

Andrologie (2011) 21:175-185  
DOI 10.1007/s12610-011-0135-2

REVUE / REVIEW

# Testostérone et contrôle central de l'érection

## Testosterone in the central control of penile erection

K. Raskin · S. Mhaouty-Kodja

Reçu le 10 février 2011 ; accepté le 21 avril 2011  
© SALF et Springer-Verlag France 2011

**Résumé** La testostérone orchestre l'organisation périnatale et l'activation adulte des structures nerveuses cérébrales et spinales impliquées dans l'expression du comportement sexuel mâle. Cette revue décrit brièvement les différents effets de la testostérone dans la régulation de la motivation sexuelle et de l'érection, et les modèles génétiques générés, jusqu'à présent, dans le but d'élucider ses mécanismes d'action centraux. *Pour citer cette revue : Andrologie 21 (2011).*

**Mots clés** Testostérone · Récepteur des androgènes · Système nerveux · Comportement sexuel · Érection

**Abstract** Testosterone orchestrates the perinatal organization and activation of cerebral and spinal neuronal structures involved in the expression of male sexual behaviour in adults. The present review briefly describes testosterone effects in the regulation of sexual motivation and erection, as well as the genetic models developed to date in order to unravel its central mechanisms of action. *To cite this journal: Andrologie 21 (2011).*

**Keywords** Testosterone · Androgen receptor · Nervous system · Sexual behaviour · Erection

### Introduction

Chez les mammifères, le comportement sexuel mâle comprend une phase précopulatoire (motivationnelle ou appétitive) et une phase copulatoire (ou consommatoire) menant in fine à l'éjaculation. Au cours de la phase pré-

copulatoire, les rongeurs mâles reniflent les parties génitales des femelles, émettent des vocalisations ultrasonores, marquent à l'urine leur territoire et montrent une nette préférence pour les femelles en oestrus (ou réceptives). Au cours de la phase consommatoire, le mâle réalise des montes suivies d'intromissions pendant lesquelles il effectue des mouvements de va-et-vient correspondant aux poussées pelviennes rythmiques.

L'érection induite lors de l'accouplement est essentielle au succès de la reproduction sexuée. Elle consiste en une relaxation des vaisseaux sanguins dans le corps caverneux (et spongieux) et une contraction des muscles périnéaux, situés à la base du pénis. L'érection résulte d'interactions complexes entre les systèmes nerveux central et périphérique, sous l'influence de la testostérone et de ses métabolites [1]. Jusqu'à présent, ce sont les mécanismes impliqués dans la relaxation vasculaire du corps caverneux qui ont été le plus étudiés. Ces travaux ont permis un progrès considérable dans le traitement pharmacologique de la dysfonction érectile au cours de la dernière décennie. L'utilisation répandue d'inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5, favorisant la relaxation du corps caverneux, en est la meilleure illustration [2–4]. Cependant, une proportion non négligeable de patients atteints de dysfonctions érectiles ne répondent pas de façon satisfaisante à ces molécules [4,5]. Or, les mécanismes sous-tendant le contrôle central de l'érection restent encore méconnus. La présente revue résume l'état des connaissances actuelles relatif au contrôle central du comportement sexuel chez le rongeur, en accordant une attention toute particulière aux mécanismes d'action de la testostérone dans la régulation de la fonction érectile.

### Circuits neuronaux impliqués dans la régulation de la fonction érectile

L'érection est déclenchée pendant la phase motivationnelle par les stimuli essentiellement olfactifs et auditifs chez les rongeurs. L'information est intégrée tout d'abord au sein de régions cérébrales limbiques et hypothalamiques et du tronc

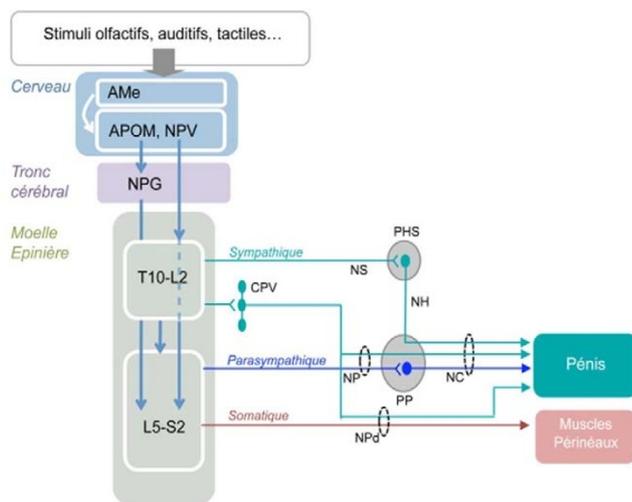
K. Raskin (✉) · S. Mhaouty-Kodja (✉)  
Laboratoire de physiopathologie des maladies  
du système nerveux central, UMR CNRS 7224,  
université Pierre-et-Marie-Curie, 9, quai Saint-Bernard,  
bâtiment B, 2<sup>e</sup> étage, F-75005 Paris, France  
e-mail : kalina.raskin@snv.jussieu.fr,  
sakina.mhaouty-kodja@snv.jussieu.fr

cérébral (Fig. 1). Les expériences de lésion ou de stimulation électrique chez le rongeur ont permis d'établir un lien entre ces structures et la réponse génitale mâle. Parmi elles, on peut citer l'amygdale médiane, l'aire préoptique médiane et le noyau paraventriculaire de l'hypothalamus, et le noyau paragigantocellulaire du tronc cérébral [1,6]. Pour exemple, la stimulation électrique de l'aire préoptique médiane ou de la portion parvocellulaire du noyau paraventriculaire déclenche l'érection chez le rat mâle [6–9]. A contrario, la lésion du noyau paraventriculaire diminue la proportion des intromissions [10], tandis que la lésion bilatérale du noyau paragigantocellulaire lève l'inhibition tonique exercée in copula sur les corps caverneux et spongieux [11].

L'information est ensuite relayée depuis les noyaux paraventriculaire et paragigantocellulaire vers le noyau parasympathique sacré, la commissure grise dorsale, les noyaux spinaux bulbocaverneux et dorsolatéraux [6,12,13] (Fig. 1). Les voies nerveuses spinales autonomes innervent le pénis tandis que les voies nerveuses somatiques contrôlent l'activité des muscles striés périnéaux [12,14]. Le contingent autonome parasympathique est proérectile, tandis que le

contingent sympathique est majoritairement antiérectile. L'innervation parasympathique du pénis émerge au niveau sacrolombaire et les fibres nerveuses sont regroupées au sein du nerf pelvien. Les neurones préganglionnaires, constituant les afférences sympathiques, empruntent les nerfs splanchniques, d'une part, et la chaîne ganglionnaire paravertébrale de la moelle épinière, d'autre part, [15] puis établissent des synapses au sein du plexus hypogastrique supérieur et de la chaîne ganglionnaire paravertébrale, respectivement. Les fibres postganglionnaires issues du plexus hypogastrique sont relayées vers le plexus pelvien puis vers le pénis via le nerf caverneux. Les axones issus de la chaîne ganglionnaire paravertébrale empruntent, d'une part, le nerf pelvien puis le nerf caverneux [1,6,12] (Fig. 1), et d'autre part, le nerf pudendal [16].

La motricité des muscles périnéaux est sous le contrôle du nerf pudendal regroupant notamment les axones des motoneurons présents au niveau lombaire dans le noyau spinal bulbocaverneux (encore appelé noyau dorsomédian et correspondant au noyau d'Onufrowicz chez l'Homme) pour les muscles bulbocaverneux (encore appelé muscle bulbospongieux) et levator ani et dans le noyau dorsolatéral pour le muscle ischio-caverneux [17–20] (Fig. 1).



