

Регуляция иммунного ответа и липидтранспортная система: возможности воздействия с помощью грибной биотехнологии

М. В. Бибикова, Н. Э. Грамматикова, Я. В. Чмель, А. В. Катлинский

Государственный научный центр по антибиотикам, Москва

Московская медицинская академия имени И. М. Сеченова

Regulation of the Immunological Response and Function of Lipid Transportation System: Potential Modulation with Fungal Biotechnology

M. V. Bibikova, N. E. Grammatikova, Y. V. Chmel, A. V. Katlinsky

National Research Centre of Antibiotics, Moscow

I. M. Sechenov Moscow Medical Academy

Аннотация

В последние годы отмечается большой интерес к изучению липидного состава мембран иммунокомпетентных клеток и его связи со структурно–функциональными особенностями клеток. В обзоре обсуждаются данные об участии различных липидов в ответе клеток на полученный сигнал. Прежде всего, установлено, что функционирование мембран определяется составом и функционированием микродоменов, так называемых липидных рафтов, которые отличаются липидным и белковым составом от других частей клеточной мембраны, и их большую роль в везикулярном транспорте, эндоцитозе, сигнальной трансдукции через T клеточные рецепторы и другие клеточные функции, включая регуляцию апоптоза, прикрепления к субстрату. Показано, что при митогенной стимуляции T лимфоцитов происходит реорганизация липидных рафтов, причем снижение содержания холестерина в рафте приводит к модуляции ответа клеток на стимуляцию. Существенна роль в иммунном ответе фосфолипидов, а также сфингозина, сфингозин 1-фосфата, церамидов. Обсуждается связь иммуносупрессивных свойств циклоспорина и других природных иммуносупрессоров с модуляцией синтеза холестерина. Установлено, что новые природные ингибиторы синтеза стеролов проявляют иммуносупрессивные свойства, а также обладают антивирусной активностью.

Ключевые слова

Липиды, фосфолипиды, клеточная мембрана, иммунный ответ, иммунорегуляция, иммуномодуляция.

Открытие и внедрение в практику природных соединений с антигрибной и фармакологической активностью — иммуносупрессора циклоспорина и гипополипидемического соединения ловастатина определили широкие исследования по влиянию

Summary

Lipid composition of cellular membrane in immunocompetent cells with relation to their structure and functions have been in focus of several studies conducted recently. This review article discusses the new data on different lipids participating in cellular response. Of primary interest is a finding indicating that membrane function is defined by composition and functioning of microdomains, called lipid rafts which differ from other parts of the cellular membrane parts in lipid and protein assemblage. They play major role in supporting vesicular transportation, endocytosis, signal transduction via T cell receptors and other cellular functions, including apoptosis regulation and adhesion to substrate. Mitogen stimuli for T lymphocytes result in re-organization of lipid rafts. Decrease of cholesterol proportions in the raft leads to modulation of cellular response to the stimuli. Significant role of phospholipids, sphingosin, sphingosin-1-phosphate and ceramids is now revealed for immunological response. Relation of cholesterol synthesis modulation with immunosuppressory properties of cyclosporine and other natural immunosuppressive substances is discussed. It has been established that novel natural inhibitors of sterol synthesis possess immunosuppressive and antiviral activities.

Keywords

Lipids, phospholipids, cellular membrane, immunological response, immunoregulation, immunomodulation.

этих препаратов на различные функции макроорганизма, включая клеточные реакции. Эти исследования показали, что процессы иммунных реакций организма тесно связаны с его липидтранспортной системой.

Иммунологическая реакция, связанная как с получением сигнала, так и с реакцией на него, зависит, прежде всего, от состояния клеточных мембран. В последние годы отмечается большой интерес к изучению липидного состава мембран иммунокомпетентных клеток и его связи со структурно-функциональными особенностями клеток. Основными группами клеточных липидов являются стеролы, ацилглицериды, фосфолипиды, гликолипиды и сфинголипиды, участие которых в регуляции метаболизма клеток и ответе на митогенную стимуляцию активно исследуется.

