

ОБЗОРНЫЕ И ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ СТАТЬИ

УДК 576.367:57.017.647

ОСНОВНЫЕ СЦЕНАРИИ ГЕНЕТИЧЕСКИ РЕГУЛИРУЕМОЙ КЛЕТОЧНОЙ ГИБЕЛИ В ООГЕНЕЗЕ *Drosophila melanogaster*

© 2020 г. Е. У. Болоболова^{1, *}, Н. В. Дорогова¹, С. А. Федорова^{1, 2, **}

¹Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения
Российской академии наук, Новосибирск, 630090 Россия

²Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, Новосибирск, 630090 Россия

*e-mail: elbol@bionet.nsc.ru

**e-mail: fsveta@bionet.nsc.ru

Поступила в редакцию 01.07.2019 г.

После доработки 25.11.2019 г.

Принята к публикации 17.12.2019 г.

Процесс регулируемой клеточной гибели (РКГ), наряду с пролиферацией и дифференцировкой, является важной и неотъемлемой частью развития любого многоклеточного организма. Существует ряд разнообразных механизмов РКГ, которые могут быть активированы в ответ на сигналы развития и окружающей среды. В данном обзоре суммированы современные представления об основных клеточных событиях и молекулярных механизмах, характеризующих различные процессы гибели клеток в оогенезе *Drosophila melanogaster*. Во время оогенеза дрозофилы реализуется как минимум пять различных стадиоспецифичных сценариев РКГ: 1) каспаза-зависимая гибель клеток зародышевой линии (КЗЛ) во время раннего оогенеза, которая опосредуется через аутофагию; 2) канонический апоптоз, удаляющий избыток соматических полярных клеток на 4–5-й стадиях оогенеза; 3) РКГ яйцевых камер в среднем оогенезе, начинающаяся с гибели КЗЛ каспаза-зависимым путем при участии аутофагии и завершающаяся их поглощением окружающими фолликулярными клетками (ФК); 4) неапоптотная РКГ питающих клеток в позднем оогенезе, инициируемая и контролируемая окружающими ФК; 5) каспаза-независимая гибель выполнивших свои функции ФК посредством аутофагии в конце 14-й стадии.

Ключевые слова: оогенез, *Drosophila*, регулируемая клеточная гибель, апоптоз, аутофагия.

DOI: 10.31857/S001667582006003X

Регулируемая (программируемая) клеточная гибель является важным условием выживания организма и необходима на всех этапах его существования — от раннего развития и морфогенеза до поддержания гомеостаза взрослой особи. Избирательной гибели подвергаются как отдельные клетки с невосстанавливаемыми дефектами, так и клеточные популяции, утратившие свои функции в процессе онтогенеза. По морфологическим признакам исторически были выделены три канонических типа регулируемой клеточной гибели (РКГ): апоптоз, смерть клетки посредством аутофагии и некроз [1]. Хотя такая классификация используется до сих пор, комитет по номенклатуре клеточной смерти (Nomenclature Committee on Cell Death), начиная с 2005 г., ведет работу по классификации типов клеточной гибели, учитывающей современные генетические, молекулярные и биохимические данные. Последняя редакция каталога клеточной гибели представляет помимо основных форм (морфотипы апоптоза, аутофагии и некроза) еще 12 подпрограмм, харак-

теризующихся специфичными механизмами [2]. Молекулярно-генетические механизмы и сигнальные пути, осуществляющие клеточную гибель, эволюционно консервативны, имеют высокую степень гомологии у различных эукариот и поэтому эффективно изучаются на модельных организмах, как *in vivo*, так и *in vitro*. Одной из таких информативных моделей является яичник дрозофилы. В отличие от системы *in vitro*, яичник дрозофилы позволяет моделировать и анализировать клеточную гибель на уровне организма, а широкий набор генетических методов и ресурсов дает возможность выявлять межгенные взаимодействия и компоненты сигнальных путей, контролирующих РКГ.

РКГ необходима для нормального функционирования яичника и формирования фертильной яйцеклетки дрозофилы. Генетически запрограммированной гибели подвергаются как клетки зародышевой линии (КЗЛ), так и соматические, эти события инициируются на трех стадиях оогенеза

и происходят с использованием разнообразных механизмов.

В данном литературном обзоре мы суммируем современные представления о том, как реализуется программа клеточной гибели в оогенезе дрозофилы, обращая особое внимание на взаимодействие различных молекулярно-генетических механизмов РКГ. Последнее обстоятельство важно для понимания того, что на уровне организма различные типы клеточной гибели не являются взаимоисключающими, они зачастую пересекаются и действуют синергично. В нашем обзоре мы будем называть все типы генетически детерминированной/контролируемой клеточной гибели общим термином “регулируемая клеточная гибель” (РКГ) согласно рекомендации последнего бюллетеня комитета по номенклатуре клеточной смерти [2].

ЯИЧНИК КАК МОДЕЛЬНАЯ СИСТЕМА

Яичник дрозофилы является ценной информационной модельной системой для изучения путей клеточной гибели. Крупные, легко выделяемые яйцевые камеры хорошо подходят для анализа изображений, и они могут быть культивированы в течение коротких периодов *in vitro*. Кроме того, для данного модельного объекта существует обширный набор мутантных и трансгенных линий, позволяющий манипулировать экспрессией отдельных генов как на различных стадиях оогенеза, так и в различных клетках [3].

Яичник взрослой самки дрозофилы представляет собой пучок из 15–20 овариол — полых структур, внутри которых последовательно располагаются созревающие яйцевые камеры. Каждая яйцевая камера содержит цисту, состоящую из 16 КЗЛ, окруженных соматическими фолликулярными клетками (ФК). В цисте одна клетка дифференцируется в ооцит, а остальные 15 клеток полиплоидизируются и становятся питающими клетками (ПК), связанными с ооцитом через межклеточные кольцевые каналы и снабжающими ооцит органеллами, белками и РНК. Яйцевые камеры формируются в проксимальных отделах овариол — гермарирах, а их созревание происходит в дистальных отделах — вителларирах. В гермарирах выделяют четыре функциональных района: 1, 2А, 2В, 3 [4]. В первом районе находятся стволовые клетки, дающие начало КЗЛ, происходит деление стволовых клеток, четыре раунда митотических делений дочерних клеток, сопровождающихся неполным цитокинезом, в результате которых образуются цисты, состоящие из 16 клеток. Во втором районе гермарира каждая циста обволакивается ФК. В третьем районе гермарира завершается формирование яйцевой камеры, содержащей одну 16-клеточную цисту, окруженную слоем эпителиальных ФК. Покинув гермариры,

яйцевая камера продвигается по овариоле, постепенно развиваясь в зрелый ооцит. Процесс развития яйца — оогенез — обычно разделяют на 14 стадий [4, 5]. На восьмой стадии начинается вителлогенез, в процессе которого в ооцит поступают желточные белки из жирового тела и ФК. По мере протекания оогенеза ооцит постепенно растет и в конце процесса заполняет всю камеру. В течение 11–14 стадий ПК сжимаются и исчезают.

В оогенезе *Drosophila* контроль деления и роста клеток, формирования и развития цист осуществляется экдизоновым и инсулиновым сигнальными путями, которые служат поддержанию жизнеспособности клеток и цист [6–8].

Гибель КЗЛ в яичнике мух дикого типа наблюдается главным образом на трех этапах развития яйцевой камеры: в раннем оогенезе (во втором районе гермарира), на стадиях 7–9 (“смерть в среднем оогенезе”) и в конце развития, на стадиях 12–13 (“смерть на поздней стадии”) [3, 9–11] (рис. 1). Гибель клеток в гермарирах и на стадиях 7–9, названных “контрольными точками” (англ. — checkpoints) клеточной смерти в оогенезе, при нормальном содержании мух происходит в ответ на аномалии развития и резко возрастает при действии различных стрессорных факторов. Большинство данных о клеточной гибели в гермарирах и среднем оогенезе были получены в условиях белкового голодания. В ответ на белковое голодание для экономии ресурсов регулируется производство яиц: в гермарирах замедляется скорость пролиферации стволовых клеток, в среднем оогенезе индуцируется гибель некоторых яйцевых камер [12]. Компоненты инсулинового сигнального каскада являются сенсорами наличия достаточного количества аминокислот в клетке [8].

