

Lipido-proteina elkarrekintzak autofagian

Lipid-protein interactions in autophagy

L. Ruth Montes, Marina N. Iriondo, Asier Etxaniz*

Biokimika eta Biologia Molekularreko Departamentua (UPV/EHU)

Biofisika Institutua (UPV/EHU-CSIC)


LABURPENA: Autofagia funtsezko prozesua da zelulen biziraupenerako. Prozesu autofagikoaren gertaera nagusia autofagosomaren (AP) sorrera da, degradatu behar den materiala mintz bikoitz batez inguratzen duen besikula. AP lisosomekin fusionatzean hidrolasa eta lipasa lisomalek barruko edukia degradatzen dute, energia lortu eta produktuak berrerabiltzea baimenduz. APren eraketa oso gertaera konplexua da, dozenaka proteina espezifiko behar ditu eta biogenesi eta mintz-arkitektura kasu ugari biltzen ditu, mintzen fusioa eta fisioa barne. APren sorreraren pausu asko mintzen kurbadura aldaketan araberaz azal daitezke, lipidoen geometria molekularrak edo mintz osoaren kurbadura orokorraren aldaketek eraginda. Ekarpen honetan, autofagiaren prozesu konplexuaren azpian dauden biofisika eta biologia zelularra aztertzen dira.

HITZ GAKOAK: autofagia, mintzen fusioa eta fisioa, geometria lipidikoa, lipido eta mintzaren kurbadura, LC3/GABARAP proteinak

ABSTRACT: *Autophagy is an essential process for cell survival. The central event of the autophagic process is the generation of the so-called autophagosome (AP), a vesicle surrounded by a double membrane (two bilayers). The AP delivers its cargo to a lysosome for degradation and the hydrolysis products are reused as new building blocks. AP formation is a very complex event that requires dozens of specific proteins and involves numerous instances of biogenesis and membrane architecture, including membrane fusion and fission. Many stages of AP generation can be explained in terms of curvature changes, caused by the molecular geometry of lipids ("intrinsic curvature") or by changes in the overall curvature of the entire membrane. This contribution explores the biophysics and cell biology underlying the complex process of autophagy.*

KEYWORDS: autophagy, fusion and fission of membranes, lipid geometry, lipid and membrane curvature, LC3/GABARAP proteins

1

***Harremanetan jartzeko/ Corresponding author:** Asier Etxaniz Iriondo, Biokimika eta Biologia Molekularreko Saila, Zientzia eta Teknologia Fakultatea (UPV/EHU), Sarriena auzoa, zg (48940, Leioa, Bizkaia, Euskal Herria) 
<https://orcid.org/0000-0003-2916-8256>, asier.echaniz@ehu.eus

Nola aipatu / How to cite: Montes, L. Ruth; Iriondo, Marina N.; Etxaniz, Asier (2023). << Lipido-proteina elkarrekintzak autofagian >>, Ekaia, 46, xx-xx. (<https://doi.org/10.1387/ekaia.25002>)

Jasoa: ekainak 30, 2023; Onartua: abenduak 5, 2023

ISSN 0214-9001-e-ISSN 2444-3225 / © 2023 UPV/EHU



Obra Creative Commons Atribución 4.0 Internacional-en lizentzian dago

1. SARRERA

Autofagia (grezieratik “nork bere burua jatea”) eukariotoen artean ondo kontserbatutako prozesu biologiko bat da, beharrezkoak ez diren zelula-materialen edo material disfuntzionalen degradazio erregulatua ahalbidetzen duena. "Autofagia" terminoa 1963an proposatu zuen Christian de Duvek lisosomak eta peroxisomak aurkitzeagatik Nobel Saria irabazi zuen ikertzaileak [1]. Gertaera hau zelulagarapenean edo bereizketan aktibatzen da, baina gaixotasunean edo barau-baldintzetan bizirautea ere susta dezake bizi-funtzio zelularrak mantentzeko elikagaiak emanez. Horregatik, autofagiaren desregulazioa baldintza patologiko ugariaren oinarrian dago eta Alzheimer eta Parkinson bezalako gaixotasun neurodegeneratiboekin erlazionatzen duten ikerkuntza ugari daude [2].

Autofagian, zitoplasmaren zatiak lisosometara transferitzen dira degradatuak izateko eta berrerabiltzeko. Lehenik eta behin, degradatu beharrek molekula edo organulu kaltetuak bi mintzez osatutako konpartimentu batean “irentsi” behar dira, autofagosoma deritzona (AP). AP denbora tarte motz batean *de novo* sortzen den besikula bat da, 0.5-1 μm -ko tamaina duena. Mintz-lipidikoen dinamikaren ikuspegitik, APren eraketak konplexutasun handia dauka, eta prozesu honetan lau hurrats nagusi identifikatzen dira: APren nukleazioa edo hasiera puntua, APren hedapena, AP besikularen ixtea eta azkenik, AP eta lisosomen arteko fusioa [3,4].

Prozesu autofagikoaren konplexutasunaren adierazgarria da parte hartzen duten proteina espezializatuen kopurua, gutxienez 40. Ikerketa-proiektu askok eta horien ondoriozko argitalpenek prozesuaren genetika, biologia zelularra eta biokimika aztertu dituzte, batez ere proteinei dagokienez [4]. Lipidoen papera nahiko gutxiago aztertu da. APren sorreraren eta garapenaren alderdi biofisikoei ere arreta txikiagoa eskaini zaie.

