

文章编号: 1004-0374(2013)01-0073-05

自噬在帕金森病发生发展中的作用

胡晓梅¹, 郭斌¹, 马莎², 白洁^{1*}

(1 昆明理工大学医学院, 昆明 650500; 2 云南省第一人民医院神经内科, 昆明 650032)

摘要: 自噬 (autophagy) 是溶酶体对自身结构的吞噬降解, 自噬作用主要是清除降解细胞内受损伤的细胞结构、衰老的细胞器, 以及不再需要的生物大分子。自噬在大部分真核细胞中存在, 是一个高度保守的防御和保护机制, 在细胞应激反应中能够维持细胞生理平衡。在哺乳动物中, 自噬参与抗原递呈、炎症以及神经保护作用。帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 是一种常见的神经退行性疾病, 其发病机制复杂。自噬在帕金森病的发病机制中起重要的作用, 综述了自噬与帕金森病的关系。

关键词: 自噬; 帕金森病; 泛素 C 末端水解酶 L1

中图分类号: Q255; R742.5

文献标志码: A

The roles of autophagy in progress and development of Parkinson's disease

HU Xiao-Mei¹, GUO Bin¹, MA Sha², BAI Jie^{1*}

(1 Medical Faculty, Kunming University of Science and Technology, Kunming 650500, China;
2 Department of Neurology, First People's Hospital of Yunnan Province, Kunming 650032, China)

Abstract: Autophagy is a process, in which cellular components are targeted to the lysosome for dissolving and degradation. It plays roles in eliminating damaged structures, aged organelles and intracellular un-required biomacromolecules. Autophagy is a high conserved defense and protective mechanism in eukaryotic cell. In response to stress, autophagy helps to maintain the cellular homeostasis. Autophagy is involved in various biological activities, such as antigen presentation, inflammation and neuroprotection. Parkinson's disease (PD) is a common neurodegenerative disease, its pathogenesis is complicated. Autophagy plays an important role in the pathogenesis of PD. This paper reviews the relationship between autophagy and PD.

Key words: autophagy; Parkinson's disease; ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase L1

帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 是一种常见的神经退行性疾病, 全球患病率 100~200/100 000^[1]。PD 是以中脑多巴胺能神经元进行性减少以及路易小体 (lewy body) 的出现为特点的神经退行性疾病^[2], 其主要临床症状为震颤、僵硬、运动迟缓、步态异常等^[3]。

到目前为止, 已发现多种家族性帕金森病相关突变基因, 其中研究比较深入的有以下几个相关基因: α -突触核蛋白 (α -synuclein)、富含亮氨酸重复激酶 2 (leucine-rich repeat kinase 2, LRRK2)、帕金森 (parkin)、人第 10 号染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白同源基因 (phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten, PTEN) 诱导激酶 1 (PTEN-induced

kinase 1, PINK1) 以及 DJ-1^[4]。帕金森病是多种因素共同作用的结果, 其发病机理十分复杂。线粒体功能障碍、多巴胺代谢紊乱导致自由基累积、自由基清除系统障碍以及内质网应激等协同作用导致了多巴胺能神经元死亡, 从而导致帕金森病。此外, 越来越多的研究表明, 细胞自噬也参与了帕金森病的发病过程。

收稿日期: 2012-07-17; 修回日期: 2012-10-12

基金项目: 国家自然科学基金项目(81160162); 云南省卫生厅基金(2009NS003)

*通信作者: E-mail: jiebai662001@yahoo.com.cn; Tel: 0871-5920761

1 细胞自噬(autophagy)

细胞自噬 (autophagy) 是指膜包裹部分胞质、蛋白质和细胞器形成自噬体 (autophagosome), 然后与内涵体(endosome)形成自噬内涵体(amphisomes), 最后与溶酶体 (lysosome) 融合形成自噬溶酶体 (autophagolysosome), 降解捕获的蛋白质和细胞器, 从而实现细胞内稳态和细胞器更新。自噬具有保守性, 是一种非选择性降解胞质大分子和细胞器的代谢途径。自噬在许多生理和病理条件下起重要作用, 如饥饿、受损蛋白质和细胞器的清理、病原体的清除、细胞存活和死亡、肿瘤抑制以及抗原递呈等^[5]。

