
ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

**НЕКРОПТОЗ, АУТОФАГИЯ И ПАРТАНАТОС В ПАТОГЕНЕЗЕ
ЗАБОЛЕВАНИЙ ЦНС**

© 2025 г. Н. И. Голушко^{1,2,*}, Д. Д. Мартынов^{1,2,*}, А. С. Лебедев^{1,2,3,*}, Н. П. Ильин^{1,2},
Д. С. Галстян^{1,2}, А. В. Калуев^{1,2,3,**}

¹Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова МЗ РФ,
Санкт-Петербург, Россия

²Институт трансляционной биомедицины, Санкт-Петербургский государственный
университет, Санкт-Петербург, Россия

³Направление «Нейробиология», Научный центр генетики и наук о жизни,
Научно-технологический университет «Сириус», Федеральная территория Сириус, Россия

*авторы внесли одинаковый вклад

**E-mail: avkalueff@gmail.com

Поступила в редакцию 04.01.2025 г.

После доработки 06.03.2025 г.

Принята к публикации 30.03.2025 г.

Некроптоз, аутофагия и партанатос представляют собой три взаимосвязанных механизма программируемой гибели клеток, оказывающих существенное влияние на здоровье и патологию мозга. Данные процессы участвуют в поддержании клеточного гомеостаза, обеспечивая удаление поврежденных или нефункциональных клеток, а также формирование нейровоспалительного ответа. Нарушение этих процессов ассоциировано с рядом неврологических и психических заболеваний – от болезней Альцгеймера и Паркинсона до депрессии и шизофрении. В работе рассмотрены клинические и доклинические данные, описывающие роль некроптоза, аутофагии и партанатоса в патогенезе болезней мозга, а также обсуждаются экспериментальные модели, позволяющие более подробно изучить данные формы клеточной смерти и разработать новые терапевтические подходы. Понимание молекулярных механизмов этих процессов открывает перспективы разработки препаратов, способных одновременно модулировать несколько сигнальных путей, улучшая профилактику, диагностику и лечение заболеваний мозга.

Ключевые слова: некроптоз, аутофагия, партанатос, программируемая клеточная гибель, нейровоспаление, нейропротекция, экспериментальные модели

DOI: 10.31857/S0869813925050028, **EDN:** TOCVNE

ВВЕДЕНИЕ

Традиционно считалось, что апоптоз является основным механизмом программируемой клеточной смерти, а некроз – неспецифическим разрушением клеточных мембран с пассивной утечкой цитоплазмы [1, 2]. Сочетающий в себе черты обоих этих процессов некроптоз (рис. 1) представляет собой отдельный тип программируемой

воспалительной клеточной гибели, запускаемой при активации т.н. ‘рецепторов смерти’ различными патогенными или повреждающими стимулами. Аутофагия является ключевой системой внутриклеточной деградации, обеспечивающей транспорт цитоплазматических компонентов в лизосомы для последующего разрушения и утилизации. Парганатоз (рис. 1) представляет еще одну форму контролируемой гибели клеток, который активируется в ответ на серьезные повреждения ДНК или окислительный стресс, с последующим появлением полиАДФ-рибозилированных белков. Некроптоз, аутофагия и парганатоз представляют собой три взаимосвязанных механизма программируемой гибели клеток, оказывающих существенное влияние на многие ткани, в том числе на центральную нервную систему (ЦНС). Данные процессы участвуют в поддержании клеточного гомеостаза, обеспечивая удаление поврежденных или нефункциональных клеток мозга, а также формирование нейровоспалительного ответа. В свою очередь, нарушение этих процессов ассоциировано с целым рядом патологий ЦНС. В работе рассматриваются новые клинические и доклинические данные о роли некроптоза, аутофагии и парганатоза в патогенезе болезней мозга, а также обсуждаются экспериментальные модели, позволяющие более подробно изучить их роль в клеточной смерти и разработать новые терапевтические подходы.

НЕКРОПТОЗ КАК МЕХАНИЗМ КЛЕТОЧНОЙ ГИБЕЛИ

Как и апоптоз, некроптоз инициируется фактором некроза опухоли (TNF), который связывается с собственным рецептором TNFR1 [3–5]. Основным механизмом некроптоза включает взаимодействие рецептор-связывающих протеинкиназ 1 и 3 (RIPK1, RIPK3) и псевдокиназы, подобной домену киназы смешанной линии (MLKL, рис. 1) [6]. Фосфорилирование RIPK1 играет ключевую роль в регуляции его активности [7]. ИКК α/β (ИкВ-киназы альфа и бета) фосфорилируют RIPK1, ингибируя его киназную активность и предотвращая клеточную смерть [8]. TBK1/IKK ϵ (киназа-связанная с TANK/ИкВ-киназа эпсилон) также фосфорилирует RIPK1, подавляя его цитотоксический эффект независимо от активации NF- κ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) [8]. Автофосфорилирование RIPK1 по Ser161, расположенному в активационной петле, приводит к его конформационным изменениям и запуску киназной активности, необходимой для некроптоза [8]. RIPK1 в свою очередь инициирует образование комплекса некротом с RIPK3, в результате чего происходит активация RIPK3 через авто- и трансфосфорилирование [9]. Автофосфорилирование RIPK3 необходимо для рекрутирования MLKL и его фосфорилирования с последующей олигомеризацией и транспортом к мембране [10–13]. TAM (Tyro3, Axl, Mer)-киназы также фосфорилируют MLKL, усиливая его олигомеризацию [8]. При активации RIPK1 формирует олигомерный комплекс, включающий в себя белок, ассоциированный с доменом смерти Fas (FADD), и каспазу 8 (CASP8) [14]. В отсутствие последней RIPK1 взаимодействует с RIPK3 через их RIP-гомологичные взаимодействующие мотивы (RHIM), приводя к фосфорилированию RIPK3 и образованию рипоптосомы [15–17]. Z-ДНК-связывающий белок 1 (ZBP1) также способен активировать RIPK3 независимо от RIPK1 через RHIM-домен, что приводит к некроптозу в ответ на вирусные инфекции или эндогенные РНК [8]. TLR3 и TLR4 (толл-подобные рецепторы 3 и 4) – еще одна группа молекул, которые также могут запускать некроптоз, но уже через адаптерный белок TRIF (адаптерная молекула, содержащая домен TIR), который взаимодействует с RIPK3, минуя RIPK1 [8]. Олигомеры MLKL формируют крупные поры в мембране клеток, что вызывает клеточное набухание и разрыв мембраны с последующим неконтролируемым высвобождением внутриклеточного содержимого [12, 18, 19]. Подобно другим формам программируемой клеточной гибели (например, ферроптозу и пироптозу), некроптоз в последние годы вызывает большой интерес в биомедицине [20, 21]

(особенно в онкологии и иммунологии [22, 23]) и может представлять особый интерес с точки зрения его роли в мозге.

Учитывая необратимую природу некроптоза, начальные его этапы должны быть строго контролируемы [24]. При активации TNFR1 RIPK1 быстро присоединяется к сигнальному комплексу I, где взаимодействует с белком, связанным с рецептором TNFR1 и содержащим 'домен смерти' (TRADD, Tumor necrosis factor receptor type 1-associated DEATH domain protein). Он также связывается с фактором, ассоциированным с рецептором TRAF2 (TNF receptor-associated factor 2), который, как и рецептор TNF TNFR1, регулирует полиубиквитилирование RIPK1 с помощью клеточных ингибиторов апоптоза 1 и 2 (cIAP1/2, cellular Inhibitor of apoptosis protein 1 and 2), подавляя его активность и препятствуя клеточной смерти [25–27]. Толл-подобные рецепторы представляют собой ключевые компоненты врожденного иммунитета, распознающие паттерны микробных молекул или повреждающих факторов, инициируя каскад иммунных реакций [28]. После активации TLR липополисахаридом (ЛПС) или поли-(I:C) функция RIPK1/3 также регулируется cIAP1/2 и X-сцепленным ингибитором белка апоптоза (XIAP, X-linked inhibitor of apoptosis protein) за счет убиквитинирования [29]. При этом убиквитилирование RIPK1 и RIPK3 не только препятствует клеточной смерти, но и является необходимым для индукции провоспалительных генов, NFκB [30, 31].

Важным регулятором некроптоза является убиквитиновый комплекс LUBAC (Linear ubiquitin chain assembly complex), который способствует линейному убиквитинированию RIPK1 и NEMO (основной модулятор NF-κB), что стабилизирует комплекс I и предотвращает образование комплекса II, тем самым подавляя клеточную смерть [6, 8]. Помимо этого, MIB2 (Mind bomb-2) – другая E3-убиквитин-лигаза, опосредует полиубиквитинирование RIPK1 с участием K11-, K48- и K63-связей, что также подавляет цитотоксичность последнего [8, 32]. В противоположность этому, E3-убиквитин-лигазы Pellino 1 и c-Cbl способствуют K63-связанному полиубиквитинированию RIPK1, усиливая взаимодействие между RIPK1 и RIPK3, способствуя некроптозу [8, 33]. Деубиквитиназы (DUB A20 (TNFAIP3, индуцируемый фактором некроза опухоли-α белок 3), CYLD (деубиквитиназа cylindromatosis lysine 63) и OTULIN (деубиквитиназа OTULIN, специфичная к линейным цепям убиквитина) играют роль в регуляции некроптоза, удаляя K63-связанные и линейные убиквитиновые цепи с RIPK1 и RIPK3, что подавляет их способность формировать некрсомы и инициировать клеточную смерть [8, 34]. A20 также деубиквитинирует RIPK3, предотвращая его активацию и образование некрсомы [8, 34]. CYLD и OTULIN, удаляя убиквитиновые цепи, способствуют активации клеточной смерти [8, 34].

Одним из отличительных морфологических признаков клеток, подвергшихся некроптозу, является их набухание, разрыв плазматической мембраны и высвобождение внутриклеточного содержимого, сопровождающееся воспалительной реакцией [35]. В отличие от апоптоза при некроптозе не наблюдается фрагментации ядра и образования апоптотических телец. Вместо этого ключевыми биохимическими маркерами некроптоза являются фосфорилированные формы RIPK1, RIPK3 и MLKL, которые можно выявлять с помощью вестерн-блоттинга или иммунофлуоресценции [36–37]. При некроптозе MLKL, фосфорилированный RIPK3, транслоцируется к плазматической мембране, где связывается с фосфоинозитидами PI(4, 5)P2 и PI(3, 4, 5)P3, что приводит к образованию пор и увеличению внутриклеточного осмотического давления [36]. Для визуализации некроптоза *in vitro* и *in vivo* используются методы микроскопии, в том числе просвечивающая электронная микроскопия (ПЭМ), которая позволяет наблюдать ультраструктурные изменения [35], а также применяются флуоресцентные красители (например, CM-H2DCFDA для выявления активных форм кислорода (АФК) и TMRM для измерения митохондриального мембранного потенциала) [37]. Вторичный некроз, который возникает при отсутствии фагоцитоза апоптотических клеток, характеризуется высвобождением DAMPs (damage-associated molecular patterns), что

можно обнаруживать с помощью иммуноферментного анализа или проточной цитометрии [37], позволяя дифференцировать некроптоз от других форм клеточной смерти.

АУТОФАГИЯ КАК МЕХАНИЗМ КЛЕТОЧНОЙ РЕГУЛЯЦИИ

Аутофагия (рис. 1) является ключевой системой внутриклеточной деградации, служащей для удаления старых и обеспечения производства новых компонентов, необходимых для клеточного гомеостаза [38]. Аутофагия подразделяется на три основных типа: макро-, микро- и шаперон-опосредованную аутофагию (ШОА) [39]. Макроаутофагия рассматривается как основной тип аутофагии и является наиболее изученным процессом по сравнению с двумя другими [40]. Интенсивность аутофагии резко возрастает под воздействием голодания или других стрессовых факторов, что приводит к быстрому увеличению количества аутофагосом [41] в эндоплазматическом ретикулуме (ЭР) или в его непосредственной близости [38, 42].

Макроаутофагия характеризуется образованием промежуточной органеллы, называемой аутофагосомой [38]. На начальном этапе изолирующая мембрана (фагофор) окружает небольшой участок цитоплазмы, содержащий растворимые компоненты и органеллы, формируя аутофагосому [43, 44]. Процесс инициируется комплексом ULK1 (Unc-51-подобной активирующей аутофагию киназы 1), который активируется при снижении активности комплекса мишени рапамицина млекопитающих (mTOR) mTORC1 – ключевого регулятора клеточного роста и метаболизма [45]. ULK1 комплекс, состоящий из ULK1 и белков ATG13, FIP200 и ATG101, фосфорилирует ATG14 и Beclin-1, что приводит к активации белкового комплекса PI3KC3-C1, необходимого для образования фагофора [46]. Фагофор далее расширяется и замыкается, образуя зрелую аутофагосому, которая затем сливается с лизосомой, образуя аутолизосому, где и осуществляется деградация захваченного содержимого [47]. Иногда аутофагосомы могут сливаться с эндосомами (прежде чем соединиться с лизосомами) для окончательного разрушения своего содержимого [48]. Важную роль в этом процессе играют белки семейства ATG8 (LC3 и GABARAP), которые ковалентно связываются с мембраной фагофора и участвуют в рекрутировании аутофагических рецепторов p62/SQSTM1, распознающих и направляющих субстраты в аутофагосомы [45]. Макроаутофагия также регулируется сигнальными путями с участием АМР-активируемой протеинкиназы (АМРК) и фосфоинозитид-3-киназы (PI3K) и киназы АКТ (PI3K/АКТ), которые чувствительны к наличию питательных веществ и энергии в клетке [49]. Например, АМРК активирует комплекс ULK1, фосфорилируя его и запуская аутофагию в условиях энергетического стресса [46].

Микроаутофагия характеризуется непосредственным захватом лизосомой небольших компонентов цитоплазмы посредством инвагинации мембраны внутрь [38]. Мембранная динамика при микроаутофагии напоминает таковую при участии комплекса сортировки эндосом, необходимого для формирования мультивезикулярных телец (МВТ) в поздних эндосомах [43, 44]. В отличие от макроаутофагии, микроаутофагия не требует образования отдельной мембранной структуры, что делает ее более энергетически эффективной для удаления небольших объемов цитоплазматического материала [50]. Микроаутофагия также может быть селективной, например, для деградации пероксисом или митохондрий [49]. В процессе микроаутофагии белки семейства ESCRT (Endosomal Sorting Complex Required for Transport) участвуют в формировании инвагинаций мембраны и последующем захвате цитоплазматического материала [46].

ШОА отличается от других типов аутофагии тем, что не включает перестройку мембранных структур, а субстратные белки напрямую транслоцируются через лизосомальную мембрану [51]. Важную роль в этом процессе играет шаперон Hsc70 (родственный белок теплового шока 70) вместе с кошаперонами, которые избирательно

распознают цитозольные белки [52]. Трансмембранный белок LAMP-2A, являющийся изоформой LAMP-2, выполняет функцию рецептора на лизосомальной мембране, через который развернутые белки транспортируются в просвет лизосомы посредством мультимерного транслокационного комплекса [53]. ШОА особенно важна для деградации отдельных белков (например, дефектного хантингтина, который не может быть эффективно удален через макроаутофагию) [50]. ШОА регулируется сигнальными путями NRF2 и p38-TFEB, контролирующими экспрессию LAMP-2A и активность ШОА в ответ на окислительный стресс и другие стрессовые условия [49]. В условиях окислительного стресса активация ШОА особенно важна, способствуя удалению поврежденных белков и поддержанию клеточного гомеостаза [46].

Таким образом, аутофагия представляет собой сложный и многоуровневый процесс (рис. 1), который играет ключевую роль в поддержании клеточного гомеостаза и защите от различных стрессовых условий. Понимание молекулярных механизмов аутофагии открывает новые возможности для разработки терапевтических стратегий, направленных на лечение заболеваний, связанных с нарушением белкового гомеостаза [50]. Например, активация ШОА может быть полезна для лечения болезней, связанных с накоплением токсичных белков, таких как болезни Паркинсона и Альцгеймера, а ингибирование ШОА может повысить эффективность противоопухолевой терапии [49].

ПАРТАНАТОС: ОСОБЫЙ ВИД КЛЕТОЧНОЙ ГИБЕЛИ

Партанатос (рис. 1) представляет собой еще одну форму контролируемой гибели клеток, связанную с активностью поли(АДФ-рибоза)-полимераз (PARP) [54]. Этот процесс независим от каспаз, его ключевой особенностью является критическая роль PARP1 [55]. Партанатос активируется в ответ на серьезные повреждения ДНК, например, двуцепочечные разрывы, вызванные ионизирующим излучением, или окислительный стресс, который приводит к образованию активных форм кислорода и азота [56]. Партанатос является регулируемым процессом, зависящим от гиперактивации PARP1 и последующего накопления полиАДФ-рибозированных белков (PAR) [56]. Особенно важно значение партанатоса в защите организма от опухолей. Например, партанатос может уничтожать клетки глиомы, характеризующиеся повышенным базальным уровнем PARP1 [57]. Партанатос значительно отличается от других форм клеточной гибели по ряду морфологических и биохимических характеристик, регуляторных путей и особенностей ингибирования [54, 56]. Помимо гиперактивации PARP1, накопления PAR, уникальными признаками партанатоса являются деполяризация митохондриальных мембран и транслокация апоптоз-индуцирующего фактора (AIF) [58–60].

