

## BALIKESİR MEDICAL JOURNAL

SELEKTİF OTOFAJİ VE ALT TIPLERİ  
SELECTİVE AUTOPHAGY AND SUBTYPESFatma FIRAT<sup>1</sup>, Mahmud Kemal ÖZBİLGİN<sup>2</sup>

- 1- Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Manisa, TÜRKİYE
- 2- Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Manisa, TÜRKİYE

## ÖZ

Otofaji hücrel metabolizmanın düzenlenmesi, yaşlanma, morfogenez, pek çok hastalığın gelişmesi ve bağışıklığın düzenlenmesi gibi fizyolojik süreçlerde anahtar rol üstlenmektedir. Otofajinin temel tetikleyicisinin besin azlığı olduğunun bilinmesinin yanında, farklı hastalık süreçlerinde, çeşitli tetikleyiciler ve düzenleyiciler tarafından kontrol edildiği de bilinmektedir. Otofajinin sinyal kontrolünün sağlanması, Atp proteinlerinin moleküler etkileri, otofagozom/lizozom füzyonunun düzenlenmesi ve otofaji aktivasyonunda yaşla ilgili ve hastalığa özel kusurların anlaşılması ve mekanizmalarının çözümlenmesi gerekmektedir. Sonuç olarak otofajinin hücrelere ve hastalıklara özel sınıflandırılması ve özel mekanizmalarının bilinmesi hastalık süreçlerinin aydınlatılması ve çözümlenebilmesi için gereklidir. Selektif otofaji başlığı altında özelleştirilmiş otofaji tipleri ve bu süreçte etkili tetikleyiciler, proteinler ve mekanizmaların neler olduğuna dair kısa bir derleme düzenledik.

**Anahtar kelimeler:** Otofaji, selektif otofaji, mikrootofaji, makrotofaji, şaperon aracılı otofaji.

## ABSTRACT

Autophagy plays a key role in physiological processes such as regulation of cellular metabolism, aging, morphogenesis, development of many diseases and regulation of immunity. It is known that the key triggers of autophagy are known to be low nutrients as well as controlled by different triggers and regulators in different disease processes. Molecular effects of Atp proteins, regulation of autophagosome / lysosomal fusion and understanding of age-related and disease-specific defects in autophagy activation and their mechanisms need to be addressed. As a result, classification of autophagia to cells and diseases and their special mechanisms are necessary for illuminating and resolving disease processes. We have organized a brief review of the autophagy types that have been privatized under the title of selective autophagy and what are the implications of these triggers, proteins and mechanisms in this process.

**Keywords:** Autophagy, selective autophagy, microtrophagy, macrophotophy, chaperone mediated autophagy

**Kabul Tarihi:** 25-03-2018

Sorumlu Yazar: Fatma FIRAT  
Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji  
Anabilim Dalı, Manisa, TÜRKİYE,  
Tel +90 236 233 19 20  
E-Mail: fatmaozturk87@gmail.com

## Giriş

Otofaji, hücrenin kendini yemesi anlamına gelmekte olup, hem normal fizyolojik süreç içerisinde hücrel metabolizmanın düzenlenmesi, yaşlanma, morfogenez ve bağışıklık sisteminin düzenlenmesinde hem de stres ve besin azlığı gibi patolojik durumlarda görülebilmektedir. Otofajinin, son yıllarda yapılan çalışmalarda nörodejeneratif hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, kanser ve müsküler idiopati gibi pek çok hastalıkların ortaya çıkmasına neden olduğu da bildirilmektedir (1).

Hücrelerin normal fonksiyonları içinde bazal seviyelerde gözlenen otofaji, hücrel bozukluklara neden olabilecek, potansiyel olarak zararlı protein artıklarının temizlenmesi için gereklidir. Bu nedenle otofaji; yanlış katlanmış proteinlerin ve/veya hasar gören eski organellerin hücre içi temizliğinden sorumludur (1,2).

Otofaji kabaca, bir izolasyon membranının çekirdek kontrolünde oluşturulmasıyla başlar, çekirdekten uzaklaştırılarak degrade edilecek sitoplazmik alana ya da proteine doğru mikrotübüller aracılığıyla ilerler. Bu ilerleme sırasında zar uzayarak, hedef alanda degrade edilecek materyali sarar ve kapalı bir kese haline gelir. Otofagozom olarak adlandırılan bu yapı çift katlı bir zar ile sarılıdır. Bir sonraki aşamada, otofagozom otolizozomu oluşturmak için lizozom ile birleşir. Çift katlı otofagozom membranının dış kısmı lizozomu tanıyarak tutunurken, iç zarın parçalanması ile sekestrasyonel sitoplazmik yük, lizozomal hidrolazlarla karşılaşır ve materyal metabolitlerine bölünür (3).

