



УДК 577.125

БИОЭФФЕКТОРНЫЕ СВОЙСТВА СФИНГОЛИПИДОВ В ОТСУТСТВИИ 4-транс-ДВОЙНОЙ СВЯЗИ В УГЛЕВОДОРОДНОЙ ЦЕПИ СФИНГОИДА

© 2002 г. Э. В. Дятловицкая

Институт биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН,
117997 ГСП, Москва В-437, ул. Миклухо-Маклая, 16/10

Поступила в редакцию 01.03.2001 г. Принята к печати 13.03.2001 г.

В обзоре обсуждаются биорегуляторные функции сфинголипидов в отсутствие *транс*-двойной связи в положении 4 сфингоидной цепи. Сделан вывод, что дигидросфинголипиды являются биологически активными молекулами.

Ключевые слова: двойная связь; дигидроцерамид; дигидросфингозин-1-фосфат; дигидроцерамид-1-фосфат; сфинганин.

ВВЕДЕНИЕ

В последнее десятилетие значительное внимание исследователей уделено регуляторной роли сфинголипидов в биологических процессах. Сфинголипиды представляют собой один из наиболее разнообразных по химической структуре и функциональной активности классов липидных молекул, основой которых является сфингоидное основание. В природных сфинголипидах главное сфингоидное основание – сфингозин (сфингенин) – аминодиол, содержащий 18 углеродных атомов в цепи, *транс*-двойную связь в положении 4 и *D*-эритро-конфигурацию (молекула сфингенина имеет два асимметрических углеродных атома в положениях 2 и 3 и поэтому может существовать в четырех стереоизомерных формах, различающихся пространственным расположением функциональных групп).

В настоящее время имеются сотни публикаций о роли сфинголипидов (сфингозина, *N*-ацилсфингозина (церамида), сфингозин-1-фосфата, церамид-1-фосфата, сфингозин-1-фосфохолина, глико-сфинголипидов) в качестве вторичных мессенджеров и межклеточных медиаторов, участвующих в регуляции роста, дифференцировки и апоптоза клеток и в ряде других биологических процессов (см., например, обзоры [1–8] и цитируемую там литературу).

В некоторых нормальных тканях наряду со сфингозином присутствует в незначительных количествах его аналог – сфинганин (дигидросфингозин), в котором отсутствует С4-двойная связь.

Однако при отравлении микотоксином – фумонизином В1 – отмечается резкое повышение уровня свободного сфинганина [5, 9–11], а в злокачественных опухолях (по сравнению с гомологичными нормальными тканями) обнаружено увеличение содержания сфинганина в молекуле сфинголипидов [12–17]. По имеющимся данным, некоторые сфинголипиды, содержащие сфинганин – дигидроцерамиды, существенно отличаются по своим биологическим свойствам от обычных сфинголипидов и иногда их даже рассматривают как биологически неактивные. Неспособность дигидроцерамидов оказывать биорегуляторный эффект объясняют, как правило, отсутствием *транс*-двойной связи в положении 4 цепи сфингоида. Поэтому можно предположить, что наличие сфинганина в сфинголипидах при патологии может изменить биологическую активность последних и повлиять на их участие в биохимических клеточных процессах. Однако всегда ли отсутствие двойной связи в сфингозине приводит к исчезновению биоэффекторных функций?

Целью настоящей обзорной статьи является анализ имеющихся данных литературы для выяснения роли *транс*-двойной связи в цепи сфингоида в биорегуляторных функциях сфинголипидов.

БИОСИНТЕЗ СФИНГОЛИПИДОВ

Как видно из схемы, согласно современным данным, начальной стадией биосинтеза сфинголипидов служит конденсация пальмитоил-СоА с серином, образующийся 3-кетосфинганин восстанавливается в сфинганин, который затем ацилируется с образованием дигидроцерамида. Двойная связь вводится дигидроцерамиддесатуразой [18–20] в положение 4 сфингоидной цепи дигидроцерамида [21, 22]. Образующийся церамид за-

Сокращения: С₂, С₆, С₈ и т.д. – число С-атомов в жирнокислотной цепи (например, С₂-церамид – *N*-ацетилсфингозин); дигидро – указывает на отсутствие двойной связи в сфингоидном основании.

Эл. почта: dyatl@ibch.ru.



Биосинтез сфинголипидов.

