

DOI: <https://doi.org/10.23868/gc546062>

Сфингомиелиназы как модуляторы синаптической передачи

Ч.Р. Гафурова^{1, 2}, А.М. Петров^{1, 2, 3}

¹ Казанский институт биохимии и биофизики — обособленное структурное подразделение Казанского научного центра Российской академии наук, Казань, Российская Федерация;

² Казанский государственный медицинский университет, Казань, Российская Федерация;

³ Казанский федеральный университет, Казань, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

В мозге высоко содержание сфингомиелина, который участвует в формировании плазматических мембран и миелина, а также важен для организации мембранных микродоменов (липидных рафтов). Липидные рафты, как и производные гидролиза сфингомиелина (церамид, сфингозин, сфингозин-1-фосфат), важны для осуществления и регуляции синаптической передачи. Одним из основных путей контроля уровня сфингомиелина и его производных является расщепление мембранного сфингомиелина сфингомиелиназами.

Сфингомиелиназы локализуются внутри клетки (в связи с плазматической мембраной, в лизосомах, эндосомах, комплексе Гольджи и эндоплазматической сети), а также секретируются во внеклеточное пространство. Концентрация и активность сфингомиелиназ существенно увеличивается при действии различных стрессовых стимулов (в том числе воспаления). При этом дефицит сфингомиелиназ вызывает тяжёлые заболевания с выраженными неврологическими проявлениями.

В представленном обзоре мы обобщили данные об известных на сегодняшний день эффектах кислых и нейтральных сфингомиелиназ на пре- и постсинаптические процессы, а также о синаптической локализации сфингомиелиназ. Отдельно приведён краткий анализ возможных синаптических нарушений вследствие гипо- или гиперфункции сфингомиелиназ при ряде патологий нервной системы. Таким образом, сфингомиелиназы рассматриваются как важные модуляторы синаптической передачи на пре- и постсинаптических уровнях в норме и при патологии.

Ключевые слова: сфингомиелиназа; синапс; освобождение нейромедиатора; экзоцитоз синаптических везикул; церамид; нейродегенерация.

Как цитировать:

Гафурова Ч.Р., Петров А.М. Сфингомиелиназы как модуляторы синаптической передачи // Гены и клетки. 2023. Т. 18, № 4. С. 255–267.
DOI: <https://doi.org/10.23868/gc546062>

DOI: <https://doi.org/10.23868/gc546062>

Sphingomyelinases as modulators of synaptic transmission

Chulpan R. Gafurova^{1, 2}, Alexey M. Petrov^{1, 2, 3}

¹ Kazan Institute of Biochemistry and Biophysics of Kazan Science Centre of the Russian Academy of Sciences, Kazan, Russian Federation;

² Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation;

³ Kazan Federal University, Kazan, Russian Federation

ABSTRACT

The brain has a high content of sphingomyelin, which is involved in the formation of plasma membranes and myelin, and is also an important for the organization of membrane microdomains (lipid rafts). Lipid rafts, as well as derivatives of sphingomyelin hydrolysis (ceramide, sphingosine, sphingosine-1-phosphate), are vital for synaptic transmission and its regulation. One of the main pathways to control the level of sphingomyelin and its derivatives is cleavage of membrane sphingomyelin by sphingomyelinases.

Sphingomyelinases are localized inside the cell (in association with the plasma membrane, in lysosomes, endosomes, Golgi complex and endoplasmic reticulum) as well as can be secreted into the extracellular space. The levels and activity of sphingomyelinases significantly increase under the action of various stressful stimuli (including inflammation). At the same time, sphingomyelinase activity deficiency causes diseases with severe neurological manifestations.

In the present review, we summarized the data on the currently known effects of acidic and neutral sphingomyelinases on pre- and postsynaptic processes, as well as about the synaptic localization of sphingomyelinases. In addition, a brief analysis of possible synaptic dysfunction due to hypo- or hyperfunction of sphingomyelinases in a number of neurological diseases is given. Thus, sphingomyelinases are considered as important modulators of synaptic transmission at the pre- and postsynaptic levels in normal and pathological conditions.

Keywords: sphingomyelinase; synapse; neurotransmitter release; synaptic vesicle exocytosis; ceramide; neurodegeneration.

To cite this article:

Gafurova CR, Petrov AM. Sphingomyelinases as modulators of synaptic transmission. *Genes & cells*. 2023;18(4):255–267.

DOI: <https://doi.org/10.23868/gc546062>

Received: 13.07.2023

Accepted: 05.09.2023

Published online: 09.10.2023

ВВЕДЕНИЕ

В головном мозге высоко содержание липидов, особенно холестерина и сфингомиелина, — основных компонентов миелиновых оболочек, организующих липидные микродомены, или липидные рафты, которые характеризуются малыми размерами (от 10 до 200 нм) и большей «жесткостью» по сравнению с окружающей мембраной [1, 2]. Липидные рафты содержат многие рецепторы, ионные каналы, а также белки, вовлечённые в синаптическую передачу [3, 4]. Стабильность и свойства липидных рафтов, особенно в синаптических мембранах, напрямую зависят от содержания сфингомиелина [5–9].

Содержание сфингомиелина в мембране регулируется как за счёт его синтеза, так и за счёт расщепления ферментами сфингомиелиназами (SMase), которые гидролизуют сфингомиелин до церамида (гидрофобная часть) и фосфорилхолина (гидрофильная часть). Существует 2 типа сфингомиелиназ: кислые (aSMase) и нейтральные (nSMase1 и nSMase2), которые экспрессируются в том числе в синаптическом регионе [10–12]. О важности сфингомиелиназ в функционировании нервной системы говорит тот факт, что их пониженная или повышенная активность ассоциируется с неврологическими заболеваниями. В частности, мутации в гене кислой сфингомиелиназы *SMPD1* ведут к заболеванию Ниманна–Пика (тип А), сопровождающемуся выраженной синаптической дисфункцией [13]. Нокаут гена nSMase2 (*SMPD3*), который преимущественно экспрессируется в нейронах [14], вызывает двигательные нарушения у мышей [10], а также ведёт к накоплению β -амилоидного пептида, фосфорилированного цитоскелетного белка tau и когнитивному дефициту у мышей [15]. Наоборот, увеличение экспрессии и активности сфингомиелиназ наблюдается при рассеянном склерозе [16], депрессивных расстройствах [17], шизофрении [18], травматическом повреждении мозга [19], ишемическом инсульте [20], денервации [21], мышечных атрофиях [22, 23].

Таким образом, оптимальные уровни активности и экспрессии сфингомиелиназ требуются для нормального функционирования нервной системы. Молекулярные механизмы, с помощью которых сфингомиелиназы влияют на клеточные процессы, преимущественно связаны с контролем уровней сфингомиелина в плазматических мембранах (а следовательно, их физико-химических свойств) и с образованием продуктов распада сфингомиелина, в частности церамидов, а также их метаболитов (сфингозина и сфингозин-1-фосфата) [18, 24, 25]. Эти производные сфингомиелина являются липидными мессенджерами, которые действуют как активирующие специфические рецепторы, сопряжённые с G-белками, так и связываясь напрямую со специфическими сигнальными ферментами (протеинкиназами, фосфатазами) и синаптическими белками [25–29].

Возможно, особое значение сфингомиелиназы играют в регуляции синаптической передачи, нарушения которой могут являться причинами многих неврологических заболеваний [30]. В данном обзоре мы сфокусировались на описании роли непосредственно сфингомиелиназ в регуляции пре- и постсинаптических процессов, обеспечивающих секрецию и рецепцию нейромедиатора соответственно. Эти процессы являются ключевыми в осуществлении нейротрансмиссии в химических синапсах. Приведены также примеры неврологических заболеваний, для которых характерна (наряду с синаптическими нарушениями) гипо- или гиперфункция сфингомиелиназ.

ЛОКАЛИЗАЦИЯ СФИНГОМИЕЛИНАЗ В СИНАПСЕ

Синаптический регион содержит уникальную белково-липидную композицию, которая обеспечивает собственно синаптическую передачу и её регуляцию. Локализация определённых ферментов в синапсе указывает на их значение в нейротрансмиссии. Данных о локализации сфингомиелиназ в нервной системе и синапсе немного. Наиболее высокая экспрессия мРНК nSMase наблюдается в стриатуме, затем в префронтальной коре, гиппокампе, мозжечке, таламусе, стволе мозга и обонятельной луковице [10]. aSMase экспрессируется в мозге в меньших количествах, чем nSMase, и её наибольшая экспрессия наблюдается в мозжечке [31].

В глутаматергических синапсах с использованием иммуногистохимии показано расположение nSMase2 в дендритных шипиках [10]. О наличии сфингомиелиназы в пресинаптических нервных окончаниях глутаматергических нейронов свидетельствуют изменения в экзоцитозе синаптических везикул при фармакологическом или генетическом ингибировании сфингомиелиназ (см. раздел «Пресинаптические эффекты»). В моноаминергических PC12 и хромоаффинных клетках также выявлена локализация nSMase2 в сайтах экзоцитоза — активных зонах. В частности, показана колокализация фермента nSMase2 и белка SNAP25 — компонента комплекса SNARE, отвечающего за слияние мембраны везикулы с плазмалеммой в ходе экзоцитоза [11, 23]. Следует отметить, что сфингомиелиназы, включая nSMase2 и aSMase, располагаются не только в нейронах, но и в астроцитах [32, 33], отростки которых «окутывают» синапсы, контролируя синаптическую активность.