Otofagozomların oluşması evrimsel olarak korunmuş Agt genleri denen bir dizi gen tarafından kontrol edilir. Çift membranlı zarın oluşmasında Atg12 konjugasyon sistemi (Atg12-Atg5-Atg16) görev yapmaktadır. Otofagozom oluşumunda aynı zamanda, Beclin 1, Vps34 ve sınıf III fosfatidilinositol-3-OH kinaz (PI (3) K) kompleksine bağlıdır. Otofaji, rapamisin (mammalian target of rapamicyn, mTOR), 5 'AMP ile aktive protein kinaz (AMPK) da dahil olmak üzere önemli besin madde algılama yolları tarafından düzenlenmektedir (2). Normal koşullarda, rapamisinin hedefi olan mTOR kinaz, otofajiyi baskılamaktadır. Kalpain 1, Atg12-Atg5 konjugat seviyelerini downregüle ederek otofajiyi kontrol altında tutar. Atg5 ve Atg12-Atg5 konjugatı seviyesi ve hücre içi  $Ca^{2+}$  akışının inhibisyonu, otofajiyi arttırmaktadır (4). Hücre içi  $Ca^{2+}$  'deki azalmanın, Atg5 'in degradasyonunu önlediği Atg5 ve Atg12-Atg5 konjugat seviyelerini arttırdığı ve katlanmamış ya da yanlış katlanmış proteinlerin birikimini azalttığı bilinmektedir. Fluspirilin bir otofaji indikatörüdür ve fluspirilin ile muamele edilmiş hücrelerde Atg5 ve Atg12-Atg5 konjugat seviyelerinin artarak otofajiyi tetiklediği bilinmektedir. Otofaji, normal memeli hücrelerinde çok düşük seviyelerde tutulsa da, hücre içi patojenler tarafından istilayla veya açlık sırasında birkaç dakika içinde hızlı bir şekilde indüklenbilir (4).

## Otofajinin Başlıca Türleri

Memelilerde, hücre içindeki degrade edilecek molekülün otofagozomlara aktarılması biçimine göre; makrotofaji (otofaji), mikrotofaji ve şaperon aracılı otofaji olmak üzere üç farklı otofaji sistemi bulunmaktadır.

**Makrotofaji;** Degrade edilecek molekül sitozolun herhangi bir alanında oluşturulabilir ve parçalanma için lizozomlara gönderilir. Otofagozomda molekül paketlenir ve lizozomlarla

birleştirilerek sekestrasyon gerçekleşir. Bu olay protein ubiquitasyonuna aracılık eden 10'dan fazla farklı protein arasındaki etkileşimden kaynaklanmaktadır (5, 6).

**Mikrotofaji;** Çözünür veya partiküllü hücresel artıkların lizozom içine doğrudan alınması işlemidir. Sitoplazmik maddeleri bozunmaları için, lizozomal sınırlayıcı zarın doğrudan invajinasyonu, çıkıntısı ya da septasyonu yoluyla lizozomlara taşır ve hapseder. Mikrotofaji besin azlığı durumlarında gözlenir, azot eksikliği ve rapamisin ile indüklenir. Rapamisin hedef proteini (target of rapamycin, TOR) ve vakuolar membran bağımlı protein kompleksi (EGO) sinyal kompleksleri tarafından kontrol edilir (7). Bu süreç klasik otofajinin neden olduğu zar eksilmesine sebep olmamaktadır. Mikrotofaji için vakuolar taşıyıcı şaperon (vakuolar transport chaperone, VTC) kompleksi gerekmektedir. Bu kompleks, endoplazmik retikulumda (ER), vakuollerde ve hücre çevresinde bulunur.

