



ACESSO ABERTO

Data de Recebimento:

02/07/2023

Data de Aceite:

09/08/2023

Data de Publicação:

21/08/2023

**INTERAÇÃO BIOQUÍMICA ENTRE JUNO E IZUMO1:
UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA PRIMEIRA DÉCADA
DESDE A SUA DESCOBERTA**Renato Massaharu Hassunuma^a, Grazieli Cristina Ramiro^a, Patrícia Carvalho Garcia^a, Sandra Heloisa Nunes Messias^b.^a Universidade Paulista – UNIP, Câmpus Bauru. Rua Luís Levorato, 140 – Chácaras Bauruenses, Bauru - SP, CEP: 17048-290.^b Universidade Paulista – UNIP, Câmpus Paraíso. Rua Vergueiro, 1211, 8º andar – Paraíso, São Paulo – SP, CEP: 01504-001.**RESUMO*****Autor correspondente:**Renato Massaharu Hassunuma,
rhassunuma@gmail.com**Citação:**HASSUNUMA, R.M. et al.
Interação bioquímica entre
juno e izumo1: uma revisão
integrativa da primeira década
desde a sua descoberta. **Revista
Multidisciplinar em Saúde**,
v. 4, n. 1, 2023. <https://doi.org/10.51161/integrar/rem/3861>

Introdução: Após a descoberta em 2014 da proteína Juno em ovócitos, como molécula receptora para a Izumo1 presente em espermatozoides, muito se especulou a respeito dos seus papéis no processo de fecundação. Quase dez anos após a descoberta da Juno, os mecanismos moleculares envolvidos na fertilização ainda não foram descobertos, sendo publicados apenas 15 artigos sobre sua interação bioquímica. **Objetivo:** Apresentar uma revisão integrativa sobre a interação bioquímica entre as proteínas Juno e Izumo1, com a proposta de discutir as principais descobertas desde 2014 e verificar o que pode ser esperado em relação à aplicação dos conhecimentos obtidos. **Material e métodos:** Foi realizada uma busca de artigos científicos em cinco bases de dados: Biblioteca Virtual em Saúde, MEDLINE, LILACS, Portal de Periódicos da CAPES e SciELO, usando os descritores Juno e Izumo1. **Resultados:** A partir dos 103 artigos identificados em um levantamento realizado em junho de 2023, foram selecionados 15 artigos para compor a revisão integrativa sobre o assunto, de acordo com os critérios de inclusão e exclusão determinados. **Conclusões:** A revisão integrativa realizada mostrou que embora Juno e Izumo1 sejam reconhecidas com proteínas essenciais na ligação bioquímica que ocorre entre ovócito II e espermatozoide durante a fecundação, deve haver outras proteínas fusogênicas ainda não descobertas participando deste processo. Futuras pesquisas poderão estabelecer a importância do complexo Juno-Izumo1 em casos de infertilidade e a possibilidade de usar bloqueadores destas proteínas como métodos contraceptivos não hormonais.

Palavras-chave: Fecundação. Juno. Izumo1. Revisão integrativa.**ABSTRACT**

Introduction: After the discovery in 2014 of the Juno protein in oocytes, as a receptor molecule for Izumo1 present in spermatozoa, much has been speculated about its roles in the fertilization process. Almost ten years after Juno's discovery, the molecular mechanisms involved in fertilization have yet to be discovered, with only 15 papers published on their biochemical interaction. **Objective:** To present an integrative review on the biochemical interaction between Juno and Izumo1 proteins, with the proposal to discuss

the main discoveries since 2014 and verify what can be expected in relation to the application of the obtained knowledge. **Material and methods:** A search for scientific articles was carried out in five databases: Virtual Health Library, MEDLINE, LILACS, CAPES Journal Portal and SciELO, using the keywords Juno and Izumo1. **Results:** From the 103 articles identified in a survey carried out in June 2023, 15 articles were selected to compose the integrative review on the subject, according to the determined inclusion and exclusion criteria. **Conclusions:** The integrative review carried out showed that although Juno and Izumo1 are recognized as essential proteins in the biochemical bond that occurs between oocyte II and spermatozoon during fertilization, there must be other still undiscovered Fusogenic proteins participating in this process. Future research may establish the importance of the Juno-Izumo1 complex in cases of infertility and the possibility of using blockers of these proteins as non-hormonal contraceptive methods.

Keywords: Fertilization. Juno. Izumo1. Integrative review.

1 INTRODUÇÃO

O processo de fecundação em mamíferos tem início na união entre os gametas masculino e feminino, resultando em uma série de processos celulares. A compreensão dos mecanismos moleculares relacionados à fertilização pode auxiliar no desenvolvimento de novas estratégias de fertilização e contracepção humanas. No centro do mecanismo molecular da ligação entre espermatozoide e ovócito II estão as proteínas Juno e Izumo1 (ALLINGHAM, FLORIANO, 2021).

