

МЕТАБОЛИЗМ СФИНГОЛИПИДОВ В ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТКАХ

Обзор

© 2023 В.С. Покровский*, В.И. Иванова-Радкевич, О.М. Кузнецова

Российский университет дружбы народов (РУДН),
117198 Москва, Россия; электронная почта: pokrovskiy-vs@rudn.ru

Поступила в редакцию 25.02.2023

После доработки 16.05.2023

Принята к публикации 17.05.2023

Метаболизм сфинголипидов, длительное время остававшийся на периферии фокуса исследований биохимиков, в последнее время стал привлекать всё большее внимание благодаря разнообразным и зачастую разнонаправленным эффектам сфинголипидов и их противоречивой роли в опухолевой прогрессии. Регуляция опухолевой прогрессии и способности организма подавлять рост и распространение опухоли во многом определяются балансом концентраций сфинголипидов в организме. Из всех сфинголипидов можно выделить церамиды, которые, в целом, обладают противоопухолевым действием, хотя конечная роль отдельного церамида в индукции гибели и выживания опухолевых клеток во многом определяется длиной его ацильного радикала. Действие церамидов может реализовываться посредством индукции апоптоза, аутофагии, торможением деления клеток, повышением иммуногенности, регуляцией стабильности клеточных мембран. Фосфорилированные производные церамид-1-фосфат и сфингозин-1-фосфат характеризуются как молекулы, стимулирующие пролиферацию и деление клеток, активирующие ангиогенез и лимфогенез, а также влияющие на миграцию опухолевых клеток, увеличивающие их подвижность. Опухолевую прогрессию активируют и другие сфинголипиды: цереброзиды, многие ганглиозиды, сульфатиды, сфингомиелины. Для многих сфинголипидов (например, сфингомиелинов, цереброзидов) показана связь с развитием лекарственной резистентности опухолевых клеток к химиотерапии. Вклад сфинголипидов в регуляцию указанных процессов, регулирующих опухолевую прогрессию, ферментов, участвующих в их метаболизме, и рецепторов сфинголипидов, выполняющих сигнальные функции, позволяет рассматривать их в качестве мишеней для противоопухолевой терапии. Настоящий обзор направлен на освещение основных путей метаболизма сфинголипидов в клетках человека с особым акцентом на известные особенности их обмена в опухолевых клетках.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сфинголипид, опухоль, церамид, дигидроцерамид, сфингомиелин, сфингозин-1-фосфат, пролиферация, канцерогенез.

DOI: 10.31857/S0320972523070011, EDN: FUNUJO

ВВЕДЕНИЕ

Обмен сфинголипидов длительное время находился «на периферии» классической биохимии, и его изучение оставалось второстепенной темой в исследованиях липидов и липидомике. Сфинголипиды не играют энергетически значимой роли, как триацилглицеролы, не так заметны, с точки зрения

физиологии, как, например, холестерин и стероидные гормоны, и поэтому длительное время находились «в тени» других липидов. Вместе с тем в последние десятилетия увеличивается объём знаний об их сигнальной роли, участии в формировании рафтов клеточных мембран. Обычно при обсуждении сфинголипидов делается акцент на их обмен и функции в нейронах (поскольку наиболее ярко нарушения

Принятые сокращения: ФНО- α – фактор некроза опухоли α ; ARSase – арилсульфатаза; Cer – церамид; CERase – церамидаза; CerKase – церамидкиназа; CerSase – церамидсинтаза; CerSTase – цереброзидсульфотрансфераза; CERT – белок-транспортёр Cer; C1P – церамид-1-фосфат; DEGSase – дигидроцерамиддесатураза; DhCer – дигидроцерамид; DhS1P – дигидросфингозин-1-фосфат; ER – эндоплазматический ретикулум; GalCER – галактозилцерамид; GalCERase – галактозилцерамидаза; GalCerSase – галактозилцереброзидсинтаза; GluCER – глюкозилцерамид; GluCERase – глюкозилцерамидаза; PA – фосфатидная кислота; SM – сфингомиелин; SMase – сфингомиелиназа; SMSase – сфингомиелинсинтаза; Sph – сфингозин; SphKase – сфингозинкиназа; S1P – сфингозин-1-фосфат.

* Адресат для корреспонденции.

обмена сфинголипидов проявляются неврологическими симптомами).

В норме в здоровых клетках существует баланс между разными сфинголипидами, обеспечивающий нормальный рост, деление, дифференцировку и гибель ненужных клеток. Этот баланс обеспечивается ферментами синтеза и распада сфинголипидов. Изменение экспрессии или активности определённых ферментов может приводить к нарушению баланса, что, в свою очередь, может привести к усиленной пролиферации, миграции и инвазии, появлению химиорезистентности или, напротив, к активации апоптоза.

Реакции биосинтеза и катаболизма сфинголипидов иногда объединяют понятием сфинголипидный (или церамидный) цикл. Большинство реакций синтеза сфинголипидов обратимы и протекают в эндоплазматическом ретикулеуме (ER) или на мембране ER, в аппарате Гольджи или митохондриях. Катаболизм сложных сфинголипидов происходит в лизосомах при участии лизосомальных ферментов [1]. На рис. 1 приведена общая схема метаболизма основных сфинголипидов клеток человеческого организма с указанием ферментов, катализирующих реакции синтеза и распада.

Увеличивающийся объём сведений о роли сфинголипидов в метаболизме и функционировании опухолевых клеток иллюстрируется количеством научных публикаций, индексируемых PUBMED: по обращению от 06.02.2023 по запросу «sphingolipids and cancer» PUBMED показывает 8155 научных публикаций, из которых первая опубликована в 1958 г., а максимальное их количество за всё время депонирования статей отмечалось в 2020, 2021 и 2022 гг. (366, 361 и 367 статей соответственно). Растущий объём научных сведений о метаболизме или роли сфинголипидов в опухолевых клетках побудил ряд авторов к систематизации полученных данных, и за последние 3 года был опубликован ряд обзорных работ. Большинство из них рассматривают сфинголипиды и их сигнальную роль как потенциальных мишеней для противоопухолевой терапии отдельных заболеваний (рака лёгкого [2], рака молочной железы [3], лимфом [4], множественной миеломы [5], глиом [6], опухолей желудочно-кишечного тракта [7]).

Некоторые, напротив, посвящены конкретным ферментам обмена сфинголипидов в опухолевых клетках (церамидкиназы [8], β -галактозилцерамидазы [9], или, например, обмену сфинголипидов в клетках гепатоцеллюлярной карциномы [5]). Отдельные прекрасно иллюстрированные обзорные работы освеща-

ют обмен сфинголипидов в целом [1, 10], однако их основной фокус также смещён на обсуждение роли отдельных звеньев метаболизма как мишеней для терапии.

Цель настоящей обзорной работы — систематизация имеющихся данных о метаболизме сфинголипидов с акцентами на особенности их обмена в опухолевых клетках в классическом биохимическом представлении. В данном обзоре последовательно рассмотрены ферменты синтеза и катаболизма основных сфинголипидов, их характеристики и вклад в механизмы гибели и выживания опухолевых клеток. Поскольку в большинстве классических учебников по биохимии отсутствуют разделы, посвящённые обмену сфинголипидов, настоящая обзорная работа, помимо научной, имеет также и образовательную направленность и нацелена на улучшение понимания молодыми исследователями этого сложного раздела биохимии.

СВЯЗЬ АКТИВНОСТИ ФЕРМЕНТОВ СИНТЕЗА СФИНГОЛИПИДОВ С ОПУХОЛЕВОЙ ПРОГРЕССИЕЙ

Синтез церамидов. В клетках млекопитающих существуют три основных пути, поддерживающих концентрацию церамидов (Cer):

- синтез *de novo* — из серина и пальмитоил-SKoA при участии ферментов, локализованных на цитоплазматической стороне мембраны ER;
- катаболизм сложных сфинголипидов (например, сфингомиелина (SM)) — при участии сфингомиелиназ (SMase) или фосфолипазы C протекает на плазматической мембране, в аппарате Гольджи и, вероятно, в митохондриях;
- катаболизм глюкоцереброзидов (GluCer) и галактоцереброзидов (GalCer) — протекает в лизосомах.

Cer, образующиеся в процессе синтеза *de novo* или при катаболизме сложных сфинголипидов, существенно отличаются как по химическому составу, так и по биологическим функциям. Протекание этих реакций в различных клеточных компартментах обуславливает преобладание Cer разного строения в разных компартментах клетки.

De novo Cer синтезируются в четырёх последовательных реакциях (рис. 1) [11]. Доказана значительная роль двух ферментов этого метаболического пути (церамидсинтазы и ди-гидроцерамиддесатуразы) в регуляции клеточного роста, пролиферации клеток и развитии противоопухолевого ответа. Церамидсинтаза

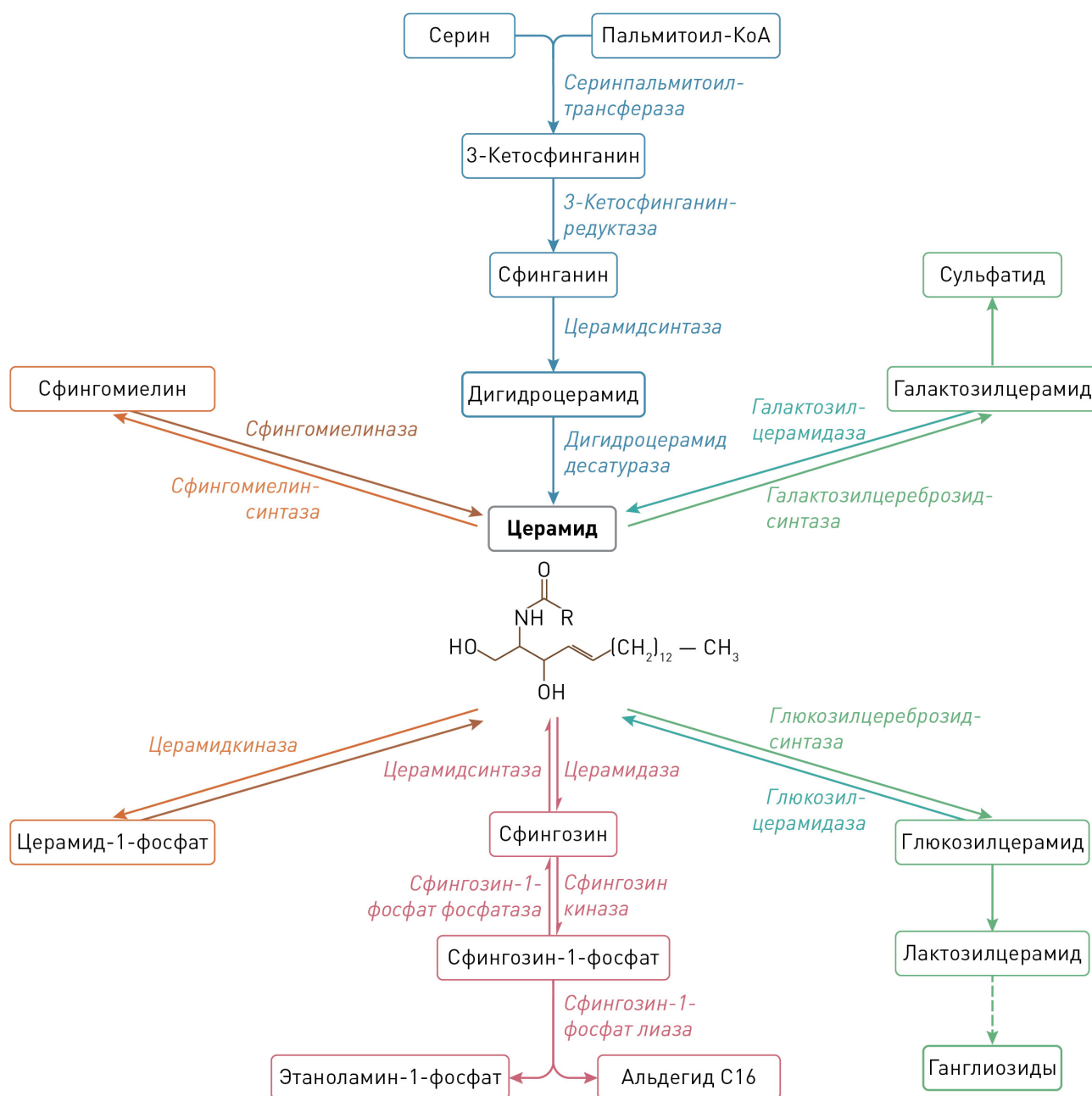


Рис. 1. Общая схема метаболизма сфинголипидов

(CerSase) катализирует синтез дигидроцерамида (DhCer) и имеет шесть различных изоформ, присоединяющих ацильные остатки, отличающиеся длиной углеводородной цепи и количеством двойных связей (табл. 1) [12].

Из-за более низкой, по сравнению с Cer, концентрации в тканях DhCer долгое время считались инертными липидами. К настоящему моменту благодаря технологическим достижениям в липидомных подходах, использованию фармакологических ингибиторов и трансгенных моделей все большее число свойств и функций приписывается DhCer, причём многие из

них отличаются или иногда противоположны спектру функций Cer.

Изменения уровня DhCer влияют на липидный состав мембран клеточных органелл, что провоцирует реакцию на окислительный стресс и стресс ER. В исследовании 2006 г. [13] сообщается, что как короткоцепочечные, так и длинноцепочечные DhCer ингибируют образование пор на внешней митохондриальной мембране, опосредованное Cer, что является критическим этапом для прогрессирования апоптоза. DhCer накапливаются *in vitro* и *in vivo* независимо от фактора HIF, отрицательно

Таблица 1. CerSase организма человека [12]

Фермент	Ген	Субстрат	Экспрессия
CerSase 1	<i>CERS1</i>	ацил-SKoA 18:0	головной мозг; в меньшей степени — в скелетных мышцах и тестикулах
CerSase 2	<i>CERS2</i>	ацил-SKoA с длинной цепью (20–26 атомов C)	повсеместно, с наибольшей экспрессией в ЦНС, гепатоцитах, клетках почек и лёгких
CerSase 3	<i>CERS3</i>	ацил-SKoA с очень длинной цепью (22–32 атомов C и более), включая полиненасыщенные и 2-гидроксированные производные	кератиноциты кожи, герминогенные клетки тестикул
CerSase 4	<i>CERS4</i>	ацил-SKoA с длинной цепью (18–22 атомов C)	кожа, миокард, жировая ткань, лейкоциты, гепатоциты
CerSase 5	<i>CERS5</i>	ацил-SKoA с длинной цепью (16–18 атомов C)	повсеместно, с наибольшей экспрессией в ЦНС, эпителии лёгких
CerSase 6	<i>CERS6</i>	ацил-SKoA со средней длиной цепи (14–16 атомов C)	энтероциты, клетки почек, лимфатических узлов

Таблица 2. Дигидроцерамиддесатуразы организма человека [15–17]

Фермент	Ген	Субстрат	Внутриклеточная локализация	Экспрессия
Дигидроцерамиддесатураза 1	<i>DEGS1</i>	DhCer	мембрана ER, митохондриальная мембрана	повсеместно; в наибольшей степени — печень, почки, лёгкие
Дигидроцерамиддесатураза 2	<i>DEGS2</i>	DhCer	мембрана ER	кожа, кишечник, почки

влияя на пролиферацию клеток. Влияние гипоксии на синтез DhCer было подтверждено в исследовании *in vivo*, где гипоксия приводила к снижению уровня Cer, но повышению уровня DhCer. DhCer были охарактеризованы как молекулы, обладающие антипролиферативными и иммунорегуляторными свойствами. Часто различные DhCer обладают двунаправленным действием: их высокие концентрации вызывают окислительный стресс, и их образование индуцируется окислительным стрессом [14].

