مروری بر کنترل اتوفاژی به وسیله ROS (گونه‌های فعال اکسیژن)

*مینا زرین گل: کارشناسی ارشد بیوشیمی، گروه بیوشیمی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات، تهران (فارس)، ایران (*نویسنده مسئول).
minazarringol3040@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۹۶/۵/۱۶ تاریخ پذیرش: ۹۶/۹/۲۲

چکیده

ROS (گونه‌های فعال اکسیژن) مولکول‌های کوچک، ناپایدار و بسیار واکنش پذیری هستند که می‌توانند پروتئین ها، لیپیدها و DNA را اکسید کنند. ROS به وسیله احیاء ناقص یک الکترون اکسیژن تشکیل می‌شوند. ROS شامل آنیون‌های اکسیژن، رادیکال‌های آزاد از جمله سوپر اکسید و رادیکال‌های هیدروکسیل و پر اکسیدها مانند پراکسید هیدروژن (H_2O_2) می‌شوند.

اتوفاژی یک مسیر کاتابولیکی برای تجزیه اندامک‌ها و پروتئین‌های داخل سلولی از طریق لیزوزوم است. اتوفاژی تحت شرایط استرس مانند گرسنگی، ایسکمی/خون رسانی مجدد (Ischemia/reperfusion) و عفونت پاتوژن فعال می‌شود و در شرایط پاتولوژیکی مختلف شامل سرطان و بیماری‌های دژنراسیون مغزی ایجاد می‌شود. معمولا پذیرفته می‌شود که ROS، اتوفاژی را القاء می‌کنند و اتوفاژی برای کاهش آسیب اکسیداتیو عمل می‌کند.

سلول‌ها عوامل آنتی‌اکسیدانی آنزیمی و غیر آنزیمی مختلفی برای سم زدایی ROS و جلوگیری از استرس اکسیداتیو دارند که شامل گلوتاتیون، تیوردوکسین، سوپراکسید دیس موتاز (SOD)، کاتالاز و پراکسیداز می‌باشد. ROS تولید شده به وسیله میتوکندری‌های آسیب دیده ممکن است میتوفاژی را القاء کنند که باعث حذف ارگانل‌های آسیب دیده می‌شود. دو پاتولوژی وابسته به تجمع ROS، سرطان و ایسکمی / خون رسانی مجدد می‌باشند.

نقش میتوکندری بعنوان تولیدکننده ROS، برای فعال سازی اتوفاژی ضروری است. اتوفاژی یک مکانیسم بقاء سلولی در پاسخ به ROS است. حذف میتوکندری‌های آسیب دیده و پروتئین های اکسیدشده در بیشتر موارد بقاء سلول را حمایت می کند.

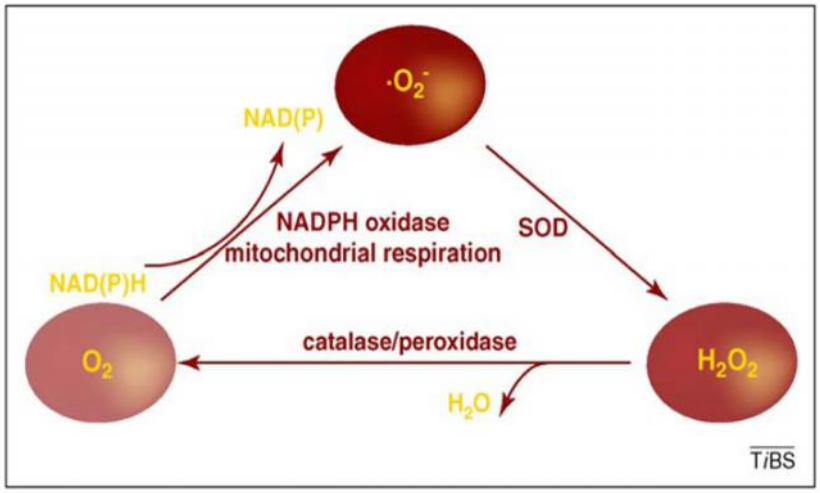
کلیدواژه‌ها: اتوفاژی، گونه‌های فعال اکسیژن، آنتی اکسیدان، میتوفاژی

مقدمه

کلمه اتوفاژی از کلمه یونانی "اتو" به معنای خود و "فاژی" به معنی خوردن گرفته شده است و به طور گسترده به فرآیندهای کاتابولیک سلولی اشاره می‌کند که در آن مواد سیتوپلاسمی برای تخریب به لیزوزوم‌ها منتقل می‌شوند. د داو مسیحی که جایزه نوبل را برای کار خود روی لیزوزوم‌ها گرفت، برای اولین بار از اصطلاح اتوفاژی، در سال ۱۹۶۳ استفاده کرد. او این کلمه را برای توصیف پدیده‌ای که در آن وزیکول‌های با غشای تک یا دو لایه حاوی محتویات سیتوپلاسم، نظیر اندامک‌ها برای هضم هستند، استفاده کرد (۱).

گونه‌های فعال اکسیژن معمولاً مولکول‌های کوچک، ناپایدار و بسیار واکنش‌پذیر هستند که به‌وسیله احیاء یک الکترون اکسیژن به طور ناقص تشکیل می‌شوند. ROS شامل آنیون‌های اکسیژن، رادیکال‌های آزاد ازجمله سوپراکسید و رادیکال‌های هیدروکسیل و پراکسیدها مانند H_2O_2 (پراکسید هیدروژن) می‌شوند. تنظیم ردوکس (اکسیداسیون ـ احیاء) پروتئین‌ها متعادل کردن سطوح ROS در مسیرهای پیام‌رسان متنوع ازجمله اتوفاژی (یک مسیر کاتابولیکی برای تجزیه اندامک‌ها و پروتئین‌های داخل سلولی از طریق لیزوزوم) مشاهده می‌شود (۳،۲).

اتوفاژی به شدت از مخمر تا انسان حفظ شده، پروتئین‌ها و اندامک‌ها توسط غشاء دو لایه به نام فاگوفور احاطه می‌شوند سپس این غشاء امتداد یافته و بسته می‌شود و وزیکولی با غشاء دو لایه به نام اتوفاگوزوم، که محتویات سیتوپلاسم را جدا کرده تشکیل می‌شود. سپس اتوفاگوزوم با لیزوزوم‌های اسیدی ادغام شده و محتویات سیتوزولی موجود در اتوفاگوزوم بواسطه آنزیم‌های هیدرولیتیک لیزوزوم تجزیه می‌شوند (۴).



شکل ۱- آنزیمهای دخیل در تبدیل ROS.

آنیون سوپراکسید (O_2^-) از اکسیژن مولکولی (O_2) بعنوان یک محصول فرعی تنفس در میتوکندری یا به وسیله عملکرد انتخابی NADPH اکسیداز تشکیل می شود، O_2^- به وسیله سوپراکسید دیس موتاز (SOD) به H_2O_2 تبدیل می شود که بیشتر به وسیله کاتالاز یا پراکسیداز به H_2O و O_2 غیر سمی می شود (۴).

یکی از تنظیم‌کننده‌های مهم اتوفاژی (Target of Rapamycin) TOR است که وقتی مواد مغذی در دسترس باشند، اتوفاژی را مهار می‌کند (۵). تشکیل اتوفاگوزوم عمدتاً به‌وسیله فسفاتیدیل اینوزیتول -۳- کیناز کلاس III (PI3K) و Atg6 (Autophagy related gen) کنترل می‌شود. دو سیستم کنژوگاسیون شبه یوبیکوئیتینی در امتداد غشاء اتوفاگوزوم دخیلند: کنژوگاسیون Atg12 با Atg5 که با Atg16 با هم در فاگوفور قرار می گیرند و پایین دست آن، کنژوگاسیون Atg8 با فسفواتانول آمین (PE)، که هم فاگوفور و هم غشاء اتوفاگوزومال را در بر می‌گیرد (۷،۶).