тем под действием различных ферментных систем превращается в сложные сфинголипиды. Дигидроцерамид также способен включаться в сфингомиелин и гликоцилинголипиды [23], но скорость синтеза этих сфинголипидов из дигидроцерамидов значительно ниже, чем из церамидов [24, 25]. Следует отметить, что двойная связь вводится и в дигидросфингомиелин, но существенно медленнее, чем в дигидроцерамид [19].

Свободный сфингозин образуется только в результате катаболизма сфинголипидов. Накопление свободного сфинганина в клетках происходит, например, при отравлении фумонизином В1, который ингибирует сфинганин-N-ацилтрансферазу [5, 9–11], а увеличение содержания сфинганина в сфинголипидах опухолей [12–17], видимо, может быть обусловлено понижением активности дигидроцерамиддесатуразы.

БИОЭФФЕКТОРНЫЕ ФУНКЦИИ СФИНГАНИНА И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ

Сфинганин–сфинганин-1-фосфат–сфинганин-1-фосфохолин

Свободный сфинганин, несмотря на отсутствие двойной связи в положении 4 углеводородной цепи, как и сфингозин, способен участвовать в некоторых клеточных процессах. Так, *DL-эритро*-сфинганин при низких концентрациях (1 мкМ) стимулирует пролиферацию Swiss 3T3-клеток даже в большей степени, чем сфингозин [26], хотя

при высоких концентрациях (15–20 мкМ) он оказывает лишь незначительный эффект [26, 27]. Подобно сфингозину, сфинганин как экзогенный [28], так и эндогенный [29], ингибирует протеинкиназу С, но наряду со сфингозином стимулирует протеинкиназы в цитозоле Jurkat Т-клеток [30]. Экзогенный *DL-эритро*-сфинганин инициирует синтез ДНК в меньшей степени, чем сфингозин [27], хотя фумонизин В1, способствующий накоплению эндогенного сфинганина, в клетках 3Т3 стимулировал синтез ДНК [9] и авторы полагают, что это стимулирование обусловлено увеличением уровня сфинганина. Как сфингозин, так и сфинганин полностью блокировали трансформацию клеток 3Н/10Т1/2 опухолевым промотором 12-мирилат-13-ацетат-форболовым эфиром [31]. Однако в отличие от сфингозина сфинганин не способен регулировать активность NO-синтазы [32]. Что касается влияния сфинганина на апоптоз, то имеющиеся данные весьма противоречивы. Так, подобно сфингозину, экзогенный сфинганин стимулировал апоптоз клеток HL-60 [33], клеток Нер3В [34], клеток почек свиньи LLC-pk [35]. Эндогенный сфинганин, образовавшийся под действием фумонизина В1, инициировал апоптоз в клетках LLC-pk [35] и кератиноцитах [36]. Однако в отличие от сфингозина *DL-эритро*-сфинганин не стимулировал апоптоз в опухолевых клетках человека А431, трансформированных клетках 3Т3ras и MDA 436 [37]. Эти данные свидетельствуют о том, что отсутствие для сфин-

ганина свойственной сфингозину биоэффекторной активности в ряде случаев обусловлено не удалением двойной связи из цепи последнего, а типом клеток, использованных в эксперименте.

Данные о регуляторной роли сфинганин-1-фосфата в отличие от сведений о сфингозин-1-фосфате (см., например, обзоры [6, 8, 38–40] и цитируемую там литературу) весьма немногочисленны. Это, видимо, обусловлено тем, что до настоящего времени этот сфинголипид в клетках и тканях обнаруживается крайне редко. Так, он был идентифицирован в клетках J774A.1 при замене культуральной среды, видимо, из-за резкого возрастания содержания свободного сфинганина [41]. На присутствие сфинганин-1-фосфата в дрожжах *Saccharomyces cerevisiae* косвенно указывает идентификация в них дигидросфингозин-1-фосфат-фосфатазы [42, 43], которая, по мнению авторов, участвует в регуляции метаболизма сфинголипидов.

Что касается роли *транс*-двойной связи в сфингоидной цепи, то было установлено, что сфинганин-1-фосфат, как и сфингозин-1-фосфат, стимулирует митогенез и синтез ДНК в 3Т3-фибробластах, но в меньшей степени [44]. При замене фосфатной группы на фосфохолиновую в сфинганин-1-фосфате, т.е. образовании дигидросфингозинфосфохолина, митогенный эффект усиливается [44].