Cer образуется из DhCer под действием дигидроцерамиддесатуразы (DEGSase). У человека идентифицированы две DEGSase — DEGSase1 и DEGSase2 (табл. 2).

Результаты исследования Guo et al. [18] показали онкогенную роль DEGSase2 в развитии колоректального рака, m6A-зависимое изменение DEGSase2 способствует прогрессии опухоли и развитию метастазов, подавляя синтез Cer. Кроме того, экспрессия *DEGS2* значительно увеличивается в тканях рака толстой кишки по сравнению с нормальными тканями

и коррелирует с реакцией на иммунотерапию с неблагоприятным прогнозом. Таким образом, DEGSase2 является потенциальным прогностическим фактором и терапевтической мишенью при раке толстой кишки.

Активность DEGSase1 может изменяться под действием различных модуляторов, что приводит к изменению соотношения DhCer/Cer (рис. 2). Это влияет на различные клеточные процессы, такие как апоптоз, клеточная пролиферация, аутофагия и резистентность к инсулину.

Исследования Hernández-Tiedra et al. [19], проведённые на клетках U87MG (линия клеток глиомы человека), показали, что изменение соотношения DhCer/Cer в пользу DhCer активирует аутофагию и апоптоз и ингибирует рост опухоли. Авторы предполагают, что воздействие дельта-9-тетрагидроканнабинола на клетки может частично ингибировать DEGSase1.

Образованные под действием DEGSase гидрофобные молекулы Cer объединяются в богатые Cer микродомены, стабилизируя мем-



Рис. 2. Факторы, влияющие на баланс DhCer/Cer

бренные рафты, что может привести к активации сигнальных каскадов за счёт облегчения межбелковых взаимодействий, включая димеризацию рецепторных белков и снижение порога активации клеточных сигнальных путей. Такое действие Cer можно рассматривать, по крайней мере частично, как общий механизм реорганизации потенциальных сигнальных молекул внутри мембран [3, 20].

Накопление избыточного количества Cer может быть токсичным, поэтому свободные Cer в норме присутствуют в клетках в незначительном количестве, их относительно высокие концентрации наблюдаются только в кератиноцитах кожи. В большинстве клеток Cer быстро расходуются для последующих реакций синтеза сложных сфинголипидов. Как было отмечено выше, образование Cer *de novo* протекает на цитоплазматической стороне мембраны ER, а последующий синтез сложных сфинголипидов – в аппарате Гольджи [1, 14].

Транспорт Cer может осуществляться везикулярно и неvesикулярно, он может быть АТР-зависимым и АТР-независимым. Неве-

зулярный транспорт требует участия транспортных белков, таких как белок-транспортёр Cer (CERT) массой 68 кДа, который локализован в цитоплазме и имеет сайт связывания с Cer. Белок обладает строгой специфичностью и не переносит другие липиды (холестерин, фосфолипиды и др.), хотя обладает слабым сродством к диацилглицеролам. Эффективность переноса зависит от длины ацильных радикалов. Наиболее эффективно происходит перенос Cer(C14:0–C20:0), скорость переноса Cer(C22:0) и Cer(C24:1) составляет ~40% от скорости более коротких Cer, а перенос Cer(C24:0) практически не происходит. Считается, что преференциальное распознавание ацильных радикалов Cer белком CERT отражает состав радикалов, входящих в SM и GluCer [21]. Попадая в состав внешнего слоя мембраны аппарата Гольджи, молекула Cer переносится на внутреннюю мембрану, где служит субстратом для синтеза сложных сфинголипидов. В этом процессе используются преимущественно Cer(C16–18), которые избирательно извлекаются белком CERT из клеточных

мембран и перенаправляются в аппарат Гольджи. Cer, содержащие более длинные остатки жирных кислот (Cer(C20–26)), дольше сохраняются в составе мембран. Ряд экспериментальных работ показывает снижение синтеза SM в условиях отсутствия CERT [22].

Открытие и клонирование CerSase1–6 стало ключом к пониманию роли Cer с различной длиной ацильной цепи в передаче сигналов в опухолевых клетках. Например, было обнаружено, что экспрессия CerSase1 подавляется в клетках рака головы и шеи с помощью гистоновой деацетилазы 1 (HDAC1) и miR5745p (микроРНК, регуляция транскрипции генов, межклеточная коммуникация, транспорт в составе везикул), таким образом, ингибируя синтез Cer(C18:0). Генерируемый CerSase1 Cer(C18:0) индуцировал гибель клеток и подавление опухолевого роста в клеточных культурах и ксено-трансплантатах плоскоклеточного рака головы и шеи. Примерно у 50% мышей с потерей активности CerSase2, который участвует в синтезе длинноцепочечных Cer(C22–24), развивалась феохромоцитома из-за возможных дефектов апоптоза [23]. CERS6, синтезирующий Cer(C16:0), был идентифицирован как транскрипционная мишень p53. Уровень CERS6 повышается в ответ на повышение экспрессии p53 или фолатный стресс, который, как известно, активирует p53. Это подтверждает, что CERS6 является компонентом негенотоксического p53-зависимого клеточного стресса. [24]. Cer(C16:0), генерируемый CerSase6, повышает чувствительность к лигандам, индуцирующим апоптоз, вызванный фактором некроза опухоли (TRAIL) в клетках рака толстой кишки. Предполагается, что Cer(C16:0) влияет на механизмы, ответственные за активный транспорт (транслокацию) каспазы-3 в ядро или может непосредственно влиять на проницаемость ядерной мембраны за счёт увеличения размера пор [25].

Cer(C16:0) индуцирует BAX-опосредованный апоптоз в ответ на облучение в клетках HeLa37. Связанный с митохондриями антиапоптотический белок Bcl2-подобный белок 13 (BCL2L13) непосредственно ингибирует синтез Cer в клеточных линиях глиобластомы и ксенотрансплантационных опухолях у мышей путём связывания с CerSase2 и CerSase6, таким образом, блокируя их гомодимеризацию и гетеродимеризацию [26].

Повышенные уровни Cer(C16:0), генерируемого CerSase6, были обнаружены в тканях рака лёгких и ротовой полости по сравнению с соответствующими здоровыми тканями. Неожиданно было обнаружено, что Cer(C16:0), генерируемый CerSase6, защищает целостность

мембран ER и Гольджи в клетках HNSCC; подавление CerSase6 изменяет доставку активирующего фактора транскрипции 6 (ATF6) и вызывает его aberrантную активацию, что приводит к ER-стресс-опосредованной гибели клеток HNSCC. В исследовании Chen et al. [27] была показана сильная корреляция между резистентностью к химиотерапии у пациенток с трижды негативным раком молочной железы и повышенной экспрессией CerSase6.

В целом, эти исследования подтверждают идею о том, что Cer, генерируемые CerSase, с различными жирными ацильными цепями играют разные роли в индукции гибели и выживания раковых клеток, которые зависят от типа ткани или клетки [28, 29].

При сравнении опухолей молочной железы со здоровыми тканями общий уровень эндогенных Cer был значительно повышен в злокачественной (12-кратно) и доброкачественной (4-кратно) тканях молочной железы по сравнению с нормальной тканью. Это повышение уровня Cer было довольно неожиданным, потому что исследования *in vitro* в основном показывали, что увеличение уровня Cer ассоциировано с индукцией апоптоза, и поэтому в первую очередь связано с антиканцерогенными эффектами [29]. В плоскоклеточных карциномах головы и шеи человека было обнаружено как увеличение Cer(C16:0), Cer(C24:1) и Cer(C24:1), так и снижение Cer(C18:0) [30].

Кроме того, увеличение концентрации Cer(C16:0), синтезированного под действием CerSase5 или CerSase6, приводит к активации теломеразы. Напротив, повышение концентрации Cer(C18:0), синтезированного под действием CerSase1, приводит к ингибированию активности теломеразы [24].

Синтез сфингомиелинов. Многими исследованиями доказано, что SM обладает способностью стимулировать опухолевый рост. Аномальное увеличение содержания SM в апикальном слое поверхностной мембраны снижает текучесть и проницаемость мембраны, увеличивает её жёсткость и прочность, что затрудняет межклеточную коммуникацию, снижает экспрессию молекул на клеточной поверхности и ухудшает координацию сигнальных путей, активируя рост и неконтролируемую пролиферацию клетки, повышая её способность к миграции и инвазии [31]. Основные сигнальные пути, через которые SM реализует свои эффекты, – RhoA/ROCK/LIMK/кофилин, RhoA/ROCK/FAK/паксиллин [32], TGF-β/Smad и стимуляция EMT [33].

Активация метастазирования вследствие высокого уровня SM впервые была показана

Таблица 3. SMSase организма человека [35, 36]

Фермент	Ген	Внутриклеточная локализация	Субстрат	Экспрессия
SMSase1	<i>SMS1</i>	<i>цис</i> -аппарат Гольджи	субстратом могут являться как короткоцепочечные, так и длинноцепочечные Cer и фосфатидилхолин	во всех нормальных клетках
SMSase2	<i>SMS2</i>	плазматическая мембрана, небольшое количество в аппарате Гольджи		во всех нормальных клетках; также экспрессируется в ряде клеточных линий, таких как клетки карциномы HeLa, клетки гепатомы Hep-G2 и клетки рака толстой кишки Caco-2

в экспериментах на метастатических вариантах клеточных линий аденокарциномы предстательной железы [34]. Вероятный механизм этого эффекта связан с тем, что накопление SM в наружной мембране приводит к образованию дополнительных водородных связей с соседними молекулами и молекулами воды и, как следствие, нарушению взаимодействий клеток с соседними клетками и внеклеточным матриксом. Способность образовывать подобную сеть межмолекулярных водородных связей является отличительной способностью SM в отличие, например, от глицеролипидов, сложноэфирные группы которых способны действовать только как акцепторы водородных связей, но не как доноры [31].

SM образуется в реакции, катализируемой сфингомиелинсинтазой (SMSase). SMSase имеет две изоформы (табл. 3). Одна из изоформ фермента, SMSase1, локализуется в мембранах *транс*-Гольджи, вторая, SMSase2, находится в ассоциации с плазматической мембраной. Такое расположение SMSase в клетке обуславливает высокую концентрацию SM во внешней плазматической мембране и люминальной мембране *транс*-Гольджи (при этом попадающие в мембрану *цис*-Гольджи Cer используются преимущественно для синтеза GluCer, а не SM) [35].

Остаётся спорным вопрос о вкладе двух изоформ SMSase в продукцию SM и их роли в канцерогенезе. Во многих исследованиях продемонстрировано, что пролиферация и метастазирование опухолевых клеток в большей степени связаны с активностью SMSase2, но не SMSase1. Так, в исследовании Jing et al. [32] было показано, что снижение активности SMSase2 тормозит миграцию, рост и выживаемость клеток рака яичников, а Zheng et al. [33] продемонстрировали повышенную экспрессию SMSase2 при метастазирующем раке молочной железы.

Однако SMSase1 безусловно играет определённую роль в канцерогенезе. В исследованиях Van der Luit et al. [37] было показано, что низкая активность SMSase1 в клетках мышечной лимфомы S49 снижает содержание SM в липидных рафтах и тормозит апоптоз клеток, индуцированный алкиллизофосфолипидами.

С другой стороны, в работе Tafesse et al. [36] на клеточной линии карциномы шейки матки было показано, что SMSase1 и SMSase2 совместно экспрессируются в различных типах клеток и одинаково необходимы для полноценного синтеза сфингомиелинов. Опосредованное РНК-интерференцией снижение синтеза либо SMSase1, либо SMSase2 в обоих случаях привело к существенному снижению уровня продукции SM, накоплению Cer и торможению роста клеток. Авторами было сделано ещё одно интересное наблюдение. Хотя клетки, дефицитные по SMSase, демонстрировали пониженное содержание SM, добавление экзогенного SM не восстанавливало рост клеток. По мнению авторов, эти результаты показывают, что биологическая роль SMSase выходит за рамки образования SM.

Активность SMSase в опухолевых клетках тесно связана с их чувствительностью к химиотерапии. Так, ингибирование SMSase2 значительно повышает эффективность цисплатина [32], а клетки лейкоза HL-60/ADR, резистентные к доксорубину, показывают значительное повышение активности SMSase по сравнению с нерезистентными клетками той же линии [38].

Синтез cerebroзидов. Cerebroзиды также обладают способностью потенцировать опухолевый рост. В клетках организма человека синтезируются два варианта cerebroзидов (моноглицозилцерамидов): GalCer и GluCer.

Сдвиг баланса между церамидами и их гликозилированными формами, обусловленный в том числе изменением активности ферментов

их синтеза, в сторону последних лежит в основе повышения пролиферативной и инвазивной активности опухолевых клеток [39, 40], а также в основе механизма лекарственной устойчивости к некоторым противоопухолевым препаратам [39]. Так, имеются данные, что на поверхности многих опухолевых клеток гиперэкспрессируется GalCer, который вызывает уменьшение клеточной адгезии и ингибирует апоптоз, что приводит к усилению клеточного роста, миграции и увеличению выживаемости клеток, что, в свою очередь, способствует канцерогенезу [39].

Как и другие сфинголипиды, цереброзиды могут участвовать в регуляции пролиферации и метастазирования опухолевых клеток через путь Wnt и β -катенина [41]. Так, GluCer увеличивает экспрессию транспортера MDR1, связанного с мультилекарственной резистентностью, через торможение деградации β -катенина и увеличение его транспорта в ядро [42]. Интересно, что GalCer может играть роль в трансмембранной передаче сигнала посредством изменения внутриклеточного уровня ионов кальция. Joshi и Mishra [43] показали, что воздействие антител к GalCer вызывает увеличение концентрации ионов кальция внутри клетки, что связано с поступлением ионов через плазматическую мембрану и высвобождением из внутриклеточных пулов.

