

CSIZMADIA TAMÁS – JUHÁSZ GÁBOR

A sejtes önméztés

A koplalás molekuláris sejtbiológiája

Az eukarióta sejtek életének nélkülözhetetlen eleme a megújulásra való képesség. Az életfolyamatok során előregedő, elhasználódó, illetve feleslegessé váló fehérjék és organelumok az erre evolválódott folyamatok segítségével lebontódnak, majd anyagaik visszakerülve a citoplazmába, más felépítő folyamatokban hasznosulhatnak újra. A sejt saját anyagainak lebontásáért leginkább két folyamat a felelős: az *ubiquitin-proteaszóma rendszer* (TV 1999/12, 2000/11), mely a rövid féléletű, előregedett, sérült fehérjék lebontását végzi, valamint a *sejtes önméztés (autofágia)* folyamata (TV 2001/9), mely a fehérjéken túl a feleslegessé vált, vagy előregedett, károsodott sejtorganelumok degradációjáért felelős. Míg előbbi csak fehérje mérettartományú komponensek lebontását végzi, addig a sejtes önméztés jóval nagyobb tömegű saját anyagot, így makromolekuláris komplexeket, sőt sejt szervecskéket is képes lebontani, ezáltal újrahasznosításra alkalmassá tenni.

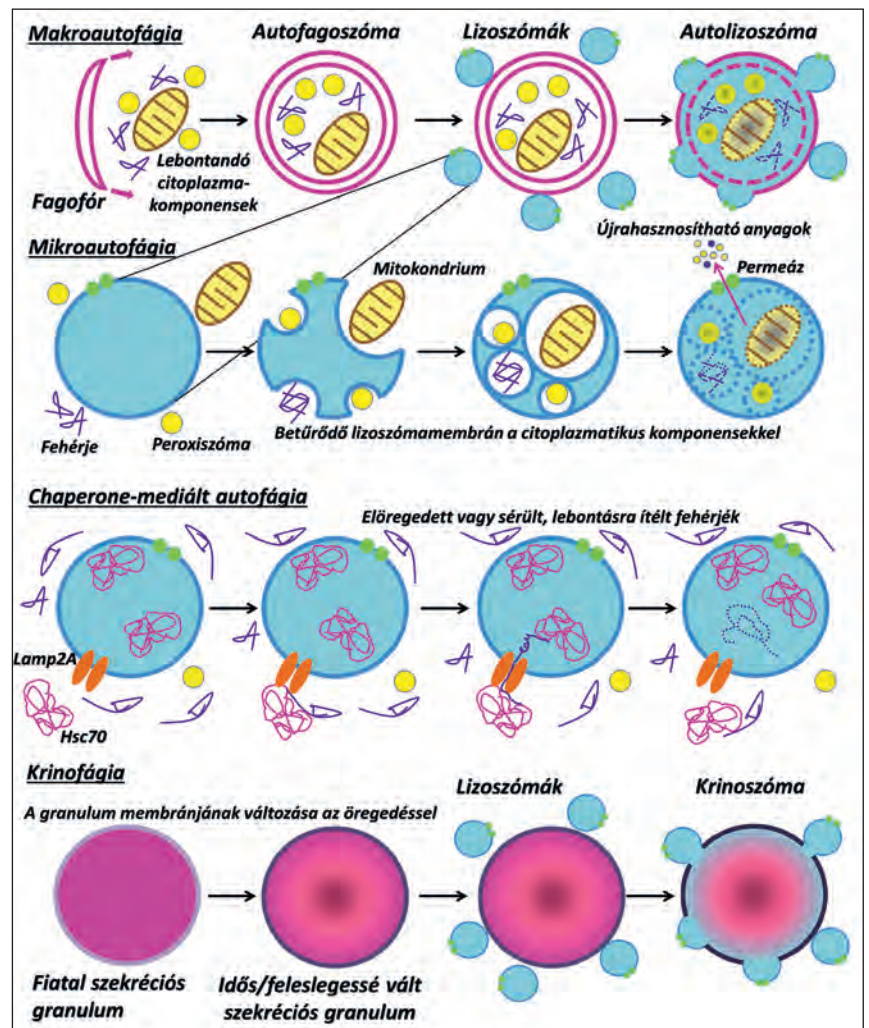
Az autofágia szerepe a sejtek megújulásában és fő formái

A sejtes önméztés (autofágia=a görög auto=saját és a phagein=enni szóösszetételből származik) olyan lebontó (katabolikus) folyamatok összessége, melynek során a sejt saját anyagai emésztődnek meg és bontódnak le az ún. lizoszómális rendszer segítségével. Ettől eltérő folyamatnak tekinthető a heterofágia, melynek során a sejt a külső környezetéből származó anyagokat endocitózissal felveszi, endoszómákba csomagolja, majd lebontja. Attól függően, hogy az autofágia során a saját anyagok milyen módon kerülnek közös térbe a lizoszómális kompartment tagjaiban található lebontó enzimekkel (savas hidrolázokkal), négy fő formáját különböztethetjük meg: makroautofágia, mikroautofágia, chaperone mediált autofágia és krinofágia (1. ábra). A továbbiakban röviden áttekintjük ezen sejtes önméztési folyamatokat, majd részletesebben foglalkozunk a 2016-os Nobel-díjhoz kapcsolódó makroautofágia molekuláris hátterével.

