

Формулы Фармации. 2022. Т. 4, № 4. С. 26–40

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

Обзорная статья

УДК 577.218

DOI: <https://doi.org/10.17816/phf227000>

Молекулярные механизмы функционирования клетки в норме и патологии

© 2022. А. И. Тюкавин¹, С. В. Сучков^{2,3}

¹Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

²Российский биотехнологический университет Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, Москва, Россия

³Московский государственный медицинский стоматологический университет им. А. И. Евдокимова, Москва, Россия

Автор, ответственный за переписку: Тюкавин Александр Иванович, alexander.tukavin@pharminnotech.com

АННОТАЦИЯ. В нашем исследовании приведены современные сведения о структурно-функциональной организации клеточных мембран, внутреннего аппарата, а также органел клетки. Показаны особенности функционирования структурного и динамического генома, включая основные эпигенетические механизмы регуляции экспрессии генов. В разделе патология клетки описаны основные патологические процессы, возникающие в клетке после обратимых и необратимых повреждений. Освещены механизмы и сигнальные пути феномена, маркеры клеточного старения, а также показано значение этого явления в норме и при патологии. Описаны основные механизмы гипоксического и свободно-радикального некробиоза. Подробно обсуждаются механизмы, сигнальные пути и значение для нормы и патологии двух видов прораммированной гибели клеток – аутофагии и апоптоза. Показана перспектива использования фундаментальных знаний о молекулярных механизмах жизнедеятельности для совершенствования лечения наиболее актуальных видов патологии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: структурно-функциональная организация клетки; структурный и динамический геном; феномен клеточного старения; некробиоз; аутофагия; апоптоз

СОКРАЩЕНИЯ:

ЭПР – эндоплазматический ретикулум; РНК – Рибонуклеиновая кислота; рРНК – Рибосомные рибонуклеиновые кислоты; ДНК – Дезоксирибонуклеиновая кислота; АТМ – серин/треониновая протеинкиназа; АТР – серин/треонино-специфический протеинкиназа; SAHF – гетерохроматина; SASP – секреторный фенотип, связанный со старением; MCPs – моноцитарные хемотаксисные белки; MIPs – макрофагальные провоспалительные белки; TGF β – трансформирующий фактор роста бета; GM-CSF – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор; АТФ – Аденозинтрифосфат; КОС – кислотно-основного состояния; ЭПР – эндоплазматического ретикулума; АФК/АСР – активных форм кислорода – и азотсодержащих радикалов; FADD – ассоциированный белок с доменом смерти; TRADD – адапторным белком; DR – рецептор смерти; ППМ – прецизионная и персонализированная медицина.

ВВЕДЕНИЕ

КЛЕТКА – элементарная структурно-функциональная единица всех сложных живых систем. В организме человека находится около 60 трлн клеток, которые представлены 230 типами. Клетки различаются по размерам, специализации и функциям в составе различных тканей и органов, но все они имеют принципиально одинаковую организацию (рис. 1).

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ КЛЕТКИ

В клетке различают *поверхностный* и *внутренний* морфофункциональный аппарат жизнедеятельности.

Поверхностный аппарат. Поверхностный аппарат клетки представлен двуслойной биологической конструкцией толщиной около 10 нм. Она получила название *наружной клеточной мембраны* или *плазматической мембраны* (плазмалеммы). Основу плазмалеммы составляют липиды, их гидрофильные головки образуют внутреннюю и наружную поверхности мембраны, а гидрофобные хвостики обращены внутрь. Взаимодействие гидрофильных частей молекул поддерживает целостность жидкой составляющей мембраны, обеспечивая ее эластичность и плотность (рис. 2).

Помимо липидов, в состав плазмалеммы входят белки (*интегральные* и *периферические*). Они осуществляют коммуникационную, транспортную, рецепторную и сигнальную функций плазмалеммы. Белки, несущие на своей поверхности углеводородные цепи, входят в состав рыхлого слоя межклеточного матрикса – **гликокаликса**. Последний осуществляет питательную (*нутритивную*) и барьерную функции, а также он участвует во взаимодействиях клеток между собой [1].

Внутренний аппарат клетки (*цитоплазма*) представлен цитозолем и клеточными органеллами.

Цитозоль (гиалоплазма, клеточный сок) – представляет собой клеточную цитоплазму, лишенную органоидов (*митохондрий, эндоплазматической сети и др.*). Он являет собой коллоидный гель, в котором происходит химическое взаимодействие структур клетки друг с другом, а также протекают внутриклеточные транспортные и метаболические процессы.

Цитоскелет – своеобразный опорно-двигательный аппарат клетки, состоящий из трех основных элементов: *микротрубочек, промежуточных филаментов и микрофиламентов* (рис. 3).

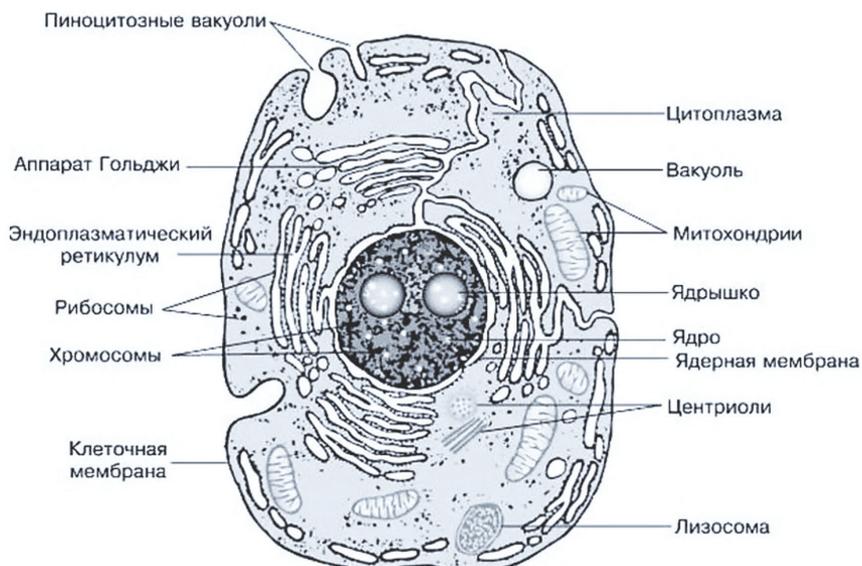


Рис. 1. Схема организации клетки
Fig. 1. Scheme of cell organization

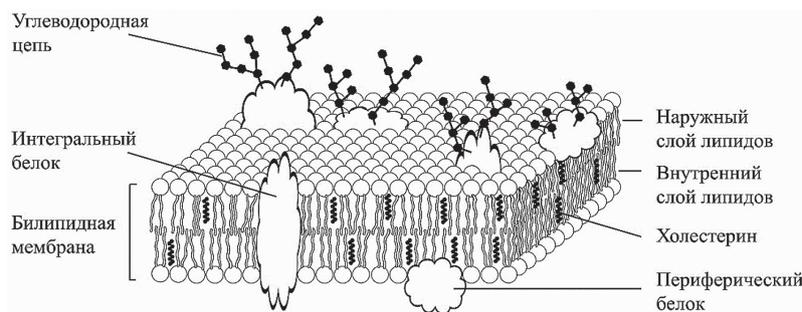


Рис. 2. Строение плазматической мембраны клетки
Fig. 2. The structure of the plasma membrane of the cell

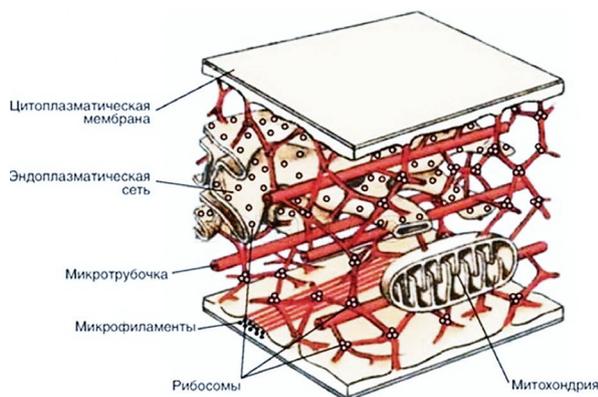


Рис. 3. Схема организации цитоскелета
Fig. 3. Scheme of the organization of the cytoskeleton

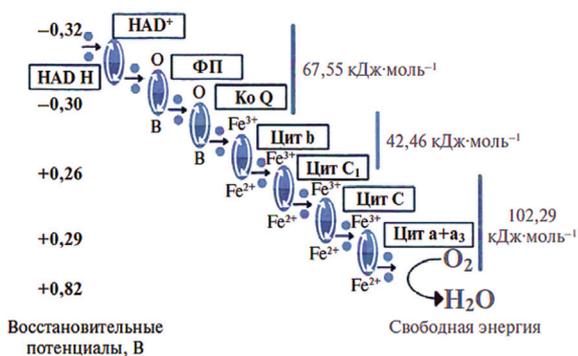


Рис. 5. Схема межмолекулярного переноса электронов по дыхательной цепи митохондрий
Fig. 5. Scheme of intermolecular electron transfer along the respiratory chain of mitochondria

Микротрубочки образованы двойными молекулами белка, выстроенными по кругу, в виде полых наноразмерных цилиндров. Они принимают участие в поддержании формы клетки и служат направляющими «рельсами» для перемещения органоидов в цитоплазме, например, митохондрий.

