

РОЛЬ АПОПТОЗА ПРИ ИНФЕКЦИЯХ

© 2020 г. И. С. Фрейдлин^{1, 2, *}, Д. Т. Маммедова¹, Э. А. Старикова^{1, 2}

¹Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

²Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

*E-mail: irinaf-n@yandex.ru

Поступила в редакцию 15.07.2020 г.

После доработки 05.10.2020 г.

Принята к публикации 20.10.2020 г.

Апоптоз является нормальным физиологическим процессом, направленным на регуляцию размеров клеточных популяций за счет поддержания баланса между пролиферацией и гибелью клеток. При бактериальных и вирусных инфекциях апоптоз может рассматриваться как способ защиты организма хозяина, направленный на элиминацию инфицированных клеток без индукции воспалительной реакции. Апоптоз участвует в разрешении воспаления за счет ряда механизмов, ингибирующих иммунный ответ. В качестве одного из факторов антимикробного иммунитета апоптоз может способствовать очищению организма от возбудителей и в то же время обеспечивает кросс-презентацию микробных антигенов для индукции адаптивного иммунного ответа в условиях инфекции. Патогенные микроорганизмы при выживании и размножении в организме хозяина используют разнообразные стратегии, позволяющие регулировать процессы апоптоза. Бактерии и вирусы способствуют элиминации защитных иммунных клеток, индуцируя их апоптоз. В то же время подавление процессов апоптоза в инфицированных клетках позволяет патогенам сохранять необходимые для своего выживания репликативные ниши и избегать атаки со стороны клеток иммунной системы организма-хозяина. Разработка препаратов для целенаправленной искусственной регуляции процессов апоптоза открывает новые возможности для терапии инфекционных заболеваний.

Ключевые слова: апоптоз, инфекция, иммунный ответ

DOI: 10.31857/S0869813920120043

Апоптоз является нормальным физиологическим процессом, направленным на регуляцию размеров клеточных популяций за счет поддержания баланса между выживанием и гибелью клеток. При инфекции апоптоз может рассматриваться как один из защитных механизмов, способствующих элиминации инфицированных клеток без индукции воспалительной реакции, которая сопутствует некротической гибели. Это особенно важно в барьерных тканях, таких как кишечный эпителий. В этом случае некротическая гибель зараженных клеток с развитием воспалительного процесса может приводить к нарушению барьерной функции эпителия и усиливать вероятность инвазии микробов, в том числе, симбиотических. Индукция апоптоза при инфекциях способствует эффективной элиминации репликативных ниш и ограничению возможности диссеминации внутриклеточно паразитирующих патогенов, благодаря последующему фагоцитозу апоптотических тел инфицированных клеток. Апоптоз также играет важную роль в презентации микробных

антигенов Т-лимфоцитам для индукции адаптивного иммунитета. Индукция апоптоза при завершении инфекции служит важным механизмом элиминации эффекторных популяций лимфоцитов для терминации иммунного ответа и восстановления гомеостаза [1, 2].

Патогенные микроорганизмы используют разнообразные стратегии, позволяющие регулировать процессы апоптоза, чтобы инвазировать, выжить и размножиться в организме хозяина. За счет индукции апоптоза бактерии и вирусы способствуют элиминации иммунных клеток, участвующих в поддержании протективного иммунного ответа. И наоборот, ингибируя процессы апоптоза, патогены сохраняют необходимые для их выживания репликативные ниши и избегают атаки со стороны клеток иммунной системы организма-хозяина. Один и тот же патоген на разных стадиях развития инфекции может разнонаправленно регулировать этот процесс [3].

ПУТИ ИНДУКЦИИ АПОПТОЗА

Морфологически апоптоз проявляется сморщиванием клетки, конденсацией ядра, образованием пузырей в цитоплазме. Более точными маркерами этого процесса является активация каскада каспаз (цистеин-зависимых аспартат-специфических протеаз), деполаризация мембран митохондрий, олигонуклеосомальная фрагментация ДНК, усиление продукции активных форм кислорода (АФК), перераспределение в клетке цитохрома С, активация проапоптотического белка Вах, транслокация фосфатидилсерина (PtdSer) с внутренней поверхности плазматической мембраны клетки на наружную.

В настоящее время выделяют экзогенный и эндогенный пути индукции апоптоза. Экзогенный путь индукции апоптоза запускается после связывания специфических трансмембранных белков TNF-R1, Fas (APO-1 или CD95), DR4 (TRAIL-R1) и DR5 (TRAIL-R2) на поверхности клетки-мишени с их лигандами: TNF α , FasL (от англ. Fas ligand) и TRAIL (от англ. TNF-related apoptosis-inducing ligand) соответственно. Связывание рецепторов апоптоза с лигандами инициирует формирование мультибелкового комплекса DISC (Death-inducing signaling complex), образованного членами семейства “рецепторов смерти”, адапторной молекулой FADD (от англ. Fas-associated protein with death domain) и каспазой 8. FADD служит платформой для рекрутирования и активации инициирующих каспаз 8, 10 и далее – эффекторных каспаз 3, 6, 7 [4, 5]. Этот сигнальный каскад завершается апоптотической гибелью клеток, что сопровождается экспозицией на наружной поверхности цитоплазматической мембраны PtdSer [6].

Эндогенный или митохондриальный путь индукции апоптоза контролируется белками, относящимися к семейству Bcl-2, регулирующими пермеабиллизацию внешней мембраны митохондрий (MOMP – от англ. Mitochondrial Outer Membrane Permeabilization). В рамках этого семейства выделяют Bcl-2-только-семейство проапоптотических и Bcl-2-только-семейство антиапоптотических белков, которые экспрессируются на наружной поверхности мембран митохондрий. Активность проапоптотических молекул в норме подавляется антиапоптотическими [3]. В ответ на сигналы апоптоза (например, инфицирование) в клетках активируются Вах/Bак (Bcl-2-только-семейство белков), что вызывает MOMP и выход в цитозоль митохондриальных белков смерти, в том числе, цитохрома С [6, 7]. Экзогенный и эндогенный пути индукции апоптоза ведут к активации каспазы 3, конденсации хроматина и другим морфологическим изменениям, связанным с завершением апоптоза и образованием апоптотических телец [8].

РЕЦЕПТОРЫ И СИГНАЛЬНЫЕ ПУТИ, УЧАСТВУЮЩИЕ В ИНДУКЦИИ АПОПТОЗА

Сигнальные пути индукции апоптоза совпадают или пересекаются с сигнальными путями, регулирующими развитие воспаления и иммунного ответа. Это объясняет взаимосвязь между активацией клеток в ходе воспаления и усилением их чувствительности к сигналам, запускающим апоптоз [9]. Паттерн-распознающие рецепторы (PRRs – от англ. Pattern Recognition Receptors) являются сенсорами консервативных микробных компонентов (PAMPs – от англ. Pathogen-Associated Molecular Patterns) и участвуют в индукции реакций врожденного и адаптивного иммунитета при инфекции. Распознавание микробных паттернов приводит к активации NF-κB-, MAPK- и IRF1-сигнальных внутриклеточных каскадов, способных запускать процессы апоптоза [1, 10, 11]. Активация NF-κB-сигнального пути после связывания PRRs с лигандами может индуцировать синтез белков, индуцирующих (Fas, с-мус, p53, TNF, DR, и каспаза 11) или ингибирующих (IAP белки, Bcl-2-подобные белки) апоптоз. NF-κB-опосредованное ингибирование апоптоза сопровождается повышением продукции провоспалительных цитокинов и усилением воспаления [6]. Большинство исследований процессов апоптоза посвящено роли Fas (CD95/APO-1) и TRAIL (CD253, TNFSF10, APO2) семейства TNF-рецепторов в регуляции этого типа клеточной гибели. Сигнальный путь Fas задействован в опосредованном CD8⁺ Т-лимфоцитами уничтожении зараженных вирусом клеток, элиминации аутореактивных клонов лимфоцитов в центральных органах иммунной системы и эффекторных популяций лимфоцитов по окончании иммунного ответа [6]. TRAIL-сигнальный путь, так же как Fas вовлечен в регуляцию развития иммунного ответа [12].

