

磷酸甘油酸变位酶 5 介导线粒体自噬 与坏死性凋亡的研究进展

张静 陈淼 刘鑫鑫 任颖聪 刘国跃 覃松

遵义医科大学附属医院重症医学科, 贵州遵义 563000

通信作者: 陈淼, Email: chenmiao64@163.com

【摘要】 线粒体自噬是选择性降解损伤的线粒体以保证正常的线粒体数量和质量,对维持细胞内稳态与存活具有重要意义;坏死性凋亡是一种程序性细胞坏死,可由过度线粒体自噬诱导。活性氧(ROS)主要由线粒体产生,可损伤线粒体。高氧性急性肺损伤(HALI)是临床氧疗的严重并发症,致病机制不明确,现有研究表明,线粒体自噬与坏死性凋亡参与了 HALI 的发生过程。调控线粒体自噬与坏死性凋亡的机制众多,包括肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、PTEN 诱导激酶 1/PARK2 基因编码的 E3 泛素蛋白连接酶(PINK1/Parkin)蛋白通路、磷酸甘油酸变位酶 5 (PGAM5)等,其中 PGAM5 已被证实是连接线粒体自噬和坏死性凋亡的关键因子。本课题组前期研究发现,微小 RNA-21-5p (miR-21-5p)减轻 HALI 的机制与其靶向 PGAM5 介导的抑制线粒体自噬有关,但 PGAM5 介导的线粒体自噬和坏死性凋亡的机制尚不清楚。因此,本文就 PGAM5 介导线粒体自噬与坏死性凋亡的靶点进行综述,以期寻找到在 HALI 中 PGAM5 介导线粒体自噬与坏死性凋亡的靶点对肺保护的线索,为后续基础研究提供理论基础。

【关键词】 磷酸甘油酸变位酶 5; 线粒体相关动力蛋白 1; 线粒体自噬; 坏死性凋亡

基金项目: 国家自然科学基金项目(81960024, 82160022)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20220428-00431

Research progress of phosphoglycerate mutase 5-mediated mitophagy and necroptosis

Zhang Jing, Chen Miao, Liu Xinxin, Ren Yingcong, Liu Guoyue, Qin Song

Department of Critical Care Medicine, Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi 563000, Guizhou, China

Corresponding author: Chen Miao, Email: chenmiao64@163.com

【Abstract】 Mitophagy is the selective degradation of damaged mitochondria, and it is of great significance to maintain the normal quantity and quality of mitochondria to ensure cell homeostasis and survival. Necroptosis is a type of programmed cell necrosis that can be induced by excessive mitophagy. Reactive oxygen species (ROS) are produced mainly by mitochondria and can damage mitochondria. Hyperoxic acute lung injury (HALI) is a serious complication of clinical oxygen therapy, and its pathogenesis is not clear. Existing studies have shown that mitophagy and necroptosis are involved in the occurrence of HALI. There are many mechanisms regulating mitophagy and necroptosis, including tumor necrosis factor- α (TNF- α), E3 ubiquitin protein ligase (PINK1/Parkin) protein pathway encoded by PTEN-induced kinase 1/PARK2 gene, phosphoglycerate mutase 5 (PGAM5), etc. PGAM5 has been proved to be a key factor linking mitophagy and necroptosis. Previous studies of our team found that the mechanism of microRNA-21-5p (miR-21-5p) alleviating HALI was related to its pGAM5-mediated inhibition of mitophagy, but the mechanism of PGAM5-mediated mitophagy and necroptosis remains unclear. Therefore, this paper reviews the targets of PGAM5-mediated mitophagy and necroptosis, in order to find clues of lung protection of pGAM5-mediated mitophagy and necroptosis in HALI, and provide theoretical basis for subsequent basic research.

【Key words】 Phosphoglycerate mutase 5; Dynamin-related protein 1; Mitophagy; Necroptosis

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81960024, 82160022)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20220428-00431

高氧性急性肺损伤(hyperoxic acute lung injury, HALI)是由于患者长时间持续吸入高浓度氧气导致的一种典型并发症,可引起肺泡上皮细胞弥漫性损伤和局灶性坏死,以及肺毛细血管内皮细胞受损引起的渗漏和透明膜形成,最终发展为急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)和支气管肺泡发育不良^[1-2],病死率高达 35%~40%^[3]。目前 HALI 的发病机制仍不明确,所涉及的学说机制众多,其中就包括线粒体自噬和坏死性凋亡^[4-5]。现有研究表明,线粒体功能障碍、内皮细胞中活性氧(reactive

oxygen species, ROS)大量积累^[6]及坏死细胞中受体相互作用蛋白激酶(receptor interacting protein kinases, RIPK1、RIPK3)和混合谱系激酶结构域蛋白(mixed lineage kinase domain-like protein, MLKL)的表达增多^[7],可引起线粒体介导细胞的各种结局^[8],如凋亡、自噬和坏死性凋亡。同样,调控线粒体自噬与坏死性凋亡的机制众多,包括磷酸甘油酸变位酶 5 (phosphoglycerate mutase 5, PGAM5)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)受体、PTEN 诱导激酶 1/PARK2 基因编码的 E3 泛素蛋白连接酶(PTEN induced

putative kinase 1/Parkin, PINK1/Parkin) 蛋白通路等,其中,PGAM5 已被证实是连接线粒体自噬和坏死性凋亡的关键因子^[9-10]。课题组在前期研究中首次发现,微小 RNA-21-5p (microRNA-21-5p, miR-21-5p) 减轻 HALI 的机制与其靶向 PGAM5 抑制线粒体自噬密切相关^[1, 11-13],但 miR-21-5p/PGAM5 轴介导线粒体自噬和坏死性凋亡的机制尚不清楚。因此,进一步研究和认识 PGAM5 调控线粒体自噬和坏死性凋亡的机制,对 HALI 临床治疗探索新靶点至关重要。

1 PGAM5

PGAM5 是一种非典型的线粒体丝氨酸/苏氨酸磷酸酶,可调节线粒体动力学并参与线粒体自噬和坏死性凋亡。PGAM5 介导的线粒体自噬本身是诱导线粒体损伤和膜去极化的关键途径,其不同区域的氨基酸具有不同的作用机制,包括线粒体自噬和坏死性凋亡。早老素相关菱形蛋白酶 (presenilin associated rhomboid like protein, PARL) 可靶向 PGAM5 的 24-25 残基介导 PGAM5 与线粒体相关调节蛋白即突触融合蛋白 17 (syntaxin 17, Stx17) 结合,激活线粒体分裂和自噬^[6];而 PGAM5 的 98-110 残基可以与 PINK1 结合调节 Parkin 介导的线粒体自噬,与 RIPK3 相互作用又可介导坏死性凋亡^[9]。人类的 PGAM5 分两种亚型,PGAM5-S (短型) 和 PGAM5-L (长型)^[14]。PGAM5-S 与线粒体碎片化程度有关;PGAM5-L 通过二聚体与多聚体的转变可调控磷酸酶活性,PGAM5 二聚体可下调磷酸酶活性,导致线粒体破裂,并增加细胞对死亡信号的敏感性^[15],而其多聚体形式可通过线粒体自噬处理受损线粒体发挥细胞保护作用^[16]。因此,PGAM5 的变构调节体是线粒体动力学和程序性细胞死亡的关键调节器^[17],目前有研究显示,PGAM5 在肺癌、肝癌、乳腺癌等多种疾病中发挥着关键作用^[18]。

