

УДК 577.125.5:612-092

БИОЛОГИЧЕСКОЕ И ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ФЕРМЕНТОВ БИОСИНТЕЗА ЦЕРАМИДОВ *DE NOVO*

© 2023 г. Е. В. Белик^{а, *}, Ю. А. Дылева^{а, **}, О. В. Груздева^{а, б, ***}

^аФГБНУ “Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний”,
Кемерово, 650002 Россия

^бФГБОУ ВО КеМГМУ Минздрава, Кемерово, 650056 Россия

*e-mail: sionina.ev@mail.ru

**e-mail: dyleva87@yandex.ru

***e-mail: o_gruzdeva@mail.ru

Поступила в редакцию 03.06.2022 г.

После доработки 10.08.2022 г.

Принята к публикации 30.08.2022 г.

Церамиды — биологически активные липиды с широким спектром биологических и патофизиологических эффектов, выполняющие в жировой ткани (ЖТ) роль вторичного мессенджера, регулирующего метаболический гомеостаз всего организма [83]. Известны 3 пути синтеза церамидов: *de novo*, сфингомиелиназный и рециркуляции/“спасения” [47]. В настоящем обзоре обобщены данные о физиологических и патофизиологических эффектах ферментов биосинтеза церамидов *de novo*.

Ключевые слова: церамиды, жировая ткань, серин-пальмитоилтрансфераза, церамидсинтаза, дигидроцерамид-десатураза

DOI: 10.31857/S0301179823010046, **EDN:** GXFZLD

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время активно обсуждается роль церамидов в патогенезе ожирения, сахарного диабета 2 типа (СД2), атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Предполагается, что церамиды представляют собой новые перспективные маркеры для выявления пациентов с высоким риском неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Показано, что при ожирении, которое является одной из основных причин развития кардиометаболических заболеваний, происходит накопление церамидов в жировой ткани (ЖТ) и эктопическое отложение в печени, сердце и мышцах [47]. Однако до сих пор нет единого мнения, что способствует чрезмерному, патологическому депонированию церамидов в адипоцитах — избыток питательных веществ, липотокси-

ческие условия, усиленный биосинтез или поступление из циркуляции [13].

В настоящее время охарактеризованы 3 пути синтеза церамидов: *de novo*, сфингомиелиназный и рециркуляции/“спасения”. Относительная значимость процессов, посредством которых клетки получают церамиды *in vivo*, изучена недостаточно [47]. Считается, что биосинтез *de novo* является преимущественным источником церамидов в клетке [79]. Основными продуктами биосинтеза по пути *de novo* являются церамиды, которые относятся к структурным предшественникам большого класса сфинголипидов и представляют собой амиды сфингозина и жирных кислот с 16–28 атомами углерода (у млекопитающих) [9, 48].

Показано, что путь *de novo* необходим для выживания клеток *in vivo*, так как его ингибирование влияет на рост и жизнеспособность [49]. В то же время, воздействие на ферменты биосинтеза церамидов *de novo* рассматривается как потенциальный метод лечения ожирения, СД2 и ССЗ [9, 19, 26, 31, 63, 66, 80]. При этом внимание большинства исследователей сосредоточено в основном на изучении отдельных ферментов этого пути в экспериментальных исследованиях [20, 25, 26, 44, 51, 61, 67]. Однако для понимания возможности избирательно модифицировать активность ферментов в клинической практике и стратифи-

Сокращения: ЖТ — жировая ткань; ИР — инсулинорезистентность; СД2 — сахарный диабет 2 типа; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; ЭПР — эндоплазматический ретикулум; 3KSR — кетосфинганинредуктаза; AMPK — AMP-активируемая протеинкиназа; CerS — церамидсинтаза; CERT — белок транспорта церамидов; Des — дигидроцерамид-десатураза; FVT-1 — ген транслокации-1 варианта фолликулярной лимфомы; Hek — Human Embryonic Kidney 293; Hox — домен гомеобокса; NSMase — нейтральная сфингомиелиназа; ORMDL — orosomucoid-like; SMSr — церамид-фосфотаноламинсинтаза; SPT — серин-пальмитоилтрансфераза; TNF-α — фактор некроза опухолей α.

кации риска необходимо комплексное изучение ферментов биосинтеза керамидов *de novo*.

Настоящий обзор содержит систематизированную информацию о физиологической и патофизиологической роли ферментов биосинтеза керамидов *de novo*, их генной и структурной организации, регуляции экспрессии и активности ферментов, особенностях функционирования в ЖТ, а также об эффектах керамидов в зависимости от длины цепи.

ЦЕРАМИДЫ И ИХ ФУНКЦИИ

Церамиды выполняют структурную, метаболическую, регуляторную, иммунную функцию, участвуют в синтезе сфингомиелина (компонента клеточных мембран), дифференцировке, пролиферации и апоптозе клеток [12], отвечают за поддержание сосудистого тонуса за счет ослабления эффектов адреналина и эндотелий-независимого расслабления сосудов, опосредованного фактором некроза опухолей α (TNF- α) [15]. Однако сообщается, что керамиды (C8:0, C16:0) и фермент, их продуцирующий (нейтральная сфингомиелиназа — NSMase) индуцировали устойчивое дозозависимое сужение артерий головного мозга у собак [87]. Нарушение регуляции сосудистого тонуса способствует формированию патологических изменений, приводящих к развитию атеросклероза [16].

Предполагается, что керамиды действуют как вторичные мессенджеры, которые регулируют выживаемость и метаболизм клеток. Основным молекулярным механизмом действия керамидов считается активация ферментных белков, таких как протеинкиназа C, керамид-активируемая протеинфосфатаза, митоген-активируемая протеинкиназа, c-Jun-N-концевая протеинкиназа, киназа-супрессор Ras, протеаза катепсина D и ингибирование фосфолипазы D [40].

Известно, что определяющим фактором для реализации физиологических свойств керамидов является длина либо сфингоидной, либо N-ацильной цепи. Так, керамиды C14:0 ответственны за аутофагию, способствующую обмену белков и удалению поврежденных органелл в макрофагах, дендритных клетках, CD4⁺-клетках, облегчают презентацию антигена и уничтожение патогенов. Помимо указанных функций, C14:0 керамиды регулируют пролиферацию клеток печени. Церамиды C16:0 отвечают за метаболизм жирных кислот в митохондриях и играют центральную роль в развитии ожирения, резистентности к инсулину, метаболических нарушений [3, 20, 40, 72, 79]. Церамиды C18:0 необходимы для нормального метаболизма глюкозы, синтеза миелина, развития нейронов и мозжечка. Церамиды C22:0–24:0 регулируют функцию печени, синтез миелина оли-

годендрокитами, важны для развития волосных фолликулов; керамиды C25:0–26:0 имеют решающее значение для поддержания барьерной функции кожи [14].

Имеющиеся данные литературы свидетельствуют, что для реализации физиологического или патологического эффекта имеет значение соотношение различных керамидов в клетках. Предполагается, что баланс между керамидами с длинной цепью (C14:0–C20:0) и с очень длинной цепью (C22:0–C26:0) важен для индукции аутофагии [69], а равновесие между керамидами C18 и C24:0–C26:0 необходимо для нормальной пролиферации клеток [23, 25, 34, 69, 80].

Кроме того, действие керамидов зависит от микроокружения, регулируется их субклеточной/мембранной локализацией и наличием либо отсутствием прямых мишеней этих липидных молекул (например, ингибирование фосфолипазы D, которое влечет за собой нарушение передачи сигнала инсулина) [1, 33]. Церамиды C14:0 при определенных условиях становятся цитотоксичными для гепатоцитов и рассматриваются в качестве потенциального биомаркера стеатоза печени [80]. C16-церамиды участвуют в апоптозе, ингибируют окисление жирных кислот, способствуя фрагментации митохондрий и пролиферации раковых клеток. Церамиды C18 могут вовлекаться в аутофагический клиренс митохондрий (митофагию), что приводит к снижению окислительной способности митохондрий в отношении жирных кислот [57, 70]. Анализ ранее проведенных исследований показывает, что длинноцепочечные керамиды (C14:0, C16:0, C18:0, C20:0) взаимосвязаны либо с неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями и повышенной смертностью от ИБС, либо с такими состояниями, как ожирение, СД2, рассеянный склероз, стеатоз печени, деменция, сердечная недостаточность, цереброваскулярные микрососудистые заболевания и инсульт. В то время как очень длинноцепочечные керамиды (C22:0–C26:0) отвечают за поддержание барьерной функции кожи [20, 44, 46, 57, 70, 72, 79, 80].

Краткая характеристика основных процессов, в которых показаны физиологические и патологические эффекты керамидов в зависимости от длины цепи, приведена в табл. 1.

