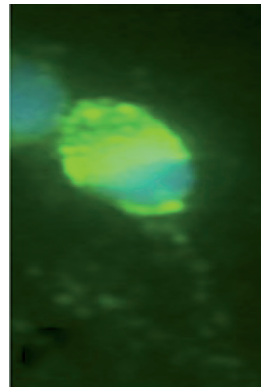


► La spermiogenèse, étape ultime de la spermatogenèse, est un processus qui fait intervenir des acteurs qui participent à l'autophagie. C'est en effet lors de cette étape que se forme l'acrosome par fusion vésiculaire et que disparaît la majeure partie du cytoplasme du spermatozoïde. L'autophagie (littéralement « se manger soi-même »), en permettant l'élimination et le remplacement continu des protéines et des organites non fonctionnels, assure le recyclage des constituants de la cellule. C'est un mécanisme cellulaire très conservé au sein des cellules eucaryotes. La machinerie de l'autophagie est également présente dans les spermatozoïdes. Elle régule la vitalité de ces cellules et leur mobilité. Les conséquences environnementales et comportementales sur l'autophagie et sur la spermatogenèse commencent à être étudiées. Le but de cette revue est de synthétiser les connaissances actuelles concernant les processus d'autophagie dans le gamète mâle mature. ◀

Les modifications structurales et morphologiques que subit le gamète mâle lors de l'étape ultime de la spermatogenèse sont fondamentales afin qu'un spermatozoïde fonctionnel et mature puisse être produit [1]. C'est en effet à ce moment de la spermiogenèse que se forme par fusion vésiculaire l'acrosome et que disparaît la majeure partie du cytoplasme de la cellule. Ces deux processus semblent reposer sur l'intervention d'acteurs qui sont également décrits pour leur implication dans l'autophagie. L'autophagie, littéralement « se manger soi-même », est un processus d'homéostasie cellulaire permettant l'élimination et le remplacement en continu des protéines et des organites devenus non fonctionnels [2]. Les produits de dégradation obtenus (acides aminés, nucléotides, etc.) sont alors recyclés dans le cytoplasme. Ils seront utilisés pour la synthèse de nouvelles macromolécules. L'autophagie, qui est un mécanisme très conservé au sein des cellules eucaryotes,

Autophagie et spermatozoïde

Antoine Buschiazzo¹, Marina Yefimova^{1,2},
Nicolas Bourmeyster³, Alain Fautrel⁴, Agnès Burel⁵,
Anne-Sophie Neyroud¹, Céline Pimentel¹,
Sylvie Jaillard⁶, Bernard Jégou⁶, Célia Ravel^{1,6}



¹CHU de Rennes, Département de Gynécologie-Obstétrique et Reproduction Humaine-CECOS, Hôpital Sud, 16 boulevard de Bulgarie, 35000 Rennes, France.

²Académie des Sciences, Institut Sechenov, Saint-Pétersbourg, Russie.

³Laboratoire Signalisation et Transports Ioniques Membranaires (STIM), CNRS 7368, 1 rue Georges Bonnet, 86022 Poitiers Cedex, France.

⁴Plateforme H2P2, 2 avenue du Pr Léon Bernard, CS 24317, 35043 Rennes Cedex, France.

⁵Plateforme MRic (Microscopy Rennes Imaging center), BIOSIT, 2 avenue du Pr Léon Bernard, 35 000 Rennes, France.

⁶Univ Rennes, CHU Rennes, Inserm, EHESP, Irset (Institut de recherche en santé, environnement et travail) - UMR_S 1085, 35000 Rennes, France.

celia.ravel@chu-rennes.fr

assure ainsi le recyclage des constituants cellulaires. Les mécanismes moléculaires qui y participent font intervenir des gènes identifiés initialement chez la levure, ATG (*autophagy-related genes*), et dont la plupart présentent des homologues dans les organismes eucaryotes supérieurs [3]. Si la macroautophagie semble être le mécanisme principal [4] (nous l'appellerons « autophagie » dans cet article), il en existe d'autres formes qui ont été décrites chez les eucaryotes supérieurs (la microautophagie, l'autophagie *via* une protéine chaperonne, etc.). L'autophagie peut être sélective ou non et recycler des organites spécifiques comme les lysosomes endommagés, les peroxysomes, les ribosomes et les mitochondries [5] (→).

L'autophagie joue également un rôle important dans la spermatogenèse [6-8]. Le but de cette revue sera de synthétiser les connaissances actuelles concernant les relations entre autophagie et gamète mâle humain.

Comment se déroule le processus d'autophagie ?

L'autophagie se déroule en plusieurs étapes successives (Figure 1). Elle débute par la formation d'une membrane (le phagophore) qui, après extension et fermeture, permet la formation d'un autophagosome. Cette vacuole à double membrane qui emprisonne le matériel

(→) Voir le numéro thématique **Autophagie**, *m/s* n° 3, mars 2017, pages 213-340

