

# 支持细胞紧密连接与男性避孕

陈德宇<sup>1,2</sup> 黄宇烽<sup>1\*</sup>

(<sup>1</sup>南京军区南京总医院生殖遗传实验室, 南京 210002;

<sup>2</sup>阜阳师范学院生物系, 阜阳 230632)

**摘要** 支持细胞的紧密连接是血睾屏障的主要组成成分, 对支持细胞紧密连接结构与功能的深入研究有助于探讨男性避孕的新的研究方法。对紧密连接动力学的影响因素以及其与精子发生和男性避孕间的关系进行了分析。为进一步探讨男性避孕的研究方法提供新思路。

**关键词** 紧密连接; 男性避孕; 精子发生

男性避孕的研究方法很多, 概括起来主要有 6 种, 分别针对下丘脑、垂体、睾丸、附睾、生精细胞的研究以及使用避孕套等<sup>[1]</sup>。这 6 种方法中, 使用得最为广泛的是避孕套, 不过, 与女性避孕相比较, 使用避孕套的风险性相对较高。另一种经常使用的方法是输精管结扎, 然而, 这种方法可能会引起一些难以预料的副作用, 如睾丸形态上的变化, 以及血清中出现高滴度的抗精子抗体等。

过去几十年发展起来的一些较为安全的男性避孕策略主要集中在: (1) 干扰下丘脑-垂体-性腺轴, 破坏精子发生; (2) 针对精子表面或生殖管道内特异性抗原的一些疫苗以及一些激素。也有一些较为成功的先例, 比如高剂量的重组睾丸激素或人工合成的孕酮, 能抑制垂体促性腺激素的释放, 导致寡精子症或无精子症。不过, 它们对精子发生的影响是可逆的, 并且这些新添加的激素会打破人体内正常的代谢平衡, 会导致一些难以预料的副作用。因此, 非常有必要去探索新的男性避孕的方法与途径。本文仅从支持细胞紧密连接的角度来对男性避孕的新研究策略加以探讨。

## 1 支持细胞间紧密连接的结构

### 1.1 紧密连接的主要功能性蛋白质

紧密连接的膜整合蛋白种类很多, 能够调节紧密连接动力学以及能够影响精子发生的蛋白主要有 4 类<sup>[2]</sup>, 即 occludins, claudins, ZO-1 以及 JAM (junctional adhesion molecules)。其相互关系见图 1<sup>[2]</sup>。

**1.1.1 Occludin 家族** Occludin 是紧密连接膜整合蛋白中的一种相对分子量为 60~65 kDa 的单链多肽, 是依赖钙离子的细胞内连接分子, 具有防卫与

屏障的功能<sup>[3]</sup>。它由 4 个跨膜结构域、2 个细胞外环、1 个细胞内环、1 个小的 N 末端胞质结构域与 1 个大的 C 末端胞质结构域组成, 它的第一个细胞外结构域富含 Tyr 和 Gly(60%)。这种结构在不同的动物中具有高度同源性。occludin 基因在 MDCK (Madin-Darby canine kidney) 细胞内的过表达, 能增加紧密连接屏障的紧密程度。这表明 occludin 对维持紧密连接的功能具有非常重要的作用。不过, 仅靠 occludin 是不能形成真正的紧密连接的, 比如, 没有 occludin 的胚胎干细胞仍旧能够分化形成具有极性的上皮细胞。其他的研究表明, occludin 的第一外环对细胞的黏附功能起着重要的作用。免疫电镜结果显示, occludin 在紧密连接内高度浓缩形成小纤维, 并高度磷酸化。不过在基底腔内也发现了一些由去磷酸化的 occludin 组成的囊状小泡, 它们没有被纤维化, 这些 occludin 可能是为紧密连接的快速装配储备的。早期的研究表明, MDKC 细胞经胰岛素诱导后, 可以快速增加紧密连接内小纤维的数量以及增加跨上皮细胞(transsepithelial)的电阻值, 这证明动物细胞应对外部刺激, 具有快速装配紧密连接以适应不良外部环境的能力。occludin 中的第 338 位丝氨酸是磷酸化作用位点, 前细线期与细线期精原细胞可能是刺激源, 它们能通过改变 occludin 的磷酸化作用位点的方式来调节紧密连接的动力学。也有研究显示, 相邻的 2 个 occludin 分子可以发生聚合作用, 紧密连接内相邻细胞上的 occludin-1 与 occludin-2 能够相互连锁配对成绳索状纤维, 不过, 这些 occludin 分子在很大程度上是去磷酸化