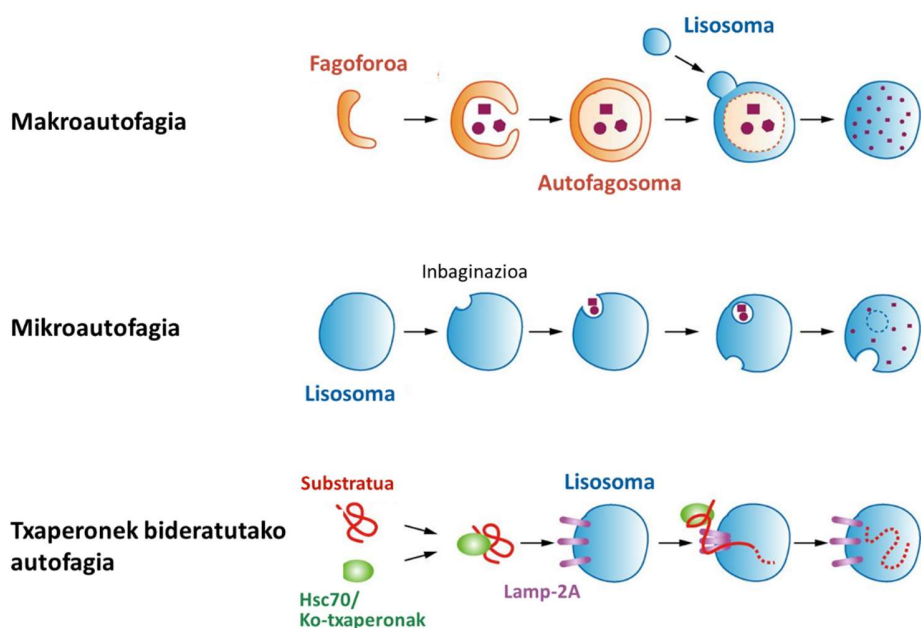
AP erretikulu endoplasmatikotik gertu sortzen den organulu bat da. Gune horretan mintz lipidiko bat eratu behar da, mitokondrio baten tamaina duen organulu edo karga inguratzekeo hedatu behar dena eta gero bere burua itxi besikula iragazkaitz bat eratzekeo. Besikula handi hau eratzekeo behar den lipido kantitate handiak konposizio espezifiko bat eduki behar du, izan ere prozesu guztian zehar mintzen kurbadura, fusio eta fisio gertakari desberdinak gertatu behar dira.

Eratu ondoren, APA lisosomekin fusionatzen da, eta, ondoren, barne-mintza eta edukia (karga) azkar degradatzen dira. Gertaera horiek guztiak posible dira proteina-proteina eta proteina-lipido elkarrekintzei esker, horiek gabe ezin baita APren eraketa gertatu [5]. Elkarrekintza horiek bereziki garrantzitsuak dira autofagia selektiboan; izan ere, seinale zehatzak aktibatzearen mende dago autofagia-sistema. Seinale horiek gehienetan organulu kaltetuetan adierazten diren proteina eta lipido espezifikoak dira autofagia sistemak detektatu ahal izateko [6].

2. AUTOFAGIA MOTAK

Ugaztunen zeluletako hiru autofagia mota deskribatu dira (1. irudia) [7]:

- **Makroautofagia:** bide autofagiko nagusia da. Batez ere kaltetutako zelula-organuluak edo erabili gabeko proteinak erauzteko gertatzen da. Prozesu honetan lehenago azaldutako mintz bikoitzeko organulu bat sortzen da substratu zitoplasmatikoen inguruan, autofagosoma izenez ezagutzen dena. APak zitoplasmatik lisosometara bidaiatzen du beraiekin fusionatuz. Lisosomaren barruan, AParen edukia hidrolasa eta lipasa lisosomalen bidez degradatzen da. Bide hori legamiatik gizakietaraino dago kontserbatuta
- **Mikroautofagia:** lisosomaren bidez material zitoplasmatikoa zuzenean barneratzea dakar, inbaginazioaren bidez, hau da, mintz lisosomala barruranzko tolestadura. Legamietatik gizakietaraino kontserbatuta dago ebolutiboki.
- **Txaperonek bideratutako autofagia:** Zitosoleko proteinak txaperonen bidez hautatuak dira eta zuzenean lisosomaren barnealdera translokatzeko dira lisosomen mintzean dauden proteina garraiatzaileak erabilia. Ugaztunetan bakarrik dago eta metabolismo zelularra erregulatzen laguntzen du.



1. irudia: Autofagia motak. Iturria: Okamoto, 2014 [6].

Artikulu honen testuinguruan, autofagia adierazten dugunean makroautofagia gisa ulertu behar da, zelulan autofagia mota ohikoena, potentzialki onuragarriena eta, beraz, gehien aztertutakoa delako.

