

QUIMIOTAXIS ESPERMÁTICA

Hugo Gonzales Figueroa¹
Hugo Mauricio Gonzales Molfino

RESUMEN

La comunicación entre el espermatozoide y el ovocito antes de encontrarse y fusionarse está asociada a sustancias atrayentes en todas las especies animales desde invertebrados a mamíferos. Está ampliamente aceptado que en especies no mamíferas la quimiotaxis ocurre por sustancias secretadas por el ovocito, en mamíferos existe algunas evidencias *in vitro* que la sustancia atrayente es liberada por las células foliculares en ratón y en el hombre.

En invertebrados sustancias quimioatractantes, como péptidos pequeños speract y resact, triptófano, así como un esteroide sulfatado han sido identificados como factores de activación y atracción espermática (SAAF) que inician las vías de señalización quimiotáctica en erizo de mar y otros invertebrados. En mamíferos y humanos existen algunas sustancias como progesterona y bourgeonal entre otras consideradas atrayentes y pueden iniciar la activación de las vías de señalización para la quimiotaxis y la termotaxis. En el presente trabajo de revisión se introduce los estudios sobre activación y quimiotaxis de espermatozoides de invertebrados marinos y se incluye fenómenos similares que ocurren en mamíferos y en humanos.

Palabras claves: *Activación espermática, quimiotaxis, termotaxis*

SUMMARY

Communication between the sperm and egg meet and merge before is associated with sperm chemoattractant substances in all animal species from invertebrates to mammals. It is widely accepted that non-mammalian species chemotaxis occurs by the substance secreted by the oocyte in mammals there is some evidence *in vitro* that the attractant substance is released by the follicle cells in mouse and man. In invertebrates have been identified as chemoattractant substances, small peptides as speract resact, tryptophan, and a sulfated steroid, factors have been identified as sperm activation and attraction (SAAF) to initiate chemotactic signaling pathways in sea urchin and other invertebrates. In mammals and human there are some attractants substances as progesterone and bourgeonal among others that can initiate signaling pathways activation for chemotaxis and termotaxis in mammals. The current review introduces the studies on the activation and chemotaxis of sperm in marine invertebrates, and the same phenomena in mammals including humans, are described.

Key words: *Sperm activation, chemoattractant substances, chemotaxis, termotaxis*

INTRODUCCION

La quimiotaxis es definida como la modulación del movimiento espermático condicionado por un gradiente químico de una sustancia atrayente o repelente, en ambos casos estas sustancias se denominan quimiotácticas. Durante la quimiotaxis espermática, la fuente de la sustancia quimioatractante reorienta el movimiento del espermatozoide hacia ésta y con ello hacia el ovocito. (Einsebach & Tur Kaspa, 1999)

La quimiotaxis está presente en todos los metazoarios, desde las especies marinas como corales, erizo de mar hasta los humanos (Miller, 1985; Cosson, 1990; Eisenbach & Tur-Kaspa, 1994). El eyaculado de mamífero

contiene una gran cantidad de espermatozoides motiles, que excede considerablemente el requerido para que, un único espermatozoide se fusione con el ovocito. Determinar cual de los muchos es el que va a fecundar el ovocito es un desafío fascinante que puede tener diversas explicaciones (Babcock, 2003). Así mismo está ampliamente aceptado que para que se produzca la interacción de gametos, el espermatozoide tiene que ser atraído por parte del ovocito a través de gradientes de sustancias atrayentes (Friedrich, 2007).

Las moléculas de señal atrayentes que inician la quimiotaxis espermática son sintetizadas y secretadas por los gametos femeninos o, en algunos casos, por las células somáticas asociadas a estos, y se cree que ejercen

¹ Laboratorio de Biotecnología y Fisiología Animal, Facultad de Ciencias Biológicas. Universidad Ricardo Palma, Lima Perú.

una influencia a corta distancia para incrementar la eficiencia del contacto espermatozoide-ovocito, por lo que la respuesta puede considerarse como el proceso inicial de la fecundación (Kirkman-Brown et al, 2003). Dado el importante rol de la quimiotaxis en la fecundación, es sorprendente lo poco que se conoce de cómo funciona ésta. La mayor parte del conocimiento sobre la quimiotaxis proviene de invertebrados marinos. Recientemente, se han esclarecido las principales características de las vías de señalización quimiotáctica y de la función de estos atrayentes en los espermatozoides de erizos de mar. En contraste, nuestro conocimiento sobre la quimiotaxis espermática en mamíferos todavía es rudimentario (Kaupp et al, 2008). La quimiotaxis en los espermatozoides de mamíferos ha entrado recientemente en la literatura en la última década. Frecuentemente, se ha considerado que el gran número de espermatozoides que son eyaculados en el tracto femenino compiten en una carrera para fertilizar el ovocito.

