

КЛІТИННА ЗАГИБЕЛЬ: СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА АПОПТОЗ ТА АУТОФАГІЮ

В. О. Срібна

Інститут фізіології ім.О. О. Богомольця НАН України, м. Київ, Україна

Мета роботи – здійснити аналіз даних літератури стосовно сучасного стану досліджень клітинної загибелі, взаємозв'язку сигнальних шляхів апоптозу й аутофагії в умовах різних патологій, а також ключових посередників обох процесів.

Висновки. Дані літератури засвідчують про наявність чіткого взаємозв'язку сигнальних шляхів апоптозу й аутофагії в умовах різних патологічних процесів, який здійснюється через ключові посередники, зокрема кальцій (Ca^{2+}), ліпідні рафти, ERLIN, PINK1 тощо. Клітинна загибель є перспективною терапевтичною мішенню для лікування захворювань у людини.

Ключові слова:

клітинна загибель, апоптоз, аутофагія.

Клінічна та експериментальна патологія 2023. Т.22, №2 (84). С. 63-70.

DOI:10.24061/1727-4338.

XXII.2.84.2023.11

E-mail:

valia-z@ukr.net

CELL DEATH: A MODERN VIEW OF APOPTOSIS AND AUTOPHAGY

V. O. Sribna

Bogomoletz Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv

The purpose of the work – to analyze the literature data regarding the current state of research on cell death, the relationship between the signaling pathways of apoptosis and autophagy in various pathologies, as well as the key mediators of both processes.

Conclusions. Data from the literature indicate the existence of a clear relationship between signaling pathways of apoptosis and autophagy in the conditions of various pathological processes, which is carried out through key mediators, in particular, calcium (Ca^{2+}), lipid rafts, ERLIN, PINK1, etc. Cell death is a promising therapeutic target for the treatment of human diseases.

Key words:

cell death, apoptosis, autophagy.

Clinical and experimental pathology 2023. Vol.22, № 2 (84). P. 63-70.

Вступ

Клітинна загибель (КЗ) відіграє важливу роль у формуванні тканин, підтриманні їх гомеостазу, механізмах запалення, імунітету та багатьох патологічних станів. З одного боку, КЗ є основною етіологічною детермінантою при захворюваннях, пов'язаних із необоротною втратою постмітотичних тканин (наприклад, нейродегенерація, інфаркт міокарда) [1, 2], з іншого – вона може виникнути внаслідок порушень внутрішньоклітинного або позаклітинного мікрооточення, зокрема через вплив активних форм кисню і порушення репарації ДНК [3]. З іншого боку, дефекти в сигнальних каскадах, які прискорюють КЗ, пов'язані з патологічними станами, що характеризуються неконтрольованим збільшенням числа клітин (наприклад, рак, певні аутоімунні захворювання) [4, 5].

Не так давно стало зрозуміло, що модальність, через яку окрема клітина піддається стресу, може мати значний вплив на те, як КЗ діє на локальне та системне мікрооточення [6, 7]. Є дані про розробку підходів, спрямованих на перемикання модальності КЗ, а не на збільшення чи на обмеження частоти КЗ [8, 9].

КЗ уже сьогодні виділяється як основна терапевтична мішень для лікування багатьох захворювань людини [10-12]. Активно досліджують

можливість цілеспрямованого перехоплення або регуляції сигнальних шляхів, спрямованих на КЗ [13-20].

Мета роботи

Здійснити аналіз даних літератури стосовно сучасного стану досліджень клітинної загибелі, взаємозв'язку сигнальних шляхів апоптозу й аутофагії в умовах різних патологій, а також ключових посередників обох процесів.

Основна частина

Форми клітинної загибелі. Клітинну загибель (КЗ) історично класифікують на три форми: 1) апоптоз – КЗ, що супроводжується скороченням цитоплазми, конденсацією хроматину (пікноз), ядерною фрагментацією (каріорексисом) і утворенням бульбашок на плазматичній мембрані та завершується формуванням непошкоджених маленьких везикул (широко відомих як апоптичні тільця), які ефективно поглинаються сусідніми клітинами з фагоцитарною активністю та розкладаються в лізосомах; 2) аутофагія – проявляється значною цитоплазматичною вакуолізацією та у подібний спосіб завершується поглинанням фагоцитами і подальшою лізосомальною деградацією; 3) смерть або некроз клітини [21, 22].

Така морфологічна класифікація все ще широко використовується, незважаючи на численні обмеження та застереження.

Починаючи з 2005 року, Номенклатурний комітет клітинної загибелі (NCDD – Nomenclature Committee on Cell Death) збирався на регулярній основі для вирішення питань, пов'язаних із використанням номенклатури КЗ, зокрема для точного визначення основних модальностей КЗ на генетичній, біохімічній, фармакологічній та функціональній (а не морфологічній) основі [23-28].

Апоптоз і некроз є двома основними способами загибелі клітин, молекулярні механізми яких широко вивчені. Хоч спочатку вважали, що вони є взаємовиключними клітинними станами, нещодавні відкриття розкривають клітинні контексти, які вимагають збалансованої взаємодії між цими двома способами клітинної загибелі. Кілька молекул-ініціаторів і ефекторів загибелі, сигнальних шляхів і субклітинних ділянок ідентифіковані як ключові посередники в обох процесах, будучи загальними модулями, або, альтернативно, функціонуючи як перемикач, що дає змогу клітинам вирішувати, яким шляхом «прямувати» залежно від конкретної ситуації. Важливо, що аутофагія, яка є переважно цитопротекторним процесом, пов'язана з обома типами загибелі клітин, призводячи або до виживання, або до загибелі [29].

Клітинна загибель проявляється макроскопічними морфологічними змінами. Разом із механізмами, за допомогою яких утилізуються загиблі клітини та їх фрагменти, такі морфотипи історично використовувалися для класифікації КЗ на різні форми, і цей напрям продовжує розвиватися, а нові сигнальні шляхи, які запускають КЗ, активно вивчаються.

Апоптоз – процес КЗ, в результаті якого клітина фрагментується на окремі апоптичні тільця, обмежені плазмолемою. З моменту відкриття цього виду загибелі кількість досліджень на цю тему виросло в багато разів і продовжує надалі зростати. Усе ще виділяють два шляхи розвитку апоптозу: зовнішній, що здійснюється через поверхневі рецептори клітинної загибелі, та внутрішній, що реалізується через ланцюг мітохондріальних реакцій. Внутрішній або мітохондріальний апоптоз запускається численними внутрішньоклітинними чинниками: ушкодженням ДНК, впливом активних форм кисню, цитозольним перевантаженням Ca^{2+} та ін. Згадані чинники перш за все впливають на мітохондрії, а точніше на їх мембрани: порушується цілісність зовнішньої мітохондріальної мембрани або відбувається відкриття високопроникних іонних каналів (у зв'язку з гіперекспресією Bcl2). Залежно від того, які білки є основними ефекторами в розвитку наступного каскаду подій, розрізняють каспазо-залежний і каспазо-незалежний шлях внутрішнього апоптозу [30, 31].

