REVIEW ARTICLE

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

Hourolein Arab[1],
Mohammad Reza Mofid[2],
Mahboube Rahmati[3],
Elahe Gharehkhani[3],
Armin Mokhtariye[1],
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))

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-02-07]

مـــروری

مجلـــه دانشـــگاه عـــلـــوم پـــزشـــکـــی مـــازنـــدران
دوره سی و چهارم شماره ۲۴۰ دی سال ۱۴۰۳ (۱۷۱-۱۵۳)

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 مراحلی 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.

واژه های کلیدی: اتوفاژی، پاتوژنز بیماری، تشکیلات مولکولی، تنظیم، راه‌های درمانی

مولف مسئول: محمد شکرزاده- ساری: کیلومتر ۱۷ جاده فرح‌آباد، مجتمع دانشگاهی پیامبر اعظم، دانشکده داروسازی E-mail: mslamuki@gmail.com
۱. دانشجوی دکترای 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 دکترای 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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-02-07]

مقدمه

اتوفاژی، 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 اتوفاژی به دهه‌های ۱۹۵۰ و ۱۹۶۰ بازمی‌گردد، زمانی که دانشمندان برای نخستین بار ساختارهای دو غشایی حاوی اجزای سلولی را با استفاده از میکروسکوپ‌های الکترونی مشاهده‌کردند. 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 "اتوفاژی" را برای توصیف این پدیده ابداع کرد، اصطلاحی که از واژه‌های "اتو" به معنای خود و "فاژی" به معنای خوردن تشکیل شده و به معنای "خودخواری" است(۱). با این حال، درک مکانیسم‌های پیچیده‌تر اتوفاژی تا اواخر قرن بیستم و اوایل قرن بیست‌ویکم ادامه یافت. نقطه عطفی در تحقیقات اتوفاژی در سال ۲۰۱۶ به وقوع پیوست، زمانی که یوشینوری اوسومی (Yoshinori Ohsumi)، زیست‌شناس ژاپنی، با استفاده از مخمرها، ژن‌های کلیدی دخیل در اتوفاژی 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). اتوفاژی نه تنها برای بقا و هموستاز سلولی مهم است، بلکه با تنظیم دقیق خود دربسیاری 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 اتوفاژی می‌تواند با بیماری‌های متعددی مانند سرطان، بیماری‌های نورودژنراتیو، بیماری‌های متابولیک و عفونت‌های مزمن مرتبط باشد(۳). بنابراین، درک بهتر از مکانیسم‌های دقیق اتوفاژی می‌تواند به ما کمک کند تا استراتژی‌های نوینی برای پیشگیری و درمان این بیماری‌ها ارائه دهیم. هم‌چنین، اتوفاژی 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، اتوفاژی 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 اتوفاژی می‌پردازند تا از رشد تومورها جلوگیری کنند یا با مهار مسیرهای خاص، بیماری‌های عصبی را کنترل نمایند. به ویژه، مسیرهای مولکولی مختلفی که اتوفاژی 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 اتوفاژی 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 اتوفاژی 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 اتوفاژی در علم پزشکی فراهم خواهد کرد.

