

Otofaji: Programlı Hücre Ölümü

Aynur Karadağ

Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD. Ankara, Türkiye

E-mail: aynkaradag@gmail.com

Özet

Kalite kontrol sistemi olarak çalışan otofaji mekanizması, uzun ömürlü proteinlerin, fonksiyonu bozulmuş organellerin, sitozolik parçaların, hasarlı makromoleküllerin ve patojenlerin yok edilmesinden sorumlu fizyolojik bir fenomendir. otofaji Biyolojik geri dönüşürme fonksiyonuna ek olarak, obezite ve diyabet gibi metabolik sendromların patogenezi de önemli bir rol oynamaktadır. Hücrelerin fonksiyonel olarak korunması için gerekli enerji çok fazladır ve anabolik ve katabolik metabolizma arasındaki dengedeki bozukluklar hastalıklara katkıda bulunmaktadır. Otofajinin disfonksiyonu birçok hastalığın başlamasına ve ilerlemesine neden olmaktadır. Hücresel içeriğe bağlı olarak apoptozisin yetersiz kaldığı koşullarda otofaji ile hücre ölümü gerçekleşmektedir. Bu nedenle, metabolik düzenlemede otofajinin rolü ve moleküler mekanizmaları üzerine araştırmalar gittikçe artmıştır. Bazal otofaji, tümörögenез sırasında tümör baskılayıcı bir mekanizma olarak çalışırken; aşırı otofaji belirli kanserlerde hayatta kalma yolağı olarak çalışmaktadır. Bu alandaki araştırmalar kanser, enfeksiyonlar ve nörodejenaratif ve metabolik hastalıklar gibi sağlık problemleri için yeni tedavi yöntemlerine yol açma potansiyeline sahip olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Otofaji, apoptozis, programlı hücre ölümü

Abstract

Working as a quality control system, autophagy is a physiological phenomenon responsible for the degradation of long lived proteins, dysfunctional organelles, cytosolic fragments, damaged macromolecules and pathogens in cells. In addition to its biological recycling function, autophagy plays a significant role in the pathogenesis of metabolic syndromes such as obesity and diabetes. Since the energy required to maintain cell function is high, disturbances in the balance between anabolic and catabolic metabolism possibly contribute to various disorders. Dysfunction of autophagy leads to the initiation and progression of multiple diseases. Autophagy contributes to cell death depending on the cellular contents especially under conditions associated with impaired apoptosis. Therefore, there has been increasing research on the molecular mechanisms and metabolic regulation of autophagy. Basal autophagy may function as a tumor suppressive mechanism during tumorigenesis; however, excessive autophagy works as a pro-survival pathway in some cancer types. Research in this area is critical for the development of novel therapeutics in health problems such as cancer, infections, neurodegenerative and metabolic diseases.

Keywords: Autophagy, apoptosis, programmed cell death

Giriş

Canlıların yaşam döngüsünün temel unsurları doğum, büyüme, üreme, yaşlanma ve ölümdür. Yaşamın sürdürülmesi, organizmada yapı ve fonksiyonun fizyolojik gereksinimlerin belirlediği sınırlar içinde korunmasına bağlıdır. Bunun için hücre çoğalması ve ölümü arasında bir denge bulunması gerekir. Bu denge kaybolduğunda, yani çoğalandan çok hücre öldüğü ya da farklılaştığında dejeneratif hastalıklar, ölen ya da farklılaşandan daha fazla hücrenin çoğalması durumunda ise kanser ve otoimmün hastalıklar görülür (Mak, 2003).

Programlı hücre ölümü çok hücreli organizmalarda evrim sürecinde korunmuş mekanizma olup, morfogenezde, doku homeostasisinde ve patojenlere karşı savunmayı da içeren bir çok temel fonksiyonda rol oynamaktadır. İlk kez 1972 yılında Kerr, Wyllie ve Currie tarafından ortaya atılmıştır. 2 tip hücre ölümü tanımlamışlardır; Apoptozisi, genetik olarak kontrol edilen hücre ölümü, nekrozisi ise programlı olmayan ve tesadüfi hücre ölümü olarak tanımlamışlardır. Bu çalışmalarını takiben sonraki yıllarda apoptozis programlı hücre ölümü olarak adlandırılırken 1990 yılında Clarke'ın yaptığı çalışmalarla 3 tip hücre ölümü daha tanımlanmıştır (Gözüaçık ve Kimchi, 2007). Clarke bu sınıflandırmayı embriyonik gelişim sırasındaki ve toksinlerle yaptığı muameleler sonucundaki hücre ölümlerinin morfolojilerine göre yapmış olup en az 8 çeşit programlı hücre ölümünün varlığına işaret etmiştir. Morfolojik tanımlamalar ve moleküler düzeyde yapılan çalışmalar sonucu apoptoza ek veya alternatif olarak düşünülen temel ölüm yollarından birisi de otofaji olmuştur. Yapılan çalışmalar apoptozisten farklı olarak otofajinin, besin yokluğunda veya hücrel stres durumunda hücre içi moleküllerin geri dönüşümünü sağlayarak homeostazisinin korunmasında yardımcı olduğu gösterilmiştir (Galluzzi et al., 2012, Anding ve Baehrecke, 2015).

