

Viral enfeksiyonlarda otofaji

Autophagy in viral infections

Onur ÜLGENALP¹, Bahattin Taylan KOÇ², Tuba Çiğdem OĞUZOĞLU¹

ÖZET

Viruslar hücre içi obligat parazit olmalarından ve birçok virus ailesinin farklı replikasyon stratejileri olmasından ötürü diğer mikroorganizmalara kıyasla hücre içi daha çok organel ve işlev ile yakın ilişkili olup bu mekanizmalar üzerinde etkileri mevcuttur. Bu etkilerin başında da hiç şüphesiz hücre ölüm mekanizmaları yer almaktadır. Viruslar ile yapılan replikasyon-patogenez çalışmalarında hücre ölümü olarak apoptoz ve nekroz üzerine pekçok çalışma yapılmıştır. Otofaji ise son yıllara kadar viral enfeksiyonlarda çok değerlendirilmemiş ama gündeme gelmesiyle viral enfeksiyonlarla ilişkisi araştırılmaya başlanmıştır. Otofaji ("Auto" ve "Phagy"; kelime anlamı "kendi kendini yeme"); hücrelerin çeşitli stres durumlarında kendilerini yok olmaktan korumak ve hemostazı devam ettirmek için kullandıkları katabolik bir süreç olup hücre bu süreçte ihtiyacı olan enerjiyi kendi öz kaynaklarını sindirerek elde eder. Otofaji; organizmada çift katlı membrana sahip vezikül oluşumu ile şekillenen ve makro-, mikro-, şaperon ilişkili- otofaji olmak üzere bugüne dek tanımlanmış üç çeşidi bulunan fizyolojik bir olaydır. Son yıllarda otofaji ve viral enfeksiyonlarla ilgili çalışmaların sayısında hızlı bir artış yaşanmasının sonucu olarak; otofaji ve viruslar arasındaki karşılıklı etkileşim, DNA veya RNA virüsü ailesinde bulunan birçok virus türü için

ABSTRACT

Because of the fact that viruses are intracellular obligatory parasites and many virus families have different replication strategies, their intracellular interactions are more closely related to organelles and function than other microorganisms and they have effects on these functions. Undoubtedly, cell death mechanisms are located at the top of these effects. Many studies have been carried out on apoptosis and necrosis as cell death in replication-pathogenesis studies performed with viruses. Autophagy has not been evaluated in viral infections until recent years, however, by the fact that autophagy has become a popular topic in biotechnology, investigation of the relationship between autophagy and viral infections has been begun. Autophagy ("Auto" and "Phagy", meaning "self-eating"); is a catabolic process that cells use to protect themselves from extinction in various stress situations and to maintain hemostasis, and the cell obtains the energy it needs by digesting its own resources. Autophagy; the organism is a physiological phenomenon with two types of membrane-shaped vesicle formation and three types of macro-, micro-, and chaperone-related autophagy up-to-date. As a result of a rapid increase in the number of studies on autophagy and viral

¹Ankara Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Viroloji Anabilim Dalı, Ankara

²Adnan Menderes Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Viroloji Anabilim Dalı, Aydın



İletişim / Corresponding Author : Tuba Çiğdem OĞUZOĞLU

Ankara Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Viroloji Anabilim Dalı, 06110 Dışkapı - Ankara - Türkiye

Tel : +90 312 317 03 15 E-posta / E-mail : oguzoglu@ankara.edu.tr

Geliş Tarihi / Received : 07.02.2018

Kabul Tarihi / Accepted : 12.06.2018

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2018.79923

Ülgenalp O, Koç BT, Oguzoglu TÇ. Viral enfeksiyonlarda otofaji.

Türk Hij Den Biyol Derg, 2018; 75(3): 291-304

araştırma konusu olarak ilgi çekmiştir. Virusların otofaji mekanizmasını immünolojik yanıtta kaçabilmek ve viral yaşam döngülerini devam ettirebilmek adına nasıl kullandıkları ve viral patogenezin moleküler mekanizmalarında otofajinin yerinin sorgulanması temel çalışma konularını oluşturmaktadır. Bu araştırmalar ışığında elde edilen bilgilere göre; otofaji ve viruslar arasında iki tarafı keskin bir bıçağa benzetilebilecek bir ilişki bulunmaktadır. Hücre ölüm mekanizmalarından olan apoptoz ve nekrozdan farklı olarak bu fizyolojik olay; hücrenin stres durumunda oluşan besin ihtiyacına bir cevap olarak ortaya çıkacağı gibi, konakçı hücrenin bazı patojenlerden kurtulmak amacıyla başlattığı bir seri mekanizmayı da tetiklemektedir. Hatta bu olay, viruslar tarafından kendi lehlerine olacak şekilde replikasyonlarını başlatabilmek veya devam ettirebilmek ve viral zarflarının oluşumuna yardımcı olarak da kullanılmaktadır. Bu fizyolojik olay ile viruslar arasındaki ilişkiyi anlamaya yönelik bilgilerin sunulduğu bu derlemede; otofaji mekanizmaları, kullanılan yolaklar, otofajiyi uyaran ve başlatan proteinler, otofajinin çeşitli viruslar (tek başına bir virus veya aynı aileden iki virus arasındaki etkileşim durumunda) tarafından nasıl kullanıldığına yönelik bilgiler bulunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: otofaji, viral enfeksiyon, hücre ölümü

infections in recent years, the interaction between autophagy and viruses has attracted interest as a research topic for many types of viruses in the family of DNA or RNA viruses. The fact of how viruses use the autophagy mechanism to avoid immunological response and maintain viral life cycles and to question the location of autophagy in the molecular mechanisms of viral pathogenesis constitute main study subjects. According to the obtained information in the context of these studies; there is a relationship between autophagy and viruses that can be likened to a sharp blade on both sides. Unlike apoptosis and necrosis, this physiological event; it also triggers a series of mechanisms initiated by the host cell to get rid of some pathogens, as will the response of the cell to the need for nutrients in the event of stress. In fact, this incident will be in their favor by the viruses; replication can be initiated or sustained and used to assist in the formation of viral envelopes. In this review in which present information on relation between viruses and this physiological pathway; there are the knowledge that autophagy mechanism, pathways, proteins stimulating and starting autophagy, how to use autophagy by various viruses.

Key Words: autophagy, viral infection, cell death

GİRİŞ

Otofaji; tıp alanında yerleşmiş bir terim olup, kelime anlamı olarak “kendi kendini yemek” şeklinde tanımlanmaktadır. Fizyolojik bir olay olan otofaji; hücrenin stres faktörleri altında (açlık, kanser, bakteriyel-fungal-viral enfeksiyonlar vs) söz konusu organizmanın homeostazını korumak adına gelişen hücre ölüm mekanizmasıdır (1).

Otofaji, ilk kez *Saccharomyces cerevisiae*'nin açlığa duyarlı mutant suşlarında tanımlanmasıyla, bilim dünyasının dikkatini çekmiş olup (2, 3), bu çalışmalarda tanımlanan genler, otofajinin genetik ve moleküler biyolojisinin büyük ölçüde açıklanmasını sağlamıştır. Japon bilim insanı Ohsumi, bu fizyolojik olayın mekanizmalarını aydınlatmaya yönelik

çalışmaları nedeniyle 2016 yılında Nobel Tıp Ödülüne layık görülmüş ve bu sayede otofaji dünyada ilgi gören araştırma konuları arasına girmiştir (4). İlk tespitin ardından söz konusu otofaji genleri memelilerde ve bitkilerde de tanımlanmaya başlanmıştır (5, 6).

Hüresel homeostazi teşvik eden yapısal bir yıkım mekanizması olarak belirtilen otofaji, çeşitli gelişimsel süreçler, hüresel stres tepkileri ve bağışıklık mekanizmaları için de gereklidir. Hiç şüphesiz viruslar hücrede pek çok değişimi indükleyen etmenlerin başında gelmektedir. Son on yıla kadar konakçı hücre ile virus arasındaki ilişkide otofaji konusu üzerinde çok durulmamış farklı hücre ölüm mekanizmaları araştırılmıştır. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalar göstermektedir ki; virus enfeksiyonu sonucu otofaji tetiklenmekte ve farklı mekanizmalar devreye girebilmektedir. Bu bağlamda söz konusu derlemede; otofaji ve viruslar arasındaki ilişki hakkında şimdiye kadar yapılmış çalışmalar ve bu çalışmalarda elde edilen bulgular hakkında genel bilgiler sunulmaktadır.

