



Questions / Réponses  
2024 - 53

Fécondation et oscillations calciques

Question

Lors de la fécondation, j'ai noté dans mon cours que l'interaction entre l'ovocyte et le spermatozoïde lors de la fécondation réactive l'ovocyte notamment *via* des « oscillations calciques ». Qu'en est-il réellement ? Merci pour votre aide.

Réponse

L'entrée du spermatozoïde dans l'ovocyte initie la fécondation et par là la transformation du gamète femelle en un zygote. Cette entrée est suivie d'une élévation de la concentration calcique dans le cytoplasme ovocytaire, élévation impliquée dans l'activation ovocytaire (ou mieux à sa réactivation) suite au blocage mis en place lors de la folliculogénèse, dans la dégranulation corticale, la reprise de la seconde division méiotique, la formation des pronucléi, le recrutement des ARNm maternels et l'initiation des divisions embryonnaires...

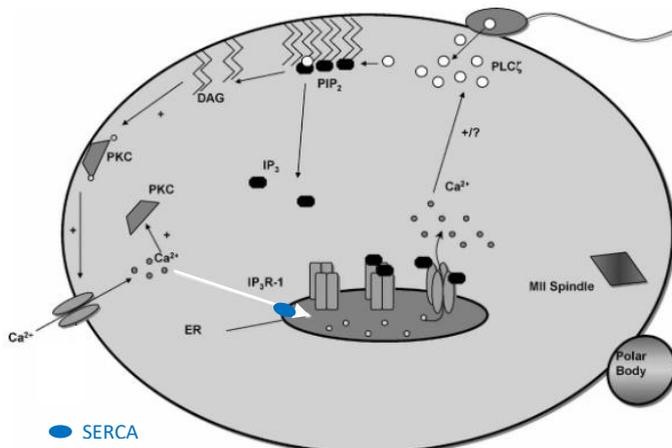
Chez la femme comme chez la souris, ces « bouffées » ou oscillations calciques se font par vagues successives, les premières étant généralement les plus intenses, chaque *pulse* étant espacé d'environ 5-7 minutes chez la souris et d'une quinzaine chez la femme.

*A l'origine des oscillations calciques..., le transfert d'un facteur spermatique à l'ovocyte*

Le déclenchement des oscillations calciques chez les mammifères semble déterminé par le transfert, lors de la fusion des gamètes, d'une phospholipase (PLCzéta, PLC $\zeta$ ) ou « facteur spermatique ». Localisée au niveau médian de la tête du spermatozoïde, PLC $\zeta$  diffuse dans le gamète femelle, initiant dans ce dernier une voie de signalisation PIP<sub>2</sub>/IP<sub>3</sub>-DAG (hydrolyse du PIP<sub>2</sub> en IP<sub>3</sub> et DAG) :

- la liaison d'IP<sub>3</sub> à son récepteur situé dans la membrane du réticulum libère le calcium qui y est séquestré dans le cytosol de l'œuf. Ce calcium intervient alors comme second messager à l'origine des différents processus associés à la réactivation de l'ovocyte : **IP<sub>3</sub> => entrées calciques** ;

- le DAG assurerait le maintien des oscillations calciques en favorisant le retour - contre gradient - du calcium vers le réticulum endoplasmique (activation d'une « pompe » calcique ATP dépendantes SERCA) et en réglant la fréquence des oscillations *via* une PKC, en induisant une translocation rapide de cette dernière vers la membrane plasmique de l'ovocyte, à chaque vague calcique : **DAG => répétitivité des entrées calciques**.



Voies de signalisation impliquées, chez les mammifères, dans les oscillations calciques libération de calcium à l'origine de l'activation ovocytaire.

(© Calcium oscillations and mammalian egg activation, C. Malcuit et al., J. of Molecular Physiology, 2005)

## Calcium et activation ovocytaire

### • réaction corticale

L'exocytose des granules corticaux est déclenchée par la fixation du calcium sur la synaptotagmine (*vSNARE*) située à la surface des granules, ce qui induit son rapprochement du complexe syntaxine/SNAP-25 (*tSNARE*) présent à la surface de la membrane plasmique de l'ovocyte et la fusion des membranes. D'où la libération du contenu des granules dans l'environnement proche de l'ovocyte (protéases et glycoprotéines), le clivage des protéines ZP2 de la zone pellucide, la transformation de cette dernière et le blocage de la polyspermie.

### • reprise de la méiose et formation des pronucléi

A l'ovulation, les ovocytes sont bloqués en métaphase II (activité élevée du MPF). Cette activité élevée du MPF maintient les chromosomes condensés et stabilise le fuseau. Les bouffées calciques diminuent l'activité du MPF par la conjugaison de deux voies de signalisation initiées par la fixation du calcium sur la calmoduline de CaMKII (*calmodulin dependent protein Kinase II*) :

- signalisation  $Ca^{2+}$  -> CaMKII -> activation de WEE1B -> phosphorylation de CDK1 ;

- signalisation CaMKII / EMI / APC-C -> dégradation de la cycline B1 et baisse de l'activité de MPF.

APC/C déclenche également la dégradation de la sécurine, induisant la libération de la séparase et le clivage de la cohésine. D'où une séparation des chromatides « sœurs », le déblocage de la méiose (formation du deuxième globule polaire), la formation des pronucléi.

### • Contrôle de l'expression génétique

La fixation du calcium sur CaMKII induit un changement de conformation de cette dernière, son activation, CaMKII pouvant alors favoriser le recrutement des ARNm maternels impliqués dans le développement de l'embryon (hypothèse d'une voie CaMKII / CPE-B / polyadénylation et traduction d'ARNm contenant une séquence CPE).

Il faut donc retenir qu'un pic calcique unique ne suffirait pas au passage ovocyte fécondé -> embryon.

Il a été montré que lorsqu'un événement est initié, il ne peut pas s'achever sans oscillation supplémentaire (chez la souris, 8 pics sont suffisants pour diminuer l'activité du MPF et sortir de la métaphase II, mais ne permettent pas la diminution de l'activité des MAPK ni la formation des pronoyaux). Un arrêt prématuré des oscillations affecte la capacité de développement du futur embryon.

Il a été également montré que chaque événement de ce processus nécessite un nombre d'oscillations calciques particulier :

- les premières oscillations sont responsables de la dégranulation corticale et du blocage de la polyspermie ;

- les pics suivants induisent la reprise de la méiose, l'expulsion du globule polaire et le recrutement des ARNm maternels ;

- les pics les plus tardifs permettent la formation des pronucléi et la mise en place des premières mitoses embryonnaires.

Il existe donc une chronologie précise des vagues calciques à l'origine du passage de l'ovocyte bloqué en métaphase II... à l'embryon précoce.