بحث

اتوفاژی

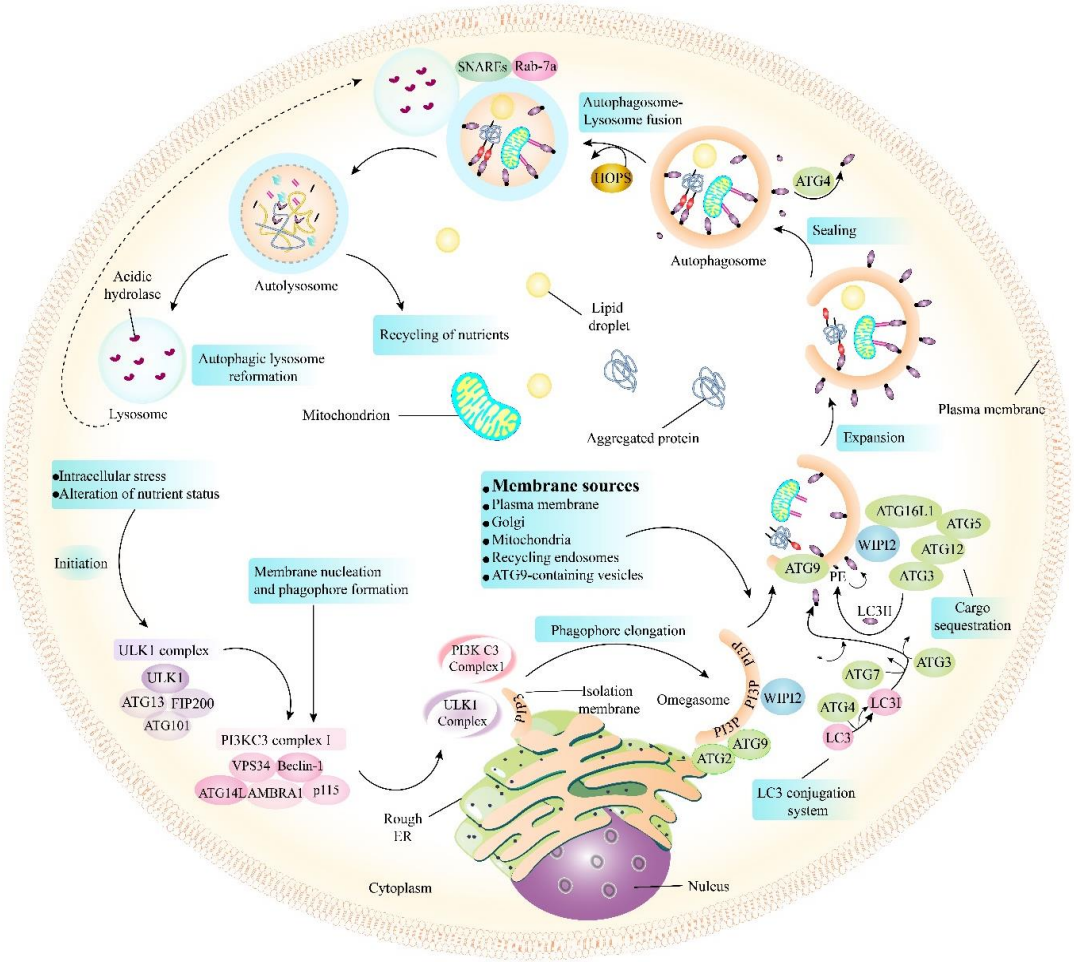
اتوفاژی یک مسیر تخریب درون‌سلولی است که اجزای سیتوپلاسمی را برای حفظ هموستاز سلولی به

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-02-07]

لیزوزوم‌ها منتقل می‌کند. این فرآیند به سه نوع اصلی تقسیم می‌شود: ماکرواتوفاژی، میکرواتوفاژی و اتوفاژی وابسته به چاپرون. ماکرواتوفاژی، که به‌عنوان اتوفاژی کلاسیک شناخته می‌شود، اندامک‌های آسیب‌دیده یا پروتئین‌های غیرقابل‌استفاده 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 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).



