



УДК 577.125

## БИОЭФФЕКТОРНЫЕ СФИНГОЛИПИДЫ КАК СТИМУЛЯТОРЫ РОСТА И ВЫЖИВАЕМОСТИ КЛЕТОК

© 2004 г. Э. В. Дятловицкая<sup>#</sup>, А. Г. КандыбаИнститут биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН,  
117997 ГСП, Москва, В-437, ул. Миклухо-Маклая, 16/10

Поступила в редакцию 27.02.2003 г. Принята к печати 26.03.2003 г.

Обсуждается влияние различных биоактивных сфинголипидов (сфингозин-1-фосфата, сфингозин-1-фосфохолина, церамид-1-фосфата, глюкозил- и лактозилцерамидов, ганглиозидов) на клеточную пролиферацию и апоптоз. Сделан вывод, что суммарный эффект сфинголипидных биоэффекторов зависит от их баланса в клетке.

*Ключевые слова:* ганглиозид; глюкозилцерамид; лактозилцерамид; сфингозин-1-фосфат, сфингозин-1-фосфохолин; пролиферация; апоптоз.

### ВВЕДЕНИЕ

Сфинголипиды – один из наиболее разнообразных по химическому строению и биологической активности классов липидных молекул. Он охватывает сотни соединений, объединенных одним общим фрагментом – сфингоидным основанием. Наиболее распространенным сфингоидом природных сфинголипидов является C<sub>18</sub>-сфингенин (в литературе чаще используется тривиальное название сфингозин) – *D-эритро-(2S,3R,4E)*-2-амино-4-октадецен-1,3-диол.

Особенно пристальное внимание исследователей сфинголипиды привлекли к себе после того, как в 1986 г. было установлено, что свободный сфингозин ингибирует протеинкиназу C *in vitro* и влияет на клеточный рост при активации протеинкиназы C в тромбоцитах [1], нейтрофилах [2] и клетках миелоидной лейкемии [3]. С тех пор опубликовано несколько тысяч статей об участии сфинголипидов в пролиферации, дифференцировке, апоптозе клеток, а также в ряде других биологических процессов. Особое внимание было уделено биоэффекторной роли церамидов (*N*-ацилсфингозинов), которые являются вторичными мессенджерами и передают внеклеточный сигнал к внутриклеточным мишеням (см. обзоры [4–6]). Было установлено, что церамиды являются биосупрессорами клеточного роста, ингибируя пролиферацию и стимулируя апоптоз клеток. При этом было показано, что они модулируют активность белкового продукта гена ретинобластомы

Rb [7], который является супрессором роста клеток, активность изоформы протеинкиназы C (PKC $\alpha$ ) [8], протеинкиназы B [9], теломеразы [10], церамидактивируемой протеинфосфатазы (CAAP) [11], цитозольной и митохондриальной протеинфосфатазы 2A [12–14], с-Jun-концевой протеинкиназы [15]. В отличие от церамидов, их дигидропроизводные (дигидроцерамиды), в состав которых входит вместо сфингозина сфинганин, не содержащий двойную связь в углеводородной цепи, как правило, не оказывают биологического эффекта, т.е. они не ингибируют пролиферацию и не стимулируют апоптоз клеток (см. обзоры [16–18] и цитируемую там литературу).

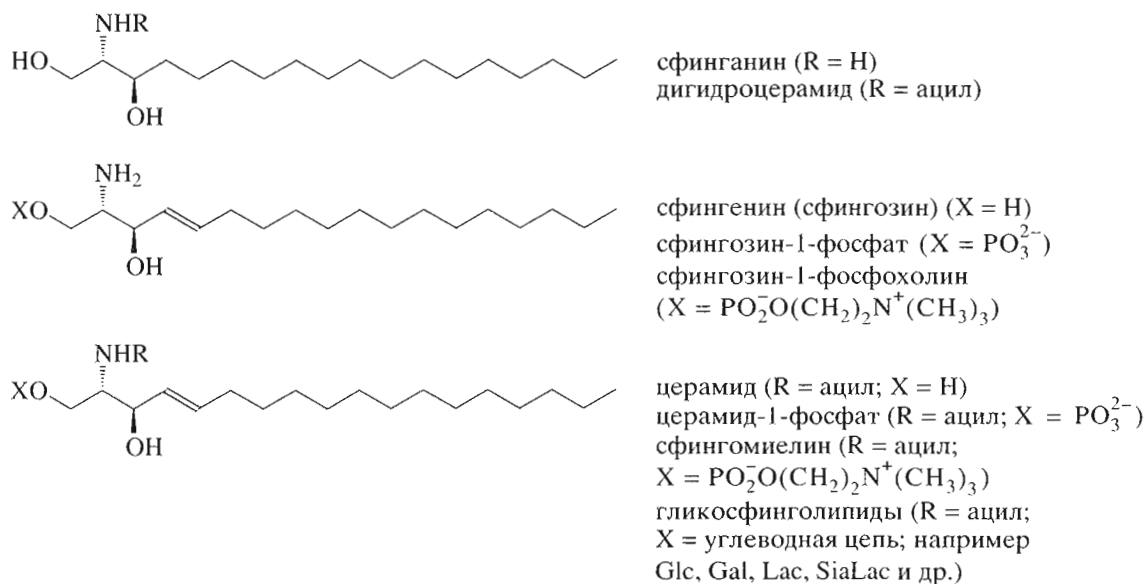
В церамиде гидроксильная группа, находящаяся в положении 1 сфингоидной цепи, не замещена. При замещении этого гидроксила как в свободном сфингозине (метаболизме церамида – вторичном мессенджере (см. обзор [19] и цитируемую там литературу)), так и в церамиде образуется ряд эффекторных сфинголипидов, которые в отличие от сфингозина и церамида, как правило, не ингибируют, а стимулируют клеточный рост и в то же время ингибируют апоптоз, т.е. они являются биостимуляторами роста и выживаемости клеток.

