

FOXO 在肾脏线粒体自噬中的作用机制研究进展

杜秀, 邵命海, 王艳茹, 徐琳

上海中医药大学附属曙光医院, 上海 201203

通信作者: 徐琳, E-mail: xulin-02@163.com

【摘要】 叉头盒 O (forkhead box O, FOXO) 转录因子作为信号关键连接点, 可在多种生长因子刺激下启动下游的自噬相关基因表达, 参与线粒体自噬, 从而影响急慢性肾脏病的细胞损伤与修复过程。本文对 FOXO 转录因子的调节机制及其对自噬和线粒体自噬的影响进行综述, 旨在探索 FOXO 诱导线粒体自噬在肾脏疾病治疗中的前景。

【关键词】 肾脏疾病; 叉头盒 O; 线粒体; 线粒体自噬; 氧化应激

【中图分类号】 R692; R363 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-9081(2025)04-0973-07

DOI: 10.12290/xhyzz.2024-0342

Advances in Research on the Mechanisms of FOXO in Renal Mitochondrial Autophagy

DU Xiu, SHAO Minghai, WANG Yanru, XU Lin

Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

Corresponding author: XU Lin, E-mail: xulin-02@163.com

【Abstract】 Forkhead box O (FOXO) transcription factors serve as critical signaling hubs, initiating downstream autophagy-related gene expression in response to various growth factors and participating in mitochondrial autophagy, thereby influencing cellular damage and repairing processes in acute and chronic kidney diseases. This article reviews the regulatory mechanisms of FOXO transcription factors and their impacts on autophagy and mitochondrial autophagy, aiming to explore the prospects of FOXO-induced mitochondrial autophagy in the treatment of renal diseases.

【Key words】 renal disease; forkhead box O; mitochondria; mitochondrial autophagy; oxidative stress

Funding: National Natural Science Foundation of China (82174289); Shanghai Magnolia Talent Plan Pujiang Project (24PJD112); The Science and Technology Development Project of Shanghai Academy of Traditional Chinese Medicine (24YJS05)

Med J PUMCH, 2025, 16(4):973-979

叉头盒 O (forkhead box O, FOXO) 作为一种转录因子, 在调节新陈代谢/氧化应激反应、细胞周期进展以及缓解肾脏功能障碍和肾脏修复过程中具有重要作用^[1]。研究证实, FOXO 与肾脏疾病的细胞自噬

有关。应激环境下, FOXO 转录因子通过促进自噬相关基因转录启动自噬, 从而保护肾脏细胞, 缓解急慢性肾损伤^[2-3]。线粒体作为细胞产生能量的细胞器, 可维持细胞氧化还原和能量稳态, 是细胞内氧化应激

基金项目: 国家自然科学基金项目 (82174289); 上海市白玉兰人才计划浦江项目 (24PJD112); 上海市中医药研究院科技发展项目 (24YJS05)

引用本文: 杜秀, 邵命海, 王艳茹, 等. FOXO 在肾脏线粒体自噬中的作用机制研究进展 [J]. 协和医学杂志, 2025, 16 (4): 973-979.

doi: 10.12290/xhyzz.2024-0342.

的主要来源。线粒体损伤和功能障碍被认为是急性慢性肾脏疾病的主要致病因素^[4]。线粒体自噬可选择性地去除受损的线粒体,由此维持自身功能和结构完整。线粒体自噬作为一种防御性过程,对受损肾脏具有保护作用,对维持肾脏细胞正常形态与功能至关重要^[5-7]。本文综述 FOXO 转录因子的调节机制及其对自噬和线粒体自噬的影响,并提出 FOXO 靶向调节线粒体自噬可能是治疗和修复急性慢性肾脏病的有效措施。

1 FOXO 家族

哺乳动物中存在 4 种 FOXO 家族成员: FOXO1、FOXO3、FOXO4、FOXO6,其中 FOXO1、FOXO3、FOXO4 被证实几乎在所有组织中表达,而 FOXO6 仅在中枢神经系统中表达^[8]。FOXO 作为转录因子,在结构上包括 DNA 结合结构域、核定位信号、核输出信号和反式激活结构域^[9]。影响 FOXO 的激酶可分为 FOXO 灭活激酶与 FOXO 激活激酶^[10]。在多种生长因子刺激下,细胞核中的 FOXO 会发生转录、翻译、翻译后修饰过程(如磷酸化、泛素化、乙酰化、去乙酰化和甲基化等)。以上修饰过程在核定位、与基因或蛋白质相互作用过程中起关键作用,进而调节细胞周期、代谢、自噬等生理过程。