Промежуточные филаменты представляют собой спиральные нитевидные структуры из особых белков, которые образуют в цитоплазме и ядре устойчивую цитоскелетную сеть. Они служат ключевыми элементами опорной системы в клетках, подвергающихся значительным физическим нагрузкам, например, клеток кожи, обеспечивая механическую прочность клеток.

Микрофиламенты состоят из отдельных фибрилл сократимых белков. Они обеспечивают различные виды двигательной активности, а также влияют на плотность цитозоля в разных участках клетки. Основным компонентом микрофиламентов является белок **актин**, а также **актин-связывающие белки**.

Клеточные органеллы (органоиды) – постоянные компоненты клетки, располагающиеся внутри неё. Органеллы обладают собственной мембраной и замкнутым пространством, которые обеспечивают протекание процессов клеточной жизнедеятельности. Основными органеллами клетки являются митохондрии, эндоплазматическая сеть, пластинчатый комплекс, лизосомы, пероксисомы, рибосомы.

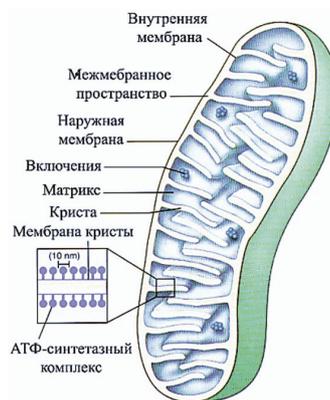


Рис. 4. Схема организация митохондрии
Fig. 4. Scheme organization of mitochondria

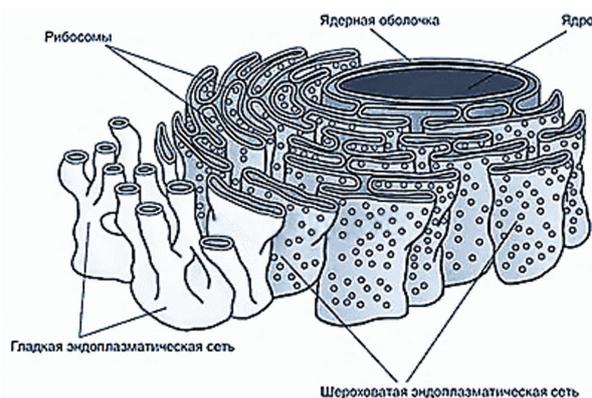


Рис. 6. Строение эндоплазматической сети
Fig. 6. Structure of the endoplasmic reticulum

Митохондрии – клеточные органоиды, состоящие из двуслойной мембраны, содержащие электрон-транспортную (дыхательную) цепь, обеспечивающую процессы биологического окисления, а также система сопряжения окисления с фосфорилированием (синтез АТФ из АДФ) (рис. 6).

Митохондрии имеют наследственный аппарат, представленный кольцевой молекулой ДНК. При увеличении потребности клетки в энергии АТФ они способны самовоспроизводиться путем деления (**пролиферировать**).

Эндоплазматическая сеть или **эндоплазматический ретикулум** (ЭПР) представляет собой систему плоских цистерн, трубочек и пузырьков, образующих сложную сеть. В ЭПР осуществляются начальные этапы синтеза белков и липидов. Морфологически эндоплазматический ретикулум подразделяют на **шероховатую** и **гладкую** (рис. 6).

Шероховатая эндоплазматическая сеть на своей поверхности располагает крупные нуклеопротеидные комплексы (**рибосом**). Последние обеспечивают синтез белков (**мембранных, цитозольных, лизосомных**). Через поры белки попадают в просвет цистерн ЭПР, где модифицируются и транспортируются в другую органеллу – комплекс Гольджи.

Гладкая эндоплазматическая сеть (ГЭС) принимает участие в метаболизме экзогенных и эндогенных

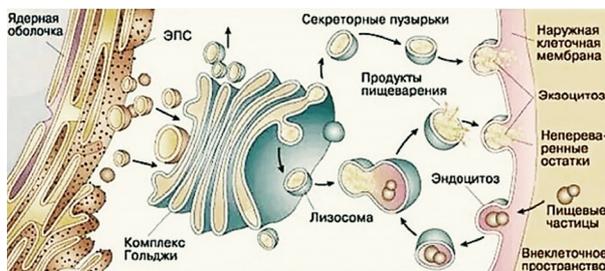


Рис. 7. Функциональное взаимодействие комплекса Гольджи и лизосом
Fig. 7. Functional interaction of the Golgi complex and lysosomes

органических молекул. В ГЭС осуществляются синтез липидов, а также депонирование и высвобождение Ca^{2+} . Компоненты ГЭС участвуют в биопревращениях (обезвреживании) веществ, поступающих из внешней среды (экзогенных) и образовавшихся в организме (эндогенных).

Пластинчатый комплекс (комплекс Гольджи) расположен рядом с ядром клетки. В нем происходит модификация белков, их сортировка и упаковка в отщепляющиеся пузырьки, которые или секретируются из клетки, или образуют лизосомы. В комплексе Гольджи происходит синтез полисахаридов, которые используются для образования мембран других оргanelл клетки (рис. 7).

Лизосомы представляют собой мембранные пузырьки, содержащие различные ферменты (кислые гидролазы), способные утилизировать отработанные собственные клеточные компоненты, а также разрушать вредоносные вещества, поступающие извне. Лизосомы участвуют во «внутриклеточном пищеварении», выполняя в клетке нутритивные (питательные) функции, а также осуществляют защиту и обновление внутриклеточных структур.

Пероксисомы – пузырьки размером около 1 мкм, содержащие более 40 ферментов. Эти оргanelлы участвуют в процессах синтеза желчных кислот, биопревращении мочевого и жирных кислот. В пероксисомах происходит окисление с помощью кислорода аминокислот и разрушение образующегося в клетке пероксида водорода (H_2O_2).

Рибосомы – молекулярные машины биосинтеза белков. Они представляют собой комплекс молекул рибосомальных РНК (рРНК) и белков. Каждая рибосома состоит из двух неравных частей, называемых *малой* и *большой* субъединицами. Малая субъединица считывает информацию с матричной РНК, а большая – присоединяет соответствующую аминокислоту к синтезируемой цепочке белка. (рис. 8).

Рибосомы РНК самые многочисленные молекулы, они составляют более половины всей РНК, содержащейся в клетке.

Ядро (нуклеус) – обязательная часть большинства клеток, в которой сосредоточена основная масса ДНК, являющаяся носителем генетической информации. Наследственная информация в ядре клетки «записана» в виде линейных молекул ДНК, составляющих геном. Ядро окружено двуслойной мембраной (*кариолеммой*), оно содержит *нуклеоплазму*, *ядрышко* и *хроматин*.

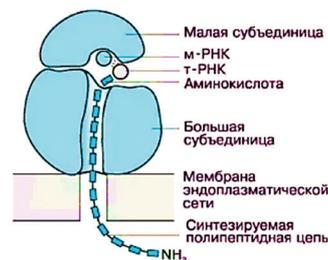


Рис. 8. Схема строения рибосом и синтеза белка
Fig. 8. Scheme of the structure of ribosomes and protein synthesis

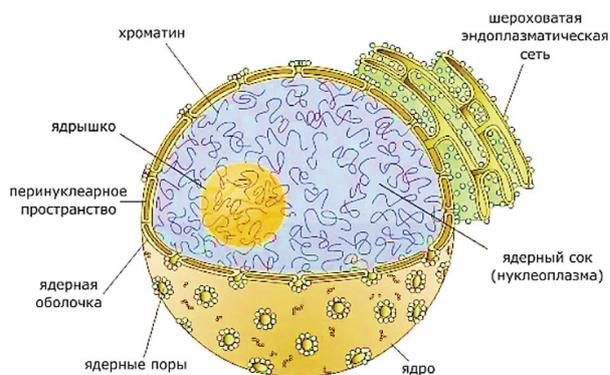


Рис. 9. Схема строения ядра клетки
Fig. 9. Scheme of the structure of the cell nucleus

Мембрана ядра (кариолемма) образуется за счёт расширения и слияния друг с другом цистерн шероховатого эндоплазматического ретикулаума. По этой причине на поверхности ядерной мембраны присутствуют отдельные рибосомы. Мембрана поддерживает форму ядра и обеспечивает его амортизацию при механических воздействиях, а также осуществляет транспорт веществ в двухстороннем направлении.

Пространство внутри ядра заполняет коллоидное вещество – *нуклеоплазма*. В её состав входят: *вода* и *растворенные в ней минеральные компоненты*, *водорастворимые белки*, *нуклеиновые кислоты*, *углеводы* и *метаболиты*.

Ядрышко – плотный компартмент ядра клетки, содержащий *рибонуклеопротеиды*. Последние состоят из простого белка и *рибонуклеиновых кислот (РНК)*. Ядрышко участвует в образовании рибосом. В нём происходит синтез рибосомальной РНК (рРНК) и сборка рибосом.

