

## **Молекулы клеточной адгезии и их роль в процессе оплодотворения у человека**

Взаимодействия между клетками и элементами межклеточного матрикса, а также между клетками играют важную роль во многих процессах, в том числе в ходе эмбриогенеза, способствуя миграции, пролиферации, дифференцировке клеток. Представлен обзор основных пяти субсемейств адгезионных молекул и их лигандов, их представительство на поверхности половых клеток человека и возможное участие в процессе оплодотворения.

**Ключевые слова:** оплодотворение, гаметы человека, адгезионные молекулы, кадгерины, интегрины, селектины.

T.Studenikina, B.Sluka

Adhesion molecules and their role in human fertilization

Cell-cell and cell-extracellular matrix interactions play a critical role in various processes, including embryogenesis, differentiation, proliferation and migration. In the present review we describe five subfamilies of adhesion molecules and their ligands, the presence of adhesion molecules on human gametes and their possible involvement in sperm-oocyte interaction.

Key words: fertilization, human gametes, adhesion molecule, cadherins, integrins, selectins

Одной из важнейших проблем эмбриологии является выяснение механики процессов, в результате которых из двух гамет формируется морфологически сложный многоклеточный организм. С генетической точки зрения эту проблему можно сформулировать по-другому – каким образом закодированная в ДНК одинаковая информация реализуется в трехмерной структуре организма. Очевидно, что программа развития складывается из двух взаимосвязанных между собой процессов: дифференцировки клеток и их перемещения, определенной пространственной организации. Дифференцировка клетки невозможна без информации о ее месторасположении, но и миграция клеток определенным маршрутом, ее прекращение невозможны без определенного уровня дифференцировки.

Концепция позиционной информации предполагает, что клетка получает информацию о своем месторасположении, и именно эта информация определяет детерминацию дальнейшего развития, т.е. план, в соответствии с которым дифференцируется клетка. В процессе дифференцировки клетка сообщает аналогичную информацию окружающим ее клеткам, обеспечивая детерминацию морфогенетического поля. С течением времени позиционная информация меняется, и судьба каждой клетки детерминируется не только ее месторасположением, но и сроком развития.

Какими же морфологическими носителями представлена позиционная информация и как клетка ее воспринимает? Так же как организм с помощью органов чувств ориентируется в окружающем мире, так и клетки с помощью рецепторов взаимодействуют либо с веществами, находящимися в межклеточном пространстве, либо на поверхности соседних клеток. Информация о своем положении клетка получает с помощью определенного набора рецепторов. Тесная связь рецепторов клеточной мембраны с прилежащими к ней элементами цитоскелета обеспечивает изменение формы клетки, ее перемещение. Цитоскелет связан с белками ядерного

матрикса, что обеспечивает передачу информации в ядро. Цитоплазматическая часть рецепторных молекул связана также и с вторичными посредниками (цАМФ, цГМФ, Ca<sup>2+</sup> и пр.). Поэтому сигнал с рецепторов клеточной мембраны, в конечном счете, может изменить функционирование клетки либо через систему вторичных посредников, либо посредством изменения экспрессии генов, а также обеспечить начало репликации или размножения клетки. Результатом таких изменений часто является смена набора рецепторов на поверхности клетки, и она становится компетентной к принятию других сигналов: появляются новые возможности детерминации и дифференцировки.

Взаимодействие с соседними клетками или элементами межклеточного матрикса обеспечивается молекулами, объединенными в группу молекул клеточной адгезии (МКА, cell adhesion molecules – CAMs). При этом клеточная адгезия не должна рассматриваться только как процесс, с помощью которого клетки механически прикрепляются друг к другу встроенными молекулами, а как динамический процесс, где МКА участвуют в процессах межклеточной сигнализации. В настоящее время бесспорной является роль МКА в воспалительных процессах (прилипание лейкоцитов и их миграция через эндотелий), в процессе формирования тромба, опухолевого роста и пр. (2,3). Однако эти же МКА обеспечивают и процессы эмбрионального развития, начиная от взаимодействия гамет и заканчивая формированием тканей и органов.