A proteína Izumo1 foi descoberta em espermatozoides de camundongos por Inoue, Ikawa, Isotani e Okabe em 2005, os quais cunharam o nome da proteína em homenagem ao templo japonês Izumo dedicado a casamentos. Em humanos, é codificada por um gene localizado no cromossomo 19. Desde a sua descoberta, foi especulada a sua participação no processo de fertilização do ovócito. A Izumo1 faz parte de uma família de quatro membros presentes em mamíferos. As Izumo1, Izumo2 e Izumo3 são exclusivamente expressos nos testículos, enquanto Izumo4 está distribuído por todo organismo (ELLERMAN et al., 2009).

Foi apenas em 2014, quase dez anos após a descoberta da Izumo1, que Bianchi, Doe, Goulding e Wright descobriram que o receptor de folato 4, presente no oolema de ovócitos de camundongos, não era capaz de se ligar ao folato. Os autores observaram que esta proteína era o receptor de ovócitos para a Izumo1, renomeando o receptor de folato 4 como Juno, em homenagem à deusa romana da fertilidade e do casamento. Em humanos, é codificada pelo gene FOLR4 localizado no cromossomo 11 (SALBAUM, KRUGER, KAPPEN, 2013). A Juno, anteriormente denominada como receptor de folato 4 (Folr4), também é membro de uma família de quatro genes, sendo os Folr1, Folr2 e Folr4 presente em mamíferos e Folr3 exclusivo de primatas (GRAYSON, 2015; PETRONELLA, DROUIN, 2014).

A descoberta destas duas proteínas na área de reprodução humana foi muito importante, especialmente porque pesquisadores observaram que ambas são indispensáveis para que o processo de fertilização possa ocorrer, uma vez que o nocaute constitutivo da Juno ou da Izumo1 resulta em camundongos inférteis (BIANCHI et al., 2014; INOUE et al., 2005). A partir dos resultados destas pesquisas, as proteínas Juno e Izumo1 foram consideradas por pesquisadores como componentes centrais na medicina reprodutiva (AYDIN et al. 2016).

Após a descoberta da Juno como receptor da Izumo1, vários artigos foram publicados entre 2014 e 2016, aproximadamente 15 trabalhos de acordo com o levantamento realizado no PubMed® na presente pesquisa. Porém, nos últimos 5 anos, apenas cinco artigos foram publicados em um mesmo levantamento realizado no PubMed®. Desta forma, fica a questão: “Se a descoberta promissora da Juno como receptor da

Izumo1 fora recebida como elemento-chave no mecanismo das interações bioquímicas entre essas proteínas no processo de fecundação, o que levou os cientistas a reduzirem os estudos na área?”.

Assim, o objetivo principal da presente pesquisa foi utilizar o método de pesquisa de revisão integrativa para compreender melhor o andamento das pesquisas sobre a interação entre Juno e Izumo1 e verificar quais limitações foram encontradas na compreensão do papel destas proteínas no processo de fertilização.

2 MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo foi realizado entre junho e julho de 2023 e refere-se a uma pesquisa narrativa bibliográfica de natureza básica, de abordagem qualitativa, cujo objetivo é exploratório, baseada na coleta de dados realizada a partir de fontes secundárias e analisada pelo método de revisão integrativa. A compilação das informações teve como objetivo principal reunir e sintetizar conhecimentos sobre a interação entre as proteínas Juno e Izumo1 de forma sistematizada, ordenada e extensiva.

A pesquisa foi desenvolvida em sete etapas, ordinariamente seguidas. A primeira etapa foi a identificação do tema e formação da questão de pesquisa, sendo estabelecido o tema “Interação bioquímica entre as proteínas Juno e Izumo1”, baseado na seguinte questão norteadora: Quais as principais descobertas relacionadas à interação entre as proteínas Juno e Izumo1 encontradas desde a sua descoberta em 2014?

Na segunda etapa foram estabelecidos os descritores a serem usados na busca dos artigos. Inicialmente foi realizada a busca de palavras-chave disponíveis nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), entretanto os nomes de nenhuma das duas proteínas estavam disponíveis. Foram buscados descritores também no *Medical Subject Headings (Mesh Terms)*, sendo encontrados os descritores “Juno” e “Izumo1”.

A terceira etapa foi a seleção de fontes de dados. Assim, para o levantamento de artigos na literatura, foram realizadas buscas nas seguintes bases de dados: Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), *Medical Literature Analysis and Retrieval System on-line (MEDLINE)*, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Portal de Periódicos da CAPES e *Scientific Electronic Library Online (SciELO)*.

Na quarta etapa, foi realizada a busca de artigos nas bases de dados, sendo utilizada a estratégia de busca avançada com auxílio do operador booleano “AND” para combinar os descritores entre si (“Juno” AND “Izumo1”).