Молекулярные механизмы партанатоса включают несколько ключевых этапов. Первым шагом является активация PARP1 в ответ на повреждение ДНК. PARP1 катализирует присоединение ADP-рибозированных единиц к различным белкам, включая сам PARP1, что приводит к образованию длинных и разветвленных цепей PAR [56]. При умеренном повреждении ДНК этот процесс способствует репарации, однако при сильном стрессе PARP1 гиперактивируется, что приводит к чрезмерному синтезу PAR и истощению запасов NAD^+ и АТФ, что в конечном итоге вызывает энергетический коллапс клетки [56, 57]. При этом PARP1 может быть активирован не только повреждением ДНК, но и другими факторами – сигнально-регулируемой киназой 2 (ERK2) и белком AIMP2, что расширяет спектр триггеров партанатоса [61]. Важным этапом партанатоса является транслокация AIF из митохондрий в ядро. AIF высвобождается из митохондрий под действием PAR, который связывается с AIF через специфический PAR-связывающий мотив [56]. После транслокации в ядро AIF взаимодействует с фактором ингибирования миграции макрофагов (MIF), что приводит к фрагментации ДНК

и гибели клетки [56, 62]. При этом MIF обладает нуклеазной активностью, которая усиливается в присутствии AIF, что способствует разрушению ДНК [61].

Партанатоз участвует в патогенезе многих распространенных и серьезных заболеваний, включая болезнь Паркинсона, инсульт, рак, инфаркт и диабет [56], а также рассматривается в качестве возможной мишени для их терапии [63–65]. Клетки, подвергающиеся партанатозу, характеризуются морфологическими изменениями, подобными некрозу и апоптозу, на фоне митохондриальных нарушений, сморщивания ядра, конденсации хроматина [55, 56], фрагментации ДНК в диапазоне 15–50 кб и нарушения целостности клеточных мембран [55, 66].

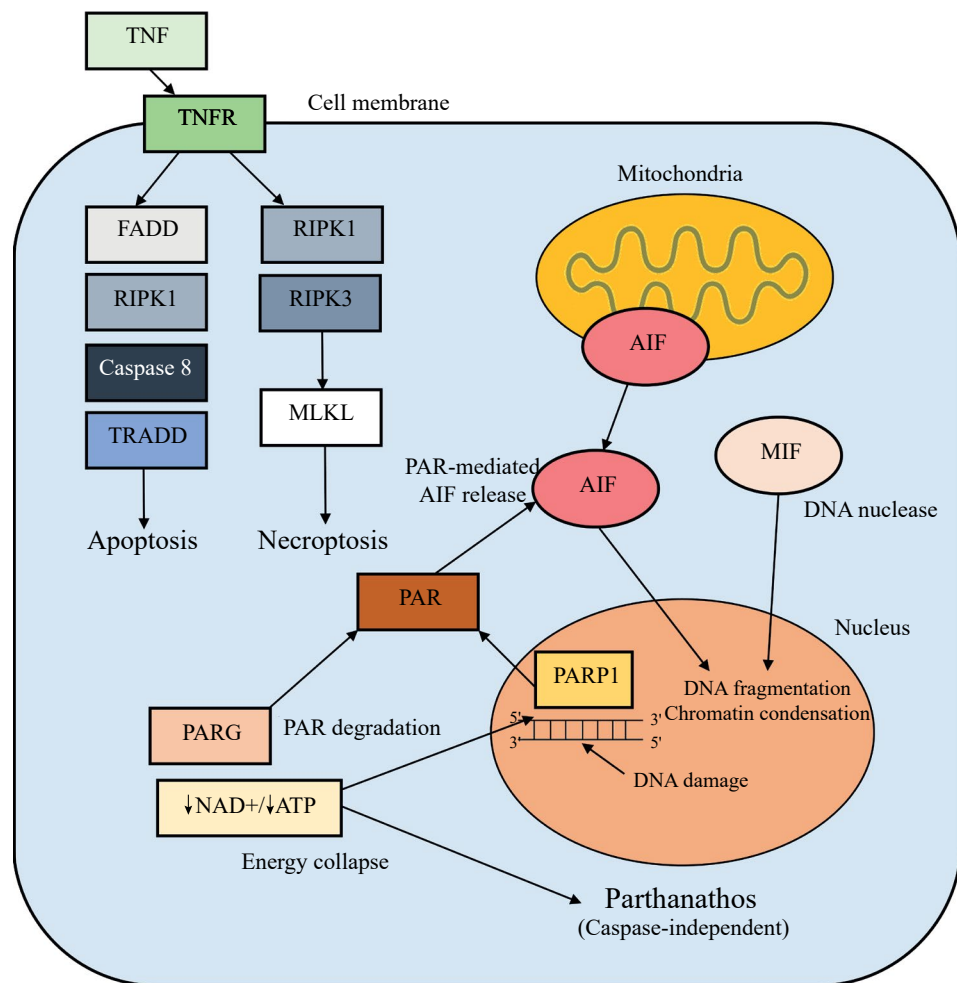


Рис. 1. Схематическое представление основных сигнальных путей, приводящих к некроптозу, аутофагии и партанатозу в клетках ЦНС, включая взаимодействие TNFR с RIPK1/RIPK3 и MLKL, роль PARP1/AIF при повреждении ДНК, участие PARG в деградации PAR, что влияет на энергетический баланс клетки. Также показана роль адаптерных и регуляторных белков (FADD, TRADD и др.) в переключении различных форм программируемой гибели.

ОБЩИЕ МЕХАНИЗМЫ КЛЕТОЧНОЙ ГИБЕЛИ В ЦНС

В мозге некроптоз происходит в различных клетках, включая нейроны, астроциты, олигодендроциты и микроглию [67]. Ведущими триггерами некроптоза в мозге служат окислительный стресс, митохондриальные дисфункции, ишемия, травматические повреждения и нейротоксичность, связанные с накоплением патологических белков и нарушением обмена нейромедиаторов [68, 69]. Некроптоз способствует возрастной дегенерации мозга, снижая синаптическую пластичность и когнитивные функции [70]. Одним из ключевых последствий некроптоза в ЦНС является усиление нейровоспаления [71]. Например, структурное повреждение спинного мозга приводит к локальному накоплению DAMP – нуклеиновых кислот, гемоглобина, метаболитов окислительного фосфорилирования и других [72]. При этом TNF, связывающийся с рецептором клеточной смерти FAS (FASL), и лиганд, индуцирующий апоптоз, связанный с рецепторами TNF (TRAIL), воздействуя на рецепторы смерти (TNFR, FAS), могут переключать сигнал с апоптоза на некроптоз, вовлекая RIPK1, RIPK3 и MLKL [73]. Устойчивость мышечных саркомеров к нокауту генов RIPK1 и RIPK3 к воспалительным и неврологическим патологиям подчеркивает роль некроптоза, опосредованного RIPK1/3, в развитии патологических процессов в поврежденных тканях мозга [74]. Микроглия и астроциты активируются за счет связывания DAMP с TLR, что также привлекает периферические иммунные клетки к месту повреждения и усиливает секрецию цитокинов/хемокинов и далее – иммунный ответ [72]. В результате формируется порочный круг: некроптоз повышает воспаление, что усиливает гибель клеток ЦНС и вызывает синаптопатию [75]. Важно отметить, что, с другой стороны, некроптоз активно участвует в нормальном развитии нервной системы, удаляя дефектные или нецелевым образом иннервирующие нейроны [76].

Аутофагия играет важную роль в патогенезе расстройств ЦНС, прежде всего – за счет регуляции нейропластичности, нейровоспаления и клеточного гомеостаза. Однако в условиях чрезмерной активации аутофагия может становиться патологической, например, участвуя в накоплении β -амилоида (A β) в аутофагических вакуолях при болезни Альцгеймера [77]. Нарушения аутофагии выявлены у грызунов в экспериментальных моделях стресса, где изменения уровня белков Beclin-1, LC3II/I и других маркеров аутофагии коррелируют с поведенческими и нейробиологическими изменениями [78]. Как нейроны, так и глиальные клетки (астроциты, олигодендроциты и микроглия) чувствительны к нарушениям аутофагии [79], что может приводить к накоплению дефектных белков и органелл в ЦНС, тем самым способствуя нарушению синаптической пластичности и усилению нейровоспалительных процессов [80]. Эти изменения, в свою очередь, могут участвовать в патогенезе психических расстройств, таких как депрессия и шизофрения, а также нейродегенеративных заболеваний [81, 82]. Аутофагия обеспечивает удаление поврежденных или неправильно свернутых белков, их старых или дисфункциональных органелл. В условиях, когда дефектные компоненты не утилизируются, они накапливаются внутри нейронов и глиальных клеток, создавая предпосылки для нарушения метаболических процессов и передачи сигналов [83–85]. Аутофагия не только предотвращает повреждение нейронных сетей, но и поддерживает пластичность синапсов, способствуя нормальной передаче импульсов в межклеточных контактах [86, 87].

При дефиците аутофагии ухудшается митофагия – специфический тип аутофагии, направленный на удаление дисфункциональных митохондрий, что усиливает окислительный стресс и приводит к энергетическому дисбалансу [88]. Процесс аксональной аутофагии, стимулируемой нейротрофическим фактором мозга (BDNF), оказывает влияние на сигнальные пути, связанные с клеточным выживанием, ростом аксонов и синаптической пластичностью, через регуляцию деградиционных процессов и поддержание аксонального и соматического гомеостаза [89]. При нарушении аутофагии

нарушаются механизмы регуляции нейровоспаления, усиливается секреция провоспалительных цитокинов и активируются микроглиальные клетки [90]. В результате нейровоспаление и дисфункция аутофагии взаимно усиливают друг друга, внося вклад в развитие различных психических и нейродегенеративных расстройств [90]. Таким образом, аутофагия является одной из ключевых систем поддержания нейронального гомеостаза, и ее нарушения способны негативно влиять на функционирование ЦНС.

Аналогично некроптозу и аутофагии партанатос в нейронах и глии может привести к серьезным функциональным последствиям. Например, гибель нейронов, вызванная гиперактивацией PARP1 и последующим партанатосом, может нарушать синаптическую интеграцию и передачу сигналов, способствуя когнитивным расстройствам, ухудшению памяти и эмоциональной регуляции [91]. Важным регулятором этого процесса является PARG (поли(АДФ-рибозо) гликогидролаза) – фермент, разрушающий полиАДФ-рибозированные цепи, образуемые PARP1 [92]. Отсутствие PARP1 у мышей нарушает нейрогенез, снижает вес мозга, вызывает расширение желудочков и изменения, напоминающие шизофрению, такие как снижение активности сигнальных путей фосфоинозитид-3-киназы/протеинкиназы B (PI3K/Akt) и внеклеточно регулируемой киназы (ERK), усиление активности фактора транскрипции семейства forkhead box protein O1 (FOXO1), подавление нейрональной пролиферации, снижение экспрессии нейрогенетических факторов, дефицит социальной интеракции, когнитивные нарушения, тревожность и депрессивные состояния [93], что указывает на участие PARP1 в развитии и поддержании нормального нейрогенеза и возможную роль в патогенезе психических расстройств.

Гибель глиальных клеток, обеспечивающих поддержку и трофику нейронов, может усиливать нейровоспаление и усугублять патологические изменения при психических и нейродегенеративных заболеваниях [94, 95]. Изучение партанатоса в контексте взаимодействия нейронов и глии также может открыть новые возможности для терапевтических вмешательств при психических расстройствах. Интересно, что при продолжительном применении нейролептика галоперидола повышается транслокация AIF из митохондрий в ядро и нейродегенерация в стриатуме, тогда как клозапин не вызывает таких изменений, что связывает AIF-опосредованную гибель клеток с нейротоксичностью типичных антипсихотиков и связанными с ними побочными эффектами [96]. ЧМТ, эксайтотоксичность, ишемия и различные нейродегенеративные заболевания приводят к накоплению токсических факторов, вызывающих повреждение ДНК, гиперактивацию PARP1, накопление PAR и транслокацию AIF, в результате чего происходит масштабная фрагментация ДНК, активация каспаз, нарушение функции митохондрий, истощение запасов NAD⁺ и АТФ, в конечном итоге приводя к клеточной дисфункции [56].

Таким образом, изучаемые процессы не только способствуют прогрессированию нейродегенеративных изменений, но и создают предпосылки для развития патологий мозга, в которых некроптоз, аутофагия и партанатос играют ключевую роль. В частности, их дисрегуляция связана с развитием таких заболеваний, как болезнь Альцгеймера, Паркинсона и другие нейродегенеративные расстройства, которые рассмотрены ниже.

РОЛЬ НЕКРОПТОЗА, АУТОФАГИИ И ПАРТАНАТОСА В ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЦНС

Болезнь Альцгеймера

Некроптоз играет значительную роль в патогенезе болезни Альцгеймера, способствуя нейродегенерации и когнитивным нарушениям [97]. В мозге пациентов с болезнью Альцгеймера наблюдается повышенная экспрессия ключевых белков некроптоза RIPK1 и MLKL [98]. Некроптоз связан с несколькими патологическими процессами,

характерными для болезни Альцгеймера, включая агрегацию А β , накопление гиперфосфорилированного тау-белка (p-Tau) и нейровоспаление [99]. Например, активация некроптоза способствует образованию А β , который усиливает нейротоксичность и запускает каскад воспалительных реакций через активацию микроглии [100]. Гиперфосфорилированный тау-белок также стимулирует некроптоз через активацию сигнального пути RIPK1/RIPK3/MLKL, что приводит к гибели нейронов и ухудшению когнитивных функций [98]. Некроптоз способствует повреждению гематоэнцефалического барьера, что облегчает проникновение токсичных веществ в мозг и ускоряет прогрессирование заболевания [101]. Некроптоз не только способствует гибели нейронов, но и вызывает митохондриальную дисфункцию, еще один ключевой аспект болезни Альцгеймера, также связанный с некроптозом, поскольку активация некротом приводит к нарушению энергетического метаболизма и увеличению продукции АФК, что усугубляет нейродегенерацию [99]. Именно некроптоз рассматривается как основная причина гибели нейронов в гиппокампе при болезни Альцгеймера [102], а также способствует нейровоспалению у мышей. Экспериментальные данные показывают, что блокада некроптоза у старых мышей путем нокаута MLKL или фармакологически (введением ингибитора RIPK3, GSK 872) восстанавливает структуру и функцию гиппокампа и улучшает память, что подтверждает потенциал ингибирования некроптоза как геропротекторной стратегии в ЦНС [70].

Недостаточная активность аутофагии содействует накоплению белковых агрегатов, участвующих в патогенезе нейродегенеративных заболеваний, в частности болезни Альцгеймера [103]. В мозге пациентов с болезнью Альцгеймера обнаружено повышенное количество аутофагических вакуолей, содержащих А β и пресенилин-1 (PS1), что указывает на нарушение процесса деградации аутофагического содержимого [104]. Исследования показали, что активация аутофагии с помощью рапамицина снижает токсичность, связанную с тау-белком, и улучшает когнитивные функции у модельных животных [105]. Мутации в гене PS1 приводят к нарушению слияния аутофагосом с лизосомами, что вызывает накопление аутофагических вакуолей и повышение pH лизосом [106]. Снижение активности гена, кодирующего белок, связывающий фосфатидилинозитол и формирующий клатрин белка PICALM (Phosphatidylinositol binding clathrin assembly protein), который участвует в регуляции аутофагии, приводит к нарушению клиренса тау-белка и А β , что способствует прогрессированию заболевания [107].

Роль партанатоса в патогенезе болезни Альцгеймера, в отличие от рассмотренных выше ролей аутофагии и некроптоза, на сегодняшний день изучена мало. Хотя при этой болезни наблюдается повышенная активация PARP1 и последующее повреждение ДНК в уязвимых субклеточных структурах, это не является первопричиной, а скорее следствием заболевания [108]. Патологическое накопление А β провоцирует чрезмерное образование оксида азота (NO), что, в свою очередь, приводит к активации PARP1 и последующей цитотоксичности [109]. Так, дефицит PARP1 у мышей hAPPJ20, скрещенных с мышами PARP1 $^{-/-}$, предотвращает негативные эффекты, связанные с накоплением А β , включая активацию микроглии, разрушение синапсов в гиппокампе и развитие когнитивных нарушений [110]. Более того, ингибирование рецептора PARP1 снижает воспаление в мозге в экспериментах *in vivo*, на что указывает снижение окислительных повреждений и когнитивных нарушений, ассоциированных с воспалением [56].

