

Autophagy: An Overview of Molecular Mechanisms and Its Therapeutic Implications for Health and Disease

Hourolein Arab¹,
 Mohammad Reza Mofid²,
 Mahboube Rahmati³,
 Elahe Gharehkhani³,
 Armin Mokhtariye¹,
 Mohammad Shokrzadeh^{4,5}

¹ PhD Candidate of Clinical Biochemistry, Department of Clinical Biochemistry, School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

² Professor of Clinical Biochemistry, Department of Clinical Biochemistry, School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

³ PhD Candidate of Toxicology, Department of Toxicology and Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁴ Professor of Pharmacology and Toxicology, Department of Toxicology and Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁵ Pharmaceutical Sciences Research Center, Hemoglobinopathy Institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received June 9, 2024; Accepted October 24, 2024)

Abstract

Autophagy is a fundamental process in eukaryotic cells, essential for maintaining cellular homeostasis and promoting survival. This process involves the formation of a structure known as the autophagosome, which sequesters damaged cellular components such as misfolded proteins and dysfunctional organelles. These components are subsequently transported to lysosomes for degradation. Autophagy allows cells to withstand various stress conditions, including nutrient deprivation, hypoxia, and microbial infections. There are three primary types of autophagy: macroautophagy, microautophagy, and chaperone-mediated autophagy, each characterized by distinct mechanisms and features.

The autophagy process is tightly regulated by autophagy-related genes (ATG) and consists of several stages: induction, autophagosome formation, fusion with lysosomes, and cargo degradation. Dysfunctional autophagy has been implicated in the development of various diseases, including cancer, neurodegenerative disorders, metabolic diseases, and bacterial or viral infections. Recent studies have highlighted the dual role of autophagy in cancer: while it can act as a tumor suppressor in early stages, it may also support tumor cell survival in advanced stages.

In the nervous system, autophagy helps prevent the accumulation of harmful proteins and supports neuronal function. Additionally, autophagy plays a significant role in combating invasive pathogens, serving as a defensive mechanism against bacteria and viruses. Research indicates that autophagy is a promising target for developing new therapeutic strategies for a wide range of diseases. In-depth investigations into the molecular pathways regulating autophagy, particularly the mTOR and AMPK pathways, offer potential avenues for innovative treatments.

This review provides a comprehensive analysis of the mechanisms and functions of autophagy, exploring its association with various human diseases. It presents a novel perspective on the potential clinical applications of autophagy, highlighting its role in the development of therapeutic strategies and deepening our understanding of this essential cellular process.

Keywords: autophagy, disease pathogenesis, molecular machinery, regulation, therapeutic avenues

J Mazandaran Univ Med Sci 2025; 34 (240): 153-171 (Persian).

Corresponding Author: Mohammad Shokrzadeh -Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran. (E-mail: Mslamuki@gmail.com))

اتوفاژی: مروری بر مکانیسم‌های مولکولی و پتانسیل درمانی در سلامت و بیماری انسان

حورالعین عرب^۱

محمدرضا مفید^۲

محبوبه رحمتی^۳

الهه قره خانی^۳

آرمین مختاریه^۱

محمد شکرزاده^{۴و۵}

چکیده

اتوفاژی، یکی از فرآیندهای اساسی در سلول‌های یوکاریوتی است و نقشی کلیدی در حفظ هموستاز و بقای سلولی ایفا می‌کند. این فرآیند شامل تشکیل ساختاری به نام اتوفاگوزوم است که اجزای آسیب‌دیده سلولی مانند پروتئین‌ها و اندامک‌های ناکارآمد را محصور کرده و به لیزوزوم‌ها انتقال می‌دهد تا تجزیه شوند. اتوفاژی به سلول‌ها کمک می‌کند تا در شرایط استرس‌زا مانند کمبود مواد مغذی، هیپوکسی و عفونت‌های میکروبی زنده بمانند. این فرآیند به سه نوع اصلی تقسیم می‌شود: ماکرواتوفاژی، میکرواتوفاژی، و اتوفاژی وابسته به چاپرون، که هر یک ویژگی‌های خاص خود را دارند. فرآیند اتوفاژی توسط ژن‌های مرتبط با اتوفاژی (ATG) تنظیم می‌شود و مراحل هم‌چون القا، تشکیل اتوفاگوزوم، ادغام با لیزوزوم و تجزیه محموله را شامل می‌شود. اختلال در عملکرد اتوفاژی می‌تواند منجر به بروز بیماری‌های مختلفی از جمله سرطان، بیماری‌های نورودژنراتیو، اختلالات متابولیک و عفونت‌های باکتریایی و ویروسی شود. پژوهش‌های جدید نقش دوگانه اتوفاژی در سرطان را نشان می‌دهند؛ از یک سو، اتوفاژی می‌تواند به عنوان سرکوبگر تومور عمل کند و از سوی دیگر، در برخی موارد به بقای سلول‌های توموری کمک می‌کند.

هم‌چنین در سیستم عصبی، این فرآیند از تجمع پروتئین‌های مضر جلوگیری کرده و به حفظ عملکرد نورون‌ها کمک می‌کند. علاوه بر این، اتوفاژی نقش مهمی در مقابله با پاتوژن‌های مهاجم ایفا می‌کند و به عنوان یک مکانیسم دفاعی در برابر باکتری‌ها و ویروس‌ها عمل می‌کند. بررسی‌ها نشان می‌دهد که اتوفاژی یک هدف بالقوه برای توسعه استراتژی‌های درمانی در بیماری‌های مختلف است و پژوهش‌های بیش‌تر در این زمینه می‌توانند به بهبود راهکارهای درمانی و درک عمیق‌تر از این فرآیند منجر شوند.

بررسی دقیق مسیرهای مولکولی تنظیم‌کننده اتوفاژی، بویژه مسیرهای mTOR و AMPK، می‌تواند ارائه‌کننده راهکارهای درمانی جدید برای بیماری‌های مرتبط باشد. این مقاله با مرور جامع مکانیسم‌ها و نقش‌های اتوفاژی، به بررسی ارتباط آن با انواع بیماری‌های انسانی پرداخته و چشم‌اندازی نوین برای کاربردهای بالینی این فرآیند ارائه می‌دهد.

واژه‌های کلیدی: اتوفاژی، پاتوژن‌زایی، تشکیلات مولکولی، تنظیم، راه‌های درمانی

E-mail: mslamuki@gmail.com

مؤلف مسئول: محمد شکرزاده - ساری: ۱۷ کیلومتر جاده فرح‌آباد، مجتمع دانشگاهی پیامبر اعظم، دانشکده داروسازی

۱. دانشجوی دکتری تخصصی بیوشیمی بالینی، گروه بیوشیمی بالینی، دانشکده داروسازی و علوم دارویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲. استاد، گروه بیوشیمی بالینی، دانشکده داروسازی و علوم دارویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۳. دانشجوی دکتری تخصصی سم شناسی، گروه سم شناسی و داروسازی، دانشکده داروسازی و علوم دارویی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۴. استاد، گروه سم شناسی و داروسازی، دانشکده داروسازی و علوم دارویی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۵. مرکز تحقیقات علوم دارویی، موسسه هموگلوبینوپاتی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۳/۲۰ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۴۰۳/۶/۱۰ تاریخ تصویب: ۱۴۰۳/۸/۳

مقدمه

اتوفازی، به عنوان یک فرآیند سلولی، نقش محوری در حفظ تعادل و سلامت سلول‌ها دارد. این مکانیسم از طریق تجزیه و بازیافت اجزای آسیب‌دیده سلولی مانند پروتئین‌ها و اندامک‌های ناکارآمد، به سلول کمک می‌کند تا در شرایط تنش‌زا زنده بماند و سلامت خود را حفظ کند. تاریخچه مطالعه اتوفازی به دهه‌های ۱۹۵۰ و ۱۹۶۰ بازمی‌گردد، زمانی که دانشمندان برای نخستین بار ساختارهای دو غشایی حاوی اجزای سلولی را با استفاده از میکروسکوپ‌های الکترونی مشاهده کردند. در ادامه، کشف لیزوزوم توسط کریستین دوو (Christian de Duve) و کیت پورتر (Keith Porter) که جایزه نوبل فیزیولوژی را در سال ۱۹۷۴ به همراه داشت، پایه‌های اصلی درک این فرآیند را پی‌ریزی کرد. دوو اصطلاح یونانی "اتوفازی" را برای توصیف این پدیده ابداع کرد، اصطلاحی که از واژه‌های "اتو" به معنای خود و "فازی" به معنای خوردن تشکیل شده و به معنای "خودخواری" است (۱). با این حال، درک مکانیسم‌های پیچیده‌تر اتوفازی تا اواخر قرن بیستم و اوایل قرن بیست‌ویکم ادامه یافت. نقطه عطفی در تحقیقات اتوفازی در سال ۲۰۱۶ به وقوع پیوست، زمانی که یوشینوری اوسومی (Yoshinori Ohsumi)، زیست‌شناس ژاپنی، با استفاده از مخمرها، ژن‌های کلیدی دخیل در اتوفازی را کشف کرد و نشان داد که این فرآیند چطور به سلول‌ها در مقابله با استرس و تخریب اجزای معیوب کمک می‌کند. دستاوردهای اوسومی، که جایزه نوبل فیزیولوژی را برای وی به ارمغان آورد، به پژوهشگران اجازه داد تا به شناخت عمیق‌تری از این مکانیسم مولکولی دست یابند و کاربردهای بالقوه درمانی آن را درک کنند (۲). اتوفازی نه تنها برای بقا و هموستاز سلولی مهم است، بلکه با تنظیم دقیق خود در بسیاری از فرآیندهای فیزیولوژیکی از جمله رشد و نمو، تقویت سیستم ایمنی و تنظیم روند پیری نقش اساسی دارد. اختلال در عملکرد این مکانیسم می‌تواند به عوارض جدی در سلامتی منجر شود. به عنوان مثال،

مطالعات نشان داده‌اند که کاهش یا افزایش بیش از حد فعالیت اتوفازی می‌تواند با بیماری‌های متعددی مانند سرطان، بیماری‌های نورودژنراتیو، بیماری‌های متابولیک و عفونت‌های مزمن مرتبط باشد (۳). بنابراین، درک بهتر از مکانیسم‌های دقیق اتوفازی می‌تواند به ما کمک کند تا استراتژی‌های نوینی برای پیشگیری و درمان این بیماری‌ها ارائه دهیم. هم‌چنین، اتوفازی در بسیاری از بیماری‌های مرتبط با پیری نیز نقش دارد و به همین دلیل به عنوان هدفی مهم برای تحقیق در علوم زیستی و پزشکی نوین شناخته می‌شود. با توجه به افزایش شواهد علمی، اتوفازی به عنوان یک مکانیسم درمانی بالقوه در مرکز توجه قرار گرفته است. دستاوردهای نوین در این زمینه، پتانسیل‌هایی را برای تنظیم این فرآیند در درمان بیماری‌ها فراهم آورده است، از جمله استفاده از داروهایی که به تنظیم فعالیت اتوفازی می‌پردازند تا از رشد تومورها جلوگیری کنند یا با مهار مسیرهای خاص، بیماری‌های عصبی را کنترل نمایند. به ویژه، مسیرهای مولکولی مختلفی که اتوفازی را تنظیم می‌کنند، از جمله مسیرهای mTOR و AMPK، به عنوان اهداف درمانی مطرح شده‌اند که در تحقیقات بالینی و داروسازی نوین در حال بررسی هستند. هدف اصلی مطالعه حاضر، مرور جامع مولکول‌ها و مکانیسم‌های دخیل در اتوفازی است و در ادامه به ارتباط این فرآیند با بیماری‌های مختلف انسانی پرداخته خواهد شد. این مقاله با پرداختن به جدیدترین یافته‌ها، ابتدا مکانیسم‌های اصلی اتوفازی را به تفصیل شرح می‌دهد و سپس نقش‌های این فرآیند در سلامت و بیماری‌های انسانی را مورد بحث قرار می‌دهد. بررسی این موضوع، دیدگاه‌های نوینی را برای درک کاربردهای بالقوه اتوفازی در علم پزشکی فراهم خواهد کرد.