2 线粒体自噬

线粒体自噬指细胞进行自吞噬作用,其主要意义是通过细胞自噬机制选择性清除受损或功能失调的线粒体,从而控制线粒体质量,保持线粒体功能的完整性^[19],是一种重要的线粒体质量控制机制。过度或者不充分的线粒体自噬都对细胞内稳态有损害作用,影响机体健康甚至导致死亡。PGAM5 参与多条线粒体自噬通路,如果这些通路发生障碍可导致诸多疾病的发生,如心肌缺血/再灌注 (ischemia/reperfusion, I/R) 损伤^[20]、肝脏 I/R 损伤^[21]、急性肺损伤^[1, 22]以及帕金森样运动障碍^[23]。有研究证实,PGAM5 是肺纤维化中线粒体稳态的重要调节因子,其介导的线粒体自噬本身是线粒体损伤和膜去极化自我维持的关键过程,是一个值得进一步研究的潜在治疗靶点^[24]。线粒体自噬的调控通路主要有 3 条,即 PINK1/Parkin、Bcl-2/腺病毒 E1B 19 000 相互作用蛋白 3 (Bcl-2/adenovirus E1B 19 000 interacting protein 3, BNIP3)/线粒体受体 NIP3 样蛋白 X (NIP3-liked protein X, NIX) 和 FUN14 结构域蛋白 1 (FUN14 domain-containing protein 1, FUNDC1)。

PINK1/Parkin 通路介导了线粒体自噬的关键调控通路,其关键作用是清除受损或功能障碍的线粒体,是目前研究最

为广泛的线粒体自噬受体蛋白^[25]。有研究表明,在造影剂所致急性肾损伤模型中,PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬可下调线粒体 ROS 和 NOD 样受体蛋白 3 (NOD-like receptor protein 3, NLRP3) 的水平,抑制肾小管上皮细胞凋亡,减轻肾组织损伤^[26]。在动脉粥样硬化模型中,PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬通过激活磷酸化的一磷酸腺苷活化蛋白激酶 α (AMP-activated protein kinase α , p-AMPK α) 可上调心血管活性多肽 (apelin-13) 的水平,诱发血管平滑肌增殖,进而加剧动脉粥样硬化,该研究说明,线粒体自噬可诱导过度的细胞修复,促进疾病进展。另外,PGAM5 对于拮抗坏死性凋亡的 PINK1 依赖性线粒体自噬过程也是必不可少的^[10],具体原因后面详细叙述。

BNIP3/NIX 通路主要介导细胞低氧或缺氧状态下的线粒体自噬^[27]。有研究表明,该通路介导的线粒体自噬与糖尿病视网膜病变所致失明有关^[28]。还有研究表明,海藻糖可通过激活 PGAM5 和 BNIP3 恢复线粒体自噬,从而改善氧化应激诱导的线粒体功能障碍^[29]。

FUNDC1 是一种线粒体外膜蛋白,其 N 端具有微管相关蛋白 1 轻链 3 (microtubule-associated protein light chain 3, LC3) 相互作用区,LC3 相互作用区与 LC3 蛋白结合可以启动线粒体自噬。FUNDC1 主要在缺血、缺氧和线粒体膜电位降低的状态下诱导线粒体自噬^[30]。NOD 样受体 X1 (NOD-like receptor X1, NLRX1) 通过 FUNDC1-线粒体外膜上的非神经元 SNAP25 样蛋白同源物 NIPSNAP1 和 NIPSNAP2 信号通路调节线粒体自噬,可以减轻肠道 I/R 损伤^[31],PGAM5 多聚体与 FUNDC1 结合可以启动线粒体自噬^[17],如果敲除 PGAM5 会使泛素化线粒体和自噬小体之间的连接中断,导致 FUNDC1 的 Ser-13 去磷酸化被阻止,FUNDC1 的 LC3 相互作用区与 LC3 蛋白的相互作用会被消除,则线粒体自噬被终止^[32]。

3 坏死性凋亡

坏死性凋亡是一种精细调控的坏死形式,其核心通路是 RIPK1 的激活 (去泛素酶去泛素化 RIPK1 的 k63 泛素链) 联合磷酸化的 RIPK3 形成坏死体,同时募集下游 MLKL,进而执行坏死性凋亡。坏死性凋亡既有坏死细胞的形态特征,又有与凋亡细胞相类似的信号机制,是在凋亡通路被抑制或阻断的情况下,由 RIPK1、RIPK3 介导的一类不依赖半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 (caspase) 的细胞死亡方式,其中 caspase-8 具有重要作用^[33-35]。caspase-8 作为 RIPK1 依赖性细胞凋亡的下游可以介导细胞凋亡,当 caspase-8 被阻断或抑制时,RIPK1 和 RIPK3 亲和力增强,进而诱导坏死性凋亡^[36-39]。目前越来越多的证据表明,坏死性凋亡与多种疾病的发病机制有关,如全身炎症、呼吸系统疾病^[40]、心血管疾病^[41]、神经退行性疾病、神经系统疾病^[42]和癌症等。其中 PGAM5 可作为 RIPK3/MLKL 的下游分子来调节坏死性凋亡^[9-10]。随着科研工作者对这种新型死亡模式的深入探究,发现坏死性凋亡介导神经退行性疾病、炎症肠病^[43]等多种疾病,其中有 PGAM5 参与的相关疾病包括自身免疫性脑脊髓炎^[44]、心

血管再灌注损伤^[45]及乳腺癌^[46]等,由此说明,PGAM5在坏死性凋亡过程中发挥重要作用。

4 PGAM5调控线粒体自噬、坏死性凋亡

由上述可知,线粒体自噬与坏死性凋亡的调控具有共同信号通路,其中PGAM5作为关键分子在这一过程中扮演重要角色。一方面,当细胞受到轻度应激损伤时,PGAM5多聚体复合物通过激活线粒体自噬作为线粒体裂变和线粒体融合失衡的补偿反应,选择性地去除受损或多余的线粒体,对细胞本身具有保护作用。各种疾病中导致线粒体损伤的因素很多,如ROS的产生、三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)的耗尽等^[47-48],ROS的产生、线粒体膜电位(mitochondrial membrane potential, $\Delta\Psi_m$)的丢失及三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)下降可以上调线粒体动力相关蛋白1(dynamin-related protein 1, Drp1)基因的表达,导致依赖性的PINK1产生线粒体分裂以及线粒体自噬^[49];另外,Drp1与钙离子(Ca^{2+})和锌离子(Zn^{2+})信号一起从细胞质中被募集到线粒体,也可诱导线粒体分裂和线粒体自噬^[50]。Parkin、BNIP3/NIX和FUNDC1具有线粒体自噬受体的作用,这些受体可与自噬相关蛋白Atg-8或LC3特定结合,随后清除不必要或损伤的线粒体^[32]。PGAM5多聚体复合物介导的线粒体自噬与PINK1/Parkin、FUNDC1和线粒体内膜受体抑制剂(prohibitin 2, PHB2)之间的相互作用有关^[15],正由于PGAM5多聚体复合物可与多个线粒体蛋白相互作用,确保了线粒体自噬有效而平稳地进行^[51]。

