

# 线粒体自噬的研究进展

胡磊<sup>1,2,3</sup> 戴海明<sup>1,2\*</sup>

(<sup>1</sup>中国科学院合肥肿瘤医院医学病理部, 合肥 230031; <sup>2</sup>中国科学院合肥物质科学研究院医学物理与技术中心  
医学物理与技术安徽省重点实验室, 合肥 230031; <sup>3</sup>中国科学技术大学, 合肥 230026)

**摘要** 线粒体自噬在细胞质量控制、发育等生理过程中起重要作用, 线粒体自噬的异常会导致神经退行性疾病、心脏病、肿瘤等病理反应。线粒体自噬的关键步骤是待降解的线粒体和自噬泡这两个细胞器之间的特异性识别, 该过程是通过位于线粒体上的降解信号和自噬泡上的受体相互作用来介导的。近年来, 有多个线粒体自噬的受体识别通路陆续被发现, 然而, 在这些通路中线粒体自噬信号如何起始和调控尚不清楚。该文就线粒体自噬的最新研究进展作一简要综述, 旨在为相关领域的研究提供参考。

**关键词** 细胞自噬; 线粒体自噬; 疾病

## Advances in the Study of Mitophagy

Hu Lei<sup>1,2,3</sup>, Dai Haiming<sup>1,2\*</sup>

(<sup>1</sup>Department of Pathology and Laboratory Medicine, Hefei Cancer Hospital, Chinese Academy of Sciences, Hefei 230031, China;

<sup>2</sup>Anhui Province Key Laboratory of Medical Physics and Technology, Center of Medical Physics and Technology, Hefei Institutes of Physical Science, Chinese Academy of Sciences, Hefei 230031, China;

<sup>3</sup>University of Science and Technology of China, Hefei 230026, China)

**Abstract** Mitophagy plays an important role in mitochondria quality control and development. Mitophagy deficiency causes many diseases, including neurodegenerative diseases, heart diseases and cancer. The key step of mitophagy is the specific recognition of the unwanted mitochondria and phagophore, which is mediated by the interaction between the degradation signal on the unwanted mitochondria and the receptor on the phagophore. Quite a few mitophagy recognition pathways were found recently, however, it is still not clear that these mitophagy signals are started and regulated. This review summarizes the latest advances in the study of mitophagy to provide references for studying mitophagy and related fields.

**Keywords** autophagy; mitophagy; disease

2016年诺贝尔生理学或医学奖项授予了日本科学家大隅良典(Yoshinori Ohsumi), 奖励其在“细胞自噬机制”方面的发现。细胞自噬(autophagy)最早由Ashford和Porten<sup>[1]</sup>于1962年用电子显微镜在人肝细胞中观察到, 是核细胞所特有的过程, 也是细胞质量控制的重要方法之一。当细胞内环境发生变化导

致细胞内的分子、细胞器发生损坏, 机体会通过自噬等机制来对自身进行质量控制, 修复或清除异常或损伤的分子、细胞器及细胞, 进而维持细胞稳态。除此以外, 细胞自噬在抵抗外来病原体入侵、抵御饥饿胁迫、维持机体组织动态平衡等生理功能中也发挥重要作用。因此, 细胞自噬的异常会引起许多

收稿日期: 2017-10-16 接受日期: 2018-01-10

国家自然科学基金面上项目(批准号: 81572948)和中国科学院百人计划项目资助的课题

\*通讯作者。Tel: 0551-62727063, E-mail: daih@cmpt.ac.cn

Received: October 16, 2017 Accepted: January 10, 2018

This work was supported by the Natural Science Foundation of China (Grant No.81572948) and the Hundred-Talent Program of Chinese Academy of Sciences

\*Corresponding author. Tel: +86-551-62727063, E-mail: daih@cmpt.ac.cn

网络出版时间: 2018-04-16 11:59:55 URL: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.2035.Q.20180416.1159.020.html>