En el presente trabajo de revisión se introduce los estudios sobre activación y quimiotaxis de espermatozoides de invertebrados marinos y se incluye fenómenos similares que ocurren en mamíferos y en humanos.

QUIMIOTAXIS EN INVERTEBRADOS

La mayoría de los conocimientos sobre la quimiotaxis espermática provienen del estudio de invertebrados marinos, principalmente erizo de mar y estrellas de mar, en particular de los géneros *Arbacia*, *Strongylocentrotus* y *Asterias* (Kaupp et al., 2006). En el año 1913, Lillie observó por primera vez la activación del espermatozoide en la vecindad del ovocito en anélidos y equinodermos, sin embargo estos primeros trabajos que describen la atracción espermática inducida por secreciones de los ovocitos en equinodermos carecen de la metodología apropiada y de la terminología adecuada para referirse al comportamiento espermático (Dakin & Fordham., 1924). En la actualidad se han intensificado los trabajos relacionados a la activación del espermatozoide por factores liberados por la cubierta del ovocito, especialmente en erizo de mar (Morisawa & Yoshida, 2005). El factor indispensable para la activación de la respiración y la motilidad espermática, fue encontrado por Ohtake (1976) en la cubierta del ovocito del erizo de mar *Hemicentrotus pulcherrimus*.

A pesar de que los fenómenos de quimiotaxis de espermatozoides se conocen en muchas especies de animales, la naturaleza química de las sustancias atrayentes han sido identificadas solo en algunas de ellas, siendo la mayoría de aminoácidos, péptidos o proteínas. Hansbrough & Garbers (1981) aislaron y purificaron el péptido "speract", compuesto por 10 aminoácidos, de la cubierta ovocitaria de *Strongylocentrotus purpuratus* que activa el espermatozoide, en *Arbacia punctulata*

también se encontró un péptido pequeño al que se le llamó "resact" (Suzuki, 1990), en *Haliotis rufescens* "abalón", la sustancia atrayente es el triptófano (Riffell et al., 2002). Por otro lado, se ha identificado un esteroide sulfatado como factor de activación y atracción espermática (SAAF) en la ascidia del género *Ciona* (Yoshida et al., 1993)

Se sabe muy poco sobre la maquinaria molecular para interpretar y procesar correctamente los mecanismos de la quimiotaxis espermática, sin embargo está ampliamente aceptado el rol de los componentes difusibles de la matriz ovocitaria para lograr la fusión de los gametos y por consiguiente una fecundación exitosa. Dos procesos importantes son desencadenados por los componentes del ovocito. En primer lugar, las respuestas quimiocinéticas (aleatorias) y las quimiotácticas (direccionales) regulan el movimiento de los espermatozoides para encontrar el ovocito, y en segundo lugar, cuando el espermatozoide está lo suficientemente cerca del ovocito, se inicia la reacción del acrosoma, un evento de exocitosis esencial para la fusión con la membrana plasmática del ovocito. La activación de las proteínas receptoras de la membrana plasmática del espermatozoide por las moléculas ovocitarias desencadena una bien organizada vía de transducción, que implica cambios en los niveles de los segundos mensajeros y en la permeabilidad de la membrana (Beltrán et al., 2007)

El espermatozoide de erizo de mar permanece inactivo en las gónadas pero adquiere motilidad una vez que es liberado de los testículos, los cambios iónicos entre los gametos y el agua de mar inician la motilidad. En las gónadas los espermatozoides están inmóviles debido a una alta tensión de CO_2 que mantiene el pH intracelular alrededor de 7.2 y la ATPasa flagelar, en la dineína, inactiva a un pH inferior a 7.3 (Johnson et al, 1983). Después del desove la tensión de CO_2 disminuye y aumenta el pH intracelular, se incrementa la tasa de respiración mitocondrial y se activa la dineína flagelar, todo esto promueve el inicio de la motilidad espermática (Christen et al., 1982). Durante el desove el potencial de membrana se hiperpolariza como consecuencia del incremento de K^+ extracelular sugiriéndose que este cambio de concentración de potasio externo con respecto al potasio interno es crítico para la activación del espermatozoide (Christen et al., 1986).

