http://www.biomedrxiv.org.cn/article/doi/10.12201/bmr.202611.00049
此预印本（未经同行评审）的作者拥有该文稿的版权，biomedRxiv拥有永久保存权。任何人未经允许不得重复使用。

MITOL-MFN2 轴与急性肾损伤线粒体动力学的研究进展[1]

苏里儿·买买提，李洛华，王顺
新疆医科大学第一附属医院肾脏病中心，新疆 乌鲁木齐 830000

摘要：急性肾损伤（acute kidney injury，AKI）是临床常见的危重综合征，线粒体动力学失衡在其发生发展中发挥重要作用。线粒体泛素连接酶（mitochondrial ubiquitin ligase，MITOL；又称膜相关环指蛋白 5，MARCHF5）可调节线粒体融合蛋白 2（mitofusin 2，MFN2）、动力蛋白相关蛋白 1（dynamin-related protein 1，DRP1）等蛋白的泛素化与周转，进而影响线粒体融合与分裂、线粒体-内质网接触、氧化应激及细胞死亡。AKI 模型研究提示，MFN2 降低、DRP1 异常募集及 MFN2 泛素化降解与肾小管损伤相关；R364W-MFN2-MITOL-DRP1 介导的线粒体超融合机制目前主要见于腓骨肌萎缩症 2A 型细胞模型，该机制在 AKI 中的作用仍待验证。本文依据证据来源，综述 MITOL、MFN2 和 DRP1 相关机制、跨细胞器互作、实验验证方法及潜在干预策略，区分已有 AKI 证据支持的机制与尚待验证的假说，为进一步开展肾脏相关机制研究提供依据。

关键词：急性肾损伤；线粒体动力学；**MITOL**；**MFN2**；**DRP1**；泛素化
【中图分类号】R692

1 研究背景与研究价值

1.1 急性肾损伤中线粒体动力学失衡的病理意义

急性肾损伤（acute kidney injury，AKI）以肾功能短期内急剧下降为特征，肾小管上皮细胞能量障碍、氧化损伤及细胞死亡是其主要病理过程。近端肾小管上皮细胞高度依赖线粒体氧化磷酸化供能，融合与分裂失衡可引起膜电位下降、活性氧（reactive oxygen species，ROS）积聚及三磷酸腺苷（adenosine triphosphate，ATP）生成减少，增加细胞损伤易感性[1]。缺血-再灌注损伤（ischemia-reperfusion injury，IRI）及药物相关 AKI 中，线粒体碎片化常伴 DRP1 募集和 Ser616 位点磷酸化增加[2]，MFN2 表达降低则削弱线粒体质量控制[3-4]。受损线粒体释放线粒体损伤相关分子模式（mitochondrial damage-associated molecular patterns，mtDAMPs），激活环磷酸鸟苷-腺苷酸合酶-干扰素基因刺激因子（cyclic GMP-AMP synthase-stimulator of interferon genes，cGAS-STING）等炎症通路，将细胞器损伤与局部及远端器官炎症相联系[5]。因此，AKI 中的动力学干预应以恢复质量控制和能量供给为目标，而非单纯促进融合或抑制分裂。

1.2 MITOL-MFN2-DRP1 轴在细胞器质量控制中的作用

线粒体质量控制由融合、分裂、线粒体自噬和生物发生共同维持。线粒体泛素连接酶 MITOL、线粒体融合蛋白 MFN2 和动力蛋白相关蛋白 DRP1 是相互关联的调控分子。MFN2 是线粒体外膜融合所必需的鸟嘌呤核苷三磷酸酶，并参与线粒体相关内质网膜（mitochondria-associated endoplasmic reticulum membranes，MAMs）的结构与功能调节；DRP1 由胞质募集至线粒体外膜后介导分裂；MITOL 则可通过底物泛素化影响蛋白定位与周转。现有证据须分层理解：在腓骨肌萎缩症 2A 型（Charcot-Marie-Tooth disease type 2A，CMT2A）R364W-MFN2 细胞模型中，突变型 MFN2 与 MITOL 结合减弱，使 MITOL 更易介导 DRP1 多位点单泛素化和蛋白酶体降解，最终造成