收稿日期: 2004-10-18 接受日期: 2004-12-16

\* 通讯作者。Tel: 025-80860172, E-mail: editor@androl.cn

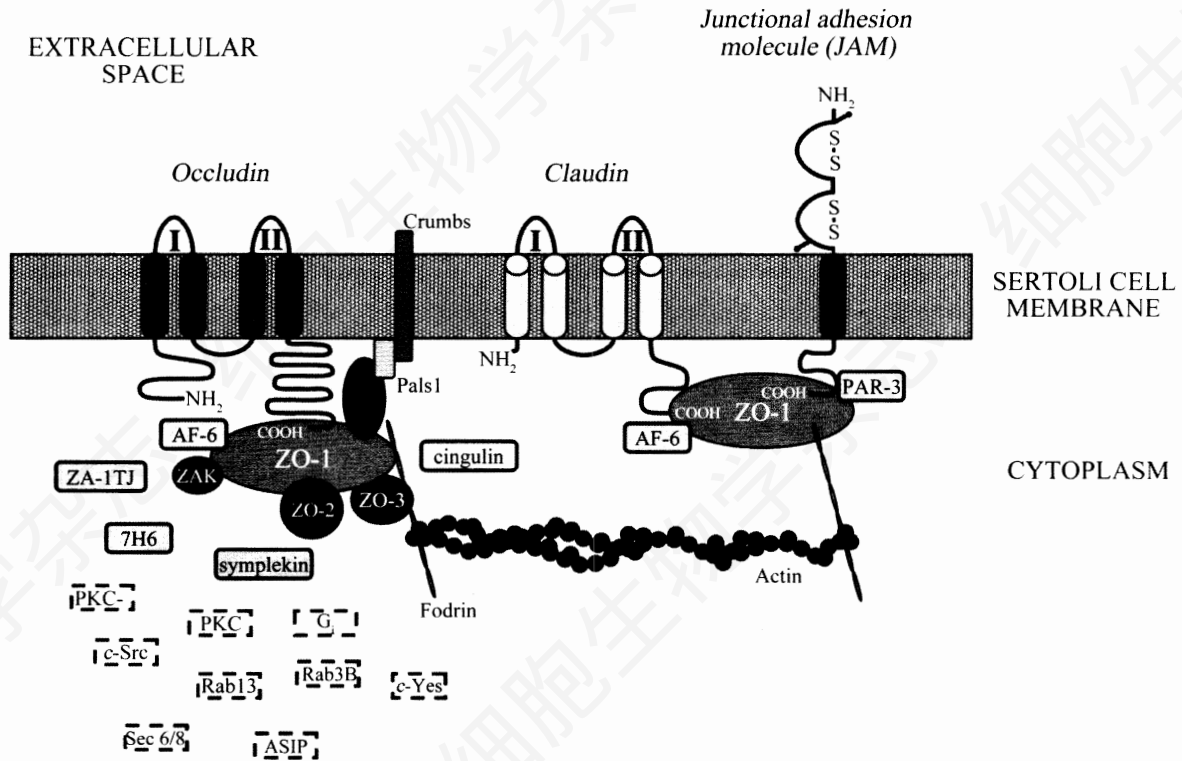


Fig. 1 Current model on the molecular structure of tight junctions in the testis<sup>[2]</sup>

的，这表明，部分 occludin 不是通过磷酸化作用，而是通过其他的信号途径来调节紧密连接动力学的。不同的蛋白质也有可能通过不同的信号转导途径来调节紧密连接的动力学。总之，对 occludin 是如何调节紧密连接的动力学的，还有许多问题需要研究。最近的研究显示，N 末端细胞质结构域发生突变的 occludin 能增加嗜中性粒细胞通过紧密连接的数量，而对紧密连接的通透性没有任何影响，这表明，occludin 可以利用其 N 末端细胞质结构域来调节细胞通过紧密连接。occludin 转基因小鼠的紧密连接的结构与功能没有什么变化，不过该小鼠会出现睾丸萎缩、骨质疏松等症状。幼儿期的转基因小鼠的睾丸与生精管道都很正常，进入成年期后，睾丸萎缩，没有精子细胞。这些研究都提示，occludin 与紧密连接之间的关系远比早期想象的要复杂。

