

## BMF 促细胞凋亡研究进展\*

李玉珍\*\*

(解放军总医院医学保障部基础医学所病理生理研究室, 北京 100853)

**摘要** BMF (Bcl-2-modifying factor) 是一种具有促凋亡作用的 Bcl-2 家族成员。在正常生理状态下, 内源性的 BMF 持续锚定在胞浆中的细胞骨架上, 时刻感受细胞内的变化。一旦损伤刺激作用于细胞, BMF 从胞浆转移至线粒体, 触发线粒体凋亡途径, 造成细胞损伤。BMF 的促凋亡作用受到转录、翻译和翻译后修饰的调控, 过表达或者转录上调的 BMF 主要定位于线粒体, 诱导细胞凋亡。由此可见, BMF 具有强大的促凋亡功能。

**关键词** BMF, 促凋亡蛋白, 细胞凋亡

**学科分类号** Q28

**DOI:** 10.16476/j.pibb.2016.0318

凋亡在调节机体正常发育和维持内环境稳定中发挥着重要作用, 凋亡过程要受到多种蛋白质的调控, 其中 Bcl-2 家族是调控细胞凋亡的一类关键蛋白质, 在细胞凋亡中发挥着“主开关”的作用<sup>[1]</sup>。Bcl-2 家族从功能上来分包括促凋亡蛋白和抗凋亡蛋白质, 从结构上来分包括含有多个 BH 结构域和含有 BH-only 结构域蛋白。Bcl-2 家族抗凋亡蛋白含有 4 个 BH 结构域(BH 1~4), 促凋亡蛋白可以分成 2 个亚类: 一类是含有 3 个 BH 结构域(BH 1~3)的促凋亡蛋白, 一类是只含有 BH3 (BH3-only)结构域的促凋亡蛋白<sup>[2]</sup>。促凋亡蛋白 Bcl-2 modifying factor (BMF)属于第二个亚类。在正常生理状态下, 内源性的 BMF 持续锚定在胞浆中的细胞骨架上, 时刻感受细胞内的变化。一旦损伤刺激作用于细胞, BMF 从胞浆转移至线粒体, 触发凋亡, 造成细胞损伤<sup>[3]</sup>。正如 Hunt 等<sup>[4]</sup>在《科学》(Science)上发表的一篇述评中所讲: “BMF 就像一颗凋亡的定时炸弹, 一经引爆, 便可启动细胞凋亡”。由此可见, BMF 具有强大的促凋亡功能。

### 1 BMF 分子结构和组织表达

Puthalakath 等<sup>[5]</sup>以 Bcl-2 家族成员抗凋亡蛋白 Mcl-1 为诱饵蛋白, 采用双酵母杂交技术分离获得小鼠 BMF, 其基因全长为 4.7 kb, 包含一个 558 bp 的开放阅读框架, 分子质量为 21 ku。将小鼠 BMF

cDNA 作为探针, 从人 T 淋巴细胞 cDNA 文库中克隆出与小鼠 BMF 有 87%氨基酸同源性的 BMF。BMF 位于染色体 15q14<sup>[4]</sup>。序列研究分析 BMF 含有 BH3-only 结构域, 它可以和抗凋亡蛋白 Mcl-1、Bcl-2、Bcl-xL 和 Bcl-w 相互作用, 这种相互作用依赖于 BH3 功能域和结合位点的完整性, 但是 BMF 与促凋亡蛋白 Bax、Bid 和 bad 不发生相互作用。Hinds 等<sup>[5]</sup>用圆二色谱和核磁共振波谱法分析显示: BMF 在生理状态下无明确的 3D 结构, 属于固有非结构化蛋白质 (intrinsically unstructured proteins, IUPs)。IUPs 通过分子识别元件(molecular recognition element, MoRE)和靶蛋白结合, 结合后 MoRE 由无序结构变成有序结构, 从而使 IUPs 发生局部构象改变<sup>[6-7]</sup>。BMF 与抗凋亡蛋白结合后 BH3 功能域形成  $\alpha$  螺旋结构, 表明 BMF 的 BH3 功能域属于  $\alpha$  螺旋 MoRE ( $\alpha$ -MoRE)<sup>[5]</sup>。每个  $\alpha$ -MoRE 都需要 10 个以下(通常 5 个)氨基酸残基和靶分子发生反应<sup>[6]</sup>。BMF 的 BH3 功能域包括 1 个 LXXXGDE 序列和 3 个疏水氨基酸残基。含有  $\alpha$ -MoRE 超二级结构的蛋白质通常定位于细胞皮层