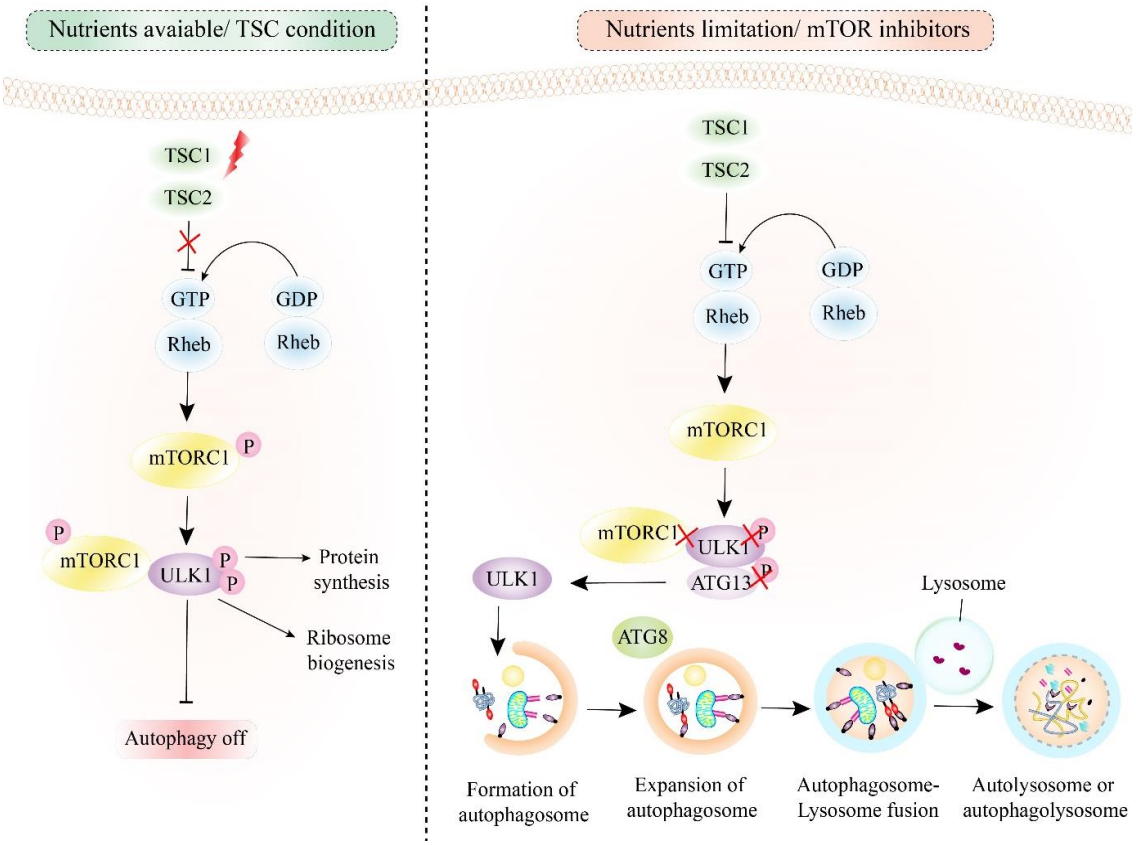
تصویر شماره۱: مکانیسم مولکولی اتوفاژی

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-02-07]

۱- مرحلـه آغـازین اتوفـاژی توسـط سـیگنال‌های فعال‌کننده‌ای کـه از اسـترس‌های مختلـف سـلولی ماننـد کمبود مواد مغذی، تجمع پروتئین‌ها، هیپوکسی، استرس اکسیداتیو و یا حضـور پاتوژن‌هـای درون سـلولی ناشـی می‌شود، القا می‌گردد. این سیگنال‌ها اثر مهارکنندگی را بر روی پروتئین تنظیمی مهارکننده اتوفاژی بـا خاصـیت سـرین/ترئونین کینـازی دارنـد کـه بـه «مولکـول هـدف راپامایسین در پستانداران» (mTORC1) معروف اسـت(۶). mTORC1 خود تحت کنترل یک عامل تنظیمی بالادسـتی به‌نام کمپلکس توبروس اسکلروزیس (TSC)قـرار دارد کـه از دو جـزء پروتئینـی اصـلی TSC1(هامـارتین) و TSC2 (توبرین) تشکیل شده است.

درحضور سیگنال‌های فعال‌کننده اتوفاژی، کمپلکس TSC از طریق فعالیت کاتالیزوری TSC2 به عنوان یـک پروتئین فعال‌کننده (GAP) GTPase، باعث القای خاصیت GTPase در Rheb مـی‌شـود. ایـن فرآینـد منجـر بـه هیـدرولیز Rheb-GTP بـه Rheb-GDP شـده کـه در نتیجه آن Rheb دیگر نمی‌تواند mTORC1 را فسفریله و فعال کنـد. در ایـن حالـت، mTORC1 غیرفعـال شـده و اتوفاژی القا می‌گردد. در واقع، کمپلکس TSC به عنوان یک تنظیم‌کننده منفی در سیگنال‌دهی mTORC1 عمـل می‌کند و فعال شدن آن باعث مهـار فعالیـت mTORC1 می‌شود. به این ترتیب، mTORC1 که به شکل دفسـفریله غیرفعال اسـت و قـادر بـه فسفریلاسـیون بـاقی‌مانـده‌های سرین در اجزای تنظیمی کمپلکس آغازکننـده اتوفـاژی نخواهد بود و نمی‌تواند این فرآیند را مهار کند (تصـویر شماره ۲)(۶).

کمپلکس شروع اتوفاژی که به نام کمپلکس کینـاز شـبه UNC51 یـا ULK (Unc-51-like autophagy activating kinase) شناخته می‌شود، به عنـوان تنظیم‌کننـده کلیـدی آغـاز اتوفـاژی عمـل کـرده و از چنـدین جـزء تشکیل شده است.



تصویر شماره ۲: نقش کمپلکس mTORC1 در تنظیم اتوفاژی

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-02-07]

کینازهـــای ULK1 و ULK2: ایـــن پروتئین‌هـــا زیرواحـدهای کاتـالیزوری سـرین/ترئونین کینـازی در کمپلکس ULK هستند و نقش محوری در آغاز اتوفـاژی دارند؛ با فسفریلاسیون مولکول‌های پایین‌دست خود، ایـن فرآیند راتسهیل می‌کنند.

پـروتئین FIP200: ایـن پـروتئین داربسـتی بـزرگ، توانایی تعامل بـا اجـزای ULK1/ULK2 و Atg13 را دارد و به مونتاژ و تثبیت کمپلکس ULK کمک می‌کند.