另一方面,当线粒体处于严重受损的应激状态下,二聚体形式PGAM5增多导致线粒体分裂过度失衡,线粒体运动中断,以及细胞死亡信号的扩增,引起线粒体的功能失代偿,随后发生坏死性凋亡。PGAM5也作用于Drp1,Drp1不仅以一种依赖于三磷酸鸟苷(guanosine triphosphate, GTP)的方式作为线粒体裂变的介质,同时也以非依赖GTP的方式^[52]作为3型细胞死亡的可能介质。越来越多的证据表明,激活的Drp1可通过增加细胞死亡相关蛋白的活性,激活多种死亡信号并诱导细胞死亡,所以PGAM5是从线粒体动力学转化为程序性细胞坏死的关键分子^[53]。综上所述,PGAM5以不同变构体形式参与了线粒体自噬、坏死性凋亡的调控,现就PGAM5调控线粒体自噬和坏死性凋亡的有关靶点逐一进行概述。

4.1 Drp1: Drp1是线粒体裂变调节器,PGAM5在Ser-637处招募和去磷酸化Drp1促进线粒体裂变^[54-55],以介导线粒体的分裂、融合,随后并发线粒体自噬和坏死性凋亡或其他结局。

在生理条件下或损伤较轻时,线粒体不断进行裂变和融合,适度的线粒体分裂、自噬对细胞本身具有维持稳态作用,确保了线粒体和细胞的生物功能。在帕金森病模型中, β -干扰素(interferon- β , IFN- β)通过磷酸化信号传导和转录激活因子5(signaling transcriptionou and transduced activator 5, pSTAT5)/PGAM5/Drp1通路激活神经元中的线粒体裂变以稳定线粒体/内质网平台,构成一种重要的神

经保护机制,从而挽救神经变性^[56]。在大鼠缺血缺氧诱导的线粒体自噬模型中,PGAM5被验证为miR-330的靶标,miR-330的过表达和沉默可分别降低和增加PGAM5蛋白表达。miR-330可以通过抑制PGAM5诱导的Drp1去磷酸化来下调线粒体自噬,从而减少大鼠缺血缺氧后Drp1向线粒体外膜的募集和Drp1介导的线粒体自噬。另外,Drp1在线粒体外膜中以Parkin依赖或独立的方式参与与PGAM5和PINK1相关的线粒体自噬信号通路的负调节^[57]。

当线粒体严重受损时,诱导不足或过度的线粒体分裂,使线粒体分裂和融合失衡,引起线粒体自噬,最终导致细胞死亡(包括凋亡、坏死性凋亡)^[48-53],敲低PGAM5-S会减弱Drp1的激活^[54]。RIPK1/RIPK3/MLKL坏死小体的产生会引起PGAM5的L型和S型的两个剪接变体^[17]发生磷酸化被募集到线粒体,导致二聚体形式的PGAM5积累增加,同时磷酸酶活性降低^[56-58],PGAM5-S位于线粒体裂变收缩部位的线粒体相对疏水环境中^[59],并招募Drp1加入线粒体,在Ser-637处去磷酸化并激活Drp1,Drp1在疏水部位低聚化,不仅引起线粒体分裂,而且还增加了细胞对死亡信号的敏感性^[16],导致不依赖半胱氨酸蛋白酶机制控制的细胞坏死性凋亡^[1,54]发生。若抑制Drp1,可以阻断或延缓这种细胞死亡^[52]。在急性肝损伤过程中,由PGAM5下游Drp1介导的线粒体裂变致肝坏死和组织损伤,PGAM5-Drp1轴是治疗急性免疫介导肝损伤的潜在靶点^[60]。在皮肤I/R损伤治疗过程中,通过吸入高浓度氢气,可介导RIPK-MLKL-PGAM5/Drp1通路减轻其损伤^[61]。另外在很多创伤性脑损伤病例中,可以通过敲减PGAM5,使Drp1介导创伤性脑损伤后的神经元损伤的线粒体功能障碍减轻^[62]。

4.2 PINK1/Parkin通路: PINK1/Parkin通路作为线粒体自噬的关键调控通路,是目前研究最为广泛的一种线粒体自噬受体蛋白^[25]。PINK1在维持线粒体形态、功能以及对受损线粒体的选择性降解中发挥重要作用^[63-64]。细胞中存在一些可正、负调节线粒体自噬作用的蛋白质,这些蛋白质通过协调控制PINK1/Parkin介导的线粒体自噬途径,从而适应不断变化的细胞生存环境和满足代谢需求^[63-65]。其中PGAM5参与了PINK1依赖性的线粒体自噬的过程^[59]。在正常条件下,PINK1会被线粒体蛋白酶处理和降解,而PGAM5保护PINK1不被线粒体蛋白酶裂解,稳定线粒体外膜上的PINK1,随后引发线粒体自噬^[66]。所以当线粒体受损时,PINK1能在线粒体表面积聚,并将Parkin磷酸化后招募到极化的线粒体外膜,其外膜上的自噬受体蛋白(p62、BRCA1邻近基因(neighbor to BRCA1, NBR1)、核点蛋白52(nuclear dot protein 52, NDP52)、Tax1结合蛋白1(Tax1-binding protein 1, Tax1BP1)和视神经病变诱导反应蛋白(optineurin, OPTN)]通过泛素化启动线粒体自噬,泛素化的线粒体外膜蛋白募集衔接蛋白并与自噬受体蛋白等结合,同时受体蛋白的LC3相互作用区与LC3结合,构成线粒体自噬体,线粒体自噬体与溶酶体结合形成线粒体-自噬溶酶体,最终在溶酶体中被水解酶降解以完成线粒体自

噬^[65-66]。健康的线粒体可通过 PINK1 降解机制避免线粒体自噬启动^[67]。临床上使用胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 类似物通过 PINK1/Parkin 途径阻止线粒体自噬,在糖尿病视网膜病变中对视网膜神经节细胞信号有保护作用^[68]。另外,PGAM5 在一些特定的线粒体功能障碍中可通过 Drp1 调节 PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬^[57]。Stx17-PGAM5 轴在线粒体分裂和 PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬中起关键作用^[69]。有研究表明,PGAM5 在拮抗坏死性凋亡的 PINK1 依赖性线粒体自噬过程中是必不可少的^[10],小鼠敲除 PGAM5 基因后对多种体外和体内坏死性凋亡刺激的反应加剧,包括心脏和大脑中的 I/R。PGAM5/PINK1 介导的线粒体自噬的缺失会导致异常线粒体积累,ROS 过度产生,从而恶化坏死性凋亡。所以 PGAM5 在坏死性凋亡中具有双重功能,不仅作用于 RIPK1/RIPK3 的下游以介导坏死性凋亡,也可通过独立促进线粒体自噬以去除受损的线粒体来保护细胞免于坏死性凋亡。PGAM5 促进线粒体自噬有望为脑血管疾病、心肌梗死、神经退行性疾病及其他由氧化损伤和坏死性凋亡引起的相关疾病进一步找到新的治疗靶点^[10]。因此,PGAM5 在 PINK1 依赖性线粒体自噬的过程中必不可少。另外还有研究表明,慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)的发病机制与香烟烟雾暴露产生自噬及凋亡蛋白致肺上皮细胞死亡、气道功能障碍和肺气肿有关^[70]。在建立的肺上皮细胞和小鼠模型中,敲除 PINK1 基因和使用线粒体自噬抑制剂 Mdivi-1 可保护肺上皮细胞及气道黏液纤毛免受香烟烟雾破坏,同时可降低 MLKL 的磷酸化;而 PINK1 和 RIPK3 表达均增加,说明由香烟烟雾暴露引起的肺气肿改变中有依赖于线粒体自噬的坏死性凋亡。目前,PINK1/Parkin 通路的分子机制是当前研究相对较明确的通路之一,其分子机制比较复杂,还有很多自噬蛋白、自噬受体等的作用尚未完全明确,具体调控途径仍有待进一步研究^[71]。

