

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.17.025

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240603.1153.005\(2024-06-03\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240603.1153.005(2024-06-03))

线粒体钙单向转运体在神经退行性疾病中的作用研究进展*

周洁^{1,2}, 杨应丽^{1,2}, 张梦然^{1,2}, 段维霞^{1,2,△}

(1. 南京医科大学公共卫生学院, 南京 211166; 2. 重庆医药高等专科学校附属第一医院
实验医学中心/职业病防治与中毒救治重庆市重点实验室, 重庆 400060)

[摘要] 随着全球老龄化加剧, 神经退行性疾病的患病率逐年攀升, 给社会和家庭带来了沉重的负担, 但有效的治疗药物仍然匮乏, 迫切需要发现新的治疗靶点和研发新的治疗策略。近年研究发现, 线粒体钙单向转运体(MCU)在多种神经退行性疾病中具有重要功能, 其表达或功能异常引起神经细胞线粒体钙稳态失衡是神经退行性疾病的重要机制之一, 抑制 MCU 功能可起到良好的神经保护作用, MCU 特异性抑制剂在治疗多种神经退行性疾病中已展现出良好前景。为此, 该文简述了 MCU 的结构、功能、调控机制及其特异性抑制剂, 重点分析了 MCU 在不同神经退行性疾病发生、发展中的作用, 对深入探索 MCU 作为神经退行性疾病新的治疗靶点提供参考。

[关键词] 线粒体钙单向转运体; 神经退行性疾病; 钙平衡; 线粒体钙单向转运体特异性抑制剂

[中图分类号] R741 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2024)17-2691-07

Research progress on role of mitochondrial calcium uniporter in neurodegenerative diseases*

ZHOU Jie^{1,2}, YANG Yingli^{1,2}, ZHANG Mengran^{1,2}, DUAN Weixia^{1,2,△}

(1. School of Public Health, Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu 211166, China;
2. Center of Experimental Medicine, First Affiliated Hospital of Chongqing Medical and
Pharmaceutical College/Chongqing Key Laboratory of Prevention and Treatment for
Occupational Diseases and Poisoning, Chongqing 400060, China)

[Abstract] With the world aging aggravation, the prevalence of neurodegenerative diseases has risen year by year, which brings a huge burden on society and family. However, the effective treatment drugs are still scarce, there is an urgent need to discover new therapeutic targets and develop new therapeutic strategies. Recent studies have found that the the mitochondrial calcium uniporter (MCU) has an important function in many neurodegenerative diseases, the imbalance of mitochondrial calcium homeostasis caused by its abnormal expression or function is one of the important mechanisms of neurodegenerative diseases. Inhibiting the MCU function can play the good neuroprotective role, the specific inhibitors of MCU have shown the good prospect in treating various neurodegenerative diseases. This paper sketched the structure, function, regulatory mechanism and specific inhibitors of MCU, and focused on analyzing the role of MCU in the occurrence and development of different neurodegenerative diseases in order to provide reference for further exploration of MCU as a new therapeutic target for neurodegenerative diseases.

[Key words] mitochondrial calcium uniporter; neurodegenerative diseases; imbalance of calcium; specific inhibitors of mitochondrial calcium uniporter

随着全球老龄化加剧, 老年人群数量迅速攀升, 神经系统疾病尤其是神经退行性疾病的患病率逐年增加, 加重了社会、家庭和医疗负担, 目前仍无法治愈这些疾病, 因此寻找新的治疗靶点和探索新的治疗策略迫在眉睫。2011 年发现位于线粒体内膜(inner mi-

tochondrial membrane, IMM)上的线粒体钙单向转运体(mitochondrial calcium uniporter, MCU)能在其调节蛋白的协助下特异性地驱动细胞质 Ca^{2+} 向线粒体内单向转运, 是控制线粒体 Ca^{2+} 摄取的最主要的离子通道, 这一重大发现开启了线粒体钙研究的新纪元,

* 基金项目: 重庆市教育委员会科学技术研究项目(KJQN202302827); 重庆医药高等专科学校附属第一医院孵化项目(2022-2023ZD01)。

△ 通信作者, E-mail: dwx-angel@163.com。

为深入认识内质网-线粒体两大钙库互话提供了分子基础,为探索 MCU 介导的 Ca^{2+} 摄取失调在生理和疾病中的作用提供了新思路^[1-2]。大量研究发现,MCU 在多种神经退行性疾病中表达且功能异常,MCU 特异性小分子抑制剂在诸多体内外实验中已展现出良好的治疗作用,表明 MCU 已成为这类疾病的潜在治疗靶点并展示出光明前景。基于 MCU 在神经退行性疾病中的重要作用,本文概述了 MCU 的结构、功能、调控机制及其特异性抑制剂,深入分析 MCU 在不同神经退行性疾病中的研究进展,以期全面系统了解 MCU 在神经退行性疾病发生、发展中的作用,为相关基础和临床研究提供参考。

