

© Springer-Verlag 2009

## Fertilité – contraception mâles

Publications récentes ou à paraître. Traductions et extractions à partir des revues mensuelles de *Male contraception coalition update*.

Revues

### Effets sur la fertilité masculine de médicaments couramment prescrits

#### *The impact of commonly prescribed drugs on male fertility*

Hayashi T, Miyata A, Yamada T (2008) Hum Fertil 11(3): 191–196

Afin d'analyser l'impact sur la fertilité mâle de médicaments couramment prescrits, les auteurs ont étudié les caractéristiques cliniques de patients présentant des anomalies de la qualité du sperme, alors qu'ils sont sous traitement médicamenteux pour des pathologies chroniques. Les résultats obtenus démontrent que certains traitements ont des effets délétères clairs sur la fertilité et que ceux-ci sont réversibles. Lors des périodes de transition entre deux médicaments, l'asthénozoospermie iatrogène est corrigée plus rapidement que ne l'est l'oligozoospermie. Mieux comprendre ces effets pourrait permettre d'élucider certains mécanismes de la spermatogenèse et pourrait aussi faciliter le développement d'agents contraceptifs non hormonaux nouveaux.

Adhésion cellulaire-barrière  
hématotestriculaire

### Les complexes Par3-Par6 définissent la polarité membranaire apicale et participent à la barrière hématotestriculaire

#### *Par3-Par6 polarity complex coordinates apical ectoplasmic specialization and blood-testis barrier restructuring during spermatogenesis*

Wong EW, Mruk DD, Lee WM, Cheng CY (2008) Proc Natl Acad Sci USA 105:9657–9662

Le complexe Par3-Par6-aPKC est impliqué dans l'établissement et le maintien de la polarité apicale de l'épithélium

séminifère, ainsi que dans la structuration de la barrière hématotestriculaire. Dans cet article, les auteurs ont utilisé la technologie de l'ARN interférence pour diminuer dans l'épithélium sertolien du rat l'expression de Par6 ou de Par3, et analyser l'impact de cette sous-expression sur la polarité cellulaire et sur l'intégrité de la barrière hématotestriculaire. Une perte de 60 % de l'expression de la protéine Par6 s'accompagne d'un déclin de l'aPKC, alors que cela n'est pas le cas lorsque Par3 est sous-exprimée. La sous-expression de Par3 et de Par6 s'accompagne aussi d'une perte transitoire de certaines protéines participant à la barrière hématotestriculaire compromettant ainsi son intégrité.

### Un axe autocrine testiculaire contrôle la spermiation et la dynamique de la barrière hématotestriculaire au cours de la spermatogenèse

#### *An autocrine axis in the testis that coordinates spermiation and blood-testis barrier restructuring during spermatogenesis*

Yan HH, Mruk DD, Wong EW, et al (2008) Proc Natl Acad Sci USA 105:8950–8955

Les mécanismes qui contrôlent et coordonnent les événements de la spermiation et la dynamique de la barrière hématotestriculaire dans l'épithélium séminifère au stade VIII de la spermatogenèse sont encore inconnus. Dans cet article, des fragments dérivés de complexes laminine-333 (laminine alpha3, bêta3 et gamma3) au niveau de l'épithélium sertolien apical ont révélé leur rôle modulateur dans la dynamique de la barrière hématotestriculaire, que ce soit directement ou indirectement via des hémidesmosomes.

### L'expression de RXR bêta dans les cellules de Sertoli contrôle l'homéostasie du cholestérol et la spermiation

#### *Retinoid X receptor beta (RXRB) expression in Sertoli cells controls cholesterol homeostasis and spermiation*

Vernet N, Dennefeld C, Klopfenstein M, et al (2008) Reproduction 136(5):619–626

L'inactivation ciblée somatique de RXR bêta dans les cellules de Sertoli (RXR bêta Ser-/- mutants) conduit à des problèmes

de spermiation, une accumulation d'esters de cholestérol et à la dégénérescence du testicule. Les anomalies de spermiation ont été aussi rapportées pour les souris déficientes pour l'expression de RAR alpha-/- dans les cellules de Sertoli. Des anomalies de spermiation sont aussi une des conséquences de la déficience en vitamine A, qui peut être induite rapidement chez des souris invalidées pour l'enzyme lécithine-rétinol-acyl transférase (mutants *Lrat*-/-). Ensemble, les résultats présentés dans cet article suggèrent que des hétérodimères RAR alpha-RXR bêta participent à la signalisation nécessaire dans les cellules de Sertoli, pour le relargage des spermatides, lors de la spermiation.

