

·综述·

DOI:10.16605/j.cnki.1007-7847.2016.02.016

线粒体钙单向转运体和线粒体应激关系的研究进展

杨洁, 阎宏伟*

(中南大学湘雅三医院 医学实验中心, 中国湖南 长沙 410013)

摘要: 钙离子(calcium ion, Ca^{2+})在线粒体功能障碍及细胞损伤凋亡过程中发挥重要的细胞信号作用。近些年来关于 Ca^{2+} 通道以及其调控蛋白的研究越来越多, 其中, 线粒体单向转运体(uniporter)复合物的结构组成及其相关蛋白的分布特点成为主要研究热点。作为 uniporter 复合物中关键的通道蛋白, 线粒体钙单向转运蛋白(mitochondrial calcium uniporter, MCU)可顺电化学梯度摄入 Ca^{2+} , 将 Ca^{2+} 从胞质转运到线粒体基质并控制转运速率, 其在胞内 Ca^{2+} 信号转导、 Ca^{2+} 稳态、线粒体能量代谢以及细胞凋亡方面具有重要意义。识别调控线粒体内 Ca^{2+} 信号的 MCU 及其相关蛋白可深入阐明线粒体应激在相关疾病中的发生发展, 并为进一步的疾病治疗提供理论依据。

关键词: 线粒体钙单向转运体(MCU); 氧化应激; 线粒体; 钙离子

中图分类号: R543

文献标识码: A

文章编号: 1007-7847(2016)02-0178-05

Progresses on Relationship Between Mitochondrial Calcium Uniporter and Mitochondrial Oxidative Stress

YANG Jie, LU Hong-wei*

(Center for Experimental Medical Research, the Third Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410013, Hunan, China)

Abstract: As a cell signal, calcium ion (Ca^{2+}) plays a significant role in mitochondrial dysfunction and cell apoptosis. In recent years, among the increasing amount of studies about Ca^{2+} channels and its related regulatory proteins, the structure of mitochondrial uniporter complex and the distribution of its related proteins have become a major focus. Mitochondrial calcium uniporter (MCU), as a pivotal channel protein in the uniporter complex, transfers Ca^{2+} from cytoplasm to mitochondrial matrix and controls its rate by electrochemical gradient. It has great significance in intracellular Ca^{2+} signal transduction, Ca^{2+} homeostasis, mitochondrial energy metabolism and apoptosis. Identifying MCU and its regulatory proteins not only illuminates the occurrence and development of mitochondrial oxidative stress in related diseases, but also provides important theoretical references for further treatment.

Key words: mitochondrial calcium uniporter (MCU); oxidative stress; mitochondria; calcium ion (Ca^{2+})

(*Life Science Research*, 2016, 20(2): 178~182)

钙离子(calcium ion, Ca^{2+})是机体内不可缺少的物质, 它既是细胞第二信使, 又可作为细胞损伤、细胞死亡/生存的应激源, 在细胞正常功能运作中必不可少。近年来关于 Ca^{2+} 通道及其调控蛋

白的研究越来越多, 其中, 线粒体单向转运体(uniporter)复合物的结构组成及其相关蛋白的分布特点成为主要的关注热点。作为 uniporter 复合物中关键的通道蛋白, 线粒体钙单向转运蛋白(mito-

收稿日期: 2015-11-16; 修回日期: 2015-12-25

基金项目: 国家自然科学基金资助课题(81470593); 国家重点基础研究发展计划(973 计划)(2014CB542400)

作者简介: 杨洁(1990-), 女, 湖南长沙人, 硕士研究生, 主要从事氧化应激在心血管疾病的分子机制研究; * 通讯作者: 阎宏伟(1972-), 男, 湖南岳阳人。中南大学湘雅三医院医学实验中心副教授, 副研究员, 博士研究生导师, 主要从事心血管疾病的分子机制研究, Tel: 0731-88618470, E-mail: hwlv2226@163.com。

chondrial calcium uniporter, MCU)^[1] 可顺电化学梯度摄入 Ca^{2+} 。另外,参与复合物组成的还有负性孔隙形成亚基 (dominant-negative pore-forming subunit, MCUb)^[2]、线粒体钙摄入蛋白 1(mitochondrial calcium uptake 1, MICU1)^[3]、线粒体钙摄入蛋白 2 (mitochondrial calcium uptake 2, MICU2)^[4]、线粒体钙单向转运体调节蛋白 1 (mitochondrial calcium uniporter regulator 1, MCUR1)^[5]以及必要的线粒体钙单向转运体调节蛋白 (essential mitochondrial calcium uniporter regulator, EMRE)^[6]。