Atg8-PE به‌وسیله پروتئاز Atg4 تحت دکنژوگاسیون قرار می گیرد، یک مرحله کنترل شده به‌وسیله ROS که امکان بازیافت این پروتئین را فراهم می آورد (۸). Atg4 همچنین برای شروع Atg8 به‌وسیله شکست انتهای کربوکسیل (C) آن مسئول است که باقیمانده یک گلیسین را در معرض قرار می دهد (۹).

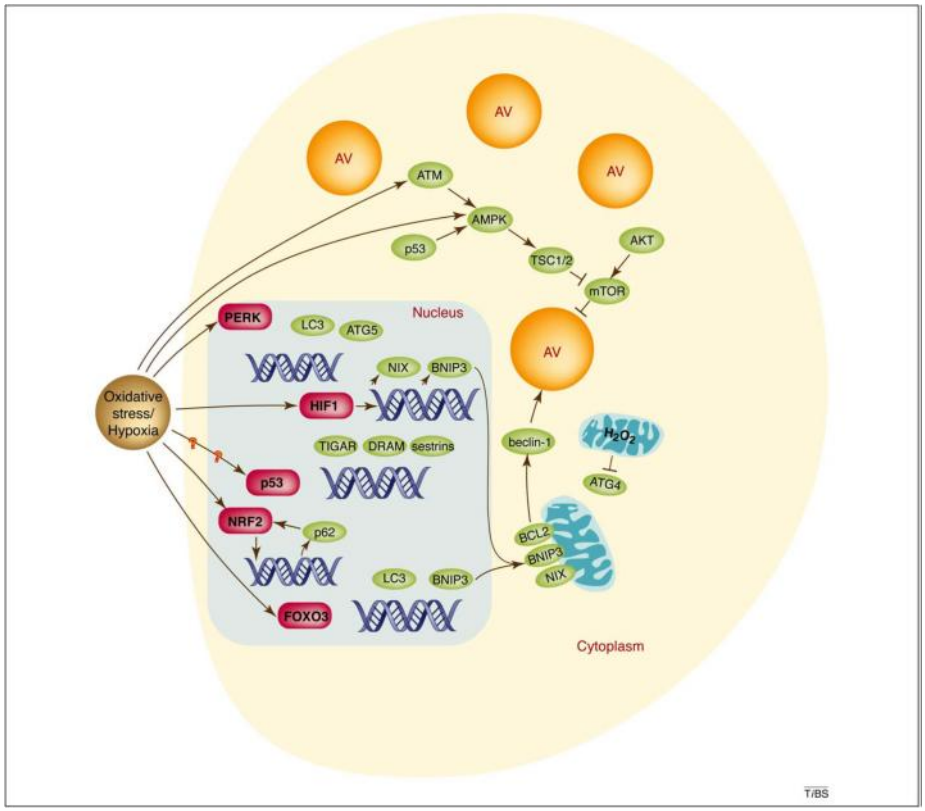
اتوفاژی تحت شرایط استرس مانند گرسنگی، ایسکمی / خون رسانی مجدد و عفونت پاتوژن فعال می‌شود و در شرایط پاتولوژیکی مختلف شامل سرطان و بیماریهای دژنراسیون مغزی ایجاد می‌شود (۱۰،۱۱). معمولا پذیرفته می‌شود که ROS، اتوفاژی را القاء می‌کند. اتوفاژی برای کاهش آسیب اکسیداتیو عمل می‌کند (۱۳،۱۲،۳). هدف از این مطالعه، خلاصه کردن و تفسیر کردن پیشرفتهای اخیر در درک ما از مکانیسم های مولکولی برای تنظیم ردوکس (اکسیداسیون ـ احیاء) اتوفاژی در حالت سلامتی و بیماری می‌باشد. ما در ابتدا عناصر مولکولی این تنظیم را شرح می دهیم و درباره کمکهای نسبی ROS پیام سان، H_2O_2 و سوپراکسید (O_2) برای فعال کردن اتوفاژی بحث می کنیم. سپس ما روی نقش میتوکندری بعنوان یک منبع ROS و روی اتوفاژی، و مخصوصاً میتوفاژی بعنوان راهی برای پاکسازی ROS تمرکز می کنیم. نهایتاً ما به دخالت ROS و اتوفاژی در شرایط پاتولوژیکی، عمدتاً سرطان و ایسکمی / خون رسانی مجدد اشاره می کنیم.

کنترل اتوفاژی: تنظیم اتوفاژی به‌وسیله آنتی اکسیدان‌ها

تجمع ROS منجر به استرس اکسیداتیو، اکسید شدن تشکیل دهنده های سلولی شامل پروتئین‌ها، DNA و لیپیدها و آسیب سلولی می‌شود. سلولها عوامل آنتی اکسیدانی آنزیمی و غیر آنزیمی مختلفی برای سم زدائی ROS و جلوگیری از استرس اکسیداتیو توسعه داده اند. اینها شامل

گلوتاتیون و تیوردوکسین و سوپراکسید دیس موتاز (SOD)، کاتالا و پراکسیداز می‌شوند. گلوتاتیون، مهمترین بافر ردوکس (اکسیداسیون - احیاء) سلول، در ابتدا در سیتوزول قرار گرفته است (۱۴). مطابق شکل ۱، تیوردوکسین، فاکتورهای خاص ردوکس مانند فاکتورهای نسخه برداری، در صورتی که سوپراکسید دیس موتاز در سیتوزول و در میتوکندری وجود دارد سوپراکسید را به H_2O_2 تبدیل می‌کند که بیشتر به‌وسیله کاتالاز یا پراکسیدازها مانند گلوتاتیون پراکسیداز به H_2O و O_2 سم زدایی می‌شود (۱۵). با توجه به نقش ROS در القاء اتوفاژی، آنتی اکسیدانها بعنوان تنظیم گرهای کاهشی خنثی در این فرایند عمل می کنند.

TIGAR (TP53، که گلیکولیز و تنظیم آپوپتوز را القاء می‌کند)، هدف P53 است (شکل ۲) که مسیر گلیکولیتیک، بنابراین افزایش تولید NADPH و کاهش سطوح ROS داخل سلولی را



شکل ۲- نسخه برداری و تنظیم بعد نسخه برداری اتوفاژی به وسیله ROS.

در پاسخ به هیپوکسی (کمبود اکسیژن) ، فاکتور نسخه برداری HIF1 فعال می شود و نسخه برداری BNIP3 و NIX را القاء می کند. محصولات پروتئینی آنها با Beclin-1 برای ترکیب با BCl2 رقابت می کند، از این راه Beclin-1 آزاد و به آن اجازه داده می شود که اتوفاژی را القاء کند. هیپوکسی همچنین PERK (PkR-Like ER Kinase) را که یک سنسور ER (رتیکولوم اندوپلاسمی) است را القاء می کند، پایین دست آن، افکتورها، بیان ژنهای اتوفاژی LC3 و ATG5 را القاء می کند. سرانجام استرس اکسیداتیو FOXO3 و NRF2 را فعال می کند. FOXO3، نسخه برداری LC3 و BNIP3 را تحریک می کند در صورتی که NRF2 نسخه برداری P62 را القاء می کند. P62، به نوبت نسخه برداری NRF2 را کنترل می کند. تمام این فعالیتهای نسخه برداری به شدت اتوفاژی را کنترل می کنند.

P53 از نظر نسخه برداری چندین ATG (ژنهای مربوط به اتوفاژی) را فعال می کند، از اینها، DRAM (DNA damage-regulated autophagy modulator) و سسترین ها به شدت اتوفاژی را کنترل می کنند، بنابراین یک ارتباط بین ROS و DRAM ایجاد نشده است. TIGAR، به صورت منفی اتوفاژی را کنترل می کند اما اگرچه هدف P53 است، اثرش روی اتوفاژی غیر وابسته به P53 است. Sestrins، AMPK (AMP-activated protein kinase) را فعال می کنند، از این راه مهار فعالیت mTOR و القاء اتوفاژی را باعث می شوند. AMPK همچنین استرس اکسیداتیو را در یک روش (راه) غیر وابسته به P53، از میان ATM سیتوپلاسمی حس می کند.