## Approches immunologiques

### La lactate déshydrogénase spécifique du testicule comme cible immunologique

#### *Testis specific lactate dehydrogenase as target for immunoliposomes*

Dutta RC, Goldberg E (2008) *Am J Reprod Immunol* 60: 26–32

Est-il possible de délivrer, de façon ciblée, des agents thérapeutiques au testicule ? Dans cet article, des liposomes contenant des anticorps antilactate déshydrogénase-C4 [LDH-C(4)] ont été générés. Il est apparu que ces immunoliposomes sont capables de reconnaître des antigènes correspondants à la fois sur les spermatozoïdes et les testicules, que ce soit in vitro et in vivo. Le ciblage spécifique de la gonade mâle et des gamètes semble donc être une stratégie possible pour délivrer des agents thérapeutiques ou à effet contraceptif.

## Approches endocrinologiques

### La contraception mâle : si proche, mais encore si loin

#### *Male hormonal contraception: so near and yet so far*

Liu PY, McLachlan RI (2008) *J Clin Endocrinol Metab* 93: 2474–2476

Il est décevant de constater que les deux compagnies pharmaceutiques les plus actives dans les essais de développement d'un contraceptif hormonal masculin ont décidé d'arrêter leurs projets. Leurs raisons sont certainement multiples et probablement incluent le facteur « retour sur investissement », dans un contexte de marché déclinant et un climat médicolégal tendu. Une clarification de la situation est nécessaire, car il semble qu'il y ait des différences notables entre ce que les cliniciens perçoivent dans leurs pratiques quotidiennes et ce que pensent l'industrie pharmaceutique et les gouvernements.

### Prédicteurs de suppression partielle de la spermatogenèse dans des stratégies de contraception hormonale masculine

#### *Predictors for partial suppression of spermatogenesis of hormonal male contraception*

Li JW, Gu YQ (2008) *Asian J Androl* 10:723–730

Cette étude épidémiologique a consisté à rechercher les facteurs associés à une suppression incomplète de la spermatogenèse, chez des hommes (Chine) participant à la phase-III (sponsorisée par l'OMS) des essais de contraception hormonale par l'undécanoate de testostérone (UT). Quarante-trois sujets, présentant une suppression partielle de la spermatogenèse, ont ainsi été comparés à 855 sujets présentant une suppression totale de la spermatogenèse, après six mois d'injection mensuelle d'UT (500 mg). Les taux sériques de LH et de FSH sont apparus moins diminués pendant la phase de suppression, chez les hommes présentant une suppression partielle de la spermatogenèse. De plus, un volume testiculaire plus important, des concentrations en FSH sérique plus élevées ou des interactions entre les niveaux sériques de LH, de FSH et de testostérone et les concentrations en spermatozoïdes ont été associés à divers degrés de suppression de spermatogenèse. La distribution des polymorphismes des gènes des récepteurs aux androgènes ou à la FSH ne diffère pas entre les sujets présentant une suppression partielle ou totale de la spermatogenèse.

### Analyses protéiques de biopsies testiculaires d'hommes traités par undécanoate de testostérone, seul ou en association avec du levonorgestrel, comme contraceptif potentiel

#### *Proteomic analysis of testis biopsies in men treated with inhectable testosterone undecanoate alone or in combination with oral levonorgestrel as potential male contraceptive*

Cui Y, Zhu H, Zhu Y, et al (2008) *J Proteome Res* 7(9): 3984–3993

Des analyses de profils protéiques testiculaires, avant et après deux semaines de traitement, avec de l'undécanoate de testostérone (UT) seul ou une combinaison d'UT et de levonorgestrel (LNG), ont révélé que les mécanismes d'action étaient distincts. Le traitement par l'UT seul modifie l'expression de protéines associées à l'assemblage cellulaire et à la mort cellulaire induite. Le traitement par le couple UT-LNG modifie l'expression de protéines associées à la balance prolifération-survie cellulaire/apoptose-mort cellulaire. Les protéines hnRNP K, PSMF1, SOD2, P4HB, Annexin II et Pva1b apparaissent essentielles et peuvent être considérées comme des cibles moléculaires précoces responsables de la suppression de la spermatogenèse induite par ces traitements hormonaux.

