

Види клітинної загибелі, що реалізуються через вплив активних форм кисню і пошкодження ДНК

В. Ю. Великий, Т. Ю. Вознесенська

Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, Київ; e-mail:voz@biph.kiev.ua

Метою огляду є краще розуміння сучасного стану знань за видами клітинної загибелі, що реалізуються через пошкодження ДНК (мітотична катастрофа, анойкіс, піроптоз, партанатос) та через вплив активних форм кисню (мітоптоз, клітинна загибель, залежна від лізосом, некроз, пов'язаний зі збільшенням мітохондріальної проникності, некроптоз, нетоз, фероптоз). Окремо розглянуто апоптоз і аутофагічну клітинну загибель, що реалізуються як через вплив активних форм кисню, так і через пошкодження ДНК. Показано, що клітинна загибель відіграє важливу роль у розвитку, гомеостазі тканин, запаленні, імунітеті та багатьох патофізіологічних станах. З одного боку, вона стає етіологічною детермінантою при захворюваннях, пов'язаних із необоротною втратою постмітотичних тканин (наприклад, інфаркт міокарда, нейродегенерація). З іншого, дефекти в сигнальних каскадах, які запускають клітинну загибель, пов'язані з патологіями, що характеризуються неконтрольованим розширенням або накопиченням клітин (наприклад, деякі аутоімунні захворювання, рак). Отже, клітинна загибель може бути визначена як перспективна терапевтична мішень для вивчення різних патологічних станів.

Ключові слова: клітинна загибель; пошкодження ДНК; активні форми кисню.

ВСТУП

Нині наявні складності в розробці єдиної класифікації всіх відомих видів клітинної загибелі (КЗ). Все ще використовується підхід, пов'язаний зі структурними відмінностями при реалізації різних сценаріїв КЗ [1]. Так, відповідно до морфологічної класифікації всі варіанти КЗ можуть бути розділені на три групи:

1) клітинна загибель, що виявляється зменшенням об'єму цитоплазми, каріопікнозом, каріорексисом, вакуолізацією цитоплазми з органелами і фагоцитозу вакуолей сусідніми клітинами або фагоцитами;

2) тотальна цитоплазматична вакуолізація з лізосомальним знищенням вакуолей і їх вмісту або фагоцитозу;

3) клітинна загибель, що не супроводжується вищеописаними змінами з подальшим видаленням загинувших клітин без участі лізосом і фагоцитів. Класифікаційні підходи в цій галузі можуть також базуватися на поділі всіх

варіантів на не програмовану і програмовану КЗ [1]. Уточнення за біохімічним механізмом реалізації КЗ дає змогу деталізувати – за участю внутрішньоклітинних ферментів каспаз (каспаззалежні) або без цієї групи – каспазnezалежні. Активно обговорюються регульовані види КЗ [2–7].

Метою цієї роботи став пошук і аналіз літератури за такими видами клітинної загибелі, котрі реалізуються через пошкодження ДНК, а саме: мітотична катастрофа, анойкіс, піроптоз, партанатос та через вплив активних форм кисню – мітоптоз, клітинна загибель, залежна від лізосом, некроз, зв'язаний зі збільшенням мітохондріальної проникності (МРТ-опосередований некроз), некроптоз, нетоз, фероптоз. Окремо розглянуто апоптоз і аутофагічна КЗ, що реалізуються як через вплив активних форм кисню, так і через пошкодження ДНК.

Мітотична катастрофа – це загибель клітини внаслідок грубих порушень мітозу,

таких як відставання хромосом у мета- і анафазі, К-мітози (порушена організація веретена поділу і вибудовування хромосом у вигляді метафазної пластинки), мультиполюсне і багатогрупові мета- і анафазі. Причинними факторами порушення перебігу мітозу називають дві групи дії на клітину: 1) екзогенний, що впливає на S-фазу, сегрегацію хромосом, збір ниток веретена поділу тощо; 2) внутрішні причини, що призводять до порушення плоідності, експресії факторів реплікації ДНК тощо. Завершується міотична катастрофа утворенням апоптотичних тілець [8, 9]. Збій програми її реалізації може істотно вплинути на хромосомний набір клітин. Якщо в тетраплоїдній клітині, що виникла внаслідок порушення сегрегації хромосом, неактивні механізми, що призводять до апоптозу або, які діють у пункті перевірки G1-фази, то така клітина може пройти черговий клітинний цикл і мітоз. Розподіл поліплоїдних клітин часто супроводжується багатополіусністю веретена, в результаті чого після сегрегації хромосом можуть виникати анеуплоїдні клітини. Анеуплоїдія призводить в свою чергу до відсутності пунктів контролю проліферації і порушення механізмів загибелі клітин. Клоні нащадків таких клітин можуть служити основою для трансформації клітин і росту пухлин [10–12]. Так, біологічна значимість міотичної катастрофи має полягати в захисті від анеуплоїдизації і запуску одного з сценаріїв канцерогенезу. Ухилення від міотичної катастрофи є одним з фундаментальних механізмів пухлинного прогресу.

Аноїкіс – це специфічний тип апоптозу (окремий випадок апоптозу), що характеризується загибеллю клітини внаслідок порушення її інтегринопосередкованого контакту з позаклітинним матриксом або порушення контакту однієї клітини з іншою [13–16]. Білки інтегрини сприймають механічні впливи і перетворюють їх у внутрішньоклітинні сигнали. На клітинах людини описано не менше ніж 24 види інтегринів, що забезпечують адгезію до матриксу, причому в різ-

них видах тканин інтегринопосередковане підтримання балансу між проліферацією, диференціацією і запуском апоптозу може бути різним, а внутрішньоклітинні молекулярні каскади внаслідок порушення адгезії, відповідно, різноманітні [17, 18]. Описано два шляхи розвитку аноїкісу: зовнішній і внутрішній. Зовнішній здійснюється через активацію «рецепторів смерті» TNFR або Fas, згідно зі схемою для апоптозу. Внутрішній запускається і ініціюється сімейством білків Bcl-2, як результат їх впливу змінюється проникність зовнішньої мембрани мітохондрій, вивільняється цитохром C, який в свою чергу активує каспазу-3 (-6, -7). Далі процес розгортається відповідно до схеми внутрішнього каспазозалежного шляху апоптозу. Крім цього, каспаза-3 розщеплює ядерний фермент PARP-1, який відповідає за репарацію пошкодженої ДНК [19–21]. Вивчення механізмів протистояння клітин аноїкісу і способів перешкодження таким процесам значною мірою полегшить боротьбу з міграцією пухлинних клітин і з утворенням метастазів.

