

DOI: 10.13210/j.cnki.jhmu.20230419.001

网络出版地址: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/46.1049.R.20230419.1650.002.html>

## BNIP3介导线粒体自噬研究进展

黄景珠<sup>1,2</sup>, 成秋宸<sup>2</sup>, 李福建<sup>3</sup>, 刘泽峰<sup>3</sup>, 张国<sup>3</sup>✉

(1. 右江民族医学院研究生学院, 广西百色 533000; 2. 广西医学科学院. 广西壮族自治区人民医院消化内科, 广西南宁 530000; 3. 中山大学附属第一医院广西医院消化内科, 广西南宁 530000)

**[摘要]** 线粒体自噬广泛存在于哺乳动物中, 对于维持细胞中线粒体平衡、线粒体质量控制具有重要作用, 本文通过检索近5年文献, 综述BNIP3介导的线粒体自噬与疾病的研究进展, 为临床诊疗提供新思路。

**[关键词]** BNIP3; 线粒体自噬; 研究进展

**[中图分类号]** R363 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-1237(2024)01-0060-07

### Research progress in mitochondrial autophagy mediated by BNIP3

HUANG Jing-zhu<sup>1,2</sup>, CHENG Qiu-chen<sup>2</sup>, LI Fu-jian<sup>3</sup>, Liu Ze-feng<sup>3</sup>, Zhang Guo<sup>3</sup>✉

(1. Graduate School of Youjiang Medical College for Nationalities, Baise 533000, China; 2. Department of Gastroenterology, Guangxi Academy of Medical Sciences, Guangxi Zhuang Autonomous Hospital, Nanning 530000, China; 3. Department of Gastroenterology, Guangxi Hospital, The First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Nanning 530000, China)

**[Foundation Project]:** This study was supported by National Natural Science Foundation of China (81860654); Guangxi Health Commission Key Laboratory Construction Project (ZZH2020006)

**[Author]:** HUANG Jing-zhu, E-mail: 2271636381@qq.com.

**[Correspondence to]:** ZHANG Guo, Chief Physician, M.D., E-mail: zhangguogx@hotmail.com.

**Received:** 2023-01-27 **Revised:** 2023-04-14

JHMU, 2024; 30(1): 60-66

**View from specialist: It is creative, and of certain scientific and educational value.**

**[ABSTRACT]** Mitochondrial autophagy is widely found in mammals, and plays an important role in maintaining mitochondrial balance and mitochondrial quality control in cells. In this review, we reviewed the research progress of BNIP3-mediated mitochondrial autophagy and diseases in recent 5 years, providing new ideas for clinical diagnosis and treatment.

**[KEYWORDS]** BNIP3; Mitochondrial autophagy; Research progress

自噬是细胞利用溶酶体降解细胞质中细胞器和蛋白质等物质, 并在营养缺乏或受到外界刺激的情况下保护细胞内环境的稳定。根据降解底物的不同, 自噬可分为选择性自噬与非选择性自噬。广义自噬通常为非选择性, 但是当细胞自噬定向性清除受损伤细胞器时, 表现为相应的选择性自噬, 如线粒体自噬、过氧化物酶体自噬、内质网自噬等。线粒体自噬作为线粒体质量控制的关键组成部分, 可及时靶向消除受损或功能失调的线粒体, 从而防止过量的活性氧(ROS)产生, 以及线粒体促凋亡因子和损伤相关分子模式(DAMP)的释放, 这些因子

和损伤相关分子模式(DAMPs)可能与疾病发生、发展密切相关<sup>[1]</sup>。线粒体自噬需诱导自噬和线粒体启动以进行自噬识别, 线粒体自噬有两种启动机制, 一种依赖于PTEN诱导的激酶1(PINK1)-帕金森RBR E3泛素蛋白连接酶(PARK2)途径, 另外一种依赖于线粒体自噬受体BCL2相互作用蛋白3(BNIP3)或NIX(BNIP3类似物, BNIP3L)途径<sup>[2]</sup>。最新研究表明, 线粒体自噬与人类疾病密切相关<sup>[3]</sup>。

BNIP3最初发现位于人类染色体10q26.3上并被称为“NIP3”, 被认为属于细胞死亡调节因子Bcl-2家族, 生化结构上, BNIP3是一种能与腺病毒

**[基金项目]** 国家自然科学基金资助项目(81860654); 广西卫健委重点(培育)实验室建设项目(ZZH2020006)

**[作者简介]** 黄景珠, E-mail: 2271636381@qq.com。

**[通讯作者]** 张国, 主任医师, 医学博士, E-mail: zhangguogx@hotmail.com。

**[收稿日期]** 2023-01-27 **[修回日期]** 2023-04-14 **网络出版时间:** 2023-04-20 09:33:44

E1B19kD蛋白相互作用的蛋白质,主要由4个功能结构域组成,分别为参与蛋白降解的PEST结构域、介导Caspase依赖性线粒体凋亡的BH3结构域、NH2结构域、跨膜结构域和羧基端结构域,后者是BNIP3行使其促Caspase非依赖性凋亡功能最重要的结构域<sup>[4]</sup>。近年来随着研究不断深入,BNIP3在线粒体自噬中的作用备受关注,相关研究领域进展飞快。本文对近年来BNIP3介导线粒体自噬的机制及其在疾病中的研究进展进行综述。