自噬主要有三种形式: 巨自噬 (macroautophagy)、小自噬 (microautophagy) 以及分子伴侣介导的自噬 (chaperone-mediated autophagy, CMA)。巨自噬在生物体中广泛存在, 降解长寿命的蛋白质和细胞器。通过清除受损的蛋白质和细胞器, 巨自噬可以促进细胞存活。小自噬以溶酶体膜内陷的方式直接包裹细胞内物质, 选择性降解无用的细胞器。在分子伴侣介导的自噬中, 分子伴侣热休克相关蛋白 70 (heat-shock cognate protein of 70kD, HSC70) 为主的分子伴侣复合物可以选择性地识别含特定五肽模序的蛋白质, 然后通过溶酶体相关性膜蛋白 2A (lysosome-associated membrane protein-2A, LAMP-2A) 将其转运到溶酶体进行降解^[6]。CMA 的过程具有特异性和阶段性, 更复杂的更难溶的高聚体蛋白则只能通过巨自噬来清除^[7]。

2 自噬的分子机制

细胞内清除蛋白质主要通过泛素化 - 蛋白酶体途径 (ubiquitin-proteasome system, UPS) 降解, 而蛋白质和细胞器则通过自噬 - 溶酶体降解途径 (autophagy-lysosome pathway, APS)。UPS 主要降解短寿命的蛋白质, APS 则负责清除长寿命的蛋白质和细胞器。

目前, 已鉴定出 30 多种参与酵母 autophagy 的特异基因, 它们都被命名为酵母自噬相关基因 (autophagy-related genes, ATG), 因此, 自噬调节因子的发现进一步证实了自噬对于真核生物具有重要性。

细胞自噬的活性受多种自噬相关 (autophagy-related, Atg) 和多种溶酶体水解酶的复杂分子机制所调节^[8]。自噬相关分子构成的蛋白复合物在自噬的不同阶段起不同的作用。一些杂聚蛋白复合物以及 ATG 蛋白参与了自噬的起始和延伸阶段^[9]。在营养

丰富的条件下, 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 的 ULK1-ATG13-FIP200 复合物和磷酸化的 ULK1 和 ATG13 抑制自噬小体的形成。自噬的起始受到 mTOR 的抑制, 使得 ULK1 激酶复合物去磷酸化和活化。而 ULK1 激酶复合物的活化引起了其他复合物的活化, 包括 III 型磷脂酰肌醇 3 磷酸激酶 (class III PI3 kinase, class III PI3K)Vps34 和酵母 Atg6 同源物 Beclin-1 蛋白。Vps34 复合物也同样能被 Beclin-1 活化且它们能够相互作用, 紫外辐射抗性蛋白 (UV radiation resistance protein, UVRAG) 和 Beclin-1 调节自噬蛋白 1 活化分子 (activating molecule in Beclin-1-regulated autophagy protein 1, AMBRA1)。活化的 Vps34 复合物产生需自噬小体脂类组件磷脂酰肌醇 -3- 磷酸 PI3P 以及活化 ATG 蛋白。

自噬的起始和延伸由两条专门的蛋白共轭体系介导, 隔离膜形成的启动则需要 Atg6 (Beclin-1) 和 class III PI3K^[10]。第一个阶段涉及到 ATG12 与 ATG5 共轭。Vps34-Beclin-1-AMBRA1-Barkor-p150 复合物活化 ATG7 和 ATG10。自噬膜最初形成在自噬体组装位点 (phagophore assembly site, PAS), 膜的延伸则需要 2 条泛素样共轭体系的参与。ATG7 和 ATG10 介导了 ATG5 与 ATG12 的结合, ATG5-ATG12 与 ATG16L 形成一个复合物, 但是在第二阶段, 酵母 ATG8 同源物 LC3- I 首先被加工成胞浆可溶形式, 随后被修饰成膜结合形式 LC3- II, 且定位于自噬体膜上, 因此, LC3- II 被作为自噬的标志分子。自噬体最终与溶酶体融合, 此过程受到突触小泡膜上的蛋白 (synaptobrevin/ VAMP, SNARE) 调节, 突触前膜上的蛋白 syntaxin 和 SNAP-25 被称为 SNARE 蛋白。随后溶酶体水解酶将自噬体内容物降解。