پـروتئین Atg13: ایـن پـروتئین نیـز بـه عنـوان یـک داربست در برهم‌کنش بین ULK1/ULK2 وFIP200 عمل می‌کند و در ساختار کمپلکس نقش مهمی ایفا می‌کند.

پروتئین Atg101: آخرین جزء این کمپلکس، پروتئین Atg101 است. اگرچه این پروتئین بـه ULK1/ULK2 و Atg13 متصل می‌شود، نقش دقیق آن هنوز به‌طور کامل مشـخص نشـده، امـا بـه نظـر مـی‌رسـد کـه در پایـداری کمپلکس ULK نقش داشته باشد(۷).

۲- مرحله هسته‌گذاری و گسترش فاگوفورها پس از عدم فسفریلاسیون باقی‌مانده‌های سـرین در ULK1/ULK2 و Atg13 و جذب کمپلکس ULK در موقعیـت خاصـی بر روی شبکه آندوپلاسمی آغاز می‌شود. این موقعیت به نام ساختار پیش‌اتوفـاگوزومی (PAS) شـناخته میشـود و به عنوان یـک ریـزمحیط تخصصـی عمـل مـی‌کنـد کـه پروتئین‌های مورد نیاز برای تشکیل و گسترش فاگوفورهـا را سـازماندهی مـی‌کنـد. فاگوفورهـا بـه عنـوان سـاختار پیش‌ساز اتوفاگوزوم عمل می‌کنند(۸). پس از قرارگیری کمپلکس ULK در PAS، با فسفریلاسـیون دو پـروتئین Beclin-1 و Ambra متعلـق بـه کمـپلکس PI3K، ایـن کمپلکس از داینئین اسکلت سلولی جدا شده و در PAS در مجـاورت کمـپلکس ULK مسـتقر مـی‌شـود(۹،۱۰). کمپلکس PI3K از چند زیرواحد تنظیمی دیگر تشـکیل شده است که همگی در تولید PI3P همکاری می‌کننـد. پروتئین VPS34 بـا خاصـیت لیپیـدکینازی خـود، PI3P لازم بـــرای هســـته‌گذاری و تشـــکیل فاگوفورهـــا را از فسفاتیدیل اینوزیتول تولید می‌کند. دو پـروتئین VPS15 و ATG14L نیـز بـه ترتیـب در تعامـل بـین VPS34 و Beclin-1 و هدایت کمپلکس PI3K به سمت غشـاهای اتوفاگوزومی نقش دارنـد(۱۱). تولیـد موضـعی PI3P در گسترش فاگوفورها اهمیت زیادی دارد، چراکه به عنوان یک سیگنال برای جـذب پـروتئین آداپتـور WIPI2 کـه حاوی دومین اتصالی به PI3P است، عمل می‌کند(۱۲). در مرحله گسترش فاگوفور، پروتئین‌های شبه یوبیکـوئیتینی (Ubiquitin-like proteins) از خـانواده ATG8 نقـش برجسته‌ای دارنـد. ایـن پروتئین‌هـا طـی چنـد مرحلـه بـا فسفاتیدیل اتانول‌آمین کونژوگه می‌شـوند. ابتـدا ATG8 در شـکل اولیـه خـود (pro-ATG8) توسـط خاصـیت سیستئین پروتئازی ATG4 در ناحیه C ترمینـال پـردازش شده و یـک بـاقی‌مانـده گلایسـین آزاد مـی‌شـود کـه بـا فسفاتیدیل اتانول‌آمین پیوند می‌یابـد. سـپس، ATG7 بـه عنوان آنزیمی مشابه آنزیم فعال‌کننده یوبیکوئیتین (E1)، با هیدرولیز ATP، ATG8 را با تشکیل پیوند تیواستر بین گلایسـین C ترمینـال و یـک بـاقی‌مانـده سیسـتئین فعـال مـی‌کنـد. در نهایـت، آنـزیم ATG3 کـه مشـابه آنـزیم مزدوج‌کننـده یوبیکـوئیتین (E2) عمـل مـی‌کنـد، بـا همکـاری کمـپلکس ATG5-ATG12-ATG16L1 کـه مشـابه آنـزیم لیگـاز یوبیکـوئیتین (E3) عمـل مـی‌کنـد، پروتئین‌های اصلی خانواده ATG8 شامل پروتئین مرتبط بـا میکروتوبـول A1/B-۱ زنجیـره سـبک ۳ (LC3I) و پـروتئین مـرتبط بـا گیرنـده اسـید گامـا آمینوبوتیریـک (GABARAP) را به فسـفاتیدیل اتـانول‌آمین کونژوگـه می‌کند. ایـن پروتئین‌هـا در فـرم کونژوگـه خـود بـه نـام LC3II و GABARAPII شناخته شده و به عنوان مارکر اصـلی اتوفـاژی در نظـر گرفتـه مـی‌شـوند(۱۳). در ایـن مرحله، LC3II و GABARAPII که بـه فـاگوفور لنگـر زده‌اند، نه تنها به عنوان یک داربست برای اتصال اجزای غشـای فـاگوفور و گسـترش آن عمـل مـی‌کننـد، بلکـه اجزای دستگاه اتوفاژی مانند ATG9 را که دارای ناحیـه تعـاملی بـا LC3 (LIR) هسـتند نیـز بـرای افـزایش طـول

