



УДК 577.125

## СВЯЗЬ БИОЛОГИЧЕСКИХ ФУНКЦИЙ СФИНГОЛИПИДОВ С ИХ ХИМИЧЕСКОЙ СТРУКТУРОЙ

© 2000 г. Э. В. Дятловицкая<sup>#</sup>Институт биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН,  
117871, Москва, ГСП-7, ул. Миклухо-Маклая, 16/10

Поступила в редакцию 16.04.99 г. Принята к печати 29.08.99 г.

Рассмотрен вопрос о взаимосвязи биоэффекторных функций сфинголипидов и их химической структуры. Обсуждено влияние изменений функциональных групп сфингоида на биорегуляторные свойства сфинголипидов в процессах пролиферации, дифференцировки и апоптоза клеток.

*Ключевые слова:* ганглиозид; сфингозин; сфингозин-1-фосфат; сфингозилфосфохолин; сфинголипид; керамид; керамид-1-фосфат.

Сфинголипиды – одни из наиболее разнообразных по химическому строению и биологической активности классов липидных молекул. Особенно пристальное внимание сфинголипиды привлекли к себе после открытия в клетке “сфингомиелинового цикла”, участники которого – продукты метаболизма сфингомиелина – активно **влияют** на ряд биологических процессов, главным образом на пролиферацию, дифференцировку и апоптоз. В последнее десятилетие **данные о биологических функциях сфинголипидов** были суммированы в необычайно большом количестве обзоров [1–56]. Как правило, в этих обзорных статьях обсуждается участие сфинголипидов (преимущественно керамидов, в меньшей степени – сфингозина, сфингозин-1-фосфата и сфингозилфосфохолина (сфингозин-1-фосфохолина)) в передаче сигнала от внешнего индуктора внутрь клетки, т.е. их функция в качестве внутриклеточных вторичных мессенджеров. Недавно было показано, что некоторые сфинголипиды являются и межклеточными посредниками [40]. Неоднократно обсуждалась также роль сфинголипидов (гликосфинголипидов) в качестве рецепторов, антигенов, иммуномодуляторов и биорегуляторов (см. обзоры [11, 18, 57–60] и цитируемую там литературу). Однако выяснения зависимости между изменениями химической структуры сфинголипидов и их биологических функций не проводилось. Правда, недавно обсуждалось влияние строения сфингоида (стереоконфигурация, наличие или отсутствие двойной связи, длина углеводородной цепи) и длины цепи ацильного остатка сфинголипидов на их эффекторные функции и было показано, что оптимальным условиям регуляции процессов пролиферации, дифференцировки и апоптоза клеток отвечает строе-

ние природного сфингозина (*транс*-двойная связь, 18 углеродных атомов в цепи, *D-эритро*-конфигурация), а длина цепи жирнокислотного остатка влияет на величину эффекта [49]. Цель настоящего обзора – обсуждение влияния структуры функциональных групп сфинголипидов на их биологические свойства.

### БИОСИНТЕЗ И ХИМИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА СФИНГОЛИПИДОВ

Понятие “сфинголипиды” охватывает сотни соединений липидной природы, различающихся между собой химическим строением и биологическими функциями, но объединенных общей основой – сфингоидным основанием. Сфингоидные основания (сфингоиды) – это аминок спирты с длинной углеводородной цепью. В сфинголипидах клеток животных и человека наиболее распространенным сфингоидом является сфингозин (сфингенин) – аминокдиол, содержащий 18 углеродных атомов в цепи и *транс*-двойную связь в положении 4.

Согласно современной биохимической номенклатуре, сфингоид, содержащий двойную связь в положении 4, называют сфингенином, а его насыщенный аналог – сфинганином. Однако в научной литературе до сих пор чаще употребляют старое тривиальное название – сфингозин (вместо сфингенин) и соответственно дигидросфингозин, которые и будут использованы в настоящей обзорной статье.

Молекула сфингозина имеет два асимметрических углеродных атома (в положениях 2 и 3) и поэтому может существовать в четырех стереоизомерных формах, различающихся пространственным расположением функциональных групп. В природных сфинголипидах присутствует толь-

<sup>#</sup> E-mail: dyatl@ibch.siobc.ras.ru.

ко *D-эритро*-изомер, т.е. природный сфингозин – это (2*S*, 3*R*, 4*E*)-2-амино-4-октадецен-1,3-диол. Модификация функциональных групп позволяет преобразовывать молекулу сфингозина в сложные сфинголипиды.

Сфингозин является продуктом катаболизма сфинголипидов. При биосинтезе образуется только сфинганин (дигидросфингозин), который ацилируется жирными кислотами, образуя дигидроцерамид, последующее дегидрирование которого с помощью дигидроцерамиддесатуразы [61, 62] дает церамид [63], содержащий сфингозин. Последний может отщепляться от церамида под действием церамидазы [63].