**Fig. 1** Schéma simplifié de l'innervation périphérique et centrale du pénis et des muscles striés périnéaux. Les stimuli (visuels, olfactifs, auditifs...) sont intégrés au niveau cérébral puis relayés via le tronc cérébral vers la moelle épinière. Le pénis est principalement innervé par deux systèmes autonomes sympathique et parasympathique antagonistes, tandis que les muscles périnéaux sont majoritairement sous le contrôle somatique. AMe : amygdale médiane ; APOM : aire préoptique médiane ; NPV : noyau paraventriculaire ; NPG : noyau paragigantocellulaire ; T : segments thoraciques ; L : segments lombaires ; S : segments sacrés de la moelle épinière ; CPV : chaîne sympathique paravertébrale ; NS : nerf splanchnique pelvien ; NH : nerf hypogastrique ; NP : nerf pelvien ; PHS : plexus hypogastrique supérieur ; PP : plexus pelvien ; NC : nerf caverneux ; NPd : nerf pudendal. Adapté d'après [1]

## Rôle de la testostérone dans le contrôle central de l'érection

Chez le mâle, la testostérone est sécrétée par les cellules de Leydig testiculaires sous le contrôle de l'axe hypothalamo-hypophysaire gonadotrope. En effet, sa libération est sous le contrôle de l'hormone luthéinisante (LH) hypophysaire, elle-même sous le contrôle de la gonadolibérine hypothalamique GnRH. En retour, la testostérone exerce un rétrocontrôle négatif sur sa propre sécrétion, au niveau hypophysaire et/ou hypothalamique.

## Effets organisationnels permanents de la testostérone

Les premières expériences animales de castration et de supplémentation d'hormones, effectuées il y a un demi-siècle, ont permis de mettre en lumière le rôle clé de la testostérone dans la différenciation du comportement sexuel mâle [21]. Il a été ainsi montré que la testostérone, libérée par les testicules fœtaux et néonataux, exerce des effets organisationnels permanents de potentialisation des caractéristiques anatomiques requises pour l'expression de ce comportement à l'âge adulte [22]. De ce fait, de nombreuses structures nerveuses impliquées dans l'expression du comportement sexuel mâle présentent des dimorphismes anatomiques [22]. Ainsi, le noyau dit sexuellement dimorphique de l'aire préoptique médiane contient un nombre de neurones plus élevé chez le rat mâle [23]. Une structure équivalente chez l'Homme,

le noyau interstitiel de l'hypothalamus antérieur, présente le même dimorphisme sexuel anatomique [24]. La portion postéro-dorsale de l'amygdale médiane est plus volumineuse chez le rat et la souris mâles [22]. Les rats mâles possèdent trois fois plus de neurones préganglionnaires sympathiques projetant via le nerf hypogastrique que les femelles [25]. Les ganglions de la racine dorsale fournissant l'innervation sensorielle aux muscles périnéaux contiennent plus de neurones chez le mâle que la femelle [16]. Le noyau spinal bulbocaverneux et le noyau dorsolatéral chez les mâles de nombreuses espèces et le noyau d'Onufrowicz chez l'Homme contiennent plus de motoneurones que chez les femelles [18,26–29]. Le soma des motoneurones du noyau spinal bulbocaverneux et leur arborisation dendritique sont également plus importants chez les rats et souris mâles [20].

Les expériences classiques de castration et de supplémentation ont permis de montrer que la testostérone périnatale orchestre la différenciation sexuelle de la majorité des structures sexuellement dimorphiques citées ci-dessus en modulant une variété de processus cellulaires comme la mort ou la survie cellulaire, la prolifération, la différenciation et la migration, la croissance somatique, la croissance dendritique ou encore la formation ou l'élimination de synapses [22,30–33] (Fig. 2).

### Effets activationnels réversibles de la testostérone

À l'âge adulte, la testostérone est indispensable au maintien de l'expression du comportement sexuel mâle. Ainsi, la castration à l'âge adulte altère, voire, abolit la motivation sexuelle et l'érection chez de nombreuses espèces dont le rongeur, tandis qu'une supplémentation exogène en androgènes suffit à inverser ces effets [1,34–39]. De même, chez l'Homme, la castration chirurgicale ou l'administration d'antiandrogènes à visée thérapeutique inhibent le désir sexuel et la réponse érectile [1,40,41]. À l'inverse, l'administration de testostérone aux individus hypogonadiques ou castrés restaure le désir et l'activité sexuelle [1,42–44]. Ces différentes observations soulignent le rôle majeur de la testo-

stérone dans l'activation des circuits neuronaux impliqués dans l'expression des composantes appétitive et consummatoire du comportement sexuel à l'âge adulte.

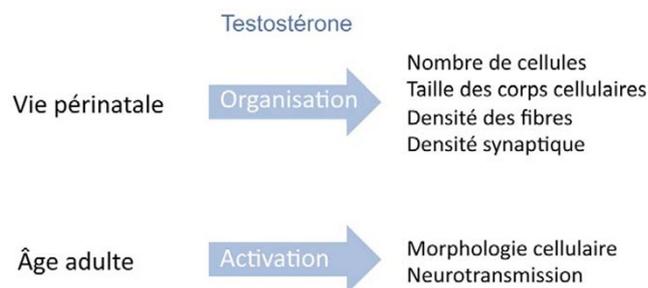
La testostérone active le comportement sexuel via une régulation de la morphologie cellulaire et de la neurotransmission (Fig. 2). Pour exemple, la testostérone module la taille et l'arborisation dendritique des motoneurones du noyau spinal bulbocaverneux chez le rongeur adulte [20]. De nombreux neurotransmetteurs et neuropeptides semblent impliqués dans le contrôle central de l'érection. On peut citer la dopamine, l'ocytocine, la sérotonine, la noradrénaline, les mélanocortines, le glutamate et le GABA ( $\gamma$ -aminobutyric acid) [1,13,45]. Des stratégies thérapeutiques de la dysfonction érectile ciblant le système nerveux central et basées sur l'administration d'agonistes de la dopamine, des mélanocortines et plus récemment de l'acide clavulanique sont en cours de développement [4,46–48].

Les effets facilitateurs de la dopamine et de l'ocytocine dans l'expression du comportement sexuel mâle et dans l'érection sont aujourd'hui bien documentés [1,13]. La libération de la dopamine dans l'aire préoptique médiane est déclenchée dès l'exposition du rat mâle à une femelle réceptive et croît au cours de l'accouplement [49–51]. L'administration de la dopamine ou de ses analogues agonistes dans la circulation générale restaure partiellement la copulation chez le rat castré [52] et déclenche l'érection et la toilette génitale chez le rat et la souris [53–55]. L'injection d'apomorphine (un agoniste des récepteurs dopaminergiques de type D1/D2) dans le noyau paraventriculaire induit l'érection chez le rat mâle [56–59]. Inversement, l'administration d'antagonistes de la dopamine réduit le comportement sexuel chez le rat, en augmentant les latences de la première intromission et de l'éjaculation [1,60].

L'administration systémique ou intracérébroventriculaire d'ocytocine induit l'érection et diminue la latence de l'éjaculation chez le rat [61–63]. Inversement, les antagonistes de l'ocytocine diminuent ou abolissent la copulation chez les rats mâles sexuellement expérimentés en altérant l'érection [64,65].

Les études anatomiques ajoutent des arguments en faveur de l'implication de ces neuropeptides dans le contrôle de l'érection. Des afférences dopaminergiques émergeant de l'hypothalamus caudal et innervant les noyaux autonomes et somatiques sacrolombaires ont été décrites chez le rat [66,67]. De plus, les neurones parvocellulaires à ocytocine présents dans le noyau paraventriculaire envoient des projections vers la moelle épinière sacrolombaire [68–71].

