



## Otofaji ve Hayvan Hastalıklarında Rolü

Sinem İNAL\*      Yonca Betil KABAK<sup>1</sup>

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Türkiye, Samsun 55200

Geliş Tarihi: 29.12.2022

Kabul Tarihi: 06.02.2023

Basım Tarihi: 31.03.2023

Atıf yapmak için: İnal, S. & Kabak, Y.B. (2023). Otofaji ve Hayvan Hastalıklarında Rolü. *Anadolu Çev. ve Hay. Dergisi*, 8(1), 28-36. <https://doi.org/0000-0002-3442-8377>

How to cite: İnal, S. & Kabak, Y.B. (2023). Autophagy and Its Role in Animal Diseases. *J. Anatolian Env. and Anim. Sciences*, 8(1), 28-36. <https://doi.org/0000-0002-3442-8377>

\*ID: <https://orcid.org/0000-0002-2552-5159>  
ID: <https://orcid.org/0000-0002-3442-8377>

**\*Sorumlu yazarın:**

Sinem İNAL  
Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Veteriner  
Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, 55189  
Samsun, Türkiye.  
✉: [sinem.inal@omu.edu.tr](mailto:sinem.inal@omu.edu.tr)

**Öz:** Otofaji, Yunanca kökenli bir terim olup kelime anlamı olarak kendi kendini (auto) yeme (phagy) anlamına gelmektedir. Hücrenin kendi sitoplazmik içeriğinin veya hücre içi patojenlerin bir zarla sınırlanması şeklinde tanımlanabilir. Bu zar yapısı memeli hücrelerinde lizozomla birleşerek fagolizozom yapısını oluşturmaktadır. 1960'lı yılların başında otofaji mekanizmalarının daha iyi anlaşılması ve ilgili genlerin belirlenebilmesi için mayalardan yararlanılmıştır. Mayalar farklı şartlarda inkübe edildiğinde otofajik aktivite gözlenmiştir. Otofaji hücrenin normal fizyolojik süreci içinde bulunmakta ve bu işlem sayesinde eski hücresel organeller başta olmak üzere sitoplazmik ürünler parçalanmaktadır. Parçalanma sonrası meydana gelen son ürünler yeniden hücrenin kullanımına sunulmaktadır. Böylelikle hücrenin enerji dengesine katkı sağlayan bir geri dönüşüm mekanizması olarak çalışmaktadır. Otofaji mekanizmalarında meydana gelecek sorunlar enfeksiyon, kanser ve nörodegeneratif hastalıklar gibi birçok problemin görülmesine neden olmaktadır. Otofaji ve insan hastalıkları arasındaki ilişki yoğun olarak çalışılmıştır. Ancak deneysel çalışmaların yanı sıra hayvan hastalıklarında da otofajinin rolünün araştırılması veterinerlik alanında önemlidir. Bu derlemenin amacı, otofaji hakkındaki literatür verisinin taranması, önemli hayvan hastalıklarında otofajinin rolüyle ilgili güncel bilgilerin derlenmesidir.

**Anahtar kelimeler:** Fagolizozom, maya, otofaji.

## Autophagy and Its Role in Animal Diseases

**Abstract:** Autophagy is a term of Greek origin and means self (auto) eating (phagy). It can be defined as the cell confining its cytoplasmic content or intracellular pathogens with a membrane. This membrane merges with the lysosome in mammalian cells to form the phagolysosome structure. In the early 1960s, yeasts were used to investigate autophagy mechanisms and identify related genes. The autophagic activity was observed in yeasts incubated under different conditions. Autophagy occurs in the normal physiological process of the cell; thus, cytoplasmic products, especially old cellular organelles, are eliminated. The final products formed after fragmentation are offered for the use of the cell again. This way, it works as a recycling mechanism that supports the cell's energy balance. Disruption in the autophagy mechanism causes many problems, such as infection, cancer and neurodegenerative diseases. The relationship between autophagy and human diseases has been well documented. However, in addition to experimental studies, investigating the role of autophagy in animal diseases is essential in veterinary medicine. It is aimed to review the literature data on autophagy and current reports on the role of autophagy in essential animal diseases.

**\*Corresponding author's:**

Sinem İNAL  
Ondokuz Mayıs University, Faculty of  
Veterinary Medicine, Department of Pathology,  
55189 Samsun, Türkiye.  
✉: [sinem.inal@omu.edu.tr](mailto:sinem.inal@omu.edu.tr)

**Keywords:** Autophagy, phagolysosome, yeast.

## GİRİŞ

Otofaji 1960'lı yıllarda, hücrenin kendi sitoplazmik içeriğini bir zarla sınırlandırarak yok etmesinin belirlenmesiyle ortaya çıkmıştır. Bu zar yapısı kese şeklini alarak lizozomlara taşınmakta ve burada parçalanmaktadır. Otofajiden sorumlu genlerin belirlenebilmesi için 1990'lı yıllarda mayalardan yararlanılmıştır. Mayalardaki otofaji mekanizmasının insanlardakine benzer olduğu görülmüştür. Otofajinin işlem basamaklarında meydana gelecek aksaklıklar başlangıçta kanser ve nörodejeneratif hastalıklar gibi birçok sorun ile ilişkilendirilmiştir (Prize, 2016).

**Otofaji:** 1963 yılında tanımlanan, Yunanca kökenli Otofaji terimi, kelime anlamı olarak kendi kendini (auto) yeme (phagy) anlamına gelmektedir (Yang & Klionsky, 2010). Hayatta kalma mekanizması olarak değerlendirilen otofaji, hasarlı organellerin ve sitoplazmada bulunan protein agregatlarının yok edilmesi gibi birçok olayda hücre içinde belli bir düzeyde meydana gelmektedir (Anding & Baehrecke, 2015)

Hücresinin aktivitesi sırasında hem kısa ömürlü hem de uzun ömürlü proteinlerin sentezi ve yıkımı devam eder. Bu süreçte kısa ömürlü proteinler ubiquitin-proteozom sistemi ile yıkılırken, uzun ömürlü proteinlerin yıkılmasında lizozomal bir etkinin gerektiği düşünülmektedir (Ohsumi, 2001).

**Mayalarda Otofajinin Keşfi:** Otofaji mekanizması araştırmalarında memeli lizozom yapısı daha karmaşık olduğundan 90'lı yılların başında *Saccharomyces cerevisiae* adlı bir maya modeli tercih edilmiştir (Takeshige vd., 1992; Tsukada & Ohsumi, 1993). Mayalarda sitoplazmanın bir kısmını, içinde hidrolitik enzimler bulunan bir vakuol oluşturmaktadır. Bu vakuol yapısı ışık mikroskobu ile belirlenmiştir (Takeshige vd., 1992; Ohsumi, 2001).

