

# Analyse d'article

Olivier RAMPIN

Laboratoire de Neurobiologie des Fonctions Végétatives – UR 1060  
INRA, Bât. 325, Jouy-en-Josas

**Identification of a testicular odorant receptor mediating human sperm chemotaxis. *Science*, 2003, 299 : 2054-2058.**

**Spehr M., Gisselmann G., Poplawski A., Riffell J.A., Wetzel C.H., Zimmer R.K., Hatt H.**

Chez les Mammifères, 1000 gènes environ, présents sur tous les chromosomes à l'exception de l'Y et du 20, codent pour des protéines qui sont des récepteurs olfactifs. Lorsque ces récepteurs sont présents dans la membrane des neurorécepteurs (protoneurones sensitifs des voies olfactives), ils lient des molécules (ou odorants) et déclenchent la genèse de potentiels d'action à l'origine de la détection des odeurs. Certaines de ces protéines ont été mises en évidence dans d'autres cellules de l'organisme, par exemple dans les spermatozoïdes, où elles s'expriment dans la pièce intermédiaire du flagelle. Elles pourraient participer à l'orientation du déplacement des spermatozoïdes en fonction d'informations chimiques présentes dans le milieu extérieur.

De l'ensemble des récepteurs olfactifs issus du chromosome 17, seuls les récepteurs hOR17-2 et hOR17-4 (h pour human, OR pour olfactory receptor, 17 pour chromosome 17, 2 pour récepteur olfactif numéro 2) s'expriment dans le spermatozoïde. Dans le présent travail, les auteurs étudient les propriétés du récepteur olfactif hOR17-4 du spermatozoïde. Les récepteurs olfactifs appartiennent à la famille des récepteurs à 7 domaines transmembranaires couplés aux protéines G. La fixation du ligand (un odorant) sur le récepteur déclenche une cascade de mécanismes aboutissant à une libération de calcium intracellulaire.

Cette augmentation de calcium cytosolique peut être mesurée objectivement si l'on a préalablement chargé la cellule exprimant le récepteur en composé fluorescent dont l'activité est calcium-dépendante. En présence de l'odorant, c'est-à-dire du ligand du récepteur, les cellules mobilisent leur calcium cytosolique, dont les concentra-

tions augmentent alors, et deviennent fluorescentes. Les auteurs montrent qu'en clonant un segment seulement du récepteur hOR17-4 incluant les domaines transmembranaires 2 à 7, et en l'insérant dans le génome d'une cellule hôte (qui n'est pas un spermatozoïde), ils conservent l'activité fluorescente. Le site de liaison (ou poche de liaison pour les récepteurs olfactifs) est donc présent entre les domaines transmembranaires 2 et 7. Les auteurs identifient également une molécule, le bourgeonal, particulièrement efficace pour activer le récepteur hOR17-4, et une autre, l'undécanal, qui bloque les effets activateurs du bourgeonal.

Il reste à identifier la molécule qui est le ligand naturel de ce récepteur, et, si elle existe, quel tissu du tractus génital (femelle) est capable de la synthétiser et de la sécréter. Les auteurs suggèrent que le système de signalisation utilisant le récepteur hOR17-4 pourrait être alors manipulé pour contrôler la fertilité.

**Induction of PGE2 by estradiol mediates developmental masculinisation of sex behavior. *Nature Neuroscience* 7, 2004, 643-650.**

**Amateau S.K., McCarthy M.M.**

Chez les mammifères, le comportement sexuel du mâle est dépendant d'une action des stéroïdes gonadiques durant la période périnatale pour organiser les circuits nerveux, puis au moment de la puberté pour les activer. La masculinisation du cerveau en développement est en fait due aux oestrogènes, issus de l'aromatisation des androgènes dans le cerveau. Chez le mâle, l'aire préoptique médiane, un noyau antéromédian de l'hypothalamus, joue un rôle majeur dans le comportement sexuel : chez le rat,

il contrôle des séquences comportementales complexes telles que la monte, l'intromission et l'éjaculation. L'aire préoptique médiane elle-même regroupe plusieurs ensembles de neurones au sein desquels le noyau préoptique médian (MPN des auteurs anglo-saxons, ou « sexually dimorphic nucleus »). Ce dernier est 5 à 7 fois plus volumineux chez le mâle que chez la femelle, et cette différence est due à un plus grand nombre de neurones.

De plus, les neurones chez le mâle ont plus d'épines dendritiques, un lieu de contact privilégié entre neurones pour échanger des messages. Les oestrogènes synthétisés par le cerveau mâle durant la période périnatale ont un effet anti-apoptose, et empêchent donc la disparition de neurones dans le MPN. Dans un travail précédent, les auteurs ont montré l'importance de la prostaglandine E2 (PGE2), sous l'influence des oestrogènes, dans le développement de ces épines dendritiques. Dans ce travail, ils étudient les effets du blocage de la synthèse de PGE2 sur le comportement sexuel du rat mâle, et sur la structure du MPN.

Des rats adultes traités durant la période néonatale par de l'indométhacine, un inhibiteur de la cyclooxygénase (enzyme de synthèse de PGE2), n'expriment pas le comportement sexuel de mâles lorsqu'ils sont placés en présence de femelles réceptives. Des femelles adultes traitées par de la PGE2 durant la période néonatale présentent des épisodes de monte et d'intromission comparables à ceux de mâles témoins. Ni indométhacine ni PGE2 n'affectent les taux de testostérone circulante ni le volume de MPN. Par conséquent indométhacine et PGE2 n'ont pas d'effet sur l'apoptose ni sur l'aromatisation des androgènes en oestradiol.

