

酒精干预CyPD的表达影响mPTP所致心肌损伤机制

胡彬¹, 申强^{2*}

¹南华大学附属怀化医院, 湖南 衡阳

²湖南医药学院总医院心血管内科, 湖南 怀化

收稿日期: 2025年4月23日; 录用日期: 2025年5月16日; 发布日期: 2025年5月26日

摘要

CyPD是构成mPTP的基本组成部分之一, 且有一些明确的证据支持CyPD是mPTP的主要调节因子; CyPD仍是唯一被遗传学证明的mPTP开放因子; CyPD的表达增加能够经历多种翻译后修饰, 如磷酸化、氧化、乙酰化和硝酰化调控mPTP的打开。mPTP的长期开放能够引起线粒体功能障碍, 进而导致心肌损伤, 目前已有研究表明酒精能够使线粒体上mPTP上CyPD的表达增加及CyPD mRNA表达增加, 但酒精通过何种机制引起线粒体上CyPD的表达增加目前尚不清楚, 本文就酒精可能通过哪些机制引起CyPD的表达发生变化做一综述。

关键词

酒精, mPTP, CyPD, 心肌损伤

Mechanism of Alcohol-Mediated CyPD Regulation in mPTP-Dependent Myocardial Injury

Bin Hu¹, Qiang Sheng^{2*}

¹Huaihua Hospital, University of South China, Hengyang Hunan

²Department of Cardiovascular Medicine, Hunan University of Medicine General Hospital, Huaihua Hunan

Received: Apr. 23rd, 2025; accepted: May 16th, 2025; published: May 26th, 2025

*通讯作者。

文章引用: 胡彬, 申强. 酒精干预 CyPD 的表达影响 mPTP 所致心肌损伤机制[J]. 临床医学进展, 2025, 15(5): 1807-1813.
DOI: 10.12677/acm.2025.1551560

Abstract

CyPD is one of the fundamental components of mPTP, and substantial evidence indicates that CyPD serves as the primary regulatory factor of mPTP. Moreover, CyPD remains the only genetically validated factor responsible for the opening of mPTP. Enhanced expression of CyPD undergoes various post-translational modifications, including phosphorylation, oxidation, acetylation, and nitroacetylation, which collectively regulate the opening of mPTP. The sustained opening of mPTP can lead to mitochondrial dysfunction, thereby causing myocardial injury. Current research demonstrates that alcohol increases the expression of both CyPD and CyPD mRNA in mPTP on mitochondria; however, the precise mechanism underlying alcohol-induced upregulation of CyPD expression on mitochondria remains elusive. This review aims to explore the potential mechanisms by which alcohol may induce changes in CyPD expression.

Keywords

Alcohol, mPTP, CyPD, Myocardial Injury

Copyright © 2025 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. 前言

酒精,作为一种极具成瘾性并且在全球普及的一种有害物质,长期过度摄入(男性每日超过 80 克,女性超过 40 克,通常持续 5 年以上)可能会导致酒精性心肌病(Alcoholic Cardiomyopathy, ACM)的发生。甚至在短时间内大量饮用,也可能引发急性酒精性心肌损伤,这一机制包括能量生成障碍、细胞凋亡和自噬、心脏纤维化、蛋白质合成异常、氧化应激等[1]-[4]。在心肌病的发生发展中,线粒体功能障碍导致细胞凋亡的增加在心肌病的占比逐渐加大,随着研究愈发深入,对心脏组织中线粒体功能异常的研究逐渐引起人们的关注。而 mPTP (线粒体通道转换孔)是线粒体功能稳态调节中的关键环节,在细胞内代谢平衡管理中起着重要作用。在正常生理状况下, mPTP 以周期性的方式开启,以确保细胞功能的稳定[5]。然而,环境压力或病理条件可能导致 mPTP 异常开启,导致离子失衡和线粒体形态变化,从而引发细胞凋亡。

