

阿尔茨海默症中的线粒体自噬

陈瑶 宋国丽*

(深圳大学生命与海洋科学学院, 深圳 518000)

摘要 线粒体自噬是细胞进化过程中产生的一种通过自噬选择性清除受损线粒体的机制, 及时清除损伤的线粒体对维持细胞正常生理功能具有重要作用。在阿尔茨海默症(Alzheimer's disease, AD)患者的神经元中, 当淀粉样蛋白(β -amyloid, A β)和微管相关蛋白(microtubule associated protein, Tau)在线粒体中积累时, 轻微损伤的线粒体通过分裂融合过程, 保证部分子代线粒体内部环境的稳定, 而严重损伤的子代线粒体则通过被自噬体包被, 进行选择性线粒体自噬过程予以清除。当此系统功能受阻时, 神经元中出现显著的线粒体运输、动力学异常等功能障碍, 导致AD病理改变加重。因此, 线粒体自噬在AD中扮演着重要角色。越来越多的证据提示, 对线粒体自噬的调控可能为AD的治疗提供一种新方法。

关键词 阿尔茨海默症; A β ; Tau; 线粒体功能障碍; 线粒体自噬

Mitophagy in Alzheimer's Disease

Chen Yao, Song Guoli*

(College of Life Science and Oceanography, Shenzhen University, Shenzhen 518000, China)

Abstract Mitophagy is a mechanism to selectively remove damaged mitochondria by autophagy. This process plays a critical role in maintaining the physiological function of cells. In the neurons of Alzheimer's disease (AD) patients, with the accumulations of β -amyloid (A β) and microtubule associated protein (Tau), slightly damaged mitochondria keep the stability of the internal environment by the fission and fusion process, and severely damaged mitochondria are selectively enveloped by autophagosomes and cleared by mitophagy. When the normal mitophagy process is blocked, severe dysfunctions in mitochondrial transport, dynamics may occur in neurons, leading to increased pathological changes in AD. Therefore, mitophagy plays an important role in AD pathogenesis. More and more evidences suggested that modulation of mitophagy might provide a new strategy in the treatment of AD patients.

Keywords Alzheimer's disease; A β ; Tau; mitochondrial dynamics; mitophagy

阿尔茨海默症(Alzheimer's disease, AD), 又称为老年痴呆症或失智症, 是一种多发于老年人群的神经退行性疾病。AD临床特征包括: 认知功能障碍、地点定向力和人物定向力障碍、精神行为异常, 可并发感染或其他疾病而死亡。AD的病理方面表现为:

(1)在细胞内, 淀粉样蛋白(β -amyloid, A β)聚集形成老年斑(senile plaque, SP); (2)在细胞外, 微管相关蛋白(microtubule associated protein, Tau)过度磷酸化形成神经元纤维缠结(neurofibrillary tangles, NFTs); (3)伴有神经细胞颗粒空泡变性和脑血管等方面改变。

收稿日期: 2017-05-25 接受日期: 2017-08-02

国家自然科学基金(批准号: 81400847)和深圳市科技研发资金项目(批准号: JCYJ20130408172946974)资助的课题

*通讯作者。Tel: 0755-26534152, E-mail: lilys@szu.edu.cn

Received: May 25, 2017 Accepted: August 2, 2017

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.81400847) and the Foundation of Shenzhen Science and Technology Research and Development Projects (Grant No.JCYJ20130408172946974)

*Corresponding author. Tel: +86-755-26534152, E-mail: lilys@szu.edu.cn

网络出版时间: 2017-09-08 16:37:29

URL: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.2035.Q.20170908.1637.006.html>

线粒体是真核细胞内存在的一种双层膜结构的细胞器,能通过三羧酸循环和氧化磷酸化合成三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP),为细胞的生命活动提供直接能量,在能量代谢、自由基的产生以及钙稳态调控等生命活动中发挥着极其关键的作用。由于神经元的高代谢速率和复杂形态,虽然神经系统重量只占了总体重的2%,但是耗氧量却占了全身耗氧量的20%,因而在神经元细胞质中分布许多线粒体,为其提供能量。这些线粒体保持着短管状结构,主要通过移动、分裂和融合的高度动态过程来共同形成动态网络,维持细胞的正常功能^[1]。

