

ПАРАПТОЗ И ДРУГИЕ ТИПЫ НЕАПОПТОТИЧЕСКОЙ РЕГУЛИРУЕМОЙ ГИБЕЛИ КЛЕТОК

© 2024 г. М.Е. Соловьева^{*,#}, Ю.В. Шаталин^{*}, В.С. Акатов^{*}

^{*}Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН,
Институтская ул., 3, Пущино Московской области, 142290, Россия

[#]E-mail: m_solovieva@iteb.ru

Поступила в редакцию 13.03.2024 г.

После доработки 16.07.2024 г.

Принята к публикации 17.07.2024 г.

Обзор посвящен современным представлениям о параптозе, как одном из типов регулируемой клеточной гибели, в сравнении с другими типами клеточной гибели. Параптоз — это форма клеточной гибели, вызываемая стрессом эндоплазматического ретикулума, сопровождающимся накоплением в нем поврежденных или неправильно свернутых белков, обширной неаутофагической вакуолизацией цистерн эндоплазматического ретикулума и, в ряде случаев, митохондрий, с последующими повреждениями митохондрий, цитоскелета и гибелью клеток. Знание о молекулярных механизмах параптоза представляет интерес для лечения онкологических заболеваний, резистентных к апоптоз-индуцирующим агентам.

Ключевые слова: клеточная гибель, апоптоз, некроз, параптоз.

DOI: 10.31857/S0006302924040117, EDN: NGKZQR

Бурное развитие молекулярной биологии в XX веке привело к тому, что в конце его последней декады остро встал вопрос классификации форм или типов клеточной гибели, к которым относили некроз, коагуляционный некроз, аутолиз, физиологическую гибель клеток, запрограммированную гибель клеток, хроматолиз (первое название апоптоза, появившееся в 1914 г.), кариорексис, кариолизис и три механизма самоуничтожения клеток — при помощи лизосом, свободных радикалов и путем апоптоза [1]. Наличие такого списка, в котором один и тот же процесс имел несколько наименований, уже являлось показателем необходимости систематизации в этой области. По морфологическим критериям процесс клеточной гибели делился на апоптоз, как форму программируемой или регулируемой клеточной гибели, характеризующейся сморщиванием цитоплазмы, кариорексисом, фрагментацией хро-

матина, и некроз, как форму нерегулируемой клеточной гибели, для которой, напротив, было характерно цитоплазматическое набухание и отсутствие фрагментации хроматина. Накопленные факты часто не соответствовали этой упрощенной схеме и вызывали путаницу при диагностике, например, в патологоанатомических исследованиях. Многие авторы отмечали, что вторичный некроз является завершением любой формы клеточной гибели [1]. Для того чтобы систематизировать накопленные знания в этой области, Общество токсикологической патологии (STP, <https://www.toxpath.org/>) создало Комитет по номенклатуре клеточной гибели (Nomenclature Committee on Cell Death — NCCD) [2]. За прошедшее время было получено много новых данных о клеточной гибели, путях ее реализации и значении в биологии и медицине. Среди новых типов клеточной гибели отдельное место занимает параптоз, связанный с развитием стресса эндоплазматического ретикулума (ЭПР) и вакуолизацией цитоплазмы неаутофагической природы, происходящий без активации каспаз, без фрагментации хроматина, отличающийся от других известных типов гибели клеток. Параптоз вызывается целым рядом фармакологических агентов, физических факторов и природных субстанций, наблюдается при фотодинамической терапии и ряде заболеваний. Параптоз активирует Т-клеточный

Сокращения: NCCD — Комитет по номенклатуре клеточной гибели, ЭПР — эндоплазматический ретикулум, PCD — программируемая гибель клеток, RCD — регулируемая гибель клеток, MPT — переход проницаемости митохондриальной мембраны, DAMP — молекулярный фрагмент (паттерн), ассоциированный с повреждениями, UPR — unfolded protein response (ответ на неверно собранные белки), LDCD — лизосомо-зависимая гибель клеток, АФК — активные формы кислорода, ERAD — endoplasmic reticulum-associated protein degradation (деградация белков, зависящая от эндоплазматического ретикулума).

иммунитет и может реализоваться в случаях развития лекарственной устойчивости к апоптоз-индуцирующим агентам [3–14]. Данный обзор посвящен обсуждению параптоза как одного из путей регулируемой клеточной гибели.

ЭВОЛЮЦИЯ КЛАССИФИКАЦИИ ФОРМ КЛЕТОЧНОЙ ГИБЕЛИ

Первоначальные рекомендации NCCD относились к гистологическим образцам и были призваны устранить путаницу в употреблении терминов «апоптоз» и «некроз» в токсикологических исследованиях. В рекомендациях Комитета по номенклатуре клеточной гибели от 1999 г. некроз признавался генерализованной формой, которой заканчивается любой тип гибели клеток. При этом отмечалось, что тип некроза может быть онкотическим или апоптотическим, а также смешанным [2].

В 2005 году NCCD выпустил очередные рекомендации, касающиеся определения сути и механизмов клеточной гибели. Было дано четкое определение погибшей клетки: «клетку следует считать погибшей, если соблюдается любой из следующих молекулярных или морфологических критериев: 1) клетка утратила целостность плазматической мембраны, определяемой витальными красителями; 2) клетка, включая ее ядро, подверглась полной фрагментации на отдельные тела (которые часто называют «апоптотическими телами»); и/или 3) погибшая клетка (или ее фрагменты) были поглощены соседней клеткой *in vivo*». Таким образом, «мертвые клетки» отличаются от «умирающих клеток», находящихся в процессе клеточной гибели, которая может происходить различными путями [15]. Были охарактеризованы известные на тот момент способы клеточной гибели, включая апоптоз, который не всегда требует активации каспаз и сопровождается фрагментацией ДНК и клетки, аутофагию, некроз и онкоз, при этом NCCD рекомендовал ограничить использование термина «онкоз», поскольку его проявления частично совпадают с некрозом. Были также охарактеризованы митотическая катастрофа, аноиксис, эксайтотоксичность и валлерианская дегенерация, характерные для нервной системы, и корнификация (специфическая, отличная от апоптоза, форма программированной гибели клеток, происходящая в эпидермисе) с уточнением, что для описательных форм гибели еще предстоит уточнить молекулярные механизмы. В рекомендациях 2005 г. NCCD в качестве общей политики вместо формализации номенклатуры призвал поощрять использование функциональных терминов, например, вместо термина «аутофагия» — «везикулярное перераспределение LC3» или «наличие двухмембранных микровезикул». Отмечалось, что апоптоз не эквивалентен

программируемой клеточной гибели (PCD) в целом, поэтому термины «программируемая клеточная гибель» и «случайная гибель клеток» неточны и должны быть заменены на «гибель клеток в процессе развития», «гибель клеток, вызванная этопозидом», «гибель клеток, вызванная осмотическим шоком», «гибель, вызванная повторным замораживанием и оттаиванием», что, конечно, трудно признать удачным.

В 2009 г. NCCD сделал ряд критических замечаний по поводу разделения многообразия форм клеточной гибели на апоптоз, аутофагию и некроз, а также наименования этих форм клеточной гибели как type I, type II и type III cell death [16]. Рекомендации NCCD расширили список атипичных форм клеточной гибели включением параптоза, пироптоза, энтоза и пиронекроза. При определении типа гибели NCCD рекомендовал использовать биохимические и молекулярно-генетические критерии взамен морфологических. NCCD вновь призвал избегать использования обобщенных наименований («процент апоптоза» и т.д.), предлагая вместо этого использовать более точные описательные выражения («процент клеток с конденсированными ядрами», «процент клеток с фрагментацией ДНК»), а выводы относительно характера клеточной гибели подкреплять как минимум двумя методами. Комитет отметил, что номенклатура гибели клеток будет считаться полезной только в том случае, если она предсказывает возможности фармакологического/генетического модулирования (индуцирования или ингибирования) гибели клеток и/или если она предсказывает последствия гибели клеток *in vivo* в отношении воспаления и распознавания клетками иммунной системы.

В рекомендациях 2012 г. была сделана попытка расширить набор поддающихся оценке количественных биохимических критериев в классификации клеточной гибели. Например, некроптоз был охарактеризован как RIP1- и/или RIP3-регулируемый некроз. Список форм клеточной гибели, которые предстоит охарактеризовать более подробно, был расширен за счет НЕТоза, партанатоза, однако пиронекроз и параптоз были исключены [17]. Для физиологических случаев клеточной гибели, которые происходят в контексте эмбрионального/постэмбрионального развития и тканевого гомеостаза, было предложено использовать термин «программируемая гибель» (PCD). Термин «регулируемая гибель» (RCD), независимо от того, запрограммирована ли она или вызвана экзогенными воздействиями, используется при наличии специального молекулярного механизма ее реализации, который может быть ингибирован с помощью фармакологических и/или генетических манипуляций. Клеточную гибель под действием значительного внешнего стресса (при многократном заморажи-

вании-оттаивании, высоких концентрациях про- оксидантов и т.д.), при котором не успевает ини- цироваться молекулярная программа гибели, было рекомендовано обозначать как «случайную» клеточную гибель (accidental cell death). Обычно она имеет морфологические признаки некроза и не может быть ингибирована фармакологически и/или генетически.

В 2015 г. NCCD выпустил рекомендации, при- званные помочь различать существенные и до- полнительные аспекты гибели клеток. Было от- мечено, что фармакологические или генетиче- ские вмешательства способны изменить ход генетически запрограммированных типов гибели в ходе физиологических процессов (PCD). Инги- бирование RCD зачастую лишь меняет кинетику процесса и его биохимические и морфологиче- ские проявления и переключают один тип гибели на другой. Таким образом, эффективная защита может быть достигнута лишь на ранних этапах инициации гибели, когда адаптивные системы клетки еще функционируют [18]. Это может вы- звать дополнительные трудности при установле- нии типа клеточной гибели. Большое внимание NCCD уделил адаптивному ответу на стресс и точке невозврата, предположив, что падение АТФ и редокс-дисбаланс составляют общую для всех RCD характеристику клеточной гибели. По- скольку при энтозе было показано, что погло- щенная клетка остается жизнеспособной и может выйти наружу и продолжать существовать, в определение погибшей клетки было внесено уточнение. NCCD рекомендовал считать погиб- шими только клетки, которые либо демонстриру- ют потерю избирательной проницаемости плаз- матической мембраны, либо подверглись полной фрагментации.

В 2018 году NCCD выпустил очередные реко- мендации, где была дана характеристика таких форм клеточной гибели, как апоптоз, запускае- мый внутри клетки (митохондриальный путь инициации, intrinsic), рецептор-опосредованный (extrinsic) апоптоз, некроз, вызванный открыти- ем митохондриальной поры (MPT-induced necro- sis), некроптоз, ферроптоз, пироптоз, партанатоз, энтотическая гибель клеток, НЕТотическая ги- бель клеток, лизосомо-зависимая гибель клеток, аутофагия-зависимая гибель клеток, иммуноген- ная гибель клеток, а также были охарактеризова- ны не являющиеся гибелью клеточное старение и митотическая катастрофа [19].

В 2023 г. NCCD уделил большое внимание апоптозу и его месту в гомеостазе организма в условиях болезней, а также роли каспаз в регуля- ции этих процессов. Было отмечено, что МРТ- вызванный некроз, некроптоз, ферроптоз, пи- роптоз, партанатоз, энтотическая гибель клеток, НЕТотическая гибель клеток, лизосомо-зависи-

мая гибель клеток и аутофагия-зависимая гибель клеток включают точно установленные на моле- кулярном уровне события и, следовательно, ими можно манипулировать с помощью фармаколо- гических или генетических вмешательств. Сиг- нальные пути идентифицированных в последние годы алкалптоза [20], купроптоза [21] и ПАНоптоза (включающего одновременную акти- вацию пироптоза, апоптоза и некроптоза), их значение для здоровья и болезней находятся в стадии изучения [22]. Отметим, что ряд авторов отрицает деление клеточной гибели на множе- ство подтипов (которых насчитывается, по их словам, более 30). Они считают, что с точки зрения органов и тканей имеется только два вида физиологического процесса гибели — апоптоз и клеточное старение, и два патологических про- цесса — некроз и стресс-индуцированная гибель, а все прочие представляют собой подварианты различных сочетаний в определенных физиоло- гических или патологических условиях [23]. Од- нако это влечет за собой необходимость подраз- деления на подтипы клеточной гибели, и поэтому большинство исследователей предпочитает поль- зоваться номенклатурой NCCD.