Ca^{2+} 稳态异常是许多疾病的共同病理机制之一。当胞质内 Ca^{2+} 浓度升高时,促进线粒体摄取 Ca^{2+} 增加,使线粒体内含锰超氧化物歧化酶 (Mn-SOD)、过氧化氢酶和过氧化物酶等活性下降,导致氧自由基增多,过量的氧自由基又能攻击线粒体膜,使膜蛋白变性并增加膜通透性,损伤线粒体结构;当 Ca^{2+} 摄入过多时,在线粒体内形成磷酸钙沉积,使 ATP 合成减少,导致线粒体功能障碍。作为线粒体内膜上的特异性 Ca^{2+} 通道,MCU 具有以下特征:1) 胞内静息态 Ca^{2+} 浓度时,MCU 保持低活性;当细胞受刺激后,通道活性显著增加,调节线粒体内外 Ca^{2+} 浓度^[7];2) 在不同细胞和组织内,介导的线粒体 Ca^{2+} 吸收量不同。MCU 主要功能是将胞质 Ca^{2+} 转运至线粒体基质,并控制转运速率,其在胞内 Ca^{2+} 信号转导、 Ca^{2+} 稳态、线粒体能量代谢和细胞凋亡通路方面具有重要意义。

线粒体内 Ca^{2+} 浓度会影响线粒体 ATP 合成、线粒体通透性转换孔 (mitochondrial permeability transition pore, mPTP) 开放、胞质内钙信号及钙稳态的维持。因此,MCU 和其相关蛋白调控线粒体 Ca^{2+} 的正常转运以及保持胞内钙稳态的生理意义则显得尤为重要,本文就 MCU 与线粒体应激的关系进行综述。

1 钙超载与线粒体应激

钙超载具有细胞毒性,它会诱导氧化应激,损伤线粒体,在线粒体功能障碍及细胞凋亡过程中发挥关键的细胞信号作用。在 Ca^{2+} 信号传递中,MCU 介导 Ca^{2+} 吸收的动力主要依赖于线粒体膜两侧 Ca^{2+} 浓度差和电位差。生理条件下,线粒体介导的 Ca^{2+} 吸收具有缓冲线粒体内外 Ca^{2+} 浓度,形成胞内 Ca^{2+} 信号,刺激 ATP 生成等作用^[8];但发生氧化应激时,线粒体 Ca^{2+} 稳态失调,导致 Ca^{2+} 超载。因此,控制线粒体 Ca^{2+} 的流动在防止线粒体氧

化应激中的重要性不容忽视。

线粒体功能障碍参与糖尿病血管病变的形成,血管的活性氧(reactive oxygen species, ROS)过多生成以及氧化应激是血管功能障碍的重要机制^[9]。胞内 ROS 主要由线粒体产生,并且线粒体不仅可过度生成 ROS,同时也是 ROS 的作用靶点^[10,11]。生理状态时,少量的 ROS 维持细胞生理功能,参与调节细胞代谢和信号传导等;而 ROS 生成过多则引起细胞氧化应激、细胞功能损伤,进而导致心血管系统疾病的发生^[12,13]。线粒体生成的 ROS 攻击细胞膜并改变膜通透性,释放兴奋性神经递质天冬氨酸和谷氨酸,开启受体依赖性通道,诱导胞内 Ca^{2+} 超载。线粒体应激引起 ROS 过量生成和 Ca^{2+} 超载,激活下游信号,随后刺激线粒体 mPTP 开放,导致线粒体肿胀、线粒体外膜破裂以及释放促凋亡因子,发生细胞凋亡^[14,15]。