1 MCU 的结构和功能

1.1 MCU 的结构

MCU 是 MCU 聚合体的核心组成分子,即成孔亚基,为一种高度选择性的钙离子通道蛋白,广泛表达于各种真核细胞的 IMM 上,2011 年鉴定出其编码基因为 *CCDC109a*,相对分子量约为 40×10^3 ,包含 351 个氨基酸残基,其 N 端和 C 端结构域均位于线粒体基质中,由 2 个卷曲螺旋结构域和 2 个跨膜结构域(TM1、TM2)形成一个小环,其中 TM1 和 TM2 跨膜结构域由一个溶剂暴露环连接,该环位于 TM2 的上螺旋,具有高度保守的 DIME 序基且对 Ca^{2+} 转运非常重要^[3]。MCU 与其相关调节蛋白,包括 MCU 的负性孔隙调节亚基(mitochondrial calcium uniporter dominant negative subunit beta, MCUB)、重要的 MCU 调节分子(essential MCU regulator, EMRE)、线粒体钙摄取家族分子(mitochondrial calcium uptake 1/2/3, MICU1/2/3)、MCU 调节分子 1(mitochondrial calcium uniporter regulator 1, MCUR1)和溶质载体家族 25 成员 23(solute carrier family 25 member 23, SLC25A23),在 IMM 上形成 MCU 聚合体,是控制细胞质 Ca^{2+} 进入线粒体最主要的通道之一^[3-4]。

1.2 MCU 的功能

MCU 在 MCU 聚合体内其他分子的协同下负责线粒体 Ca^{2+} 摄取,控制 IMM Ca^{2+} 通道的打开和关闭,调节细胞质 Ca^{2+} 进入线粒体的量,当细胞质 Ca^{2+} 增加,线粒体快速摄取 Ca^{2+} 防止钙超载,以维持钙稳态,在线粒体的能量代谢、细胞质 Ca^{2+} 信号、线粒体功能和细胞存亡等生理过程中发挥重要作用^[5]。在疾病状态下,MCU 表达水平升高或活性增强,过量的 Ca^{2+} 摄入线粒体造成线粒体 Ca^{2+} 超载,导致活性氧(reactive oxygen species, ROS)产生增加、三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)合成受抑制、线粒体膜通透转换孔(mitochondrial permeability transition pore, mPTP)开放、细胞色素 C 释放,从而激活级

联反应,导致细胞凋亡^[6-7]。反之,MCU 功能降低,则无法有效发挥缓冲细胞质 Ca^{2+} 功能而减少线粒体 Ca^{2+} 摄入,导致细胞生理功能障碍^[7]。因此,MCU 功能异常在许多疾病如心血管疾病、癌症和神经退行性疾病中被发现,但表现不一。目前研究显示,MCU 在多种癌症和神经退行性疾病中表达上调,抑制 MCU 活性可阻止肿瘤生长、转移和改善神经元功能^[8-9]。但是,在许多心血管疾病中发现 MCU 功能降低,过表达 MCU 有保护作用^[10]。这些研究结果提示 MCU 的功能很复杂,具有组织特异性,且在生理和病理状态下差异较大。在神经细胞中,MCU 的表达异常升高与神经元变性死亡密切相关,影响记忆和认知功能,参与兴奋毒性,在铁超载、氧化应激诱导的线粒体功能障碍及神经炎症中发挥重要作用^[11]。

2 MCU 活性的调控机制

2.1 MCU 聚合体内的分子调控

MCU 的活性受 MCU 聚合体内其他分子的影响。MCUB 作为 MCU 聚合体的监管副亚基,负向调控 MCU 的功能,限制线粒体 Ca^{2+} 摄取^[12]。MCUR1 作为 MCU 聚合体的桥梁,通过与 MCU 和 EMRE 直接结合,正向调控 MCU,促进 Ca^{2+} 通道的形成和组装,增强线粒体对 Ca^{2+} 的摄取^[13]。MICU1、MICU2 和 MICU3 是 MCU 门槛分子,通过感知细胞内或线粒体内 Ca^{2+} 浓度来调节 MCU 聚合体的活性,维持正常的 Ca^{2+} 浓度和通道的功能^[3]。EMRE 负责 MCU 与 MICU1 和 MICU2 的连接,通过多个接触点与 MCU 亚基发生作用,维持 MCU 的开放构象和 Ca^{2+} 通道活性,促进 MCU 的寡聚化^[14]。当敲除 MCU 时,线粒体 Ca^{2+} 摄取被明显抑制,线粒体缓冲细胞质 Ca^{2+} 能力下降,线粒体三羧酸循环中丙酮酸脱氢酶活性随之降低^[15],以防止线粒体 Ca^{2+} 紊乱,减少线粒体途径依赖性凋亡^[16]。而 MCU 聚合体中负向调控蛋白 MCUB 发生突变后,MCU 活性增强,线粒体摄取细胞质 Ca^{2+} 能力增加致使线粒体钙超载,线粒体片段化增多,线粒体功能发生障碍^[17-18]。

