

ПАТОГЕНЕЗ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ: КЛИНИЧЕСКАЯ РОЛЬ ЦЕРАМИДОВ С РАЗЛИЧНОЙ ДЛИНОЙ АЦИЛЬНОЙ ЦЕПИ

¹Самойлова Ю.Г., ¹Кузьменко Д.И., ¹Олейник О.А., ¹Баширов С.Р., ¹Денисов Н.С.,
¹Криницкий Д.В., ¹Баширова А.С., ²Фимушкина Н.Ю.

¹ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск, e-mail: denisov.ssmu@gmail.com;

²ГБУЗ «ГКБ имени Д.Д. Плетнева ДЗМ», Томск

В обзорной статье представлены основные пути синтеза церамидов, их физиологическая роль в организме. Одним из факторов развития инсулинорезистентности является повышенный синтез церамидов с длинной ацильной цепью. Длинноцепочечные насыщенные неэтерифицированные жирные кислоты (НЭЖК) являются главным источником синтеза церамидов (пальмитиновая участвует в синтезе церамида C16:0, стеариновая – Cer-C18:0, арахидоновая – Cer-C20:0 и линоцериновая – Cer-C24:0). Повышенное содержание субстрата (НЭЖК) способствует их большему образованию и накоплению церамидов в клетке. Исследования связывают развитие инсулинорезистентности с фактором некроза опухоли альфа (TNF-α). При ожирении его экспрессия повышается в жировой ткани, и он способен индуцировать резистентность к инсулину. На клеточном уровне TNF-альфа является мощным ингибитором стимулированного инсулином фосфорилирования тирозина на бета-цепи рецептора инсулина и субстрата-1 рецептора инсулина, что свидетельствует о дефекте тирозинкиназной активности рецептора инсулина. Нейтрализация TNF-альфа в одной из этих моделей улучшает чувствительность к инсулину за счет увеличения активности тирозинкиназы рецептора инсулина, особенно в мышечной и жировой тканях. Учитывая молекулярный механизм развития инсулинорезистентности и липид-индуцированного воспаления, церамиды или комбинации их панелей в плазме могут служить биомаркерами для выявления лиц, подверженных риску развития сахарного диабета 2 типа, и потенциальными мишенями для коррекции инсулинорезистентности и системного воспаления.

Ключевые слова: церамиды, сахарный диабет 2 типа, инсулинорезистентность

INSULIN RESISTANCE PATHOGENESIS: CLINICAL ROLE OF CERAMIDES WITH DIFFERENT ACYL CHAIN LENGTHS

¹Samoylova Yu.G., ¹Kuzmenko D.I., ¹Oleynik O.A., ¹Bashirov S.R., ¹Denisov N.S.,
¹Krinitkiy D.V., ¹Bashirova A.S., ¹Fimushkina N.Yu.

¹Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia, Tomsk, e-mail: denisov.ssmu@gmail.com;

²City Clinical Hospital named after D.D. Pletnev, Tomsk

The review article presents the main pathways for the synthesis of ceramides, their physiological role in the body. One of the factors in the development of insulin resistance is the increased synthesis of ceramides with a long acyl chain. Long-chain saturated non-esterified fatty acids (NEFA) are the main source of ceramide synthesis (palmitic is involved in the synthesis of ceramide C16: 0, stearic Cer-C18: 0, arachidonic Cer-C20: 0, and linoceric Cer-C24: 0). The increased content of the substrate (NEFA) contributes to their greater formation and accumulation of ceramides in the cell. Research has linked the development of insulin resistance to tumor necrosis factor alpha (TNF-α). In obesity, its expression is increased in adipose tissue, and it is able to induce insulin resistance. At the cellular level, TNF-alpha is a potent inhibitor of insulin-stimulated phosphorylation of tyrosine on the beta chain of the insulin receptor and insulin receptor substrate-1, which indicates a defect in the tyrosine kinase activity of the insulin receptor. Neutralizing TNF-alpha in one of these models improves insulin sensitivity by increasing the activity of insulin receptor tyrosine kinase, especially in muscle and adipose tissue. Given the molecular mechanism for the development of insulin resistance and lipid-induced inflammation, ceramides or combinations of their panels in plasma can serve as biomarkers for identifying individuals at risk of developing type 2 diabetes mellitus and as potential targets for correcting insulin resistance and systemic inflammation.

Keywords: ceramides, type 2 diabetes mellitus, insulin resistance

Клеточная мембрана во многом определяет барьерно-рецепторную функцию, пролиферацию, рост, наличие ферментов и антигенов клетки. В основном биомембрана

состоит из белков и липидов, углеводы являются частью гликопротеинов и гликолипидов. Белки бывают интегральные, погруженные в мембрану, и периферические, диссоциирующие от мембраны. Липиды представлены четырьмя группами: фосфолипидами, гликолипидами, сфинголипидами и стероидами. Благодаря взаимодействию полярных «головок» и гидрофобных жирных цепей создаваемые бислойные структуры стабильны в водном окружении, в то же время жирнокислотные компоненты липидов сильно подвержены сезонной и патологической изменчивости. Организация сфинголипидов и холестерина способствует формированию жидкостного упорядоченного состояния, которое отделяет их от фосфолипидов в клеточной мембране. Сфингомиелин является основным сфинголипидом клеток животных, присутствующим во внешнем листке плазматической мембраны. Путем гидролиза сфингомиелина сфингомиелиназой (SMase), а также синтеза *de novo* в эндоплазматическом ретикулуме, который инициируется с помощью серин-пальмитоилтрансферазы (СПТ) и рециркуляции сфингозина через церамидсинтазу (ЦС) образуются церамиды. Церамид – это представитель сфинголипидов, состоящий из сфингозинового остова (N-ацилированное производное спирта сфингозина), связанного амидной связью с цепью жирных кислот различной длины (C14–C36), например, церамид C16:0 имеет в своей структуре пальмитиновую кислоту. Существует 6 изоформ церамидсинтазы, каждая из которых проявляет субстратную специфичность к жирным кислотам с разной длиной ацильной цепи. После связывания с потенцирующим лигандом сфингомиелиназа увеличивает долю церамидов, изменяя физические свойства органеллы. Церамиды увеличивают количество ацильных цепей в липидных бислоях – возрастает вязкость мембраны. Молекулы церамидов очень гидрофобны, притяжение, вызванное силами Ван-дер-Ваальса и дополненное выталкивающей силой воды, инициирует спонтанное связывание друг с другом, что приводит к плотной упаковке и процессу самоагрегации, объединению пучков рецепторов и образованию обогащенных церамидами рафтов, участвующих в передаче сигнала регуляции (рис. 1) [1].

