



УДК 577.115:616.8

## РОЛЬ СФИНГОЗИН-1-ФОСФАТА В НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

© 2021 г. У. А. Гутнер\*, #, М. А. Шупик\*

*\*Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН, Россия, 119334 Москва, ул. Косыгина, 4*

Поступила в редакцию 26.11.2020 г.

После доработки 15.12.2020 г.

Принята к публикации 18.12.2020 г.

Сфингозин-1-фосфат (S1P) – биологически активный сфинголипидный метаболит, обладающий антиапоптотическим действием. В качестве сигнальной молекулы S1P регулирует выживаемость клеток и их дифференцировку, подвижность и динамику цитоскелета, участвует в процессах клеточной миграции, пролиферации и аутофагии. Содержание S1P в клетке регулируется специфическими киназами и фосфатазами, а также ферментом деградации S1P – S1P-лиазой. Значительную часть своих функций S1P осуществляет в качестве лиганда к специфическим мембранным рецепторам, связанным с G-белками (S1PR<sub>1–5</sub>). Рецепторы S1P экспрессируются всеми типами клеток, в том числе нейронами и клетками глии. В центральной нервной системе S1P может выполнять защитные функции и индуцировать стимулирующие выживание сигнальные пути или же, напротив, способствовать развитию патологических процессов, в том числе при нейродегенеративных заболеваниях. Функции S1P, экспрессия его рецепторов и их действие зависят от типа клеток ЦНС, стадии их развития и состояния всего организма. На основе действия S1P разработан препарат финголимод, который, связываясь с рецепторами S1P с высокой аффинностью, уменьшает воспалительную клеточную инфильтрацию, повреждение тканей и демиелинизацию. В настоящем обзоре освещаются последние достижения в понимании механизмов действия S1P и его роли в нейродегенеративных заболеваниях (болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, боковой амиотрофический склероз).

*Ключевые слова: сфингозин-1-фосфат, сфингозинкиназа, нейродегенеративные заболевания, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, боковой амиотрофический склероз*

DOI: 10.31857/S0132342321050274

### ВВЕДЕНИЕ

В основе всех нейродегенеративных заболеваний (НДЗ) лежат изменения в структуре и функциях нейронов, приводящие к гибели этих клеток. Общеизвестно, что каскад нейробиологических событий, приводящих к развитию НДЗ, начинается задолго до появления симптомов болезни, прогрессирование нейродегенерации происходит медленно и незаметно, поэтому когда проявляются явные симптомы, популяции специфических нейронов уже фактически уничтожены [1]. Современная мультифакторная концепция НДЗ заключается в том, что НДЗ не являются прямым результатом определенного этиопатоген-

нетического процесса (например, только вследствие нарушения амилоидогенеза при болезни Альцгеймера), а развиваются при комплексном взаимодействии между различными патогенетическими процессами, включая предрасполагающие факторы (факторы риска), последствия тех или иных патогенетических событий, например, нарушения в иммунной системе или нарушения церебральной гемодинамики и микроциркуляции, или параллельно развивающиеся патогенетические процессы – аномальный амилоидогенез, воспалительная реакция глии, нарушение фосфорилирования  $\tau$ -белка и др. [2]. Несмотря на многочисленные исследования нейробиологических основ и патогенетических механизмов НДЗ, до сих пор не найдены ни их основные причины, ни эффективные терапевтические подходы в борьбе с этими заболеваниями [3].

Значительную роль в нормальной физиологии ЦНС играют липиды, оказывая влияние на широкий спектр функций мозга, вплоть до изменений настроения, восприятия и эмоционального поведения. Липиды, наряду со структурными и

Сокращения: БА – болезнь Альцгеймера; БАС – боковой амиотрофический склероз; БП – болезнь Паркинсона; НДЗ – нейродегенеративные заболевания; S1P – сфингозин-1-фосфат; S1PR – рецептор сфингозин-1-фосфата; SK – сфингозинкиназа; СФМ – сфингомиелин; A $\beta$  –  $\beta$ -амилоидный пептид; APP – предшественник  $\beta$ -амилоидного пептида; PLC – фосфолипаза C; SOD – супероксиддисмутаза.

# Автор для связи: (тел.: +7 (495) 939-71-59; эл. почта: uliana.goutner@gmail.com).

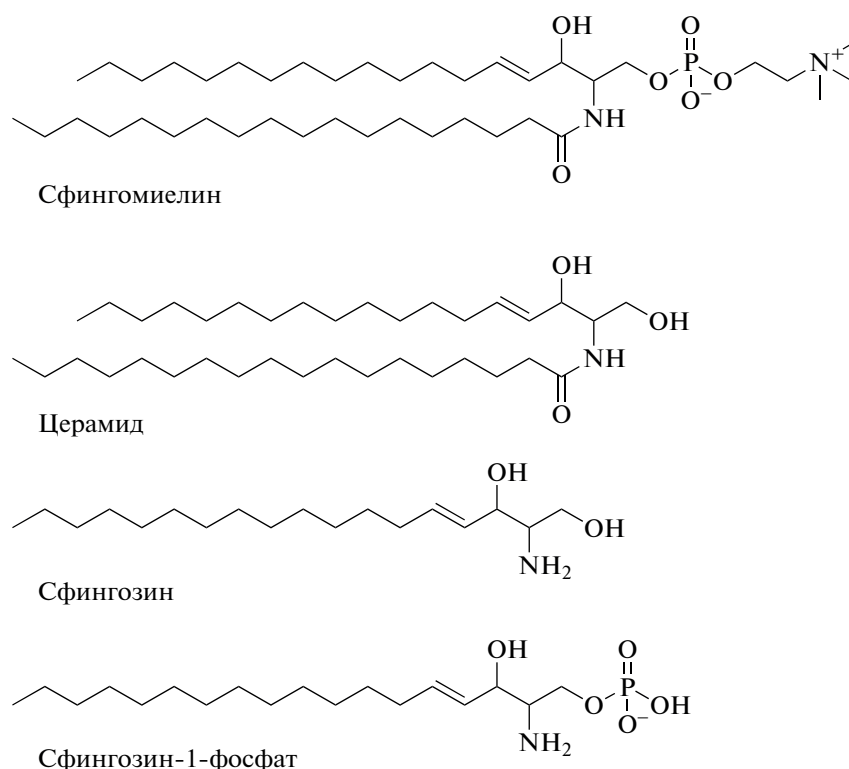


Рис. 1. Основные метаболиты сфингомиелинового цикла.

энергетическими, выполняют также регуляторные функции и служат источником биоактивных молекул-посредников межклеточной коммуникации и передачи сигналов внутри клетки, а липидный дисбаланс – характерная черта нейродегенерации. В последнее десятилетие значительно возрос интерес к изучению роли липидов в патогенезе заболеваний мозга, включая рассеянный склероз, болезнь Альцгеймера (БА) и болезнь Паркинсона (БП), боковой амиотрофической склероз (БАС), шизофрению, инсульты и др. [4, 5]. Полученные данные дают представление о тесной связи патогенеза заболеваний ЦНС с нарушениями метаболизма липидов, среди которых особый интерес вызывают сфинголипиды.

Сфинголипиды представляют собой класс высокоактивных биологических соединений, выполняющих не только структурную функцию в клеточной мембране, но и участвующих в передаче клеточных сигналов, регуляции клеточного роста, миграции клеток, апоптозе, воспалении, ангиогенезе [6–9]. В ЦНС сфинголипиды играют исключительно важную роль: они служат необходимыми компонентами миелина, необходимыми для нейрогенеза, синаптогенеза, передачи нервного импульса и многих других процессов, поддерживающих гомеостаз мозга в норме и/или участвующих в развитии патологии [6]. Нарушения сфинголипидного метаболизма оказывают

негативное влияние на структурные и физиологические свойства мозга, функции нейронов и нейроглии, включая мембранный транспорт и контроль над активностью ферментов. Многие заболевания ЦНС, включая НДЗ, связаны с дисбалансом сфинголипидного метаболизма [6, 7, 10].

Среди разнообразных представителей класса сфинголипидов (рис. 1) выделяют группу сфингоидных оснований, или сфингоидов, которые обладают относительно небольшой молекулярной массой и отличаются друг от друга длиной углеродной цепи, количеством двойных связей и их расположением. К этой группе относят сфингозин, сфингозин-1-фосфат, сфинганин, психозин и др. [8, 11]. Сфингоиды выполняют функции метаболических медиаторов, которые модулируют широкий спектр физиологических процессов, включая передачу клеточного сигнала, регуляцию клеточного метаболизма и устойчивости клетки к стрессу, пролиферацию, дифференциацию [8, 12]. Постоянно увеличивается количество данных, доказывающих участие биоактивных сфинголипидов, в частности сфингоидов, в процессах развития НДЗ [6, 12–14].

Основное внимание в данном обзоре уделено сфингозин-1-фосфату (S1P) в связи с его уникальными свойствами. S1P – один из липидных мессенджеров, научный интерес к которому постоянно возрастает в течение последних несколь-

ких десятилетий [15]. Интерес к S1P вызван его широким спектром действия: несмотря на то, что S1P – минорный компонент клеточного метаболизма, он обладает исключительными биологическими свойствами: регулирует выживаемость клеток и их дифференцировку, подвижность и динамику цитоскелета, играет специфическую роль в иммунном статусе и ангиогенезе [13, 16], участвует в регуляции сердечно-сосудистой деятельности [17], развитии патологий печени [18], атеросклероза [19], онкологических [13, 15, 20] и других патологических процессов.

В данном обзоре рассмотрены вопросы метаболизма S1P, механизмы его действия как аутокринного и паракринного агента, а также роль S1P в ЦНС в норме и при нейродегенеративных заболеваниях, таких как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона и боковой амиотрофический склероз.

### СТРУКТУРА И МЕТАБОЛИЗМ СФИНГОЗИН-1-ФОСФАТА

**Биосинтез S1P.** S1P принадлежит к классу сфинголипидов – амфипатических липидных молекул, содержащих в своей структуре алифатический спирт сфингозин. Начало биосинтеза всех сфинголипидов – конденсация L-серина и жирной кислоты при помощи фермента серин-С-пальмитойлтрансферазы. Продукт этой реакции – 3-кетодигидросфингозин, редуцирующийся затем до сфинганина (дигидросфингозина). Сфинганин путем ацилирования жирными кислотами превращается в дигидроцерамид с помощью одной из шести церамидсинтаз (CerS1–CerS6). В результате десатурации дигидроцерамид превращается в церамид – проапоптотический вторичный мессенджер, играющий важную роль в развитии клетки как в норме, так и при различных патологиях, включая нейродегенеративные процессы [4, 12]. Далее церамид может быть модифицирован и при посредстве добавления различных групп образовывать сложные сфинголипиды – сфингомиелины, церамид-1-фосфат, гликозилцерамиды, ганглиозиды и др. [4], и, наоборот, вследствие обратимых реакций сфингомиелинового метаболизма, сложные сфинголипиды могут быть источником церамида.

В процессе деацилирования церамида ферментом церамидазой образуется сфингозин. Сфингозин, в свою очередь, может быть использован либо для ресинтеза церамида, либо для образования S1P (рис. 2) [7, 21]. Наиболее распространенная форма S1P – фосфат 18-углеродного сфингозина (sphing-4-enine-1-phosphate ( $C_{18}H_{38}NO_5P$ ),  $M_r = 379.2488$ ), хотя существуют и другие сфингоидные основания и их фосфаты [11]. Баланс между церамидом, сфингозином и S1P – так называ-

емый сфинголипидный реостат – имеет жизненно важное значение для поддержания гомеостаза организма [13, 22–26]. Основные регуляторы, осуществляющие контроль над точным соотношением содержания в клетке проапоптотических церамида и сфингозина и, с другой стороны, S1P, обладающий антиапоптотическим и пролиферативным действием, – сфингозинкиназы (SK).

Выделены и описаны две основные изоформы сфингозинкиназ – типа 1 и 2, которые, имея сходную полипептидную структуру, существенно отличаются кинетическими свойствами, локализацией в клетке и физиологическими функциями [13, 22, 23]. Сфингозинкиназа 1 (SK-1) – ключевой фермент, регулирующий сфинголипидный реостат и выступающий наиболее изучаемым ферментом метаболизма S1P. Базовый уровень активности SK-1 сохраняет клеточный баланс сфингозина и S1P, а при воздействии на клетку ряда агонистов, включая провоспалительные цитокины, различные факторы роста и, что особенно интересно, сам S1P, происходит активация SK-1 посредством ее фосфорилирования, связанного с ERK1/2, и перемещение на плазматическую мембрану [24].