2.2 转录和翻译后修饰

MCU 的活性受转录和翻译后修饰调控。在转录水平上,cAMP 原件结合蛋白(cAMP-response element binding protein, CREB)靶向 MCU 基因与其启动子结合,受细胞质内 Ca^{2+} 信号影响,进一步促进 CREB 与 MCU 基因启动子结合,从而增强 MCU 的转录,调节线粒体对 Ca^{2+} 的摄取能力^[19]。在转录后水平,已鉴定出多种微 RNA(microRNA, miRNA)靶向 MCU 基因,包括 miR-1、miR-25、miR-340、miR-195、miR-129-1-3p、miR-138 等^[20],与 MCU 基因启动子结合,在多种生理病理条件下调控 MCU 活性,影响细胞的生存、生长和增殖。在翻译水平,有 3 个 MCU

的上游激酶, AMP 依赖的蛋白激酶[adenosine 5'-monophosphate (AMP)-activated protein kinase, AMPK]、钙/钙调蛋白依赖的蛋白激酶 II (calcium/calmodulin-stimulated protein kinase II, CaMK II) 和富含脯氨酸的酪氨酸激酶 2 (proline-rich tyrosine kinase 2, Pyk2), 调控 MCU 的活性, 其中 AMPK 可促进 MCU 的第 57 位丝氨酸 (Ser57) 磷酸化^[21]; CaMK II 通过磷酸化 MCU 的氨基酸位点 57 和 92 正向调控 MCU, 如果抑制 CaMK II 可保护心肌细胞缺血再灌注损伤^[21]; Pyk2 通过激活 α 1-肾上腺素受体从细胞质转位到线粒体在翻译后水平修饰 MCU, 在线粒体内 Pyk2 磷酸化 MCU, 促进 MCU 的寡聚化和活性^[22]。MCU 的翻译后修饰还包括第 97 位点半胱氨酸的谷胱甘肽化、磷酸化和氧化修饰, 如在氧化应激条件下, MCU 的第 97 位点半胱氨酸会发生 S-谷胱甘肽化修饰^[23]。

2.3 其他分子调控

线粒体 Ca^{2+} 摄取的主要驱动力是将 H^{+} 泵入线粒体基质产生高负质子梯度, 摄取 Ca^{2+} 进入线粒体需要活性离子如无机磷酸盐 (inorganic phosphate, Pi)、乙酸盐、 β -羟基丁酸、谷氨酸、碳酸氢盐等提供 H^{+} ^[24]。活性离子的输送使线粒体基质更具负电性, 从而产生了吸收阳离子的动力。如缺乏 Pi 转运或其他线粒体溶质载体补偿 Pi 转运可导致线粒体 Ca^{2+} 摄取减少。众所周知, ATP 是维持线粒体离子稳态所必需的, 这是 MCU 介导 Ca^{2+} 摄取的关键。ATP-SLC25 (包括 SLC25A23、SLC25A24 和 SLC25A25) 转运腺苷酸到线粒体基质以应对细胞质 Ca^{2+} , 其中 SLC25A23 可能通过疏水相互作用与 MCU 产生直接相互作用, 促进线粒体 Ca^{2+} 摄取和线粒体 ROS 的产生, 敲低或者沉默 SLC25A23 会导致线粒体 Ca^{2+} 摄取减少和 MCU 通道活性降低^[13]。

3 MCU 特异性抑制剂

MCU 的特异性抑制剂包括辽红 (RuRed)、Ru360、Ru265、米托蒽醌、DS16570511 等。RuRed 是最常用的 MCU 抑制剂, 为红色, 特异性抑制 MCU 对线粒体 Ca^{2+} 的摄取, 而不会对线粒体呼吸或线粒体 Ca^{2+} 外排产生负面影响, 而且它能减轻缺血再灌注所致组织损伤和减少癌细胞转移, 但提纯 RuRed 困难, 所以绝大多数商用 RuRed 实际上是几种不同钌胺络合物的混合物^[4]。Ru360 是 RuRed 混合物的活性成分, 可选择性抑制 MCU 活性, 而不干扰内质网和细胞质 Ca^{2+} 动力学、 $\text{Na}^{+}/\text{Ca}^{2+}$ 交换活性和 L 型 Ca^{2+} 通道活性^[3]。基于 Ru360 对抑制线粒体 Ca^{2+} 摄取的高潜能和选择性, 它已广泛用于各项研究中, Ru360 可阻碍皮层神经元谷氨酸诱导的兴奋毒性和防止 β 淀粉样蛋白 (amyloid-protein, A β) 致小胶质细胞凋亡, 但

