

# La Spermatogénèse

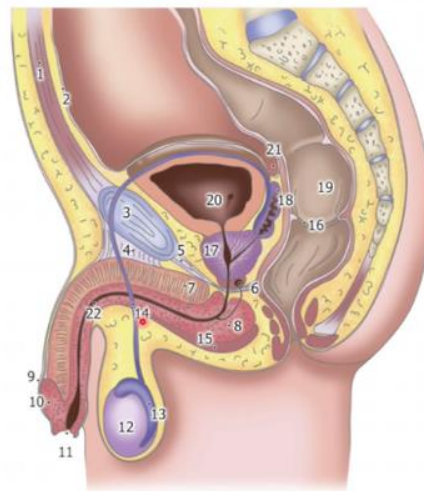
## I. Description anatomique

L'appareil génital masculin **comprend 4 parties** :

- **Les testicules** (= les gonades): organe double contenue dans les bourses, sous la verge. Les testicules ont un double rôle:
  - la production de gamète : fonction exocrine
  - la sécrétion d'hormone principalement la testostérone : fonction endocrine
- **Système de canaux pairs** : Les canaux efférents (localisé en intra testiculaire), l'épididyme, le canal déférent, le canal éjaculateur qui rejoindra l'urètre. Cela permet de relier les testicule au reste de l'appareil urogénital.
- **Glandes exocrine** : Leur rôle principale est la sécrétion du liquide séminal (fluide nutritif et liquéfiant), qui apporte l'énergie nécessaire au spermatozoïde pour rejoindre l'ovocyte. Ce fluide a aussi une propriété lubrifiante. Ces glandes sont : les vésicule séminale et la prostate. Les vésicules séminales sont annexées derrière la prostate et vont se déverser dans le canal éjaculateur.
- **Le pénis** : permet la copulation :
  - Au sein du pénis, il existe des glandes dites bulbe-urétrales (ou de Cowper) qui vont permettre de sécréter un liquide lubrifiant permettant l'accouplement dans de bonnes conditions (évitent des plaies traumatiques au moment de l'accouplement). Elles sont situées juste en dessous de la prostate et vont déverser leur contenu directement dans l'urètre pour permettre la lubrification au moment du rapport sexuel
  - Le pénis est constitué d'un corps spongieux et de 2 corps caverneux qui vont permettre l'érection et donc l'accouplement

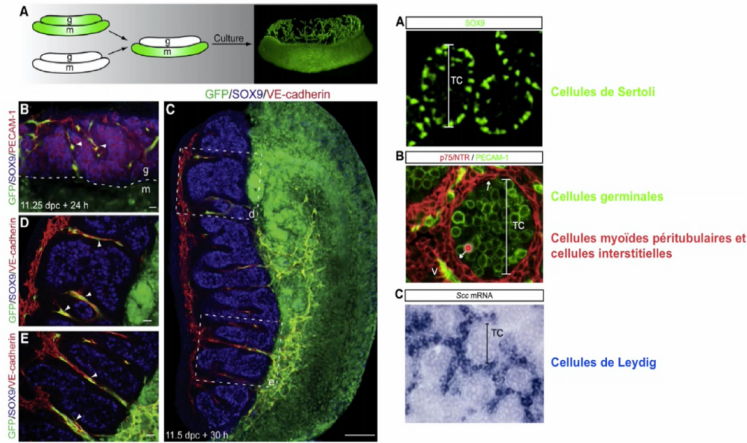
### Appareil génital masculin

- |                                     |                               |
|-------------------------------------|-------------------------------|
| 1 - muscle droit de l'abdomen       | 12 - testicule                |
| 2 - péritoine                       | 13 - épididyme                |
| 3 - symphyse pubienne               | 14 - conduit déférent         |
| 4 - ligament suspenseur du pénis    | 15 - muscle bulbo-spongieux   |
| 5 - ligament transverse de la pénée | 16 - pli de Kohlrausch        |
| 6 - glande bulbo urétrale de Cowper | 17 - prostate                 |
| 7 - corps caverneux                 | 18 - vésicule séminale        |
| 8 - corps spongieux                 | 19 - rectum                   |
| 9 - prépuce                         | 20 - vessie                   |
| 10 - gland du pénis                 | 21 - cul de sac recto-vésical |
| 11 - ostium externe de l'urètre     | 22 - urètre                   |



## II. Ontogenèse de l'appareil génital masculin

Tout commence extrêmement **tôt dans la vie fœtale**. On voit que sur l'ébauche du mésonéphros est accrochée la partie qui va donner la futur gonade, progressivement va s'installer avec une organisation en tube et des véritables agrégats de cellules : vont correspondre ensuite aux tubes séminifères (TS).



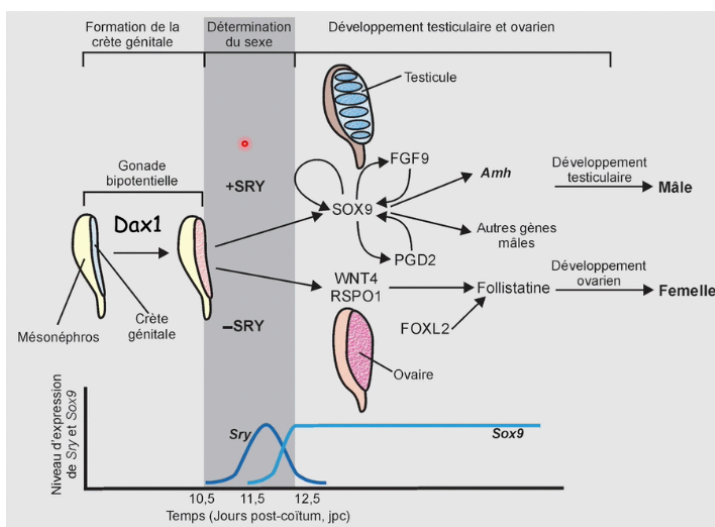
Cette organisation est **extrêmement bien limitées**, on le voit sur ces schémas d'immunofluorescence avec la constitution des TS :

- les cellules de Sertoli sont en périphérie du tube, contre le membrane basale
- au centre, les cellules germinales sont jointives à ce niveau, il n'y a pas encore de lumière dans le tube
- les cellules de Leydig sont dans le tissu interstitiel

On a un **compartiment exocrine** qui est totalemt séparé du **compartiment endocrine**. Le compartiment endocrine est constitué par le tissu interstitiel avec les cellule de Leydig. Le compartiment exocrine comprends le TS avec les cellules germinales qui donneront les futurs spermatozoïdes.