Hücre Ölümü Mekanizmaları

Otofajiyi tanımlamak ya da anlamak için öncelikli olarak hücre ölüm mekanizmalarının ve birbirlerinden farklılıklarının anlaşılması gerekmektedir. Günümüze dek yapılan çalışmalarda hücre ölüm mekanizmaları temel olarak ikiye ayrılmıştır (5, 7, 8). Bunlar:

I. Programlı hücre ölümü: Apoptoz, Otofaji

II. Kontrolsüz (Programsız) hücre ölümü: Nekroz'dur.

Apoptoz genetik olarak kontrol edilebilen programlı hücre ölümünün asıl tipi olarak kabul edilir. Nekroz ise fiziksel travma veya hücrenin üstesinden gelemeyeceği stresler sonrasında meydana gelen kazara olan kontrolsüz hücre ölüm tipidir.

Otofaji ise, apoptoz gibi tamamen kontrol edilemeyen hücrenin kendi dinamikleri ile devreye giren programlı hücre ölümüdür. Ancak yapılan son çalışmalarda sadece bir hücre ölüm mekanizması değil, hücrede sistematik olarak görülen bir degradasyon ve

buna bağlı diğer hücreler için enerji ve geri dönüşüme uğrama olayı olarak vurgulanmaktadır. Yani apoptozdan farklı olarak hücrelerin yenilenmesi ve güçlenmesi için ayrıca bir kaynak olduğu vurgulanmaktadır. Aynı apoptozda olduğu gibi otofajiyile de ilgili proteinler vardır. Bu proteinler otofaji ilişkili proteinler olarak isimlendirilirler ki; bunlar arasında Beclin, ATG, LC3 gibi proteinler yer almaktadır. Bu proteinler içinde ATG proteinleri, mekanizmadaki çeşitlilik ve yoğunluk bakımından öne çıkmaktadır. Şimdiye kadar 35 ATG proteini tespit edilmiş, ancak otofaji mekanizmasında daha çok görev alan 18 ATG proteini üzerinde çalışmalar yoğunlaşmıştır (5).

Programlı hücre ölümü olan otofaji kendi arasında üç temel tip mekanizmaya ayrılmıştır (makro, mikro, şaperon aracılı). Genelde bu üç mekanizmada da degradasyon lizozomlar yardımıyla yapılmasına karşın, işleyiş bakımından birbirlerinden farklılık göstermektedir (9).

Makrootofaji

İlk akla gelen ve otofagozom oluşumunu içeren otofaji tipidir. Bu mekanizma; protein ve hasarlanmış hücre organellerinin parçalanmasını sağlar. Otofagozom oluşumunun tanımlandığı bir mekanizma olan makrootofaji sırasında, sitoplazmik proteinler, organel ya da diğer maddeler, fagoforlarla çevrelenir. Bu otofagozomlar sitoplazmik kargoların yerleşik hidrolazlar tarafından bozunduğu otolizozomları oluşturmak için lizozomlarla (veya bitkilerde vakuollerle) kaynaşır. Elde edilen bozunma ürünleri daha sonra yeniden kullanım için membran geçirgenliğini sağlayan permeazların aktivitesi vasıtasıyla sitozole geri taşınır (9).

Makrootofaji, seçici olmayan ya da son derece seçici olan bir süreç olarak iki şekilde işlev görebilir. Bu süreçlerden birincisi açlığa bağlı ve seçici olmayan yol; ikincisi ise hedefe özgü ve selektif bir otofajik yoldur (10).

Seçici olmayan veya açlığa bağlı otofajinin, hücrenin stres anındaki enerji ihtiyacını karşılayabilmek adına

proteinlerin ve organellerin bozunumu sürecinde önemli bir rol oynadığı bilinmektedir (11). Oysa selektif otofaji, p62, NBR1 (BRCA1 geninin komşusu), BNIP3 (BCL2 ve adenovirus E1B 19 kDa etkileşen protein 3) ve NIX (NIP3 benzeri protein X) gibi spesifik adaptör proteinler sayesinde; mitokondri (mitofaji), peroksizomlar (peksofaji) ve ribozomlar (ribofaji) gibi organellerin ve ubiquitinleşmiş protein komplekslerinin tanımlanmasını takiben bu yapıların yıkılmasını için onların otofagozomlarca tanımlanmasını içerir (10). Yapılan çalışmalar seçici otofajinin, ksenofaji olarak adlandırılan tipinin, patojen bakterilerin ve virüslerin yok edilmesinde çok önemli bir rol oynadığını, böylece otofajinin işlevlerinin patojenlere karşı doğuştan ve adaptif bağışıklığa kadar etkin olduğunu göstermiştir (12).

Seçici otofaji üzerine yapılan çalışmalar, otofaji adaptör protein fonksiyonunu otofaji substrat tanımayla bağlarken, kullanılan fosforilasyon ve ubiquitinasyon gibi translayon sonrası modifikasyonların, ksenofajideki önemini altını çizmektedir (10). Bunlarla birlikte, adaptör proteinlerinin seçici olmayan otofajideki rolü hala tam olarak belirlenmemiştir.

Mikrotofaji

Mikrotofaji, sitoplazmik materyallerin lizozomal veya vakuoler membranın üzerinde bulunan küçük kesecikler tarafından çevrelenip sindirilmesi olarak tanımlanır (13).

Şaperon Aracılı Otofaji

Şaperon aracılı otofaji (CMA), bir sitozolik şaperonun amino asit diziliminde bir pentapeptiti tanıması ile başlar. Anılan bu peptit motifi KFERQ (Lizin, Fenilalanin, Glutamat, Arjinin, Glutamin)'dur. Bu yapının tespit edilmesini takiben, okside olmuş veya yanlış katlanmış proteinlerin tanınması ve bu yapıya sahip olan proteinlerin lizozomal yüzeye iletilmesi ile CMA meydana gelir. Ardından bu yapılar degrede olarak ortamdaki uzaklaştırılır (14).