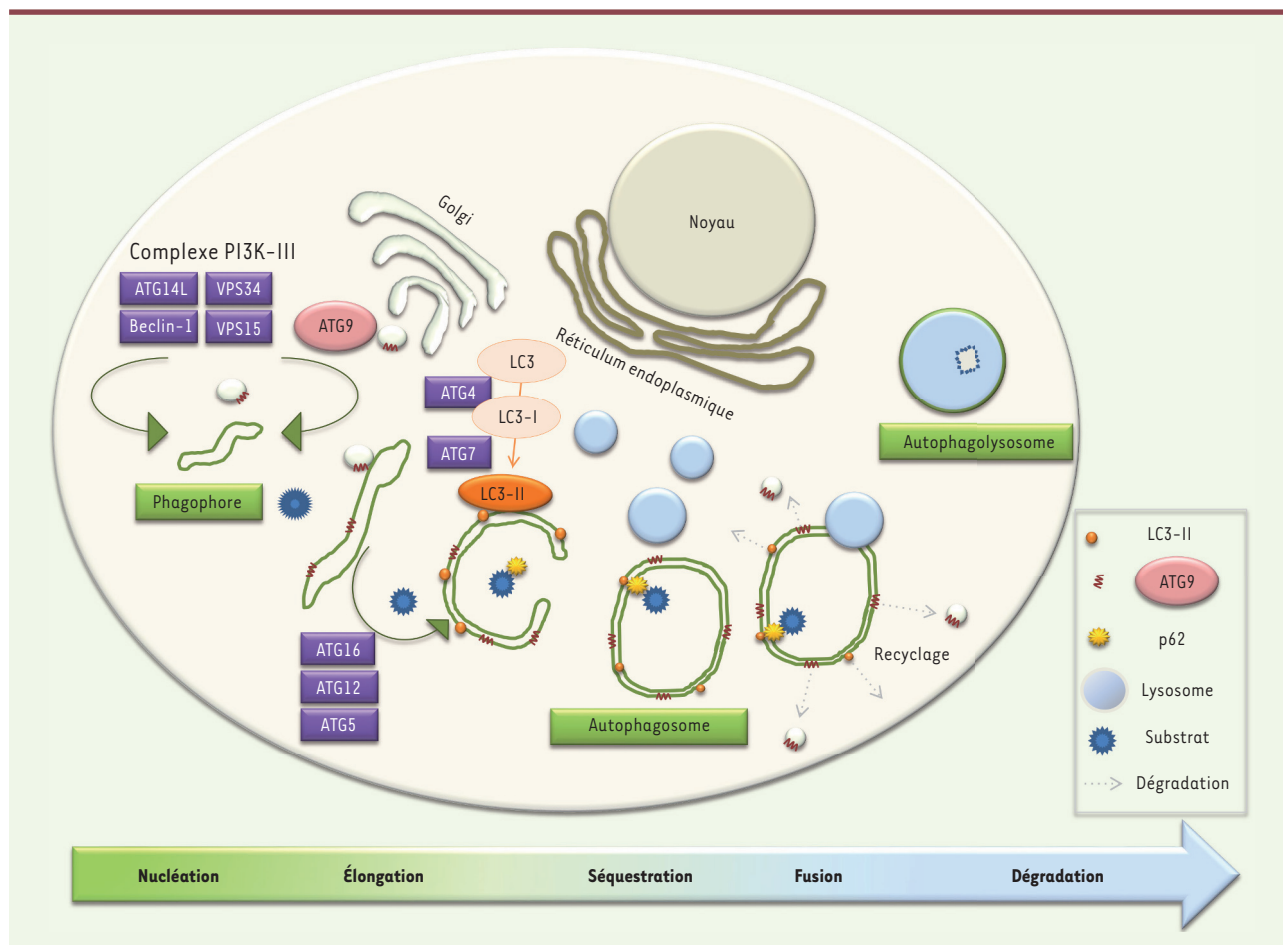


Figure 1. Déroulement du processus d'autophagie.

cytoplasmique à éliminer fusionnera avec des lysosomes, entraînant la dégradation de son contenu. Les produits obtenus sont alors libérés dans le cytoplasme et sont disponibles pour être réutilisés par la cellule. L'autophagosome est une structure caractéristique d'environ 0,5 à 1 μm de diamètre qui présente un contenu hétérogène et qui est entourée d'une double membrane [9]. Si la formation du phagophore est initiée au niveau du réticulum endoplasmique, cette structure implique également d'autres membranes cellulaires, notamment des membranes mitochondriales [10].

La formation du phagophore est très finement régulée et plusieurs protéines participent à son élaboration (Figure 1). En particulier, ATG9 peut être considérée comme la protéine-clé du stade de nucléation de la vésicule ; elle est également présente au niveau de plusieurs autres membranes de la cellule (membrane plasmique, appareil de Golgi) et semble jouer un rôle dans les mécanismes d'endocytose [11, 12]. L'origine des membranes constitutives de l'autophagosome n'est pas complètement élucidée et plusieurs sources ont été proposées : il peut s'agir de membranes issues du réticulum endoplasmique, des mitochondries, de la membrane plasmique, de l'appareil de Golgi ou encore des endosomes de recyclage. La membrane plasmique contribue à l'assemblage entre phagophore et autophagosome et ATG9 peut

y être internalisé par un processus d'endocytose *via* la clathrine. Après son internalisation dans la vésicule, ATG9 est délivré aux endosomes de recyclage par la voie conventionnelle, *via* des endosomes précoces, suivant la voie d'internalisation canonique du récepteur de la transferrine [13]. Une localisation d'ATG9 en association avec la membrane plasmique et le réseau transgolgien a été démontrée [13, 14].