Важнейшим липидным компонентом мембран является холестерин, который входит в состав клеточных мембран и миелиновых оболочек, он необходим для поддержания формы клеток, вместе с фосфолипидами он обеспечивает избирательную проницаемость клеточной мембраны и регулирует активность мембранно-связанных ферментов. В 90-е годы появились сообщения о том, что функционирование мембран определяется составом и функционированием микродоменов, так называемых липидных рафтов, которые отличаются липидным и белковым составом от других частей клеточной мембраны. Они обогащены белками, которые «заякорены» в комплексе холестерина, сфинголипидов и гликозилфосфатидилинозитолов. Высокая концентрация холестерина и сфинголипидов в липидном рафте определяет его плотность и устойчивость к действию детергентов при низкой температуре. Установлено, что липидные рафты как бы плавают в мембране и могут перемещаться внутри нее. Изучение функций липидных рафтов в биологической мембране показало их большую роль в везикулярном транспорте, эндоцитозе, сигнальной трансдукции через T клеточные рецепторы и другие клеточные функции, включая регуляцию апоптоза, прикрепления к субстрату. Показано, что при митогенной стимуляции T лимфоцитов происходит реорганизация липидных рафтов, причем снижение содержания холестерина в рафте приводит к модуляции ответа клеток на стимуляцию [1, 2].

Из всех липидов фосфолипиды обладают наиболее выраженными полярными свойствами. До 30% общих мембранных фосфолипидов составляют сфинголипиды. Имеется группа фосфолипидов, содержащих сфинголипиды и углерод инозитол: инозитол фосфорилцерамиды (IPC), маннозилнозитол фосфорилцерамиды (MIPC) и маннозилдидинозитол фосфорилцерамиды (M(IP)2C). Только в 90-е годы была выдвинута гипотеза, что сфинголипиды, сфингозины, церамиды и их производные являются важным блоком в сигнальной трансдукции. Так было показано, что во взаимодействии белков с наружной плазмемной мембраной участвует фосфатидилинозитол (PI). Первое сообщение касалось ассоциации PI-связанных белков с Src-киназой, Lck у T клеток [3]. Связывание гормонов, факторов роста, антигенов и т. д. специфическими рецепторами клеточной мембраны стимулирует активность фосфолипазы C, которая расщепляет фосфатидилинозит-4,5-дифосфат с образованием диглицеридов и инозит-1,4,5-трифосфата, который стимулирует выс-

вобождение из эндоплазматического ретикулома ионов кальция, которые, связываясь с кальмадулином, активируют протеинкиназы. Активированная протеинкиназа катализирует фосфорилирование специфического клеточного белка, что приводит к реакции клетки на самые разные сигналы (пролиферация, сокращение, секреция и т. д.). Белковые субстраты кальмадулиновой протеинкиназы и протеинкиназы C разные, однако, их биологические эффекты схожие, а действие обычно синергично. Этот путь сигнальной активации клеточных процессов называется глицерофосфолипидным путем [4].

Сфингозины с аминогруппой, ацилированной жирной кислотой, называются церамидами. Церамиды синтезируются в клетках *de novo* в результате конденсации пальмитоил-КоА и серина, а также генерируются в результате гидролиза сфингомиелина под влиянием сфингомиелиназ. Имеются сообщения о связи между активностью сфингомиелиназы, накоплением гликозилцерамид на поверхности клеток и множественной устойчивостью опухолевых клеток. В настоящее время не ясен механизм сигнальной трансдукции, осуществляемой под влиянием церамидов, однако ясно, что они контролируют многие клеточные процессы, включая апоптоз, иммунный ответ, пролиферацию и дифференциацию клеток. Генерация внутриклеточных церамидов или добавление проницаемых для клетки церамидов приводит к быстрой индукции транскрипции ядерного фактора NF- κ B, подавлению гидроксиметилглютарил-КоА редуктазы (ферменту, специфически ингибируемому статинами), увеличению присоединения и деградации ЛПНП и синтеза эфиров холестерина в культуре клеток человеческих фибробластов. Церамиды также играют роль в воспалительных процессах, модулируют секрецию простагландина E-2 в ответ на интерлейкин-1, стимулируют секрецию интерлейкина-2 в лимфоцитах. Более того, церамиды генерируются в ответ на действие цитокинов, УФ-света, ионизирующей радиации, повышенной температуры, повреждений ДНК, химиотерапевтических агентов [5, 6].