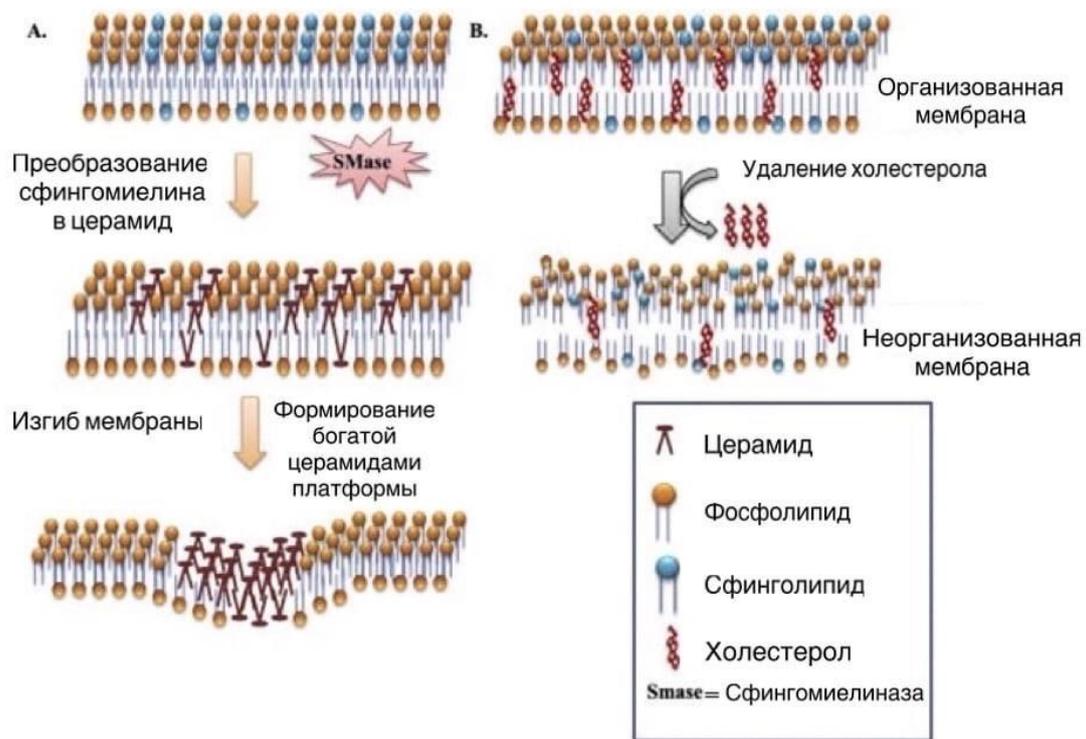


Рис. 1. Организация билипидного слоя

Пути образования керамидов

Церамид может синтезироваться тремя различными путями. Первый путь – это синтез путем *de novo* в эндоплазматическом ретикулуме, второй - гидролиз сфингомиелина под действием фермента сфингомиелиназы, что приводит к образованию фосфохолина и церамида. Третий путь - рециркуляция сфингозина, данный вариант синтеза называется путем «спасения» (рис. 2) [2].

