

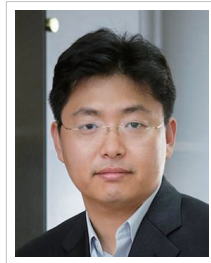
## 특별 기고

# 미토콘드리아 품질관리기전과 노화관련 질병



김재영

충남대학교 분석과학기술대학원  
✉ jaeyoungkim@cnu.ac.kr



이주용

충남대학교 분석과학기술대학원  
✉ leejooyoung@cnu.ac.kr

## 서론



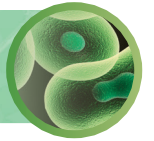
미토콘드리아는 생명의 진화과정 초기(약 15억년 전) 세포 내 공생(endosymbiosis)을 시작한 이래 세포의 에너지인 ATP를 효율적으로 생산하기 위한 세포 내 에너지발전소로서 역할을 담당하고 있다. 이와 더불어 미토콘드리아는 세포 내 에너지발전소로서의 역할 뿐만 아니라 세포의 삶과 죽음을 관장할 수 있는 기능, 대사적 항상성 (metabolic homeostasis)을 유지시키는 기능, 노화과정을 조절할 수 있는 기능 등 여러가지 생명현상에서 중요한 역할을 수행하고 있다. 이러한 미토콘드리아의 기능을 정상적으로 유지하기 위해서는 미토콘드리아가 심각한 손상을 받지 않도록 보호하는 예방적 기전과 심각한 손상을 입은 미토콘드리아를 제 때에 안전하게 제거하는 기전이 필요하다. 본 리뷰에서는 미토콘드리아의 품질관리를 위해 작동하고 있는 미토콘드리아의 역동적인 결합 (fusion) 및 분리

(fission) 과정, 자가포식 (autophagy)에 의한 손상 미토콘드리아의 제거과정, UPC (uncoupling protein)에 의한 미토콘드리아 막전위 해소과정, 그리고 이러한 미토콘드리아 품질관리와 대표적인 노화관련 질병인 암(cancer)과 퇴행성 신경질환 (neurodegenerative diseases)과의 연관성에 대해 살펴보고자 한다.

## 미토콘드리아 ATP 생산과정의 양면성 (ATP vs ROS)



미토콘드리아는 세포의 에너지발전소로서 생명체의 주 에너지인 ATP를 생산한다 (그림 1). 이 ATP 생산과정을 자세히 살펴보면, 에너지영양소 (주로 당과 지질)을 산화시키고 (substrate oxidation) 이를 통하여 NADH, FADH<sub>2</sub>에 전



자(electron)를 전달한다[1]. NADH, FADH<sub>2</sub>는 미토콘드리아의 전자전달계에 전자를 전달하고 이 전자는 최종적으로 산소분자에 전달되어 물로 환원된다. 이러한 전자전달과정을 통해 양성자 (proton, H<sup>+</sup>)가 미토콘드리아 매트릭스에서 막공간 (intermembrane space)으로 이동 시는 펌프가 작동되어 미토콘드리아 내막 (inner membrane)의 proton gradient가 형성된다. 이 proton gradient 에너지는 ATP synthase에 의해 ADP와 inorganic phosphate를 결합시켜 ATP를 만드는 반응에 사용된다[1]. 위 과정이 불완전하게 이루어지거나 전자전달계가 중간에 끊기는 경우 그 부산물로 활성산소(ROS, reactive oxygen species)가 만들어지고 과량의 활성산소는 미토콘드리아 뿐만 아니라 세포의 단백질의 손상을 초래하여 노화현상을 일으키는 원인으로 알려져 있다[2]. 따라서 미토콘드리아의 ATP 생산은 생명의 생존에 필수적이지만 부산물로 만들어지는 활성산소는 생명의 노화 또는 그 정도에 따라 죽음에 까지 이르게 할 수 있으므로 이는 동전의 양면과 같다 하겠다.