**Şaperon aracılı otofaji (CMA);** Sadece çözülebilir proteinler bu tür otofaji ile taşınıp CMA ile degrade edilebilir. CMA, yapısal olarak eksprese edilen ısı şok proteini 70 (heat shock cognate 70, Hsc70) ısı şok proteinine benzer bir proteine bağımlıdır. Bu protein, Hsp70 ile % 80 homoloji göstermektedir ve sitoplazmik substratların peptid dizilerini tanımlar. Bu nedenle, degradasyon sırasında otofajiden daha seçicidir (8). CMA, vesiküllerin, membran füzyonunun veya herhangi bir zar deformitesinin oluşmasını gerektirmemesinden dolayı diğer iki otofajiden farklıdır. Bu otofaji tipinde substratlar, lizozomal lümeninden geçiş sırasında bir translokasyon protein kompleksi ile düzeltilir. Bir proteinin CMA substratı haline gelmesi için, amino asit diziliminde KFERQ motifinin katlanması gerekmektedir (9). Bu motif 73 kDa'lık ısı-şok proteini (sit-Hsc70) olan bir sitozolik şaperon tarafından tanınmakta ve substratı lizozomal zara hedeflemektedir ve burada lizozomal membran proteini (LAMP) 2a ile etkileşime girmektedir (9). CMA substratları zarlar boyunca diğer protein taşıma mekanizmalarına benzer şekilde lizozomlara ayrılma için sinyal peptidleri taşırlar. Substratların lizozomal lümenine translokasyon yapmadan önce açılması gereklidir. Açılmasında yardımcı olan, lizozomal membran ile bağlantılı birçok sitozolik şaperon bulunmaktadır.

### **Selektif Otofaji**

Otofaji ile hücre bileşenlerinin indirgenmesi çok yönlü bir seçicilik gerektirmektedir. Kargoya seçici bir otofaji reseptörü bağlanması, otofagozomların oluşumu ve dönüşümü, otofajik sekestrasyon ve kargonun degradasyonu için gereklidir. Bu reseptörler otofajik substratlar ile mekanik olarak bağlanırlar örneğin; mitofajide Atg32 ve sitoplazmik vakuollerde ise Atg19 bağlanmaktadır (10, 11). Otofagosomlar p62, NBR1 gibi otofajik reseptörlerin varlığında özellikle kargo çevresinde oluşturulurlar. Otofaji reseptörler/adaptörleri selektif otofaji sürecine mekanik bir akış kazandırır. Pek çok farklı tipte otofajik reseptör protein bulunmaktadır ve 14 farklı selektif otofaji tipi bilinmektedir.

**Allofaji;** Embriyo oluşumu sırasında babadan gelen mitokondrilerin elimine edildiği süreç olarak tanımlanmaktadır. Allofaji'yi açıklamak için farklı mekanizmalar önerilmiştir. "Basit seyreltme modeli", baba mitokondrial DNA sının, oosit mitokondriyal DNA sının fazla olmasından dolayı, seyreltiltiğini söylemiştir (12). Başka bir görüş olan "aktif parçalanma süreci"ne göre baba mitokondriyal DNA'sı, otofaji ile fertilizasyondan önce veya sonra olmak

üzere seçilmiş olarak ortadan kaldırılmaktadır (13). Sperm türevi mitokondria ve DNA'sı, döllenme sırasında oosit sitoplazmasına girer ve geçici olarak zigotta maternal mitokondria ile birlikte bulunur. Döllenmeden kısa bir süre sonra, baba mitokondrionları embriyodan atılır. Böylece, zigotta sadece oositten gelen mitokondriyal DNA kalır. Bu, aynı zamanda, insan mitokondriyal hastalıklarına, maternal mitokondriyal DNA mutasyonlarının neden olduğu anlamına gelir (14). Babaya ait mitokondrianın döllenmeden önce ROS tarafından ağır biçimde hasar görmesi nedeniyle bir sonraki kuşağa aktarılacak potansiyel olarak zararlı etkilerini önlemek için ortadan kaldırılması gerektiğine inanılmaktadır.

