Andrologie 2006, 16, N°3 197-227

Régulation des fonctions de l'épithélium épididymaire des mammifères : état des lieux

Aurore BRITAN, J.R. DREVET

CNRS UMR 6547 GEEM, Université Blaise Pascal, Aubière

RESUME

Les gamètes mâles élaborés dans le testicule où se déroule la spermatogenèse poursuivent leur maturation hors de la gonade dans les conduits génitaux. L'épididyme est au centre de cette maturation post-testiculaire des spermatozoïdes responsable de l'acquisition de leur aptitude à se mouvoir ainsi qu'à reconnaître et à pénétrer un ovocyte, événements essentiels pour la fécondation.

Durant leur transit dans le canal épididymaire les gamètes évoluent dans un environnement luminal en perpétuel changement *via* le jeu complexe des activités de sécrétion et de réabsorption de l'épithélium épididymaire. Ces activités de sécrétion et de réabsorption sont nombreuses et étroitement régulées dans l'espace et dans le temps ce qui fait de cet épithélium épididymaire un tissu d'une grande complexité soumis à un réseau élaboré de régulations croisées.

Outre les régulations classiques de type endocrine et paracrine, la région proximale de l'organe est soumise à des contrôles lumicrines par des facteurs d'origine testiculaire qui ajoutent à la complexité des réseaux de régulations mis en jeu. Le travail réalisé ci-dessous se veut être un état des lieux exhaustif des acteurs dont la littérature a montré qu'ils exerçaient une modulation de l'activité épididymaire.

Mots clés *: spermatozoïdes, maturation post-testiculaire, fertilité, contrôles endocrines, lumicrines, autocrines et paracrines*

I. INTRODUCTION

La régulation des fonctions de l'épithélium épididymaire fait appel à un réseau complexe de molécules biochimiquement très variées et d'origines diverses, qui vont agir spécifiquement au niveau des cellules de l'épithélium épididymaire pour réguler l'expression de gènes-cibles, et par conséquent, agir sur les fonctions physiologiques de cet organe.

Selon leur proximité par rapport aux cellules-cibles, on distingue premièrement parmi les principaux acteurs, les facteurs endocrines arrivant par la voie systémique ; puis, les facteurs lumicrines apportés par la lumière du canal épididymaire ; et enfin, les facteurs paracrines et/ou autocrines produits par les cellules avoisinantes ou les cellules elles-mêmes (Figure 1).

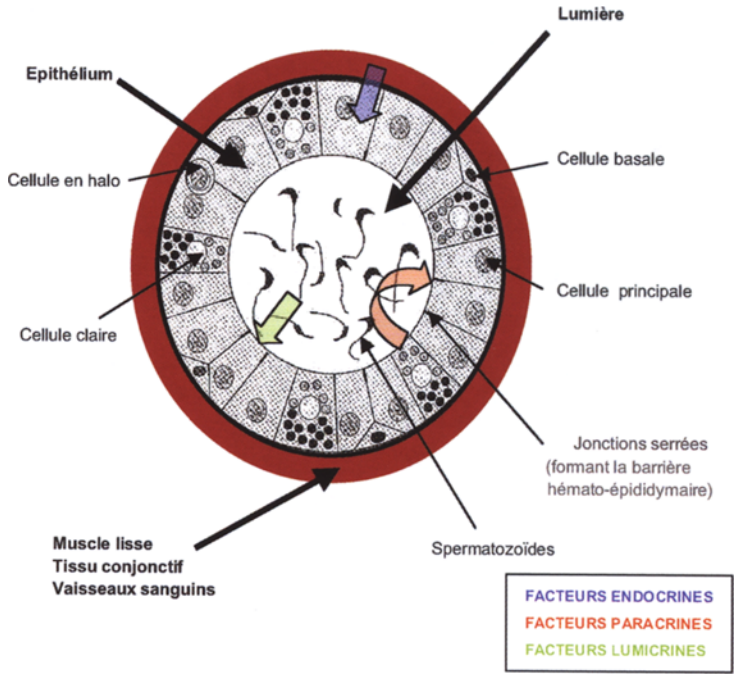


Figure 1 : Représentation schématique de l'organisation cellulaire de l'épithélium épididymaire de rat en coupe transversale et des différentes voies de régulation des fonctions épididymaires (modifié d'après Robaire et al. [234]).

Correspondance :

Pr Joël R. DREVET - Tel 04.73.40.74.13 - Fax 04.73.40.70.42 - Email joel.drevet@univ-bpclermont.fr

Cette classification purement arbitraire n'illustre cependant pas la réalité puisqu'il est clair que certains acteurs endocrines sont aussi des acteurs lumicrines. A titre d'exemple, les androgènes ont cette double origine étant à la fois des acteurs endocrines et lumicrines. Néanmoins, pour la clarté de notre propos nous avons délibérément choisi de séparer les différentes sources de contrôle selon le mode endocrine, paracrine et/ou autocrine et lumicrine. L'épithélium épididymaire est un épithélium pseudo-stratifié composite constitué de l'association de plusieurs types cellulaires inégalement représentés : 80% des cellules épithéliales sont des cellules principales assurant l'essentiel des actions de sécrétion et de réabsorption, au sein desquelles viennent s'intercaler plusieurs autres types cellulaires : cellules apicales, basales, claires et en halo (voir Figure 2). Il convient de garder cet aspect en mémoire qui ajoute à la complexité des actions paracrines pouvant être rencontrées dans ce tissu.

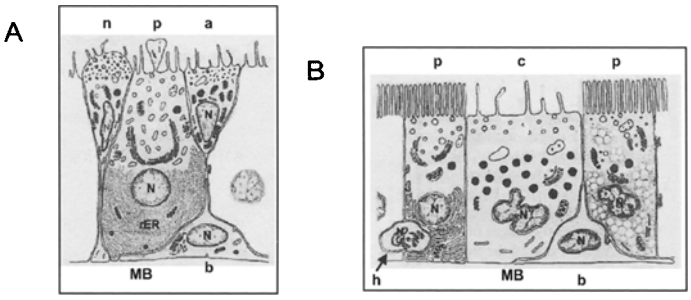


Figure 2 : Représentation schématique des différents types cellulaires composants l'épithélium du segment initial (A) et de la tête (B) de l'épididyme (modifié d'après Hermo & Robaire [103]).

a : cellule apicale ; b : cellule basale ; c : cellule claire ; h cellule en halo ; n : " narrow cell " ; p : cellule principale; MB : membrane basale ; N : noyau ; rER : réticulum endoplasmique rugueux.

II. LES CONTRÔLES ENDOCRINES

Depuis de nombreuses années, il est connu que les androgènes, facteurs essentiels à la fonction mâle, tiennent une place primordiale dans la physiologie épididymaire et sont les principaux acteurs dans la régulation génique au niveau de l'épididyme. Cependant, d'autres éléments régulateurs, d'origine hormonale ou non, viennent se greffer à cette principale voie de régulation des gènes épididymaires, ajoutant ainsi un degré de complexité à la compréhension de ces mécanismes. Nous examinerons ici les principaux éléments endocriniens.

1. Les androgènes

L'action de ces hormones stéroïdes, et notamment de la testostérone, arrivant par la voie sanguine liées à la SBP *(sex steroid-binding protein)* [180] et par le fluide testiculaire liées à l'ABP *(androgen binding protein)* [32, 118], au niveau épididymaire, est médiée par la 5α-dihydrotestostérone (DHT), obtenue après conversion de la testostérone par la 5α-réductase de type I et II, principalement au niveau du segment initial [232, 234, 76].

La DHT agit *via* un récepteur nucléaire spécifique AR : le récepteur aux androgènes. Le complexe formé se fixe sur un élément de réponse aux androgènes (ARE), séquence nucléique située au niveau du promoteur de gènes-cibles, pour réguler positivement leur expression ou les réprimer (Figure 3). C'est le cas entres autres, du gène épididymaire murin de la glutathion peroxydase 5 (GPX5) [86, 151], de la lipocaline 5 (Lcn 5), anciennement nommée E-RABP *(epididymal retinoic acid-binding protein)* [152], et de CRISP-1 *(cystein rich secretory protein-1)* [235], qui possèdent tous les trois des AREs dans leur région promotrice.

Le récepteur aux androgènes est exprimé dès le développement embryonnaire (13ème jour) dans l'épididyme présomptif de souris. Puis, chez l'adulte, son expression est généralisée à l'ensemble des cellules épithéliales épididymaires qui le composent [139, 305]. AR est fortement exprimé au niveau des cellules épithéliales de la tête et du corps épididymaires. Toutefois, les cellules apicales du segment initial semblent l'exprimer plus faiblement comparé aux cellules principales et claires de cette même région. Concernant la queue de l'épididyme, le récepteur aux androgènes y est plus faiblement représenté. Par contre, le niveau d'expression du AR au niveau des cellules du stroma reste homogène sur l'ensemble de l'épididyme [298]. L'expression du récepteur aux androgènes est également régulée par les androgènes. Au niveau de l'épididyme, une étude a montré que l'expression du AR serait plus sensible au taux d'androgènes au niveau des cellules du stroma que dans les cellules épithéliales [307].

Pour cerner l'importance de ces hormones dans le maintien des fonctions épididymaires, des expériences de castration (orchidectomie) ont été réalisées. Une telle ablation chirurgicale des gonades mâles prive l'épididyme d'un apport en androgènes circulants et d'origine luminale de même qu'en facteurs testiculaires. En effet, la concentration en hormones mâles circulantes chute de façon considérable pour atteindre, en seulement deux heures, une valeur inférieure à 10% de la concentration normale retrouvée chez un sujet contrôle

[125]. Les composants stéroïdiens du fluide épididymaire sont, quant à eux, éliminés en 8 jours [269, 77]. Smithwick & Young [255] ont observé une involution drastique de l'organe après orchidectomie, associée à une perte de poids de l'épididyme, qui peut être corrélée à l'absence de spermatozoïdes, à l'absence de fluide et enfin aux changements rencontrés au niveau de l'épithélium épididymaire liés à une carence en androgènes et autres facteurs sécrétés par le testicule [231].

Sur un plan histologique, une diminution de la hauteur des cellules épithéliales et du diamètre du tubule épididymaire est observée. Parallèlement, le stroma intertubulaire augmente : dans le conjonctif sous-jacent à l'épithélium, la *lamina densa* devient plus fine et apparaît désorganisée, adoptant le profil irrégulier des cellules épithéliales basales [2, 89]. Bien qu'aucune analyse histologique de chaque type cellulaire de l'épithélium épididymaire prélevé sur des animaux castrés n'ait jamais été réalisée avec précision, il semblerait que les cellules principales soient les plus affectées par la suppression en androgènes, contrairement aux cellules basales et apicales qui conservent leur aspect.

En effet, les cellules principales subissent de grands changements ultra-structuraux, caractérisés par une perte des microvillosités au niveau de leur pôle apical, une accumulation de lysosomes, accompagnée d'une vacuolisation et d'une disparition des vésicules au niveau apical. Une diminution drastique du volume du réticulum endoplasmique est observée chez de nombreuses espèces alors que celle du volume des citernes de l'appareil de Golgi et des mitochondries est spécifique d'espèce [206, 184]. Les stéroïdes assurent, par conséquent, le maintien de la structure des cellules épithéliales différenciées [3].

Les stéroïdes contrôlent également les fonctions des cellules épididymaires en stimulant l'expression de gènes spécifiques et, par conséquent, de protéines spécifiques, lesquelles, après sécrétion dans la lumière du canal épididymaire, conditionnent le devenir des gamètes. La maturation épididymaire des spermatozoïdes est donc dépendante des androgènes. En effet, l'analyse des profils d'expression de gènes épididymaires après castration a révélé une modification pour un grand nombre d'entre eux [76].

Parallèlement, Fan & Robaire [77], ont mis en évidence l'apparition d'une mort cellulaire apoptotique au niveau des cellules principales d'épididyme de rat après orchidectomie. Une supplémentation en androgènes seuls, après castration, permet de prévenir cette mort cellulaire au niveau de la tête, du corps et de la queue épididymaire. Ceci souligne encore l'étendue de l'action des androgènes au niveau épididymaire.

L'activation transcriptionnelle des gènes-cibles par les androgènes est en fait le résultat de l'interaction entre le complexe androgènes-AR et des protéines co-activatrices. Parmi elles, on compte trois membres de la famille des p160s *(p160 steroid receptor coactivator)* : SRC-1 (*steroid receptor coactivator 1* ; NCoA-1), SRC-2 (TIF2/GRIP1/NCoA-2) et SRC3 (p/CIP/RAC3/ACTR/AIB1/TRAM-1) [295]. D'après une étude récente, ces co-activateurs seraient exprimés au niveau de l'épididyme de rat, de manière colocalisée avec AR [123].

En effet, SRC-1, TIF2 et TRAM-1 ont été détectés dans le noyau des cellules épithéliales épididymaires. TRAM-1 est également présent au niveau du cytoplasme des cellules épithéliales, avec une intensité de signal supérieure à celle retrouvée au niveau nucléaire, plus précisément dans la tête de l'organe. Par conséquent, l'abondance de ces co-facteurs et l'accumulation cytoplasmique de certains d'entre eux laissent à penser que ces différents co-activateurs p160 auraient des rôles importants au niveau de l'épididyme.

Par ailleurs, une étude récente a montré que le récepteur aux androgènes interagirait avec le facteur de transcription Foxa2 *(forkhead box a)* pour réguler l'expression de gènes épididymaires spécifiques, tels que *mE-RABP (lcn-5)* [300]. Foxa2 a été localisé au niveau nucléaire des cellules principales. Foxa2 contribuerait à l'expression régionalisée des gènes épididymaires et participerait ainsi à la maturation des spermatozoïdes.

2. Les œstrogènes

Chez le mâle, les œstrogènes sont synthétisés, majoritairement sous forme de 17β-œstradiol, dans un premier temps par les cellules de Sertoli, chez un rat immature, puis par les cellules de Leydig, à l'âge adulte [39]. Les cellules germinales produisent également cette hormone dans des quantités non négligeables [126]. Cette biosynthèse est catalysée, à partir de testostérone ou d'androstènedione, par un complexe enzymatique microsomal, appelé l'aromatase, qui comprend d'une part, la NADPH cytochrome P450 réductase et la P450 aromatase ($P450_{AROM}$). La P450 aromatase est exprimée au niveau de la tête et de la queue de l'épididyme [37, 218]. Par ailleurs, cette expression épididymaire est régulée positivement par les androgènes et la LH [249].

Comme pour toute hormone stéroïde, l'action des oestrogènes passe par une liaison à un récepteur nucléaire spécifique, ER (Figure 3), qui existe sous

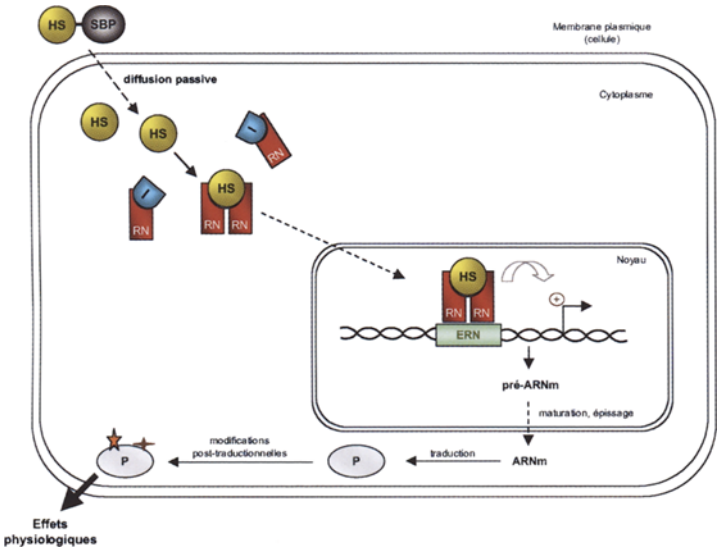


Figure 3 : Mécanisme d'action des hormones stéroïdes.

HS : hormone stéroïde ; SBP : protéine de transport des hormones stéroïdes (sex steroid binding protein) ; I : inhibiteur ; RN : récepteur nucléaire ; ERN : élément de réponse au récepteur nucléaire ; P : protéine.

deux isoformes : ERα et ERβ. Ces récepteurs sont exprimés au niveau de l'épithélium épididymaire mais leur répartition cellulaire présente des disparités entre espèces [305, 298].

Chez la souris,ERα est fortement représenté au niveau des cellules principales de la tête de l'épididyme et plus particulièrement dans les cellules apicales de cette même région, avec quelques variations au niveau du segment initial, où l'expression apparaît plus modérée au niveau des cellules apicales, voire faible au niveau des cellules principales. Cette représentativité diminue en allant vers la queue de l'épididyme et se restreint aux cellules claires dans la partie distale de l'organe. ERα est également exprimé dans les cellules du stroma tout le long de l'organe, excepté au niveau du segment initial.

Concernant ERβ, les résultats obtenus apparaissent contradictoires puisque Zhou et al. [305] ont mis en évidence une forte expression dans la plupart des cellules épithéliales épididymaires, sans aucun marquage au niveau des cellules stromales ; alors que l'étude de Yamashita [298] révèle une faible expression d'ERβ au niveau de l'épithélium épididymaire. Chez le rat, ERα n'est exprimé ni dans les cellules épithéliales, ni dans les cellules du stroma alors que ERβ est faiblement détecté au niveau du corps et de la queue épididymaires. Ces différences inter-espèces observées sont à prendre en considération, quant à l'analyse des mécanismes de régulation de l'expression génique, médiés par les oestrogènes, au niveau épididymaire.

Les fonctions exercées par les oestrogènes au niveau de l'épididyme sont multiples, comme en attestent les études d'invalidation du récepteur aux oestrogènes ERα chez des souris mâles (souris ERKO). Les oestrogènes contrôlent le transport ionique au niveau du fluide et participent également au maintien de la structure de l'épithélium [70, 107]. En effet, les animaux ERα $^{-}/^{-}$(ERKO) présentent des problèmes de réabsorption du fluide au niveau des canaux efférents ainsi qu'une dilatation des tubules du segment initial de l'épididyme [202]. Des anomalies touchent également les cellules apicales et claires dans certaines régions épididymaires [108]. Tous ces dysfonctionnements ont pour conséquence l'infertilité des souris mâles ERKO.

Les oestrogènes interviennent aussi dans la régulation de l'expression et de l'activité fonctionnelle du récepteur à l'ocytocine, mais de manière indirecte [78].

3. La progestérone

La progestérone (P4) est une hormone-clé dans le déclenchement de la réaction acrosomique des spermatozoïdes chez de nombreuses espèces, telles que : l'homme [268, 178], la souris [239, 136], le hamster [170], le porc [223] et l'étalon [45, 46]. Son action, non génomique, passe par une liaison à un récepteur spécifique (P4R), exprimé à la surface des spermatozoïdes matures et capacités. Ce dernier a été mis en évidence à la surface des spermatozoïdes humains [24], équins [46] et murins [223].

La disponibilité du récepteur à la progestérone pour son ligand augmente durant le transit des spermatozoïdes le long de l'épididyme, en l'occurrence au cours de la maturation épididymaire et durant le processus de capacitation. Cependant, la progestérone ne semble pas avoir d'effet au niveau de l'épithélium épididymaire qui n'exprime pas son récepteur [182].

4. Les hormones corticosurrénaliennes

Les minéralocorticoïdes (corticostérone et surtout à 95% l'aldostérone), glucocorticoïdes (cortisol) et gonadocorticoïdes (déhydroépiandrostérone) sont synthétisés respectivement par la zone glomérulée, fasciculée et réticulée de la cortico-surrénale. Ces hormones dérivent du cholestérol et agissent toutes *via* des récepteurs nucléaires spécifiques pour réguler l'activité transcriptionnelle de cellules-cibles.

Des études ont montré que les récepteurs aux minéralocorticoïdes et aux glucocorticoïdes étaient exprimés au niveau des cellules claires de l'épithélium épididymaire [217, 113, 245] suggérant une action de l'aldostérone, dans la réabsorption de l'eau et le contrôle des mouvements d'ions entre la lumière et les cellules épithéliales épididymaires [12, 279, 128].

L'action des glucocorticoïdes est également dépendante de l'expression de la 11 beta-hydroxystéroïde deshydrogénase, enzyme qui intervient dans la conversion de la 11-déshydrocorticostérone en corticostérone (forme active). Elle existe sous deux isoformes, 11 beta-HSD1 et 11 beta-HSD2, toutes deux exprimées au niveau de l'épididyme [185]. En effet, d'après une étude réalisée chez le rat, par Waddell et al. [282], l'expression de la 11-beta HSD1 semblerait être spécifique de la région apicale des cellules principales de la tête épididymaire et celle de la 11-beta-HSD2 serait restreinte aux cellules claires. Par conséquent, cette distribution complémentaire des deux isoformes au niveau de l'épididyme laisse suggérer que ces enzymes modulent localement l'action des glucocortocoïdes et des minéralocorticoïdes.

Parallèlement des études ont montré que GR-LI *(glucocorticoid receptor-like immunoreactivity)* était exprimé au niveau des cellules basales de l'épididyme [245] et GRIP1 *(glucocorticoid receptor interacting protein 1),* co-activateur, qui se lie aux récepteurs nucléaires de manière spécifique pour intervenir dans l'activation transcriptionnelle de gènes-cibles, était exprimé au niveau des cellules du muscle lisse épididymaire [227].