**1.1.2 Claudin 家族** Claudin 家族是紧密连接膜整合蛋白中的另一族成员，其相对分子量约为 22 kDa，对紧密连接的功能及上皮细胞间的连接起着重要作用<sup>[4]</sup>。Claudin 与 occludin 有着相似的分子拓扑学特征，每一种 claudin 分子包含 1 个短的 N 末端胞质结构域、4 个跨膜结构域、2 个细胞外环与 1 个大的 C 末端胞质结构域。它的一级结构与 occludin 没有任何同源性，这表明 claudin 与 occludin 是两种不同

的蛋白质。至少已经在不同的上皮细胞内发现了 24 种 claudin 分子，它们主要分布于紧密连接内的纤维上。紧密连接内的 claudin-1 是去磷酸化的，这提示蛋白质的磷酸化不是紧密连接组装的唯一的决定因子。claudin-1 的表达能被 FSH 和 TNF- $\alpha$  抑制，它们对 BTB 的组装和紧密连接动力学的调节都有着非常重要的作用<sup>[5]</sup>。claudin-1 在小鼠出生后第 6~16 天开始表达，这与血睾屏障(blood-testis barrier, BTB) 在第 10~16 天开始组装相吻合。基因剔除实验显示，缺乏 claudin-1 的裸鼠缺乏生育能力，并有后肢无力、神经转导滞后等症状。这些结果都表明了 claudin-1 在精子发生中的重要性。

**1.1.3 Occludin 与 claudin 的关系** Occludin 与 claudin 能够形成异聚体，在电镜下，呈颗粒状结构。紧密连接纤维由 10 nm 的小颗粒组成。这种颗粒的拓扑学特征与 occludin 和 claudin 都相似，这提示，这些颗粒可能是由多个 occludin 或 claudin 分子组合而成。每个颗粒都由一个蛋白质核心以及环绕在周围的 6 个 occludin-claudin 复合体组成<sup>[6]</sup>。研究证实，claudin-1 与 claudin-3 以及 claudin-2 与 claudin-3 能够形成复合体，而 claudin-1 与 claudin-2 则不能形成复合体<sup>[7]</sup>。因此，在 24 种已知的 claudin 分子中，只有少数几种能够聚合。实际上，相邻

致紧密连接功能的改变。这些结果都证明了睾丸内支持细胞形成的紧密连接至少是可以由cAMP途径加以调节的。许多研究者都发现,位于紧密连接内支持细胞接触面上的ZO-1附近都有 $G_{\alpha_{i-2}}$ 、 $G_{\alpha_0}$ 和 $G_{\alpha_{12}}$ 的分布,这些G蛋白可以调节支持细胞内cAMP水平。并且, $G_{\alpha_s}$ 在MDCK细胞内的过表达,可以促进occludin的快速积聚,还可以诱导ZO-1在紧密连接内的重新定位。这些研究都证明了cAMP对紧密连接功能的调节是一个值得关注的新的研究点。

### 3 紧密连接与男性避孕的关系

#### 3.1 阻止精原细胞通过 BTB

如果能阻止前细线期和细线期精原细胞通过BTB,就可以阻止精子发生,导致男性不育。精子发生示意图见图2<sup>[15]</sup>。最近的研究显示,睾丸细胞分泌的TGF- $\beta$ 3能够通过p38-MAP激酶途径改变支持细胞紧密连接的通透性<sup>[16]</sup>。这也提示,如果能阻止睾丸细胞合成TGF- $\beta$ 3,就可以影响支持细胞的紧密连接程度,从而阻止精子发生<sup>[15]</sup>。甘油与

$CdCl_2$ 可以阻止睾丸细胞合成TGF- $\beta$ 3。

**3.1.1 甘油** 甘油可以改变BTB的通透性,抑制精子发生,是体外研究BTB生物学的重要药物之一<sup>[17]</sup>。把甘油注入大鼠睾丸细胞,大鼠会出现精子缺乏现象,对大鼠的FSH、黄体素、睾酮水平以及第二性征几乎没有任何影响。并且,低浓度的甘油对生精管道的结构几乎没有什么损伤。很大程度上,甘油可以通过改变支持细胞紧密连接的结构来抑制精子发生。最近的研究结果显示,大鼠生精上皮细胞内的occludin、肌动蛋白微丝与微管组成的网络可以被甘油损伤。BTB结构上的破坏,可能会诱导体液循环内的免疫反应,导致精子的减少。不过,甘油诱导的男性避孕的作用机制还没有完全阐明。甘油作为男性避孕药物的主要缺点是它引起的避孕是一个不可逆的过程。