Хроматин – вещество клеточного ядра, состоящее из ДНК, небольшого количества РНК, а также белков (*гистонов*). Хроматин является основной функциональной частью ядра, где происходит *трансляция* (перенесение) генетической информации с молекул ДНК на молекулы РНК. Различают два типа хроматина: *плотный (конденсированный) гетерохроматин* и *менее плотный (транскрипционно активный) эухроматин*. Состояние хроматина влияет на активность входящих в него генов (рис. 10).

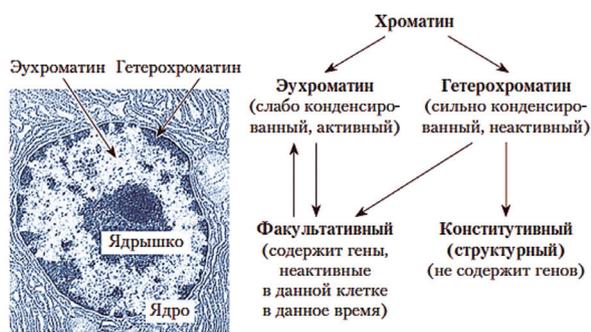


Рис. 10. Варианты состояния хроматина и активность генов
Fig. 10. Chromatin state variants and gene activity

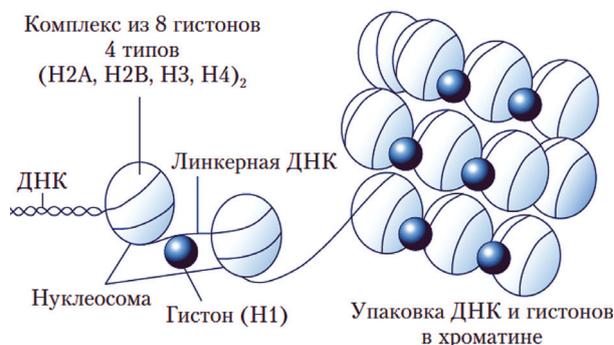


Рис. 11. Механизм упаковки ДНК, опосредованный гистонами
Fig. 11. DNA packaging mechanism mediated by histones



Рис. 12. Структура гена человека, кодирующего белок. Промотор – последовательность нуклеотидов ДНК, узнаваемая РНК-полимеразой как стартовая площадка для начала транскрипции; Экзон – участок гена, несущий информацию о строении белка. Интрон – участок гена, который не несёт информации о синтезе специфического для этих генов фермента или РНК, расположен между кодирующими участками генов (экзонами)

Fig. 12. The structure of the human gene encoding the protein. Promoter – a DNA nucleotide sequence recognized by RNA polymerase as a launching pad for the start of transcription; An exon is a section of a gene that carries information about the structure of a protein. Intron – a section of a gene that does not carry information about the synthesis of an enzyme or RNA specific for these genes) is located between the coding sections of genes (exons)

Если ген располагается в гетерохроматиновой области, то с высокой вероятностью он будет неактивным. В эухроматине хромосомный материал упакован менее плотно, что делает его более доступным для считывания (транскрипции) информации с ДНК в РНК.

В хроматине ДНК участвует в двух основных синтетических процессах: репликации (копировании) ДНК – создании копии для передачи наследственной информации дочерней клетке, а также транскрипции (списывании) – создании информационной копии в виде РНК.

Суммарная длина молекул ДНК в клетке человека составляет более 1 м, но они помещаются в ядре, диаметр которого не превышает 10 мкм. Это становится возможным вследствие особенностей упаковки ДНК в нуклеосомах.

Нуклеосома – это фундаментальная субъединица хроматина. Она представляет собой участок нити ДНК, намотанной на сердцевину из 8 основных белков-гистонов (две копии H2A, H2B, H3 и H4) (рис. 11).

Гистоновые белки обеспечивают первый уровень упаковки хроматина и уменьшение линейного размера ДНК до одной трети от исходной величины. Нуклеосомы размещаются вдоль ДНК регулярно, повторяясь примерно каждые 200 пар нуклеотидов (п. н.). Каждая упакованная линейная молекула ДНК представляет собой отдельную хромосому.

Экспрессия генов и процесс трансляции. Функции ядра связаны с хранением и воспроизводством наследственной информации, а также с обеспечением реализации наследственности и функционированием генетического аппарата. Структурно-функциональной единицей наследственности является ген. В геноме человека насчитывается около 22 тысяч. Различают структурную (**стационарную**) и функциональную (**динамическую**) геномику.

Структурная геномика описывает все последовательности нуклеотидов (сиквенс от англ. sequence) в каждой хромосоме, а также содержание и организацию геномной информации. В геноме располагаются последовательности нуклеотидов ДНК, которые содержат информацию о последовательности аминокислот пептидной цепи (рис. 12).

Вместе с тем, транслируемая часть генома, то есть информация, переведенная с ДНК на белки, занимает только 1,2% всей ДНК клетки. Большая часть ДНК белки не кодирует, поскольку более 80% её структуры представлена повторяющимися элементами.

Структурный геном – это только программа индивидуального развития организма. Для реализации программы требуется наличие строго упорядоченных регуляторных взаимодействий между генами и их продуктами (РНК, белками).

Функциональная геномика рассматривает механизмы реализации информации, записанной в геноме (экспрессия генов, процесс трансляции).

Под **экспрессией генов** понимают процесс, в ходе которого наследственная информация гена (последовательности нуклеотидов ДНК) преобразуется в функциональный продукт (РНК или белок).

Под **транскрипцией генов** (переписыванием) понимают катализируемый ферментами (полимеразами) синтез информационной РНК (иРНК) на одной из цепей молекулы ДНК как на матрице.

Транскрипция начинается с присоединения и активации РНК-полимеразы II к участку ДНК, содержащему информацию о каком-либо пептиде. РНК-полимераза раскручивает этот участок двойной спирали ДНК, обнажая матрицу для комплементарного связывания оснований (рис. 13).

На ней образуется первичный транскрипт (РНК), который путем процессинга (удаления некодирующих участков молекулы) превращается в информационную РНК. Затем происходит перенос генетической информации в составе иРНК из ядра в цитоплазму и осуществляется трансляция считывание информации с иРНК и сборка пептидной цепи на рибосомах.

Эпигенетические механизмы генома. Эпигенетическими называются механизмы обратимого изменения работы генома, не затрагивающие нуклеотидную последовательность ДНК. К эпигенетическим механизмам относят: **метилование** ДНК и гистонов, а также **посттранскрипционную регуляцию** стабильности матричных РНК (мРНК).

Метилование – это биологический процесс, при котором метильная группа (CH₃-) добавляется к молекуле ДНК и модифицируется для усиления или подавления ее активности. Метилование может происходить на уровне ДНК и гистонов. Оба процесса напрямую влияют на процесс транскрипции генов и контролируют экспрессию генов.

При **метилировании ДНК** метильная группа добавляется к нуклеотидам молекулы ДНК. Происходит локальное изменение структуры ДНК, опосредующее подавление функции транскрипции генов и предотвращение их экспрессии (рис. 14). Метильная группа выполняет роль **маркера** (метки-закладки), информирующего белковые комплексы относительно возможности эффекта на этом участке ДНК. Например, если метильные метки расположены в промоторе гена, то это обычно приводит к ингибированию (репрессии) данного гена. Удаление с промотора метильных групп (**деметилование**) приводит к активации (**дерепрессии**) такого гена.

Метилование гистонов. В отличие от метилирования ДНК при модификации гистонов метильная группа добавляется не к нуклеотидам, но к **аминокислотам гистонового белка**. Это ключевое различие между метилированием ДНК и гистонов. Видоизмененные гистоны могут приводить к активации и репрессии генов.

Посттранскрипционная регуляция стабильности матричных РНК. Синтез определенного количества матричной РНК необязательно гарантирует продукцию пропорционального количества белка. Сила экспрессии определенного гена зависит не только от эффективности его транскрипции, но в значительной мере от того, что происходит с молекулой РНК после её синтеза. Первичная структура мРНК может изменяться (**«редактироваться»**) после транскрипции, например, в результате

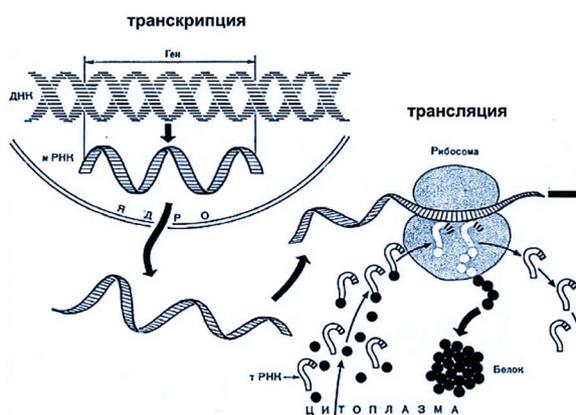


Рис. 13. Синтез белка
Fig. 13. Protein synthesis

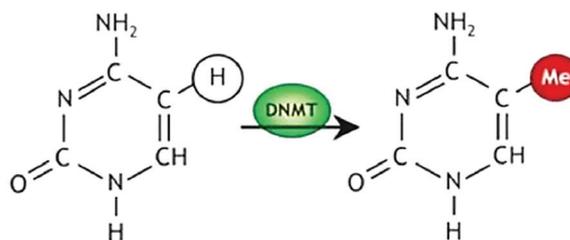


Рис. 14. Метилование цитозина (слева), 5-метилцитозин (справа)
Fig. 14. Methylation of cytosine (left), 5-methylcytosine (right)

«вырезания» одного или нескольких экзонов. Структура таких генов сохраняется, но при преобразовании информации мРНК в разных тканях появляются белки, в молекуле которых наблюдаются замены или выпадения отдельных аминокислот.