Впервые МКА были выделены в 70-х гг. прошлого столетия (1). К настоящему времени число известных МКА достаточно велико, и по мнению большинства авторов, количество и значение изученных МКА ничтожно мало по сравнению с неизученными. Тем не менее их можно разделить на пять семейств структурно и функционально родственных молекул (8):

- кадгерины;
- селектины;
- интегрины;
- иммуноглобулиновое суперсемейство;
- муцины (сахарид-опосредованные МКА)

Все МКА имеют 3 участка: внеклеточный, трансмембранный, внутриклеточный (цитоплазматический). Внеклеточный участок ответственен за связь с лигандами. Во многих случаях отдельная молекула способна взаимодействовать не с одним, а с несколькими лигандами, для чего служат разные участки связывания.

Трансмембранный участок обеспечивает фиксацию молекулы в мембране, ее латеральную подвижность. Внутриклеточный участок связан с элементами цитоскелета или вторичными посредниками, поэтому с его помощью полученная извне информация реализуется во внутриклеточные процессы: изменение формы, перемещение, активизацию синтетических процессов, деление и пр.

Кадгерины являются Ca<sup>2+</sup>-зависимыми МКА («кальциевая адгезия»), которые объединяют клетки в ткани и поддерживают целостность ткани, т.е. удерживают вместе контактирующие мембраны соседних клеток. Для кадгерина характерны гомофильные взаимодействия (когда рецептор и лиганд идентичны), т.е. внеклеточные участки кадгериновых молекул двух соседних клеток соединяются в антипараллельной ориентации и формируют непрерывную кадгериновую «молнию», образуя адгезионные контакты и десмосомы. Цитоплазматический домен кадгерина связан с актиновыми филаментами посредством белков катенинов. Катенины (? , ? , ?) являются активными посредниками, поскольку служат субстратом для различных

тирозинкиназ, ингибирующих клеточную адгезию, взаимодействуют с рецептором эпидермального фактора роста и пр., а значит, играют важную роль в регуляции клеточной адгезии.

подавляющее большинство клеток организма экспрессирует молекулы кадгерина, изначально названные по типу ткани, в которой впервые были обнаружены. К настоящему времени открыто более десятка кадгеринов. Наиболее распространенными являются:

- о E-кадгерин – эпителиальные клетки, яичники, плацента, почки;
- о N-кадгерин – нервы, мышцы, клетки селезенки;
- о P-кадгерин – плацента, эпидермис;
- о R-кадгерин – сетчатка;
- о десмоглеины, десмоколлины – кардиомиоциты, эпителиальные клетки.

E-кадгерин экспрессируется всеми эмбриональными клетками млекопитающих, начиная с одноклеточной стадии, и на протяжении всего развития необходим для распознавания и сортировки клеток. Разделение и дифференцировка тканей в процессе эмбриогенеза связано с дифференциальной экспрессией различных генов кадгерина. Так, в ходе гаструляции клетки, формирующие мезодерму, утрачивают E-кадгерин и начинают экспрессировать N-кадгерин. Отмечено также, что при миграции клетки утрачивают кадгериновые молекулы, но при реагрегации вновь возобновляют их экспрессию на своей поверхности. Примерами могут служить исчезновение и появление N-кадгерина при миграции и реагрегации клеток нервного гребня, при разъединении сомитов и образовании новых структур (1).

Предполагается, что  $\beta$ -катенины активно участвуют в формировании тела эмбриона. Выяснено, что ген  $\beta$ -катенина человека на 70% идентичен гену сегментарной полярности дрозофилы, который кодирует белки, необходимые для определения пути развития клеток во время раннего эмбриогенеза. Сходным образом  $\beta$ -катенин участвует в регуляции формирования эмбриона лягушек и частично отвечает за регуляцию образования передне-задней оси тела. Можно предположить, что эта консервативная нуклеотидная последовательность выполняет сходные функции и в процессе раннего эмбриогенеза человека (3).

Селектины – группа МКА, которые связываются с углеводными остатками в составе гликопротеинов, т.е. обладают лектиноподобными свойствами (лектины – молекулы, связывающиеся с углеводами). Кроме лектинового домена, связывающегося с углеводами, во внеклеточном участке селектина содержится домен, по структуре близкий рецептору фактора роста эпителия, и домен, гомологичный доменам регуляторных белков комплемента. Селектины классифицируются по названиям клеток, в которых они впервые были обнаружены:

- о L-селектин – лейкоцитарный;
- о E-селектин – эндотелиальный;
- о P-селектин – тромбоцитарный (обнаружен и в эндотелии).