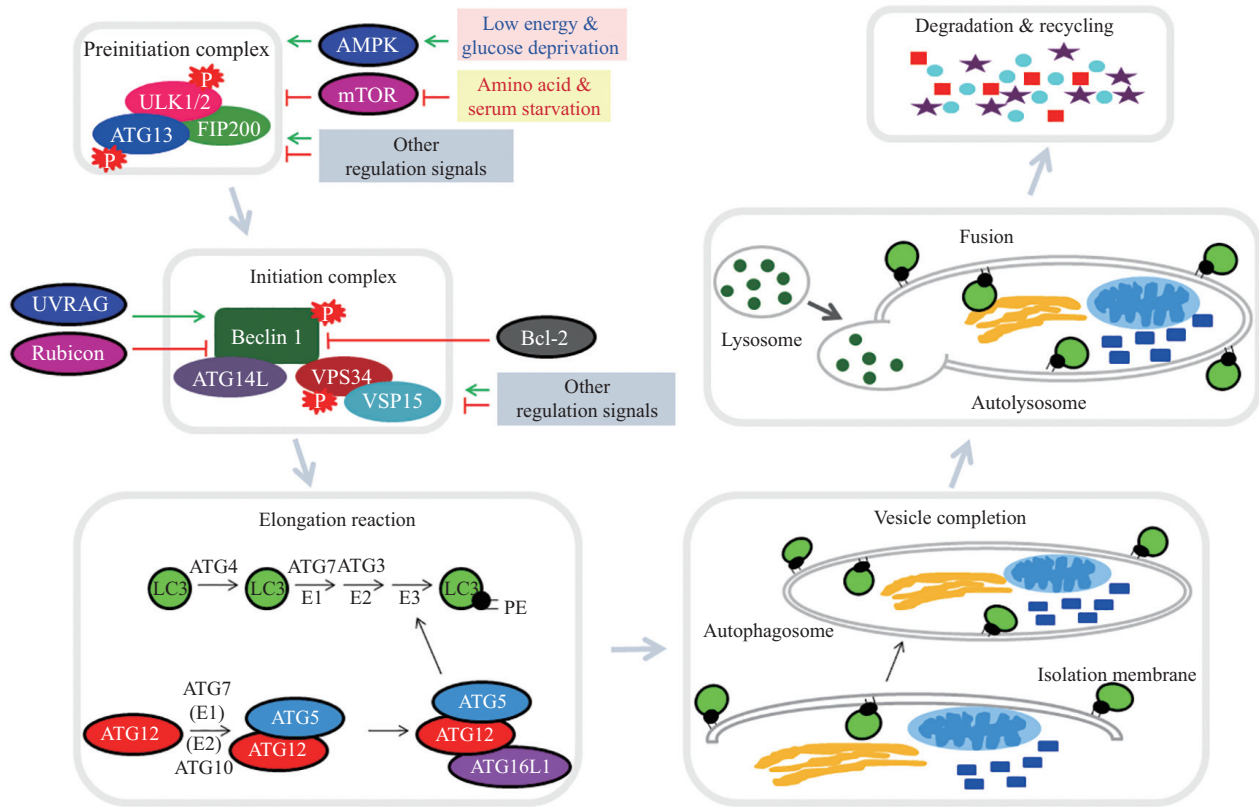


图1 营养缺失诱导的细胞自噬通路的6个步骤

Fig.1 Six steps in autophagy pathways induced by nutrient deficiency

疾病的病理反应, 包括神经退行性疾病、肿瘤、关节炎等。

## 1 细胞自噬概述

细胞通过双层膜包裹待降解物形成自噬体 (autophagosome), 然后运送到溶酶体形成自噬溶酶体, 降解其所包裹的内容物, 以实现细胞本身的代谢需要和细胞器的更新。因为所有过程均在同一细胞中完成, 所以被称为自噬。以营养缺失诱导的细胞自噬为例, 细胞自噬的发生大致包括6个步骤: 起始前(preinitiation)、起始(initiation)、延伸(elongation)、自噬小体形成(vesicle completion)、融合(fusion)及降解再利用(degradation and recycling)<sup>[2]</sup>。如图1所示, 营养缺失条件下, 细胞内ATP的减少可激活AMPK<sup>[3]</sup>, 诱导细胞自噬。同时, 生长因子或氨基酸的缺失会抑制mTOR, 而mTOR在正常状态下可与ULK1/2结合抑制细胞自噬<sup>[4]</sup>。AMPK激活及mTOR抑制都可导致一个起始前复合物(preinitiation complex)的活化, 该复合物包括ULK1/2、ATG13及FIP200, 进而磷酸化Beclin 1, 促使Beclin 1-VPS34复合物激活<sup>[5]</sup>。

在某些情况下, 如葡萄糖的缺失, AMPK可以直接作用于Beclin 1-VPS34复合物, 引起其激活<sup>[3]</sup>。激活的Beclin 1-VPS34复合物组成自噬泡(phagophore), 为后续自噬小体的形成提供结构基础, 同时决定后续LC3-II的产生部位<sup>[5]</sup>。自噬起始复合物受到多方面的调控, 例如肿瘤抑制分子UVRAG(UV radiation resistance-associated gene)可以促进Beclin 1-VPS34复合物的活化, 而Rubicon则可以抑制其激活<sup>[6]</sup>。不仅如此, 美国西南医学中心的Levine研究组<sup>[7]</sup>发现, Beclin 1还含有一个BH3结构域, 可以与抗凋亡蛋白质Bcl-2或者Bcl-xL结合, 因此, Beclin 1-VPS34的激活还受到Bcl-2/Bcl-xL调控。

LC3-II是自噬延伸的关键分子, 由LC3经过两个不同的泛素化反应形成, 图1可见延伸需要E1-E2-E3参与。首先LC3由蛋白酶ATG4水解产生LC3-I, 然后通过ATG7(相当于E1)结合, 转移到ATG3上(相当于E2), 而E3连接酶则是由ATG16L和ATG12-ATG5构成的复合物来共同承担, 从而将PE分子加到LC3-I上。这个过程中, ATG12-ATG5复合物则是由另一个泛素化反应来完成的, ATG12通过

与ATG7(相当于E1)结合, 转移到ATG10(相当于E2)上, 最后转移到ATG5上。通过这个过程产生的LC3-II是自噬延伸的关键步骤<sup>[2,7]</sup>, 在此过程中由ATG12-ATG5-ATG16L与PI3P相互作用决定自噬延伸的位置, 促进自噬泡由小泡样、杯样结构逐渐发展为半环状、环状结构<sup>[8]</sup>。