4.3 FUNDC1: FUNDC1 为另一种被缺氧激活的线粒体自噬受体蛋白,其 N 端具有 LC3 相互作用区,LC3 相互作用区与 LC3 蛋白结合可以启动线粒体自噬。PGAM5 是负责介导 FUNDC1 去磷酸化的主要磷酸酶^[32]。

研究表明,首先在正常条件下,酪蛋白激酶 2 在 Ser-13 处磷酸化 FUNDC1,Src 激酶在第 18 位酪氨酸(Tyr18)处磷酸化 FUNDC1 可抑制其与 LC3 结合。这两种激酶在功能上都抑制 FUNDC1 的 LC3 相互作用区活性^[16-17],协同调节 FUNDC1 介导的线粒体自噬^[32]。在缺氧或使用氧化磷酸化解耦剂 FCCP 处理条件下,PGAM5 L 型使在 FUNDC1 的 Ser-13 去磷酸化,去磷酸化的 FUNDC1 增强了 FUNDC1 与 LC3 之间的相互作用并启动线粒体自噬,促进自噬小体吞噬受损的线粒体^[72]。由于酪蛋白激酶 2 和 PGAM5 都靶向 Ser-13,所以酪蛋白激酶 2 可以逆转由 PGAM5 介导的 FUNDC1 去磷酸化而引起的线粒体自噬激活^[32]。其次,Stx17-PGAM5 相互作用对于线粒体自噬受体 FUNDC1 的功能也至关重要;Stx17 是 PGAM5 与 FUNDC1 相互作用的先

决条件。有研究显示,在缺血缺氧情况下,FUNDC1 将其结合伴侣从与钙连接蛋白(calnexin, CNX)相关的未知蛋白质转变为 Drp1,以驱动线粒体分裂来促进线粒体自噬,并发现 Stx17 和 FUNDC1 之间存在相互关系;Stx17 在正常条件下与 Drp1 相互作用,但在线粒体自噬过程中被 FUNDC1 取代,Stx17 通过调节 PGAM5 与 FUNDC1 的定位和相互作用,协助 FUNDC1 发挥线粒体自噬受体的作用^[73]。另外 Stx17 还通过与 Atg14L 的相互作用将 PI3 激酶复合物募集到线粒体相关内质网膜来促进自噬体的形成^[32]。综上,FUNDC1 与 Drp1 之间的相互作用对缺血、缺氧和 $\Delta\Psi_m$ 降低的状态下诱导线粒体自噬至关重要,因此,可以通过阻断 FUNDC1 与 Drp1 相互作用来抑制 FUNDC1 诱导的线粒体自噬^[74-75]。在小鼠活体内,由 FUNDC1 敲除引起的肾损伤、严重的促炎反应和小管细胞死亡,可以通过在近端小管特异性 FUNDC1 敲除条件背景下再次敲除 Drp1 来消除^[76]。同样,也有报道证实,FUNDC1 沉默可阻断与 Drp 的相互作用来抑制支气管上皮细胞线粒体自噬和凋亡,从而抑制 COPD 的进展,凸显出 COPD 治疗的潜在靶点^[77]。

4.4 PHB2: 在健康的线粒体中,PHB2 是一种高度保守的膜支架蛋白,现被鉴定为一种介导线粒体自噬的新型内膜线粒体自噬受体,是介导线粒体自噬的新信号通路。PHB2 通过 PARL-PGAM5-PINK1 轴促进 PINK1-Parkin 依赖性线粒体自噬。在线粒体膜去极化或错误折叠蛋白聚集时,PHB2 的耗尽使线粒体中的 PINK1 不稳定,从而阻止 Parkin、泛素和 OPTN 的线粒体募集,导致线粒体自噬的抑制。PHB2 过表达直接诱导 Parkin 招募到线粒体,其与 PARL 及 PGAM5 相互作用^[66],并保持了 PGAM5-L 作为线粒体自噬储备的全长形式。而线粒体的去极化会导致 PGAM5-L 裂解,从而保护 PINK1,并使该激酶能够招募 Parkin。Parkin 靶向线粒体外膜蛋白降解,如线粒体外膜转位酶 20(translocase of outer mitochondrial membrane 20, Tom20)蛋白酶体,触发线粒体外膜破裂,促进微管相关蛋白 1(microtubule-associated protein 1, MAP1)、LC3B 和 PHB2 之间在空间上的相互作用,发生线粒体自噬;同时 PHB2 介导的线粒体吞噬依赖于线粒体内膜蛋白酶 PARL,PHB2-PARL-PGAM5-PINK1 轴是 PHB2 介导的线粒体吞噬的新途径^[51]。PGAM5 协调了不同类型且具有独特 PARL 裂解位点和磷酸酶活性的线粒体自噬受体,以确保有效的线粒体自噬。

4.5 B 淋巴细胞瘤-xL 基因(Bcl-xL): Bcl-xL 是 Bcl-2 蛋白家族成员之一。有研究显示,长春碱处理的细胞中,在 Ser62 位点的 PGAM5 去磷酸化 Bcl-xL 以恢复其游离状态,从而启动抵抗凋亡功能^[17]。亚硒酸盐诱导的氧化应激增加了 PGAM5 的多聚化形式,导致其与 Bcl-xL 分离,从而使 Bcl-xL 磷酸化,进一步与 FUNDC1 的去磷酸化协同,使线粒体自噬进程被阻断。PGAM5 与 FUNDC1 和 Bcl-xL 之间的相互作用由 PGAM5 多聚化控制,是作为线粒体分裂/自噬和细胞凋亡之间的分子开关^[17,78]。另外,Bcl-xL 还可以通过阻止 Parkin 在线粒体上的积累来抑制依赖性 PINK1/Parkin 线粒

体自噬^[79]。

4.6 亲环蛋白 D(cyclophilin D, CypD): CypD 是一种肽基-脯氨酸顺反异构酶,在线粒体通透性转换孔(mitochondrial permeability transition pore, mPTP)的形成和调节中起关键作用。在氧化应激诱导的坏死性凋亡通路中,PGAM5 在线粒体内部增加 CypD 磷酸化水平,以开放 mPTPs,同时 ROS 的产生增多,诱发内皮发生坏死性凋亡^[45, 80], mPTPs 的打开主要由基质 Ca^{2+} 浓度的增加和氧化应激引发,使 PGAM5-L 促进了 Kelch 样 ECH 相关蛋白 1(Kelch-like ECH-associated protein 1, Keap1) 氧化还原传感器从细胞质传输到线粒体,也可促使 Keap1 检测到来自线粒体的氧化信号,因此,PGAM5-L 可能成为氧化应激和 mPTPs 之间的重要调节剂, RIPK3-PGAM5-CypD-mPTP 轴可启动内皮坏死性凋亡^[59]。有研究表明,褪黑激素可通过抑制 RIPK3-PGAM5-CypD-mPTP 通路下调坏死性凋亡,从而减轻心脏微血管 I/R 损伤^[45];在不同的神经系统疾病中,所有的细胞死亡途径在 CypD 合并,在细胞死亡中起关键的调节蛋白作用。抑制 CypD 的药物可能具有治疗阿尔茨海默病、帕金森病和脑缺血等神经疾病的潜力^[81]。有研究进一步说明, CypD 抑制剂阻断了 mPTP 打开,可减轻钙诱导的小鼠和人肝组织线粒体肿胀。在小鼠 I/R 期间使用这种 CypD 抑制剂可修复肝细胞中钙离子水平而减轻肝损伤,因此,这种 CypD 抑制剂可能会被开发用于保护患者免受肝脏术后的 I/R 损伤或与 mPTP 异常开放相关的其他肝脏或非肝脏疾病^[82]。另外在过氧化氢(H_2O_2)诱导的坏死性凋亡中, AMPK 被激活,促进 Keap1 介导的 PGAM5 降解来避免坏死性凋亡^[83]。说明 PGAM5 在坏死性凋亡过程中可以受到 AMPK 的负调控。