На настоящий момент имеются несколько различных способов классификации форм кле- точной гибели: по морфологическим признакам, по биохимическим критериям (участие протеаз), по функциональным аспектам (случайная или программируемая, физиологическая или патоло- гическая) и по иммуногенности (иммуногенная или нет) [16]. Так, например, неапоптотическую клеточную гибель делят на каспаза-зависимую (например, корнификация и пироптоз) и незави- симую от каспаз [14]. Самая широко применяе- мая классификация — это разделение на програм- мируемую, регулируемую и случайную гибель вследствие воздействия стимулов, превосходя- щих возможности защитных систем клетки. При этом регулируемая гибель, в том числе и програм- мируемая гибель, представляющая собой част- ный случай RCD в физиологических условиях, осуществляется определенными молекулярными посредниками через сигнальные каскады с уни- кальными биохимическими, функциональными и иммунологическими последствиями [18, 22, 24]. Иногда некоторые авторы выделяют непрограм- мируемую клеточную гибель, вызываемую нару- шениями клеточного гомеостаза (нарушениями регуляции ионных потоков, редокс баланса, на- рушениями работы лизосом) — это эксайтоток- сичность, ферроптоз и лизосомальная гибель клеток [25]. Отметим, что эксайтотоксичность, ранее признаваемая форма гибели нервных кле- ток [15] под воздействием нейромедиаторов, спо- собных гиперактивировать NMDA- и AMPA-ре- цепторы, в последней классификации NCCD (2023 г.) отсутствует [22]. Иммуногенная клеточ-

ная гибель выделялась ранее в отдельный тип [16], но теперь понятно, что она представляет собой любой тип гибели клеток, вызывающий иммунный ответ [24]. Иммунный ответ стимулируется выделением связанных с повреждением молекулярных паттернов (DAMPs), к которым, например, относится АТФ, мочевая кислота, ДНК, белки теплового шока. Это активирует дендритные и другие иммунные клетки и имеет большое значение в предотвращении метастазирования опухолевых клеток. В последней классификации NCCD [22] иммуногенная клеточная гибель не упоминается, как и некоторые другие, которые ранее выделяли в отдельный тип гибели. Это, в частности, аноикс (апоптозоподобная гибель, вызываемая откреплением клеток от субстрата), а также метуоз, форма гибели клеток с образованием множественных заполненных жидкостью вакуолей из макропиносом и эндосом в цитоплазме клетки (отсюда и название, «метуо» на греческом означает «пить до опьянения»), в результате чего клетка разбухает и гибнет. Метуоз описан в множестве устойчивых к апоптозу раковых клеток после введения индолных производных халкона, а также в глиобластоме при гиперэкспрессии Ras [26]. Для этой формы гибели характерно отсутствие блеббинга и конденсации хроматина, а фрагментация ДНК не обязательно имеет место, и активация каспаз не является необходимой. Точный механизм этого типа гибели не установлен.

Далее кратко охарактеризованы формы неапоптотической регулируемой гибели по последней классификации NCCD [22].

КРАТКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НЕАПОПТОТИЧЕСКИХ ФОРМ РЕГУЛИРУЕМОЙ КЛЕТОЧНОЙ ГИБЕЛИ

Некроз, вызванный МРТ (циклофилин D-опосредованный некроз). Термин МРТ относится к формированию неизбирательно проницаемой поры митохондриальной мембраны, что приводит к быстрой диссипации $\Delta\psi_m$, набуханию и гибели митохондрий. Точный механизм возникновения некроза, вызванного МРТ, неясен, но считается, что в нем участвует, в частности, циклофилин D, поскольку ингибиторы циклофилина D защищают от триггеров некроза, вызванного МРТ. Несмотря на наличие слова «некроз», это тоже форма RCD, которая обычно проявляется некротическим морфотипом. Она инициируется, в частности, тяжелым окислительным стрессом и характеризуется высоким уровнем цитозольного Ca^{2+} .

Некроптоз — литический тип клеточной гибели, obligatно зависимой от рецептор-взаимодействующей серин/треонин-протеинкиназы 3

(RIPK3) и MLKL (mixed-lineage kinase domain-like pseudokinase, доменоподобная псевдокиназа киназы смешанного происхождения) [19]. Рецепторы гибели (Toll, TRAILR, TNFR1, FasL) после реакции с лигандами запускают деубиквитинирование RIPK1. Если каспаза-8 инактивирована, то RIPK1 фосфорилирует RIPK3 (отметим, что активация RIPK3 может также происходить независимо от RIPK1), начинается сборка амилоидоподобного комплекса некрсома, фосфорилирование псевдокиназы MLKL, которая транслоцируется к цитоплазматической мембране и формирует в ней пору. При этом происходит набухание ядра и других цитоплазматических оргanelл клетки, которая таким образом приобретает некротические черты. При дальнейшем разрыве цитоплазматической мембраны высвобождается ее содержимое, включая DAMP, что способствует воспалению и приводит к активации иммунного ответа. RIPK3 также способствует воспалению во время некроптоза независимо от образования клеточных пор посредством неканонической активации NF- κ B, интерлейкинов IL-1 β и IL-18 [27]. Некроптоз можно ингибировать некростатином (ингибитором RIPK1), протеинфосфатазой 1B, которая дефосфорилирует RIPK3, и аврора А-киназой, которая ингибирует взаимодействия RIPK1–RIPK3, а также ингибитором RIPK3 GSK'872 и ингибитором MLKL некрсульфонамидом [27]. Не все типы клеток экспрессируют RIPK3, и в этих клетках ингибирование каспаз просто предотвращает гибель клеток, опосредованную внеклеточными лигандами. NCCD считает, что митохондрии не вносят существенный вклад в этот процесс [4, 18, 19, 28], однако обнаружено, что, например, в ходе TNFR1-опосредованного некроптоза взаимодействие между митохондриями и лизосомами играет важную роль в реализации гибели [29]. Некроптоз происходит в хондроцитах человека в процессах роста костей. Он участвует в формировании патологических признаков при ишемическом повреждении тканей и развитии нейродегенеративных, вирусных и онкологических заболеваний [30]. Описаны несколько случаев псевдонекроптотической гибели с участием MLKL, но не RIPK3, или RIPK3, но не MLKL [19]. Это указывает на многообразие форм, типов, подтипов гибели клеток.

Пироптоз — это литическая форма регулируемой гибели клеток, инициируемая в ответ на молекулярные паттерны, ассоциированные с патогенами (PAMP) или повреждениями клеток или внеклеточного матрикса (DAMP), которые запускают сборку инфламмасом (пироптосом). Морфологически пироптоз характеризуется фрагментацией ДНК, имеющей случайный характер, и конденсацией хроматина, несколько отличной от апоптоза [19]. При пироптозе образуются пузырь-

чатые выпячивания мембраны, подобные апоптотическим блеблам и тельцам, и последующий ее разрыв не имеет такого взрывоподобного вида, как при некрозе [10]. Ключевыми молекулами являются связанные с инфламмасомами каспаза-1 или -11/4/5, осуществляющие расщепление и активацию белков семейства гасдерминов (GSDM). В некоторых случаях показано, что для образования пироптосомы необходим выход катепсина В из дестабилизированных лизосом [31]. Каспаза-1 активируется инфламмасомой и индуцирует созревание интерлейкинов IL-1 β и IL-18, с участием каспаз снимается репрессия с цитозольного белка гасдермина GSDMD, который связывается в мембране клетки с фосфатидилинозитолфосфатом и фосфатидилсерином, формируя гасдерминовую пору [32]. Существует также каспаза-3-зависимый путь, где каспаза-3, активируемая химиотерапевтическими препаратами или потерей ДНК, отщепляет N-концевой фрагмент GSDME, что, в свою очередь, опосредует пироптоз в клетках с высокой экспрессией GSDME аналогично GSDMD [10]. Далее происходит разбухание клетки, нарушение барьерной функции плазматической мембраны и гибель с выходом интерлейкинов из клетки, запуская иммунную реакцию. Первоначально предполагалось, что пироптоз характерен лишь для моноцитов и макрофагов, однако сейчас установлено, что он может иметь место и в клетках немонитарных линий. Этот тип гибели обнаружен при инфекциях, в случаях нейродегенеративных, раковых и аутоиммунных заболеваний [30].

НЕТотическая гибель клеток — литическая клеточная гибель, форма суицида нейтрофилов, вызываемого бактериальным липополисахаридом (ЛПС). При активации нейтрофилов в ответ на чужеродный агент из ЭПР высвобождаются ионы кальция, стимулирующие образование НАДФН-оксидазного комплекса, генерируются активные формы кислорода (АФК), образуются нейтрофильные гранулы, состоящие из антимикробных цитотоксических ферментов, гистонов и деконденсированного хроматина (NET — нейтрофильные внеклеточные ловушки-сети). АФК, продуцируемые митохондриями, также могут запустить этот тип активации нейтрофилов. NET с участием пептидил-аргининдезаминазы 4 вызывают разрушение ядерной мембраны и формирование гасдермина D-зависимой поры плазматической мембраны, что приводит к гибели клетки. Избыточный НЕТОз встречается при волчанке, сепсисе, ревматоидном артрите и онкологических заболеваниях, таким образом, представляя собой одну из центральных проблем иммунологии [30, 33].

Ферроптоз — зависящая от ионов железа форма регулируемой клеточной гибели, не связанная с активацией каспаз, при этом избыток внешнего

железа не обязателен [34]. Этот тип гибели активируется при ингибировании цистин-глутаматного обменника эрастином, действии бутионин сульфоксимида, снижающего уровень внутриклеточного глутатиона, медицинских препаратов, например, сорафениба и сульфасалазина, и RAS-селективной летальной малой молекулы 3 [35, 36]. Ферроптоз может быть инициирован трансферрином и глутамином при дефиците аминокислот в плазме крови, а также гиперэкспрессией трансферринового рецептора TFRC в клетках с мутацией RAS. Он имеет место при гибели раковых клеток, при нейротоксичности, нейродегенеративных заболеваниях, острой почечной недостаточности, лекарственной гепатотоксичности, ишемии/реперфузии печени и сердца и активации Т-клеточного иммунитета [37]. При ферроптозе происходит угнетение синтеза внутриклеточного глутатиона и зависимой от него глутатионпероксидазы 4, что вызывает повреждение всей антиоксидантной защиты клетки и является главным критерием ферроптоза на молекулярно-биохимическом уровне [34]. Главной морфологической особенностью ферроптоза является сморщивание митохондрий с уплотнением, уменьшением или даже исчезновением крист и разрывом внешней митохондриальной мембраны. Ядро остается нефрагментированным, но хроматин может конденсироваться, и при участии АФК, генерируемых в реакции Фентона, происходит значительное перекисное окисление липидов мембран, в том числе митохондриальных. Отмечаются также признаки UPR (unfolded protein response — ответ на неверно собранные белки) и стресса ЭПР [34]. Хелаторы железа дефероксамин, дексразоксан, 2,2-бипиридил, ингибитор MEK U0126, перехватчики липофильных радикалов и ингибиторы перекисидации липидов, такие как ферростатин-1, липрокстатин-1 или α -токоферол, подавляют этот тип гибели [35, 36]. Ядерный фактор 2-родственный эритроидному фактору (NFE2L2), глутатионпероксидаза 4, белок теплового шока бета-1 также действуют как негативные регуляторы ферроптоза, снижая поглощение клеточного железа, ограничивая выработку АФК и падение уровня глутатиона соответственно [37]. Ингибиторы каспаз, катепсина и кальпаиновых протеаз, некроптоза и аутофагии (z-VAD-fmk, E64d, ALLN, некростатин-1, бафиломицин A1, 3-метиладенин, хлорохин) защитного действия не оказывают. Следует отметить, что есть работы, в которых указывается на ингибирование апоптоза хелаторами железа дефероксамином и фенантролином [38, 39]. Дефероксамин также предотвращает H₂O₂- и артезунат-индуцированную лизосомальную гибель, опосредованную железом, но не являющуюся ферроптозом [35]. Это указывает, что ингибирующее действие хелаторов не является критерием, достаточным для характери-

зации ферроптоза. В некоторых случаях для ферроптоза требуется экспрессия катепсина В, а его ингибирование (с использованием СА-074Ме) или ингибирование H^+ -АТФазы V-типа (с использованием бафиломицина А1) ограничивало индуцированный эрастином ферроптоз, что дает основание отнести его к лизосомозависимой гибели клеток [40]. Появились данные об участии аутофагической машинерии (ATG3, ATG5, ATG4В, ATG7, ATG13 и BECN1) и накоплении аутофагосом при ферроптозе [10], о запуске ферроптоза ферритинофагией [36], RAB7A-зависимой липофагией, HSP90-ассоциированной шаперон-опосредованной аутофагией, что позволило авторам характеризовать его как зависимую от аутофагии клеточную гибель [41], в противоположность точке зрения NCCD [19]. Таким образом, молекулярные механизмы ферроптоза установлены еще далеко не полностью.

Аутофагическая гибель клеток биохимически связана с липидированием легкой цепи 3 ассоциированного с микротрубочками белка 1 (MAP1LC3, или LC3) и деградацией секвестросомы 1 (SQSTM1, известной как p62). NCCD рекомендует использовать этот термин только для случаев RCD, на которые могут повлиять фармакологические или генетические вмешательства, направленные как минимум на два различных компонента молекулярного механизма аутофагии. Однако все применяемые ингибиторы аутофагии недостаточно избирательны, например, хлорохин может ингибировать не только аутофагию, но и TNFR1-зависимый некроптоз [42], а также экспрессию PARP [43]. Бафиломицин А1 является ингибитором не только V-АТФазы, но и Ca^{2+} -АТФазы в ЭПР (SERCA), которая является АТФазой Р-типа [44], и может вызвать каспаза-независимый апоптоз через транслокацию AIF из митохондрий в ядро [45]. Широко применяемый 3-метиладенин оказывает независимые от аутофагии эффекты в качестве ингибитора PI3-киназы класса III; все эти эффекты необходимо учитывать при оценке аутофагии [34]. Хотя аутофагия сопровождает RCD в огромном количестве патофизиологических состояний, гибель клеток происходит лишь в некоторых случаях [18].

Аутоз. В 2013 г. авторами работы [46] был описан новый тип клеточной гибели, регулируемый АТГ-генами и характеризующийся повышенным уровнем негативного регулятора аутофагии белка Rubicon; это приводит к подавлению созревания и деградации аутофагосом и их чрезмерному накоплению на начальной стадии аутоза. Характерны также фрагментация и вакуолизация ЭПР, умеренная конденсация хроматина и начало образования перинуклеарной вакуоли за счет фокального расширения просвета между внутренней и внешней ядерными мембранами, при-

чем в этих регионах перинуклеарного набухания содержатся органеллы, в частности, митохондрии. В процессе аутоза происходят также изменения ионного транспорта и набухание органелл, а для его финальной стадии характерно исчезновение всех органелл и образование значительной по размеру фокальной перинуклеарной вакуоли. Большую роль в реализации этого типа гибели играет Na^+/K^+ -АТФаза, ингибиторы которой способны подавлять аутоз. Отметим, что при аутозе клетки гибнут, будучи распластанными на внеклеточном матриксе [46–48]. *In vivo* такая форма гибели обнаружена в мозгу крыс в условиях ишемии, при вирусных инфекциях и поражениях печени [30]. Не все клетки способны активировать этот тип гибели: например, при ишемии/реперфузии почек аутоз происходит в почечных перититах, но не в клетках канальцев или эндотелия [48]. Как отмечается в рекомендациях NCCD (2015 г.), предстоит установить, активируется ли Na^+/K^+ -АТФаза во всех случаях аутофагии, и при положительном ответе эти два термина будут синонимами. В противном случае аутоз будет являться отдельным случаем клеточной гибели [18]. Большую роль в завершении клеточной гибели, зависимой от аутофагии (в том числе и аутоза), играют лизосомы (стадия образования аутолизосомы), без нормального функционирования которых процесс блокируется.

