

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРОГРАММЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ НЕКРОЗА

Айвазян В.М., Долгова А.А.

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет», Казань, Россия

verochkaay@icloud.com

В последние годы интенсивно изучаются три генетически детерминированных механизма гибели клеток - апоптоз, некроптоз и пироптоз. Пироптоз и некроптоз представляют собой два пути некротической гибели клеток по контролируемой программе. В медицинском контексте, актуальность вопроса обусловлена тем, что, хотя эти программы гибели клеток могут защитить хозяина от патогенов, однако их дисрегуляция связана с различными аутоиммунными, воспалительными и нейродегенеративными состояниями. Потенциал некроптоза и пироптоза, способствующий развитию болезней, вероятно, является следствием их способности вызывать литическую гибель клеток.

Пироптоз традиционно определялся как гибель клеток, опосредованная каспазой-1, далее была выявлена каспаза-11 и ее человеческие ортологи каспазы-4 и -5, а совсем недавно и эффектор апоптоза, каспаза-3, как способные инициировать пироптоз. Реализация клеточной смерти посредством этих каспаз является результатом их способности активировать порообразующие белки семейства гасдерминов. Мишенью каспаз-1/4/5/11 является гасдермин D (GSDMD), каспазы-3 - гасдермин E (GSDME/DFNA5). Обоим этим белкам приписывается противоопухолевая активность.

Некроптоз - процесс, который не зависит от каспаз, запускается через рецепторы смерти (DR) и регулируется киназами RIPK1 и RIPK3 (рецептор-связанный белок 1/3), MLKL (псевдокиназа смешанного происхождения). Ключевым звеном в передаче сигнала некроптоза является белок MLKL, который олигомеризуясь, связывается с фосфотидилинозитол-фосфатом плазматической мембраны, вызывая ее пермеабиллизацию, в результате чего содержимое клетки выходит во внеклеточное пространство. Некроптоз часто наблюдается, когда компоненты апоптотической сигнализации DR становятся нефункциональными, например, при генетическом или химическом ингибировании белков апоптоза (cIAP1/2) и каспазы-8. Запуск некроптоза осуществляется через рецепторы ФНО, FAS, TRAIL1/2, также через эндосомальные Toll- и NOD-подобные рецепторы. Кроме рецепторов, запускать процесс могут и внутренние стимулы - повреждение ДНК, действие DIA или протеинкиназы R. Морфологически некроптоз сходен с классическим некрозом.

GENETIC PROGRAMS IN THE PATHOGENESIS OF NECROSIS

Ayvazyan Vera M., Dolgova Aysilu A.

Kazan State Medical University, Kazan, Russia; verochkaay@icloud.com

In recent years, three genetically determined mechanisms of cell death – apoptosis, necroptosis, and pyroptosis – have been intensely studied. Pyroptosis and necroptosis represent two pathways of programmed necrotic cell death. The medical relevance stems from the fact that while these cell death programs can protect the host from pathogens, their dysregulation is implicated in various autoimmune, inflammatory, and neurodegenerative diseases. The disease-promoting potential of necroptosis and pyroptosis likely arises from their ability to induce lytic cell death.

Traditionally, pyroptosis was defined as caspase-1-mediated cell death; however, caspase-11 and its human orthologs, caspases-4 and -5, and more recently, the apoptosis effector caspase-3, have also been shown to initiate pyroptosis. Cell death through these caspases results from their ability to activate pore-forming proteins of the gasdermin family. Caspases-1/4/5/11 target gasdermin D (GSDMD), while caspase-3 targets gasdermin E (GSDME/DFNA5). Both proteins are attributed with anti-tumor activity.

Necroptosis, a caspase-independent process, is initiated through death receptors (DRs) and regulated by the kinases RIPK1 and RIPK3 (receptor-interacting protein kinase 1/3), and MLKL (mixed lineage kinase domain-like pseudokinase). A key component in necroptosis signaling is MLKL, which, upon oligomerization, binds to phosphatidylinositol phosphate in the plasma membrane, causing membrane permeabilization and the release of cellular contents into the extracellular space. Necroptosis often occurs when components of the apoptotic DR signaling become non-functional, for example, through genetic or chemical inhibition of apoptosis proteins (cIAP1/2) and caspase-8. Necroptosis is triggered via TNF, FAS, TRAIL1/2 receptors, as well as through endosomal Toll-like and NOD-like receptors. In addition to receptors, internal stimuli such as DNA damage, DAI, or protein kinase R can also initiate the process. Morphologically, necroptosis resembles classical necrosis.