Реакции синтеза GalCer протекают в ER при участии галактозилцереброзидсинтазы (GalCerSase). Максимальная экспрессия GalCerSase наблюдается в олигодендроцитах, шванновских клетках, клетках эпителия почек и тестикулах. Синтез GluCer протекает на мембране аппарата Гольджи при участии глюкозилцереброзидсинтазы (GluCerSase) [44].

Исследования Cabot et al. [45] продемонстрировали повышенные клеточные уровни GluCer в нескольких клеточных линиях с множественной лекарственной устойчивостью (включая линию рака молочной железы MCF-7-AdrR, устойчивую к винбластину эпидермоидную карциному KB-V-1 и аденокарциному яичников OVCAR-3). Авторы связали эти изменения с активацией синтеза GluCer, поскольку скорость его распада в этих экспериментах снижена не была. Сопоставимое увеличение содержания GluCer было также зарегистрировано в химиорезистентных образцах опухолей человека [46]. Искусственное повышение экспрессии GluCerSase в клетках рака молочной железы MCF-7 дикого типа и лейкозах также приводило к резистентности к химиотерапии [38, 45]. Активность GalCerSase повышена в опухолевых клетках, при этом

в большей степени в клетках, резистентных к химиотерапии, чем в чувствительных к ней. Так, Itoh et al. [38] показали 2-кратное повышение активности GalCerSase в клетках лейкоза HL-60/ADR, резистентных к доксорубину, по сравнению с нерезистентными клетками той же линии.

Синтез ганглиозидов. Некоторые ганглиозиды регулируют передачу сигнала через рецепторные тирозинкиназы [47]. Как правило, они образуют комплексы с несколькими типами рецепторных тирозинкиназ в липидных рафтах опухолевых клеток. Эти взаимодействия способствуют активации или ингибированию передачи сигналов через рецепторные тирозинкиназы. Изменения в содержании ганглиозидов на плазматической мембране влияют на молекулярный состав и структуру липидных рафтов, что может приводить к реорганизации и/или исключению рецепторных тирозинкиназ из липидных рафтов [48].

Для эффективной передачи сигналов апоптоза существенное значение имеет локализация рецептора смерти CD95 в липидных рафтах. Структура и состав содержащих ганглиозиды липидных рафтов играют решающую роль в регуляции гибели или выживания клеток [48]. На модели лимфоидных и миелоидных опухолевых клеток было продемонстрировано, что ганглиозиды могут запускать апоптоз путём активации рецепторов смерти CD95 и накапливаться в митохондриальных мембранах, что нарушает трансмембранный потенциал митохондрий и индуцирует апоптоз по каспазо-независимому пути [49].

В исследовании Veldman et al. [50] на модели опухолевых клеток с множественной лекарственной устойчивостью был показан низкий уровень лактозилцереброзидов и ганглиозидов с одновременным повышением уровней GluCer, GalCer и SM. По мнению авторов, в этих клетках происходит блокада пути биосинтеза гликолипидов на уровне образования лактоцереброзидов с сопутствующим накоплением GluCer.

Роль разных типов ганглиозидов и ферментов их синтеза и распада в регуляции процессов гибели и выживания опухолевых клеток подробно описана в недавнем обзоре Sasaki et al. [48] и в настоящем обзоре в деталях не рассматривается.

Синтез сульфатидов. Сульфатиды образуются при помощи цереброзидсульфотрансферазы (CerSTase) (кодируется геном *GAL3ST1*) в просвете аппарата Гольджи. Вновь синтезированные сульфатиды и «старые» сульфатиды плазматической мембраны и ER могут

перераспределяться внутри клетки при помощи везикулярного транспорта с участием клатрина или с помощью белков-переносчиков, таких как белок-переносчик гликолипидов (GLTP). Кроме непосредственного участия в транспорте сульфатидов, GLTP действует как сенсор уровня гликолипидов [51].

Сульфатиды синтезируются различными типами клеток, но больше всего их содержится в миелиновых оболочках олигодендроцитов центральной нервной системы и в шванновских клетках периферической нервной системы, где они составляют 4–7% всех липидов. Они также обнаруживаются в других клетках глии, таких как астроциты, где они продуцируются в небольших количествах, а также в нейронах, куда они попадают в основном в результате эндоцитоза. В больших количествах сульфатиды присутствуют в почках человека, слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки, клетках островков Лангерганса поджелудочной железы, а также в мембранах клеток крови, таких как эритроциты, тромбоциты и гранулоциты [52].

Повышенная концентрация сульфатидов, а также повышенная экспрессия CerSTase были обнаружены в различных типах опухолей. Так, увеличение количества сульфатированных гликолипидов, наблюдаемое в клетках и тканях рака почки по сравнению с нормальной тканью, было обусловлено повышенной экспрессией и активностью CerSTase при неизменной активности арилсульфатазы А (ARSase). Кроме того, высокий уровень активности этого фермента был обнаружен в сыворотке пациентов с почечно-клеточной и гепатоцеллюлярной карциномой по сравнению со здоровыми пациентами. Однако, в отличие от почечно-клеточной карциномы, при гепатоцеллюлярной карциноме высокий уровень активности CerSTase у пациентов не коррелировал с уровнем активности этого фермента в опухолевой ткани и был аналогичен таковому в нормальной ткани. Напротив, при раке желудка уровень экспрессии CerSTase варьировал от случая к случаю как у больных, так и у здоровых людей [52, 53]. На клетках SMKT-R3 рака почки человека было показано, что увеличение активности сульфотрансферазы может быть обусловлено действием фактора некроза опухоли α (ФНО- α): секретлируемая форма ФНО- α связывается с клеточным рецептором, также возможен прямой контакт между соседними клетками с участием мембранной формы ФНО- α . Активность сульфотрансферазы в указанных клетках карциномы почки увеличивалась и при

добавлении в среду эпидермального фактора роста (EGF) [53, 54].

Повышенные уровни сульфатидов обнаружены при высокодифференцированной аденокарциноме эндометрия, некоторых типах опухолей лёгких, опухолей головного мозга и толстой кишки, гепатоцеллюлярном раке и раке яичников. Существуют работы, обосновывающие использование сульфатидов в качестве ранних маркеров диагностики рака яичников. Так, используя комбинацию масс-спектрометрического анализа метаболитов и профилей экспрессии генов, было установлено, что уровни сульфатидов повышены при раке яичников по сравнению с нормальной тканью яичников. В соответствии с этим наблюдением, более высокие уровни мРНК, кодирующей ферменты GalCerSase и CerSTase, необходимые для синтеза сульфатидов, также обнаруживаются в эпителиальных клетках карциномы яичников, в то время как уровни ARSase, сапозина и GalCERase остаются неизменными [51].

Для клеточных линий карциномы почек человека заметное увеличение активности мРНК CerSTase и CerSTase наблюдалось в 6 клеточных линиях (SMKT-R1, SMKT-R2, SMKT-R3, SMKT-R4, TOS-1 и TOS-2), в то время как клетки ACHN показали лишь небольшое увеличение по сравнению с нормальными клетками. При опухоли Вильмса (нефробластома) не обнаружено повышения концентрации сульфатидов. Таким образом, повышенная экспрессия сульфатидов не обязательно распространена при всех видах рака. Кроме того, поскольку липиды могут мигрировать между клеточной мембраной и сывороточной средой в клетках, культивируемых *in vitro*, необходимо выяснить, являются ли повышенные уровни сульфатидов артефактом в культивируемых линиях опухолевых клеток или это наблюдение справедливо и для условий *in vivo* [54].

Синтез церамид-1-фосфата. Церамид-1-фосфат (C1P) является сигнальной молекулой, функция которой антагонистична по отношению к Cer. Подобно сфингозин-1-фосфату (S1P), он является мощным ингибитором апоптоза и способствует выживанию клеток, стимулирует синтез ДНК и деление клеток.

C1P блокирует апоптоз, ингибируя либо кислую сфингомиелиназу (aSMase), либо каспазы и предотвращая фрагментацию ДНК в макрофагах. Он также ингибирует серинпальмитоилтрансферазу, ключевой регуляторный фермент в биосинтезе длинноцепочечных сфингоидных оснований и, следовательно, Cer.

S1P может высвобождаться повреждёнными клетками, присутствует в экзосомах, экспортируемых в плазму, поэтому способен взаимодействовать с особыми участками на плазматической мембране других клеток [55].

В реализации митогенного действия S1P на клетки участвуют разные сигнальные пути и ферменты, в том числе MEK/ERK1-2, NADPH-оксидазы, протеинкиназа C, PI3K/Akt/mTOR. Кроме активации пролиферации клеток, S1P увеличивает выживаемость клеток, тормозя сигнальные пути, связанные с апоптозом, стимулирует сигнальный путь PI3K/Akt и усиливает экспрессию индуцируемой NO-синтазы (iNOS) [8].

S1P образуется из Cer при помощи церамидкиназы (CerKase) (ген *CERK*). CerKase может быть ассоциирована с разными мембранами, включая самый отдалённый от ядра *транс*-Гольджи, эндосомы, плазматическую мембрану и митохондрии. Интерлейкин-1 β и ионы кальция активируют CerKase, образующийся S1P, в свою очередь, активирует фосфолипазу типа IVA A2 (сPLA2) в мембране аппарата Гольджи, способствует высвобождению арахидоновой кислоты и, таким образом, стимулирует синтез провоспалительных эйкозаноидов [56].

Разные типы клеток могут иметь различное субклеточное распределение CerKase, и экспрессия этого фермента не одинакова во всех типах клеток. Что касается регуляции активности, помимо способности фермента перемещаться внутриклеточно из одного компартмента в другой и зависимости его активности от катионов (в основном ионов Ca²⁺), есть предположения, что CerKase регулируется путём фосфорилирования/дефосфорилирования [57].

Во многих исследованиях показана высокая активность CerKase в опухолях, в том числе в клетках рака молочной железы [58], опухолей поджелудочной железы [59]. В опухолях молочной железы высокая экспрессия CerKase коррелирует с риском рецидивирования [60].

Синтез сфингозин-1-фосфата. S1P опосредует выживание и пролиферацию клеток [61]. Биологический эффект S1P может быть реализован двумя путями: молекула (1) экспортируется из клетки, вызывая паракринный (или аутокринный) эффект, или (2) может связываться с внутриклеточными мишенями [62]. S1P является заряженным липидом, и поэтому не может свободно диффундировать через мембрану. В транспорте молекулы участвуют низкоизбирательные АТФ-связывающие транспортные белки семейства ABC и высокоизбирательный белок SPNS2 семейства MFS [63]. С помощью SPNS2 транспор-

тируется не только S1P, но и дигидросфингозин-1-фосфат (DHS1P), при этом транспорт нефосфорилированных производных невозможен. Транспортная активность SPNS2 в отношении S1P увеличивается пропорционально количеству S1P внутри клетки, что говорит о механизме действия SPNS2 как пассивного транспортёра, который не требует какого-либо источника энергии и этим отличается от транспортёров ABC [64].

Концентрация S1P в плазме крови поддерживается на уровне 0,5–1 мкМ за счёт его синтеза эритроцитами, эндотелиальными клетками и печенью, которая синтезирует АроМ, физиологический переносчик S1P на липопротеины высокой плотности (ЛПВП). Концентрация S1P в интерстициальных жидкостях поддерживается на низком наномолярном уровне из-за высокой активности ферментов, расщепляющих S1P (например, сфингозин-1-фосфат лиаза S1PLase) [65].

S1P способен связываться с 5 мембранными рецепторами (S1PRs), принадлежащими к суперсемейству GPCR (табл. 4). Активируемые S1PR сигнальные пути регулируют развитие ЦНС и сердечно-сосудистой системы, репродуктивную функцию, миграцию клеток иммунной системы, адгезию, выживаемость и деление клеток, ответ на стресс и другие процессы. S1P также может регулировать клеточный ответ путём прямого связывания с некоторыми внутриклеточными мишенями, например, с гистондеацетилазами [66]. Подобно фактору роста эндотелия сосудов, S1P может увеличивать проницаемость сосудов за счёт активации рецептора S1P₂ и передачи сигнала через Rho/ROCK/PTEN [67]. S1P также может препятствовать апоптозу путём ингибирования транслокации цитохрома c и Smac/DIABLO 9 из митохондрий в цитоплазму [68].

S1P оказывает влияние на метастазирование, миграцию клеток, ангиогенез и лимфогенез. В активации ангиогенеза и лимфогенеза участвует как S1P, циркулирующий в кровотоке, так и вырабатываемый самой опухолью. Ponnusamy et al. [69] показали, что нейтрализация S1P в кровотоке с использованием антител приводит к подавлению развития метастазов в лёгких. На модели клеток карциномы печени было показано, что S1P может индуцировать метастазирование опухолевых клеток путём установления аутокринной петли MMP-7/синдекан-1/TGF- β 1 [1], а на модели клеток рака яичников было продемонстрировано, что S1P стимулирует хемотаксис и инвазию рецептор-зависимым образом, активируя ERK, AKT и p38 [70]. S1P регулирует способ-

Таблица 4. Рецепторы S1P [44]

Тип	Ген	G-белок	Локализация и функция
S1P ₁	<i>S1PR1</i>	G _{i/o}	экспрессируется нейронами головного мозга, клетками миокарда, селезёнки, почек, мышечной ткани, лейкоцитов, β-клеток островков Лангерганса поджелудочной железы; активация рецепторов S1P ₁ сопровождается замедлением инфильтрации В- и Т-лимфоцитов в ткани, созреванием Т-клеток; в ЦНС рецепторы S1P ₁ стимулируют миграцию нейрональных стволовых клеток; путём активации S1P ₁ регулируется пролиферация клеток эндотелия сосудов, а также формирование гладкомышечного слоя стенок сосудов; при участии рецепторов S1P ₁ регулируется секреция инсулина β-клетками поджелудочной железы
S1P ₂	<i>S1PR2</i>	G _{i/o} , G _q , G _{12/13}	экспрессируется нейронами головного мозга, клетками миокарда, селезёнки, лёгких, печени, почек, мышечной ткани, тимуса; через рецепторы S1P ₂ S1P регулирует пролиферацию эпителиальных клеток, повышает выживаемость кардиомиоцитов после ишемического/реперфузионного повреждения, пролиферацию гепатоцитов, стимулирует дегрануляцию тучных клеток; избыточная активация S1P ₂ -рецепторов приводит к аномальному усилению ангиогенеза
S1P ₃	<i>S1PR3</i>	G _{i/o} , G _q , G _{12/13}	экспрессируется нейронами головного мозга, клетками миокарда, селезёнки, лёгких, печени, почек, мышечной ткани, тестикул и тимуса; активация S1P ₃ -рецепторов стимулирует воспалительные реакции и свёртывание крови, повышает выживаемость кардиомиоцитов после ишемического/реперфузионного повреждения, регулирует восприятие острой механической боли
S1P ₄	<i>S1PR4</i>	G _{i/o} , G _{12/13}	экспрессируется в лейкоцитах и клетках лимфоидной ткани; активация S1P ₄ -рецепторов стимулирует миграцию Т-клеток и секрецию цитокинов
S1P ₅	<i>S1PR5</i>	G _q , G _{12/13}	экспрессируется в клетках головного мозга, селезёнки и кожи, NK-клетках; активация S1P ₅ -рецепторов в головном мозге ингибирует миграцию клеток-предшественников олигодендроцитов и повышает выживаемость олигодендроцитов

ность клеток к миграции путём перераспределения актина от фокальных контактов к складкам мембраны (ламеллоподиям). Стимуляция клеток MCF-7 S1P перераспределяет актин в складках мембраны и способствует миграции клеток, тогда как снижение уровня S1P восстанавливает контакты актинсодержащих фокусов адгезии и предотвращает миграцию клеток [66]. S1P стимулирует миграцию клеток MDA-MB-231 рака молочной железы и повышает их метастатическую активность [71].