3 自噬与帕金森病的关系

3.1 α -突触核蛋白(α -synuclein)自噬通路

α -synuclein 是一种可溶性蛋白质, 在脑中广泛表达。由于 α -突触核蛋白定位于突触小泡和细胞核, 因此, 被称为突触核蛋白^[11]。纤维状的 α -突触核蛋白是细胞内路易小体的主要组成部分, 路易小体是帕金森病和其他共核蛋白病的特征性标志物^[12]。 α -突触核蛋白作为毒性因子介导了 PD 的病理过程。

在三种自噬方式中, 巨自噬和分子伴侣介导的自噬参与了 PD 的发病。CMA 参与对可溶的野生型 α -synuclein 的降解^[13]。突变型的 α -synucleinA53T 和 A30P 能诱发家族性 PD, 它们可以通过与 LAMP-

2A的高度亲和从而抑制CMA^[14]。在PD中, α -synuclein通过对CMA介导的存活因子心肌细胞增强因子2D(Myocyte enhancer factor 2D, MEF2D)的降解,促进神经细胞的死亡^[15]。野生型和A53T突变型 α -synuclein干扰了MEF2D与CMA底物HSC70的结合。过表达的野生型和A53T突变型 α -synuclein都抑制了MEF2D活性,导致了神经细胞的死亡。

在正常细胞中,Atg9定位于反面高尔基网(trans-Golgi network, TGN)和LC3阳性小泡。自噬发生后,Atg9会从TGN移位到LC3阳性小泡。 α -synuclein过表达扰乱了Atg9定位到LC3阳性小泡,导致自噬体合成降低以及自噬功能失调。 α -synuclein的过表达抑制自噬,促进了PD中许多不同的病理现象,包括异常蛋白的累积、线粒体功能障碍、活性氧(reactive oxygen species, ROS)水平的增加以及促进细胞凋亡。由此可见, α -synuclein抑制自噬会促进帕金森病的发病^[16]。

3.2 UCH-L1与自噬通路

泛素C末端水解酶L1(ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase L1, UCH-L1)是一种含223个氨基酸的蛋白质,仅在一些组织中表达,包括大脑、睾丸、卵巢以及某些肿瘤的周边组织^[17]。UCH-L1在神经元中大量表达,占大脑总蛋白的1%~2%^[18]。UCH-L1与PD和其他神经退行性疾病相关联^[19]。

突变型UCH-L1^{193M}是家族性PD发生的诱因,它也参与了对分子伴侣介导的自噬的调节^[20]。有报道证实,UCH-L1^{193M}与渐行性的多巴胺能神经元的丢失相关^[21]。突变型的UCH-L1能与CMA底物LAMP2A和HSC70高度亲和从而抑制CMA。在细胞内UCH-L1的突变型UCH-L1^{193M}不规则地与CMA底物、LAMP-2A、HSC70以及热休克蛋白90(heat-shock protein 90, Hsp90)相互作用,增加 α -synuclein表达水平,这些研究表明了UCH-L1的突变通过调节 α -突触核蛋白从而促进PD的病发。

LAMP-2A是以一种复合物的分子伴侣的形式存在的,与HSC70类似能够作为溶酶体膜CMA的受体。自噬抑制剂3-MA刺激细胞后,检测发现UCH-L1的降解被显著抑制了。与野生型UCH-L1相比,UCH-L1^{193M}能够增加与LAMP-2A的相互作用。UCH-L1与CMA的异常作用也能够导致 α -synuclein的累积。而UCH-L1的突变型UCH-L1^{193M}有可能促进PD的发病。在散发性帕金森患者的大脑中,氧化/羰基化的水平是升高的,而UCH-L1是羰基化的一个主要的靶点^[22]。羰基化的UCH-L1能使