Otofajik Hücre Ölümü

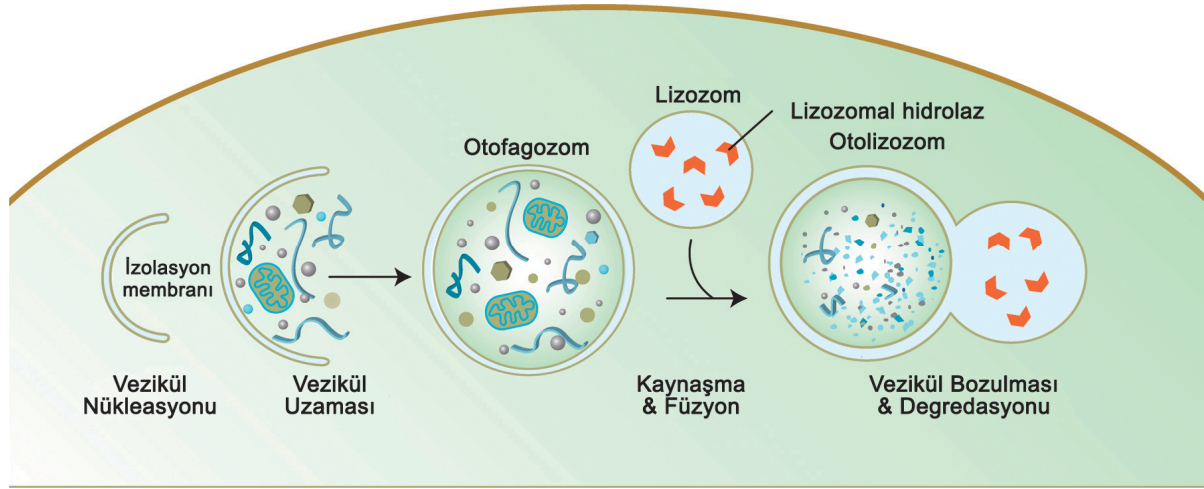
Otofaji evrimsel olarak korunmuş, hücrel içeriği autophagosome olarak adlandırılan çift zarlı vezikül tarafından saklanan ve degradasyonu lizozomal olarak yapılan, protein degradasyonu ve organel turnover gibi homeostatik fonksiyonları sürdüren katabolik bir süreçtir. Geleneksel olarak, otofaji hücrel strese yanıt olarak hücre kalite kontrolü için, hayatta kalma mekanizması olarak düşünülmektedir. Bazal otofaji, zarar görmüş organeller, uzun ömürlü proteinler ve protein agregatlarını uzaklaştırmak, besin ve büyüme faktörü eksikliği gibi hücrel strese yol açan durumlarda hızla aktive olmaktadır (Anding ve Baehrecke, 2015). Hücre içi yapılar için alternatif kaynak ve hücre yaşamının devamı için enerji üretimine substrat sağlamaktır. Hücrenin gerekli besini bulunduğu ortamdan alamaması durumunda, kendini içten yiyerek varlığını sürdürmesidir. Ayrıca otofaji patojen enfeksiyonu, hipoksi, besin azalması ya da reaktif oksijen türleri (ROS) gibi hücrel stres ile tetiklenebilir. Hücrenin zor koşullara uyumunu sağlayan bu özelliği ile yaşamsal organları tüketerek ölüme yol açmaktadır. Kontrolü bozulduğunda kanser, erken bunama, bazı kalıtsal hastalıklar, Alzheimer ve enfeksiyonların oluşmasına sebep olmaktadır (Galluzzi et al., 2012).

Çalışmaların çoğu açlık tarafından tetiklenen, hücre sağkalımında otofajinin fonksiyonu üzerine odaklanmıştır. Bununla birlikte, otofaji, apoptoz ya da diğer hücre ölüm yolları veya bağımsız bir şekilde ölüm süreçleri ile sıkı bir şekilde bağlantılıdır. Nomenklatür Komitesi (NCCD), hücre ölümü araştırma alanında önde gelen araştırmacılardan oluşan bir grup, otofaji ilişkili hücre ölümü ile "otofajik hücre ölümü" olarak adlandırılmıştır (Galluzzi et al., 2012).