Dans notre laboratoire, nous avons mis en évidence la présence d'ATG9 dans les spermatozoïdes humains, au niveau de l'acrosome (sa distribution est présentée dans la Figure 2). Sa présence, dans l'acrosome du spermatozoïde mature, suggère l'importance des protéines de l'autophagie dans le processus de la spermiogénèse et du rôle de l'appareil de Golgi lors de la formation de cette structure. ATG9 est détecté spécifiquement au niveau de la cape post-acrosomique (Figure 2), un segment impliqué et indispensable à la fusion avec la membrane de l'ovocyte. Néanmoins, le rôle d'ATG9 dans la fusion entre les gamètes mâle et femelle reste à élucider.

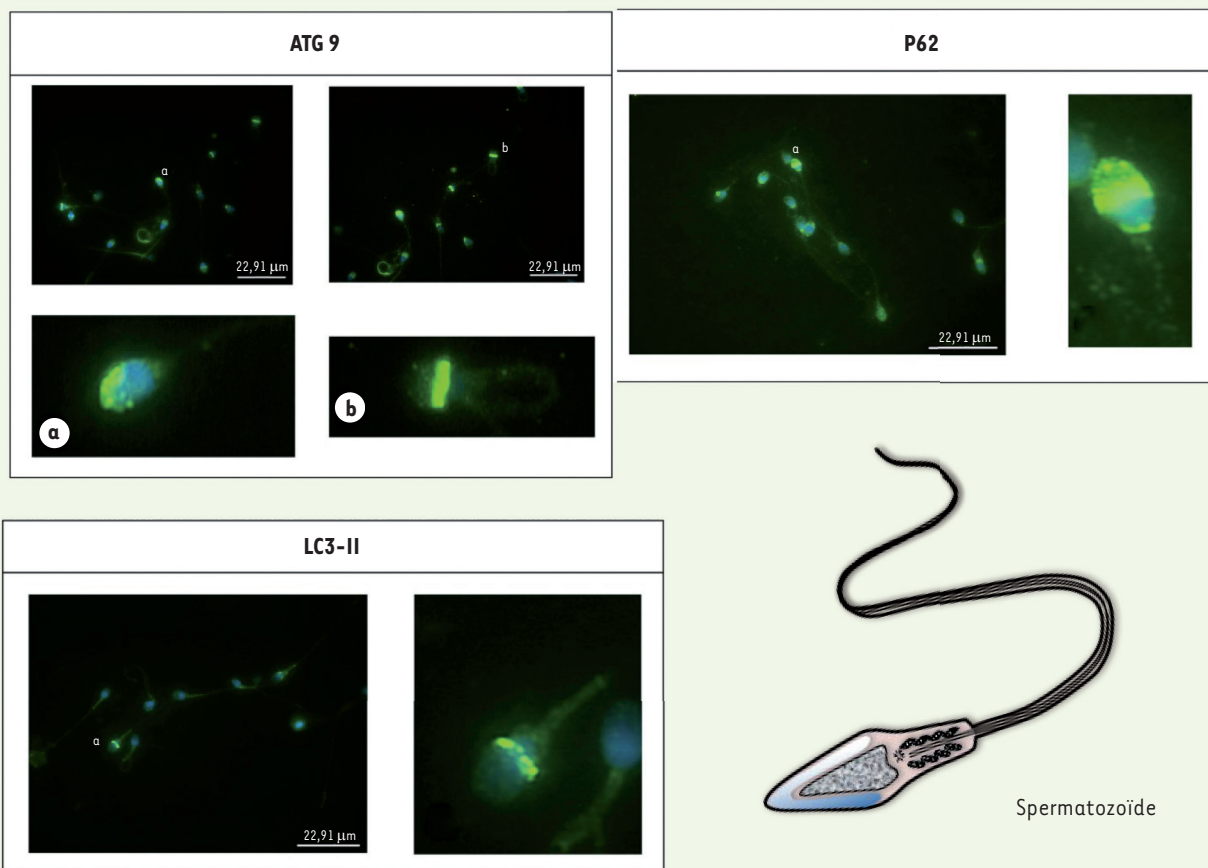


Figure 2. Localisation des marqueurs d'autophagie dans le spermatozoïde mature humain. ATG9 est une protéine transmembranaire impliquée très précocement lors de l'étape de nucléation des phagophores. Elle est uniformément répartie dans l'acrosome (a) ; dans les spermatozoïdes qui ont réalisé leur réaction acrosomique, le signal est localisé dans la cape acrosomique (b). La protéine LC3-II est localisée dans l'acrosome et plus faiblement dans la pièce intermédiaire. La protéine p62 est présente dans l'acrosome et dans la pièce intermédiaire.

Dans le processus d'autophagie, la formation de l'autophagosome nécessite la liaison du phagophore à la protéine LC3-I (*microtubule-associated protein light chain 3*) par l'intermédiaire d'un lipide membranaire (la phosphatidyl-éthanolamine) afin d'être converti en LC3-II. LC3 est une protéine cytoplasmique. Elle est synthétisée sous la forme d'un précurseur dont la séquence C-terminale nécessite d'être clivée par ATG4, une cystéine protéase, afin de générer LC3-I qui sera ensuite activé par ATG7. LC3 existe donc sous une forme cytosolique (LC3-I) ou sous une forme associée au phagosome (LC3-II). LC3-II est localisé au niveau des surfaces interne et externe de l'autophagosome : c'est un élément essentiel pour l'expansion et la fermeture des membranes de la vésicule. Il représente d'ailleurs un marqueur important pour l'analyse de l'autophagie chez les mammifères (en association avec ATG5, 12 et 16) afin de prouver la présence d'autophagosomes [15, 16]. LC3-II a été localisé dans les spermatozoïdes murins. Une augmentation de son expression a été observée dans des conditions de stress cellulaire [7]. LC3-II a également été localisé par Aparicio *et al.* dans les spermatozoïdes