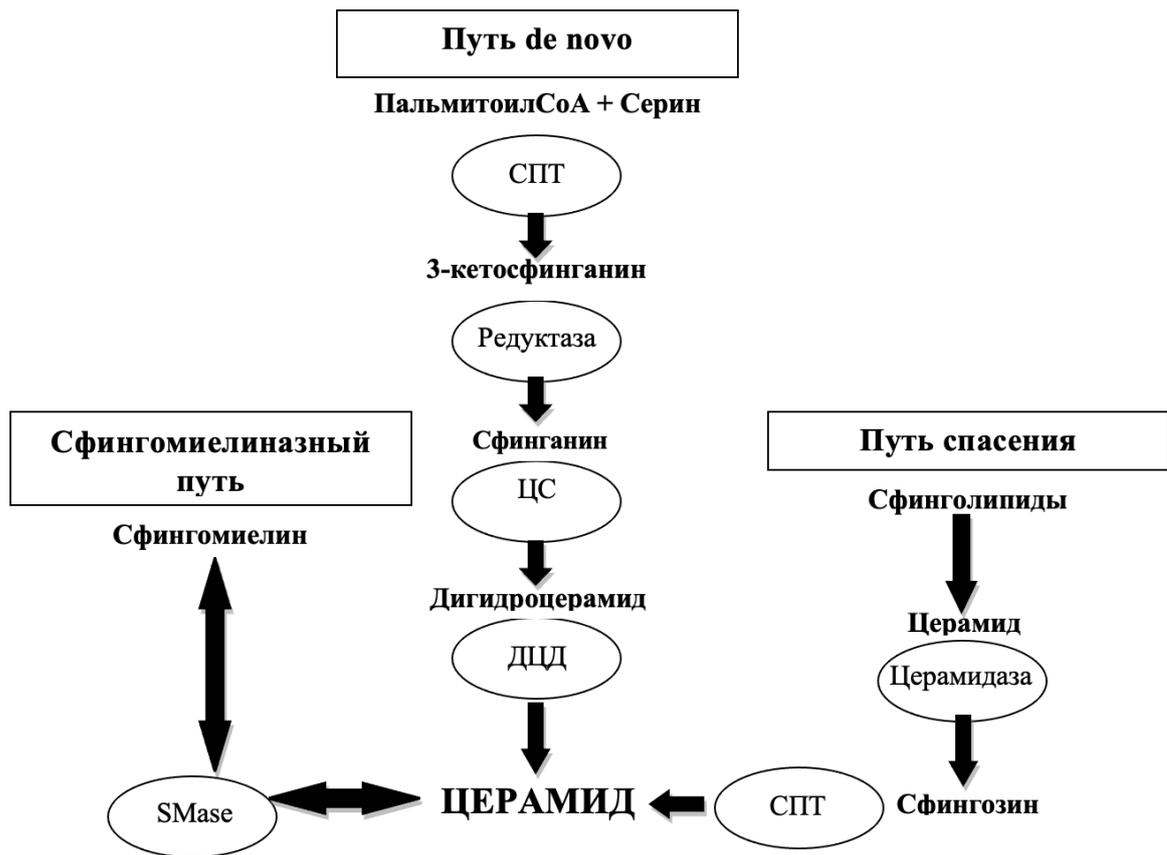


Рис. 2. Три пути образования церамидов

1. Синтез *de novo* происходит в эндоплазматическом ретикулуме (ЭР). Данный процесс начинается с конденсации серина и пальмитоил-КоА с образованием 3-кетосфингазина под действием фермента серинпальмитоилтрансферазы (СПТ). Продуктом СПТ является 3-кетодигидросфингозин, который восстанавливается 3-кетосфинганинредуктазой с образованием сфинганина (дигидросфингозина), а он в свою очередь N-ацилируется церамидсинтазой (CerS) с образованием дигидроцерамида (DhCer). CerS – это один из ферментов в пути *de novo*. Представлен шестью различными изоформами. Каждая изоформа обладает субстратной специфичностью относительно длины присоединяемых ацилов-КоА. Затем фермент дигидроцерамид-десатуразы (DEGS1) катализирует реакцию, вводя двойную связь в положение C4-5 в основной цепи сфингоидного основания DhCer, как следствие, образуется церамид. Имеются данные, что у больных сахарным диабетом 2 типа (СД2), имеющих инсулинорезистентность, увеличивается концентрация церамида C16:0, который играет патогенную роль в формировании инсулинорезистентности. Синтез церамида C16:0 катализирует изофермент CerS-6 [2, 3].

2. Сфингомиелиназный путь – это гидролиз сфингомиелина (СМ) кислой сфингомиелиназой (SMase) в плазматической мембране, лизосомах, комплексе Гольджи,

митохондриях. Существует несколько типов сфингомиелиназ: магнийзависимая кислая сфингомиелиназа, магнийзависимая нейтральная сфингомиелиназа, щелочная сфингомиелиназа и митохондриальная сфингомиелиназа. Они отличаются оптимальным значением pH, молекулярной массой и зависимостью от двухвалентных ионов.

3. Путь «спасения» мало изучен, он протекает в лизосомах и эндосомах. Под действием кислой SMase и кислой β -глюкозидазы сфингомиелин и гликосфинголипиды подвергаются ферментативному расщеплению до церамида. Превращение церамида в сфингозин происходит через кислую церамидазу (АЦ). Сфингозин может повторно поступать в цитозоль и использоваться для ресинтеза церамида с помощью CerS (рис. 3) [2, 3].

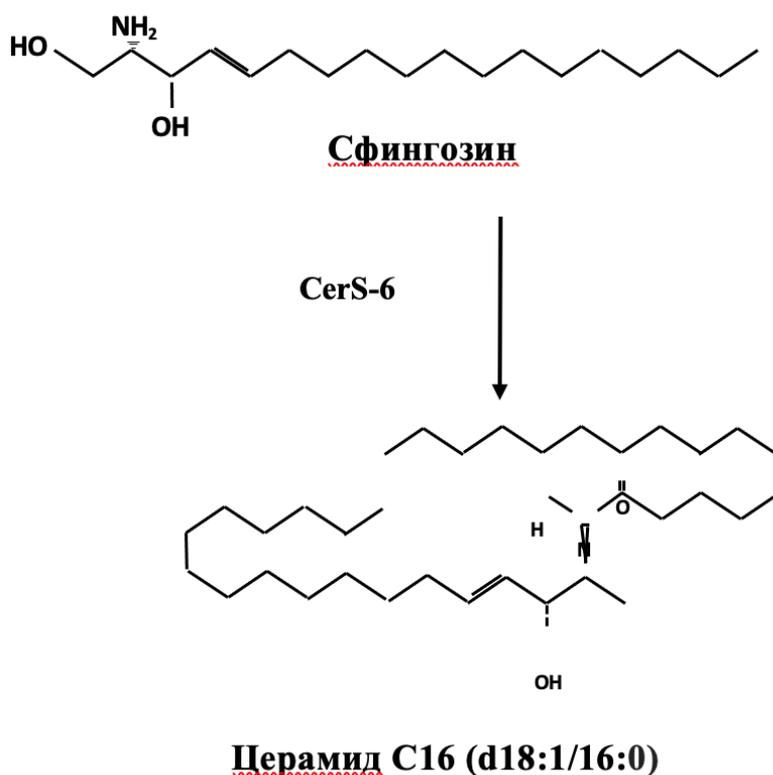


Рис. 3. Синтез церамида из сфингозина, катализируемый церамидсинтазой

Церамид как сигнальная молекула

Помимо обеспечения структурной целостности мембран, церамиды также действуют как вторичные посредники в процессах передачи сигналов в клетке, модулируя апоптоз, подавляя клеточный цикл и дифференцировку. В недавних публикациях сообщалось об изменении экспрессии церамидов при патологических состояниях, таких как рак, сахарный диабет, болезнь Альцгеймера, ишемическая болезнь сердца, рассеянный склероз. Церамиды или комбинации панелей были предложены в качестве биомаркеров специфических

заболеваний, которые могут быть обнаружены в пораженной ткани, синовиальной жидкости, спинномозговой жидкости и крови.

