

线粒体自噬在低氧适应中的作用*

何云凌 吴丽颖** 朱玲玲** 范 明

(军事医学科学院基础医学研究所认知科学研究室, 北京 100850)

摘要 低氧是一种典型的应激环境, 细胞在低氧条件下能量和氧化代谢发生改变, 其中线粒体产生的大量活性氧严重威胁细胞的存活. 线粒体自噬是近年来被发现的细胞适应低氧的一种适应性代谢反应. 细胞在低氧条件下能通过上调低氧诱导因子 1(HIF-1), 激活 BNIP3/BNIP3L 及 Beclin-1 介导的通路诱导线粒体自噬, 最终减少 ROS 的产生, 促进细胞的存活, 使机体产生低氧适应. 综述了线粒体自噬在低氧适应中的作用及其机制.

关键词 低氧, 线粒体自噬, 低氧诱导因子 1 (HIF-1), 活性氧 (ROS)

学科分类号 Q25, Q41

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2011.00191

氧在生命体能量代谢和稳态平衡中具有至关重要的作用, 它是维持机体正常发育和生长不可缺少的生命要素. 机体多种器官或组织处于生理性低氧状态中, 并且这种低氧环境影响着机体的生理机能^[1]. 然而, 人们更关注的是病理状态下的低氧对人类健康的威胁, 如心、脑缺血/缺氧及高原等特殊低氧环境对机体造成的损伤. 因此, 研究低氧对机体功能的调节具有重要意义.

线粒体是对低氧反应最为敏感的细胞器, 在低氧下线粒体功能将发生重大调整以适应低氧环境. 细胞在低氧应激时受到的最大威胁并不是由于线粒体氧化磷酸化 (oxidative phosphorylation, OXPHOS) 受抑制而导致的 ATP 生成的减少, 而是电子传递链最后的电子受体氧分子供应不足导致活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的大量产生. ROS 恣意攻击细胞内的脂类、蛋白质、DNA 等大分子物质, 甚至是细胞器, 使它们发生氧化损伤, 最终威胁细胞的生存. 所幸, 细胞中存在着一系列调控氧化还原稳态的机制, 线粒体自噬便是新近被发现的最为重要的调控途径之一, 细胞通过降解受损或老化的线粒体保障细胞内氧化还原的稳态. 目前这种适应性代谢机制在低氧应激等领域正受到密切的关注^[2-3].

1 低 氧

在正常的生理状态下, 机体的器官或组织并非处于 20% 的氧环境中, 而是处于一种相对低氧的环境, 这就是生理性低氧. 例如, 在胚胎发育过程以及成体脑组织中氧均处于较低的浓度, 并且这种低氧环境对于胚胎发育和成体脑组织行使正常生理功能是必不可少的^[1]. 而另一方面, 机体正常的氧供给如果得不到保障会造成一系列的病变, 例如高原低氧引起的高原病, 心肌缺血造成的心肌损伤, 脑中风或脑缺血引起的神经退行性疾病, 新生儿围产期缺氧导致的脑瘫等^[4]. 此外, 恶性肿瘤生长过程中, 因增殖过快造成局部组织严重缺氧, 这也正是肿瘤的重要特征之一. 因此, 研究低氧导致的机体代谢功能的变化及其发生改变的机制, 不仅有助于人们对胚胎发育、成体内神经系统活动等正常生

* 国家重点基础研究发展计划(973)(2011CB910800, 2012CB518200)和国家自然科学基金(81000856, 81071066)资助项目.

