

综 述



肖晗, 北京大学第三医院心内科、血管医学研究所, 研究员, 博士生导师, 血管稳态与重构全国重点实验室PI, 国家自然科学基金优秀青年科学基金获得者。主要从事炎症与心血管重构的机制与干预研究。目前以第一/通讯作者(含共同通讯作者)身份在包括 *Circulation Research*、*European Heart Journal*、*Circulation* 等领域内著名期刊发表论文 40 篇。目前作为课题负责人主持国家自然科学基金重点项目, 国家重点研发计划子课题等。现任国际心脏研究会(ISHR)中国分会委员会副秘书长, 中国药理学学会第十三届全国心血管药理专业委员会常务委员, 中国药理学学会生化与分子药理专业委员会第七届委员会委员, 中华医学会心血管病学分会第十一届委员会基础研究学组委员, 中国病理生理学会心血管专业委员会青年委员。2017 年获中国药理学学会-施维雅青年药理学奖, 2020 年获姜必宁奖-杰出青年心脏医师论文奖, 2021 年获中源协和生命医学奖创新突破奖。



董尔丹, 中国工程院院士, 北京大学博雅讲席教授, 血管稳态与重构全国重点实验室主任, 北京大学心血管研究所所长, 北京大学第三医院血管医学研究所研究员。长期从事心血管基础研究和医学科技管理工作。发现心脏 β 肾上腺素受体分布及病理变化并阐明其减敏机制; 发现血管 $\alpha 1$ 肾上腺素受体亚型分布、功能特点及其信号转导机制, 揭示血管结构功能异质性, 为心血管功能调控提供理论依据。受托构建以人体器官/系统为基础, 以科学问题为导向的国家自然科学基金医学体系。主持国家自然科学基金、国家出版基金等多项国家级项目, 主编著作《医学科技管理学概论》《血管生物学(第2版)》《淋巴管生物医学》等, 发表论文 200 余篇。获何梁何利基金科学与技术进步奖、中华医学会医学科研管理学会成立 30 年科研管理杰出贡献奖等。

心脏 β -肾上腺素受体调控线粒体功能在心力衰竭中的研究进展

刘爱明^{1, #}, 徐文丽^{2, #}, 肖 晗^{1, *}, 董尔丹^{1, *}

¹北京大学第三医院心内科、血管医学研究所; 血管稳态与重构全国重点实验室(北京大学); 北京大学临床医学高等研究院; 国家卫生健康委心血管分子生物学与调节肽重点实验室; 心血管受体研究北京市重点实验室, 北京 100191; ²康复大学青岛医院(青岛市市立医院)心肺康复研究中心; 康复大学生命科学与健康学院, 青岛 266113

摘 要: β -肾上腺素受体(β -adrenergic receptor, β -AR)的异常激活以及线粒体功能障碍是促进心力衰竭发生、发展的重要病理因素。心力衰竭时, β -AR 及下游信号通路的过度激活介导心肌细胞氧化应激、钙超载、代谢异常等关键病理过程, 进而引起心脏炎症、心肌细胞凋亡及坏死。线粒体作为心肌细胞能量及物质代谢的核心细胞器, 其数目及功能的稳态亦与细胞内钙离子水平、氧化还原平衡及信号转导密切相关。适度激活的 β -AR 信号通路有利于线粒体稳态的维持, 介导心肌细胞正常生理功能的发挥。然而, 心力衰竭时异常激活的 β -AR 及下游信号通路通过多种途径介导线粒体功能障碍。因此, 本综述阐述 β -AR 及下游信号通路对线粒体的调控, 以期揭示交感应激下线粒体异常所介导的氧化应激、细胞凋亡及坏死、代谢紊乱在心力衰竭中的作用, 为心力衰竭的防治提供新的思路和治疗靶点。

关键词: β -肾上腺素受体; 线粒体稳态; 氧化应激; 凋亡; 坏死; 代谢

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 32371158, 82070235, 82372580 and 92168113).

[#]These authors contributed equally to this work.

*Corresponding authors. XIAO Han: Tel: +86-10-82805199; E-mail: xiaohan@bjmu.edu.cn; DONG Er-Dan: Tel: +86-10-82262333; E-mail: donged@bjmu.edu.cn

Cardiac β -adrenergic receptor regulation of mitochondrial function in heart failure

LIU Ai-Ming^{1, #}, XU Wen-Li^{2, #}, XIAO Han^{1, *}, DONG Er-Dan^{1, *}

¹Department of Cardiology and Institute of Vascular Medicine, Peking University Third Hospital; State Key Laboratory of Vascular Homeostasis and Remodeling, Peking University; Institute of Advanced Clinical Medicine, Peking University; NHC Key Laboratory of Cardiovascular Molecular Biology and Regulatory Peptides; Beijing Key Laboratory of Cardiovascular Receptors Research, Beijing 100191, China; ²Research Center for Cardiopulmonary Rehabilitation, University of Health and Rehabilitation Sciences Qingdao Hospital (Qingdao Municipal Hospital); School of Health and Life Sciences, University of Health and Rehabilitation Sciences, Qingdao 266071, China

Abstract: Heart failure is characterized by abnormal β -adrenergic receptor (β -AR) activation and mitochondrial dysfunction. In heart failure, overactivation of β -AR mediates key pathological processes in cardiomyocytes, including oxidative stress, calcium overload and metabolic abnormalities, which subsequently lead to inflammation, myocardial apoptosis and necrosis. Mitochondria are the core organelles for energy metabolism, and also play a vital role in calcium homeostasis, redox balance and signaling transduction. Moderate β -AR activation is conducive to maintaining mitochondrial homeostasis and physiological cardiomyocyte function. However, β -AR overactivation in heart failure disrupts mitochondrial function through multiple mechanisms. Therefore, our review aims to elucidate how β -AR regulates mitochondrial function, particularly under sympathetic stress, impacting oxidative stress, apoptosis, necrosis, and metabolic imbalance. By describing these mechanisms, we seek to propose new insights and therapeutic targets for the prevention and treatment of heart failure.

Key words: β -adrenergic receptor; mitochondrial homeostasis; oxidative stress; apoptosis; necrosis; metabolism

心力衰竭(heart failure)是心脏充盈与泵血功能受损导致机体血液供需失衡所引起的一组临床综合征^[1]。 β -肾上腺素受体(β -adrenergic receptor, β -AR)的过度激活以及线粒体功能障碍是心力衰竭的重要病理特征^[2]。心力衰竭时, 血浆儿茶酚胺水平升高, 持续交感过度激活激动心脏 β -AR进一步加重心脏重构和心力衰竭的疾病进程。在生理状态下, 适度激活 β -AR信号通路可发挥正性变时、变力、变传导效应, 增加心率, 促进心肌收缩和增加心输出量等。持续过度激活的 β -AR信号通路是介导心肌代谢失衡、钙超载、氧化应激、炎症和心脏重构等诸多病理进程的重要机制。线粒体不仅是心肌细胞能量及物质代谢的核心细胞器, 其数目及功能的稳态亦与细胞内钙离子水平、氧化还原平衡及信号转导密切相关。线粒体外膜锚定着 β -AR信号通路下游蛋白激酶A (protein kinase A, PKA)和G蛋白耦联受体激酶2 (G protein-coupled receptor kinase 2, GRK2)等多种激酶, 不同强度的交感刺激对线粒体结构和功能发挥着不同的调节效应^[3], 进而影响心肌细胞的存亡。本综述通过阐述 β -AR及下游信号通路对线粒体的调控, 以期揭示交感应激下线粒体异常所介导的氧化应激、细胞凋亡及坏死、代谢紊乱在心力衰竭中

的作用, 为心力衰竭提供新的治疗策略和靶点。

1 心脏 β -AR信号通路

1.1 心脏 β -AR信号通路的组成及功能

肾上腺素受体(adrenergic receptors, ARs)是由儿茶酚胺类配体激活的G蛋白耦联受体(G protein-coupled receptors, GPCRs), 主要分为 β -AR和 α -AR两类亚型, 两者在人心肌细胞膜表面的表达比例约为10 : 1^[4]。 β -AR依据结构和功能的不同可分为 β_1 、 β_2 和 β_3 三种亚型, 前两者是人心室肌中最主要表达的 β -AR, 分别占比约70%~80%及20%~30%。G蛋白由 α 、 β 和 γ 三个亚基构成, 其中 α 亚基是催化亚基, β 、 γ 亚基是调节亚基。根据 α 亚基的功能, G蛋白又可分为激活型G蛋白(Gs)、抑制型G蛋白(Gi)和Gq蛋白等^[5], 而Gs和Gi是与 β -AR耦联的主要G蛋白。 β -AR激动剂与 β -AR特异性结合可诱导受体构象变化而促使 β -AR与Gs蛋白的 α 亚基结合并释放 β 、 γ 亚基, G α 亚基可激活锚定于胞膜的腺苷酸环化酶(adenylyl cyclase, AC), 促进第二信使环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)的产生, 激活下游PKA, 该信号通路在调节心肌细胞收缩、生长代谢和重要基因表达中发挥重要作用^[4]。在心

肌细胞内广泛分布的磷酸二酯酶(phosphodiesterase, PDE)可降解过量的cAMP进而防止PKA信号通路的过度激活(图1A)。 β_2 -AR还可与Gi蛋白耦联以抑制AC的激活, 负性调控AC/cAMP/PKA级联通路的活性^[6]。Gi蛋白的 $\beta\gamma$ 亚基可激活磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinases, PI3K)/蛋白激酶B(protein kinase B, PKB/Akt)和细胞外调节蛋白激酶(extracellular signal-regulated kinases, ERKs), 在促

进心肌细胞生存中具有重要作用^[7]。值得注意的是, A型激酶锚定蛋白(A-kinase anchoring proteins, AKAPs)可将PKA和PDE连接到特定的亚细胞位置, 从而可以在特定的隔室内对相应底物进行快速和精确的控制^[8,9]。AKAP1主要锚定于线粒体外膜, 可将 β -AR下游信号高效传递至线粒体, 在抑制心肌细胞凋亡、维持线粒体完整性和氧化平衡稳态中具有重要作用^[10]。