**3.1.2  $CdCl_2$**  镉可以损伤支持细胞紧密连接,并能导致睾丸组织坏死。 $CdCl_2$ 可以激活核酸内切酶,引起细胞内钙离子的外流以及睾丸细胞的凋亡。体内与体外实验研究都表明 $CdCl_2$ 能破坏BTB

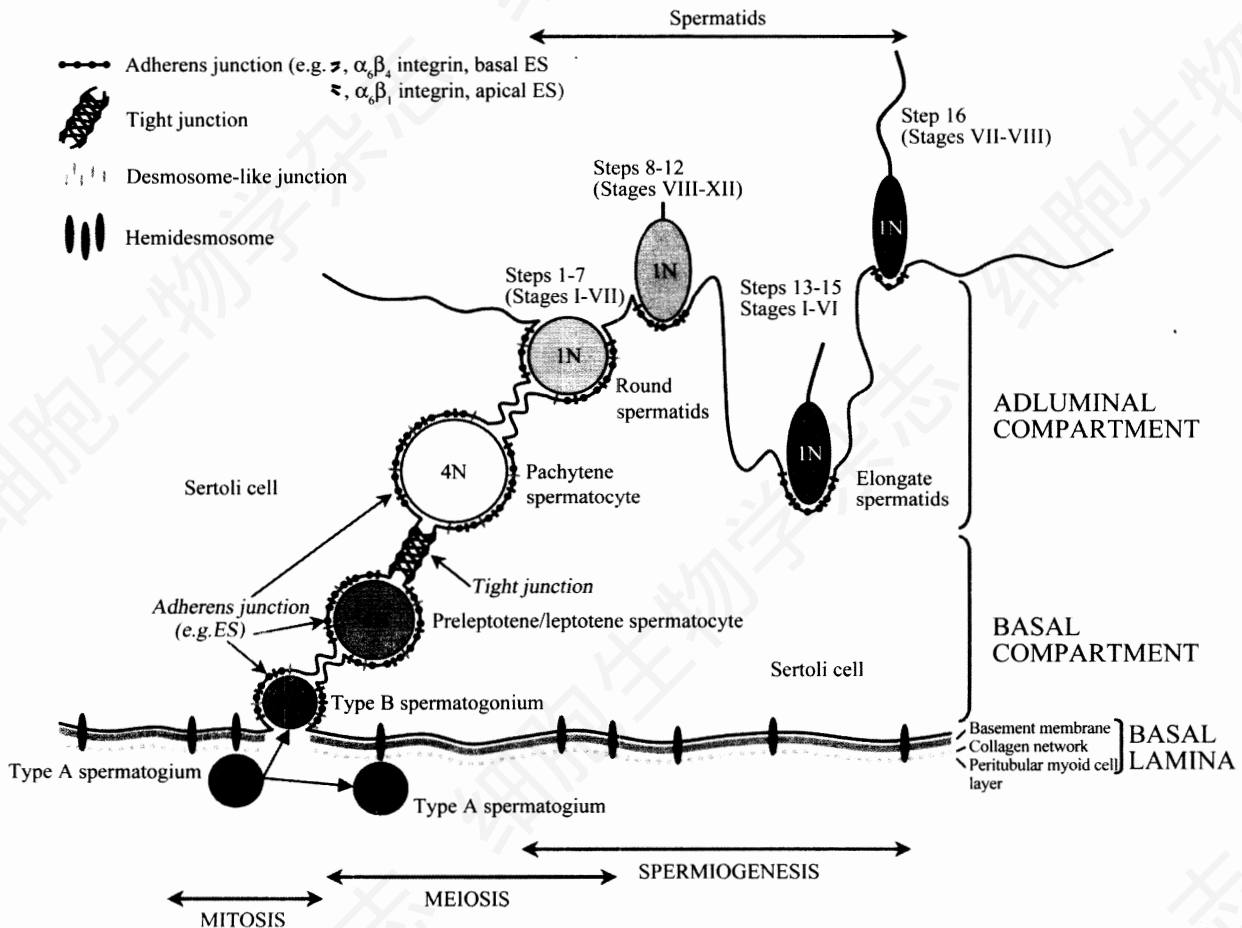


Fig. 2 Blood-testis and spermatogenesis<sup>[15]</sup>

细胞间的 occludin-claudin 复合体形成的小孔，是小分子物质通过紧密连接的通道。occludin 与 claudin 形成复合体的具体的分子作用机制还不清楚。