В синапсах nSMase и aSMase, вероятно, располагаются в разных органеллах и компартментах. Так, aSMase локализуется преимущественно в лизосомах и поздних эндосомах, а также секретируется во внеклеточное пространство [34]. Следовательно, секреторные aSMase могут действовать на внешний монослой пре- и постсинаптических мембран, где в основном распределены молекулы

сфингомиелина. nSMase содержится в эндоплазматической сети и эндосомальной системе, а также ассоциируется с плазматическими мембранами через пальмитилирование, т.е. присоединение к сульфгидрильной группе цистеина аминокислотной цепи пальмитиновой кислоты [35]. Интересно, что пальмитилирование белков зачастую направляет их в липидные рафты [36], что создаёт условия для регулирования со стороны nSMase целостности последних. Однако остаётся нерешённым вопрос, как nSMase получает доступ к сфингомиелину, распределённому преимущественно во внешнем монослое плазматической мембраны.

РОЛЬ СФИНГОМИЕЛИНАЗ В СИНАПТИЧЕСКОЙ ПЕРЕДАЧЕ

Пресинаптические эффекты

Синаптическая передача основывается на секреции (освобождении) нейромедиатора из пресинаптических нервных окончаний. Молекулы нейромедиатора упакованы в синаптические везикулы, которые сгруппированы в нервных окончаниях в непосредственной близости от специализированных регионов пресинаптической мембраны — активных зон. В активных зонах осуществляется прикрепление везикул (докирование) и их последующее слияние с пресинаптической мембраной (экзоцитоз). В результате экзоцитоза происходит освобождение порций (квантов) нейромедиатора. Главным фактором, под действием которого запускается экзоцитоз, является увеличение внутриклеточной концентрации ионов Ca^{2+} . Затем эндоцитоз обеспечивает захват везикулярного фрагмента мембраны, встроенного в пресинаптическую мембрану, в результате формируется синаптическая везикула, которая заполняется нейромедиатором и «встаёт в очередь» для участия в новом раунде экзоцитоза [37].

В глутаматергических синапсах увеличение активности nSMase усиливает высвобождение нейромедиатора из пресинаптического окончания. Данный эффект, вероятно, реализуется за счёт нескольких механизмов. Во-первых, действие nSMase облегчает активацию пресинаптических глутаматных NMDA-рецепторов, в результате увеличивается приток Ca^{2+} внутрь нервного окончания и соответственно усиливается высвобождение глутамата [38]. Во-вторых, под влиянием сфингомиелиназы может снижаться активность Ca^{2+} -АТФазы, что должно уменьшать отток Ca^{2+} из цитозоля. В свою очередь, повышение концентрации внутриклеточного Ca^{2+} вызывает усиление экзоцитоза синаптических везикул [39]. В-третьих, активность сфингомиелиназы может способствовать прочному сцеплению с сайтами экзоцитоза (докированию) синаптических везикул. В нейронах гиппокампа нокаутных по aSMase мышей избыточное

количество сфингомиелина приводило к нарушению взаимодействия белков, вовлечённых в докирование синаптических везикул, в частности синтаксина 1 и Munc18 [12]. Из этого следует, что сфингомиелиназы, утилизируя избыточное количество сфингомиелина в плазматических мембранах, способствуют адекватному взаимодействию белков, обеспечивающих докирование везикул. Ещё один механизм усиления процессов экзоцитоза под влиянием сфингомиелиназ может быть связан со снижением активности калиевых каналов, которые препятствуют деполяризации нейронов и, следовательно, повышению цитозольного уровня Ca^{2+} за счёт его входа через потенциал-зависимые Ca^{2+} -каналы. Действительно, в тормозных нейронах nSMase усиливала спонтанное высвобождение нейромедиатора γ -аминомасляной кислоты (ГАМК), что частично было связано с угнетающим действием продукта гидролиза сфингомиелина церамида на калиевые токи, в частности А-типа и задержанного выпрямления [40].

Стимулирующее действие сфингомиелиназ на освобождение нейромедиатора наблюдается не только в глутамат- и ГАМКергических синапсах, но и в моноаминергической системе. Образующийся в результате гидролиза сфингомиелина церамид, а также продукт расщепления церамида сфингозин-1-фосфат усиливают высвобождение дофамина из PC12-клеток и катехоловых аминов — из хромаффинных клеток [11, 41, 42]. Дополнительно в синапсосомах стриатума с помощью иммунопреципитации выявили колокализацию nSMase2 и дофаминового транспортера (DAT). Такое расположение позволяет nSMase2 регулировать обратный захват дофамина: производные сфингомиелина, образуемые при его гидролизе, усиливают активность DAT, способствуя обратному захвату дофамина из синаптической щели [43]. Следовательно, увеличение активности сфингомиелиназ способно, с одной стороны, усилить освобождение дофамина, а с другой стороны, увеличить его обратный захват в нервное окончание. В итоге оборот дофамина (turnover) должен ускориться под действием сфингомиелиназ. Иная ситуация описана в норадреналинергических нервных окончаниях предсердий, где nSMase усиливает вызванное деполяризацией освобождение нейромедиатора, но ингибирует его обратный захват в нервное окончание [44]. Совместно эти два эффекта nSMase могут значительно повышать внеклеточный уровень норадреналина в сердце при активации симпатической нервной системы, что может вносить вклад в возникновение аритмий, гипертрофии и сердечной недостаточности [45].

В холинергических нервно-мышечных синапсах сфингомиелиназа также оказывает стимулирующее действие на освобождение нейромедиатора, но оно проявляется только в условиях интенсивной синаптической активности. Это связано с тем, что гидролиз мембранного сфингомиелина в данном случае ускоряет

доставку синаптических везикул к сайтам экзоцитоза (т.е. мобилизацию). К тому же nSMase способствует протеканию экзоцитоза с «полным» встраиванием мембраны синаптической везикулы в пресинаптическую мембрану, а не по пути «kiss-and-run», когда образуется на короткое время пора слияния, закрывающаяся после освобождения нейромедиатора [5]. Следует отметить, что периферические синапсы, в отличие от синапсов ЦНС, подвержены воздействию сфингомиелиназ, усиленно секретирующихся при мышечной атрофии [22, 23], сердечной недостаточности [46], сахарном диабете и воспалении [47]. Возможна также сверхактивация сфингомиелиназ и накопление церамида при функциональной разгрузке скелетных мышц [6] и боковом амиотрофическом склерозе, поражающем нервно-мышечные синапсы [48, 49].

Эффективность процесса экзоцитоза синаптических везикул зависит от их доставки в активную зону и постоянного восстановления популяции. Последнее обеспечивается эндоцитозом и доставкой новых предшественников везикул из сомы нейрона в нервное окончание. Данных о роли сфингомиелиназ в эндоцитозе синаптических везикул крайне мало, хотя гидролиз сфингомиелина, опосредованный aSMase, способен запускать эндоцитоз caveол (обогащённых сфингомиелином и холестерином мембранных инвагинаций), что важно для восстановления плазмалеммы после повреждений (подробнее можно ознакомиться в обзоре [50]). В аксономатических синапсах чашечки Хелда слухового пути в стволе мозга было показано, что фармакологическое ингибирование nSMase нарушает АТФ- и клатрин-независимый эндоцитоз синаптических везикул в ответ на сильную стимуляцию [51]. Это указывает на участие nSMase в дополнительном пути эндоцитоза, который восстанавливает численность синаптических везикул в нервном окончании после интенсивной синаптической активности. Другие исследования, рассматривающие вовлечение сфингомиелиназ в эндоцитоз синаптических везикул, связаны с оценкой влияния экзогенной nSMase. В частности, обнаружено, что воздействие nSMase на люминальный монослой мембраны синаптических везикул ингибирует дальнейшее участие этих везикул в новом раунде экзоцитоза в двигательных нервных окончаниях [5] и в симпатических варикозах предсердий [44]. Возможно, целостность сфингомиелина в мембранах синаптических везикул важна для определения их способности к экзоцитозу.

Постсинаптические эффекты

Освобождённый нейромедиатор попадает в синаптическую щель, диффундирует к постсинаптической мембране, где активирует соответствующие рецепторы. Количество рецепторов, их субъединичный состав, а также функциональное состояние во многом определяют эффективность синаптической коммуникации.

Несмотря на обнаружение nSMase2 в постсинаптическом регионе, поблизости от глутаматных рецепторов [10], сведений о роли сфингомиелиназ в протекании постсинаптических процессов крайне мало. Показано, что в глутаматергических синапсах гидролиз сфингомиелина нейтральной сфингомиелиназой повышает возбудимость постсинаптических клеток. В частности, nSMase была вовлечена в усиление доставки глутаматных NMDA-рецепторов на постсинаптическую мембрану в ответ на действие фактора некроза опухоли α (TNF- α) [9]. Этот цитокин секретируется в мозге глиальными клетками и может усиливать феномены долговременной потенциации [52].