АПОПТОЗ КАК МЕХАНИЗМ ЗАЩИТЫ ОТ ПАТОГЕНОВ

Распространенным следствием инвазии патогенов в клетки организма-хозяина является их гибель путем апоптоза, но гибель зараженных клеток сам по себе не способствует элиминации патогена. Напротив, если инфицированные мертвые клетки быстро не поглощаются фагоцитами, это может приводить к высвобождению и дальнейшей диссеминации патогенов. Поэтому принципиальную роль в ограничении диссеминации патогена играет фагоцитоз апоптотических тел зараженных клеток, который получил название эффероцитоз. Было установлено, что этот процесс важен для элиминации *Mycobacterium tuberculosis* [13, 14]. При заражении макрофагов низковирулентными штаммами микобактерий в инфицированных клетках запускается апоптоз. Последующий эффероцитоз апоптотических тел соседними макрофагами обеспечивает элиминацию патогена. В отличие от этого, высокопатогенные штаммы *M. tuberculosis*, инфицируя макрофаги, направленно ингибируют апоптоз зараженных клеток и, подавляя формирование фаголизосомы, сохраняют репликативные ниши [15].

В физиологических условиях фагоцитоз апоптотических тел является важным механизмом поддержания иммунологической толерантности к собственным антигенам. Однако фагоцитоз апоптотических тел инфицированных клеток способствует индукции адаптивного иммунного ответа против патогенов. На поверхности большинства клеток организма в составе молекул МНС I класса презентируются исключительно пептиды эндогенного происхождения. Эффероцитоз служит одним из основных механизмов, обеспечивающих презентацию в составе молекул МНС I класса экзогенных антигенов (кросс-презентацию) с активацией антиген-специфических клонов цитотоксических Т-лимфоцитов [16–18]. Тонкие механизмы, регулирующие эти процессы, остаются малоизученными. Установлено, что апоптотические клетки продуцируют специфические привлекающие фагоциты хемоат-

тракты: хемокины (CX3CL1) [19], липиды (сфингозин-1-фосфат (s1P) [20], лизофосфатидилхолин (LPC) [21] и нуклеотиды (atP, utP) [22, 23]. Кроме того, такие клетки экспонируют на своей поверхности молекулы типа “eat me”, из которых PtdSer является единственным универсальным маркером апоптоза. Поверхностные белки фагоцитирующих клеток, которые могут прямо или опосредованно связываться с этим фосфолипидом, являются наиболее хорошо изученными. Сигналы “eat me” могут распознаваться фагоцитарными рецепторами (TIM, CR3, CR4, SRA, CD36, CD206, $\alpha 5\beta 3$ - и $\alpha 5\beta 5$ - интегринами) непосредственно или через адапторные молекулы (коллектины, C1q-компонент комплемента, маннозосвязывающий лектин, пентраксин 3 и фиколины) [18, 24–27].

Нередко проникновение патогенов в макрофаги может происходить в результате рецептор-опосредованного фагоцитоза апоптотических тел инфицированных клеток. Мембранный белок макрофагов TIM4 (от англ. T-cell immunoglobulin and mucin-domain-containing molecule) способен связывать экспонируемый на мембране апоптотических клеток PtdSer и служит рецептором эффероцитоза [8].

После захвата дендритными клетками апоптотические тела, содержащие микробные антигены, попадают в эндосомы, в кислой среде которых под действием катепсина D происходит их протеолиз. Для того, чтобы экзогенные белки, содержащиеся в эндосомах, транспортировались в цитозоль, они должны быть развернуты, и этот процесс анфолдинга осуществляется специальным ферментом GILT (от англ. gamma-interferon-inducible lysosomal thiol reductase). Далее пептиды транспортируются в цитозоль и в протеосомы для деградации [28–33]. Продукты протеосомной деградации поступают в эндоплазматический ретикулум, и образующиеся комплексы антигенов с молекулами МНС I транспортируются на поверхность дендритных клеток для презентации и распознавания цитотоксическими CD8⁺ Т-клетками. Дендритные клетки также могут презентировать пептиды из фагосом, содержащих апоптотический материал, в ассоциации с молекулами МНС II класса. Это обеспечивает распознавание антигенов CD4⁺ Т-клетками, что также необходимо для индукции адаптивного иммунного ответа на внутриклеточные патогены [23, 34, 35].

В литературе существуют многочисленные данные, подтверждающие, что эффероцитоз при инфекции является важным источником антигенов для перекрестной презентации дендритными клетками [23, 36–41]. Кросс-презентация играет ключевую роль в инициации адаптивного иммунного ответа на вирусы. Поскольку для праймирования CD8⁺ Т-клеток требуется доступ вирусных антигенов к аппарату процессинга и презентации в составе МНС I класса, индукция адаптивного иммунного ответа против вирусов, неспособных продуктивно инфицировать дендритные клетки, зависит от эффероцитоза зараженных апоптотических клеток и последующей кросс-презентации антигенов. Было установлено, что эффероцитоз апоптотических тел моноцитов, инфицированных вирусом гриппа, обеспечивает презентацию антигенов вируса в составе МНС I класса и активацию CD8⁺ Т-лимфоцитов [23, 34, 35]. Такие же результаты были получены в исследованиях апоптотических тел клеток, зараженных *Salmonella typhimurium*, CMV человека (Human cytomegalovirus), *M. tuberculosis*, HSV (Herpes simplex virus) и HIV-1 (Human Immunodeficiency Virus-1) [23, 36–41]. Поглощение дендритными клетками апоптотических тел HIV-1-инфицированных клеток приводило к кросс-презентации антигенов в составе МНС класса I и одновременно обеспечивало презентацию вирусных антигенов в составе молекул МНС II класса CD4⁺ Т-лимфоцитам [23, 38]. Роль эффероцитоза в перекрестной презентации вирусных антигенов была доказана при инфекциях, вызванных вирусами оспы, кори, HTLV-1 (Human T-lymphotropic virus-1) и EBV (Epstein-Barr virus) [29, 41]. Аналогичные наблюдения были сделаны для ря-

да внутриклеточно паразитирующих бактерий, включая *Listeria monocytogenes* и *M. tuberculosis* [18, 29]. Поглощение апоптотических тел макрофагов инфицированных *M. tuberculosis* и BCG-дендритными клетками приводило к активации CD8⁺ Т-лимфоцитов [40, 42]. Зараженные *Salmonella typhimurium* макрофаги погибали путем апоптоза. Апоптотические тела фагоцитировались ближайшими дендритными клетками, которые презентировали бактериальные антигены Т-лимфоцитам [41]. Зависимость эффективности кросс-презентации бактериальных антигенов от экспрессии на фагоцитах специфических рецепторов для захвата апоптотического материала была доказана с использованием дендритных клеток селезенки мышей, которые активно фагоцитировали апоптотические тела клеток RAW264.7, содержащих *Escherichia coli*, и презентировали их антигены в комплексе с МНС I класса [43].

На исход эффероцитоза зараженной умирающей клетки влияет как сам возбудитель инфекции, так и микроокружение. Фагоциты могут интегрировать эти сигналы, чтобы вызвать наиболее подходящий тип иммунного ответа. Присутствие патогенов в апоптотических клетках индуцирует активацию фагоцитов за счет взаимодействия PAMPs с PRRs [18, 44]. Показано, что комбинация апоптотических сигналов и сигналов от TLR-4 индуцирует продукцию дендритными клетками TGF- β , IL-23 и IL-6, это способствует дифференцировке Th17 эффекторных лимфоцитов [18, 45]. Эффероцитоз апоптотических тел инфицированных *E. coli* клеток макрофагальной линии индуцирует экспрессию дендритными клетками CD86, CCR7 и продукцию IL-6, TGF- β и IL-23. При этом эффероцитоз апоптотических тел неинфицированных клеток не оказывает подобного влияния на дендритные клетки [18, 46].

Аппарат эндогенного пути индукции апоптоза может играть самостоятельную роль в иммунной защите. Было показано, что инфицирование клеток рядом внутриклеточно паразитирующих бактерий и вирусов вызывает минимальную МОМР с ограниченной (сублетальной) активацией каспаз, недостаточной для индукции клеточной гибели [47]. Способность клеток выживать в этом случае обеспечивается сохранением в клетке некоторого количества интактных митохондрий с нормальным МОМР [48]. Резистентность митохондрий к МОМР зависит от активации белков Вах или Вак из семейства Bcl-2. Незавершенный апоптоз сопровождается продукцией провоспалительных цитокинов и, по мнению авторов, носит защитный характер. В случае направленного ингибирования эндогенного пути индукции апоптоза при микробной инфекции, секреция провоспалительных цитокинов существенно снижалась, и способность эпителиальных клеток ограничивать внутриклеточный рост бактерий была нарушена [49].