**1.1.4 JAM** JAM 是紧密连接膜整合蛋白中的第三个家族，它主要定位于上皮细胞与内皮细胞中，其相对分子量约为 36~41 kDa，分子质量的差异可能是因为不同的 JAM 有着大小不同的糖链。每个 JAM 分子包含 1 个细胞内结构域、1 个细胞外结构域和 1 个跨膜结构域<sup>[8]</sup>。其细胞外结构域由 2 个与免疫球蛋白结构类似的“V”型结构构成。JAM 可以促进同型细胞间的黏连。若将 JAM 基因转进 CHO 细胞，CHO 细胞对右旋糖苷的通透性降低 50% 左右，JAM 的这种功能与钙黏蛋白类似。不过 JAM 是否是紧密连接纤维的必须组分以及紧密连接的功能性蛋白质，还有待于进一步研究。然而，体外与体内实验都表明，JAM 的单克隆抗体可以阻止单核细胞穿越内皮细胞，能够抑制白细胞在脑脊液里的积聚，还能阻止白细胞进入脑的软组织以及可以降低血脑屏障的通透性。基于以上研究，可以认为 JAM 是控制脑膜炎炎性反应的一种新的靶蛋白。另一方面，用 TNF- $\alpha$  和 IFN- $\gamma$  联合处理人内皮细胞，可以导致 JAM 在内皮细胞内的重新分布，进而可以促使白细胞穿越内皮细胞。这都表明，JAM 的重新定位对帮助白细胞穿越血管内皮、到达炎性部位以及引发炎性反应具有重要的作用。巨核细胞中有 JAM mRNA 的表达，提示 JAM 还有其他未知的生理功能。对 JAM 是否能够促进前细线期与细线期精原细胞穿越血睾屏障有待进一步研究。由于 JAM 有促进白细胞穿越血管内皮这一独特的功能，因此，这一家族对进一步研究探讨精子发生过程中紧密连接动力学的变化可能具有重要的价值。

**1.1.5 ZO-1** ZO-1 首先在肝细胞膜上发现的，是相对分子量为 125 kDa 的磷蛋白。它是连接紧密连接膜蛋白与细胞骨架的细胞质内蛋白质，还是与膜相关联的鸟苷酸激酶信号转导家族中的成员。ZO-1 有 1 个 PDZ 结构域、1 个 SH3 结构域和 1 个鸟苷酸激酶同源区。ZO-1 通过其 PDZ 结构域与 occludin 或 claudin 的 C 末端相结合，通过 SH3 结构域与细胞质内的细胞骨架相连接，从而将紧密连接的膜蛋白与细胞骨架相偶联，进而与支持细胞形成的紧密连接的紧密程度相关联。ZO-1 在信号转导分子的作用下，可以调节紧密连接的紧密程度，从而决定是否让精子细胞通过紧密连接。ZO-1 在小鼠出生后第

7~14 天开始表达，这与 BTB 在第 10~16 天开始组装相吻合。ZO-1 有 2 种亚型，其中 ZO-1 $\alpha^+$  主要在青春期表达，ZO-1 $\alpha^-$  主要在成年期表达，这暗示 ZO-1 $\alpha^+$  与紧密连接的组装相关。

## 2 紧密连接动力学调节的分子机制

已有的资料显示，紧密连接动力学的调节有多种不同的信号转导途径，主要有蛋白激酶途径<sup>[9]</sup>、蛋白磷酸酶途径<sup>[10]</sup>、细胞内钙离子途径、G 蛋白途径<sup>[11]</sup>以及 cAMP 途径等<sup>[12]</sup>。这里仅介绍 3 种生化模型。

### 2.1 钙离子模型

去除 MDCK 细胞培养基中的钙离子，则 MDCK 细胞形成的紧密连接屏障会瓦解；若在培养基中加入足量的钙离子，则细胞的极性以及紧密连接屏障重新恢复。支持细胞形成的紧密连接，也可以通过控制钙离子的浓度来破坏和恢复紧密连接屏障。比如去除支持细胞培养基中的钙离子，15 min 后，紧密连接屏障被破坏；加入足量的钙离子后，紧密连接屏障在 90 min 内恢复。这些结果都说明了钙离子对紧密连接动力学的调节有着重要的作用。实际上，钙离子在细胞的诸多事件上都起着调节作用。