Des interactions étroites entre ocytocine et dopamine ont été mises en évidence dans le contrôle de l'érection [72–75]. Ainsi, la dopamine augmente la libération d'ocytocine par les neurones du noyau paraventriculaire, qui à leur tour participent à la réponse érectile [13,65,76]. Les mécanismes d'action de ces neuropeptides semblent impliquer le



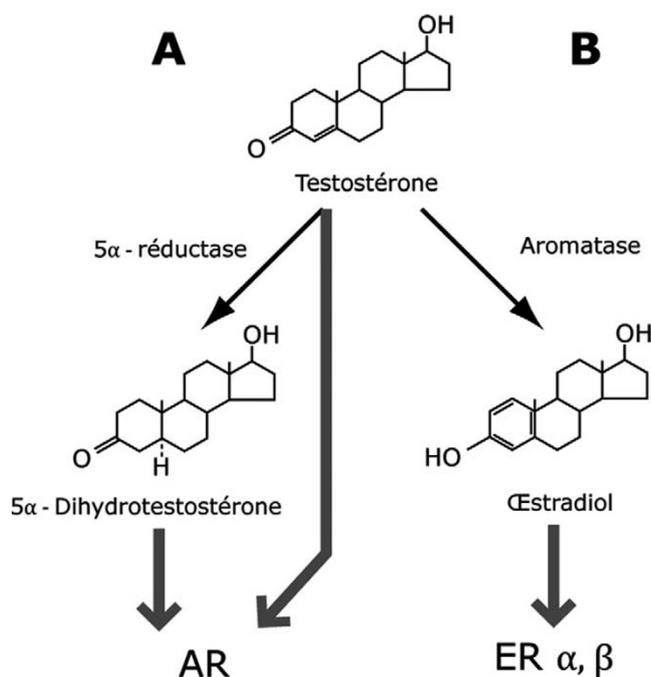
**Fig. 2** Processus cellulaires sous-tendant les effets organisationnels et activationnels de la testostérone

monoxyde d'azote (NO), gaz produit grâce à l'activité des NO synthases neuronales (nNOS-, *neuronal nitric oxide synthase*) [13,77–79]. Au niveau périphérique, le NO joue un rôle crucial dans l'initiation et le maintien de la pression intracaverneuse [80–82], puisque son inhibition altère l'érection et l'émission séminale [49,79].

Il est important de souligner que la libération et l'action de ces neuropeptides et neurotransmetteurs sont sous le contrôle de la testostérone [52,73,83–85]. Aucun des neurotransmetteurs ou neuropeptides décrits ci-dessus ne peut restaurer, à lui seul, le comportement sexuel après castration [1]. Tous nécessitent l'action préalable de la testostérone. Pour exemple, la dopamine ne restaure que partiellement le comportement sexuel chez des rats mâles castrés (augmentation du nombre de montes et d'intromissions) [52,84]. La libération de dopamine dans l'aire préoptique médiane est sous le contrôle de la testostérone et de ses métabolites [49,51]. Cette observation est sans doute à corréler avec l'efficacité d'implants locaux de testostérone dans l'aire préoptique médiane à restaurer partiellement le comportement sexuel d'animaux castrés [34,35,51]. De façon analogue, le déclenchement de l'érection par l'ocytocine nécessite l'action concomitante de la testostérone [73]. Cette dernière régulerait également l'expression de la nNOS à la fois dans l'aire préoptique médiane et dans le noyau paraventriculaire, permettant à son tour la libération de dopamine et d'ocytocine respectivement [65,85].

### Mécanismes d'action de la testostérone

Dans le système nerveux central, la testostérone peut agir directement ou via ses métabolites la 5 $\alpha$ -dihydrotestostérone et l'estradiol. La testostérone et la 5 $\alpha$ -dihydrotestostérone activent le récepteur des androgènes (AR), alors que l'estradiol agit via les récepteurs des estrogènes ER $\alpha$  et ER $\beta$  (Fig. 3). Ces récepteurs sont des facteurs de transcription appartenant à la superfamille des récepteurs nucléaires. À l'état basal, en l'absence d'hormones, ces récepteurs sont engagés dans un complexe multiprotéique qui les maintient à l'état inactif et les confine dans le compartiment cytoplasmique [86]. La liaison de l'hormone au récepteur induit la libération du complexe, la translocation et l'hyperphosphorylation du récepteur dans le noyau sous forme de dimère [87]. Ce dernier se lie alors à l'ADN, sur des séquences nucléotidiques spécifiques localisées dans les régions promotrices ou activatrices de la transcription de gènes cibles : les éléments de réponses aux hormones, notés ARE et ERE pour *androgen responsive elements*, respectivement. Ces récepteurs recrutent ensuite la machinerie transcriptionnelle et des coactivateurs ou corépresseurs spécifiques qui jouent un rôle majeur dans la régulation de la transcription [88]. Des mécanismes d'action non génomiques rapides de la testostérone ont été décrits, et les



**Fig. 3** Mécanismes d'action de la testostérone dans le circuit neuronal impliqué dans l'expression du comportement sexuel mâle. A. La testostérone peut agir directement ou indirectement via son métabolite, la 5 $\alpha$ -dihydrotestostérone, après conversion par la 5 $\alpha$ -réductase. B. La testostérone peut être également métabolisée in situ en estradiol par le cytochrome P450 aromatase. Testostérone et 5 $\alpha$ -dihydrotestostérone activent le récepteur des androgènes (AR), alors que l'estradiol stimule les récepteurs des estrogènes ER $\alpha$  et ER $\beta$ . Ces trois récepteurs activent ou répriment la transcription de gènes cibles

stéroïdes gonadiques sont ainsi capables de restaurer partiellement les montes chez les rongeurs castrés en moins d'une heure [1]. Cependant, les mécanismes génomiques à long terme sont requis pour restaurer complètement le comportement sexuel, puisque deux semaines de supplémentation de testostérone sont nécessaires chez le rat ou la souris castrés [1].

Les récepteurs AR et ERs sont exprimés dans la grande majorité des structures nerveuses supraspinales impliquées dans l'expression du comportement sexuel comme l'aire préoptique médiane, le noyau paraventriculaire, l'amygdale médiane et le noyau paraventriculaire [89–97]. En aval, ces récepteurs sont présents dans la majorité des structures nerveuses impliquées dans le contrôle de l'érection [6,93,98,99]. En particulier, l'AR est exprimé dans les ganglions rachidiens [100], les interneurons de la moelle sacrée [101], les neurones spinaux incluant les neurones préganglionnaires parasympathiques sacrés [102,103], les motoneurons pudendaux [104,105] et les neurones postganglionnaires du ganglion pelvien majeur [106,107].

## Approches pharmacologiques

Une multitude d'études pharmacologiques a été menée pendant plus de 40 ans pour évaluer l'importance relative des voies AR- et ERs-dépendantes dans les effets organisationnels et activationnels de la testostérone sur le système nerveux central. Ces études ont consisté en la comparaison des effets d'agonistes et d'antagonistes spécifiques de l'AR et des ERs ou d'inhibiteurs de l'aromatase sur l'expression des comportements liés à la reproduction. Les résultats obtenus sont très divergents et impliquent, selon les études, l'une et/ou l'autre voie de signalisation de la testostérone dans la restauration de la copulation, et notamment l'érection in copula, chez le rongeur mâle castré [1,83,108–127]. Ces études semblent, néanmoins, suggérer que la testostérone est plus efficace que la DHT seule ou l'E2 seul, à restaurer l'ensemble des composantes du comportement sexuel chez le rongeur [112,128]. Ces divergences relatives à l'implication des différentes voies de signalisation de la testostérone sont probablement à relier aux limites de l'approche pharmacologique. L'administration systémique de substances génère des effets périphériques qui peuvent rendre difficile l'interprétation des résultats obtenus. C'est le cas du flutamide, antagoniste de l'AR le plus couramment utilisé, qui bloque aussi la production de T dans le testicule [129]. Par ailleurs, la distinction entre les deux voies de signalisation requiert l'utilisation de substances hautement sélectives. Il a été très récemment montré que la DHT, considérée jusqu'à présent comme un agoniste AR-sélectif, pouvait être métabolisée en composés capables d'activer les récepteurs ER $\beta$  [129].

## Modèles génétiques d'étude du comportement sexuel mâle

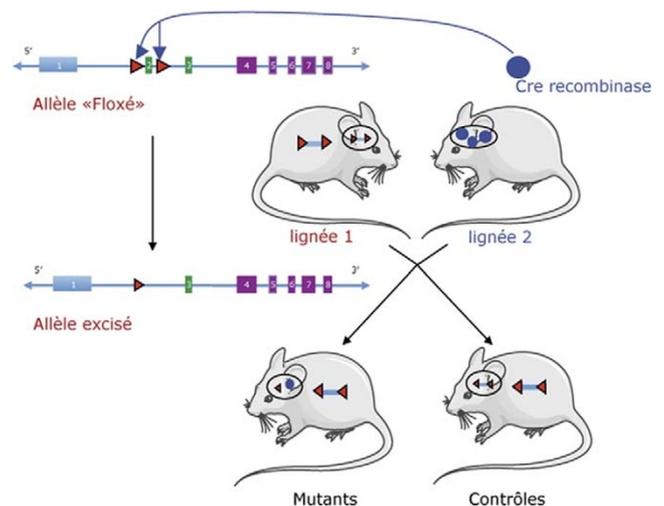
Depuis deux décennies, des modèles génétiques ciblant la voie dépendante de l'AR ou celle des ERs ont été utilisés dans le but d'étudier la contribution relative de ces récepteurs dans l'organisation et l'activation du comportement sexuel mâle au niveau central.