Білки каспазо-незалежного шляху – це AIF (apoptosis inducing factor), EndoG (endonuclease G) і HtrA2 (HtrA serine peptidase 2). Перші два потрапляють безпосередньо в ядро, в результаті чого

відбувається конденсація хроматину та фрагментація ДНК. Білок HtrA2 руйнує певні структури клітини, зокрема фрагменти цитоскелету [13, 32].

Крім рецептор-опосередкованого і мітохондріального шляхів індукції апоптозу є й інші індуктори його розвитку. Зокрема, цитотоксичні Т-лімфоцити, елімінуючи пошкоджені клітини, секретують білки перфорини, які вбудовуються в мембрану. Через канали, утворені ними, у клітину-жертву надходять серинові протеази, гранзими В (GrB), що запускають програму апоптозу [33]. Показано, що клітини можуть відновлюватися на межі апоптозу [34].

Аутофагія є еволюційно давнім механізмом, який забезпечує лізосомну деградацію старих, надлишкових або ектопічних цитоплазматичних утворень. Більшість еукаріотичних клітин, включаючи нейрони, для підтримки гомеостазу у відповідь на стрес вмикають аутофагічні реакції. Відповідно аутофагія опосередковує нейропротекторні ефекти після деяких форм гострого пошкодження мозку, включаючи інтоксикацію метамфетаміном, травму спинного мозку та субарахноїдальний крововилив. Однак за деяких інших обставин аутофагічний механізм прискорює особливу форму загибелі клітин (відому як аутоз), яка сприяє етіології інших типів гострого ураження мозку, наприклад, неонатальної асфіксії [35].

При окремих умовах розвитку та при певних патофізіологічних параметрах молекулярний механізм аутофагії етіологічно сприяє загибелі клітин [36].

Слід зазначити, що молекулярний механізм КЗ залежної від аутофагії має деякі відмінності, але також сприяє патогенезу деяких захворювань людини [37].

Аутофагія – це клітинний процес, який сприяє підтримці клітинного гомеостазу через активацію певного шляху, забезпечуючи необхідні фактори в стресових і фізіологічних ситуаціях. Цей шлях є фундаментальною передумовою для початкової фази диференціювання, яка сприяє постачанню клітин енергією та факторами, необхідними для диференціації [19]. Номенклатурний комітет (2018) закликає з обережністю використовувати цей термін в контексті клітинної загибелі, ймовірно, це допустимо тільки в тих випадках, коли мова не йде про компенсаторно-адаптаційні зміни в клітині у відповідь на екстремальні (стресові) фактори, якщо процес дійсно завершився загибеллю клітини [28].

Вважають, що для підтримки гомеостазу організму як у фізіологічних, так і в патологічних ситуаціях роль аутофагії є визначальною. Відповідно порушення аутофагії були пов'язані з такими клінічно значущими станами, як рак, нейродегенерація та серцеві розлади [38]. Зокрема, блокування аутофагії за допомогою фармакологічних або генетичних втручань загалом передбачає прискорення (а не затримку) загибелі клітин, які реагують на стрес, а постійні або тимчасові ендогенні дефекти аутофагії асоціюються з ембріональною летальністю, вадами розвитку та численними патологічними порушеннями, зокрема

нейродегенерацією, раком і серцево-судинними розладами [39].

На сьогодні терапевтичне націлювання на аутофагію є багатообіцяючим підходом до лікування стійкого запалення та покращення імунного контролю [20]. Шляхи ж аутофагії та апоптозу можуть бути незалежними, паралельними, або один може впливати на інший [40]. Аутофагія може пригнічувати або сприяти розвитку апоптозу, у такий спосіб регулюючи долю клітин.

Взаємозв'язок сигнальних шляхів апоптозу й аутофагії в умовах різних патологій. У недавньому огляді обговорюється роль активних форм кисню (АФК) і перекисного окислення ліпідів у процесах апоптозу, аутофагії та фероптозу та можливі механізми їх перехресних впливів, що дає нове розуміння та напрямки вивчення захворювань, пов'язаних із загибеллю клітин [41]. Вважають, що АФК, побічні продукти окисно-відновного гомеостазу мають вирішальне значення для регулювання балансу між аутофагією та апоптозом у ракових клітинах під час лікування різними препаратами. Очікують, що отримання контролю над перехресними зв'язками між аутофагією та апоптозом у клітинах пухлин усуне критичну перешкоду для комплексного та ефективного лікування раку [42].

Гепатоцелюлярна карцинома (ГЦР). Патогенез гепатоцелюлярної карциноми є багатофакторним і до кінця ще не вивчений. Відомо, що саме баланс між апоптозом і аутофагією регулює обмін клітин печінки і підтримує внутрішньоклітинний гомеостаз. Однак при багатьох видах раку, включаючи ГЦК, такий баланс руйнується. Була вивчена роль аутофагії та апоптозу в ініціації, розвитку та метастатичному потенціалі, а також детально проаналізовано експериментальні дані, що вказують на взаємодію між ними [40].

Серцева дисфункція та серцева недостатність. Прогресуюча втрата кардіоміоцитів, спричинена загибеллю клітин, призводить до серцевої дисфункції та серцевої недостатності. Апоптоз і аутофагію кардіоміоцитів оцінювали за допомогою вимірювання білків, пов'язаних із апоптозом і аутофагією. Ехокардіографічні та гістологічні вимірювання показали, що лікування рапаміцином покращує серцеву функцію та пригнічує ремоделювання серця після інфаркту міокарда у щурів, спричиненого перев'язкою коронарної артерії. Результати продемонстрували, що рапаміцин зменшує апоптоз кардіоміоцитів і сприяє аутофагії кардіоміоцитів при серцевій недостатності [43].