1 线粒体功能障碍与AD

近年来的研究发现,AD的病理过程与线粒体功能障碍有密切关系。目前学者们认为,AD中A β 、Tau、活性氧类(reactive oxygen species, ROS)等都会导致线粒体功能障碍。在淀粉样前体蛋白(amyloid protein precursor, APP)转基因小鼠原代神经元中,轴突线粒体顺行转运受损、线粒体功能障碍和突触缺陷,这可能是寡聚体A β 在线粒体中聚集造成的^[2]。在AD脑中,线粒体分裂和融合的不平衡导致线粒体片段化和融合的减少。这种不平衡可能由于动力蛋白相关蛋白1(dynamamin-related protein 1, Drp1)、人类线粒体分裂蛋白1(fission protein 1, Fis1)水平/活性的增高及线粒体融合蛋白1(mitofusin 1, Mfn1)、Mfn2等水平/活性的降低导致的。Drp1与A β 、磷酸化Tau的相互作用,可以导致异常的线粒体片段化,这些异常相互作用随着AD进展而增加^[3]。最近研究发现,在AD模型小鼠中,膜电位降低的线粒体及营养不良、片段化的线粒体在A β 斑块附近出现,表明A β 可能是线粒体异常的诱导物,直接介导了对线粒体的毒性^[4]。A β 还可以与亲环蛋白D(cyclophilin D, CypD)相互作用,开放线粒体膜通透性转换孔,引起线粒体肿胀和膜系完整性的破坏,导致轴突线粒体运输的异常,从而造成神经元死亡^[5]。A β 也能抑制线粒体前蛋白体的成熟,影响线粒体的分裂和融合,干扰电子传递链的功能,增加ROS的产生,进一步损伤线粒体的功能^[6-7]。

研究发现,在P301LTau敲入的神经元中,表现出内源性磷酸化Tau的减少, Tau与微管结合能力下降,同时,神经元轴突中运动的线粒体个体体积及运动角度增加,但线粒体数量明显减少,表明突变的

Tau与线粒体功能失调密切相关^[8]。此外,过度磷酸化的Tau可以与Drp1直接相互作用,诱导线粒体分裂和线粒体过度片段化,导致线粒体及突触功能障碍,进而损伤神经元^[9]。在过表达Tau/糖原合成酶激酶3 β (glycogen synthase kinase 3 β , GSK3 β)双转基因小鼠中,磷酸化Tau比单转Tau的小鼠中水平显著增高,同时, Drp1的表达水平也显著提高^[10]。对线粒体超微结构进行分析发现, Tau/GSK3 β 双转基因小鼠中线粒体数量和片段化与非转基因小鼠相比明显增加,从而导致线粒体生物发生的异常^[10]。另有研究报告,在果蝇和小鼠神经元中,人源的Tau可以通过阻断Drp1聚集到线粒体,导致线粒体的延长以及线粒体功能障碍和细胞死亡^[11]。可见, Drp1和磷酸化Tau之间的相互作用增加了线粒体的片段化,导致受影响神经元中线粒体的功能异常^[9]。磷酸化的Tau还可以与电压依赖性阴离子通道(voltage dependent anion channel, VDAC)相互作用,阻断线粒体孔,导致线粒体功能障碍^[12]。相反地,在Drp^{+/-}×Tau小鼠中Drp1表达的下调,降低了线粒体功能障碍,同时可溶性和磷酸化Tau的水平也显著降低^[3]。因此, Tau可能通过磷酸化等方式引起线粒体的功能障碍,从而可能引起或加重神经元退变^[13]。

总之, A β 和线粒体、Tau和线粒体之间的异常作用,包括线粒体分裂和融合平衡的受损、线粒体运动性降低等,导致AD中线粒体功能障碍^[14]。这些受损或片段化的线粒体一方面可以通过与正常线粒体融合,稀释有害成分,完成修复;另一方面,严重受损的线粒体则主要通过线粒体自噬(mitophagy)进行靶向降解。因此,线粒体自噬是细胞内一种通过自噬选择性清除损伤线粒体的机制,在细胞质量控制中发挥着重要作用。

2 AD中的线粒体自噬

2.1 自噬和线粒体自噬

自噬(autophagy)是真核生物中一种非特异性、进化保守的细胞自我更新过程,将细胞内生物大分子和受损细胞器降解成小分子提供细胞自身循环利用,被称为细胞中的废物处理系统^[15]。与自噬相比,线粒体自噬是细胞特异性的。严重受损的线粒体由吞噬泡包被,形成自噬体,再与溶酶体结合,形成自噬溶酶体,进而选择性地降解的自噬过程。有研究表明,在AD神经元中,可能存在异常的自噬和

线粒体自噬, 导致线粒体功能障碍^[16-17]。线粒体功能障碍导致了ATP合成的降低, 表现为ATP与腺苷酸(adenosine monophosphate, AMP)比率的降低, 细胞内能量供应不足。这可激活包括AMP激活蛋白激酶(AMP activated protein kinase, AMPK)在内的细胞信号转导通路^[18], 并降低哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物1(mammalian target of rapamycin complex 1, mTORC1)的水平。哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)除了抑制自噬作用外, 还可以促进线粒体能量代谢和生成^[19]。因此, mTORC1水平的降低, 在促进自噬的同时, 也可能促进线粒体自噬的发生, 从而清除功能障碍的线粒体。

