

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.07.033

· 综述 ·

View this article at: <https://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2022.07.033>

## MICU1 及其与相关疾病的作用机制

史喜德<sup>1</sup>, 郭珊珊<sup>1</sup> 综述 李飞<sup>1</sup>, 刘峰舟<sup>2,3</sup> 审校

(1. 空军军医大学第一附属医院心内科, 西安 710032; 2. 空军军医大学航空航天医学系航空  
航天临床医学中心, 西安 710032; 3. 空军军医大学第一附属医院空勤科, 西安 710032)

**[摘要]** 线粒体钙离子摄入蛋白1(mitochondrial calcium uptake 1, MICU1)是位于线粒体内膜的线粒体钙稳态的重要调节蛋白。MICU1通过设定线粒体钙离子摄入阈值, 调控线粒体钙离子单向转运蛋白(mitochondrial calcium uniporter, MCU)复合物功能, 调节线粒体通透性转换孔开放, 与MCU及其他线粒体钙调控关键分子相互作用, 调节MICU1/MCU比值等多重机制调控线粒体钙稳态, 进而参与细胞的能量代谢、氧化应激、增殖、凋亡和铁死亡等生理病理功能。越来越多的研究表明MICU1在心血管、肿瘤、神经系统等疾病发生、发展中起重要作用。然而, 这一分子的结构和功能仍不完全清楚, MICU1介导的线粒体Ca<sup>2+</sup>信号在疾病中的确切作用仍需要进一步的研究, 这对于下一步的药物研发及临床应用具有十分重要的意义。

**[关键词]** 线粒体钙离子摄入蛋白1; 线粒体钙稳态; 心血管; 肿瘤; 神经系统

## Mechanism of MICU1 and its related diseases

SHI Xide<sup>1</sup>, GUO Shanshan<sup>1</sup>, LI Fei<sup>1</sup>, LIU Fengzhou<sup>2,3</sup>

(1. Department of Cardiology, First Affiliated Hospital, Air Force Medical University, Xi'an 710032; 2. Aerospace Clinical Medicine Center, Aerospace Medicine School, Air Force Medical University, Xi'an 710032; 3. Department of Aviation Medicine, First Affiliated Hospital, Air Force Medical University, Xi'an 710032, China)

**Abstract** The mitochondrial calcium uptake 1 (MICU1) is an important regulatory protein of mitochondrial calcium homeostasis located in the inner membrane of mitochondria. MICU1 regulates mitochondrial calcium homeostasis by setting mitochondrial calcium intake threshold modulating the function of mitochondrial calcium uniporter (MCU) complex, controlling the opening of mitochondrial permeability transition pore, interacting with MCU and other mitochondrial calcium regulation key molecules, and regulating MICU1/MCU ratio to maintain mitochondrial calcium homeostasis, and then participates in physiological and pathological functions such as energy metabolism, oxidative stress, proliferation, apoptosis, and ferroptosis. More and more studies have shown that MICU1 plays an important role in the occurrence and development of cardiovascular disease, tumors, and other nervous system diseases. However, the structure and function of this molecule are still not completely

收稿日期 (Date of reception): 2021-11-19

通信作者 (Corresponding author): 刘峰舟, Email: liufengzhou1986@163.com; 李飞, Email: lifei01@fmmu.edu.cn

基金项目 (Foundation item): 国家自然科学基金 (81870284; 82100310); 陕西省重点研发计划一般项目 (2021SF-146)。This work was supported by the National Natural Science Foundation (81870284; 82100310) and the Shaanxi Provincial Key Research & Development Plan General Project (2021SF-146), China.

clear. Further research is needed to understand the exact role of MICU1 mediated mitochondrial  $\text{Ca}^{2+}$  signaling in diseases, which is of great significance for the next drug development and clinical application.

**Keywords** mitochondrial calcium uptake protein 1; mitochondrial calcium homeostasis; cardiovascular; neoplasm; nervous system

线粒体钙离子摄入蛋白1(mitochondrial calcium uptake 1, MICU1)是线粒体钙稳态的重要调节蛋白, 在线粒体钙离子摄入调控中发挥门控作用<sup>[1-2]</sup>。线粒体钙稳态在细胞能量代谢、氧化磷酸化、增殖、分化等过程中发挥重要调控作用<sup>[3]</sup>。近年来随着MICU1的发现及其功能研究的不断深入, 有关MICU1在线粒体钙稳态中关键调控机制及在不同系统疾病发展进程中的作用已经成为研究热点。已有研究<sup>[4-7]</sup>表明: MICU1表达异常引发细胞氧化应激、线粒体钙稳态失衡、能量产生障碍、膜电位稳定性降低等对心血管、肿瘤、神经发育及代谢等多种疾病产生重要影响。研究MICU1在生理状态下的功能及在不同系统疾病病理进程中的作用及分子机制具有深远意义。本文将综述MICU1在正常状态下对线粒体钙稳态的调控作用及在不同疾病条件下的分子机制, 归纳总结MICU1的最新研究进展, 为全面了解MICU1功能及研究现状提供理论基础, 为MICU1相关疾病的进一步有效防治提供新思路及潜在研究方向。