Смерть ПК на поздней стадии происходит в рамках нормального развития каждого яйца. На 11-й стадии ПК переносят свою цитоплазму через кольцевые каналы в ооцит, в процессе, называемом дампингом (англ. — dumping). Остаточные ПК содержат полиплоидные ядра и незначительное количество цитоплазмы, которые исчезают к 14-й стадии, оставляя зрелый ооцит.

Яичник содержит три типа соматических ФК: две пары полярных клеток, находящихся на разных полюсах яйцевой камеры, интерфолликулярные клетки, разделяющие камеры между собой, и эпителиальные ФК, окружающие КЗЛ [13, 14]. В процессе оогенеза большое количество ФК умирает, когда их вспомогательные функции завершены [3, 11].

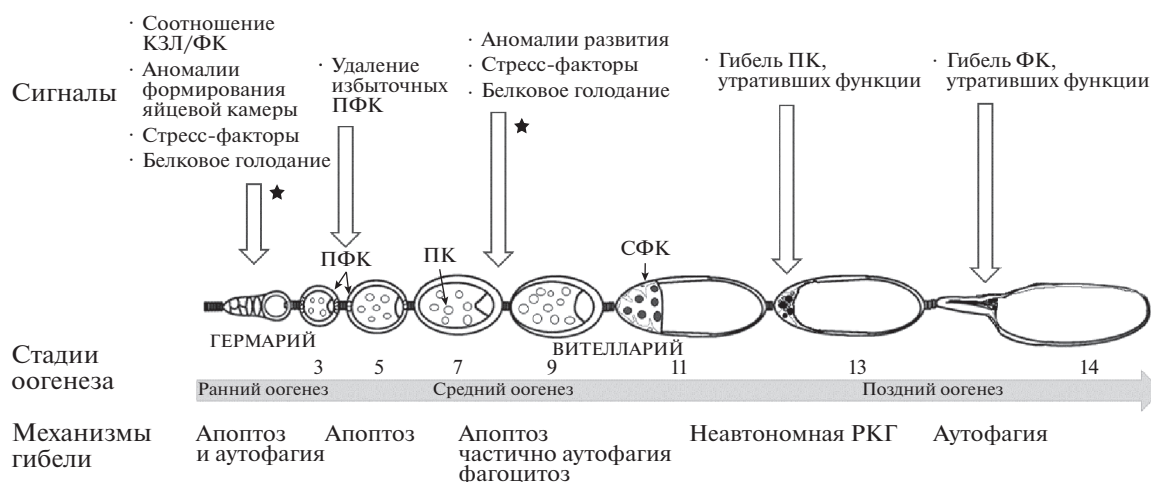


Рис. 1. Схема оогенеза с указанием стадий (3–14), на которых происходит РКГ (см. текст). Звездочками обозначены контрольные точки. РКГ — регулируемая клеточная гибель, КЗЛ — клетки зародышевой линии, ПК — питающие клетки, ФК — фолликулярные клетки, ПФК — полярные фолликулярные клетки, СФК — стрейч-ФК.

КРАТКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОСНОВНЫХ ТИПОВ КЛЕТОЧНОЙ ГИБЕЛИ, ВСТРЕЧАЮЩИХСЯ В ООГЕНЕЗЕ *Drosophila*

Апоптоз является универсальным консервативным механизмом, при котором запускается программа саморазрушения клеток с участием протеолитических ферментов, основные из которых относятся к семейству каспаз [15]. У *Drosophila* семейство каспаз содержит семь белков [16], из которых наиболее важными для апоптоза являются инициаторная каспаза Dronc, функциональный аналог каспазы-9 млекопитающих, эффекторные каспазы Drice и Dcr-1, функциональные аналоги каспазы-3 млекопитающих. В оогенезе дрозофилы важную роль в РКГ играет Dcr-1, имеющая значительную гомологию с Drice [17–21]. Регуляция активности каспаз осуществляется посредством их ингибиторов Diap1, Diap2, dBruce, Deterin, называемых IAP-белками [22–24], и ингибиторов IAP-белков, Reaper, Hid и Grim, вместе часто называемых RHG-белками [25, 26]. В отсутствие проапоптотических сигналов IAP-белки связываются с каспазами и ингибируют их активность. При появлении проапоптотических стимулов RHG-белки присоединяются к IAP-белкам и освобождают каспазы. Не связанная с IAP инициаторная каспаза Dronc взаимодействует с адаптерным белком Ark/Dark (ортолог Araf-1 млекопитающих) для формирования активационного комплекса, апоптосомы. Апоптосома активирует эффекторные каспазы, которые иницируют серию последующих реакций расщепления [27–29]. Активируемая эффекторной каспазой ДНКаза (*dCAD/Rep4*) фрагментирует ДНК [30]. Активные эффекторные каспазы расщепляют многие клеточные белки, среди которых компоненты ци-

тоскелета, такие как актин и ламин [31], субъединицы протеасом [32].

У млекопитающих активация внутреннего пути апоптоза происходит с участием митохондрий через регуляцию посредством белков семейства Bcl-2, которые контролируют проницаемость митохондриальной мембраны и таким образом влияют на выход в цитоплазму апоптогенных факторов, таких как цитохром C, апоптоз-индуцирующий фактор AIF, эндонуклеаза G [33, 34]. Однако у *Drosophila* белки Debcl и Buffy, являющиеся гомологами Bcl-2 белков, не играют центральной роли в регуляции апоптоза, так как индукция и формирование Ark/Dark-апоптосомы происходят независимо от цитохрома C [35]. С другой стороны, подобно млекопитающим, белки аппарата слияния/деления (fusion/fission) митохондрий у *Drosophila* участвуют в регуляции РКГ. Например, было показано, что остановка фрагментации митохондрий путем ингибирования динамин-подобной ГТФазы Drp1 предотвращает гибель клеток дрозофилы, индуцируемую проапоптотическими белками Reaper и Hid [36–40].

Аутофагия — это процесс утилизации клеточных органелл и макромолекул, необходимый для жизнедеятельности любой нормальной клетки. При помощи аутофагии клетка избавляется от неправильно свернутых, частично денатурированных или долгоживущих белков, поврежденных органелл, восполняет недостаток ресурсов, защищается от старения и т.д. Таким образом, умеренная (физиологическая) аутофагия является способом самообновления и выживания клетки. Однако чрезмерная аутофагия может приводить клетку к гибели. Аутофагия сопровождается образованием аутофагосом — специализированных двумембранных структур (вакуолей), которые формируются вокруг органелл и участков цитоплазмы, подлежащих деграда-

ции. Биогенез аутофагосом определяют более 30 консервативных генов — *atg*, большинство из которых были выявлены в генетических скринингах на дрожжах [41–43]. Ортологи *atg*-генов впоследствии были обнаружены у всех высших эукариот, включая дрозофилу и человека [44, 45]. Клеточная гибель, индуцированная аутофагией, сопровождается избыточным образованием аутофагосом и лизосом, что приводит к перевариванию всех клеточных органелл и закислению цитоплазмы. Этот процесс может происходить независимо от каспаз, параллельно с ними, или один механизм может взаимодействовать с другим. В яичниках дрозофилы белковое голодание индуцирует аутофагию в КЗЛ и ФК. Этот процесс контролируется инсулиновым сигнальным путем через киназу mTOR (Target of rapamycin) [46].

Еще одним типом гибели, который может реализовываться в оогенезе дрозофилы, является программируемый некроз. Морфологически некроз проявляется разжижением цитоплазмы, набуханием органелл, нарушением целостности плазматической мембраны [47]. В последние годы были классифицированы разные формы РКГ, проявляющие признаки некротической морфологии, выявлен ряд генов, требующихся для регулируемого некроза у *C. elegans* [48], млекопитающих [2, 49, 50], *Drosophila* [51–53].

РКГ В РАННЕМ ООГЕНЕЗЕ

Стадиоспецифичная гибель цист в гермарию обусловлена необходимостью удаления дефектных вариантов в процессе формирования яйцевых камер, которые, например, появляются при нарушении баланса между скоростями пролиферации КЗЛ и соматических клеток в условиях голодания [10, 12]. Гибель КЗЛ происходит в основном на границе между районами 2a и 2b, где ФК делятся и обволакивают 16-клеточную цисту. Оба этих процесса, гибель клеток и пролиферация ФК, опосредуются инсулиновым сигнальным каскадом [12, 54, 55]. Независимо от инсулинового сигнального пути стероидный гормон экдизон также регулирует пролиферацию и выживание КЗЛ. Действие экдизона опосредуется рецептором экдизона (EcR) и генами-мишенями, включая *e74*, *e75* и *broad*. Анализ мозаичных клонов показал, что в клетках, гомозиготных по мутации *e74*, в районах 2 и 3 гермарию наблюдаются более интенсивное в сравнении с нормой окрашивание на каспазу и повышенная гибель клеток. Следовательно, отсутствие передачи сигнала экдизона приводит к клеточной смерти [6, 56].