La différenciation de la gonade primitive est **dépendante d'une cascade génique**, le gène principale dans cette détermination est **SRY** (uniquement porté par le KY) : sans SRY il n'y aura pas de différenciation dans le sens testiculaire *la répétition is key*

DAX1 est un **facteur de transcription** qui va permettre la différenciation de l'ébauche mésonéphrotique vers la **gonade** et la **surrénale**. Si DAX1 est altéré, on aura une altération beaucoup plus en amont de la différenciation sexuelle. *Habituellement le phénotype est plutôt féminin mais ce n'est pas systématique ça dépend enfaite de la mutation et du degrés de fonctionnalité qui persiste malgré cette mutation.*



La seconde étape (*après SRY*) est principalement sous la dépendance de **SOX9** qui va permettre la **différenciation des cellules de Sertoli** et donc la première sécrétion hormonale : **l'AMH**, va permettre la régression des canaux de Muller et donc le développement du tractus génital dans un sens masculin.

Dès que SOX9 est exprimé (*env 1 jour après l'expression de SRY*), l'expression de SRY s'arrête : elle n'est plus utile. On a vraiment une **fenêtre de détermination sexuelle**.

## A/ La différenciation gonadique

Les principaux timing qu'on peut avoir sur la différenciation de la gonade viennent d'observation chez le rongeur (*soit souris soit rat*), ce sont des espèces ayant une durée de gestation bien plus courte que celle qu'on a dans l'espèce humaine. Cela permet d'avoir un timing extrêmement précis de différenciation gonadique. Chez la souris, globalement, en l'espace de 2 jours et demi : on passe des cellules germinales primordiales extra-embryonnaire à un début de méiose au seins des TS et également au niveau de la gonade féminine.

Si on transpose cela à l'espèce humaine, globalement ça correspond à la seconde partie du 1er trimestre de grossesse : donc **entre 5/6 semaines de grossesse jusqu'à 12 semaines de grossesse**.

Principales étapes Fœtus mâles (M) et femelles (F)	Âge du fœtus murin en jours post-coïtum (jpc) – souris (rat)	Âge du fœtus humain en semaine post-conception (sem)
Migration des cellules génitales dans la crête génitale	10 à 11 jpc (13 jpc)	4 à 5 sem
Différenciation des cordons séminifères (M)	12 jpc (14 jpc)	7 sem
Différenciation des cellules de Leydig (M)	12,5-13 jpc (15 jpc)	8 sem
Début de la prophase méiotique (F) ◦	13,5-14 jpc (16,5-17 jpc)	9-11 sem
Début de la folliculogenèse (F)	à la naissance (3 jours après la naissance)	15-16 sem

## B/ La différenciation gonadique

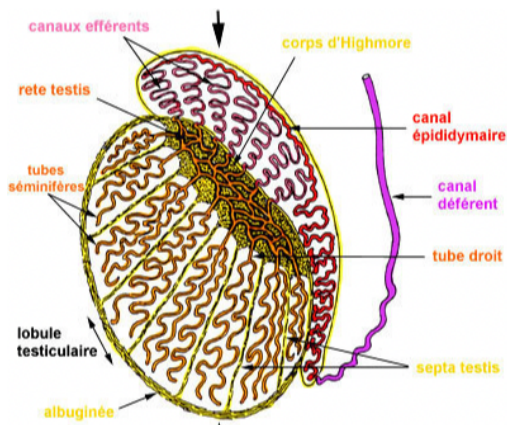
La gonade dans l'embryon est en position intra-abdominale. C'est la position finale de l'ovaire, alors que pour le testicule bien qu'il reste à cette position pendant la vie in utero, il aura 2 phases de migration avant d'atteindre sa position finale dans le scrotum. Même si la différenciation gonadique est extrêmement précoce dans la mise en place in utero, la **migration du testicule** ne va survenir **qu'en fin de grossesse** :

- **La 1ère phase qui est dite abdominale** : elle est sous la dépendance d'une hormone sécrétée par le testicule, **InsL-3** (insulin like growth factor 3). Cette hormone a principalement être sécrétée pendant la vie foetale et va permettre de rapprocher le testicule de l'orifice supérieur du canal inguinal.
  - Certaines molécule de l'environnement comme le bisphénol A (= œstrogène de synthèse ) sont capables de freiner la sécrétion d'InsL3 foetale
  - Cela explique probablement les troubles de la différenciation gonadique avec notamment les **cryptorchidies** (non descentes testiculaires) qu'on pouvait observer en cas d'une exposition in utero au Bisphénol A.
- **La 2ème phase qui est dite scrotale**, c'est la traversée du testicule à travers l'orifice inguinal. Il faut que la gonade traverse cet orifice pour se retrouver dans la bourse et donc, dans le scrotum. Cela nécessite un effet de **traction** : principalement par le raccourcissement du *Gubernaculum testis* (ligament) permet par la présence de **testostérone**. Cette phase est plus tardive, puisqu'elle commence **à partir de 35 semaine**. Le testicule va emmener avec lui, un repli du péritoine qui est une tunique séreuse: **la vaginale**.