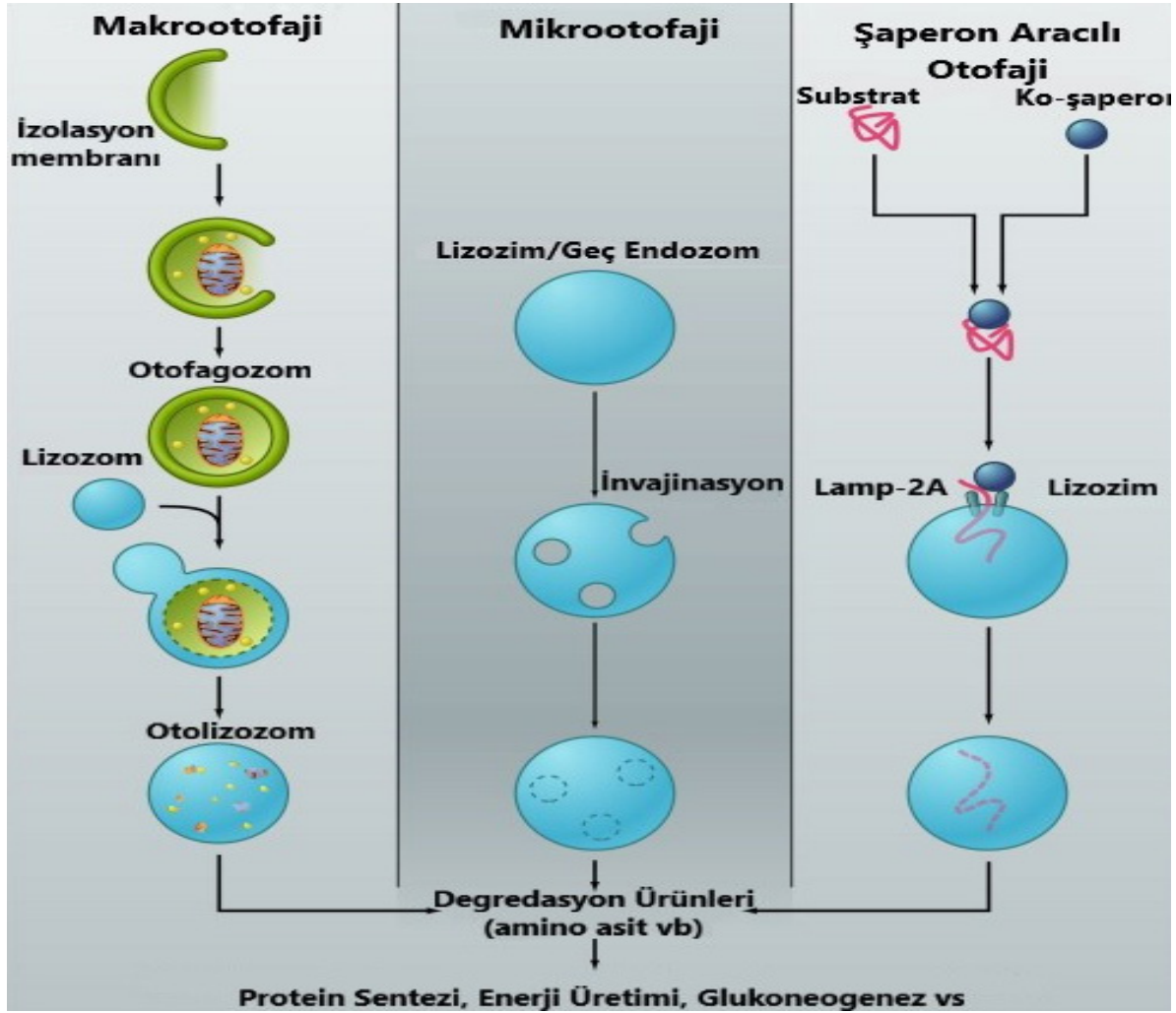
Hücrenin fizyolojik bir olayı olan açlık olgusunun, hem makrotofaji hem de CMA'yı aktive ettiği açıklanmıştır. Bununla birlikte, her iki tip aktivasyon, aynı anda gerçekleşmez. Makrotofaji'den CMA'ya geçişte, hücresel yakıtı sağlamak için gerekli amino asitleri elde etmek ve bu koşullar altında protein biyosentezini korumak adına hidrolize olabilen hücresel bileşenleri belirleyen bu iki olaydan CMA; daha yüksek seviyelerde seçicilik sağlayabildiği belirtilmektedir (14).

Makrotofaji; 4-6 saat boyunca açlık çeken çoğu hücre tipinde maksimum aktiviteye ulaşır ve kademeli olarak bazal seviyelere iner. CMA'da ise bu durum farklıdır. Eğer açlık bu sürenin üzerine çıkacak olursa, makrotofaji de azalma CMA aktivitesinde sürekli bir artışa eşlik eder. CMA çoğu hücrede 12 saatlik bir açlık sonrasında maksimum aktivasyona ulaşır ve açlık devam ettiği sürece aktif kalır (14).

Virüsler ile Otofajinin İlişkisi

Virüsler ile otofajinin ilişkisinin keşfi tahmin edilen aksine uzun bir süre öncesine dayanır. "Otofagozomların" gözlenmesi ilk kez 1965 yılında George Palade ve grubunun, Poliovirus ile enfekte HeLa hücrelerinin elektron mikroskobu görüntülerini yayınlaması ile gerçekleşmiştir (1).

Araştırmacılar, enfeksiyonun ileri evrelerinde yaptıkları gözlemlerde; çift lipid tabakalı vezikülleri tespit etmişler ve bu veziküllerin yakınında ve çoğunlukla içinde bulunan, görünür haldeki virionları gözlemlemişlerdir. O dönem için bu gözlem; tam olarak anlaşılammış ve adlandırılmamış, bu veziküllerin normal lizozomal veya transport veziküller olduğu düşünülmüştür. Daha sonra, "bileşik zar vezikülleri" olarak adlandırılan bu yapıların Cocksackievirus ile enfekte fare pankreası görüntülerinde de mevcut olduğu tanımlanmış (15); bu yapıların yani otofagozomların, hücre içi veziküllere benzer olmasına rağmen farklı görevleri olduğu anlaşılmıştır. Günümüzde bu benzersiz, çift membranlı, "otolitik veziküller", hücreli otofaji yolunun karakteristik



Resim 1. Otofaji tipleri ve işleyiş mekanizmaları. Her üç otofajiden sonra ortaya çıkan degredasyon ürünleri; yeni protein sentezi, enerji üretimi ve glikoneogenez gibi farklı amaçlar için kullanılabilir (Mizushima ve ark., 2011 (5) 'den uyarlanmıştır).

organelleri olan “otofagozomlar” olarak bilinir olmuştur (1).

Viruslar ve otofaji arasındaki ilişki; Polioviruslar üzerine yapılan çalışmalarla perçinlenmiş, bu araştırmalar sonrası belli başlı viruslar ve bunların otofaji ile olan ilişkileri sorgulanır olmuştur. Poliovirus ile yapılan ilk araştırmalarda enfeksiyonu veya viral protein ekspresyonunu takiben enfekte olmuş hücrelerdeki veziküllerinin incelenmesine odaklanılmış ve bu veziküllerin otofagozomların

özelliklerini taşıyan işaretler içerdiği tespit edilmiştir (16). Daha sonraki çalışmalarda, otofagozomların spesifik hücresel markeri olarak LC3'ün tanımlanması, Poliovirus'un indüklediği veziküller için otofajik orijininin doğrulanmasına ve tespit edilmesine olanak sağlamıştır (1).

Veziküllerin otofajik orijinleri belirginleştikçe, otofajinin viruslar üzerine negatif etkileri haricinde birçok virusa faydası olduğu da fark edilmiştir. Hücresel otofajinin artmasının virus üretimini

arttırdığı, otofajik inhibisyonun viral yükü azalttığı ve Poliovirus'ta çift membranlı veziküllerin, RNA replikasyonu için bir substrat görevi görebileceği yine bu araştırmada tespit edilmiştir (1). Bu durumun Picornaviruslar ve diğer çok sayıda başka virus için de geçerli olduğu gözlenmiştir (17). Bu araştırmaları takiben diğer bazı viruslarla ilgili bulgular tespit edilmeye başlamıştır. Örnek olarak Hepatit C Virus (HCV)'nin viral replikasyonunu başlatmak için otofajinin gerekli olduğu, replikasyonun sürdürülmesi için gerekli olmadığı belirlenmiştir (18). Dengue Virus (DENV) enfeksiyonunda; viral giriş, translasyon ve replikasyonun otofajik yol ile bağlantılı olduğu (19), lipofizlerin otofajisinde (lipofaji), DENV replikasyonu için metabolik enerji sağlandığı tespit edilmiştir (20).

Hayvansal orijinli viral enfeksiyöz ajanlardan olan, ülkemizdeki sığırlarda da varlığı/yaygınlığı ve farklı genotipleri belirlenmiş (21, 22) *Flaviviridae* ailesinden *Pestivirus* genusundaki Bovine Virus Diarrhoea Virus (BVDV) hakkında da otofaji çalışmaları yapılmıştır (23, 24). Bu enfeksiyöz ajanın konakçı hücrelerinde morfolojik bozukluk meydana getiren (sitopatojen-cpe) ve getirmeyen (nonsitopatojen-ncpe) iki biyotipi bulunmaktadır. Yapılan bir çalışmada; BVDV'nin her iki biyotipi ile enfekte edilen hücrelerde, iki biyotipin de otofajiyi indüklediği gösterilmiştir. Aynı çalışmada otofaji inhibe edici ilaç olan 3-metiladenin (3MA) kullanımının otofajiyi ve viral replikasyonu anlamlı olarak azalttığı, ayrıca otofaji uyarıcı ilaç rapamisin kullanımının otofajiyi ve viral replikasyonu belirgin olarak arttırdığı tespit edilmiştir. Sonuç olarak BVDV'nin cpe ve ncpe suşlarının benzer seviyede otofajiye neden olduğu ve viral replikasyon için otofaji mekanizmalarını kullandıkları ortaya konulmuştur (24).