## 1 MICU1 概述

2010年Perocchi等<sup>[8]</sup>采用多组学方法在13个候选基因中筛选出定位于线粒体内膜的钙离子摄入关键调控分子MICU1(发现时又称为CBARA1)。MICU1分子质量为54 kD, 是一种单跨膜结构, 其具有2个能够感知钙离子浓度并与其结合的“EF”结构域(即EF1和EF2), 对于钙离子捕获及转运起重要调节作用。MICU1是线粒体钙离子单向转运蛋白(mitochondrial calcium uniporter, MCU)摄入钙的重要调节者, 通过感受钙离子浓度调控MCU通道的开放与关闭, 进而维持线粒体的钙稳态。MICU1广泛存在于多种哺乳动物, 在心、肝等器官及肌肉等大多数组织中都有丰富的表达。

## 2 MICU1 调控线粒体钙稳态发挥生理功能

MICU1与MCU具有高度关联, 可通过感受细胞质中钙离子浓度变化, 与MCU协同调节线粒

体钙离子摄入, 在维持细胞能量代谢、生理进程中有着重要意义<sup>[8-10]</sup>。研究<sup>[1]</sup>发现MICU1可以通过感知细胞质中钙离子浓度为线粒体钙离子摄入设定“阈值”, 在线粒体钙稳态调控中起“双重作用”。当细胞质钙离子浓度低于 $3 \mu\text{mol/L}$ 时可抑制钙离子吸收, 但在浓度高于 $10 \mu\text{mol/L}$ 时, MICU1则可以促进其摄取, 这种“双重作用”是由MICU1的“EF”结构域所决定的, 由结构域结合钙离子调控。MICU1及MCU的相继发现使得线粒体钙稳态及其相关调控蛋白成为近几年研究热点。MICU2与MICU1有相似结构, 二者具有高度相关性, 在MICU2与MCU作用中, MICU1起调节功能, MICU1-MICU2异质二聚体的发现也为线粒体钙调控提供了新见解<sup>[11-12]</sup>。线粒体钙单向转运体调节亚基b(MCU regulatory subunit b, MCUb)可通过降低MICU1作用而改变MICU1门控调节功能, 降低线粒体钙离子摄取能力<sup>[13]</sup>, 调节线粒体钙单向转运体活性所必须的蛋白(essential MCU regulator, EMRE)是线粒体钙转运复合物的重要组成部分, 其与MICU1、MICU2及MCU均可相互作用, 是MICU1与MCU之间作用的桥梁, 调控线粒体对钙离子摄入<sup>[14-15]</sup>。MICU1、MCU和EMRE等共同组成MCU复合物, MICU1对于线粒体嵴连接的稳定具有重要作用, 揭示了MICU1在调控MCU复合物功能同时, 也能维持线粒体膜结构稳定<sup>[16]</sup>。Paillard等<sup>[17]</sup>研究发现: MICU1与MCU的比例还存在组织特异性, 在不同组织中MICU1与MCU可相互作用控制着MICU1与MCU比值平衡, MICU1/MCU比值不同可影响不同组织、不同状态下线粒体钙离子摄入, 影响细胞能量代谢、生长增殖和组织功能。

MICU1不仅可通过设定钙离子摄入阈值、与MICU2形成二聚体、调控MICU2与MCU作用、调节MCU复合物功能、影响MICU1/MCU比值、调节线粒体通透性转换孔开放等多重机制调控线粒体钙离子摄入, 在线粒体钙稳态调控中起关键作用, 而且能参与组成MCU复合物, 维持线粒体嵴连接及线粒体膜电位的稳定, 确保细胞正常生理代谢活动。MICU1调控线粒体钙稳态多重机制的系统阐释为MICU1功能的全面研究提供坚实基础

础, 同时也为MICU1异常表达在不同系统疾病发生、发展中所起作用提供了理论依据, 为其具体分子机制的揭示提供方向。

### 3 MICU1 与相关疾病

#### 3.1 MICU1 与心血管系统疾病

##### 3.1.1 MICU1 与心肌梗死

线粒体钙稳态在细胞氧化应激、能量供应、维持细胞正常生理功能中起重要作用<sup>[18]</sup>, 线粒体钙超载是心肌梗死心功能损伤的重要原因。杨怡等<sup>[19]</sup>利用小鼠构建急性心肌梗死模型发现: 心梗后心肌细胞MICU1的表达明显下调, 导致心肌细胞线粒体钙超载, 线粒体膜电位水平降低及ATP生成减少, 进而导致心肌细胞凋亡增加, 加重了缺血心肌损伤, 而干涉心肌细胞MICU1表达后, 线粒体功能受到抑制, 心梗后心脏功能损伤进一步加重。Xue等<sup>[20]</sup>通过构建小鼠心肌缺血再灌注损伤模型发现: 敲低心肌MICU1表达可显著加重心肌缺血再灌注损伤, 导致心肌梗死面积扩大, 心肌细胞凋亡增加, 心功能下降。其进一步的机制研究发现: 心梗后心肌细胞MICU1表达降低导致线粒体钙超载, 线粒体形态和功能破坏, 心肌细胞凋亡增加及心功能损伤。缺血再灌注心肌细胞MICU1表达改变受到Tom70的调控, Tom70可促进MICU1转位进入线粒体。Chapoy-Villanueva等<sup>[21]</sup>研究发现: MICU1/MCU比值增加上调了钙离子摄入阈值, 导致线粒体钙含量降低, 抑制了线粒体膜通透性转运孔的开放, 线粒体对钙超载耐受性增加, 从而减轻了心肌缺血再灌注损伤。上述研究结果证实: MICU1在心肌梗死中可以通过MICU1自身表达下调介导线粒体钙超载, 破坏线粒体形态及功能, 增加氧化应激从而加重心肌细胞凋亡及心肌功能损伤, 也可通过与MCU相互作用影响MICU1/MCU比值, 调控线粒体钙离子摄入阈值及线粒体膜通透性转运孔开放, 增加线粒体钙超载耐受性等多重机制降低心肌梗死心功能损伤, 这为冠心病的综合治疗提供了新的方向和思路。