4.7 其他: PGAM5 除了以上可以作用的靶点外,在机体中还存在一些机制尚不明确的潜在作用靶点。有相关研究表明,在脑卒中模型中,使用一种新型 PGAM5 抑制剂 LFHP-1c 具有神经保护作用,可以防止大鼠短暂性大脑中动脉闭塞(middle cerebral artery occlusion, MCAO)后血脑屏障的破坏,有减少梗死体积、减轻脑水肿和神经功能缺陷的趋势^[84],具体保护机制尚不清楚。LFHP-1c 作为一种 PGAM5 直接抑制剂,在体外和体内均能改善缺血诱导的血脑屏障破坏,并为缺血性脑卒中提供了潜在的治疗方法。在小鼠帕金森病模型中,PGAM5 敲除对比 PINK1 敲除能观察到更严重的症状,表明 PGAM5 具有支持多巴胺能神经元存活的多种功能^[85]。敲除 PGAM5 的小鼠 I/R 后的心肌和脑坏死都更为严重,表明体内 PGAM5 对保护 I/R 诱导的细胞坏死性凋亡很重要^[10]。

5 展望与分析

目前 HALI 的发病机制仍不明确,近年来的相关研究表明, HALI 的发生与线粒体自噬、坏死性凋亡有关,并且 PGAM5 参与其中的调节。在 HALI 模型中,线粒体功能障碍导致 ATP 产生下调, $\Delta\Psi_m$ 丧失, ROS 积累,细胞稳态打破,导致氧化应激和线粒体功能障碍,同时诱导细胞中线粒体自噬标志物 PINK1 和 Parkin 的表达显著升高,线粒体内膜转位酶 23(translocase of inner mitochondrial membrane 23, TIM23)

和 Tom20 的表达下降,自噬相关蛋白 LC3-II/LC3-I 比值增加^[1], RIPK1、RIPK3 和 MLKL 的表达上调^[2],最终导致线粒体介导细胞各种结局(凋亡、自噬和坏死性凋亡)。本课题组前期研究证实,在 HALI 中 PGAM5 的表达水平与 $\Delta\Psi_m$ 水平、线粒体自噬水平、肺泡上皮细胞结局相关;我们利用 miR-21-5p 作用于 PGAM5 的 3'UTR 来负调控 PGAM5 多聚体复合物的表达,使得 LC3-II/LC3-I 比值以及 PINK1、Parkin 的表达水平显著下调,抑制线粒体自噬,减轻肺泡 II 型上皮细胞的线粒体损伤,从而发挥肺保护作用^[1]。此外有研究表明,应激诱导线粒体动力学需要 PGAM5-Keap1-核转录因子 E2 相关因子 2(nuclear factor-E2-related factor 2, Nrf2)复合物的参与^[86],并通过抑制 Keap1-Nrf2 缓解 ROS 和 NO 的产生以减轻急性肺损伤^[87];另外坏死性凋亡与肺部感染、急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征、新型冠状病毒肺炎、肺癌等肺部疾病的发生发展有关^[40]。当前,线粒体自噬和坏死性凋亡的提出让我们对 HALI 的发病机制有了新的认识,同时,以 PGAM5 调控线粒体自噬和坏死性凋亡层面为着力点的研究有望为 HALI 的诊疗带来新的突破。

6 结语

综上所述, PGAM5 是线粒体自噬和坏死性凋亡^[9, 66]的关键调节器。正常状态下,线粒体中的 PGAM5 以二聚体和多聚体维持平衡状态^[17];当细胞轻度受损时,多聚体形式的 PGAM5 和磷酸酶活性增加,使线粒体的核聚合,让线粒体自噬作为处理受损线粒体的细胞保护机制;当细胞严重损伤时,二聚体形式的 PGAM5 积累增加,伴随磷酸酶活性的降低,诱导线粒体过度分裂,线粒体运动中断以及线粒体自噬,而且还增加了细胞对死亡信号敏感性及死亡信号的扩增,最终引起细胞死亡^[16]。(MM)WDXNWD 基序可以调节 PGAM5 在细胞中多聚体和二聚体形式及磷酸酶活性,是调节线粒体自噬和坏死性凋亡的关键分子开关^[17]。PGAM5 作用于不同的靶基因参与调控线粒体自噬、坏死性凋亡的众多机制联合通路,也是其中多个通路的汇聚点^[54]。尽管 PGAM5 调控线粒体自噬和坏死性凋亡的靶基因众多,但真正被证实的靶基因却尚少,在现有的研究中多数为免疫反应、炎症因子、帕金森病及肿瘤等方向,在 HALI 领域中暂缺乏详细的研究。因此,进一步深入探索 PGAM5 调控线粒体自噬和坏死性凋亡的机制,有助于为 HALI 器官保护的临床诊治提供科学的策略,并在 HALI 的治疗方面具有发展潜力。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Kallet RH, Matthay MA. Hyperoxic acute lung injury [J]. *Respir Care*, 2013, 58 (1): 123-141. DOI: 10.4187/respcare.01963.
- [2] Sureshbabu A, Syed M, Das P, et al. Inhibition of regulatory-associated protein of mechanistic target of rapamycin prevents hyperoxia-induced lung injury by enhancing autophagy and reducing apoptosis in neonatal mice [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2016, 55 (5): 722-735. DOI: 10.1165/rcmb.2015-0349OC.
- [3] He Y, Cheng Y, Chen M, et al. MicroRNA-21-5p antagonizes oxidant-mediated apoptosis in alveolar epithelial type II cells by targeting PDCD4 [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2017, 10 (10): 10315-10324.
- [4] Liu GY, Qian MJ, Chen M, et al. miR-21-5p suppresses mitophagy