UCH-L1与LAMP-2A、HSC70和Hsp90的相互作用异常增加,因此,羰基化的UCH-L1可能成为潜在的治疗散发性帕金森病的治疗靶点^[23]。

3.3 LRRK2与自噬通路

遗传性家族帕金森病发病的相关基因富含亮氨酸重复激酶2(leucine-rich repeat kinase 2, LRRK2),可能与自噬相关。

LRRK2是最为常见的能够诱发晚期帕金森的致病因子^[24],它存在于包括皮层、纹状体、海马、小脑以及黑质多巴胺能神经元在内的大脑特定区域。在散发性帕金森病的路易小体和神经突触中,LRRK2表达增加^[25]。突变型LRRK2能直接或间接地与环境因子和其他PD相关基因相互作用,从而诱导蛋白质的聚集和神经元死亡。

细胞转染G2019S LRRK2突变型使神经炎和体细胞隔的自噬泡显著增加^[26]。敲低主要的自噬组件LC3或Atg7会反向地影响神经突触上G2019S LRRK2的表达,表明突变型LRRK2对神经突触中自噬活性起到重要的作用。在携带A53T α -synuclein突变型转基因小鼠中,LRRK2的过表达则会加速神经退行性改变以及 α -synuclein的累积^[27]。增强LRRK2蛋白活性能引起神经突触简化和缩短,同时,敲低LRRK2表达能够增强神经突触产生^[28]。RNA干扰敲低LRRK2会增强细胞自噬活性^[29]。LRRK2突变型R1441C诱导细胞的胞吞和细胞自噬途径交叉的自噬平衡受损。由此可见,LRRK2在调节细胞自噬中起到关键的作用。

3.4 PINK1与自噬

线粒体是细胞内氧化磷酸化的场所,能为机体细胞生命活动提供能量,也是活性氧(ROS)产生的主要场所。失去功能的线粒体能够选择性地被自噬所吞噬,被称为线粒体自噬,细胞自噬通过不同的途径提供给细胞营养物质^[30]。

PD的相关基因PINK1和parkin在线粒体自噬中起到重要作用^[31]。在PINK1/parkin介导线粒体自噬中,PINK1参与了家族性PD的诱发,在线粒体内膜中PINK1在电压依赖的蛋白水解中维持着低水平的状态,也能被早老素相关菱形样蛋白(presenilin-associated rhomboid-like protein, PARL)所介导^[32]。在线粒体中PARL的缺失能够抑制PINK1降解。当线粒体膜消失,长链形式的PINK1在线粒体膜外累积起来。由此,线粒体的损伤变得更加容易,PINK1迅速累积,随后PINK1在线粒体中累积吸引parkin诱导线粒体自噬的发生^[33]。内源

性的 PINK1 与外膜易位酶 (translocase of the outer membrane, TOM) 形成的复合物选择性地使线粒体去极化, 而 PINK1 易位整合到外膜保持与 TOM 联合。在各自的细胞器中可诱导 PINK1 定位到缺乏 TOM 复合物的过氧化物酶体或者溶酶体, 吸引 parkin 并且激活泛素连接酶活性^[34]。parkin 编码基因的突变是常染色体隐性帕金森病的主要病因, 其表达产物帕金蛋白可作为 E3 的连接酶, 破坏泛素化的蛋白酶或者溶酶体^[35]。

自噬促进蛋白 Ambra1 与 parkin 一样, 在成年小鼠的大脑中广泛表达, 包括中脑多巴胺能神经元^[36]。Ambra1 可以与 parkin 相互作用, 而延长线粒体去极化能够加强 parkin 与 Ambra1 之间的相互作用。Ambra1 参与了 parkin 依赖的核群线粒体去极化, 活化了围绕线粒体的 PtdIns3K 复合物, 并促进选择性自噬清除过程^[37]。