** 通讯联系人. Tel: 010-66931315, Fax: 010-68213039

朱玲玲. E-mail: linglingzhu@hotmail.com

吴丽颖. E-mail: liyingwu6160@yahoo.com.cn

收稿日期: 2011-05-06, 接受日期: 2011-11-04

理功能的了解,还有助于人们对缺血缺氧性疾病,以及癌症等多种疾病发病机理的认识,促进对相关疾病的预防和治疗。

2 线粒体自噬

2.1 细胞自噬与线粒体自噬

自噬 (autophagy) 是一种通过形成双层膜的自噬体 (autophagosome) 包裹胞质、细胞器和蛋白质聚合物,并运送至溶酶体进行分解代谢的过程^[1]。过去,自噬一直被视为一种死亡程序诱导的细胞死亡。而近些年的研究发现,自噬是对低氧、营养匮乏、病原体感染等外源性刺激的重要适应性反应。它不仅能够通过降解形成氨基酸、核苷酸等物质供能量循环,还能作为一种防御机制清除胞质内受损的细胞器和代谢产物,保护受损的细胞。通过药物处理等抑制细胞自噬的发生,能促使细胞在外界条件刺激下发生凋亡,则反向证明了细胞自噬的保护性作用。根据降解靶物是否具有特异性,将自噬分为两种类型:即营养匮乏能诱导细胞发生非选择性的自噬,该类型的自噬目的是维持基本的物质能量代谢;另一种是在营养供应充足的条件下发生的靶物特异性的自噬,主要是清除受损的细胞器和代谢产物,防止其对细胞造成进一步的损伤。靶物特异性的自噬包括线粒体自噬 (mitophagy)、过氧化物酶体自噬 (pexophagy)、核糖体自噬 (ribophagy) 等^[3],其中线粒体自噬作为细胞内自噬的一种形式,正因为其能在多种病理生理条件下发挥重要的促存活作用而受到人们的关注。

在早期肝细胞糖代谢功能的研究中,人们在电子显微镜下首次观察到哺乳动物细胞中存在溶酶体包裹隔离线粒体的现象。Lemasters 等^[5]在总结酵母研究中发现这种线粒体特异性的自噬现象,于2005年首次提出“线粒体自噬 (mitophagy)”的概念,随后,进一步的研究证实,线粒体损伤能诱导线粒体特异性自噬的发生。在酵母中的研究发现,与自噬相关的 Atg32 (autophagy related gene 32) 基因以自噬受体的形式参与线粒体的自噬降解,但 Atg32 的表达并不影响其他途径自噬的发生^[6]。而在哺乳动物中的研究发现,当线粒体受到损伤并导致膜电位 (mitochondrial membrane potential, $\Delta\Psi_m$) 降低时,能通过帕金森病相关蛋白 PINK1 和 Parkin 介导的通路诱导线粒体自噬的发生。PINK1 是一种线粒体膜蛋白,在正常条件下以线粒体膜电位依赖性的方式被快速降解,线粒体膜电位的降低

能稳定 PINK1 蛋白,使线粒体膜上的 PINK1 聚集,这样 PINK1 就能招募具有 E3 泛素连接酶活性的 Parkin 从细胞质中转位至功能紊乱的线粒体上,由 PINK1 招募的 Parkin 随后将线粒体底物进行泛素化标记,并最终导致线粒体发生自噬性降解^[7]。此外,研究发现, Bcl-2 家族中的 NIX 能通过诱导线粒体膜电位的降低使自噬体特异性地识别和降解线粒体,并且这种 NIX 依赖性的线粒体自噬对于红细胞成熟过程中线粒体的清除是必不可少的^[7]。上述的研究结果证实,线粒体自噬不仅是一种具有选择性的自噬过程,它还在疾病防御和机体发育中发挥着重要的作用。

2.2 凋亡与线粒体自噬

自噬与细胞死亡存在密切的联系。一方面,在应对低氧等多种应激环境时,自噬能通过降解错误折叠的蛋白质和损伤的细胞器防止细胞触发凋亡途径,发挥重要的细胞保护作用。另一方面,在长期或剧烈的外界环境刺激下,持久的自噬则会直接导致细胞的死亡^[8]。

线粒体是细胞中氧化还原平衡以及能量代谢的重要场所,也是细胞凋亡的主要调节部位,因此在细胞生存和死亡中扮演着重要角色。通过氧化磷酸化产生 ATP 是线粒体最为重要的功能之一,线粒体通过氧化磷酸化高效产生 ATP 的同时,还伴随产生 O_2^- 、 H_2O_2 等多种 ROS^[9]。应激条件下,线粒体外膜如果因受 ROS 攻击而破裂会使线粒体向胞质内释放细胞色素 c、凋亡诱导因子 (apoptosis-inducing factor, AIF) 等凋亡相关蛋白,从而诱导细胞进入凋亡途径。但是,线粒体自噬可以作为一种防御机制能清除损伤的线粒体和过量产生的 ROS,确保细胞内线粒体功能稳定,促进应激环境中细胞的存活。反之,如果线粒体自噬的防御功能得不到充分发挥,过量产生的 ROS 将诱导细胞进入凋亡等途径,导致细胞死亡。