Мембраносвязанный фермент SK-1 локализован в обогащенных сфингомиелином и холестерином микродоменах (рафтах) и взаимодействует с кислыми фосфолипидами – фосфатидилсеринном и фосфатидной кислотой [25], а также связанными с SK-1 белками из семейства кальмодулинов [25]. S1P, образованный SK-1, проявляет антиапоптотические свойства, способствует пролиферации, выживаемости и миграции клеток, участвует в дифференциации, нейрогенезе и ангиогенезе [27].

Сфингозинкиназа 2 (SK-2) менее изучена, чем SK-1. Содержание SK-2 в клетках в несколько раз ниже, чем SK-1 [18], SK-2 локализована во внутриклеточных мембранных структурах и не секретируется во внеклеточное пространство. SK-2 находится в основном в клеточном ядре [28]. При активации SK-2, так же как и SK-1, происходит ее фосфорилирование, и так же, как и SK-1, SK-2 проявляет свойства “челнока” – способность перемещаться между ядром и цитозолем [22]. Ядерная форма SK-2 ингибирует деацетилазы гистонов HDAC1 и HDAC2, таким образом, через этот фермент проявляется опосредованное влияние сфингомиелинового метаболизма на регуляцию экспрессии генов [18]. Самое существенное отличие двух изоформ SK состоит в противоположном действии образуемого ими S1P: S1P, получившийся в результате активации SK-1, способствует клеточному росту и пролиферации, тогда как активация SK-2 и накопление S1P, образованного SK-2, приводит к ингибированию роста клеток и индуцирует апоптоз [29]. Это возможно след-

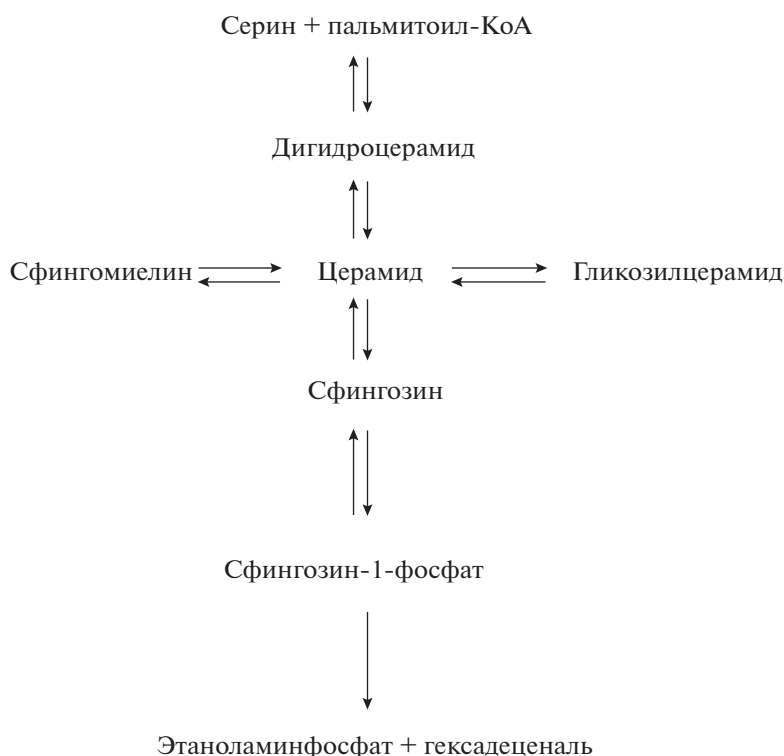


Рис. 2. Метаболизм сфингозин-1-фосфата (S1P) в клетке.

ствие того, что изоформы SK имеют различную локализацию в клетке: SK-1, перемещаясь при активации из цитозоля в плазматическую мембрану, способствует внеклеточному транспорту S1P и дальнейшему взаимодействию с рецепторами, сопровождающемуся пролиферативным действием; тогда как SK-2 в значительной мере находится в ЭПР и/или ядре и связана с образованием внутриклеточного S1P [24].

Образованный сфингозинкиназами S1P может выводиться из сфингомиелинового цикла: деградация S1P осуществляется при помощи S1P-лиазы, которая превращает S1P в этаноламинфосфат и гексадеценаль (рис. 2) [20, 21]. Этот процесс — единственная необратимая реакция цикла СФМ, в котором S1P выступает конечным звеном.

**Механизмы действия сфингозин-1-фосфата.** S1P включается в различные метаболические пути: он может быть вовлечен во внутриклеточный метаболизм или транспортироваться во внеклеточное пространство.

Внутриклеточный метаболизм S1P (рис. 3) в первую очередь связан с его способностью обратимо превращаться в сфингозин и затем церамид, и в таком случае S1P может служить проапоптотическим агентом, способствуя образованию церамида. Кроме того, S1P участвует в регуляции содержания внутриклеточного кальция: S1P активирует кальциевые рецепторы, которые через активацию

фосфолипазы C (PLC) ведут к высвобождению ионов кальция из внутриклеточных кальциевых депо [30]. Как уже было сказано, S1P, образованный ядерной формой SK-2, ингибирует ацетилирование гистоновых белков, таким образом опосредованно влияя на экспрессию генов [31]. Кроме того, S1P регулирует активность TRAF-2 (TNF receptor-associated factor 2), ключевого компонента в клеточном сигналинге NF-κB [32]. Также S1P — регулятор высококонсервативного митохондриального белка прохибитина 2 (PHB2), который необходим для нормального функционирования дыхательной цепи и других клеточных процессов [33].

Одна из наиболее важных функций S1P — участие в процессах аутофагии, способствующих воспроизводству необходимых компонентов для повышения жизненных функций клетки. S1P, совместно с другими сфинголипидами, — ключевое звено секреции экзосом, включая формирование экзосом, их инкапсулирование и перенос микроРНК через плазматическую мембрану, что может регулировать соотношение содержания биоактивных сфингоидных оснований сфингозин/S1P [34]. В свою очередь, ферменты метаболизма S1P — SK-1 и S1P-лиаза — могут влиять на процессы аутофагии: SK1 способствует развитию процессов аутофагии, S1P-лиаза положительно влияет на выживаемость нейронов, защищая их от действия токсичного белка хантингтина (Htt),

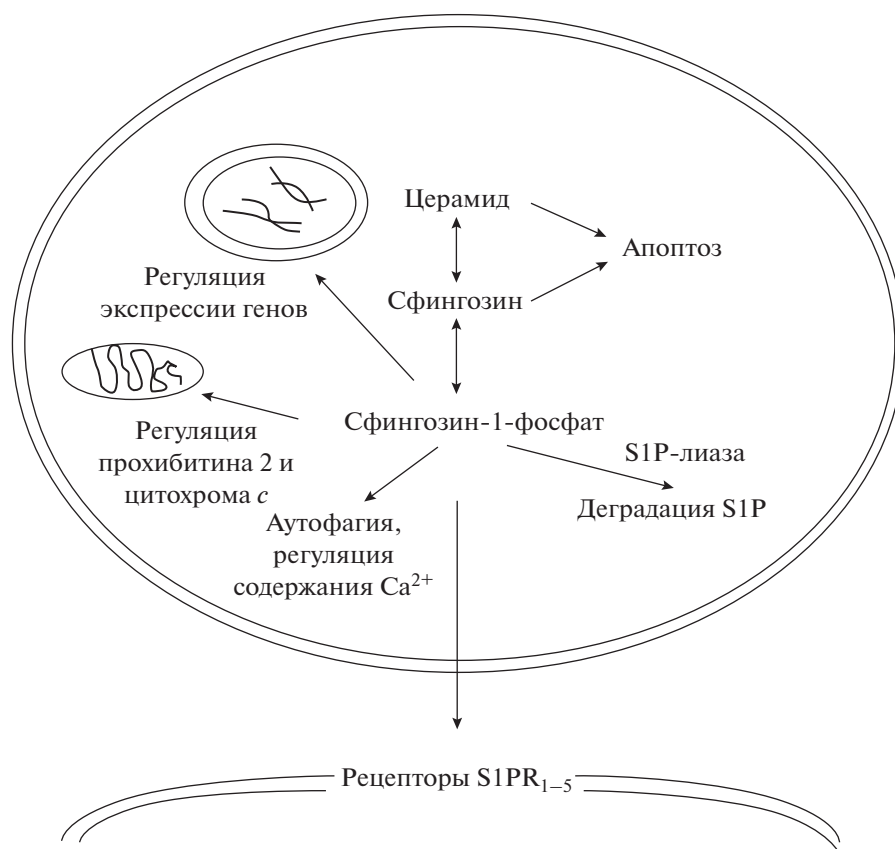


Рис. 3. Внутриклеточные пути метаболизма сфингозин-1-фосфата (S1P).

нарушения метаболизма которого связаны с нарушениями аутофагии [35].

**Транспорт S1P во внеклеточное пространство.** S1P может быть транспортирован несколькими путями: 1) при помощи транспортных белков ABC-семейства; 2) с помощью секретируемого в межклеточное пространство фрагмента сфингозинкиназы SK-1; 3) посредством АТФ-зависимого транспортного белка SPNS2 (spinster homolog 2) [13, 20, 21]. Далее S1P может действовать в качестве липидного мессенджера в свободной форме или, как и другие сфинголипиды, включаться в состав липопротеинов и транспортироваться в плазму крови. В плазме S1P содержится в основном в составе липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) (~50–60%) и альбумина (30–40%), незначительно – в составе липопротеинов низкой плотности ЛНП (8%) и липопротеинов очень низкой плотности ЛПОНП (2–3%) [9]. Основным источником S1P в плазме крови – клетки печени, а также эритроциты и тромбоциты, которые вследствие уникального сфинголипидного метаболизма способны накапливать S1P [19, 21]. Концентрация S1P в плазме в норме составляет в среднем ~200 нМ (100–370 нМ) [21] и регулируется как на клеточном уровне (при участии транспортного белка SPNS2), так и на организменном (напри-

мер, белок ApoM, связывающий S1P с липопротеином, защищает S1P от деградации фосфатазами) [19, 21]. Плазматический S1P может быть вовлечен в метаболические процессы через присоединение к специфическим рецепторам.

**Рецепторы S1P.** Основные свойства S1P проявляются при его связывании со специфическими рецепторами S1PR<sub>1</sub>–S1PR<sub>5</sub> (рис. 4), которые отличаются друг от друга уровнем экспрессии в тканях и своими функциями [17, 36]. В клетках животных рецепторы S1PR<sub>1</sub>–S1PR<sub>3</sub> встречаются во всех тканях, тогда как S1PR<sub>4</sub> обнаружен только в лимфоидных тканях и легких, а S1PR<sub>5</sub> – в мозге и эпителиальных клетках [37].

S1PR<sub>1</sub> специфически соединен с G<sub>i</sub>-белком, α-субъединица которого ингибирует cAMP-зависимый сигнальный каскад и может активировать разные сигнальные пути: PI3K/AKT, PI3K/Rac, Ras/ERK и фосфолипазы C (PLC), которые способствуют клеточному росту, выживаемости клеток, их миграции и пролиферации, ангиогенезу, а также синтезу клетками цитокинов.

S1PR<sub>2</sub> может присоединяться к различным Gα-белкам, включая G<sub>i</sub>, G<sub>12/13</sub> и G<sub>q</sub>, таким образом, этот рецептор способен запускать разнообразные сигнальные каскады и, соответственно,

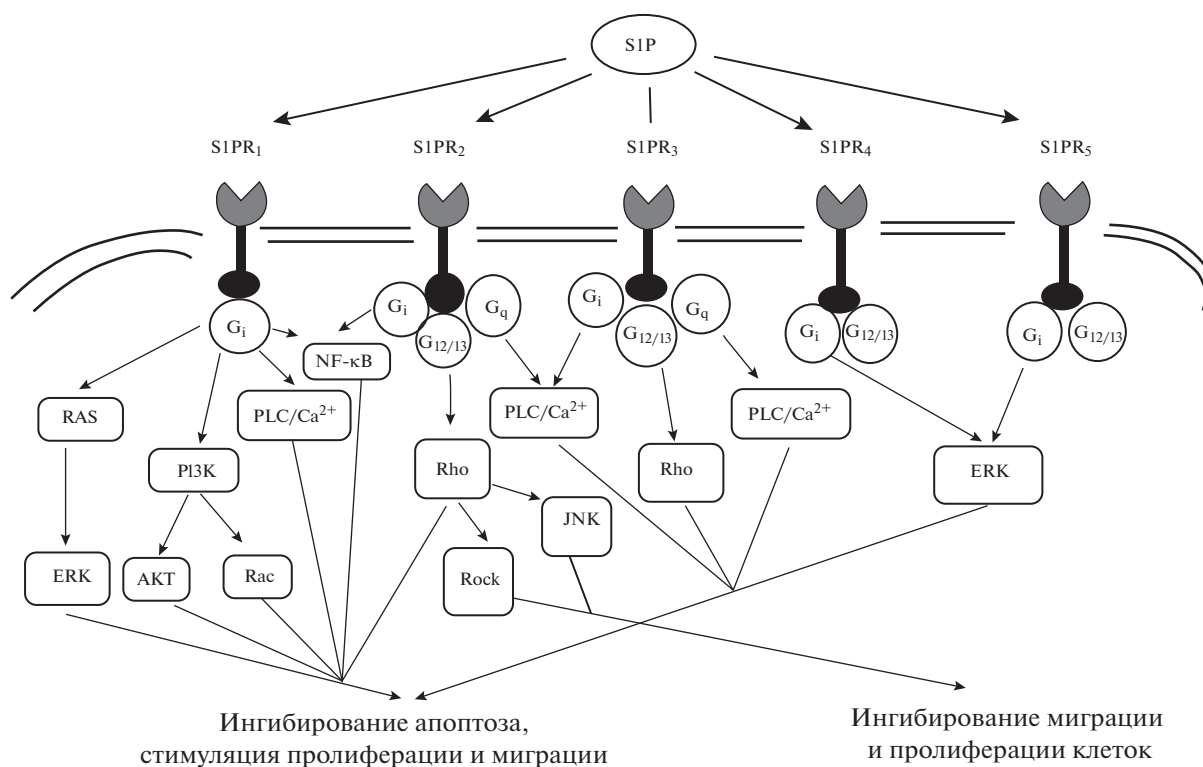


Рис. 4. Сигнальные пути, инициируемые активацией рецепторов сфингозин-1-фосфата (S1P).