S1P синтезируется непосредственно из сфингозина (Sph) при помощи сфингозинкиназ (SphKase), которые переносят остаток фосфорной кислоты от молекулы АТФ на гидроксильную группу C1 Sph. Sph, в свою очередь, как описано ниже, образуется преимущественно в процессе катаболизма SM под действием SMase и церамидазы (CERase) [44]. Два гена человека, *SPHK1* и *SPHK2*, кодируют

SphKase1 и SphKase2, каждая из которых обладает рядом сплайс-вариантов. Хотя SphKase1 и SphKase2 существенно различаются по размеру, они имеют высокую степень сходства полипептидных последовательностей, причём почти вся полипептидная последовательность SphKase1 совпадает с участками более крупного SphKase2. Однако N-концы двух белков различаются, и SphKase2 обладает богатой пролином полипептидной вставкой в центральной области своей последовательности, которая отличается от SphKase1 и от любого другого известного белка [72]. Характеристики SphKase организма человека представлены в табл. 5.

Во многих опухолях обнаружена повышенная активность SphKase1, что обуславливает повышение уровня S1P. Так, повышенная экспрессия транскрипта мРНК *SPHK1* и/или белка SphKase1 наблюдается при раке желудка,

Таблица 5. SphKase организма человека [73–76]

Фермент	Ген	Изоформы	Внутриклеточная локализация	Субстрат	Экспрессия
SphKase1	<i>SPHK1</i>	SphKase1a SphKase1b SphKase1c	преимущественно цитоплазма (способна перемещаться к плазматической мембране при активации пролиферативных сигнальных путей)	преимущественно Sph, в меньшей степени — сфинганин	все ткани; широко экспрессируется в печени, почках, сердце и скелетных мышцах у взрослых; экспрессируется в коре головного мозга (на уровне белка)
SphKase2	<i>SPHK2</i>	SphKase2a, SphKase2-S, SphKase2b/-L, SphKase2c, SphKase2d	преимущественно ядро и цитоплазма; перемещается в ER, митохондрии (зависит от типа клеток); ингибирует синтез ДНК и регулирует активность HDAC1/2	Sph, фитоSph и DhSph	в основном экспрессируется в почках, печени и мозге взрослых; экспрессируется в коре головного мозга и гиппокампе (на уровне белка)

Примечание. Названия изоформ, использованные в таблице, представлены согласно GenBank и Uniprot. Данные о количестве изоформ SphKase2 разнятся (5 или 7), не все из них подтверждены экспериментально.

лёгких, головного мозга, толстой кишки [77]. При этом метастатический рак толстой кишки имеет более высокую экспрессию *SPHK1*, чем неметастатическая форма [78]. Высокая опухолевая экспрессия *SPHK1* также коррелирует с плохой выживаемостью и индукцией устойчивости к тамоксифену у пациентов с эстрогенчувствительным раком молочной железы [66].

Функция SphKase2, по-видимому, более сложная. Ранние исследования показали, что избыточная экспрессия *SPHK2* приводит к подавлению роста клеток и усиливает апоптоз, предполагая, что, хотя и SphKase2, и SphKase1 используют один и тот же физиологический субстрат и генерируют один и тот же продукт, SphKase2 может играть роль, противоположную роли SphKase1. Эта проапоптотическая роль SphKase2 подтверждается более поздними исследованиями, демонстрирующими, что мезангиальные Sphk2^{-/-}-клетки мышей более устойчивы к апоптозу, индуцированному стауропорином, по сравнению с клетками дикого типа или Sphk1^{-/-}-клетками. Более того, подавление экспрессии эндогенной SphKase2 в клетках HEK293 блокирует апоптоз, индуцированный ФНО-α. Вместе с тем, однако, SphKase2 может играть антиапоптотическую роль: подавление экспрессии *SPHK2* или нацеливание на активность SphKase2 с помощью специфичных для изоформы ингибиторов может усиливать апоптоз и повышать чувствительность опухолевых клеток к химиотерапии [72].

СВЯЗЬ АКТИВНОСТИ ФЕРМЕНТОВ РАСПАДА СФИНГОЛИПИДОВ С ОПУХОЛЕВОЙ ПРОГРЕССИЕЙ

Распад цереброзидов. Продуктами реакции гидролиза цереброзидов являются церамиды и соответствующие моносахариды — галактоза или глюкоза. Эти реакции катализируются, соответственно, галактозилцерамидазой (GalCERase) и глюкозилцерамидазами (GluCERase) [44].

В ряде работ показано снижение активности GalCERase в опухолевых клетках, в том числе за счёт гипоксипрессии гена *GALC*. Так, в литературе имеются данные о снижении экспрессии гена *GALC* при раке головы и шеи [39, 79], лёгких [79], носоглотки [80]. В исследованиях Zhao et al. [80] также было показано, что более высокая экспрессия *GALC* в клетках CNE-2Z снижала пролиферацию, миграцию клеток и способность к метастазированию по сравнению с контролем.

Причиной подавления транскрипции гена *GALC* может быть связывание ингибирующих факторов транскрипции с соответствующей промоторной областью. Ген *GALC* расположен на хромосоме 14q3 и имеет сигнальные последовательности, чувствительные к факторам транскрипции SP1 (5'-CCCGCC-3'), YY1 (5'-AAATGG-3') и AP2 (5'-GCCTGCAGGC-3') [81]. Из перечисленных выше факторов транскрипции наиболее

Таблица 6. GluCERase организма человека [86]

Фермент	Ген	Внутриклеточная локализация	Субстрат	Экспрессия
Кислая GluCERase	<i>GBA1</i>	лизосомальная мембрана	GluCer; GluSph	все ткани
Нелизосомальная GluCERase	<i>GBA2</i>	ER, Гольджи, плазматическая мембрана	конъюгаты желчных кислот; GluCer	мозг, сердце, скелетные мышцы, почки и плацента
Цитоплазматическая GluCERase	<i>GBA3</i>	цитоплазма	флавоноидные гликозиды; C6-NBD-GlcCer	печень, тонкая кишка, селезёнка, почки

Таблица 7. SMase организма человека [87–93]

Фермент	Ген	Внутриклеточная локализация	Субстрат	Экспрессия
Кислая SMase	<i>SMPD1</i>	лизосомы, мембранные рафты; цитоплазма (стимулированная секреция)	Sph, фосфатидилхолин, фосфатидилглицерол	повсеместно
Нейтральная SMase	<i>SMPD2</i>	плазматическая мембрана, мембраны ER, аппарата Гольджи и ядра	Sph, лизофосфатидилхолин	повсеместно
Щелочная SMase	<i>ENPP7</i>	плазматическая мембрана, мембрана энтероцитов тонкой кишки	Sph, лизофосфатидилхолин, фактор активации тромбоцитов	обнаруживается в толстой кишке (на уровне белка); экспрессируется в двенадцатиперстной кишке, тощей кишке и печени; на низких уровнях — в подвздошной кишке; очень низкая экспрессия — в пищеводе, желудке и толстой кишке

вероятным ингибитором представляется YY1, роль которого в подавлении транскрипции ряда генов уже описана в литературе [39]. Так, в работах Sui et al. [82] и Yakovleva et al. [83] описано ингибирующее действие YY1 на транскрипцию гена, кодирующего p53. Другим возможным механизмом подавления транскрипции гена *GALC* является гиперметилирование промоторного участка гена [79].

Недавние исследования показали, что GalCERase может оказывать и противоположное влияние на рост и дифференцировку опухолей. Это ставит под сомнение однозначную оценку его вклада в метаболизм сфинголипидов в раковых клетках и его роль в прогрессировании опухоли [84, 85]. Так, Belleri et al. [85] в экспериментах на клетках меланомы мыши B16-F10 и человека A2058 показали, что подавление GalCERase приводило к активации *SMPD3*, который кодирует SMase, образующую Cer, что в итоге приводило к повышению

уровня Cer и торможению роста, подвижности, инвазивной способности клеток меланомы, а также метастатической активности клеток B16-F10 при трансплантации сингенным мышам или эмбрионам *Danio rerio*. Активация GalCERase оказывала противоположное действие. В подтверждение полученных результатов авторы приводят данные о прогрессивном увеличении экспрессии *GALC* в образцах кожи человека от обыкновенных невусов до меланомы стадии IV с пропорциональным снижением уровня *SMPD3* и Cer.

Вклад GluCERase (табл. 6) в рост, пролиферацию и метастазирование опухолевых клеток существенно ниже, чем GalCERase.

В литературе встречаются упоминания, что болезнь Гоше, развитие которой связано с дефицитом GluCERase, коррелирует со случаями миеломной болезни, лейкозов, глиобластомы, рака лёгких и гепатоцеллюлярной карциномы, хотя причины корреляции в на-

стоящее время окончательно не ясны. Однако только часть исследователей связывает развитие указанных опухолей с дефицитом самого фермента, а другая часть — с терапией, применяемой при болезни Гоше [86].

Распад сфингомиелинов. Ключевые ферменты катаболизма сфингомиелинов — сфингомиелиназы (SMase) — принадлежат к семейству фосфодиэстераз, схожих по механизму катализа с фосфолипазами C. Под действием SMase из SM образуются Cer и фосфохолин. Охарактеризованы несколько различных изоформ SMase человека, отличающихся оптимумом pH и, следовательно, локализацией в клетке; кроме того, существуют Mg^{2+} - или Zn^{2+} -зависимые формы и соответственно формы независимые от этих ионов (табл. 7) [44, 87, 88].

Основной механизм противоопухолевой активности SMase связан с их участием в образовании Cer, обладающего способностью подавлять пролиферацию опухолевых клеток. Высокая активность SMase приводит к повышению уровня Cer, а снижение активности — к его уменьшению. Изменение активности SMase также влияет на структуру и функции мембран. Около 70% всей клеточной SMase расположено в липидных рафтах. Расщепление под действием SMase сфингомиелинов плазматической мембраны увеличивает текучесть мембраны и влияет на распределение холестерина в клетках, в частности, образующийся Cer вытесняет холестерин из мембранных рафтов [87, 94]. Кислая SMase, полученная из тромбоцитов, вовлечена в стимуляцию клеточной адгезии и метастазирования меланомы. Кроме того, предполагается, что в эндотелиальных клетках фермент играет ключевую роль в опухолевом ангиогенезе, поскольку было показано, что SMase опосредует чувствительность к антиангиогенной терапии путём повышения уровня Cer [95].

Роль SMase в апоптотической гибели опухолевых клеток была доказана ещё в 1994 г., когда Jarvis et al. [96] сообщили о Cer-индуцированном апоптозе в лейкозных клеточных линиях человека, включая HL-60 и U937, и мышинной фибросаркомы L929/LM и WENI 164/13, вызванном активацией SMase под действием ФНО- α .

В ряде работ продемонстрировано снижение активности SMase в опухолевых клетках. Эпигенетический анализ показал, что ген нейтральной SMase (nSMase) гиперметилирован и, следовательно, экспрессия его снижена в клеточных линиях рака молочной железы [89], тройного негативного рака молочной железы MDA-MB-231 [87], гепатоцеллюлярной кар-

циномы [91]. В клеточной линии MCF7 указанный ген не был гиперметилирован, однако активность nSMase была снижена, из чего авторы делают вывод, что экспрессия данного гена в этих клетках регулируется иным способом, например, прямым действием на ацетилирование гистонов [90]. Помимо работ по изучению экспрессии генов, кодирующих SMase, имеются исследования, косвенно доказывающие изменение активности SMase в опухолевых клетках. Так, Kim et al. [92] идентифицировали точечные мутации в гене, кодирующем nSMase2, в 5% образцов острых миелобластных лейкозов и 6% образцов острых лимфобластных лейкозов. Хотя функциональные последствия большинства из них остаются неясными, две из мутаций привели к снижению стабильности и неправильной локализации фермента. В этом же исследовании была показана делеция в гене, кодирующем nSMase, в клетках остеосаркомы мыши F4328.

Механизм действия ряда противоопухолевых агентов включает активацию SMase. Так, в работе Aslan et al. [97] было показано, что тимохинон индуцирует апоптоз SMase в клетках рака молочной железы MCF-7 и HepG2 путём активации nSMase и связанного с этим повышения уровня Cer. Аналогичный механизм Cer-индуцированного апоптоза в клетках LA-N-5 нейробластомы человека за счёт активации nSMase под действием стауропорина описан в работе Kilkus et al. [98]. В работе Rotolo et al. [99] было показано, что обработка клеток Jurkat УФ-светом приводит к переносу секреторной формы aSMase в липидный микродомен и образованию платформ, богатых Cer, что активирует апоптоз. Ferranti et al. [100] показали, что активация и секреция aSMase под действием УФ-света происходит посредством кальций-зависимого слияния лизосом с плазматической мембраной. В работе Clarke et al. [101] было показано, что противоопухолевое действие доксорубина связано с активацией промотора гена *SMPD2*, что активирует синтез фермента и увеличивает количество Cer. Активность SMase зависит от многих факторов и усиливается под действием ФНО- α , 1,25-дигидроксикальциферола, интерферона гамма (ИФН γ), фактора роста нервов, нагревания, ионизирующего облучения, фенретионида, арабинозилцитозина [45, 102].