**Aksonofaji (nöronal otofaji);** Patolojik koşullar altında aksonların seçici olarak parçalanması aksonofaji olarak adlandırılmaktadır. Merkezi sinir sistemini etkileyen Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığı, Huntington hastalığı ve Amyotrofik Lateral Skleroz (ALS) gibi nörodejeneratif bozukluklarında görülmektedir. Parkinson hastalığında nigrostriatal projeksiyon yollarının bozulması ve ALS'de kortikospinal yolların bozulması gibi bu hastalıkların seyrinin başında aksonal bozulmalar gözlenmektedir (15). Dejenere olan nöronların aksonal terminallerinde, çok sayıda otofagozom bulunur. P62/SQSTM1 bir otofajik substrat olarak görev yapmaktadır ve otofajik bozunma için bir işaretleyici görevi görmektedir (16). Hasar görmüş aksonun distal kısmı ilk başta aksonal instabiliteye, bunu takiben kalan aksonların hızlı şekilde dejenerasyonu ve blebingine, mikrotübül bozunmasına ve lezyon alanının temizlenmesine uğrar (17). Aksonal dejenerasyonda varsayılan başlatıcı adımlardan biri de, ekstraselüler kalsiyum akışıdır. Bu akış aksonu destabilize eder ve nöronal somaya apoptotik sinyaller, aktarılır.

**Kromatofaji;** Otofajinin aşırı indüklenmesi, hücre ölümüne neden olan sitotoksik bir olay olabilir. DNA, histonlar ve diğer kromatin ile ilişkili proteinlerin çekirdekten sızıntısı otofagozomlar tarafından yakalanır ve bu işleme kromatin otofajisi veya kromatofaji denir. Kromatofaji, hücre içerisinde bir stres ortamı yaratır ve bunun sonucu olarak organeller düzgün fonkiyon gösteremez ve otofajinin aşırı aktivasyonu ile sonuçlanır. İşlevsiz hale gelen organellerin degrade edilmesiyle, fonksiyonel organel azalması sonucunda hücre ölümüne gidebilmektedir. Örnek olarak arjinin eksikliğinde mitokondrianın degrade edilmesi sonucu hücrede aşırı oksidasyon bileşikleri birikir ve hücreyi kromatofajiye sürükler (18).

**Silyafaji;** Silyalar mikrotübül tabanlı hücre yüzey uzantılarıdır ve birçok hücrede bulunurlar. Silyadan gelen otofajik sinyaller ile otofagosom oluşumu tetiklenebilmektedir. Silyer proteinlerin düzenlenmesinde görev alan otofaji, silyagenez sürecine katkıda bulunur (19). Sigara içenlerde solunum epiteli, silya proteinlerinin otofaji ile sekestrasyonu, silyafaji olarak adlandırılır. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında da benzer biçimde solunum yolu epitel hücrelerinin silyalarının kısalması ile bozulmuş mukosilyer yapı ortaya çıkmaktadır (20).

**Krinofaji;** Pankreasta üretilen insülin salgı granülleri içerisinde depolanmaktadır. Aşırı hormon depolanması durumunda lizozomlar yoluyla bu granüllerin ortadan kaldırılmasına krinofaji denmektedir.  $\beta$  hücreleri insülin granüllerinin depolanması ve insülinin anlık salgılanmasını ve optimal insülin konsantrasyonunu krinofaji yoluyla korumaktadır. Pankreas hücrelerinde gözlenen krinofajinin, endojen nitrik oksit (NO) ve COX-2 aktivitesi tarafından düzenlendiği gösterilmiştir (21).

**Ekzofaji;** Proteinlerin hücre içerisindeki taşıma yolu ribozomlardan ER'a, buradan da Golgi kompleksi ve hücre dışı alana doğrudur. İnsan genlerinin yaklaşık % 30'u, birçoğunu hücre dışına gidecek olan proteinleri Golgi'ye nakledilmesi için ER'ye hedefleyen N-terminal amino asit sekansı taşımaktadır (22). Bu taşıma sırasında alışılmış yollar dışında, proteinlerin hücre dışına direk gönderilmesi işlemi ekzofaji olarak adlandırılmaktadır.

**Glikofaji;** Glikojen fazlasının lizozomlara sunularak degrade edilmesi işlemine glikofaji denmektedir. Glikofaji, glikojen depo edebilen karaciğer ve kas hücrelerinde sıklıkla görülmektedir. Glikojen, aynı zamanda, lizozomal asit alfa-glukosidaz (asit maltaz) tarafından doğrudan hidroliz edilir ve glikosidaz eksikliğinde ağır glikojen depo hastalıkları görüldüğü bilinmektedir (Pompe hastalığı, Danon hastalığı). Stbd 1 (Starch-binding domain-containing protein 1) (genetonin 1) içeren bağlanma alanı, N-terminali aracılığıyla hücre içi membranlara glikojen tutundurur (22). Stbd 1 proteini glikojen için bir kargo reseptörü olarak işlev görür ve otofajik proteinler olan GABARAP ve GABARAPL 1'e hedeflenmektedir. Stbd 1 proteininde Atg8 geni ile etkileşimi belirleyen bir motif bulunur (AIM) ve bu motif GABARAPL 1 ile etkileşir (23) bu sebeple bir glikofaji belirteci olarak düşünülmektedir.