Otofaji, hücrelerin hücre içi besin ve enerji üretimine ihtiyacı olduğunda hızla aktive edilir. Dolayısıyla hücre yoğunluğu, oksijen konsantrasyonu, sıcaklık, hormonal faktörler ve besin durumu otofajinin kontrolünde önemlidir. Hücre ve dokuların morfolojik analizleri bir çok organizmada gelişimsel hücre ölümü sırasında otofajik aktivitenin arttığını göstermiştir. İnsect metamorfozu, kuşlardaki kol kanat morfogenezi, memelilerdeki damak kapanması sırasındaki hücre ölümleri buna örnek verilebilir. Önemli toksinler de otofajik hücre ölümünün üstün yapısal özellikleriyle hücre ölümüne neden olmaktadır. Her ne kadar otofajik aktivite ve hücre ölümü arasındaki rastlantısal

ilişki tespit edilememiş olsa da ve sadece gözlemlene seviyesinde kalırsa da bu çalışmalar otofajik aktivitenin hücre ölümü üzerine etkisini dikkatle incelenmesine yol açmıştır (Anding ve Baehrecke, 2015).

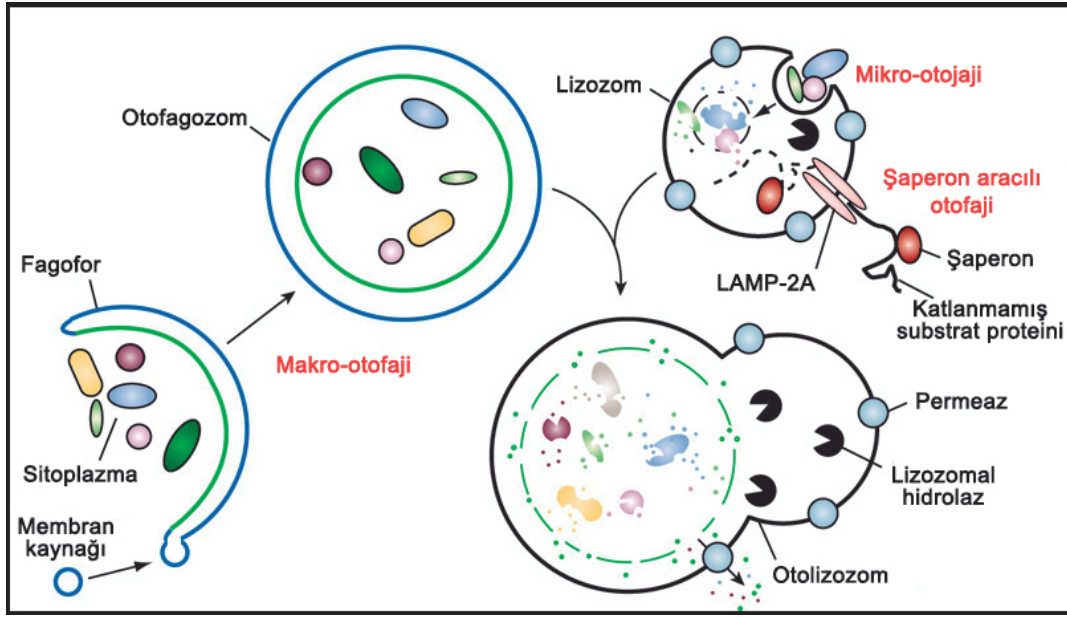
Otofajik hücre ölümü Tip II hücre ölümü olarak tanımlanmış olup bu hücre ölüm tipindeki en büyük morfolojik değişiklik mitokondri ve endoplazmik retikulum gibi organeller ve/veya sitoplazmanın bir kısmının çift veya çok membranlı veziküller içine alınmasıdır. Bu veziküller lizozomlarla kaynaşır ve aynı hücrenin lizozomal enzimleri tarafından degradasyonu yapılmaktadır. Bu işlem Yunanca'da 'self-eating' anlamına gelen 'kendi kendini yeme' terimi olan otofaji olarak adlandırılmaktadır. Hücrenin açlıkla karşı karşıya kaldığı koşullarda besin ve enerji elde etmek için hücre içindeki yapıları parçaladığını ifade etmek için kullanılmıştır (Mizushima et al., 2008, Gözüaçık ve Kimchi, 2007).