1.1 FOXO 灭活激酶

FOXO 主要通过进入细胞核启动下游靶基因的转录发挥其蛋白表达功能。FOXO 灭活激酶通过磷酸化 FOXO 诱导 FOXO 出核,从而抑制 FOXO 的转录。同时,转移至细胞质的 FOXO 会经过泛素化降解过程。FOXO 乙酰化后,与 DNA 的结合能力减弱,导致转录激活能力受到抑制。FOXO 磷酸化后会与 14-3-3 蛋白结合,被转运至细胞质中,最终通过泛素化途径降解。FOXO1 灭活激酶的作用机制见图 1。磷脂酰肌醇 3 激酶(phosphoinositide-3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB, 或称 Akt) 通路是经典的胰岛素信号响应通路,也是 FOXO 灭活激酶中研究较多的通路,可磷酸化 FOXO1 (Thr24、Ser256 和 Ser319)、FOXO3 (Thr32、Ser253 和 Ser315) 以及 FOXO4 (Thr28、Ser193 和 Ser258)。此外,双特异性酪氨酸调节激酶 1A (dual-specificity tyrosine-regulated kinase 1A, DYRK1A)、细胞周期蛋白依赖性激酶 1 (cyclin-dependent kinase 1, CDK1)、细胞周期蛋白依赖性激酶 2 (cyclin-dependent kinase 2, CDK2) 分别在 FOXO1 的 Ser329、

Ser322、Ser325、Ser249 和 Ser298 位点进行磷酸化修饰^[11-12]。细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK) 在 Ser294、Ser344、Ser425 位点磷酸化 FOXO3,而核因子 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B) 的抑制剂 I κ B 激酶(I kappa kinase, I κ K) 在 Ser644 位点上磷酸化 FOXO3,从而诱导 FOXO1 与 FOXO3 从细胞核转移至细胞质中,从而抑制其转录^[13]。在哺乳动物中,FOXO1 与 FOXO3 在鼠双微体 2 (murine double minute 2, MDM2) 介导的泛素 E3 连接酶的作用下,通过泛素蛋白酶体系降解^[14]。另外一种泛素 E3 连接酶 S 期激酶相关蛋白 2 (S-phase kinase-associated protein 2, SKP2) 被证明需在 Akt (Ser256) 磷酸化的前提下,间接参与 FOXO1 的泛素化过程,从而促进 FOXO1 降解^[15]。

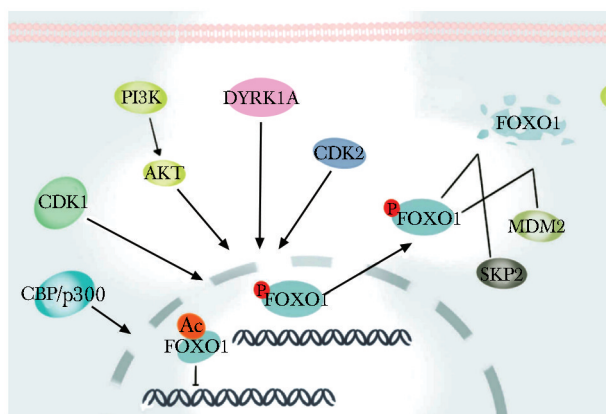


图 1 FOXO1 灭活激酶的作用机制

Fig. 1 Mechanism of action of FOXO1-inactivating kinase

FOXO (forkhead box O): 叉头盒 O; PI3K (phosphoinositide-3-kinase): 磷脂酰肌醇 3 激酶; Akt (protein kinase B): 蛋白激酶 B; DYRK1A (dual-specificity tyrosine-regulated kinase 1A): 双特异性酪氨酸调节激酶 1A; CDK (cyclin-dependent kinase): 细胞周期蛋白依赖性激酶; MDM2 (murine double minute 2): 鼠双微体 2; SKP2 (S-phase kinase-associated protein 2): S 期激酶相关蛋白 2; CBP (cAMP-response element-binding protein binding protein): cAMP 反应元素结合蛋白结合蛋白; p300 (E1A binding protein p300): E1A 结合蛋白 p300; Ac (acetylation): 乙酰化; P (phosphorylation): 磷酸化

除磷酸化、泛素化外,FOXO 还可通过乙酰化过程降低与 DNA 的亲合力,下调 FOXO 的转录活性。cAMP 反应元素结合蛋白结合蛋白(cAMP-response element-binding protein binding protein, CBP)/E1A 结合蛋白 p300 (E1A binding protein p300, p300) 可在 FOXO1 的 Lys242、Lys245、Lys262、Lys265 和 Lys274

位点, FOXO3 的 Lys242、Lys245、Lys259、Lys262、Lys569 位点, 以及 FOXO4 的 Lys222、Lys245、Lys248、Lys262、Lys265、Lys274、Lys294 位点, 诱导 FOXO 的乙酰化, 降低与 DNA 的结合能力, 从而抑制转录活性^[16-17]。