3. LIPIDO-PROTEINA ELKARREKINTZAK ETA MINTZEN DINAMIKA AUTOFAGIAN

Autofagiarekin erlazionatuta dauden proteina askok mintz-lipidikoekin elkarrekiteko gaitasuna dute [8]. Gehienek aldi baterako lipido-proteina elkarrekintzak ezartzen dituzte, eta baldintza jakin batzuetan bakarrik egoten dira mintzari lotuta. Proteina horiek edukitzen dituzten domeinu batzuk (hala nola C1, C2, PH, PX, FYVE edo PROPPIN) oso espezifikoak diren elkarrekintzen erantzuleak dira, kasu gehienetan lipido zehatz bat ezagutzen dute. Beste batzuek, ordea, hala nola BAR edo ALPS, interakzio ez-espezifikoak ahalbidetzen dituzte, mintzaren azaleraren propietate fisiko baten mende soilik daudenak, adibidez, mintzaren kurbadura maila detektatzeko gai dira [9]. Hau guztia kontuan hartuta, argi dago lipidoek proteina autofagikoen funtzioari eragin diezaioketela, bai proteina horiekin lotura espezifikoak ezarriz, bai batu behar diren mintzen propietate fisikoetan aldaketak eraginez.

Autofagian zehar, besikula lipidiko ugari mugitzen da etengabe hainbat lokalizazio zelularretan zehar APra iritsi arte. Polimorfismo lipidikoak eta kurbadurak funtsezko eginkizuna dute AParen eta mintz berri horien arteko fusioan. Mintzak azalera bidimentsionalak dira, egitura lamelarra hartuz, zilindro-formako lipido ugari dituztelako, fosfatidilkolina (PC) edo esfingomielina (SM) kasu [10]. Baina bi geruza lipidikoen arteko fusioa emateko, beharrezkoa da lamelarra ez den bitarteko lipidiko iragankor bat sortzea, "zurtoin" izenekoa (stalk ingelesez) [11]. Esperimentu askok frogatu dute zilindrikoak ez diren lipido batzuk, hala nola diazilglicerola (DAG), zeramida (Cer) edo kardiopina (CL), zurtoinaren eraketan inplikaturik daudela eta proteinarik gabeko mintz-lipidikoen fusioa eragiten dutela (4. irudia). Bestalde, mintz baten kurbadura globala proteinen, lipidoen eta mintz horren gainazalean aplikatzen diren indar fisikoekin arteko interakzio konplexu baten emaitza da.

DAG edo Cer bezalako lipidoek mintzaren kurbadura tokian-tokian aldatzea eta proteinak errazago batzea susta dezakete [12]. Kurbadura handiko eremu horietan buru polar lipidikoen dentsitate txikiagoa dagoenez, lipido hauek erosoago daude eremu hauetan bere geometria bereziari esker. Eremu hauetan paketatze-akats lokalak agertzen dira, ondorioz, mintzaren barnealde hidrofobikoa eskuragarriago dago proteinentzako. Beraz, AParen hedapena proteina fusogenikoen bidez erregulatzen da, baina, era berean, mintz berriak fusionatuko diren eremuetan lipido jakin batzuen agerpenaren eta kontzentrazioaren eta bien arteko elkarrekintzen mende dago [13].

4. UGAZTUNEN PROZESU AUTOFAGIKOAN INPLIKATUTAKO LIPIDOAK ETA PROTEINAK

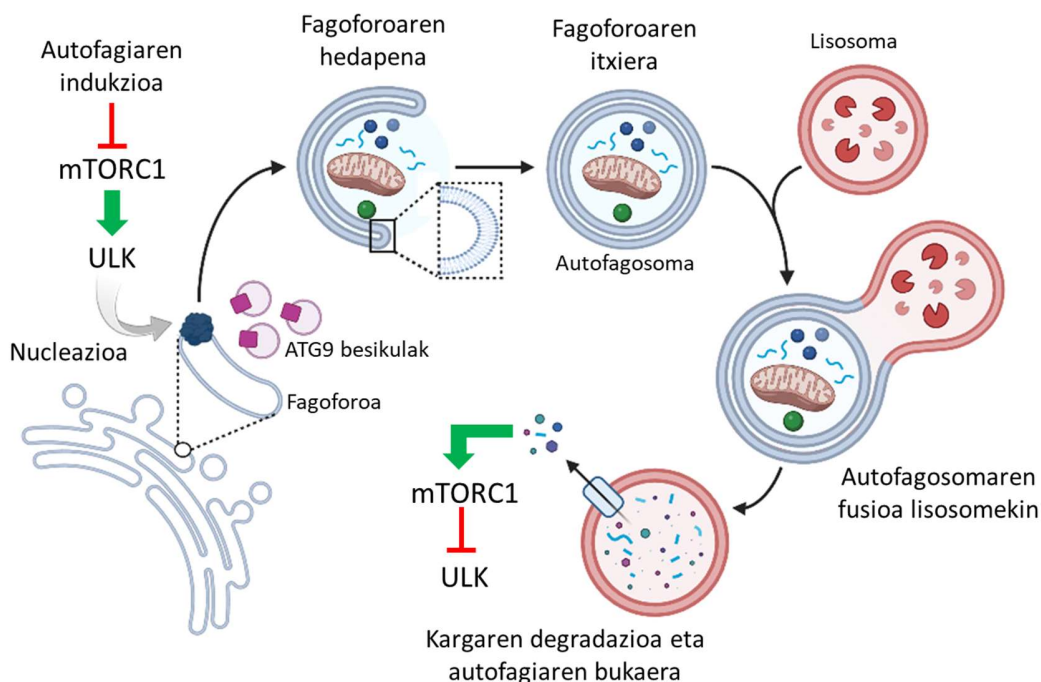
Jarraian, urratze urrats makroautofagiaren prozesua deskribatzen da, zelulan ohikoena den autofagia mota, prozesuan inplikaturako lipido eta proteina batzuen funtzioa azalduz.