## 1 BNIP3介导的线粒体自噬机制

线粒体自噬是自噬的一种选择性形式,其中线粒体被特异性靶向自溶酶体中的降解,线粒体自噬不仅限于功能失调的线粒体的周转,而且还会减少线粒体的整体质量以应对压力,例如缺氧和营养饥饿<sup>[5]</sup>。BNIP3是一种通过其C末端跨膜结构域(TMD)嵌合在线粒体外膜上的蛋白,它面向胞质侧的N末端旁含一WXXL模序结构(即LIR),通过该结构可以直接结合LC3或GABARAP(LC3同源),从而诱导线粒体自噬<sup>[6]</sup>。此外,BNIP3也是一种线粒体自噬受体,同时充当诱导分子受体,通过保守的LC3相互作用区(LIR)基序直接相互作用,选择性靶向线粒体以进行自噬体降解<sup>[7]</sup>。同时研究发现,BNIP3必须首先发生二聚化形成同源二聚体,其线粒体自噬活性受其同源二聚化的调节,这种修饰促进了BNIP3和LC3之间的相互作用,导致自噬体募集到线粒体进行线粒体自噬,这与其TMD结构相关<sup>[7]</sup>。除了与LC3结合诱导线粒体自噬外,BNIP3还可间接诱导线粒体自噬<sup>[3]</sup>:(1)BNIP3基因的启动子区域还含有缺氧诱导因子1(HIF-1)的结合位点,其在缺氧条件下上调其表达,诱导线粒体自噬;(2)BNIP3可通过促进PARKIN的线粒体易位和促进PARKIN介导的线粒体自噬来参与泛素依赖性线粒体自噬;(3)BNIP3可以通过隔离RHEB来阻止mTOR的激活,从而激活自噬。裂变诱导的线粒体去极化是触发线粒体自噬的重要因素,目前已有研究证实多项清除线粒体去极化的机制,在生理状态下的去极化可能是线粒体膜通透性转换(MPT)活化的结果或线粒体外膜透化(MOMP)的间接作用。有研究表明,BNIP3可敏化线粒体中的BAX(BCL2相关X,细胞凋亡调节剂)和BAK(BCL2拮抗剂/杀伤剂1)插入和激活,这是线粒体外膜透化的关键步骤,导致膜间线粒体空间中的促凋亡因子释放到细胞质中以启动细胞凋亡级联<sup>[1]</sup>。

## 2 BNIP3介导的线粒体自噬在疾病中的研究

### 2.1 肿瘤

线粒体自噬在肿瘤中的作用机制仍未清楚,但已有证据表明线粒体自噬与肿瘤的发生、发展密切相关<sup>[8]</sup>。BNIP3作为线粒体自噬的重要介质之一,其在调控着线粒体自噬中起着十分重要的作用,对于肿瘤的发展起着双重作用,可促进细胞存活或抑制肿瘤细胞生长。

在某些肿瘤中,BNIP3介导的线粒体自噬可促进肿瘤发生、发展。Hu等<sup>[9]</sup>采用生物信息学方法发现BRCA中含有4个基因(BCL2、LEF1、PLK1和BNIP3)的表达可作为BRCA的预后生物标志物,综合分析显示BNIP3高表达的BRCA患者OS、DSS和DFS较差,由此可见BNIP3可促进乳腺浸润癌发生、发展。在乳腺癌细胞中,下调BNIP3抑制线粒体自噬,从而促进乳腺癌细胞凋亡<sup>[10]</sup>;在宫颈癌细胞中,上调BNIP3可促进HeLa细胞增殖,促进宫颈癌的发生、发展<sup>[11]</sup>。在卵巢癌细胞中,下调BNIP3的表达可抑制线粒体自噬,降低细胞迁移和侵袭能力<sup>[12]</sup>。在皮肤黑色素瘤(SKCM)队列中,通过比较具有“高”BNIP3水平和“低”BNIP3水平的SKCM患者发现BNIP3表达较高的SKCM患者表现出显著降低的总生存期(OS),进一步体内、体外实验表明从黑色素瘤细胞中去除BNIP3可延缓肿瘤细胞生长<sup>[13]</sup>。在非小细胞肺癌细胞系A549和SK-1细胞中,通过下调BNIP3和NIX抑制线粒体自噬从而诱导细胞凋亡,以此抑制非小细胞肺癌细胞生长<sup>[14]</sup>。在肝细胞癌中,Yao等<sup>[15]</sup>研究发现,抑制BNIP3的转录,阻断了PINK1-PRKN介导的线粒体自噬的启动,诱导PINK1蛋白的不稳定并减少PRKN在线粒体的募集,抑制肿瘤细胞发生、发展;Dai等<sup>[16]</sup>研究发现,上调BNIP3介导线粒体自噬诱导HepG2细胞凋亡。在结直肠癌细胞中,沉默BNIP3可减少缺氧条件下肿瘤起始细胞(TIC)集落的形成<sup>[17]</sup>。

