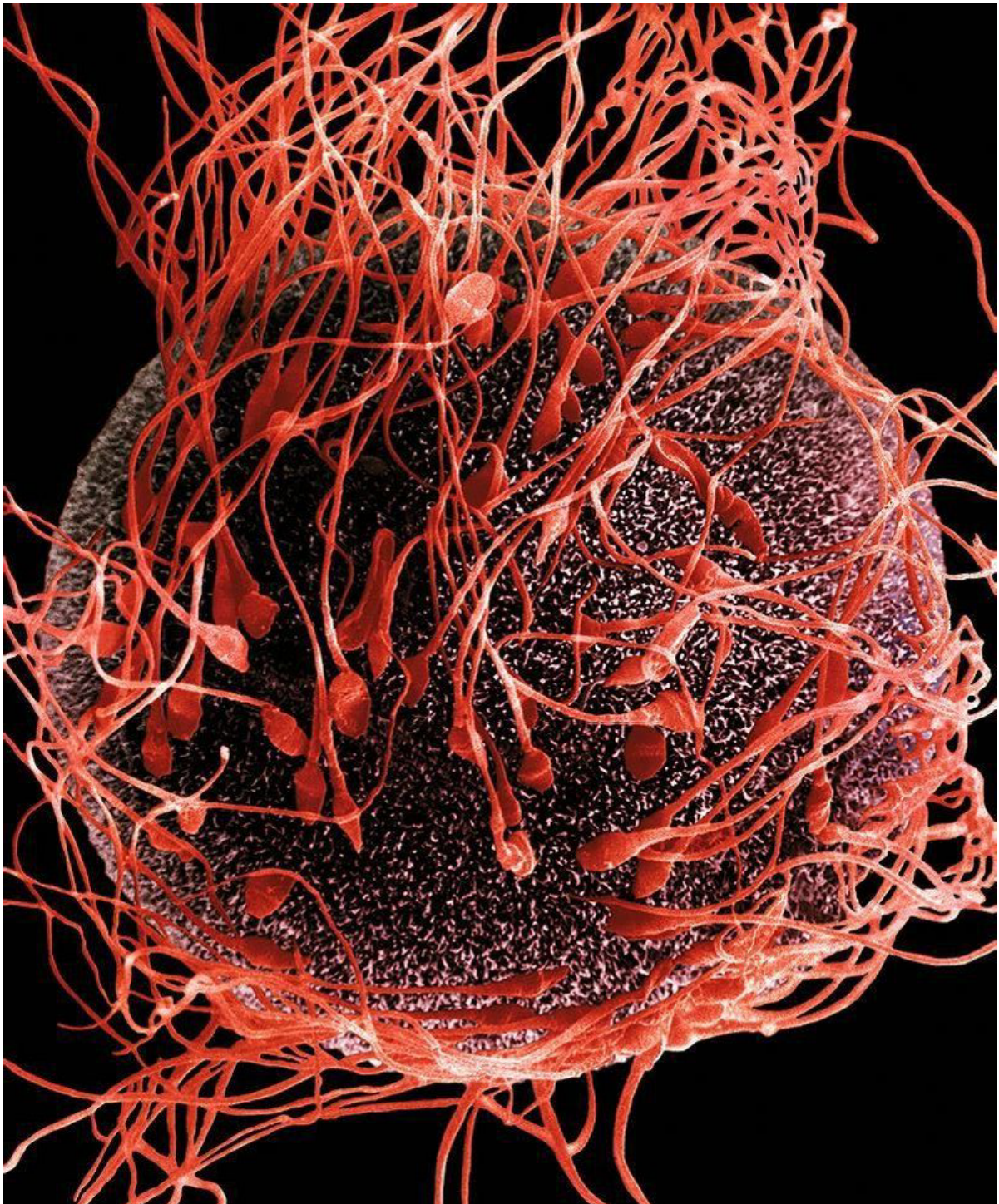


Professeur Chevalier

Fécondation

Fait par YEEZYGOTE



Les étapes clés de la fécondation

A) L'éjaculation

Le spermatozoïde est d'abord formé dans les Tubes Séminifères, puis rejoint le Rete-Testis pour finir dans la tête de l'Épididyme. Dans ce canal, il va subir plusieurs transformations, dont la **décapacitation et le gain de la mobilité** +++ . Il accède au canal déférent pour rejoindre les Canaux Éjaculateurs, qui s'abouchent dans l'Urètre au niveau de la prostate, juste en dessous de la vessie.