4.1. Autofagiaren indukzioa eta fagoforoaren nukleazioa.

Autofagiaren gertaera bereizgarriena APren eraketa da (2. irudia). Fagoforo izeneko mintz txiki eta lautu baten agerpenarekin hasten da. Ugaztunetan, hipotesirik onartuena da fagoforoa *de novo* sortzen dela erretikulu endoplasmikoaren (RE) azpidomeinu jakin batzuetatik abiatuta, fosfatidilinositol-3-fosfato (PI3P) lipidoan aberastuta daudenak.

Autofagia hasten duten seinale asko mTORC1 izeneko proteina-konplexu batengatik hasten dira (ugaztunen rapamizina-ituaren 1. konplexua). Konplexu honek mantengaien kontzentrazioaren sentore bezala jokatzen du eta horri esker hazkundera eta funtzio zelularrak erregulatzen ditu. Aminoazidoak eta hazkunde-faktoreak daudenean, mTORC1 aktibatu egiten da eta ULK proteinak inaktibatu ditzake. Seinale autofagiko bat agertzen bada, aldiz, mTORC1 inaktibatu egiten da eta horrek ULK1 konplexu ugari autofagia-hasiera puntura erakartzen du AParen hasiera gunea eratuz. Laburbilduz, mantengai edo energia eskasiak mTORC1 inhibitzen du, eta honek autofagia mekanismoari hasiera ematen dio.

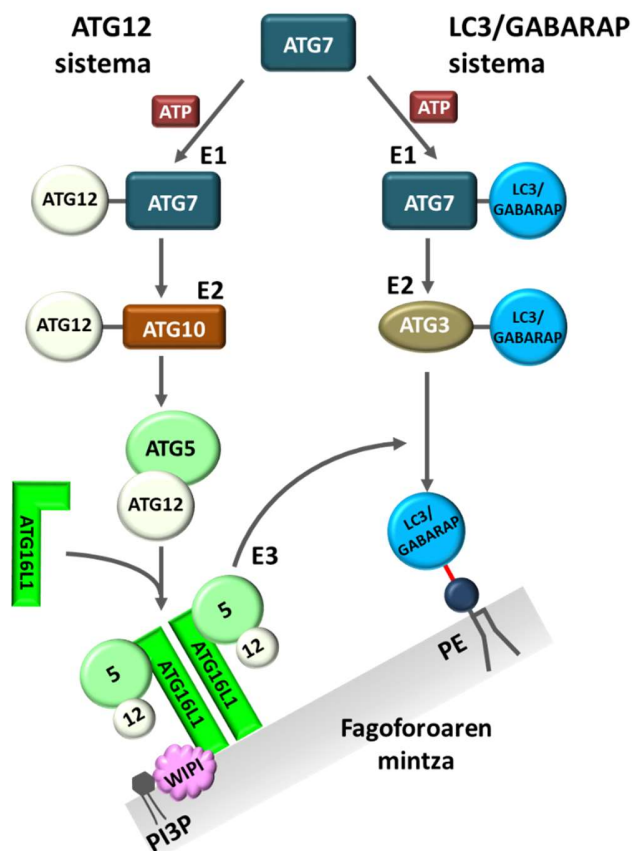
ULK1 konplexuak kinasa aktibitatea dauka eta bere burua eta beste ATG proteina desberdinak fosforilatzeko gai da. Fosforilazio honek konplexuaren oligomerizazioa eragiten du, eta ULK1 konplexu askoren oligomerizazioak hasiera-plataforma bat eratzen du, nukleazio modura ezagutzen dena. Plataforma horien gainean proteina autofagiko (edo ATG proteina) gehiago ainguratuko dira. Lehen etapetan bildutako proteinetako bat ATG9 da, makineria autofagiko osoko mintz-proteina integral bakarra. ATG9dun besikulak zelularen gune desberdinetatik eratorri daitezke (Golgi, endosomak eta zelula-mintza barne). Besikula horiek zitoplasmatik bidaiatu dezakete, eta AParen eraketaren etapa guztietan lipidoak hornitzeaz arduratuko dira, batez ere fagoforoa nukleatzeko hasierako pausuetan [14].



2. irudia: Fluxu makroautofagikoaren eskema. Seinale batek autofagia eragiten du, eta, horren ondoren, mTORC1ek ULK proteinei eragiten dien inhibizioa gelditu egiten da. Horren ondorioz, konplexu askoren eraketa hasten da. Ondoren APren hedapen, itxiera eta lisosomekin fusioatzeko pausuak gertatzen dira. Azkenik, APren barneko karga entzima lisosomalengatik degradatua izango da, eta birziklatutako osagai hauek mTORC1 sistema berriro aktibatuko dute, horrela autofagia inhibituz eta prozesuari amaiera emanez.