Toutefois, il semble très difficile d'aborder l'étude de la régulation des fonctions épididymaires par les hormones corticosurrénaliennes par une approche de surrénalectomie, puisque l'ablation chirurgicale des surrénales conduit irrémédiablement à une dégénérescence des cellules épithéliales de la tête et de la queue épididymaires, en raison d'une privation en testostérone [187].

5. Les hormones thyroïdiennes

Les hormones thyroïdiennes (triiodothyronine [T3], thyroxine ou tetraiiodothyronine [T4]) jouent un rôle important dans les fonctions épididymaires. L'action de ces hormones, et en particulier de T3, est médiée par un récepteur nucléaire, dont on a montré l'expression au niveau des cellules épididymaires de rat [62]. Les animaux présentant une hypothyroïdie souffrent d'une diminution du nombre et de la motilité des spermatozoïdes ainsi que d'une atteinte sévère de la morphologie et de l'histologie de leurs épididymes, caractérisée par une diminution de l'activité mitotique, une vascularisation insuffisante, une diminution de la taille des noyaux et une décondensation de la chromatine [62, 63]. De même, l'hyperthyroïdie cause, chez des rats mâles prépubères, de nombreux changements au niveau de la composition en lipides épididymaires et une diminution du nombre et de la motilité des gamètes [145].

Les hormones thyroïdiennes contrôlent également de façon directe et spécifique l'activité d'enzymes épididymaires de type glycosidases, selon les régions épididymaires [173], tout comme l'expression épididymaire (en région proximale) et testiculaire de la connexine 43 chez le rat en période néonatale [263]. Par conséquent, ces hormones apparaissent essentielles au maintien de l'intégrité des fonctions épididymaires.

6. La vitamine D

La vitamine D, plus précisément la 1, 25-dihydroxyvitamine D_3 (calcitriol), sa forme active, est impliquée dans d'importantes fonctions, telles que le maintien de l'homéostasie du calcium, la prolifération et la différenciation cellulaire. De par son appartenance à la famille des hormones stéroïdes [30], la vitamine D présente le même mode d'action que les autres membres (Figure3). Elle est transportée par le sang, complexée à une protéine de liaison sérique appelée DBP *(vitamin D binding protein),* pour atteindre ses cellules-cibles. C'est alors que la vitamine D traverse seule la membrane plasmique pour se fixer à son récepteur VDR [195, 100, 101] et réguler ainsi l'expression de nombreux gènes-cibles (Tableau 1).

VDR est exprimé dans de nombreux organes reproducteurs mâles et femelles [130], ce qui sous-tend une éventuelle action de la vitamine D dans les fonctions de reproduction. Schleicher et al., [242], ont mis en évidence par autoradiographie, un marquage nucléaire de VDR au niveau des cellules principales et apicales de la partie proximale de la tête épididymaire murine : marquage qui décroît en intensité dans la partie distale de la tête au niveau des cellules principales exclusivement, pour se restreindre aux noyaux des cellules apicales. VDR a également été localisé au niveau de quelques cellules de la couche musculaire lisse et du tissu conjonctif. Aucun marquage au niveau du corps et de la queue de l'épididyme n'a été détecté. La présence de ces récepteurs laisse suggérer un rôle éventuel de la vitamine D dans les fonctions épididymaires.

Pour cerner le rôle de la vitamine D dans ces fonctions de reproduction, un modèle de souris transgéniques invalidées pour le gène du récepteur à la vitamine D a été généré [137]. Chez ces animaux VDR $^{-/-}$, on observe au niveau de l'épididyme, entre autre, une diminution de l'activité de la cytochrome P_{450} aromatase, enzyme-clé de la biosynthèse des oestrogènes. Ceci est à corréler avec la chute de l'expression du gène CYP19, codant pour cette enzyme, au niveau testiculaire. Cela se traduit par un taux sérique en œstradiol très faible. Ces animaux rencontrent également des problèmes de

Tableau 1 : Classification des gènes ou produits de gènes régulés par la 1, 25-dihydroxyvitamine D3 (d'après Minghetti et al. [181]).

Genetic or biochemical circuit or category	Gene or gene product	Regulation (Up – ↑, Down – ↓)	Tissue or cell
Autoregulation	$1,25(OH)_2D_3$ receptor	↑ (M)[a]	Mouse fibroblasts
Mineral homeostasis	Calbindin-D_{28K}	↑ (T)[b]	Intestinal mucosa
	Calbindin-D_{9K}	↑ (M)	Intestinal mucosa
	$IMCAL_{20.5K}$	↑	Membrane protein
	Carbonic anhydrase	↑	Chorionic epithelium
	Alkaline phosphatase	↑	Nonembryonic breast cells
	Alkaline phosphatase	↓	Embryonic breast cells
	Metallothionein	↑ (M)	Keratinocytes, liver, kidney
Bone	Bone-g1a protein (osteocalcin)	↑	Osteosarcoma cells
Extracellular matrix	Matrix-g1a-protein	↑ (M)	Osteosarcoma cells
	Collagen type I	↓ (M)	Fetal calvaria
	Fibronectin	↑ (M)	HL-60 luekemia cells and osteosarcoma cells
Cell surface differentiation antigens	63D3	↑	HL-60 leukemia cells
	Mac-1	↑	WEHI-3 leukemia cells
	Ia (class II MHA)	↑	WEHI-3 leukemia cells
	Fc receptors	↑	WEHI-3 leukemia cells
	C3 receptor	↑	M1 leukemia cells
	HLA-DR	↑	HL-60 and U-937 leukemia cells
Immunoglobulin production	IgG, IgM	↓	B-lymphocyte
Oncogenes	c-*myc*	↓ (T)	HL-60 leukemia cells
	c-*myb*	↓ (T)	HL-60 leukemia cells
	c-*fos*	↑ (T)	HL-60 leukemia cells
	c-*fms* (CSF-1 receptor)	↑ (T)	HL-60 leukemia cells
	c-KI-*ras*	↑ (M)	BALB 3T3 cells
Chromosomal proteins	Histone H4	↓ (T)	HL-60 leukemia cells
Growth factors	Interleukin I	↑	Monocyte/macrophages
	Interleukin II	↓ (M)	Activated human T-lymphocytes
	Interleukin III	↓	WEHI-3 leukemia cells
	GM colony-stimulating factor	↓ (M)	Activated human T-lymphocytes
	γ-Interferon	↓ (M)	Activated human lymphocytes
	EGF-Receptors (c-*erb*-b)	↑	RCJ 1.20 rat calvaria cells
	Transforming growth factor-β	↑	RCJ 1.20 rat calvaria cells
	Transferrin receptor	↑↓(M)	Mononuclear cells (PBMC)
	Tumor necrosis factor-α	↑ (T)	HL-60 leukemia cells
Phosphorylation	Protein kinase C (phorbol ester receptors)	↑	HL-60 leukemia cells
Peptide hormones	Preproparathyroid hormone	↓ (T)	Bovine, rat parathyroid gland
	Prolactin	↑ (M)	GH_4C_1 rat pituitary tumor cells
	Thyrotropin-stimulating hormone (TSH)	↑	Rat pituitary cells
	Calcitonin	↓ (T)	Rat thyroid C cells
Polyamine biosynthesis	Ornithine decarboxylase	↑	Chick duodenal epithelial cells
	Spermidine N-acetyltransferase	↑	Chick duodenum
Mitochondrial genes	ATP synthetase	↑ (M)	Rat small intestine
	Cytochrome oxidase I	↑ (M)	Rat small intestine
	Cytochrome oxidase III	↑ (M)	Rat small intestine
Melanin synthesis	Tyrosinase	↑	B16 mouse melanoma cells
Lipid metabolism	Diacylglycerol acyltransferase	↑	Alveolar macrophages
Phagocytosis/immune response	Lysozyme	↑	Macrophages
Cholinergic activity	Choline acetyltransferase	↑	Rat brain
Cyclic nucleotides	Adenylate cyclase	↓	Activated lymphocytes
Vitamin D_3 metabolism	1-Hydroxylase	↓	Kidney
	24-hydroxylase	↑	Kidney
Various enzymes	Sialidase	↑	Duodenal brush-border
	Ca^{2+}-ATPase	↑	Cartilage cells
Heat shock response	Heat shock protein, 70 kDa	↑ (M)	Monocytes, U937 cells

[a](M), Messenger ribonucleic acid levels measured by Northern or dot blot analysis. [b](T), Transcriptional regulation measured by transcription run-off assays.

fertilité liés à une réduction de la spermatogenèse, elle-même conséquence d'anomalies histologiques au niveau des tubes séminifères. Ce phénotype s'avère être réversible après supplémentation en oestrogènes. L'étude ne se penche pas sur une analyse plus précise de l'histologie et de la physiologie de l'épididyme, mais il se pourrait que le phénotype épididymaire observé soit identique à celui rencontré chez les animaux ERα KO.

Par conséquent, la vitamine D tient une place importante dans la biosynthèse des œstrogènes. Par ailleurs, il a été démontré au niveau de la prostate, que la vitamine D aurait une action stimulatrice sur l'expression du récepteur aux androgènes et inversement [277].

7. Les rétinoïdes

Le principal apport en rétinoïdes provient de l'alimentation. Le rétinol, très abondant, est véhiculé par le sang lié au complexe RBP *(retinol binding protein)*-transthyrétine [258]. Il est ensuite délivré aux cellules cibles soit par une interaction directe entre RBP et des récepteurs membranaires [251], soit par diffusion à travers la membrane cellulaire après s'être dissocié de RBP [176] (Figure 4). Une fois dans le cytoplasme des cellules, les rétinoïdes non estérifiés sont pris en charge par différentes protéines de liaison intracellulaires, de manière spécifique. Ces dernières solubilisent, stabilisent leurs ligands hydrophobes et régulent l'accès des rétinoïdes aux récepteurs nucléaires [203].

Ces protéines intracellulaires chargées du transport des rétinoïdes sont également exprimées au niveau de l'épididyme. Il existe trois types cellulaires différents : CRBP I *(cellular retinol binding protein type I),* localisé au niveau de la tête épididymaire de rat [224, 225] et de souris [Zheng & Ong, communication personnelle] ; CRABP I *(cellular retinoic acid binding protein type I),* au niveau de l'épididyme de rat [25] et CRABP II *(cellular retinoic acid binding protein type II),* exprimé dans l'épithélium de queue épididymaire de rat. *Via* ce trafic si précis et contrôlé, les rétinoïdes semblent participer aux fonctions épididymaires.

Il est établi depuis longtemps que les rétinoïdes sont nécessaires pour le maintien des épithélia différenciés [289]. Les animaux déficients en vitamine A présentent non seulement des épithélia stratifiés kératinisés mais également un arrêt de la spermatogenèse [91] conduisant à une infertilité [174, 88, 26]. La synthèse et la sécrétion de plusieurs protéines épididymaires sont également affectées [11]. Les rétinoïdes jouent, par conséquent, un rôle important dans la fonction de reproduction et particulièrement, dans la physiologie épididymaire.

Les rétinoïdes exercent leurs effets en se liant à un récepteur nucléaire : RAR *(retinoic acid receptor)* ou RXR *(retinoid-X receptor),* appartenant à la superfamille des récepteurs stéroïdiens. Le complexe formé va alors agir comme un facteur de transcription [222, 224] en se liant à des éléments de réponse spécifique RARE *(retinoic acid response element)* localisés au niveau des séquences régulatrices des gènes, pour ainsi activer ou réprimer leur transcription [172].

L'analyse des souris mâles transgéniques invalidées pour le récepteur à l'acide rétinoïque (RARα), développées par Costa et al. [57], a par ailleurs, démontré et confirmé l'importance des rétinoïdes pour la survie des cellules épithéliales épididymaires et pour la fertilité mâle.

8. La FSH

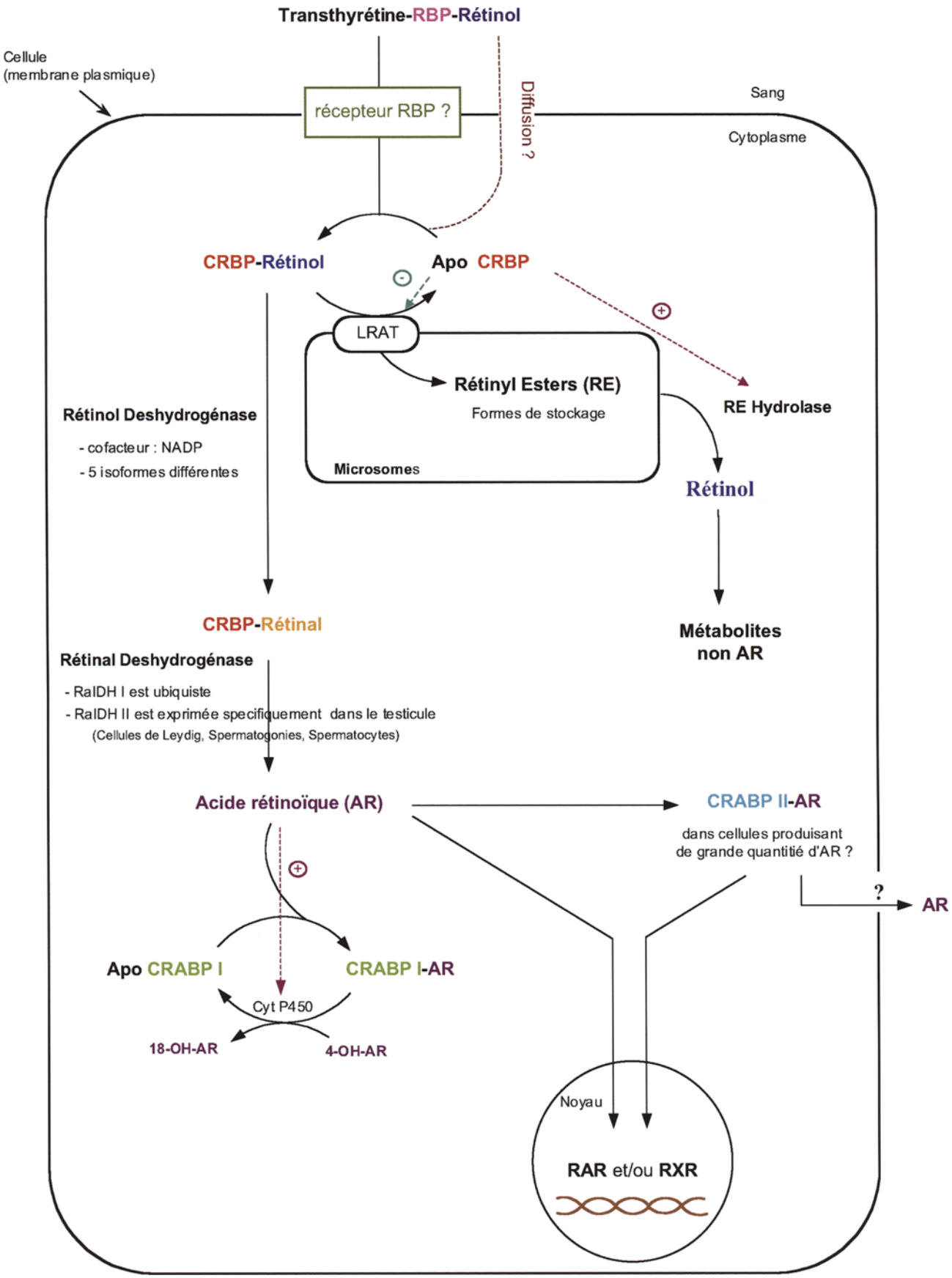
La FSH *(follicle stimulating hormone)* est une hormone glycoprotéique hypophysaire importante pour la fertilité mâle, en raison de la localisation de son récepteur à 7 domaines transmembranaires, exprimé très précisément à la surface des cellules de Sertoli, du côté basal [254]. Tout d'abord, la FSH présente une action proliférative sur les cellules de Sertoli à un stade immature [208], puis chez l'adulte, elle stimule leurs fonctions de synthèse et de sécrétion d'un grand nombre de protéines essentielles à la spermatogenèse et au maintien d'une production normale de spermatozoïdes [254].

Le développement et l'analyse de modèles de souris transgéniques, invalidées pour le récepteur à FSH (souris FORKO), ont permis de comprendre le rôle de cette hormone dans la fonction de reproduction. L'absence de récepteurs à FSH génère chez ces animaux, des modifications au niveau de leur taux sérique en FSH et en testostérone, qui se voient respectivement augmenté [66] et diminué [66, 143, 144], comparé aux animaux sauvages. Le taux sérique en LH reste, quant à lui, normal [144]. Une réduction de la production d'ABP par les cellules de Sertoli est également observée [93], cette protéine de liaison aux androgènes permettant de transporter la testostérone du testicule vers l'épididyme.

Comme nous l'avons décrit précédemment, l'apport de testostérone au niveau de l'épididyme est essentiel au maintien de sa structure et de ses fonctions [61, 204, 278]. Par conséquent, la présence d'anomalies épididymaires d'ordre physiologique est prévisible chez les souris FORKO. En effet, la taille de l'épithélium épididymaire de la tête et du corps est particulièrement altérée [94], conséquence directe de la diminution du taux de testostérone sérique [144] et de la synthèse d'ABP [93].

La quantité ainsi que la motilité des spermatozoïdes,

Figure 4 : Métabolisme cellulaire de l'acide rétinoïque (modifié d'après Napoli [188]).



prélevés au niveau de la queue épididymaire, sont également fortement réduites. Parallèlement, l'observation en microscopie électronique de ces gamètes mâles a permis de révéler la présence de modifications structurales au niveau de la tête et du flagelle, pouvant être, d'une part, à l'origine des problèmes de motilité et d'autre part, la conséquence des problèmes fonctionnels rencontrés au niveau des cellules de Sertoli et/ou d'une maturation épididymaire incomplète, suite aux anomalies épithéliales observées [94]. Toutefois, il serait intéressant de mettre en évidence par des techniques d'analyses génomique et/ou protéomique, les modifications des profils d'expression des gènes épididymaires, chez ces animaux présentant une déficience en récepteurs à la FSH.

Récemment, une étude a mis en évidence, pour la première fois, l'expression d'un récepteur à FSH fonctionnel (FSHR) dans la région caudale d'épididyme de rat [60]. Les auteurs ont également montré l'action proliférative de cette hormone sur les cellules de queue d'épididyme de rats immatures.

Ces données soulignent l'importance du rôle de la FSH, médié de façon directe et/ou indirecte, sur les fonctions des cellules épithéliales épididymaires et notamment dans la maturation des spermatozoïdes, fortement altérée chez les animaux FORKO.

9. La LH

La LH *(luteinizing hormone)* est une hormone glycoprotéique, qui stimule d'une part, la prolifération des cellules de Leydig chez des animaux immatures et d'autre part, la production de testostérone par ces mêmes cellules, à l'âge adulte [260]. Par ce contrôle de la synthèse de testostérone, la LH est une hormone primordiale au maintien des fonctions de reproduction au niveau testiculaire (spermatogenèse), et épididymaire (maturation des spermatozoïdes). Son action passe par la liaison à un récepteur commun avec l'hCG *(human chorionic gonadotropin)*, localisé à la surface des cellules de Leydig mais également au niveau des cellules épithéliales épididymaires [271, 272, 306, 303]. Ainsi, LH peut réguler des fonctions épididymaires importantes pour la maturation des spermatozoïdes [214, 303], non dépendantes des androgènes, comme le confirment les études réalisées sur des animaux invalidés pour le récepteur à la LH (LuRKO) [155, 302, 301] et supplémentés en testostérone [209].

10. Autres hormones neurohypophysaires

Plusieurs études ont mis en évidence au niveau des cellules principales de l'épithélium épididymaire l'expression de récepteurs spécifiques de diverses autres hormones telles que : la prolactine [207], l'ocytocine [99] et la mélatonine [253], rendant encore plus complexes les mécanismes de régulation des fonctions de l'épithélium épididymaire.

a) La prolactine

Longtemps connue pour sa participation au développement de la glande mammaire et à la lactation, cette hormone joue également un rôle important au niveau du tractus génital mâle. En effet, elle agit de concert avec les gonadotropines LH et FSH pour moduler les fonctions testiculaires chez le rat, la souris et le hamster [19, 20, 311, 67]. Ses principaux effets se traduisent par le maintien de la morphologie cellulaire [186] ; l'augmentation à la surface des cellules de Leydig de l'expression du récepteur à l'hormone lutéinisante LH [67, 226] ; l'accentuation de la liaison de la choriogonadotropine hCG *(human chorionic gonadotropin)* aux récepteurs LH ; et enfin, la stimulation de la stéroïdogenèse et la production d'androgènes [226, 240, 95].

Il semblerait que le champ d'action de la prolactine ne se limite pas seulement au testicule comme en atteste la présence de sites de liaison de très grande affinité pour la prolactine au niveau de l'épididyme humain, de rat et de lapin [96, 9, 207], sites localisés plus précisément au niveau des cellules principales, chez le rat [33].

Les effets de cette hormone, décrits dans de nombreuses études, laissent suggérer un rôle éventuel dans le contrôle hormonal de l'épithélium épididymaire. En effet, d'après Baker et al. [18], la prolactine accroîtrait l'utilisation de la testostérone par les cellules de la tête épididymaire. D'autre part, des études réalisées sur des épididymes de rat castrés révèlent que la prolactine aurait une action stimulatrice sur l'activité de certaines glycosidases épididymaires (β-galactosidase et α-mannosidase) et sur la production d'acide sialique [84, 85].