Le trajet spermatique

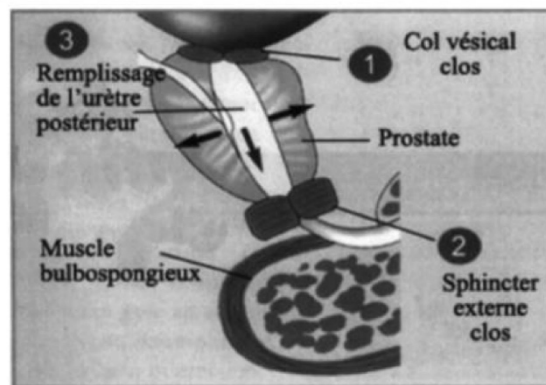


ATTENTION : Les spermatozoïdes ne sont pas stockés pour toujours au niveau du canal déférent
=> Il y a un mécanisme d'apoptose des spermatozoïdes inutilisés.

Durant l'éjaculation, il se passe deux mécanismes :

1/ La première étape correspond à la **fermeture du col vésical** pour empêcher l'urine de rentrer dans le canal urétral. **Le sphincter interne de la vessie se ferme complètement.** Pendant le rapport, il va y avoir un remplissage progressif avec du liquide séminal et des spermatozoïdes au niveau de l'urètre prostatique.

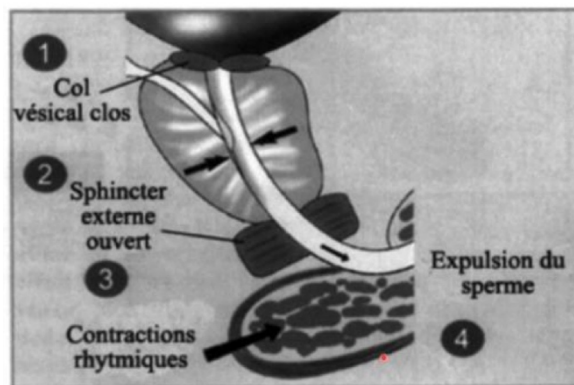
Afin d'éviter tout échappement du liquide, le **sphincter externe de la vessie est aussi fermé**. La prostate devient l'endroit de stockage du fluide séminal et des spermatozoïdes. L'urètre est entre les corps caverneux et le muscle bulbe spongieux.



PHASE D'EMISSION

2/ La deuxième étape correspond à l'éjaculation. Le **sphincter externe s'ouvre rapidement** accompagné d'une **contraction de la prostate** et des **contractions rythmiques du muscle bulbo-spongieux**. Cela donne une **expulsion par saccades** du sperme.

ATTENTION : Le **sphincter interne reste toujours fermé** afin d'éviter d'uriner en même temps d'éjaculer +++ .



PHASE D'EXPULSION

B) Le trajet spermatique

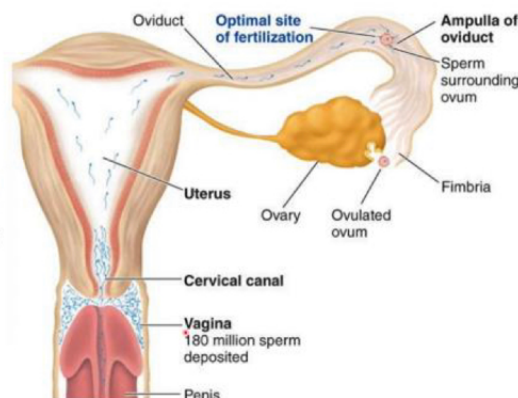
La protéine séménogéline (SG) permet la coagulation de l'éjaculat et que le sperme **reste bien au fond de la cavité vaginale**. Progressivement, l'éjaculat va se liquéfier par la dégradation de la SG dû à la sécrétion concomitante de **PSA**, qui est sécrétée par la **prostate**.