Prosezua hurrengo pausuan, PI3KC3-C1 konplexua hasiera gunera erakarria izango da eta PI3P lipidoa ekoiztuko du. Fosfolipido hau autofagiaren erregulatzailerik garrantzitsuenetako bat da eta nukleaziora beste proteina batzuk erakartzeko funtzio nagusia betetzen du. PI3Prekin lotzen diren proteinen artean, WIPI familiako proteinak daude. WIPIak fagoforoari lotuta, APren eraketan funtsezkoak diren beste proteina batzuk erakarriko dituzte: ATG12 eta LC3/GABARAP sistemak. Hauek ubiquitina-moduko (UBL) bi konjugazio-sistema dira. Ubikitina sistemetan bezala, konjugazioa E1, E2 eta E3 entzimen bidez burutzen da, baina kasu honetan erreazioaren bukaeran substratu den proteina lipido batekin lotura kobalentea eratzen du. UBL sistema hauek modu koordinatuan jardun behar dute fagoforoa hedatu, itxi eta lisosomekin fusionatu ahal izateko. Lehenik, ATG12 sistema aktibatzen da (3. irudia). ATG12 sistemaren emaitza ATG12-ATG5-ATG16L1 konplexuaren eraketa da, fagoforoaren mintzarekin espezifikoki bat egiten duena WIPI proteinen presentziari esker. Bertan, ATG12 - ATG5-ATG16L1 konplexuak UBL bigarren konjugazio-sistemaren E3 motako entzima gisa jarduten du. Bigarren UBL sistema hau, LC3/GABARAP sistema izenekoa, da ezagunena. Lehenengoz legamietan aurkitu zen, eta bere funtzio nagusia Atg8 proteina APren mintzera lotzea zenez, hasiera batean Atg8 sistema izendatu zitzaion (?) [15].

Gizakietan ez dago Atg8 proteina bakarra; gutxienez 6 ortologo daude, bi azpifamiliatan banatuta: LC3 eta GABARAP. Horregatik, gizakietan, Atg8 sistemak LC3/GABARAP izena hartzen du. ATG12 eta LC3/GABARAP sistemen arteko ekintza koordinatuaren ondorioz, LC3/GABARAP proteina bakoitza fagoforoaren mintzean dagoen fosfatidiletanolamina (PE) lipidoarekin lotzen da kobalentez. Prozesu horri lipidazioa esaten zaio.



3. irudia: ATG12 eta LC3/GABARAP konjugazio-sistemen eskema. ATG12 ATG5ekin kobalenteak lotzen da, ATG7 (E1 motako entzima) eta ATG10 (E2 motako entzima) jardueri esker. ATG12 – ATG5 konjugatua ATG16L1ekin batzen da ATG12 – ATG5-ATG16L1 konplexua sortzeko, zeinaren forma aktiboa dimero bat da. Bestalde, ATG7 (E1 motako) eta ATG3 (E2 motako) entzimen eta ATG12 – ATG5-ATG16L1 konplexuaren (E3 motako entzima) jarduera koordinatuta LC3/GABARAP proteinen lipidazioa eragiten du, hau da, fagoforoaren mintzean dagoen PE lipidoarekin lotura kobalentearen eraketa.

Lipidazioa oso eraldaketa-mota ezohikoa da, LC3/GABARAP proteinen eta bere ortologoen ezaugarria. Azken produktua, proteinen forma lipidatua (Atg8 – PE edo LC3/GABARAP – PE), zelulak autofagian sartu direla adierazten duten markatzaile nagusietako bat da. LC3/GABARAP familiako proteinen egitura oso antzekoa da, legamietan proteina bakarra egoteak (Atg8) eta gizaki eta ugaztun askotan 6 proteinatoko familia bat izateak (LC3/GABARAP) familiako kide bakoitzak funtzio espezifiko bat duela lan askotan proposatu da [16].