### Changements d'expression spatiotemporels de 16 gènes spécifiques de l'épididyme induits par la testostérone, la chaleur et des traitements combinés chez le singe *cynomolgus*

*The spatiotemporal expression changes of 16 epididymis-specific genes induced by testosterone, heat, and combination treatment in cynomolgus monkey*

Li X, Liu Q, Liu S, et al (2008) Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai) 40:721–728

Cet article relate que la combinaison d'un traitement hormonal et d'une augmentation de température testiculaire chez le singe *cynomolgus* a provoqué des changements d'expression spatiotemporels de 16 gènes épididymaires.

### Expression altérée des récepteurs à la progestérone dans le testicule d'hommes inféconds

*Altered expression of progesterone receptors in testis of infertile men*

Abid S, Gokral J, Maitra A, et al (2008) Reprod Biomed Online 17:175–184

Dans cet article, des biopsies testiculaires de 18 patients inféconds ont été analysées par hybridation in situ et immunocytochimie pour l'expression du récepteur à la progestérone. Une corrélation a été trouvée entre l'expression du récepteur à la progestérone et le niveau de la spermatogenèse.

Cibles épididymaires

### Mécanisme moléculaire de l'inhibiteur de protéase épididymaire modulant la liquéfaction du sperme chez l'homme

*Molecular mechanism of epididymal protease inhibitor modulating the liquefaction of human semen*

Wang ZJ, Zhang W, Feng NH, et al (2008) Asian J Androl 10:770–775

Cet article apporte des informations complémentaires concernant le rôle d'Eppin, une cible potentielle pour le développement d'un contraceptif masculin. Les cADN humains de la séménogéline (Sg : nucléotides 82 à 849) et de l'Eppin (Ep : nucléotides 70 à 723) ont été générés par PCR et clonés. La digestion de la protéine recombinante Sg par la PSA en présence ou en absence d'Eppin a alors été analysée in vitro. La protéine recombinante Sg a été digérée par la PSA et a produit de nombreux fragments de plus faible poids moléculaire. Quand la protéine recombinante Eppin est accrochée à la Sg puis ensuite digérée par la PSA, une digestion incomplète de la Sg est observée produisant un fragment de 15 kDa.

Mobilité

### Caractérisation de l'isoforme 2 de la Spindlin1 dans le testicule de souris

*Characterization of Spindlin 1 isoform 2 in mouse testis*

Zhang KM, Wang YF, Huo R, et al (2008) Asian J Androl 10:741–748

L'isoforme 2 de la spindline 1 (Spin 1) a été identifiée dans le testicule murin par RT-PCR et western blot. Cette isoforme est plus fortement exprimée dans le testicule adulte, comparé au testicule de nouveau-né.

Protéomique-transcriptomique

### Rôle de la caspase-2 dans la signalisation apoptotique dans les cellules germinales de primates et de souris

*Role of caspase-2 in apoptotic signaling in primate and murine germ cells*

Johnson C, Jia Y, Wang C, et al (2008) Biol Reprod 79(5): 806–814

Dans cette étude, le rôle de la caspase-2 dans la signalisation apoptotique, déclenchée par hyperthermie testiculaire modérée, des implants de testostérone ou divers autres stress, a été analysé. Une immunoréactivité dirigée contre la caspase-2 activée a été trouvée dans les cellules germinales qui présentaient un engagement apoptotique. L'utilisation d'inhibiteurs de la caspase-2 prévient, de façon significative, l'engagement apoptotique des cellules germinales lors du stress d'hyperthermie testiculaire. La protection conférée par les inhibiteurs de la caspase-2 intervient en amont de la mitochondrie et implique la suppression de l'activation de la MAPK 14 (*Mitogen-activated protein kinase 14*) et de NOS2 (*nitric oxide synthase 2*), et, par voie de conséquence, la suppression de la mise en œuvre du programme de mort cellulaire lié au relargage du cytochrome c mitochondrial.