Воздействие nSMase способно увеличивать возбудимость нейронов, угнетая гиперполяризацию, опосредованную активацией Ca^{2+} -активируемых K^+ -каналов [53]. Активность aSMase также снижает гиперполяризацию в нейронах гиппокампа через неидентифицированный механизм [54]. Таким образом, повышение количества глутаматных NMDA-рецепторов на постсинаптической мембране, а также угнетение гиперполяризующих токов могут быть ключевыми факторами, обеспечивающими SMase-опосредованное повышение чувствительности постсинаптической клетки к возбуждающим нейромедиаторам. Это, с одной стороны, может увеличивать риск развития эксайтотоксичности (гибели нервных клеток в результате чрезмерной активации глутаматных рецепторов), а с другой стороны — могут создаваться условия для индукции и поддержания долговременной синаптической потенциации.

Другой аспект участия сфингомиелиназ в работе постсинаптического аппарата связан с ролью сфингомиелина в стабилизации цитоскелета дендритных шипиков (мембранные выступы на поверхности дендрита, которые формируют постсинаптические регионы). В частности, снижение количества сфингомиелина в плазматических мембранах при избыточной активности nSMase приводит к чрезмерному формированию фибриллярного F-актина и соответственно — увеличению размеров и деформации дендритных шипиков [55]. Наоборот, накопление сфингомиелина при нокауте aSMase уменьшает число дендритных шипиков и их размер вследствие ослабленной сборки актиновых филаментов [13]. Функциональное значение этого процесса пока не до конца понятно. Предположительно, SMase-зависимый механизм может определять эффективность синаптической передачи посредством определения площади постсинаптической мембраны в аксошиповых синапсах.

Таким образом, можно сказать, что активация сфингомиелиназ способствует как секреции ряда нейромедиаторов (глутамата, ГАМК, дофамина, норадреналина, ацетилхолина), так и увеличению чувствительности нейронов к возбуждающему действию глутамата, а возможно, и к деполяризующему действию других нейромедиаторов.

ПАТОЛОГИИ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С НАРУШЕНИЕМ АКТИВНОСТИ СФИНГОМИЕЛИНАЗ

Гипофункция сфингомиелиназ

Исследование значения сфингомиелиназ в функционировании мозга и синаптической передаче тесно связано с обнаружением генетической причины болезни Ниманна–Пика (тип А). Это заболевание вызвано недостаточностью аSMase, что приводит к избыточному накоплению сфингомиелина в лизосомах и эндоплазматической сети. Данная патология характеризуется прогрессирующей нейродегенерацией с многочисленными ранними изменениями в метаболизме нейронов, гомеостазе кальция, синаптической передаче и др. [56]. Одним из механизмов, ведущих к нейродегенерации, является нарушение формирования синаптических контактов и aberrантное распределение аксонов и дендритов, особенно в мозжечке и гиппокампе. У нокаутных по аSMase мышей, которые послужили моделью заболевания Ниманна–Пика (тип А), обнаружено накопление сфингомиелина в нейрональных мембранах, что подавляло полимеризацию актиновых филаментов, образующих цитоскелет дендритных шипиков, в результате снижались количество и размер шипиков [13]. При этом сниженная полимеризация актина была частично связана с уменьшением активности метаболитных глутаматных рецепторов (в частности, mGluR1/5) и малых RhoA GTPаз, контролирующих сборку F-актина [13]. При недостатке аSMase также обнаружено нарушение процессов эндоцитоза в дендритах и распределения постсинаптических белков (например, прионного белка PrPC), являющихся в норме резидентами липидных рафтов [57]. У нокаутных по аSMase мышей выявлено снижение числа докированных везикул в синапсах гиппокампа наряду с изменениями в кратковременной синаптической пластичности [12]. Таким образом, дефицит аSMase ведёт к нарушению синаптической передачи как на пресинаптическом, так и на постсинаптическом уровнях в глутаматергических синапсах.

В норме наиболее высокая экспрессия аSMase наблюдается в клетках мозжечка, а нейродегенеративные процессы при заболевании Ниманна–Пика (тип А) в первую очередь проявляются также в мозжечке [58]. Исследования на нокаутных по аSMase мышцах показали, что в основе гибели клеток Пуркинье могут лежать нарушения кальциевого гомеостаза в нейронах. В частности, недостаточность аSMase приводит к снижению активности Ca^{2+} -АТФазы эндоплазматического ретикулума и уменьшению экспрессии инозитолтрифосфатных рецепторов (Ca^{2+} -каналов ретикулума), в результате наблюдается значительное снижение концентрации Ca^{2+}

во внутриклеточных компартментах [31]. Очевидно, данные изменения могут влиять на нейротрансдукцию, однако этот аспект пока остаётся неизученным.

Снижение активности сфингомиелиназ может способствовать прогрессированию других неврологических заболеваний. В пользу подобного предположения имеется несколько доводов. Во-первых, мутация гена кислой сфингомиелиназы *SMPD1*, снижающая активность аSMase, ассоциирована с высоким риском развития болезни Паркинсона [59, 60, 61]. Предположительно недостаточность аSMase может приводить к накоплению α -синуклеина в нейронах, но механизм остаётся неизвестным [60].

Во-вторых, недостаточность nSMase2 у нокаутных мышей, а также у мышей, которым вводили специфические ингибиторы nSMase, приводит к моторным и когнитивным нарушениям. В основе данных альтераций, вероятно, лежат: 1) снижение экспрессии белков, локализуемых в липидных рафтах, в том числе аннексина А6, играющего роль в процессах экзо- и эндоцитоза синаптических везикул; 2) деформация дендритных шипиков, вследствие чего нарушается рецепция нейромедиатора [10]. В-третьих, у нокаутных по nSMase2 мышей в мозге развиваются изменения, схожие с изменениями при болезни Альцгеймера. В частности, нарушение процесса транспорта везикул из комплекса Гольджи к плазматической мембране при недостаточности nSMase2 приводит к накоплению в нейронах нейротоксичных белков (белка-предшественника β -амилоида APP, β -амилоидного пептида, фосфорилированного цитоскелетного белка tau), апоптозу нейронов и когнитивным дефектам [15]. Дополнительно у мышей с недостатком nSMase2 развивается дефицит гипофизарных гормонов вследствие повреждения соответствующих гипоталамических нейронов, в результате у животных наблюдается карликовость и задержанное половое созревание [14].

Таким образом, недостаточность аSMase и её сниженная активность вызывают патологические проявления в виде болезни Ниманна–Пика (тип А) и увеличения риска болезни Паркинсона соответственно. Дефицит nSMase может вносить вклад в развитие когнитивных и двигательных нарушений (например, при болезни Альцгеймера).

Гиперфункция сфингомиелиназ

Гипотеза о возможных негативных эффектах избыточной активности сфингомиелиназ в мозге получила развитие вследствие обнаружения повышенной активности аSMase у пациентов с большим депрессивным расстройством [62] и способности широко применяемых в клинической практике антидепрессантов выступать в роли функциональных ингибиторов аSMase, т.е. ускорять протеолитическое расщепление этого фермента [63]. Сейчас предполагается, что одной из весомых причин

развития депрессии являются дисбаланс в активности аSMase и чрезмерная продукция церамида [64]. Ингибиторы аSMase, такие как кломипрамин, амитриптилин и флуоксетин служат эффективными препаратами для лечения депрессивного расстройства [65].

Один из механизмов терапевтического действия ингибиторов аSMase при депрессивных расстройствах может быть связан с нормализацией возбудимости нейронов, освобождения и обратного захвата моноаминов. Так, повышенная экспрессия аSMase у мышей ведёт к снижению базальных уровней дофамина во внеклеточной среде в прилежащем ядре и дорсальном гиппокампе [66]. Сверхэкспрессия аSMase избирательно в переднем мозге вызывает накопление церамида в дорсальном гиппокампе и проявление у мышей депрессивно-подобного поведения [67]. Эксперименты с высокоспецифичным ингибитором кислой сфингомиелиназы ARC39 показали, что данный препарат усиливает как возбуждающий, так и тормозной вход на нейронах гиппокампа с одновременным снижением внутренней возбудимости нейронов [54]. Вносит ли это вклад в антидепрессантное действие ингибиторов SMase, остаётся непонятным. Помимо этого, аSMase модулирует активность TRPC6-каналов, которые вовлечены в формирование дендритных шипиков и усиливают нейротрансдукцию, а их дисрегуляция связана с развитием депрессий. В частности, ингибирование аSMase снижало индуцированный агонистом кальциевый ток через TRPC6-каналы [68]. В целом на данный момент непонятно, как реализуется антидепрессантный эффект ингибиторов аSMase, обусловлен ли он непосредственно синаптическими изменениями или связан с действием на нейрогенез, аутофагию и нейротрофическую сигнализацию [64].