1.2 FOXO 激活激酶

FOXO 激活激酶通过磷酸化过程使 FOXO 从 14-3-3 蛋白上脱离, 脱离后的 FOXO 可重新进入细胞核, 从而增强其转录活性。FOXO 的单泛素化也被证实可增加其核定位及转录活性。此外, 去乙酰化作用可恢复 FOXO 与 DNA 的结合能力。FOXO 激活激酶中磷酸化激酶可促进 FOXO 的核定位, 这一过程并非灭活激酶诱导核移位的逆转, 而是通过磷酸化 FOXO 的其他特定位点, 将其从 14-3-3 蛋白上释放, 并重新转移至细胞核中。FOXO1 激活激酶作用机制见图 2。在氧化应激条件下, FOXO3 被哺乳动物不育系 20 样激酶 1 (mammalian sterile 20-like protein kinase 1, MST1) (磷酸化位点 Ser207、Ser212)、c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun-N-terminal kinase, JNK) (磷酸化位点 Ser574)、腺苷单磷酸活化蛋白激酶 (adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK) (磷酸化位点 Thr179、Ser399、Ser413、Ser439、Ser555、Ser588) 磷酸化。FOXO4 在 Lys447、Lys451 位点被 JNK 磷酸化, 从而诱导 FOXO 从 14-3-3 蛋白上脱离, 使 FOXO 从细胞质转移至细胞核, 提高 FOXO 的转录活性^[18-19]。

MDM2 在氧化应激条件下可单泛素化 FOXO4,

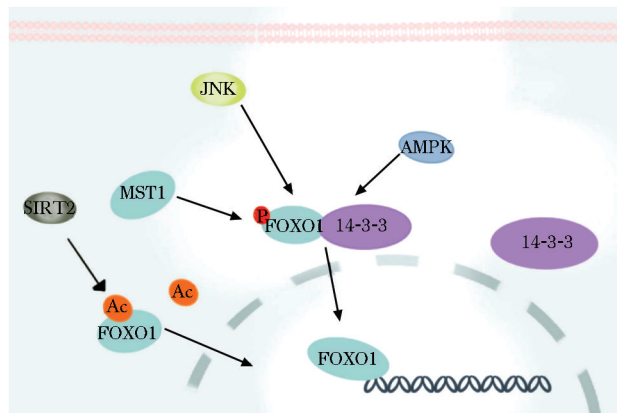


图 2 FOXO1 激活激酶作用机制

Fig. 2 Mechanism of action of FOXO1-activating kinase

FOXO、Ac、P: 同图 1; MST1 (mammalian sterile 20-like protein kinase 1); 哺乳动物不育系 20 样激酶 1; JNK (c-Jun N-terminal kinase): c-Jun 氨基末端激酶; AMPK (adenosine monophosphate-activated protein kinase): 腺苷单磷酸活化蛋白激酶; SIRT2 (sirtuin-2): 沉默调节蛋白 2

增加其核定位及转录活性。低水平的 MDM2 可增强 FOXO 活性, 而高水平 MDM2 对其活性起到抑制作用^[20]。此外, 沉默调节蛋白 (sirtuin, SIRT) 1 可去乙酰化 FOXO4, 逆转 CBP/p300 对 FOXO4 的抑制作用^[16]。与 SIRT1 相比, SIRT2 主要位于细胞质中, FOXO1 在 SIRT2 的去乙酰化作用下, 可抑制 Akt 对 FOXO1 Ser253 位点的磷酸化, 从而逆转 FOXO1 的核排斥作用^[21]。

2 FOXO 与自噬

自噬作为自我降解过程, 是响应细胞信号改变或细胞应急的重要适应机制。FOXO 转录因子作为自噬的调节剂, 可激活自噬途径, 在肾脏细胞更新中发挥关键作用^[22]。研究发现, FOXO 可与多个自噬相关基因启动子结合, 促进自噬基因的转录, 如轻链 3b (light chain 3b, LC3b)、自噬相关基因 (autophagy-related genes, ATG) 12、液泡蛋白分类 34 (vacuolar protein sorting 34, VPS34)、unc-51 样自噬激活激酶 2 (unc-51 like autophagy activating kinase 2, ULK2) 等^[23]。在 FOXO-自噬轴中, FOXO 参与调节自噬诱导的起始阶段, 如 unc-51 样自噬激活激酶 (unc-51 like autophagy activating kinase, UIK) 1 和 UIK2, 成核阶段如 Beclin-1、Atg14 和 PI3K III, 延伸阶段如微管相关蛋白 1LC 3B (microtubule-associated proteins 1A/1B light chain 3B, MAP1LC3B)、Gabara1、ATG4、ATG5、ATG12, 自噬体-溶酶体融合阶段如转录因子 EB (transcription factor EB, TFEB) 和 Rab7^[24]。FOXO 可通过转录依赖性途径和非转录依赖性途径影响自噬过程。