Некодирующие РНК. В генетике долгое время существовала концепция «один ген – один белок». Результаты проекта «Геном человека» показали, что более половины генома белки вообще не кодирует. Молекулы рибонуклеиновых кислот (РНК), которые не подвергаются трансляции, то есть по их последовательности не синтезируются белки, получили название **некодирующих РНК** (нкРНК, non-coding RNA, ncRNA). Полагают, что некодирующие РНК выполняют инфраструктурные и регуляторные функции. Роль некодирующих РНК в управлении функциями генома во многом остается неясной. В настоящее время эта область функциональной геномики является предметом пристального внимания ученых всего мира.

ПАТОЛОГИЯ КЛЕТКИ

Повреждениям клеток принадлежит ведущая роль в развитии патологических процессов в целостном организме. Под повреждением клетки понимают – наследственные и/или приобретенные нарушения ее структур, обмена веществ, физико-химических свойств, вызывающие расстройства функций клеток и их жизнедеятельность [2, 4–6].

Патогенные факторы среды. Факторы среды, действующие на клетки, разделяют на экзогенные и эндогенные. К экзогенным повреждающим факторам относят **физические, химические и биологические воздействия**.

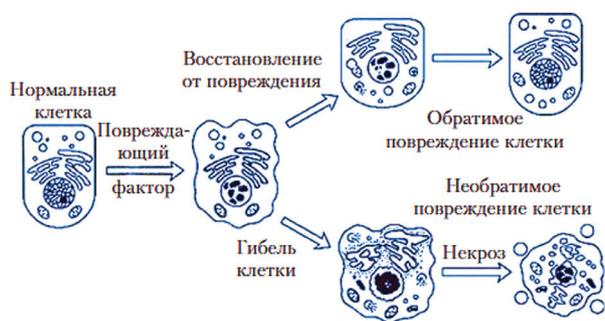


Рис. 15. Исходы нарушений внутриклеточных процессов после повреждения клеток
 Fig. 15. Outcomes of disorders of intracellular processes after cell damage

Экзогенные факторы. Среди физических воздействий наиболее часто повреждения клеток вызывают механические повреждения, высокие и низкие температуры.

Актуальными химическими факторам, обладающими цитотоксическими эффектами, являются лекарственные средства при их неправильном применении, а также средства защиты растений от сельскохозяйственных вредителей и продукты промышленного производства (токсиканты, тяжелые металлы и другие).

Основная группа биологических факторов представлена патогенными вирусами и микроорганизмами. В последние годы среди биологических факторов особое место занимают вирусы герпеса, цитомегаловирусы, коронавирусы и ретровирусы, способные повреждать геном человека.

Эндогенные (внутренние) факторы. К повреждающим факторам эндогенной природы относят патогены, которые образуются и действуют внутри организма.

Эндогенными факторами физической природы, являются выраженные изменения осмотического давления жидкостей внутренней среды, нарушения электрических свойств и проницаемости клеточных мембран и другие.

Факторами химической природы являются высокие концентрации кетонов, альдегидов, свободных радикалов, метаболитов (креатинин, аммиак), которые накапливаются при нарушении обменных процессов в клетке (сахарный диабет, почечная и печеночная недостаточность).

К биологическим факторам относятся эндогенные цитотоксины (продукты деградации белков и липидов), а также эндогенные вирусы (HERV – human endogenous retroviruses), способные инициировать в органах и тканях опухолевый рост и нейродегенеративные процессы.

Обратимые и необратимые процессы. В результате действия цитопатогенных факторов в клетке возникают обратимые и необратимые нарушения структуры и функций.

Обратимые нарушения. Обратимые расстройства наблюдаются при повреждающих воздействиях на клетки, повлекших расстройства метаболизма, которые могут быть частично и полностью устранены вследствие включения собственных внутриклеточных механизмов защиты, компенсации и адаптации (рис. 15).

Необратимые нарушения. Продолжительное или скоротечное, но очень интенсивное воздействие экзогенного или эндогенного патогена на клетку вызывает в ней необратимые расстройства структуры и функции, которые в крайнем варианте приводят к гибели.

При возникновении в клетке необратимых нарушений в зависимости от их тяжести она может перейти в особое состояние жизнедеятельности – **клеточное старение**, а также погибнуть – либо хаотически – **некрозом**, либо, включив механизмы запрограммированной смерти – **апоптоз** и **аутофагию**.

ФЕНОМЕН КЛЕТОЧНОГО СТАРЕНИЯ

Феномен клеточного старения («cell senescence») представляет собой особое состояние клетки, которое характеризуется остановкой процессов её деления, но при этом она сохраняет базисные функции живой системы [2–4].

Феномен клеточного старения наблюдается в клетках независимо от их возраста. Он сочетается с продолжающимися молекулярно-генетическими изменениями и нарушениями, связанными с ходом «внутриклеточных часов».

Генетические механизмы торможения клеточного цикла. Клеточное старение развивается при: 1) утрате теломеров (репликативный тип); 2) активации онкогенов и 3) вследствие действия экстремальных факторов.

Утрата теломеров. Причиной репликативного клеточного старения является исчерпание лимита клеточных делений (лимит Хейфлика) (рис. 16).

В случае укорочения концов хромосом, состоящих из теломеров – коротких повторов ДНК и защитных белков, до критического уровня происходит слияние концов хромосом и блокирование механизмов деления клетки (рис. 17).

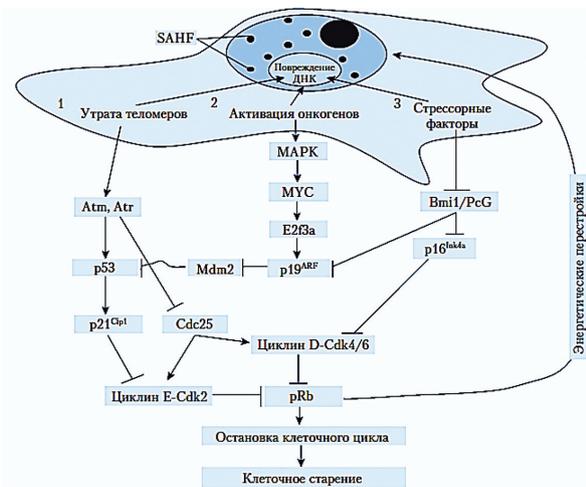


Рис. 16. Виды и механизмы клеточного старения. Выделяют три вида клеточного старения: 1. Репликативное, 2. Вызванное онкогенами (oncogene-induced senescence, OIS), и 3. Стресс-индуцированное преждевременное клеточное старение, stress-induced premature cell senescence, SIPS

Fig. 16. Types and mechanisms of cellular aging. There are three types of cellular aging: 1. Replicative, 2. Oncogene-induced senescence (OIS), and 3. Stress-induced premature cell senescence (SIPS)

При активации онкогенов и действию на клетку сублетальных стрессорных факторов в ней запускаются механизмы остановки клеточного цикла. Включение механизмов, преждевременно останавливающих клеточное деление, происходит автономно, и оно не связано с величиной укорочения теломеров.

Механизмы торможения пролиферации при клеточном старении являются универсальными. Не зависимо от вида феномена клеточного старения остановки деления клетки (*cell senescence*) обусловлена активацией ингибитора клеточного цикла белка ретинобластомы (pRb), а также экспрессией индуктора апоптоза белка p53.

Эпигенетические механизмы торможения клеточного цикла. При клеточном старении происходит перестройка плотности хроматина. Наблюдается, опосредованное гистонами, **уплотнение хроматина** в определенных сегментах хромосом, что приводит к подавлению активности генов регуляторов процессов пролиферации клеток тканей. Другим эпигенетическим механизмом длительной остановки деления клеток является включение в состав аминокислот молекулы гистонов метильной группы – **метилирование гистонов**.

Маркеры клеточного старения. Различают структурные и функциональные маркеры клеточного старения.

Структурными маркерами состояния *cell senescence* являются: образование в ядре клетки одного большого ядрышка, а также формирование в ДНК фокусов гетерохроматина (SAHF), которые визуализируются при специальной окраске (рис. 18).

Функциональными маркерами феномена клеточного старения служат повышенное содержание бета-галактозидазы, а также увеличение концентрации белков-ингибиторов клеточного цикла.

Патогенетические факторы ассоциированного с клеточным старением секреторного фенотипа (SASP). В состоянии «*cell senescence*» клетки выделяют биологически активные соединения: провоспалительные цитокины (IL-6, IL-8); хемокины – моноцитарные хемотаксисные белки (MCPs); макрофагальные провоспалительные белки (MIPs); факторы роста (TGFb); гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF), а также многочисленные ферменты – протеазы.