其细胞通透性较差^[25]。Ru265 是 RuRed 的另一个改良版, 细胞渗透性是 Ru360 的两倍多, 且毒性低, 不影响线粒体或 Ca^{2+} 运输^[3]。基于 Ru265 的高选择性和高细胞通透性, Ru265 具有保护新生大鼠心室细胞免受缺血再灌注损伤的危害, 防止线粒体肿胀、mPTP 开放和细胞死亡等的作用^[26]。米托蒽醌和 DS16570511 是从化合物库中鉴定出的 MCU 抑制剂, 与有机的 MCU 抑制剂相比, 它们无明显的结构-活性关系以预测它们的 MCU 抑制能力, 而且通常对 MCU 无选择性^[3]。MCU-i11 是一种新的 MCU 小分子抑制剂, 通过 MICU1 调控 MCU, 但其仅在培养细胞中有效^[26]。

MCU 抑制剂在多种神经退行性疾病中都表现出了保护作用, 为神经退行性疾病的治疗提供了新的可能性^[26]。例如, 在大脑中动脉阻塞再灌注 (MCAO-R) 模型大鼠中, 应用 MCU 抑制剂治疗的大鼠相较于无处理或精胺处理的大鼠, 脑总梗死面积更少, 脑组织水肿程度更低, 神经元损伤和细胞凋亡程度更轻^[27]。在无镁致癫大鼠模型中, MCU 抑制剂能减少模型中海马神经元的凋亡, 也可减轻由癫痫引起的海马神经元凋亡^[28]。

4 MCU 在阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 发生、发展中的作用

AD 是最常见的神经退行性疾病和导致痴呆的主要原因之一, 预测到 2050 年全世界 AD 患者将增至 1.1 亿^[29]。 Ca^{2+} 稳态受损和线粒体功能障碍是导致 AD 神经元死亡的主要原因, 血钙水平增加与衰老后认知功能下降相关。线粒体 Ca^{2+} 超载与 AD 神经元死亡密切相关^[11], MCU 与线粒体功能障碍、钙稳态、ROS 失调、神经递质紊乱及 AD 的病理机制相关^[30]。在 AD 的 APP/PS1 转基因小鼠模型中发现, 敲低海马神经元的 MCU 可以改善 APP/PS1 转基因小鼠的学习记忆障碍^[7]。MCU 抑制剂如 RuRed、Ru360 能改善 AD 动物模型的认知障碍和记忆, 银杏提取物银杏内酯 K 通过下调 APP/PS1 转基因小鼠大脑中 MCU 的表达, 可减轻认知障碍^[31], 且负性调控 MCU 复合体能通过改善铁死亡保护神经元^[16]。这些研究提示, MCU 是促进 AD 发生、发展的一个重要分子, 可作为治疗 AD 的新靶点, 抑制 MCU 活性, 减少线粒体 Ca^{2+} 水平有望成为治疗 AD 的一个新策略^[11, 30]。

5 MCU 在帕金森病 (Parkinson disease, PD) 发生、发展中的作用

PD 是第二大常见的神经退行性疾病, 60 岁以上人群发病率为 1%, 预计到 2030 年我国 PD 患者数量将占到全世界的一半^[32]。线粒体功能障碍是 PD 的主要病理机制之一, 而线粒体 Ca^{2+} 稳态紊乱在 PD 发生、发展过程中具有重要作用。在与晚发性家族性

PD 相关的富含亮氨酸重复激酶 2 (leucine-rich repeat kinase 2, LRRK2) 突变下游, 线粒体 Ca^{2+} 吸收增加, MCU 的转录增加, 表明 MCU 表达或功能的继发性改变同样可能导致 PD 的发生、发展^[33]。在敲除 PTEN 诱导激酶 (pink1^{-/-}) 和 1-甲基-4-苯基-1, 2, 3, 6-四氢吡啶 (1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine, MPTP) 诱导的斑马鱼 PD 模型中, 抑制 MCU 可以保护多巴胺神经元缺失^[34-35]。在百草枯诱导的 PD 小鼠模型中, 敲除 MCU 使小鼠发现百草枯慢性暴露导致的多巴胺神经元丢失和运动障碍情况得到明显改善, 在体外敲低 MCU 表达和抑制 MCU 活性能改善百草枯引起的神经细胞线粒体功能障碍和死亡^[17]。研究表明, 抑制 MCU 在家族性 PD 和环境神经毒素引发的 PD 中均具有保护作用。然而, 亦有研究发现, 在 PD 细胞模型 PC12 细胞中 MCU 表达降低, 而 MCU 激动剂 Spermine 在 PC12 细胞中明显减少了甲基-4-苯基-1, 2, 3, 6-四氢吡啶 (methyl-4-phenylpyridinium, MPP) 诱导的细胞凋亡和过量 ROS 生成^[36]。新近研究在 PD 体内外实验及患者组织中发现, Fe^{2+} 与 MCU 相互作用, 增加 Fe^{2+} 水平可促进线粒体 Ca^{2+} 内流增加, 导致线粒体外膜 Ca^{2+} 水平升高, 继而被线粒体 Rho GTP 酶 1 (mitochondrial Rho GTPase, Miro1) 感知, 这可能成为一个新的 PD 药物靶点^[37], 且 MCU 被发现也是治疗 PD 相关的心功能障碍的新靶点^[38]。