##### 3.1.2 MICU1 与糖尿病心肌病

糖尿病心肌病发病与微血管损伤、心肌细胞受损、钙平衡紊乱、线粒体功能障碍等有关。研究认为, 糖尿病心肌细胞中线粒体钙转运异常是糖尿病心肌线粒体功能紊乱的重要病理机制之一<sup>[22]</sup>。Ji等<sup>[4]</sup>研究发现: 在db/db糖尿病小鼠的心肌组织中, MICU1表达明显降低, 通过心肌点注射上调MICU1的表达水平后, db/db鼠的心脏功能得到

明显改善。进一步的研究发现: 上调MICU1表达可以明显减轻糖尿病小鼠心肌纤维化, 改善心肌肥大, 抑制心肌凋亡, 进而延缓了糖尿病心肌病的发展。该研究发现MICU1下调导致心肌细胞损伤机制可能为MICU1降低促进了心肌细胞线粒体钙摄取, 导致线粒体膜电位降低, 活性氧水平增加, caspase-3等凋亡相关蛋白上调等损伤信号增强, 同时检测发现ATP生成减少, 心肌细胞抗氧化能力降低, 表明心肌细胞保护信号减弱。而糖尿病心肌病中MICU1表达降低受到转录调控因子Sp1调控, 这在Banavath等<sup>[23]</sup>的研究中得到验证。MICU1对糖尿病心肌功能保护作用的发现为糖尿病心肌病的防治提供了新的方向, 干预MICU1的表达可能成为未来治疗糖尿病心肌病的有效方法。

##### 3.1.3 MICU1 与心肌肥厚

心肌肥厚的发生机制主要是心肌细胞肥大, 而不是心肌细胞数量增加, 心肌肥厚与线粒体钙摄入功能紊乱、氧化应激等密切相关<sup>[24]</sup>, MICU1在维持线粒体钙稳态及氧化应激中有着重要作用。研究<sup>[25]</sup>发现: 心肌肥厚细胞中MICU1表达下降, 诱导血管紧张素II使线粒体形态受损加重, 抑制了线粒体功能导致心肌损伤, 上调MICU1可使线粒体氧化应激降低, 线粒体损伤改善, 从而保护心脏功能, 降低心肌肥厚表现, 表明MICU1是心肌细胞肥大的保护因素, 这一结果与Ji等<sup>[4]</sup>的研究相呼应。MICU1在心肌肥厚中的保护作用更加明确地表明MICU1既可以通过调控线粒体钙离子摄入维持线粒体钙稳态, 减轻氧化应激反应, 降低心肌细胞自身损伤, 也能通过改善心肌细胞肥大状况, 进而对心脏功能起到保护作用。

##### 3.1.4 MICU1 与血管损伤

已有研究发现在高血压、动脉粥样硬化患者的内皮细胞中MICU1的表达明显降低, 提示内皮细胞的MICU1可能在心血管疾病的进程中发挥重要作用<sup>[26]</sup>。Mallilankaraman等<sup>[1]</sup>研究发现: 沉默人脐静脉内皮细胞MICU1的表达可以明显增加线粒体活性氧(reactive oxygen species, ROS)的生成, 而MICU1的表达恢复后, 线粒体ROS也随之恢复。Hoffman等<sup>[26]</sup>研究发现: 在人脐静脉内皮细胞中干涉MICU1的表达, 会导致线粒体钙累积, 氧化应激加重, 内皮细胞的迁移能力降低。在人脐静脉内皮细胞中敲低MICU1的表达可以减少线粒体钙介导的NO生成, 提示调控线粒体钙摄取可能控制NO产生从而影响内皮舒缩功能。现有研究提示MICU1可能通过线粒体钙稳态调控内皮细胞的功能, 进而参与多种血管病变的疾病进程, 但具体



机制目前仍不清楚, 需进一步探索来系统阐释。

此外有研究<sup>[23]</sup>发现: miR-181c能够通过调控线粒体COX1进而影响Sp1介导的线粒体核逆行途径调控MICU1表达。在肥胖状态下miR-181c过表达引发MICU1下调, 导致线粒体钙离子超载, 心功能受损<sup>[27]</sup>。MiR-181c的缺失可以通过上调MICU1保护心脏免受损伤, 抑制miR-181c可能成为改善线粒体功能从而保护心脏新策略。Tarazón等<sup>[28]</sup>通过对心脏移植患者进行心肌活检, 发现心脏移植急性排斥反应患者心肌内MICU1表达下调, 但具体机制并未阐述。近年来MICU1在心血管系统疾病中的作用得到越来越广泛的关注, 但目前MICU1对心血管系统疾病心功能保护作用的机制研究仍局限在对线粒体钙稳态的单独调控作用上, MICU1是否可以与MICU2、EMRE、MCUR1等相互作用, 影响MCU复合物功能从而调控心肌梗死后心脏功能的机制尚不清楚, 仍需进一步研究阐释。