4.2. Fagoforoaren hedapena eta itxiera

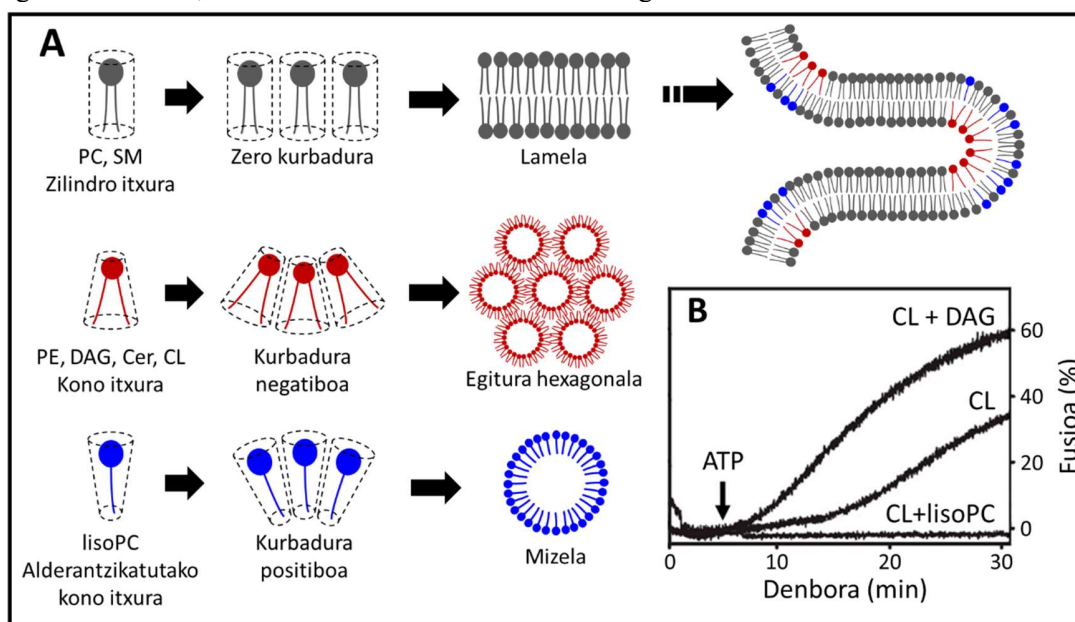
Fagoforoa osatu ondoren, lipido berriak gehitu behar dira hedatu, karga inguratu eta AP heldua sortzeko. Ikerketa gehienek diotenez, fagoforoa hedatzeko mintzaren funtsezko iturria RE da [17], baina beste iturri batzuk proposatu dira, hala nola mitokondriak, endosomak, Golgi aparatua, COPII besikulak, lipido-tantak eta oraintsuago fosfolipidoen (bereziki fosfatidilcolina, PC) hasiberriaren sintesia mintz autofagosomalean bertan. Iturria edozein dela ere, 400 nm-ko AP bat sortzeko 3×10^6 lipido inguru behar dira; beraz, espero izatekoa da hazkuntzarako mekanismo desberdinak egotea [18].

Horietako batek ATG2 proteina inplikatu du, zeina, ATG9rekin batera, autofagian zehar lipidoen transferentzian inplikaturako proteina nagusietako bat baita. Hagaxka itxura du eta mutur batetik fagoforora (WIPI eta PI3P bidez) eta bestetik RERA batzen da, bi mintzen arteko kontaktuak ezarriz. Behin elkartuta, RETik lipidoak atera eta zuzenean APra transferitzeko gai da, bere ildo hidrofobiko luzearen bidez.

Ikerketa askok iradokitzen dute, mintzarekin bat egin ondoren, LC3/GABARAP proteinak ere fagoforoaren hedapenean inplikaturata daudela, besikulen atxikipena eta fusioa eragiten baitute [19]. Funtzio hori gauzatzeko, beste faktore fusogeniko batzuekin koordinaturata jarduten dute (SNARE proteinak, adibidez), ala ere, konposizio lipidikoak zeregin garrantzitsua du.

Zelulek bere biziraupena sustatu eta funtzioak era egokian betetzeko bere mintzen berrantolamendu azkar eta egokiak egin behar dituzte, horretarako nahitaezkoa da beraien mintzak malgutasun handia eta morfologia aldatzeko gaitasuna edukitzea. Gertaera erabakigarri batzuek (zelulen banaketa, besikulen garraioa RETik Golgira, endozitosia, exozitosia, autofagia, etab.) mintzen fusio eta fisio eta/edo egitura ez-lamelar konplexuagoak sortzea eskatzen dute [20]. Mintzean dauden lipidoen geometria molekularrak eragin handia du mintzak lamelarrak ez diren egiturak eratzeko gaitasunean. Geometria molekularren arabera, lipidoak 3 taldetan sailkatzen dira nagusiki [21]: forma konikoa, zilindrikoa edo koniko alderantzikatua duten lipidoak (4. irudia). Oro har, ur-disoluzioetan dauden lipido puruak hainbat egituratan batzen dira: zilindro-forma dutenak (adibidez, PC edo SM) bigeruzako lamelarretan antolatzen dira; forma konikoa dutenak (adibidez, PE, DAG, Cer) egitura hexagonalak eraten dituzte; kono alderantzikatuen forma duten lipidoak (adibidez, lisofosfolipidoak, lisoPC) mizelak sortzen dituzte. Hala ere, zilindrikoak ez diren lipido horiek bigeruzako lipidiko batetan ager daitezke, baldin eta PC edo SM bezalako lipido zilindrikoak badaude.

Adibidez, CL eta DAG bezalako lipidoek (berezko kurbadura negatiboa dutenak) (4. irudia) LC3/GABARAP proteinek eragindako fusioa areagotzen dutela ikusi da [22]. Gainera, mintzaren kurbadura handiko guneetan kontzentratzeko joera dute, beraien geometria gune horietara hobeto egokitzen delako, modu honetan mintzaren kurbadura egonkortuz.



4. irudia: Polimorfismo lipidikoaren eragina kurbaduran eta mintzen fusioan. (A) Berezko kurbadura desberdina duten lipidoen irudikapen eskematikoa eta horiek mintzaren kurbadura orokorrean duten eragina. Fosfatidilcolina (PC) eta esfingomielina (SM) bezalako lipidoek kurbadurarik gabeko bigeruzako lipidikoak sortzen dituzte, plano batean antolatuta (lamelak). Kurbadura negatiboa (PE, DAG, Cer edo CL) edo positiboa (lisoPC) duten lipidoak agertzeak mintzaren egitura aldatzea eragiten du. (B) CLaren

eta DAGren eragina, GABARAP proteina autofagikoak eragindako mintzen fusioaren areagotzaile gisa. LisoPCak kontrako efektua du eta mintzen fusioa inhibitzen du. Geziak proteinaren lipidazioari eta ondorengo fusioari hasiera emateko ATP gehitu zen unea adierazten du. PCz osatutako mintz lipidikoak: DOPE (Kontrola) eta % 10 CL (CL) edo % 10 CL + % 10 DAG (CL+DAG) dutenak, ATG7 (E1 motako entzima) eta ATG3 (E2 motako entzima) daudenean. Fusioa lipido guztien nahasketaren portzentai gisa neurtu da. Iturria: Landajuola et al, 2016 [22].