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-02-07]

غشای فاگوفور جذب می‌کنند(۱۴). در این فرآیند، غشاهای میتوکندری، گلژی و اندوزوم‌های بازیافتی نیز با اهدا مواد غشایی خود به طویل‌تر شدن فاگوفور کمک می‌کنند(۱۵).

۳- مرحله تحویل محموله شامل شناسایی و هدف‌گیری اجزای خاص سلولی برای تخریب درون اتوفاگوزوم‌ها است. تحویل محموله می‌تواند به‌صورت غیرانتخابی باشد که در آن، مواد حجیم سیتوپلاسمی درون اتوفاگوزوم غرق می‌شوند، یا به‌صورت انتخابی که طی آن، اهداف مشخصی شناسایی و برای تخریب جدا می‌شوند. اتوفاژی انتخابی نقش بسیار مهمی در حفظ هموستاز سلولی، از بین بردن اندامک‌های آسیب‌دیده و پاسخ به استرس‌های مختلف دارد(۱۶). اجزای سلولی که برای حذف در فرآیند اتوفاژی انتخاب می‌شوند، به عنوان "کارگو" شناخته می‌شوند. انتخاب محموله در اتوفاژی از طریق دو مکانیسم اصلی انجام می‌شود: اتوفاژی انتخابی وابسته به گیرنده و اتوفاژی غیرانتخابی.

اتوفاژی انتخابی وابسته به گیرنده: گیرنده‌هایی نظیر p62، OPTN و NBR1 نقش کلیدی در شناسایی محموله‌های خاص دارند. این گیرنده‌ها از طریق نواحی تعاملی LIRs به پروتئین‌های LC3 یا GABARAP در غشای فاگوفور متصل می‌شوند و اجزای هدف را برای تخریب مشخص می‌کنند. به‌عنوان‌مثال، p62 با شناسایی پروتئین‌های یوبیکوئیتینه‌شده و اتصال به LC3II، آن‌ها را به اتوفاگوزوم‌ها هدایت می‌کند(۱۹-۱۷).

- اتوفاژی انتخابی اندامک‌های خاص: اتوفاژی انتخابی اندامک‌ها فرایندی کلیدی برای حفظ هموستاز سلولی است که در آن اندامک‌های آسیب‌دیده، ناکارآمد یا اضافی با استفاده از گیرنده‌های اتوفاژی تجزیه می‌شوند. این مکانیسم با حذف اندامک‌های معیوب، از تجمع مواد مضر و بروز استرس‌های سلولی جلوگیری می‌کند. انواع مختلفی از اتوفاژی انتخابی وجود دارد که هرکدام اندامک‌های خاصی را هدف قرار می‌دهند. میتوفاژی، به‌طور ویژه میتوکندری‌های آسیب‌دیده را حذف می‌کند. پکسوفاژی برای تنظیم تعداد و عملکرد پراکسی‌زوم‌ها و حذف انواع آسیب‌دیده آن‌ها عمل می‌کند. ریبوفاژی ریبوزوم‌های غیرضروری یا آسیب‌دیده را تجزیه کرده و بازیافت اجزای آن‌ها را ممکن می‌سازد. رتیکولوفاژی نیز بخش‌های آسیب‌دیده یا اضافی شبکه آندوپلاسمی را تخریب می‌کند و کیفیت آن را حفظ می‌نماید. این فرایندها، از طریق مسیرهای مولکولی پیچیده و تعامل گیرنده‌های تخصصی با اجزای هدف، نقش حیاتی در عملکرد سلولی دارند(۳۱-۲۰).