PINK1 与 Beclin1 相互作用以及过表达的 PINK1 能够显著地增加基础水平的自噬和饥饿诱导的细胞自噬。突变型的 PINK1 W437X 被证实能够削弱 PINK1 与 Beclin1 的相互作用以及其诱导自噬的能力^[38]。

3.5 DJ-1与自噬通路

DJ-1 是一种与帕金森病和癌症相关的蛋白, 编码 DJ-1 基因的 PARK7 定位于染色体 1p36 位置, 外显子缺失或点突变与单基因遗传早发性常染色体隐性遗传形式的帕金森病相关^[39]。

在氧化环境中, DJ-1 与 PINK1/parkin 能够维持线粒体的功能^[40]。DJ-1 的缺失能够增加活性氧敏感度以及线粒体复合物 I 抑制。而 DJ-1 的缺失增强了自噬, 表明了 DJ-1 功能可能促进了自噬的调节或者减轻了活性氧下游的影响, ROS 则能够上调自噬。氧化应激能够作为 DJ-1、PINK1 以及 parkin 活化的影响因素^[41]。

DJ-1 能够调节细胞器稳态。线粒体产生 ROS 后, DJ-1 淬灭 ROS 从而阻滞细胞死亡, 保护了线粒体和溶酶体的完整性。在生理条件下, 增加线粒体内 ROS 水平以及减少金属基质蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP), DJ-1 缺失使功能受损的线粒体聚集, 溶酶体活性以及自噬基底水平降低, 线粒体动态连接减少, 能够干扰自噬清除受损的线粒体^[42], 使得受损线粒体大量聚集, 从而诱发 PD。

4 结论

家族性 PD 相关分子, 如突变型 α -核突触蛋

白 A53T 和 A30P, 以及 DJ-1、PINK1、LRRK2 都参与了自噬过程。在神经系统中, 虽然神经细胞自噬主要显示出的是保护的过程, 通过对家族性 PD 相关基因以及对死后 PD 患者大脑的检测表明了细胞自噬促进了多巴胺能神经元的死亡。MPP⁺ 或者多巴胺毒素能够诱导氧化应激、增加自噬体数目以及促进细胞的死亡^[43]。此外, 自噬诱导剂雷帕霉素 (rapamycin) 能够加剧氧化应激诱导的细胞死亡。因此, 自噬也可能促进神经细胞的死亡。这表明自噬与神经细胞死亡相关性可能基于各种基础性情况不同。

自噬可以清除错误折叠的蛋白质, 减少蛋白质在神经元内聚集, 能够有效地预防帕金森病等神经退行性疾病的发生。而另一方面, 自噬过度活跃会引起自噬应激, 可能会引起神经细胞的死亡, 从而导致帕金森病的发生。帕金森病和细胞自噬关系的研究有助于对帕金森病分子机制的进一步了解, 为帕金森病的治疗提供新的理论知识, 为治疗 PD 提供新的策略。

[参 考 文 献]

- [1] Reuter I, Mehnert S, Leone P, et al. Effects of a flexibility and relaxation programme, walking, and nordic walking on Parkinson's disease. *J Aging Res*, 2011, 2011: 232473
- [2] Ali SF, Binienda ZK, Imam SZ, et al. Molecular aspects of dopaminergic neurodegeneration: gene-environment interaction in parkin dysfunction. *Int J Environ Res Public Health*, 2011, 8(12): 4702-13
- [3] Pendt LK, Reuter I, Muller H, et al. Motor skill learning, retention, and control deficits in Parkinson's disease. *PLoS One*, 2011, 6(7): e21669
- [4] Chu CT. Diversity in the regulation of autophagy and mitophagy: lessons from Parkinson's disease. *Parkinsons Dis*, 2011, 2011: 789431
- [5] Kang HT, Lee KB, Kim SY, et al. Autophagy impairment induces premature senescence in primary human fibroblasts. *PLoS One*, 2011, 6(8): e23367
- [6] Wang Y, Singh R, Xiang Y, et al. Macroautophagy and chaperone-mediated autophagy are required for hepatocyte resistance to oxidant stress. *Hepatology*, 2010, 52(1): 266-77
- [7] Cook C, Stetler C, Petrucelli L, et al. Disruption of protein quality control in Parkinson's disease. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2012, 2(5): a009423
- [8] Lee J, Giordano S, Zhang J, et al. Autophagy, mitochondria and oxidative stress: cross-talk and redox signalling. *Biochem J*, 2012, 441(2): 523-40
- [9] Harris H, Rubinsztein DC. Control of autophagy as a therapy for neurodegenerative disease. *Nat Rev Neurol*, 2012, 8(2): 108-17
- [10] Oh JE, Lee HK. Modulation of pathogen recognition by