目前有文献报道了在哺乳动物中主要存在以下5种线粒体自噬途径^[20]。(1)同源性磷酸酶-张力蛋白诱导激酶1(phosphatase and tensin homolog induce putative kinase 1, PINK1)/E3泛素连接酶(Parkin)调节途径。PINK1是一种丝/苏氨酸蛋白激酶, 位于线粒体外膜, 它通过磷酸化激活Parkin, 使其从胞质转位至线粒体, 促进线粒体外膜蛋白(如Mfn1/2、Fis1等)的泛素化和泛素蛋白酶体系统的激活。Parkin被选择性地募集到膜电位降低的线粒体, 介导线粒体被自噬体包被, 启动线粒体自噬。另一方面, PINK1可以不通过Parkin, 直接募集自噬体, 启动较弱的线粒体自噬^[21]。(2)线粒体自噬受体分子1(mitochondrial autophagic receptor molecule 1, FUNDC1)调节途径。FUNDC1是一种线粒体外膜蛋白, 具有一个保守的与自噬相关蛋白LC3(microtubule-associated protein1 light chain 3)相互作用的区域(LC3-interacting region, LIR)。在正常情况下, 羧基端激酶(C-terminal Src kinase, SRC)和蛋白激酶2(casein kinase 2, CK2)能引起LIR上第18位酪氨酸(Tyr18)和第13位丝氨酸(Ser13)的磷酸化, 阻止FUNDC1和LC3之间的相互作用, 从而使FUNDC1能稳定存在于线粒体外膜上, 不介导线粒体自噬的发生^[22-23]。但是, 在低氧和线粒体膜电位降低的情况下, FUNDC1发生去磷酸化, 与LC3或其他自噬蛋白质相互作用, 从而引发线粒体自噬。同时, FUNDC1的磷酸化状态也被发现能调控FUNDC1与Drp1或视神经萎缩蛋白1(optic atrophy 1, Opa1)等线粒体蛋白的相互作用, 因此在线粒体分裂/融合和线粒体自噬的互相调控方面扮演重要角色^[24]。(3)

网织红细胞的线粒体自噬。在网织红细胞成为成熟红细胞的过程中, Bcl-2连接蛋白(Bcl-2/E1B 19 kDa interacting protein 3-like, BLIP3L)可以通过降低线粒体膜电位, 从而诱导功能障碍线粒体发生自噬而被清除^[25]。(4)哺乳动物中精子的线粒体自噬。线粒体属于母系遗传, 受精后, 父系的线粒体被选择性降解, 仅留下母源衍生的卵母细胞线粒体^[26-29]。在后生动物细胞中, p62依赖性的自噬和含有缬酪肽蛋白质(valosin-containing protein, VCP)-介导的精子线粒体转位到26S蛋白酶体的泛素化, 可能促使精子线粒体的清除。(5)线粒体来源的囊泡(mitochondria-derived vesicles, MDVs)。线粒体内特定损伤蛋白质的分离和降解途径中, 线粒体基质中的氧化蛋白吞噬MDVs, 且运送到溶酶体或过氧化物酶体中^[30-31]。在线粒体蛋白质损伤的早期反应中, 可能通过MDVs作用修复线粒体损伤^[30]。

在各种类型的线粒体自噬中, PINK1/Parkin调节的线粒体自噬, 是当前研究的焦点。这两个基因都是帕金森病(Parkinson's disease, PD)的常见致病基因。研究表明, AD与PD的发病机制分别与Tau及 α -突触核蛋白具有密切关系^[32]。 α -突触核蛋白和Tau的寡聚体分别在PD和AD中聚集。在PD的发病过程中, 已发现 α -突触核蛋白和Tau能发生相互作用, 存在于相同的寡聚体中, 形成杂合寡聚体^[33]。磷酸化的Tau也存在于路易小体中, 是由 α -突触核蛋白异常聚集形成的细胞质内含物。后续的研究进一步证明, α -突触核蛋白可能在体外作为Tau和GSK3 β 的中间媒介, 与之形成一个三联体, 从而启动了GSK3 β 介导Tau的磷酸化^[34]。此外, N-端Tau(N-terminal Tau, NH2-Tau)片段也与Parkin相关, 导致了线粒体的Parkin依赖性周转和神经元死亡增加, 其可通过抑制线粒体自噬得到部分恢复^[35]。因此, AD与PD可能共享以 α -突触核蛋白、GSK3 β 和磷酸化Tau为三联体的相同分子机制, 而PINK1/Parkin调节的线粒体自噬可能在AD和PD中发挥了相似的作用。