ROS، فعالیت پروتئاز ATG4 را مهار می کند و از این میان تشکیل اتوفاگوزوم را حمایت می کند. فعال کننده های نسخه برداری صورتی رنگند. ژنهای فعال شده ROS و محصولات ژنی سبز رنگ هستند (۴). (AV: اتوفاگوزوم)

تعدیل می‌کند (۱۶). در نتیجه TIGAR اتوفاژی را مهار می‌کند و سطوح اتوفاژی که به‌وسیله گرسنگی القاء شده را کاهش می دهد (۱۷). TIGAR ممکن است اتوفاژی را بعنوان قسمتی از فعالیتش در سیستم دفاع آنتی اکسیدانی سلولی تعدیل کند. هر چند مکانیسم، موتاسیونها منجر به غیر فعال سازی یا تنظیم افزایش فعالیت TIGAR می‌شوند پیش بینی می‌شود که اتوفاژی و اثر مرگ سلولی را تعدیل می‌کند.

یکی از مثال‌هایی که سرنوشت سلولی را تعیین می‌کند جهش تعدیل کننده اتوفاژی در یک ژن آنتی اکسیداتیو است که در سوپراکسید دیس موتاز (SOD1) یافت می‌شود. این جهش منجر به تبدیل یک گلایسین به آلانین می‌شود (G93A) که با ۲۰٪ بیماری‌های ارثی ALS مرتبط است. مکانیسمی که به‌وسیله SOD1 جهش یافته، القاء می‌کند آتروفی ماهیچه ای که به طور کامل توضیح داده نشده است، بنابراین آشکارا با تجمع TIGAR مربوط می‌شود. گزارشهایی از آزمایشگاههای مختلف، فعالیت اتوفاژی را در بیان ژن جهش یافته SOD1 در موشهای ترانس ژنیک شرح داده شده است (۱۹،۱۸).

در اولین گزارش SOD^{G93A} در موش ترانس ژنیک، مهار هدف پستانداران برای راپامایسین (mTOR) و تجمع لیپید کنژوگه شده با LC3 همولوگ (Atg8) را نشان داد (۱۹).

گزارشات بیشتری اخیراً نشان داده است فعالیت فاکتور نسخه برداری (FOXO3) باعث افزایش تنظیم LC3 می‌شود (۱۹).

پیامبر اصلی کدام است؟

در شکل ۱، تجمع ROS و پیامها برای فعال کردن اتوفاژی کدامند؟ پاسخ به این سوال مشکل است زیرا ROS مولکول‌های واکنش‌پذیر و با عمر کوتاه هستند که بلافاصله از یک فرم به فرم دیگر تبدیل می‌شوند. دو ROS عمده بعنوان تنظیم گر اتوفاژی پیشنهاد شده است: H_2O_2 (آب اکسیژنه) و O_2^- (آنیون سوپراکسید). واکنش‌پذیری بالا و عمر پایین آنیون سوپراکسید می تواند به فرم نسبتاً پایدارتر H_2O_2 به‌وسیله SOD تبدیل شود و H_2O_2 به‌وسیله کاتالاز بیشتر می تواند به H_2O و O_2 تبدیل شود (۴).

H_2O_2 (آب اکسیژنه)، برای سیگنالینگ یک کاندید است زیرا نسبتاً پایدار و عمر طولانی تری در مقایسه با دیگر ROS دارد و حالت یونی خنثی آن امکان می دهد که به راحتی از میتوکندری خارج شود.

بعلاوه این بعنوان یک مولکول پیام‌رسان (سیگنالینگ) در مسیرهای انتقال پیامی مختلف شامل اتوفاژی درگیر شده است (۲۰،۸). فقر تغذیه‌ای گزارش شده است که خصوصاً بوسیله کلاس ۳ PI3K که باعث تجمع آب اکسیژنه در میتوکندری می‌شود که برای القاء اتوفاژی ضروری است. آب اکسیژنه می تواند بعنوان یک تعدیل کننده مستقیم پروتئین‌های شامل تیول عمل کند. بعلاوه ATG4، یک پروتئاز ضروری در مسیر اتوفاژی است که بعنوان یک هدف مستقیم برای اکسیداسیون به‌وسیله H_2O_2 در طی گرسنگی عمل می‌کند (هدف اکسیداسیون به‌وسیله آب اکسیژنه قرار می گیرد) (شکل ۲) (۸).

مطالعات دیگری، فعال شدن اتوفاژی را در پاسخ به آب اکسیژنه ی خارجی گزارش داده اند. در بیشتر موارد، این عمل منجر به استرس اکسیداتیو و آسیب میتوکندریایی می‌شود، که اتوفاژی را القاء می‌کند. برای مثال سلولهای تومور کشنده با H_2O_2 اگزوژن درمان شدند که به طور همزمان اتوفاژی و آپوپتوز را فعال می‌کند (۲۰). این سلولها سطوح بیان BCL2 کاهش یافته و سطوح BAX افزایش یافته را نشان می دهند، که منجر به از دست دادن پتانسیل غشائی میتوکندریایی و آزاد شدن سیتوکروم c می‌شود. همزمان سطوح beclin-1، هومولوک Atg6 پستانداران، افزایش می یابد و فعالیت mTOR کاهش می یابد، که منجر به القاء اتوفاژی می‌شود. اتوفاژی آشکار می‌شود برای اینکه بعنوان یک مسیر زنده ماندن در این سیستم عمل کند زیرا مهارش منجر به افزایش آپوپتوز می‌شود (۲۰). حمایت بیشتر برای یک نقش در القاء اتوفاژی نتیجه آزمایشهایی است که معالجه اگزوژن با H_2O_2 را نشان می دهد که همچنین مربوط به

فاکتور نکروز تومور آلفا (TNF-α) که اتوفاژی و شروع مرگ سلولی را القاء کرد (۲۱).

گزارشهای اخیر، نقش آنیون سوپراکسید (O_2^-) تولید شده در داخل میتوکندری را در کنترل اتوفاژی ثابت کرده است. این مسیر به‌وسیله عامل ضد سرطانی سلنیت سدیم القاء شد که منجر به آسیب میتوکندریایی، تجزیه انتخابی اتوفاگوزوم های مسیر میتوکندریایی و مرگ سلولی سلولهای توموری بدخیم می‌شود (۲۲).

ROS پیامبر در این فرایند O_2^- است و H_2O_2 نیست: بیان بالای SOD و اما نه کاتالاز، سلولها را از مرگ نجات می دهد. یک نقش مشابه برای O_2^- در القاء اتوفاژی تحت شرایط گرسنگی / محرومیت گلوکز طولانی مدت پیشنهاد شده بود (۲۳). در این مطالعه هم H_2O_2 و هم O_2^- به‌وسیله فقر آمینواسیدی طولانی مدت القاء شده بود، بنابراین فقط O_2^- به‌وسیله محرومیت طولانی مدت القاء شده بود، بنابراین فقط O_2^- به‌وسیله محرومیت طولانی مدت گلوکز القاء شده بود، بیان بالای هم SOD و هم کاتالاز، در این مطالعه اتوفاژی را مهار کرد، هنوز بیان بالای SOD سطوح H_2O_2 را تحت تأثیر قرار نداد. علاوه بر این، در معرض قرار دادن طولانی مدت (۲۴h) آب اکسیژنه خارجی، منجر به تجمع O_2^- داخل سلولی بیشتری نسبت به H_2O_2 می‌شود، و این کافی است که اتوفاژی را القاء کند. براساس این یافته ها مولفان نتیجه گیری کردند که آنیون سوپراکسید مهمترین سیگنالینگ ROS برای اتوفاژی در طی گرسنگی طولانی مدت است (۲۳). این مطالعات بر اهمیت تشخیص دادن بین ROS مختلف، و ارزیابی کردن کمک نسبی هر ROS به مسیر تحت آزمایش تأکید می کنند. روش اصلی استفاده شده برای هر آنالیز تصور و اندازه گیری این دو حساس به ردوکس پروبهای فلوئورسان است:

دی هیدرواتیدیوم (DHE) که بیشتر مخصوص سوپراکسید است و ۲ و ۷- دی کلرو فلوئورسین – دی استات (DCF-DA) بیشتر برای آب اکسیژنه کاربرد دارد (۲۴).