1 基金项目：省部共建中亚高发病成因与防治国家重点实验室开放课题 项目名称：**Mfn2** 介导的线粒体融合触发代谢转变减轻糖尿病急性肾损伤的机制研究 项目编号：SKL-HIDCA-2024-5 通信作者：王顺 Email：wangshun128@126.com

10.12201/bmr.202611.00049V1

http://www.biomedrxiv.org.cn/article/doi/10.12201/bmr.202611.00049
此预印本（未经同行评审）的作者拥有该文稿的版权，biomedRxiv拥有永久保存权。任何人未经允许不得重复使用。

线粒体超融合[6]；造血干细胞缺失 MITOL 后出现持续性 IRE1α 应激和凋亡[7]。肾脏研究则证实，顺铂 AKI 中 MFN2 降低伴 MAMs 完整性受损[3]，富亮氨酸重复激酶 2（leucine-rich repeat kinase 2，LRRK2）可促进 MFN2 泛素化降解并加重肾损伤[8]。这些结果支持各节点参与 AKI，但尚不能证明 MITOL-MFN2-DRP1 在 AKI 中构成的线性通路。

1.3 泛素化修饰调控线粒体融合/分裂平衡的理论进展

泛素化不仅调控蛋白周转，还可改变蛋白定位与复合物形成，其效应不能仅由总泛素化水平判断。E4 连接酶 Ufd2 及其人源同源物 UBE4B 可促进 mitofusin 泛素链延伸和蛋白酶体降解，导致线粒体碎片化[9]；在肾小管细胞中，LRRK2-MKK4/JNK 依赖的 MFN2 磷酸化可衔接其后续泛素化降解[8]。去泛素化同样具有底物特异性：JOSD2 通过促进 SIRT7 自噬降解抑制核因子 κB（nuclear factor kappa-B，NF-κB）炎症信号[10]；抑制 USP14 可降低转录因子 AP-2α（transcription factor AP-2 alpha，TFAP2A）稳定性，解除其对 TANK 结合激酶 1（TANK-binding kinase 1，TBK1）的抑制并促进线粒体自噬[11]。在 AKI 向慢性肾脏病（chronic kidney disease，CKD）进展模型中，WWP2 介导呼吸链复合物Ⅱ亚基 SDHC 降解，损害氧化磷酸化（oxidative phosphorylation，OXPHOS）并阻碍肾小管修复[12]。因此，研究 MITOL 对 MFN2 和 DRP1 的调控，需同时明确修饰位点、泛素链类型、底物周转和功能结局。

2 R364W-MFN2 机制的证据边界与 AKI 启示

2.1 R364W-MFN2 与 MITOL-DRP1 机制的证据

R364W 指 MFN2 第 364 位精氨酸被色氨酸替代。CMT2A 细胞研究显示，与野生型 MFN2 相比，R364W-MFN2 与 MITOL 的相互作用减弱，MITOL 因而更易与 DRP1 结合并介导其多位点单泛素化和蛋白酶体降解；DRP1 减少使分裂受限，形成线粒体超融合[6]。该研究明确的是非肾脏细胞中的蛋白相互作用和形态学机制，不应解释为 R364W 阻断 MFN2 降解，也不能直接外推至 AKI。肾脏证据仅表明，顺铂 AKI 中 MFN2 减少与 MAMs 破坏、内质网应激相关[3]，LRRK2 促进 MFN2 降解可加重模拟 IRI 下的线粒体损伤[8]，尚无研究证明 R364W 参与常见 AKI 的发生发展。

2.2 对 AKI 研究的启示与验证重点

R364W 模型的价值在于提示融合蛋白可通过 E3 连接酶间接改变分裂蛋白周转，而不在于提出已可用于 AKI 的基因治疗靶点。验证该机制时，应在等基因背景的肾小管细胞中比较野生型与突变型 MFN2，依次检测 MITOL-MFN2 及 MITOL-DRP1 相互作用、DRP1 泛素化形式、蛋白半衰期、动态分裂事件和细胞存活。DRP1 去 ISG15 化后由 TRIM25 介导降解的机制[13]、一般性线粒体功能障碍与肾病进展的关联[14]以及 PGAM5 调节 MFN2 去磷酸化与周转的结果[15]均提示，同一形态表型可能由不同修饰途径产生。在 AKI 模型中完成遗传干预和回补实验，可能对判断 MITOL 依赖的 R364W-MFN2-DRP1 机制具有一定意义。