- S'il n'y a pas de sécrétion hormonale au niveau testiculaire on n'aura pas du tout de migration testiculaire et le testicule va rester en intra abdominale. À la naissance, on aura un petit garçon qui aura un pénis mais des bourses totalement vides : on devra le prendre en charge soit médicalement ou soit le plus souvent chirurgicalement.

### III. L'organisation du testicule

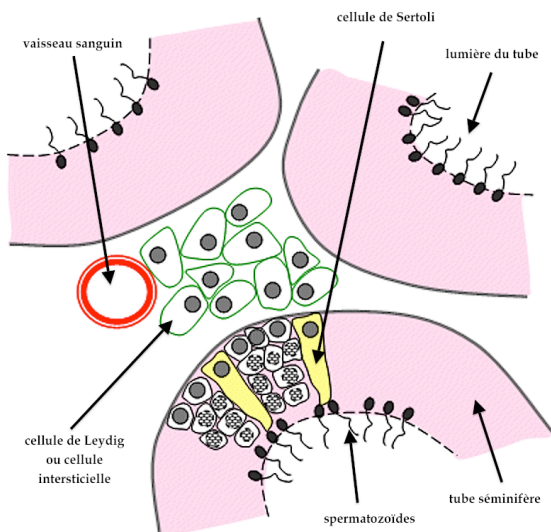
#### A/ Structure anatomique/histologique



Au niveau histologique on va avoir effectivement le testicule recouvert de sa vaginale. Mais avant d'arriver dans le testicule, il y a un épithélium qui est relativement épais qui va entourer le testicule : cet épithélium progressivement va se fibroser. À la naissance (puis à l'âge adulte) on retrouve **qu'une couche de TC dense et fibreux : c'est l'albuginée**.

Cet albuginée va être la partie d'où vont naître les cloisons fines qui vont délimiter le testicule **en lobules**. Dans ces lobules on va retrouver **1 à 4 TS** qui sont extrêmement contournés, totalement emmêlés les uns aux autres. L'unité fonctionnelle du testicule est c'est le **tube séminifère**, c'est le **site de la spermatogenèse**

#### B/ Les trois types cellulaires



La membrane basale entoure le TS. Les cellules de Sertoli (en jaune) enchâsse les cellules germinales:

- Les spermatogonies contre la membrane basale
- Les spermatozoïdes au sommet des cellules de Sertoli

Les cellule de Leydig (vert) se trouvent entre les TS, dans le tissu interstitiel, elles sécrètent la testostérone, qui pourra aller directement dans la circulation sanguine (représenté ici un vaisseau sanguin). La testostérone va pouvoir agir dans une régulation paracrine :

- sur les cellules de Sertoli dans TS
- sur les cellules germinales (en particulier sur les gonies)

Les cellules de **Leydig** son responsable de la fonction **endocrine** du testicule

Les cellules de **Sertoli** et les cellules **germinales** sont responsables de la fonction **exocrine** du testicule

## 1) Les cellules de Sertoli

Elles ont en châsser les cellules germinales, tapisser le TS et ont pour rôle de **soutenir et réguler la spermatogenèse**. La cellule de Sertoli va être le **chef d'orchestre de la spermatogenèse**. Le nombre de cellule de Sertoli **est fixe** (contrairement aux autres cellules). Ce nombre est fixé dans la vie post natale entre **le 3ème et le 6ème mois de vie** dans une période qu'on appelle la **mini puberté**.

Ces cellules de Sertoli qui paraissent volumineuses sur le papier, sont souvent difficile à observer en microscopie puisqu'elles sont chevauchantes. Imaginez un immense tronc d'arbre qui envoie des branches pour entourer chaque cellules germinales. Une fois que ces cellules sont totalement positionnées autour de ce tronc d'arbre on ne voit quasiment plus le tronc (sur votre coupe histologique) même si les cellules de Sertoli sont bien présentes dans le tube séminifères.

Cet aspect d'arbre permet d'en châsser toutes les cellules germinales **qui sont en contact systématique avec Sertoli**. Les cellules de Sertoli vont exercer d'abord :

- ✦ **Un rôle nourricier** : Les cellules germinales vont rester un certain temps dans le TS, il leur faut leur apporter des nutriments pour survivre, des facteurs de croissance pour pouvoir entrer en division cellulaire
- ✦ **Un rôle protecteur** : Des agressions internes via un franchissement éventuelle de la membrane basale par les défense du soi (*pas censé arriver*). Mais aussi des agressions extérieurs, car le TS est ouvert vers le milieu extérieur
- ✦ **Une régulation paracrine** : La cellule de Sertoli a ses propres sécrétions aussi bien de facteurs de transcription que d'hormones (*ex : l'AMH*). Les cellules de Sertoli vont exercer un rôle paracrine sur les cellules germinales mais aussi sur les cellules de Sertoli adjacentes.

Les cellules de Sertoli ont plusieurs caractéristiques:

- Elles sont responsables de la **polarité du système**: il y a un pôle basal contre la lame basale, un pôle apical étant le lieu d'en châssement des spermatozoïdes au niveau de la lumière du tube séminifère, un compartiment basale et un compartiment apical. Cette compartimentation est directement liée à la spermatogenèse et elle contribue à la méiose et à la séparation des chromosomes.
- Elles sont capable de **phagocytose**: important dans la maturation terminale, ou spermiogénèse. Cela va être responsable du recyclage des résidus cellulaires de la spermatides et qui va donner le spermatozoïde dans sa forme finale
- Elles **sécrètent** des substances variées:
  - AMH: cette sécrétion ne fait pas de Sertoli une cellule endocrine
  - Inhibine B: régule la fonction sertolienne au niveau hypothalamique,
  - ABP: protéine porteuse d'androgènes, elle permet leur transport aux cellules germinales, elle est importante dans la maturation terminale du spermatozoïde
  - Estradiol: par aromatisation de la testostérone
  - Protéines de transport: Transferrine (fer), Céruloplasmine (cuivre) , Transcobalamine (B12)
  - Facteurs de croissance: Igf1, Interleukines, EGPF9
  - Activateur du plasminogène: lyse les jonctions serrées pour avancer dans la cellule de Sertoli
  - Glycoprotéines et lactates : permettent de nourrir le spermatozoïde une fois qu'il a avancé son trajet actif