Na quinta etapa, foi realizada a seleção de artigos para amostragem. Foram estabelecidos como critérios de inclusão: 1) artigos publicados em português, inglês ou espanhol; 2) artigos relacionados à temática proposta; 3) artigos disponibilizados na íntegra, publicados e indexados nas referidas bases de dados entre 2014 e 2023. Foram estabelecidos como critérios de exclusão: 1) artigos publicados em outros idiomas diferentes dos definidos; 2) artigos não relacionados à temática proposta; 3) artigos publicados e indexados nas referidas bases de dados fora do período proposto; 4) artigos disponíveis apenas na forma de resumo; 5) artigos repetidos em duas ou mais bases de dados. Vale ressaltar que foi selecionado material publicado a partir de 2014, em função de no referido ano haver a descoberta da proteína Juno como receptora para Izumo1

Na sexta etapa, houve a análise crítica dos artigos selecionados, que consistiu na leitura atenta como preparação para a sétima etapa que consistiu na apresentação da revisão integrativa com a compilação e sistematização dos dados apresentados em forma de fluxograma e quadros.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para a elaboração da revisão integrativa apresentada no atual estudo foram identificados inicialmente 103 artigos em um levantamento realizado em junho de 2023; sendo que destes: 23 artigos estavam presentes no MEDLINE, 14 na BVS, 66 no Portal de Periódicos da CAPES, e nenhum artigo que atendesse os critérios de inclusão da presente pesquisa foi encontrado no LILAC e SciELO.

Dos 103 artigos levantados, foram pré-selecionados 18 artigos. Os demais artigos foram excluídos, de acordo com os seguintes critérios: 1 artigo foi excluído por inadequação do idioma, 66 foram excluídos por divergência ao tema, 18 artigos foram excluídos por estar se repetindo em uma ou mais bases de dados.

Os 18 artigos selecionados foram lidos criteriosamente, sendo 3 artigos excluídos por apresentarem conteúdo divergente ao tema, ficando no final com 15 artigos para compor a revisão integrativa apresentada nesta pesquisa. Os resultados referentes às etapas do levantamento bibliográfico estão sumarizados no Quadro 1.

Quadro 1: – Resultados referentes às etapas do levantamento bibliográfico.

| Etapa | Resultado |
|---------------|--|
| Identificação | MEDLINE: N = 23 BVS: N = 14 CAPES: N = 66 LILACS: N = 0 SciELO: N = 0 Total: N = 103 |
| Triagem | Artigos excluídos por inadequação do idioma: N = 1 Artigos excluídos por divergência ao tema: N = 66 Artigos excluídos por repetição em bases de dados: N = 18 Artigos pré-selecionados: N = 18 |
| Elegibilidade | Artigos excluídos por divergência ao tema após leitura do artigo: N = 3 |
| Inclusão | Artigos incluídos na revisão integrativa: N = 15 |

Fonte: Autores, 2023.

Assim, a amostra final da revisão integrativa foi composta por 15 artigos científicos, selecionados pelos critérios de inclusão e exclusão estabelecidos previamente. Dos artigos selecionados, todos estavam disponíveis no MEDLINE, 14 estavam disponíveis também no Portal de Periódicos da CAPES e 2 também estavam disponíveis na BVS. Não foram encontrados artigos nas demais bases de dados, conforme mencionado anteriormente. O Quadro 2 apresenta os artigos selecionados.

Quadro 2 – Artigos selecionados para a revisão integrativa da interação entre Juno e Izumo1.

| Artigo | Ano | Autores | Título | Base de dados |
|--------|------|--|---|-----------------------|
| 1 | 2014 | Bianchi et al. | Juno is the egg Izumo receptor and is essential for mammalian fertilization. | MEDLINE/CAPES |
| 2 | 2014 | Chalbi et al. | Binding of sperm protein Izumo1 and its egg receptor Juno drives Cd9 accumulation in the intercellular contact area prior to fusion during mammalian fertilization. | MEDLINE/CAPES |
| 3 | 2014 | Gupta | Unraveling the intricacies of mammalian fertilization. | MEDLINE/CAPES/ BVS |
| 4 | 2014 | Klinovska, Sebkova, Dvorakova-Hortova. | Sperm-egg fusion: a molecular enigma of mammalian reproduction. | MEDLINE/CAPES |
| 5 | 2015 | Bianchi, Wright | Cross-species fertilization: the hamster egg receptor, Juno, binds the human sperm ligand, Izumo1. | MEDLINE/CAPES |
| 6 | 2016 | Aydin et al. | Molecular architecture of the human sperm IZUMO1 and egg JUNO fertilization complex. | MEDLINE/CAPES |
| 7 | 2016 | Kato et al. | Structural and functional insights into IZUMO1 recognition by JUNO in mammalian fertilization. | MEDLINE/BVS/ CAPES |
| 8 | 2016 | Ohto et al. | Structure of IZUMO1-JUNO reveals sperm-oocyte recognition during mammalian fertilization. | MEDLINE/CAPES |
| 9 | 2016 | Wright, Bianchi | The challenges involved in elucidating the molecular basis of sperm-egg recognition in mammals and approaches to overcome them. | MEDLINE/CAPES |
| 10 | 2017 | Inoue | Novel insights into the molecular mechanism of sperm-egg fusion via IZUMO1. | MEDLINE/CAPES |
| 11 | 2019 | Jean et al. | JUNO, the receptor of sperm IZUMO1, is expressed by the human oocyte and is essential for human fertilisation. | MEDLINE |
| 12 | 2020 | Fujihara et al. | Spermatozoa lacking Fertilization Influencing Membrane Protein (FIMP) fail to fuse with oocytes in mice. | MEDLINE/CAPES |
| 13 | 2022 | Nakajima et al. | Live imaging-based assay for visualising species-specific interactions in gamete adhesion molecules. | MEDLINE/CAPES |
| 14 | 2022 | Stepanenko et al. | In silico docking analysis for blocking JUNO-IZUMO1 interaction identifies two small molecules that block in vitro fertilization. | MEDLINE/CAPES |
| 15 | 2022 | Vondrakova et al. | MAIA, Fc receptor-like 3, supersedes JUNO as IZUMO1 receptor during human fertilization. | MEDLINE/CAPES |