Было установлено, что гибель КЗЛ в гермарию осуществляется совместным действием апоптоза и аутофагии [46, 57, 58]. Погибающие клетки характеризуются конденсацией хроматина, фрагментацией ДНК, присутствием большого количества раз-

ных аутофагосом и аутолизосом. В процессе апоптоза участвует эффекторная каспаза Dcp-1. В условиях голодания мутанты, лишенные Dcp-1, характеризуются не только пониженным уровнем фрагментации ДНК, но и редукцией аутофагии по сравнению с диким типом, что предполагает участие каспазы Dcp-1 в регуляции аутофагии [57]. С другой стороны, нарушение экспрессии генов аутофагии *atg7* и *atg1* приводит к значительному снижению фрагментации ДНК, из чего следует, что аутофагия, вероятно, действует проапоптотически [58]. В настоящее время еще не определен механизм активации эффекторной каспазы Dcp-1. Получены данные, что IAP-белок Bguse в нормальных условиях действует как ингибитор гибели КЗЛ в оогенезе, ограничивая каспазную активность и аутофагию, что свидетельствует о связанной регуляции апоптоза и аутофагии [57]. Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о сложном взаимодействии механизмов апоптоза и аутофагии в процессе клеточной гибели в раннем оогенезе.

РКГ В СРЕДНЕМ ООГЕНЕЗЕ

На средних стадиях оогенеза происходят два события, связанных с РКГ: гибель полярных ФК в нормально развивающихся яйцевых камерах и элиминация яйцевых камер в случае аномалий их развития либо в условиях голодания. Гибель полярных ФК является единственным примером РКГ в яичнике, для которой требуются проапоптотические регуляторные белки семейства RHG. Полярные клетки происходят из кластеров 3–6 специализированных ФК, расположенных на переднем и заднем концах яйцевой камеры во время раннего оогенеза. К пятой стадии число полярных клеток в каждом кластере уменьшается до двух, а остальные клетки удаляются каноническим апоптотическим путем: $HID \rightarrow DIAP1 \rightarrow Dronc \rightarrow Drice$ [59, 60]. Индукция апоптоза в полярных ФК опосредуется сигнальным путем JAK/STAT [61].

Стадиоспецифичная РКГ яйцевых камер в среднем оогенезе, вероятно, является следствием контроля условий развития фолликула перед началом энергетически затратного вителлогенеза, запускающегося на восьмой стадии. В начале процесса хроматин ПК в погибающей камере конденсируется и фрагментируется. Когда наступают эти события, ФК переключаются на фагоцитарные функции, увеличиваясь в размере и поглощая материал КЗЛ [62–64]. Сигнальные каскады, регулирующие гибель в среднем оогенезе, были частично идентифицированы. На системном уровне (на уровне организма) сенсором достаточности питательных веществ является инсулиновый сигнальный каскад, тогда как на уровне клетки ключевую роль в регуляции метаболизма играет киназа mTOR. Активация mTOR может происходить как финальное событие опосредованного инсулином

PI3K/Akt-сигнального каскада, так и независимо от инсулина, в ответ на сигналы от факторов роста, внутриклеточного транспортера аминокислот Slimfast (оценка достаточности аминокислот в клетке), AMPK (сенсора энергии) и других. В условиях белкового голодания в организме (инсулин-продуцирующих клетках мозга и железы *corpus allatum*) снижается уровень экспрессии инсулиноподобных белков, которые, в том числе, регулируют синтез экдистероидных гормонов [8, 65]. В результате в яичниках происходит повышение концентрации экдизона, которое на восьмой стадии приводит к активации экспрессии определенных транскрипционных факторов, в частности активации в ФК стимулирующего апоптоз фактора E75A (Eip75B), что, по предположению некоторых авторов, может запускать апоптоз по всей яйцевой камере [66, 67]. Активности одного инсулинового каскада недостаточно для индукции РКГ в среднем оогенезе. Большинство яйцевых камер, содержащих КЗЛ, мутантные по генам инсулинового каскада, *InR*, *chico*, *Akt*, *S6k*, не могут развиться до середины оогенеза, но они также не способны правильно деградировать через фагоцитоз посредством ФК. Эти камеры проявляют специфическую аномальную морфологию с сохранением КЗЛ и потерей ФК как при нормальном питании, так и при белковом голодании. Однако мутации по гену *Tor* имеют такое же фенотипическое проявление, как и реакция на белковое голодание. На основании этого предположили, что в среднем оогенезе существует независимый путь регуляции РКГ, передающий сигнал через Тогкиназу. Киназа Тог может являться ключевым регулятором РКГ в среднем оогенезе [68].

На начальном этапе гибели яйцевой камеры происходит каспаза-зависимая гибель КЗЛ с участием эффекторной каспазы Dcr-1. При этом в КЗЛ происходят процессы, характерные для апоптоза: конденсация хроматина, разрывы ДНК, фрагментация ядерного материала и цитоплазмы [57, 62, 69, 70]. Однако в отличие от большинства примеров апоптоза у дрозофилы гибель КЗЛ в среднем оогенезе не требует экспрессии проапоптотических генов *reaper*, *hid*, *grim* и гена *dark*, кодирующего адаптерный белок апоптосомы. Кроме того, мутации в генах инициаторных каспаз слабо влияют на процесс гибели. На основе этих данных предположили, что гибель КЗЛ осуществляется уникальной программой с неканоническим апоптосом-независимым механизмом активации эффекторной каспазы Dcr-1 [71, 72].

В условиях недостатка питательных веществ в яйцевых камерах наблюдается увеличение количества аутофагосом и лизосом. В КЗЛ была выявлена взаимосвязь апоптоза и аутофагии, сходная с гибелью в раннем оогенезе [46, 57]. Кроме того, в экспериментах с индукцией гибели в среднем оогенезе установили, что эффекторная каспаза

Dcr-1 взаимодействует с митохондриальной аденин-нуклеотидной транслоказой *SesB* и в условиях голодания стимулирует аутофагию [73]. Нарушение экспрессии генов *atg1*, *atg7* не приводит к предотвращению гибели камер, но замедляет поглощение и деградацию остатков КЗЛ в ФК. Предположили, что аутофагия принимает участие в деградации дебриса КЗЛ в ФК [74]. Все эти факты свидетельствуют об участии аутофагии в разных событиях клеточной гибели в среднем оогенезе.

Процесс гибели КЗЛ характеризуется специфичной динамикой митохондриального аппарата. Митохондриальные сети фрагментируются (ремоделируются), далее из митохондрий формируются кластеры, которые позже поглощаются окружающими ФК и деградируют там при участии аутофагии. События митохондриальной динамики зависят от каспаз, белков семейства *Bcl-2*, *Debl* и *Buffy*, белков аппарата слияния/деления *OPA1* и *Drp1*, соответственно. Нарушение экспрессии генов *debsy*, *buffy*, *opa1*, *drp1* приводит не только к изменению митохондриальной динамики, но и к значительному ингибированию гибели клеток и яйцевых камер. Эти данные позволили предположить, что гены *debsy*, *buffy*, *opa1*, *drp1* действуют проапоптотически и участвуют в регуляции и, возможно, в активации клеточной гибели [74].