Распад церамидов. Избыточное количество Cer опасно для клетки, поэтому они быстро гидролизуются при участии CERase (табл. 8). Продуктами реакции гидролиза являются свободный аминоксипит (Sph и его аналоги),

Таблица 8. CERase организма человека [103, 106]

Фермент	Ген	Внутриклеточная локализация	Субстрат	Экспрессия
Кислая CERase	<i>ASAH1</i>	лизосомы	ненасыщенные церамиды с остатками жирных кислот с 6–16 атомами С	преимущественно в сердце и почках
Нейтральная CERase	<i>ASAH2</i>	аппарат Гольджи и внутренняя сторона цитоплазматической мембраны	преимущественно церамиды с остатками жирных кислот с 16–18 атомами С	преимущественно в клетках эпителия почечных канальцев, тонкой и толстой кишки, в гепатоцитах
Щелочные CERase	<i>ACER1-3</i>	ER, аппарат Гольджи	Сег с ненасыщенной очень длинной ацильной цепью	<i>ACER1</i> – преимущественно кожа; <i>ACER2</i> – преимущественно плацента; <i>ACER3</i> – повсеместно

а также свободные жирные кислоты. Катаболизм Сег при помощи CERase – единственный способ получения свободного Sph в клетке. Он (как и другие сфингоидные основания) может выходить из лизосомы и повторно использоваться для синтеза Сег при помощи CERSase либо фосфорилироваться с образованием S1P [44, 103, 104].

Снижение уровня эндогенных Сег и активация синтеза S1P, опосредованные высокой активностью CERase, переводят сфинголипидный баланс в состояние, способствующее выживанию клеток [105].

Из разных типов CERase основную роль в развитии и прогрессировании рака играет кислая CERase (aCERase). Она высоко экспрессируется в солидных опухолях предстательной железы, меланомы и молочной железы, а также при лейкозах [105]. Вместе с тем в других исследованиях показано снижение уровня aCERase в клетках опухолей щитовидной железы [106].

Высокая активность кислой CERase и обусловленное этим снижение уровня Сег могут быть причиной устойчивости к химиотерапии. Так, снижение уровня Сег, обусловленное гиперэкспрессией *ASAH1*, связывают с резистентностью к цисплатину [107].

Распад сульфатидов. Дегградация сульфатидов опосредуется лизосомальной арилсульфатазой А.

Семейство ARSase человека состоит из 11 членов: А, В, С, D, E, F, G, H, I, J и K. ARSase человека А (ARSaseA) и В (ARSaseB) присутствуют в лизосомах, ARSaseC является микросомальным белком, а арилсульфатазы D, F, H, J и K локализованы в мембране ER.

ARSaseE присутствует в аппарате Гольджи. ARSaseG встречается как в ER, так и в лизосомах. ARSaseI содержится в ER, но также может секретироваться во внеклеточную среду. Все члены семейства имеют 20–60% аминокислотную гомологию [108].

Действие ARSaseA реализуется при участии сапозина В (SapB), который извлекает сульфатиды из мембран и тем самым делает его доступным для ARSaseA. Альтернативный сульфатазо-независимый путь дегградации сульфатида был показан в клеточной линии нейробластомы, где наблюдалась прямая генерация Сег из сульфатида без предварительного десульфатирования [109].

Накопление сульфатидов при недостатке ARSaseA или мутации в гене, кодирующем SapB, связаны с демиелинизацией и метахроматической лейкодиistroфией, смертельным неврологическим заболеванием. В целом, накопленные данные указывают на то, что изменение синтеза сульфатидов оказывает значительное влияние на генерацию нейрональных дефектов [51].

ARSase активно используется в экспериментах по изучению роли сульфатидов в метастазировании. Так, в адгезии *in vitro* активированных тромбоцитов, экспрессирующих Р-селектин к клеткам MC38 рака толстой кишки мыши, участвуют исключительно продуцируемые этими клетками сульфатиды. Взаимодействие с тромбоцитами наблюдалось *in vivo* после того, как клетки MC38 трансплантировали мышам: уже через 30 мин после внутривенного введения опухолевых клеток обнаруживались их агрегаты с тромбоцитами. На специфический вклад сульфатидов

Таблица 9. Основные ферменты, участвующие в деградации S1P [44, 116]

Фермент	Ген	Внутриклеточная локализация	Субстрат	Экспрессия
S1Pase 1	<i>SGPP1</i>	мембрана ER	S1P, DhS1P и фитоS1P	повсеместно
S1Pase 2	<i>SGPP2</i>	мембрана ER	S1P, DhS1P	сильно выражена в почках и сердце; менее выражена в головном мозге, толстой и тонкой кишке, лёгких
S1PLase	<i>SGPL1</i>	мембрана ER	S1P	повсеместно; высокие уровни обнаружены в печени, тонкой кишке и тимусе; более низкие — в почках, лёгких, миокарде, селезёнке и головном мозге; обнаружена в желудке, яичках и скелетных мышцах
Лизофосфолипид фосфатаза 3	<i>PLPP3</i>	плазматическая мембрана, ER, мембрана аппарата Гольджи	лизофосфатидные кислоты, фосфатидные кислоты, S1P, C1P, пирогосфат диацилглицерола и др.	повсеместно; высокие уровни — в миокарде и плаценте

в образование агрегатов клетками рака толстой кишки указывают контрольные эксперименты, в которых было показано, что клетки MC38, обработанные ARSase для удаления сульфатных групп, теряют способность к метастазированию [53].

ARSaseA используется для десульфатирования; так, для клеток карциномы толстой кишки мыши MC38 метаболическое ингибирование сульфатирования путём обработки клеток ARSaseA приводит к снижению связывания Р-селектина, что, в свою очередь, подавляет развитие метастазов в лёгких мышечей. Высокая концентрация сульфатидов на поверхности раковых клеток, возможно, служит лигандом для Р-селектина, способствуя распространению метастазов. Связь между механизмами опухолевой прогрессии и повышенной экспрессией сульфатида остаётся пока неизвестной [110, 111].

Распад церамид-1-фосфата. Дефосфорилирование C1P может осуществляться под действием ряда фосфатаз. C1P-фосфатаза катализирует отщепление остатка фосфорной кислоты от C1P с образованием церамида. C1P-фосфатаза, которой богаты синапсомы мозга и фракции плазматической мембраны печени, по-видимому, отличается от фосфатазы, которая гидролизует фосфатидную кислоту (PA), PA-фосфогидролазы. Тем не менее

C1P также может быть преобразован в церамид под действием PA-фосфогидролазы, которая расположена в плазматической мембране клеток. Этот фермент принадлежит к семейству, состоящему по крайней мере из трёх фосфатаз млекопитающих, расщепляющих фосфаты разных липидов (LPP). LPP регулируют выживаемость клеток, контролируя уровни внутриклеточного пула PA и S1P, а также регулируют инфильтрацию лейкоцитов и воспаление дыхательных путей. Дефосфорилирование C1P является способом ослабления/инактивации его регуляторных эффектов, хотя образованный в результате церамид потенциально может нанести вред клеткам. Контроль уровней церамида и C1P скоординированным действием CerKase и C1P-фосфатазы может иметь решающее значение для метаболических или сигнальных путей, которые регулируются этими двумя сфинголипидами [112–115].

Распад сфингозин-1-фосфата. Катаболизм S1P внутри клеток происходит при помощи фосфатаз и лиазы сфингозин-1-фосфата (S1Pase и S1PLase соответственно) (табл. 9) [116].

S1Pase имеют высокую гомологию и вместе составляют семейство SPP. Члены семейства SPP обладают достаточно узкой субстратной специфичностью и дефосфорилируют только S1P, DhS1P и фитоS1P. Они являются интегральными мембранными белками, лока-

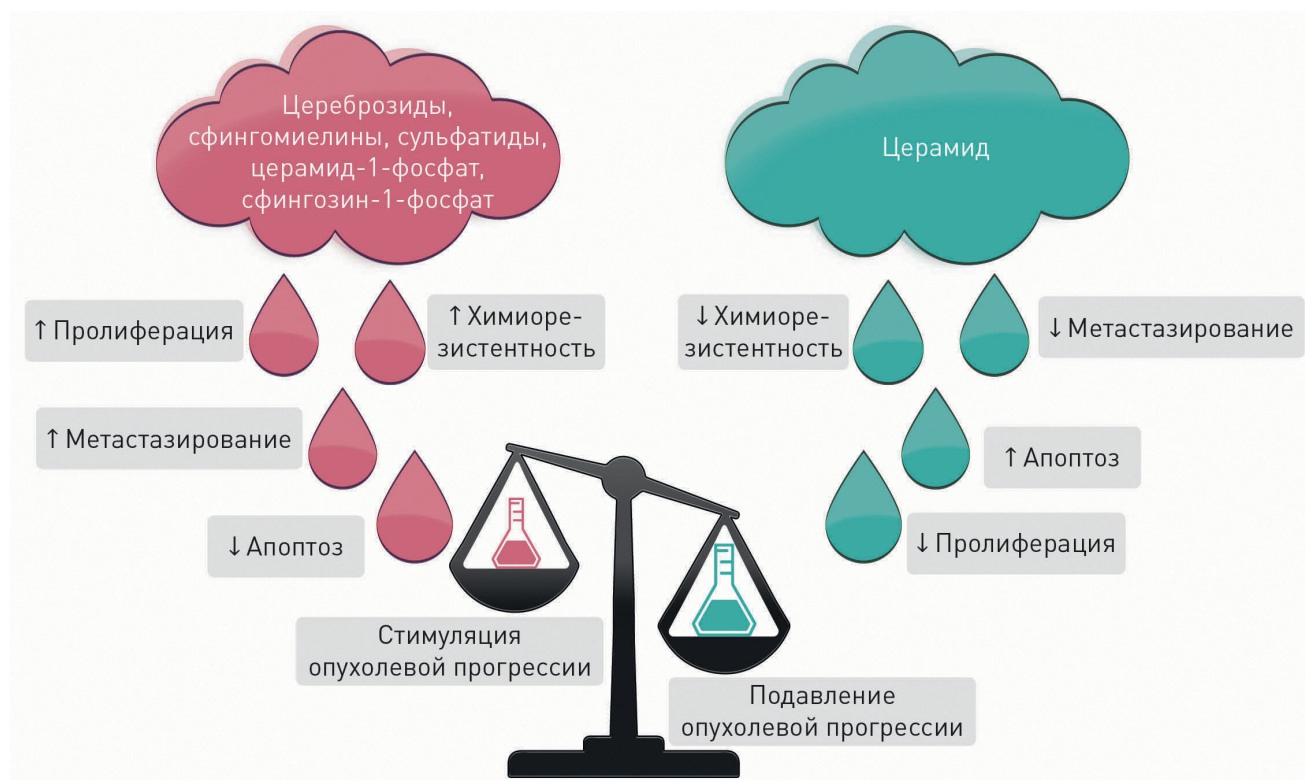


Рис. 3. Вклад различных сфинголипидов в стимуляцию и подавление опухолевой прогрессии

лизованными в ER, участвуют в регуляции внутриклеточных концентраций S1P и могут пополнять пул свободного Sph в клетке [44, 116].

Избыток S1P в плазме крови расщепляется на плазматической мембране гепатоцитов лизофосфолипидфосфатазой 3, относящейся к семейству LPP [44, 116].

Под действием другого фермента, S1PLase, S1P распадается на этаноламин-1-фосфат и альдегид C16 (гексадеценаль). В условиях живой клетки реакция, катализируемая S1PLase, фактически необратима, поэтому катаболизм S1P по этому пути является внутриклеточным механизмом элиминации сфинголипидов [42].

Показано, что S1PLase участвует в пролиферации клеток как через GPR55-зависимый, так и через GPR55-независимый пути [117]. Несмотря на наблюдения изменённых уровней экспрессии S1PLase в опухолевых тканях человека, роль S1PLase в патогенезе рака ещё не полностью выяснена [117]. Так, активность S1PLase повышена во многих опухолевых клетках, в частности, при раке яичников [118]. В клетках гепатоцеллюлярной карциномы [119] и рака толстой кишки [120], несмотря на повышенную активность SphKase, уровень S1P не был увеличен или даже частично снижался. Вероятнее всего, это связано с повышенной активностью S1PLase, утилизи-

рующей образующийся S1P [117]. При этом в других исследованиях было показано, что активность S1PLase была понижена при раке толстой кишки [121].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сфингозин-1-фосфат, церамид-1-фосфат, церамид, дицидидроцерамид и другие сфинголипиды — основные участники сфинголипидного цикла, нарушение баланса которого может привести к гибели или неконтролируемой пролиферации клетки (рис. 3). Действие церамида, как правило, опосредует остановку или торможение клеточного цикла или гибель клеток в ответ на клеточный стресс, тогда как сфингозин-1-фосфат, церамид-1-фосфат, сфингомиелины, цереброзиды и сульфатиды отвечают за выживание и пролиферацию клеток. Взаимопревращение этих метаболитов под действием ряда важнейших ферментов обеспечивает возможность тонкой внутриклеточной регуляции.

На основании анализа существующих данных можно сформулировать следующие основные особенности метаболизма сфинголипидов в опухолевых клетках.

- Для опухолевых клеток, в целом, характерно снижение содержания ферментов,

участвующих в синтезе Cer, и их пониженная активность, а также повышение содержания фосфорилированных Cer, Sph и их производных. Это обеспечивает благоприятные условия для пролиферации опухолевых клеток и повышает их выживаемость.

- Для отдельных типов опухолевых клеток наблюдается повышенное содержание сульфатидов на поверхности мембран, что способствует развитию и распространению метастазов.
- Большинство опухолевых клеток характеризуется повышенным содержанием S1P и C1P; высокая концентрация этих фосфатов способствует активации клеточной пролиферации, стимулирует метастазирование. В случае с S1P — во многом благодаря активации ангиогенеза.
- Изменение баланса DhCer/Cer в пользу первого приводит к активной клеточной пролиферации и развитию метастазов во многих типах опухолей. Изменение баланса в пользу Cer оказывает противоположный эффект.
- Для всех опухолевых клеток изменение состава клеточной мембраны как результат деградации обычных липидов приводит к перестройке отдельных участков мембраны, включая рафты, что ведёт к «выпадению» из мембраны специфических рецепторов. Такого рода перестройки приводят к ингибированию апоптоза и активной пролиферации.