Şekil 1. Otofaji aşamalarının şematik gösterimi (Mendelez ve Levine, 2009)

Otofajide, otofagozom veya otofajik vakuol olarak bilinen çift veya daha fazla membran yapıları oluşur. Memelilerde otofagozomun dış membranı lizozomla, maya ve bitkilerde ise vakuolle kaynaşır (Şekil 1) (Levine ve Yuan, 2005, Mehrpour et al., 2010). Yapılan çalışmalarda özel koşullar altında uyarının özelliğine bağlı olarak, büyüklüğü ve süresi otofajinin uzatılması hücreyi ölüme götürebilir. Kromatin kondensasyonu gibi nükleer değişiklikler otofajik hücre ölümünde apoptoziste olduğundan sonra gözlenmektedir ve DNA fragmentasyonu ve apoptotik cisimciklerin oluşumu yoktur. Fagositoz tarafından ölü hücrelerin temizlenmesi apoptoziste görülenden daha geç ve oldukça düzensiz olarak meydana gelebilmektedir (Shintani ve Klionsky, 2004, Gozuacik ve Kimchi, 2007).

Otofaji üç farklı şekilde gerçekleşebilir. 1) *Mikro otofaji*: Küçük parçacıkların membranda oluşan girintiyle lizozom içine alınıp degradasyonunun yapılmasıdır. 2) *Makro otofaji*: Otofajik hücre ölümünü oluşturan temel mekanizmadır. Daha büyük parçacıkların, organellerin otofagozom içine alınıp daha sonra lizozomlarla birleşerek meydana gelen degradasyondur. 3) *Şapheron aracılı otofaji*: Belli bir peptid sekanslı sitozolik proteinlerin moleküler şapheronlarla kompleks olan Hsp73 tarafından tanınması ve lizozomlara taşınmasıdır (Şekil 2). Bu tip protein degradasyon yolağında veziküler bir trafiğe gerek yoktur (Majeski ve Dice, 2004, Shintani ve Klionsky, 2004, Kroemer ve ark, 2010, Mehrpour et al., 2010).