\* 国家自然科学基金资助项目(81470437, 81270187, 81170139)。

\*\* 通讯联系人。

Tel: 010-66939774, E-mail: yuzli96@163.com

收稿日期: 2017-03-14, 接受日期: 2017-08-14

和细胞骨架. 正常生理状态下, BMF 通过 N 端附近高度保守的超二级结构(K/RXTQT)与肌球蛋白 V 马达复合物的 DCL2 (dynein light chain 2) 结合, 使其靶向定位在胞浆细胞骨架的肌动蛋白上, 防止其转位到线粒体与位于线粒体膜上 Bcl-2 家族抗凋亡蛋白结合, 诱导细胞损伤. 当应激损伤作用于细胞时, BMF 迅速从细胞骨架释放, 进入线粒体, 参与细胞凋亡<sup>[3,8]</sup>.

通过 RNA 印迹、RT-PCR 和蛋白质免疫印迹技术发现: BMF 在多种细胞系和组织中表达, 包括 B 和 T 淋巴细胞、骨髓细胞、成纤维细胞、胰腺、肝脏、心脏、肾脏、造血组织等<sup>[3]</sup>.

## 2 BMF 在细胞凋亡中的作用

作为促凋亡蛋白, BMF 的促凋亡作用已在多种细胞中证实. 将 BMF 质粒瞬时转染到人 Jurkat T 淋巴瘤细胞或者稳定转染至小鼠 L929 成纤维细胞, 24 h 内可诱导 80% 的 Jurkat 细胞凋亡或使 L929 成纤维细胞克隆形成降低 65%. Caspase 抑制剂、杆状病毒 p35 或者同时转染 Mcl-1、Bcl-2、Bcl-xL 和 Bcl-w 可以抑制 BMF 诱导的 Jurkat 细胞凋亡<sup>[3]</sup>. 淋病奈瑟氏菌感染可以激活 caspase-3, 诱导 HeLa 细胞凋亡, 而用 siRNA 干扰 BMF 表达抑制 caspase-3 的激活和 HeLa 细胞凋亡<sup>[9]</sup>. Zhang 等<sup>[10]</sup>研究发现, 组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase, HDAC)抑制剂可以诱导胚胎 293 细胞、结肠 DLD-1 细胞、肺 A549 细胞、神经胶质瘤 U-251MG 等多种细胞凋亡, 而抑制 BMF 表达可以显著降低 HDAC 抑制剂刺激细胞凋亡的作用. TGF- $\beta$  诱导肝细胞凋亡、高糖诱导肾近端小管细胞凋亡、点突变肝细胞核因子增加胰岛  $\beta$  细胞凋亡率、Eomesodermin 对结肠癌细胞凋亡的调控、辛伐他汀诱导平滑肌细胞凋亡也需要 BMF 的参与<sup>[11-15]</sup>. BMF 缺失的糖尿病小鼠胰岛 b 细胞的丢失明显减少<sup>[16]</sup>. Labi 等<sup>[17]</sup>报道淋巴细胞的凋亡和内环境稳定需要 BMF 的调控. 血清剥夺和缺氧诱导成纤维细胞凋亡, 而用 shRNA 干扰 BMF 表达可以抑制上述应激诱导的成纤维细胞凋亡<sup>[18]</sup>. 在心肌细胞, 缺氧/再给氧可以诱导心肌细胞凋亡和上调 BMF 的表达, 而 miRNA-221 通过下调 BMF 的表达抑制缺氧/再给氧诱导的心肌细胞凋亡<sup>[19]</sup>.