LC3/GABARAP proteinek funtzio gehiago dituzte, adibidez, funtsezko zeregina dute autofagia selektiboan karga ezagutzeko. Autofagia selektibo mota asko deskribatu dira kargaren arabera: mitofagia (mitokondriak), peroxifagia (peroxisomak), lipofagia (lipido-tantak), nukleofagia (nukleoa), lisofagia (lisosomak), retikulofagia (RE), ribofagia (erribosomak), agrefagia (proteina-agregatuak), edo xenofagia (bakterioak eta birusak). Autofagia mota horietan guztietan hartzaileak behar dira, alde batetik kargaren gainazalean dauden proteina espezifikoekin elkarreragiten dutenak, eta bestetik ULK konplexuekin eta fagoforoari lotutako LC3/GABARAP proteinekin. Elkarrekintza horiei esker kargaren inguruan AP sortzen hasiko dira.

4.3. Autofagosomaren fusioa lisosomekin eta prozesuaren bukaera

Sortu berri den AP zitoplasmatik mugitzen da mikrotubuluak erabiliz lisosomekin fusionatu arte. APren kanpoko mintza lisosomaren mintzarekin fusionatzen da, eta horrela, barne-mintza eta karga hidrolasa eta lipasa lisosomalekin kontaktuan jartzen dira. AP-lisosoma fusio-etapa honetan LC3/GABARAP proteinek ere zeregin garrantzitsua dute.

Fusio horri esker, aminoazidoak, gantz-azidoak eta nukleosidoak birziklatu daitezke, zitosolera itzuli eta erreakzio anaboliko berrietan parte hartzeko. Mantengaien hornidura berritze hau mTORC1 sistemak detektatuko du eta honek autofagia aktibatzeko seinalea inhibituko du, autofagiari amaiera emanez.

5. AZKEN IRUZKINAK

APren biogenesis oso prozesu dinamikoa, konplexua eta berezia da. Dozenaka proteina espezifiko behar ditu eta mintzen arkitekturan aldaketak eragiten ditu, horien fusioa eta kurbaduraren aldaketa lokalak barne. Lipido-proteina elkarrekintzek funtsezko zeregina dute, LC3/GABARAP proteinen eta PE lipidoaren arteko elkartzea adibidez. Horregatik, autofagiaren eta bere mekanismo molekularren azterketak hainbat alorretako ikertzaileak erakarri ditu hainbat hamarkadatan. Gaur egun, proteina autofagiko askoren egitura, funtzioa eta elkarrekintzak ezagutzen dira, eta asko aurreratu da fagoforoa nukleatzeko eta hedatzeko beharrezkoak diren lipidoak ematen dituzten konpartimentuak zeintzuk diren aztertzen.

Lan honetan lipidoetan eta mintz-lipidikoetan jarri da arreta, baina mintzaren biofisika autofagiarekin lotzen duten prozesu batzuk proteinek beraiek ere susta ditzakete. Adibidez, paketatze lipidikoak eta mintzaren kurbadurak proteina-mintz elkarrekintzengatik izan daitezke. Ildo beretik, mintz-domeinuen segregazioa lipidoen nahasketa-zailtasunen ondorio gisa deskribatzen da nagusiki, baina kontuan hartu behar da proteinen arteko proteina-proteina interakzioek, edo lipido jakin batzuekin modu selektiboan dituzten elkarrekintzak, mintzean domeinu lipidikoak eratzen eta egonkortzen ere laguntzen dutela.

Lortutako aurrerapenak gorabehera, oraindik azaldu gabeko gaiak daude AParen eraketa erabat ulertu ahal izateko. Autofagian gertatzen diren dinamika lipidikoaren eta lipido-proteina interakzioen azterketak, gainera, informazio berria emango du, zalantzarik gabe, beste zelula-prozesu asko maila molekularrean ulertzen lagundu dezakeena. Gaixotasun neurodegeneratiboekin eta zahartzearekin erlazio estua duen prozesu zelularra izanik, bere mekanismoaren ulerpenean sakontzeak gizartean onura handiak ekarri ditzake [23].