2. 线粒体通透性转换孔(mPTP)

mPTP 是线粒体双层膜上的一种蛋白质通道,在调节线粒体内外物质交换方面发挥重要作用。mPTP 的病理性开放会打乱线粒体稳态,最终导致细胞死亡。mPTP 的打开受到多种不同因素的调控,包括与蛋白质、钙离子、氧化应激、pH 值和脂质的相互作用。mPTP 是一种由许多种蛋白质组成的非特异性通道,随着研究的深入,不断地有新的理论被提出。目前的理论认为,线粒体内膜上的腺苷酸转运体(ANT)和 F-ATP 合成酶,以及线粒体外膜上的电压依赖性阴离子通道(VDAC)和基质中的亲环蛋白 D (CyPD)是构成 mPTP 的基本组成部分[4]-[6]。mPTP 长时间(不可逆)开放可以通过妨碍 ATP 的生成、加重线粒体的渗透变化和肿胀,促使线粒体嵴的结构重塑等,最终引起细胞凋亡和坏死。

3. 亲环蛋白(CyPD)及其对 mPTP 的调控机制

CyPD 是构成 mPTP 的基本组成部分之一,亲环蛋白 D (Cyclophilin D, CyPD)是一种线粒体基质蛋白,

具有顺式 - 反式肽基脯氨酸异构酶(PPIase)活性[7], 参与线粒体通透性转变和细胞死亡起始的调控[8]。CyPD 由肽基脯氨酸顺式反式异构酶 F (PPIF)基因编码。在细胞应激机制中, 和 CyPD 关系最为密切的是氧化应激, 氧化应激可以诱导细胞死亡, 氧化应激可促进 CyPD 从基质向线粒体内膜的易位[9]-[12]。这使得 CyPD 可以结合 ANT 并触发 mPTP 的开[13]。在 mPTP 的三个组成部分, 即 VDAC、ANT 和 CyPD 中, CyPD 被认为是 mPTP 形成的关键组成部分[14] [15]。

另外, CyPD 不仅是 MPTP 的重要组成部分, 而且还与各种其他各种蛋白质相互作用。这些 CyPD-蛋白相互作用作为 mPTP 形成和细胞死亡的信号。在氧化应激过程中, p53 在线粒体基质中积累并与 CyPD 发生物理相互作用, 从而触发 MPTP 开放和坏死[16]。在脑缺血/再灌注(I/R)损伤过程中观察到 p53-CyPD 复合物的形成[17]; CyPD 与线粒体内膜上的 ANT 相关, 有助于 MPTP 的开放[18]。这种结合导致了线粒体基质的胶体渗透性溶胀, 线粒体内膜电位(ψ_m)的耗散和 ROS [19]的产生。CyPD 与 ANT 的相互作用似乎是 MPTP 复合物形成过程中最重要的一步[20]; 其次, 糖原合成酶激酶 3β (GSK- 3β)会直接磷酸化 CyPD, 磷酸化的 CyPD 能够介导 mPTP 的开放。在 AD (阿尔茨海默病)中, 研究表明 $A\beta$ 与 CyPD 的相互作用, CyPD 与线粒体 $A\beta$ 的相互作用增强了线粒体、神经元和突触的应激[21]。从而介导了 mPTP 的开放。而 CyPD 表达的增加能够促进 CyPD-蛋白相互作用, 从而增加 mPTP 的开放。

4. CyPD 的调控

4.1. 目前对 CyPD 调控机制研究

主要体现在对 CyPD 的活性及表达调控中, CyPD 的活性可以通过翻译后修饰来调节, 包括乙酰化和磷酸化等修饰方式; 有研究表明, 在啮齿动物心肌细胞和人胚胎肾细胞中, GSK- 3β 通过 CyPD 磷酸化 (Ser191)作为 mPTP 的调节剂[22]; 在哺乳动物精子中, GSK- 3α 可能通过 CyPD 的磷酸化参与 mPTP 的打开, GSK3 抑制剂 BIO 显著降低精子中的 CyPD 水平。通过抑制了 GSK3 磷酸化促进的 CyPD 磷酸化下调增强了 CyPD 的降解, 增强了获能过程中的精子活力[23]; 这说明 GSK-3 能够通过影响 CyPD 的乙酰化和磷酸化来影响其活性。