Одним из основных стимулов, приводящих к увеличению активности сфингомиелиназ, является воспаление. Провоспалительные цитокины (интерлейкин-1 β , TNF- α) [69, 70], ишемическое [71] и травматическое [72, 73] повреждение мозга повышают экспрессию кислых и нейтральных SMase в нейронах и астроцитах, что может в свою очередь усиливать воспалительные процессы в мозге, замыкая «порочный круг» развития патологического процесса. Например, при рассеянном склерозе церамид, образуемый под действием SMase, способствует активации астроцитов и секреции ими интерлейкина-1 β , что стимулирует воспаление в участках демиелинизации [16]. Воспалительные реакции в мозге также характеризуются развитием эксайтотоксичности, в генезе которой могут играть роль сфингомиелиназы, поскольку они усиливают транспорт по направлению к постсинаптической мембране глутаматных NMDA-рецепторов [9] и AMPA-рецепторов [69]. Следовательно, ингибирование избыточной активности сфингомиелиназ может быть перспективным терапевтическим подходом для лечения патологических процессов в мозге, сопровождаемых воспалением и эксайтотоксичностью. В пользу этого

говорят результаты исследований. Во-первых, нейроны с недостаточностью аSMase обладают большей устойчивостью к эксайтотоксичности, гипоксии и последствиям травматического повреждения мозга [70, 73]. Во-вторых, ингибирование нSMase препятствует зависимому от глутаматных NMDA-рецепторов увеличению цитозольного кальция в соме нейрона при действии провоспалительного агента, дисульфид-содержащей формы HMGB1 [74]. В-третьих, блокирование нSMase2 уменьшает когнитивные нарушения и депрессивное поведение, а также формирование экстраклеточных везикул в мозге у мышей, инфицированных химерным вирусом иммунодефицита человека [75].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сфингомиелиназы можно рассматривать в качестве важных модуляторов синаптической передачи. При этом они могут действовать как внутриклеточные сигнальные и метаболические ферменты и как секретуемые факторы. Оптимальная активность и кислой, и нейтральной сфингомиелиназы важна для протекания пресинаптических и постсинаптических процессов, при этом гиподисфункция или гипердисфункция сфингомиелиназ чревата синаптическими нарушениями, возникновением неврологических проявлений и потерей нейронов. С учётом наличия фармакологических инструментов для блокирования сфингомиелиназ можно сделать вывод, что они представляют собой важную мишень при разработке подходов коррективы заболеваний, сопровождаемых синаптическими дисфункциями вследствие избыточного расщепления мембранного сфингомиелина и накопления церамида.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Исследование проведено при поддержке Российского научного фонда (грант № 21-14-00044), <https://rscf.ru/project/21-14-00044/>

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Ч.Р. Гафурова — сбор и анализ литературных источников, написание текста и редактирование статьи; А.М. Петров — написание текста и редактирование статьи. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Благодарности. Авторы выражают свою признательность за выделение ассигнований по государственному заданию Федеральному исследовательскому центру Казанского научного центра Российской академии наук.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. This work was supported by the Russian Science Foundation (RSF grant N 21-14-00044), <https://rscf.ru/project/21-14-00044/>

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contribution. C.R. Gafurova — literature review, collection and analysis of literary sources, writing the text

and editing the article; A.M. Petrov — writing the text and editing the article. All authors confirm that their authorship meets the international ICMJE criteria (all authors have made a significant contribution to the development of the concept, research and preparation of the article, read and approved the final version before publication).

Acknowledgments. We thank for assignment for Federal Research Center of the Kazan Scientific Center of Russian Academy of Sciences.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Petrov A.M., Kasimov M.R., Zefirov A.L. Brain cholesterol metabolism and its defects: linkage to neurodegenerative diseases and synaptic dysfunction // *Acta Naturae*. 2016. Vol. 8, N 1. P. 58–73.
- Lewis K.T., Maddipati K.R., Naik A.R., Jena B.P. Unique lipid chemistry of synaptic vesicle and synaptosome membrane revealed using mass spectrometry // *ACS Chem Neurosci*. 2017. Vol. 8, N 6. P. 1163–1169. doi: 10.1021/acchemneuro.7b00030
- Krivoi I.I., Petrov A.M. Cholesterol and the safety factor for neuromuscular transmission // *Int J Mol Sci*. 2019. Vol. 20, N 5. P. 1046. doi: 10.3390/ijms20051046
- Egawa J., Pearn M.L., Lemkuil B.P., et al. Membrane lipid rafts and neurobiology: age-related changes in membrane lipids and loss of neuronal function // *J Physiol*. 2016. Vol. 594, N 16. P. 4565–4579. doi: 10.1113/JP270590
- Tsentsevitsky A.N., Gafurova C.R., Mukhutdinova K.A., et al. Sphingomyelinase modulates synaptic vesicle mobilization at the mice neuromuscular junctions // *Life Sci*. 2023. Vol. 318. P. 121507. doi: 10.1016/j.lfs.2023.121507
- Bryndina I.G., Shalagina M.N., Sekunov A.V., et al. Clomipramine counteracts lipid raft disturbance due to short-term muscle disuse // *Neurosci Lett*. 2018. Vol. 664. P. 1–6. doi: 10.1016/j.neulet.2017.11.009
- Murata M., Matsumori N., Kinoshita M., London E. Molecular substructure of the liquid-ordered phase formed by sphingomyelin and cholesterol: sphingomyelin clusters forming nano-subdomains are a characteristic feature // *Biophys Rev*. 2022. Vol. 14, N 3. P. 655–678. doi: 10.1007/s12551-022-00967-1
- Huston J.P., Kornhuber J., Mühle C., et al. A sphingolipid mechanism for behavioral extinction // *J Neurochem*. 2016. Vol. 137, N 4. P. 589–603. doi: 10.1111/jnc.13537
- Wheeler D., Knapp E., Bandaru V.V., et al. Tumor necrosis factor- α -induced neutral sphingomyelinase-2 modulates synaptic plasticity by controlling the membrane insertion of NMDA receptors // *J Neurochem*. 2009. Vol. 109, N 5. P. 1237–1249. doi: 10.1111/j.1471-4159.2009.06038.x
- Tan L.H., Tan A.J., Ng Y.Y., et al. Enriched expression of neutral sphingomyelinase 2 in the striatum is essential for regulation of lipid raft content and motor coordination // *Mol Neurobiol*. 2018. Vol. 55, N 7. P. 5741–5756. doi: 10.1007/s12035-017-0784-z
- Won J.H., Jeon H.J., Kim S.K., et al. Interaction of synaptosomal-associated protein 25 with neutral sphingomyelinase 2: functional impact on the sphingomyelin pathway // *Neuroscience*. 2020. Vol. 427, N 1. P. 1–15. doi: 10.1016/j.neuroscience.2019.08.015
- Camoletto P.G., Vara H., Morando L., et al. Synaptic vesicle docking: sphingosine regulates syntaxin1 interaction with Munc18 // *PLoS One*. 2009. Vol. 4, N 4. P. e5310. doi: 10.1371/journal.pone.0005310
- Arroyo A.I., Camoletto P.G., Morando L., et al. Pharmacological reversion of sphingomyelin-induced dendritic spine anomalies in a Niemann Pick disease type A mouse model // *EMBO Mol Med*. 2014. Vol. 6, N 3. P. 398–413. doi: 10.1002/emmm.201302649
- Stoffel W., Jenke B., Blöck B., et al. Neutral sphingomyelinase 2 (SMPD3) in the control of postnatal growth and development // *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005. Vol. 102, N 12. P. 4554–4559. doi: 10.1073/pnas.0406380102
- Stoffel W., Jenke B., Schmidt-Soltan I., et al. SMPD3 deficiency perturbs neuronal proteostasis and causes progressive cognitive impairment // *Cell Death Dis*. 2018. Vol. 9, N 5. P. 507. doi: 10.1038/s41419-018-0560-7
- Chami M., Halmer R., Schnoeder L., et al. Acid sphingomyelinase deficiency enhances myelin repair after acute and chronic demyelination // *PLoS One*. 2017. Vol. 12, N 6. P. e0178622. doi: 10.1371/journal.pone.0178622
- Schumacher F., Carpinteiro A., Edwards M.J., et al. Stress induces major depressive disorder by a neutral sphingomyelinase 2-mediated accumulation of ceramide-enriched exosomes in the blood plasma // *J Mol Med (Berl)*. 2022. Vol. 100, N 10. P. 1493–1508. doi: 10.1007/s00109-022-02250-y
- Zhuo C., Zhao F., Tian H., et al. Acid sphingomyelinase/ceramide system in schizophrenia: implications for therapeutic intervention as a potential novel target // *Transl Psychiatry*. 2022. Vol. 12, N 1. P. 260. doi: 10.1038/s41398-022-01999-7
- Kumar A., Kumar S. Inhibition of extracellular vesicle pathway using neutral sphingomyelinase inhibitors as a neuroprotective treatment for brain injury // *Neural Regen Res*. 2021. Vol. 16, N 12. P. 2349–2352. doi: 10.4103/1673-5374.313014
- Mohamud Yusuf A., Hagemann N., Hermann D.M. The acid sphingomyelinase/ceramide system as target for ischemic stroke therapies // *Neurosignals*. 2019. Vol. 27, N S1. P. 32–43. doi: 10.33594/000000184
- Bryndina I.G., Shalagina M.N., Protopopov V.A., et al. Early lipid raft-related changes: interplay between unilateral denervation and hindlimb suspension // *Int J Mol Sci*. 2021. Vol. 22, N 5. P. 2239. doi: 10.3390/ijms22052239
- Olsson K., Cheng A.J., Al-Ameri M., et al. Sphingomyelinase activity promotes atrophy and attenuates force in human muscle fibres and is elevated in heart failure patients // *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2022. Vol. 13, N 5. P. 2551–2561. doi: 10.1002/jcsm.13029
- Petrov A.M., Shalagina M.N., Protopopov V.A., et al. Changes in membrane ceramide pools in rat soleus muscle in response to