Сфингозин-1-фосфат (С1Ф) также проявляет свойства сигнальной молекулы с широким плеiotропным эффектом, влияющим на клеточную пролиферацию, выживаемость, подвижность, образование выростов в сторону движения. Показано, что внутриклеточные инъекции С1Ф приводят к мобилизации кальция и усилению пролиферации и выживаемости. В настоящее время ставится вопрос — не является ли С1Ф внутриклеточным медиатором, подобным эйкозаноидам, которые могут присоединяться и активировать ядерные рецепторы? [7, 8].

Именно новые данные о влиянии липидов на функционирование клеточных систем определило новое направление в глобальных молекулярно-биологических исследованиях — липидомики, т. е. изучение всех липидов, входящих в состав определенных типов клеток и изучение связи этих липидов с различными клеточными системами регуляции. С этой целью Национальным Институтом Здоровья США разработан проект, названный LIPID MAPS (Lipid

Metabolites and Pathway Strategy). В этом проекте задействованы 18 институтов.

Важную роль в функционировании клеточных мембран играют кавеолы. Кавеолы — это участки мембраны 50–100 nm, способные к инвагинации, с последующим образованием внутриклеточных везикул, участвующих в эндоцитозе, а также в везикулярном транспорте как низкомолекулярных соединений, так и макромолекул. Показано, что система кавеол участвует во взаимодействии и проникновении в клетки инфекционных агентов, прежде всего вирусов. Важным функциональным компонентом кавеол являются белки кавеолы, ориентированные в сторону цитоплазмы. Именно эти белки являются составной частью рафтов, обогащенных холестерином, сфинголипидами и фосфатидилинозитолом. Кавеолы участвуют в связи клетки с окружающей средой, а также определяют взаимодействие между внутриклеточными органеллами за счет отмеченной выше способности к образованию везикул, переносящих в цитоплазму внеклеточные соединения и осуществляющих транспорт соединений от одной субклеточной частицы к другой. Предполагается, что изучение молекулярных механизмов функционирования кавеол может определить новые подходы к получению как новых фармакологически активных соединений, так и новых лекарственных форм. Кавеолы определены во многих клетках — адипоцитах, мускульных клетках, фибробластах, капиллярном эндотелии. Аналогичные образования отмечены и у Т-лимфоцитов [9].

Хотя нет полной ясности в механизмах функционирования кавеол, однако определено, что они включены в процессы регуляции сигнальной трансдукции и в контроль роста клеток. При этом регуляция клеточных процессов через кавеолы связана с изменениями в соотношении компонентов рафтов. Так было показано, что фермент холестерол-оксидаза, который катализирует превращение холестерина, связанного с мембраной, в холестерон, может индуцировать в фибробластах перемещение белка кавеолин-1 из клеточной поверхности к аппарату Гольджи, а также при избытке холестерина снова возвращаться в плазматическую мембрану, откуда через кавеолы выделяется в составе высокоплотных липопротеинов [10–11]. Более 80% свободного холестерина находится внутри плазматической мембраны, и именно кавеолы регулируют эффлюкс свободного холестерина из клетки. С использованием метки было показано, что вновь синтезированный в эндоплазматической сети холестерин в течение 10–20 мин перемещается в кавеолы плазматической мембраны, однако тонкий механизм взаимодействия холестерина с другими компонентами рафтов пока не исследованы [12]. Кавеолин-1 регулирует содержание свободного холестерина, в свою очередь свободный холестерин репрессирует образование внутриклеточного ингибитора кавеолин-1. Более того, показано, что холестерин из эндоплазматической сети может перемещаться в мембрану и с кавеолин-шапероновым комплексом, т. е. с комплексом кавеолина с цитозольными молекулярными шаперонами — иммунофилинами и

белком теплового шока. Этот транспортный путь холестерина блокируется иммуносупрессорами циклоспорином или рапамицином, которые разрушают содержащий иммунофилин шапероновый комплекс [13]. Применение в клинике иммуносупрессоров циклоспорина, рапамицина, FK506, стероидов сопровождается значительной дислипидемией, требующей мониторинга липидов и применения статинов для коррекции этих нарушений [14]. Применение липидкоррекции также необходимо при лечении иммунодефицитных состояний, включая антиретровирусную терапию при ВИЧ-инфекции [15].

