

Sécrétions apocrines dans le tractus génital mâle : Rôles potentiels dans la maturation des gamètes

Hanae REJRAJI, Joël R. DREVET

CNRS, Université Blaise Pascal, Aubière, France

RESUME

Des vésicules de sécrétions apocrines ont été observées dans la lumière de nombreux tissus du tractus génital mâle. Longtemps considérées comme des artefacts de fixation des tissus, elles sont maintenant reconnues comme des éléments à part entière qui jouent des rôles physiologiques dans la maturation des gamètes mâles. L'objet de cette revue est de présenter les différentes structures vésiculaires qui ont été décrites chez les mammifères tant sur les plans de leurs organisations, contenus et fonctions potentielles.

Mots clés : *aposomes, epididymosomes, prostasomes, spermatozoïdes*

I. INTRODUCTION

Les spermatozoïdes ayant quitté l'environnement testiculaire achèvent leur maturation dans les voies génitales mâles, canaux efférents, épидидyme et canal déférent. Dans ces différents organes, ils acquièrent graduellement leur aptitude à se mouvoir et à féconder les ovocytes. La part la plus importante de cette maturation est réalisée au travers des multiples activités de sécrétions des épithélia qui bordent les organes dans lesquels transitent ou séjournent les spermatozoïdes. Ils contribuent, ainsi, à créer autour des gamètes mâles un environnement en perpétuel changement. Les sécrétions des glandes annexes : vésicules séminales, prostate et glande de Cooper participent également à l'élaboration de spermatozoïdes matures en constituant la plus grande part du liquide séminal dans lequel ces derniers baigneront après éjaculation.

Les activités de sécrétions de ces différents épithélia sont donc primordiales. L'objet de cette revue est de présenter brièvement les différents modes de sécrétion rencontrés dans le tractus génital mâle des mammifères. L'accent sera ensuite porté sur une modalité particulière d'activité sécrétoire qui est mise en exergue ces dernières années avec la caractérisation de vésicules de type apocrine dans la lumière de certains tissus du tractus génital mâle en particulier l'épididyme et le canal déférent.

II. LES DIFFERENTES FORMES DE SECRETION DANS LE TRACTUS GENITAL MALE

On identifie trois modes de sécrétion différents au niveau des épithélia des organes constituant le tractus génital mâle. L'activité est variable selon le tissu, ainsi que le ou les modes de sécrétion utilisés. En effet, il est courant d'observer différentes formes de sécrétion pour un même tissu. La prostate est un excellent exemple d'organe utilisant plusieurs types de sécrétions. On observe:

- des sécrétions mérocrines dans la partie latérale et ventrale de la prostate de rat,
- des sécrétions apocrines dans sa partie dorsale,
- et des sécrétions de type diacytose ont été rapportées dans la prostate humaine [19, 107].

De la même façon, la glande coagulante (la partie la plus antérieure de la prostate) de rat utilise à la fois la sécrétion mérocrine et apocrine [64].

1. Sécrétions mérocrines

Le mode de sécrétion mérocrine est le plus courant au

Correspondance :

Pr Joël Drevet - CNRS UMR 6547 GEEM, Epididyme et Maturation des Gamètes, Université Blaise Pascal, Clermont 2, 24 avenue des Landais, 63177 Aubière Cedex. France - Tel 04.73.40.74.13 - Fax 04.73.40.52.45 - Email joel.drevet@geem.univ-bpclermont.fr

niveau de tous les types cellulaires. La synthèse de protéines sécrétées suivant ce mode débute par la traduction d'ARNm par les ribosomes du réticulum endoplasmique rugueux. Ces protéines sont caractérisées par une séquence «signal de sécrétion» très hydrophobe en N-terminal de la séquence d'acides aminés. Ces protéines sont véhiculées dans l'appareil de Golgi pour subir toutes les modifications post-traductionnelles et transférées dans des granules de sécrétions (voir Figure 1). Ces dernières migrent jusqu'au pôle apical de la cellule et libèrent leur contenu à l'extérieur de la cellule par fusion de leur membrane avec la membrane plasmique cellulaire [17, 66].

2. Sécrétions apocriues

Le mode de sécrétion apocrine est souvent rencontré dans les phénomènes d'exocytose de protéines ne possédant pas de séquence «signal de sécrétion» ou, de protéines liées à un lipide *via* une ancre glycosyl phosphatidyl inositol (GPI). Généralement, ces protéines présentent une région N-terminale bloquée par acétylation, et des résidus glycosylés qui ne sont pas associés par des liaisons de type N ou O [19]. Les protéines sont synthétisées par des ribosomes libres dans le cytoplasme, elles sont ensuite emmagasinées dans d'énormes bulles jaillissant de la membrane plasmique (voir Figure 1). Ces protrusions se détachent par la suite de la membrane cellulaire par rétrécissement de la jonction entre la cellule et la vésicule en formation. Les protéines sont libérées de la cellule à l'intérieur d'énormes vésicules ou « aposomes ». Des protéines

du cytosquelette telles que la myosine et la β -actine ont été observées dans les aposomes en formation, notamment dans la zone de jonction entre la protrusion et l'apex de la cellule. Ces protéines pourraient intervenir dans le transport de protéines destinées à être sécrétées vers l'apex de la cellule. Il a également été proposé que l'albumine pourrait jouer un rôle similaire [17, 19]. Ces éléments (myosine, β -actine) du cytosquelette pourraient également permettre à la cellule de garder son intégrité après la libération de la vésicule. Ils se dissocieraient une fois que l'aposome serait détaché.

Ces phénomènes de sécrétions apocriues au niveau des épithélia du tractus génital mâle ont été longtemps mis en doute par une partie de la population scientifique, considérant les protrusions comme des artéfacts de fixation.

3. Diacytose

Des sécrétions par diacytose ont été observées dans la prostate humaine et semblent être propre aux vésicules de sécrétion prostatique ou "prostasomes" qui sont retrouvées dans le fluide séminal. En effet, les prostasomes sont généralement enveloppés dans des vésicules de stockage de grande taille dans les cellules épithéliales de la prostate [23]. Ces vésicules peuvent être sécrétées ou "transloquées" de ces cellules suivant deux mécanismes. Le premier consiste en une exocytose classique par fusion des membranes de la vésicule de stockage et de la cellule. Le deuxième mécanisme est plus original, la vésicule de

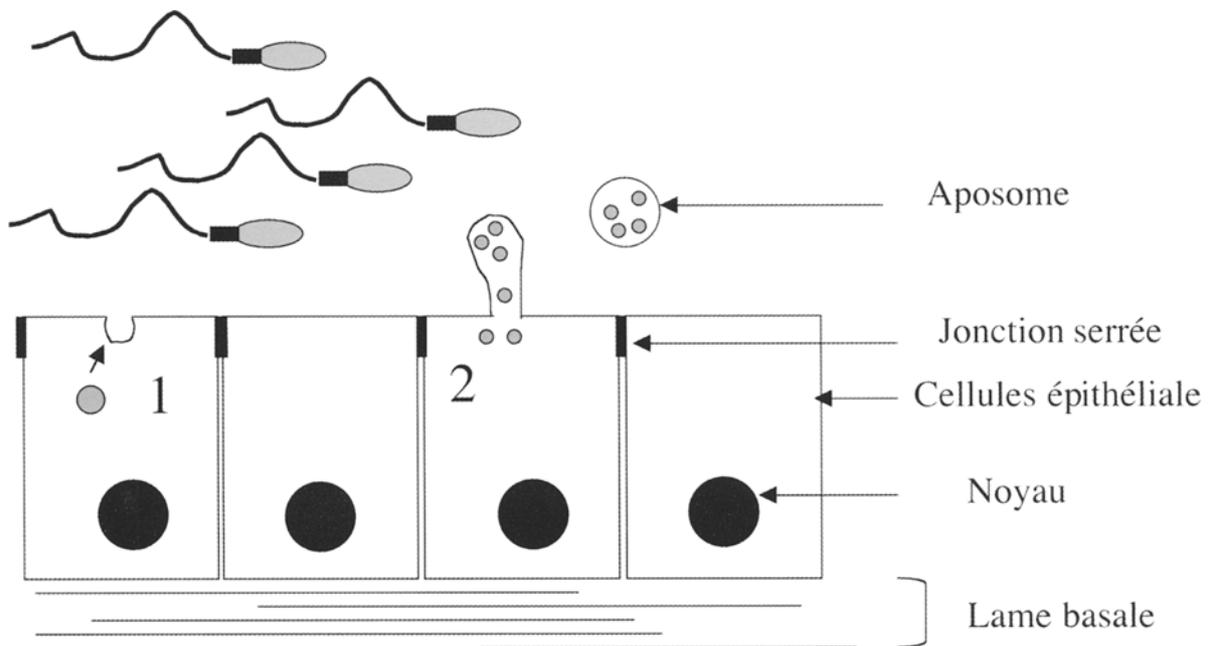


Figure 1 : Représentation schématique de l'épithélium sécréteur épiddymaire.