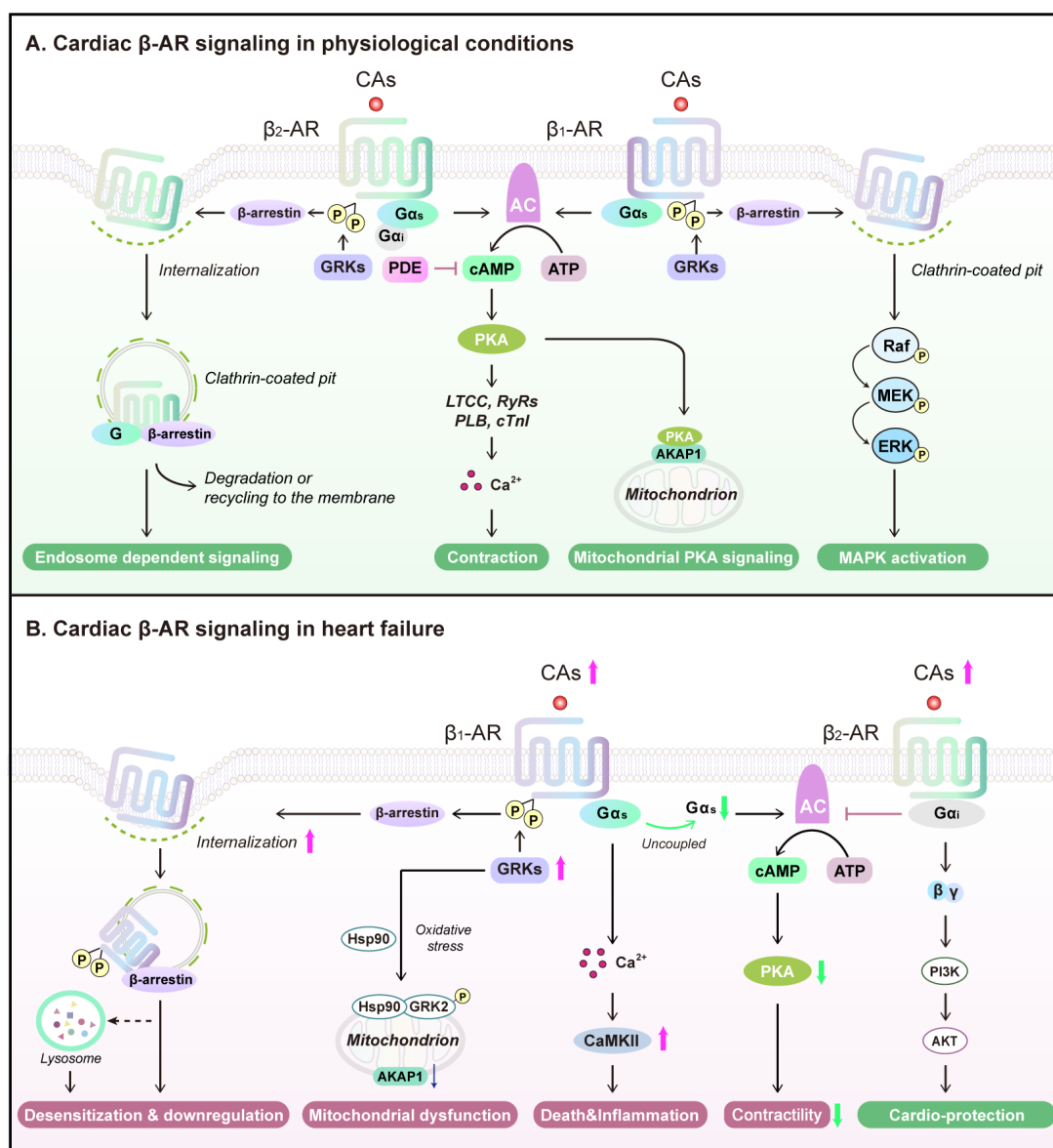


图 1. 生理状态和心力衰竭时心脏 β -肾上腺素受体(β -AR)信号通路

Fig. 1. Cardiac β -adrenergic receptor (β -AR) signaling in physiological conditions (A) and heart failure (B). AC, adenylyl cyclase; AKAP1, A-kinase anchoring protein 1; Akt, protein kinase B; CAs, catecholamines; CaMKII: calmodulin kinase II; cAMP, cyclic adenosine monophosphate; cTnI, cardiac troponin I; ERK, extracellular signal-regulated kinase; GRKs, G protein-coupled receptor kinases; Hsp90, heat shock protein 90; LTCC, L-type calcium channel; PDE, phosphodiesterase; PKA, protein kinase A; PI3K, phosphatidylinositol 3-kinases; RyRs, ryanodine receptors; PLB: phospholamban.

作为GPCR家族的重要组成部分, β -AR会发生脱敏(desensitization)。当配体与 β -AR结合后, G蛋白耦联受体激酶(G protein-coupled receptor kinases, GRKs)通过对 β -AR细胞内第三环和羧基端特定位点的磷酸化, 招募 β -抑制蛋白(β -arrestins)与 β -AR结合, 进而促进网格蛋白依赖的 β -AR内化和降解, 并抑制G蛋白过度活化^[11]。因此, GRKs和 β -arrestins是介导 β -AR下游信号“脱敏”的重要分子。GRK2和GRK5是心肌细胞胞质中主要表达的GRKs, 两者异常均可加剧心力衰竭的病理进程, 但两者的亚细胞定位和病理作用有所不同。 β -AR激活的GRK2在热休克蛋白90(heat shock protein 90, Hsp90)的辅助下可转移到线粒体外膜, 是联系心脏 β -AR和线粒体功能的重要分子^[12]。 α -AR和血管紧张素II受体激活的GRK5主要通过钙/钙调蛋白激酶(calcium/calmodulin-dependent protein kinase, CaMK)依赖的方式转移到细胞核内, 促进促肥大基因的表达^[13]。因此, 本文主要围绕线粒体定位的GRK2在心力衰竭中的病理作用展开综述。 β -arrestin1和 β -arrestin2是心肌细胞中主要表达的 β -抑制蛋白, 两者与 β -AR的瞬时结合是触发 β -AR内化的重要事件^[14]。此外, β -AR激活的 β -arrestins可作为接头蛋白与多种蛋白形成复合物或富集于网格蛋白包被结构(clathrin-coated pit)中介导丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPKs)信号通路的活化^[15, 16], 而MAPKs对线粒体的复杂调控是促进心力衰竭发生和发展的重要机制^[17, 18]。值得注意的是, β -AR招募激活的 β -arrestin1和 β -arrestin2在心力衰竭进程中往往扮演截然不同的角色。 β -arrestin1可通过多种机制促进心肌凋亡, 纤维化与组织炎症, 是导致心室重构的重要因子^[19]。 β -arrestin2却可通过增强肌浆网/内质网钙ATP酶活性、激活表皮生长因子受体以及激活PI3K/Akt和ERK/MAPKs等保护性通路, 改善心肌局部炎症, 延缓心力衰竭的病理进程^[20]。

1.2 心力衰竭时 β -AR信号通路的病理变化

心力衰竭时, 心脏 β -AR信号通路在表达水平、功能和亚细胞定位等方面均呈现不同程度的异常(图1B)。表达水平上, β_1 -AR表达降低而 β_2 -AR表达不变; 功能作用上, β_1 -AR和 β_2 -AR均与Gs蛋白解耦联, 而 β_2 -AR与Gi蛋白亲和力升高; 亚细胞定位上, β_2 -AR由横小管再分布到细胞膜上^[21, 22]。因此, 心力衰竭时 β -AR对儿茶酚胺配体的反应性受损,

经典的cAMP/PKA信号通路显著下调, 心肌细胞内钙离子外排和回收障碍, 进而加剧心脏舒缩功能异常^[8]。此外, 持续激活的 β_1 -AR引起细胞内 Ca^{2+} 浓度不断升高, 可促进信号通路由 β_1 -AR/cAMP/PKA转换为 β_1 -AR/ Ca^{2+} /钙/钙调蛋白激酶II(calcium/calmodulin-dependent protein kinase II, CaMKII), 进而促进心室重塑等病理进程^[23]。而持续激活的 β_2 -AR可通过激活下游的PI3K/Akt信号通路, 在心力衰竭早期起到保护心肌细胞的作用^[24]。

与此同时, 线粒体局部的PKA和GRK2信号亦发生显著变化。在衰竭心脏中, 定位于线粒体的AKAP1表达显著降低^[9], 这导致AKAP1介导的线粒体局部PKA信号通路减弱, 进而加剧线粒体功能失常^[8, 25]。线粒体上的GRK2是过度 β -AR激活导致线粒体功能异常的重要分子。在多种心力衰竭模型中, GRK2表达与活性均显著升高且在线粒体定位增多^[26], 而过度活化的GRK2是线粒体代谢紊乱, 氧化应激和细胞凋亡与坏死的重要原因^[12]。在不同的心力衰竭样本中, β -arrestin1表达不变^[27]或升高^[28], 而心肌保护性的 β -arrestin2表达无明显变化^[27]。

2 心肌细胞线粒体的生理和病理功能

2.1 线粒体的生理功能

线粒体是具有高度动态性的细胞器, 占心肌细胞总质量的20%~35%, 以维持心肌细胞内部的能量稳态^[29]。在能量物质代谢方面, 线粒体是营养物质氧化代谢和氧化磷酸化产生ATP的主要场所^[30], 亦是参与心肌细胞代谢底物灵活转换的枢纽^[31]。在钙稳态方面, 线粒体内外膜表面具有活跃的钙转运系统, 这是心肌细胞正常舒缩功能的重要保障^[32]。动力学上, 线粒体通过融合(fusion)、分裂(fission)、生物合成(biogenesis)、嵴重构(cristae reconstruction)和自噬(mitophagy)等诸多生理活动以实现动态质量控制和稳态维持^[33–35]。此外, 病理刺激下线粒体内外膜的异常病理变化是促进心肌细胞凋亡与坏死的重要机制^[36]。

2.2 心力衰竭时线粒体的病理变化与作用

持续的心感应激状态、心肌能量供需失衡、各种激素水平的变化以及受体表达与激活的异常可通过增加线粒体代谢压力^[37], 破坏线粒体氧化平衡和钙稳态^[38, 39], 影响线粒体质量控制过程^[40], 进而促进线粒体功能异常的发生, 而线粒体在能量物质代谢、氧化平衡、钙稳态以及动力学上的异常是心力

衰竭的重要原因^[41, 42]。在能量物质代谢方面, 线粒体氧化代谢能力下降, 心肌细胞代谢灵活性显著下降^[37, 43]。在氧化平衡方面, 线粒体活性氧(mitochondrial reactive oxygen species, mtROS)产生显著增多, 并氧化修饰线粒体内外膜重要蛋白和脂质, 加剧线粒体功能障碍^[44]。在钙稳态方面, 线粒体钙离子摄入增多而外排减少, 导致线粒体基质内钙离子浓度显著增加^[32]。线粒体内ROS和钙离子的增加可导致线粒体通透性转换孔(mitochondrial permeability transition pore, mPTP)开放以及线粒体外膜通透性(mitochondrial outer membrane permeabilization, MOMP)增加, 进而触发心肌细胞凋亡与坏死进程^[36]。在动力学上, 线粒体病理性分裂和自噬增加^[34, 45], 而保护性融合和生物合成显著减少^[46, 40]。线粒体动力学失衡致使线粒体密度减少以及缺陷线粒体比例增加, 从而加剧细胞内能量衰竭、钙超载和氧化应激等病理进程^[47]。

3 心脏 β -AR和线粒体氧化应激

氧化应激是细胞内ROS产生超过细胞内抗氧化能力所导致的一种病理状态^[48]。适度的细胞内ROS水平可促进胚胎心肌细胞分化增殖、增强心肌细胞收缩力以及维持适度血管张力^[48]。在病理状态下, 超氧阴离子(O_2^-)、过氧化氢(H_2O_2)、羟自由基($\cdot OH$)等ROS产生增多, 氧化修饰心肌细胞中结构功能蛋白、离子转运体、脂质和核酸等多种细胞靶标, 破坏线粒体稳态, 进而促进心肌细胞凋亡和心室重塑^[49]。细胞内ROS解毒能力主要依赖于超氧化物歧化酶、过氧化氢酶和谷胱甘肽过氧化物酶等抗氧化酶^[50]。

3.1 心肌细胞ROS的来源

心肌细胞中ROS的主要来源是线粒体电子传递链(electron transport chain, ETC)、还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate/NADPH oxidases, NOXs)、非耦联型一氧化氮合成酶、单胺氧化酶(monoamine oxidase, MAO)和黄嘌呤氧化酶等^[44]。线粒体功能异常时导致ETC复合物I和III发生的电子渗漏增加是mtROS产生最主要的来源^[44, 51]。NOXs可促进电子从NADPH传递给分子氧进而产生 O_2^- , 而MAO可降解儿茶酚胺等单胺类物质为过氧化氢和醛类物质。交感应激时线粒体内膜上的NOX4和线粒体外膜上的MAO-A活性显著增加, 是衰竭心肌mtROS的另一重要来源^[52, 53]。非耦联型一氧化氮合成酶和黄嘌呤氧化酶产生的 O_2^- 是胞质ROS的主要来源^[54],