2.1 转录依赖性途径

入核的 FOXO 转录因子通过与自噬靶基因的启动子结合激活自噬反应, 从而对肾脏产生一定保护作用。SIRT1 被证明通过去乙酰化 FOXO3 调节自噬反应, 并在自噬诱导中起关键作用^[25-27]。糖尿病肾病小鼠实验发现, P2Y2 受体 (P2Y2 receptors, P2Y2R) 的缺陷导致 SIRT1 与 FOXO3 的表达增加, 进而促进自噬基因的转录^[3]。同时, 该研究还发现, 缺乏 P2Y2R 可逆转 FOXO3 被 Akt 磷酸化过程, 并恢复自噬反应^[3]。由此可推断, 激活 FOXO3 的转录可促进自噬基因的诱导过程。

2.2 非转录依赖性途径

除在细胞核中依赖转录表达自噬基因外, FOXO 在细胞质中还通过非转录方式与自噬蛋白结合以促进

自噬。在多种因素刺激下,细胞质中的 FOXO1 脱离 SIRT2 并被乙酰化,乙酰化的 FOXO1 与自噬相关蛋白 7 (autophagy-related protein 7, ATG7) 结合,从而激活自噬反应^[28]。在醛固酮诱导的足细胞实验中,醛固酮通过增加 p300 活性,促进 FOXO1 的乙酰化。乙酰化的 FOXO1 在细胞质中与 ATG7 结合,诱导足细胞自噬,并由此对抗足细胞损伤^[27]。

3 线粒体自噬过程

巨自噬是目前研究最为广泛的自噬类型。巨自噬是指细胞内受损细胞器与大分子蛋白等待降解底物的降解过程,这一过程包括自噬开始、自噬体形成、自噬体溶解 3 个过程。降解产物可重新参与细胞器形成,或为细胞生命活动提供能量^[29]。巨自噬中的线粒体自噬在各种疾病中的作用与调控机制引起了广泛关注。去极化是触发线粒体自噬的关键早期步骤。受损线粒体失去膜电位后会被自噬体包裹,并被运送至溶酶体内降解^[30-31]。线粒体自噬途径分为泛素依赖途径与非泛素依赖途径。

3.1 泛素依赖途径

在泛素依赖途径中,线粒体通过与泛素结合,募集自噬受体蛋白,从而促进线粒体自噬。磷酸酶和张力素同源物诱导激酶 1 (phosphatase and tensin homolog induced putative kinase 1, PINK1) 与 PARKIN (一种 E3 泛素连接酶,又称 PARK2) 蛋白在这一过程中发挥重要作用。线粒体受损时,线粒体膜电位下降,诱导 PINK1 聚集于线粒体膜外并发生磷酸化过程,使泛素化的 Ser65 位点磷酸化,从而诱导 PARKIN 在线粒体膜外聚集,转化为活化的 E3 泛素连接酶,使线粒体外膜蛋白发生泛素化^[32]。泛素化的线粒体募集细胞质中的核点蛋白 52 kDa (nuclear dot protein 52 kDa, NDP52)、P62、optineurin 等自噬受体蛋白,从而启动线粒体自噬反应^[33]。

除 PINK1/PARKIN 通路外,泛素依赖的另外一种途径与 ATG8 家族相关^[34]。ATG8 与泛素结合可将多泛素化线粒体桥接至吞噬载体膜。同时,ATG8 募集含有 LC3 结构域 (LC3-interacting regions, LIR) 的蛋白质,如 optineurin 与 NDP52,这些蛋白起到正向调节作用,可提高线粒体自噬效率^[35]。

3.2 非泛素依赖途径

在线粒体自噬的非泛素依赖途径中,线粒体并不通过泛素化反应进行降解,而是通过线粒体自噬受体直接与自噬相关蛋白结合来启动线粒体自噬过程^[36]。

在缺氧条件下,缺氧诱导因子 1 (hypoxia inducible factor-1, HIF-1) 会上调线粒体自噬受体的表达,如 B 细胞淋巴瘤 2 相互作用蛋白 3 类似物 (B-cell lymphoma 2 interacting protein 3 like, BNIP3L/NIX)、BCL2 相互作用蛋白 3 (BCL2 interacting protein 3, BNIP3) 以及 FUN14 结构域包含蛋白 (FUN14 domain containing protein, FUNDC1)。这些受体与自噬体膜上的 ATG8 家族蛋白直接相互作用,诱导受损线粒体自噬清除^[35,37]。F 盒和富含亮氨酸重复蛋白 4 (F-box and leucine rich repeat protein 4, FBXL4) 可介导 NIX 和 BNIP3 蛋白酶体周转,被证明是控制基础条件下线粒体自噬的重要步骤^[38-40]。在此过程中,FBXL4 以 HIF-1 非依赖性方式限制线粒体自噬^[39]。

