

论线粒体与缺血再灌注损伤的联系及肾移植中的研究进展

雷小楠¹, 杜春^{2*}, 梁学海², 高文胜³

¹西安医学院研究生院, 陕西 西安

²陕西省人民医院泌尿外科, 陕西 西安

³凤翔区人民医院普外科, 陕西 宝鸡

收稿日期: 2023年7月18日; 录用日期: 2023年8月11日; 发布日期: 2023年8月18日

摘要

近年来尽管针对线粒体的研究取得了很大的进展, 但对于改善缺血再灌注损伤所提供的临床治疗方式的相关研究仍未取得明显突破, 缺血/再灌注损伤是肾移植术后不可避免的相关后果, 影响短期和长期移植效果。而线粒体相关研究中, 我们收集了这一领域的相关知识, 并综合讨论了当前线粒体与缺血再灌注损伤的相关联系以及对于改善肾移植提供思路, 这些策略可能为未来I/R损伤提供潜在治疗方法, 以及为其他组织以及器官的缺血再灌注损伤提供潜在的思路以及治疗方式。

关键词

线粒体, 缺血再灌注损伤, 肾移植, ROS, NS11021, mPTP

The Relationship between Mitochondria and Ischemia-Reperfusion Injury and the Research Progress in Kidney Transplantation

Xiaonan Lei¹, Chun Du^{2*}, Xuehai Liang², Wensheng Gao³

¹Graduate School of Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

²Department of Urinary Surgery, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an Shaanxi

³Department of General Surgery, Fengxiang District People's Hospital, Baoji Shaanxi

Received: Jul. 18th, 2023; accepted: Aug. 11th, 2023; published: Aug. 18th, 2023

*通讯作者。

文章引用: 雷小楠, 杜春, 梁学海, 高文胜. 论线粒体与缺血再灌注损伤的联系及肾移植中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(8): 13221-13228. DOI: 10.12677/acm.2023.1381847

Abstract

In recent years, although great progress has been made in the research on mitochondria, there has been no significant breakthrough in the clinical treatment provided by relevant research to improve ischemia-reperfusion injury. Ischemia-reperfusion injury is an inevitable consequence after kidney transplantation, affecting both short- and long-term transplantation results. In the mitochondria-related studies, we collected relevant knowledge in this field and comprehensively discussed the current correlation between mitochondria and ischemia-reperfusion injury and provided ideas for improving kidney transplantation. These strategies may provide potential therapies for future I/R injury. It also provides potential ideas and treatments for ischemia-reperfusion injury in other tissues and organs.

Keywords

Mitochondria, Ischemia-Reperfusion Injury, Kidney Transplantation, ROS, NS11021, mPTP

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 线粒体的简单介绍

线粒体是由双层膜包围的膜结合细胞器，几乎存在于人体的每一个细胞，它们共同维持多种细胞功能和过程，如活性氧(ROS)、胞质钙和凋亡的水平[1] [2] [3]。最重要的是，线粒体产生 ATP，从而为基底细胞功能以及细胞修复和再生提供能量来源。提供充足的能量的前提是依赖于血液中稳定的氧气供应，而在组织缺血后，由于在高应激状态下，受损的线粒体超出线粒体自噬的速度，从而堆积了受损的线粒体，这不仅会导致细胞的破坏，也会导致组织器官功能障碍以及进一步可能发生的衰竭，并且在缺氧的条件下，由于 $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ 酶活性被抑制，所以细胞内部的钠离子增多，引起细胞水肿以及最终造成细胞凋亡。为了完成这一壮举，健康和有功能的线粒体是至关重要[4]。维持线粒体稳态是细胞功能的决定因素。当缺血时导致电子传递链复合物活性降低，如复合物 IV 和复合物 I [5]。这将损害 ETC 并导致再灌注后 ATP 生成减少[6]。肾脏是一个高代谢器官，肾脏的线粒体含量和耗氧量仅次于心脏[7]。肾脏的静息代谢率很高，因为肾脏需要大量的线粒体来提供充足的能量，使其能够清除血液中的废物，重新吸收营养物质，调节电解质和液体的平衡，维持酸碱稳态，并调节血压[4]。持续性线粒体功能障碍在肾脏疾病的早期和进展中起着重要作用，因为它破坏了线粒体内稳态，从而破坏了正常的肾功能。受损或功能失调的线粒体通过产生大量 ROS 和释放促凋亡因子来损害细胞。ROS 往往通过细胞因子激活[8]直接破坏组织，加剧炎症反应。此外，IRI 扰乱线粒体动力学和线粒体自噬，随后导致线粒体功能失调，从而恶化器官[9]的 IRI。并且线粒体受损后也会对周围的线粒体产生坏处。因此，及时去除这些已受损细胞器对维持细胞的内稳态和生存能力至关重要。缺血再灌注损伤与线粒体有着密切的联系，在缺血再灌注损伤发生后，能量会快速损失、线粒体的膜电位会降低、以及相应的止血功能也会受到干扰，最终会产生大量的 ROS 以及进一步导致细胞死亡。氧化损伤在进一步加重缺血损伤中起重要作用[10]，多项研究表明在肾 IRI 期间保持抗氧化水平的重要性[11] [12] [13]。这些研究证明了线粒体是缺血再灌注损伤期间的最关键的细胞器。而且，线粒体不仅在缺血的开始期以及进展期产生重要的病理变化，而且在慢性疾