Доказана роль, которую играют селектины в процессах краевого стояния и миграции лейкоцитов из сосудистого русла, описаны их гликопротеиновые лиганды (адресины) на поверхности лейкоцитов, тромбоцитов, нейтрофилов и эндотелиальных клеток. Селектинам, как и другим МКА, участвующим в подобных процессах, присваиваются другие (синонимичные) названия. Например, отдельным селектинам соответствуют номера кластеров дифференцировки. К селектинам относится, например, CD43.

Вместе с тем, немаловажная роль отводится селектинам в раннем эмбриогенезе. L-селектин обнаружен на поверхности зрелого овоцита, в процессе дробления исчезает и вновь экспрессируется на клетках бластоцисты накануне имплантации; в то же время олигосахаридные лиганды выявлены на мембранах эпителия эндометрия и сохраняются там в течение периода возможной имплантации (20-24 сутки полового цикла). Р-селектины обнаружены на поверхности гамет, и инициация взаимодействия прозрачной оболочки и поверхности сперматозоида с последующей акросомальной реакцией является селектин-опосредованным взаимодействием (4): рецептор-фермент гликозилтрансфераза на поверхности сперматозоида распознает N-ацетилглюкозамин в составе прозрачной оболочки овоцита и т.д.

Интегрины – это обширная группа МКА, которые участвуют не только в межклеточных взаимодействиях, но и во взаимодействиях с компонентами внеклеточного матрикса. Они участвуют во многих процессах, включая эмбриогенез, рост и метастазирование опухолевых клеток, апоптоз, формирование тромба и миграцию клеток в зоны воспаления. Все интегрины состоят из двух цепей:  $\alpha$  и  $\beta$ . Обе цепи пронизывают мембрану и участвуют в связывании с лигандом. Семейство интегринов делят на подсемейства по типу  $\beta$ -цепи. В настоящее время (3) выделено 9 видов  $\beta$ - цепей, но в организме человека наиболее часто определяются  $\beta$ 1-,  $\beta$ 2- и  $\beta$ 3-цепи.  $\beta$ 1- и  $\beta$ 3-цепи обеспечивают взаимодействие между клеткой и матриксом, а  $\beta$ 2-цепи – межклеточные взаимодействия. Лигандами  $\beta$ 1-цепей являются ламинин, коллаген, фибронектин, т.е. эти интегрины обеспечивают адгезию клеток к элементам межклеточного матрикса.  $\beta$ 3-цепи взаимодействуют с фибриногеном, витронектином, тромбоспондином, участвуя в адгезии клеток к элементам сосудистой стенки. Лигандами для  $\beta$ 2-цепей будут являться другие виды МКА, часто – иммуноглобулинового семейства.

Каждая  $\beta$ -цепь может связываться с одной из различных  $\alpha$ -цепей, в результате чего образуются разнообразные молекулы адгезии внутри каждого подсемейства. Например,  $\alpha$ 1 $\beta$ 1 экспрессируется на фибробластах и связывается с коллагеном и ламинином,  $\alpha$ 2 $\beta$ 1 – на эпителиоцитах и взаимодействует с теми же лигандами и т.д. В литературе часто можно встретить другие названия интегринов, т.к. этим МКА также соответствуют определенные номера кластеров дифференцировки. Так,  $\beta$ 1-цепь – это маркер CD49a,  $\beta$ 2-цепь – CD49b и т.д.  $\beta$ 1-цепи представляют собой CD29; и в сочетании с различными  $\alpha$ -цепями образуются маркеры поздней стадии активации лимфоцитов (VLAs – very late antigens;  $\alpha$ 1 $\beta$ 1 или CD44a/CD29 – VLA1,  $\alpha$ 2 $\beta$ 1 или CD44b/CD29 – VLA2 и т.д.).  $\beta$ 2-цепь представляет собой маркер CD18, а  $\beta$ -цепи, ей принадлежащие, – CD11;  $\beta$ 3-цепь соответствует CD61.

Хорошо изучена роль интегринов, прежде всего, в процессах эмбриональной миграции и формирования полудесмосом в эпителиальном пласте. Характерным для интегринов является тот факт, что один и тот же рецептор может слабо связываться с различными, но сходными молекулами лиганда или обладать различным сродством к одному и тому же лиганду. В одних случаях предпочтение тому или иному субстрату или прочность связывания с ним объясняется наличием определенных ионов (интегрины функционируют в присутствии  $Ca^{2+}$  или  $Mg^{2+}$ ), в других – внутриклеточному содержимому, т.е. типу клетки.