بحث

اتوفازی

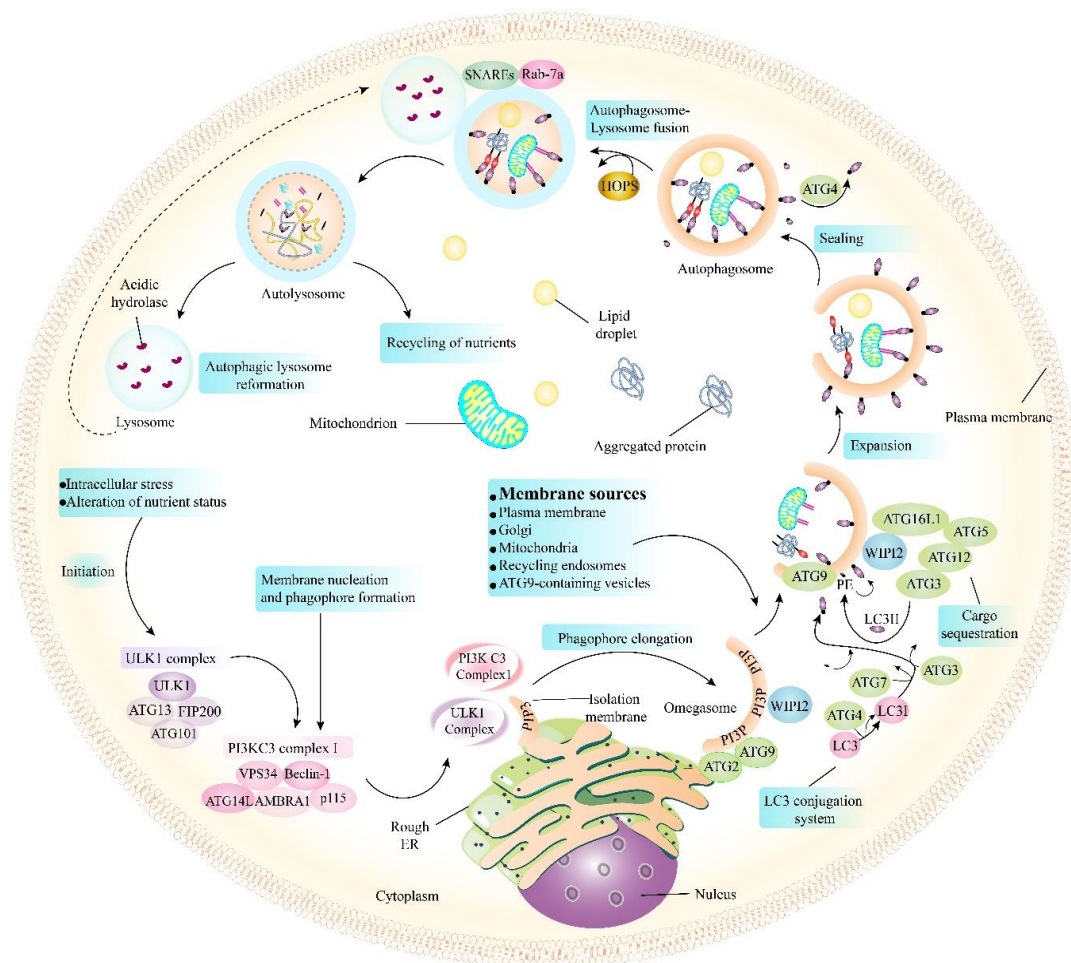
اتوفازی یک مسیر تخریب درون‌سلولی است که اجزای سیتوپلاسمی را برای حفظ هموستاز سلولی به

واسطه LAMP-2A به لیزوزوم منتقل می‌شوند و این در واقع جایی است که پروتئازهای لیزوزومی آن‌ها را تجزیه می‌کنند (۴).

مکانیزم مولکولی اتوفاژی

ماکرواتوفاژی با مشارکت ژن‌های مرتبط با اتوفاژی (ATG)، که ابتدا در مخمرها شناسایی و سپس همولوگ‌های آن‌ها در پستانداران کشف شدند، طی شش مرحله اصلی انجام می‌شود: القا و آغاز، هسته‌گذاری و گسترش فاگوفور، تشکیل اتوفاگوزوم، انتخاب محموله، بلوغ و ادغام، تخریب و بازیافت محموله و خاتمه. مطالعه دقیق این مراحل و شناسایی مولکول‌های دخیل، درک عمیق‌تری از این فرآیند فراهم می‌کند (تصویر شماره ۱) (۵).

لیزوزوم‌ها منتقل می‌کند. این فرآیند به سه نوع اصلی تقسیم می‌شود: ماکرواتوفاژی، میکرواتوفاژی و اتوفاژی وابسته به چاپرون. ماکرواتوفاژی، که به عنوان اتوفاژی کلاسیک شناخته می‌شود، اندامک‌های آسیب‌دیده یا پروتئین‌های غیرقابل استفاده را با کمک آنزیم‌های هیدرولاز تجزیه می‌کند. میکرواتوفاژی، عمدتاً در مخمرها شامل ورود مستقیم اجزای سیتوپلاسمی به لیزوزوم از طریق جوانه‌زنی غشای آن است که در نهایت این ترکیبات توسط هیدرولازهای لیزوزومی تجزیه می‌شوند. در اتوفاژی وابسته به چاپرون، پروتئین‌های آسیب‌دیده، تحت تأثیر عوامل مختلف مانند ROS، اتوفاژی را القا می‌کنند؛ هرچند مکانیسم دقیق این القا هنوز کاملاً شناخته نشده است. در این مسیر، پروتئین‌های دارای موتیف KFERQ توسط Hsp70 شناسایی شده و با



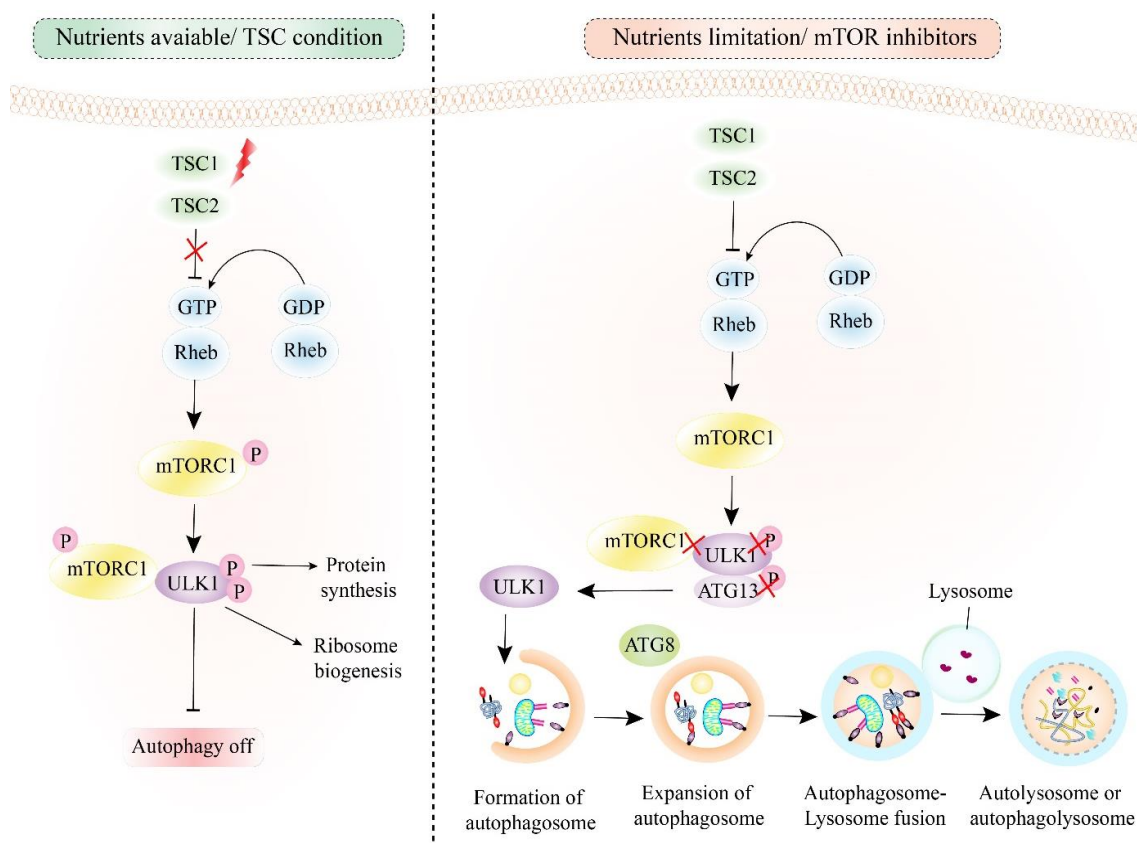
تصویر شماره ۱: مکانیسم مولکولی اتوفاژی

۱- مرحله آغازین اتوفاژی توسط سیگنال‌های فعال‌کننده‌ای که از استرس‌های مختلف سلولی مانند کمبود مواد مغذی، تجمع پروتئین‌ها، هیپوکسی، استرس اکسیداتیو و یا حضور پاتوژن‌های درون سلولی ناشی می‌شود، القا می‌گردد. این سیگنال‌ها اثر مهارکنندگی را بر روی پروتئین تنظیمی مهارکننده اتوفاژی با خاصیت سرین/ترئونین کینازی دارند که به «مولکول هدف راپامایسین در پستانداران» (mTORC1) معروف است (۶). mTORC1 خود تحت کنترل یک عامل تنظیمی بالادستی به نام کمپلکس توبروس اسکروزیس (TSC) قرار دارد که از دو جزء پروتئینی اصلی TSC1 (هامارتین) و TSC2 (توبرین) تشکیل شده است.