Биологически активные вещества, секретируемые стареющими клетками, вызывают и поддерживают в органах и тканях воспалительные процессы. Они инициируют в клетках окружения генерацию активных форм кислорода (АФК), которые повреждают их собственные ДНК, способствуют нестабильности генома и развитию в органах и тканях опухолевого роста.

Первоначально феномен клеточного старения рассматривали как защитную реакцию, предупреждающую размножение атипичных (опухолевых) клеток. Однако, в последующем стало очевидным, что клеточное старение оказывает множественные (плейотропные) и неоднозначные эффекты. Установлено, позитивное действие феномена клеточного старения при фиброзе печени, инфаркте миокарда и кардиосклерозе. Вместе с тем, показано, что индукция механизма клеточного старения усугубляет течение патологических процессов при ожирении, диабете 2-го типа и других видах хронической патологии.

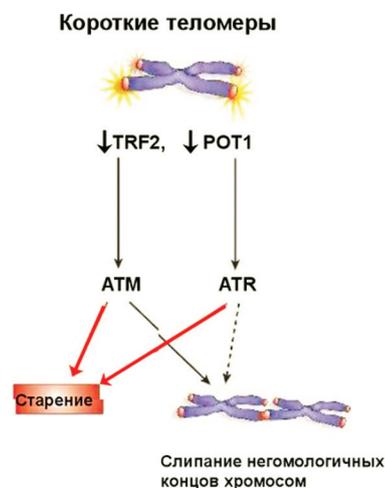


Рис. 17. Репликативный тип клеточного старения. TRF2 – фактор, связывающий теломерные повторы и присутствующий в теломерах на протяжении всего клеточного цикла; POT1 – ген, который регулирует длину теломер и защищает концы хромосом от рекомбинации и нестабильности. ATM – фермент (протеинкиназа) активирует несколько белков, которые инициируют остановку клеточного цикла.

ATR – фермент (протеинкиназа), который отслеживает повреждение ДНК и в случае их обнаружения активирует остановку клеточного цикла в контрольной точке

Fig. 17. Replicative type of cellular aging. TRF2 is a factor that binds telomeric repeats and is present in telomeres throughout the entire cell cycle; POT1 is a gene that regulates telomere length and protects the ends of chromosomes from recombination and instability. ATM is an enzyme (protein kinase) that activates several proteins that initiate cell cycle arrest. ATR is an enzyme (protein kinase) that monitors DNA damage and, if detected, activates cell cycle arrest at a checkpoint

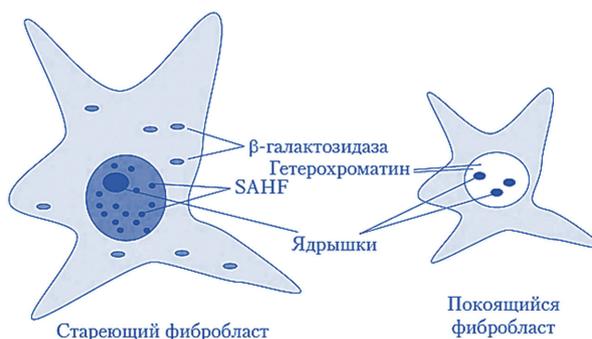


Рис. 18. Морфологические признаки феномена клеточного старения. Стареющие клетки характеризуются одним большим ядрышком и небольшими фокусами ДНК, образованными гетерохроматином, связанным со старением (SAHF)

Fig. 18. Morphological signs of the phenomenon of cellular aging. Senescent cells are characterized by a single large nucleolus and small DNA foci formed by aging-associated heterochromatin (SAHF)

НЕКРОЗ

Под **некрозом** понимают неуправляемый процесс, вызванный действием патогенного фактора разрушительной силы. Он сопровождается необратимыми нарушениями структуры и функций, ответственных за жизнеспособность клетки (рис. 19).

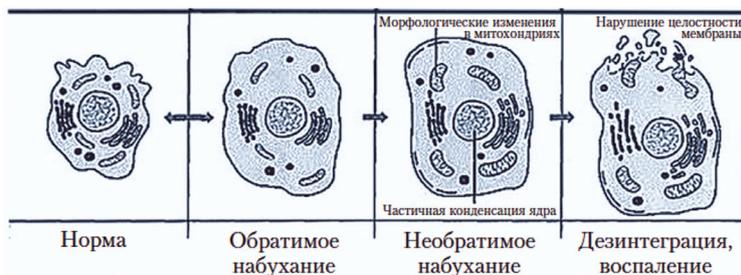


Рис. 19. Схема развития некроза клетки
Fig. 19. Scheme of the development of cell necrosis

Некрозу предшествует процесс динамичного нарастания частично необратимых нарушений функций клетки, получивший название **некробиоз**. Различают два основных фактора некробиоза: **кислородное голодание (гипоксия)** и **оксидативный (свободно-радикальный) стресс**.

Гипоксический некробиоз является наиболее частой причиной смерти клетки. При кислородном голодании в клетке снижается интенсивность окислительного фосфорилирования, что приводит к энергетическому дефициту (АТФ). Последний выступает фактором активации ферментных систем энергообразования (АТФ) без участия кислорода (*гликолиз*). Основным субстратом гликолиза является *гликоген*, а конечным продуктом его метаболизма – молочная кислота (*лактат*). Диссоциация молочной кислоты приводит к повышению концентрации ионов водорода в клетке. Увеличение количества протонов и свободного фосфата вызывают нарушение кислотно-основного состояния (КОС) внутриклеточной среды – *метаболический ацидоз*.

По мере утяжеления гипоксии и усиления гликолиза в клетке неуклонно увеличивается содержание протонов. Достигнув критической концентрации, ионы водорода начинают по принципу отрицательной обратной связи тормозить гликолитические процессы образования АТФ. В результате блокирования аэробных процессов (гипоксия) и торможения гликолиза (*тяжелый*

ацидоз) развивается энергодефицит несовместимый с жизнью клетки.

В первую очередь, инактивируются потенциал-зависимые ионные каналы. Это приводит к утрате нормального калий-натриевого градиента – из клетки выходят ионы калия, а внутрь неё поступают ионы натрия (рис. 20). Вместе с натрием в клетку бесконтрольно устремляются молекулы воды, приводящие к клеточной гипергидратации и нарушениям цитоскелета.

Гипоксический некробиоз завершается поступлением из митохондрий и цистерн эндоплазматического ретикулума (ЭПР) в цитоплазму ионизированного внутриклеточного кальция, а также входа ионов кальция из внеклеточной среды.

Активация ионами кальция фосфолипаз вызывает дезинтеграцию фосфолипидов клеточных мембран и образование провоспалительных факторов – производных арахидоновой кислоты. В результате происходит экспрессия эндонуклеаз, разрушающих хроматин, а также активируются ферменты, нарушающие шивку белков цитозоля.

На заключительной стадии гипоксического некробиоза происходит обратный захват ионов внутриклеточного кальция митохондриями. Это приводит к инаktivации митохондриальных ферментов и стойкой утрате органеллами способности генерировать молекулы АТФ даже при восстановлении притока кислорода. Выключение из процессов энергообразования митохондрий в сочетании с необратимыми повреждениями внутриклеточных мембран вызывает некротическое расплавление (*аутолиз*) клетки.

Свободно-радикальный некробиоз. Редокс-состояние клетки является важным показателем гомеостаза, определяющимся уровнем активных форм кислорода – и азотсодержащих радикалов (АФК/АСР). В физиологических условиях клетка сохраняет редокс-баланс между образованием и нейтрализацией АФК/АСР, поддерживающих деление и выживание клеток. Баланс достигается равновесием скорости течения двух противоположных процессов: 1) свободнорадикального перекисного окисления липидов и 2) антиоксидантной защиты клеток [7, 8].

Процесс перекисного окисления липидов условно разделяют на три этапа: 1) образование активных форм кислорода («кислородный» этап); 2) генерация свободных радикалов органических и неорганических веществ (*свободнорадикальный этап*); 3) продукция перекисей и гидроперекисей липидов (*перекисный этап*) (рис. 21).



Рис. 20. Внутриклеточные повреждающие эффекты ионизированного кальция
Fig. 20. Intracellular damaging effects of ionized calcium

АФК/АСР представляют собой реакционно активные молекулы с непарным числом валентных электронов, способные отнимать электроны у различных органических молекул. В состав АФК входят супероксидный (O_2^-) и гидроксильный радикалы (HO^\cdot). Вместе с нерадикальной молекулой перекиси водорода (H_2O_2) в число АСР включают окись азота (NO^\cdot) и пероксинитрит ($ONOO^-$). АФК/АСР образуются в клетке при нормальном обмена веществ в эндоплазматическом ретикулуме (ЭПР), митохондриях, пероксисомах и лизосомах (рис. 21).