La survie des spermatozoïdes est possible car le **pH du liquide séminal est alcalin** et tamponne le pH acide au sein de la cavité vaginale, *qui a son tour empêche la prolifération de bactéries*.

Le trajet spermatique

Ejaculat

- 2 à 6 ml
- 20 à 200 millions de spz / ml
- coagulation quasi immédiate sous l'effet de la **séménogéline**
- liquéfaction par dégradation SG par le PSA en 20-30 minutes
- dépôt dans les culs de sacs vaginaux avec relargage par vagues successives



Si on considère que 100% des spermatozoïdes ont été déposés au fond du vagin, il n'y a que **3%** des spermatozoïdes qui atteignent le **canal cervical** +++ . Ces pertes sont dues :

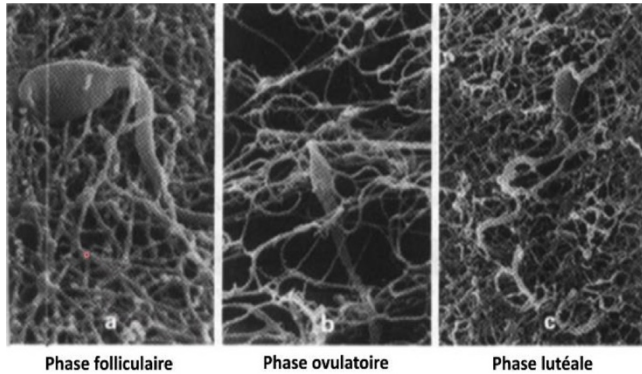
- À la **liquéfaction** et les pertes dans les ébats sexuels.
- Au canal cervical et à ce niveau se trouvent l'endocol et l'exocol. Au niveau du premier se trouve un épithélium glandulaire et ces glandes sécrètent une solution muqueuse = **la glaire cervicale** +++ .

Location	Time of appearance (min after ejaculation)	Percent of ejaculated sperm*
Cervical canal	1-3	3
Vagina	0	100

Cervical canal	1-3	3
Vagina	0	100

*Based on data from animals. Sperm and ovum enlarged.

La glaire cervicale est organisée en **maillage**. Celui-ci bouge au cours du cycle menstruel :



- ❖ **En période ovulatoire**, où les mailles sont **relâchées** pour permettre le passage des spermatozoïdes
- ❖ **En période lutéale et folliculaire** où les mailles sont **extrêmement resserrées**. Cette conformation resserrée de la glaire est dépendante de la **sécrétion de PG par le corps jaune**. C'est encore un argument de **l'efficacité des progestatifs** car ils permettent de fermer l'entrée des spermatozoïdes dans le canal cervical, en plus de leur action anti-gonadotrope.

· Au moment de la maturation épидидymaire, il y a des changements drastiques du spermatozoïde de la membrane avec des efflux de certaines molécules. C'est la **décapacitation** => Il perd son pouvoir fécondant.

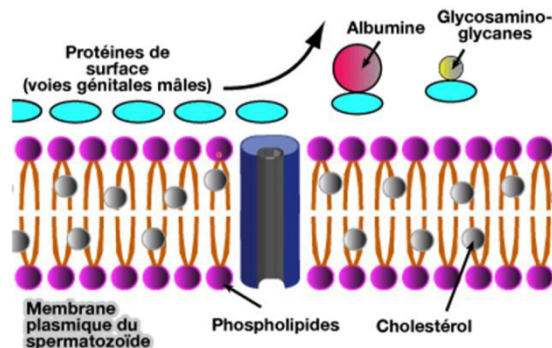
· Dans le tractus féminin, on restaure ce pouvoir de fécondation => C'est la **capacitation**. Chez l'Homme, on met de **6 à 8 heures** à rendre cette capacité au spermatozoïde.