Гидроксил церамида, находящийся в положении 1, в присутствии специфических ферментов присоединяет фосфохолиновую группу с образованием сфингомиелина или гликозилируется, причем образуются многочисленные гликоксфинголипиды, различающиеся структурой углеводной цепи. Помимо этого в последние годы было установлено, что церамид и сфингозин под действием специфических киназ могут превращаться в церамид-1-фосфат и сфингозин-1-фосфат. Сфингозин-1-фосфат был обнаружен в тромбоцитах [42, 64] и различных тканях крыс [65], церамид-1-фосфат – в клетках HL-60 [66] и ткани мозга [67]. Наконец, из сфингомиелина под действием сфингомиелин-*N*-ацилазы образуется лизосоединение – сфингозин-1-фосфохолин, который был идентифицирован в мозге больных с болезнью Ниманна-Пика [68].

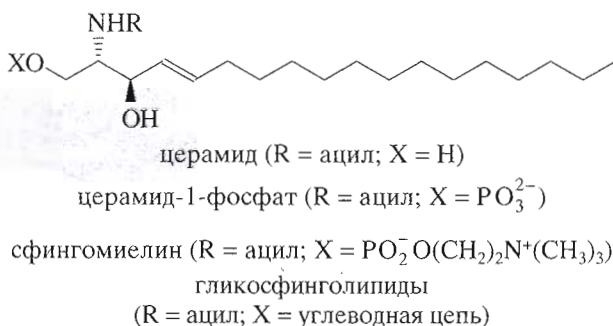
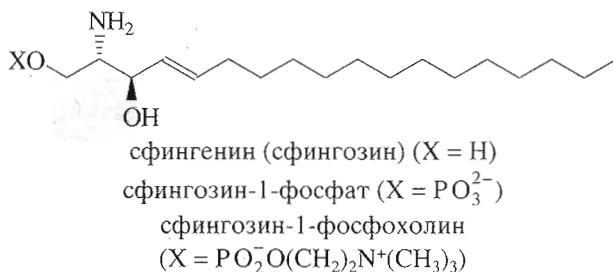
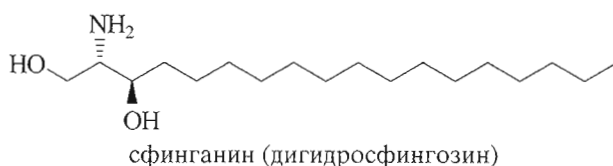
Таким образом, можно видеть, что известные в настоящее время сфинголипиды клеток животных и человека и продукты их метаболизма являются производными молекулы сфингозина по положениям 1 и 2.

### БИОЛОГИЧЕСКИЕ ФУНКЦИИ СФИНГОЛИПИДОВ

Представляет интерес провести сравнение биологических свойств сфинголипидов, различающихся строением функциональных групп, находящихся в положениях 1 и 2 сфингозина.

К соединениям, содержащим замещенную гидроксигруппу в положении 1, относятся сфингозин-1-фосфат, сфингозин-1-фосфохолин (сфингозилфосфохолин) и лизогликоксфинголипиды (галактозилсфингозин, сульфогалактозилсфингозин и т.д.). К соединениям, содержащим модифицированную аминогруппу в положении 2, относятся *N*-метил- и *N,N*-диметилсфингозины, церамид (*N*-ацилсфингозин) и церамид-1-фосфат (в этом сфинголипиде также замещен и гидроксил в положении 1).

Таким образом, сравнение биоэффекторных свойств можно провести в двух рядах сфинголипидов: 1) сфингозин–сфингозин-1-фосфат–сфин-



Химическая структура основных типов сфинголипидов и их метаболитов в клетках животных и человека.

гозин-1-фосфохолин, а также лизогликоксфинголипиды; 2) сфингозин-*N*-метилированные сфингозины–церамид–церамид-1-фосфат. В настоящее время установлено, что почти все указанные сфинголипиды – это вторичные мессенджеры, участвующие в передаче сигнала от внешнего индуктора внутрь клетки. Правда, имеются данные, что сфинголипиды являются и внеклеточными сигнальными молекулами [40].

### Сфингозин–сфингозин-1-фосфат–сфингозин-1-фосфохолин–лизогликоксфинголипиды

Внимание к сфинголипидам как эндогенным биорегуляторам, участвующим в процессах пролиферации, дифференцировки и апоптоза клеток, было привлечено после обнаружения ингибирующего действия сфингозина на протеинкиназу С (РКС), активируемую диацилглицерином, *in vitro* и *in vivo*, которое в меньшей степени присуще и другим сфингоидам [69–73]. В то же время сфингозин стимулирует ряд других протеинкиназ [73, 74], в особенности митогенактивируемые, но не стрессактивируемые протеинкиназы [75]. Важно отметить, что лизогликоксфинголипиды (галактозилсфингозин, сульфогалактозилсфингозин), в которых сфингозин гликозилирован по 1-ОН, ингибировали протеинкиназу С аналогич-

но сфингозину [76, 77]. Однако сфингозин-1-фосфат не оказывает прямого влияния на активность этого фермента [51]. Можно предположить, что введение отрицательно заряженной фосфатной группы снижает основность аминогруппы, что модулирует ингибирующий эффект сфингозина. Косвенное подтверждение этого предположения – более значительное (по сравнению со сфингозином) ингибирование протеинкиназы С под действием *N,N*-диметил- или *N,N,N*-триметилсфингозинов, основность которых выше, чем основность сфингозина [11, 73].