در حضور سیگنال‌های فعال‌کننده اتوفاژی، کمپلکس TSC از طریق فعالیت کاتالیزوری TSC2 به عنوان یک پروتئین فعال‌کننده (GAP) GTPase، باعث القای خاصیت mTORC1 در GTPase می‌شود. این فرآیند منجر به

هیدرولیز Rheb-GTP به Rheb-GDP شده که در نتیجه آن Rheb دیگر نمی‌تواند mTORC1 را فسفریله و فعال کند. در این حالت، mTORC1 غیرفعال شده و اتوفاژی القا می‌گردد. در واقع، کمپلکس TSC به عنوان یک تنظیم‌کننده منفی در سیگنال‌دهی mTORC1 عمل می‌کند و فعال شدن آن باعث مهار فعالیت mTORC1 می‌شود. به این ترتیب، mTORC1 که به شکل دفسفریله غیرفعال است و قادر به فسفریلاسیون باقی‌مانده‌های سرین در اجزای تنظیمی کمپلکس آغازکننده اتوفاژی نخواهد بود و نمی‌تواند این فرآیند را مهار کند (تصویر شماره ۲) (۶).

کمپلکس شروع اتوفاژی که به نام کمپلکس کیناز شبه UNC51 یا ULK (Unc-51-like autophagy activating kinase) شناخته می‌شود، به عنوان تنظیم‌کننده کلیدی آغاز اتوفاژی عمل کرده و از چندین جزء تشکیل شده است.



تصویر شماره ۲: نقش کمپلکس mTORC1 در تنظیم اتوفاژی

کینازهای ULK1 و ULK2: این پروتئین‌ها زیرواحدهای کاتالیزوری سرین/ترئونین کینازی در کمپلکس ULK هستند و نقش محوری در آغاز اتوفاژی دارند؛ با فسفریلاسیون مولکول‌های پایین دست خود، این فرآیند را تسهیل می‌کنند.

پروتئین FIP200: این پروتئین داربستی بزرگ، توانایی تعامل با اجزای ULK1/ULK2 و Atg13 را دارد و به مونتاژ و تثبیت کمپلکس ULK کمک می‌کند.

پروتئین Atg13: این پروتئین نیز به عنوان یک داربست در برهم‌کنش بین ULK1/ULK2 و FIP200 عمل می‌کند و در ساختار کمپلکس نقش مهمی ایفا می‌کند. پروتئین Atg101: آخرین جزء این کمپلکس، پروتئین Atg101 است. اگرچه این پروتئین به ULK1/ULK2 و Atg13 متصل می‌شود، نقش دقیق آن هنوز به طور کامل مشخص نشده، اما به نظر می‌رسد که در پایداری کمپلکس ULK نقش داشته باشد (۷).

۲- مرحله هسته‌گذاری و گسترش فاگوفورها پس از عدم فسفریلاسیون باقی‌مانده‌های سرین در ULK1/ULK2 و Atg13 و جذب کمپلکس ULK در موقعیت خاصی بر روی شبکه آندوپلاسمی آغاز می‌شود. این موقعیت به نام ساختار پیش‌اتوفاگوزومی (PAS) شناخته می‌شود و به عنوان یک ریزمحیط تخصصی عمل می‌کند که پروتئین‌های مورد نیاز برای تشکیل و گسترش فاگوفورها را سازماندهی می‌کند. فاگوفورها به عنوان ساختار پیش‌ساز اتوفاگوزوم عمل می‌کنند (۸). پس از قرارگیری کمپلکس ULK در PAS، با فسفریلاسیون دو پروتئین Beclin-1 و Ambra متعلق به کمپلکس PI3K، این کمپلکس از داینین اسکلت سلولی جدا شده و در PAS در مجاورت کمپلکس ULK مستقر می‌شود (۹، ۱۰). کمپلکس PI3K از چند زیرواحد تنظیمی دیگر تشکیل شده است که همگی در تولید PI3P همکاری می‌کنند. پروتئین VPS34 با خاصیت لیپید کینازی خود، PI3P لازم برای هسته‌گذاری و تشکیل فاگوفورها را از

فسفاتیدیل اینوزیتول تولید می‌کند. دو پروتئین VPS15 و ATG14L نیز به ترتیب در تعامل بین VPS34 و Beclin-1 و هدایت کمپلکس PI3K به سمت غشاهای اتوفاگوزومی نقش دارند (۱۱). تولید موضعی PI3P در گسترش فاگوفورها اهمیت زیادی دارد، چراکه به عنوان یک سیگنال برای جذب پروتئین آداپتور WIPI2 که حاوی دومین اتصال به PI3P است، عمل می‌کند (۱۲). در مرحله گسترش فاگوفور، پروتئین‌های شبه یوبیکوئیتینی (Ubiquitin-like proteins) از خانواده ATG8 نقش برجسته‌ای دارند. این پروتئین‌ها طی چند مرحله با فسفاتیدیل اتانول آمین کونژوگه می‌شوند. ابتدا ATG8 در شکل اولیه خود (pro-ATG8) توسط خاصیت سیستئین پروتئاز ATG4 در ناحیه C ترمینال پردازش شده و یک باقی‌مانده گلايسین آزاد می‌شود که با فسفاتیدیل اتانول آمین پیوند می‌یابد. سپس، ATG7 به عنوان آنزیمی مشابه آنزیم فعال‌کننده یوبیکوئیتین (E1)، با هیدرولیز ATP، ATG8 را با تشکیل پیوند تیواستر بین گلايسین C ترمینال و یک باقی‌مانده سیستئین فعال می‌کند. در نهایت، آنزیم ATG3 که مشابه آنزیم مزدوج‌کننده یوبیکوئیتین (E2) عمل می‌کند، با همکاری کمپلکس ATG5-ATG12-ATG16L1 که مشابه آنزیم لیگاز یوبیکوئیتین (E3) عمل می‌کند، پروتئین‌های اصلی خانواده ATG8 شامل پروتئین مرتبط با میکروتوبول ۱-A1/B-1 زنجیره سبک ۳ (LC3I) و پروتئین مرتبط با گیرنده اسید گاما آمینوبوتیریک (GABARAP) را به فسفاتیدیل اتانول آمین کونژوگه می‌کند. این پروتئین‌ها در فرم کونژوگه خود به نام LC3II و GABARAPII شناخته شده و به عنوان مارکر اصلی اتوفاژی در نظر گرفته می‌شوند (۱۳). در این مرحله، LC3II و GABARAPII که به فاگوفور لنگر زده‌اند، نه تنها به عنوان یک داربست برای اتصال اجزای غشای فاگوفور و گسترش آن عمل می‌کنند، بلکه اجزای دستگاه اتوفاژی مانند ATG9 را که دارای ناحیه تعاملی با LC3 (LIR) هستند نیز برای افزایش طول

غشای فاگوفور جذب می کنند (۱۴). در این فرآیند، غشاهای میتوکندری، گلژی و اندوزومهای باز یافتی نیز با اهدا مواد غشایی خود به طویل تر شدن فاگوفور کمک می کنند (۱۵).

۳- مرحله تحویل محموله شامل شناسایی و هدف گیری اجزای خاص سلولی برای تخریب درون اتوفاگوزومها است. تحویل محموله می تواند به صورت غیرانتخابی باشد که در آن، مواد حجیم سیتوپلاسمی درون اتوفاگوزوم غرق می شوند، یا به صورت انتخابی که طی آن، اهداف مشخصی شناسایی و برای تخریب جدا می شوند. اتوفازی انتخابی نقش بسیار مهمی در حفظ هموستاز سلولی، از بین بردن اندامکهای آسیب دیده و پاسخ به استرس های مختلف دارد (۱۶). اجزای سلولی که برای حذف در فرآیند اتوفازی انتخاب می شوند، به عنوان "کارگو" شناخته می شوند. انتخاب محموله در اتوفازی از طریق دو مکانیسم اصلی انجام می شود: اتوفازی انتخابی وابسته به گیرنده و اتوفازی غیرانتخابی.

اتوفازی انتخابی وابسته به گیرنده: گیرنده هایی نظیر OPTN، p62 و NBR1 نقش کلیدی در شناسایی محموله های خاص دارند. این گیرنده ها از طریق نواحی تعاملی LIRs به پروتئین های LC3 یا GABARAP در غشای فاگوفور متصل می شوند و اجزای هدف را برای تخریب مشخص می کنند. به عنوان مثال، p62 با شناسایی پروتئین های یوئیکوئیتینه شده و اتصال به LC3II، آن ها را به اتوفاگوزومها هدایت می کند (۱۷-۱۹).

- اتوفازی انتخابی اندامک های خاص: اتوفازی انتخابی اندامک ها فرایندی کلیدی برای حفظ هموستاز سلولی است که در آن اندامک های آسیب دیده، ناکارآمد یا اضافی با استفاده از گیرنده های اتوفازی تجزیه می شوند. این مکانیسم با حذف اندامک های معیوب، از تجمع مواد مضر و بروز استرس های سلولی جلوگیری می کند. انواع مختلفی از اتوفازی انتخابی وجود دارد

که هر کدام اندامک های خاصی را هدف قرار می دهند. میتوفازی، به طور ویژه میتوکندری های آسیب دیده را حذف می کند. پکسوفازی برای تنظیم تعداد و عملکرد پراکسی زوم ها و حذف انواع آسیب دیده آن ها عمل می کند. ریوفازی ریوزوم های غیر ضروری یا آسیب دیده را تجزیه کرده و بازیافت اجزای آن ها را ممکن می سازد. رتیکولوفازی نیز بخش های آسیب دیده یا اضافی شبکه آندوپلاسمی را تخریب می کند و کیفیت آن را حفظ می نماید. این فرایندها، از طریق مسیرهای مولکولی پیچیده و تعامل گیرنده های تخصصی با اجزای هدف، نقش حیاتی در عملکرد سلولی دارند (۳۱-۲۰).

- اتوفازی انتخابی غیراندامکی: اتوفازی انتخابی غیرارگانیلی فرایندی است که در آن اجزا یا ساختارهای سلولی غیراندامکی، مانند پاتوژن های درون سلولی، تجمعات پروتئینی و قطرات چربی، به طور هدفمند تجزیه می شوند. این مکانیسم نقش مهمی در دفاع ایمنی، حفظ کیفیت پروتئین ها و تنظیم متابولیسم انرژی ایفا می کند. بیگانه خواری با شناسایی و تخریب پاتوژن ها، ایمنی ذاتی و تطبیقی را تقویت می کند. آگرفازی (Aggrephagy) تجمعات پروتئینی را که ممکن است برای سلول سمی باشند، پاکسازی می نماید و لیوفازی با تجزیه قطرات چربی به تنظیم تعادل انرژی و متابولیسم لیپیدها کمک می کند. گیرنده های اتوفازی مانند p62 و NBR1 با شناسایی و اتصال به نشانگرهای یوئیکوئیتینه روی این محموله ها، فرایند تخریب را آغاز کرده و آن را به طور دقیق هدایت می کنند (۴۵-۳۲).