2 线粒体钙单向转运体与氧化磷酸化

Ca^{2+} 通过 MCU 进入线粒体,激活线粒体内脱氢酶和 ATP 合成酶,从而调节氧化磷酸化^[16]。MCU 在发生氧化磷酸化后能加快胞内 Ca^{2+} 吸收和 ATP 生成,维持细胞功能;随着 MCU 磷酸化水平的升高,导致 Ca^{2+} 超载,线粒体内 ROS 过量生成,诱导细胞凋亡。

Wu 等^[17]实验表明 MCU 在生理性心率加速中的作用必不可少:随着 MCU 氧化磷酸化增多,迅速加快心肌起搏细胞内线粒体 Ca^{2+} 吸收速度,保证了胞内 Ca^{2+} 需求。另外, O-Uchi 等^[18]证明在心肌细胞内, α_1 -肾上腺素能受体信号通路将活化的富含脯氨酸的非受体酪氨酸激酶(proline-rich tyrosine kinase 2, Pyk2) 从胞质转移到线粒体基质,加速 Pyk2 依赖的 MCU 磷酸化,促进 MCU 开放和 Ca^{2+} 吸收,导致线粒体 Ca^{2+} 超载并启动凋亡信号。而在神经细胞内,铅离子(Pb^{2+})诱导 MCU 开放,增加线粒体 Ca^{2+} 吸收,诱导氧化应激^[19]。不仅如此,有研究表明 MCU 活性的增加和过量的 ROS 协同产生大量的超氧化物,加重氧化应激^[20]。ATP-Mg/Pi 转运体是位于线粒体膜上的线粒体蛋白,参与氧化磷酸化以及 ATP 生成的过程。作为溶质转运体家族 (solute carriers, SLCs) 的成员之一,ATP-Mg/Pi 转运体包括溶质转运蛋白 25A23 (SLC25A23)、溶质转运蛋白 25A24(SLC25A24)和溶质转运蛋白 25A25(SLC25A25)。其中,SLC25A23 与 MCU 及 MICU1 相互作用,促进 MCU 开放,增

加线粒体 Ca^{2+} 吸收和 ROS 生成, 减少抗氧化物产生, 诱导氧化应激介导的细胞凋亡^[21]。

3 单向转运体复合物亚基对线粒体钙单向转运蛋白的调节作用

线粒体钙单向转运体复合物中的蛋白各司其职, 调控线粒体在不同条件下 Ca^{2+} 所需的浓度, 保证细胞生理功能的正常运转, 防止病理情况下由于 Ca^{2+} 超载、ROS 生成过多而引起的氧化应激以及细胞损伤等。

3.1 MICU1 和 MICU2 对 MCU 的调节

MICU1 在调节 Ca^{2+} 依赖的线粒体氧化应激中扮演至关重要的角色。位于线粒体内膜基质侧的 MICU1 与 MCU 结合从而相互作用, 两者的结合由 MICU1 的 N 端结构域和 MCU 的卷曲螺旋结构域共同决定; 而 MICU1 的 EF 手形结构域调节 MCU 活性。因此, MICU1 调节 MCU 介导的线粒体 Ca^{2+} 吸收作用^[22]。当胞质 Ca^{2+} 浓度较低时, MICU1 维持 MCU 正常状态, 介导少量的 Ca^{2+} 流入线粒体, 发挥保护作用^[23]; 随着 Ca^{2+} 浓度升高, MICU1 的 EF 手形结构域协同开放 MCU 通道。

MICU1 能够抑制 MCU 介导的线粒体 Ca^{2+} 吸收, 防止 Ca^{2+} 超载。敲除 MICU1 导致 Ca^{2+} 吸收增加, 线粒体静息态 Ca^{2+} 浓度升高, ROS 生成增加, 但是上述影响可被抗氧化剂减轻^[5, 24]。同时, Hoffman 等^[22]研究证明敲除 MICU1 促进 MCU 激活, 从而加重氧化应激和阻止细胞迁移, 导致血管功能障碍。这些研究阐明 MICU1 控制 MCU 介导的线粒体 Ca^{2+} 吸收, 进而调控细胞氧化应激信号。