Піроптоз – запрограмований прозапальний вид загибелі лейкоцитів, насамперед моноцитів і макрофагів, який активується протеазою каспазою-1, або іншими каспазами [22–24]. Відомо, що піроптозу ініціюється при попаданні в цитоплазму агентів бактеріального походження, наприклад, флагеліну. TLRs – білкові рецептори до антигенів, які мають більше ніж 20 підродин (NOD1, NOD2, NLRP1, NLRP2, NLRP3, NLRC4 тощо). При зв'язуванні з ними виробляються прозапальні цитокіни: фактор некрозу пухлин, інтерферони та інтерлекіни (TNF, INF α/β , ІЛ-6, -8, -12), а перш за все ІЛ-1 β , -18 [25–27]. Механізми, що лежать в основі активації інфламасоми, складні і потребують уточнення, проте нині вже відомо, що NLRP1, NLRP2, NLRP3, NLRC4 беруть участь у формуванні білкових комплексів – інфламасом, які в свою чергу активують каспазу-1, котра буде збиратися в активну форму з двох гетеродимерів. Під впливом каспази-1 утворюються пори (розще-

пленням інгібітора білка GSDMD), чий фрагмент GSDMD-N вбудовується в мембрану з формуванням перфорацій у плазматичній мембрані діаметром до 10–14 нм, які призводять до осмотичного набухання клітини і лізису [28–30]. Також відбувається фрагментація ДНК активованими ендонуклеазами. Цитокини, що вивільняються з клітини, яка гине, активують макрофаги, Т-лімфоцити, НК-клітини [31, 32]. Так, клітина, яка гине стає, фактором мобілізації нових лейкоцитів, необхідних для ефективної боротьби з інфекційним агентом.

Партанатос – вид клітинної загибелі, який залежить від ферменту PARP-1 (Poly (ADP-ribose) polymerase) і не піддається інгібуванню антиапоптотичними агентами, наприклад IAPs (Inhibitors of apoptosis proteins) [33, 34]. Вважають, що ініціація партанатосу пов'язана з будь-яким пошкодженням ДНК [35]. Одним з варіантів називають активацію рецептора NMDA (N-methyl-D-aspartate). Він знаходиться в безпосередньому контакті з малоселективним катіонним каналом, і його активація призводить до відкриття каналу. У зв'язку з цим у цитоплазмі збільшується концентрація Na^+ і Ca^{2+} , що активує фермент – нейрональну синтазу оксиду азоту, який бере участь в утворенні пероксинітриду (ONOO-) як в центральній, так і в периферичній нервовій системі [35, 36]. Надмірний синтез пероксинітриду викликає розриви ДНК і активацію ферменту PARP-1, що призводить до утворення PAR-полімеру (Poly-ADP-ribose), а це ускладнює перебіг біохімічних процесів у клітині [37, 38]. Важливо відзначити, що для активації ферменту PARP-1 потрібно NAD^+ , який так само бере участь у енергозабезпеченні клітини (гліколіз, цикл Кребса). Його використання призводить до виснаження ресурсів клітини і тим самим сприяє загибелі. Полімер PAR, який в основному утворюється в ядрі, здатний переміщатися в цитозоль, а потім і в мітохондрії, де зв'язується з апоптозініціюючим фактором (AIF) і сприяє його транслокації в ядро. Фактор, потрапляючи в

ядро, викликає конденсацію хроматину і активує ендонуклеази, які також беруть участь у фрагментації ДНК, таким чином настає клітинна загибель [39, 40]. Партанатос як варіант програмованої клітинної загибелі, ініційованої гіперактивациєю PARP-1, котра реалізується у вигляді енергетичної катастрофи, пов'язаної з пошкодженням ДНК, вдалося виявити при таких станах, як гіпоксія, оксидативний стрес, запалення, гіпоглікемія.

Мітоптоз – форма загибелі мітохондрій, яка може спричинити і смерть всієї клітини через апоптоз (внутрішній шлях внаслідок масованого вивільнення мітохондріальних субстратів) [41, 42]. Вважається, що мітоптоз – це механізм утилізації мітохондрій, в яких продукція активних форм кисню перевищила фізіологічний рівень.

Клітинна загибель, залежна від лізосом – виділений номенклатурним комітетом підвид клітинної загибелі, що відрізняється біохімічним каскадом від аутофагії і реалізується в зв'язку з підвищенням проникності лізосомальних мембран, виходом катепсинів у цитоплазму і ушкодження органел [1]. Фактори підвищення проникності лізосомальної мембрани не ідентифіковані належним чином. Проте вже зрозуміло, що істотну роль у цьому процесі відіграють активні форми кисню. Вивчається низка інших агентів, здатних пошкодити плазмалему. Процес лізосомальної загибелі описаний, зокрема, при фізіологічній атрофії статевих залоз [43, 44], нейродегенерації [43, 45] та інших процесах. Недавно було показано, що лізосоми беруть участь також у багатьох клітинних процесах, включаючи метаболізм, відновлення мембран і загибель клітин.