Представленные данные показывают тесную связь между иммунным состоянием организма и липидтранспортной системы.

В настоящее время возник интерес к антигрибному антибиотику мириоцину, описанному еще в 1972 г. в качестве метаболита базидиального гриба *Myriococcum albomyces*, в связи с его высокой иммуносупрессивной активностью [16]. В дальнейшем были выделены другие метаболиты этого продуцента, также обладающие высокой иммуносупрессивной активностью и получившие название мицестерицины [17]. По иммуносупрессивной активности *in vitro* и *in vivo* мириоцин сравним с FK506 и в 10–100 раз активнее циклоспорина. Механизм действия мириоцина значительно отличается от известных иммуносупрессоров циклоспорина, рапамицина, FK506: мириоцин не подавляет продукцию IL-2 митогенстимулированными Т-лимфоцитами, но ингибирует пролиферацию клеточной линии мышечных цитотоксических Т-лимфоцитов, зависимых от IL-2. Молекула мириоцина имеет сходство со сфингозином, что позволило авторам высказать предположение, что антибиотик является ингибитором сфинголипидов. На модели *Saccharomyces cerevisiae* и с использованием клеточной линии мышечных цитотоксических лимфоцитов удалось показать подавление мириоцином фермента серин-пальмитойлтрансферазы (СПТ). Этот фермент является ключевым в биосинтезе сфинголипидов и других метаболитов синтеза церамид. Метаболиты сфинголипидов являются важными медиаторами клеточной пролиферации и запрограммированной гибели клеток, в связи с чем предполагается, что именно воздействие на биосинтез сфинголипидов мириоцином определяет модуляцию иммунного ответа и индуцированный апоптоз клеток. Отмечается трехкратное увеличение СПТ в мышечных трансформированных клеточных линиях НЕК 293 [18]. Не исключено, что воздействие мириоцина на иммунный ответ связано с его воздействием на другие белки, непосредственно связанные с иммунным ответом. Возможность плейотропного эффекта мириоцина также не исключена. Следует отметить, что сфингозин и сфингозин-1-фосфат имеют независимые рецепторы внутри и вне клетки, взаимодействие с которыми влияет на клеточную адгезию, пролиферацию, может влиять на внутриклеточное содержание кальция и на активность специфических протеин-киназ [19, 20]. При этом в зависимости от концентрации метаболиты могут как ингибировать,

так и активировать клеточные процессы [21, 22]. Следует также учитывать присутствие большого количества сфинголипидов в составе рафтов, а также их связь с синтезом холестерина.

Среди структурных аналогов мириоцина особое внимание заслуживает препарат FTY720 (2-амино-2-(2-(4-октилфенил)этил)-1,3-пропандиол-гидрохлорид), иммуносупрессивная активность которого соответствует мириоцину [23]. Препарат обладает низкой токсичностью, проявляет синергизм *in vivo* как с циклоспорином, так и с рапамицином. В 2001 г. начались клинические испытания этого препарата. По механизму действия FTY720 отличается от мириоцина: не ингибирует активность серин-пальмитоил-трансферазы, и предположительно подавляет активность других ферментов, включенных в биосинтез сфинголипидов.