Болезнь Паркинсона

Болезнь Паркинсона представляет собой нейродегенеративное заболевание, характеризующееся прогрессирующей потерей дофаминергических нейронов в черной субстанции, что приводит к моторным, эмоциональным и когнитивным нарушениям [111]. Одним из механизмов, способствующих гибели нейронов при паркинсонизме,

является некроптоз [112], ключевые компоненты которого (RIPK1, RIPK3 и MLKL) активируются в дофаминергических нейронах как в моделях заболевания на животных, так и в постмортальных тканях мозга пациентов [113]. Например, в модели болезни Паркинсона, индуцированной 6-гидроксидофамином (6-OHDA), наблюдается активация MLKL и RIPK3, что приводит к дегенерации аксонов и потере нейронов. Ингибирование некроптоза с помощью Nec-1s или генетическое удаление RIPK3 и MLKL значительно снижают дегенерацию нейронов и улучшают моторные функции у животных [113]. С использованием индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (iPSC) от пациентов с мутациями в гене OPA1, который регулирует митохондриальную динамику, показано, что некроптоз активируется в ответ на повышенный окислительный стресс и нарушение энергетического метаболизма [114]. Ингибирование некроптоза с помощью Nec-1s не только улучшает выживаемость нейронов *in vitro*, но и защищает дофаминергические нейроны в моделях болезни Паркинсона, индуцированных MLKL, что подчеркивает его терапевтический потенциал [114]. У пациентов с болезнью Паркинсона также наблюдается выраженная транслокация AIF в ядро, что является ключевым этапом патанатоза [115]. В нейротоксических моделях болезни Паркинсона (MPTP/MPP+) отмечается ядерная транслокация PARP1 и AIF, что приводит к гибели дофаминергических клеток [116]. Ингибирование PARP1 снижает цитотоксичность, вызванную α -синуклеином и MPP+, подтверждая роль этого пути в патогенезе болезни Паркинсона. Подавление AIF предотвращает токсичность MPP+ в дофаминергических нейронах, что подчеркивает важность этого механизма [117]. Таким образом, некроптоз представляет собой важный механизм, связывающий митохондриальную дисфункцию, воспаление и гибель нейронов при болезни Паркинсона, что делает его перспективной мишенью для разработки новых методов лечения.

Ингибитор RIPK1 Nec-1 и его стабильный аналог Nec-1s обладают нейропротекторными и противовоспалительными свойствами в моделях болезни Паркинсона, индуцированных MPTP [118]. Эти соединения подавляют активацию микроглии и экспрессию провоспалительных цитокинов, таких как TNF и интерлейкины IL-1 β и IL-6, что способствует защите дофаминергических нейронов [119]. Nec-1/Nec-1s ингибируют фосфорилирование RIPK1, RIPK3 и MLKL, что предотвращает некроптоз и последующую гибель нейронов [119]. Также экспериментально продемонстрировано, что ингибитор MLKL некросульфонамид оказывает нейропротекторное действие в модели болезни Паркинсона, индуцированной MLKL [120]. Некросульфонамид подавляет фосфорилирование, убиквитинирование и олигомеризацию MLKL, что приводит к снижению некроптоза и воспаления, кроме того, некросульфонамид ингибирует олигомеризацию и фосфорилирование α -синуклеина, это может способствовать снижению нейротоксичности и улучшению моторных функций у животных [121]. Однако, несмотря на значительную роль некроптоза, исследования показывают, что α -синуклеин по-разному взаимодействует с PARP1 в различных областях мозга [122]. В коре, гиппокампе и полосатом теле он подавляет активность PARP1, однако в клеточных моделях болезни Паркинсона ингибиторы PARP1 снижают цитотоксичность, вызванную α -синуклеином. Более того, его фибриллярные формы (α -syn-PFF) активируют PARP1, что приводит к гибели нейронов через усиление синтеза оксида азота [123]. Внутривенное введение α -syn-PFF у мышей вызывает нейродегенерацию и поведенческие нарушения, которые предотвращаются нокаутом или ингибированием PARP1 [124]. Эти данные подчеркивают важность некроптоза в патогенезе болезни Паркинсона и указывают на потенциальную терапевтическую ценность ингибиторов некроптоза Nec-1, Nec-1s и NSA для лечения этого заболевания.

Аутофагия также играет важную роль в патогенезе болезни Паркинсона, участвуя в деградации и удалении поврежденных белков и органелл, что особенно важно для поддержания гомеостаза дофаминергических нейронов [125]. При этой болезни нарушение аутофагии, включая макроаутофагию и ШОА, приводит к накоплению

токсичных белковых агрегатов, в т.ч. α -синуклеина – основного компонента телец Леви [126]. ШОА отвечает за селективную деградацию растворимых белков, содержащих KFERQ-подобные мотивы, через взаимодействие с шаперонами, такими как Hsc-70, и лизосомальным рецептором LAMP-2A [126]. Нарушение ШОА, вызванное мутациями в генах, такими как киназа-2 с богатым лейцином повтором LRRK2 или белок 7 при болезни Паркинсона PARK7, или окислительным стрессом, приводит к накоплению α -синуклеина и других белков, усиливая нейродегенерацию [126]. Например, дефектный α -синуклеин блокирует ШОА, препятствуя деградации не только себя, но и других субстратов, таких как MEF2D, что усугубляет митохондриальную дисфункцию и гибель нейронов [126].

В отличие от некроптоза, который является регулируемой формой клеточной смерти, активируемой в ответ на воспаление и окислительный стресс, аутофагия изначально выполняет защитную функцию, направленную на выживание клетки [125]. Однако при болезни Паркинсона дисфункция аутофагии, особенно ШОА, превращает этот процесс в патологический, способствуя накоплению токсичных агрегатов и ускоряя нейродегенерацию [126]. В то время как некроптоз напрямую вызывает гибель нейронов через активацию RIPK1, RIPK3 и MLKL, нарушение аутофагии приводит к хроническому накоплению поврежденных белков и органелл, что в конечном итоге также способствует клеточной смерти [125]. При болезни Паркинсона также наблюдается нарушение митофагии – процесса селективной деградации поврежденных митохондрий, это приводит к накоплению дефектных митохондрий и увеличению уровня АФК, что дополнительно ускоряет прогрессирование заболевания [127]. Мутации в генах, таких как PINK1 и PRKN, которые регулируют митофагию, приводят к нарушению этого процесса, что особенно критично для дофаминергических нейронов, которые имеют высокую метаболическую активность и чувствительны к митохондриальной дисфункции [127].

Таким образом, оба процесса – аутофагия и некроптоз – играют взаимосвязанные, но различные роли в патогенезе болезни Паркинсона, и их модуляция может стать перспективной стратегией для разработки новых терапевтических подходов [125]. Аутофагия также связана с синаптической функцией, и нарушения в этом процессе могут приводить к синаптической дисфункции, что еще больше усугубляет нейродегенерацию при болезни Паркинсона [127]. При этом партнером этих механизмов в гибели нейронов оказывается партанатос, подчеркивая необходимость дальнейшего изучения PARP-1 и AIF как потенциальных мишеней для терапии паркинсонизма.

Депрессия

Депрессия – это сложное психическое расстройство, характеризующееся стойким снижением настроения, потерей интереса к жизни и другими симптомами, которые могут приводить к значительным нарушениям в повседневной жизни [128]. Одним из механизмов, вовлеченных в патогенез депрессии, является некроптоз, приводя к разрушению мембраны и высвобождению провоспалительных цитокинов (TNF, IL-1 β и IL-6), усиливающих нейровоспаление [129]. Активация RIPK3 усиливает окислительный стресс, что, в свою очередь, усугубляет повреждение клеток и способствует развитию депрессивного поведения [130]. Ингибирование RIPK3, например, с помощью GSK872, предотвращает гибель нейронов и улучшает синаптическую пластичность, что указывает на прямую связь между некроптозом и депрессией [130]. В другом исследовании было показано, что активация RIPK1 играет важную роль в развитии нейровоспаления, связанного с депрессией [17]. Липополисахарид, используемый для моделирования депрессии у мышей, активирует RIPK1, что приводит к увеличению уровня провоспалительных цитокинов и нарушению синаптической функции [119]. Ингибирование RIPK1 с помощью Nec-1s снижает нейровоспаление, что подчеркивает важность некроптоза в патогенезе депрессии [131]. При хронической боли

TNF- α -опосредованный некроптоз в передней поясной коре и гиппокампе усиливает нейровоспаление, что приводит к развитию тревожности, депрессии и когнитивных нарушений, таких как ухудшение памяти и концентрации внимания [132]. Некроптоз может быть связан с дисфункцией глиальных клеток, таких как астроциты и олигодендроциты, которые играют важную роль в поддержании гомеостаза мозга. Например, дефицит белка адгезии *Ninj2* в олигодендроцитах приводит к нарушению миелинизации и активации некроптоза, что способствует развитию депрессивного поведения у мышей [133]. Это подчеркивает, что некроптоз может быть не только результатом повреждения нейронов, но и следствием дисфункции глиальных клеток, что вносит дополнительный вклад в патогенез депрессии. Таким образом, некроптоз, опосредованный RIPK1 и RIPK3, является важным механизмом, связывающим нейровоспаление, окислительный стресс и гибель нейронов с развитием депрессии.

Нарушение аутофагии также играет роль в патогенезе депрессии. В частности, снижение активности mTOR-сигнального пути – одного из регуляторов аутофагии – у пациентов с депрессией приводит к накоплению поврежденных белков и органелл, усугубляя нейродегенеративные процессы и нарушая синаптическую передачу [134]. В моделях хронического стресса у животных было обнаружено снижение маркеров аутофагии, таких как LC3-II и Beclin-1, что коррелирует с развитием депрессивноподобного поведения [135]. Это указывает на то, что дисрегуляция аутофагии может быть одним из ключевых механизмов, способствующих развитию депрессии, наряду с некроптозом. Важным аспектом является связь между аутофагией и действием антидепрессантов, многие из которых (например, флуоксетин, амитриптилин и циталопрам) способны модулировать аутофагию, усиливая процессы деградации поврежденных органелл и белков [136]. Например, флуоксетин стимулирует митофагию, способствуя удалению поврежденных митохондрий в астроцитах, что может объяснять его нейропротекторные свойства [136]. Антидепрессанты могут модулировать mTOR-сигнальный путь, что может приводить как к его активации (улучшение синаптической пластичности), так и ингибированию (усиление аутофагии в условиях накопления белковых агрегатов) [135]. При нейровоспалении аутофагия также играет ключевую роль, регулируя активность инфламасомы NLRP3, что может снижать воспалительные процессы в мозге [137]. Например, активация аутофагии с помощью таких соединений, как кверцетин или рапамицин, подавляет активацию NLRP3, уменьшая нейровоспаление и улучшая депрессивное поведение [137].

Шизофрения

На данный момент отсутствуют прямые доказательства участия некроптоза в патогенезе шизофрении, однако некоторые исследования предполагают возможную связь между молекулярными механизмами некроптоза и этим заболеванием. У пациентов с шизофренией наблюдается увеличение концентрации молекул, связанных с TNF, а также соотношения TNF/sTNFR, что служит косвенным маркером биологической активности TNF [138]. Учитывая, что TNF является одним из основных активаторов некроптоза [139], последний может быть вовлечен в процессы возникновения и прогрессирования шизофрении. Полногеномные исследования ассоциаций (Genome-Wide Association Studies, GWAS) выявили связь между вариантами гена *ABIN1* (A20-binding inhibitor of NF- κ B) и шизофренией, что указывает на возможное нарушение регуляции RIPK1-зависимых процессов при этом заболевании [139]. Хотя прямые доказательства пока отсутствуют, совокупность данных о роли TNF, *ABIN1* и RIPK1 позволяет предположить, что дисрегуляция некроптотических путей может участвовать в патогенезе шизофрении, влияя на клеточный гомеостаз и нейрональную функцию [73].

На возможную роль аутофагии в патогенезе шизофрении указывают нарушения экспрессии генов, связанных с этим клеточным процессом. У пациентов наблюдается

снижение экспрессии ключевого гена аутофагии *BECN1* в гиппокампе, что может приводить к нарушению деградации поврежденных клеточных компонентов и способствовать патологии [140]. Изменения в экспрессии генов, связанных с аутофагией, обнаружены в области коры мозга, которая ассоциирована с развитием шизофрении [141], и поэтому, возможно, нарушение аутофагии может играть роль в развитии симптоматики данного заболевания [142]. Повышенная экспрессия генов митофагических рецепторов (прогибитина и 'нарушенного при шизофрении-1' белка DISC1) в олигодендроцитах при шизофрении может указывать на усиленную митофагию, что, возможно, является защитным механизмом против апоптоза и клеточной дисфункции [143]. При этом препараты-антипсихотики, например оланзапин, могут модулировать аутофагию, что указывает на возможный механизм их терапевтического действия [144]. Оланзапин влияет на экспрессию генов, связанных с mTOR-зависимой аутофагией, что может способствовать улучшению симптомов у пациентов [140]. В то же время влияние антипсихотиков на митофагию в олигодендроцитах остается недостаточно изученным, требуя дальнейших исследований [143].

На сегодняшний день отсутствуют исследования, подтверждающие роль партанатоса в патогенезе или развитии шизофрении. Несмотря на активное изучение различных механизмов программируемой клеточной смерти, в том числе некроптоза и аутофагии, в контексте данного заболевания партанатос не привлекал значительного внимания исследователей. Для выявления возможной связи между партанатосом и шизофренией необходимы дальнейшие исследования, направленные на изучение молекулярных путей, вовлеченных в регуляцию данного процесса в нервной системе.

Таким образом, некроптоз, аутофагия и партанатос вносят значительный вклад в патогенез различных нейродегенеративных и психических расстройств, влияя на выживаемость нейронов, синаптическую пластичность и уровень нейровоспаления [80, 99, 145]. Некроптоз, активируемый при болезнях Альцгеймера и Паркинсона, способствует гибели нейронов через воспалительные реакции и митохондриальную дисфункцию, тогда как нарушения аутофагии приводят к накоплению токсичных белковых агрегатов и нарушению клеточного гомеостаза. Партанатос, активируемый вследствие оксидативного стресса и повреждения ДНК, вносит свой вклад в гибель дофаминергических нейронов при болезни Паркинсона и, возможно, играет роль в прогрессировании болезни Альцгеймера. Понимание этих механизмов и их взаимосвязи открывает перспективы для разработки новых нейропротекторных и геропротекторных стратегий, направленных на замедление нейродегенерации и сохранение когнитивных функций (табл. 1).

Таблица 1. Основные гены, их белки и роль в механизмах некроптоза, апоптоза, аутофагии и партанатоса

Гены/Белки	Краткое описание роли в патологии ЦНС
<i>Некроптоз</i>	
RIPK1, RIPK3, MLKL	Кодируют ключевые компоненты некроптотической гибели клеток. Их избыточная активность приводит к повреждению нейронов, воспалению и ассоциируется с нейродегенерацией [146]
TNFR и Fas	Рецепторы смерти, активируемые лигандом TNF (Tumor necrosis factor) или FasL (Fas Ligand). При нарушении регуляции сигнал может переключаться с апоптоза на некроптоз, что ведет к высвобождению внутриклеточных DAMP (Damage-Associated Molecular Patterns) и дальнейшему воспалению [102, 147]

Таблица 1. Продолжение

Гены/Белки	Краткое описание роли в патологии ЦНС
TLR	Толл-подобные рецепторы, вовлеченные в иммунный ответ и при воспалении способны индуцировать некроптоз нейронов, усиливая нейровоспаление и усугубляя нейродегенеративные процессы [148]
FADD	Адаптерный белок, участвует в сборке сигнальных комплексов апоптоза и некроптоза (через взаимодействие с RIPK1 и каспазой-8). Дисбаланс в работе FADD (Fas-associated protein with Death domain) может усиливать воспалительную гибель клеток [14]
ZBP1	ZBP1 (Z-DNA binding protein 1) активирует RIPK3 и MLKL (Mixed lineage kinase domain-like pseudokinase), вызывая некроптоз и высвобождение DAMP, что усиливает нейровоспаление и нейродегенерацию, особенно при вирусных инфекциях и воспалительных заболеваниях [149]
OPA1	Регулирует митохондриальную динамику. Мутации в гене приводят к повышенному окислительному стрессу, нарушению энергетического обмена и, как следствие, к активации некроптоза [150]
Ninj2	Белок адгезии, участвует в росте нейронов и их регенерации [151]. Дефицит белка в олигодендроцитах приводит к нарушению миелинизации и активации некроптоза, что способствует развитию депрессивного поведения у мышей [133]
ABIN1	Участвует в регуляции активации RIPK1. По косвенным признакам участвует в патогенезе шизофрении [139]
<i>Аутофагия</i>	
HSPA8/HSC70	Ключевой регулятор шаперон-опосредованной аутофагии, важен для контроля качества белков, лизосомальной деградации и представления антигенов. Дисфункция связана с нейродегенеративными заболеваниями и нарушением иммунного ответа, особенно влияя на нейровоспаление и протеостаз [152]
KFERQ	Консенсусная аминокислотная последовательность в субстратных белках, необходимых для селективного захвата Hsc70 (Heat shock cognate protein 70) при шаперон-опосредованной аутофагии. Дефекты в этой системе повышают риск нейродегенерации [153]
Lamp-2A	Лизосомальный рецептор, ответственный за транслокацию белков при шаперон-опосредованной аутофагии. Снижение уровня Lamp-2A (Lysosome-associated membrane protein type 2A) способствует накоплению токсичных агрегатов (например, α -синуклеина в нейронах) [154]
ATG16L1	Один из ключевых белков макроаутофагии (входит в комплекс с ATG5 и ATG12, Autophagy-related genes 5/12), регулирует формирование аутофагосом. Утрата функции нарушает деградацию дефектных органелл, ведет к накоплению агрегатов в нейронах [155]
PS1	Мутации в гене приводят к нарушению слияния аутофагосом с лизосомами, что вызывает накопление аутофагических вакуолей и повышение pH лизосом [106]
PICALM	Участвует в регуляции аутофагии. Снижение активности приводит к нарушению клиренса тау-белка и A β , что способствует прогрессированию болезни Альцгеймера [156]

Таблица 1. Окончание

Гены/Белки	Краткое описание роли в патологии ЦНС
LRRK2	Мультидоменный, многофункциональный каркасный белок и фермент. Играет роль центра в сигнальных путях фактора роста, активно участвует в различных процессах везикулярного транспорта. Усугубляет транслокацию α -синуклеина и его выведение через СМА [126, 157]
PARK7	Задействован в оплодотворении и подвижности сперматозоидов, а также в правильном функционировании митохондрий и реакции на окислительный стресс [158]. Дефицит PARK7 увеличивает накопление и агрегацию α -синуклеина и таким образом влияет на развитие болезни Паркинсона [126]
PINK1 и PRKN	Регулируют митофагию. Мутации в генах приводят к нарушению митофагии, в том числе в дофаминергических нейронах [127]
Партанатос	
PARP1	Ключевой фермент, гиперактивация которого (при окислительном стрессе, травме, ишемии, повреждении ДНК) запускает партанатос. Ведет к истощению NAD^+ , энергетическому дефициту и гибели нейронов [56, 63, 159, 160]
AIF	Апоптоз-индуцирующий фактор, высвобождаемый из митохондрий при гиперактивации PARP1 (Poly(ADP-ribose) polymerase 1). Транслокация AIF (Apoptosis-inducing factor) в ядро запускает масштабную фрагментацию ДНК, провоцируя некротическую гибель клеток [161]

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ МОДЕЛИ

Одной из ключевых задач современной нейробиологии является понимание роли различных форм программируемой клеточной гибели в патогенезе заболеваний ЦНС [162]. Например, некроптоз, аутофагия и партанатос играют важную роль в нейродегенерации, остром повреждении мозга, нейровоспалительных процессах, а также в патогенезе психических расстройств (см. выше). Для изучения механизмов данных процессов особенно важны биологически релевантные модельные системы. В этой связи широкое применение находят модели на грызунах (мышьях и крысах), а также рыб зебрданано (*Danio rerio*, zebrafish), позволяющие анализировать сложные поведенческие паттерны и использовать высокоточные генетические подходы и визуализационные методы.