Некроз – форма запрограмованої клітинної загибелі, розвивається у відповідь на сильний окисний стрес і цитозольне перевантаження Ca^{2+} , морфологічно виявляється ознаками гідропічної дистрофії з подальшим некрозом. Розвиток цих змін пов'язаний з порушенням функціонування протеїнового комплексу, що забезпечує проникність

внутрішньої і зовнішньої мітохондріальних мембран – «permeability transition pore complex» (PTPC), зокрема, циклофіліном D. Не виключено, що це не єдиний білок, який одночасно впливає на проникність мембрани і здатний викликати загибель клітини. Серед причин, що порушують роботу комплексу проникності пори виділяють: вплив про- і антиапоптотичних білків сімейства Bcl2 (BAX, BAK, BID, Bcl2, Bcl XL); білок DRP1, що підвищує проникність у відповідь на хронічну β-адренергічну стимуляцію; p53 при його фізичній взаємодії з CypD [1]. Некроз, раніше відомий як нерегульована форма загибелі клітин, тепер визнано високорегульованим процесом. Запрограмований некроз в основному відноситься до некроптозу, піроптозу, фероптозу та некрозу, залежного від мітохондріальної проникності (MPT). Серед них значення некроптозу та MPT-залежного некрозу в патогенезі захворювань серця, головним чином включаючи інфаркт міокарда, ішемію/реперфузію та серцеву недостатність, зараз добре визначено [46]. Залучення некрозу в патоморфогенез захворювань поки показано на кількох моделях, зокрема – ішемічного інсульту у мишей. Його значення для людини продовжують вивчати.

Некроптоз – вид клітинної загибелі, що проходить з морфологічними проявами аналогічними некрозу, але при цьому індукований зовнішніми або внутрішніми щодо клітини причинами за посередництвом «рецепторів смерті», а також TLR (Toll-like receptor) і деяких інших. Індукція некроптозу вивчена більш детально на основі взаємодії специфічного ліганду з TNFR1. TNF, взаємодіючи з рецептором, запускає утворення першого комплексу білків, що включає TNFR-асоційований домен загибелі, білок клітинного інгібітора апоптозу (Cellular Inhibitor of apoptosis protein 1, CIAP), CYLD, білок RIP1 (Ribosome inactivating proteins) [47–49]. Далі, як вважають, процес може реалізуватися двома шляхами. Перший шлях включає в себе деубіквінізування RIP1 за

допомогою CYLD і утворення комплексу Іа (RIP1, FADD (Fas-associated protein with death domain), каспаза-8). Потім при відсутності активізації інгібіторів, наприклад, zVAD, запускається апоптоз [50, 51]. Другий шлях полягає в поліубіквінізуванні RIP1 за допомогою білка CIAP, що призводить до активації ядерного чинника NF-κB і утворення комплексу Іб (MLKL, RIP3, RIP1, FADD, каспаза-8). Це можливо тільки при дезактивації Nec-1 (інгібітор RIP1). Далі відзначено зниження вмісту zVAD, що дає змогу утворитися некросоми – комплексу білків (MLKL, RIP3), котрі нагадують мікрофіламенти. Вважають, що некросома бере участь у дихальному вибуху в мітохондріях, генерації активних форм кисню, збільшення проникності лізосом для ферментів, що необоротно пошкоджує клітинні органели і приводить її до загибелі [52, 53]. І в недалекому майбутньому, якщо вдасться детально розібрати механізми поротворення білками MLKL, то прогнозується створення таких лікувальних препаратів, які блокували б процес некроптозу, що супроводжує багато хвороб, безпосередньо пов'язаних із запаленням [54, 55].

Нетоз – вид клітинної загибелі, описаний для нейтрофілів, а також еозинофілів, мастоцитів і базофілів, особливістю якого є викид неконденсованого хроматину, пов'язаного з гістоновими білками і внутрішньоклітинними гранулами з утворенням «нейтрофільних пасток» (сам термін – це похідне від скорочення «нейтрофільні позаклітинні пастки» – neutrophil extracellular traps, NET). NET відкриті при вивченні механізмів захисних функцій нейтрофілів у вогнищі запалення у випадках дизентерії та апендициту, надалі список станів, при яких виявлено нетоз, істотно розширився [56–58]. Послідовність подій, що призводять до нетозу, запускається під впливом двох факторів: патологічного (інфекційного) агента або аутоантигенів при посередництві TLR. Першим етапом є активація нейтрофіла зв'язуванням тригерного агента з TLR, що в свою чергу активує

ферментний комплекс NADPH-оксидази. Паралельно, стає активною протеїнкіназа С, що здійснює фосфорилування білків, тим самим беручи участь у сигнальній передачі. Цій комплекс запускає «дихальний вибух» – процес утворення активних форм кисню. Вони, в свою чергу, індуюють набір ферментів (PAD-4), завдяки яким у ядрі аргінін перетворюється на цитрулін, що призводить до деконденсації хроматину. Перинкулеарний простір нейтрофілів розширюється, ядерна мембрана руйнується, вміст ядра виходить у цитозоль. Далі вони розчиняються і гістони, і антимікробні білки (нейтрофільна еластаза, катепсин G, мієлопероксидаза, лактоферин тощо) розподіляються всередині клітини. Наступний етап – екструзія вмісту цитоплазми. У дезінтеграції і розриві клітинної мембрани беруть участь серин-треонінові протеїнкінази. Вважається, що вихід вмісту клітини відбувається внаслідок підвищення осмотичного тиску через швидке надходження води та розриви в мембрані. Завдяки цьому неконденсований хроматин з вбудованими в нього білками вибухово викидається з клітини назовні, сама клітина гине. Компоненти, що вийшли в міжклітинний простір, утворюють своєрідну сітку для бактерій, котра складається з неконденсованого хроматину, гістонів, протимікробних білків [1]. Бактерії, що потрапили в NET, затримуються і гинуть під дією пептидів, які містяться в гранулах нейтрофілів [59, 60]. Встановлено, що не завжди формування позаклітинних пасток нейтрофілами і еозинофілами закінчується їх загибеллю, зокрема, при утворенні мереж з мітохондріальної ДНК (не містять гістонових білків) життєздатність лейкоцитів зберігається [61, 62]. Такий механізм позаклітинної бактеріоцидності, що лежить в основі нефагоцитарного типу тканинної резистентності, відіграє важливу роль у демаркації патологічного вогнища і знищення грампозитивних та грамнегативних бактерій, мікобактерій, грибів і паразитів-еукаріотів. Ефективність NET щодо вірусів активно вив-

чається [63–65]. Встановлено, що нездатність клітин формувати NET призводить до сепсису та інших інфекційних ускладнень, що, зокрема, характерно, для новонароджених, які мають порівняно з дорослими підвищену чутливість до інфекційних захворювань, що викликаються умовно-патогенною мікрофлорою [66, 67]. Відомо, що при порушенні регуляції формування та видалення NET утворюються аутоантитіла до ДНК, гістонів, еластази і інших білків нейтрофілів крові [68, 69]. Роль нетозу як окремої групи клітинної загибелі продовжують активно вивчати.