Les rectangles illustrent des cellules épithéliales polarisées avec un noyau en position basale et des jonctions serrées dans la partie apicale des membranes latérales.

Dans la cellule 1, un processus de sécrétion mérocrine avec exocytose classique est représenté.

Dans la cellule 2, une sécrétion apocrine est illustrée avec la formation d'une protrusion bourgeonnante au niveau de la membrane apicale.

sécrétion perfore la membrane plasmique et se retrouve *in toto* dans la lumière de l'acinus prostatique. Ce type de sécrétion est qualifié de "diacytose" [107]. On a observé une réduction de la quantité des prostasomes dans le fluide séminal chez des patients atteints de pathologies ou suivant un traitement entraînant une forte diminution du taux sanguin de testostérone. Ces observations suggèrent un rôle éventuel des androgènes dans les mécanismes de sécrétion de ces vésicules [22, 106].

III. LES SECRETIONS VESICULAIRES DU TRACTUS GENITAL MALE

On a décrit des phénomènes de sécrétion apocrines dans plusieurs tissus du tractus génital de mammifères, entre autres : la prostate, les vésicules séminales, l'épididyme, la glande coagulante ou encore le canal déférent.

1. Vésiculosomes, séminosomes

Les structures vésiculaires résultant de phénomènes de sécrétion ont été identifiées sous le terme générique de vésiculosomes ou de séminosomes [1, 17, 19, 101]. On rencontre d'autres noms dans la littérature qualifiant des structures vésiculaires du tractus génital mâle. Ces appellations font souvent référence au tissu sexuel d'où les vésicules sont issues ou apportent une précision dans leur mode de sécrétion.

2. Aposomes

Le terme "aposomes" est restreint à des structures vésiculaires pour lesquelles on a démontré le mécanisme de sécrétion de nature apocrine (voir ci-dessus). Il a été mis en évidence plusieurs types de ces sécrétions. Certaines sont contrôlées hormonalement, notamment au niveau de la prostate dorsale de rat et dans la glande coagulante [19, 126]. La forme des vésicules de sécrétion apocrine peut différer. En effet, on a observé des sécrétions en forme de bulle ou d'ampoule ("blebs") dans la prostate dorsale et antérieure de rat, d'autres en forme de dôme ou de coupole cellulaire dans l'épididyme humain et les vésicules séminales humaines et bovines [19]. On peut aussi distinguer les sécrétions apocrines par leur contenu protéique ou en résidus sucrés. La prostate dorsale par exemple forme deux types de protrusions différenciées par la nature des glycoconjugués qu'elles contiennent [30].

3. Prostrasomes

Les prostasomes sont des vésicules produites par la prostate humaine, que l'on retrouve également dans le fluide séminal [104, 105]. Les prostasomes ont des propriétés structurales et biochimiques très bien caractérisées (voir ci-dessous).

4. Epididymosomes

On utilise depuis peu le terme d'épididymosomes pour qualifier des vésicules isolées à partir de fluide épидидymaire [59, 100, 118].

5. Prostrasomes-like

Le terme de "prostrasomes-like" est généralement utilisé

pour des structures vésiculaires présentes dans le fluide séminal ou dans la lumière d'organes sexuels d'espèces autres que l'homme. Il est également utilisé pour des vésicules produites par des lignées cellulaires issues du tractus génital mâle qui, le plus souvent, sont d'origine prostatique. Ces structures vésiculaires possèdent plus ou moins de similitudes avec les prostasomes humains [11, 57, 85, 92].

6. Vésiculosomes de l'éjaculat : un mélange de structures vésiculaires d'origines diverses

La majorité des travaux d'analyses des structures vésiculaires a été réalisée à partir d'éjaculats, notamment lorsque l'on travaille chez l'homme. Il est connu que le liquide séminal est le résultat de sécrétions de différentes glandes annexes du tractus génital mâle. Ainsi, chez l'homme le liquide séminal est composé de sécrétions provenant de la glande de Cooper (2%), de l'épididyme (5%) de la prostate (25-30%) et des vésicules séminales (63-70%). Il est donc fort probable que les structures vésiculaires qui le composent soient d'origines tissulaires diverses quelque soit le nom qu'on leur donne. De plus, le milieu environnant des spermatozoïdes au cours de leur transit dans le tractus génital mâle est continuellement modifié par les cellules épithéliales des divers tissus qu'ils traversent ou dans lesquels ils séjournent. Les vésiculosomes constituant le fluide séminal, en plus de provenir de diverses glandes annexes du tractus génital, sont sûrement, également, le résultat d'échange et/ou de fusion de type vésicule/vésicule, vésicule/spermatozoïde et vésicule/cellule épithéliale.

IV. QUELQUES ORGANES SECRETEURS DE VESICULOSOMES

Pendant longtemps, il a été considéré que seule la prostate (dorsale) et la glande coagulante (notamment chez le rat) produisaient de réelles sécrétions apocrines avec la formation de bulles au pôle apical des cellules épithéliales. On a montré que ces aposomes contenaient de nombreuses protéines dont certaines sont spécifiques à ces structures vésiculaires comme par exemple la transglutaminase [121]. Il a été montré aussi que les aposomes produits par la glande coagulante de rat transportaient des enzymes telles qu'une ATPase Ca²⁺ [67] et l'anhydrase carbonique II [131].

Depuis quelques années, on a détecté une activité sécrétoire de type apocrine dans d'autres organes du tractus génital mâle. Il était supposé que l'activité sécrétoire de l'épididyme était permise *via* ses "stéréocils", ce que l'on ne considérait pas comme étant réellement un mode de sécrétion apocrine [18]. Agrawal et Vanha-Perttula ont les premiers décrit des protrusions au niveau du pôle apical de certaines cellules épithéliales de l'épididyme ainsi que du canal déférent, de l'ampoule et des vésicules séminales chez le taureau [4]. Ces protrusions pouvaient éventuellement se détacher et former des structures vésiculaires dans la lumière des organes concernés. Dans la lumière de l'épididyme, le contenu des protrusions était homogène et semblait granuleux, alors que les vésicules observées dans le canal déférent contenaient des organelles cyto-

plasmiques. Dans l'ampoule et les vésicules séminales, la formation des protrusions était accompagnée de l'accumulation de particules fixées à leur membrane qui ont été qualifiées de vésiculosomes. Ces particules ou petites vésicules seraient libérées par les vésicules de stockage des cellules épithéliales dans la lumière de l'organe. Ces structures ont également été retrouvées dans le liquide séminal [4].

On a rapporté plus récemment des sécrétions apocriales dans le canal déférent de souris et de rat [83, 129]. Les larges protrusions produites par le canal déférent murin contiennent du matériel cytoplasmique tel que du réticulum endoplasmique rugueux, des vésicules et quelques mitochondries [83]. Il a été proposé que ces protrusions apicales permettraient l'exportation de la "Mouse Vas Deferens Protein" (MVDP ou AKR1-B7) dans la lumière du canal déférent alors qu'elle ne possède pas de peptide « signal de sécrétion » [83]. Nous avons observé des protrusions similaires dans l'épididyme de souris (Figure 2). Des vésicules identiques présentes dans l'épididyme de souris ont aussi été rapportées par Hermo & Jack [68]. Les protrusions de l'épididyme murin, comme celles observées dans le canal déférent, contiennent du matériel cytoplasmique (des ribosomes libres, des petites vésicules et du réticulum endoplasmique). Certaines protrusions ont l'air de se libérer de l'apex cellulaire par des fissures dans la jonction entre les deux structures suggérant d'actifs remaniements du cytosquelette cellulaire (Figure 2). La sous-unité Ya de la glutathion-S-transférase (GST) et l'ubiquitine ont été localisées dans les protrusions apicales de l'épididyme murin. Une fois sécrétées dans la lumière de l'organe, il est proposé que ces protéines interviennent dans la protection des spermatozoïdes. Dans les structures vésiculaires du canal déférent murin, il a été détecté la 3 β -hydroxystéroïde déhydrogénase (3 β -HSD), une enzyme clef de la synthèse des hormones stéroïdes. Les vésiculosomes épидидymaires semblent se détériorer au cours de leur transit. Ils finissent par se fragmenter dans la queue de l'organe en libérant leur contenu [68].

Outre ces deux modèles (rat, souris), on a observé des protrusions apicales de l'épithélium des tissus du tractus génital chez plusieurs autres espèces, notamment dans la prostate dorsale, la glande coagulante et l'ampoule du hamster [31], la prostate de chien [65] et de lapin [90], ainsi que dans les épидидymes de singe et de chat [89] surtout au niveau des cellules principales du segment initial épидидymaire [20, 77].

V. LES PROSTASOMES

Les prostasomes sont les vésiculosomes les plus étudiés depuis leur découverte dans le fluide prostatique et le fluide séminal humain en 1978 [104, 105]. Les prostasomes sont des structures vésiculaires produites par la prostate humaine (d'où leur nom). Ils semblent garder des caractéristiques identiques dans le fluide séminal et lorsqu'ils sont produits par des cellules prostatiques tumorales, à partir de lignées cellulaires immortalisées ou dans le cadre de métastases prostatiques [27, 119, 130].