- to alleviate hyperoxia-induced acute lung injury by directly targeting PGAM5 [J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 4807254. DOI: 10.1155/2020/4807254.
- [5] Han CH, Guan ZB, Zhang PX, et al. Oxidative stress induced necroptosis activation is involved in the pathogenesis of hyperoxic acute lung injury [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 495 (3): 2178–2183. DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.12.100.
- [6] Mu GH, Deng YJ, Lu ZQ, et al. miR-20b suppresses mitochondrial dysfunction-mediated apoptosis to alleviate hyperoxia-induced acute lung injury by directly targeting MFN1 and MFN2 [J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2021, 53 (2): 220–228. DOI: 10.1093/abbs/gmaa161.
- [7] Liu TC, Sun X, Cao ZW. Shikonin-induced necroptosis in nasopharyngeal carcinoma cells via ROS overproduction and upregulation of RIPK1/RIPK3/MLKL expression [J]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12: 2605–2614. DOI: 10.2147/OTT.S200740.
- [8] Luo Z, Xu X, Sho T, et al. ROS-induced autophagy regulates porcine trophoblast cell apoptosis, proliferation, and differentiation [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2019, 316 (2): C198–C209. DOI: 10.1152/ajpcell.00256.2018.
- [9] Cheng MY, Lin N, Dong DL, et al. PGAM5: a crucial role in mitochondrial dynamics and programmed cell death [J]. *Eur J Cell Biol*, 2021, 100 (1): 151144. DOI: 10.1016/j.ejcb.2020.151144.
- [10] Lu W, Sun JH, Yoon JS, et al. Mitochondrial protein PGAM5 regulates mitophagic protection against cell necroptosis [J]. *PLoS One*, 2016, 11 (1): e0147792. DOI: 10.1371/journal.pone.0147792.
- [11] 刘鑫鑫, 陈森, 陈博文, 等. 微小RNA-21-5p 靶基因调控自噬的相关研究进展 [J]. *中华危重病急救医学*, 2020, 32 (1): 112–117. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20190925-00021.
- [12] 刘国跃, 陈森, 戢慧, 等. 微小RNA-21-5p 对大鼠高氧性急性肺损伤的影响 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2015, 22 (1): 23–27. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2015.01.11.
- [13] 张伟, 徐乐, 陈森, 等. miR-21-5p 过表达对高氧性急性肺损伤大鼠 AEC II 早期凋亡的影响 [J]. *中华危重病急救医学*, 2019, 31 (8): 978–982. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.08.013.
- [14] Lo SC, Hannink M. PGAM5, a Bcl-XL-interacting protein, is a novel substrate for the redox-regulated Keap1-dependent ubiquitin ligase complex [J]. *J Biol Chem*, 2006, 281 (49): 37893–37903. DOI: 10.1074/jbc.M606539200.
- [15] Wilkins JM, McConnell C, Tipton PA, et al. A conserved motif mediates both multimer formation and allosteric activation of phosphoglycerate mutase 5 [J]. *J Biol Chem*, 2014, 289 (36): 25137–25148. DOI: 10.1074/jbc.M114.565549.
- [16] Moriwaki K, Farias Luz N, Balaji S, et al. The mitochondrial phosphatase PGAM5 is dispensable for necroptosis but promotes inflammasome activation in macrophages [J]. *J Immunol*, 2016, 196 (1): 407–415. DOI: 10.4049/jimmunol.1501662.
- [17] Ma KL, Zhang Z, Chang R, et al. Dynamic PGAM5 multimers phosphorylate BCL-xL or FUNDC1 to regulate mitochondrial and cellular fate [J]. *Cell Death Differ*, 2020, 27 (3): 1036–1051. DOI: 10.1038/s41418-019-0396-4.
- [18] 程高敏, 肖炜明, 磷酸甘油酸变位酶 5 的功能及其在疾病中的作用的研究进展 [J]. *国际医药卫生导报*, 2020, 26 (18): 2830–2833. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-1245.2020.18.051.
- [19] Gatica D, Lahiri V, Klionsky DJ. Cargo recognition and degradation by selective autophagy [J]. *Nat Cell Biol*, 2018, 20 (3): 233–242. DOI: 10.1038/s41556-018-0037-z.
- [20] Zhu H, Tan Y, Du WJ, et al. Phosphoglycerate mutase 5 exacerbates cardiac ischemia-reperfusion injury through disrupting mitochondrial quality control [J]. *Redox Biol*, 2021, 38: 101777. DOI: 10.1016/j.redox.2020.101777.
- [21] Sun XL, Zhang YL, Xi SM, et al. MiR-330-3p suppresses phosphoglycerate mutase family member 5-induced mitophagy to alleviate hepatic ischemia-reperfusion injury [J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120 (3): 4255–4267. DOI: 10.1002/jcb.27711.
- [22] 冯帮海, 刘国跃, 覃松, 等. 自噬在急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征作用机制中的研究进展 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2019, 26 (2): 242–246. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2019.02.028.
- [23] Lu W, Karuppagounder SS, Springer DA, et al. Genetic deficiency of the mitochondrial protein PGAM5 causes a Parkinson's-like movement disorder [J]. *Nat Commun*, 2014, 5: 4930. DOI: 10.1038/ncomms5930.
- [24] Ganzleben I, He GW, Günther C, et al. PGAM5 is a key driver of mitochondrial dysfunction in experimental lung fibrosis [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2019, 76 (23): 4783–4794. DOI: 10.1007/s00018-019-03133-1.
- [25] Wang N, Zhu PN, Huang RX, et al. PINK1: the guard of mitochondria [J]. *Life Sci*, 2020, 259: 118247. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.118247.