**Lipofaji;** Lipid damlacıklarının otofaji ile degrade edilmesi işlemidir. Trigliseridler, diaçigliserol, kolesterol esteri ve diğer esterler hücre içerisinde tek zarla çevrili organeller şeklinde depolanmaktadırlar. Hücreler enerjiye ihtiyaç duyduklarında ve hücrelerde aşırı miktarda lipid depolandığında bu hücrel lipidlerin parçalanması gerekmektedir ve bu parçalanma otofaji yoluyla gerçekleştirilmektedir. Lipofaji, hücrel enerjinin homeostazını korumada lipid parçalanması açısından önemli bir yere sahiptir. Yapılan çalışmalarda otofaji yolunun baskılanmasının hepatosit, hipotalamik nöronlar ve makrofaj gibi hücre tiplerinde lipid damlacıklarının birikmesine yol açtığı bildirilmiştir (24). Anormal lipofaji, yaşlanmanın metabolik sendromu gibi metabolik bozukluklarda düzensiz lipid homeostaz koşullarına neden olur ayrıca obezite, diyabet ve ateroskleroz gibi lipid metabolizması bozukluklarının temel mekanizmasıdır (25).

**Lizofaji;** Lizozomlar, asidik hidrolazları içermelerinden dolayı, otofajik ve endositik yollarla proteinlerin ve makromoleküllerin degradasyonundan sorumludurlar. Belirli koşullar altında (örneğin patojenik istila, bakteriyel ve viral toksinler, mineral alımları) lizozom bütünlüğü bozulabilir ve sitoplazma içerisine kontrolsüz sindirim enzimlerinin salınması ile normal hücre işlevi ve sitoplazmik homeostazisi bozulur (24). Lizozomal degradasyon, oksidatif stres, inflamasyon, apoptoz ve nekroza yol açabilir. Lizofaji işlemi, normal memeli hücrelerinde bütünlüğü bozulmakta olan sağlıklı lizozomların ortadan kaldırılmasında kullanılmaktadır (26). Lizozomal otofaji yani lizofaji, hücrel homeostaz için gereklidir. Lizofaji otofajik belirteçler olan LC3 ve p62'yi içeren bir ubikuitin aracılı süreç ile kontrol edilmektedir (27).

**Mitofaji;** Mitokondria oksidatif fosforilasyon, enerji metabolizması, amino asitler, lipidler, heme-demir-kükürt metabolizması, iyon homeostazı ve termogenezde görevli aktif hücre organelleridir. Aktif bir hücrede yüzlerce mitokondri bulunabilir. Mitokondriyal fonksiyonun zarar görmesi ya da bozulması durumunda mitofaji devreye girerek hasarlı mitokondrinin ortadan kaldırılması sağlanır (28) . Bu sistemde oluşan bir bozukluk, sayısız nörodejeneratif

bozukluk ve miyopati, obezite, diyabet, kanser ve yaşlanma gibi birçok hastalıkla ilişkilendirilmektedir. Mitokondrion aynı zamanda apoptoz ve otofajide de kritik bir öneme sahiptir. Mitokondriyal döngü hücrel homeostaz ve farklılaşma için gereklidir. Sıçan beyni, kalbi, karaciğeri ve böbreğinde 2-4 haftada bir mitokondria yenilenmektedir. Mitofaji, kırmızı kan hücrelerinin ve T hücrelerinin farklılaşması sırasında mitokondrianın hücreden çıkarılmasından sorumludur. Mitofajide, hasarlı mitokondria PINK1, Parkin, Nix ve Bnip3 proteinleri ve bunların modülatörleri tarafından tanınır (29). Ayrıca mitokondriyal füzyon ve füzyon proteinleri de bu süreci düzenlemektedirler.