BNIP3介导的线粒体自噬除了可促进肿瘤的发生、发展外,也有研究表明可抑制肿瘤细胞生长。在胃癌细胞中,上调BNIP3表达,并激活线粒体自噬,从而抑制胃癌细胞增殖<sup>[18]</sup>。在肺癌细胞中,Zeng等<sup>[19]</sup>研究发现,环维罗布辛D(CVB-D)治疗肺癌细胞可显著抑制BNIP3转录抑制因子p65的表达,p65下调可显著缓解其在CVB-D治疗后对BNIP3转录的抑制,并可引起BNIP3表达增强,从而增强其与LC3的相互作用,介导线粒体自噬活化,这种线粒体自噬介导的线粒体功能障碍通过靶

向 p65/BNIP3/LC3 轴是 CVB-D 诱导的细胞凋亡的主要机制,进一步体内实验揭示在荷瘤小鼠中,经 CVB-D 治疗后荷瘤小鼠皮下移植瘤呈现出生长迟缓。

表 1 BNIP3 在肿瘤中的作用机制  
Tab 1 Mechanism of action of BNIP3 in tumors

自噬调节因子	调控水平	肿瘤类型	实验类型	功能	机制	引用
BNIP3	下调	肝细胞癌	HepG2 细胞	抑制肿瘤细胞	通过灭活 SIRT1-FOXO3-BNIP3 轴并直接抑制 BNIP3 的转录,阻断了 PINK1-PRKN 介导的线粒体自噬的启动,诱导 PINK1 蛋白的不稳定并减少 PRKN 在线粒体的募集,抑制肿瘤发生、发展	Yao J, 2022
BNIP3	上调	肝细胞癌	HepG2 细胞	促进肿瘤细胞凋亡	上调 BNIP3 介导线粒体自噬诱导 HepG2 细胞凋亡	Dai X, 2022
BNIP3	下调	乳腺癌	MCF-7、BT-474、T47D、ZR-75-1、MDA-MB-231、BT-549、MDA-MB-435、MDA-MB-468 细胞	促进肿瘤细胞凋亡	抑制 HIF-1 $\alpha$ /BNIP3 信号通路,下调 BNIP3,抑制线粒体自噬,促进乳腺癌细胞凋亡	刘一锋, 2018
BNIP3	下调	结直肠癌	患者来源的 TICs 培养物	抑制肿瘤起始细胞 (TIC) 集落的形成	自噬是缺氧介导的患者来源 TIC 培养物自我更新增加的潜在机制	Qureshi-Baig K, 2020
BNIP3	下调	黑色素瘤	黑色素瘤细胞	促进黑色素瘤细胞的生长	BNIP3 由于其通过直接控制 NCOA4 介导的铁蛋白噬来调节铁的细胞内可用性的能力,维持 HIF-1 $\alpha$ 驱动糖酵解程序并建立前馈 BNIP3-HIF-1 $\alpha$ 轴	Vara-Pérez M, 2021
BNIP3	上调	宫颈癌	HeLa 细胞	促进肿瘤细胞存活和增殖	BNIP3 诱导的线粒体自噬促进细胞存活和增殖	Castelli S, 2021
BNIP3	下调	非小细胞肺癌	A549、SK-1 细胞	抑制肿瘤细胞	下调 BNIP3 和 NIX 抑制线粒体自噬从而诱导细胞凋亡	Yan Y, 2021
BNIP3	上调	肺癌	A549、H446 细胞、荷瘤小鼠	抑制肿瘤细胞	线粒体自噬介导的线粒体功能障碍通过靶向 p65 / BNIP3 / LC3 轴是 CVB-D 诱导细胞凋亡、抑制荷瘤小鼠皮下移植瘤生长	Zeng C, 2021
BNIP3	上调	胃癌	MKN45、AGS 细胞、荷瘤裸鼠	抑制肿瘤细胞	上调 BNIP3 表达,并激活线粒体自噬,从而抑制胃癌细胞增殖	Xin L, 2021
BNIP3	下调	卵巢癌	HO-8910PM 细胞	促进肿瘤细胞存活	下调 BNIP3 的表达可显著抑制线粒体自噬,降低细胞迁移和侵袭能力	陈国庆, 2020