Завершающим этапом гибели яйцевой камеры является удаление погибающих КЗЛ с помощью процесса поглощения или фагоцитоза, который включает захват и деградацию остатков (дебриса) клеток. Фагоцитоз осуществляется ФК, выполняющими в яичнике функцию непрофессиональных фагоцитов. ФК синхронно увеличиваются в размере и поглощают погибающие ПК [4, 75]. До сих пор еще относительно мало известно о молекулярных изменениях, происходящих в эпителиальных клетках при инициации программы фагоцитоза *in vivo*. В результате исследований последних лет были выявлены основные белки и некоторые сигнальные процессы, необходимые для прохождения фагоцитоза в ФК [76]. Было установлено, что два рецептора поглощения, гетеродимер α PS3/ β PS интегрин и *Draper*, а также сигнальный каскад JNK необходимы для фагоцитоза в ФК [64, 77, 78]. Известные по участию в фагоцитозе у различных организмов интегрины и *Draper* представляют собой трансмембранные белки, локализованные на поверхности ФК [79–86]. Интегрины необходимы для процесса захвата материала и предположительно участвуют в прикреплении ФК к КЗЛ. *Draper* выполняет функцию рецептора узнавания умирающих клеток. Он получает неизвестный сигнал от ПК и передает его в клетку посредством тирозинкиназ *Shark* и *Cdc42*. Вероятно, от *Draper* активируются ГТФаза *Rac1*, стимулирующая перестройку цитоскелета, и адаптерный белок *Ced-12*, необходимый для созревания фагосом [87]. После инициации фагоцитоза

интегрины и Draper локализируются преимущественно на апикальной поверхности ФК. Было установлено, что для правильного расположения рецепторов необходима экспрессия генов, участвующих в регуляции клеточной полярности, *aPKC*, *baz*, *par-6*, *crb* и генов *Dhc64C*, *Cdc42* [77, 88].

Деграция остатков ПК в фагосомах происходит посредством канонического пути фагоцитоза с участием малых ГТФаз *Rab5* и *Rab7*, включающего созревание фагосом и их слияние с лизосомами [87, 89–91]. По мере того, как фагоцитоз приближается к завершению, ФК теряют мембранные маркеры, их ядра уплотняются, и в конечном итоге ФК деградируют. Гибель происходит через каспаза-независимый путь, но механизм гибели еще не выяснен [64].

Таким образом, РКГ на средней стадии оогенеза начинается с гибели полярных ФК в нормально развивающихся яйцевых камерах, которая происходит каноническим апоптозом. Гибель КЗЛ и яйцевых камер в целом происходит в ответ на аномалии развития либо при недостатке нутриентов. КЗЛ погибают каспаза-зависимым путем при участии аутофагии. Гибель КЗЛ, в свою очередь, инициирует фагоцитоз, осуществляемый окружающими эпителиальными ФК.

РКГ В ПОЗДНЕМ ООГЕНЕЗЕ

Гибель ПК в позднем оогенезе является частью процесса нормального развития яйцевой камеры. Признаки гибели ПК появляются на стадии 10Б, проявляясь в пермеабиллизации ядерной оболочки и высвобождении ядерных белков в цитоплазму ПК [11, 62, 69]. На 11 стадии оогенеза большая часть цитоплазмы ПК перемещается в ооцит. С 11-й по 13-ю стадии оставшиеся компоненты ПК, включая ядро, асинхронно подвергаются РКГ, деградируют и элиминируются. На 14-й стадии оогенеза зрелые яйцевые камеры не содержат ПК.

В процессе гибели в ядрах ПК происходят фрагментация ДНК и деграция ламин. В отличие от гибели на средней стадии, на поздней стадии ядра ПК не фрагментируются, они постепенно конденсируются, ядерный матрикс закисляется [63, 92–94]. Несмотря на то что в ПК наблюдаются активность каспазы *Csr-1* и индукция аутофагии, недавние исследования показали, что апоптоз и аутофагия вносят незначительный вклад в гибель ПК на данной стадии, так как комбинированное ингибирование каспаз и аутофагии слабо блокирует деграцию и элиминацию ПК [94–96]. Предположили, что важную роль в гибели ПК могут играть покрывающие их специфичные для поздних стадий ФК, называемые стрейч-ФК. Гибель стрейч-ФК, индуцированная посредством РНК-интерференции гена *Diap1*,

кодирующего ингибитор каспаз, вызывает значительное предотвращение гибели и элиминации ПК (~73% ядер ПК сохраняются до 14-й стадии). При этом нарушаются основные процессы, связанные с гибелью ПК, такие как пермеабиллизация ядерной оболочки, фрагментация ДНК, деграция ламин, закисление ядерного матрикса; кроме того, нарушается перенос цитоплазмы из ПК в ооцит на 11-й стадии. Основываясь на полученных данных, была высказана гипотеза, что гибель ПК на поздних стадиях оогенеза является неавтономной, она вызывается и контролируется стрейч-ФК. Однако поскольку при отсутствии ФК небольшая часть ПК все-таки погибает, предположили, что помимо основного механизма РКГ могут существовать неизвестные клеточно-автономные эффекторы гибели ПК [97, 98].

В гибели и удалении ПК важную роль играют гены фагоцитоза ФК, рецепторов α PS3, β PS интегрин и *draper*, ген *Ced-12*. Для элиминации ПК требуются экспрессия связанных с эндоцитозом и лизосомным биогенезом генов *shark*, *Src42A*, *mbc*, *Rac1*, *Gprk2*, *Rab5*, *Rab7*, *Rab35*, *dor*, а также сигнальный каскад JNK. Было показано, что функционирование аппарата фагоцитоза ФК, опосредующего гибель и удаление ПК, различается в среднем и позднем оогенезе. Например, в позднем оогенезе гены фагоцитоза необходимы как для гибели, так и для элиминации ПК, тогда как в среднем оогенезе их роль ограничена элиминацией ПК. Также в позднем оогенезе рецептор Draper не является активатором каскада JNK, для его активации требуется экспрессия *Ced-12* (*Elmo*) [97, 98]. В процессе гибели яйцевых камер в среднем оогенезе ПК поглощаются окружающими ФК путем образования фагосом, содержащих апоптотический дебрис [62, 64]. Однако во время гибели в позднем оогенезе не наблюдается признаков активного везикулярного фагоцитарного поглощения компонентов ПК стрейч-ФК, следовательно, хотя гибель и удаление ПК опосредуются генами фагоцитоза, но происходят преимущественно без деграции дебриса в фагосомах. В то же время целый ряд фактов свидетельствует о важной роли лизосом в гибели и элиминации ПК на поздней стадии. К ним относятся интенсивное окрашивание стрейч-ФК лизотрекером, большая степень сохранения ПК у мутантов по гену *dor*, кодирующему белок лизосомального трафика *Vps18*, а также значительное закисление остатков ПК. На основе полученных данных была предложена гипотеза, что несколько стрейч-ФК окружают каждую ПК, а затем используют свой лизосомальный аппарат для закисления и деграции ПК без формирования фагосом [98]. Помимо лизосомного аппарата в гибели ПК могут быть задействованы механизмы программируемого некроза. На это указывают значительное усиление окраски лизотрекером остаточных ПК в процессе гибели, при-

сутствие активных форм кислорода и поглощение пропидия иодида (нарушение целостности мембраны), высвобождение кальция в цитоплазму ПК после пермеабилзации ядерной мембраны [99–101]. Для прояснения данного вопроса необходимы дальнейшие исследования.

В конце 14-й стадии, когда закончен синтез оболочки хориона, происходят гибель и удаление выполнивших свою роль ФК. Исследования у разных представителей *Diptera* показали, что эти клетки подвергаются гибели по пути клеточной аутофагии, без участия каспаз. В конце оогенеза оставшиеся ФК отсоединяются от оболочки яйца, когда зрелое яйцо выходит из овариолы через яйцевод в матку. Отделившиеся ФК накапливаются у входа в яйцевод, где они могут поглощаться эпителиальными клетками и/или макрофагами [102].