Plus récemment, toujours dans l'optique d'apporter de nouvelles informations quant au rôle physiologique de la prolactine dans le contrôle de la fonction de reproduction mâle, Binart et al. [23], ont développé un modèle de souris transgéniques invalidées pour le récepteur à la prolactine. Ces animaux, totalement fertiles, ne présentent aucune différence avec les animaux contrôle, d'après les analyses effectuées au niveau du poids de ces souris, du poids de leurs épididymes et testicules et de leur taux hormonaux (hormones hypophysaires, testostérone).

Par conséquent, l'absence d'une signalisation cellulaire médiée par la prolactine ne semble pas affecter la fertilité murine, soulignant ainsi l'idée que la prolactine

ne serait pas un acteur majeur dans le contrôle de la fonction de reproduction mâle chez la souris. Néanmoins, cette étude, principalement orientée vers la physiologie testiculaire (spermatogenèse, histologie des tubes séminifères, dosage hormonal), n'est pas très informative quant à l'impact de cette invalidation sur l'épithélium épididymaire. Il serait important de réaliser une analyse histologique à partir des épididymes des souris PRLR KO, afin de détecter d'éventuelles modifications structurales, voire ultra-structurales des différents types cellulaires qui le constituent, en bref, de déterminer un éventuel phénotype épididymaire.

b) L'ocytocine

L'ocytocine est une hormone neurohypophysaire, sécrétée par les neurones magnocellulaires de l'hypothalamus puis stockée au niveau de l'hypophyse postérieure. Elle est libérée dans le sang sous forme de pro-hormone, liée à la neurophysine I [308, 237]. Outre son rôle dans la parturition et dans la lactation, elle intervient aussi dans les fonctions de reproduction mâle, en participant entre autre, à la stéroïdogenèse, à la contraction des tubes séminifères [193, 270] et du tubule épididymaire [179, 110, 111].

L'ocytocine serait synthétisée localement par l'épididyme, exerçant ainsi un contrôle paracrine et/ou autocrine. Sa présence au niveau de l'épithélium épididymaire a été mise en évidence chez de nombreuses espèces [99, 71, 10, 80] décrivant souvent un gradient de concentration décroissant puisque très abondante au niveau de l'épithélium de la tête et plus faiblement exprimée au niveau de la queue. Chez le rat, elle n'est détectée qu'en présence d'androgènes [99]. L'ocytocine agirait en augmentant la fréquence de contraction de la tête [264] et de la queue de l'épididyme [110], soulignant ainsi un rôle éventuel de cette hormone dans le transport des spermatozoïdes durant leur transit épididymaire et au moment de l'éjaculation. Par ailleurs, l'ocytocine modulerait le taux d'androgènes en favorisant la conversion de la testostérone en DHT, par la 5 α-réductase [191, 192].

L'action de cette hormone passe aussi par une liaison à un récepteur spécifique. Chez l'homme, le récepteur à l'ocytocine (OTR) est exprimé principalement au niveau de l'épithélium de la tête épididymaire, son expression au niveau de la queue étant restreinte à quelques cellules épithéliales. OTR est également localisé dans les cellules musculaires sur toute la longueur de l'organe [80]. Chez le lapin, l'expression et l'activité fonctionnelle de ce récepteur sont régulées positivement par les oestrogènes [78].

Toutefois, l'ocytocine n'agirait pas seule dans le mécanisme de contraction du tubule épididymaire et serait impliquée dans un mécanisme plus complexe. Filippi et al. [78, 79], ont démontré l'existence d'une boucle d'action paracrine au niveau de l'épithélium épididymaire. En effet, d'une part, l'ocytocine induirait, au niveau des cellules épithéliales, la libération d'un autre facteur impliqué dans la contraction, l'endothéline-1 [219, 220], et l'activation de son récepteur spécifique ET_A, exprimé au niveau du muscle lisse [219, 78]. Parallèlement, ET-1 aurait les mêmes effets activateurs sur l'ocytocine et son récepteur. Les systèmes ET-1/ETA et OT/OTR, activés sous dépendance oestrogénique, agiraient ainsi en synergie pour amplifier la contraction de l'épididyme afin de favoriser dans un premier temps, la progression du fluide et des spermatozoïdes à travers le canal épididymaire, puis l'éjaculation des spermatozoïdes.

c) La mélatonine

La progression des spermatozoïdes au cours de leur maturation post-testiculaire est liée aux contractions péristaltiques spontanées exercées par le canal épididymaire qui reçoit une innervation sympathique, modulée par la mélatonine. La mélatonine (N-acétyl-5-méthoxytryptamine) est une hormone synthétisée et libérée par la glande pinéale dans l'obscurité. Elle agit *via* des récepteurs spécifiques, MEL 1A et MEL 1B, dont on a montré l'expression au niveau des cellules épithéliales de corps d'épididyme de rat [169]. L'expression et l'activité de ces récepteurs sont sous le contrôle des androgènes [252]. Par sa liaison à son récepteur, la mélatonine stimule la prolifération des cellules épithéliales épididymaires. Cet effet est dépendant de la concentration et du temps d'exposition à l'hormone [168, 253].

Une étude réalisée par Boulanger et al. [29] attribue une fonction supplémentaire à la mélatonine. Des cellules épithéliales de glande mammaire bovine ont été mises en co-culture avec des neutrophiles activés, en présence ou non de mélatonine. Les résultats révèlent que la mélatonine éliminerait les radicaux hydroxyl et peroxynitrite libérés par les neutrophiles activés, diminuant par conséquent leur cytotoxicité. Elle protégerait ainsi les cellules épithéliales de dommages oxydatifs [29]. Cette propriété antioxydante, mise en évidence au niveau des cellules de la glande mammaire, pourrait être intéressante pour la protection contre les dommages oxydatifs de l'épithélium épididymaire et des spermatozoïdes. La mélatonine ainsi, pourrait être un facteur important dans le contrôle des fonctions épididymaires.

d) L'activine et l'inhibine

Les activines appartiennent à la superfamille des facteurs de croissance et de différenciation TGFβ *(transforming growth factor β)*. Parmi les membres de cette famille, on compte l'activine et l'inhibine, aux effets antagonistes. L'activine résulte de la dimérisation de 2 sous-unités β alors que l'inhibine, est un hétérodimère formé d'une sous-unité β associée à une sous-unité α. Il existe 5 sous-unités β différentes (A-E) [175, 119, 197]. L'activine lie un récepteur de type II (ActRII), qui en s'associant au récepteur de type I (ActRI) induit sa phosphorylation [276] et entraîne l'induction de facteurs impliquées dans l'activation nucléaire [22].

Bien que les principaux sites de synthèse d'activine et d'inhibine dans le tractus génital mâle soient le testicule et la prostate, leur expression a également été mise en évidence au niveau de l'épididyme (Tableau 2). Les résultats des différentes études, tout comme l'invalidation du récepteur ActRII chez des souris mâles soulignant une réduction du nombre de spermatozoïdes épididymaires [176, 146] suggèrent un rôle de l'activine dans le processus de maturation des spermatozoïdes durant leur transit épididymaire. Afin de confirmer cette hypothèse, il serait nécessaire d'une part, de démontrer l'action des activines *in vitro* sur des gamètes mâles immatures et d'autre part, d'identifier la présence des activines dans le fluide épididymaire.

e) Les facteurs neuroendocriniens

Depuis de nombreuses années, il est connu que la sécrétion du fluide luminal par les cellules épithéliales épididymaires est régie par des facteurs neuroendocriniens, comprenant la sérotonine [161], la bradykinine [59], l'angiotensine [291], la vasopressine [147] ainsi que l'endothéline [290]. La stimulation de la sécrétion d'électrolytes et d'eau passe par la synthèse locale de prostaglandines, régulée par la cyclo-oxygénase 1 [289]. Mais il existe d'autres régulateurs, tels que : la sécrétine [49] ou encore CGRP *(calcitonin gene-related peptide)* [156], aux modes d'action quelque peu différents, qui agissent indépendemment de la présence de prostaglandines.

La sérotonine

La sérotonine, encore connue sous le nom de 5-hydroxytryptamine (5-HT), est très abondante dans l'épididyme [6] où elle stimule la sécrétion d'anions par l'épithélium épididymaire *via* ses récepteurs spécifiques 5-HT_{1B} et 5-HT_{2B} et une augmentation intracellulaire d'AMPc (mis en évidence chez le rat). L'effet issu de l'activation du récepteur 5-HT_{2B} dépend totalement de la synthèse de prostaglandines, contrairement à 5-HT_{1B} [161]. La sérotonine est localisée dans les fibres nerveuses et probablement aussi au niveau des mastocytes, petites cellules granuleuses situées dans le tissu conjonctif.

D'après Leung et al. [161], cette hormone, une fois libérée, irait activer ses récepteurs 5-HT_{1B} et 5-HT_{2B} présents au niveau de l'épithélium épididymaire, vraisemblablement sur la membrane plasmique respective des cellules principales et basales. En raison d'une distribution cellulaire différente de ses récepteurs, la sérotonine aurait deux effets. D'une part, l'activation de l'isoforme 5-HT_{2B} déclencherait une augmentation d'AMPc intracellulaire, responsable de l'activation d'une voie de transduction spécifique : la phospholipase A2 activée hydrolyserait les phospholipides membranaires en acide arachidonique, qui en présence de COX-1 serait converti en prostaglandine E_2 (PGE_2). Les auteurs émettent l'hypothèse que la sérotonine activerait ses récepteurs 5-HT_{2B} pour générer PGE_2, qui diffuserait vers le fluide interstitiel où elle stimulerait l'activité anhydrase carbonique de certaines cellules épithéliales et induirait une sécrétion de bicarbonate [42]. D'autre part, comme la sécrétion d'ions, provoquée par l'activation des récepteurs 5-HT_{1B}, se fait indépendamment de la présence de prostaglandines, la sérotonine déclencherait par conséquent par stimulation directe de ces récepteurs, la sécrétion d'ions Cl^- [53, 42].

L'idée que la sérotonine pourrait être un médiateur important de l'activité de l'épithélium épididymaire est renforcée par le fait que le tryptophane, point de départ de la voie de synthèse de sérotonine, est fortement représenté dans l'épididyme [112].

L'angiotensine II

L'épididyme semble posséder tous les éléments nécessaires à la synthèse locale d'angiotensine II à savoir, un système rénine-angiotensine qui lui serait propre puisque l'angiotensine I, l'angiotensine II, l'ACE *(angiotensin converting enzyme)* [293, 294] et l'angiotensinogène (précurseur) [165, 164] ont été mis en évidence au niveau de l'épididyme. L'angiotensine II est plus précisément localisée au niveau des cellules basales de l'épithélium épididymaire [304].

Il existe deux types de récepteurs AT_1 et AT_2, localisés au niveau de la membrane basale des cellules principales [92, 162], présentant des profils d'expression différents au cours du développement. En effet, seuls les gènes des récepteurs AT_1a et AT_1b sont exprimés au niveau de l'épididyme de rats matures ; contrairement à AT_1 a et AT_2 qui s'expriment au niveau de l'épididyme de rats immatures [166]. Ces données confirment les résultats de l'étude réalisée par Leung et al. [163], où

Tableau 2 : Expression des activines, inhibines et de leurs récepteurs au niveau épididymaire.

Espèce	Activine-Inhibine	Détection	Localisation		Références
HOMME (fœtus)	s.u βA		Cellules du muscle lisse		Roberts [236]
	Act R IIA		Cellules épithéliales		Anderson et al. [7]
	Act R IIB		Cellules épithéliales		Anderson et al. [7]
	Inh R	Non détecté	Cellules épithéliales		Anderson et al. [7]
HOMME (adulte)	s.u α	Pas d'expression		T, Q	Bahathiq et al. [15]
	s.u βA	Protéine ARN	Cellules principales Cellules basales	T, C, Q	Bahathiq et al. [15]
	s.u βB	Protéine ARN	Cellules principales : - cytoplasme - noyau (quelques cellules)	T, Q	Bahathiq et al. [15]
RAT	s.u βC	ARN		T, Q	Loveland et al. [171]
	Inhibine	Protéine	Cellules épithéliales (cytoplasme) Quantité maximale : queue	T, C, Q	Hurkadli et al. [122]
SINGE	Inhibine	Protéine	Cellules épithéliales (cytoplasme) Quantité maximale : corps	T, C, Q	Hurkadli et al. [122]
	s.u α	ARN	Cellules épithéliales	T, C, Q	Zhang et al. [303]
	s.u βA	ARN	Cellules épithéliales Forte expression : tête	T, C, Q	Zhang et al. [303]
	s.u βB	ARN	Cellules épithéliales	T, C, Q	Zhang et al. [303]

s.u : sous-unité ; Act : activine ; Inh : inhibine ; R : récepteur ; T, C, Q : tête, corps, queue épididymaires.

il a été montré que l'angiotensine II agit *via* les récepteurs AT_1 pour réguler la sécrétion d'anions et de fluide par l'épithélium épididymaire, chez l'adulte.

Ceci laisse suggérer une action paracrine/autocrine de l'angiotensine II au niveau de l'épithélium épididymaire, où une fois libérée par les cellules basales, elle stimulerait les cellules principales et leur fonction de sécrétion.

La sécrétine

La sécrétine, quant à elle, est exprimée et localisée dans la région apicale des cellules principales du segment initial et des autres parties de la tête épididymaire de rat. Son récepteur est exprimé au niveau des régions proximales et distales de l'épididyme, majoritairement dans les régions apicales et basales des cellules principales mais également dans certaines cellules claires. La distribution de ces profils d'expression laisserait penser que cette hormone, une fois sécrétée dans le fluide épididymaire par l'épithélium de la région proximale, irait agir au niveau des cellules de cet organe selon un mode à la fois autocrine et paracrine [49]. L'activation de son récepteur, couplé à une protéine G, induit une augmentation de la synthèse d'AMPc, qui stimule à son tour la sécrétion d'ions Cl^- et de bicarbonate (HCO_3^-) provoquant ainsi un gradient osmotique, facilitant dans un deuxième temps la sécrétion d'eau [157, 49].

La sécrétine, tout comme la sérotonine ou les autres facteurs neuroendocriniens, sont donc très impliqués dans la composition du fluide épididymaire, microenvironnement acide particulier, dans lequel baignent les spermatozoïdes lors de leur transit à travers l'épididyme. En effet, le maintien d'un pH faible est essentiel à l'acquisition de leur motilité et à leur état de quiescence lors du stockage au niveau de la queue épididymaire [38, 199].

III. LES CONTRÔLES PARACRINES ET/OU AUTOCRINES

Comparativement au chapitre précédent concernant les contrôles endocrines, peu d'informations sont disponibles quant aux éventuels acteurs paracrines/autocrines de l'épithélium épididymaire. Ceci est à rapprocher de la complexité de l'organisation de cet épithélium qui comprend au moins 5 types cellulaires distincts (voir plus haut) reposant sur une lame basale commune. Il est clair que ces cellules, en contact les unes avec les autres, sont engagées dans des dialogues paracrines et autocrines complexes difficiles à appréhender.

1. Le ligand de c-ros

Bien que n'ayant aucune information, à ce jour, quant à la nature et l'origine de ce ligand de c-ros, nous l'avons arbitrairement classé parmi les acteurs paracrines. Il est clair cependant qu'il peut très bien s'agir d'un acteur lumicrine voire endocrine car C-ros, récepteur tyrosine kinase membranaire dit orphelin, a été apparenté à la famille des EGFs. C-ros est exprimé dès le développement embryonnaire, au niveau du rein, du poumon, de l'intestin et du canal de Wolff [256, 273]. Après la naissance, le taux d'expression de c-ros chute au niveau du rein et de l'intestin, pour apparaître quelques temps après, durant le développement prépubertaire, très fortement stimulé au niveau de la tête proximale épididymaire uniquement. Cet événement est à corréler avec la période de différenciation épithéliale du segment initial [257].

Afin de comprendre son rôle spécifique dans la physiologie épididymaire, un modèle de souris présentant une mutation ciblée au niveau du domaine tyrosine kinase du gène c-ros a été établi. Les animaux mâles se caractérisent par une absence de développement du segment initial épididymaire ainsi que par des spermatozoïdes au flagelle anguleux. Une telle anomalie empêche leur progression dans les voies génitales femelles [299], conduisant par conséquent, à une totale stérilité. Ceci serait à mettre en relation avec une maturation épididymaire incomplète [257]. L'analyse du transcriptome épididymaire des souris c-ros $^-/^-$ a mis en évidence des modifications, quant à la transcription de certains gènes codant entre autres, pour des canaux ioniques ou encore des transporteurs membranaires qui tiennent une place importante dans la modification du fluide épididymaire et par conséquent, dans la maturation post-testiculaire des spermatozoïdes [54]. C-ros est donc un récepteur orphelin important pour la régulation des fonctions épididymaires, dont le ligand reste à trouver.

2. Le monoxyde d'azote

Le monoxyde d'azote (NO) est un radical libre, composé instable et très réactif, qui agit comme un messager intracellulaire. Il est synthétisé par de nombreux types cellulaires de mammifères à partir de L-arginine, par une classe d'enzymes NADPH-dépendante, appelée nitric oxide synthases (NOS) qui catalysent sa conversion en L-citrulline et NO [183]. Il existe trois types différents de NOS : la nitric oxide synthase neuronale (nNOS), une NOS inductible (iNOS) et enfin, une NOS endothéliale (eNOS).

Les NOS sont exprimées au niveau de l'épithélium épididymaire et des spermatozoïdes chez de

nombreuses espèces, avec une localisation très précise (Tableau 3), laissant suggérer un rôle du monoxyde d'azote dans les fonctions épididymaires. Récemment, il a été démontré que la L-arginine, acide aminé précurseur de la synthèse de NO, prévenait la membrane des spermatozoïdes d'une peroxydation lipidique [262]. Toutefois, les effets protecteurs de la L-arginine seraient en fait médiés par le monoxyde d'azote [213, 261, 262]. Dans le but de clarifier le rôle du monoxyde d'azote au sein de l'épididyme, il serait important d'envisager d'autres études fonctionnelles.

3. Les espèces oxygénées réactives

En raison de la composition particulière, riche en acides gras polyinsaturés, de la membrane plasmique des gamètes mâles, ces derniers sont particulièrement sensibles aux espèces oxygénées réactives (EOR), telles que : le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2), l'anion superoxyde ($O_2^{\circ-}$) ou encore le radical hydroxyl (OH°).

A l'opposé des actions lipoperoxydatives membranaires, la production de ces dérivés du métabolisme de l'oxygène en faible quantité est nécessaire à différentes fonctions spermatiques, à savoir l'activation de la motilité, la capacitation et la réaction acrosomique [17]. Un contrôle strict de la quantité d'EOR dans le milieu environnant des gamètes mâles au niveau de l'épididyme est donc nécessaire puisqu'à forte concentration, ils présentent des effets néfastes et peuvent être responsables de la peroxydation lipidique de la membrane plasmique spermatique, de dommages à la structure de l'axonème, de problèmes lors de la capacitation ou de la réaction acrosomique et d'une perte de la motilité, pouvant conduire à une infertilité [275].

Cette régulation du métabolisme oxydatif est assurée au sein de cet organe par des métabolites protecteurs (vitamine E, acide urique, acide ascorbique, glutathion réduit) et par des antioxydants enzymatiques, tels que les glutathion peroxydases 1, 3, 4 et 5 [69, 246, 86], la catalase et la superoxyde dismutase (SOD) [221] (Figure 5, 6 et 7). Les GPXs (GPX5, spécifique de l'épididyme et abondamment exprimée, fixée au gamète mâle ; GPX4, présente à plusieurs niveaux sur le gamète) sont particulièrement représentées dans l'épididyme et sur le gamète mâle suggérant l'importance de H_2O_2 dans la maturation des spermatozoïdes et les fonctions épididymaires.

4. L'endothéline-1

L'endothéline-1 (ET-1), puissant vasoconstricteur, agit *via* deux récepteurs ET-A et ET-B [98]. Une étude réalisée par Peri et al. [219, 2200] a révélé son expression au niveau de l'épididyme humain, plus

$$2\,O_2^{\circ-} + 2H^+ \longrightarrow H_2O_2 + O_2$$

Figure 5 : Réaction de dismutation de l'anion superoxyde catalysée par les superoxyde dismutases.

$$2\,H_2O_2 \longrightarrow O_2 + 2\,H_2O$$

Figure 6 : Réaction catalysée par la catalase.

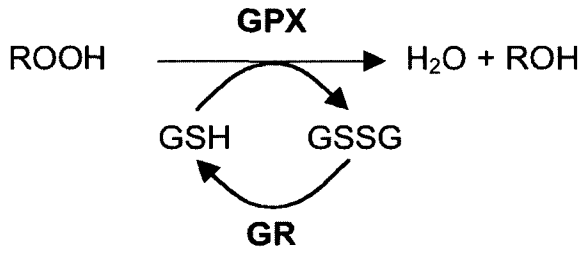


Figure 7 : Réaction catalysée par les glutathion peroxydases.