Образованию высоких концентраций АФК препятствуют механизмы антиоксидантной системы. В системе антиоксидантной защиты клетки выделяют три основных звена: 1) антикислородное; 2) антирадикальное; 3) антиперекисное. При патологии процессы свободно-радикального окисления превалируют над процессами нейтрализации активных форм кислорода (АФК). В результате концентрация АФК в клетках, особенно в митохондриях, резко возрастает [3]. Под влиянием АФК происходит повреждение внутриклеточных мембран и выход из депо в цитоплазму внутриклеточных ионов Ca^{2+} , инициирующих продукцию провоспалительных метаболитов арахидоновой кислоты, а также активируются эндонуклеазы, расщепляющие связи внутри полинуклеотидной цепи ДНК. (рис. 22).

Повреждения ядерной и митохондриальной ДНК индуцируют процессы хромосомных aberrаций, приводящих к нарушениям структурного и функционального генома.

Разрушающее действие АФК на клетки выходит на первый план, прежде всего, в тех случаях, когда резко ускоряется собственная продукция АФК – при воспалении, инфекционном повреждении клеток, разрушении опухолевых, микробных и зараженных вирусами клеток иммунной системы. Цитотоксические концентрации АФК появляются, когда повреждающий агент сам превращает молекулы воды и органические молекулы в свободные радикалы (радиационное поражение клеток, отравление кислородом и озоном, включая лечебную гипербарическую оксигенацию). На заключительном этапе свободно-радикального некролиза происходит блокирование процессов энергообразования, разрушение внутриклеточных мембран и некротическое расплавление клетки.

ПРОГРАММИРОВАННАЯ КЛЕТочНАЯ ГИБЕЛЬ

В настоящее время выделяют два вида программированной смерти клеток – аутофагию и апоптоз.

Аутофагия и аутофагическая клеточная смерть. Аутофагия (самопоедание; с греческого: auto (само), phagy (поедание) – процесс, при котором внутренние компоненты клетки доставляются внутрь её лизосом или вакуолей и в них подвергаются деградации. Этот механизм постоянно используется клетками для избавления от долгоживущих белков и поврежденных органелл. Наряду с выполнением функции «утилизатора» аутофагия способствует выживанию, разрушая, например, при голодании, внутриклеточные макромолекулы в целях их метаболизма для получения энергии, но при избыточности «самопоедания» аутофагия запускает программу клеточной смерти [2, 4, 8]

Типы аутофагии. Различают три типа аутофагии: *микрoаутофагия*, *макроаутофагия* и *шаперон-зависимая аутофагия*.

Микроаутофагия. При микроаутофагии макромолекулы цитоплазмы и мембранные белки попадают в лизосомы путем инвагинации мембран этих органелл. Это один из наиболее востребованных механизмов поддержания жизнедеятельности клетки при нехватке энергии и субстратов для метаболизма, например, при голодании (рис. 23).

Макроаутофагия. Для макроаутофагии характерно отграничение мембраной поврежденного участка цитоплазмы с ее содержимым и образование аутофагосомы. Аутофагосомы транспортируют продукты повреждения клетки в лизосомы, где они подвергаются гидролизу.

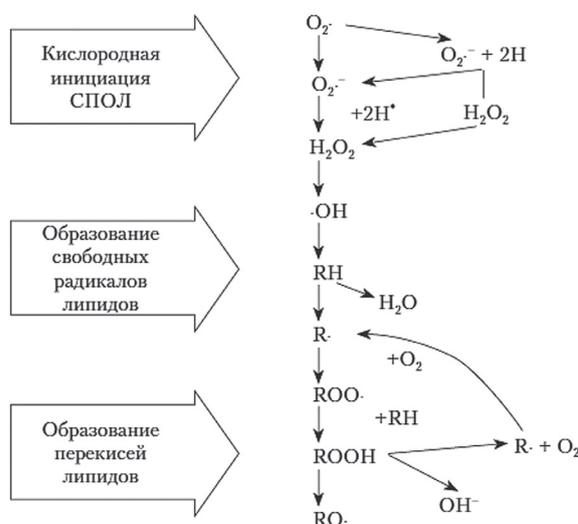


Рис. 21. Этапы свободно-радикального перекисного окисления липидов
Fig. 21. Stages of free radical lipid peroxidation



Рис. 22. Уровни действия антиоксидантных факторов клетки
Fig. 22. Levels of action of antioxidant factors of the cell

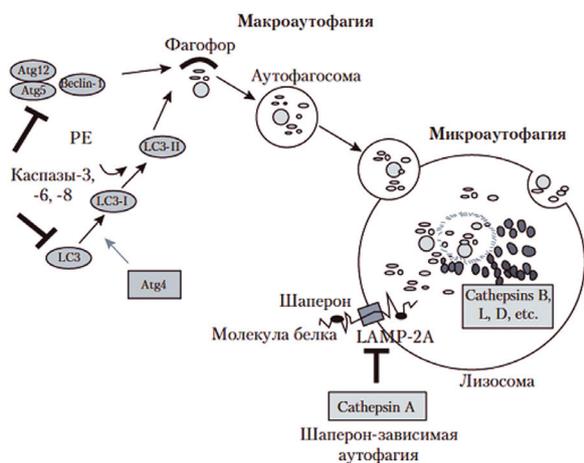


Рис. 23. Типы аутофагии
Fig. 23. Types of autophagy

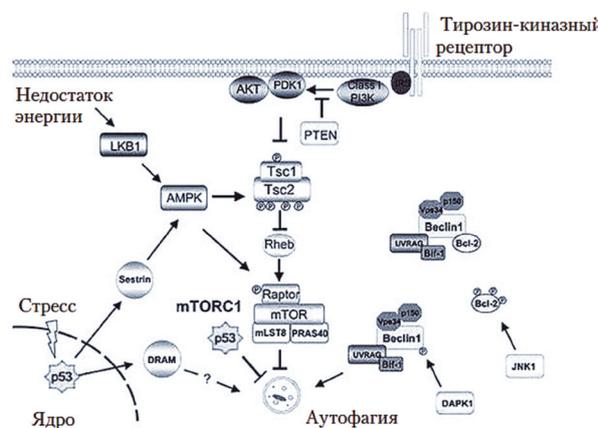


Рис. 24. Внутриклеточные механизмы регуляции аутофагии
Fig. 24. Intracellular mechanisms of autophagy regulation

Контроль макроаутофагии осуществляют специфические гены. Макроаутофагия играет ведущую роль в процессах деградации митохондрий и других органелл, а также при разрушении долгоживущих белков, липидов и ДНК.

Шаперон-зависимая аутофагия. Отличительной особенностью шаперон-зависимой аутофагии является отсутствие транспортных везикул. Поврежденные (денатурированные) белки направленно поступают из цитоплазмы сквозь мембрану лизосом в их полость, где подвергаются гидролизу. В этом процессе ключевая роль принадлежит белкам теплового шока – шаперонам лизосомальной мембраны. Главная функция шаперонов иная – они восстанавливают правильную нативную третичную или четвертичную структуру белков, а также участвуют в образовании и диссоциации белковых комплексов.

Регуляция аутофагии. В процессе жизни клетка постоянно получает регуляторные сигналы, активирующие и подавляющие процессы аутофагии. Преобладание одних процессов над другими и определяет, произойдет ли выживание клетки в неблагоприятных условиях или она погибнет от самопереваривания.

Одним из ключевых регуляторов аутофагии является киназа mTOR. При энергетическом дефиците проис-

ходит активация ферментов, которые тормозят активность белка mTOR, стимулируя тем самым процессы аутофагии. Супрессия аутофагии связана с экспрессией киназы mTOR, которая опосредует фосфорилирование регуляторных белков, тормозящих аутофагию (рис. 24).

Аутофагическая клеточная смерть. Типичная аутофагическая смерть клетки связана с инактивацией генов аутофагии. Клеточная смерть от аутофагии тесно сопряжена с другой формой программированной гибели – апоптозом. При торможении (супрессии) механизмов апоптоза аутофагия как механизм гибели клетки выходит на первый план.

Важными факторами, индуцирующими аутофагическую клеточную смерть, является доза воздействия патогенного фактора на клетку. Высокие дозы патогенных воздействий вызывают аутофагическую клеточную смерть, в то время как низкие дозы – повышают порог резистентности клетки. Феномен активации биологического потенциала клеток низкими дозами повреждающего фактора получил название *гормезиса*.

Аутофагия и патологические процессы. В последние годы установлено, что аутофагия может стать одним из механизмов торможения опухолевого роста или выступать в качестве фактора, способствовавшего выживанию опухолевых клеток. Активация аутофагии в процессе клеточного старения (*cell senescence*) является фактором, препятствующим атипичной трансформации клеток. Вместе с тем, торможение механизмов аутофагии в здоровых клетках приводит к накоплению в них агрегатов поврежденных белков, которые активируют в клетках процессы свободно-радикального окисления. Продукты окислительного стресса (АФК) повреждают молекулы ДНК и вызывают нестабильность генома, которая способствует трансформации нормальных клеток в опухолевые. Кроме того, аутофагия является тем механизмом, благодаря которому злокачественные клетки «ускользают» от противоопухолевой терапии, что способствует прогрессии онкологических заболеваний.