Fonte: Autores, 2023.

O Quadro 3 apresenta uma síntese dos principais resultados observados nos estudos selecionados na pesquisa.

Quadro 3 – Síntese dos resultados apresentados nos artigos selecionados.

| Autores | Principais resultados |
|--|--|
| Bianchi et al. (2014) | O receptor de folato 4, presente em ovócitos, é descoberto como receptor para a proteína Izumo1 de espermatozoides e é renomeada de Juno. Observou-se também a eliminação de Juno no oolemma de ovócitos após a fertilização, sugerindo um mecanismo de prevenção à poliespermia |
| Chalbi et al. (2014) | A proteína Cd9 é acumulada durante o processo de fecundação na área de adesão do ovócito com o espermatozoide, junto à Juno; sugerindo a participação da Cd9 no mecanismo de interação entre Juno-Izumo1 |
| Gupta (2014) | Os autores apresentam uma breve revisão de literatura, especialmente baseada nos artigos sobre a Izumo1 publicados antes de 2014, reforçando a importância de futuras pesquisas para compreender melhor o papel da Juno no processo de fecundação e no desenvolvimento de futuros métodos contraceptivos. |
| Klinovska, Sebkova, Dvorakova-Hortova (2014) | Além Juno e Izumo1, existem várias outras proteínas que participam do processo de fertilização como a SLLP1 (Sperm Lysozyme-Like Acrosomal Protein), SAS1B (Sperm Acrosomal SLLP1 Binding), integrinas, tetraspaninas, entre outras. Além disso, questiona-se o papel das Juno e Izumo1 por não serem proteínas fusogênicas. |
| Bianchi, Wright (2015) | A interação Juno-Izumo1 não é espécie específica, uma vez que os autores observaram a ligação da Juno de hamster dourado com a Izumo1 humana. |
| Aydin et al. (2016) | Foram desvendadas as estruturas cristalinas da Juno e Izumo1 e do complexo formado entre elas. A partir dos resultados dessa pesquisa foi possível compreender as ligações químicas que ocorrem entre essas moléculas. |
| Kato et al. (2016) | A análise da estrutura cristalina da Juno mostrou que um resíduo de triptofano exposto na superfície da proteína é necessária para a ligação com espermatozoides. |
| Ohto et al. (2016) | A análise da estrutura cristalina da Juno e Izumo1 mostrou que um grampo beta na região central da IZUMO1 cria uma plataforma principal para a superfície do sítio de ligação da Juno. Estas superfícies complementares permitem a formação de interações hidrofóbicas e do tipo van der Waals no complexo. |
| Wright, Bianchi (2016) | Uma revisão de literatura mostrou que a Juno e Izumo1 são as únicas proteínas descobertas até a data da publicação que podem ser consideradas essenciais para a fertilização, porém não são suficientes para permitir a fusão dos gametas. Assim, especulou-se que outras proteínas estejam envolvidas no mecanismo de fecundação. |
| Inoue (2017) | Uma revisão de literatura semelhante à realizada por Wright e Bianchi (2016) reforçou a necessidade de pesquisas de outras proteínas relacionadas ao processo de fusão entre espermatozoide e ovócito, que possam participar da fecundação junto à Juno e Izumo1. |
| Jean et al. (2019) | Confirmou-se a presença da Juno em ovócitos humanos, e sugere-se que o mecanismo de interação entre Juno e Izumo1 seja semelhante ao observado em camundongos. |

Continuando Quadro 3

| | |
|--------------------------|---|
| Fujihara et al. (2020) | Foi descoberto que a proteína de membrana influenciadora de fertilização (FIMP) é uma proteína transmembrana específica de espermatozoides necessária para a fusão dos gametas em camundongos. |
| Nakajima et al. (2022) | A combinação de Juno e Izumo1 de diferentes espécies sugeriu que estas proteínas não desempenham papel essencial na prevenção da fertilização de gametas de animais de espécies diferentes. |
| Stepanenko et al. (2022) | Estudo <i>in silico</i> de docagem molecular e estudo <i>in vitro</i> demonstraram que duas moléculas denominadas Z786028994 e Z1290281203 são capazes de inibir a ligação entre Juno e Izumo1, sugerindo a possibilidade de utilização das mesmas como moléculas contraceptivas. |
| Vondrakova et al. (2022) | A proteína MAIA estabelece uma interação altamente estável com o complexo Juno-Izumo1, permitindo a fusão dos gametas. |

Fonte: Autores, 2023.