humains au niveau de l'acrosome et une variation de cinétique de son expression a pu être montrée après traitement par des agents inhibiteurs ou inducteurs de l'autophagie [17]. La distribution de LC3 a été étudiée par microscopie électronique : des vésicules à double membrane sont ainsi retrouvées au niveau de la tête des spermatozoïdes, de la pièce intermédiaire et des mitochondries, avec un ancrage possible à la membrane mitochondriale.

LC3 constitue l'une des chaînes légères des complexes protéiques associés aux microtubules MAP (*microtubule-associated protein*) 1A et 1B [18] et le rôle de la machinerie de l'autophagie dans la ciliogenèse a été récemment mis en évidence [19]. Ceci pourrait expliquer la présence de LC3 le long du flagelle du spermatozoïde (Figure 2).

Si l'autophagie était initialement considérée comme une voie de dégradation massive non sélective, on

distingue aujourd'hui deux types d'autophagie : sélective et non sélective. L'autophagie non sélective est activée en situation de carence en nutriments afin de fournir à la cellule les acides aminés essentiels et les nutriments nécessaires à sa survie. L'autophagie sélective permettra, quant à elle, d'éliminer spécifiquement certains organites endommagés ou des agrégats protéiques. Dans ce cas, les éléments cytoplasmiques à éliminer sont sélectionnés et « étiquetés », souvent par de l'ubiquitine avant d'être séquestrés dans un autophagosome *via* des récepteurs sélectifs de l'autophagie tels que p62 (ou SQSTM1, *sequestosome 1*). Cette protéine p62 a la capacité de s'agréger à des substrats ubiquitinés et sa transcription s'accroît lorsque les substrats sélectifs de l'autophagie augmentent [20]. L'autophagie est donc un processus dynamique qui se traduit par des variations du taux intracellulaire de SQSTM1/p62 qui interagit avec LC3-II lors de la formation de l'autophagosome. p62 s'intègre de manière sélective dans les autophagosomes, par liaison à LC3, et est séquestrée puis dégradée. Elle est donc un marqueur indirect de l'autophagie mais ne fait pas partie des protéines de la famille ATG. Elle constitue un des composants de l'autophagosome qui seront dégradés lorsque l'autophagosome fusionnera avec le lysosome [21]. Ainsi, p62 est un marqueur inverse de l'activité autophagique : son expression diminue en cas d'autophagie active et, inversement, elle augmente si l'autophagie est inactive. Elle est essentiellement retrouvée au niveau de la tête du spermatozoïde et plus faiblement au niveau de la pièce intermédiaire (Figure 2).

Tout au long du processus, l'autophagie est finement régulée par de nombreux mécanismes moléculaires. Au stade de son initiation, le mécanisme le plus connu fait intervenir le complexe protéique mTORC1. La protéine mTOR (*mammalian target of rapamycin*) joue un rôle majeur : lorsqu'elle est activée, elle inhibe la voie de l'autophagie et son inactivation (suite à une carence en nutriments, par exemple) permet de lever son activité inhibitrice [22]. Cette protéine est la cible de la rapamycine (souvent utilisée pour induire l'autophagie). Mais la plupart des inhibiteurs d'autophagie utilisés sont en fait des inhibiteurs de l'activité des phosphatidylinositol-3-kinases (PI3K). De nouvelles molécules sont disponibles [23-25] et les mécanismes de régulation de l'autophagie sont de mieux en mieux compris.

Autophagie et spermiogénèse

Plusieurs processus d'autophagie spécifiques sont apparus indispensables à la formation du gamète mature.

Formation de l'acrosome

L'acrosome est un organite spécialisé qui recouvre la partie antérieure du noyau du spermatozoïde. Son contenu protéique est constitué d'enzymes hydrolytiques et de molécules matricielles. Sur le plan fonctionnel, il participe à la réaction acrosomique qui est indispensable à l'interaction du spermatozoïde avec la zone pellucide entourant l'ovocyte. Sa partie postérieure, qui va persister après la réaction acrosomique, est appelée segment équatorial. Elle est impliquée dans la fusion de sa membrane avec celle de l'ovocyte.

La formation de l'acrosome a lieu lors de la spermiogénèse, à partir de vésicules provenant de l'appareil de Golgi (Figure 3) dont la fusion augmente la taille. Conjointement à la modification morphologique du noyau, l'acrosome adopte ensuite sa forme caractéristique [26]. L'inactivation conditionnelle d'*Atg7* dans les cellules germinales de souris inhibe le transport et la fusion des vésicules pro-acrosomiales dérivées de l'appareil de Golgi pour former l'acrosome [27]. La biogénèse de l'acrosome est alors fortement perturbée, au début de la spermiogénèse dans les spermatides rondes, probablement parce que les vésicules pro-acrosomiales ne peuvent plus fusionner en une seule vésicule acrosomale. Dans le testicule de souris, l'autophagie est régulée par la sirtuine Sirt1, une protéine qui dé-acétyle et ATG7, les rendant actifs : LC3 dé-acétylé LC3 peut alors rejoindre le cytoplasme et interagir avec les effecteurs autophagiques, dont ATG7, également actif sous sa forme dé-acétylée par Sirt1, et initier le processus d'autophagie. Sirt1 est également impliquée dans la biogénèse de l'acrosome : en agissant sur LC3 et ATG7, elle permet la fusion des vésicules pro-acrosomiales provenant de l'appareil de Golgi, générant ainsi l'acrosome [28]. Les souris dont le gène *Sirt1* a été invalidé sont infertiles. Elles présentent en effet une tératospermie de type globozoospermie, anomalie de développement de l'acrosome.