Otofajinin Viral Regülasyonu

Otofajinin indüksiyonu besin yoksunluğu, Endoplazmik Retikulum (ER) stresi, tehlike ile ilişkili moleküler kalıplar (DAMP'ler), hipoksi, redoks stresi ve mitokondriyal hasar gibi çeşitli stres uyarıları

tarafından tetiklenir. Bu uyarılar çeşitli hücreyel sinyaller dizisi ve fonksiyonlar içerir. Viruslar hücreye giriş sırasında ve çoğalma döngüsünün farklı aşamalarında bu uyarılardan çoğunu tetikleyebilir ve bu şekilde otofajiyi indükleyebilir. Örneğin; bazı yayınlarda, hedef hücrelerin yüzeyine bağlandığında, bazı virusların otofajiyi uyurabileceğini göstermiştir. İnsan Herpesvirus 6, Adenovirus B ve D, Measles (Kızamık) virusu da dâhil olmak üzere birçok viral patojen tarafından tanınan bir hücre yüzeyi reseptörü olan CD46'nın otofajiyi indüklemek için yeterli olduğu bilinmektedir (1).

Otofajik sinyal sisteminin virus kökenli birçok aktivatörü tespit edilmiş, ancak etkinleştirme mekanizmaları henüz fazla detaylı anlaşılammıştır. Birçok virus, otofajik sinyal oluşmasını indükler, ancak bu sinyali veren spesifik proteinler her virus için ayrıntılı olarak bilinmemektedir (1).

Otofajinin viral regülasyonu çalışılmış virüslere örnek olarak Herpes Simpleks Virusu 1 (HSV-1), Kaposi Sarkoma Virus (KSHV), Murine Gamma Herpesvirus 68 (MHV-68), Influenza A, Coxsackie virusu B3 (CVB3), İnsan Parainfluenza Virusu 3 (HPIV3) ve Epstein-Barr Virus (EBV) verilebilir. Bu virüslerin kodladığı proteinler ve işlevleri kısaca şunlardır:

HSV-1, US11 proteini kodlayarak, PKR'yi inhibe eder ve bu şekilde otofajik sinyalleşmeyi inhibe ettiği gibi ayrıca ICP34.5 proteinini kodlayarak, otofaji sinyal molekülü olan Beclin 1'e bağlanarak otofagozom oluşumunu engeller (25). Aynı olgu KSHV için orf16 proteini ve MHV-68 için M11 proteini ile saptanmıştır (26).

Influenza A Virus, Influenza A2 proteinini kodlar, bu protein amfizom oluşumunu inhibe etmek için LC3'e bağlanır. HPIV3 tarafından kodlanmış P proteini, SNAP29'a bağlanır ve endozom-otofagozom füzyonunu inhibe ederek otofajiyi engeller (27).

CVB3 enfeksiyonunda ise virüsün otofagozom olgunlaşmasını engellemesi için, konağa ait olan BPIFB3'ün vezikül olgunlaşmasını önlemesi gerekir (28). Bu mekanizmanın aydınlatıldığı diğer virüsler,

Tablo 1. Bazı virüsler ve ilgili otofaji mekanizması ve otofaji ilişkili proteinleri.

VİRUS	OTOFAJİ MEKANİZMASI İLE VİRUSUN İLİŞKİSİ	VİRAL PROTEİNLER	OTOFAJİ İLE İLİŞKİLİ PROTEİNLER	KAYNAKLAR
HVC Hepatitis C Virus	Otofajiyi ve ER stresini tetikler Otofagozom birikmesi gözlenir. Otofajik kargonun degradesyonundan sorumlu cathepsin S'nin ekspresyonu HVC çekirdeği ve NS5A tarafından azaltılır.	HVC çekirdeği NS5A	UPR	18
Influenza virus	Influenza virus otofajiyi tetikler fakat otofagozom ve lizozom füzyonunu engeller. Otofagozom birikmesi gözlenir.	Matrix 2 Proteini (MP2)	LC3, Atg 5	27
DENV Dengue virus	Dengue virus ile enfeksiyon in vitro ortamda otofajiyi indükler. Viral replikasyon proteinleri ampizomlar ile ilişkilidir.	Bilinmiyor	Bilinmiyor	19
KSHV Kaposi Sarkomu Herpes Virus	Viral kaynaklı Bcl-2 benzeri proteinler direkt olarak Beclin-1 E bağlanır ve otofajiyi inhibe eder.	Bilinmiyor	Bilinmiyor	26
EBV Epstein-Barr Virus	EBV'ye ait Latent Membran Proteini 1 (LMP1) vasıtası ile otofajiyi indükler	LMP1	Bilinmiyor	29
HIV İnsan İmmünyetmezlik Virus	HIV otofajiyi tetikler fakat otofagozom ve lizozom füzyonunu engeller. HIV virusunun otofagozom ile ilişkili degradesyonuna müdahale ederken CD4 T hücrelerinde otofagozom birikmesi gözlenir.	Nef Proteini	Beclin-1	30
HVB Hepatitis B Virus	HVB DNA'sının replikasyonunu tercih eden otofajiyi tetikler. Viral zarf üretimi ve çıplak kapsidlerin salınması	Bilinmiyor	Bilinmiyor	31
VZV Varisella Zoster Virus	VZV glikoproteinlerinin biyosentezini ve işlenmesini kolaylaştıran komple otofajiyi tetikler	Bilinmiyor	Bilinmiyor	32
Adenovirus	Otofaji	Bilinmiyor	Bilinmiyor	10
CVB3 CoxsackieVirus	Otofajiyi indükler. Viral replikasyonu artırır.	Konağa ait BPIFB3	Bilinmiyor	28
HSV-1 Herpes Simpleks Virus 1	HSV-1 otofajiyi tetikler fakat otofagozom ve lizozom füzyonunu engeller. Otofagozom birikmesi gözlenir.	γ34.5 protein, Us11,	Beclin-1, Atg5	25

ilgili proteinler ve otofaji ile ilişkileri yukarıdaki tabloda (Tablo 1) verilmiştir.

Otofajinin Antiviral Fonksiyonları

Otofajinin antiviral yanıtındaki görevi ile ilgili bulgular, farelere verilen rekombinant Sindbis Virus ile yapılan deneysel bir çalışmaya dayanmaktadır (33). Bu çalışmada; otofajik yolu uyaran Beclin 1 proteini, Sindbis virus verilmesi ile sentezlenerek virus titresini ve farede oluşacak virus kaynaklı nöral apoptozisi azaltmış ve virus kaynaklı Merkezi Sinir Sistemi Enfeksiyonundan farelerin korunduğu gözlenmiştir. Bu konu ile ilgili hipotez, ekspresyonu artan Beclin 1'in sinir hücrelerinde ksenofajiyi arttırdığı ya da buna alternatif olarak otofajinin yukarı yönde regülasyonunu arttırarak, nöral hücrelerde apoptozis miktarını azalttığı şeklindedir. Bunu takip eden sonraki çalışmalarda, Beclin 1'in antiviral yanıtın bir ana düzenleyicisi olduğu fikri geliştirilmiştir (1).

Otofajide yer alan otofagozomlar, antiviral fonksiyonlarda görev alabilirler. Virofaji olarak adlandırılan ve intrasitoplazmik viral bileşenlerin degradasyonu ile sonuçlanan olgular, virusa ait nükleik asitlerin endozomal reseptörlere (TLR'ler) iletilmesi yoluyla doğal immuniteye ait olan sinyalizasyonun aktivasyonu, major histokompatibilite kompleksi (MHC) sınıf I ve II moleküllerine endojen viral antijenlerin sunulması ile edinsel immunitenin aktivasyonu, reaktif oksijen türleri üretimi ile doğal bağışıklığın aktivasyonunun düzenlenmesi ve hücrenin sağ kalımının teşvik edilmesi sayılabilir (34).

Viruslar ve otofaji üzerine yapılan araştırmalar sonucunda, bazı virusların otofajiyi inhibe etmek için çeşitli proteinler salgıladığını ortaya koymuştur. Örnek olarak Herpes Simpleks Virus tip 1 (HSV-1) otofajiyi inhibe etmek için iki ayrı protein sentezlemesi verilebilir. HSV-1 Beclin 1 bağlayıcı protein olarak ICP34.5 proteinini kodlar, bu protein direkt olarak Beclin 1'e yapışır ve otofaji oluşmasını önler. HSV-1 buna ek olarak US11 olarak isimlendirilmiş başka bir protein salgılayarak PKR Kinaz ile etkileşime girerek

de otofajiyi inhibe edebilir. HSV-1 virusunun otofajiyi inhibe etmek için iki ayrı yol birden geliştirmesi otofajinin antiviral bir görevi olduğunun kanıtıdır (25). Bu duruma birkaç farklı örnek olarak Murine Gamma Herpesviruslar için Bcl-XL2, ve M11 proteini gibi Bcl-2 homologlarının kodlanması ve Kaposi Sarkoma virusu için ORF16 proteini verilebilir (25). Anılan bu proteinlere farklı viruslar yönünden Tablo 1'de değinilmiştir.