Ішемічна хвороба серця (ІХС). Ішемічна хвороба серця є поширеною хворобою та основною причиною смерті від серцево-судинних захворювань. Апоптоз і аутофагія є двома формами КЗ, які беруть участь у патогенезі, розвитку та прогнозі ІХС. Вважають, що вони активуються декількома різними шляхами відповідно і можуть взаємодіяти один з одним. Надмірний апоптоз може сприяти ішемії міокарда, ремоделюванню серця після ішемії та коронарному атеросклерозу. Водночас активована аутофагія захищає серце від ішемічного пошкодження міокарда

Клінічна та експериментальна патологія. 2023. Т.22, № 2 (84)

та ремоделювання серця після ішемії, але має суперечливий вплив на коронарний атеросклероз. Запропоновано концепцію лікування ІХС шляхом терапевтичного націлювання на апоптоз та аутофагію і збалансованого перемикання між механізми апоптозу та аутофагії, що лежать в основі ІХС [44].

Хвороба Паркінсона (ХП). Підтримання балансу між аутофагією та апоптозом має вирішальне значення для долі клітин, особливо тих, що живуть довго, таких як нейрони. І навпаки, їх дисбаланс пов'язаний із нейродегенеративними захворюваннями, зокрема ХП, яка характеризується прогресуючою втратою дофамінергічних нейронів у компактній частині чорної субстанції. Відновлення балансу між аутофагією та апоптозом є багатообіцяючою стратегією лікування ХП. Обговорюються шляхи регуляції апоптозу та аутофагії, а також потенційні терапевтичні підходи, спрямовані на їх баланс у контексті лікування ХП [45].

Остеоартрит, ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак та синдром Шегрена. Є дані, що взаємозв'язок сигнальних шляхів апоптозу й аутофагії може впливати на перебіг ревматичних захворювань. Порушення ж балансу між аутофагією та апоптозом може бути ланкою патогенезу остеоартриту, ревматоїдного артрити, системного червоного вовчака та синдрому Шегрена [46, 47].

Старіння яєчників. Старіння яєчників – це природний і фізіологічний процес старіння, що характеризується втратою кількості та якості ооцитів або фолікулярного пулу. Механізми, що призводять до старіння яєчників, ініціюють як поза-, так і внутрішньоєчниковими факторами. До них належать зміни осі гіпоталамус-гіпофіз-яєчники та внутрішньоєчникові зміни, у тому числі теломерів, мітохондрій, окиснювальний стрес, пошкодження ДНК, гомеостаз білків, анеуплоїдія, апоптоз і аутофагія [48].

Отже, нові дані літератури підтверджують чіткий взаємозв'язок сигнальних шляхів апоптозу й аутофагії в умовах різних патологій.

Ключові посередники в процесах апоптозу й аутофагії.

Кальцій (Ca^{2+}). Відомо, що іони кальцію мають вирішальне значення для координації основних фізіологічних функцій, включаючи виживання та ріст клітин, розвиток нейронів та/або підтримку функцій клітини, а координація між білками-помпами (каналами Ca^{2+}) і Ca^{2+} у різних органелах має вирішальне значення для збереження цитозольного рівня Ca^{2+} , який підтримує клітинний гомеостаз. Є дані про те, що Ca^{2+} контролює протилежні процеси: аутофагію, що сприяє виживанню клітин, та апоптоз. Важливо, що порушення вмісту Ca^{2+} причетні до спектру патологічних нейродегенеративних станів. Критична роль механізму аутофагії в патогенезі нейродегенеративних захворювань, таких як хвороба Альцгеймера, Паркінсона та Хантінгтона, ймовірно, відкриє шляхи для нових ефективних терапевтичних підходів для лікування таких захворювань [49].

Ліпідні рафти. Нещодавно встановлено, що складна мережа ліпід-ліпідних і ліпід-білкових

взаємодій сприяє активації сигнальних шляхів, що регулюють клітинний гомеостаз. Наприклад, специфічні мікродомени плазматичної мембрани, названі ліпідними рафтами, регулюють шляхи передачі сигналу і задіяні у специфічних клітинних процесах, включаючи проліферацію та апоптоз [50, 51]. Однак ліпідні рафти є не тільки в плазматичній мембрані, але також і в мембрані внутрішньоклітинних органел, включаючи ендоплазматичний ретикулум, апарат Гольджі, ендосоми, лізосоми. Ліпідні рафти, асоційовані з мітохондріями, розглядаються як критичні «центри» в регуляції апоптозу, аутофагії та росту пухлини. Також вони можуть відігравати роль у мітохондріальних змінах, що спостерігаються при нейродегенеративних захворюваннях людини, таких як бічний аміотрофічний склероз та хорея Гентінгтона [52]. Відкриття ліпідних рафтів як фізичних і функціональних платформ всередині мембран, асоційованих з мітохондріями, сприяє з'ясуванню механізмів, що лежать в основі ранніх етапів аутофагічного процесу, а саме в утворенні аутофагосом [53].

ERLIN. Описано роль ERLIN у визначенні долі клітин шляхом контролю «взаємообміну» між шляхами апоптозу та аутофагії. Ліпідні рафт-асоційовані білки 1 (ERLIN1) і 2 (ERLIN2) є трансмембранними глікопротеїнами, що належать до сімейства прогібітинів. Зазвичай вони локалізовані в ендоплазматичному ретикулумі (ER), де ERLIN1 утворює гетероолігомерний комплекс з ERLIN2. Чітко визначеними функціями ERLIN є сприяння ER-асоційованій деградації білка, опосередкованій інозит-1,4,5-трифосфатними рецепторами, процесинг і регуляція метаболізму ліпідів. До цього часу ERLIN вважалися виключно білковими маркерами ендоретикулярних ліпідних рафт-подібних мікродоменив. Однак за патофізіологічних умов вони описані в мембранах ендоплазматичного ретикулуму, пов'язаних із мітохондріями, місцях зв'язування між ER і мітохондріями, що характеризуються наявністю спеціалізованих рафтових субдоменив, збагачених холестерином і гангліозидами, які відіграють ключову роль у функціонуванні мембрани. З'ясовано, що мікродомени білків ліпідного рафту ER, тобто ERLIN, можуть спричинити перехресні впливи між мітохондріями та ER як у фізіологічних, так і в патологічних умовах, регулюючи два основні процеси – виживання або клітинну загибель [54].

PINK1. Досліджено роль PINK1 у взаємозв'язку між аутофагією та апоптозом. Встановлено, що взаємодія між PINK1 і Beclin1 (фосфопротеїн) відповідає за ініціацію утворення аутофагосом, демонструючи антиапоптичну функцію PINK1 у клітинах нейробластоми SH-SY5Y. Оцінювали активність PINK1, яка сприяє виживанню, у відповідь на стауроспорин (антибіотик AM-2282 або STS), що здатний сприяти апоптозу, але не мітофагії. Цікаво, що фаза посилення аутофагії передую апоптозу, індукованому стауроспорином, PINK1 регулює перехід від аутофагії до апоптозу, а рівень PINK1 поступово знижується після лікування [55].