### СФИНГОЗИН-1-ФОСФАТ

При фосфорилировании сфингозина с помощью специфической сфингозинкиназы образуется сфингозин-1-фосфат [20–22]. Исследованиями, проведенными в течение последнего десятилетия, было показано, что содержание эндогенного SIP, базальный уровень которого в клетках очень низок (10–30 пмоль на 10<sup>6</sup> клеток), быстро увеличивается в ответ на некоторые митогенные стиму-

Сокращения: GlcCer – глюкозилцерамид; LacCer – лактозилцерамид; SIP – сфингозин-1-фосфат; SIPCh – сфингозин-1-фосфохолин.

<sup>#</sup> Автор для переписки (тел.: (095) 330-69-74; эл. почта: dyatl@ibch.ru).



Химическая структура основных типов биоэффektorных сфинголипидов.

лы (ростовые факторы, цитокины, антигены и др.) в фибробластах линий Swiss 3T3 [20–22] и Rat1 [23], в гладкомышечных клетках артерий [24], в гладкомышечных клетках дыхательных путей [25], в клетках NIH 3T3 [26], что сопровождается стимуляцией пролиферации. Добавление экзогенного S1P в культуральную среду также способствует усилению пролиферации клеток ООС (рак яичника) и OSE (эпителиальные клетки яичника) [27], клеток гепатомы HTC4 [28], нейробластомы SH-SY5Y [29], астроцитов [30], эндотелиальных клеток пуповины человека и клеток аорты быка [31]. Правда, имеются данные о том, что рост некоторых клеток под действием S1P замедляется [32]. Было установлено также, что S1P ингибирует апоптоз, т.е. способствует выживаемости клеток. Так, добавление экзогенного S1P препятствовало, например, индуцированному церамидом апоптозу клеток Т-лимфобластомы человека [33], индуцированному *N,N*-диметилсфингозином апоптозу клеток U-937 [34] и миоцитов сердца [35].

S1P был идентифицирован и во внеклеточном пространстве. Довольно высокое его содержание было обнаружено в плазме и сыворотке крови (191 и 484 пмоль / мл соответственно), причем источником этого сфинголипида оказались тромбоциты. При их активации количество отщепляемого в кровотоке S1P увеличивается [36].

В литературе дебатруется вопрос о том, является ли S1P вторичным мессенджером, т.е. передает ли внешний сигнал к внутриклеточным мишеням S1P, образовавшийся внутри клетки, или он является внеклеточным медиатором и эффект экзогенного S1P передается в клетку через ее поверхностные рецепторы [37–41]. В настоящее

время на поверхности клеток идентифицировано пять рецепторов S1P, спаренных с G-белками [26, 39–43]. Комплексы этих рецепторов с экзогенным S1P модулируют некоторые физиологические процессы (иммунный ответ, ангиогенез, атеросклероз и др.), стимулируя пролиферацию и защиту клеток, образование кровеносных сосудов и т.д. [43–46]. В то же время было показано, что митогенез фибробластов 3T3 [38] и супрессия индуцированного апоптоза клеток HL-60, PC12, лейкемических клеток [38, 47–49] не зависят от связывания экзогенного S1P с рецепторами, что указывает на участие S1P в качестве вторичного мессенджера. S1P, независимо от экспрессии рецепторов, стимулирует также мобилизацию кальция из внутриклеточных депо [50–52]. Роль S1P в качестве вторичного мессенджера подтверждает и его влияние на выживаемость дрожжевых клеток, на которых отсутствуют рецепторы S1P [53–55].

Таким образом, S1P стимулирует пролиферацию и выживаемость клеток, действуя и как вторичный мессенджер, и как внеклеточный модулятор.