Одна из важнейших функций апоптоза при инфекции состоит в поддержании оптимального количества циркулирующих лейкоцитов, которые при воспалении в большом количестве выходят в периферическую кровь и рекрутируются в очаг воспаления и инфекции. От активности апоптоза зависит своевременность удаления нежизнеспособных клеток, накапливающихся в организме под влиянием разных повреждающих воздействий, в том числе инфекции. При этом провоспалительная регуляторная роль апоптоза изменяется на противовоспалительную [1]. Противовоспалительные сигналы обеспечивают распознавание фагоцитами PtdSer на поверхности апоптотических клеток, что индуцирует продукцию регуляторных цитокинов, таких как TGF- β и IL-10 [50, 51] и позволяет избежать развития воспалительных и потенциальных аутоиммунных реакций [18, 52, 53].

МОДУЛЯЦИЯ АПОПТОЗА КАК СТРАТЕГИЯ ВЫЖИВАНИЯ ПАТОГЕНА В ОРГАНИЗМЕ ХОЗЯИНА

Апоптогенность и антиапоптогенность штаммов возбудителей инфекций контролируется генетически и по-разному соотносится с их вирулентностью. Как пра-

вило, действие патогенов направлено на искажение физиологических механизмов регуляции апоптотической программы. Вместе с тем, многие микроорганизмы за счет дисрегуляции апоптоза обеспечивают себе более “комфортные” условия выживания в организме хозяина. Другой вариант стратегии выживания патогенов в организме хозяина связан с индукцией апоптоза клеток иммунной системы организма, функции которых направлены на элиминацию возбудителей инфекции.

Самой очевидной стратегией патогенов, связанной с регуляцией апоптоза, является индукция гибели эффекторных популяций лейкоцитов для избегания атаки со стороны иммунной системы организма-хозяина. Например, при инфекции, вызванной *Streptococcus pyogenes*, первоначальное усиление провоспалительных функций гранулоцитов (хемотаксиса, фагоцитоза, дегрануляции и продукции АФК) при запуске апоптоза сменялось их угнетением [54]. В экспериментах на мышах была выявлена зависимость характера клеточной гибели и воспалительного ответа гранулоцитов от вирулентности штаммов *Streptococcus pyogenes*. Авирулентный штамм *Streptococcus pyogenes* при заражении нейтрофилов вызывал активацию каспазы 3 и фрагментацию ядер клеток. В отличие от этого, вирулентный штамм стрептококка индуцировал вакуолизацию клеток с повышением проницаемости плазматической мембраны, что вело к некротической гибели клеток с развитием воспаления [55].

Индукция апоптоза лимфоцитов может использоваться патогенными бактериями для ослабления реакций адаптивного иммунитета. Ранняя лимфопения, описанная при инфекции, вызванной *L. monocytogenes*, являлась результатом апоптоза лимфоцитов, индуцированного фактором патогенности этих бактерий – листериолизином. Гибель лимфоцитов вела к снижению эффективности клеточных защитных реакций [56].

Но не всегда гибель клеток организма-хозяина бывает полезна патогенным бактериям. Внутриклеточно паразитирующие бактерии нуждаются в сохранении инфицированных клеток в качестве ниш для собственного выживания и размножения. В этом случае бактерии могут ингибировать или модифицировать процесс апоптоза. *L. pneumophila* формируют в макрофагах вакуоль для репликации, в которой синтезируют бактериальные белки, ингибирующие проапоптотические сигналы в инфицированных клетках и, таким образом, способствуют усилению их жизнеспособности [57].

Ингибирование апоптоза в клетках, зараженных *M. tuberculosis*, может снижать эффективность апоптоза и кросс-презентации антигенов. Это подтверждают данные экспериментов, в которых было показано, что *M. tuberculosis*, ингибируя апоптоз, способствуют развитию некроза инфицированных макрофагов, и это ограничивает активацию специфических CD8⁺ Т-лимфоцитов [18, 58–60].

Установлено, что среди облигатно внутриклеточных паразитов преобладают ингибирующие апоптоз эффекты, а среди внеклеточно паразитирующих преобладают эффекты, активирующие этот процесс. Однако четкой взаимосвязи антиапоптотической активности с внутриклеточным паразитированием бактерий не прослеживается. Патогены могут использовать отсроченную клеточную гибель в начале инфекции и индукцию клеточной гибели на поздних стадиях для выхода бактерий из зараженных клеток. Внеклеточно паразитирующие бактерии, такие как *S. pyogenes*, нередко приобретают свойства факультативно внутриклеточно паразитирующих бактерий и вместе с этим способность ингибировать апоптоз [61].

Одни и те же патогены в динамике инфекции могут прибегать к разным стратегиям: индуцировать или ингибировать апоптоз, использовать разные механизмы влияния на апоптоз в зависимости от того, какие клетки организма они заражают [3]. *Salmonella* spp. могут подавлять апоптоз в эпителиальных клетках кишечника, обес-

печивая свое длительное внутриклеточное выживание, но индуцировать апоптоз макрофагов в Пейеровых бляшках для усиления диссеминации [62].

Трудно однозначно оценить зависимость характера влияния на апоптоз от степени вирулентности патогена. У одних бактерий (например, *S. pyogenes*) доказана прямая корреляция между вирулентностью и способностью индуцировать апоптоз [61]. У других бактерий (например, *M. tuberculosis*), напротив, низкая вирулентность аттенуированных штаммов сопряжена с активной индукцией апоптоза [63]. Ингибирование апоптоза в инфицированных вирулентными *M. tuberculosis* макрофагах служит для создания репликативных ниш и позволяет патогену избежать атаки со стороны клеток иммунной системы. Авирулентные и аттенуированные бактерии индуцировали значительно более выраженный апоптоз по сравнению с вирулентными, хотя вирулентные штаммы реплицировались в макрофагах гораздо быстрее, чем аттенуированные. Очевидно, апоптоз макрофагов в этом случае служил защитной реакцией, препятствующей внутриклеточной репликации бактерий [64].

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ АПОПТОЗА ПАТОГЕННЫМИ БАКТЕРИЯМИ

Патогенные бактерии могут влиять на апоптоз опосредованно, вмешиваясь во внутриклеточные сигнальные пути (например, NF-κB) и непосредственно воздействовать на отдельные звенья апоптотического каскада (мембрану митохондрий и каспазы) (рис. 1, табл. 1). В частности, влияние патогенов на процессы апоптоза опосредовано связыванием PAMPs и других бактериальных факторов с рецепторами PRRs, FasL, TNF-R1, Apo2/Apo3 на клетках организма-хозяина. Например, *Yersinia* sp. для индукции апоптоза в инфицированных мышинных макрофагах используют сигнальный путь от рецептора TLR4 с активацией адаптерного белка TRIF [65].

Примером сложного взаимодействия патогена с клетками организма-хозяина служит апоптоз макрофагов при иерсиниозе. В ответ на заражение, в макрофагах происходит активация MAPK- и NF-κB-сигнальных путей. Это поддерживает жизнеспособность клеток за счет усиления экспрессии ингибиторов апоптоза. Для противодействия этому *Yersinia* spp. секретируют протеазу YopJ, которая инактивирует MAPK- и NF-κB-сигнальные каскады и индуцирует апоптоз макрофагов [66].

Часто действие бактериальных факторов патогенности опосредовано их влиянием на экспрессию регулирующих апоптоз Bcl-белков [1]. Так, апоптоз, индуцированный токсином PrgB, который продуцирует *Neisseria gonorrhoeae*, связан с формированием пор и нарушением проницаемости мембраны митохондрий, одновременно тот же токсин активирует проапоптотический белок BH3 [67]. Цитотоксин VacA, который продуцирует *Helicobacter pylori*, индуцирует апоптоз за счет активации проапоптотического белка Bax [68]. Тот же VacA вызывает снижение экспрессии STAT3 и ответственных за выживание клеток белков семейства Bcl-2: Bcl-XL, Bcl-2, что ведет к апоптозу эпителиальных клеток желудка [69].