- autophagy. *Front Immunol*, 2012, 3: 44
- [11] Lee BR, Kamitani T. Improved immunodetection of endogenous α -synuclein. *PLoS One*, 2011, 6(8): e23939
- [12] Pemberton S, Madiona K, Pieri L, et al. Hsc70 protein interaction with soluble and fibrillar α -synuclein. *J Biol Chem*, 2011, 286(40): 34690-9
- [13] Vogiatzi T, Xilouri M, Vekrellis K, et al. Wild type α -synuclein is degraded by chaperone-mediated autophagy and macroautophagy in neuronal cells. *J Biol Chem*, 2008, 283(35): 23542-56
- [14] Cuervo AM, Stefanis L, Fredenburg R, et al. Impaired degradation of mutant α -synuclein by chaperone-mediated autophagy. *Science*, 2004, 305(5688): 1292-5
- [15] Yang Q, She H, Gearing M, et al. Regulation of neuronal survival factor MEF2D by chaperone-mediated autophagy. *Science*, 2009, 323(5910):124-7
- [16] Winslow AR, Rubinsztein DC. The Parkinson disease protein α -synuclein inhibits autophagy. *Autophagy*, 2011, 7(4): 429-31
- [17] Liu Z, Meray RK, Grammatopoulos TN, et al. Membrane-associated farnesylated UCH-L1 promotes α -synuclein neurotoxicity and is a therapeutic target for Parkinson's disease. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106(12): 4635-40
- [18] Shimshek DR, Schweizer T, Schmid P, et al. Excess α -synuclein worsens disease in mice lacking ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L1. *Sci Rep*, 2012, 2: 262
- [19] Andersson FI, Werrell EF, McMorran L, et al. The effect of Parkinson's-disease-associated mutations on the deubiquitinating enzyme UCH-L1. *J Mol Biol*, 2011, 407(2): 261-72
- [20] Kabuta T, Furuta A, Aoki S, et al. Aberrant interaction between Parkinson disease-associated mutant UCH-L1 and the lysosomal receptor for chaperone-mediated autophagy. *J Biol Chem*, 2008, 283(35): 23731-8
- [21] Setsuie R, Wang YL, Mochizuki H, et al. Dopaminergic neuronal loss in transgenic mice expressing the Parkinson's disease-associated UCH-L1^{193M} mutant. *Neurochem Int*, 2007, 50(1): 119-29
- [22] Choi J, Levey AI, Weintraub ST, et al. Oxidative modifications and down-regulation of ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase L1 associated with idiopathic Parkinson's and Alzheimer's diseases. *J Biol Chem*, 2004, 279(13): 13256-64
- [23] Kabuta T, Wada K. Insights into links between familial and sporadic Parkinson's disease: physical relationship between UCH-L1 variants and chaperone-mediated autophagy. *Autophagy*, 2008, 4(6): 827-9
- [24] Tong Y, Giaime E, Yamaguchi H, et al. Loss of leucine-rich repeat kinase 2 causes age-dependent bi-phasic alterations of the autophagy pathway. *Mol Neurodegener*, 2012, 7: 2
- [25] Li T, Yang D, Sushchky S, et al. Models for LRRK2-linked parkinsonism. *Parkinsons Dis*, 2011, 2011: 942412
- [26] Plowey ED, Cherra SJ 3rd, Liu YJ, et al. Role of autophagy in G2019S-LRRK2-associated neurite shortening in differentiated SH-SY5Y cells. *J Neurochem*, 2008, 105(3): 1048-56