اتوفازی غیرانتخابی: این نوع اتوفازی، به صورت تصادفی محتویات سیتوپلاسمی نظیر پروتئین ها و اندامک ها را تخریب می کند. این مکانیسم، پاسخ عمومی به شرایط استرس نظیر گرسنگی است و به بقای سلول کمک می کند. برخلاف اتوفازی انتخابی که به شناسایی و تخریب خاص اجزای سلولی می پردازد، اتوفازی غیرانتخابی عمدتاً برای تخریب حجم زیادی از مواد سیتوپلاسمی

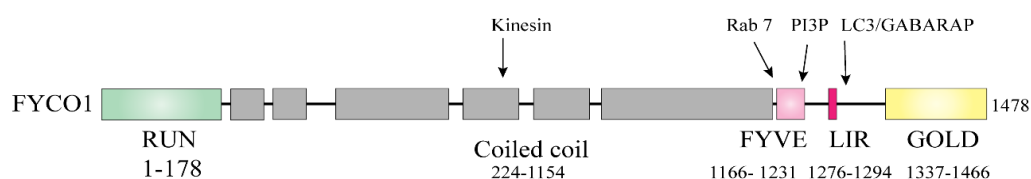
به منظور حفظ هموستاز سلولی و تأمین مواد مغذی در شرایط گرسنگی یا استرس انجام می‌گیرد (۴۶).

تفاوت بین اتوفاژی انتخابی و غیرانتخابی پیچیده است، زیرا این دو فرآیند به هم مرتبط هستند و ممکن است به صورت همزمان در سلول‌ها فعال شوند. اتوفاژی غیرانتخابی با یک پاسخ عمومی به استرس، تجزیه گسترده محتویات سیتوپلاسمی و بقای سلول را در شرایط نامطلوب تضمین می‌کند. در مقابل، اتوفاژی انتخابی با هدف‌گیری دقیق اجزای آسیب‌دیده یا غیرضروری، به تنظیم بهتر عملکرد سلولی می‌پردازد. این تعامل، پویایی اتوفاژی را به عنوان یک سازوکار تطبیقی برای پاسخ به شرایط فیزیولوژیکی و پاتولوژیک برجسته می‌کند (۱۶).

۴- بلوغ اتوفاگوزوم و اتصال آن به لیزوزوم برای تشکیل اتولیزوزوم‌ها، مرحله‌ای کلیدی در فرآیند اتوفاژی است که امکان تخریب محموله‌های محصور شده را فراهم می‌کند. در این فرآیند، اتوفاگوزوم‌ها به صورت دینامیکی به اتولیزوزوم تبدیل می‌شوند، جایی که تخریب لیزوزومی انجام می‌شود. در طول تشکیل اتوفاگوزوم، لبه‌های غشای فاگوفور با کمک پروتئین‌های LC3-II و GABARAP-II به یکدیگر نزدیک شده و یک وزیکول دوغشایی را تشکیل می‌دهند. پس از بسته شدن فاگوفور، اتوفاگوزوم تازه تشکیل یافته با بازسازی غشا و همجوشی با لیزوزوم بالغ می‌شود و توانایی تخریب محموله‌های سلولی را به دست می‌آورد (۴۷). بلوغ اتوفاگوزوم شامل تغییرات ساختاری و ترکیبی در غشای آن است که شامل پاکسازی تدریجی ATG‌ها، جذب پروتئین‌ها و لپیدهای خاص مورد نیاز برای عملکرد اتوفاژیک و

استفاده از پروتئین‌های موتوری و آداپتوری مرتبط با میکروتوبول‌های اسکلت سلولی می‌شود. این فرآیند با جدا شدن فسفاتیدیل اتانول آمین از LC3-II و GABARAP-II توسط ATG4 آغاز می‌شود. سپس یک پروتئین کوچک GTPase به نام RAB7A از طریق مکانیسمی نامشخص به غشای اتوفاگوزوم و در کنار LC3، GABARAP و PI3P می‌پیوندد (۴۸). هم‌چنین پروتئین‌های 17 Syntaxin و SNAP29 از خانواده SNARE بر سطح غشای اتوفاگوزوم قرار می‌گیرند (۴۹). در ادامه، اتوفاگوزوم برای انتقال به محیط سلولی از طریق میکروتوبول‌ها، به پروتئین موتوری کاینزین متصل می‌شود. این اتصال توسط پروتئین آداپتور FYCO1 انجام می‌گیرد که دامنه‌های متعددی برای اتصال به مولکول‌هایی مانند کاینزین، RAB7A، PI3P، LC3 و GABARAP دارد (تصویر شماره ۳) (۵۰، ۵۱).

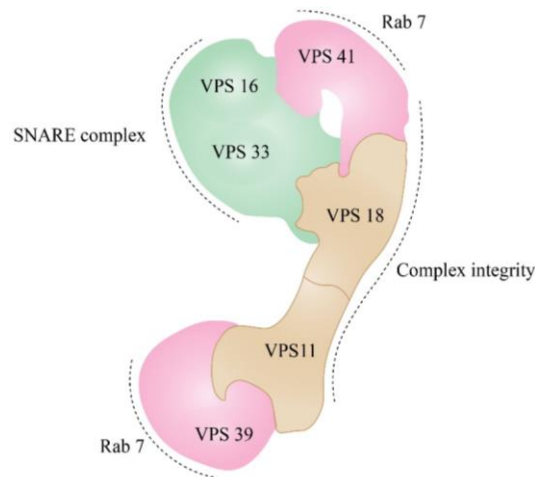
لیزوزوم نیز با کمک پروتئین VAMP8 و آداپتورهایی نظیر BIRC، FYCO1، PLEKHM1 و SKIP به کاینزین متصل شده و به سمت اتوفاگوزوم حرکت می‌کند (۵۲). برای همجوشی نهایی اتوفاگوزوم و لیزوزوم، کمپلکس هپس فعال می‌شود. این کمپلکس که شامل شش زیرواحد است، پیوند غشاها را تسهیل و تثبیت می‌کند. در این فرآیند، زیرواحدهای VPS33 و VPS16 در بخش سر کمپلکس با SNARE تعامل دارند و به VPS41 متصل می‌شوند. VPS41 و VPS39، که نواحی تعاملی با RAB7A دارند، به ترتیب به غشای اتوفاگوزوم و لیزوزوم متصل می‌شوند. زیرواحدهای VPS11 و VPS18 نیز ارتباط میان بخش‌های سر و دم کمپلکس را برقرار می‌کنند و ساختار آن را تثبیت می‌کنند (تصویر شماره ۴) (۵۳).



تصویر شماره ۳: دومین‌های پروتئین FYCO1

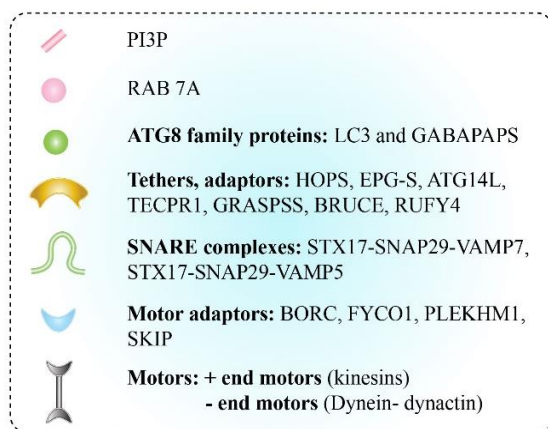
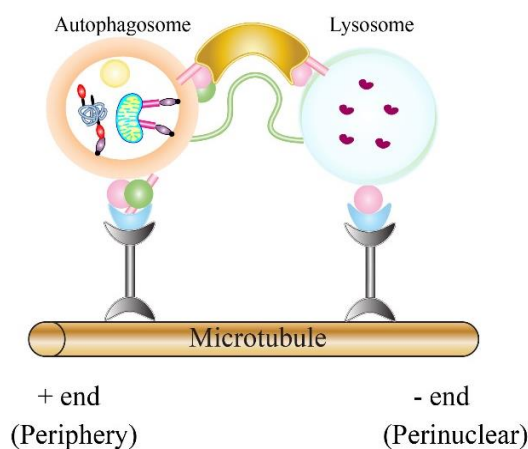
متصل می‌شوند و VPS33 به سینتاکسین متصل می‌شود. در مرحله دوم که مرحله ادغام غشاهای لیزوزوم و اتوفاگوزوم است، RAB7A و پروتئین‌های SNARE موجود در هر دو غشا، از ناحیه انتهای آمینی خود با یکدیگر تعامل برقرار کرده و با تشکیل کمپلکس SNARE، سبب نزدیک‌تر شدن و ادغام غشاهای لیزوزوم و اتوفاگوزوم می‌شوند. در نتیجه، دو لایه فسفولیپیدی غشاها با یکدیگر ترکیب شده و اتولیزوزوم تشکیل می‌شود که محموله اتوفاژیک را در بر دارد (تصویر شماره ۵) (۵۵،۵۴).

۵- تخریب و بازیافت محموله‌ها در اتولیزوزوم با کمک آنزیم‌های لیزوزومی مانند پروتئازها، لیپازها و نوکلئازها انجام می‌شود که ماکرومولکول‌ها را به اجزای کوچک‌تر مانند اسیدهای آمینه، اسیدهای چرب و نوکلئوتیدها تجزیه می‌کنند. این اجزا به لومن لیزوزومی رها شده و سپس برای استفاده مجدد به سیتوزول منتقل می‌شوند. ضایعاتی که قابل تجزیه یا بازیافت نیستند، ممکن است از طریق اگزوسیتوز لیزوزومی از سلول دفع شوند، فرآیندی که نقش مهمی در حذف ضایعات سلولی دارد (۵۶).



تصویر شماره ۴: کمپلکس هپس. مدل شماتیک تعامل زیر واحدهای VPS41 و VPS33 و بخش سر را با اسنار، تعامل زیر واحد VPS16 و بخش سر و VPS39 در بخش دم را با RAB7 نشان می‌دهد. VPS11 و VPS18 میانجی اتصال نواحی سر و دم هستند.

فرآیند اتصال لیزوزوم و اتوفاگوزوم شامل دو مرحله اصلی است: ابتدا لیزوزوم و اتوفاگوزوم از طریق RAB7A یکدیگر را با کمک کمپلکس هپس، که به عنوان افکتور RAB7A عمل می‌کند، شناسایی کرده و در کنار هم قرار می‌گیرند. در این حالت، زیرواحد VPS39 در دم کمپلکس هپس به RAB7A غشای لیزوزوم و زیرواحد VPS41 در سر آن به RAB7A غشای اتوفاگوزوم



تصویر شماره ۵: الحاق لیزوزوم و اتوفاگوزوم

۶- خاتمه اتوفاژی عمدتاً توسط mTOR تنظیم می‌شود. در شرایط مطلوب سلولی، فعال‌سازی mTOR با مهار فسفریلاسیون پروتئین‌های کلیدی اتوفاژی، از تشکیل اتوفاگوزوم جلوگیری کرده و فرآیند اتوفاژی را متوقف می‌سازد (۵۷). علاوه بر این، شار اتوفاژیک، که کل فرآیند تشکیل اتوفاگوزوم، تخریب محموله و بازیافت را شامل می‌شود، نقش مهمی در تعادل بین سنتز و تجزیه اتوفاگوزوم و تنظیم خاتمه اتوفاژی ایفا می‌کند (۵۸، ۵۹). پس از تکمیل تجزیه محموله‌ها، اجزای ماشین‌های اتوفاژیک، مانند پروتئین‌های غشایی و LC3، از اتولیزوزوم جدا شده و برای استفاده در فرایندهای دیگر بازیافت می‌شوند.