Так, интегрин  $\alpha$ 3 $\beta$ 1 фибробластов имеет относительно низкое сродство к ламинину, коллагену и фибронектину, поэтому использует этот лиганд в качестве субстрата для миграции. Внеклеточный участок интегрин то связывается с

элементами межклеточного матрикса, то прерывает эту связь, то вновь возобновляет. Цитоплазматический участок  $\beta$ -цепи интегрина посредством винкулина, талина,  $\beta$ -актинина связан с сократительным аппаратом (актином) внутри клетки, что дает клетке возможность изменять форму, двигаться относительно неподвижного матрикса.

Тот же самый интегрин  $\alpha$ 1 эпителиальных клеток имеет значительно более высокое сродство к ламинину, поэтому он имеет существенное значение в прикреплении эпителиоцита к ламинину базальной мембраны и формировании полудесмосом.

В то же время один и тот же тип клеток под влиянием окружения начинает продуцировать разные виды интегринов и дифференцироваться в различных направлениях. Так, например, клетки нефрона происходят из однородной группы клеток метанефрогенной ткани. Однако по мере развития клетки, дающие начало эпителию боуеновой капсулы экспрессируют интегрин  $\alpha$ 1, тогда как клетки канальцев –  $\beta$ 1.

Иммуноглобулиновое суперсемейство – это группа МКА, структура внеклеточной части которых напоминает структуру молекул иммуноглобулинов. Все МКА, принадлежащие этому суперсемейству, делятся на две группы: образующие гомофильные и гетерофильные связи.

К первой группе относятся нейрональные МКА – N-CAM. N-CAM соседних клеток, связываясь друг с другом (гомофильное соединение), обеспечивают адгезию аксонов к мышечным клеткам, миграцию нервных клеток вдоль глиальных, объединение аксонов в пучок (N-CAM-фасцилины), стимуляцию роста нервных отростков (от сетчатки к мозгу), а также соединение клеток (хотя межклеточное соединение с помощью кадгеринов гораздо сильнее), временную экспрессию при развитии не нервных тканей, регуляцию межклеточной адгезии в процессах развития (1,3). N-CAM обнаруживается на неоплодотворенном зрелом овулировавшем ооците вплоть до стадии бластоцисты. S-CAM – другой член этого семейства – экспрессируется клетками ранней бластоцисты и участвует в имплантации.

Ко второй группе относятся иммуноглобулиновые МКА, которые осуществляют межклеточную адгезию путем связывания с МКА других классов (гетерофильное связывание), чаще всего – с интегринами. К ним относятся ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1), ICAM-2, ICAM-3 на поверхности эндотелия, VCAM-1 (vascular cellular adhesion molecule-1) – молекула адгезии сосудистого эндотелия и пр. Взаимодействие иммуноглобулиновых МКА на поверхности эндотелия с интегринами лейкоцитов обеспечивает в адгезии лейкоцитов к эндотелию и в дальнейшем – выходу в окружающие ткани.

Муцины (протеогликаны) – это МКА, имеющие ряд гликозаминогликановых участков связывания. Типичный маркер – CD44, который активно связывается с гиалуроновой кислотой аморфного вещества, участвуя в процессах клеточного роста, миграции клеток, воспаления, опухолевого роста. CD44 обнаружен на фолликулярных клетках зернистой зоны и лучистого венца и, очевидно, играет определенную роль в созревании ооцита (8). Растворимый CD44 обнаружен в фолликулярной жидкости. Определение его концентрации используется в программах по экстракорпоральному оплодотворению, поскольку отражает будущую фертильность содержащегося в фолликуле ооцита.

Выше каждая из перечисленных адгезионных систем обсуждалась как отдельная самостоятельная единица, однако, морфогенетические процессы осуществляются в результате совместного действия различных молекул клеточной адгезии. Поэтому следует проследить изменение спектра МКА в ходе эмбриогенеза, его отдельных периодов.