### СФИНГОЗИН-1-ФОСФОХОЛИН

Метаболит сфингомиелина – сфингозин-1-фосфохолин, содержащий в положении 1 цепи сфингоида фосфохолиновую группу, как и сфингозин-1-фосфат, является вторичным мессенджером и внеклеточным медиатором. Было показано, что S1PCh способствует пролиферации фибробластов 3T3 [56–58] и кератиноцитов [59], а также выживаемости клеток [60]. Он идентифицирован в плазме и сыворотке крови в концентрации 50 и 130 нМ соответственно [61]. Показано, что S1PCh служит лигандом для ряда клеточных рецепторов,

сопряженных с G-белками [61–63], причем некоторые рецепторы S1P связываются также с S1PCh [39]. S1PCh является и сигнальной молекулой, которая модулирует гомеостаз фосфатидилсерина в клетке, и, как полагают авторы работы [64], поскольку фосфатидилсерин участвует в активации протеинкиназы C, стимуляция синтеза последнего может способствовать клеточной пролиферации.

#### ЦЕРАМИД-1-ФОСФАТ (N-АЦИЛСФИНГОЗИН-1-ФОСФАТ)

Продуктом фосфорилирования церамида с помощью специфической церамидкиназы является церамид-1-фосфат. Он стимулирует синтез ДНК и способствует пролиферации клеток [58, 65, 66]. Данные о его влиянии на апоптоз весьма ограничены [67]. Поэтому в настоящее время можно лишь утверждать, что церамид-1-фосфат, как и сфингозин-1-фосфат, активирует клеточную пролиферацию.

#### ГЛИКОСФИНГОЛИПИДЫ

При гликозилровании церамида с помощью гликозилтрансфераз образуются гликосфинголипиды. Углеводные цепи гликосфинголипидов крайне разнообразны и по имеющимся в настоящее время данным оказывают существенное влияние на биологические функции сфинголипидов.

*Глюкозил- и лактозилцерамиды.* Исследования показали, что в отличие от церамида, ингибирующего клеточную пролиферацию и стимулирующего апоптоз, как эндогенный, так и экзогенный, глюкозилцерамид стимулирует рост клеток [68–73] и в то же время ингибирует апоптоз [74, 75].

Мощным митогеном является и лактозилцерамид. Так, повышение содержания эндогенного LacCer, а также экзогенный LacCer стимулировали синтез ДНК в фибробластах человека [76], клетках аорты [77, 78] и клетках почек [79–81] человека. Было установлено, что при действии LacCer происходит активация фосфорилирования протеинкиназ, участвующих в стимулировании пролиферации [79, 81]. Следует отметить, что активирующее пролиферацию действие окисленных липопротеинов низкой плотности обусловлено присутствием в них LacCer [81–83]. Исследования показали также, что эндогенный и экзогенный лактозилцерамид оказывает антиапоптотический эффект [84].

Являются ли GlcCer и LacCer вторичными мессенджерами или внеклеточными медиаторами, не установлено. Однако имеющиеся данные позволяют предположить, что сигнал передают гликолипиды как образовавшиеся внутри клетки (вторичные мессенджеры), так и экзогенные (внеклеточные медиаторы); в последние годы установлено, что сфинголипиды входят в сигнальный “гликосфинголипидный микродомен” [85–87].

*Ганглиозиды.* Влияние сиалоглико-сфинголипидов (ганглиозидов) на клеточный рост обсуждается уже свыше 30 лет. За прошедшие годы появилось множество экспериментальных работ и обзорных статей на эту тему (см., например, обзоры [88–93] и цитируемую там литературу). Особо пристальное внимание к роли ганглиозидов в регуляции роста и дифференцировки клеток обусловлено тем, что при злокачественном росте изменяется содержание, состав и структура ганглиозидов. Ранее было установлено, что ганглиозиды влияют на контроль роста клеток, их взаимодействие и клеточную адгезию. В настоящее время показано, что сиалоглико-сфинголипиды оказывают влияние на пролиферацию и апоптоз клеток, причем эффект зависит от структуры углеводной цепи ганглиозида.

Исследования показали, что общая фракция ганглиозидов мозга стимулирует, подобно фактору роста нервов, пролиферацию клеток нейробластомы GOTO и NB-1 [94], но ингибирует рост клеток лимфомы EL-4 [95]. Было установлено также, что клеточные ганглиозиды промотируют пролиферацию фибробластов, индуцированную ростовым фактором [96].

Изучение влияния индивидуальных ганглиозидов, входящих в общий пул ганглиозидов мозга, на пролиферацию *in vitro* показало, что эффект зависит от структуры углеводной цепи и типа клеток. Было установлено, что стимуляция пролиферации и синтеза ДНК ганглиозидом GM1 характерна для клеток глиомы U-1242 [97], гладкомышечных клеток сосудов [98], плазматических клеток человека IM-9 и AF-10 [99]. Однако этот ганглиозид угнетает рост интерлейкин-2-зависимых цитотоксических клеток CTLL-2 [100, 101]. Стимулирующий эффект на пролиферацию отмечался для ганглиозида GQ1b при его действии на клетки нейробластомы GOTO [94, 102, 103], а для ганглиозидов GD1a, GD1b и GT1b – при действии на клетки мозга [104, 105]. Стимулирующее влияние обнаружено и для ганглиозида GD3: супрессия роста клеток F-11 наблюдалась при уменьшении экспрессии GD3-синтазы и понижении концентрации ганглиозида GD3 в клетках [106].