6. BIBLIOGRAFIA

- [1] DE DUVE, C. 1963. <<The lysosome>>. *Scientific American* ,**208**, 64–72.
- [2] PETIBONE, D. M., MAJEED, W., CASCIANO, D. A. 2017. <<Autophagy function and its relationship to pathology, clinical applications, drug metabolism and toxicity>>. *Journal of applied toxicology : JAT* ,**37**, 23–37.
- [3] MELIA, T. J., LYSTAD, A. H., SIMONSEN, A. 2020. <<Autophagosome biogenesis: From membrane growth to closure>>. *The Journal of cell biology* ,**219**, e202002085.
- [4] NISHIMURA, T., TOOZE, S. A. 2020. <<Emerging roles of ATG proteins and membrane lipids in autophagosome formation>>. *Cell Discovery* ,**6**, 1–18.
- [5] LI, L., TONG, M., FU, Y., CHEN, F., ZHANG, S., CHEN, H., MA, X., LI, D., LIU, X., ZHONG, Q. 2021. <<Lipids and membrane-associated proteins in autophagy>>. *Protein and Cell* ,**12**, 520–544.
- [6] OKAMOTO, K. 2014. <<Organellophagy: Eliminating cellular building blocks via selective autophagy>>. *Journal of Cell Biology* ,**205**, 435–445.
- [7] NODA, N. N., INAGAKI, F. 2015. <<Mechanisms of Autophagy>>. *Annual review of biophysics* ,**44**, 101–122.
- [8] TOOZE, S. A. 2010. <<The role of membrane proteins in mammalian autophagy>>. *Seminars in cell & developmental biology* ,**21**, 677–682.
- [9] ANTONNY, B. 2011. <<Mechanisms of Membrane Curvature Sensing>>. *Annual Review of Biochemistry* ,**80**, 101–123.
- [10] GOÑI, F. M. 2014. <<The basic structure and dynamics of cell membranes: An update of the Singer-Nicolson model>>. *Biochimica et Biophysica Acta - Biomembranes* ,**1838**, 1467–1476.
- [11] KOZLOVSKY, Y., KOZLOV, M. M. 2002. <<Stalk model of membrane fusion: solution of energy crisis>>. *Biophysical journal* ,**82**, 882–895.
- [12] BASÁÑEZ, G., NIEVA, J. L., RIVAS, E., ALONSO, A., GOÑI, F. M. 1996. <<Diacylglycerol and the promotion of lamellar-hexagonal and lamellar-isotropic phase transitions in lipids: implications for membrane fusion.>>. *Biophysical Journal* ,**70**, 2299.
- [13] IRIONDO, M. N., ETXANIZ, A., MONTES, L. R. 2023. <<Interacciones lípido-proteína en autofagia>>. *Revista SEBBM*.
- [14] STANLEY, R. E., RAGUSA, M. J., HURLEY, J. H. 2014. <<The beginning of the end: how scaffolds nucleate autophagosome biogenesis>>. *Trends in cell biology* ,**24**, 73–81.
- [15] MIZUSHIMA, N., YOSHIMORI, T., OHSUMI, Y. 2011. <<The role of Atg proteins in autophagosome formation>>. *Annual review of cell and developmental biology* ,**27**, 107–132.
- [16] IRIONDO, M. N., ETXANIZ, A., VARELA, Y. R., BALLESTEROS, U., HERVÁS, J. H., MONTES, L. R., GOÑI, F. M., ALONSO, A. 2022. <<LC3 subfamily in cardiolipin-mediated mitophagy: A comparison of the LC3A, LC3B and LC3C homologs>>. *Autophagy* ,**18**, 2985–3003.
- [17] OSAWA, T., KOTANI, T., KAWAOKA, T., HIRATA, E., SUZUKI, K., NAKATOGAWA, H., OHSUMI, Y., NODA, N. N. 2019. <<Atg2 mediates direct lipid transfer between membranes for

autophagosome formation>>. *Nature Structural & Molecular Biology* ,**26**, 281–288.

- [18] IRIONDO, M. N., ETXANIZ, A., ANTÓN, Z., MONTES, L. R., ALONSO, A. 2021. <<Molecular and mesoscopic geometries in autophagosome generation. A review>>. *Biochimica et Biophysica Acta - Biomembranes* ,**1863**, 183731.
- [19] IRIONDO, M. N. N., ETXANIZ, A., VARELA, Y. R. R., BALLESTEROS, U., LAZARO, M., VALLE, M., FRACCHIOLLA, D., MARTENS, S., MONTES, L. R., GONI, F. M., ALONSO, A. 2023. <<Effect of ATG12-ATG5-ATG16L1 autophagy E3-like complex on the ability of LC3/GABARAP proteins to induce vesicle tethering and fusion>>. *CELLULAR AND MOLECULAR LIFE SCIENCES* ,**80**, DOI: 10.1007/s00018-023-04704-z.
- [20] EPAND, R. M. 1998. <<Lipid polymorphism and protein–lipid interactions>>. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Biomembranes* ,**1376**, 353–368.
- [21] ISRAELACHVILI, J. N., MARCELJA, S., HORN, R. G., ISRAELACHVILI, J. N. 1980. <<Physical principles of membrane organization>>. *Quarterly reviews of biophysics* ,**13**, 121–200.
- [22] LANDAJUELA, A., HERVÁS, J. H., ANTÓN, Z., MONTES, L. R., GIL, D., VALLE, M., RODRIGUEZ, J. F., GOÑI, F. M., ALONSO, A. 2016. <<Lipid Geometry and Bilayer Curvature Modulate LC3/GABARAP-Mediated Model Autophagosomal Elongation>>. *Biophysical Journal* ,**110**, 411–422.
- [23] LEVINE, B., KROEMER, G. 2008. <<Autophagy in the pathogenesis of disease>>. *Cell* ,**132**, 27–42.