营养缺失诱导的非选择性自噬通过自噬小体吞噬细胞内成分, 自噬小体成熟后, 通过LC3与JIP1的相互作用, 介导其与Dyneins相互作用, 并通过微管运输将其运输到溶酶体<sup>[9]</sup>, 随后, 自噬小体外膜上的Syntaxin17与溶酶体上的LAMP-2相互识别介导两者的融合<sup>[10]</sup>。胆固醇在成熟的自噬小体的转运过程中则起着定位的作用<sup>[9,11]</sup>。此外, 细胞中的内体可以通过其表面的Rab GTPase家族成员与自噬小体特异性结合形成自噬内涵体(amphisome), 然后与溶酶体上的LAMP家族蛋白质相互作用, 进行有选择性地降解, 释放出其内含物被细胞重新回收利用<sup>[10]</sup>。

## 2 细胞自噬的分类

细胞自噬降解后的成分可以重新被转运到细胞的各个部位为细胞所利用。根据包裹物质及运送方式的不同, 细胞自噬可以分为巨自噬(macroautophagy)、微自噬(microautophagy)和分子伴侣介导的自噬(chaperone-mediated autophagy)<sup>[12]</sup>。如果不特别说明, 细胞自噬一般而言指的是巨自噬。按照自噬识别的特异性, 细胞自噬又可分为选择性自噬和非选择性自噬。一般认为, 营养缺失导致的自噬为非选择性自噬, 其作用主要是为细胞提供能量和必需品。与非选择性自噬相比, 选择性自噬的主要作用则是特异性去除细胞内物质, 从而维持细胞稳态。选择性自噬包括线粒体自噬(mitophagy)、过氧化物酶体自噬(pexophagy)、自噬侵染细菌的异体自噬(xenophagy)等, 可将损坏的细胞器送到溶酶体进行降解。两者的区别主要是自噬小体的形成过程不同, 选择性自噬有一个受体(cargo receptor)与自噬泡之间的识别介导过程, 而非选择性自噬没有<sup>[13]</sup>。

选择性自噬起始于货物与货物受体的识别, 该过程是由所需降解货物上的“eat-me”信号与自噬泡上的货物受体所介导的<sup>[14]</sup>。货物受体包括p62/SQSTM1、NBR1、NDP52、OPTN、Nix等<sup>[13]</sup>, 有

些货物受体直接在靶区表达, 其具体的受体募集分子机制还不清楚。例如, 近期报道的FUNDC1<sup>[13]</sup>、Prohibitin<sup>[15]</sup>等蛋白质, 这些蛋白质有一个共同的特征是都具有一个LIR(LC3-interacting region), 在与货物结合后, 能通过LIR结构域将货物与LC3相连, 定位到自噬小体上, 从而诱导后续的延伸及融合等步骤。LIR是一段W/FxxI/L/V的保守序列, 通过-sheet与LC3相互作用<sup>[13]</sup>。在相互识别过程中, 其他的序列会进一步提高相互之间的识别特异性, 例如NDP52蛋白质的ILVV序列与LC3的C-端之间的相互作用<sup>[16]</sup>。这其中, NDP52、OPTN、Nix、FUNDC1、Prohibitin等均可介导线粒体自噬<sup>[15,17-18]</sup>。

## 3 线粒体自噬

相比于非选择性自噬, 我们对于选择性自噬的研究尚处于起步阶段。但因选择性自噬在维持机体稳态中的重要作用, 科学家们已将越来越多的目光集中于此, 线粒体自噬更因其独特性成为细胞自噬和线粒体学研究的热点。

线粒体是真核动物细胞进行生物氧化和能量转换的主要场所, 是细胞的“动力工厂”, 提供细胞生命活动的80%能量。线粒体的氧化磷酸化过程会伴随着活性氧类(reactive oxygen species, ROS)的产生, 而线粒体DNA比核DNA更易发生突变, 因此线粒体是一种比较容易受到损伤的细胞器。所以, 适时地清除老化和损伤的线粒体对于细胞的正常生长具有非常重要的作用。尽管线粒体被吞噬到具有自噬小体标志分子LC3的囊泡中的现象几十年前就被描述过, 但直到2005年才首次由Lemasters<sup>[19]</sup>以线粒体自噬(mitophagy)的概念提出来。在线粒体自噬过程中, 需要清除的线粒体特异性地被自噬泡识别过程是其关键步骤, 而该识别过程涉及到线粒体与自噬泡两种细胞器之间的相互作用, 因此非常复杂。按照介导线粒体自噬受体的不同, 线粒体自噬主要分为下面几类(图2)。

### 3.1 ATG32介导的酵母线粒体自噬

酵母细胞中的线粒体自噬由线粒体外膜蛋白质ATG32介导, ATG32在强制呼吸诱导的选择性自噬中起作用, 但是在营养缺失的非选择性自噬及过氧化物酶体自噬过程中都不是必需的。ATG32通过与ATG11相互作用, 再募集含有ATG8的自噬泡。也有研究表明, ATG32还可以直接与ATG8相