### РОЛЬ МКА В ПРОЦЕССЕ ОПЛОДОТВОРЕНИЯ.

Оплодотворение представляет собой процесс слияния овоцита и сперматозоида, в результате чего возникает новая особь, генетические потенции которой берут начало от обоих родителей. При оплодотворении происходит восстановление диплоидного набора хромосом и активация яйцеклетки. В процессе оплодотворения условно выделяют три фазы: фаза дистантного взаимодействия, контактного взаимодействия и синкариона.

Основное значение фазы дистантного взаимодействия – обеспечение встречи гамет. Если все описанные к настоящему моменту механизмы, как снижающие, так и повышающие вероятность встречи гамет, рассматривать на молекулярном уровне, то эти молекулы следует отнести не к адгезионным, а к сигнальным, которые не являются темой данного обзора.

В фазу контактного взаимодействия происходит видоспецифическое взаимодействие половых клеток с одновременным удалением оболочек овоцита (фолликулярных клеток лучистого венца и прозрачной зоны – *zona pellucida*, ZP) и последующим проникновением спермия в овоцит. Очевидно, что необходимость видоспецифического узнавания гамет сформировалась в процессе эволюции, когда при внешнем оплодотворении в водной среде оказываются половые продукты представителей многих видов. Для осуществления встречи сперматозоидов и яйцеклеток одного вида при столь низкой их концентрации выработались не только механизмы видоспецифического привлечения, но и узнавания гамет.

Фолликулярные клетки лучистого венца – наружная оболочка овоцита – связаны с овоцитом и друг с другом посредством щелевых контактов и десмосом. Пространства между фолликулярными клетками заполнено гиалуроновой кислотой. Совместное действие секрета маточных труб и некоторого количества спонтанно выделившихся акросомальных ферментов (в основном, пенетразы и гиалуронидазы) индуцирует разрушение межклеточных контактов фолликулярных клеток. Кроме того, в наружной мембране сперматозоида находится белок PH20; его N-терминальный конец обладает гиалуронидазной активностью. Благодаря PH20 обеспечивается пенетрация фолликулярных клеток. Кроме того, PH20 способен связываться с гиалуроновой кислотой ZP, обеспечивая акросомальную реакцию (10). Роль PH20 в указанных процессах подтверждается тем, что при экспериментальном снижении гиалуроновой кислоты в ZP снижается активность акросомальной реакции.

В результате биения жгутиков сперматозоидов яйцеклетка совершает вращательные движения вокруг своей оси. При таком вращении и поступательном движении вдоль трубы складки слизистой удаляют с поверхности овоцита уже не связанные между собой клетки лучистого венца (денудация овоцита).

После удаления лучистого венца обнажается следующая прозрачная оболочка овоцита, и начинается видоспецифическое взаимодействие половых клеток. В процессе рецепторного взаимодействия гамет происходит акросомальная реакция. Напомним, что акросома – это лизосома, покрывающая ядро у переднего его полюса и вплотную прилегающая к внутренней поверхности мембраны спермия. В ходе

акросомальной реакции мембрана акросомы сливается с прилегающей плазмолеммой сперматозоида, что приводит к появлению многочисленных пор, через которые высвобождаются акросомальные ферменты, необходимые для разрушения ZP. Т.о. после выхода ферментов частью наружной оболочки спермия становится мембрана акросомы. В результате ферментативного воздействия на прозрачную оболочку в ней формируется узкий канал, по которому сперматозоид вплотную подходит к оволемме, и для слияния мембран гамет вновь необходимо рецепторное объединение между половыми клетками.

Т.о. в ходе фазы контактного взаимодействия последовательно формируются два типа контактов: сначала между наружной мембраной сперматозоида и прозрачной оболочкой, затем – между оволеммой и бывшей акросомальной мембраной, ставшей частью наружной мембраны спермия после акросомальной реакции. Если первый этап обеспечивает только связывание гамет, то второй – и связывание, и слияние.

Прозрачная оболочка, являющаяся продуктом секреции половой и фолликулярных клеток, состоит из гликозаминогликанов (хондроитинсерной, гиалуроновой и сиаловой кислот) и гликопротеинов. Последние представлены тремя фракциями ZP1, ZP2, ZP3. Фракции ZP2 и ZP3 представляют собой нити, связанные с помощью ZP1. В петлях этого каркаса расположены углеводные компоненты этих белков. Олигосахарид на ZP3 является основным лигандом для рецепторов сперматозоида, после контакта с которым начинается акросомальная реакция, а ZP2 – дополнительным, обеспечивающим, вероятно, прочную связь со спермиями и предотвращающим полиспермию.