MICU1 和 MICU2 在线粒体膜间隙形成二聚体, 对 MCU 具有不同的调控作用。MICU1 介导胞内 Ca^{2+} 信号, 调节线粒体氧化磷酸化; MICU2 和 Ca^{2+} 缓冲系统则共同降低线粒体 Ca^{2+} 浓度^[25]。胞质 Ca^{2+} 浓度较低时, MICU2 的抑制作用保证了少量的 Ca^{2+} 吸收; 随着胞质 Ca^{2+} 浓度升高, MICU1 激活 MCU, 迅速开启线粒体 Ca^{2+} 吸收, 刺激细胞有氧代谢, 增加 ATP 生成。

MICU1 和 MICU2 表达水平的失衡, 可以调节 MCU 介导的线粒体 Ca^{2+} 吸收。MICU1 本身不是抑制亚基, 但是沉默 MICU1, 通过翻译后修饰机制降低 MICU2 蛋白表达, 导致 MICU1-MICU2 异源二聚体减少^[4]。相反地, 沉默 MICU2 不引起 MICU1 降低, 但 MICU1-MICU2 异质二聚体明显减少, 而 MICU1 同源二聚体增多。过表达 MICU1, 导致

MICU1-MICU2 异源二聚体和 MICU1-MICU1 同源二聚体增加, 线粒体 Ca^{2+} 浓度升高。同时过表达 MICU1 和沉默 MICU2, 使得 MICU1 同源二聚体作为唯一有效形式发挥作用, 这导致线粒体 Ca^{2+} 吸收增加, 且超过仅过表达 MICU1 引起的 Ca^{2+} 吸收^[26]。

总而言之, 上调 MICU2 表达, 可增加 MICU1-MICU2 异质二聚体, 同时减少 MICU1 同源二聚体, 从而降低线粒体 Ca^{2+} 浓度; 沉默 MICU2 不仅减少了 MICU1-MICU2 异质二聚体, 同时增加了 MICU1 同源二聚体, 从而促使线粒体 Ca^{2+} 吸收增加^[26, 27]。这表明 MICU2 是 MCU 真正的调控者, 也说明主要刺激线粒体 Ca^{2+} 吸收增加的是 MICU1 同源二聚体。

3.2 MCUR1 及 EMRE 对 MCU 的调节

MCUR1 直接参与 MCU 介导 Ca^{2+} 吸收的调控。与 MCU 结合时, MCUR1 才具有活性; 并且随着 MCUR1 活性增加, 线粒体 Ca^{2+} 吸收增多。敲除 MCUR1 引起线粒体 Ca^{2+} 浓度下降, 导致细胞氧化磷酸化紊乱、降低细胞 ATP 合成以及激活 AMP 激酶, 诱导细胞自噬; 过表达 MCUR1 时, MCU 活性增强, Ca^{2+} 吸收增多^[9]。因此, MCUR1 可以作为调节 MCU 介导的线粒体 Ca^{2+} 吸收和正常细胞生物能生成的靶点。

另一个引人注目的线粒体 Ca^{2+} 单向转运体调节亚基是 EMRE。EMRE 是 MCU 与 MICU1、MICU2 之间的 Ca^{2+} 结合的桥梁, 介导 MCU 与 MICU1、MICU2 之间的作用。敲除 EMRE 后, MCU 活性降低, 线粒体 Ca^{2+} 吸收减少; 而敲除 MCU 则引起 EMRE 表达降低^[6]。

4 线粒体钙单向转运体在应激相关疾病中的作用

4.1 MCU 与缺血/再灌注

缺血/再灌注疾病的防治重点是组织缺血/再灌注引起的损伤, 而非缺血本身。其中引起缺血/再灌注损伤的主要因素是血液供应恢复后产生过量的 ROS。因此, 研究 MCU 在缺血/再灌注疾病中的作用也是近几年的热点。

病理条件下, MCU 介导的线粒体 Ca^{2+} 吸收能够激活 mPTP, 导致心肌缺血/再灌注过程中细胞死亡^[28, 29]。研究表明, 通过调节 MCU 介导的线粒体 Ca^{2+} 吸收, 可以影响线粒体分裂, 防止大脑缺血/再灌注损伤。其中, 线粒体介导的 Ca^{2+} 吸收影响线粒体内自由 Ca^{2+} 浓度、钙调磷酸酶以及动力