A revisão integrativa sobre a interação bioquímica da Juno e Izumo1 permitiu construir um panorama dos principais avanços científicos sobre o assunto, bem como estabelecer perspectivas para novas pesquisas e futuras descobertas.

A história destas importantes proteínas na área de Reprodução Humana começa em 2005 com a descoberta da proteína Izumo1 descoberta em espermatozoides de camundongos por Inoue, Ikawa, Isotani e Okabe. Como esta proteína demonstrou ser essencial para o processo de fertilização, uma vez que o nocaute de seu gene causa a infertilidade do animal, inicia-se a partir desta descoberta uma corrida entre os pesquisadores em busca de novas proteínas.

Levou-se quase uma década para que, em 2014, Bianchi, Doe, Goulding e Wright descobrissem que a Juno, presente no oolema de ovócitos de camundongos. Esta proteína já era de conhecimento dos cientistas com o nome de receptor de folato 4, que interessadamente não era capaz de se ligar ao folato.

A partir da descoberta da Juno houve um crescimento substancial de pesquisas sobre estas duas proteínas, sendo que as ligações químicas formadas durante a criação do complexo Juno-Izumo1 foram resolvidas a partir de análises da estrutura cristalina do complexo desenvolvidas por Aydin et al. (2016) e Kato et al. (2016).

Entretanto, foi observado que embora a Juno e Izumo1 sejam essenciais para que o processo de fertilização ocorra, nenhuma destas proteínas possui propriedades fusogênicas (BIANCHI; DOE; GOULDING, WRIGHT, 2014; INOUE; IKAWA; ISOTANI; OKABE, 205). Assim, começa uma nova corrida em busca de novas proteínas. Aparentemente, outras moléculas são necessárias além da Juno e Izumo1 para que a fertilização ocorra.

Embora o complexo Juno-Izumo1 seja reconhecido como um par de moléculas de adesão presentes em ovócitos e espermatozoides, respectivamente, pesquisas indicaram que existem várias outras proteínas envolvidas no processo de fecundação, com diferentes funções neste processo, conforme resumido no Quadro 4.

Quadro 4 – Algumas proteínas presentes em espermatozoides e ovócitos II que participam da fecundação.

| Proteínas presentes em espermatozoides | | | |
|---|--|---|-----------------------------------|
| Abreviatura | Nome | Função | Citação |
| Acrosina | Acrosina | Facilitar a penetração do espermatozoide no ovócito, por ação proteolítica | TRANDER et al., 2000 |
| CRISP1 e 2 | Proteínas secretadas ricas em cistina 1 e 2 | Proteínas de adesão com a superfície de ovócitos | COHEN et al., 2008 |
| DCST1 e 2 | Proteínas transmembrana contendo 7 domínios expressas em dendrócitos 1 e 2 | Proteínas necessárias para a fusão entre espermatozoide-ovócito II | INOUE; HAGIHARA; WADA, 2021 |
| AQN-3 e AWN | Espermadesinas AQN-3 e AWN | Proteínas presentes no trato genital masculino que se aderem aos espermatozoides e podem funcionar como receptores para zona pelúcida | TÖPFER-PETERSEN et al., 1998 |
| FIMP | Proteína de membrana influenciadora de fertilização | Proteína necessária para fusão de gametas | FUJIHARA et al., 2020 |
| SLLP1 | Proteína associada à membrana plasmática 1 | Proteína de adesão que se liga à SAS1B de ovócitos | SACHDEV et al., 2012 |
| SOF1 | Proteína de fusão espermatozoide-ovócito requerida 1 | Proteína necessária para fusão de gametas | NODA et al., 2020 |
| SPACA4 | Proteína associada ao acrossomo espermático 4 e 6 | Proteína necessária para a penetração na zona pelúcida | FUJIHARA et al., 2021 |
| SPACA6 | Proteína associada ao acrossomo espermático 6 | Proteína necessária para fusão de gametas | NODA et al., 2020 |
| SPAM1 ou PH-20 | Molécula de adesão de espermatozoides 1 ou proteína hialuronidase-20 | Desempenha função primária de hialuronidase degradando a corona radiata e função secundária de união com a zona pelúcida | HUNNICUTT, PRIMAKOFF, MYLES, 1996 |
| TMEM95 | Proteína transmembrana 95 | Proteína necessária para fusão de gametas | NODA et al., 2020 |
| Zonadesina | Zonadesina | Adesão do espermatozoide à zona pelúcida de ovócitos | LEA; SIVASHANMUGAM; O'RAND, 2001 |
| Proteínas presentes em ovócitos | | | |
| ADAM-2 | Desintegrina e metaloprotease-2 | Proteína que se liga à integrina $\alpha 6\beta 1$ | CHEN et al., 1999 |
| CD9 | Cluster de diferenciação 9 | Proteína necessária para fusão de gametas | ELLERMAN et al., 2003 |
| $\alpha 6\beta 1$ | Integrina $\alpha 6\beta 1$ | Proteína que se liga à CD9 | CHEN et al., 1999 |
| SAS1B | Receptor da SLLP1 do acrossomo espermático | Proteína de adesão de que se liga à SLLP1 de espermatozoides | SACHDEV et al., 2012 |

Fonte: Autores, 2023.