Sur le plan comportemental, les invalidations ubiquitaires des gènes codant l'aromatase Cyp19, les récepteurs ER $\alpha$  et ER $\beta$  suggèrent fortement l'implication de la voie de l'aromatase dans la masculinisation et la déféminisation cérébrales du comportement sexuel par la testostérone [22,130–142]. Les résultats sont plus difficiles à interpréter quand il s'agit des modèles génétiques ciblant l'AR. En effet, à l'instar de la mutation spontanée Tfm (*testicular feminization mutation*) responsable de l'insensibilité aux androgènes chez les rongeurs et l'Homme, l'invalidation de l'AR interfère avec la différenciation sexuelle du tractus urogénital [143–146]. Les individus de génotype XY portant la muta-

tion sur l'AR ont un phénotype externe femelle avec un tractus génital indifférencié, des testicules atrophiés et des niveaux de testostérone très bas. Il est par conséquent difficile de caractériser le rôle de l'AR dans la performance et l'érection, puisque ces souris ne possèdent pas de pénis. Les quelques études réalisées sur ces modèles, qui rapportent une altération du comportement sexuel, se sont en fait limitées à des mesures de latence et du nombre des montes [124,143,147–150].

La majorité des études réalisées sur l'aspect organisationnel neuroanatomique ont concerné le modèle de rat Tfm. Ces animaux présentent notamment une altération partielle du volume de l'amygdale et du noyau sexuellement dimorphique de l'aire préoptique [151]. Les mâles Tfm présentent également un nombre de motoneurons dans le noyau spinal bulbocaverneux semblable à celui des femelles [18,152]. Néanmoins, en raison des faibles taux de testostérone, il est difficile de savoir si les phénotypes observés sont dus aux très faibles niveaux de testostérone ou plutôt à l'absence de l'AR. En comparaison, seuls quelques rares travaux ont été réalisés sur les modèles génétiques invalidant la voie estrogénique et suggèrent une implication des ERs dans la différenciation sexuelle de l'aire préoptique médiane [153,154].

C'est probablement en raison de la complexité du phénotype de l'invalidation ubiquitaire que l'implication de l'AR dans l'organisation du système nerveux et l'expression du comportement sexuel ont été, jusqu'à présent, sous-



**Fig. 4** Génération d'un modèle murin d'invalidation conditionnelle de l'AR dans le système nerveux, par mutagenèse conditionnelle Cre-LoxP. Nous avons croisé une lignée de souris portant deux sites loxP (triangles rouges) de part et d'autre de l'exon 2 de l'AR (lignée 1) avec des souris exprimant la recombinaison Cre exprimée exclusivement dans les précurseurs des cellules neuronales (lignée 2). Ainsi, l'inactivation complète de l'AR est restreinte au système nerveux. Cette méthode permet en outre d'obtenir des animaux mutants et témoins au sein de la même portée

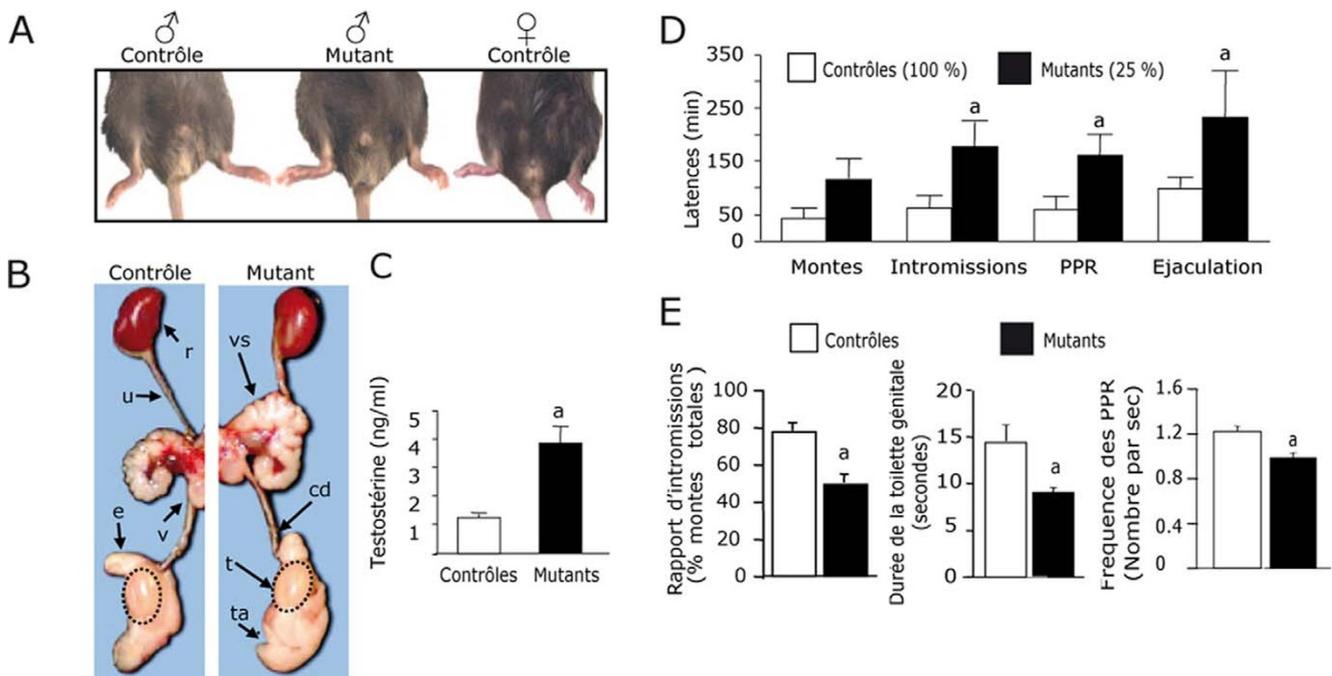
estimées. Il est, en effet, actuellement admis que la voie de l'aromatase serait la voie prépondérante par laquelle la testostérone régule l'expression du comportement sexuel [22,150,155].

### Modèle d'inactivation conditionnelle de l'AR

Afin d'étudier les fonctions centrales de l'AR, sans altérer ses autres fonctions dans l'organisme, notre équipe a généré, pour la première fois, des souris invalidées pour l'AR uniquement dans le système nerveux grâce à la technologie de mutagenèse conditionnelle (Fig. 4). L'expression de la Cre recombinase est dirigée de manière à entraîner, tôt au cours du développement, l'excision de l'exon 2 exclusivement dans les précurseurs de cellules neuronales et gliales [97].

L'inactivation de l'AR est ainsi restreinte au système nerveux bien avant la différenciation des gonades.