Использование апоптоза для элиминации клеток иммунной системы организма-хозяина характерно для *S. pyogenes*. Инфекция, вызванная стрептококками группы А (GAS), индуцирует апоптотическую гибель макрофагов за счет активации матриксных металлопротеаз стрептококковой цистеиновой протеазой SpeB. Негативные по SpeB GAS мутанты не обладают выраженной способностью к индукции апоптоза в отличие от дикого типа GAS [61]. На мышинной модели тяжелой инвазивной GAS-инфекции было показано, что SpeB индуцирует продукцию в макрофагах проапоптотических TNFα и FasL. С помощью методов ДНК-микрочипов и RT-PCR было установлено, что при GAS инфекции в мышинных макрофагах происходила активация генов, кодирующих каспазы 1, 9, 14. Индукция апоптоза при

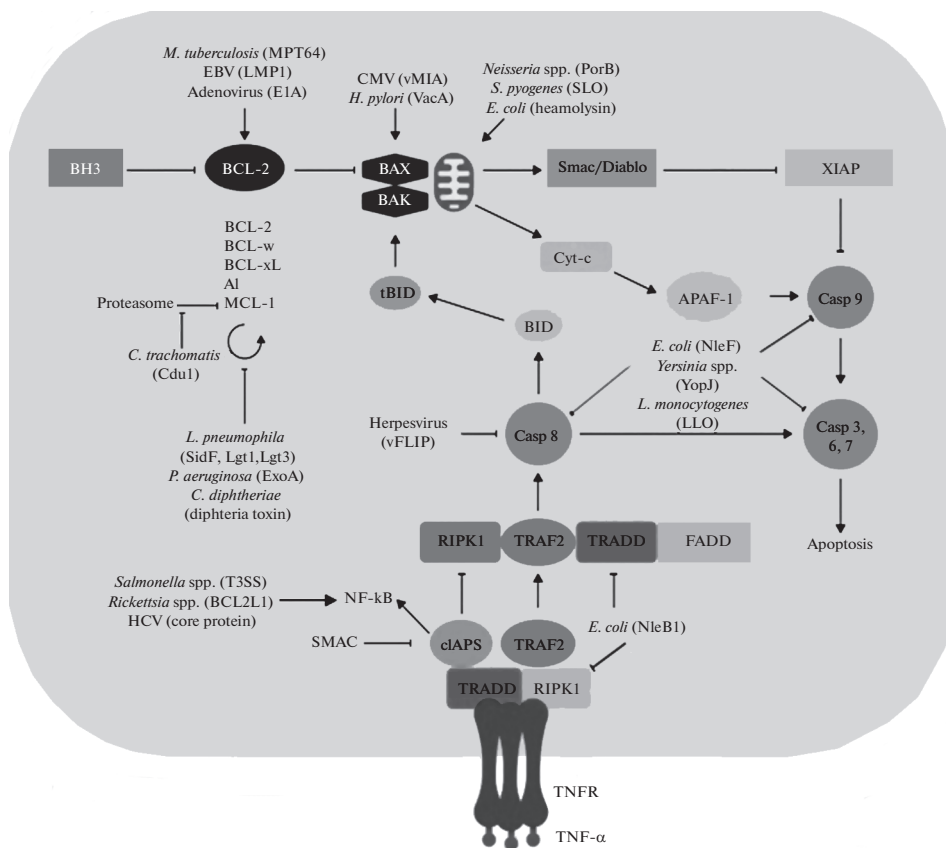


Рис. 1. Влияние бактерий и вирусов на пути апоптоза (по [3]). Бактерии и вирусы индуцируют митохондриальный (эндогенный) или опосредованный рецепторами клеточной гибели (экзогенный) пути апоптоза. Патогены (и их продукты) либо прямо интерферируют с апоптозом путем активации BCL-2-белков, влияния на митохондрии, каспазы либо нарушают сигналинг от рецепторов клеточной гибели.

Fig. 1. Targeting apoptosis pathways by bacteria and viruses (by [3]). Pathogens induce the mitochondria (intrinsic) or cell death receptor (extrinsic) mediated apoptosis pathway. Pathogens (and their effectors) either directly interfere with apoptosis by triggering the upregulation of BCL-2 proteins, targeting mitochondria, caspases, or target death receptor signaling.

этом способствовала уменьшению популяции макрофагов и выживанию патогенных стрептококков [70]. Фактор вирулентности *S. pyogenes* стрептолизин O (SLO) индуцирует апоптоз макрофагов *in vitro* за счет ремоделирования и деполаризации мембран митохондрий, с выделением цитохрома С и активацией каспаз. В модели системной стрептококковой инфекции у мышей было показано, что дефицитные по SLO мутанты *S. pyogenes* отличались сниженной способностью индуцировать апоптоз и сниженной вирулентностью. Общий ингибитор каспаз блокировал SLO-индуцированный апоптоз и усиливал бактерицидность макрофагов в отношении стрептококка [71].

Разнообразные механизмы блокирования клеточной гибели являются важными компонентами стратегии выживания и размножения внутриклеточно паразитирующих бактерий: *M. tuberculosis*, *Legionella pneumophila*, *Coxiella burnetii*, *Brucella* spp.

Таблица 1. Влияние бактерий на пути апоптоза (по [3, 12])**Table 1.** Targeting apoptosis pathways by bacteria (by [3, 12])

Бактерии Bacteria	Апоптоз Apoptosis	Механизм действия Mechanism	Клетки-мишени Cell type
<i>C. diphtheriae</i>	Индукция Induction	Эукариотический фактор элонгации 2 Eukaryotic elongation factor 2	Эпителиальные клетки Epithelial cells
<i>P. aeruginosa</i>	Индукция Induction	Эукариотический фактор элонгации 2 Eukaryotic elongation factor 2	Эпителиальные клетки Epithelial cells
<i>N. gonorrhoeae</i>	Индукция Induction	Усиление МОМР Increases MOMP	Эпителиальные клетки Epithelial cells
	Ингибирование Inhibition	Экспрессия генов антиапоптотических белков Increases antiapoptotic genes	Полиморфоядерные лейкоциты PMLs
<i>S. flexneri</i>	Индукция Induction	Активация каспазы 1 Caspase 1 activation	Макрофаги Macrophages
	Ингибирование Inhibition	Подавление выхода цитохрома С Prevents cytochrome c release	Эпителиальные клетки Epithelial cells
<i>L. pneumophila</i>	Индукция Induction	Каспаза 3 Caspase 3	Макрофаги Macrophages, эпителиальные клетки Epithelial cells
	Ингибирование Inhibition	Экспрессия генов антиапоптотических белков Increases antiapoptotic genes	Моноциты Monocyte клетки U937, A549
<i>E. coli</i> K1	Индукция Induction	Экзогенный и эндогенный пути Extrinsic and intrinsic pathways	Эпителиальные клетки Epithelial cells
	Ингибирование Inhibition	Экспрессия BclXL Expression BclXL	Макрофаги Macrophages
<i>R. rickettsii</i>	Ингибирование Inhibition	Активация путей выживания в клетке Activation of cell survival pathways	Эндотелиальные клетки Endothelial cells
	Индукция Induction	Фрагментация ДНК DNA fragmentation	Нейроны Neurons
<i>M. tuberculosis</i>	Индукция Induction	Сигнальный каскад. TNF, эндогенный путь TNF pathway, Intrinsic pathway	Макрофаги Macrophages
	Ингибирование Inhibition	Активация NF-κB, экспрессия Bcl-2 Activation of the NF-κB, expression of Bcl-2	Эпителиальные клетки Epithelial cells
<i>C. trachomatis</i>	Ингибирование Inhibition	Блокирование выхода цитохрома С Blocking the release of cytochrome C	Эпителиальные клетки Epithelial cells
<i>L. monocytogenes</i>	Индукция Induction	Каспазы-3, -6, -9 Caspases-3, -6, -9	Макрофаги Macrophages
<i>S. typhimurium</i>	Индукция Induction	Caspase 1 activation	Макрофаги Macrophages
<i>Y. pseudotuberculosis</i>	Ингибирование Inhibition	Подавление продукции АФК Inhibition ROS production	Полимофоядерные лейкоциты PMLs
	Индукция Induction	Ингибирование ERK и NF-κB Inhibition ERK and NF-κB	Макрофаги, дендритные клетки Macrophages, dendritic cells

Жирным шрифтом выделены внутриклеточно паразитирующие бактерии.
Bold – intracellular parasitic bacteria.

(табл. 1). Мишенями их действия могут быть NF-κB- или инфламмосома-зависимые сигнальные каскады [72]. Для ингибирования апоптоза патогены также используют защиту митохондрий и предупреждение выхода цитохрома С (*Chlamidia* spp. и *Neisseria* spp.), активацию генов, ответственных за выживание клеток (*Salmonella* spp. и *Rickettsia* spp.), ингибирование каспаз, активацию фосфоинозитид-3-киназы (PI3K) и протеинкиназы В (PKB) (*Shigella* spp. и *Legionella* spp.) [3, 73].