В ряде случаев некоторые ганглиозиды оказывают ингибирующий эффект на клеточную пролиферацию. Так, ганглиозид GM3 (сиалозиллактозилцерамид) ингибирует рост многих клеточных линий (см. обзор [107] и цитируемую там литературу, а также [108–110]). Повышенное содержание GM3 в клетках рака мочевого пузыря также ингибировало их пролиферацию [111]. Интересно отметить, что дезацелированный GM3 (лизо-GM3), напротив, стимулирует пролиферацию клеток, таких, как A431, Swiss 3T3 и меланомы B16 [112]. Экзогенные моносиалоганглиозид GM1, дисиалоганглиозид GD1a и трисиалогангли-

озид GT1b ингибировали рост клеток нейробластомы NBL-W и уменьшали фосфорилирование рецептора эпидермального фактора роста, причем степень эффекта зависела от структуры углеводной цепи ганглиозида [110]. Строение углеводной цепи определяло и влияние ганглиозидов на пролиферацию интерлейкин-2-зависимых цитотоксических клеток CTLL-2 [100, 101]: в данном случае ганглиозиды GM1, GM2 и GD3 ингибировали клеточный рост.

Приведенные данные показывают, что ганглиозиды могут не только стимулировать, но и ингибировать клеточный рост, причем эффект зависит как от структуры углеводной цепи, так и от типа клеток.

Наряду с модулированием пролиферативной активности ганглиозиды оказывают влияние и на апоптоз. Так, ганглиозид GM1 оказывал антиапоптотический эффект на клетки фибробластов сердца крысы [113], на клетки PC-12 [114], на нейроны крыс [114–117], повышая их выживаемость. Супрессию апоптоза вызывала и обработка клеток ди-, три- и тетраасialogанглиозидами [116, 117]. В то же время было установлено, что ганглиозиды GM3, GD1a, GD1b и GT1b индуцируют апоптоз клеток CTLL-2, воздействуя на каспазы [100, 101]. Стимуляция апоптоза ганглиозидом GM3 отмечалась и в раковых клетках мочевого пузыря [111].

Каков механизм влияния ганглиозидов на пролиферацию и апоптоз клеток? Исследования показали, что ганглиозиды модулируют фосфорилирование тирозинкиназ рецепторов ростовых факторов [110, 118], оказывают прямое действие на другие киназы, локализованные во внешнем слое плазматической мембраны (эктокиназы), осуществляющие фосфорилирование ряда мембраносвязанных белков (см. обзор [119]), активируют сфингозинкиназу [113]. Кроме того, ганглиозид GD3, воздействуя на митохондрии [120], генерирует активные формы кислорода с последующим выделением цитохрома *c* и активацией каспаз [121].

Исследователи полагают, что ганглиозиды действуют, главным образом, как внеклеточные модуляторы. Однако имеются предположения, что они могут быть и внутриклеточными мессенджерами [122].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенные выше данные показывают, что биоактивные сфинголипиды играют важную роль в регуляции клеточного цикла. Церамид, сфингозин и ряд ганглиозидов тормозят пролиферацию клеток и индуцируют их апоптоз. Сфингозин-1-фосфат, церамид-1-фосфат, сфингозин-1-фосфолин, глюкозил- и лактозилцерамиды и некоторые ганглиозиды, напротив, стимулируют проли-

ферацию и, подавляя апоптоз, способствуют выживаемости клетки.

Некоторые исследователи высказали предположение, что в клетке существует биологический “реостат”, который контролирует взаимное превращение церамида и сфингозина в сфингозин-1-фосфат [26, 41] и является важнейшей “детерминантой” судьбы клетки [123]. С другой стороны, была высказана гипотеза, что судьбу клетки определяет баланс между церамидом и глюкозилцерамидом [73]. Однако одновременное присутствие в клетке приведенных выше биоактивных сфинголипидов усложняет интерпретацию их индивидуального эффекта на рост или гибель клетки и фактически направление клеточного цикла, по-видимому, зависит от баланса между сфинголипидными модуляторами, оказывающими противоположные эффекты: изменение баланса в ту или иную сторону определяет судьбу клетки.