Энотическая гибель клеток — это неавтономная клеточная гибель, при которой живая клетка интернализуется соседней клеткой (холтером, или клеткой-хозяином) [49]. Характерной особенностью этого процесса, отличающей его от фагоцитоза, является наличие энотической вакуоли, вовлечение молекул межклеточной адгезии (Е-кадгерина, катенина) и активное участие в процессе со стороны поглощаемой клетки путем активации ГТФазы RhoA и эффекторных киназ ROCK1 и ROCK2. Судьба поглощенной клетки, как и клетки-хозяина, варьирует — от гибели до выживания, хотя по статистике 70% поглощенных клеток все же погибают [50]. Таким образом, характерной чертой энтоза является появление структур «клетка-в-клетке», называемых также «bird eye» или «signet ring cells» («глаз птицы» или «перстень с печаткой»). Описаны пять последовательных стадий энтоза [51], показана его зависимость от состояния цитоскелета клетки и аппарата Гольджи, а также активности лизосом; обнаружено также участие в процессе энтоза компонентов аутофагической машинерии ATG5 и ATG7. Как отмечается в литературе, характерные для энтоза структуры широко распространены в опухолевых тканях. Считается, что энтоз может способствовать прогрессированию опухоли, т.к. за счет поглощенных клеток клетки-хозяева получают источник метаболитов и энергии, а по-

глощенные клетки в случае незавершенного энтоза могут выжить и дать начало рецидиву опухоли. С другой стороны, клеточная гибель в результате завершенного энтоза может быть хорошей (или даже единственной) альтернативой в случае, когда другие типы гибели заблокированы или невозможны по каким-либо причинам. Так, в опухолях поджелудочной железы феномен энтоза является показателем пониженного метастазирования [50]. Инициировать энтоз способных к этому процессу клеток в условиях *in vitro* может недостаток глюкозы, открепление клеток от матрикса и действие некоторых веществ, например, паклитаксела или производных дисульфирама [49, 52, 53]. Молекулярные механизмы инициации энтоза активно изучаются.

Лизосоно-зависимая клеточная гибель (LDCD), согласно рекомендациям NCCD, связана с разрывом лизосомальной мембраны (LMP, lysosomal membrane permeability) и выходом протеаз (катепсинов) в цитозоль при возможном открывании митохондриальной поры и участии эффекторных каспаз [19]. Эта формулировка показывает, что LDCD недостаточно охарактеризована. Вместе с тем установлено, что биохимический каскад LDCD отличается от аутофагического. Катепсины В и D, наиболее важные гидролазы лизосом, сохраняют свою активность и после выхода в цитозоль при физиологическом значении pH [31, 54] и являются главными исполнителями LDCD. Их ингибирование, стабилизация мембран лизосом за счет изменения содержания холестерина, повышение эндогенной активности белка теплового шока Hsp70 подавляет LDCD [19]. Эта форма гибели имеет место при нейродегенеративных процессах, воспалении, атрофии различных желез, старении, действии АФК. Активация лизосомального пути клеточной гибели происходит и при действии лизосомотропных агентов (сфингозина, кальпаинов, ципрофлоксацина, гидроксихлорохина, метилового эфира L-лейцил-L-лейцина (LLOMe)). LDCD тесно связана с адаптивным ответом на стресс и различными видами RCD [10, 19, 31], но механизмы реализации этих типов отличаются. Так, активация инфламмосомы NLRP3 при пироптозе связана с высвобождением катепсина В в результате разрушения лизосом, но, в отличие от некроптоза, катепсины действуют скорее как инициатор пироптотической гибели клеток, а не как исполнитель [31].

Партанатоз — тип гибели клеток с крупномасштабной фрагментацией ДНК, не зависящий от каспаз и не подавляемый панкаспазными ингибиторами апоптоза (Z-VAD.fmk или BAF), реализующийся без образования апоптотических телец и набухания клетки. При наличии повреждений ДНК поли(АДФ-рибозо)полимераза-1 (PARP-1), участвующая в репарации ДНК, стимулирует выработку поли(АДФ-рибозы) (PAR). При гиперак-

тивации PARP-1, вызванной масштабными повреждениями ДНК, PAR перемещается из ядра в цитозоль, попадает в митохондрии и связывается с AIF (фактором, индуцирующим апоптоз), что вызывает транслокацию последнего в ядро, активацию эндонуклеаз, крупномасштабную фрагментацию ДНК (50 Кб), снижение уровня НАД⁺, повреждение и гибель клеток. Поскольку AIF человека имеет сайт связывания с ДНК, высказывалось предположение, что масштабная фрагментация ДНК является результатом прямого воздействия [55]. Однако по литературным данным у мышей, несмотря на отсутствие такого ДНК-связывающего домена, партанатоз также имеет место [55], поэтому обсуждается возможность нескольких механизмов его реализации. Так, показано, что важную роль в партанатозе играет фактор ингибирования миграции макрофагов, который является главной нуклеазой, связывающейся с AIF и продуцирующей большие фрагменты ДНК, и гексокиназа 1. Обнаружено, что снижение уровня НАД⁺ не является критическим фактором в процессе партанатоза, он может иметь место при достаточном количестве НАД⁺. При этом отсутствие нормальной активности PARP-1 приводит к отсутствию репарации и стабильности ДНК. Этот тип гибели был обнаружен при гипоксии, окислительном стрессе, воспалении, гипогликемии, при эксайтотоксичности, артрите, колите, гибели β-клеток поджелудочной железы и других патологиях [19, 56]. Специфический ингибитор партанатоза — олапариб [57].

Несмотря на призывы NCCD избегать изобретения и использования неологизмов, за последние несколько лет к списку названий клеточной гибели добавились новые термины, такие как ПАНоптоз, оксеиптоз, алкалиптоз, эребоз, купроптоз, дисульфидптоз, которые отсутствуют в классификации NCCD.

ПАНоптоз (PANoptosis) — форма гибели, объединяющая черты пироптоза (P), апоптоза (A) и некроптоза (N), в которой они влияют друг на друга и регулируют друг друга, причем каждая форма по отдельности не может полностью объяснить все признаки, характерные для ПАНоптоза [58, 59]. В процессе этого типа гибели, активируемого рецепторами к бактериальным и вирусным белкам, из белков ZBP1 (Z-DNA-связывающий белок 1), RIP3, NLRP3, ASC (апоптоз-ассоциированный Speck-подобный белок, содержащий CARD) и FADD (домен смерти, связанный с Fas), каспазы-1 и каспазы-8 формируется комплекс врожденного иммунитета — ПАНоптосома. Как видно из молекулярного состава, одним из важных компонентов ПАНоптосомы является инфламмосома, активация которой имеет решающее значение для пироптоза и ПАНоптоза. Отмечается, что этот тип клеточной гибели

встречается при инфекционных и онкологических заболеваниях, что является стимулом для его дальнейшего исследования.

Оксеиптоз (oxeiptosis) — название, предложенное для каспаза-независимой невоспалительной апоптоз-подобной клеточной гибели, осуществляющейся с активацией сигнального пути KEAP1/PGAM5/AIFM1. KEAP1 (Kelch-подобный ECH-ассоциированный белок 1), который окисляется по С-концевым остаткам цистеина зависимым от АФК способом, — хорошо известный сенсор внутриклеточных АФК. Было установлено, что оксеиптоз может быть индуцирован различными стимулами, такими как воздействие озона, H_2O_2 , алкалоидом сангвинарином, природным кумарином аллоимператорином, вирусной инфекцией и наночастицами с 5-фторурацилом [30, 60–62]. Макрофаги вызывают оксеиптоз в клетках мезотелиомы путем ROS-зависимой активации PGAM5, митохондриальной серинтреониновой фосфатазы, которая дефосфорилирует AIFM1 по Ser116 [61]. Это считается главным маркером оксеиптоза [62]. Как известно, активация сигнального пути KEAP1–NFE2L2 (известного также как Nrf2) лежит в основе защитной реакции клетки на окислительный стресс [24]. Однако гиперактивированный KEAP1 может опосредовать H_2O_2 -индуцированный оксеиптоз независимым от NFE2L2 способом с участием PGAM5. В отличие от AIFM1-опосредованного каспаза-независимого апоптоза и партанатоза, оксеиптоз не требует транслокации AIFM1 из митохондрий в ядро [60, 63]. При оксеиптозе может происходить независимая от каспаз фрагментация ДНК и конденсация хроматина, а также блеббинг плазматической мембраны, как при апоптозе [30, 60, 61]. Выработка АФК происходит при многих патологиях, и известно, что АФК инициируют также другие типы RCD, например, апоптоз, некроптоз, ферроптоз [24, 39, 64]. В чем причина специфичности инициации именно оксеиптоза, пока не установлено, но предполагается, что понимание роли AIFM1, зависящей от местоположения и модификации этого белка, может помочь в этом вопросе [24]. В настоящее время нет ясного понимания оксеиптоза как отдельной формы клеточной гибели.

Алкалиптоз (alkaliptosis) — форма регулируемой гибели (некроза [20]), впервые описанная после применения опиоидного анальгетика JTC801 [20, 24], эффективно уничтожающего опухолевые клетки разных тканей (поджелудочной железы, почек, простаты, кожи и мозга человека). Отмечается, что он может быть инициирован ингибированием зависимой от NF- κ B карбоангидразы 9, играющей роль в регуляции pH-гомеостаза [20, 30]. ACSS2 (acetate-activating enzyme acetyl-CoA) — опосредованная продукция ацетил-коэн-

зима А и последующее ацетилирование гистонов способствовали NF- κ B-зависимому подавлению CA9 [65]. При алкалиптозе не наблюдаются фрагментация или пикнотизация ядер и значительные морфологические изменения клетки, а время реализации этой гибели составляет 8–24 ч [20]. Защелачивающие агенты также способны вызвать алкалиптоз. Активация ионных каналов и окислительный стресс при алкалиптозе не были выявлены, но летальное защелачивание цитоплазмы клеток (pH около 7.8) имело место [20, 65, 66]. Недавно было обнаружено, что мишенью для JTC801 является D1-субъединица V0-АТФазы клеточных мембран (ATP6V0D1), связанная со STAT3, но не с карбоангидразой 9. ATP6V0D1-опосредованное ингибирование STAT3, регулирующего pH-гомеостаз и проницаемость мембран лизосом, способствует алкалиптозу *in vitro*. ATP6V0D1 также опосредует противоопухолевую активность JTC801 *in vivo* [66]. Известные генетические или фармакологические способы подавления других типов RCD (апоптоза, некроптоза, ферроптоза, аутофагии) не ингибировали эту гибель. Напротив, применение N-ацетилцистеина и N-ацетилаланина, снижающих pH среды, и закисление внешней среды другими способами оказывали защитный эффект [24]. Отметим, что JTC801 вызывал апоптоз в клетках остеосаркомы. Является ли алкалиптоз отдельной формой клеточной гибели или представляет собой разновидность уже известных, еще только предстоит выяснить.

Эребоз (erebosis) впервые описан в 2022 г. [67] как форма физиологической гибели энтероцитов *Drosophila* без признаков апоптоза, аутофагии или некроза. В процессе этой гибели происходит уплощение ядер и их небольшое увеличение в размере, изменение структуры хроматина, затрудняющее окраску ядерными красителями, а также уменьшение объема цитоплазмы вокруг ядра, уменьшение числа органелл, потеря тубулина и компонента нуклеолей фибрилларина, деградация актина, разрушение цитоскелета и блеббинг клеточной мембраны, каспаза-независимые разрывы и деградация ДНК на поздней стадии эребоза, что приводит к клеточной деградации. Из-за потери флуоресценции погибающих клеток, трансфецированных генами GFP и RFP, и слабого окрашивания ядер погибших клеток красителями DAPI или PI этому типу гибели было дано название эребоз («глубокая тьма»). При этом эребозные клетки нетранскрипционным путем накапливают секретируемый клетками-соседями ангиотензин-превращающий фермент, роль которого в эребозе пока не установлена. Количество эребозных клеток в кишечнике сохранялось на постоянном уровне в течение длительного времени, что может свидетельствовать об их важной функции, например, барьерной, подобно корни-

фикации кератиноцитов в коже [67]. В связи с этим авторы предположили, что эребоз участвует в обновлении поверхностных клеток кишечника без иммунных реакций. Молекулярные механизмы эребоза находятся в стадии изучения.

Дисульфидптоз (disulfidptosis), пожалуй, самое новое слово в терминологии, посвященной клеточной гибели [68, 69]. Глюкозное голодание клеток с высокой экспрессией белка SLC7A11 (который также известен как хСТ, натрий-независимый хлорид-зависимый цистин-глутаматный антипортер) вызывает истощение НАДФН, образование aberrантных дисульфидных связей в белках цитоскелета, открепление от мембраны и коллапс фибриллярного актина, сморщивание клетки и дальнейшую гибель, имеющую ряд отличий от апоптоза, некроптоза, аутофагии и ферроптоза и не чувствительную к их фармакологическому и генетическому ингибированию [68]. Восстановители, предотвращающие дисульфидный стресс (дитиотреитол, β -меркаптоэтанол), полностью подавляли гибель клеток, вызванную лишением глюкозы на 8–11 ч [68]. Очевидно, что для выделения этого типа гибели в отдельную категорию необходимы дополнительные исследования.