GPX : glutathion peroxydase ; GR : glutathion réductase ; GSH : glutathion réduit ; GSSG : glutathion oxydé.

précisément au pôle basal des cellules principales et basales, et au niveau des cellules endothéliales de capillaires sanguins. Les récepteurs fonctionnels ET-A et ET-B sont tous les deux exprimés au niveau des cellules musculaires lisses péritubulaires. ECE-1 *(endothelin-converting enzyme-1)*, l'enzyme qui convertit la pro-endothéline-1 en peptide actif ET-1, est également présente dans les cellules épithéliales épididymaires, au niveau nucléique et protéique, suggérant l'existence d'une modification locale de la prohormone. Ainsi, l'endothéline-1 agirait au niveau épididymaire selon un mode d'action paracrine pour induire la contraction des cellules musculaires lisses et par conséquent, faciliter la progression des spermatozoïdes lors de leur transit épididymaire. Cette activité contractile, dépendante des oestrogènes serait régulée par l'ocytocine [79].

Harneit et al. [98], ont cependant obtenu des résultats quelque peu différents des précédents [219, 220] et ont émis une hypothèse distincte, quant au rôle d'ET-1 dans l'épididyme. Dans leur étude, les auteurs mettent en évidence une expression des récepteurs ET-A et

Tableau 3 : Localisation et fonctions des Nitric Oxyde Synthases au sein de l'épithélium épididymaire, chez certains mammifères.

Espèce	Activité enzymatique de NOS	Protéine NOS	Fonctions présumées de NO	Références
RAT	• importante dans l'épididyme (particulièrement très forte dans la queue : activité 7 fois supérieure à celle analysée dans le testicule)	• Absente : segment initial et tête proximale • Marquage épithéliale : tête distale, corps et queue * variable : cellules principales * intense : partie basale du tubule épididymaire * régions apicales et nucléaires : cellules principales • Marquage partie basale de l'épithélium : corps et queue • Marquage partie luminale de l'épithélium : corps et queue • Marquage intense des nerfs contenus dans le muscle lisse entourant le tubule épididymaire et à la périphérie des vaisseaux sanguins : queue distale	→ **Mécanismes de sécrétion/absorption de l'épithélium épididymaire** → **Activité dans la vascularisation (vasoactivity)** → **Contractilité du tubule épididymaire** → **Transport des spermatozoïdes de la queue vers le canal déférent**	Burnett et al. [34]
		• Expression de iNOS * Cellules épithéliales (partie apicale)	→ **Action paracrine** → **Implication dans les fonctions épididymaires** (maturation, transport et stockage des spermatozoïdes)	Wiszniewska et al. [287]
SOURIS	• Synthèse de NO détectée	• Expression de NOS * Spermatozoïdes matures (queue épididymaire)	→ **Déclenchement de la réaction acrosomique des spermatozoïdes** → **Augmentation de leur motilité, à faible [NO]**	Herrero et al. [104, 105] Nobunaga et al. [194]
HOMME		• Expression de eNOS * Cellules principales (région adluminale → microvillosités) * Cellules basales (partie basale) • Signal plus intense au niveau de la tête que dans la queue • Marquage des cellules endothéliales vasculaires		Zini et al. [310]
		• Détection de NOS sur l'acrosome des spermatozoïdes	→ **Capacitation, à faible [NO]**	Zini et al. [309] Herrero et al. [104]

ET-B respectivement au niveau des cellules basales et des vaisseaux sanguins. Selon eux, ET-1 contrôlerait, dans ce cas précis, le flux sanguin au niveau de l'épididyme par une action paracrine.

5. Les ions et l'eau

Les cellules épithéliales épididymaires participent activement à la formation du fluide épididymaire [205, 292]. La sécrétion du fluide à l'intérieur de la lumière épididymaire est contrôlée par un transport actif secondaire d'ions Cl^- par l'intermédiaire des canaux CFTR *(cystic fibrosis transmembrane conductance regulator),* canaux Cl^-, activés par l'AMPc et localisés à la surface des cellules principales épididymaires [120, 121,158]. Le calcium est à l'origine de ce phénomène sécrétoire. En effet, il pénètre dans la cellule grâce à des canaux cationiques voltage-indépendant, appartenant à la famille des canaux TRP *(transient receptor potential)*. Parmi ces derniers, on compte les canaux TRPC1 et TRPC3, exprimés spécifiquement à la surface des cellules basales épididymaires [50]. Une telle augmentation en calcium intracellulaire active ensuite la phospholipase A2, qui hydrolyse à son tour les lipides membranaires (PIP2) en acide arachidonique, lequel en présence de COX-1, libère des prostaglandines [177, 286].

COX-1, enzyme impliquée dans la synthèse de prostaglandines, est spécifiquement exprimée dans les cellules basales épididymaires [289, 160], sous contrôle androgénique [47]. La prostaglandine E_2 (PGE_2), forme majoritaire, agit tel un facteur paracrine, *via* des récepteurs spécifiques EP2/4 couplés à une protéine G_s localisés à la surface des cellules principales [289]. Ceci a pour effet d'augmenter la concentration intracellulaire en AMP_C. Cette élévation active par la suite les canaux CFTR, situés sur la surface apicale des cellules principales, provoquant ainsi une augmentation de la sécrétion d'anions puis de molécules d'eau [289].

CFTR est également exprimé chez l'homme à la surface des cellules épithéliales de l'épididyme, majoritairement dans la région proximale de la tête [216]. L'absence de CFTR, ou une diminution de son expression, conduit à des pathologies épididymaires sévères, telles que : l'obstruction du canal, qui s'accompagne d'anomalies d'ordre anatomique et physiologique. En affectant les échanges ioniques, la composition du fluide épididymaire s'en trouve modifiée et sa viscosité augmentée. En conséquence directe, on observe une atrophie de certains segments épididymaires puisque les androgènes et autres facteurs testiculaires, amenés par le fluide ne pouvant être véhiculés vers les différentes régions de l'organe, sont dans l'incapacité d'exercer leurs effets et d'assurer le maintien de l'intégrité épithéliale [216]. Chez l'homme, la mutation du gène codant pour le CFTR s'accompagne dans ses formes sévères d'une absence congénitale bilatérale des canaux déférents (ABCD).

Ces canaux ioniques sont primordiaux dans la physiologie épididymaire, notamment dans la fonction sécrétrice de cet organe responsable de la formation du fluide épididymaire, et donc de manière indirecte, dans la maturation gamétique. Ils agissent en synergie avec d'autres protéines membranaires, les aquaporines, impliquées dans la réabsorption d'eau du compartiment luminal vers le compartiment épithélial.

L'eau tient un rôle important au sein du tractus génital mâle. Sécrétée par les cellules de Sertoli dans la lumière des tubes séminifères, elle participe à la création d'un environnement essentiel au maintien de la spermatogenèse ainsi qu'au transport des gamètes mâles hors du testicule, notamment lors de leur transit épididymaire [248]. Comme les canaux efférents, responsables de la réabsorption de plus de 90% du fluide testiculaire [51], le segment initial de l'épididyme est pleinement impliqué dans ce phénomène [52].

L'importance de cette fonction est majeure, à savoir qu'elle permet d'augmenter la concentration spermatique dans le but de faciliter leur maturation et stockage au sein de l'épididyme [106, 124, 109]. Ce processus implique d'une part des transporteurs ioniques (CFTR), décrits précédemment, et d'autre part, les aquaporines, grande famille de canaux permettant le transport transcellulaire d'eau dans de nombreux tissus [4]. L'épididyme exprime les aquaporines 1, 3, 9 et 10, qui présentent des distributions cellulaires très caractéristiques et des modes de régulation différents (Tableau 4).

En conclusion, ces protéines membranaires, régulatrices des transferts d'eau entre l'épithélium épididymaire et la lumière, apparaissent essentielles au bon déroulement du processus de maturation des spermatozoïdes.

IV. LES CONTRÔLES LUMICRINES

Niveau de complexité supplémentaire, l'expression des gènes et donc l'activité des cellules épithéliales épididymaires est également sous le contrôle de facteurs lumicrines produits en amont, par les différents types cellulaires qui composent le testicule, puis acheminés *via* le fluide luminal jusqu'à l'épididyme [280, 115]. Cette régulation lumicrine exercée par les facteurs testiculaires a été rapportée pour certains gènes épididymaires tels que : *Lcn 8* (lipocaline 8) connue précédemment sous le nom de *mEP17 (murine epididymal protein of 17 kDa)* [153] ; *proenképhaline* [83] ; *PEA3* (*polyomavirus enhancer activator 3)* [150] ou encore *gpx5* [230]. Les

Tableau 4 : Les aquaporines d'expression épididymaire.

Type	Localisation cellulaire	Localisation territoriale	Facteurs de régulation	Références
Aquaporine 1	◆ Cellules musculaires péritubulaires ◆ Cellules endothéliales des vaisseaux sanguins	Segment initial Tête (SI inclus) Corps Queue		Oliveira et al. [201] Badran & Hermo [14]
Aquaporine 3	◆ Cellules basales	Segment initial Tête Corps Queue	→ Testostérone → Facteurs testiculaires	Hermo et al. [102]
Aquaporine 9	◆ Microvillosités des cellules principales ◆ Vésicules : région apicale du cytoplasme des cellules principales ◆ Cellules claires	Segment initial (+++) Tête (+) Corps (+) Queue (+++) Queue Queue (+++)	→ Dihydrotestostérone (segment initial) → Testostérone (queue) → A corréler avec la forte expression de la 5α-réductase dans le segment initial (Viger & Robaire, 1994 ; Roselli *et al.*, 1991)	Elkjaer et al. [72] Badran & Hermo [14] Oliveira et al. [201] Pastor-Soler et al. [215]
Aquaporine 10	◆ Cellules endothéliales des capillaires sanguins (espace intertubulaire)	Segment initial Tête Corps Queue		Hermo et al. [102]

(+++) très forte expression ; (+) expression faible à modérée ; SI : segment initial.

facteurs testiculaires semblent occuper une place très importante dans la physiologie de l'épididyme [114], comme en témoigne les études réalisées après ligature des canaux efférents [132, 118]. Parmi les acteurs lumicrines identifiés on peut citer :

1. Les androgènes

Acheminés par le fluide testiculaire, complexés à l'ABP *(androgen binding protein)* [32, 118], les androgènes ont une action lumicrine au niveau de l'épididyme pour contrôler les fonctions physiologiques de cet organe (voir plus haut).

2. Les facteurs de croissance

L'analyse de la composition du fluide testiculaire dévoile dans un premier temps une grande richesse en facteurs de croissance. Bien que l'identification de tous ces facteurs reste incomplète, leur importance dans le maintien de l'épithélium épididymaire a clairement été prouvée [1].

Les facteurs de croissance constituent un groupe de polypeptides impliqués dans la division cellulaire et la différenciation. Ils sont classés selon leur structure, en différentes familles ; cependant ils partagent le même mode d'action, à savoir qu'ils se lient à un récepteur membranaire à activité tyrosine kinase ou sérine/thréonine kinase (moins fréquent) induisant ainsi son activation. Ce dernier va alors se dimériser et déclenchera l'autophosphorylation de résidus tyrosines, ce qui a pour conséquence directe d'activer la voie des MAPKs *(mitogen-activated protein kinases)* [243].

Selon la nature des stimuli qui les activent, les MAP Kinases sont classées en trois catégories. Il y a les ERKs *(extracellular signal-regulated kinases)*, stimulées préférentiellement par les facteurs de croissance et les esters de phorbol ; les JNKs *(c-Jun amino-terminal kinases)* et les p38 MAP kinases, activées toutes les deux par divers stimuli tels que : les stress, chocs osmotiques ou radiations ionisantes [129].

Notre intérêt, en rapport avec ce chapitre, se porte tout naturellement sur la première classe. Les ERKs sont des enzymes à activité sérine/thréonine kinase qui font partie d'une cascade de signalisation intracellulaire impliquant un grand nombre de participants. Elle se traduit par des phosphorylations intracellulaires successives, la kinase en amont activant ainsi la kinase située en aval. Une fois le récepteur activé par la fixation de son facteur de croissance spécifique, la voie de signalisation déclenchée est la suivante :

Ras (protéine membranaire) → **Raf** (ou MEK kinase ; MEKK ; MAPKKK) → **MEK** (ou MAPK kinase ; MAPKK) → **ERK** (ou MAPK) → **facteurs de transcription** → **gènes-cibles**.

Elle a pour conséquence de réguler l'expression génique et de générer une réponse cellulaire immédiate [283] (Figure 8).

Un des principaux facteurs de transcription, impliqué au niveau terminal de cette cascade de signalisation intracellulaire, est le proto-oncogène c-myc [241]. Les membres de la famille génique *myc,* tout comme ceux du gène *raf,* sont exprimés au niveau de l'épididyme. A-*raf* et B-*myc,* par exemple, présentent des profils d'expression épididymaires très régionalisés, régulés par les androgènes et les facteurs testiculaires [284, 285, 55]. Aussi, les lignées de souris transgéniques surexprimant l'homologue humain de ras présentent des épididymes hyperplasiques [87]. Ces résultats soulignent l'implication en amont et l'importance d'une telle voie de transduction dans la réalisation des fonctions de l'épididyme.

Les principaux facteurs de croissance, ayant une action au niveau de l'épididyme supposée ou plus ou moins démontrée, sont au nombre de neuf.

a) L'EGF

Parmi eux, il y a l'EGF *(epidermal growth factor),* petite protéine de 6 kDa, qui a pour principale fonction de stimuler la prolifération cellulaire. EGF et son récepteur EGF-R sont fortement exprimés au niveau du testicule [35, 73, 265, 266, 82]. La présence d'EGF au niveau du testicule et la mise en évidence du récepteur EGF-R au niveau de l'épithélium épididymaire [228, 267] renforcent l'idée que ce facteur de croissance est un élément important pour la physiologie épididymaire.

Plus récemment, Tomsig & Turner [274] ont analysé les profils d'expression des gènes EGF et EGFR dans l'épididyme de souris. L'expression d'*Egfr* est constante tout le long de l'épididyme contrairement à celle d'*Egf*, qui varie en fonction des segments. Faible dans les régions proximales, elle atteint son maximum au niveau du corps, puis redescend légèrement dans la queue. L'EGF pourrait ainsi réguler les gènes selon leur territoire d'expression soit par une action lumicrine dans les segments proximaux de la tête, soit par une action paracrine, dès sa partie distale et jusqu'à la queue de l'organe.

b) Les FGFs

Les FGFs *(fibroblast growth factors)* constituent une grande famille d'une vingtaine de membres, impliqués dans de nombreux processus physiologiques, comme la croissance, la motilité, la différenciation cellulaires et l'apoptose. Leurs récepteurs spécifiques FGF-R sont au nombre de quatre (1-4) [190, 281, 48, 28]. Les FGFs synthétisés par le testicule, chez l'adulte, sont FGF-1, 2, 3, 4, 5, 8 et 14 [36, 296, 297].

Le basic FGF, encore appelé FGF-2, est un facteur important puisqu'il est impliqué dans le développement de l'épididyme fœtal [5] et dans la régulation de gènes spécifiquement exprimés au niveau du segment initial chez l'adulte [148]. En effet, il régulerait, entre autre l'expression de l'ARN messager GGT-IV [211, 210], issu d'un mécanisme transcriptionnel initié à partir de l'un des promoteurs du gène simple copie γ-glutamyl transpeptidase [48], qui code également pour 3 autres ARNms (GGT I-III) exprimés, quant à eux, dans la tête épididymaire sous contrôle androgénique [210].

GGT est une enzyme-clé du métabolisme du glutathion (GSH), antioxydant important [117]. Cette forte dépendance, de l'expression de GGT-IV, aux facteurs testiculaires [211], et plus précisément au facteur de croissance bFGF [148], a été démontrée suite à la ligature des canaux efférents. Cela conduit à une forte diminution de l'expression de GGT IV au niveau nucléique et protéique [210, 148] ainsi que de son activité enzymatique, phénomènes réversibles par une supplémentation en bFGF [148].

Par ailleurs, l'expression des quatre récepteurs FGF-R a été mise en évidence au niveau du segment initial d'épididyme de rat, avec une expression spécifique de l'isoforme 1, retrouvée exclusivement à la surface des cellules principales [138]. Les GGT tiennent un rôle important au niveau de l'épididyme puisque elles sembleraient protéger les spermatozoïdes épididymaires du stress oxydant en maintenant une concentration intracellulaire en glutathion (GSH) suffisante, et/ou favoriser la synthèse des protéines épididymaires en apportant des cystéines extracellulaires suite à l'oxydation de GSH [116]. Par conséquent, bFGF apparaît être un facteur essentiel pour le contrôle des fonctions épididymaires.

Grâce au modèle de souris invalidées pour le gène bFGF, développé par Jungnickel et al. [133], il serait intéressant d'analyser les modifications physiologiques et moléculaires rencontrées au niveau de l'épididyme afin d'approfondir et d'apprécier l'étendue du champ d'action de ce facteur de croissance.

Tout comme GGT-IV, PEA3 *(polyomavirus enhancer activator 3),* membre de la famille des facteurs de transcription Ets, est fortement exprimé au niveau du segment initial de l'épididyme, sous le contrôle de facteurs testiculaires [150, 68]. Leur identité est encore incertaine cependant, il semblerait, comme cela a été mis en évidence chez le poulet et le poisson-zèbre [81, 229, 238], que les acteurs impliqués soient FGF-2 (bFGF) et FGF-8. L'activité transcriptionnelle de ce gène est également régulée par plusieurs voies de transduction kinases-dépendantes [198]. Par conséquent, le mécanisme d'activation de l'expression du gène PEA3 ainsi que de GGT-IV pourrait être, selon Lan et al. [148], le suivant : bFGF → bFGF-R → raf → MAPK → PEA3 → ARNm GGT-IV (Figure 9).

Le rôle de régulateur génique de PEA3 passe par sa liaison à des motifs spécifiques (5'-AGGAAG-3'), situés au niveau des séquences promotrices de gènes-cibles [58], pour ainsi activer ou réprimer leur activité transcriptionnelle. C'est le cas respectivement de *GGT-IV* ou encore de *gpx5,* qui possèdent tous les deux plusieurs sites de reconnaissance spécifiques pour ce facteur de transcription [148, 149, 68] (Figure 9). Toutefois, en ce qui concerne l'expression de ces gènes, selon les sites de liaison sur lesquels il se fixe, PEA3 peut agir en activateur ou en répresseur [68, 149]. PEA3 contrôle aussi l'expression d'autres gènes épididymaires exprimés de manière très régionalisée, tels que : *crisp-1/AEG* [247, 44], *5 a-réductase* [8], *CRES (cystatin-related epididymal specific)* [56], ou encore *he5* [140].

Basic FGF régulerait ainsi de manière indirecte, l'expression de gènes impliqués dans les fonctions épididymaires *via* l'activation de la cascade de signalisation ras-raf-MAPK et des membres de la famille des facteurs de transcription Ets [115] ; et apparaît ainsi comme un facteur de transcription-clé pour l'expression de gènes spécifiques dans la tête de l'épididyme.

c) TGF-β

La famille du TGF β *(transforming growth factor-β)* comprend trois isoformes (β1, β2, β3) impliquées dans la croissance, la différenciation cellulaires, la cicatrisation et l'apopotose [250]. Présents dans le testicule [41], ils le sont également au niveau de l'épididyme où leurs rôles sont encore mal connus (Tableau 5).

d) Le PDGF

PDGF *(platelet-derived growth factor)* et ses deux récepteurs α et β ont une expression épididymaire durant le développement pré et post-natal chez le rat et la souris [21], ciblant préférentiellement les cellules principales chez le rat adulte, en ce qui concerne PDGF-A et PDGF-B et leurs deux récepteurs. Des modèles de souris mâles invalidées pour PDGF-A présentent, dès 25 jours, un phénotype épididymaire. L'épididyme est de taille réduite avec des anomalies épithéliales. Les animaux PDGF-B KO et PDGF-R β KO meurent durant le développement embryonnaire [167, 259] mais ne présentent aucune altération épididymaire [21].