## Chili Con Carne

- Elles forment la **BHT (barrière hémato-testiculaire)**: c'est une barrière qui sépare les 2 compartiments, tout en sachant que la barrière n'a pas de position géographique dans le tube séminifère, elle bouge en fonction de la position des cellules germinales. Elle est extrêmement dynamique et fluide. Ce verrou est extrêmement important puisqu'il va **garantir la sécurité immunitaire et immunologique** du tube séminifère. *(C'EST LA BONNE VERSION À RETENIR)*
  - **Immunitaire** parce qu'il y a un compartiment qui est ouvert vers l'extérieur et des bactéries pourraient coloniser les TS et donner des infections.
  - **Immunologique** puisque le spermatozoïde ne porte plus de marqueurs de reconnaissance immunitaire du soi (ils perdent une partie de leur système HLA de couverture) et si elle venait à être en contact avec le pôle basal du tube séminifère, il y aurait une réaction immunologique et on formerait des anticorps contre nos propres spermatozoïdes.

### La barrière hémato-testiculaire :

C'est un système **dynamique** clos entre les cellules de Sertoli, c'est **un verrou, un blindage** : entre le **compartiment basal** et le **compartiment adluminal** du TS. Elle n'a pas de position géographique, elle bouge en fonction de la position des cellules germinales. Cette BHT, va apparaître dès **l'entrée en méiose** des cellules germinales

C'est une barrière qui va bouger, il s'agit d'un réseau extrêmement complexe de jonctions : adhérents, serrés = tight junctions et communicantes = gap junctions.

Quand la cellule va démarrer sa méiose : ces jonctions vont progressivement s'ouvrir vers l'avant mais se refermer vers le bas : de telle sorte à toujours isoler la cellule, ça c'est principalement le rôle : des desmosomes et des hémidesmosomes.

Parmi les molécules qui constituent cette BHT les plus représentées sont : l'occludine, la claudine et la protéine ZO1

Les cellules germinales sont en contact de Sertoli, on a ce qu'on appelle les **ponts cytoplasmiques** entre les cellules germinales, ils permettent :

- la communication entre les cellules reliées
- les échanges de facteurs de croissance entre les cellules

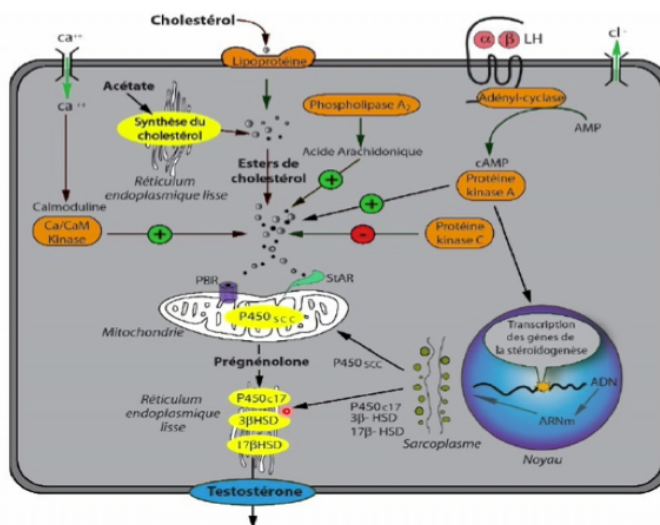
L'entrée en méiose a pour conséquence une évolution du nombre de chromosome présent dans les cellules. Une spermatogonie qui est avec  $2nK$  (donc  $46K$ ) va rentrer en méiose, à partir de ce moment la **BHT apparait**. Toutes les cellules ayant commencé leur méiose seront après cette BHT.

Dans l'espèce humaine, l'entrée en spermatogenèse va se faire par vague successives au même endroit. On aura **une coexistence de toutes les cellules germinales à différents stades de développement**. C'est ce que l'on appelle une spermatogenèse longitudinale : car sur une même coupe on retrouve tous les stades.

Chez une espèce comme les rongeur il n'y aura pas cette coexistence de tous les stades sur une même coupe puisque la spermatogenèse va être dépendante du lieu du TS. On parle de spermatogenèse cyclique chez les rongeurs. Elle va démarrer par vague successives. *Donc sur une coupe de TS de rat, on aura les spermatoocytes primaires à un endroit et sur une autre coupe il y aura que des spermatides uniquement par variation temporelle. Donc sur une coupe donnée, toutes les cellules germinale sont au même stade.*



l'extérieur de la mitochondrie au niveau du REL, ce sont les enzymes existant à l'intérieur du REL qui vont permettre la transformation de la prégnénone en son métabolite final qui correspond à la testostérone.

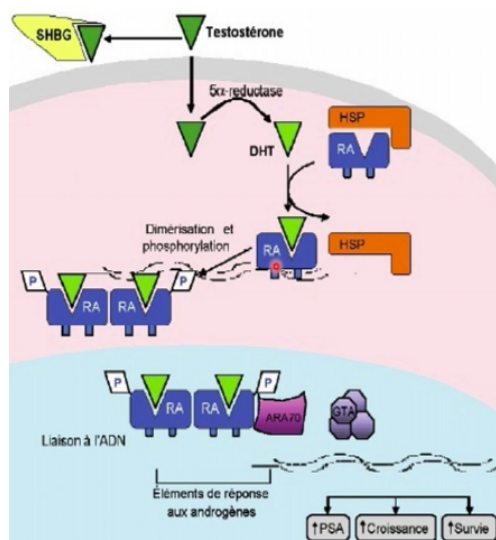


**Particularité du récepteur aux androgènes :**

Les récepteurs des hormones stéroïdiennes sont dits **récepteur nucléaire**. C'est une mauvaise terminologie puisqu'ils sont situés **dans le cytoplasme** des cellules. Ces récepteurs sont stabilisés par des protéines chaperonnes, la principale étant HSP90. La liaison de l'hormone à son récepteur permet d'enlever la protéine chaperonne et le récepteur va se dimériser (*le plus souvent homodimériser parfois hétérodimériser*).