Церамиды способны индуцировать кластеризацию, агрегацию и реорганизацию рецепторных молекул, таких как CD95, CD40, DR5 и β 1-интегрин [4–6]. Концентрация церамидов с различной длиной ацильной цепи в клетке увеличивается в ответ на стрессовые факторы: радиацию, УФ излучение [7, 8], химиотерапию [9, 10], на воздействие табачного дыма и других канцерогенов. Церамиды регулируют передачу сигнала на онкогенные рецепторы [11–13], модулируют пути регуляции опухолевого роста [14–16]. Важно отметить антагонистические функции CerS1 и CerS 6 [17]. Повышение концентраций CerS6/C16:0 способствует пролиферации раковых клеток. В свою очередь, уровни CerS1/C18:0 увеличиваются после обработки химиотерапевтическими ЛС. C18:0 церамид индуцирует аутофагию, апоптоз опухолевой клетки [18, 19]. Изменение внутриклеточного гомеостаза ведет к изменению сигнальной среды и выбору пути образования сфинголипидов, потенцируя активацию кислой и нейтральной сфингомиелиназ и накопление церамидов [20].

Шесть известных церамидсинтаз (CerS1-6) образуют церамиды с различной длиной ацильной цепи. Производные распределяются в тканях, изменяя метаболизм при различных заболеваниях, данные представлены в таблице на основе обобщенного материала статьи [21].

Церамидсинтазы и экспрессия их церамидов

Наименование церамидсинтазы	Церамиды	Наибольшая концентрация в тканях
CerS1	C18:0	Мозг, гонады, скелетная мускулатура
CerS2	C22:0-C24:0	Печень и почки
CerS3	C26:0-C36:0	Кожа и гонады
CerS4	C18:0-C22:0	Кожа, печень и сердце
CerS5	C16:0	Легкие
CerS6	C14:0-C16:0	Кишечник, селезенка, лимфатические узлы и тимус

Участие церамидов в развитии инсулинорезистентности

Одним из факторов развития инсулинорезистентности является повышенный синтез церамидов с длинной ацильной цепью. Длинноцепочечные насыщенные неэтерифицированные жирные кислоты (НЭЖК) являются главным источником синтеза церамидов (пальмитиновая участвует в синтезе церамида С16:0, стеариновая – Cer-C18:0, арахидоновая – Cer-C20:0 и линоцериновая – Cer-C24:0). Повышенное содержание субстрата (НЭЖК) способствует их большому образованию и накоплению церамидов в клетке. Как известно, наиболее патогенным потенциалом обладает С16:0-церамид, синтез которого катализирует изофермент церамидсинтаза-6. С16:0-церамид можно рассматривать не только в качестве маркера ожирения, но и как интермедиат, опосредующий взаимосвязь между ожирением, жировой инфильтрацией печени и системной резистентностью к инсулину. Исследования связывают развитие инсулинорезистентности с фактором некроза опухоли альфа (TNF- α). При ожирении его экспрессия повышается в жировой ткани, и он способен индуцировать резистентность к инсулину. На клеточном уровне TNF-альфа является мощным ингибитором стимулированного инсулином фосфорилирования тирозина на бета-цепи рецептора инсулина и субстрата-1 рецептора инсулина, что свидетельствует о дефекте тирозинкиназной активности рецептора инсулина. Нейтрализация TNF-альфа в одной из этих моделей улучшает чувствительность к инсулину за счет увеличения активности тирозинкиназы рецептора инсулина, особенно в мышечной и жировой тканях.

Молекулярным механизмом развития инсулинорезистентности является нарушение функции двух белков. Это субстрат рецептора инсулина-1 (IRS-1) и протеинкиназы В (ПКВ). Церамид ингибирует стимулированное инсулином фосфорилирование IRS-1 по остаткам тирозина (Tyr) и одновременно повышает фосфорилирование остатков серина (Ser), что подавляет функции IRS-1. Повышение фосфорилирования Ser / Thr IRS-1 препятствует их взаимодействию с околостебельной областью рецептора инсулина, превращая их в более бедные рецепторные субстраты, которые не могут подвергнуться соответствующему фосфорилированию Tyr. Нарушение фосфорилирования Tyr устраняет способность IRS-1 привлекать нижестоящие эффекторные молекулы, такие как фосфатидилинозитол-3-киназа и приводит к серьезным нарушениям передачи инсулинового сигнала. [22, 23]. Церамиды способны ингибировать активность протеинкиназы В и подавлять поглощение глюкозы мышцами и жировой тканью, что свидетельствует об обратной корреляции между внутриклеточным содержанием церамида и активностью ПКВ. При введении животным с ожирением ингибиторов синтеза церамидов, мириоцина и циклосерина (ингибиторы СРТ), это приводит к восстановлению активности ПКВ.

Механизм инактивации ПКВ церамидом, возможен двумя путями.

Первый путь: Церамид является прямым активатором протеинфосфатазы 2А (PP2A) [24, 25] под действием которой в молекуле ПКВ происходит дефосфорилирование остатков серина-473 (Ser473) и треонина-308 (Thr-308) [26, 27], они в свою очередь необходимы для стабилизации активной конформации киназы [28, 29]. Окадаиновая кислота – ингибитор PP2A – отменяет действие церамида на ПКВ.