### 3.2 MICU1 与肿瘤

MICU1在肿瘤中的调控机制可能与Akt蛋白激酶所介导的MICU1的N端磷酸化有密切关联, Akt-MICU1轴在调控肿瘤发生、发展进程中起关键作用, MICU1磷酸化损伤增加了线粒体基础钙离子浓度, 最终导致了ROS生成促进了肿瘤发展<sup>[5]</sup>, 表明MICU1是调控肿瘤细胞凋亡过程中的重要分子。

#### 3.2.1 MICU1 与卵巢癌

卵巢癌是女性重要的死亡原因之一, 其病死率占各类妇科肿瘤首位。Chakraborty等<sup>[29]</sup>研究发现: 在卵巢癌组织中, MICU1处于过表达状态, 相关性分析表明MICU1的表达水平与总体生存率呈负相关。在卵巢癌细胞系中沉默MICU1表达可以抑制糖酵解水平, 降低乳酸生成, 抑制卵巢癌细胞克隆性生长、迁移和侵袭, 从而在体内沉默抑制肿瘤生长, 增加顺铂疗效和患者远期生存率。最新研究<sup>[30]</sup>发现: miR-195调控MICU1的表达, miR-195可靶向作用于MICU1的3'-UTR区域, 从而抑制MICU1表达, 在卵巢癌中过表达miR-195后可降低MICU1表达从而抑制癌细胞克隆生长、侵袭和迁移, 这可能与MICU1下调后降低了卵巢癌糖酵解代谢方式有关。上述研究提示MICU1可能作为卵巢癌治疗中一个重要靶点分子, 抑制MICU1表达可改变卵巢癌糖酵解获能方式, 进而增加卵巢癌对化疗药物敏感性, 为卵巢癌的防治提供了新策略。

#### 3.2.2 MICU1 与黑色素瘤及头颈部鳞状细胞癌

黑色素瘤是最具侵袭性和致死性的癌症之

一, 核糖体蛋白S3(ribosomal protein S3, RPS3)是参与黑色素瘤生长的潜在靶点, 进一步的机制研究<sup>[31]</sup>表明RPS3主要通过调节Ca<sup>2+</sup>/MICU1依赖的线粒体信号来调节黑色素瘤细胞的生长和凋亡。RPS3基因敲除抑制了MICU1的表达, 诱导线粒体发生钙超载, 然而RPS3调控MICU1的机制还需要进一步研究。在头颈部鳞状细胞癌中, MICU1表达水平升高, 研究者<sup>[32]</sup>在头颈部鳞状细胞系中抑制MICU1表达, 破坏了线粒体钙平衡和线粒体膜电位稳定性, 使抑制凋亡基因*Bcl-2*的表达降低, 肿瘤细胞凋亡增加, 上述研究表明MICU1表达增加促进黑色素瘤及头颈鳞状细胞癌的发生、发展。在口腔鳞状细胞癌中, 在核因子E2相关因子2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)调控下MICU1表达上调<sup>[33]</sup>, 但具体作用有待进一步明确。

#### 3.2.3 MICU1 与肾透明细胞癌

与卵巢癌、黑色素瘤和头颈部鳞状细胞癌不同, MICU1在肾透明细胞癌中呈低表达状态<sup>[34]</sup>。其进一步的细胞实验表明: 干涉MICU1表达能够促进肾透明细胞癌细胞生长和增殖, 而上调MICU1后, 细胞生长和增殖能力显著降低。提示MICU1与肾透明细胞癌的发生、发展密切相关, 然而MICU1在肾透明细胞癌中如何调控细胞增殖尚未阐释, 而MICU1表达改变可能与肾透明细胞癌叉头框蛋白D1(forkhead box D1, FOXD1)表达异常有关<sup>[35-36]</sup>。

此外, MICU1还与结肠癌和前列腺癌发生、发展相关, 在肝癌组织中MICU1表达上调, 低MICU1表达与肝癌患者预后不良相关<sup>[37]</sup>, 但具体作用机制仍有待进一步阐明。

线粒体钙稳态异常可促进多种恶性肿瘤的发生、发展。MICU1在卵巢癌、黑色素瘤及头颈部鳞状细胞癌、肾透明细胞癌、肝癌等多种肿瘤组织中异常表达, 且与肿瘤进展及患者预后密切相关。在卵巢癌中, MICU1过表达与患者生存率呈负相关<sup>[29]</sup>; 在乳腺癌中, MICU1过表达与患者预后呈正相关<sup>[38]</sup>; 在肾癌和肾透明细胞癌中, MICU1表达越低, 患者预后反而越差<sup>[5,34]</sup>。上述研究阐述了MICU1在多种肿瘤进程中的作用, 目前有关MICU1对肿瘤影响的分子机制研究主要集中在MICU1表达改变可使肿瘤细胞糖酵解水平改变从而影响肿瘤的生长与增殖, 而MICU1表达改变与不同肿瘤预后的临床相关性为何不同? 如何干预MICU1表达改变? MICU1改变是否通过糖酵解之外的通路影响肿瘤进展? 这些问题尚不清楚。