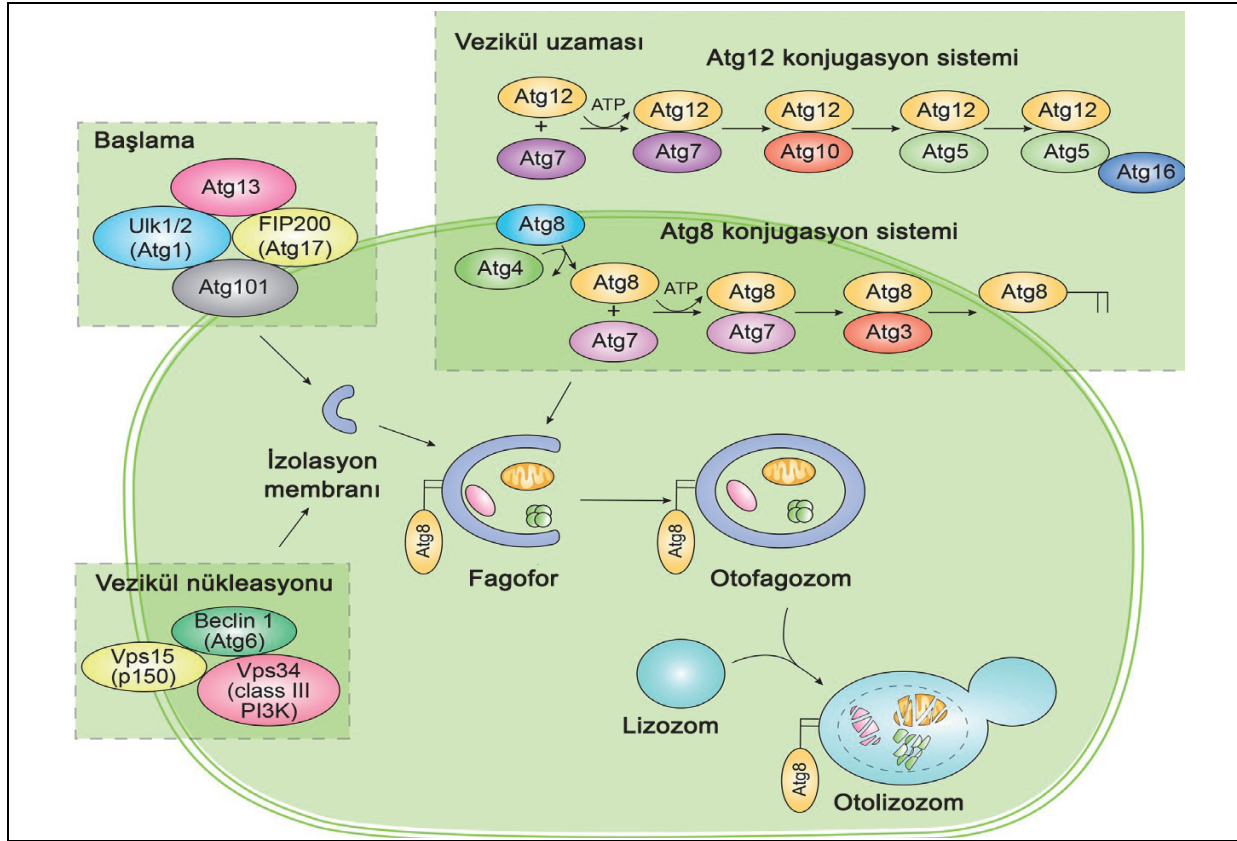


Şekil 2. Otofajinin farklı tipleri (Mizushima et al., 2008)

Yapılan çalışmalarda temel mekanizmayı oluşturan genler farklı isimler almışlardır. APG, AUT ve CVT genleri olarak bilinen genler, nomenklature göre ATG genleri (autophagy-related genes) olarak adlandırılmıştır. Otofaji sürecinin farklı aşamalarında, örneğin vezikül oluşumu ve bunların genişlemesi, otofajik veziküllerin lizozomlarla füzyonu ve degradasyonda görev alan yaklaşık 30 proteini içeren bir gen ailesidir. Otofaji proteinlerini kodlayan maya genlerinin çoğu *C. Elegans* genomu ile ortologdur (ATG2, ATG3, ATG4, ATG5, ATG6, ATG7, ATG8, ATG9, ATG10, ATG12, ATG16, ATG18 genleri). Otofaji fonksiyonunda, otofajinin başlamasında (*unc-51/ATG1*), vezikül nükleasyonunda (*bec-1/ATG6*, *vps-34/VPS34*), protein konjugasyon sisteminde (*atg-7/M7.5/ATG7*, *lgg-1/ATG8*, *lgg-3/ATG12*), alım ve vezikül dönüştürmede (*atg-18/F41E6.13/ATG18*) fonksiyon gösteren genler belirlenmiştir (Hansen et al., 2008; Hars et al., 2007; Meléndez et al., 2003). Fosfatidilinositol 3-kinazlar (PI3K) otofajik vezikül oluşumunun kontrolünde temel sinyal molekülleridir. Otofaji, tip I ve tip III PI3K'lar tarafından düzenlenmektedir (Xie ve Klionsky, 2007, Anding ve Baehrecke, 2015).

Otofaji en az beş adımda gerçekleşmektedir: 1) İndüksiyon 2) Genişleme 3) Tamamlama 4) Yapışma ve füzyon 5) Degradasyon. Besin azlığında otofajinin uyarılmasıyla tip I PI3K-AKT-mTOR sinyalinin inhibisyonuna ve tip III PI3K hVPS34/Beclin 1 (*Drosophilada Atg6* ve *Mayada Atg6/Vps30*)'nın da aktivasyonuna neden olur (Juhasz et al., 2008). Otofajinin aktivasyonu için öncelikle serine/threonine kinaz *Atg1*'in (Memelilerde *Ulk 1* ve *2*) aktive olması gerekmektedir. Otofajinin aktivasyonu ile beraber *Atg1*, *Atg13* ile bir kompleks oluşturur. Bu kompleksin oluşumunun otofagozomal yapının oluşumuyla ilgili olduğu düşünülmektedir (Şekil3) (Papinski et al., 2014).

mTOR'un inhibisyonu *ULK1/Atg1*'i serbest bırakır, *ULK1/Atg1* de *mAtg9*'un golgiden endosome'a yeniden dağılımını uyarır. Yine tip III PI3K hVPS34/Beclin 1 (*Atg6*) aktivasyonu ile da çift tabakalı membran oluşumu başlatılmış olmaktadır. Daha sonra *Atg 7*'nin aktivasyonu ile *Atg 12* aktive olup *Atg 5* ile kovalent bağ yapar bu birleşmeyle *Atg 16* da bu komplekse karışarak *Atg12-Atg5-Atg16* 3'lü kompleksi oluşturur. Oluşan bu kompleksle vezikülün genişlemesi gerçekleşir (Xiao, 2007, Anding ve Baehrecke, 2015).



Şekil 3. Otofajinin Şematik Modeli (Anding ve Baehrecke, 2015).