6 MCU 在肌萎缩侧索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis, ALS) 发生、发展中的作用

ALS 是一种罕见的在成年期发病的神经退行性疾病, 患病率 0.42/10 万~2.76/10 万, 致残率高, 主要特征是运动神经元进行性缺失、肌肉失神经支配和瘫痪, 线粒体 Ca^{2+} 超载和谷氨酸兴奋毒性是两大重要发病机制, MCU 是 ALS 的重要治疗靶点^[39]。MCU 在胚胎和成年 ALS 小鼠模型运动神经元中高表达, 药物抑制或敲低 MCU 表达可改善 ALS 中的兴奋毒性^[40]。抑制 MCU 的功能可减少兴奋性损伤, 保护神经元。在预症状期和症状期的 ALS 小鼠模型中, 小鼠运动神经元中 MCU 的表达水平下调^[41], 但在 ALS 末期仍存活的运动神经元中, MCU、MICU1 和 EF 手结构域跨膜蛋白 1 (leucine zipper and EF-hand containing transmembrane protein 1, LETM1) 的表达水平平均上调^[42]。MCU 的表达或功能异常干扰线粒体融合-分裂的动态平衡, 导致线粒体功能障碍, 加剧 ALS 的病理进展。以上研究表明, ALS 早期阶段 MCU 表达降低, 而在中晚期 MCU 表达升高。这提示在 ALS 的发生、发展过程中, 动态调控 MCU 以维持线粒体 Ca^{2+} 稳态、改善兴奋毒性, 可能是一种关键的治疗策略, 但需根据病程进展进行调整。今后, 需

加强 MCU 在 ALS 不同组织类型中的深入研究, 且 MCU 抑制剂在 ALS 动物模型中的作用仍需进一步明确。

7 MCU 在脑卒中发生、发展中的作用

脑卒中是指在缺血性脑血管病发作后, 再灌注造成的脑损伤过程, 是全球导致死亡和伤残的重要原因之一, 缺血性脑卒中是最常见的亚型, 线粒体 Ca^{2+} 超载导致线粒体功能障碍在脑卒中发生、发展中具有重要作用^[3]。在大鼠暂时性脑缺血再灌注过程中, MCU 在海马 CA1 区域的表达水平明显上调, 而通过药物抑制 MCU 可减轻脑损伤^[43]。通过敲除或抑制神经元中的 MCU 还可减少缺血再灌注损伤引起的脑组织内过度产生的 ROS, 增加线粒体 ATP 生成, 减少细胞凋亡, 最大限度地减少神经元损失和线粒体损伤, 并减轻与缺氧/缺血性损伤相关的感觉运动缺陷^[44]。最新研究发现, 敲除 MCU 在脑卒中模型中通过促进钙稳态、抑制线粒体凋亡和维持能量代谢而发挥神经保护作用^[44]。但值得注意的是, 部分敲低 MCU 的保护作用明显, 而 MCU 全敲除时其保护作用有所降低^[45]。此外, 下调 MCU 相关信号通路的过表达能抑制神经元凋亡从而保护大脑^[46], 抑制 Pyk2/MCU 通路是脑卒中治疗的保护策略^[47]。相比 Ru360, 研究发现细胞膜渗透性更高的 MCU 抑制剂 Ru265 在体内外脑卒中模型中耐受性更大, 展示出更好的神经保护作用^[48]。