## 2.2 心血管疾病

BNIP3 与心脏疾病密切相关,在缺氧、心脏肥大或缺血期间 BNIP3 蛋白的表达增加<sup>[20]</sup>。同时也有研究表明,当缺氧与心肌细胞酸中毒相关时, BNIP3 诱导细胞凋亡而不是自噬<sup>[21]</sup>。BNIP3 在心脏疾病中的作用仍有待于进一步研究。

BNIP3 在心肌缺血再灌注损伤中具有双重作

用, BNIP3 的过表达会损害心肌缺血再灌注 (I/R) 表型,伴有细胞凋亡、ROS 生成、线粒体碎裂和功能障碍增加,与此同时也发现,在 I/R 中诱导 BNIP3 介导的线粒体自噬有助于去除受损的线粒体并保护心肌细胞免于凋亡<sup>[20]</sup>;在复氧 (HR) 损伤处理中,观察到 HR 损伤促进了 Ser17 位点的 Bnip3 磷酸化,磷酸化后的 Bnip3 具有增加的 Bnip3 与 LC3 相互作

用的能力,激活了BNIP3介导的线粒体自噬<sup>[22]</sup>。近年来诸多研究表明<sup>[22-25]</sup>,下调BNIP3蛋白表达,抑制线粒体自噬从而起到防止心肌缺血再灌注损伤的作用。与此相反,Zhang等<sup>[26]</sup>研究发现,含有5的Jumonji结构域(JMJD5)通过介导HIF-1 $\alpha$ -BNIP3通路,增强BNIP3表达,进而对OGD/R诱导的心肌细胞损伤起到保护作用。近年来误食乌头碱的人群不在少数,误食乌头碱后会出现一系列症状,其中较为严重的是心脏毒性,这可使心肌损伤,Peng等<sup>[27]</sup>研究发现,乌头碱抑制心肌细胞增殖,并以剂量和时间依赖性方式诱导炎症和细胞凋亡,进一步通过RNA测序,基因集富集分析(GSEA)结果显示,经乌头碱干预后的心肌细胞炎症、细胞凋亡与自噬相关,该团队进一步研究表明,乌头碱诱导的心肌细胞损伤可能诱导TNF $\alpha$ 活化,然后抑制BNIP3依赖性线粒体自噬,在体内实验中,通过心内注射BNIP3过表达腺病毒,结果表明BNIP3的过表达明显抑制了乌头碱诱导的心肌损伤,其机制可

能是通过增强线粒体自噬有效地逆转了乌头碱诱导的心脏毒性,这为临床治疗提供了新思路。

在扩张型心肌病(DCM)模型中发现,BNIP3蛋白表达下降,线粒体自噬受损,进而致使心肌细胞功能和DCM的宏观表型受损,这一系列变化表明,BNIP3介导的线粒体自噬在DCM中发挥着重要作用,增强BNIP3蛋白表达水平,可能为治疗DCM提供一种新的治疗策略<sup>[28]</sup>。

在线粒体自噬受体依赖性途径中起关键作用的Bnip3的表达可在IL-6刺激后增加,Huo等<sup>[29]</sup>研究发现通过横主动脉收缩(TAC)诱导心肌炎症,经雷洛昔芬干预后,可观察到雷洛昔芬可以阻断过度激活的IL-6/STAT3信号传导,并通过减少氧化应激和调节线粒体自噬水平来缓解炎症,进一步实验研究发现在该实验中Bnip3蛋白表达下降,该团队研究表明Bnip3蛋白表达下降,调节线粒体自噬,以缓解TAC诱导的心肌炎症,心脏重塑和功能障碍,对心力衰竭疾病有一定的临床意义。