СИНТЕЗ ЦЕРАМИДОВ В ЖИРОВОЙ ТКАНИ

Показано, что адипоцит-специфический дефицит биосинтеза сфинголипидов *de novo* приводит к липодистрофии и резистентности к инсулину [45]. Данные относительно синтеза керамидов в адипоцитах немногочисленны, несмотря на обширный спектр эффектов керамидов в ЖТ. Накопление керамидов в ЖТ строго регулируется путем уменьшения/увеличения размера адипо-

Таблица 1. Основные процессы, в которых показаны физиологические и патологические эффекты церамидов различной длины

Церамид	Физиологические эффекты	Паталогические эффекты	Ссылки
C14:0	Развитие мозга, иммунная реакция, эффект супрессора опухоли, аутофагия, пролиферация гепатоцитов	Сердечная недостаточность, ожирение, рассеянный склероз, стеатоз печени	60, 62, 79
C16:0	Развитие мозга, метаболизм жирных кислот в митохондриях, апоптоз	Ожирение, инсулинорезистентность, метаболические нарушения	20, 57, 70, 72, 79, 80
C18:0	Развитие мозга, передача сигналов нейронами, митофагия, гомеостаз стволовых клеток, рост волос	Нейродегенерация (паркинсонизм), инсулинорезистентность, ожирение, диабет, сердечная недостаточность	44, 46, 79
C20:0–26:0	Гомеостаз стволовых клеток, поддержание функций легких, головного мозга, сердца и почек	Ожирение, диабет, сердечная недостаточность, кардиомиопатия, болезнь Альцгеймера, рак молочной железы	44, 79
C22:0–26:0	Регулируют функцию печени, синтез миелина олигодендроцитами, развитие волосяных фолликулов, сперматогенез, нормальная кератинизация	Инсулинорезистентность, нарушение барьерной функции кожи	44, 60, 79
C25:0–26:0	Поддержание барьерной функции кожи	Нарушение барьерной функции кожи	14

цитов, соизмеримого с накоплением/мобилизацией липидов [13, 47].

Экспериментальные исследования показали, что в адипоцитах церамиды образуются либо *de novo* из жирных кислот (основным субстратом является пальмитиновая кислота) на цитозольной поверхности мембран эндоплазматического ре-

тикулума (ЭПР), либо путем гидролиза сфингомиелина сфингомиелиназой в лизосомах [33] (рис. 1).

Синтез церамидов *de novo* состоит из четырех последовательных реакций и является основным путем образования длинноцепочечных церамидов в адипоцитах. Учитывая, что при синтезе церамидов по этому пути образуются церамиды, обла-

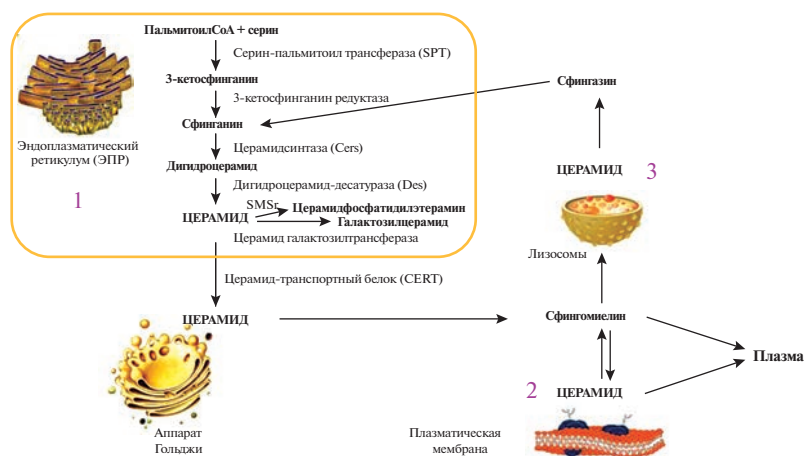


Рис. 1. Схематическое изображение клеточного гомеостаза церамидов. Синтез церамидов включает в себя путь *de novo* в эндоплазматическом ретикулуме (ЭПР) (1), гидролиз сфингомиелина на плазматической мембране (2) и путь рециркуляции/“спасения” сфинголипидов в лизосомах (3). Из ЭПР церамиды транспортируются в аппарат Гольджи с помощью церамид-транспортного белка (CERT) и подвергается ферментативному воздействию сфингомиелинсинтазы, церамидглюкозилтрансферазы с образованием различных сфинголипидов, таких как сфингомиелин и глюкозилцерамиды, которые переносятся к плазматической мембране, в плазму и лизосомы. Примечание: Des — дигидроцерамид-десатураза; SPT — серин-пальмитойлтрансфераза; Cers — церамидсинтаза; CERT — церамид-транспортный белок; SMSr — церамид-фосфоэтаноламинсинтаза.

дающие неблагоприятными сердечно-сосудистыми эффектами, все ферменты метаболизма церамидов должны быть четко скоординированы [79].

ФЕРМЕНТЫ СИНТЕЗА ЦЕРАМИДОВ *DE NOVO*

1. Первым ферментом является **серин-пальмитоилтрансфераза (SPT)**, который относится к пиридоксаль-5'-фосфат-зависимым трансферазам, в частности, к ацилтрансферазам. SPT эукариот представляет собой мембраносвязанный гетеродимер, состоящий из трех основных субъединиц (SPTLC1, 2 и 3), имеющих взаимную гомологию: SPTLC2 на 68% идентичен SPTLC3, тогда как SPTLC1 более отличен (примерно 21% идентичности) от SPTLC2 и SPTLC3. Молекулярная масса SPT составляет приблизительно 480 кДа [85].

Фермент был впервые идентифицирован у дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*, но поскольку субъединицы связаны с мембраной, его изоляция и характеристика была затруднена до настоящего времени [11].

SPT катализирует первую реакцию биосинтеза церамидов *de novo* — конденсацию пальмитоилкофермента А и серина с образованием 3-кетосфинганина [31]. Основной функцией SPT является перенос ацильной группы ($R-C=O$) на молекулу субстрата (серина) с образованием 3-кетосфинганина. SPT считается ключевым ферментом синтеза церамидов *de novo*, а реакция с его участием является скоростью-лимитирующей, без которой невозможно дальнейшее образование церамидов по этому пути [85].

Гены субъединиц *SPTLC1*, *SPTLC2* и *SPTLC3* локализованы на различных хромосомах (на 9 хромосоме в локусе 9q22.31, на 14 хромосоме в 14q24.3 и на 20 хромосоме в локусе 20p12.1 соответственно), содержат разное количество экзонов (22, 13 и 14, соответственно). Гены *SPTLC1* и *SPTLC2* субъединиц экспрессируется повсеместно на достаточно высоком уровне, тогда как экспрессия *SPTLC3* сильно варьирует между тканями, ее наибольший уровень отмечается в плаценте и щитовидной железе [39].

Регуляция экспрессии генов основных субъединиц *SPT* осуществляется индукторами стресса ЭПР, к которым относятся ряд физиологических (диета с высоким содержанием жиров — избыточное накопление липидов) и патологических состояний (ожирение, воспаление, инфекции), определенные внутриклеточные изменения (недостаток глюкозы, дисбаланс кальция или окислительно-восстановительного потенциала), условия микроокружения (гипогликемия, гипоксия и ацидоз), природные соединения (тапсигаргин, туникамицин и гельданамицин) а также фармакологические препараты (бортезомиб/велкейд, целекоксиб/це-

лебрекс и нелфинавир/вирасепт) и УФ-излучение, которые повышают уровни мРНК *SPTLC1*, *SPTLC2* и *SPTLC3* [39, 85].

Экспериментально показано, что в условиях физиологического стресса ЭПР, вызванного диетой с высоким содержанием жиров (60% калорий), уже через 2 дня наблюдалась активация Sptlc1 и Sptlc2-субъединиц у мышей дикого типа, что приводило к увеличению продукции церамидов [39].

Известно об ингибирующем влиянии на экспрессию *SPT d*-серина в тканях головного мозга, где обнаружен этот стереоизомер. Предполагается, что в таких специфических типах клеток d-серин образуется из l-серина и влияет на синтез церамидов, хотя необходимы дальнейшие исследования для выяснения физиологической значимости ингибирования *SPT d*-серином [28].

Кодируемые *SPTLC1* и *SPTLC2* белки представляет собой длинноцепочечные аминокислотные последовательности 1 и 2 субъединиц SPT. Считается, что у млекопитающих для функциональной активности фермента SPT необходимы две субъединицы (*SPTLC1* и *SPTLC2*), образующие димер. *SPTLC1* может связываться и с *SPTLC3*, позволяющей использовать миристоил-KoA вместо пальмитоил-KoA [88]. Показано, что экспрессия и функция *SPTLC3* связаны с измененным плазменным профилем церамидов и повышенным риском кардио-метаболических заболеваний [39].

Предполагается, что *SPTLC1* субъединица играет регуляторную роль в димере SPT, тогда как *SPTLC2* необходима для каталитической активности фермента. Данная гипотеза высказана на основе результата анализа субъединиц *SPTLC1* и *SPTLC2* у *Saccharomyces cerevisiae*, показавшего, что *SPTLC2* содержит остаток лизина в активном сайте, необходимый для связывания пиридоксаль-5'-фосфата, тогда как в *SPTLC1* лизин отсутствует. Несмотря на очевидную некаталитическую роль *SPTLC1* в гетеродимере млекопитающих, было показано, что мутации одной аминокислоты в высококонсервативной области этой субъединицы снижают активность фермента SPT [85].

На скорость протекания первой реакции синтеза церамидов *de novo* влияет наличие субстрата. В связи с чем избыток циркулирующих насыщенных жирных кислот, особенно пальмитата, значительно повышает образование церамидов и их накопление в клетках [73]. Поскольку SPT является высокоселективным ферментом в отношении ацил-KoA с 16 ± 1 атомом углерода, другие жирные кислоты могут оказывать ингибирующее действие *in vivo*, возможно, путем конкуренции за пул KoA. Выделенные из микроорганизмов сфин-

гофунгины, липоксамицин, мириоцин и циклосерин также ингибируют SPT [50].