### Dicer1 est nécessaire à la différenciation de la lignée germinale chez la souris

*Dicer1 is required for differentiation of the mouse male germline*

Maatouk DM, Loveland KL, Mcmanus MT, et al (2008) Biol Reprod 79(4):696–703

L'enzyme Dicer1 est nécessaire pour le *processing* des miRNA, et les souris KO pour Dicer1 meurent en embryogenèse précoce (avant E7,5). De façon à examiner

la fonction des miRNA dans la lignée germinale, les auteurs ont utilisé une souris qui exprime la recombinaison Cre dans la lignée germinale (TNAP locus) et un allèle conditionnel « floxé » de Dicer1. L'extinction de Dicer1 dans la lignée germinale a conduit à une infertilité mâle. Les cellules germinales sont présentes dans les testicules adultes, mais peu de tubules séminifères contiennent des spermatozoïdes allongés. Les cellules germinales qui réussissent à se différencier en spermatozoïdes allongés ont, toutefois, une morphologie et une motilité normales. Bien que cela soit un événement rare, des spermatozoïdes sans Dicer1 peuvent, toutefois, féconder un ovule sauvage et générer une descendance viable. Ces résultats suggèrent que Dicer1 et les miRNAs soient essentiels pour la différenciation correcte de la lignée germinale.

### **Construction d'un profil protéique et analyse fonctionnelle des protéines impliquées dans l'initiation de la spermatogenèse**

#### *Construction of a proteome profile and functional analysis of the proteins involved in the initiation of mouse spermatogenesis*

Huang XY, Guo XJ, Shen J, et al (2008) J Proteome Res 7(8): 3435–3446

Dans cette étude, les auteurs ont utilisé la technologie SDS-PAGE 2D associée à la spectrométrie de masse, de façon à construire un profil protéique testiculaire comparé entre différents états de développement de la gonade (jours 0, 7, 14, 21, 28 et 60). Ils ont, ainsi, identifié 362 spots protéiques correspondant à 257 protéines distinctes. Des analyses de « clustérisation » ont mis en évidence six profils particuliers d'expression. Plus de 25 protéines nouvelles, sans fonctions associées, que ce soit dans la lignée germinale ou somatique, ont été identifiées. Par comparaison avec les banques de données (GNF SymAtlas), huit de ces protéines sont exprimées de façon unique ou très fortement exprimées dans le testicule murin.

### **Clonage moléculaire et analyse de l'expression d'un nouveau gène spécifique du testicule de souris, *mtIQ1***

#### *Molecular cloning and expression profile analysis of a novel mouse testis-specific expression gene *mtIQ1**

Nie D, Yang X, Yankai Z (2008) Mol Biol Rep [E-pub, ahead of print]

Dans cette étude, un nouveau gène, spécifique de la gonade mâle, nommé *mtIQ1* (no° d'accèsion : DQ153246), a été identifié par la technique de *digital differential display*.

L'analyse de la séquence de *mtIQ1* a révélé que la protéine *MTIQ1* est un nouveau membre de la famille des protéines fixant la calmoduline (CaM) possédant les motifs conservés Ileu et Gln (motif IQ). Des analyses en RT-PCR et *northern* ont montré que le transcrit *MTIQ1* de 0,9 kb est uniquement exprimé dans le testicule de souris adulte. Des résultats d'hybridation *in situ* confirment que *mtIQ1* est exprimé dans les tubules séminifères et plus précisément dans les spermatozoïdes.

### **Invalidation de gène par la technique du RNAi dans les cellules de Sertoli murines**

#### *Gene silencing by RNAi in mouse Sertoli cells*

González-González E, López-Casas PP, Del Mazo J (2008) Reprod Biol Endocrinol 6:29

Le but de cette étude était d'examiner la possibilité de mettre en œuvre l'efficacité du RNAi dans l'épithélium séminifère de souris. Au sein de l'épithélium séminifère, les cellules de Sertoli apparaissent comme les cibles de choix. Une réduction d'environ 40 % du niveau d'expression d'un rapporteur EGFP (*enhanced green fluorescent protein*) a été obtenue aussi bien *in vivo* qu'*in vitro*. Cependant, l'efficacité de transfection *in vivo* reste faible. Ces travaux suggèrent, néanmoins, que les cellules de Sertoli ont la machinerie nécessaire pour réprimer l'expression de gènes endogènes via le RNAi.