表2 BNIP3在心脏疾病中的作用机制  
Tab 2 Mechanism of action of BNIP3 in heart disease

自噬调节因子	调控水平	疾病类型	功能	机制	引用
BNIP3	下调	扩张型心肌病	抑制线粒体自噬	BMAL1特异性调控BNIP3的表达,敲除BMAL1导致BNIP3蛋白表达下降,部分诱导线粒体裂变和线粒体自噬受损,进而导致扩张型心肌病	Li E, 2020
BNIP3	下调	心脏缺血再灌注损伤	抑制线粒体自噬	DUSP1的重新引入可能会灭活JNK通路,随后减轻Bnip3所介导的线粒体自噬,最终防止心肌缺血再灌注损伤	Jin Q, 2018
BNIP3	上调	心肌毒性损伤	增强线粒体自噬	BNIP3的过表达明显抑制了乌头碱诱导的心肌损伤,其机制可能是通过增强线粒体自噬有效地逆转了乌头碱诱导的心脏毒性。	Peng F, 2020
BNIP3	下调	心力衰竭	抑制线粒体自噬	雷洛昔芬可以阻断过度激活的IL-6/STAT3信号传导,并通过减少氧化应激和调节线粒体自噬水平来缓解炎症,其中Bnip3蛋白表达下降,以缓解横主动脉收缩(TAC)诱导的心肌炎症,心脏重塑和功能障碍。	Huo S, 2021
BNIP3	下调	心脏缺血再灌注损伤	抑制线粒体自噬	赖氨酸巴豆酰化(Ker)通过抑制BNIP3(Bcl-2腺病毒E18 19-kDa相互作用蛋白3)介导的线粒体自噬或细胞骨架结构重排来保护心肌细胞免于凋亡。	Cai W, 2022
BNIP3	下调	心肌缺血再灌注损伤	抑制线粒体自噬	抑制PCSK9下调BNIP3蛋白表达,抑制线粒体自噬从而防止心肌缺血再灌注损伤。	Huang G, 2022
BNIP3	下调	心肌缺血再灌注损伤	抑制线粒体自噬	小檗碱(BBR)通过诱导心肌细胞增殖、抑制心肌细胞凋亡和诱导线粒体自噬介导的HIF-1 $\alpha$ /BNIP3通路来预防心肌I/R损伤。	Zhu N, 2020
BNIP3	上调	心肌缺血再灌注损伤	增强线粒体自噬	JMJD5通过介导HIF-1 $\alpha$ -BNIP3通路,增强BNIP3表达,进而对OGD/R诱导的心肌细胞损伤起到保护作用。	Zhang YN, 2022

### 2.3 肝脏疾病

BNIP3介导的线粒体自噬与非酒精性脂肪性肝病、酒精性脂肪性肝病、肝纤维化等疾病相关。在非酒精性脂肪性肝病研究中,Li等<sup>[30]</sup>研究发现,上调Bnip3介导的线粒体自噬,可减轻线粒体损伤

并抑制线粒体依赖性肝细胞凋亡,从而改善饮食诱导的非酒精性脂肪性肝病;Gong等<sup>[31]</sup>研究发现,上调BNIP3蛋白,增强了线粒体自噬,缓解了肝脂肪变性程度。在酒精性脂肪性肝病研究中,Wu等<sup>[32]</sup>研究发现,Hif-2 $\alpha$ 水平与线粒体自噬之间可能存在

负相关关系,体内、外实验均表明,Hif-2 $\alpha$ 的缺失启动了线粒体自噬,这种现象可以减少肝脏脂质积累,且参与肝脂肪酸 $\beta$ 氧化的PPAR- $\alpha$ /PGC-1 $\alpha$ 信号通路受到BNIP3介导的线粒体自噬的负调控,该团队研究表明BNIP3介导的线粒体自噬可调节酒精性脂肪肝病的脂质代谢。在肝纤维化研究中,Wang等<sup>[33]</sup>研究发现XBP1激活显著抑制了BNIP3介导的线粒体自噬并加剧了肝纤维化,进一步实验揭示了Xbp1敲除通过促进巨噬细胞中BNIP3介导的线粒体自噬激活来减少ROS的产生,有助于改善肝纤维化。

#### 2.4 肾脏疾病

在氧-葡萄糖剥夺再灌注(OGD-R)后培养的肾近端肾小管上皮细胞以及肾缺血再灌注诱导的小鼠损伤模型中发现,肾小管中的BNIP3表达增加,进一步通过沉默肾小管细胞中Bnip3,可减少OGD-R诱导的线粒体自噬,并增强OGD-R诱导的细胞死亡;同时体内实验也证实,Bnip3敲除后加重了肾缺血再灌注损伤,减少了线粒体自噬,导致受损线粒体的积累,活性氧的产生增加,并增强肾脏IR后肾脏的细胞死亡和炎症反应<sup>[1]</sup>。此外,有研究表明<sup>[34]</sup>,BNIP3介导的线粒体自噬与糖尿病肾病进展密切相关,通过调节BNIP3介导的线粒体自噬,恢复了异常的线粒体功能障碍和线粒体质量控制,可逆转糖尿病肾病进展。

#### 2.5 神经系统疾病

自噬与神经元分化过程密切相关,在某些情况下,自噬可通过消除蛋白质聚集体和衰老细胞器的降解来支持细胞稳态,这两者都对发育和成年期的神经元细胞存活和分化至关重要。研究表明,神经元中的BNIP3基因在海马体的缺血性CA3区域中下调,但在激活独特的神经元保护程序或死亡中仍然起着关键作用,而无需去除改变的蛋白质或线粒体<sup>[35]</sup>。