Очевидно, что структуры сфинголипидов очень сложны и разнообразны, так же, как и спектр их функций. Развитие липидомики и биоаналитических технологий с каждым днём расширяет наши представления об этом классе соединений и их производных, хотя по-прежнему отсутствуют чёткие представ-

ления о роли отдельных молекул и механизме их участия в опухолевой прогрессии. С одной стороны, многое известно о синтезе и распаде сфинголипидов, с другой — полное понимание способов регуляции всё ещё не сформировано. Экспериментальная работа в этой области ведёт к открытию новых изоформ уже известных ферментов, участвующих в синтезе и распаде сфинголипидов. Открытие белков-переносчиков сфинголипидов объяснило современную модель невезикулярного транспорта этих молекул. Эти белки, вероятно, являются лишь первыми представителями большого класса белков-переносчиков сфинголипидов, регулирующих транспорт в определённые клеточные компартменты, и их участие в регуляции может оказаться чрезвычайно существенным. Требуется активная исследовательская работа, чтобы понять, как согласуются действия различных ферментов и транспортных белков, что определяет сфинголипидный состав плазматической мембраны и субклеточных оргanelл, какие факторы вызывают дисбаланс и приводят к развитию и прогрессии опухолей.

Вклад авторов. В.С. Покровский — концепция и руководство работой, редактирование текста статьи; В.И. Иванова-Радкевич, О.М. Кузнецова — написание текста статьи, редактирование текста статьи.

Финансирование. Работа выполнена в рамках госзадания РУДН Министерства образования и науки № 075-01551-23-00 (FSSF-2023-0006).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соблюдение этических норм. Для подготовки настоящей статьи не проводились какие-либо исследования с участием людей или животных.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Li, R. Z., Wang, X. R., Wang, J., Xie, C., Wang, X. X., Pan, H. D., Meng, W. Y., Liang, T. L., Li, J. X., Yan, P. Y., Wu, Q. B., Liu, L., Yao, X. J., and Leung, E. L. (2022) The key role of Sphingolipid metabolism in cancer: New therapeutic targets, diagnostic and prognostic values, and anti-tumor immunotherapy resistance, *Front. Oncol.*, **27**, 941643, doi: 10.3389/fonc.2022.941643.
2. Lin, M., Li, Y., Wang, S., Cao, B., Li, C., and Li, G. (2022) Sphingolipid metabolism and signaling in lung cancer: a potential therapeutic target, *J. Oncol.*, **28**, 9099612, doi: 10.1155/2022/9099612.
3. Pal, P., Atilla-Gokcumen, G.E., and Frasier, J. (2022) Emerging roles of ceramides in breast cancer biology and therapy, *Int. J. Mol. Sci.*, **23**, 11178, doi: 10.3390/ijms231911178.
4. Perez-Farah, A., López-Sánchez, R. D. C., Villela-Martínez, L. M., Ortiz-López, R., Beltrán, B. E., and Hernández-Hernández, J. A. (2022) Sphingolipids and lymphomas: a double-edged sword, *Cancers (Basel)*, **14**, 2051, doi: 10.3390/cancers14092051.
5. Byrne, F. L., Olzomer, E. M., Lohies, N., Hoehn, K. L., and Wegner, M. S. (2022) Update on glycosphingolipids abundance in hepatocellular car-

- cinoma, *Int. J. Mol. Sci.*, **23**, 4477, doi: 10.3390/ijms23094477.
6. Zaibaq, F., Dowdy, T., and Larion, M. (2022) Targeting the sphingolipid rheostat in gliomas, *Int. J. Mol. Sci.*, **23**, 9255, doi: 10.3390/ijms23169255.
 7. Sukocheva, O. A., Furuya, H., Ng, M. L., Friedemann, M., Menschikowski, M., Tarasov, V. V., Chubarev, V. N., Klochov, S. G., Neganova, M. E., Mangoni, A. A., Aliev, G., and Bishayee, A. (2020) Sphingosine kinase and sphingosine-1-phosphate receptor signaling pathway in inflammatory gastrointestinal disease and cancers: a novel therapeutic target, *Pharmacol. Ther.*, **207**, 107464, doi: 10.1016/j.pharmthera.2019.107464.
 8. Camacho, L., Ouro, A., Gomez-Larrauri, A., Carracedo, A., and Gomez-Muñoz, A. (2022) Implication of ceramide kinase/C1P in cancer development and progression, *Cancers (Basel)*, **14**, 227, doi: 10.3390/cancers14010227.
 9. Belleri, M., Chioldelli, P., Corli, M., Capra, M., and Presta, M. (2022) Oncosuppressive and oncogenic activity of the sphingolipid-metabolizing enzyme β -galactosylceramidase, *Biochim. Biophys. Acta Rev. Cancer*, **1877**, 188675, doi: 10.1016/j.bbcan.2021.188675.
 10. Ogretmen, B. (2017) Sphingolipid metabolism in cancer signalling and therapy, *Nat. Rev. Cancer*, **18**, 33–50, doi: 10.1038/nrc.2017.96
 11. Zelnik, I. D., Rozman, B., Rosenfeld-Gur, E., Bendor, S., and Futerman, A. H. (2019) A stroll down the CerS lane, *Adv. Exp. Med. Biol.*, **1159**, 49–63, doi: 10.1007/978-3-030-21162-2_4.
 12. Stiban, J., Tidhar, R., and Futerman, A. H. (2010) Ceramide synthases: roles in cell physiology and signaling, *Adv. Exp. Med. Biol.*, **688**, 60–71, doi: 10.1007/978-1-4419-6741-1_4.
 13. Stiban, J., Fistere, D., and Colombini, M. (2006) Dihydroceramide hinders ceramide channel formation: implications on apoptosis, *Apoptosis*, **11**, 773–780, doi: 10.1007/s10495-006-5882-8.
 14. Lachkar, F., Ferré, P., Foufelle, F., and Papaioannou, A. (2021) Dihydroceramides: their emerging physiological roles and functions in cancer and metabolic diseases, *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, **320**, E122–E130, doi: 10.1152/ajpendo.00330.2020.
 15. Zheng, W., Kollmeyer, J., Symolon, H., Momin, A., Munter, E., Wang, E., Kelly, S., Allegood, J. C., Liu, Y., Peng, Q., Ramaraju, H., Sullards, M. C., Cabot, M., and Merrill, A. H., Jr (2006) Ceramides and other bioactive sphingolipid backbones in health and disease: lipidomic analysis, metabolism and roles in membrane structure, dynamics, signaling and autophagy, *Biochim. Biophys. Acta*, **1758**, 1864–1884, doi: 10.1016/j.bbamem.2006.08.009.
 16. Breen, P., Joseph, N., Thompson, K., Kraveka, J. M., Gudz, T. I., Li, L., Rahmaniyan, M., Bielawski, J., Pierce, J. S., Van Buren, E., Bhatti, G., and Separovic, D. (2013) Dihydroceramide desaturase knockdown impacts sphingolipids and apoptosis after photodamage in human head and neck squamous carcinoma cells, *Anticancer Res.*, **33**, 77–84.
 17. Casasampere, M., Ordoñez, Y. F., Pou, A., and Casas, J. (2016) Inhibitors of dihydroceramide desaturase 1: therapeutic agents and pharmacological tools to decipher the role of dihydroceramides in cell biology, *Chem. Phys. Lipids*, **197**, 33–44, doi: 10.1016/j.chemphyslip.2015.07.025.
 18. Guo, W., Zhang, C., Feng, P., Li, M., Wang, X., Xia, Y., Chen, D., and Li, J. (2021) M6A methylation of DEGS2, a key ceramide-synthesizing enzyme, is involved in colorectal cancer progression through ceramide synthesis, *Oncogene*, **40**, 5913–5924, doi: 10.1038/s41388-021-01987-z.
 19. Hernández-Tiedra, S., Fabriàs, G., Dávila, D., Salanueva, Í. J., Casas, J., Montes, L. R., Antón, Z., García-Taboada, E., Salazar-Roa, M., Lorente, M., Nylandsted, J., Armstrong, J., López-Valero, I., McKee, C. S., Serrano-Puebla, A., García-López, R., González-Martínez, J., Abad, J. L., Hanada, K., Boya, P., and Velasco, G. (2016) Dihydroceramide accumulation mediates cytotoxic autophagy of cancer cells via autolysosome destabilization, *Autophagy*, **12**, 2213–2229, doi: 10.1080/15548627.2016.1213927.
 20. Grassme, H., Jekle, A., Riehle, A., Schwarz, H., Berger, J., Sandhoff, K., Kolesnick, R., and Gulbins, E. (2001). CD95 signaling via ceramide-rich membrane rafts, *J. Biol. Chem.*, **276**, 20589–20596, doi: 10.1074/jbc.M101207200.
 21. Crivelli, S. M., Giovagnoni, C., Zhu, Z., Tripathi, P., Elsherbini, A., Quadri, Z., Pu, J., Zhang, L., Ferko, B., Berkes, D., Spassieva, S. D., Martinez-Martinez, P., and Bieberich, E. (2022) Function of ceramide transfer protein for biogenesis and sphingolipid composition of extracellular vesicles, *J. Extracell. Vesicles*, **11**, e12233, doi: 10.1002/jev2.12233.
 22. Giussani, P., Colleoni, T., Brioschi, L., Bassi, R., Hanada, K., Tettamanti, G., Riboni, L., and Viani, P. (2008) Ceramide traffic in C6 glioma cells: evidence for CERT-dependent and independent transport from ER to the Golgi apparatus, *Biochim. Biophys. Acta*, **1781**, 40–51, doi: 10.1016/j.bbalip.2007.11.002.
 23. Chen, W., Wu, C., Chen, Y., Guo, Y., Qiu, L., Liu, Z., Sun, H., Chen, S., An, Z., Zhang, Z., Li, Y., and Li, L. (2021) Downregulation of ceramide synthase 1 promotes oral cancer through endoplasmic reticulum stress, *Int. J. Oral Sci.*, **13**, 10, doi: 10.1038/s41368-021-00118-4.
 24. Fekry, B., Jeffries, K. A., Esmailniakooshkghazi, A., Ogretmen, B., Krupenko, S. A., and Krupenko, N. I. (2016) CerS6 is a novel transcriptional target of p53 protein activated by non-genotoxic stress, *J. Biol. Chem.*, **291**, 16586–16596, doi: 10.1074/jbc.M116.716902.
 25. White-Gilbertson, S., Mullen, T., Senkal, C., Lu, P., Ogretmen, B., Obeid, L., and Voelkel-Johnson, C.

- (2009) Ceramide synthase 6 modulates TRAIL sensitivity and nuclear translocation of active caspase-3 in colon cancer cells, *Oncogene*, **28**, 1132-1141, doi: 10.1038/onc.2008.468.
26. Jensen, S. A., Calvert, A. E., Volpert, G., Kouri, F. M., Hurley, L. A., Luciano, J. P., Wu, Y., Chalastanis, A., Futerman, A. H., and Stegh, A. H. (2014) Bcl2L13 is a ceramide synthase inhibitor in glioblastoma, *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, **111**, 5682-5687, doi: 10.1073/pnas.1316700111.
 27. Chen, H., He, B., and Ke, F. (2022) Ceramide synthase 6 mediates triple-negative breast cancer response to chemotherapy through RhoA- and EGFR-mediated signaling pathways, *J. Breast Cancer*, **25**, 500-512, doi: 10.4048/jbc.2022.25.e47.
 28. Senkal, C. E., Ponnusamy, S., Manevich, Y., Meyers-Needham, M., Saddoughi, S. A., Mukhopadhyay, A., Dent, P., Bielawski, J., and Ogretmen, B. (2011) Alteration of ceramide synthase 6/C16-ceramide induces activating transcription factor 6-mediated endoplasmic reticulum (ER) stress and apoptosis via perturbation of cellular Ca^{2+} and ER/Golgi membrane network, *J. Biol. Chem.*, **286**, 42446-42458, doi: 10.1074/jbc.M111.287383.
 29. Schiffmann, S., Sandner, J., Birod, K., Wobst, I., Angioni, C., Ruckhäberle, E., Kaufmann, M., Ackermann, H., Lötsch, J., Schmidt, H., Geisslinger, G., and Grösch, S. (2009). Ceramide synthases and ceramide levels are increased in breast cancer tissue, *Carcinogenesis*, **30**, 745-752, doi: 10.1093/carcin/bgp061.
 30. Karahatay, S., Thomas, K., Koybasi, S., Senkal, C. E., Elojeimy, S., Liu, X., Bielawski, J., Day, T. A., Gillespie, M. B., Sinha, D., Norris, J. S., Hannun, Y. A., and Ogretmen, B. (2007) Clinical relevance of ceramide metabolism in the pathogenesis of human head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC): attenuation of C(18)-ceramide in HNSCC tumors correlates with lymphovascular invasion and nodal metastasis, *Cancer Lett.*, **256**, 101-111, doi: 10.1016/j.canlet.2007.06.003.
 31. Tallima, H., Azzazy, H. M. E., and El Ridi, R. (2021) Cell surface sphingomyelin: key role in cancer initiation, progression, and immune evasion, *Lipids Health Dis.*, **20**, 150, doi: 10.1186/s12944-021-01581-y.
 32. Jing, F., Jing, C., Dai, X., Zhou, G., Di, S., Bi, X., Dai, T., Qin, T., and Hong, L. (2021) Sphingomyelin synthase 2 but not sphingomyelin synthase 1 is upregulated in ovarian cancer and involved in migration, growth, and survival via different mechanisms, *Am. J. Transl. Res.*, **13**, 4412-4421.
 33. Zheng, K., Chen, Z., Feng, H., Chen, Y., Zhang, C., Yu, J., Luo, Y., Zhao, L., Jiang, X., and Shi, F. (2019) Sphingomyelin synthase 2 promotes an aggressive breast cancer phenotype by disrupting the homeostasis of ceramide and sphingomyelin, *Cell Death Dis.*, **10**, 157, doi: 10.1038/s41419-019-1303-0.
 34. Dahiya, R., Boyle, B., Goldberg, B. C., Yoon, W. H., Konety, B., Chen, K., Yen, T. S., Blumenfeld, W., and Narayan, P. (1992) Metastasis-associated alterations in phospholipids and fatty acids of human prostatic adenocarcinoma cell lines, *Biochem. Cell Biol.*, **70**, 548-554, doi: 10.1139/o92-085.
 35. Li, Z., Hailemariam, T. K., Zhou, H., Li, Y., Duckworth, D. C., Peake, D. A., Zhang, Y., Kuo, M. S., Cao, G., and Jiang, X. C. (2007) Inhibition of sphingomyelin synthase (SMS) affects intracellular sphingomyelin accumulation and plasma membrane lipid organization, *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell Biol. Lipids*, **1771**, 1186-1194, doi: 10.1016/j.bbalip.2007.05.007.
 36. Tafesse, F. G., Huitema, K., Hermansson, M., van der Poel, S., van den Dikkenberg, J., Uphoff, A., Somerharju, P., and Holthuis, J. C. (2007) Both sphingomyelin synthases SMS1 and SMS2 are required for sphingomyelin homeostasis and growth in human HeLa cells, *J. Biol. Chem.*, **282**, 17537-17547, doi: 10.1074/jbc.M702423200.
 37. Van der Luit, A. H., Budde, M., Zerp, S., Caan, W., Klarenbeek, J. B., Verheij, M., and Van Blitterswijk, W. J. (2007) Resistance to alkyl-lysophospholipid-induced apoptosis due to downregulated Sphingomyelin synthase 1 expression with consequent Sphingomyelin- and cholesterol-deficiency in lipid rafts, *Biochem. J.*, **401**, 541-549, doi: 10.1042/BJ20061178.
 38. Itoh, M., Kitano, T., Watanabe, M., Kondo, T., Yabu, T., Taguchi, Y., Iwai, K., Tashima, M., Uchiyama, T., and Okazaki, T. (2003) Possible role of ceramide as an indicator of chemoresistance: decrease of the ceramide content via activation of glucosylceramide synthase and Sphingomyelin synthase in chemoresistant leukemia, *Clin. Cancer Res.*, **9**, 415-423.
 39. Beier, U. H., and Görögh, T. (2005) Implications of galactocerebrosidase and galactosylceramide metabolism in cancer cells, *Int. J. Cancer*, **115**, 6-10, doi: 10.1002/ijc.20851.
 40. Reza, S., Ugorski, M., and Suchański, J. (2021) Glucosylceramide and galactosylceramide, small glycosphingolipids with significant impact on health and disease, *Glycobiology*, **31**, 1416-1434, doi: 10.1093/glycob/cwab046.
 41. García-Barros, M., Coant, N., Truman, J. P., Snider, A. J., and Hannun, Y. A. (2014) Sphingolipids in colon cancer, *Biochim. Biophys. Acta*, **1841**, 773-782, doi: 10.1016/j.bbalip.2013.09.007.
 42. Liu, Y. Y., Gupta, V., Patwardhan, G. A., Bhinge, K., Zhao, Y., Bao, J., Mehendale, H., Cabot, M. C., Li, Y. T., and Jazwinski, S. M. (2010) Glucosylceramide synthase upregulates *MDR1* expression in the regulation of cancer drug resistance through *cSrc* and beta-catenin signaling, *Mol. Cancer*, **9**, 145, doi: 10.1186/1476-4598-9-145.
 43. Joshi, P. G., and Mishra, S. (1992) Galactocerebroside mediates Ca^{2+} signaling in cultured glioma cells,

