

基础研究

DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.003205

MCU 通过LETM1 维持线粒体钙稳态调节 口腔鳞状细胞癌细胞转移

武 燃¹, 刘 辉¹, 郑 深², 左伟文³, 毕 磊², 陈 晖¹, 张春光¹, 许晓亮⁴

(1. 华北理工大学附属医院口腔科, 唐山 063000; 2. 华北理工大学附属医院口腔正畸修复科, 唐山 063000;

3. 唐山职业技术学院口腔系, 唐山 063000; 4. 唐山市第二医院口腔科, 唐山 063000)

【摘要】目的:探讨线粒体钙离子单向转运蛋白 (mitochondrial calcium uniporter, MCU) 与亮氨酸拉链/EF 跨膜蛋白-1 (leucine zipper/EF hand-containing transmembrane-1, LETM1) 在调控线粒体钙稳态机制中的作用以及对口腔鳞状细胞癌细胞转移的影响。**方法:**选用口腔鳞状细胞癌 CAL-27 细胞株作为研究对象, 构建 MCU 慢病毒干扰载体和过表达质粒, 合成 LETM1 siRNA 干扰序列。采用细胞划痕实验、Transwell 细胞侵袭实验检测 MCU 表达水平对 CAL-27 细胞侵袭、迁移的影响; 细胞内钙离子荧光探针 (Fluo-4 AM) 以及 JC-1 线粒体膜电位测定实验检测 MCU 表达水平对 CAL-27 细胞内钙离子浓度及线粒体膜电位的影响; 免疫荧光和 Western blot 检测 CAL-27 细胞内 MCU、LETM1 以及上皮-间充质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 相关蛋白表达水平。**结果:**MCU 过表达促进 CAL-27 细胞迁移和侵袭, MCU 沉默组及 MCU 过表达联合 LETM1 siRNA 组细胞迁移和侵袭能力均明显受到抑制 ($F=45.302, 1.300.246$; 均 $P>0.05$); MCU 过表达组细胞内钙荧光强度和线粒体膜电位明显上调, MCU 沉默组和 MCU 过表达联合 LETM1 siRNA 组细胞内钙荧光强度和线粒体膜电位水平均明显降低 ($F=75.585, 141.767$; 均 $P<0.01$); MCU 过表达组 MCU、LETM1、N-cadherin 以及 Vimentin 蛋白表达水平明显升高, 而 E-cadherin 蛋白表达水平明显降低; MCU 沉默组 MCU、LETM1、N-cadherin 及 Vimentin 蛋白表达水平较其他处理组明显降低, 而 E-cadherin 蛋白表达水平明显升高 (均 $P<0.01$)。**结论:**MCU 可调控 LETM1 及 EMT 标志物的表达, 干扰 LETM1 可阻断 MCU 上调线粒体钙离子浓度和线粒体膜电位水平, 降低口腔鳞状细胞癌细胞侵袭和迁移能力。

【关键词】口腔鳞状细胞癌; 线粒体钙单向传递体; 侵袭; 迁移; 上皮-间充质转化

【中图分类号】739.8

【文献标志码】A

【收稿日期】2022-05-31

MCU regulates metastasis of oral squamous cell carcinoma cells by maintaining mitochondrial calcium homeostasis through LETM1

Wu Ran¹, Liu Hui¹, Zheng Shen², Zuo Weiwen³, Bi Lei², Chen Hui¹, Zhang Chenguang¹, Xu Xiaoliang⁴

(1. Department of Stomatology, North China University of Science and Technology Affiliated Hospital;

2. Department of Orthodontic Prosthodontics, North China University of Science and Technology Affiliated Hospital;

3. Department of Stomatology, Tangshan Vocational and Technical College; 4. Department of Stomatology,
The Second Hospital of Tangshan)