### 2.2 ATP 模型

紧密连接的组装与瓦解实际上是肌动蛋白骨架的聚合与解聚合的过程，这也是一个依赖 ATP 的细胞内事件<sup>[13]</sup>。用松弛素处理细胞，能使屏障瓦解，这证明了细胞骨架网络在紧密连接中的重要性。当系统内的 ATP 被耗尽后，ZO-1 开始与骨架蛋白相偶联，导致紧密连接变得紧密。反之，如果使 ZO-1 脱离紧密连接位点，则紧密连接变得松散。补充 ATP 后，ZO-1 与骨架蛋白解离，ZO-1 退回到紧密连接位点，紧密连接开始重新形成。这些模型仅能解释紧密连接的组装与瓦解的过程以及小分子物质与细胞是如何穿越紧密连接的，至于紧密连接整合膜蛋白是如何参与紧密连接的组装与瓦解等问题，这些模型是不能解释的<sup>[14]</sup>。

### 2.3 cAMP 模型

双丁酰磷腺苷(dibutyryl cAMP)在体外有将支持细胞装配成紧密连接的功能。在 4~20  $\mu\text{mol/L}$  时，双丁酰磷腺苷可以促进支持细胞装配成紧密连接，当浓度增加到 100~500  $\mu\text{mol/L}$  时，双丁酰磷腺苷抑制支持细胞装配成紧密连接。这表明 cAMP 可以通过 cAMP/PKA 信号转导途径诱导蛋白质磷酸化作用，介导细胞骨架和细胞表面信号分子的变化，导

中支持细胞间的紧密连接。低剂量的  $\text{CdCl}_2$  可以导致大鼠的生精功能丧失。体内研究表明,  $\text{CdCl}_2$  对 BTB 中支持细胞间的紧密连接损伤是不可逆的, 然而, 体外研究表明, 去除支持细胞培养基中的  $\text{CdCl}_2$  或者在培养基中加入睾酮, 都能使  $\text{CdCl}_2$  对 BTB 中支持细胞间紧密连接的损伤恢复。这些研究提示, 睾酮可以保护支持细胞免遭  $\text{CdCl}_2$  的损伤。实际上, 当睾酮浓度达到  $2 \times 10^{-7} \text{ mol/L}$  的时候, 它可以拮抗  $\text{CdCl}_2$  对支持细胞的伤害。而睾丸网液与生精管腔中睾酮的浓度都有  $200 \text{ nmol/L}$ , 因此, 它完全可以保护支持细胞免遭  $\text{CdCl}_2$  的损伤。激光共聚焦研究显示  $\text{CdCl}_2$  可以导致支持细胞间紧密连接中的微丝主要在第 VIII 阶段发生重排。然而支持细胞与管周肌细胞内的微丝在第 VIII 阶段以前不受  $\text{CdCl}_2$  的影响。这些结果提示, 支持细胞内的微丝是  $\text{CdCl}_2$  的主要毒害目标。并且  $\text{CdCl}_2$  对微丝的伤害是时相依赖性的。不过  $\text{CdCl}_2$  对 BTB 的破坏作用机制还没有完全阐明。最近的体外实验表明,  $\text{CdCl}_2$  也能导致支持细胞内 occludin 的表达量降低, 从而影响 BTB 的通透性, 其他的研究也显示, 紧密连接中上皮细胞内的钙黏蛋白 E 也是  $\text{CdCl}_2$  的靶蛋白。钙黏蛋白 E 也是紧密连接中的功能性蛋白质, 体外实验证明, Cd 能导致钙黏蛋白 E 在 Caco-2 细胞内的重新定位, 这也显示,  $\text{Cd}^{2+}$  能与钙黏蛋白 E 的钙结合配基竞争结合  $\text{Ca}^{2+}$ 。在用 MDKC 细胞作紧密研究模型的时候, 如果在培养基里加入  $\text{Cd}^{2+}$ , 可以使钙黏蛋白 E 从细胞连接的连接斑扩散到支持细胞的细胞质内。这也间接说明, 能影响紧密连接功能的任何一种蛋白质都可能会导致男性不育。总之,  $\text{CdCl}_2$  作为男性避孕药物的主要缺点是它对 BTB 的损伤是不可逆的。