在AD患者椎体神经元中, 含有线粒体的自噬小泡增加, 且线粒体自噬降解产物和线粒体DNA(mitochondrial DNA, mtDNA)也增加, 说明线粒体自噬在AD患者脑中的积累^[36]。进一步研究发现, 在AD患者和小鼠模型中, Parkin调节的线粒体自噬显著增加^[37]。然而, 在整个AD的病理进展中却表现为胞质中Parkin的减少, 即在AD患者的皮肤成纤维

细胞和脑活检中, Parkin减少, 而PINK1积累。在这些细胞中, 过表达Parkin可以诱导线粒体膜电位的恢复, 降低PINK1水平和异常线粒体的积累, 减少线粒体自噬^[38]。这说明, 在AD中早期可能通过增强线粒体自噬功能以清除严重受损的线粒体, 而线粒体自噬功能障碍导致损伤线粒体的异常积累。此外, 线粒体自噬体的降解依赖于适当的溶酶体功能, 所以自噬底物溶酶体蛋白质水解功能缺陷可能进一步损害通过自噬清除有缺陷线粒体的作用, 加剧AD病理变化^[39]。线粒体自噬也与线粒体运动性的改变相关。在AD神经元中, Parkin调节的线粒体自噬介导了线粒体移动相关蛋白(mitochondrial movement related proteins, Miro)的磷酸化降解, 使受损线粒体脱离微管, 降低线粒体的顺行转运活性^[37]。因此, 异常的线粒体自噬可能导致线粒体运动障碍, 轴突末端线粒体数量减少, 导致局部能量供应不足和Ca²⁺稳态破坏, 从而引发突触功能障碍和损伤。

2.2 A β 对线粒体自噬的影响

据报道, A β 通过线粒体外膜转运体(mitochondrial outer membrane transporters, TOM)进入线粒体, 抑制线粒体前体蛋白酶(mitochondrial prosequence protease, PreP)的活性, 使蛋白质水解系统受损, 产生ROS, 进而使呼吸链受损, 细胞能量供应不足^[6,40], 并可能导致损伤的线粒体不能通过自噬溶酶体系统进行线粒体自噬予以清除。在表达突变体hAPP的神经元和AD患者脑中, 都出现神经元胞质中Parkin的减少, 这可导致转运到线粒体膜上的Parkin减少, 线粒体自噬水平下降^[41-42]。A β 的增加, 可能是导致Parkin水平降低和线粒体自噬水平下降的主要原因。与此一致的是, 在AD小鼠模型中过表达Parkin, 可以促进缺陷线粒体的自噬清除, 减轻线粒体功能障碍^[38]。

2.3 Tau对线粒体自噬的影响

Tau的突变表达会导致线粒体功能障碍、线粒体动力学失调和线粒体运输受损^[9]。有研究报道, 人类野生型全长Tau(human wild type full length Tau, htau)在细胞内的聚集, 能通过直接插入到线粒体膜上, 提高线粒体膜电位, 造成PINK1/Parkin途径的损伤, 从而诱导线粒体自噬障碍^[43]。最近的研究报道, 致病性Tau的截断体也可能导致异常的线粒体自噬。在AD的细胞、动物模型和患者中, 都可检测出一个20~22 kDa的NH2-Tau片段, 可能与稳定Parkin和泛素羧基末端水解酶L1(ubiquitin carboxyl-terminal

hydrolase L-1, UCHL-1)相关。NH2-Tau片段可以诱发Parkin、UCHL-1被异常募集到线粒体上和Parkin依赖性线粒体的过度周转, 发生过度的线粒体自噬清除, 最终导致AD突触退化和神经元死亡^[35]。如果抑制这种异常的线粒体自噬, 可以恢复突触的线粒体内容物, 并保护神经元免受N-端人类野生型全长Tau(N-terminal human wild type full length Tau, NH2-htau)诱导的损伤。