3 缺血-再灌注损伤中的信号传递机制

3.1 氧化应激对 MITOL 活性的调控作用

IRI 中 ROS 增加与线粒体功能受损互为因果，但氧化应激如何调控肾脏 MITOL 活性尚缺乏直接证据。Ufd2/UBE4B 可在应激下促进线粒体融合蛋白的泛素链延伸与降解[9]，提示蛋白周转可参与应激应答，但不能据此推定 MITOL 具有相同的转位方式或底物反应性。脱氧雪腐镰刀菌烯醇处理的猪肠上皮细胞中，MFN2 表达减少，维持其表达可减轻线粒体损伤[16]；该非肾脏模型仅能提供

10.12201/bmr.202611.00049V1

http://www.biomedrxiv.org.cn/article/doi/10.12201/bmr.202611.00049
此预印本（未经同行评审）的作者拥有该文稿的版权，biomedRxiv拥有永久保存权。任何人未经允许不得重复使用。

机制线索。肾 IRI 研究应分别检测 MITOL 表达、酶活性和底物结合，并结合 ROS 干预明确其上下游关系，避免由 MFN2 水平变化直接推断 MITOL 活性。

3.2 MFN2 氧化还原修饰与线粒体融合启动

氧化还原状态可影响 MFN2 构象及融合功能，但其二硫键修饰在肾 IRI 中的位点和效应尚未明确。跨组织研究显示，脑缺血再灌注模型中 MFN2 缺失加重损伤，MFN2 与 BAG6 相互作用参与 ROS 及自噬通量调节[17]；骨骼肌缺血预处理（ischemic preconditioning，IPC）伴再灌注期 MFN2、OPA1 表达增加及肌力维持[18]。这些结果涉及 MFN2 表达和功能，不能直接证明氧化修饰直接启动肾小管融合。PGAM5 对 MFN2 去磷酸化和周转的调控进一步说明，不同翻译后修饰可共同影响融合表型[15]。验证氧化还原机制需同步检测特定位点修饰、寡聚化状态和融合速率，并排除表达量变化的干扰。

3.3 DRP1 线粒体定位异常与分裂失衡

DRP1 由胞质募集至线粒体外膜是分裂的关键步骤，IRI 中异常募集常伴线粒体碎片化。骨骼肌与脑缺血研究分别报道细胞周期蛋白依赖性激酶 1（cyclin-dependent kinase 1，CDK1）和 CDK5 介导的 DRP1-Ser616 磷酸化及分裂改变[19-20]。小泛素样修饰（small ubiquitin-like modifier modification，SUMOylation）对 DRP1 的影响具有模型依赖性[21-22]，去 ISG15 化后的泛素化降解则造成分裂不足[13]。因此，DRP1 异常既可表现为过度分裂，也可表现为分裂不足。铁死亡和神经元 IRI 模型中，DRP1 缺失或药理干预可减轻损伤[23-24]，但这些非肾脏结果仍需在肾 IRI 中独立验证。

4 跨细胞器互作与肾小管损伤

4.1 线粒体-内质网接触位点在肾损伤中的作用

MAMs 参与钙交换、脂质转运及应激信号传递，其结构变化可影响肾小管细胞对损伤的应答。顺铂诱导 AKI 时，MFN2 下调伴 MAMs 完整性下降及 IRE1/PERK 通路激活[3]；过表达 MFN2 可改善上述异常并减少细胞损伤，提示其作用不限于外膜融合，亦涉及细胞器间联系[3]。造血干细胞中，MITOL 缺失致 IRE1α 应激持续并促进凋亡[7]，提示其参与内质网稳态，但未直接确立肾小管中的 MITOL-MFN2-IRE1α 级联。肾脏研究需分别评估接触位点结构、钙转运及内质网应激，以判断 MFN2 融合功能与接触位点调节是否可分。