- short-term disuse // *Int J Mol Sci.* 2019. Vol. 20, N 19. P. 4860. doi: 10.3390/ijms20194860
24. Goni F.M. Sphingomyelin: what is it good for? // *Biochem Biophys Res Commun.* 2022. Vol. 633. P. 23–25. doi: 10.1016/j.bbrc.2022.08.074
25. Custodia A., Romaus-Sanjurjo D., Aramburu-Nunez M., et al. Ceramide/sphingosine 1-phosphate axis as a key target for diagnosis and treatment in Alzheimer's disease and other neurodegenerative diseases // *Int J Mol Sci.* 2022. Vol. 23, N 15. P. 8082. doi: 10.3390/ijms23158082
26. Chan J.P., Sieburth D. Localized sphingolipid signaling at presynaptic terminals is regulated by calcium influx and promotes recruitment of priming factors // *J Neurosci.* 2012. Vol. 32, N 49. P. 17909–17920. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2808-12.2012
27. Rohrbough J., Rushton E., Palanker L., et al. Ceramidase regulates synaptic vesicle exocytosis and trafficking // *J Neurosci.* 2004. Vol. 24, N 36. P. 7789–7803. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1146-04.2004
28. Riganti L., Antonucci F., Gabrielli M., et al. Sphingosine-1-phosphate (S1P) impacts presynaptic functions by regulating synapsin I localization in the presynaptic compartment // *J Neurosci.* 2016. Vol. 36, N 16. P. 4624–4634. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3588-15.2016
29. Darios F., Wasser C., Shakirzyanova A., et al. Sphingosine facilitates SNARE complex assembly and activates synaptic vesicle exocytosis // *Neuron.* 2009. Vol. 62, N 5. P. 683–694. doi: 10.1016/j.neuron.2009.04.024
30. Lepeta K., Lourenco M.V., Schweitzer B.C., et al. Synaptopathies: synaptic dysfunction in neurological disorders — a review from students to students // *J Neurochem.* 2016. Vol. 138, N 6. P. 785–805. doi: 10.1111/jnc.13713
31. Ginzburg L., Futerman A.H. Defective calcium homeostasis in the cerebellum in a mouse model of Niemann–Pick A disease // *J Neurochem.* 2005. Vol. 95, N 6. P. 1619–1628. doi: 10.1111/j.1471-4159.2005.03534.x
32. de Wit N.M., den Hoedt S., Martinez-Martinez P., et al. Astrocytic ceramide as possible indicator of neuroinflammation // *J Neuroinflammation.* 2019. Vol. 16, N 1. P. 48. doi: 10.1186/s12974-019-1436-1
33. Zhu Z., Quadri Z., Crivelli S.M., et al. Neutral sphingomyelinase 2 mediates oxidative stress effects on astrocyte senescence and synaptic plasticity transcripts // *Mol Neurobiol.* 2022. Vol. 59, N 5. P. 3233–3253. doi: 10.1007/s12035-022-02747-0
34. Breiden B., Sandhoff K. Acid sphingomyelinase, a lysosomal and secretory phospholipase C, is key for cellular phospholipid catabolism // *Int J Mol Sci.* 2021. Vol. 22, N 16. P. 9001. doi: 10.3390/ijms22169001
35. Shamseddine A.A., Airola M.V., Hannun Y.A. Roles and regulation of neutral sphingomyelinase-2 in cellular and pathological processes // *Adv Biol Regul.* 2015. Vol. 57. P. 24–41. doi: 10.1016/j.jbior.2014.10.002
36. Levental I., Lingwood D., Grzybek M., et al. Palmitoylation regulates raft affinity for the majority of integral raft proteins // *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010. Vol. 107, N 51. P. 22050–22054. doi: 10.1073/pnas.1016184107
37. Sudhof T.C. The synaptic vesicle cycle // *Annu Rev Neurosci.* 2004. Vol. 27. P. 509–547. doi: 10.1146/annurev.neuro.26.041002.131412
38. Yan X., 严喜, Weng H.R., 翁汉. Endogenous interleukin-1beta in neuropathic rats enhances glutamate release from the primary afferents in the spinal dorsal horn through coupling with presynaptic N-methyl-D-aspartic acid receptors // *J Biol Chem.* 2013. Vol. 288, N 42. P. 30544–30557. doi: 10.1074/jbc.M113.495465
39. Rao A.M., Igbavboa U., Semotuk M., et al. Kinetics and size of cholesterol lateral domains in synaptosomal membranes: modification by sphingomyelinase and effects on membrane enzyme activity // *Neurochem Int.* 1993. Vol. 23, N 1. P. 45–52. doi: 10.1016/0197-0186(93)90142-r
40. Tabarean I.V., Korn H., Bartfai T. Interleukin-1beta induces hyperpolarization and modulates synaptic inhibition in preoptic and anterior hypothalamic neurons // *Neuroscience.* 2006. Vol. 141, N 4. P. 1685–1695. doi: 10.1016/j.neuroscience.2006.05.007
41. Garcia-Martinez V., Montes M.A., Villanueva J., et al. Sphingomyelin derivatives increase the frequency of microvesicle and granule fusion in chromaffin cells // *Neuroscience.* 2015. Vol. 295. P. 117–125. doi: 10.1016/j.neuroscience.2015.03.036
42. Jeon H.J., Lee D.H., Kang M.S., et al. Dopamine release in PC12 cells is mediated by Ca(2+)-dependent production of ceramide via sphingomyelin pathway // *J Neurochem.* 2005. Vol. 95, N 3. P. 811–820. doi: 10.1111/j.1471-4159.2005.03403.x
43. Won J.H., Kim S.K., Shin I.C., et al. Dopamine transporter trafficking is regulated by neutral sphingomyelinase 2/ceramide kinase // *Cell Signal.* 2018. Vol. 44. P. 171–187. doi: 10.1016/j.cellsig.2018.01.006
44. Odnoshivkina J.G., Sibgatullina G.V., Petrov A.M. Lipid-dependent regulation of neurotransmitter release from sympathetic nerve endings in mice atria // *Biochim Biophys Acta Biomembr.* 2023. Vol. 1865, N 7. P. 184197. doi: 10.1016/j.bbamem.2023.184197
45. Odnoshivkina Y.G., Petrov A.M. The role of neuro-cardiac junctions in sympathetic regulation of the heart // *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology.* 2021. Vol. 57, N 3. P. 527–541. doi: 10.1134/s0022093021030078
46. Empinado H.M., Deevska G.M., Nikolova-Karakashian M., et al. Diaphragm dysfunction in heart failure is accompanied by increases in neutral sphingomyelinase activity and ceramide content // *Eur J Heart Fail.* 2014. Vol. 16, N 5. P. 519–525. doi: 10.1002/ejhf.73
47. Xiang H., Jin S., Tan F., et al. Physiological functions and therapeutic applications of neutral sphingomyelinase and acid sphingomyelinase // *Biomed Pharmacother.* 2021. Vol. 139. P. 111610. doi: 10.1016/j.biopha.2021.111610
48. Choi B.J., Park K.H., Park M.H., et al. Acid sphingomyelinase inhibition improves motor behavioral deficits and neuronal loss in an amyotrophic lateral sclerosis mouse model // *BMB Rep.* 2022. Vol. 55, N 12. P. 621–626. doi: 10.5483/BMBRep.2022.55.12.142
49. Zakyranova G.F., Giniatullin A.R., Mukhutinova K.A., et al. Early differences in membrane properties at the neuromuscular junctions of ALS model mice: effects of 25-hydroxycholesterol // *Life Sci.* 2021. Vol. 273. P. 119300. doi: 10.1016/j.lfs.2021.119300
50. Andrews N.W., Almeida P.E., Corrotte M. Damage control: cellular mechanisms of plasma membrane repair // *Trends Cell Biol.* 2014. Vol. 24, N 12. P. 734–742. doi: 10.1016/j.tcb.2014.07.008
51. Yue H.Y., Bieberich E., Xu J. Promotion of endocytosis efficiency through an ATP-independent mechanism at rat calyx of Held terminals // *J Physiol.* 2017. Vol. 595, N 15. P. 5265–5284. doi: 10.1113/JP274275
52. Gruber-Schoffnegger D., Drdla-Schutting R., Hönigsperger C., et al. Induction of thermal hyperalgesia and synaptic long-term potentiation in the spinal cord lamina I by TNF-alpha and IL-1beta