病的进展以及恢复过程也起到相当重要的作用。

肾移植是治疗不可逆性慢性肾衰竭(终末期肾病, 5 期慢性肾病)患者最具成本效益的肾脏替代疗法。移植肾从与供血分离的那一刻起就不可避免地经历缺血。损伤开始于供体器官提取过程中短暂的外科热缺血期, 随后在低温保存液中经历长时间的冷缺血期, 最后在植入受体时结束于热缺血期。血运重建后, 缺血后肾脏的血流激活一系列事件, 加重肾损伤。这种病理现象被描述为缺血再灌注损伤(IRI), 并导致高发病率。最近许多学者认为移植线粒体不仅可以防止缺血再灌注损伤诱导的细胞死亡, 并且残留的肾细胞还可以增强肾组织的恢复潜力。

移植器官的命运取决于细胞是死亡还是再生。缺血-再灌注(I-R)损伤不仅对移植肾的早期功能有深远的影响, 而且对移植肾的晚期功能也有深远的影响。

2. 线粒体对于治疗缺血再灌注损伤的重要性

2.1. 线粒体相关研究成果

1) 目前线粒体 ROS 的产生已明确会通过一系列途径来损伤细胞, mtROS 是 IRI-AKI 中线粒体功能障碍和肾小管炎症的驱动因素之一。从机理上讲, mtROS 通过抑制 TFAM 的转录和促进其 Lon 介导的降解, 降低了 TECs 中 TFAM 的丰度。TFAM 缺乏进一步减少了线粒体 DNA 合成和线粒体生物发生, 从而在 IRI-AKI 期间诱导了 TECs 中的线粒体 DNA 耗竭和线粒体呼吸缺陷[14]。TFAM 是维持肾脏中 mtDNA 稳定性和线粒体生物发生的重要因素。由于 TFAM 的不稳定特性, 因此它容易被降解, 所以在缺血再灌注损伤过程中维持稳定的 TFAM 具有至关重要的作用, 由于 TFAM 在线粒体内一般和 mtDNA 结合而不被降解, 所以应该进一步研究各种因素 TFAM 与 mtDNA 结合的影响对于未来保护肾脏以及可作为 IRI 后促进肾脏恢复的治疗靶点。

2) 在最近的研究中, SS31 (心磷脂过氧化物酶抑制剂)被报道在体外和体内保护多种细胞类型, 包括肾近端小管细胞免受各种外部损伤[15]-[20], 并在体内减少氧化应激和减轻(I/R)诱导的心肌梗死、脑损伤和肾损伤[21] [22]。线粒体靶向抗氧化肽 SS31 已显示通过抑制氧化应激减轻缺血/再灌注损伤 SS31 是第一个靶向线粒体的 ROS 清除剂, 在再灌注期间作用于应激上游[23]。SS31 已被证明可以减少氧化应激, 并减轻多种细胞类型(包括神经元、肝细胞、心肌细胞、胰岛细胞和肾小管细胞)的外部损伤诱导的损伤[23] [24] [25] [26]。在动物模型中, SS31 的治疗也显示出可以减少(I/R)诱导的心脏、大脑和肾脏损伤[21] [22] [27]。目前研究表明 SS31 治疗 stz 诱导的糖尿病小鼠可显著减弱肾脏氧化应激和凋亡, 降低线粒体裂变因子 Drp1 的表达, 而线粒体融合蛋白(Mfn1)在 SS31 治疗后升高[28]。美中不足的是, 目前只研究了 SS31 在氧化应激和凋亡方面的作用, 而其他作用如抗炎作用还没有被评估。其次 SS31 对 OPA1 以及 Fis1 的调控作用尚无进一步的研究。