### **La modélisation du développement des cellules germinales *in vitro***

#### *Modelling germ cell development in vitro*

Childs AJ, Saunders PT, Anderson RA (2008) Mol Hum Reprod 14(9):501–511

En dépit de l'importance de la gamétogenèse, les progrès pour élucider les mécanismes moléculaires sous-jacents au développement des cellules germinales ont été retardés par le manque d'un système de culture *in vitro* qui soit efficace et reproductible et qui permette l'expansion et la transdifférenciation méiotique des cellules germinales. L'absence d'un tel système de culture n'a pas permis l'utilisation des nouvelles technologies à haut débit, telles que l'ARN interférence (RNAi), laissant les approches *in vivo* d'invalidation génique comme seule option pour définir la fonction des gènes, dont on pense qu'ils sont impliqués dans la gamétogenèse. Cette revue s'intéresse aux derniers développements réalisés dans la modélisation de la différenciation germinale à partir de cellules souches et aux « challenges » qu'il faut relever pour que cet outil permette d'étudier la gamétogenèse et qu'il en découle des applications cliniques dans le futur.



### Effets de la vasectomie sur les profils d'expression de gènes le long de l'épididyme humain

#### *Effects of vasectomy on gene expression profiling along the human epididymis*

Thimon V, Calvo E, Koukoui P, et al (2008) Biol Reprod 79:262–273

En raison de dommages causés à l'épididyme, une proportion significative d'hommes vasectomisés subissant une réversion de la vasectomie restent infertiles, en dépit du rétablissement de la continuité des canaux déférents. Dans cette étude, les auteurs ont analysé les profils d'expression génique des épididymes de trois donneurs vasectomisés, en utilisant les puces Affymetrix humaines (Genechip U133 plus 2). Ces profils ont été comparés à ceux obtenus pour six donneurs « témoins ». Des analyses en PCR quantitative et par *western blot* ont été conduites pour six gènes sélectionnés, dont l'expression est spécifique de certains territoires épididymaires. Les résultats acquis, dans ce travail, contribuent à comprendre pourquoi la fertilité n'est pas toujours rétablie lors des réversions de vasectomie.

### Caractérisation de huit nouvelles protéines exprimées de façon spécifique dans la lignée germinale chez la souris

#### *Characterization of eight novel proteins with male germ cell-specific expression in mouse*

Baek N, Woo JM, Han C, et al (2008) Reprod Biol Endocrinol 6:32

Dans cet article, les auteurs ont analysé huit protéines codées par de nouveaux gènes spécifiques de la lignée germinale isolés dans un travail précédent de la banque « Unigene » de spermatides rondes de souris. L'authenticité de ces huit nouvelles protéines et leur spécificité à la lignée germinale ont été confirmées. Quatre de ces protéines sont présentes uniquement dans les cellules germinales testiculaires. Une autre protéine est à la fois présente dans les cellules germinales testiculaires et dans les spermatozoïdes testiculaires. Les trois protéines restantes sont à la fois présentes sur les cellules germinales testiculaires et sur les spermatozoïdes matures de l'épididyme. Des trois protéines présentes dans les gamètes matures, une est localisée à la surface de l'acrosome et les deux autres sont associées à des structures cytosquelettiques flagellaires. Ces gènes ont été nommés *Shsp1* (*sperm head surface protein*), *Sfap1* (*sperm flagellum associated protein 1*) et *Sfap2* (*sperm flagellum associated protein 2*).

### Le 3',5'-AMP cyclique provoque la diffusion rapide d'ADAM1-ADAM2 dans la membrane plasmique des spermatozoïdes chez le cochon d'Inde

#### *Cyclic 3',5'-AMP causes ADAM1-ADAM2 to rapidly diffuse within the plasma membrane of guinea pig sperm*

Hunnicut GR, Koppel DE, Kwitny S, Cowan AE (2008) Biol Reprod 79(5):999-1007

Dans cet article, les auteurs proposent un mécanisme expliquant la transformation de la protéine hétérodimérique ADAM1-ADAM2 (fertiline) d'un état stable vers un état diffusible, au travers de la bicouche lipidique de la membrane plasmique des spermatozoïdes chez le cochon d'Inde. Les résultats présentés suggèrent que ces changements d'état soient initiés par une voie de signalisation dépendante de l'AMPc mise en œuvre pendant la maturation épididymaire.

### Identification et caractérisation de *Rhox13*, un nouveau gène à homéoboîte lié au chromosome X chez la souris

#### *Identification and characterization of Rhox13, a novel X-linked mouse homeobox gene*

Geyer CB, Eddy EM (2008) Gene 423(2):194–200

Dans cet article, les auteurs font état de l'identification et de la caractérisation d'un nouveau gène à homéoboîte de la classe *paired* situé dans la région distale du chromosome X murin, dans le cluster des gènes de reproduction à homéoboîte, *Rhox*. Les transcrits de ce gène, nommé *Rhox13*, ont été trouvés dans le testicule et l'ovaire, dès E13,5. La transcription de *Rhox13* cesse dans l'ovaire trois jours après la mise bas, mais continue dans le testicule jusqu'à la puberté. Le gène *Rhox13* code pour une protéine de 25,3 kDa exprimée dans le testicule adulte, au niveau des cellules germinales vers la partie basale de l'épithélium séminifère.