Хотя сфингозин ингибирует протеинкиназу С, являющуюся одним из ключевых участников клеточного роста, он может оказывать как ингибирующий [24, 78], так и промотирующий [10, 79–85] эффект на пролиферацию клеток. Это объясняется тем, что сфингозин воздействует на клеточный рост как РКС-зависимым, так и РКС-независимым путем (см. обзор [50] и цитируемую там литературу). Сфингозин-1-фосфат также стимулирует клеточную пролиферацию и синтез ДНК [10, 83, 86–88]. В настоящее время полагают, что сфингозин и сфингозин-1-фосфат регулируют митогенез разными путями (см. обзоры [50, 51] и цитируемую там литературу).

Замещение гидроксила сфингозина на фосфохолиновую группу приводит к образованию сфингозин-1-фосфохолина (лизосфингомиелина), более сильного митогена, чем сфингозин или сфингозин-1-фосфат [89, 90]. Исследования показали, что механизм стимулирования этим сфинголипидом клеточной пролиферации отличен от путей ее промотирования сфингозином или сфингозин-1-фосфатом [90, 91].

Таким образом, изменение строения функциональных групп в положении 1 сфингозина приводит к образованию вторичных мессенджеров, механизм действия которых на клеточную пролиферацию различен.

Особый интерес вызывает участие сфинголипидов в процессе апоптоза (программированной смерти клеток), который находится в основе многих биологических процессов (гибель лимфоцитов, гибель клеток при облучении, нагревании или отсутствии ростовых факторов и т.д.). Внешние индукторы, например фактор некроза опухоли, связываясь со специфическими рецепторами на поверхности клетки, активируют ряд ферментов, расщепляющих мембранные липиды. Оказалось, что продукты метаболизма сфингомиелина, образующиеся при запуске “сфингомиелинового цикла”, являются активными участниками апоптоза. Многочисленные данные свидетельствуют, что сфингозин проявляет проапоптотическое действие для разных типов клеток (см. обзор [50] и цитируемую там литературу). Лишь в случае сенсорных нейронов он промотирует выживаемость [92].

Фосфорилирование гидроксигруппы в положении 1 сфингозина резко изменяет биоэффект: сфингозин-1-фосфат не индуцирует, а ингибирует клеточный апоптоз [51, 93]. В настоящее время трудно сказать, что является причиной изменения этой регуляторной функции: изменение ли заряда молекулы сфинголипида или появление кислой фосфатной группы. Более вероятным представляется именно появление фосфатной группы, поскольку *N*-ацилирование сфингозина, вызывающее снижение основности сфинголипида, приводит к образованию сильного индуктора клеточного апоптоза – церамида (см. ниже).

Замещение гидроксила на фосфатную или фосфохолиновую группы вызывает появление новых, несвойственных сфингозину эффекторных функций. Так, в отличие от других сфинголипидов сфингозин-1-фосфат ингибирует подвижность и инвазивность раковых клеток [94, 95] и активирует тромбоциты [42, 96], а сфингозин-1-фосфохолин активирует в кератиноцитах систему их миграции [91] и приводит к воспалению эпидермиса, оказывая влияние на межклеточную адгезию кератиноцитов [97]. Интересно отметить, что недавно для этих соединений были обнаружены рецепторы на клеточной поверхности, что указывает на их возможную роль не только в качестве внутриклеточных мессенджеров, но и внеклеточных сигнальных молекул [40].

#### *Сфингозин-*N*-метилированные сфингозины-церамид-церамид-1-фосфат*

Второй функциональной группой сфингозина, которая претерпевает модификацию в процессе метаболизма сфинголипидов, является аминокислота.

Сфингозин в свободном виде в тканях присутствует в крайне незначительных количествах, в мозге помимо сфингозина был обнаружен также *N,N*-диметилсфингозин [98]. Исследования показали, что *N,N*-диметилсфингозин является более эффективным ингибитором протеинкиназы С [73] и в большей степени способствует фосфорилированию рецептора эпидермального фактора роста, чем сфингозин или *N*-метилсфингозин [99]. Существенные различия были обнаружены при изучении влияния этих сфингоидов на рост нейритов в клетках нейробластомы NS-20Y мышей. Оказалось, что *N,N*-диметилсфингозин в 10 раз эффективнее сфингозина в сокращении роста нейритов [100]. Еще более значительное ингибирование протеинкиназы С оказывал *N,N,N*-триметилсфингозин [11, 43]. *N,N*-Диметил- и *N,N,N*-триметилсфингозины также обладали более выраженной, чем у сфингозина, способностью угнетать рост опухолевых клеток [101]. Однако на функции нейтрофилов сфингозин и его *N*-метилзамещенные производные действовали приблизительно

одинаково [102]. Небольшое различие между *N,N*-диметилсфингозином и сфингозином наблюдалось при индукции апоптоза клеток карцином [103]. Следует отметить, что *N,N*-диметилсфингозин является сильным ингибитором сфингозинкиназы [104].

Все отмеченные различия в биологических эффектах сфингозина и его *N*-метилированных производных, видимо, обусловлены изменением основности молекулы, поскольку с увеличением количества  $N-CH_3$ -групп основность повышается.