индуцировать разные клеточные ответы. Исследования показывают, что активация S1PR<sub>2</sub> часто (хотя и не всегда) приводит к прекращению пролиферации клеток и, например, к подавлению опухолевой активности.

S1PR<sub>3</sub> по распространенности и своему действию сходен с S1PR<sub>1</sub>, хотя и ассоциирован с G<sub>i</sub>, G<sub>q</sub> и G<sub>12/13</sub> α-субъединицами G-белков. Результатом активации S1PR<sub>3</sub> чаще всего выступают клеточная миграция, пролиферация и ингибирование апоптоза.

S1PR<sub>4</sub> и S1PR<sub>5</sub> менее распространены в организме и менее изучены. Известно, что они присоединяются к G<sub>i</sub> и G<sub>12/13</sub>, способствуют пролиферации клеток и играют значительную роль в воспалительных процессах [20].

Кроме того, показано, что механизмы действия S1P/S1PR связаны с внеклеточными киназами, регулирующими проведение клеточного сигнала [38], экспрессию цитокинов (TNF-α) и их рецепторов (CD-40) [39, 40].

В основе антиапоптотических и цитопротекторных свойств S1P лежат различные механизмы регуляции S1P и его рецепторов, в первую очередь, опосредованных PI3K/Акт-сигнальным путем [41, 42]. Также, действуя как аутокринный фактор, S1P способен ингибировать образование церамида кислот сфингомиелиназой [43, 62]. S1P

снижает окислительный стресс и модулирует экспрессию про- и антиапоптотических белков семейства Bcl-2 и каспазы 3 [44]. S1P может активировать регуляторные белки p38, ERK и блокировать JNK в различных тканях [45]. Сигнальный путь ERK связан с цитопротекторным действием S1P и способствует выживаемости и пролиферации клеток, опосредованной активацией SK-1 [46]. S1P – регуляторный фактор активности AMP-активируемой протеинкиназы (АМПК) – одного из ключевых ферментов, отвечающих за фосфорилирование τ-белка [47]. S1P оказывает влияние на транскрипционные факторы FOXO3a [48], AP-1 [49] и NF-κB [50]. S1P и SK-1 взаимодействуют непосредственно с TNF-ассоциированным фактором TRAF2, причем S1P действует как кофактор TRAF2 [33, 50].

Таким образом, присоединение S1P к S1PR приводит к активации сопряженных с S1PR G-белками, которые могут индуцировать различные сигнальные пути (в зависимости от типа α-субъединицы G-белков), и чаще всего включает активацию фосфатидилинозитид-3-киназы (phosphoinositide 3-kinases, PI3Ks), протеинкиназы АКТ и фосфолипазы С. Соответственно, активация рецепторов S1P может приводить к различным, вплоть до антагонистичным, клеточным ответам, которые зависят от типа рецептора. Так, S1PR<sub>1</sub> и S1PR<sub>3</sub> индуцируют миграцию иммунных клеток,

тогда как S1PR<sub>2</sub> обладает противоположными функциями – запускает клеточный механизм ингибирования клеточного хемотаксиса, что особенно важно при воспалительных и иммунных процессах [16, 51]. Возможно, антиапоптотический и пролиферативный эффект S1P обеспечивается за счет наибольшей распространенности в тканях S1PR<sub>1</sub>, тогда как другие рецепторы S1P выполняют локальные функции. Например, экспрессия S1PR<sub>5</sub> характерна только для клеток ЦНС, где этот рецептор играет особую роль в развитии и функционировании олигодендроцитов и нейронов [52].

### МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ S1P В ЦНС

Сфинголипиды играют важнейшую роль в метаболизме нервных клеток как на стадиях эмбрионального и постэмбрионального развития мозга, так и во взрослом организме, а также при нормальном старении и различных патологиях ЦНС [4, 6, 12]. Сфингомиелин и его метаболиты, выступающие основными структурными компонентами миелина, участвуют в дифференциации нейронов, синаптической трансмиссии, нейронально-глиальной взаимодействии, поддержании стабильности миелина [53]. S1P и ферменты его метаболизма также вовлечены в регуляцию гомеостаза мозга, участвуют в физиологических и патологических процессах в ЦНС (табл. 1) [12, 35, 51].

**S1P и глия.** Астроциты выступают наиболее распространенными клетками ЦНС и преобладающей частью глии, поддерживающей гомеостаз мозга. При нейропатологиях происходит активация астроглии, клетки которой начинают синтезировать провоспалительные медиаторы (цитокины), причем этот процесс взаимосвязан с метаболизмом S1P. Так, IL-1 индуцирует экспрессию SK-1, SK-1 генерирует S1P [54], в свою очередь, S1P может вызывать астроглиоз [55]. Делеция генов, кодирующих SK-1 или S1PR<sub>3</sub>, в астроцитах также может усиливать астроглиоз, что указывает на участие S1P в астроглиозе и воспалительных процессах [56].

В норме астроциты преимущественно экспрессируют S1P-рецепторы типов 1 и 3, также могут экспрессировать S1PR<sub>2</sub>, но на низком уровне; S1PR<sub>5</sub> не экспрессируется *in vivo*, но может быть обнаружен в клеточной культуре астроцитов [57]. При селективном удалении S1PR<sub>1</sub> у астроцитов наблюдалось снижение экспрессии провоспалительных цитокинов, повышение содержания S1P, а также замедление процессов демиелинизации, потери аксонов и астроглиоза, индуцированные при развитии патологии в модели рассеянного склероза (экспериментального аллергического энцефаломиелита (ЕАЕ)) [58]. В культурах клеток мозга, нокаутных по S1PR<sub>1</sub>, не

обнаруживали признаков смягчения проявлений ЕАЕ [58], что говорит об участии S1PR<sub>1</sub> в активации астроглии. Кроме того, при воспалительных процессах в астроцитах отмечено повышение экспрессии S1PR<sub>3</sub> и SK [59]. Возможно, что опосредованная S1PR<sub>1</sub> активация астроглии – одно из ключевых звеньев в воспалительных процессах и, в целом, в развитии различных патологий нервной системы.

Микроглия участвует в различных процессах ЦНС, в том числе в процессах врожденного и приобретенного иммунитета, а также де- и ремиелинизации, при этом механизмы действия микроглии сопряжены с метаболизмом сфинголипидов [60]. Характерная для нейровоспалительных процессов активация микроглии, так же как и в астроглии, сопровождается экспрессией рецепторов S1P, причем экспрессия рецепторов типов 1 и 3 значительно выше, чем типов 2 и 5 [61].

Как и клетки астроглии, микроглиальные культуры при активации экспрессируют провоспалительные цитокины. При этом обнаружено, что S1P и SK вовлечены в процесс их синтеза: ингибирование SK1 приводит к снижению экспрессии мРНК TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  и индуцибельной NO-синтазы, а также индукции синтеза TNF- $\alpha$  [62]. Активация микроглии (в условиях ишемического стресса) сопровождается повышением экспрессии SK-1, ингибирование SK-1 приводит к снижению синтеза IL-17 и снижению апоптоза нейронов, а добавление в культуральную среду S1P приводит к повышению синтеза цитокинов и усилению процессов апоптоза [63]. Эти немногочисленные данные подтверждают участие метаболизма S1P в активации клеток микроглии и, соответственно, в воспалительных и иммунных процессах мозга, однако требуют дополнительных исследований.

Олигодендроциты – миелинообразующие клетки ЦНС, непосредственно вовлеченные в характерные для всех НДЗ процессы демиелинизации и ремиелинизации. Для ремиелинизации необходимы клетки-предшественники олигодендроцитов, которые при патологических процессах мигрируют к месту повреждения и превращаются в зрелые олигодендроциты. В зависимости от стадии развития олигодендроцитов изменяются типы рецепторов S1P, а также действие S1P: если для клеток-предшественников характерен высокий уровень экспрессии S1PR<sub>1</sub> и значительно более низкий – S1PR<sub>5</sub> и S1PR<sub>3</sub>, то зрелые олигодендроциты экспрессируют в основном S1PR<sub>5</sub> и значительно меньше – S1PR<sub>1</sub>, S1PR<sub>2</sub> и S1PR<sub>3</sub> [52, 57, 64, 65]. В клетках-предшественниках олигодендроцитов S1P влияет на дифференциацию, миграцию и выживание [52, 64], тогда как на зрелые олигодендроциты S1P может оказывать проапоптотическое действие: как показано в иссле-

**Таблица 1.** Участие сфингозин-1-фосфата (S1P), ферментов его метаболизма и рецепторов S1P в физиологических и патофизиологических процессах, протекающих в ЦНС

Объект исследования/ патология	Действие S1P и его метаболитов	Ссылки
Астроциты	S1P и делеция гена, кодирующего SK-1 или S1PR <sub>3</sub> , вызывают астроглиоз. S1PR <sub>1</sub> , S1PR <sub>3</sub> и SK-1 участвуют в воспалительных процессах	[55], [56] [58], [59]
Микроглия	Активация микроглии вызывает экспрессию S1PR <sub>1</sub> и S1PR <sub>3</sub> . S1P и SK-1 модулируют синтез провоспалительных цитокинов	[60], [61] [62], [63]
Олигодендроциты	S1P влияет на миграцию, дифференциацию и выживание клеток-предшественников.  Экспрессия рецепторов: преобладание S1PR <sub>1</sub> в клетках-предшественниках, S1PR <sub>5</sub> – в зрелых клетках	[52], [64]  [52], [57], [64], [65]
Нейроны	S1P участвует в нейрогенезе, способствует выживаемости клеток-предшественников и зрелых нейронов.  Экспрессия рецепторов: S1PR <sub>1</sub> , S1PR <sub>2</sub> , S1PR <sub>3</sub> и S1PR <sub>5</sub> – в клетках-предшественниках, преобладание S1PR <sub>1</sub> и S1PR <sub>3</sub> в зрелых клетках.  S1P стимулирует образование нейритов, секрецию нейромедиаторов, снижает эксайтотоксичность.  Накопление S1P приводит к апоптозу нейронов.  S1P способствует защите нейронов от цитотоксического действия Aβ.  SK-1 способствует защите нейронов от апоптотического действия AФК	[68], [71]  [57], [69]  [41], [69], [72], [73], [74], [84]  [75]  [43]  [79]
Болезнь Альцгеймера	Снижение уровня S1P, снижение активности SK-1 и S1P-лиазы в процессе развития патологии.  Повышенная активность SK-1 и недостаток S1P-лиазы, активация S1PR <sub>1</sub> при гиперфосфорилировании τ-белка.  S1P модулирует активность BACE1.  Повышение S1P способствует накоплению APP	[41], [91], [92]  [47], [93]  [94]  [95]
Болезнь Паркинсона	Снижение активности и экспрессии генов, кодирующих SK-1 и SK-2.  Снижение экспрессии S1PR <sub>1</sub> .  СК ингибируют секрецию α-синуклеина, участвуют в механизмах защиты нейронов от окислительного стресса.  Ингибирование SK-1 и SK-2 способствует развитию цитотоксического ответа на секрецию α-синуклеина, нарушение дыхательной цепи, снижение клеточного АТФ.  Ингибирование S1PR <sub>1</sub> оказывает защитный эффект против нейродегенерации в клеточной модели БП и моделях БП на мышцах	[98], [99]  [100]  [99]  [99]  [99], [101], [103], [104]
Боковой амиотрофический склероз;	Экспрессия SK-1 и SK-2, уровень содержания некоторых молекулярных видов церамидов и сфингозина коррелирует со степенью тяжести заболевания.  Повышение экспрессии S1P-лиазы, снижение экспрессии S1P-фосфатазы	[107]  [108]



довании Qin et al. [66], добавление в культуральную среду S1P приводит к апоптозу олигодендроцитов и нейронов за счет накопления сфингозина и церамида. Влияние S1P на миграцию предшественников олигодендроцитов указывает на его потенциальную роль в процессах нейропластичности и ремиелинизации, для которых необходимы пролиферация клеток-предшественников, их миграция к месту демиелинизации и дифференциация. Специфика функций зрелых олигодендроцитов, очевидно, также связана с метаболизмом S1P и его рецепторов, о чем говорит, например, преобладание у них S1PR<sub>5</sub>, в отличие от клеток-предшественников.