1. Structure

Les prostasomes sont caractérisés par une membrane particulièrement rigide généralement tri- ou penta-lamellaire. Cette structure est sûrement due au mode de sécrétion des prostasomes et notamment au fait qu'ils se retrouvent dans la lumière de l'acinus prostatique (et donc dans le fluide séminal) toujours enveloppés dans leur vésicule de stockage [23, 91]. Le diamètre des prostasomes varie entre 30 et 800 nm, avec une taille moyenne de l'ordre de 100 à 200nm [69, 70, 112]. Après analyse par centrifugation sur gradient continu de silice, la densité de ces vésicules est égale à 1,03 [104, 105, 107]. Ils ne possèdent pas de cytosol, mais contiennent des petites particules sphériques d'environ 15 nm de diamètre [21].

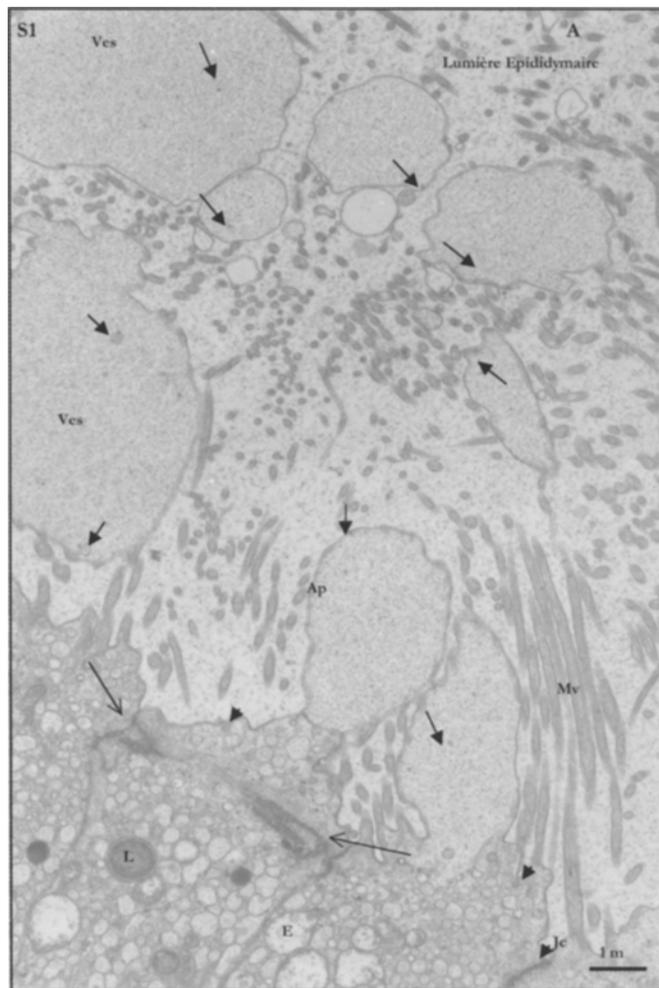


Figure 2 : Lumière du segment I de la tête de l'épididyme de souris observée en microscopie électronique.

L : Lysosome ; E : Endosome ; Ves : Vésicule ; Mv : Microvillosité ; Jc : Jonction cellulaire ; Ap, Aposome = épидидymosome.

Têtes de flèches pleines : Vésicules à clathérine.

Petites flèches pleines : Particule dans les aposomes ou épидидymosomes. Flèches longues : Cytosquelette apical.

2. Composition

Les prostasomes possèdent une membrane hautement ordonnée présentant une composition lipidique particulière. La sphingomyéline (SM) représente 50% environ des phospholipides des prostasomes, alors que la phosphatidylcholine (PC) est classiquement le principal phospholipide membranaire. Cette dernière ne représente que 12% ($\pm 3\%$) des phospholipides totaux des prostasomes [7, 12, 16]. La phosphatidylsérine (PS) est en quantité relativement importante, la phosphatidyléthanolamine (PE) et le phosphatidylinositol (PI) sont présents de même que des lysophospholipides. Le cholestérol est présent également en forte quantité, avec un rapport molaire Cholestérol/Phospholipides de l'ordre de 2 [12, 16, 24]. A titre indicatif, ce rapport ne dépasse que rarement la valeur de 1 même pour des cellules riches en cholestérol, comme les spermatozoïdes humains [5]. La composition en acides gras participe également à la stabilité membranaire de ces structures vésiculaires avec une prépondérance d'acides gras saturés (AGS) et d'acides gras moyennement saturés (AGMS), principalement le 16:0 (acide palmitique), le 18:0 (acide stéarique) et le 18:1 (acide oléique). Le rapport molaire acides gras saturés/acides gras insaturés est de 1,28 [45].

Concernant la composition en protéines, la première protéine détectée sur les prostasomes a été une ATPase Mg^{2+} , Ca^{2+} et Zn^{2+} dépendante [104, 105]. Il a été proposé que cette protéine soit à la base du transport vectoriel du Ca^{2+} dans les prostasomes [109-111]. Des analyses protéiques globales récentes par électrophorèse bi-dimensionnelle des prostasomes ont mis en évidence plus de 80 entités protéiques (voir Tableau 1 pour un aperçu de quelques protéines et de leur rôle présumé) de poids moléculaire et de points isoélectriques différents [82, 102]. Très récemment de nouvelles techniques alliant la "fragmentation" en phase gazeuse des protéines, la HPLC microcapillaire et la spectrométrie de masse, ont permis d'identifier 139 protéines associées aux prostasomes qui ont été déclinées arbitrairement en cinq catégories [128]. Ainsi, les prostasomes sont constitués à 34% d'enzymes, 20% de protéines structurales et de transport, 14% de protéines de type GTP, 17% de protéines intervenant dans la transduction de signaux, 6% de protéines chaperonnes et 10% de protéines non identifiées encore.

Mis à part ces constituants majeurs que sont les lipides et les protéines, les prostasomes contiennent de nombreuses petites molécules comme des ions divalents (Ca^{2+} , Zn^{2+}), des éléments traces (sélénium), du GDP, de l'ADP et de l'ATP. On a localisé également dans les prostasomes des acides nucléiques de taille variable [95, 108, 113].

3. Interactions avec les spermatozoïdes

Sous certaines conditions, notamment dans un environnement très acide (pH 5), les prostasomes du fluide séminal interagissent avec les spermatozoïdes [7, 14, 112]. Lors de cette interaction, le spermatozoïde subit de nombreuses modifications comme la rigidification de sa membrane et un flux de Ca^{2+} intracellulaire [24, 97]. On a observé éga-

lement le transfert de nombreuses protéines *in vitro* [8-10, 58]. C'est ainsi que les prostasomes humains permettent l'acquisition par les spermatozoïdes de protéines du complément (CD46, CD55 et CD59) associées aux réponses immunes [114, 115], du facteur inhibiteur de la migration des macrophages [45], de l'aminopeptidase N et de la dipeptidyl peptidase IV [8-10] ou encore de l'hydrolase phosphates ecto-diadénosine [87].

On suppose également qu'un échange lipidique notamment de cholestérol se produit entre les spermatozoïdes et les prostasomes [32-34, 73, 74]. La protéine CD52 également dénommée « major specific antigen, SmemG, RB7, HE5, CE5, EP-1 ou 24kDa-related protein » dans différentes espèces, interviendrait dans l'échange de cholestérol entre les prostasomes et les spermatozoïdes. Cette protéine n'est pas synthétisée par le gamète, elle est sécrétée majoritairement au niveau du segment distal de l'épididyme et incorporée par les gamètes par un mécanisme inconnu. Elle serait transportée en partie au moins par des structures vésiculaires depuis l'épithélium de la queue de l'épididyme jusqu'aux spermatozoïdes [71, 72, 132]. Sa présence dans les prostasomes du fluide séminal [114] pourrait être à relier avec son transfert épидидymaire.

VI. ACTIVITES BIOCHIMIQUES ET ENZYMATIQUES ASSOCIEES AUX PROSTASOMES

Les prostasomes présentent un éventail de fonctions éventuelles notamment grâce à leur richesse en protéines. Certaines activités des prostasomes ont été illustrées par des analyses *in vitro*, mais leur réelle fonction physiologique reste à démontrer.

1. Prostatasomes et coagulation sanguine

Le "facteur tissulaire" qui a été trouvé associé aux prostasomes est un cofacteur des facteurs VII et VIIa lors de l'activation du facteur X. Ces facteurs font partie de la cascade de la coagulation sanguine. Dans le fluide séminal, ils permettraient d'éviter aux antigènes spermatiques d'être en contact avec le sang de la partenaire, en cas de saignement au cours des rapports sexuels [50]. Le facteur tissulaire pourrait être impliqué dans d'autres fonctions, comme la fixation au spermatozoïde et la protection de ce dernier contre des réactions inflammatoires développées dans le tractus génital femelle [70, 122].