Отже, на сьогодні роль ключових посередників у процесах апоптозу та аутофагії (зокрема Ca²⁺, ISSN 1727-4338 <https://www.bsmu.edu.ua>

ліпідних рафтів, ERLIN, PINK1), які будучи загальними модулями або альтернативно функціонуючи як перемикачі, у визначенні долі клітини активно вивчають.

Висновки

Дані літератури засвідчують про наявність чіткого взаємозв'язку сигнальних шляхів апоптозу й аутофагії в умовах різних патологічних процесів, який здійснюється через ключові посередники, зокрема кальцій (Ca²⁺), ліпідні рафти, ERLIN, PINK1 тощо. Клітинна загибель є перспективною терапевтичною мішенню для лікування захворювань у людини.

Список літератури

- Galluzzi L, Blomgren K, Kroemer G. Mitochondrial membrane permeabilization in neuronal injury. *Nat Rev Neurosci.* 2009;10(7):481-94. doi: 10.1038/nm2665
 - Kers J, Leemans JC, Linkermann A. An overview of pathways of regulated necrosis in acute kidney injury. *Semin Nephrol.* 2016;36(3):139-52. doi: 10.1016/j.semnephrol.2016.03.002
 - Fuchs Y, Steller H. Programmed cell death in animal development and disease. *Cell.* 2011;147(4):742-58. doi: 10.1016/j.cell.2011.10.033
 - Delbridge ARD, Grabow S, Strasser A, Vaux DL. Thirty years of BCL-2: translating cell death discoveries into novel cancer therapies. *Nat Rev Cancer.* 2016;16(2):99-109. doi: 10.1038/nrc.2015.17
 - Dillon CP, Green DR. Molecular cell biology of apoptosis and necroptosis in cancer. *Adv Exp Med Biol.* 2016;930:1-23. doi: 10.1007/978-3-319-39406-0_1
 - Linkermann A, Stockwell BR, Krautwald S, Anders HJ. Regulated cell death and inflammation: an auto-amplification loop causes organ failure. *Nat Rev Immunol.* 2014;14(11):759-67. doi: 10.1038/nri3743
 - Yatim N, Cullen S, Albert ML. Dying cells actively regulate adaptive immune responses. *Nat Rev Immunol.* 2017;17(4):262-75. doi: 10.1038/nri.2017.9
 - Dudek AM, Garg AD, Krysko DV, De Ruyscher D, Agostinis P. Inducers of immunogenic cancer cell death. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2013;24(4):319-33. doi: 10.1016/j.cytogfr.2013.01.005
 - Inoue H, Tani K. Multimodal immunogenic cancer cell death as a consequence of anticancer cytotoxic treatments. *Cell Death Differ.* 2014;21(1):39-49. doi: 10.1038/cdd.2013.84
 - Conrad M, Angeli JPF, Vandenabeele P, Stockwell BR. Regulated necrosis: disease relevance and therapeutic opportunities. *Nat Rev Drug Discov.* 2016;15(5):348-66. doi: 10.1038/nrd.2015.6
 - Weinlich R, Oberst A, Beere HM, Green DR. Necroptosis in development, inflammation and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2017;18(2):127-36. doi: 10.1038/nrm.2016.149
 - Galluzzi L, Kepp O, Chan FKM, Kroemer G. Necroptosis: mechanisms and relevance to disease. *Annu Rev Pathol.* 2017;12:103-30. doi: 10.1146/annurev-pathol-052016-100247
 - Maskarinec SF, McKelvey M, Boyle K, Hotchkiss H, Duarte ME, Addison B, et al. Neutrophil functional heterogeneity is a fixed phenotype and is associated with distinct gene expression profiles. *J Leukoc Biol.* 2022;112(6):1485-95. doi: 10.1002/jlb.4a0322-164r
 - Hartel JC, Merz N, Grösch S. How sphingolipids affect T cells in the resolution of inflammation. *Front Pharmacol [Internet].* 2022[cited 2023 Aug 15];13:1002915. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9513432/pdf/fphar-13-1002915.pdf> doi: 10.3389/fphar.2022.1002915
- Клінічна та експериментальна патологія. 2023. Т.22, № 2 (84)