Купроптоз (cuproptosis) — также недавно введенный неологизм для независимой от каспаз гибели клеток, которая индуцируется избыточным уровнем внутриклеточной меди. Это повышение меди может быть вызвано, в частности, оверэкспрессией SLC31A1 (переносчик Cu), нокдауном трансмембранной АТФазы, выводящей медь из клетки (АТР7В), экзогенными ионоформами/хелаторами меди, например, элескломолем или дисульфирамом [21, 70]. Было установлено, что при действии элескломола ферредоксин-1 (FDX1) способствует липоилированию дигидролипонамид-S-ацетилтрансферазы (DLAT), катализирует восстановление меди из комплекса «элескломол– Cu^{2+} » до Cu^+ и ее высвобождение в митохондриях, что индуцирует зависимую от дисульфидных связей и ионов Cu^+ агрегацию липоилированной DLAT [21, 70]. Это вызывает снижение растворимости DLAT и в дальнейшем приводит к митохондриальному протеотоксическому стрессу, повышению генерации митохондриальных АФК, потере Fe–S кластерных белков и гибели клеток [30, 70]. При этом типе гибели не выявлены морфологические изменения ядра, вакуолизация цитоплазмы, а известные ингибиторы апоптоза, АФК-вызванной гибели, некроптоза или ферроптоза не подавляли купроптоз [21]. Элескломол, применяемый для лечения рака, вызывал купроптоз лишь в присутствии ионов меди, и это позволяет предположить, что гибель клеток была вызвана токсичностью меди. Купроптоз встречается при болезни Вильсона–Коновалова в

клетках печени, мозга и других органов. Токсичность меди была хорошо известна и раньше, однако механизмы, лежащие в ее основе, до сих пор являются предметом дискуссий. Так, ранее в ряде работ был сделан вывод о том, что повышенный уровень меди вызывает апоптоз [70–72]. Учитывая современное развитие классификации форм клеточной гибели, можно предположить, что не во всех этих случаях гибель осуществлялась по классическому апоптотическому пути или же что при этом апоптоз не являлся единственной формой гибели. Например, было обнаружено, что в присутствии дитиокарбаматов (дисульфирама и других) транспорт меди в клетку увеличивается, в несколько раз повышается ее внутриклеточный уровень, начинается генерация АФК, ингибируется активность 20S-протеасомы, что в итоге ведет к дальнейшей гибели клеток, как предполагалось, по типу апоптоза, и именно токсичность внутриклеточной меди является причиной этого эффекта. Однако доказательством наличия апоптоза здесь служила только активация PARP и морфология клеточных ядер [71] или экстернализация фосфатидилсерина [72]. В свете современных представлений наличие апоптоза здесь уже не представляется однозначным (например, экстернализация фосфатидилсерина и конденсация хроматина имеют место не только при апоптозе [17], активация PARP происходит при партанатозе, и говорить об апоптозе в этом случае можно было только как о противоположности некрозу, что, очевидно, и было сделано авторами). Этот же вывод о неапоптотическом характере гибели в присутствии избытка меди сделан в работе [70] и относительно более современных публикациях 2019–2022 гг. В то же время авторы работы [73] показали, что повышение уровня меди в клетке в результате действия ионофоров меди (в том числе дисульфирама) ингибировало каспазу-3 и индуцировало развитие параптозоподобной гибели. Это еще раз подчеркивает необходимость более тщательного подхода к вопросу классификации клеточной гибели. Таким образом, вышеперечисленные новые формы гибели еще недостаточно охарактеризованы. Будут ли они признаны в дальнейшем, покажет время, однако очевидно, что Комитету по классификации клеточной гибели еще предстоит большая работа по оценке обоснованности их выделения в отдельную категорию.

ПАРАПТОЗ И ПАРАПТОЗОПОДОБНАЯ КЛЕТОЧНАЯ ГИБЕЛЬ

Параптоз — форма клеточной гибели, вызываемая стрессом ЭПР, сопровождающимся накоплением в нем поврежденных или неправильно свернутых белков, обширной неаутофагической вакуолизацией цистерн ЭПР и, в ряде случаев,

митохондрий с последующими повреждениями митохондрий, цитоскелета и гибелью клеток. Название этой формы гибели означает «рядом с апоптозом». В 2009 г. параптоз был включен в список типов RCD [16]. Согласно последующим рекомендациям NCCD, он не указан в числе типов клеточной гибели с четко установленным молекулярным механизмом [17], однако морфология и некоторые биохимические особенности заставляют рассматривать его как отдельный тип RCD. Начиная с 2000 г. накоплено много информации о параптозе или параптозоподобной клеточной гибели, отличающейся от других известных форм раздуванием цистерн ЭПР и, в ряде случаев, митохондрий, для которой не характерно участие аутофагической машинерии (накопление аутофагосом и аутолизосом), активация каспаз 3/7, блеббинг клеточной мембраны, фрагментация ДНК и ядра и распад клетки на апоптотические тельца. Индукторами параптоза могут быть ультрафиолетовое облучение и радиация [6, 74], а также разнообразные природные субстанции и медицинские препараты: целастрол [75–77], йессотоксин [78, 79], сапонин гинзенозид Rh2 [80], хонокиол, токотриенол [8, 81–83]), куркумин и его производные [76, 77], простагландин J2 [84], лектины (агглютинин зародышей пшеницы [85]), ксантоноиды [86], ксантохумол [87], офиоболин А [88], лоперамид [89], литохолевая кислота [90], каннабиноиды [91], таксол [92], туникамицин [93], разработанный для лечения глиобластомы препарат озимертиниб [94], производные пиразоло[3,4-*h*]хинолина [95], ионофоры, хелаторы меди и металлокомплексы [73, 96, 97], дитиокарбаматы и их производные [5, 98, 99] и многие другие, подробный перечень которых представлен в недавно вышедших обзорах [10, 14, 100, 101]. Впервые параптоз был обнаружен при сверхэкспрессии рецепторов IGF1R в опухолевых и нормальных клетках [102, 103]. В настоящее время установлено, что гиперактивация рецепторов TAJ/TROY/TNFRSF19, EGF, 1-нитропирена, нейрокина-1, ваниллоидного рецептора подтипа 1 (TRPV1) также инициирует этот тип гибели [14, 104]. Как известно, ЭПР, являющийся основным местом синтеза и созревания клеточного белка, высокочувствителен к падению энергизованности клетки, изменениям уровня внутриклеточного Ca^{2+} и редокс-баланса. Установлено, что дисбаланс в процессах синтеза и созревания белков вызывает стресс ЭПР и играет главную роль в инициации параптоза [14, 100]. Такой дисбаланс может быть вызван ингибированием сериновых протеаз и других факторов протеостаза под действием модуляторов дисульфидных связей, нарушениями работы протеасомальной системы клетки, генерацией АФК и общими нарушениями тиольного клеточного гомеостаза [4, 5, 14, 76, 77, 82, 84, 86, 89, 95, 96, 98–100, 105–108]. Это приво-

дит к накоплению неверно собранных белков в ЭПР, в ответ на которое в клетке разворачивается UPR – цепь событий, призванных минимизировать последствия этих повреждений белков. При неспособности справиться с увеличивающимся количеством незрелого белка через механизм ERAD (механизм удаления несовершенного белка из ЭПР через убиквитинирование для дальнейшего расщепления протеасомой) в ЭПР развивается осмотический шок, и его везикулы набухают вследствие поступления воды из цитоплазмы [4, 76, 99, 109], в результате чего возрастает плотность цитозоля и ядра, происходят нерегулярные разрывы ДНК, повреждаются и сам ЭПР, и митохондрии, и цитоскелет, в конечном счете клетка погибает. В процессах UPR и ERAD участвует множество белков, переносчиков и регуляторов, их повреждение на любом этапе может привести к остановке всего процесса удаления незрелого белка. Так, ингибирование SH-групп белков под действием производных дисульфирама ингибирует каспазы [73, 110] и многие другие ферменты клетки, а ингибирование деубиквитиназ препятствует расщеплению дефектных убиквитинированных белков протеасомой и приводит к развитию стресса ЭПР и параптозу клеток [98, 99]. Стресс ЭПР может быть также следствием нарушения ионного клеточного гомеостаза. Например, параптоз происходит при активации хлоридного внутриклеточного канала-1 CLIC1 [111], высокопроводимых Ca -зависимых K^{+} -каналов [105, 112], а также при их ингибировании офиобוליном А [88]. Как правило, при параптозе имеет место активация семейства митоген-активируемых протеинкиназ (MAPK) [9, 14, 82, 103, 104]. Известно, что эти сигнальные каскады участвуют в программах выживания и пролиферации клеток. Однако было установлено, что одна из киназ этого семейства ERK-2 фосфорилирует каспазу-9 по Thr125, что ингибирует апоптоз и, вероятно, является способом переключить гибель на путь параптоза [103, 113]. Взаимодействие JNK-1 с MAPK может быть еще одним таким способом [103]. Отметим, что не для всех клеток характерно участие каспазы-9 в параптозе, например, ее расщепление при применении YRL1091 (производного пиразоло[3,4-*h*]хинолина) обнаружено в клетках MDA-MB-231, но не в MCF-7 [95]. Таким образом, ее процессинг не обязателен для параптоза [14]. Для параптоза характерно высвобождение Ca из ЭПР через IP3- или рианодиновые рецепторы, что может приводить к его входу в митохондрии через митохондриальный Ca -унипортер с их последующей вакуолизацией [14, 108, 114, 115], повреждению митохондрий и генерации АФК [14, 116]. Обсуждается роль MAMS (мембран, связанных с митохондриями) в этом процессе [14, 114, 116]. Ингибитором параптоза является многофункци-

ональный адаптерный белок AIP-1/Alix, препятствующий фосфорилированию MAPK [14, 30, 103]. Его ингибирование, вызванное YRL1091, приводит к инициации параптозной гибели в клетках MDA-MB-231 и MCF-7 [95]. Несмотря на общие черты, присущие гибели клеток в вышеуказанных случаях, в зависимости от стимула и типа клеток имеется и ряд различий. Например, авторы работы [92] показали, что таксол в высоких дозах вызывает параптоз, независимый от MEK, JNK и P38. Обнаружены активация в параптозоподобной гибели сигнального пути PI3K/AKT/mTOR [74, 82, 109] и связанный с mTOR независимый от аутофагии процессинг LC3B при параптозе, необходимый для образования цитоплазматических вакуолей [9, 82, 95, 109, 117]. При параптозе в некоторых случаях наблюдается ингибирование аутофагии через повреждение лизосомальных функций [9, 98, 109], хотя описана и активация протективной аутофагии [85, 118]; очевидно, ингибирование аутофагии может иметь место и после первоначальной ее активации при истощении ресурсов клетки [109]. При ингибировании валозин-содержащего белка VCP/p97, участника ERAD, транскрипционный фактор ATF4 усиливает параптоз через DDIT4 (DNA damage-inducible transcript 4) и mTORC2/Akt сигнальный путь [119]. Образование вакуолей из митохондрий также не является строго обязательной чертой параптоза, который во многих случаях происходит только с вакуолизацией ЭПР [74, 81, 82, 84, 87, 92, 98, 106, 109]. Некоторые авторы предполагают, что это может быть связано с необходимостью активизации ERK2 и JNK для вакуолизации ЭПР, тогда как разбухание митохондрий связано только с активностью ERK2 [120]. Генерация АФК также не всегда имеет место при параптозе [4, 96, 98, 106], но внешний окислительный стресс способен инициировать параптоз. Авторы работы [105] обнаружили, что гибель клеток глиомы mM-CSF T9, подкожно привитых мышам, запускалась по параптозоподобному пути под действием АФК, генерируемых нейтрофилами, и в этом случае параптоз сопровождался гиперэкспрессией белков теплового шока. Вследствие такого разнообразия сигнальных путей клеточную гибель, связанную с вакуолизацией ЭПР, стали называть параптозоподобной (PLCD). В ряде работ отмечается, что некоторые агенты могут инициировать и параптоз, и другие формы клеточной гибели в зависимости от условий воздействия. Так, хонокиол, гинзенозид Rh2, производные дисульфирама и урсиновой кислоты, фотодинамическая терапия в зависимости от условий и типа клеток способны вызвать клеточную гибель путем и параптоза и апоптоза [14, 80, 81, 115], аутофагии, параптоза, и апоптоза [6, 75, 121] или параптоза и энтоза [53]. Возможно, это связано с тем фактом, что чув-

ствительность клеток к ряду веществ может меняться в зависимости от фазы клеточного цикла и связанной с этим различной активностью метаболических путей. Важность изучения параптоза подчеркивается тем, что он происходит в процессе развития, при нейродегенерации, различных заболеваниях — при вирусных инфекциях, глаукоме [11, 12, 14]. На ксенографтах мышей *in vivo* показана инициация параптозной гибели при действии множества природных субстанций и металлокомплексов [10, 14, 115]. Потенциальная значимость параптоза в онкотерапии обнаружена авторами работы [13]. У мышей с меланомой при ингибировании PERK запускался SEC61 β -индуцированный параптоз, что вело к активации противоопухолевого Т-клеточного иммунитета и вызывало иммуногенную клеточную гибель, благодаря чему рост опухоли ослаблялся. Способ запуска параптоза через гиперактивный Akt, который ингибирует отвечающий за протеостаз VCP и противодействует апоптозу, вызванному химиотерапией, представляет собой один из возможных терапевтических путей для использования связанных с Akt уязвимостей в раковых клетках [119]. Обнаружено, что в клетках трижды негативного рака молочной железы (с отрицательными результатами иммуногистохимии для статуса рецептора эстрогена, рецептора прогестерона и статуса рецептора HER2) высокая экспрессия TNFRSF19 коррелирует с повышенной выживаемостью, и показано, что TNFRSF19 через MAPK-сигнальный путь вызывает в этих клетках гибель путем параптоза [104]. Выше уже указывались природные соединения с противоопухолевой активностью, вызывающие клеточную гибель именно путем параптоза — хонокиол, куркумин и т.д. [76, 77], что может быть использовано в таргетной терапии [30]. Есть все основания полагать, что эта форма гибели будет четко охарактеризована и принята в классификацию NCCD.