4.2. CyPD 表达的调控

在中心法则中, 蛋白质是由 mRNA 翻译而来, 其表达的水平受到 mRNA 转录水平的调控, 在基因的转录和翻译中, 蛋白质的合成过程受到一些酶、转录因子、基因启动子等的调控, 通常情况下, mRNA 水平和蛋白质表达水平一致。而 CyPD 的表达目前研究表明受以下因素影响。一方面, 在骨分化过程中, Rubens 等人的研究结果表明, BMP/Smad 信号通路可以通过与 CyPD 基因启动子结合, 调节 CyPD 基因的转录水平, 从而影响 CyPD 的表达; 另一方面, 其他与 Runx 激活相关的转录因子也可能直接或间接地对 CyPD 的转录起调控作用[24] [25]; 其中 RUNX (转录因子)受 PI3k/AKT/PTEN 信号通路下游靶点调控[26]。对 TCGA 数据的查询显示, AKT 和 PI3K 基因表达与 RUNX1 和 RUNX2 呈正相关[27], 而在 PCa 患者样本中观察到 RUNX2 蛋白的过度表达和 PTEN 蛋白的部分丢失[28] [29]; 纯合缺失 PTEN 增加 RUNX2 mRNA 和蛋白质表达, 表明 PTEN 基因剂量对于控制 RUNX2 基因表达至关重要[30]; 再者, 酒精的代谢产物 ROS (活性氧)可以诱导 CyPD mRNA 的显著上调, 其可能是 ROS 对 CypD 的复制、转录过程中的 DNA 聚合酶等关键酶进行调控, 从而增加其表达。导致细胞损伤[31]。其次, Wang Long 等人的研究表明, IQC (异槲皮素)能够通过调节 AKT/Bcl-2 信号通路降低 VDAC1、ANT1 和 CyPD mRNA 的表达水平; 从而保护心肌细胞线粒体膜通透性的变化, 抑制细胞从线粒体内膜释放到细胞质, 形成凋亡小体, 诱导细胞凋亡, 降低 THP 诱导的心脏毒性。这说明 Bcl-2 能够影响 CyPD mRNA 的表达水平, 从而影响

CyPD 的表达; 另外, 目前的研究表明, mTORC1 通过磷酸化 4EBP 和 S6K1 促进蛋白质合成; mTORC1 磷酸化 S6K1, 导致其通过 PDK1 激活, 进而促进 mRNA 翻译启动。S6K1 介导的 PDCD4 磷酸化导致其降解, 解除对翻译启动因子 eIF4A 的抑制, 从而促进蛋白质合成和细胞增殖[32], mTOR 信号通路在心、肺、脑等脏器中普遍表达, mTOR 是 PI3K/AKT 通路的一个重要下游靶点通路, 存在于两个复合物中, 分别称为 mTOR 复合物 1 (mTORC1) 和 mTOR 复合物 2 (mTORC2) [33], 这说明 CyPD 的合成过程可能会受到 mTORC1 的影响。

5. 酒精对 mPTP 上 CyPD 的表达影响

5.1. 酒精能够导致心肌细胞线粒体上 CyPD 的表达及转录水平的提高

酒精能够导致心肌细胞线粒体上 CyPD 的表达及转录水平的提高, 但是酒精如何导致 CyPD 的表达升高, 目前尚不清楚。目前的研究表明, 酒精可以直接或间接影响 CyPD 的表达从而调控 mPTP。其机制可能与酒精及其代谢产物能够影响调控 CyPD 基因的信号通路有关, 从而使 CyPD 的基因复制与转录水平升高。同样地, 研究表明, 酒精在体内的代谢过程中产物, 如 ROS、乙醛等, 也同样可以导致 CyPD 的表达增加, 导致细胞损伤。尤其是 ROS, 目前有研究表明, ROS 可以诱导 CyPD mRNA 的显著上调, 根据目前的研究, CyPD mRNA 的表达水平可能受到 GSK-3、Bcl-2、mTOR、PETN 等 PI3K/AKT 下游信号通路的调控。这表明 ROS 诱导 CyPD mRNA 的上调机制和 PI3K/AKT 信号通路有关, 而乙醛导致 CyPD 的表达增加的机制目前暂不明确。