이 잘 연구되어 있고 그 외에 다른 조직에서 UCP2와 UCP3가 동일한 기능을 하는 것으로 알려져 있다[1, 2]. 이러한 uncoupling protein들은 미토콘드리아의 proton gradient의 최고치를 제한하여 적절한 수준으로 유지함으로써 과량의 proton gradient로부터 유도되는 활성산소의 생산을 억제하는 기능을 할 것으로 생각된다[2].

### Uncoupling Proteins (UCP) : 미토콘드리아 초과 막전위 해소를 통한 ROS 발생 예방

미토콘드리아의 전자전달과정을 통해 만들어진 proton gradient는 ATP synthase에 의해 화학적 에너지인 ATP로 전환되는 것 외에 UCP(uncoupling protein)에 의해 열(heat) 에너지로 전환이 되기도 한다 (그림 1의 오른쪽 UCP). 이에 관여하는 단백질로 갈색지방세포에서 UCP1

### ROS scavenging: 발생된 ROS를 적정수준으로 감소시키는 역할

미토콘드리아의 호흡과정에서 발생하는 superoxide는 미토콘드리아 내 MnSOD(Mn superoxide dismutase)에 의해 과산화수소(H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)로 바뀌어 glutathione peroxidase 또는 peroxidase에 의해 물로 전환되어 더 이상 문제를 일으키지 않게 된다[3] (그림 2). 이 과정을 mitochondrial ROS scavenging system으로 불리며 이는 thioredoxin, glutathione과 같은 small molecule 들과 glutathione peroxidase, MnSOD, peroxidase 같은 효소단백질들로 구성되어 있다[3, 4]. 이 효소단백질들은 전사조절 (transcriptional regulation) 뿐 아니라 Post-translational modification에 의해 조절되는데 미토콘드리아에 존재하는 Sirt3에 의한 deacetylation이 효소의 활성화에 중요한 역할을 하는 것이 알려져 있다[5]. 또한 peroxide가 과량으로 존재할 시 peroxidase가 hyperoxidation 되어 단백질 3차구조의 변화가 일어나 peroxidase 효소기능을 멈추고 chaperone 기능으로 전환이 일어나는 것이 알려져 있다[6, 7].

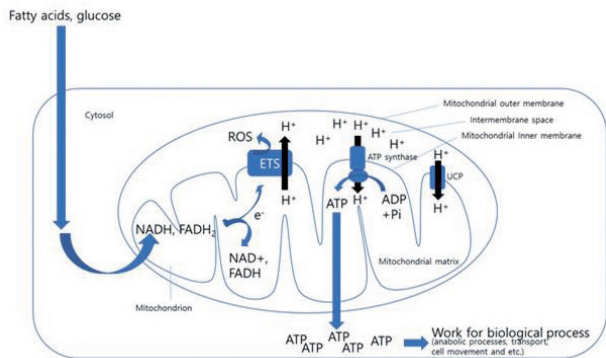


그림 1. 미토콘드리아의 구조 및 ATP 생산과정에 대한 모식도.