بیان بالای SOD منجر به کاهش آنیون سوپراکسید و تجمع H_2O_2 می‌شود؛ در حالی که بیان بالای کاتالاز منجر به کاهش آب اکسیژنه (H_2O_2) می‌شود. موقعی که این دو آنزیم اثرات مخالفی را نشان می دهند تفسیرشان واضح است. در حالی که در محیط سلولی فعال (مثلاً در طول گرسنگی طولانی مدت) و واکنش‌های مرتبط به سم زدایی ROS می تواند متعادل شود و سرانجام، اثرات آنزیم‌های آنتی اکسیدانی مختلف شبیه هم می‌شود. متدهای جدیدی برای اندازه گیری و دستکاری سطوح سلولی ROS انتظار دارد در حل این نتایج کمک کند.

حذف ROS به‌وسیله مسیر اتوفاژی

تجمع ROS، اتوفاژی را القاء می‌کند که سطوح ROS را کاهش می دهد. بعلاوه، اکنون به صورت گسترده پذیرفته شده است که اتوفاژی برای حذف میتوکندریهای آسیب دیده به‌وسیله میتوفاژی حیاتی است. حذف پروتئین‌های اکسید شده به‌وسیله اتوفاژی پیشنهاد شد که به‌وسیله راههای اتوفاژی وابسته به چاپرون ها (CMA) اتفاق می افتد (۲۵). اخیراً P62 در تحویل پروتئین‌های اکسید شده به اتوفاگوزوم برای تجزیه شدن درگیر شده است. در پاسخ به استرس اکسیداتیو، فاکتور نسخه برداری هسته ای شبه ۲ (NRF2) بیان P62 را القاء می‌کند (شکل ۲) (۲۷،۲۶،۱۳). که P62، NRF2 را با تشکیل یک حلقه فیدبکی مثبت فعال می‌کند (۲۶،۱۳). در ابتدا تصور شد که P62 فقط با سیستم یوبیکوئیتین ـ پروتئازوم عمل می‌کند. به هر حال با بررسی رو به افزایش نقش حیاتی P62 در تحویل پروتئین‌های تجمع یافته به اتوفاگوزوم ها، این منطقی است که فرض کنیم پروتئین‌های اکسید شده توسط این مسیرحذف می‌شوند. اکنون به خوبی شناخته شده که فرمهای انتخابی اتوفاژی برای تجزیه ارگانلهای خاص وجود دارد. (میتوفاژی، ER – فاژی و پکسوفاژی) (۴). جاروگرهای ROS مثل کاتالاز، تجزیه پروتئین انتخابی را از طریق اتوفاژی انجام می دهد. اگرچه مکانیسم مسئول این انتخاب هنوز نامشخص است این اتفاق در پاسخ به مهار کاسپاز و همچنین فعالیت TrKA رخ می دهد (۲۹،۲۸). در این دو مورد، این راه منجر به مرگ سلول می‌شود. مهار

اتوفاژی باعث رهایی از مرگ سلولی و در نتیجه تجمع ROSها در سلول می‌شود (۴).

میتوکندری‌ها بعنوان تولید کنندگان سیگنالینگ ROS برای اتوفاژی

دو منبع عمده برای تولید ROS در سلولها وجود دارد: میتوکندری که ROS را به عنوان محصول فرعی زنجیره تنفس سلولی تولید می‌کند، و NADPH اکسیداز (NOX) که فعالانه آنیون سوپراکسید را در غشاهای نوتروفیل ها و فاگوزوم‌ها تولید می‌کند. داده های زیادی دلالت می کنند که میتوکندری‌ها بعنوان منبع اصلی تنظیم اتوفاژی بوسیله ROS هستند (۳۱،۳۰،۲۱،۸)، در صورتی که NADPH اکسیداز در فعال سازی انتخابی مثل اتوفاژی باکتریایی شرکت می‌کند (۳۲). میتوکندری ها، ارگانل های ضروری برای سلولهای یوکاریوت هستند که مهمترین مکان برای تولید انرژی و همچنین مهمترین مکان برای تولید لیپیدها و نوکلئیک اسید ها و پیش سازهای اسیدهای آمینه هستند. این ارگانل ها همچنین بعنوان منبع اولیه تولید ROS سلولی هستند که تحت شرایط مشخص می تواند برای لیپیدها، پروتئین‌ها و DNA خودی خطرناک باشد و باعث می‌شود عملکرد میتوکندری مختل شود (۳۳). یک تنظیم جدی میتوکندری از نظر کمی و کیفی برای سلامت سلول ضروری است. در واقع سلولها از اتوفاژی مخصوص میتوکندری که میتوفاژی نامیده می‌شود برای حذف انتخابی میتوکندریهای ناقص استفاده می‌کنند (۴).

ROS به‌وسیله میتوکندریهایی که ضروری هستند برای استرسی که توسط اتوفاژی القاء شده است تولید شد (۴).

برای مثال، محرومیت آمینواسید منجر به تجمع ROS می‌شود که یک نقش حیاتی در پیشرفت فرایند اتوفاژی بازی می‌کند (۸). طبق این یافته‌ها، گرسنگی منجر به تولید ROS میتوکندری می‌شود، از این راه یک محیط اکسیداتیو را تولید می‌کند که به طور موقت ATG4 را مسدود می‌کند. این در عوض فرم لیپیدی LC3 و GATE-16 را پایدار می‌کند، که فاکتورهای کلیدی در ساخت اتوفاگوزوم هستند. از این رو فرض شده است که میتوکندری ممکن است شرایط فضائی مورد نیاز برای شکل گیری اتوفاگوزوم را تولید کند (۳). گزارش اخیر نشان داد که میتوکندری منبع غشایی برای سنتز اتوفاگوزوم تولید می‌کند (۳۴). با این وجود احتمال این هست که میتوکندریها کمک کنند برای اتوفاگوزوم هایی که توسط گرسنگی القاء شده است که پیشنهاد می‌شود منشأ ROS تولیدی به‌وسیله این ارگانل‌ها می‌باشد. همچنین مطالعات اخیر نشان داد که ER بعنوان منبعی برای تشکیل اتوفاگوزوم هستند. همچنین مطالعات اخیر در مخمر نشان داده که کمپلکس گلژی می تواند بعنوان منبعی برای بیوسنتز اتوفاگوزوم باشد (۴).

میتوفاژی

ROS به‌وسیله میتوکندریهای آسیب دیده تولید می‌شود که ممکن است میتوفاژی را القاء کند که متعاقباً باعث حذف این ارگانل می‌شود. پیشنهاد شده است که منشأ ایجاد ROS از دست دادن پتانسیل غشاء میتوکندری است که بعنوان میتوفاژی عمل می‌کند (شکل ۳) (۳۵،۴).

در واقع تحت شرایط گرسنگی، میتوکندری ها پتانسیل قبلی غشاء را از دست می دهند برای اینکه بوسیله اتوفاگوزوم بلعیده شوند (۴).

Parkin، یک E3 ubiquitin Ligase است مرتبط با بیماری ارثی مغلوب پارکینسون که در دوران جوانی ایجاد می‌شود و به طور انتخابی به کار گرفته می‌شود برای میتوکندری آسیب دیده که میتوفاژی را توسعه می دهد (۳۶).