Патогенные бактерии могут индуцировать в клетках синтез антиапоптотических белков. Такой механизм подавления апоптоза для создания репликативных ниш в зараженных клетках использует *M. tuberculosis* [3]. Для *M. tuberculosis* характерна обратная корреляция между вирулентностью и способностью индуцировать апоптоз. Индуцированный при заражении макрофагов микобактериями апоптоз способствует очищению организма от патогена [58, 59]. Макрофаги, инфицированные аттенуированными штаммами *M. tuberculosis*, усиленно продуцируют PGE2 (Prostaglandin E2), который препятствует некрозу и способствует развитию апоптоза. Вирулентные штаммы *M. tuberculosis* ингибируют продукцию PGE2, но индуцируют синтез липоксина A4 (LXA4), что увеличивает вероятность гибели клеток путем некроза. Способность вирулентных *M. tuberculosis* активно ингибировать апоптоз макрофагов была подтверждена в экспериментах на нокаутированных мышях, неспособных продуцировать PGE2. Макрофаги таких мышей погибали путем некроза при внутриклеточной инфекции *M. tuberculosis*. Таким образом, регуляция баланса продукции PGE2 и LXA4 зависит от вирулентности *M. tuberculosis* и определяет механизм гибели инфицированных макрофагов, что влияет на исход инфекции [60]. При изучении молекулярных механизмов регуляции этих процессов было установлено, что *M. tuberculosis* индуцирует эндогенный путь апоптоза в макрофагах *in vitro* и *in vivo* с активацией каспазы 3. Выживание *M. tuberculosis* в макрофагах организма-хозяина связывают с устойчивостью клеток к апоптозу из-за индукции антиапоптотического белка Mcl-1 из семейства Bcl-2 [74]. Ген *secA2*, кодирующий ассоциированные с вирулентностью бактериальные белки, необходим для подавления апоптоза макрофагов, инфицированных *M. tuberculosis*. Инактивация *secA2* снижала продукцию микобактериальной супероксидсмутазы А (SodA), что приводило к усилению апоптоза инфицированных макрофагов. При заражении мышей *M. tuberculosis* с делецией гена *secA2* значительно повышалась активация антиген-специфических CD8⁺ Т-клеток, что могло быть следствием усиления апоптоз-зависимой кросс-презентации бактериальных антигенов. У *M. tuberculosis* идентифицирован также ген *nuoG*. Мутанты *M. tuberculosis* с делецией этого гена отличались усиленной способностью индуцировать апоптоз инфицированных макрофагов. Изучение таких мутантов на модели инфекции у мышей показало наличие прямой связи между способностью бактерий ингибировать апоптоз и их вирулентностью [63]. Пять из одиннадцати серин-треонин-протеинкиназ (STPKs): pknE, pknG, pknH, pknI, и pknK, которые экспрессирует *M. tuberculosis*, обладают способностью поддерживать внутриклеточное выживание бактерий. Действие одного из этих белков PknE направлено на подавление апоптоза и способствует адаптации *M. tuberculosis* к внутриклеточному выживанию [75].

В то же время, *M. tuberculosis* может ингибировать апоптоз альвеолярных эпителиальных клеток за счет усиления продукции растворимых рецепторов TNFR-2 (sTNFR2), которые препятствуют проапоптотической активности TNF-α. Кроме того, в зараженных *M. tuberculosis* эпителиальных клетках повышается экспрессия гена, кодирующего антиапоптотический белок Bcl-2, и снижается экспрессия генов, кодирующих проапоптотические Bax- и Bad-белки [76].

Таблица 2. Влияние вирусов на пути апоптоза (по [12])
Table 2. Targeting apoptosis pathways by viruses (by [12])

Вирусы Viruses	Апоптоз Apoptosis	Механизм действия Mechanism	Клетки-мишени Cell type
Hepatitis C virus	Индукция Induction	Экзогенный путь Extrinsic pathway	Цитотоксические лимфоциты, макрофаги Cytotoxic lymphocytes, macrophages
	Ингибирование Inhibition	Ингибирование Fas- и эндогенного пути Inhibits both Fas pathway and intrinsic pathway	Гепатоциты Hepatocytes
HIV-1	Индукция Induction	Fas-путь Fas pathway	CD4 ⁺ Т-лимфоциты CD4 ⁺ T-lymphocytes
Rabies virus	Индукция Induction	Экспрессия Вах и каспазы 1 Expression of Bax and caspase 1	Клетки нейробластомы Neuroblastoma cell
	Индукция Induction	Nedd-2 ген каспазы 8, активация каспазы 8 Caspase gene Nedd-2, activation of caspase 8	Нейроны Neurons
Epstein-Barr virus	Ингибирование Inhibition	Экспрессия антиапоптотических генов Upregulation of antiapoptotic genes	В лимфоциты B lymphocytes
Human cytomegalovirus	Ингибирование Inhibition	Ингибирование Fas и опосредованного каспазами апоптоза Inhibits Fas and caspase-mediated apoptosis	Фибробласты линии MRC-5, клетки HeLa MRC-5 fibroblasts, HeLa cells
Adenovirus	Индукция Induction	Ген белка ретинобластомы Retinoblastoma gene	Клетки REF52 REF52 cells
	Ингибирование Inhibition	p53 сигнальный путь p53 pathway	Цитотоксические Т лимфоциты Cytotoxic lymphocytes

Жирным шрифтом выделены названия ДНК-содержащих вирусов.
 Bold – the names of DNA viruses.

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИЯ АПОПТОЗА ВИРУСАМИ

Механизмы модуляции апоптоза при вирусных инфекциях сходны с таковыми при инфекциях, вызванных облигатно внутриклеточными бактериями. Апоптотическая гибель инфицированных вирусами клеток не препятствует выживанию и успешной внутриклеточной репликации патогена. Вместе с тем, вирусы проявляют антиапоптотическую активность, чтобы сохранить клетку живой в качестве ниши для собственной репликации. И есть примеры вирусных инфекций, при которых блокада апоптоза приводит к повышению титра вирусов, что свидетельствует о возможности противовирусного эффекта апоптоза [35].

Характер влияния вирусов на апоптоз зависит от выбора клетки-мишени. Так, вирус модифицированной осповакцины (MVA) индуцировал апоптоз макрофагов и дендритных клеток, но ингибировал апоптоз эпителиальных клеток. Вирус гепатита С (HCV) индуцировал апоптоз макрофагов и цитотоксических Т-лимфоцитов, но ингибировал оба пути индукции апоптоза в гепатоцитах (табл. 2) [12].

Вирусы разных семейств, преимущественно ДНК-содержащие (в табл. 2 выделены жирным шрифтом), имеют белки, угнетающие апоптоз, для подавления или отсрочки клеточной гибели и продления жизни клеток хозяина. У некоторых ДНК-содержащих вирусов присутствуют белки, угнетающие апоптоз за счет антагонизма с проапоптотическими каспазами [3, 77]. Мишенями вирусных ингибиторов апоптоза

могут служить и другие ферменты, участвующие в механизмах апоптоза. Некоторые вирусы используют клеточные каспазы при репликации и созревании вирусных белков для облегчения выхода из клетки новых вирионов [35].

Многие вирусы подавляют апоптоз за счет регуляции экспрессии белков семейства Bcl-2. LMP1-белок оболочки EBV индуцирует повышение экспрессии антиапоптотического белка Bcl-2 и, тем самым, обеспечивает сигнал выживания инфицированных В-лимфоцитов [78]. Это позволяет EBV персистировать в В-лимфоцитах [79]. В геноме EBV закодирован собственный белок BHRF1, имеющий высокую степень гомологии с Bcl-2, который предупреждает апоптоз инфицированных клеток на начальной стадии инфекции [80]. CMV человека экспрессирует ингибитор эндогенного пути апоптоза (vMIA), цитопатический эффект которого связан с инактивацией проапоптотического белка Bax [81].

Вирусы ингибируют апоптоз за счет экспрессии антагонистов рецепторов клеточной гибели. Примером служит HSV, действие которого на клетки организма-хозяина опосредовано рецепторами семейства TNF α . Поверхностные белки HCV ингибируют Fas-опосредованный апоптоз, за счет подавления экспрессии Fas и FasL [82]. HIV (Human Immunodeficiency Viruses) проникает в клетки за счет взаимодействия белка оболочки вируса gp120 с молекулой CD4 и хемокиновым рецептором CXCR4 на Т-клетках. Взаимодействие gp120 с CD4/CXCR4-рецепторным комплексом вызывает быстрое снижение трансмембранного потенциала митохондрий в клетках с последующим выделением цитохрома С в цитозоль. Такой gp120-опосредованный апоптоз вносит существенный вклад в снижение количества CD4 Т-лимфоцитов при СПИДе [83].

У большинства вирусов выявлена проапоптотическая активность, которая часто способствует гибели иммунных клеток. Например, вирус гриппа H5N1 индуцирует экспрессию гена, кодирующего Fas и вызывает апоптоз инфицированных макрофагов. Более того, заражение клеток этим вирусом индуцирует коэкспрессию Fas и FasL на поверхности инфицированных вирусом гриппа клеток, а контакт зараженных клеток друг с другом ведет к индукции апоптоза [35].