15. Garg AD, Martin SM, Golab J, Agostinis P. Danger signalling during cancer cell death: origins, plasticity and regulation. *Cell Death Differ.* 2014;21(1):26-38. doi: 10.1038/cdd.2013.48
16. Vandenameele P, Vandecasteele K, Bachert C, Krysko O, Krysko D. Immunogenic apoptotic cell death and anticancer immunity. *Adv Exp Med Biol* [Internet]. 2016[cited 2023 Aug 17];930:133-49. Available from: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-39406-0_6 doi: 10.1007/978-3-319-39406-0_6
17. Hernandez C, Huebener P, Schwabe RF. Damage-associated molecular patterns in cancer: a double-edged sword. *Oncogene.* 2016;35(46):5931-41. doi: 10.1038/onc.2016.104
18. Soares M, Teixeira L, Moita LF. Disease tolerance and immunity in host protection against infection. *Nat Rev Immunol.* 2017;17(2):83-96. doi: 10.1038/nri.2016.136
19. Gabusi E, Lenzi E, Manferdini C, Dolzani P, Columbaro M, Saleh Y, et al. Autophagy Is a Crucial Path in Chondrogenesis of Adipose-Derived Mesenchymal Stromal Cells Laden in Hydrogel. *Gels* [Internet]. 2022[cited 2023 Aug 15];24;8(12):766. Available from: <https://www.mdpi.com/2310-2861/8/12/766> doi: 10.3390/gels8120766
20. Mu W, Rezek V, Martin H, Carrillo MA, Tomer S, Hamid P, et al. Autophagy inducer rapamycin treatment reduces IFN-I-mediated Inflammation and improves anti-HIV-1 T cell response in vivo. *JCI Insight* [Internet]. 2022[cited 2023 Aug 17];7(22): e159136. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9746825/pdf/jciinsight-7-159136.pdf> doi: 10.1172/jci.insight.159136
21. Schweichel JU, Merker HJ. The morphology of various types of cell death in prenatal tissues. *Teratology.* 1973;7(3):253-66. doi: 10.1002/tera.1420070306
22. Galluzzi L, Maiuri MC, Vitale I, Zischka H, Castedo M, Zitvogel L, et al. Cell death modalities: classification and pathophysiological implications. *Cell Death Differ.* 2007;14(7):1237-43. doi: 10.1038/sj.cdd.4402148
23. Kroemer G, El-Deiry WS, Golstein P, Peter ME, Vaux D, Vandenameele P, et al. Classification of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death. *Cell Death Differ.* 2005;12(Suppl 2):1463-67. doi: 10.1038/sj.cdd.4401724
24. Kroemer G, Galluzzi L, Vandenameele P, Abrams J, Alnemri ES, Baehrecke EH, et al. Classification of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2009. *Cell Death Differ.* 2009;16(1):3-11. doi: 10.1038/cdd.2008.150
25. Galluzzi L, Aaronson SA, Abrams J, Alnemri ES, Andrews DW, Baehrecke EH, et al. Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring cell death in higher eukaryotes. *Cell Death Differ.* 2009;16(8):1093-107. doi: 10.1038/cdd.2009.44
26. Galluzzi L, Vitale I, Abrams JM, Alnemri ES, Baehrecke EH, Blagosklonny MV, et al. Molecular definitions of cell death subroutines: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2012. *Cell Death Differ.* 2012;19(1):107-20. doi: 10.1038/cdd.2011.96
27. Galluzzi L, Pedro JMBS, Vitale I, Aaronson SA, Abrams JM, Adam D, et al. Essential versus accessory aspects of cell death: recommendations of the NCCD 2015. *Cell Death Differ.* 2015;22(1):58-73. doi: 10.1038/cdd.2014.137
28. Galluzzi L, Vitale I, Aaronson SA, Abrams JM, Adam D, Agostinis P, et al. Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018. *Cell Death Differ.* 2018;25(3):486-541. doi: 10.1038/s41418-017-0012-4
29. Nikolettou P, Markaki M, Palikaras K, Tavernarakis N. Crosstalk between apoptosis, necrosis and autophagy. *Biochim Biophys Acta.* 2013;1833(12):3448-59. doi: 10.1016/j.bbamcr.2013.06.001
30. Redondo M, Fúnez R, Esteban F. Apoptosis in the Development and Treatment of Laryngeal Cancer: Role of p53, Bcl-2 and Clusterin. *Клінічна та експериментальна патологія.* 2023. Т.22, № 2 (84) In: Chen GG, Lai PBS, editors. *Apoptosis in Carcinogenesis and Chemotherapy.* Dordrecht: Springer; 2009, p. 237-49.
31. Chaudhry GES, Akim AM, Sung YY, Sifzizul TMT. Cancer and apoptosis: The apoptotic activity of plant and marine natural products and their potential as targeted cancer therapeutics. *Front Pharmacol* [Internet]. 2022[cited 2023 Aug 15];13:842376. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9399632/pdf/fphar-13-842376.pdf> doi: 10.3389/fphar.2022.842376
32. Sheshachalam A, Srivastava N, Mitchell T, Lacy P, Eitzen G. Granule Protein Processing and Regulated Secretion in Neutrophils. *Front Immunol* [Internet]. 2014[cited 2023 Aug 19];5:448. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4168738/pdf/fimmu-05-00448.pdf> doi: 10.3389/fimmu.2014.00448
33. Trapani J. Granzymes: a family of lymphocyte granule serine proteases. *Genome Biol* [Internet]. 2001[cited 2023 Aug 17];2(12); reviews3014.1-reviews3014.7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC138995/pdf/gb-2001-2-12-reviews3014.pdf> doi: 10.1186/gb-2001-2-12-reviews3014
34. Gudipaty SA, Conner CM, Rosenblatt J, Montell D. Unconventional Ways to Live and Die: Cell Death and Survival in Development, Homeostasis, and Disease. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2018;34:311-32. doi: 10.1146/annurev-cellbio-100616-060748
35. Galluzzi L, Pedro JMBS, Blomgren K, Kroemer G. Autophagy in acute brain injury. *Nat Rev Neurosci.* 2016;17(8):467-84. doi: 10.1038/nrn.2016.51
36. Anding A, Baehrecke E. Autophagy in Cell Life and Cell Death. *Curr Top Dev Biol.* 2015;114:67-91. doi: 10.1016/bs.ctdb.2015.07.012
37. Xu T, Nicolson S, Denton D, Kumar S. Distinct requirements of Autophagy-related genes in programmed cell death. *Cell Death Differ.* 2015;22(11):1792-802. doi: 10.1038/cdd.2015.28
38. Galluzzi L, Pedro JMBS, Levine B, Green DR, Kroemer G. Pharmacological modulation of autophagy: therapeutic potential and persisting obstacles. *Nat Rev Drug Discov.* 2017;16(7):487-511. doi: 10.1038/nrd.2017.22
39. Gatica D, Chiong M, Lavandero S, Kliksky DJ. Molecular mechanisms of autophagy in the cardiovascular system. *Circ Res.* 2015;116(3):456-67. doi: 10.1161/circresaha.114.303788
40. Kouroumalis E, Tsomidis I, Voumvouraki A. Pathogenesis of Hepatocellular Carcinoma: The Interplay of Apoptosis and Autophagy. *Biomedicines* [Internet]. 2023[cited 2023 Aug 17];11(4):1166. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10135776/pdf/biomedicines-11-01166.pdf> doi: 10.3390/biomedicines11041166
41. Wang B, Wang Y, Zhang J, Hu C, Jiang J, Li Y, et al. ROS-induced lipid peroxidation modulates cell death outcome: mechanisms behind apoptosis, autophagy, and ferroptosis. *Arch Toxicol.* 2023;97(6):1439-51. doi: 10.1007/s00204-023-03476-6
42. Gao L, Loveless J, Shay C, Teng Y. Targeting ROS-Mediated Crosstalk Between Autophagy and Apoptosis in Cancer. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1260:1-12. doi: 10.1007/978-3-030-42667-5_1
43. Gao G, Chen W, Yan M, Liu J, Luo H, Wang C, et al. Rapamycin regulates the balance between cardiomyocyte apoptosis and autophagy in chronic heart failure by inhibiting mTOR signaling. *Int J Mol Med.* 2020;45(1):195-209. doi: 10.3892/ijmm.2019.4407
44. Dong Y, Chen H, Gao J, Liu Y, Li J, Wang J. Molecular machinery and interplay of apoptosis and autophagy in coronary heart disease. *J Mol Cell Cardiol.* 2019;136:27-41. doi: 10.1016/j.yjmcc.2019.09.001
45. Liu J, Liu W, Yang H. Balancing Apoptosis and Autophagy for Parkinson's Disease Therapy: Targeting BCL-2. *ACS Chem Neurosci.* 2019;10(2):792-802. doi: 10.1021/acschemneuro.8b00356