Rôle primordial du cytosquelette

Le rôle du cytosquelette dans l'autophagie est majeur puisque l'autophagosome doit se déplacer le long des microtubules pour fusionner avec le lysosome dans lequel les contenus, y compris membranaires, sont dégradés sous l'action d'hydrolases lysosomales. Il existe une modulation mutuelle de l'autophagie et de l'organisation du cytosquelette qui régule les événements moléculaires de nombreux processus de différenciation. Le cytosquelette est également un acteur important de la spermiogénèse : il intervient dans la formation de l'acrosome (le transport des vésicules pro-acrosomiales nécessite l'intervention de protéines motrices sur les microtubules et l'actine) mais également dans l'élimination du cytoplasme, l'allongement de la tête et le développement du flagelle du spermatozoïde. L'autophagie régule le remodelage cytoplasmique lors de la différenciation des spermatides, en particulier par l'intermédiaire du réseau d'actine F [29, 30]. La cellule de Sertoli, cellule nourricière, interagit de façon très étroite avec le gamète mâle avant sa libération dans le tube séminifère (appelée spermiation) [31] et tout dysfonctionnement de cette cellule a un retentissement sur la morphologie du spermatozoïde.

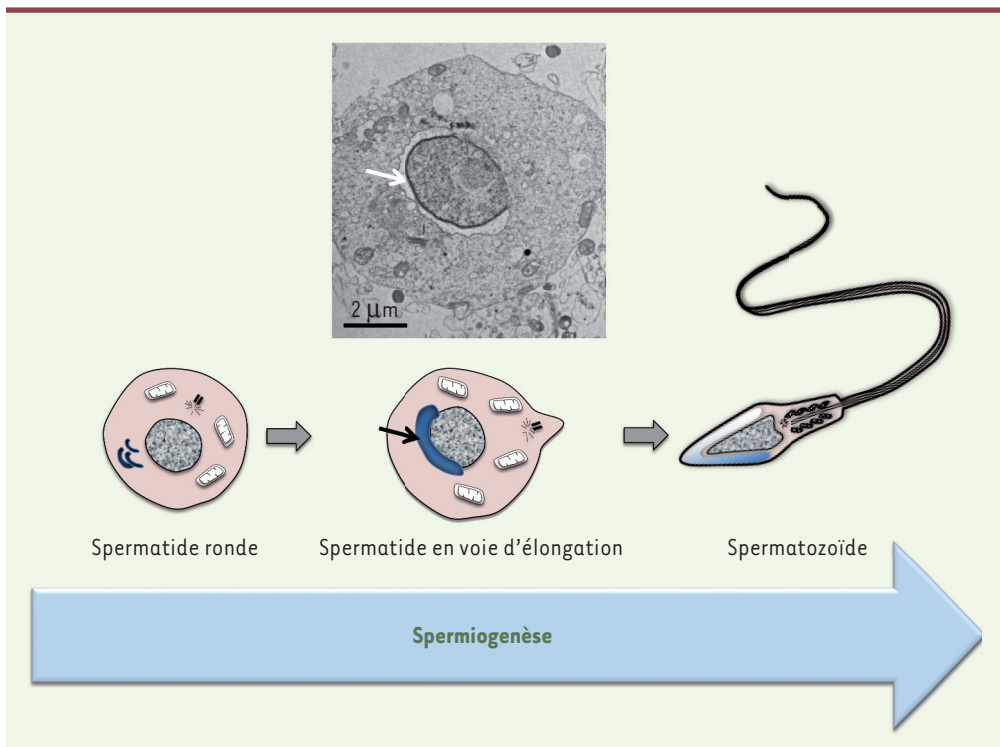


Figure 3. Remodelage morphologique de la spermatide ronde lors de la spermiogenèse. En haut : microscopie électronique d'une spermatide. La flèche montre la formation à partir d'une poche golgienne de l'acrosome lors de la spermiogenèse. En bas : schéma explicatif de la spermiogenèse.

La protéine PDLIM1 (*PDZ and LIM domain 1*), un régulateur négatif de l'organisation du cytosquelette dans les spermatides [32] est, en conditions normales, dégradée par autophagie, ce qui permet le bon assemblage des structures contenant de l'actine et des microtubules. Son accumulation dans les cellules de Sertoli entraîne une désorganisation des tubules séminifères associée à une rupture des spécialisations ectoplasmiques apicales, structures contenant de l'actine F au niveau de la région apicale du noyau de la spermatide allongée [32]. On a longtemps pensé que l'élimination des corps résiduels était réalisée par phagocytose par les cellules de Sertoli mais un nouveau mécanisme impliquant la protéine Spem1 (*spermatid maturation 1*) a été identifié. Spem1 est directement impliquée dans la régulation de l'élimination du cytoplasme des spermatides allongées tardives chez la souris, et son absence est à l'origine d'une téatospermie et d'une infertilité [33].