A sejtes önméztési folyamatok legismertebb és legintenzívebben kutatott formá-

ja a makroautofágia, melynek molekuláris hátterü vizsgálatai az 1990-es években kezdődtek el. Az így megismert tények új utakat nyitottak a sejtek megújulásával foglalkozó kutatók előtt. Ilyen kezdeti alaputatásért kapta 2016-ban *Ohsumi Yoshinori* az orvo-

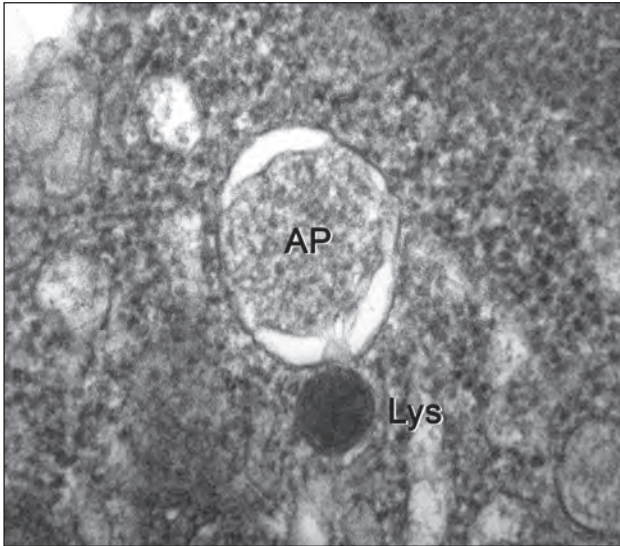
lyagocskává alakulva különíti el a lebontásra ítélt citoplazma részt. Az így kialakult kompartmentet autofagoszómának nevezzük (1–2. ábra). Az elkülönített, lebontásra kijelölt saját anyag ezután emésztőenzimeket tartalmazó és szállító sejt szervecskékkal



1. ábra. A sejtes önméztés négy fő formája

si Nobel-díjat. A makroautofágia folyamata során egy izoláló membránnak nevezett kettős hátrával határolt, a térben csésze alakú struktúra (fagofór) jön létre a citoplazma egy meghatározott részén, amely folyamatosan növekedve kettős membránnal határolt hó-

(lizoszómákkal) egyesül, így az autofagoszóma beltartalma és belső membránja is megemésztődik. A folyamat során kialakuló organelumot autolizoszómának hívjuk (1–3. ábra). Ez az a sejt szervecske, ahol a tényleges emésztődési folyamatok



2. ábra. Az elektronmikroszkópos felvétel egy, a makroautofágiára jellemző autofagoszóma (AP) és lizoszóma (Lys) kapcsolódását mutatja be *ecetmuslica* lárvális nyálmirigyében, közvetlenül a fúzió előtt. Ez rendkívül gyors folyamat, így nem, vagy csak igen ritkán lenne megfigyelhető. Ebben az esetben azonban az autofagoszóma-lizoszóma fúzió gátolva volt, így a folyamat a dokkolási fázisban rekedt meg

zajlanak. A lizoszómák membránjában speciális csatornaképző fehérjék (permeázok) vannak, melyek az autofagoszómaival való fúzió során a leendő autolizoszóma membránjába is bekerülnek. Ezek biztosítják az autolizoszómában degradálódó anyagokból felszabaduló monomerek reciklizációját a citoplazmába, melyeket a sejt más felépítő folyamatokban újrahasznosíthat.

A sejtes önmérsztő folyamatok másik formája a *mikroautofágia*. Ennek során a lizoszóma/autolizoszóma membránja annak belsejébe tűródik, majd lefűződik, így a lizoszóma körüli citoplazmarészlet apró vezikulákba csomagolódik, ezáltal kisebb mennyiségű citoplazmát is magával szállít a lizoszóma lumenébe, ahol lebomlik (1–3. ábra). A folyamat tulajdonképpen fordított endocitózisnak is tekinthető (a lizoszóma ürege topológiailag kívülág). Mikroautofágiával tehát kisebb anyagmennyiségben citoplazmatikus komponensek, velük együtt pedig sejt szervecskék (mitokondriumok, peroxiszómák, sőt a sejtmag egyes részletei is) bekerülhetnek a lizoszóma üregébe, ahol lebomlanak.