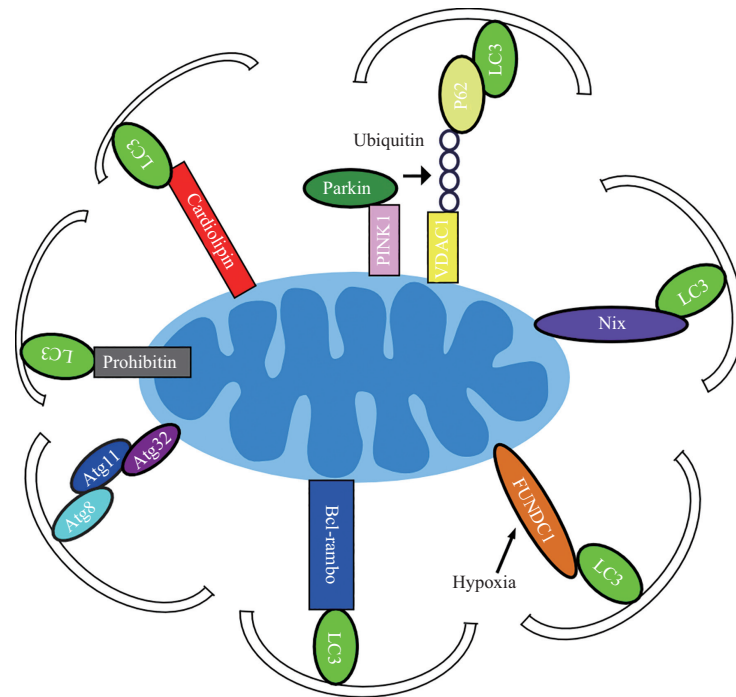


图2 线粒体自噬的特异性受体与自噬泡的识别模式

Fig.2 The specific receptor and the recognition mode of mitophagy

互作用, 这种相互作用是通过WxxL样的序列实现的<sup>[20]</sup>。

### 3.2 Nix介导的线粒体自噬

Nix(也称为BNIP3L)介导的线粒体自噬主要在红细胞成熟过程中起重要作用。在大部分哺乳动物中, 红细胞没有线粒体, 线粒体的清除主要是在网织红细胞成熟的过程通过线粒体自噬完成的。线粒体外膜蛋白质Nix在红细胞成熟的线粒体清除过程中至关重要, Nix基因缺失的小鼠中, 成熟红细胞中仍具有线粒体<sup>[21]</sup>, 而Nix清除线粒体的过程是受到含有KRAB结构域的锌指蛋白(KRAB-ZFPs)调控的<sup>[22]</sup>。Nix存在于线粒体外膜上, 其胞质部分也含有WxxL样序列, 通过该序列Nix可以与LC3及其同源蛋白质GABARAP(GABA受体相关蛋白)相结合, 并由此介导线粒体自噬的发生<sup>[23]</sup>。Nix含有BH3结构域, 可以与抗凋亡蛋白Bcl-2、Bcl-xL相互作用; Bcl-2、Bcl-xL的特异性抑制剂ABT-263可以诱导Nix缺失的网织红细胞重新发生线粒体自噬, 说明Bcl-2蛋白质家族对于线粒体自噬具有调控作用<sup>[21]</sup>。Nix既定位于线粒体, 又定位于内质网, 可以诱导线粒体发生Bak/Bax依赖及非依赖的细胞死亡。虽然线粒体自噬并不需要营养缺失诱导自噬过程中的起始复合物, 但研究表明, 非选择性自噬起始前复合物中的

ULK1也参与网织红细胞的线粒体自噬过程。最近, 中国科学院广州生物医药与健康研究院的刘兴国研究组<sup>[24]</sup>发现, Nix可以介导干细胞分化过程中的线粒体自噬, 提示着Nix不仅在红细胞成熟的线粒体清除过程中起作用, 还可能在其他发育过程中起重要作用。

### 3.3 Parkin和PINK介导的线粒体自噬

Parkin和PINK介导的线粒体自噬主要发生在损坏线粒体的质量控制过程中。较为早期的研究发现, 在果蝇中, Parkin或PINK的突变会引起线粒体病变, 并与线粒体的融合/分裂过程相关<sup>[25]</sup>。美国国立卫生研究院(NIH)的Youle研究组<sup>[26]</sup>发现, Parkin及PINK1在清除损伤线粒体的过程中起关键作用。后续研究表明, 泛素化是损伤线粒体的重要标签, 而PINK1是泛素的激酶, 可使泛素Ser65磷酸化, 而泛素只有在磷酸化之后才能够促进Parkin(泛素化反应的E3连接酶)的激活<sup>[26]</sup>, 线粒体外膜蛋白质(例如VDAC1)被泛素化标记后可以募集线粒体自噬受体P62/SQSTM1, 促进损坏线粒体与自噬泡的结合。泛素磷酸化后也可以直接募集自噬受体NDP52和OPT等至线粒体, 诱导线粒体自噬<sup>[27]</sup>。去泛素化酶USP30则可以将泛素化的线粒体去掉标志, 减少线粒体自噬<sup>[28]</sup>。在正常细胞中, 线粒体中的PINK1不断地表达并通过膜