نقش اتوفاژی در سلامت و بیماری

اتوفاژی در انسان برای بقا در شرایط گرسنگی حیاتی است. این اهمیت اتوفاژی با مطالعاتی بر روی موش‌های ناک‌اوت که اتوفاژی در تمام بافت‌هایشان مسدود شده بود و در چند ساعت پس از تولد از بین رفتند، اثبات شده است. این مرگ زودرس به ناتوانی این حیوانات در مقابله با دوره گرسنگی اولیه نوزادی مرتبط است (۶۰، ۶۱). تقریباً در تمام سلول‌های پستانداران، اتوفاژی در سطح پایه به پاکسازی سلولی، حذف اجزای آسیب‌دیده و جلوگیری از تجمع آن‌ها کمک می‌کند و در شرایط استرس مانند گرسنگی یا آسیب اکسیداتیو، شدت می‌یابد. این فرآیند همچنین در توسعه، تمایز و بازسازی بافت‌ها و دفاع در برابر عوامل مهاجم نقش کلیدی دارد (۶۴-۶۲). نقص‌های اتوفاژی در انسان علت بسیاری از بیماری‌های جدی است. جهش در ATG، mTOR و Beclin 1 این فرایند را مختل کرده و منجر به بیماری می‌شود (۶۵، ۶۶). به عنوان مثال، سندرم پیچیده کارنی (Carney Complex) که با لکه‌های پوستی، میوزوم‌های قلبی و تومورهای غدد درون‌ریز همراه است، به دلیل نقص در مسیر mTOR ایجاد شده و منجر به کاهش اتوفاژی می‌شود (۶۷). بیماری‌های ذخیره‌سازی لیزوزومی نیز در دسته بیماری‌های

مرتبط با اتوفاژی قرار دارند. در این بیماران، ترکیبات به لیزوزوم برای تجزیه منتقل می‌شوند، اما به دلیل نقص در فعالیت یک هیدرولاز لیزوزومی خاص تجزیه نمی‌شوند (۶۸). اتوفاژی نقش دوگانه‌ای در سلامت انسان ایفا می‌کند؛ از یک سو، با بازیافت مواد سلولی در شرایط کمبود مواد مغذی و پاکسازی سلولی، برای حفظ سلامت حیاتی است. از سوی دیگر، در شرایط خاص مانند رشد تومور، به بقای سلول‌های توموری در نواحی کم‌دسترس به خون کمک می‌کند (۶۹). اختلال در این فرآیند می‌تواند پیامدهای جدی برای سلامت انسان داشته باشد و نیازمند بررسی دقیق‌تر است.

نقش دوگانه اتوفاژی در سرطان: سرکوبگر یا تسهیل‌کننده رشد تومور؟

اتوفاژی و سرطان ارتباط پیچیده‌ای با یکدیگر دارند و مطالعات بسیاری نشان از همبستگی قوی میان این دو دارند (۷۰، ۷۱). برخی از ژن‌های سرکوبگر تومور، فرایند اتوفاژی را تحریک می‌کنند، درحالی‌که برخی انکوژن‌ها آن را مهار می‌کنند (۷۲). این ارتباط احتمالاً ناشی از تداخل مسیرهای مرتبط با تنظیم اتوفاژی و تومورزایی است. جهش‌هایی که عملکرد mTOR یا Beclin 1 را تحت تأثیر قرار می‌دهند، در سرطان‌های انسانی شناسایی شده‌اند. mTOR مسیرهایی را فعال می‌کند که با تومورزایی همپوشانی دارند. برخی ژن‌های سرکوبگر تومور با مهار مسیرهای سیگنال‌دهی بالادستی mTOR، اتوفاژی را تحریک می‌کنند، در حالی که پروتئین‌های انکوژنی با فعال‌سازی mTOR مانع از آن می‌شوند (۷۳). اهمیت Beclin 1 در سرطان‌های انسانی با مشاهده حذف‌های تک‌آلی آن در ۷۵-۴۰ درصد موارد سرطان پستان (۷۴)، تخمدان (۷۵) و پروستات (۷۶) نشان داده شده است. هنوز مشخص نیست که آیا این ارتباط صرفاً به نقش Beclin 1 در اتوفاژی مربوط است یا به عملکردهای مستقل آن از اتوفاژی. اگرچه شواهدی نشان می‌دهند که اتوفاژی تقویت‌شده می‌تواند به عنوان سرکوبگر تومور عمل کند

و نقص در آن ممکن است باعث ایجاد سرطان شود، اما هنوز دقیقاً مشخص نیست که اتوفازی چگونه در سطح مولکولی می‌تواند از تشکیل سرطان جلوگیری کرده یا برعکس، آن را تسریع کند. یکی از احتمالات این است که اتوفازی با پیشگیری از مرگ سلولی و یا تنظیم مستقیم رشد سلولی، بر تومورزایی تأثیر می‌گذارد.

نقش کلیدی اتوفازی در پیشگیری از تخریب عصبی

جلوگیری از تجمع پروتئین‌های مضر در سیستم عصبی اتوفازی نقش مهمی در سیستم عصبی دارد و با جلوگیری از تجمع توده‌های پروتئینی که عملکرد نورون‌ها را مختل می‌کنند، به حفظ هموستاز عصبی کمک می‌کند (۷۷). مطالعات بر روی موش‌هایی که فاقد ژن‌های Atg5 یا Atg7 هستند، نشان داده است که این موش‌ها به تخریب شدید سیستم عصبی مرکزی دچار می‌شوند. به‌طور معمول، پروتئین‌های محلول و تاخوردۀ نادرست در سیتوزول توسط سیستم یوبیکوئیتین-پروتئازوم تجزیه می‌شوند. با این حال، زمانی که میزان این پروتئین‌ها بیش از حد زیاد باشد، سیستم یوبیکوئیتین-پروتئازوم تحت فشار قرار می‌گیرد و احتمال دارد که پروتئین‌ها به شکل توده‌های بزرگ یا الیگومرهای سمی انباشته شوند، که در نهایت موجب تخریب عصبی در مغز می‌شوند (۷۸). برخی از بیماری‌های عصبی مانند هانتینگتون و بیماری‌های مرتبط با پیری از جمله آلزایمر و پارکینسون، با تجمع توده‌های پروتئینی در مغز همراه هستند. جهش در ژن‌های خاص مرتبط با این بیماری‌ها به تشکیل این توده‌ها دامن می‌زند؛ به عنوان مثال، پروتئین‌های حاوی پلی‌گلوتامین در بیماری هانتینگتون و پروتئین‌های مرتبط با آمیلوئید و Tau در بیماری آلزایمر نقش دارند (۷۹). شگفت‌آور است که در سلول‌های بیماران مبتلا به این بیماری‌ها، واکوئل‌های اتوفازیک حاوی توده‌های پروتئینی یوبیکوئیتینی مشاهده می‌شود. این امر برای دانشمندان غیرمنتظره بود، زیرا مدت‌ها تصور می‌شد مسیر یوبیکوئیتین-پروتئازوم و اتوفازی به‌طور مستقل از هم عمل می‌کنند (۸۰). در حالی

که مشاهدات Komatsu و همکاران نشان داده است که مهار اتوفازی منجر به بروز تخریب عصبی می‌شود (۸۱). هم‌چنین، مطالعات بر روی مگس سرکه نشان داده است که وقتی سیستم یوبیکوئیتین-پروتئازوم مختل می‌شود، اتوفازی به عنوان یک سیستم جایگزین برای تخریب و پاکسازی پروتئین‌های مضر عمل می‌کند. به علاوه، معلوم شده است که توده‌های پروتئینی یوبیکوئیتینی سیتوزولی می‌توانند به طور انتخابی توسط اتوفازی و با دخالت Atg8 و p62 تجزیه شوند (۸۲، ۸۳).

نقش کلیدی اتوفازی در بیماری‌های ذخیره لیزوزومی

بیماری‌های ذخیره لیزوزومی به دلیل نقص در آنزیم‌های هیدرولاز لیزوزومی ایجاد می‌شوند. برای مثال، در بیماری پومپه (Pompe disease)، کمبود آنزیم آلفا-گلوکوزیداز باعث تجمع گلیکوژن در بافت‌های مختلف از جمله ماهیچه‌های اسکلتی و قلبی می‌شود. این نقص علاوه بر تأثیر اولیه آن، به عنوان یک اثر ثانویه موجب ناکارآمدی لیزوزوم‌ها و اختلال در همجوشی آن‌ها با اتوفاگوزوم‌ها می‌شود و در نتیجه، تجمع اتوفاگوزوم‌ها را نیز به دنبال دارد (۸۴).

نقش اتوفازی در مقابله با عفونت‌ها و چالش‌های ایجادشده توسط پاتوژن‌ها

ماکرو اتوفازی نقش مهمی در دفاع سلولی علیه پاتوژن‌های مختلف از جمله باکتری‌ها، ویروس‌ها و انگل‌ها ایفا می‌کند. این فرآیند منجر به جذب پاتوژن‌ها در لیزوزوم و تخریب آن‌ها می‌شود (۸۵). نمونه‌های شناخته‌شده‌ای از عفونت‌ها که توسط این مکانیزم کنترل می‌شوند، شامل عفونت‌های ناشی از استرپتوکوک گروه A، سالمونلا، شیگلا و لیستریا هستند. این پاتوژن‌ها با استفاده از مسیر اندوسیتی به سلول میزبان نفوذ کرده و پس از آزاد شدن از آندوزوم، در سیتوزول تکثیر می‌شوند تا زمانی که در اتوفاگوزوم‌ها به دام افتاده و در نهایت در لیزوزوم تخریب شوند (۸۶). این مکانیسم توسط

مطالعاتی که نشان داده‌اند در سلول‌های فاقد پروتئین atg5، عفونت استرپتوکوک گروه A ماندگاری بیشتری دارد، برجسته می‌شود (۸۷). مثال دیگری از این مکانیسم دفاعی، عفونت ناشی از مایکوباکتریوم توبرکلوزیس است؛ پاتوژنی که از طریق فاگوسیتوز به داخل سلول جذب می‌شود. اما پس از ورود، بلوغ فاگوزوم متوقف شده و باکتری‌ها در داخل آن تکثیر می‌شوند. با القای اتوفازی از طریق سیگنال‌هایی مانند اینترفرون گاما، فاگوزوم با اتوفازوم‌ها ترکیب شده و پاتوژن در لیزوزوم از بین می‌رود (۸۸). اتوفازی در دفاع در برابر ویروس‌ها نیز نقش مهمی دارد. اگرچه هدف اصلی این فرآیند، پاکسازی سلولی است، برخی ویروس‌ها که به خوبی با شرایط سلولی سازگار شده‌اند، استراتژی‌هایی برای مهار، فرار یا دستکاری مراحل مختلف اتوفازی به منظور بقا و تکثیر خود توسعه داده‌اند. این ویروس‌ها، با قرار گرفتن در محیط محافظت‌شده اتوفازوم، از انرژی و متابولیت‌های تولیدشده در جریان اتوفازی استفاده می‌کنند. به طور خلاصه، این ویروس‌ها با سرکوب فرآیند اتوفازی از تخریب خود جلوگیری کرده و حتی از اتوفازوم به عنوان محیطی برای تکثیر استفاده می‌کنند. هم‌چنین نشان داده شده که برخی ویروس‌ها قادر به دستکاری فرآیند لیپوفازی هستند. قطرات لیپیدی به عنوان بستری مناسب برای مونتاژ و ریون‌ها عمل کرده و با القای لیپوفازی، سطح بالایی از ATP برای تکثیر ویروس فراهم می‌شود (۸۹). به طور کلی، شواهد نشان می‌دهند که ویروس‌ها راهبردهایی را برای مقابله با اتوفازی یا استفاده از آن برای حفظ بقای خود توسعه داده‌اند.