Второй путь: Церамид способен препятствовать связыванию ПКВ с мембранным комплексом, в состав которого входят фосфатидилинозитол-3,4,5-трисфосфат (PtdIns(3,4,5) P3) и 3-фосфоинозитидзависимая протеинкиназа-1 (PDK1) [30, 31]. При этом церамид действует опосредованно, активируя поликетидсинтазу (ПКС) в результате взаимодействия с её доменом, богатым цистеином [32–34]. ПКС фосфорилирует остатки Ser и Thr [35] в составе РН-домена ПКВ, что лишает её способности связываться с комплексом фосфатидилинозитолом (PtdIns) P3 – PDK1. В эксперименте показано, что ингибиторы ПКСζ могут улучшать чувствительность к инсулину и отменять обусловленное церамидом ингибирование ПКВ в тканях животных [36].

Преобладающий механизм индуцированного церамидами ингибирования передачи сигналов ПКВ и инсулина зависит от типа клеток. В адипоцитах (культура 3L3-L1) действуют оба механизма инактивации ПКВ церамидом (PP2A- и ПКС-опосредуемый механизмы) [37].

Сахарный диабет 2 типа

В патогенезе ожирения существенную роль играют превалирование поступления энергии над ее расходом, инсулинорезистентность, эндокринная патология. Патологическое накопление не только подкожной, но и висцеральной жировой ткани потенцирует развитие системной инсулинорезистентности. Аккумуляция церамидов повышается ввиду дисфункции адипоцитов, ассоциированной их гипертрофией, депонированием триацилглицеролов (ТАГ), окислительным стрессом, воспалительными цитокинами. Активация липолиза приводит к развитию гиперлипидемии и, как следствие, повышенному поступлению субстрата для синтеза церамида *de novo* – НЭЖК.

Существует положительная корреляция между концентрациями церамидов с различной длиной ацильной цепи и общим церамидом при сахарном диабете 2 типа ($P < 0,05$). С помощью тандемной масс-спектрометрии с ионизацией электрораспылением [38] было выявлено, что подавляющая часть церамидов была представлена Cer - C24:1 и C24:0. Концентрации Cer- C18:0, C20:0, C24:1 и общего церамида были повышенные. Концентрация TNF-α увеличилась. Причиной накопления стало поступление из жировой ткани ЖК, церамидов и других сфинголипидов в кровяное русло совместно с провоспалительными цитокинами у пациентов с повышенным ИМТ [39].

Церамид-1-фосфат является прямым специфическим ингибитором активности TNF- α конвертирующий фермент (TACE), блокирующим продукцию TNF- α . В свою очередь aSMase, позволяя Cer – C18:0, C16:0 накапливаться в клетке, запускает механизм положительной обратной связи, ведущий к усиленному производству цитокинов, увеличивая концентрацию TNF- α [40,41]. Помимо этого, провоспалительный спектр цитокинов пополняют IL-1 b и IL-6, которые также являются индукторами синтеза церамидов *de novo* [42].

Учитывая центральную роль церамидов в индукции инсулинорезистентности и воспаления, повышенные уровни церамидов в плазме могут служить прямым фактором инсулинорезистентности и липид-индуцированного воспаления. Повышенные концентрации церамидов в плазме также могут служить показателями для выявления лиц, подверженных риску развития СД 2.

В 2019 г. зарубежными коллегами было проведено исследование, целью которого стало выяснение возможности коррекции инсулинорезистентности за счет ингибирования более чем 70 % мРНК CerS6. Обработка CerS6 антисмысловыми олигонуклеотидами (ASO) избирательно снижала экспрессию фермента на ~ 90 %, преимущественно в печени, нокаун приводил к значительному снижению Cer-C16:0 на 50 % как в печени, так и в плазме. Внутривенный тест на толерантность к введенному болюсу инсулина и пероральный тест на толерантность к глюкозе показали улучшенные результаты. Спектральный анализ массы зафиксировал снижение жировой ткани на 25 %. Доклинические фармакологические исследования показали, что ингибирование биосинтеза церамидов эффективно снижает их накопление в тканях, что улучшает течение сахарного диабета 2 типа, стеатоз печени, гипертонию [43]. Это еще раз подтверждает ключевую роль церамида C16:0, продуцируемого церамидсинтазой 6 (CerS6), в развитии инсулинорезистентности [44]. Однако существуют опасения по поводу потенциальных рисков в результате глобального ингибирования биосинтеза сфинголипидов для лечения хронических заболеваний.

Продольное когортное исследование на людях (DESIR) показало, что клиническая переменная или концентрация Cer-C18:0 была значительно повышена во всех когортах и во всех измеренных временных точках с максимальным промежутком времени 9 лет до постановки диагноза СД 2. Также были повышены уровни церамидов C20:0, C22:0 и дигидроцерамида (DHC). Анализ этих сфинголипидов у более чем 250 человек из двух разных когорт показал, что концентрации дигидроцерамидов и церамидов в плазме крови непосредственно коррелируют с развитием инсулинорезистентности, и они являются потенциальными биомаркерами [45].

М. Hilvo, Т. Salonen и др. провели популяционное исследование факторов риска, отразившее прогностическую ценность соотношений церамидов C18:0/C16:0 в плазме как главных предикторов СД2 за 10 лет до его диагностирования [46].