Апоптоз (от греч. – «листопад», «уходить, покидать») или *программированная клеточная смерть* представляет собой генетически контролируемую форму гибели клетки, программа которой активируется при завершении её жизненного пути или при необратимом повреждении генетического аппарата клетки (*двухниточные разрывы ДНК и др.*) [2, 4, 9, 10]. Одной из главных функций апоптоза является поддержание в организме генетической чистоты и постоянства клеточной популяции. Апоптоз уравнивает гибель старых и рождение новых клеток, а также обеспечивает постоянное обновление и поддержание заданной геномом численности клеток. При нарушении функционирования этого фундаментального механизма клеточного гомеостаза апоптоз может приобретать отрицательное биологическое значение и становиться ведущим механизмом развития различных патологических процессов. Завершающим этапом апоптоза является «разборка» клетки на фрагменты и их «укладка» в наноразмерные контейнеры – апоптотические тельца, на поверхности которых имеются сигнальные и адгезивные молекулы, узнаваемые рецепторами макрофагов. (рис. 26).

В межклеточном пространстве апоптотические тельца активно поглощаются макрофагами. В отличие от некроза апоптоз клеток не инициирует воспаление.

Молекулярные механизмы апоптоза. Выделяют два основных сигнальных пути апоптоза в клетке: *внутренний (митохондриальный) путь*, центральным звеном которого являются митохондрии, и *внешний (рецепторный) путь*, инициация которого происходит с так называемых рецепторов смерти.

Внутренний (митохондриальный) путь апоптоза. После воздействия апоптотических факторов (двухниточные разрывы ДНК, эффекты химиопрепаратов и др.) в наружной мембране митохондрий образуется крупные поры, через которые белки межмембранного пространства: цитохром С, прокаспазы-2, -3, -9, и др.) выходят в цитоплазму (рис. 27).

В цитоплазме цитохром С и фактор АРАФ-1 образуют комплекс, который трансформирует неактивную прокаспазу-9 в активный фермент – *каспазу-9*. Активная *каспаза-9* расщепляет и трансформирует неактивную *прокаспазу-3* в эффекторный фермент *каспазу-3*. Последняя разрезает ДНК на 180–200-нуклеотидные олигомеры, после чего процесс *клеточной гибели* становится *необратимым*.

Регуляция внутреннего механизма апоптоза. Высвобождение цитохрома С, белка АИФ и других факторов митохондрий регулируют ферменты Bcl-2. Они принадлежат к суперсемейству белков, которые вызывают двойной эффект: 1) одни из них (Bcl-2, Bcl-XL) тормозят апоптоз (*антиапоптотические*), 2) другие (Bax, Bad, Bcl) активируют программированную смерть (*проапоптотические*).

Внешний (рецепторный) путь апоптоза. Рецепторный механизм апоптоза запускается при взаимодействии специфических трансмембранных рецепторов смерти (Fas, TNFR1, DR 3,4,5) клеток с соответствующими им лигандами (FasL, CD95L, TNF и др.). Все рецепторы смерти имеют одинаковый фрагмент (домен смерти), который располагается в цитоплазме клетки. Посредством домена смерти активированные рецепторы взаимодействуют с внутриклеточными адаптерными белками (FADD, TRADD). Адаптерные белки, привлеченные рецепторами смерти, вступают во взаимодействие с прокаспазой 8 и трансформируя её в активный фермент *каспазу 8*. Завершающий этап внешнего пути апоптоза является общим с митохондриальным путем апоптоза.

Внешний и внутренний пути апоптоза связаны между собой. Исход апоптоза – гибель клетки или остановка процесса на стадии программирования, определяется преобладанием *анти-* или *проапоптотических* факторов регуляции клеточной смерти.

Апоптоз и патологические процессы. Нарушение апоптоза (избыточные активация или торможение) может приводить к нарушению его роли как регулятора генетической чистоты клеточного сообщества и механизма предотвращения атипичной дифференцировки и пролиферации опухолевых клеток.

Активация апоптоза. Избыточная программированная гибель нейронов является одним из ведущих звеньев патогенеза нейродегенеративных заболеваний (болезни Альцгеймера и др.). При дефиците колониестимулирующих факторов (*интерлейкин 3* и др.) объектами усиленной программированной гибели клеток являются костномозговые клетки-предшественники. Это приводит к интенсивной гибели плюрипотентных стволовых клеток костного мозга. Генерализованный апоптоз клеток иммунной системы является важным механизмом

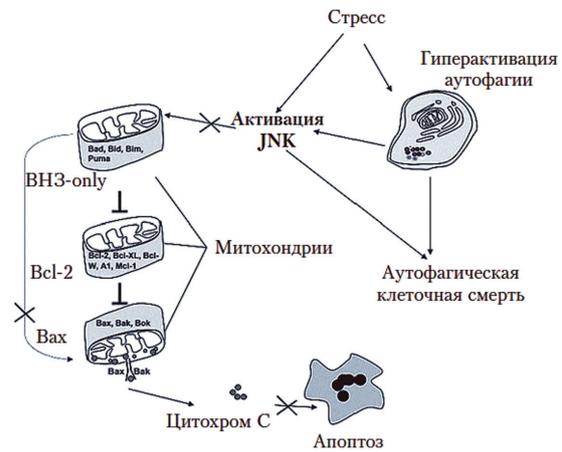


Рис. 25. При блокаде митохондриального пути апоптоза, активация аутофагии и фермента (киназы) JNK вызывают аутофагическую смерть клетки
 Fig. 25. When the mitochondrial pathway of apoptosis is blocked, activation of autophagy and the enzyme (kinase) JNK cause autophagic cell death

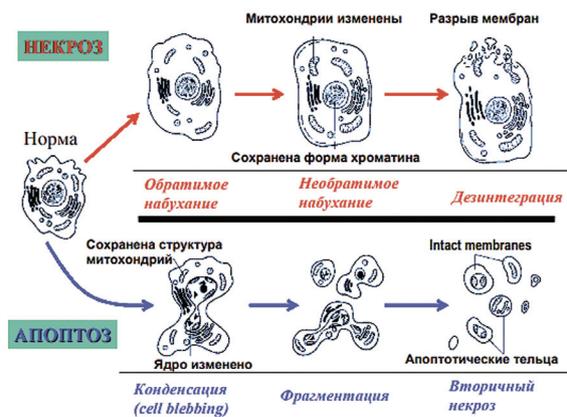


Рис. 26. Сравнительная оценка морфофункциональных изменений в клетке при некрозе и апоптозе
 Fig. 26. Comparative evaluation of morphological and functional changes in the cell during necrosis and apoptosis

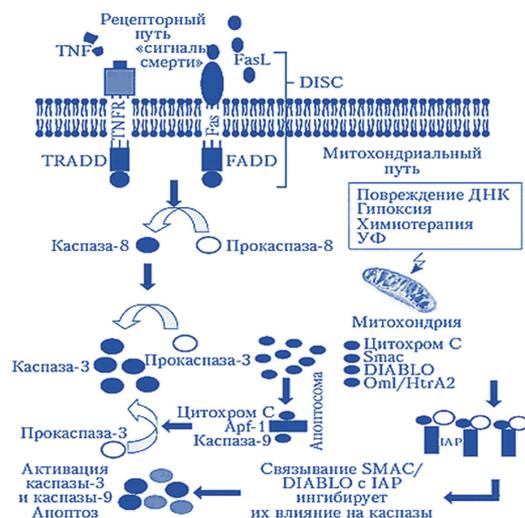


Рис. 27. Молекулярные механизмы апоптоза
 Fig. 27. Molecular mechanisms of apoptosis

патогенеза сепсиса. Программированную гибель лимфоидных клеток и иммунодефицит связывают с действием противоопухолевых препаратов.

Торможение апоптоза. Блокирование механизмов апоптоза в клетках является ведущим звеном патогенеза большинства злокачественных новообразований. При торможении функции белка p53 опасность возникновения опухолей, в особенности рака молочной железы, многократно возрастает. Посредством апоптоза в иммунной системе происходит «выбраковка» Т-лимфоцитов, которые обладают аутоагрессивностью против антигенов здоровых клеток собственного организма. Мутации генов мембранных рецепторов смерти (DR) приводят к торможению программированного уничтожения таких лимфоцитов, что является одной из главных факторов развития аутоиммунной патологии у человека.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В XXI веке стремительное развитие получило новое направление фундаментальной биомедицины – прецизион-