- اتوفاژی انتخابی غیراندامکی: اتوفاژی انتخابی غیرارگانلی فرایندی است که در آن اجزا یا ساختارهای سلولی غیراندامکی، مانند پاتوژن‌های درون‌سلولی، تجمعات پروتئینی و قطرات چربی، به‌طور هدفمند تجزیه می‌شوند. این مکانیسم نقش مهمی در دفاع ایمنی، حفظ کیفیت پروتئین‌ها و تنظیم متابولیسم انرژی ایفا می‌کند. بیگانه‌خواری با شناسایی و تخریب پاتوژن‌ها، ایمنی ذاتی و تطبیقی را تقویت می‌کند. آگرفاژی (Aggrephagy) تجمعات پروتئینی را که ممکن است برای سلول سمی باشند، پاکسازی می‌نماید و لیپوفاژی با تجزیه قطرات چربی به تنظیم تعادل انرژی و متابولیسم لیپیدها کمک می‌کند. گیرنده‌های اتوفاژی مانند p62 و NBR1 با شناسایی و اتصال به نشانگرهای یوبیکوئیتینه روی این محموله‌ها، فرایند تخریب را آغاز کرده و آن را به‌طور دقیق هدایت می‌کنند(۴۵-۳۲).

اتوفاژی غیرانتخابی: این نوع اتوفاژی، به‌صورت تصادفی محتویات سیتوپلاسمی نظیر پروتئین‌ها و اندامک‌ها را تخریب می‌کند. این مکانیسم، پاسخ عمومی به شرایط استرس نظیر گرسنگی است و به بقای سلول کمک می‌کند. برخلاف اتوفاژی انتخابی که به شناسایی و تخریب خاص اجزای سلولی می‌پردازد، اتوفاژی غیرانتخابی عمدتاً برای تخریب حجم زیادی از مواد سیتوپلاسمی

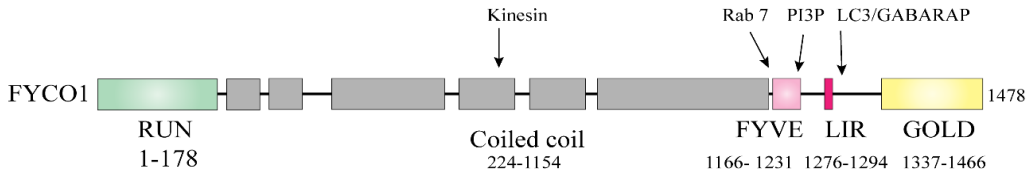
[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-02-07]

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 به‌عنوان یک سازوکار تطبیقی برای پاسخ به شرایط فیزیولوژیکی و پاتولوژیک برجسته می‌کند(۱۶).

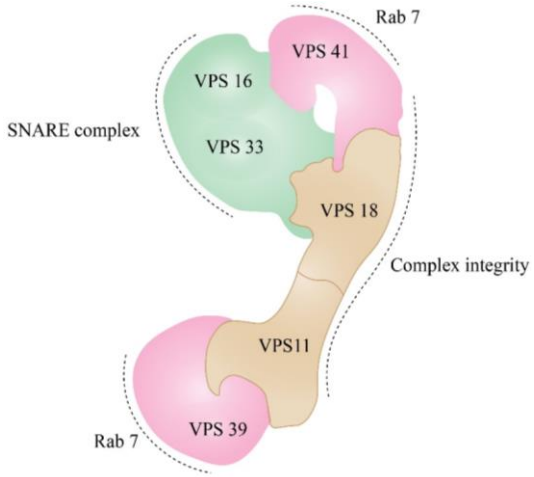
۴- بلوغ اتوفاگوزوم و اتصال آن به لیزوزوم برای تشکیل اتولیزوزوم‌ها، مرحله‌ای کلیدی در فرآیند اتوفاژی است که امکان تخریب محموله‌های محصور شده را فراهم می‌کند. در این فرآیند، اتوفاگوزوم‌ها به‌صورت دینامیکی به اتولیزوزوم تبدیل می‌شوند، جایی‌که تخریب لیزوزومی انجام می‌شود. در طول تشکیل اتوفاگوزوم، لبه‌های 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 تازه‌تشکیل‌یافته با بازسازی غشا و همجوشی با لیزوزوم بالغ می‌شود و توانایی تخریب محموله‌های سلولی را به‌دست می‌آورد(۴۷). بلوغ اتوفاگوزوم شامل تغییرات ساختاری و ترکیبی در غشای آن است که شامل پاکسازی تدریجی ATGها، جذب پروتئین‌ها و لیپیدهای خاص مورد نیاز برای عملکرد اتوفاژیک و استفاده از پروتئین‌های موتوری و آداپتوری مرتبط با میکروتوبول‌های اسکلت سلولی می‌شود. این فرآیند با جدا شدن فسفاتیدیل‌اتانول‌آمین 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 Syntaxin 17 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 شماره۳)(۵۰،۵۱).

لیزوزوم نیز با کمک پروتئین VAMP8 و آداپتورهایی نظیر BORC، 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 شماره۴)(۵۳).