46. Kim D, Song J, Jin EJ. BNIP3-Dependent Mitophagy via PGC1 α Promotes Cartilage Degradation. *Cells* [Internet]. 2021[cited 2023 Aug 15];10(7):1839. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8304751/pdf/cells-10-01839.pdf> doi: 10.3390/cells10071839
47. Celia AI, Colafrancesco S, Barbati C, Alessandri C, Conti F. Autophagy in Rheumatic Diseases: Role in the Pathogenesis and Therapeutic Approaches. *Cells* [Internet]. 2022[cited 2023 Aug 17];11(8):1359. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9025357/pdf/cells-11-01359.pdf> doi: 10.3390/cells11081359
48. Wang X, Wang L, Xiang W. Mechanisms of ovarian aging in women: a review. *J Ovarian Res* [Internet]. 2023[cited 2023 Aug 19];16(1):67. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10080932/pdf/13048_2023_Article_1151.pdf doi: 10.1186/s13048-023-01151-z
49. Sukumaran P, Da Conceicao VT, Sun Y, Ahamad N, Saraiva LK, Selvaraj S, et al. Calcium Signaling Regulates Autophagy and Apoptosis. *Cells* [Internet]. 2021[cited 2023 Aug 15];10(8):2125. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8394685/pdf/cells-10-02125.pdf> doi: 10.3390/cells10082125
50. Sezgin E, Gutmann T, Buhl T, Dirx R, Grzybek M, Coskun U, et al. Adaptive Lipid Packing and Bioactivity in Membrane Domains. *PLoS One* [Internet]. 2015[cited 2023 Aug 19];10(4):e0123930. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4408024/pdf/pone.0123930.pdf> doi: 10.1371/journal.pone.0123930
51. Sezgin E, Levental I, Mayor S, Eggeling C. The mystery of membrane organization: Composition, regulation and roles of lipid rafts. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2017;18(6):361-74. doi: 10.1038/nrm.2017.16
52. Garofalo T, Manganelli V, Grasso M, Mattei V, Ferri A, Misasi R, et al. Role of mitochondrial raft-like microdomains in the regulation of cell apoptosis. *Apoptosis*. 2015;20(5):621-34. doi: 10.1007/s10495-015-1100-x
53. Manganelli V, Matarrese P, Antonioli M, Gambardella L, Vescovo T, Gretzmeier C, et al. Raft-like lipid microdomains drive autophagy initiation via AMBRA1-ERLIN1 molecular association within MAMs. *Autophagy*. 2021;17(9):2528-48. doi: 10.1080/15548627.2020.1834207
54. Manganelli V, Longo A, Mattei V, Recalchi S, Riitano G, Caissutti D, et al. Role of ERLINs in the Control of Cell Fate through Lipid Rafts. *Cells* [Internet]. 2021[cited 2023 Aug 15];10(9):2408. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8470593/pdf/cells-10-02408.pdf> doi: 10.3390/cells10092408
55. Brunelli F, Torosantucci L, Gelmetti V, Franzone D, Grünewald A, Krüger R, et al. PINK1 Protects against Staurosporine-Induced Apoptosis by Interacting with Beclin1 and Impairing Its Pro-Apoptotic Cleavage. *Cells* [Internet]. 2022[cited 2023 Aug 19];11(4):678. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8870463/pdf/cells-11-00678.pdf> doi: 10.3390/cells11040678
5. Dillon CP, Green DR. Molecular cell biology of apoptosis and necroptosis in cancer. *Adv Exp Med Biol*. 2016;930:1-23. doi: 10.1007/978-3-319-39406-0_1
6. Linkermann A, Stockwell BR, Krautwald S, Anders HJ. Regulated cell death and inflammation: an auto-amplification loop causes organ failure. *Nat Rev Immunol*. 2014;14(11):759-67. doi: 10.1038/nri3743
7. Yatim N, Cullen S, Albert ML. Dying cells actively regulate adaptive immune responses. *Nat Rev Immunol*. 2017;17(4):262-75. doi: 10.1038/nri.2017.9
8. Dudek AM, Garg AD, Krysko DV, De Ruyscher D, Agostinis P. Inducers of immunogenic cancer cell death. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2013;24(4):319-33. doi: 10.1016/j.cytogfr.2013.01.005
9. Inoue H, Tani K. Multimodal immunogenic cancer cell death as a consequence of anticancer cytotoxic treatments. *Cell Death Differ*. 2014;21(1):39-49. doi: 10.1038/cdd.2013.84
10. Conrad M, Angeli JPF, Vandenabeele P, Stockwell BR. Regulated necrosis: disease relevance and therapeutic opportunities. *Nat Rev Drug Discov*. 2016;15(5):348-66. doi: 10.1038/nrd.2015.6
11. Weinlich R, Oberst A, Beere HM, Green DR. Necroptosis in development, inflammation and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2017;18(2):127-36. doi: 10.1038/nrm.2016.149
12. Galluzzi L, Kepp O, Chan FKM, Kroemer G. Necroptosis: mechanisms and relevance to disease. *Annu Rev Pathol*. 2017;12:103-30. doi: 10.1146/annurev-pathol-052016-100247
13. Maskarinec SF, McKelvy M, Boyle K, Hotchkiss H, Duarte ME, Addison B, et al. Neutrophil functional heterogeneity is a fixed phenotype and is associated with distinct gene expression profiles. *J Leukoc Biol*. 2022;112(6):1485-95. doi: 10.1002/jlb.4a0322-164r
14. Hartel JC, Merz N, Grösch S. How sphingolipids affect T cells in the resolution of inflammation. *Front Pharmacol* [Internet]. 2022[cited 2023 Aug 15];13:1002915. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9513432/pdf/fphar-13-1002915.pdf> doi: 10.3389/fphar.2022.1002915
15. Garg AD, Martin SM, Golab J, Agostinis P. Danger signalling during cancer cell death: origins, plasticity and regulation. *Cell Death Differ*. 2014;21(1):26-38. doi: 10.1038/cdd.2013.48
16. Vandenabeele P, Vandecasteele K, Bachert C, Krysko O, Krysko D. Immunogenic apoptotic cell death and anticancer immunity. *Adv Exp Med Biol* [Internet]. 2016[cited 2023 Aug 17];930:133-49. Available from: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-39406-0_6 doi: 10.1007/978-3-319-39406-0_6
17. Hernandez C, Huebener P, Schwabe RF. Damage-associated molecular patterns in cancer: a double-edged sword. *Oncogene*. 2016;35(46):5931-41. doi: 10.1038/onc.2016.104
18. Soares M, Teixeira L, Moita LF. Disease tolerance and immunity in host protection against infection. *Nat Rev Immunol*. 2017;17(2):83-96. doi: 10.1038/nri.2016.136
19. Gabusi E, Lenzi E, Manferdini C, Dolzani P, Columbaro M, Saleh Y, et al. Autophagy Is a Crucial Path in Chondrogenesis of Adipose-Derived Mesenchymal Stromal Cells Laden in Hydrogel. *Gels* [Internet]. 2022[cited 2023 Aug 15];24(8):766. Available from: <https://www.mdpi.com/2310-2861/8/12/766> doi: 10.3390/gels8120766
20. Mu W, Rezek V, Martin H, Carrillo MA, Tomer S, Hamid P, et al. Autophagy inducer rapamycin treatment reduces IFN-I-mediated Inflammation and improves anti-HIV-1 T cell response in vivo. *JCI Insight* [Internet]. 2022[cited 2023 Aug 17];7(22):e159136. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9746825/pdf/jciinsight-7-159136.pdf> doi: 10.1172/jci.insight.159136
21. Schweichel JU, Merker HJ. The morphology of various types of cell death in prenatal tissues. *Teratology*. 1973;7(3):253-66. doi: 10.1002/tera.1420070306