Грызуны часто выступают в качестве золотого стандарта для доклинических исследований нейродегенерации, острого и хронического нейровоспаления, а также психических расстройств [163, 164]. Их ЦНС имеет сложную организацию, близкую к человеческой, обладает хорошо описанными нейрхимическими и нейроанатомическими коррелятами эмоций, когнитивных функций и двигательного контроля [165, 166]. Это делает грызунов оптимальной моделью для исследования, в том числе и процессов клеточной гибели, обсуждаемых выше. Например, на грызунах продемонстрирована роль некроптоза в развитии воспалительных процессов и старения [167]. На мышьях показано, что апоптоз играет важную роль в подавлении метастазирования, предотвращая выживание опухолевых клеток, утративших связь с внеклеточным матриксом, однако его подавление через мутации в регуляторных генах способствует прогрессии метастазов [168]. Аутофагия, в свою очередь, демонстрирует двойственную роль: на ранних стадиях она подавляет метастазирование через снижение воспаления

и некроза, а на поздних – поддерживает выживание и адаптацию метастатических клеток в стрессовых условиях [168].

На грызунах показано, что аутофагия также важна для поддержания гомеостаза и предотвращения дистрофии и дегенерации аксонов. У мышей, у которых был специфически удален ген, связанный с аутофагией 7 (ATG7, autophagy-related gene 7) в клетках Пуркиньи мозжечка, недостаток аутофагии приводит к дистрофическим изменениям и гибели нейронов, подтверждая важность этой системы в нормальном функционировании нервной ткани [169]. Применение ингибитора некроптоза некростагина-1 (NEC-1) в модели травматического повреждения мозга у мышей снижает активацию аутофагии и апоптоза. NEC-1 уменьшал уровень белков, связанных с аутофагией (Beclin-1 и LC3-II), одновременно поддерживая уровень p62, что указывает на подавление аутофагической активности. Также NEC-1 предотвращал активацию каспазы-3 и снижение уровня антиапоптотического белка Bcl-2, тем самым уменьшая апоптотическую гибель клеток [170]. На трансгенных мышах также показана роль белка пресенилина в аутофагии – его дисфункция нарушает механизмы аутофагии, что способствует накоплению токсичных белковых агрегатов, продемонстрирована связь пресенилина с апоптозом, который усиливается при его мутациях, увеличивая чувствительность нейронов к запрограммированной клеточной гибели, что вносит вклад в нейродегенерацию при болезни Альцгеймера [171].

Поведенческие тесты (водный лабиринт Морриса, лабиринт Барнса, Y-образный лабиринт и др.) позволяют дополнить молекулярно-клеточные исследования, связывая активацию программируемой клеточной гибели с нарушениями памяти, эмоциональной регуляции и когнитивными функциями [172]. Следовательно, модели на грызунах обеспечивают комплексный подход, позволяя наблюдать клеточные и молекулярные изменения и коррелировать их с поведенческими и функциональными параметрами, что критически важно для поиска терапевтических стратегий, направленных на конкретные пути гибели клеток.

Зебраданию широко используются в нейробиологических исследованиях благодаря своим уникальным биологическим особенностям. Например, прозрачные эмбрионы и личинки позволяют визуализировать процессы в ЦНС на клеточном уровне *in vivo* с использованием флуоресцентных репортеров [173, 174], что особенно полезно при изучении аутофагии, которая включает динамические процессы образования аутофagosом и их последующее слияние с лизосомами [175, 176]. Использование оптогенетических инструментов для исследования некроптоза у рыб зебраданию позволило точно регулировать пространственно-временную индукцию клеточной смерти и изучить реакцию соседних клеток [177]. Благодаря высокой консервативности молекулярных механизмов апоптоза между зебраданием и млекопитающими, этот организм широко используется для изучения митохондриального и рецепторного путей программируемой клеточной смерти [178]. В частности, прозрачность эмбрионов позволяет наблюдать апоптоз в реальном времени с использованием таких методов, как окрашивание жизнеспособными красителями (например, акридиновым оранжевым) или создание трансгенных линий с генетически кодируемыми флуоресцентными репортерами [178]. Быстрота развития зебраданию обеспечивает оперативное изучение процессов, связанных с острыми повреждениями ЦНС, например, после механического травмирования головы личинок или после моделирования гипоксического ишемического поражения мозга [179, 180]. При этом несколько часов или дней достаточно для оценки динамики некроптоза, аутофагического ответа или партанатоза [181], благодаря чему тестирование ингибиторов, например RIPK1/3-сигналинга, может проводиться гораздо быстрее.

Сопоставление данных, полученных на грызунах и рыбах, позволяет интегрировать результаты, полученные в системах с разным уровнем сложности. Зебраданию позволяют оперативно и наглядно отслеживать клеточные и субклеточные процессы, а также быстро тестировать большое количество веществ или генетических изменений,

грызуны же предоставляют более валидную платформу для анализа сложных когнитивных и эмоциональных фенотипов, характерных для человеческих патофизиологических состояний. Например, потенциальный ингибитор некроптоза или вещество, модулирующее аутофагию, сначала может быть протестировано на зебрадании для оценки его токсичности *in vivo*, а также эффективности и наличия молекулярных мишеней. В случае успешных результатов может быть проведен следующий этап – валидация на моделях грызунов, воспроизводящих конкретное заболевание (болезнь Альцгеймера, депрессию, вызванную хроническим стрессом или нейротравмой). Таким образом, повышается эффективность доклинических исследований и снижаются затраты времени и ресурсов. В связи с этим можно утверждать, что использование грызунов и зебраданию позволит получать разностороннюю информацию о роли некроптоза, аутофагии и партанатоса в патогенезе заболеваний мозга.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Некроптоз, аутофагия и партанатос являются важными звеньями патогенеза, особенно при нейродегенеративных и психических расстройствах ЦНС, а также при нейротравме. При этом многокомпонентность клеточной смерти, наличие общих сигнальных молекул и пересекающихся путей (рис. 1 и 2) значительно усложняют понимание роли каждого механизма в конкретном патологическом контексте. Например, исследования последних лет показывают, что многие сигнальные каскады могут запускать более одного типа клеточной гибели, а такие факторы, как активация TLR, выброс цитокинов и локальное накопление повреждающих агентов, зачастую приводят к одновременной реализации некроптоза, аутофагии, партанатоса и даже других форм регулируемой гибели (пироптоза, ферроптоза и др.) [182]. В реальной патологии ЦНС – при хроническом воспалении, ишемии или нейродегенерации – редко встречаются формы, активируемые только одним механизмом [183, 184], поэтому системный и мультиомный подходы, а также выявление более специфических молекулярных маркеров (табл. 1) становятся крайне актуальными для выявления особенностей данных процессов в ЦНС.

Как уже отмечалось, специфичность действия некроптоза, аутофагии и партанатоса во многом определяется тканевой и временной организацией, которые неодинаково проявляются при остром или хроническом повреждении мозга. Например, некроптоз может усиливать воспаление и гибель нервных клеток при инсульте и ЧМТ, однако на некоторых этапах регенерации элементы некроптотического сигнального пути участвуют в санации поврежденной ткани, способствуя удалению необратимо пострадавших клеток. Аутофагия в умеренных пределах защищает нейроны от накопления патологических белков, но при чрезмерной активации может приводить к аутофагической смерти [185]. Наоборот, регуляция аутофагии через сигнальный путь механистической мишени рапамицина (mTOR, важного контроллера клеточного метаболизма и выживания) и митофагию помогает удалять патологические белки и дефектные митохондрии [186]. В то же время понимание того, когда и в каких клетках (нейронах, астроцитах, микроглии) эти процессы играют защитную, а когда деструктивную роль, открывает перспективу более адресной терапии. Наряду с этим в последние годы все больше внимания уделяется фенотипической гетерогенности астроглии и микроглии, которая в зависимости от локальных условий может переходить в провоспалительную или нейропротекторную форму, меняя не только характер воспалительного ответа, но и инициацию тех или иных путей запрограммированной гибели [187, 188]. Хроническое нейровоспаление, являясь распространенной основой патологических изменений при болезнях Альцгеймера и Паркинсона, боковом амиотрофическом склерозе, депрессии, шизофрении и ряде других расстройств ЦНС, поддерживается за

счет выделения провоспалительных цитокинов, активации TLR и связанных с ними сигнальных каскадов [189, 190]. Некроптоз, характеризующийся выходом внутриклеточного содержимого наружу, дополнительно активирует иммунные клетки, усиливая выброс DAMP [191]. Гибель клеток, обусловленная партанатосом, связана с накоплением PAR-полимеров и транслокацией AIF, способствующих патологическому процессу [192]. Таким образом, при психических расстройствах и нейродегенерации воспалительная среда становится общим катализатором гибели клеток, которая в свою очередь еще более усиливает нейровоспаление [193]. При этом центральные и периферические процессы воспаления взаимно усиливают друг друга: центральные медиаторы активируют периферическую иммунную систему, а периферические цитокины проникают через гематоэнцефалический барьер, дополнительно стимулируя нейровоспаление [194–196].

Несмотря на успехи в исследовании некроптоза, аутофагии и партанатоса в патогенезе заболеваний мозга, существует ряд проблем и ограничений. Например, модельные системы животных не всегда в полной мере отражают сложность ЦНС и поведения человека [197]. Многие исследования сосредоточены на отдельных компонентах сигнальных путей клеточной гибели, тогда как реальная патология определяется их динамическим взаимодействием, модулируемым генетическими, эпигенетическими и средовыми факторами [198, 199]. Некроптоз, аутофагия и партанатос могут одновременно активироваться в одном патологическом контексте (рис. 2), что требует комплексного анализа их взаимосвязей [200].

Существует также проблема ограниченной валидации терапевтических мишеней в клинической практике – например, ингибиторы аутофагии демонстрируют эффективность в доклинических исследованиях на животных моделях, но их безопасность и эффективность у человека пока не подтверждены [202]. Нейродегенеративные и психические расстройства также включают широкий спектр фенотипов и патологических механизмов, что затрудняет унификацию терапевтических подходов [203, 204]. Это особенно затруднено, если существуют ‘ранние’ и ‘поздние’ признаки заболеваний (как, например, для болезней Альцгеймера и Паркинсона). Наконец, значительная проблема заключается во временной динамике активации и нелинейности самой направленности эффектов процессов клеточной гибели в ЦНС, где они могут играть как защитную, так и патогенную роль в различных заболеваниях [205, 206].

Одной из ключевых задач фундаментальных и прикладных исследований является разработка и валидация новых терапевтических мишеней. Ряд доклинических экспериментов продемонстрировал эффективность ингибирования RIPK1/3 или MLKL в моделях ишемии и травмы, а также при воспалительных расстройствах ЦНС [207, 208]. Активация аутофагии при накоплении токсичных белков и дисфункциональных митохондрий может быть полезна как нейропротекторная стратегия, но при недостаточном контроле вызывает аутофагическую гибель, что усугубляет структурные и функциональные нарушения [209]. Терапия, позволяющая тонко регулировать несколько путей одновременно, выглядит перспективной, но требует четкого понимания стадии заболевания и доминирующих механизмов, а также учета индивидуальных особенностей пациента. Не менее сложной задачей является диагностика некроптоза, аутофагии и партанатоса *in vivo* у человека [182, 210, 211]. Появление продвинутых технологий визуализации – в том числе разработки наноматериалов и зондов, способных накапливаться в участках активного некроптоза или аутофагически опосредованной гибели, позволит проводить неинвазивный мониторинг этих процессов *in vivo* [212, 213].

Несмотря на перечисленные проблемы, накопленные знания позволяют сформулировать несколько приоритетных направлений дальнейших исследований в данной области. Во-первых, необходимо дальнейшее выявление молекулярных точек пересечения между некроптозом, аутофагией и партанатосом (рис. 2), а также оценка вклада апоптоза, ферроптоза и пироптоза в данные процессы. Во-вторых, необходима

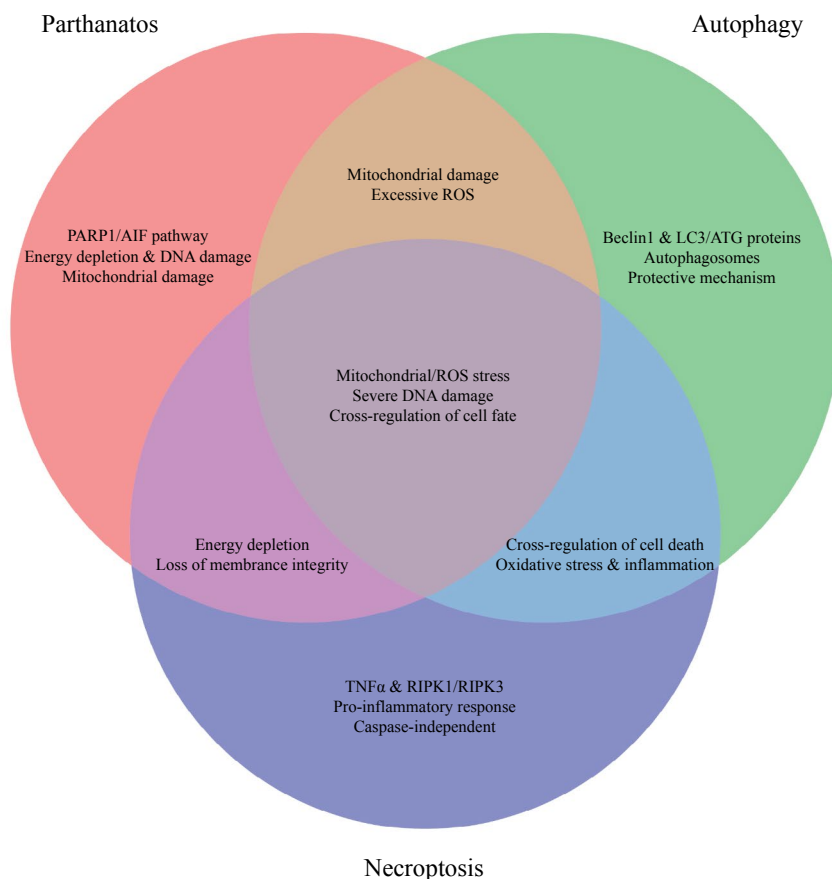


Рис. 2. Основные биологические особенности и пересечения трех путей клеточной гибели – партанатоса, аутофагии и некроптоза – на основе данных, использованных в настоящей статье, а также с учетом информации из работ, специализирующихся на различиях и сходствах перечисленных процессов [56, 201].

разработка системных стратегий, позволяющих описать динамику экспрессии и пост-трансляционных модификаций (убиквитинирование, фосфорилирование, ацетилирование) основных белков клеточной смерти в разных типах клеток мозга [214, 215]. В-третьих, целесообразно совершенствование модельных систем на различных модельных организмах, включая зебранию и грызунов, для углубленного изучения механизмов (в т.ч. эволюционно консервативных) и создания эффективных систем для доклинического тестирования новых ингибиторов или активаторов данных сигнальных путей. В-четвертых, важен поиск новых молекулярных маркеров и методов визуализации, обеспечивающих более точную диагностику и мониторинг некроптоза, аутофагии и партанатоса у пациентов на фоне различных хронических патологий, при старении, а также при нейротравме. В-пятых, также важно оценить роль клеточных сигнальных путей (например, интегрированного ответа на стресс – integrated stress response (ISR) [216], Notch-сигналинга [217] и Wnt-сигналинга [218]) в некроптозе, аутофагии и партанатосе.