3 低氧通过 HIF-1、ROS 调控线粒体自噬

低氧广泛存在于多种病理生理环境中,对细胞中线粒体的功能影响最大。氧浓度的降低会抑制线粒体的氧化磷酸化功能,导致线粒体产生更多的 ROS,致使氧化还原代谢紊乱。线粒体自噬能通过减少 ROS 的产生平衡这一代谢紊乱。那么,在低氧条件下线粒体自噬如何被激活?其调控途径有哪些?阐明这些问题将有助于人们对机体自我调节的低氧适应有更深入的理解。

3.1 HIF-1

低氧诱导因子 1 (hypoxia-inducible factor 1, HIF-1) 是机体维持氧稳态信号系统中关键的异二聚体转录因子, 由一个受氧调节的 α 亚基和一个组成型表达的 β 亚基组成. 常氧条件下, 脯氨酰羟化酶 (prolyl hydroxylases, PHDs) 会将 HIF-1 α 402 和 564 位点上的脯氨酸残基羟基化, 从而使 HIF-1 α 被肿瘤抑制蛋白 VHL (von Hippel-Lindau) 识别进入泛素化-蛋白酶体途径降解. 另一方面, HIF-1 抑制因子 (factor inhibiting HIF-1, FIH-1) 能将 HIF-1 α 803 位点上的天冬酰胺残基羟基化, 阻止 HIF-1 α 与转录共激活因子 CBP/p300 的结合, 从而抑制 HIF-1 的转录活性. 低氧条件下, PHDs 由于缺乏底物 O_2 使羟基化受阻, HIF-1 α 得以稳定表达. 此外, 当 FIH-1 活性受到低氧抑制时, 可以解除对 HIF-1 转录活性的影响. HIF-1 α 入核后与 β 亚基形成 HIF-1 异二聚体, HIF-1 靶向性地与低氧反应元件 (hypoxia responsive element, HRE) 结合, 并调控下游基因的表达. 受到 HIF-1 调控的下游基因多达数百种, 它们参与调节线粒体及糖代谢、血管及红细胞生成、胚胎发育、细胞死亡及增殖分化、炎症和肿瘤生长等多种病理生理过程^[9].

3.2 ROS 与 HIF-1

线粒体是氧化磷酸化的场所, 是细胞的主要供能单位, 同时也是细胞消耗氧的主要细胞器. 线粒体功能的正常行使依赖于氧的正常供应. 在低氧条件下, 线粒体电子传递链因为没有充足的氧分子充当电子的最终受体而发生紊乱, 电子传递链通过复合体 I (NADH 脱氢酶), 复合体 II (琥珀酸脱氢酶) 和复合体 III (细胞色素 c 还原酶) 产生大量的 ROS. ROS 中 H_2O_2 的增多能通过激活 Rac 或 Rho 等小 GTP 酶 (small GTPases) 介导的信号通路抑制 PHDs 的催化活性, 从而稳定 HIF-1 α ^[9]. 稳定表达的 HIF-1 首先能激活丙酮酸脱氢酶 (PDH) 激酶 1 (pyruvate dehydrogenase kinase 1, *Pdk1*) 基因的表达, PDK1 通过磷酸化作用使 PDH 的催化亚基失活, 从而阻碍丙酮酸转化为乙酰辅酶 A 进入线粒体的三羧酸循环^[10], 这样就减少了由电子传递链产生的 ROS. 另一方面, HIF-1 能通过激活下游基因的表达改变电子传递链复合体的结构, 进而抑制 ROS 的产生 (图 1). 研究证明, 低氧条件下, HIF-1 通过激活细胞色素 c 氧化酶由 COX4-1 向 COX4-2 转变, 这种转变抑制了电子传递链中 ROS 的产

生^[12]. 此外, 最近的研究还显示, HIF-1 能够调节低氧条件下细胞 miRNA-210 的表达, 而 miRNA-210 能抑制电子传递链复合体 I 中必需组分铁硫簇组装蛋白 ISCU1/2 的表达, 因此通过影响复合体 I 的正常表达, 从而调节 ROS 的产生^[13].