**Nükleofaji;** Hücre çekirdeği parçalarının hücreyi öldürmeden yok edilmesi sürecidir ve genom stabilitesinin korunmasında görev aldığı düşünülmektedir. Nükleofaji, genotoksik stres sonrasında uyarılır. DNA onarımının başarısız olması ve nükleer stres sonucu oluşan mikronükleusların otofajisi için bir sinyal görevi görür. Çok çekirdekli hücrelerdeki nükleofajinin çekirdek oluşumunu desteklemektedir. Gerekli koşullar altında, çekirdeğin tümünün ya da hasar görmüş gerekli olmayan kısımlarının çıkarılması, hücre ömrünü ve normal işlevi arttırmak için gereklidir (30). Vakuol zarındaki Vac8p ve nükleer zarf içindeki Nvjlp arasındaki etkileşim yoluyla gerçekleştirilir. Elektron mikroskopik çalışmalar ile nükleofaji ile degrade edilen çekirdek kısımları gösterilmiştir (31).

**Peksofaji;** Disfonksiyonel peroksizomların selektif olarak otofajisidir. Peroksizomlar tek katlı zarla çevrili organellerdir ve yağ asitlerinin oksidasyonu sırasında açığa çıkan hidrojen peroksitin parçalanmasında görevlidirler (32). Metanol, etanol, formaldehit ve bazı amino asitler de peroksizomlarda parçalanmaktadır. Yeterli sayıda peroksizomun sağlanamaması çeşitli nörodejeneratif hastalıklarla bağlantılıdır. Hasarlı peroksizomların seçilimi ve eliminasyonu, NBR1, p62, NDP52 ve Optineurin otofajik reseptörlerinin taşınmasıyla sağlanmaktadır.

**Retikülofaji;** Retikülofaji ER bölümlerinin degradasyonu işlemidir. Düz ER'de ilaçların, yağ asidinin ve steroid biyosentezinin detoksifikasyonu ve  $Ca^{2+}$  depolaması, membranla birleştirilmiş ve salgılanan proteinlerin katlama ve post-translasyonel işlemleri gerçekleşmektedir. Membran proteinlerinin ER'de anormal birikmesi, ER stresini indüklemekte ve bu zarların lizozoma taşınmasını engellemektedir. Yapılan çalışmalarda, Ypt/Rab GTPaz'ların retikülofajiyi düzenlediği bildirilmiştir. TRAPP111 GEF, Yptl ve Atg11 bulunduran Tris85 efektöründen oluşan bir Ypt / Rab GTPaz modülü, ER'den otofajik yolda tanımlanmıştır (33).

**Ribofaji;** Ribozomların seçici olarak parçalanması ribofaji olarak adlandırılmaktadır. Ribozom yıkılımı normal şartlar altında veya açlıktan dolayı ortaya çıkabilmektedir. Ribozomlar iki alt birimden oluşur ve ribozomal üretim sırasında büyük miktarlarda ribozomal alt birim toplanır, aşırı birikmiş ribozomların uzaklaştırılması gerekmektedir (34). Ribofaji normal büyüme koşulları altında kusurlu ribozomları da hedef alabilir. RNS2 (RNase T2 ailesinin korunmuş bir ribonükleazı) rRNA'nın normal bozunması için gereklidir (35). RNS2'nin olmaması, uzun ömürlü rRNA'nın oluşmasına ve ER' de birikmesine neden olur.

**Ksenofaji;** Hücrenin patojen mikroorganizmalar tarafından işgali halinde gelişmektedir ve hücrenin bağışıklık tepkisinin tetiklenmesini önlemektedir. Normal koşullar altındaki konakçı hücre kendisini enfeksiyona karşı koruyan yolaklara (ksenofaji) sahiptir. Ksenofajinin aktivasyonunda, post-translasyonel değişiklikler (ubiquitinasyon) ve p62 proteinlerinin rol aldıkları bilinmektedir (36).

**Zimofaji;** Pankreatik asiner hücrelerin sindirim enzimleri başlangıçta inaktif enzimler (zimojenler) olarak üretilir ve ekzositoza kadar zimojen granüller halinde depolanır. Bu granüllerin erken devreye girmesi doku parankimini hidrolize ederek pankreatit oluşturabilir (37, 38). VMP1, Beclin 1/Atg6 ve ubiquitin-spesifik proteazlarla (USP'ler) etkileşim sonucunda zimofaji tetiklenir.