A *chaperone* általi autofágia (CMA) folyamata leginkább proteinek lebontását végzi. Egyes fehérjéken ugyanis a sérülések, illetve az öregedési folyamatok következtében bekövetkező konformáció-változások hatására az adott fehérjét a lebontás irányába terelő aminosav-szekvencia válik hozzáférhetővé, amelyet egy speciális chaperone-fehérje (Hsc70) ismer fel, és ezen keresztül köt meg a citoplazmában. A

chaperone-fehérje letéríti, majd a lizoszóma membránjában található fehérjék (LAMP2a) alkotta csatornán keresztül juttatja be a lizoszóma lumenébe a degradálható fehérjét. A chaperone-fehérje egy speciális változata a lizoszóma belsejében is megtalálható, melynek feladata a lebontandó fehérje átvétele a citoplazmatikus társától. Itt történik meg a fehérje aminosavakra bomlása (1. ábra).

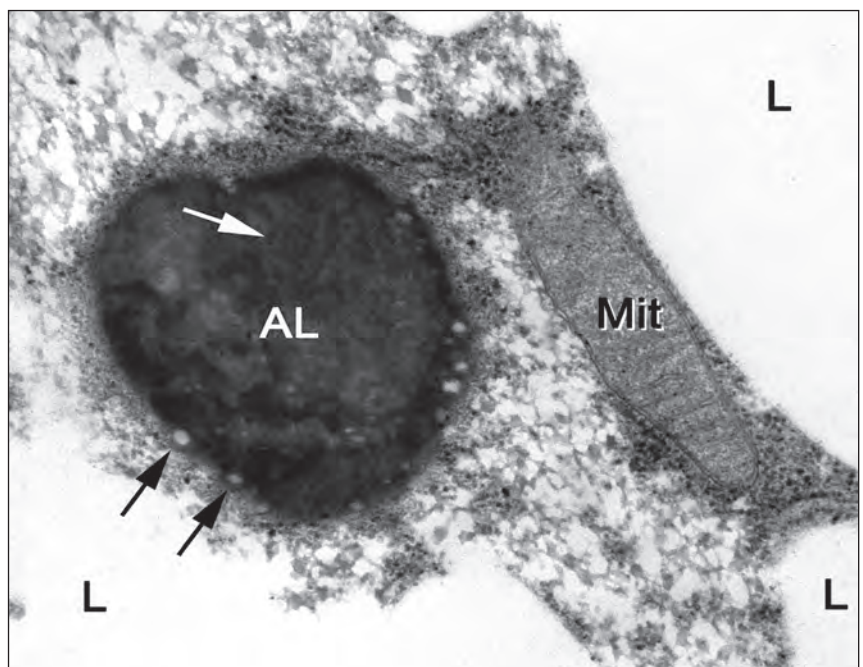
Az autofág folyamatok egyik legkevésbé ismert, ámár rendkívül jelentős formája a *krinofágia* (a görög krínó–elválaszt, kiválaszt és phagein–enni szóösszetételből ered), amely a szekréciós granulomok szelektív lebontását jelenti. A folya-

mat során a sejt által termelt, kiűrésre szánt anyagokat tartalmazó szekréciós vezikulák közvetlenül egyesülnek a lizoszómákkal (1–4. ábra), így beltartalmuk rendkívül gyorsan lebontódik, majd újra felhasználhatóvá válik a sejt számára. Ezáltal az autolizoszóma-hoz hasonló emésztő sejt szervecské keletkezik, amelyet krinoszómanak hívunk (Természet BÚVÁR 2016/2.). Az autofágia négy fő formáját az 1. ábra foglalja össze.

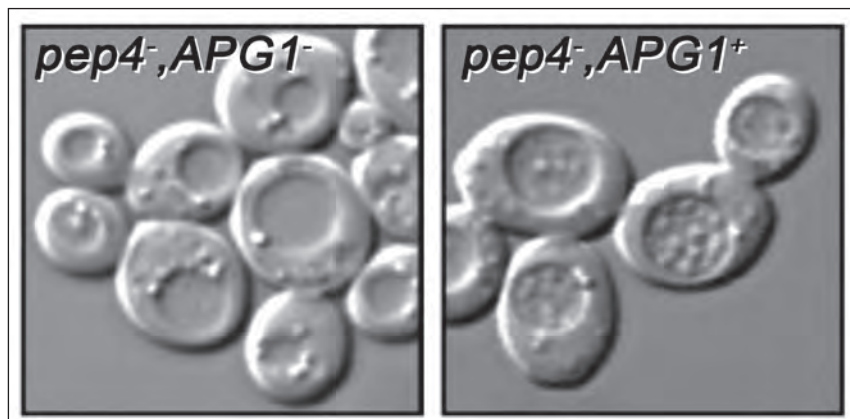
A Nobel-díjhoz vezető út

A makroautofágia (a továbbiakban csak autofágiaként hivatkozunk rá, mivel gyakran ez az elnevezés él a köztudatban) folyamatát már 1959-ben felfedezték, azóta hosszú ideig főként leíró, morfológiai kutatások folytak vele kapcsolatban. Megfigyelték, hogy melyek azok a körülmények, ingerek, illetve hormonális hatások, amelyek autofág válaszreakciót váltanak ki különféle élőlények sejtjeiben. Felfedeztek számos, az autofág lebontást serkentő (rapamicin) vagy éppen gátló (klorokvin) kémiai vegyületet is. A folyamat molekuláris mechanizmusa azonban a 90-es évek elejéig–közepéig ismeretlen