Doğal Katil (NK) hücreler doğuştan gelen bağışıklık sisteminin bir parçası olarak viral enfeksiyonlara karşı konakçı savunmasında kilit rol oynamaktadır. NK hücrelerinin aktivasyonunun ve fonksiyonunun, inhibitör ve aktive edici sinyaller arasındaki etkileşim tarafından düzenlendiği bilinmektedir (35). Atg 7 ve Atg 5 geninin susturulması ile yapılan farklı iki çalışmada; Doğal Katil hücrelerinin fonksiyonu ve gelişimleri üzerine otofaji komponentlerinin rolü olduğu anlaşılmıştır. Atg 7 ve Atg 5 genlerinin silinmesi sonucunda Doğal Katil hücrelerinin gelişiminin bozulduğu tespit edilmiş (36), antiviral cevap sırasında otofajinin Doğal Katil hücrelerinin gelişimi ve fonksiyonu üzerinde de etkisi olduğuna hemfikir olunmuştur. Aynı şekilde dendritik hücrelerde de HSV-1, HSV-2 ve hRSV enfeksiyonlarındaki doğal katil hücrelerin, hücre popülasyon farklılıklarının da buna bağlı olduğu düşünülmüştür (37). Murine Noroviruslarla (MNV) yapılan başka bir araştırmada bu virusa karşı başarılı bir IFN γ cevabı için otofaji mekanizmasının yaratacağı etkinin gerekli olduğu, ancak bu etkinin otofajik bozunmayı içermediği tespit edilmiştir (38).

Otofaji konakçı savunma sisteminin bir parçası olarak ortaya çıkmaktadır, ancak antimikrobiyal otofajinin in vivo önemi ve enfeksiyon sırasında düzenlenmesinin mekanizması ve sinyal yolları fazla anlaşılammıştır. Antiviral otofaji konusundaki sinyal yolları; insanlarda ve hayvanlarda hastalık meydana getiren ve sivrisinek yoluyla taşınan bir virus olan Rift Vadisi Humması Virus (RVFV) ile yapılan bir çalışmada irdelenmiştir (39). Hem sinek hem de memelilerde var olan otofaji genlerinin tespit

edildiği bu çalışmada, enfeksiyon ile mücadelede anahtar olabilecek bu genlerin yokluğunda RVFV enfeksiyonunun arttığı ayrıca sineklerde Toll-7 reseptörü ve memelilerde toll adaptörü olan MyD88'in antiviral otofaji için gerekli olduğu anlaşılmıştır. Bu bağlamda, otofaji modülasyonu ile herhangi aşısı ve terapötik sağaltımı olmayan RVFV enfeksiyonunun tedavisinde etkili bir strateji geliştirilebileceği bildirilmiştir.

Anti-viral otofajik olguların indüklenmesi hücreden hücreye sinyal yolu ile de olabilir. Materno-fetal enfeksiyonlarda, trofoblastların viral enfeksiyonlara direnci bilinmektedir. Plasental trofoblastlar, fetal ve maternal ortamlar arasındaki ara yüzeyi oluşturur ve virusların maternal yolla fetüse yayılımını sınırlandırmaya yarar. Yapılan bir çalışmada Kromozom 19 üyeleri olan ve neredeyse tamamının insan plasentası tarafından eksprese edildiği microRNA'ların (miRNA) trofoblast kaynaklı ekzozomlar ile birleştiği ve otofajik indüksiyon sayesinde duyarlı hücrelerde virus replikasyonunu azalttığı bu yolla viral enfeksiyondan fötüsü koruduğu gözlenmiştir. Bu araştırmanın sonucu olarak nakledilebilir miRNA'ların otofaji aracılı antiviral yanıtta etkin bir rolü olduğu kanıtlanmıştır (40).

Viruslar ve Otofajiyi Kendi Yararlarına Kullanmaları

Viruslar sentezlenmelerine aracı oldukları proteinler vasıtası ile ya da hücrede stres yaratarak otofajiyi indükleyebilir ve bu uyarılar sonucu otofajiyi başlatabilirler. Bazı viruslar başlatılan otofajik akışa bir daha müdahale etmezken, bazıları kendi ihtiyaçlarına göre otofajik mekanizmanın belli basamaklarına müdahale ederler (1). Bilinen otofaji indükleyicileri haricinde virusların otofajik mekanizmaya nasıl müdahale ettiğine dair bazı araştırmalar yapılmış, bu araştırmalarda otofajiyi indüklediği görülen bazı virusların aynı zamanda otofajik bozunumu inhibe ettikleri fark edilmiştir.

Virusların otofajiyi kendi yararları için kullandığına

dair yapılmış çalışmalara örnekler olarak şunlar verilebilir:

Zarflı bir virus olan Dengue virus; yapısal bir protein olan prM'nin hücresel Furin tarafından pr ve M'ye bölünmesine gereksinim duyarken bu, bulaşıcı virusun üretilmesi için gereklidir. Şayet otofaji engellenirse, pr peptidinin viriondan salınımının yani bölünmenin azaldığı dolayısıyla viral titrenin düştüğü gözlenmiştir (41).

Zarfsız bir virus olan Poliovirus'un yapısal bir proteini olan VP0'ın, VP2'ye ve VP4'e bölünmesi genom içeren virionun viral komponentlerinin sentezi ve birleşmesi (asamble) aşamasından sonra meydana gelir. Bu bölünme, bulaşıcı virusun replikasyonu için gereklidir. Bu bölünmenin olabilmesi için gerekli olan asidik ortamın otofagozomlar sayesinde sağlandığı tespit edilmiştir (42).

Coxsackievirus B3'ün, otofaji işaretleyicisi olan LC3'ün lipidleştirilmiş formunu taşıyan mikrovezikülleri (EMV) hücre dışına salındığını ve bu mikroveziküllerin otofaji yolağından türetildiği gösterilmiştir (43).

Picornaviruslar enfeksiyonlarında otofagozomların virusun replikasyonu için substratlar sağladığı ve bu nedenle picornavirusların üretiminde de otofajinin çok sayıda rol oynadığı tespit edilmiştir (42).

Hepatit C Virusu (HCV)'nun, kendi RNA replikasyonunu teşvik etmek için katlanmamış protein yanıtı (UPR) kaynaklı otofajiyi indüklediğini bildirilmektedir. UPR kaynaklı otofaji yolunun gen susturulması veya aktivasyonu sonucu HCV türevi patojen ilişkili moleküler modelin (PAMP) aracılık ettiği IFN-β aktivasyonunu, aktive ettiği veya baskıladığı ortaya çıkmıştır. Aynı araştırmada DENV'den türetilen bir PAMP ile de benzer sonuçlar elde edilmiştir, bu da HCV ve DENV'nin doğal immun tepkiden kurtulmak için UPR-otofaji yolağını kullanabileceğini göstermiştir (41).

Başka bir örnek olarak bazı Paramyxovirusların otofajiyi indüklediği ve virus üretimini artırmak için otofaji yolaklarını kendi çıkarları için kullandığı

da yapılan araştırmalarda bildirilmiştir (44). Bir Paramyxovirus olan, İnsan parainfluenza virusu tip 3 (HPIV3), otofagozom-lizozom füzyonunu bloke ederek tamamlanmamış otofajiyi indükler ve bunun sonucu olarak kendi viral replikasyonunu artırır. Viral bir fosfoprotein (P), otofagozoma bağlı degradasyonun inhibe edilmesi için gerekli ve tek başına yeterlidir. Bu fosfoprotein, SNAP29'a bağlanır ve syntaxin17 ile olan etkileşimini engeller, böylece konağa ait bu iki SNARE proteininin otofagozom-lizom füzyonuna aracılık etmesini önler. Bunun sonucu olarak tamamlanmamış otofaji şekillenir ve bu durum otofagozom birikimini ve hücre dışı viral üretimi artırır. Ancak bu durum viral protein sentezini etkilemez. Bu bulgular, virüslerin SNARE proteinlerinin işlevini bozarak otofagozom degradasyonunu nasıl engelleyebileceğine güzel bir örnektir (45).