Представленные в обзоре данные свидетельствуют о продолжении на сегодняшний день работы по систематизации форм клеточной гибели, об их разнообразии. При всем многообразии этих форм можно выделить две группы типов клеточной гибели: нерегулируемая, или, как ее еще называют, случайная (accidental), и регулируемая. В ходе нерегулируемой гибели нарушение избирательной проницаемости плазматической мембраны осуществляется столь быстро, что не успевают запуститься программы, минимизирующие повреждающее действие внутриклеточных компонент погибшей клетки на соседние клетки и ткани. При регулируемой клеточной гибели, которая вызывается более слабыми повреждающими воздействиями, в клетке запускается программа минимизации повреждающего действия погибающей клетки на ее окружение. Разнообразие на-

блюдаемых форм клеточной гибели указывает, что таких программ много, и фармакологическое или генетическое ингибирование одной программы переключает гибель на другой тип [22, 42]. Например, производные дисульфирама ингибируют апоптоз, но инициируют параптоз [98]. Более того, изменение повреждающего воздействия во время инициации клеточной гибели может изменить тип клеточной гибели. Так, постоянная инкубация клеток молочной железы человека MCF-7 с окисленными производными дисульфирама вызывает у них параптозоподобную гибель, а удаление этих производных во время инициации клеточной гибели этим агентом переключает параптоз на энтоз [53]. Учитывая тот факт, что все формы клеточной гибели реализуются в общей системе внутриклеточной сигнализации, вполне естественным выглядит предположение о возможности одновременной реализации разных путей гибели в клетке, хотя зачастую преобладает один из них. Это предположение подтверждается тем, что предлагается такая форма клеточной гибели, как ПАНотоз, включающая признаки пироптоза, апоптоза и некроптоза [58, 59]. На возможность одновременной реализации разных форм клеточной гибели указывает и тот факт, что при действии пероксида водорода в клетках одновременно проявляется апоптоз и, по-видимому, ферроптоз [39], а кумарин с противоопухолевой активностью (аллоимператорин) вызывает в клетках опухоли молочной железы апоптоз, ферроптоз и оксеиптоз, ингибируя их рост и инвазию [62]. Гибель миокардиоцитов при повреждении митохондрий может осуществляться несколькими путями (апоптоз, аутофагия, ферроптоз, некроптоз, МРТ-некроз, пироптоз и аутоз) [34]. Такая возможность вызывает вопросы о целесообразности однозначной классификации типов клеточной гибели. Остается непонятным, сколько и какие сочетания клеточной гибели могут реализовываться в клетках одновременно. Это вполне согласуется с предложениями не делить регулируемую клеточную гибель на формы, типы и подтипы, а указывать как RCD с определенными морфологическими и молекулярными признаками [15, 16]. Однако этих признаков может быть много, и выходом может быть использование небольшого количества базовых блоков, признаков, например, апоптозоподобные, параптозоподобные, некроптозоподобные, лизосомозависимые и т.п. Такой принцип классификации также остается пока недостаточно ясным. Все это свидетельствует о необходимости продолжения систематизации представления о формах клеточной гибели, их молекулярных механизмах. Это направление исследований имеет не только фундаментальное, но и прикладное значение для медицины.

БЛАГОДАРНОСТИ

Исследование проводилось с использованием оборудования Центра коллективного пользования Института теоретической и экспериментальной биофизики РАН (<http://ckp-rf.ru/ckp/3037/>).

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (№ 075-00224-24-01 на 2024 г.).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая работа не содержит описания собственных исследований с использованием людей и животных в качестве объектов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Majno G. and Joris I. Apoptosis, oncosis, and necrosis. An overview of cell death. *Am. J. Pathol.*, **146** (1), 3–15 (1995).
2. Levin S., Bucci T. J., Cohen S. M., Fix A. S., Hardisty J. F., LeGrand E. K., Maronpot R. R., and Trump B. F. The nomenclature of cell death: recommendations of an ad hoc Committee of the Society of Toxicologic Pathologists. *Toxicol. Pathol.*, **27** (4), 484–490 (1999). DOI: 10.1177/019262339902700419
3. Lee D., Kim I. Y., Saha S. and Choi K. S. Paraptosis in the anti-cancer arsenal of natural products. *Pharmacol. Therapeut.*, **162**, 120–133 (2016). DOI: 10.1016/j.pharmthera.2016.01.003
4. Shubin A. V., Demidyuk I. V., Komissarov A. A., Rafeeva L. M. and Kostrov S. V. Cytoplasmic vacuolization in cell death and survival. *Oncotarget*, **7** (34), 55863–55889 (2016). DOI: 10.18632/oncotarget.10150
5. Park S. S., Lee D. M., Lim J. H., Lee D., Park S. J., Kim H. M., Sohn S., Yoon G., Eom Y. W., Jeong S. Y., Choi E. K., and Choi K. S. Pyrrolidine dithiocarbamate reverses Bcl-xL-mediated apoptotic resistance to doxorubicin by inducing paraptosis. *Carcinogenesis*, **39** (3), 458–470 (2018). DOI: 10.1093/carcin/bgy003
6. Kessel D. Apoptosis, Paraptosis and Autophagy: Death and Survival Pathways Associated with Photodynamic Therapy. *Photochem. Photobiol.*, **95** (1), 119–125 (2019). DOI: 10.1111/php.12952
7. Fontana F., Raimondi M., Marzagalli M., Di Domizio A., and Limonta P. The emerging role of paraptosis in tumor cell biology: Perspectives for cancer prevention and therapy with natural compounds. *Biochim.*

- Biophys. Acta. Rev. Cancer*, **1873** (2), 188338 (2020). DOI: 10.1016/j.bbcan.2020.188338
8. Raimondi M., Fontana F., Marzagalli M., Audano M., Beretta G., Procacci P., Sartori P., Mitro N., and Limonta P. Ca(2+) overload- and ROS-associated mitochondrial dysfunction contributes to δ -tocotrienol-mediated paraptosis in melanoma cells. *Apoptosis*, **26** (5–6), 277–292 (2021). DOI: 10.1007/s10495-021-01668-y
 9. Li G.-N., Zhao X.-J., Wang Z., Luo M.-S., Shi S.-N., Yan D.-M., Li H.-Y., Liu J.-H., Yang Y., Tan J.-H., Zhang Z.-Y., Chen R.-Q., Lai H.-L., Huang X.-Y., Zhou J.-F., Ma D., Fang Y., and Gao Q.-L. Elaio-phylin triggers paraptosis and preferentially kills ovarian cancer drug-resistant cells by inducing MAPK hyperactivation. *Signal Transduc. Target. Ther.*, **7** (1), 317 (2022). DOI: 10.1038/s41392-022-01131-7
 10. Wang X., Hua P., He C., and Chen M. Non-apoptotic cell death-based cancer therapy: Molecular mechanism, pharmacological modulators, and nanomedicine. *Acta Pharm. Sin. B*, **12** (9), 3567–3593 (2022). DOI: 10.1016/j.apsb.2022.03.020
 11. Monel B., Compton A. A., Bruel T., Amraoui S., Burlaud-Gaillard J., Roy N., Guivel-Benhassine F., Porrot F., Génin P., Meertens L., Sinigaglia L., Jouvenet N., Weil R., Casartelli N., Demangel C., Simon-Lorière E., Moris A., Roingeard P., Amara A., and Schwartz O. Zika virus induces massive cytoplasmic vacuolization and paraptosis-like death in infected cells. *EMBO J.*, **36** (12), 1653–1668 (2017). DOI: 10.15252/embj.201695597
 12. Huang X., Huang Y., Yang Y., Wei S., and Qin Q. Involvement of fish signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) in SGIV replication and virus induced paraptosis. *Fish Shellfish Immunol.*, **41** (2), 308–316 (2014). DOI: 10.1016/j.fsi.2014.09.011
 13. Mandula J. K., Chang S., Mohamed E., Jimenez R., Sierra-Mondragon R. A., Chang D. C., Obermayer A. N., Moran-Segura C. M., Das S., Vazquez-Martinez J. A., Prieto K., Chen A., Smalley K. S. M., Czerniecki B., Forsyth P., Koya R. C., Ruffell B., Cubillos-Ruiz J. R., Munn D. H., Shaw T. I., Conejo-Garcia J. R., and Rodriguez P. C. Ablation of the endoplasmic reticulum stress kinase PERK induces paraptosis and type I interferon to promote anti-tumor T cell responses. *Cancer Cell*, **40** (10), 1145–1160.e1149 (2022). DOI: 10.1016/j.ccell.2022.08.016
 14. Hanson S., Dharan A., P V. J., Pal S., Nair B. G., Kar R., and Mishra N. Paraptosis: a unique cell death mode for targeting cancer. *Front. Pharmacol.*, **14**, 1159409 (2023). DOI: 10.3389/fphar.2023.1159409
 15. Kroemer G., El-Deiry W. S., Golstein P., Peter M. E., Vaux D., Vandenabeele P., Zhivotovsky B., Blagosklonny M. V., Malorni W., Knight R. A., Piacentini M., Nagata S., and Melino G. Classification of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death (2005). *Cell Death Differ.*, **12** (Suppl. 2), 1463–1467 (2005). DOI: 10.1038/sj.cdd.4401724
 16. Kroemer G., Galluzzi L., Vandenabeele P., Abrams J., Alnemri E. S., Baehrecke E. H., Blagosklonny M. V., El-Deiry W. S., Golstein P., Green D. R., Hengartner M., Knight R. A., Kumar S., Lipton S. A., Malorni W., Nuñez G., Peter M. E., Tschoop J., Yuan J., Piacentini M., Zhivotovsky B., and Melino G. Classification of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2009. *Cell Death Differ.*, **16** (1), 3–11 (2009). DOI: 10.1038/cdd.2008.150
 17. Galluzzi L., Vitale I., Abrams J. M., Alnemri E. S., Baehrecke E. H., Blagosklonny M. V., Dawson T. M., Dawson V. L., El-Deiry W. S., Fulda S., Gottlieb E., Green D. R., Hengartner M. O., Kepp O., Knight R. A., Kumar S., Lipton S. A., Lu X., Madeo F., Malorni W., Mehlen P., Nuñez G., Peter M. E., Piacentini M., Rubinsztein D. C., Shi Y., Simon H. U., Vandenabeele P., White E., Yuan J., Zhivotovsky B., Melino G., and Kroemer G. Molecular definitions of cell death subroutines: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2012. *Cell Death Differ.*, **19** (1), 107–120 (2012). DOI: 10.1038/cdd.2011.96
 18. Galluzzi L., Bravo-San Pedro J. M., Vitale I., Aaronson S. A., Abrams J. M., Adam D., Alnemri E. S., Altucci L., Andrews D., Annicchiarico-Petruzzelli M., Baehrecke E. H., Bazan N. G., Bertrand M. J., Bianchi K., Blagosklonny M. V., Blomgren K., Borner C., Bredesen D. E., Brenner C., Campanella M., Candi E., Cecconi F., Chan F. K., Chandel N. S., Cheng E. H., Chipuk J. E., Cidlowski J. A., Ciechanover A., Dawson T. M., Dawson V. L., De Laurenzi V., De Maria R., Debatin K. M., Di Daniele N., Dixit V. M., Dynlacht B. D., El-Deiry W. S., Fimia G. M., Flavell R. A., Fulda S., Garrido C., Gough M. L., Green D. R., Gronemeyer H., Hajnoczky G., Hardwick J. M., Hengartner M. O., Ichijo H., Joseph B., Jost P. J., Kaufmann T., Kepp O., Klionsky D. J., Knight R. A., Kumar S., Lemasters J. J., Levine B., Linkermann A., Lipton S. A., Lockshin R. A., López-Otín C., Lugli E., Madeo F., Malorni W., Marine J. C., Martin S. J., Martinou J. C., Medema J. P., Meier P., Melino S., Mizushima N., Moll U., Muñoz-Pinedo C., Nuñez G., Oberst A., Panaretakis T., Penninger J. M., Peter M. E., Piacentini M., Pinton P., Prehn J. H., Puthalakath H., Rabinovich G. A., Ravichandran K. S., Rizzuto R., Rodrigues C. M., Rubinsztein D. C., Rudel T., Shi Y., Simon H. U., Stockwell B. R., Szabadkai G., Tait S. W., Tang H. L., Tavernarakis N., Tsujimoto Y., Vanden Berghe T., Vandenabeele P., Villunger A., Wagner E. F., Walczak H., White E., Wood W. G., Yuan J., Zakeri Z., Zhivotovsky B., Melino G., and Kroemer G. Essential versus accessory aspects of cell death: recommendations of the NCCD 2015. *Cell Death Differ.*, **22** (1), 58–73 (2015). DOI: 10.1038/cdd.2014.137
 19. Galluzzi L., Vitale I., Aaronson S. A., Abrams J. M., Adam D., Agostinis P., Alnemri E. S., Altucci L., Amelio I., Andrews D. W., Annicchiarico-Petruzzelli M.,