3) 铁下垂也是线粒体 ROS 产生的重要途径。在肾 I/R 的情况下, 通过 Fenton 反应, 铁的积累可能会产生大量 ROS (也因伴随的线粒体功能障碍和 NOX 家族活性而增加), 从而严重增强细胞内氧化应激和脂质过氧化[29]。肝脏再生增强剂(ALR)是一种定位于线粒体膜间空间的巯基氧化酶, 其活性也可能发挥抗铁衰的保护作用。缺血大鼠 ALR 表达明显增加, 重组人 ALR 通过促进肾小管细胞增殖和减弱肾小管细胞凋亡, 有效减轻肾小管损伤, 改善肾功能损害[29]。IRI 与氧化损伤有关, 而氧化损伤是铁下垂的一个主要原因。这也就不难理解为何最近都在研究 IRI 与铁下垂的关系。然而对于此方面的研究并无明显进展。研究作用于铁下垂相关作用机制的靶向点是一个很有潜力的方向。

4) Mito-TEMPO 是细胞内抗氧化剂哌啶氮氧化物 TEMPO (2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-yloxy)和 TPP 阳离子的组合, TPP 阳离子可促进 1000 倍的线粒体基质积累并选择性靶向线粒体 ROS [30]。大鼠在再灌注后和术后连续 3 或 5 天给予 mito-TEMPO 可恢复肾脏 mtDNA 水平、线粒体质量和 ATP 生成, 从而减

轻炎症和肾损伤[14]。

5) 一种非肽基低分子量自由基清除剂(IAC)已被证明在不同的小鼠和人类诱导缺血模型中具有抗氧化作用[27]。在炎症环境中,树突状细胞拦截抗原,迁移到淋巴结并将抗原呈递给免疫活性细胞,从而激活适应性免疫并有利于排斥反应[31]。因此,干扰相关免疫激活以及补体失活或者调控 DC 操控的信号为未来的治疗方法提供新的思路。

6) 最近有相关研究发现 RIPo 通过抑制肾细胞凋亡和激活自噬来保护大鼠肾脏免受 IRI 的影响[32]。这种对 RIRI 的保护作用可能是由于 PI3K/Akt 信号通路的激活,从而抑制 mTOR 的磷酸化。然而目前研究只能表明 RIPo 在治疗中是有作用的,但对于此条信号通路是否抑制细胞凋亡和诱导自噬还有待研究。

2.2. 线粒体自噬对于 IRI 的积极意义

线粒体自噬是通过自噬[27]选择性降解受损线粒体的机制,自噬通过依赖泛素和不依赖泛素的途径执行。前者受 pten 诱导的假定激酶 1 (PINK1)-Parkin 通路调控。不依赖泛素的机制是由定位于 MOM 的有丝分裂受体调控的,如 BCL2 相互作用蛋白 3 (BNIP3)、BNIP3 样(BNIP3L/NIX)和 FUN14 含 1 结构域(FUNDC1) [33] [34]。这些蛋白质通过直接与 LC3 [35]相互作用将线粒体连接到自噬体。在缺氧条件下,HIF- α 与 Bnip3 启动子结合,上调 Bnip3 表达,增强线粒体自噬,清除受损线粒体,从而抑制 ROS 水平的升高[23]。各种研究表明,褪黑素保护线粒体的主要机制是通过在应激条件下阻断 mPTP 的开放和激活解偶联蛋白(UCPs)来恢复 MMP,从而在正常条件下略微降低 MMP。褪黑素通过靶向线粒体缓解氧化反应,从而增强细胞活力,改善代谢,减少应激细胞[36]的凋亡。然而褪黑素在不同的条件下通过激活或抑制线粒体自噬发挥双重作用。虽然褪黑素对于线粒体自噬的调节已进行了广泛的研究,但褪黑素与线粒体自噬之间的具体相互作用尚不清楚。目前需要研究褪黑素这种内源性激素是否可以调节线粒体自噬来起到治疗作用。