Tant l'oestradiol que la PGE2 enrichissent les arborisations dendritiques en épines de neurones de MPN placés en culture. L'effet enrichissant de l'oestradiol est bloqué par l'indométhacine, révélant que l'oestradiol agit en amont d'une synthèse de PGE2.

PGE2 agit sur les épines dendritiques dans certains noyaux du cerveau seulement. En effet, PGE2 n'a pas d'effet sur l'hippocampe, une autre structure du cerveau impliquée dans les mécanismes de la mémoire et de l'apprentissage.

Une étape clé de la synthèse de PGE2 est la cyclisation de l'acide arachidonique sous l'action d'une enzyme, la cyclooxygénase (COX). L'oestradiol favorise considérablement la synthèse d'ARN messagers transcrits du gène COX-2, l'isoforme inductible du gène COX.

Enfin les auteurs montrent qu'un traitement de rattes gestantes par de l'aspirine, un inhibiteur de COX comme beaucoup d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens, a des effets sur les mâles issus de ces portées. Adultes, ils présentent moins d'intérêt pour des rattes réceptives que des rats témoins, comme en atteste une plus grande latence de première monte, intromission et éjaculation que des rats témoins. Heureusement pour ces individus, l'expérience sexuelle abolit ces différences.

Ces travaux démasquent le rôle majeur de PGE2 dans le comportement sexuel du rat mâle, ils montrent son intervention, dans une cascade d'événements, en aval de celui

des oestrogènes, et ses effets sur le comportement sexuel et le développement de connexions dans le système nerveux. Le noyau préoptique médian de l'hypothalamus est une cible majeure de PGE2.

**Activation of dopamine D4 receptors by ABT-724 induces penile erection in rats. PNAS, USA, 2004, 101 : 6758-6763.**

**Brioni J.D., Moreland R.B., Cowart M., Hsieh G.C., Stewart A.O., Hedlund P., Donnelly-Roberts D.L., Nakane M., Lynch III J.J., Kolasa T., Polakowski J.S., Osinski M.A., Marsh K., Andersson K.E., Sullivan J.P.**

Durant la dernière décennie, de nombreuses avancées ont été réalisées dans la compréhension des mécanismes de l'érection. Elles ont été accompagnées de la mise au point de produits visant à soulager les patients souffrant de dysfonction érectile. Si les progrès les plus importants ont été réalisés dans le domaine des mécanismes périphériques de l'érection, quelques avancées ont été menées dans son contrôle par le système nerveux central. Benassi- Benelli et coll. (1979) avaient clairement démontré chez le rat les effets proérectiles de l'apomorphine, un agoniste dopaminergique à effet central.

Depuis, si le rôle des systèmes dopaminergiques centraux dans le contrôle du comportement sexuel et de l'érection a bien été mis en avant chez le mâle, leur manipulation pharmacologique est demeurée compliquée. On se souvient par exemple des effets à long terme des traitements par la L-DOPA, un précurseur de la synthèse de la dopamine, chez les patients parkinsoniens. Les pharmacologues se heurtent donc au délicat problème des récepteurs : spécificité, désensibilisation, etc. Les récepteurs dopaminergiques centraux des mammifères ont été classés en sous-types D1-like (D1, D5) et D2-like (D2, D3, D4). Le récepteur dopaminergique D4 est exprimé dans le cortex et l'hypothalamus. Dans le présent travail, les auteurs étudient les effets proérectiles de l'ABT-724 (ou 2-[(4-pyridine-2-yl)pipérazine-1-yl)méthyl]-1H-benzimidazole), un agoniste dopaminergique spécifique des récepteurs D4.

En modifiant le récepteur D4 et en le faisant exprimer par une lignée cellulaire *in vitro*, les auteurs montrent qu'il est activé par l'apomorphine et par l'ABT-724, toutefois de façon moins efficace que par la dopamine. Alors que l'apomorphine montre également de l'affinité pour le récepteur D2, ce dernier étant impliqué dans la réaction émétique à l'apomorphine, ABT-724 en est dépourvu. Administré par voie sous-cutanée (0,01-3 µmol/kg), ABT-724 déclenche des érections attestées par des augmentations de la pression intracaverneuse chez le rat éveillé. Les effets proérectiles sont reproduits par l'administration intracérébroventriculaire de l'ABT-724, mais pas par l'administration intrathécale. De plus, ABT-724 n'a pas d'effet sur le muscle lisse

caverneux. Ces données démasquent un site d'action central, supraspinal du produit.

Enfin, les auteurs montrent que les effets proérectiles de l'ABT-724 sont potentialisés par l'administration de sildénafil, à des doses pour lesquelles chaque produit administré seul est inefficace.

La réceptologie dopaminergique est un domaine extrêmement dynamique. Pour expliquer le contrôle d'une fonction, on est loin d'avoir établi de façon définitive que la dopamine n'agissait que par l'un ou l'autre de ses 5 types de récepteurs. Or, de l'identification de ces sous-types dépend la mise au point d'agonistes et d'antagonistes spécifiques. L'expérience rapportée ici laisse entrevoir tout le potentiel thérapeutique de la mise au point d'agonistes de plus en plus spécifiques. Elle rappelle également l'intérêt d'utiliser des traitements combinant plusieurs produits, ici l'un à effet central (ABT-724), l'autre à effet périphérique (sildénafil), dans le traitement des dysfonctions érectiles, ce qui amène à n'utiliser que de faibles doses de chacun.