4 线粒体自噬对肾脏的作用

尽管肾脏体积较小,但需消耗大量能量维持液体和电解质平衡,因此肾组织富含大量线粒体^[41]。当缺氧或营养供给不足时,肾脏会发生氧化应激反应,此时自噬过程通过降解和清除细胞内活性氧缓解肾脏病理损伤^[42]。

在肥胖相关的慢性肾病肾小管损伤实验中发现,调节线粒体自噬,可减轻慢性肾脏病小鼠线粒体损伤,并调整肾组织氧化应激状态^[43]。在高磷酸盐诱导的自噬缺陷小鼠的肾小管细胞中发现,促进线粒体自噬可减轻线粒体损伤,并减缓慢性肾脏病小鼠肾损伤进展^[44]。在缺血性急性肾损伤小鼠模型中发现,促进 PINK1 与 PARK2 的表达、激活线粒体自噬、减少受损线粒体积累,可缓解肾损伤^[45-46]。三七皂苷可通过 BNIP3 促进线粒体自噬,缓解顺铂诱导的肾损伤^[47]。PINK1/PARKIN 介导的肾小管上皮细胞线粒体自噬过程在化脓性急性肾损伤中对肾小管上皮细胞具有保护作用^[48]。在单侧输尿管结扎的小鼠巨噬细胞中发现,阻断 PINK/PARK2 通路可导致异常线粒体积累,从而上调雷帕霉素不敏感性伴随蛋白的表达,促进巨噬细胞向纤维化表型分化,导致单侧输尿管结扎小鼠细胞外基质增加,加速纤维化进程^[49]。在缺血再灌注模型中,BINP3 的缺失会抑制线粒体自噬,加速肾小管细胞死亡,从而导致更严重的肾损伤^[50]。

5 FOXO 减少受损线粒体

线粒体功能障碍是急性肾损伤常见的病理反应。

正常线粒体功能因毒性或营养供应不足而受损,可导致肾小管上皮细胞结构改变、免疫细胞浸润,最终引发细胞凋亡或坏死^[51]。同时,FOXO 在选择性清除受损线粒体前期,可减轻氧化应激环境下线粒体损伤,也可通过启动线粒体外膜的凋亡蛋白,减少受损线粒体,从而对肾脏起到保护作用^[52]。

5.1 FOXO 保护线粒体免受氧化应激影响

FOXO 作为抗活性氧的重要靶点,通过增加线粒体抗氧化酶锰超氧化物歧化酶的转录、超氧化物歧化酶 2 的表达和抑制活性氧保护线粒体免受氧化应激的伤害^[1,53]。同时,FOXO3 还被发现以 c-Myc 依赖性方式抑制线粒体功能的核基因表达,从而抑制活性氧的产生^[54]。活性氧清除剂或抗氧化剂被证明可减轻线粒体受损,缓解急性肾损伤,并加快肾脏修复^[52]。

5.2 FOXO 促进线粒体依赖性凋亡

FOXO 可诱导受损线粒体的凋亡。FOXO 通过诱导 Bcl2 家族成员,如 B 细胞淋巴瘤-2-相互作用的细胞死亡媒介、Bcl-2/腺病毒 E1B 交互蛋白 3 (Bcl-2/adenovirus E1B interacting protein 3, BNIP3) 和 B 细胞特大淋巴瘤表达,积极参与线粒体依赖凋亡途径^[55]。

6 FOXO 促进线粒体自噬

FOXO 转录因子通过激活线粒体自噬相关基因启动子,参与调节线粒体自噬体与溶酶体结合阶段,促进线粒体自噬。FOXO1 通过 PI3K/Akt/mTOR 通路磷酸化而失活,进而抑制下游泛素蛋白水解和线粒体自噬^[56]。随着 FOXO3 的敲低,微管相关蛋白 LC3、PINK1、PARKIN 和 Beclin-1 等线粒体自噬标志蛋白水平也显著降低。在神经退行性疾病如帕金森病中发现,锰通过触发 FOXO3 的核易位,促进 PINK1/PARKIN 通路的激活,从而激活线粒体自噬。在糖尿病小鼠足细胞中发现,FOXO1 通过 PINK1/PARKIN 通路促进线粒体自噬,从而促进受损足细胞的恢复^[6]。

BNIP3 作为一种促凋亡蛋白,可诱导线粒体自噬以保护受损细胞。染色质免疫沉淀测序分析发现,FOXO3 可与 BNIP3 基因的启动子直接结合^[57]。在心肌细胞中,FOXO3 的下调与上调均会影响 BNIP3 的表达水平。关于线粒体自噬相关基因与膝骨关节分子机制的研究发现,FOXO3 与 BNIP3 的表达水平具有相关性^[58]。研究已证明,FOXO3 通过与 BNIP3 基因的上游启动子区域结合,显著上调 BNIP3 的表达水平,进而精细调控线粒体的功能与完整性。在缺氧条