На мембране зрелых овулировавших овоцитов с помощью различных методов исследования (иммуноблоттинг, иммуноцитохимия и пр.) обнаружено несколько классов МКА: интегрины, кадгеринины, селектины и иммуноглобулиновые (N-CAM) МКА (4,7,9). Очевидно, часть из них будет принимать участие в контакте со сперматозоидом, часть необходима при дальнейшем развитии зиготы и бластулы для обеспечения процессов компактизации и имплантации.

Подобные исследования (иммуноблоттинг, иммуноцитохимия, поиск ДНК-последовательностей и РНК-транскриптов МКА) проводились при изучении сперматозоидов разной степени зрелости (от сперматоцитов 1 порядка до зрелых гамет) до и после начала акросомальной реакции. Некоторые исследования позволяли локализовать МКА: наружная мембрана, экваториальный полюс, акросомальная мембрана. В результате на поверхности мужских гамет также было выявлено большинство видов МКА.

На первом этапе контактного взаимодействия половых клеток (взаимодействие ZP и сперматозоида) основное значение имеют селектины. Р-селектины обнаружены на поверхности обеих гамет. Взаимодействие блестящей оболочки и поверхности сперматозоида с последующей акросомальной реакцией является селектин-опосредованным взаимодействием (4). Кроме Р-селектинов, узнавание гликопротеинов прозрачной оболочки осуществляется белками RH20, HАВР (hyaluron acid binding protein), которые, очевидно, можно отнести к селектинам.

Остальные группы МКА принимают участие на втором этапе контактного взаимодействия гамет – в процессе взаимодействия клеточных мембран.

Так, на поверхности эякулированных (зрелых) сперматозоидов и сперматогенных клеток обнаружены различные виды интегринов с ?1-, ?3-, ?4-цепями, а в цитоплазме этих клеток – мРНК-транскрипты не только этих молекул, но и их лигандов –

фибронектина и ламинина (9). Наиболее часто выявляются интегрины  $\alpha 4\beta 1$ ,  $\alpha 5\beta 1$ ,  $\alpha 6\beta 1$ . Обнаружены также интегрины с  $\beta 2$ -цепями, а именно Mac-1 – белок, имеющий последовательность Asp-Gly-Arg(RGD), узнающая C3-комplement. Поскольку C3 обнаружен на поверхности овоцита, то интегрины с  $\beta 2$ -цепочками на поверхности сперматозоида обеспечивают узнавание гамет (6). Другие лиганды интегриновых молекул на поверхности овоцита не выявлены.

Все виды известных кадгеринов (E-, P-, N-кадгерины) обнаружены на поверхности мембраны овоцита, зрелых сперматозоидов, в том числе и на поверхности акросомальной и экваториальной мембраны, округлых клеток-предшественников (5,7). Поскольку эти МКА осуществляют гомофильные взаимодействия, то, очевидно, связываясь друг с другом, они обеспечивают узнавание гамет. Кроме того, кадгерины, вероятно, участвуют в предупреждении полиспермии, поскольку цитоплазматическая часть кадгерина связана с цитоскелетом, а изменение конформации его молекул совместно с другими механизмами обеспечивает экзоцитоз кортикальных гранул овоцита и образование оболочки оплодотворения.

В общей классификации мы не выделили еще одну группу молекул по той причине, что ее лишь отчасти можно отнести к МКА. Это семейство ADAMs (A Disintegrin And Metalloprotease). Все молекулы, входящие в это семейство, имеют 4 потенциально функциональных внеклеточных домена: протеолитический, адгезионный (дезинтегриновый), сигнальный и домен слияния. ADAMs можно отнести и к мембран-ассоциированным протеазам (это наиболее изученная функция ADAMs), и к МКА (11). Подобные молекулы впервые были идентифицированы при изучении змеиных ядов и их назвали SVMP (Snake Venom MetalloProtease – металлопротеазы змеиного яда), Металлопротеазный домен SVMP разрушает компоненты базальной мембраны, а дезинтегриновый домен конкурирует с элементами межклеточного матрикса за связь с интегринными и т.о. разрушает клеточно-матриксные взаимодействия. Результатом воздействия таких веществ являются массивные кровотечения с нарушением агрегации тромбоцитов. В отличие от растворимой дезинтегриновой молекулы SVMP, дезинтегриновый домен в составе ADAMs отвечает не за разобщение интегриновых рецепторов с межклеточным матриксом, а за взаимодействия между клетками, одна из которых несет на поверхности молекулу ADAM, а другая – иную МКА, например, интегрин.