2. Prostatasomes et activités neuroendocrines

Certains marqueurs neuroendocriniens ont été détectés à la surface des prostasomes. C'est le cas des chromogranines A et B, du neuropeptide Y, du "vasoactive intestinal peptide" ou VIP [127] ou encore de la granulophysine [123]. Cette dernière possède une structure similaire à celle d'une neuroprotéine, la synaptophysine, qui est un marqueur des tissus endocriniens, neuroendocriniens et neuronaux. Dans les neurones, la synaptophysine et les chromogranines ne sont pas localisées dans les mêmes vésicules synaptiques. La synaptophysine est généralement associée aux petites vésicules synaptiques contenant les neurotransmetteurs alors que les chromogranines sont

Tableau 1 : Protéines identifiées sur les prostasomes humains et leurs rôles éventuels.

NOMS ET REFERENCES	GPI	FONCTION PROBABLE
ATPase Mg ²⁺ et Ca ²⁺ dépendante [104, 105]		Transport ionique (Ca ²⁺)
Protéine Kinase [124]		Phosphorylation de protéines spermatiques
Amino-peptidase N ou CD13 [9, 78]		Liquéfaction du sperme (Zn ²⁺ -dépendante)
γ-glutamyl-transférase [81]		?
Fucosyl-transférase [106]		?
Angiotensin Converting Enzyme (ACE)[76]		?
Phospholipase A2 [82]		?
ATPase ZN ²⁺ dépendante [111]		?
15-lipoxygénase [93, 94]	GPI	Réaction acrosomique
Lactate déshydrogénase [96]		?
5'-nucleotidase [17, 46]	GPI	Motilité des spermatozoïdes
CD59 ou protectine [114]	GPI	Régulation du complément
Granulophysine[123]		?
Alcaline Phosphatase [49]	GPI	Réaction acrosomique
Alcaline phosphodiesterase I [49]	GPI	?
CD46, membrane cofactor protein [75]		Régulation du complément
CD52 [115]	GPI	Transport de cholestérol
CD55 ou DAF (Decay Accelerating Factor) [115]	GPI	Régulation du complément
VIP, Vasoactive Intestinal Peptide [127]		?
Neuropeptide [127]		?
Chromogranines A et B [127]		?
Synaptophysine [127]		?
Dipeptidyl peptidase IV ou CD26 [10]		Motilité des spermatozoïdes, apoptose
Facteur tissulaire [28, 50]		Coagulation, action anti-inflammatoire
Lysosome-associated membrane protein 2 [17]		Réaction acrosomique
Fibronectine (FN) [17]		?
Kallikréine 3 ou Prostate Specific Antigen (PSA) [17]		?
Endopeptidase [99]		?
Ecto-diadénosine polyphosphate hydrolase [88]	GPI	Interaction prostasome/spermatozoïde
Neprilysine ou CD10 [51]		?
Alanyl aminopeptidase insensible à la puromycine [51]		?
Neutral endopeptidase [103]		?

(liste non exhaustive, pour un complément voir [128]). GPI = protéine liée aux prostasomes par une ancre glycosylphosphatidylinositol. Quand GPI n'est pas mentionné, cela indique l'absence d'information quant à l'éventuelle présence d'une ancre lipidique.

dans de grandes vésicules denses contenant les neuro-peptides. On peut supposer que leurs cellules cibles dans le cas présent peuvent être les spermatozoïdes, l'ovocyte ou encore les cellules épithéliales des tissus sexuels qu'ils traversent.

3. Prostasomes et actions immunosuppressives

Les prostasomes ont été identifiés comme inhibiteurs de la prolifération lymphatique. Ils inhibent *in vitro* la lympho-prolifération induite par des mitogènes de manière dose-dépendante et ils ont un effet direct sur la fonction des macrophages [122]. Ils s'associent également aux leucocytes en particulier aux neutrophiles et aux monocytes. Ils inhibent la capacité des neutrophiles et des monocytes à phagocyter des particules en latex ainsi que de générer des radicaux oxygénés sans gêner leurs aptitudes à opsoniser des bactéries [13, 122]. On a également détecté la

présence sur les prostasomes de protéines inhibitrices du complément telles que CD59, CD55 ou CD46 [75, 114, 115] qui permettraient aux spermatozoïdes d'être protégés contre les attaques du complément dans le tractus génital femelle. Dans le cadre d'infection comme celle du virus de l'immunodéficience humaine (VIH), les prostasomes auraient plus un rôle de facilitation de l'infection. En effet, les prostasomes sont porteurs de la protéine dipeptidylpeptidase IV (DPP IV) qui peut s'associer à des protéines de l'enveloppe du VIH. Les prostasomes seraient ainsi porteurs/vecteurs du virus. Dans ce contexte, les protéines inhibitrices du complément semblent augmenter la résistance du VIH. En effet lorsque CD55 et CD59 sont incubées en présence du VIH, ce dernier les englobe dans sa membrane, se renforçant ainsi contre l'attaque du complément [115, 120].

4. Prostatosomes et capacités antioxydantes

Les prostatosomes provoquent une diminution de la production des dérivés actifs de l'oxygène des polynucléaires neutrophiles (PMN) présents dans le sperme humain ainsi que des spermatozoïdes eux-mêmes. L'inhibition se fait au niveau de la production d'anion superoxyde par la NADPH-oxydase. En effet dans ces conditions, cette production aurait un effet délétère sur la capacité des spermatozoïdes à effectuer leur réaction acrosomique et à être capités. Les prostatosomes n'auraient pas un effet antioxydant direct mais, ils transféreraient des lipides rigidifiant dans la membrane plasmique des gamètes mâles et des PMN entraînant ainsi la diminution de leur fluidité membranaire et la production d'anion superoxyde [116, 117].

5. Prostatosomes et activités antibactériennes

Les prostatosomes inhibent la croissance de certaines bactéries de manière dose dépendante. Cette activité est conservée après traitement par un détergent ou une ultrasonication ce qui suggère que le facteur responsable de cet effet est d'origine protéique [26].

6. Prostatosomes et promotion de la motilité du spermatozoïde

On a observé que des spermatozoïdes lavés avec un tampon perdaient leur capacité à se mouvoir. Cette perturbation est réversible et une incubation avec des prostatosomes permet aux spermatozoïdes de retrouver cette capacité. L'addition de fructose, de mannose et de glucose permet de prolonger l'effet des prostatosomes. Il semble donc que les spermatozoïdes soient capables en présence de prostatosomes de métaboliser ces sucres [48, 49, 125]. Le(s) mécanisme(s) permettant aux prostatosomes de promouvoir la motilité des spermatozoïdes sont inconnus. Il est démontré que les prostatosomes interagissent avec les spermatozoïdes [112] et que leur présence influe positivement sur la motilité de ceux-ci, notamment dans un environnement acide ou après avoir subi un cycle de congélation/décongélation [14, 25, 47, 130]. Les prostatosomes pourraient influencer sur l'AMPc intracellulaire *via* le VIP [127], l'AMPc étant connu pour intervenir dans l'induction de la motilité spermatique [6].

7. Prostatosomes et stabilisation de la membrane plasmique et inhibition de la réaction acrosomique

Les prostatosomes sont extrêmement riche en cholestérol. Ce dernier est le principal inhibiteur de la progestérone qui provoque la réaction acrosomique des spermatozoïdes. En présence de progestérone, des spermatozoïdes mis en contact avec des prostatosomes sont dans l'incapacité de faire leur réaction acrosomique. Cette inhibition serait due à un transfert de cholestérol dans la membrane plasmique du spermatozoïde qui viendrait interférer avec une voie de transduction du signal [33-36].

VII. LES AUTRES VESICULOSOMES

Des vésiculosomes ont été observés dès les années 70, à la fois dans le plasma séminal et dans la lumière d'organes du tractus génital de plusieurs espèces.

1. Lagomorphes

Des structures vésiculaires ont été observées dans le fluide séminal de lapin dès 1968 par Metz et al [84]. Leur présence a été confirmée par Davis [37] qui a décrit leur capacité à modifier l'aptitude des spermatozoïdes à faire leur capacitation [38] et à féconder [39]. L'incubation des gamètes mâles en présence de vésicules synthétiques riches en cholestérol donne un effet équivalent, ce qui laissait supposer que ces vésicules agissaient sur le pouvoir fécondant des gamètes mâles en enrichissant leur membrane en cholestérol. Ces vésicules auraient de ce fait un effet analogue à celui de l'albumine sur les spermatozoïdes [40-44]. Plus récemment, Minelli et al. [88] ont démontré que des vésicules sphériques d'environ 70 nm de diamètre, isolées à partir de fluide séminal de lapin pouvaient libérer la diadénosine de certains composés comme l'ATP et l'ADP, pour donner de l'AMP. Lorsqu'on l'ajoute au milieu d'incubation des spermatozoïdes, on observe que l'AMP est transformé en adénosine et en inosine par la 5'-nucléotidase et l'adénosine-déaminase se trouvant sur les spermatozoïdes. Le mélange vésicules et composants contenant de la diadénosine favoriserait alors l'acquisition de la capacité à féconder des spermatozoïdes non capités [88].