Антиген-содержащие клетки движутся в лимфоидные ткани для активации иммунной реакции, следовательно, активизированные лимфоциты должны мигрировать в участок трансплантата, чтобы начать отторжение. Блокировка движения лимфоцитов является важным моментом механизма действия разрабатываемого препарата FTY720. Изучение механизма действия этого препарата поможет получить данные о механизме движения антиген-содержащих клеток и лимфоцитов. FTY720 индуцирует апоптоз, непосредственно воздействуя на митохондрии и, активируя каспазу-6 и каспазу-8. Более того, он активирует фосфатазу (PP)2A и подавляет активность внутриклеточных белков сигнальной трансдукции с антиапоптозной активностью. Показано, что FTY720 блокирует клеточный цикл в фазе G0/G1 и индуцирует апоптоз в этой фазе у клеточных линий HL-60RG, Jurkat. В. FTY720 не изменяет функции лимфоцитов и их способность к продукции цитокинов, но значительно активирует апоптоз активированных лимфоцитов. Таким образом, FTY720 имеет два различных эффекта: специфическая индукция апоптоза человеческих периферических кровяных клеток, и в более низких концентрациях — ускорение хоуминга лимфоцитов и снижение Т-клеточной инфильтрации пересаженной ткани. Высказывается мнение, что необычный механизм действия, противоопухолевый эффект, синергизм с циклоспорином и рапамицином, низкая токсичность и отсутствие побочных эффектов могут определить новую эру в иммуносупрессии.

В последнее время растет количество сообщения о иммуномодулирующих свойствах группы лекарственных средств с гипополипидемическим действием — статинов. Ингибируя синтез холестерина на уровне синтеза мевалоновой кислоты, статины подавляют и другие процессы, для которых требуются продукты биотрансформации мевалоной кислоты. В частности, активность локализованных на мембране белков Rho, Ras, Rac определяется их пост-трансляционным изопренилированием и может определять эффект статинов на стенки сосудов [24, 25]. С использованием клеточной линии человеческих фибробластов TK173 было показано, что статины в дозозависимой и обратимой манере ингибируют экспрессию фактора роста соедини-

тельной ткани (CTGF), что связано с подавлением экспрессии мРНК CTGF, путем подавления изопренилирования белка RhoA. Отмечается бифазное и дозозависимое действие статинов на ангиогенез, связанный с индукцией апоптоза эндотелиальных клеток. Эффект снимается геранил-геранил пирофосфатом [26]. Ловастатин индуцирует апоптоз в лейкемических клетках HL-60 активируя каспазу-3 и ДНКазу. Дозы статинов, необходимые для проявления на мышках противовоспалительной активности значительно ниже доз, необходимых для проявления их гипополипидемической активности.

Полученные данные стимулировали изучение взаимосвязи системы иммунитета и липидтранспортной системы. Иммунокомпетентные клетки являются мишенью действия иммуномодуляторов и липопротеинов низкой плотности. Установлено, что гипохолестеринемия у многих людей коррелирует с повышенной частотой онкологических заболеваний. Развитие многих аутоиммунных заболеваний сопровождается изменениями липидтранспортной системы. Общепризнано участие иммунных механизмов в развитии атеросклероза и формировании атеросклеротических бляшек.

Представленные данные определили стратегию проводимого нами скрининга природных соединений с фармакологической активностью — отбор природных гипополипидемических соединений с последующей оценкой их иммуносупрессивной активности. Проводили определение влияния спиртовых экстрактов из мицелия грибов и актиномицетов (в разведении $1/10^3$) на синтез стеролов клетками гепатомы Hep G2 по включению ^3H -ацетата в стеролы и белки [27]. Из 702 штаммов микроорганизмов были отобраны штаммы, продуцирующие соединения с выраженной гипополипидемической активностью. Было отобрано 11 грибных культур и 18 актиномицетов, мицелиальные экстракты которых ингибировали синтез стеролов без подавления синтеза белка. Мицелиальные экстракты 6 штаммов были оценены по их влиянию на пролиферативную активность Т-лимфоцитов крови доноров и было установлено, что в дозе 0,01 мкг/мл эти соединения почти полностью ингибировали ФГА-индуцированную бласттрансформацию. Жизнеспособность лимфоцитов почти не снижалась. В настоящее время соединения, проявившие высокую гипополипидемическую активность на модели гиперлипидемии у кроликов, исследуются нами как потенциальные препараты, снижающие уровень холестерина в крови макроорганизма, и как препараты с выраженной иммуномодулирующей активностью.