- [26] Lin QS, Li S, Jiang N, et al. PINK1-parkin pathway of mitophagy protects against contrast-induced acute kidney injury via decreasing mitochondrial ROS and NLRP3 inflammasome activation [J]. *Redox Biol*, 2019, 26: 101254. DOI: 10.1016/j.redox.2019.101254.
- [27] Lampert MA, Orogo AM, Najor RH, et al. BNIP3L/NIX and FUNDC1-mediated mitophagy is required for mitochondrial network remodeling during cardiac progenitor cell differentiation [J]. *Autophagy*, 2019, 15 (7): 1182–1198. DOI: 10.1080/15548627.2019.1580095.
- [28] Doğanlar ZB, Doğanlar O, Kurtderik E, et al. Melatonin prevents blood-retinal barrier breakdown and mitochondrial dysfunction in high glucose and hypoxia-induced *in vitro* diabetic macular edema model [J]. *Toxicol In Vitro*, 2021, 75: 105191. DOI: 10.1016/j.tiv.2021.105191.
- [29] Tang Q, Zheng G, Feng ZH, et al. Trehalose ameliorates oxidative stress-mediated mitochondrial dysfunction and ER stress via selective autophagy stimulation and autophagic flux restoration in osteoarthritis development [J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8 (10): e3081. DOI: 10.1038/cddis.2017.453.
- [30] Wu WX, Li W, Chen H, et al. FUNDC1 is a novel mitochondrial-associated-membrane (MAM) protein required for hypoxia-induced mitochondrial fission and mitophagy [J]. *Autophagy*, 2016, 12 (9): 1675–1676. DOI: 10.1080/15548627.2016.1193656.
- [31] Li SQ, Zhou Y, Gu XC, et al. NLRX1/FUNDC1/NIPSNAP1-2 axis regulates mitophagy and alleviates intestinal ischaemia/reperfusion injury [J]. *Cell Prolif*, 2021, 54 (3): e12986. DOI: 10.1111/cpr.12986.
- [32] Chen G, Han Z, Feng D, et al. A regulatory signaling loop comprising the PGAM5 phosphatase and CK2 controls receptor-mediated mitophagy [J]. *Mol Cell*, 2014, 54 (3): 362–377. DOI: 10.1016/j.molcel.2014.02.034.
- [33] Galluzzi L, Vitale I, Aaronson SA, et al. Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018 [J]. *Cell Death Differ*, 2018, 25 (3): 486–541. DOI: 10.1038/s41418-017-0012-4.
- [34] Lee SY, Kim H, Li CM, et al. Casein kinase-1 γ 1 and 3 stimulate tumor necrosis factor-induced necroptosis through RIPK3 [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10 (12): 923. DOI: 10.1038/s41419-019-2146-4.
- [35] Kesarwani P, Chakraborty P, Gudi R, et al. Blocking TCR restimulation induced necroptosis in adoptively transferred T cells improves tumor control [J]. *Oncotarget*, 2016, 7 (43): 69371–69383. DOI: 10.18632/oncotarget.12674.
- [36] Takemura R, Takaki H, Okada S, et al. Poly(I): C-induced, TLR3/RIP3-dependent necroptosis backs up immune effector-mediated tumor elimination *in vivo* [J]. *Cancer Immunol Res*, 2015, 3 (8): 902–914. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-14-0219.
- [37] Huang ZJ, Zhou T, Sun XW, et al. Necroptosis in microglia contributes to neuroinflammation and retinal degeneration through TLR4 activation [J]. *Cell Death Differ*, 2018, 25 (1): 180–189. DOI: 10.1038/cdd.2017.141.
- [38] Berger AK, Hiller BE, Thete D, et al. Viral RNA at two stages of reovirus infection is required for the induction of necroptosis [J]. *J Virol*, 2017, 91 (6): e02404-16. DOI: 10.1128/JVI.02404-16.
- [39] Tsukamoto H, Takeuchi S, Kubota K, et al. Lipopolysaccharide (LPS)-binding protein stimulates CD14-dependent Toll-like receptor 4 internalization and LPS-induced TBK1-IKK ϵ -IRF3 axis activation [J]. *J Biol Chem*, 2018, 293 (26): 10186–10201. DOI: 10.1074/jbc.M117.796631.
- [40] Wang LL, Zhou L, Zhou YH, et al. Necroptosis in pulmonary diseases: a new therapeutic target [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 737129. DOI: 10.3389/fphar.2021.737129.
- [41] Li XH, Gong W, Wang H, et al. O-GlcNAc transferase suppresses inflammation and necroptosis by targeting receptor-interacting serine/threonine-protein kinase 3 [J]. *Immunity*, 2019, 50 (4): 1115. DOI: 10.1016/j.immuni.2019.03.008.
- [42] Yuan JY, Amin P, Ofengeim D. Necroptosis and RIPK1-mediated neuroinflammation in CNS diseases [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2019, 20 (1): 19–33. DOI: 10.1038/s41583-018-0093-1.
- [43] Li S, Ning LG, Lou XH, et al. Necroptosis in inflammatory bowel disease and other intestinal diseases [J]. *World J Clin Cases*, 2018, 6 (14): 745–752. DOI: 10.12998/wjcc.v6.i14.745.
- [44] Wang Y, Bi Y, Xia ZL, et al. Butylphthalide ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis by suppressing PGAM5-induced necroptosis and inflammation in microglia [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 497 (1): 80–86. DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.02.024.
- [45] Zhou H, Li DD, Zhu PJ, et al. Inhibitory effect of melatonin on necroptosis via repressing the Ripk3-PGAM5-CypD-mPTP pathway attenuates cardiac microvascular ischemia-reperfusion injury [J]. *J Pineal Res*, 2018, 65 (3): e12503. DOI: 10.1111/jpi.12503.
- [46] Li YL, Gong PC, Kong CC, et al. Bufalin engages in RIP1-dependent