转运酶TOM和TIM复合物运送至线粒体中, 转运后PINK1的N-端就被蛋白酶PARL降解, 而其C-端则被转运出线粒体被蛋白酶体降解<sup>[29]</sup>。此外, PINK1还可以在线粒体基质中降解, 因此正常细胞的PINK1总是保持一个相对较低的水平。当线粒体损伤后, 可能导致线粒体去极化, 进而导致PINK1不能进入线粒体降解, 损伤的线粒体外膜上PINK1的水平增高, 从而引起线粒体自噬<sup>[30]</sup>。研究表明, 线粒体内未折叠蛋白质的增加也会通过影响线粒体膜转运来导致PINK1水平的增加进而诱导线粒体自噬<sup>[31]</sup>。Parkin介导的线粒体自噬不仅发生在损伤线粒体的清除过程中, 也在其他生理过程中起重要作用。例如, 在发育过程中, 子细胞清除父系细胞的线粒体过程也需要Parkin的参与<sup>[32]</sup>。

### 3.4 FUNDC1介导的线粒体自噬

中国科学院动物研究所陈佺研究组<sup>[18]</sup>发现, 缺氧诱导的线粒体自噬是由线粒体外膜蛋白质FUNDC1介导的。FUNDC1具有LIR, LIR突变影响FUNDC1与LC3的相互作用及其介导的线粒体自噬。PGAM5可以使FUNDC1去磷酸化, 从而将缺氧信号转化, 诱导FUNDC1介导的线粒体自噬, 而Bcl-xL则可以抑制这种效应<sup>[33]</sup>。近期的研究表明, PGAM5缺失的小鼠丢失了Parkin介导的线粒体自噬功能, 并具有类似帕金森病的症状<sup>[34]</sup>, 说明PGAM5在FUNDC1及Parkin诱导的线粒体自噬中发挥着重要的调控作用。此外, FUNDC1介导的线粒体自噬还受到ULK1的调控, ULK1可以使FUNDC1 Ser17发生磷酸化, 促进线粒体自噬的发生<sup>[35]</sup>。

### 3.5 Bcl-rambo介导的线粒体自噬

Otsu研究组<sup>[36]</sup>发现, Bcl-rambo是ATG32在哺乳动物中的同源蛋白, 它可以通过WxxI结构域与LC3结合, 并介导线粒体自噬, 而这种自噬是不依赖于泛素化的。

除了上述的几类识别模式外(图2), 研究表明, 某些神经细胞可以通过Cardiolipin在线粒体内的外转(externalization)来诱导线粒体自噬, 并通过其与LC3的相互作用来识别<sup>[37]</sup>。最近的研究还发现, 线粒体的损坏会暴露线粒体内膜上的蛋白质Prohibitin 2, 而Prohibitin 2上含有LIR结构域, 可以直接与LC3相互作用, 介导自噬泡的结合<sup>[15]</sup>。由此可见, 线粒体自噬过程中, 线粒体与自噬泡的识别模式方式很多, 调控也非常复杂(图2)。除了PINK1/Parkin介导的识

别机制的调控相对比较清楚, 其他的几种识别机制包括FUNDC1、Bcl-rambo、Prohibitin介导的识别机制的调控研究还不清楚, 这些过程中有没有接头蛋白(adaptor)参与以及如何起始、如何被调控都有待进一步研究。

## 4 线粒体自噬与疾病

线粒体作为细胞的“动力工厂”, 其稳态的维持对细胞的能量调控和功能调节十分重要。过高或过低的线粒体自噬水平都会严重影响细胞正常的生理机能, 引起一系列疾病, 包括神经退行性疾病、心脏疾病和肿瘤等。

神经元的正常新陈代谢需要线粒体提供大量能量, 线粒体功能紊乱常常会导致机体的病变, 目前明确与线粒体自噬异常相关的神经退行性疾病主要有阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)和帕金森病(Parkinson's disease, PD)。AD即老年痴呆症, 是一种起病隐匿的进行性神经系统退行性疾病, 神经元亚细胞结构中的β淀粉样蛋白(β amyloid protein, Aβ)大量聚集<sup>[38]</sup>, 导致线粒体肿胀, 结构紊乱, 线粒体分裂蛋白质Fis1、Drp1的高表达和MFN、OPA1的低表达, 促进线粒体分裂而抑制其融合, 进而引起线粒体碎片化功能障碍<sup>[39]</sup>。有研究表明, 在AD发病初期, 线粒体功能紊乱并且伴随着大量的ROS产生以及线粒体分裂/融合改变、溶酶体系统功能下降, 线粒体自噬水平显著下降<sup>[40]</sup>。但也有研究发现, 在AD发病期的线粒体自噬是增强的<sup>[41]</sup>。Nikhil等<sup>[40]</sup>的研究表明, Cdk5-Mcl-1能够调控线粒体功能紊乱。Cdk5可引起Mcl-1 T92的磷酸化, 进而被泛素化, Mcl-1的蛋白质水平与AD的严重程度呈现一定的负相关。PD则是一种中枢神经系统变性疾病, 其早期征兆是线粒体功能紊乱。虽然线粒体自噬与其发病机制间的关系目前仍不清楚, 但有研究表明, PD发生的中心环节之一需要PINK1的参与, *PINK1*基因的突变使线粒体自噬不能正常进行, 氧化应激增加, 有毒物质大量积累, 最终导致多巴胺能神经元死亡<sup>[41]</sup>。近年来, PINK1/Parkin依赖的线粒体质量控制的多效性(尤其是对PD调控的机制)也得到越来越多实验的证实。Corti等<sup>[42]</sup>认为, PINK1/Parkin依赖的线粒体质量控制, 包括线粒体自噬、线粒体源囊泡(mitochondria-derived vesicles, MDV)通路和线粒体生物合成的调控, 对细胞的存活是必需的。PINK1/Parkin参与微