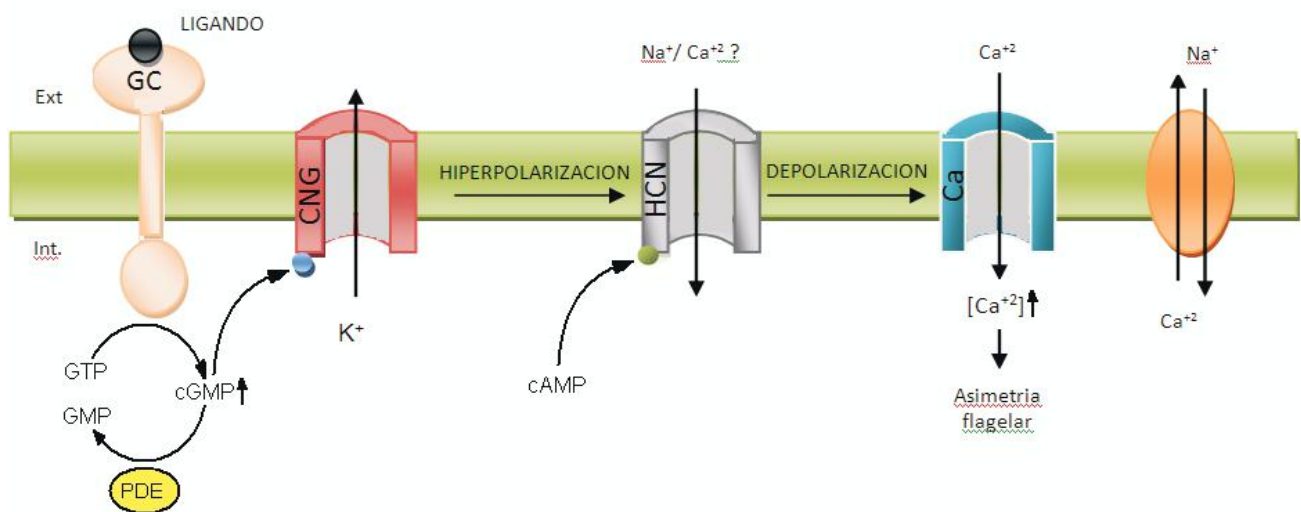
La matriz extracelular de los ovocitos de erizo de mar contiene, entre otros componentes, péptidos pequeños de 10 a 15 aminoácidos conocidos como péptidos activadores espermáticos (SAPs). Estos péptidos difusibles (Ward et al., 1985) inician la comunicación entre los gametos influenciando en la fisiología espermática a través de receptores específicos, casi siempre específicos de especie, de manera que incrementan el metabolismo y el movimiento del espermatozoide (quimocinesis) o

el movimiento del espermatozoide en dirección al ovocito (quimiotaxis). En erizos de mar, hidroides, y ascidia, la quimiotaxis requiere de iones Ca^{+2} (Yoshida et al., 1994). La concentración intracelular de Ca^{+2} en espermatozoides de erizo de mar puede ser modulada por los SAPs, “resact” y/o “speract”.

Speract, un decapeptido extraído de la matriz extracelular de los ovocitos de *Strongylocentrotus purpuratus*, *Lytechinus pictus* y *Hemicentrotus pulcherrimus* fue el primer SAP purificado y caracterizado (Hansbrough & Garbers, 1981). Este péptido estimula la respiración celular, el metabolismo de fosfolípidos y además induce un incremento en las concentraciones intracelulares de GMPc y AMPc y cambios complejos en la permeabilidad de la membrana del espermatozoide del erizo de mar que incluye el influjo de Ca^{+2} y Na^{+} y el eflujo de K^{+} y H^{+} que produce un incremento del pH intracelular