- [27] Lin X, Parisiadou L, Gu XL, et al. Leucine-rich repeat kinase 2 regulates the progression of neuropathology induced by Parkinson's-disease-related mutant α -synuclein. *Neuron*, 2009, 64(6): 807-27
- [28] MacLeod D, Dowman J, Hammond R, et al. The familial Parkinsonism gene LRRK2 regulates neurite process morphology. *Neuron*, 2006, 52(4): 587-93
- [29] Alegre-Abarrategui J, Wade-Martins R. Parkinson disease, LRRK2 and the endocytic-autophagic pathway. *Autophagy*, 2009, 5(8): 1208-10
- [30] Tanaka A, Cleland MM, Xu S, et al. Proteasome and p97 mediate mitophagy and degradation of mitofusins induced by Parkin. *J Cell Biol*, 2010, 191(7): 1367-80
- [31] Gegg ME, Schapira AH. PINK1-parkin-dependent mitophagy involves ubiquitination of mitofusins 1 and 2: Implications for Parkinson disease pathogenesis. *Autophagy*, 2011, 7(2): 243-5
- [32] Jin SM, Lazarou M, Wang C, et al. Mitochondrial membrane potential regulates PINK1 import and proteolytic destabilization by PARL. *J Cell Biol*, 2010, 191(5): 933-42
- [33] Geisler S, Holmstrom KM, Skujat D, et al. PINK1/Parkin-mediated mitophagy is dependent on VDAC1 and p62/SQSTM1. *Nat Cell Biol*, 2010, 12(2): 119-31
- [34] Lazarou M, Jin SM, Kane LA, et al. Role of PINK1 binding to the TOM complex and alternate intracellular membranes in recruitment and activation of the E3 ligase Parkin. *Dev Cell*, 2012, 22(2): 320-33
- [35] Schapira AH, Gegg M. Mitochondrial contribution to Parkinson's disease pathogenesis. *Parkinsons Dis*, 2011, 2011: 159160
- [36] Van Humbeeck C, Cornelissen T, Vandenberghe W, et al. Ambral1: a Parkin-binding protein involved in mitophagy. *Autophagy*, 2011, 7(12): 1555-6
- [37] Van Humbeeck C, Cornelissen T, Hofkens H, et al. Parkin interacts with Ambral1 to induce mitophagy. *J Neurosci*, 2011, 31(28): 10249-61
- [38] Michiorri S, Gelmetti V, Giarda E, et al. The Parkinson-associated protein PINK1 interacts with Beclin1 and promotes autophagy. *Cell Death Differ*, 2010, 17(6): 962-74
- [39] Coppede F. Genetics and epigenetics of Parkinson's disease. *Sci World J*, 2012, 2012: 489830
- [40] Thomas KJ, McCoy MK, Blackinton J, et al. DJ-1 acts in parallel to the PINK1/parkin pathway to control mitochondrial function and autophagy. *Hum Mol Genet*, 2011, 20(1): 40-50
- [41] Narendra D, Tanaka A, Suen DF, et al. Parkin is recruited selectively to impaired mitochondria and promotes their autophagy. *J Cell Biol*, 2008, 183(5): 795-803
- [42] Krebiel G, Ruckerbauer S, Burbulla LF, et al. Reduced basal autophagy and impaired mitochondrial dynamics due to loss of Parkinson's disease-associated protein DJ-1. *PLoS One*, 2010, 5(2): e9367
- [43] Gomez-Santos C, Ferrer I, Santidrian AF, et al. Dopamine induces autophagic cell death and α -synuclein increase in human neuroblastoma SH-SY5Y cells. *J Neurosci Res*, 2003, 73(3): 341-50