

Prostasomi - organele sjemene tekućine

Plazonić, Ana; Žanić-Grubešić, Tihana

Source / Izvornik: **Farmaceutski glasnik, 2015, 71, 599 - 613**

Journal article, Published version

Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:857809>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-11**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



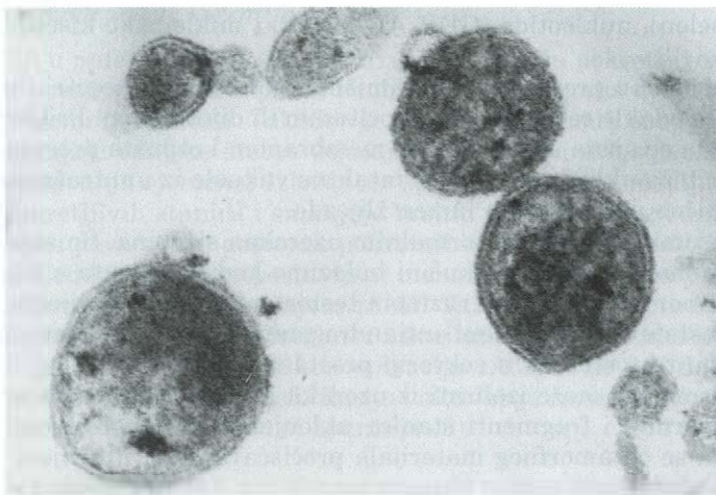
Prostasomi – organele sjemene tekućine

ANA PLAZONIĆ i TIHANA ŽANIĆ-GRUBIŠIĆ

Zavod za medicinsku biokemiju i hematologiju, Farmaceutsko-biokemijski fakultet,
Sveučilište u Zagrebu, Zagreb

Ejakulirano sjeme (sperma) sastoji se od tekućine iz sjemenika (testisa), sjemenovoda, sjemenih mjehurića, prostate i mukoznih bulbouretralnih žlijezda. Najveći dio volumena sjemene tekućine tvori tekućina iz sjemenih mjehurića (oko 60 %) i prostate (oko 30 %). Prosječni pH sjemena je 7.2–7.8. Količina sjemena koje se ejakulira je oko 2–6 ml, najčešće 3.5 ml. Koncentracija spermija kod normalnih uzoraka je veća od 20×10^6 u mililitru sjemena. Taj broj može i kod zdravih osoba varirati između 35 i 200 milijuna po mililitru sjemena.

Prostata je neparna žlijezda smještena ispod mokraćnog mjehura, oblikom slična kestenu i obuhvaća početni dio mokraćne cijevi. Sastoji se od mnoštva alveotubularnih žlijezda čije se odvodne cjevčice spajaju u izvodne kanale prostate i ulijevaju u ejakulatorni kanal. Izlučuje rijetku, mliječnu, alkalnu tekućinu koja sadrži limunsku kiselinu, kalcij, proteine i male organele nazvane *prostasomi*. Alkalnost prostatične tekućine povećava pokretljivost spermija jer neutralizira tekućinu sjemenovoda, koja je zbog prisutnosti konačnih proizvoda metabolizma spermija kisela. Spermiji postaju optimalno pokretni kada je pH okolne tekućine oko 6 do 6.5. Sekreti sjemenih mjehurića i prostate najviše pridonose sadržaju proteina u sjemenoj tekućini, od kojih je je albumin najvažniji (1).



Slika 1. Prostasomi pod elektronskim mikroskopom

Karakteristike i sekrecija prostatoma

Prostatomi su membranski mjehurići okruženi dvoslojnom ili višeslojnom lipoproteinskom membranom promjera 40 do 500 nm (Slika 1.).

Lipidni sastav membrane prostatoma razlikuje se od većine drugih kolesterolem bogatih membrana, kao što je npr. mijelin, zbog vrlo visokog sadržaja kolesterola u odnosu na fosfolipide. Omjer sadržaja kolesterola prema fosfolipidima je približno 2:1. Sfingomijelin je glavni fosfolipid. Takav lipidni sastav smanjuje fluidnost membrane prostatoma. Lipidni sastav membrane prostatoma prikazan je u tablici 1 (2).