Жировая инфильтрация печени

Накопление липидов в печени тесно связано с развитием инсулинорезистентности, которая считается одним из наиболее значимых факторов риска неалкогольной жировой болезни печени. Вслед за нынешней эпидемией ожирения частота неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) также возросла, что делает ее самой распространенной патологией печени во всем мире [47]. Термин НАЖБП применяется к разным степеням стеатоза печени – он включает изменения от простого накопления жира до стеатогепатита и фиброза. Патогенез НАЖБП еще полностью не установлен. Растущее количество доказательств предполагает «гипотезу множественных попаданий», основанную на предположении, что накопление липидов, сопровождающееся инсулинорезистентностью, увеличивает восприимчивость к повреждению печени множеством факторов, таких как липотоксичность, адипоцитокينات, эндотоксин кишечного происхождения, стресс эндоплазматического ретикулума и др. [48]. Недавние обзоры литературы показывают, что среди сфинголипидов церамиды (CER) могут быть основными видами липидов, участвующих в липотоксичности во время НАЖБП. Некоторые исследования показывают, что некоторые виды церамидов могут быть более патогенными, чем другие. Предполагается, что церамиды, содержащие длинные боковые цепи, такие как пальмитиновая (CER 16: 0) и стеариновая (CER 18: 0), являются основными молекулами, участвующими в инсулинорезистентности и стеатозе печени [49].

Заключение

Для нормального функционирования клеток необходим их стабильный биохимический состав. 50 % сфингомиелина и его производных представлен во внешнем листке билипидного слоя цитоплазматической мембраны. Физиологический уровень церамидов и других сфинголипидов в мембране необходим для передачи сигнала и контроля метаболизма глюкозы. Количественный и качественный сдвиг в сторону накопления церамидов является предиктором развития инсулинорезистентности. Результаты экспериментов на животных показали позитивную корреляцию церамидов при усиленной экспрессии церамидсинтазы-6, что подтверждает их ключевую роль в патогенезе развития инсулинорезистентности. Многочисленные анализы клинических данных пациентов с алиментарным ожирением и сахарным диабетом 2 типа показали повышенные концентрации Cer- C16:0, C18:0, C20:0, C22:0, C24:1. Учитывая молекулярный механизм развития инсулинорезистентности и липид-индуцированного воспаления, церамиды или комбинации их панелей в плазме могут служить биомаркерами для выявления лиц, подверженных риску развития сахарного диабета 2 типа, и

потенциальными мишенями для коррекции инсулинорезистентности и системного воспаления.

Список литературы

1. Arish M., Husein A., Kashif M., Sandhu P., Hasnain S.E., Akhter Y., Rub A. Orchestration of membrane receptor signaling by membrane lipids. *Biochimie*. 2015. 113:111-24. DOI: 10.1016/j.biochi.2015.04.005.
2. Devesh C. Pant, Sergio Aguilera-Albesa, Aurora Pujol, Ceramide signalling in inherited and multifactorial brain metabolic diseases, *Neurobiology of Disease*, 2020. Vol. 143.
3. Dyleva Yu.A., Gruzdeva O.V., Belik E.V. Ceramides: focus on obesity. *Obesity and metabolism*. 2020. 17 (3): P. 307–315. DOI: 10.14341/omet12565.
4. Bieberich E. Sphingolipids and lipid rafts: Novel concepts and methods of analysis. *Chemistry Physics Lipids*. 2018; 216:114–131. DOI: 10.1016/j.chemphyslip.2018.08.003.
5. Grassmé H., Henry B., Ziobro R., Becker K.A., Riethmüller J., Gardner A., Seitz A.P., Steinmann J., Lang S., Ward C., Schuchman E.H., Caldwell C.C., Kamler M., Edwards M.J., Brodlić M., Gulbins E. β 1-Integrin Accumulates in Cystic Fibrosis Luminal Airway Epithelial Membranes and Decreases Sphingosine, Promoting Bacterial Infections. *Cell Host Microbe*. 2017. P. 707–718.e8.
6. Carpinteiro A., Becker K.A., Japtok L., Hessler G., Keitsch S., Požgajová M., Schmid K.W., Adams C., Müller S., Kleuser B., Edwards M.J., Grassmé H., Helfrich I., Gulbins E. Regulation of hematogenous tumor metastasis by acid sphingomyelinase. *EMBO Molecular Medicine*. 2015. P. 714–734.
7. Verheij M., Bose R., Lin X.H., Yao B., Jarvis W.D., Grant S., Birrer M.J., Szabo E., Zon L.I., Kyriakis J.M., Haimovitz-Friedman A., Fuks Z., Kolesnick R.N. Requirement for ceramide-initiated SAPK/JNK signalling in stress-induced apoptosis. *Nature*. 1996. 380 (6569):75–79.
8. Michael J.M., Lavin M.F., Watters D.J. Resistance to radiation-induced apoptosis in Burkitt's lymphoma cells is associated with defective ceramide signaling. *Cancer Research*. 1997. 16:3600-3605.
9. Whitman, Susan P. Protein Kinase C β II Activation by 1- β -d-Arabinofuranosylcytosine Is Antagonistic to Stimulation of Apoptosis and Bcl-2 α Down-regulation. *Journal of Biological Chemistry*, 1997. Vol. 272. Issue 38, P. 23481–23484.
10. Radin N.S. Killing tumours by ceramide-induced apoptosis: a critique of available drugs. *Biochemistry Journal*. 2003. 371 (Pt 2): P. 243–256.
11. Filosto S., Castillo S., Danielson A., Franzi L., Khan E., Kenyon N., Last J., Pinkerton K., Tudor R., Goldkorn T. Neutral sphingomyelinase 2: a novel target in cigarette smoke-induced

apoptosis and lung injury. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. 2011 (3): P. 350–360.

12. Goldkorn T., Chung S., Filosto S. Lung cancer and lung injury: the dual role of ceramide. *Handbook of Experimental Pharmacology*. 2013. (216): 93–113. DOI: 10.1007/978-3-7091-1511-4_5.

