

Труфаненко Р. А., Мороз Г. А.
МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ КЛЕТОЧНОЙ ГИБЕЛИ

Кафедра патологической анатомии и судебной медицины
Уральский государственный медицинский университет
Екатеринбург, Российская Федерация

Trufanenko R.A., Moroz G.A.
MOLECULAR MECHANISMS OF CELL DEATH
Department of pathological anatomy and forensic medicine
Ural State Medical University
Yekaterinburg, Russian Federation

E-mail: rtrufanenko@gmail.com

Аннотация. В статье обсуждаются современные представления о молекулярных механизмах клеточной гибели, даются определения связанных с ними неологизмов. Большое внимание уделено возможному применению результатов исследований биохимических путей, ведущих к гибели клеток, в клинической практике в т.ч в лечении опухолевых заболеваний человека.

Annotation. This paper reviews modern concepts of the molecular mechanisms of cell death, gives definitions of the neologisms associated with them. Much attention is paid to the possible application of the results of studies of biochemical pathways leading to cell death in clinical practice, including in the treatment of human tumor diseases.

Ключевые слова: клеточная гибель, апоптоз, некроз

Key words: cell death, apoptosis, necrosis

Введение

Большое число исследований, проведенных в последние десятилетия, указывают на то, что традиционные морфологические формы клеточной гибели (некроз и апоптоз) не достаточно точно отражают процессы, происходящие на молекулярном уровне. В 2005 году номенклатурный комитет по клеточной гибели (NCCD) выпустил статью [5], где попытался систематизировать существующие данные о механизмах, приводящих к гибели клеток, а также дал определения основным морфологическим ее формам (некроз, апоптоз и аутофагия).

Все молекулярные механизмы гибели клеток NCCD рекомендует классифицировать на три типа.

Случайная гибель клеток - практически мгновенная и неконтролируемая форма, соответствующая физическому разрушению плазматической мембраны, вызванному экстремальными факторами.

Регулируемая гибель клеток - форма клеточной гибели, возникающая в результате активации путей передачи сигнала.

Запрограммированная гибель клеток – подтип регулируемой гибели, который возникает в физиологических условиях и не связан с нарушениями гомеостаза [5,2].

Цель – проанализировать и обобщить литературные данные о молекулярных механизмах клеточной гибели

Материалы и методы:

Поиск данных по проблеме осуществлялся в базе научных публикаций PubMed, глубина научного поиска составила 17 лет (2004-2021 годы), на момент написания работы (март 2021 года) было обнаружено 392 586 статей по проблеме, из которых путем селективного поиска, по ключевым словам, и показателям цитируемости были отобраны 100 наиболее актуальных на сегодняшний день работ. Нами был проанализирован список литературных источников в каждой из 100 публикаций, что позволило выделить 12 работ с результатами родоначальных исследований, результаты которых представлены в настоящей статье.

Результаты и их обсуждение

Основным объектом исследований и обсуждения в настоящей статье являются подпрограммы регулируемой гибели клеток, поскольку они обуславливают большинство патологий и эффекты их ингибирования или активации потенциально могут быть использованы в практическом здравоохранении. В последних опубликованных рекомендациях NCCD 2018 года предлагается выделять 12 подпрограмм регулируемой гибели [2].

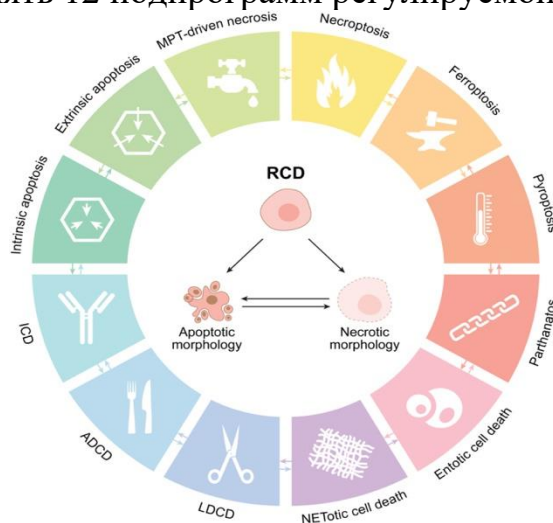


Рис. 1. Подпрограммы регулируемой гибели по NCCD [2]