تصویر شماره۳: دومین‌های پروتئین FYCO1

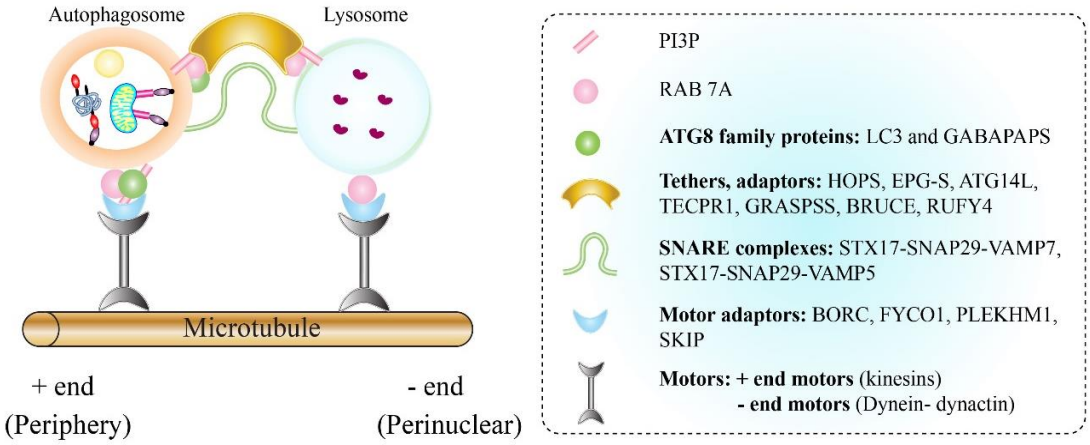
[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-02-07]



تصویر شماره۴: کمپلکس هپس. مدل شماتیک تعامل زیر واحدهای VPS33و VPS16 بخش سر را با اسنار، تعامل زیر واحد VPS41 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 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 شماره۵)(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 ۵: الحاق لیزوزوم و اتوفاگوزوم

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-02-07]

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 درتمام سلول‌های پستانداران، اتوفاژی درسطح 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(۶۲-۶۴). 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 وتومورهای 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 می‌کندکه 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 تک آللی آن در ۷۵-۴۰درصد 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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-02-07]

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

نقش کلیدی اتوفاژی در پیشگیری از تخریب عصبی

جلوگیری از تجمع پروتئین‌های مضر در سیستم عصبی اتوفاژی 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 تاخورده 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 درنهایت موجب تخریب عصبی درمغز 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 اتوفاژیک حاوی توده‌های پروتئینی یوبیکوئیتینی مشاهده می‌شود. این امر برای دانشمندان غیرمنتظره بود، زیرا مدت‌ها تصور می‌شد مسیر یوبیکوئیتین- پروتئازوم و اتوفاژی به‌طور مستقل از هم عمل می‌کنند(۸۰). در حالی که مشاهدات Komatsu و همکاران نشان داده است که مهار اتوفاژی منجر به بروز تخریب عصبی می‌شود(۸۱). هم‌چنین، مطالعات بر روی مگس سرکه نشان داده است که وقتی سیستم یوبیکوئیتین- پروتئازوم مختل می‌شود، اتوفاژی 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 اتوفاژی و با دخالت Atg8 و p62 تجزیه شوند(۸۲،۸۳).

نقش کلیدی اتوفاژی 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 اتوفاژی در مقابله با عفونت‌ها و چالش‌های ایجادشده توسط پاتوژن‌ها

ماکرواتوفاژی 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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-02-07]

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 اتوفاژی از طریق سیگنال‌هایی مانند اینترفرون گاما، فاگوزوم با اتوفاگوزوم‌ها ترکیب شده و پاتوژن در لیزوزوم از بین می‌رود(۸۸). اتوفاژی 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 اتوفاژی به‌منظور بقا و تکثیر خود توسعه داده‌اند. این ویروس‌ها، با قرارگرفتن در محیط محافظت‌شده اتوفاگوزوم، از انرژی و متابولیت‌های تولیدشده در جریان اتوفاژی استفاده می‌کنند. به‌طور خلاصه، این ویروس‌ها با سرکوب فرآیند اتوفاژی از تخریب خود جلوگیری کرده و حتی از اتوفاگوزوم به‌عنوان محیطی برای تکثیر استفاده می‌کنند. هم‌چنین نشان داده شده که برخی ویروس‌ها قادر به دستکاری فرآیند لیپوفاژی هستند. قطرات لیپیدی به‌عنوان بستری مناسب برای مونتاژ ویریون‌ها عمل کرده و با القای لیپوفاژی، سطح بالایی از ATP برای تکثیر ویروس فراهم می‌شود(۸۹). به‌طور کلی، شواهد نشان می‌دهند که ویروس‌ها راهبردهایی را برای مقابله با اتوفاژی یا استفاده از آن برای حفظ بقای خود توسعه داده‌اند.