**La dimérisation et l'absence de protéines chaperonnes** vont permettre la **translocation nucléaire** et donc l'activation génique, en se fixant sur des séquences spécifiques de l'ADN. Cela permet une réponse spécifique, ils vont pouvoir induire ou *au contraire* bloquer la transcription des gènes situés en aval. Ils vont avoir un effet spécifique selon le tissu cible considéré.

Le récepteur aux androgènes est codé par un gène situé **sur le bras long du KX**. Il a la particularité d'avoir au niveau de **l'exon 1** certaines répétition de **triplets CAG** : la répartition de ces triplets CAG donne parfois des maladies neuromusculaires dans lesquelles on va avoir : des défauts d'action des androgènes et l'apparition de déficits androgéniques chez certains patients plus âgés.



Donc ce schéma général s'applique exactement de la même façon à la testostérone, à la réserve que : Une fois que la testostérone rentre dans la cellule, elle va être immédiatement **réduite** par la **5-alpha-réductase** en **dihydrotestostérone (DHT)**.

La DHT va se lier au récepteur aux androgènes. Une fois que l'hormone se lie au récepteur celui-ci va se dimériser et se transloquer vers le noyau pour se lier à l'ADN sur un élément responsable aux androgènes.

## IV. Trois grandes étapes de la spermatogenèse (64 à 72 jours)

### A/ Phase de Multiplication

Cette phase correspond à la constitution du pool souche par de nombreuses **mitoses** coexistantes et dure **16 jours**. Cette amplification du pool de réserve permet de ne pas épuiser le capital de cellules, et n'est pas terminales dans le sexe masculin (ces mitoses ont lieu tout au long de la vie).

Cette phase concerne les **spermatogonies**, on en a de plusieurs types

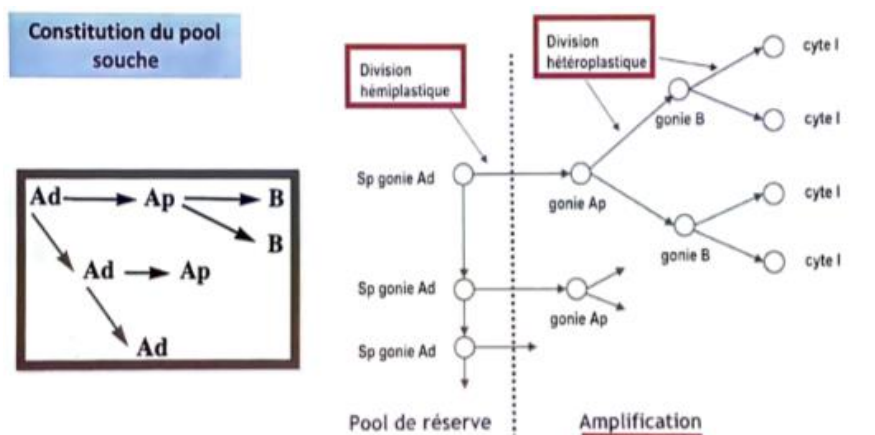
- Ad: à chromatine foncée car compacté, ce sont les moins différenciées
- Ap: à chromatine claire qui commence à se décondenser
- B: le matériel chromosomique commence à apparaître (apparition des chromosomes)

Il existe deux types de divisions:

- **Hémiplastique**: une Ad produit une Ad (pour préserver le pool) et une Ap
- **Hétéroplastique**: permet l'amplification du nombre de spermatogonies, une Ap donne deux B, et chaque B donnera deux spermatoctytes I

Cela permet d'avoir :

- Un **pool de réserve** constitué par des spermatogonies Ad : par la division hémiplastique
- Un **pool d'amplification** basé sur ces spermatogonies Ap : par la division hétéroplastique



Cette multiplication des gonies existe dans les deux sexes. Mais dans le sexe **masculin** elle aboutit à la constitution d'un pool de réserve, le **pool souche**. *Dans le sexe féminin, toutes les ovogonies vont entrer en méiose pendant la vie fœtale et donc de ce fait, on n'aura plus de capital souche. Ce qui explique aussi qu'à un moment de la vie d'une femme, on ne peut plus avoir de fertilité puisqu'on a plus de capital, c'est la ménopause.*

## B/ Phase de Croissance et Maturation par Méiose

Cette phase concerne les **spermatocytes**, ces cellules proviennent de la division de 1 gonie B en 2 spermatocytes I. On retrouve initialement une maturation nucléaire puis une maturation cytoplasmique. Cette méiose a un particularité chez l'homme: elle est **centripète et radiaire**, mais on s'aperçoit également que sur une même coupe du tube séminifère on retrouve des cellules qui coexistent a toutes les étapes de leur différenciation.

Chez les autres mammifères, si on coupe on ne verra que des cellules qui seront au stade de méiose par exemple et pas toutes les cellules possibles, ce qui veut dire que chez l'homme on va avoir une capacité de renouvellement plus importante des spermatozoïdes de ce qui est vu dans les espèces animales.

Cette méiose est divisé en deux étapes:

- **La méiose I:** dure 24 jours, c'est une division réductionnelle en terme de chromosomes. Elle permet la formation de 2 spermatocytes II à partir de 1 spermatocytes I. La quantité d'ADN est conservée, ici on divise la quantité de chromosomes : on obtient des cellules haploïdes.
- **La méiose II:** il faut au moins 24 heures et permet la formation de spermatides, c'est une division équationnelle en terme de chromosomes. Elle permet la ségrégation des chromatides soeurs, la quantité d'ADN est divisé par 2.