### 3.2 Occludin 与男性避孕的关系

Occludin 是影响支持细胞紧密连接功能的一种关键蛋白质, 对细胞间的黏连与通讯起着重要的作用, 与钙黏蛋白相偶连, 它的任何微小的变化都会引起紧密连接与黏着连接中许多分子的连锁变化, 导致紧密连接与黏着连接结构与功能的变化。

**3.2.1 Occludin 在紧密连接中的表达** 体外实验研究表明, 从 20 天雄性大鼠睾丸中分离出来的支持细胞, 将其培养 3~4 天, 就会形成紧密连接。紧密连接的形成过程中, 会出现一些特殊蛋白质的短暂高表达现象, 特别是 occludin 和 ZO-1 的高表达。这些高表达的蛋白质, 可能会参与形成紧密连接。当支持细胞数量较少, 还不足以形成紧密连接的时候,

培养基中不能检测到 occludin。当支持细胞数量增加到可以形成紧密连接的时候, 这些物质就可以被检测到<sup>[18]</sup>。这些结果进一步证实了 occludin 与 ZO-1 是形成紧密连接的必须蛋白质。

**3.2.2 人工合成的 occludin 多肽对紧密连接动力学的影响** 为进一步证实上述假设, 人工合成了一个 22 个氨基酸残基的多肽, 这个多肽是大鼠 occludin 的功能性多肽, 它的氨基酸序列, 在不同物种中具有高度同源性。在支持细胞形成紧密连接的时候, 若在培养基里加入  $4 \mu\text{mol/L}$  的这种人工合成的多肽, 可以显著降低紧密连接的通透性, 增加紧密连接的紧密程度<sup>[19]</sup>。

**3.2.3 Occludin 对精子发生的影响** 为进一步研究 occludin 对紧密连接的影响, Troxell 等<sup>[20]</sup>设计了体内实验。他们将  $1.5 \text{ mg}$  的 22-氨基酸多肽的 occludin, 在大鼠睾丸的不同位置注入睾丸细胞内。4 星期后睾丸的体积与重量降低 50% 左右; 并且一些较为成熟的精细胞在 8~16 天开始消失; 27 天后, 在曲精小管的管腔内能检测到大量的从生殖上皮脱落的生精细胞, 生精管道显著收缩, 管径缩小 25% 左右; 47 天后, 生殖上皮内开始出现生精细胞; 68 天后, 精子发生恢复正常<sup>[21]</sup>。40 天左右, 睾丸生精功能开始恢复, 这说明精原细胞并没有被 occludin 破坏, 也说明 occludin 对精子发生的影响是可逆的。

**3.2.4 Occludin 影响精子发生的作用机制** Occludin 可能通过钙黏蛋白 E 来影响紧密连接与黏着连接的结构, 从而导致精子细胞数量的减少<sup>[22]</sup>。这也提示, 紧密连接与黏着连接存在着广泛的联系, 比如  $\text{CdCl}_2$  导致的紧密连接的损伤, 可以降低钙黏蛋白 E 的表达量以及钙黏蛋白 E 在黏着连接中的重新定位与分布。其他的研究也证明, 紧密连接与黏着连接在功能上也有着广泛的联系。黏着连接的分解可以阻止紧密连接的组装。此外, 钙黏蛋白 E 在大鼠睾丸 BTB 形成之前的最高表达, 也提示紧密连接与黏着连接的装配都需要大量的钙黏蛋白 E。不过 occludin 对紧密连接的破坏能否引起其他细胞的变化有待进一步研究。

## 4 小结与展望

由于体内注射能够给实验动物带来极大的痛苦, 因此, 非常有必要选择使用有效的运输体系来运输药物。经过重组修饰的 FSH 只有 1 个受体结合域, 并缺乏激素活力, 而人睾丸内的支持细胞存在



FSH受体<sup>[23]</sup>。如果将occludin与重组修饰后的该FSH相偶连,它就有可能被运输到支持细胞内。因此,经过修饰的重组FSH可以作为一个值得研究与探讨的occludin的运输载体。另外,还可以选择腺病毒作为occludin的运输载体。这些方法在以后的研究中都值得探讨。

