

МАТЕРИАЛЫ  
ЛЕКЦИЙ ШКОЛЫ

ЛИПИДЫ КАК СИГНАЛЬНЫЕ ПЛАТФОРМЫ  
И СИГНАЛЬНЫЕ МОЛЕКУЛЫ

© 2020 г. Р. Г. Парнова

ФГБУН Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург, Россия  
e-mail: rimma\_parnova@mail.ru

DOI: 10.31857/S0044452920072176

Последние 30–40 лет были ознаменованы огромными успехами в исследовании функциональной роли липидов. Несомненно, что главную роль в этом процессе сыграло развитие молекулярно-биологических технологий, появление мощных инструментальных методов анализа липидов, таких как липидомика, возможность синтеза и применения высокоочищенных липидов в биохимических экспериментах, использование меченых липидов и их производных в исследованиях метаболизма и многое другое. Ни один патологический процесс в клетке не проходит без участия липидов, поэтому мощным стимулом развития липидологии всегда являлась клиническая, а позднее и превентивная медицина.

Первоначальные представления о липидах как о пассивных структурных компонентах биологических мембран, в которых “плавают” белки, давно ушли в прошлое. Современная наука рассматривает липидный бислой как равноправного участника многообразных биохимических процессов, неоднородный в структурном отношении “умный” океан, управляющий не только функционированием встроенных в него белков, но и логистикой многочисленных мембранно-связанных процессов, оптимизированной в ходе эволюции. Ведущую роль в этом процессе играют липидные рафты, динамичные мембранные микродомены, обогащенные сфинголипидами, холестерином и насыщенными жирными кислотами, которые обеспечивают компартиментализацию клеточных процессов и являются сигнальными платформами, в которых может происходить сборка рецепторных комплексов. В основе логистических функций мембранных фосфолипидов лежит их амфипатическая природа, которая позволяет сформировать интерфейс “цитозоль-мембрана” – место протекания огромного количества биохимических процессов. Наиболее ярким примером являются фосфоинозитиды, прочно заякоренные в плоскости бислоя жирнокислотными хвостами, у которых обращенное в сторону цитозоля инозитольное кольцо может быть фосфорилировано специфическими киназами в положениях 3, 4, 5. Огромное количество ре-

гуляторных белков имеют специфические домены (PH, FYVE, PX, C2, PDZ и другие), которые распознают фосфорилированную конформацию инозитольного кольца, что приводит к их активации или транслокации в примембранные компартменты. Важнейшая роль в этих процессах принадлежит PI-3-киназе, которая, фосфорилируя кольцо по 3-ему положению, обеспечивает сортировку белков, имеющих специфические белковые домены.

Начало “эры сигнальных липидов” в конце 70-х годов прошлого века было ознаменовано открытием сигнальной функции инозит-1,4,5-трифосфата и диацилглицерина – производных фосфатидилинозит-4,5-дифосфата, образующихся при гормон-стимулированной активации фосфолипазы C. Сигнальное действие инозит-1,4,5-трифосфата связано с увеличением концентрации внутриклеточного кальция в цитозоле за счет его мобилизации из эндоплазматического ретикула и активации входа через депо-управляемые кальциевые каналы. Диацилглицерин, остающийся в результате распада фосфатидилинозит-4,5-дифосфата в плоскости мембраны, обеспечивает транслокацию и активацию протеинкиназы C – важнейшей протеинкиназы, обеспечивающей фосфорилирование огромного количества белковых субстратов. Дальнейшие исследования показали, что внутриклеточная сигнализация, осуществляемая производными фосфатидилинозит-4,5-дифосфата, является одним из фундаментальных механизмов обеспечения рецептор-опосредованных регуляторных процессов в любых типах клеток.

Процесс липидного метаболизма сопряжен с продукцией огромного разнообразия биологически активных медиаторов, многочисленных окислительных производных 20-атомных полиненасыщенных жирных кислот, таких, как простагландины, лейкотриены, тромбоксаны, липоксины, которые могут образовываться в любой клетке и обеспечивать ауто/паракринную регуляцию клеточных процессов. Их внутриклеточное действие связано с активацией различных сигнальных систем и опосредуется различными типами G-белок-связанных рецепторов. Помимо широко из-

вестных эйкозаноидов с помощью методов липидомики были выявлены неизвестные ранее производные докозагексаеновой и эйкозапентаеновой кислот – резольвины, протектины, маресины, обеспечивающие противовоспалительные эффекты. Важнейшими биологически активными молекулами являются сфингозин-1-фосфат, лизофосфатидная кислота, плазмалогены, моноацилглицерин, церамиды, эндоканнабиноиды, регулирующие посредством собственных рецепторов сигнальную передачу, апоптоз, пролиферацию клеток, транскрипцию генов и многие другие клеточные процессы.

Открывшиеся в конце 20 века колоссальные возможности генетики, молекулярной биологии и биоинформатики позволили установить, что жирные кислоты в свободном виде являются агонистами G-белок-связанных рецепторов. Рецепторы GPR40 (FFA1) и GPR120 (FFA4) активируются насыщенными и ненасыщенными свободными жирными кислотами со средними (C6–C12) и длинными (C > 12) жирнокислотными цепями. Агонистами рецепторов GPR41 (FFA2) и GPR43 (FFA3) являются очень короткие жирные кислоты (C2–C4), образующиеся в процессе ферментации пищевых волокон под действием кишечной микро-

биоты. Дальнейшие исследования показали, что новый тип активаторов вовлечен в регуляцию глюкозо-стимулированной продукции инсулина  $\beta$ -клетками поджелудочной железы и секрецию инкретинов энтероэндокринными клетками, в обеспечение нейрогенеза и нейродифференцировки. Новые знания позволили связать метаболические нарушения, вызванные высокожировой диетой, с когнитивными расстройствами.

Однако большое число проблем липидологии, в том числе клинически значимых, как, впрочем, и в любой другой науке, еще далеки от разрешения. Примером может служить вопрос об эссенциальной роли полиненасыщенных жирных кислот  $\omega$ 3 ряда. Хотя научная литература изобилует публикациями о роли  $\omega$ 3 жирных кислот в обеспечении нейрогенеза, в процессах формирования памяти, обучения, психического поведения, механизм их действия на мембранно-молекулярном уровне остается малопонятным. Для разрешения этого и других загадочных вопросов липидологии требуются дальнейшие исследования и новые методические подходы.

Финансирование работы: госзадание ИЭФБ РАН (AAAA-A18-118012290371-3).