**Au final, vous allez obtenir à partir d'une cellule diploïde 46 chromosomes, 4 cellules haploïde à 23 chromosomes avec mécanisme de brassage de l'informatique génétique.**

**La synchronisation est liée à la cellule de Sertoli, qui est vraiment le chef d'orchestre de la spermatogenèse**

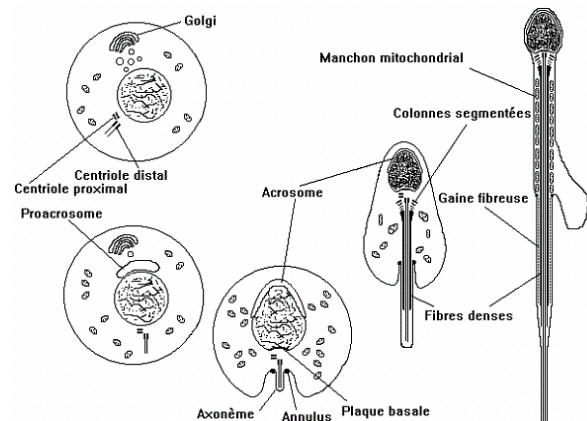
En terme de rendement chez l'homme 1 gonie Ad donnera 16 spermatides. On a un rendement élevé. Ce qui n'est pas du tout le cas dans le sexe féminin puisque que le rendement est beaucoup plus faible.

## C/ Phase de différenciation ou spermiogénèse

Elle permet la différenciation terminale du spermatide en spermatozoïde, et donc l'acquisition des compétences de mobilité et de fertilité. Tout cela se fait en à peu près **24 jours**.

5 étapes sont nécessaires :

- La formation de l'acrosome
- La formation du flagelle
- La condensation du noyau
- La formation du manchon mitochondrial
- L'isolement des restes cytoplasmiques



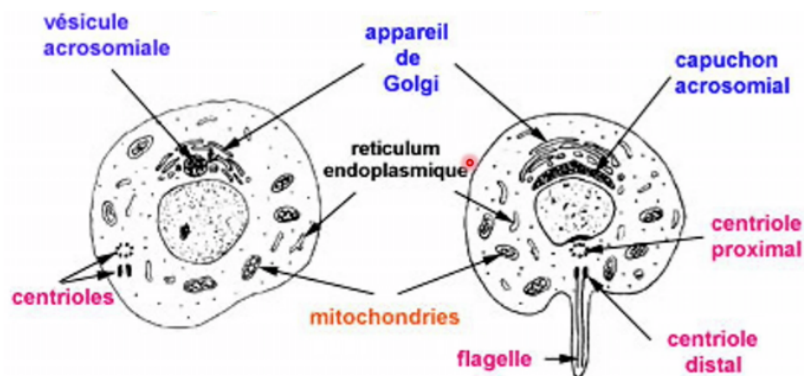
La durée du processus complet de formation du spermatozoïde: est d'au moins **64 jours**. Son rendement est élevé. Dans l'éjaculat on a entre **50 et 100 millions de spz par mL**, sachant qu'un éjaculat a en moyenne un volume de **6mL**. Si on fait la multiplication : 2-6 ml x 50- 100 millions/ml : on a quasiment un demi-milliard de spz par éjaculat.

## 1) Formation de l'acrosome

C'est la 1ère étape, et sûrement la plus importante. L'acrosome va correspondre au regroupement à une des pôles de la cellule des vésicules acrosomiques elles vont venir se regrouper juste sous l'appareil de Golgi. Progressivement ces vésicules vont fusionner pour acquérir une taille plus épaisse. Le centriole proximal va migrer au pôle opposé de la cellule au niveau du centrosome. Face à ce centriole proximal, on verra apparaître le flagelle. Le centriole distale se positionne perpendiculairement au centriole proximale, à ce niveau vont naître les éléments constitutifs du flagelle qui sont en fait des filaments de microtubules. Autour des centrioles proximal et distal se regroupent toutes les mitochondries qui vont intervenir dans la constitution du flagelle

L'acrosome est riche en **enzymes** (Hyaluronidases, Sialidases, Phosphatases acide, Proacrosine) qui permettent de **digérer les cellules entourant l'ovocyte et la zone pellucide**.

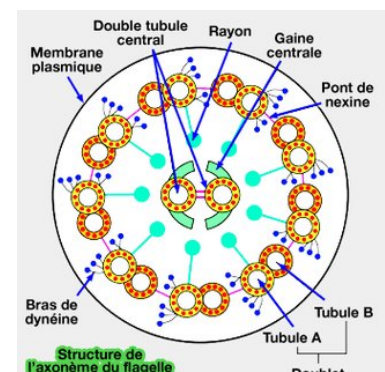
**L'acrosome est** plaqué sur le noyau dont il recouvre les 2/3 antérieur. Le tiers postérieur du noyau est appelé la **cape**, cette **région post-acrosomale** est la zone de fusion sur l'ovocyte.



## 2) Formation du flagelle

Une fois que les 2 centrioles se sont positionnés perpendiculairement, va se former le flagelle. Le centriole distale s'allonge pour donner naissance au **complexe axonémale** à partir des microtubules :

- Il y a **9 doublets périphériques**, de microtubules **alpha** et **bêta**
  - Les microtubules sont accrochés par : les bras de dynéine, les bras externes et un pont radiaire via la nexine et le bras interne de dynéine (ce pont relie les microtubules les uns aux autres)
- Et **1 doublet central**, constituée de microtubules **gamma**
  - Rattaché sous forme de gaine, qui va donner l'élément constitutif du flagelle



Les bras de dynéine qui rattachent les microtubules les uns aux autres vont permettre finalement le mouvement du flagelle secondairement.