Многие патогены, включая ВИЧ используют липидные рафты как места входа в клетку, как место для передачи сигнала и как места для выхода новых вирионов из клетки [28]. Рецепторы и корецепторы клеток, участвующие во взаимодействии с HIV-1 — CD4, CCR5, CXCR4 связаны с липидными рафтами [29, 30]. Первичное взаимодействие gp120-CD4 приводит к изменению липидного рафта, позволяющему далее HIV-1 образовать комплекс с корецепторами. Показано,

что разрушение мембранных рафтов путем уменьшения количества холестерина до экспозиции вируса ингибирует заражение клеток HIV-1, хотя развитие вируса в инфицированной клетке не ингибируется при такой обработке. Этот ингибиторный эффект полностью снимается введением холестерина в клеточную мембрану [31, 32].

В связи с данными о проникновении вирусов в клетки через рафты, обогащенные холестерином, нами было изучено влияние отобранных нами гиполипидемических препаратов на вирус HIV-1 при одновременном внесении, при внесении вируса к клеткам, предварительно обработанным препаратом в течение часа, при добавлении препарата к зараженным клеткам. Исследование проводили на лимфобластоидных клеток МТ-4, выращенных в виде суспензионной культуры в среде RPMI-1640 с 10% сыворотки эмбрионов крупного рогатого скота.

Обнаружено, что отобранные нами препараты с гиполипидемической активностью проявляют противовирусную активность при их одновременном введении с инфицированием клеток ВИЧ и в экспериментах, в которых препарат и вирус вносили одновременно. Наибольшая активность препаратов в концентрации 1 мкг/мл отмечена при профилактической схеме введения — за 1 час до заражения [33].

Полученные нами данные полностью согласуются с новейшими исследованиями по взаимодействию ВИЧ с клеткой-мишенью.

Полагаем, что попытки в создании новейших анти-ВИЧ препаратов будут направлены именно на модификацию мембранных рафтов, о чем свидетельствуют программы исследований принятых в институте Пастера, в Национальном институте здоровья США.