Cette invalidation spécifique n'interfère pas avec la différenciation et le développement du tractus génital mâle. En effet, les individus mutants de génotype XY sont de phénotype mâle (Fig. 5A) et présentent un tractus urogénital complètement développé (Fig. 5B) et fonctionnel, puisque les mutants sont capables de se reproduire [97]. Les niveaux sériques de testostérone (Fig. 5C) et de LH sont élevés chez ces animaux [97], indiquant une levée du rétrocontrôle négatif de l'axe hypothalamo-hypophysaire gonadotrope exercé par la testostérone au niveau hypothalamique. En présence de femelles réceptives, seule la moitié des mâles mutants montrent un comportement sexuel, et leurs motivation et performance sexuelles sont déficientes, puisque les



**Fig. 5** Caractérisation du modèle d'inactivation conditionnelle de l'AR dans le système nerveux [97]

A) Phénotype génital externe. Les mutants conditionnels de l'AR sont de phénotype externe mâle, contrairement aux modèles d'inactivation ubiquitaire

B) Tractus urogénital. Les mutants conditionnels de l'AR ont un tractus urogénital complètement développé. r : reins, u : uretère ; cd : canal déférent ; e : épидидyme ; vs : vésicules séminales ; t : testicules ; ta : tissu adipeux ; v : vessie

C) Statut endocrin. Les testicules des mutants sécrètent de forts taux de testostérone. a :  $p < 0,05$  mutants vs témoins

D) Comportement sexuel mâle. Mis en présence de femelles réceptives, seuls 50 % des mâles mutants montrent un comportement sexuel et seulement 25 % d'entre eux atteignent l'éjaculation, alors que 100 % des animaux témoins s'accouplent. De plus, les latences aux différentes composantes de l'accouplement sont significativement augmentées chez les mutants. a :  $p < 0,05$  mutants vs témoins. PPR : poussée pelvienne rythmique

E) Érection comportementale. Le rapport d'intromission (nombre de montes avec intromissions relatif au nombre total de montes), le temps passé à la toilette génitale et la fréquence des poussées pelviennes rythmiques (PPR) sont significativement diminués chez les mâles mutants. a :  $p < 0,05$  mutants vs témoins

latences de toutes les composantes copulatoires sont augmentées (Fig. 5D). Une caractérisation détaillée de leur comportement pendant l'accouplement indique une diminution du rapport d'intromission, de la fréquence des va-et-vient pelviens et de la toilette génitale après chaque épisode de monte avec intromission (Fig. 5E) [97]. L'ensemble de ces observations comportementales suggère une dysfonction érectile chez les mâles mutants et par conséquent que l'AR présent au niveau du système nerveux jouerait un rôle fondamental dans le contrôle nerveux de la fonction érectile. Ces altérations comportementales se manifestent malgré une préférence olfactive et une activation neuronale normales dans les régions chimiosensorielles citées précédemment, après exposition à de la litière souillée par des femelles réceptives [97]. Cela suggère une altération des fonctions neuronales en aval du bulbe olfactif. En outre, l'expression de l'ER $\alpha$  dans les régions neuronales impliquées dans les comportements liés à la reproduction n'est pas affectée chez les mâles mutants [97].

Ces résultats nuancent les hypothèses communément admises selon lesquelles :

- la voie estrogénique serait majoritairement impliquée dans l'organisation et l'activation du comportement sexuel mâle chez le rongeur ;
- les effets proérectiles de la testostérone impliqueraient principalement les structures nerveuses périphériques innervant les tissus endothéliaux vasculaires péniens.

Nous nous attachons actuellement à évaluer l'effet de l'invalidation centrale de l'AR sur l'intégrité des voies de signalisation impliquées dans la réponse vasculaire pénienne, d'une part, et sur l'organisation et l'activation du système neuromusculaire noyau spinal bulbocaverneux/muscles périnéaux, d'autre part. Des études comportementales sont également en cours afin d'évaluer l'implication des voies dopaminergique et ocytocinergique dans les déficits observés.

## Conclusion

La majorité des études portant sur la dysfonction érectile chez l'homme et l'animal se sont focalisées sur l'étude des tissus périphériques. En comparaison, rares sont les travaux qui se sont intéressés aux mécanismes d'action de la testostérone au sein du système nerveux central dans le contrôle de l'érection. Le modèle que nous avons généré constitue ainsi une opportunité inédite d'étudier l'implication de l'AR central dans le comportement sexuel mâle et en particulier dans le contrôle de l'érection. L'identification des mécanismes centraux de la testostérone régulant la fonction sexuelle pourrait contribuer à élargir le champ thérapeutique de la dysfonction érectile masculine.

**Conflit d'intérêt :** les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt.

## Références

1. Hull EM, Rodriguez-Manzo (2009) Male sexual behavior. In: Hormones, Brain and Behavior. Academic Press, San Diego, pp 5–65
2. Andersson KE, Wagner G (1995) Physiology of penile erection. *Physiol Rev* 75:191–236
3. Andersson KE (2001) Pharmacology of penile erection. *Pharmacol Rev* 53:417–50
4. Albersen M, Shindel AW, Mwamukonda KB, Lue TF (2010) The future is today: emerging drugs for the treatment of erectile dysfunction. *Expert Opin Emerging Drugs* 15:467–80
5. Briganti A, Salonia A, Gallina A, et al (2005) Drug insight: oral phosphodiesterase type 5 inhibitors for erectile dysfunction. *Nat Clin Pract Urol* 2:239–47
6. Giuliano F, Rampin O (2004) Neural control of erection. *Physiol Behav* 83:189–201
7. Chen KK, Chan SH, Chang LS, Chan JY (1997) Participation of paraventricular nucleus of hypothalamus in central regulation of penile erection in the rat. *J Urol* 158:238–44
8. Courtois FJ, Macdougall JC (1988) Higher CNS control of penile responses in rats: the effect of hypothalamic stimulation. *Physiol Behav* 44:165–71
9. Marson L, McKenna KE (1994) Stimulation of the hypothalamus initiates the urethro-genital reflex in male rats. *Brain Res* 638:103–8
10. Liu YC, Salamone JD, Sachs BD (1997) Impaired sexual response after lesions of the paraventricular nucleus of the hypothalamus in male rats. *Behav Neurosci* 111:1361–7
11. Liu YC, Sachs BD (1999) Erectile function in male rats after lesions in the lateral paragigantocellular nucleus. *Neurosci Lett* 262:203–6
12. Giuliano F, Rampin O (2000) Central neural regulation of penile erection. *Neurosci Biobehav R* 24:517–33
13. Argiolas A, Melis MR (2005) Central control of penile erection: role of the paraventricular nucleus of the hypothalamus. *Prog Neurobiol* 76:1–21
14. Steers WD (2000) Neural pathways and central sites involved in penile erection: neuroanatomy and clinical implications. *Neurosci Biobehav R* 24:507–16
15. Jänig W, McLachlan EM (1987) Organization of lumbar spinal outflow to distal colon and pelvic organs. *Physiol Rev* 67:1332–404
16. McKenna KE, Nadelhaft I (1986) The organization of the pudendal nerve in the male and female rat. *J Comp Neurol* 248:532–49
17. Schröder HD (1980) Organization of the motoneurons innervating the pelvic muscles of the male rat. *J Comp Neurol* 192:567–87
18. Breedlove SM, Arnold AP (1980) Hormone accumulation in a sexually dimorphic motor nucleus of the rat spinal cord. *Science* 210:564–6
19. Wagner CK, Clemens LG (1989) Anatomical organization of the sexually dimorphic perineal neuromuscular system in the house mouse. *Brain Res* 499:93–100
20. Sengelaub DR, Forger NG (2008) The spinal nucleus of the bulbocavernosus: firsts in androgen-dependent neural sex differences. *Horm Behav* 53:596–612
21. Phoenix CH, Goy RW, Gerall AA, Young WC (1959) Organizing action of prenatally administered testosterone propionate on the