Кроме того, имеются данные о регуляции активности фермента SPT малыми мембранными оросомукоид-подобными белками-регуляторами биосинтеза сфинголипидов (ORMDL, orosomucoid-like) путем образования стабильных комплексов [17].

У человека семейство ORMDL состоит из 3 белков (ORMDL1, ORMDL2 и ORMDL3), одновременно нокдаун которых усиливает биосинтез церамидов *de novo*, в то время как их сверхэкспрессия снижает образование церамидов [16].

Ген оросомукоид-подобного белка был идентифицирован ранее у дрожжей и назван *Orm*, поэтому ген человека назвали *ORMDL*. Полноразмерная кДНК для *ORMDL1* человека была обнаружена в сетчатке на хромосоме 2q31 [30]. Используя кДНК для *ORMDL1*, обнаружены гомологи — *ORMDL2* (расположенный на хромосоме 12q13) и *ORMDL3* (расположенный на хромосоме 17q21) [16].

Гены *ORMDL* кодируют белки, состоящие из 153 аминокислот с небольшими вариациями последовательности между изоформами. Белки *ORMDL* не имеют известных функциональных доменов, информация об их клеточной роли практически отсутствует. Предполагается, что их общепризнанная функция заключается в регуляции активности SPT, которая зависит от субъединицы SPTLC1 [17]. *ORMDL* реагирует на повышенные уровни церамидов, вызывая сдвиг в относительном положении субъединиц SPT (нарушая стереоспецифичность) для снижения его каталитической активности [10]. Такая регуляция необходима для обеспечения продукции церамидов на достаточном уровне и предотвращения накопления церамидов до проапоптотических уровней [10].

“Выключение” SPT способно влиять на физиологические процессы в адипоцитах, в том числе дифференцировку. Одни научные группы сообщают о сохранности дифференцировки адипоцитов [83], другие свидетельствуют о нарушении данного процесса при ингибировании субъединицы SPTLC2 мириоцином, изопротеренолом, форсколином [45, 47]. Кроме того, блокировка синтеза церамидов *de novo* на этом этапе оказывает патологическое воздействие на адипоциты, так как фермент необходим для нормального функционирования клеточной мембраны и внутриклеточных сигнальных путей [13].

Экспериментальные исследования показали эффективность ингибирования синтеза церамидов *de novo* на уровне SPT для нивелирования их патологических эффектов [28]. Высказано предположение, что данный подход может быть использован при терапии ожирения, метаболиче-

ского синдрома, атеросклероза, кардиомиопатии, стеатоза и ИР [37, 45, 82].

2. Вторым ферментом синтеза церамидов *de novo* является **кетосфинганинредуктаза (3KSR)** [2]. 3KSR имеет молекулярную массу 36 кДа, локализован в ЭПР с активным центром, обращенным к цитозольной мембране [6, 65].

Ген 3KSR впервые идентифицирован более 20 лет назад у дрожжей, затем было показано, что 3KSR млекопитающих кодируется геном, ранее описанным как ген транслокации-1 варианта фолликулярной лимфомы (FVT-1) [38].

Во время второй реакции пути *de novo* происходит восстановление 3-кетосфинганина 3KSR с образованием сфинганина. Учитывая, что по данным липидомики промежуточный 3-кетосфинганин в клетках встречается редко, считается, что эта реакция происходит очень быстро, причем уровень 3-кетосфинганина не влияет на скорость ее протекания, так как активность 3KSR *in vitro* выше, чем SPT [88]. Так, на культуре клеток Hek (Human Embryonic Kidney 293), полученной из почек эмбриона человека и характеризующихся 4–8-кратным увеличением биосинтеза церамидов *de novo*, при масс-спектрометрическом анализе 3-кетосфинголипидов обнаружено не было. При инкубировании клеток Hek с добавлением серина и пальмитиновой кислоты 3-кетодигидроцерамиды были выявлены [50].

Ген 3KSR расположен на 18 хромосоме в локусе 18q21.33, содержит 10 экзонов, повсеместно экспрессируется в различных тканях человека и мышей, в том числе жировой. Максимальная экспрессия наблюдается в плаценте, высокая — легких, почках, желудке и тонком кишечнике, низкая — в сердце, селезенке и скелетных мышцах [2].

Белок 3KSR состоит из 332 аминокислот и, предположительно, имеет три трансмембранных домена, N-конец локализован в просвете ЭПР, а остатки активного сайта и C-конец — в цитозоле [38].

Регуляция экспрессии гена 3KSR и активности кодируемого белка *in vivo* недостаточно изучена из-за отсутствия животных моделей, но предполагается их активация при стрессе ЭПР [38]. На основании полученных данных липидомики Merrill A.H. Jr. (2005) [50] высказано предположение, что при избытке 3-кетосфинганина он скорее ацилируется, чем накапливается в виде сфингоидных оснований. Однако имеются сообщения о выявлении церамидов на основе 3-кетосфинганина в митохондриях, при этом 3KSR остается практически неуловимым [4].

Показано, что хромосомные aberrации с участием 3KSR являются причиной фолликулярной лимфомы, вариабельной и прогрессирующей эритрокератодермии, спинальной мышечной атрофии. Данные о влиянии нарушений функций/экспрессии 3KSR в адипоцитах на развитие кардио-

Таблица 2. Краткая характеристика различных типов *CERS* человека

Название	Хромосомная локализация	Количество экзонов	Размер гена (пар оснований)	Размер кодируемого белка (Да)
<i>CERS1</i>	19p13.11	10	25837	39536
<i>CERS2</i>	1q21.3	13	9792	44876
<i>CERS3</i>	15q26.3	15	144326	46217
<i>CERS4</i>	19p13.2	17	53046	46399
<i>CERS5</i>	12q13.12	15	37565	45752
<i>CERS6</i>	2q24.3	13	318394	44890

таболических заболеваний отсутствуют, что, вероятно обусловлено высокой скоростью протекания реакции, катализируемой этим ферментом [38].

3. Третим ферментом пути *de novo* является **церамидсинтаза (CerS)**. У млекопитающих выявлено 6 типов CerS (*CerS1*–*CerS6*), кодируемых шестью генами (также известными как гены гомологов обеспечения долголетия – *Lass*) [46].

Первоначально предшественник семейства генов *Lass* был обнаружен в дрожжах более 25 лет назад, в 2002 г. был определен первый *CerS* млекопитающих [46].

Фермент CerS катализирует ацилирование сфинганина с образованием дигидроцерамида. В физиологических условиях *in vivo* эта стадия протекает быстро из-за отсутствия накопления промежуточных соединений [24]. Известно, что дигидроцерамиды обладают способностью индуцировать аутофагию и стресс ЭПР [71].

Сравнительная характеристика генов *CERS* человека представлена в табл. 2.

Результаты экспериментальных исследований свидетельствуют о клеточной специфичности церамидсинтаз [8, 49]. Показано, что каждая ткань имеет уникальный профиль экспрессии *CerS* [46]. Более того, экспрессия *CerS* различается между типами клеток даже в пределах одного и того же органа, но патофизиологические причины необходимости такого четкого распределения *CerS* среди органов и типов клеток до сих пор неизвестны [60]. При помощи количественной полимеразной цепной реакции было показано, что среди всех *CerS* наиболее широкое распространение в тканях и высокий уровень экспрессии имеет *CerS2*, локализованная в ЭПР (по данным иммуофлуоресценции) [44].

Имеются немногочисленные сведения об адипоцит-специфической экспрессии *CerS*. Так, в адипоцитах обнаружены *CerS5* и *CerS6*, в связи с чем их рассматривают в качестве потенциальных мишеней при лечении ожирения и СД2 [22, 64]. Другие авторы свидетельствуют о широкой экспрессии в ЖТ и адипоцитах *CerS2* [44]. Отличительной особенностью гена *CerS2* является его организация, характерная для гена “домашнего

хозяйства” и расположение в хромосомных областях, которые реплицируются на ранних стадиях клеточного цикла [60].

Хотя регуляция экспрессии генов церамидсинтаз до конца еще не охарактеризована, показано, что уровень мРНК *CerS5* повышается при повреждении ДНК [59], гипоксии/реоксигенации [35] и применении ингибитора АМРК (АМР-активируемой протеинкиназы) С [36]. В другой работе уровни *CerS3* и *CerS6* увеличивались за счет активации каннабиноидных рецепторов в клеточной линии лимфомы из мантийных клеток [27]. Лептин, напротив, снижал экспрессию *CerS2* и *CerS4* в белой ЖТ крыс [8].

Кодируемые *CerS* белки имеют различную молекулярную массу, которая составляет 39.5–46.4 кДа в зависимости от их вида (табл. 2). Все ферменты CerS имеют общий домен из шести трансмембранных спиралей (у *CerS6* – 5), необходимый для их ферментативной активности при синтезе церамидов. *CerS2*–6 также содержат домен гомеобокса (Hox), называемый так, поскольку кодируемые ими белки, факторы транскрипции, содержат консервативный сцепленный с ДНК участок, обязательный для развития многоклеточных организмов [52].

Предполагается, что активность CerS регулируется не только доступностью жирных кислот в качестве субстратов для синтеза специфических церамидов с ацильной цепью, но и на уровне транскрипции, посттрансляционной модификации и деградации [55, 56].