## 3 调控 BMF 促凋亡作用的机理

Puthalakath 等<sup>[3]</sup>分离获得 BMF 基因并发现其具

有促凋亡作用后, 他们观察了凋亡刺激包括细胞因子剥夺、 $\gamma$ -辐射、地塞米松或者离子霉素处理淋巴细胞后对 BMF mRNA 表达的影响, 发现这些凋亡刺激对 BMF mRNA 表达无明显作用. 提示上述凋亡刺激对 BMF 的转录水平无明显影响. 进一步, 将 Bcl-2 和野生型 BMF 或者缺失 DCL-2 结合位点的 BMF 突变体共转染 FDC-P1 细胞, 然后进行 IL-3、 $\gamma$ -辐射处理, 发现共转染缺失 DCL-2 结合位点的 BMF 突变体细胞死亡率明显高于共转染野生型 BMF 细胞. 提示与 DCL-2 结合可以负调控 BMF 的促凋亡活性. 磷酸化 BH3-only 蛋白可以调控其促凋亡活性<sup>[20-21]</sup>. BMF 的促凋亡活性也受到磷酸化的调控. Lei 等<sup>[22]</sup>和 Hübner 等<sup>[23]</sup>研究发现, JNK 可以磷酸化 BMF 的第 74 位丝氨酸, 增加其促凋亡活性. Shao 等<sup>[24]</sup>研究发现 BMF 的翻译后水平受到 MEK-ERK2 信号途径调控. ERK2 可以直接磷酸化 BMF 的第 77 位丝氨酸残基, 第 77 位丝氨酸磷酸化降低 BMF 的促凋亡活性. 上述研究表明, BMF 的促凋亡作用受到翻译后水平的调控(图 1).



Fig. 1 Phosphorylation of BMF regulates its proapoptotic activity

图 1 BMF 磷酸化调控其促凋亡活性

除了受到翻译后水平的调控, BMF 的促凋亡作用也受到转录和翻译水平的调控(图 2). Lau 等<sup>[13]</sup>和 Pfeiffer 等<sup>[25]</sup>发现高糖和低糖均可以增加 BMF 表达水平. 不同的是, 高糖从转录水平调控 BMF 表达, 而低糖是从翻译水平调控 BMF 表达, 伴随着细胞死亡的增加. 而抑制 BMF 表达可以明显地降低高糖或低糖诱导的细胞死亡. 可见, 高糖或低糖通过不同的调控途径诱导 BMF 表达, 参与细胞死亡. 目前研究发现调控 BMF 转录水平有以下两种途径: a. 通过调控启动子组蛋白的乙酰化和去乙酰化来影响 BMF 转录活性<sup>[10]</sup>. 如 HDAC1 负调控 BMF 的转录活性是通过与 BMF 启动子结合, 平衡启动子组蛋白的乙酰化和去乙酰化实现的, HDAC1 抑制剂通过乙酰化 BMF 启动子区域的组蛋白 H3 和 H4, 增加 BMF 转录活性, 上调 BMF 的表达. b. 通过转录因子来影响 BMF 的转录水

平<sup>[11, 26]</sup>. 对 BMF 启动子预测发现, 其含有多个转录因子如特异性蛋白 1 (specificity protein, Sp1)、Sp3、Smad3/4 和信号传导与转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 的结合位点<sup>[26]</sup>. 但是 ChIP 实验结果显示 BMF 与 Sp1 不结合. 敲除 STAT3 基因可以增加 BMF 的表达, 提示 STAT3 对 BMF 启动子具有抑制作用. 但是敲除 Sp3 基因对 BMF 的表达无明显影响<sup>[26]</sup>. 抑制内源性 Smad4 的表达可以抑制 TGF- $\beta$  诱导的 BMF mRNA 水平上调<sup>[11]</sup>. 在翻译水平调控 BMF 的促凋亡作用主要与 miRNAs 的作用有关. miRNA-221 可以抑制缺氧 / 再给氧诱导的 H9c2 细胞和乳鼠心肌细胞凋亡, 其机制与 miRNA-221 下调 BMF 蛋白表达有关<sup>[19]</sup>. Zhao 等<sup>[27]</sup>发现 miR-222 通过上调 BMF 表达促进神经胶质瘤细胞系凋亡.