2. Bovidés

Agrawal et Vanha-Perttula ont décrit des vésiculosomes sécrétés par les vésicules séminales de taureau qui contenaient de nombreuses enzymes comme des ATPases Mg^{2+} , Ca^{2+} dépendantes, l'aminopeptidase A, l'alanyl-aminopeptidase, la Δ -glutamyl-transpeptidase et la dipeptidyl peptidase IV. Ces structures ont la capacité de stimuler la motilité de spermatozoïdes épидидymaires *in vitro* ainsi que de provoquer leur réaction acrosomique [1-3]. Des structures vésiculaires ont été observées tout le long du tractus génital du taureau particulièrement dans l'épididyme, le canal déférent, l'ampoule et les vésicules séminales [4].

Des vésicules sécrétées par l'épididyme de taureau ont été étudiées plus récemment. Il a été mis en évidence qu'elles contenaient un grand nombre de protéines dont certaines étaient associées par une ancre GPI. On a montré aussi récemment que certaines des protéines contenues dans ces vésicules pouvaient être transférées *in vitro* et *in vivo* à des spermatozoïdes de la queue épидидymaire bovine [57-59]. On peut citer notamment la protéine P25b, analogue des protéines P34H et P26h présentes respectivement chez l'homme et le hamster [60, 80]. P25b et ses homologues (P34H et P26h) sont des protéines également associées par une ancre GPI à des vésicules sécrétées par l'épididyme et que l'on retrouve au niveau de l'acrosome du spermatozoïde mature. Elles appartiennent à la famille des déshydrogénases/réductases à courtes chaînes et interviendraient dans l'interaction spermatozoïde-ovocyte [60-62]. P25b et P26h ont été localisées au niveau de vésicules épидидymaires et de spermatozoïdes matures, respectivement chez le taureau et le hamster. Il semble que ces protéines soient transférées au cours de la maturation épидидymaire aux spermatozoïdes par le biais des vésicules produites par l'épididyme [58, 79]. Le transfert protéique *in*

vitro entre les épидидymosomes de bovidés et les spermatozoïdes est affecté par de nombreux paramètres. Il est optimal à pH acide (6 à 6,5), en présence de Zn^{2+} (le Ca^{2+} et le Mg^{2+} ne semblant pas avoir d'effet) à des températures comprises entre 32°C et 37°C. Chez le taureau, le transfert de plusieurs autres protéines a été démontré notamment celui d'une aldose réductase et du facteur inhibiteur de la migration des macrophages [56, 58, 59, 79, 118].

3. Rongeurs

Des structures vésiculaires dans le fluide de l'épididyme de rat ont été étudiées. Ces vésicules contiennent de nombreuses protéines plus ou moins associées fortement. Quelques activités enzymatiques ont été associées à ces structures notamment celles de la β -galactosidase, de la N-acétyl- β -glucosaminidase, l' α -mannosidase, l'aryl-sulphatase et la β -glucuronidase. Il a été mis en évidence que ces vésicules sont en réalité composées de plusieurs populations qui se distinguent par leur densité lors de centrifugations sous gradients de sucrose, leur taille, leur ultrastructure et leur activité enzymatique [52-54, 63].

4. Equidés

Récemment, des structures vésiculaires ont été isolées dans le fluide séminal de l'étalon. L'organisation et la composition lipidique de ces vésicules se rapprochent de celles des prostasomes humains. Les prostasomes-like de cheval possèdent un rapport molaire cholestérol/phospholipides élevé de 1,7 et la SM est leur principal phospholipide, tout comme pour les prostasomes humains. Les quelques différences entre ces 2 types vésiculaires résident sur leur profil électrophorétique de protéines et dans leur richesse en acides gras saturés. De plus, les prostasomes-like équins sont bi-lamellaires à la différence des prostasomes humains [11, 15].

Les prostasomes-like de cheval contiennent quelques enzymes présentes également dans les prostasomes humains comme la 5' nucléotidase, une endopeptidase, et la dipeptidyl peptidase IV ou CD26, ainsi que de nombreux nucléosides et nucléotides notamment de l'ATP, de l'ADP et de l'adénosine. Des interactions entre ces structures vésiculaires et les spermatozoïdes ont été décrites à l'aide de la microscopie électronique avec pour la première fois la visualisation de phénomènes de fusion des membranes des 2 protagonistes. Il est suggéré que cette fusion serait permise par l'interaction de la protéine CD26 présente sur les vésicules avec la protéine spermatique ecto-adénosine déaminase (ecto-ADA). Après cette interaction, on observe des modifications au niveau des spermatozoïdes, notamment par l'acquisition de l'activité endopeptidase des vésicules et un changement dans le catabolisme de l'adénylate [85, 86].

5. Autres espèces

Des structures vésiculaires ont été observées dans le tractus génital de nombreuses autres espèces comme le singe [29, 98, 99], le chien [55] et le chat [55, 89].

VIII. CONCLUSIONS

Longtemps remis en question (si l'on fait exception de la prostate), ces phénomènes de sécrétions apocrines au niveau des épithelia du tractus génital mâle sont maintenant clairement reconnus. Les recherches sont dès lors dirigées vers l'inventaire exhaustif des protéines qui sont associées à ces structures de façon à comprendre quels peuvent-être les rôles joués par ces vésicules dans la maturation, la protection et les événements de signalisation nécessaires à l'activation des gamètes mâles. Les idées qui semblent les plus attractives sont que ces structures fonctionneraient à la fois comme de véritables réservoirs et accessoirement aussi de poubelles pour des composés importants pour les spermatozoïdes. Il reste à vérifier expérimentalement que des échanges actifs ou/et passifs ont réellement lieu entre les spermatozoïdes et ces différentes vésicules. De même, il reste à comprendre comment sont élaborées ces différentes vésicules et quels sont les événements qui permettent de cibler des protéines données vers ces compartiments particuliers. Alors, et seulement, il pourrait être envisagé de recourir à ces structures afin de diriger spécifiquement vers les spermatozoïdes des molécules particulières dans des buts thérapeutiques ou contraceptifs post-testiculaires.

REFERENCES

1. AGRAWAL Y., VANHA-PERTTULA T. : Dipeptidyl peptidases in bovine reproductive organs and secretions. *Int. J. Androl.*, 1986, 9 : 435-452.
2. AGRAWAL Y., VANHA-PERTTULA T. : Alanyl aminopeptidase of bovine seminal vesicle secretion. *Int. J. Biochem.*, 1986, 18 : 725-729.
3. AGRAWAL Y., VANHA-PERTTULA T. : Effect of secretory particles in bovine seminal vesicle secretion on sperm motility and acrosome reaction. *J. Reprod. Fertil.*, 1987, 79 : 409-419.
4. AGRAWAL Y., VANHA-PERTTULA T. : Electron microscopic study of the secretion process in bovine reproductive organs. *J. Androl.*, 1988, 9 : 307-316.
5. ALVAREZ J.G., STOREY B.T. : Differential incorporation of fatty acids into and peroxidative loss of fatty acids from phospholipids of human spermatozoa. *Mol. Reprod. Dev.*, 1995, 42 : 334-346.
6. AMANN R.P., HAY S.R., HAMMERSTEDT R.H. : Yield, characteristics, motility and cAMP content of sperm isolated from seven regions of ram epididymis. *Biol. Reprod.*, 1982, 27 : 723-733.
7. ARIENTI G., CARLINI E., PALMERINI C.A. : Fusion of human sperm to prostasomes at acidic pH. *J. Membr. Biol.*, 1997, 155 : 89-94.
8. ARIENTI G., CARLINI E., VERDACCHI R., COSMI E.V., PALMERINI C.A. : Prostate to sperm transfer of CD13/aminopeptidase N (EC 3.4.11.2). *Biochim. Biophys. Acta*, 1997, 1336 : 533-538.
9. ARIENTI G., CARLINI E., VERDACCHI R., PALMERINI C.A. : Transfer of aminopeptidase activity from prostasomes to sperm. *Biochim. Biophys. Acta*, 1997, 1336 : 269-274.
10. ARIENTI G., POLCI A., CARLINI E., PALMERINI C.A. : Trans-