Одним из путей посттрансляционной регуляции *CerS1* является протеолиз [75]. Показано, что часть *CerS1* подвергается транслокации из ЭПР на аппарат Гольджи в ответ на стрессорные агенты, такие как цисплатин и доксорубин – препараты, обладающие цитотоксическим, цитостатическим и противоопухолевым действием, а также УФ-излучение. Транслокация и протеолиз зависят от каталитической активности *CerS1* и контролируются протеинкиназой С. Существует мнение, что регуляция путем протеолиза специфична именно для *CerS1*, так как ни *CerS4*, ни *CerS5* не деградировали после стресса [74].

Еще одним механизмом регуляции CerS может являться фосфорилирование: CerS2–CerS6 фосфорилируются на С-концевых участках [68].

Помимо этого, активность CerS2 и CerS5 может модулироваться путем образования димера в специфических условиях *in vitro*: активность CerS2 усиливается за счет коэкспрессии с каталитически активной формой CerS5 или CerS6 [43]. Димеры CerS образуются и при быстрой стимуляции синтеза церамида куркумином [43]. Физиологическая роль этих регуляторных механизмов еще до конца не определена и требует дальнейшего изучения. Предполагается, что путем образованием димеров CerS может регулироваться синтез церамидов, в результате чего образуются новые композиции ацильных цепей, которые зависят от взаимодействий CerS друг с другом [43, 68].

Считается, что церамидсинтазы имеют различные функции в зависимости от длины ацильных цепей продуцируемых ими церамидов [56]. Церамидсинтазы, используя жирные кислоты с разным количеством углеродных атомов, продуцируют церамиды с определенной длиной ацильной цепи: CerS1 включает жирную кислоту C18, CerS2 – C20–C26, CerS3 – C22–C26, CerS4 – C18–C20, CerS5 – C16, CerS6 – C14 и C16 [46]. Одной из самых примечательных особенностей CerS млекопитающих является то, что каждый фермент CerS может регулировать синтез церамидов, содержащих ацильные цепи определенной длины. Таким образом, ацильный состав церамидов зависит от ферментов CerS, а сверхэкспрессия одного из них приводит к повышенному синтезу церамидов с определенной длиной ацильной цепи [77].

Было продемонстрировано, что CerS5 и CerS6 участвуют в регуляции апоптоза в ответ на УФ- и ионизирующее излучение [26]. Как CerS5, так и CerS6 ответственны за радиационно-индуцированную продукцию церамидов C16:0 в ассоциированных с митохондриями мембранах ЭПР, что приводит к накоплению митохондриальных церамидов [46]. Известно наличие проапоптозной активности всех CerS, что используется при лечении онкологических заболеваний, так как фермент повышает чувствительность клеток к химиотерапевтическим препаратам [49].

Экспериментальные исследования с различными моделями нокауты отдельных CerS продемонстрировали их значимость. Так, у мышей с дефицитом CerS1 наблюдалась мозжечковая атаксия, недостаток CerS2 приводил к развитию канцерогенеза печени, дефицит CerS4 – к изменению барьерной функции кожи, а недостаток CerS6 предотвращал развитие ожирения и ИР, вызванной ожирением [20, 80].

Несмотря на изучение CerS5 и CerS6 в экспериментальных исследованиях на нокаутных грызунах, характеристика CerS *in vivo* до сих пор от-

сутствует [26, 55]. Используя мышей с нокаутом CerS5, показана важность для поддержания клеточного пула церамидов C16:0 в белой ЖТ. Потеря CerS5 была ассоциирована со снижением прибавки в весе и улучшением общего состояния, включая гомеостаз глюкозы, наблюдалось уменьшение воспалительной активации белой ЖТ при диете с высоким содержанием жиров [26]. На основании полученных результатов высказано предположение, что снижение эндогенных церамидов C16:0 за счет генетического ингибирования CerS5 может помочь при лечении ожирения и сопутствующих ему заболеваний [26, 80].

Ранее была продемонстрирована возможность использования специфического ингибирования CerS6 как потенциального метода лечения ожирения и СД2, позволяющего избежать побочных эффектов глобального ингибирования синтеза церамидов [80]. Однако, несмотря на общепринятое мнение о том, что главная роль в развитии ожирения принадлежит именно CerS6, необходимо проведение дальнейших исследований для оценки роли различных церамидсинтаз в развитии метаболических нарушений [13, 20, 46, 80].

4. Последним ферментом синтеза церамидов *de novo* является **дигидроцерамид-десатураза (Degs)** [49].

Ген, кодирующий Degs, был впервые клонирован в 1996 году у *Drosophila melanogaster* группой, которая исследовала роль этого гена (известного в то время как “дегенеративный сперматоцит 1 дрозофилы” или *des-1*) в инициации мейоза во время сперматогенеза. В настоящее время ген дигидроцерамид-десатуразы известен как *DEGS1* или *DEGS1* [5].

Degs катализирует добавление характерной 4,5-транс-двойной связи в дигидроцерамиды, которая придает церамидам уникальные свойства [49]. Последняя стадия пути *de novo* считается не менее важной, поскольку именно церамиды, а не дигидроцерамиды, являются конечными продуктами, участвующими в индукции апоптоза, аутофагии и окислительного стресса. Все эти процессы могут приводить к нарушению развития, дифференцировки и функционирования адипоцитов [5].

Существует мнение, что единственной дигидроцерамид-десатуразой в клетках человека является *DEGS1* [41]. Ген *DEGS1* расположен на 1 хромосоме в локусе 1q42.11, содержит 5 экзонов, повсеместно экспрессируется в различных тканях. Длина *DEGS1* человека составляет 2058 пар оснований с кодирующей областью около 1100 пар оснований [21]. Однако имеются сведения об экспрессии *DEGS2* в коже, почках, желудке, тонкой и двенадцатиперстной кишке. Ген *DEGS2* локализован на 14 хромосоме в локусе 14q32.2, имеет 5 экзонов [58].

Хотя молекулярный механизм, приводящий к нарушению экспрессии *DEGS1* в ЖТ людей до

сих пор неизвестен, имеются данные, что TNF- α снижает транскрипционную активность гена *Des1* в культивируемых адипоцитах мышей [5]. На основании чего считается, что хроническое воспаление слабой активности может способствовать дисфункции *DEGS1* у лиц с ожирением. Кроме того, окислительный стресс и гипоксия, связанные с ожирением, также снижают активность *Des1* в адипоцитах мышей [78].

Белок DEGS человека существует в двух формах (DEGS1 и DEGS2). В большинстве тканей, в том числе в ЖТ, двойная связь введена DEGS1, тогда как DEGS2 обнаружена лишь в эпителиальных клетках кишечника, почек и кожи, где она катализирует синтез фитоцерамидов [58]. Предполагается, что это множественный трансмембранный белок, локализованный в ЭПР [46, 76].

Фармакологическое ингибирование фермента DES1 в экспериментах на мышах *in vivo* подтвердило результаты, полученные *in vitro*, и гипотезу о том, что функционально активный фермент необходим для дифференцировки адипоцита [5]. Ингибиторами данного фермента является противораковое и противодиабетическое средство фенретинид, циклопропен-содержащий сфинголипид GT11 и соединение XM642 [53].

При помощи жидкостной хроматографии-масс-спектрометрии показано, что ингибирование функции фермента DEGS сопровождается последующим накоплением эндогенных дигидроцерамидов, что приводит к остановке клеточного цикла. На основании полученных данных предполагается, что дигидроцерамиды обладают цитотоксическими эффектами в большей степени, чем церамиды [41].

При анализе аналогов дигидроцерамида, отличающихся длиной цепи, стереохимией и типом головной группы, было показано, что активность фермента DES у крыс *in vitro* снижается по мере увеличения длины алкильной цепи сфингоидного основания (т.е. C18/8 > C18/12 > C18/18), предположительно из-за большей нерастворимости гомологов с длинной цепью. Стереохимия сфингоидного основания также оказывала большое влияние на активность фермента: активность d-эритро-C18-сфинганина была примерно в 10 раз выше, чем l-трео-изомера жирной кислоты [53]. Кроме того, активность фермента зависит не только от структурных особенностей, но и от температуры, длительности хранения и pH среды (буфера) [21, 53].

Недавно *Des1* был идентифицирован в качестве гена-кандидата, связанного с накоплением жировой массы у мышей, что свидетельствует о его потенциальной роли в адаптивном увеличении ЖТ [61]. Показано, что *Des1* экспрессируется преимущественно в зрелых адипоцитах мышей

[5]. Экспериментальные исследования с использованием фармакологического или генетического удаления *Des1* в преадипоцитах продемонстрировали нарушение адипогенеза и снижение накопления липидов, что было связано с повышенным окислительным стрессом, гибелью клеток, блокированием клеточного цикла, нарушением дифференцировки адипоцитов и базального липолиза (по данным липидомики) в зрелых адипоцитах мышей [5]. Наблюдаемые эффекты сочетались с повышением содержания дигидроцерамидов. При этом экспрессия *Des1* в адипоцитах подавлялась в большей степени у мышей с генетическим и алиментарным ожирением по сравнению со здоровыми мышами. Одним из объяснений наблюдаемых изменений могут быть данные, согласно которым экспрессия *Degs1 in vivo* положительно коррелировала с массой белой ЖТ у здоровых мышей, чего не наблюдалось у мышей с ожирением, у которых экспрессия *Degs1* была снижена по сравнению с контролем. Экспрессия *Degs1 in vivo* положительно коррелировала с массой белой ЖТ у здоровых мышей, чего не наблюдалось у мышей с ожирением, у которых экспрессия *Degs1* была снижена по сравнению с контролем. Более того, подавление экспрессии *DEGS1*, аналогичное таковому в белой ЖТ у мышей *ob/ob*, наблюдалось в висцеральной ЖТ у пациентов с морбидным ожирением [66]. Полученные результаты позволяют рассматривать *DEGS1* как новую потенциальную мишень для восстановления функции ЖТ и предотвращения метаболических нарушений, связанных с ожирением у людей [5].