件下,SIRT1 通过去乙酰化 FOXO3,促进 BNIP3 的表达,以诱导线粒体自噬,从而保护衰老的肾脏^[7]。

TFEB 作为 FOXO 的靶标之一,可调节自噬体与溶酶体结合。FOXO1 转录因子通过直接与 TFEB 基因的启动子结合,诱导 TFEB 表达及其靶基因组织蛋白酶 B、组织蛋白酶 D、组织蛋白酶 H 和组织蛋白酶 S 的表达,从而间接促进线粒体-自噬体与溶酶体的结合,加速线粒体自噬。

7 小结与展望

肾脏作为高耗能器官,富含人体的“能量工厂”一线粒体。线粒体损伤与自噬在影响肾组织炎症、氧化应激及肾损伤进程中发挥重要作用。研究已证明,FOXO 在细胞核中作为转录因子可促进基因的表达,而在细胞质中与蛋白质结合,参与保护线粒体、减少损伤线粒体凋亡,并调控线粒体自噬过程。然而,具体信号通路、作用机制尚未被完全阐明,且尚未研发出有效的针对性药物。近年来,线粒体自噬在肾脏疾病中的作用与调控机制得到广泛关注,但 FOXO 在其中的作用仍待深入挖掘。

未来研究可进一步探索在病理条件下,FOXO 与线粒体自噬相关基因表达的相关性。此外,未来亦需进一步探究 FOXO 在细胞核中影响核基因表达过程中,是否存在相关机制诱导其在细胞质与线粒体中穿梭,从而影响线粒体基因表达,或核基因表达是否直接影响线粒体形态与功能。

综上所述,深入了解 FOXO 在肾脏疾病及肾脏修复过程中对线粒体自噬的调节及作用机制,有助于发现肾脏疾病的治疗方法及干预策略。

作者贡献: 杜秀、王艳茹负责撰写论文;邵命海、徐琳负责论文审阅和修订。

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Lin F M. Molecular regulation and function of FoxO3 in chronic kidney disease [J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2020, 29 (4): 439-445.
- [2] Zhao H Y, Li H Y, Jin J, et al. L-carnitine treatment attenuates renal tubulointerstitial fibrosis induced by unilateral ureteral obstruction [J]. *Korean J Intern Med*, 2021, 36 (S1): S180-S195.
- [3] Dusabimana T, Kim S R, Park E J, et al. P2Y2R