Otofajinin temel mekanizması olan genlerin keşfi ilk olarak mayada çalışılmıştır. Daha sonra mayada bulunan bu genlerin homologları Dictyostelium, C. elegans, Drosophila, fare ve insanda da tanımlanmıştır. Genetik yaklaşımlar kullanılarak, otofajik genlerin susturulmasıyla, RNAi ve antisens aracılı susturma stratejileriyle hücre ölümünde otofajinin rolünün anlaşılmasında bu genlerin bulunması büyük avantaj sağlamıştır. 3MA (3-methyladenine), wortmannin ve LY294002 gibi bazı kimyasal bileşikler otofajiyi inhibe etmektedir. Bir çok bağımsız grup farklı hücre tiplerini ve ölüm uyarılarını kullanarak lizozomal aktivitenin arttığını ve otofajik veziküllerin birikimiyle ilerleyen kaspaz bağımsız hücre ölümünün varlığını ve otofajinin inhibitörleri tarafından bu hücre ölümünün azaltıldığını göstermişlerdir (Mizushima et al., 2008). Meme kanseri hücre serisi MCF-7'nin anti-östrojenle ölüme indüklenmesi, lösemi hücrelerinin TNF- α ile ölüme indüklenmesi, gastrik ve glioma hücrelerinin onkogen Ras'la ölüme indüklenmesi veya büyüme faktörünün eksikliğiyle ölüme indüklenen nöronal hücreler bu çalışmalara örnek verilebilir. En yaygın otofaji inhibitörü olarak 3MA (3-methyladenine) kullanılmaktadır ve bu inhibitör JNK ve P38 aktivasyonunu da inhibe etmektedir. Mitokondrial permeabiliteyi azaltırken, lizozomal pH'ı da artırmaktadır (Gözüaçık ve Kimchi, 2006).

Otofajik Hücre Ölümünün Düzenleyici Mekanizmaları

PI3 kinaz tip I insülin benzeri büyüme faktörleri tarafından aktive edilir ve mTOR'un düzenleyicisi olan PDK 1 ve AKT üzerinden otofajiyi inhibe eder. Otofajiyi nasıl inhibe ettiği bilinmemekle beraber bir serin/treonin kinaz olan Atg 1 ile kompleks oluşturan bir protein olan Atg 13'ün fosforilasyonu yaptığı düşünülmektedir (Gözüaçık ve Kimchi, 2006). Tümör hücrelerini ölüme götüren rapamycin, tamoxifen, arsenic trioxide ve radyasyon gibi birçok anti kanser ajanlar otofajiyi indükleyebilirler. PTEN, p53 ve p19ARF gibi birçok tümör baskılayıcı gen, otofajiyi aktive ederken AKT, c-Myc, PI3K ve Ras gibi birçok onkoprotein de otofajiyi baskılamaktadır (Xiao, 2007). Otofaji tümör baskılama

mekanizması; genotoksik stresin azaltılması, hücre ölümünün başlatılması, nekroz ve enflamasyonun durdurulması, degrade ve modüle edici sinyal proteinlerinin düzenlenmesi gibi mekanizmalarda temel rol alır (Xiao., 2007). Aminoasit ve/veya büyüme faktörü yokluğunda otofajiyi regüle eden p53 ve mTOR yolağı arasında ise bir ilişki ortaya konmuştur. Antiapoptotik bir sinyal yolağında etkili olan mTOR aktivitesinin inhibe edilmesiyle, p53 aktivasyonu otofajiyi uyarır (Gözüaçık ve Kimchi 2006).

Mayada mitokondri dış membran proteini olan Uth1p mitokondrial otofaji için gereklidir ve bunun genlerinin inaktivasyonu Bax veya rafamisinle indüklenen hücre ölümüne direnç meydana getirmektedir. Açlık olmayan koşullar altında mayada mitokondrial bozukluklara neden olan mutasyonlar, mitokondrial membran potansiyelinin kaybı, mitokondrial biyogenezisteki defektler, mitokondrial otofajik hücre ölümünü uyardığı gösterilmiştir. Otofajide mitokondrinin eliminasyonunun artmasıyla hücre içinde ATP konsantrasyonunun da arttığı gözlenmiştir (Gözüaçık ve Kimchi, 2006, Lee et al., 2012). Memeli hücrelerinde dış mitokondriyal membranda bulunan Bcl-2 ailesi üyeleri otofajiyeye etki eder. Bcl-2 downregülasyonu, insan lösemi hücrelerinde kaspaz bağımsız bir yolda otofajiyi artırır. Bcl-2, belcin-1 gibi anahtar otofajik proteinlerle direk ilişkiye girerek otofajinin regülasyonunda rol oynar Bcl-2, bir otofaji proteini olan Beclin-1 ile direk bir interaksiyon yoluyla otofajiyi inhibe eder. Fakat mitokondride Bcl-2 proteinlerinin otofajiyi regüle edici işlevleri henüz tam olarak açıklanamamıştır. Bcl-2 ve Bcl-XL gibi anti-ölüm üyelerinin fazla ekspresyonu otofajik hücre ölümünden hücreleri korurken, BH3 domaini içeren ölüme indükleyici üyeleri olan Bax ve BNIP3 otofajik hücre ölümüne neden olmaktadır. Bax, reaktif oksijen türlerinin birikmesine, lipid peroksidasyonuna ve plazma membran değişikliklerine neden olarak hücreyi ölüme götürmektedir. Yine BNIP3 ekspresyonunun artmasıyla, BNIP3 ün dimerizasyonla aktif hale geçmesi de seramid ve arsenik trioxidle otofajik hücre ölümünü uyarmaktadır (Gözüaçık ve Kimchi, 2006, Mizushima et al., 2008).