Наконец, важен переход к клиническим испытаниям комбинированных подходов, которые будут нацелены на избирательную модуляцию нескольких форм клеточной гибели с учетом стадии заболевания, патогенетических особенностей и персонализированного профиля больного. Понимание механизмов некроптоза, аутофагии и партанатоза в патогенезе заболеваний мозга прогрессирует благодаря новым данным об их регуляции и взаимосвязях. Поэтому необходимо дальнейшее развитие междисциплинарных исследований, объединяющих нейробиологию, иммунологию, генетику, биоинформатику и клиническую медицину, чтобы транслировать фундаментальные открытия в надежные диагностические инструменты и эффективные терапевтические стратегии, позволяющие сохранять когнитивные функции, предотвращать прогрессирование нейродегенеративных и психических заболеваний и повышать качество жизни пациентов. И хотя существует большое число нерешенных вопросов в данной области (часть из которых суммирована в табл. 2), разработка таких подходов в рамках трансляционных исследований с использованием модельных систем и клинических данных представляется чрезвычайно перспективной.

Таблица 2. Отдельные открытые вопросы в области изучения некроптоза, аутофагии и партанатоза

Вопросы

Какие сигналы инициируют некроптоз при хронических заболеваниях ЦНС? Известно, что некроптоз активируется при нейродегенеративных болезнях (например, при болезни Альцгеймера), однако какие сигналы и факторы запускают этот путь гибели клеток в условиях хронического нейродегенеративного процесса, до сих пор окончательно не определено.

Является ли некроптоз непосредственным драйвером нейродегенерации или вторичным эффектом? Накопленные данные указывают, что некроптоз может усугублять нейродегенерацию. Тем не менее остается открытым вопрос, выступает ли некроптоз ключевой причиной прогрессирующей гибели нейронов или в основном возникает вторично на фоне других патологических процессов (например, воспаления или накопления белковых агрегатов).

Какую роль в некроптотической гибели играют разные типы клеток ЦНС? Некроптоз может происходить как в нейронах, так и в глиальных клетках, но их относительный вклад в патологию недостаточно ясен. Например, показано, что активированные микроглии через сигнальный путь TLR4/MyD88 способны индуцировать некроптоз астроцитов, и ингибирование этого процесса восстанавливает нейротрофическую функцию астроцитов, улучшая выживание окружающих нейронов. Неясно, в какой степени некроптоз различных клеточных типов влияет на развитие конкретных заболеваний ЦНС и как эти процессы взаимосвязаны между собой.

Как некроптоз взаимодействует с хроническим нейровоспалением? Некроптотическая гибель клеток сопровождается высвобождением DAMP, способных запускать длительную активацию микроглии и астроцитов. Предполагается, что таким образом некроптоз может порождать порочный круг хронического нейровоспаления, поддерживая прогрессирующие болезни, но степень, в которой индуцированный некроптозом выброс DAMP реально вносит вклад в хроническое воспаление и повреждение ткани мозга при различных заболеваниях, остается неясной.

Как перекликаются между собой пути аутофагии и некроптоза в нервной системе? Наблюдения показывают, что состояние аутофагии может влиять на склонность клетки к некроптозу. В частности, нарушение аутофагического потока способно усилить некроптотическую смерть: например, при болезни Альцгеймера накопление p62 вследствие дефекта аутофагии рекрутирует RIPK1 и тем самым инициирует некроптоз через каскад RIPK1/RIPK3/MLKL. Остается неясным, является ли подобная перекрестная регуляция универсальной.

Таблица 2. Окончание

Вопросы

Несет ли аутофагия защитную или повреждающую функцию при патологиях ЦНС? Роль аутофагии при заболеваниях мозга носит двоякий характер. Умеренная активация аутофагии обычно способствует выживанию клеток за счет очищения токсических агрегатов и поврежденных органелл, тогда как чрезмерная или длительно неразрешающаяся аутофагия может сама приводить к гибели клеток. Например, в моделях ишемического инсульта одни исследования показывают нейропротективный эффект аутофагии, другие, напротив, свидетельствуют о повреждении нейронов.

Почему при нейродегенеративных заболеваниях нарушается аутофагический поток? Для многих нейродегенераций, в частности болезни Альцгеймера, характерно прогрессивное накопление аутофагических вакуолей в нейронах, что свидетельствует о блокаде на поздних этапах аутофагии (нарушении деградации содержимого). Точные причины такого нарушения аутофагического потока остаются неясными.

Чем характерна регуляция аутофагии в нейронах по сравнению с другими клетками? Стандартные стимулы аутофагии, связанные с голоданием или ингибированием mTORC1, действуют в нейронах иначе: например, применение рапамицина (ингибитора mTORC1) не вызывает существенного усиления аутофагии в нейронах, тогда как для запуска аутофагического процесса требуется одновременное подавление комплексов mTORC1 и mTORC2. Такие наблюдения предполагают уникальные свойства регуляции аутофагии в нейронах, которые пока что не полностью понятны и продолжают изучаться.

Может ли ингибирование некроптоза стать безопасной и эффективной стратегией терапии заболеваний ЦНС? Блокирование ключевых звеньев некроптоза, например фармакологическое ингибирование киназ RIPK1/RIPK3, – показало значимый нейропротективный эффект в экспериментах на моделях ишемического инсульта и нейродегенерации, но некроптоз выполняет и важные физиологические функции. Безопасность и эффективность некростатинов и других ингибиторов некроптоза в контексте человеческого мозга остаются открытым вопросом.

Каким образом вспомогательные молекулы модулируют партанатос? Точные роли регуляторов партанатоса пока не выяснены. В частности, остается открытым вопрос, ослабляет или усиливает гибель клеток по типу партанатоса фермент поли(ADP-рибозо)-гликогидролаза (PARG), разрушающий полимеры ADP-рибозы. Аналогично до конца непонятно, является ли активация катионного канала TRPM2 под воздействием ADP-рибозы обязательной для выполнения партанатоса.

Как обнаружить и отслеживать некроптоз, аутофагию и партанатос *in vivo* при заболеваниях ЦНС? В настоящее время отсутствуют надежные неинвазивные маркеры или методы визуализации, специфичные для указанных форм клеточной гибели в мозге. Диагностика этих процессов пока основывается главным образом на анализе тканей, но очевидна потребность в более специфичных биомаркерах для диагностики и мониторинга таких патологических процессов.

ВКЛАДЫ АВТОРОВ

Общая идея работы, руководство и координация проекта (А. В. К.), анализ литературы, написание чернового варианта, визуализация (Н. И. Г., Д. Д. М., А. С. Л.), обсуждение концепции и редактирование манускрипта, а также обсуждение и одобрение финальной версии (А. В. К., Н. И. Г., Д. Д. М., А. С. Л., Н. П. И., Д. С. Г.).

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Работа финансировалась за счет средств бюджета Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова МЗ РФ (субсидия Министерства науки и высшего образования РФ). Работа Н. П. И., Н. И. Г., Д. Д. М., Д. С. Г. и А. В. К. финансировалась Санкт-Петербургским государственным университетом.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

В работе отсутствуют исследования с участием человека или животных в качестве объектов.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Bertheloot D, Latz E, Franklin BS* (2021) Necroptosis, pyroptosis and apoptosis: An intricate game of cell death. *Cell Mol Immunol* 18(5): 1106–1121.
<https://doi.org/10.1038/s41423-020-00630-3>
2. *Syntichaki P, Tavernarakis N* (2002) Death by necrosis. *EMBO Rep* 3(7): 604–609.
<https://doi.org/10.1093/embo-reports/kvf138>
3. *Yan J, Wan P, Choksi S, Liu Z-G* (2022) Necroptosis and tumor progression. *Trends Cancer* 8(1): 21–27.
<https://doi.org/10.1016/j.trecan.2021.09.003>
4. *Park MY, Ha SE, Vetrivel P, Kim HH, Bhosale PB, Abusaliya A, Kim GS* (2021) Differences of key proteins between apoptosis and necroptosis. *Biomed Res Int* 2021(1): 3420168.
<https://doi.org/10.1155/2021/3420168>
5. *Al-Lamki R, Lu W, Manalo P, Wang J, Warren A, Tolkovsky A, Pober J, Bradley J* (2016) Tubular epithelial cells in renal clear cell carcinoma express high RIPK1/3 and show increased susceptibility to TNF receptor 1-induced necroptosis. *Cell Death Dis* 7(6): e2287-e.
<https://doi.org/10.1038/cddis.2016.184>
6. *Grootjans S, Vanden Berghe T, Vandenabeele P* (2017) Initiation and execution mechanisms of necroptosis: An overview. *Cell Death Differ* 24(7): 1184–1195.
<https://doi.org/10.1038/cdd.2017.65>
7. *Du J, Wang Z* (2024) Regulation of RIPK1 phosphorylation: Implications for inflammation, cell death, and therapeutic interventions. *Biomedicines* 12(7): 1525.
<https://doi.org/10.3390/biomedicines12071525>
8. *Seo J, Nam YW, Kim S, Oh D-B, Song J* (2021) Necroptosis molecular mechanisms: Recent findings regarding novel necroptosis regulators. *Exp Mol Med* 53(6): 1007–1017.
<https://doi.org/10.1038/s12276-021-00634-7>
9. *Mompeán M, Li W, Li J, Laage S, Siemer AB, Bozkurt G, Wu H, McDermott AE* (2018) The structure of the necrosome RIPK1-RIPK3 core, a human hetero-amyloid signaling complex. *Cell* 173(5): 124412–124453.e10.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.03.032>
10. *He S, Wang L, Miao L, Wang T, Du F, Zhao L, Wang X* (2009) Receptor interacting protein kinase-3 determines cellular necrotic response to TNF- α . *Cell* 137(6): 1100–1111.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2009.05.021>
11. *Zhang D-W, Shao J, Lin J, Zhang N, Lu B-J, Lin S-C, Dong M-Q, Han J* (2009) RIP3, an energy metabolism regulator that switches TNF-induced cell death from apoptosis to necrosis. *Science* 325(5938): 332–336.
<https://doi.org/10.1126/science.1172308>
12. *Sun L, Wang H, Wang Z, He S, Chen S, Liao D, Wang L, Yan J, Liu W, Lei X* (2012) Mixed lineage kinase domain-like protein mediates necrosis signaling downstream of RIP3 kinase. *Cell* 148(1): 213–227.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.11.031>
13. *Galluzzi L, Kepp O, Chan FK-M, Kroemer G* (2017) Necroptosis: Mechanisms and relevance to disease. *Annu Rev Pathol* 12(1): 103–130.
<https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-052016-100247>

14. Dillon CP, Weinlich R, Rodriguez DA, Cripps JG, Quarato G, Gurung P, Verbist KC, Brewer TL, Llambi F, Gong Y-N (2014) RIPK1 blocks early postnatal lethality mediated by caspase-8 and RIPK3. *Cell* 157(5): 1189–1202.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.04.018>
15. Sameda M, Kuroki S, Miyachi H, Tachibana M, Yonehara S (2020) Caspase-8, receptor-interacting protein kinase 1 (RIPK1), and RIPK3 regulate retinoic acid-induced cell differentiation and necroptosis. *Cell Death Differ* 27(5): 1539–1553.
<https://doi.org/10.1038/s41418-019-0434-2>
16. Feoktistova M, Geserick P, Panayotova-Dimitrova D, Leverkus M (2012) Pick your poison: The Ripoptosome, a cell death platform regulating apoptosis and necroptosis. *Cell cycle* 11(3): 460–467.
<https://doi.org/10.4161/cc.11.3.19060>
17. Yu Z, Jiang N, Su W, Zhuo Y (2021) Necroptosis: A novel pathway in neuroinflammation. *Front Pharmacol* 12: 701564.
<https://doi.org/10.3389/fphar.2021.701564>
18. Cai Z, Jitkaew S, Zhao J, Chiang H-C, Choksi S, Liu J, Ward Y, Wu L-G, Liu Z-G (2014) Plasma membrane translocation of trimerized MLKL protein is required for TNF-induced necroptosis. *Nat Cell Biol* 16(1): 55–65.
<https://doi.org/10.1038/ncb2883>
19. Chen X, Li W, Ren J, Huang D, He W-T, Song Y, Yang C, Li W, Zheng X, Chen P (2014) Translocation of mixed lineage kinase domain-like protein to plasma membrane leads to necrotic cell death. *Cell Res* 24(1): 105–121.
<https://doi.org/10.1038/cr.2013.171>
20. Gong Y, Fan Z, Luo G, Yang C, Huang Q, Fan K, Cheng H, Jin K, Ni Q, Yu X (2019) The role of necroptosis in cancer biology and therapy. *Mol Cancer* 18: 1–17.
<https://doi.org/10.1186/s12943-019-1029-8>
21. Tang R, Xu J, Zhang B, Liu J, Liang C, Hua J, Meng Q, Yu X, Shi S (2020) Ferroptosis, necroptosis, and pyroptosis in anticancer immunity. *J Hematol Oncol* 13: 1–18.
<https://doi.org/10.1186/s13045-020-00946-7>
22. Najafov A, Chen H, Yuan J (2017) Necroptosis and cancer. *Trends Cancer* 3(4): 294–301.
<https://doi.org/10.1016/j.trecan.2017.03.002>
23. Liu Z-G, Jiao D (2020) Necroptosis, tumor necrosis and tumorigenesis. *Cell Stress* 4(1): 1.
<https://doi.org/10.15698/cst2020.01.208>
24. Vandenabeele P, Galluzzi L, Vanden Berghe T, Kroemer G (2010) Molecular mechanisms of necroptosis: an ordered cellular explosion. *Nat Rev Mol Cell Biol* 11(10): 700–714.
<https://doi.org/10.1038/nrm2970>
25. Tada K, Okazaki T, Sakon S, Kobara T, Kurosawa K, Yamaoka S, Hashimoto H, Mak TW, Yagita H, Okumura K (2001) Critical roles of TRAF2 and TRAF5 in tumor necrosis factor-induced NF- κ B activation and protection from cell death. *J Biol Chem* 276(39): 36530–36534.
<https://doi.org/10.1074/jbc.M104837200>
26. Zhang L, Blackwell K, Shi Z, Habelhah H (2010) The RING domain of TRAF2 plays an essential role in the inhibition of TNF α -induced cell death but not in the activation of NF- κ B. *J Mol Biol* 396(3): 528–539.
<https://doi.org/10.1016/j.jmb.2010.01.008>
27. Alvarez SE, Harikumar KB, Hait NC, Allegood J, Strub GM, Kim EY, Maceyka M, Jiang H, Luo C, Kordula T (2010) Sphingosine-1-phosphate is a missing cofactor for the E3 ubiquitin ligase TRAF2. *Nature* 465(7301): 1084–1088.
<https://doi.org/10.1038/nature09128>
28. Zhang J, Kong X, Zhou C, Li L, Nie G, Li X (2014) Toll-like receptor recognition of bacteria in fish: Ligand specificity and signal pathways. *Fish Shellfish Immunol* 41(2): 380–388.
<https://doi.org/10.1016/j.fsi.2014.09.022>
29. Ermolaeva MA, Michallet M-C, Papadopoulou N, Utermöhlen O, Kranidioti K, Kollias G, Tschopp J, Pasparakis M (2008) Function of TRADD in tumor necrosis factor receptor 1 signaling and in TRIF-dependent inflammatory responses. *Nat Immunol* 9(9): 1037–1046.
<https://doi.org/10.1038/ni.1638>
30. Li H, Kobayashi M, Blonska M, You Y, Lin X (2006) Ubiquitination of RIP is required for tumor necrosis factor α -induced NF- κ B activation. *J Biol Chem* 281(19): 13636–13643.
<https://doi.org/10.1074/jbc.M600620200>
31. O'Donnell MA, Ting AT (2012) NF κ B and ubiquitination: Partners in disarming RIPK1-mediated cell death. *Immunol Res* 54: 214–226.
<https://doi.org/10.1007/s12026-012-8321-7>