当细胞遭受剧烈或长期的低氧刺激时, 会产生大量的 ROS 打破上述几种维持氧化还原稳态的机制, 从而对线粒体造成伤害. 研究发现, 在细胞中还存在一种由 HIF-1 介导的线粒体自噬途径, 能够通过改变代谢方式来适应这种低氧刺激, 促进细胞存活^[14].

3.3 HIF-1 调控线粒体自噬的作用途径

在 HIF-1 下游的诸多靶基因中, 有一类能编码调节细胞死亡的蛋白质. BNIP3 (Bcl-2 and adenovirus E1B 19 kDa-interacting protein 3) 和 BNIP3L (BNIP3-like) 是两种受 HIF-1 直接调控的细胞死亡相关蛋白, 它们均为 Bcl-2 家族中只含 BH3 结构域 (The Bcl-2 homology domain 3-only, BH3-only) 亚家族中的成员. BNIP3 是 BH3-only 家族中的一员, 也是一种 HIF-1 依赖性的基因, 其启动子中含有 HRE, 并且在适度低氧条件下能被诱导表达. BNIP3L 也被称为 NIX, 是一种 BNIP3 类似物, 与 BNIP3 拥有 56% 的序列同源性, 它同样也是 BH3-only 家族中的一员并能被低氧诱导表达^[15]. 过去, BNIP3 和 BNIP3L 被普遍认为是促凋亡蛋白, 在肿瘤细胞遭受低氧时被诱导表达并与细胞死亡密切相关^[16]. 然而, 最近的一些研究发现, BNIP3 和 BNIP3L 在促进细胞存活的自噬过程中发挥着重要作用^[14, 17]. 2008 年, Zhang 等证明了低氧能通过 BNIP3 依赖的方式诱导线粒体自噬. 另外, 在大鼠心脏组织的研究也发现, HIF-1 依赖性的 BNIP3 表达对于线粒体自噬是必不可少的^[18]. 与 BNIP3 相似, Sandoval 等^[19]在红细胞的实验中证明, BNIP3L 能引发线粒体自噬并且在红细胞分化过程中不可或缺. Bellot 等^[19]在多种正常细胞和癌细胞中均证实, 当细胞经受低氧 (1% O_2) 或者严重缺氧 (0.1% O_2) 处理时, 能通过 HIF-1 介导的 BNIP3 和 BNIP3L 表达促使线粒体自噬的发生, 从而防止细胞死亡, 甚至在经过一周低氧处理后这种现象仍然能被观察到.

BNIP3 和 BNIP3L 是低氧诱导激活线粒体自噬发生中的重要信号分子, 它们是通过怎样的机制激活线粒体自噬呢? Beclin-1 在 BNIP3/BNIP3L 介导

的线粒体自噬通路中起重要作用(图 1)。Beclin-1 是酵母中自噬相关基因 *Atg6* 在哺乳动物中的同源物, 被认为在激活自噬前体结构中具有重要作用, 调控自噬体的形成。Beclin-1 也是一种只具有 BH3 结构域的蛋白质, 因此 Beclin-1 能通过 BH3 结构域与 Bcl-2 或者 Bcl-XL 相结合, 而 BNIP3 和 BNIP3L 也均是因为具有 BH3 结构域, 方可与 Beclin-1 竞争性地和 Bcl-2 或者 Bcl-XL 结合。当 BNIP3 和 BNIP3L 表达升高时, Beclin-1 被从 Bcl-2/Beclin-1 或 Bcl-XL/Beclin-1 复合物中释放出来, 游离的 Beclin-1 能与多种蛋白质共同形成 III 型磷脂酰肌醇-3-激酶 (phosphatidylinositol-3-kinase,