آسیب میتوکندری به‌وسیله جداکننده میتوکندریایی از قبیل کربونیل کلروفنیل هیدرازون (CCCP)، القاء می‌شود که باعث افزایش تدریجی Parkin می‌شود و باعث قطعه قطعه شدن میتوکندری و در نتیجه به‌وسیله اتوفاگزووم ها بلعیده می‌شود و به‌وسیله لیزوزوم ها تجزیه می‌شود. نتایج جدید نشان می دهد که PTEN-induced Kinase (PINK1) که به پارکینسون ارثی و ناهنجاریهای نورولوژیکی مربوط می‌شود که

به کارگیری parkin را برای میتوکندری آسیب دیده وساطت می‌کند و فعالیت لیگاز پارکین را فعال می‌کند (۳۸،۳۷،۴). این یافته ها یک مدل جدید را برای حذف میتوکندری آسیب دیده حمایت می‌کند که در آنجا PINK1، پارکین را برای میتوکندری با عملکرد بد به کار می گیرد و پارکین حذف میتوکندری به‌وسیله میتوفاژی را ترغیب می کند (شکل ۳) (۴). همچنین کاهش PINK1 همچنین منجر به افزایش میتوفاژی می‌شود، این فعالیت به تولید ROS تولید شده به‌وسیله میتوکندری آسیب دیده وابسته می‌شود(۴). اخیرا، یک ارتباط جالبی بین parkin-mediated mitophagy، P62 و VDAC1 (Volgate-dependent anion channel1) گزارش شد (۴). این مطالعه همچنین نشان می دهد که فعالیت PINK1 برای به کارگیری (استخدام) پارکین برای میتوکندری دپلاریزه و قطعه قطعه شده نیاز می‌شود. مخصوصاً به کارگیریش برای غشاء میتوکندری و پارکین، تشکیل زنجیره های پلی یوبیکوئیتینی لیزین ۲۷ را در VDAC1 و بکارگیری (استخدام) P62 برای این کمپلکس را وساطت می‌کند (۳۹). علاوه بر این، زنجیره های پلی یوبیکوئیتینی Lys27، زنجیره های پلی یوبیکوئیتینی Lys63 برای تحویل Parkin-labeled mitochondria به اتوفاگوزوم مهم هستند (شکل ۳). به ویژه هر دو نوع ارتباط یوبیکوئیتینی گزارش می‌شوند که در تحویل فاکتورها به لیزوزوم ها، احتمالاً به‌وسیله مسیر اتوفاژی درگیر می‌شوند. از طریق ارتباط با LC3، P62 ممکن است در هدف قرار دادن میتوکندری آسیب دیده به اتوفاگوزوم میانجیگری کند. این نقش پیشنهاد شده برای P62 در تحویل ROS-generating mitochondria طبق فعالیتش به‌وسیله NRF2 است (۴).

درگیری یوبیکوئیتیناسیون VDAC در میتوفاژی، بعلت نقش پیشنهاد شده اش بعنوان یک هدف برای پروتئین آنتی ـ آپوپتوتیک BCL2 چشمگیر است. شاید که پارکین میتوکندری آسیب دیده را به میتوفاژی هدایت کند برای اینکه از آزاد کردن فاکتورهای Pro-apoptotic آنها جلوگیری کند بنابراین از ارتباط بین دو مسیر جلوگیری می‌شود (۴).

درگیری اتوفاژی در پاکسازی میتوکندری در طول گسترش کاملاً درک نمی‌شود با فرض اینکه Atg5 موش نقص واضحی را در اریتروسیت یا عدسی نشان ندهد بافت ها برای حذف میتوکندری در طول رشدشان شناخته می‌شوند (۴). بنابراین به صورت غیر متداول Atg5-indepedndnet autophagy برای عمل کردن در این فرایند پیشنهاد شد (۴۰). مطالعات اخیر NIX (BNIP3L نیز نامیده می‌شود)، یک BH3 – تنها عضو خانواده BCL_2 را (شکل ۲)، در پاکسازی میتوکندری در طول بلوغ اریتروسیتها (گلبولهای قرمز) درگیر کرده است. رتیکولوسیت ها (گلبولهای قرمز جوان) در پاکسازی میتوکندری ناقص هستند در حالی که دیگر اعضاء خانواده BCL2 در این مسیر شرکت نمی کنند (۴). در مقایسه با اتوفاژی غیر متداول، اتوفاگوزوم با میتوکندریهایی که در این سیستم خارج می‌شوند پر می‌شود. جالب اینکه NIX با اعضاء خانواده ATG8 ارتباط برقرار می‌کند مخصوصاً با GABARAPL1 و LC3A (شکل ۳) و پروتئین‌ها برای بیوسنتز اتوفاگوزوم ضروری هستند (۴۲،۴۱).

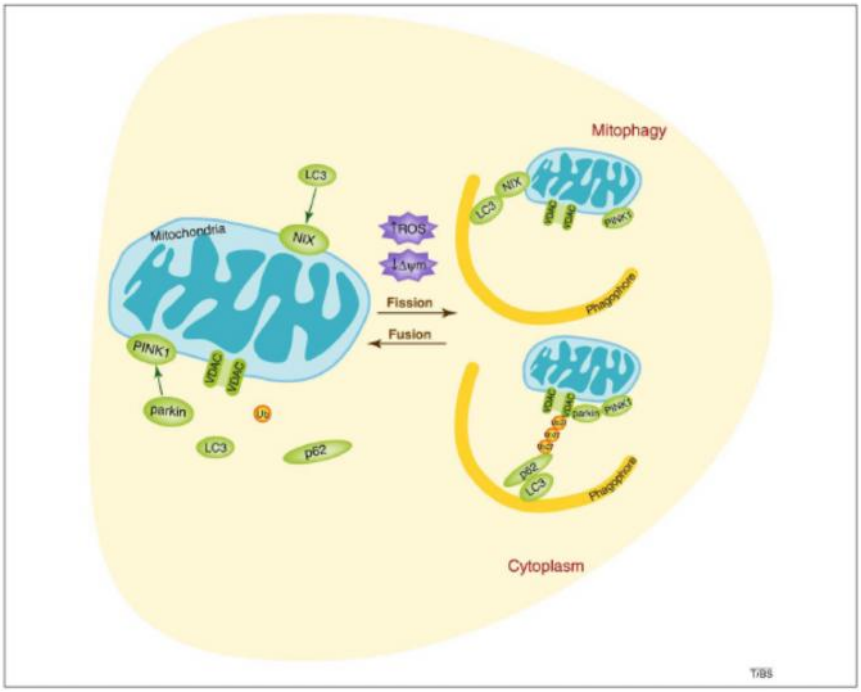
مشابه P62 و NBR1، دو واکنش دهنده ATG8 معروف، NIX شامل یک LIR (LC3-interacting region) می‌شود که ظاهر می‌شود که برای ارتباط با GABARAP و LC3 مهم شود (۴۱).

ارتباط NIX با GABARAP و LC3 برای پاکسازی میتوکندری آسیب دیده از سلولهای درمان شده با CCCP و از بلوغ اریتروسیتها ضروری است (۴۱).

به‌وسیله ارتباط با پروتئین‌های Atg8 پستانداران، NIX بعنوان یک رسپتور میتوکندری عمل می‌کند که ارگانل هایی برای میتوفاژی مورد هدف قرار می‌دهد (۴).

ROS، اتوفاژی و پاتولوژی

با افزایش علاقه به اتوفاژی، مطالعات بیشتری، درگیری این مسیر، یا اختلال در این مسیر در بیماریهای مختلف را گزارش داده اند. تجمع



شکل ۳- مکانیسم‌های مولکولی تنظیم کننده میتوفاژی:

افزایش ROS داخل سلول منجر به از دست دادن پتانسیل غشاء میتوکندری می شود که برای قطعه قطعه کردن میتوکندری و تحویل به اتوفاگوزوم پیام می فرستد. دو مسیر برای میانجی این فرایند پیشنهاد شده است:

PINK 1، E3 Ligase parkin را برای میتوکندریهای آسیب دیده به کار می گیرد که سپس تجزیه میتوکندری (قطعه قطعه شدن میتوکندری) و هدف بعدی به اتوفاگوزوم میانجیگری می کند و در یک فرایندی که یوبیکوئیتینی کردن VDAC (Voltage-dependent anion channel1) و ترکیب با P62 درگیر است. سپس P62 به وسیله ارتباط با پروتئین اتوفاژیک LC3 این کمپلکس را به سمت اتوفاگوزوم مورد هدف قرار می دهد.