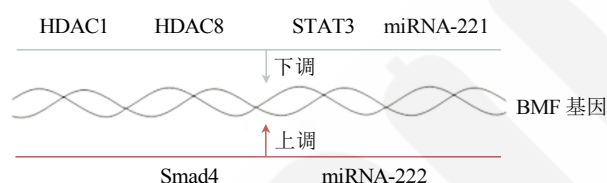


Fig. 2 Transcriptional and translational regulation of BMF

图 2 BMF 的转录与翻译调控

#### 4 BMF 促凋亡作用的途径

正常生理状态下, BMF 通过 BH3-only 的超二硫结构与 DCL2 结合, 定位在细胞骨架. 一旦凋亡刺激作用于细胞, 诱导细胞骨架重排, 作为应激的传感器, BMF 从细胞骨架解离, 从胞浆转位至线粒体, 激活 Bax 和 /Bak, 使 Bax 和 /Bak 结构发生构象改变, 破坏线粒体膜的完整性, 使线粒体促凋亡因子释放至胞浆, 诱导细胞凋亡<sup>[3, 28]</sup>. Kepp 等<sup>[9]</sup>分析了 BMF 在细胞骨架和细胞浆中的表达, 发现 BMF 在凋亡细胞骨架中和细胞浆中的表达明显低于非凋亡细胞. 目前认为磷酸化是 BMF 从细胞骨架解离出来的主要机理. 凋亡刺激可以激活 JNK, 磷酸化 BMF 的 DCL 结合位点, 使 DCL 丧失结合功能, 从而使 BMF 从细胞骨架中解离. 用 siRNA 干扰 JNK 表达或用 JNK 抑制剂可以明显抑制 BMF 从细胞骨架解离<sup>[21, 28]</sup>. 进一步研究发现 Rac 是 JNK

磷酸化 BMF 的上游激酶<sup>[20]</sup>. Kang 等<sup>[15]</sup>发现抑制 RhoA / Rac-1 激活, 可以使细胞骨架肌动蛋白的完整性遭到破坏, 促进 BMF 从肌动蛋白中解离并转位至线粒体, 诱导平滑肌细胞凋亡.

BMF 从胞浆转位至线粒体后通过启动内源性凋亡途径诱导细胞凋亡, 内源性凋亡途径又叫线粒体凋亡途径. 使线粒体外膜具有通透性 (mitochondrial outer membrane permeabilization, MOMP) 是触发线粒体凋亡途径的关键<sup>[29-30]</sup>. MOMP 是 Bax 和 Bak 被激活后发生构象变化和同源寡聚体, 进而在线粒体膜上形成微孔的结果<sup>[31-32]</sup>. Bax 和 Bak 的激活受到 BH3-only 促凋亡蛋白的调控, 根据对 Bax 和 Bak 激活方式不同, 可将 BH3-only 促凋亡蛋白分为 2 种亚型<sup>[33]</sup>: a. 激活剂蛋白, 它们可以直接激活 Bax 和 Bak; b. 致敏剂蛋白, 这些蛋白质不能直接激活 Bax 和 Bak, 而是通过与 Bcl-2 家族抗凋亡蛋白结合, 解除 Bcl-2 家族抗凋亡蛋白对激活剂蛋白的抑制作用, 从而使激活剂蛋白直接激活 Bax 和 Bak. 作为 BH3-only 促凋亡蛋白, BMF 属于致敏剂蛋白, 它从细胞骨架转移至线粒体后, 与激活剂蛋白 Bim 竞争性地和 Bcl-2 结合, 解除 Bcl-2 对 Bim 的抑制作用, 使 Bim 直接激活 Bax 和 Bak<sup>[34]</sup>(图 3). 将 Bcl-X<sub>L</sub> 和 BMF 同时沉默可以促进应激诱导细胞凋亡, 而单独沉默 Bcl-X<sub>L</sub> 则无此作用, 提示 BMF 通过与 Bcl-X<sub>L</sub> 结合功能性地抑制 Bcl-X<sub>L</sub> 的抗凋亡作用<sup>[9]</sup>. 研究还发现, 在凋亡刺激作用下上调的 BMF 或者过表达的 BMF 主要定位于线粒体膜上, 其诱导细胞凋亡的机理与从细胞骨架转移至线粒体的 BMF 相同<sup>[11, 18]</sup>.