- fer of CD26/dipeptidyl peptidase IV (E.C. 3.5.4.4) from prostasomes to sperm. FEBS Lett., 1997, 410 : 343-346.
11. ARIENTI G., CARLINI E., DE COSMO A.M., DI PROFIO P., PALMERINI C.A. : Prostatome-like particles in stallion semen. Biol. Reprod., 1998, 59 : 309-313.
 12. ARIENTI G., CARLINI E., POLCI A., COSMI E.V., PALMERINI C.A. : Fatty acid pattern of human prostatome lipid. Arch. Biochem. Biophys., 1998, 358 : 391-395.
 13. ARIENTI G., CARLINI E., SACCARDI C., PALMERINI C.A. : Interactions between prostasomes and leukocytes. Biochim. Biophys. Acta, 1998, 1425 : 36-40.
 14. ARIENTI G., CARLINI E., NICOLUCCI A., COSMI E.V., SANTI F., PALMERINI C.A. : The motility of human spermatozoa as influenced by prostasomes at various pH levels. Biol. Cell., 1999, 91 : 51-54.
 15. ARIENTI G., POLCI A., DE COSMO A., SACCARDI C., CARLINI E., PALMERINI C.A. : Lipid fatty acid and protein pattern of equine prostatome-like vesicles. Comp. Biochem. Physiol. Biochem. Mol. Biol., 2001, 128 : 661-666.
 16. ARVIDSON G., RONQUIST G., WIKANDER G., OJTEG A.C. : Human prostatome membranes exhibit very high cholesterol/phospholipid ratios yielding high molecular ordering. Biochem. Biophys. Acta, 1989, 984 : 167-173.
 17. AUMULLER G., RENNEBERG H., HASILIK A. : Distribution and subcellular localization of a lysosome-associated protein in human genital organs. Cell Tissue Res., 1997, 287 : 335-342.
 18. AUMULLER G., RENNEBERG H., SCHIEMANN P.J. et al. : The role of apocrine released proteins in the post-testicular regulation of human sperm function. Adv. Exp. Med. Biol., 1997, 424 : 193-219.
 19. AUMULLER G., WILHELM B., SEITZ J. : Apocrine secretion—fact or artifact ? Anat. Anz., 1999, 181 : 437-446.
 20. BAJPAI V.K., SHIPSTONE A.C., RATNAR KUMAR B.V., QAISAR J., SETTY B.S. : Ultrastructure of the epididymal epithelium of rhesus monkey (*Macaca mulatta*). Acta Eur. Fertil., 1985, 16 : 207-217.
 21. BREITBART H., RUBINSTEIN S. : Characterization of Mg²⁺- and Ca²⁺-ATPase activity in membrane vesicles from ejaculated ram seminal plasma. Arch. Androl., 1982, 9 : 147-157.
 22. BRODY I., RONQUIST G., GOTTFRIES A., STEGMAYR B. : Abnormal deficiency of both Mg²⁺ and Ca²⁺-dependent adenosine triphosphatase and secretory granules and vesicles in human seminal plasma. Scand. J. Urol. Nephrol., 1981, 15 : 85-90.
 23. BRODY I., RONQUIST G., GOTTFRIES A. : Ultrastructural localization of the prostatome - an organelle in human seminal plasma. Ups. J. Med. Sci., 1983, 88 : 63-80.
 24. CARLINI E., PALMERINI C.A., COSMI E.V., ARIENTI G. : Fusion of sperm with prostasomes : effects on membrane fluidity. Arch. Biochem. Biophys., 1997, 343 : 6-12.
 25. CARLSSON L., RONQUIST G., STRIDSBERG M., JOHANSSON L. : Motility stimulant effects of prostatome inclusion in swim-up medium on cryopreserved human spermatozoa. Arch. Androl., 1997, 38 : 215-221.
 26. CARLSSON L., PAHLSON C., BERGQUIST M., RONQUIST G., STRIDSBERG M. : Antibacterial activity of human prostasomes. Prostate, 2000, 44 : 279-286.
 27. CARLSSON L., NILSSON O., LARSSON A., STRIDSBERG M., SAHLEN G., RONQUIST G. : Characteristics of human prostasomes isolated from three different sources. Prostate, 2003, 54 : 322-330.
 28. CARSON S.D., DE JONGE C.J. : Activation of coagulation factor X in human semen. J. Androl., 1998, 19 : 289-294.
 29. CAVICCHIA J.C. : Fine structure of the monkey epididymis: a correlated thin-section and freeze-cleave study. Cell Tissue Res., 1979, 201 : 451-458.
 30. CHAN F.L., HO S.M. : Comparative study of glycoconjugates of the rat prostatic lobes by lectin histochemistry. Prostate, 1999, 38 : 1-16.
 31. CHOW P.H., PANG S.F. : Ultrastructure of secretory cells of male accessory sex glands of golden hamster (*Mesocricetus auratus*) and effect of melatonin. Acta Anat. (Basel), 1989, 134 : 327-340.
 32. CROSS N.L. : Effect of cholesterol and other sterols on human sperm acrosomal responsiveness. Mol. Reprod. Dev., 1996, 45 : 212-217.
 33. CROSS N.L. : Human seminal plasma prevents sperm from becoming acrosomally responsive to the agonist, progesterone : cholesterol is the major inhibitor. Biol. Reprod., 1996, 54 : 138-145.
 34. CROSS N.L., MAHASRESHTI P. : Prostatome fraction of human seminal plasma prevents sperm from becoming acrosomally responsive to the agonist progesterone. Arch. Androl., 1997, 39 : 39-44.
 35. CROSS N.L., RAZY-FAULKNER P. : Control of human sperm intracellular pH by cholesterol and its relationship to the response of the acrosome to progesterone. Biol. Reprod., 1997, 56 : 1169-1174.
 36. CROSS N.L. : Role of cholesterol in sperm capacitation. Biol. Reprod., 1998, 59 : 7-11.
 37. DAVIS B.K. : Occurrence of vesicles in rabbit seminal plasma. Experientia, 1973, 29 : 1484-1487.
 38. DAVIS B.K. : Decapacitation and recapacitation of rabbit spermatozoa treated with membrane vesicles from seminal plasma. J. Reprod. Fertil., 1974, 41 : 241-244.
 39. DAVIS B.K., NIWA K. : Inhibition of mammalian fertilization in vitro by membrane vesicles from seminal plasma. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1974, 146 : 11-16.
 40. DAVIS B.K. : Inhibitory effect of synthetic phospholipid vesicles containing cholesterol on the fertilizing ability of rabbit spermatozoa. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1976, 152 : 257-261.
 41. DAVIS B.K., HUNGRUND B.J. : Effect of modified membrane vesicles from seminal plasma on the fertilizing capacity of rabbit spermatozoa. Biochem. Biophys. Res. Commun., 1976, 69 : 1004-1010.
 42. DAVIS B.K., BYRNE R., HUNGUND B. : Studies on the mechanism of capacitation. II. Evidence for lipid transfer between plasma membrane of rat sperm and serum albumin during capacitation *in vitro*. Biochim. Biophys. Acta, 1979, 558 : 257-266.
 43. DAVIS B.K. : Interaction of lipids with the plasma membrane of sperm cells. I. The antifertilization action of cholesterol. Arch. Androl., 1980, 5 : 249-254.
 44. DAVIS B.K. : Timing of fertilization in mammals: sperm cholesterol/phospholipid ratio as a determinant of the capacitation interval. Proc. Natl. Acad. Sci. U S A., 1981, 78 : 7560-7564.
 45. EICKHOFF R., WIHLEM B., RENNEBERG H. et al. : Purification and characterization of macrophage migration inhibitory factor as a secretory protein from rat epididymis : evidences for alternative release and transfer to spermatozoa. Mol. Med., 2001, 7 : 27-35.
 46. FABIANI R., RONQUIST G. : Characteristics of membrane-