Yapılan çalışmalarda, proteazdan yoksun bırakılan mayalar açlık koşullarında inkübe edildiğinde, yarım saat sonra sitoplazmanın bir kısmını oluşturan vakuol içinde küresel yapılar gözlenmiş ve 4-6 saat arasında bu yapıların bütün vakuölü doldurduğu gözlenmiştir. Elektron mikroskobu ile (EM) yapılan değerlendirmelerde bu küresel yapıların 300-900 nm çapında olduğu ve sitoplazmayı içeren tek bir membrandan oluştuğu bildirilmiştir (Takeshige vd., 1992; Baba vd., 1994; Ohsumi, 2001). Çalışmanın sonuçları, açlık koşullarında inkübe edilen mayalarda "Otofajik Cisimler" olarak isimlendirilen yapılar meydana geldiği ve bu yapıların aslında mayanın kendi sitoplazmasını vakuole ettiğini göstermektedir (Ohsumi, 2001). Ayrıca EM'de yapılan incelemelerde sitoplazmada vakuolle bir araya gelen çift zarlı "Otofagozom" olarak isimlendirilen yapılar belirlenmiştir (Baba vd., 1994; Ohsumi, 2001). Otofagozomun dış zarında, transmembran proteinlerini temsil eden partiküller bulunmaktadır. Mayadaki tüm süreç topolojik olarak memelilerdeki makrotofaji ile aynıdır (Baba vd., 1995; Ohsumi, 2001).

Otofajinin moleküler mekanizması ilk olarak mayalarda otofaji ile ilgili genlerin (Atg) tanımlanması ile ortaya konmuştur (Klionsky vd., 2003). Bu genlerin çoğunun ökaryotlarda ortologlara sahip olduğu bilinmektedir (Xie & Klionsky, 2007).

**Otofajinin Mekanizması:** Otofaji temelde hücre içinde makro moleküllerin bir kese içine alınması bu kesenin lizozomlara taşınması ve lizozomla birleşip sindirilmesidir. Bu işlem sonunda açığa çıkan ürünler, hücre içinde tekrar kullanılmakta ve bu durum açlık halinde hücre içi dengenin sağlanmasında önem kazanmaktadır (Ohsumi, 2001; Shintani & Klionsky, 2004; Arslan vd., 2011).

Otofaji sırasında ortaya çıkan otofagozom yapısı memelilerde lizozom ile birleşmesine rağmen bu yapının mayalarda vakuolle birleştiği bildirilmiştir (Levine & Yuan, 2005; Mehrpour vd., 2010; Karadağ, 2016).

Otofaji makrotofaji, şaperon aracılı ve mikrotofaji olmak üzere 3 farklı tipte görülebilir (Klionsky, 2005). Mikrotofaji en az karakterize edilen süreç olup, lizozomal membranın invaginasyonu ve mikro parçacıkların içeriye alınması ile gerçekleşmektedir. Makrotofajide zararlı metabolitler, hücre içindeki patojenler ve hasarlı organel yapıları çift katlı membranı olan bir vakuol içine alınarak (otofagozom) lizozomla birleşip parçalanır ve son ürünler tekrar hücrenin kullanımına katılır (Glick vd., 2010; Mizushima vd., 2010; Arslan vd., 2011). Şaperon aracılı otofaji, uzun süreli açlık gibi fizyolojik stres koşullarında aktive olur. Belirli peptid dizisi motiflerine sahip sitozolik proteinler, bir moleküler şaperon kompleksi tarafından tanınır ve lizozomlara iletilir. Bu protein bozunma yolu için veziküler trafik gerekli değildir, bu nedenle mikrotofaji ve makrotofajiden farklıdır (Majeski & Dice, 2004).

Otofaji; induksiyon, otofagozom yapısının oluşumu ve otofagozomun lizozomla birleşip parçalanması aşamalarından oluşmaktadır.

**İndüksiyon ve Başlama:** Hücre normal yaşamını sürdürürken otofaji bazal düzeyde meydana gelmektedir (He & Klionsky, 2009). Ancak açlık ve stres varlığında otofajinin uyarıldığı bilinmektedir (Karadağ, 2016).

Otofajide hücrede serin/treonin protein kinazı olarak bilinen rapamisin, TOR hedef proteindir, aynı zamanda antifungal ve immün baskılayıcı olarak da bilinmektedir (Heitman vd., 1991). Bu hedef protein memelilerde mTOR olarak isimlendirilmiştir. Otofajide mTOR aktivitesi hücre büyümesi ile otofaji arasındaki dengeden sorumlu tutulmaktadır (Jung vd., 2010). Bu hedef proteinin TORC1 ve TORC2 olmak üzere iki tipi tanımlanmıştır. Bu tiplerden mTORC1, "Insuline-like growth factor" ile aktive olarak otofajinin durmasına neden olmaktadır. Hücre açlık ve stres gibi bir durumla karşı karşıya kaldığında ise mTORC1 inaktive olup, otofaji artış göstermektedir (He & Klionsky, 2009; Jung vd., 2010; Arslan vd., 2011).