13. Heering J., Weis N., Holeiter M., Neugart F., Staebler A., Fehm T.N., Bischoff A., Schiller J., Duss S., Schmid S., Korte T., Herrmann A., Olayioye M.A. Loss of the ceramide transfer protein augments EGF receptor signaling in breast cancer. *Cancer Research*. 2012.72(11):2855-2866.

14. Ramírez de Molina A., de la Cueva A., Machado-Pinilla R., Rodriguez-Fanjul V., Gomez del Pulgar T., Cebrian A., Perona R., Lacal J.C. Acid ceramidase as a chemotherapeutic target to overcome resistance to the antitumoral effect of choline kinase α inhibition. *Current Cancer Drug Targets*. 2012. (6): 617–624.

15. Samaha D., Hamdo H.H., Wilde M., Prause K., Arenz C. Sphingolipid-Transporting Proteins as Cancer Therapeutic Targets. *International Journal of Molecular Science*. 2019; 20 (14):3554.

16. Czubowicz K., Strosznajder R. Ceramide in the molecular mechanisms of neuronal cell death. The role of sphingosine-1-phosphate. *Molecular Neurobiology*. 2014; 50 (1): 26–37. DOI: 10.1007/s12035-013-8606-4.

17. Sheridan M., Ogretmen B. The Role of Ceramide Metabolism and Signaling in the Regulation of Mitophagy and Cancer Therapy. *Cancers*, 2021. 13(10), 2475. DOI: 10.3390/cancers13102475.

18. Senkal C.E., Ponnusamy S., Bielawski J., Hannun Y.A., Ogretmen B. Antiapoptotic roles of ceramide-synthase-6-generated C16-ceramide via selective regulation of the ATF6/CHOP arm of ER-stress-response pathways. *FASEB Journal*. 2010. (1):296–308.

19. Ponnusamy S., Meyers-Needham M., Senkal C.E., Saddoughi S.A., Sentelle D., Selvam S.P., Salas A., Ogretmen B. Sphingolipids and cancer: ceramide and sphingosine-1-phosphate in the regulation of cell death and drug resistance. *Future Oncology*. 2010. (10):1603–1624.

20. Jęsko H., Stępień A., Lukiw W.J., Strosznajder R.P. The Cross-Talk Between Sphingolipids and Insulin-Like Growth Factor Signaling: Significance for Aging and Neurodegeneration. *Molecular Neurobiology*. 2019.56(5):3501–3521. DOI: 10.1007/s12035-018-1286-3.

21. Mullen T.D., Hannun Y.A., Obeid LM. Ceramide synthases at the centre of sphingolipid metabolism and biology. *Biochemistry Journal*. 2012.441(3):789–802. DOI: 10.1042/BJ20111626.

22. Boucher J., Kleinridders A., Kahn C.R. Insulin receptor signaling in normal and insulin-resistant states. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*. 2014.6(1): a009191. Published 2014. DOI: 10.1101/cshperspect.a009191.

23. Seong J., Kang J.Y., Sun J.S., Kim K.W. Hypothalamic inflammation and obesity: a mechanistic review. *Archives of Pharmacal Research*. 2019.42(5):383–392.

24. Bharath L.P., Ruan T., Li Y., Ravindran A., Wan X., Nhan J. K., Symons J.D. Ceramide-Initiated Protein Phosphatase 2A Activation Contributes to Arterial Dysfunction In Vivo. *Diabetes*, 2015. 64(11), 3914–3926. DOI: 10.2337/db15-0244.
25. Oaks J., Ogretmen B. Regulation of PP2A by Sphingolipid Metabolism and Signaling. *Frontiers in Oncology*, 2015. DOI: 10.3389/fonc.2014.00388.
26. Makhoul S., Kumm E., Zhang P., Walter U., & Jurk K. The Serine/Threonine Protein Phosphatase 2A (PP2A) Regulates Syk Activity in Human Platelets. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020. 21(23), 8939. DOI: 10.3390/ijms21238939.
27. Barski M.S., Minnell J.J., Maertens G.N. PP2A Phosphatase as an Emerging Viral Host Factor. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2021;11:725615. DOI: 10.3389/fcimb.2021.725615.
28. Schubert K.M., Scheid, M.P., and Duronio V. Ceramide inhibits protein kinase B/Akt by promoting dephosphorylation of serine 473, *Journal Biological Chemistry*. 2000. 275, 13330–13335.
29. Vincent E.E., Elder D.J., Thomas E.C., Phillips L., Morgan C., Pawade J., Sohail M., May M.T., Hetzel M.R., Tavaré J.M. Akt phosphorylation on Thr308 but not on Ser473 correlates with Akt protein kinase activity in human non-small cell lung cancer. *British Journal of Cancer*. 2011;104(11):1755-61. DOI: 10.1038/bjc.2011.132.
30. Kitatani K., Usui T., Sriraman S.K., Toyoshima M., Ishibashi M., Shigeta S., Nagase S., Sakamoto M., Ogiso H., Okazaki T., Hannun Y.A., Torchilin V.P., & Yaegashi N. Ceramide limits phosphatidylinositol-3-kinase C2 β -controlled cell motility in ovarian cancer: potential of ceramide as a metastasis-suppressor lipid. *Oncogene*, 2016. 35 (21), 2801–2812. DOI: 10.1038/onc.2015.330.
31. Canals D., Salamone S., Hannun Y.A. Visualizing bioactive ceramides. *Chemistry and Physics of Lipids*. 2018;216:142-151. DOI: 10.1016/j.chemphyslip.2018.09.013.
32. Chen H., Du L. Iterative polyketide biosynthesis by modular polyketide synthases in bacteria. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2016;100(2):541-557. DOI: 10.1007/s00253-015-7093-0.
33. Sassa T., Hirayama T., Kihara A. Enzyme Activities of the Ceramide Synthases CERS2-6 Are Regulated by Phosphorylation in the C-terminal Region. *Journal of Biological Chemistry*. 2016.291(14):7477-7487. DOI: 10.1074/jbc.M115.695858.
34. Ueda N. Ceramide-Induced Apoptosis in Renal Tubular Cells: A Role of Mitochondria and Sphingosine-1-Phosphate. *International Journal of Molecular Sciences*, 2015. 16(12), 5076–5124. DOI: 10.3390/ijms16035076.
35. Sugiki T., Egawa D., Kumagai K., Kojima C., Fujiwara T., Takeuchi K., Takahashi H. Phosphoinositide binding by the PH domain in ceramide transfer protein (CERT) is inhibited by hyperphosphorylation of an adjacent serine-repeat motif. *Journal of Biological Chemistry*, 2018. 293(28), 11206–11217. DOI: 10.1074/jbc.ra118.002465.