因此不在本文的讨论范围内。

3.2 β_1 -AR促进mtROS产生

我们和前人的工作表明, β -AR激动剂异丙肾上腺素(isoprenaline, ISO)处理的心肌细胞mtROS和总ROS水平均显著升高, 这一作用可被选择性 β_1 -AR拮抗剂所抑制, 而选择性 β_2 -AR拮抗剂无此作用^[55, 56]。上述结果提示, 交感应激状态主要通过 β_1 -AR促进mtROS产生、加剧心肌细胞氧化应激。此外, 研究显示, 急性交感应激状态下(ISO刺激15 min内), β_1 -AR下游cAMP/PKA通路介导mtROS快速产生; 随后(ISO刺激2 h内) β_1 -AR活化对mtROS产生的促进作用则由 β -arrestin1介导(图2)^[60]。心肌细胞胞内增多的mtROS通过促进炎症小体/白细胞介素-18(interleukin-18, IL-18)活化启动心脏炎症瀑布级联反应, 进而引发心功能不全^[59]。心力衰竭时, 线粒体功能障碍、NOX4和MAO-A表达活性升高导致mtROS产生显著增多^[44], GRK2/ β -arrestins介导的受体脱敏

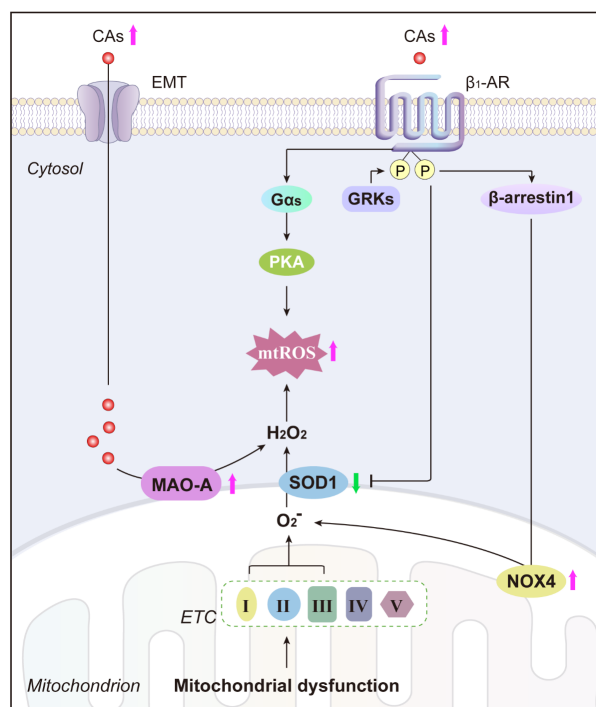


图 2 β_1 -AR过度激活促进心肌细胞线粒体氧化应激

Fig. 2. β_1 -AR overactivation promotes oxidative stress in cardiomyocytes. CAs, catecholamines; EMT, extraneuronal monoamine transporter; GRKs, G protein-coupled receptor kinases; MAO-A, monoamine oxidase A; NOX4, nicotinamide adenine dinucleotide phosphate/NADPH oxidase 4; mtROS, mitochondrial reactive oxygen species; SOD1, superoxide dismutase 1; ETC, electron transport chain.

可下调cAMP/PKA信号通路抑制以上环节。

长期慢性 β -AR激活可通过加剧线粒体功能异常、激活线粒体氧化代谢酶,从而促进mtROS产生增多。在心力衰竭患者的心肌样本中,GRK2、 β -arrestin1和NOX4表达显著升高^[28]。经ISO长时程处理的H9c2心肌细胞系中, β_1 -AR通过GRK2/ β -arrestin1信号通路上调NOX4表达,加剧线粒体功能异常和细胞内氧化应激,这说明 β_1 -AR/ β -arrestin1/NOX4是衰竭心脏中ROS产生的主要通路^[28]。与此同时,长期慢性 β_1 -AR激活可显著减弱心肌细胞内抗氧化机制,是增加mtROS水平的另一重要机制。ISO激活的 β_1 -AR可通过增加阴阳因子1(Yin-Yang 1, YY1)的转录活性、减弱ETS转录因子ELK1的转录活性,抑制Cu/Zn超氧化物歧化酶(CuZn-superoxide dismutase, CuZn-SOD/SOD1)的转录与表达,加剧氧化应激^[57]。AKAP1可促进锰超氧化物歧化酶(manganese superoxide dismutase, Mn-SOD/SOD2)的表达并将其招募至线粒体基质,以减少线粒体内过量ROS^[58]。在压力诱导的心力衰竭模型中,过度 β -AR激活导致cAMP/PKA/cAMP反应元件结合蛋白(cAMP response element binding protein, CREB)通路下调,进而促使AKAP1表达显著减少,加剧氧化应激^[59]。

值得注意的是,心力衰竭时循环中升高的儿茶酚胺可通过非受体依赖的方式促进mtROS产生和细胞氧化应激。由于神经元对儿茶酚胺的再摄取障碍,过量的儿茶酚胺可通过心肌细胞膜表面的神经元外单胺转运体(extraneuronal monoamine transporter, EMT)进入到心肌细胞内,并被线粒体外膜表面的MAO-A降解产生 H_2O_2 ^[60]。在MAO-A心肌细胞特异性敲除的小鼠中,MAO-A的下调可显著改善儿茶酚胺诱导的氧化应激和线粒体钙超载^[53, 61]。此外,过度活化的MAO-A可抑制生理状态下 β_1 -AR/cAMP/PKA通路活化,进而抑制心脏收缩能力^[62]。因此,MAO-A是交感应激导致线粒体功能损伤的重要靶点。

综上所述, β_1 -AR的过度激活是心肌细胞内氧化应激的重要原因。靶向抑制 β_1 -AR信号通路的过度活化,是提高心肌细胞抗氧化能力、改善心力衰竭病理进程的重要方式。

4 心脏 β -AR和线粒体依赖的细胞死亡

4.1 线粒体依赖的心肌细胞凋亡与坏死

心肌细胞凋亡是受凋亡基因控制的,高度能量

依赖的程序性死亡(programmed cell death, PCD)过程。细胞凋亡分为通过细胞膜表面死亡受体介导的外源性途径或线粒体介导的内源性途径。线粒体是内源性凋亡的核心细胞器,而MOMP增加是内源性凋亡的关键事件^[63]。MOMP增加时线粒体膜间隙中的细胞色素c(cytochrome c, Cyt C)等促凋亡物质释放到细胞质中,促进凋亡小体的组装,进而活化半胱氨酸蛋白酶(caspase),启动细胞凋亡进程^[64]。B细胞淋巴瘤因子2(B cell lymphoma 2, Bcl-2)家族蛋白是调控MOMP的重要分子^[65]。仅含有BH3结构域(BH3-only)的Bcl-2家族蛋白(如:Bim、tBid、Puma、Noxa和BAD等)可接受细胞内外死亡信号,促进多结构域蛋白BAX和BAK在线粒体外膜寡聚化形成孔道样结构,诱发细胞凋亡的发生^[63, 66]。此外,过度活化的GRK2可显著降低Akt的磷酸化水平并解除其对促凋亡因子糖原合酶激酶3 β (glycogen synthase kinase 3 β , GSK3 β)和BAD的抑制作用,从而介导MOMP增加和心肌细胞凋亡的发生^[67]。

心肌细胞坏死是各种病因导致的以质膜破裂、细胞器肿胀、内容物外溢、细胞核固缩碎裂溶解为特点的细胞死亡形式,常常伴随局部组织炎症。线粒体钙超载触发的mPTP开放增加是心肌细胞坏死的核心事件^[64]。mtROS、GRK2、动力相关蛋白1(dynamin-related protein 1, Drp1)和GSK3 β 均可促进mPTP开放^[36]。mPTP开放可迅速破坏线粒体内膜两侧的质子梯度,导致心肌细胞内ATP合成停止^[36]。与此同时,水分子顺着渗透梯度快速进入富含溶质的线粒体基质,导致线粒体肿胀及破裂。大量促坏死物质的释放以及能量耗竭危机是触发细胞不可逆性坏死的重要诱因^[68]。

4.2 心力衰竭时 β_1 -AR促进线粒体依赖的心肌细胞凋亡

心力衰竭时, CaMKII的过度活化是线粒体钙超载、外膜通透性增加和心肌细胞凋亡的重要驱动力^[69]。长期 β_1 -AR激活可诱导 β -arrestin、CaMKII和cAMP直接激活交换蛋白(exchange protein directly activated by cAMP, Epac)形成稳定复合物^[70],或通过增加细胞内钙离子浓度,显著促进CaMKII的活性。过度活化的CaMKII可激活Drp1,后者与BAX结合引发细胞凋亡^[71]。在乳大鼠心肌细胞和去势雌性大鼠模型中,长期慢性 β_1 -AR激活还可通过激活钙调神经磷酸酶(calcineurin)和钙依赖性蛋白酶(calpain)^[72, 73]促进BAX/BAK的寡聚化和线粒体Cyt C的释放^[74]。

因此, 过度激活 β_1 -AR导致的钙相关激酶和蛋白酶的活化是导致线粒体功能紊乱和心肌细胞凋亡的重要原因(图3)。

过量mtROS生成是线粒体功能障碍和细胞凋亡的重要诱因。mtROS通过激活c-Jun氨基末端激酶(JNK)和p38 MAPKs^[75]激活促凋亡的BAD、BAX和Bim等蛋白活性, 进而导致线粒体MOMP增加^[18]。在内毒素处理的心肌细胞中, β_1 -AR的选择性激活可通过激活p38 MAPKs和JNK, 促进线粒体Cyt C的释放和心肌细胞凋亡^[76]。在成年大鼠心室肌细胞中, 超氧化物歧化酶类似物MnTMPyP和JNK抑制剂可显著抑制长期去甲肾上腺素处理诱导的心肌细胞凋亡^[55]。上述结果提示 β_1 -AR/ROS/JNK和 β_1 -AR/ROS/p38 MAPKs信号通路是交感过度激活导致心肌

细胞凋亡的重要通路。

4.3 心力衰竭时 β_1 -AR促进线粒体依赖的心肌细胞坏死

β_1 -AR过度激活导致的CaMKII过度活化^[77]是线粒体钙超载、mPTP开放增加和心肌细胞坏死的重要原因(图3)。活化的CaMKII可磷酸化L型钙离子通道(L-type Ca^{2+} channel, LTCC)和肌浆网雷诺丁受体(ryanodine receptor, RyR), 从而促进 Ca^{2+} 进入胞质内, 显著提升胞质内 Ca^{2+} 浓度, 加剧细胞内钙超载^[78, 79]。此外, 长期慢性 β -AR激活可通过CaMKII磷酸化CREB, 后者可上调线粒体内膜钙单向转运体(mitochondrial calcium uniporter, MCU)的表达, 提升线粒体基质内 Ca^{2+} 浓度^[80]。大量的 Ca^{2+} 经MCU进入线粒体基质内促进mPTP开放, 进而导致线粒体