Görüldüğü gibi otofaji, hayatta kalma, farklılaşma, gelişim, hücre içi ve hücre dışı homeostaz için gerekli olan bir yıkım sürecidir. Otofaji temelde, organizmalara karşı korunmayı, enfeksiyonları, nörodejenerasyonu, yaşlanmayı, kalp rahatsızlığını ve kanseri anlayıp karşı mekanizma geliştirme açısından bilinmesi gereken bir süreçtir. Otofajinin sinyal kontrolünün sağlanması, Atg proteinlerinin moleküler etkileri, otofagozom/lizozom füzyonunun düzenlenmesi ve otofaji aktivasyonunda yaşla ilgili ve hastalığa özel kusurların anlaşılması ve mekanizmaların çözümlenmesi gerekmektedir. Sonuç olarak otofajinin hücrelere ve hastalıklara özel sınıflandırılması ve özel mekanizmalarının bilinmesi hastalık süreçlerinin aydınlatılması ve çözümlenebilmesi için gereklidir.

## Kaynaklar

- 1) Singh SS, Vats S, Chia AY, Tan TZ, Deng S, Ong MS, Arfuso F, Yap CT, Goh BC, Sethi G, Huang RY, Shen HM, Manjithaya R, Kumar AP. Dual role of autophagy in hallmarks of cancer. *Oncogene*. 2017 Dec 19.
- 2) Ho TT, Warr MR, Adelman ER, Lansinger OM, Flach J, Verovskaya EV, Figueroa ME, Passequé E. Autophagy maintains the metabolism and function of young and old stem cells. *Nature*. 2017 Mar 9;543(7644):205-210
- 3) Mizushima N, Levine B, Cuervo AM, Klionsky DJ. Autophagy fights disease through cellular self-digestion. *Nature*. 2008 Feb 28;451(7182):1069-75.
- 4) Xia, H.G., Zhang, L., Chen, G., et al., 2010. Control of basal autophagy by calpain1 mediated cleavage of ATG5. *Autophagy* 6 (1), 61–66.
- 5) Ohsumi, Y., Mizushima, N., 2004. Two ubiquitin-like conjugation systems essential for autophagy. *Semin. Cell Develop. Biol.* 15, 231–236.
- 6) Cuervo, A.M., 2009. Chaperone-mediated autophagy: selectivity pays off. *Trends Endocrinol. Metab.* 21, 142–150.
- 7) Uttenweiler, A., Schwarz, H., Neumann, H., et al., 2007. The vacuolar transporter chaperone (VTC) complex is required for microautophagy. *Mol. Biol. Cell* 18, 166–175.
- 8) Hoffman, W.H., Shacka, J.J., Andjelkovic, A.V., 2012. Autophagy in the brains of young patients with poorly controlled T1DM and fatal diabetic ketoacidosis. *Exp. Mol. Pathol.* 93, 273–280.
- 9) Dice, J., 1990. Peptide sequences that target cytosolic proteins for lysosomal proteolysis. *Trends Biochem. Sci.* 15, 305–309.
- 10) Okamoto, K., 2014. Organellophagy: eliminating cellular building blocks via selective autophagy. *J. Cell Biol.* 205, 435–445.
- 11) Birgisdottir, A.B., Lamark, T., Johansen, T., 2013. The LIR motif—crucial for selective autophagy. *J. Cell Sci.* 126, 3237–3247.
- 12) Gyllenstein, U., Wharton, D., Joseffson, A., et al., 1991. Paternal inheritance of mitochondrial DNA in mice. *Nature* 352, 255–257.
- 13) Al Rawi, S., Louvet-Vallee, S., Djeddi, A., et al., 2012. Allophagy: a macroautophagic process degrading spermatozoid-inherited organelles. *Autophagy* 8, 421–423.
- 14) Sato, M., Sato, K., 2013. Maternal inheritance of mitochondrial DNA by diverse mechanisms to eliminate paternal mitochondrial DNA. *Biochim. Biophys. Acta* 1833, 1979–1984.
- 15) Rubinsztein, D.C., DiFiglia, M., Heintz, N., et al., 2005. Autophagy and its possible roles in nervous system diseases, damage, and repair. *Autophagy* 1, 11–22.
- 16) Yue, Z., 2007. Regulation of neuronal autophagy in axon. *Autophagy* 3 (2), 139–141.
- 17) Knöferle, J., Koch, J.C., Ostendorf, T., et al., 2010. Mechanisms of acute axonal degeneration in the optic nerve in vivo. *PNAS* 107, 6064–6069.
- 18) Changou, C.A., Chen, Y.-R., Li, X., et al., 2014. Arginine starvation-associated atypical cellular death involves mitochondrial dysfunction, nuclear DNA leakage, and chromatin autophagy. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 111, 14147–14152.
- 19) Orhon, I., Dupont, N., Pampliega, O., et al., 2015. Autophagy and regulation of cilia function and assembly. *Cell Death Differ.* 22, 389–397.
- 20) Cloonan, S.M., Lam, H.C., Ryter, S.W., et al., 2014. Ciliophagy: the consumption of cilia components by autophagy. *Autophagy* 10 (3), 532–534.
- 21) Sandberg, M., Borg, L.A.H., 2006. Intracellular degradation of insulin and crinophagy are maintained by nitric oxide and cyclo-oxygenase 2 activity in isolated pancreatic islets. *Biol. Cell* 98 (5), 307–315.
- 22) Abrahamsen, H., and Stenmark, H., 2010. Protein secretion: unconventional exit by exophagy. *Curr. Biol.* 20, 415–418.
- 23) Jiang, S., Wells, C.D., Roach, P.J., 2011. Starch-binding domain-containing protein 1 (Stbd1) and glycogen metabolism: identification of the Atg8 family interacting motif (AIM) in Stbd1 required for interaction with GABARAPL1. *Biol. Chem. Res. Commun.* 413, 420–425.
- 24) Singh, R., Cuervo, A.M., 2012. Lipophagy: connecting autophagy and lipid metabolism. *Int. J. Cell Biol.* 2012, 282041.
- 25) Christian, P., Sacco, J., Adeli, K., 2013. Autophagy: emerging roles in lipid homeostasis and metabolic control. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell Biol. Lipids* 1831, 819–824.