(Darszon et al., 2001). Como speract y resact necesitan concentraciones similares de Ca^{+2} , y que además promueven el movimiento asimétrico del flagelo y reorientan la dirección del espermatozoide, se ha sugerido que estos, y a lo mejor otros péptidos involucrados en la activación espermática, podrían usar mecanismos similares para el control de la concentración de Ca^{+2} intracelular y, por tanto, el control de la quimiotaxis. (Cook et al., 1994). Los diversos resultados sobre la importancia del calcio en la regulación de la quimiotaxis, ha permitido a Kaupp et al., (2006) establecer un modelo básico (Fig. 1) de cómo puede ocurrir este proceso en invertebrados. La unión del quimioattractante al receptor guanil ciclasa (GC) activa la síntesis de GMPc. El aumento consiguiente de GMPc abre los canales CNG selectivos para K^{+} . El eflujo de K^{+} hiperpolariza la membrana y activa los canales de HCN, que permite el influjo de Na^{+} y quizás Ca^{+2} que influye en la despolarización de la mem-

Figura 1. Modelo básico de la señalización celular quimiotáctica por péptidos en erizo de mar²



La sustancia quimioattractante (ligando) activa la guanilciclasa (GC) y promueve la síntesis de cGMP a partir del GTP. cGMP abre el canal CNG selectivo K^{+} , provocando la salida de este ión que hiperpolariza la membrana plasmática. La fosfodiesterasa (PDE) reduce los niveles de cGMP y se incrementa los niveles de cAMP que abre el canal HCN permitiendo la entrada de Na^{+} y quizás también de Ca^{+2} que despolariza la membrana y permite un flujo muy alto de Ca^{+2} que se asocia con el axonema del flagelo espermático que se expresa como un movimiento asimétrico flagelar y el cambio de dirección del espermatozoide hacia el ovocito. Luego el calcio es removido del flagelo espermático a través del cotransporte Ca^{+2} - Na^{+} (Kaupp et al., 2006)

brana que activa los canales Ca^{+2} voltaje dependiente provocando un ingreso masivo de este ion que causa cambios asimétricos en el movimiento del flagelo y lo reorienta hacia la dirección del ovocito. El calcio es removido del flagelo por el intercambio Ca^{+2} - Na^{+} a través de un cotransporte antiport. Es indudable la existen-

cia de una gran variedad de canales y transportadores en las vías de señalización, que están discretamente localizados y enlazados funcionalmente entre sí para permitir que el espermatozoide pueda ubicar al ovocito y que la fecundación sea exitosa.

² Fuente:

QUIMIOTAXIS EN MAMÍFEROS

Para que ocurra la fecundación en mamíferos, los espermatozoides eyaculados deben alcanzar el ovocito que, después de la ovulación, se ha trasladado desde el ovario hasta el oviducto. Los gametos de mamífero antes de establecer el contacto físico requerido para la fecundación, establecen un contacto químico a distancia. Dentro de este último tipo de comunicación se encuadra la quimiotaxis espermática, la que se define como el movimiento direccional de los espermatozoides guiado por un gradiente de concentración de moléculas atractantes, producidas por el ovocito o el microambiente ovular.

Actualmente todavía persiste la idea de que del gran número de espermatozoides eyaculados que llegan, al sitio donde se encuentra el ovocito, son aquellos que adquirieron motilidad, sin ningún mecanismo de orientación. Sin embargo, en estas dos últimas décadas se ha establecido que los espermatozoides de mamíferos poseen además del mecanismo para iniciar la motilidad, dos mecanismos de orientación: la quimiotaxis (Einsebach, 1999) y la termotaxis (Bahat & Einsebach, 2006). Se ha reportado que los espermatozoides de humano (Einsebach, 1999), ratón (Oliveira et al., 1999) y conejo (Fabro et al., 2002) responden quimiotácticamente hacia factores presentes en el fluido folicular, a pesar de esto la quimiotaxis se sigue considerado como un fenómeno enigmático porque solo los espermatozoides capacitados responden a sustancias quimiotácticas (Giojalas et al., 2004), el número pequeño de espermatozoides que responden a señales quimiotácticas plantea dificultades experimentales y a la vez poca credibilidad científica. Aun así, se debe tener en cuenta que las señales específicas en la naturaleza son frecuentemente el resultado de un equilibrio muy fino, muchas veces difícil de detectar experimentalmente (Einsebach, 2007).