Одной из них является внешний механизм апоптоза, который представляет собой подпрограмму, запускающуюся активацией «рецепторов смерти»

(рецепторы реагируют на факторы из внешней среды, например, на стимуляцию α -фактором некрозом опухоли макрофагов при системном воспалении) и ведущую к аутокатализу каспаз 8 и 10, которые в свою очередь активируют эндонуклеазы и протеазы, что ведет к гибели клетки [6].

Отдельной самостоятельной подпрограммой является внутренний механизм апоптоза, пусковым сигналом к которому служит дефицит факторов роста или повреждение ДНК (например, вирусами), вызывающие посредством ряда внутриклеточных белков утечку цитохрома С из митохондрий и активацию каспазы 9, что также как и при внешнем механизме апоптоза ведёт к активации эндонуклеаз и протеаз [6].

Специфическим вариантом внутреннего апоптоза является аноикис (anoikis). Он возникает в эпителиях при утрате связи с внеклеточным матриксом и имеет значение как онкосупрессивный процесс, поскольку каскад метастазирования опухоли осуществляется вследствие разрушения контактов между клетками эпителия и внеклеточным матриксом [11].

Другим важным процессом, препятствующим метастазированию опухолей, является энтоз. Он возникает при поглощении нефагоцитарной клеткой другой жизнеспособной клетки, например, при отделении эпителиальных клеток от внеклеточного матрикса. Негативным эффектом энтоза является его участие в селекции опухолевых клеток, конкурирующих за распространение. В частности, в культуре рака молочной железы в отсутствие глюкозы через 72 часа более 30 % клеток интернализировались в соседних [4]. В этом свете, стимуляция энтоза, как противоопухолевого механизма, требует дальнейшего детального изучения.

Стоит также различать энтоз и эмпериполез. Несмотря на кажущееся сходство, между ними имеется ряд фундаментальных различий. При эмпериполезе лейкоциты интернализируются при помощи интегринов, что может приводить к их дальнейшей гибели посредством внутреннего апоптоза, тогда как энтозу могут быть подвержены любые клетки, а механизмы интернализации связаны, например, с кадгеринами, непосредственная гибель имеет свои собственные молекулярные паттерны [13].

Предполагается, что некроптоз начинается с ингибирования каспазы 8, что служит сигналом для сборки некрсомы. Как предполагается, она активирует псевдокиназу Mixed lineage kinase domain like protein, которая повреждает цитоплазматическую мембрану. Поскольку путем некроптоза могут погибать клетки с заблокированным апоптозом, то его усиление может представлять собой интересную потенциальную терапевтическую опцию при лечении опухолевых заболеваний.

Вирусная инфекция, некоторые химиотерапевтические препараты, определенные формы лучевой терапии могут вызвать экспрессию рецепторов, сигнализирующих лейкоцитам о необходимости фагоцитоза клетки, что влечет за собой иммуногенную гибель клетки. Данный процесс используется в терапии опухолей, поскольку увеличивает количество экспрессируемых

антигенпрезентирующими клетками опухолевых эпитопов, что способствует клональной экспансии лимфоцитов и формированию противоопухолевого иммунитета. В самих опухолевых клетках существуют механизмы защиты от иммуногенной гибели. Например, увеличение экспрессии CD47 на поверхности клеток карцином пищевода и яичников, способствует уклонению от фагоцитоза и коррелирует с негативным прогнозом [2].