ная и персонафицированная медицина (ППМ). В ее основе лежат достижения в области молекулярной биологии, биоинформатики и биоинженерии. Ключевым объектом в изучении актуальных проблем прецизионной медицины и фармацевтики становятся молекулярно-генетических механизмы жизнедеятельности клеток в норме и патологии. Особое внимание придается таким клеточным процессам как «cell senescence», аутофагии и апоптозу. Именно сигнальные пути и ферментные системы этих процессов сегодня становятся перспективными фармакологическими мишенями при разработке таргетных лекарственных препаратов и эффективных технологий диагностики и лечения мульти факторных заболеваний (злокачественные опухоли, хронические обструктивные болезни легких, рассеянный склероз, альцгеймеровская деменция и др.). В настоящем обзоре авторы сделали попытку интегрировать знания о жизни клетки в норме и при патологии с учетом результатов исследования этой проблемы с позиции ученых прошлого века и сведений, которые стали достоянием естествознания в начале текущего столетия.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Физиология с основами анатомии: учебник / под ред. А. И. Тюкавина, В. А. Черешнева, В. Н. Яковлева, И. В. Гайворонского / Ю. В. Наточин, И. А. Наркевич, В. Н. Яковлев [и др.]. – Москва: Издательский Дом «Инфра-М», 2016. – 574 с. – ISBN 978-5-16-011002-8.
2. Патология: Уч. / Под ред. Тюкавина А.И. – М.: НИЦ ИНФРА-М2020 –844 с. – (ВО: Специалитет) (П) (Тюкавин А. И., Васильев А. Г. Власов Тимур Дмитриевич); Инфра-М, 2020
3. Клиническая патофизиология: Курс лекций / Под редакцией В.А. Черешнева, П.Ф. Литвицкого, В.Н. Цыгана. – 2-е издание, исправленное и дополненное. – Санкт-Петербург: СпецЛит, 2015. – 472 с. – ISBN 978-5-299-00511-0.
4. Попов Б. В. Введение в клеточную биологию стволовых клеток: учебно-методическое пособие для студентов биологических и медицинских факультетов университетов, а также студентов высших медицинских учебных заведений / Б. В. Попов; Б. В. Попов. – Санкт-Петербург: СпецЛит, 2010. – 319 с. – ISBN 978-5-299-00430-4.
5. Черешнев В. А. Патология. В 2-х томах. Том 1 / Под ред. В. А. Черешнева, В. В. Давыдова – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 608 с. – ISBN978-5-9704-0998-5. – Текст: электронный // ЭБС «Консультант студента»: [сайт]. – URL:

<https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970409985.html> (дата обращения: 06.03.2023)

6. Патология: учебник: в 2 т. / под ред. В. В. Давыдова, В. А. Черешнева. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2023. – Т. 2. – 664 с.: ил. – DOI:10.33029/9704-6459-5-PDC2-2023-1-664. – ISBN 978-5-9704-6459-5.
7. Карбышев М. С., Абдуллаев Ш. П. Биохимия оксидативного стресса: учебно-методическое пособие. ФГБОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава России, М.: Издательство XX, 2018. 60 с.
8. Порт К. М. Патофизиология: основы / К. М. Порт; К. Порт; под ред. Г. В. Подрядина [т.е. Порядина]; [пер. Кокорева Е. В.]. – Москва: Эксмо, 2011. – (Medicus Medica). – ISBN 978-5-699-43708-5.
9. Мальцева, Л. Д. Патология: Учебник / Л. Д. Мальцева, С. Я. Дьячкова, Е. Л. Карпова. – Москва: Общество с ограниченной ответственностью Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2018. – 536 с. – ISBN978-5-9704-4335-4.
10. Апоптоз в онкоурологии / И. В. Князькин, В. Н. Цыган; Российская акад. естественных наук, Санкт-Петербургский центр простатологии. – Санкт-Петербург: Наука, 2007. – 239 с.: ил., табл.; 21 см.; ISBN978-5-02-026277-5

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Александр Иванович Тюкавин – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой физиологии и патологии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия, alexander.tukavin@pharminnotech.com

Сергей Викторович Сучков – д-р мед. наук, профессор, руководитель кафедры персонализированной медицины, прецизионной нутрициологии и биодизайна Института биотехнологий и глобального здоровья Российского биотехнологического университета Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, Россия; профессор кафедры клинической аллергологии и иммунологии Московского государственного медицинского стоматологического университета им. А. И. Евдокимова, Москва, Россия, ssuchkov57@gmail.com

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Статья поступила в редакцию 01.12.2022 г., одобрена после рецензирования 19.12.2022 г., принята к публикации 30.12.2022 г.

Pharmacy Formulas. 2022. Vol. 4, no. 4. P. 26–40

BIOMEDICAL SCIENCES

Review article

Molecular mechanisms of cell functioning in norm and pathology

© 2022. Alexander I. Tyukavin¹, Sergey V. Suchkov^{2,3}

¹Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

²Russian Biotechnological University of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, Moscow, Russia

³Moscow State Medical Dental University named after A. I. Evdokimov, Moscow, Russia

Corresponding author: Alexander I. Tyukavin, alexander.tyukavin@pharminnotech.com

ABSTRACT. In our study, the following are modern information about the structural and functional organization of cell membranes, the internal apparatus, as well as the cell organelle. The features of the functioning of the structural and dynamic genome are shown, including the main epigenetic mechanisms of gene expression regulation. The cell pathology section describes the main pathological processes that occur in cells after reversible and irreversible damage. The mechanisms and signaling pathways of the phenomenon, markers of cellular aging are highlighted, as well as the significance of this phenomenon in normal and pathological conditions. The main mechanisms of hypoxic and free-radical necrobiosis are described. The mechanisms, signaling pathways, and significance for the norm and pathology of two types of programmed cell death, autophagy and apoptosis, are discussed in detail. The prospect of using fundamental knowledge about the molecular mechanisms of life activity to improve the treatment of the most urgent types of pathology is shown.

KEYWORDS: structural and functional organization of the cell; structural and dynamic genome; the phenomenon “cell senescence”; necrobiosis; autophagy; apoptosis

REFERENCES

1. Physiology with the basics of anatomy: textbook / ed. A. I. Tyukavina, V. A. Cheresheva, V. N. Yakovleva, I. V. Gaivoronsky / Yu. V. Natochin, I. A. Narkevich, V. N. Yakovlev [and others]. – Moscow: Publishing House “Infra-M”, 2016. – 574 p. – ISBN 978-5-16-011002-8. (In Russ.).
2. Patologija: Uch. / Pod red. Tyukavina A.I. – M.: NIC INFRA-M2020. – 844 s. – (VO: Specialitet)(P) (Tyukavin A. I. Vasil’ev A. G. Vlasov Timur Dmitrievich); Infra-M, 2020. (In Russ.).
3. Clinical pathophysiology: Course of lectures / Edited by V. A. Cheresheva, P. F. Litvitsky, V. N. Gypsy. – 2nd edition, revised and enlarged. – St. Petersburg: SpecLit, 2015. – 472 p. – ISBN 978-5-299-00511-0. (In Russ.).
4. Popov B. V. Introduction to the cell biology of stem cells: a teaching aid for students of biological and medical faculties of universities, as well as students of higher medical educational institutions / B. V. Popov; B.V. Popov. – St. Petersburg: SpecLit, 2010. – 319 p. – ISBN 978-5-299-00430-4. (In Russ.).
5. Cheresheva V. A. Patologija. V 2-h tomah. Tom 1 / Pod red. V. A. Cheresheva, V. V. Davydova. – Moskva: GJeOTAR-Media, 2009. – 608 s. – ISBN 978-5-9704-0998-5. – Tekst: jelektronnyj // JeBS “Konsul’tant studenta”: [sajt]. – URL: <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970409985.html>. (In Russ.).
6. Patologija: uchebnik: v 2 t. / pod red. V. V. Davydova, V. A. Cheresheva. – 2-e izd., pererab. i dop. – Moskva : GJeOTAR-Media, 2023. – T. 2. – 664 s.: il. – DOI: 10.33029/9704-6459-5-PDC2-2023-1-664. – ISBN 978-5-9704-6459-5. (In Russ.).
7. Karbyshev M. S., Abdullaev Sh. P. Biohimija oksidativnogo stressa: uchebno-metodicheskoe posobie. FGBOU VO RNIMU imeni N.I. Pirogova Minzdrava Rossii, M.: Izdatel’stvo HH, 2018. 60 s. (In Russ.).
8. Port K. M. Pathophysiology: basics / K. M. Port; K. Port; ed. G. V. Podryadina [i.e. Order]; [per. Kokozeva E. V.]. – Moscow: Eksmo, 2011. – (Medicus Medica). – ISBN 978-5-699-43708-5. (In Russ.).

9. Maltseva L. D. Pathology: Textbook / L. D. Maltseva, S. Ya. Dyachkova, E. L. Karpova. – Moscow: Limited Liability Company Publishing Group “GEOTAR-Media”, 2018. – 536 p. – ISBN 978-5-9704-4335-4. (In Russ.)

10. Apoptoz v onkourologii / I. V. Knjaz'kin, V. N. Cygan; Rossijskaja akad. estestvennyh nauk, Sankt-Peterburgskij centr prostatologii. – Sankt-Peterburg: Nauka, 2007. – 239 s.: il., tabl.; 21 sm.; ISBN 978-5-02-026277-5. (In Russ.)

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Alexander I. Tyukavin – Doctor of Medicine (MD), Professor, Head of the Department to Physiology and Pathology, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia, alexander.tukavin@pharminnotech.com

Sergey V. Suchkov – Doctor of Medicine (MD), Professor, Chair of the Department of Personalized Medicine, Precision Nutriciology and Biodesign, Institute of Biotechnology & Global Health of the Russian Biotechnological University of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, Russia; Professor of the Department of Clinical Allergology and Immunology, Moscow State Medical Dental University named after A. I. Evdokimova, Moscow, Russia, ssuchkov57@gmail.com

The authors declare no conflicts of interests.

The article was submitted December 01, 2022; approved after reviewing December 19, 2022; accepted for publication December 30, 2022.