Okamura et al. [200] ont examiné le rôle de PDGF dans le contrôle de l'expression de la procathepsine-L, exprimée très fortement au niveau du corps de l'épididyme (partie distale de la tête) puis sécrétée

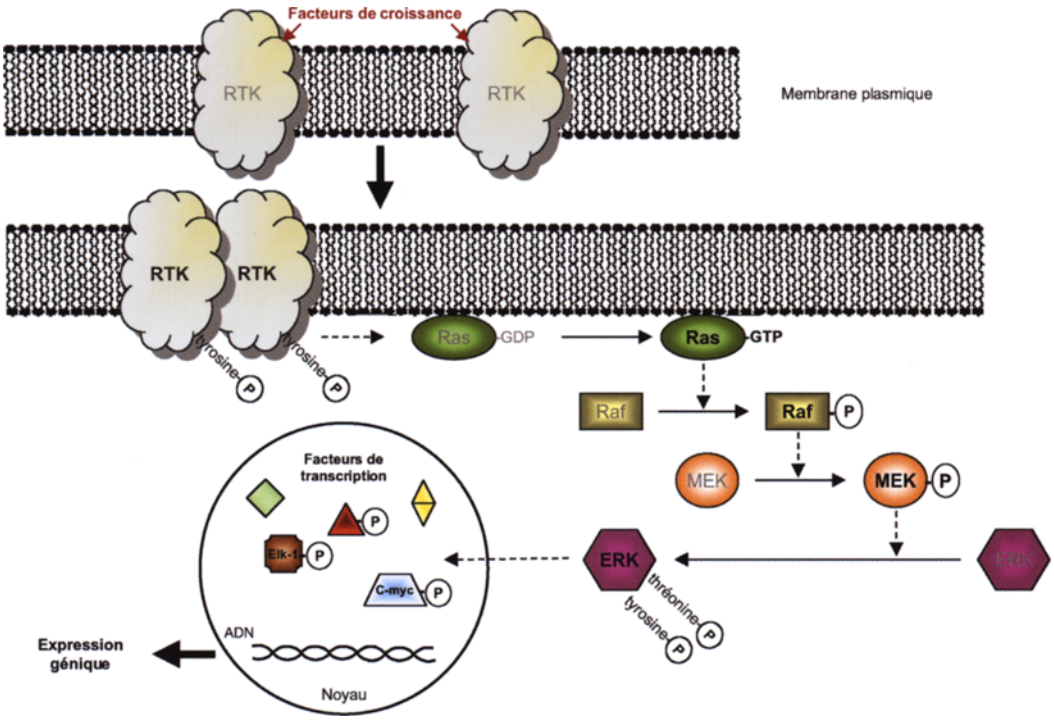


Figure 8 : Voie de signalisation des facteurs de croissance (modifié d'après Tomsig & Turner [274]). RTK : récepteur à activité tyrosine kinase ; Ras, Raf, MEK, ERK : MAP kinases.

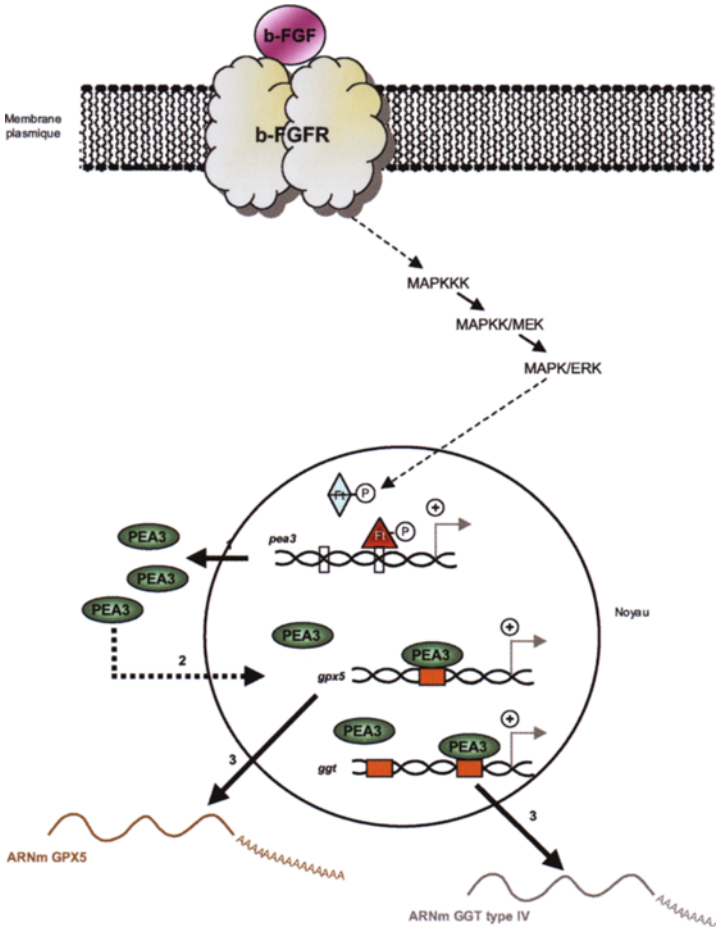


Figure 9 : Régulation hypothétique de l'expression de l'ARNm GGT IV à partir du promoteur IV du gène de la g-glutamyl transpeptidase dans le segment initial de la tête d'épididyme de rat et de l'ARNm GPX5 chez la souris (d'après Lan et al. [148 - 150] ; Drevet et al. [68]).

Ft : facteur de transcription.

Tableau 5 : Mise en évidence et localisation des membres de la famille des TGFβ (transforming growth factors) au sein de l'épithélium épididymaire chez certains mammifères.

Espèce	ARN	Régionalisation	PROTEINE	Régionalisation	Conclusion/Fonctions présumées	Références
RAT	**TGFβ2**	Non détecté	**TGFβ1**	localisation interstitielle		
	TGFβ3	Corps 6 fois > Tête et queue	**TGFβ3** : cellules épithéliales	Corps		
RAT CASTRES	**TGFβ1**	• Corps (↑ 10 fois) • Tête, queue (↑3-4 fois) • Effets réversibles après supplémentation en testostérone			→ **Régulation des TGFβ par les androgènes**	Desai et al. [64] Desai & Kondaiah [65]
	TGFβ2	• Tête +++ • Corps +++				
	TGFβ3	• Tête +++ • Corps ++				
SOURIS	**TGFβ1**	• Isoforme la plus exprimée au niveau de l'épididyme, particulièrement dans le segment initial				Johnston et al. [131]
SINGE OUISTITI	**TGFβ1**	Epididyme	• **TGFβ1** : cellules apicales • **TGFβ-RII** : cellules principales	• Tête ++++ • Corps ++	→ **Synthèse épididymaire de TGFβ1** → **Rôle paracrine de TGFβ1 en relation avec les effets de la DHT et des oestrogènes**	Bomgardner et al. [27]

+ : niveau d'expression.

dans la lumière épididymaire, protéine qui entre donc dans la composition du fluide luminal et intervenant dans la maturation des spermatozoïdes [200]. Stimulant l'expression de l'ARNm et la sécrétion de cette protéine, PDGF participe à la régulation d'une protéine exprimée et sécrétée par l'épithélium épididymaire. Cependant, son action ne se limite peut être pas là et il serait utile/intéressant d'analyser les profils d'expression des gènes épididymaires chez les animaux invalidés pour PDGF décrits précédemment.

De plus, l'expression de PDGF et PDGF-R sembleraient être régulée par l'angiotensine II [135]. Par conséquent, les effets de l'angiotensine II au niveau de l'épididyme, qui se traduisent par la régulation de la prolifération cellulaire, de la croissance cellulaire et l'homéostasie du fluide, seraient indirects et passeraient en fait par l'action du PDGF.

e) L'IGF

L'IGF *(insulin-like growth factor)* est présent au niveau de l'épididyme, chez certaines espèces [97]. Il comprend deux isoformes protéiques (IGF-1 et IGF-2) qui jouent des rôles importants au niveau de tissus adultes, ainsi que dans des tissus tumoraux et en développement [90]. D'après l'étude de Leheup & Grignon [154], IGF-1 est exprimé au niveau des cellules épithéliales épididymaires chez le jeune rat (2-4 semaines), alors que le signal diminue en intensité dans l'épithélium, particulièrement dans la queue de l'épididyme pour augmenter au niveau des cellules myofibroblastiques chez un animal plus âgé (4-8 semaines).

Les animaux invalidés pour le facteur de croissance IGF-1 présentent une réduction de la taille du corps et de la queue épididymaires [16]. Par conséquent, l'IGF-1 semblerait participer au contrôle de fonctions importantes au niveau de cet organe du moins chez les rongeurs.

f) L'EPO

L'érythropoïétine (Epo) est une glycoprotéine de 34 kDa, sécrétée par le foie fœtal et le rein adulte, qui intervient dans l'érythropoïèse [127]. Kobayashi et al. [141] ont montré qu'elle était également exprimée, synthétisée et sécrétée dans l'épididyme tout comme son récepteur spécifique [131] et le facteur de transcription HIF *(hypoxia-inducible factor-1),* activateur de l'expression du gène Epo [212]. Cet organe pourrait donc être une source d'Epo circulante, comme l'ont supposé les auteurs Kobayashi et al. [141], qui interviendrait dans la régulation des fonctions épididymaires.

g) Le HGF

L'HGF *(hepatocyte growth factor)* serait un élément important pour l'acquisition de la motilité des spermatozoïdes lors de leur transit épididymaire, comme en atteste les études respectives de Catizone et al. [40] et de Naz et al. [189]. HGF est présent au niveau du corps et de la queue épididymaires [189] et son récepteur spécifique c-met, détecté au niveau des spermatozoïdes, augmente en nombre au cours de leur progression de la partie proximale vers la région distale de l'organe [40].

h) Le VEGF

Le VEGF *(vascular endothelial growth factor),* localisé dans les cellules de Sertoli et de Leydig, présente aussi une expression épididymaire principalement au niveau des segments proximaux de l'organe. Ses récepteurs ont été localisés au niveau de l'endothélium des vaisseaux interstitiels sanguins et des cellules musculaires péritubulaires [74, 75]. VEGF aurait entre autres, une action mitotique sur les capillaires sanguins épididymaires [159, 134, 142].

i) Le NGF

Le NGF *(nerve growth factor)* enfin est un homodimère important pour la croissance et la différenciation cellulaires [43]. Ce facteur est fortement exprimé au niveau de l'épithélium du corps de l'épididyme et dans quelques cellules principales de la queue de l'épididyme [13]. Son récepteur est par contre presque absent au niveau épididymaire alors qu'il est très abondant dans le testicule. Le NGF semblerait avoir un rôle dans la maturation des spermatozoïdes [13].

Ces données, encore préliminaires, confirment cependant l'importance des facteurs de croissance dans le développement et le maintien des fonctions épididymaires.

A côté de facteurs de régulation classiques, les gamètes mâles sont parfois présentés eux aussi comme des facteurs lumicrines impliqués dans le contrôle des fonctions épididymaires.

3. Les spermatozoïdes

Les spermatozoïdes pénètrent dans l'épididyme à la maturité sexuelle. L'hypothèse que ces derniers, en entrant dans le conduit épididymaire, pourraient eux-mêmes réguler l'expression des gènes épididymaires et par conséquent, les fonctions de cet organe, a germé du travail réalisé par Garrett et al. [83], dans lequel il a été montré que le niveau d'expression de l'ARNm codant pour la proenképhaline, au niveau de la tête proximale épididymaire, a considérablement chuté chez des rats mâles présentant un arrêt transitoire de la spermatogenèse, suite à un traitement au busulfan.

Cet effet étant réversible après reprise de la formation des cellules germinales.

D'après ces résultats, plusieurs interprétations sont possibles [115]. La première consiste à dire que les spermatozoïdes seraient porteurs de facteurs testiculaires, connus pour être importants dans la régulation de gènes épididymaires et les délivreraient aux cellules épithéliales principales par contact direct ou non. La deuxième interprétation, quant à elle, irait dans le sens d'une absorption des facteurs contenus dans la gouttelette cytoplasmique des spermatozoïdes par les cellules épididymaires. Et enfin, la dernière interprétation considérée comme la plus plausible, placerait la spermatogenèse comme le mécanisme indispensable pour la synthèse et la sécrétion par les cellules de Sertoli, de facteurs impliqués dans la régulation génique au niveau de l'épididyme.

Toutefois, il ne faut pas écarter l'idée d'un effet négatif direct du busulfan sur l'expression génique ou encore sur la production de facteurs testiculaires, puisque Brooks [31] a montré que cette drogue affectait, chez les animaux traités, le poids de l'épididyme, la concentration d'ABP épididymaire ainsi que l'activité de la pyruvate carboxylase. Par conséquent, comme le soulignent Hinton et al. [115], il serait nécessaire de confirmer ou d'infirmer l'une ou plusieurs de ces hypothèses en isolant des spermatozoïdes testiculaires et en les microperfusant à l'intérieur du canal épididymaire isolé de toute communication lumicrine par ligature des canaux efférents, le but étant d'analyser par la suite les profils d'expression des gènes épididymaires et de noter les variations de leur profil d'expression.

Nota bene : nous avons volontairement omis de traiter les régulations exercées sur l'épididyme par les cytokines pro ou anti-inflammatoires (interleukines et autres cytokines : TNF, IFN..). Peu de données sont à ce jour disponibles dans ce domaine et il est très difficile de cerner ce qui est physiologique (constitutif) de ce qui est pathologique (induit suite à la montée d'un état inflammatoire). Il est clair cependant que l'environnement cytokinique de l'épididyme est très particulier à cause de sa situation protégée face à la réponse immune adaptative *via* la présence d'une barrière hémato-testiculaire/épididymaire. Un travail de fond d'évaluation du statut cytokinique de l'épididyme des mammifères devra être réalisée en condition normale et pathologique.

V. CONCLUSION

Ce point sur l'état des connaissances des voies de régulation des fonctions épididymaires rend compte de leur importante diversité et également d'une certaine complexité, qu'il sera important de cerner afin d'appréhender au mieux la physiologie de cet organe. Face aux difficultés/lourdeurs/lenteurs des analyses *in vivo*, l'établissement de systèmes cellulaires (cultures de cellules épithéliales épididymaires) apparaît comme une solution idéale pour appréhender individuellement ces différents modulateurs des fonctions épididymaires.

REFERENCES

1. ABE K., TAKANO H., ITO T. : Interruption of the luminal flow in the epididymal duct of the corpus epididymidis in the mouse, with special reference to differentiation of the epididymal epithelium. Arch. Histol. Jpn, 1984, 47 : 137-147.
2. ABOU-HAILA A., FAIN-MAUREL M.A. : Regional differences of the proximal part of mouse epididymis: morphological and histochemical characterization. Anat. Rec., 1984, 209 : 197-208.
3. ABOU-HAILA A., FAIN-MAUREL M.A. : Postnatal differentiation of the enzymatic activity of the mouse epididymis. Int. J. Androl., 1985, 8 : 441-458.
4. AGRE P., KOZONO D. : Aquaporin water channels : molecular mechanisms for human diseases. FEBS Lett., 2003, 555 : 72-78.
5. ALARID E.T., CUNHA G.R., YOUNG P., NICOLL C.S. : Evidence for an organ- and sex-specific role of basic fibroblast growth factor in the development of the fetal mammalian reproductive tract. Endocrinology, 1991, 129 : 2148-2154.
6. ANDERSON M.E., PAPARO A.A., MARTAN J. : Paraformaldehyde-induced fluorescence as a histochemical test for 5-hydroxytryptamine in the epididymis of the opossum. J. Anat., 1979, 129 : 141-149.
7. ANDERSON R.A., CAMBRAY N., HARTLEY P.S., MCNEILLY A.S.: Expression and localization of inhibin alpha, inhibin/activin betaA and betaB and the activin type II and inhibin beta-glycan receptors in the developing human testis. Reproduction, 2002, 123 : 779-788.
8. ANDERSSON S., BERMAN D.M., JENKINS E.P., RUSSELL D.W.: Deletion of steroid 5 alpha-reductase 2 gene in male pseudohermaphroditism. Nature, 1991, 354 : 159-161.
9. ARAGONA C., FRIESEN H.G. : Specific prolactin binding sites in the prostate and testis of rats. Endocrinology, 1975, 97 : 677-684.
10. ASSINDER S.J., CAREY M., PARKINSON T., NICHOLSON H.D. : Oxytocin and vasopressin expression in the ovine testis and epididymis: changes with the onset of spermatogenesis. Biol. Reprod., 2000, 63 : 448-456.
11. ASTRAUDO C., LEFEVRE A., BOUE F., DURR F., FINAZ C. : In vivo regulation of rat epididymal proteins by retinoids : analysis by two-dimensional electrophoresis. Arch. Androl., 1995, 35 : 247-259.
12. AU C.L., NGAI H.K., YEUNG C.H., WONG P.Y. : Effect of adrenalectomy and hormone replacement on sodium and water transport in the perfused rat cauda epididymidis. J. Endocrinol., 1978, 77 : 265-266.
13. AYER-LELIEVRE C., OLSON L., EBENDAL T., HALLBOOK F., PERSSON H. : Nerve growth factor mRNA and protein in the testis and epididymis of mouse and rat. Proc. Natl. Acad. Sci. U S A, 1988, 85 : 2628-2632.
14. BADRAN H.H., HERMO L.S. : Expression and regulation of aquaporins 1, 8, and 9 in the testis, efferent ducts, and epididymis of adult rats and during postnatal development. J. Androl., 2002, 23: 358-373.
15. BAHATHIQ A.O., STEWART R.L., BAXTER L., WELLS M., MOORE H.D., LEDGER W.L. : Tissue immunoexpression and messenger ribonucleic acid localization of inhibin/activin subunit in human epididymis. Fertil. Steril., 2005, 83 : 78-85.

16. BAKER J., HARDY M.P., ZHOU J. et al. : Effects of an Igf1 gene null mutation on mouse reproduction. Mol. Endocrinol., 1996, 10 : 903-918.

17. BAKER M.A., AITKEN R.J. : The importance of redox regulated pathways In sperm cell biology. Mol. Cell. Endocrinol., 2004, 216 : 47-54.

18. BAKER H.W.G., WORGUL T.J., SANTEN R.J., JEFFERSON L.S. BARDIN, C.W. : Effect of prolactin on nuclear androgens in perfused male sex accessory organs. In : Troen P., Nankin H.R. eds. The Testis in Normal and Infertile Men. New York, Raven Press, 1977 : 379-385.

19. BARTKE A. : Effects of prolactin on spermatogenesis in hypophysectomized mice. J. Endocrinol., 1971, 49 : 311-316.

20. BARTKE A., CROFT B.T., DALTERIO S. : Prolactin restores plasma testosterone levels and stimulates testicular growth in hamsters exposed to short day-length. Endocrinology, 1975, 97 : 1601-1604.

21. BASCIANI S., MARIANI S., ARIZZI M. et al. : Expression of platelet-derived growth factor (PDGF) in the epididymis and analysis of the epididymal development in PDGF-A, PDGF-B, and PDGF receptor beta deficient mice. Biol. Reprod., 2004, 70 : 168-177.

22. BERNARD D.J., CHAPMAN S.C., WOODRUFF, T.K. : An emerging role for co-receptors in inhibin signal transduction. Mol. Cell. Endocrinol., 2001, 180 : 55-62.

23. BINART N., MELAINE N., PINEAU C. et al. : Male reproductive function is not affected in prolactin receptor-deficient mice. Endocrinology, 2003, 144 : 3779-3782.

24. BLACKMORE P.F., NEULEN J., LATTANZIO F., BEEBE S.J. : Cell surface-binding sites for progesterone mediate calcium uptake in human sperm. J. Biol. Chem., 1991, 266 : 18655-18659.

25. BLANER W.S., DAS K., MERTZ J.R., DAS S.R., GOODMAN D.S.: Effects of dietary retinoic acid on cellular retinol- and retinoic acid-binding protein levels in various rat tissues. J. Lipid. Res., 1986, 27: 1084-1088.

26. BLOMHOFF R., GREEN M.H., NORUM K.R. : VITAMIN A : physiological and biochemical processing. Annu. Rev. Nutr., 1992, 12 : 37-57.

27. BOMGARDNER D., WEHRENBERG U., RUNE G.M. : TGF-beta could be involved in paracrine actions in the epididymis of the marmoset monkey (Callithrix jacchus). J. Androl., 1999, 20 : 375-383.

28. BOTTCHER R.T., NIEHRS C. : Fibroblast growth factor signaling during early vertebrate development. Endocr. Rev., 2005, 26 : 63-77.

29. BOULANGER V., ZHAO X., LACASSE P. : Protective effect of melatonin and catalase in bovine neutrophil-induced model of mammary cell damage. J. Dairy Sci., 2002, 85 : 562-569.

30. BROCKMANN H. : Die Isolierung des antirachitischen Vitamins aus Thunfischleberol. Hoppe Seylers Z. Physiol. Chem., 1936, 241 : 104-115.

31. BROOKS D.E. : Influence of testicular secretions on tissue weight and on metabolic and enzyme activities in the epididymis of the rat. J. Endocrinol., 1979, 82 : 305-313.

32. BROOKS D.E. : Metabolic activity in the epididymis and its regulation by androgens. Physiol. Rev., 1981, 61 : 515-555.

33. BRUMLOW W.B., ADAMS C.S. : Immunocytochemical detection of prolactin or prolactin-like immunoreactivity in epididymis of mature male mouse. Histochemistry, 1990, 93 : 299-304.

34. BURNETT A.L., RICKER D.D., CHAMNESS S.L. et al. : Localization of nitric oxide synthase in the reproductive organs of the male rat. Biol. Reprod., 1995, 52 : 1-7.

35. BYYNY R.L., ORTH D.N., COHEN S. : Radioimmunoassay of epidermal growth factor. Endocrinology, 1972, 90 : 1261-1266.

36. CANCILLA B., DAVIES A., FORD-PERRISS M., RISBRIDGER G.P.: Discrete cell- and stage-specific localisation of fibroblast growth factors and receptor expression during testis development. J. Endocrinol., 2000, 164 : 149-159.

37. CARPINO A., ROMEO F., RAGO V. : Aromatase immunolocalization in human ductuli efferentes and proximal ductus epididymis. J. Anat., 2004, 204 : 217-220.

38. CARR D.W., USSELMAN M.C., ACOTT T.S. : Effects of pH, lactate, and viscoelastic drag on sperm motility: a species comparison. Biol. Reprod., 1985, 33 : 588-595.

39. CARREAU S., GENISSEL C., BILINSKA B., LEVALLET J. : Sources of oestrogen in the testis and reproductive tract of the male. Int. J Androl., 1999, 22 : 211-223.