36. Gassaway B.M., Petersen M.C., Surovtseva, Y.V., Barber K.W., Sheetz J.B., Aerni H.R., Rinehart J. PKC ϵ contributes to lipid-induced insulin resistance through cross talk with p70S6K and through previously unknown regulators of insulin signaling. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2018. 201804379. DOI: 10.1073/pnas.1804379115.
37. Mahfouz R., Khoury R., Blachnio-Zabielska A., Turban S., Loiseau N., Lipina C. Hajduch E. Characterising the Inhibitory Actions of Ceramide upon Insulin Signaling in Different Skeletal Muscle Cell Models: A Mechanistic Insight. *PLoS ONE*, 2014. 9 (7), e101865. DOI: 10.1371/journal.pone.010186.
38. Wijesinghe D.S., Allegood J.C., Gentile L.B., Fox T.E., Kester M., Chalfant C.E. Use of high performance liquid chromatography-electrospray ionization-tandem mass spectrometry for the analysis of ceramide-1-phosphate levels. *Journal of Lipid Research*. 2010.51(3):641–651.
39. Field B.C., Gordillo R., & Scherer P.E. The Role of Ceramides in Diabetes and Cardiovascular Disease Regulation of Ceramides by Adipokines. *Frontiers in Endocrinology*, 2020; 11. DOI: 10.3389/fendo.2020.569250.
40. Lamour N.F., Wijesinghe D.S., Mietla J.A., Ward K.E., Stahelin R.V., Chalfant C.E. Ceramide kinase regulates the production of tumor necrosis factor α (TNF α) via inhibition of TNF α -converting enzyme. *Journal of Biological Chemistry*. 2011.286(50):42808-42817.
41. Al-Rashed F., Ahmad Z., Snider A.J., Thomas R., Kochumon S., Melhem M., Sindhu S., Obeid L.M., Al-Mulla F., Hannun Y.A., Ahmad R. Ceramide kinase regulates TNF- α -induced immune responses in human monocytic cells. *Scientific Reports*. 2021.11(1):8259. DOI: 10.1038/s41598-021-87795-7.
42. Meikle, P., Summers, S. Sphingolipids and phospholipids in insulin resistance and related metabolic disorders. *Nature Reviews Endocrinology*, 2017. 13, 79–91. DOI: 10.1038/nrendo.2016.169.
43. Chavez J.A., Summers S.A. A ceramide-centric view of insulin resistance. *Cell Metabolism*. 2012.15(5):585–594.
44. Raichur S., Brunner B., Bielohuby M., Hansen G., Pfenninger A., Wang B., Bruning J.C., Larsen P.J, Tennagels N. The role of C16:0 ceramide in the development of obesity and type 2 diabetes: CerS6 inhibition as a novel therapeutic approach. *Molecular Metabolism*. 2019. 21:36-50.
45. Wigger L., Cruciani-Guglielmacci C., Nicolas A., Denom J., Fernandez N., Fumeron F., Marques-Vidal P., Ktorza A., Kramer W., Schulte A., Le Stunff H., Liechti R., Xenarios I., Vollenweider P., Waeber G., Uphues I., Roussel R., Magnan C., Ibberson M., Thorens B. Plasma Dihydroceramides Are Diabetes Susceptibility Biomarker Candidates in Mice and Humans. *Cell Reports*. 2017.18(9):2269–2279.

46. Hilvo M., Salonurmi T., Havulinna A.S., Kauhanen D., Pedersen E.R., Tell G.S., Meyer K., Teeriniemi A.M., Laatikainen T., Jousilahti P., Savolainen M.J., Nygård O., Salomaa V., Laaksonen R. Ceramide stearic to palmitic acid ratio predicts incident diabetes. *Diabetologia*. 2018.61(6):1424–1434.
47. Brunt E.M., Wong V.W., Nobili V., Day C.P., Sookoian S., Maher J.J., Bugianesi E., Sirlin C.B., Neuschwander-Tetri B.A., Rinella M.E. *Nature Reviews Disease Primers*. 2015. 1():15080.
48. Petta S., Gastaldelli A., Rebelos E., Bugianesi E., Messa P., Miele L., Svegliati-Baroni G., Valenti L., Bonino F. Pathophysiology of Non Alcoholic Fatty Liver Disease *International Journal of Molecular Sciences*. 2016. 17 (12).
49. Turpin S.M., Nicholls H.T., Willmes D.M., Mourier A., Brodesser S., Wunderlich C.M., Mauer J., Xu E., Hammerschmidt P., Brönneke H.S., Trifunovic A., LoSasso G., Wunderlich F.T., Kornfeld J.W., Blüher M., Krönke M., Brüning Cell Metabolism. Obesity-induced CerS6-dependent C16:0 ceramide production promotes weight gain and glucose intolerance. 2014. 20(4):678-686.