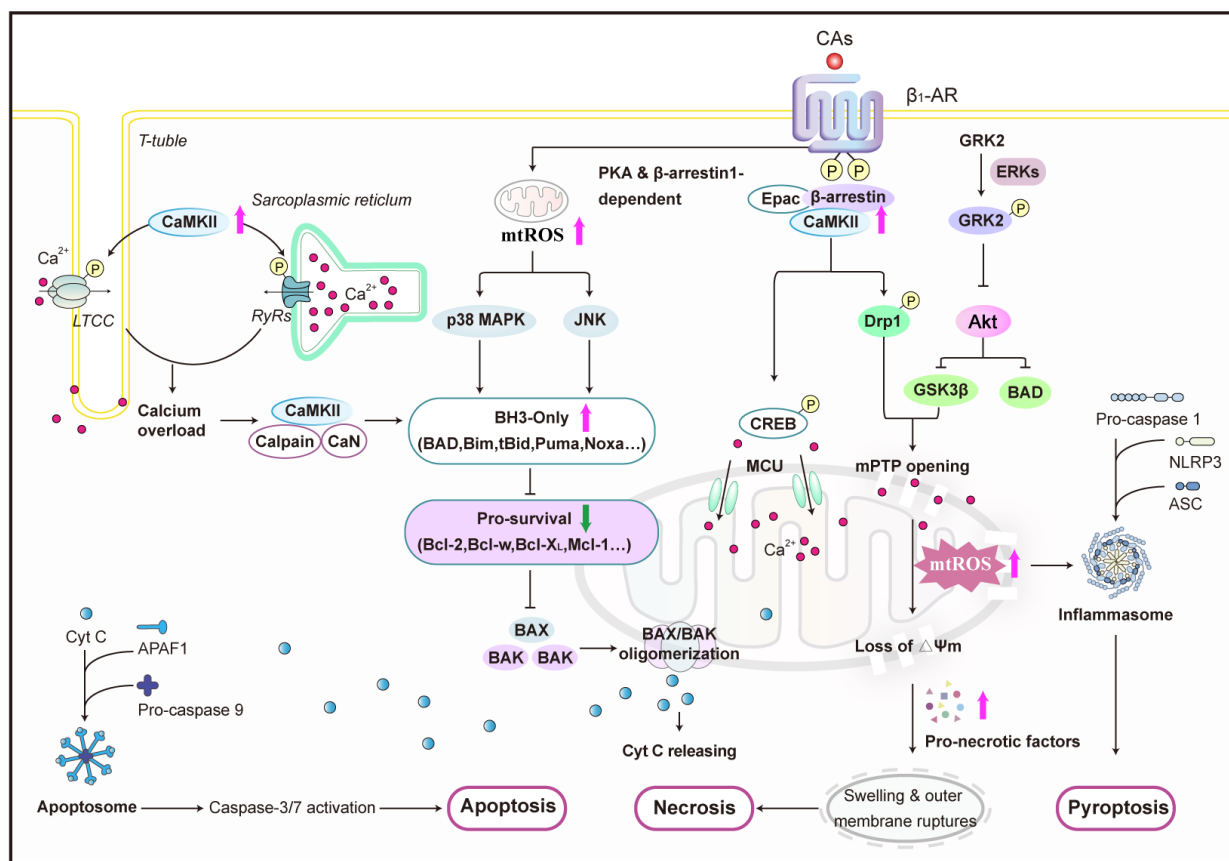


图 3 β_1 -AR 过度激活促进心肌细胞线粒体依赖的细胞凋亡与坏死

Fig. 3. β_1 -AR overactivation promotes mitochondrion-dependent apoptosis and necrosis in cardiomyocytes. Akt, protein kinase B; ASC, apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD; CAs, catecholamines; CaMKII, calcium/calmodulin-dependent protein kinase II; CaN, calcineurin; CREB, cAMP response element binding protein; Cyt C, cytochrome c; Drp1, dynamin-related protein 1; Epac, exchange protein directly activated by cAMP; GRK2, G protein-coupled receptor kinase 2; GSK3 β , glycogen synthase kinase-3 β ; LTCC, L-type calcium channel; RyR, ryanodine receptor; MCU, mitochondrial calcium uniporter; mPTP, mitochondrial permeability transition pore; NLRP3, nod-like receptor protein containing pyrin 3.

肿胀、破裂和心肌细胞坏死的发生^[32]。除了 Ca^{2+} 外, ROS可氧化修饰mPTP重要成分, 增加mPTP对 Ca^{2+} 的敏感性, 是诱发mPTP开放的另一重要因素^[81, 82]。 β_1 -AR过度激活所诱导的ROS蓄积通过ERK/GRK2通路降低mPTP开放所需的 Ca^{2+} 浓度阈值, 促进钙离子诱导的mPTP开放增加^[83]。

除了细胞凋亡与坏死, PCD还包括坏死性凋亡、焦亡和铁死亡等多种形式。不同病理刺激诱导的心力衰竭模型中, 多种细胞死亡形式均显著增加^[68]。mtROS可加剧细胞内铁代谢异常并激活炎症小体, 是触发细胞铁死亡和焦亡的重要分子^[84, 85]。本研究组既往的研究表明, 心肌 β_1 -AR过度激活可通过PKA和 β -arrestin1依赖的方式促进线粒体氧化应激^[86], 而mtROS可促进炎症小体的激活进而介导细胞焦亡的发生(图3)^[56, 85]。但交感应激状态下线粒体功能异常在其他多种PCD中作用仍未可知。

4.4 适度激活 β_2 -AR促进心肌细胞生存

适度激活 β_2 -AR可通过激活促生存的PI3K/Akt信号通路保护心肌细胞免于死亡, 是衰竭心脏的重要代偿保护机制(图4A)。在心肌缺氧模型中, β_2 -AR的选择性激活可显著降低缺氧诱导的心肌细胞凋亡^[24]。当 β_2 -AR与Gi蛋白结合后释放出G $\beta\gamma$ 亚基从而激活PI3K/Akt信号通路, 活化的Akt可通过磷酸化作用负性调控促凋亡蛋白BAD、BAX和Bim, 进而抑制心肌细胞凋亡^[87]。队列研究表明, 编码 β_2 -AR的肾上腺素受体 β_2 基因(adrenoceptor beta 2, ADRB2)突变与心力衰竭患者的预后及用药的获益程度相关^[88]。ADRB2-Gly16的突变会导致 β_2 -AR与G β 蛋白耦联缺陷, 进而削弱下游PI3K/Akt保护性信号通路, 因此携带此突变的心力衰竭患者临床预后较差, 但对 β -blocker的治疗反应较好^[88]。该研究提示, β_2 -AR与Gi蛋白的耦联是衰竭心肌的重要代偿保护机制。此外, 激活的 β_2 -AR可通过 β -arrestin2激活ERK/MAPKs信号通路的活性, ERK/MAPKs亦是调控线粒体Bcl-2家族蛋白活性、促进细胞生存的重要分子^[89]。但缺氧诱导的凋亡中, ERK/MAPKs的激活并不参与 β_2 -AR的抗凋亡机制, 因此ERK/MAPKs在各种病理刺激下的抗凋亡作用仍需进一步研究。综上所述, 过度 β_1 -AR激活可通过促进钙超载、氧化应激以及抑制促生存信号通路介导心肌细胞凋亡与坏死的发生。恢复心肌细胞内钙稳态和氧化还原稳态, 促进 β_2 -AR的适度活化是抑制心肌细胞死亡、减缓心力衰竭病理进程的治疗策略。

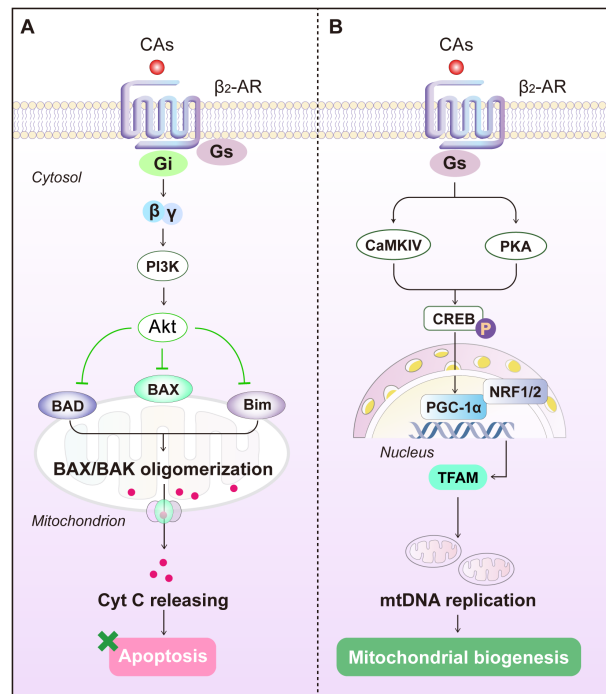


图 4. β_2 -AR 激活抑制线粒体依赖的细胞凋亡和促进线粒体生物合成

Fig. 4. β_2 -AR stimulation protects cardiomyocytes against mitochondrion-dependent apoptosis (A) and promotes mitochondrial biogenesis (B). Akt, protein kinase B; CAs, catecholamines; CREB, cAMP response element binding protein; Cyt C, cytochrome c; CaMKIV, calcium/calmodulin-dependent protein kinase IV; NRF1/2, nuclear respiratory factor 1/2; PGC-1 α , PPAR γ coactivator 1 α ; TFAM, mitochondrial transcription factor A.

5 心脏 β -AR和线粒体稳态平衡

5.1 β -AR与线粒体生物合成

线粒体生物合成是由已存在的线粒体合成新的线粒体的生理过程, 是线粒体自我更新和质量控制的重要方式。过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子-1 α (PPAR γ coactivator 1 α , PGC-1 α)是线粒体生物合成的中心调节因子。PGC-1 α 通过反式激活核呼吸因子(nuclear respiratory factors, NRFs), 后者通过激活线粒体转录因子A (mitochondrial transcription factor A, TFAM)来调控线粒体DNA的转录和复制^[90]。PGC-1 α 在正常心肌组织中高表达以维持脂肪酸氧化代谢和线粒体呼吸功能; 心力衰竭晚期, PGC-1 α 表达显著降低并伴有线粒体数量、结构和功能的异常^[91]。

适度激活的 β_2 -AR信号通路可促进线粒体生物合成以应对短期急剧升高的能量需求(图4B)。在成

年雄鼠模型中, 短期应用 β_2 -AR 特异性激动剂福莫特罗可诱导心肌细胞 PGC-1 α 及线粒体编码 ATP 合成酶 ATP6 的表达, 并促进线粒体 DNA 的复制^[92]。进一步研究表明, 人和小鼠 PGC-1 α 启动子区域存在一个高度保守的 cAMP 应答元件(cAMP response element, CRE), 磷酸化的 CREB 可与其结合显著促进 PGC-1 α 的转录^[91]。运动诱导的钙/钙调蛋白激酶 IV (calcium/calmodulin-dependent protein kinase IV, CaMKIV) 和寒冷饥饿状态下 β -AR 活化激活的 PKA, 均可以磷酸化 CREB Ser133 位点, 促进 PGC-1 α 的表达^[93]。与此同时, 短期激活的 β_2 -AR 信号通路可通过升高 AMP/ATP 比例激活 AMPK 信号通路, 而 AMPK 对 PGC-1 α 的磷酸化可显著提升其活性^[94]。但交感应激会导致 β -AR 脱敏及下游 cAMP/PKA/CREB 信号通路的下调, 进而导致 PGC-1 α 表达降低。此外, 交感过度激活可激活 GSK3 β 磷酸化修饰 PGC-1 α , 抑制其核内转录活性^[95]。因此, 过度交感刺激导致 PGC-1 α 表达与活性下降是衰竭心肌线粒体生物合成受损的重要原因。

综上, β_2 -AR 的适度激活是促进线粒体生物合成的重要方式, 选择性 β_1 -AR 阻滞剂可能通过保留 β_2 -AR 促进线粒体生物合成的作用改善心力衰竭的病理进程。

5.2 β -AR 和线粒体动力学

数量充足、质量合格的线粒体是心肌细胞正常功能的重要前提。线粒体稳态的平衡由线粒体分裂、融合、嵴重构、生物合成和线粒体自噬等过程动态调节。线粒体融合和分裂的动态平衡是线粒体动力学稳定和线粒体功能正常运行的重要保障。线粒体融合允许健康线粒体和缺陷线粒体融合以代偿功能缺陷, 而线粒体分裂可将缺陷成分从健康线粒体中剔除以保证功能的完整性^[40]。