- is mediated by glial cells // *J Neurosci*. 2013. Vol. 33, N 15. P. 6540–6551. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5087-12.2013
- 53.** Norman E., Cutler R.G., Flannery R., et al. Plasma membrane sphingomyelin hydrolysis increases hippocampal neuron excitability by sphingosine-1-phosphate mediated mechanisms // *J Neurochem*. 2010. Vol. 114, N 2. P. 430–439. doi: 10.1111/j.1471-4159.2010.06779.x
- 54.** Lin C.H., Kornhuber J., Zheng F., Alzheimer C. Tonic control of secretory acid sphingomyelinase over ventral hippocampal synaptic transmission and neuron excitability // *Front Cell Neurosci*. 2021. Vol. 15. P. 660561. doi: 10.3389/fncel.2021.660561
- 55.** Franco-Villanueva A., Fernández-López E., Gabandé-Rodríguez E., et al. WIP modulates dendritic spine actin cytoskeleton by transcriptional control of lipid metabolic enzymes // *Hum Mol Genet*. 2014. Vol. 23, N 16. P. 4383–4395. doi: 10.1093/hmg/ddu155
- 56.** Pfrieger F.W. The Niemann–Pick type diseases — a synopsis of inborn errors in sphingolipid and cholesterol metabolism // *Prog Lipid Res*. 2023. Vol. 90. P. 101225. doi: 10.1016/j.plipres.2023.101225
- 57.** Galvan C., Camoletto P.G., Cristofani F., et al. Anomalous surface distribution of glycosyl phosphatidyl inositol-anchored proteins in neurons lacking acid sphingomyelinase // *Mol Biol Cell*. 2008. Vol. 19, N 2. P. 509–522. doi: 10.1091/mbc.e07-05-0439
- 58.** Macauley S.L., Sidman R.L., Schuchman E.H., et al. Neuropathology of the acid sphingomyelinase knockout mouse model of Niemann–Pick A disease including structure–function studies associated with cerebellar Purkinje cell degeneration // *Exp Neurol*. 2008. Vol. 214, N 2. P. 181–192. doi: 10.1016/j.expneurol.2008.07.026
- 59.** Robak L.A., Jansen I.E., van Rooij J., et al. Excessive burden of lysosomal storage disorder gene variants in Parkinson’s disease // *Brain*. 2017. Vol. 140, N 12. P. 3191–3203. doi: 10.1093/brain/awx285
- 60.** Alcalay R.N., Mallett V., Vanderperre B., et al. SMPD1 mutations, activity, and alpha-synuclein accumulation in Parkinson’s disease // *Mov Disord*. 2019. Vol. 34, N 4. P. 526–535. doi: 10.1002/mds.27642
- 61.** Conte C., Arcuri C., Cataldi S., et al. Niemann–Pick type A disease: behavior of neutral sphingomyelinase and vitamin D receptor // *Int J Mol Sci*. 2019. Vol. 20, N 9. P. 2365. doi: 10.3390/ijms20092365
- 62.** Kornhuber J., Medlin A., Bleich S., et al. High activity of acid sphingomyelinase in major depression // *J Neural Transm (Vienna)*. 2005. Vol. 112, N 11. P. 1583–1590. doi: 10.1007/s00702-005-0374-5
- 63.** Kornhuber J., Tripal P., Reichel M., et al. Identification of new functional inhibitors of acid sphingomyelinase using a structure–property–activity relation model // *J Med Chem*. 2008. Vol. 51, N 2. P. 219–237. doi: 10.1021/jm070524a
- 64.** Kornhuber J., Gulbins E. New molecular targets for antidepressant drugs // *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021. Vol. 14, N 9. P. 894. doi: 10.3390/ph14090894
- 65.** Gulbins E., Palmada M., Reichel M., et al. Acid sphingomyelinase-ceramide system mediates effects of antidepressant drugs // *Nat Med*. 2013. Vol. 19, N 7. P. 934–938. doi: 10.1038/nm.3214
- 66.** Kalinichenko L.S., Hammad L., Reichel M., et al. Acid sphingomyelinase controls dopamine activity and responses to appetitive stimuli in mice // *Brain Res Bull*. 2019. Vol. 146. P. 310–319. doi: 10.1016/j.brainresbull.2019.01.026
- 67.** Zoicas I., Schumacher F., Kleuser B., et al. The forebrain-specific overexpression of acid sphingomyelinase induces depressive-like symptoms in mice // *Cells*. 2020. Vol. 9, N 5. P. 1244. doi: 10.3390/cells9051244
- 68.** Zeitler S., Schumacher F., Monti J., et al. Acid sphingomyelinase impacts canonical transient receptor potential channels 6 (TRPC6) activity in primary neuronal systems // *Cells*. 2020. Vol. 9, N 11. P. 2502. doi: 10.3390/cells9112502
- 69.** Yu Z., Cheng G., Wen X., et al. Tumor necrosis factor alpha increases neuronal vulnerability to excitotoxic necrosis by inducing expression of the AMPA-glutamate receptor subunit GluR1 via an acid sphingomyelinase- and NF-kappaB-dependent mechanism // *Neurobiol Dis*. 2002. Vol. 11, N 1. P. 199–213. doi: 10.1006/nbdi.2002.0530
- 70.** Yu Z.F., Nikolova-Karakashian M., Zhou D., et al. Pivotal role for acidic sphingomyelinase in cerebral ischemia-induced ceramide and cytokine production, and neuronal apoptosis // *J Mol Neurosci*. 2000. Vol. 15, N 2. P. 85–97. doi: 10.1385/JMN:15:2:85
- 71.** Gu L., Huang B., Shen W., et al. Early activation of nSMase2/ceramide pathway in astrocytes is involved in ischemia-associated neuronal damage via inflammation in rat hippocampi // *J Neuroinflammation*. 2013. Vol. 10. P. 109. doi: 10.1186/1742-2094-10-109
- 72.** Lee S.H., Kho A.R., Lee S.H., et al. Acid sphingomyelinase inhibitor, imipramine, reduces hippocampal neuronal death after traumatic brain injury // *Int J Mol Sci*. 2022. Vol. 23, N 23. P. 14749. doi: 10.3390/ijms232314749
- 73.** Novgorodov S.A., Voltin J.R., Wang W., et al. Acid sphingomyelinase deficiency protects mitochondria and improves function recovery after brain injury // *J Lipid Res*. 2019. Vol. 60, N 3. P. 609–623. doi: 10.1194/jlr.M091132
- 74.** Balosso S., Liu J., Bianchi M.E., Vezzani A. Disulfide-containing high mobility group box-1 promotes N-methyl-D-aspartate receptor function and excitotoxicity by activating Toll-like receptor 4-dependent signaling in hippocampal neurons // *Antioxid Redox Signal*. 2014. Vol. 21, N 12. P. 1726–1740. doi: 10.1089/ars.2013.5349
- 75.** Zhu X., Hollinger K.R., Huang Y., et al. Neutral sphingomyelinase 2 inhibition attenuates extracellular vesicle release and improves neurobehavioral deficits in murine HIV // *Neurobiol Dis*. 2022. Vol. 169. P. 105734. doi: 10.1016/j.nbd.2022.105734

REFERENCES

- 1.** Petrov AM, Kasimov MR, Zefirov AL. Brain cholesterol metabolism and its defects: linkage to neurodegenerative diseases and synaptic dysfunction. *Acta Naturae*. 2016;8(1):58–73.
- 2.** Lewis KT, Maddipati KR, Naik AR, Jena BP. Unique lipid chemistry of synaptic vesicle and synaptosome membrane revealed using mass spectrometry. *ACS Chem Neurosci*. 2017;8(6):1163–1169. doi: 10.1021/acscchemneuro.7b00030
- 3.** Krivoi, II, Petrov AM. Cholesterol and the safety factor for neuromuscular transmission. *Int J Mol Sci*. 2019;20(5):1046. doi: 10.3390/ijms20051046
- 4.** Egawa J, Pearn ML, Lemkuil BP, et al. Membrane lipid rafts and neurobiology: age-related changes in membrane lipids and loss of neuronal function. *J Physiol*. 2016;594(16):4565–4579. doi: 10.1113/JP270590