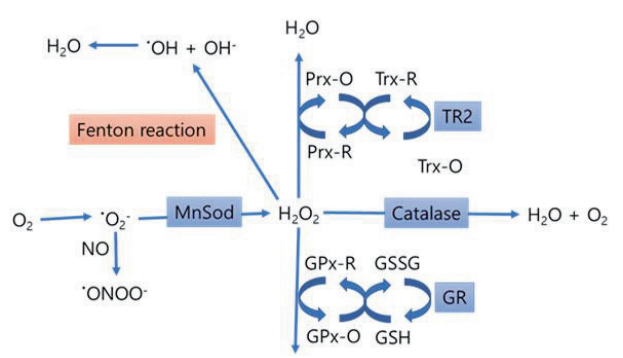


그림 2. ROS scavenging 과정에 대한 모식도

### 미토콘드리아의 역동적인 결합 및 분리과정에 의한 품질관리



미토콘드리아는 세포 내에서 역동적으로 움직이고 서로 간의 결합 및 분리과정이 지속적으로 일어나는 세포 내 소기관이다. 미토콘드리아가 세포 내에서 움직이는 것은 세포 내에서 미토콘드리아가 필요한 위치로 이동할 수 있음을 뜻하며 신경세포의 exon 부분으로의 이동 또는 근육 내에서 Z-disc위치로의 이동이 대표적이라 할 수 있다[8]. 세포 내 이동 뿐만 아니라 미토콘드리아는 결합(fusion) 및 분리(fission)가 역동적으로 일어나는 세포 내 소기관이다. 미토콘드리아 품질관리에 있어서 이러한 결합 및 분리과정이 어떤 의미를 지니는지는 아직까지 확실히 밝혀지지 않았지만 제안되고 있는 가설은 다음과 같다. 미토콘드리아 결합으로 인해 서로 다른 미토콘드리아 간의 물질교환이 이루어지기 때문에 만약 손상을 입은 쪽 미토콘드리아가 건강한 미토콘드리아와 결합할 경우 손상을 희석할 수 있다. 미토콘드리아의 분리과정은 손상 미토콘드리아를 건강한 미토콘드리아로부터 분리함으로써 건강한 미토콘드리아가 기능을 할 수 있도록 도울 수 있다[9]. [8]. 손상의 정도가 심한 미토콘드리아는 proton gradient를 완전히 잃어버리고 세포 내 재활용 시스템인 자가포식과정에 의해 제거된다[8, 10] (그림 3). 각 과정에 관여하는 단백질 및 기전은 다음과 같다.

미토콘드리아 결합과정은 dynamin-related GTPase인 mitofusin 1(MFN1), mitofusin 2(MFN2), optic atrophy 1(OPA1) 단백질에 의해 조절된다. 미토콘드리아 외막(outer membrane)에 존재하는 MFN1과 MFN2에 의해

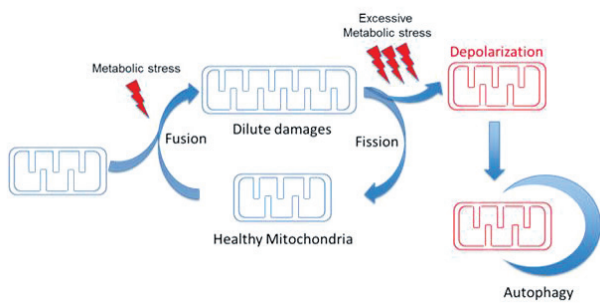


그림 3. 미토콘드리아의 품질관리 과정에 대한 모식도

여 외막 간의 결합이 이루어지고 미토콘드리아 내막(inner membrane)에 존재하는 OPA1에 의하여 내막 간의 결합이 유도된다[8]. 미토콘드리아의 분리과정은 dynamin-related protein 1 (Drp1)에 의해 유도되는데 세포질에 존재하는 Drp1이 미토콘드리아에 존재하는 Drp1 receptor들에 의해 미토콘드리아로 옮겨져서 분리과정을 진행한다. 현재까지 알려진 미토콘드리아의 Drp1 receptor는 Fission 1 (Fis1), mitochondria fission factor (Mff), mitochondrial dynamics protein MID49 그리고 mitochondrial dynamics protein MID51이다[11-13].

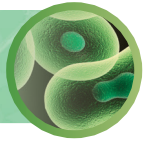
### 손상 미토콘드리아의 자가포식과정에 의한 제거과정



손상된 미토콘드리아는 membrane potential을 잃어버리고 자가포식에 의하여 제거되는 과정을 거치게 된다. 이 전체과정을 특정하게 mitophagy (mitochondria + autophagy)라는 용어로 부르기도 한다. 현재까지 연구에 의하면 이 과정은 Parkin 단백질이 중심이 되어 일어나는 과정 (Parkin dependent mitophagy)과 그렇지 않은 과정 (Parkin-independent mitophagy)으로 나누어 볼 수 있다 [8] (그림 4).