Фероптоз – вид клітинної загибелі, що здійснюється за допомогою Fe-залежною генерації активних форм кисню і може бути інгібована хелаторами заліза і ліпофільними антиоксидантами, відкрито і описано в 2016 р. [1, 70]. Показано, що індукторами фероптозу можуть бути малі молекули (ерастин) [71, 72]. Один із встановлених молекулярних механізмів пов'язаний з тим, що при впливі еластину знижується робота цистеїн-глутаматного антипортера, яка обмінює позаклітинний L-цистеїн на внутрішньоклітинний L-глутамат. І в результаті цього вміст внутрішньоклітинного цистеїну різко знижується, що викликає дефіцит глутатіону, синтезованого з цистеїну. Виснаження запасу глутатіону призводить до загибелі клітини, що було показано в тому числі при експериментальному нокауті гена глутатіонпероксидази [73, 74]. Так, морфологічно для фероптозу характерно зменшення числа мітохондрій у клітині, ущільнення та руйнування їх крист і розрив зовнішньої мембрани.

Апоптоз – регульований процес запрограмованої клітинної загибелі, в результаті якого клітина фрагментується на окремі апоптотичні тільця, обмежені плазмолемою. Апоптотичні тільця фагоцитуються макрофагами або сусідніми клітинами без розвитку запальної реакції. З моменту відкриття цього виду клітинної загибелі (праці Дж.Керра, Е.Уайлі і А.Керрі в 1972 р.), кількість досліджень на цю тему збільшення в рази і продовжує зро-

статі. Виділяють два шляхи розвитку апоптозу: зовнішній – через поверхневі рецептори клітинної загибелі та внутрішній – через ланцюг мітохондріальних реакцій [75, 76]. Апоптоз запускається внутрішньоклітинними чинниками: ушкодженням ДНК, впливом активних форм кисню, цитозольним перевантаженням Ca^{2+} тощо. Згадані фактори, перш за все, впливають на мітохондрії, а точніше на їх мембрани: порушується їх цілісність або відкриваються високо проникні іонні канали (в зв'язку з гіперекспресією Bcl2). І залежно від того, які білки є основними ефекторами в розвитку наступного каскаду подій, розрізняють каспазозалежний і каспазnezалежний шлях внутрішнього апоптозу [77, 78]. Білки каспазnezалежного шляху – це AIF (Apoptosis inducing factor), EndoG (endonuclease G) і HtrA2. Перші два потрапляють безпосередньо в ядро, в результаті чого відбувається конденсація хроматину та фрагментація ДНК. Білок HtrA2 руйнує певні структури клітини, зокрема фрагменти цитоскелета [79, 80]. Крім рецепторопосередкованого і мітохондріального шляхів індукції апоптозу є і інші індуктори його розвитку. Зокрема, цитотоксичні Т-лімфоцити, елімінуючи пошкоджені клітини, секретують білки перфорини, які вбудовуються в мембрану. Через канали, утворені ними, в клітину надходять серинові протеази, що запускають програму апоптозу [81]. Концепція усунення запалення, а не протидії йому, привертала увагу вчених останні кілька років. Відновлення гомеостазу тканин і клітин, а також встановлення адаптивного імунітету після запальних процесів є ключовими подіями вирішення. Нейтрофіли та макрофаги добре описані як стимулятори розщеплення, але роль Т-клітин недостатньо досліджена. Також широко відомо, що сфінголіпіди та їхній дисбаланс впливають на плінність мембран і клітинні сигнальні шляхи, що призводить до захворювань, таких як запальні захворювання кишечника, атеросклероз, діабет [82]. Так, зруйновані органели ущільнюються і фор-

мують апоптотичні тільця, які надалі фагоцитуються.

Аутофагія – вид клітинної загибелі, при якому відбувається деградація органел і цитоплазматичного матеріалу клітини, що здійснюється за участю внутрішньоклітинних мембранних структур, через активацію аутофагосом і активного функціонування лізосом. Причиною запуску аутофагічної загибелі клітин, як вважають, можуть бути різного виду клітинні «стреси», такі як: пошкодження ДНК, цитозольні перевантаження кальцієм, іонізуюче випромінювання, дія активних форм кисню тощо. Розрізняють три форми аутофагії: макроаутофагія, мікроаутофагія і шаперонопосередкована аутофагія [83, 84]. Активні форми кисню та азоту змінюють клітинні реакції за допомогою різноманітних механізмів, які зараз визначаються. При низьких дозах вони є сигнальними молекулами, а при високих – пошкоджують органели, зокрема мітохондрії. Окисне пошкодження та пов'язана з ним мітохондріальна дисфункція можуть призвести до виснаження енергії, накопичення цитотоксичних медіаторів і загибелі клітин. Тому оцінка взаємодії адаптації до стресу та загибелі клітин є важливим для розуміння окисно-відновної біології та патогенезу захворювання. Виявили, що одним з головних датчиків окисно-відновної передачі сигналу при цьому перемиканні клітинних реакцій є аутофагія. Аутофагічна діяльність опосередкована складним молекулярним механізмом, що включає понад 30 білків Atg (пов'язаних з AuTophagy) і 50 лізосомальних гідролаз. Аутофагосоми утворюють мембранні структури, секвеструють пошкоджені, окиснені або дисфункціональні внутрішньоклітинні компоненти та органели і направляють їх до лізосом для деградації. Аутофагія – це клітинний процес, який сприяє підтримці клітинного гомеостазу через активацію певного шляху, забезпечуючи необхідні фактори в стресових і фізіологічних ситуаціях. Цей шлях є фундаментальною