5. Tsentsevitsky AN, Gafurova CR, Mukhutdinova KA, et al. Sphingomyelinase modulates synaptic vesicle mobilization at the mice neuromuscular junctions. *Life Sci.* 2023;318:121507. doi: 10.1016/j.lfs.2023.121507
6. Bryndina IG, Shalagina MN, Sekunov AV, et al. Clomipramine counteracts lipid raft disturbance due to short-term muscle disuse. *Neurosci Lett.* 2018;664:1–6. doi: 10.1016/j.neulet.2017.11.009
7. Murata M, Matsumori N, Kinoshita M, London E. Molecular substructure of the liquid-ordered phase formed by sphingomyelin and cholesterol: sphingomyelin clusters forming nano-subdomains are a characteristic feature. *Biophys Rev.* 2022;14(3):655–678. doi: 10.1007/s12551-022-00967-1
8. Huston JP, Kornhuber J, Mühle C, et al. A sphingolipid mechanism for behavioral extinction. *J Neurochem.* 2016;137(4):589–603. doi: 10.1111/jnc.13537
9. Wheeler D, Knapp E, Bandaru VV, et al. Tumor necrosis factor- α -induced neutral sphingomyelinase-2 modulates synaptic plasticity by controlling the membrane insertion of NMDA receptors. *J Neurochem.* 2009;109(5):1237–1249. doi: 10.1111/j.1471-4159.2009.06038.x
10. Tan LH, Tan AJ, Ng YY, et al. Enriched expression of neutral sphingomyelinase 2 in the striatum is essential for regulation of lipid raft content and motor coordination. *Mol Neurobiol.* 2018;55(7):5741–5756. doi: 10.1007/s12035-017-0784-z
11. Won JH, Jeon HJ, Kim SK, et al. Interaction of synaptosomal-associated protein 25 with neutral sphingomyelinase 2: functional impact on the sphingomyelin pathway. *Neuroscience.* 2020;427:1–15. doi: 10.1016/j.neuroscience.2019.08.015
12. Camoletto PG, Vara H, Morando L, et al. Synaptic vesicle docking: sphingosine regulates syntaxin1 interaction with Munc18. *PLoS One.* 2009;4(4):e5310. doi: 10.1371/journal.pone.0005310
13. Arroyo AI, Camoletto PG, Morando L, et al. Pharmacological reversion of sphingomyelin-induced dendritic spine anomalies in a Niemann Pick disease type A mouse model. *EMBO Mol Med.* 2014;6(3):398–413. doi: 10.1002/emmm.201302649
14. Stoffel W, Jenke B, Blöck B, et al. Neutral sphingomyelinase 2 (SMPD3) in the control of postnatal growth and development. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005;102(12):4554–4559. doi: 10.1073/pnas.0406380102
15. Stoffel W, Jenke B, Schmidt-Soltan I, et al. SMPD3 deficiency perturbs neuronal proteostasis and causes progressive cognitive impairment. *Cell Death Dis.* 2018;9(5):507. doi: 10.1038/s41419-018-0560-7
16. Chami M, Halmer R, Schnoeder L, et al. Acid sphingomyelinase deficiency enhances myelin repair after acute and chronic demyelination. *PLoS One.* 2017;12(6):e0178622. doi: 10.1371/journal.pone.0178622
17. Schumacher F, Carpinteiro A, Edwards MJ, et al. Stress induces major depressive disorder by a neutral sphingomyelinase 2-mediated accumulation of ceramide-enriched exosomes in the blood plasma. *J Mol Med (Berl).* 2022;100(10):1493–1508. doi: 10.1007/s00109-022-02250-y
18. Zhuo C, Zhao F, Tian H, et al. Acid sphingomyelinase/ceramide system in schizophrenia: implications for therapeutic intervention as a potential novel target. *Transl Psychiatry.* 2022;12(1):260. doi: 10.1038/s41398-022-01999-7
19. Kumar A, Kumar S. Inhibition of extracellular vesicle pathway using neutral sphingomyelinase inhibitors as a neuroprotective treatment for brain injury. *Neural Regen Res.* 2021;16(12):2349–2352. doi: 10.4103/1673-5374.313014
20. Mohamud Yusuf A, Hagemann N, Hermann DM. The acid sphingomyelinase/ceramide system as target for ischemic stroke therapies. *Neurosignals.* 2019;27(S1):32–43. doi: 10.33594/000000184
21. Bryndina IG, Shalagina MN, Protopopov VA, et al. Early lipid raft-related changes: interplay between unilateral denervation and hindlimb suspension. *Int J Mol Sci.* 2021;22(5):2239. doi: 10.3390/ijms22052239
22. Olsson K, Cheng AJ, Al-Ameri M, et al. Sphingomyelinase activity promotes atrophy and attenuates force in human muscle fibres and is elevated in heart failure patients. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2022;13(5):2551–2561. doi: 10.1002/jcsm.13029
23. Petrov AM, Shalagina MN, Protopopov VA, et al. Changes in membrane ceramide pools in rat soleus muscle in response to short-term disuse. *Int J Mol Sci.* 2019;20(19):4860. doi: 10.3390/ijms20194860
24. Goni FM. Sphingomyelin: what is it good for? *Biochem Biophys Res Commun.* 2022;633:23–25. doi: 10.1016/j.bbrc.2022.08.074
25. Custodia A, Romaus-Sanjurjo D, Aramburu-Nunez M, et al. Ceramide/sphingosine 1-phosphate axis as a key target for diagnosis and treatment in Alzheimer's disease and other neurodegenerative diseases. *Int J Mol Sci.* 2022;23(15):8082. doi: 10.3390/ijms23158082
26. Chan JP, Sieburth D. Localized sphingolipid signaling at presynaptic terminals is regulated by calcium influx and promotes recruitment of priming factors. *J Neurosci.* 2012;32(49):17909–17920. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2808-12.2012
27. Rohrbough J, Rushton E, Palanker L, et al. Ceramidase regulates synaptic vesicle exocytosis and trafficking. *J Neurosci.* 2004;24(36):7789–7803. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1146-04.2004
28. Riganti L, Antonucci F, Gabrielli M, et al. Sphingosine-1-phosphate (S1P) impacts presynaptic functions by regulating synapsin I localization in the presynaptic compartment. *J Neurosci.* 2016;36(16):4624–4634. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3588-15.2016
29. Darios F, Wasser C, Shakirzyanova A, et al. Sphingosine facilitates SNARE complex assembly and activates synaptic vesicle exocytosis. *Neuron.* 2009;62(5):683–694. doi: 10.1016/j.neuron.2009.04.024
30. Lepeta K, Lourenco MV, Schweitzer BC, et al. Synaptopathies: synaptic dysfunction in neurological disorders — a review from students to students. *J Neurochem.* 2016;138(6):785–805. doi: 10.1111/jnc.13713
31. Ginzburg L, Futerman AH. Defective calcium homeostasis in the cerebellum in a mouse model of Niemann–Pick A disease. *J Neurochem.* 2005;95(6):1619–1628. doi: 10.1111/j.1471-4159.2005.03534.x
32. de Wit NM, den Hoedt S, Martinez-Martinez P, et al. Astrocytic ceramide as possible indicator of neuroinflammation. *J Neuroinflammation.* 2019;16(1):48. doi: 10.1186/s12974-019-1436-1
33. Zhu Z, Quadri Z, Crivelli SM, et al. Neutral sphingomyelinase 2 mediates oxidative stress effects on astrocyte senescence and synaptic plasticity transcripts. *Mol Neurobiol.* 2022;59(5):3233–3253. doi: 10.1007/s12035-022-02747-0
34. Breiden B, Sandhoff K. Acid sphingomyelinase, a lysosomal and secretory phospholipase C, is key for cellular phospholipid catabolism. *Int J Mol Sci.* 2021;22(16):9001. doi: 10.3390/ijms22169001