8 MCU 在癫痫发生、发展中的作用

癫痫是一种大脑神经元异常放电引起的神经退行性疾病, 患病率约为 5%, 死亡率是健康人的 3 倍。在癫痫发生的过程中, MCU 的活性发生改变, 导致线粒体内 Ca^{2+} 超载, 进而导致线粒体功能障碍和产生大量的氧自由基, 引发氧化应激和细胞凋亡, 最终导致神经元损伤和癫痫发作。在获得性癫痫的海马神经元模型中, 线粒体 Ca^{2+} 水平升高, 使用 Ru360 抑制 MCU 活性可以明显降低癫痫发作诱导的细胞凋亡和线粒体 ROS 的产生速率, 通过线粒体/ROS/细胞色素 C (cytochrome C, CytC) 通路或 ROS 介导的内质网应激明显减少大鼠海马神经元的死亡, 而过度激活 MCU 则增加了癫痫诱导的神经元死亡^[49]。此外, MCU 的异常表达或功能缺陷可能与癫痫相关其他分子和信号通路相关, 如 γ -氨基丁酸 (γ -aminobutyric acid, GABA) 受体和 N-甲基-D-门冬氨酸 (N-methyl-D-aspartate, NMDA) 受体的活性改变等, 进一步加剧了癫痫的发生、发展^[50]。因此, 针对 MCU 通道的调节可能成为未来癫痫治疗的一个重要方向。通过控制线粒体 Ca^{2+} 水平, 可能有望减轻癫痫发作并改善癫痫的治疗效果。但是目前关于 MCU 与癫痫的相关研究较少, 亟待更好相关研究发表。

9 总结与展望

综上所述,线粒体 Ca^{2+} 稳态紊乱和线粒体功能障碍是各种神经退行性疾病的共同病理基础,在这些疾病中 MCU 通常高表达,进而引起线粒体 Ca^{2+} 超载导致线粒体功能障碍,通过抑制 MCU 可以对抗氧化应激、维持线粒体功能、改善突触功能和抑制炎症反应等,进而保护神经细胞,通过基因和药物调控 MCU 表达和功能已在体内外研究中展现出良好的治疗前景。因此,MCU 为神经退行性疾病的治疗提供了一个新的分子靶点,抑制 MCU 有望成为新的治疗策略,为研发新的治疗药物带来希望和机遇。然而,MCU 在神经退行性疾病中的调控机制尚不完全清楚,MCU 抑制剂的选择性、安全性和有效性有待进一步研究以应用于临床。

参考文献

- [1] DING C, WU Y, CHEN X, et al. Global, regional, and national burden and attributable risk factors of neurological disorders: the global burden of disease study 1990–2019[J]. *Front Public Health*, 2022, 20(10):952161.
- [2] JUNG H, KIM S Y, CANBAKIS CECEN F S, et al. Dysfunction of Mitochondrial Ca^{2+} regulatory machineries in brain aging and neurodegenerative diseases[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8:599792.
- [3] GARBINCIUS J F, ELROD J W. Mitochondrial calcium exchange in physiology and disease[J]. *Physiol Rev*, 2022, 102(2):893-992.
- [4] 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.
- [5] MAMMUCARI C, GHERARDI G, RIZZUTO R. Structure, activity regulation, and role of the mitochondrial calcium uniporter in health and disease[J]. *Front Oncol*, 2017, 7:139.
- [6] NIKSERESHT Z, AHANGAR N, BADRIKOOHI M, et al. Synergistic enhancing-memory effect of D-serine and RU360, a mitochondrial calcium uniporter blocker in rat model of Alzheimer's disease [J]. *Behav Brain Res*, 2021, 409:113307.
- [7] CAI H, QIAO J, CHEN S, et al. MCU knock-down in hippocampal neurons improves memory performance of an Alzheimer's disease mouse model [J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2022, 54(10):1528-1539.
- [8] LIU Y, JIN M, WANG Y, et al. MCU-induced mitochondrial calcium uptake promotes mitochondrial biogenesis and colorectal cancer growth [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1):59.
- [9] WANG X, LI Y, LI Z, et al. Mitochondrial calcium uniporter drives metastasis and confers a targetable cystine dependency in pancreatic cancer [J]. *Cancer Res*, 2022, 82(12):2254-2268.
- [10] WANG P, XU S, XU J, et al. Elevated MCU expression by CaMK II δB limits pathological cardiac remodeling [J]. *Circulation*, 2022, 145(14):1067-1083.
- [11] CALVO-RODRIGUEZ M, HOU S S, SNYDER A C, et al. Increased mitochondrial calcium levels associated with neuronal death in a mouse model of Alzheimer's disease [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1):2146.
- [12] LAMBERT J P, LUONGO T S, TOMAR D, et al. MCUB regulates the molecular composition of the mitochondrial calcium uniporter channel to limit mitochondrial calcium overload during stress [J]. *Circulation*, 2019, 140(21):1720-1733.
- [13] ALEVRIADOU B R, PATEL A, NOBLE M, et al. Molecular nature and physiological role of the mitochondrial calcium uniporter channel [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2021, 320(4):C465-482.
- [14] TSAI C W, LIU T Y, CHAO F Y, et al. Evidence supporting the MICU1 occlusion mechanism and against the potentiation model in the mitochondrial calcium uniporter complex [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2023, 120(16):e2217665120.
- [15] SON J, JUNG O, KIM J H, et al. MARS2 drives metabolic switch of non-small-cell lung cancer cells via interaction with MCU [J]. *Redox Biol*, 2023, 60:102628.
- [16] MARMOLEJO-GARZA A, KRABBENDAM I E, LUU M D A, et al. Negative modulation of mitochondrial calcium uniporter complex protects neurons against ferroptosis [J]. *Cell Death*