La capacitation

- **Objectif** = restauration du pouvoir fécondant du spermatozoïde
- **Durée**: **variable** selon les espèces +++
 - 30 minutes chez la souris
 - 6 à 7 heures dans l'espèce humaine
- **Prérequis**: **absence de liquide séminal**
- **Principes**:
 - **enlèvement des protéines de membranes**
 - **efflux de cholestérol** → restauration de la fluidité membranaire → **influx de Ca²⁺**
 - **exposition des sites d'interaction** avec le gamète femelle

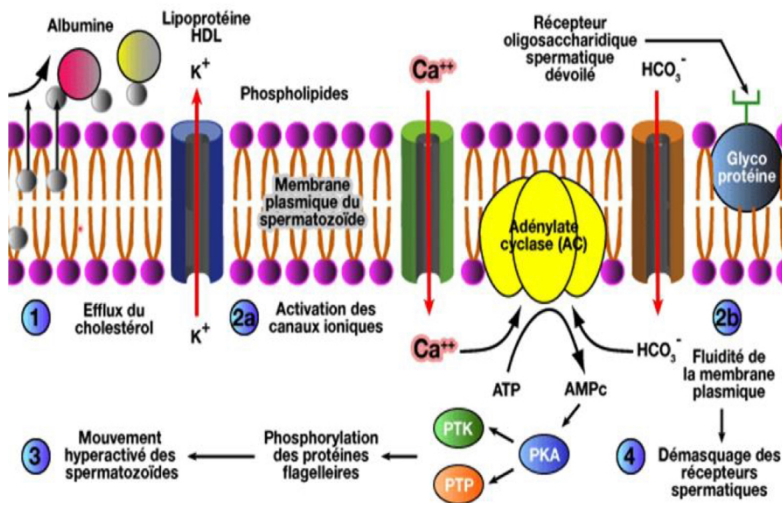
ATTENTION : Il ne faut surtout pas de **liquide séminal**, sinon ce phénomène ne peut pas se passer +++ .

On **enlève les protéines de membrane** qui ont été déposés dans l'épididyme. Ce qui est suivi par un **efflux de cholestérol** afin de restaurer une **fluidité de la membrane**, ainsi qu'un **influx de Ca²⁺**. Il y a une **exposition des sites d'interaction avec l'ovocyte II** sans lesquels on ne pourrait pas avoir de fécondation.



Au niveau de **l'épididyme** des protéines de surface ont été déposés afin de **stabiliser la membrane**. Ces protéines **sont enlevées dans le tractus génital féminin** par liaison avec **l'albumine ou GAG**.

- 1) L'efflux du cholestérol entraîne une **activation des canaux ioniques**. Notamment un **influx de Ca^{2+}** dans la cellule.
- 2) Le Ca^{2+} active l'**adénylate cyclase** qui permet la synthèse AMPc à partir d'ATP



- 3) L'AMPc active le **PKA** et on a une phosphorylation des protéines du flagelles qui permet le **mouvement hyperactivé** des spermatozoïdes.
- 4) Pour tamponner l'influx de charges positives du Ca^{2+} , on a aussi une **rentrée de HCO_3^-** et s'y associe avec une augmentation de la **fluidité de la membrane**.
- 5) Cette fluidité permet de **démasquer les récepteurs aux gamètes femelles**. Il s'agit de **récepteurs oligosaccharidiques** qui interagissent avec la zone pellucide.

Le spermatozoïde capacité se retrouve dans la cavité utérine. On y perd un énorme nombre de spermatozoïdes car on part de **3% à 0,1% +++**. Pour arriver jusqu'à l'ovocyte, c'est le mouvement propre du spermatozoïde (*mouvement hyperactivé*). La fécondation se passe au niveau de l'**ampoule tubaire +++** et ces mouvements sont dus à la PG contenue dans le liquide spermatique. Cependant, *in fine* arrivés à l'ampoule tubaire **seulement 0,001% des spermatozoïdes réussissent à l'atteindre**.