اتوفازی، پیری و مرگ سلولی: نقش میتوکندری و پراکسی‌زوم‌ها

سلول‌های در حال مرگ اغلب ویژگی‌های مورفولوژیکی اتوفازی مانند تجمع اتوفازوم‌ها را نشان می‌دهند. از آن‌جا که میتوکندری‌ها اندامک‌های مهمی در آپوپتوز هستند، میتوفازی می‌تواند بر آغاز آپوپتوز

تأثیرگذار باشد. در سلول‌های یوکاریوتی، میتوکندری‌ها منبع اصلی تولید ROS هستند که می‌توانند به غشاهای لیپیدی، پروتئین‌ها و DNA آسیب برسانند. آسیب اکسیداتیو به میتوکندری می‌تواند منجر به نفوذپذیری آن‌ها و در نتیجه باز شدن منافذ شود. از هم پاشیدن میتوکندری‌ها منجر به کاهش سطح ATP می‌شود که ممکن است منجر به مرگ سلولی نکروزه گردد. علاوه بر این، میتوکندری‌ها سیتوکروم c آزاد می‌کنند که کاسپازها را فعال کرده و مرگ سلولی آپوپتوتیک را آغاز می‌کند (۹۰). حفظ سلامت میتوکندری برای بقا سلولی ضروری است. اگرچه مرگ سلولی اغلب با اتوفازی همراه است، اما اینکه اتوفازی باعث افزایش یا جلوگیری از مرگ سلولی می‌شود، هنوز مورد بحث است. هنگامی که میتوفازی رخ می‌دهد، از آزاد شدن سیتوکروم c و فعال شدن کاسپازها جلوگیری می‌شود، در حالی که توقف آن باعث آپوپتوز می‌گردد. نقص در اتوفازی، به دلیل تجمع اجزای مضر در سلول، می‌تواند به نفوذپذیری میتوکندری و در نهایت مرگ سلولی منجر شود (۹۱). داده‌های متناقض نشان می‌دهند که اتوفازی می‌تواند هم منجر به مرگ سلولی شود و هم از آن جلوگیری کند، که احتمالاً این مسئله به میزان آسیب میتوکندری و ظرفیت اتوفازی مرتبط است. در سطوح پایین آسیب، اتوفازی ممکن است برای حذف اندامک‌های ناکارآمد کافی باشد، اما هنگامی که سرعت ایجاد آسیب افزایش یابد، ظرفیت اتوفازی ممکن است برای از بین بردن میتوکندری کافی نباشد، و این امر نهایتاً می‌تواند به مرگ سلولی منجر شود (۹۲). تجمع میتوکندری‌های ناکارآمد، آسیب‌دیده و غیرعملکردی در سلول‌ها، یکی از ویژگی‌های سلول‌های پیر است. بنابراین، حذف اتوفازیک به موقع میتوکندری‌های غیرعملکردی می‌تواند از پیری سلولی جلوگیری کند. علاوه بر میتوکندری‌ها، تخریب اتوفازیک پراکسی‌زوم‌ها که منبع اصلی تولید ROS هستند نیز در حفظ سلامت سلولی و جلوگیری از پیری نقش دارد. این تعادل

حساس نشان می‌دهد که کارایی و ظرفیت اتوفازی در پاسخ به میزان آسیب، تعیین‌کننده سرنوشت سلول‌ها است (۹۳).

چشم‌اندازها و چالش‌های تحقیقات اتوفازی

اگرچه بیش از ۵۰ سال از شناسایی فرآیند اتوفازی می‌گذرد، اما تنها در سال‌های اخیر نقش اساسی آن در طیف وسیعی از فرآیندهای زیستی و بیماری‌ها مشخص شده است. پیشرفت‌های مهمی در این حوزه با شناسایی ATG و همچنین تحلیل ژنتیکی در مدل‌های حیوانی حاصل شده که به درک عمیق‌تر این فرآیند و تأثیر آن بر سلامت و بیماری کمک کرده است. مطالعات ژنومی گسترده نیز با شناسایی SNP ها در ژن‌های ATG انسان، نقش اتوفازی را در بیماری‌های متعددی برجسته کرده‌اند (۹۴). این یافته‌ها، به‌ویژه در مورد نقش اتوفازی در سرطان، چالش‌های جدیدی را برای فهم دقیق مکانیسم‌های اتوفازی و اثرات گوناگون آن در بدن ایجاد کرده است.

اتوفازی در سرطان نقشی دوگانه ایفا می‌کند. در مراحل اولیه تومورزایی، به‌عنوان یک مکانیسم محافظتی عمل کرده و با جلوگیری از تجمع آسیب‌های سلولی و جهش‌های ژنتیکی، از تبدیل سلول‌های نرمال به سلول‌های سرطانی ممانعت می‌کند. اما در مراحل پیشرفته سرطان، سلول‌های توموری از اتوفازی برای بقا در شرایط محیطی نامساعد و کمبود مواد مغذی بهره می‌گیرند و از این طریق رشد و بقای خود را تضمین می‌کنند (۹۵). این رفتار دوجانبه باعث می‌شود که نقش اتوفازی در سرطان به‌طور پیچیده‌ای وابسته به شرایط سلولی و مرحله بیماری باشد. یکی از چالش‌های بزرگ در درمان سرطان، مقاومت دارویی است. برخی از سلول‌های سرطانی برای دور زدن اثرات داروهای ضدسرطان از اتوفازی بهره می‌گیرند. مطالعات نشان داده‌اند که فعال‌سازی این فرآیند در سلول‌های سرطانی، آن‌ها را قادر می‌سازد تا از آپوپتوز فرار کنند. در نتیجه، مسدود کردن اتوفازی

در این سلول‌ها یا استفاده از ترکیبات دارویی که قادر به مهار آن هستند، می‌تواند یک رویکرد جدید و مؤثر در درمان سرطان باشد. علاوه بر سرطان، اتوفازی در بیماری‌های دژنراتیو نیز نقش حیاتی ایفا می‌کند. در بیماری‌های عصبی-تخریبی مانند آلزایمر و پارکینسون، این فرآیند برای پاک‌سازی پروتئین‌های تجمع‌یافته و اندامک‌های آسیب‌دیده از سلول بسیار مهم است. در این بیماری‌ها، نقص در اتوفازی می‌تواند منجر به تجمع اجزای سلولی آسیب‌دیده و در نهایت مرگ سلولی شود. به‌همین دلیل، بهبود عملکرد اتوفازی می‌تواند به کاهش سرعت پیشرفت این بیماری‌ها و حفظ عملکرد سلولی در بیماران کمک کند. با وجود این دستاوردها، حوزه تحقیقات اتوفازی همچنان با چالش‌های بزرگی روبرو است. در حال حاضر، بخش عمده‌ای از تحقیقات بر روی تجزیه پروتئین‌ها متمرکز شده و اطلاعات کم‌تری در مورد بازیافت ماکرومولکول‌های دیگر نظیر اسیدهای نوکلئیک، لیپیدها و گلیکوژن در دسترس است. درک بهتر این مسیرها می‌تواند به توسعه درمان‌های مؤثرتری برای بیماری‌های وابسته به نقص در اتوفازی از جمله سرطان، منجر شود. از سوی دیگر، در حالی که بیشتر مطالعات به ماکرواتوفازی پرداخته‌اند، اطلاعات کمی درباره میکرواتوفازی، به‌ویژه در موجودات پیچیده‌تر وجود دارد. مشخص کردن نقش میکرواتوفازی و تفاوت‌های آن با ماکرواتوفازی می‌تواند به شناسایی مکانیسم‌های سلولی و همچنین توسعه درمان‌های هدفمند برای بیماری‌ها کمک کند.

از دیگر چالش‌های مهم، شناسایی و تمایز بین ماکرواتوفازی و میکرواتوفازی است. تحقیقات اخیر نشان می‌دهد که ماکرواتوفازی و میکرواتوفازی می‌توانند به‌طور همزمان رخ دهند و با همدیگر در تعامل باشند، اما تشخیص بیوشیمیایی این که کدام یک از این دو فرآیند مسئول تخریب یک ترکیب یا اندامک خاص است، همچنان دشوار است (۹۶). هم‌چنین، اطلاعاتی کمی در مورد این که چگونه اتوفازی اجزای تخریبی را به‌طور

دقیق تشخیص می‌دهد و چگونه برخی اجزا در برابر تخریب محافظت می‌شوند، وجود دارد. شناسایی پروتئین‌های کلیدی برای تشخیص اجزا و همچنین پروتئین‌های تنظیم‌کننده می‌تواند به ارائه درمان‌های مؤثرتر در درمان سرطان و دیگر بیماری‌ها منجر شود. در نهایت، جهت‌گیری مطالعات آتی می‌تواند بر شناسایی مکانیسم‌های شناسایی اجزای تخریبی توسط اتوفازی و نقش آن در تنظیم پاسخ‌های سلولی به استرس و مقاومت دارویی در سرطان تمرکز یابد. استفاده از مهارکننده‌ها یا تقویت‌کننده‌های اتوفازی به عنوان رویکردهای درمانی نوین، به‌ویژه در درمان سرطان، یک مسیر جذاب برای پژوهش‌های آینده است که می‌تواند به کنترل بهتر بیماری‌ها و افزایش اثربخشی درمان‌ها کمک کند.