4.2 脂质代谢紊乱与能量供给障碍

肾小管细胞的能量供给依赖线粒体氧化磷酸化（OXPHOS），动力学异常可与脂质利用障碍并存。腺嘌呤饮食肾病模型及 TGF-β1 刺激的巨噬细胞中，MFN2 降低而 MFN1 相对稳定；髓系 MFN2 缺失伴脂质代谢及自噬异常，加重肾纤维化[25]。鉴于该证据源自髓系细胞及慢性病变，其效应不能直接类推至急性肾小管损伤。在 AKI 向 CKD 转变的模型中，WWP2 可促进呼吸链复合物Ⅱ亚基 SDHC 降解并损害 OXPHOS[12]；SDHC 敲低削弱 WWP2 缺失的获益，过表达 SDHC 则缓解相关代谢异常。上述研究提示动力学蛋白与呼吸链蛋白均参与代谢稳态，但二者是否经 MITOL-MFN2 网络协同影响肾小管修复，尚需验证。

4.3 钙信号紊乱与细胞凋亡途径激活

内质网-线粒体钙交换依赖适当接触距离和转运活性，钙信号不足或过载均可损害细胞功能。顺铂 AKI 中，MFN2 减少与 MAMs 异常、内质网应激及线粒体 ROS 增加相关[3]，但不足以单独证明钙超载及完整凋亡级联。DRP1-Fis1 相关碎片化与 Bax 转位、胞质 DNA 增加及 cGAS-STING 激

10.12201/bmr.202611.00049V1

http://www.biomedrxiv.org.cn/article/doi/10.12201/bmr.202611.00049
此预印本（未经同行评审）的作者拥有该文稿的版权，biomedRxiv拥有永久保存权。任何人未经允许不得重复使用。

活相关[2]。肾 IRI 后 mtDAMPs 可经 TREM-1、cGAS-STING 等通路参与肺损伤，提示细胞器损伤可影响远端器官[5]。MitoQ 在肾 IRI 中改善氧化损伤和线粒体稳态[26]；LRRK2 缺失伴 MFN2 增加、ROS 减少及碎片化缓解[8]。这些结果支持线粒体功能与细胞存活相关，但尚不足以完全归因于 MAMs 钙转运；相关机制需结合钙成像、膜电位和细胞死亡通路检测加以区分。

5 相关疾病模型与实验验证方法

5.1 肾脏缺血-再灌注动物模型的表型分析

肾 IRI 模型通过暂时阻断血流后恢复灌注，研究肾小管损伤及修复。缺血时长、体温、单/双侧处理及取材时间均影响表型。研究观察到融合/分裂蛋白改变，伴线粒体碎片化、ROS 积累和能量代谢障碍[27]；mtDAMPs 及炎症通路可用于评估远端效应[5]。血清肌酐、尿素氮和组织学损伤宜与膜电位、呼吸功能及动态形态学联合分析。MFN2 改善 MAMs 和内质网应激的证据主要来自顺铂 AKI，不宜作为肾 IRI 同源证据[3]；β-连环蛋白研究将线粒体生物发生和动力学调节与 AKI 表型相联系[4]。检验 MITOL-MFN2 机制宜采用基因干预及回补实验，区分蛋白表达、底物修饰与肾功能改善间的因果关系。

5.2 R364W-MFN2 细胞模型的构建思路

R364W-MFN2 模型宜采用同一遗传背景的野生型和突变型肾小管细胞。可依据目标碱基替换、编辑窗口和旁观者效应，在 CRISPR/Cas9 联合同源定向修复、碱基编辑或先导编辑中选择方案，不应将任一方法视为通用路径。建模后应依次确认基因型、MFN2 表达与线粒体定位，并以共免疫沉淀、泛素化分析和蛋白半衰期检测评估 MITOL 相互作用及 DRP1 周转；共沉淀强度仅反映特定实验条件下的复合物富集，不等同于结合亲和力。顺铂 AKI 中的 MFN2-MAMs 证据[3]、LRRK2-MFN2 泛素化证据[8]及 SelH-MTCH2-MFN2 质量控制研究[28]可作为肾损伤表型选择依据，但不能替代 R364W 机制本身的验证。

5.3 活细胞与超分辨率成像评估线粒体动态

成像应区分静态形态与真实动力学。结构光照明显微镜或受激发射损耗显微镜可量化线粒体长度、分支数、连接度及嵴结构；高速活细胞成像可记录 DRP1 斑点募集、分裂事件和融合频率；光转换线粒体探针可追踪基质内容物混合，避免仅凭网络延长推断融合增强。R364W 模型还应比较 DRP1 回补或蛋白酶体抑制前后的动态变化，以检验超融合是否由 DRP1 周转造成[6]。成像结果需与膜电位、氧耗、ATP、mtDNA 释放及线粒体自噬通量联合分析，并预先设定阈值、盲法读图和生物学重复。超分辨率显微镜用于提高空间分辨率，不能替代遗传学因果验证。