### L'invalidation ciblée de *Nphp1*, chez la souris, provoque une infertilité mâle due à des défauts dans les stades tardifs de la morphogenèse de spermatozoïdes

#### *Targeted disruption of Nphp1 causes male infertility due to defects in the later steps of sperm morphogenesis in mice*

Jiang ST, Chiou YY, Wang E, et al (2008) Hum Mol Genet 17(21):3368–3379

De façon à obtenir des informations sur la fonction de la néphrocystine, des souris invalidées pour *Nphp1* ont été

généérées par recombinaison homologue. De façon surprenante, les souris homozygotes pour la perte de *Nphp1* sont viables et ne présentent pas d'atteintes rénales. Elles apparaissent phénotypiquement normales, mais les mâles sont infertiles. Des analyses en microscopie électronique révèlent un détachement anormal des spermatides en élongation vis-à-vis des cellules de Sertoli (défauts de spermiation) et des anomalies morphologiques de la tête et de la queue des gamètes. Ces résultats suggèrent que la néphrocystine est, chez la souris, indispensable lors de la différenciation des spermatides allongés en spermatozoïdes.

Expression de la protéine de choc thermique

### **HSP27 dans le testicule humain à spermatogenèse normale ou anormale**

#### *Heat shock protein 27 expression in the human testis showing normal and abnormal spermatogenesis*

Adly MA, Assaf HA, Hussein MR (2008) *Cell Biol Int* 32(10):1247–1255

L'expression de la protéine de choc thermique HSP27 a été suivie par immunocytochimie dans des biopsies testiculaires de 30 sujets (dix normaux, dix présentant un arrêt de maturation gamétique, dix atteints du syndrome des cellules de Sertoli seules). Il apparaît que la protéine HSP27 est exprimée dans le testicule humain, et que son niveau d'expression varie au cours de la spermatogenèse et aussi selon le caractère « normal » ou « anormal » de la spermatogenèse.

### **Identification moléculaire et caractérisation fonctionnelle des transporteurs de la vitamine C exprimés par les cellules de Sertoli**

#### *Molecular identification and functional characterization of the vitamin C transporters expressed by Sertoli cells*

Angulo C, Castro MA, Rivas CI, et al (2008) *J Cell Physiol* 217(3):708–716

Dans ce travail, les auteurs ont utilisé la lignée de cellules de Sertoli murine immortalisées 42GPA9, afin de caractériser, moléculairement et fonctionnellement, les transporteurs de la vitamine C dans ce type cellulaire. Ces travaux devraient à terme permettre d'appréhender comment les cellules germinales ont accès à la vitamine C qui est transportée du plasma vers le compartiment luminal des tubules séminifères.

Interaction gamétique

### **Caractérisation d'une protéine de l'acrosome VAD1.2/AEP2 exprimée différemment au cours de la spermatogenèse**

#### *Characterization of an acrosome protein VAD1.2/AEP2 which is differentially expressed in spermatogenesis*

Lee KF, Tam YT, Zuo Y, et al (2008) *Mol Hum Reprod* 14(8):465–474

Dans cette étude, les auteurs ont utilisé la technique du *differential display* pour analyser la régulation moléculaire de la spermatogenèse *in vivo* et isoler des gènes spécifiques du testicule dans un modèle de rat déficient en vitamine A et supplémenté par du rétinol. Ils ont, ainsi, identifié le gène *VAD1.2* (ou *acrosome expressing protein 2 = AEP2*) comme étant exprimé fortement dans le testicule de rat, depuis l'âge de 32 jours jusqu'à l'âge adulte. Les transcrits de *VAD1.2* sont abondants dans les tubules séminifères aux stades VIII à XII, et la protéine est détectée dans la région de l'acrosome des spermatides ronds et allongées chez la souris, l'homme, le singe et le porc. *VAD1.2* est colocalisé avec la lectine-PNA au niveau de l'acrosome des spermatides et pourrait être impliqué dans la formation de l'acrosome, durant la spermiogenèse.