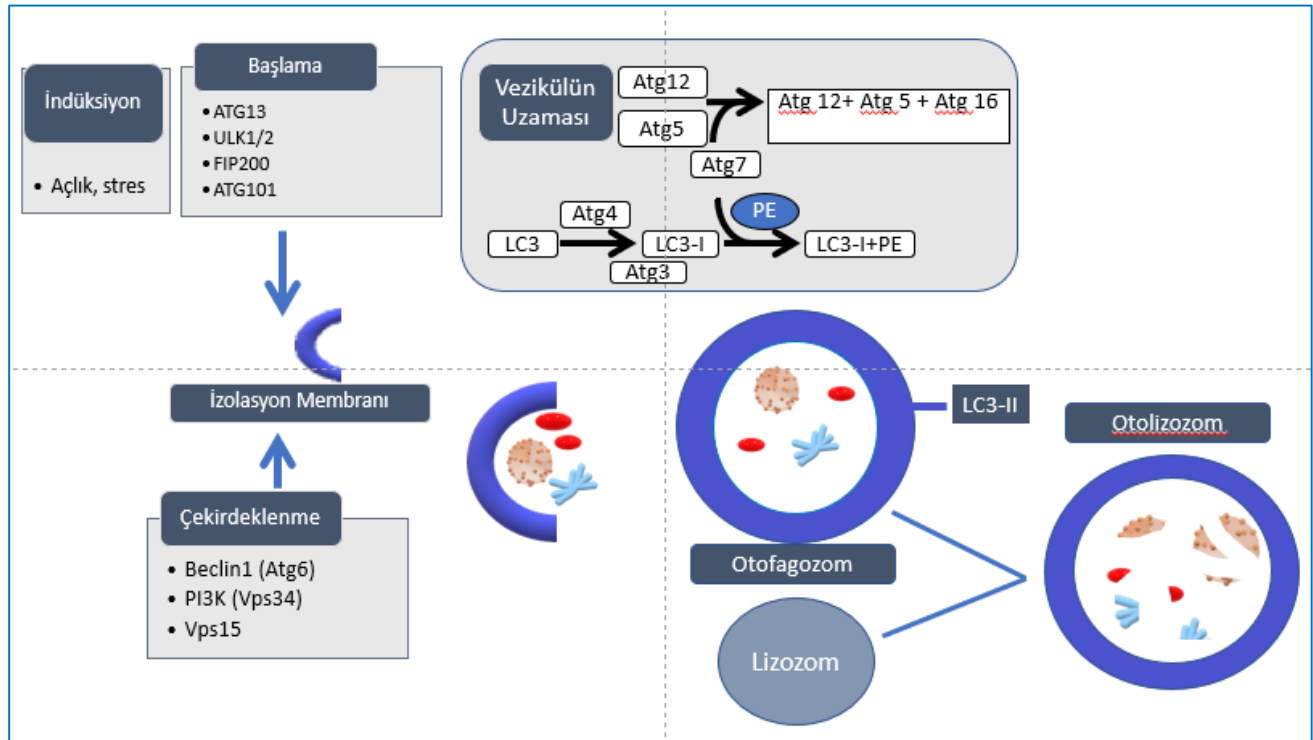
Mayalar uygun koşullarda inkübe edildiğinde TOR, otofaji ile ilgili 1 geni (Atg1) düzenleyerek çoklu sinyal sistemi ile çalışmaktadır (Chang & Neufeld, 2009; He & Klionsky, 2009). Açlık durumunda veya rapamisin ile inkübe edilen mayalarda TOR aktivitesinde azalma bildirilmiştir. Bu azalma Atg1 kinaz aktivasyonu ile açıklanmaktadır. Birçok Atg proteininin bir araya gelerek oluşturduğu kompleksin otofagozom oluşumunu başlattığı bildirilmiştir (He & Klionsky, 2009). Uygun inkübasyon koşullarında mTOR proteininin otofajiyi baskıladığı bilinmektedir. Memeli hücrelerinde mTOR'un inhibe olması ise ULK1+ULK2 aktivasyonu sonrasında Atg13 ve FIP200'ün fosforilasyonu ile meydana gelmektedir. Bu işlem basamakları memelilerde otofajinin temelini oluşturmaktadır (He & Klionsky, 2009; Hosokawa vd., 2009; Jung vd., 2009).

**Otofagozom Formasyonu:** Otofagozom yapısının meydana gelebilmesi için "Sınıf III fosfatidilinositol 3 fosfat kinaz (PI3K)" enzimine ihtiyaç vardır. Bu enzime bağlanan proteinler otofaji merkezine yönelir ve otofagozomun membran oluşumu başlamış olur (Izmirli vd., 2014).

Memelilerde bulunan Beclin1 proteini aslında mayalardaki Atg6 proteininin homologudur. Bu protein memeli hücrelerinde otofagozom yapısının oluşumuna katılan "Sınıf III PI3K" enzim kompleksinin önemli bir parçasıdır (Arslan vd., 2011). Hücre stres koşullarında inkübe edildiğinde Beclin1'de artış gözlenirken hücre siklusunda bu artış ortadan kalkar (Kang vd., 2011). Memeli hücre proteini Beclin1 ile antiapoptotik proteinler (Bcl-2/Bcl-xL) arasında bir ilişki vardır. Bcl-2 ya da Bcl-xL, Beclin1 üzerindeki BH3'e bağlanarak otofajiyi baskılamaktadır (Maiuri vd., 2007).

İkinci übikitin-benzeri sistemde ise, LC3 (Atg8) proteini görev almaktadır. LC3'ün sitozolik formu LC3-I, fosfatidiletanolamin'e (PE) konjuge edildiğinde LC3-II olarak isimlendirilir ve otofagozomal membran üzerinde yer alır (Tanida vd., 2008).

Son ürün olan LC3-II'nin, otofajik kesenin uzaması, kapanması ve otofajik hedefin tespitinde rol oynadığı bilinmektedir (Kocatürk & Gözüaık, 2017) (Şekil 1). Bunlara ek olarak iç membranda bulunan Atg9'da otofagozom oluşumunda ve fagoforun uzamasında rol oynamaktadır (He & Klionsky, 2009).



Şekil 1. Otofajinin moleküler mekanizması (Arslan vd., 2011 ve Anding & Baehrecke, 2015'ten uyarlanmıştır).

Figure 1. Molecular mechanism of autophagy (Modified from Arslan et al., 2011 and Anding & Baehrecke, 2015).

#### Otofagozomun Lizozom ile Birleşmesi:

Otofagozom oluşumu tamamlandıktan sonra bu yapının lizozom ile birleştirilmesi aşamasına geçilir. Bu aşamada Atg4 yardımı ile LC3 (Atg8) PE'den ayrılır ve yeniden kullanıma hazır hale gelir (He & Klionsky, 2009; Kirisako vd., 2000). Füzyon işlemi mayalarda GTPaz Ypt7, NSF

homoloğu Sec18, SNARE proteinleri Vam3, Vam7, Vti1 ve Ykt6, Sınıf C Vps/HOPS kompleks proteinleri ile gerçekleşirken, memeli hücrelerinde bu işlemde LAMP-2 ve küçük GTPaz'lerden Rab7 proteinleri görev alır (Klionsky, 2005; He & Klionsky, 2009).

Birleşme işlemi gerçekleştiikten sonra, lizozomal asit proteinaz A ve B otofagozom vezikülünün iç zarını parçalar. Bu parçalanmayı takiben proteinlerden açığa çıkan aminoasitler başta olmak üzere parçalanma ürünleri tekrar protein sentez işlemi için hücrenin kullanımına sunulur (He & Klionsky, 2009).

### **Patojen Enfeksiyonlarda Otofajinin Rolü**

**Ruminantlarda:** Otofaji, viral bileşenleri bozarak önemli bir antiviral yanıt olarak işlev görür. Virofaji olarak isimlendirilen bu durum, virüs replikasyonunu engellemede önemlidir (Dong & Levine, 2013). Ancak birçok virüs, replikasyonunu sağlamak için otofajiyi kullanma stratejileri geliştirmiştir. Örneğin; Sığır viral diyare virüsünde (BVDV) BVDV antijenleri ile otofaji belirteci LC3'ün ortak immün lokalizasyonu belirlenmiştir. Bu durum replikasyonun otofagozomlar ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Virüsün, Madin-Darby sığır böbrek (MDBK) hücrelerinde otofaji akışını uyardığı bilinmektedir. Otofagozomların indüklenmesinde BVDV zarf proteinlerinin ve NS4B proteininin rol aldığı bildirilmiştir (Suda vd., 2019). Otofaji ile ilişkili veziküllerin ortaya çıkması, LC3-II/LC3-I oranının artışı ve SQSTM1 bozulması gibi faktörlerle, *Peste des petits ruminant* (PPR) (Yang vd., 2018) ve Mavidil virüsü'nde (Lv vd., 2015) de otofajinin indüklendiği belirlenmiştir.

