

МЕХАНИЗМЫ КАЛЬЦИЕВОЙ РЕГУЛЯЦИИ ОТВЕТА СПЕРМАТОЗОИДОВ МЫШИ И ЧЕЛОВЕКА НА ПРОГЕСТЕРОН

Коробкина Ю.Д.^{1,2}, Симоненко Е.Ю.¹, Свешникова А.Н.^{1,2}

¹*Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, физический факультет, 119991, Москва, Ленинские горы, д. 1, строение 2*

²*Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН, 109029, Москва, ул. Средняя Калитниковская, 30*

Кальциевая сигнализация – один из ключевых способов передачи сигнала в сперматозоидах, регулируя в них акросомную реакцию, капацитацию и гиперактивацию. В сперматозоидах мыши и человека кальциевый ответ может быть индуцирован стероидным гормоном прогестероном. Прогестерон может вызвать несколько типов кальциевого ответа в сперматозоидах человека и мыши, в частности, низкочастотные кальциевые осцилляции [1]. При этом прогестерон способен активировать кальциевый канал CatSper в сперматозоидах человека, но не грызунов. Однако, при концентрациях ~ 50 μM прогестерон способен вызвать кальциевый ответ в мышинных сперматозоидах [1]. Механизмы активации сперматозоидов человека и мыши не ясны до конца. Целью данной работы является уточнение механизмов кальциевой сигнализации при физиологической активации в сперматозоидах человека и мыши. Наблюдение активации сперматозоидов, окрашенных Fura Red или Fluo 5N производилось в режиме эпифлуоресценции на микроскопе Nikon TI Eclipse или на спектрофлуориметре. Компьютерные модели представляют собой систему дифференциальных уравнений (точечная модель – система ОДУ, интегрируемая в COPASI методом LSODA; распределенная модель – система ДУЧП, интегрируемая в VCell (user: Juliajessica model: CalciumSperm) методом конечных объемов). Экспериментально показано, что мышинные сперматозоиды активируются прогестероном в концентрации 50 μM с характерным временем активации и ответа 100 секунд и высотой кальциевого пика ~ 0.7 μM , а сперматозоиды человека – в концентрации 5 μM с характерным временем активации и ответа 90 секунд и высотой кальциевого пика ~ 1.5 μM . 25% сперматозоидов человека отвечает на прогестероновую активацию кальциевыми осцилляциями с периодом ~ 100 с. Для определения механизмов развития кальциевого ответа были построены компьютерные модели внутриклеточной сигнализации. В случае сперматозоидов человека, максимальная ширина пика, описываемая точечной моделью, составляет 40 с, максимальный период осцилляций – 50 с. В случае сперматозоидов мыши, максимальная ширина пика, описываемая точечной моделью, составляет 50 с, максимальный период осцилляций – 50 с. Распределенная модель в обоих случаях способна описать наблюдаемую в эксперименте ширину пика концентрации кальция при коэффициенте диффузии свободного иона кальция, меньшем 100 $\mu\text{m}^2/\text{s}$. Ширина пика в распределенной модели зависит от активности кальциевой АТФазы плазматической мембраны (PMCA). Также кальциевые осцилляции в сперматозоидах человека и мыши могут быть описаны только при учете активности фермента фосфолипаза $\text{C } \delta$ (PLC δ). При коэффициенте диффузии для инозитолтрифосфата большем, чем 20 $\mu\text{m}^2/\text{s}$, тип ответа меняется с одиночного кальциевого пика на осцилляторный. Это указывает на то, что важную роль в генерации кальциевого ответа в сперматозоидах человека и мыши играет пространственная удаленность кальциевого депо, места локализации PLC и PMCA. Работа поддержана грантами РФФИ 17-00-00138 и 18-34-20026.

Библиографические ссылки

1. Lishko, P.V., Botchkina, I.L., Kirichok, Y. Progesterone activates the principal Ca^{2+} channel of human sperm // Nature. 2011. Vol. 471. P. 387–391.