慢性缺氧、间歇性缺氧(IH)、慢性脑灌注不足(CCH)、神经元缺血再灌注损伤等会造成神经元细胞损伤。在慢性缺氧中,自噬降解受损和BNIP3介导的低效线粒体自噬可能是神经元细胞损伤的机制<sup>[36]</sup>。而Yu等<sup>[37]</sup>研究发现,敲低BNIP3基因的表达可保护脊髓神经元免受缺氧诱导的细胞死亡。BNIP3在缺氧诱导神经元损伤机制中发挥着不同作用,其机制有待于更多研究证实。有研究表明<sup>[38]</sup>,激活BNIP3介导的线粒体自噬,可显著抑制

IH小鼠海马体中NLRP3炎症小体的形成和小胶质细胞的浸润,减少神经元凋亡和海马炎症;在神经元缺血再灌注损伤研究中也发现,通过激活BNIP3介导的线粒体自噬可保护神经元免受缺血再灌注损伤<sup>[39]</sup>。在CCH研究中发现,与慢性缺氧、IH、神经元缺血再灌注损伤不同的是,CCH切断了BNIP3所需的线粒体自噬,最终阻止异常的过度自噬和线粒体自噬,减缓CCH诱导的神经元凋亡<sup>[40]</sup>。在1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(MPTP)诱导的小鼠为帕金森病模型中发现,普拉克索(PPX)通过调节BNIP3介导的线粒体自噬削弱了MPTP诱导的小鼠神经元损伤<sup>[41]</sup>。

#### 2.6 其他

近来,研究表明,在先兆子痫(PE)患者中的BNIP3表达降低,进一步研究表明失调的BNIP3与PE的线粒体自噬受损,氧化应激和细胞凋亡有关<sup>[42]</sup>。BNIP3介导的线粒体自噬在软骨细胞中表现出不一样的作用, Kim等<sup>[43]</sup>研究发现,BNIP3的过表达通过上调软骨降解酶和软骨细胞死亡来刺激线粒体自噬和软骨降解,对维持软骨稳态具有重要意义; Lin等<sup>[44]</sup>研究发现,HIF-1 $\alpha$ 抑制BNIP3的表达,进而介导软骨细胞线粒体自噬过程,部分减弱去铁胺(DFO)对软骨细胞铁超负荷的保护作用,通过线粒体自噬防止血友病性关节炎(HA)的发展。在减轻哮喘症状及改善气道平滑肌(ASM)重塑方面,BNIP3发挥重要作用,通过BNIP3调节线粒体功能和粘附蛋白的表达来调节ASM的粘附、迁移及增殖<sup>[45]</sup>。

### 3 总结及展望

综上所述,BNIP3是调节线粒体自噬关键因子,在线粒体自噬研究领域备受关注。本文综述了近5年BNIP3介导的线粒体自噬最新研究进展,并总结BNIP3介导的线粒体自噬与肿瘤、心血管疾病、肝脏疾病、肾脏疾病、神经系统疾病及其他疾病的关系。由于自噬在疾病中扮演的角色不同,其发挥的作用也有差异。BNIP3在肿瘤、心肌缺血在灌注损伤、缺氧诱导神经元细胞损伤等多种疾病中,均表现出双重作用,可促进疾病发生、发展,又可对疾病起到保护作用,这可能与疾病类型或疾病所处阶段相关。相较于经典的PINK1-parkin通路,BNIP3介导的线粒体自噬研究在各种疾病的研究中仍不够充分与深入,具体作用机制仍未清晰,在未来研究中,需更多的研究人员参与到BNIP3介导

的线粒体自噬研究中去,以期发现一些新靶点,为疾病诊治提供新思路。

作者贡献度说明:

黄景珠:进行文章的构思与设计,撰写论文;成秋宸、李福建、刘泽峰:进行文献/资料收集、整理;张国:进行文章的可行性分析及论文的修订,负责文章的质量控制及审校,对文章整体负责、监督管理。