4 CONCLUSÃO

A descoberta da proteína Juno em ovócitos de camundongos em 2014 foi recebida calorosamente como um avanço científico promissor na área de Reprodução Humana. Surgiram várias publicações sobre as proteínas envolvidas. Entretanto, quase uma década após a sua descoberta, os mecanismos moleculares envolvidos na fusão dos gametas ainda são desconhecidos.

A revisão integrativa realizada na presente pesquisa mostrou que já são conhecidas as interações bioquímicas envolvidas na formação do complexo Juno-Izumo1. Entretanto, devido ao fato de elas não serem fusogênicas, especula-se que outras proteínas possam participar dos eventos moleculares da fertilização para permitir a fusão entre ovócito II e espermatozoide.

Espera-se que nesta corrida em busca de novas proteínas envolvidas na fecundação possam ser descobertos os mecanismos bioquímicos envolvidos na união dos gametas. Assim poderá ser possível compreender melhor a etiologia das infertilidades masculina e feminina. Espera-se também que possam ser desenvolvidos novos métodos contraceptivos não hormonais, como por exemplo, bloqueadores de Juno ou Izumo1, que possam apresentar menos ou nenhum efeito colateral em homens e mulheres.

CONFLITO DE INTERESSE

Não há conflito de interesse na presente pesquisa.

REFERÊNCIAS

- ALLINGHAM, J.; FLORIANO, W. B. Genetic diversity in the IZUMO1-JUNO protein-receptor pair involved in human reproduction. **PLoS One**, v. 16, n. 12, p. e0260692, 2021 Dec. 8. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8654184/>. Acesso em: 16 jun 2023.
- AYDIN, H.; SULTANA, A.; LI, S.; THAVALINGAM, A.; LEE, J. E. Molecular architecture of the human sperm IZUMO1 and egg JUNO fertilization complex. **Nature**, v. 534, n. 7608, p. 562-5, 2016 Jun. 23. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5319863/>. Acesso em: 16 jun. 2023.
- BIANCHI, E.; WRIGHT, G. J. Cross-species fertilization: the hamster egg receptor, Juno, binds the human sperm ligand, Izumo1. **Philos Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.**, v. 370, n. 1661, p. 20140101, 2015 Feb. 5. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4275915/>. Acesso em: 18 jun. 2023.
- BIANCHI, E.; DOE, B.; GOULDING, D.; WRIGHT, G. J. Juno is the egg Izumo receptor and is essential for mammalian fertilization. **Nature**, v. 508, n. 7497, p. 483-7, 2014 Apr. 24. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3998876/>. Acesso em: 15 jun. 2023.
- CHALBI, M.; BARRAUD-LANGE, V.; RAVAUX, B.; HOWAN, K.; RODRIGUEZ, N.; SOULE, P.; NDZOU, A.; BOUCHEIX, C.; RUBINSTEIN, E.; WOLF, J. P.; ZIYYAT, A.; PEREZ, E.; PINCET, F.; GOURIER, C. Binding of sperm protein Izumo1 and its egg receptor Juno drives Cd9 accumulation in the intercellular contact area prior to fusion during mammalian fertilization. **Development**, v. 141, n. 19, p. 3732-9, 2014 Oct. Disponível em: <https://journals.biologists.com/dev/article/141/19/3732/46457/Binding-of-sperm-protein-Izumo1-and-its-egg>. Acesso em: 18 jun. 2023.
- CHEN, M. S.; TUNG, K. S.; COONROD, S. A.; TAKAHASHI, Y.; BIGLER, D.; CHANG, A.;

YAMASHITA, Y.; KINCADE, P. W.; HERR, J. C.; WHITE, J. M. Role of the integrin-associated protein CD9 in binding between sperm ADAM 2 and the egg integrin alpha6beta1: implications for murine fertilization. **Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.**, v. 96, n. 21, p. 11830-5, 1999 Oct. 12. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC18372/>. Acesso em: 20 jun. 2023.

COHEN, D. J.; BUSO, D.; DA ROS, V.; ELLERMAN, D. A.; MALDERA, J. A.; GOLDWEIC, N.; CUASNICU, P. S. Participation of cysteine-rich secretory proteins (CRISP) in mammalian sperm-egg interaction. **Int. J. Dev. Biol.**, v. 52, n. 5-6, p. 737-42, 2008. Disponível em: <https://ijdb.ehu.es/article/072538dc>. Acesso em: 20 jun. 2023.