2.3. 钙离子与线粒体的关系

钙超载刺激线粒体通透性转换孔(mPTP)的打开,从而释放细胞色素 C、琥珀酸和线粒体 DNA 等物质,这些物质可以通过细胞凋亡和坏死诱导细胞死亡,并作为危险/损伤相关分子模式(DAMP)促进先天免疫和适应性免疫的激活[29]。mPTP 的打开会引起细胞器基质的膨胀、膜电位的崩溃以及氧化磷酸化的解耦(Crompton, 1999),在缺血再灌注损伤的情况下,这种现象会得到加强。然而膜电位的降低是 mPTP 通道开放的原因还是结果还有待研究。研究 MPTP 的靶向药物分子对于保护细胞免受有害物质的攻击有着很广阔的研究空间,研究 MPTP 通道的相关机制可以为将来器官移植以及保护细胞提供新的思路。

2.4. 离体肾脏的保存

在肾移植过程中,离体器官的保存也是特别重要的,低温氧灌注(HOPE)被认为是在这种情况下最有前途的灌注技术。氧气在低温下被重新引入,并触发线粒体从厌氧代谢到缓慢而稳定的正常需氧代谢的保护性开关。这样做的好处是不使用重建的 ATP,并且可以使积累的琥珀酸盐慢慢代谢。最近相关研究表明 Mitokb 通道激活剂 NS11021 可以保护移植供体肾脏免受损伤我们观察到在 CS 溶液中添加 NS11021 可以保护移植供体肾脏免受 CS + Tx 诱导的损伤,包括线粒体呼吸功能障碍、蛋白酪氨酸硝化和细胞死亡。这些亚细胞损伤参数是评估的关键治疗终点,因为它们在病理生理上导致 CS + Tx 诱导的肾功能障碍,最终导致肾衰竭[14]。同时我们也可以研究 NS11021 从药理学上靶向 mitoBK 通道以增强其在 CS 期间的活性,是否将在体内具有类似的保护作用。

最近有相关研究表明温和且非突然的器官复温可以通过显著减少琥珀酸驱动的活性氧(ROS)的产生

和增加三磷酸腺苷(ATP)水平来改善事件[37]。并且目前研究表明在缺血再灌注时,琥珀酸的积累以及ATP的消耗是引起线粒体功能障碍的一个关键机制。

缺血肾损伤前后给予 ANXA1sp 可消除缺血肾损伤。ANXA1sp 在体内外均能抑制细胞死亡,并能消除缺血后的氧化应激。ANXA1sp 显著增加了与保护性线粒体分裂相关的标记的表达,并限制了与有害线粒体裂变相关的标记的表达[38]。ANXA1sp 可上调肾小管细胞线粒体保护因子 sirtuin-3 (SIRT3)的表达。SIRT3 的沉默逆转了 anxa1sp 介导的对低氧细胞死亡的保护。ANXA1sp 上调 SIRT3 保护线粒体的机制。亲本膜联蛋白 A1 分子结合甲酰肽受体 2 (FPR2),这是一种混杂的 G 蛋白偶联受体(GPCR),可作为细菌甲酰肽、类二十烷糖脂分子和前分解脂质质的模式识别受体(Zhuang 等, 2020)。我们可以通过进一步研究来明确 ANXA1sp 是否与 FPR2 结合以及研究 ANXA1sp 的其余细胞靶点,这将是一个很有潜力的研究领域[38]。

2.5. 小檗碱对缺血再灌注损伤方面的保护作用

部分中医药有可能对改善肾移植预后起到积极的作用,同时也可提供更多的思路。小檗碱(BBR)治疗 IRI 方面可能具有的保护机制。目前首次在体外证明了 BBR 通过抑制内质网应激和线粒体应激途径对肾 IRI 的潜在治疗价值。结果表明, BBR 预处理抑制了 H/R 损伤的 HK-2 细胞的氧化应激和随后的凋亡。保护作用的机制可能主要归因于内质网应激和线粒体应激途径的失活[39]。黄连素处理后,细胞色素 C 的表达减少,表明黄连素可以通过线粒体相关途径减弱 HK-2 细胞的凋亡,我们应该进一步研究为了研究线粒体是否参与了 H/R 诱导的细胞凋亡。黄连素作为一种传统草药,通过进一步对照实验来明确是否作用于靶向线粒体和 ER 来预防肾 IRI。此外,一些天然动植物的提取物也可能起到积极的作用,这也是未来研究的一个重要方向[40]。