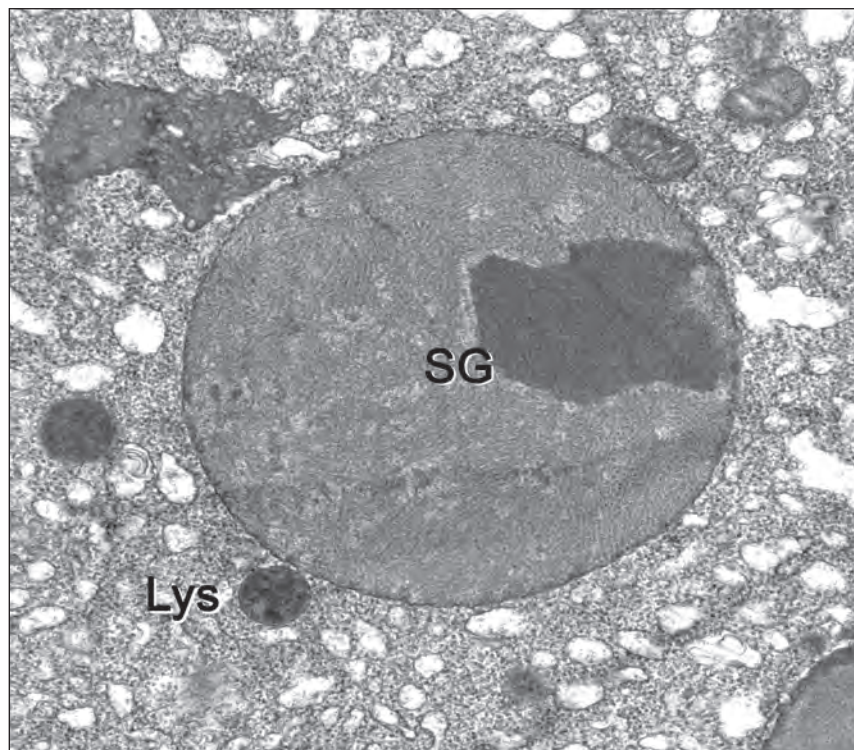
3. ábra. Az autofagoszóma-lizoszóma fúzió során kialakuló kompartment az autolizoszóma (AL) *ecetmuslica* késői lárvális zsirtestjéből. Figyeljük meg a sejt szervecské sötét, elektronrendz belsejét, mely intenzív lebontási folyamatokra utal. Felfedezhető benne egy, a citoplazmából belekerült sejt szervecské (amely valószínűleg egy mitokondrium volt) maradványa is (fehér nyíl). Az elektronmikroszkópos felvételen megfigyelhető egy másik autofág folyamat is: a mikroautofágia, melynek során apró citoplazmarészeket tartalmazó világos vezikulák fűződnek le az autolizoszóma felszínéről (fekete nyilak). A képen látható még néhány, a zsirtest sejtek (trofociták) jelentős részét kitöltő lipidvakuóla (L), valamint a sejtek energiaellátását biztosító mitokondrium (Mit) is



maradt. Jelentős áttörést az első genetikai kísérletek hoztak, melyeket sörélesztő-sejteken (*Saccharomyces cerevisiae*) végeztek (5. ábra). Ezek a megfigyelések hozzásegítették a kutatókat az autofágia molekuláris mechanizmusának feltérképezéséhez és megismeréséhez. A folyamatot sörélesztőben az idei Nobel-díjas professzor, Ohsumi Yoshinori kutatócsoportja 1992-ben írta le elsőként. Az élesztősejtek citoplazmájában egy hatalmas sejtzszervecske figyelhető meg, amely számos egyéb funkciója mellett a lebontás fő helye a gombákban (ez a sejtzszervecske egyébként a növényi sejtekre is jellemző). Ezt az organelumot vakuólumnak hívjuk, ami az állati sejtek lizoszómáihoz hasonló működésű: savas pH-n aktív emésztő-enzimeket, például proteinázokat tartalmaz. Az első kísérletek során vakuoláris proteináz A és B hiányos élesztősejteket használtak, melyek nem voltak képesek a normál lebontásra. A tapasztalatok azt