Приведенные данные свидетельствуют о том, что отсутствие двойной связи в сфингоиде и в его *O*-фосфатных производных несколько уменьшает их биологическую активность, причем степень изменения зависит от строения фосфатсодержащей группы.

Дигидроцерамид–дигидроцерамид-1-фосфат–дигидроцерамид-1-фосфохолин

Многочисленные данные о влиянии *транс*-двойной связи в положении 4 цепи сфингоида на биорегуляторные функции сфинголипидов были получены при сравнительном исследовании церамидов (*N*-ацилсфингозинов) и дигидроцерамидов, в молекулу которых входит сфинганин. Как правило, в экспериментах использовали синтетические церамиды и дигидроцерамиды, содержащие короткие ацилы (C_2 , C_6 , C_8) и вследствие этого легко проникающие в клетку.

В течение последнего десятилетия было установлено, что церамиды являются важнейшими вторичными мессенджерами, участвующими в ингибировании пролиферации, стимулировании дифференцировки и индуцировании апоптоза клеток, а также в ряде других клеточных процессов (см., например, обзоры [1–4, 6, 7] и цитируемую там литературу). Дигидроцерамиды в отличие от церамидов в большинстве случаев были инертными и не влияли на указанные процессы.

Так, короткоцепочечные *D-эритро*-дигидроцерамиды не ингибировали клеточный рост [45–50], причем они оказались неспособными тормозить клеточный цикл в фазе G_0/G_1 [49] и дефосфорилировать белок Rb [48]. В отличие от церамидов дигидроцерамиды как с короткими, так и с длинными (природными) ацильными цепями не стимулировали дифференцировку и созревание клеток [49–52] и не вызывали клеточного старения [50]. В большинстве исследований о влиянии церамидов на апоптоз, проведенных на различных типах клеток, было установлено, что дигидроцерамиды не стимулируют этот процесс [46, 49, 53–65], а C_2 -дигидроцерамид даже стимулировал выживаемость сенсорных нейронов [66]. Однако в то же время было установлено, что подобно церамидам C_6 -дигидроцерамид инициирует фрагментацию ДНК в клетках HL-60 [33], а C_8 -дигидроцерамид – фрагментацию ДНК в клетках U937 [67]. Было высказано предположение, что в ряде случаев общепринятое утверждение о биологической неактивности дигидроцерамидов не является абсолютным [66].

При исследовании механизма действия церамидов на клеточные мишени было установлено, что C_2 -дигидроцерамид в отличие от соответствующего церамида ингибирует, а не стимулирует активность протеинфосфатазы 2A в клетках HL-60 и T9 [68, 69]. Однако C_2 - и C_{16} -дигидроцерамиды не оказывали влияния на активность протеинфосфатазы в клетках нейробластомы Neuro2a [70]. В отличие от соответствующих церамидов C_6 -дигидроцерамид не ингибировал активность фосфолипазы D [71], а C_2 - и C_6 -дигидроцерамиды не ингибировали активность протеинкиназы C_α [72]. Однако как C_2 -церамид, так и C_2 -дигидроцерамид ингибировали активность ацил-CoA : холестерол-ацилтрансферазы [73]. В отличие от соответствующих церамидов C_6 -дигидроцерамид не оказывал влияния на экспрессию мРНК цитозольной фосфолипазы A_2 и циклооксигеназы 2 в клетках L929 [74], а C_2 -дигидроцерамид – на экспрессию гена Mn-супероксиддесмутазы [75]. Однако C_2 -дигидроцерамид, как и C_2 -церамид, стимулировал синтез прогестерона в клетках MA-10 [76], хотя C_6 -дигидроцерамид, в отличие от C_6 -церамида, не влиял на синтез фосфатидилхолина и фосфатидилэтаноламина в фибробластах крыс [77]. Следует отметить, что C_2 -дигидроцерамид, как и C_2 -церамид, стимулирует образование H_2O_2 митохондриями [78] и индуцирует отщепление от них цитохрома c [79]. Однако он не влияет (в отличие от C_2 -церамида) на выделение H_2O_2 стимулированными нейтрофилами [80].