所有作者声明不存在利益冲突关系。

## 参考文献

- 1 Tang C, Han H, Liu Z, et al. Activation of BNIP3-mediated mitophagy protects against renal ischemia-reperfusion injury[J]. *Cell Death Dis*, 2019,10(9):677.
- 2 Nguyen TN, Padman BS, Lazarou M. Deciphering the molecular signals of PINK1/Parkin mitophagy [J]. *Trends Cell Biol*, 2016,26(10):733-744.
- 3 Choubey V, Zeb A, Kaasik A. Molecular mechanisms and regulation of mammalian mitophagy [J]. *Cells*, 2021,11(1):38.
- 4 Gao A, Jiang J, Xie F, et al. Bnip3 in mitophagy: Novel insights and potential therapeutic target for diseases of secondary mitochondrial dysfunction[J]. *Clin Chim Acta*, 2020,506:72-83.
- 5 Springer MZ, Poole LP, Drake LE, et al. BNIP3-dependent mitophagy promotes cytosolic localization of LC3B and metabolic homeostasis in the liver [J]. *Autophagy*, 2021,17(11):3530-3546.
- 6 骆慧,于月,廖照辉,等.线粒体自噬的信号通路及其在肿瘤中的研究进展[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2022,27(7):661-668.
- 7 Hanna RA, Quinsay MN, Orogo AM, et al. Microtubule-associated protein 1 light chain 3 (LC3) interacts with Bnip3 protein to selectively remove endoplasmic reticulum and mitochondria *via* autophagy [J]. *J Biol Chem*, 2012,287(23):19094-19104.
- 8 Panigrahi DP, Prahara PP, Bhol CS, et al. The emerging, multifaceted role of mitophagy in cancer and cancer therapeutics[J]. *Semin Cancer Biol*, 2020,66:45-58.
- 9 Hu T, Zhao X, Zhao Y, et al. Identification and verification of necroptosis-related gene signature and associated regulatory axis in breast cancer[J]. *Front Genet*, 2022,13:842218.
- 10 刘一锋. FBP1通过抑制线粒体自噬促进乳腺癌细胞凋亡及其机制研究[D]. 重庆医科大学, 2018.
- 11 Castelli S, Ciccarone F, Taviani D, et al. ROS-dependent HIF1 $\alpha$  activation under forced lipid catabolism entails glycolysis and mitophagy as mediators of higher proliferation rate in cervical cancer cells[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021,40(1):94.
- 12 陈国庆,叶萍,徐玲,等. BNIP3介导的线粒体自噬对低氧环境下卵巢癌HO-8910PM细胞侵袭转移的影响[J]. *天津医药*, 2020,48(8):700-704.
- 13 Vara-Perez M, Rossi M, Van den Haute C, et al. BNIP3 promotes HIF-1 $\alpha$ -driven melanoma growth by curbing intracellular iron homeostasis [J]. *EMBO J*, 2021,40(10):e106214.
- 14 Yan Y, Zhou Y, Li J, et al. Sulforaphane downregulated fatty acid synthase and inhibited microtubule-mediated mitophagy leading to apoptosis [J]. *Cell Death Dis*, 2021,12(10):917.
- 15 Yao J, Wang J, Xu Y, et al. CDK9 inhibition blocks the initiation of PINK1-PRKN-mediated mitophagy by regulating the SIRT1-FOXO3-BNIP3 axis and enhances the therapeutic effects involving mitochondrial dysfunction in hepatocellular carcinoma [J]. *Autophagy*, 2022,18(8):1879-1897.
- 16 Dai X, Sun F, Deng K, et al. Mallotucin D, a clerodane diterpenoid from *Croton crassifolius*, suppresses HepG2 cell growth *via* inducing autophagic cell death and pyroptosis [J]. *Int J Mol Sci*, 2022,23(22):14217.
- 17 Qureshi-Baig K, Kuhn D, Viry E, et al. Hypoxia-induced autophagy drives colorectal cancer initiation and progression by activating the PRKC/PKC-EZR (ezrin) pathway [J]. *Autophagy*, 2020,16(8):1436-1452.
- 18 Xin L, Lu H, Liu C, et al. Methionine deficiency promoted mitophagy *via* lncRNA PVT1-mediated promoter demethylation of BNIP3 in gastric cancer [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2021,141:106100.
- 19 Zeng C, Zou T, Qu J, et al. Cyclovirobuxine D induced-mitophagy through the p65/BNIP3/LC3 axis potentiates its apoptosis-inducing effects in lung cancer cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2021,22(11):5820.
- 20 Turkieh A, El MY, Pinet F, et al. Mitophagy regulation following myocardial infarction [J]. *Cells*, 2022,11(2):199.
- 21 Kubasiak LA, Hernandez OM, Bishopric NH, et al. Hypoxia and acidosis activate cardiac myocyte death through the Bcl-2 family protein BNIP3 [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2002,99(20):12825-12830.
- 22 Jin Q, Li R, Hu N, et al. DUSP1 alleviates cardiac ischemia/reperfusion injury by suppressing the Mff-required mitochondrial fission and Bnip3-related mitophagy *via* the JNK pathways [J]. *Redox Biol*, 2018,14:576-587.
- 23 Zhu N, Li J, Li Y, et al. Berberine protects against simulated ischemia/reperfusion injury-induced H9C2 cardiomyocytes apoptosis *in vitro* and myocardial ischemia/reperfusion-induced apoptosis *in vivo* by regulating the