40. CATIZONE A., RICCI G., GALDIERI M. : Functional role of hepatocyte growth factor receptor during sperm maturation. J. Androl., 2002, 23 : 911-918.

41. CAUSSANEL V., TABONE E., HENDRICK J.C., DACHEUX F., BENAHMED M. : Cellular distribution of transforming growth factor betas 1, 2, and 3 and their types I and II receptors during postnatal development and spermatogenesis in the boar testis. Biol. Reprod., 1997, 56 : 357-367.

42. CHAN H.C., KO W.H., ZHAO W., FU W.O., WONG P.Y. : Evidence for independent Cl- and HCO3- secretion and involvement of an apical Na(+)-HCO3- cotransporter in cultured rat epididymal epithelia. Exp. Physiol., 1996, 81 : 515-524.

43. CHAO M.V. : Neurotrophins and their receptors: a convergence point for many signalling pathways. Nat. Rev. Neurosci., 2003, 4 : 299-309.

44. CHAREST N.J., JOSEPH D.R., WILSON E.M., FRENCH F.S. : Molecular cloning of complementary deoxyribonucleic acid for an androgen-regulated epididymal protein : sequence homology with metalloproteins. Mol. Endocrinol., 1988, 2 : 999-1004.

45. CHENG F.P., FAZELI A.R., VOORHOUT W.F., TREMOLEDA J.L., BEVERS M.M., COLENBRANDER B. : Progesterone in mare follicular fluid induces the acrosome reaction in stallion spermatozoa and enhances in vitro binding to the zona pellucida. Int. J. Androl., 1998, 21 : 57-66.

46. CHENG F.P., GADELLA B.M., VOORHOUT W.F., FAZELI A., BEVERS M.M., COLENBRANDER B. : Progesterone-induced acrosome reaction in stallion spermatozoa is mediated by a plasma membrane progesterone receptor. Biol. Reprod., 1998, 59 : 733-742.

47. CHEUK B.L., LEUNG P.S., LO A.C., WONG P.Y. : Androgen control of cyclooxygenase expression in the rat epididymis. Biol. Reprod., 2000, 63 : 775-780.

48. CHIKHI N., HOLIC N., GUELLAEN G., LAPERCHE Y. : Gamma-glutamyl transpeptidase gene organization and expression: a comparative analysis in rat, mouse, pig and human species. Comp. Biochem. Physiol. B Biochem. Mol. Biol., 1999, 122 : 367-380.

49. CHOW B.K., CHEUNG K.H., TSANG E.M., LEUNG M.C., LEE S.M., WONG P.Y. : Secretin controls anion secretion in the rat epididymis in an autocrine/paracrine fashion. Biol. Reprod., 2004, 70 : 1594-1599.

50. CLAPHAM D.E., RUNNELS L.W., STRUBING C. : The TRP ion channel family. Nat. Rev. Neurosci., 2001, 2 : 387-396.

51. CLULOW J., JONES R.C., HANSEN L.A. : Micropuncture and cannulation studies of fluid composition and transport in the ductuli efferentes testis of the rat : comparisons with the homologous metanephric proximal tubule. Exp. Physiol., 1994, 79 : 915-928.

52. CLULOW J., JONES R.C., HANSEN L.A., MAN S.Y. : Fluid and electrolyte reabsorption in the ductuli efferentes testis. J. Reprod. Fertil., 1998, Suppl 53 : 1-14.

53. COHEN J.P., HOFFER A.P., ROSEN S. : Carbonic anhydrase localization in the epidimymis and testis of the rat : histochemical and biochemical analysis. Biol. Reprod., 1976, 14 : 339-346.

54. COOPER T.G., WAGENFELD A., CORNWALL G.A. et al. : Gene and protein expression in the epididymis of infertile c-ros receptor tyrosine kinase-deficient mice. Biol. Reprod., 2003, 69 : 1750-1762.

55. CORNWALL G.A., COLLIS R., XIAO Q., HSIA N., HANN S.R. : B-Myc, a proximal caput epididymal protein, is dependent on androgens and testicular factors for expression. Biol. Reprod., 2001, 64 : 1600-1607.

56. CORNWALL G.A., ORGEBIN-CRIST M.C., HANN S.R. : The CRES

gene : a unique testis-regulated gene related to the cystatin family is highly restricted in its expression to the proximal region of the mouse epididymis. Mol. Endocrinol., 1992, 6 : 1653-1664.

57. COSTA S.L., BOEKELHEIDE K., VANDERHYDEN B.C., SETH R., MCBURNEY M.W. : Male infertility caused by epididymal dysfunction in transgenic mice expressing a dominant negative mutation of retinoic acid receptor alpha 1. Biol. Reprod., 1997, 56 : 985-990.
58. CREPIEUX P., COLL J., STEHELIN D. : The Ets family of proteins: weak modulators of gene expression in quest for transcriptional partners. Crit. Rev. Oncog., 1994, 5 : 615-638.
59. CUTHBERT A.W., WONG P.Y. : Electrogenic anion secretion in cultured rat epididymal epithelium. J. Physiol., 1986, 378 : 335-345.
60. DAHIA C.L., RAO A.J. : Demonstration of follicle-stimulating hormone receptor in cauda epididymis of rat. Biol. Reprod., 2006.
61. DANZO B.J., ORGEBIN-CRIST M.C., ELLER B.C. : Changes in 5alpha- dihydrotestosterone binding to epididymal cytosol during sexual maturation in rabbits: correlation with morphological changes in the testis and epididymis. Mol. Cell. Endocrinol., 1975, 3 : 203-220.
62. DEL RIO A.G., BLANCO A.M., PIGNATARO O., NIEPOMNISZCZE H., JUVENAL G., PISAREV M.A. : High-affinity binding of T3 to epididymis nuclei. Arch. Androl., 2000, 44 : 187-191.
63. DEL RIO A.G., VALDEZ TOLEDO C.L., QUIROS M.C. : Thyroid gland and epididymal function in rats—histological study. Arch. Androl., 1979, 3 : 19-22.
64. DESAI K.V., FLANDERS K.C., KONDAIAH P. : Expression of transforming growth factor-beta isoforms in the rat male accessory sex organs and epididymis. Cell Tissue Res., 1998, 294 : 271-277.
65. DESAI K.V., KONDAIAH P. : Androgen ablation results in differential regulation of transforming growth factor-beta isoforms in rat male accessory sex organs and epididymis. J. Mol. Endocrinol., 2000, 24: 253-260.
66. DIERICH A., SAIRAM M.R., MONACO L. et al. : Impairing follicle-stimulating hormone (FSH) signaling in vivo : targeted disruption of the FSH receptor leads to aberrant gametogenesis and hormonal imbalance. Proc. Natl. Acad. Sci. U S A, 1998, 95 : 13612-13617.
67. DOMBROWICZ D., SENTE B., CLOSSET J., HENNEN G. : Dose-dependent effects of human prolactin on the immature hypophysectomized rat testis. Endocrinology, 1992, 130 : 695-700.
68. DREVET J.R., LAREYRE J.J., SCHWAAB V., VERNET P., DUFAURE J.P. : The PEA3 protein of the Ets oncogene family is a putative transcriptional modulator of the mouse epididymis-specific glutathione peroxidase gene gpx5. Mol. Reprod. Dev., 1998, 49 : 131-140.
69. DUFAURE J.P., LAREYRE J.J., SCHWAAB V., MATTEI M.G., DREVET J.R. : Structural organization, chromosomal localization, expression and phylogenetic evaluation of mouse glutathione peroxidase encoding genes. C. R. Acad. Sci. III, 1996, 319 : 559-568.
70. EDDY E.M., WASHBURN T.F., BUNCH D.O. et al. : Targeted disruption of the estrogen receptor gene in male mice causes alteration of spermatogenesis and infertility. Endocrinology, 1996, 137 : 4796-4805.
71. EINSPANIER A., IVELL R. : Oxytocin and oxytocin receptor expression in reproductive tissues of the male marmoset monkey. Biol. Reprod., 1997, 56 : 416-422.
72. ELKJAER M., VAJDA Z., NEJSUM L.N. et al. : Immunolocalization of AQP9 in liver, epididymis, testis, spleen, and brain. Biochem. Biophys. Res. Commun., 2000, 276 : 1118-1128.
73. ELSON S.D., BROWNE C.A., THORBURN G.D. : Identification of epidermal growth factor-like activity in human male reproductive tissues and fluids. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1984, 58 : 589-594.
74. ERGUN S., KILIC N., FIEDLER W., MUKHOPADHYAY A.K. : Vascular endothelial growth factor and its receptors in normal human testicular tissue. Mol. Cell. Endocrinol., 1997, 131 : 9-20.
75. ERGUN S., LUTTMER W., FIEDLER W., HOLSTEIN A.F. : Functional expression and localization of vascular endothelial growth factor and its receptors in the human epididymis. Biol. Reprod., 1998, 58 : 160-168.
76. EZER N., ROBAIRE B. : Gene expression is differentially regulated in the epididymis after orchidectomy. Endocrinology, 2003, 144 : 975-988.
77. FAN X., ROBAIRE B. : Orchidectomy induces a wave of apoptotic cell death in the epididymis. Endocrinology, 1998, 139 : 2128-2136.
78. FILIPPI S., LUCONI M., GRANCHI S. et al. : Estrogens, but not androgens, regulate expression and functional activity of oxytocin receptor in rabbit epididymis. Endocrinology, 2002, 143 : 4271-4280.
79. FILIPPI S., MORELLI A., VIGNOZZI L. et al. : Oxytocin mediates the estrogen-dependent contractile activity of endothelin-1 in human and rabbit epididymis. Endocrinology, 2005, 146 : 3506-3517.
80. FILIPPI S., VANNELLI G.B., GRANCHI S. et al. : Identification, localization and functional activity of oxytocin receptors in epididymis. Mol. Cell. Endocrinol., 2002, 193 : 89-100.
81. FIRNBERG N., NEUBUSER A. : FGF signaling regulates expression of Tbx2, Erm, Pea3, and Pax3 in the early nasal region. Dev. Biol., 2002, 247 : 237-250.
82. FORESTA C., CARETTO A., VAROTTO A., ROSSATO M., SCANDELLARI C. : Epidermal growth factor receptors (EGFR) localization in human testis. Arch. Androl., 1991, 27 : 17-24.
83. GARRETT J.E., GARRETT S.H., DOUGLASS J. : A spermatozoa-associated factor regulates proenkephalin gene expression in the rat epididymis. Mol. Endocrinol., 1990, 4 : 108-118.
84. GAUTAM R., PEREIRA B.M. : The effect of ovine prolactin on the epididymal sialic acid concentration in male rats. Clin. Exp. Pharmacol. Physiol., 1992, 19 : 495-501.
85. GAUTAM R., PEREIRA B.M. : Modulation in activity of some epididymal glycosidases by prolactin. Indian J. Exp. Biol., 1993, 31: 410-413.
86. GHYSELINCK N.B., DUFAURE I., LAREYRE J.J., RIGAUDIERE N., MATTEI M.G., DUFAURE J.P. : Structural organization and regulation of the gene for the androgen-dependent glutathione peroxidase-like protein specific to the mouse epididymis. Mol. Endocrinol., 1993, 7 : 258-272.
87. GILBERT E., MOREL A., TULLIEZ M. et al. : In vivo effects of activated H-ras oncogene expressed in the liver and in urogenital tissues. Int. J. Cancer, 1997, 73 : 749-756.
88. GOSS G.D., MCBURNEY M.W. : Physiological and clinical aspects of vitamin A and its metabolites. Crit. Rev. Clin. Lab. Sci., 1992, 29: 185-215.
89. GOYAL H.O. : Morphology of the bovine epididymis. Am. J. Anat., 1985, 172 : 155-172.
90. GRIMBERG A., COHEN P. : Role of insulin-like growth factors and their binding proteins in growth control and carcinogenesis. J. Cell. Physiol., 2000, 183 : 1-9.
91. GRISWOLD M.D., BISHOP P.D., KIM K.H., PING R., SIITERI J.E., MORALES C. : Function of vitamin A in normal and synchronized seminiferous tubules. Ann. N. Y. Acad. Sci., 1989, 564 : 154-172.
92. Grove K.L., Speth R.C. : Rat epididymis contains functional angiotensin II receptors. Endocrinology, 1989, 125 : 223-230.
93. GROVER A., SAIRAM M.R., SMITH C.E. HERMO L. : Structural and functional modifications of sertoli cells in the testis of adult follicle-stimulating hormone receptor knockout mice. Biol. Reprod., 2004, 71: 117-129.
94. GROVER A., SMITH C.E., GREGORY M., CYR D.G., SAIRAM M.R., HERMO, L. : Effects of FSH receptor deletion on epididymal tubules and sperm morphology, numbers, and motility. Mol. Reprod. Dev., 2005, 72 : 135-144.
95. GUNASEKAR P.G., KUMARAN B., GOVINDARAJULU P. : Prolactin and Leydig cell steroidogenic enzymes in the bonnet monkey (Macaca radiata). Int. J. Androl., 1988, 11 : 53-59.
96. HAIR W.M., GUBBAY O., JABBOUR H.N., LINCOLN G.A. : Prolactin receptor expression in human testis and accessory tissues : localization and function. Mol. Hum. Reprod., 2002, 8 : 606-611.

97. HANSSON H.A., NILSSON A., ISGAARD J. et al. : Immunohistochemical localization of insulin-like growth factor I in the adult rat. Histochemistry, 1988, 89 : 403-410.

98. HARNEIT S., ERGUN S., PAUST H.J., MUKHOPADHYAY A.K., HOLSTEIN A.F. : Endothelin-1 and its receptors in the human epididymis. Adv. Exp. Med. Biol., 1997, 424 : 191-192.

99. HARRIS G.C., FRAYNE J., NICHOLSON H.D. : Epididymal oxytocin in the rat : its origin and regulation. Int. J. Androl., 1996, 19 : 278-286.

100. HAUSSLER M.R. : Vitamin D receptors: nature and function. Annu. Rev. Nutr., 1986, 6 : 527-562.

101. HENRY H.L., NORMAN A.W. : Vitamin D : metabolism and biological actions. Annu. Rev. Nutr., 1984, 4 : 493-520.

102. HERMO L., KRZECZUNOWICZ D., RUZ R. : Cell specificity of aquaporins 0, 3, and 10 expressed in the testis, efferent ducts, and epididymis of adult rats. J. Androl., 2004, 25 : 494-505.

103. HERMO L., ROBAIRE B. : Epididymal cell types and their functions. In : Hinton R.A. ed. The epididymis : from molecules to clinical practice. New York, Kluwer Academic-Plenum Publishers, 2002 : 81-102.

104. HERRERO M.B., PEREZ MARTINEZ S., VIGGIANO J.M., POLAK J.M., DE GIMENO M.F. : Localization by indirect immunofluorescence of nitric oxide synthase in mouse and human spermatozoa. Reprod. Fertil. Dev., 1996, 8 : 931-934

105. HERRERO M.B., VIGGIANO J.M., PEREZ MARTINEZ S., DE GIMENO M.F. : Evidence that nitric oxide synthase is involved in progesterone-induced acrosomal exocytosis in mouse spermatozoa. Reprod. Fertil. Dev., 1997, 9 : 433-439.

106. HESS R.A. : The efferent ductules : structure and functions. In : Robaire B., Hinton B.T. eds. The Epididymis : from Molecules to clinical practice. New-York, Kluwer Academic-Plenum Publishers, 2002 : 49-80.

107. HESS R.A., BUNICK D., LEE K.H. et al. : A role for oestrogens in the male reproductive system. Nature, 1997, 390 : 509-512.

108. HESS R.A., BUNICK D., LUBAHN D.B., ZHOU Q., BOUMA J. : Morphologic changes in efferent ductules and epididymis in estrogen receptor-alpha knockout mice. J. Androl., 2000, 21 : 107-121.

109. HESS R.A., ZHOU Q. NIE R. : The role of estrogens in the endocrine and paracrines regulation of the efferent ductules, epididymis and vas deferens. Robaire B., Hinton B.T. eds. New-York, Kluwer Academic-Plenum Publishers, 2002 : 317-338.

110. HIB J. : The in vitro effects of oxytocin and vasopressin on spontaneous contractility of the mouse cauda epididymidis. Biol. Reprod., 1974, 11, 436-439.

111. HIB J. : The 'in vivo' effects of oxytocin and vasopressin on spontaneous contractility of the rat epididymis. Int. J. Fertil., 1977, 22 : 63-64.

112. HINTON B.T. : The testicular and epididymal luminal amino acid microenvironment in the rat. J. Androl., 1990, 11 : 498-505.

113. HINTON B.T., KEEFER D.A. : Binding of [3H]aldosterone to a single population of cells within the rat epididymis. J. Steroid. Biochem., 1985, 23 : 231-233.

114. HINTON B.T., KIRBY J.L., RODRIGUEZ C.M., LYE R.J., TROAN B.V., YANG L. : Signal transduction pathways to gene expression. In : Hinton B.T., Turner T.T. eds. Third International Conference on the Epididymis. Charlottesville, Virginia, USA. The Van Doren Company, 2003.

115. HINTON B.T., LAN Z.J., RUDOLPH D.B., LABUS J.C., LYE R.J. : Testicular regulation of epididymal gene expression. J. Reprod. Fertil., 1998, Suppl 53 : 47-57.

116. HINTON B.T., PALLADINO M.A., RUDOLPH D., LABUS, J.C. : The epididymis as protector of maturing spermatozoa. Reprod. Fertil. Dev., 1995, 7 : 731-745.

117. HINTON B.T., PALLADINO M.A., RUDOLPH D.B., LAN Z.J., LABUS J.C. : The role of the epididymis in the protection of spermatozoa. In : Pederson R.A., Schatten G.P. eds. Current Topics in Developmental Biology. New York, Academic Press, 1996, Vol. 33: 61-102.

118. HOLLAND M.K., ORGEBIN-CRIST M.C. : Characterization and hormonal regulation of protein synthesis by the murine epididymis. Biol. Reprod., 1988, 38 : 487-496.

119. HOTTEN G., NEIDHARDT H., SCHNEIDER C., POHL J. : Cloning of a new member of the TGF-beta family : a putative new activin beta C chain. Biochem. Biophys. Res. Commun., 1995, 206 : 608-613.

120. HUANG S.J., FU W.O., CHUNG Y.W., ZHOU T.S., WONG P.Y. : Properties of cAMP-dependent and Ca(2+)-dependent whole cell Cl- conductances in rat epididymal cells. Am. J. Physiol., 1993, 264 : C794-802.

121. HUANG S.J., LEUNG A.Y., FU W.O. et al. : Electrophysiological studies of anion secretion in cultured human epididymal cells. J. Physiol., 1992, 455 : 455-469.

122. HURKADLI K.S., JOSEPH R., GARDE S.V., SHETH A.R. : De novo biosynthesis and localization of inhibin in marmoset (Callithrix jacchus) and rat epididymis. Indian J. Exp. Biol., 1991, 29 : 715-720.

123. IGARASHI-MIGITAKA J., TAKESHITA A., KOIBUCHI N., YAMADA S., OHTANI-KANEKO R., HIRATA K. : Differential expression of p160 steroid receptor coactivators in the rat testis and epididymis. Eur. J. Endocrinol., 2005, 153 : 595-604.

124. ILIO K.Y., HESS R.A. : Structure and function of the ductuli efferentes: a review. Microsc. Res. Tech., 1994, 29 : 432-467.

125. ISAACS J.T. : Antagonistic effect of androgen on prostatic cell death. Prostate, 1984, 5 : 545-557.

126. JANULIS L., BAHR J.M., HESS R.A., JANSSEN S., OSAWA Y., BUNICK D. : Rat testicular germ cells and epididymal sperm contain active P450 aromatase. J. Androl., 1998, 19 : 65-71.

127. JELKMANN W. : Erythropoietin: structure, control of production, and function. Physiol. Rev., 1992, 72 : 449-489.

128. JENKINS A.D., LECHENE C.P., HOWARDS S.S. : The effect of spironolactone on the elemental composition of the intraluminal fluids of the seminiferous tubules, rete testis and epididymis of the rat. J. Urol., 1983, 129 : 851-854.

129. JOHNSON G.L., LAPADAT R. : Mitogen-activated protein kinase pathways mediated by ERK, JNK, and p38 protein kinases. Science, 2002, 298 : 1911-1912.

130. JOHNSON J.A., GRANDE J.P., ROCHE P.C., KUMAR R. : Immunohistochemical detection and distribution of the 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor in rat reproductive tissues. Histochem. Cell. Biol., 1996, 105 : 7-15.

131. JOHNSTON D.S., JELINSKY S.A., BANG H.J et al. : The mouse epididymal transcriptome : transcriptional profiling of segmental gene expression in the epididymis. Biol. Reprod., 2005, 73 : 404-413.

132. JONES R., BROWN C.R., VON GLOS K.I., PARKER M.G. : Hormonal regulation of protein synthesis in the rat epididymis. Characterization of androgen-dependent and testicular fluid-dependent proteins. Biochem. J., 1980, 188 : 667-676.

133. JUNGNICKEL J., CLAUS P., GRANSALKE K., TIMMER M., GROTHE C. : Targeted disruption of the FGF-2 gene affects the response to peripheral nerve injury. Mol. Cell. Neurosci., 2004, 25: 444-452.