#### 1. Parkin-dependent mitophagy

현재까지 가장 잘 연구가 이루어진 mitophagy 과정으로 serine-threonine kinase인 Pink1과 E3 ubiquitin ligase인 Parkin이 중심이 되어 일어나는 과정이다[14]. 미토콘드리아의 막전위가 상실되면 단백질분해효소인 PARL이 Pink1을 잘라서 없애지 못하기 때문에 미토콘드리아의 Pink1 단백질이 안정화되게 된다[15]. 이렇게 안정화된 Pink1이 Parkin을 미토콘드리아 막으로 이동시키게 되고 Parkin의 Thr175와 Thr217을 인산화시켜서 E3 ubiquitin ligase 효소작용을 활성화시킨다[16, 17]. 이로 인해 미토콘드리아의 단백질들의 ubiquitination을 일으켜 mitophagy 과정을 시작하게 된다. 이 과정에서 Pink1을 안정화시키는 단백질로 TOMM7, 불안정화시키는 단백질로 SIAH3가 발굴되었다. 또한 HSPA1L과 BAG4 단백질은 Parkin이 미토콘드리아로 이동하는 것을 조절하는 것으로 밝혀졌



다[18]. 활성화된 Parkin은 Mitofusion-1, Mitofusin-2, MIRO-1, TOMM7, VDAC 등의 미토콘드리아 단백질을 ubiquitination 시켜서 mitophagy 과정이 시작되도록 한다[19-22]. Parkin에 의한 미토콘드리아 외막 단백질의 ubiquitination은 선택적 자가포식을 유도하는 p62 단백질을 미토콘드리아로 유도한다[21]. 미토콘드리아로 유도된 p62는 자가포식체를 형성하는 LC3와 결합하여 mitophagy 과정을 진행시킨다[23, 24]. Optineurin 역시 p62의 기능과 유사한 기능을 수행하는 것으로 알려져 있다[25].

## 2. Parkin-independent mitophagy

최근 연구결과에 의하면 핵심 단백질인 Parkin이 존재하지 않아도 mitophagy가 일어날 수 있음이 밝혀졌다. 이 기전에 관여하는 단백질로 BNIP3, NIX, FUNDC1 이 밝혀졌고 세 단백질 모두 저산소 상황에서 유도되는 손상 미토콘드리아의 자가포식을 LC3 단백질과 직접 결합하여 일으키는 것으로 보고 되었다[26-28]. 단백질 뿐만 아니라 미토콘드리아 내막에서 만들어지는 phospholipid dimer인 cardiolipin 이 mitophagy를 유도할 수 있음이 알려졌다. 미토콘드리아 손상 또는 막전위손실에 의해 정상상태에서 내막에 존재하던 cardiolipin이 외막으로 이동하여 자가포식 유도 단백질인 LC3를 미토콘드리아로 유도하는 기전이 밝혀졌다[29].

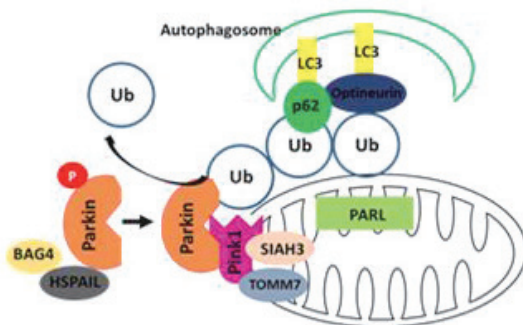
Parkin 외에 E3 ubiquitin ligase로서 SMURF1이 mitophagy과정에서 손상된 미토콘드리아가 자가포식체 안에서 제거되는 과정에 관여하는 것으로 알려졌다[30].