线粒体融合是由线粒体融合蛋白 1/2 (mitofusin 1/2, Mfn1/2) 介导的线粒体外膜融合和视神经萎缩蛋白(optic atrophy 1, Opa1)介导的线粒体内膜融合的多步骤过程^[40]。线粒体分裂受线粒体分裂蛋白 1 (mitochondrial fission protein 1, Fis1) 和 Drp1 的调控^[40]。在人和狗的衰竭心脏中, 促融合的 Mfn2 和 Opa1 表达显著降低, 而促分裂的 Fis1 和 Drp1 表达与活性显著升高, 提示心力衰竭时线粒体病理性分裂和片段化增加^[96]。

β -AR 缺陷的小鼠胚胎表现出巨大的、分枝状和功能缺陷的线粒体, 这提示适度激活的 β -AR 信号

通路是维持线粒体动态平衡的重要因素^[97]。在生理条件下, 急性 β_1 -AR 激活可通过 cAMP/PKA 依赖的方式, 促进 Drp1 S637 位点的磷酸化及线粒体外膜转位, 进而促进线粒体生理性分裂和片段化^[98]。在 HEK293 细胞系中, β -AR 下游的 GRK2 可与线粒体融合蛋白 MFN1 及 Hsp90 形成复合物, 促进线粒体融合以应对电离辐射造成的急性线粒体损伤^[99]。但心力衰竭时, 长期慢性 β_1 -AR 激活可激活 CaMKII 和 calcineurin, 两者分别通过调控 Drp1 S616 位点和 S637 位点的磷酸化导致线粒体分裂失控和功能异常^[100, 101]。病理性线粒体分裂及片段化可促进 mtROS 产生增多、mPTP 开放增加, 加速心室重构和心力衰竭的病理进程^[33]。因此, 过度激活 β_1 -AR 导致的 Drp1 磷酸化形式转变是线粒体病理性分裂的重要原因。在心肌细胞 β_2 -AR 特异性敲除的小鼠模型中, 小鼠心肌线粒体表现出明显的片段化、Drp1 线粒体转位和线粒体自噬调节因子 PINK1 下调^[98]。该研究提示, β_2 -AR 可能具有促进线粒体融合的重要作用, 但机制尚不明确。

综上所述, 生理条件下 β -AR 的适度激活是促进线粒体生物合成, 维持线粒体动力学稳定的重要机制。心力衰竭时, β_1 -AR 可促进线粒体分裂和片段化, 而 β_2 -AR 促进线粒体生物融合。心脏 β -AR 在线粒体嵴重构和自噬等生理活动中的作用有待进一步研究。

6 心脏 β -AR 和线粒体代谢

6.1 心脏 β -AR 信号通路与脂质代谢

在生理条件下, 脂肪酸氧化也称 β -氧化(β -oxidation), 是心肌能量供应的最主要来源, 衰竭心肌的脂质代谢变化因疾病模型、病理阶段和并发症的不同而显著不同。在射血分数降低型心力衰竭模型中, 心肌细胞脂肪酸摄取减少且 β -氧化降低^[102]; 而在射血分数保留型心力衰竭模型中, 心肌细胞脂肪酸摄取和 β -氧化则显著增加^[103]。伴随着心功能不全的进展, 心肌脂肪酸 β -氧化相关基因表达显著下调^[37]。心力衰竭时, 心肌脂肪酸摄取与氧化间的不平衡将导致细胞内脂质代谢产物蓄积, 蓄积的脂质产物是线粒体功能障碍、分裂增加、融合减少以及细胞凋亡的重要原因^[104-106]。

过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferator-activated receptors, PPARs) 及其辅因子 PGC-1 α 、类视黄醇 X 受体 α (retinoid X receptor- α ,

RXR α)是调控心肌线粒体脂质代谢、代谢底物表型转换的重要转录因子^[107]。在终末期心力衰竭时, PPAR α 、PGC-1 α 及RXR α 均显著降低^[108–110]。在PPAR α 全身敲除的小鼠模型中, 心肌组织的糖酵解和葡萄糖氧化代谢增加、脂肪酸氧化降低^[107]。

慢性ISO刺激的小鼠心肌细胞PPAR α 及线粒体 β -氧化相关基因表达显著降低, 选择性PPAR α 激动剂非诺贝特可通过促进心肌脂肪酸 β -氧化改善心室重塑的病理进程^[111]。因此, β_1 -AR过度激活是心力衰竭时PPAR α 下调及脂质代谢异常的重要原因, 但其下游的分子机制仍不明确。适度激活cAMP/PKA信号通路是心肌细胞脂肪酸分解的有效驱动力^[112], 而交感过度激活引起的受体脱敏将导致cAMP/PKA介导的脂质分解作用减弱。此外, 交感应激时过度活化的GRK2是线粒体脂质代谢的重要调控因子。一方面, β -AR过度活化可通过激活定位于线粒体的GRK2抑制脂肪酸氧化, 进而加剧心肌脂质代谢异常^[113]。另一方面, 心肌细胞内过表达GRK2可抑制PKA/CREB和AMPK通路的活化^[114], 而后二者均是促进PGC-1 α 活性及维持线粒体稳态的重要通路^[115]。 β_2 -AR在心肌细胞脂质代谢中的具体作用仍需要进一步研究。

酮体是肝脏利用脂解产生的乙酰辅酶A合成的 β -羟基丁酸、乙酰乙酸和丙酮这三类物质^[116]。心力衰竭时, 循环中酮体水平以及心肌线粒体酮体代谢酶表达均显著升高, 这是衰竭心肌脂质代谢的重要补充^[117]。酮体 β -羟基丁酸可通过拮抗交感神经元表面的G蛋白耦联受体41 (G protein-coupled receptor 41, GPR41)改善心脏的交感应激状态, 是交感应激状态下重要的心肌保护因子^[118]。此外, 增强的酮体代谢可上调线粒体抗氧化基因的表达并促进线粒体融合, 进而增强线粒体对病理刺激的抵抗能力^[119]。临床研究表明, 钠-葡萄糖转运体2抑制剂(sodium-glucose transport protein 2 inhibitors, SGLT2i)可提升循环中酮体水平且不影响心肌的葡萄糖和脂肪氧化代谢, 进而改善心肌的能量代谢^[120]。值得注意的是, SGLT2i可抑制交感神经系统活性^[121], 这一作用是否依赖于酮体尚未可知。因此, 以酮体代谢为靶点是改善心力衰竭时交感应激的重要策略, 但不同交感刺激下线粒体功能的变化对于心肌酮体代谢的影响仍缺乏相关研究。

6.2 心脏 β -AR信号通路与糖代谢

胰岛素信号通路不仅是心脏糖代谢的核心信号

通路, 还在促进线粒体生物合成和维持线粒体稳态中具有重要作用^[122]。心力衰竭晚期, 心肌细胞内糖酵解增加, 氧化代谢减少且对胰岛素敏感性下降, 甚至发生胰岛素抵抗^[37]。研究表明, 交感过度激活是衰竭心肌胰岛素抵抗的重要原因^[123, 124]。Akt是联系线粒体、心脏 β -AR和胰岛素信号通路的重要分子。急性 β -AR激动可通过PKA/ Ca^{2+} 通路促进Akt Thr308位点磷酸化, 进而促进心肌细胞葡萄糖的摄取; 长期慢性 β -AR激活可促进Akt Ser473位点的磷酸化、抑制胰岛素受体酪氨酸磷酸化, 抑制胰岛素信号通路^[125, 126]。此外, 对心肌细胞特异性过表达GRK2可显著降低Akt的磷酸化水平^[12]。在GRK2杂合子敲除的小鼠中, GRK2下调可恢复心肌细胞的胰岛素敏感性并促进心肌保护基因的表达^[127]。因此, GRK2表达的上调可能是交感过度激活导致胰岛素抵抗的重要机制。胰岛素信号通路的激活可促进Akt的线粒体转位以维持线粒体代谢稳态^[128], 慢性 β -AR激活可通过降低心肌细胞胰岛素敏感性干扰胰岛素介导的线粒体保护作用^[129]。

线粒体功能正常是心肌代谢灵活性的重要保障。生理水平的 β -AR活化可促进线粒体对葡萄糖, 糖原和脂肪酸的利用, 是心肌代谢活动的重要驱动力^[130]。然而, β -AR的过度激活是线粒体功能失常、心肌代谢灵活性下降的重要原因, 靶向下调GRK2有望改善交感应激诱导的心肌线粒体糖脂代谢异常。

7 结语

心血管疾病的病理进程常伴随交感神经系统的过度激活, 血浆儿茶酚胺水平升高, 形成持续的交感高张力状态, 这一状态与心血管疾病的发生和发展密切相关。无论是急性交感应激还是 β -AR的长期慢性激活, 都是诱导心肌损伤及后续心功能障碍的重要因素。 β_1 -AR异常激活通过诱发线粒体内钙超载、mtROS升高、线粒体病理性分裂、能量及物质代谢障碍, 促进心肌细胞发生MOMP和mPTP依赖的凋亡与坏死。作为平衡机制, 适度的 β_2 -AR激活可通过活化下游PI3K/Akt和ERK/MAPKs等通路, 促进线粒体生物合成和融合并维持线粒体功能, 进而抑制心力衰竭的恶性进程。在分子层面, GRK2和PKA是联系线粒体与 β -AR信号通路的中介分子。定位于线粒体的GRK2可通过促进MOMP和mPTP开放、抑制线粒体脂质代谢并干扰胰岛素

信号通路传导, 进而导致心肌细胞凋亡与坏死、代谢灵活性下降和能量供应不足。与此同时, AKAP1介导的线粒体局部PKA信号减弱是心力衰竭时线粒体功能异常的另一重要原因。心肌细胞中GRK2下游的 β -arrestin1是促进mtROS产生、加剧心室肥厚与纤维化的重要因子, 而 β -arrestin2是增强心肌收缩力, 拮抗心力衰竭的重要靶点。因此, β -AR下游 β -arrestin1及 β -arrestin2激活的分子机制需要进一步明确, 以开发具有偏向激活效应的小分子, 这些小分子有望成为改善心功能的新药物。此外, β -AR生理性及病理性活化对线粒体的影响截然相反, 相应机制的研究或可成为逆转线粒体功能障碍的“开关”, 从能量代谢层面为防治心力衰竭提供新的策略。

交感应激导致的线粒体功能障碍是心力衰竭恶性进展的重要原因, 但两者之间的深刻联系仍需进一步研究。近些年来研究表明, 线粒体在细胞焦亡、铁死亡等多种死亡方式中均有重要作用, 抑制线粒体介导的多种心肌细胞死亡进程是治疗心力衰竭的有效策略^[64, 131]。但 β -AR过度激活导致的线粒体功能障碍与焦亡、铁死亡等多种细胞死亡形式的具体关系仍需要进一步研究。此外, 恢复线粒体的动力学稳态有利于缺陷线粒体的清除, 因此不同程度交感刺激下 β -AR介导的线粒体动力学改变可能是未来研究的焦点。最新研究表明, 抑制成年小鼠的脂肪酸氧化可促进小鼠心肌细胞再生^[132], 这提示代谢疗法在治疗心力衰竭中的巨大潜力。线粒体是多种营养物质代谢途径的交汇点, 研究交感应激状态下线粒体酮体、氨基酸等诸多物质的代谢变化有利于理解衰竭心肌代谢灵活性下降的病理机制并发现新的治疗靶点。