### 3) Condensation du noyau

Parallèlement à la formation du flagelle, le noyau de la spermatide va se condenser. La condensation est permise par le **remplacement des histones par des protamines**. Les protamines sont des protéines riches en arginines et en cystéines. Ce remplacement va aboutir à une **déphosphorylation** et à l'apparition de **pont disulfures** avec l'ADN d'où la **condensation de la chromatine**. La condensation du noyau se fait suivant une phase de transition par des protéines de transition qui vont progressivement remplacer les histones

Cette condensation a pour but de **protéger l'ADN**, pour éviter qu'un élément extérieur vienne l'agresser entraînant une éventuelle modification du capital génétique sur une cellule germinale. Le trajet est long pour aller du tractus génital masculin au féminin, il faut absolument protéger le matériel génétique durant ce trajet

Chez l'homme la condensation **prend du temps**, il faut arriver à la dernière étape pour retrouver ce noyau complètement compacté, recouvert en avant par l'acrosome. Le spermatozoïde aura un noyau **ovoïde**, c'est une particularité de l'espèce humaine. De face l'aspect du noyau est plutôt rond alors que de profil on a un aspect plutôt losangique.

*Chez la souris au début de la différenciation, le noyau est relativement hétérogène. Progressivement il va se compacter. La particularité des spz de souris : ont une espèce de crochet au fond, ils sont plus effilés que dans l'espèce humaine.*

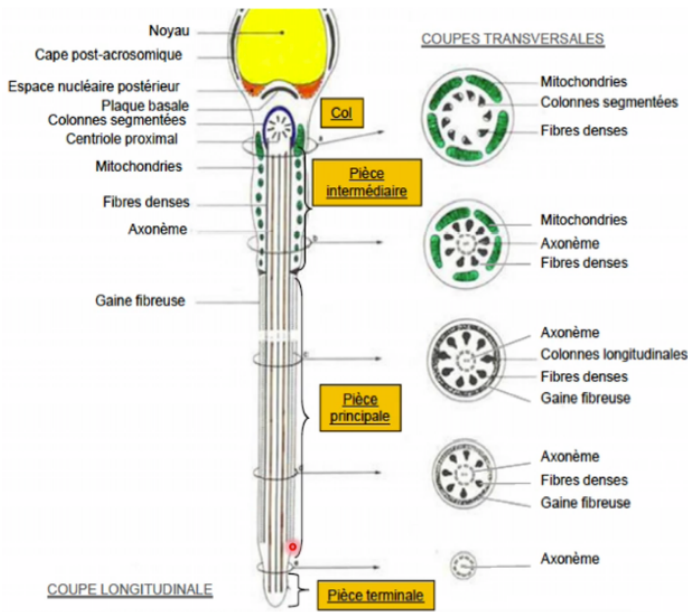
### 4) Formation du manchon mitochondriale

Le manchon mitochondriale va entourer la **partie proximale du flagelle**, tout autour de la pièce connective. Cette pièce connective se positionne à proximité du noyau, elle comprend la **plaque basale** au niveau de la fossette d'implantation du noyau. Cette plaque basale est reliée par des **microfilaments** au **capitulum (= surface articulaire)** et ainsi à l'**axonème**.

Juste en dessous, on retrouve **9 colonnes segmentées autour du centriole proximal** qui donnent les **fibres denses** de la pièce intermédiaire.

Ces fibres denses vont permettre aux **mitochondries de migrer autour de l'axonème** depuis le cytoplasme, ces dernières se positionnent de manière **spiralées** tout autour de l'axonème (avec les 9 doublets de microtubules et le doublet de microtubules central). Ce positionnement est indispensable. Les mitochondries permettent de fournir l'énergie aux spermatozoïdes ce qui est indispensable pour son mouvement (formation de l'ATP). Cette formation spiralée autour de l'axonème s'appelle la **pièce intermédiaire**

## Chili Con Carne



- Le **col** est la partie la plus proximale, juste au dessous du noyau

- La **pièce intermédiaire** est composée de mitochondries sectionnées dans leur forme spiralee, de fibres denses, et au centre l'axonème avec ses microtubules. C'est la seule pièce avec des mitochondries.

- La **pièce principale** du flagelle est la pièce la plus longue, elle comporte l'axonème, les microtubules et les fibres denses.

- La **pièce terminale = la queue**: n'est composée que de l'axonème. Plus on va vers l'extrémité distale du flagelle, plus on perd les structures.

## 5) Isolement des restes cytoplasmiques

Cette dernière étape consiste à faire disparaître le cytoplasme en excès sous le manchon mitochondrial. Ce cytoplasme en excès est appelé **gouttelette cytoplasmique** ou **corps résiduel**. La cellule de Sertoli va permettre son isolement **par phagocytose**. Après on pourra avoir le phénomène de **spermiation** : relargage du spermatozoïde mature dans la lumière du tube séminifère. Cette spermiation est dépendante **de la testostérone**.

## D/ Anomalies du spermatozoïdes

La condensation du génome peut mener des anomalies, avec une probable fragmentation de l'ADN sous-jacent. Elles se traduisent par des **trous** appelés **vacuoles** dans la tête du spermatozoïdes. On peut mesurer cette fragmentation avec **des marqueurs d'incorporation** : Dapi (bleu) pour coloration des noyaux, FITC (vert) pour la fragmentation.

Cette fragmentation correspond à des **cassures de l'ADN double brins**, lié au remplacement des histones par des protamines au moment de la condensation de l'ADN. Ce n'est pas une mutation car il n'y a pas de modification de capital génétique, c'est **situation pro mutagène**. Au moment de la décondensation de la tête spermatique, le matériel génétique va essayer d'être recollé bout à bout ce qui pourra entraîner des mutations de novo à cet endroit-là.