## 미토콘드리아 품질관리와 암



손상된 미토콘드리아를 제거하는 mitophagy는 정상 세포의 항상성 유지에 필수적이지만 암세포 내에서의 mitophagy는 암세포의 성장 및 악성 종양으로 진행을 촉진시킬 수 있다는 가능성이 제기 되어왔다. 특히 Ras 돌연변이에 의해 유발된 암에서는 자가포식 작용 및 lysosome 형성을 촉진시킨다고 알려진 MiTF/TFE family 전사 인자들의 작용을 활성화 시킴으로써 basal 레벨에서 자가포식작용이 증가되어 있다고 알려져 있다 [31-33]. 또한 자가포식작용에 필수적인 유전자 결손 생쥐 (knockout mouse)들을 이용한 연구들에 의하면 자가포식작용이 억제된 생쥐들에서 손상된 미토콘드리아의 축적 및 비정상적인 미토콘드리아 respiration이 관찰되고, 이러한 생쥐들을 이용한 RAS 발암 모델에서는 암 유발이 감소되는 것으로 보고되었다 [34-36]. 그리고 자가포식작용이 결손된 생쥐에서 생겨난 암들은 상대적으로 양성 (benign)인 것으로 미루어 보아 [34, 37], 암 세포 내 손상된 미토콘드리아를 제거 하는 자가포식 메커니즘이 악성 종양으로 발전하는 데 중요한 역할을 하고 있음을 알 수 있다. 더 나아가 암 세포 특이적인 mitophagy를 타겟팅 함으로써 - 예를 들면 MiTF/TFE family 전사인자 및 자가포식작용에 key 단백질을 타겟팅 - 암세포를 선택적으로 사멸시킬 수 있는 새로운 항암 치료 전략을 제시할 수 있다.

### Parkin-Dependent Mitophagy



### Parkin-Independent Mitophagy

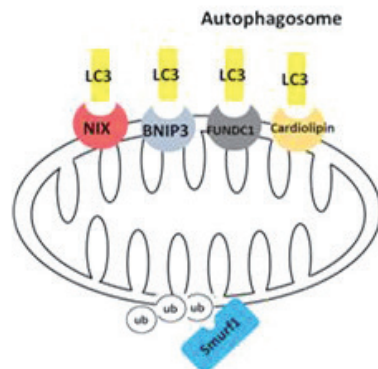


그림 4. Parkin-dependent mitophagy와 Parkin-independent mitophagy 관련 분자기전

미토콘드리아 품질관리와 퇴행성 신경질환 

신경세포들은 증식을 하지 않기 때문에 (post-mitotic) 기본적으로 세포 증식으로 인한 희석으로 손상된 세포 내 소기관 (예를 들면 손상된 미토콘드리아)들의 제거는 기대할 수 없다. 따라서 손상된 소기관의 효과적인 제거가 신경 세포들의 항상성 유지에 중요하며 이에 관련된 유전자들의 loss-of-function 돌연변이들이 퇴행성 신경질환 유발과 밀접한 연관이 있다고 알려져 있다. 가장 대표적인 예는 대뇌의 substantia nigra 영역의 도파민 (dopamine) 생성을 담당하는 뉴런 세포들의 손실로 특징지어 지는 파킨슨 병 (Parkinson's disease)이다. 위에서 언급된 mitophagy에서 중요한 역할을 수행하는 Parkin 과 PINK1 유전자의 돌연변이로 인한 mitophagy의 결손 및 비정상적 미토콘드리아의 축적, 그리고 그에 인한 신경세포 손상이 상염색체 열성 (autosomal recessive) 파킨슨 병의 주요 유발 인자로 알려져 있다 [38]. 또한 대뇌 겉질 (cerebral cortex)의 신경세포의 손실로 인해 유발되는 알츠하이머 병변에서 (Alzheimer's disease) 손상된 미토콘드리아 축적이 관찰되고 이로 인한 ATP 생성의 저하가 뉴런의 시냅스 기능을 떨어트려 병의 진행을 촉진 시킬 수 있다고 보고 되었다 [39]. 그리고 Amyloid beta단백질 축적이 cytochrome oxidase나 pyruvate dehydrogenase 등 미토콘드리아 respiratory 효소들의 작용을 억제함이 보고 되었고 [40], 미토콘드리아의 결합 및 분리에 관여하는 단백질의 비정상적인 발현과 이로 인한 비정상적이 미토콘드리아의 fragmentation이 알츠하이머 병변에서 관찰되었다 [41]. 따라서 미토콘드리아 품질 관리 기능을 향상시킴으로써 신경세포의 기능을 다시 회복시키고자 하는 시도는 퇴행성 신경 질환의 새로운 치료 전략이 될 수 있을 것이다.