- tissues mediating mating behavior in the female guinea pig. *Endocrinology* 65:369–82
22. Morris JA, Jordan CL, Breedlove SM (2004) Sexual differentiation of the vertebrate nervous system. *Nat Neurosci* 7:1034–9
  23. Raisman G, Field PM (1973) Sexual dimorphism in the neuropil of the preoptic area of the rat and its dependence on neonatal androgen. *Brain Res* 54:1–29
  24. Allen LS, Hines M, Shryne JE, Gorski RA (1989) Two sexually dimorphic cell groups in the human brain. *J Neurosci* 9:497–506
  25. Nadelhaft I, McKenna KE (1987) Sexual dimorphism in sympathetic preganglionic neurons of the rat hypogastric nerve. *J Comp Neurol* 256:308–15
  26. Wee BE, Clemens LG (1987) Characteristics of the spinal nucleus of the bulbocavernosus are influenced by genotype in the house mouse. *Brain Res* 424:305–10
  27. Jordan CL, Breedlove SM, Arnold AP (1982) Sexual dimorphism and the influence of neonatal androgen in the dorsolateral motor nucleus of the rat lumbar spinal cord. *Brain Res* 249:309–14
  28. Sengelau DR, Arnold AP (1989) Hormonal control of neuron number in sexually dimorphic spinal nuclei of the rat: I. Testosterone-regulated death in the dorsolateral nucleus. *J Comp Neurol* 280:622–9
  29. Schröder HD (1981) Onuf's nucleus X: a morphological study of a human spinal nucleus. *Anat Embryol* 162:443–53
  30. Arnold AP, Gorski RA (1984) Gonadal steroid induction of structural sex differences in the central nervous system. *Annu Rev Neurosci* 7:413–42
  31. De Vries GJ, Panzica GC (2006) Sexual differentiation of central vasopressin and vasotocin systems in vertebrates: different mechanisms, similar endpoints. *Neuroscience* 138:947–55
  32. Forger NG (2006) Cell death and sexual differentiation of the nervous system. *Neuroscience* 138:929–38
  33. de Vries GJ, Södersten P (2009) Sex differences in the brain: the relation between structure and function. *Horm Behav* 55:589–96
  34. Davidson JM (1966) Activation of the male rat's sexual behavior by intracerebral implantation of androgen. *Endocrinology* 79:783–94
  35. Lisk RD (1967) Neural localization for androgen activation of copulatory behavior in the male rat. *Endocrinology* 80:754–61
  36. Mills TM, Reilly CM, Lewis RW (1996) Androgens and penile erection: a review. *J Androl* 17:633–8
  37. Mills TM, Lewis RW (1999) The role of androgens in the erectile response: a 1999 perspective. *Mol Urol* 3:75–86
  38. Gray PB, Singh AB, Woodhouse LJ, et al (2005) Dose-dependent effects of testosterone on sexual function, mood, and visuospatial cognition in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 90:3838–46
  39. Gooren LJJ, Saad F (2006) Recent insights into androgen action on the anatomical and physiological substrate of penile erection. *Asian J Androl* 8:3–9
  40. Buvat J, Maggi M, Gooren L, et al (2010) Endocrine aspects of male sexual dysfunctions. *J Sex Med* 7:1627–56
  41. Shabsigh R, Rajfer J, Aversa A, et al (2006) The evolving role of testosterone in the treatment of erectile dysfunction. *Int J Clin Pract* 60:1087–92
  42. Davidson JM, Camargo CA, Smith ER (1979) Effects of androgen on sexual behavior in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 48:955–8
  43. O'Carroll R, Shapiro C, Bancroft J (1985) Androgens, behaviour and nocturnal erection in hypogonadal men: the effects of varying the replacement dose. *Clin Endocrinol (Oxf)* 23:527–38
  44. Skakkebaek NE, Bancroft J, Davidson DW, Warner P (1981) Androgen replacement with oral testosterone undecanoate in hypogonadal men: a double blind controlled study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 14:49–61
  45. Hellstrom WJ (2008) Clinical applications of centrally acting agents in male sexual dysfunction. *Int J Impot Res* 20:S17–S23
  46. Barbeau A (1969) L-dopa therapy in Parkinson's disease: a critical review of nine years' experience. *Can Med Assoc J* 101:59–68
  47. Bowers MB, Van Woert M, Davis L (1971) Sexual behavior during L-dopa treatment for parkinsonism. *Am J Psychiatr* 127:1691–3
  48. Giuliano F, Allard J (2000) Dopamine and male sexual function. *Eur Urol* 40:601–8
  49. Hull EM, Dominguez JM (2006) Getting his act together: roles of glutamate, nitric oxide, and dopamine in the medial preoptic area. *Brain Res* 1126:66–75
  50. Hull EM, Du J, Lorrain DS, Matuszewich L (1995) Extracellular dopamine in the medial preoptic area: implications for sexual motivation and hormonal control of copulation. *J Neurosci* 15:7465–71
  51. Hull EM, Du J, Lorrain DS, Matuszewich L (1997) Testosterone, preoptic dopamine, and copulation in male rats. *Brain Res Bull* 44:327–33
  52. Scaletta LL, Hull EM (1990) Systemic or intracranial apomorphine increases copulation in long-term castrated male rats. *Pharmacol Biochem Behav* 37:471–5
  53. Benassi-Benelli A, Ferrari F, Quarantotti BP (1979) Penile erection induced by apomorphine and N-n-propyl-norapomorphine in rats. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 242:241–7
  54. Rampin O, Jerome N, Suaudeau C (2003) Proerectile effects of apomorphine in mice. *Life Sci* 72:2329–36
  55. Hull EM, Muschamp JW, Sato S (2004) Dopamine and serotonin: influences on male sexual behavior. *Physiol Behav* 83:291–307
  56. Melis MR, Argiolas A, Gessa GL (1987) Apomorphine-induced penile erection and yawning: site of action in brain. *Brain Res* 415:98–104
  57. Melis MR, Argiolas A (1995) Dopamine and sexual behavior. *Neurosci Biobehav Rev* 19:19–38
  58. Chen KK, Chan JY, Chang LS (1999) Dopaminergic neurotransmission at the paraventricular nucleus of hypothalamus in central regulation of penile erection in the rat. *J Urol* 162:237–42
  59. Giuliano F, Argiolas A, Bernabé J, et al (2001) Comparison of the pro-erectile effect of two hexarelin analogues EP80661 and EP 91072 with apomorphine after intravenous or intraparenchymal delivery in anaesthetized rats. *Int J Impotence Res* 13:S4–S15
  60. López HH, Ettenberg A (2002) Sexually conditioned incentives: attenuation of motivational impact during dopamine receptor antagonism. *Pharmacol Biochem Behav* 72:65–72
  61. Argiolas A, Melis MR, Gessa GL (1985) Intraventricular oxytocin induces yawning and penile erection in rats. *Eur J Pharmacol* 117:395–6
  62. Argiolas A, Melis MR, Gessa GL (1986) Oxytocin: an extremely potent inducer of penile erection and yawning in male rats. *Eur J Pharmacol* 130:265–72
  63. Arletti R, Benelli A, Bertolini A (1990) Sexual behavior of aging male rats is stimulated by oxytocin. *Eur J Pharmacol* 179:377–81
  64. Melis MR, Spano MS, Succu S, Argiolas A (1999) The oxytocin antagonist d(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>Tyr(Me)<sub>2</sub>-Orn<sub>8</sub>-vasotocin reduces non-contact penile erections in male rats. *Neurosci Lett* 265:171–4
  65. Argiolas A, Melis MR (2004) The role of oxytocin and the paraventricular nucleus in the sexual behaviour of male mammals. *Physiol Behav* 83:309–17
  66. Skagerberg G, Björklund A, Lindvall O, Schmidt RH (1982) Origin and termination of the diencephalo-spinal dopamine system in the rat. *Brain Res Bull* 9:237–44
  67. Skagerberg G, Lindvall O (1985) Organization of diencephalic dopamine neurones projecting to the spinal cord in the rat. *Brain Res* 342:340–51
  68. Wagner CK, Clemens LG (1993) Neurophysin-containing pathway from the paraventricular nucleus of the hypothalamus to a