В ЦНС постоянно осуществляется активное взаимодействие клеток глии друг с другом как для поддержания гомеостаза мозга, так и в случае развития патологии. Например, в процессах демиелинизации реактивные астроциты формируют так называемый глиальный рубец, который ослабляет процесс ремиелинизации [54, 55]. С другой стороны, известно, что астроциты способны действовать как клеточные медиаторы миелинизации, способствуя миграции, пролиферации и дифференциации клеток-предшественников олигодендроцитов [55]. Было показано непосредственное участие в этих процессах рецепторов S1P: астроциты регулируют экспрессию S1PR<sub>3</sub> в клетках-предшественниках олигодендроцитов и способствуют их пролиферации [67].

Таким образом, S1P вовлечен в регуляцию активации клеток микроглии и астроцитов, а также индукцию ими синтеза провоспалительных цитокинов, тем самым способствуя развитию воспалительных, иммунных и нейрогенеративных процессов. С другой стороны, для олигодендроцитов S1P – фактор созревания клеток-предшественников, а также один из наиболее существенных компонентов для их миграции и дифференциации, необходимых для поддержания функций мозга, нейропластичности и ремиелинизации.

**S1P и нейроны.** Одна из наиболее значимых для ЦНС функция S1P и ферментов, регулирующих его метаболизм, – участие S1P в нейрогенезе. S1P способствует выживаемости и росту нейронов как на эмбриональных стадиях развития организма, так и в зрелом возрасте [68]. Однако метаболизм S1P в нейронах существенно отличается в зрелых нейронах и клетках-предшественниках, изменяясь в зависимости от степени их зрелости. Исследования на культурах нервных клеток-предшественников и моделях на трансгенных животных показали, что действие S1P в нейрогенезе в значительной степени связано с S1PR<sub>1</sub> [68]. Так, нервные клетки-предшественники могут экспрессировать S1P-рецепторы 1, 2, 3 и 5 типов, тогда как зрелые нейроны экспрессируют S1PR<sub>1</sub> и S1PR<sub>3</sub> [57, 69]. Изменения в метаболизме S1P

приводят к патологиям нейрогенеза, что происходит, например, при делеции гена S1P<sub>1</sub> или делеции обоих генов SK 1 и 2 [68]. S1PR<sub>2</sub>-нокаутные мыши теряют слух, равновесие и проявляют другие признаки нарушения поведения и нейродегенерации [70]. В культурах нервных клеток-предшественников S1P вызывает клеточную пролиферацию, морфологические изменения и повышает выживаемость клеток [71].

В культурах зрелых нейронов S1P стимулирует образование нейритов [72], а также повышает возбудимость, индуцированную фактором роста нервов [73]. Была показана способность S1P увеличивать секрецию нейромедиаторов, в частности глутамата, в нейронах гиппокампа [69]. В культуре кортикальных нейронов S1P оказывал защитное действие от эксайтотоксической гибели клеток [74].

Однако если S1P способствует выживаемости и дифференцировке клеток-предшественников нейронов, то для зрелых нейронов показана роль S1P в индукции апоптоза в случае его накопления в клетке: апотоз протекает по зависимому от каспаз механизму и индуцируется церамидом и/или сфингозином, образованным путем дефосфорилирования S1P, при этом рецепторы S1P не вовлечены в процесс апоптоза [75]. При активации S1PR<sub>2</sub>, связанных с ретикулонами Nogo-A, наблюдалось ингибирование роста нейритов и снижение синаптической пластичности [76]. Действие ретикулона Nogo-A осуществляется через присоединение к S1PR<sub>2</sub>, причем через лиганд, отличный от лиганда, связывающего S1PR<sub>2</sub> с G-белками [76]. Другой ретикулон, Nogo-B, регулирует биосинтез сфингомиелинов, ингибируя фермент начального синтеза сфингозина [77].

Предполагают, что S1P вовлечен в нейроолигодендроцитарную сеть, поскольку он выполняет роль регулятора миграции клеток-предшественников олигодендроцитов [65], однако пока не накоплено достаточно данных и не ясны механизмы действия S1P и ферментов его метаболизма во взаимодействии нейронов и клеток глии.

Механизмы клеточного стресса, выступая исключительно важными для нормальной физиологии ЦНС, процессов старения и НДЗ, также связаны с метаболизмом S1P. В норме в зрелом организме S1P – цитопротекторный фактор. Например, он защищает кортикальные нейроны от токсического воздействия β-амилоидного пептида (Aβ) [43], что также может способствовать нейропластичности. S1P задерживает старение клеток, возможно, через присоединение к теломеразной обратной транскриптазе (hTERT), способствуя сохранению теломеразы [78]. SK-1 участвует в регуляции клеточного ответа на окислительный стресс, защищая клетки от апоптоза, вызванного активными формами кислорода [79]. На S1P, так же как

и на церамид, оказывает влияние стрессовый белок p53, а нарушение контроля АФК ведет к изменениям в S1P/церамидном сигнальном пути [80].

Исключительно важную роль в деятельности мозга играют процессы синаптической трансмиссии и, соответственно, синаптогенеза и синаптической пластичности. S1P, наряду с другими сфинголипидами, также участвует в модулировании нейротрансмиссии [81, 82], но может способствовать снижению пластичности синапсов [83]. S1P и SK-1 участвуют в регуляции высвобождения медиаторов и возбудимости мембраны [82]. Исследования на срезах гиппокампа показали участие S1P и SK-1 в формировании памяти [84]. Проведение сигнала от S1P через S1P<sub>3</sub>, локализованный в пресинаптической мембране, стимулирует секрецию глутамата в нейронах гиппокампа, таким образом способствуя долговременной потенциации и участвуя в механизмах памяти [41, 84].

Предполагают, что S1P играет важную роль при физиологическом старении, способствуя увеличению продолжительности жизни [85]. Один из механизмов нормального старения – инсулин/инсулиноподобный сигналинг, связанный с PI3K/АКТ, для которого исключительно важен баланс сфинголипидного реостата: в то время как церамид ингибирует PI3K/АКТ-сигнальный путь [44], S1P оказывает стимулирующее действие на него [38]. И, если S1P-рецепторы могут модулировать активность Akt, то и наоборот, PI3K-Akt-сигнальный путь регулирует экспрессию и активность SK и рецепторов S1P [86]. Другой фактор старения – инактивация теломеразной активности – также связан с метаболизмом S1P, как уже отмечалось выше, причем у модельных мышей с дефицитом SK-2 обнаружена нестабильность активности теломеразы, что приводило к разрушению теломер и проявлению признаков раннего старения [78].

Очевидно, что метаболизм S1P играет значительную роль в нормальной деятельности ЦНС: он вовлечен в процессы клеточного роста, миграции, дифференциации нейронов и глии, а также их взаимодействия; синаптическую пластичность и, таким образом, в процессы памяти; в процессы нейропластичности, ремиелинизации, а также регуляцию физиологического старения. Функции S1P, экспрессия его рецепторов и их действие зависят от типа клеток ЦНС, стадии их развития и состояния всего организма (табл. 1) [57]. При нарушении метаболизма S1P, например, при его накоплении в клетках, S1P способен оказывать апоптотическое действие на нейроны, что, возможно, и происходит при НДЗ.

## РОЛЬ S1P В ПАТОГЕНЕЗЕ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Ключевую роль в патогенезе НДЗ играет гибель специализированных нейронов, которая, в свою очередь, приводит к нарушению функций, в регуляции которых они участвуют: при болезни Альцгеймера наблюдается апоптоз холинергических нейронов гиппокампа и коры, сопровождающийся прогрессирующей потерей памяти, снижением способности к обучению и социальной дезадаптацией; характерная черта болезни Паркинсона – снижение количества дофаминергических нейронов нигростриатной системы мозга, что приводит к нарушению двигательной функции; при боковом амиотрофическом склерозе погибают двигательные нейроны спинного мозга и моторной коры и ствола головного мозга, следствием чего – атрофия мышц и паралич [87, 88].

Нейродегенеративные процессы ряда заболеваний, к которым принадлежат БА, БП и БАС, классифицируются как протеинопатии и имеют сходные молекулярные механизмы патогенеза: патологическую агрегацию белков, образование нерастворимых фибриллярных структур и их отложение в виде гистопатологических включений в тканях нервной системы [89]. При поддержании гомеостаза в норме нейроны избавляются от поврежденных и/или агрегировавших белков в процессе аутофагии; нарушение этого процесса служит причиной и/или способствует развитию патологических процессов при НДЗ [89].

Наряду с тем, что S1P – необходимый компонент нейрогенеза, проявляющий нейропротекторные свойства, многие исследователи отмечают двойственную роль S1P в гомеостазе ЦНС. Было показано, что метаболизм S1P вовлечен во множество клеточных процессов, ведущих к нейродегенерации, в том числе в апоптотическую гибель нейронов и аутофагию, стресс эндоплазматического ретикулума, нарушение регуляции белкового и липидного транспорта, секрецию экзосом, распространение нейротоксичных белков, нейровоспалительные процессы и дисфункции митохондрий [75]. При нейропатологиях S1P может выступать в качестве сигнальной молекулы, способствующей воспалительным процессам – вызывать астроглиоз [55, 81] и активацию клеток микроглии [61]. Участие S1P и SK в воспалении показано на культурах микроглиальных клеток, где SK-1, так же как и в астроглии, повышает экспрессию провоспалительных цитокинов [62], что в конечном итоге может приводить к апоптозу нейронов [63].

## СФИНГОЗИН-1-ФОСФАТ И БОЛЕЗНЬ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Основная характеристика болезни Альцгеймера (БА) — накопление  $\beta$ -амилоидного пептида (А $\beta$ ), который в норме образуется при последовательном расщеплении предшественника А $\beta$  (APP) ферментами  $\beta$ -секретазой (BACE1) и  $\gamma$ -секретазой; патологические нарушения фолдинга и протеолитического расщепления, а также последующая агрегация А $\beta$  приводят к образованию внеклеточных сенильных бляшек. Кроме того, при БА в нейронах происходят изменения цитоскелета, которые связаны с гиперфосфорилированием и агрегацией  $\tau$ -белка, ассоциированного с микротрубочками, с последующим образованием нейрофибриллярных клубков внутри клетки. Образование сенильных бляшек и агрегация белков приводит к разрушению нейритов, потере синапсов, а также сопровождается нейровоспалительными процессами, глиозом и снижением когнитивных способностей [10].

В патогенезе БА большую роль играют метаболиты сфинголипидного цикла, в том числе сфингоидные основания [4, 10]. Многочисленные наблюдения на клеточных культурах и животных моделях показали, что влияние сфингомиелина на процессинг А $\beta$  осуществляется посредством изменения структуры липидных микродоменов (рафтов) [90]. Кроме того, на начальных стадиях заболевания наблюдаются повышенное содержание в клетках мозга церамида и активация нейтральной сфингомиелиназы [43, 44]. В настоящее время проводятся исследования по изменению метаболизма S1P при БА [41, 42, 44], однако их результаты бывают противоречивы.

В исследованиях Couttas et al. на постмортальном мозге было показано, что у больных БА содержание S1P снижается в зависимости от стадии заболевания, причем наиболее значимые изменения происходят в гиппокампе (зона С1), меньшие — в височных долях и мозжечке, при этом в гиппокампе наблюдалось снижение активности SK [41]. В аналогичном исследовании была обнаружена пониженная экспрессия ферментов SK-1 и S1P-лиазы, которая негативно коррелировала с отложениями А $\beta$  [91]. Возможно, что с недостаточным содержанием S1P в мозге, особенно в гиппокампе, могут быть связаны дисфункции различных цитопротекторных процессов, включая нарушения в антиапоптотическом сигнальном пути PI3K-Akt при БА [92].