在将来MICU1及其相关通路可能成为肿瘤防治新策略,从而使肿瘤患者受益。

### 3.3 MICU1 与神经系统疾病

#### 3.3.1 MICU1 与神经细胞

线粒体钙稳态在神经细胞中发挥重要作用,是维持神经系统功能的基础<sup>[39]</sup>。线粒体钙稳态的破坏会导致线粒体功能异常,进而造成神经细胞受损,抑制线粒体钙摄入可以促进神经细胞生存<sup>[40]</sup>。研究<sup>[41]</sup>发现:在果蝇神经细胞中抑制MICU1表达,可以导致其攀爬能力明显减弱,表明MICU1在维持神经细胞功能中起到重要作用。MICU1调控的钙离子稳态与神经系统功能性障碍密切相关, Parkin功能障碍会导致神经退行性疾病的发生、发展,是多种神经退行性疾病发病基础, MICU1与Parkin可相互作用,增加Parkin表达会降低MICU1水平<sup>[6]</sup>。线粒体功能在维持神经功能上具有重要作用,氧化应激影响神经细胞生长,加重神经细胞凋亡,引起神经退行性疾病的发生、发展。研究<sup>[6]</sup>表明:维持线粒体内MICU1恰当水平,可能减轻神经退行性疾病发生、发展,保护神经细胞功能。但MICU1在神经退行性疾病中的具体调控机制仍有待进一步研究,在将来研究中,如何保持线粒体内MICU1在恰当水平减轻神经退行性疾病发生、发展可能会成为新的研究方向。

#### 3.3.2 MICU1 与脑卒中

脑梗死导致的神经损伤机制较为复杂,涉及氧化应激、炎症反应及兴奋性氨基酸毒性等。研究<sup>[42]</sup>表明:MCU参与神经细胞谷氨酸兴奋毒性,抑制MCU可减少线粒体钙摄取,保护线粒体功能从而减少神经元死亡。Zhang等<sup>[43]</sup>研究发现:在大鼠脑梗死组织中, MICU1表达上调,导致线粒体钙离子超载,线粒体功能受损,促进了神经细胞凋亡,是脑梗死神经系统功能障碍发生、发展的重要原因。在脑出血中,线粒体钙与早期的脑损害有着密切关系, MICU1导致线粒体钙紊乱与脑出血后神经功能性障碍发生有关<sup>[44]</sup>。虽然研究证实MICU1在脑卒中发生、发展及预后中具有重要影响,但MICU1如何调控脑梗死和脑出血,以及在脑血管疾病发生、发展进程中的具体机制仍有待建立模型进一步更加系统的阐释。

#### 3.3.3 MICU1 与神经发育

既往研究<sup>[7]</sup>证实:钙离子参与调节神经元基因表达、神经元发育和可塑性、神经递质释放、神经元兴奋性、大脑中的数据信息加工、认知、

学习和记忆等多种生理功能。Lewis-Smith等<sup>[45]</sup>通过对嗜睡、发育迟缓的一对表兄弟研究,证实MICU1基因缺失导致钙离子摄取率及摄取驱动力降低,线粒体钙稳态破坏,促进了线粒体紊乱相关疾病的发生、发展。Wilton等<sup>[46]</sup>研究发现:MICU1双等位基因的突变引起锥体外系征肌病,表现为脑畸形、基底节畸形、小脑发育不良、发育迟缓和锥体外系征象等,表明线粒体Ca<sup>2+</sup>具有关键作用。迄今为止,在MICU1基因中,共13个变异被发现会引起类似疾病症状,这可能与MICU1基因突变导致其功能完全或部分缺失,进而造成包括线粒体钙稳态在内的线粒体功能异常有关<sup>[47]</sup>。MICU1调控神经肌肉疾病机制可能与线粒体紊乱、高尔基结构改变和脂质稳态破坏有关,导致细胞蛋白质组的脆性增加<sup>[48]</sup>。MICU1基因突变引起线粒体钙离子摄入障碍、导致神经系统发育异常的具体机制尚未被完全阐释,针对MICU1的干预治疗可能会为神经系统发育障碍防治带来新突破,但其有效性仍有待进一步研究证实。

### 3.4 MICU1 与其他疾病

#### 3.4.1 MICU1 与高海拔低氧适应

MICU1在人类适应高海拔低氧环境中起重要作用,是参与高海拔适应的重要基因之一<sup>[49]</sup>。有学者<sup>[50]</sup>通过埃塞俄比亚高海拔和低海拔全基因组对比分析,发现MICU1基因可能通过参与低氧诱导因子1 $\alpha$ (hypoxia inducible factor 1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ )调节线粒体代谢过程而促进人类生理性低氧适应。刘洁<sup>[49]</sup>通过下调红细胞中MICU1表达,观测到模型红细胞中p53和BCL2相关X蛋白(BCL2-associated X protein, BAX)表达增加, BCL-2表达降低,红细胞增殖和分化能力抑制,表明MICU1可能通过促进血红蛋白生成增加低氧适应能力。上述研究结果表明MICU1可以促进人类对高海拔低氧环境适应,但其具体机制仍不清楚。