- Dis, 2023, 14(11):772.
- [17] DUAN W, LIU C, ZHOU J, et al. Upregulation of mitochondrial calcium uniporter contributes to paraquat-induced neuropathology linked to Parkinson's disease via imbalanced OPA1 processing[J]. *J Hazard Mater*, 2023, 453:131369.
- [18] GHATGE M, NAYAK M K, FLORA G D, et al. Mitochondrial calcium uniporter B deletion inhibits platelet function and reduces susceptibility to arterial thrombosis [J]. *J Thromb Haemost*, 2023, 21(8):2163-2174.
- [19] TREWIN A J, WEEKS K L, WADLEY G D, et al. Regulation of mitochondrial calcium uniporter expression and calcium-dependent cell signaling by lncRNA Tug1 in cardiomyocytes[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2023, 325(4):C1097-1105.
- [20] ZHU J, ZHANG C, WANG Z, et al. miR-138-5p targets MCU to inhibit mitochondrial biogenesis and colorectal cancer growth[J]. *J Cell Mol Med*, 2023, 27(15):2112-2122.
- [21] ZHAO H, LI T, WANG K, et al. AMPK-mediated activation of MCU stimulates mitochondrial Ca^{2+} entry to promote mitotic progression [J]. *Nat Cell Biol*, 2019, 21(4):476-486.
- [22] J O U, JHUN B S, XU S, et al. Adrenergic signaling regulates mitochondrial Ca^{2+} uptake through Pyk2-dependent tyrosine phosphorylation of the mitochondrial Ca^{2+} uniporter [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2014, 21(6):863-879.
- [23] DONG Z, SHANMUGHAPRIYA S, TOMAR D, et al. Mitochondrial Ca^{2+} uniporter is a mitochondrial luminal redox sensor that augments MCU channel activity [J]. *Mol Cell*, 2017, 65(6):1014-1028.
- [24] WEI A C, LIU T, O'ROURKE B. Dual effect of phosphate transport on mitochondrial Ca^{2+} dynamics [J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(26):16088-16098.
- [25] XIE N, WU C, WANG C, et al. Inhibition of the mitochondrial calcium uniporter inhibits $\text{A}\beta$ -induced apoptosis by reducing reactive oxygen species-mediated endoplasmic reticulum stress in cultured microglia[J]. *Brain Res*, 2017, 1676:100-106.
- [26] MÁRTA K, HASAN P, RODRÍGUEZ-PRA-DOS M, et al. Pharmacological inhibition of the mitochondrial Ca^{2+} uniporter; relevance for pathophysiology and human therapy [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2021, 151:135-144.
- [27] WU L, TAN J L, CHEN Z Y, et al. Cardioprotection of post-ischemic moderate ROS against ischemia/reperfusion via STAT3-induced the inhibition of MCU opening [J]. *Basic Res Cardiol*, 2019, 114(5):39.
- [28] LI Y, WANG C, LIAN Y, et al. Role of the mitochondrial calcium uniporter in Mg^{2+} -free-induced epileptic hippocampal neuronal apoptosis [J]. *Int J Neurosci*, 2020, 130(10):1024-1032.
- [29] HAO W, FRIEDMAN A. Mathematical model on Alzheimer's disease [J]. *BMC Syst Biol*, 2016, 10(1):108.
- [30] VENUGOPAL A, IYER M, BALASUBRAMANIAN V, et al. Mitochondrial calcium uniporter as a potential therapeutic strategy for Alzheimer's disease [J]. *Acta Neuropsychiatr*, 2020, 32(2):65-71.
- [31] LIU H, LI Q, ZHANG X, et al. Effect of ginkgolide K on calcium channel activity in Alzheimer's disease [J]. *Exp Ther Med*, 2022, 23(6):426.
- [32] CHEN F, CHEN S, SI A, et al. The long-term trend of Parkinson's disease incidence and mortality in China and a bayesian projection from 2020 to 2030 [J]. *Front Aging Neurosci*, 2022, 14:973310.
- [33] PALLOS J, JENG S, MCWEENEY S, et al. Dopamine neuron-specific LRRK2 G2019S effects on gene expression revealed by transcriptome profiling [J]. *Neurobiol Dis*, 2021, 155:105390.
- [34] SOMAN S, KEATINGE M, MOEIN M, et al. Inhibition of the mitochondrial calcium uniporter rescues dopaminergic neurons in pink1 (-/-) zebrafish [J]. *Eur J Neurosci*, 2017, 45(4):528-535.
- [35] SOMAN S K, BAZAŁA M, KEATINGE M, et al. Restriction of mitochondrial calcium overload by MCU inactivation renders a neuroprotective effect in zebrafish models of Parkinson's disease [J]. *Biol Open*, 2019, 8(10):bi0044347.
- [36] WANG H, ZHAO M, CHEN J, et al. Mitochondrial calcium uniporter-mediated inhibition of 1-methyl-4-phenylpyridinium ions neurotoxicity in PC12 cells [J]. *Neuroreport*, 2018, 29(7):570-576.