ПОПЫТКИ ИСКУССТВЕННОЙ РЕГУЛЯЦИИ АПОПТОЗА

В ряде случаев недостаточная активность апоптоза при инфекциях проявляется развитием аутоиммунных заболеваний. С другой стороны, усиление апоптоза клеток иммунной системы может приводить к недостаточности иммунных реакций. И в том, и в другом случае встает вопрос о поисках путей направленного регулирования процессов гибели клеток. Была выдвинута и обоснована гипотеза о возможности использования аналогов антиапоптотических и проапоптотических белков семейства BCL-2 для искусственного управления этим процессом [2]. Были синтезированы малые молекулы — негативные или позитивные модуляторы апоптоза. Синтетически полученные аналоги белка BНЗ прошли доклинические испытания в качестве возможных лечебных препаратов [7]. Доказанная антиапоптотическая активность BCL-2, способствующая росту опухолей, послужила стимулом создания препаратов, блокирующих активность этого белка. Препарат АВТ-199 (Venetoclax/Venclexta), блокирующий белок BCL-2, проходит доклинические испытания в качестве противоопухолевого [84]. Разработанные аналоги белка BНЗ продемонстрировали эффективность при лечении гемобластозов. Показана их эффективность и способность ингибировать активность белков семейства BCL-2 при лечении инфекции *L. pneumophila*. Позднее были получены молекулы, напрямую ингибирующие активность BAX и угнетающие апоптоз [3, 85].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время в литературе накоплено большое количество данных, доказывающих, что процесс апоптоза играет важную роль в защите организма-хозяина от патогенных микроорганизмов. Апоптоз обеспечивает защиту организма от облигатно внутриклеточных паразитов. При этом уничтожение инфицированных клеток ограничивает возможности репликации возбудителей. Апоптоз инфицированных клеток препятствует диссеминации возбудителей и развитию генерализованных форм инфекции. Зараженные апоптотические клетки служат материалом для кросс-презентации микробных антигенов и индукции адаптивного иммунного ответа. Это делает процесс апоптоза важной мишенью манипуляции со стороны патогенов. Действие многих факторов патогенности направлено на подавление этого процесса и связанных с этим защитных реакций организма-хозяина. Важной стратегией патогенов является индукция апоптоза клеток иммунной системы с целью ослабления их микробицидной активности. В настоящее время проводится активная разработка новых препаратов для целенаправленной регуляции апоптоза. С учетом появления все большего количества антибиотико-резистентных штаммов и недостаточной эффективности большинства противовирусных препаратов, применение препаратов, регулирующих апоптоз для усиления защитных реакций организма-хозяина или подавления репликации и диссеминации патогена, может быть одной из новых стратегий терапии острых и хронических инфекционных процессов.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа была профинансирована за счет средств госбюджета.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Häcker G. Apoptosis in infection. *Microbes and Infection*. 20(9–10): 552–559. 2018.
2. Strasser A., Vaux D.L. Viewing BCL2 and cell death control from an evolutionary perspective. *Cell Death Differ.* 25: 13–20. 2018.
3. Naderer T., Fulcher M.C. Targeting apoptosis pathways in infections. *J. Leukoc. Biol.* 103: 275–285. 2018.
4. Labbé K., Saleh M. Cell death in the host response to infection. *Cell Death Differ.* 15(9): 1339–1349. 2008.
<https://doi.org/10.1038/cdd.2008.91>
5. Lamkanfi M., Kanneganti T.D. Caspase-7: a protease involved in apoptosis and inflammation. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 42(1): 21–24. 2010.
6. Nagata S. Apoptosis and Clearance of Apoptotic Cells. *Annu. Rev. Immunol.* 36: 489–517. 2018.
7. Singh R., Letai A., Sarosiek K. Regulation of apoptosis in health and disease: the balancing act of BCL-2 family proteins. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 20(3): 175–193. 2019.
8. Lauber K., Bohn E., Krober S.M., Xiao Y.J., Blumenthal S.G., Lindemann R.K., Marini P., Wiedig C., Zobywalski A., Baksh S., Xu Y., Autenrieth I.B., Schulze-Osthoff K., Belka C., Stuhler G., Wesselborg S. Apoptotic Cells Induce Migration of Phagocytes via Caspase-3-Mediated Release of a Lipid Attraction Signal. *Cell.* 113: 717–730. 2003.
9. Cullen S.P., Martin S.J. Fas and TRAIL ‘death receptors’ as initiators of inflammation: Implications for cancer. *Semin. Cell Dev. Biol.* 39: 26–34. 2015.
10. Philpott D.J., Sorbara M.T., Robertson S.J., Croitoru K., Girardin S.E. NOD proteins: regulators of inflammation in health and disease. *Nat. Rev. Immunol.* 14(1): 9–23. 2014.
11. Inohara N., Koseki T., del Peso L., Hu Y., Yeei C., Chen S., Carrio R., Merino J., Liu D., Ni J., Núñez G. Nod1, an Apaf-1-like Activator of Caspase-9 and Nuclear Factor-κB. *J. Biol. Chem.* 274(21): 14560–14567. 1999.
12. Yorulmaz H. Apoptosis and Infections. Chapter from edited volume *Cell Death – Autophagy, Apoptosis and Necrosis*. Ed. Tobias M. Ntuli. 232–266. 2015.
13. Blander J.M., Torchinsky M.B., Campisi L. Revisiting the old link between infection and autoimmune disease with commensals and T helper 17 cells. *Immunol. Res.* 54: 50–68. 2012.

14. *Martin C.J., Peters K.N., Behar S.M.* Macrophages clean up: efferocytosis and microbial control. *Curr. Opin. Microbiol.* 17: 17–23 2014.
15. *Martin C.J., Booty M.G., Rosebrock T.R., Nunes-Alves C., Desjardins D.M., Keren I., Fortune S.M., Remold H.G., Behar S.M.* Efferocytosis is an innate antibacterial mechanism. *Cell Host Microbe.* 12(3): 289–300. 2012.
16. *Albert M.L.* Death-defying immunity: do apoptotic cells influence antigen processing and presentation? *Nat. Rev. Immunol.* 4: 223–231. 2004.
17. *Savill J., Dransfield I., Gregory C., Haslett C.* A blast from the past: clearance of apoptotic cells regulates immune responses. *Nat. Rev. Immunol.* 2: 965–975. 2002.
18. *Karaji N., Sattentau Q.J.* Efferocytosis of Pathogen-Infected Cells. *Front. Immunol.* 8: 1863. 2017.
19. *Truman L.A., Ford C.A., Pasikowska M., Pound J.D., Wilkinson S.J., Dumitriu I.E., Melville L., Melrose L.A., Ogden C.A., Nibbs R., Graham G., Combadiere C., Gregory C.D.* CX3CL1/fractalkine is released from apoptotic lymphocytes to stimulate macrophage chemotaxis. *Blood.* 112(13): 5026–5036. 2008.
20. *Gude D.R., Alvarez S.E., Paugh S.W., Mitra P., Yu J., Griffiths R., Barbour S.E., Milstien S., Spiegel S.* Apoptosis induces expression of sphingosine kinase 1 to release sphingosine-1-phosphate as a “come-and-get-me” signal. *FASEB J.* 22(8): 2629–2638. 2008.
21. *Mueller R.B., Sheriff A., Gaipal U.S., Wesselborg S., Lauber K.* Attraction of phagocytes by apoptotic cells is mediated by lysophosphatidylcholine. *Autoimmunity.* 40: 342–344. 2007.
22. *Elliott M.R., Chekeni F.B., Trampont P.C., Lazarowski E.R., Kadl A., Walk S.F., Park D., Woodson R.I., Ostankovich M., Sharma P., Lysiak J.J., Harden T.K., Leitinger N., Ravichandran K.S.* Nucleotides released by apoptotic cells act as a find-me signal to promote phagocytic clearance. *Nature.* 461(7261): 282–286. 2009.
23. *Doran A.C., Yurdagul A. Jr., Tabas I.* Efferocytosis in health and disease. *Nat. Rev. Immunol.* 20(4): 254–267. 2020.
24. *Poon I.K.H., Lucas C.D., Rossi A.G., Ravichandran K.S.* Apoptotic cell clearance: basic biology and therapeutic potential. *Nat. Rev. Immunol.* 14(3): 166–180. 2014.
25. *Li W.* Eat-me signals: keys to molecular phagocyte biology and “appetite” control. *J. Cell. Physiol.* 227(4): 1291–1297. 2012.
26. *Park S.Y., Kim I.S.* Engulfment signals and the phagocytic machinery for apoptotic cell clearance. *Exp. Mol. Med.* 49(5): e331. 2017.
27. *Biermann M., Maueroeder C., Brauner J.M., Chaurio R., Janko C., Herrmann M., Muñoz L.E.* Surface code – biophysical signals for apoptotic cell clearance. *Phys. Biol.* 10(6): 065007. 2013.
28. *Ackerman A.L., Cresswell P.* Cellular mechanisms governing cross-presentation of exogenous antigens. *Nat. Immunol.* 5(7): 678–684. 2004.
29. *Kurts C., Robinson B.W., Knolle P.A.* Cross-priming in health and disease. *Nat. Rev. Immunol.* 10: 403–414. 2010.
30. *Segura E., Villadangos J.A.* A modular and combinatorial view of the antigen cross-presentation pathway in dendritic cells. *Traffic.* 12: 1677–1685. 2011.
31. *Joffre O.P., Segura E., Savina A., Amigorena S.* Cross-presentation by dendritic cells. *Nat. Rev. Immunol.* 12: 557–569. 2012.
32. *Nair-Gupta P., Blander J.M.* An updated view of the intracellular mechanisms regulating cross-presentation. *Front. Immunol.* 4: 401. 2013.
33. *Bedoui S., Greyer M.* The role of dendritic cells in immunity against primary herpes simplex virus infections. *Front. Microbiol.* 5: 533. 2014.
34. *Albert M.L., Sauter B., Bhardwaj N.* Dendritic cells acquire antigen from apoptotic cells and induce class I-restricted CTLs. *Nature.* 392: 86–89. 1998.
35. *Nainu F., Shiratsuchi A., Nakanishi Y.* Induction of Apoptosis and Subsequent Phagocytosis of Virus-Infected Cells as an Antiviral Mechanism. *Front. Immunol.* 8: 1220. 2017.
36. *Bosnjak L., Miranda-Saksena M., Koelle D.M., Boadle R.A., Jones C.A., Cunningham A.L.* Herpes simplex virus infection of human dendritic cells induces apoptosis and allows cross-presentation via uninfected dendritic cells. *J. Immunol.* 174: 2220–2227. 2005.
37. *Arrode G., Boccaccio C., Lulé J., Allart S., Moinard N., Abastado J.P., Alam A., Davrinche C.* Incoming human cytomegalovirus pp65 (UL83) contained in apoptotic infected fibroblasts is cross-presented to CD8(+) T cells by dendritic cells. *J. Virol.* 74(21): 10018–10024. 2000.
38. *Larsson M., Fonteneau J.F., Lirvall M., Haslett P., Lifson J.D., Bhardwaj N.* Activation of HIV-1 specific CD4 and CD8 T cells by human dendritic cells: roles for cross-presentation and non-infectious HIV-1 virus. *AIDS.* 16(10): 1319–1329. 2002.
39. *Larsson M., Fonteneau J.F., Somersan S., Sanders C., Bickham K., Thomas E.K., Mahnke K., Bhardwaj N.* Efficiency of cross presentation of vaccinia virus derived antigens by human dendritic cells. *Eur. J. Immunol.* 31: 3432–3442. 2001.