相关蛋白 1 的表达^[30]。此外,也可运用二氮嗪抑制 MCU 开放,在缺血/再灌注过程中,降低 Ca^{2+} 吸收,减少大脑皮层梗塞面积和神经功能受损^[31]。另有实验证明,MCU 是蛛网膜下腔出血患者的治疗靶点:阻滞 MCU 通道,可以减少 Ca^{2+} 吸收,降低氧化应激水平,提高能量供应^[32]。进一步研究表明,MCU 和电压依赖性阴离子通道 1 (voltage-dependent anion channel 1, VDAC1) 形成复合物并介导线粒体 Ca^{2+} 吸收和细胞凋亡,MCU 作为 VDAC1 的下游参与氧化应激导致的凋亡^[33]。因此,抑制 MCU 活性或破坏 VDAC1-MCU 交互作用可能是治疗中风和退行性疾病的策略。

4.2 MCU 与神经肌肉疾病

线粒体 Ca^{2+} 吸收的受损可能是神经、肌肉疾病潜在的发病机制,这为 MCU 和 MICU1 调节线粒体 Ca^{2+} 信号的生物作用提供了新的见解。Logan 等^[34]发现肌肉萎缩性症和核心肌肉群疾病的发病机制包括异常的线粒体 Ca^{2+} 摄取。在纤维母细胞中敲除 MICU1 后,线粒体 Ca^{2+} 吸收增加,导致 MCU 激活和线粒体 Ca^{2+} 超载,损伤线粒体,但未改变细胞静息线粒体膜电位。在转录水平上,神经突触活动通过核内 Ca^{2+} 和钙调蛋白激酶,激活神经元 PAS 结构域蛋白 (Npas4),抑制 N-甲基-D-天冬氨酸受体,下调 MCU,减少线粒体 Ca^{2+} 吸收,降低细胞线粒体膜电位去极化,防止兴奋性氨基酸毒性引起的神经元死亡,表明 MCU 本身及调控 MCU 表达的通路均可作为治疗兴奋性氨基酸毒性紊乱和神经保护信号的靶点^[35]。

4.3 MCU 与肿瘤

miR-25 是以 MCU 为目标的癌症相关 microRNA。上调 miR-25,可抑制 MCU 表达,防止 Ca^{2+} 超载引起的细胞凋亡^[36]。这表明调控线粒体 Ca^{2+} 信号中特定的 microRNA 能促进癌细胞凋亡,进一步增加了线粒体作为肿瘤发生和肿瘤形成中治疗靶点的认识。Pan 等^[37]首次证明了 miR-25 在心肌细胞防御氧化应激的作用,在心肌细胞中 miR-25 能降低 MCU 的表达,减少心肌细胞的氧化应激,防止线粒体 Ca^{2+} 超载和细胞凋亡。在 MDA-MB-231 乳腺癌细胞中,MCU 表达有所升高;抑制 MCU,可以增强离子霉素诱导的半胱天冬酶非依赖性的死亡通路,增加肿瘤细胞的死亡^[38]。因此,抑制 MCU 可能会增加肿瘤治疗的有效性。而 Yoon 等^[39]研究表明雷公藤红素通过激活肌醇三磷酸受体介导的内质网 Ca^{2+} 释放,增加

MCU 介导的线粒体 Ca^{2+} 吸收,促使线粒体广泛扩张,诱导肿瘤细胞凋亡。

以上研究表明 MCU 在介导细胞凋亡的过程中具有两面性:一方面,通过抑制心肌细胞线粒体内 MCU 的表达可降低氧化应激导致的细胞损伤;另一方面,在肿瘤病理状态时,通过过表达 MCU 可加速肿瘤细胞凋亡,控制肿瘤疾病的发生发展。当然,MCU 作为癌症治疗靶点的调控机制还有待进一步探索,从而保证准确及广泛的以线粒体作为切入点治疗肿瘤疾病的应用范围。