- bound 5'-nucleotidase on human prostasomes. *Clin. Chim. Acta*, 1993, 216 : 175-182.
47. FABIANI R., JOHANSSON L., LUNDKVIST O., RONQUIST G. : Enhanced recruitment of motile spermatozoa by prostatesome inclusion in swim-up medium. *Hum. Reprod.*, 1994, 9 : 1485-1489.
 48. FABIANI R., JOHANSSON L., LUNDKVIST O., ULMSTEN U., RONQUIST G. : Promotive effect by prostasomes on normal human spermatozoa exhibiting no forward motility due to buffer washings. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 1994, 57: 181-188.
 49. FABIANI R., RONQUIST G. : Association of some hydrolytic enzymes with the prostatesome membrane and their differential responses to detergent and PIPLC treatment. *Prostate*, 1995, 27 : 95-101.
 50. FERNANDEZ J.A., HEEB M.J., RADKE K.P., GRIFFIN J.H. : Potent blood coagulant activity of human semen due to prostatesome-bound tissue factor. *Biol. Reprod.*, 1997, 56 : 757-763.
 51. FERNANDEZ D., VALDIVIA A., IRAZUSTA J., OCHOA C., CASIS L. : Peptidase activities in human semen. *Peptides*, 2002, 23 : 461-468.
 52. FORNES M.W., BARBIERI A., SOSA M.A., BERTINI F. : First observations on enzymatic activity and protein content of vesicles separated from rat epididymal fluid. *Andrologia*, 1991 23 : 347-351.
 53. FORNES M.W., BARBIERI A., CAVICCHIA J.C. : Morphological and enzymatic study of membrane-bound vesicles from the lumen of the rat epididymis. *Andrologia*, 1995, 27 : 1-5.
 54. FORNES W.M., SOSA M.A., BERTINI F., BURGOS M.H. : Vesicles in rat epididymal fluid. Existence of two populations differing in ultrastructure and enzymatic composition. *Andrologia*, 1995, 27 : 233-237.
 55. FRENETTE G., DUBE J.Y., MARCOTTE J.R., TREMBLAY R.R. : Arginine esterase from isolated dog prostate secretory granules is fully active enzymatically. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 1985, 63 : 1603-1607.
 56. FRENETTE G., SULLIVAN R. : Prostatesome-like particles are involved in the transfer of P25b from the bovine epididymal fluid to the sperm surface. *Mol. Reprod. Dev.*, 2001, 59 : 115-121.
 57. FRENETTE G., SULLIVAN R. : Prostatesome-like particles are involved in the transfer of P25b from the bovine epididymal fluid to the sperm surface. *Mol. Reprod. Dev.*, 2001, 59 : 115-121.
 58. FRENETTE G., LESSARD C., SULLIVAN R. : Selected proteins of "prostatesome-like particles" from epididymal cauda fluid are transferred to epididymal caput spermatozoa in *Bull. Biol. Reprod.*, 2002, 67 : 308-313.
 59. FRENETTE G., LESSARD C., MADORE E., FORTIER M.A., SULLIVAN R. : Aldose reductase and macrophage migration inhibitory factor are associated to epididymosomes and spermatozoa in the bovine epididymis. *Biol. Reprod.*, 2003, 69:1586-1592.
 60. GAUDREAU C., LEGARE C., BERUBE B., SULLIVAN R. : Hamster sperm protein, p26h: a member of the short-chain dehydrogenase/reductase superfamily. *Biol. Reprod.*, 1999, 61: 264-273.
 61. GAUDREAU C., EL ALFY M., LEGARE C., SULLIVAN R. : Expression of the hamster sperm protein P26h during spermatogenesis. *Biol. Reprod.*, 2001, 65 : 79-86.
 62. GAUDREAU C., MONTFORT L., SULLIVAN R. : Effect of immunization of hamsters against recombinant P26h on fertility rates. *Reproduction*, 2002, 123 : 307-313.
 63. GRIMALT P., BERTINI F., FORNES M.W. : High-affinity sites for beta-D-galactosidase on membrane-bound vesicles isolated from rat epididymal fluid. *Arch. Androl.*, 2000, 44 : 85-91.
 64. GROOS S., WILHELM B., RENNEBERG H. et al. : Simultaneous apocrine and merocrine secretion in the rat coagulating gland. *Cell Tissue Res.*, 1999, 295 : 495-504.
 65. GUGGENHEIM R., BARTSCH G., TANNENBAUM M., ROHR H.P. : Comparative scanning and transmission electron microscopy of the prostatic gland in different species (mouse, rat, dog, man). *Scan. Electron. Microsc.*, 1979, 3 : 721-728.
 66. HERMO L., OKO R., MORALES C.R. : Secretion and endocytosis in the male reproductive tract : a role in sperm maturation. *Int. Rev. Cytol.*, 1994, 154 : 106-189.
 67. HERMO L., ADAMALI H.I., ANDONIAN S. : Immunolocalization of CA II and H+ V-ATPase in epithelial cells of the mouse and rat epididymis. *J. Androl.*, 2000, 21 : 376-391.
 68. HERMO L., JACKS D. : Nature's ingenuity : bypassing the classical secretory route *via* apocrine secretion. *Mol. Reprod. Dev.*, 2002, 63 : 394-410.
 69. KELLY L.U., SCHORCHT J., STRIETZEL M. : [Follow-up of prostatic cancer after curative radiotherapy]. *Radiobiol. Radiother. (Berl)*, 1979, 20 : 5-12.
 70. KELLY R.W., HOLLAND P., SKIBINSKI G. et al. : Extracellular organelles (prostatesomes) are immunosuppressive components of human semen. *Clin. Exp. Immunol.*, 1991, 86 : 550-556.
 71. KIRKHOFF C., HALE G. : Cell to cell transfer of glycosylphosphatidylinositol-anchored membrane proteins during sperm maturation. *Mol. Hum. Reprod.*, 1996, 2 : 177-184.
 72. KIRKHOFF C., PERA I., DERR P., YEUNG C.H., COOPER T. : The molecular biology of the sperm surface. post-testicular membrane remodelling. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 1997, 424 : 221-232.
 73. KIRKHOFF C. : Molecular characterization of epididymal proteins. *Rev. Reprod.*, 1998, 3 : 86-95.
 74. KIRKHOFF C., Osterhoff C., Pera I., Schroter S. : Function of human epididymal proteins in sperm maturation. *Andrologia*, 1998, 30 : 225-232.
 75. KITAMURA M., NAMIKI M., MATSUMIYA K. et al. : Membrane cofactor protein (CD46) in seminal plasma is a prostatesome-bound form with complement regulatory activity and measles virus neutralizing activity. *Immunology*, 1995, 84 : 626-632.
 76. KRASSNIGG F., NIEDERHAUSER H., PLACZEK R., FRICK J., SCHILL W.B. : Investigations on the functional role of angiotensin converting enzyme (ACE) in human seminal plasma. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 1986, 198 Pt A : 477-485.
 77. KUMAR B.V., SHIPSTONE A.C., SETTY B.S. : Effect of vasectomy on the ultrastructure of epididymal epithelium in rhesus monkey. *Int. J. Fertil.*, 1990, 35 : 180-191.
 78. LAURELL C.B., WEIBER H., OHLSSON K., RANNEVIK G. : A zinc-dependent peptidase in prostatic organelles present in seminal plasma. *Clin. Chim. Acta*, 1982, 126 : 161-170.
 79. LEGARE C., BERUBE B., BOUE F. et al. : Hamster sperm antigen P26h is a phosphatidylinositol-anchored protein. *Mol. Reprod. Dev.*, 1999, 52 : 225-233.
 80. LEGARE C., THABET M., PICARD S., SULLIVAN R. : Effect of vasectomy on P34H messenger ribonucleic acid expression along the human excurrent duct: a reflection on the function of the human epididymis. *Biol. Reprod.*, 2001, 64 : 720-727.