Bovine ephemeral fever virusü'nün (BEFV), Src/JNK/AP1 ve PI3K/Akt/NF-κB yollarını arttırıp PI3K/Akt/mTOR'u baskılama yoluyla otofajiyi uyardığı ve replikasyonu tetiklediği bildirilmiştir. Ayrıca BEFV'nin JNK aracılı Bcl-2 fosforilasyonu ile Beclin 1 ve Bcl-2 etkileşimini bozduğu ve böylece otofajiyi aktive ettiği söylenmektedir (Cheng vd., 2019)

Şap hastalığında, virüs ile enfekte olmuş hücrelerde yapısal olmayan viral proteinler 2B, 2C ve 3A'nın LC3 ile ve viral yapısal protein VP1'in Atg5 ile ve LC3'ün LAMP-1 ile birlikte lokalizasyonu konfokal mikroskopi ile gösterilmiştir. Böylece virüsün replikasyonunda otofajinin rol oynayabileceği ileri sürülmüştür (O'Donnell vd., 2011).

Hayvanlarda kuduz hastalığında otofaji ve apoptozun değerlendirildiği bir çalışmada, enfekte inek, at ve eşek beyinciklerindeki Purkinje hücrelerinin sitoplazmasında, köpek ve kedilerin cornu ammonisindeki nöronların sitoplazmasında LC3B immünopozitifliğinin, kontrol gruplarına kıyasla arttığı belirlenmiştir. Ayrıca Kaspaz-3 ve Bax'ın ekspresyon seviyeleri azalırken, enfekte olmayan hayvanlara kıyasla enfekte hayvanlarda Bcl-2 ekspresyonunun arttığı ortaya konmuştur (Ozkaraca vd., 2021).

Virüslerin yanı sıra bakteriyel hastalıklarda da otofaji ile çalışmalar bulunmaktadır. *Brucella* ile enfekte

sığırların aborte fötüslerinde LC3B ve *Brucella spp* antijenlerinin dağılımının paralellik gösterdiği bildirilmiştir (Ozkaraca vd., 2016).

Prion hastalıklarında, merkezi sinir sisteminin çeşitli alanlarında otofaji ile ilgili belirteçlerin ve prion ile ilişkili lezyonların gen ekspresyonu ve protein dağılımı arasındaki ilişki Lopez-Perez ve ark. tarafından incelenmiştir. Klasik scrapie ile enfekte olmuş koyunlarda, otofaji belirteçleri Atg5 ve Atg9'un ekspresyonunun beyin bazı bölgelerinde azaldığı, ancak Atg5 proteininin medulla oblongatada arttığı görülmüştür. Bu durum, prion birikimi ve scrapie ile ilişkili lezyonların korelasyon göstermesi açısından önemlidir. Hastalığın geç evrelerinde, fazla etkilenen bölgelerde otofaji ile ilişkili genlerin azaldığı ve Atg5 ve SQSTM1 proteinlerinin seviyelerinin arttığı gözlenmiş, bu durum otofaji mekanizmasının prion replikasyonu için durakladığı şeklinde yorumlanmıştır. Daha az etkilenen alanlarda ise, prion kaynaklı toksisiteye karşı nöroprotektif bir etki göstererek Purkinje hücrelerinde otofaji mekanizmasının çalıştığı bildirilmiştir. Deneysel olarak atipik scrapie prionları ile enfekte edilmiş koyunlarda, Atg5 proteini klasik formda gözlemlenene benzer bir dağılım gösterirken, LC3 izoformlarının ekspresyonunun hiçbir beyin bölgesinde değişim göstermediği bildirilmiştir. En çok etkilenen bölgelerde SQSTM1'in ekspresyonunun artışı, hastalığın farklı bir formunda prion ile ilişkili lezyonlar ve devamında otofajinin azalması arasındaki ilişkiyi doğrulamaktadır (López-Pérez vd., 2019).

*Mycobacterium bovis* (*M. bovis*) sığırlarda tüberküloz hastalığına neden olan hücre içi bir bakteridir. Konakçıya girdikten sonra makrofajları enfekte etmektedir. Ksenofaji, *Mycobacterium* dahil hücre içi patojenlerin hayatta kalmasını engellemek için makrofajların önemli doğal bağışıklık mekanizmalarından biridir (Khaminets vd., 2016). Buna karşılık, etken konakçı bağışıklık sisteminin bakterisidal aktivitelerine karşı koymak için çok sayıda strateji geliştirmiştir.

Mitofaji, hasarlı mitokondriyi ve immün sistemi aktive eden bazı virüs ve bakterileri hedef alan bir tür seçici otofajidir (Green & Levine, 2014). Bazı virüslerin doğrudan veya dolaylı olarak mitofajiyi tetikleyebildiği ve mitofajiyi farklı stratejiler yoluyla düzenleyebildiği, böylece doğuştan gelen bağışıklık tepkisini zayıflattığı ve viral enfeksiyonun sürekliliğini sağladığı bildirilmiştir (Zhang vd., 2018). Yapılan bir çalışmada, *M. Bovis* ile enfekte makrofaj hücrelerinde, enfeksiyondan 18 ve 24 saat sonra LC3B-II düzeyinde artış gözlemlenmiştir. Transmisyon elektron mikroskobu ile hasarlı mitokondrinin, *M. bovis* ile enfekte olmuş hücrelerde karakteristik çift membranlı otofagozomlar tarafından çevrelediği gösterilmiştir. Çalışmanın sonuçları *M. bovis*'in neden olduğu mitofajinin hücre içinde hayatta

kalması için faydalı olduğunu göstermektedir (Song vd., 2022).

**Domuzlarda:** Domuzlarda özellikle, Polio ve hepatit C gibi virüslerin, replikasyon komplekslerini enfekte olmuş hücrelerin sitoplazmasında toplamak için otofagozomları kullandığı bildirilmiştir. Ayrıca son zamanlarda, Gou ve ark. klasik domuz virüsü ateşi ile enfekte olmuş domuzların dalağındaki T lenfositlerin ölümünde otofajinin rol oynadığını göstermişlerdir (Gou vd., 2017).