神经胶质细胞的炎症、神经元的能量障碍和神经元稳态的调控, 这些过程的失控与PD的发生密切相关。其他的参与PD调控的线粒体自噬相关基因还包括*a-synuclein*和*DJ-1*<sup>[43]</sup>。

心肌细胞中含有大量的线粒体, 损伤线粒体的累积会引起心力衰竭(*heart failure*), 影响心功能的正常行使。研究表明, 在应急条件下, 线粒体自噬标志物BNIP3的表达水平上升<sup>[44]</sup>, 心肌细胞线粒体自噬增加, 而用线粒体分裂/自噬抑制剂(*mitochondrial-division inhibitor, Mdivi*)处理心肌细胞, 则可明显改善心力衰竭。Hoshino等<sup>[45]</sup>的研究发现, p53能够结合Parkin抑制其与损伤线粒体的结合阻止线粒体自噬的发生, 进一步的小鼠实验证明, p53的抑制能够促进线粒体自噬的发生从而减轻心力衰竭。Oka等<sup>[46]</sup>的实验表明, 损伤线粒体的DNA如果不能被线粒体自噬彻底清除会引起Toll样受体(Toll like receptor, TLR)介导的心肌细胞炎症, 严重的会引起心肌炎和扩张性心肌病。Zhang等<sup>[47]</sup>的研究结果表明, 低氧处理能够引起血小板FUND-1依赖的线粒体自噬, 同时减少IR对心肌造成的损伤。

线粒体自噬与肿瘤的发生发展也是密切相关的, 且在肿瘤的不同阶段线粒体自噬所发挥的作用也是不同的: 肿瘤发生早期, 线粒体自噬维持细胞正常的新陈代谢, 抑制肿瘤的发生; 肿瘤发生后, 线粒体自噬的发生则会提高细胞的耐受, 促进肿瘤的发展。Tóth等<sup>[48]</sup>的研究发现, 线粒体自噬水平在小鼠胰腺瘤早期呈显著升高, 晚期则会明显下降。Parkin具有肿瘤抑制的功能, 在膀胱癌、肺癌以及其他肿瘤中高度缺失。Elodie等<sup>[49]</sup>的研究发现, E3连接酶ARIH1在肿瘤细胞中广泛表达, 尤其是乳腺癌和肺腺癌。ARIH1能够泛素化损伤的线粒体, 以PINK1依赖的方式诱发线粒体自噬, 保护肿瘤细胞免于化疗药物的杀伤。BNIP3和Nix是缺氧诱导的线粒体自噬的2个关键蛋白, BNIP3受到RB、NF- $\kappa$ B、FOXO3、Ras和p53的调控, 同时p53也能够调控Nix<sup>[50]</sup>。二者具有明显不同的组织特异性, Nix主要在造血组织中表达, BNIP3则广泛地分布于心脏、肝脏和肌肉中。与Parkin相似, BNIP3和Nix也起着肿瘤抑制的作用, 有报道表明, 在人类侵袭性乳腺导管癌中, BNIP3基因的缺失与癌细胞增殖和淋巴转移密切相关, 在血液恶性肿瘤、肺癌、胃癌、胰腺癌和肝癌中也检测到了BNIP3的

表达抑制<sup>[51]</sup>。

作为一种半自主性细胞器, 线粒体自噬在细胞稳态维持中的重要作用越来越受到人们的关注, 尤其是在疾病研究领域。尽管目前的研究已经取得一定的成果, 但因参与线粒体自噬调控的信号通路的繁杂, 线粒体自噬机制的研究仍很欠缺。线粒体自噬机制的深入研究将有助于揭示线粒体自噬与疾病发生发展的相互关系, 为疾病的治疗和药物的研发提供新的靶点和新思路。