PI3K) 复合体, 该复合体能通过 PI3K/Akt 途径调节下游多种自噬相关的 Atg 蛋白在自噬前体结构中的定位, 从而激活线粒体自噬的发生^[20]。Zhang 等^[14] 在小鼠胚胎成纤维细胞 (mouse embryonic fibroblast, MEFs) 上利用短发夹结构 RNA 特异性地阻断 Beclin-1 的表达, 能抑制 HIF-1 依赖的 BNIP3 途径介导的促细胞存活作用, 而用 siRNA 靶向性抑制 Atg5 能产生与抑制 Beclin-1 表达相同的结果。Beclin-1 是激活自噬的上游信号分子, 而 Atg5 是线粒体自噬执行过程中的关键蛋白, 因此 Atg5 在低氧条件下对于 Beclin-1 激活的自噬发生起重要介导作用。

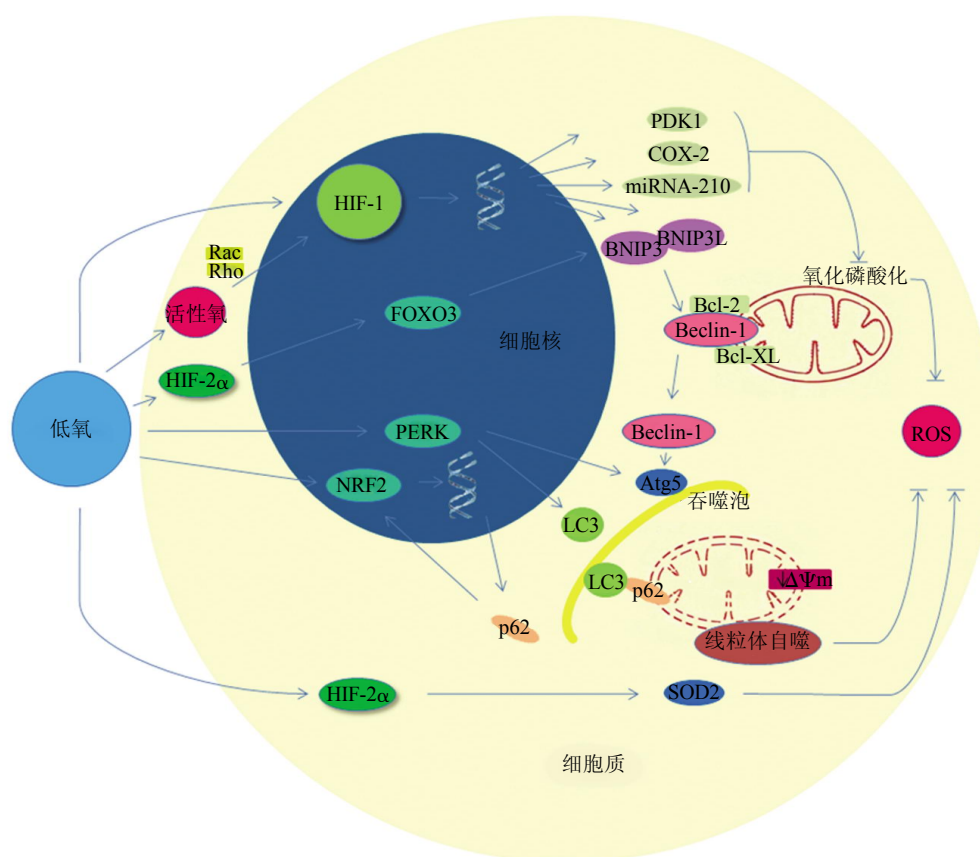


Fig. 1 Regulation of ROS by mitophagy under hypoxia

图 1 低氧条件下通过线粒体自噬对 ROS 的调节

研究证实, Beclin-1 还参与缺血 / 再灌注 (ischemia/reperfusion, IR) 引起的线粒体自噬的发生。IR 中由于氧化应激的产生而对组织器官造成损伤。为了减少这种损伤, 机体会通过激活自噬或者凋亡来维持内环境的氧化还原稳态。当 IR 对心肌细胞造成损伤后, 心肌细胞中的自噬过程也受到相应的影响, 通过过表达 Beclin-1 能增强自噬过

