

ОПРЕДЕЛЕНИЕ КОЭФФИЦИЕНТА КООПЕРАТИВНОСТИ СВЯЗЫВАНИЯ КАЛЬЦИЯ EF-«РУЧКАМИ» ФОСФОЛИПАЗЫ C ζ

Табачник А. К., Коробкина Ю.-Д.Д.¹, Свешникова А.Н.^{1,2}

Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, физический факультет, Россия, 119991, Москва, Ленинские горы, д.1 стр.2,

E-mail: atabachnick@mail.ru

¹Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН, 119334, Москва, ул. Косыгина 4

²Национальный медицинский исследовательский центр им. Д. Рогачева, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, д.1.

PLC ζ – обнаруживаемый в цитоплазме сперматозоидов фермент, относящийся к семейству фосфолипаз, катализирующий реакцию расщепления фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфата на инозитол-3-фосфат и диацилглицерол. Данный белок синтезируется только в процессе сперматогенеза, и проявляет активность только при попадании в яйцеклетку [1]. В яйцеклетке он способен инициировать осцилляции концентрации ионов кальция в цитозоле, которые в свою очередь необходимы для активации яйцеклетки в ходе оплодотворения [2].

Целью настоящей работы является теоретическое определение механизма активации PLC ζ в яйцеклетке при условии ее неактивного состояния в сперматозоиде.

В работе проведен анализ литературы и применены методы математического моделирования сложных биологических систем. Построены системы ОДУ и ДУЧП, позволяющие проводить теоретическое исследование системы.

В отличие от более часто встречаемых изоформ PLC, активируемых в результате задействования рецепторов клетки, PLC ζ активируется исключительно повышенной концентрацией кальция в среде. Одной из уникальных черт PLC ζ является высокая чувствительность к концентрации ионов кальция. EC₅₀ (Ca²⁺) для данного фермента составляет около 30-35 нМ. За связывание с кальцием отвечают 4 расположенные на С-конце PLC ζ EF-ручки, утрата любой из которых ведет к потере активности и снижению чувствительности. Некоторые авторы полагают, что такая чувствительность связана с высоким коэффициентом кооперативности Хилла (n=4.3). Однако в ходе параметрического анализа, проведенного для математической модели, основанной на уравнении Клотца и экспериментальных данных [3], при построении графика зависимости активности PLC ζ от концентрации кальция данный коэффициент получился равным 1.1. Такой же результат получился и при вычислении коэффициента Хилла вручную, на основании экспериментальных данных, полученных в работе [4]. Таким образом, использовать значение коэффициента кооперативности, равное 4.3, для объяснения высокой чувствительности PLC ζ нельзя. Вместо этого принимается предположение о том, что для EF-ручек данного фермента характерны более крупные значения константы равновесия, чем для других белков данного семейства.

В результате работы построена математическая модель, позволяющая объяснить активацию PLC ζ при ее попадании в яйцеклетку. Работа поддержана грантом РФФИ 17-00-00138.

Литература:

1. Nomikos, M. (2015). *Biochemical Society Transactions*, 43(3), 371–376.
2. Kashir, J. et al. (2018). *Advances in Biological Regulation*, 67, 148–162.
3. Kouchi, Z. et al. (2004). *Journal of Biological Chemistry*, 279(11), 10408–10412.
4. Kouchi, Z. et al. (2005) *Journal of Biological Chemistry*, 280(22), 21015–21021.