References

1. Galluzzi L, Blomgren K, Kroemer G. Mitochondrial membrane permeabilization in neuronal injury. *Nat Rev Neurosci*. 2009;10(7):481-94. doi: 10.1038/nrn2665
2. Kers J, Leemans JC, Linkermann A. An overview of pathways of regulated necrosis in acute kidney injury. *Semin Nephrol*. 2016;36(3):139-52. doi: 10.1016/j.semnephrol.2016.03.002
3. Fuchs Y, Steller H. Programmed cell death in animal development and disease. *Cell*. 2011;147(4):742-58. doi: 10.1016/j.cell.2011.10.033
4. Delbridge ARD, Grabow S, Strasser A, Vaux DL. Thirty years of BCL-2: translating cell death discoveries into novel cancer therapies. *Nat Rev Cancer*. 2016;16(2):99-109. doi: 10.1038/nrc.2015.17

22. Galluzzi L, Maiuri MC, Vitale I, Zischka H, Castedo M, Zitvogel L, et al. Cell death modalities: classification and pathophysiological implications. *Cell Death Differ.* 2007;14(7):1237-43. doi: 10.1038/sj.cdd.4402148
23. Kroemer G, El-Deiry WS, Golstein P, Peter ME, Vaux D, Vandenabeele P, et al. Classification of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death. *Cell Death Differ.* 2005;12(Suppl 2):1463-67. doi: 10.1038/sj.cdd.4401724
24. Kroemer G, Galluzzi L, Vandenabeele P, Abrams J, Alnemri ES, Baehrecke EH, et al. Classification of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2009. *Cell Death Differ.* 2009;16(1):3-11. doi: 10.1038/cdd.2008.150
25. Galluzzi L, Aaronson SA, Abrams J, Alnemri ES, Andrews DW, Baehrecke EH, et al. Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring cell death in higher eukaryotes. *Cell Death Differ.* 2009;16(8):1093-107. doi: 10.1038/cdd.2009.44
26. Galluzzi L, Vitale I, Abrams JM, Alnemri ES, Baehrecke EH, Blagosklonny MV, et al. Molecular definitions of cell death subroutines: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2012. *Cell Death Differ.* 2012;19(1):107-20. doi: 10.1038/cdd.2011.96
27. Galluzzi L, Pedro JMBS, Vitale I, Aaronson SA, Abrams JM, Adam D, et al. Essential versus accessory aspects of cell death: recommendations of the NCCD 2015. *Cell Death Differ.* 2015;22(1):58-73. doi: 10.1038/cdd.2014.137
28. Galluzzi L, Vitale I, Aaronson SA, Abrams JM, Adam D, Agostinis P, et al. Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018. *Cell Death Differ.* 2018;25(3):486-541. doi: 10.1038/s41418-017-0012-4
29. Nikolettou V, Markaki M, Palikaras K, Tavernarakis N. Crosstalk between apoptosis, necrosis and autophagy. *Biochim Biophys Acta.* 2013;1833(12):3448-59. doi: 10.1016/j.bbamer.2013.06.001
30. Redondo M, Fúnez R, Esteban F. Apoptosis in the Development and Treatment of Laryngeal Cancer: Role of p53, Bcl-2 and Clusterin. In: Chen GG, Lai PBS, editors. *Apoptosis in Carcinogenesis and Chemotherapy.* Dordrecht: Springer; 2009, p. 237-49.
31. Chaudhry GES, Akim AM, Sung YY, Sifzizul TMT. Cancer and apoptosis: The apoptotic activity of plant and marine natural products and their potential as targeted cancer therapeutics. *Front Pharmacol [Internet].* 2022[cited 2023 Aug 15];13:842376. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9399632/pdf/fphar-13-842376.pdf> doi: 10.3389/fphar.2022.842376
32. Sheshachalam A, Srivastava N, Mitchell T, Lacy P, Eitzen G. Granule Protein Processing and Regulated Secretion in Neutrophils. *Front Immunol [Internet].* 2014[cited 2023 Aug 19];5:448. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4168738/pdf/fimmu-05-00448.pdf> doi: 10.3389/fimmu.2014.00448
33. Trapani J. Granzymes: a family of lymphocyte granule serine proteases. *Genome Biol [Internet].* 2001[cited 2023 Aug 17];2(12); reviews3014.1-reviews3014.7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC138995/pdf/gb-2001-2-12-reviews3014.pdf> doi: 10.1186/gb-2001-2-12-reviews3014
34. Gudipaty SA, Conner CM, Rosenblatt J, Montell D. Unconventional Ways to Live and Die: Cell Death and Survival in Development, Homeostasis, and Disease. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2018;34:311-32. doi: 10.1146/annurev-cellbio-100616-060748
35. Galluzzi L, Pedro JMBS, Blomgren K, Kroemer G. Autophagy in acute brain injury. *Nat Rev Neurosci.* 2016;17(8):467-84. doi: 10.1038/nrn.2016.51
36. Anding A, Baehrecke E. Autophagy in Cell Life and Cell Death. *Curr Top Dev Biol.* 2015;114:67-91. doi: 10.1016/bs.ctdb.2015.07.012
37. Xu T, Nicolson S, Denton D, Kumar S. Distinct requirements of Autophagy-related genes in programmed cell death. *Cell Death Differ.* 2015;22(11):1792-802. doi: 10.1038/cdd.2015.28
38. Galluzzi L, Pedro JMBS, Levine B, Green DR, Kroemer G. Pharmacological modulation of autophagy: therapeutic potential and persisting obstacles. *Nat Rev Drug Discov.* 2017;16(7):487-511. doi: 10.1038/nrd.2017.22
39. Gatica D, Chiong M, Lavandero S, Klionsky DJ. Molecular mechanisms of autophagy in the cardiovascular system. *Circ Res.* 2015;116(3):456-67. doi: 10.1161/circresaha.114.303788