В *N*-ацильном производном сфингозина – церамиде – основность, напротив, понижается. Но и при такой модификации сфинголипида наблюдаются разительные отличия от сфингозина в биологических функциях. Биоэффекторная роль церамиды изучена наиболее детально и результаты исследований представлены колоссальным количеством статей. Однако в данном обзоре будут обсуждены только те данные, которые дают возможность сравнить биорегуляторные функции церамиды и сфингозина.

Прежде всего следует отметить, что церамид не влияет на активность изоформы протеинкиназы *C*, активируемой диацилглицерином и ингибируемой сфингозином [69–73], но регулирует активность некоторых других ее изоформ [46, 105, 106].

Наиболее четко проявляется эффекторная функция церамиды в процессе пролиферации, дифференцировки и апоптоза клеток. В отличие от сфингозина церамид, как правило, ингибирует клеточный рост (см. обзоры [27, 32, 33, 49] и цитируемую там литературу). Однако он индуцирует дифференцировку клеток [39, 85, 107–110], в то время как сфингозин оказывает значительно меньший эффект или не проявляет его совсем [85, 110]. Наибольший интерес вызывает участие церамиды в процессе клеточного апоптоза (см. обзоры [21, 22, 24, 27, 37, 38, 47, 48, 53, 111] и цитируемую там литературу, а также [112–117]). Было обнаружено, что церамид, как и сфингозин, стимулирует апоптоз. При этом неоднократно возникал вопрос, оказывает ли эффект сам церамид или же он расщепляется церамидазой и образующийся сфингозин оказывает проапоптотический эффект. Исследования показали, что оба сфинголипида действуют независимо друг от друга и механизм их влияния различен [112, 113]. Интересно отметить, что для некоторых клеток, например, сенсорных нейронов, эффект сфингозина и церамиды противоположен: церамид индуцирует апоптоз, а сфингозин промотирует выживаемость [92].

Таким образом, ацилирование аминокислотной группы сфингозина приводит к образованию сфинголипида, отличающегося по своим биологическим свойствам от исходного соединения. Однако следует отметить, что сфингозин, сфингозин-1-фосфат и церамид являются участниками “сфингоми-

елинового цикла”, запускаемого разными внешними индукторами (фактор некроза опухоли, витамин  $D_3$ , радиация, тепловой шок и т.д.), и всегда присутствуют в клетке одновременно. Было установлено, что церамид и сфингозин-1-фосфат взаимно модулируют вызываемые ими эффекты. Так, церамид ингибирует митогенное влияние на клетку сфингозин-1-фосфата и церамид-1-фосфата [46], а сфингозин-1-фосфат ингибирует апоптоз, вызываемый церамидом. Интересно, что церамид-1-фосфат, в молекуле которого присутствуют обе модифицированные функциональные группы, обладает способностью стимулировать синтез ДНК (т.е. клеточную пролиферацию) [118, 119]. Этот эффект совпадает с аналогичным действием сфингозин-1-фосфата (см. выше) и является противоположным влиянию церамиды. Следовательно, в церамид-1-фосфате определяющую роль играет фосфатная группа, а не амидная.

### Гликофсфинголипиды

Гликофсфинголипиды по своей биологической роли отличаются от указанных выше сфинголипидов, которые являются внутриклеточными вторичными посредниками. В молекуле гликофсфинголипида помимо амидной группы в сфингоидном фрагменте имеется в положении 1 углеводная цепь, длина и структура которой сильно варьируют. Исследования показали, что определяющая роль в биоэффекторных свойствах гликофсфинголипидов принадлежит именно углеводной цепи. Многочисленные данные свидетельствуют, что гликофсфинголипиды являются антигенами, рецепторами, иммуномодуляторами, участниками механизма распознавания и адгезии клеток (см. обзоры [11, 18, 57–60] и цитируемую там литературу). Имеются данные об участии сфинголипидов в трансмембранной сигнализации [11, 18, 20, 60].

Исследования показали, что в отличие от церамиды, ингибирующей клеточную пролиферацию, глюкозилцерамид ее стимулирует [52, 120–122]. Аналогичный эффект оказывает и лактозилцерамид [122]. Однако ганглиозид  $GM_3$  (сиалозиллактозилцерамид) ингибирует рост многих клеточных линий (см. обзор [11] и цитируемую там литературу, а также [123, 124]). Это свидетельствует о том, что в случае гликофсфинголипидов определяющая роль в регуляции клеточного роста принадлежит углеводной цепи. Было установлено, что ганглиозиды модулируют клеточный рост, воздействуя на тирозинкиназы рецепторов ростовых факторов, причем этот эффект зависит от структуры углеводной цепи. Так,  $GM_3$  и лизо- $GM_3$  ингибируют фосфорилирование тирозина рецептора эпидермального фактора роста, сиалозилпараглобозид – рецептора инсулина [18, 125–127]. Ганглиозиды могут оказывать прямое действие и на другие киназы, локализованные во внешнем