### **Les mécanismes d'interaction spermatozoïdes-ovule émergent des modèles animaux génétiquement modifiés**

#### *Mechanisms of sperm-egg interaction emerging from gene-manipulated animals*

Ikawa M, Inoue N, Okabe M (2008) *Int J Dev Biol* 52: 657–664

Les interactions spermatozoïdes-ovule ont été étudiées, depuis plusieurs années, en utilisant des approches biochimiques, telles que l'utilisation d'anticorps et de ligands qui interagissent avec les spermatozoïdes ou avec la surface de l'ovule et de leurs enveloppes. Ces approches ont conduit à l'identification de plusieurs facteurs qui, effectivement, participent à la fécondation. Cependant, quand les gènes codant pour ces facteurs ont été invalidés en modèle murin, la plupart se sont révélés non essentiels. Dans cette revue, les auteurs ont colligé les informations obtenues à partir de différents modèles de souris invalidées et proposent une nouvelle vision des interactions spermatozoïdes-ovule.

**Réorganisation de microdomaines dans la partie apicale de la membrane plasmique de la tête spermatique, au moment de la capacitation : relation fonctionnelle avec l'accrochage à la zone pellucide et le déclenchement de la réaction acrosomique**

*Capacitation-dependent reorganization of microdomains in the apical sperm head plasma membrane: functional relationship with zona binding and the zona-induced acrosome reaction*

Boerke A, Tsai PS, Garcia-Gil N, et al (2008) *Theriogenology* 70(8):1188–1196

Dans cet article, les auteurs ont utilisé une combinaison d'approches biochimiques et de protéomiques, qui les ont conduits à disséquer et purifier la partie apicale de la membrane spermatique de spermatozoïdes témoins ou capacités.

**Participation des protéines riches en cystéines de la famille CRISP aux interactions spermatozoïdes-ovule chez les mammifères**

*Participation of cysteine-rich secretory proteins (CRISP) in mammalian sperm-egg interaction*

Cohen DJ, Busso D, Da Ros V, et al (2008) *Int J Dev Biol* 52:737–742

CRISP1 est une protéine épидидymaire, dont on suppose qu'elle participe à la fusion gamétique via sa capacité à accrocher des sites complémentaires sur l'ovocyte. Des analyses de « structure-fonction », utilisant des protéines recombinantes tronquées de CRISP1 ainsi que des peptides synthétiques, ont révélé que la capacité de fixation à l'ovocyte réside dans un motif de 12 acides aminés correspondant à un motif conservé au cours de l'évolution (nommé « signature 2 ») dans toutes les protéines de la famille CRISP. Les résultats suggèrent, en outre, une coopération fonctionnelle entre CRISP1 et CRISP2 lors de la fécondation.

**Association des formes D et E de la protéine CRISP1 du rat avec les spermatozoïdes épидидymaires**

*Association of the protein D and protein E forms of rat CRISP1 with epididymal sperm*

Roberts KP, Ensrud-Bowlin KM, Piehl LB, et al (2008) *Biol Reprod* 79(6):1046–1053

Dans cet article, les auteurs démontrent que la protéine D de CRISP1 s'associe de façon transitoire avec la surface

des spermatozoïdes. Cette fixation est dépendante de la concentration en protéine D et s'exerce envers les spermatozoïdes de la tête et de la queue de l'épididyme, dans une gamme de concentration en accord avec son rôle d'inhibiteur de la capacitation. Au contraire, la protéine E de CRISP1 persiste à la surface des spermatozoïdes, même lorsque la totalité de la protéine D est dissociée des gamètes.

**Protéines CRISP et chimioattraction des spermatozoïdes : découverte chez les amphibiens et exploration chez les mammifères**

*Crisp proteins and sperm chemotaxis: discovery in amphibians and exploration in mammals*

Burnett LA, Xiang X, Bieber AL, Chandler DE (2008) *Int J Dev Biol* 52:489–501

Les protéines CRISP semblent jouer des rôles multiples dans l'histoire de la vie des spermatozoïdes. Un de ces rôles est d'agir comme un chimioattractant. L'allurine, un membre de la famille CRISP de 21 kDa, est rapidement relarguée de la gelée de l'œuf d'amphibien, chez au moins deux espèces, *Xenopus laevis* et *Xenopus tropicalis*, et provoque la mobilité des spermatozoïdes qu'ils soient homospécifiques ou hétérospécifiques. L'observation que l'allurine peut aussi provoquer une chimioattraction pour les spermatozoïdes de souris pose la question de savoir si de tels phénomènes existent aussi chez les mammifères.