**Atlarda:** Osteokondroz (OK), genç hayvanlarda eklem homeostazını olumsuz etkileyen bir kemikleşme kusuru ile karakterize, genellikle osteokondrit dissekans (OKD) ile birlikte görülen bir durumdur. Özellikle spor ve yarış atlarında yaygın olarak bildirilmiştir. Kornicka ve ark., OKD kondrositlerinin sitofizyolojik özelliklerini, kondrojenik genlerin ekspresyonu, apoptoz, mitokondri dinamiği ve otofajiyi moleküler düzeyde araştırmış ve OKD kondrositlerinde apoptoz artışı görülmüştür. OKD hücrelerinde LC3 mRNA ekspresyonu azalırken, Beclin1 ekspresyonunda değişiklik görülmediği bildirilmiştir (Kornicka vd., 2019).

Coronaviridae ailesi içinde yer alan Equine Torovirus (EToV) ilk olarak ishalleri bir attan izole edilmiş bir etkidir (Hoet & Horzinek, 2008). Yapılan bir çalışmada, enfeksiyon sonrası geç dönemde virüsün otofajiyi indüklediği ancak otofaji aktivasyonunun, virüs replikasyonu için önemsiz olduğu sonucuna varılmıştır (Ávila-Pérez vd., 2019).

**Kedi ve Köpeklerde:** Otofaji kedi ve köpek tümörlerinde sıklıkla çalışılmış bir mekanizmadır. Bir tümör hücresinin sağ kalımını indükleyebileceği veya engelleyebileceğine dair farklı sonuçlar gösteren birçok çalışma bulunmaktadır (Liu vd., 2013). Ancak tümör mekanizması dışında kedi köpek hastalıkları ve otofaji arasındaki ilişkiyle ilgili sınırlı veri bulunmaktadır.

Köpeklerde yaşla birlikte iskelet kası atrofisi sıklıkla görülür, ancak mekanizması tam olarak belirlenmemiştir. Bu nedenle yaşa bağlı kas kütle ve güç kaybı olan sarkopeni ve otofaji belirteçleri arasındaki ilişki incelenmiştir. Geriatrik köpeklerde otofaji belirteçleri Beclin 1, LC3 ve p62'nin düzeyleri incelendiğinde, kas örneklerinin %80'inde Beclin 1 ve LC3'ün intrasitoplazmik olarak ekspresyonu artarken p62'nin azaldığı görülmüştür. Çalışmanın verileri otofajinin, köpeklerde yaşlandıkça kas atrofisinin altında yatan faktörlerden biri olabileceğini düşündürmüştür (Pagano vd., 2015).

Canine distemper virüsü (CDV), *Paramyxoviridae* ailesinden bir *Morbillivirüs*'tür. Otofaji ve *Morbillivirüs* arasındaki etkileşim köpeklerde in vitro ve in vivo olarak çalışılmıştır (Delpeut vd., 2012). Yapılan bir çalışmada hem akut hem de kronik enfeksiyon

dönemlerinde CDV ile doğal olarak enfekte olmuş köpek beyinciklerinde LC3 seviyeleri araştırılmıştır. CDV ile enfekte beyinciklerde, beyaz maddede özellikle demiyelinizasyon alanlarındaki nöron ve gemistositik astrositlerde kontrollere kıyasla daha yoğun immunopozitiflik gözlemlendiği bildirilmiştir. Çalışma sonuçları, CDV ile doğal olarak enfekte olmuş köpek beyinciklerinde artan otofajinin, virüsün patogenezi içinde rol oynayabileceği şeklinde yorumlanmıştır (Kabak vd., 2015).

Otofaji ile ilgili genlerde meydana gelen defektler, bazı nörodejeneratif hastalıklar ile ilişkilendirilmiştir. Meydana gelen nörodejeneratif hastalık, etkilenen gen bölümüne bağlı olarak otofaji indüksiyonunu düzenleyen, otofaji reseptörleri olarak işlev gören, otofagozom oluşumu ile otolizozomal füzyon gibi otofajinin birçok farklı aşamalarını doğrudan etkilemektedir. Örneğin Lagotto Romagnolo ırkı köpeklerde yapılan bir çalışmada, otofajiye bağlı ATG4D genindeki hatalı varyasyonun ilerleyici bir dejeneratif nörolojik hastalık ile bağlantılı olduğu sonucuna varılmıştır (Syrjä, 2020).

**Kanatlılarda:** Patojen etkenlerin kanatlı üretimi üzerindeki büyük zararlı etkileri nedeniyle, tavuklarda ve ördeklerde otofaji büyük ölçüde araştırılmıştır. Otofaji, hayvanlarda anti-viral (konakçı hücrede hücre içi patojenlerin bozunması ve immun yanıtın düzenlenmesi yoluyla) ve pro-viral yolak olarak etki göstermektedir. Aslında otofajinin rolleri, konakçı-patojen ilişkisine yani virüse ve türlere bağlıdır (Tesseraud vd., 2021).

Kanatlılarda da bazı patojenler, otofajiye karşı koymak için stratejiler geliştirmiştir. Örneğin, Avian lökosis virüsü otofajiyi azaltırken (Liu vd., 2013), çok sayıda virüs replikasyonlarını teşvik etmek için otofajiyi kendi yararına kullanmaktadır. Kanatlılarda Newcastle hastalığı virüsü (Kang vd., 2017), Avian metapneumovirus (Hou vd., 2017), Reovirüs (Li vd., 2015) ve Ördek enteritis virüsü (Yin vd., 2017) gibi çok sayıda viral hastalıkta bu durum bildirilmiştir. Çalışmalarda çoğunlukla ördek ve civciv embriyo fibroblastları ve tavuk embriyo fibroblast DF-1 hücre dizisi gibi in vitro modeller kullanılmıştır. Newcastle hastalığında otofajinin rolü araştırıldığında, NDV ile enfekte olmuş dalak ve akciğer dokularında neredeyse tüm otofaji ile ilgili genlerin artışı ile sonuçlandığı, buna karşın klorokin ile otofajinin inhibisyonunun, NDV'nün hedeflediği dokularda Atg'lerin ekspresyon seviyelerini azalttığı bildirilmiştir. Bu veriler NDV enfeksiyonuna karşı konak yanıtında otofajinin çok önemli bir rol oynadığını göstermektedir (Kang vd., 2017).