- sexually dimorphic motor nucleus in lumbar spinal cord. *J Comp Neurol* 336:106–16
69. Tang Y, Rampin O, Calas A, et al (1998) Oxytocinergic and serotonergic innervation of identified lumbosacral nuclei controlling penile erection in the male rat. *Neuroscience* 82:241–54
  70. Véronneau-Longueville F, Rampin O, Freund-Mercier MJ, et al (1999) Oxytocinergic innervation of autonomic nuclei controlling penile erection in the rat. *Neuroscience* 93:1437–47
  71. Giuliano F, Bernabé J, McKenna K, et al (2001) Spinal proerectile effect of oxytocin in anesthetized rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 280:1870–7
  72. Argiolas A, Collu M, D'Aquila P, et al (1989) Apomorphine stimulation of male copulatory behavior is prevented by the oxytocin antagonist d(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub> Tyr(Me)-Orn<sup>8</sup>-vasotocin in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 33:81–3
  73. Melis MR, Mauri A, Argiolas A (1994) Apomorphine- and oxytocin-induced penile erection and yawning in intact and castrated male rats: effect of sexual steroids. *Neuroendocrinology* 59:349–54
  74. Baskerville TA, Douglas AJ (2008) Interactions between dopamine and oxytocin in the control of sexual behaviour. In: *Advances in vasopressin and oxytocin – From Genes to behaviour to disease*. Elsevier, pp 277–90
  75. Lee HJ, Macbeth AH, Pagani JH, Scott-Young W (2009) Oxytocin: the great facilitator of life. *Prog Neurobiol* 88:127–51
  76. Melis MR, Argiolas A, Gessa GL (1989) Evidence that apomorphine induces penile erection and yawning by releasing oxytocin in the central nervous system. *Eur J Pharmacol* 164:565–70
  77. Melis MR, Argiolas A (1993) Nitric oxide synthase inhibitors prevent apomorphine- and oxytocin-induced penile erection and yawning in male rats. *Brain Res Bull* 32:71–4
  78. Melis MR, Argiolas A (1997) Role of central nitric oxide in the control of penile erection and yawning. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 21:899–922
  79. Melis MR, Succu S, Mauri A, Argiolas A (1998) Nitric oxide production is increased in the paraventricular nucleus of the hypothalamus of male rats during non-contact penile erections and copulation. *Eur J Neurosci* 10:1968–74
  80. Ignarro LJ, Bush PA, Buga GM, et al (1990) Nitric oxide and cyclic GMP formation upon electrical field stimulation cause relaxation of corpus cavernosum smooth muscle. *Biochem Biophys Res Commun* 170:843–50
  81. Kim N, Azadzi KM, Goldstein I, Saenz de Tejada I (1991) A nitric oxide-like factor mediates nonadrenergic-noncholinergic neurogenic relaxation of penile corpus cavernosum smooth muscle. *J Clin Invest* 88:112–8
  82. Toda N, Ayajiki K, Okamura T (2005) Nitric oxide and penile erectile function. *Pharmacol Ther* 106:233–66
  83. Hull EM, Dominguez JM (2007) Sexual behavior in male rodents. *Horm Behav* 52:45–55
  84. Malmnäs CO (1976) The significance of dopamine, vs other catecholamines, for L-dopa induced facilitation of sexual behavior in the castrated male rat. *Pharmacol Biochem Behav* 4:521–6
  85. Panzica GC, Viglietti-Panzica C, Sica M, et al (2006) Effects of gonadal hormones on central nitric oxide producing systems. *Neuroscience* 138:987–95
  86. Pratt WB, Toft DO (1997) Steroid receptor interactions with heat shock protein and immunophilin chaperones. *Endocr Rev* 18:306–60
  87. Weigel NL, Moore NL (2007) Steroid receptor phosphorylation: a key modulator of multiple receptor functions. *Mol Endocrinol* 21:2311–9
  88. Charlier TD, Balthazart J (2005) Modulation of hormonal signaling in the brain by steroid receptor coactivators. *Rev Neurosci* 16:339–57
  89. Murphy AZ, Hoffman GE (2001) Distribution of gonadal steroid receptor-containing neurons in the preoptic-periaqueductal gray-brainstem pathway: a potential circuit for the initiation of male sexual behavior. *J Comp Neurol* 438:191–212
  90. Hamson DK, Jones BA, Watson NV (2004) Distribution of androgen receptor immunoreactivity in the brainstem of male rats. *Neuroscience* 127:797–803
  91. Patchev VK, Schroeder J, Goetz F, et al (2004) Neurotropic action of androgens: principles, mechanisms and novel targets. *Experimental gerontology* 39:1651–60
  92. Merchenthaler I, Lane MV, Numan S, Dellovade TL (2004) Distribution of estrogen receptor alpha and beta in the mouse central nervous system: in vivo autoradiographic and immunocytochemical analyses. *J Comp Neurol* 473:270–91
  93. Vanderhorst VG, Gustafsson JA, Ulfhake B (2005) Estrogen receptor-alpha and -beta immunoreactive neurons in the brainstem and spinal cord of male and female mice: relationships to monoaminergic, cholinergic, and spinal projection systems. *J Comp Neurol* 488:152–79
  94. Bingham B, Williamson M, Viau V (2006) Androgen and estrogen receptor-beta distribution within spinal-projecting and neurosecretory neurons in the paraventricular nucleus of the male rat. *J Comp Neurol* 499:911–23
  95. Normandin JJ, Murphy AZ (2008) Nucleus paragigantocellularis afferents in male and female rats: organization, gonadal steroid receptor expression, and activation during sexual behavior. *J Comp Neurol* 508:771–94
  96. Vanderhorst VG, Terasawa E, Ralston HJ 3rd (2009) Estrogen receptor-alpha immunoreactive neurons in the brainstem and spinal cord of the female rhesus monkey: species-specific characteristics. *Neuroscience* 158:798–810
  97. Raskin K, de Gendt K, Duittoz A, et al (2009) Conditional inactivation of androgen receptor gene in the nervous system: effects on male behavioral and neuroendocrine responses. *J Neurosci* 29:4461–70
  98. Shughrue PJ, Lane MV, Merchenthaler I (1997) Comparative distribution of estrogen receptor-alpha and -beta mRNA in the rat central nervous system. *J Comp Neurol* 388:507–25
  99. Papka RE, Storey-Workley M, Shughrue PJ, et al (2001) Estrogen receptor-alpha and beta- immunoreactivity and mRNA in neurons of sensory and autonomic ganglia and spinal cord. *Cell Tissue Res* 304:193–214
  100. Keast JR, Gleeson RJ (1998) Androgen receptor immunoreactivity is present in primary sensory neurons of male rats. *Neuroreport* 9:4137–40
  101. Gréco B, Edwards DA, Zumpe D, et al (1998) Fos induced by mating or noncontact sociosexual interaction is colocalized with androgen receptors in neurons within the forebrain, midbrain, and lumbosacral spinal cord of male rats. *Horm Behav* 33:125–38
  102. Lumbroso S, Sandillon F, Georget V, et al (1996) Immunohistochemical localization and immunoblotting of androgen receptor in spinal neurons of male and female rats. *Eur J Endocrinol* 134:626–32
  103. Watkins TW, Keast JR (1999) Androgen-sensitive preganglionic neurons innervate the male rat pelvic ganglion. *Neuroscience* 93:1147–157
  104. Jordan C (1997) Androgen receptor (AR) immunoreactivity in rat pudendal motoneurons: implications for accessory proteins. *Horm Behav* 32:1–10
  105. Zuloaga DG, Morris JA, Monks DA, et al (2007) Androgen-sensitivity of somata and dendrites of spinal nucleus of the bulbocavernosus (SNB) motoneurons in male C57BL6J mice. *Horm Behav* 51:207–12
  106. Schirar A, Chang C, Rousseau JP (1997) Localization of androgen receptor in nitric oxide synthase- and vasoactive intestinal