40. Schaible U.E., Winau F., Sieling P.A., Fischer K., Collins H.L., Hagens K., Modlin R.L., Brinkmann V., Kaufmann S.H. Apoptosis facilitates antigen presentation to T lymphocytes through MHC-I and CD1 in tuberculosis. *Nat. Med.* 9(8): 1039–1046. 2003.
41. Yrlid U., Wick M.J. Salmonella-induced Apoptosis of Infected Macrophages Results in Presentation of a Bacteria-encoded Antigen after Uptake by Bystander Dendritic Cells. *J. Exp. Med.* 191(4): 613–623. 2000.
42. Winau F., Weber S., Sad S., de Diego J., Hoops S.L., Breiden B., Sandhoff K., Brinkmann V., Kaufmann S.H., Schaible U.E. Apoptotic vesicles crossprime CD8 T cells and protect against tuberculosis. *Immunity.* 24(1): 105–117. 2006.
43. Schulz O., Sousa C.R. Cross-presentation of cell-associated antigens by CD8a β dendritic cells is attributable to their ability to internalize dead cells. *Immunology.* 107: 183–189. 2002.
44. Torchinsky M.B., Garaude J., Blander J.M. Infection and apoptosis as a combined inflammatory trigger. *Curr. Opin. Immunol.* 22(1): 55–62. 2010.
45. Torchinsky M.B., Garaude J., Martin A.P., Blander J.M. Innate immune recognition of infected apoptotic cells directs T(H)17 cell differentiation. *Nature.* 458(7234): 78–82. 2009.
46. Penteado L.A., Dejana N.N., Verdan F.F., Orlando A.B., Nino V.E., Dias F.N., Salina A.C.G., Me-deiros A.I. Distinctive role of efferocytosis in dendritic cell maturation and migration in sterile or infectious conditions. *Immunology.* 151(3): 304–313. 2017.
47. Brokatzky D., Dörflinger B., Haimovici A., Weber A., Kirschnek S., Vier J., Metz A., Henschel J., Steinfeldt T., Gentle I.E., Häcker G. A non-death function of the mitochondrial apoptosis apparatus in immunity. *The EMBO J.* 1–13. 2019.
48. Ichim G., Lopez J., Ahmed S.U., Muthalagu N., Giampazolias E., Delgado M.E., Haller M., Riley J.S., Mason S.M., Athineos D., Parsons M.J., van de Kooij B., Bouchier-Hayes L., Chalmers A.J., Rooswinkel R.W., Oberst A., Blyth K., Rehm M., Murphy D.J., Tait S.W.G. Limited Mitochondrial Permeabilization Causes DNA Damage and Genomic Instability in the Absence of Cell Death. *Mol. Cell.* 57: 1–13. 2015.
49. Tait S.W.G., Parsons M.J., Llambi F., Bouchier-Hayes L., Connell S., Muñoz-Pinedo C., Green D.R. Resistance to caspase-independent cell death requires persistence of intact mitochondria. *Dev. Cell.* 18(5): 802–813. 2010.
50. Birge R.B., Boeltz S., Kumar S., Carlson J., Wanderley J., Calianese D., Barcinski M., Brekken R.A., Huang X., Hutchins J.T., Freimark B., Empig C., Mercer J., Schroit A.J., Schett G., Herrmann M. Phosphatidylserine is a global immunosuppressive signal in efferocytosis, infectious disease, and cancer. *Cell Death Differ.* 23(6): 962–978. 2016.
51. Penberthy K.K., Ravichandran K.S. Apoptotic cell recognition receptors and scavenger receptors. *Immunol. Rev.* 269(1): 44–59. 2016.
52. Blander J.M. The many ways tissue phagocytes respond to dying cells. *Immunol. Rev.* 277(1): 158–173. 2017.
53. Greenlee-Wacker M.C. Clearance of apoptotic neutrophils and resolution of inflammation. *Immunol. Rev.* 273(1): 357–370. 2016.
54. Kobayashi S.D., Voyich J.M., Braughton K.R., DeLeo F.R. Down-Regulation of Proinflammatory Capacity During Apoptosis in Human Polymorphonuclear Leukocytes. *J. Immunol.* 170: 3357–3368. 2003.
55. Tsatsaronis J.A., Ly D., Pupovac A., Goldmann O., Rohde M., Taylor J.M., Walker M.J., Medina E., Sanderson-Smith M.L. Group A *Streptococcus* Modulates Host Inflammation by Manipulating Polymorphonuclear Leukocyte Cell Death Responses. *J. Innate Immun.* 7: 612–622. 2015.
56. McDougal C.E., Sauer J.-D. *Listeria monocytogenes*: The Impact of Cell Death on Infection and Immunity. *Pathogens.* 7(1): 8. 2018.
57. Simran B., Gao P., Shen X., Fiscus V., Zong W.X., Chen L., Luo Z.Q. *Legionella pneumophila* inhibits macrophage apoptosis by targeting pro-death members of the Bcl2 protein family. *PNAS.* 104(12): 5121–5126. 2007.
58. Behar S.M., Divangahi M., Remold H.G. Evasion of innate immunity by *Mycobacterium tuberculosis*: is death an exit strategy? *Nat. Rev. Microbiol.* 8: 668–674. 2010.
59. Behar S.M., Martin C.J., Nunes-Alves C., Divangahi M., Remold H.G. Lipids, apoptosis, and crosspresentation: links in the chain of host defense against *Mycobacterium tuberculosis*. *Microbes Infect. Inst. Pasteur.* 13(8–9): 749–756. 2011.
60. Divangahi M., Chen M., Gan H., Desjardins D., Hickman T.T., Lee D.M., Fortune S., Behar S.M., Remold H.G. *Mycobacterium tuberculosis* evades macrophage defenses by inhibiting plasma membrane repair. *Nat. Immunol.* 10(8): 899–906. 2009.
61. Kwinn L.A., Nizet V. How Group A *Streptococcus* circumvents host phagocyte defenses. *Future Microbiol.* 2(1): 75–84. 2007.
62. Ali M., Abdallah M.S., Jere S.A. Bacterial strategy of invading host immune system: A review. *Clin. Res. Immunol.* 2(1): 1–7. 2019.
63. Hinchey J., Lee S., Jeon B.Y., Basaraba R.J., Venkataswamy M.M., Chan J., Braunstein M., Orme I.M., Derrick S.C., Morris S.L., Jakobs W.R. Jr., Porcelli S.A. Enhanced priming of adaptive immunity