2.6. 线粒体移植方面的研究

线粒体移植是指将健康的线粒体注入受损的器官中的一种治疗方式,最近研究表明分离的线粒体被多种哺乳动物细胞吸收,导致移植的线粒体结合到受体细胞的内源性线粒体网络中,并有助于保护各种临床前缺血模型(包括心脏、肝脏和肾脏)免受缺血性损伤[41]。目前研究表明要使移植的线粒体会产生积极的作用,所提取出的线粒体必须是完整的,有活力的、可以呼吸的。目前使用的是从患者自身组织中分离出来的新线粒体。现成的从已知的标准化来源分离出的线粒体将大大增加线粒体移植的使用和治疗潜力[42]。活的、具有呼吸功能的线粒体可以使用许多不同的方案进行分离。然而,目前这些分离方案的一个主要限制是它们需要相对大量的起始组织,并且可能需要 90~120 分钟才能完成。之前的线粒体提取方法的临床实用性尚有待进步。现在这种新的线粒体提取方法无需对所提取的组织进行挑选,前人已经发现从肝脏以及骨骼肌中提取的线粒体并无明显区别,并且对于同种异体移植后,患者也并未有明显的临床症状,这预示着这种新的疗法可能会是未来最有潜力的治疗方式。从年轻的个体中提取的线粒体会比年老的个体中提取的治疗效果会更好。并且由于线粒体对于 IRI 的重要性不言而喻,所以评估线粒体功能有助于预测 IRI 的损伤程度,最终预测移植器官的功能可恢复程度。目前存在两种输注方式,一种是直接从皮下注射,一种是通过血管输注,目前看来两种方式的对比并无明显优劣之分。在线粒体移植的初始和早期阶段,通过注射的线粒体是通过何种方式进入组织细胞仍是未知的。虽然网格蛋白介导的内吞作用、小泡介导的内吞作用和隧道纳米管介导的线粒体摄取已被证明在线粒体摄取中不起作用,但是,这些途径可能在移植后细胞间的跨细胞线粒体转移中起作用[42]。尽管输送的线粒体大多数都进入细胞发挥相应作用,但仍有少量线粒体在溶酶体中被发现,如何避免输送的线粒体被溶酶体捕获也是一个需要研究的方向,目前注射的线粒体都是离体一小时以内的新鲜线粒体,这样就产生了一个问题,离体

的线粒体该如何保存呢,以及保存周期在多久之内疗效最佳呢,这些都是在临床应用中急需解决的问题。目前发现移植的线粒体保留在治疗器官中,线粒体不会超出末端器官,这种现象前人推测需要进行逆向灌注来论证这种现象的机制。遗憾的是,目前并无相关研究来论证逆向灌注对此的影响。这线粒体移植是一个新颖的潜力巨大的未来的治疗方式,目前需要通过各种研究来评估各个器官的最适宜的线粒体输入数量,并建立完善的评分机制来评价移植后为将来的临床治疗提供指南。

3. 结论

在本文中,简单列举了线粒体相关研究成果对缺血再灌注损伤的影响,以及相关研究可能对于改善肾移植方面提供潜在的思路。主要的研究机制应该是线粒体 ROS 的产生以及各种清除机制,无论是线粒体自噬以及相关的线粒体靶向抗氧化肽 SS31,亦或者是各种自由基清除剂(IAC)等。同时也应该关注肾移植中器官的保存方式,低温氧灌注是否可与 NS11021 起到协同作用。最后线粒体移植技术是未来改善肾脏移植后 IRI 的最有潜力的治疗方式,通过研究如何提取健康且完整的线粒体具有重大意义,在健康的本体中提前提取出线粒体保存用以预防未来可能出现的疾病需求,同时也应该研究如何将提取出的线粒体定向输入肾脏中,并且尽可能保证输入的线粒体是健康、能够发挥相关作用的,这在将来有着光明的前景。