Одно из токсических проявлений А $\beta$  на ранних стадиях развития БА — индуцирование им гиперфосфорилирования  $\tau$ -белка, с которым, как показано, связан метаболизм S1P и его рецепторов. В мозге при БА отмечают повышенную активность SK-1 и, с другой стороны, недостаток S1P-лиазы, ассоциированные с гиперфосфори-

рованием  $\tau$ -белка [93]. Кроме того, селективная активация S1PR<sub>1</sub> (но не S1PR<sub>3</sub>) в клетках гиппокампа вызывает ингибирование AMPK (протеинкиназы, фосфорилирующей  $\tau$ -белок по остатку Ser262), что приводит к значительному снижению фосфорилирования  $\tau$ -белка [47]. Дефосфорилирование  $\tau$ -белка, вызванное активацией и, возможно, интернализацией S1PR<sub>1</sub>, может служить благоприятным фактором в первую очередь для нейронов гиппокампа, ослабляя процессы, приводящие к патологическим изменениям при БА [47].

Особый интерес исследователей вызывает взаимосвязь сфингомиелинового метаболизма и, в частности, S1P, с синтезом  $\beta$ -амилоидного пептида. Так, обнаружено влияние S1P на ферменты гидролиза белка-предшественника APP — BACE-1: было показано, что S1P способен присоединяться к BACE1 и модулировать его активность [94]. Снижение активности ферментов синтеза S1P (ингибирование SK нейронов мыши) и повышение активности ферментов его деградации привело к снижению активности BACE-1 и генерации А $\beta$  [94]. С другой стороны, повышение уровня S1P, вызванного дефицитом S1P-лиазы, приводило к накоплению APP и C-концевого фрагмента APP в лизосомальных компартментах, а также к снижению активности  $\gamma$ -секретазы [95]. В модели клеток, нокаутных по S1P-лиазе, наблюдалось накопление APP и его C-концевых фрагментов [95]. Кроме того, было показано, что действие S1P может осуществляться путем, аналогичным нейротоксическому пути  $\beta$ -амилоидного пептида, включающего кальпаин/каспаза-12/кальциевый механизм [93]. Эти данные указывают не только на корреляцию между уровнем S1P и А $\beta$ , но и на существенную регуляторную роль S1P в генерации А $\beta$  в нейронах; соответственно, дисфункция метаболизма S1P приводит к развитию нейрогенерации.

Известно, что в норме в мозге с возрастом меняется соотношение S1P/сфингозин, которое может модулировать процессы накопления А $\beta$  и гиперфосфорилирования  $\tau$ -белка, что в совокупности с нарушениями процессов аутофагии приводит к гибели нейронов и в конечном итоге — к снижению когнитивных способностей [96]. Способность S1P влиять на генерацию и токсичность А $\beta$  и фосфорилирование  $\tau$ -белка указывает на участие S1P в образовании нейрофибриллярных клубков, в изменениях цитоскелета и других патологических процессах, что особенно важно при БА. Снижение содержания S1P при развитии БА, особенно в гиппокампе, на фоне общего изменения сфингомиелинового метаболизма в ЦНС при БА [4], может быть причиной снижения синаптической пластичности, потери синапсов и нейри-

тов, что может способствовать ухудшению памяти и когнитивных способностей при БА.

### S1P И БОЛЕЗНЬ ПАРКИНСОНА

Болезнь Паркинсона (БП) – одно из наиболее часто встречающихся двигательных заболеваний, занимающее второе место по частоте встречаемости среди НДЗ после болезни Альцгеймера. Для патогенеза БП характерна прогрессирующая дегенерация дофаминергических нейронов nigrostriатной системы, приводящая к нарушению двигательной функции [3]. Одним из основных морфологических признаков БП считается формирование внутри клеток нейротоксических телец Леви, состоящих большей частью из пресинаптического белка  $\alpha$ -синуклеина и убиквитина. До проявления моторной дисфункции существует длительный скрытый период, во время которого происходит нейродегенерация периферийных и некоторых центральных нейронов, вследствие которой, в частности, наблюдается снижение чувствительности обоняния, однако механизмы нейродегенерации при БП остаются неизвестными [3].

Для изучения БП была разработана модель, в которой, как на клеточных линиях, так и на животных, используют вещество 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин (МФТП). В глиальных клетках МФТП превращается в нейротоксин 1-метил-4-фенилпиридин (МФП<sup>+</sup>), который избирательно действует на дофаминергические нейроны, вызывая их гибель. На такой же модели проводятся исследования участия сфинголипидов в развитии патологии БП, большей частью они направлены на изучение нейротоксичности церамида и его роли в процессах апоптоза дофаминергических нейронов [97].

Немногочисленные исследования роли S1P при БП продемонстрировали, что существует прямая взаимосвязь между метаболизмом S1P и патологическими процессами при БП. Как на культурах нейронов, так и на моделях БП на животных было показано, что действие нейротоксина MPP<sup>+</sup> снижает активность и экспрессию генов SK-1 и SK-2 [98], в том числе отмечено специфическое снижение уровня SK-1 в *substantia nigra* у МФП<sup>+</sup>-мышей [99]. Этот токсин может снижать экспрессию S1PR<sub>1</sub>, что может приводить к снижению выживаемости клеток и/или способствовать апоптотической гибели нейронов [100].

Ферменты метаболизма S1P выполняют цитопротекторные функции в нейронах при БП. Показано, что SK ингибируют секрецию  $\alpha$ -синуклеина, а также играют значительную роль в молекулярных механизмах защиты нейронов от окислительного стресса, вызванного нейротоксином MPP<sup>+</sup>, и, наоборот, ингибирование SK-1 и

SK-2 индуцирует сигнал гибели клеток посредством секреции  $\alpha$ -синуклеина [101].

При моделировании БП подтверждаются свойства S1P, способствующие выживанию клеток, в том числе при участии PI3K/Akt-пути: при ингибировании синтеза S1P снижается фосфорилирование и активность PI3K/Akt [101]. Ингибирование SK в MPP<sup>+</sup>-модели БП вызывает снижение экспрессии генов некоторых митохондриальных белков и факторов транскрипции, например, ядерного дыхательного фактора 1 (Nuclear respiratory factor 1 (NRF-1)) и митохондриального транскрипционного фактора A (Mitochondrial transcription factor A (TFAM)) [99]. Ингибирование SK также приводит к снижению экспрессии генов белков регуляции дыхательной цепи, в том числе супероксиддисмутазы 2, и при этом наблюдается значительное повышение уровня активных форм кислорода [99]. С функциями митохондрий связан также выход в цитозоль цитохрома c, причем при ингибировании SK наблюдался пониженный уровень цитохрома c [101]. И, кроме того, при ингибировании SK снижается содержание общего клеточного АТФ [99]. Таким образом, ингибирование SK при моделировании БП влияет на дыхательные и энергетические функции митохондрий, повышает уровень окислительного стресса и способствует апоптозу.

Предполагают, что S1P вовлечен в регуляцию механизмов апоптоза дофаминергических нейронов. При воздействии на клетки токсином MPP<sup>+</sup> или при ингибировании SK происходило значительное усиление экспрессии проапоптотических белков Bax и Hrk, а в результате добавления в среду S1P повышалась выживаемость клеток [101]. Кроме того, добавление в культуральную среду S1P приводило к увеличению экспрессии антиапоптотического белка Bcl-2 и выживаемости клеток в условиях окислительного стресса, вызванного церамидом [42].

Возможное сходство в нарушении баланса сфингомиелинового метаболизма при БА и БП не ограничивается прямой регуляцией апоптотического сигнала. Например, было показано, что продукты деградации S1P модулируют аутофагально-лизосомальный путь деградации как A $\beta$ , так и  $\alpha$ -синуклеина [102]. Введение ингибитора рецепторов S1P оказывало защитный эффект против нейродегенерации и нарушений поведения в модели БП на животных через действие S1PR<sub>1</sub> и, возможно, Akt [103, 104]. В свою очередь, секретлируемый  $\alpha$ -синуклеин может ингибировать сигнал S1PR<sub>1</sub> и изменять его положение в липидном рафте [105].

Факты влияния SK на секрецию  $\alpha$ -синуклеина, синаптическую передачу и аутофагию служат доказательством того, что баланс S1P, поддерживаемый SK, может оказывать влияние не только

на гибель или выживаемость клеток ЦНС при БП, но и на центральные механизмы патогенеза этого заболевания.

### S1P И БОКОВОЙ АМИОТРОФИЧЕСКИЙ СКЛЕРОЗ

Боковой амиотрофический склероз (БАС) – нейродегенеративное заболевание, характеризующееся дегенерацией двигательных нейронов спинного мозга, моторной коры и ствола головного мозга. Основные симптомы БАС проявляются в мышечном истощении, нарушении речи и глотания, фасцикуляции, изменении рефлексов и спастичности мышц. При БАС ярко выражены нарушения метаболизма липидов и, что особенно важно, выявляется регуляторная роль липидов в качестве вторичных мессенджеров. Например, при развитии воспалительных процессов при БАС повышается содержание цитокинов, в регуляции процессов синтеза которых активное участие принимают мессенджеры липидной природы [106]. Показано, что при БАС происходят изменения в содержании сфинголипидных метаболитов, что может быть проявлением БАС и оказывать влияние на скорость развития заболевания. Так, при анализе спинного мозга пациентов БАС и в модели на животных было обнаружено повышенное содержание церамида, сфингомиелина, цереброзидов (галакто-, глюко- и лактозилцерамидов) и ганглиозидов (GM3, GM1), а также снижение активности ферментов их деградации [106]. Предполагается, что церамиды и некоторые виды галактоцерамидов могут служить цитотоксичными агентами, накопление которых провоцирует развитие заболевания.

В наиболее распространенных моделях БАС на животных – у SOD-мутантных мышей – проявляются изменения в экспрессии генов белков, связанных с регуляцией иммунитета и/или экзосомальной секреции. Важно, что обнаруженное изменение экспрессии ключевого фермента метаболизма S1P – SK (причем и SK-1, и SK-2), а также уровень содержания некоторых молекулярных видов церамидов и сфингозина коррелирует со степенью тяжести заболевания [107]. В исследованиях Гутнер с соавт. (2019 г.) [108] с использованием модели БАС на FUS-трансгенной линии мышей было показано, что на терминальной стадии развития заболевания в спинном мозге происходят значительные изменения в экспрессии генов метаболизма S1P – повышение экспрессии S1P-лиазы и снижение экспрессии S1P-фосфатазы. При этом наблюдается увеличение содержания сфингозина, сфинганина и S1P, соответственно, снижается соотношение S1P к сфингозину и сфинганину, что может быть проявлением интенсивного развития апоптоза в клетках спинного мозга.

Можно предположить, что S1P способствует выживаемости нейронов и активации глии при БАС, а нарушения его метаболизма приводят к усилению нейродегенеративных процессов. Однако изучение роли S1P, как и других метаболитов сфингомиелинового обмена при БАС, находится в начальной стадии, поэтому требуются дальнейшие исследования в этой области.

### МЕТАБОЛИЗМ S1P КАК МИШЕНЬ ДЛЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Безусловно, участие сигнальной системы S1P и его метаболитов в функционировании нервной системы не ограничивается НДЗ: роль S1P, его рецепторов и ферментов широко изучается при онкологических (глиомы [15]), демиелинизирующих (рассеянный склероз [37, 57, 58]), сосудистых (ишемия головного мозга [109]) и многих других заболеваниях центральной и периферической нервной системы. Так, характерная дисрегуляция метаболизма S1P проявляется при глиомах: сфингомиелиновый реостат сдвинут в сторону S1P, повышено содержание S1P, что способствует выживаемости, росту и делению клеток; в опухолевых тканях повышена активность SK-1, рецепторы S1P задействованы в миграции, пролиферации и повышенной инвазивности опухолевых клеток [15]. Тогда как при рассеянном склерозе наблюдаются пониженное содержание S1P в белом веществе мозга, повышенная экспрессия S1PR1 и S1PR3 астроцитами, повышенное содержание S1P в спинномозговой жидкости [37].

В настоящее время метаболиты сигнального пути S1P/S1PR рассматриваются в качестве мишеней при терапии различных заболеваний, в том числе НДЗ [13]. Среди лекарственных препаратов, уже применяющихся в клинической практике или проходящих испытания II стадии, находятся агонисты рецепторов S1P, такие как финголимод, сипонимод, понесимод; ингибиторы ферментов SK-1 (сафингол), SK-2 (опаганиб) и S1P-лиазы (LX3305) [15]. Эти препараты используются при лечении рассеянного склероза, опухолевых и воспалительных заболеваний [15], а также широко применяются в научных исследованиях для моделирования процессов метаболизма S1P [57, 58].