- Antonov A. V., Arama E., Baehrecke E. H., Barlev N. A., Bazan N. G., Bernassola F., Bertrand M. J. M., Bianchi K., Blagosklonny M. V., Blomgren K., Borner C., Boya P., Brenner C., Campanella M., Candi E., Carmona-Gutierrez D., Cecconi F., Chan F. K., Chandel N. S., Cheng E. H., Chipuk J. E., Cidlowski J. A., Ciechanover A., Cohen G. M., Conrad M., Cubillos-Ruiz J. R., Czabotar P. E., D'Angiolella V., Dawson T. M., Dawson V. L., De Laurenzi V., De Maria R., Debatin K. M., DeBerardinis R. J., Deshmukh M., Di Daniele N., Di Virgilio F., Dixit V. M., Dixon S. J., Duckett C. S., Dynlacht B. D., El-Deiry W. S., Elrod J. W., Fimia G. M., Fulda S., García-Sáez A. J., Garg A. D., Garrido C., Gavathiotis E., Golstein P., Gottlieb E., Green D. R., Greene L. A., Gronemeyer H., Gross A., Hajnoczky G., Hardwick J. M., Harris I. S., Hengartner M. O., Hetz C., Ichijo H., Jäättelä M., Joseph B., Jost P. J., Juin P. P., Kaiser W. J., Karin M., Kaufmann T., Kepp O., Kimchi A., Kitsis R. N., Klionsky D. J., Knight R. A., Kumar S., Lee S. W., Lemasters J. J., Levine B., Linkermann A., Lipton S. A., Lockshin R. A., López-Otín C., Lowe S. W., Luedde T., Lugli E., MacFarlane M., Madeo F., Malewicz M., Malorni W., Manic G., Marine J. C., Martin S. J., Martinou J. C., Medema J. P., Mehlen P., Meier P., Melino S., Miao E. A., Molkentin J. D., Moll U. M., Muñoz-Pinedo C., Nagata S., Nuñez G., Oberst A., Oren M., Overholzer M., Pagano M., Panaretakis T., Pasparakis M., Penninger J. M., Pereira D. M., Pervaiz S., Peter M. E., Piacentini M., Pinton P., Prehn J. H. M., Puthalakath H., Rabinovich G. A., Rehm M., Rizzuto R., Rodrigues C. M. P., Rubinshtein D. C., Rudel T., Ryan K. M., Sayan E., Scorrano L., Shao F., Shi Y., Silke J., Simon H. U., Sistigu A., Stockwell B. R., Strasser A., Szabadkai G., Tait S. W. G., Tang D., Tavernarakis N., Thorburn A., Tsujimoto Y., Turk B., Vanden Berghe T., Vandenabeele P., Vander Heiden M. G., Villunger A., Virgin H. W., Vousden K. H., Vucic D., Wagner E. F., Walczak H., Wallach D., Wang Y., Wells J. A., Wood W., Yuan J., Zakeri Z., Zhivotov-sky B., Zitvogel L., Melino G., and Kroemer G. Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018. *Cell Death Differ.*, **25** (3), 486–541 (2018).
DOI: 10.1038/s41418-017-0012-4
20. Song X., Zhu S., Xie Y., Liu J., Sun L., Zeng D., Wang P., Ma X., Kroemer G., Bartlett D. L., Billiar T. R., Lotze M. T., Zeh H. J., Kang R., and Tang D. JTC801 Induces pH-dependent Death Specifically in Cancer Cells and Slows Growth of Tumors in Mice. *Gastroenterology*, **154** (5), 1480–1493 (2018).
DOI: 10.1053/j.gastro.2017.12.004
21. Tsvetkov P. and Coy S. Copper induces cell death by targeting lipoylated TCA cycle proteins. *Science*, **375** (6586), 1254–1261 (2022).
DOI: 10.1126/science.abf0529
22. Vitale I., Pietrocola F., Guilbaud E., Aaronson S. A., Abrams J. M., Adam D., Agostini M., Agostinis P., Alnemri E. S., Altucci L., Amelio I., Andrews D. W., Aqeilan R. I., Arama E., Baehrecke E. H., Balachandran S., Bano D., Barlev N. A., Bartek J., Bazan N. G., Becker C., Bernassola F., Bertrand M. J. M., Bianchi M. E., Blagosklonny M. V., Blander J. M., Blandino G., Blomgren K., Borner C., Bortner C. D., Bove P., Boya P., Brenner C., Broz P., Brunner T., Damgaard R. B., Calin G. A., Campanella M., Candi E., Carbone M., Carmona-Gutierrez D., Cecconi F., Chan F. K. M., Chen G.-Q., Chen Q., Chen Y. H., Cheng E. H., Chipuk J. E., Cidlowski J. A., Ciechanover A., Ciliberto G., Conrad M., Cubillos-Ruiz J. R., Czabotar P. E., D'Angiolella V., Dagaard M., Dawson T. M., Dawson V. L., De Maria R., De Strooper B., Debatin K.-M., Deberardinis R. J., Degterev A., Del Sal G., Deshmukh M., Di Virgilio F., Diederich M., Dixon S. J., Dynlacht B. D., El-Deiry W. S., Elrod J. W., Engeland K., Fimia G. M., Galassi C., Ganini C., Garcia-Saez A. J., Garg A. D., Garrido C., Gavathiotis E., Gerlic M., Ghosh S., Green D. R., Greene L. A., Gronemeyer H., Häcker G., Hajnoczky G., Hardwick J. M., Haupt Y., He S., Heery D. M., Hengartner M. O., Hetz C., Hildeman D. A., Ichijo H., Inoue S., Jäättelä M., Janic A., Joseph B., Jost P. J., Kanneganti T.-D., Karin M., Kashkar H., Kaufmann T., Kelly G. L., Kepp O., Kimchi A., Kitsis R. N., Klionsky D. J., Kluck R., Krysko D. V., Kulms D., Kumar S., Lavandero S., Lavrik I. N., Lemasters J. J., Liccardi G., Linkermann A., Lipton S. A., Lockshin R. A., López-Otín C., Luedde T., MacFarlane M., Madeo F., Malorni W., Manic G., Mantovani R., Marchi S., Marine J.-C., Martin S. J., Martinou J.-C., Mastroberardino P. G., Medema J. P., Mehlen P., Meier P., Melino G., Melino S., Miao E. A., Moll U. M., Muñoz-Pinedo C., Murphy D. J., Niklison-Chirou M. V., Novelli F., Núñez G., Oberst A., Ofengeim D., Opferman J. T., Oren M., Pagano M., Panaretakis T., Pasparakis M., Penninger J. M., Pentimalli F., Pereira D. M., Pervaiz S., Peter M. E., Pinton P., Porta G., Prehn J. H. M., Puthalakath H., Rabinovich G. A., Rajalingam K., Ravichandran K. S., Rehm M., Ricci J.-E., Rizzuto R., Robinson N., Rodrigues C. M. P., Rotblat B., Rothlin C. V., Rubinshtein D. C., Rudel T., Rufini A., Ryan K. M., Sarsiek K. A., Sawa A., Sayan E., Schroder K., Scorrano L., Sesti F., Shao F., Shi Y., Sica G. S., Silke J., Simon H.-U., Sistigu A., Stephanou A., Stockwell B. R., Strapazzon F., Strasser A., Sun L., Sun E., Sun Q., Szabadkai G., Tait S. W. G., Tang D., Tavernarakis N., Troy C. M., Turk B., Urbano N., Vandenabeele P., Vanden Berghe T., Vander Heiden M. G., Vanderluit J. L., Verkhatsky A., Villunger A., von Karstedt S., Voss A. K., Vousden K. H., Vucic D., Vuri D., Wagner E. F., Walczak H., Wallach D., Wang R., Wang Y., Weber A., Wood W., Yamazaki T., Yang H.-T., Zakeri Z., Zawacka-Pankau J. E., Zhang L., Zhang H., Zhivotovsky B., Zhou W., Pia-

- centini M., Kroemer G., and Galluzzi L. Apoptotic cell death in disease—Current understanding of the NCCD 2023. *Cell Death Differ.*, **30** (5), 1097–1154 (2023). DOI: 10.1038/s41418-023-01153-w
23. Liu X., Yang W., Guan Z., Yu W., Fan B., Xu N., and Liao D. J. There are only four basic modes of cell death, although there are many ad-hoc variants adapted to different situations. *Cell Biosci.*, **8** (1), 6 (2018). DOI: 10.1186/s13578-018-0206-6
 24. Tang D., Kang R., Berghe T. V., Vandenabeele P., and Kroemer G. The molecular machinery of regulated cell death. *Cell Res.*, **29** (5), 347–364 (2019). DOI: 10.1038/s41422-019-0164-5
 25. Yuan J. and Ofengeim D. A guide to cell death pathways. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* (2023). DOI: 10.1038/s41580-023-00689-6
 26. Maltese W. A. and Overmeyer J. H. Methuosis: nonapoptotic cell death associated with vacuolization of macropinosome and endosome compartments. *Am. J. Pathol.*, **184** (6), 1630–1642 (2014). DOI: 10.1016/j.ajpath.2014.02.028
 27. Sauler M., Bazan I. S., and Lee P. J. Cell Death in the Lung: The Apoptosis-necroptosis axis. *Ann. Rev. Physiol.*, **81**, 375–402 (2019). DOI: 10.1146/annurev-physiol-020518-114320
 28. Galluzzi L., Kepp O., and Kroemer G. Mitochondrial regulation of cell death: a phylogenetically conserved control. *Microb. cell*, **3** (3), 101–108 (2016). DOI: 10.15698/mic2016.03.483
 29. Yashin D. V., Romanova E. A., Ivanova O. K., and Sashchenko L. P. The Tag7-Hsp70 cytotoxic complex induces tumor cell necroptosis via permeabilisation of lysosomes and mitochondria. *Biochimie*, **123**, 32–36 (2016). DOI: 10.1016/j.biochi.2016.01.007
 30. Park W., Wei S., Kim B.-S., Kim B., Bae S.-J., Chae Y. C., Ryu D., and Ha K.-T. Diversity and complexity of cell death: a historical review. *Exp. Mol. Med.*, **55** (8), 1573–1594 (2023). DOI: 10.1038/s12276-023-01078-x
 31. Alu A., Han X., Ma X., Wu M., Wei Y., and Wei X. The role of lysosome in regulated necrosis. *Acta Pharm. Sin. B*, **10** (10), 1880–1903 (2020). DOI: 10.1016/j.apsb.2020.07.003
 32. Liu X., Zhang Z., Ruan J., Pan Y., Magupalli V. G., Wu H., and Lieberman J. Inflammasome-activated gasdermin D causes pyroptosis by forming membrane pores. *Nature*, **535** (7610), 153–158 (2016). DOI: 10.1038/nature18629
 33. Vorobjeva N. V. and Chernyak B. V. NETosis: molecular mechanisms, role in physiology and pathology. *Biochemistry (Moscow)*, **85** (10), 1178–1190 (2020). DOI: 10.1134/s0006297920100065
 34. Mishra P. K., Adameova A., Hill J. A., Baines C. P., Kang P. M., Downey J. M., Narula J., Takahashi M., Abbate A., Piristine H. C., Kar S., Su S., Higa J. K., Kawasaki N. K., and Matsui T. Guidelines for evaluating myocardial cell death. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, **317** (5), H891–h922 (2019). DOI: 10.1152/ajpheart.00259.2019
 35. Scott J., Lemberg Kathryn M., Lamprecht Michael R., Skouta R., Zaitsev E. M., Gleason C. E., Patel D. N., Bauer A. J., Cantley A. M., Yang W. S., Morrison B., and Stockwell B. R. Ferroptosis: An Iron-dependent form of nonapoptotic cell death. *Cell*, **149** (5), 1060–1072 (2012). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.03.042>
 36. Grignano E., Birsén R., Chapuis N., and Bouscary D. From Iron chelation to overload as a therapeutic strategy to induce ferroptosis in leukemic cells. *Front. Oncol.*, **10**, 586530 (2020). DOI: 10.3389/fonc.2020.586530
 37. Xie Y., Hou W., Song X., Yu Y., Huang J., Sun X., Kang R., and Tang D. Ferroptosis: process and function. *Cell Death Differ.*, **23** (3), 369–379 (2016). DOI: 10.1038/cdd.2015.158
 38. Moon J. H., Jeong J. K., and Park S. Y. Deferoxamine inhibits TRAIL-mediated apoptosis via regulation of autophagy in human colon cancer cells. *Oncol. Rep.*, **33** (3), 1171–1176 (2015). DOI: 10.3892/or.2014.3676
 39. Solovieva M. E., Solovyev V. V., Kudryavtsev A. A., Trizna Y. A., and Akatov V. S. Vitamin B12b enhances the cytotoxicity of dithiothreitol. *Free Rad. Biol. Med.*, **44** (10), 1846–1856 (2008). DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2008.02.002
 40. Gao H., Bai Y., Jia Y., Zhao Y., Kang R., Tang D., and Dai E. Ferroptosis is a lysosomal cell death process. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **503** (3), 1550–1556 (2018). DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.07.078
 41. Zhou B., Liu J., Kang R., Klionsky D. J., Kroemer G., and Tang D. Ferroptosis is a type of autophagy-dependent cell death. *Semin. Cancer Biol.*, **66**, 89–100 (2020). DOI: 10.1016/j.semcancer.2019.03.002
 42. Yashin D. V., Ivanova O. K., Soshnikova N. V., Sheludchenkov A. A., Romanova E. A., Dukhanina E. A., Tonevitsky A. G., Gnuchev N. V., Gabibov A. G., Georgiev G. P., and Sashchenko L. P. Tag7 (PGLYRP1) in complex with Hsp70 induces alternative cytotoxic processes in tumor cells via TNFR1 receptor. *J. Biol. Chem.*, **290** (35), 21724–21731 (2015). DOI: 10.1074/jbc.M115.639732
 43. Eloranta K., Cairo S., Liljeström E., Soini T., Kyrönlahti A., Judde J. G., Wilson D. B., Heikinheimo M., and Pihlajoki M. Chloroquine triggers cell death and inhibits PARPs in cell models of aggressive hepatoblastoma. *Front. Oncol.*, **10**, 1138 (2020). DOI: 10.3389/fonc.2020.01138
 44. Mauvezin C., Nagy P., Juhász G., and Neufeld T. P. Autophagosome-lysosome fusion is independent of V-ATPase-mediated acidification. *Nat. Commun.*, **6**, 7007 (2015). DOI: 10.1038/ncomms8007
 45. Yuan N., Song L., Zhang S., Lin W., Cao Y., Xu F., Fang Y., Wang Z., Zhang H., Li X., Wang Z., Cai J., Wang J., Zhang Y., Mao X., Zhao W., Hu S., Chen S., and Wang J. Bafilomycin A1 targets both autophagy and apoptosis pathways in pediatric B-cell acute lym-