Таким образом, онтогенетически регулируемая неапоптотическая гибель ПК в конце оогенеза происходит с помощью программы, запускаемой ФК. Для создания целостной картины действия путей РКГ в яичнике *Drosophila* необходимо найти ответы на множество вопросов. Предстоит найти сигналы, запускающие процессы гибели КЗЛ, сигнал, активирующий рецептор Draper и запускающий фагоцитоз в среднем оогенезе. Еще не определено, каким образом ФК активируются для участия в гибели и удалении ПК в конце оогенеза, не выяснено, откуда поступают ранние сигналы, инициирующие гибель, — от ооцита, от ПК или от источника, внешнего по отношению к яичнику. Предстоит продолжить поиск участников процессов, выявление молекулярных механизмов, сигнальных путей и их взаимодействия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Регулируемая клеточная гибель является полноправным участником нормального функционирования гонад и созревания яйцеклеток дрозофилы. Хотя оогенез существенно различается у насекомых и позвоночных, любому многоклеточному организму для формирования жизнеспособной, компетентной и качественной яйцеклетки необходимо быстро реагировать на сигналы развития и окружающей среды и эффективно удалять избыточные и дефектные половые клетки. Так, у млекопитающих овулирует менее 1% яйцеклеток, большинство половых клеток (>99%) удаляются из яичника в течение всей репродуктивной жизни [103, 104]. Причины и механизмы такой значительной потери ооцитов остаются недостаточно изученными. Считается, что основным механизмом гибели избыточных и/или дефектных клеток яичников млекопитающих является апоптоз [103], однако накапливаются данные, что другие механизмы РКГ также вовлечены в элиминацию клеток [105–108]. Например, аутофагия также участвует

в гибели КЗЛ и гранулезных клеток на разных стадиях оогенеза млекопитающих [105, 106]. В последнее время появились данные, что и некроз может быть задействован в РКГ КЗЛ и ФК позвоночных [107, 108]. Следует отметить, что сведения о РКГ в оогенезе млекопитающих немногочисленны, разрозненны, выполнены на разных видах животных и зачастую противоречивы. Особенности исследования РКГ в оогенезе человека — малое количество доступного материала, большое генетическое разнообразие доноров и невозможность манипулирования генами, что существенно затрудняет выявление механизмов РКГ [103, 104]. Большинство генов, регулирующих клеточную гибель консервативны, поэтому модельные объекты являются важным инструментом для изучения механизмов РКГ в оогенезе [109].

Яичник *Drosophila* представляет собой ценную модель для изучения разнообразия типов клеточной смерти, включая автономную и неавтономную гибель зародышевой линии с участием неканонического каспаза-зависимого пути и индукцией аутофагии, активацию аппарата фагоцитоза в эпителиальных ФК для удаления клеточного дебриса. Как и у млекопитающих, у дрозофилы центральную роль в выживании клеток яичника играет сигнальный каскад PI3K/Akt, а инициация РКГ зависит от баланса про- и антиапоптотических факторов в каждой конкретной клетке. Участие ФК в смерти зародышевых клеток *Drosophila* напоминает роль гранулезных клеток в смерти ооцитов у млекопитающих [110]. Исследование индуцируемого фагоцитоза, осуществляемого эпителиальными ФК в яичнике *Drosophila*, может дать представление о том, как фагоцитарная функция активируется и осуществляется в непрофессиональных фагоцитах [87]. В настоящее время мало известно о молекулярных изменениях, необходимых для инициации в эпителиальных клетках процесса поглощения *in vivo*, о путях регуляции рецепторов поглощения, таких как интегрины, являющихся критически важными для фагоцитоза как в профессиональных, так и в непрофессиональных фагоцитах у млекопитающих и известных своей ролью в адгезии, миграции и инвазии раковых клеток [77, 111]. Таким образом, изучение РКГ в яичнике дрозофилы может дать понимание многих аспектов регуляции клеточной гибели у млекопитающих.

Работа поддержана Базовым бюджетным проектом 0324-2019-0042-С-01.

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с использованием в качестве объекта животных.

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием в качестве объекта людей.

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Schweichel J.U., Merker H.J. The morphology of various types of cell death in prenatal tissues // *Teratology*. 1973. V. 7. № 3. P. 253–266. <https://doi.org/10.1002/tera.1420070306>
2. Galluzzi L., Vitale I., Aaronson S.A. et al. Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018 // *Cell Death Differ.* 2018. V. 25. № 3. P. 486–541. <https://doi.org/10.1038/s41418-017-0012-4>
3. Jenkins V.K., Timmons A.K., McCall K. Diversity of cell death pathways: insight from the fly ovary // *Trends Cell Biol.* 2013. V. 23. № 11. P. 567–574. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2013.07.005>
4. King R.C. Ovarian Development in *Drosophila melanogaster*. N.Y.: Acad. Press, 1970.
5. King R.C., Robinson A.C., Smith R.F. Oogenesis in adult *Drosophila melanogaster* // *Growth*. 1956. V. 20. № 2. P. 121–157.
6. Ables E.T., Drummond-Barbosa D. The steroid hormone ecdysone functions with intrinsic chromatin remodeling factors to control female germline stem cells in *Drosophila* // *Cell. Stem. Cel.* 2010. V. 7. № 5. P. 581–592. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2010.10.001>
7. Belles X., Piulachs M.D. Ecdysone signalling and ovarian development in insects: from stem cells to ovarian follicle formation // *Biochim. Biophys. Acta*. 2015. V. 1849. № 2. P. 181–186. <https://doi.org/10.1016/j.bbagr.2014.05.025>
8. Badisco L., Van Wielendaele P., Vanden Broeck J. Eat to reproduce: a key role for the insulin signaling pathway in adult insects // *Front. Physiol.* 2013. V. 4. art. 202. <https://doi.org/10.3389/fphys.2013.00202>
9. Buszczak M., Cooley L. Eggs to die for: cell death during *Drosophila* oogenesis // *Cell Death Differ.* 2000. V. 7. № 11. P. 1071–1074. <https://doi.org/10.1038/sj.cdd.4400755>
10. McCall K. Eggs over easy: cell death in the *Drosophila* ovary // *Dev. Biol.* 2004. V. 274. № 1. P. 3–14. <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2004.07.017>
11. Pritchett T.L., Tanner E.A., McCall K. Cracking open cell death in the *Drosophila* ovary // *Apoptosis*. 2009. V. 14. № 8. P. 969–979. <https://doi.org/10.1007/s10495-009-0369-z>
12. Drummond-Barbosa D., Spradling A.C. Stem cells and their progeny respond to nutritional changes during *Drosophila* oogenesis // *Dev. Biol.* 2001. V. 231. № 1. P. 265–278. <https://doi.org/10.1006/dbio.2000.0135>
13. Огиенко А.А., Федорова С.А., Баричева Э.М. Основные аспекты развития половой системы самок *Drosophila melanogaster* // *Генетика*. 2007. Т. 43. № 10. С. 1341–1357.
14. Wu X., Tanwar P.S., Raftery L.A. *Drosophila* follicle cells: morphogenesis in an eggshell // *Semin. Cell Dev. Biol.* 2008. V. 19. № 3. P. 271–282. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2008.01.004>
15. Kumar S. Caspase function in programmed cell death // *Cell Death Differ.* 2007. V. 14. № 1. P. 32–43. <https://doi.org/10.1038/sj.cdd.4402060>
16. Kumar S., Dumanis J. The fly caspases // *Cell Death Differ.* 2000. V. 7. № 11. P. 1039–1044. <https://doi.org/10.1038/sj.cdd.4400756>
17. Dorstyn L., Colussi P.A., Quinn L.M. et al. DRONC, an ecdysone-inducible *Drosophila* caspase // *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 1999. V. 96. № 8. P. 4307–4312. <https://doi.org/10.1073/pnas.96.8.4307>
18. Fraser A.G., McCarthy N.J., Evan G.I. drICE is an essential caspase required for apoptotic activity in *Drosophila* cells // *EMBO J.* 1997. V. 16. № 20. P. 6192–6199. <https://doi.org/10.1093/emboj/16.20.6192>
19. Song Z., McCall K., Steller H. DCP-1, a *Drosophila* cell death protease essential for development // *Science*. 1997. V. 275. № 5299. P. 536–540. <https://doi.org/10.1126/science.275.5299.536>
20. Xu D., Li Y., Arcaro M. et al. The CARD-carrying caspase Dronc is essential for most, but not all, developmental cell death in *Drosophila* // *Development*. 2005. V. 132. № 9. P. 2125–2134. <https://doi.org/10.1242/dev.01790>
21. Xu D., Wang Y., Willecke R. et al. The effector caspases drICE and dcp-1 have partially overlapping functions in the apoptotic pathway in *Drosophila* // *Cell Death Differ.* 2006. V. 13. № 10. P. 1697–1706. <https://doi.org/10.1038/sj.cdd.4401920>
22. Deveraux Q.L., Reed J.C. IAP family proteins-suppressors of apoptosis // *Genes Dev.* 1999. V. 13. № 3. P. 239–252. <https://doi.org/10.1101/gad.13.3.239>
23. Orme M., Meier P. Inhibitor of apoptosis proteins in *Drosophila*: gatekeepers of death // *Apoptosis*. 2009. V. 14. № 8. P. 950–960. <https://doi.org/10.1007/s10495-009-0358-2>
24. Denton D., Aung-Htut M.T., Kumar S. Developmentally programmed cell death in *Drosophila* // *Biochim. Biophys. Acta*. 2013. V. 1833. № 12. P. 3499–3506. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2013.06.014>
25. Goyal L., McCall K., Agapite J. et al. Induction of apoptosis by *Drosophila* reaper, hid and grim through inhibition of IAP function // *EMBO J.* 2000. V. 19. № 4. P. 589–597. <https://doi.org/10.1093/emboj/19.4.589>
26. Chai J., Yan N., Huh J.R. et al. Molecular mechanism of Reaper-Grim-Hid-mediated suppression of DIAP1-dependent Dronc ubiquitination // *Nat. Struct. Biol.* 2003. V. 10. № 11. P. 892–898. <https://doi.org/10.1038/nsb989>
27. Rodriguez A., Oliver H., Zou H. et al. Dark is a *Drosophila* homologue of Apaf-1/CED-4 and functions in an evolutionarily conserved death pathway // *Nat. Cell Biol.* 1999. V. 1. № 5. P. 272–279. <https://doi.org/10.1038/12984>
28. Yu X., Wang L., Acehan D. et al. Three-dimensional structure of a double apoptosome formed by the *Drosophila* Apaf-1 related killer // *J. Mol. Biol.* 2006. V. 355. № 3. P. 577–89. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2005.10.040>
29. Xu D., Woodfield S.E., Lee T.V. et al. Genetic control of programmed cell death (apoptosis) in *Drosophila* // *Fly*. 2009. V. 3. № 1. P. 78–90. <https://doi.org/10.4161/fly.3.1.7800>