Первым препаратом этого ряда стал финголимод – молекулярный аналог сфингозина. При попадании в организм финголимод фосфорилируется при помощи SK-2 [110]. Активный метаболит финголимодфосфат, выступающий структурным аналогом S1P, способен присоединяться к рецепторам S1P (за исключением S1PR2) [57, 58]. Использование финголимода при лечении рассеянного склероза дало импульс к началу исследований возможного применения этого препарата при НДЗ, однако на данный момент полученные

данные противоречивы. Например, при БП финголимод оказывал защитное действие как на культурах клеток кортикальных нейронов [74], так и на оксидофаминовой (6-OHDA) модели животных [103], но при этом препарат не проявлял ожидаемого защитного эффекта в МФТП-модели БП [111]. Предполагают, что финголимод может оказывать положительное воздействие на немоторные симптомы БП [111]. На моделях БАС на трансгенных мышах было показано, что ингибирование S1PR финголимодом повышает неврологические показатели и выживаемость животных [112]. В настоящее время финголимод проходит клинические испытания фазы II для лечения БАС [113]. Осуществляются попытки применения финголимода при аутоиммунных заболеваниях мозга, например, при хронической воспалительной демиелинизирующей полирадикулоневропатии [114].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нейродегенеративные заболевания, к которым относятся болезни Альцгеймера, Паркинсона и боковой амиотрофической склероз, — наиболее распространенная форма патологий ЦНС, связанных с возрастными изменениями. Множество клеточных процессов, характерных для НДЗ (в том числе повреждение клеточной мембраны, нарушение синаптической передачи и пластичности синапсов, аутофагии, апоптоза), связано с изменениями сфинголипидного метаболизма. Метаболиты сфинголипидов, в том числе сфингоидные основания, участвуют в регуляции этих процессов, выступая источником вторичных мессенджеров.

S1P — вторичный мессенджер, существенно отличающийся по своим функциям от своих метаболических предшественников: если церамиды и сфингозин играют роль проапоптотических агентов и индуцируют гибель клеток, то S1P — фактор, способствующий выживаемости клетки. Важно подчеркнуть, что S1P — уникальный компонент клеточной регуляции, который, в отличие от других сфингомиелиновых метаболитов, действует не только локально внутри клетки, но и внеклеточно, при участии S1PR, с которыми связано действие S1P на пролиферацию клеток и подавление апоптоза, способствующие выживанию клеток ЦНС. Существует тонкий баланс между влиянием S1P и его рецепторов на взаимодействие глиальных и нервных клеток на разных этапах развития организма, а также в норме и при патологических состояниях, однако очевидно, что в настоящее время этих сведений недостаточно для понимания функций S1P в развитии НДЗ.

Цитопротекторные свойства S1P определяют его возможное участие в следующих процессах: 1) в механизмах, обеспечивающих нейропластич-

ность мозга, которые включают предотвращение гибели нейронов [115]; 2) в стимуляции репаративных процессов, в том числе благодаря повышенной секреции ростовых (нейротрофических) факторов, поскольку S1P участвует в проведении их сигнала, способствующих развитию неповрежденных аксонов и тем самым увеличению числа синаптических контактов [116]; 3) в активации эндогенной антиоксидантной системы, предотвращающей гибель нейронов от оксидативного стресса; 4) в процессах аутофагии [117]. В дальнейшем необходимо исследовать содержание S1P в мозге на ранних стадиях НДЗ для выявления его участия в механизмах нейропластичности и возможности использования S1P в качестве потенциального маркера НДЗ.

Однако выявлена двойственная роль S1P в нервной системе: с одной стороны, S1P служит нейропротектором, защищая клетки от действия токсических факторов, таких как церамид,  $\beta$ -амилоид или  $\alpha$ -синуклеин; с другой стороны, метаболизм S1P вовлечен во множество клеточных процессов, ведущих к нейродегенерации: стресс эндоплазматического ретикулума, аутофагию, нарушение регуляции белкового и липидного транспорта, секрецию экзосом, распространение нейротоксичных белков, нейровоспалительные процессы и дисфункцию митохондрий, в некоторых случаях индукцию апоптоза нейронов [96]. Подобное действие может осуществляться посредством нарушения метаболизма S1P, например, ингибированием ферментов его синтеза и деградации и/или накопления S1P в клетке, или через активацию S1PR<sub>2</sub>. Яркий пример тому — нарушение поведенческих, физиологических, морфологических и молекулярных отклонений при ингибировании S1P-лиазы и, соответственно, накоплении S1P [81].

Особый интерес представляет исследование изменений содержания сфинголипидов и особенно S1P в плазме крови при лечении пациентов с НДЗ препаратами, влияющими на липидный метаболизм мозга. Такой препарат — финголимод, продемонстрировавший положительное действие как на биохимические, так и на когнитивные показатели.

Кроме того, в настоящее время в качестве лекарственных мишеней для лечения различных заболеваний апробируются SK и рецепторы S1P [15, 23]. Возможно, что рецепторы S1P и/или ферменты его метаболизма будут рассматриваться в качестве мишени для целевой терапии (например, в случае онкологических заболеваний мозга [118]). Развитие новых аналитических масс-спектрометрических технологий способствует расширению возможностей идентификации и количественного анализа S1P в разных объектах (тканях мозга, плазме крови), что позволяет ис-

следовать его в комплексе с другими липидами и рассматривать в качестве потенциального маркера различных заболеваний [119].

Таким образом, S1P и опосредуемые им сигнальные пути – потенциальные мишени при лечении НДЗ. Исследования метаболизма S1P могут предложить новые подходы в понимании механизмов этих заболеваний, а также новые методы диагностики и стратегии для их лечения.

#### БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность проф. А.В. Алесенко за консультации, полученные при написании данной статьи.

#### СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Статья не содержит описания исследований, выполненных с участием людей или использованием животных в качестве объектов.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ješko H., Lenkiewicz A.M.A.A. // *J. Expert Opin. Ther. Patents*. 2016. V. 27. P. 427–438. <https://doi.org/10.1080/13543776.2017.1261112>
2. Гаврилова С.И., Алесенко А.В., Колыхалов И.В., Федорова Я.Б., Селезнева Н.Д., Пономарева Е.В., Гурьянова С.В., Гутнер У.А., Шупик М.А. // *Психиатрия*. 2017. Т. 73. С. 5–15.
3. Нигматуллина Р.Р., Залаялова З.А., Кудрин В.С., Пронина Т.С., Георгиева С.Г., Воробьева Н.Е., Сошникова Н.В., Краснов А.Н., Кузьмина О.И., Угрюмов М.В. Оценка периферических проявлений болезни Паркинсона – новый подход к созданию доклинической диагностики // *Нейродегенеративные заболевания от генома до целостного организма*. М.: Научный мир, 2014. С. 203–232.
4. Grassi S., Giussani P., Mauri L., Prioni S., Sonnino S., Prinetti A. // *J. Lipid. Res*. 2020. V. 61. P. 636–654. <https://doi.org/10.1194/jlr.TR119000427>
5. Shamim A., Mahmood T., Ahsan F., Kumar A., Bagga P. // *Clin. Nutr. Exp*. 2018. V. 20. P. 1–19. <https://doi.org/10.1016/j.yclnex.2018.05.001>
6. Alessenko A.V., Albi E. // *Front. Neurol*. 2020. V. 21. P. 437. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00437>
7. Hannun Y.A., Obeid L.M. // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol*. 2018. V. 19. P. 175–191. <https://doi.org/10.1038/nrm.2017.107>
8. Merrill A.H. // *Chem. Rev*. 2011. V. 111. P. 6387–6422. <https://doi.org/10.1038/nrm.2017.107>
9. Iqbal J., Walsh M.T., Hammad S.M., Hussain M.M. // *Trends Endocrinol. Metab*. 2017. V. 28. P. 506–518. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2017.03.005>
10. Алесенко А.В., Гаврилова С.И. Потенциальная роль сфинголипидов в качестве биомаркеров болезни Альцгеймера // *Нейродегенеративные заболевания от генома до целостного организма*. М.: Научный мир, 2014. С. 298–320.
11. Pruett S.T., Bushnev A., Hagedorn K., Adiga M., Haynes C.A., Sullards M.C., Liotta D.C., Merrill A.H. // *J. Lip. Res*. 2008. V. 49. P. 1621–1639. <https://doi.org/10.1194/jlr.R800012-JLR200>
12. Czubowicz K., Ješko H., Wencel P., Lukiw W.J., Strosznajder R.P. // *Mol. Neurobiol*. 2019. V. 56. P. 5436–5455. <https://doi.org/10.1007/s12035-018-1448-3>
13. Pyne S., Adams D.R., Pyne N.J. // In: *Lipid Signaling in Human Diseases. Handbook of Experimental Pharmacology* / Eds. Gomez-Cambronero J., Frohman M. Springer, Cham, 2020. V. 259. P. 49–76. [https://doi.org/10.1007/164\\_2018\\_96](https://doi.org/10.1007/164_2018_96)
14. Алесенко А.В., Гаврилова, С.И., Гутнер У.А., Лебедева А.О., Шупик М.А., Колыхалов И.В., Пономарева Е.В., Селезнева Н.Д., Федорова Я.Б. // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017. Т. 6. С. 21–27. <https://doi.org/10.17116/jnevro20171176121-27>
15. Hawkins C.C., Ali T., Ramanadham S., Hjelmeland A.B. // *Biomolecules*. 2020. V. 23. P. 1357. <https://doi.org/10.3390/biom10101357>
16. Aoki M., Aoki H., Ramanathan R., Hait N.C., Takabe K. // *Mediators Inflamm*. 2016. V. 2016. P. 1–11. <https://doi.org/10.1155/2016/8606878>
17. Ouyang J., Shu Z., Chen S., Xiang H., Lu H. // *J. Cell. Mol. Med*. 2020. V. 24. P. 10290–10301. <https://doi.org/10.1111/jcmm.15744>
18. Rohrbach T., Maceyka M., Spiegel S. // *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol*. 2017. V. 52. P. 543–553. <https://doi.org/10.1080/10409238.2017.1337706>
19. Kurano M., Yatomi Y. // *J. Atheroscler. Thromb*. 2018. V. 25. P. 16–26. <https://doi.org/10.5551/jat.RV17010>
20. Wang P., Yuan Y., Lin W., Zhong H., Xu K., Qi X. // *Cancer Cell Int*. 2019. V. 19. P. 1–12. <https://doi.org/10.1186/s12935-019-1014-8>
21. Książek M., Chacirńska M., Chabowski A., Baranowski M. // *J. Lip. Res*. 2015. V. 56. P. 1271–1281. <https://doi.org/10.1194/jlr.R059543>
22. Wattenberg B.W. // *World J. Biol. Chem*. 2010. V. 1. P. 362–368. <https://doi.org/10.4331/wjbc.v1.i12.362>
23. Adams D.R., Pyne S., Pyne N.J. // *Cell Signal*. 2020. V. 76. P. 109806. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2020.109806>
24. Wattenberg B.W., Pitson S.M., Raben D.M. // *J. Lip. Res*. 2006. V. 47. P. 1128–1139. <https://doi.org/10.1194/jlr.R600003-JLR200>
25. Pitson S.M., D'Andrea R.J., Vandeleur L., Moretti P.A.B., Xia P., Gamble J.R., Vadas M.A., Wattenberg B. // *Biochem. J*. 2000. V. 350. P. 429–441. <https://doi.org/10.1042/0264-6021:3500429>