Высказано предположение, что ферменты биосинтеза церамидов *de novo* существуют как мультимерный комплекс, который может напрямую регулироваться церамидами [17]. Так, церамидсинтазы способны образовывать гомо- и гетеродимеры, а активность одной из них может зависеть от другой [43, 46]. Учитывая, что SPT и CerS расположены на цитозольной поверхности мембраны ЭПР, 3-кетосфинганинредуктаза и дигидроцерамид-десатураза, возможно, тесно взаимосвязаны с SPT и CerS, образуя “комплекс синтеза церамидов”. Наличие такого комплекса обеспечило бы не только эффективное распределение субстратов между 4-мя ферментами, но и регуляцию пути *de novo* для снижения накопления церамидов в ЭПР. Период полураспада церамидов в ЭПР неизвестен, однако считается, что церамиды, образованные *de novo*, метаболизируются или быстро удаляются из ЭПР, транспортируясь в аппарат Гольджи [86].

Церамиды доставляются в аппарат Гольджи из ЭПР с использованием везикулярного и белок-опосредованного переноса при помощи транспортного белка CERT (белок транспорта церамидов). Активность белка CERT в последнее время широко изучается при атерогенезе [42, 49]. CERT

представляет собой цитозольный белок массой 68 кДа с доменом, который катализирует межмембранный перенос церамидов, но не сфингозина, сфингомиелина или насыщенных и ненасыщенных диацилглицеролов, структурно напоминающих церамиды. CERT эффективно переносит церамиды C14, C16, C18 и C20, в отличие от церамидов с более длинными ацильными цепями [42].

В аппарате Гольджи церамиды могут далее метаболизироваться до сфингомиелина, церамид-1-фосфата, сложных гликоцилинголипидов или гидролизироваться до сфингозина [29]. Механизмы, регулирующие уровни церамидов в ЭПР, до конца не определены, что требует дальнейшего изучения.

ЗНАЧИМОСТЬ ЦЕРАМИДОВ, СИНТЕЗИРОВАННЫХ ПО ПУТИ *DE NOVO*, ДЛЯ АДИПОЦИТОВ

Предполагается, что в нормальных условиях путь *de novo* является обязательным для поддержания энергетического и метаболического гомеостаза адипоцитов, в отличие от других клеток [32]. Церамиды, синтезированные *de novo*, необходимы адипоцитам для быстрой реакции на изменение системного энергетического гомеостаза посредством уменьшения/увеличения своего размера в соответствии с усиленным накоплением/мобилизацией липидов. Кроме того, устойчивые к дегергентам сфинголипидные домены, содержащие церамиды, защищают мембрану адипоцитов от неблагоприятного воздействия высоких концентраций жирных кислот во время их транспорта и метаболизма [79, 81].

С другой стороны, несмотря на то, что мембрана ЭПР является центром синтеза церамидов, их избыток приводит к гибели клеток [76]. Результаты экспериментальных работ демонстрируют, что церамиды вызывают гибель клеток тогда, когда они образуются в митохондриях [7]. Обнаружение церамидсинтазы в митохондриях позволяет предположить, что митохондриально-опосредованный апоптоз реализуется именно за счет пути *de novo* [7, 46]. Было высказано предположение, что церамиды являются одними из самых токсичных липидов, которые накапливаются у людей с ожирением, поэтому, чтобы защитить клетки от неблагоприятных эффектов церамидов, их уровни строго регулируются [86].

Одним из доказательств важности синтеза церамидов *de novo* в адипоцитах являются результаты, полученные при изучении роли синтезированных сфинголипидов адипоцитов в функционировании ЖТ мышей с нокаутом SPT — ключевого фермента пути *de novo* [13]. Показано, что у мышей с «выключением» SPT в адипоцитах наблюдалась значительная потеря массы ЖТ с возрастом, снижение жизнеспособности адипоцитов, повышенная

инфильтрация макрофагами и фиброз ЖТ. Из-за потери ЖТ в качестве альтернативного места хранения липидов у таких мышей использовалась печень, о чем свидетельствовало ее окрашивание специфическим красителем липидов Oil Red O. Специфическое окрашивание продемонстрировало повышенное накопление липидов по сравнению с контрольными мышцами. Кроме того, отмечалось нарушение толерантности к глюкозе и ИР, а также адипоцитокин-продуцирующей функции, проявляющееся значительным снижением сыровоточных уровней лептина и адипонектина относительно группы контроля. При этом концентрации холестерина, триглицеридов, СЖК и глицерина существенно не различались. Уровни сфингомиелина в сыворотке мышей с делецией SPT также были снижены по сравнению с контролем [13]. Учитывая, что у мышей с делецией SPT адипоцитов наблюдается липодистрофия, а гены, участвующие в адипогенезе, метаболизме липидов и образовании кавеол, были идентифицированы как вызывающие семейные липодистрофии у людей, снижение продукции церамидов *de novo* может быть потенциальной причиной липодистрофий [13]. Высказанное предположение имеет важное клиническое и практическое значение, однако требуется дальнейшее изучение церамидов в локальных жировых депо человека.

РОЛЬ ФЕРМЕНТОВ СИНТЕЗА ЦЕРАМИДОВ *DE NOVO* В РАЗВИТИИ КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Кардиометаболическими заболеваниями называют группу взаимосвязанных заболеваний и факторов риска, включая сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), СД2, гиперхолестеринемию, атеросклероз и лежащие в их основе ИР, эндотелиальную дисфункцию и воспаление [54, 84].

Ранее проведенные экспериментальные исследования продемонстрировали повышенную экспрессию SPT у мышей *ob/ob* с генетическим ожирением, сопровождающимся гиперинсулинемией и повышенным TNF- α [73]. Предполагается, что увеличение уровня церамидов в адипоцитах людей, страдающих ожирением, также обусловлено повышенной экспрессией и активностью SPT [81]. Так, активация субъединицы SPTLC2 при ожирении подавляет инсулиновый ответ печени, что ведет к развитию ИР [39].

Считается, что в патогенезе кардиометаболических заболеваний основная роль принадлежит CerS5 и CerS6. Показано, что продуцируемый CerS5 C14:0 церамид необходим для индукции аутофагии и миристан-индуцированной гипертрофии кардиомиоцитов, ведущих к развитию сердечной недостаточности диабетической кардиомиопатии [67]. Хотя и CerS5, и CerS6 могут

продуцировать C14-церамид *in vitro* [77], экспрессия *CerS6* в сердце чрезвычайно низка, что подразумевает, что *CerS5* является наиболее вероятным кандидатом для образования кардиальных C14:0 церамидов. Нокдаун *CerS5* полностью блокирует индукцию гипертрофии кардиомиоцитов, вызванную миристатином; однако точный механизм, лежащий в основе индукции аутофагии с помощью *CerS5* и C14:0-церамидов в сердце еще предстоит выяснить [44, 55].

Делеция *CerS6* специфически снижает уровень C16:0-церамидов, увеличивает β -окисление и улучшает метаболизм глюкозы [80]. Недостаточность *CerS2* приводит к компенсаторному увеличению количества длинноцепочечных C16:0-церамидов, ингибирующих IV комплекс дыхательной цепи и усиливающих окислительный стресс *in vivo*, что приводит к ИР. Сверхэкспрессия *CerS6* ингибирует активность комплекса II дыхательной цепи [63].

Показано, что *CerS2* и *CerS5* могут по-разному регулировать чувствительность клеток к ионизирующему излучению, вызывающему апоптоз. Сверхэкспрессия *CerS2* задерживает радиационно-индуцированный апоптоз в клетках HeLa, тогда как избыточная экспрессия *CerS5* способствует ему [51]. Обнаружено, что индукция белка-супрессора опухоли p53 в клетках лейкемии Molt-4 с помощью γ -облучения увеличивала экспрессию *CerS5*, но не *CerS6* в течение 4–10 ч после воздействия [59]. На основании полученных данных авторы предположили, что гибель клеток ограничивается *CerS5*-зависимой продукцией церамидов *de novo* [51, 59].

Продemonстрировано адипоцит-специфическое снижение экспрессии *DES1* в ЖТ пациентов с ожирением и *Des1* у мышей с генетическим и алиментарным ожирением [5]. Более того, эксперименты с использованием фармакологического или генетического удаления *Des1* в преадипоцитах *in vivo* предотвращали адипогенез и уменьшали накопление липидов (по данным липидомики). Наблюдаемые изменения сопровождалось окислительным стрессом, гибелью клеток, ингибированием клеточного цикла и увеличением содержания дигидроцерамидов, что свидетельствует о нарушении дифференцировки адипоцитов [5].