值得一提的是,一些致甲状腺肿(goitrogen)类物质,比如6-丙基-2-硫脲嘧啶(6-propyl-2-thiouracil, PTU),能够引起新生大鼠甲状腺机能的短暂衰退,可以引起成年大鼠生精细胞的数量、睾丸的体积与重量的增加,它还能引起支持细胞内的一些蛋白质,比如雄激素结合蛋白、抑制素 $\beta_B$ 等出现迟延表现<sup>[24]</sup>。并且,经PTU处理后,新生鼠的BTB直到第25天才开始形成,而正常鼠在15天左右就开始形成。这些结果提示,青春期BTB的短暂破坏可以导致支持细胞功能的改变,从而影响睾丸的功能。

总之,最近在支持细胞紧密连接动力学上的研究,不仅为研究精子发生中的精子运动生物学提供了空前的机会,还为设计新的男性避孕药物开辟了新的途径。

## 参考文献 (References)

- [1] Alblas J *et al.* *Mol Biol Cell*, 2001, **12**: 2137
- [2] Lui WY *et al.* *Biol Reprod*, 2003, **68**: 1087
- [3] Van Itallie CM *et al.* *J Cell Sci*, 1997, **110**: 1113
- [4] Furuse M *et al.* *J Cell Biol* 1998, **143**: 391
- [5] Wakayama T *et al.* *Biol Reprod*, 2003, **68**: 1755
- [6] Siu MK *et al.* *Endocrinology*, 2003, **144**: 2141
- [7] Kniesel U *et al.* *Cell Mol Neurobiol*, 2000, **20**: 57
- [8] Martin-Padura I *et al.* *J Cell Biol*, 1998, **142**: 117
- [9] Chen YM *et al.* *Biol Reprod*, 2003, **69**: 656
- [10] Mograbi B *et al.* *Carcinogenesis*, 2003, **24**: 1415
- [11] Lee NP *et al.* *Endocrinology*, 2003, **144**: 3114
- [12] Balda MS *et al.* *EMBO J*, 2000, **19**: 2024
- [13] Mruk DD *et al.* *J Androl*, 2003, **24**: 510
- [14] Lui WY *et al.* *Biol Reprod*, 2003, **68**: 2189
- [15] Lui WY *et al.* *Endocrinology*, 2001, **142**: 1865
- [16] Lui WY *et al.* *Biol Reprod*, 2003, **68**: 1597
- [17] Eng F *et al.* *J Androl*, 1994, **15**: 311
- [18] Grima J *et al.* *Biol Reprod*, 2000, **63**: 1648
- [19] Chung NP *et al.* *Biol Reprod*, 2001, **65**: 1340
- [20] Troxell ML *et al.* *J Cell Sci*, 2000, **113**: 985
- [21] Lui WY *et al.* *J Androl*, 2003, **24**: 1
- [22] Gow A *et al.* *Cell*, 1999, **99**: 649
- [23] Ho A *et al.* *Cancer Res*, 2001, **61**: 474
- [24] Cooke PS *et al.* *Biol Reprod*, 1992, **46**: 146

## Sertoli-Sertoli Tight Junction and Male Contraceptive

De-Yu Chen<sup>1,2</sup>, Yu-Feng Huang<sup>1\*</sup>

(<sup>1</sup> Laboratory of Reproduction and Genetics, Nanjing General Hospital of Nanjing Command, People's Liberation Army, Nanjing 210002, China; <sup>2</sup> Department of Biology, Fuyang Normal College, Fuyang 230632, China)

**Abstract** In this review, we discuss the physiology and biology of Sertoli-Sertoli junction dynamics in the testis, in particular how these events affect interactions of Sertoli and germ cells in the seminiferous epithelium behind the blood-testis barrier. We also discuss how these events regulate the opening and closing of the blood-testis barrier to permit the timely passage of preleptotene and leptotene spermatocytes across the blood-testis barrier. We also discuss several available *in vitro* and *in vivo* models that can be used to study Sertoli-Sertoli tight junction. An in-depth survey in this subject has also identified several potential targets to be tackled to perturb spermatogenesis, which will likely lead to the development of novel male contraceptives.

**Key words** Sertoli-Sertoli tight junction; spermatogenesis; male contraceptive

Received: October 18, 2004 Accepted: December 16, 2004

\*Corresponding author. Tel: 86-25-80860172, E-mail: editor@androl.cn