### 参考文献 (References)

- 1 Levine B, Klionsky DJ. Development by self-digestion: Molecular mechanisms and biological functions of autophagy. *Dev Cell* 2004; 6(4): 463-77.
- 2 Green D, Levine B. To be or not to be? How selective autophagy and cell death govern cell fate. *Cell* 2014; 157(1): 65-75.
- 3 Kim J, Kim YC, Fang C, Russell RC, Kim JH, Fan W, *et al.* Differential regulation of distinct Vps34 complexes by AMPK in nutrient stress and autophagy. *Cell* 2013; 152(7): 290-303.
- 4 Wirth M, Joachim J, Tooze SA. Autophagosome formation—the role of ULK1 and Beclin1-PI3KC3 complexes in setting the stage. *Semin Cancer Biol* 2013: 301-9.
- 5 Russell RC, Tian Y, Yuan H, Park HW, Chang YY, Kim J, *et al.* ULK1 induces autophagy by phosphorylating Beclin-1 and activating VPS34 lipid kinase. *Nat Cell Biol* 2013; 15(7): 741-50.
- 6 Matsunaga K, Saitoh T, Tabata K, Omori H, Satoh T, Kurotori N, *et al.* Two Beclin 1-binding proteins, Atg14L and Rubicon, reciprocally regulate autophagy at different stages. *Nat Cell Biol* 2009; 11(4): 385-96.
- 7 Kroemer G, Mariño G, Levine B. Autophagy and the integrated stress response. *Mol Cell* 2010; 40(2): 280.
- 8 Meijer AJ, Lorin S, Blommaert EF, Codogno P. Regulation of autophagy by amino acids and MTOR-dependent signal transduction. *Amino Acids* 2015; 47(10): 2037-63.
- 9 Rai A, Pathak D, Thakur S, Singh S, Dubey AK, Mallik R. Dynein clusters into lipid microdomains on phagosomes to drive rapid transport toward lysosomes. *Cell* 2016; 164(4): 722-34.
- 10 Hubert V, Peschel A, Langer B, Gröger M, Rees A, Kain R. LAMP-2 is required for incorporating syntaxin-17 into autophagosomes and for their fusion with lysosomes. *Biol Open* 2016; 5(10): 1516-29.
- 11 Wijdeven RH, Hans J, Leila N, Lennert J, Kees J, Ilana B, *et al.* Cholesterol and ORP1L-mediated ER contact sites control autophagosome transport and fusion with the endocytic pathway. *Nat Commun* 2016; 7: 11808.
- 12 Crozter VL, Blum JS. Autophagy and intracellular surveillance: Modulating MHC class II antigen presentation with stress. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102(22): 7779-80.
- 13 Randow F, Youle RJ. Self and nonself: how autophagy targets mitochondria and bacteria. *Cell Host Microbe* 2014; 15(4): 403-11.