值得关注的是, 最近 Boussemart 等<sup>[35]</sup>在《自然》(Nature)杂志上报道 eIF4F 复合物的形成与肿瘤药物耐药性相关, 而 BMF 参与了 eIF4F 复合物形成的调控. eIF4F 复合物包括 eIF4E 帽结合蛋白、eIF4G 支架蛋白和 eIF4A RNA 解旋酶, 该复合物与凋亡的调控有关<sup>[36]</sup>. A375 黑色素瘤细胞系是肿瘤药物威罗菲尼(vemurafenib)敏感细胞系, Mel 624 是威罗菲尼(vemurafenib)耐药细胞系. 用威罗菲尼分别处理 A375 和 Mel 624 细胞, 可以诱导 A375 细胞 BMF 的表达明显增加, 而对 Mel 624 细胞无此作用. 抑制 BMF 表达使 A375 细胞系对威罗菲尼发生了耐药性, 进一步机理研究表明 BMF 通过参与威罗菲尼对 eIF4G 的切割作用, 进而影响 eIF4F 复合物的形成.

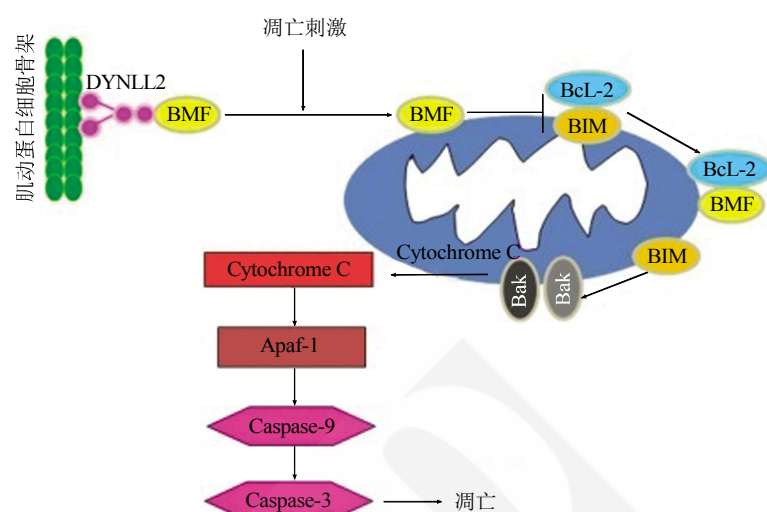


Fig. 3 BMF induces mitochondrial apoptotic pathway

图3 BMF 诱导线粒体凋亡途径

## 5 结语与展望

BMF 一经发现, 就受到学者的广泛关注. 已经证明 BMF 参与多种细胞的凋亡, 其促凋亡作用要受到转录水平、翻译水平和翻译后修饰的调控. 现有的研究多证实 BMF 的促凋亡作用是通过和其他 BH3-only 促凋亡蛋白竞争, 与 Bcl-2 家族抗凋亡蛋白结合间接激活 Bax/Bak, 启动线粒体凋亡途径. 除了线粒体凋亡途径外, 内质网途径也是凋亡的重要途径之一. 我们和其他研究者已报道过另一个 BH3-only 促凋亡蛋白 PUMA (p53 upregulated modulator of apoptosis) 可通过线粒体和内质网两条途径介导细胞凋亡<sup>[37-38]</sup>. 研究已证实, 在凋亡刺激作用下, 上调的 BMF 或者过表达的 BMF 除了定位于线粒体膜外, 还在内质网膜上表达<sup>[11]</sup>. 那么 BMF 是否也介导内质网凋亡途径呢? BMF 生理状态下表达在多种组织和细胞, 那么其对维持多种组织和细胞的正常生理功能有否重要作用? 其对机体的正常生长、发育有何作用? 进一步, 目前对 BMF 的研究多集中在细胞和分子水平的机理研究. 认识世界就是为了改造世界, 因此, 认识 BMF 在疾病状态下的病理生理意义, 并以调控 BMF 为靶标的药物研究将成为其研究的重点和热点. 目前对 BMF 的研究重点关注的是肿瘤细胞, 而在其他疾病状态下 BMF 的作用研究较少, 特别