La fragmentation de l'ADN est **normal** dans l'éjaculat jusqu'à un **seuil de 20%**. Au-delà on a une mauvaise qualité spermatique et potentiellement de problèmes de fertilité. Un spermogramme avec beaucoup de spermatozoïdes fragmentés est prédictif **de fausse couche plus fréquente** dans le couple.

Il existe d'autres anomalies : du col, de la pièce intermédiaire, des mitochondrie du flagelle = l'appareil propulseur...

On a d'autres types de **teratospermies** :

- Des anomalies plus complexes de la tête : deux têtes, un trou à l'intérieur de la tête, un peu trop ronde, des trous sur la partie distale de la tête
- On a également des anomalies du flagelle : deux flagelles, flagelle totalement enroulé, ou la tête est coudée.

## II. Maturation épидидymaire

Les spermatozoïdes ne peuvent pas s'accumuler au sein du testicule, ils sont détruits **par apoptose** dans le système canalaire du canal déférent et éjaculateur et seront éliminés au cours d'une miction.

Le testicule continue de mûrir après la spermiation lors de son transport dans l'épididyme. Ce transport dans l'épididyme est très long. L'épididyme mesure **7 m de long**.

### A/ Acquisition de la mobilité

Le **transport du spermatozoïde est passif**, car il ne sont pas capables de bouger lorsqu'ils sont relargués dans la lumière. Ce transport dans l'épididyme est uniquement lié aux contractions des cellules musculaires lisses entourant l'épididyme. Il y a une contraction toutes les 2 à 10 secondes, en même temps, il y aura des contractions de l'albuginée. **La mobilité du flagelle va être acquises uniquement à la sortie de l'épididyme.**

L'épithélium est recouvert : de cellules musculaires lisses et de cellules dendritiques, qui vont permettre l'innervation des cellules musculaires lisses et donc le transport passif des spermatozoïdes.

L'acquisition de la mobilité est le paramètre essentiel dans la maturation épидидymaire car le déplacement **initial** est en ligne droite = déplacement linéaire. Alors que, le déplacement **final** doit être sinusoïdale, pour avoir une capacité de se déplacer et donc une mobilité dans le tractus génital féminin. Ce déplacement sinusoïdal a une particularité : c'est **une double sinusoïdale** : on a un mouvement sinusoïde du flagelle couplé à un mouvement sinusoïde de la tête. *Quand le flagelle bat, la tête va changer d'orientation, elle se retourne de 90° à chaque fois, et, comme la tête va se retourner, le battement du flagelle va donner ce mouvement sinusoïdal et en plus des moments ondulatoires.*

On a un **rotation de la tête à 180 degrés** à chaque battement de flagelle : visualisable par des outils de cinétique (90° puis 90° qui correspond à 180 degrés au final). On peut donc reconstituer une courbe de trajectoire de spermatozoïde. Ce n'est pas fait en routine clinique mais plus dans les laboratoires de recherche, pour certaines pathologies.

### B/ Acquisition de la fécondance

#### \* Instant tutrice \*

Si certains ne comprennent pas pourquoi on parle « d'acquisition de la fécondance » voici la réponse du prof : **La fécondance proprement dite c'est dans le tractus génital F mais dans l'épididyme, ce sont les modifications essentielles à cette fécondance: modification de membrane + acquisition de la motilité sans laquelle le spz ne fait pas grand chose.**

## Chili Con Carne

En plus d'acquérir ce pouvoir de mobilité, le spermatozoïde va **acquérir la capacité de fécondance** : le pouvoir rencontrer l'ovocyte et le féconder, c'est principalement un **phénomène moléculaire** variable : selon l'espèce et le segment de l'épididyme où l'on se trouve. Les microvillosités de l'épididyme vont permettre des échanges moléculaires participant à la décapacitation du spermatozoïde.

### Phénomènes Moléculaires :

- **Dans la tête:** on a essentiellement une réabsorption d'eau (90%) du spermatozoïde + une réabsorption d'hormones (testostérone + ABP)
- **Dans le corps:** on a une modification membranaire du spermatozoïde avec une diminution des phospholipides (90%) + apparition d'une concentration en carnitine + apparition de glycoprotéines spécifiques: *Alpha Glucosidase, Sialoprotéines, Glycéro-phosphorylcholine, Inositol, Lactate* (qui vont stabiliser la membrane du spz)
  - La diminution des lipides de membrane va entraîner une rigidification et donc une diminution de la fluidité membranaire, c'est la **décapacitation = perte du pouvoir fécondant du spermatozoïde**. La membrane devient **STABLE, NON FLUIDE, NON PERMEABLE**. Cela empêche le spermatozoïde de s'auto activer et donc de pouvoir féconder n'importe quelle cellule qu'il pourrait rencontrer.
  - Il ne sera fécondant que **lorsqu'il aura pénétré dans le tractus génital féminin** où il va subir de nouveau des modifications, que l'on appelle cette fois-ci **la capacitation**, qui lui permettront de rencontrer l'ovocyte et de le féconder.
- **Au niveau de la queue:** on a une synthèse de desmostérol (lipide de membrane) + une incorporation d'acide gras polyinsaturés dans la membrane cellulaire + des échanges ioniques qui permettent de baisser le PH du liquide épидидymaire: **augmentation de l'acidité**

La maturation terminale du spermatozoïde correspond donc à la maturation épидидymaire. À la fin du transit dans l'épididyme, le spermatozoïde est capable de se déplacer seul et circule dans un liquide qui n'est pas encore appelé liquide séminal car celui-ci n'apparaît qu'au niveau des vésicules séminales.

### \* Instant Chili Con Carne \*

J'ai essayé de corriger les petites erreurs qui auraient pu se glisser dans le cours, il y a normalement tout, sauf un petit passage p19 de la ronéo. J'espère que la fiche vous plaira.

Bon courage à tous <3