2.4 调控线粒体自噬, 延缓和治疗AD

由于线粒体功能障碍和自噬/线粒体自噬受损可以导致包括AD在内多种疾病的发生, 而通过药物治疗调控线粒体自噬, 对疾病可能具有改善作用^[44]。(1)诱导线粒体自噬。已有实验证明, 通过增加膜联蛋白V与线粒体的结合, 降低 α -酮戊二酸脱氢酶复合物(alpha-ketoglutarate dehydrogenase complex, KGDHC)酶的活性, 可以改变线粒体膜电位, 从而诱导线粒体自噬的发生^[45]。苯丙胺是一种硫胺素衍生物, 通过增强线粒体的KGDHC酶活性, 能有效改善AD小鼠模型的病理情况^[46]。自噬/线粒体自噬诱导物——雷帕霉素可以通过逆转3-甲基腺嘌呤来激活线粒体自噬, 从而改善线粒体功能障碍, 减轻AD病情^[47]。(2)促进线粒体生物合成。通过调节从碳水化合物糖酵解代谢向线粒体脂肪酸和酮氧化代谢转变的信号转导途径^[48], 促使细胞色素c的合成, 减少线粒体氧化应激, 增强线粒体自噬, 刺激线粒体生成, 对AD具有潜在的治疗效果。目前已经提出了几种调控线粒体自噬、延缓AD病情的治疗化合物, 包括肌酸、辅酶Q10、烟酰胺、核黄素和硫辛酸等^[49-51]。(3)通过激活转录途径改善线粒体自噬^[52]。过氧化物酶体增殖活化受体 γ 共刺激因子-1 α [peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) gamma coactivator-1 α , PGC-1 α]与其相关的转录因子可以调节许多核编码线粒体蛋白的表达。通过激活PPAR, 可以激活PGC-1 α , 进一步启动转录因子EB(transcription factor EB, TFEB)的表达。TFEB是自噬溶酶体通路中蛋白质周转激活基因的主要调控转录因子^[53-54], 可以诱导溶酶体的生物发生, 启动线粒体自噬, 促使APP降解并减少A β 的形成^[55]。(4)激活烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide, NAD⁺)依赖的去乙酰化酶——沉默信息调节因子(silent information regulator, SIRT), 提高线粒体自噬。沉默信息调节因子-1(silent

information regulator-1, SIRT-1)的活化能激活PGC-1 α , 清除AD小鼠中的A β 沉积^[56]。同时, SIRT-1能磷酸化激活AMPK, 抑制mTOR通路, 达到调控自噬/线粒体自噬的效果^[57]。在中枢神经系统中, 白藜芦醇被认为是SIRT-1的一种强效激活剂, 可诱导线粒体生物发生, 促使AD病理蛋白质的清除, 对延缓、治疗AD具有重要意义^[58]。在非肝细胞中, 沉默信息调节因子-5(silent information regulator-5, SIRT-5)能通过调节谷氨酰胺的代谢, 促使线粒体脱乙酰化, 调节氨的生成, 提高氨诱导的线粒体自噬水平, 延缓AD的病理进展^[59]。(5)AMPK的活化也能促进线粒体自噬的发生。通过增加环腺苷酸(cyclic AMP, cAMP), 磷酸化激活AMPK, 抑制mTORC1活性, 从而抑制mTOR通路, 而激活线粒体自噬, 并产生一系列磷酸化依赖性修饰因子, 包括PGC-1 α , 开放代谢途径产生ATP, 同时关闭能量代谢合成途径。5-氨基咪唑-4-甲酰胺核糖核苷(5-aminoimidazole-4-carboxamide ribotide, AICAR)和二甲双胍是磷酸化激活AMPK的两种化合物^[60], 能启动自噬/线粒体自噬, 从而清除损伤线粒体。

3 结语

越来越多的证据表明, 在AD大脑中存在线粒体动力学的干扰和异常的线粒体自噬^[61], 这可能直接或间接影响AD的病理变化。进一步研究这些机制将有助于增强我们对AD中线粒体功能障碍的理解。通过调控线粒体自噬^[38], 实现人工模拟线粒体动力学、运动和线粒体自噬, 改善AD的神经病理变化, 最终建立临床新干预策略。

参考文献 (References)