5. ábra. Sörélesztősejtek differenciális interferencia kontraszt (DIC) fénymikroszkóppal. A bal oldali képen lebontásra (pep4⁻) és egyben autofágiára képtelen (APG1⁻), míg a jobb oldali képen lebontásra nem képes (pep4⁻) élesztősejtek figyelhetők meg. A hatalmas kör alakú kompartmentek a sejtekben a vakuólumok. Míg a csak pep4 mutáns sejtekben autofág testek halmozódtak fel a vakuólumban, addig a kettős mutáns (pep4⁻, APG1⁻) sejtekben nem találunk ilyeneket
(Forrás: *Mol. Biol. Cell* 2005: 16 (5), 2544-2553)



4. ábra. Szekréciós granulum (SG) és lizoszóma (Lys) összekapcsolódása a fúzió előtti állapotban ecetmuslica lárvális nyálmirigyéből. A két kompartment fúziójának (krinofágia) folyamata ebben az esetben gátolva volt, így a lizoszómák csupán dokkolni tudtak a szekréciós granulum felszínén, azzal egyesülni már nem
(Csizmadia Tamás felvételei)

mutatták, hogy ha a proteináz A és B mutáns sejteket a normál, tápanyagokban gazdag környezetből nitrogénben szegény táptalajra helyezték át, tehát éhezésre készítették őket, akkor a normál állapothoz képest, az éhezhető környezetben tartott sejtek vakuólumában apró szem-

csek jelentek meg és halmozódtak fel. Ezeknek a sejteknek az ultrastrukturális vizsgálata fényt derített ezen szemcsék eredetére: kiderült, hogy a vakuólum belsejében felhalmozódó granulomok membránnal határolt, citoplazmarészeket tartalmazó hólyagocskák (autofág testek).

A jelenség magyarázata az, hogy az éheztetés hatására az élesztősejtek citoplazmájában képződött, kettős membránnal határolt autofagoszómák külső membránja egyesült a vakuólum membránjával, a proteináz A és B defektus miatt azonban a beltartalmuk és a belső membránjuk sértetlen maradt, így azok felhalmozódtak a vakuólum üregében. Kimutathatóvá vált tehát, hogy az éhezés során a sejtben, annak túlélése érdekében, fokozódott az autofágia: a citoplazmában számos autofagoszóma jelent meg, melyek beltartalma a vakuólummal való egyesülés következtében annak lumenébe került. Normál, tehát proteináz A-t és B-t is tartalmazó élesztősejtekben az autofagoszómák citoplazmatikus komponenseket tartalmazó beltartalma gyorsan degradálódik a vakuólumban, tehát annak beltartalma látszólag üres. Ezzel szemben a proteináz A- és B-hiányos sejtek képtelenek megemészteni a vakuólumba juttatott autofág testeket, így azok felhalmozódnak a degradáló kompartment lumenében, melyek apró szemcsékként látszódtak egy speciális differenciális interferencia kontraszt (DIC) fénymikroszkóppal (5. ábra). Ez jelezte a kutatók számára, hogy az élesztőgomba az éhezés hatására intenzív autofágiával válaszolt.

A sejtés önmérsztés ezen formájában érintett gének feltérképezéséhez Ohsumi Yoshinori ezt a genetikai rendszert fejlesztette tovább. Munkacsoportja 1993-ban publikálta az első nagyléptékű genetikai szűrés (screen) eredményeit. Kísérleteik során proteináz A (pep4) deficiens háttérben olyan megjelenésű (fenotípusú) élesztőtörzseket kerestek, amelyek vakuólumában éheztetés hatására nem jelentek meg és halmozódtak fel az autofág testek. Az ilyen

megjelenést mutató sejtekben feltételezhető tehát, hogy az autofagoszómák ki sem alakultak azok citoplazmájában. Ezzel a módszerrel csupán egyetlen gént sikerült azonosítani, melyet APG1-nek neveztek el. Az APG1 mutáns törzssel való további vizsgálatok kiderítették, hogy ezekben a sejtekben éheztetés hatására (például nitrogén- és szén-éheztetés hatására) nem fokozódott a fehérjelembontás, valamint túlélőképességük jelentősen alulmúlta a vad típusú sejteket. Néhány napi éheztetés hatására

értésében óriási szerepet játszottak Ohsumi Yoshinori nevéhez kötődő korai, élesztőben folyó genetikai kísérletek.

Az autofágia kulcsszereplői

Az autofágiát szabályozó genetikai hálózat feltérképezése mind a mai napig zajlik. Ezt a munkát Ohsumi professzor élesztősejtekben végzett genetikai kísérletei indították el. Az autofágia szabályozásában ki-

2. A folyamat további lépéseire szükség van a citoplazmában egy kettős hátrával határolt membránciszterna (fagofór) megjelenésére, amely idővel autofagoszómává záródik. Előbbi struktúra kialakulásához nélkülözhetetlen egy evolúciósan konzervált, integráns membránfehérje (Atg9) működése. Mivel ez a fehérje membránokban helyezkedik el, így csak azok által szállítható. Ez a membránfehérje a Golgi-készülék és egyes endoszómák membránjában lokalizálódik, így felveti a lehetőségét annak, hogy a fagofór membránciszternája is ezen kompartmentek membránjából származhat.