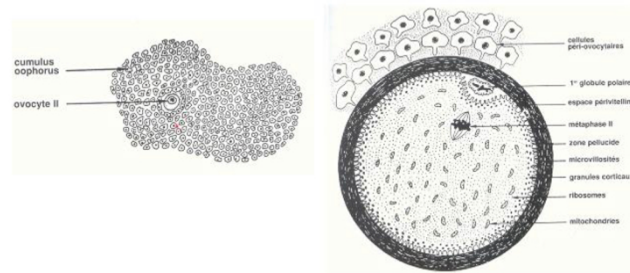
Si une femme ne rentre pas en travail spontanément, *on peut utiliser des PG afin de déclencher des contractions de myomètre et aider avec l'accouchement*.

Location	Time of appearance (min after ejaculation) sperm*	Percent of ejaculated sperm*
Fertilization site (upper third of oviduct)	30-60	0.001
Uterus	10-20	0.1
Cervical canal	1-3	3
Vagina	0	100

*Based on data from animals. Sperm and ovum enlarged.

Le spermatozoïde maintenant arrivé au niveau de l'ampoule tubaire se retrouve face au **cumulus oophorus** +++, qui est une masse de cellules de **granulosa**. Le mouvement hyperactivé du flagelle lui permet de passer à travers les cellules de granulosa. **À l'intérieur** du Tractus Génital Féminin, il y a une sécrétion de **hyaluronidases** qui détruisent l'acide hyaluronique qui lie toutes les cellules du cumulus. Plus le cumulus avance dans le TGF, moins il y aura de l'acide hyaluronique et moins les cellules seront liées.

La traversée des enveloppes



ATTENTION : On utilise des données chez les souris, pas celles de l'Homme

La réaction acrosomique

• **Prérequis:** le spermatozoïde doit être **capacité** +++

• Débuté dès lors que le spermatozoïde entre en **contact avec ZP3**

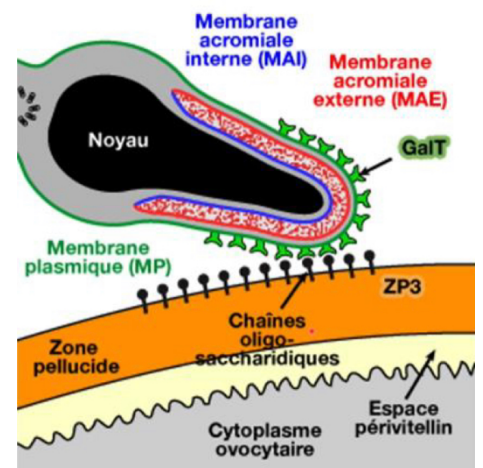
Modalités de reconnaissance parfaitement détaillées chez la souris, encore incomplètement dans l'espèce humaine

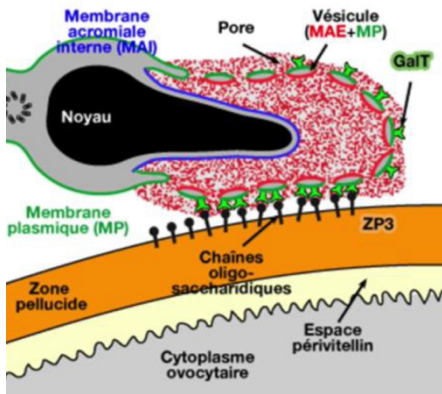
• **Principes (souris):**

- interaction **béta 1,4-galactosyltransférase** de la membrane du spz
- avec **chaînes oligosaccharidiques de type O-lié à ZP3**

La **réaction acrosomique** n'est que possible si le **spermatozoïde est capacité** +++ . Quand il rentre en contact avec le **ZP3**, il entame sa réaction acrosomique. Il y a une interaction au niveau de la membrane du spermatozoïde entre la **B1,4 galactosyltransférase** et les **chaînes oligosaccharides de type O** déjà lié à ZP3. Dans l'espèce humaine, *il y a probablement l'intervention de l'alpha-D-mannosidase et d'autres protéines comme SP95.*