- [37] BHARAT V, DURAIRAJ A S, VANHAUWERT R, et al. A mitochondrial inside-out iron-calcium signal reveals drug targets for Parkinson's disease [J]. *Cell Rep*, 2023, 42 (12): 113544.
- [38] SCORZA F A, MENEZES-RODRIGUES F S, OLSZEWER E, et al. The mitochondrial calcium uniporter: a new therapeutic target for Parkinson's disease-related cardiac dysfunctions? [J]. *Clinics (Sao Paulo)*, 2020, 75: e1299.
- [39] ZHONG R, RUA M T, WEI-LAPIERRE L. Targeting mitochondrial Ca^{2+} uptake for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis [J]. *J Physiol*, 2024, 602(8): 1519-1549.
- [40] 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]. *Nat Commun*, 2013, 4: 2034.
- [41] VERMA M, WILLS Z, CHU C T. Excitatory dendritic mitochondrial calcium toxicity: implications for Parkinson's and other neurodegenerative diseases [J]. *Front Neurosci*, 2018, 12: 523.
- [42] MÜHLING T, DUDA J, WEISHAUPT J H, et al. Elevated mRNA-levels of distinct mitochondrial and plasma membrane Ca^{2+} transporters in individual hypoglossal motor neurons of end-stage SOD1 transgenic mice [J]. *Front Cell Neurosci*, 2014, 8: 353.
- [43] NICHOLS M, PAVLOV E V, ROBERTSON G S. Tamoxifen-induced knockdown of the mitochondrial calcium uniporter in Thy1-expressing neurons protects mice from hypoxic/ischemic brain injury [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9 (6): 606.
- [44] QIN J, LIU L, LIU L, et al. The effect of regulating MCU expression on experimental ischemic brain injury [J]. *Exp Neurol*, 2023, 362: 114329.
- [45] NICHOLS M, ELUSTONDO P A, WARFORD J, et al. Global ablation of the mitochondrial calcium uniporter increases glycolysis in cortical neurons subjected to energetic stressors [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2017, 37(8): 3027-3041.
- [46] ZHANG W, WEN J, JIANG Y, et al. l-Borneol ameliorates cerebral ischaemia by downregulating the mitochondrial calcium uniporter-induced apoptosis cascade in pMCAO rats [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2021, 73(2): 272-280.
- [47] ZHANG K, YAN J, WANG L, et al. The Pyk2/MCU pathway in the rat middle cerebral artery occlusion model of ischemic stroke [J]. *Neurosci Res*, 2018, 131: 52-62.
- [48] NOVOROLSKY R J, NICHOLS M, KIM J S, et al. The cell-permeable mitochondrial calcium uniporter inhibitor Ru265 preserves cortical neuron respiration after lethal oxygen glucose deprivation and reduces hypoxic/ischemic brain injury [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2020, 40 (6): 1172-1181.
- [49] WANG C, XIE N, WANG Y, et al. Role of the mitochondrial calcium uniporter in rat hippocampal neuronal death after pilocarpine-induced status epilepticus [J]. *Neurochem Res*, 2015, 40(8): 1739-1746.
- [50] KOVAC S, DINKOVA KOSTOVA A T, HERRMANN A M, et al. Metabolic and homeostatic changes in seizures and acquired epilepsy-mitochondria, calcium dynamics and reactive oxygen species [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(9): 1935.

(收稿日期: 2024-02-10 修回日期: 2024-07-05)

(编辑: 姚雪)

(上接第 2690 页)

- [28] GAO H, WANG J, AN J, et al. Effects of prenatal professional breastfeeding education for the family [J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 5577.
- [29] GUPTA A, ARAVINDAKSHAN R, SATHIYANARAYANAN S, et al. Validation of gender friendly breastfeeding knowledge scale among young adults [J]. *J Prev Med Hyg*, 2022, 62(4): 892-903.
- [30] 叶芳, 林莹, 刘芳, 等. 母乳喂养评价量表介绍 [J]. *中华围产医学杂志*, 2019, 22(7): 479-484.
- [31] VIEIRA V L, RAPLEY G. Baby-led weaning, an overview of the new approach to food introduction: integrative literature review [J]. *Rev Paul Pediatr*, 2021, 23(40): e2020507.

(收稿日期: 2023-02-08 修回日期: 2024-04-10)

(编辑: 姚雪)