4.4 MCU 在其他方面的影响

既往报道 MCU 是 Ca^{2+} 特异性通道,但近年来研究者发现 MCU 也介导铁离子的转运。Kumfu 和 Sripetchwande 等研究团队^[40,41]先后证明,在动物模型的心脏和脑组织中,MCU 抑制剂有效地阻止了铁超载引起的线粒体功能障碍,表明 MCU 可能是心脏和大脑的线粒体铁吸收的主要通道之一,可以作为治疗铁超载诱导的线粒体功能紊乱的有效方案。也有报道表明 MCU 参与体内代谢紊乱疾病的发病机制。比如,MCU 介导的线粒体 Ca^{2+} 吸收参与甲苯磺丁脲和低浓度葡萄糖刺激胰岛 B 细胞分泌胰岛素的过程;其中,胰岛 B 细胞的线粒体整合胞质脉冲,调节线粒体 Ca^{2+} 浓度变化和 ATP 合成^[42,43],这为深入了解线粒体内 Ca^{2+} 调节糖尿病病人的胰岛素分泌以及改善其糖耐量等方面提供了新的平台。

5 展望

近年来,MCU 在能量代谢以及细胞凋亡等方面的研究已得到越来越多的关注,例如,在肿瘤疾病中 MCU 对细胞凋亡的影响;在代谢紊乱疾病中 MCU 表达的变化。在生理和病理的器官模型中,关于线粒体 Ca^{2+} 转运的研究从传统的细胞水平转向分子水平,对线粒体内 Ca^{2+} 转运的分子机制进行了深入的诠释,为了解和研究关于线粒体与其他细胞器之间转运并调控 Ca^{2+} 方面的科学问题做了较好的铺垫。然而,不同病理条件下,MCU 是如何发挥其调控作用,仍需全面并系统地予以明确。因此,鉴别这些介导线粒体 Ca^{2+} 转运的分子靶标以及研究调节线粒体 Ca^{2+} 信号的分子机制,有利于详细阐明相关疾病的发生发展,并可以为进一步调控线粒体的 Ca^{2+} 转运提供重要思路。

参考文献(References):