Церамиды способны влиять на агрегацию тромбоцитов [81, 82]; C_2 -дигидроцерамид не модулировал этот процесс [81], но угнетал выделение арахидоновой кислоты тромбоцитами, стимулированными тромбином, в той же степени, что и C_2 -церамид [82]. Интересно отметить, что C_6 -ди-

гидроцерамид не ингибировал выделение арахидоновой кислоты стимулированными тромбоцитами [82], что свидетельствует о том, что определенную роль в этом процессе играют ацильные остатки дигидроцерамида.

О биоэффекторных свойствах дигидроцерамид-1-фосфата данные практически отсутствуют. Было лишь показано, что в отличие от синтетического церамид-1-фосфата, стимулирующего включение меченого тимидина в ДНК [83], *N*-пальмитоилсфинганин-1-фосфат (дигидроцерамид-1-фосфат) инициирует биосинтез ДНК в слабой степени [6].

Некоторые данные свидетельствуют и о биологической активности дигидросфингомиелина (дигидроцерамид-1-фосфохолина). При изучении супрессии развития опухолей у мышей, вызываемого 1,2-диметилгидразином, с помощью диеты, содержащей сфингомиелин, было установлено, что добавление в пищу синтетического дигидросфингомиелина повышает супрессорный эффект [84–86].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализируя приведенные данные о биоэффекторных функциях сфинголипидов, в структуру которых входит сфинганин, можно сделать вывод, что отсутствие 4-*транс*-двойной связи в сфингоидной цепи не является признаком неспособности этих соединений проявлять биорегуляторные свойства. Как правило, все неацилированные дигидросфинголипиды, содержащие NH₂-группу (сфинганин, сфинганин-1-фосфат, сфинганин-1-фосфохолин), оказывают существенное влияние на пролиферацию и апоптоз клеток, подобно их сфингозиновым аналогам, но в некоторых случаях их эффект проявляется слабее. Что касается *N*-ацилированных дигидросфинголипидов (дигидроцерамид, дигидроцерамид-1-фосфат, дигидроцерамид-1-фосфохолин), то во многих случаях отсутствие *транс*-двойной связи в цепи сфингоида приводит к их биологической инактивации. Но это зависит от химической структуры молекулы и типа биохимического процесса. В ряде случаев дигидроцерамиды не оказывают влияния на пролиферацию, дифференцировку и апоптоз клеток, но в то же время модулируют активность некоторых ферментов, участвующих в этих процессах. Иногда действие дигидроцерамида подобно биоэффекторному действию церамида. Определенная биоэффекторная активность присуща и дигидроцерамид-1-фосфату и дигидроцерамид-1-фосфохолину. Таким образом, исходя из всех приведенных данных, нельзя говорить о биологической неактивности дигидросфинголипидов. Проявление ими активности зависит от структуры молекулы, биологического объекта и типа биохимического процесса.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Merrill A.H., Jr., Sweeley C.C. // *Biochemistry of Lipids, Lipoproteins and Membranes* / Eds Vance D.E., Vance J.E. Amsterdam: Elsevier, 1996. P. 309–339.
2. Spiegel S., Foster D., Kolesnick R. // *Curr. Opin. Cell Biol.* 1996. V. 8. P. 159–167.
3. Hannun Y.A., Obeid L.M., Dbaibo G.S. // *Handbook Lipid Res.* 1996. V. 8. P. 177–204.
4. Riboni L., Viani P., Bassi R., Prinetti A., Tettamanti G. // *Progr. Lipid Res.* 1997. V. 36. P. 153–195.
5. Merrill A.H., Jr., Schmelz E.M., Dillehay D.L., Spiegel S., Shayman J.A., Schroeder J.J., Riley R.T., Voss K.A., Wang E. // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1997. V. 142. P. 208–225.
6. Gómez-Muñoz A. // *Biochim. Biophys. Acta.* 1998. V. 1391. P. 92–109.
7. Дятловицкая Э.В. // *Биохимия.* 1998. V. 63. P. 67–74.
8. Pyne S., Pyne N.J. // *Biochem. J.* 2000. V. 349. P. 385–402.
9. Schroeder J.J., Crane H.M., Xia J., Liotta D.C., Merrill A.H., Jr. // *J. Biol. Chem.* 1994. V. 269. P. 3475–3481.
10. Wang E., Norred W.P., Bacon C.W., Riley R.T., Merrill A.H., Jr. // *J. Biol. Chem.* 1991. V. 266. P. 14486–14490.
11. Wang E., Riley R.T., Meredith F.I., Merrill A.H., Jr. // *J. Nutr.* 1999. V. 129. P. 214–220.
12. Рылова С.Н., Козлов А.М., Когтев Л.С., Гаенко Г.П., Дятловицкая Э.В. // *Биохимия.* 1997. V. 62. P. 1228–1232.
13. Рылова С.Н., Сомова О.Г., Дятловицкая Э.В. // *Биохимия.* 1998. V. 63. P. 1238–1242.
14. Рылова С.Н., Сомова О.Г., Зубова Е.С., Дудник Л.Б., Когтев Л.С., Козлов А.М., Алесенко А.В., Дятловицкая Э.В. // *Биохимия.* 1999. V. 64. P. 520–525.
15. Кандыба А.Г., Сомова О.Г., Козлов А.М., Зубова Е.С., Дудник Л.Б., Алесенко А.В., Швеиц В.И., Дятловицкая Э.В. // *Биохимия.* 2000. V. 65. P. 825–828.
16. Дятловицкая Э.В., Кандыба А.Г., Козлов А.М., Сомова О.Г. // *Биохимия.* 2001. V. 66. P. 624–627.
17. Bodennec J., Famy C., Brichon G., Zwingelstein G., Portoukalian J. // *Anal. Biochem.* 2000. V. 279. P. 245–248.
18. Geeraert L., Mannaerts G.P., van Veldhoven P.P. // *Biochem. J.* 1997. V. 327. P. 125–132.
19. 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.
20. Mikami T., Kashiwagi M., Tsuchihashi K., Akino T., Gasa S. // *J. Biochem.* 1998. V. 123. P. 906–911.
21. Merrill A.H., Jr., Wang E. // *J. Biol. Chem.* 1986. V. 261. P. 3764–3769.
22. Rother J., van Echten G., Schwarzmann G., Sandhoff K. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1992. V. 189. P. 14–20.