5.2. 酒精在代谢过程中能够导致 ROS (活性氧) 的积累

酒精在代谢过程中, 会产生大量的 ROS。ROS 可以诱导 CyPD mRNA 的显著上调, 也有研究表明, 其可能是 ROS 对 CyPD 的复制、转录过程中的 DNA 聚合酶等关键酶进行调控, 从而增加其表达。而 CyPD 的复制、转录过程中的 DNA 聚合酶受到 PI3K/AKT 信号通路的影响。在 Li Xiaoping 等人的研究中, 阿霉素可以诱导线粒体 ROS 的生成增加、mPTP 的开放, 进而导致线粒体损伤, 而司美格鲁肽可以通过上调 PI3K/AKT 信号通路减弱阿霉素诱导的线粒体损伤, 在加入 LY294002 (PI3K 抑制剂后), 司美格鲁肽减轻阿霉素诱导的线粒体 ROS 的生成增加、mPTP 的开放作用被阻断[34]; 这说明 ROS 和 PI3K/AKT 信号通路也存在联系, 在 Wang Wenxun 等人的研究中, HSYA (羟基红花黄素 A) 可以通过调节 Nrf2/Keap1 信号通路, 减轻酒精消耗引起的氧化应激引起的酒精性肝损伤。而 Nrf2/Keap1 信号通路受到 PI3K/Akt 的上游调控, PI3K/Akt 通路可激活 Nrf2/Keap1 抗氧化防御系统。Nrf2 是一种重要的抗氧化转录因子, 在酒精诱导的氧化应激中起着至关重要的作用。

6. 酒精对 PI3K/AKT 信号通路的影响

6.1. PI3K/AKT 信号通路的介绍

磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)/蛋白激酶 B (PKB/AKT) 信号通路是细胞中调控细胞生长、增殖、运动、代谢和存活的核心信号通路之一[35]。PI3K/AKT 信号通路通过激活下游效应物, 调控细胞周期转换、生长和增殖, 在多种生理功能的调控中起着至关重要的作用。该通路能够通过调节心肌细胞的大小和存活、血管生成过程以及炎症反应参与多种人类疾病的发病过程, 如心脏疾病[36]。目前已有研究表明 PI3K/AKT 通路参与了汞、脂多糖、阿霉素、表柔比星、等多种物质诱导的心肌损伤过程[37]-[39]; AKT 有三种亚型, 包括 AKT1、AKT2 和 AKT3 个亚型, 分别由 PKB α 、PKB β 和 PKB γ 编码[40]。前两种亚型在脑、心、肺中普遍表达且表达水平较高[41]。生长因子和 G 蛋白偶联受体可以刺激 P2 和 P3 诱导 AKT 募集到质膜, 在质膜 Thr308 位点磷酸化, 并被 PDK1 激活[42]。随后的 Ser473 残基磷酸化是 AKT 充分

发挥活性所必需的。AKT 激活后, AKT 可以磷酸化许多下游靶标, 如 TSC2、GLUT、GSK-3 和 mTOR 等, 这些下游靶点通路能调控细胞生长、存活、增殖、糖代谢等一系列生命活动, 进而参与癌症、心血管疾病、糖尿病及神经系统疾病等发生发展。

6.2. 酒精对 PI3K/Akt 信号通路的影响

目前最新研究表明, 酒精能够影响 PI3K/AKT 通路, 在 Guo、Huang 等人的研究中, 乙醇诱导的胃溃疡组的 p-PI3K、PI3K、p-AKT 和 AKT 水平明显下调($p < 0.05$), 而 LF (甘草黄酮类化合物)治疗组明显增强了这些蛋白的表达($p < 0.05$)。此外, LF 的给药可逆转乙醇诱导的 Bax 和 caspase-3 的增加, 而 LF 治疗可以通过激活 PI3K/AKT 信号通路来抑制凋亡, 从而改善酒精诱导的胃溃疡。