- by a proapoptotic mutant of *Mycobacterium tuberculosis*. J. Clin. Investig. 117(8): 2279–2288. 2007.
64. Keane J., Remolgo H.G., Kornfeld H. Virulent *Mycobacterium tuberculosis* Strains Evade Apoptosis of Infected Alveolar Macrophages. J. Immunol. 164: 2016–2020. 2000.
 65. Ruckdeschel K., Pfaffinger G., Haase R., Sing A., Weighardt H., Häcker G., Holzmann B., Heesemann J. Signaling of apoptosis through TLRs critically involves toll/IL-1 receptor domain-containing adapter inducing IFN- β , but not MyD88, in bacteria-infected murine macrophages. J. Immunol. 173(5): 3320–3328. 2004.
 66. Zhang Y., Ting A.T., Marcu K.B., Bliska J.B. Inhibition of MAPK and NF- κ B Pathways Is Necessary for Rapid Apoptosis in Macrophages Infected with *Yersinia*. J. Immunol. 174: 7939–7949. 2005.
 67. Massari P., Ram S., Macleod H., Wetzler L.M. The role of porins in neisserial pathogenesis and immunity. Trends Microbiol. 11(2): 87–93. 2003.
 68. Yamasaki E., Wada A., Kumatori A., Nakagawa I., Funao J., Nakayama M., Hisatsune J., Kimura M., Moss J., Hirayama T. Helicobacter pylori vacuolating cytotoxin induces activation of the proapoptotic proteins Bax and Bak, leading to cytochrome c release and cell death, independent of vacuolation. J. Biol. Chem. 281(16): 11250–11259. 2006.
 69. Matsumoto A., Isomoto H., Nakayama M., Hisatsune J., Nishi Y., Nakashima Y., Matsushima K., Kurazono H., Nakao K., Hirayama T., Kohno S. Helicobacter pylori VacA Reduces the Cellular Expression of STAT3 and Pro-survival Bcl-2 Family Proteins, Bcl-2 and Bcl-XL, Leading to Apoptosis in Gastric Epithelial Cells. Dig. Dis. Sci. 56: 999–1006. 2011.
 70. Hamada S., Kawabata S., Nakagawa I. Molecular and genomic characterization of pathogenic traits of group A *Streptococcus pyogenes*. Proc. Jap. Ac. Phys. Biol. Sci. 91(10): 539–559. 2015.
 71. Timmer A.M., Timmer J.C., Pence M.A., Hsu L.C., Ghochani M., Frey T.G., Karin M., Salvesen G.S., Nizet V. Streptolysin O Promotes Group A *Streptococcus* Immune Evasion by Accelerated Macrophage Apoptosis. J. Biol. Chem. 284(2): 862–871. 2009.
 72. Ashida H., Mimuro H., Ogawa M., Kobayashi T., Sanada T., Kim M., Sasakawa C. Cell death and infection: a double-edged sword for host and pathogen survival. J. Cell. Biol. 195(6): 931–942. 2011.
 73. Faherty C.S., Maurelli A.T. Staying alive: bacterial inhibition of apoptosis during infection. Trends in Microbiol. 16(4): 173–180. 2008.
 74. Sly L.M., Hingley-Wilson S.M., Reiner N.E., McMaster W.R. Survival of *Mycobacterium tuberculosis* in host macrophages involves resistance to apoptosis dependent upon induction of anti-apoptotic Bcl-2 family member Mcl-1. J. Immunol. 170(1): 430–437. 2003.
 75. Parandhaman D.K., Narayanan S. Cell death paradigms in the pathogenesis of *Mycobacterium tuberculosis* infection. Front. Cell. Infect. Microbiol. 4: 31. 2014.
 76. Danelishvili L., McGarvey J., Li Y.J., Bermudez L.E. *Mycobacterium tuberculosis* infection causes different levels of apoptosis and necrosis in human macrophages and alveolar epithelial cells. Cell. Microbiol. 5(9): 649–660. 2003.
 77. Best S.M. Viral Subversion of Apoptotic Enzymes: Escape from Death Row. Annu. Rev. Microbiol. 62: 171–192. 2008.
 78. Wang S., Rowe M., Lundgren E. Expression of the Epstein Barr virus transforming protein LMP1 causes a rapid and transient stimulation of the Bcl-2 homologue Mcl-1 levels in B-cell lines. Cancer Res. 56(20): 4610–4613. 1996.
 79. Rowe M., Peng-Pilon M., Huen D.S., Hardy R., Croom-Carter D., Lundgren E., Rickinson A.B. Upregulation of bcl-2 by the Epstein-Barr virus latent membrane protein LMP1: a B-cell-specific response that is delayed relative to NF- κ B activation and to induction of cell surface markers. J. Virol. 68(9): 5602–5612. 1994.
 80. Desbiena A.L., Kapplera J.W., Marracka P. The Epstein-Barr virus Bcl-2 homolog, BHRF1, blocks apoptosis by binding to a limited amount of Bim. PNAS. 106(14): 5663–5668. 2009.
 81. Pauleau A.L., Larochette N., Giordanetto F., Scholz S.R., Poncet D., Zamzami N., Goldmacher V.S., Kroemer G. Structure-function analysis of the interaction between Bax and the cytomegalovirus-encoded protein vMIA. Oncogene. 26: 7067–7080. 2007.
 82. Zhou X., Jiang W., Liu Z., Liu S., Liang X. Virus Infection and Death Receptor-Mediated Apoptosis. Viruses. 9(11): 316. 2017.
 83. Roggero R., Robert-Hebmann V., Harrington S., Roland J., Vergne L., Jaleco S., Devaux C., Bird-Piechaczyk M. Binding of human immunodeficiency virus type 1 gp120 to CXCR4 induces mitochondrial transmembrane depolarization and cytochrome c-mediated apoptosis independently of Fas signaling. J. Virol. 75(16): 7637–7650. 2001.
 84. Schenk R.L., Strasser A., Dewson G. BCL-2: Long and winding path from discovery to therapeutic target. Biochem. Biophys. Res. Commun. 482(3): 459–469. 2017.
 85. Letai A. S63845, an MCL-1 Selective BH3 Mimetic: Another Arrow in Our Quiver. Cancer Cell. 30(6): 834–835. 2016.

Apoptosis in Infection**I. S. Freidlin^{a, b, *}, J. T. Mammedova^a, and E. A. Starikova^{a, b}**^a*Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia*^b*Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia*^{*}*e-mail: irinaf-n@yandex.ru*

Apoptosis is a normal physiological process aimed at regulating the size of cells populations by maintaining a balance between cell survival and death. In bacterial and viral infections, apoptosis can be considered as a way to protect the host, responsible for eliminating infected cells without inducing an inflammatory response. Apoptosis is involved in the resolution of inflammation, providing an anti-inflammatory effect. As one of the factors of antimicrobial immunity, apoptosis can help to clear the body from pathogens and provides a material for cross-presentation of microbial antigens to induction of an adaptive immune response. Pathogenic microorganisms use a variety of strategies to regulate apoptosis during their survival and reproduction in the host body. By inducing apoptosis bacteria and viruses contribute to the elimination of protective immune cells. At the same time, by suppressing the processes of apoptosis, pathogens can avoid attacks from the host immune system cells and maintain the replication niches necessary for their survival. The development of drugs for targeted artificial regulation of apoptosis processes opens up new opportunities for the treatment of infectious diseases.

Keywords: apoptosis, infections, immune response

ЦИТИРОВАТЬ:

Фрейдлин И.С., Маммедова Д.Т., Старикова Э.А. Роль апоптоза при инфекциях. Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 106(12): 1479–1495.

DOI: 10.31857/S0869813920120043

TO CITE THIS ARTICLE:

Freidlin I.S., Mammedova J.T., Starikova E.A. Apoptosis in Infection. Russian Journal of Physiology. 106(12): 1479–1495.

DOI: 10.31857/S0869813920120043