İnsan immün yetmezlik virusu-1 (HIV-1) enfeksiyonu, kendine ait yeni virion oluşumunu kolaylaştırmak için otofajik yolağın yıkılmasına neden olur. LC3, HIV-1'e ait bir protein olan Gag'ın virion çekirdek yapısal proteinlerine işlenmesini kolaylaştırır. Diğer bir HIV-1 proteini Nef, otofajinin merkezi düzenleyicisi olan Beclin-1 ile etkileşime girerek otofagozom olgunlaşmasını engeller. Nef'in viral genomdan silinmesi, viral kapsid proteini olan p24'ün otofajiye bağımlı bozulmasına neden olur. HIV-1, Gag proteini oluşumu için otofaji indüklemeyi gerektirir, ancak virion üretimini artırmak için bu yolağın degradasyon yeteneğini inhibe eder (30).

Aynı Aileden Olan Virüslerin Birbirleri ve Otofaji ile İlişkisi

Birçok virus otofajik mekanizmayı kendi yararları doğrultusunda kullanabilir. Bu durum, genetik özellikler yönünden birbirine yakınlık gösteren ve aynı aileye mensup virüslerin otofajiyi kendi yararları için benzer şekilde kullanabileceklerini düşündürmüştür.

Aynı aileye ait virüslerin otofaji ile ilişkileri farklılık gösterebilir. Birçok vakada genetik olarak yakın ilişkili virüslerin otofajik bozulma ve sinyal verme üzerine

çok farklı etkileri olduğu gösterilmiştir. Buna en güzel örnek; Picornavirus ailesi üyesi Coxsackievirus B3 (CVB3) ve Poliovirus'tur. Coxsackievirus, otofajik sinyal vermeyi ve otofagozom oluşumunu indükler ancak enfeksiyon esnasında otofagozom içeriklerinde çok az veya hiç bozunma olmaz (43). p62, otofaji ile etkili bir şekilde bozulan spesifik bir substrattır; bir hücre içindeki p62 miktarı, hücrenin otofajik etkinliği ile ters orantılıdır (5). Busebebe, p62 birikimi, otofajik akının engellendiğini gösteren iyi bir belirteçdir. P62 normal olarak başlamış ve tamamlanmış bir otofaji mekanizması sonunda degrade olur, fakat CVB3 ile yapılan deneysel bir çalışmada p62'nin degrade olmadığı gözlenmiştir (46). CVB3'de gözlenen bu durumun tersi olarak, poliovirusun p62'nin lizozomal olarak parçalanmasının da dâhil olduğu komple otofajiyi indüklediği kesindir (42). Ayrıca CVB3 tarafından degradasyonun inhibasyonu için hücresel hedef faktör olarak, bakterisidal/geçirgenlik arttırıcı protein (BPI - bactericidal/permeability-increasing protein) katlama içeren B ailesi 3 (BPIFB3 - fold-containing family B member 3) belirlenmiştir (47). Deneysel olarak BPIFB3'ün susturulması, hem otofajik bozunmayı hem de CVB3 replikasyonunu arttırır, ancak bu işlem Poliovirus için tekrarlandığında virüsün replikasyonunu etkilemez, bu durum iki aynı aileye mensup virüsün otofajiyi birbirinden farklı bir ilişkiye sahip olduğunun önemli bir örneği ve kanıtıdır (40).

Başka bir örnek olarak birbiriyle yakın ilişkili iki herpes virusu; HSV ve Varisella Zoster Virus (VZV), otofajik degradasyon ile farklı ilişkilere sahiptir. Bu iki virus, enfeksiyon esnasında otofajik cevabı indükler fakat bu cevabın sonucu iki virus içinde oldukça farklıdır. HSV, otofajik sinyalleşmeyi inhibe etmek için ICP34.5 ve US11 olmak üzere iki proteini kodlar; ancak VZV 'da bu proteinleri kodlayacak genler bulunmadığından bu proteinlerin her ikisi için de homologları kodlayamaz. Bunun sonucu olarak HSV enfeksiyonunda farklı olarak degradatif otofaji inhibe edilirken, VZV enfeksiyonunda otofajik degradasyon engellenmez (32).

Viral Zarfların Oluşumunda Otofajik Membranların Rolü

Çeşitli virusların otofajiyi kullanarak kendi zarflarını sentezlediği çeşitli araştırmalarla ortaya konmuştur. Bu olguyla alakalı en önemli örneklerden biri Hepatit B Virus (HBV)'nin kendi zarfını oluşturmak için otofaji mekanizmasını kullanmasıdır. HBV'ye ait olan X proteini, fosfatidilinositol-3-kinaseclass 3 (PI3KC3) ve protein kinaz (DAPK) ile bağlanarak bunları aktive eder ve otofajik sinyalasyonu başlatır (48), otofajik bozunmayı ise inhibe eder (31). Bu sürecin sonunda enfeksiyon sırasında oluşan ve bozunma şekillenmediği için biriken otofajik membranlar viral zarflama için kullanılır (49).

Epstein-Barr virusunun (EBV) otofaji yolunu bozarak aynı zamanda fiziksel olarak viral membranlar ürettiği gözlenmiştir. Büyük zarflı bir DNA virusu olan EBV, viral membran oluşturmak için hücrel membran havuzundan yararlanır. Ayrıca EBV'nin Rta transkripsiyon faktörü, otofaji genlerinin ekspresyonunu teşvik eder (29). Bununla birlikte, EBV enfeksiyonu sırasında otofagozom oluşumu uyarılırken, oluşan bu otofagozomlar lizozomlarla kaynaşmazlar, bunun sonucunda aynı HBV örneğinde olduğu gibi otofagozom bozunumu engellenir. Bu inhibisyonu EBV kendi virus parçacığı üretimi için kullanır. Buna ek olarak, EBV'nin enfeksiyon sırasında otofajik membranları stabilize ettiği ve sitozolik olgunlaşma sırasında zarf için bu zarfları kullandığı bilinmektedir (50).

HPV'nin neden olduğu viral enfeksiyonda, otofajinin rolü ve bu rol sırasında zarf oluşumu için ortaya çıkan ürünlerin kullanması dikkat çekmiştir. HPV otofajiyi indükler, bunu yaptıktan sonra genom replikasyonu ve viral zarf oluşumu için bu hücrel sürecin bileşenlerini kullanır. Fakat bu tespitlere rağmen HPV enfeksiyonu sırasındaki otofaji bileşenleri ile virus belirleyicileri arasındaki etkileşimde rol oynayan mekanizmalar halen tartışmalıdır (49).

Lizis Olmadan Otofajik Çıkış

Viruslar ile otofaji arasındaki ilişkiler arasında ki belki de en ilginç fenomen, birçok yayında AWOL olarak isimlendirilen Lizis Olmadan Otofajik Çıkış (1).

Virion çıkışında otofajinin etkisinin görülmesi ilk olarak Poliovirus araştırmalarında göze çarpmıştır. Yapılan çalışmada enfeksiyondan altı saat sonra Poliovirus ile enfekte edilmiş hücrelerde belirgin bir hücre lizisi gözlenmemiştir. Bununla beraber virus partikülleri hem hücre içinde hem de hücre dışında tespit edilmiştir. Bu durum beklenmeyen bir durum değildir, fakat LC3 miktarı deneysel olarak azaldığında, hücre içi virus miktarında üç katlık bir azalmaya neden olurken hücre dışındaki birikimin 20 kat azaldığının tespit edilmesi araştırmacıların dikkatini çekmiştir. Araştırmacılar bu bilgiler ışığında, poliovirus enfeksiyonunda geç oluşan çift zarflı veziküllerin yani otofagozomların, bulaşıcı virionları ve diğer sitoplazmik bileşenleri içerebileceği hipotezini ortaya çıkarmışlardır. Bu hipotez araştırmacıları başka bir hipoteze daha yöneltmiştir, bu da enfekte olmuş hücrelerin membranlarının virus için litik olmayan bir viral kaçış yolu sağlayabileceği hipotezidir. Fenomenin adı "Out Lysis" ile "Autophagic exit" veya "AWOL" olarak adlandırılmıştır (1). Daha sonra, *Pichia Pastoris* ve *Dictyostelium Discoideum* ile yapılan çalışmalarda, otofajinin kanonik olmayan bir salgı yolunu teşvik ettiği bulunmuştur (51). Bu bilgilerin doğrultusunda araştırmacılar poliovirus ve morbillivirus gibi bazı zarfsız virusların hücreye zarar vermeden çıkmasında otofaji mekanizmasını kullanılabileceğini düşünmüştür (52). Ama viruslar için bu çıkış yolları ayrıntılı olarak belirlenemediğinden bu durum şu an için gerçeğe yakın bir hipotez konumundadır.