7. 总结与展望

综上所述, 酒精能够导致心肌细胞线粒体上 CyPD 的表达及转录水平的提高, 但是酒精如何导致 CyPD 的表达升高, 目前尚不清楚。目前的研究表明, 酒精可以直接或间接影响 CyPD 的表达从而调控 mPTP。其机制可能与酒精或其代谢产物能够影响调控 CyPD 基因的信号通路有关, 从而使 CyPD 的基因复制与转录水平升高。酒精在体内的代谢产物, 如 ROS、乙醛等, 也同样可以影响 CyPD 的表达, 导致细胞损伤。尤其是 ROS, 一方面, 目前有研究表明, ROS 可以诱导 CyPD mRNA 的显著上调, 在加入 LY294002 (PI3K 抑制剂)后, ROS 生成增加; 这说明 PI3K/AKT 通路与 ROS 相关, 另一方面, 根据目前的研究, PI3K/AKT 通路参与了 H_2O_2 、汞、脂多糖、表柔比星、阿霉素等多种物质诱导的心肌损伤过程。这些物质对心肌的损伤涉及 GSK-3、Bcl-2、mTOR、PETN 等 PI3K/AKT 通路的下游靶点参与, 而 GSK-3、Bcl-2、mTOR、PETNP 等均受到 PI3K/AKT 通路的调控, 并且能直接或间接影响 CyPD 的表达, CyPD 作为心肌细胞线粒体上 mPTP 开放的关键蛋白, 其表达的升高能够导致 mPTP 开放的阈值减低, 从而加重心肌细胞的损伤; 目前新出现的科学证据指出, 酒精的摄入能够影响 PI3K/AKT 信号通路[43], 而酒精的代谢过程中的产物 ROS 能够明显上调 CyPD mRNA, 其受到 PI3K/AKT 信号通路的影响。根据目前的研究, 酒精或其代谢产物能够影响 PI3K/AKT 通路, 而 PI3K/AKT 通路又能影响 CyPD 的表达, 我们有理由推测酒精有可能通过 PI3K/AKT 通路干预 CyPD 的表达, 从而导致心肌损伤。为酒精性心肌病的防治提供了新思路。

参考文献

- [1] Readnower, R.D., Hubbard, W.B., Kalimov, O.J., Geddes, J.W. and Sullivan, P.G. (2021) Genetic Approach to Elucidate the Role of Cyclophilin D in Traumatic Brain Injury Pathology. *Cells*, **10**, Article 199. <https://doi.org/10.3390/cells10020199>
- [2] Sautchuk, R., Kalicharan, B.H., Escalera-Rivera, K., Jonason, J.H., Porter, G.A., Awad, H.A., et al. (2022) Transcriptional Regulation of Cyclophilin D by BMP/Smad Signaling and Its Role in Osteogenic Differentiation. *eLife*, **11**, e75023. <https://doi.org/10.7554/elife.75023>
- [3] Georgios, A. and Elizabeth, M. (2020) Cyclophilin D: An Integrator of Mitochondrial Function. *Frontiers in Physiology*, **11**, Article 595. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00595>
- [4] Wong, C.X., Tu, S.J. and Marcus, G.M. (2023) Alcohol and Arrhythmias. *JACC: Clinical Electrophysiology*, **9**, 266-279. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2022.10.023>
- [5] WHO (2021) Development of an Action Plan to Implement the Global Strategy to Reduce Harmful Use of Alcohol in the Eastern Mediterranean Region. *Eastern Mediterranean Health Journal*, **27**, 1239-1240. <https://doi.org/10.26719/emhj.21.076>
- [6] Day, E. and Rudd, J.H.F. (2019) Alcohol Use Disorders and the Heart. *Addiction*, **114**, 1670-1678. <https://doi.org/10.1111/add.14703>
- [7] Mogos, M.F., Salemi, J.L., Phillips, S.A. and Piano, M.R. (2019) Contemporary Appraisal of Sex Differences in