결론 

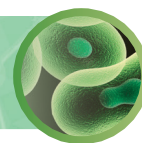
생명을 유지하기 위한 미토콘드리아의 기능은 기본적인 생존에 필수적인 ATP 생산 뿐만 아니라 세포의 항상성 유지, 노화 과정, 능동적인 세포자살기전 (apoptosis) 등 다양한 생명현상을 일으키는 중심적 역할을 수행하고 있다. 따라서, 정상적인 미토콘드리아의 기능 수행을 위해서는 다양한 수준에서 품질관리를 수행하여야 한다. 이를 위하여 손상을 막기 위한 예방적 기전으로 활성산소 생산조절과 제거조절 기전을 들 수 있

다. UCP (Uncoupling protein)가 미토콘드리아의 proton gradient를 적정수준으로 유지해서 과량의 활성산소가 만들어 지지 않도록 하는 기전과 ROS scavenger에 의해 만들어진 활성산소를 적정수준으로 낮추기 위한 기전이 미토콘드리아의 손상을 예방하는 기능을 수행한다. 미토콘드리아 손상이 발생했을 경우 경미한 손상을 입은 미토콘드리아는 건강한 미토콘드리아와 결합하여 물질교환을 통해 손상된 구성물을 희석함으로써 기능을 유지하는 기전을 가지고 있다. 심각한 손상을 입은 미토콘드리아의 경우 막전위 (proton gradient)를 완전히 잃어버리고 자가포식과정에 의해 제거되는데 이는 Parkin의 개입 여부에 따라 Parkin-dependent와 -independent pathway로 나누어 볼 수 있다.

미토콘드리아 품질관리 기전은 여러 가지 노화 관련 질병과 밀접한 연관이 있다. 암세포 내에서 mitophagy에 의한 손상된 미토콘드리아의 효과적인 제거는 암세포의 성장 및 악성 종양으로의 진행에도 연관이 되어 있으며 반대로 신경 세포에서 mitophagy의 손상 및 비정상적인 미토콘드리아 결합/분리는 퇴행성 신경질환의 하나의 원인으로 인식되고 있다. 이러한 미토콘드리아 품질관리에 관한 다양한 분자생물학적 기전연구는 노화, 대사성질환, 암발생과정, 줄기세포의 유지 및 분화과정 등의 다양한 생명현상을 이해할 수 있는 기초를 마련하고 있을 뿐만 아니라 노화 관련 질병인 암, 퇴행성 신경질환 등의 질병을 조기 진단하고 치료하는데 기여할 수 있을 것이다.

참고문헌

1. Krauss, S., C.-Y. Zhang, and B.B. Lowell, The mitochondrial uncoupling-protein homologues. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2005. 6(3): p. 248-261.
2. Papa, S. and V.P. Skulachev, Reactive oxygen species, mitochondria, apoptosis and aging. *Mol Cell Biochem*, 1997. 174(1-2): p. 305-19.
3. Fischer, F., A. Hamann, and H.D. Osiewacz, Mitochondrial quality control: an integrated network of pathways. *Trends Biochem Sci*, 2012. 37(7): p. 284-92.
4. Chung, Y.W., et al., Dual function of protein kinase C (PKC) in 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate (TPA)-induced manganese superoxide dismutase (MnSOD) expression: activation of CREB and FOXO3a by PKC-alpha phosphorylation and by PKC-mediated inactivation of Akt, respectively. *J Biol Chem*, 2011. 286(34): p. 29681-90.