Apoptotik ve otofajik hücre ölümü arasında karşılıklı ilişkiler bulunmaktadır. Örneğin, bazı proapoptotik sinyaller (Dışsal apoptoz yolağı bileşenleri olan TRAIL, TNF ve FADD, seramid, kalsiyum-kalmodulinle regüle edilen serin-treonin kinazlar olarak bilinen DRP-1 ve DAPK1) otofajiyi indükler. Buna karşın, Sınıf I PI3K/AKT/TOR sinyalizasyonu gibi antiapoptotik sinyaller otofajiyi baskılamaktadır. Apoptozun mitokondriyal regülasyonunu sağlayan genler, otofaji yolağıyla birbirini etkileyebilir. Bu yüzden mitokondrinin, otofaji ve apoptoz yolaklarının birbirini etkilemesine neden olan bir bağlantı noktası özelliği gösterdiği düşünülmektedir (Levine ve Yuan, 2005, Mizushima et al., 2008). Hücrelerin enerji üreten motorlarında (mitokondriler) yaşlanma sürecinde oluşan bozuklukların, kanserde, beyin, sinir sistemi harabiyeti, kas ve güç kaybında rol oynadığı gösterilmektedir. Bozulup hücreye zarar vermeye başlayan mitokondriler otofaji mekanizması sayesinde yok edilir. Yaşlandıkça bu sistem yavaşlamaktadır. Bozuk mitokondri birikimi artmakta, genetik yapısı zedelenen hücreler çeşitli hastalıkları tetikleyebilmektedir. Deneyle, küçük yaştan itibaren çok düşük enerjili besinlerle beslenen fare ve sıçanlarda ömrün uzadığını göstermiştir. Bunun nedenlerinin arasında bu koşullarda artan otofaji aktivitesi gelmektedir. Gelecekte ilaçlarla otofajinin etkin düzeyde sürdürülmesiyle, ileri yaşlarda yaşam kalitesi artırılabilir, hatta ömrün uzamasına yol açılabilir (Lee et al., 2012). Ancak bazı kanserlerde hücrelerin hayatta kalmak için otofajiyi kullandığı ve kemoterapetiklerden kaçtığı bilinmektedir bu nedenle hayatta kalım ve ölüm arasındaki hassas denge çok iyi korunmalıdır.

Sonuç

Programlı hücre ölüm mekanizmaları arasında son yıllarda dikkat çekmeye başlayan otofajik hücre ölümü, moleküler düzeyde elde edilen bilgiler ile hücre ölümünün nasıl kontrol edildiği konusunda yeni bilgiler kazandırmıştır. Otofaji hücrenin strese direncini artırmakta ve hayatta kalmasına yol açmaktadır. Hücre içi yıkım ve geri dönüşüm mekanizması olan otofaji bazı koşullarda ölümlerle birlikte seyretmesine rağmen ve otofajinin ilaçlar tarafından ya da genetik olarak bloke edilmesiyle, hücrenin

yaşama şansı da artmaktadır. Otofaji ve otofajik hücre ölümünün moleküler mekanizmaları konusunda daha fazla ve ayrıntılı bilgi sahibi olunması, özellikle otofaji regülasyonu ve otofaji tarafından hücrelerin nasıl öldürüldüğü konularının açıklığa kavuşturulması gereklidir.