134. KECK P.J., HAUSER S.D., KRIVI G. et al. : Vascular permeability factor, an endothelial cell mitogen related to PDGF. Science, 1989, 246 : 1309-1312.

135. KHACHIGIAN L.M., TAKUWA Y., COLLINS T. : Mechanisms of angiotensin II-induced platelet-derived growth factor gene expression. Mol. Cell. Biochem., 2000, 212:183-186.

136. KHOLKUTE S.K., RODRIQUEZ J., DUKELOW W.R. : In vitro fertilization and the effect of progesterone and 17 alpha-hydroxyprogesterone on acrosome reaction of mouse epididymal spermatozoa. Int. J. Androl., 1995, 18 : 146-150.

137. KINUTA K., TANAKA H., MORIWAKE T., AYA K., KATO S., SEINO Y. : Vitamin D is an important factor in estrogen biosynthesis of both female and male gonads. Endocrinology, 2000, 141 : 1317-1324.

138. KIRBY J.L., YANG L., LABUS J.C., HINTON B.T. : Characterization of fibroblast growth factor receptors expressed in principal cells in

the initial segment of the rat epididymis. Biol. Reprod., 2003, 68 : 2314-2321.

139. KIRCHHOFF C. : Gene expression in the epididymis. Int. Rev. Cytol., 1999, 188 : 133-202.

140. KIRCHHOFF C., KRULL N., PERA I., IVELL R. : A major mRNA of the human epididymal principal cells, HE5, encodes the leucocyte differentiation CDw52 antigen peptide backbone. Mol. Reprod. Dev., 1993, 34 : 8-15.

141. KOBAYASHI T., YANASE H., IWANAGA T., SASAKI R., NAGAO M.: Epididymis is a novel site of erythropoietin production in mouse reproductive organs. Biochem. Biophys. Res. Commun., 2002, 296: 145-151.

142. KORPELAINEN E.I., KARKKAINEN M.J., TENHUNEN A. et al. : Overexpression of VEGF in testis and epididymis causes infertility in transgenic mice : evidence for nonendothelial targets for VEGF. J. Cell. Biol., 1998, 143 : 1705-1712.

143. KRISHNAMURTHY H., BABU P.S., MORALES C.R., SAIRAM M.R.: Delay in sexual maturity of the follicle-stimulating hormone receptor knockout male mouse. Biol. Reprod., 2001, 65 : 522-531.

144. KRISHNAMURTHY H., KATS R., DANILOVICH N., JAVESHGHANI D., SAIRAM M.R. : Intercellular communication between Sertoli cells and Leydig cells in the absence of follicle-stimulating hormone-receptor signaling. Biol. Reprod., 2001, 65 : 1201-1207.

145. KUMAR P.N., ARULDHAS M.M., JUNEJA S.C. : Influence of hyperthyroidism induced at prepuberty on the epididymal lipids, number and motility of spermatozoa in rats. Reprod. Fertil. Dev., 1996, 8 : 373-378.

146. KUMAR T.R., VARANI S., WREFORD N.G., TELFER N.M., DE KRETSER D.M., MATZUK M.M. : Male reproductive phenotypes in double mutant mice lacking both FSHbeta and activin receptor IIA. Endocrinology, 2001, 142 : 3512-3518.

147. LAI K.B., FU W.O., KO W.H., CHAN H.C., WONG P.Y. : The effect of [Arg8]vasopressin on electrogenic chloride secretion in cultured rat epididymal epithelia. Am. J. Physiol., 1994, 267 : C607-616.

148. LAN Z.J., LABUS J.C., HINTON B.T. : Regulation of gamma-glutamyl transpeptidase catalytic activity and protein level in the initial segment of the rat epididymis by testicular factors: role of basic fibroblast growth factor. Biol. Reprod., 1998, 58 : 197-206.

149. LAN Z.J., LYE R.J., HOLIC N., LABUS J.C., HINTON B.T. : Involvement of polyomavirus enhancer activator 3 in the regulation of expression of gamma-glutamyl transpeptidase messenger ribonucleic acid-IV in the rat epididymis. Biol. Reprod., 1999, 60 : 664-673.

150. LAN Z.J., PALLADINO M.A., RUDOLPH D.B., LABUS J.C., HINTON B.T. : Identification, expression, and regulation of the transcriptional factor polyomavirus enhancer activator 3, and its putative role in regulating the expression of gamma-glutamyl transpeptidase mRNA-IV in the rat epididymis. Biol. Reprod., 1997, 57 : 186-193.

151. LAREYRE J.J., CLAESSENS F., ROMBAUTS W., DUFAURE J.P., DREVET J.R. : Characterization of an androgen response element within the promoter of the epididymis-specific murine glutathione peroxidase 5 gene. Mol. Cell. Endocrinol., 1997, 129 : 33-46.

152. LAREYRE J.J., REID K., NELSON C. et al. : Characterization of an androgen-specific response region within the 5' flanking region of the murine epididymal retinoic acid binding protein gene. Biol. Reprod., 2000, 63 : 1881-1892.

153. LAREYRE J.J., WINFREY V.P., KASPER S. et al. : Gene duplication gives rise to a new 17-kilodalton lipocalin that shows epididymal region-specific expression and testicular factor(s) regulation. Endocrinology, 2001, 142 : 1296-1308.

154. LEHEUP B.P., GRIGNON G. : Immunohistochemical localization of insulin-like growth factor I (IGF-I) in the rat epididymis. J. Androl., 1993, 14 : 159-163.

155. LEI Z.M., MISHRA S., ZOU W., XU B., FOLTZ M., LI X., RAO C.V.: Targeted disruption of luteinizing hormone/human chorionic gonadotropin receptor gene. Mol. Endocrinol., 2001, 15 : 184-200.

156. LEUNG A.Y., LEUNG P.Y., CHENG-CHEW S.B., WONG P.Y. : The role of calcitonin gene-related peptide in the regulation of anion secretion by the rat and human epididymis. J. Endocrinol., 1992, 133: 259-268.

157. LEUNG A.Y., WONG P.Y., YANKASKAS J.R., BOUCHER R.C. : cAMP- but not Ca(2+)-regulated Cl- conductance is lacking in cystic fibrosis mice epididymides and seminal vesicles. Am. J. Physiol., 1996, 271 : C188-193.

158. LEUNG A.Y.H., WONG, P.Y.D. : The epididymis as a chloride secreting organ. News Physiol. Sci., 1994, 9 : 31-35.

159. LEUNG D.W., CACHIANES G., KUANG W.J., GOEDDEL D.V., FERRARA N. : Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen. Science, 1989, 246 : 1306-1309.

160. LEUNG G.P., CHEUNG K.H., LEUNG C.T., TSANG M.W., WONG P.Y. : 2004 Regulation of epididymal principal cell functions by basal cells : role of transient receptor potential (Trp) proteins and cyclooxygenase-1 (COX-1). Mol. Cell. Endocrinol., 216 : 5-13.

161. LEUNG G.P., DUN S.L., DUN N.J., WONG P.Y. : Serotonin via 5-HT1B and 5-HT2B receptors stimulates anion secretion in the rat epididymal epithelium. J. Physiol., 1999, 519 Pt 3 : 657-667.

162. LEUNG P.S., CHAN H.C., FU L.X., LEUNG P.Y., CHEW S.B., WON P.Y. : Angiotensin II receptors: localization of type I and type II in rat epididymides of different developmental stages. J. Membr. Biol., 1997, 157 : 97-103.

163. LEUNG P.S., CHAN H.C., FU L.X., ZHOU W.L., WONG P.Y. : Angiotensin II receptors, AT1 and AT2 in the rat epididymis. Immunocytochemical and electrophysiological studies. Biochim. Biophys. Acta, 1997, 1357 : 65-72.

164. LEUNG P.S., WONG T.P., LAM S.Y., CHAN H.C., WONG P.Y. : Testicular hormonal regulation of the renin-angiotensin system in the rat epididymis. Life Sci., 2000, 66 : 1317-1324.

165. LEUNG P.S., WONG T.P., SERNIA C. : Angiotensinogen expression by rat epididymis : evidence for an intrinsic, angiotensin-generating system. Mol. Cell. Endocrinol., 1999, 155 : 115-122.

166. LEUNG P.S., YAO X.Q., CHAN H.C., FU L.X., WONG P.Y. : Differential gene expression of angiotensin II receptor subtypes in the epididymides of mature and immature rats. Life Sci., 1998, 62: 461-468

167. LEVEEN P., PEKNY M., GEBRE-MEDHIN S., SWOLIN B., LARSSON E., BETSHOLTZ C. : Mice deficient for PDGF B show renal, cardiovascular, and hematological abnormalities. Genes. Dev., 1994, 8 : 1875-1887.

168. LI L., WONG J.T., PANG S.F., SHIU S.Y. : Melatonin-induced stimulation of rat corpus epididymal epithelial cell proliferation. Life Sci., 1999, 65 : 1067-1076.

169. LI L., XU J.N., WONG Y.H., WONG J.T., PANG S.F., SHIU S.Y. : Molecular and cellular analyses of melatonin receptor-mediated cAMP signaling in rat corpus epididymis. J. Pineal. Res., 1998, 25: 219-228.

170. LLANOS M.N., ANABALON M.C. : Studies related to progesterone-induced hamster sperm acrosome reaction. Mol. Reprod. Dev., 1996, 45 : 313-319.

171. LOVELAND K.L., MCFARLANE J.R., DE KRETSER D.M. : Expression of activin beta C subunit mRNA in reproductive tissues. J. Mol. Endocrinol., 1996, 17 : 61-65.

172. MANGELSDORF D.J., UMESONO K., EVANS R.M. : The retinoid receptors. In : Sporn M.B., Roberts A.B., Goodman D.S. eds. The Retinoids, 2nd ed. New-York, Raven Press, 1994 : 319-349.

173. MARAN R.R., PRIYADARSINI D., UDHAYAKUMAR R.C., ARUNAKARAN J., ARULDHAS M.M. : Differential effect of hyperthyroidism on rat epididymal glycosidases. Int. J. Androl., 2001, 24 : 206-215.

174. MASON K.E. : Relation of the vitamins to the sex glands. In : Allen E., Danforth C.H., Doisy E.A. eds. Sex and internal Secretions. Baltimore, Williams & Wilkins, 1939, 2nd ed. : 153-239.

175. MASON A.J., HAYFLICK J.S., LING N. et al. : Complementary DNA sequences of ovarian follicular fluid inhibin show precursor structure and homology with transforming growth factor-beta. Nature, 1985, 318 : 659-663.

176. MATZUK M.M., KUMAR T.R., BRADLEY A. : Different phenotypes for mice deficient in either activins or activin receptor type II. Nature, 1995, 374 : 356-360.

177. MCALLISTER B.S., LEEB-LUNDBERG L.M., JAVORS M.A., OLSON M.S. : Bradykinin receptors and signal transduction pathways in human fibroblasts : integral role for extracellular calcium. Arch. Biochem. Biophys., 1993, 304 : 294-301.

178. MEIZEL S. : Amino acid neurotransmitter receptor/chloride channels of mammalian sperm and the acrosome reaction. Biol. Reprod., 1997, 56 : 569-574.

179. MELIN P. : Effects in vivo of neurohypophysial hormones on the contractile activity of accessory sex organs in male rabbits. J. Reprod. Fertil., 1970, 22 : 283-292.

180. MERCIER-BODARD C., ALFSEN A., BAULIEU E.E. : Sex steroid binding plasma protein (SBP). Acta Endocrinol. Suppl. (Copenh), 1970, 147 : 204-224.

181. MINGHETTI P.P., NORMAN A.W. : 1,25(OH)2-vitamin D3 receptors: gene regulation and genetic circuitry. Faseb J., 1988, 2 : 3043-3053.

182. MISAO R., NIWA K., MORISHITA S., FUJIMOTO J., NAKANISHI Y., TAMAYA T. : Immunohistochemical detection of estrogen and progesterone receptors in spermatozoa of infertile men. Int. J. Fertil. Womens Med., 1997, 42 : 421-425.

183. MONCADA S., PALMER R.M., HIGGS E.A. : Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. Pharmacol. Rev., 1991, 43 : 109-142.

184 MOORE H.D., BEDFORD J.M. : The differential absorptive activity of epithelial cells of the rat epididymus before and after castration. Anat. Rec., 1979, 193 : 313-327.

185. MOORE X.L., HOONG I., COLE T.J. : Expression of the 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase 2 gene in the mouse. Kidney Int., 2000, 57 : 1307-1312.

186. NAG S., SANYAL S., GHOSH K.K., BISWAS N.M. : Prolactin suppression and spermatogenic developments in maturing rats. A quantitative study. Horm. Res., 1981, 15 : 72-77.

187. NAIR N., BEDWAL R.S., MATHUR R.S. : Effect of adrenalectomy on rat epididymidis. Asian J. Androl., 2002, 4 : 273-279.

188. NAPOLI J. : The biogenesis of retinoic acid: a physiologically significant promoter of differentiation. In : Dawson M.I., Okamura W.H. eds. Chemistry and biology of synthetic retinoids. Boca Raton, FL, CRC Press, 1990 : 229-249.

189. NAZ R.K., JOSEPH A., LEE Y., AHMAD K., BHARGAVA M.M. : Expression of scatter factor/hepatocyte growth factor is regionally correlated with the initiation of sperm motility in murine male genital tract: is scatter factor/hepatocyte growth factor involved in initiation of sperm motility ? Mol. Reprod. Dev., 1994, 38 : 431-439.

190. NICANDER L., OSMAN D.I., PLOEN L., BUGGE H.P., KVISGAARD K.N. : Early effects of efferent ductule ligation on the proximal segment of the rat epididymis. Int. J. Androl., 1983, 6 : 91-102.

191. NICHOLSON H.D., GULDENAAR S.E., BOER G.J., PICKERING B.T. : Testicular oxytocin : effects of intratesticular oxytocin in the rat. J. Endocrinol., 1991, 130 : 231-238.

192. NICHOLSON H.D., JENKIN L. : 5 alpha-réductase activity is increased by oxytocin in the rat testis. In : Barke A. ed. Function of Somatic cells in the Testis. New York, Springer Verlag,1994 : 278-285.

193. NIEMI M., KORMANO M. : Contractility of the Seminiferous Tubule of the Postnatal Rat Testis and Its Response to Oxytocin. Ann. Med. Exp. Biol. Fenn., 1965, 43 : 40-42.

194. NOBUNAGA T., TOKUGAWA Y., HASHIMOTO K. et al. : Elevated nitric oxide concentration in the seminal plasma of infertile males : nitric oxide inhibits sperm motility. Am. J. Reprod. Immunol., 1996, 36 : 193-197.

195. NORMAN A.W., ROTH J., ORCI L. : The vitamin D endocrine system: steroid metabolism, hormone receptors, and biological response (calcium binding proteins). Endocr. Rev., 1982, 3 : 331-366.

196. NOY N., BLANER W.S. : Interactions of retinol with binding proteins: studies with rat cellular retinol-binding protein and with rat retinol-binding protein. Biochemistry, 1991, 30 : 6380-6386.

197. ODA S., NISHIMATSU S., MURAKAMI K., UENO N. : Molecular cloning and functional analysis of a new activin beta subunit : a dorsal mesoderm-inducing activity in Xenopus. Biochem. Biophys. Res. Commun., 1995, 210 : 581-588.

198. O'HAGAN R.C., TOZER R.G., SYMONS M., MCCORMICK F., HASSELL J.A. : The activity of the Ets transcription factor PEA3 is regulated by two distinct MAPK cascades. Oncogene, 1996, 13 : 1323-1333.

199. OKAMURA N., TAJIMA Y., SOEJIMA A., MASUDA H., SUGITA Y.: Sodium bicarbonate in seminal plasma stimulates the motility of mammalian spermatozoa through direct activation of adenylate cyclase. J. Biol. Chem., 1985, 260 : 9699-9705.

200. OKAMURA N., TAMBA M., UCHIYAMA Y. et al. : Direct evidence for the elevated synthesis and secretion of procathepsin L in the distal caput epididymis of boar. Biochim. Biophys. Acta, 1995, 1245 : 221-226.

201. OLIVEIRA C.A., CARNES K., FRANCA L.R., HERMO L., HESS R.A. : Aquaporin-1 and -9 are differentially regulated by oestrogen in the efferent ductule epithelium and initial segment of the epididymis. Biol. Cell., 2005, 97 : 385-395.

202. OLIVEIRA C.A., ZHOU Q., CARNES K. et al. : ER function in the adult male rat : short- and long-term effects of the antiestrogen ICI 182,780 on the testis and efferent ductules, without changes in testosterone. Endocrinology, 2002, 143 : 2399-2409.

203. ONG D.E., NEWCOMER M.E., CHYTIL F. : Cellular retinoid-binding proteins. In : Sporn M.B., Roberts B.A., Goodman D.S. eds. The Retinoids : Biology, Chemistry, and Medicine. New-York, Raven Press, 1994, 2nd ed. : 283-317.

204. ORGEBIN-CRIST M.C. : Androgens and epididymal function. In : Blasin D., Gabelnick H.L., Spieler J.M., Swerdloff R.S., Wang C. eds. Pharmacology, Biology and Clinical Applications of Androgens. New York, Wiley-Liss, 1996 : 27-38.

205. ORGEBIN-CRIST M.C. : Sperm maturation in rabbit epididymis. Nature, 1967, 216 : 816-818.

206. ORGEBIN-CRIST M.C., DAVIES J. : Functional and morphological effects of hypophysectomy and androgen replacement in the rabbit epididymis. Cell Tissue Res., 1974, 148 : 183-201.

207. ORGEBIN-CRIST M.C., DJIANE J. : Properties of a prolactin receptor from the rabbit epididymis. Biol. Reprod., 1979, 21 : 135-139.

208. ORTH J.M. : The role of follicle-stimulating hormone in controlling Sertoli cell proliferation in testes of fetal rats. Endocrinology, 1984, 115 : 1248-1255.

209. PAKARAINEN T., ZHANG F.P., MAKELA S., POUTANEN M., HUHTANIEMI I. : Testosterone replacement therapy induces spermatogenesis and partially restores fertility in luteinizing hormone receptor knockout mice. Endocrinology, 2005, 146 : 596-606.

210. PALLADINO M.A., HINTON B.T. : Expression of multiple gamma-glutamyl transpeptidase messenger ribonucleic acid transcripts in the adult rat epididymis is differentially regulated by androgens and testicular factors in a region-specific manner. Endocrinology, 1994, 135 : 1146-1156.

211. PALLADINO M.A., LAPERCHE Y., HINTON B.T. : Multiple forms of gamma-glutamyl transpeptidase messenger ribonucleic acid are expressed in the adult rat testis and epididymis. Biol. Reprod., 1994, 50 : 320-328.

212. PALLADINO M.A., POWELL J.D., KORAH N., HERMO L. : Expression and localization of hypoxia-inducible factor-1 subunits in the adult rat epididymis. Biol. Reprod., 2004, 70 : 1121-1130.

213. PALMER R.M., ASHTON D.S., MONCADA S. : Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. Nature, 1988, 333 : 664-666.

214. PANESAR N.S., HUANG N.J. : Effect of hCG on intracellular chloride concentration in rat epididymal cells. Clin. Biochem. Rev., 1993, 14: abstract PS255.

215. PASTOR-SOLER N., ISNARD-BAGNIS C., HERAK-KRAMBERGER C. et al. Expression of aquaporin 9 in the adult rat epididymal epithelium is modulated by androgens. Biol. Reprod., 2002, 66 : 1716-1722.

216. PATRIZIO P., SALAMEH W.A. : Expression of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) mRNA in normal and pathological adult human epididymis. J. Reprod. Fertil., 1998, Suppl 53 : 261-270.

217. PEARCE P.T., LIPKEVICIUS O.R., FUNDER J.W. : High affinity (type 1) aldosterone-binding sites in rat epididymis. Endocrinology, 1986, 118 : 2072-2075.

218. PEREYRA-MARTINEZ A.C., ROSELLI C.E., STADELMAN H.L., RESKO J.A. : Cytochrome P450 aromatase in testis and epididymis of male rhesus monkeys. Endocrine, 2001, 16 : 15-19.

219. PERI A., FANTONI G., GRANCHI S. et al. : Gene expression of endothelin-1, endothelin-converting enzyme-1, and endothelin receptors in human epididymis. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1997, 82 : 3797-3806.

220. PERI A., FANTONI G., GRANCHI S. et al. : Endothelin-1 is synthesized and biologically active in human epididymis via a paracrine mode of action. Steroids, 1998, 63 : 294-298.

221. PERRY A.C., JONES R., HALL L. : Isolation and characterization of a rat cDNA clone encoding a secreted superoxide dismutase reveals the epididymis to be a major site of its expression. Biochem. J., 1993, 293 : 21-25.

222. PETKOVICH M., BRAND N.J., KRUST A., CHAMBON P. : A human retinoic acid receptor which belongs to the family of nuclear receptors. Nature, 1987, 330 : 444-450.

223. PIETROBON E.O., MONCLUS MDE L., ALBERDI A.J., FORNES M.W. : Progesterone receptor availability in mouse spermatozoa during epididymal transit and capacitation: ligand blot detection of progesterone-binding protein. J. Androl., 2003, 24 : 612-620.

224. Porter S.B., Fraker L.D., Chytil F., Ong, D.E. : Localization of cellular retinol-binding protein in several rat tissues. Proc. Natl Acad. Sci. U S A, 1983, 80 : 6586-6590.