- 26) Hung, Y.H., Chen, L.M., Yang, J.Y., et al., 2013. Spatiotemporally controlled induction of autophagy-mediated lysosome turnover. *Nat. Commun.* 4, 2111.
- 27) Maejima, I.A., Takahashi, H., Omori, T., et al., 2013. Autophagy sequesters damaged lysosomes to control lysosomal biogenesis and kidney injury. *EMBO J.* 32, 2336–2347.
- 28) Mercer, T.R., Neph, S., Dinger, M.E., et al., 2011. The human mitochondrial transcriptome. *Cell* 146, 645–658.
- 29) Novak, I., 2012. Mitophagy: a complex mechanism of mitochondrial removal. *Antioxid. Redox Signal.* 17, 794–802.
- 30) Erenpreisa, J., Huna, A., Salmina, K., et al., 2012. Macroautophagy-aided elimination of chromatin: sorting of waste, sorting of fate? *Autophagy* 8, 1877–1881.
- 31) Mijaljica, D., Prescott, M., Devenish, R.J., 2012. A late form of nucleophagy in *Saccharomyces cerevisiae*. *PLoS One* 7 (6), e40013.
- 32) Deosaran, E., Larsen, K.B., Hua, R., et al., 2013. NBR1 acts as an autophagy receptor for peroxisomes. *J. Cell Sci.* 126, 939–952.
- 33) Cebollero, E., Reggiori, F., Kraft, C., 2012. Reticulophagy and ribophagy: regulated degradation of protein production factories. *Int. J. Cell Biol.* 2012, 182834.
- 34) Bakowska-Zywicka, K., Tyczewska, A., Twardowski, T., 2006. Mechanism of peptide bond formation on the ribosome – controversions. In *Polish. Postepy Biochem.* 52, 166–172.
- 35) Macintosh, G.C., Bassham, D.C., 2011. The connection between ribophagy and ribosomal RNA decay. *Autophagy* 7 (6), 662–663.
- 36) Dupont, N., Temime-Smaali, N., Lafont, F., 2010. How ubiquitination and autophagy participate in the regulation of the response to bacterial infection. *Cell* 102, 621–634.
- 37) Grasso, D., Ropolo, A., Lo, Re, A., et al., 2011. Zymophagy, a novel selective autophagy pathway mediated by VMP1-USP9x-p 62, prevents pancreatic cell death. *J. Biol. Chem.* 286, 8308–8324.
- 38) Vaccaro, M.I., 2012. Zymophagy: selective autophagy of secretory granules. *Int. J. Cell Biol.* 2012, 396705.