23. Kok J.W., Nikolova-Karakashian M., Klappe K., Alexander C., Merrill A.H., Jr. // *J. Biol. Chem.* 1997. V. 272. P. 21128–21136.
24. Van't Hof W., Silvius J., Wieland F., van Meer G. // *Biochem. J.* 1992. V. 283. P. 913–917.
25. Ridway N.D., Merriam D.L. // *Biochim. Biophys. Acta.* 1995. V. 1256. P. 57–70.
26. Hauser J.M.L., Buehrer B.M., Bell R.M. // *J. Biol. Chem.* 1994. V. 269. P. 6803–6809.
27. Olivera A., Zhang H., Carlson R.O., Mattie M.E., Schmidt R.R., Spiegel S. // *J. Biol. Chem.* 1994. V. 269. P. 17924–17930.
28. Merrill A.H., Jr., Sereni A.M., Stevens V.L., Hannun Y.A., Bell R.M., Kankade J.M. // *J. Biol. Chem.* 1986. V. 261. P. 12610–12615.
29. Smith E.R., Jones P.L., Boss J.M., Merrill A.H., Jr. // *J. Biol. Chem.* 1997. V. 272. P. 5640–5646.
30. Pushkareva M.Yu., Bielawska A., Menaldiv D., Liotta D., Hannun Y.A. // *Biochem. J.* 1993. V. 294. P. 699–763.
31. Borek C., Ong A., Stevens V.L., Wang E., Merrill A.H., Jr. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1991. V. 88. P. 1953–1957.
32. Viani P., Guissani P., Riboni L., Bossi R., Tettamanti G. // *FEBS Lett.* 1999. V. 454. P. 321–324.
33. Jarvis W.D., Fernari F.A., Jr., Traylor R.S., Martin H.A., Kramer L.B., Erukulla R.K., Bittman R., Grants S. // *J. Biol. Chem.* 1996. V. 271. P. 8275–8284.
34. Hung W.C., Chang H.C., Chuang L.Y. // *Biochem. J.* 1999. V. 338. P. 161–166.
35. Yoo H.S., Norred W.P., Showker J., Riley R.T. // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1996. V. 138. P. 211–218.
36. Tolleson W.H., Couch L.H., Melchior W.B., Jenkins G.R., Muskhelishvili M., Muskhelishvili L., McGarity L.J., Domon O., Morris S.M., Howard P.C. // *Int. J. Oncology.* 1999. V. 14. P. 833–843.
37. Sakakura C., Sweeney E.A., Shirahama T., Hagiwara A., Yamaguchi T., Takahashi T., Nakomori S., Igarashi Y. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1998. V. 246. P. 827–830.
38. Шпигель С., Кувилье О., Эдзаль Л., Кохама Т., Мензлеев Р., Оливера А., Томас Д., Ту Д., ван Бруклин Д., Ванг Ф. // *Биохимия.* 1998. Т. 63. С. 83–88.
39. Spiegel S. // *J. Leucoc. Biol.* 1999. V. 65. P. 341–344.
40. Spiegel S., Milstien S. // *FEBS Lett.* 2000. V. 476. P. 55–57.
41. Smith E.R., Merrill A.H., Jr. // *J. Biol. Chem.* 1995. V. 270. P. 18749–18758.
42. Mao C., Wadleigh M., Jenkins G.M., Hannun Y.A., Obeid L.M. // *J. Biol. Chem.* 1997. V. 272. P. 28690–28694.
43. Mao C.G., Saba J.D., Obeid L.M. // *Biochem. J.* 1999. V. 342. P. 667–675.
44. Berger A., Bittman R., Schmidt S., Spiegel S. // *Mol. Pharmacol.* 1996. V. 50. P. 451–457.
45. Fishbein J.D., Dobrowsky R.T., Bielawska A., Garrett S., Hannun Y.A. // *J. Biol. Chem.* 1993. V. 268. P. 9255–9261.
46. Bielawska A., Crane H.M., Liotta D., Obeid L.M., Hannun Y.A. // *J. Biol. Chem.* 1993. V. 268. P. 26226–26232.