Работа поддержана Российским фондом фундаментальных исследований (грант № 01-04-48088).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hannun Y.A., Loomis C.R., Merrill A.H., Jr., Bell R.M. // *J. Biol. Chem.* 1986. V. 261. P. 12604–12609.
2. Wilson E., Olcott M.C., Bell R.M., Merrill A.H., Jr., Lambeth J.D. // *J. Biol. Chem.* 1986. V. 261. P. 12616–12623.
3. Merrill A.H., Jr., Sereni A.M., Stevens V.L., Hannun Y.A., Bell R.M., Kinkade J.M., Jr. // *J. Biol. Chem.* 1986. V. 261. P. 12610–12615.
4. Okazaki T., Domae N., Bell R.M., Hannun Y. // *Trends Glycosci. Glycotechnol.* 1994. V. 6. P. 278–285.
5. Hannun Y.A. // *J. Biol. Chem.* 1994. V. 269. P. 3125–3128.
6. Hannun Y.A., Obeid L.M., Dbaibo G.S. // *Handbook Lipid Res.* 1996. V. 8. P. 177–204.
7. Dbaibo G.S., Pushkareva M.Y., Jayadev S., Schwarz J.-K., Horovitz J.M., Obeid L.M., Hannun Y.A. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1995. V. 92. P. 1347–1351.
8. Lee J.Y., Hannun Y.A., Obeid L.M. // *J. Biol. Chem.* 1996. V. 271. P. 13169–13174.
9. Bourbon N.A., Sandirasegarane L., Kester M. // *J. Biol. Chem.* 2002. V. 277. P. 3286–3292.
10. Ogretmen B., Schady D., Usta J., Wood R., Kravetska J.M., Luberto C., Birbes H., Hannun Y.A., Obeid L.M. // *J. Biol. Chem.* 2001. V. 276. P. 24901–24910.
11. Wolff R.A., Dobrowsky R.T., Bielawska A.E., Obeid L.M., Hannun Y.A. // *J. Biol. Chem.* 1994. V. 269. P. 19605–19609.
12. Dobrowsky R.T., Kamibayashi C., Mumby M.C., Hannun Y.A. // *J. Biol. Chem.* 1993. V. 268. P. 15523–15530.
13. Kowluru A., Metz S.A. // *FEBS Lett.* 1997. V. 418. P. 179–182.
14. Ruvolo P.P., Deng X., Ito T., Carr B.K., May W.S. // *J. Biol. Chem.* 1999. V. 274. P. 20296–20300.
15. Huang C., Ma W., Ding M., Bowden G.T., Dong Z. // *J. Biol. Chem.* 1997. V. 272. P. 27753–27757.