ELLERMAN, D. A.; PEI, J.; GUPTA, S.; SNELL, W. J.; MYLES, D.; PRIMAKOFF, P. Izumo is part of a multiprotein family whose members form large complexes on mammalian sperm. **Mol. Reprod. Dev.**, v. 76, n. 12, p. 1188-99, 2009 Dec. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3779078/>. Acesso em: 16 jun. 2023.

FUJIHARA, Y.; HERBERG, S.; BLAHA, A.; PANSER, K.; KOBAYASHI, K.; LARASATI, T.; NOVATCHKOVA, M.; THEUSSL, H. C.; OLSZANSKA, O.; IKAWA, M.; PAULI, A. The conserved fertility factor SPACA4/Bouncer has divergent modes of action in vertebrate fertilization. **Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.**, v. 118, n. 39, p. e2108777118, 2021 Sep. 28. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8488580/>. Acesso em: 18 jun. 2023.

FUJIHARA, Y.; LU, Y.; NODA, T.; OJI, A.; LARASATI, T.; KOJIMA-KITA, K.; YU, Z.; MATZUK, R. M.; MATZUK, M. M.; IKAWA, M. Spermatozoa lacking Fertilization Influencing Membrane Protein (FIMP) fail to fuse with oocytes in mice. **Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.**, v. 117, n. 17, p. 9393-400, 2020 Apr. 28. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7196805/>. Acesso em: 18 jun. 2023.

GRAYSON, P. Izumo1 and Juno: the evolutionary origins and coevolution of essential sperm-egg binding partners. **R. Soc. Open Sci.**, v. 2, n. 12, p. 150296, 2015 Dec. 16. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4807442/>. Acesso em: 16 jun. 2023.

GUPTA, S. K. Unraveling the intricacies of mammalian fertilization. **Asian J. Androl.**, v. 16, n. 6, p. 801-2, 2014 Nov.-Dec. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4236316/>. Acesso em: 18 jun. 2023.

HUNNICUTT, G. R.; PRIMAKOFF, P.; MYLES, D. G. Sperm surface protein PH-20 is bifunctional: one activity is a hyaluronidase and a second, distinct activity is required in secondary sperm-zona binding. **Biol. Reprod.**, v. 55, n. 1, p. 80-6, 1996 Jul. Disponível em: <https://academic.oup.com/biolreprod/article/55/1/80/2760610>. Acesso em: 20 jun. 2023.

INOUE, N. Novel insights into the molecular mechanism of sperm-egg fusion via IZUMO1. **J. Plant Res.**, v. 130, n. 3, p. 475-8, 2017 May. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10265-016-0895-z>. Acesso em: 18 jun. 2023.

INOUE, N.; HAGIHARA, Y.; WADA, I. Evolutionarily conserved sperm factors, DCST1 and DCST2, are required for gamete fusion. **Elife**, v. 10, p. e66313, 2021 Apr. 19. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8055269/>. Acesso em: 18 jun. 2023.

INOUE, N.; IKAWA, M.; ISOTANI, A.; OKABE, M. The immunoglobulin superfamily protein Izumo is required for sperm to fuse with eggs. **Nature**, v. 434, n. 7030, p. 234-8, 2005 Mar. 10. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nature03362>. Acesso em: 15 jun. 2023.