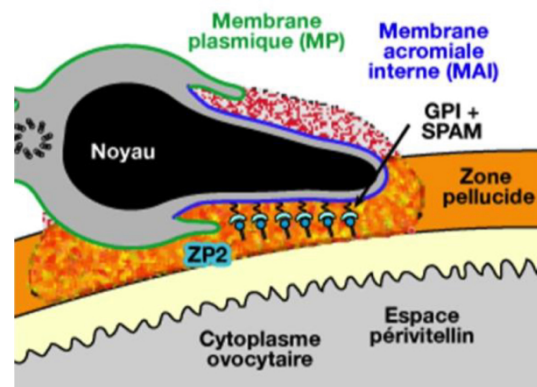
Le récepteur sur la membrane plasmique se lie avec la protéine ZP3, ce qui entraîne une **fusion de la membrane plasmique du spermatozoïde** avec la Membrane Externe de l'Acrosome. Cette liaison au ZP3 entraîne une **entrée massive de Ca²⁺ dans le spermatozoïde**, ce qui **active la PLC et la PKC**. *In fine*, il libère le contenu de l'acrosome. Il y a d'abord une déstabilisation de la membrane qui se fissure pour mener à une libération totale de l'acrosome.





À un stade plus avancé, aux niveaux de fusion **des orifices sont créés**. Le contenu de l'acrosome va **progressivement se libérer** dans l'espace autour du spermatozoïde.

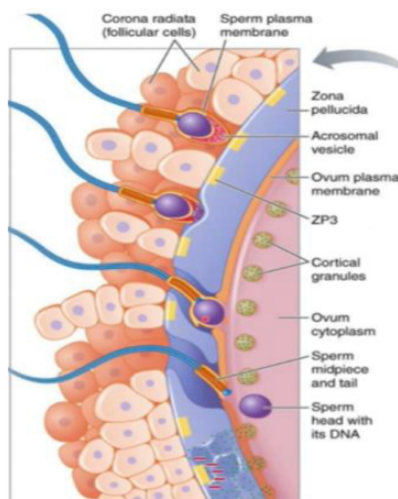
Dû à la libération du contenu de l'acrosome, il y a une **dislocation de la zone pellucide**. Les restes membranaires sont donc détruits et éliminés. **SP17** présent sur la Membrane Interne de l'Acrosome est mise à nue et interagit avec une autre protéine de la zone pellucide qui est **ZP2**. Cette interaction **facilite la pénétration du spermatozoïde dans la zone pellucide**.



ATTENTION : Contrairement aux idées reçues, le spermatozoïde n'arrive pas de façon perpendiculaire, mais de **façon oblique** +++ sur la zone pellucide. La pénétration se passe que sur **une des faces de l'acrosome** et non des deux. L'acrosine contenue dans l'acrosome, puis libérée, va détruire les protéines de la zone pellucide et créer un trou pour permettre au spermatozoïde de rentrer. Cette entrée est facilitée par les mouvements d'hyperactivité du flagelle. **Le spermatozoïde atteint finalement l'espace périvitellin**.

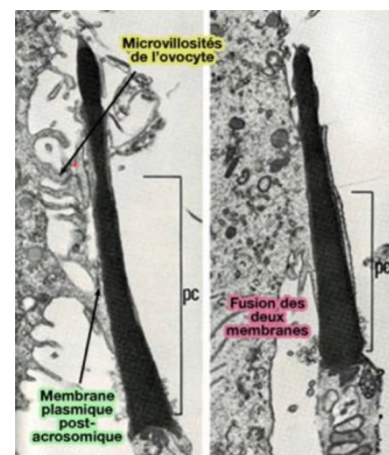
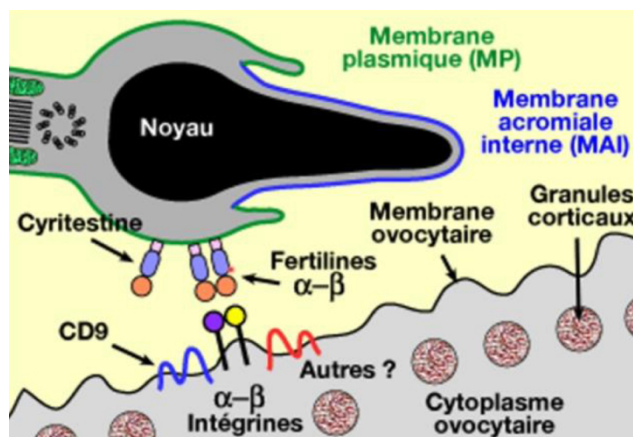
La fusion se déroule en 3 étapes :