Existen numerosos trabajos que sugieren que la motilidad espermática está regulada por factores que están presentes en los fluidos o en las células de los órganos reproductivos masculino o femenino. El plasma seminal humano contiene fluidos secretados por la vesícula seminal, próstata, epidídimo, testículo, glándulas de Cowper y de Littre. Se ha propuesto que los fluidos del epidídimo, vesículas seminales y próstata así como los del tracto genital femenino contienen los factores que afectan la motilidad (Morisawa & Yoshida, 2005). Ha sido reportado que factores del fluido del epidídimo promueven la motilidad y la reacción del acrosoma de los espermatozoides de hámster y cuy (Bavister et al., 1978), además el fluido del epidídimo de hámster también tiene efecto dispersor de las células del cúmulo que rodean al ovocito recién ovulado *in vitro* (Gonzales Figueroa et al., 1986); en el epidídimo humano existe un factor que mantiene la motilidad progresiva (Sheth et al., 1981) y en el plasma seminal de bovino se ha encontrado una proteína que promueve el movimiento

lineal de espermatozoides inmaduros del caput del epidídimo cuando son incubados en presencia de una fosfodiesterasa que mantiene elevado los niveles de AMPc intracelular (Acott & Hoskins 1978).

En relación a los mecanismos de orientación espermática en mamíferos se halla muy poca información. Se han realizado bioensayos para medir la quimiotaxis de espermatozoides humanos *in vitro*, que pueden o no distinguir la quimiotaxis de otros procesos que causan también la acumulación de espermatozoides (quimioicnesis).

Existen pruebas experimentales de acumulación espermática en gradiente ascendente. Está técnica es un análisis macroscópico donde se observa la migración de los espermatozoides desde el lugar menos concentrado al lugar más concentrado de la sustancia atractante acumulándose cerca o en la misma fuente de ella.

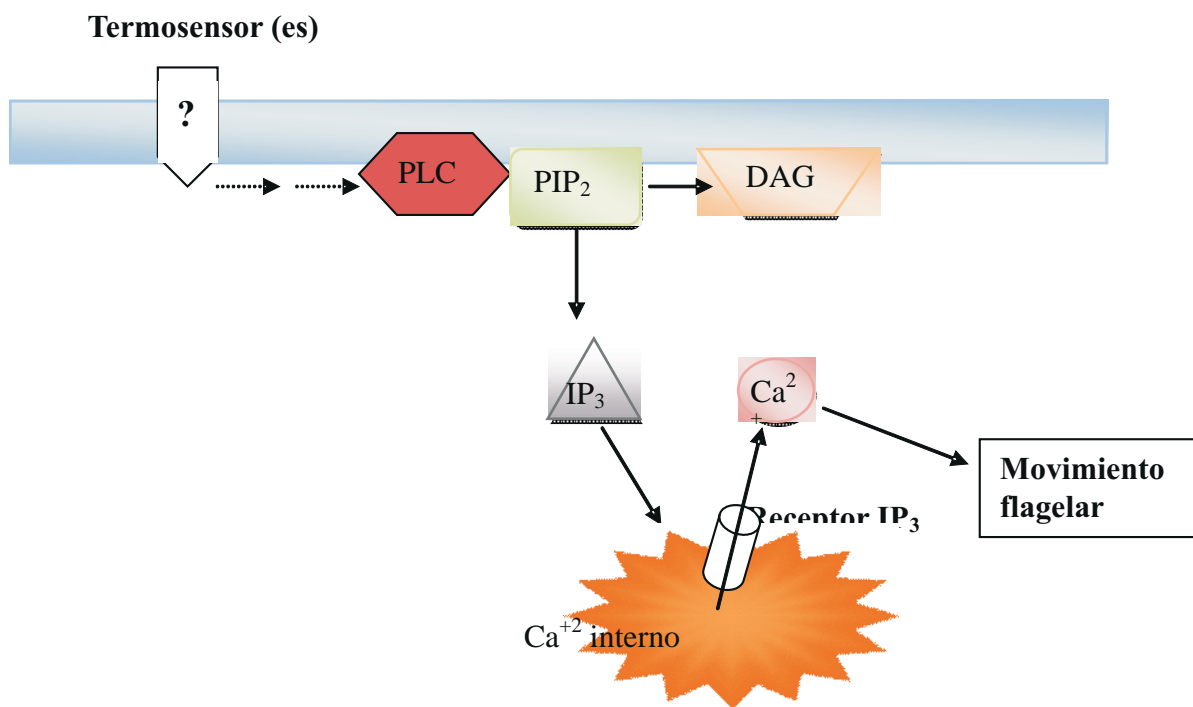
La prueba de acumulación espermática en gradiente descendente, es otro bioensayo que se lleva a cabo en un sistema que contiene una serie de pozos de teflón y capilares. Los pozos se llenan con una concentración adecuada de espermatozoides suspendidos en un medio con la supuesta sustancia atractante y el capilar contiene una solución buffer o la sustancia atractante. Cuando el capilar contiene solo buffer los espermatozoides migran del pozo hacia el capilar en un gradiente descendente en cambio cuando el capilar contiene la sustancia quimiotáctica no se forma gradiente y no se visualiza la migración de los espermatozoides. Esta técnica mide la tendencia del espermatozoide de salir de la sustancia quimiotáctica antes de acumularse cerca a ella. Mediante el uso de este bioensayo, se ha encontrado que el fluido folicular contiene algún tipo de sustancia atractante para espermatozoides humanos (Ralt et al., 1994). Así mismo, se ha reportado migración espermática en respuesta a un gradiente de bourgeonal, un agonista del receptor olfatorio testicular hOR 17-4 que actúa como una sustancia quimiotáctica (Olson & Laska, 2010). Los espermatozoides, *in vitro*, en gradiente ascendente mantienen un movimiento flagelar simétrico en dirección a la fuente del bourgeonal; pero cuando se realiza la prueba de gradiente decreciente, el movimiento flagelar, abruptamente, se vuelve asimétrico reorientándose hacia la fuente de esta sustancia. (Spehr et al., 2004). Por otro lado existe la evidencia que la progesterona contenida en el fluido folicular es parte de las sustancias quimiotácticas que existen en su contenido, los espermatozoides de conejo responden a la progesterona realizando movimiento quimiotáctico y reacción acrosómica, probablemente en forma secuencial (Giojalas 2002). Además, se ha observado que los espermatozoides humanos también manifiestan respuesta quimiotáctica hacia un gradiente de concentración del complejo Progesterona-CBG (Teves et al., 2006). Por otra parte, en mamíferos el fenómeno espermio-quimiotáctico no parece ser específico de la especie, lo cual sugiere que el