40. Kouroumalis E, Tsomidis I, Voumvouraki A. Pathogenesis of Hepatocellular Carcinoma: The Interplay of Apoptosis and Autophagy. *Biomedicines [Internet].* 2023[cited 2023 Aug 17];11(4):1166. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10135776/pdf/biomedicines-11-01166.pdf> doi: 10.3390/biomedicines11041166
41. Wang B, Wang Y, Zhang J, Hu C, Jiang J, Li Y, et al. ROS-induced lipid peroxidation modulates cell death outcome: mechanisms behind apoptosis, autophagy, and ferroptosis. *Arch Toxicol.* 2023;97(6):1439-51. doi: 10.1007/s00204-023-03476-6
42. Gao L, Loveless J, Shay C, Teng Y. Targeting ROS-Mediated Crosstalk Between Autophagy and Apoptosis in Cancer. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1260:1-12. doi: 10.1007/978-3-030-42667-5_1
43. Gao G, Chen W, Yan M, Liu J, Luo H, Wang C, et al. Rapamycin regulates the balance between cardiomyocyte apoptosis and autophagy in chronic heart failure by inhibiting mTOR signaling. *Int J Mol Med.* 2020;45(1):195-209. doi: 10.3892/ijmm.2019.4407
44. Dong Y, Chen H, Gao J, Liu Y, Li J, Wang J. Molecular machinery and interplay of apoptosis and autophagy in coronary heart disease. *J Mol Cell Cardiol.* 2019;136:27-41. doi: 10.1016/j.yjmcc.2019.09.001
45. Liu J, Liu W, Yang H. Balancing Apoptosis and Autophagy for Parkinson's Disease Therapy: Targeting BCL-2. *ACS Chem Neurosci.* 2019;10(2):792-802. doi: 10.1021/acscchemneuro.8b00356
46. Kim D, Song J, Jin EJ. BNP3-Dependent Mitophagy via PGC1 α Promotes Cartilage Degradation. *Cells [Internet].* 2021[cited 2023 Aug 15];10(7):1839. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8304751/pdf/cells-10-01839.pdf> doi: 10.3390/cells10071839
47. Celia AI, Colafrancesco S, Barbati C, Alessandri C, Conti F. Autophagy in Rheumatic Diseases: Role in the Pathogenesis and Therapeutic Approaches. *Cells [Internet].* 2022[cited 2023 Aug 17];11(8):1359. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9025357/pdf/cells-11-01359.pdf> doi: 10.3390/cells11081359
48. Wang X, Wang L, Xiang W. Mechanisms of ovarian aging in women: a review. *J Ovarian Res [Internet].* 2023[cited 2023 Aug 19];16(1):67. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10080932/pdf/13048_2023_Article_1151.pdf doi: 10.1186/s13048-023-01151-z
49. Sukumaran P, Da Conceicao VT, Sun Y, Ahamad N, Saraiva LK, Selvaraj S, et al. Calcium Signaling Regulates Autophagy and Apoptosis. *Cells [Internet].* 2021[cited 2023 Aug 15];10(8):2125. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8394685/pdf/cells-10-02125.pdf> doi: 10.3390/cells10082125
50. Sezgin E, Gutmann T, Buhl T, Dirx R, Grzybek M, Coskun U, et al. Adaptive Lipid Packing and Bioactivity in Membrane Domains. *PLoS One [Internet].* 2015[cited 2023 Aug 19];10(4):e0123930. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4408024/pdf/pone.0123930.pdf> doi: 10.1371/journal.pone.0123930
51. Sezgin E, Levental I, Mayor S, Eggeling C. The mystery of membrane organization: Composition, regulation and roles of lipid rafts. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2017;18(6):361-74. doi: 10.1038/nrm.2017.16

52. Garofalo T, Manganelli V, Grasso M, Mattei V, Ferri A, Misasi R, et al. Role of mitochondrial raft-like microdomains in the regulation of cell apoptosis. *Apoptosis*. 2015;20(5):621-34. doi: 10.1007/s10495-015-1100-x
53. Manganelli V, Matarrese P, Antonioli M, Gambardella L, Vescovo T, Gretzmeier C, et al. Raft-like lipid microdomains drive autophagy initiation via AMBRA1-ERLIN1 molecular association within MAMs. *Autophagy*. 2021;17(9):2528-48. doi: 10.1080/15548627.2020.1834207
54. Manganelli V, Longo A, Mattei V, Recalchi S, Riitano G, Caissutti D, et al. Role of ERLINs in the Control of Cell Fate through Lipid Rafts. *Cells* [Internet]. 2021[cited 2023 Aug 15];10(9):2408. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8470593/pdf/cells-10-02408.pdf> doi: 10.3390/cells10092408
55. Brunelli F, Torosantucci L, Gelmetti V, Franzone D, Grünewald A, Krüger R, et al. PINK1 Protects against Staurosporine-Induced Apoptosis by Interacting with Beclin1 and Impairing Its Pro-Apoptotic Cleavage. *Cells* [Internet]. 2022[cited 2023 Aug 19];11(4):678. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8870463/pdf/cells-11-00678.pdf> doi: 10.3390/cells11040678

Відомості про автора:

Срібна В. О. – к.м.н., старший науковий співробітник відділу імунофізіології Інституту фізіології ім. О. О. Богомольця НАНУ, м. Київ, Україна.

E-mail: valia-z@ukr.net

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0673-5131>

Information about author:

Sribna V. O. – MD, Ph.D., senior researcher of the Department of Immunophysiology of the Bogomoletz Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine.

E-mail: valia-z@ukr.net

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0673-5131>

Стаття надійшла до редакції 11.06.2023

© В. О. Срібна