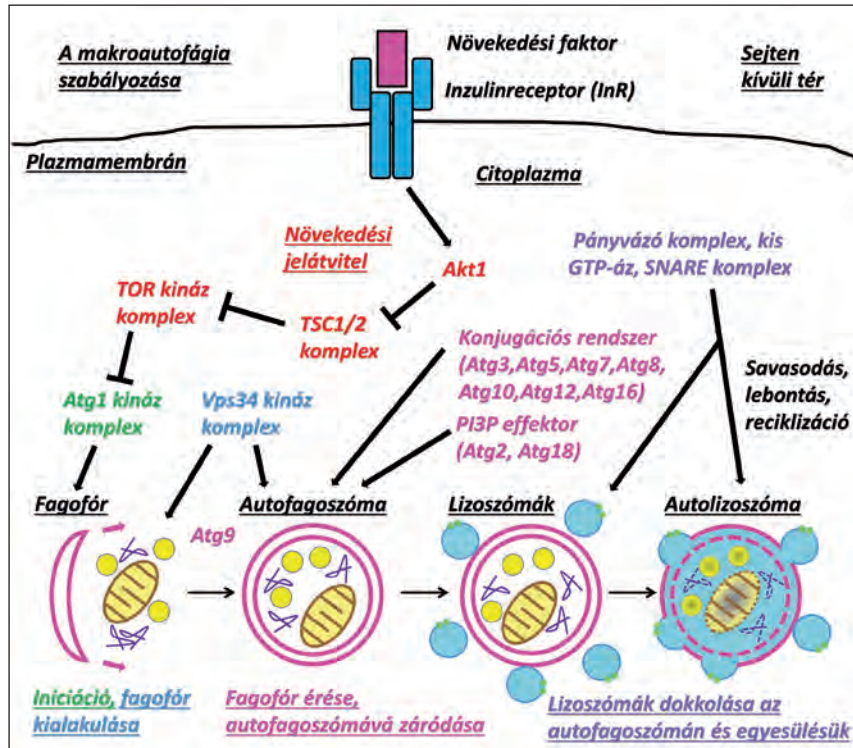
3. A fagofór növekedéséhez, az autofagoszóma kialakulásához és záródásához szükség van egy további autofágia specifikus fehérjék alkotta komplexre, melynek kulcsszereplője a *Vps34*-nek nevezett protein. Ez egy lipideket foszfátcsoporttal ellátó fehérje (lipid kináz). Működése során a *Vps34* társaival együttműködve olyan vegyületet hoz létre (foszfatidil inozitol 3 foszfát, röviden *PIP3*), amely a fagofórok, autofagoszómák, sőt az endoszómák membránjában is megtalálható. Ez a komponens nélkülözhetetlen a fagofór éréséhez és autofagoszómává záródásához.

4. Egy további fehérjekomplex (*Atg2-Atg18*) felismeri a *Vps34* által létrehozott *PIP3*-at, így szerepe van a fagofór további növekedésében, valamint záródási folyamataiban.

5. Az autofagoszóma képződés befejezéséhez, illetve annak további érési folyamataihoz számos egyéb fehérje alkotta komplex szükséges (legfontosabbak az *Atg8* és *Atg12*-höz kötődő, az ezekkel szorosan együttműködő további Atg fehérjék). Ezek működése során olyan membránkötött *Atg8* fehérje jön létre, amely mind a képződő fagofór, mind pedig az autofagoszóma külső membránján megtalálható. Így a (például fluoreszcens festékekkel) megjelölt *Atg8* fehérje kiváló markerként használható az autofágiában szereplő kompartmentek (fagofórok, autofagoszómák) azonosítására, ezáltal pedig az autofágia folyamatának nyomomonkövetésére. Fontos megjegyezni, hogy az *Atg8* a képződő autolizoszómák üregébe kerülve degradálódik, a hozzá kötött fluoreszcens festék azonban felhalmozódik azok belsejében, így ezeket a kompartmenteket is kirajzolja a sejtekben.

Az autofágia szabályozása és az Atg fehérjék működése

Az állati sejtekben a növekedéshez szükséges jelek hatására, például tápanyagban gazdag környezetben az ezt érzékelő molekuláris apparátus gátlás alatt tartja az autofágia iniciációjában szerepet játszó *Atg1* fehérjét. Ennek az érzékelő rendszer-