передумовою для початкової фази диференціювання, яка сприяє живленню клітин енергією та факторами, необхідними для диференціації [85, 86]. Лізосомальні пептидази являють собою гідролітичні ферменти, здатні перетравлювати відпрацьовані білки, які потрапляють у лізосоми через ендоцитоз та аутофагію. Крім внутрішньоклітинного катаболізму білків, вони відіграють більш специфічну роль у кількох інших клітинних процесах і патологіях або всередині лізосом, після секреції в клітинну цитоплазму, або позаклітинний простір, або з плазматичною мембраною. При раку лізосомальні пептидази, як правило, пов'язані з прогресуванням захворювання, оскільки відіграють важливу роль у процесах, які призводять до змін морфології клітин, передачі сигналів, міграції та інвазії і нарешті, до метастазування. Однак вони також можуть посилювати механізми регресії раку, такі як апоптоз пухлинних клітин або протипухлинні імунні відповіді. Лізосомальні пептидази були ідентифіковані як характерні ознаки старіння та нейродегенерації, які беруть участь в окисному стресі, мітохондріальній дисфункції, аномальній міжклітинній комунікації та відкладенні білкових агрегатів у нейрональних клітинах. Крім того, дефіцит лізосомальних пептидаз може призвести до інших патологічних станів [87]. Нині терапевтичне націлювання на аутофагію є багатообіцяючим підходом до лікування запалення [88]. Аутофагія є еволюційно давнім механізмом, який забезпечує лізосомну деградацію старих або надлишкових цитоплазматичних утворень. Більшість клітин еукаріотів, включаючи нейрони, покладаються на кваліфіковані аутофагічні реакції для підтримки гомеостазу у відповідь на стрес. Відповідно, аутофагія опосередковує нейропротекторні ефекти після деяких форм гострого пошкодження мозку, включаючи інтоксикацію метамфетаміном, травму спинного мозку та субарахноїдальний крововилив. Однак за деяких інших обставин аутофагічний ме-

ханізм прискорює особливу форму загибелі клітин (відому як аутоз), яка сприяє етіології інших типів гострого ураження мозку, наприклад неонатальної асфіксії [89], за певних патофізіологічних параметрів молекулярний механізм аутофагії етіологічно призводить до загибелі клітин [90]. Слід зазначити, що залежна від аутофагії загибель клітин сприяє патогенезу деяких захворювань людини [91]. Номенклатурний комітет (2018) закликає з обережністю використовувати цей термін у контексті клітинної загибелі, ймовірно, це допустимо тільки в тих випадках, коли мова не йде про компенсаторно-адаптаційні зміни в клітині у відповідь на стресові фактори, а коли процес дійсно завершився загибеллю клітини [1].

ВИСНОВКИ

Загибель клітин проявляється макроскопічними, морфологічними змінами. Разом із механізмами, за допомогою яких утилізуються загиблі клітини та їх фрагменти, такі морфотипи історично використовувалися для класифікації КЗ на різні форми; цей напрям продовжує розвиватися, а нові сигнальні шляхи, які запускають клітинну загибель, активно вивчаються. КЗ відіграє важливу роль у розвитку, гомеостазі тканин, запаленні, імунитеті та багатьох патофізіологічних станах. Вона може виникнути внаслідок порушень внутрішньо- або позаклітинного мікрооточення, зокрема, через вплив активних форм кисню і пошкодження ДНК, коли такі порушення занадто інтенсивні або тривалі для адаптаційних реакцій, щоб впоратися зі стресом і відновити клітинний гомеостаз. З одного боку, КЗ стає етіологічною детермінантою при захворюваннях, пов'язаних із необоротною втратою постмітотичних тканин (наприклад, інфаркт міокарда, нейродегенерація). З іншого, дефекти в сигнальних каскадах, які запускають КЗ, пов'язані з патологіями, що характеризуються неконтрольованим розширенням або накопиченням клітин (наприклад,

деякі аутоімунні захворювання, рак). Таким чином, КЗ визначається нами як перспективна терапевтична мішень.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of co-authors of the article.

V. Velykyi, T. Voznesenska

TYPES OF CELL DEATH THAT OCCURRED DUE TO THE INFLUENCE OF ACTIVE FORMS OF OXYGEN AND DAMAGE TO DNA

Bogomoletz Institute of Physiology, National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv; e-mail:voz@biph.kiev.ua

The purpose of the review was to find and analyze the literature on such types of cell death, which are realized due to DNA damage, namely, mitotic catastrophe; anoikis; pyroptosis; parthanatos and due to the influence of active forms of oxygen, namely mitoptosis; lysosome-dependent cell death; necrosis associated with increased mitochondrial permeability; necroptosis; netosis; ferroptosis. Apoptosis and autophagy, which are realized both due to the influence of reactive oxygen species and DNA damage, are considered separately. Cell death plays an important role in development, tissue homeostasis, inflammation, immunity, and many pathophysiological conditions. On the one hand, it becomes an etiological determinant in diseases associated with the irreversible loss of postmitotic tissues (for example, myocardial infarction, neurodegeneration). On the other hand, defects in the signaling cascades that trigger cell death are associated with pathologies characterized by uncontrolled expansion or accumulation of cells (eg, some autoimmune diseases, cancer). Therefore, cell death can be defined as a promising therapeutic target.

Key words: cell death; DNA damage; reactive oxygen species.