- La fusion des membranes
- L'activation ovocytaire
- La fusion des pronoyaux



1- La fusion des membranes

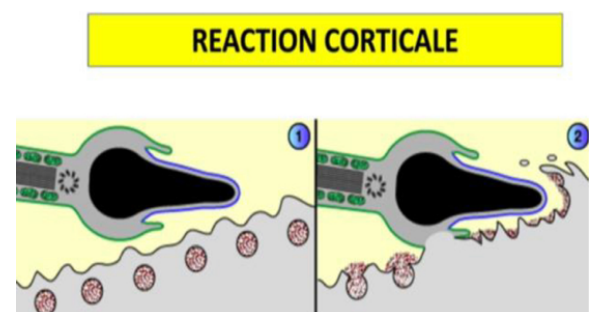
La fixation à la zone pellucide est une **fixation spécifique d'espèce** car un spermatozoïde humain ne peut pas se fixer à un ovocyte de souris et *vice-versa* +++ . ZP3 est spécifique de fusion de la souris. Cependant à ce stade, la **fusion des membranes est aspécifique d'espèce**. Chez l'Homme, les protéines **ADAMs** qui font partie de la famille des métalloprotéases ont une sous-unité B (=fertiline B). Elle est portée sur la membrane plasmique du spermatozoïde, **en dessous de la partie acrosomique** et elle **interagit** avec **l'intégrine-alpha-6-B1 de la membrane ovocytaire**. Cette interaction permet la fusion des membranes. Une fois unies, il y a une interaction d'Izumo 1 avec CD9 et Junon de la membrane ovocytaire.



2- L'activation ovocytaire

L'activation ovocytaire est la clef qui **empêche la polyspermie**, c'est-à-dire qu'il n'y aura pas plusieurs spermatozoïdes qui pénètrent dans l'ovocyte. Du moment qu'il y a la fusion des 2 membranes, il y a l'activation ovocytaire afin d'empêcher tout autre spermatozoïde de rentrer.

Il y a un **premier pic calcique** qui déclenche au moment de la **fusion des membranes**. Il y a une **fusion des granules corticaux** juste sous la membrane ovocytaire et relarguer leurs contenus, riches en GAG, dans **l'espace périvitellin**. Ce relargage de GAG clive la ZP3 et des chaînes oligosaccharides de ZP2. Il est donc impossible de passer la zone pellucide et il n'y a plus de protéine de reconnaissance.





REACTION NUCLEAIRE

= Reprise de la méiose

→ lever du blocage de la métaphase II

séparation des lots de chromatides avec expulsion du 2^{ème} globule polaire et constitution du pronoyau femelle

Enfin, il y a la réaction nucléaire qui correspond à la fin de la 2^{ème} division de méiose. En très peu de temps, on a la séparation du lot de chromatides en relâchant un 2nd globule polaire dans l'espace périvitellin.

Après la réaction corticale, il y a la formation du pronoyau mâle. Seuls le centriole et le noyau pénètrent dans l'ovocyte +++ . Une fois que le spermatozoïde a pénétré dans l'ovocyte, l'enveloppe nucléaire disparaît et il y a une **interaction directe entre la chromatine spermatique et le contenu du cytoplasme** qui amène au remplacement des **protamines par des histones ovocytaires** +++ . L'ADN passe d'un état condensé pour se décondenser mais pour se protéger, l'ADN se forme une **membrane nucléaire tout autour du génome masculin**. Cette membrane vient de la même façon que celui de la membrane nucléaire femelle, qui est du Réticulum Endoplasmique.