81. LILJA H., WEIBER H. : Gamma-Glutamyltransferase bound to prostatic subcellular organelles and in free form in human seminal plasma. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 1983, 43 : 307-312.
82. LINDAHL M., TAGESSON C., RONQUIST G. : Phospholipase A2 activity in prostasomes from human seminal plasma. *Urol. Int.*, 1987, 42 : 385-389.
83. MANIN M., LECHER P., MARTINEZ A., TOURNADRE S., JEAN C. : Exportation of mouse vas deferens protein, a protein without a signal peptide, from mouse vas deferens epithelium : a model of apocrine secretion. *Biol. Reprod.*, 1995, 52 : 50-62.
84. METZ C.B., HINSCH G.W., ANIKA J.L. : Ultrastructure and antigens of particles from rabbit semen. *J. Reprod. Fert.*, 1968, 17 : 195-198.
85. MINELLI A., MORONI M., MARTINEZ E., MESSASOMA I., RONQUIST G. : Occurrence of prostasome-like membrane vesicles in equine seminal plasma. *J. Reprod. Fert.*, 1998, 114 : 237-243.
86. MINELLI A., ALLEGRUCCI C., MEZZASOMA I., RONQUIST G., LLUIS C., FRANCO R. : CD26 and adenosine deaminase interaction: its role in the fusion between horse membrane vesicles and spermatozoa. *Biol. Reprod.*, 1999, 61 : 802-808.
87. MINELLI A., ALLEGRUCCI C., LIGUORI L., RONQUIST G. : Ecto-diadenosine polyphosphates hydrolase activity on human prostasomes. *Prostate*, 2002, 51 : 1-9.
88. MINELLI A., LIGUORI L., BELLEZZA I., RENIERI T., CASTELLINI C. : Effects of diadenosine polyphosphates and seminal fluid vesicles on rabbit sperm cells. *Reproduction*, 2003, 125 : 827-835.
89. MORALES A., CAVICCHIA J.C. : Release of cytoplasmic apical protrusions from principal cells of the cat epididymis, an electron microscopic study. *Tissue Cell*, 1991, 23 : 505-513.
90. NICANDER L., PLOEN L., LARSSON M. : Specific apocrine secretion in the anterior lobe of the prostate gland of rabbits. *Cell Tissue Res.*, 1974, 151 : 69-77.
91. NILSSON B.O., JIN M., EINARSSON B., PERSSON B.E., RONQUIST G. : Monoclonal antibodies against human prostasomes. *Prostate*, 1998, 35 : 178-184.
92. NILSSON B.O., LENNARTSSON L., CARLSSON L., NILSSON S., RONQUIST G. : Expression of prostasome-like granules by the prostate cancer cell lines PC3, Du145 and LnCaP grown in monolayer. *Ups. J. Med. Sci.*, 1999, 104 : 199-206.
93. OLIW E.H., SPRECHER H. : Metabolism of polyunsaturated fatty acids by an (n - 6)-lipoxygenase associated with human ejaculates. *Biochem. Biophys. Acta*, 1989, 1002 : 283-291.
94. OLIW E.H., FABIANI R., JOHANSSON L., RONQUIST G. : Arachidonic acid 15-lipoxygenase and traces of E prostaglandins in purified human prostasomes. *J. Reprod. Fert.*, 1993, 99 : 195-199.
95. OLSSON I., RONQUIST G. : Nucleic acid association to human prostasomes. *Arch. Androl.*, 1990, 24 : 1-10.
96. OLSSON I., RONQUIST G. : Isoenzyme pattern of lactate dehydrogenase associated with human prostasomes. *Urol. Int.*, 1990, 45 : 346-349.
97. PALMERINI C.A., CARLINI E., NICOLUCCI A., ARIENTI G. : Increase of human spermatozoa intracellular Ca²⁺ concentration after fusion with prostasomes. *Cell Calcium*, 1999, 25 : 291-296
98. RAMOS A.S.Jr., DYM M. : Fine structure of the monkey epididymis. *Am. J. Anat.*, 1977, 149 : 501-531.
99. RAMOS A.S.Jr., DYM M. : Ultrastructure of the ductuli efferentes in monkeys. *Biol. Reprod.*, 1977, 17 : 339-349.
100. REJRAJI H., VERNET P., DREVET J.R. : GPX5 is present in the mouse caput and cauda epididymidis lumen at three different locations. *Mol. Reprod. Dev.*, 2002, 63 : 96-103.
101. RENNEBERG H., KONRAD L., AUMULLER G. : Immunohistochemistry of secretory particles (vesiculosomes) from the epithelium of bovine seminal vesicles and ampulla of the vas deferens. *Acta Anat. (Basel)*, 1995, 153 : 273-281.
102. RENNEBERG H., KONRAD L., DAMMSHAUSER I., SEITZ J., AUMULLER G. : Immunohistochemistry of prostasomes from human semen. *Prostate*, 1997, 30 : 98-106.
103. RENNEBERG H., ALBRECHT M., KUREK R. et al. : Identification and characterization of neutral endopeptidase (EC 3. 4. 24. 11) from human prostasomes—localization in prostatic tissue and cell lines. *Prostate*, 2001, 46 : 173-183.
104. RONQUIST G., BRODY I., GOTTFRIES A., STEGMAYR B. : An Mg²⁺ and Ca²⁺-stimulated adenosine triphosphatase in human prostatic fluid—part I. *Andrologia*, 1978, 10 : 261-272.
105. RONQUIST G., BRODY I., GOTTFRIES A., STEGMAYR B. : An Mg²⁺ and Ca²⁺-stimulated adenosine triphosphatase in human prostatic fluid—part II. *Andrologia*, 1978, 10 : 427-433.
106. RONQUIST G., STEGMAYR B. : Prostatic origin of fucosyl transferase in human seminal plasma—a study on healthy controls and on men with infertility or with prostatic cancer. *Urol. Res.*, 1984, 12 : 243-247.
107. RONQUIST G., BRODY I. : The prostasome : its secretion and function in man. *Biochim. Biophys. Acta*, 1985, 822 : 203-218.
108. RONQUIST G., FRITZH G.G. : Prostasomes in human semen contain ADP and GDP. *Acta Eur. Fert.*, 1986, 17 : 273-276.
109. RONQUIST G. : Effect of modulators on prostasome membrane-bound ATPase in human seminal plasma. *Eur. J. Clin. Invest.*, 1987, 17 : 231-236.
110. RONQUIST G., FRITZH G., JANSSON A. : Prostate membrane associated enzyme activities and semen parameters in men attending an infertility clinic. *Urol. Int.*, 1988, 43 : 133-138.
111. RONQUIST G. : Zinc ion stimulation of ATP cleavage by prostasomes from human seminal plasma. *Urol. Int.*, 1988, 43 : 334-340.
112. RONQUIST G., NILSSON B.O., HJERTEN S. : Interaction between prostasomes and spermatozoa from human semen. *Arch. Androl.*, 1990, 24 : 147-157.
113. RONQUIST G. : Zinc enrichment in prostasomes. *Int. J. Androl.*, 1998, 21 : 233-234.
114. ROONEY I.A., ATKINSON J.P., KRUL E.S. et al. : Physiologic relevance of the membrane attack complex inhibitory protein CD59 in human seminal plasma : CD59 is present on extracellular organelles (prostasomes), binds cell membranes, and inhibits complement-mediated lysis. *J. Exp. Med.*, 1993, 177 : 1409-1420.
115. ROONEY I.A., HEUSER J.E., ATKINSON J.P. : GPI-anchored complement regulatory proteins in seminal plasma. An analysis of their physical condition and the mechanisms of their binding to exogenous cells. *J. Clin. Invest.*, 1996, 97 : 1675-1686.
116. SAEZ F., MOTTA C., BOUCHER D., GRIZARD G. : Antioxidant capacity of prostasomes in human semen. *Mol. Hum. Reprod.*, 1998, 4 : 667-672.
117. SAEZ F., MOTTA C., BOUCHER D., GRIZARD G. : Prosta-

somes inhibit the NADPH oxidase activity of human neutrophils. *Mol. Hum. Reprod.*, 2000, 6 : 883-891.

118. SAEZ F., FRENETTE G., SULLIVAN R. : Epididymosomes and prostasomes : their roles in post-testicular maturation of the sperm cells. *J. Androl.*, 2003, 24 : 149-154.
119. SAHLEN G.E., EGEVAD L., AHLANDER A., NORLEN B.J., RONQUIST G., NILSSON B.O. : Ultrastructure of the secretion of prostasomes from benign and malignant epithelial cells in the prostate. *Prostate*, 2002, 53 : 192-199.
120. SAIFUDDIN M., PARKER C.J., PEEPLES M.E. et al. : Role of virion-associated glycosylphosphatidylinositol-linked proteins CD55 and CD59 in complement resistance of cell line-derived and primary isolates of HIV-1. *J. Exp. Med.*, 1995, 182 : 501-509.
121. SEITZ J., KEPPLER C., RAUSCH U., AUMULLER G. : Immunohistochemistry of secretory transglutaminase from rodent prostate. *Histochemistry*, 1990, 93 : 525-530.
122. SKIBINSKI G., KELLY R.W., HARKISS D., JAMES K. : Immunosuppression by human seminal plasma—extracellular organelles (prostasomes) modulate activity of phagocytic cells. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 1992, 28 : 97-103.
123. SKIBINSKI G., KELLY R.W., JAMES K. : Expression of a common secretory granule specific protein as a marker for the extracellular organelles (prostasomes) in human semen. *Fertil. Steril.*, 1994, 61 : 755-759.
124. STEGMAYR B., BRODY I., RONQUIST G. : A biochemical and ultrastructural study on the endogenous protein kinase activity of secretory granule membranes of prostatic origin in human seminal plasma. *J. Ultrastruct. Res.*, 1982, 78 : 206-214.
125. STEGMAYR B., RONQUIST G. : Promotive effect on human sperm progressive motility by prostasomes. *Urol. Res.*, 1982, 10 : 253-257.
126. STEINHOFF M., EICHELER W., HOLTERHUS P.M., RAUSCH U., SEITZ J., AUMULLER G. : Hormonally induced changes in apocrine secretion of transglutaminase in the rat dorsal prostate and coagulating gland. *Eur. J. Cell Biol.*, 1994, 65 : 49-59.
127. STRIDSBERG M., FABIANI R., LUKINIUS A., RONQUIST G. : Prostasomes are neuroendocrine-like vesicles in human semen. *Prostate*, 1996, 29 : 287-295.
128. UTLEG A.G., YI E.C., XIE T. et al. : Proteomic analysis of human prostasomes. *Prostate*, 2003, 56 : 150-161.
129. WAHLQVIST R., DAHL E., TVETER K.J. : Scanning electron microscopy of the accessory sex glands of the adult male rat. *Scanning Microsc.*, 1996, 10 : 1143-1154.
130. WANG J., LUNDQVIST M., CARLSSON L., NILSSON O., LUNDKVIST O., RONQUIST G. : Prostate-like granules from the PC-3 prostate cancer cell line increase the motility of washed human spermatozoa and adhere to the sperm. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 2001, 96 : 88-97.
131. WILHELM B., KEPPLER C., HOFFBAUER G. et al. : Cytoplasmic carbonic anhydrase II of rat coagulating gland is secreted *via* the apocrine export mode. *J. Histochem. Cytochem.*, 1998, 46 : 505-511.
132. YEUNG C.H., SCHROTER S., WAGENFELD A. et al. : Interaction of the human epididymal protein CD52 (HE5) with epididymal spermatozoa from men and *cynomolgus* monkeys. *Mol. Reprod. Dev.*, 1997, 48 : 267-275.

Apocrine secretions in the male genital tract: putative roles in sperm maturation

Hanae REJRAJI, Joël R. DREVET

Apocrine secretory vesicles have been observed in the lumen of several ducts of the male genital tract, namely the epididymis and vas deferens. Initially considered to be tissue-fixation artefacts, they are now recognized as genuine elements, which might play physiological roles in terms of sperm maturation. The aim of this review is to present these vesicles observed in various mammalian species and to describe their respective organization, content and putative roles.

Key-Words: *aposomes, epididymosomes, prostasomes, spermatozoa*