30. Mukae N., Yokoyama H., Yokokura T. et al. Identification and developmental expression of inhibitor of caspase activated DNase (ICAD) in *Drosophila melanogaster* // J. Biol. Chem. 2000. V. 275. № 28. P. 21402–21408.
<https://doi.org/10.1074/jbc.M909611199>
31. Taylor R.C., Cullen S.P., Martin S.J. Apoptosis: controlled demolition at the cellular level // Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2008. V. 9. № 3. P. 231–241.
<https://doi.org/10.1038/nrm2312>
32. Adrain C., Creagh E.M., Cullen S.P., Martin S.J. Caspase-dependent inactivation of proteasome function during programmed cell death in *Drosophila* and man // J. Biol. Chem. 2004. V. 279. № 35. P. 36923–36930.
<https://doi.org/10.1074/jbc.M402638200>
33. Burlacu A. Regulation of apoptosis by Bcl-2 family proteins // J. Cell. Mol. Med. 2003. V. 7. № 3. P. 249–257.
<https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2003.tb00225.x>
34. Willis S., Day C.L., Hinds M.G., Huang D.C.S. The Bcl-2-regulated apoptotic pathway // J. Cell Sci. 2003. V. 116. № 20. P. 4053–4056.
<https://doi.org/10.1242/jcs.00754>
35. Pang Y., Bai X.C., Yan C. et al. Structure of the apoptosome: mechanistic insights into activation of an initiator caspase from *Drosophila* // Genes Dev. 2015. V. 29. № 3. P. 277–287.
<https://doi.org/10.1101/gad.255877.114>
36. Abdelwahid E., Yokokura T., Krieser R.J. et al. Mitochondrial disruption in *Drosophila* apoptosis // Dev. Cell. 2007. V. 12. № 5. P. 793–806.
<https://doi.org/10.1016/j.devcel.2007.04.004>
37. Goyal G., Fell B., Sarin A. et al. Role of mitochondrial remodeling in programmed cell death in *Drosophila melanogaster* // Dev. Cell. 2007. V. 12. № 5. P. 807–816.
<https://doi.org/10.1016/j.devcel.2007.02.002>
38. Martinou J.C., Youle R.J. Mitochondria in apoptosis: Bcl-2 family members and mitochondrial dynamics // Dev. Cell. 2011. V. 21. № 1. P. 92–101.
<https://doi.org/10.1016/j.devcel.2011.06.017>
39. Krieser R.J., White K. Inside an enigma: do mitochondria contribute to cell death in *Drosophila*? // Apoptosis. 2009. V. 14. № 8. P. 961–968.
<https://doi.org/10.1007/s10495-009-0362-6>
40. Thomenius M., Freel C.D., Horn S. et al. Mitochondrial fusion is regulated by Reaper to modulate *Drosophila* programmed cell death // Cell Death Differ. 2011. V. 18. № 10. P. 1640–1650.
<https://doi.org/10.1038/cdd.2011.26>
41. Das G., Shravage B.V., Baehrecke E.H. Regulation and function of autophagy during cell survival and cell death // Cold Spring Harb. Perspect. Biol. 2012. V. 4. № 6. P. a008813.
<https://doi.org/10.1101/cshperspect.a008813>
42. Ковалева О.В., Шитова М.С., Зборовская И.Б. Аутофагия: клеточная гибель или способ выживания? // Клиническая онкогематология. 2014. Т. 7. № 2. С. 103–113.
43. Yu L., Chen Y., Tooze S.A. Autophagy pathway: Cellular and molecular mechanisms // Autophagy. 2018. V. 14. № 2. P. 207–215.
<https://doi.org/10.1080/15548627.2017.1378838>
44. Zirin J., Perrimon N. *Drosophila* as a model system to study autophagy // Semin. Immunopathol. 2010. V. 32. № 4. P. 363–372.
<https://doi.org/10.1007/s00281-010-0223-y>
45. Ryoo H.D., Baehrecke E.H. Distinct death mechanisms in *Drosophila* development // Curr. Opin. Cell Biol. 2010. V. 22. № 6. P. 889–895.
<https://doi.org/10.1016/j.ceb.2010.08.022>
46. Barth J.M., Szabad J., Hafen E., Köhler K. Autophagy in *Drosophila* ovaries is induced by starvation and is required for oogenesis // Cell Death Differ. 2011. V. 18. № 6. P. 915–924.
<https://doi.org/10.1038/cdd.2010.157>
47. Kroemer G., Galluzzi L., Vandenabeele P. et al. Classification of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2009 // Cell Death Differ. 2009. V. 16. № 1. P. 3–11.
<https://doi.org/10.1038/cdd.2008.150>
48. Vlachos M., Tavernarakis N. Non-apoptotic cell death in *Caenorhabditis elegans* // Developmental Dynamics. 2010. V. 239. № 5. P. 1337–1351.
<https://doi.org/10.1002/dvdy.22230>
49. Berghe T., Linkermann A., Jouan-Lanhoutet S. et al. Regulated necrosis: the expanding network of non-apoptotic cell death pathways // Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2014. V. 15. № 2. P. 134–146.
<https://doi.org/10.1038/nrm3737>
50. Dondelinger Y., Hulpiau P., Saeys Y. et al. An evolutionary perspective on the necroptotic pathway // Trends Cell Biol. 2016. V. 26. № 10. P. 721–732.
<https://doi.org/10.1016/j.tcb.2016.06.004>
51. Kanda H., Igakib T., Okano H., Miuradet M. Conserved metabolic energy production pathways govern Eiger/TNF induced nonapoptotic cell death // Proc. Natl Acad. Sci. USA. 2011. V. 108. № 47. P. 18977–18982.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1103242108>
52. Yang Y., Hou L., Li Y., Ni J., Liu L. Neuronal necrosis and spreading death in a *Drosophila* genetic model // Cell Death Dis. 2013. V. 4. № 7. P. e723.
<https://doi.org/10.1038/cddis.2013.232>
53. Myllymaki H., Valanne S., Rämetsä M. The *Drosophila* imd signaling pathway // J. Immunol. 2014. V. 192. № 8. P. 3455–3462.
<https://doi.org/10.4049/jimmunol.1303309>
54. LaFever L., Drummond-Barbosa D. Direct control of germline stem cell division and cyst growth by neural insulin in *Drosophila* // Science. 2005. V. 309. № 5737. P. 1071–1073.
<https://doi.org/10.1126/science.1111410>
55. Peterson J.S., Timmons A.K., Mondragon A.A., McCall K. The end of the beginning: cell death in the germline // Curr. Top. Dev. Biol. 2015. V. 114. P. 93–119.
<https://doi.org/10.1016/bs.ctdb.2015.07.025>
56. Carney G.E., Bender M. The *Drosophila* ecdysone receptor (EcR) gene is required maternally for normal oogenesis // Genetics. 2000. V. 154. № 3. P. 1203–1211.
57. Hou Y.C., Chittaranjan S., Barbosa S.G. et al. Effector caspase Dcp-1 and IAP protein Bruce regulate starva-