به جای آن NIX، با غشاء خارجی میتوکندری در یک محل قرار می گیرد با کاهش $\Delta\psi m$ مستقیماً با GABARAP یا LC3 ارتباط برقرار می کند و از این راه به کارگیری میتوکندری آسیب دیده را به اتوفاگوزوم وساطت می کند.

ارتباط NIX-GABARAP/LC3 برای حذف میتوکندری در طول بلوغ گلبولهای قرمز ضروری است. اگرچه جداگانه دو سیستم موجود بود که توانست هماهنگ عمل می کند (۴).

پروتئین‌های اکسید شده منجر به تجمع پروتئین که این در غیاب اتوفاژی باعث بی نظمی‌های دژنراسیون مغزی می‌شود. دو پاتولوژی دیگر وابسته با تجمع ROSها، یکی سرطان است و دیگری ایسکمی و خونرسانی مجدد (۴۳).

سرطان

هیپوکسی و سرطان: هیپوکسی یک حالت پاتولوژیکی محدودیت اکسیژن یا محرومیت اکسیژن است که این حالت در تومورها بعلت وسعت محدودیت رگ سازی آنها شایع است. فاکتور ۱ القاء پذیر هیپوکسی نقش کلیدی در پاسخ به هیپوکسی دارد (۴۴): این فاکتور نسخه برداری در نتیجه تجزیه پروتئازومی زیرواحد α مهار می‌شود، بنابراین محرومیت اکسیژن یا تولید ROS میتوکندریایی آن را پایدار می‌کند (زیرواحد الفای این فاکتور را پایدار می‌کند)، و HIF1، ژنهای هدفی مختلف را فعال می‌کند که این ژنها متابولیسم سلولی و افزایش بقاء سلول را کنترل می کنند. این دو هدف یکی BNIP3 و NIX هستند که به طور مثبت اتوفاژی را که بوسیله رقابت با beclin-1 برای اتصال با BCL2، کنترل می‌کند، از این راه آزادی Beclin1 اتوفاژی را القاء می‌کند (شکل ۲) (۴۵). فعال سازی اتوفاژی وابسته به BNIP3 توده میتوکندریایی و تشکیل BNIP3 را کاهش می دهد، بنابراین، بقاء سلول توموری را تحت هیپوکسی و پیشرفت سرطان را حمایت می‌کند (۴۵،۴۴). فعالسازی BNIP3 و NIX در سلولهای نرمال اغلب منجر به مرگ سلولی می‌شود نسبت به زنده ماندن سلول (۴۶).

یک نقش مثبت برای HIF1 در بقاء سلول توموری به فعالیتش به‌وسیله تجزیه mTOR نسبت داده می‌شود، که منجر به افزایش ترجمه HIF1α می‌شود. بعلاوه، تصور می‌شود که HIF2α، SOD2 را کنترل می‌کند و منجر به کاهش ROS می‌شود (۴۴).

فعالیت HIF2α القاء شده به‌وسیله هیپوکسی (اما نه HIF1α) به‌وسیله سرتویین ـ ۱ تسهیل می‌شود که می تواند اتوفاژی را القاء کند از طریق FOXO3 که القاء BNIP3 را میانجیگری می‌کند (شکل ۲) (۴۸،۴۷).

پاسخ پروتئین تا نشده (UPR) یک مسیر غیر وابسته به HIF است که اتوفاژی را در طول هیپوکسی حمایت می‌کند. این مسیر به استرس ER پاسخ می دهد و بوسیله سه سنسور استرس ER فعال می‌شود، IRE1، ATF6 (فاکتور نسخه برداری فعال ۶) و PERK (PKR-Like ER Kinase). هیپوکسی منجر به فعالسازی PERK می‌شود که نسخه برداری LC3 و ATG5 را از طریق فاکتورهای نسخه برداری ATF4 و CHOP به ترتیب، هیپوکسی توسعه پیدا می‌کند (شکل ۲) (۴۹).

این مسیر برای تکامل و حفظ مسیر اتوفاژی القاء شده توسط HIF1 پیشنهاد می‌شود. این گزارشها پیشنهاد می‌کند که تجمع ROS وابسته به هیپوکسی اتوفاژی را القا می‌کند که باعث حذف میتوکندری تولید کننده ROS می‌شود، بدین وسیله بقاء سلول توموری را افزایش می دهد و باعث پیشرفت سرطان می‌شود (۵۰).

mTOR، ROS و سرطان: mTOR یک تنظیم گر کلیدی اتوفاژی است که این مسیر موقعی که مواد مغذی موجود باشند را مهار می‌کند. AMPK (AMP-activated-Protein Kinase) کمبود مواد غذایی و انرژی را حس می‌کند و کمپلکس اسکلروزیس (TSC1-TSC2) را فعال می‌کند که منجر به غیر فعالسازی mTOR و شروع شدن اتوفاژی می‌شود. مسیری که منجر به فعالسازی mTOR می‌شود شدیداً با سرطان به هم مربوط می‌شوند. هر دو TSC1 و TSC2 بعنوان سرکوبگرهای (ساپرسورهای) توموری عمل می کنند، و سرکوبگر تومور P53، AMPK را از راه sestrin-1,2 فعال می‌کند، بنابراین mTOR را مهار می‌کند (۵۲،۵۱).

ROS، mTOR را مهار می‌کند از راه فعال کردن AMPK و مهار کردن AKT، که منجر به آپوپتوز و مرگ سلولی وابسته به اتوفاژی می‌شود (شکل ۲) (۵۴،۵۳). مخصوصاً این مسیر ممکن است از راه ATM (ataxia telangiestsia mutated) وساطت شود. ATM، نقش کلیدی در فعال کردن پاسخ آسیب DNA سلولی در هسته بازی می‌کند. بنابراین در پاسخ به آب اکسیژنه (H_2O_2)، ATM، سرکوبگر (ساپرسور) توموری TSC2 را در سیتوپلاسم از راه AMPK فعال می‌کند. این فعالیت منجر به مهار کردن mTOR و القاء اتوفاژی در یک روش غیر وابسته به P53 می‌شود (شکل ۲) (۵۵).

بعلاوه فعال کننده اتوفاژی (و مهار کننده mTOR) راپامایسین، کاهش می دهد تولید کننده لنف ATM-deficient mice، بنابراین پیشنهاد یک نقش آنتی توموری برای اتوفاژی می‌شود (۵۵). این گزارشها، به یک نقش ضد سرطانی برای اتوفاژی اشاره می‌کند تقریباً مخالف نقش پیشنهاد شده برای اتوفاژی القاء شده بوسیله هیپوکسی، یا برای اتوفاژی فعال شده بوسیله آنکوپروتئینها مانند Ras یا C-Myc در پاسخ به گرسنگی (۴).