слое плазматической мембраны (эктокиназы), осуществляющие фосфорилирование ряда мембраносвязанных протеинов (см. обзор [41]). Следует отметить, что гликофинголипиды осуществляют регуляторную функцию, входя в "гликосигнальный домен". Например, в мембранах клеток меланомы В16 был обнаружен сигнальный домен, в котором помимо кластеризованного ганглиозида GM<sub>3</sub> присутствовали сфингомиелин, холестерин, белки c-Src и Rho A [128, 129].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итог обсуждению взаимосвязи биоэффекторных функций сфинголипидов и их химической структуры, можно сделать вывод, что модификация функциональных групп сфингоида, происходящая при метаболизме указанных липидов, приводит к изменению их биологической активности. В некоторых случаях это, видимо, обусловлено изменением основности функциональной группы (*N*-метилированные сфингозины), в других случаях это связано с превращением аминогруппы в амидную (церамид) или введением новой группы (сфингозин-1-фосфат, церамид-1-фосфат, сфингозин-1-фосфохолин, гликофинголипиды). Появление сложной углеводной цепи в молекулах сфинголипидов изменяет локализацию их в клетке и способствует проявлению биорегуляторных функций не только внутри клетки, но и на ее поверхности.

Работа поддержана Российским фондом фундаментальных исследований (грант № 98-04-48256).

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Hannun Y.A., Bell R.M. // *Science*. 1989. V. 243. P. 500–506.
- Merrill A.H., Jr., Jones D.P. // *Biochim. Biophys. Acta*. 1990. V. 1044. P. 1–12.
- Kolesnick R.N. // *Progr. Lipid Res.* 1991. V. 30. P. 1–38.
- Merrill A.H., Jr. // *J. Bioenerg. Biomembranes*. 1991. V. 23. P. 83–104.
- Kolesnick R.N. // *Trends Cell Biol.* 1992. V. 2. P. 232–236.
- Merrill A.H., Jr., Hannun Y.A., Bell R.M. // *Adv. Lipid Res.* 1993. V. 25. P. 1–24.
- Hannun Y.A., Bell R.M. // *Adv. Lipid Res.* 1993. V. 25. P. 27–41.
- Hannun Y.A., Obeid L.M., Wolff R.A. // *Adv. Lipid Res.* 1993. V. 25. P. 43–63.
- Mathias S., Kolesnick R.N. // *Adv. Lipid Res.* 1993. V. 25. P. 65–90.
- Spiegel S., Olivera A., Carlson R.O. // *Adv. Lipid Res.* 1993. V. 25. P. 105–129.
- Hakomori S., Igarashi Y. // *Adv. Lipid Res.* 1993. V. 25. P. 147–162.
- Tettamanti G., Riboni L. // *Adv. Lipid Res.* 1993. V. 25. P. 235–267.
- Saito M. // *Adv. Lipid Res.* 1993. V. 25. P. 303–327.
- Kan C.C., Kolesnick R. // *Trends Glycoscience Glycotechnol.* 1993. V. 5. P. 99–106.
- Hannun Y.A. // *J. Biol. Chem.* 1994. V. 269. P. 3125–3128.
- Kolesnick R.N., Golde D.W. // *Cell*. 1994. V. 77. P. 325–328.
- Okazaki T., Domae N., Bell R.M., Hannun Y. // *Trends Glycoscience Glycotechnol.* 1994. V. 6. P. 278–285.
- Hakomori S., Igarashi Y. // *J. Biochem.* 1995. V. 118. P. 1091–1103.
- Wright S.D., Kolesnick R.N. // *Immunol. Today*. 1995. V. 16. P. 297–302.
- Nagai Y. // *Behav. Brain Res.* 1995. V. 66. P. 99–104.
- Pushkareva M., Obeid L.M., Hannun Y.A. // *Immunol. Today*. 1995. V. 16. P. 294–297.
- Obeid L.M., Hannun Y.A. // *J. Cell Biochem.* 1995. V. 58. P. 191–198.
- Kolesnick R.N., Fuks Z. // *Exp. Med.* 1995. V. 181. P. 1949–1952.
- Hannun Y.A., Obeid L.M. // *TIBS*. 1995. V. 20. P. 73–77.
- Spiegel S., Merrill A.H., Jr. // *FASEB J.* 1996. V. 10. P. 1388–1397.
- Merrill A.H., Jr., Sweeley C.C. // *Biochemistry of Lipids, Lipoproteins and Membranes* / Eds D.E. Vance, J.E. Vance. Amsterdam: Elsevier, 1996. P. 309–339.
- Hannun Y.A., Obeid L.M., Dbaibo G.S. // *Handbook Lipid Res.* / Ed. Bell R.M. New York: Plenum Press, 1996. P. 177–204.
- Hannun Y.A. // *Science*. 1996. V. 274. P. 1855–1859.
- Jayadev S., Hannun Y.A. // *J. Lipid Mediat. Cell Signaling*. 1996. V. 14. P. 295–301.
- Spiegel S., Foster D., Kolesnick R. // *Curr. Opin. Cell Biol.* 1996. V. 8. P. 159–167.
- Testi R. // *TIBS*. 1996. V. 21. P. 468–471.
- Shayman J.A. // *J. Am. Soc. Nephrol.* 1996. V. 7. P. 171–182.
- Ballou L.R., Lauderkind S.J.F., Rosloniec E.F., Raghoebar R. // *Biochim. Biophys. Acta*. 1996. V. 1301. P. 273–287.
- Tsuji S., Kojima N., Hitoshi S. // *J. Lipid Mediat. Cell Signaling*. 1996. V. 14. P. 289–294.
- Jarvis W.D., Grant S., Kolesnick R.N. // *Clin. Cancer Res.* 1996. V. 2. P. 1–6.
- Smyth M.J., Obeid L.M., Hannun Y.A. // *Adv. Pharmacol.* 1997. V. 41. P. 133–154.
- Dbaibo G.S. // *Biochem. Soc. Transactions*. 1997. V. 25. P. 557–561.
- Haimovitz-Friedman A., Kolesnick R.N., Fuks Z. // *Brit. Med. Bull.* 1997. V. 53. P. 539–553.
- Geilen C.C., Wieder T., Orfanos C.E. // *Arch. Dermatol. Res.* 1997. V. 289. P. 559–566.
- Meyer zu Herindorf D., van Koppen C.J., Jakobs K.H. // *FEBS Lett.* 1997. V. 410. P. 34–38.
- Riboni L., Viani P., Bassi R., Tettamanti G. // *Progr. Lipid Res.* 1997. V. 36. P. 153–195.
- Igarashi Y., Yatomi Y. // *Acta Biochim. Polonica*. 1998. V. 45. P. 299–309.
- Igarashi Y. // *J. Biochem.* 1997. V. 122. P. 1080–1087.