- 14 Boyle KB, Randow F. The role of 'eat-me' signals and autophagy cargo receptors in innate immunity. *Curr Opin Microbiol* 2013; 16(3): 339-48.
- 15 Wei Y, Chiang WC, Jr RS, Mishra P, Levine B. Prohibitin 2 is an inner mitochondrial membrane mitophagy receptor. *Cell* 2017; 168(1/2): 224-38.
- 16 Muhlinen NV, Akutsu M, Ravenhill BJ, Foeglein Á, Bloor S, Rutherford TJ, *et al.* LC3C, bound selectively by a noncanonical LIR motif in NDP52, is required for antibacterial autophagy. *Mol Cell* 2012; 48(3): 329.
- 17 Maeda Y, Oku M, Sakai Y. A defect of the vacuolar putative lipase Atg15 accelerates degradation of lipid droplets through lipolysis. *Autophagy* 2015; 11(8): 1247-58.
- 18 Liu L, Feng D, Chen G, Chen M, Zheng Q, Song P, *et al.* Mitochondrial outer-membrane protein FUNDC1 mediates hypoxia-induced mitophagy in mammalian cells. *Nat Cell Biol* 2012; 14(2): 177-85.
- 19 Lemasters JJ. Selective mitochondrial autophagy, or mitophagy, as a targeted defense against oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and aging. *Rejuven Res* 2005; 8(1): 3-5.
- 20 Kanki T, Wang K, Cao Y, Baba M, Klionsky DJ. Atg32 is a mitochondrial protein that confers selectivity during mitophagy. *Dev Cell* 2009; 17(1): 98-109.
- 21 Sandoval H, Thiagarajan P, Dasgupta SK, Schumacher A, Prchal JT, Chen M, *et al.* Essential role for Nix in autophagic maturation of erythroid cells. *Nature* 2008; 454(7201): 232-5.
- 22 Barde I, Rauwel B, Marin-Florez RM, Corsinotti A, Laurenti E, Verp S, *et al.* A KRAB/KAP1-miRNA cascade regulates erythropoiesis through stage-specific control of mitophagy. *Science* 2013; 340(6130): 350-3.
- 23 Schwarten M, Mohrlüder J, Ma P, Stoldt M, Thielmann Y, Stangler T, *et al.* Nix directly binds to GABARAP: a possible crosstalk between apoptosis and autophagy. *Autophagy* 2009; 5(5): 690-8.
- 24 Xiang G, Yang L, Long Q, Chen K, Tang H, Wu Y, *et al.* BNIP3L-dependent mitophagy accounts for mitochondrial clearance during three factors induced somatic cell reprogramming. *Autophagy* 2017; 13(9): 1-13.
- 25 Deng H, Dodson MW, Huang H, Guo M. The Parkinson's disease genes pink1 and parkin promote mitochondrial fission and/or inhibit fusion in *Drosophila*. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105(38): 14503-8.
- 26 Koyano F, Okatsu K, Kosako H, Tamura Y, Go E, Kimura M, *et al.* Ubiquitin is phosphorylated by PINK1 to activate parkin. *Nature* 2014; 510(7503): 162-6.
- 27 Lazarou M, Sliter DA, Kane LA, Sarraf SA, Wang C, Burman JL, *et al.* The ubiquitin kinase PINK1 recruits autophagy receptors to induce mitophagy. *Nature* 2015; 524(7565): 309-14.
- 28 Bingol B, Tea JS, Phu L, Reichelt M, Bakalarski CE, Song Q, *et al.* The mitochondrial deubiquitinase USP30 opposes parkin-mediated mitophagy. *Nature* 2014; 510(7505): 370-5.
- 29 Yamano K, Youle RJ. PINK1 is degraded through the N-end rule pathway. *Autophagy* 2013; 9(11): 1758-69.
- 30 Matsuda N, Sato S, Shiba K, Okatsu K, Saisho K, Gautier CA, *et al.* PINK1 stabilized by mitochondrial depolarization recruits Parkin to damaged mitochondria and activates latent Parkin for mitophagy. *J Cell Biol* 2010; 189(2): 211-21.
- 31 Jin SM, Youle RJ. The accumulation of misfolded proteins in the mitochondrial matrix is sensed by PINK1 to induce PARK2/Parkin-mediated mitophagy of polarized mitochondria. *Autophagy* 2013; 9(11): 1750-7.
- 32 Rojansky R, Cha MY, Chan DC. Elimination of paternal mitochondria in mouse embryos occurs through autophagic degradation dependent on PARKIN and MUL1. *Elife* 2016; doi: 10.7554/eLife.17896.
- 33 Wu H, Xue D, Chen G, Han Z, Huang L, Zhu C, *et al.* The BCL2L1 and PGAM5 axis defines hypoxia-induced receptor-mediated mitophagy. *Autophagy* 2014; 10(10): 1712-25.
- 34 Lu W, Karuppagounder SS, Springer DA, Allen MD, Zheng L, Chao B, *et al.* Genetic deficiency of the mitochondrial protein PGAM5 causes a Parkinson's-like movement disorder. *Nat Commun* 2014; 5(5): 4930.
- 35 Wu W, Tian W, Hu Z, Chen G, Huang L, Li W, *et al.* ULK1 translocates to mitochondria and phosphorylates FUNDC1 to regulate mitophagy. *Embo Rep* 2014; 15(5): 566.
- 36 Murakawa T, Yamaguchi O, Hashimoto A, Hikoso S, Takeda T, Oka T, *et al.* Bcl-2-like protein 13 is a mammalian Atg32 homologue that mediates mitophagy and mitochondrial fragmentation. *Nat Commun* 2015; 6: 7527.
- 37 Chu CT, Ji J, Dagda RK, Jiang JF, Tyurina YY, Kapralov AA, *et al.* Cardiolipin externalization to the outer mitochondrial membrane acts as an elimination signal for mitophagy in neuronal cells. *Nat Cell Biol* 2013; 15(10): 1197-205.
- 38 Instance F. Mitochondrial dynamics and mitophagy in the 6-Hydroxydopamine preclinical model of parkinson's disease. *Parkinsons Dis* 2012; 2012(2): 131058.
- 39 Du H, Guo L, Yan S, Sosunov AA, Mckhann GM, Yan SS. Early deficits in synaptic mitochondria in an Alzheimer's disease mouse model. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107(43): 18670-75.
- 40 Nikhil K, Shah K. The Cdk5-Mc1-1 axis promotes mitochondrial dysfunction and neurodegeneration in a model of Alzheimer's disease. *J Cell Sci* 2017; 130 (18): 3023-39.
- 41 Youle RJ, Narendra DP. Mechanisms of mitophagy. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2011; 12(1): 9-14.
- 42 Mouton-Liger F, Jacoupy M, Corvol JC, Corti O. PINK1/Parkin-dependent mitochondrial surveillance: from pleiotropy to Parkinson's disease. *Front Mol Neurosci* 2017; 10: 120.
- 43 Trinh J, Farrer M. Advances in the genetics of Parkinson disease. *Nat Rev Neurol* 2013; 9(8): 445-54.
- 44 Ashrafi G, Schwarz TL. The pathways of mitophagy for quality control and clearance of mitochondria. *Cell Death Differ* 2013; 20(1): 31-42.
- 45 Hoshino A, Mita Y, Okawa Y, Ariyoshi M, Iwaikanai E, Ueyama T, *et al.* Cytosolic p53 inhibits Parkin-mediated mitophagy and promotes mitochondrial dysfunction in the mouse heart. *Nat Commun* 2013; 4(2308): 2308.
- 46 Oka T, Hikoso S, Yamaguchi O, Taneike M, Takeda T, Tamai T, *et al.* Mitochondrial DNA that escapes from autophagy causes inflammation and heart failure. *Nature* 2012; 485(7397): 251-5.
- 47 Zhang W, Siraj S, Zhang R, Chen Q. Mitophagy receptor FUNDC1 regulates mitochondrial homeostasis and protects the heart from I/R injury. *Autophagy* 2017; 13(6): 1080-81.

- 48 Fujiwara M, Marusawa H, Wang HQ, Iwai A, Ikeuchi K, Imai Y, *et al.* Parkin as a tumor suppressor gene for hepatocellular carcinoma. *Oncogene* 2008; 27(46): 6002-11.
- 49 Villa E, Proïcs E, Rubio-Patiño C, Obba S, Zunino B, Bossowski JP, *et al.* Parkin-Independent mitophagy controls chemotherapeutic response in cancer cells. *Cell Rep* 2017; 20(12): 2846-59.
- 50 Mammucari C, Milan G, Romanello V, Masiero E, Rudolf R, Del PP, *et al.* FoxO3 controls autophagy in skeletal muscle *in vivo*. *Cell Metab* 2007; 6(6): 458.
- 51 Sowter HM, Ratcliffe PJ, Watson P, Greenberg AH, Harris AL. HIF-1-dependent regulation of hypoxic induction of the cell death factors BNIP3 and NIX in human tumors. *Cancer Res* 2001; 61(18): 6669-73.