Impact sur les mitochondries

Chez les mammifères, les mitochondries spermatiques sont la cible de processus d'ubiquitination au cours de la spermatogenèse et sont dégradées par le protéasome. La membrane externe des mitochondries du spermatozoïde est recouverte d'une structure kératinique composée de protéines riches en cystéine formant une capsule mitochondriale qui, par sa constitution, serait reconnue par la machinerie d'autophagie ovocytaire après la fécondation. Dans les zygotes de mammifères, le flagelle du spermatozoïde fécondant est entouré de structures évoquant des lysosomes, ce qui suggère que la dégradation des mitochondries paternelles pourrait impliquer ces vésicules [34]. C'est donc par mitophagie, une forme sélective d'autophagie, réali-

sée par l'ovocyte, que les mitochondries spermatiques disparaissent dans l'ovocyte fécondé avec transmission maternelle de l'ADN mitochondrial. Cette élimination des mitochondries paternelles transmises par le spermatozoïde lors de la fécondation assure le développement préimplantatoire normal du zygote [35].

Rôle de la lipophagie dans la production de testostérone

Les cellules de Leydig sont les cellules testiculaires responsables de la production d'androgènes sous la forme de gouttelettes lipidiques principalement constituées d'esters de cholestérol et de triglycérides. Cette séquestration des lipides sous forme de gouttelettes permet un stockage d'énergie, finement régulé en fonction des besoins cellulaires [36]. Récemment, il a été rapporté que l'autophagie régule la biosynthèse de la testostérone en facilitant l'absorption du cholestérol [37] et modulant ainsi la fertilité chez le rat [38]. L'autophagie des gouttelettes lipidiques, ou lipophagie, est une alternative à la lipolyse. Elle fait intervenir l'autophagosome qui fusionne avec le lysosome pour former un autolysosome dont le contenu, dégradé par les enzymes lysosomales, est libéré dans le cytoplasme. Un autre mécanisme, appelé microlipophagie, se caractérise par l'interaction directe du lysosome avec la gouttelette lipidique, le contenu pénétrant dans le lysosome par invagination ou déformation de

la membrane de la vésicule. Le lysosome est d'ailleurs un organite clé du processus d'autophagie puisqu'il coordonne le tri, le recyclage et la délivrance des lipides endogènes [39].

Infertilité masculine : autophagie et cryptorchidie

Différentes conditions pathologiques influent sur l'autophagie, altérant la maturation et la survie des gamètes mâles. L'autophagie est ainsi augmentée dans les spermatozoïdes des patients cryptorchides¹ comparée à celle observée dans les spermatozoïdes des individus normospermiques [40]. Par immunocytochimie, les protéines ATG9 et LC3 ont été localisées sur l'acrosome et sur le segment équatorial des spermatozoïdes. Dans les spermatozoïdes des patients cryptorchides, LC3 est également détectée au niveau de la pièce intermédiaire et du flagelle. La protéine p62, substrat de l'autophagie, associée à l'acrosome et au segment équatorial des gamètes des individus normospermiques, n'est pas présente dans les gamètes cryptorchides. Des autophagosomes à double membrane sont également détectés par microscopie électronique à transmission, dans la partie post-équatoriale de la tête des spermatozoïdes des patients cryptorchides. Une hypothèse quant à cette modulation d'autophagie serait que cette augmentation permettrait d'améliorer la qualité spermatique chez les hommes cryptorchides [40].

Conclusion

La machinerie de l'autophagie est présente dans le spermatozoïde. Lors de la spermatogenèse, l'autophagie participe à la formation de la cellule germinale en agissant sur les différents aspects de sa différenciation. Dans les spermatides matures, elle régule la vitalité et la mobilité des cellules [27]. Les conséquences environnementales et comportementales de l'autophagie sont de mieux en mieux comprises et ses implications sur la spermatogenèse commencent à être étudiées [41, 42]. Une meilleure compréhension de la physiologie spermatique devrait permettre d'apporter des perspectives thérapeutiques pour les infertilités masculines encore étiquetées « idiopathiques » [43]. ♦

SUMMARY

Autophagy and spermatozoa

Spermiogenesis, the ultimate stage of spermatogenesis, is a process involving autophagy. At this stage, the acrosome is generated by vesicular fusion and most of the cytoplasm disappears. Autophagy, literally "eating oneself", allowing the elimination and replacement of proteins and nonfunctional organelles, ensures the recycling of cellular constituents and is a highly conserved cellular mechanism within eukaryotic cells. The machinery of autophagy is present in the spermatozoon, regulating the vitality and mobility of the cells. The environmental and behavioral impact on autophagy and the consequences on spermatogenesis are beginning to be studied. The purpose of this review is to