16. Дятловицкая Э.В. // Биохимия. 1998. Т. 63. С. 67–74.
17. Дятловицкая Э.В. // Биоорганическая химия. 2000. Т. 26. С. 12–18.
18. Дятловицкая Э.В. // Биоорганическая химия. 2002. Т. 28. С. 5–10.
19. Алесенко А.В. // Биохимия. 1998. Т. 63. С. 75–82.
20. Zhang H., Desai N.N., Olivera A., Saki T., Brooker G., Spiegel S. // J. Cell Biol. 1991. V. 114. P. 155–167.
21. Olivera A., Spiegel S. // Nature. 1993. V. 365. P. 557–560.
22. Spiegel S., Merrill A.H., Jr. // FASEB J. 1996. V. 10. P. 1388–1397.
23. Gómez-Muñoz A., Waggoner D.W., O'Brien L., Bridley D.N. // J. Biol. Chem. 1995. V. 270. P. 26318–26325.
24. Bornfeldt K.E., Graves L.M., Raines E.W., Igarashi Y., Wayman G., Yamamura S., Yatomi Y., Sidhu J.S., Krebs E.G., Hakomori S., Ross R. // J. Cell Biol. 1995. V. 130. P. 193–206.
25. Pyne S., Pyne N.J. // Biochem. J. 1996. V. 315. P. 917–923.
26. Pyne S., Pyne N.J. // Biochem. J. 2000. V. 349. P. 385–402.
27. Goetzl E.J., Dolezalova H., Kong Y., Hu Y.L., Jaffe R.B., Kalli K.R., Conover C.A. // Cancer Res. 1999. V. 59. P. 5370–5375.
28. An S., Zheng A.S., Bleu T. // J. Biol. Chem. 2000. V. 275. P. 288–296.
29. Tavarini S., Colombaioni L., Garcia-Gil M. // Neurosci. Lett. 2000. V. 285. P. 185–188.
30. Pebay A., Toutant M., Premont J., Calio C.F., Venance L., Cordier J., Glowinski J., Tence M. // Eur. J. Neurosci. 2001. V. 13. P. 2067–2076.
31. Lee H., Goetzl E.J., An S. // Am. J. Physiol. Cell Physiol. 2000. V. 278. P. C612–C618.
32. Davaille J., Gallois C., Halib A., Li L., Mallat A., Tao J., Levade T., Lottersztajn S. // J. Biol. Chem. 2000. V. 275. P. 34628–34633.
33. Goetzl E.J., Kong Y., Mei B. // J. Immunol. 1999. V. 162. P. 2049–2055.
34. Hamada K., Nakamura H., Oda T., Hirano T., Shimizu N., Utiyama H. // Biochem. Biophys. Res. Commun. 1998. V. 244. P. 745–750.
35. Karliner J.S., Honbo N., Summers K., Gray M.O., Goetzl E.J. // Mol. Cell. Cardiol. 2001. V. 33. P. 1713–1717.
36. Igarashi Y., Yatomi Y. // Acta Biochim. Polonica. 1998. V. 45. P. 299–309.
37. Hla T., Lee M.-J., Ancellin N., Liu C.H., Thangada S., Thompson B.D., Kluk M. // Biochem. Pharmacol. 1999. V. 58. P. 201–207.
38. van Brooklyn J.R., Lee M.-J., Menzeleev R., Olivera A., Edsall L., Cuvillier O., Thomas D.M., Coopman P.J.P., Thangada S., Liu C.H., Hla T., Spiegel S. // J. Cell Biol. 1998. V. 142. P. 229–240.
39. Pyne S., Rakhit S., Conway A.-M., McKie A., Darroch P., Tate R., Pyne N. // Biochem. Soc. Trans. 1999. V. 27. P. 404–409.
40. Spiegel S., Milstien S. // FEBS Lett. 2000. V. 476. P. 55–57.
41. Spiegel S., Milstien S. // J. Biol. Chem. 2002. V. 277. P. 25851–25854.
42. Spiegel S., Milstien S. // Biochim. Biophys. Acta. 2000. V. 1484. P. 107–116.
43. Hla T., Lee M.-J., Ancellin N., Paik J.H., Kluk M.J. // Science. 2001. V. 294. P. 1875–1878.
44. Tamama K., Okajima F. // Curr. Opin. Lipidol. 2002. V. 13. P. 489–495.
45. Kimura T., Watanabe T., Sato K., Kon J., Tomura H., Tamama K., Kuwabara A., Kanda T., Kobayashi I., Ohta H., Ui M., Okajima F. // Biochem. J. 2000. V. 348. Pt. 1. P. 71–76.
46. Tamama K., Kon J., Sato K., Tomura H., Kuwabara A., Kimura T., Kanda A., Ohta H., Ui M., Kobayashi I., Okajima F. // Biochem. J. 2001. V. 353. Pt. 1. P. 139–146.
47. Cuvillier O., Pirianov G., Kleuser B., Vanek P.G., Coso O.A., Gutkind S., Spiegel S. // Nature. 1996. V. 381. P. 800–803.
48. Morita Y., Perez G.I., Paris F., Miranda S.R., Ehleiter D., Haimovitz-Friedman A., Fuks Z., Xie Z., Reed J.C., Schuchman E.H., Kolesnick R.N., Tilly J.L. // Natl. Med. 2000. V. 6. P. 1109–1114.
49. Edsall L.C., Cuvillier O., Twitty S., Spiegel S., Milstien S. // J. Neurochem. 2001. V. 76. P. 1573–1584.
50. Mattie M., Brooker G., Spiegel S. // J. Biol. Chem. 1994. V. 269. P. 3181–3188.
51. van Koppen C.J., Meyer zu Heringdorf D., Alemany R., Jakobs K.H. // Life Sci. 2001. V. 68. P. 2535–2540.
52. Joung K.W., Nahorski S.R. // Cell Develop. Biol. 2001. V. 12. P. 19–25.
53. Mandala S.M., Thornton R., Tu Z., Kurtz M.B., Nickels J., Broach J., Menzeleev R., Spiegel S. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1998. V. 95. P. 150–155.
54. Mao C., Sarba J.D., Obeid L.M. // Biochem. J. 1999. V. 342. P. 667–675.
55. Jenkins G.M., Hannun Y.A. // J. Biol. Chem. 2001. V. 276. P. 8574–8581.
56. Desai N.N., Spiegel S. // Biochem. Biophys. Res. Commun. 1991. V. 181. P. 361–366.
57. Desai N.N., Carlson R.O., Mattie M.E., Olivera A., Buckley N.E., Seki T., Brooker G., Spiegel S. // J. Cell Biol. 1998. V. 121. P. 1385–1395.
58. Berger A., Bittman R., Schmidt S., Spiegel S. // Mol. Pharmacol. 1996. V. 50. P. 451–457.
59. Wakita H., Matsushita K., Nishimura K., Tokura Y., Furukawa F., Takigawa M. // J. Invest. Dermatol. 1998. V. 110. P. 253–258.
60. Liliom K., Sun G., Bunemann M., Virag T., Nusser N., Baker D., Wang D., Fabian M.J., Brandts B., Bender K., Eickel A., Malik K.U., Miller D.D., Desiderio D.M., Tugui G., Pott L. // Biochem. J. 2001. V. 355. P. 189–197.
61. Xu Y., Zhu K., Hong G.Y., Wu W.H., Baudhuin L.M., Xiao Y.J., Damron D.S. // Nature Cell Biol. 2000. V. 2. P. 261–267.
62. Zhu K., Baudhuin L.M., Hong G., Williams F.S., Cristina K.L., Kabarowski J.H.S., Writte O.N., Xu Y. // J. Biol. Chem. 2001. V. 276. P. 41325–41335.
63. Nofer J.R., Levkau B., Wolinska I., Junker R., Fobker M., von Eckadstein A., Seedorf U., Assmann G. // J. Biol. Chem. 2001. V. 276. P. 34480–34485.
64. Wojcik M., Baranska J. // Acta Biochim. Polonica. 1999. V. 46. P. 125–131.