К настоящему времени известно более 15 видов ADAMs, многие из которых обнаружены у человека. Так, ADAM1 (PH30?, фертилин?), ADAM2 (PH30?, фертилин?), ADAM3 (циритестин, MDC I), ADAM5 (MDC III), ADAM6 (MDC IV) обнаружены на многих клетках яичка, в том числе на гаметях разной степени зрелости. Они принимают активное участие в процессах сперматогенеза (в том числе и металлопротеазный домен) и оплодотворения. ADAM7 (EAP 1) – андроген-зависимый белок экспрессируют на апикальной поверхности эпителиоциты канала придатка. ADAM12 (мелтрин ?) участвует в развитии мышц (слияние мышечных трубочек).

Предполагается, что молекулы ADAMs обеспечивают заключительные этапы фазы контактного взаимодействия. Wolfsberg и White (11) предложили следующую модель взаимодействия гамет. Связывающий участок дезинтегринового домена фертилина ? (ADAM2) на поверхности акросомальной мембраны обеспечивает взаимосвязь сперматозоида и  $\alpha 6\beta 1$ -интегрин мембраны овоцита. Это взаимодействие приводит к конформационным изменениям в комплексе ADAM1\2 и на поверхность

акросомальной мембраны выходит фертилин ? (ADAM1), который не только связывается с мембраной овоцита, но и участвует в формировании и открытии поры слияния.

подавляющее большинство исследований, связанных с изучением МКА, проводилось в рамках программ по экстракорпоральному оплодотворению. В связи с этим большое количество образцов гамет было получено от пациентов с различными видами патологии: олиго- и азооспермией, нарушением подвижности и оплодотворяющей способности и пр. Выявлена положительная корреляция не только между снижением оплодотворяющей способности сперматозоидов и нарушением экспрессии МКА, но и между такими, казалось бы, не связанными между собой явлениями, как олиго- и азооспермия, нарушение подвижности спермиев и уменьшением количества интегринов и кадгеринов на поверхности мужских половых клеток (6). Очевидно, генетический дефект, влияющий на формирование МКА, связан или предрасполагает к морфологическим или функциональным нарушениям при сперматогенезе.

### **Литература**

1. Гилберт С. Биология развития. М. «Мир», 1995, т.3. 352с.
2. Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Дю Иммунология. М., «Мир», 2000, 581с.
3. Фаллер Д.М., Шилдс Д. Молекулярная биология клетки. М. «Бином», 2003, 268с.
4. Clark G.F., Patankar M.S. New concept in human sperm-zona pellucida interaction. Hum.Reprod. 1995, Oct; 10 Suppl. 1:31-7.
5. Goodwin L.O., Karabinus D.S., Pergolizzi R.G. Presence of N-cadherin transcripts in mature spermatozoa. Mol Hum Reprod. 2000 Jun;6(6):487-97.
6. Klentzeeris L.D., Fishel S., McDermott H., Dowell K. A positive correlation between expression of  $\beta$ 1-integrin cell adhesion molecules and fertilizing ability of human spermatozoa in vitro. Hum.Reprod. 1995 Mar; 10(3): 728-33.
7. Purohit S., Brahmaraju M., Palta A., Shukla S. Impaired E-cadherin expression in human spermatozoa in a male factor infertility. Biochem Biophys Res Commun. 2004 Apr 9;316(3):903-9.
8. Reddy K.V., Mangale S.S. Integrin receptors: the dynamic modulators of endometrial function. Tissue Cell. 2003 Aug; 35(4):260-73.
9. Rufas O., Fisch B., Ziv S., Shalgi R. Expression of cadherin adhesion molecules on human gametes. Mol.Hum.Reprod. 2000 Feb; 6(2):163-9.
10. Sabeur K., Cherr G.N., Yudin A.I. Hyaluronic acid enhances induction of the acrosome reaction of human sperm through with the PH20 protein. Zygote. 1998 May; 6(2):103-11.
11. Wolfsberg TG, White JM. ADAMs in fertilization and development. Dev.Biol. 1996, 180, 389-401.