47. Dbaibo G.S., Obeid L.M., Hannun Y.A. // *J. Biol. Chem.* 1993. V. 268. P. 17762–17766.
48. Dbaibo G.S., Pushkareva M.Yu., 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.
49. Jayadev S., Liu B., Bielawska A.E., Lee J.Y., Nazaire F., Pushkareva M.Yu., Obeid L.M., Hannun Y.A. // *J. Biol. Chem.* 1995. V. 270. P. 2047–2052.
50. Venable M.E., Lee J.Y., Bielawska A., Obeid L.M. // *J. Biol. Chem.* 1995. V. 270. P. 30701–30708.
51. Riboni L., Prinetti A., Bossi R., Caminiti A., Tettamanti G. // *J. Biol. Chem.* 1995. V. 270. P. 26868–26875.
52. Mitoma J., Ito M., Furuya S., Hirabayashi Y. // *J. Neurochem. Res.* 1998. V. 51. P. 712–722.
53. Obeid L.M., Linardic C.M., Karolak L.A., Hannun Y.A. // *Science.* 1993. V. 259. P. 1769–1771.
54. Brugg B., Michel P.P., Agid Y., Ruberg M. // *J. Neurochem.* 1996. V. 66. P. 733–739.
55. Kaipia A., Chun S.Y., Eisenhauer K., Hsueh A.J.W. // *Endocrinology.* 1996. V. 137. P. 4864–4870.
56. Hartfield P.J., Mayne G.C., Murray A.W. // *FEBS Lett.* 1997. V. 401. P. 148–152.
57. Gelley S., Hartmann B.L., Kofler R. // *FEBS Lett.* 1997. V. 400. P. 15–18.
58. Ueda N., Kaushal G.P., Hong X., Shah S.V. // *Kidney Int.* 1998. V. 54. P. 399–406.
59. Xu J., Yeh C.H., Chen S., He L., Sensi S.L., Canzoniero L.M., Choi D.W., Hsu C.Y. // *J. Biol. Chem.* 1998. V. 273. P. 16521–16526.
60. Foghi A., Ravandi A., Teerds K.J., van der Donk H., Kuksis A., Derrington J. // *Endocrinology.* 1998. V. 139. P. 2041–2047.
61. Irie F., Hirabayashi Y. // *J. Neurochem. Res.* 1998. V. 54. P. 475–485.
62. Venlo R., Guiliano M., Lauricella M., Carabillt M., Di Liberto D., Tesoriere G. // *Mol. Cell Biochem.* 1998. V. 185. P. 7–15.
63. Yu S.P., Yeh C.H., Gotton F., Wang X., Grabb M.C., Choi D.M. // *J. Neurochem.* 1999. V. 73. P. 933–941.
64. Mengubas K., Riordan F.A., Bravery C.A., Lewin J., Owens D.L., Mehta A.B., Hoffbrand A.V., Wickremasinghe R.G. // *Oncogene.* 1999. V. 18. P. 2499–2506.
65. Gewies A., Rokhlin O.W., Cohen M.B. // *Lab. Invest.* 2000. V. 80. P. 671–676.
66. Ping S.E., Barrett G.L. // *J. Neurosci. Res.* 1998. V. 54. P. 206–213.
67. Karasavvas N., Erukulla R.K., Bittman R., Lockshin R., Zakeri Z. // *Eur. J. Biochem.* 1996. V. 236. P. 729–737.
68. Dobrowsky R.T., Kamibayashi C., Mumby M.C., Hannun Y.A. // *J. Biol. Chem.* 1993. V. 268. P. 15523–15530.
69. Wolff R.A., Dobrowsky R.T., Bielawska A., Obeid L.M., Hannun Y.A. // *J. Biol. Chem.* 1994. V. 269. P. 19605–19609.
70. Prinetti A., Bassi R., Riboni L., Tettamanti G. // *FEBS Lett.* 1997. V. 414. P. 475–479.
71. Venable M.E., Bielawska A., Obeid L.M. // *J. Biol. Chem.* 1996. V. 271. P. 24800–24805.
72. Lee J.Y., Hannun Y.A., Obeid L.M. // *J. Biol. Chem.* 1996. V. 271. P. 13169–13174.
73. Ridway N.D. // *Biochim. Biophys. Acta.* 1995. V. 1256. P. 39–46.