26. Siow D., Wattenberg B. // *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* 2011. V. 46. P. 365–375.  
<https://doi.org/10.3109/10409238.2011.580097>
27. Harikumar K.B., Yester J.W., Surace M.J., Oyeniran C., Price M.M., Huang W.C., Hait N.C., Allegood J.C., Yamada A., Kong X., Lazear H.M., Bhardwaj R., Takabe K., Diamond M.S., Luo C., Milstien S., Spiegel S., Kordula T. // *Nat. Immunol.* 2014. V. 15. P. 231–238.  
<https://doi.org/10.1038/ni.2810>
28. Taniguchi M., Kitatani K., Kondo T., Hashimoto-Nishimura M., Asano S., Hayashi A., Mitsutake S., Igarashi Y., Umehara H., Takeya H., Kigawa J., Okazaki T. // *J. Biol. Chem.* 2012. V. 287. P. 39898–39910.  
<https://doi.org/10.1074/jbc.M112.416552>
29. Liu H., Toman R.E., Goparaju S.K., Maceyka M., Nava V.E., Sankala H., Payner S.G., Bektas M., Ishii I., Chun J., Milstien S., Spiegel S. // *J. Biol. Chem.* 2003. V. 278. P. 40330–40336.  
<https://doi.org/10.1074/jbc.M304455200>
30. Mattie M., Brooker G., Spiegel S. // *J. Biol. Chem.* 1994. V. 269. P. 3181–3188.
31. Hait N.C., Allegood J., Maceyka M., Strub G.M., Harikumar K.B., Singh S.K., Luo C., Marmorstein R., Kordula T., Milstien S., Spiegel S. // *Science.* 2009. V. 325. P. 1254–1257.  
<https://doi.org/10.1126/science.1176709>
32. Xia P., Wang L., Moretti P.A.B., Albanese N., Chai F., Pitson S.M., D'Andrea R.J., Gamble J.R., Vadas M.A. // *J. Biol. Chem.* 2002. V. 277. P. 7996–8003.  
<https://doi.org/10.1074/jbc.M111423200>
33. Strub G.M., Paillard M., Liang J., Gomez L., Allegood J.C., Hait N.C., Maceyka M., Price M.M., Chen Q., Simpson D.C., Kordula T., Milstien S., Lesnefsky E.J., Spiegel S. // *FASEB J.* 2011. V. 25. P. 600–612.  
<https://doi.org/10.1096/fj.10-167502>
34. Hannun Y.A., Obeid L.M. // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2008. V. 9. P. 139–150.  
<https://doi.org/10.1038/nrm2329>
35. Moruno Manchon J.F., Uzor N.E., Dabaghian Y., Furr-Stimming E.E., Finkbeiner S., Tsvetkov A.S. // *Sci. Rep.* 2015. V. 5. P. 15213.  
<https://doi.org/10.1038/srep15213>
36. O'Sullivan S., Dev K.K. // *Neuropharm.* 2017. V. 2017. P. 597–607.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2016.11.006>
37. Chun J., Giovannoni G., Hunter S.F. // *Drugs.* 2021. V. 81. P. 207–231.  
<https://doi.org/10.1007/s40265-020-01431-8>
38. Hla T., Lee M.J., Ancellin N., Paik J.H., Kluk M.J. // *Science.* 2001. V. 294. P. 1875–1878.  
<https://doi.org/10.1126/science.1065323>
39. Lewis N.D., Haxhinasto S.A., Anderson S.M., Stefanopoulos D.E., Fogal S.E., Adusumalli P., Desai S.N., Patnaude L.A., Lukas S.M., Ryan K.R., Slavin A.J., Brown M.L., Modis L.K. // *J. Immunol.* 2013. V. 190. P. 3533–3540.  
<https://doi.org/10.4049/jimmunol.1201810>
40. Zhang W., An J., Jawadi H., Siow D.L., Lee J.F., Zhao J., Gartung A., Maddipati K.R., Honn K.V., Wattenberg B.W., Lee M.J. // *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2013. V. 106. P. 62–71.  
<https://doi.org/10.1016/j.prostaglandins.2013.06.001>
41. Couttas T.A., Kain N., Daniels B., Lim X.Y., Shepherd C., Kril J., Pickford R., Li H., Garner B., Don A.S. // *Acta Neuropathol. Commun.* 2014. V. 2. P. 9.  
<https://doi.org/10.1186/2051-5960-2-9>
42. Czubowicz K., Cieslik M., Pyszko J., Strosznajder J.B., Strosznajder R.P. // *Mol. Neurobiol.* 2015. V. 51. P. 1300–1308.  
<https://doi.org/10.1007/s12035-018-1448-3>
43. Malaplate-Armand C., Florent-Bécharde S., Youssef I., Koziel V., Sponne I., Kriem B., Leininger-Muller B., Olivier J.L., Oster T., Pillot T. // *Neurobiol. Dis.* 2006. V. 23. P. 178–189.  
<https://doi.org/10.1016/j.nbd.2006.02.010>
44. Czubowicz K., Strosznajder R. // *Mol. Neurobiol.* 2014. V. 50. P. 26–37.  
<https://doi.org/10.1007/s12035-013-8606-4>
45. Van Brocklyn J.R., Williams J.B. // *Comp. Biochem. Physiol. B Biochem. Mol. Biol.* 2012. V. 163. P. 26–36.  
<https://doi.org/10.1016/j.cbpb.2012.05.006>
46. Pitson S.M., Moretti P.A.B., Zebol J.R., Lynn H.E., Xia P., Vadas M.A., Wattenberg B.W. // *EMBO J.* 2003. V. 22. P. 5491–5500.  
<https://doi.org/10.1093/emboj/cdg540>
47. Giguere F.S.C., Essis S.A., Chagniel L., Germain M., Cyr M., Massicotte G. // *Brain Res.* 2017. V. 1658. P. 51–59.  
<https://doi.org/10.1016/j.brainres.2017.01.014>
48. Safarian F., Khallaghi B., Ahmadiani A., Dargahi L. // *J. Mol. Neurosci.* 2015. V. 56. P. 177–187.  
<https://doi.org/10.1007/s12031-014-0478-1>
49. Hsu C.K., Lee I.T., Lin C.C., Hsiao L.D., Yang C.M. // *J. Cell. Physiol.* 2015. V. 230. P. 702–715.  
<https://doi.org/10.1002/jcp.24795>
50. Alvarez S.E., Harikumar K.B., Hait N.C., Allegood J., Strub G.M., Kim E.Y., Maceyka M., Jiang H., Luo C., Kordula T., Milstien S., Spiegel S. // *Nature.* 2010. V. 465. P. 1084–1088.  
<https://doi.org/10.1038/nature09128>
51. Okamoto H., Takuwa N., Yokomizo T., Sugimoto N., Sakurada S., Shigematsu H., Takuwa Y. // *Mol. Cell. Biol.* 2000. V. 20. P. 9247–9261.  
<https://doi.org/10.1128/mcb.20.24.9247-9261.2000>
52. Jaillard C., Harrison S., Stankoff B., Aigrot M.S., Calver A.R., Duddy G., Walsh F.S., Pangalos M.N., Arimura N., Kaibuchi K., Zalc B., Lubetzki C. // *J. Neurosci.* 2005. V. 25. P. 1459–1469.  
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4645-04.2005>
53. Olsen A.S.B., Færgeman N.J. // *Open Biol.* 2017. V. 7. P. 170069.  
<https://doi.org/10.1098/rsob.170069>
54. Paugh B.S., Bryan L., Paugh S.W., Wilczynska K.M., Alvarez S.M., Singh S., Kapitonov D., Rokita H., Wright S., Griswold-Prenner I., Milstien S., Spiegel S., Kordula T. // *J. Biol. Chem.* 2009. V. 284. P. 3408–3417.  
<https://doi.org/10.1074/jbc.M807170200>
55. Sorensen S.D., Nicole O., Peavy R.D., Montoya L.M., Lee C.J., Murphy T.J., Traynelis S.F., Hepler J.R. // *Mol. Pharmacol.* 2003. V. 64. P. 1199–1209.  
<https://doi.org/10.1124/mol.64.5.1199>
56. Wu Y.P., Mizugishi K., Bektas M., Sandhoff R., Proia R.L. // *Hum. Mol. Genet.* 2008. V. 17. P. 2257–2264.  
<https://doi.org/10.1093/hmg/ddn126>



57. Groves A., Kihara Y., Chun J. // *J. Neurol. Sci.* 2013. V. 328. P. 9–18.  
<https://doi.org/10.1016/j.jns.2013.02.011>
58. Choi J.W., Gardell S.E., Herr D.R., Rivera R., Lee C.W., Noguchi K., Teo S.T., Yung Y.C., Lu M., Kennedy G., Chun J. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2011. V. 108. P. 751–756.  
<https://doi.org/10.1073/pnas.1014154108>
59. Fischer I., Alliod C., Martinier N., Newcombe J., Brana C., Pouly S. // *PLoS One.* 2011. V. 6. P. e23905.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0023905>
60. Gao Z., Tsirka S.E. // *Neurol. Res. Int.* 2011. V. 2011. P. 383087.  
<https://doi.org/10.1155/2011/383087>
61. Tham C.S., Lin F.F., Rao T.S., Yu N., Webb M. // *Int. J. Dev. Neurosci.* 2003. V. 21. P. 431–443.  
<https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2003.09.003>
62. Nayak D., Huo Y., Kwang W.X.T., Pushparaj P.N., Kumar S.D., Ling E.A., Dheen S.T. // *Neuroscience.* 2010. V. 166. P. 132–144.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2009.12.020>
63. Lv M., Zhang D., Dai D., Zhang W., Zhang L. // *Inflamm. Res.* 2016. V. 65. P. 551–562.  
<https://doi.org/10.1007/s00011-016-0939-9>
64. Jung C.G., Kim H.J., Miron V.E., Cook S., Kennedy T.E., Foster C.A., Antel J.P., Soliven B. // *Glia.* 2007. V. 55. P. 1656–1667.  
<https://doi.org/10.1002/glia.20576>
65. Novgorodov A.S., El-Alwani M., Bielawski J., Obeid L.M., Gudz T.I. // *FASEB J.* 2007. V. 21. P. 1503–1514.  
<https://doi.org/10.1096/fj.06-7420com>
66. Qin J., Berdyshev E., Goya J., Natarajan V., Dawson G. // *J. Biol. Chem.* 2010. V. 285. P. 14134–14143.  
<https://doi.org/10.1074/jbc.M109.076810>
67. Xu D., Liu Z., Wang S., Peng Y., Sun X. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2017. V. 490. P. 670–675.  
<https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.06.099>
68. Mizugishi K., Yamashita T., Olivera A., Miller G.F., Spiegel S., Proia R.L. // *Mol. Cell. Biol.* 2005. V. 25. P. 11113–11121.  
<https://doi.org/10.1128/mcb.25.24.11113-11121.2005>
69. Kajimoto T., Okada T., Yu H., Goparaju S.K., Jahan-geer S., Nakamura S.-I. // *Mol. Cell. Biol.* 2007. V. 27. P. 3429–3440.  
<https://doi.org/10.1128/mcb.01465-06>
70. Kono M., Belyantseva I.A., Skoura A., Frolenkov G.I., Starost M.F., Dreier J.L., Lidington D., Bolz S.S., Friedman T.B., Hla T., Proia R.L. // *J. Biol. Chem.* 2007. V. 282. P. 10690–10696.  
<https://doi.org/10.1074/jbc.M700370200>
71. Callihan P., Alqinyah M., Hooks S.B. // *Methods Mol. Biol.* 2018. V. 1697. P. 141–151.  
[https://doi.org/10.1007/7651\\_2017\\_3](https://doi.org/10.1007/7651_2017_3)
72. Quarta S., Camprubí-Robles M., Schweigreiter R., Matúsica D., Haberberger R.V., Proia R.L., Bandtlow C.E., Ferrer-Montiel A., Kress M. // *Front. Mol. Neurosci.* 2017. V. 10. P. 317.  
<https://doi.org/10.3389/fnmol.2017.00317>
73. Zhang Y.H., Vasko M.R., Nicol G.D. // *J. Physiol.* 2006. V. 575. P. 101–113.  
<https://doi.org/10.1113/jphysiol.2006.111575>
74. Di Menna L., Molinaro G., Di Nuzzo L., Riozzi B., Zappulla C., Pozzilli C., Turrini R., Caraci F., Copani A., Battaglia G., Nicoletti F., Bruno V. // *Pharmacol. Res.* 2013. V. 67. P. 1–9.  
<https://doi.org/10.1016/j.phrs.2012.10.004>
75. Hagen N., Van Veldhoven P.P., Proia R.L., Park H., Merrill A.H., Van Echten-Deckert G. // *J. Biol. Chem.* 2009. V. 284. P. 11346–11353.  
<https://doi.org/10.1074/jbc.M807336200>
76. Kempf A., Tews B., Arzt M.E., Weinmann O., Obermair F.J., Pernet V., Zagrebelsky M., Delekate A., Iobbi C., Zemar A., Ristic Z., Gullo M., Spies P., Dodd D.M., Gygax D., Korte M., Schwab M.E. // *PLoS Biol.* 2014. V. 12. P. e1001763.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1001763>
77. Cantalupo A., Zhang Y., Kothiya M., Galvani S., Obinata H., Bucci M., Giordano F.J., Jiang X.C., Hla T., Di Lorenzo A. // *Nat. Med.* 2015. V. 21. P. 1028–1037.  
<https://doi.org/10.1038/nm.3934>
78. Selvam S.P., Roth B.M., Nganga R., Kim J., Cooley M.A., Helke K., Smith C.D., Ogretmen B. // *J. Biol. Chem.* 2018. V. 293. P. 9784–9800.  
<https://doi.org/10.1074/jbc.RA118.003506>
79. Huwiler A., Kotelevets N., Xin C., Pastukhov O., Pfeilschifter J., Zangemeister-Wittke U. // *Br. J. Pharmacol.* 2011. V. 162. P. 532–543.  
<https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2010.01053.x>
80. Van Brocklyn J.R., Lee M.J., Menzeleev R., Olivera A., Edsall L., Cuvillier O., Thomas D.M., Coopman P.J.P., Thangada S., Liu C.H., Hla T., Spiegel S. // *J. Cell Biol.* 1998. V. 142. P. 229–240.  
<https://doi.org/10.1083/jcb.142.1.229>
81. Mitroi D.N., Deutschmann A.U., Raucamp M., Karunakaran I., Glebov K., Hans M., Walter J., Saba J., Gräler M., Ehninger D., Sopova E., Shupliakov O., Swandulla D., Van Echten-Deckert G. // *Sci. Rep.* 2016. V. 6. P. 37064.  
<https://doi.org/10.1038/srep37064>
82. Soliven B., Miron V., Chun J. // *Neurol.* 2011. V. 76. P. 9–14.  
<https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31820d9507>
83. Seyedsadr M.S., Weinmann O., Amorim A., Ineichen B.V., Egger M., Mirnajafi-Zadeh J., Becher B., Javan M., Schwab M.E. // *Neurobiol. Dis.* 2019. V. 124. P. 189–201.  
<https://doi.org/10.1016/j.nbd.2018.11.018>
84. Kanno T., Nishizaki T., Proia R.L., Kajimoto T., Jahan-geer S., Okada T., Nakamura S. // *Neuroscience.* 2010. V. 171. P. 973–980.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2010.10.021>
85. Jové M., Naudí A., Gambini J., Borrás C., Cabré R., Portero-Otín M., Viña J., Pamplona R. // *J. Gerontol.* 2017. V. 72. P. 30–37.  
<https://doi.org/10.1093/gerona/glw048>
86. Marfe G., Di Stefano C., Gambacurta A., Ottone T., Martini V., Abruzzese E., Mologni L., Sinibaldi-Salimei P., de Fabritis P., Gambacorti-Passerini C., Amadori S., Birge R.B. // *Exp. Hematol.* 2011. V. 39. P. 653–665.  
<https://doi.org/10.1016/j.exphem.2011.02.013>
87. Угрюмов М.В. Трансляционная, персонализированная и профилактическая медицина как основа для борьбы с нейродегенеративными заболеваниями // *Нейродегенеративные заболевания от ге-*