Некроз, вызванный повышением митохондриальной проницаемости, возникает из-за тяжелого окислительного стресса или цитозольной перегрузки ионами кальция. На биохимическом уровне он возникает вслед за открытием «проницаемого комплекса переходной поры», точный состав которого еще только предстоит изучить. Циклофилин D является единственным белком, потребность которого в индукции комплекса была подтверждена экспериментально. Стоит заметить, что непосредственно в образовании поры циклофилин D не участвует, как предполагалось в более ранних работах, а лишь способствует ее сборке [6, 10]. Циклофилин D имеет фармакологические ингибиторы, например, цитостатический препарат циклоспорин А. На множественных животных моделях было показано, что он способен уменьшать зону некроза, вызванного повышением митохондриальной проницаемости [10, 9].

Липополисахарид грамм отрицательных бактерий, активация рецептора TLR4 способны запустить в клетках пироптоз за счет активации образования инфламсомы, которая при помощи белка гасдермина образует поры в цитоплазматической мембране погибающей клетки. Отмечается, что пироптоз связан с повышенной секрецией IL-1, что может вызывать лихорадку. Установлено участие пироптоза в уменьшении количества CD4+ -клеток при ВИЧ-инфекции, а также в патогенезе синдрома Макла-Уэльса [12].

В ряде публикаций сообщается, что помимо пироптоза в патогенез ВИЧ-инфекции вовлечена нетотическая гибель клеток, которая также, возможно, обуславливает тяжелое течение COVID-19 [1]. В основе нетотической гибели лежит нелетальный процесс – нетоз, который при пока что неустановленных условиях может привести к гибели клетки. Первоначально он был описан на нейтрофилах и связан с выходом сетчатых структур во внеклеточный матрикс, состоящих из ДНК и белков, однако позднее был описан на культурах других клеток. Точные молекулярные механизмы, нетоза полностью не выяснены. Поскольку при нетозе происходит выход гистонов во внеклеточную среду, он может запустить развитие аутоиммунных заболеваний, таких как системная красная волчанка (ядерные белки являются антигенами для формирования иммунных комплексов).

В научной среде нет консенсуса относительно того, является ли такой процесс как аутофагия видом клеточной гибели, поскольку чаще всего она возникает во время адаптации к стрессу, опосредуя цитопротекторные эффекты, а блокирование аутофагии обычно ускоряет гибель клеток. Предположительно

процесс вовлечен в патогенез опухолей, миопатий, нейродегенерации и большого числа других патологий [8].

Значительный прогресс в понимании нейродегенеративных процессов был достигнут после открытия ферроптоза, который обуславливает эксайтотоксичность. Ферроптоз может быть активирован сильным перекисным окислением липидов, которое зависит от образования активных форм кислорода и доступности железа, поэтому повышение концентрации глутамата через ряд метаболических процессов снижающее концентрацию восстановленного глутатиона вызывает гибель нейронов. Активация ферроптоза находит применение в онкологии: одобренный Food and Drug Administration препарат сорафениб может запускать ферроптоз в различных клеточных моделях аденокарциномы поджелудочной железы, гепатоцеллюлярной карциномы, меланомы и рака толстой кишки [7].

Другим процессом, приблизившим научное сообщество к пониманию нейродегенеративных расстройств, является партанатос. Он возникает из-за гиперактивации фермента, участвующего в репарации ДНК (PARP1), что через ряд метаболических реакций приводит к нарушению биоэнергетического равновесия клетки. Однако необходимы дальнейшие исследования, чтобы прояснить его реальную роль в патогенезе нейродегенерации, а также других заболеваний.

Лизосомозависимая гибель клеток возникает из-за нарушений проницаемости лизосомных мембран и отличается тем, что повышенная проницаемость возникла раньше, чем активировались другие пути гибели клетки. Лизосомозависимая гибель клеток имеет актуальность для противоопухолевой терапии, поскольку злокачественные клетки могут иметь повышенную чувствительность к лизосомотропным агентам.

Выводы:

1. На данный момент номенклатурный комитет по клеточной гибели выделяет 12 основных подпрограмм регулируемой клеточной гибели, открытие которых прояснило патогенез ряда важнейших патологий человека.