Viroporinlerin Otofajideki Rolü

Viroporinler küçük, genellikle hidrofobik, çok fonksiyonlu, viruslar tarafından üretilen, konakçı hücrenin membranındaki oligomerik iyon kanallarına

veya gözeneklerine yerleşen ve bu kanalları daha geçirgen hale getiren proteinlerdir. Bu özellikleri sayesinde virionların hücreden çıkmasını kolaylaştırır ve çoğalma hızlarını arttırır. Hücrelerin zarlarını değiştirerek enfekte hücrelerden virus salınımını kolaylaştırır (53).

Virus kaynaklı bu hidrofobik yapıların yani viroporinlerin otofajiyeye olan ilişkileri de tespit edilmiştir. İnfluenza virusunun virion morfogenezisi için Matrix Proteini (M2) gereklidir (54). M2 proteininin, aynı zamanda otofajinin bozulması için gerekli olan ve LC3 ile etkileşen bir alan (domain) içerdiği tespit edilmiştir. Bu özelliği sayesinde M2, otofagozom-lizozom füzyonunu bir viroporin olarak engeller ve otofajiyeye engel olur (27).

Genel olarak bir viroporinde olması gereken yapısal motiflere sahip olan ve rotavirus enfeksiyonu sırasında salınan bir protein olan NSP4'ün normal görevi ER'den kalsiyum salınımıdır (55). Yapılan çalışmalarda bu proteinin otofajik sinyalleşmeyi tetikleyen bir etki yaratarak otofajiyeye uyardığı tespit edilmiştir (56).

Poliovirus proteini olan 2BC'nin tek başına ekspresyonu LC3-II'yi indükleyebilir, ancak poliovirus ile enfekte hücrelerde görülen çift membranlı yapıların oluşumu için hem 2BC hem de poliovirus protein 3A'nın ekspresyonu gereklidir (1). Otofagozomları oluşumu için her ikisinin birlikte ifade edilmesi gereken, poliovirus 3A ve 2BC'nin de otofajiyeye ilişkili viroporinler olduğu bildirilmiştir. (16).

SONUÇ

Otofajinin yeni tanımlandığı dönemlerde besinsel strese bağlı olarak aktive olduğu düşünülmüş ve bu sebepten dolayı araştırmalar bu olgu üzerine yoğunlaştırılmıştır. İlerleyen dönemlerde otofajinin patojenlerle alakalı görevlerinin olabileceği çalışmalar yeni bir boyut ve yoğunluk kazanmış, hücre içi bir patojen olan viruslar da otofajiyeye yönünden incelenmeye ve gözlenmeye başlamıştır.

Birçok virusun otofajiyeye proviral bir şekilde kullandığına şahit olmamıza rağmen, virusların otofajiyeye indüklediği ve/veya bu yolu kendi kazanımları için manipüle ettiği spesifik mekanizmalar bulunmaya çalışılmaktadır. Otofajik alan hızla ilerlemekle birlikte, otofajiyeye düzenleyen spesifik moleküller ve bu molekülleri hedef alan viral mekanizmalarla ilgili konular keşfedilmelidir. Bu bağlamda otofajiyeye, patojenlerle savaşta güçlü bir silah olabilir.

Otofajiyeye, sitozolik bozunum sürecini oluşturan bir unsur olarak hücre içi patojenlere doğrudan zarar verebilir. Bununla birlikte çalışmalar, otofajik mekanizmaların ve otofajik bozunmanın virus üretimini inhibe edebileceği veya aktif olarak teşvik edebileceği sayısız başka yol bulunduğunu da ortaya koymuştur. Viruslarla otofajiyeye arasındaki ilişki konusundaki anlayış, her geçen gün genişlemektedir. Onaylanmış tedavilerin hâlihazırda var olduğu bir yol olarak otofajiyeye, şüphesiz önümüzdeki yıllarda antiviral tedaviler için zengin bir hedef kaynağı sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Jackson WT. Viruses And The Autophagy Pathway. *Virology*, 2015; 479: 450-6.
2. Tsukada M, Ohsumi Y. Isolation and characterization of autophagy-defective mutants of *Saccharomyces cerevisiae*. *FEBS letters*, 1993; 333 (1-2): 169-174.
3. Harding, TM, Morano KA, Scott SV, Klionsky DJ. Isolation and characterization of yeast mutants in the cytoplasm to vacuole protein targeting pathway. *J Cell Biol*, 1995; 131 (3): 591-602.
4. OncoTrust. <https://www.drozdogan.com/2016-nobel-tip-odulu-otofaji-calismalari-ile-yoshinori-ohsumiye-verildi/> (Erişim Tarihi: 25.12.2017).
5. Mizushima N, Komatsu M. Autophagy: renovation of cells and tissues. *Cell*, 2011; 147 (4): 728-41.
6. Büyük İ, Soydam-Aydın S, Aras S. Bitkilerin stres koşullarına verdiği moleküler cevaplar. *Türk Hij Den Biyol Derg*, 2012; 69 (2): 97-107.
7. Gozuacik D, Kimchi A. Autophagy And Cell Death. *Curr Top Dev Biol*, 2007; 78: 217-45.