در نتیجه، این مطالعه پیشرفت‌های اخیر در درک ما از مکانیسم‌های مولکولی پیچیده‌ای که اتوفازی را تنظیم می‌کنند، روشن کرده است. با بررسی اجزای مولکولی این فرآیند سلولی، نقش حیاتی آن در حفظ سلامت انسان و ارتباط آن با بیماری‌های مختلف مشخص شده

است. توانایی اتوفازی در بازیافت اجزای سلولی و حفظ هموستاز سلولی بر اهمیت آن در جلوگیری از تجمع مواد سلولی آسیب‌دیده تأکید می‌کند، که برای حفظ سلامت کلی ضروری است. علاوه بر این، درک نقص در فرآیند اتوفازی در شرایط بیماری‌هایی همچون سرطان، اختلالات نورودژنراتیو، بیماری‌های ذخیره لیزوزومی و بیماری‌های عفونی، بینش‌های ارزشمندی در مورد اهداف درمانی بالقوه ارائه می‌دهد. موضوعات مختلف مرتبط با اتوفازی نیاز به تجزیه و تحلیل بیشتر دارند، زیرا فرآیندهای سلولی یا بیماری‌های دیگری ممکن است با این فرآیند جذاب سلولی ارتباط داشته باشند و راه را برای تلاش‌های تحقیقاتی آینده با هدف استفاده از پتانسیل درمانی آن برای بهبود سلامت انسان هموار کنند.

تعارض منافع:

نویسندگان بیان می‌کنند که فقط چکیده گرافیکی به کمک سایت <https://mindthegraph.com> طراحی شده است.

References

- Restrepo LJ, Baehrecke EH. Regulation and functions of autophagy during animal development. *J Mol Biol* 2024; 436(15): 168473. PMID: 38311234.
- Mizushima N, Noda T, Yoshimori T, Tanaka Y, Ishii T, George MD, et al. A protein conjugation system essential for autophagy. *Nature* 1998; 395(6700): 395-398. PMID: 9759731.
- Yamamoto H, Zhang S, Mizushima N. Autophagy genes in biology and disease. *Nat Rev Genet* 2023; 24(6): 382-400. PMID: 36635405.
- Kaushik S, Cuervo AM. The coming of age of chaperone-mediated autophagy. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2018; 19(6): 365-381. PMID: 29626215.
- Yu L, Chen Y, Tooze SA. Autophagy pathway: Cellular and molecular mechanisms. *Autophagy* 2018; 14(2):207-215. PMID: 28933638.
- Wang Y, Zhang H. Regulation of autophagy by mTOR signaling pathway. *Autophagy: Biology and Diseases: Basic Science* 2019; 1206: 67-83. PMID: 31776980.
- Mizushima N. The role of the Atg1/ULK1 complex in autophagy regulation. *Curr Opin Cell Biol* 2010; 22(2): 132-139. PMID: 20056399.
- Hollenstein DM, Kraft C. Autophagosomes are formed at a distinct cellular structure.

- Curr Opin Cell Biol 2020; 65: 50-57. PMID: 32203894.
9. Park J-M, Seo M, Jung CH, Grunwald D, Stone M, Otto NM, et al. ULK1 phosphorylates Ser30 of BECN1 in association with ATG14 to stimulate autophagy induction. *Autophagy* 2018; 14(4): 584-597. PMID: 29313410.
10. Russell RC, Tian Y, Yuan H, Park HW, Chang Y-Y, Kim J, et al. ULK1 induces autophagy by phosphorylating Beclin-1 and activating VPS34 lipid kinase. *Nat Cell Biol* 2013; 15(7): 741-750.
11. Choi S, Houdek X, Anderson RA. Phosphoinositide 3-kinase pathways and autophagy require phosphatidylinositol phosphate kinases. *Adv Biol Regul* 2018; 68:31-38. PMID: 29472147.
12. Nascimbeni AC, Codogno P, Morel E. Phosphatidylinositol-3-phosphate in the regulation of autophagy membrane dynamics. *FEBS J* 2017; 284(9): 1267-1278. PMID: 27973739.
13. Mizushima N. The ATG conjugation systems in autophagy. *Curr Opin Cell Biol* 2020; 63:1-10. PMID: 31901645.
14. Johansen T, Lamark T. Selective autophagy: ATG8 family proteins, LIR motifs and cargo receptors. *J Mol Biol* 2020; 432(1): 80-103. PMID: 31310766.
15. Dikic I, Elazar Z. Mechanism and medical implications of mammalian autophagy. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2018; 19(6): 349-364. PMID: 29618831.
16. Vargas JNS, Hamasaki M, Kawabata T, Youle RJ, Yoshimori T. The mechanisms and roles of selective autophagy in mammals. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2023; 24(3): 167-185. PMID: 36302887
17. Lamark T, Johansen T. Mechanisms of selective autophagy. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2021; 37: 143-169. PMID: 34152791.
18. Gatica D, Lahiri V, Klionsky DJ. Cargo recognition and degradation by selective autophagy. *Nat Cell Biol* 2018;20(3):233-242. PMID: 29476151.
19. Denk H, Stumptner C, Abuja PM, Zatloukal K. Sequestosome 1/p62-related pathways as therapeutic targets in hepatocellular carcinoma. *Expert Opin Ther Targets* 2019; 23(5): 393-406. PMID: 30987486.
20. Yao R-Q, Ren C, Xia Z-F, Yao Y-M. Organelle-specific autophagy in inflammatory diseases: a potential therapeutic target underlying the quality control of multiple organelles. *Autophagy* 2021; 17(2): 385-401. PMID: 32048886.
21. Onishi M, Yamano K, Sato M, Matsuda N, Okamoto K. Molecular mechanisms and physiological functions of mitophagy. *EMBO J* 2021; 40(3): e104705. PMID: 33438778.
22. Nguyen TN, Padman BS, Lazarou M. Deciphering the molecular signals of PINK1/Parkin mitophagy. *Trends Cell Biol* 2016; 26(10): 733-744. PMID: 27291334.
23. Lazarou M, Sliter DA, Kane LA, Sarraf SA, Wang C, Burman JL, et al. The ubiquitin kinase PINK1 recruits autophagy receptors to induce mitophagy. *Nature* 2015; 524(7565): 309-314. PMID: 26266977
24. Cho D-H, Kim YS, Jo DS, Choe S-K, Jo E-K. Pexophagy: molecular mechanisms and implications for health and diseases. *Mol Cells* 2018; 41(1): 55-64. PMID: 29370694.
25. Germain K, Kim PK. Pexophagy: a model for selective autophagy. *Int J Mol Sci* 2020; 21(2): 578. PMID: 31963200.
26. Beese CJ, Brynjólfssdóttir SH, Frankel LB. Selective autophagy of the protein homeostasis machinery: ribophagy, proteaphagy and ER-phagy. *Front Cell Dev Biol* 2020; 7: 373.

- PMID: 32039200.
27. Kazibwe Z, Liu A-Y, MacIntosh GC, Bassham DC. The ins and outs of autophagic ribosome turnover. *Cells* 2019; 8(12):1603. PMID: 31835634.
 28. Bengtson MH, Joazeiro CA. Role of a ribosome-associated E3 ubiquitin ligase in protein quality control. *Nature*. 2010; 467(7314): 470-473. PMID: 20835226
 29. Loi M, Fregno I, Guerra C, Molinari M. Eat it right: ER-phagy and recovER-phagy. *Biochem Soc Trans* 2018; 46(3): 699-706. PMID: 29802216.
 30. Sheehan BK, Orefice NS, Peng Y, Shapiro SL, Puglielli L. ATG9A regulates proteostasis through reticulophagy receptors FAM134B and SEC62 and folding chaperones CALR and HSPB1. *iScience* 2021; 24(4): 102362. PMID: 33870132.
 31. Zhang J, Wang B, Gao X, Peng C, Shan C, Johnson SF, et al. RNF185 regulates proteostasis in Ebolavirus infection by crosstalk between the calnexin cycle, ERAD, and reticulophagy. *Nat Commun* 2022; 13(1): 6007. PMID: 36224200.
 32. Wang Z, Li C. Xenophagy in innate immunity: A battle between host and pathogen. *Dev Comp Immunol*. 2020; 109: 103693. PMID: 32243873.
 33. Kuo C-J, Hansen M, Troemel E. Autophagy and innate immunity: Insights from invertebrate model organisms. *Autophagy* 2018; 14(2): 233-242. PMID: 29130360.
 34. Dorrington MG, Fraser ID. NF- κ B signaling in macrophages: dynamics, crosstalk, and signal integration. *Front Immunol* 2019; 10:705. PMID: 31024544.
 35. Fan Q-W, Yan X-H. Mechanisms of selective autophagy. *Adv Exp Med Biol* 2021; 1208: 79-98. PMID: 34260023.
 36. Reggio A, Buonomo V, Grumati P. Eating the unknown: Xenophagy and ER-phagy are cytoprotective defenses against pathogens. *Exp Cell Res* 2020; 396(1): 112276. PMID: 32918896.
 37. Sun D, Wu R, Li P, Yu L. Phase separation in regulation of aggrephagy. *J Mol Biol* 2020; 432(1): 160-169. PMID: 31260696.
 38. Zhang C, Gao J, Li M, Deng Y, Jiang C. p38 δ MAPK regulates aggresome biogenesis by phosphorylating SQSTM1 in response to proteasomal stress. *J Cell Sci* 2018; 131(14): jcs216671. PMID: 29930081.
 39. Adriaenssens E, Ferrari L, Martens S. Orchestration of selective autophagy by cargo receptors. *Curr Biol* 2022; 32(24): R1357-R1371. PMID: 36538890.
 40. Shin DW. Lipophagy: molecular mechanisms and implications in metabolic disorders. *Mol Cells* 2020; 43(8): 686-693. PMID: 32624503.
 41. Schulze RJ, Krueger EW, Weller SG, Johnson KM, Casey CA, Schott MB, et al. Direct lysosome-based autophagy of lipid droplets in hepatocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2020; 117(51): 32443-32452. PMID: 33288726.
 42. Sztalryd C, Brasaemle DL. The perilipin family of lipid droplet proteins: Gatekeepers of intracellular lipolysis. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids* 2017; 1862(10): 1221-1232. PMID: 28754637.
 43. Zhou K, Yao P, He J, Zhao H. Lipophagy in nonliver tissues and some related diseases: Pathogenic and therapeutic implications. *J Cell Physiol* 2019; 234(6): 7938-7947. PMID: 30537019.
 44. Arlt H, Sui X, Folger B, Adams C, Chen X, Remme R, et al. Seipin forms a flexible cage at lipid droplet formation sites. *Nat Struct Mol Biol* 2022; 29(3): 194-202. PMID: 35210614.

