

Ion Channels in Sperm Physiology and Male Fertility and Infertility

J Androl 2012;33:777-788; DOI: 10.2164/jandrol.111.015552

KAMLA KANT SHUKLA (1,2), ABBAS ALI MAHDI (3) AND SINGH RAJENDER (1)

(1) Division of Endocrinology, Central Drug Research Institute, Lucknow, UP, India; (2) Reproductive Physiology and Control, Department of Animal Science and Technology, Chung Aug University, Ansong Gyeonggi-Do, Korea; and (3) Department of Biochemistry, CSM Medical University, Lucknow, UP, India.

Correspondence to: Dr Singh Rajender, Division of Endocrinology, Central Drug Research Institute, Lucknow, UP, India 226001 (e-mail: rajender_singh@cdri.res.in)

Ion channels regulate the membrane potential and intracellular ionic concentration and thus serve a central role in various cellular processes. Several ion channels have been identified in the germ cells, including sperm, emphasizing their importance in male fertility and reproduction. The molecular mechanism of ion transport and the nature of the ion channels involved have begun to emerge only recently despite the fact that several ligand-gated and voltage-gated channels have been identified and localized on sperm. The presence of the sperm-associated cation channel (CatSper1-4) gene family, proton voltage-gated ion channel (Hv1), potassium voltage-gated ion channel (SLO3/KCNU1), sodium voltage-gated channel (NaV1.1-1.9), and the members of the transient receptor potential (TRP) channel family suggest an indispensable role for ion channels in sperm physiology and fertility potential. Ion channels are the key players in very important processes such as capacitation and the acrosome reaction, which are critical steps in sperm physiology preparing for fertilization. For example, CatSper, Hv1, SLO3, and TRP channel family members have been proposed to participate in the acrosome reaction, thereby making them most important for sperm fertility. Similarly, NaV channels could play a crucial role in noncapacitated sperm and in the initial capacitation steps. The role of ion channels seems indispensable for sperm fertility as evidenced by studies on animal models; however, the functional defects in infertile human males await further exploration. This article represents an update on the role of ion channels in sperm physiology, male fertility, and infertility.

I canali ionici nella fisiologia degli spermatozoi e nella fertilità e infertilità maschile

I canali ionici regolano il potenziale di membrana e la concentrazione intracellulare degli ioni e quindi svolgono un ruolo centrale in vari processi cellulari. Sono stati identificati numerosi canali ionici nelle cellule germinali, compresi gli spermatozoi, enfatizzando la loro importanza nella fertilità maschile e nella riproduzione. Il meccanismo molecolare del trasporto ionico e la natura dei canali ionici coinvolti sono arrivati all'attenzione solo recentemente nonostante il fatto che fossero stati identificati e localizzati negli spermatozoi numerosi canali con porte a ligando e porte a voltaggio. La presenza della famiglia di geni del canale cationico associato agli spermatozoi (CatSper 1-4), del canale ionico con porta a voltaggio protonico (Hv1), del canale ionico con porta a voltaggio potassico (SLO3/KCNU1), del canale con porta a voltaggio sodico (NaV1.1-1.9) e dei membri della famiglia del canale con potenziale recettoriale transitorio (TRP) suggeriscono un ruolo indispensabile dei canali ionici nella fisiologia degli spermatozoi e nel potenziale della fertilità. I canali ionici sono i protagonisti chiave in fondamentali processi quali la capacitazione e la reazione acrosomiale che sono i passaggi critici della fisiologia degli spermatozoi per prepararsi alla fertilizzazione. Per esempio è stato proposto che i membri della famiglia di canali CatSper, Hv1, SLO3 e TRP partecipino alla reazione acrosomiale determinando così la loro forte importanza nella fertilità spermatica. Similmente, i canali NaV potrebbero svolgere un ruolo cruciale negli spermatozoi non-capacitati per i passaggi iniziali della capacitazione. Il ruolo dei canali ionici sembra indispensabile per la fertilità spermatica come evidenziato negli studi sui modelli animali; tuttavia i difetti funzionali nei maschi umani infertili richiedono ulteriori studi. Questo articolo rappresenta una sintesi relativa al ruolo dei canali ionici nella fisiologia spermatica, nella fertilità maschile e nella infertilità.

Il commento - Un lavoro tanto importante quanto difficile per i non addetti ai lavori che focalizza l'attenzione su un aspetto fondamentale per le attività cellulari e in particolare per la motilità che negli spermatozoi è essenziale, oltre alla reazione di capacitazione e di aggancio all'uovo, per realizzare la fertilizzazione. Frequentemente si osservano, quando le valutazioni siano eseguite al solo microscopio (soprattutto ai classici ingrandimenti di 400 o 1000 ingrandimenti), spermatozoi con aspetto normale e pertanto così definiti ma che poi sono privi di adeguata motilità rettilinea progressiva o che non riescono a trovare e agganciare l'uovo (azione di capacitazione acrosomiale). Infatti solo l'analisi con metodi elettronici consente una migliore determinazione degli spermatozoi normali in quanto li seleziona sulla base dei potenziali di membrana che dai canali ionici sono determinati. Quindi questo lavoro spinge verso l'analisi elettronica della percentuale di spermatozoi normali, magari sempre associata alla osservazione al microscopio, per avere una più attendibile definizione del quadro spermatico morfo-funzionale e determinare con più precisione la percentuale degli spermatozoi efficaci (mobili progressivi e integri contemporaneamente) così da meglio guidare, insieme all'analisi biochimico-ormonale dello sperma, il

percorso terapeutico. Questo studio, nell'analisi della letteratura sul tema e nella sintesi che svolge, pone proprio l'attenzione sui canali ionici presenti in ciascuno spermatozoo ai livelli delle diverse componenti (nella coda per la mobilità, nella testa per la capacitazione, nell'assetto del DNA spermatico, nell'attività dei motori mitocondriali) necessari per lo svolgimento delle funzioni atte a renderlo capace nella corsa verso l'uovo e nella sfida finale della sua penetrazione. Allo stato attuale clinico-analitico purtroppo tali valutazioni non sono alla portata della gestione ordinaria diagnostica e non sono disponibili percorsi terapeutici tali da modificare uno stato disfunzionale eventualmente individuato con selettività e specificità, tuttavia ci si deve augurare che in un ragionevole periodo di tempo ciò possa essere realizzato e diffuso. In ogni caso ad oggi alcuni Centri per la Fecondazione Assistita ad altissima specializzazione sono in grado di spingere le valutazioni anche a questi livelli per poter così selezionare lo spermatozoo che dia le migliori garanzie di risultato utile.