参考文献

- 1 Savarese G, Becher PM, Lund LH, Seferovic P, Rosano GMC, Coats AJS. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. *Cardiovasc Res* 2023; 118(17): 3272–3287.
- 2 Sandroni PB, Fisher-Wellman KH, Jensen BC. Adrenergic receptor regulation of mitochondrial function in cardiomyocytes. *J Cardiovasc Pharmacol* 2022; 80(3): 364–377.
- 3 Kotrasová V, Keresztesová B, Ondrovičová G, Bauer JA, Havalová H, Pevala V, Kutejová E, Kunová N. Mitochondrial kinases and the role of mitochondrial protein phosphorylation in health and disease. *Life* 2021; 11(2): 82.
- 4 Wang J, Gareri C, Rockman HA. G-protein-coupled receptors in heart disease. *Circ Res* 2018; 123(6): 716–735.
- 5 Inoue A, Raimondi F, Kadji FMN, Singh G, Kishi T, Uwamizu A, Ono Y, Shinjo Y, Ishida S, Arang N, Kawakami K, Gutkind JS, Aoki J, Russell RB. Illuminating G-protein-coupling selectivity of GPCRs. *Cell* 2019; 177(7): 1933–1947.e25.
- 6 Jiang H, Galtes D, Wang J, Rockman HA. G protein-coupled receptor signaling: transducers and effectors. *Am J Physiol Cell Physiol* 2022; 323(3): C731–C748.
- 7 Ali DC, Naveed M, Gordon A, Majeed F, Saeed M, Ogbuke MI, Atif M, Zubair HM, Changxing L. β -Adrenergic receptor, an essential target in cardiovascular diseases. *Heart Fail Rev* 2020; 25(2): 343–354.
- 8 Liu Y, Chen J, Fontes SK, Bautista EN, Cheng Z. Physiological and pathological roles of protein kinase A in the heart. *Cardiovasc Res* 2022; 118(2): 386–398.
- 9 Marin W. A-kinase anchoring protein 1 (AKAP1) and its role in some cardiovascular diseases. *J Mol Cell Cardiol* 2020; 138: 99–109.
- 10 Qi B, He L, Zhao Y, Zhang L, He Y, Li J, Li C, Zhang B, Huang Q, Xing J, Li F, Li Y, Ji L. Akap1 deficiency exacerbates diabetic cardiomyopathy in mice by NDUFS1-mediated mitochondrial dysfunction and apoptosis. *Diabetologia* 2020; 63(5): 1072–1087.
- 11 Maharana J, Banerjee R, Yadav MK, Sarma P, Shukla AK. Emerging structural insights into GPCR- β -arrestin interaction and functional outcomes. *Curr Opin Struct Biol* 2022; 75: 102406.
- 12 Pfleger J, Gresham K, Koch WJ. G protein-coupled receptor kinases as therapeutic targets in the heart. *Nat Rev Cardiol* 2019; 16(10): 612–622.
- 13 De Lucia C, Grisanti LA, Borghetti G, Piedepalumbo M, Ibbett J, Lucchese AM, Barr EW, Roy R, Okyere AD, Murphy HC, Gao E, Rengo G, Houser SR, Tilley DG, Koch WJ. G protein-coupled receptor kinase 5 (GRK5) contributes to impaired cardiac function and immune cell recruitment in post-ischemic heart failure. *Cardiovasc Res* 2022; 118(1): 169–183.
- 14 Wang W, Qiao Y, Li Z. New insights into modes of GPCR activation. *Trends Pharmacol Sci* 2018; 39(4): 367–386.
- 15 Eichel K, Jullié D, Barsi-Rhyne B, Latorraca NR, Masureel M, Sibarita JB, Dror RO, Von Zastrow M. Catalytic activation of β -arrestin by GPCRs. *Nature* 2018; 557(7705): 381–386.
- 16 Kim K, Han Y, Duan L, Chung KY. Scaffolding of mitogen-activated protein kinase signaling by β -arrestins. *Int J Mol Sci* 2022; 23(2): 1000.
- 17 Javadov S, Jang S, Agostini B. Crosstalk between mitogen-activated protein kinases and mitochondria in cardiac diseases: therapeutic perspectives. *Pharmacol Ther* 2014; 144(2): 202–225.
- 18 Yue J, López JM. Understanding MAPK signaling path-

- ways in apoptosis. *Int J Mol Sci* 2020; 21(7): 2346.
- 19 Nibley PC, Shenoy SK. β -adrenergic receptor signaling mediated by β -arrestins and its potential role in heart failure. *Curr Opin Physiol* 2024; 37: 100723.
 - 20 Rakib A, Eva TA, Sami SA, Mitra S, Nafiz IH, Das A, Tareq AM, Nainu F, Dhama K, Emran TB, Simal-Gandara J. Beta-arrestins in the treatment of heart failure related to hypertension: A comprehensive review. *Pharmaceutics* 2021; 13(6): 838.
 - 21 Rockman HA, Koch WJ, Lefkowitz RJ. Seven-transmembrane-spanning receptors and heart function. *Nature* 2002; 415(6868): 206–212.
 - 22 Kwan Z, Paulose Nadappuram B, Leung MM, Mohagankar S, Li A, Amaradasa KS, Chen J, Rothery S, Kibreab I, Fu J, Sanchez-Alonso JL, Mansfield CA, Subramanian H, Kondrashov A, Wright PT, Swiatlowska P, Nikolaev VO, Wojciak-Stothard B, Ivanov AP, Edel JB, Gorelik J. Microtubule-mediated regulation of β_2 AR translation and function in failing hearts. *Circ Res* 2023; 133(11): 944–958.
 - 23 Yao Y, Li F, Zhang M, Jin L, Xie P, Liu D, Zhang J, Hu X, Lv F, Shang H, Zheng W, Sun X, Duanmu J, Wu F, Lan F, Xiao RP, Zhang Y. Targeting CaMKII- δ ameliorates cardiac ischemia/reperfusion injury by inhibiting myocardial inflammation. *Circ Res* 2022; 130(6): 887–903.
 - 24 Chesley A, Lundberg MS, Asai T, Xiao RP, Ohtani S, Lakatta EG, Crow MT. The β_2 -adrenergic receptor delivers an antiapoptotic signal to cardiac myocytes through G_i -dependent coupling to phosphatidylinositol 3'-kinase. *Circ Res* 2000; 87(12): 1172–1179.
 - 25 Schiattarella GG, Boccia N, Paolillo R, Cattaneo F, Trimarco V, Franzone A, D'Apice S, Giugliano G, Rinaldi L, Borzacchiello D, Gentile A, Lombardi A, Feliciello A, Esposito G, Perrino C. Loss of Akap1 exacerbates pressure overload-induced cardiac hypertrophy and heart failure. *Front Physiol* 2018; 9: 558.
 - 26 Cannavo A, Komici K, Bencivenga L, D'amico ML, Gambino G, Liccardo D, Ferrara N, Rengo G. GRK2 as a therapeutic target for heart failure. *Expert Opin Ther Targets* 2018; 22(1): 75–83.
 - 27 Ungerer M, Parruti G, Böhm M, Puzicha M, DeBlasi A, Erdmann E, Lohse MJ. Expression of beta-arrestins and beta-adrenergic receptor kinases in the failing human heart. *Circ Res* 1994; 74(2): 206–213.
 - 28 Theccanat T, Philip JL, Razzaque AM, Ludmer N, Li J, Xu X, Akhter SA. Regulation of cellular oxidative stress and apoptosis by G protein-coupled receptor kinase-2; The role of NADPH oxidase 4. *Cell Signal* 2016; 28(3): 190–203.
 - 29 Monzel AS, Enríquez JA, Picard M. Multifaceted mitochondria: moving mitochondrial science beyond function and dysfunction. *Nat Metab* 2023; 5(4): 546–562.
 - 30 Tang JX, Thompson K, Taylor RW, Oláhová M. Mitochondrial OXPHOS biogenesis: Co-regulation of protein synthesis, import, and assembly pathways. *Int J Mol Sci* 2020; 21(11): 3820.
 - 31 Da Dalt L, Cabodevilla AG, Goldberg IJ, Norata GD. Cardiac lipid metabolism, mitochondrial function, and heart failure. *Cardiovasc Res* 2023; 119(10): 1905–1914.
 - 32 Garbincius JF, Elrod JW. Mitochondrial calcium exchange in physiology and disease. *Physiol Rev* 2022; 102(2): 893–992.
 - 33 Quiles JM, Gustafsson ÅB. The role of mitochondrial fission in cardiovascular health and disease. *Nat Rev Cardiol* 2022; 19(11): 723–736.
 - 34 Ajoalabady A, Chiong M, Lavandero S, Klionsky DJ, Ren J. Mitophagy in cardiovascular diseases: molecular mechanisms, pathogenesis, and treatment. *Trends Mol Med* 2022; 28(10): 836–849.
 - 35 Bomba-Warczak E, Edassery SL, Hark TJ, Savas JN. Long-lived mitochondrial cristae proteins in mouse heart and brain. *J Cell Biol* 2021; 220(9): e202005193.
 - 36 Bonora M, Giorgi C, Pinton P. Molecular mechanisms and consequences of mitochondrial permeability transition. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2022; 23(4): 266–285.
 - 37 Lopaschuk GD, Karwi QG, Tian R, Wende AR, Abel ED. Cardiac energy metabolism in heart failure. *Circ Res* 2021; 128(10): 1487–1513.
 - 38 Xu HX, Cui SM, Zhang YM, Ren J. Mitochondrial Ca^{2+} regulation in the etiology of heart failure: physiological and pathophysiological implications. *Acta Pharmacol Sin* 2020; 41(10): 1301–1309.
 - 39 Bugger H, Pfeil K. Mitochondrial ROS in myocardial ischemia reperfusion and remodeling. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 2020; 1866(7): 165768.
 - 40 Chang X, Li Y, Cai C, Wu F, He J, Zhang Y, Zhong J, Tan Y, Liu R, Zhu H, Zhou H. Mitochondrial quality control mechanisms as molecular targets in diabetic heart. *Metabolism* 2022; 137: 155313.
 - 41 Liu M, Lv J, Pan Z, Wang D, Zhao L, Guo X. Mitochondrial dysfunction in heart failure and its therapeutic implications. *Front Cardiovasc Med* 2022; 9: 945142.
 - 42 Kumar AA, Kelly DP, Chirinos JA. Mitochondrial dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation* 2019; 139(11): 1435–1450.
 - 43 Murashige D, Jang C, Neinast M, Edwards JJ, Cowan A, Hyman MC, Rabinowitz JD, Frankel DS, Arany Z. Comprehensive quantification of fuel use by the failing and nonfailing human heart. *Science* 2020; 370(6514): 364–368.
 - 44 Peoples JN, Saraf A, Ghazal N, Pham TT, Kwong JQ. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in heart disease. *Exp Mol Med* 2019; 51(12): 1–13.
 - 45 Li A, Gao M, Liu B, Qin Y, Chen L, Liu H, Wu H, Gong G. Mitochondrial autophagy: molecular mechanisms and impli-