#### 3.4.2 MICU1 与肠源性脓毒症

肠源性脓毒症是由肠道黏膜屏障功能障碍与氧化失衡所引发,危险性极大。有学者<sup>[51]</sup>研究发现:腹内高压大鼠结肠组织中的MICU1表达发生代偿性增加,抑制肠道上皮细胞MICU1表达可导致细胞屏障完整性受到破坏,细胞旁通透性增加,细胞增殖能力降低、凋亡增加。表明MICU1可通过调节氧化应激对肠道屏障功能起到重要保护作用,可有效抑制腹内高压所导致的肠源性脓毒症的发生、发展。但MICU1是否会随病程变化,在其他脓毒症中所起作用仍有待进一步研究。

## 4 结语

近年来, 随着线粒体钙摄入蛋白复合体功能研究的逐步深入, 围绕线粒体钙稳态调控的复杂性让人惊叹。包括MICU1、MICU2在内的10余种钙调控分子在不同细胞、组织, 甚至是在机体生长发育的不同阶段协同控制着MCU通道蛋白的活性, 进而参与细胞的线粒体功能异常, 氧化应激、能量代谢、凋亡及铁死亡等病理生理进程。越来越多的研究证实MICU1密切参与心血管疾病、卒中及肿瘤等多种疾病发展进程, 特别是随着分子遗传学、蛋白质组学分析以及多种基因敲除动物模型的建立和应用, MICU1基因突变导致的遗传性疾病及多系统发育功能障碍逐渐被阐明。研究者先后识别定位了20余个功能位点的缺失可能参与MICU1突变导致的家族遗传性疾病的发生、发展。此外, 包括MICU1、MCU等多个分子对应的组织特异性敲除动物及相应疾病模型的构建, MICU1、MICU2、EMRE及MCUR1等调控分子如何协作, MICU1在不同状态下如何与MCU相互作用, MICU1表达改变的上游调控机制日益明确。围绕MICU1等分子的精准化调控以及潜在的临床应用手段的研发需求日益迫切。特别是在药物研发方面, 前期部分研究已经探索了MICU1等多个钙调控相关分子拮抗剂在疾病状态下的应用效果。近年来, 通过大量文库的筛选, 研究者<sup>[52]</sup>筛选出几种能快速穿过质膜的小分子抑制剂, 但线粒体钙稳态的调控效果及细胞组织特异性都有不尽人意之处。例如小分子抑制剂MCU-i11能够靶向MICU1进而增强线粒体钙摄取门控通道关闭的稳定性, 但该药物不能阻止细胞质高Ca<sup>2+</sup>对MCU钙摄取复合体蛋白的激活, 且该药物与MICU1及Ca<sup>2+</sup>相互作用的机制也有待进一步研究<sup>[53]</sup>。

综上, 基于MICU1介导的线粒体Ca<sup>2+</sup>稳态调控参与各种疾病的作用机制以及在此基础上的药物研发已成为未来研究的热点和重点, 包括以下几个方面: 1) 研究MICU1等钙调控关键分子以及相应的线粒体Ca<sup>2+</sup>转运在各种疾病中的变化及作用机制, 从而为临床治疗提供理论依据; 2) 进一步筛选特异性、有效性较高的小分子抑制剂, 以及对现有的小分子抑制剂及候选药物进行修饰, 提高药物的渗透性及有效性; 3) 针对在翻译前或翻译后水平上参与MICU1及相关钙通道复合体蛋白调控的可能因素展开药物的筛选、研发; 4) 在前期MICU1参与疾病进程机制阐明的基础上, 如何利用基因编辑技术在疾病发展的关键阶段实现

MICU1特异性操纵, 从而达到临床诊疗的目的。

## 参考文献

1. Mallilankaraman K, Doonan P, Cárdenas C, et al. MICU1 is an essential gatekeeper for MCU-mediated mitochondrial Ca<sup>2+</sup> uptake that regulates cell survival[J]. *Cell*, 2012, 151(3): 630-644.
2. Fan M, Zhang J, Tsai CW, et al. Structure and mechanism of the mitochondrial Ca<sup>2+</sup> uniporter holocomplex[J]. *Nature*, 2020, 582(7810): 129-133.
3. Alevriadou BR, 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-C482.
4. Ji L, Liu F, Jing Z, et al. MICU1 Alleviates diabetic cardiomyopathy through mitochondrial Ca<sup>2+</sup>-dependent antioxidant response[J]. *Diabetes*, 2017, 66(6): 1586-1600.
5. Marchi S, Corricelli M, Branchini A, et al. Akt-mediated phosphorylation of MICU1 regulates mitochondrial Ca<sup>2+</sup> levels and tumor growth[J]. *EMBO J*, 2019, 38(2): e99435.
6. Matteucci A, Patron M, Vecellio Reane D, et al. Parkin-dependent regulation of the MCU complex component MICU1[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 14199.
7. Debattisti V, Horn A, Singh R, et al. Dysregulation of mitochondrial Ca<sup>2+</sup> uptake and sarcolemma repair underlie muscle weakness and wasting in patients and mice lacking MICU1[J]. *Cell Rep*, 2019, 29(5): 1274-1286.e6.
8. Perocchi F, Gohil VM, Girgis HS, et al. MICU1 encodes a mitochondrial EF hand protein required for Ca<sup>2+</sup> uptake[J]. *Nature*, 2010, 467(7313): 291-296.
9. Csordás G, Golenár T, Seifert EL, et al. MICU1 controls both the threshold and cooperative activation of the mitochondrial Ca<sup>2+</sup> uniporter[J]. *Cell Metab*, 2013, 17(6): 976-987.
10. Qi B, He L, Zhao Y, et al. Akap1 deficiency exacerbates diabetic cardiomyopathy in mice by NDUFS1-mediated mitochondrial dysfunction and apoptosis[J]. *Diabetologia*, 2020, 63(5): 1072-1087.
11. Kamer KJ, Jiang W, Kaushik VK, et al. Crystal structure of MICU2 and comparison with MICU1 reveal insights into the uniporter gating mechanism[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116(9): 3546-3555.
12. Wu W, Shen Q, Zhang R, et al. The structure of the MICU1-MICU2 complex unveils the regulation of the mitochondrial calcium uniporter[J]. *EMBO J*, 2020, 39(19): e104285.
13. Lambert JP, Luongo TS, 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.