- Westermann B. Bioenergetic role of mitochondrial fusion and fission. *Biochim Biophys Acta* 2012; 1817(10): 1833-8.
- Calkins MJ, Manczak M, Mao P, Shirendeb U, Reddy PH. Impaired mitochondrial biogenesis, defective axonal transport of mitochondria, abnormal mitochondrial dynamics and synaptic degeneration in a mouse model of Alzheimer's disease. *Hum Mol Genet* 2011; 20(23): 4515-29.
- Kandimalla R, Reddy PH. Multiple faces of dynamin-related protein 1 and its role in Alzheimer's disease pathogenesis. *Biochim Biophys Acta* 2016; 1862(4): 814-28.
- Xie H, Guan J, Borrelli LA, Xu J, Serrano-Pozo A, Bacskai BJ. Mitochondrial alterations near amyloid plaques in an Alzheimer's disease mouse model. *J Neurosci* 2013; 33(43): 17042-51.
- Guo L, Du H, Yan S, Wu X, McKhann GM, Chen JX, *et al.* Cyclophilin D deficiency rescues axonal mitochondrial transport in Alzheimer's neurons. *PLoS One* 2013; 8(1): e54914.
- Mossman D, Vogtle FN, Taskin AA, Teixeira PF, Ring J, Burkhart JM, *et al.* Amyloid-beta peptide induces mitochondrial dysfunction by inhibition of preprotein maturation. *Cell Metab* 2014; 20(4): 662-9.
- Selfridge JE, EL, Lu J, Swerdlow RH. Role of mitochondrial homeostasis and dynamics in Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis* 2013; 51: 3-12.
- Rodriguez-Martin T, Pooler AM, Lau DH, Morotz GM, De Vos KJ, Gilley J, *et al.* Reduced number of axonal mitochondria and tau hypophosphorylation in mouse P301L tau knockin neurons. *Neurobiol Dis* 2016; 85: 1-10.
- Manczak M, Reddy PH. Abnormal interaction between the mitochondrial fission protein Drp1 and hyperphosphorylated tau in Alzheimer's disease neurons: implications for mitochondrial dysfunction and neuronal damage. *Hum Mol Genet* 2012; 21(11): 2538-47.
- Rockenstein E, Ubhi K, Trejo M, Mante M, Patrick C, Adame A, Novak P, *et al.* Cerebrolysin™ efficacy in a transgenic model of tauopathy role in regulation of mitochondrial structure. *BMC Neurosci* 2014; doi: 10.1186/1471-2202-15-90.
- DuBoff B, Gotz J, Feany MB. Tau promotes neurodegeneration via DRP1 mislocalization *in vivo*. *Neuron* 2012; 75(4): 618-32.
- Manczak M, Reddy PH. Abnormal interaction of VDAC1 with amyloid beta and phosphorylated tau causes mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease. *Hum Mol Genet* 2012; 21(23): 5131-46.
- 李夏春. Tau蛋白对阿尔茨海默病线粒体形态分布及功能的影响机制的研究进展. *华西医学(Li Xiachun. Advances in the mechanism of Tau protein on the morphological distribution and function of mitochondria in Alzheimer's disease. West China Medical Journal)* 2014; 29: 1583-5.
- 曹玉成, 宋炜熙, 王哲. 线粒体功能障碍与阿尔茨海默病关系的研究进展. *临床与病理杂志(Cao Yucheng, Song Weixi, Wang Zhe. Research progress of the relationship between mitochondrial dysfunction and Alzheimer's disease. J Clin Pathol Res)* 2016; 36(3): 308-13.
- Franzetti E, Huang ZJ, Shi YX, Xie K, Deng XJ, Li JP, *et al.* Autophagy precedes apoptosis during the remodeling of silkworm larval midgut. *Apoptosis* 2012; 17(3): 305-24.
- Martinez-Vicente M. Neuronal mitophagy in neurodegenerative diseases. *Front Mol Neurosci* 2017; 10: 64.
- Wang L, Guo L, Lu L, Sun H, Shao M, Beck SJ, *et al.* Synaptosomal mitochondrial dysfunction in 5xFAD mouse model of Alzheimer's disease. *PLoS One* 2016; 11(3): e0150441.
- Varshney R, Gupta S, Roy P. Cytoprotective effect of kaempferol against palmitic acid-induced pancreatic beta-cell death through modulation of autophagy via AMPK/mTOR signaling pathway. *Mol Cell Endocrinol* 2017; 448: 1-20.
- Cai Z, Chen G, He W, Xiao M, Yan LJ. Activation of mTOR: a culprit of Alzheimer's disease? *Neuropsychiatr Dis Treat* 2015; 11: 1015-30.
- Fivenson EM, Lautrup S, Sun N, Scheibye-Knudsen M, Stevnsner T, Nilsen H, *et al.* Mitophagy in neurodegeneration and aging. *Neurochem Int* 2017; doi: 10.1016/j.neuint.2017.02.007.
- 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.
- 22 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.
- 23 Chen G, Han Z, Feng D, Chen Y, Chen L, Wu H, *et al.* A regulatory signaling loop comprising the PGAM5 phosphatase and CK2 controls receptor-mediated mitophagy. *Mol Cell* 2014; 54(3): 362-77.
- 24 Chen M, Chen Z, Wang Y, Tan Z, Zhu C, Li Y, *et al.* Mitophagy receptor FUNDC1 regulates mitochondrial dynamics and mitophagy. *Autophagy* 2016; 12(4): 689-702.
- 25 夏婷, 许吕宏, 方建培. 线粒体自噬在红系造血中作用的研究进展. *中华血液学杂志(Xia Ting, Xu Lühong, Fang Jianpei. Research progress of mitophagy in erythroid hematopoiesis. Chin J Hematol)* 2012; 33(11): 972-4.
- 26 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.
- 27 Song WH, Yi YJ, Sutovsky M, Meyers S, Sutovsky P. Autophagy and ubiquitin-proteasome system contribute to sperm mitophagy after mammalian fertilization. *Proc Natl Acad Sci USA* 2016; 113(36): E5261-70.