- Brain Res.*, **597**, 108-113, doi: 10.1016/0006-8993(92)91511-c.
44. Покровский В. С. (2023) Биохимия человека. Обмен липидов: учебное пособие, Москва, Е-ноту, 496 с.
45. Lavie, Y., Cao, H., Bursten, S. L., Giuliano, A. E., and Cabot, M. C. (1996) Accumulation of glucosylceramides in multidrug-resistant cancer cells, *J. Biol. Chem.*, **271**, 19530-19536, doi: 10.1074/jbc.271.32.19530.
46. Lucci, A., Cho, W. I., Han, T. Y., Giuliano, A. E., Morton, D. L., and Cabot, M. C. (1998) Glucosylceramide: a marker for multiple-drug resistant cancers, *Anticancer Res.*, **18**, 475-480.
47. Russo, D., Parashuraman, S., and D'Angelo, G. (2016) Glycosphingolipid-protein interaction in signal transduction, *Int. J. Mol. Sci.*, **17**, 1732, doi: 10.3390/ijms17101732.
48. Sasaki, N., Toyoda, M., and Ishiwata, T. (2021) Gangliosides as signaling regulators in cancer, *Int. J. Mol. Sci.*, **22**, 5076, doi: 10.3390/ijms22105076.
49. De Maria, R., Lenti, L., Malisan, F., d'Agostino, F., Tomassini, B., Zeuner, A., Rippo, M. R., and Testi, R. (1997) Requirement for GD3 ganglioside in CD95- and ceramide-induced apoptosis, *Science*, **277**, 1652-1655, doi: 10.1126/science.277.5332.1652.
50. Veldman, R. J., Klappe, K., Hinrichs, J., Hummel, I., van der Schaaf, G., Sietsma, H., and Kok, J. W. (2002) Altered Sphingolipid metabolism in multidrug-resistant ovarian cancer cells is due to uncoupling of glycolipid biosynthesis in the Golgi apparatus, *FASEB J.*, **16**, 1111-1113, doi: 10.1096/fj.01-0863fje.
51. Xiao, S., Finkielstein, C. V., and Capelluto, D. G. (2013) The enigmatic role of sulfatides: new insights into cellular functions and mechanisms of protein recognition, *Adv. Exp. Med. Biol.*, **991**, 27-40, doi: 10.1007/978-94-007-6331-9_3.
52. Suchański, J., and Ugorski, M. (2016) The biological role of sulfatides, *Postępy Hig. Med. Dosw. (Online)*, **70**, 489-504, doi: 10.5604/17322693.1201720.
53. Su, L., Athamna, M., Wang, Y., Wang, J., Freudenberg, M., Yue, T., Wang, J., Moresco, E. M. Y., He, H., Zor, T., and Beutler, B. (2021) Sulfatides are endogenous ligands for the TLR4-MD-2 complex, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **118**, e2105316118, doi: 10.1073/pnas.2105316118.
54. Takahashi, T., and Suzuki, T. (2012) Role of sulfatide in normal and pathological cells and tissues, *J. Lipid Res.*, **53**, 1437-1450, doi: 10.1194/jlr.R026682.
55. Boath, A., Graf, C., Lidome, E., Ullrich, T., Nussbaumer, P., and Bornancin, F. (2008) Regulation and traffic of ceramide 1-phosphate produced by ceramide kinase: comparative analysis to glucosylceramide and sphingomyelin, *J. Biol. Chem.*, **283**, 8517-8526, doi: 10.1074/jbc.M707107200.
56. Yamaji, T., and Hanada, K. (2014) Sphingolipid metabolism and interorganellar transport: localization of Sphingolipid enzymes and lipid transfer proteins, *Traffic*, **16**, 101-122, doi: 10.1111/tra.12239.
57. Baumruker, T., Bornancin, F., and Billich, A. (2005) The role of sphingosine and ceramide kinases in inflammatory responses, *Immunol. Lett.*, **96**, 175-185, doi: 10.1016/j.imlet.2004.09.001.
58. Bhadwal, P., Dahiya, D., Shinde, D., Vaiphei, K., Math, R. G. H., Randhawa, V., and Agnihotri, N. (2020) LC-HRMS based approach to identify novel sphingolipid biomarkers in breast cancer patients, *Sci. Rep.*, **10**, 4668, doi: 10.1038/s41598-020-61283-w.
59. Rivera, I. G., Ordoñez, M., Presa, N., Gangoiti, P., Gomez-Larrauri, A., Trueba, M., Fox, T., Kester, M., and Gomez-Muñoz, A. (2016) Ceramide 1-phosphate regulates cell migration and invasion of human pancreatic cancer cells, *Biochem. Pharmacol.*, **102**, 107-119, doi: 10.1016/j.bcp.2015.12.009.
60. Payne, A. W., Pant, D. K., Pan, T.-C., and Chodosh, L. A. (2014) Ceramide kinase promotes tumor cell survival and mammary tumor recurrence, *Cancer Res.*, **74**, 6352-6363, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-14-1292.
61. Canals, D., Perry, D. M., Jenkins, R. W., and Hannun, Y. A. (2011) Drug targeting of Sphingolipid metabolism: sphingomyelinases and ceramidases, *Br. J. Pharmacol.*, **163**, 694-712, doi: 10.1111/j.1476-5381.2011.01279.x.
62. Dyatlovitskaya, E. V., and Kandyba, A. G. (2006) Role of biologically active sphingolipids in tumor growth, *Biochemistry (Moscow)*, **71**, 10-17, doi: 10.1134/s0006297906010020.
63. Pulkoski-Gross, M. J., Donaldson, J. C., and Obeid, L. M. (2015) Sphingosine-1-phosphate metabolism: a structural perspective, *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.*, **50**, 298-313, doi: 10.3109/10409238.2015.1039115.
64. Takabe, K., and Spiegel, S. (2014) Export of sphingosine-1-phosphate and cancer progression, *J. Lipid Res.*, **55**, 1839-1846, doi: 10.1194/jlr.R046656.
65. Hla, T., and Dannenberg, A. J. (2012) Sphingolipid signaling in metabolic disorders, *Cell Metab.*, **16**, 420-434, doi: 10.1016/j.cmet.2012.06.017.
66. Pyne, N. J., Tonelli, F., Lim, K. G., Long, J. S., Edwards, J., and Pyne, S. (2012) Sphingosine 1-phosphate signalling in cancer, *Biochem. Soc. Transact.*, **40**, 94-100, doi: 10.1042/bst20110602.
67. Sanchez, T., Skoura, A., Wu, M. T., Casserly, B., Harrington, E. O., and Hla, T. (2007) Induction of vascular permeability by the sphingosine-1-phosphate receptor-2 (S1p2r) and its downstream effectors ROCK and PTEN, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, **27**, 1312-1318, doi: 10.1161/ATVBAHA.107.143735.
68. Cuvillier, O., and Levade, T. (2001) Sphingosine 1-phosphate antagonizes apoptosis of human leukemia cells by inhibiting release of cytochrome c and Smac/Diablo from mitochondria, *Blood J. Am. Soc. Hematol.*, **98**, 2828-2836, doi: 10.1182/blood.v98.9.2828.
69. Ponnusamy, S., Selvam, S. P., Mehrotra, S., Kawamori, T., Snider, A. J., Obeid, L. M., Shao, Y.,

- Sabbadini, R., and Ogretmen, B. (2012) Communication between host organism and cancer cells is transduced by systemic sphingosine kinase 1/sphingosine 1-phosphate signalling to regulate tumour metastasis, *EMBO Mol. Med.*, **4**, 761-775, doi: 10.1002/emmm.201200244.
70. Park, K. S., Kim, M. K., Lee, H. Y., Kim, S. D., Lee, S. Y., Kim, J. M., Ryu, S. H., and Bae, Y. S. (2007) S1p stimulates chemotactic migration and invasion in Ovar3 ovarian cancer cells, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **356**, 239-244, doi: 10.1016/j.bbrc.2007.02.112.
 71. Dyatlovitskaya, E. V., and Kandyba, A. G. (2006) Sphingolipids in tumor metastases and angiogenesis, *Biochemistry (Moscow)*, **71**, 347-353, doi: 10.1134/s0006297906040018.
 72. Pitson, S. M. (2011) Regulation of sphingosine kinase and sphingolipid signaling, *Trends Biochem Sci.*, **36**, 97-107, doi: 10.1016/j.tibs.2010.08.001.
 73. Dominguez, G., Maddelein, M. L., Pucelle, M., Nicaise, Y., Maurage, C. A., Duyckaerts, C., Cuvillier, O., and Delisle, M. B. (2018) Neuronal sphingosine kinase 2 subcellular localization is altered in Alzheimer's disease brain, *Acta Neuropathol. Commun.*, **6**, 25, doi: 10.1186/s40478-018-0527-z.
 74. Chen, H., Haddadi, N., Zhu, X., Hatoum, D., Chen, S., Nassif, N. T., Lin, Y., and McGowan, E. M. (2022) Expression profile of sphingosine kinase 1 isoforms in human cancer tissues and cells: importance and clinical relevance of the neglected 1b-isoform, *J. Oncol.*, **7**, 2250407, doi: 10.1155/2022/2250407.
 75. Haddadi, N., Lin, Y., Simpson, A. M., Nassif, N. T. and McGowan, E. M. (2017) "Dicing and Splicing" sphingosine kinase and relevance to cancer, *Int. J. Mol. Sci.*, **18**, 1891, doi: 10.3390/ijms18091891.
 76. Diaz Escarcega, R., McCullough, L. D. and Tsvetkov, A. S. (2021) The functional role of sphingosine kinase 2, *Front. Mol. Biosci.*, **8**, 683767, doi: 10.3389/fmolb.2021.683767.
 77. Pyne, N. J. and Pyne, S. (2010) Sphingosine 1 phosphate and cancer, *Nat. Rev. Cancer*, **10**, 489-503, doi: 10.1038/nrc2875.
 78. Kawamori, T., Kaneshiro, T., Okumura, M., Maalouf, S., Uflacker, A., Bielawski, J., Hannun, Y. A., and Obeid, L. M. (2009) Role for Sphingosine kinase 1 in colon carcinogenesis, *FASEB J.*, **23**, 405-414, doi: 10.1096/fj.08-117572.
 79. Peng, J., Chen, B., Shen, Z., Deng, H., Liu, D., Xie, X., Gan, X., Xu, X., Huang, Z., and Chen, J. (2015) DNA promoter hypermethylation 538 contributes to down-regulation of galactocerebrosidase gene 539 in lung and head and neck cancers, *Int. J. Clin. Exp. Pathol.*, **8**, 11042-11050.
 80. Zhao, Y., Guo, Y., Wang, Z., Xiao, Z., Li, R., Luo, A., Wu, C., Jing, Z., Sun, N., Chen, X., Du, H., and Zeng, Y. (2015) GALC gene is downregulated by promoter hypermethylation in Epstein-Barr virus-associated nasopharyngeal carcinoma *Oncol. Rep.*, **34**, 1369-1378, doi: 10.3892/or.2015.4134.
 81. Görögh, T., Rudert, H., Lippert, B. M., Gottschlich, S., Maune, S., Heidorn, K., Maass, J., Hoffmann, M., Meyer, J. E., Rathcke, I. O., Folz, B. J., Hortobagyi, T., and Werner, J. A. (1999) Transcriptional repression of the human galactocerebrosidase gene in squamous cell carcinomas of the larynx, *Int. J. Cancer*, **83**, 750-754, doi: 10.1002/(sici)1097-0215(19991210)83:6<750::aid-ijc9>3.0.co;2-v.
 82. Sui, G., Affar, eB., Shi, Y., Brignone, C., Wall, N. R., Yin, P., Donohoe, M., Luke, M. P., Calvo, D., Grossman, S. R., and Shi, Y. (2004) Yin Yang 1 (YY1) is a negative regulator of p53, *Cell*, **117**, 859-872, doi: 10.1016/j.cell.2004.06.004.
 83. Yakovleva, T., Kolesnikova, L., Vukojević, V., Gileva, I., Tan-No, K., Austen, M., Lüscher, B., Ekström, T. J., Terenius, L., and Bakalkin, G. (2004) YY1 binding to a subset of p53 DNA-target sites regulates p53-dependent transcription, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **318**, 615-624, doi: 10.1016/j.bbrc.2004.04.065.
 84. Presta, M. (2021) β -Galactosylceramidase in cancer: friend or foe? *Trends Cancer*, **7**, 974-977, doi: 10.1016/j.trecan.2021.08.001.
 85. Belleri, M., Paganini, G., Coltrini, D., Ronca, R., Zizioli, D., Corsini, M., Barbieri, A., Grillo, E., Calza, S., Bresciani, R., Maiorano, E., Mastropasqua, M. G., Annese, T., Giacomini, A., Ribatti, D., Casas, J., Levade, T., Fabrias, G., and Presta, M. (2020) β -Galactosylceramidase promotes melanoma growth via modulation of ceramide metabolism, *Cancer Res.*, **80**, 5011-5023, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-19-3382.
 86. Barth, B. M., Shanmugavelandy, S. S., Tancelosky, D. M., Kester, M., Morad, S. A., and Cabot, M. C. (2013) Gaucher's disease and cancer: a sphingolipid perspective, *Crit. Rev. Oncog.*, **18**, 221-234, doi: 10.1615/critrevoncog.2013005814.
 87. Henry, B., Ziobro, R., Becker, K. A., Kolesnick, R., and Gulbins, E. (2013) Acid sphingomyelinase, *Handb. Exp. Pharmacol.*, **215**, 77-88, doi: 10.1007/978-3-7091-1368-4_4.
 88. Hertervig, E., Nilsson, A., Nyberg, L., and Duan, R. D. (1997) Alkaline sphingomyelinase activity is decreased in human colorectal carcinoma, *Cancer*, **79**, 448-453, doi: 10.1002/(sici)1097-0142(19970201)79:3<448::aid-cnrc4>3.0.co;2-e.
 89. Demircan, B., Dyer, L. M., Gerace, M., Lobenhofer, E. K., Robertson, K. D., and Brown, K. D. (2009) Comparative epigenomics of human and mouse mammary tumors, *Genes Chromosomes Cancer*, **48**, 83-97, doi: 10.1002/gcc.20620.
 90. Clarke, C. J. (2018) Neutral sphingomyelinases in cancer, *Sphingolipids Cancer*, **140**, 97-119, doi: 10.1016/bs.acr.2018.04.010.