ractante sería similar para las distintas especies (Sun et al., 2003).

Giojalas et al., (2004) proponen que por la compleja anatomía y fisiología de las distintas porciones del oviducto, es probable que el fenómeno quimiotáctico ocurra en forma secuencial, donde distintos atrayentes guíen al espermatozoide “paso a paso” hacia el ovocito como fue sugerido por Oliveira et al., (2003). Este fenómeno ocurriría en la vecindad del ovocito (en el ampulla del oviducto), mientras que el transporte entre el istmo oviductal (lugar donde se almacenan y capacitan los espermatozoides), y el sitio de fertilización podría estar mediado por termotaxis (movimiento espermático en favor de un gradiente térmico), como fue demostrado *in vitro* (Bahat et al., 2003). Recientemente Bahat y Einse-

banch (2010) han reportado que la termotaxis en espermatozoides humanos (figura 2) está regulada por el inositol 1,4,5 trifosfato (IP₃), un segundo mensajero de la transducción de señal celular que se produce, junto con el diacilglicerol, por hidrólisis catalizada mediante la fosfolipasa C del fosfatidilinositol 4,5-bifosfato (PIP₂), un fosfolípido de membrana. Su efecto en el entorno celular es la movilización del Ca²⁺, almacenado en el retículo endoplasmático. La falta de comunicación a distancia entre el ovocito y el espermatozoide (mediada por quimiotaxis y/o termotaxis) puede ser una de las causas de infertilidad masculina y/o femenina, por lo tanto, la información sobre éstos fenómenos espermáticos podría utilizarse para mejorar la salud reproductiva del ser humano (Giojalas, 2005).

Figura 2: modelo de una posible vía de señalización de termotaxis en espermatozoides humanos



Un termosensor activa la fosfolipasa (PLC) que hidroliza el fosfatidilinositol 4,5-bifosfato (PIP₂) en inositol 1,4,5 trifosfato (IP₃) y diacilglicerol. El IP₃ activa el receptor en el retículo endoplasmático y provoca la salida de Ca²⁺, lo que induce el movimiento flagelar (Bahat & Einsebach, 2010)