- peptide-containing neurons of the major pelvic ganglion innervating the rat penis. *J Neuroendocrinol* 9:141–50
107. Keast JR, Saunders RJ (1998) Testosterone has potent, selective effects on the morphology of pelvic autonomic neurons which control the bladder, lower bowel and internal reproductive organs of the male rat. *Neuroscience* 85:543–56
  108. Edwards DA (1971) Neonatal administration of androstenedione, testosterone or testosterone propionate: Effects on ovulation, sexual receptivity and aggressive behavior in female mice. *Physiol Behav* 6:223–8
  109. Whalen RE, Luttge WG (1971) Testosterone, androstenedione and dihydrotestosterone: effects on mating behavior of male rats. *Horm Behav* 2:117–25
  110. Edwards DA, Burge KG (1971) Estrogenic arousal of aggressive behavior and masculine sexual behavior in male and female mice. *Horm Behav* 2:239–45
  111. Luttge WG, Hall NR (1973) Differential effectiveness of testosterone and its metabolites in the induction of male sexual behavior in two strains of albino mice. *Horm Behav* 4:31–43
  112. Wallis CJ, Luttge WG (1975) Maintenance of male sexual behavior by combined treatment with oestrogen and dihydrotestosterone in CD-1 mice. *J Endocrinol* 66:257–62
  113. Beyer C, Morali G, Naftolin F, et al (1976) Effect of some antiestrogens and aromatase inhibitors on androgen induced sexual behavior in castrated male rats. *Horm Behav* 7:353–63
  114. O'Hanlon JK, Meisel RL, Sachs BD (1981) Estradiol maintains castrated male rats' sexual reflexes in copula, but not ex copula. *Behav Neural Biol* 32:269–73
  115. Kaplan ME, McGinnis MY (1989) Effects of ATD on male sexual behavior and androgen receptor binding: a reexamination of the aromatization hypothesis. *Horm Behav* 23:10–26
  116. Bonsall RW, Clancy AN, Michael RP (1992) Effects of the nonsteroidal aromatase inhibitor, fadrozole, on sexual behavior in male rats. *Horm Behav* 26:240–54
  117. Holmes GM, Sachs BD (1992) Erectile function and bulbospongiosus EMG activity in estrogen-maintained castrated rats vary with behavioral context. *Horm Behav* 26:406–19
  118. Morali G, Lemus AE, Munguía R, et al (1993) Induction of male sexual behavior in the rat by 7 alpha-methyl-19-nortestosterone, an androgen that does not undergo 5 alpha-reduction. *Biol Reprod* 49:577–81
  119. Vagell ME, McGinnis MY (1997) The role of aromatization in the restoration of male rat reproductive behavior. *J Neuroendocrinol* 9:415–21
  120. Vagell ME, McGinnis MY (1998) The role of gonadal steroid receptor activation in the restoration of sociosexual behavior in adult male rats. *Horm Behav* 33, 163–79
  121. Putnam SK, Du J, Sato S, Hull EM (2001) Testosterone restoration of copulatory behavior correlates with medial preoptic dopamine release in castrated male rats. *Horm Behav* 39:216–24
  122. Cooke BM, Breedlove SM, Jordan CL (2003) Both estrogen receptors and androgen receptors contribute to testosterone-induced changes in the morphology of the medial amygdala and sexual arousal in male rats. *Horm Behav* 43:336–46
  123. Roselli CE, Cross E, Poonyagariyagorn HK, Stadelman HL (2003) Role of aromatization in anticipatory and consummatory aspects of sexual behavior in male rats. *Horm Behav* 44:146–51
  124. Sato T, Matsumoto T, Kawano H, et al (2004) Brain masculinization requires androgen receptor function. *Proc Natl Acad Sci USA* 101:1673–8
  125. Burns-Cusato M, Scordalakes EM, Rissman EF (2004) Of mice and missing data: what we know (and need to learn) about male sexual behavior. *Physiol Behav* 83:217–32
  126. Harding SM, McGinnis MY (2004) Androgen receptor blockade in the MPOA or VMN: effects on male sociosexual behaviors. *Physiol Behav* 81:671–80
  127. Putnam SK, Sato S, Riolo JV, Hull EM (2005) Effects of testosterone metabolites on copulation, medial preoptic dopamine, and NOS-immunoreactivity in castrated male rats. *Horm Behav* 47:513–22
  128. Finney HC, Erpino MJ (1976) Synergistic effect of estradiol benzoate and dihydrotestosterone on aggression in mice. *Horm Behav* 7:391–400
  129. Zuloaga DG, Puts DA, Jordan CL, Breedlove SM (2008) The role of androgen receptors in the masculinization of brain and behavior: What we've learned from the testicular feminization mutation. *Horm Behav* 53:613–26
  130. Ogawa S, Lubahn DB, Korach KS, Pfaff DW (1997) Behavioral effects of estrogen receptor gene disruption in male mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 94:1476
  131. Wersinger SR, Sannen K, Villalba C, et al (1997) Masculine sexual behavior is disrupted in male and female mice lacking a functional estrogen receptor alpha gene. *Horm Behav* 32: 176–83
  132. Ogawa S, Eng V, Taylor J, et al (1998) Roles of estrogen receptor-alpha gene expression in reproduction-related behaviors in female mice. *Endocrinology* 139:5070
  133. Ogawa S, Washburn TF, Taylor J, et al (1998) Modifications of testosterone-dependent behaviors by estrogen receptor-alpha gene disruption in male mice. *Endocrinology* 139:5058
  134. Honda S-ichiro, Harada N, Ito S, et al (1998) Disruption of sexual behavior in male aromatase-deficient mice lacking exons 1 and 2 of the cyp19 gene. *Biochem Bioph Res Co* 252:445–9
  135. Ogawa S, Chan J, Chester AE, et al (1999) Survival of reproductive behaviors in estrogen receptor beta gene-deficient (betaERKO) male and female mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 96:12887–92
  136. Ogawa S, Chester AE, Hewitt SC, et al (2000) Abolition of male sexual behaviors in mice lacking estrogen receptors alpha and beta (alpha/betaERKO). *Proc Natl Acad Sci USA* 97:14737
  137. Toda K, Okada T, Takeda K, et al (2001) Oestrogen at the neonatal stage is critical for the reproductive ability of male mice as revealed by supplementation with 17beta-oestradiol to aromatase gene (Cyp19) knockout mice. *J Endocrinol* 168:455–63
  138. Robertson KM, Simpson ER, Lacham-Kaplan O, Jones ME (2001) Characterization of the fertility of male aromatase knockout mice. *J Androl* 22:825–30
  139. Scordalakes EM, Imwalle DB, Rissman EF (2002) Oestrogen's masculine side: mediation of mating in male mice. *Reproduction* 124:331–8
  140. Bakker J, Honda S, Harada N, Balthazart J (2002) Sexual partner preference requires a functional aromatase (cyp19) gene in male mice. *Horm Behav* 42:158–71
  141. Matsumoto T, Honda S-ichiro, Harada N (2003) Alteration in sex-specific behaviors in male mice lacking the aromatase gene. *Neuroendocrinology* 77:416–24
  142. Temple JL, Scordalakes EM, Bodo C, et al (2003) Lack of functional estrogen receptor beta gene disrupts pubertal male sexual behavior. *Horm Behav* 44:427–34
  143. Ohno S, Geller LN, Young Lai EV (1974) Tfm mutation and masculinization vs feminization of the mouse central nervous system. *Cell* 3:235–42
  144. Eddy EM, Washburn TF, Bunch DO, et al (1996) Targeted disruption of the estrogen receptor gene in male mice causes alteration of spermatogenesis and infertility. *Endocrinology* 137:4796–805
  145. Matsumoto T, Takeyama K, Sato T, Kato S (2003) Androgen receptor functions from reverse genetic models. *J Steroid Biochem Mol Biol* 85:95–9

146. De Gendt K, Swinnen JV, Saunders PT, et al (2004) A Sertoli cell-selective knockout of the androgen receptor causes spermatogenic arrest in meiosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 101:1327–32
147. Shapiro BH, Goldman AS, Steinbeck HF, Neumann F (1976) Is feminine differentiation of the brain hormonally determined? *Experientia* 32:650–1
148. Beach FA, Buehler MG (1977) Male rats with inherited insensitivity to androgen show reduced sexual behavior. *Endocrinology* 100:197–200
149. Olsen KL (1979) Induction of male mating behavior in androgen-insensitive (Tfm) and normal (King-Holtzman) male rats: effect of testosterone propionate, estradiol benzoate, and dihydrotestosterone. *Horm Behav* 13:66–84
150. Bodo C, Rissman EF (2007) Androgen receptor is essential for sexual differentiation of responses to olfactory cues in mice. *Eur J Neurosci* 25:2182–90
151. Morris JA, Jordan CL, Dugger BN, Breedlove SM (2005) Partial demasculinization of several brain regions in adult male (XY) rats with a dysfunctional androgen receptor gene. *J Comp Neurol* 487:217–26
152. Sengelaub DR, Jordan CL, Kurz EM, Arnold AP (1989) Hormonal control of neuron number in sexually dimorphic spinal nuclei of the rat: II. Development of the spinal nucleus of the bulbocavernosus in androgen-insensitive (Tfm) rats. *J Comp Neurol* 280:630–6
153. Bodo C, Kudwa AE, Rissman EF (2006) Both estrogen receptor-alpha and -beta are required for sexual differentiation of the anteroventral periventricular area in mice. *Endocrinology* 147:415–20
154. Simerly RB, Zee MC, Pendleton JW, et al (1997) Estrogen receptor-dependent sexual differentiation of dopaminergic neurons in the preoptic region of the mouse. *Proc Natl Acad Sci USA* 94:14077–82
155. Bodo C, Rissman EF (2006) New roles for estrogen receptor beta in behavior and neuroendocrinology. *Front Neuroendocrinol* 27:217–32