65. Gómez-Muñoz A., Frago L., Alvarez L., Valera-Nieto I. // *Biochem. J.* 1997. V. 325. P. 435–440.
66. Gómez-Muñoz A. // *Biochim. Biophys. Acta.* 1998. V. 1391. P. 92–109.
67. Gómez-Muñoz A., Duffy P.A., Martin A., O'Brien L., Byun H.S., Bittman R., Brindley D.N. // *Mol. Pharmacol.* 1995. V. 47. P. 883–889.
68. Datta S.C., Radin N.S. // *Lipids.* 1988. V. 23. P. 508–510.
69. Shayman J.A., Deshmukh G.D., Mahdiyoum S., Thomas T.P., Wu D., Barcelon F.S., Radin N.S. // *J. Biol. Chem.* 1991. V. 266. P. 22968–22974.
70. Inokuchi J., Mason I., Radin N.S. // *Cancer Lett.* 1987. V. 38. P. 23–30.
71. Футерман Ф.Х. // *БИОХИМИЯ.* 1998. Т. 63. С. 89–100.
72. Marsh N.L., Elias P.M., Holleran W.M. // *J. Clin. Invest.* 1995. V. 95. P. 2903–2909.
73. Marchell N.L., Uchida Y., Brown B.E., Elias P.M., Holleran W.M. // *J. Invest. Dermatol.* 1998. V. 110. P. 383–387.
74. Liu Y.-Y., Han T.-Y., Giuliano E., Ichikawa S., Hirabayashi Y., Cabot M.C. // *Exp. Cell Res.* 1999. V. 252. P. 464–470.
75. Spinedi A., Bartolomeo S.D., Piacentini M. // *Cell Death Differ.* 1998. V. 5. P. 785–791.
76. Ogura K., Sweeley C.C. // *Exp. Cell Res.* 1992. V. 199. P. 169–173.
77. Chatterjee S. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1991. V. 181. P. 554–561.
78. Chatterjee S.B., Dey S., Shi W.Y., Thomas K., Hutchins G.M. // *Glycobiol.* 1997. V. 7. P. 57–55.
79. Chatterjee S., Shi W.Y., Wilson P., Mazundar A. // *J. Lipid Res.* 1996. V. 37. P. 1334–1344.
80. Bhunia A.K., Han H., Snowden A., Chatterjee S. // *J. Biol. Chem.* 1997. V. 272. P. 15642–15649.
81. Chatterjee S. // *Indian J. Biochem. Biophys.* 1997. V. 34. P. 56–60.
82. Chatterjee S., Ghosh N. // *Glycobiol.* 1996. V. 6. P. 303–311.
83. Chatterjee S. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1998. V. 18. P. 1523–1533.
84. Kakugawa Y., Wada T., Yamaguchi K., Yamanami H., Ouchi K., Sato I., Miyagi T. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2002. V. 99. P. 10718–10723.
85. Hakomori S. // *Glycoconj. J.* 2000. V. 17. P. 143–151.
86. Kasahara K., Sanai Y. // *Glycoconj. J.* 2000. V. 17. P. 153–162.
87. Hakomori S. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2002. V. 99. P. 225–232.
88. Hakomori S. // *Ann. Rev. Biochem.* 1981. V. 50. P. 733–764.
89. Fishman P.H. // *Chem. Phys. Lipids.* 1986. V. 42. P. 137–151.
90. Hakomori S. // *J. Biol. Chem.* 1990. V. 265. P. 18713–18716.
91. Riboni L., Tettamaniti G. // *Trends Glycosci. Glycotechnol.* 1993. V. 5. P. 1–11.
92. Nagai Y. // *Behav. Brain Res.* 1995. V. 66. P. 99–104.
93. Lloyd K.O., Furukawa K. // *Glycoconj. J.* 1998. V. 15. P. 627–636.
94. Tsuji S., Arita M., Nagai Y. // *J. Biochem. (Tokyo).* 1983. V. 94. P. 303–306.
95. Irani D.N. // *J. Neuroimmunol.* 1998. V. 87. P. 11–16.
96. Li R., Manela J., Kong Y., Ladisch S. // *J. Biol. Chem.* 2000. V. 275. P. 34213–34223.
97. van Brocklyn J.R., Vandenheede J.R., Fertel R., Yates A.J., Rampersaud A.A. // *J. Neurochem.* 1997. V. 69. P. 116–125.
98. Gouni-Berthold L., Seul C., Ko Y., Hescheler J., Sachnidis A. // *Hypertension.* 2001. V. 38. P. 1030–1037.
99. Kimata H. // *Eur. J. Immunol.* 1994. V. 24. P. 2910–2913.
100. Molotkovskaya I.M., Kholodenko R.V., Molotkovsky J.G. // *Neurochem. Res.* 2002. V. 27. P. 761–770.
101. Холоденко Р.В., Сапожников А.М., Михалев И.И., Молотковский Ю.Г., Молотковская И.М. // *Биол. мембраны.* 2002. Т. 19. С. 209–215.
102. Nakajima J., Tsuji S., Nagai Y. // *Biochim. Biophys. Acta.* 1986. V. 876. P. 65–71.
103. Tsuji S., Yamashita T., Nagai Y. // *J. Biochem. (Tokyo).* 1988. V. 104. P. 498–503.
104. Katoh-Semba R., Facci L., Skaper S.D., Varon S. // *J. Cell Physiol.* 1986. V. 126. P. 147–153.
105. Watanabe Y., Taniguchi M., Fukamachi N., Kobayashi B. // *Cell Struct. Funct.* 1988. V. 13. P. 293–300.
106. Zeng G., Gao L., Yu R.K. // *Int. J. Cancer.* 2000. V. 88. P. 53–57.
107. Hakomori S., Igarashi Y. // *Adv. Lipid Res.* 1993. V. 25. P. 147–162.
108. Olshevski R., Taylor B., Heitger A., Hasegawa A., Ladisch S. // *Eur. J. Biochem.* 1996. V. 241. P. 47–55.
109. Sietsma H., Nijhof W., Dontje B., Vallenga E., Kamps W.A., Kok J.W. // *Cancer Res.* 1998. V. 58. P. 4840–4844.
110. Mirkin B.L., Clark S.H., Zhang C. // *Cell Proliferation.* 2002. V. 35. P. 105–115.
111. Watanabe R., Ohyama C., Aoki H., Takahashi T., Satoh M., Saito S., Hoshi S., Ishii A., Saito M., Arai Y. // *Cancer Res.* 2002. V. 62. P. 3850–3854.
112. Hanai N., Dohi T., Nores G.A., Hakomori S. // *J. Biol. Chem.* 1988. V. 263. P. 6296–6301.
113. Cavallini L., Venerando R., Miotto G., Alexandre A. // *Arch. Biochem. Biophys.* 1999. V. 370. P. 156–162.
114. Ferrari G., Batistatou A., Greene L.A. // *J. Neurosci.* 1993. V. 13. P. 1879–1887.
115. Ferrari G., Greene L.A. // *Perspect. Dev. Neurobiol.* 1996. V. 3. P. 93–100.
116. Ryu B.R., Choi D.W., Hartley D.M., Costa E., Jou I., Gwag B.J. // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1999. V. 290. P. 811–816.
117. Ferrari G., Anderson B.L., Stephens R.M., Kaplan D.R., Greene L.A. // *J. Biol. Chem.* 1995. V. 270. P. 3074–3080.
118. Hakomori S., Igarashi Y. // *J. Biochem. (Tokyo).* 1995. V. 118. P. 1091–1103.
119. Riboni L., Viani P., Bassi R., Prinetti A., Tettamaniti G. // *Progr. Lipid Res.* 1997. V. 36. P. 153–195.
120. DeMaria R., Lenti L., Malisan F., d'Agostino F., Tomassini B., Zeuner A., Rippon M.R., Testi R. // *Science.* 1997. V. 277. P. 1652–1655.