- 28 Zhou Q, Li H, Li H, Nakagawa A, Lin JL, Lee ES, Harry BL, *et al.* Mitochondrial endonuclease G mediates breakdown of paternal mitochondria upon fertilization. *Science* 2016; 353(6297): 394-9.
- 29 童煜, 袁粒星. 线粒体及其自噬在精子发生过程中的作用研究. *华西医学(Tong Yu, Yuan Lixing. Study on the Role of Mitochondria and mitophagy in Spermatogenesis. West China Medical Journal)* 2012; 27(10): 1566-9.
- 30 Sugiura A, McLelland GL, Fon EA, McBride HM. A new pathway for mitochondrial quality control: mitochondrial-derived vesicles. *EMBO J* 2014; 33(19): 2142-56.
- 31 Soubannier V, McLelland GL, Zunino R, Braschi E, Rippstein P, Fon EA, *et al.* A vesicular transport pathway shuttles cargo from mitochondria to lysosomes. *Curr Biol* 2012; 22(2): 135-41.
- 32 唐智伟, 张淑坤, 吴世政. Tau蛋白与突触核蛋白在常见神经系统退行性疾病中的致病机制. *海南医学(Tang Zhiwei, Zhangshukun, Wu Shizheng. Pathogenesis of Tau protein and α -synuclein in common degenerative diseases of nervous system. Hainan Med J)* 2017; 28(3): 451-5.
- 33 Sengupta U, Guerrero-Munoz MJ, Castillo-Carranza DL, Lasagna-Reeves CA, Gerson JE, Paulucci-Holthausen AA, *et al.* Pathological interface between oligomeric alpha-synuclein and tau in synucleinopathies. *Biol Psychiatry* 2015; 78(10): 672-83.
- 34 Kawakami F, Suzuki M, Shimada N, Kagiya G, Ohta E, Tamura K, *et al.* Stimulatory effect of alpha-synuclein on the tau-phosphorylation by GSK-3beta. *FEBS J* 2011; 278(24): 4895-904.
- 35 Corsetti V, Florenzano F, Atlante A, Bobba A, Ciotti MT, Natale F, *et al.* NH2-truncated human tau induces deregulated mitophagy in neurons by aberrant recruitment of Parkin and UCHL-1: implications in Alzheimer's disease. *Hum Mol Genet* 2015; 24(11): 3058-81.
- 36 Moreira PI, Siedlak SL, Wang X, Santos MS, Oliveira CR, Tabaton M, *et al.* Increased autophagic degradation of mitochondria in Alzheimer's disease. *Autophagy* 2007; 3(6): 614-5.
- 37 Ye X, Sun X, Starovoytov V, Cai Q. Parkin-mediated mitophagy in mutant hAPP neurons and Alzheimer's disease patient brains. *Hum Mol Genet* 2015; 24(10): 2938-51.
- 38 Martin-Maestro P, Gargini R, Perry G, Avila J, Garcia-Escudero V. PARK2 enhancement is able to compensate mitophagy alterations found in sporadic Alzheimer's disease. *Hum Mol Genet* 2016; 25(4): 792-806.
- 39 Ivankovic D, Chau KY, Schapira AH, Gegg ME. Mitochondrial and lysosomal biogenesis are activated following PINK1/parkin-mediated mitophagy. *J Neurochem* 2016; 136(2): 388-402.
- 40 Fang D, Wang Y, Zhang Z, Du H, Yan S, Sun Q, *et al.* Increased neuronal PreP activity reduces Abeta accumulation, attenuates neuroinflammation and improves mitochondrial and synaptic function in Alzheimer disease's mouse model. *Hum Mol Genet* 2015; 24(18): 5198-210.
- 41 Lonskaya I, Shekoyan AR, Hebron ML, Desforjes N, Algarzae NK, Moussa CE. Diminished parkin solubility and colocalization with intraneuronal amyloid-beta are associated with autophagic defects in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2013; 33(1): 231-47.
- 42 Wang X, Zhao XL, Xu LL, Wang CF, Wei LF, Liu Z, *et al.* Mitophagy in APPsw PS1dE9 transgenic mice and APPsw stably expressing in HEK293 cells. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015; 19: 4595-602.
- 43 Hu Y, Li XC, Wang ZH, Luo Y, Zhang X, Liu XP, *et al.* Tau accumulation impairs mitophagy via increasing mitochondrial membrane potential and reducing mitochondrial Parkin. *Oncotarget* 2016; 7(14): 17356-68.
- 44 Banerjee K, Munshi S, Frank DE, Gibson GE. Abnormal glucose metabolism in Alzheimer's disease: relation to autophagy/mitophagy and therapeutic approaches. *Neurochem Res* 2015; 40(12): 2557-69.
- 45 Banerjee K, Munshi S, Xu H, Frank DE, Chen HL, Chu CT, *et al.* Mild mitochondrial metabolic deficits by alpha-ketoglutarate dehydrogenase inhibition cause prominent changes in intracellular autophagic signaling: Potential role in the pathobiology of Alzheimer's disease. *Neurochem Int* 2016; 96: 32-45.
- 46 Pan X, Gong N, Zhao J, Yu Z, Gu F, Chen J, *et al.* Powerful beneficial effects of benfotiamine on cognitive impairment and beta-amyloid deposition in amyloid precursor protein/presenilin-1 transgenic mice. *Brain* 2010; 133(Pt 5): 1342-51.
- 47 Li Q, Zhang T, Wang J, Zhang Z, Zhai Y, Yang GY, *et al.* Rapamycin attenuates mitochondrial dysfunction via activation of mitophagy in experimental ischemic stroke. *Biochem Biophys Res Commun* 2014; 444(2): 182-8.
- 48 Wallace DC, Fan W, Procaccio V. Mitochondrial energetics and therapeutics. *Annu Rev Pathol* 2010; 5: 297-348.
- 49 Bonkowski MS, Sinclair DA. Slowing ageing by design: the rise of NAD⁺ and sirtuin-activating compounds. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2016; 17(11): 679-90.
- 50 Moreira PI, Zhu X, Wang X, Lee HG, Nunomura A, Petersen RB, *et al.* Mitochondria: a therapeutic target in neurodegeneration.