Otofaji bozukluklarının kanser, enfeksiyon hastalıkları, nörodejeneratif hastalıklar, iskemik hastalıklar (inme, miyokart enfarktüsü) gibi pek çok hastalıkla olan bağlantısı otofaji araştırmalarının insan sağlığı için önemini altını çizmektedir. Bu bağlamda insan otofaji mekanizmalarının nasıl çalıştığı, nasıl regüle olduğu ve hangi sinyal yolları tarafından kontrol edildiği konusunda çalışmalar hızla sürmektedir. Otofajinin hem temel bilimlerde hem de klinik bilimlerde daha iyi anlaşılması, yeni ilaç, tanı, takip ve tedavi araçlarının bulunmasına ve insan sağlığını tehdit eden önemli hastalıklara yeni, bilinçli ve moleküler temelli çözümler üretilmesine yol açacaktır. Otofaji ile apoptoz gibi programlı hücre ölümlerinin moleküler mekanizmalarının aydınlatılması, hastalıklara uygulanacak ilaç tedavilerin önünü açacaktır.

Kaynaklar:

- Anding, Al., Baehrecke, E. H. (2015) Autophagy In Cell Life And Cell Death. *Apoptosis And Development*. Volume 114, Pages 67–91.
- Galluzzi, L., Vitale, I., Abrams, J. M., Alnemri, E. S., Baehrecke, E. H., Blagosklonny, M.V. (2012). Molecular Definitions Of Cell Death Subroutines: Recommendations Of The Nomenclature Committee On Cell Death . *Cell Death And Differentiation*, 19(1), 107–120.
- Gözuacik, D., Kimchi, A. (2006) DapK Protein Family And Cancer. *Autophagy*. 2(2):74-9.
- Gözuacik, D., Kimchi, A. (2007). Autophagy And Cell Death. *Curr Top Dev Biol*. 78:217-45.
- Hansen, M., Taubert, S., Crawford, D., Libina, N., Lee, S. J., Kenyon, C. (2007). Lifespan Extension By Conditions That Inhibit Translation In Caenorhabditis Elegans. *Aging Cell* 6, 95-110.
- Hars, E. S., Qi, H., Ryazanov, A. G., Jin, S., Cai, L., Hu, C., Liu, L. F. (2007). Autophagy Regulates Ageing In C. Elegans. *Autophagy* 3, 93-95.
- Juhasz, G., Hill, J. H., Yan, Y., Sass, M., Baehrecke, E. H., Backer, J. M., Et Al. (2008). The Class Iii Pi(3)K Vps34 Promotes Autophagy And Endocytosis But Not Tor Signaling In Drosophila. *The Journal Of Cell Biology*, 181(4), 655–666.
- Kroemer, G., Marino, G., Levine, B. (2010). Autophagy And Integrated Stress Response. *Mol Cell* 40(2):280-293.
- Lee, J., Giordano, S., Zhang, J. (2012) Autophagy, Mitochondria And Oxidative Stress: Cross-Talk And Redox Signalling. *Biochem J*. 15;441(2):523-40.
- Levine, B. Yuan, J. (2005). Autophagy In Cell Death: An Innocent Convict?. *The Journal Of Clinical Investigation*, 115; 2679- 2688.
- Majeski, A.E, Dice, J.F. (2004) Mechanisms Of Chaperone-Mediated Autophagy. *Int J Biochem Cell Biol*. Dec;36(12):2435-44.
- Mak, T. (2003). Apoptosis: "This Death That Makes Life Live".*Biol Blood Marrow Transplant*;9:483-8.
- Mehrpour M, Esclatine A, Beau I, Codogno P. (2010). Overview Of Macroautophagy Regulation In Mammalian Cells. *Cell Research* 20:748-762.

- Meléndez, A., Levine, B. Autophagy In C. Elegans (2009), Wormbook, Ed. The C. Elegans. *Research Community, Wormbook*, Doi/10.1895/Wormbook.1.147.1.
- Mizushima, N., Levine, B., Cuervo, A.M., Klionsky, D.J. (2008) Autophagy Fights Disease Through Cellular Self-Digestion. *Nature* 451, 1069-1075.
- Papinski, D., Schuschnig, M., Reiter, W., Wilhelm, L., Barnes, C. A., Maiolica, A., Et Al. (2014). Early Steps In Autophagy Depend On Direct Phosphorylation Of Atg9 By The Atg1 Kinase. *Molecular Cell*, 53(3), 471–483.
- Shintani, T, Klionsky, D.J. (2004). Autophagy In Health And Disease: A Double-Edged Sword. *Science* 2004;306:990-5.
- Xiao, G., (2007). Autophagy And Nf-Kb: Fight For Fate. *Cytokine Growth Factor Rev.* Jun-Aug;18(3-4):233-43.
- Xie, Z., Klionsky, D. J.(2007). Autophagosome Formation: Core Machinery And Adaptaion. *Nat Cell Biol* 9:1102-9.