اتوفاژی، پیری و مرگ سلولی: نقش میتوکندری و پراکسی‌زوم‌ها

سلول‌های در حال مرگ اغلب ویژگی‌های مورفولوژیکی اتوفاژی مانند تجمع اتوفاگوزوم‌ها را نشان می‌دهند. از آن‌جاکه میتوکندری‌ها اندامک‌های مهمی در آپوپتوز هستند، میتوفاژی 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 اتوفاژی همراه است، اما اینکه اتوفاژی باعث افزایش یا جلوگیری از مرگ سلولی می‌شود، هنوز مورد بحث است. هنگامی که میتوفاژی رخ می‌دهد، از آزاد شدن سیتوکروم c و فعال شدن کاسپازها جلوگیری می‌شود، در حالی که توقف آن باعث آپوپتوز می‌گردد. نقص در اتوفاژی، به دلیل تجمع اجزای مضر در سلول، می‌تواند به نفوذپذیری میتوکندری و در نهایت مرگ سلولی منجر شود(۹۱). داده‌های متناقض نشان می‌دهند که اتوفاژی می‌تواند هم منجر به مرگ سلولی شود و هم از آن جلوگیری کند، که احتمالاً این مسئله به میزان آسیب میتوکندری و ظرفیت اتوفاژی مرتبط است. در سطوح پایین آسیب، اتوفاژی ممکن است برای حذف اندامک‌های ناکارآمد کافی باشد، اما هنگامی که سرعت ایجاد آسیب افزایش یابد، ظرفیت اتوفاژی 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 اتوفاژیک به‌موقع میتوکندری‌های غیرعملکردی می‌تواند از پیری سلولی جلوگیری کند. علاوه بر میتوکندری‌ها، تخریب اتوفاژیک پراکسی‌زوم‌ها که منبع اصلی تولید ROS هستند نیز در حفظ سلامت سلولی و جلوگیری از پیری نقش دارد. این تعادل

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-02-07]

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

چشم‌اندازها و چالش‌های تحقیقات اتوفاژی

اگرچه بیش از ۵۰ سال از شناسایی فرآیند اتوفاژی 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 اتوفاژی را در بیماری‌های متعددی برجسته کرده‌اند(۹۴). این یافته‌ها، به‌ویژه در مورد نقش اتوفاژی در سرطان، چالش‌های جدیدی را برای فهم دقیق مکانیسم‌های اتوفاژی و اثرات گوناگون آن در بدن ایجاد کرده است.

اتوفاژی 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 اتوفاژی 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 اتوفاژی 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 اتوفاژی 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 اتوفاژی 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، اتوفاژی 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 اتوفاژی می‌تواند منجر به تجمع اجزای سلولی آسیب‌دیده و در نهایت مرگ سلولی شود. به‌همین دلیل، بهبود عملکرد اتوفاژی می‌تواند به کاهش سرعت پیشرفت این بیماری‌ها و حفظ عملکرد سلولی در بیماران کمک کند. با وجود این دستاوردها، حوزه تحقیقات اتوفاژی 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 اتوفاژی از جمله سرطان، منجر شود. از سوی دیگر، در حالی که بیشتر مطالعات به ماکرواتوفاژی پرداخته‌اند، اطلاعات کمی درباره میکرواتوفاژی، به‌ویژه در موجودات پیچیده‌تر وجود دارد. مشخص کردن نقش میکرواتوفاژی و تفاوت‌های آن با ماکرواتوفاژی می‌تواند به شناسایی مکانیسم‌های سلولی و هم‌چنین توسعه درمان‌های هدفمند برای بیماری‌ها کمک کند.

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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-02-07]

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 اتوفاژی و نقش آن در تنظیم پاسخ‌های سلولی به استرس و مقاومت دارویی در سرطان تمرکز یابد. استفاده از مهارکننده‌ها یا تقویت‌کننده‌های اتوفاژی به‌عنوان 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 اتوفاژی 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 اتوفاژی 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 اتوفاژی 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 اتوفاژی 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

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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-02-07]

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, Brynjólfsdóttir SH, Frankel LB. Selective autophagy of the protein homeostasis machinery: ribophagy, proteaphagy and ER-phagy. Front Cell Dev Biol 2020; 7: 373.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-02-07]

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-κB 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. p38δ 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.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-02-07]

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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-02-07]

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;

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-02-07]

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 coinfected 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.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-02-07]