**Balıklarda:** Gökkuşluğu alabalığı, birçok alanda uzun bir araştırma geçmişine sahip, muhtemelen en çok çalışılan balık türlerinden biridir (Thorgaard vd., 2002). Bu türde otofaji ile ilgili ilk olarak 90'lı yıllara ait veriler

bulunmaktadır. Gökkuşluğu alabalığı hepatositlerinde, organeller (mitokondri gibi) veya lipid damlacıkları içeren otofajik vakuollerin varlığı in vitro olarak TEM ile gösterilmiştir (Braunbeck & Storch, 1992). Ayrıca Gökkuşluğu alabalığında miyositlerde, ATG genlerinin ekspresyonunun düzenlenmesi ile ilgili çalışmalar bulunmaktadır. Bu genlerin ekspresyonunun, katabolik durumlarda (örneğin, uzun süreli açlığa maruz kalan balıklarda, cinsel olgunlaşma sırasında veya besin kısıtlamasına tabi tutulan hücrelerde) indüklendiği ve yeniden beslenme ile baskılandığı gösterilmiştir (Seiliez vd., 2010).

**Tavşanlarda:** Tavşan, filogenetik olarak insanlara kemirgenlerden daha yakın olduğu için, bilimsel araştırmalarda, özellikle birçok insan hastalığının incelenmesinde önemli bir modeldir. Tavşanlarda patojen enfeksiyonlarda otofaji birkaç hastalıkta incelenmiştir (Tesseraud vd., 2021). Ferreira ve ark. Rabbit hemorrhagic disease virüsü'nün (RHDV) neden olduğu hepatoselüler dejenerasyon sırasında otofajik veziküllerin varlığını ortaya koymuştur (Ferreira vd., 2013). Aynı hastalıkla ilgili bir başka çalışmada virüsün otofagozomların ve otolizozomların oluşumunu ve ayrıca otofaji ile ilgili çeşitli proteinlerin ekspresyonunu indüklediği gösterilmiştir (San-Miguel vd., 2014). Rabbit hemorrhagic disease virüsü tarafından indüklenen bu tür otofajik aktivitenin, enfeksiyonun geç dönemlerinde apoptozdaki artışa paralel olarak azaldığı bildirilmiştir (San-Miguel vd., 2014). Bu sonuçlar, viral olarak indüklenen otofajinin, RHDV enfeksiyonu tarafından tetiklenen hücre ölümünü sınırlamaya katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir. Guo ve ark. memeli doğal bağışıklık sisteminde yer alan NOD'un (nükleotid bağlayıcı oligomerizasyon) tavşandaki reseptörlerini (rNOD1) araştırmış ve E. coli ile enfekte olmuş hücrelerde rNOD1'in otofajiyi indüklediğini göstermişlerdir (Guo vd., 2017). Bu bulguların, yeni aşı adjuvanları elde edilmesi gibi terapötik stratejilere katkıda bulunabileceği vurgulanmaktadır. Ayrıca türler arası patojen bulaşma riski nedeniyle bu sonuçlar önem taşımaktadır (Tesseraud vd., 2021).

## SONUÇ

Otofaji ile ilgili yapılan moleküler çalışmalar hücre ölümünün kontrol edilmesi ile ilgili bakış açısını değiştirmiştir. Otofaji bazen strese maruz kalan hücrenin hayatta kalmasına yardımcı olurken bazı durumlarda da hücreyi ölüme götürmektedir. Otofajinin apoptoz ile karmaşık bir ilişki içinde olduğu bilinmektedir. Veriler, otofaji ve apoptozun iş birliği yapabildiğini veya birbirleriyle antagonist çalışabildiğini böylece hücrenin kaderini farklı şekilde etkileyebileceğini ortaya koymuştur.

Bilinen birçok hastalıkta otofaji ile ilgili genlerin ve proteinlerin varlığı ile hastalık arasında ilişki bulunduğu belirlenmiştir. Bu mekanizmaların daha ayrıntılı araştırılması hastalıkların patogenezinin daha net anlaşılmasına avantaj sağlayabileceğini düşündürmektedir.

## KAYNAKLAR

- Anding, A.L. & Baehrecke, E.H. (2015).** Autophagy in cell life and cell death. *Current Topics in Developmental Biology*, **114**, 67-91.
- Arslan, D.Ö., Korkmaz, G. & Gözüaçık, D. (2011).** Otofaji: Bir Hücresel Stres Yanıtı ve Ölüm Mekanizması. *Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, **2(4)**, 184-194.
- Ávila-Pérez, G., Diaz-Beneitez, E., Cubas-Gaona, L.L., Nieves-Molina, G., Rodríguez, J.R., Rodríguez, J.F. & Rodríguez, D. (2019).** Activation of the autophagy pathway by Torovirus infection is irrelevant for virus replication. *Plos One*, **14(7)**, 1-28.
- Baba, M., Osumi, M. & Ohsumi, Y. (1995).** Analysis of the membrane structures involved in autophagy in yeast by freeze-replica method. *Cell Structure and Function*, **20(6)**, 465-471.
- Baba, M., Takeshige, K., Baba, N., & Ohsumi, Y. (1994).** Ultrastructural analysis of the autophagic process in yeast: detection of autophagosomes and their characterization. *Journal of Cell Biology*, **124(6)**, 903-913.
- Braunbeck, T. & Storch, V. (1992).** Senescence of hepatocytes isolated from rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) in primary culture. *Protoplasma*, **170(3)**, 138-159.
- Chang, Y.Y. & Neufeld, T.P. (2009).** An Atg1/Atg13 complex with multiple roles in TOR-mediated autophagy regulation. *Molecular Biology of the Cell*, **20(7)**, 2004-2014.
- Cheng, C.Y., Tseng, H.H., Chiu, H.C., Chang, C.D., Nielsen, B.L. & Liu, H.J. (2019).** Bovine ephemeral fever virus triggers autophagy enhancing virus replication via upregulation of the Src/JNK/AP1 and PI3K/Akt/NF-κB pathways and suppression of the PI3K/Akt/mTOR pathway. *Veterinary Research*, **50(1)**, 1-15.
- Delpout, S., Rudd, P.A., Labonté, P. & Von Messling, V. (2012).** Membrane fusion-mediated autophagy induction enhances morbillivirus cell-to-cell spread. *Journal of Virology*, **86(16)**, 8527-8535.
- Dong, X. & Levine, B. (2013).** Autophagy and viruses: adversaries or allies? *Journal of Innate Immunity*, **5(5)**, 480-493.