5. Tao, R., et al., Sirt3-mediated deacetylation of evolutionarily conserved lysine 122 regulates MnSOD activity in response to stress. *Mol Cell*, 2010. 40(6): p. 893-904.
6. Cox, A.G., et al., Mitochondrial peroxiredoxin 3 is more resilient to hyperoxidation than cytoplasmic peroxiredoxins. *Biochem J*, 2009. 421(1): p. 51-8.
7. Rhee, S.G. and H.A. Woo, Multiple functions of peroxiredoxins: peroxidases, sensors and regulators of the intracellular messenger H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, and protein chaperones. *Antioxid Redox Signal*, 2011. 15(3): p. 781-94.
8. Ni, H.M., J.A. Williams, and W.X. Ding, Mitochondrial dynamics and mitochondrial quality control. *Redox Biol*, 2015. 4: p. 6-13.
9. Lee, J.Y., et al., MFN1 deacetylation activates adaptive mitochondrial fusion and protects metabolically challenged mitochondria. *J Cell Sci*, 2014. 127(Pt 22): p. 4954-63.
10. Lee, J.Y., et al., Disease-causing mutations in parkin impair mitochondrial ubiquitination, aggregation, and HDAC6-dependent mitophagy. *J Cell Biol*, 2010. 189(4): p. 671-9.
11. Westermann, B., Mitochondrial fusion and fission in cell life and death. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2010. 11(12): p. 872-84.
12. Gandre-Babbe, S. and A.M. van der Bliek, The novel tail-anchored membrane protein Mff controls mitochondrial and peroxisomal fission in mammalian cells. *Mol Biol Cell*, 2008. 19(6): p. 2402-12.
13. Palmer, C.S., et al., MiD49 and MiD51, new components of the mitochondrial fission machinery. *EMBO Rep*, 2011. 12(6): p. 565-73.
14. Youle, R.J. and D.P. Narendra, Mechanisms of mitophagy. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2011. 12(1): p. 9-14.
15. Jin, S.M., et al., Mitochondrial membrane potential regulates PINK1 import and proteolytic destabilization by PARL. *J Cell Biol*, 2010. 191(5): p. 933-42.
16. Kim, Y., et al., PINK1 controls mitochondrial localization of Parkin through direct phosphorylation. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008. 377(3): p. 975-80.
17. Sha, D., L.S. Chin, and L. Li, Phosphorylation of parkin by Parkinson disease-linked kinase PINK1 activates parkin E3 ligase function and NF-kappaB signaling. *Hum Mol Genet*, 2010. 19(2): p. 352-63.
18. Hasson, S.A., et al., High-content genome-wide RNAi screens identify regulators of parkin upstream of mitophagy. *Nature*, 2013. 504(7479): p. 291-5.
19. Chan, N.C., et al., Broad activation of the ubiquitin-proteasome system by Parkin is critical for mitophagy. *Hum Mol Genet*, 2011. 20(9): p. 1726-37.
20. Gegg, M.E., et al., Mitofusin 1 and mitofusin 2 are ubiquitinated in a PINK1/parkin-dependent manner upon induction of mitophagy. *Hum Mol Genet*, 2010. 19(24): p. 4861-70.
21. Geisler, S., et al., PINK1/Parkin-mediated mitophagy is dependent on VDAC1 and p62/SQSTM1. *Nat Cell Biol*, 2010. 12(2): p. 119-31.
22. Poole, A.C., et al., The mitochondrial fusion-promoting factor mitofusin is a substrate of the PINK1/parkin pathway. *PLoS One*, 2010. 5(4): p. e10054.
23. Huang, C., et al., Preconditioning involves selective mitophagy mediated by Parkin and p62/SQSTM1. *PLoS One*, 2011. 6(6): p. e20975.
24. Ding, W.X., et al., Nix is critical to two distinct phases of mitophagy, reactive oxygen species-mediated autophagy induction and Parkin-ubiquitin-p62-mediated mitochondrial priming. *J Biol Chem*, 2010. 285(36): p. 27879-90.
25. Wong, Y.C. and E.L. Holzbaur, Optineurin is an autophagy receptor for damaged mitochondria in parkin-mediated mitophagy that is disrupted by an ALS-linked mutation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014. 111(42): p. E4439-48.
26. Schweers, R.L., et al., NIX is required for programmed mitochondrial clearance during reticulocyte maturation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007. 104(49): p. 19500-5.
27. Bellot, G., et al., Hypoxia-induced autophagy is mediated through hypoxia-inducible factor induction of BNIP3 and BNIP3L via their BH3 domains. *Mol Cell Biol*, 2009. 29(10): p. 2570-81.
28. Liu, L., et al., Mitochondrial outer-membrane protein FUNDC1 mediates hypoxia-induced mitophagy in mammalian cells. *Nat Cell Biol*, 2012. 14(2): p. 177-85.
29. Chu, C.T., 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): p. 1197-205.
30. Orvedahl, A., et al., Image-based genome-wide siRNA screen identifies selective autophagy factors. *Nature*, 2011. 480(7375): p. 113-7.
31. Guo, J.Y., et al., Activated Ras requires autophagy to maintain oxidative metabolism and tumorigenesis. *Genes Dev*, 2011. 25(5): p. 460-70.
32. Perera, R.M., et al., Transcriptional control of autophagy-lysosome function drives pancreatic cancer metabolism. *Nature*, 2015. 524(7565): p. 361-5.
33. Yang, S., et al., Pancreatic cancers require autophagy for tumor growth. *Genes Dev*, 2011. 25(7): p. 717-29.
34. Guo, J.Y., et al., Autophagy suppresses progression of K-ras-induced lung tumors to oncocytomas and maintains lipid homeostasis. *Genes*