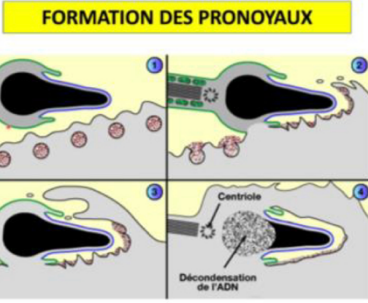
PN Femelle = suite à la fin de méiose II

PN Mâle → seuls le noyau et le centriole proximal pénètrent dans l'ovocyte

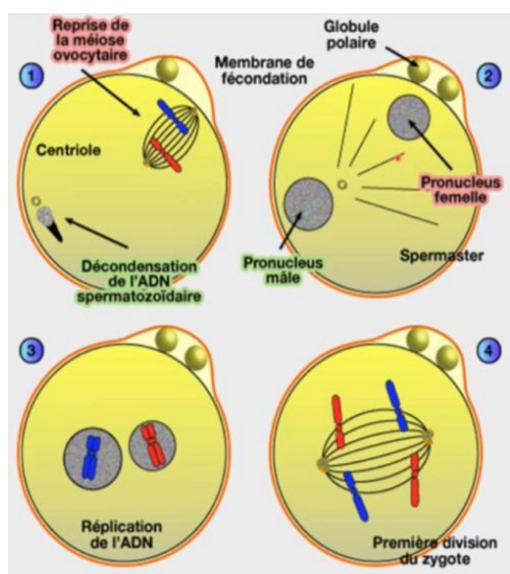
Enveloppe nucléaire disparaît

Interaction chromatine avec cytoplasme ovocytair → remplacement des protamines par des histones ovocytaires

Membrane nucléaire autour du PN par bourgeonnement du RE



3- La fusion des pronoyaux



La dernière étape correspond à la fusion des deux pronoyaux formés. En taille, le **pronoyau mâle est plus grand que celui de la femelle** +++ . Leur rencontre est permise grâce au réseau de **microtubules et de microfilaments** à l'intérieur de l'ovocyte. Le premier fuseau de division est constitué à partir du **centriole proximal** +++ qui provient du **spermatozoïde**. Ce centriole agence les microtubules et microfilaments de tel sorte que les pronoyaux puissent se rencontrer. Les pronoyaux se rapprochent par les fuseau, **l'ADN contenu va se répliquer au travers d'une phase S** +++ . Une fois que l'ADN est dupliqué, les membranes nucléaires disparaissent. Les chromosomes s'alignent de manière homologue autour de la plaque équatoriale afin de **répartir les deux lots de 46K**.

Dans ce cas, on a un exemple de *fécondation in vitro* :

- Une insémination intra-cytoplasmique de spermatozoïde => on insémine directement le spermatozoïde dans le cytoplasme de l'ovocyte grâce à une canule.
- Simple => on place un ovocyte autour de spermatozoïdes où le schéma est le même que dans le corps.



Dans tous les cas, il faut que le spermatozoïde soit capacité auparavant +++ .

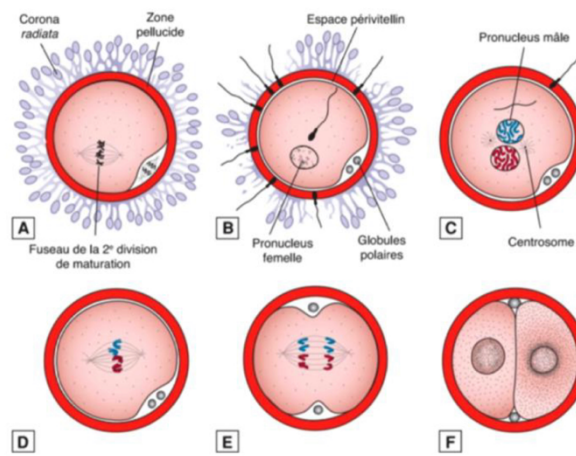


Schéma récapitulatif

Dédicaces :