- [1] BAUGHMAN J M, PEROCCHI F, GIRGIS H S, *et al.* Integrative genomics identifies MCU as an essential component of the mitochondrial calcium uniporter[J]. *Nature*, 2011, 476(7360): 341–345.
- [2] RAFFAELLO A, DE STEFANI D, SABBADIN D, *et al.* The mitochondrial calcium uniporter is a multimer that can include a dominant-negative pore-forming subunit[J]. *The EMBO Journal*, 2013, 32(17): 2362–2376.
- [3] PEROCCHI F, GOHIL V M, GIRGIS H S, *et al.* MICU1 encodes a mitochondrial EF hand protein required for Ca²⁺ uptake[J]. *Nature*, 2010, 467(7313): 291–296.
- [4] PLOVANICH M, BOGORAD R L, SANCAK Y, *et al.* MICU2, a paralog of MICU1, resides within the mitochondrial uniporter complex to regulate calcium handling[J]. *PLoS One*, 2013, 8(2): e55785.
- [5] MALLILANKARAMAN K, CARDENAS C, DOONAN P J, *et al.* MCUR1 is an essential component of mitochondrial Ca²⁺ uptake that regulates cellular metabolism[J]. *Nature Cell Biology*, 2012, 14(12): 1336–1343.
- [6] SANCAK Y, MARKHARD A L, KITAMI T, *et al.* EMRE is an essential component of the mitochondrial calcium uniporter complex[J]. *Science*, 2013, 342(6164): 1379–1382.
- [7] DE STEFANI D, RAFFAELLO A, TEARDO E, *et al.* A forty-kilodalton protein of the inner membrane is the mitochondrial calcium uniporter[J]. *Nature*, 2011, 476(7360): 336–340.
- [8] BROOKES P S, YOON Y, ROBOTHAM J L, *et al.* Calcium, ATP, and ROS: a mitochondrial love-hate triangle[J]. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 2004, 287(4): C817–C833.
- [9] FORSTERMANN U. Oxidative stress in vascular disease: causes, defense mechanisms and potential therapies[J]. *Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine*, 2008, 5(6): 338–349.
- [10] TURRENS J F. Mitochondrial formation of reactive oxygen species[J]. *The Journal of Physiology*, 2003, 552(Pt2): 335–344.
- [11] KOWALTOWSKI A J, DE SOUZA-PINTO N C, CASTILHO R F, *et al.* Mitochondria and reactive oxygen species[J]. *Free Radical Biology and Medicine*, 2009, 47(4): 333–343.
- [12] BROWN M R, MILLER F J J, LI W G, *et al.* Overexpression of human catalase inhibits proliferation and promotes apoptosis in vascular smooth muscle cells[J]. *Circulation Research*, 1999, 85(6): 524–533.
- [13] HAMANAKA R B, CHANDEL N S. Mitochondrial reactive oxygen species regulate cellular signaling and dictate biological outcomes[J]. *Trends in Biochemical Sciences*, 2010, 35(9): 505–513.
- [14] GIACOMELLO M, DRAGO I, PIZZO P, *et al.* Mitochondrial Ca²⁺ as a key regulator of cell life and death[J]. *Cell Death and Differentiation*, 2007, 14(7): 1267–1274.
- [15] PIVOVAROVA N B, ANDREWS S B. Calcium-dependent mitochondrial function and dysfunction in neurons[J]. *The FEBS Journal*, 2010, 277(18): 3622–3636.
- [16] GLANCY B, BALABAN R S. Role of mitochondrial Ca²⁺ in the regulation of cellular energetics[J]. *Biochemistry*, 2012, 51(14): 2959–2973.
- [17] WU Y J, RASMUSSEN T P, KOVAL O M, *et al.* The mitochondrial uniporter controls fight or flight heart rate increases[J]. *Nature Communication*, 2015, 6: 6081.
- [18] O-UCHI J, JHUN B S, XU S C, *et al.* Adrenergic signaling regulates mitochondrial Ca²⁺ uptake through Pyk2-dependent tyrosine phosphorylation of the mitochondrial Ca²⁺ uniporter[J]. *Antioxidants & Redox Signaling*, 2014, 21(6): 863–879.
- [19] YANG X Y, WANG B, ZENG H Q, *et al.* Role of the mitochondrial Ca²⁺ uniporter in Pb²⁺-induced oxidative stress in human neuroblastoma cells[J]. *Brain Research*, 2014, 1575: 12–21.
- [20] HOU T T, ZHANG X, XU J J, *et al.* Synergistic triggering of superoxide flashes by mitochondrial Ca²⁺ uniporter and basal reactive oxygen species elevation[J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 2013, 288(7): 4602–4612.
- [21] HOFFMAN N E, CHANDRAMOORTHY H C, SHANMUGAPRIYA S, *et al.* SLC25A23 augments mitochondrial Ca²⁺ uptake, interacts with MCU, and induces oxidative stress-mediated cell death[J]. *Molecular Biology of the Cell*, 2014, 25(6): 936–947.
- [22] HOFFMAN N E, CHANDRAMOORTHY H C, SHAMUGAPRIYA S, *et al.* MICU1 motifs define mitochondrial calcium uniporter binding and activity[J]. *Cell Reports*, 2013, 5(6): 1576–1588.
- [23] MALLILANKARAMAN K, DOONAN P, CARDENAS C, *et al.* MICU1 is an essential gatekeeper for MCU-mediated mitochondrial Ca²⁺ uptake that regulates cell survival[J]. *Cell*, 2012, 151(3): 630–644.