- cations for cardiovascular disease. *Cell Death Dis* 2022; 13(5): 444.
- 46 Yu H, Zhang F, Yan P, Zhang S, Lou Y, Geng Z, Li Z, Zhang Y, Xu Y, Lu Y, Chen C, Wang D, Zhu W, Hu X, Wang J, Zhuang T, Zhang Y, Wu G, Liu J, Zeng C, Pu WT, Sun K, Zhang B. LARP7 protects against heart failure by enhancing mitochondrial biogenesis. *Circulation* 2021; 143(20): 2007–2022.
 - 47 Wu C, Zhang Z, Zhang W, Liu X. Mitochondrial dysfunction and mitochondrial therapies in heart failure. *Pharmacol Res* 2022; 175: 106038.
 - 48 D'Oria R, Schipani R, Leonardini A, Natalicchio A, Perrini S, Cignarelli A, Laviola L, Giorgino F. The role of oxidative stress in cardiac disease: from physiological response to injury factor. *Oxid Med Cell Longev* 2020; 2020: 1–29.
 - 49 van der Pol A, van Gilst WH, Voors AA, van der Meer P. Treating oxidative stress in heart failure: past, present and future. *Eur J Heart Fail* 2019; 21(4): 425–435.
 - 50 Forman HJ, Zhang H. Targeting oxidative stress in disease: promise and limitations of antioxidant therapy. *Nat Rev Drug Discov* 2021; 20(9): 689–709.
 - 51 Okoye CN, Koren SA, Wojtovich AP. Mitochondrial complex I ROS production and redox signaling in hypoxia. *Redox Biol* 2023; 67: 102926.
 - 52 Lozhkin A, Vendrov AE, Ramos-Mondragón R, Canugovi C, Stevenson MD, Herron TJ, Hummel SL, Figueroa CA, Bowles DE, Isom LL, Runge MS, Madamanchi NR. Mitochondrial oxidative stress contributes to diastolic dysfunction through impaired mitochondrial dynamics. *Redox Biol* 2022; 57: 102474.
 - 53 Shi Q, Malik H, Crawford RM, Streeter J, Wang J, Huo R, Shih JC, Chen B, Hall D, Abel ED, Song LS, Anderson EJ. Cardiac MAO-A inhibition protects against catecholamine-induced ventricular arrhythmias via enhanced diastolic calcium control. *Cardiovasc Res* 2024; 120(6): 596–611.
 - 54 Andreadou I, Efentakis P, Frenis K, Daiber A, Schulz R. Thiol-based redox-active proteins as cardioprotective therapeutic agents in cardiovascular diseases. *Basic Res Cardiol* 2021; 116(1): 44.
 - 55 Remondino A, Kwon SH, Communal C, Pimentel DR, Sawyer DB, Singh K, Colucci WS. Beta-adrenergic receptor-stimulated apoptosis in cardiac myocytes is mediated by reactive oxygen species/c-Jun NH2-terminal kinase-dependent activation of the mitochondrial pathway. *Circ Res* 2003; 92(2): 136–138.
 - 56 Xiao H, Li H, Wang JJ, Zhang JS, Shen J, An XB, Zhang CC, Wu JM, Song Y, Wang XY, Yu HY, Deng XN, Li ZJ, Xu M, Lu ZZ, Du J, Gao W, Zhang AH, Feng Y, Zhang YY. IL-18 cleavage triggers cardiac inflammation and fibrosis upon β -adrenergic insult. *Eur Heart J* 2018; 39(1): 60–69.
 - 57 Srivastava S, Chandrasekar B, Gu Y, Luo J, Hamid T, Hill B, Prabhu S. Downregulation of CuZn-superoxide dismutase contributes to beta-adrenergic receptor-mediated oxidative stress in the heart. *Cardiovasc Res* 2007; 74(3): 445–455.
 - 58 Ginsberg MD, Feliciello A, Jones JK, Avvedimento EV, Gottesman ME. PKA-dependent binding of mRNA to the mitochondrial AKAP121 protein. *J Mol Biol* 2003; 327(4): 885–897.
 - 59 Perrino C, Feliciello A, Schiattarella GG, Esposito G, Guerriero R, Zaccaro L, Del Gatto A, Saviano M, Garbi C, Carangi R, Di Lorenzo E, Donato G, Indolfi C, Avvedimento VE, Chiariello M. AKAP121 downregulation impairs protective cAMP signals, promotes mitochondrial dysfunction, and increases oxidative stress. *Cardiovasc Res* 2010; 88(1): 101–110.
 - 60 Miale-Perez J, Parini A. Cardiac monoamine oxidases: at the heart of mitochondrial dysfunction. *Cell Death Dis* 2020; 11(1): 54.
 - 61 Santin Y, Fazal L, Sainte-Marie Y, Sicard P, Maggiorani D, Tortosa F, Yücel YY, Teyssedre L, Rouquette J, Marcellin M, Vindis C, Shih JC, Lairez O, Burlet-Schiltz O, Parini A, Lezoualc'h F, Miale-Perez J. Mitochondrial 4-HNE derived from MAO-A promotes mitoCa^{2+} overload in chronic post-ischemic cardiac remodeling. *Cell Death Differ* 2020; 27(6): 1907–1923.
 - 62 Wang Y, Zhao M, Shi Q, Xu B, Zhu C, Li M, Mir V, Bers DM, Xiang YK. Monoamine oxidases desensitize intracellular $\beta_1\text{AR}$ signaling in heart failure. *Circ Res* 2021; 129(10): 965–967.
 - 63 Vandenabeele P, Bultynck G, Savvides SN. Pore-forming proteins as drivers of membrane permeabilization in cell death pathways. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2023; 24(5): 312–333.
 - 64 Del Re DP, Amgalan D, Linkermann A, Liu Q, Kitsis RN. Fundamental mechanisms of regulated cell death and implications for heart disease. *Physiol Rev* 2019; 99(4): 1765–1817.
 - 65 Kalkavan H, Green DR. MOMP, cell suicide as a BCL-2 family business. *Cell Death Differ* 2018; 25(1): 46–55.
 - 66 Yuan J, Ofengeim D. A guide to cell death pathways. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2023; 25(5): 1–17.
 - 67 Woo AY, Xiao RP. β -Adrenergic receptor subtype signaling in heart: from bench to bedside. *Acta Pharmacol Sin* 2012; 33(3): 335–341.
 - 68 Xiang Q, Yi X, Zhu XH, Wei X, Jiang DS. Regulated cell death in myocardial ischemia-reperfusion injury. *Trends Endocrinol Metab* 2024; 35(3): 219–234.
 - 69 Luczak ED, Wu Y, Granger JM, Joiner M ling A, Wilson NR, Gupta A, Umapathi P, Murphy KR, Reyes Gaido OE, Sabet A, Corradini E, Tseng WW, Wang Y, Heck AJR, Wei AC, Weiss RG, Anderson ME. Mitochondrial CaMKII

- causes adverse metabolic reprogramming and dilated cardiomyopathy. *Nat Commun* 2020; 11(1): 4416.
- 70 Mangmool S, Shukla AK, Rockman HA. Beta-arrestin-dependent activation of Ca^{2+} /calmodulin kinase II after beta1-adrenergic receptor stimulation. *J Cell Biol* 2010; 189(3): 573–587.
 - 71 Jenner A, Peña-Blanco A, Salvador-Gallego R, Ugarte-Urbe B, Zollo C, Ganief T, Bierlmeier J, Mund M, Lee JE, Ries J, Schwarzer D, Macek B, Garcia-Saez AJ. DRP1 interacts directly with BAX to induce its activation and apoptosis. *EMBO J* 2022; 41(8): e108587.
 - 72 Saito S, Hiroi Y, Zou Y, Aikawa R, Toko H, Shibasaki F, Yazaki Y, Nagai R, Komuro I. β -Adrenergic pathway induces apoptosis through calcineurin activation in cardiac myocytes. *J Biol Chem* 2000; 275(44): 34528–34533.
 - 73 Bhuiyan MdS, Shioda N, Fukunaga K. Chronic beta-AR activation-induced calpain activation and impaired eNOS-Akt signaling mediates cardiac injury in ovariectomized female rats. *Expert Opin Ther Targets* 2009; 13(3): 275–286.
 - 74 Orrenius S, Zhivotovsky B, Nicotera P. Regulation of cell death: the calcium-apoptosis link. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2003; 4(7): 552–565.
 - 75 Averill-Bates D. Reactive oxygen species and cell signaling. Review. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res* 2024; 1871(2): 119573.
 - 76 Wang Y, Wang Y, Yang D, Yu X, Li H, Lv X, Lu D, Wang H. β_1 -adrenoceptor stimulation promotes LPS-induced cardiomyocyte apoptosis through activating PKA and enhancing CaMKII and I κ B α phosphorylation. *Crit Care* 2015; 19(1): 76.
 - 77 Yang Y, Jiang K, Liu X, Qin M, Xiang Y. CaMKII in regulation of cell death during myocardial reperfusion injury. *Front Mol Biosci* 2021; 8: 668129.
 - 78 Ai X, Curran JW, Shannon TR, Bers DM, Pogwizd SM. Ca^{2+} /calmodulin-dependent protein kinase modulates cardiac ryanodine receptor phosphorylation and sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} leak in heart failure. *Circ Res* 2005; 97(12): 1314–1322.
 - 79 Greenstein JL, Foteinou PT, Hashambhoy-Ramsay YL, Winslow RL. Modeling CaMKII-mediated regulation of L-type Ca^{2+} channels and ryanodine receptors in the heart. *Front Pharmacol* 2014; 5: 60.
 - 80 Wang P, Xu S, Xu J, Xin Y, Lu Y, Zhang H, Zhou B, Xu H, Sheu SS, Tian R, Wang W. Elevated MCU expression by CaMKII δ B limits pathological cardiac remodeling. *Circulation* 2022; 145(14): 1067–1083.
 - 81 Robichaux DJ, Harata M, Murphy E, Karch J. Mitochondrial permeability transition pore-dependent necrosis. *J Mol Cell Cardiol* 2023; 174: 47–55.
 - 82 Alves-Figueiredo H, Silva-Platas C, Lozano O, Vázquez-Garza E, Guerrero-Beltrán CE, Zarain-Herzberg A, García-Rivas G. A systematic review of post-translational modifications in the mitochondrial permeability transition pore complex associated with cardiac diseases. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 2021; 1867(1): 165992.
 - 83 Chen M, Sato PY, Chuprun JK, Peroutka RJ, Otis NJ, Ibetti J, Pan S, Sheu SS, Gao E, Koch WJ. Prodeath signaling of G protein-coupled receptor kinase 2 in cardiac myocytes after ischemic stress occurs via extracellular signal-regulated kinase-dependent heat shock protein 90-mediated mitochondrial targeting. *Circ Res* 2013; 112(8): 1121–1134.
 - 84 Nguyen TT, Wei S, Nguyen TH, Jo Y, Zhang Y, Park W, Gariani K, Oh CM, Kim HH, Ha KT, Park KS, Park R, Lee IK, Shong M, Houtkooper RH, Ryu D. Mitochondria-associated programmed cell death as a therapeutic target for age-related disease. *Exp Mol Med* 2023; 55(8): 1595–1619.
 - 85 Shen J, Wu JM, Hu GM, Li MZ, Cong WW, Feng YN, Wang SX, Li ZJ, Xu M, Dong ED, Zhang YY, Xiao H. Membrane nanotubes facilitate the propagation of inflammatory injury in the heart upon overactivation of the β -adrenergic receptor. *Cell Death Dis* 2020; 11(11): 958.
 - 86 Zhang J, Xiao H, Shen J, Wang N, Zhang Y. Different roles of β -arrestin and the PKA pathway in mitochondrial ROS production induced by acute β -adrenergic receptor stimulation in neonatal mouse cardiomyocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2017; 489(4): 393–398.
 - 87 Xie X, Shu R, Yu C, Fu Z, Li Z. Mammalian AKT, the emerging roles on mitochondrial function in diseases. *Aging Dis* 2022; 13(1): 157.
 - 88 Huang J, Li C, Song Y, Fan X, You L, Tan L, Xiao L, Li Q, Ruan G, Hu S, Cui W, Li Z, Ni L, Chen C, Woo AYH, Xiao RP, Wang DW. ADRB2 polymorphism Arg16Gly modifies the natural outcome of heart failure and dictates therapeutic response to β -blockers in patients with heart failure. *Cell Discov* 2018; 4(1): 57.
 - 89 Lavoie H, Gagnon J, Therrien M. ERK signalling: a master regulator of cell behaviour, life and fate. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2020; 21(10): 607–632.
 - 90 Chen L, Qin Y, Liu B, Gao M, Li A, Li X, Gong G. PGC-1 α -mediated mitochondrial quality control: molecular mechanisms and implications for heart failure. *Front Cell Dev Biol* 2022; 10: 871357.
 - 91 Oka S, Sabry AD, Cawley KM, Warren JS. Multiple levels of PGC-1 α dysregulation in heart failure. *Front Cardiovasc Med* 2020; 7: 2.
 - 92 Wills LP, Trager RE, Beeson GC, Lindsey CC, Peterson YK, Beeson CC, Schnellmann RG. The β_2 -adrenoceptor agonist formoterol stimulates mitochondrial biogenesis. *J Pharmacol Exp Ther* 2012; 342(1): 106–118.
 - 93 Rowe GC, Jiang A, Arany Z. PGC-1 coactivators in cardiac development and disease. *Circ Res* 2010; 107(7): 825–838.
 - 94 Abu Shelbayeh O, Arroum T, Morris S, Busch KB. PGC-1 α is a master regulator of mitochondrial lifecycle and ROS