- and ROS-dependent programmed necroptosis in breast cancer cells by targeting the RIP1/RIP3/PGAM5 pathway [J]. *Anticancer Drugs*, 2019, 30 (7): e0770. DOI: 10.1097/CAD.0000000000000770.
- [47] Kim I, Rodriguez-Enriquez S, Lemasters JJ. Selective degradation of mitochondria by mitophagy [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2007, 462 (2): 245–253. DOI: 10.1016/j.abb.2007.03.034.
- [48] Ploumi C, Daskalaki I, Tavernarakis N. Mitochondrial biogenesis and clearance: a balancing act [J]. *FEBS J*, 2017, 284 (2): 183–195. DOI: 10.1111/febs.13820.
- [49] Kim H, Perentis RJ, Caldwell GA, et al. Gene-by-environment interactions that disrupt mitochondrial homeostasis cause neurodegeneration in *C. elegans* Parkinson's models [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9 (5): 555. DOI: 10.1038/s41419-018-0619-5.
- [50] Abuarab N, Munsey TS, Jiang LH, et al. High glucose-induced ROS activates TRPM2 to trigger lysosomal membrane permeabilization and Zn²⁺-mediated mitochondrial fission [J]. *Sci Signal*, 2017, 10 (490): eaal4161. DOI: 10.1126/scisignal.aal4161.
- [51] Yan CJ, Gong LL, Chen L, et al. PHB2 (prohibitin 2) promotes PINK1-PRKN/Parkin-dependent mitophagy by the PARL-PGAM5-PINK1 axis [J]. *Autophagy*, 2020, 16 (3): 419–434. DOI: 10.1080/15548627.2019.1628520.
- [52] Knott AB, Perkins G, Schwarzenbacher R, et al. Mitochondrial fragmentation in neurodegeneration [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2008, 9 (7): 505–518. DOI: 10.1038/nrn2417.
- [53] Feng ST, Wang ZZ, Yuan YH, et al. Dynamin-related protein 1: a protein critical for mitochondrial fission, mitophagy, and neuronal death in Parkinson's disease [J]. *Pharmacol Res*, 2020, 151: 104553. DOI: 10.1016/j.phrs.2019.104553.
- [54] Wang ZG, Jiang H, Chen S, et al. The mitochondrial phosphatase PGAM5 functions at the convergence point of multiple necrotic death pathways [J]. *Cell*, 2012, 148 (1–2): 228–243. DOI: 10.1016/j.cell.2011.11.030.
- [55] Park YS, Choi SE, Koh HC. PGAM5 regulates PINK1/Parkin-mediated mitophagy via DRP1 in CCCP-induced mitochondrial dysfunction [J]. *Toxicol Lett*, 201, 284: 120–128. DOI: 10.1016/j.toxlet.2017.12.004.
- [56] Tresse E, Riera-Ponsati L, Jaber E, et al. IFN- β rescues neurodegeneration by regulating mitochondrial fission via STAT5, PGAM5, and Drp1 [J]. *EMBO J*, 2021, 40 (11): e106868. DOI: 10.15252/embj.2020106868.
- [57] Yao RQ, Ren C, Xia ZF, et al. Organelle-specific autophagy in inflammatory diseases: a potential therapeutic target underlying the quality control of multiple organelles [J]. *Autophagy*, 2021, 17 (2): 385–401. DOI: 10.1080/15548627.2020.1725377.
- [58] Imai Y, Kanao T, Sawada T, et al. The loss of PGAM5 suppresses the mitochondrial degeneration caused by inactivation of PINK1 in *Drosophila* [J]. *PLoS Genet*, 2010, 6 (12): e1001229. DOI: 10.1371/journal.pgen.1001229.
- [59] Xue C, Gu XY, Li GL, et al. Mitochondrial mechanisms of necroptosis in liver diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 22 (1): 66. DOI: 10.3390/ijms22010066.
- [60] He GW, Günther C, Kremer AE, et al. PGAM5-mediated programmed necrosis of hepatocytes drives acute liver injury [J]. *Gut*, 2017, 66 (4): 716–723. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-311247.
- [61] Dong XH, Liu H, Zhang MZ, et al. Postconditioning with inhaled hydrogen attenuates skin ischemia/reperfusion injury through the RIP-MLKL-PGAM5/Drp1 necrotic pathway [J]. *Am J Transl Res*, 2019, 11 (1): 499–508.
- [62] Chen YH, Gong K, Xu QH, et al. Phosphoglycerate mutase 5 knockdown alleviates neuronal injury after traumatic brain injury through Drp1-mediated mitochondrial dysfunction [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2021, 34 (2): 154–170. DOI: 10.1089/ars.2019.7982.
- [63] Bingol B, Sheng M. Mechanisms of mitophagy: PINK1, Parkin, USP30 and beyond [J]. *Free Radic Biol Med*, 2016, 100: 210–222. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.04.015.
- [64] Chakrabarti L, Eng J, Ivanov N, et al. Autophagy activation and enhanced mitophagy characterize the Purkinje cells of pcd mice prior to neuronal death [J]. *Mol Brain*, 2009, 2: 24. DOI: 10.1186/1756-6606-2-24.
- [65] Shi RY, Zhu SH, Li V, et al. BNIP3 interacting with LC3 triggers excessive mitophagy in delayed neuronal death in stroke [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2014, 20 (12): 1045–1055. DOI: 10.1111/cns.12325.
- [66] Skoda J, Borankova K, Jansson PJ, et al. Pharmacological targeting of mitochondria in cancer stem cells: an ancient organelle at the crossroad of novel anti-cancer therapies [J]. *Pharmacol Res*, 2019, 139: 298–313. DOI: 10.1016/j.phrs.2018.11.020.
- [67] Jin GX, Xu C, Zhang X, et al. Atad3a suppresses Pink1-dependent mitophagy to maintain homeostasis of hematopoietic progenitor cells [J]. *Nat Immunol*, 2018, 19 (1): 29–40. DOI: 10.1038/s41590-017-0002-1.
- [68] Zhou HR, Ma XF, Lin WJ, et al. Neuroprotective role of GLP-1 analog for retinal ganglion cells via PINK1/Parkin-mediated mitophagy in diabetic retinopathy [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 589114. DOI: 10.3389/fphar.2020.589114.
- [69] Sugo M, Kimura H, Arasaki K, et al. Syntaxin 17 regulates the localization and function of PGAM5 in mitochondrial division and mitophagy [J]. *EMBO J*, 2018, 37 (21): e98899. DOI: 10.15252/embj.201798899.
- [70] Mizumura K, Cloonan SM, Nakahira K, et al. Mitophagy-dependent necroptosis contributes to the pathogenesis of COPD [J]. *J Clin Invest*, 2014, 124 (9): 3987–4003. DOI: 10.1172/JCI74985.
- [71] Pickrell AM, Youle RJ. The roles of PINK1, parkin, and mitochondrial fidelity in Parkinson's disease [J]. *Neuron*, 2015, 85 (2): 257–273. DOI: 10.1016/j.neuron.2014.12.007.
- [72] Kuang Y, Ma KL, Zhou CQ, et al. Structural basis for the phosphorylation of FUNDC1 LIR as a molecular switch of mitophagy [J]. *Autophagy*, 2016, 12 (12): 2363–2373. DOI: 10.1080/15548627.2016.1238552.
- [73] Wu WX, Lin CX, Wu K, et al. FUNDC1 regulates mitochondrial dynamics at the ER-mitochondrial contact site under hypoxic conditions [J]. *EMBO J*, 2016, 35 (13): 1368–1384. DOI: 10.15252/embj.201593102.
- [74] Drake LE, Springer MZ, Poole LP, et al. Expanding perspectives on the significance of mitophagy in cancer [J]. *Semin Cancer Biol*, 2017, 47: 110–124. DOI: 10.1016/j.semcancer.2017.04.008.
- [75] Hamacher-Brady A, Brady NR. Mitophagy programs: mechanisms and physiological implications of mitochondrial targeting by autophagy [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2016, 73 (4): 775–795. DOI: 10.1007/s00018-015-2087-8.
- [76] Wang J, Zhu PJ, Li RB, et al. Fundc1-dependent mitophagy is obligatory to ischemic preconditioning-conferred renoprotection in ischemic AKI via suppression of Drp1-mediated mitochondrial fission [J]. *Redox Biol*, 2020, 30: 101415. DOI: 10.1016/j.redox.2019.101415.
- [77] Wen W, Yu GQ, Liu W, et al. Silencing FUNDC1 alleviates chronic obstructive pulmonary disease by inhibiting mitochondrial autophagy and bronchial epithelium cell apoptosis under hypoxic environment [J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120 (10): 17602–17615. DOI: 10.1002/jcb.29028.
- [78] Ma KL, Chen G, Li WH, et al. Mitophagy, mitochondrial homeostasis, and cell fate [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 467. DOI: 10.3389/fcell.2020.00467.
- [79] Yu S, Du MY, Yin A, et al. Bcl-xL inhibits PINK1/Parkin-dependent mitophagy by preventing mitochondrial Parkin accumulation [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2020, 122: 105720. DOI: 10.1016/j.biocel.2020.105720.
- [80] Zhang SL, Tang HB, Hu JT, et al. PGAM5-CypD pathway is involved in bromocriptine-induced RIP3/MLKL-dependent necroptosis of prolactinoma cells [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 111: 638–648. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.12.128.
- [81] Fayaz SM, Raj YV, Krishnamurthy RG. Cypd: the key to the death door [J]. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2015, 14 (5): 654–663. DOI: 10.2174/1871527314666150429113239.
- [82] Panel M, Ruiz I, Brillet R, et al. Small-molecule inhibitors of cyclophilins block opening of the mitochondrial permeability transition pore and protect mice from hepatic ischemia/reperfusion injury [J]. *Gastroenterology*, 2019, 157 (5): 1368–1382. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.07.026.
- [83] Wang YS, Yu P, Wang Y, et al. AMP-activated protein kinase protects against necroptosis via regulation of Keap1-PGAM5 complex [J]. *Int J Cardiol*, 2018, 259: 153–162. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.01.036.
- [84] Gao CL, Xu YZ, Liang ZZ, et al. A novel PGAM5 inhibitor LFHP-1c protects blood-brain barrier integrity in ischemic stroke [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2021, 11 (7): 1867–1884. DOI: 10.1016/j.apsb.2021.01.008.
- [85] Ruiz K, Thaker TM, Agnew C, et al. Functional role of PGAM5 multimeric assemblies and their polymerization into filaments [J]. *Nat Commun*, 2019, 10 (1): 531. DOI: 10.1038/s41467-01908393-w.
- [86] O'Mealey GB, Plafker KS, Berry WL, et al. A PGAM5-KEAP1-Nrf2 complex is required for stress-induced mitochondrial retrograde trafficking [J]. *J Cell Sci*, 2017, 130 (20): 3467–3480. DOI: 10.1242/jcs.203216.
- [87] Zhang L, Xu LJ, Chen HH, et al. Structure-based molecular hybridization design of Keap1-Nrf2 inhibitors as novel protective agents of acute lung injury [J]. *Eur J Med Chem*, 2021, 222: 113599. DOI: 10.1016/j.ejmech.2021.113599.