32. Nakabayashi O, Takahashi H, Moriwaki K, Komazawa-Sakon S, Ohtake F, Murai S, Tsuchiya Y, Koyahara Y, Saeki Y, Yoshida Y (2021) MIND bomb 2 prevents RIPK1 kinase activity-dependent and-independent apoptosis through ubiquitylation of cFLIPL. *Commun Biol* 4(1): 80. <https://doi.org/10.1038/s42003-020-01603-y>
33. Wang H, Meng H, Li X, Zhu K, Dong K, Mookhtiar AK, Wei H, Li Y, Sun S-C, Yuan J (2017) PEL11 functions as a dual modulator of necroptosis and apoptosis by regulating ubiquitination of RIPK1 and mRNA levels of c-FLIP. *Proc Natl Acad Sci U S A* 114(45): 11944–11949. <https://doi.org/10.1073/pnas.1715742114>
34. Lork M, Verhelst K, Beyaert R (2017) CYLD, A20 and OTULIN deubiquitinases in NF- κ B signaling and cell death: so similar, yet so different. *Cell Death Differ* 24(7): 1172–1183. <https://doi.org/10.1038/cdd.2017.46>
35. Zhu T, Wu B-W (2024) Recognition of necroptosis: From molecular mechanisms to detection methods. *Biomed Pharmacother* 178: 117196. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.117196>
36. Belizário J, Vieira-Cordeiro L, Enns S (2015) Necroptotic cell death signaling and execution pathway: lessons from knockout mice. *Mediat Inflamm* 2015(1): 128076. <https://doi.org/10.1155/2015/128076>
37. Berghe TV, Vanlangenakker N, Parthoens E, Deckers W, Devos M, Festjens N, Guerin C, Brunk U, Declercq W, Vandenabeele P (2010) Necroptosis, necrosis and secondary necrosis converge on similar cellular disintegration features. *Cell Death Differ* 17(6): 922–930. <https://doi.org/10.1038/cdd.2009.184>
38. Mizushima N, Komatsu M (2011) Autophagy: Renovation of cells and tissues. *Cell* 147(4): 728–741. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.10.026>
39. Nie T, Zhu L, Yang Q (2021) The classification and basic processes of autophagy. *Autophagy: Biol Dis Technol Methodol*: 3–16. https://doi.org/10.1007/978-981-16-2830-6_1
40. Ravikumar B, Futter M, Jahreiss L, Korolchuk VI, Lichtenberg M, Luo S, Massey DC, Menzies FM, Narayanan U, Renna M (2009) Mammalian macroautophagy at a glance. *J Cell Sci* 122(11): 1707–1711. <https://doi.org/10.1242/jcs.031773>
41. Mejlvang J, Olsvik H, Svenning S, Bruun J-A, Abudu YP, Larsen KB, Brech A, Hansen TE, Brenne H, Hansen T (2018) Starvation induces rapid degradation of selective autophagy receptors by endosomal microautophagy. *J Cell Biol* 217(10): 3640–3655. <https://doi.org/10.1083/jcb.201711002>
42. Tooze SA, Yoshimori T (2010) The origin of the autophagosomal membrane. *Nat Cell Biol* 12(9): 831–835. <https://doi.org/10.1038/ncb0910-831>
43. Lefebvre C, Legouis R, Culetto E (2018) ESCRT and autophagies: Endosomal functions and beyond. *Semin Cell Dev Biol* 74: 21–28. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2017.08.014>
44. Sahu R, Kaushik S, Clement CC, Cannizzo ES, Scharf B, Follenzi A, Potolicchio I, Nieves E, Cuervo AM, Santambrogio L (2011) Microautophagy of cytosolic proteins by late endosomes. *Dev Cell* 20(1): 131–139. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2010.12.003>
45. Lamark T, Johansen T (2021) Mechanisms of selective autophagy. *Annu Rev Cell Dev Biol* 37(1): 143–169. <https://doi.org/10.1146/annurev-cellbio-120219-035530>
46. Lu G, Wang Y, Shi Y, Zhang Z, Huang C, He W, Wang C, Shen HM (2022) Autophagy in health and disease: From molecular mechanisms to therapeutic target. *MedComm* 3(3): e150. <https://doi.org/10.1002/mco2.150>
47. Parzych KR, Klionsky DJ (2014) An overview of autophagy: morphology, mechanism, and regulation. *Antioxid Redox Signal* 20(3): 460–473. <https://doi.org/10.1089/ars.2013.5371>
48. Tumbarello DA, Waxse BJ, Arden SD, Bright NA, Kendrick-Jones J, Buss F (2012) Autophagy receptors link myosin VI to autophagosomes to mediate Tom1-dependent autophagosome maturation and fusion with the lysosome. *Nat Cell Biol* 14(10): 1024–1035. <https://doi.org/10.1038/ncb2589>
49. Yao R, Shen J (2023) Chaperone-mediated autophagy: Molecular mechanisms, biological functions, and diseases. *MedComm* 4(5): e347. <https://doi.org/10.1002/mco2.347>

50. Chaudhary S, Dhiman A, Dilawari R, Chaubey GK, Talukdar S, Modanwal R, Patidar A, Malhotra H, Raje CI, Raje M (2021) Glyceraldehyde-3-Phosphate dehydrogenase facilitates macroautophagic degradation of mutant huntingtin protein aggregates. *Mol Neurobiol* 58(11): 5790–5798.
<https://doi.org/10.1007/s12035-021-02532-5>
51. Bandyopadhyay U, Sridhar S, Kaushik S, Kiffin R, Cuervo AM (2010) Identification of regulators of chaperone-mediated autophagy. *Mol Cell* 39(4): 535–547.
<https://doi.org/10.1016/j.molcel.2010.08.004>
52. Orenstein SJ, Cuervo AM (2010) Chaperone-mediated autophagy: Molecular mechanisms and physiological relevance. *Semin Cell Dev Biol* 21(7): 719–726.
<https://doi.org/10.1016/j.semdb.2010.02.005>
53. Bandyopadhyay U, Cuervo AM (2008) Entering the lysosome through a transient gate by chaperone-mediated autophagy. *Autophagy* 4(8): 1101–1103.
<https://doi.org/10.4161/auto.7150>
54. Fatokun AA, Dawson VL, Dawson TM (2014) Parthanatos: mitochondrial-linked mechanisms and therapeutic opportunities. *Br J Pharmacol* 171(8): 2000–2016.
<https://doi.org/10.1111/bph.12416>
55. Andrabi SA, Dawson TM, Dawson VL (2008) Mitochondrial and nuclear cross talk in cell death: Parthanatos. *Ann N Y Acad Sci* 1147(1): 233–241.
<https://doi.org/10.1196/annals.1427.014>
56. Huang P, Chen G, Jin W, Mao K, Wan H, He Y (2022) Molecular mechanisms of parthanatos and its role in diverse diseases. *Int J Mol Sci* 23(13): 7292.
<https://doi.org/10.3390/ijms23137292>
57. Wang X, Ge P (2020) Parthanatos in the pathogenesis of nervous system diseases. *Neuroscience* 449: 241–250.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2020.09.049>
58. Aki T, Funakoshi T, Uemura K (2015) Regulated necrosis and its implications in toxicology. *Toxicology* 333: 118–126.
<https://doi.org/10.1016/j.tox.2015.04.003>
59. Galluzzi L, Kepp O, Krautwald S, Kroemer G, Linkermann A (2014) Molecular mechanisms of regulated necrosis. *Semin Cell Dev Biol* 35: 24–32.
<https://doi.org/10.1016/j.semdb.2014.02.006>
60. Tang D, Kang R, Berghe TV, Vandenabeele P, Kroemer G (2019) The molecular machinery of regulated cell death. *Cell Res* 29(5): 347–364.
<https://doi.org/10.1038/s41422-019-0164-5>
61. Yang L, Guttman L, Dawson VL, Dawson TM (2024) Parthanatos: mechanisms, modulation, and therapeutic prospects in neurodegenerative disease and stroke. *Biochem Pharmacol* 228: 116174.
<https://doi.org/10.1016/j.bcp.2024.116174>
62. Wang Y, An R, Umanah GK, Park H, Nambiar K, Eacker SM, Kim B, Bao L, Harraz MM, Chang C (2016) A nuclease that mediates cell death induced by DNA damage and poly (ADP-ribose) polymerase-1. *Science* 354(6308): aad6872.
<https://doi.org/10.1126/science.aad6872>
63. Liu S, Luo W, Wang Y (2022) Emerging role of PARP-1 and Parthanatos in ischemic stroke. *J Neurochem* 160(1): 74–87.
<https://doi.org/10.1111/jnc.15464>
64. Kong D, Zhu J, Liu Q, Jiang Y, Xu L, Luo N, Zhao Z, Zhai Q, Zhang H, Zhu M (2017) Mesenchymal stem cells protect neurons against hypoxic-ischemic injury via inhibiting parthanatos, necroptosis, and apoptosis, but not autophagy. *Cell Mol Neurobiol* 37: 303–313.
<https://doi.org/10.1007/s10571-016-0370-3>
65. Harrison D, Gravells P, Thompson R, Bryant HE (2020) Poly (ADP-ribose) glycohydrolase (PARG) vs. poly (ADP-ribose) polymerase (PARP)-function in genome maintenance and relevance of inhibitors for anti-cancer therapy. *Front Mol Biosci* 7: 191.
<https://doi.org/10.3389/fmolb.2020.00191>
66. Wang H, Yu S-W, Koh DW, Lew J, Coombs C, Bowers W, Federoff HJ, Poirier GG, Dawson TM, Dawson VL (2004) Apoptosis-inducing factor substitutes for caspase executioners in NMDA-triggered excitotoxic neuronal death. *J Neurosci* 24(48): 10963–10973.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3461-04.2004>
67. Mitroshina EV, Saviuk M, Vedunova MV (2023) Necroptosis in CNS diseases: Focus on astrocytes. *Front Aging Neurosci* 14: 1016053.
<https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.1016053>

68. *Clemente-Suárez VJ, Redondo-Flórez L, Beltrán-Velasco AI, Ramos-Campo DJ, Belinchón-deMiguel P, Martínez-Guardado I, Dalamitros AA, Yáñez-Sepúlveda R, Martín-Rodríguez A, Tornero-Aguilera JF* (2023) Mitochondria and brain disease: A comprehensive review of pathological mechanisms and therapeutic opportunities. *Biomedicines* 11(9): 2488. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11092488>
69. *Akbar M, Essa MM, Daradkeh G, Abdelmegeed MA, Choi Y, Mahmood L, Song B-J* (2016) Mitochondrial dysfunction and cell death in neurodegenerative diseases through nitroxidative stress. *Brain Res* 1637: 34–55. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2016.02.016>
70. *Arrázola MS, Lira M, Véliz-Valverde F, Quiroz G, Iqbal S, Eaton SL, Lamont DJ, Huerta H, Ureta G, Bernales S* (2023) Necroptosis inhibition counteracts neurodegeneration, memory decline, and key hallmarks of aging, promoting brain rejuvenation. *Aging Cell* 22(5): e13814. <https://doi.org/10.1111/ace1.13814>
71. *Thadathil N, Nicklas EH, Mohammed S, Lewis TL, Richardson A, Deepa SS* (2021) Necroptosis increases with age in the brain and contributes to age-related neuroinflammation. *Geroscience* 43: 2345–2361. <https://doi.org/10.1007/s11357-021-00448-5>
72. *Shields DC, Haque A, Banik NL* (2020) Neuroinflammatory responses of microglia in central nervous system trauma. *J Cereb Blood Flow Metab* 40: S25–S33. <https://doi.org/10.1177/0271678X20965786>
73. *Yuan J, Amin P, Ofengeim D* (2019) Necroptosis and RIPK1-mediated neuroinflammation in CNS diseases. *Nat Rev Neurosci* 20(1): 19–33. <https://doi.org/10.1038/s41583-018-0093-1>
74. *Zhao Q, Yu X, Zhang H, Liu Y, Zhang X, Wu X, Xie Q, Li M, Ying H, Zhang H* (2017) RIPK3 mediates necroptosis during embryonic development and postnatal inflammation in Fadd-deficient mice. *Cell Rep* 19(4): 798–808. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.04.011>
75. *Royce GH, Brown-Borg HM, Deepa SS* (2019) The potential role of necroptosis in inflammaging and aging. *Geroscience* 41(6): 795–811. <https://doi.org/10.1007/s11357-019-00131-w>
76. *Anosike NL, Adejuwon JF, Emmanuel GE, Adebayo OS, Etti-Balogun H, Nathaniel JN, Omotosho OI, Aschner M, Ijomone OM* (2023) Necroptosis in the developing brain: Role in neurodevelopmental disorders. *Metab Brain Dis* 38(3): 831–837. <https://doi.org/10.1007/s11011-023-01203-9>
77. *Nixon RA* (2007) Autophagy, amyloidogenesis and Alzheimer disease. *J Cell Sci* 120(23): 4081–4091. <https://doi.org/10.1242/jcs.019265>
78. *Pierone BC, Pereira CA, Garcez ML, Kaster MP* (2020) Stress and signaling pathways regulating autophagy: From behavioral models to psychiatric disorders. *Exp Neurol* 334: 113485. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2020.113485>
79. *Belgrad J, De Pace R, Fields RD* (2020) Autophagy in myelinating glia. *J Neurosci* 40(2): 256–266. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1066-19.2019>
80. *Bai I, Keyser C, Zhang Z, Rosolia B, Hwang J-Y, Zukin RS, Yan J* (2024) Epigenetic regulation of autophagy in neuroinflammation and synaptic plasticity. *Front Immunol* 15: 1322842. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1322842>
81. *Rezin GT, Amboni G, Zugno AI, Quevedo J, Streck EL* (2009) Mitochondrial dysfunction and psychiatric disorders. *Neurochem Res* 34: 1021–1029. <https://doi.org/10.1007/s11064-008-9865-8>
82. *Ochneva A, Zorkina Y, Abramova O, Pavlova O, Ushakova V, Morozova A, Zubkov E, Pavlov K, Gurina O, Chekhonin V* (2022) Protein misfolding and aggregation in the brain: Common pathogenetic pathways in neurodegenerative and mental disorders. *Int J Mol Sci* 23(22): 14498. <https://doi.org/10.3390/ijms232214498>
83. *Gómez-Virgilio L, Silva-Lucero M-D-C, Flores-Morelos D-S, Gallardo-Nieto J, Lopez-Toledo G, Abarca-Fernandez A-M, Zacapala-Gómez A-E, Luna-Muñoz J, Montiel-Sosa F, Soto-Rojas LO* (2022) Autophagy: A key regulator of homeostasis and disease: An overview of molecular mechanisms and modulators. *Cells* 11(15): 2262. <https://doi.org/10.3390/cells11152262>
84. *Kenney DL, Benarroch EE* (2015) The autophagy-lysosomal pathway: General concepts and clinical implications. *Neurology* 85(7): 634–645. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001860>
85. *Metaxakis A, Ploumi C, Tavernarakis N* (2018) Autophagy in age-associated neurodegeneration. *Cells* 7(5): 37. <https://doi.org/10.3390/cells7050037>

86. *Liang Y* (2019) Emerging concepts and functions of autophagy as a regulator of synaptic components and plasticity. *Cells* 8(1): 34.
<https://doi.org/10.3390/cells8010034>
87. *Nikoletopoulou V, Sidiropoulou K, Kallergi E, Dalezios Y, Tavernarakis N* (2017) Modulation of autophagy by BDNF underlies synaptic plasticity. *Cell Metab* 26(1): 230–242.e5.
<https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.06.005>
88. *Wang S, Long H, Hou L, Feng B, Ma Z, Wu Y, Zeng Y, Cai J, Zhang D-W, Zhao G* (2023) The mitophagy pathway and its implications in human diseases. *Signal Transduct Target Ther* 8(1): 304.
<https://doi.org/10.1038/s41392-023-01503-7>
89. *Sidibe DK, Kulkarni VV, Dong A, Herr JB, Vogel MC, Stempel MH, Maday S* (2022) Brain-derived neurotrophic factor stimulates the retrograde pathway for axonal autophagy. *J Biol Chem* 298(12): 102673.
<https://doi.org/10.1016/j.jbc.2022.102673>
90. *Ou-Yang P, Cai Z-Y, Zhang Z-H* (2023) Molecular regulation mechanism of microglial autophagy in the pathology of Alzheimer's disease. *Aging Dis* 14(4): 1166.
<https://doi.org/10.14336/AD.2023.0106>
91. *Xu X, Sun B, Zhao C* (2023) Poly (ADP-Ribose) polymerase 1 and parthanatos in neurological diseases: From pathogenesis to therapeutic opportunities. *Neurobiol Dis* 106314.
<https://doi.org/10.1016/j.nbd.2023.106314>
92. *Min W, Cortes U, Herczeg Z, Tong W-M, Wang Z-Q* (2010) Deletion of the nuclear isoform of poly (ADP-ribose) glycohydrolase (PARG) reveals its function in DNA repair, genomic stability and tumorigenesis. *Carcinogenesis* 31(12): 2058–2065.
<https://doi.org/10.1093/carcin/bgq205>
93. *Hong S, Yi JH, Lee S, Park C-H, Ryu JH, Shin KS, Kang SJ* (2019) Defective neurogenesis and schizophrenia-like behavior in PARP-1-deficient mice. *Cell Death Dis* 10(12): 943.
<https://doi.org/10.1038/s41419-019-2174-0>
94. *Kölliker-Frers R, Udovin L, Otero-Losada M, Kobiec T, Herrera MI, Palacios J, Razzitte G, Capani F* (2021) Neuroinflammation: An integrating overview of reactive-Neuroimmune cell interactions in health and disease. *Mediat Inflamm* 2021(1): 9999146.
<https://doi.org/10.1155/2021/9999146>
95. *Craft JM, Watterson DM, Van Eldik LJ* (2005) Neuroinflammation: A potential therapeutic target. *Expert Opin Ther Targets* 9(5): 887–900.
<https://doi.org/10.1517/14728222.9.5.887>
96. *Skoblenick K, Castellano J, Rogoza R, Dyck B, Thomas N, Gabriele J, Chong V, Mishra R* (2006) Translocation of AIF in the human and rat striatum following protracted haloperidol, but not clozapine treatment. *Apoptosis* 11: 663–672.
<https://doi.org/10.1007/s10495-006-5698-6>
97. *Zhao W, Liu Y, Xu L, He Y, Cai Z, Yu J, Zhang W, Xing C, Zhuang C, Qu Z* (2022) Targeting necroptosis as a promising therapy for Alzheimer's disease. *ACS Chem Neurosci* 13(12): 1697–1713.
<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acscemneuro.2c00172>
98. *Caccamo A, Branca C, Piras IS, Ferreira E, Huentelman MJ, Liang WS, Readhead B, Dudley JT, Spangenberg EE, Green KN* (2017) Necroptosis activation in Alzheimer's disease. *Nat Neurosci* 20(9): 1236–1246.
<https://doi.org/10.1038/nn.4608>
99. *Zhang R, Song Y, Su X* (2023) Necroptosis and Alzheimer's disease: Pathogenic mechanisms and therapeutic opportunities. *J Alzheimers Dis* 94(s1): S367–S386.
<https://doi.org/10.3233/JAD-220809>
100. *Salvadores N, Moreno-Gonzalez I, Gamez N, Quiroz G, Vegas-Gomez L, Escandón M, Jimenez S, Vitorica J, Gutierrez A, Soto C* (2022) A β oligomers trigger necroptosis-mediated neurodegeneration via microglia activation in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol Commun* 10(1): 31.
<https://doi.org/10.1186/s40478-022-01332-9>
101. *Zou C, Miffittin L, Hu Z, Zhang T, Shan B, Wang H, Xing X, Zhu H, Adiconis X, Levin JZ* (2020) Reduction of mNAT1/hNAT2 contributes to cerebral endothelial necroptosis and A β accumulation in Alzheimer's disease. *Cell Rep* 33(10): 108447.
<https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.108447>
102. *Jayaraman A, Htike TT, James R, Picon C, Reynolds R* (2021) TNF-mediated neuroinflammation is linked to neuronal necroptosis in Alzheimer's disease hippocampus. *Acta Neuropathol Commun* 9: 1–21.
<https://doi.org/10.1186/s40478-021-01264-w>
103. *Guo F, Liu X, Cai H, Le W* (2018) Autophagy in neurodegenerative diseases: Pathogenesis and therapy. *Brain Pathol* 28(1): 3–13.
<https://doi.org/10.1111/bpa.12545>