35. Shamseddine AA, Airola MV, Hannun YA. Roles and regulation of neutral sphingomyelinase-2 in cellular and pathological processes. *Adv Biol Regul.* 2015;57:24–41. doi: 10.1016/j.jbior.2014.10.002
36. Levental I, Lingwood D, Grzybek M, et al. Palmitoylation regulates raft affinity for the majority of integral raft proteins. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107(51):22050–22054. doi: 10.1073/pnas.1016184107
37. Sudhof TC. The synaptic vesicle cycle. *Annu Rev Neurosci.* 2004;27:509–547. doi: 10.1146/annurev.neuro.26.041002.131412
38. Yan X, 严喜, Weng HR, 翁汉. Endogenous interleukin-1beta in neuropathic rats enhances glutamate release from the primary afferents in the spinal dorsal horn through coupling with presynaptic N-methyl-D-aspartic acid receptors. *J Biol Chem.* 2013;288(42):30544–30557. doi: 10.1074/jbc.M113.495465
39. Rao AM, Igbavboa U, Semotuk M, et al. Kinetics and size of cholesterol lateral domains in synaptosomal membranes: modification by sphingomyelinase and effects on membrane enzyme activity. *Neurochem Int.* 1993;23(1):45–52. doi: 10.1016/0197-0186(93)90142-r
40. Tabarean IV, Korn H, Bartfai T. Interleukin-1beta induces hyperpolarization and modulates synaptic inhibition in preoptic and anterior hypothalamic neurons. *Neuroscience.* 2006;141(4):1685–1695. doi: 10.1016/j.neuroscience.2006.05.007
41. Garcia-Martinez V, Montes MA, Villanueva J, et al. Sphingomyelin derivatives increase the frequency of microvesicle and granule fusion in chromaffin cells. *Neuroscience.* 2015;295:117–125. doi: 10.1016/j.neuroscience.2015.03.036
42. Jeon HJ, Lee DH, Kang MS, et al. Dopamine release in PC12 cells is mediated by Ca(2+)-dependent production of ceramide via sphingomyelin pathway. *J Neurochem.* 2005;95(3):811–820. doi: 10.1111/j.1471-4159.2005.03403.x
43. Won JH, Kim SK, Shin IC, et al. Dopamine transporter trafficking is regulated by neutral sphingomyelinase 2/ceramide kinase. *Cell Signal.* 2018;44:171–187. doi: 10.1016/j.cellsig.2018.01.006
44. Odnoshivkina JG, Sibgatullina GV, Petrov AM. Lipid-dependent regulation of neurotransmitter release from sympathetic nerve endings in mice atria. *Biochim Biophys Acta Biomembr.* 2023;1865(7):184197. doi: 10.1016/j.bbmem.2023.184197
45. Odnoshivkina YG, Petrov AM. The role of neuro-cardiac junctions in sympathetic regulation of the heart. *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology.* 2021;57(3):527–541. doi: 10.1134/s0022093021030078
46. Empinado HM, Deevska GM, Nikolova-Karakashian M, et al. Diaphragm dysfunction in heart failure is accompanied by increases in neutral sphingomyelinase activity and ceramide content. *Eur J Heart Fail.* 2014;16(5):519–525. doi: 10.1002/ejhf.73
47. Xiang H, Jin S, Tan F, et al. Physiological functions and therapeutic applications of neutral sphingomyelinase and acid sphingomyelinase. *Biomed Pharmacother.* 2021;139:111610. doi: 10.1016/j.biopha.2021.111610
48. Choi BJ, Park KH, Park MH, et al. Acid sphingomyelinase inhibition improves motor behavioral deficits and neuronal loss in an amyotrophic lateral sclerosis mouse model. *BMB Rep.* 2022;55(12):621–626. doi: 10.5483/BMBRep.2022.55.12.142
49. Zakyryanova GF, Giniatullin AR, Mukhutdinova KA, et al. Early differences in membrane properties at the neuromuscular junctions of ALS model mice: effects of 25-hydroxycholesterol. *Life Sci.* 2021;273:119300. doi: 10.1016/j.lfs.2021.119300
50. Andrews NW, Almeida PE, Corrotte M. Damage control: cellular mechanisms of plasma membrane repair. *Trends Cell Biol.* 2014;24(12):734–742. doi: 10.1016/j.tcb.2014.07.008
51. Yue HY, Bieberich E, Xu J. Promotion of endocytosis efficiency through an ATP-independent mechanism at rat calyx of Held terminals. *J Physiol.* 2017;595(15):5265–5284. doi: 10.1113/JP274275
52. Gruber-Schoffnegger D, Drdla-Schutting R, Hönigsperger C, et al. Induction of thermal hyperalgesia and synaptic long-term potentiation in the spinal cord lamina I by TNF-alpha and IL-1beta is mediated by glial cells. *J Neurosci.* 2013;33(15):6540–6551. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5087-12.2013
53. Norman E, Cutler RG, Flannery R, et al. Plasma membrane sphingomyelin hydrolysis increases hippocampal neuron excitability by sphingosine-1-phosphate mediated mechanisms. *J Neurochem.* 2010;114(2):430–439. doi: 10.1111/j.1471-4159.2010.06779.x
54. Lin CH, Kornhuber J, Zheng F, Alzheimer C. Tonic control of secretory acid sphingomyelinase over ventral hippocampal synaptic transmission and neuron excitability. *Front Cell Neurosci.* 2021;15:660561. doi: 10.3389/fncel.2021.660561
55. Franco-Villanueva A, Fernández-López E, Gabandé-Rodríguez E, et al. WIP modulates dendritic spine actin cytoskeleton by transcriptional control of lipid metabolic enzymes. *Hum Mol Genet.* 2014;23(16):4383–4395. doi: 10.1093/hmg/ddu155
56. Pfrieger FW. The Niemann–Pick type diseases — a synopsis of inborn errors in sphingolipid and cholesterol metabolism. *Prog Lipid Res.* 2023;90:101225. doi: 10.1016/j.plipres.2023.101225
57. Galvan C, Camoletto PG, Cristofani F, et al. Anomalous surface distribution of glycosyl phosphatidyl inositol-anchored proteins in neurons lacking acid sphingomyelinase. *Mol Biol Cell.* 2008;19(2):509–522. doi: 10.1091/mbc.e07-05-0439
58. Macauley SL, Sidman RL, Schuchman EH, et al. Neuropathology of the acid sphingomyelinase knockout mouse model of Niemann–Pick A disease including structure-function studies associated with cerebellar Purkinje cell degeneration. *Exp Neurol.* 2008;214(2):181–192. doi: 10.1016/j.expneurol.2008.07.026
59. Robak LA, Jansen IE, van Rooij J, et al. Excessive burden of lysosomal storage disorder gene variants in Parkinson’s disease. *Brain.* 2017;140(12):3191–3203. doi: 10.1093/brain/awx285
60. Alcalay RN, Mallett V, Vanderperre B, et al. SMPD1 mutations, activity, and alpha-synuclein accumulation in Parkinson’s disease. *Mov Disord.* 2019;34(4):526–535. doi: 10.1002/mds.27642
61. Conte C, Arcuri C, Cataldi S, et al. Niemann–Pick type A disease: behavior of neutral sphingomyelinase and vitamin D receptor. *Int J Mol Sci.* 2019;20(9):2365. doi: 10.3390/ijms20092365
62. Kornhuber J, Medlin A, Bleich S, et al. High activity of acid sphingomyelinase in major depression. *J Neural Transm (Vienna).* 2005;112(11):1583–1590. doi: 10.1007/s00702-005-0374-5
63. Kornhuber J, Tripal P, Reichel M, et al. Identification of new functional inhibitors of acid sphingomyelinase using a structure-property-activity relation model. *J Med Chem.* 2008;51(2):219–237. doi: 10.1021/jm070524a
64. Kornhuber J, Gulbins E. New molecular targets for antidepressant drugs. *Pharmaceuticals (Basel).* 2021;14(9):894. doi: 10.3390/ph14090894
65. Gulbins E, Palmada M, Reichel M, et al. Acid sphingomyelinase-ceramide system mediates effects of antidepressant drugs. *Nat Med.* 2013;19(7):934–938. doi: 10.1038/nm.3214

66. Kalinichenko LS, Hammad L, Reichel M, et al. Acid sphingomyelinase controls dopamine activity and responses to appetitive stimuli in mice. *Brain Res Bull.* 2019;146:310–319. doi: 10.1016/j.brainresbull.2019.01.026
67. Zocais I, Schumacher F, Kleuser B, et al. The forebrain-specific overexpression of acid sphingomyelinase induces depressive-like symptoms in mice. *Cells.* 2020;9(5):1244. doi: 10.3390/cells9051244
68. Zeitler S, Schumacher F, Monti J, et al. Acid sphingomyelinase impacts canonical transient receptor potential channels 6 (TRPC6) activity in primary neuronal systems. *Cells.* 2020;9(11):2502. doi: 10.3390/cells9112502
69. Yu Z, Cheng G, Wen X, et al. Tumor necrosis factor alpha increases neuronal vulnerability to excitotoxic necrosis by inducing expression of the AMPA-glutamate receptor subunit GluR1 via an acid sphingomyelinase- and NF-kappaB-dependent mechanism. *Neurobiol Dis.* 2002;11(1):199–213. doi: 10.1006/nbdi.2002.0530
70. Yu ZF, Nikolova-Karakashian M, Zhou D, et al. Pivotal role for acidic sphingomyelinase in cerebral ischemia-induced ceramide and cytokine production, and neuronal apoptosis. *J Mol Neurosci.* 2000;15(2):85–97. doi: 10.1385/JMN:15:2:85
71. Gu L, Huang B, Shen W, et al. Early activation of nSMase2/ceramide pathway in astrocytes is involved in ischemia-associated neuronal damage via inflammation in rat hippocampus. *J Neuroinflammation.* 2013;10:109. doi: 10.1186/1742-2094-10-109
72. Lee SH, Kho AR, Lee SH, et al. Acid sphingomyelinase inhibitor, imipramine, reduces hippocampal neuronal death after traumatic brain injury. *Int J Mol Sci.* 2022;23(23):14749. doi: 10.3390/ijms232314749
73. Novgorodov SA, Voltin JR, Wang W, et al. Acid sphingomyelinase deficiency protects mitochondria and improves function recovery after brain injury. *J Lipid Res.* 2019;60(3):609–623. doi: 10.1194/jlr.M091132
74. Balosso S, Liu J, Bianchi ME, Vezzani A. Disulfide-containing high mobility group box-1 promotes N-methyl-D-aspartate receptor function and excitotoxicity by activating Toll-like receptor 4-dependent signaling in hippocampal neurons. *Antioxid Redox Signal.* 2014;21(12):1726–1740. doi: 10.1089/ars.2013.5349
75. Zhu X, Hollinger KR, Huang Y, et al. Neutral sphingomyelinase 2 inhibition attenuates extracellular vesicle release and improves neurobehavioral deficits in murine HIV. *Neurobiol Dis.* 2022;169:105734. doi: 10.1016/j.nbd.2022.105734

ОБ АВТОРАХ

* **Петров Алексей Михайлович**, д.б.н., доцент;
адрес: Российская Федерация, 420111, Казань,
ул. Лобачевского, д. 2/31;
ORCID: 0000-0002-1432-3455;
eLibrary SPIN: 7543-0918;
e-mail: alexey.petrov@kazangmu.ru, fysio@rambler.ru

Гафурова Чулпан Рамилевна;
ORCID: 0000-0002-7540-2827;
SPIN-код: 8153-6800;
e-mail: gafurova7090@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS' INFO

* **Alexey M. Petrov**, Dr. Sci. (Biol.), Associate Professor;
address: 2/31 Lobachevsky street, 420111 Kazan,
Russian Federation;
ORCID: 0000-0002-1432-3455;
eLibrary SPIN: 7543-0918;
e-mail: alexey.petrov@kazangmu.ru, fysio@rambler.ru

Chulpan R. Gafurova;
ORCID: 0000-0002-7540-2827;
SPIN-код: 8153-6800;
e-mail: gafurova7090@gmail.com