– ایسکمی / خون رسانی مجدد Ischemia/reperfusion

آسیب ایسکمی / خون رسانی مجدد (IR)، یک حالتی است که از بازگشت جریان خون به یک ارگان ناشی می‌شود که برای هیپوکسی در نتیجه کاهش جریان خون نشان داده شد. تغییرات در اکسیژن موجود با شرایطی که منجر به استرس اکسیداتیو و آسیب ارگان می‌شود به هم ربط دارد. در پاسخ به این آسیب اکسیداتیو هر دو، هم اتوفاژی و هم آپوپتوزیس در یک تلاش برای ذخیره هومئوستازیس فعال می‌شوند. فعالیت اتوفاژی القاء شده به‌وسیله IR، در میوسیتهای قلبی، کلیه و هپاتوسیتها دیده می‌شود (۵۷،۵۶). مخصوصاً سطوح Beclin-1 و پروتئین LC3

به‌وسیله IR در کلیه القاء می‌شوند که منجر می‌شود به القاء اتوفاژی، یک اثری که با افزایش بیان BCL-Xl کاهش داده می‌شود. القاء مشابهی از Beclin-1 و LC3 بعنوان یک مدل IR کبدی دیده می‌شود (۵۷). در میوسیتهای قلبی، اتوفاژی به دنبال جراحت IR ضعیف می‌شود و بهبود این فرایند به‌وسیله افزایش بیان Beclin-1، یک اثر حفاظتی روی سلولها ایجاد می‌کند (۴). یک مکانیسم احتمالی برای این حفاظت شامل BAG1 (BCL2 – associated athanogene1) است که یک پروتئینی است که اخیراً پیشنهاد شده که دخالت می‌کند در تجزیه پروتئین‌های اکسید شده در مدل IR قلبی بوسیله اتصال مستقیم LC_3 روی اتوفاگوزوم ها و HSC70 که بعنوان یک مولکول چاپرون به پروتئین‌های اکسید شده متصل می‌شود(۱۲). به طور خلاصه، نقش اصلی پیشنهاد شده برای اتوفاژی در IR، کلیرانس ROS آسیب دهنده میتوکندریایی و پروتئینهایی که قسمتی از سلولها در محدود کردن آسیب و پیشرفت بقای سلولی است (۴).

نتیجه‌گیری

بعنوان یک مسیر متابولیکی، اتوفاژی به تغییرات در محیط خیلی حساس است. نوسانات در غلظتهای اکسیژن که آن نقص به‌وسیله ماشین سلولی اکسیداتیو فعال می‌کند اتوفاژی را اصلاح می‌شود، که اجزاء آسیب دیده را حذف می‌کند، یا وقتی که آسیب بیشتر می‌شود یک ورودی جدید منجر به مرگ سلولی می‌شود. مهمترین پیشرفت در درک ما از ارتباط بین ROS، اتوفاژی و بقاء سلولی، از تجمع علائم برای نقش میتوکندری بعنوان تولید کننده ROS، که برای فعالسازی اتوفاژی ضروری است می باشد. اگرچه NADPH اکسیداز برای این مسیر اتوفاژ باکتریال حیاتی است، به نظر می رسد میتوکندریها نقش اصلی در تنظیم ردوکس اتوفاژی بازی می کنند. نتیجه مهم دیگر، از اطلاعات موجود این است که اتوفاژی، اولاً یک مکانیسم بقاء سلولی در پاسخ به ROS است. حذف میتوکندریهای آسیب دیده و پروتئین‌های اکسید شده در بیشتر موارد، بقاء سلول را حمایت می‌کند. بنابراین مطالعات از درک ما از نقش اتوفاژی در سرطان که تولید شده است نتایج ضد و نقیض زیادی را نشان دادند. آیا اتوفاژی مکانیسم سلولی یا فرایندهای سلولی مؤثر ارگانیسمی را تنظیم می‌کند؟ اگرچه پاسخ به این سوال مشکل است شکاف اصلی در درک ما امروزه به خاطر مکانیسمهای مولکولی و شیمیایی تنظیم ردوکس اتوفای است. چه چیزی اهداف مولکولی ROS در اتوفاژی است؟ چگونه اکسیداتیو سیگنال می فرستد؟ آیا اثرات ROS به صورت خشن است یا باعث تغییرات پروتئین‌های خاصی می‌شود؟

جمع آوری اطلاعات به یک نقش ضروری ROS در فعال کردن اتوفاژی اشاره می‌کند. حاصل اتوفاژی، زنده ماندن یا مرگ و یا شروع شرایطی مانند گرسنگی، پاتوژن یا شرایطی که گیرنده های مرگ درگیر هستند، ROS بدون شک در همه این موارد درگیر است. طبیعت ذاتی این فرایندها تا حدودی نامشخص مانده است. اگرچه ارتباط بین ROS و اتوفاژی در شرایط مختلف آسیب شناسی مشاهده می‌شود، روش فعال کردن اتوفاژی و نقش حفاظتی پتانسیلی آن به طور ناقص قابل درک باقی می ماند. مخصوصاً، پیشرفت های اخیر در زمینه تنظیم اکسیداسیون ـ احیاء اتوفاژی روی نقش میتوکندری بعنوان یک منبع ROS و روی میتوفاژی بعنوان یک روش برای پاکسازی ROS متمرکز می‌شود.

منابع

1. Ravikumar B, Sarkar S, Davies JE. Regulation of mammalian autophagy in physiology and pathophysiology. Physiol Rev; 2010. 90(4): 1383.
2. Finkel T. Oxidant signals and oxidative stress.Curr. Opin. CellBiol; 2003. 15: 247-254.
3. Scherz Shouval R, Elazar Z. ROS mitochondria and the regulation of autophagy. Trends Cell Biol; 2007. 17: 422-427.
4. Scherz-Shouval R, Elazar Z. Regulation of autophagy by ROS: Physiology and Pathology. Trends in Biochemical Sciences; 2011. 36(1):30.
5. Eisenberg-Lerner A, Kimchi A. The paradox of autophagy and its implication in cancer etiology and therapy. Apoptosis; 2009. 14: 376-391.
6. Fujita N. The Atg16L complex specifies the site of LC3 lipidation for membrane biogenesis in autophagy. Mol. Biol.Cell; 2008. 19:2092-2100.