- [24] CSORDAS G, GOLENAR T, SEIFERT E L, *et al.* MICU1 controls both the threshold and cooperative activation of the mitochondrial Ca²⁺ uniporter[J]. *Cell Metabolism*, 2013, 17(6): 976–987.
- [25] WEI A C, LIU T, WINSLOW R L, *et al.* Dynamics of matrix-free Ca²⁺ in cardiac mitochondria: two components of Ca²⁺ uptake and role of phosphate buffering[J]. *Journal of General Physiology*, 2012, 139(6): 465–478.
- [26] DE LA FUENTE S, MATESANZ-ISABEL J, FONTERIZ R I, *et al.* Dynamics of mitochondrial Ca²⁺ uptake in MICU1-knockdown cells[J]. *The Biochemical Journal*, 2014, 458(1): 33–40.
- [27] PATRON M, CHECCHETTO V, RAFFAELLO A, *et al.* MICU1 and MICU2 finely tune the mitochondrial Ca²⁺ uniporter by exerting opposite effects on MCU activity[J]. *Molecular Cell*, 2014, 53(5): 726–737.
- [28] GARCIA-RIVAS G J, CARVAJAL K, CORREA F, *et al.* Ru360, a specific mitochondrial calcium uptake inhibitor, improves cardiac post-ischaemic functional recovery in rats *in vivo*[J]. *British Journal of Pharmacology*, 2006, 149(7): 829–837.
- [29] JOINER M L, KOVAL O M, LI J D, *et al.* CaMKII determines mitochondrial stress responses in heart[J]. *Nature*, 2012, 491(7423): 269–273.
- [30] LIANG N, WANG P, WANG S L, *et al.* Role of mitochondrial calcium uniporter in regulating mitochondrial fission in the cerebral cortex of living rats[J]. *Journal of Neural Transmission*, 2014, 121(6): 593–600.
- [31] ZHANG L, GAO X J, YUAN X, *et al.* Mitochondrial calcium uniporter opener spermine attenuates the cerebral protection of diazoxide through apoptosis in rats[J]. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 2014, 23(5): 829–835.
- [32] YAN H Y, ZHANG D D, HAO S Y, *et al.* Role of Mitochondrial calcium uniporter in early brain injury after experimental subarachnoid hemorrhage[J]. *Molecular Neurobiology*, 2015, 52(3): 1637–1647.
- [33] LIAO Y J, HAO Y M, CHEN H, *et al.* Mitochondrial calcium uniporter protein MCU is involved in oxidative stress-induced cell death[J]. *Protein & Cell*, 2015, 6(6): 434–442.
- [34] LOGAN C V, SZABADKAI G, SHARPE J A, *et al.* Loss-of-function mutations in MICU1 cause a brain and muscle disorder linked to primary alterations in mitochondrial calcium signaling[J]. *Nature Genetics*, 2014, 46(2): 188–193.
- [35] QIU J, TAN Y W, HAGENSTON A M, *et al.* Mitochondrial calcium uniporter Mcu controls excitotoxicity and is transcriptionally repressed by neuroprotective nuclear calcium signals[J]. *Nature Communications*, 2013, (4): 2034.
- [36] MARCHI S, LUPINI L, PATERGNANI S, *et al.* Downregulation of the mitochondrial calcium uniporter by cancer-related miR-25[J]. *Current Biology*, 2013, 23(1): 58–63.
- [37] PAN L, HUANG B J, MA X E, *et al.* MiR-25 protects cardiomyocytes against oxidative damage by targeting the mitochondrial calcium uniporter[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2015, 16(3): 5420–5433.
- [38] CURRY M C, PETERS A A, KENNY P A, *et al.* Mitochondrial calcium uniporter silencing potentiates caspase-independent cell death in MDA-MB-231 breast cancer cells[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2013, 434(3): 695–700.
- [39] YOON M J, LEE A R, JEONG S A, *et al.* Release of Ca²⁺ from the endoplasmic reticulum and its subsequent influx into mitochondria trigger celastrol-induced paraptosis in cancer cells[J]. *Oncotarget*, 2014, 5(16): 6816–6831.
- [40] KUMFU S, CHATTIPAKORN S, FUCHAROEN S, *et al.* Mitochondrial calcium uniporter blocker prevents cardiac mitochondrial dysfunction induced by iron overload in thalassemic mice[J]. *BioMetals*, 2012, 25(6): 1167–1175.
- [41] SRIPETCHWANDEE J, SANIT J, CHATTIPAKORN N, *et al.* Mitochondrial calcium uniporter blocker effectively prevents brain mitochondrial dysfunction caused by iron overload[J]. *Life Sciences*, 2013, 92(4–5): 298–304.
- [42] TARASOV A I, SEMPLICI F, RAVIER M A, *et al.* The mitochondrial Ca²⁺ uniporter MCU is essential for glucose-induced ATP increases in pancreatic beta-cells[J]. *PLoS One*, 2012, 7(7): e39722.
- [43] TARASOV A I, SEMPLICI F, LI D, *et al.* Frequency-dependent mitochondrial Ca²⁺ accumulation regulates ATP synthesis in pancreatic β cells[J]. *Pflügers Archiv-European Journal of Physiology*, 2013, 465(4): 543–554.