104. *Tung Y-T, Wang B-J, Hu M-K, Hsu W-M, Lee H, Huang W-P, Liao Y-F* (2012) Autophagy: A double-edged sword in Alzheimer's disease. *J Biosci* 37: 157–165.
<https://doi.org/10.1007/s12038-011-9176-0>
105. *Ozcelik S, Fraser G, Castets P, Schaeffer V, Skachokova Z, Breu K, Clavaguera F, Sinnreich M, Kappos L, Goedert M* (2013) Rapamycin attenuates the progression of tau pathology in P301S tau transgenic mice. *PLoS One* 8(5): e62459.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0062459>
106. *Lee J-H, Yu WH, Kumar A, Lee S, Mohan PS, Peterhoff CM, Wolfe DM, Martinez-Vicente M, Massey AC, Sovak G* (2010) Lysosomal proteolysis and autophagy require presenilin 1 and are disrupted by Alzheimer-related PS1 mutations. *Cell* 141(7): 1146–1158.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.05.008>
107. *Moreau K, Fleming A, Imarisio S, Lopez Ramirez A, Mercer JL, Jimenez-Sanchez M, Bento CF, Puri C, Zavadzky E, Siddiqi F* (2014) PICALM modulates autophagy activity and tau accumulation. *Nat Commun* 5(1): 4998.
<https://doi.org/10.1038/ncomms5998>
108. *Martire S, Mosca L, d'Erme M* (2015) PARP-1 involvement in neurodegeneration: A focus on Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Mech Ageing Dev* 146: 53–64.
<https://doi.org/10.1016/j.mad.2015.04.001>
109. *Abeti R, Abramov AY, Duchen MR* (2011) β -amyloid activates PARP causing astrocytic metabolic failure and neuronal death. *Brain* 134(6): 1658–1672.
<https://doi.org/10.1093/brain/awr104>
110. *Kauppinen TM, Suh SW, Higashi Y, Berman AE, Escartin C, Won SJ, Wang C, Cho S-H, Gan L, Swanson RA* (2011) Poly (ADP-ribose) polymerase-1 modulates microglial responses to amyloid β . *J Neuroinflammation* 8: 1–17.
<https://doi.org/10.1186/1742-2094-8-152>
111. *Balestrino R, Schapira AH* (2020) Parkinson disease. *Eur J Neurol* 27(1): 27–42.
<https://doi.org/10.1111/ene.14108>
112. *Callizot N, Combes M, Henriques A, Poindron P* (2019) Necrosis, apoptosis, necroptosis, three modes of action of dopaminergic neuron neurotoxins. *PLoS One* 14(4): e0215277.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0215277>
113. *Oñate M, Catenaccio A, Salvadores N, Saquel C, Martinez A, Moreno-Gonzalez I, Gamez N, Soto P, Soto C, Hetz C* (2020) The necroptosis machinery mediates axonal degeneration in a model of Parkinson disease. *Cell Death Differ* 27(4): 1169–1185.
<https://doi.org/10.1038/s41418-019-0408-4>
114. *Iannielli A, Bido S, Folladori L, Segnali A, Cancellieri C, Maresca A, Massimino L, Rubio A, Morabito G, Caporali L* (2018) Pharmacological inhibition of necroptosis protects from dopaminergic neuronal cell death in Parkinson's disease models. *Cell Rep* 22(8): 2066–2079.
<https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.01.089>
115. *Lee Y, Kang HC, Lee BD, Lee Y-I, Kim YP, Shin J-H* (2014) Poly (ADP-ribose) in the pathogenesis of Parkinson's disease. *BMB reports* 47(8): 424.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4206713/>
116. *Wang H, Shimoji M, Yu SW, Dawson TM, Dawson VL* (2003) Apoptosis inducing factor and PARP-mediated injury in the MPTP mouse model of Parkinson's disease. *Ann N Y Acad Sci* 991(1): 132–139.
<https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2003.tb07471.x>
117. *Outeiro TF, Grammatopoulos TN, Altmann S, Amore A, Standaert DG, Hyman BT, Kazantsev AG* (2007) Pharmacological inhibition of PARP-1 reduces α -synuclein- and MPP⁺-induced cytotoxicity in Parkinson's disease in vitro models. *Biochem Biophys Res Commun* 357(3): 596–602.
<https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2007.03.163>
118. *Liu J, Hu H, Wu B* (2021) RIPK1 inhibitor ameliorates the MPP⁺/MPTP-induced Parkinson's disease through the ASK1/JNK signalling pathway. *Brain Res* 1757: 147310.
<https://doi.org/10.1016/j.brainres.2021.147310>
119. *Kim D-Y, Leem Y-H, Park J-S, Park J-E, Park J-M, Kang JL, Kim H-S* (2023) RIPK1 regulates microglial activation in lipopolysaccharide-induced neuroinflammation and MPTP-induced Parkinson's disease mouse models. *Cells* 12(3): 417.
<https://doi.org/10.3390/cells12030417>
120. *Motawi TM, Abdel-Nasser ZM, Shahin NN* (2020) Ameliorative effect of necrosulfonamide in a rat model of Alzheimer's disease: Targeting mixed lineage kinase domain-like protein-mediated necroptosis. *ACS Chem Neurosci* 11(20): 3386–3397.
<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acscchemneuro.0c00516>

121. *Leem Y-H, Kim D-Y, Park J-E, Kim H-S* (2023) Necrosulfonamide exerts neuroprotective effect by inhibiting necroptosis, neuroinflammation, and α -synuclein oligomerization in a subacute MPTP mouse model of Parkinson's disease. *Sci Rep* 13(1): 8783.
<https://doi.org/10.1038/s41598-023-35975-y>
122. *Graff S, Petkovic S* (2019) Parkinson's disease: How do highly toxic α -Synuclein/PAR aggregates mediate neuronal cell death? *Mov Disord* 34(5): 683.
<https://doi.org/10.1002/mds.27688>
123. *Adamczyk A, Kaźmierczak A* (2009) Alpha-synuclein inhibits poly (ADP-ribose) polymerase-1 (PARP-1) activity via NO-dependent pathway. *Folia Neuropathol* 47(3): 247–251.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19813144/>
124. *Kam T-I, Mao X, Park H, Chou S-C, Karuppagounder SS, Umanah GE, Yun SP, Brahmachari S, Panicker N, Chen R* (2018) Poly (ADP-ribose) drives pathologic α -synuclein neurodegeneration in Parkinson's disease. *Science* 362(6414): eaat8407.
<https://doi.org/10.1126/science.aat8407>
125. *Li Y-Y, Qin Z-H, Sheng R* (2024) The multiple roles of autophagy in neural function and diseases. *Neurosci Bull* 40(3): 363–382.
<https://doi.org/10.1007/s12264-023-01120-y>
126. *Tripathi MK, Rajput C, Mishra S, Rasheed MSU, Singh MP* (2019) Malfunctioning of chaperone-mediated autophagy in Parkinson's disease: Feats, Constraints, and Flaws of modulators. *Neurotox Res* 35: 260–270.
<https://doi.org/10.1007/s12640-018-9917-z>
127. *Lu J, Wu M, Yue Z* (2020) Autophagy and Parkinson's disease. *Autophagy: Biol Dis Clin Sci*: 21–51.
https://doi.org/10.1007/978-981-15-4272-5_2
128. *Paykel ES* (2008) Basic concepts of depression. *Dialogues Clin Neurosci* 10(3): 279–289.
<https://doi.org/10.31887/DCNS.2008.10.3/espaykel>
129. *Zeb S, Ye H, Liu Y, Du H-P, Guo Y, Zhu Y-M, Ni Y, Zhang H-L, Xu Y* (2023) Necroptotic kinases are involved in the reduction of depression-induced astrocytes and fluoxetine's inhibitory effects on necroptotic kinases. *Front Pharmacol* 13: 1060954.
<https://doi.org/10.3389/fphar.2022.1060954>
130. *Xu X, Yan Y, Yang Z, Zhang T* (2024) Down-regulation of RIPK3 prevents depression-like behaviors by restoring the synaptic plasticity and suppressing neuronal loss. *J Affect Disord* 365: 213–221.
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2024.08.088>
131. *Gong Q, Ali T, Hu Y, Gao R, Mou S, Luo Y, Yang C, Li A, Li T, Hao LL* (2024) RIPK1 inhibition mitigates neuroinflammation and rescues depressive-like behaviors in a mouse model of LPS-induced depression. *Cell Commun Signal* 22(1): 427.
<https://doi.org/10.1186/s12964-024-01796-3>
132. *Duan Y-W, Chen S-X, Li Q-Y, Zang Y* (2022) Neuroimmune mechanisms underlying neuropathic pain: The potential role of TNF- α -necroptosis pathway. *Int J Mol Sci* 23(13): 7191.
<https://doi.org/10.3390/ijms23137191>
133. *Sun Y, Chen X, Ou Z, Wang Y, Chen W, Zhao T, Liu C, Chen Y* (2022) Dysmyelination by oligodendrocyte-specific ablation of *Ninj2* contributes to depressive-like behaviors. *Adv Sci* 9(3): 2103065.
<https://doi.org/10.1002/advs.202103065>
134. *Jia J, Le W* (2015) Molecular network of neuronal autophagy in the pathophysiology and treatment of depression. *Neurosci Bull* 31: 427–434.
<https://doi.org/10.1007/s12264-015-1548-2>
135. *Gassen NC, Rein T* (2019) Is there a role of autophagy in depression and antidepressant action? *Front Psychiatry* 10: 337.
<https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00337>
136. *Shu X, Sun Y, Sun X, Zhou Y, Bian Y, Shu Z, Ding J, Lu M, Hu G* (2019) The effect of fluoxetine on astrocyte autophagy flux and injured mitochondria clearance in a mouse model of depression. *Cell Death Dis* 10(8): 577.
<https://doi.org/10.1038/s41419-019-1813-9>
137. *Gan H, Ma Q, Hao W, Yang N, Chen Z-S, Deng L, Chen J* (2024) Targeting autophagy to counteract neuroinflammation: A novel antidepressant strategy. *Pharmacol Res*: 107112.
<https://doi.org/10.1016/j.phrs.2024.107112>
138. *Hoseth EZ, Ueland T, Dieset I, Birnbaum R, Shin JH, Kleinman JE, Hyde TM, Mørch RH, Hope S, Lekva T* (2017) A study of TNF pathway activation in schizophrenia and bipolar disorder in plasma and brain tissue. *Schizophr Bull* 43(4): 881–890.
<https://doi.org/10.1093/schbul/sbw183>
139. *Shan B, Pan H, Najafov A, Yuan J* (2018) Necroptosis in development and diseases. *Genes Dev* 32(5-6): 327–340.
<https://genesdev.cshlp.org/content/32/5-6/327.short>

140. *Cui F, Gu S, Gu Y, Yin J, Fang C, Liu L* (2021) Alteration in the mRNA expression profile of the autophagy-related mTOR pathway in schizophrenia patients treated with olanzapine. *BMC psychiatry* 21: 1–9.
<https://doi.org/10.1186/s12888-021-03394-w>
141. *Schneider JL, Miller AM, Woerner ME* (2016) Autophagy and schizophrenia: a closer look at how dysregulation of neuronal cell homeostasis influences the pathogenesis of schizophrenia. *EJBM* 31(1–2): 34.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5321090/>
142. *Tan Y, Zhu J, Hashimoto K* (2024) Autophagy-related gene model as a novel risk factor for schizophrenia. *Transl Psychiatry* 14(1): 94.
<https://doi.org/10.1038/s41398-024-02767-5>
143. *Bernstein H-G, Keilhoff G, Dobrowolny H, Steiner J* (2020) Enhanced mitochondrial autophagy (mitophagy) in oligodendrocytes might play a role in white matter pathology in schizophrenia. *Med Hypotheses* 134: 109443.
<https://doi.org/10.1016/j.mehy.2019.109443>
144. *Vucicevic L, Misirkic-Marjanovic M, Paunovic V, Kravic-Stevovic T, Martinovic T, Ciric D, Maric N, Petricevic S, Harhaji-Trajkovic L, Bumbasirevic V* (2014) Autophagy inhibition uncovers the neurotoxic action of the antipsychotic drug olanzapine. *Autophagy* 10(12): 2362–2378.
<https://doi.org/10.4161/15548627.2014.984270>
145. *Park H, Kam T-I, Dawson TM, Dawson VL* (2020) Poly (ADP-ribose)(PAR)-dependent cell death in neurodegenerative diseases. *Int Rev Cell Mol Biol* 353: 1–29.
<https://doi.org/10.1016/bs.ircmb.2019.12.009>
146. *Balusu S, De Strooper B* (2024) The necroptosis cell death pathway drives neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol* 147(1): 96.
<https://doi.org/10.1007/s00401-024-02747-5>
147. *Li R, Yang L, Lindholm K, Konishi Y, Yue X, Hampel H, Zhang D, Shen Y* (2004) Tumor necrosis factor death receptor signaling cascade is required for amyloid- β protein-induced neuron death. *J Neurosci* 24(7): 1760–1771.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4580-03.2004>
148. *Dhuriya YK, Sharma D* (2018) Necroptosis: A regulated inflammatory mode of cell death. *J Neuroinflammation* 15: 1–9.
<https://doi.org/10.1186/s12974-018-1235-0>
149. *Chen X-Y, Dai Y-H, Wan X-X, Hu X-M, Zhao W-J, Ban X-X, Wan H, Huang K, Zhang Q, Xiong K* (2022) ZBP1-mediated necroptosis: mechanisms and therapeutic implications. *Molecules* 28(1): 52.
<https://doi.org/10.3390/molecules28010052>
150. *Dai W, Jiang L* (2019) Dysregulated mitochondrial dynamics and metabolism in obesity, diabetes, and cancer. *Front Endocrinol* 10: 570.
<https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00570>
151. *Araki T, Milbrandt J* (2000) Ninjurin2, a novel homophilic adhesion molecule, is expressed in mature sensory and enteric neurons and promotes neurite outgrowth. *J Neurosci* 20(1): 187–195.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.20-01-00187.2000>
152. *Bonam SR, Ruff M, Muller S* (2019) HSPA8/HSC70 in immune disorders: A molecular rheostat that adjusts chaperone-mediated autophagy substrates. *Cells* 8(8): 849.
<https://doi.org/10.3390/cells8080849>
153. *Kaushik S, Cuervo AM* (2018) The coming of age of chaperone-mediated autophagy. *Nat Rev Mol Cell Biol* 19(6): 365–381.
<https://doi.org/10.1038/s41580-018-0001-6>
154. *Dai L, Liu M, Ke W, Chen L, Fang X, Zhang Z* (2024) Lysosomal dysfunction in α -synuclein pathology: Molecular mechanisms and therapeutic strategies. *Cell Mol Life Sci* 81(1): 382.
<https://doi.org/10.1007/s00018-024-05419-5>
155. *Hale AN, Ledbetter DJ, Gawriluk TR, Rucker I, Edmund B* (2013) Autophagy: Regulation and role in development. *Autophagy* 9(7): 951–972.
<https://doi.org/10.4161/auto.24273>
156. *Xu W, Tan L, Yu J-T* (2015) The role of PICALM in Alzheimer's disease. *Mol Neurobiol* 52(1): 399–413.
<https://doi.org/10.1007/s12035-014-8878-3>
157. *Zhu C, Herbst S, Lewis PA* (2023) Leucine-rich repeat kinase 2 at a glance. *J Cell Sci* 136(17): jcs259724.
<https://doi.org/10.1242/jcs.259724>
158. *Recuero S, Delgado-Bermúdez A, Mateo-Otero Y, Garcia-Bonavila E, Lllanvera M, Yeste M* (2021) Parkinson disease protein 7 (PARK7) is related to the ability of mammalian sperm to undergo in vitro capacitation. *Int J Mol Sci* 22(19): 10804.
<https://doi.org/10.3390/ijms221910804>