基金项目

水飞蓟宾靶向 GSK3 β 及肿瘤相关成纤维细胞 STAT3 逆转膀胱癌顺铂耐药的机制研究(2021LJ-10)。

参考文献

- [1] Zhang, B., Pan, C., Feng, C., Yan, C., Yu, Y. and Chen, Z. (2022) Role of Mitochondrial Reactive Oxygen Species in Homeostasis Regulation. *Redox Report*, **27**, 45-52. <https://doi.org/10.1080/13510002.2022.2046423>
- [2] Walkon, L.L., Strubbe-Rivera, J.O. and Bazil, J.N. (2022) Calcium Overload and Mitochondrial Metabolism. *Biomolecules*, **12**, Article No. 1891. <https://doi.org/10.3390/biom12121891>
- [3] Zheng, J., Cao, Y., Yang, J. and Jiang, H. (2022) UBXD8 Mediates Mitochondria-Associated Degradation to Restrain Apoptosis and Mitophagy. *EMBO Reports*, **23**, e54859. <https://doi.org/10.15252/embr.202254859>
- [4] Kosieradzki, M. and Rowinski, W. (2008) Ischemia/Reperfusion Injury in Kidney Transplantation: Mechanisms and Prevention. *Transplantation Proceedings*, **40**, 3279-3288. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2008.10.004>
- [5] Rouslin, W. (1983) Mitochondrial Complexes I, II, III, IV, and V in Myocardial Ischemia and Autolysis. *American Journal of Physiology*, **244**, H743-H748. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1983.244.6.H743>
- [6] Duann, P. and Lin, P.H. (2017) Mitochondria Damage and Kidney Disease. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, **982**, 529-551. https://doi.org/10.1007/978-3-319-55330-6_27
- [7] Bhargava, P. and Schnellmann, R.G. (2017) Mitochondrial Energetics in the Kidney. *Nature Reviews Nephrology*, **13**, 629-646. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2017.107>
- [8] Eltzhig, H.K. and Eckle, T. (2011) Ischemia and Reperfusion—From Mechanism to Translation. *Nature Medicine*, **17**, 1391-1401. <https://doi.org/10.1038/nm.2507>
- [9] Anzell, A.R., Maizy, R., Przyklenk, K. and Sanderson, T.H. (2018) Mitochondrial Quality Control and Disease: Insights into Ischemia-Reperfusion Injury. *Molecular Neurobiology*, **55**, 2547-2564. <https://doi.org/10.1007/s12035-017-0503-9>
- [10] Dobashi, K., Ghosh, B., Orak, J.K., Singh, I. and Singh, A.K. (2000) Kidney Ischemia-Reperfusion: Modulation of Antioxidant Defenses. *Molecular and Cellular Biochemistry*, **205**, 1-11. <https://doi.org/10.1023/A:1007047505107>
- [11] Dare, A.J., Bolton, E.A., Pettigrew, G.J., Bradley, J.A., Saeb-Parsy, K. and Murphy, M.P. (2015) Protection against Renal Ischemia-Reperfusion Injury *in Vivo* by the Mitochondria Targeted Antioxidant MitoQ. *Redox Biology*, **5**, 163-168. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2015.04.008>
- [12] Park, E.J., Dusabimana, T., Je, J., Jeong, K., Yun, S.P. and Kim, H.J. (2020) Honokiol Protects the Kidney from Renal Ischemia and Reperfusion Injury by Upregulating the Glutathione Biosynthetic Enzymes. *Biomedicine*, **8**, Article No. 352. <https://doi.org/10.3390/biomedicine8090352>