Tablica 1.
Lipidni sastav membrane prostatoma

KOLESTEROL	800 ± 100 nmol/mg proteina
LIPIDNI FOSFOR	400 ± 100 nmol/mg proteina
LIPIDI : PROTEINI	1200 : 1
KOLESTEROL : FOSFOLIPIDI	2.0 : 1
FOSFATIDILETANOLAMIN	27 ± 2 % ukupnog P u lipidima
FOSFATIDILKOLIN	12 ± 3 % ukupnog P u lipidima
FOSFATIDILSERIN + FOSFATIDILINOZITOL	20 ± 3 % ukupnog P u lipidima
SFINGOMIJELIN	53 ± 12% ukupnog P u lipidima

Membrana prostatoma sadrži velik broj proteina koji se razlikuju u molekularnoj masi i izoelektričnoj točki. Dipeptidil peptidaza IV, 5'-nukleotidaza, ekto-ATPaza i aminopeptidaza N neki su od važnijih enzima vezanih za membranu prostatoma. U sastavu prostatoma nalaze se tkivni faktor i fibronektin koji sudjeluju u stvaranju sjemenog ugruška. Sadrže neke ione (kalcij, cink, selen), nukleotide (GDP, ADP, ATP) i nukleinske kiseline različite veličine.

Prostatomi su pronađeni u spremišnim vakuolama u epitelnim stanicama prostate odakle se otpuštaju egzocitozom ili dijacitozom. Prilikom egzocitoze vakuola se spaja sa staničnom membranom i otpušta prostatome u lumen. Dijacitoza uključuje prijenos intaktne vakuole iz unutrašnjosti stanice preko stanične membrane u lumen žlijezde.

Prostatomi se nalaze u normalnim uzorcima sjemena. Smanjenu količinu prostatoma u sjemennoj tekućini nalazimo kod pacijenata s Klinefelterovim sindromom sa sniženom razinom testosterona i kod pacijenata s karcinomom prostate koji su liječeni antiandrogenima. Takvi rezultati upućuju na važnu ulogu testosterona u sekreciji prostatoma (3).

Prostatome se može izolirati iz uzoraka pročišćene sjemene tekućine iz kojih su spermiji i fragmenti stanica uklonjeni centrifugiranjem. Vezikule prostatoma se od amorfnog materijala pročišćavaju gel filtracijom na koloni hidrofilnog dekstrana niskog stupnja umreženja, velike gustoće i visoke sposobnosti bubrenja (Sephadex G-200) koji omogućuje najbolje pročišćavanje.

Vezikule prostatosoma ne ulaze u pore gela i prve se eluiraju, a manje molekule ulaze u čestice gela i eluiraju se prema padajućoj molekularnoj veličini. U uzorku pročišćenih prostatosoma mogu se naći mjerljive vrijedosti aktivnosti enzima karakterističnih za membranu prostatosoma, kao što su dipeptidil peptidaza IV, 5'-nukleotidaza, ekto-ATPaza, koja ima i ADP-aznu aktivnost (4, 5).

Biološke funkcije prostatosoma

Zaštita spermija u kiseloj sredini

Interakcija i fuzija prostatosoma s membranom spermija je dokazana i ne ovisi o kationima, ali ovisi o pH i zahtijeva prisutnost jednog ili više proteina na površini spermija i prostatosoma. Spajanje spermija s prostatosomima predstavlja važan mehanizam pomoću kojeg spermiji preživljavaju u kiselom okruženju vagine (6).

Stabilizacija plazmatske membrane spermija i odlaganje akrosomalne reakcije

Sjemena tekućina sprečava progesteronom uzrokovano oslobađanje akrosomalnih enzima, nužnih za oplodnju jajne stanice, a to djelovanje se pripisuje frakciji prostatosoma. Lipidni sastav membrane prostatosoma razlikuje se od membrane spermija po visokom sadržaju kolesterola u membrani prostatosoma. U membrani spermija zastupljeni su uglavnom polinezasićeni fosfatidilkolini i fosfatidiletanolamini. Spajanje prostatosoma i spermija obogaćuje membranu spermija kolesterolom, sfingomijelinom i zasićenim glicerofosfolipidima. Smanjuje se fluidnost membrane i odlaže akrosomalna reakcija (7).

Povećanje pokretljivosti spermija

Spermiji u puferu pH = 7.4 ne pokazuju značajniju pokretljivost. Dodani prostatosomi povećavaju pokretljivost imobiliziranih spermija ovisno o koncentraciji i vremenu izloženosti. Također je dokazano da medij obogaćen prostatosomima smanjuje vanjske štetne utjecaje i povećava pokretljivost spermija nakon odmrzavanja sjemena. Izloženost spermija kiselom mediju smanjuje postotak pokretljivih stanica i smanjuje brzinu pravocrtnog gibanja spermija. Prostatosomi povećavaju postotak pokretnih stanica koje preživljavaju pri nižim pH vrijednostima. Pretpostavljeni mehanizam povećanja pokretljivosti spermija povezan je s djelovanjem cAMP. Vazoaktivni intestinalni peptid, prisutan u prostatosomima, je stimulator adenilat ciklaze, enzima koji sintetizira cAMP iz ATP-a. Povećana koncentracija cAMP-a dovodi do aktivacije protein kinaze koja katalizira fosforilaciju i aktivaciju različitih enzima i time djeluje na povećanu pokretljivost spermija (8).