7. Hanada T. The Atg12-Atg5 conjugate has a novel E3-like activity for protein lipidation in autophagy. J.Biol.Chem; 2007. 282: 37298-37302.
8. Scherz-Shouval R. Reactive oxygen species are essential for autophagy and specifically regulate the activity of Atg4. EMBO.J; 2007. 26:1749-1760.
9. Kirisako T. The reversible modification regulates the membrane-binding state of Apg8/Aut7 essential for autophagy and the cytoplasm to vacuole targeting pathway. J.Cell Biol; 2000. 151: 263-276.
10. Cecconi F, Levine B. The role of autophagy in mammalian development: cell makeover rather than cell death. Dev. Cell; 2008. 15:344-357.
11. Mizushima N. Autophagy fights disease through cellular self-digestion. Nature; 2008. 451: 1069-1075.
12. Gurusamy N. Cardioprotection by adaptation to ischaemia augments autophagy in association with BAG-1 protein. J. Cell. Med; 2009. 13: 373-387.
13. Jain A. P62/SQSTM1 is a target gene for transcription factor NRF2 and creates element-driven gene transcription. J.Biol. Chem; 2010. 285: 22576-22591.
14. Kern JC, Kehrer JP. Free radicals and apoptosis: relationships whit glutathione, thioredoxin, and the BCL Family of proteins. Front. Biosci; 2005. 10: 1727-1738.
15. Dorval J, Hontela A. Role of glutathione redox cycle and catalase in defense against oxidative stress induced by endosulfan in adrenocortical cells of rainbow trout (Oncorhynchus mykiss). Toxicol. Appl. Pharmacol; 2003. 192: 191-200.
16. Bensaad K. TIGAR a p53-inducible regulator of glycolysis and apoptosis. Cell; 2006. 126: 107-120.
17. Bensaad K, et al. Modulation of intracellular ROS levels by TIGAR controls autophagy. EMBO.J; 2009.20: 3015-3026.
18. Bensaad K, et al. skeletal muscle is a primary target of SOD1G93-A-mediated toxicity. Cell Metab; 2008. 8: 425-436.
19. Mormoto N. Increased autophagy in transgenic mice with a G93A mutant SOD1 gene. Brain Res; 2007. 1167: 112-117.
20. Zhang H. Oxidative stress induces parallel autophagy and mitochondria dysfunction in human glimoma U251 cells. Toxicol. Sci; 2009. 110: 375-386.
21. Djavaheri-Mergny M. NF-kappaB activation represses tumor necrosis factor-alpha-induced autophagy. J. Biol. Chem; 2006. 281: 30373-30382.
22. Kim EH. Sodium selenite induces superoxide-mediated mitochondrial damage and subsequent autophagic cell death in malignant glioma cells. Cance Res; 2007. 67: 6314-6324.
23. Chen Y. Superoxide is the major reactive oxygen species regulation autophagy. Cell Death Differ; 2009. 16: 1040-1052.
24. Scherz-Shouval R, Elazar Z. Monitoring starvation induced reactive oxygen species formation. Methds Enzymol; 2009. 452: 119-130.
25. Kaushik S, Chaperone AM. Autophagy as a cell-repair mechanism: activation of chaperone-mediated autophagy during oxidative stress. Mol. Aspects Med; 2006. 27:444-454.
26. Komatsu M. The selective autophagy substrate p62 activates the stress responsive transcription factor Nrf2 through inactivation of Keap1. Nal.Cell Biol; 2010. 12: 213-223.
27. Lau A. A non-canonical mechanism of Nrf2 activation by autophagy deficiency: a direct interaction between Keap1 and p62. Mol. Cell Biol; 2010. 30: 3275-3285.
28. Yu L. Autophagic programmed cell death by selective catalase degradation. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A; 2006. 103: 4952-4957.
29. Oh S.H. Dihydrocapsaicin (DHC), a saturated structural analog of capsaicin, induces autophagy in human cancer cells in a catalase-regulated manner. Autophagy; 2008. 4: 1009-1019.
30. Azad MB. Regulation of autophagy by reactive oxygen species (ROS): implications for cancer progression and treatment. Antioxid. Redox Signal; 2009. 11: 777-790.
31. Chen Y. Mitochondrial electron-transport- chain inhibitors of complexes I and II induce autophagic cell death mediated by reactive oxygen species. J. Cell Sci; 2007. 120: 4155-4166.
32. Huang J. Activation of antibacterial autophagy by NADPH oxiddases. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A; 2009. 6226-6231.
33. Hamanaka RB, Chanadle NS. Mitochondrial reactive oxygen species regulate cellular signaling and dicate biological outcomes. Trends Biochem. Sci. 2010. 35(9):505-13.
34. Hailey DW. Mitochondria supply membranes for autophagosome biogenesis during starvation. Cell; 2010. 141: 656-667.
35. Kim I. Selective degradation of mitochondria by mitophagy. Arch. Biochem. Biophys; 2007. 462: 245-253.
36. Narendra D. Parkin is recruited selectively to impaired mitochondria and promotes their autophagy. J. Cell Biol; 2008. 183: 795-803.
37. Narendra DP. PINK1is selectively stabilized on impaired mitochondria to activate Parkin. PLos Biol; 2010. 8: e1000298.
38. Vives-Bauza C. PINK1-dependent recruitment of Parkin to mitochondria in mitophagy. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A; 2010. 107: 378-383.
39. Geisler S. PINK1/Parkin-mediated mitophagy is dependent on VDAC1 and p62/SQSTM1. Nat. Cell Biol; 2010. 12: 119-131.
40. Nishida Y. Discovery of Atg5/Atg7-independent alternative macroautophagy. Nature; 2009. 461: 654-658.

41. Novak I. Nix is a selective autophagy receptor for mitochondrial cleance. EMBO Rep; 2010. 11: 45-51.
42. Weidberg H. LC3 and GATE-16/GABARAP subfamilies are both essential yet act differently in autophagosome biogenesis. EMBO J; 2010. 29: 1792-1802.
43. Yue Z. The cellular pathways of neuronal autophagy and their implication in neurodegenerative diseases. Biochim. Biophys. Acta; 2009. 1793: 1496-1507.
44. Semenza G.L. Upstream and downstream of cancer metabolism. Curr. Opin. Genel. Dev; 2010. 20: 51-56.
45. Bellot G. Hypoxima-induced autophagy is mediated through hypoxima-inducible factor induction of BNIP3 and BNIPL via their BH3 domains. Mol. Cell Biol; 2009. 29: 2570-2581.
46. Mazure NM, Pouyssegur G. Hypoxima-induced autophagy: Cell death or cell survival?. Curr. Opin. Cell Biol; 2010. 22: 177-180.
47. Dioun EM. Regulation of hypoxima-inducible factor 2alpha signaling by the stress-responsive deacetylase sirtuin 1. Science; 2009. 324: 1289-1293.
48. Kume S. Calorie restriction enhances cell adaptation to hypoxima through Sirt1-dependent mitochondrial autophagy in mouse aged kidney. J. Clin. Invest; 2010. 120: 1043.
49. Rouschop KM. The unfolded protein response protects human tumor cells during hypoxia through regulation of the autophagy genes MAP1LC3B and ATG5. J. Clin. Invest; 2010. 120: 127.
50. Rouschop KM, Wouters BG. Regulation of autophagy through multiple independent hypoxic signaling pathways.Curr. Mol. Med; 2009. 9: 417.
51. Lee JH. Sestrin as a feedback inhibitor of TOR that prevents age-related pathologies. Science; 2010. 327: 1223-1228.
52. Maiuri MC. Stimulation of autophagy by the p53 target gene Sestrin2. Cell Cycle; 2009. 8: 1571-1576.
53. Deeb D. Oleanane triterpenoid CDDO-Me inhibits growth and apoptosis in prostate cancer cells through a ROS-dependent mechanism. Biochem. Pharmacol; 2010. 79: 350-360.
54. Eom JM. Alpha-eleostearic acid induces autophagy-dependent cell death through targeting AKT/mTOR and ERK1/2 signal together with the generation of reactive oxygen species. Biochem. Biophys. Res. Commun; 2010. 391: 903-908.
55. Alexander A. ATM signals to TSC2 in the cytoplasm to regulate mTORC1 in response to ROS. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A; 2010. 107: 4153-4158.
56. Cardinal J. Cisplatin prevents high mobility group box 1 release and is protective in a murine model of hepatic ischemia/reperfusion injury. Hepatology; 2009. 15: 171-182.
57. Kirkin V. a role for NPR1 in autophagosomal degradation of ubiquitinated substrates. Mol Cell; 2009. 33: 505-516.

Review Article http://rjms.iums.ac.ir

A review on regulation of autophagy by Reactive Oxygen Species (ROS)

***Mina Zarringol**, MSc in Biochemistry, Department of Biochemistry, Islamic Azad University, Science and Research Branch, Tehran (Fars), Iran (*Corresponding author). minazarringol3040@yahoo.com

Abstract

Reactive Oxygen Species (ROS) are small, short-lived and highly reactive molecules that can oxidize proteins, lipids and DNA. ROS are formed by incomplete one-electron reduction of oxygen. ROS include oxygen anions, free radicals, including superoxide and hydroxyl radicals, and peroxides such as hydrogen peroxide (H2O2). Autophagy is a catabolic pathway for degradation of intracellular proteins and organelles via the lysosome. Autophagy is activated under stress conditions such as starvation, ischemia/reperfusion and pathogen infection, and is deregulated in various pathological conditions, including cancer and neurodegenerative diseases. It is generally accepted that ROS induce autophagy, and that autophagy, in turn, serves to reduce oxidative damage. Cells have developed various non-enzymatic and enzymatic antioxidizing agents to detoxify ROS and prevent oxidative stress. These include glutathione, thioredoxin, superopxide dismutase (SOD), catalase and peroxidases. ROS produced by damaged mitochondria might induce mitophagy, which in turn eliminates the damaged organelles. Two pathologies highly associated with the accumulation of ROS are cancer and ischemia/reperfusion. The role of mitochondria as ROS generators, is essential for the activation of autophagy. Autophagy is a survival mechanism in response to ROS. Removal of damaged mitochondria and oxidized proteins, in most cases, supports survival.

Keywords: Autophagy, Reactive oxygen species, Antioxidants, Mitophagy