程, 对细胞产生保护效应^[21]。IR 诱导并激活线粒体自噬的现象不仅在心肌细胞中被观察到, 而且在肾细胞和肝细胞中也观察到同样的现象。研究发现, IR 能诱导肾脏中 Beclin-1 的表达, 引起自噬的发生, 而过表达 Bcl-XL 能降低这种诱导效应^[22]。在肝脏中通过诱导 Beclin-1 等自噬相关蛋白的表达能产生类似于 IR 的作用^[23]。上述的这些研究结果暗

示了缺血 / 再灌注过程中, 通过线粒体自噬清除受到 ROS 损伤的线粒体, 这在细胞减缓低氧损伤和促进存活中起着重要的作用。

Beclin-1 介导的自噬途径在低氧诱导的线粒体自噬中起着关键的作用, 但它并不是 BNIP3 和 BNIP3L 调节自噬的唯一通路。有一种理论认为, BNIP3 和 BNIP3L 能直接引发线粒体膜的去极化, 而线粒体的去极化足以导致线粒体发生自噬^[24]。另有研究报道, BNIP3L 能与自噬发生所必需的 Atg8 家族中的成员相互作用, 特别是 γ -氨基丁酸受体相关蛋白 (GABA-receptor-associated protein, GABARAP) 和 LC3 (microtubule-associated protein 1 light chain 3, MAP 1 LC3)。LC3 是哺乳动物中存在的酵母自噬相关基因 Atg8 的同源物, 也是一种泛素类蛋白, 在线粒体自噬中起重要作用, 同时也是一种自噬体标志物。BNIP3L 与已经证实的 Atg8 相互作用因子 p62 相似, 都含有 LC3 相互作用区并能与 GABARAP 和 LC3 相互作用^[17]。研究发现, 表达并定位于线粒体外膜上的 BNIP3L 与自噬体标志物 GABARAP 和 LC3 的结合介导自噬体靶向性清除损伤的线粒体^[25]。

3.4 ROS 调控线粒体自噬的作用途径

线粒体中 ROS 的大量产生导致氧化失衡是诱导适应性线粒体自噬的主要原因。ROS 造成的氧化应激不仅能通过 HIF-1 介导的信号途径诱导线粒体自噬的发生, 还能通过激活其他多种信号分子控制的途径对细胞自噬进行调节(图 1)。

研究发现, 外源 H_2O_2 处理能导致氧化应激和线粒体损伤的产生, 并激活自噬^[26]。在氧化应激条件下, 碱性亮氨酸拉链蛋白家族的转录因子 NRF2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2) 能诱导 p62 蛋白的表达, p62 反过来又能激活 NRF2, 进行反馈调节^[27]。p62 也被称为 SQSTM1 (sequestosome 1), 它可将氧化损伤或者未折叠的蛋白质运送至自噬途径降解。p62 还能与 LC3 相互作用, 在连接自噬体和损伤线粒体中起靶向调节作用^[8]。此外, ROS 还能通过另一种低氧诱导因子 HIF-2 α (hypoxia inducible factor-2) 调控自噬。在小鼠中的研究发现 HIF-2 α 能调节超氧化物歧化酶 2 (superoxide dismutase 2, SOD2) 的活性并减少 ROS 含量^[28]。研究还发现低氧诱导上调的 HIF-2 α 能通过激活转录因子 FOXO3 (forkhead box O3) 调节 BNIP3 的表达^[29]。长期低氧时, 转录因子 PERK (PKR-like ER

kinase) 能被激活, 并诱导其下游 LC3 和 Atg5 的转录, 进而调控自噬^[30]。ROS 还能通过多种其他途径诱导细胞中非线粒体途径的自噬, 降解细胞中受损伤的大分子物质以及细胞器, 达到促进细胞存活的作用^[2]。

4 小结及展望

线粒体自噬作为一种选择性的细胞自噬途径, 与细胞的其他自噬相似, 在细胞生存中发挥重要作用。特别是当细胞受到以低氧应激为代表的外环境刺激时, 线粒体自噬能通过特异性降解受损的线粒体来防止进一步的损伤, 保护细胞存活。同样在多种病理生理条件下, 线粒体自噬能通过降解细胞内受到损伤的线粒体和清除过量产生的 ROS 来防止细胞进入死亡途径。因此, 细胞通过线粒体自噬这一主动调节过程能增强机体在低氧等环境下的适应能力, 也有可能成为相关疾病的预防与治疗的潜在靶点。