121. Garcia-Ruiz C., Colell A., Paris R., Fernandez-Checa J.C. // *FASEB J.* 2000. V. 14. P. 847–858.
122. Rippo M.R., Malisan F., Ravagnan L., Tomassini B., Conolo I., Costanini P., Susin P., Susin S.A., Rifini A., Todaro M., Kroemer G., Testi R. // *Eur. Cytokine Network.* 2000. V. 11. P. 487–488.
123. Payne S.G., Milstien S., Spiegel S. // *FEBS Lett.* 2002. V. 531. P. 51–57.

## Bioeffector Sphingolipids as Stimulators of Cell Growth and Survival

E. V. Dyatlovitskaya<sup>#</sup> and A. G. Kandyba

<sup>#</sup> Phone: +7 (095) 330-6974, e-mail: dyatl@ibch.ru

*Shemyakin–Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Russian Academy of Sciences,  
ul. Miklukho-Maklaya 16/10, GSP Moscow, 117997 Russia*

The effects of various bioactive sphingolipids (sphingosine 1-phosphate, sphingosine 1-phosphocholine, ceramide 1-phosphate, ceramide  $\beta$ -glucoside and  $\beta$ -lactoside, and gangliosides) on cell proliferation and apoptosis are reviewed. It is concluded that the balance between the bioeffector sphingolipids determines their overall effect on cell. The English version of the paper: *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*, 2004, vol. 30, no. 3; see also <http://www.maik.ru>.

*Key words: apoptosis, ganglioside, ceramide glucoside, ceramide lactoside, proliferation, sphingosine 1-phosphate, sphingosine 1-phosphocholine*