225. PORTER S.B., ONG D.E., CHYTIL F., ORGEBIN-CRIST M.C. : Localization of cellular retinol-binding protein and cellular retinoic acid-binding protein in the rat testis and epididymis. J. Androl., 1985, 6: 197-212.

226. PURVIS K., CLAUSEN O.P., OLSEN A., HAUG E., HANSSON V. : Prolactin and Leydig cell responsiveness to LH/hCG in the rat. Arch. Androl., 1979, 3 : 219-230.

227. PUUSTINEN R., SARVILINNA N., MANNINEN T., TUOHIMAA P., YLIKOMI T. : Localization of glucocorticoid receptor interacting protein 1 in murine tissues using two novel polyclonal antibodies. Eur. J. Endocrinol., 2001, 145 : 323-333.

228. RADHAKRISHNAN B., SUAREZ-QUIAN C.A. : Characterization of epidermal growth factor receptor in testis, epididymis and vas deferens of non-human primates. J. Reprod. Fertil., 1992, 96 :13-23.

229. RAIBLE F., BRAND M. : Tight transcriptional control of the ETS domain factors Erm and Pea3 by Fgf signaling during early zebrafish development. Mech. Dev., 2001, 107 : 105-117.

230. RIGAUDIERE N., GHYSELINCK N.B., FAURE J., DUFAURE J.P.: Regulation of the epididymal glutathione peroxidase-like protein in the mouse : dependence upon androgens and testicular factors. Mol. Cell. Endocrinol., 1992, 89 : 67-77.

231. ROBAIRE B., EWING L.L., ZIRKIN B.R., IRBY D.C. : Steroid delta4-5alpha-reductase and 3alpha-hydroxysteroid dehydrogenase in the rat epididymis. Endocrinology, 1977, 101 : 1379-1390.

232. ROBAIRE B., HERMO L. : Efferent ducts, epididymis, and vas deferens : structure, functions, and their regulation. In : Knobil E., Neill J. eds. The Physiology of Reproduction. New-York, Raven Press, 1988 : 999-1080.

233. ROBAIRE B., JERVIS K.M., EZER N. : Cell dynamics and cell death in the epididymal epithelium. In : Hinton B.T., Turner T.T. eds. Third International Conference on the Epididymis. Charlottesville, The Van Doren Company, 2003 : 35-49.

234. ROBAIRE B., SYNTIN P., JERVIS K. : The coming of age of the epididymis. In : Jégou B., Pineau C., Saez J. eds. Testis, Epididymis and Technologies in the year 2000. New-York, Springer-Verlag, 2000 : 229-262.

235. ROBERTS K.P., HOFFMAN L.B., ENSRUD K.M., HAMILTON D.W. : Expression of crisp-1 mRNA splice variants in the rat epididymis, and comparative analysis of the rat and mouse crisp-1 gene regulatory regions. J. Androl., 2001, 22 : 157-163.

236. ROBERTS, V. J. : Tissue-specific expression of inhibin/activin subunit and follistatin mRNAs in mid- to late-gestational age human fetal testis and epididymis. Endocrine, 1997, 6 : 85-90.

237. ROBINSON A.G. : The neurohypophysis: recent developments. J. Lab. Clin. Med., 1987, 109 : 336-345.

238. ROEHL H., NUSSLEIN-VOLHARD C. : Zebrafish pea3 and erm are general targets of FGF8 signaling. Curr. Biol., 2001, 11 : 503-507.

239. ROLDAN E.R., MURASE T., SHI Q.X. : Exocytosis in spermatozoa in response to progesterone and zona pellucida. Science, 1994, 266 : 1578-1581.

240. RUBIN R.T., POLAND R.E., TOWER B.B. : Prolactin-related testosterone secretion in normal adult men. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1976, 42 : 112-116.

241. SCHAEFFER H.J., WEBER M.J. : Mitogen-activated protein kinases: specific messages from ubiquitous messengers. Mol. Cell. Biol., 1999, 19 : 2435-2444.

242. SCHLEICHER G., PRIVETTE T.H., STUMPF W.E. : Distribution of soltriol [1,25(OH)2-vitamin D3] binding sites in male sex organs of the mouse : an autoradiographic study. J. Histochem. Cytochem., 1989, 37 : 1083-1086.

243. SCHLESSINGER J. : Cell signaling by receptor tyrosine kinases. Cell, 2000, 103 : 211-225.

244. SCHUBERT D., KIMURA H., LACORBIERE M., VAUGHAN J., KARR D., FISCHER W. H. : Activin is a nerve cell survival molecule. Nature, 1990, 344 : 868-870.

245. SCHULTZ R., ISOLA J., PARVINEN M. et al. : Localization of the glucocorticoid receptor in testis and accessory sexual organs of male rat. Mol. Cell. Endocrinol., 1993, 95 : 115-120.

246. SCHWAAB V., LAREYRE J.J., VERNET P., PONS E., FAURE J., DUFAURE J.P., DREVET J.R. : Characterization, regulation of the expression and putative roles of two glutathione peroxidase proteins found in the mouse epididymis. J. Reprod. Fertil., Suppl., 1998, 53: 157-162.

247. SCHWIDETZKY U., SCHLEUNING W.D., HAENDLER B. : Isolation and characterization of the androgen-dependent mouse cysteine-rich secretory protein-1 (CRISP-1) gene. Biochem. J., 1997, 321 : 325-332.

248. SETCHELL B.P., SCOTT T.W., VOGLMAYR,J.K., WAITES G.M. : Characteristics of testicular spermatozoa and the fluid which transports them into the epididymis. Biol. Reprod., 1969, 1 : Suppl 1 : 40-66.

249. SHAYU D., RAO A.J. : Expression of functional aromatase in the epididymis: Role of androgens and LH in modulation of expression and activity. Mol. Cell. Endocrinol., 2006, 249 : 40-50.

250. SHI Y., MASSAGUE J. : Mechanisms of TGF-beta signaling from cell membrane to the nucleus. Cell, 2003, 113 : 685-700.

251. SHINGLETON J.L., SKINNER M.K., ONG D.E. : Characteristics of retinol accumulation from serum retinol-binding protein by cultured

Sertoli cells. Biochemistry, 1989, 28 : 9641-9647.

252. SHIU S.Y., CHOW P.H., YU Z.H., TANG F., PANG S.F. : Autoradiographic distribution and physiological regulation of 2-[125I]iodomelatonin binding in rat epididymis. Life Sci., 1996, 59 : 1165-1174.

253. SHIU S.Y., LI L., SIU S.W., XI S.C., FONG S.W., PANG S.F. : Biological basis and possible physiological implications of melatonin receptor-mediated signaling in the rat epididymis. Biol. Signals Recept., 2000, 9 : 172-187.

254. SIMONI M., GROMOLL J., NIESCHLAG E. : The follicle-stimulating hormone receptor: biochemistry, molecular biology, physiology, and pathophysiology. Endocr. Rev., 1997, 18 : 739-773.

255. SMITHWICK E.B., YOUNG L.G. : Histological effects of androgen deprivation on the adult chimpanzee epididymis. Tissue Cell, 2001, 33 : 450-461.

256. SONNENBERG E., GODECKE A., WALTER B., BLADT F., BIRCHMEIER C. : Transient and locally restricted expression of the ros1 protooncogene during mouse development. Embo. J., 1991, 10 : 3693-3702.

257. SONNENBERG-RIETHMACHER E., WALTER B., RIETHMACHER D., GODECKE S., BIRCHMEIER C. : The c-ros tyrosine kinase receptor controls regionalization and differentiation of epithelial cells in the epididymis. Genes. Dev., 1996, 10 : 1184-1193.

258. SOPRANO D.R., BLANER W.S. : Plasma retinol-binding protein. In: Sporn M.B., Roberts A.B., Goodman D.S. eds. The Retinoids : Biology, Chemistry, and Medicine. 2nd ed. New-York, Raven Press, 1994 : 257-281.

259. SORIANO P. : Abnormal kidney development and hematological disorders in PDGF beta-receptor mutant mice. Genes. Dev., 1994, 8 : 1888-1896.

260. SRIRAMAN V., SAIRAM M.R., RAO A.J. : Evaluation of relative roles of LH and FSH in regulation of differentiation of Leydig cells using an ethane 1,2-dimethylsulfonate-treated adult rat model. J. Endocrinol., 2003, 176 : 151-161.

261. SRIVASTAVA S., DESAI P., COUTINHO E., GOVIL G. : Protective effect of L-arginine against lipid peroxidation in goat epididymal spermatozoa. Physiol. Chem. Phys. Med. NMR, 2000, 32 : 127-135.

262. Srivastava S., Desai P., Coutinho E., Govil G. : Mechanism of Action of L-Arginine on the Vitality of Spermatozoa Is Primarily Through Increased Biosynthesis of Nitric Oxide. Biol Reprod., 2006.

263. ST-PIERRE N., DUFRESNE J., ROONEY A.A., CYR D.G. : Neonatal hypothyroidism alters the localization of gap junctional protein connexin 43 in the testis and messenger RNA levels in the epididymis of the rat. Biol. Reprod., 2003, 68 : 1232-1240.

264. STUDDARD P.W., STEIN J.L., COSENTINO M.J. : The effects of oxytocin and arginine vasopressin in vitro on epididymal contractility in the rat. Int. J. Androl., 2002, 25 : 65-71.

265. SUAREZ-QUIAN C.A., DAI M.Z., ONODA M., KRISS R.M., DYM M.: Epidermal growth factor receptor localization in the rat and monkey testes. Biol. Reprod., 1989, 41 : 921-932.

266. SUAREZ-QUIAN C.A., NIKLINSKI W. : Immunocytochemical localization of the epidermal growth factor receptor in mouse testis. Biol. Reprod., 1990, 43 : 1087-1097.

267. SUAREZ-QUIAN C.A., OKE B.O., RADHAKRISHNAN B. : Relationship between submandibular gland epidermal growth factor and spermatogenesis in C3H mice. Tissue Cell, 1994, 26 : 285-298.

268. SUELDO C.E., OEHNINGER S., SUBIAS E. et al. : Effect of progesterone on human zona pellucida sperm binding and oocyte penetrating capacity. Fertil. Steril., 1993, 60 : 137-140.

269. SUJARIT S., PHOLPRAMOOL C. : Enhancement of sperm transport through the rat epididymis after castration. J. Reprod. Fertil., 1985, 74 : 497-502.

270. SUVANTO O., KORMANO M. : The relation between in vitro contractions of the rat seminiferous tubules and the cyclic stage of the seminiferous epithelium. J. Reprod. Fertil., 1970, 21 : 227-232.

271. TAO Y.X., LEI Z.M., RAO CH.V. : Human epididymis contains luteinizing hormone/chorionic gonadotropin receptors. In : Program of the 10th International Congress of Endocrinology; San Francisco, CA. 1996 : Abstract OR21-2.

272. TAO Y.X., LEI Z.M., RAO CH.V. : Novel expression of luteinizing hormone (LH)/human chorionic gonadotropin (hCG) receptor gene in rat epididymis. Biol. Reprod., 1995, 52 (suppl 1) : abstract 338 (141)

273. TESSAROLLO L., NAGARAJAN L., PARADA L.F. : c-ros : the vertebrate homolog of the sevenless tyrosine kinase receptor is tightly regulated during organogenesis in mouse embryonic development. Development, 1992, 115 : 11-20.

274. TOMSIG J.L., TURNER T.T. : Growth factors and the epididymis. J. Androl., 2006, 27 : 348-357.

275. TRAMER F., ROCCO F., MICALI F., SANDRI G., PANFILI E. : Antioxidant systems in rat epididymal spermatozoa. Biol. Reprod., 1998, 59 : 753-758

276. TSUCHIDA K., VALE W., SUZUKI N., NISHIMURA E., SHINIHARA M., KATAOKA H. et al. : Activin signal transduction and the role of TGF-b superfamily in cell differentiation. In : Aono T., Sugino H., Vale W. eds. Inhibin, activin, and follistatin regulatory functions in system and cell biology. Norwell, MA, Serono Symposia USA, 1997 : 254-263.

277. TUOHIMAA P., LYAKHOVICH A., AKSENOV N. et al. : Vitamin D and prostate cancer. J. Steroid. Biochem. Mol. Biol., 2001, 76 : 125-134.

278. TURNER T.T. : Necessity's potion: Inorganic ions and small organic molecules in the epididymal lumen. In : Robaire B., Hinton B.T. eds. The epididymis : From molecules to clinical practice. New York, Kluwer Academic/Plenum Publishers, 2002 : 131-150.

279. TURNER T.T., CESARINI D.M. : The ability of the rat epididymis to concentrate spermatozoa. Responsiveness to aldosterone. J. Androl., 1983, 4 : 197-202.

280. TURNER T.T., MILLER D.W. : On the synthesis and secretion of rat seminiferous tubule proteins in vivo after ischemia and germ cell loss. Biol. Reprod., 1997, 57 : 1275-1284.

281. TURNER T.T., RILEY T.A. : p53 independent, region-specific epithelial apoptosis is induced in the rat epididymis by deprivation of luminal factors. Mol. Reprod. Dev., 1999, 53 : 188-197.

282. WADDELL B.J., HISHEH S., KROZOWSKI Z.S., BURTON P.J. : Localization of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase types 1 and 2 in the male reproductive tract. Endocrinology, 2003, 144 : 3101-3106.

283. WILKINSON M.G., MILLAR J.B. : Control of the eukaryotic cell cycle by MAP kinase signaling pathways. Faseb J., 2000, 14 : 2147-2157.

284. WINER M.A., WADEWITZ A.G., WOLGEMUTH D.J. : Members of the raf gene family exhibit segment-specific patterns of expression in mouse epididymis. Mol. Reprod. Dev., 1993, 35 : 16-23.

285. WINER M.A., WOLGEMUTH D.J. : The segment-specific pattern of A-raf expression in the mouse epididymis is regulated by testicular factors. Endocrinology, 1995, 136 : 2561-2572.

286. WISE H. JONES R.L. : An introduction to prostacyclin and its receptors. Prostacyclin and its Receptors. Wise H., Jones R.L. eds. New York, Kluwer Academic/Plenum, 2000 : 1-27.

287. WISZNIEWSKA B., KURZAWA R., CIECHANOWICZ A., MACHALINSKI B. : Inducible nitric oxide synthase in the epithelial epididymal cells of the rat. Reprod. Fertil. Dev., 1997, 9 : 789-794.

288. WOLBACH S.B., HOWE P.R. : Tissue changes following deprivation of fat soluble A vitamin. J. Exp. Med., 1925, 42 : 753-777.

289. WONG P.Y., CHAN H.C., LEUNG P.S., CHUNG Y.W., WONG Y.L., LEE W.M., NG V., DUN N.J. : Regulation of anion secretion by cyclo-oxygenase and prostanoids in cultured epididymal epithelia from the rat. J. Physiol., 1999, 514 (Pt 3) : 809-820.

290. WONG P.Y., FU W.O., HUANG S.J. : Endothelin stimulates short circuit current in a cultured epithelium. Br. J. Pharmacol., 1989, 98: 1191-1196.

291. WONG P.Y., FU W.O., HUANG S.J., LAW W.K. : Effect of angiotensins on electrogenic anion transport in monolayer cultures of rat epididymis. J. Endocrinol., 1990, 125 : 449-456.

292. WONG P.Y.D., GONG, X.D., LEUNG, G.P.H., CHEUK B.L. : Formation of the epididymal fluid environment. In : Robaire B., Hinton B. eds. The Epididymis : From Molecules to Clinical Practice. Kluwer Plenum Press, New York, 2001 : 119-130.

293. WONG P.Y., UCHENDU C.N. : The role of angiotensin-converting enzyme in the rat epididymis. J. Endocrinol., 1990, 125 : 457-465.

294. WONG P.Y., UCHENDU C.N. : Studies on the renin-angiotensin system in primary monolayer cell cultures of the rat epididymis. J. Endocrinol., 1991, 131 : 287-293.

295. XU J., LI Q. : Review of the in vivo functions of the p160 steroid receptor coactivator family. Mol. Endocrinol., 2003, 17 : 1681-1692.

296. YAMAMOTO H., OCHIYA T., TAKAHAMA Y., ISHII Y. et al. : Detection of spatial localization of Hst-1/Fgf-4 gene expression in brain and testis from adult mice. Oncogene, 2000, 19 : 3805-3810.

297. YAMAMOTO S., MIKAMI T., KONISHI M., ITOH N. : Stage-specific expression of a novel isoform of mouse FGF-14 (FHF-4) in spermatocytes. Biochim. Biophys. Acta, 2000, 1490 : 121-124.

298. YAMASHITA S. : Localization of estrogen and androgen receptors in male reproductive tissues of mice and rats. Anat. Rec. A Discov. Mol. Cell. Evol. Biol., 2004, 279 : 768-778.

299. YEUNG C.H., WAGENFELD A., NIESCHLAG E., COOPER T.G. : The cause of infertility of male c-ros tyrosine kinase receptor knockout mice. Biol. Reprod., 2000, 63 : 612-618.

300. YU X., GUPTA A., WANG Y. et al. : Foxa1 and foxa2 interact with the androgen receptor to regulate prostate and epididymal genes differentially. Ann. N.Y. Acad. Sci., 2005, 1061 : 77-93.

301. ZHANG F.P., PAKARAINEN T., ZHU F., POUTANEN M., HUHTANIEMI I. : Molecular characterization of postnatal development of testicular steroidogenesis in luteinizing hormone receptor knockout mice. Endocrinology, 2004, 145 : 1453-1463.

302. ZHANG F.P., POUTANEN M., WILBERTZ J., HUHTANIEMI I. : Normal prenatal but arrested postnatal sexual development of luteinizing hormone receptor knockout (LuRKO) mice. Mol. Endocrinol., 2001, 15 : 172-183.

303. ZHANG T., GUO C.X., HU Z.Y., LIU Y.X. : Localization of plasminogen activator and inhibitor, LH and androgen receptors and inhibin subunits in monkey epididymis. Mol. Hum. Reprod., 1997, 3 : 945-952.

304. ZHAO W., LEUNG P.Y., CHEW S.B., CHAN H.C., WONG P.Y. : Localization and distribution of angiotensin II in the rat epididymis. J. Endocrinol., 1996, 149 : 217-222.

305. ZHOU Q., NIE R., PRINS G.S., SAUNDERS P.T., KATZENELLENBOGEN B.S., HESS R.A. : Localization of androgen and estrogen receptors in adult male mouse reproductive tract. J. Androl., 2002, 23 : 870-881.

306. ZHOU H.M., ZHANG T., LIU Y.X. : Rat epididymis expresses luteinizing hormone receptor (LHR). Chinese Sci. Bull., 1996, 41 : 1608-1610.

307. ZHU L.J., HARDY M.P., INIGO I.V., HUHTANIEMI I., BARDIN C.W., MOO-YOUNG A.J. : Effects of androgen on androgen receptor expression in rat testicular and epididymal cells: a quantitative immunohistochemical study. Biol. Reprod., 2000, 63 : 368-376.

308. ZIMMERMAN E.A., ROBINSON A.G., HUSAIN M.K., ACOSTA M., FRANTZ A.G., SAWYER W.H. : Neurohypophysial peptides in the bovine hypothalamus : the relationship of neurophysin I to oxytocin, and neurophysin II to vasopressin in supraoptic and paraventricular regions. Endocrinology, 1974, 95 : 931-936.

309. ZINI A., DE LAMIRANDE E., GAGNON C. : Low levels of nitric oxide promote human sperm capacitation in vitro. J. Androl., 1995, 16 : 424-431.

310. ZINI A., O'BRYAN M.K., MAGID M.S., SCHLEGEL P.N. : Immunohistochemical localization of endothelial nitric oxide synthase in human testis, epididymis, and vas deferens suggests a possible role for nitric oxide in spermatogenesis, sperm maturation, and programmed cell death. Biol. Reprod., 1996, 55 : 935-941.

311. ZIPF W.B., PAYNE A.H., KELCH R.P. : Prolactin, growth hormone, and luteinizing hormone in the maintenance of testicular luteinizing hormone receptors. Endocrinology, 1978, 103 : 595-600.

Manuscrit reçu : juin 2006 ; accepté juillet 2006.

ABSTRACT

Current State of Regulation of Mammalian Epididymal Epithelial Functions

Aurore BRITAN, Joël R. DREVET

Male gametes formed in the testis, the site of spermatogenesis, continue their maturation outside of the gonad in the genital tract. The epididymis is at the centre of this process of post-testicular maturation of spermatozoa, responsible for acquisition of their mobility and their ability to recognize and penetrate an oocyte, essential events for fertilization.

During their transit in the epididymal ducts, gametes evolve in a perpetually changing luminal environment due to complex interactions of secretion and reabsorption activities of the epididymal epithelium. These numerous secretion and reabsorption activities are closely regulated in space and time, which makes this epididymal epithelium

a very complex tissue subject to an elaborate network of cross-regulations.

Apart from classical endocrine and paracrine regulations, the proximal part of the epididymis is also subject to lumicrine regulation by testicular factors which increase the complexity of the regulation networks involved. The present study tries to present an exhaustive review of the factors demonstrated in the literature to exert a modulation of epididymal activity.

Key Words: *spermatozoa, post-testicular maturation, fertility, endocrine, lumicrine, autocrine and paracrine regulation*