- [13] Walker, L.M., York, J.L., Imam, S.Z., Ali, S.F., Muldrew, K.L. and Mayeux, P.R. (2001) Oxidative Stress and Reactive Nitrogen Species Generation during Renal Ischemia. *Toxicological Sciences*, **63**, 143-148. <https://doi.org/10.1093/toxsci/63.1.143>
- [14] Zhao, M., Wang, Y., Li, L., Liu, S., Wang, C. and Yuan, Y. (2021) Mitochondrial ROS Promote Mitochondrial Dysfunction and Inflammation in Ischemic Acute Kidney Injury by Disrupting TFAM-Mediated mtDNA Maintenance. *Theranostics*, **11**, 1845-1863. <https://doi.org/10.7150/thno.50905>
- [15] Calkins, M.J., Manczak, M., Mao, P., Shirendeb, U. and Reddy, P.H. (2011) Impaired Mitochondrial Biogenesis, Defective Axonal Transport of Mitochondria, Abnormal Mitochondrial Dynamics and Synaptic Degeneration in a Mouse Model of Alzheimer's Disease. *Human Molecular Genetics*, **20**, 4515-4529. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddr381>
- [16] Cao, M., Jiang, J., Du, Y. and Yan, P. (2012) Mitochondria-Targeted Antioxidant Attenuates High Glucose-Induced P38 MAPK Pathway Activation in Human Neuroblastoma Cells. *Molecular Medicine Reports*, **5**, 929-934. <https://doi.org/10.3892/mmr.2012.746>
- [17] Li, J., Chen, X., Xiao, W., Ma, W., Li, T. and Huang, J. (2011) Mitochondria-Targeted Antioxidant Peptide SS31 Attenuates High Glucose-Induced Injury on Human Retinal Endothelial Cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **404**, 349-356. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2010.11.122>
- [18] Manczak, M., Mao, P., Calkins, M.J., Cornea, A., Reddy, A.P. and Murphy, M.P. (2010) Mitochondria-Targeted Antioxidants Protect against Amyloid-Beta Toxicity in Alzheimer's Disease Neurons. *Journal of Alzheimer's Disease*, **20**, S609-S631. <https://doi.org/10.3233/JAD-2010-100564>
- [19] Mizuguchi, Y., Chen, J., Seshan, S.V., Poppas, D.P., Szeto, H.H. and Felsen, D. (2008) A Novel Cell-Permeable Antioxidant Peptide Decreases Renal Tubular Apoptosis and Damage in Unilateral Ureteral Obstruction. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, **295**, F1545-F1553. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00395.2007>
- [20] Whiteman, M., Spencer, J.P., Szeto, H.H. and Armstrong, J.S. (2008) Do Mitochondriotropic Antioxidants Prevent Chlorinative Stress-Induced Mitochondrial and Cellular Injury? *Antioxidants & Redox Signaling*, **10**, 641-650. <https://doi.org/10.1089/ars.2007.1879>
- [21] Cho, J., Won, K., Wu, D., Soong, Y., Liu, S. and Szeto, H.H. (2007) Potent Mitochondria-Targeted Peptides Reduce Myocardial Infarction in Rats. *Coronary Artery Disease*, **18**, 215-220. <https://doi.org/10.1097/01.mca.0000236285.71683.b6>
- [22] Cho, S., Szeto, H.H., Kim, E., Kim, H., Tolhurst, A.T. and Pinto, J.T. (2007) A Novel Cell-Permeable Antioxidant Peptide, SS31, Attenuates Ischemic Brain Injury by Down-Regulating CD36. *Journal of Biological Chemistry*, **282**, 4634-4642. <https://doi.org/10.1074/jbc.M609388200>
- [23] Zhao, K., Zhao, G.M., Wu, D., Soong, Y., Birk, A.V. and Schiller, P.W. (2004) Cell-Permeable Peptide Antioxidants Targeted to Inner Mitochondrial Membrane Inhibit Mitochondrial Swelling, Oxidative Cell Death, and Reperfusion Injury. *Journal of Biological Chemistry*, **279**, 34682-34690. <https://doi.org/10.1074/jbc.M402999200>
- [24] Arany, I., Faisal, A., Clark, J.S., Vera, T., Baliga, R. and Nagamine, Y. (2010) p66SHC-Mediated Mitochondrial Dysfunction in Renal Proximal Tubule Cells during Oxidative Injury. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, **298**, F1214-F1221. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00639.2009>
- [25] Arany, I., Faisal, A., Nagamine, Y. and Safirstein, R.L. (2008) p66shc Inhibits Pro-Survival Epidermal Growth Factor Receptor/ERK Signaling during Severe Oxidative Stress in Mouse Renal Proximal Tubule Cells. *Journal of Biological Chemistry*, **283**, 6110-6117. <https://doi.org/10.1074/jbc.M708799200>
- [26] Sun, L., Xiao, L., Nie, J., Liu, F.Y. and Ling, G.H. (2010) p66Shc Mediates High-Glucose and Angiotensin II-Induced Oxidative Stress Renal Tubular Injury via Mitochondrial-Dependent Apoptotic Pathway. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, **299**, F1014-F1025. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00414.2010>
- [27] Szeto, H.H., Liu, S., Soong, Y., Wu, D., Darrah, S.F., Cheng, F.Y. and Chen, W.C. (2011) Mitochondria-Targeted Peptide Accelerates ATP Recovery and Reduces Ischemic Kidney Injury. *Journal of the American Society of Nephrology*, **22**, 1041-1052. <https://doi.org/10.1681/ASN.2010080808>
- [28] Yang, S.K., Li, A.M., Han, Y.C., Peng, C.H., Song, N. and Yang, M. (2019) Mitochondria-Targeted Peptide SS31 Attenuates Renal Tubulointerstitial Injury via Inhibiting Mitochondrial Fission in Diabetic Mice. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2019**, Article ID: 2346580. <https://doi.org/10.1155/2019/2346580>
- [29] Granata, S., Votrico, V., Spadaccino, F., Catalano, V., Ranieri, E. and Stallone, G. (2022) Oxidative Stress and Ischemia/Reperfusion Injury in Kidney Transplantation: Focus on Ferroptosis, Mitophagy and New Antioxidants. *Antioxidants (Basel)*, **11**, Article No. 769. <https://doi.org/10.3390/antiox11040769>
- [30] Trnka, J., Blaikie, F.H., Smith, R.A. and Murphy, M.P. (2008) A Mitochondria-Targeted Nitroxide Is Reduced to Its Hydroxylamine by Ubiquinol in Mitochondria. *Free Radical Biology and Medicine*, **44**, 1406-1419. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2007.12.036>
- [31] Corsi, L., Zavatti, M., Geminiani, E., Zanoli, P.B. and Araldi, M. (2011) Anti-Inflammatory Activity of the