74. Hayakawa M., Jayadev S., Tsujimoto M., Hannun Y.A., Ito F. // *Biochim. Biophys. Res. Commun.* 1996. V. 220. P. 681–686.
75. Pahan K., Dobashi K., Ghosh B., Singh I. // *J. Neurochem.* 1999. V. 73. P. 513–520.
76. Kwun C., Patel A., Pletcher S., Lyons B., Abdelrahim M., Nicholson D., Morris E., Salata K., Francis C.L. // *Steroids.* 1999. V. 64. P. 499–509.
77. Bladergroen B.A., Bussiere M., Klein W., Geelen M.J.H., van Golde L.M.G., Houweling M. // *Eur. J. Biochem.* 1999. V. 264. P. 152–160.
78. Garcia-Ruiz C., Collet A., Mari M., Morales A., Fernandez-Checa J.C. // *J. Biol. Chem.* 1997. V. 272. P. 11369–11377.
79. Ghafourifar P., Klein S.D., Schucht O., Schenk U., Pruschy M., Rocha S., Richter C. // *J. Biol. Chem.* 1999. V. 274. P. 6080–6084.
80. Nakamura T., Abe A., Balazovich J., Wu D., Sutherland S.J., Boxer L.A., Shayman J.A. // *J. Biol. Chem.* 1994. V. 269. P. 18384–18389.
81. Simon C.G., Jr., Gear A.R. // *Biochemistry.* 1998. V. 37. P. 2059–2069.
82. Hashisume T., Kageura T., Sato T. // *Biochem. Mol. Biol. Int.* 1998. V. 44. P. 489–496.
83. Gómez-Muñoz A., Frago L.M., Alvarez L., Valera-Nieto I. // *Biochem. J.* 1997. V. 325. P. 435–440.
84. Dillehay D.L., Webb S.K., Schmelz E.M., Merrill A.H., Jr. // *J. Nutr.* 1994. V. 124. P. 615–620.
85. Schmelz E.M., Dillehay D.L., Webb S.K., Reiter A., Adams J., Merrill A.H., Jr. // *Cancer Res.* 1996. V. 56. P. 4936–4941.
86. Schmelz E.M., Bushnev A.S., Dillehay D.L., Liotta D.C., Merrill A.H., Jr. // *Nutr. Cancer.* 1997. V. 28. P. 81–85.

Bioeffector Sphingolipids Devoid of 4E-Double Bond in the Sphingoid Hydrocarbon Chain

E. V. Dyatlovitskaya

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 bioregulatory functions of sphingolipids devoid of 4E-double bond in the sphingoid chain are discussed; the sphingolipids are shown to be biologically active. The English version of the paper: *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*, 2002, vol. 28, no. 1; see also <http://www.maik.ru>.

Key words: dihydroceramide, dihydroceramide 1-phosphate, dihydrosphingosine 1-phosphate, double bond, sphinganine