synthesize current knowledge about autophagy in the mature male gamete. ♦

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Ravel C, Berthaut I, Siffroi J-P. Infertilités masculines. *Endocrinol-Nutr* 2009 ; 10-032-E-10 : 1-18.
2. Ohsumi Y. Historical landmarks of autophagy research. *Cell Res* 2014 ; 24 : 9-23.
3. Mizushima N, Yoshimori T, Ohsumi Y. The role of Atg proteins in autophagosome formation. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2011 ; 27 : 107-32.
4. Glick D, Barth S, Macleod KF. Autophagy: cellular and molecular mechanisms. *J Pathol* 2010 ; 221 : 3-12.
5. Galluzzi L, Baehrecke EH, Ballabio A, et al. Molecular definitions of autophagy and related processes. *EMBO J* 2017 ; 36 : 1811-36.
6. Gallardo Bolaños JM, Miró Morán Á, Balao da Silva CM, et al. Autophagy and apoptosis have a role in the survival or death of stallion spermatozoa during conservation in refrigeration. *PLoS One* 2012 ; 7 : e30688.
7. Bustamante-Marín X, Quiroga C, Lavadero S, et al. Apoptosis, necrosis and autophagy are influenced by metabolic energy sources in cultured rat spermatocytes. *Apoptosis Int J Program Cell Death* 2012 ; 17 : 539-50.
8. Herpin A, Englberger E, Zehner M, et al. Defective autophagy through epg5 mutation results in failure to reduce germ plasm and mitochondria. *FASEB J* 2015 ; 29 : 4145-61.
9. Kraft C, Martens S. Mechanisms and regulation of autophagosome formation. *Curr Opin Cell Biol* 2012 ; 24 : 496-501.
10. Hailey DW, Rambold AS, Satpute-Krishnan P, et al. Mitochondria supply membranes for autophagosome biogenesis during starvation. *Cell* 2010 ; 141 : 656-67.
11. Papinski D, Schuschnig M, Reiter W, et al. Early steps in autophagy depend on direct phosphorylation of Atg9 by the Atg1 kinase. *Mol Cell* 2014 ; 53 : 471-83.
12. Reggiori F, Tooze SA. Autophagy regulation through Atg9 traffic. *J Cell Biol* 2012 ; 198 : 151-3.
13. Puri C, Renna M, Bento CF, et al. ATG16L1 meets ATG9 in recycling endosomes: additional roles for the plasma membrane and endocytosis in autophagosome biogenesis. *Autophagy* 2014 ; 10 : 182-4.
14. Feng Y, Backues SK, Baba M, et al. Phosphorylation of Atg9 regulates movement to the phagophore assembly site and the rate of autophagosome formation. *Autophagy* 2016 ; 12 : 648-58.
15. Kabeya Y, Mizushima N, Ueno T, et al. LC3, a mammalian homologue of yeast Apg8p, is localized in autophagosome membranes after processing. *EMBO J* 2000 ; 19 : 5720-8.
16. Tanida I, Ueno T, Kominami E. LC3 conjugation system in mammalian autophagy. *Int J Biochem Cell Biol* 2004 ; 36 : 2503-18.
17. Aparicio IM, Espino J, Bejarano I, et al. Autophagy-related proteins are functionally active in human spermatozoa and may be involved in the regulation of cell survival and motility. *Sci Rep* 2016 ; 6 : 33647.
18. Pampliega O, Cuervo AM. Autophagy and primary cilia: dual interplay. *Curr Opin Cell Biol* 2016 ; 39 : 1-7.
19. Mann SS, Hammarback JA. Gene localization and developmental expression of light chain 3: a common subunit of microtubule-associated protein 1A (MAP1A) and MAP1B. *J Neurosci Res* 1996 ; 43 : 535-44.
20. Lamark T, Svenning S, Johansen T. Regulation of selective autophagy: the p62/SQSTM1 paradigm. *Essays Biochem* 2017 ; 61 : 609-24.
21. Nakamura S, Yoshimori T. New insights into autophagosome-lysosome fusion. *J Cell Sci* 2017 ; 130 : 1209-16.
22. Shang L, Wang X. AMPK and mTOR coordinate the regulation of Ulk1 and mammalian autophagy initiation. *Autophagy* 2011 ; 7 : 924-6.
23. Hurley JH, Young LN. Mechanisms of autophagy initiation. *Annu Rev Biochem* 2017 ; 86 : 225-44.
24. Demishtein A, Fraiberg M, Berko D, et al. SQSTM1/p62-mediated autophagy compensates for loss of proteasome polyubiquitin recruiting capacity. *Autophagy* 2017 ; 13 : 1697-708.
25. Ji CH, Kwon YT. Crosstalk and interplay between the ubiquitin-proteasome system and autophagy. *Mol Cells* 2017 ; 40 : 441-9.

¹ La cryptorchidie, ou testicule non descendu, correspond à l'absence du testicule dans la bourse. Elle est due à un défaut de migration du testicule de l'abdomen vers les bourses pendant la vie fœtale.