45. Loix M, Zelcer N, Bogie JF, Hendriks JJ. The ubiquitous role of ubiquitination in lipid metabolism. *Trends Cell Biol* 2024; 34(5): 416-429. PMID: 37770289.
46. Eickhorst C, Licheva M, Kraft C. Scaffold proteins in bulk and selective autophagy. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2020; 172:15-35. PMID: 32620241.
47. Nakatogawa H. Mechanisms governing autophagosome biogenesis. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2020; 21(8): 439-458. PMID: 32372019.
48. Zhao YG, Zhang H. Autophagosome maturation: an epic journey from the ER to lysosomes. *J Cell Biol* 2019; 218(3): 757-770. PMID: 30578282.
49. Shen Q, Shi Y, Liu J, Su H, Huang J, Zhang Y, et al. Acetylation of STX17 (syntaxin 17) controls autophagosome maturation. *Autophagy* 2021; 17(5): 1157-1169. PMID: 32264736.
50. Ye J, Zheng M. Autophagosome trafficking. *Adv Exp Med Biol* 2021; 1208: 67-77. PMID: 34260022.
51. Sakurai S, Shimizu T, Ohto U. Crystal structure of the FYCO1 RUN domain suggests possible interfaces with small GTPases. *Acta Crystallogr F Struct Biol Commun* 2020; 76(8): 326-333. PMID: 32744243.
52. Majeed ST, Majeed R, Andrabi KI. Expanding the view of the molecular mechanisms of autophagy pathway. *J Cell Physiol* 2022; 237(8): 3257-3277. PMID: 35791448.
53. Delgado Cruz M, Kim K. The inner workings of intracellular heterotypic and homotypic membrane fusion mechanisms. *J Biosci* 2019; 44(4): 91. PMID: 31502569.
54. Yim WW-Y, Mizushima N. Lysosome biology in autophagy. *Cell Discov* 2020; 6(1): 6. PMID: 32047650.
55. Tian X, Teng J, Chen J. New insights regarding SNARE proteins in autophagosome-lysosome fusion. *Autophagy* 2021; 17(10): 2680-2688. PMID: 32924745.
56. Buratta S, Tancini B, Sagini K, Delo F, Chiaradia E, Urbanelli L, et al. Lysosomal exocytosis, exosome release and secretory autophagy: the autophagic-and endo-lysosomal systems go extracellular. *Int J Mol Sci* 2020; 21(7): 2576. PMID: 32276321.
57. Dossou AS, Basu A. The emerging roles of mTORC1 in macromanaging autophagy. *Cancers (Basel)* 2019; 11(10): 1422. PMID: 31554253.
58. du Toit A, Hofmeyr J-HS, Gniadek TJ, Loos B. Measuring autophagosome flux. *Autophagy* 2018; 14(6): 1060-1071. PMID: 29909716.
59. Ueno T, Komatsu M. Monitoring autophagy flux and activity: principles and applications. *Bioessays* 2020; 42(11): 2000122. PMID: 32851706.
60. Kuma A, Hatano M, Matsui M, Yamamoto A, Nakaya H, Yoshimori T, et al. The role of autophagy during the early neonatal starvation period. *Nature* 2004; 432(7020): 1032-1036. PMID: 15525940.
61. Komatsu M, Waguri S, Ueno T, Iwata J, Murata S, Tanida I, et al. Impairment of starvation-induced and constitutive autophagy in Atg7-deficient mice. *J Cell Biol* 2005; 169(3): 425-434. PMID: 15866887.
62. Peker N, Gozuacik D. Autophagy as a cellular stress response mechanism in the nervous system. *J Mol Biol* 2020; 432(8): 2560-2588. PMID: 31962122.
63. Ceccariglia S, Cargnoni A, Silini AR, Parolini O. Autophagy: a potential key contributor to the therapeutic action of mesenchymal stem cells. *Autophagy* 2020; 16(1): 28-37. PMID: 31185790.
64. Gerada C, Ryan KM. Autophagy, the innate immune response and cancer. *Mol Oncol*

- 2020; 14(9): 1913-1929. PMID: 32745353.
65. Collier JJ, Suomi F, Oláhová M, McWilliams TG, Taylor RW. Emerging roles of ATG7 in human health and disease. *EMBO Mol Med* 2021; 13(12): e14824. PMID: 34725936.
66. Kareem O, Bader GN, Pottoo FH, Amir M, Barkat MA, Pandey M. Beclin 1 Complex and Neurodegenerative Disorders. In *Quality Control of Cellular Protein in Neurodegenerative Disorders*. New York, IGI Global; 2020. p. 236-260.
67. Inoki K, Corradetti MN, Guan K-L. Dysregulation of the TSC-mTOR pathway in human disease. *Nat Genet* 2005; 37(1): 19-24. PMID: 15624019.
68. Ren H, Wang G. Autophagy and lysosome storage disorders. *Adv Exp Med Biol* 2020; 87-102. PMID: 32671740.
69. Yun CW, Lee SH. The roles of autophagy in cancer. *Int J Mol Sci* 2018; 19(11): 3466. PMID: 30400561.
70. Amani N, Shaki F, Shokrzadeh M. Contribution of Autophagy in Acquired Drug Resistance of Human Breast Cancer Cells MCF7 to Doxorubicin. *Appl In Vitro Toxicol* 2019; 5(4): 173-179.
71. Amani N, Shokrzadeh M, Shaki F. Clarithromycin effectively enhances doxorubicin-induced cytotoxicity and apoptosis in MCF7 cells through dysregulation of autophagy. *Adv Med Sci* 2020; 65(2): 235-243. PMID: 32252007.
72. Chavez-Dominguez R, Perez-Medina M, Lopez-Gonzalez JS, Galicia-Velasco M, Aguilar-Cazares D. The double-edge sword of autophagy in cancer: from tumor suppression to pro-tumor activity. *Front Oncol* 2020; 10: 578418. PMID: 33117715.
73. Ávalos Y, Canales J, Bravo-Sagua R, Criollo A, Lavandero S, Quest AF. Tumor suppression and promotion by autophagy. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 603980. PMID: 25328887.
74. Wijshake T, Zou Z, Chen B, Zhong L, Xiao G, Xie Y, et al. Tumor-suppressor function of Beclin 1 in breast cancer cells requires E-cadherin. *Proc Natl Acad Sci* 2021; 118(5): e2020478118. PMID: 33495338.
75. Chen X, Sun Y, Wang B, Wang H. Prognostic significance of autophagy-related genes Beclin1 and LC3 in ovarian cancer: a meta-analysis. *J Int Med Res* 2020; 48(11): 0300060520968299. PMID: 33238786.
76. Liu C, Xu P, Chen D, Fan X, Xu Y, Li M, et al. Roles of autophagy-related genes Beclin-1 and LC3 in the development and progression of prostate cancer and benign prostatic hyperplasia. *Biomed Rep* 2013; 1(6): 855-860. PMID: 24649042.
77. Park H, Kang J-H, Lee S. Autophagy in neurodegenerative diseases: a hunter for aggregates. *Int J Mol Sci* 2020; 21(9): 3369. PMID: 32397599.
78. Le Guerroué F, Youle RJ. Ubiquitin signaling in neurodegenerative diseases: an autophagy and proteasome perspective. *Cell Death Differ* 2021; 28(2): 439-454. PMID: 33208890.
79. Calabrese G, Molzahn C, Mayor T. Protein interaction networks in neurodegenerative diseases: From physiological function to aggregation. *J Biol Chem* 2022; 298(7): 102062. PMID: 35623389.
80. Karabiyik C, Frake RA, Park SJ, Pavel M, Rubinsztein DC. Autophagy in ageing and ageing-related neurodegenerative diseases. *Ageing Neur Dis* 2021;1(2).
81. Komatsu M, Waguri S, Chiba T, Murata S, Iwata J-i, Tanida I, et al. Loss of autophagy in the central nervous system causes neurodegeneration in mice. *Nature* 2006;

- 441(7095): 880-884. PMID: 16625205.
82. Bjørkøy G, Lamark T, Johansen T. p62/SQSTM1: a missing link between protein aggregates and the autophagy machinery. *Autophagy* 2006; 2(2): 138-139. PMID: 16874037.
83. Pankiv S, Clausen TH, Lamark T, Brech A, Bruun J-A, Outzen H, et al. p62/SQSTM1 binds directly to Atg8/LC3 to facilitate degradation of ubiquitinated protein aggregates by autophagy. *J Biol Chem* 2007; 282(33): 24131-24145. PMID: 17580304.
84. Parenti G, Medina DL, Ballabio A. The rapidly evolving view of lysosomal storage diseases. *EMBO Mol Med* 2021; 13(2): e12836. PMID: 33459519.
85. Viret C, Lavedrine A, Lamiral G, Rozières A, Faure M. Contextual influence of mammalian macro-autophagy in virus-bacteria coinfecting cell phenotypes. *PLoS Pathog* 2023; 19(9): e1011625. PMID: 37733691.
86. Siqueira MdS, Ribeiro RdM, Travassos LH. Autophagy and its interaction with intracellular bacterial pathogens. *Front Immunol* 2018; 9: 935. PMID: 29875765.
87. Toh H, Nozawa T, Minowa-Nozawa A, Hikichi M, Nakajima S, Aikawa C, et al. Group A *Streptococcus* modulates RAB1-and PIK3C3 complex-dependent autophagy. *Autophagy* 2020; 16(2): 334-346. PMID: 31728865.
88. Carranza C, Chavez-Galan L. Several routes to the same destination: inhibition of phagosome-lysosome fusion by *Mycobacterium tuberculosis*. *Am J Med Sci* 2019; 357(3): 184-194. PMID: 31728865.
89. Mao J, Lin E, He L, Yu J, Tan P, Zhou Y. Autophagy and viral infection. *Adv Exp Med Biol* 2019; 1209: 55-78. PMID: 31728865.
90. Roca-Agujetas V, de Dios C, Lestón L, Marí M, Morales A, Colell A. Recent insights into the mitochondrial role in autophagy and its regulation by oxidative stress. *Oxid Med Cell Longev* 2019; 2019: 3809308. PMID: 31781334.
91. D'arcy MS. Cell death: a review of the major forms of apoptosis, necrosis and autophagy. *Cell Biol Int* 2019; 43(6): 582-592. PMID: 30958602.
92. Noguchi M, Hirata N, Tanaka T, Suizu F, Nakajima H, Chiorini JA. Autophagy as a modulator of cell death machinery. *Cell Death Dis* 2020; 11(7): 517. PMID: 32641772.
93. Kaushik S, Tasset I, Arias E, Pampliega O, Wong E, Martinez-Vicente M, et al. Autophagy and the hallmarks of aging. *Ageing Res Rev* 2021; 72: 101468. PMID: 34563704.
94. Kuma A, Komatsu M, Mizushima N. Autophagy-monitoring and autophagy-deficient mice. *Autophagy* 2017; 13(10): 1619-1628. PMID: 28820286.
95. Salem M, Ammitzboell M, Nys K, Seidelin JB, Nielsen OH. ATG16L1: A multifunctional susceptibility factor in Crohn disease. *Autophagy* 2015; 11(4): 585-594. PMID: 25906181.
96. Riaz M, Sultana R, Ahmad J, Mehmood A, Sattar S, Tanveer MH, et al. Autophagy related genes mediated mitophagy in yeast, mammals and higher plants. *Cell Mol Biol* 2024; 70(1): 1-11. PMID: 38372120.