- Biochim Biophys Acta 2010; 1802(1): 212-20.
- 51 Chaturvedi RK, Beal MF. Mitochondria targeted therapeutic approaches in Parkinson's and Huntington's diseases. *Mol Cell Neurosci* 2013; 55: 101-14.
- 52 Golpich M, Amini E, Mohamed Z, Azman Ali R, Mohamed Ibrahim N, Ahmadiani A. Mitochondrial dysfunction and biogenesis in neurodegenerative diseases: pathogenesis and treatment. *CNS Neurosci Ther* 2017; 23(1): 5-22.
- 53 Tsunemi T, Ashe TD, Morrison BE, Soriano KR, Au J, Roque RA, *et al.* PGC-1 α rescues Huntington's disease proteotoxicity by preventing oxidative stress and promoting TFEB function. *Sci Transl Med* 2012; 4(142): 142ra97.
- 54 Settembre C, Di Malta C, Polito VA, Garcia Arencibia M, Vetrini F, Erdin S, *et al.* TFEB links autophagy to lysosomal biogenesis. *Science* 2011; 332(6036): 1429-33.
- 55 Xiao Q, Yan P, Ma X, Liu H, Perez R, Zhu A, *et al.* Neuronal-targeted TFEB accelerates lysosomal degradation of APP, reducing abeta generation and amyloid plaque pathogenesis. *J Neurosci* 2015; 35(35): 12137-51.
- 56 Karuppagounder SS, Pinto JT, Xu H, Chen HL, Beal MF, Gibson GE. Dietary supplementation with resveratrol reduces plaque pathology in a transgenic model of Alzheimer's disease. *Neurochem Int* 2009; 54(2): 111-8.
- 57 Giovannini L, Bianchi S. Role of nutraceutical SIRT1 modulators in AMPK and mTOR pathway: Evidence of a synergistic effect. *Nutrition* 2017; 34: 82-96.
- 58 Meira Martins LA, Vieira MQ, Ilha M, de Vasconcelos M, Biehl HB, Lima DB, *et al.* The interplay between apoptosis, mitophagy and mitochondrial biogenesis induced by resveratrol can determine activated hepatic stellate cells death or survival. *Cell Biochem Biophys* 2015; 71(2): 657-72.
- 59 Polletta L, Vernucci E, Carnevale I, Arcangeli T, Rotili D, Palmerio S, *et al.* SIRT5 regulation of ammonia-induced autophagy and mitophagy. *Autophagy* 2015; 11(2): 253-70.
- 60 Shen C, Ka SO, Kim SJ, Kim JH, Park BH, Park JH. Metformin and AICAR regulate NANOG expression via the JNK pathway in HepG2 cells independently of AMPK. *Tumour Biol* 2016; 37(8): 11199-208.
- 61 Anzell AR, Maizy R, Przyklenk K, Sanderson TH. Mitochondrial quality control and disease: insights into ischemia-reperfusion injury. *Mol Neurobiol* 2017; doi: 10.1007/s12035-017-0503-9.