2. Streszczenie w języku polskim

Sfingozyno-1-fosforan (S1P) jest aktywnym sfingolipidem spełniającym szereg funkcji fizjologicznych, poprzez aktywację jednego z pięciu swoistych receptorów błonowych, związanych z białkiem G. Wszystkie komórki organizmu mogą syntetyzować S1P, jednak jego stężenie we krwi jest proporcjonalnie wyższe niż w innych tkankach. Różnica ta wynika ze specyficznych właściwości komórek krwi, polegających na braku, bądź bardzo niskiej aktywności w ich cytoplazmie enzymów odpowiedzialnych za rozkład tego związku, co pozwala im na syntezę i uwalnianie większej ilości S1P niż w przypadku innych komórek. Oprócz krwinek czerwonych i trombocytów, ważnym źródłem S1P w osoczu są hepatocyty i śródbłonek naczyniowy, jednak udział poszczególnych komórek w utrzymaniu odpowiedniego stężenia S1P w osoczu nie jest jeszcze jasny. Głównymi nośnikami osoczowego S1P są lipoproteiny HDL(około 60%) i albuminy(około 30%), które mają różny wpływ na czas półtrwania i biodostępność tego związku, modulując przez to jego aktywność biologiczną. Fizjologiczna efekty wywierane przez S1P są dość dobrze poznane i należą do nich między innymi zahamowanie procesu apoptozy, stymulowanie komórek satelitarnych do regeneracji mięśni po ich uszkodzeniu, udział w procesie angiogenezy, regulacja światła naczyń krwionośnych czy wpływ na homeostazę i przebudowę kości. S1P odgrywa też istotną rolę w utrzymaniu integralności śródbłonka naczyń krwionośnych i funkcji immunologicznych organizmu (stymuluje przechodzenie limfocytów z narządów limfoidalnych do krwi). Sugeruje się również, że posiada on właściwości przeciwmiażdżycowe i kardioprotekcyjne, ale wykazano też jego udział w rozwoju nowotworów.

Mimo że źródła, metabolizm i transport S1P we krwi są dość dobrze poznane, wciąż mało wiadomo na temat mechanizmów utrzymujących jego homeostazę. Celem przeprowadzonych doświadczeń było poznanie i zrozumienie niektórych z tych mechanizmów.

Pierwszy eksperyment przeprowadzono na samcach szczura szczepu Wistar a jego celem było oszacowanie zmian w stężeniu sfingolipidów w łożysku naczyniowym płuc, wątroby i mięśnia szkieletowego. Krew do oznaczeń pobrano z żyły udowej, prawej komory serca i aorty brzusznej w grupie pierwszej, oraz z lewej żyły wątrobowej, żyły wrotnej i aorty brzusznej w grupie drugiej. Z osocza wyizolowano lipoproteiny i frakcję osocza pozbawioną lipoprotein(LPDP), po czym metodą HPLC w każdej z frakcji oznaczono poziom sfingozyny, S1P, sfinganiny, SA1P oraz ceramidu. Porównanie krwi tętniczej z żylną pozwoliło na oszacowanie kierunku zmian jakie zachodziły w łożysku naczyniowym wybranych narządów.

Stężenie S1P w osoczu i frakcji LPDP uległo znacznemu obniżeniu w aorcie w porównaniu z krwią pobraną z prawej komory serca. W łożysku naczyniowym mięśnia szkieletowego, doszło do wzrostu stężenia S1P w tych dwóch frakcjach. Porównanie tętniczo-żylne stężenia sfingolipidów w krążeniu wątrobowym wykazało duży wzrost poziomu S1P, sfingozyny i sfinganiny, zarówno we frakcji LPDP jak i HDL.

Drugi eksperyment przeprowadzono z udziałem trzynastu młodych mężczyzn poddanych 8-tygodniowemu treningowi wytrzymałościowemu na ergometrze wioślarskim. Próbki krwi z żyły łokciowej pobrano od uczestników przed rozpoczęciem sesji treningowej i trzy doby po jej zakończeniu. Celem doświadczenia było poznanie wpływu regularnej aktywności fizycznej na

metabolizm S1P we krwi. W osoczu i wyizolowanych z osocza frakcjach lipoprotein i LPDP metodą HPLC oznaczono stężenie badanych sfingolipidów. We frakcji krwinek czerwonych i płytek krwi oznaczono aktywność kinazy sfingozynowej, a w samych krwinkach czerwonych oszacowano dodatkowo tempo uwalniania S1P do środowiska zewnątrzkomórkowego. Badania wykazały wzrost aktywności kinazy sfingozynowej zarówno w krwinkach czerwonych jak i w płytkach krwi, a tempo uwalniania S1P z erytrocytów wzrosło o 44%. Zmiany te skutkowały podwyższeniem całkowitego stężenia S1P w osoczu, które wynikało niemal wyłącznie ze zwiększenia zawartości tego lipidu we frakcji lipoprotein HDL.

Podsumowując, stężenie S1P w osoczu ulega dynamicznym zmianom, których kierunek i nasilenie są różne w łożyskach naczyniowych poszczególnych narządów. Zmiany te są najsilniej wyrażone we frakcji S1P połączonej z albuminami, która w porównaniu z frakcją związaną z HDL jest mniej stabilna. W krążeniu płucnym dochodzi do spadku poziomu S1P związanego z albuminami, odwrotnie niż w naczyniach mięśnia szkieletowego. Kluczową rolę w utrzymaniu homeostazy S1P we krwi wydaje się mieć wątroba, która uwalnia do krążenia znaczne ilości S1P oraz sfingozyny będącej substratem do jego syntezy w krwinkach. Regularny długotrwały wysiłek fizyczny powoduje wzrost intensywności syntezy i uwalniania S1P przez erytrocyty do osocza, gdzie wiąże się on głównie z HDL. Może to stanowić jeden z mechanizmów związanych z kardioprotekcyjnym i przeciwmiażdżycowym efektem aktywności fizycznej.