- Prevalence, Correlates, and Outcomes of Alcoholic Cardiomyopathy. *Alcohol and Alcoholism*, **54**, 386-395. <https://doi.org/10.1093/alcalc/agz050>
- [8] Yusupova, A.O. (2014) Alcoholic Cardiomyopathy: Basic Aspects of Epidemiology, Pathogenesis and Pharmacotherapy. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*, **10**, 651-658. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2014-10-6-651-658>
 - [9] Hu, Q., Chen, H., Shen, C., Zhang, B., Weng, X., Sun, X., *et al.* (2022) Impact and Potential Mechanism of Effects of Chronic Moderate Alcohol Consumption on Cardiac Function in Aldehyde Dehydrogenase 2 Gene Heterozygous Mice. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, **46**, 707-723. <https://doi.org/10.1111/acer.14811>
 - [10] Belosludtsev, K.N., Dubinin, M.V., Belosludtseva, N.V. and Mironova, G.D. (2019) Mitochondrial Ca²⁺ Transport: Mechanisms, Molecular Structures, and Role in Cells. *Biochemistry (Moscow)*, **84**, 593-607. <https://doi.org/10.1134/s0006297919060026>
 - [11] Fernández-Solà, J. (2020) The Effects of Ethanol on the Heart: Alcoholic Cardiomyopathy. *Nutrients*, **12**, Article 572. <https://doi.org/10.3390/nu12020572>
 - [12] Kent, A.C., El Baradie, K.B.Y. and Hamrick, M.W. (2021) Targeting the Mitochondrial Permeability Transition Pore to Prevent Age-Associated Cell Damage and Neurodegeneration. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2021**, Article ID: 6626484. <https://doi.org/10.1155/2021/6626484>
 - [13] Auger, K.R., Serunian, L.A., Soltoff, S.P., Libby, P. and Cantley, L.C. (1989) PDGF-Dependent Tyrosine Phosphorylation Stimulates Production of Novel Polyphosphoinositides in Intact Cells. *Cell*, **57**, 167-175. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(89\)90182-7](https://doi.org/10.1016/0092-8674(89)90182-7)
 - [14] Ruderman, N.B., Kapeller, R., White, M.F. and Cantley, L.C. (1990) Activation of Phosphatidylinositol 3-Kinase by Insulin. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **87**, 1411-1415. <https://doi.org/10.1073/pnas.87.4.1411>
 - [15] Andjelković, M., Maira, S., Cron, P., Parker, P.J. and Hemmings, B.A. (1999) Domain Swapping Used to Investigate the Mechanism of Protein Kinase B Regulation by 3-Phosphoinositide-Dependent Protein Kinase 1 and Ser473 Kinase. *Molecular and Cellular Biology*, **19**, 5061-5072. <https://doi.org/10.1128/mcb.19.7.5061>
 - [16] Panwar, V., Singh, A., Bhatt, M., Tonk, R.K., Azizov, S., Raza, A.S., *et al.* (2023) Multifaceted Role of mTOR (Mammalian Target of Rapamycin) Signaling Pathway in Human Health and Disease. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **8**, Article No. 375. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01608-z>