Вышеперечисленные исследования подтверждают роль *CerS5*, *CerS6* и *DEGS1* в развитии кардиометаболических заболеваний, что позволяет рассматривать ферменты биосинтеза церамидов *de novo* в качестве новых потенциальных мишеней для восстановления функции ЖТ и предотвращения метаболических нарушений, ассоциированных с ожирением.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, биосинтез церамидов по пути *de novo* является необходимым и очень сложным процессом. Неоспоримыми преимуществами образования церамидов по пути *de novo* являются возможность увеличения содержания церамидов до более высоких уровней за счет избытка пальмитоил-КоА и серина; возможность целенаправленного транспорта биологически активных соединений непосредственно на внутриклеточные мембраны, где они играют важную роль в поддержании специализированных функций (передача клеточных сигналов, сортировка липидов и белков, отток холестерина и воспалительная реакция) и целостности мембран. Образование и удаление церамидов может регулироваться активностью митохондрий при помощи образования церамидных каналов во внешней мембране митохондрий, по которым проапоптотические белки высвобождаются из митохондрий во время фазы индукции апоптоза. Предполагается, что этот путь может использоваться также для клеточной регуляции. Понимание биосинтеза церамидов *de novo* в физиологических и патологических условиях требует дальнейшего изучения для разработки новых терапевтических мишеней и стратегий при лечении ожирения и ассоциированных с ним заболеваний.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-15-20007 “Церамидный профиль локальных жировых депо сердца: клиничко-патогенетическое значение и терапевтический потенциал” <https://rscf.ru/project/22-15-20007/> и средств Министерства науки и высшего образования Кузбасса.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Бабенко Н.А., Белый А.Н., Харченко В.С. Роль церамидов с различной длиной ацильной цепи в нарушении функционального состояния клеток печени // Таврический медико-биологический вестник. 2013. Т. 16. № 1. ч. 3(61). С. 29–33.
2. Гамисония А.М. Ген KDSR: [Электронный ресурс] // ГЕНОКАРТА Генетическая энциклопедия. 2020. — URL: <https://www.genokarta.ru/gene/KDSR>. (Дата обращения: 06.04.2022).
3. Alonso A., Goñi F.M. The Physical Properties of Ceramides in Membranes // Annu. Rev. Biophys. 2018. V. 47. P. 633–654. <https://doi.org/10.1146/annurev-biophys-070317-033309>

4. *Ardail D., Popa I., Alcantara K. et al.* Occurrence of ceramides and neutral glycolipids with unusual long-chain base composition in purified rat liver mitochondria // *FEBS Lett.* 2001. V. 488. P. 160–164. [https://doi.org/10.1016/s0014-5793\(00\)02332-2](https://doi.org/10.1016/s0014-5793(00)02332-2)
5. *Barbarroja N., Rodriguez-Cuenca S., Nygren H. et al.* Increased dihydroceramide/ceramide ratio mediated by defective expression of *degs1* impairs adipocyte differentiation and function // *Diabetes.* 2015. V. 64. № 4. P. 1180–92. <https://doi.org/10.2337/db14-0359>
6. *Beeler T., Bacikova D., Gable K. et al.* The *Saccharomyces cerevisiae* TSC10/YBR265w Gene Encoding 3-Ketosphinganine Reductase Is Identified in a Screen for Temperature-sensitive Suppressors of the Ca^{2+} -sensitive *csg2Δ* Mutant // *J. Biological Chemistry.* 1998. V. 273. № 46. P. 30688–30694. <https://doi.org/10.1074/jbc.273.46.30688>
7. *Birbes H., Bawab S.E., Hannun Y.A., Obeid L.M.* Selective hydrolysis of a mitochondrial pool of sphingomyelin induces apoptosis // *FASEB J.* 2001. V. 15. P. 2669–2679. <https://doi.org/10.1096/fj.01-0539com>
8. *Bonzon-Kulichenko E., Schwudke D., Gallardo N. et al.* Central leptin regulates total ceramide content and sterol regulatory element binding protein-1C proteolytic maturation in rat white adipose tissue // *Endocrinology.* 2009. V. 150. P. 169–178. <https://doi.org/10.1210/en.2008-0505>
9. *Borodziej S., Czarzasta K., Kuch M., Cudnoch-Jedrzejewska A.* Sphingolipids in cardiovascular diseases and metabolic disorders // *Lipids Health Dis.* 2015. V. 14. P. 55. <https://doi.org/10.1186/s12944-015-0053-y>
10. *Breslow D.K., Collins S.R., Bodenmiller B. et al.* Orm family proteins mediate sphingolipid homeostasis. // *Nature.* 2010. V. 463. № 7284. P. 1048–53. <https://doi.org/10.1038/nature08787>
11. *Buede R., Rinker-Schaffer C., Pinto W.J., Lester R.L., Dickson R.C.* Cloning and characterization of LCB1, a *Saccharomyces* gene required for biosynthesis of the long-chain base component of sphingolipids // *J. Bacteriol.* 1991. V. 173. P. 4325–4332. <https://doi.org/10.1128/jb.173.14.4325-4332.1991>
12. *Chatham J.C., Young M.E.* Metabolic remodeling in the hypertrophic heart: fuel for thought // *Circ. Res.* 2012. V. 111. P. 666–8. <https://doi.org/10.1161/circresaha.112.277392>
13. *Chaurasia B., Kaddai V.A., Lancaster G.I. et al.* Adipocyte Ceramides Regulate Subcutaneous Adipose Browning, Inflammation, and Metabolism // *Cell Metab.* 2016. V. 24. № 6. P. 820–34. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.10.002>
14. *Chen Y., Liu Y., Sullards M.C., Merrill Jr. A.H.* An introduction to sphingolipid metabolism and analysis by new technologies // *Neuromolecular Med.* 2010. V. 12. P. 306–319. <https://doi.org/10.1007/s12017-010-8132-8>
15. *Cogolludo A., Villamor E., Perez-Vizcaino F., Moreno L.* Ceramide and Regulation of Vascular Tone // *Int J Mol Sci.* 2019. V. 20. № 2. P. 411. <https://doi.org/10.3390/ijms20020411>
16. *Davis D., Kannan M., Wattenberg B.* Orm/ORMDL proteins: Gate guardians and master regulators // *Adv. Biol. Regul.* 2018 V. 70. P. 3–18. <https://doi.org/10.1016/j.jbior.2018.08.002>
17. *Davis D.L., Gable K., Suemitsu J., Dunn T.M., Wattenberg B.W.* The ORMDL/Orm-serine palmitoyltransferase (SPT) complex is directly regulated by ceramide: reconstitution of SPT regulation in isolated membranes // *J. Biol. Chem.* 2019. V. 294. № 13. P. 5146–5156. <https://doi.org/10.1074/jbc.RA118.007291>
18. *de Mello V., Lankinen M., Schwab U. et al.* Link between plasma ceramides, inflammation and insulin resistance: association with serum IL-6 concentration in patients with coronary heart disease // *Diabetologia.* 2009. V. 52. P. 2612–2615. <https://doi.org/10.1007/s00125-009-1482-9>
19. *Delgado A., Casas J., Llebaria A. et al.* Inhibitors of sphingolipid metabolism enzymes // *Biochim. Biophys. Acta.* 2006. V. 1758. № 12. P. 1957–77. <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2006.08.017>
20. *Ebel P., vom Dorp K., Petrasch-Parwez E. et al.* Inactivation of Ceramide Synthase 6 in Mice Results in an Altered Sphingolipid Metabolism and Behavioral Abnormalities // *Journal of Biological Chemistry.* 2013. V. 288. № 29. P. 21433–21447. <https://doi.org/10.1074/jbc.M113.479907>
21. *Fabrias G., Muñoz-Olaya J., Cingolani F. et al.* Dihydroceramide desaturase and dihydrosphingolipids: Debutant players in the sphingolipid arena // *Progress in Lipid Research.* 2012. V. 51. № 2. P. 82–94. <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2011.12.002>
22. *Fang H., Judd R.L.* Adiponectin Regulation and Function // *Compr. Physiol.* 2018. V. 8. № 3. P. 1031–1063. <https://doi.org/10.1002/cphy.c170046>
23. *Fang Z., Pyne S., Pyne N.J.* Ceramide and sphingosine 1-phosphate in adipose dysfunction // *Prog. Lipid Res.* 2019. V. 74. P. 145–159. <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2019.04.001>
24. *Gagliostro V., Casas J., Caretti A. et al.* Dihydroceramide delays cell cycle G1/S transition via activation of ER stress and induction of autophagy // *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology.* 2012. V. 44. P. 2135–2143. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2012.08.025>
25. *Ginkel C., Hartmann D., vom Dorp K. et al.* Ablation of neuronal ceramide synthase 1 in mice decreases ganglioside levels and expression of myelin-associated glycoprotein in oligodendrocytes // *J. Biol. Chem.* 2012. V. 287. P. 41888–41902. <https://doi.org/10.1074/jbc.M112.413500>
26. *Gosejacob D., Jäger P.S., Vom Dorp K. et al.* Ceramide Synthase 5 Is Essential to Maintain C16:0-Ceramide Pools and Contributes to the Development of Diet-induced Obesity // *The Journal of Biological Chemistry.* 2016. V. 291. № 13. P. 6989–7003. <https://doi.org/10.1074/jbc.M115.691212>
27. *Gustafsson K., Sander B., Bielawski J., Hannun Y.A., Flygare J.* Potentiation of cannabinoid-induced cytotoxicity in mantle cell lymphoma through modulation of ceramide metabolism // *Mol. Cancer Res.* 2009. V. 7. P. 1086–1098. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-08-0361>