159. *Murata MM, Kong X, Moncada E, Chen Y, Imamura H, Wang P, Berns MW, Yokomori K, Digman MA* (2019) NAD⁺ consumption by PARP1 in response to DNA damage triggers metabolic shift critical for damaged cell survival. *Mol Biol Cell* 30(20): 2584–2597.
<https://doi.org/10.1091/mbc.E18-10-0650>
160. *Batnan E, Wang R, Wen J, Ke Y, Li X, Bohio AA, Zeng X, Huo H, Han L, Boldogh I* (2015) 17-beta estradiol inhibits oxidative stress-induced accumulation of AIF into nucleolus and PARP1-dependent cell death via estrogen receptor alpha. *Toxicol Lett* 232(1): 1–9.
<https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2014.09.024>
161. *Wang Y, Dawson VL, Dawson TM* (2009) Poly (ADP-ribose) signals to mitochondrial AIF: A key event in parthanatos. *Exp Neurol* 218(2): 193–202.
<https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2009.03.020>
162. *Moujalled D, Strasser A, Liddell JR* (2021) Molecular mechanisms of cell death in neurological diseases. *Cell Death Differ* 28(7): 2029–2044.
<https://doi.org/10.1038/s41418-021-00814-y>
163. *Dawson TM, Golde TE, Lagier-Tourenne C* (2018) Animal models of neurodegenerative diseases. *Nat Neurosci* 21(10): 1370–1379.
<https://doi.org/10.1038/s41593-018-0236-8>
164. *Albanese S, Greco A, Auletta L, Mancini M* (2018) Mouse models of neurodegenerative disease: Preclinical imaging and neurovascular component. *Brain Imaging Behav* 12(4): 1160–1196.
<https://doi.org/10.1007/s11682-017-9770-3>
165. *Semple BD, Blomgren K, Gimlin K, Ferriero DM, Noble-Haeusslein LJ* (2013) Brain development in rodents and humans: Identifying benchmarks of maturation and vulnerability to injury across species. *Prog Neurobiol* 106: 1–16.
<https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2013.04.001>
166. *Italia M, Forastieri C, Longaretti A, Battaglioli E, Rusconi F* (2020) Rationale, relevance, and limits of stress-induced psychopathology in rodents as models for psychiatry research: An introductory overview. *Int J Mol Sci* 21(20): 7455.
<https://doi.org/10.3390/ijms21207455>
167. *Selvarani R, Van Michelle Nguyen H, Thadathil N, Wolf RF, Freeman WM, Wiley CD, Deepa SS, Richardson A* (2023) Characterization of novel mouse models to study the role of necroptosis in aging and age-related diseases. *GeroScience* 45(6): 3241–3256.
<https://doi.org/10.1007/s11357-023-00955-7>
168. *Su Z, Yang Z, Xu Y, Chen Y, Yu Q* (2015) Apoptosis, autophagy, necroptosis, and cancer metastasis. *Mol Cancer* 14: 1–14.
<https://doi.org/10.1186/s12943-015-0321-5>
169. *Yue Z, Holstein GR, Chait BT, Wang QJ* (2009) Using genetic mouse models to study the biology and pathology of autophagy in the central nervous system. *Methods Enzymol* 453: 159–180.
[https://doi.org/10.1016/S0076-6879\(08\)04008-1](https://doi.org/10.1016/S0076-6879(08)04008-1)
170. *Wang Y-Q, Wang L, Zhang M-Y, Wang T, Bao H-J, Liu W-L, Dai D-K, Zhang L, Chang P, Dong W-W* (2012) Necrostatin-1 suppresses autophagy and apoptosis in mice traumatic brain injury model. *Neurochem Res* 37: 1849–1858.
<https://doi.org/10.1007/s11064-012-0791-4>
171. *Sun Y, Islam S, Michikawa M, Zou K* (2024) Presenilin: A Multi-Functional Molecule in the Pathogenesis of Alzheimer's Disease and Other Neurodegenerative Diseases. *Int J Mol Sci* 25(3): 1757.
<https://doi.org/10.3390/ijms25031757>
172. *Wahl D, Coogan SC, Solon-Biet SM, De Cabo R, Haran JB, Raubenheimer D, Cogger VC, Mattson MP, Simpson SJ, Le Couteur DG* (2017) Cognitive and behavioral evaluation of nutritional interventions in rodent models of brain aging and dementia. *Clin Interv Aging* 12: 1419–1428.
<https://doi.org/10.2147/CIA.S145247>
173. *Keller PJ* (2013) In vivo imaging of zebrafish embryogenesis. *Methods* 62(3): 268–278.
<https://doi.org/10.1016/j.ymeth.2013.03.015>
174. *Jontes JD, Emond MR* (2012) Fluorescence imaging of transgenic zebrafish embryos. *Cold Spring Harb Protoc* prot069245.
<https://doi.org/10.1101/pdb.top069237>
175. *Kaizuka T, Morishita H, Hama Y, Tsukamoto S, Matsui T, Toyota Y, Kodama A, Ishihara T, Mizushima T, Mizushima N* (2016) An autophagic flux probe that releases an internal control. *Mol Cell* 64(4): 835–849.
<https://doi.org/10.1016/j.molcel.2016.09.037>
176. *Cui J, Sim TH-F, Gong Z, Shen H-M* (2012) Generation of transgenic zebrafish with liver-specific expression of EGFP-Lc3: A new in vivo model for investigation of liver autophagy. *Biochem Biophys Res Commun* 422(2): 268–273.
<https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2012.04.145>

177. *Shkarina K, Hasel de Carvalho E, Santos JC, Ramos S, Leptin M, Broz P* (2022) Optogenetic activators of apoptosis, necroptosis, and pyroptosis. *J Cell Biol* 221(6): e202109038. <https://doi.org/10.1083/jcb.202109038>
178. *Eimon PM* (2014) Studying apoptosis in the zebrafish. *Methods Enzymol* 545: 395–431. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-417158-9.00016-9>
179. *Burggren W, Abramova R, Bautista NM, Fritsche Danielson R, Dubansky B, Gupta A, Hansson K, Iyer N, Jagadeeswaran P, Jennbacken K* (2024) A larval zebrafish model of cardiac physiological recovery following cardiac arrest and myocardial hypoxic damage. *Biol Open* 13(9): bio.060230. <https://doi.org/10.1242/bio.060230>
180. *Zeng C-W, Sheu J-C, Tsai H-J* (2020) The neuronal regeneration of adult zebrafish after spinal cord injury is enhanced by transplanting optimized number of neural progenitor cells. *Cell Transplant* 29: 0963689720903679. <https://doi.org/10.1177/0963689720903679>
181. *Hu X-M, Li Z-X, Lin R-H, Shan J-Q, Yu Q-W, Wang R-X, Liao L-S, Yan W-T, Wang Z, Shang L* (2021) Guidelines for regulated cell death assays: A systematic summary, a categorical comparison, a prospective. *Front Cell Dev Biol* 9: 634690. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.634690>
182. *Kist M, Vucic D* (2021) Cell death pathways: Intricate connections and disease implications. *EMBO J* 40(5): e106700. <https://doi.org/10.15252/embj.2020106700>
183. *Stoica BA, Faden AI* (2010) Programmed neuronal cell death mechanisms in CNS injury. *Acute Neuronal Injury*: 169–200. https://doi.org/10.1007/978-0-387-73226-8_12
184. *Martin LJ* (2001) Neuronal cell death in nervous system development, disease, and injury. *Int J Mol Med* 7(5): 455–478. <https://doi.org/10.3892/ijmm.7.5.455>
185. *Button RW, Luo S, Rubinsztein DC* (2015) Autophagic activity in neuronal cell death. *Neurosci Bull* 31: 382–394. <https://doi.org/10.1007/s12264-015-1528-y>
186. *Aggarwal S, Mannam P, Zhang J* (2016) Differential regulation of autophagy and mitophagy in pulmonary diseases. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 311(2): L433–L452. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00128.2016>
187. *Chen SH, Oyarzabal EA, Sung YF, Chu CH, Wang Q, Chen SL, Lu RB, Hong JS* (2015) Microglial regulation of immunological and neuroprotective functions of astroglia. *Glia* 63(1): 118–131. <https://doi.org/10.1002/glia.22738>
188. *Kotova M, Apukhtin K, Nikitin S, Kalueff A* (2024) Revisiting Functional Heterogeneity of Microglia and Astroglia. *J Evol Biochem Physiol* 60(6): 2172–2190. <https://doi.org/10.1134/S0022093024060036>
189. *Alam Q, Zubair Alam M, Mushtaq G, A Damanhouri G, Rasool M, Amjad Kamal M, Haque A* (2016) Inflammatory process in Alzheimer's and Parkinson's diseases: central role of cytokines. *Curr Pharm Des* 22(5): 541–548. <https://doi.org/10.2174/1381612822666151125000300>
190. *Kumar V* (2019) Toll-like receptors in the pathogenesis of neuroinflammation. *J Neuroimmunol* 332: 16–30. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2019.03.012>
191. *Scarpitta A, Hacker UT, Bining H, Boyer O, Adriouch S* (2021) Pyroptotic and necroptotic cell death in the tumor microenvironment and their potential to stimulate anti-tumor immune responses. *Front Oncol* 11: 731598. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.731598>
192. *Liu L, Li J, Ke Y, Zeng X, Gao J, Ba X, Wang R* (2022) The key players of parthanatos: opportunities for targeting multiple levels in the therapy of parthanatos-based pathogenesis. *Cell Mol Life Sci* 79: 1–15. <https://doi.org/10.1007/s00018-021-04109-w>
193. *Glass CK, Saijo K, Winner B, Marchetto MC, Gage FH* (2010) Mechanisms underlying inflammation in neurodegeneration. *Cell* 140(6): 918–934. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.02.016>
194. *Kempuraj D, Thangavel R, Selvakumar GP, Zaheer S, Ahmed ME, Raikwar SP, Zahoor H, Saeed D, Natteru PA, Iyer S* (2017) Brain and peripheral atypical inflammatory mediators potentiate neuroinflammation and neurodegeneration. *Front Cell Neurosci* 11: 216. <https://doi.org/10.3389/fncel.2017.00216>
195. *Murta V, Farias MI, Pitossi FJ, Ferrari CC* (2015) Chronic systemic IL-1 β exacerbates central neuroinflammation independently of the blood–brain barrier integrity. *J Neuroimmunol* 278: 30–43. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2014.11.023>

196. *Ek M, Engblom D, Saha S, Blomqvist A, Jakobsson P-J, Ericsson-Dahlstrand A* (2001) Pathway across the blood–brain barrier. *Nature* 410(6827): 430–431.
<https://doi.org/10.1038/35068632>
197. *Fedele M, Gualillo O, Vecchione A* (2011) Animal models of human pathology. *J Biomed Biotech* 2011.
<https://doi.org/10.1155/2011/764618>
198. *Yan L, Shi J, Zhu J* (2024) Cellular and molecular events in colorectal cancer: Biological mechanisms, cell death pathways, drug resistance and signalling network interactions. *Discover Oncol* 15(1): 294.
<https://doi.org/10.1007/s12672-024-01163-1>
199. *Santagostino SF, Assenmacher C-A, Tarrant JC, Adedeji AO, Radaelli E* (2021) Mechanisms of regulated cell death: current perspectives. *Vet Pathol* 58(4): 596–623.
<https://doi.org/10.1177/03009858211005537>
200. *Radogna F, Dicato M, Diederich M* (2015) Cancer-type-specific crosstalk between autophagy, necroptosis and apoptosis as a pharmacological target. *Biochem Pharmacol* 94(1): 1–11.
<https://doi.org/10.1016/j.bcp.2014.12.018>
201. *Nikoletopoulou V, Markaki M, Palikaras K, Tavernarakis N* (2013) Crosstalk between apoptosis, necrosis and autophagy. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res* 1833(12): 3448–3459.
<https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2013.06.001>
202. *Jain V, Singh MP, Amaravadi RK* (2023) Recent advances in targeting autophagy in cancer. *Trends Pharmacol Sci* 44(5): 290–302.
<https://doi.org/10.1016/j.tips.2023.02.003>
203. *Kovacs GG* (2016) Molecular pathological classification of neurodegenerative diseases: Turning towards precision medicine. *Int J Mol Sci* 17(2): 189.
<https://doi.org/10.3390/ijms17020189>
204. *Wamsley B, Geschwind DH* (2020) Functional genomics links genetic origins to pathophysiology in neurodegenerative and neuropsychiatric disease. *Curr Opin Genet Dev* 65: 117–125.
<https://doi.org/10.1016/j.gde.2020.05.032>
205. *Ye K, Chen Z, Xu Y* (2023) The double-edged functions of necroptosis. *Cell Death Dis* 14(2): 163.
<https://doi.org/10.1038/s41419-023-05691-6>
206. *Khoury MK, Gupta K, Franco SR, Liu B* (2020) Necroptosis in the pathophysiology of disease. *Am J Pathol* 190(2): 272–285.
<https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2019.10.012>
207. *Xu B, Fang J, Wang J, Jin X, Liu S, Song K, Wang P, Liu J, Liu S* (2023) Inhibition of autophagy and RIP1/RIP3/MLKL-mediated necroptosis by edaravone attenuates blood spinal cord barrier disruption following spinal cord injury. *Biomed Pharmacother* 165: 115165.
<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.115165>
208. *Degterev A, O’fengeim D, Yuan J* (2019) Targeting RIPK1 for the treatment of human diseases. *Proc Natl Acad Sci USA* 116(20): 9714–9722.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1901179116>
209. *Mishra J, Bhatti GK, Sehwat A, Singh C, Singh A, Reddy AP, Reddy PH, Bhatti JS* (2022) Modulating autophagy and mitophagy as a promising therapeutic approach in neurodegenerative disorders. *Life Sci* 311: 121153.
<https://doi.org/10.1016/j.lfs.2022.121153>
210. *He S, Huang S, Shen Z* (2016) Biomarkers for the detection of necroptosis. *Cell Mol Life Sci* 73: 2177–2181.
<https://doi.org/10.1007/s00018-016-2192-3>
211. *Chiou S, Al-Ani AH, Pan Y, Patel KM, Kong IY, Whitehead LW, Light A, Young SN, Barrios M, Sargeant C* (2024) An immunohistochemical atlas of necroptotic pathway expression. *EMBO Mol Med*: 1–33.
<https://doi.org/10.1038/s44321-024-00074-6>
212. *Sepand MR, Ranjbar S, Kempson IM, Akbariani M, Muganda WCA, Müller M, Ghahremani MH, Raoufi M* (2020) Targeting non-apoptotic cell death in cancer treatment by nanomaterials: recent advances and future outlook. *Nanomedicine* 29: 102243.
<https://doi.org/10.1016/j.nano.2020.102243>
213. *Lin YX, Wang Y, Wang H* (2017) Recent advances in nanotechnology for autophagy detection. *Small* 13(33): 1700996.
<https://doi.org/10.1002/sml.201700996>
214. *Tweddie-Cullen RY, Reck JM, Mansuy IM* (2009) Comprehensive mapping of post-translational modifications on synaptic, nuclear, and histone proteins in the adult mouse brain. *J Proteome Res* 8(11): 4966–4982.
<https://doi.org/10.1021/pr9003739>

215. *Ramazi S, Allahverdi A, Zahiri J* (2020) Evaluation of post-translational modifications in histone proteins: A review on histone modification defects in developmental and neurological disorders. *J Biosci* 45(1): 135.
<https://doi.org/10.1007/s12038-020-00099-2>
216. *Virág L, Robaszkiewicz A, Rodriguez-Vargas JM, Oliver FJ* (2013) Poly (ADP-ribose) signaling in cell death. *Mol Asp Med* 34(6): 1153–1167.
<https://doi.org/10.1016/j.mam.2013.01.007>
217. *Bray SJ* (2006) Notch signalling: A simple pathway becomes complex. *Nat Rev Mol Cell Biol* 7(9): 678–689.
<https://doi.org/10.1038/nrm2009>
218. *Lorzadeh S, Kohan L, Ghavami S, Azarpira N* (2021) Autophagy and the Wnt signaling pathway: A focus on Wnt/ β -catenin signaling. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res* 1868(3): 118926.
<https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2020.118926>

Necroptosis, Autophagy and Parthanatos in the Pathogenesis of Brain Diseases

**N. I. Golushko^{a, b, *}, D. D. Martynov^{a, b, *}, A. S. Lebedev^{a, b, c, *}, N. P. Ilyin^{a, b,}
D. S. Galstyan^{a, b,} and A. V. Kalueff^{a, b, c, **}**

^a*Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia*

^b*Institute of Translational Biomedicine, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia*

^c*Neurobiology Department, Research Center for Genetics and Life Sciences, Sirius University of Science and Technology, Sirius Federal Territory, Russia*

**the authors contributed equally*

***e-mail: avkalueff@gmail.com*

Necroptosis, autophagy and parthanatos are three interrelated mechanisms of programmed cell death that exert a significant impact on the health and pathology of the central nervous system. They participate in maintaining cellular homeostasis by eliminating damaged or nonfunctional cells, as well as in shaping the neuroinflammatory response. Dysregulation of these processes is associated with a range of neurological and psychiatric disorders – from neurodegeneration in Alzheimer’s and Parkinson’s diseases to depressive and schizophrenic conditions. This paper summarizes clinical and preclinical data describing the roles of necroptosis, autophagy and parthanatos in the pathogenesis of brain diseases. It also discusses experimental models that enable the study of these forms of cell death and the testing of new therapeutic approaches. A thorough understanding of the molecular mechanisms underlying these processes opens up opportunities for the development of drugs capable of simultaneously modulating multiple signaling pathways, thereby improving the prevention, diagnosis, and treatment of central nervous system disorders.

Keywords: necroptosis, autophagy, parthanatos, programmed cell death, neuroinflammation, neurodegeneration, psychiatric disorders, neuroprotection, experimental models