- mitophagy-mediated HIF-1 $\alpha$ /BNIP3 pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11:367.
- 24 Cai W, Xu D, Zeng C, et al. Modulating lysine crotonylation in cardiomyocytes improves myocardial outcomes[J]. *Circ Res*, 2022, 131(5):456-472.
- 25 Huang G, Lu X, Zhou H, et al. PCSK9 inhibition protects against myocardial ischemia-reperfusion injury *via* suppressing autophagy [J]. *Microvasc Res*, 2022, 142: 104371.
- 26 Zhang YN, Pang YX, Liu DW, et al. JMJD5 attenuates oxygen-glucose deprivation and reperfusion-induced injury in cardiomyocytes through regulation of HIF-1 $\alpha$ -BNIP3[J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2022, 38(1):38-48.
- 27 Peng F, Zhang N, Wang C, et al. Aconitine induces cardiomyocyte damage by mitigating BNIP3-dependent mitophagy and the TNF $\alpha$ -NLRP3 signalling axis [J]. *Cell Prolif*, 2020, 53(1):e12701.
- 28 Li E, Li X, Huang J, et al. BMAL1 regulates mitochondrial fission and mitophagy through mitochondrial protein BNIP3 and is critical in the development of dilated cardiomyopathy[J]. *Protein Cell*, 2020, 11(9):661-679.
- 29 Huo S, Shi W, Ma H, et al. Alleviation of inflammation and oxidative stress in pressure overload-induced cardiac remodeling and heart failure *via* IL-6/STAT3 inhibition by raloxifene [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 6699054.
- 30 Li R, Xin T, Li D, et al. Therapeutic effect of Sirtuin 3 on ameliorating nonalcoholic fatty liver disease: The role of the ERK-CREB pathway and Bnip3-mediated mitophagy[J]. *Redox Biol*, 2018, 18:229-243.
- 31 Gong LL, Yang S, Zhang W, et al. Akebia saponin D alleviates hepatic steatosis through BNIP3 induced mitophagy[J]. *J Pharmacol Sci*, 2018, 136(4):189-195.
- 32 Wu MF, Zhang GD, Liu TT, et al. Hif-2 $\alpha$  regulates lipid metabolism in alcoholic fatty liver disease through mitophagy[J]. *Cell Biosci*, 2022, 12(1):198.
- 33 Wang Q, Bu Q, Liu M, et al. XBP1-mediated activation of the STING signalling pathway in macrophages contributes to liver fibrosis progression [J]. *JHEP Rep*, 2022, 4(11):100555.
- 34 Huang C, Yi H, Shi Y, et al. KCa3.1 Mediates dysregulation of mitochondrial quality control in diabetic kidney disease[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9:573814.
- 35 Ulamek-Kozioł M, Czuczwar SJ, Kocki J, et al. Dysregulation of autophagy, mitophagy, and apoptosis genes in the CA3 region of the hippocampus in the ischemic model of alzheimer's disease in the rat [J]. *J Alzheimers Dis*, 2019, 72(4):1279-1286.
- 36 Song Y, Du Y, Zou W, et al. Involvement of impaired autophagy and mitophagy in Neuro-2a cell damage under hypoxic and/or high-glucose conditions [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):3301.
- 37 Yu D, Li M, Nie P, et al. Bcl-2/E1B-19KD-interacting protein 3/light chain 3 interaction induces mitophagy in spinal cord injury in rats both *in vivo* and *in vitro* [J]. *J Neurotrauma*, 2018, 35(18):2183-2194.
- 38 Gong LJ, Wang XY, Gu WY, et al. Pinocembrin ameliorates intermittent hypoxia-induced neuroinflammation through BNIP3-dependent mitophagy in a murine model of sleep apnea [J]. *J Neuroinflammation*, 2020, 17(1):337.
- 39 Chen JL, Wang XX, Chen L, et al. A sphingosine kinase 2-mimicking TAT-peptide protects neurons against ischemia-reperfusion injury by activating BNIP3-mediated mitophagy [J]. *Neuropharmacology*, 2020, 181: 108326.
- 40 Su SH, Wu YF, Wang DP, et al. Inhibition of excessive autophagy and mitophagy mediates neuroprotective effects of URB597 against chronic cerebral hypoperfusion [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(7):733.
- 41 Wang DX, Yang Y, Huang XS, et al. Pramipexole attenuates neuronal injury in Parkinson's disease by targeting miR-96 to activate BNIP3-mediated mitophagy [J]. *Neurochem Int*, 2021, 146:104972.
- 42 Zhou X, Zhao X, Zhou W, et al. Impaired placental mitophagy and oxidative stress are associated with dysregulated BNIP3 in preeclampsia [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 20469.
- 43 Kim D, Song J, Jin EJ. BNIP3-dependent mitophagy *via* PGC1 $\alpha$  promotes cartilage degradation [J]. *Cells*, 2021, 10(7):1839.
- 44 Lin J, Guo Z, Zheng Z, et al. Desferoxamine protects against hemophilic arthropathy through the upregulation of HIF-1 $\alpha$ -BNIP3 mediated mitophagy [J]. *Life Sci*, 2023, 312:121172.
- 45 Pan S, Shah SD, Panettieri RJ, et al. Bnip3 regulates airway smooth muscle cell focal adhesion and proliferation [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2019, 317(6):L758-L767.

[本文编辑] 邹洲 宋睿璞 朱金月