28. Hanada K., Hara T., Nishijima M. D-Serine inhibits serine palmitoyltransferase, the enzyme catalyzing the initial step of sphingolipid biosynthesis // *FEBS Lett.* 2000. V. 474. № 1. P. 63–5. [https://doi.org/10.1016/s0014-5793\(00\)01579-9](https://doi.org/10.1016/s0014-5793(00)01579-9)
29. Hannun Y.A., Obeid L.M. Principles of bioactive lipid signalling: lessons from sphingolipids // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2008. V. 9. № 2. P. 139–50. <https://doi.org/10.1038/nrm2329>
30. Hjelmqvist L., Tuson M., Marfany G. et al. ORMDL proteins are a conserved new family of endoplasmic reticulum membrane proteins // *Genome Biol.* 2002. V. 3. № 6. RESEARCH0027. <https://doi.org/10.1186/gb-2002-3-6-research0027>
31. Holland W.L., Summers S.A. Sphingolipids, insulin resistance, and metabolic disease: new insights from in vivo manipulation of sphingolipid metabolism // *Endocr. Rev.* 2008. V. 29. P. 381–402. <https://doi.org/10.1210/er.2007-25>
32. Hornemann T., Richard S., Rutti M.F. et al. Cloning and initial characterization of a new subunit for mammalian serine-palmitoyltransferase // *J. Biol. Chem.* 2006. V. 281. P. 37275–37281. <https://doi.org/10.1074/jbc.m608066200>
33. Hussain M.M., Jin W., Jiang X.C. Mechanisms involved in cellular ceramide homeostasis // *Nutr. Metab. (Lond)*. 2012. V. 9. P. 71. <https://doi.org/10.1186/1743-7075-9-71>
34. Jennemann R., Rabionet M., Gorgas K. et al. Loss of ceramide synthase 3 causes lethal skin barrier disruption // *Hum. Mol. Genet.* 2012. V. 21. P. 586–608. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddr494>
35. Jin J., Hou Q., Mullen T.D. et al. Ceramide generated by sphingomyelin hydrolysis and the salvage pathway is involved in hypoxia/reoxygenation-induced Bax redistribution to mitochondria in NT-2 cells // *J. Biol. Chem.* 2008. V. 283. P. 26509–26517. <https://doi.org/10.1074/jbc.M801597200>
36. Jin J., Mullen T.D., Hou Q. et al. AMPK inhibitor Compound C stimulates ceramide production and promotes Bax redistribution and apoptosis in MCF7 breast carcinoma cells // *J. Lipid Res.* 2009. V. 50. P. 2389–2397. <https://doi.org/10.1194/jlr.M900119-JLR200>
37. Kasumov T., Li L., Li M. et al. Ceramide as a mediator of non-alcoholic Fatty liver disease and associated atherosclerosis // *PLoS One*. 2015. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0126910>
38. Kihara A., Igarashi Y. FVT-1 is a mammalian 3-ketodihydrosphingosine reductase with an active site that faces the cytosolic side of the endoplasmic reticulum membrane // *J. Biol. Chem.* 2004. V. 279. P. 49243–49250. <https://doi.org/10.1074/jbc.M405915200>
39. Kim G.T., Devi S., Sharma A. et al. Upregulation of the serine palmitoyltransferase subunit SPTLC2 by endoplasmic reticulum stress inhibits the hepatic insulin response // *Exp. Mol. Med.* 2022. <https://doi.org/10.1038/s12276-022-00766-4>
40. Klevstig M., Ståhlman M., Lundqvist A. et al. Targeting acid sphingomyelinase reduces cardiac ceramide accumulation in the post-ischemic heart // *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2016. V. 93. P. 69–72. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2016.02.019>
41. Kravetska J.M., Li L., Szulc Z.M. Involvement of dihydroceramide desaturase in cell cycle progression in human neuroblastoma cells // *J. Biol. Chem.* 2007. V. 282. P. 16718–28. <https://doi.org/10.1074/jbc.m700647200>
42. Kumagai K., Yasuda S., Okemoto K. et al. CERT mediates intermembrane transfer of various molecular species of ceramides // *J. Biol. Chem.* 2005. V. 280. № 8. P. 6488–6495. <https://doi.org/10.1074/jbc.M409290200>
43. Laviad E.L., Kelly S., Merrill A.H., Futerman A.H. Modulation of ceramide synthase activity via dimerization // *J. Biol. Chem.* 2012. V. 287. P. 21025–21033. <https://doi.org/10.1074/jbc.M112.363580>
44. Laviad E.L., Albee L., Pankova-Kholmyansky I. et al. Characterization of ceramide synthase 2: tissue distribution, substrate specificity, and inhibition by sphingosine 1-phosphate // *J. Biol. Chem.* 2008. V. 283. P. 5677–5684. <https://doi.org/10.1074/jbc.M707386200>
45. Lee S.Y., Lee H.Y., Song J.H. et al. Adipocyte-Specific Deficiency of De Novo Sphingolipid Biosynthesis Leads to Lipodystrophy and Insulin Resistance // *Diabetes*. 2017. V. 66. № 10. P. 2596–2609. <https://doi.org/10.2337/db16-1232>
46. Levy M., Futerman A.H. Mammalian ceramide synthases // *IUBMB Life*. 2010. V. 62. № 5. P. 347–56. <https://doi.org/10.1002/iub.319>
47. Li Y., Talbot C.L., Chaurasia B. Ceramides in Adipose Tissue // *Front. Endocrinol.* 2020. V. 11. P. 407. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00407>
48. Megha, Sawatzki P., Kolter T., Bittman R., London E. Effect of ceramide N-acyl chain and polar headgroup structure on the properties of ordered lipid domains (lipid rafts) // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Biomembranes*. 2007. V. 1768. № 9. P. 2205–2212. <https://doi.org/10.1016/J.BBAMEM.2007.05.007>
49. Merrill A.H. De novo sphingolipid biosynthesis: A necessary, but dangerous, pathway // *J. Biol. Chem.* 2002. V. 277. P. 25843–6. <https://doi.org/10.1074/jbc.R200009200>
50. Merrill A.H. Jr., Sullards M.C., Allegood J.C., Kelly S., Wang E. Sphingolipidomics: high-throughput, structure-specific, and quantitative analysis of sphingolipids by liquid chromatography tandem mass spectrometry // *Methods*. 2005. V. 36. P. 207–224. <https://doi.org/10.1016/j.ymeth.2005.01.009>
51. Mesicek J., Lee H., Feldman T. et al. Ceramide synthases 2, 5, and 6 confer distinct roles in radiation-induced apoptosis in HeLa cells // *Cell. Signalling*. 2010. V. 22. P. 1300–1307. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2010.04.006>
52. Mesika A., Ben-Dor S., Laviad E.L., Futerman A.H. A new functional motif in Hox domain-containing ceramide synthases: identification of a novel region flanking the Hox and TLC domains essential for activity // *J. Biol. Chem.* 2007. V. 282. P. 27366–27373. <https://doi.org/10.1074/jbc.M703487200>
53. Michel C., van Echten-Deckert G., Rother J. et al. Characterization of ceramide synthesis. A dihydroceramide desaturase introduces the 4,5-trans-double bond of sphingosine at the level of dihydroceramide // *J. Biol.*