- JEAN, C.; HAGHIGHIRAD, F.; ZHU, Y.; CHALBI, M.; ZIYYAT, A.; RUBINSTEIN, E.; GOURIER, C.; YIP, P.; WOLF, J. P.; LEE, J. E.; BOUCHEIX, C.; BARRAUD-LANGE, V. JUNO, the receptor of sperm IZUMO1, is expressed by the human oocyte and is essential for human fertilisation. **Hum. Reprod.**, v. 34, n. 1, p. 118-26, 2019 Jan. 1. Disponível em: <https://academic.oup.com/humrep/article/34/1/118/5231497>. Acesso em: 18 jun. 2023.
- KATO, K.; SATOUH, Y.; NISHIMASU, H.; KURABAYASHI, A.; MORITA, J.; FUJIHARA, Y.; OJI, A.; ISHITANI, R.; IKAWA, M.; NUREKI, O. Structural and functional insights into IZUMO1 recognition by JUNO in mammalian fertilization. **Nat. Commun.**, v. 7, p. 12198, 2016 Jul. 15. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4947182/>. Acesso em: 18 jun. 2023.
- KLINOVSKA, K.; SEBKOVA, N.; DVORAKOVA-HORTOVA, K. Sperm-egg fusion: a molecular enigma of mammalian reproduction. **Int. J. Mol. Sci.**, v. 15, n. 6, p. 10652-68, 2014 Jun. 13. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4100174/>. Acesso em: 18 jun. 2023.
- LEA, I. A.; SIVASHANMUGAM, P.; O'RAND, M. G. Zonadhesin: characterization, localization, and zona pellucida binding. **Biol. Reprod.**, v. 65, n. 6, p. 1691-700, 2001 Dec. Disponível em: <https://academic.oup.com/biolreprod/article/65/6/1691/2723305>. Acesso em: 20 jun. 2023.
- NAKAJIMA, K. P.; VALANSI, C.; KURIHARA, D.; SASAKI, N.; PODBILEWICZ, B.; HIGASHIYAMA, T. Live imaging-based assay for visualising species-specific interactions in gamete adhesion molecules. **Sci. Rep.**, v. 12, n. 1, p. 9609, 2022 Jun. 10. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9187738/>. Acesso em: 18 jun. 2023.
- NODA, T.; LU, Y.; FUJIHARA, Y.; OURA, S.; KOYANO, T.; KOBAYASHI, S.; MATZUK, M. M.; IKAWA, M. Sperm proteins SOF1, TMEM95, and SPACA6 are required for sperm-oocyte fusion in mice. **Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.**, v. 117, n. 21, p. 11493-502, 2020 May 26. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7261011/>. Acesso em: 18 jun. 2023.
- OHTO, U.; ISHIDA, H.; KRAYUKHINA, E.; UCHIYAMA, S.; INOUE, N.; SHIMIZU, T. Structure of IZUMO1-JUNO reveals sperm-oocyte recognition during mammalian fertilization. **Nature**, v. 534, n. 7608, p. 566-9, 2016 Jun. 23. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nature18596>. Acesso em: 18 jun. 2023.
- PETRONELLA, N.; DROUIN, G. Purifying selection against gene conversions in the folate receptor genes of primates. **Genomics**, v. 103, n. 1, p. 40-7, 2014 Jan. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0888754313001997>. Acesso em: 16 jun. 2023.
- SACHDEV, M.; MANDAL, A.; MULDER, S.; DIGILIO, L. C.; PANNEERDOSS, S.; SURYAVATHI, V.; PIRES, E.; KLOTZ, K. L.; HERMENS, L.; HERRERO, M. B.; FLICKINGER, C. J.; VAN DUIN, M.; HERR, J. C. Oocyte specific oolemmal SAS1B involved in sperm binding through intra-acrosomal SLLP1 during fertilization. **Dev. Biol.**, v. 363, n. 1, p. 40-51, 2012 Mar. 1. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3307385/>. Acesso em: 20 jun. 2023.
- SALBAUM, J. M.; KRUGER, C.; KAPPEN, C. Mutation at the folate receptor 4 locus modulates gene expression profiles in the mouse uterus in response to periconceptional folate supplementation. **Biochim. Biophys. Acta.**, v. 1832, n. 10, p. 1653-61, 2013 Oct. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3770181/>. Acesso em: 17 jun. 2023.

STEPANENKO, N.; WOLK, O.; BIANCHI, E.; WRIGHT, G. J.; SCHACHTER-SAFRAI, N.; MAKEDONSKI, K.; OURO, A.; BEN-MEIR, A.; BUGANIM, Y.; GOLDBLUM, A. In silico docking analysis for blocking JUNO-IZUMO1 interaction identifies two small molecules that block in vitro fertilization. **Front. Cell Dev. Biol.**, v. 10, p. 824629, 2022 Apr. 5. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9037035/>. Acesso em: 18 jun. 2023.

TÖPFER-PETERSEN, E.; ROMERO, A.; VARELA, P. F.; EKHLASI-HUNDRIESER, M.; DOSTÁLOVÁ, Z.; SANZ, L.; CALVETE, J. J. Spermadhesins: a new protein family. Facts, hypotheses and perspectives. **Andrologia**, v. 30, n. 4-5, p. 217-24, 1998 Aug.-Sep. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1439-0272.1998.tb01163.x>. Acesso em: 20 jun. 2023.

TRANTER, R.; READ, J. A.; JONES, R.; BRADY, R. L. Effector sites in the three-dimensional structure of mammalian sperm beta-acrosin. **Structure**, v. 8, n. 11, p. 1179-88, 2000 Nov. 15. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0969212600005232>. Acesso em: 20 jun 2023.

VONDRAKOVA, J.; FROLIKOVA, M.; DED, L.; CERNY, J.; POSTLEROVA, P.; PALENIKOVA, V.; SIMONIK, O.; NAHACKA, Z.; BASUS, K.; VALASKOVA, E.; MACHAN, R.; PACEY, A.; HOLUBCOVA, Z.; KOUBEK, P.; EZROVA, Z.; PARK, S.; LIU, R.; PARTHA, R.; CLARK, N.; NEUZIL, J.; IKAWA, M.; ERICKSON, K.; LAM, K. S.; MOORE, H.; KOMRSKOVA, K. MAIA, Fc receptor-like 3, supersedes JUNO as IZUMO1 receptor during human fertilization. **Sci. Adv.**, v. 8, n. 36, p. eabn0047, 2022 Sep. 9. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9451160/>. Acesso em: 18 jun. 2023.

WRIGHT, G. J.; BIANCHI, E. The challenges involved in elucidating the molecular basis of sperm-egg recognition in mammals and approaches to overcome them. **Cell Tissue Res.**, v. 363, n. 1, p. 227-35, 2016 Jan. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4700105/>. Acesso em: 18 jun. 2023.