

# Prostasomi - organele sjemene tekućine

---

**Plazonić, Ana; Žanić-Grubešić, Tihana**

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

**Journal article, Published version**

**Rad u časopisu, Objavljeni verzija rada (izdavačev PDF)**

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

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-04-29**



*Repository / Repozitorij:*

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



DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJ

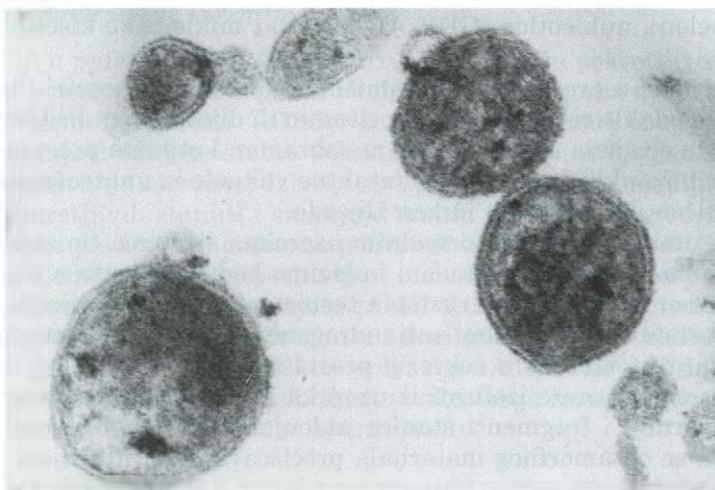
## Prostasomi – organele sjemene tekućine

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 mjeđurića, prostate i mukoznih bulbouretralnih žlijezda. Najveći dio volumena sjemene tekućine tvori tekućina iz sjemenih mjeđurića (oko 60 %) i prostate (oko 30 %). Prosječni pH sjemena je 7.2–7.8. Količina sjemena koja se ejakulira je oko 2–6 ml, najčešće 3.5 ml. Koncentracija spermija kod normalnih uzoraka je veća od  $20 \times 10^6$  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 mjeđura, 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 mjeđurića i prostate najviše pridonose sadržaju proteina u sjemonoj tekućini, od kojih je albumin najvažniji (1).



Slika 1. Prostasomi pod elektronskim mikroskopom

## Karakteristike i sekrecija prostasoma

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

Lipidni sastav membrane prostasoma razlikuje se od većine drugih kolesterolom 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 prostasoma. Lipidni sastav membrane prostasoma prikazan je u tablici 1 (2).

**Tablica 1.**  
Lipidni sastav membrane prostasoma

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
FOSFATIDLKOLIN	12 ± 3 % ukupnog P u lipidima
FOSFATIDILSERIN + FOSFATIDILINOZITOL	20 ± 3 % ukupnog P u lipidima
SFINGOMIJELIN	53 ± 12% ukupnog P u lipidima

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

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

Prostasomi se nalaze u normalnim uzorcima sjemena. Smanjenu količinu prostasoma u sjemenoj 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 prostasoma (3).

Prostasome se može izolirati iz uzorka pročišćene sjemene tekućine iz kojih su spermiji i fragmenti stanica uklonjeni centrifugiranjem. Vezikule prostasoma se od amorfног 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 prostasoma ne ulaze u pore gela i prve se eluiraju, a manje molekule ulaze u čestice gela i eluiraju se prema padajućoj molekulskoj veličini. U uzorku pročišćenih prostasoma mogu se naći mjerljive vrijednosti aktivnosti enzima karakterističnih za membranu prostasoma, kao što su dipeptidil peptidaza IV, 5'-nukleotidaza, ekto-ATPaza, koja ima i ADP-aznu aktivnost (4, 5).

## Biološke funkcije prostasoma

### Zaštita spermija u kiseloj sredini

Interakcija i fuzija prostasoma 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 prostasoma. Spajanje spermija s prostasomima predstavlja važan mehanizam pomoći kojeg spermiji preživljavaju u kiselom okruženju vagine (6).

### Stabilizacija plazmatske membrane spermija i odlaganje akrosomalne reakcije

Sjemenska tekućina sprečava progesteronom uzrokovano oslobađanje akrosomalnih enzima, nužnih za oplodnju jajne stanice, a to djelovanje se pripisuje frakciji prostasoma. Lipidni sastav membrane prostasoma razlikuje se od membrane spermija po visokom sadržaju kolesterola u membrani prostasoma. U membrani spermija zastupljeni su uglavnom polinezasićeni fosfati-dilkolini i fosfatidiletanolamini. Spajanje prostasoma 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 prostasomi povećavaju pokretljivost imobiliziranih spermija ovisno o koncentraciji i vremenu izloženosti. Također je dokazano da medij obogaćen prostasomima 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. Prostasomi 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 prostasomima, 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 prostasoma na spermije*

Prijenos enzimske aktivnosti s prostasoma 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 prostasomalnog podrijetla. Postoji velika vjerojatnost da ga spermij dobija fuzijom s membranom prostasoma koji ga normalno posjeduju. Ekto-ATPaza regulira koncentraciju ATP, ADP i indirektno AMP i adenozina. To su signalne molekule, od kojih je najznačajnija adenozin. Adenozin preko svojih receptora na membrani spermija regulira pokretljivost i sposobnost fertilizacije.

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

### *Imunosupresivna aktivnost*

Prostasomima 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 prostasoma i vezanjem prostasoma za leukocite. Zbog svoje male veličine prostasomi su lakše fagocitirani od mnogo većih spermija i na taj način štite spermije od fagocitoze (10).

### *Regulacija sustava komplementa*

Na membrani prostasoma prisutni su inhibitori aktivatora sustava komplementa i inhibitori nastanka litičnog kompleksa, jednog od najvažnijih produkata kaskade komplementa. Interakcijom s prostasomima 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*

Prostasomi 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 prostasomima 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, prostasomi mogu djelovati kao »lažna stanica« koja preuzima viruse i onesposobljava ih za infekciju drugih stanica (2).

### *Moguća primjena prostasoma u kliničkoj praksi*

Neplodnost 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, izvanzjelesne 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 mijesaju se s medijem predviđenim za zamrzavanje i čuvaju u tekućem dušiku na temperaturi od  $-196^{\circ}\text{C}$  do upotrebe za metode potpomognute reprodukcije. Dokazano je da prostasomi povećavaju vitalnost i gibljivost imobiliziranih spermatozoidea nakon krioprezervacije. Zbog toga je preporučena klinička primjena prostasoma u mediju za krioprezervaciju sjemena uz prisutnost glukoze, adenina i magnezijevih iona (3).

### **Zaključak**

Prostasomi 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 molekulsкоj masi i izoelektričnoj točki. Prostasomi se spajaju s membranom spermija što ovisi o pH medija i zahtijeva prisutnost jednog ili više proteina na površini spermija i prostasoma.

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

## Prostasomes

by A. Plazonić and T. Žanić-Grubišić

S u m m a r y

*Prostasomes are membrane surrounded organelles secreted by epithelial cells of the prostate gland and are present in normal human semen. Bilaminal or multilaminar lipoprotein membrane contains a high amounts of cholesterol, sphingomyelin and enzymes. Prostasomes interact with sperm cells. This fusion is dependent on pH and requires one or more proteins on sperm and prostasome surfaces. The prostasomes 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 prostasoma, Diplomski rad (2003), Sveučilište u Zagrebu
5. A. Minelli, C. Allegrucci, I. Mezzasoma, G. Ronquist, C. Lluis, 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 prostasomes 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.