参 考 文 献

- [1] Zhu L L, Wu L Y, Yew D T, *et al.* Effects of hypoxia on the proliferation and differentiation of NSCs. *Mol Neurobiol*, 2005, **31**(1-3): 211-242
- [2] Scherz-Shouval R, Elazar Z. Regulation of autophagy by ROS: Physiology and pathology. *Trends Biochem Sci*, 2011, **36**(1): 30-38
- [3] Youle R J, Narendra D P. Mechanisms of mitophagy. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2011, **12**(1): 9-14
- [4] Kulkarni A C, Kuppusamy P, Parinandi N. Oxygen, the lead actor in the pathophysiologic drama: Enactment of the trinity of normoxia, hypoxia, and hyperoxia in disease and therapy. *Antioxid Redox Signal*, 2007, **9**(10): 1717-1730
- [5] Lemasters J J. Selective mitochondrial autophagy, or mitophagy, as a targeted defense against oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and aging. *Rejuvenation Res*, 2005, **8**(1): 3-5
- [6] Kanki T, Wang K, Cao Y, *et al.* Atg32 is a mitochondrial protein that confers selectivity during mitophagy. *Dev Cell*, 2009, **17**(1): 98-109
- [7] Sandoval H, Thiagarajan P, Dasgupta S K, *et al.* Essential role for Nix in autophagic maturation of erythroid cells. *Nature*, 2008, **454**(7201): 232-235
- [8] Moreau K, Luo S, Rubinshtein D C. Cytoprotective roles for autophagy. *Curr Opin Cell Biol*, 2010, **22**(2): 206-211
- [9] Bell E L, Emerling B M, Chandel N S. Mitochondrial regulation of oxygen sensing. *Mitochondrion*, 2005, **5**(5): 322-332
- [10] Semenza G L. Hypoxia-inducible factor 1: Regulator of mitochondrial metabolism and mediator of ischemic preconditioning. *Biochim Biophys Acta*, 2011, **1813**(7): 1263-1268