 - [17] Ilha, J., do Espírito-Santo, C.C. and de Freitas, G.R. (2018) mTOR Signaling Pathway and Protein Synthesis: From Training to Aging and Muscle Autophagy. In: Xiao, J., Ed., *Muscle Atrophy*, Springer, 139-151. https://doi.org/10.1007/978-981-13-1435-3_7
 - [18] Zhang, R., Li, G., Zhang, Q., Tang, Q., Huang, J., Hu, C., *et al.* (2018) Hirsutine Induces mPTP-Dependent Apoptosis through ROCK1/PTEN/PI3K/GSK3 β Pathway in Human Lung Cancer Cells. *Cell Death & Disease*, **9**, Article No. 598. <https://doi.org/10.1038/s41419-018-0641-7>
 - [19] Sun, Q., Jia, N., Li, X., Yang, J. and Chen, G. (2019) Grape Seed Proanthocyanidins Ameliorate Neuronal Oxidative Damage by Inhibiting GSK-3 β -Dependent Mitochondrial Permeability Transition Pore Opening in an Experimental Model of Sporadic Alzheimer's Disease. *Aging*, **11**, 4107-4124. <https://doi.org/10.18632/aging.102041>
 - [20] Morita, M., Gravel, S., Chénard, V., Sikström, K., Zheng, L., Alain, T., *et al.* (2013) mTORC1 Controls Mitochondrial Activity and Biogenesis through 4E-BP-Dependent Translational Regulation. *Cell Metabolism*, **18**, 698-711. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2013.10.001>
 - [21] Guo, Y., Wu, Y., Huang, T., Huang, D., Zeng, Q., Wang, Z., *et al.* (2024) Licorice Flavonoid Ameliorates Ethanol-Induced Gastric Ulcer in Rats by Suppressing Apoptosis via PI3K/AKT Signaling Pathway. *Journal of Ethnopharmacology*, **325**, Article 117739. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2024.117739>
 - [22] Fayaz, S., Raj, Y. and Krishnamurthy, R. (2015) CYPD: The Key to the Death Door. *CNS & Neurological Disorders-Drug Targets*, **14**, 654-663. <https://doi.org/10.2174/1871527314666150429113239>
 - [23] Park, S.H. and Gye, M.C. (2024) Inhibition of Mitochondrial Cyclophilin D, a Downstream Target of Glycogen Synthase Kinase 3 α , Improves Sperm Motility. *Reproductive Biology and Endocrinology*, **22**, Article No. 15. <https://doi.org/10.1186/s12958-024-01186-x>
 - [24] Wang, R.N., Green, J., Wang, Z., Deng, Y., Qiao, M., Peabody, M., *et al.* (2014) Bone Morphogenetic Protein (BMP) Signaling in Development and Human Diseases. *Genes & Diseases*, **1**, 87-105. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2014.07.005>
 - [25] Gauba, E., Chen, H., Guo, L. and Du, H. (2019) Cyclophilin D Deficiency Attenuates Mitochondrial F1fo ATP Synthase Dysfunction via OSCP in Alzheimer's Disease. *Neurobiology of Disease*, **121**, 138-147. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2018.09.020>
 - [26] Ashe, H., Krakowiak, P., Hasterok, S., Sleppy, R., Roller, D.G. and Gioeli, D. (2021) Role of the Runt-Related Transcription Factor (RUNX) Family in Prostate Cancer. *The FEBS Journal*, **288**, 6112-6126. <https://doi.org/10.1111/febs.15804>