LITERATURA CITADA

- ACOTTTS, HOSKINS, DD.** 1978. Bovine sperm forward sperm motility protein: partial purification. *J Biol Chem* 253: 6744–6750.
- BABCOCK, DF.** 2003. Development. smelling the roses? *Science*. 299(5615):1993-1994
- BAHAT A, GAKAMSKY A, TUR-KASPA I, GIOJALAS LC, EISENBACH, M.** 2003. Thermotaxis of mammalian sperm cells – a potential navigation mechanism in the female genital tract. *Nature Medicine*, 9(2):149-150.
- BAHAT A, EISENBACH, M.** 2006. Sperm thermotaxis. *Mol Cell Endocrinol* 252:115–119.
- BAHAT A, EISENBACH, M.** 2010. Human sperm thermotaxis is mediated by phospholipase C and Inositol Trisphosphate Receptor Ca²⁺ channel. *Biol Reprod*. 82:606-616
- BAVISTER BD, ROGER BJ, YANAGIMACHI, R.** 1978. The effects of cauda epididymal plasma on the motility and acrosome reaction of hamster and guinea pig spermatozoa in vitro. *Biol Reprod* 19: 358–368.
- BELTRAN C, GALINDO BE, RODRÍGUEZ MIRANDA E, SÁNCHEZ, D.** 2007. Signal transduction mechanisms regulating ion fluxes in the sea urchin sperm. *Signal Transd* 7:103-117
- BIBRING T, BAXANDALL J, HARTER, CC.** 1984. Sodium dependent pH regulation in active sea urchin sperm. *Dev. Biol.* 101: 425–435
- COSSON, MP** 1990. Sperm chemotaxis. In *Controls of Sperm Motility: Biological and Clinical Aspects* pp 103-135 Ed. C Gagnon. CRC Press, Boca Raton, FL
- CHRISTEN R, SCHACKMANN RW, SHAPIRO, BM** 1982. Elevation of the intracellular pH activates respiration and motility of sperm of the sea urchin, *Strongylocentrotus purpuratus*. *J. Biol. Chem.* 257: 14881–14890
- CHRISTEN R, SCHACKMANN RW, SHAPIRO, BM.** 1986. Ionic regulation of sea urchin sperm motility, metabolism and fertilizing capacity. *J. Physiol.* 379: 347–365.
- DAKIN WJ, FORDHAM, MCG.** 1924. The chemotaxis of spermatozoas and its questionable occurrence in the animal kingdom. *J. Exp. Biol.*, 28:403-416
- DARSZON A, BELTRAN C, FELIX R, NISHIGAKI T, TREVINO, CL.** 2001. Ion transport in sperm signaling. *Dev. Biol.* 240: 1–14.
- EISENBACH M, TUR-KASPA, I.** 1994. Human sperm chemotaxis is not enigmatic anymore *Fertility and Sterility* 62 233–235
- EISENBACH, M.** 1999. Sperm chemotaxis. *Rev Reprod* 4:56–66.
- EISENBACH M, TUR-KASPA, I.** 1999. Do human eggs attract spermatozoa? *BioEssays* 21:203–210
- EISENBACH, M.** 2007. A Hitchhiker's guide through advances and conceptual changes in chemotaxis. *J. Cell. Physiol.* 213: 574–580
- FABRO G, ROVASIO RA, CIVALERO S, FRENKEL A, CAPLAN R, EISENBACH M, FRIEDRICH BM, JÜLICHER, F.** 2007. Chemotaxis of sperm cells. *Proc Natl Acad Sci USA.* 104(33):13256-13261.
- GIOJALAS, LC.**(2002) Chemotaxis of capacitated rabbit spermatozoa to follicular fluid revealed by a novel directionality-based assay. *Biol Reprod* 67, 1565-1571.
- GIOJALAS LC, ROVASIO RA, FABRO G, GAKAMSKY A, EISENBACH, M.** 2004. Timing of sperm capacitation appears to be programmed according to egg availability in the female genital tract. *Fertil Steril* 82:247–249
- GIOJALAS, LC.** 2005. Transporte del espermatozoide hacia el ovocito mediado por quimiotaxis y termotaxis. XV Jornadas Científicas de la Sociedad de Biología de Córdoba, Argentina
- GONZALES FIGUEROA H, HERRERA E, BARROS, C.** 1986. Actividad biológica de la hialuroidasa del epidídimo. *Rev Ciencias* 74:152-158
- HANSBROUGH JR, GARBERS DL.** 1981. Speract: purification and characterization of a peptide associated with eggs that activates spermatozoa. *J Biol Chem*; 256: 1447–1452.
- JOHNSON CH, CLAPPER DL, WINKLER MM, LEE HC, EPEL, D.** 1983. A volatile inhibitor immobilizes sea urchin sperm in semen by depressing the intracellular pH. *Dev. Biol.* 98: 493–501.
- KAUPP U, KASHIKAR N, WEYAND I.** (2008) Mechanisms of sperm chemotaxis. *Annu Rev Physiol*. 70:93-117.
- KAUPP U, HILDEBRAND E, WEYAND, I.** 2006. Sperm chemotaxis in marine invertebrates: Molecules and Mechanisms. *J. Cell Physiol.* 208:487–494
- KIRKMAN-BROWN JC, SUTTON KA, FLORMAN, HM.** 2003. How to attract a sperm. *Nat Cell Biol.* 5(2):93-96.
- LILLIE, FR.** 1913. Studies of fertilization: The behavior of the spermatozoa of Nereis and Arbacia with special reference to egg-extractives *Journal of Experimental Zoology* 14(4) 515-574
- MILLER, RL.** 1966. Chemotaxis during fertilization in the hydroid *Campanularia*. *Journal of Experimental Zoology* 162 23–44
- MORISAWA M, YOSHIDA, M** 2005. Activation of motility and chemotaxis in the spermatozoa: From invertebrates to humans. *Reproductive Medicine and Biology* 2005; 4: 101–114
- OHTAKE, H.** 1976. Respiratory behavior of sea-urchin spermatozoa II. Sperm-activating substance obtained from egg jelly coat of sea-urchin eggs. *J Exp Zool*: 198: 313–322.