- нома до целостного организма. М.: Научный мир, 2014. С. 22–44.
88. *Gutner U.A., Shupik M.A., Maloshitskaya O.A., Sokolov S.A., Rezvykh A.P., Funikov A.Yu., Lebedev A.T., Ustyugov A.A., Alesenko A.V.* // *Biochem.* 2019. V. 84. P. 1166–1176. <https://doi.org/10.1134/S0006297919100055>
89. *Шелковникова Т.А., Куликова А.А., Цветков Ф.О., Петерс О., Бачурин С.О., Бухман В.Л., Нинкина Н.Н.* // *Мол. биология.* 2012. Т. 46. С. 402–415.
90. *Grimm M.O.W., Michaelson D.M., Hartmann T.* // *J. Lipid Res.* 2017. V. 58. P. 2083–2101. <https://doi.org/10.1194/jlr.R076331>
91. *Ceccom J., Loukh N., Lauwers-Cances V., Touriol C., Nicaise Y., Gentil C., Uro-Coste E., Pitson S., Maurage C.A., Duyckaerts C., Cuvillier O., Delisle M.B.* // *Acta Neuropathol. Commun.* 2014. V. 2. P. 12. <https://doi.org/10.1186/2051-5960-2-12>
92. *Moloney A.M., Griffin R.J., Timmons S., O'Connor R., Ravid R., O'Neill C.* // *Neurobiol. Aging.* 2010. V. 31. P. 224–243. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2008.04.002>
93. *Hagen N., Hans M., Hartmann D., Swandulla D., Van Echten-Deckert G.* // *Cell Death Differ.* 2011. V. 18. P. 1356–1365. <https://doi.org/10.1038/cdd.2011.7>
94. *Takasugi N., Sasaki T., Suzuki K., Osawa S., Isshiki H., Hori Y., Shimada N., Higo T., Yokoshima S., Fukuyama T., Lee V.M.Y., Trojanowski J.Q., Tomita T., Iwatsubo T.* // *J. Neurosci.* 2011. V. 31. P. 6850–6857. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.6467-10.2011>
95. *Karaca I., Tamboli I.Y., Glebov K., Richter J., Fell L.H., Grimm M.O., Haupenthal V.J., Hartmann T., Gräler M.H., Van Echten-Deckert G., Walter J.* // *J. Biol. Chem.* 2014. V. 289. P. 16761–16772. <https://doi.org/10.1074/jbc.M113.535500>
96. *Van Echten-Deckert G., Hagen-Euteneuer N., Karaca I., Walter J.* // *Cell. Physiol. Biochem.* 2014. V. 34. P. 148–157. <https://doi.org/10.1159/000362991>
97. *Pépin É., Jalinier T., Lemieux G.L., Massicotte G., Cyr M.* // *Front. Pharmacol.* 2020. V. 21. P. 77. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00077>
98. *Pyszko J., Strosznajder J.B.* // *Mol. Neurobiol.* 2014. V. 50. P. 38–48. <https://doi.org/10.1007/s12035-013-8622-4>
99. *Sivasubramanian M., Kanagaraj N., Dheen S.T., Tay S.S.W.* // *Neuroscience.* 2015. V. 260. P. 636–648. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.01.032>
100. *Gómez-López S., Martínez-Silva A.V., Montiel T., Osorio-Gómez D., Bermúdez-Rattoni F., Massieu L., Escalante-Alcalde D.* // *Sci. Rep.* 2016. V. 6. P. 24028. <https://doi.org/10.1038/srep24028>
101. *Pyszko J.A., Strosznajder J.B.* // *Folia Neuropathol.* 2014. V. 52. P. 260–269. <https://doi.org/10.5114/fn.2014.45567>
102. *Lwin A., Orvisky E., Goker-Alpan O., LaMarca M.E., Sidransky E.* // *Mol. Genet. Metab.* 2004. V. 81. P. 70–73. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2003.11.004>
103. *Ren M., Han M., Wei X., Guo Y., Shi H., Zhang X., Perez R.G., Lou H.* // *Neurochem. Res.* 2017. V. 42. P. 686–696. <https://doi.org/10.1007/s11064-016-2125-4>
104. *Zhao P., Yang X., Yang L., Li M., Wood K., Liu Q., Zhu X.* // *FASEB J.* 2017. V. 31. P. 172–179. <https://doi.org/10.1096/fj.201600751R>
105. *Mohamed Badawy S.M., Okada T., Kajimoto T., Hirase M., Matovelo S.A., Nakamura S., Yoshida D., Ijuin T., Nakamura S.* // *J. Biol. Chem.* 2018. V. 293. P. 8208–8216. <https://doi.org/10.1074/jbc.RA118.001986>
106. *Dodge J.C., Treleaven C.M., Pacheco J., Cooper S., Bao C., Abraham M., Cromwell M., Sardi S.P., Chuang W.L., Sidman R.L., Cheng S.H., Shihabuddin L.S.* // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2015. V. 112. P. 8100–8105. <https://doi.org/10.1073/pnas.1508767112>
107. *Henriques A., Croixmarie V., Priestman D.A., Rosenbohm A., Dirrig-Grosch S., D'Ambra E., Huebecker M., Hussain G., Boursier-Neyret C., Echaniz-Laguna A., Ludolph A.C., Platt F.M., Walther B., Spedding M., Loeffler J.P., De Aguilar J.L.G.* // *Hum. Mol. Genet.* 2015. V. 24. P. 7390–7405. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddv439>
108. *Гутнер У.А., Шупик М.А., Малошицкая О.А., Соколов С.А., Резвых А.П., Фуников С.Ю., Лебедев А.Т., Устюгов А.А., Алесенко А.В.* // *Биохимия.* 2019. Т. 84. С. 1437–1449. [Gutner U.A., Shupik M.A., Maloshitskaya O.A., Sokolov S.A., Rezvykh A.P., Funikov S.Yu., Lebedev A.T., Ustyugov A.A., Alesenko A.V. // *Biochemistry.* 2019. V. 84. P. 1166–1176.] <https://doi.org/10.1134/S0320972519100063>
109. *Li Y.J., Shi S.X., Liu Q., Shi F.D., Gonzales R.J.* // *Neurosci. Lett.* 2020. V. 14. P. 135160. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2020.135160>
110. *Billich A., Bornancin F., Dévay P., Mechtcheriakova D., Urtz N., Baumruker T.P.* // *J. Biol. Chem.* 2003. V. 278. P. 47408–47415. <https://doi.org/10.1074/jbc.M307687200>
111. *Komnig D., Dagli T.C., Toruntay C., Habib P., Zeyen T., Schulz J.B., Falkenburger B.H.* // *J. Neurochem.* 2018. V. 147. P. 678–691. <https://doi.org/10.1111/jnc.14575>
112. *Potenza R.L., De Simone R., Armida M., Mazzjotti V., Pèzzola A., Popoli P.* // *Neurotherapeutics.* 2016. V. 13. P. 918–927. <https://doi.org/10.1007/s13311-016-0462-2>
113. *Berry J.D., Paganoni S., Atassi N., Macklin E.A., Goyal N., Rivner M., Simpson E., Appel S., Grasso D.L., Mejia N.I., Mateen F., Gill A., Vieira F., Tassinari V., Perrin S.* // *Muscle Nerve.* 2017. V. 56. P. 1077–1084. <https://doi.org/10.1002/mus.25733>
114. *Hughes R., Dalakas M.C., Merckies I., Latov N., Léger J.M., Nobile-Orazio E., Sobue G., Genge A., Cornblath D., Merschhemke M., Ervin C.M., Agoropoulou C., Hartung H.P.* FORCIDP Trial Investigators // *Lancet Neurol.* 2018. V. 17. P. 689–698. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30202-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30202-3)
115. *Tran C., Heng B., Teo J.D., Humphrey S.J., Qi Y., Couttas T.A., Stefen H., Brettle M., Fath T., Guillemin G.J., Don A.S.* // *J. Neurochem.* 2019. V. 11. P. 14917. <https://doi.org/10.1111/jnc.14917>

116. Joly S., Dalkara D., Pernet V. // *Neural. Plast.* 2017. V. 2017. P. 6818970.  
<https://doi.org/10.1155/2017/6818970>
117. Mitroi D.N., Karunakaran I., Gräler M., Saba J.D., Ehninger D., Ledesma M.D. // *Autophagy.* 2017. V. 13. P. 885–899.  
<https://doi.org/10.1080/15548627.2017.1291471>
118. Voitova A.A., Dmitrieva M.D., Dymova M.A., Vasileva N.S., Nushtaeva A.A., Richter V.A., Kuligina E.V. // *Russ. J. Bioorg. Chem.* 2019. V. 45. P. 783–792.  
<https://doi.org/10.1134/S1068162019060384>
119. Torkhovskaya T.I., Zakharova T.S., Korotkevich E.I., Ipatova O.M., Markin S.S. // *Russ. J. Bioorg. Chem.* 2019. V. 45. P. 335–346.  
<https://doi.org/10.1134/S106816201905011X>

## The Role of Sphingosin-1-Phosphate in the Neurodegenerative Disorders

U. A. Gutner\*, # and M. A. Shupik\*

\*Phone: +7 (495) 939-71-59; e-mail: uliana.goutner@gmail.com

\*Emanuel Institute of Biochemical Physics, Russian Academy of Sciences, ul. Kosygina 4, Moscow, 119334 Russia

Sphingosin-1-phosphate (S1P) is the bioactive sphingolipid metabolite with antiapoptotic action. As a signal molecule S1P regulates cell survival and differentiation, motility and dynamics of the cytoskeleton, and is involved in the processes of cell migration, proliferation, and autophagy. The cell level of S1P is regulated by specific kinases and phosphatases, and by the S1P degrading enzyme, S1P-lyase. S1P performs a significant part of its functions as a ligand to specific membrane G-proteins-coupled receptors (S1PR<sub>1–5</sub>). S1P receptors are expressed by all cell types including neurons and glia. In the central nervous system S1P can provide protective functions and induce survival-promoting signaling pathways or, on the contrary, contribute to the development of pathological processes, including neurodegenerative disorders. S1P functions, expression and action of its receptors depend on the type of CNS cells, stage of their development and the state of the whole organism. Based on the action of S1P the drug Fingolimod (FTY720) was developed, which, by binding to S1P receptors with high affinity, reduces inflammatory cell infiltration, tissue damage and demyelination. This review highlights recent advances in the understanding of mechanisms of action of S1P and its role in neurodegenerative disorders (Alzheimer's disease, Parkinson's disease, amyotrophic lateral sclerosis).

*Keywords:* sphingosine-1-phosphate, sphingosine kinase, neurodegenerative diseases, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, amyotrophic lateral sclerosis