- tion-induced autophagy during *Drosophila melanogaster* oogenesis // J. Cell Biol. 2008. V. 182. № 6. P. 1127–1139.
<https://doi.org/10.1083/jcb.200712091>
58. *Nezis I.P., Lamark T., Velentzas A.D.* Cell death during *Drosophila melanogaster* early oogenesis is mediated through autophagy // Autophagy. 2009. V. 5. № 3. P. 298–302.
<https://doi.org/10.4161/auto.5.3.7454>
 59. *Besse F., Pret A.M.* Apoptosis-mediated cell death within the ovarian polar cell lineage of *Drosophila melanogaster* // Development. 2003. V. 130. № 5. P. 1017–1027.
<https://doi.org/10.1242/dev.00313>
 60. *Khammari A., Agnès F., Gandille P., Pret A.-M.* Physiological apoptosis of polar cells during *Drosophila* oogenesis is mediated by Hid-dependent regulation of Diap1 // Cell Death Differ. 2011. V. 18. № 5. P. 793–805.
<https://doi.org/10.1038/cdd.2010.141>
 61. *Borensztein A., Boissoneau E., Fernandez G. et al.* JAK/STAT autocontrol of ligand-producing cell number through apoptosis // Development. 2013. V. 140. № 1. P. 195–204.
<https://doi.org/10.1242/dev.079046>
 62. *Giorgi F., Deri P.* Cell death in ovarian chambers of *Drosophila melanogaster* // J. Emb. Exp. Morph. 1976. V. 35. № 3. P. 521–533.
 63. *Nezis I.P., Stravopodis D.J., Papassideri I. et al.* Stage-specific apoptotic patterns during *Drosophila* oogenesis // Eur. J. Cell Biol. 2000. V. 79. № 9. P. 610–620.
<https://doi.org/10.1078/0171-9335-00088>
 64. *Etchegaray J.I., Timmons A.K., Klein A.P. et al.* Draper acts through the JNK pathway to control synchronous engulfment of dying germline cells by follicular epithelial cells // Development. 2012. V. 139. № 21. P. 4029–4039.
<https://doi.org/10.1242/dev.082776>
 65. *Templeman N.M., Murphy C.T.* Regulation of reproduction and longevity by nutrient-sensing pathways // J. Cell Biol. 2018. V. 217. № 1. P. 93–106.
<https://doi.org/10.1083/jcb.201707168>
 66. *Terashima J., Takaki K., Sakurai S., Bownes M.* Nutritional status affects 20-hydroxyecdysone concentration and progression of oogenesis in *Drosophila melanogaster* // J. Endocrinol. 2005. V. 187. № 1. P. 69–79.
<https://doi.org/10.1677/joe.1.06220>
 67. *Terashima J., Bownes M.* E75A and E75B have opposite effects on the apoptosis/development choice of the *Drosophila* egg chamber // Cell Death Differ. 2006. V. 13. № 3. P. 454–464.
<https://doi.org/10.1038/sj.cdd.4401745>
 68. *Pritchett T.L., McCall K.* Role of the insulin/Tor signaling network in starvation-induced programmed cell death in *Drosophila* oogenesis // Cell Death Differ. 2012. V. 19. № 6. P. 1069–1079.
<https://doi.org/10.1038/cdd.2011.200>
 69. *McCall K., Steller H.* Requirement for DCP-1 caspase during *Drosophila* oogenesis // Science. 1998. V. 279. № 5348. P. 230–234.
<https://doi.org/10.1126/science.279.5348.230>
 70. *Laundrie B., Peterson J.S., Baum J.S. et al.* Germline cell death is inhibited by P-element insertions disrupting the dcp-1/pita nested gene pair in *Drosophila* // Genetics. 2003. V. 165. № 4. P. 1881–1888.
 71. *Peterson J.S., Bass B.P., Jue D. et al.* Noncanonical cell death pathways act during *Drosophila* oogenesis // Genesis. 2007. V. 45. № 6. P. 396–404.
<https://doi.org/10.1002/dvg.20306>
 72. *Baum J.S., Arama E., Steller H., McCall K.* The *Drosophila* caspases Strica and Dronc function redundantly in programmed cell death during oogenesis // Cell Death Differ. 2007. V. 14. № 8. P. 1508–1517.
<https://doi.org/10.1038/sj.cdd.4402155>
 73. *DeVorkin L., Go N.E., Hou Y.C. et al.* The *Drosophila* effector caspase Dcp-1 regulates mitochondrial dynamics and autophagic flux via SesB // J. Cell Biol. 2014. V. 205. № 4. P. 477–492.
<https://doi.org/10.1083/jcb.201303144>
 74. *Tanner E.A., Blute T.A., Brachmann C.B., McCall K.* Bcl-2 proteins and autophagy regulate mitochondrial dynamics during programmed cell death in the *Drosophila* ovary // Development. 2011. V. 138. № 2. P. 327–338.
<https://doi.org/10.1242/dev.057943>
 75. *Lauber K., Blumenthal S.G., Waibel M., Wesselborg S.* Clearance of apoptotic cells: getting rid of the corpses // Mol. Cell. 2004. V. 14. № 3. P. 277–287.
[https://doi.org/10.1016/S1097-2765\(04\)00237-0](https://doi.org/10.1016/S1097-2765(04)00237-0)
 76. *Serizier S.B., McCall K.* Scrambled eggs: apoptotic cell clearance by non-professional phagocytes in the *Drosophila* ovary // Front. Immunol. 2017. V. 8. Article 1642.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01642>
 77. *Meehan T.L., Kleinsorge S.E., Timmons A.K. et al.* Polarization of the epithelial layer and apical localization of integrins are required for engulfment of apoptotic cells // Dis. Model. Mech. 2015. V. 8. № 12. P. 1603–1614.
<https://doi.org/10.1242/dmm.021998>
 78. *Igaki T.* Correcting developmental errors by apoptosis: lessons from *Drosophila* JNK signaling // Apoptosis. 2009. V. 14. № 8. P. 1021–1028.
<https://doi.org/10.1007/s10495-009-0361-7>
 79. *Finnemann S.C., Silverstein R.L.* Differential roles of CD36 and $\alpha\beta 5$ integrin in photoreceptor phagocytosis by the retinal pigment epithelium // J. Exp. Med. 2001. V. 194. № 9. P. 1289–1298.
<https://doi.org/10.1084/jem.194.9.1289>
 80. *Sexton D.W., Blaylock M.G., Walsh G.M.* Human alveolar epithelial cells engulf apoptotic eosinophils by means of integrin- and phosphatidylserine receptor-dependent mechanisms: a process upregulated by dexamethasone // J. Allergy Clin. Immunol. 2001. V. 108. № 6. P. 962–969.
<https://doi.org/10.1067/mai.2001.119414>
 81. *Flannagan R.S., Canton J., Furuya W. et al.* The phosphatidylserine receptor TIM4 utilizes integrins as coreceptors to effect phagocytosis // Mol. Biol. Cell. 2014. V. 25. № 9. P. 1511–1522.
<https://doi.org/10.1091/mbc.E13-04-0212>
 82. *hsieh H.-H., Hsu T.-Y., Jiang H.-S., Wu Y.-C.* Integrin α PAT-2/CDC-42 signaling is required for muscle-mediated clearance of apoptotic cells in *Caenorhabditis*