Dev, 2013. 27(13): p. 1447-61.

- 35. Guo, J.Y., B. Xia, and E. White, Autophagy-mediated tumor promotion. Cell, 2013. 155(6): p. 1216-9.
- 36. Rosenfeldt, M.T., et al., p53 status determines the role of autophagy in pancreatic tumour development. Nature, 2013. 504(7479): p. 296-300.
- 37. Karsli-Uzunbas, G., et al., Autophagy is required for glucose homeostasis and lung tumor maintenance. Cancer Discov, 2014. 4(8): p. 914-27.
- 38. Corti, O., S. Lesage, and A. Brice, What genetics tells us about the causes and mechanisms of Parkinson's disease. Physiol Rev, 2011. 91(4): p. 1161-218.
- 39. Baloyannis, S.J., Mitochondrial alterations in Alzheimer's disease. J Alzheimers Dis, 2006. 9(2): p. 119-26.
- 40. Casley, C.S., et al., Beta-amyloid inhibits integrated mitochondrial respiration and key enzyme activities. J Neurochem, 2002. 80(1): p. 91-100.
- 41. Wang, X., et al., Impaired balance of mitochondrial fission and fusion in Alzheimer's disease. J Neurosci, 2009. 29(28): p. 9090-103.

## 저자약력

### 김재영

- 1994-2001 서울대학교 동물자원과학과 학사
- 2001-2003 가톨릭대학교 약리학교실 석사
- 2004-2009 North Carolina State University 박사
- 2009-2010 Sanford-Burnham-Prebys Medical Discovery Institute Postdoc
- 2010-2016 H Lee Moffitt Cancer Center Research Scientist
- 2016-현재 충남대학교 분석과학기술대학원 조교수

### 이주용

- 1991-1995 서울대학교 동물자원과학과 학사
- 1995-1997 서울대학교 동물자원과학과 석사
- 1997-2002 목암생명공학연구소 선임연구원
- 2002-2005 가톨릭대학교 의생명과학과 박사
- 2005-2012 Duke University Research Scientist
- 2012-현재 충남대학교 분석과학기술대학원 부교수