44. Karlsson K.-A. // Acta Biochim. Polonica. 1998. V. 45. P. 429–438.
45. Fredman P. // J. Inher. Metab. Dis. 1998. V. 21. P. 472–480.
46. Gómez-Muñoz A. // Biochim. Biophys. Acta. 1998. V. 1391. P. 92–109.
47. Okazaki T., Kondo T., Kitano T., Tashima M. // Cell. Signal. 1998. V. 10. P. 685–692.
48. Hofmann K., Dixit V.M. // TIBS. 1998. V. 23. P. 374–377.
49. Дятловицкая Э.В. // Биохимия. 1998. Т. 63. С. 67–74.
50. Алесенко А.В. // Биохимия. 1998. Т. 63. С. 75–82.
51. Шпигель С., Кувилье О., Эдзаль Л., Кохама Т., Мензелеев Р., Оливера А., Томас Д., Ту З., ван Бруклин Д., Ванг Ф. // Биохимия. 1998. Т. 63. С. 83–88.
52. Футерман А.Х. // Биохимия. 1998. Т. 63. С. 89–100.
53. Verheij M., van Blitterswijk W.J., Bartelink H. // Acta Oncologica. 1998. V. 37. P. 575–581.
54. Mathias S., Pena L.A., Kolesnick R.N. // Biochem. J. 1998. V. 335. P. 465–480.
55. Basu S., Kolesnick R.N. // Oncogene. 1998. V. 17. P. 3277–3285.
56. Ohanian J., Liu G., Ohanian V., Heagerty A.M. // Acta Physiol. Scand. 1998. V. 164. P. 533–548.
57. Fishman P.H. // Chem. Phys. Lipids. 1986. V. 42. P. 137–151.
58. Dyatlovitskaya E.V., Bergelson L.D. // Biochim. Biophys. Acta. 1987. V. 907. P. 125–143.
59. Fredman P. // Adv. Lipid Res. 1993. V. 25. P. 213–234.
60. Lloyd K.O., Furukawa K. // Glycoconjugate J. 1998. V. 15. P. 627–636.
61. Michel C., van Echten-Deckert G., Rother J., Sandhoff K., Wang E., Merrill A.H., Jr. // J. Biol. Chem. 1997. V. 272. P. 22432–22437.
62. Geeraert L., Mannaerts G.P., van Veldhoven P.P. // Biochem. J. 1997. V. 327. P. 125–132.
63. Rother J., van Echten G., Schwarzmann G., Sandhoff K. // Biochem. Biophys. Res. Commun. 1992. V. 89. P. 14–20.
64. Yatomi Y., Igarashi Y., Yang L.B., Hisano N., Qi R.M., Asazuma N., Satoh K., Ozaki Y., Kume S. // J. Biochem. 1997. V. 121. P. 969–974.
65. Yatomi Y., Welch R.J., Igarashi Y. // FEBS Lett. 1997. V. 404. P. 173–174.
66. Dressler K.A., Kolesnick R.N. // J. Biol. Chem. 1990. V. 265. P. 14917–14921.
67. Shingal R., Scheller R.H., Bajjalieh S.M. // J. Neurochem. 1993. V. 61. P. 2279–2285.
68. Rodriguezlafrasse C., Vanier M.T. // Neurochem. Res. 1999. V. 24. P. 199–205.
69. Hannun Y.A., Loomis C.R., Merrill A.H., Jr., Bell R.M. // J. Biol. Chem. 1986. V. 261. P. 12604–12609.
70. Wilson E., Olcott M.C., Bell R.M., Merrill A.H., Jr., Lambeth J.D. // J. Biol. Chem. 1986. V. 261. P. 12616–12623.
71. 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.
72. Merrill A.H., Jr., Nimkar S., Menaldino D., Hannun Y.A., Loomis C., Bell R.M., Tyagi S.R., Lambeth J.D., Stevens V.L., Hunter R., Liotta D.C. // Biochemistry. 1989. V. 28. P. 3138–3145.