- Ferreira, J.V., Fôfo, H., Bejarano, E., Bento, C.F., Ramalho, J.S., Girão, H. & Pereira, P. (2013). STUB1/CHIP is required for HIF1A degradation by chaperone-mediated autophagy. *Autophagy*, 9(9), 1349-1366.
- Glick, D., Barth, S. & Macleod, K.F. (2010). Autophagy: cellular and molecular mechanisms. *Journal of Pathology*, 221(1), 3-12.
- Gou, H., Zhao, M., Fan, S., Yuan, J., Liao, J., He, W., Xu, H. & Chen, J. (2017). Autophagy induces apoptosis and death of T lymphocytes in the spleen of pigs infected with CSFV. *Scientific Reports*, 7(1), 1-11.
- Green, D.R. & Levine, B. (2014). To be or not to be? How selective autophagy and cell death govern cell fate. *Cell*, 157(1), 65-75.
- Guo, M., Wu, F., Zhang, Z., Hao, G., Li, R., Li, N., Shang, Y., Wei, L. & Chai, T. (2017). Characterization of rabbit nucleotide-binding oligomerization domain 1 (NOD1) and the role of NOD1 signaling pathway during bacterial infection. *Frontiers in Immunology*, 8, 1-15.
- He, C. & Klionsky, D.J. (2009). Regulation mechanisms and signaling pathways of autophagy. *Annual Review of Genetics*, 43(1), 67-93.
- Heitman, J., Movva, N.R. & Hall, M.N. (1991). Targets for cell cycle arrest by the immunosuppressant rapamycin in yeast. *Science*, 253(5022), 905-909.
- Hoet, A. & Horzinek, M. (2008). Torovirus. *Encyclopedia of Virology*, 151-157p, Elsevier.
- Hosokawa, N., Hara, T., Kaizuka, T., Kishi, C., Takamura, A., Miura, Y., Iemura, S.I., Natsume, T., Takehana, K. & Yamada, N. (2009). Nutrient-dependent mTORC1 association with the ULK1-Atg13-FIP200 complex required for autophagy. *Molecular Biology of the Cell*, 20(7), 1981-1991.
- Hou, L., Wei, L., Zhu, S., Wang, J., Quan, R., Li, Z. & Liu, J. (2017). Avian metapneumovirus subgroup C induces autophagy through the ATF6 UPR pathway. *Autophagy*, 13(10), 1709-1721.
- Izmirli, M., Ecevit, H. & Göğebakan, B. (2014). Yaşamak için Otofaji. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 23(3), 411-419.
- Jung, C.H., Jun, C.B., Ro, S.-H., Kim, Y.M., Otto, N.M., Cao, J., Kundu, M. & Kim, D.-H. (2009). ULK-Atg13-FIP200 complexes mediate mTOR signaling to the autophagy machinery. *Molecular Biology of the Cell*, 20(7), 1992-2003.
- Jung, C.H., Ro, S.H., Cao, J., Otto, N.M. & Kim, D.H. (2010). mTOR regulation of autophagy. *FEBS Letters*, 584(7), 1287-1295.
- Kabak, Y., Sozmen, M., Yarim, M., Guvenc, T., Karayigit, M. & Gulbahar, M. (2015). Immunohistochemical detection of autophagy-related microtubule-associated protein 1 light chain 3 (LC3) in the cerebellums of dogs naturally infected with canine distemper virus. *Biotechnic & Histochemistry*, 90(8), 601-607.
- Kang, R., Zeh, H., Lotze, M. & Tang, D. (2011). The Beclin 1 network regulates autophagy and apoptosis. *Cell Death and Differentiation*, 18(4), 571-580.
- Kang, Y., Yuan, R., Xiang, B., Zhao, X., Gao, P., Dai, X., Liao, M. & Ren, T. (2017). Newcastle disease virus-induced autophagy mediates antiapoptotic signaling responses in vitro and in vivo. *Oncotarget*, 8(43), 73981-73993.
- Karadağ, A. (2016). Otofaji: Programlı Hücre Ölümü. *Ankara Sağlık Hizmetleri Dergisi*, 15(2), 19-26.
- Khaminets, A., Behl, C. & Dikic, I. (2016). Ubiquitin-dependent and independent signals in selective autophagy. *Trends in Cell Biology*, 26(1), 6-16.
- Kirisako, T., Ichimura, Y., Okada, H., Kabeya, Y., Mizushima, N., Yoshimori, T., Ohsumi, M., Takao, T., Noda, T. & Ohsumi, Y. (2000). The reversible modification regulates the membrane-binding state of Apg8/Aut7 essential for autophagy and the cytoplasm to vacuole targeting pathway. *Journal of Cell Biology*, 151(2), 263-276.
- Klionsky, D.J. (2005). The molecular machinery of autophagy: unanswered questions. *Journal of Cell Science*, 118(1), 7-18.
- Klionsky, D.J., Cregg, J.M., Dunn, W.A., Emr, S.D., Sakai, Y., Sandoval, I.V., Sibirny, A., Subramani, S., Thumm, M. & Veenhuis, M. (2003). A unified nomenclature for yeast autophagy-related genes. *Developmental Cell*, 5(4), 539-545.
- Kocaturk, N.M. & Gözüaçık, D. (2017). Otofaji ve Nörodejeneratif Hastalıklar. *Türkiye Klinikleri Journal of Pharmacology-Special Topics*, 5(1), 11-20.
- Kornicka, K., Al Naem, M., Röcken, M., Zmierzka, M. & Marycz, K. (2019). Osteochondritis dissecans (OCD)-derived chondrocytes display increased senescence, oxidative stress, chaperone-mediated autophagy and, in co-culture with adipose-derived stem cells (ASCs), enhanced expression of MMP-13. *Journal of Clinical Medicine*, 8(3), 1-22.
- Levine, B. & Yuan, J. (2005). Autophagy in cell death: an innocent convict? *The Journal of Clinical Investigation*, 115(10), 2679-2688.