REFERENCES

1. Galluzzi L, Vitale I, et al. Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death. *Cell Death Differentiat*. 2018; 25:486-541.
2. Tang D, Kang R, Berghe TV, Vandenabeele P, Kroemer G. The molecular machinery of regulated cell death. *Cell Res*. 2019; 29(5):347-64.
3. Woo Y, Lee HJ, Jung YM, Jung YJ. Regulated necrotic cell death in alternative tumor therapeutic strategies. *Cells*. 2020; 9(12):2709.
4. Santagostino SF, Assenmacher ChA, Tarrant JC, Adedeji

- AO, Radaelli E. Mechanisms of regulated cell death. *Current Perspect Vet Pathol*. 2021; 58(4):596-623.
5. Peng F, Liao M, Qin R, Zhu Sh, Peng Ch, Fu L, et al. Regulated cell death (RCD) in cancer: key pathways and targeted therapies. *Signal Transduct Target Ther*. 2022; 7(1):286.
6. Martens MD, Karch J, Gordon JW. The molecular mosaic of regulated cell death in the cardiovascular system. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2022; 1868(1):166297.
7. Qin R, You FM, Zhao Q, et al. Naturally derived indole alkaloids targeting regulated cell death (RCD) for cancer therapy: from molecular mechanisms to potential therapeutic targets. *J Hematol Oncol*. 2022;133:13045-50.
8. Suematsu T, Li Y, Kojima H, Nakajima K, Oshimura M, Inoue T. Deacetylation of the mitotic checkpoint protein BubR1 at lysine 250 by SIRT2 and subsequent effects on BubR1 degradation during the prometaphase/anaphase transition. *Biochem Biophys Res Commun*. 2014; 453(3):588-94.
9. Yi F, Zhang Y, Wang Z, Wang Z, Li Z, Zhou T, et al. The deacetylation-phosphorylation regulation of SIRT2-SMC1A axis as a mechanism of antimitotic catastrophe in early tumorigenesis. *Sci Adv*. 2021;7(9): 5518.
10. Zhivotovsky B, Kroemer G. Apoptosis and genomic instability. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2004; 5(9):752-62.
11. Luo ML, Li J, Shen L, Chu J, Guo Q, Liang G, et al. The role of APAL/ST8SIA6-AS1 lncRNA in PLK1 activation and mitotic catastrophe of tumor cells. *J Natl Cancer Inst*. 2020; 112(4):356-68.
12. Khing TM, Choi WS, Kim DM, Po WW, Thein W, Shin CY, et al. The effect of paclitaxel on apoptosis, autophagy and mitotic catastrophe in AGS cells. *Sci Rep*. 2021;11(1):23490.
13. Frisch S M, Francis H. Disruption of epithelial cell-matrix interactions induces apoptosis. *J Cell Biol*. 1994;124(4):619-26.
14. Taddei ML, Giannoni E, Fiaschi T, Chiarugi P. Anoikis: an emerging hallmark in health and diseases. *J Pathol*. 2012; 226(2):380-93.
15. Paoli P, Giannoni E, Chiarugi P. Anoikis molecular pathways and its role in cancer progression. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1833(12):3481-98.
16. Wang J, Luo Z, Lin L, Sui X, Yu L, Xu C, et al. Anoikis-associated lung cancer metastasis: Mechanisms and therapies. *Cancers (Basel)*. 2022; 14(19):4791.
17. Gilmore AP. Anoikis. *Cell Death Differ*. 2005;12(2):1473-7.
18. Cai Zh, Zhou F. A novel Anoikis and immune-related genes marked prognostic signature for colorectal cancer. *Medicine (Baltimore)*. 2022; 101(46):31127.
19. Khwaja A, Rodriguez-Viciana P, Wennström S, Warne PH, Downward J. Matrix adhesion and Ras transformation both activate a phosphoinositide 3-OH kinase and protein kinase B/Akt cellular survival pathway. *EMBO J*. 1997; 16(10):2783-93.
20. Krasilnikov MA. Phosphatidylinositol-3 kinase dependent