- [11] Kim J W, Tchernyshyov I, Semenza G L, *et al.* HIF-1-mediated expression of pyruvate dehydrogenase kinase: a metabolic switch required for cellular adaptation to hypoxia. *Cell Metab*, 2006, **3**(3): 177–185
- [12] Fukuda R, Zhang H, Kim J W, *et al.* HIF-1 regulates cytochrome oxidase subunits to optimize efficiency of respiration in hypoxic cells. *Cell*, 2007, **129**(1): 111–122
- [13] Chan S Y, Zhang Y Y, Hemann C, *et al.* MicroRNA-210 controls mitochondrial metabolism during hypoxia by repressing the iron-sulfur cluster assembly proteins ISU1/2. *Cell Metab*, 2009, **10**(4): 273–284
- [14] Zhang H, Bosch-Marce M, Shimoda L A, *et al.* Mitochondrial autophagy is an HIF-1-dependent adaptive metabolic response to hypoxia. *J Biol Chem*, 2008, **283**(16): 10892–10903
- [15] Mazure N M, Pouyssegur J. Hypoxia-induced autophagy: Cell death or cell survival?. *Curr Opin Cell Biol*, 2010, **22**(2): 177–180
- [16] Zhang J, Ney P A. Role of BNIP3 and NIX in cell death, autophagy, and mitophagy. *Cell Death Differ*, 2009, **16**(7): 939–946
- [17] Novak I, Kirkin V, McEwan D G, *et al.* Nix is selective autophagy receptor for mitochondrial clearance. *EMBO Rep*, 2010, **11**(1): 45–51
- [18] Band M, Joel A, Hernandez A, *et al.* Hypoxia-induced BNIP3 expression and mitophagy: *in vivo* comparison of the rat and the hypoxia-tolerant mole rat, *Spalax ehrenbergi*. *FASEB J*, 2009, **23**(7): 2327–2335
- [19] Bellot G, Garcia-Medina R, Gounon P, *et al.* Hypoxia-induced autophagy is mediated through HIF-induction of BNIP3 and BNIP3L *via* their BH3-domains. *Mol Cell Biol*, 2009, **29** (10): 2570–2581
- [20] Edinger A L, Thompson C B. Defective autophagy leads to Cancer. *Cancer Cell*, 2003, **4**(6): 422–424
- [21] Hamacher-Brady A, Brady N R, Gottlieb R A. Enhancing macroautophagy protects against ischemia/reperfusion injury in cardiac myocytes. *J Biol Chem*, 2006, **281**(40): 29776–29787
- [22] Chien C T, Shyue S K, Lai M K. Bcl-xL augmentation potentially reduces ischemia/reperfusion induced proximal and distal tubular apoptosis and autophagy. *Transplantation*, 2007, **84**(9): 1183–1190
- [23] Cardinal J, Pan P, Dhupar R, *et al.* Cisplatin prevents high mobility group box 1 release and is protective in a murine model of hepatic ischemia/reperfusion injury. *Hepatology*, 2009, **50**(2): 565–574
- [24] Twig G, Elorza A, Molina A J, *et al.* Fission and selective fusion govern mitochondrial segregation and elimination by autophagy. *EMBO J*, 2008, **27**(2): 433–446
- [25] Weidberg H, Shvets E, Shpilka T, *et al.* LC3 and GATE-16/GABARAP subfamilies are both essential yet act differently in autophagosome biogenesis. *EMBO J*, 2010, **29**(11): 1792–1802
- [26] Scherz-Shouval R, Shvets E, Fass E, *et al.* Reactive oxygen species are essential for autophagy and specifically regulate the activity of Atg4. *EMBO J*, 2007, **26**(7): 1749–1760
- [27] Jain A, Lamark T, Sjøttem E, *et al.* p62/SQSTM1 is a target gene for transcription factor NRF2 and creates a positive feedback loop by inducing antioxidant response element-driven gene transcription. *J Biol Chem*, 2010, **285**(29): 22576–22591
- [28] Semenza G L. HIF-1: Upstream and downstream of cancer metabolism. *Curr Opin Genet Dev*, 2010, **20**(1): 51–56
- [29] Kume S, Uzu T, Horiike K, *et al.* Calorie restriction enhances cell adaptation to hypoxia through Sirt1-dependent mitochondrial autophagy in mouse aged kidney. *J Clin Invest*, 2010, **120** (4): 1043–1055
- [30] Rouschop K M, van den Beucken T, Dubois L, *et al.* The unfolded protein response protects human tumor cells during hypoxia through regulation of the autophagy genes MAP1LC3B and ATG5. *J Clin Invest*, 2010, **120**(1): 127–141

The Role of Mitophagy in Hypoxic Adaptation*

HE Yun-Ling, WU Li-Ying**, ZHU Ling-Ling**, FAN Ming

(Department of Cognitive Science, Institute of Basic Medical Sciences, Beijing 100850, China)

Abstract Hypoxia is a representative stress environment, under which cell energy and oxidative metabolism change a lot. Among the product of metabolism, reactive oxygen species (ROS) which generate from mitochondria under hypoxia seriously threaten cell survive. Mitophagy was recently found as an adaptive metabolic response to hypoxia. Cell induces mitophagy by the pathway mediated by BNIP3/BNIP3L and Beclin-1 that are activated by up-regulation of HIF-1 under hypoxia, then reduces the production of ROS, and ultimately promotes cell survival. This process leads to the adaptation of organism to hypoxia. In this paper, we will overview the role and the mechanism of mitophagy in adaptation to hypoxia.

Key words hypoxia, mitophagy, hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1), reactive oxygen species (ROS)

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2011.00191

* This work was supported by grants from National Basic Research Program of China (2011CB910800, 2012CB518200) and The National Natural Science Foundation of China (81000856, 81071066).

**Corresponding author.

Tel: 86-10-66931315, Fax: 86-10-68213039

Zhu Ling-Ling. E-mail: linglingzhu@hotmail.com

Wu Li-Ying. E-mail: liyingwu6160@yahoo.com.cn

Received: May 6, 2011 Accepted: November 4, 2011