2. На основе фундаментальных открытий в области клеточной гибели ведется разработка новых принципов терапии и лекарственных препаратов для лечения широкого спектра заболеваний, включая опухоли и нейродегенеративные процессы.

3. Ввиду сложности изучения и осмысления молекулярных механизмов клеточной гибели, большого числа «белых пятен» в данной области требуются дальнейшие широкомасштабные исследования.

Список литературы:

1. Barnes B. J. Targeting potential drivers of COVID-19: Neutrophil extracellular traps /B.J. Barnes, J.M. Adrover, A. Baxter-Stoltzfus // Journal of Experimental Medicine. – 2020. – Т. 217. – №. 6.
2. Galluzzi L. Immunogenic cell death in cancer and infectious disease / L. Galluzzi, A. Buqué, O. Kepp // Nature Reviews Immunology. – 2017. – Т. 17. – №. 2. – С. 97.

3. Galluzzi L. Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018 / L. Galluzzi, I. Vitale, S. A. Aaronson // *Cell Death & Differentiation*. – 2018. – Т. 25. – №. 3. – С. 486-541.
4. Hamann J. C. Entosis is induced by glucose starvation / J. C. Hamann, A. Surcel, R. Chen // *Cell reports*. – 2017. – Т. 20. – №. 1. – С. 201-210.
5. Kroemer G. Classification of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death / G. Kroemer, L. Galluzzi, P. Vandenabeele // *Cell death and differentiation*. – 2005. – Т. 12. – №. 12. – С. 1463-1467.
6. Kumar V. Robbins basic pathology / V. Kumar, A. K. Abbas, J. C. Aster // Philadelphia: Elsevier Health Sciences, 2017. – с. 924
7. Lachaier E. Sorafenib induces ferroptosis in human cancer cell lines originating from different solid tumors / B. J. Barnes, J. M. Adrover, A. Baxter-Stoltzfus // *Anticancer research*. – 2014. – Т. 34. – №. 11. – С. 6417-6422.
8. Marino G. Autophagy: molecular mechanisms, physiological functions and relevance in human pathology / G. Marino, C. López-Otín // *Cellular and Molecular Life Sciences CMLS*. – 2004. – Т. 61. – №. 12. – С. 1439-1454.
9. Mukherjee R. Mechanism of mitochondrial permeability transition pore induction and damage in the pancreas: inhibition prevents acute pancreatitis by protecting production of ATP / R. Mukherjee, O. A. Mareninova, I. V. Odinkova // *Gut*. – 2016. – Т. 65. – №. 8. – С. 1333-1346.
10. Nesci S. The mitochondrial permeability transition pore in cell death: a promising drug binding bioarchitecture / S. Nesci // *Medicinal research reviews*. – 2020. – Т. 40. – №. 2. – С. 811-817.
11. Simpson C. D. Anoikis resistance and tumor metastasis / C. D. Simpson, K. Anyiwe, A. D. Schimmer // *Cancer letters*. – 2008. – Т. 272. – №. 2. – С. 177-185.
12. Terahara K. Substantial induction of non-apoptotic CD4 T-cell death during the early phase of HIV-1 infection in a humanized mouse model / K. Terahara, R. Iwabuchi, R. Iwaki // *Microbes and infection*. – 2021. – Т. 23. – №. 1. – С. 104767.
13. Xia P. Emperipolexis, entosis and beyond: dance with fate / P. Xia, S. Wang, Z. Guo // *Cell research*. – 2008. – Т. 18. – №. 7. – С. 705-707.

УДК 616-091.0

**Стёпина Д.А., Штанова А.А., Гринберг Л. М.
СМЕРТНОСТЬ ПРИ COVID-19, ПРОБЛЕМЫ СТАТИСТИКИ И
ПОДХОДЫ В РАЗНЫХ СТРАНАХ**

Кафедра патологической анатомии и судебной медицины
Уральский государственный медицинский университет
Екатеринбург, Российская Федерация

Stepina D.A., Shtanova A.A., Grinberg L.M.