Литература

1. Brown D. A., Rose JK.: Sorting of GPI-anchored proteins to glycolipid-enriched membrane subdomains during transport to the apical cell surface. *Cell* 1992; 68: 533-44.
2. Simons K., Ikonen E. Functional rafts in cell membranes. *Nature* 1997; 387: 569-72.
3. Stefanova I., Horejsi V., Ansotegui U. et al. GPI-anchored cell-surface molecules complexed to protein tyrosine kinases. *Science* 1991; 254: 1016-19.
4. Dong Z., Huang C., Ma W.Y. PI-3 kinase ion signal transduction, cell transformation, and as a target for chemoprevention of cancer. *Anticancer Res.* 1999; 19: 3743-7.
5. Garcia-Ruiz C., Colell A., Mari M. et al. Direct effect of ceramide on the mitochondrial electron transport chain lead to generation of reactive oxygen species. *J. Biol. Chem.* 1997; 272: 11369-77.
6. Pettus B. J., Bielawska A., Spiegel S. et al. Ceramide kinase mediates cytokine and calcium ionophore-induced arachidonic acid release. *J. Biol. Chem Online*; 2003.
7. Ghosh T. K., Bian J., Gill D. L. Sphingosine 1-phosphate generated in the endoplasmic reticulum membrane activates of stored calcium. *J. Biol. Chem* 1994; 269: 22628-35.
8. Gomez-Munoz A., Waggoner D. W., et al. Interaction of ceramides, sphingosine, and sphingosine 1-phosphate in regulating DNA synthesis and phospholipase D activity. *J. Biol. Chem.* 1995; 270: 26318-25.
9. Gumbleton M., Abulrob A. G., Campbell L. Caveolae: an alternative membrane transport compartment. *Pharmaceutical research* 2000; 17: 1035-48.
10. Smart E. J., Ying PA. et al. Caveolin moves from caveolae to Golgi apparatus in response to cholesterol oxidation. *J. Cell Biol.* 1994; 127: 1185-97.
11. Field E. J., Born E., et al. Caveoline is present in intestinal cells: role in cholesterol trafficking. *J. Lipid Res.* 1998; 39: 1938-50.
12. Smart E. J., Ying P. A. et al: A role for caveolin in transport of cholesterol from endoplasmic reticulum to plasma membrane. *J. Biol. Chem.* 1996; 271: 29427-35.
13. Uittenbogard Y., Ying S., Smart E. Characterization of a cytosolic heat-shock protein-caveolin chaperone complex. *J. Biol. Chem.* 1998; 273: 6525-32.
14. Bangardz S. Complication in heart transplantation: diagnosis and treatment *Press Med.* 2001; 30: 8-12.
15. Manfredi R., Chiodo F. Disorders of lipids metabolism in patient with HIV disease treated with antiretroviral agents: frequency, relationship with administered drugs and role of hypolipidaemic therapy with bezafibrate. *J. Infect.* 2001; 42: 181-18.
16. Kluepfel D., Vezina C. et al. Myriocin, a new antifungal antibiotic from *Myriococcum albomyces*. *J. Antibiot.* 1972; 25: 109-115.
17. Fujita T., Okumoto T. et al. Fungal metabolites. Part 11. A potent immunosuppressive activity found in *Isaria sinclairii* metabolite. *J. Antibiot.* 1994; 47: 208-15.
18. Weiss B., Stoffel W. Human and murine serine-palmitoyl-CoA transferase — cloning, expression and characterization of the key enzyme in sphingolipid synthesis. *Eur. J. Biochem.* 1997; 249: 239-47.
19. Pushkareva MY., Khan WA. et al. Sphingosine activation of protein kinases in Jurkat T cells. *J. Biol. Chem.* 1992; 267: 15246-51.
20. Lee M. Hia T. et al., Sphingosine-1-phosphate as a ligand for the G protein receptor EDG-1. *Science*, 1998; 279: 1552-54.
21. Chen J. K., Lane WS., Schreiber SL. The identification of myriocin-binding proteins. *Chemistry. Biology.* 1999; 6: 221-35.
22. Fujita T., Hirose R. et al. 2-Substituted 2-aminoethanol: minimum essential structure for immunosuppressive activity of ISP-1 (miriocin). *Bioorg. Med. Chem.* 1995; 5: 1857-60.
23. Yanagava Y., Sugahara K. et al., FTY720, a novel immunosuppressant, induces sequestration of circulating mature lymphocytes by acceleration of lymphocyte homing in rats. II. FTY720 prolongs skin allograft survival by decreasing T cell infiltration into grafts not cytokine production. *J. Immunol.* 1998; 160: 5493-5499.
24. Takemoto M., Liao JK. Pleiotropic effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors. *Atheroscler-Thromb-Vasc-Biol.* 2001; 21: 1712-19.
25. Weis M., Heeschen C. et al. Statins have biphasic effects on angiogenesis. *Circulation.* 2002; 105: 739-745.
26. Kiener PA, Davis PM. et al. Stimulation of inflammatory responses in vivo and in vitro by lipophilic HMG-CoA reductase inhibitors. *Int-Immunopharmacol.* 2001; 1: 105-18.
27. Бибикова М. В., Грамматикова Н. Э. и соавт. Отбор природных иммуносупрессоров по способности к моди-

фикации синтеза стеролов клетками гепатоцитов. Антибиотики и химиотерапия. 2003; 48 (8): 3–6.

29. Rachel L Allen: Non-classical immunology. Genome Biology, 2001, v. 2, reports 4004; <http://genomebiology.com>

30. Nguyen D. H., Taub D. D. Cholesterol is essential for chemokine binding to receptors, CCR5 and CXCR4: implication for HIV infection. 2002, 9 Conference on retroviruses and opportunistic infections, session 25.

31. Percherancier Y., Planchenault T., Staropoli I., Laganne B. Spatial distribution of HIV receptors inside and outside lipid

rafts, and its relevance to HIV entrance. 2002, Annual report of viral immunology. <http://www.pasteur.fr>

32. Real G., Baranda S. J., Mira E. et al: HIV-1 entry, assembly and budding of raft microdomain and design of new antiviral approaches. Department of immunology, <http://dio.cnb.uam.es/AR2001-HIV-1/html>

33. Бибилова М. В., Чмель Я. В. и соавт. Анти-ВИЧ активность природных соединений с гипополидемиической активностью. Антибиотики и химиотерапия, 2003; 48 (12).