- [27] Farina, N.H., Zingiryan, A., Akech, J.A., Callahan, C.J., Lu, H., Stein, J.L., *et al.* (2016) A MicroRNA/Runx1/Runx2 Network Regulates Prostate Tumor Progression from Onset to Adenocarcinoma in TRAMP Mice. *Oncotarget*, **7**, 70462-70474. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.11992>
- [28] Zhang, H., Pan, Y., Zheng, L., Choe, C., Lindgren, B., Jensen, E.D., *et al.* (2011) FOXO1 Inhibits Runx2 Transcriptional Activity and Prostate Cancer Cell Migration and Invasion. *Cancer Research*, **71**, 3257-3267. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-10-2603>
- [29] Bai, Y., Yang, Y., Yan, Y., Zhong, J., Blee, A.M., Pan, Y., *et al.* (2019) RUNX2 Overexpression and PTEN Haploinsufficiency Cooperate to Promote CXCR7 Expression and Cellular Trafficking, AKT Hyperactivation and Prostate Tumorigenesis. *Theranostics*, **9**, 3459-3475. <https://doi.org/10.7150/thno.33292>
- [30] Haiyan, F., Hao, T., Fa, J., *et al.* (2023) CypD Induced ROS Output Promotes Intracranial Aneurysm Formation and Rupture by 8-OHdG/NLRP3/MMP9 Pathway. *Redox Biology*, **67**, Article 102887. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2023.102887>
- [31] Wang, L., Ma, J., Chen, C., Lin, B., Xie, S., Yang, W., *et al.* (2024) Isoquercitrin Alleviates Pirarubicin-Induced Cardiotoxicity *in vivo* and *in vitro* by Inhibiting Apoptosis through Phlpp1/AKT/Bcl-2 Signaling Pathway. *Frontiers in Pharmacology*, **15**, Article 1315001. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1315001>
- [32] Yang, M., Lu, Y., Piao, W. and Jin, H. (2022) The Translational Regulation in mTOR Pathway. *Biomolecules*, **12**, Article 802. <https://doi.org/10.3390/biom12060802>
- [33] Paquot, N. (2019) The Metabolism of Alcohol. *Revue Medicale de Liege*, **74**, 265-267.
- [34] Li, X., Luo, W., Tang, Y., Wu, J., Zhang, J., Chen, S., *et al.* (2024) Semaglutide Attenuates Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity by Ameliorating BNIP3-Mediated Mitochondrial Dysfunction. *Redox Biology*, **72**, Article 103129. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2024.103129>
- [35] Yang, J., Nie, J., Ma, X., Wei, Y., Peng, Y. and Wei, X. (2019) Targeting PI3K in Cancer: Mechanisms and Advances in Clinical Trials. *Molecular Cancer*, **18**, Article No. 26. <https://doi.org/10.1186/s12943-019-0954-x>
- [36] Ghafouri-Fard, S., Khanbabapour Sasi, A., Hussien, B.M., Shoorei, H., Siddiq, A., Taheri, M., *et al.* (2022) Interplay between PI3K/AKT Pathway and Heart Disorders. *Molecular Biology Reports*, **49**, 9767-9781. <https://doi.org/10.1007/s11033-022-07468-0>
- [37] Chen, B., Hung, M., Wang, H., Yeh, L., Pandey, S., Chen, R., *et al.* (2018) GABA Tea Attenuates Cardiac Apoptosis in Spontaneously Hypertensive Rats (SHR) by Enhancing PI3K/Akt-Mediated Survival Pathway and Suppressing Bax/Bak Dependent Apoptotic Pathway. *Environmental Toxicology*, **33**, 789-797. <https://doi.org/10.1002/tox.22565>
- [38] Chen, Y., Sivalingam, K., Shibu, M.A., Peramaiyan, R., Day, C.H., Shen, C., *et al.* (2019) Protective Effect of Fisetin against Angiotensin II-Induced Apoptosis by Activation of IGF-IR-PI3K-Akt Signaling in H9c2 Cells and Spontaneous Hypertension Rats. *Phytomedicine*, **57**, 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2018.09.179>
- [39] Liu, M., Li, Z., Liang, B., Li, L., Liu, S., Tan, W., *et al.* (2018) Hydrogen Sulfide Ameliorates Rat Myocardial Fibrosis Induced by Thyroxine through PI3K/AKT Signaling Pathway. *Endocrine Journal*, **65**, 769-781. <https://doi.org/10.1507/endocrj.ej17-0445>
- [40] Sánchez-Alegría, K., Flores-León, M., Avila-Muñoz, E., Rodríguez-Corona, N. and Arias, C. (2018) PI3K Signaling in Neurons: A Central Node for the Control of Multiple Functions. *International Journal of Molecular Sciences*, **19**, Article 3725. <https://doi.org/10.3390/ijms19123725>
- [41] Altomare, D.A., Lyons, G.E., Mitsuuchi, Y., Cheng, J.Q. and Testa, J.R. (1998) Akt2 mRNA Is Highly Expressed in Embryonic Brown Fat and the AKT2 Kinase Is Activated by Insulin. *Oncogene*, **16**, 2407-2411. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1201750>
- [42] Vanhaesebroeck, B., Guillermet-Guibert, J., Graupera, M. and Bilanges, B. (2010) The Emerging Mechanisms of Isoform-Specific PI3K Signalling. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **11**, 329-341. <https://doi.org/10.1038/nrm2882>
- [43] Wang, W., Liu, M., Fu, X., Qi, M., Zhu, F., Fan, F., *et al.* (2024) Hydroxysafflor Yellow a Ameliorates Alcohol-Induced Liver Injury through PI3K/Akt and Stat3/NF- κ B Signaling Pathways. *Phytomedicine*, **132**, Article 155814. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2024.155814>