- contributes to the development of diabetic nephropathy by inhibiting autophagy response [J]. *Mol Metab*, 2020, 42: 101089.
- [4] Zhao X D, Li Y K, Yu J Y, et al. Role of mitochondria in pathogenesis and therapy of renal fibrosis [J]. *Metabolism*, 2024, 155: 155913.
- [5] Nakashima M, Suga N, Ikeda Y, et al. Inspiring tactics with the improvement of mitophagy and redox balance for the development of innovative treatment against polycystic kidney disease [J]. *Biomolecules*, 2024, 14 (2): 207.
- [6] Li W, Du M M, Wang Q Z, et al. FoxO1 promotes mitophagy in the podocytes of diabetic male mice via the PINK1/Parkin pathway [J]. *Endocrinology*, 2017, 158 (7): 2155-2167.
- [7] 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]. *J Clin Invest*, 2010, 120 (4): 1043-1055.
- [8] Ludikhuize M C, Rodríguez Colman M J. Metabolic regulation of stem cells and differentiation: a forkhead box O transcription factor perspective [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2021, 34 (13): 1004-1024.
- [9] Orea-Soufi A, Paik J, Bragança J, et al. FOXO transcription factors as therapeutic targets in human diseases [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2022, 43 (12): 1070-1084.
- [10] Guo X W, Peng K, He Y W, et al. Mechanistic regulation of FOXO transcription factors in the nucleus [J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2024, 1879 (2): 189083.
- [11] Huang H J, Regan K M, Lou Z K, et al. CDK2-dependent phosphorylation of FOXO1 as an apoptotic response to DNA damage [J]. *Science*, 2006, 314 (5797): 294-297.
- [12] Santos B F, Grenho I, Martel P J, et al. FOXO family isoforms [J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14 (10): 702.
- [13] Hu M C T, Lee D F, Xia W Y, et al. IkkappaB kinase promotes tumorigenesis through inhibition of forkhead FOXO3a [J]. *Cell*, 2004, 117 (2): 225-237.
- [14] Yang J Y, Zong C S, Xia W Y, et al. ERK promotes tumorigenesis by inhibiting FOXO3a via MDM2-mediated degradation [J]. *Nat Cell Biol*, 2008, 10 (2): 138-148.
- [15] Huang H J, Regan K M, Wang F, et al. Skp2 inhibits FOXO1 in tumor suppression through ubiquitin-mediated degradation [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005, 102 (5): 1649-1654.
- [16] Van Der Horst A, Tertoolen L G J, De Vries-Smits L M M, et al. FOXO4 is acetylated upon peroxide stress and deacetylated by the longevity protein hSir2 (SIRT1) [J]. *J Biol Chem*, 2004, 279 (28): 28873-28879.
- [17] Daitoku H, Hatta M, Matsuzaki H, et al. Silent information regulator 2 potentiates Foxo1-mediated transcription through its deacetylase activity [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, 101 (27): 10042-10047.
- [18] Essers M A G, Weijzen S, De Vries-Smits A M M, et al. FOXO transcription factor activation by oxidative stress mediated by the small GTPase Ral and JNK [J]. *EMBO J*, 2004, 23 (24): 4802-4812.
- [19] Shin H J R, Kim H, Oh S, et al. AMPK-SKP2-CARM1 signalling cascade in transcriptional regulation of autophagy [J]. *Nature*, 2016, 534 (7608): 553-557.
- [20] Brenkman A B, De Keizer P L J, Van Den Broek N J F, et al. Mdm2 induces mono-ubiquitination of FOXO4 [J]. *PLoS One*, 2008, 3 (7): e2819.
- [21] Jing E X, Gesta S, Kahn C R. SIRT2 regulates adipocyte differentiation through FoxO1 acetylation/deacetylation [J]. *Cell Metab*, 2007, 6 (2): 105-114.
- [22] Maiese K. Neurodegeneration, memory loss, and dementia: the impact of biological clocks and circadian rhythm [J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2021, 26 (9): 614-627.
- [23] Milan G, Romanello V, Pescatore F, et al. Regulation of autophagy and the ubiquitin-proteasome system by the FoxO transcriptional network during muscle atrophy [J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 6670.
- [24] Cheng Z Y. FoxO transcription factors in mitochondrial homeostasis [J]. *Biochem J*, 2022, 479 (4): 525-536.
- [25] Wang W N, Sun W X, Cheng Y L, et al. Role of sirtuin-1 in diabetic nephropathy [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2019, 97 (3): 291-309.
- [26] Wang X L, Meng L H, Zhao L, et al. Resveratrol ameliorates hyperglycemia-induced renal tubular oxidative stress damage via modulating the SIRT1/FOXO3a pathway [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2017, 126: 172-181.
- [27] Wang B, Ding W, Zhang M M, et al. Role of FOXO1 in aldosterone-induced autophagy: a compensatory protective mechanism related to podocyte injury [J]. *Oncotarget*, 2016, 7 (29): 45331-45351.
- [28] Levine B, Klionsky D J. Development by self-digestion: molecular mechanisms and biological functions of autophagy [J]. *Dev Cell*, 2004, 6 (4): 463-477.
- [29] Zhao Y, Yang J, Liao W J, et al. Cytosolic FoxO1 is essential for the induction of autophagy and tumour suppressor activity [J]. *Nat Cell Biol*, 2010, 12 (7): 665-675.
- [30] Ng M Y W, Wai T, Simonsen A. Quality control of the mitochondrion [J]. *Dev Cell*, 2021, 56 (7): 881-905.
- [31] Wang Y, Cai J, Tang C Y, et al. Mitophagy in acute kidney injury and kidney repair [J]. *Cells*, 2020, 9 (2): 338.
- [32] Koyano F, Okatsu K, Kosako H, et al. Ubiquitin is phosphorylated by PINK1 to activate parkin [J]. *Nature*, 2014, 510 (7503): 162-166.
- [33] Wang H, Ni H M, Chao X J, et al. Double deletion of PINK1 and Parkin impairs hepatic mitophagy and exacerbates

