03.013
14. Krauss S, Zhang CY, Lowell B. The mitochondrial uncoupling protein homologues. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2005;6:248-61.
15. Wang X, Axelsson J, Nordfors L, Qureshi AR, Avesani C, Barany P, et al. Changes in fat mass after initiation of maintenance dialysis is influenced by the uncoupling protein 2 exon 8 insertion deletion polymorphism. *Nephrol Dial*

- Transplant2007;22:196-202. doi: 10.1093/ndt/gfl504
16. Zhang K, Shang Y, Liao S, Zhang W, Nian H, Liu Y, et al. Uncoupling protein 2 protects testicular germ cells from hyperthermia induced apoptosis. *Biochem Biophys Res Commun*2007;360:327-32. doi: 10.1016/j.bbrc.2007.06.071
17. Mwer S, Dykes D, Polesky H. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res* 1988;16:1215.
18. Nakada K, Sato A, Yoshida K, Morita T, Tanaka H, Inoue SI, et al. Mitochondria related male infertility. *Proc Natl Acad Sci*2006;103:15148-53.
19. Agarwal A, Durairajanayagam D, Halabi J, Peng J, Vazquez-Levin M. Proteomics, oxidative stress and male infertility. *Reprod Biomed*2014;29:32-58. doi: 10.1016/j.rbmo.2014.02.013
20. Vera Y, Diazromero M, Rodriguez S, Lue Y, Wang C, Swerdloff RS, et al. Mitochondria-dependent pathway is involved in heat-induced male germ cell death: lessons from mutant mice. *Biol Reprod*2004;70:1534-40. doi: 10.1095/biolreprod.103.024661
21. Ikeda M, Kodama H, Fukuda J, Shimizu Y, Murata M, Kumagai J, et al. Role of radical oxygen species in rat testicular germ cell apoptosis induced by heat stress. *Biol Reprod* 1999;61:393-9.
22. Rodrigues AS, Lacerda B, Moreno AJ, Ramalhossantos J. Proton leak modulation in testicular mitochondria affects reactive oxygen species production and lipid peroxidation. *Cell Biochem Funct* 2010;28:224-31. doi: 10.1002/cbf.1644
23. Weir EK, Lopezbarneo J, Archer SL. Acute oxygen sensing mechanisms. *New England J Med*2006;354:977.
24. Krauss S, Zhang CY, Lowell BB. A significant portion of mitochondrial proton leak in intact thymocytes depends on expression of UCP2. *Proc Natl Acad Sci* 2002;99:118-22. doi: 10.1073/pnas.012410699
25. Echtay KS, Roussel D, Stpierre J, Jakabsons MB, Cadenas S, Stuart JA, et al. Superoxide activates mitochondrial uncoupling proteins. *Nature*2002;415:96-9.
26. Amaral S, Mota P, Rodrigues AS, Martins L, Oliveira PJ, Ramalhossantos J. Testicular aging involves mitochondrial dysfunction as well as an increase in UCP2 levels and proton leak. *FEBS Lett*2008;582:4191-6. doi: 10.1016/j.febslet.2008.11.020
27. Papazoglou D, Papathanasiou P, Papanas N, Papatheodorou K, Chatziangeli E, Nikitidis I, et al. Uncoupling protein-2 45-base pair insertion deletion polymorphism: is there an association with severe obesity and weight loss in morbidly obese subjects? *Metab Syndr Rel Disord*2012;10:307-11. doi: 10.1089/met.2012.0003
28. Sang D. Changes in physiological parameters after combined exercise according to the I/D polymorphism of hUCP2 gene in middle aged obese females. *Iran J Publ Health*2014;43:936.
29. Tiwari AK, Deshpande SN, Lerer B, Nimgaonkar VL, Thelma B. Genetic susceptibility to tardive dyskinesia in chronic schizophrenia subjects role of oxidative stress pathway genes. *Schizophr Res*2007;92:278. doi: 10.1016/j.schres.2006.12.019
30. Mitchell A, Pangilinan F, Meer J, Molloy AM, Troendle J, Conley M, et al. Uncoupling protein 2 polymorphisms as risk factors for NTDs. *Birth Def Res A Clin Mol Teratol* 2009;85:156-60. doi: 10.1002/bdra.20520.



Association of UCP2 45bp ins/del Gene Polymorphism with Idiopathic Male Infertility

Ghaderi A¹, Kohan L^{1,2}, Anvar Z³

(Received: June 14, 2017)

Accepted: October 17, 2017)

Abstract

Introduction: Infertility is a reproductive issue that has influenced couples worldwide and caused them psychiatric and emotional troubles. It is believed that mitochondrial proteins play a major role in male infertility. One of the most important of these proteins is UCP2, which consists of more than 10% of mitochondria's inner membrane proteins. The purpose of this study was to investigate the association of UCP2 45bp ins/del polymorphism with idiopathic male infertility.

Materials & Methods: In this case-control study, UCP2 polymorphism was investigated in 196 individuals with idiopathic infertility and 278 healthy individuals. UCP2 45bp ins/del genotypes were identified by the polymerase chain reaction (PCR) technique. Also, genotype and allele frequencies in cases and controls were assessed by logistic regression analysis.

Findings: No association was observed between UCP2 45bp ins/del polymorphism genotypes and risk of idiopathic male infertility, but there was a marginal difference between cases and controls regarding II genotype frequency ($P=0.08$). Moreover, data analysis showed that I allele had protective effect against idiopathic male infertility (OR: 0.729, 95%CI: 0.54-0.985, $P=0.039$).

Discussion & Conclusions: In this study, for the first time, we found that the I allele in UCP2 45bp ins/del polymorphism has protective effects against idiopathic male infertility. Further studies with larger sample sizes and different ethnicities are needed to confirm these results.

Keywords: Idiopathic, Male infertility, UCP2, Polymorphism

1. Dept of Biology, Arsanjan Branch, Islamic Azad University, Arsanjan, Iran

2. Young Researchers and Elite Club, Arsanjan Branch, Islamic Azad University, Arsanjan, Iran

3. Infertility Research Center, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

* Corresponding author Email:Kohan@iaua.ac.ir