10.12201/bmr.202611.00049V1

http://www.biomedrxiv.org.cn/article/doi/10.12201/bmr.202611.00049
此预印本（未经同行评审）的作者拥有该文稿的版权，biomedRxiv拥有永久保存权。任何人未经允许不得重复使用。



注：实线箭头表示 AKI 模型证据支持的联系。虚线框及箭头表示由其他疾病模型推导的线粒体持续超融合机制，尚待在肾小管细胞及 AKI 模型中验证。

图 1　MITOL-MFN2-DRP1 轴与 AKI 线粒体稳态的证据框架

6 潜在干预策略与转化研究

6.1 MITOL 活性调节剂的设计原理

评价 MITOL 干预的可行性，需确定调节其表达或酶活性是否改变底物周转并改善肾小管功能。鸢尾素在脓毒症心肌损伤中经 MITOL 相关机制减轻 Gasdermin D 依赖焦亡[29]；造血干细胞中 MITOL 缺失致 IRE1α 应激持续，KIRA6 可部分缓解[7]。上述结果提示 MITOL 参与应激应答，但不能直接外推为肾脏获益，其对肾脏的作用仍需验证。Mitorubin 类化合物可上调 MITOL 表达并改善培养细胞线粒体指标及老龄小鼠心功能[30]，但表达上调不等同于直接、特异的酶激活。现有研究尚不能确立 MITOL 调节剂对 AKI 的疗效；其开发需先明确肾脏靶点作用、底物选择及剂量效应，并评估融合/分裂偏移和其他底物反应。

6.2 靶向 MFN2 相关小分子干预

MFN2 寡聚化和构象转换为药理调节提供了切入点，但改变二聚化未必恢复完整融合功能。R364W 等 CMT2A 相关变异可伴线粒体形态、OXPHOS 及凋亡异常，表型受细胞背景影响[31]。在携带包括 R364W 的 CMT2A 患者成纤维细胞中，以半乳糖替代葡萄糖后出现碎片化和去极化，mitofusin 激活剂可改善相关表型[32]。顺铂 AKI 中增加 MFN2 表达可缓解 MAMs 破坏及应激损伤[3]；Sch B 在肾 IRI 中调节 AKT1 相关动力学反应[33]，bavachin 则经 MFN2 相关脂肪酸 β-氧化改善顺铂肾毒性[34]。两种化合物是否直接作用于 MFN2 的二聚化界面，仍待验证。候选药物仍需验证结合靶点、构象效应和肾小管递送，并比较不同损伤背景下的疗效。

10.12201/bmr.202611.00049V1

http://www.biomedrxiv.org.cn/article/doi/10.12201/bmr.202611.00049
此预印本（未经同行评审）的作者拥有该文稿的版权，biomedRxiv拥有永久保存权。任何人未经允许不得重复使用。

6.3 R364W 变异纠正与机制验证

R364W 等 MFN2 变异与 CMT2A 中的线粒体功能障碍及细胞损伤有关[31]。线粒体融合蛋白激活剂可改善患者成纤维细胞表型[32]。在肾脏研究中，纠正该变异可用于检验其是否直接影响肾小管细胞的损伤应答。可先在等基因背景细胞中比较突变引入与纠正后的表型，再评估缺血或药物刺激是否改变其效应。如采用腺相关病毒（adeno-associated virus，AAV）递送编辑系统，需评估肾小管转导效率、表达持续时间和免疫反应。组织特异性启动子可限制表达范围，编辑位点的特异性仍需独立评估。还应检验修复后 MFN2 剂量与融合、分裂及自噬的匹配。现阶段，R364W 纠正更适合作为机制验证工具，其转化价值取决于肾脏致病证据和递送可行性。