**Comparaison des méthodes d'appréciation de la viabilité des spermatozoïdes**

*Method-related estimates of sperm viability*

Cooper TG, Hellenkemper B (2008) *J Androl* [E-pub, ahead of print]

La comparaison des méthodes qui servent à apprécier la viabilité des spermatozoïdes humains révèle que les préparations « humides » (qu'elles soient en microscopie à contraste de phase négative ou positive) génèrent des pourcentages de spermatozoïdes non viables supérieurs aux préparations « sèches » (coloration à l'éosine-nigrosine). Seules ces dernières préparations permettent d'obtenir des pourcentages de cellules mobiles (vivantes) et colorées (mortes) qui n'excèdent pas 100 %, faisant de cette méthode la méthode de choix pour estimer la viabilité des gamètes.

## Gossypol

### **Le gossypol inhibe les communications intercellulaires de type gap entre les cellules de Sertoli en diminuant l'expression de la connexine 43**

*Gossypol repressed the gap junctional intercellular communication between Sertoli cells by decreasing the expression of connexin 43*

Zhou DR, Zhou YC, Cui GH, et al (2008) *Toxicol in vitro* 22(7):1719–1725

Dans cette étude, l'effet du gossypol sur les jonctions intercellulaires de type gap (GJIC) et sur l'expression de la connexine 43 (Cx43) a été analysé en cellules en cultures. Via la technique SLDT (*scrape loading and dye transfer*), il a été montré que le gossypol diminue significativement les GJIC entre cellules de Sertoli adjacentes. Par des analyses en RT-PCR, immunohistochimie et *western blot*, cette étude montre que l'expression de la Cx43 est graduellement diminuée dans des cultures de cellules (TM4) traitées par des concentrations croissantes de gossypol. Cet effet intervient dès six heures, après le traitement, et dure environ 48 heures. Ces résultats suggèrent que le gossypol altère les GJIC en diminuant l'expression de la CX43 dans les cellules de Sertoli, et que les GJIC sont des éléments importants pour la régulation de la spermatogenèse.

### **L'Apogossypol, un antagoniste de Bcl-2 (NSC736630), est plus efficace et moins toxique que le gossypol (NSC19048)**

*Bcl-2 antagonist apogossypol (NSC736630) displays single-agent activity in Bcl-2-transgenic mice and has superior efficacy with less toxicity compared with gossypol (NSC19048)*

Kitada S, Kress CL, Krajewska M, et al (2008) *Blood* 111: 3211–3219

Dans cette étude, la toxicité et l'efficacité de la molécule naturelle gossypol et de son dérivé semi-synthétique,

l'apogossypol, deux composés qui fixent et inhibent les protéines anti-apoptotiques de la famille Bcl-2, ont été évaluées. Des essais utilisant des doses orales quotidiennes montrent que les souris tolèrent des doses d'apogossypol deux à quatre fois plus élevées que de gossypol. La toxicité hépatique et gastro-intestinale de l'apogossypol est aussi beaucoup moins forte que celle du gossypol.

## Nouveaux composés

### **Spermatotoxicité de *Canaga odorata* (Lam) : comparaison avec le gossypol**

*Spermatotoxic effects of Canaga odorata (Lam): a comparison with gossypol*

Pankajakshy A, Madambath I (2008) *Fertil Steril* [E-pub, ahead of print]

Dans cette étude, il est apparu que des extraits alcoolisés (50 %) de racines de *C. odorata* exercent des effets négatifs sur la fertilité, après administration orale, pendant 60 jours, comme c'est le cas avec le gossypol. Les différences entre les deux traitements ne portent pas sur le nombre de spermatozoïdes, ni sur l'index de fertilité. Il existe, cependant, des différences significatives en ce qui concerne la morphologie des gamètes, l'activité de l'HMG CoA réductase, la 3- $\beta$ -hydroxystéroïde déhydrogénase, le glucose-6-phosphate déhydrogénase, le cholestérol et dans la testostérone sérique. Quand les deux composés sont supprimés, les spermatozoïdes du groupe traité par *C. odorata* redeviennent complètement mobiles, mais pas ceux du groupe traité au gossypol. Le composé actif est une protéine de 52 kDa.

J.-R. Drevet  
CNRS UMR 6247 GreD, Inserm U931,  
Clermont Université, France