

## Zusammenfassung

Hormonell wirksame Chemikalien, *endocrine disrupting chemicals* (EDCs), sind allgegenwärtig in Nahrungsmitteln, Haushaltsprodukten sowie Kosmetika und werden kontinuierlich in den menschlichen Organismus aufgenommen. Seit langem wird vermutet, dass die Inkorporation von EDCs die menschliche Fruchtbarkeit beeinträchtigt. In dieser Arbeit wurde die Wirkung von mehr als 100 weit verbreiteten EDCs auf menschliche Spermien untersucht. Ich konnte zeigen, dass zahlreiche, strukturell diverse EDCs bei toxikologisch relevanten Konzentrationen den Spermien-spezifischen CatSper  $\text{Ca}^{2+}$ -Kanal (*cation channel of sperm*) aktivieren: Der EDC-induzierte  $\text{Ca}^{2+}$ -Einstrom über CatSper löst die akrosomale Exozytose aus und verändert das Schwimmverhalten der Spermien. EDCs desensibilisieren die Spermien zudem für Progesteron und Prostaglandine, zwei physiologische CatSper-Liganden im weiblichen Genitaltrakt. Dies belegt, dass EDCs die Funktion menschlicher Spermien beeinträchtigen und dadurch die Befruchtung stören könnten.

Darüber hinaus sollte die molekulare Identität des membranständigen, nicht-genomischen Progesteron-Rezeptors in menschlichen Spermien aufgeklärt werden. Dazu wurde ein Diazirin-basiertes, photoreaktives Progesteron-Derivat (NK120) mit terminaler Alkylgruppe synthetisiert. Die Alkylgruppe sollte die Detektion und selektive Anreicherung NK120-markierter Proteine durch *Click*-chemische Modifikationen ermöglichen. Die Photoreaktivität von NK120 wurde quantifiziert und die *Click*-chemische Umsetzung optimiert. Ich konnte zeigen, dass NK120 CatSper aktiviert und mit Progesteron um dieselbe Bindestelle konkurriert. Trotz seiner vielversprechenden chemischen und pharmakologischen Eigenschaften schlugen jedoch die Bemühungen fehl, den Progesteron-Rezeptor über NK120-Photoaffinitätsmarkierung zu identifizieren.

## Abstract

Synthetic endocrine disrupting chemicals (EDCs) are omnipresent in food, household-, and personal-care products. Incorporation of these chemicals has been implicated in adverse trends in human reproduction, including infertility and increasing demand for assisted reproduction. Here, more than 100 ubiquitous EDCs were tested for their action on human sperm. I revealed that a plethora of structurally diverse EDCs directly activate the sperm-specific CatSper channel (cation channel of sperm). Thereby, the chemicals evoke an intracellular  $\text{Ca}^{2+}$  increase, changes in swimming behaviour, and acrosomal exocytosis. In addition, EDCs desensitize sperm for progesterone and prostaglandins, two physiological CatSper ligands in the oviduct. My findings indicate that common EDCs, at toxicologically relevant concentrations, interfere with various functions of human sperm and, thereby, might impair fertilization.

Moreover, I set out to deorphanize the non-genomic, membrane progesterone receptor in human sperm. To this end, a diazirine-based photo-reactive progesterone derivative was synthesized (NK120), containing an alkin group for post-labelling modification by click chemistry. I characterized in quantitative terms the photo-reactivity of NK120, optimized the conditions for its post-labelling modification, and developed a novel method to enrich photo-affinity labelled proteins. Moreover, it was demonstrated that NK120 potently activates CatSper and competes with progesterone for its binding site in sperm. However, despite the promising chemical and pharmacological properties of NK120, all attempts failed to label, enrich, and, ultimately, identify the non-genomic progesterone receptor in sperm.