73. Igarashi Y., Hakomori S., Toyokuni T., Dean B., Fujita S., Sugimoto M., Ogawa T., El-Ghendy K., Rackner E. // Biochemistry. 1989. V. 28. P. 6796–6800.
74. Pushkareva M., Khan W., Alessenko A., Sahyoun N., Hannun Y.A. // J. Biol. Chem. 1992. V. 267. P. 15246–15251.
75. Coroneos E., Wang Y., Panuska J.R., Templeton D.J., Kester M. // Biochem. J. 1996. V. 316. P. 13–17.
76. Hannun Y.A., Bell R.M. // Science. 1987. V. 235. P. 670–674.
77. Hannun Y.A., Bell R.M. // Clin. Chim. Acta. 1989. V. 185. P. 333–346.
78. Merrill A.H., Jr., Liotta D.C., Riley R.E. // Handbook Lipid Res. 1995. V. 8. P. 205–237.
79. Zhang H., Buckley N.E., Gibson K., Spiegel S. // J. Biol. Chem. 1990. V. 65. P. 76–81.
80. Jacobs L.S., Kester M. // Am. J. Physiol. 1993. V. 65. P. 740–747.
81. Stevens V.L., Nimkar S., Jamison W.C., Liotta D.C., Merrill A.H., Jr. // Biochim. Biophys. Acta. 1990. V. 1051. P. 37–45.
82. Gómez-Muñoz A., Martin A., O'Brien L., Brindley D.N. // J. Biol. Chem. 1994. V. 269. P. 8937–8943.
83. Gómez-Muñoz A., Waggoner D.W., O'Brien L., Brindley D.N. // J. Biol. Chem. 1995. V. 270. P. 26318–26325.
84. Hauser J.M.L., Buehrer B.M., Bell R.M. // J. Biol. Chem. 1994. V. 269. P. 6803–6809.
85. Wakita H., Tokura Y., Yagi H., Nishimura K., Furukawa F., Takigawa M. // Arch. Dermatol. Res. 1994. V. 286. P. 350–354.
86. Zhang H., Desai N.N., Olivera S., Seki T., Brooker G., Spiegel S. // J. Cell Biol. 1991. V. 114. P. 155–167.
87. Pyne S., Pyne N.J. // Biochem. J. 1996. V. 315. P. 917–923.
88. 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.
89. Desai N.N., Spiegel S. // Biochem. Biophys. Res. Commun. 1991. V. 181. P. 361–366.
90. Desai N.N., Carlson R.O., Mattie M.E., Olivera A., Burckley N.E., Seki T., Brooker G., Spiegel S. // J. Cell Biol. 1993. V. 121. P. 1385–1395.
91. Wakita H., Matsushita K., Nishimura K., Tokura Y., Furukawa F., Takigawa M. // J. Invest. Dermatol. 1998. V. 110. P. 253–258.
92. Ping S.E., Barrett G.L. // J. Neurosci. Res. 1998. V. 54. P. 206–213.
93. Cuvillier O., Pirianov G., Kleuser B., Vanek P.J., Coso O.A., Gutkind J.S., Spiegel S. // Nature. 1996. V. 381. P. 800–803.
94. Sadahira Y., Ruan F., Hakomori S., Igarashi Y. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1992. V. 89. P. 9686–9690.
95. Yamamura S., Yatomi Y., Ruan F., Sweeney E.A., Hakomori S., Igarashi Y. // Biochemistry. 1997. V. 36. P. 10751–10759.
96. Yatomi Y., Yamamura S., Ruan F.Q., Kume S., Ozaki Y., Igarashi Y. // FEBS Lett. 1997. V. 417. P. 341–344.
97. Imokawa G., Takagi Y., Higuchi K., Kondo H., Yada Y. // J. Invest. Dermatol. 1999. V. 112. P. 91–96.