- Li, C., Wei, H., Yu, L., Duan, S., Cheng, J., Yan, W., Zhang, X. & Wu, Y. (2015). Nuclear localization of the p17 protein of avian reovirus is correlated with autophagy induction and an increase in viral replication. *Archives of Virology*, **160**(12), 3001-3010.
- Liu, H., Cao, W., Li, Y., Feng, M., Wu, X., Yu, K. & Liao, M. (2013). Subgroup J avian leukosis virus infection inhibits autophagy in DF-1 cells. *Virology Journal*, **10**(1), 1-6.
- Liu, J. L., Chang, K. C., Lo, C. C., Chu, P. Y. & Liu, C. H. (2013). Expression of autophagy-related protein Beclin-1 in malignant canine mammary tumors. *BMC veterinary research*, **9**, 1-9.
- López-Pérez, Ó., Otero, A., Filali, H., Sanz-Rubio, D., Toivonen, J.M., Zaragoza, P., Badiola, J.J., Bolea, R. & Martín-Burriel, I. (2019). Dysregulation of autophagy in the central nervous system of sheep naturally infected with classical scrapie. *Scientific Reports*, **9**, 1-14.
- Lv, S., Xu, Q., Sun, E., Yang, T., Li, J., Feng, Y., Zhang, Q., Wang, H., Zhang, J. & Wu, D. (2015). Autophagy activated by bluetongue virus infection plays a positive role in its replication. *Viruses*, **7**(8), 4657-4675.
- Maiuri, M.C., Le Toumelin, G., Criollo, A., Rain, J.C., Gautier, F., Juin, P., Tasdemir, E., Pierron, G., Troulinaki, K. & Tavernarakis, N. (2007). Functional and physical interaction between Bcl-XL and a BH3-like domain in Beclin-1. *The EMBO Journal*, **26**(10), 2527-2539.
- Majeski, A.E. & Dice, J.F. (2004). Mechanisms of chaperone-mediated autophagy. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, **36**(12), 2435-2444.
- Mehrpour, M., Esclatine, A., Beau, I. & Codogno, P. (2010). Overview of macroautophagy regulation in mammalian cells. *Cell Research*, **20**(7), 748-762.
- Mizushima, N., Yoshimori, T. & Levine, B. (2010). Methods in mammalian autophagy research. *Cell*, **140**(3), 313-326.
- O'Donnell, V., Pacheco, J.M., LaRocco, M., Burrage, T., Jackson, W., Rodriguez, L.L., Borca, M.V. & Baxt, B. (2011). Foot-and-mouth disease virus utilizes an autophagic pathway during viral replication. *Virology*, **410**(1), 142-150.
- Ohsumi, Y. (2001). Molecular dissection of autophagy: two ubiquitin-like systems. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **2**(3), 211-216.
- Ozkaraca, M., Ceribasi, S., Ceribasi, A.O., Kilic, A. & Ongor, H. (2016). The Role of Apoptosis and Autophagy in Bovine Abortions Associated with *Brucella* Spp. *Acta Veterinaria*, **66**(1), 37-50.
- Ozkaraca, M., Ozdemir, S., Comakli, S. & Timurkan, M.O. (2021). Roles of apoptosis and autophagy in natural rabies infections. *Veterinárni Medicina*, **67**(1), 1-12.
- Pagano, T.B., Wojcik, S., Costagliola, A., De Biase, D., Iovino, S., Iovane, V., Russo, V., Papparella, S. & Paciello, O. (2015). Age related skeletal muscle atrophy and upregulation of autophagy in dogs. *The Veterinary Journal*, **206**(1), 54-60.
- Prize, N. (2016). *The nobel prize in physiology or medicine 2016*. Erişim Tarihi: 15.12.2022 [https://www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/medicine/laureates/2016/press.html](https://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2016/press.html)
- San-Miguel, B., Crespo, I., Vallejo, D., Álvarez, M., Prieto, J., González-Gallego, J. & Tuñón, M.J. (2014). Melatonin modulates the autophagic response in acute liver failure induced by the rabbit hemorrhagic disease virus. *Journal of Pineal Research*, **56**(3), 313-321.
- Seiliez, I., Gutierrez, J., Salmerón, C., Skiba-Cassy, S., Chauvin, C., Dias, K., Kaushik, S., Tesseraud, S. & Panserat, S. (2010). An in vivo and in vitro assessment of autophagy-related gene expression in muscle of rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Comparative Biochemistry and Physiology Part B: Biochemistry and Molecular Biology*, **157**(3), 258-266.
- Shintani, T. & Klionsky, D.J. (2004). Autophagy in health and disease: a double-edged sword. *Science*, **306**(5698), 990-995.
- Song, Y., Ge, X., Chen, Y., Hussain, T., Liang, Z., Dong, Y., Wang, Y., Tang, C. & Zhou, X. (2022). *Mycobacterium bovis* induces mitophagy to suppress host xenophagy for its intracellular survival. *Autophagy*, **18**(6), 1401-1415.
- Suda, Y., Murakami, S. & Horimoto, T. (2019). Bovine viral diarrhea virus non-structural protein NS4B induces autophagosomes in bovine kidney cells. *Archives of Virology*, **164**(1), 255-260.
- Syrjä, P. (2020). *Vacuolar Storage Disease in Lagotto Romagnolo Dogs: Pathology, autophagy and extracellular vesicles*. University of Helsinki Faculty of Veterinary Medicine Veterinary Pathology. Helsinki-Finland, 81s.
- Takehige, K., Baba, M., Tsuboi, S., Noda, T. & Ohsumi, Y. (1992). Autophagy in yeast demonstrated with proteinase-deficient mutants and conditions for its induction. *Journal of Cell Biology*, **119**(2), 301-311.
- Tanida, I., Ueno, T. & Kominami, E. (2008). LC3 and Autophagy, In: Vojo, D. (Ed), *Autophagosome*



and phagosome, 1st ed., 77-88p, Humana Totowa, NJ, Springer.

- Tesseraud, S., Avril, P., Bonnet, M., Bonniet, A., Cassar-Malek, I., Chabi, B., Dessauge, F., Gabillard, J.C., Perruchot, M.H. & Seilliez, I. (2021).** Autophagy in farm animals: current knowledge and future challenges. *Autophagy*, *17*(8), 1809-1827.
- Thorgaard, G.H., Bailey, G.S., Williams, D., Buhler, D.R., Kaattari, S.L., Ristow, S.S., Hansen, J.D., Winton, J.R., Bartholomew, J.L. & Nagler, J.J. (2002).** Status and opportunities for genomics research with rainbow trout. *Comparative Biochemistry and Physiology Part B: Biochemistry and Molecular Biology*, *133*(4), 609-646.
- Tsukada, M. & Ohsumi, Y. (1993).** Isolation and characterization of autophagy-defective mutants of *Saccharomyces cerevisiae*. *FEBS letters*, *333*(1-2), 169-174.
- Xie, Z. & Klionsky, D.J. (2007).** Autophagosome formation: core machinery and adaptations. *Nature Cell Biology*, *9*(10), 1102-1109.
- Yang, B., Xue, Q., Qi, X., Wang, X., Jia, P., Chen, S., Wang, T., Xue, T. & Wang, J. (2018).** Autophagy enhances the replication of Peste des petits ruminants virus and inhibits caspase-dependent apoptosis in vitro. *Virulence*, *9*(1), 1176-1194.
- Yang, Z. & Klionsky, D.J. (2010).** Eaten alive: a history of macroautophagy. *Nature Cell Biology*, *12*(9), 814-822.
- Yin, H., Zhao, L., Jiang, X., Li, S., Huo, H. & Chen, H. (2017).** DEV induce autophagy via the endoplasmic reticulum stress related unfolded protein response. *Plos One*, *12*(12), 1-11.
- Zhang, L., Qin, Y. & Chen, M. (2018).** Viral strategies for triggering and manipulating mitophagy. *Autophagy*, *14*(10), 1665-1673.