7 争议与未来方向

7.1 组织特异性调控机制的待阐明问题

MITOL-MFN2 调控在不同细胞中可能受底物谱、应激强度和代谢需求影响。髓系 MFN2 缺失伴线粒体质量增加、脂质代谢及自噬异常，并促进肾纤维化[25]；肾小管 MFN2 减少则与 MAMs 受损及内质网应激相关[3]。二者涉及不同细胞和疾病阶段，不能仅凭表型差异推定 MITOL 的组织特异性修饰机制。LRRK2-MKK4/JNK 调节 MFN2 周转已有肾小管研究支持[8]，其他肾脏细胞中的效应尚待验证。后续应在明确细胞来源和损伤阶段的基础上，比较 MITOL 底物结合、泛素化类型及去泛素化酶参与，判断其对急性损伤和修复的作用是否具细胞特异性。

7.2 代偿性线粒体自噬的双重效应

线粒体自噬疗效评估需兼顾降解通量与线粒体补充能力。tFNA-TPP 在 AKI 中使 LC3-II/LC3-I 升高 4.2 倍、p62 降低，并改善线粒体清除和肾功能[35]；USP14 敲降经 TFAP2A-TBK1 促进线粒体自噬并减轻损伤[11]。LC3 或 p62 单次测量不能证明通量增加，需结合溶酶体抑制和动态示踪。清除超过生物发生补充能力可能减少功能性线粒体，不能仅凭自噬标志物升高判断；MFN2 缺失下自噬异常亦具细胞特异性[25]。Ufd2/UBE4B[9]及 JOSD2-SIRT7[10]提示泛素信号连接多个质量控制环节，但尚不能确认协同效应。干预应关注清除与能量恢复是否匹配，而非持续升高自噬水平。

7.3 单细胞测序技术解析肾小管亚群异质性

肾小管各节段能量需求、损伤敏感性和修复程序不同，整体组织检测可能掩盖局部调控。近端肾小管依赖线粒体供能，是缺血损伤和线粒体干预研究的重要对象[36]。IRI 转录组将 FUNDC1、SQSTM1、UBB 等自噬相关基因与免疫微环境相联系[37]，但表达关联不等于 MITOL 活性、MFN2 泛素化或自噬通量。单细胞转录组联合空间定位有助于区分节段和损伤状态；机制研究仍需蛋白定位、修饰检测及细胞特异性干预。R364W 模型可用于检验构象与底物选择关系，但其肾脏病理意义须独立验证。后续应明确调控发生的细胞类型和损伤阶段，并评估能否在维持能量供给的同时改善细胞器质量控制。

8 总结

实验性 AKI 研究提示，MFN2 水平及周转异常、DRP1 向线粒体募集增加均与肾小管线粒体动力学失衡有关。R364W-MFN2 细胞模型揭示了 MITOL 介导 DRP1 降解并促进线粒体超融合的机制。MITOL 是否也参与 AKI 中 MFN2 对 DRP1 周转的调节，仍缺乏直接证据。后续可在不同病因的 AKI 模型中开展肾小管特异性遗传干预和回补实验，结合底物修饰、融合与分裂速率、能量代谢

10.12201/bmr.202611.00049V1

http://www.biomedrxiv.org.cn/article/doi/10.12201/bmr.202611.00049
此预印本（未经同行评审）的作者拥有该文稿的版权，biomedRxiv拥有永久保存权。任何人未经允许不得重复使用。

及肾功能，评估该调控机制是否参与肾小管损伤与修复，为 AKI 线粒体靶向干预的前临床研究提供依据。

参考文献

[1] Huang R, Zhang C, Xiang Z, et al. Role of mitochondria in renal ischemia-reperfusion injury[J]. FEBS J, 2024, 291(24): 5365-5378.

[2] Song Z, Xia Y, Shi L, et al. Inhibition of Drp1-Fis1 interaction alleviates aberrant mitochondrial fragmentation and acute kidney injury[J]. Cell Mol Biol Lett, 2024, 29(1): 31.

[3] Liu YT, Zhang H, Duan SB, et al. Mitofusin2 ameliorated endoplasmic reticulum stress and mitochondrial reactive oxygen species through maintaining mitochondria-associated endoplasmic reticulum membrane integrity in cisplatin-induced acute kidney injury[J]. Antioxid Redox Signal, 2024, 40(1-3): 16-39.