14. Sancak Y, Markhard AL, Kitami T, et al. EMRE is an essential component of the mitochondrial calcium uniporter complex[J]. *Science*, 2013, 342(6164): 1379-1382.
15. Pittis AA, Goh V, Cebrian-Serrano A, et al. Discovery of EMRE in fungi resolves the true evolutionary history of the mitochondrial calcium uniporter[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 4031.
16. Gottschalk B, Klec C, Leitinger G, et al. MICU1 controls cristae junction and spatially anchors mitochondrial  $\text{Ca}^{2+}$  uniporter complex[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 3732.
17. Paillard M, Csordás G, Szanda G, et al. Tissue-specific mitochondrial decoding of cytoplasmic  $\text{Ca}^{2+}$  signals is controlled by the stoichiometry of MICU1/2 and MCU[J]. *Cell Rep*, 2017, 18(10): 2291-2300.
18. Liu JC, Parks RJ, Liu J, et al. The in vivo biology of the mitochondrial calcium uniporter[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 982: 49-63.
19. 杨怡, 李秀川, 裴海峰, 等. MICU1在心肌缺血损伤中的保护作用[J]. *西部医学*, 2016, 28(3): 321-324.  
YANG Yi, LI Xiuchuan, PEI Haifeng, et al. MICU1 protects against myocardial infarction injury[J]. *Medical Journal of West China*, 2016, 28(3): 321-324.
20. Xue Q, Pei H, Liu Q, et al. MICU1 protects against myocardial ischemia/reperfusion injury and its control by the importer receptor Tom70[J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(7): e2923.
21. Chapoy-Villanueva H, Silva-Platas C, Gutiérrez-Rodríguez AK, et al. Changes in the stoichiometry of uniplex decrease mitochondrial calcium overload and contribute to tolerance of cardiac ischemia/reperfusion injury in hypothyroidism[J]. *Thyroid*, 2019, 29(12): 1755-1764.
22. Dillmann WH. Diabetic cardiomyopathy[J]. *Circ Res*, 2019, 124(8): 1160-1162.
23. Banavath HN, Roman B, Mackowski N, et al. miR-181c activates mitochondrial calcium uptake by regulating MICU1 in the heart[J]. *J Am Heart Assoc*, 2019, 8(24): e012919.
24. Facundo HDTF, Brainard RE, Caldas FRL, et al. Mitochondria and cardiac hypertrophy[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 982: 203-226.
25. Yang Y, Du J, Xu R, et al. Melatonin alleviates angiotensin-II-induced cardiac hypertrophy via activating MICU1 pathway[J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 13(1): 493-515.
26. Hoffman NE, Chandramoorthy HC, Shamugapriya S, et al. MICU1 motifs define mitochondrial calcium uniporter binding and activity[J]. *Cell Rep*, 2013, 5(6): 1576-1588.
27. Roman B, Kaur P, Ashok D, et al. Nuclear-mitochondrial communication involving miR-181c plays an important role in cardiac dysfunction during obesity[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2020, 144: 87-96.
28. Tarazón E, Pérez-Carrillo L, García-Bolufer P, et al. Circulating mitochondrial genes detect acute cardiac allograft rejection: role of the mitochondrial calcium uniporter complex[J]. *Am J Transplant*, 2021, 21(6): 2056-2066.
29. Chakraborty PK, Mustafi SB, Xiong X, et al. MICU1 drives glycolysis and chemoresistance in ovarian cancer[J]. *Nat Commun*, 2017, 8: 14634.
30. Rao G, Dwivedi SKD, Zhang Y, et al. MicroRNA-195 controls MICU1 expression and tumor growth in ovarian cancer[J]. *EMBO Rep*, 2020, 21(10): e48483.
31. Tian Y, Qin L, Qiu H, et al. RPS3 regulates melanoma cell growth and apoptosis by targeting Cyto C/ $\text{Ca}^{2+}$ /MICU1 dependent mitochondrial signaling[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(30): 29614-29625.
32. Zhou X, Ren Y, Kong L, et al. Targeting EZH2 regulates tumor growth and apoptosis through modulating mitochondria dependent cell-death pathway in HNSCC[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(32): 33720-33732.
33. Wu R, Zuo W, Xu X, et al. MCU that is transcriptionally regulated by Nrf2 augments malignant biological behaviors in oral squamous cell carcinoma cells[J]. *Biomed Res Int*, 2021, 2021: 6650791.
34. 何元方, 陈艳琴, 杨涛, 等. 线粒体钙离子摄入蛋白1在肾透明细胞癌组织中的表达及其临床意义[J]. *中国癌症防治杂志*, 2020, 12(1): 57-62.  
HE Yuanfang, CHEN Yanqin, YANG Tao, et al. Expression and clinical significance of mitochondrial calcium uptake 1 in clear cell carcinoma tissues[J]. *Chinese Journal of Oncology Prevention and Treatment*, 2020, 12(1): 57-62.
35. Bond KH, Fetting JL, Lary CW, et al. FOXD1 regulates cell division in clear cell renal cell carcinoma[J]. *BMC Cancer*, 2021, 21(1): 312.
36. Shanmughapriya S, Tomar D, Dong Z, et al. FOXD1-dependent MICU1 expression regulates mitochondrial activity and cell differentiation[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 3449.
37. Li CJ, Lin HY, Ko CJ, et al. A novel biomarker driving poor-prognosis liver cancer: overexpression of the mitochondrial calcium gatekeepers[J]. *Biomedicine*, 2020, 8(11): 451.
38. Hall DD, Wu Y, Domann FE, et al. Mitochondrial calcium uniporter activity is dispensable for MDA-MB-231 breast carcinoma cell survival[J]. *PLoS One*, 2014, 9(5): e96866.
39. Tang NH, Kim KW, Xu S, et al. The mRNA decay factor CAR-1/LSM14 regulates axon regeneration via mitochondrial calcium dynamics[J]. *Curr Biol*, 2020, 30(5): 865-876.e7.
40. 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.
41. M'Angale PG, Staveley BE. Inhibition of mitochondrial calcium uptake 1 in *Drosophila* neurons[J]. *Genet Mol Res*, 2017.
42. Zhang L, Wang H, Zhou X, et al. Role of mitochondrial calcium uniporter-mediated  $\text{Ca}^{2+}$  and iron accumulation in traumatic brain injury[J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(4): 2995-3009.
43. Zhang K, Yan J, Wang L, et al. Expression of MICU1 after experimental focal cerebral ischemia in adult rats[J]. *Chin Neurosurg J*, 2017, 3(1): 128-133.