Prijenos enzimske aktivnosti s prostatosoma na spermije

Prijenos enzimske aktivnosti s prostatosoma na spermije dokazan je za velik broj enzima npr. aminopeptidazu N, dipeptidil peptidazu IV i ekto-ATPazu. Naročito zanimljive karakteristike ima ekto-ATPaza. Taj enzim je prisutan u svim fazama spermatogeneze u testisima, osim u završnoj fazi zrelog spermija. Njegova se aktivnost može ponovo dokazati kod ejakuliranog spermija. Za tu aktivnost se ne zna je li izraz ekspresije vlastitog gena samog spermija ili se radi o enzimu prostatosomalnog podrijetla. Postoji velika vjerojatnost da ga spermij dobija fuzijom s membranom prostatosoma koji ga normalno posjeduju. Ekto-ATPaza regulira koncentraciju ATP, ADP i indirektno AMP i adenzina. To su signalne molekule, od kojih je najznačajnija adenzin. Adenzin preko svojih receptora na membrani spermija regulira pokretljivost i sposobnost fertilizacije.

Prijenos enzimske aktivnosti s prostatosoma na spermije jedan je od načina promjene sastava i bioloških svojstava membrane u procesu sazrijevanja spermija (9).

Imunosupresivna aktivnost

Prostatosomima se pripisuje svojstvo inhibitora proliferacije limfocita i aktivnosti fagocita. Zadržavaju svoju imunosupresivnu aktivnost i nakon zagrijavanja na visokim temperaturama, što upućuje na zaključak da enzimska aktivnost nije neophodno potrebna, već se odvija fagocitiranjem prostatosoma i vezanjem prostatosoma za leukocite. Zbog svoje male veličine prostatosomi su lakše fagocitirani od mnogo većih spermija i na taj način štite spermije od fagocitoze (10).

Regulacija sustava komplementa

Na membrani prostatosoma prisutni su inhibitori aktivatora sustava komplementa i inhibitori nastanka litičnog kompleksa, jednog od najvažnijih produkata kaskade komplementa. Interakcijom s prostatosomima spermiji mogu steći proteine koji mijenjaju njihova antigena svojstva, otpornost prema imunološkom odgovoru u ženskom genitalnom sustavu i ostala površinska svojstva. Inhibitori sustava komplementa štite spermije, ali isto tako i patogene mikroorganizme (11).

Antioksidativna aktivnost

Prostatosomi inhibiraju stvaranje superoksidnih radikala u leukocitima interakcijom s polimorfonuklearnim leukocitima. Oni ne djeluju kao direktni hvatači superoksidnih radikala. Antioksidativna aktivnost objašnjava se ukrućivanjem membrane neutrofila nakon fuzije s prostatosomima zbog povećanja količine kolesterola u membrani neutrofila. Ljudski spermiji su osjetljivi na oksidacijske spojeve zbog visokog sadržaja nezasićenih masnih kiselina u membrani i malog volumena citoplazme. Smatra se da je povišena koncentracija superoksidnih radikala u sjemenoj tekućini jedna od glavnih karakteristika idiopatske neplodnosti muškaraca (12).

Inhibicija virusa

Preko membranskih proteina, receptora za virusne proteine, prostatosomi mogu djelovati kao »lažna stanica« koja preuzima viruse i onesposobljava ih za infekciju drugih stanica (2).

Moguća primjena prostatosoma u kliničkoj praksi

Neploidnost mogu uzrokovati problemi kod muškarca, žene ili kod oba partnera. Statistički podaci upućuju na zaključak da je uzrok neplodnosti u 20 posto slučajeva samo kod muškarca, u 30 posto uzrok je kod oba partnera, a u 40 posto razlog neplodnosti je kod žene. Metodama potpomognute reprodukcije danas je moguće obaviti oplodnju kada je nalaz spermograma vrlo loš. Na raspolaganju su različite metode inseminacije, izvantjelesne oplodnje i intracitoplazmatske spermalne inseminacije. Sjeme mora biti obrađeno u biološko-endokrinološkom laboratoriju tako da se iz ukupnog ejakulata odaberu najvitalniji i najpokretljiviji spermatozoidi. Izdvojeni spermatozoidi miješaju se s medijem predviđenim za zamrzavanje i čuvaju u tekućem dušiku na temperaturi od $-196\text{ }^{\circ}\text{C}$ do upotrebe za metode potpomognute reprodukcije. Dokazano je da prostatosomi povećavaju vitalnost i gibljivost imobiliziranih spermatozoida nakon krioprezervacije. Zbog toga je preporučena klinička primjena prostatosoma u mediju za krioprezervaciju sjemena uz prisutnost glukoze, adenina i magnezijevih iona (3).