- pathways: the role in control of cell growth, survival, and malignant transformation. *Biochemistry*. 2000; 65(1):59-67.
21. Kim DH, Bang EJ, Ha S, Jung HJ, Choi YJ, Yu BP, et al. Organ-differential roles of Akt/FoxOs axis as a key metabolic modulator during aging. *Aging Dis*. 2021; 12(7):1713-28.
 22. Shi J, Gao W, Shao F. Pyroptosis: Gasdermin-mediated programmed necrotic cell death. *Trends Biochem Sci*. 2017; 42(4):245-54.
 23. Ruan J, Wang S, Wang J. Mechanism and regulation of pyroptosis-mediated in cancer cell death. *Chem Biol Interact*. 2020. 25; 323:109052.
 24. Wu H, Qian D, Bai X, Sun S. Targeted pyroptosis is a potential therapeutic strategy for cancer. *J Oncol*. 2022; 24:2515525.
 25. Rolls A, Shechter R, London A, Ziv Y, Ronen A, Levy R, et al. Toll-like receptors modulate adult hippocampal neurogenesis. *Nat Cell Biol*. 2007; 9(9):1081-8.
 26. Sakai S, Shichita T. Role of alarmins in poststroke inflammation and neuronal repair. *Semin Immunopathol*. 2022;26:961-5.
 27. Magna M, Pisetsky DS. The alarmin properties of DNA and DNA-associated nuclear proteins. *Clin Ther*. 2016; 38(5):1029-41.
 28. Bergsbaken T, Fink SL, Cookson BT. Pyroptosis: host cell death and inflammation. *Nat Rev Microbiol*. 2009; 7(2):99-109.
 29. Sharif H, Wang L, Wang WL, Magupalli VG, Andreeva L, Qiao Q, et al. Structural mechanism for NEK7-licensed activation of NLRP3 inflammasome. *Nature*. 2019; 570(7761):338-43.
 30. Zheng M, Kanneganti TD. The regulation of the ZBP1-NLRP3 inflammasome and its implications in pyroptosis, apoptosis, and necroptosis (PANoptosis). *Immunol Rev*. 2020; 297(1):26-38.
 31. Fahmi T, Wang X, Zhdanov DD, Islam I, Apostolov EO, Savenka AV, et al. DNase I induces other endonucleases in kidney tubular epithelial cells by its DNA-degrading activity. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(22):8665.
 32. Kulbay M, Bernier-Parker N, Bernier J. The role of the DFF40/CAD endonuclease in genomic stability. *Apoptosis*. 2021; 26(1-2):9-23.
 33. Fatokun AA, Dawson VL, Dawson TM. Parthanatos: mitochondrial-linked mechanisms and therapeutic opportunities. *Br J Pharmacol*. 2014; 171(8):2000-16.
 34. Zheng D, Liu J, Piao H, Zhu Z, Wei R, Liu K. ROS-triggered endothelial cell death mechanisms: Focus on pyroptosis, parthanatos, and ferroptosis. *Front Immunol*. 2022;13:1039241.
 35. Andrabi SA, Dawson TM, Dawson VL. Mitochondrial and nuclear cross talk in cell death: parthanatos. *Ann NY Acad Sci*. 2008;1147:233-41.
 36. Najdawi ZR, Abu-Asab MS. An ultrastructural perspective on cell death. *Jordan Med J*. 2022; 56(1):10.35516.
 37. Wang Y, Luo W, Wang Y. PARP-1 and its associated nucleases in DNA damage response. *DNA Repair (Amst)*. 2019; 81:102651.
 38. Sefer A, Kallis E, Eilert T, Röcker C, Kolesnikova O, Neuhaus D, Eustermann S, Michaelis J. Structural dynamics of DNA strand break sensing by PARP-1 at a single-molecule level. *Nat Commun*. 2022; 13(1):6569.
 39. Wang Y, Dawson VL, Dawson TM. Poly(ADP-ribose) signals to mitochondrial AIF: a key event in parthanatos. *Exp Neurol*. 2009; 218(2):193-202.
 40. Li X, Zhang Z, Fan B, Li Y, Song D, Li GY. PARP-1 is a potential marker of retinal photooxidation and a key signal regulator in retinal light injury. *Oxid Med Cell Long*. 2022;10: 6881322.
 41. Jangamreddy JR, Los MJ. Mitoptosis, a novel mitochondrial death mechanism leading predominantly to activation of autophagy. *Hepat Mon*. 2012;12(8):6159.
 42. Chakraborty A, Li Y, Zhang C, Li Y, LeMaire SA, Shen YH. Programmed cell death in aortic aneurysm and dissection: A potential therapeutic target. *J Mol Cell Cardiol*. 2022;163:67-80.
 43. Gómez-Sintes R, Ledesma MD, Boya P. Lysosomal cell death mechanisms in aging. *Ageing Res Rev*. 2016; 32:150-68.
 44. Dutta RK, Lee JN, Maharjan Y, Park Ch, Choe SK, Ho YS, et al. Catalase-deficient mice induce aging faster through lysosomal dysfunction. *Cell Commun Signal*. 2022; 20(1):192.
 45. Serrano-Puebla A, Boya P. Lysosomal membrane permeabilization in cell death: new evidence and implications for health and disease. *Ann NY Acad Sci*. 2016; 1371(1):30-44.
 46. Zhu H, Sun A. Programmed necrosis in heart disease: Molecular mechanisms and clinical implications. *J Mol Cell Cardiol*. 2018;116:125-34.
 47. Teng X, Degtrev A, Jagtap P, Xing X, Choi S, Denu R, et al. Structure-activity relationship study of novel necroptosis inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett*. 2005;15(22):5039-44.
 48. Ying L, Benjanuwattra J, Chattipakorn SC, Chattipakorn N. The role of RIPK3-regulated cell death pathways and necroptosis in the pathogenesis of cardiac ischemia-reperfusion injury. *Acta Physiol (Oxf)*. 2021; 231(2):13541.
 49. Hua Y, Qian J, Cao J, Wang X, Zhang W, Zhang J. Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II Regulation by Inhibitor of receptor interacting protein kinase 3 alleviates necroptosis in glycation end products-induced cardiomyocytes injury. *Int J Mol Sci*. 2022; 23(13):6988.
 50. Kaczmarek A, Vandenabeele P, Krysko DV. Necroptosis: the release of damage-associated molecular patterns and its physiological relevance. *Immunity*. 2013;38(2):209-23.
 51. Linkermann A, Green DR. Necroptosis. *N Engl J Med*. 2014;370(5):455-65.
 52. Fulda S. The mechanism of necroptosis in normal and cancer cells. *Cancer Biol Ther*. 2013;14(11):999-1004.
 53. Chaouhan HS, Vinod C, Mahapatra N, Yu SH, Wang IK, Chen KB, et al. Necroptosis: A pathogenic negotiator in human diseases. *Int J Mol Sci*. 2022; 23(21):12714.