6. ábra. A makroautofágia szabályozása és molekuláris mechanizmusa. A nyilak aktivációt (->), a tompavégű vonalak (|-) gátló hatást jelölnek

az APG1 mutáns sejtek jelentős része elpusztult. Ezek után kémiai mutagenézissel több tízezer mutáns törzset tudtak létrehozni, melyből 75 APG mutánsot tudtak izolálni. Ezekről később kiderült, hogy 15 úgynevezett komplementációs csoportba tartoznak, vagyis 15 gént reprezentálnak. Ennek a 15 génnek a mutánsaira jellemző volt, hogy sejtjeik nem halmozták fel a vakuólumukban az autofág testeket nitrogén-, szén- és aminosav-éheztetés hatására sem. Életképességüket az éheztetett sejtek igen gyorsan elvesztették, valamint nem fokozódott bennük a saját fehérjék lebontása. Fontos megjegyezni, hogy a homozigóta APG mutáns sejtek egyike sem volt képes normális spóráképzésre. Ezek az eredmények mind az autofágia folyamatának nélkülözhetetlenségére utalnak a sejtek életében. Látható tehát, hogy az autofágia molekuláris hátterének megismerésében és meg-

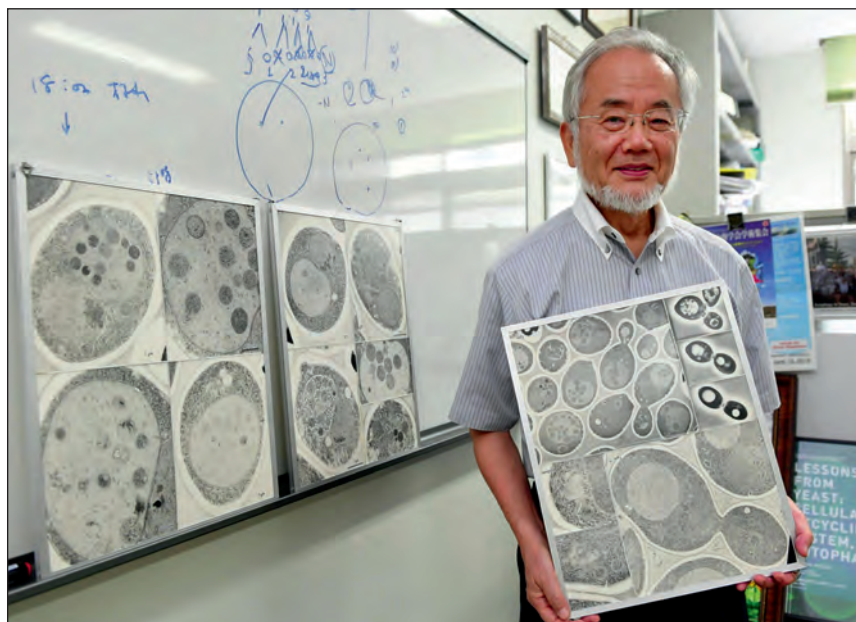
emelkedő fontosságúak az atg (autophagy-relegeted genes) gének, melyek a korábban élesztőben azonosított APG géneknek feleltethetőek meg. Ezek termékeit, az Atg fehérjéket funkciójuk szerint több, evolúciósan konzervált csoportba sorolhatjuk.

1. Az autofágia indukciója során elsőként egy olyan fehérje aktiválódik, amely más, a folyamat további lépéseiben szereplő fehérjéket lát el egy vagy több foszfát-csoporttal, ezáltal aktiválja azokat. Fontos megjegyezni, hogy ez a jel számos esetben gátlást is jelenthet. Az ilyen aktivitással rendelkező fehérjéket kinázoknak hívjuk. Az autofágia kezdeti lépésében szereplő fehérje az *Atg1* tehát egy olyan kináz, amely több másik fehérjével (*Atg13* és *Atg17*) működik szorosan együtt, azaz komplexet alkot. Ez tehát az első csoportja az Atg fehérjéknek, amelynek működése nélkülözhetetlen az autofágia iniciációjához.

nek a legfőbb eleme a *Tor* fehérje (amely szintén egy kináz). Amennyiben csökken a sejt tápanyag-ellátottsága (például éhezés hatására), az Atg1 aktiválódik (azaz felszabadul a *Tor* gátlása alól), így beindulhat az autofágia folyamata. Az Atg1 fehérje aktiválódása mellett az autofágia specifikus Atg9 transzmembrán fehérje vezikulákat szállít a létrejövő pre autofág struktúrákhoz (PAS). Ebből az izoláló membrán

élesztőgombákban végzett genetikai kísérletek segítségével. Az alacsony pH a lizoszómák/vakuólum membránjában található vakuoláris H^+ ATP-ázok működése során alakul ki a degradáló kompartmentek üregében. Minden olyan sejtes önemésztési folyamathoz, melynek során a lebontandó kompartment lizoszómával/vakuólummal egyesül, szükséges egy membránfüziós apparátus felépülése is.

mál működése hosszabb távon. Mindezt az alapszintű (bazális) autofág lebontás teszi lehetővé, amely által nemcsak el-emésztődnek a rossz minőségű, potenciális veszélyforrást jelentő alkatrészek, de azok anyagai újrahasznosulhatnak, ezáltal a sejt megújulhat. Az éhezés következtében fokozódik az autofág indukció, amellyel a sejt a saját anyagait a kevésbé létfontosságú helyekről az életfolyama-