是心脏疾病. 心肌损伤性疾病发生发展与凋亡密切相关, 但是其凋亡的调控机理仍需进一步阐明. 根据文献检索, 只有一篇文献报道 BMF 参与缺氧 / 再给氧诱导心肌细胞凋亡<sup>[19]</sup>. 我们目前正在进行氧化应激状态下 BMF 在心肌细胞损伤中的作用及其相关机理的研究. 正常状态下心肌组织表达 BMF, 作为强大的促凋亡因子, 其在心脏早期形态发生阶段、后期生长发育阶段、发育成熟后即成年心脏内环境的稳定以及疾病状态下的作用研究亟待加强. 在此基础上, 以调控 BMF 为靶标的药物研究将为 BMF 凋亡途径相关心脏疾病治疗提供新靶点.

## 参考文献

- [1] Cory S, Adams J M. The Bcl2 family: regulators of the cellular life-or death switch. *Nat Rev Cancer*, 2002, **2**(9): 647-656
- [2] Czabotar P E, Lessene G, Strasser A, *et al.* Control of apoptosis by the BCL-2 protein family: implications for physiology and therapy. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2014, **15**(1): 49-63
- [3] Puthalakath H, Villunger A, O'Reilly L A, *et al.* Bmf: A Proapoptotic BH3-Only protein regulated by interaction with the myosin V actin motor complex, activated by anoikis. *Science*, 2001, **293**(7): 1829-1832
- [4] Hunt A, Evan G. Apoptosis. Till death us do part. *Science*, 2001, **293**(5536): 1784-1785
- [5] Hinds M G, Smits C, Fredericks-Short R, *et al.* Bim, Bad and Bmf: intrinsically unstructured BH3-only proteins that undergo a localized conformational change upon binding to prosurvival Bcl-2