- tress response. *Antioxidants* 2023; 12(5): 1075.
- 95 Martin SA, Souder DC, Miller KN, Clark JP, Sagar AK, Elliceiri KW, Puglielli L, Beasley TM, Anderson RM. GSK3 β regulates brain energy metabolism. *Cell Rep* 2018; 23(7): 1922–1931.e4.
 - 96 Sabbah HN, Gupta RC, Singh-Gupta V, Zhang K, Lanfear DE. Abnormalities of mitochondrial dynamics in the failing heart: normalization following long-term therapy with elamipretide. *Cardiovasc Drugs Ther* 2018; 32(4): 319–328.
 - 97 Baker CN, Gidus SA, Price GF, Peoples JNR, Ebert SN. Impaired cardiac energy metabolism in embryos lacking adrenergic stimulation. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2015; 308(5): E402–E413.
 - 98 Coronado M, Fajardo G, Nguyen K, Zhao M, Kooiker K, Jung G, Hu DQ, Reddy S, Sandoval E, Stotland A, Gottlieb RA, Bernstein D. Physiological mitochondrial fragmentation is a normal cardiac adaptation to increased energy demand. *Circ Res* 2018; 122(2): 282–295.
 - 99 Franco A, Sorriento D, Gambardella J, Pacelli R, Prevete N, Procaccini C, Matarese G, Trimarco B, Iaccarino G, Ciccarelli M. GRK2 moderates the acute mitochondrial damage to ionizing radiation exposure by promoting mitochondrial fission/fusion. *Cell Death Discov* 2018; 4(1): 25.
 - 100 Xu S, Wang P, Zhang H, Gong G, Gutierrez Cortes N, Zhu W, Yoon Y, Tian R, Wang W. CaMKII induces permeability transition through Drp1 phosphorylation during chronic β -AR stimulation. *Nat Commun* 2016; 7(1): 13189.
 - 101 Jhun BS, O-Uchi J, Adaniya SM, Cypress MW, Yoon Y. Adrenergic regulation of Drp1-driven mitochondrial fission in cardiac physio-pathology. *Antioxidants* 2018; 7(12): 195.
 - 102 Osorio JC, Stanley WC, Linke A, Castellari M, Diep QN, Panchal AR, Hintze TH, Lopaschuk GD, Recchia FA. Impaired myocardial fatty acid oxidation and reduced protein expression of retinoid X receptor- α in pacing-induced heart failure. *Circulation* 2002; 106(5): 606–612.
 - 103 Voros G, Ector J, Garweg C, Droogne W, Van Cleemput J, Peersman N, Vermeersch P, Janssens S. Increased cardiac uptake of ketone bodies and free fatty acids in human heart failure and hypertrophic left ventricular remodeling. *Circ Heart Fail* 2018; 11(12): e004953.
 - 104 Chaanine AH, Joyce LD, Stulak JM, Maltais S, Joyce DL, Dearani JA, Klaus K, Nair KS, Hajjar RJ, Redfield MM. Mitochondrial morphology, dynamics, and function in human pressure overload or ischemic heart disease with preserved or reduced ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2019; 12(2): e005131.
 - 105 Kolleritsch S, Kien B, Schoiswohl G, Diwok C, Schreiber R, Heier C, Maresch LK, Schweiger M, Eichmann TO, Stryeck S, Krenn P, Tomin T, Schittmayer M, Kolb D, Rülcke T, Hoefler G, Wolinski H, Madl T, Birner-Gruenberger R, Haemmerle G. Low cardiac lipolysis reduces mitochondrial fission and prevents lipotoxic heart dysfunction in Perilipin 5 mutant mice. *Cardiovasc Res* 2019; 116(2): 339–352.
 - 106 Da Dalt L, Castiglioni L, Baragetti A, Audano M, Svecla M, Bonacina F, Pedretti S, Uboldi P, Benzoni P, Giannetti F, Barbuti A, Pellegatta F, Indino S, Donetti E, Sironi L, Mitro N, Catapano AL, Norata GD. PCSK9 deficiency rewires heart metabolism and drives heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 2021; 42(32): 3078–3090.
 - 107 Moutaigne D, Butruille L, Staels B. PPAR control of metabolism and cardiovascular functions. *Nat Rev Cardiol* 2021; 18(12): 809–823.
 - 108 Arany Z, Novikov M, Chin S, Ma Y, Rosenzweig A, Spiegelman BM. Transverse aortic constriction leads to accelerated heart failure in mice lacking PPAR- γ coactivator 1 α . *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103(26): 10086–10091.
 - 109 Karbowska J, Kochan Z, Smoleński RT. Peroxisome proliferator-activated receptor α is downregulated in the failing human heart. *Cell Mol Biol Lett* 2003; 8(1): 49–53.
 - 110 Shao M, Lu L, Wang Q, Ma L, Tian X, Li C, Li C, Guo D, Wang Q, Wang W, Wang Y. The multi-faceted role of retinoid X receptor in cardiovascular diseases. *Biomed Pharmacother* 2021; 137: 111264.
 - 111 Li P, Luo S, Pan C, Cheng X. Modulation of fatty acid metabolism is involved in the alleviation of isoproterenol-induced rat heart failure by fenofibrate. *Mol Med Rep* 2015; 12(6): 7899–7906.
 - 112 Pollak NM, Jaeger D, Kolleritsch S, Zimmermann R, Zechner R, Lass A, Haemmerle G. The interplay of protein kinase A and perilipin 5 regulates cardiac lipolysis. *J Biol Chem* 2015; 290(3): 1295–1306.
 - 113 Zhai R, Varner EL, Rao A, Karhadkar S, Di Carlo A, Snyder NW, Sato PY. Myocardial GRK2 reduces fatty acid metabolism and β -adrenergic receptor-mediated mitochondrial responses. *Int J Mol Sci* 2022; 23(5): 2777.
 - 114 Lucas E, Vila-Bedmar R, Arcones AC, Cruces-Sande M, Cachofeiro V, Mayor F, Murga C. Obesity-induced cardiac lipid accumulation in adult mice is modulated by G protein-coupled receptor kinase 2 levels. *Cardiovasc Diabetol* 2016; 15(1): 155.
 - 115 Herzig S, Shaw RJ. AMPK: guardian of metabolism and mitochondrial homeostasis. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2018; 19(2): 121–135.
 - 116 Matsuura TR, Puchalska P, Crawford PA, Kelly DP. Ketones and the heart: metabolic principles and therapeutic implications. *Circ Res* 2023; 132(7): 882–898.
 - 117 Aubert G, Martin OJ, Horton JL, Lai L, Vega RB, Leone TC, Koves T, Gardell SJ, Krüger M, Hoppel CL, Lewandowski ED, Crawford PA, Muoio DM, Kelly DP. The failing heart relies on ketone bodies as a fuel. *Circulation* 2016; 133(8): 698–705.

- 118 Kimura I, Inoue D, Maeda T, Hara T, Ichimura A, Miyauchi S, Kobayashi M, Hirasawa A, Tsujimoto G. Short-chain fatty acids and ketones directly regulate sympathetic nervous system via G protein-coupled receptor 41 (GPR41). *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108(19): 8030–8035.
- 119 Kolb H, Kempf K, Röhling M, Lenzen-Schulte M, Schloot NC, Martin S. Ketone bodies: from enemy to friend and guardian angel. *BMC Med* 2021; 19(1): 313.
- 120 Santos-Gallego CG, Requena-Ibanez JA, San Antonio R, Ishikawa K, Watanabe S, Picatoste B, Flores E, Garcia-Ropero A, Sanz J, Hajjar RJ, Fuster V, Badimon JJ. Empagliflozin ameliorates adverse left ventricular remodeling in nondiabetic heart failure by enhancing myocardial energetics. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73(15): 1931–1944.
- 121 Herat LY, Magno AL, Rudnicka C, Hricova J, Carnagarin R, Ward NC, Arcambal A, Kiuchi MG, Head GA, Schlaich MP, Matthews VB. SGLT2 inhibitor-induced sympathoinhibition: A novel mechanism for cardiorenal protection. *JACC Basic Transl Sci* 2020; 5(2): 169–179.
- 122 Rueggsegger GN, Creo AL, Cortes TM, Dasari S, Nair KS. Altered mitochondrial function in insulin-deficient and insulin-resistant states. *J Clin Invest* 2018; 128(9): 3671–3681.
- 123 Fu Q, Wang Q, Xiang YK. Insulin and β adrenergic receptor signaling: Cross talk in heart. *Trends Endocrinol Metab* 2017; 28(6): 416–427.
- 124 Paolisso G, De Riu S, Marrazzo G, Verza M, Varricchio M, D'Onofrio F. Insulin resistance and hyperinsulinemia in patients with chronic congestive heart failure. *Metabolism* 1991; 40(9): 972–977.
- 125 Mangmool S, Denkaew T, Phosri S, Pinthong D, Parichatikanond W, Shimauchi T, Nishida M. Sustained β AR stimulation mediates cardiac insulin resistance in a PKA-dependent manner. *Mol Endocrinol* 2016; 30(1): 118–132.
- 126 Morisco C, Condorelli G, Trimarco V, Bellis A, Marrone C, Condorelli G, Sadoshima J, Trimarco B. Akt mediates the cross-talk between beta-adrenergic and insulin receptors in neonatal cardiomyocytes. *Circ Res* 2005; 96(2): 180–188.
- 127 Lucas E, Jurado-Pueyo M, Fortuño MA, Fernández-Veledo S, Vila-Bedmar R, Jiménez-Borreguero LJ, Lazcano JJ, Gao E, Gómez-Ambrosi J, Frühbeck G, Koch WJ, Díez J, Mayor F, Murga C. Downregulation of G protein-coupled receptor kinase 2 levels enhances cardiac insulin sensitivity and switches on cardioprotective gene expression patterns. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 2014; 1842(12): 2448–2456.
- 128 Yang JY, Yeh HY, Lin K, Wang PH. Insulin stimulates Akt translocation to mitochondria: implications on dysregulation of mitochondrial oxidative phosphorylation in diabetic myocardium. *J Mol Cell Cardiol* 2009; 46(6): 919–926.
- 129 Riehle C, Abel ED. Insulin signaling and heart failure. *Circ Res* 2016; 118(7): 1151–1169.
- 130 Perez DM. Targeting adrenergic receptors in metabolic therapies for heart failure. *Int J Mol Sci* 2021; 22(11): 5783.
- 131 Miao R, Jiang C, Chang WY, Zhang H, An J, Ho F, Chen P, Zhang H, Junqueira C, Amgalan D, Liang FG, Zhang J, Evavold CL, Hafner-Bratkovič I, Zhang Z, Fontana P, Xia S, Waldeck-Weiermair M, Pan Y, Michel T, Bar-Peled L, Wu H, Kagan JC, Kitsis RN, Zhang P, Liu X, Lieberman J. Gasdermin D permeabilization of mitochondrial inner and outer membranes accelerates and enhances pyroptosis. *Immunity* 2023; 56(11): 2523–2541.e8.
- 132 Li X, Wu F, Günther S, Looso M, Kuenne C, Zhang T, Wiesnet M, Klatt S, Zukunft S, Fleming I, Poschet G, Wietelmann A, Atzberger A, Potente M, Yuan X, Braun T. Inhibition of fatty acid oxidation enables heart regeneration in adult mice. *Nature* 2023; 622(7983): 619–626.