Ohsumi Yoshinori doktori fokozatát a Tokiói Egyetemen szerezte molekuláris biológiából 1974-ben. Ezután New York-ba költözött, ahol a megtermékenyítés biológiájával foglalkozott. Ehhez a tudományterülethez azonban nem értett, és nem kapott megfelelő támogatást sem. Ezért egy másik kutatóhoz csatlakozott, aki a DNS-duplikáció molekuláris folyamatait tanulmányozta élesztősejtekben. Ekkor került először kapcsolatba a későbbi kutatásaihoz alapot nyújtó modellszervezettel, a sörélesztővel. 1977-ben visszatért Japánba, majd 1988-ban egyszemélyes kutatócsoportként az élesztősejtekben zajló autofág lebontó folyamatokat kezdte vizsgálni, amely végül Nobel-díjas felfedezéseihez vezetett.

Ohsumi Yoshinori japán kutató (Forrás: Akiko Matsushita/Kyodo News via AP)

(fagofór) kialakulásához és növekedéséhez szükség van a Vps34 fehérje és társai által alkotott komplex aktivitására is. A fagofór érése és növekedése során körbeveszi a citoplazma adott részeit, melyek ezáltal kettős membránnal határolt vezikulába (autofagoszómába) csomagolódnak. Az autofág vakuóla kialakulásához és érésehez szükséges továbbá a már említett és csoportokba rendezett, végrehajtó Atg fehérjék működése. Az autofágia molekuláris szereplőit részletesen a **6. ábra** foglalja össze.

A sikeres autofág-lebontás további feltételei

A bemutatott *Atg* fehérjéknek és az általuk alkotott komplexeknek szerepe van tehát a fagofórok kialakulásában, záródásában, az autofagoszómák képződésében és éréseben is. A sikeres autofág-lebontáshoz azonban nélkülözhetetlen a megfelelő *lebontó enzimeket* (ilyenek például a katepszinek) tartalmazó, illetve a kellően *alacsony pH*-jú környezet biztosítása. Utóbbit ugyancsak Ohsumi professzor kutatócsoportja mutatta ki 1997-ben

Ilyen például a makroautofágia (autofágia) során az autofagoszómák és lizoszómák/vakuólum egyesülése (*1–2. ábra*), illetve a krinofágia folyamatában a szekréciós vezikulák és lizoszómák (*1–4. ábra*) fúziója is. Ezen folyamatokhoz szükségesek a *pányvázó komplexek*, melyek megfelelő távolságban rögzítik egymáshoz a két fuzionálandó organelumot, valamint a *kis GTP-ázok*, melyek a sejtszervecskék mozgásában és a pányvázó komplex membránokhoz való kötődésében játszanak kulcsszerepet. A fúziós apparátus legfontosabb elemei a *SNARE fehérjék*, melyek receptorként működve pontosan meghatározzák, mi mivel fuzionálhat a sejtben. Szerepük van továbbá abban is, hogy a membránokat az egyesüléshez szükséges közelségbe húzzák egymáshoz (*6. ábra*), (TV 2014/2, TermészetBÚVÁR 2016/2.).

Az autofágia jelentősége a sejtek életében

Az eukarióta sejtek életfolyamatai során az őket felépítő, illetve bennük működő komponensek időről időre megújításra szorulnak, ezáltal tartható fent a sejt nor-

tok további fenntartásához csoportosítja át. Autofágia felelős például az összetek differenciálódása, illetve adott sejtek dedifferenciálódása során a feleslegessé vált sejtalkotók eliminálásáért is. A különböző fejlődési folyamatokban is óriási szerepe van a sejtes önemésztésnek, hiszen a sejtthalál során az autofágia is segíthet a feleslegessé vált sejtek eltüntetésében. Például a teljes átalakulással fejlődő (holometabola) rovarok lárvális szerveinek lebomlása ilyen folyamatok összességével zajlik a bábállapoton belül. Éppen ezért a holometabola rovarok közé tartozó egyik legkedveltebb modellállatot, az ecetmuslicát (*Drosophila melanogaster*) használják fel a kutatók arra, hogy a sejtes önemésztés molekuláris sejtbiológiáját tanulmányozzák. Az autofágiának a patológiás folyamatokban is óriási szerepe van: alul- vagy túlműködése egyaránt káros lehet a sejtek életfolyamatira, így számos megbetegedést hoztak összefüggésbe kórosan működő sejtes önemésztési folyamatokkal (daganatos megbetegedések, diabétesz, neurodegenerációs-, valamint szív- és érrendszeri betegségek). Ez adja a folyamat iránt az orvostudomány egyre inkább fokozódó érdeklődését, amely végül a Nobel-díj odaítéléséhez is vezetett.