- targets. *Cell Death Differ*, 2007, **14**(1): 128–136
- [6] Oldfield C J, Cheng Y, Cortese M S, *et al.* Coupled folding and binding with alpha-helix-forming molecular recognition elements. *Biochemistry*, 2005, **44**(37): 12454–12470
- [7] Dyson H J, Wright P E. Intrinsically unstructured proteins and their functions. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2005, **6**(3): 197–208
- [8] Pi on J D, Labi V, Egle A, *et al.* Bim and Bmf in tissue homeostasis and malignant disease. *Oncogene*, 2008, **27**(Suppl 1): S41–52
- [9] Kepp O, Gottschalk K, Churin Y, *et al.* Bim and Bmf synergize to induce apoptosis in *Neisseria gonorrhoeae* infection. *PLoS Pathog*, 2009, **5**(3): e1000348
- [10] Zhang Y, Adachi M, Kawamura R, *et al.* Bmf is a possible mediator in histone deacetylase inhibitors FK228 and CBHA-induced apoptosis. *Cell Death and Differentiation*, 2006, **13**: 129–140
- [11] Ramjaun A R, Tomlinson S, Eddaoudi A, *et al.* Upregulation of two BH3-only proteins, Bmf and Bim, during TGF beta-induced apoptosis. *Oncogene*, 2007, **26**(7): 970–981
- [12] Kilbride S M, Farrelly A M, Bonner C, *et al.* AMP-activated protein kinase mediates apoptosis in response to bioenergetic stress through activation of the pro-apoptotic Bcl-2 homology domain-3-only protein BMF. *J Biol Chem*, 2010, **285**(46): 36199–36206
- [13] Lau G J, Godin N, Maachi H, *et al.* Bcl-2-modifying factor induces renal proximal tubular cell apoptosis in diabetic mice. *Diabetes*, 2012, **61**(2): 474–484
- [14] Wang R, Kang Y, Ljhr CV, *et al.* Reciprocal regulation of BMF and BIRC5 (Survivin) linked to Eomes overexpression in colorectal cancer. *Cancer Lett*, 2016, **381**(2): 341–348
- [15] Kang S, Kim K, Noh J Y, *et al.* Simvastatin induces the apoptosis of normal vascular smooth muscle through the disruption of actin integrity *via* the impairment of RhoA/Rac-1 activity. *Thromb Haemost*, 2016, **116**(3): 496–505
- [16] Pfeiffer S, Halang L, Dussmann H, *et al.* BH3-Only protein bmf is required for the maintenance of glucose homeostasis in an *in vivo* model of HNF1 $\alpha$ -MODY diabetes. *Cell Death Discov*, 2015, **1**: 15041
- [17] Labi V, Woess C, Tuzlak S, *et al.* Deregulated cell death and lymphocyte homeostasis cause premature lethality in mice lacking the BH3-only proteins Bim and Bmf. *Blood*, 2014, **123** (17): 2652–2662
- [18] Grespi F, Soratroi C, Krumschnabel G, *et al.* BH3-only protein Bmf mediates apoptosis upon inhibition of CAP-dependent protein synthesis. *Cell Death Differ*, 2010, **17**(11):1672–1683
- [19] Zhou Y, Chen Q, Lew KS, *et al.* Discovery of potential therapeutic miRNA targets in cardiac ischemia-reperfusion injury. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2016, **21**(3): 296–309
- [20] Ley R, Ewings K E, Hadfield K, *et al.* Extracellular signalregulated kinases 1/2 are serum-stimulated ‘Bim(EL) kinases’ that bind to the BH3-only protein Bim (EL) causing its phosphorylation and turnover. *J Biol Chem*, 2004, **279**(10): 8837–8847
- [21] Puthalakath H, Strasser A. Keeping killers on a tight leash: transcriptional and post-translational control of the pro-apoptotic activity of BH3-only proteins. *Cell Death Differ*, 2002, **9** (5): 505–512
- [22] Lei K, Davis R J. JNK phosphorylation of Bim-related members of the Bcl2 family induces Bax-dependent apoptosis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, **100**(5): 2432–2437
- [23] Hübner A, Cavanagh-Kyros J, Rincon M, *et al.* Functional cooperation of the proapoptotic Bcl2 family proteins Bmf and Bim *in vivo*. *Mol Cell Biol*, 2010, **30**(1): 98–105
- [24] Shao Y, Aplin A E. ERK2 phosphorylation of serine 77 regulates Bmf pro-apoptotic activity. *Cell Death Dis*, 2012, **3**: e253