- tis elegans* // PLoS Genet. 2012. V. 8. № 5. P. e1002663.
https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1002663
83. Manaka J., Kuraishi T., Shiratsuchi A. et al. Draper-mediated and phosphatidylserine-independent phagocytosis of apoptotic cells by *Drosophila* hemocytes/macrophages // J. Biol. Chem. 2004. V. 279. № 46. P. 48466–48476.
https://doi.org/10.1074/jbc.M408597200
 84. Shiratsuchi A., Mori T., Sakurai K. et al. Independent recognition of *Staphylococcus aureus* by two receptors for phagocytosis in *Drosophila* // J. Biol. Chem. 2012. V. 287. № 26. P. 21663–21672.
https://doi.org/10.1074/jbc.M111.333807
 85. Nonaka S., Nagaosa K., Mori T. et al. Integrin α PS3/ β v-mediated phagocytosis of apoptotic cells and bacteria in *Drosophila* // J. Biol. Chem. 2013. V. 288. № 15. P. 10374–10380.
https://doi.org/10.1074/jbc.M113.451427
 86. Evans I.R., Rodrigues F.S., Armitage E.L., Wood W. Draper/CEd-1 mediates an ancient damage response to control inflammatory blood cell migration *in vivo* // Curr. Biol. 2015. V. 25. № 12. P. 1606–1612.
https://doi.org/10.1016/j.cub.2015.04.037
 87. Meehan T.L., Joudi T.F., Timmons A.K. et al. Components of the engulfment machinery have distinct roles in corpse processing // PLoS One. 2016. V. 11. № 6. P. e0158217.
https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158217
 88. Tepass U. The apical polarity protein network in *Drosophila* epithelial cells: regulation of polarity, junctions, morphogenesis, cell growth, and survival // Annu. Rev. Cell Dev. Biol. 2012. V. 28. № 1. P. 655–685.
https://doi.org/10.1146/annurev-cellbio-092910-154033
 89. Vieira O.V., Bucci C., Harrison R.E. et al. Modulation of Rab5 and Rab7 recruitment to phagosomes by phosphatidylinositol 3-kinase // Mol. Cell. Biol. 2003. V. 23. № 7. P. 2501–2514.
https://doi.org/10.1128/MCB.23.7.2501-2514.2003
 90. Kinchen J.M., Doukoumetzidis K., Almendinger J. et al. A pathway for phagosome maturation during engulfment of apoptotic cells // Nat. Cell Biol. 2008. V. 10. № 5. P. 556–566.
https://doi.org/10.1038/ncb1718
 91. Gutierrez M.G. Functional role(s) of phagosomal Rab GTPases // Small GTPases. 2013. V. 4. № 3. P. 148–158.
https://doi.org/10.4161/sgtp.25604
 92. Cummings M.R., King R.C. Ultrastructural changes in nurse and follicle cells during late stages of oogenesis in *Drosophila melanogaster* // Z. Zellforsch. 1970. V. 110. P. 1–8
 93. Cavaliere V., Taddei C., Gargiulo G. Apoptosis of nurse cells at the late stages of oogenesis of *Drosophila melanogaster* // Dev. Genes Evol. 1998. V. 208. № 2. P. 106–112.
 94. Peterson J.S., McCall K. Combined inhibition of autophagy and caspases fails to prevent developmental nurse cell death in the *Drosophila melanogaster* ovary // PLoS One. 2013. V. 8. № 9. P. e76046.
https://doi.org/10.1371/journal.pone.0076046
 95. Peterson J.S., Barkett M., McCall K. Stage-specific regulation of caspase activity in *Drosophila* oogenesis // Dev. Biol. 2003. V. 260. № 1. P. 113–123.
https://doi.org/10.1016/S0012-1606(03)00240-9
 96. Nezis I.P., Shrivage B.V., Sagona A.P. et al. Autophagic degradation of dBruce controls DNA fragmentation in nurse cells during late *Drosophila melanogaster* oogenesis // J. Cell Biol. 2010. V. 190. № 4. P. 523–531.
https://doi.org/10.1083/jcb.201002035
 97. Timmons A.K., Mondragon A.A., Schenkel C.E. et al. Phagocytosis genes nonautonomously promote developmental cell death in the *Drosophila* ovary // Proc. Natl Acad. Sci. USA. 2016. V. 113. № 9. P. 1246–1255.
https://doi.org/10.1073/pnas.1522830113
 98. Timmons A.K., Mondragon A.A., Meehan T.L., McCall K. Control of non-apoptotic nurse cell death by engulfment genes in *Drosophila* // Fly. 2017. V. 11. № 2. P. 104–111.
https://doi.org/10.1080/19336934.2016.1238993
 99. Timmons A.K., Meehan T.L., Gartmond T.D., McCall K. Use of necrotic markers in the *Drosophila* ovary // Methods Mol. Biol. 2013. V. 1004. P. 215–228.
https://doi.org/10.1007/978-1-62703-383-1_16
 100. Matova N., Mahajan-Miklos S., Mooseker M.S., Coolsey L. *Drosophila* Quail, a villin-related protein, bundles actin filaments in apoptotic nurse cells // Development. 1999. V. 126. № 24. P. 5645–5657.
 101. Golstein P., Kroemer G. Cell death by necrosis: towards a molecular definition // Trends Biochem. Sci. 2007. V. 32. № 1. P. 37–43.
https://doi.org/10.1016/j.tibs.2006.11.001
 102. Nezis I.P., Stravopodis D.J., Margaritis L.H., Papassideri I.S. Autophagy is required for the degeneration of the ovarian follicular epithelium in higher Diptera // Autophagy. 2006. V. 2. № 4. P. 297–298.
https://doi.org/10.4161/auto.2858
 103. Marozzi S., Rossi V., Salustri A. et al. Programmed cell death in the human ovary // Minerva Ginecol. 2018. V. 70. № 5. P. 549–560.
https://doi.org/10.23736/S0026-4784.18.04274-0
 104. Зенкина В.Г. Формирование фолликулярного резерва яичников // Бюл. сиб. медицины. 2018. Т. 17. № 3. С. 197–206.
https://doi.org/10.20538/1682-0363-2018-3-197-206
 105. Sun Y.C., Sun X.F., Dyce P.W. et al. The role of germ cell loss during primordial follicle assembly: a review of current advances // Int. J. Biol. Sci. 2017. V. 13. № 4. P. 449–457.
https://doi.org/10.7150/ijbs.18836
 106. Yadav P.K., Tiwari M., Gupta A. et al. Germ cell depletion from mammalian ovary: possible involvement of apoptosis and autophagy // J. Biomed. Sci. 2018. V. 25. P. 36.
https://doi.org/10.1186/s12929-018-0438-0
 107. Pajokh M., Talaei-Khozani T., Bordbar H., Mesbah F. Apoptosis, autophagy, and necrosis in murine embryonic gonadal ridges and neonatal ovaries: an animal model // I. J. Med. Sci. 2019. V. 44. № 1. P. 36–43.
 108. Chaudhary G.R., Yadav P.K., Yadav A.K. et al. Necroptosis in stressed ovary // J. Biomed. Sci. 2019. V. 26. № 1. P. 1–6.
https://doi.org/10.1186/s12929-019-0504-2

109. Thomson T.C., Fitzpatrick K.E., Johnson J. Intrinsic and extrinsic mechanisms of oocyte loss // *Mol. Hum. Reprod.* 2010. V. 16. № 12. P. 916–927.
<https://doi.org/10.1093/molehr/gaq066>
110. Thomson T.C., Johnson J. Inducible somatic oocyte destruction in response to rapamycin requires wild-type regulation of follicle cell epithelial polarity // *Cell Death Differ.* 2010. V. 17. № 11. P. 1717–1727.
<https://doi.org/10.1038/cdd.2010.49>
111. Onodera Y., Nam J.M., Sabe H. Intracellular trafficking of integrins in cancer cells // *Pharmacol. Ther.* 2013. V. 140. № 1. P. 1–9.
<https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2013.05.007>

Main Scenarios of Genetically Regulated Cell Death in *Drosophila melanogaster* Oogenesis

E. U. Bolobolova^{a, *}, N. V. Dorogova^a, and S. A. Fedorova^{a, b, **}

^aThe Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch
of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, 630090 Russia

^bNovosibirsk National Research State University, Novosibirsk, 630090 Russia

*e-mail: elbol@bionet.nsc.ru

**e-mail: fsveta@bionet.nsc.ru

The process of regulatory cell death (RCD), along with proliferation and differentiation, is an important and inalienable part of the development of any multicellular organism. There are a number of different RCD mechanisms which can be activated in response to developmental and environmental signals. This review summarizes modern insights about the main cellular events and molecular mechanisms characterizing the various processes of cell death in the *Drosophila melanogaster* oogenesis. At least 5 different stage-specific RCD scenarios take place during *Drosophila* oogenesis: 1) caspase-dependent death of germline cells occurs in germaria and mediates by autophagy; 2) excess of the somatic polar cells is eliminated by the canonical apoptosis during 4–5 stages of oogenesis; 3) the mid-stage egg chambers RCD begins with the caspase-dependent death of germline cells mediated by autophagy and completes with their engulfment by surrounding follicular cells; 4) nonapoptotic RCD of late stage nurse cells is promoted and controlled by surrounding follicle cells; 5) at the end of oogenesis, follicular cells which have completed their function, die in a caspase-independent manner through autophagy.

Keywords: oogenesis, *Drosophila*, regulatory cell death (RCD), apoptosis, autophagy.