- phoblastic leukemia. *Haematologica*, **100** (3), 345–356 (2015). DOI: 10.3324/haematol.2014.113324
46. Liu Y., Shoji-Kawata S., Sumpter R. M., Jr., Wei Y., Ginet V., Zhang L., Posner B., Tran K. A., Green D. R., Xavier R. J., Shaw S. Y., Clarke P. G., Puyal J., and Levine B. Autosis is a Na^+ , K^+ -ATPase-regulated form of cell death triggered by autophagy-inducing peptides, starvation, and hypoxia-ischemia. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **110** (51), 20364–20371 (2013). DOI: 10.1073/pnas.1319661110
 47. Bialik S. and Dasari S. K. Autophagy-dependent cell death – where, how and why a cell eats itself to death. *J. Cell Sci.*, **131** (18), (2018). DOI: 10.1242/jcs.215152
 48. Bai L., Wu Q., Zhang X., and Zhao Y. Autosis as a selective type of cell death. *Front. Cell Dev. Biol.*, **11**, 1164681 (2023). DOI: 10.3389/fcell.2023.1164681
 49. Overholtzer M., Mailleux A. A., Mouneimne G., Normand G., Schnitt S. J., King R. W., Cibas E. S., and Brugge J. S. A nonapoptotic cell death process, entosis, that occurs by cell-in-cell invasion. *Cell*, **131** (5), 966–979 (2007). DOI: 10.1016/j.cell.2007.10.040
 50. Martins I., Raza S. Q., Voisin L., Dakhli H., Law F., De Jong D., Allouch A., Thoreau M., Brenner C., Deutsch E., and Perfettini J. L. Entosis: The emerging face of non-cell-autonomous type IV programmed death. *Biomed. J.*, **40** (3), 133–140 (2017). DOI: 10.1016/j.bj.2017.05.001
 51. Garanina A. S., Kisurina-Evgenieva O. P., Erokhina M. V., Smirnova E. A., Factor V. M., and Onishchenko G. E. Consecutive entosis stages in human substrate-dependent cultured cells. *Sci. Rep.*, **7** (1), 12555 (2017). DOI: 10.1038/s41598-017-12867-6
 52. Durgan J., Tseng Y. Y., Hamann J. C., Domart M. C., Collinson L., Hall A., Overholtzer M., and Florey O. Mitosis can drive cell cannibalism through entosis. *eLife*, **6** (2017). DOI: 10.7554/eLife.27134
 53. Solovieva M., Shatalin Y., Odinkova I., Krestinina O., Baburina Y., Mishukov A., Lomovskaya Y., Pavlik L., Mikheeva I., Holmuhamedov E., and Akatov V. Disulfiram oxy-derivatives induce entosis or paraptosis-like death in breast cancer MCF-7 cells depending on the duration of treatment. *Biochim. Biophys. Acta. Gen. Subj.*, **1866** (9), 130184 (2022). DOI: 10.1016/j.bbagen.2022.130184
 54. Guicciardi M. E., Deussing J., Miyoshi H., Bronk S. F., Svingen P. A., Peters C., Kaufmann S. H., and Gores G. J. Cathepsin B contributes to TNF- α -mediated hepatocyte apoptosis by promoting mitochondrial release of cytochrome c. *J. Clin. Invest.*, **106** (9), 1127–1137 (2000). DOI: 10.1172/jci9914
 55. Yu S. W., Wang H., Poitras M. F., Coombs C., Bowers W. J., Federoff H. J., Poirier G. G., Dawson T. M., and Dawson V. L. Mediation of poly(ADP-ribose) polymerase-1-dependent cell death by apoptosis-inducing factor. *Science*, **297** (5579), 259–263 (2002). DOI: 10.1126/science.1072221
 56. Деев Р. В., Билялов А. И. и Жампеисов Т. М. Современные представления о клеточной гибели. *Гены и Клетки*, **XIII** (1), 6–19 (2018). DOI: 10.23868/201805001
 57. Weaver A. N. and Yang E. S. Beyond DNA Repair: additional functions of PARP-1 in cancer. *Front. Oncol.*, **3**, 290 (2013). DOI: 10.3389/fonc.2013.00290
 58. Lee S. and Karki R. AIM2 forms a complex with pyrin and ZBP1 to drive PANoptosis and host defence. *Nature*, **597** (7876), 415–419 (2021). DOI: 10.1038/s41586-021-03875-8
 59. Shi C. and Cao P. PANoptosis: a cell death characterized by pyroptosis, apoptosis, and necroptosis. *J. Inflamm. Res.*, **16**, 1523–1532 (2023). DOI: 10.2147/jir.s403819
 60. Holze C., Michaudel C., Mackowiak C., Haas D. A., Benda C., Hubel P., Pennemann F. L., Schnepf D., Wettmarshausen J., Braun M., Leung D. W., and Amarasinghe G. K. Oxeiptosis, a ROS-induced caspase-independent apoptosis-like cell-death pathway. *Nat. Immunol.*, **19** (2), 130–140 (2018). DOI: 10.1038/s41590-017-0013-y
 61. Pallichankandy S., Thayyullathil F., Cheratta A. R., Subburayan K., Alakkal A., Sultana M., Drou N., Arshad M., Tariq S., and Galadari S. Targeting oxeiptosis-mediated tumor suppression: a novel approach to treat colorectal cancers by sanguinarine. *Cell Death Discov.*, **9** (1), 94 (2023). DOI: 10.1038/s41420-023-01376-3
 62. Zhang J., Gao R. F., Li J., Yu K. D., and Bi K. X. Allo-imperatorin activates apoptosis, ferroptosis, and oxeiptosis to inhibit the growth and invasion of breast cancer cells in vitro. *Biochem. Cell Biol.*, **100** (3), 213–222 (2022). DOI: 10.1139/bcb-2021-0399
 63. Scaturro P. and Pichlmair A. Oxeiptosis: a discreet way to respond to radicals. *Curr. Opin. Immunol.*, **56**, 37–43 (2019). DOI: 10.1016/j.coi.2018.10.006
 64. Villalpando-Rodriguez G. E., and Gibson S. B. Reactive oxygen species (ROS) regulates different types of cell death by acting as a rheostat. *Oxid. Med. Cell Longev.*, **2021**, 9912436 (2021). DOI: 10.1155/2021/9912436
 65. Que D., Kuang F., Kang R., Tang D., and Liu J. ACS2-mediated NF- κ B activation promotes alkalipoptosis in human pancreatic cancer cells. *Sci. Rep.*, **13** (1), 1483 (2023). DOI: 10.1038/s41598-023-28261-4
 66. Chen F., Zhu S., Kang R., Tang D., and Liu J. ATP6V0D1 promotes alkalipoptosis by blocking STAT3-mediated lysosomal pH homeostasis. *Cell Rep.*, **42** (1), 111911 (2023). DOI: 10.1016/j.celrep.2022.111911
 67. Ciesielski H. M., Nishida H., Takano T., Fukuhara A., Otani T., Ikegawa Y., Okada M., Nishimura T., Furuse M., and Yoo S. K. Erebosis, a new cell death mechanism during homeostatic turnover of gut enterocytes. *PLoS Biol.*, **20** (4), e3001586 (2022). DOI: 10.1371/journal.pbio.3001586

68. Liu X., Nie L., Zhang Y., Yan Y., Wang C., Colic M., Olszewski K., Horbath A., Chen X., Lei G., Mao C., Wu S., Zhuang L., Poyurovsky M. V., James You M., Hart T., Billadeau D. D., Chen J., and Gan B. Actin cytoskeleton vulnerability to disulfide stress mediates disulfidptosis. *Nat. Cell Biol.*, **25** (3), 404–414 (2023). DOI: 10.1038/s41556-023-01091-2
69. Wang L.-Y., Liu X.-J., Li Q.-Q., Zhu Y., Ren H.-L., Song J.-N., Zeng J., Mei J., Tian H.-X., Rong D.-C., and Zhang S.-H. The romantic history of signaling pathway discovery in cell death: an updated review. *Mol. Cell. Biochem.* (2023). DOI: 10.1007/s11010-023-04873-2
70. Xie J., Yang Y., Gao Y., and He J. Cuproptosis: mechanisms and links with cancers. *Mol. Cancer*, **22** (1), 46 (2023). DOI: 10.1186/s12943-023-01732-y
71. Chen D., Cui Q. C., Yang H., and Dou Q. P. Disulfiram, a clinically used anti-alcoholism drug and copper-binding agent, induces apoptotic cell death in breast cancer cultures and xenografts via inhibition of the proteasome activity. *Cancer Res.*, **66** (21), 10425–10433 (2006). DOI: 10.1158/0008-5472.can-06-2126
72. Cen D., Brayton D., Shahandeh B., Meyskens F. L., Jr., and Farmer P. J. Disulfiram facilitates intracellular Cu uptake and induces apoptosis in human melanoma cells. *J. Med. Chem.*, **47** (27), 6914–6920 (2004). DOI: 10.1021/jm049568z
73. Tardito S., Bassanetti I., Bignardi C., Elviri L., Tegoni M., Mucchino C., Bussolati O., Franchi-Gazzola R., and Marchiò L. Copper binding agents acting as copper ionophores lead to caspase inhibition and paraptotic cell death in human cancer cells. *J. Am. Chem. Soc.*, **133** (16), 6235–6242 (2011). DOI: 10.1021/ja109413c
74. Hu L., Wang H., Zhao Y., and Wang J. ¹²⁵I seeds radiation induces paraptosis-like cell death via PI3K/AKT signaling pathway in HCT116 cells. *Biomed. Res. Int.*, **2016**, 8145495 (2016). DOI: 10.1155/2016/8145495
75. Wang W. B., Feng L. X., Yue Q. X., Wu W. Y., Guan S. H., Jiang B. H., Yang M., Liu X., and Guo D. A. Paraptosis accompanied by autophagy and apoptosis was induced by celastrol, a natural compound with influence on proteasome, ER stress and Hsp90. *J. Cell Physiol.*, **227** (5), 2196–2206 (2012). DOI: 10.1002/jcp.22956
76. Yoon M. J., Kang Y. J., Lee J. A., Kim I. Y., Kim M. A., Lee Y. S., Park J. H., Lee B. Y., Kim I. A., Kim H. S., Kim S. A., Yoon A. R., Yun C. O., Kim E. Y., Lee K., and Choi K. S. Stronger proteasomal inhibition and higher CHOP induction are responsible for more effective induction of paraptosis by dimethoxycurcumin than curcumin. *Cell Death Dis.*, **5** (3), e1112 (2014). DOI: 10.1038/cddis.2014.85
77. Yoon M. J., Kim E. H., Kwon T. K., Park S. A., and Choi K. S. Simultaneous mitochondrial Ca²⁺ overload and proteasomal inhibition are responsible for the induction of paraptosis in malignant breast cancer cells. *Cancer Lett.*, **324** (2), 197–209 (2012). DOI: 10.1016/j.canlet.2012.05.018
78. Korsnes M. S., Espenes A., Hetland D. L., and Hermansen L. C. Paraptosis-like cell death induced by yes-sotoxin. *Toxicol. in vitro*, **25** (8), 1764–1770 (2011). DOI: 10.1016/j.tiv.2011.09.005
79. Alfonso A., Vieytes M. R. and Botana L. M. Yessotoxin, a promising therapeutic tool. *Marine Drugs*, **14** (2), (2016). DOI: 10.3390/md14020030
80. Li B., Zhao J., Wang C. Z., Searle J., He T. C., Yuan C. S., and Du W. Ginsenoside Rh2 induces apoptosis and paraptosis-like cell death in colorectal cancer cells through activation of p53. *Cancer Lett.*, **301** (2), 185–192 (2011). DOI: 10.1016/j.canlet.2010.11.015
81. Wang Y., Zhu X., Yang Z., and Zhao X. Honokiol induces caspase-independent paraptosis via reactive oxygen species production that is accompanied by apoptosis in leukemia cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **430** (3), 876–882 (2013). DOI: 10.1016/j.bbrc.2012.12.063
82. Liu X., Gu Y., and Bian Y. Honokiol induces paraptosis-like cell death of acute promyelocytic leukemia via mTOR & MAPK signaling pathways activation. *Apoptosis*, **26** (3–4), 195–208 (2021). DOI: 10.1007/s10495-020-01655-9
83. Zhang J. S., Li D. M., Ma Y., He N., Gu Q., Wang F. S., Jiang S. Q., Chen B. Q., and Liu J. R. γ-Tocotrienol induces paraptosis-like cell death in human colon carcinoma SW620 cells. *PLoS One*, **8** (2), e57779 (2013). DOI: 10.1371/journal.pone.0057779
84. Kar R., Singha P. K., Venkatachalam M. A., and Saikumar P. A novel role for MAP1 LC3 in nonautophagic cytoplasmic vacuolation death of cancer cells. *Oncogene*, **28** (28), 2556–2568 (2009). DOI: 10.1038/onc.2009.118
85. Tsai T. L., Wang H. C., Hung C. H., Lin P. C., Lee Y. S., Chen H. H. W., and Su W. C. Wheat germ agglutinin-induced paraptosis-like cell death and protective autophagy is mediated by autophagy-linked FYVE inhibition. *Oncotarget*, **8** (53), 91209–91222 (2017). DOI: 10.18632/oncotarget.20436
86. Seo M. J., Lee D. M., Kim I. Y., Lee D., Choi M.-K., Lee J.-Y., Park S. S., Jeong S.-Y., Choi E. K., and Choi K. S. Gambogic acid triggers vacuolization-associated cell death in cancer cells via disruption of thiol proteostasis. *Cell Death Dis.*, **10** (3), 187 (2019). DOI: 10.1038/s41419-019-1360-4
87. Mi X., Wang C., Sun C., Chen X., Huo X., Zhang Y., Li G., Xu B., Zhang J., Xie J., Wang Z., and Li J. Xanthohumol induces paraptosis of leukemia cells through p38 mitogen activated protein kinase signaling pathway. *Oncotarget*, **8** (19), 31297–31304 (2017). DOI: 10.18632/oncotarget.16185
88. Bury M., Girault A., Mégalizzi V., Spiegl-Kreinecker S., Mathieu V., Berger W., Evidente A., Kornienko A., Gailly P., Vandier C., and Kiss R. Ophiobolin A induces paraptosis-like cell death in hu-