- [25] Pfeiffer S, Anilkumar U, Chen G, *et al.* Analysis of BH3-only proteins upregulated in response to oxygen/glucose deprivation in cortical neurons identifies Bmf but not Noxa as potential mediator of neuronal injury. *Cell Death Dis*, 2014, **5**: e1456
- [26] Kang Y, Nian H, Rajendran P, *et al.* HDAC8 and STAT3 repress BMF gene activity in colon cancer cells. *Cell Death Dis*, 2014, **5**: e1476
- [27] Zhao X, Wang P, Liu J, *et al.* Gas5 exerts tumor-suppressive functions in human glioma cells by targeting miR-222. *Mol Ther*, 2015, **23**(12): 1899–1911
- [28] Hausmann M, Leucht K, Ploner C, *et al.* BCL-2 modifying factor (BMF) is a central regulator of anoikis in human intestinal epithelial cells. *J Biol Chem*, 2011, **286**(30): 26533–26540
- [29] Green D R, Kroemer G. The pathophysiology of mitochondrial cell death. *Science*, 2004, **305**(5684): 626–629
- [30] Kroemer G, Galluzzi L, Brenner C. Mitochondrial membrane permeabilization in cell death. *Physiol Rev*, 2007, **87**(1): 99–163
- [31] Cheng E H, Wei M C, Weiler S, *et al.* BCL-2, BCL-X(L) sequester BH3 domain-only molecules preventing BAX- and BAK-mediated mitochondrial apoptosis. *Mol Cell*, 2001, **8**(3): 705–711
- [32] Wei M C, Zong W X, Cheng E H, *et al.* Proapoptotic BAX and BAK: a requisite gateway to mitochondrial dysfunction and death. *Science*, 2001, **292**(5517): 727–730
- [33] Letai A, Bassik M C, Walensky L D, *et al.* Distinct BH3 domains either sensitize or activate mitochondrial apoptosis, serving as prototype cancer therapeutics. *Cancer Cell*, 2002, **2**(3): 183–192
- [34] Kutuk O, Letai A. Displacement of Bim by Bmf and Puma rather than increase in Bim level mediates paclitaxel-induced apoptosis in breast cancer cells. *Cell Death Differ*, 2010, **17**(10): 1624–1635
- [35] Boussemaert L, Malka-Mahieu H, Girault I, *et al.* eIF4F is a nexus of resistance to anti-BRAF and anti-MEK cancer therapies. *Nature*, 2014, **513**(7516): 105–109
- [36] Merrick WC. eIF4F: a retrospective. *J Biol Chem*, 2015, **290**(40): 24091–24099
- [37] Li Y, Lv Z, Liu X, *et al.* Hypoxic postconditioning inhibits endoplasmic reticulum stress-mediated cardiomyocyte apoptosis by targeting PUMA. *Shock*, 2013, **39**(3): 299–303
- [38] Tan S, Wei X, Song M, *et al.* PUMA mediates ER stress-induced apoptosis in portal hypertensive gastropathy. *Cell Death Dis*, 2014, **5**: e1128

## Research Progress on BMF Proapoptosis\*

LI Yu-Zhen\*\*

(Department of Pathophysiology, Institute of Basic Medical Science, PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

**Abstract** Bcl-2-modifying factor (BMF) is a member of the BH3-only family of proapoptotic proteins. Under physiological conditions, BMF is sequestered to the cytoskeleton by association with dynein light chains 2, which prevents BMF to induce cell apoptosis. Some damage stimuli can release BMF from the cytoskeleton, allowing it to translocate to mitochondria and initiate mitochondrial apoptosis pathway. The proapoptotic activity of BMF is regulated at the transcriptional, translational and posttranslational levels. The upregulated and overexpressed BMF is also located predominantly in mitochondrial membranes that is consistent with its ability to induce cell death. Therefore, BMF is a powerful inducer of apoptosis.

**Key words** BMF, pro-apoptotic protein, cell apoptosis

**DOI:** 10.16476/j.pibb.2016.0318

---

\* This work was supported by a grant from The National Natural Scientific Foundation of China (81470437, 81270187, 81170139).

\*\*Corresponding author.

Tel: 86-10-66939774, E-mail: yuzlif96@163.com

Received: March 14, 2017 Accepted: August 14, 2017