[4] Li H, Leung JCK, Yiu WH, et al. Tubular β-catenin alleviates mitochondrial dysfunction and cell death in acute kidney injury[J]. Cell Death Dis, 2022, 13(12): 1061.

[5] Tian Z, Ni R, Zheleznova NN, et al. Acute kidney injury induces lung damage via mitochondrial DAMPs by activating TREM-1 and cGAS-STING pathways[J]. Cells, 2025, 14(21): 1716.

[6] Das R, Kamal IM, Das S, et al. MITOL-mediated DRP1 ubiquitylation and degradation promotes mitochondrial hyperfusion in a CMT2A-linked MFN2 mutant[J]. J Cell Sci, 2022, 135(2): jcs257808.

[7] Ma W, Ahmad SAI, Hashimoto M, et al. MITOL deficiency triggers hematopoietic stem cell apoptosis via ER stress response[J]. EMBO J, 2024, 43(3): 339-361.

[8] Zhang S, Qian S, Liu H, et al. LRRK2 aggravates kidney injury through promoting MFN2 degradation and abnormal mitochondrial integrity[J]. Redox Biol, 2023, 66: 102860.

[9] Anton V, Buntenbroich I, Simoes T, et al. E4 ubiquitin ligase promotes mitofusin turnover and mitochondrial stress response[J]. Mol Cell, 2023, 83(16): 2976-2990.e9.

[10] Zhao Y, Zhao QQ, Fan SJ, et al. JOSD2 alleviates acute kidney injury through deubiquitinating SIRT7 and negatively regulating SIRT7-NF-κB inflammatory pathway in renal tubular epithelial cells[J]. Acta Pharmacol Sin, 2025, 46(9): 2468-2481.

[11] Li Y, Dong B, Wang Y, et al. Inhibition of USP14 ameliorates renal ischemia-reperfusion injury by reducing TFAP2A stabilization and facilitating mitophagy[J]. Transl Res, 2024, 270: 94-103.

[12] Wu M, Miao M, Li Y, et al. Targeting renal tubular WWP2 to restore mitochondrial OXPHOS integrity retards the AKI-to-CKD transition[J]. Mol Ther, 2026, 34(3): 1576-1596.

[13] Das P, Chakrabarti O. ISGylation of DRP1 closely balances other post-translational modifications to mediate mitochondrial fission[J]. Cell Death Dis, 2024, 15(3): 184.

[14] Pavlovic N, Krizanac M, Kumric M, et al. Mitochondrial dysfunction: the silent catalyst of kidney disease progression[J]. Cells, 2025, 14(11): 794.

[15] Nag S, Szederkenyi K, Gorbenko O, et al. PGAM5 is an MFN2 phosphatase that plays an essential role in the regulation of mitochondrial dynamics[J]. Cell Rep, 2023, 42(8): 112895.

[16] Xiao K, Zhang M, Lv Q, et al. Mitofusin 2 is required for preventing deoxynivalenol-induced porcine intestinal epithelial cell damage[J]. J Anim Sci Biotechnol, 2025, 16(1): 178.

[17] Lu D, Yang Y, Huang G, et al. MFN2 and BAG6 synergistically protect against cerebral reperfusion injury by regulating ROS levels and autophagic flux[J]. Stroke, 2025, 56(12): 3468-3483.

[18] Leurcharusmee P, Sawaddiruk P, Punjasawadwong Y, et al. Ischemic preconditioning upregulates mitofusin2 and preserves muscle strength in tourniquet-induced ischemia/reperfusion[J]. J Orthop Translat, 2022, 35: 113-121.

[19] Li B, Liu L. Fibroblast growth factor 21, a stress regulator, inhibits Drp1 activation to alleviate skeletal muscle ischemia/reperfusion injury[J]. Lab Invest, 2022, 102(9): 979-988.

[20] Yuan YJ, Chen T, Yang YL, et al. E2F1/CDK5/DRP1 axis mediates microglial mitochondrial division and autophagy in the pathogenesis of cerebral ischemia-reperfusion injury[J]. Clin Transl Med, 2025, 15(2): e70197.

[21] Wang M, Wei R, Li G, et al. SUMOylation of SYNJ2BP-COX16 promotes breast cancer progression through DRP1-mediated mitochondrial fission[J]. Cancer Lett, 2022, 547: 215871.