91. Revill, K., Wang, T., Lachenmayer, A., Kojima, K., Harrington, A., Li, J., Hoshida, Y., Llovet, J. M., and Powers, S. (2013) Powers genome-wide methylation analysis and epigenetic unmasking identify tumor suppressor genes in hepatocellular carcinoma, *Gastroenterology*, **145**, 1424-1435, doi: 10.1053/j.gastro.2013.08.055.
92. Kim, W. J., Okimoto, R. A., Purton, L. E., Goodwin, M., Haserlat, S. M., Dayyani, F., Sweetser, D. A., McClatchey, A. I., Bernard, O. A., Look, A. T., Bell, D. W., Scadden, D. T., and Haber, D. A. (2008) Mutations in the neutral sphingomyelinase gene SMPD3 implicate the ceramide pathway in human leukemias, *Blood*, **111**, 4716-4722, doi: 10.1182/blood-2007-10-113068.
93. Marchesini, N., and Hannun, Y. A. (2004) Acid and neutral sphingomyelinases: roles and mechanisms of regulation, *Biochem. Cell Biol.*, **82**, 27-44, doi: 10.1139/o03-091.
94. Megha, and London, E. (2004) Ceramide selectively displaces cholesterol from ordered lipid domains (rafts): implications for lipid raft structure and function, *J. Biol. Chem.*, **279**, 9997-10004, doi: 10.1074/jbc.M309992200.
95. Hannun, Y. A., and Obeid, L. M. (2018) Sphingolipids and their metabolism in physiology and disease, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, **19**, 175-191, doi: 10.1038/nrm.2017.107.
96. Jarvis, W. D., Kolesnick, R. N., Fornari, F. A., Traylor, R. S., Gewirtz, D. A., and Grant, S. (1994) Induction of apoptotic DNA damage and cell death by activation of the Sphingomyelin pathway, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **91**, 73-77, doi: 10.1073/pnas.91.1.73.
97. Aslan, M., Afsar, E., Kirimlioglu, E., Ceker, T., and Yilmaz, C. (2021) Antiproliferative effects of thymoquinone in MCF-7 breast and HepG2 liver cancer cells: possible role of ceramide and ER stress, *Nutr. Cancer*, **73**, 460-472, doi: 10.1080/01635581.2020.1751216.
98. Kilkus, J., Goswami, R., Testai, F. D., and Dawson, G. (2003) Ceramide in rafts (detergent-insoluble fraction) mediates cell death in neurotumor cell lines, *J. Neurosci. Res.*, **72**, 65-75, doi: 10.1002/jnr.10549.
99. Rotolo, J. A., Zhang, J., Donepudi, M., Lee, H., Fuks, Z., and Kolesnick, R. (2005) Caspase-dependent and -independent activation of acid sphingomyelinase signaling, *J. Biol. Chem.*, **280**, 26425-26434, doi: 10.1074/jbc.M414569200.
100. Ferranti, C. S., Cheng, J., Thompson, C., Zhang, J., Rotolo, J. A., Buddaseth, S., Fuks, Z., and Kolesnick, R. N. (2020) Fusion of lysosomes to plasma membrane initiates radiation-induced apoptosis, *J. Cell Biol.*, **219**, e201903176, doi: 10.1083/jcb.201903176.
101. Clarke, C. J., Shamseddine, A. A., Jacob, J. J., Khalife, G., Burns, T. A., and Hannun, Y. A. (2016) ATRA transcriptionally induces nSMase2 through CBP/p300-mediated histone acetylation, *J. Lipid Res.*, **57**, 868-881, doi: 10.1194/jlr.m067447.
102. Morad, S. A. and Cabot, M. C. (2013) Ceramide-orchestrated signalling in cancer cells, *Nat. Rev. Cancer*, **13**, 51-65, doi: 10.1038/nrc3398.
103. Tan, S. F., Liu, X., Fox, T. E., Barth, B. M., Sharma, A., Turner, S. D., Awwad, A., Dewey, A., Doi, K., Spitzer, B., Shah, M. V., Morad, S. A., Desai, D., Amin, S., Zhu, J., Liao, J., Yun, J., Kester, M., Claxton, D. F., Wang, H. G., and Loughran, T. P., Jr (2016) Acid ceramidase is upregulated in AML and represents a novel therapeutic target, *Oncotarget*, **7**, 83208-83222, doi: 10.18632/oncotarget.13079.
104. Xu, R., Jin, J., Hu, W., Sun, W., Bielawski, J., Szulc, Z., Taha, T., Obeid, L. M., and Mao, C. (2006) Golgi alkaline ceramidase regulates cell proliferation and survival by controlling levels of sphingosine and S1P, *FASEB J.*, **20**, 1813-1825, doi: 10.1096/fj.05-5689com.
105. Coant, N., Sakamoto, W., Mao, C., and Hannun, Y. A. (2017) Ceramidases, roles in sphingolipid metabolism and in health and disease, *Adv. Biol. Regul.*, **63**, 122-131, doi: 10.1016/j.jbior.2016.10.002.
106. Maeda, I., Takano, T., Matsuzuka, F., Maruyama, T., Higashiyama, T., Liu, G., Kuma, K., and Amino, N. (1999) Rapid screening of specific changes in mRNA in thyroid carcinomas by sequence specific-differential display: decreased expression of acid ceramidase mRNA in malignant and benign thyroid tumors, *Int. J. Cancer*, **81**, 700-704, doi: 10.1002/(sici)1097-0215(19990531)81:5<700::aid-ijc5>3.0.co;2-d.
107. Roh, J. L., Park, J. Y., Kim, E. H., and Jang, H. J. (2016) Targeting acid ceramidase sensitises head and neck cancer to cisplatin, *Eur. J. Cancer*, **52**, 163-172, doi: 10.1016/j.ejca.2015.10.056.
108. Poterala-Hejmo, A., Golda, A., Pacholczyk, M., Student, S., Tylki-Szymańska, A., and Lalik, A. (2020) A possible role for arylsulfatase G in dermatan sulfate metabolism, *Int. J. Mol. Sci.*, **21**, 4913, doi: 10.3390/ijms21144913.
109. Kolter, T., and Sandhoff, K. (2005) Principles of lysosomal membrane digestion: stimulation of Sphingolipid degradation by sphingolipid activator proteins and anionic lysosomal lipids, *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.*, **21**, 81-103, doi: 10.1146/annurev.cellbio.21.122303.120013.
110. Garcia, J., Callewaert, N., and Borsig, L. (2007) P-selectin mediates metastatic progression through binding to sulfatides on tumor cells, *Glycobiology*, **17**, 185-196, doi: 10.1093/glycob/cwl059.
111. Simonis, D., Schlesinger, M., Seelandt, C., Borsig, L., and Bendas, G. (2010) Analysis of SM4 sulfatide as a P-selectin ligand using model membranes, *Biophys. Chem.*, **150**, 98-104, doi: 10.1016/j.bpc.2010.01.007.
112. Waggoner, D. W., Gómez-Muñoz, A., Dewald, J., and Brindley, D. N. (1996) Phosphatidate phospho-

- hydrolase catalyzes the hydrolysis of ceramide 1-phosphate, lysophosphatidate, and sphingosine 1-phosphate, *J. Biol. Chem.*, **271**, 16506-16509, doi: 10.1074/jbc.271.28.16506.
113. Boudker, O., and Futerman, A. H. (1993) Detection and characterization of ceramide-1-phosphate phosphatase activity in rat liver plasma membrane, *J. Biol. Chem.*, **268**, 22150-22155.
 114. Long, J., Darroch, P., Wan, K. F., Kong, K. C., Ktistakis, N., Pyne, N. J., and Pyne, S. (2005) Regulation of cell survival by lipid phosphate phosphatases involves the modulation of intracellular phosphatidic acid and sphingosine 1-phosphate pools, *Biochem. J.*, **391**, 25-32, doi: 10.1042/BJ20050342.
 115. Zhao, Y., Usatyuk, P. V., and Cummings, R. (2005) Lipid phosphate phosphatase-1 regulates lysophosphatidic acid-induced calcium release, NF-kappaB activation and interleukin-8 secretion in human bronchial epithelial cells, *Biochem. J.*, **385**, 493-502, doi: 10.1042/BJ20041160.
 116. Kihara, A., Mitsutake, S., Mizutani, Y., and Igarashi, Y. (2007) Metabolism and biological functions of two phosphorylated sphingolipids, sphingosine 1-phosphate and ceramide 1-phosphate, *Prog. Lipid Res.*, **46**, 126-144, doi: 10.1016/j.plipres.2007.03.001.
 117. Uranbileg, B., Kurano, M., Kano, K., Sakai, E., Arita, J., Hasegawa, K., Nishikawa, T., Ishihara, S., Yamashita, H., Seto, Y., Ikeda, H., Aoki, J., and Yatomi, Y. (2022) Sphingosine 1-phosphate lyase facilitates cancer progression through converting sphingolipids to glycerophospholipids, *Clin. Transl. Med.*, **12**, e1056, doi: 10.1002/ctm2.1056.
 118. Hibbs, K., Skubitz, K. M., Pambuccian, S. E., Casey, R. C., Burleson, K. M., Oegema, T. R., Jr, Thiele, J. J., Grindle, S. M., Bliss, R. L., and Skubitz, A. P. (2004) Differential gene expression in ovarian carcinoma: identification of potential biomarkers, *Am. J. Pathol.*, **165**, 397-414, doi: 10.1016/S0002-9440(10)63306-8.
 119. Uranbileg, B., Ikeda, H., Kurano, M., Enooku, K., Sato, M., Saigusa, D., Aoki, J., Ishizawa, T., Hasegawa, K., Kokudo, N., and Yatomi, Y. (2016) Increased mRNA levels of sphingosine kinases and S1P lyase and reduced levels of S1P were observed in hepatocellular carcinoma in association with poorer differentiation and earlier recurrence, *PloS One*, **11**, e0149462, doi: 10.1371/journal.pone.0149462.
 120. Uranbileg, B., Nishikawa, T., Ikeda, H., Kurano, M., Sato, M., Saigusa, D., Aoki, J., Watanabe, T., and Yatomi, Y. (2018) Evidence suggests sphingosine 1-phosphate might be actively generated, degraded, and transported to extracellular spaces with increased S1P2 and S1P3 expression in colon cancer, *Clin. Colorectal Cancer*, **17**, e171-e182, doi: 10.1016/j.clcc.2017.11.004.
 121. Oskouian, B., Sooriyakumaran, P., Borowsky, A. D., Crans, A., Dillard-Telm, L., Tam, Y. Y., Bandhuvula, P., and Saba, J. D. (2006) Sphingosine-1-phosphate lyase potentiates apoptosis via p53- and p38-dependent pathways and is down-regulated in colon cancer, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **103**, 17384-17389, doi: 10.1073/pnas.0600050103.

METABOLISM OF SPHINGOLIPIDS IN TUMOR CELLS

Review

V. S. Pokrovsky*, V. I. Ivanova-Radkevich, and O. M. Kuznetsova

*Peoples Friendship University of Russia (RUDN University),
117198 Moscow, Russia; e-mail: pokrovskiy-vs@rudn.ru*

Sphingolipids are a diverse family of complex lipids, in which the determining component is sphingoid base, usually bound to a fatty acid by an amide bond. The metabolism of sphingolipids has long remained on the periphery of biochemical research. Recently, it has begun to attract more and more attention due to the diverse and often multidirectional effects of sphingolipids with a similar chemical structure. Sphingosine and ceramides (N-acylsphingosines), as well as their phosphorylated derivatives (sphingosine-1-phosphate and ceramide-1-phosphates) play the role of signaling molecules. Ceramides can cause apoptosis, regulate the stability of cell membranes and the cellular response to stress. In general, ceramides and sphingoid bases as signaling molecules slow down anabolic and accelerate catabolic reactions, suppressing cell proliferation. Phosphorylated derivatives of ceramide-1-phosphate and sphingosine-1-phosphate, on the contrary, stimulate cell proliferation and division. The significant participation of sphingolipids in the regulation of apoptosis and cell division processes makes them critically important compounds regulating tumor progression. The enzymes of sphingolipid metabolism and the receptors of the corresponding sphingolipids can be considered as targets for antitumor therapy. This review aims to highlight the main pathways of metabolism of sphingolipids in human cells, with special emphasis on the known features of their metabolism in tumor cells.

Keywords: sphingolipids, tumor, ceramide, dihydroceramide, sphingomyelin, sphingosine-1-phosphate, proliferation, cancer