- Chem. 1997. V. 272. № 36. P. 22432-7.
<https://doi.org/10.1074/jbc.272.36.22432>
54. *Miranda J.J., Barrientos-Gutiérrez T., Corvalan C. et al.* Understanding the Rise of Cardiometabolic Diseases in Low- and Middle-Income Countries // *Nat. Med.* 2019. V. 25. № 11. P. 1667–1679.
<https://doi.org/doi:10.1038/s41591-019-0644-7>
55. *Mizutani Y., Kihara A., Igarashi Y.* Mammalian Lass6 and its related family members regulate synthesis of specific ceramides // *Biochem. J.* 2005. V. 390. P. 263–271.
<https://doi.org/10.1042/BJ20050291>
56. *Mullen T.D., Hannun Y.A., Obeid L.M.* Ceramide synthases at the centre of sphingolipid metabolism and biology // *Biochem. J.* 2012. V. 441. № 3. P. 789–802.
<https://doi.org/10.1042/BJ20111626>
57. *Mullen T.D., Jenkins R.W., Clarke C.J. et al.* Ceramide Synthase-dependent Ceramide Generation and Programmed Cell Death: Involvement of salvage pathway in regulating postmitochondrial events // *J. Biol. Chem.* 2011. V. 286. P. 15929–15942.
<https://doi.org/10.1074/jbc.M111.230870>
58. *Omae F., Miyazaki M., Enomoto A. et al.* DES2 protein is responsible for phytoceramide biosynthesis in the mouse small intestine // *Biochem. J.* 2004. V. 379. P. 687–95.
<https://doi.org/10.1042/bj20031425>
59. *Panjarian S., Kozhaya L., Arayssi S. et al.* De novo N-palmitoylsphingosine synthesis is the major biochemical mechanism of ceramide accumulation following p53 up-regulation // *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2008. V. 86. P. 41–48.
<https://doi.org/10.1016/j.prostaglandins.2008.02.004>
60. *Park W.J., Park J.W.* The effect of altered sphingolipid acyl chain length on various disease models // *Biol. Chem.* 2015. V. 396. № 6–7. P. 693–705.
<https://doi.org/10.1515/hsz-2014-0310>
61. *Parks B.W., Nam E., Org E. et al.* Genetic control of obesity and gut microbiota composition in response to high-fat, high-sucrose diet in mice // *Cell Metab.* 2013. V. 17. P. 141–152.
<https://doi.org/10.1016/j.cmet.2012.12.007>
62. *Pewzner-Jung Y., Park H., Laviad E.L. et al.* A critical role for ceramide synthase 2 in liver homeostasis: I. alterations in lipid metabolic pathways // *J. Biol. Chem.* 2010. V. 285. P. 10902–10910.
<https://doi.org/10.1074/jbc.M109.077594>
63. *Raichur S., Wang S.T., Chan P.W. et al.* CerS2 haploinsufficiency inhibits β -oxidation and confers susceptibility to diet-induced steatohepatitis and insulin resistance // *Cell Metab.* 2014. V. 20. P. 687–695.
<https://doi.org/10.1016/j.cmet.2014.09.015>
64. *Riebeling C., Allegood J.C., Wang E., Merrill A.H. Jr., Futerman A.H.* Two mammalian longevity assurance gene (LAG1) family members, trh1 and trh4, regulate dihydroceramide synthesis using different fatty acyl-CoA donors // *J. Biol. Chem.* 2003. V. 278. P. 43452–43459.
<https://doi.org/10.1074/jbc.M307104200>
65. *Rimokh R., Gadoux M., Bertheas M.-F. et al.* FVT-1, a novel human transcription unit affected by variant translocation t(2;18)(p11;q21) of follicular lymphoma // *Blood.* 1993. V. 81. P. 136–142.
66. *Roberts L.D., Virtue S., Vidal-Puig A., Nicholls A.W., Griffin J.L.* Metabolic phenotyping of a model of adipocyte differentiation // *Physiol. Genomics.* 2009. V. 39. P. 109–119.
<https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.90365.2008>
67. *Russo S.B., Baicu C.F., Van Laer A. et al.* Ceramide synthase 5 mediates lipid-induced autophagy and hypertrophy in cardiomyocytes // *J. Clin. Invest.* 2012. V. 122. P. 3919–3930.
<https://doi.org/10.1172/JCI63888>
68. *Sassa T., Hirayama T., Kihara A.* Enzyme activities of the ceramide synthases CERS2–6 are regulated by phosphorylation in the C-terminal region // *J. Biol. Chem.* 2016. V. 291. P. 7477–7487.
<https://doi.org/10.1074/jbc.M115.695858>
69. *Separovic D., Kelekar A., Nayak A.K. et al.* Increased ceramide accumulation correlates with downregulation of the autophagy protein ATG-7 in MCF-7 cells sensitized to photodamage // *Arch. Biochem. Biophys.* 2010. V. 494. P. 101–105.
<https://doi.org/10.1016/j.abb.2009.11.023>
70. *Shabbits J.A., Mayer L.D.* Intracellular delivery of ceramide lipids via liposomes enhances apoptosis in vitro // *Biochim. Biophys. Acta.* 2003. V. 1612. № 1. P. 98–106.
[https://doi.org/10.1016/s0005-2736\(03\)00108-1](https://doi.org/10.1016/s0005-2736(03)00108-1)
71. *Signorelli P., Munoz-Olaya J.M., Gagliostro V. et al.* Dihydroceramide intracellular increase in response to resveratrol treatment mediates autophagy in gastric cancer cells // *Cancer Letters.* 2009. V. 282. P. 238–243.
<https://doi.org/10.1016/j.canlet.2009.03.020>
72. *Siskind L.J., Colombini M.* The lipids C2- and C16-ceramide form large stable channels. Implications for apoptosis // *J. Biol. Chem.* 2000. V. 275. P. 38640–38644.
<https://doi.org/10.1074/jbc.C000587200>
73. *Sokolowska E., Blachnio-Zabielska A.* The Role of Ceramides in Insulin Resistance // *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2019. V. 10. P. 577.
<https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00577>
74. *Sridevi P., Alexander H., Laviad E.L. et al.* Stress-induced ER to Golgi translocation of ceramide synthase 1 is dependent on proteasomal processing // *Exp. Cell Res.* 2010. V. 316. P. 78–91.
<https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2009.09.027>
75. *Sridevi P., Alexander H., Laviad E.L. et al.* Ceramide synthase 1 is regulated by proteasomal mediated turnover // *Biochim. Biophys. Acta.* 2009. V. 1793. P. 1218–1227.
<https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2009.04.006>
76. *Stiban J., Caputo L., Colombini M.* Ceramide synthesis in the endoplasmic reticulum can permeabilize mitochondria to proapoptotic proteins // *J. Lipid Res.* 2008. V. 49. № 3. P. 625–34.
<https://doi.org/10.1194/jlr.M700480-JLR200>
77. *Stiban J., Tidhar R., Futerman A.H.* Ceramide synthases: roles in cell physiology and signaling // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2010. V. 688. P. 60–71.
https://doi.org/10.1007/978-1-4419-6741-1_4
78. *Stratford S., Hoehn K.L., Liu F., Summers S.A.* Regulation of insulin action by ceramide: dual mechanisms linking ceramide accumulation to the inhibition of

- Akt/protein kinase B // *J. Biol. Chem.* 2004. V. 279. № 35. P. 36608–15.
<https://doi.org/10.1074/jbc.M406499200>
79. Summers S.A., Chaurasia B., Holland W.L. Metabolic Messengers: Ceramides // *Nat. Metab.* 2019. V. 1. № 11. P. 1051–1058.
<https://doi.org/10.1038/s42255-019-0134-8>
 80. Turpin S.M., Nicholls H.T., Willmes D.M. et al. Obesity-induced CerS6-dependent C16:0 ceramide production promotes weight gain and glucose intolerance // *Cell Metab.* 2014. V. 20. P. 678–686.
<https://doi.org/10.1016/j.cmet.2014.08.002>
 81. Turpin-Nolan S.M., Brüning J.C. The role of ceramides in metabolic disorders: when size and localization matters // *Nat Rev Endocrinol.* 2020. V. 16. P. 224–233.
<https://doi.org/10.1038/s41574-020-0320-5>
 82. Ussher J.R., Koves T.R., Cadete V.J. et al. Inhibition of de novo ceramide synthesis reverses diet-induced insulin resistance and enhances whole-body oxygen consumption // *Diabetes.* 2010. V. 59. № 10. P. 2453–64.
<https://doi.org/10.2337/db09-1293>
 83. Xia J.Y., Holland W.L., Kusminski C.M. et al. Targeted induction of ceramide degradation leads to improved systemic metabolism and reduced hepatic steatosis // *Cell Metab.* 2015. V. 22. P. 266–78.
<https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.06.007>
 84. Yang F., Liu C., Liu X. et al. Effect of Epidemic Intermittent Fasting on Cardiometabolic Risk Factors: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials // *Front. Nutr.* 2021. V. 803.
<https://doi.org/10.3389/fnut.2021.669325>
 85. Yard B.A., Carter L.G., Johnson K.A. et al. The structure of serine palmitoyltransferase; gateway to sphingolipid biosynthesis // *J. Mol. Biol.* 2007. V. 370. № 5. P. 870–86.
<https://doi.org/10.1016/j.jmb.2007.04.086>
 86. Zelnik I.D., Ventura A.E., Kim J.L., Silva L.C., Futerman A.H. The role of ceramide in regulating endoplasmic reticulum function. // *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell Biol. Lipids.* 2020. V. 1865. № 1. P. 158489.
<https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2019.06.015>
 87. Zheng T., Li W., Wang J., Altura B.T., Altura B.M. Sphingomyelinase and ceramide analogs induce contraction and rises in [Ca(2+)](i) in canine cerebral vascular muscle // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2000. V. 278. P. H1421–H1428.
<https://doi.org/10.1152/ajpheart.2000.278.5.H1421>
 88. Zheng W., Kollmeyer J., Symolon H. et al. Ceramides and other bioactive sphingolipid backbones in health and disease: lipidomic analysis, metabolism and roles in membrane structure, dynamics, signaling and autophagy // *Biochim. Biophys. Acta.* 2006. V. 1758. № 12. P. 1864–84.
<https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2006.08.009>

Biological and Pathophysiological Significance of *De Novo* Ceramide Biosynthesis Enzymes

E. V. Belik^{1, *}, Yu. A. Dyleva^{1, **}, and O. V. Gruzdeva^{1, 2, ***}

¹*Federal State Budgetary Institution Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases,
Kemerovo, 650002 Russia*

²*Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Kemerovo State Medical University”
of the Ministry of Health of the Russian Federation, Kemerovo, 650056 Russia*

*e-mail: sionina.ev@mail.ru

**e-mail: dyleva87@yandex.ru

***e-mail: o_gruzdeva@mail.ru

Abstract—Ceramides are biologically active lipids with a wide range of effects that act as a second messenger in adipose tissue (AT) that regulates the metabolic homeostasis of the whole organism [83]. At least 3 ceramide synthesis pathways are known: *de novo*, sphingomyelinase, and the recycling/“rescue” pathway [47]. This review summarizes data on the physiological and pathophysiological effects of *de novo* ceramide biosynthesis enzymes.

Keywords: ceramides, adipose tissue, serine palmitoyltransferase, ceramide synthase, dihydroceramide-desaturase