[22] Lin Z, Lu X, Xu G, et al. The mitochondrial E3 ligase MAPL SUMOylates Drp1 to facilitate mitochondrial fission in intervertebral disc degeneration[J]. Bone Res, 2025, 13(1): 72.

[23] Tang S, Fuss A, Fattahi Z, et al. Drp1 depletion protects against ferroptotic cell death by preserving mitochondrial integrity and redox homeostasis[J]. Cell Death Dis, 2024, 15(8): 626.

10.12201/bmr.202611.00049V1

http://www.biomedrxiv.org.cn/article/doi/10.12201/bmr.202611.00049
此预印本（未经同行评审）的作者拥有该文稿的版权，biomedRxiv拥有永久保存权。任何人未经允许不得重复使用。

[24] Anzell AR, Fogo GM, Gurm Z, et al. Mitochondrial fission and mitophagy are independent mechanisms regulating ischemia/reperfusion injury in primary neurons[J]. Cell Death Dis, 2021, 12(5): 475.

[25] Bhatia D, Capili A, Nakahira K, et al. Conditional deletion of myeloid-specific mitofusin 2 but not mitofusin 1 promotes kidney fibrosis[J]. Kidney Int, 2022, 101(5): 963-986.

[26] Mao H, Zhang Y, Xiong Y, et al. Mitochondria-targeted antioxidant mitoquinone maintains mitochondrial homeostasis through the Sirt3-dependent pathway to mitigate oxidative damage caused by renal ischemia/reperfusion[J]. Oxid Med Cell Longev, 2022, 2022: 2213503.

[27] Zhuang S, Xia S, Huang P, et al. Targeting P2RX1 alleviates renal ischemia/reperfusion injury by preserving mitochondrial dynamics[J]. Pharmacol Res, 2021, 170: 105712.

[28] Luo D, Qiu Y, Chu J, et al. Selenoprotein H targets MTCH2 to regulate MFN2-dependent mitochondrial quality control to alleviate acute kidney injury[J]. J Adv Res, 2026, 86: 1049-1066.

[29] Xiong X, Lu L, Wang Z, et al. Irisin attenuates sepsis-induced cardiac dysfunction by attenuating inflammation-induced pyroptosis through a mitochondrial ubiquitin ligase-dependent mechanism[J]. Biomed Pharmacother, 2022, 152: 113199.

[30] Sato M, Tanabu D, Torigoe D, et al. Mitorubin, berberrubine-based compounds that improve mitochondrial function, exhibit cardioprotective effects against age-related cardiac dysfunction[J]. npj Aging, 2026, 12: 56.

[31] Zhang Y, Ma L, Wang Z, et al. Mfn2R364W, Mfn2G176S, and Mfn2H165R mutations drive Charcot-Marie-Tooth type 2A disease by inducing apoptosis and mitochondrial oxidative phosphorylation damage[J]. Int J Biol Macromol, 2024, 278(Pt 1): 134673.

[32] Dang X, Walton EK, Zablocka B, et al. Mitochondrial phenotypes in genetically diverse neurodegenerative diseases and their response to mitofusin activation[J]. Cells, 2022, 11(6): 1053.

[33] Xu C, Wang H, Wang H, et al. Schisandrin B regulates mitochondrial dynamics via AKT1 activation and mitochondrial targeting to ameliorate renal ischemia-reperfusion injury[J]. Phytomedicine, 2025, 141: 156672.

[34] Luo S, Yang M, Jiang N, et al. Bavachin ameliorates cisplatin-induced nephrotoxicity by enhancing mitochondrial β-oxidation and lipid metabolism through MFN2[J]. Mol Med, 2025, 31(1): 234.

[35] Xu J, Li Y, Xu J, et al. Renal-targeted tFNA-TPP nanoagonist treats acute kidney injury by amplifying mitophagy[J]. Mater Today Bio, 2026, 37: 102926.

[36] Thompson AD, Raj PVS, Scholpa NE, et al. Repurposing mitochondria-targeted therapeutics for kidney diseases[J]. Kidney Int, 2025, 107(4): 617-627.

[37] Chen RY, Li DW, Xie H, et al. Gene signature and prediction model of the mitophagy-associated immune microenvironment in renal ischemia-reperfusion injury[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1117297.

10.12201/bmr.202611.00049V1