44. 张彤宇, 李俞辰, 戴家兴, 等. 蛛网膜下腔出血后线粒体钙超载形成机制的研究进展[J]. 中国卒中杂志, 2017, 27(1): 80-84.  
ZHANG Tongyu, LI Yuchen, DAI Jiaying, et al. Advance in the forming mechanism of mitochondrial calcium overloaded after subarachnoid hemorrhage[J]. Chinese Journal of Stroke, 2017, 27(1): 80-84.
45. Lewis-Smith D, Kamer KJ, Griffin H, et al. Homozygous deletion in MICU1 presenting with fatigue and lethargy in childhood[J]. Neurol Genet, 2016, 2(2): e59.
46. Wilton KM, Morales-Rosado JA, Selcen D, et al. Developmental brain abnormalities and acute encephalopathy in a patient with myopathy with extrapyramidal signs secondary to pathogenic variants in MICU1[J]. JIMD Rep, 2020, 53(1): 22-28.
47. Bitarafan F, Khodaeian M, Amjadi Sardehaei E, et al. Identification of a novel MICU1 nonsense variant causes myopathy with extrapyramidal signs in an Iranian consanguineous family[J]. Mol Cell Pediatr, 2021, 8(1): 6.
48. Kohlschmidt N, Elbracht M, Czech A, et al. Molecular pathophysiology of human MICU1 deficiency[J]. Neuropathol Appl Neurobiol, 2021, 47(6): 840-855.
49. 刘洁. 高原低氧适应DNA甲基化谱及相关基因MICU1功能研究[D]. 西宁: 青海大学, 2019.  
LIU Jie. The research on DNA methylation profiles and the effect of related genes MICU1 in high altitude adaptation[D]. Xining: Qinghai University, 2019.
50. Scheinfeldt LB, Soi S, Thompson S, et al. Genetic adaptation to high altitude in the Ethiopian highlands[J]. Genome Biol, 2012, 13(1): R1.
51. Leng Y, Ge Q, Zhao Z, et al. MICU1 may be a promising intervention target for gut-derived sepsis induced by intra-abdominal hypertension[J]. Cell Death Discov, 2016, 2: 16080.
52. Márta K, Hasan P, Rodríguez-Prados 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.
53. Di Marco G, Vallese F, Jourde B, et al. A high-throughput screening identifies MICU1 targeting compounds[J]. Cell Rep, 2020, 30(7): 2321-2331.e6.

本文引用: 史喜德, 郭珊珊, 李飞, 刘峰舟. MICU1及其与相关疾病的作用机制[J]. 临床与病理杂志, 2022, 42(7): 1737-1744. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.07.033

**Cite this article as:** SHI Xide, GUO Shanshan, LI Fei, LIU Fengzhou. Mechanism of MICU1 and its related diseases[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2022, 42(7): 1737-1744. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.07.033