54. Chen X, He WT, Hu L, Li J, Fang Y, Wang X, et al. Pyroptosis is driven by non-selective gasdermin-D pore and its morphology is different from MLKL channel-mediated necroptosis. *Cell Res.* 2016; 26(9):1007-20.
55. Shi CS, Kehrl JH. Bcl-2 regulates pyroptosis and necroptosis by targeting BH3-like domains in GSDMD and MLKL. *Cell Death Discov.* 2019; 9(5):151.
56. Brinkmann V, Reichard U, Goosmann Ch, Fauler B, Uhlemann Y, Weiss DS, et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science.* 2004; 303(5663):1532-5.
57. Barczyk M, Carracedo S, Gullberg D. Integrins. *Cell Tissue Res.* 2010; 339(1):269-80.
58. Zeltz C, Gullberg D. The integrin-collagen connection - a glue for tissue repair? *J Cell Sci.* 2016; 129(4):653-64.
59. Weinrauch Y, Drujan D, Shapiro SD, Weiss J, Zychlinsky A. Neutrophil elastase targets virulence factors of enterobacteria. *Nature.* 2002; 417(6884):91-4.
60. Liu Y, Yan P, Bin Y, Qin X, Wu Z. Neutrophil extracellular traps and complications of liver transplantation. *Front Immunol.* 2022; 13:1054753.
61. Gabriel Ch, McMaster WR, Girard D, Descoteaux A. *Leishmania donovani* promastigotes evade the antimicrobial activity of neutrophil extracellular traps. *J Immunol.* 2010; 185(7):4319-27.
62. Liang Ch, Lian N, Li M. The emerging role of neutrophil extracellular traps in fungal infection. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022; 12:900895.
63. Köckritz-Blickwede MK, Goldmann O, Thulin P, et al. Phagocytosis-independent antimicrobial activity of mast cells by means of extracellular traps formation. *Blood.* 2008; 111(6):3070-80.
64. von Köckritz-Blickwede M, Nizet V. Innate immunity turned inside-out: antimicrobial defense by phagocyte extracellular traps. *J Mol Med (Berl).* 2009; 87(8):775-83.
65. Möllerherm H, von Köckritz-Blickwede M, Branitzki-Heinemann K. Antimicrobial activity of mast cells: Role and relevance of extracellular DNA. *Traps Front Immunol.* 2016; 7:265.
66. Yost ChC, Cody MJ, Harris ES, Thornton NL, McInturff AM, Martinez ML, et al. Impaired neutrophil extracellular trap (NET) formation: a novel innate immune deficiency of human neonates. *Blood.* 2009; 113(25):6419-27.
67. Beudeker CR, Vijlbrief DC, van Montfrans JM, Rooijackers SHM, van der Flier M. Neonatal sepsis and transient immunodeficiency: Potential for novel immunoglobulin therapies? *Front Immunol.* 2022; 13:1016877.
68. Hakkim A, Fürnrohr BG, Amann K, Laube B, Abed UA, Brinkmann V, et al. Impairment of neutrophil extracellular trap degradation is associated with lupus nephritis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010; 107(21):9813-8.
69. Zhang Y, Li Y, Sun N, Tang H, Ye J, Liu Y, et al. NETosis is critical in patients with severe community-acquired pneumonia. *Front Immunol.* 2022; 13:1051140.
70. Chen GH, Song ChCh, Pantopoulos K, Wei XL, Zheng H, Luo Z. Mitochondrial oxidative stress mediated Fe-induced ferroptosis via the NRF2-ARE pathway. *Free Radic Biol Med.* 2022; 180:95-107.
71. Zhao Y, Li Y, Zhang R, Wang F, Wang T, Jiao Y. The role of erastin in ferroptosis and its prospects in cancer therapy. *Onco Targets Ther.* 2020; 13:5429-41.
72. Liu Nan, Lin Xiaoli, Huang Chengying. Activation of the reverse transsulfuration pathway through NRF2/CBS confers erastin-induced ferroptosis resistance. *Br J Cancer.* 2020; 122(2):279-92.
73. Angeli JPF, Schneider M, Proneth B, Tyurina YY, Tyurin VA, Hammond VJ, et al. Inactivation of the ferroptosis regulator Gpx4 triggers acute renal failure in mice. *Nat Cell Biol.* 2014; 16(12):1180-91.
74. Li S, Wang R, Wang Y, Liu Y, Qiao Y, Li P, et al. Ferroptosis: A new insight for treatment of acute kidney injury. *Front Pharmacol.* 2022; 13:1065867.
75. Vaux DL. Apoptosis timeline. *Cell Death Differ.* 2002; 9(4):349-54.
76. Gudipaty SA, Conner CM, Rosenblatt J, Montell DJ. Unconventional ways to live and die: Cell death and survival in development, homeostasis, and disease. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2018; 34:311-32.
77. Redondo M, Fúnez R, Esteban F. Apoptosis in the development and treatment of laryngeal cancer: Role of p53, Bcl-2 and clusterin. *Apoptosis in carcinogenesis and chemotherapy.* Springer, Dordrecht. 2020; 10:9597-9.
78. Chaudhry GS, Akim AM, Sung YY, Sifzizul TMT. Cancer and apoptosis: The apoptotic activity of plant and marine natural products and their potential as targeted cancer therapeutics. *Front Pharmacol.* 2022; 13: 842376.
79. Sheshachalam A, Srivastava N, Mitchell T, Lacy P, Eitzen G. Granule protein processing and regulated secretion in neutrophils. *Front Immunol.* 2014; 5:448.
80. Maskarinec SA, McKelvy M, Boyle K, Hotchkiss H, Duarte ME, Addison B, et al. Neutrophil functional heterogeneity is a fixed phenotype and is associated with distinct gene expression profiles. *J Leuk Biol.* 2022; 112(6):1485-95.
81. Trapani JA. Granzymes: a family of lymphocyte granule serine proteases. *Genome Biol.* 2001; 2(12): 3014.
82. Hartel JCh, Merz N, Grösch S. How sphingolipids affect T cells in the resolution of inflammation. *Front Pharmacol.* 2022; 13:1002915.
83. Kaur J, Debnath J. Autophagy at the crossroads of catabolism and anabolism. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2015; 16(8):461-72.
84. Kovaleva OV, Shitova MS, Zborovskaya IB. Autophagy: cell death or a way of survival? *Clin Oncohematol.* 2014; 7(2): 103-13.
85. Lee J, Giordano S, Zhang J. Autophagy, mitochondria and oxidative stress: cross-talk and redox signaling. *Biochem J.* 2012; 441(2):523-40.
86. Gabusi E, Lenzi E, Manferdini C, Dolzani P, Columbaro M, Saleh Y, et al. Autophagy is a crucial path in chondrogenesis of adipose-derived mesenchymal stromal cells laden in hydrogel. *Gels.* 2022; 8(12):766.
87. Kos J, Mitrović A, Nanut MP, Pišlar A. Lysosomal peptidases-intriguing roles in cancer progression and neurodegeneration. *FEBS Open Bio.* 2022; 12(4):708-38.

-
88. Mu W, Rezek V, Martin H, Carrillo MA, Tomer S, Hamid P, et al. Autophagy inducer rapamycin treatment reduces IFN-I-mediated Inflammation and improves anti-HIV-1 T cell response in vivo. JCI Insight. 2022; 7(22): 159136.
89. Galluzzi L, Pedro JM, Blomgren K, Kroemer G. Autophagy in acute brain injury. Nat Rev Neurosci. 2016; 17(8):467-84.
90. Anding AL, Baehrecke EH. Autophagy in cell life and cell death. Curr Top Dev In Vivo Biol. 2015; 114:67-91.
91. Xu T, Nicolson S, Denton D, Kumar S. Distinct requirements of Autophagy-related genes in programmed cell death. Cell Death Differ. 2015; 22(11):1792-802.

*Матеріал надійшов
до редакції 24.04.2023*