Zaključak

Prostatosomi su vezikule podrijetlom iz epitelnih stanica prostate. Prisutni su u normalnim uzorcima sjemene tekućine. Okruženi su dvoslojnom ili višeslojnom lipoproteinskom membranom promjera 40–500 nm. Membrana sadrži neuobičajeno visok sadržaj kolesterola, a glavni membranski fosfolipid je sfingomijelin. Ne sadrže citosol, već male okrugle čestice promjera oko 15 nm, ione cinka, kalcija, selena, nukleotide (GDP, ADP i ATP) i nukleinske kiseline različite veličine. Za membranu je vezan velik broj proteina i enzima koji se razlikuju u molekulskoj masi i izoelektričnoj točki. Prostatosomi se spajaju s membranom spermija što ovisi o pH medija i zahtijeva prisutnost jednog ili više proteina na površini spermija i prostatosoma.

Dokazane su brojne fiziološke funkcije prostatosoma kao što je zaštita spermija u kiseloj sredini, stabilizacija plazmatske membrane spermija i odlaganje akrosomalne reakcije, povećanje pokretljivosti spermija, prijenos enzimske aktivnosti s prostatosoma na spermije, imunosupresivna aktivnost, regulacija sustava komplementa, antioksidativna aktivnost i inhibicija virusa.

Prostatosomes

by A. Plazonić and T. Žanić-Grubišić

S u m m a r y

Prostatosomes are membrane surrounded organelles secreted by epithelial cells of the prostate gland and are present in normal human semen. Bilaminar or multilaminar lipoprotein membrane contains a high amounts of cholesterol, sphingomyelin and enzymes. Prostatosomes interact with sperm cells. This fusion is dependent on pH and requires one or more proteins on sperm and prostatosome surfaces. The prostatosomes are ascribed to have many biological functions. They protect spermatozoa in acidic environment, stabilize sperm plasma membrane and delay acrosome reaction, enhance sperm motility, inhibit the lymphoproliferation and the phagocytosis of macrophages, regulate the complement activation, possess an antioxydant capacity and inhibit viral activity. Because of their role in regulating sperm motility and viability they could be used in improving results in assisted reproductive technologies using freeze-thawed spermatozoa.

(University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry, Department of Medical Biochemistry and Hematology)

Literatura – References

1. G. Ludwig, J. Frick, *Spermatology*, Springer-Verlag (1987), Berlin-Heidelberg, 1–13, 125, 130.
2. G. Arienti, E. Carlini, A. M. De Cosmo, P. Di Profio, C. A. Palmerini, *Biology of Reproduction* **59** (1998) 309–313.
3. F. G. Kravets, J. Lee, B. Singh, A. Trocchia, S. N. Pentyala, S. A. Khan, *The Prostate* **43** (2000) 169–174.
4. A. Plazonić, *Izolacija i karakterizacija humanih prostatosoma*, Diplomski rad (2003), Sveučilište u Zagrebu
5. A. Minelli, C. Allegrucci, I. Mezzasoma, G. Ronquist, C. Lluís, R. Franco, *Biology of Reproduction* **61** (1999) 802–808.
6. G. Arienti, E. Carlini, C. A. Palmerini, *Membr. Biol.* **155** (1997) 89–94.
7. N. C. Cross, P. Mahasreshti, *Arch. Androl.* **39** (1997) 39–44.
8. R. Fabiani, L. Johansson, O. Lundkvist, G. Ronquist, *Hum Reprod.* **9** (1994) 1485–1489.
9. G. Arienti, A. Polci, E. Carlini, C. A. Palmerini, *Transfer of CD26/ dipeptidyl peptidase IV (E.C. 3.5.4.4.) from prostatosomes to sperm*, *FEBS Lett* **410** (1997) 343–346.
10. G. Skibinski, R. W. Kelly, D. Harkiss, K. James, *Am. J. Reprod. Immunol.* **28** (1992) 97–103.
11. I. A. Rooney, J. P. Atkinson, E. S. Krul, G. Schonfeld, K. Polakoski, J. E. Saffitz, B. Morgan, *J. Exp. Med.* **177** (1993) 1409–1420.
12. F. Saez, C. Motta, D. Bouchner, G. Grizard, *Mol. Hum. Reprod.* **6** (2000) 883–891.

Primljeno: 11. IX. 2003.