- bates acetaminophen-induced liver injury in mice [J]. *Redox Biol*, 2019, 22: 101148.
- [34] Noda N N, Ohsumi Y, Inagaki F. Atg8-family interacting motif crucial for selective autophagy [J]. *FEBS Lett*, 2010, 584 (7): 1379-1385.
- [35] Ganley I G, Simonsen A. Diversity of mitophagy pathways at a glance [J]. *J Cell Sci*, 2022, 135 (23): jcs259748.
- [36] Degli Esposti M. Did mitophagy follow the origin of mitochondria? [J]. *Autophagy*, 2024, 20 (5): 985-993.
- [37] Zhang Y N, Liu D W, Hu H J, et al. HIF-1 α /BNIP3 signaling pathway-induced-autophagy plays protective role during myocardial ischemia-reperfusion injury [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 120: 109464.
- [38] Elcocks H, Brazel A J, McCarron K R, et al. FBXL4 ubiquitin ligase deficiency promotes mitophagy by elevating NIX levels [J]. *EMBO J*, 2023, 42 (13): e112799.
- [39] Wilhelm L P, Ganley I G. Eating your mitochondria-when too much of a good thing turns bad [J]. *EMBO J*, 2023, 42 (13): e114542.
- [40] Cao Y, Zheng J, Wan H Y, et al. A mitochondrial SCF-FBXL4 ubiquitin E3 ligase complex degrades BNIP3 and NIX to restrain mitophagy and prevent mitochondrial disease [J]. *EMBO J*, 2023, 42 (13): e113033.
- [41] Sedeek M, Nasrallah R, Touyz R M, et al. NADPH oxidases, reactive oxygen species, and the kidney: friend and foe [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2013, 24 (10): 1512-1518.
- [42] Kaushal G P, Chandrashekar K, Juncos L A. Molecular interactions between reactive oxygen species and autophagy in kidney disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20 (15): 3791.
- [43] Ding X Q, Jian T Y, Gai Y N, et al. Chicoric acid attenuated renal tubular injury in HFD-induced chronic kidney disease mice through the promotion of mitophagy via the Nrf2/PINK/Parkin pathway [J]. *J Agric Food Chem*, 2022, 70 (9): 2923-2935.
- [44] Fujimura R, Yamamoto T, Takabatake Y, et al. Autophagy protects kidney from phosphate-induced mitochondrial injury [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 524 (3): 636-642.
- [45] Livingston M J, Wang J H, Zhou J L, et al. Clearance of damaged mitochondria via mitophagy is important to the protective effect of ischemic preconditioning in kidneys [J]. *Autophagy*, 2019, 15 (12): 2142-2162.
- [46] Feng J X, Li H Y, Zhang Y F, et al. Mammalian STE20-like kinase 1 deletion alleviates renal ischaemia-reperfusion injury via modulating mitophagy and the AMPK-YAP signaling pathway [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 51 (5): 2359-2376.
- [47] Yang X Y, Yan X J, Yang D P, et al. Rapamycin attenuates mitochondrial injury and renal tubular cell apoptosis in experimental contrast-induced acute kidney injury in rats [J]. *Biosci Rep*, 2018, 38 (6): BSR20180876.
- [48] Dai X G, Xu W, Li T, et al. Involvement of phosphatase and tensin homolog-induced putative kinase 1-Parkin-mediated mitophagy in septic acute kidney injury [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2019, 132 (19): 2340-2347.
- [49] Bhatia D, Chung K P, Nakahira K, et al. Mitophagy-dependent macrophage reprogramming protects against kidney fibrosis [J]. *JCI Insight*, 2019, 4 (23): e132826.
- [50] Tang C Y, Han H L, Liu Z W, et al. Activation of BNIP3-mediated mitophagy protects against renal ischemia-reperfusion injury [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10 (9): 677.
- [51] Frikke-Schmidt H, Albarazani K, Qi J, et al. Pan AMPK activation protects tubules in rat ischemic acute kidney injury [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2025, 392 (2): 100002.
- [52] Verma S K, Garikipati V N S, Kishore R. Mitochondrial dysfunction and its impact on diabetic heart [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2017, 1863 (5): 1098-1105.
- [53] Fontecha-Barriuso M, Lopez-Diaz A M, Guerrero-Mauvecin J, et al. Tubular mitochondrial dysfunction, oxidative stress, and progression of chronic kidney disease [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11 (7): 1356.
- [54] Ferber E C, Peck B, Delpuech O, et al. FOXO3a regulates reactive oxygen metabolism by inhibiting mitochondrial gene expression [J]. *Cell Death Differ*, 2012, 19 (6): 968-979.
- [55] Farhan M, Wang H T, Gaur U, et al. FOXO signaling pathways as therapeutic targets in cancer [J]. *Int J Biol Sci*, 2017, 13 (7): 815-827.
- [56] Zhang L Y, Liu K X, Liu Z Q, et al. In pre-clinical study fetal hypoxia caused autophagy and mitochondrial impairment in ovary granulosa cells mitigated by melatonin supplement [J]. *J Adv Res*, 2024, 64: 15-30.
- [57] Chaamine A H, Kohlbrenner E, Gamb S I, et al. FOXO3a regulates BNIP3 and modulates mitochondrial calcium, dynamics, and function in cardiac stress [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2016, 311 (6): H1540-H1559.
- [58] Tang K H, Sun L, Chen L, et al. Bioinformatics analysis and experimental validation of mitochondrial autophagy genes in knee osteoarthritis [J]. *Int J Gen Med*, 2024, 17: 639-650.

(收稿: 2024-05-21 录用: 2024-07-16 在线: 2025-07-16)

(本文编辑: 林 夏 董 哲)