- Non-Peptidyl Low Molecular Weight Radical Scavenger IAC in Carrageenan-Induced Oedema in Rats. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, **63**, 417-422. <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.2010.01233.x>
- [32] Tian, Y., Shu, J., Huang, R., Chu, X. and Mei, X. (2020) Protective Effect of Renal Ischemic Postconditioning in Renal Ischemic-Reperfusion Injury. *Translational Andrology and Urology*, **9**, 1356-1365. <https://doi.org/10.21037/tau-20-859>
- [33] Youle, R.J. and Narendra, D.P. (2011) Mechanisms of Mitophagy. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **12**, 9-14. <https://doi.org/10.1038/nrm3028>
- [34] Ashrafi, G. and Schwarz, T.L. (2013) The Pathways of Mitophagy for Quality Control and Clearance of Mitochondria. *Cell Death & Differentiation*, **20**, 31-42. <https://doi.org/10.1038/cdd.2012.81>
- [35] Esteban-Martinez, L. and Boya, P. (2018) BNIP3L/NIX-Dependent Mitophagy Regulates Cell Differentiation via Metabolic Reprogramming. *Autophagy*, **14**, 915-917. <https://doi.org/10.1080/15548627.2017.1332567>
- [36] Acuna Castroviejo, D., Escames, G., Carazo, A., Leon, J., Khaldy, H. and Reiter, R.J. (2002) Melatonin, Mitochondrial Homeostasis and Mitochondrial-Related Diseases. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, **2**, 133-151. <https://doi.org/10.2174/1568026023394344>
- [37] Hofmann, J., Otarashvili, G., Meszaros, A., Ebner, S., Weissenbacher, A. and Cardini, B. (2020) Restoring Mitochondrial Function While Avoiding Redox Stress: The Key to Preventing Ischemia/Reperfusion Injury in Machine Perfused Liver Grafts? *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article No. 3132. <https://doi.org/10.3390/ijms21093132>
- [38] Suliman, H., Ma, Q., Zhang, Z., Ren, J., Morris, B.T. and Crowley, S.D. (2021) Annexin A1 Tripeptide Mimetic Increases Sirtuin-3 and Augments Mitochondrial Function to Limit Ischemic Kidney Injury. *Frontiers in Physiology*, **12**, Article ID: 683098. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.683098>
- [39] Yu, W., Sheng, M., Xu, R., Yu, J., Cui, K. and Tong, J. (2013) Berberine Protects Human Renal Proximal Tubular Cells from Hypoxia/Reoxygenation Injury via Inhibiting Endoplasmic Reticulum and Mitochondrial Stress Pathways. *Journal of Translational Medicine*, **11**, Article No. 24. <https://doi.org/10.1186/1479-5876-11-24>
- [40] Shakeri, F., Bianconi, V., Pirro, M. and Sahebkar, A. (2020) Effects of Plant and Animal Natural Products on Mitophagy. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2020**, Article ID: 6969402. <https://doi.org/10.1155/2020/6969402>
- [41] Pabla, N. and Bajwa, A. (2022) Role of Mitochondrial Therapy for Ischemic-Reperfusion Injury and Acute Kidney Injury. *Nephron*, **146**, 253-258. <https://doi.org/10.1159/000520698>
- [42] McCully, J.D., Del Nido, P.J. and Emani, S.M. (2022) Mitochondrial Transplantation for Organ Rescue. *Mitochondrion*, **64**, 27-33. <https://doi.org/10.1016/j.mito.2022.02.007>