98. Nudelman E.D., Lavery S.B., Igarashi Y., Hakomori S. // *J. Biol. Chem.* 1992. V. 267. P. 11007–11016.
99. Igarashi Y., Kitamura K., Toyokuni T., Dean B., Fenderson B., Ogawa T., Hakomori S. // *J. Biol. Chem.* 1990. V. 265. P. 5385–5389.
100. Uemura K., Hara A., Taketomi T. // *J. Biochem.* 1993. V. 114. P. 610–614.
101. Endo K., Igarashi Y., Nisar M., Zhou Q., Hakomori S. // *Cancer Res.* 1991. V. 51. P. 1613–1618.
102. Kimura S., Kawa S., Ruan F., Nisar M., Sadahira Y., Hakomori S., Igarashi Y. // *Biochem. Pharmacol.* 1992. V. 44. P. 1585–1595.
103. Sweeney E.A., Sakakura C., Shirahama T., Masamune A., Ohta H., Hakomori S., Igarashi Y. // *Intern. J. Cancer.* 1996. V. 66. P. 358–366.
104. Yatomi Y., Ruan F., Megidish T., Toyokuni T., Hakomori S., Igarashi Y. // *Biochemistry.* 1996. V. 35. P. 626–633.
105. Lozano J., Berra E., Municio M.M., Diaz-Meco M.T., Dominguez I., Sanz L., Moscat J. // *J. Biol. Chem.* 1994. V. 269. P. 19200–19202.
106. Lee J.Y., Hannun Y.A., Obeid L.M. // *J. Biol. Chem.* 1996. V. 271. P. 13169–13174.
107. Okazaki T., Bielawska A., Bell R.M., Hannun Y.A. // *J. Biol. Chem.* 1990. V. 265. P. 15823–15831.
108. Dobrowsky R.T., Werner M.H., Castellino A.M., Chao M.V., Hannun Y.A. // *Science.* 1994. V. 265. P. 1596–1599.
109. Bielawska A., Linaudic C.M., Hannun Y.A. // *FEBS Lett.* 1992. V. 307. P. 211–214.
110. Riboni L., Prinetti A., Bassi R., Caminiti A., Tettaman-  
ti G. // *J. Biol. Chem.* 1995. V. 270. P. 26868–26875.
111. McConkey D.J., Orrenius S. // *Stem Cells.* 1996. V. 14. P. 619–631.
112. Okazaki T., Sawai H., Tashima M., Sawada H., Domae N. // *Glycoconj. J.* 1995. V. 12. P. 579.
113. Sweeney E.A., Inokuchi J., Igarashi Y. // *FEBS Lett.* 1998. V. 425. P. 61–65.
114. Veldman R.J., Klappe K., Hoexstra D., Kok J.W. // *Biochem. J.* 1998. V. 331. P. 563–569.
115. Frago L.M., León Y., de la Rosa E.J., Gómez-Muñoz A., Valera-Nieto I. // *J. Cell Science.* 1998. V. 111. P. 549–556.
116. Maguer-Satta V. // *Hematol. Cell Ther.* 1998. V. 40. P. 233–236.
117. Irie F., Hirabayashi Y. // *J. Neurosci. Res.* 1998. V. 54. P. 475–485.
118. Berger A., Bittman R., Schmidt R.D., Spiegel S. // *Mol. Pharmacol.* 1996. V. 50. P. 451–457.
119. Gómez-Muñoz A., Frago L., Alvarez L., Valera-Nieto I. // *Biochem. J.* 1997. V. 325. P. 435–440.
120. Marsh N.L., Elias P.M., Holleran W.M. // *J. Clin. Invest.* 1995. V. 95. P. 2903–2909.
121. Marshall N.L., Uchida Y., Brown B.E., Elias P.M., Holleran W.M. // *J. Invest. Dermatol.* 1998. V. 110. P. 383–387.
122. Chatterjee S., Shi W.Y., Wilson P., Mazumdar A. // *J. Lipid Res.* 1996. V. 37. P. 1334–1344.
123. Olshevski R., Taylor B., Heitger A., Hasegawa A., Ladisch S. // *Eur. J. Biochem.* 1996. V. 241. P. 47–55.
124. Sietsma H., Nijhof W., Dontje B., Vellenga E., Kamps W.A., Kok J.W. // *Cancer Res.* 1998. V. 58. P. 4840–4844.
125. Arnold R.S., Newton A.C. // *Biochemistry.* 1991. V. 30. P. 7747–7754.
126. Kanety H., Hemi R., Papa M.Z., Karasik A. // *J. Biol. Chem.* 1996. V. 271. P. 9895–9897.
127. Peraldi P., Hotamisligil G.S., Buurman W.A., White M.F., Spiegelman B.M. // *J. Biol. Chem.* 1996. V. 271. P. 13018–13022.
128. Hakomori S., Handa K., Iwabuchi K., Yamamura S., Prinetti A. // *Glycobiology.* 1998. V. 8. P. XI–XIX.
129. Iwabuchi K., Handa K., Hakomori S. // *J. Biol. Chem.* 1998. V. 273. P. 33766–33773.

## The Interrelation between the Biological Functions of Sphingolipids and Their Chemical Structure

E. V. Dyatlovitskaya<sup>#</sup>

*Shemyakin–Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Russian Academy of Sciences,  
ul. Miklukho-Maklaya 16/10, GSP-7 Moscow, 117871 Russia*

The interrelation between the bioeffector functions of sphingolipids and their chemical structure is reviewed. The effects of modifications of sphingoid functional groups on the bioregulatory properties of sphingolipids in cell proliferation, differentiation, and apoptosis are discussed.

*Key words: ceramide, ceramide 1-phosphate, ganglioside, sphingosine, sphingosine 1-phosphate, sphingolipid*

<sup>#</sup> To whom correspondence should be addressed; e-mail: dyatl@ibch.siobc.ras.ru.

For the full text of English translation of this article, see *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*, 2000, vol. 26, no. 1. It is also available (free) in PDF format through the Web Site <http://www.maik.rssi.ru/>.