- OLIVEIRA R, TOMASI L, ROVASIO RA, GIOJALAS, LC.** 1999. Increased velocity and induction of chemotactic response in mouse spermatozoa by follicular and oviductal fluids. *J Reprod Fertil.* 115(1):23-27.
- OLSON M, LASKA, M.** 2010. Human male superiority in olfactory sensitivity to the sperm attractant odorant bourgeonal *Chem Senses* 35(5): 427-432
- SPEHR M, SCHWANE K, RIFFELL JA, ZIMMER RK, HATT, H.** 2006. Odorant receptors and olfactorylike signaling mechanisms in mammalian sperm. *Mol Cell Endocrinol* 250:128-136
- RALT D, MANOR M, COHEN-DAYAG A, TURKASPA I, MAKLER A, YULI I, DOR J, BLUMBERG S, MASHIACH S, EISENBACH, M.** 1994. Chemotaxis and hemokinesis of human spermatozoa to follicular factors. *Biol Reprod* 50:774-785.
- RIFFELL JA, KRUG PJ, ZIMMER, RK.** 2002. Fertilization in the sea: the chemical identity of an abalone sperm attractant. *J Exp Biol* 205: 1439-1450
- ROTHSCHILD L, SWANN, MM.** 1951. The fertilization reaction of the sea urchin egg. The probability of a successful sperm-egg collision. *J. Exp. Biol.*, 28:403-416.
- TEVES ME, BARBANO F, GUIDOBALDI HA, SANCHEZ R, MISKAW, GIOJALAS, LC.** 2006. Progesterone at the picomolar range is a chemoattractant for mammalian spermatozoa. *Fertil Steril* 86:745-749.
- SHETH AR, GUNJIKAR AN, SHANK, GV.** 1981. The presence of progressive motility sustaining factor (PMSF) in human epididymis. *Andrologia* 13: 142-146.
- SPEHR M, SCHWANE K, RIFFELL JA, BARBOUR J, ZIMMER RK, NEUHAUS EM, HATT, H.** 2004. Particulate adenylate cyclase plays a key role in human sperm olfactory receptor-mediated chemotaxis. *J Biol Chem* 279:40194-40203.
- SUN F, GIOJALAS LC, ROVASIO RA, TURKASPA I, SANCHEZ R, EISENBACH, M.** 2003. Lack of species specificity in mammalian sperm chemotaxis. *Dev Biol*, 15:423-427.
- SUZUKI, N.** 1990. Structure and function of sea urchin egg jelly molecule. *Zool Sci* 7: 355-370
- WARD GE, BROKAW CJ, GARBERS DL, VACQUIER, VD.** 1985. Chemotaxis of *Arbacia punctulata* spermatozoa to resact, a peptide from the egg jelly layer. *J. Cell Biol.* 101: 2324-2329.
- YOSHIDA M, INABA K, MORISAWA, M.** 1993. Sperm chemotaxis during the process of fertilization in the ascidians *Ciona savignyi* and *Ciona intestinalis*. *Dev Biol* 157: 497-506