- man glioblastoma cells by decreasing BKCa channel activity. *Cell Death Dis.*, **4** (3), e561 (2013). DOI: 10.1038/cddis.2013.85
89. Kim I. Y., Shim M. J., Lee D. M., Lee A. R., Kim M. A., Yoon M. J., Kwon M. R., Lee H. I., Seo M. J., Choi Y. W., and Choi K. S. Loperamide overcomes the resistance of colon cancer cells to bortezomib by inducing CHOP-mediated paraptosis-like cell death. *Biochem. Pharmacol.*, **162**, 41–54 (2019). DOI: 10.1016/j.bcp.2018.12.006
 90. Gafar A. A., Draz H. M., Goldberg A. A., Bashandy M. A., Bakry S., Khalifa M. A., AbuShair W., Titorenko V. I., and Sanderson J. T. Lithocholic acid induces endoplasmic reticulum stress, autophagy and mitochondrial dysfunction in human prostate cancer cells. *Peer J.*, **4**, e2445 (2016). DOI: 10.7717/peerj.2445
 91. Wasik A. M., Almestrand S., Wang X., Hultenby K., Dackland Å. L., Andersson P., Kimby E., Christensson B., and Sander B. WIN55,212-2 induces cytoplasmic vacuolation in apoptosis-resistant MCL cells. *Cell Death Dis.*, **2** (11), e225 (2011). DOI: 10.1038/cddis.2011.106
 92. Sun Q., Chen T., Wang X., and Wei X. Taxol induces paraptosis independent of both protein synthesis and MAPK pathway. *J. Cell. Physiol.*, **222** (2), 421–432 (2010). DOI: 10.1002/jcp.21982
 93. Kim S. H., Shin H. Y., Kim Y. S., Kang J. G., Kim C. S., Ihm S. H., Choi M. G., Yoo H. J., and Lee S. J. Tunicamycin induces paraptosis potentiated by inhibition of BRAFV600E in FRO anaplastic thyroid carcinoma cells. *Anticancer Res.*, **34** (9), 4857–4868 (2014).
 94. Hu L., Shi J., Shen D., Zhai X., Liang D., Wang J., Xie C., Xia Z., Cui J., Liu F., Du S., Meng S., and Piao H. Osimertinib induces paraptosis and TRIP13 confers resistance in glioblastoma cells. *Cell Death Discov.*, **9** (1), 333 (2023). DOI: 10.1038/s41420-023-01632-6
 95. Nguyen P. L., Lee C. H., Lee H., and Cho J. Induction of paraptotic cell death in breast cancer cells by a novel pyrazolo[3,4-h]quinoline derivative through ROS production and endoplasmic reticulum stress. *Antioxidants*, **11** (1), 117 (2022). DOI: 10.3390/antiox11010117
 96. Chen X., Zhang X., Chen J., Yang Q., Yang L., Xu D., Zhang P., Wang X., and Liu J. Hinokitiol copper complex inhibits proteasomal deubiquitination and induces paraptosis-like cell death in human cancer cells. *Eur. J. Pharmacol.*, **815**, 147–155 (2017). DOI: 10.1016/j.ejphar.2017.09.003
 97. Hager S., Pape V. F. S., Pósa V., Montsch B., Uhlik L., Szakács G., Tóth S., Jabronka N., Keppler B. K., Kowol C. R., Enyedy É A., and Heffeter P. High copper complex stability and slow reduction kinetics as key parameters for improved activity, paraptosis induction, and impact on drug-resistant cells of anticancer thiosemicarbazones. *Antioxid. Redox Signal.*, **33** (6), 395–414 (2020). DOI: 10.1089/ars.2019.7854
 98. Solovieva M., Shatalin Y., Fadeev R., Krestinina O., Baburina Y., Kruglov A., Kharechkina E., Kobayakova M., Rogachevsky V., Shishkova E., and Akatov A. V. Vitamin B(12b) Enhances the cytotoxicity of diethyldithiocarbamate in a synergistic manner, inducing the paraptosis-like death of human larynx carcinoma cells. *Biomolecules*, **10** (1), (2020). DOI: 10.3390/biom10010069
 99. Solovieva M., Shatalin Y., Odinkova I., Krestinina O., Baburina Y., Lomovskaya Y., Pankratov A., Pankratova N., Buneeva O., Kopylov A., Medvedev A., and Akatov V. Disulfiram oxy-derivatives suppress protein retrotranslocation across the ER membrane to the cytosol and initiate paraptosis-like cell death. *Membranes* (**12**), 845, (2022). DOI: 10.3390/membranes12090845
 100. Wang Y., Wen X., Zhang N., Wang L., Hao D., Jiang X., and He G. Small-molecule compounds target paraptosis to improve cancer therapy. *Biomed. Pharmacother.*, **118**, 109203 (2019). DOI: 10.1016/j.biopha.2019.109203
 101. Chen F., Tang H., Cai X., Lin J., Xiang L., Kang R., and Liu J. Targeting paraptosis in cancer: opportunities and challenges. *Cancer Gene Ther.*, (2024). DOI: 10.1038/s41417-023-00722-y
 102. Sperandio S., de Belle I., and Bredesen D. E. An alternative, nonapoptotic form of programmed cell death. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **97** (26), 14376–14381 (2000). DOI: 10.1073/pnas.97.26.14376
 103. Sperandio S., Poksay K., de Belle I., Lafuente M. J., Liu B., Nasir J., and Bredesen D. E. Paraptosis: mediation by MAP kinases and inhibition by AIP-1/Alix. *Cell Death Differ.*, **11** (10), 1066–1075 (2004). DOI: 10.1038/sj.cdd.4401465
 104. Liu S., Tian Y., Liu C., Gui Z., Yu T., and Zhang L. TNFRSF19 promotes endoplasmic reticulum stress-induced paraptosis via the activation of the MAPK pathway in triple-negative breast cancer cells. *Cancer Gene Ther.*, **31** (2), 217–227 (2024). DOI: 10.1038/s41417-023-00696-x
 105. Hoa N., Myers M. P., Douglass T. G., Zhang J. G., Delgado C., Driggers L., Callahan L. L., VanDeusen G., Pham J. T., Bhakta N., Ge L., and Jandus M. R. Molecular mechanisms of paraptosis induction: implications for a non-genetically modified tumor vaccine. *PLoS One*, **4** (2), e4631 (2009). DOI: 10.1371/journal.pone.0004631
 106. Kim I. Y., Kwon M., Choi M. K., Lee D., Lee D. M., Seo M. J., and Choi K. S. Ophiobolin A kills human glioblastoma cells by inducing endoplasmic reticulum stress via disruption of thiol proteostasis. *Oncotarget*, **8** (63), 106740–106752 (2017). DOI: 10.18632/oncotarget.22537
 107. Hager S., Korbula K., Bielec B., Grusch M., Pirker C., Schosserer M., Liendl L., Lang M., Grillari J., Nowikovsky K., Pape V. F. S., Mohr T., Szakács G., Keppler B. K., Berger W., Kowol C. R., and Heffeter P. The thiosemicarbazone Me(2)NNMe(2) induces

- paraptosis by disrupting the ER thiol redox homeostasis based on protein disulfide isomerase inhibition. *Cell Death Dis.*, **9** (11), 1052 (2018). DOI: 10.1038/s41419-018-1102-z
108. Lee H. J., Lee D. M., Seo M. J., Kang H. C., Kwon S. K., and Choi K. S. PSMD14 targeting triggers paraptosis in breast cancer cells by inducing proteasome inhibition and Ca^{2+} imbalance. *Int. J. Mol. Sci.*, **23** (5), (2022). DOI: 10.3390/ijms23052648
 109. Wang L., Gundelach J. H., and Bram R. J. Cycloheximide promotes paraptosis induced by inhibition of cyclophilins in glioblastoma multiforme. *Cell Death Dis.*, **8** (5), e2807 (2017). DOI: 10.1038/cddis.2017.217
 110. Dumay A., Rincheval V., Trotot P., Mignotte B., and Vayssi re J. L. The superoxide dismutase inhibitor diethyldithiocarbamate has antagonistic effects on apoptosis by triggering both cytochrome c release and caspase inhibition. *Free Rad. Biol. Med.*, **40** (8), 1377–1390 (2006). DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2005.12.005
 111. Zhu D., Chen C., Xia Y., Kong L. Y., and Luo J. A purified resin glycoside fraction from pharbitidis semen induces paraptosis by activating chloride intracellular channel-1 in human colon cancer cells. *Integr. Cancer Ther.*, **18**, 1534735418822120 (2019). DOI: 10.1177/1534735418822120
 112. Hoa N. T., Zhang J. G., Delgado C. L., Myers M. P., Callahan L. L., Vandeuken G., Schiltz P. M., Wepsic H. T., and Jadus M. R. Human monocytes kill M-CSF-expressing glioma cells by BK channel activation. *Lab. Invest.*, **87** (2), 115–129 (2007). DOI: 10.1038/labinvest.3700506
 113. Allan L. A., Morrice N., Brady S., Magee G., Pathak S., and Clarke P. R. Inhibition of caspase-9 through phosphorylation at Thr 125 by ERK MAPK. *Nat. Cell Biol.*, **5** (7), 647–654 (2003). DOI: 10.1038/ncb1005
 114. Kim E., Lee D. M., Seo M. J., Lee H. J., and Choi K. S. Intracellular Ca^{2+} Imbalance Critically Contributes to Paraptosis. *Front. Cell Dev. Biol.*, **8** (1703), (2021). DOI: 10.3389/fcell.2020.607844
 115. Pyrczak-Felczykowska A., Reekie T. A., J kalski M., Ha  A., Malinowska M., Pawlik A., Ry  K., Guzow-Krzemi ska B., and Herman-Antosiewicz A. The isoxazole derivative of usnic acid induces an ER stress response in breast cancer cells that leads to paraptosis-like cell death. *Int. J. Mol. Sci.*, **23** (3), 1802 (2022). DOI: 10.3390/ijms23031802
 116. Yokoi K., Yamaguchi K., and Umezawa M. Induction of paraptosis by cyclometalated iridium complex-peptide hybrids and CGP37157 via a mitochondrial Ca^{2+} overload triggered by membrane fusion between mitochondria and the endoplasmic reticulum. *Biochemistry*, **61** (8), 639–655 (2022). DOI: 10.1021/acs.biochem.2c00061
 117. Singha P. K., Pandeswara S., Venkatachalam M. A., and Saikumar P. Manumycin A inhibits triple-negative breast cancer growth through LC3-mediated cytoplasmic vacuolation death. *Cell Death Dis.*, **4** (1), e457 (2013). DOI: 10.1038/cddis.2012.192
 118. Zhang C., Jiang Y., Zhang J., Huang J., and Wang J. 8-p-Hydroxybenzoyl tovarol induces paraptosis like cell death and protective autophagy in human cervical cancer hela cells. *Int. J. Mol. Sci.*, **16** (7), 14979–14996 (2015).
 119. Lee D. M. and Kim I. Y. Akt enhances the vulnerability of cancer cells to VCP/p97 inhibition-mediated paraptosis. *Cell Death Dis.*, **15** (1), 48 (2024). DOI: 10.1038/s41419-024-06434-x
 120. Шубин А. В. *Протеазы как цитотоксические агенты и маркеры злокачественных опухолей легкого* : Дис. ... канд. биол. наук (Инст. молекулярной биологии им. В.А. Энгельгарда РАН, М., 2014).
 121. Wang C., Li T. K., Zeng C. H., Fan R., Wang Y., Zhu G. Y., and Guo J. H. Iodine-125 seed radiation induces ROS-mediated apoptosis, autophagy and paraptosis in human esophageal squamous cell carcinoma cells. *Oncol. Rep.*, **43** (6), 2028–2044 (2020). DOI: 10.3892/or.2020.7576

Paraptosis and Other Types of Non-Apoptotic Regulated Cell Death

M.E. Solovieva*, Yu.V. Shatalin*, and V.S. Akatov*

*Institute of Theoretical and Experimental Biophysics, Russian Academy of Sciences,
Institutskaya ul. 3, Pushchino, Moscow Region, 142290 Russia

The review is devoted to modern ideas about paraptosis, as one of the types of regulated cell death, in comparison with other types of cell death. Paraptosis is a form of cell death caused by endoplasmic reticulum stress, accompanied by an accumulation of damaged or misfolded proteins, extensive non-autophagic vacuolation of cisterns of endoplasmic reticulum and, in some cases, mitochondria, with subsequent damage to mitochondria, the cytoskeleton, and cell death. The knowledge regarding the molecular mechanisms of paraptosis is of interest for the treatment of cancers resistant to apoptosis-inducing agents.

Keywords: cell death, apoptosis, necrosis, paraptosis