8. Karadağ A. Otofaji: Programlı Hücre Ölümü. *Ank Sağ Hiz Derg*, 2016; 18 (2): 19-25.
9. Shintani T, Klionsky DJ. Autophagy in health ve disease: a double-edged sword. *Science*. 2004; 306 (5689): 990-95.
10. Kirkin V, McEwan DG, Novak I, Dikic I. A role for ubiquitin in selective autophagy. *Mol Cell*, 2009; 34: 259-69.
11. Glick D, Barth S, Macleod KF. Autophagy: cellular ve molecular mechanisms. *J Pathol*, 2010; 221 (1): 3-12.
12. Behrends C, Fulda S. Receptor proteins in selective autophagy. *Int J Cell Biol*, 2012; 673290: 1-9.
13. Li WW, Li J, Bao JK. Microautophagy: lesser-known self-eating. *Cell Mol Life Sci*, 2012; 69 (7): 1125-36.
14. Bejarano E, Cuervo AM. Chaperone-Mediated Autophagy. *Proceed Am Thorac Soc*. 2010; 7 (1): 29-39.
15. Burch GE, Harb JM. Electronmicroscopic studies of viral pancreatitis in coxsackie B4 virus infected mice. *Exp Mol Pathol*, 1979; 31: 23-35.
16. Suhy DA, Giddings TH, Kirkegaard K. Remodeling the endoplasmic reticulum by poliovirus infection and by individual viral proteins: an autophagy-like origin for virus-induced vesicles. *J Virol*, 2000; 74: 8953-65.
17. Klein KA, Jackson WT. Human rhinovirus 2 induces the autophagic pathway and replicates more efficiently in autophagic cells. *J Virol* 2011; 85: 9651-54.
18. Dreux M, Gastaminza P, Wieland SF, Chisari FV. The autophagy machinery is required to initiate hepatitis C virus replication. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009; 106: 14046-51.
19. Panyasrivanit M, Khakpoor A, Wikan N, Smith DR. Co-localization of constituents of the dengue virus translation and replication machinery with amphisomes. *J Gen Virol*, 2009; 90(2):448-56.
20. Heaton NS, Randall G. Denguevirus-induced autophagy regulates lipid metabolism. *Cell Host Microbe*, 2010; 8 (5): 422-32.
21. Oguzoglu TC, Muz D, Yılmaz V, Alkan F, Akça Y, Burgu İ. Molecular characterization of Bovine virus diarrhoea viruses species 2 (BVDV-2) from cattle in Turkey. *Trop Anim Health Prod*, 2010; 42: 1175-80.
22. Oğuzoğlu TC, Muz D, Yılmaz V, Timurkan MÖ, Alkan F, Akça et al. Molecular Characteristics of Bovine Virus Diarrhoea Virus 1 Isolates from Turkey: Approaches for an Eradication Program. *Transbound Emerg Dis*, 2012; 59 (4): 303-10.
23. Fu Q, Shi H, Ren Y, Guo F, Ni W, Qiao J et al. Bovine viral diarrhoea virus infection induces autophagy in MDBK cells. *J Microbiol*, 2014; 52(7): 619-25.
24. Mrigendra KSR, Karim A, Mahmoud FD, Lyle JB, Jason K, Adam DH et al. Both cytopathic ve non-cytopathic bovine viral diarrhoea virus (BVDV) induced autophagy at a similar rate. *Vet Immunol Immunopathol*, 2017; 193: 1-9.
25. Lussignol M, Queval C, Bernet-Camard MF, Cotte-Laffitte J, Beau I, Codogno P et al. The herpes simplex virus 1 Us11 protein inhibits autophagy through its interaction with the protein kinase PKR. *J Virology*, 2013; 87(2): 859-71.
26. Sinha SC, Colbert CL, Becker N, Wei Y, Levine B. Molecular basis of the regulation of Beclin 1-dependent autophagy by the γ -herpesvirus 68 Bcl-2 homolog M11. *Autophagy*, 2008; 4(8): 989-97.
27. Beale R, Wise H, Stuart A, Ravenhill BJ, Digard P, Randow F. A LC3-interacting motif in the influenza A virus M2 protein is required to subvert autophagy and maintain virion stability. *Cell Host Microbe*, 2014; 15 (2): 239-47.
28. Wong J, Zhang J, Si X, Gao G, Mao I, McManus BM, Luo H. Autophagosome supports coxsackievirus B3 replication in host cells. *J Virol*, 2008; 82(18): 9143-53.
29. Hung CH, Chen LW, Wang WH, Chang PJ, Chiu YF, Hung CC et al. Regulation of autophagic activation by Rta of epstein-barr virus via the extracellular signal-regulated kinase pathway. *J Virol*, 2014; 88: 12133-45.
30. Kyei GB, Dinkins C, Davis AS, Roberts E, Singh SB, Autophagy pathway intersects with HIV-1 biosynthesis and regulates viral yields in macrophages. *J Cell Biol*, 2009; 186: 255-68.
31. Liu B, Fang M, Hu Y, Huang B, Li N, Chang C, et al. Hepatitis B virus X protein inhibits autophagic degradation by impairing lysosomal maturation. *Autophagy*, 2014; 10: 416-30.
32. Buckingham EM, Carpenter JE, Jackson W, Grose C. Autophagy and the effects of its inhibition on varicella-zoster virus glycoprotein biosynthesis and infectivity. *J Virol*, 2014; 88 (2): 890-902.
33. Liang XH, Kleeman LK, Jiang HH, Gordon G, Goldman JE, Berry G et al. Protection against fatal Sindbis virus encephalitis by beclin, a novel Bcl-2-interacting protein. *J Virol*, 1998; 72(11): 8586-96.
34. Dong X, Levine B. Autophagy ve Viruses: Adversaries or Allies? *J Innate Immun*, 2013; 5(5): 480-93.

35. Brandstadter JD, Yang Y. Natural Killer Cell Responses to Viral Infection. *J Innate Immun* 2011; 3: 274-9.
36. López-Soto A, Bravo-San Pedro JM, Kroemer G, Galluzzi L, Gonzalez S. Involvement of autophagy in NK cell development and function. *Autophagy*, 2017; 13(3): 633-6.
37. Raftery MJ, Wolter E, Fillatreau S, Meisel H, Kaufmann SH, Schonrich G. NKT cells determine titer ve subtype profile of virus-specific IgG antibodies during herpes simplex virus infection. *J Immunol*, 2014; 192 (9): 4294-302.
38. Hwang S, Maloney NS, Bruinsma MW, Goel G, Dual E, Zhang L et al. Nondegradative role of Atg5-Atg12/Atg16L1 autophagy protein complex in anti viral activity of interferon gamma. *Cell Host Microbe*, 2012; 11: 397-409.
39. Moy RH, Gold B, Molleston JM, Schad V, Yanger K, Salzano MV et al. Antiviral autophagy restricts Rift Valley fever virus infection ve is conserved from flies to mammals. *Immunity*, 2014; 40: 51-65.
40. Delorme-Axford E, Donker RB, Mouillet JF, Chu T, Bayer A, Ouyang Y et al. Human placental trophoblasts confer viral resistance to recipient cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013; 110: 12048-53.
41. Mateo R, Nagamine CM, Spagnolo J, Méndez E, Rahe M, Gale M et al. Inhibition of cellular autophagy deranges dengue virion maturation. *J Virol*, 2013; 87: 1312-21.
42. Richards AL, Jackson WT. Intracellular Vesicle Acidification Promotes Maturation of Infectious Poliovirus Particles. *PLoS Pathogens*, 2012; 8(11): 1-15.
43. Kembell CC, Alirezaei M, Flynn CT, Wood MR, Harkins S, Kiosses B et al. Coxsackie virus infection induces autophagy-like vesicles and megaphagosomes in pancreatic acinar cells in vivo. *J Virol*, 2010, 84: 12110-24.
44. Manuse MJ, Briggs CM, Parks GD. Replication-independent activation of human plasmacytoid dendritic cells by the paramyxovirus SV5 Requires TLR7 and autophagy pathways. *Virology*, 2010; 405: 383-9.
45. Ding B, Zhang G, Yang X, Zhang S, Chen L, Yan Q et al. Phosphoprotein of human parainfluenza virus type 3 blocks autophagosome-lysosome fusion to increase virus production. *Cell Host Microbe*, 2014; 15: 564-77.
46. Shi J, Wong J, Piesik P, Fung G, Zhang J, Jagdeo J et al. Cleavage of sequestosome 1/p62 by an enteroviral protease results in disrupted selective autophagy and impaired NFKB signaling. *Autophagy*, 2013; 9: 1591-603.
47. Coyne CB, Bozym R, Morosky SA, Hanna SL, Mukherjee A, Tudor M et al. Comparative RNAi screening reveal host factors involved in Enterovirus infection of polarized endothelial monolayers. *Cell Host Microbe*, 2011; 9: 70-82.
48. Zhang HT, Chen GG, Hu BG, Zhang ZY, Yun JP, He ML et al. Hepatitis B virus x protein induces autophagy via activating death-associated protein kinase. *J Viral Hepat*, 2014; 21: 642-9.
49. Li J, Liu Y, Wang Z, Liu K, Wang Y, Liu J et al. Subversion of cellular autophagy machinery by hepatitis B virus for viral envelopment. *J Virol*, 2011; 85 (13): 6319-33.
50. Nowag H, Guhl B, Thriene K, Romao S, Ziegler U, Dengjel J et al. Macroautophagy proteins assist Epstein-Barr virus production and get incorporated into the virus particles. *EBioMedicine*, 2014; 1: 116-25.
51. Duran JM, Anjard C, Stefan C, Loomis WF, Malhotra V. Unconventional secretion of Acb1 is mediated by autophagosomes. *J Cell Bio*, 2010; 188: 527-36.
52. Bird SW, Maynard ND, Covert MW, Kirkegaard K. Nonlytic viral spread enhanced by autophagy components. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014; 111 (36): 13081-6.
53. Gonzalez ME, Carrasco L. Viroporins. *FEBS Letters*, 2003; 552 (1): 28-34.
54. Nayak DP, Balogun RA, Yamada H, Zhou ZH, Barman S. Influenza virus morphogenesis and budding. *Virus Res*, 2009; 143: 147-61.
55. Dong Y, Zeng CQ-Y, Ball JM, Estes MK, Morris AP. The rotavirus enterotoxin NSP4 mobilizes intracellular calcium in human intestinal cells by stimulating phospholipase C-mediated inositol 1,4,5-trisphosphate production. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1997; 94 (8): 3960-5.
56. Crawford SE, Hyser JM, Utama B, Estes MK. Autophagy hijacked through viroporin-activated calcium/calmodulin-dependent kinase- β signaling is required for rotavirus replication. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012; 109: 3405-13.