RÉFÉRENCES

26. Kierszenbaum AL, Rivkin E, Tres LL. Molecular biology of sperm head shaping. *Soc Reprod Fertil Suppl* 2007 ; 65 : 33-43.
27. Wang H, Wan H, Li X, et al. Atg7 is required for acrosome biogenesis during spermatogenesis in mice. *Cell Res* 2014 ; 24 : 852-69.
28. Liu C, Song Z, Wang L, et al. Sirt1 regulates acrosome biogenesis by modulating autophagic flux during spermiogenesis in mice. *Development* 2017 ; 144 : 441-51.
29. Zhuo C, Ji Y, Chen Z, et al. Proteomics analysis of autophagy-deficient Atg7^{-/-} MEFs reveals a close relationship between F-actin and autophagy. *Biochem Biophys Res Commun* 2013 ; 437 : 482-8.
30. Shang Y, Wang H, Jia P, et al. Autophagy regulates spermatid differentiation via degradation of PDLIM1. *Autophagy* 2016 ; 12 : 1575-92.
31. Ravel C, Jaillard S. The Sertoli cell. *Morphol Bull Assoc Anat* 2011 ; 95 : 151-8.
32. Liu C, Wang H, Shang Y, et al. Autophagy is required for ectoplasmic specialization assembly in Sertoli cells. *Autophagy* 2016 ; 12 : 814-32.
33. Zheng H, Stratton CJ, Morozumi K, et al. Lack of Spem1 causes aberrant cytoplasm removal, sperm deformation, and male infertility. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007 ; 104 : 6852-7.
34. Song WH, Yi Y, Sutovsky M, et al. Autophagy and ubiquitin-proteasome system contribute to sperm mitophagy after mammalian fertilization. *Proc Natl Acad Sci USA* 2016 ; 113 : E5261-70.
35. Al Rawi S, Louvet-Vallée S, Djeddi A, et al. Postfertilization autophagy of sperm organelles prevents paternal mitochondrial DNA transmission. *Science* 2011 ; 334 : 1144-7.
36. Singh R, Kaushik S, Wang Y, et al. Autophagy regulates lipid metabolism. *Nature* 2009 ; 458 : 1131-5.
37. Ma Y, Zhou Y, Zhu YC, et al. Lipophagy contributes to testosterone biosynthesis in male rat Leydig cells. *Endocrinology* 2018 ; 159 : 1119.
38. Yang W, Li L, Huang X, et al. Levels of Leydig cell autophagy regulate the fertility of male naked mole-rats. *Oncotarget* 2017 ; 8 : 98677-90.
39. Thelen AM, Zoncu R. Emerging roles for the lysosome in lipid metabolism. *Trends Cell Biol* 2017 ; 27 : 833-50.
40. Yefimova MG, Buschiazio A, Burel A, et al. Autophagy is increased in cryptorchid testis resulting in abnormal spermatozoa. *Asian J Androl* 2019 Apr 24. doi: 10.4103/aja.aja_12_19.
41. Mu Y, Yan W-J, Yin T-L, et al. Diet-induced obesity impairs spermatogenesis: a potential role for autophagy. *Sci Rep* 2017 ; 7 : 43475.
42. Quan C, Wang C, Duan P, et al. Bisphenol A induces autophagy and apoptosis concurrently involving the Akt/mTOR pathway in testes of pubertal SD rats. *Environ Toxicol* 2017 ; 32 : 1977-89.
43. Ravel C, Siffroi J. Recherche des causes d'infertilités masculines à partir des anomalies de l'examen de sperm. In : Chanson P, Young J, eds. *Traité d'endocrinologie*. Paris : Flammarion Médecine-Sciences, 2007 : 680-8.

TIRÉS À PART

C. Ravel

www.myobase.org

Catalogue en ligne disponible gratuitement sur Internet publié par l'AFM-Téléthon.
Retrouvez facilement toutes les références bibliographiques sur les maladies neuromusculaires, les situations de handicap qu'elles génèrent et leurs aspects psychologiques.

Myobase donne un accès libre à 75 % du fonds documentaire collecté depuis 1990, représentant plus de 40 000 références spécifiques du domaine des maladies neuromusculaires.

- > **articles** de la littérature biomédicale et psycho-sociale
- > **livres, thèses**
- > **guides** d'associations et **rapports** institutionnels d'agences internationales
- > **brèves en français**, synthèses des articles médico-scientifiques internationaux les plus pertinents
- > **publications AFM-Téléthon** destinées aux professionnels de santé ou aux personnes atteintes de maladie neuromusculaire et à leur entourage

UN OUTIL ERGONOMIQUE, UNE INTERFACE BILINGUE

- Laissez-vous guider par les **tutoriels**
- Lancez une **recherche** et affinez votre sélection grâce aux filtres

TOUT MYOBASE

Rechercher... OK

Recherche avancée

Historique

FILTRES

Type de document

- Article [3443]
- Publication AFM [176]
- Thèse/Mémoire [107]
- Brève [102]

▶ PUBLICATIONS AFM-Téléthon

▶ BRÈVES

▶ DOCUMENTS DE SYNTHÈSE

▶ INSTITUT DES BIOTHÉRAPIES PUBLICATIONS

- **Partagez** les résultats de votre recherche

UN ACCÈS facile et simple

Rechercher avec des opérateurs :

- guillemets pour une expression "**maladie de pompe**"
- **+** pour signifier **ET**, et retrouver tous les documents contenant les deux mots "**fauteuil +électrique**"
- **-** pour signifier **NON** et enlever le mot de la recherche : "**autonomie -établissement**"

Fils RSS
Les Fils RSS vous permettent de suivre quotidiennement les nouveautés de Myobase, mais aussi ...

Alertes Myobase
Les Alertes rassemblent une sélection des dernières acquisitions de Myobase et paraissent deux fo...

Veille Neuromusculaire
Publiée tous les 15 jours par le Service de documentation de l'AFM-Téléthon, La " V..."

- Cliquez sur **l'onglet thématique** qui vous convient (haut de la page d'accueil)
- Créez vos alertes personnalisées en ouvrant un **compte personnel**
- Téléchargez la **Veille Neuromusculaire**
- Abonnez-vous aux **flux RSS**