【Abstract】Objective: To investigate the role of mitochondrial calcium uniporter (MCU) and leucine zipper/EF hand-containing transmembrane-1 (LETM1) in regulating mitochondrial calcium homeostasis and its effect on the metastasis of oral squamous cell carcinoma cells. **Methods:** Oral squamous cell carcinoma CAL-27 cell line was selected as the research objects. MCU lentiviral interference vector and overexpression plasmid were constructed. LETM1 siRNA interference sequence was synthesized. Cell scratch test and Transwell cell invasion test were used to detect the effect of MCU expression level on the invasion and migration of CAL-27 cells. Intracellular calcium fluorescent probe (Fluo-4 AM) and JC-1 mitochondrial membrane potential assay were used to detect the effect of MCU expression level on intracellular calcium concentration and mitochondrial membrane potential of CAL-27 cells. The expression levels of MCU, LETM1 and epithelial-mesenchymal transition (EMT)-related proteins in CAL-27 cells were detected by immunofluorescence and Western blot. **Results:** Migration and invasion of

作者介绍: 武 燃, Email: wuran1987@163.com,

研究方向: 口腔肿瘤。

通信作者: 陈 晖, Email: chenhui_xz@163.com。

基金项目: 2021 年度河北省医学科学研究课题资助项目 (编号: 20210223、20210455); 河北高校基本科研资助项目 (编号: JQN2020017)。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20230511.0909.001.html>
(2023-05-11)

CAL-27 cells were promoted by overexpression of MCU. Migration and invasion of CAL-27 cells were significantly inhibited in MCU silencing group and MCU overexpression combined with LEMT1 siRNA interference group ($F=45.302, 1300.246$; all $P>0.05$). The intracellular calcium fluorescence intensity and mitochondrial membrane potential were significantly increased in MCU overexpression group, and significantly decreased in MCU silencing group and MCU overexpression combined with LEMT1 siRNA interference group ($F=75.585, 141.767$; all $P<0.01$). The protein expression levels of MCU, LEMT1, N-cadherin and Vimentin in MCU overexpression group were significantly increased, while the protein expression level of E-cadherin was significantly decreased. The protein expression levels of MCU, LEMT1, N-cadherin and Vimentin in MCU silencing group were significantly lower than those in other treatment groups, while the protein expression level of E-cadherin was significantly increased (all $P<0.01$). **Conclusion:** MCU can regulate the expression of LEMT1 and EMT markers. Interference with LEMT1 can block MCU up-regulation of mitochondrial calcium concentration and mitochondrial membrane potential and reduce the invasion and migration of oral squamous cell carcinoma cells.

[Key words] oral squamous cell carcinoma; mitochondrial Ca^{2+} uniporter; invasion; migration; epithelial-mesenchymal transition

口腔鳞状细胞癌(oral squamous cell carcinoma, OSCC)是最常见的口腔恶性肿瘤之一,约占唇、舌、口腔等全部口腔肿瘤的90%^[1]。OSCC具有侵袭性高、易发生远处转移、复发率高、预后差、生存率低等特点,其5年生存率仅为50%^[2],大约一半的患者在治疗后出现复发或远端转移^[3]。目前尚没有行之有效的治疗OSCC的方法,因此,寻找敏感的OSCC肿瘤标志物和治疗靶点成为人们关注的焦点。

细胞内 Ca^{2+} 是人体内的第二信使,参与机体基因转录、细胞增殖、迁移、凋亡等多个生理过程的调节,钙稳态的失衡与癌症的发生和转移密切相关。钙离子单向转运蛋白(mitochondrial calcium uniporter, MCU)是线粒体钙离子单向转运蛋白,主要负责线粒体 Ca^{2+} 摄取,除了担任线粒体钙摄取的关键通道,还调控细胞能量代谢、程序性死亡及活性氧(reactive oxygen species, ROS)的产生。越来越多的研究表明,MCU与多种癌症的发生和转移密切相关。有研究发现,MCU过表达可明显促进食管癌KYSE-150和TE-1细胞的增殖、迁移及上皮-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)进程^[4]。研究报道,在线粒体钙稳态调控机制中亮氨酸拉链/EF跨膜蛋白-1(leucine zipper/EF hand-containing transmembrane-1, LEMT1)担任钙-氢离子交换器,通过置换线粒体内过载的钙离子,进而避免细胞发生凋亡^[5]。LEMT1是一种线粒体内膜蛋白,已被报道参与多种原发肿瘤的发生。在肝癌患者中LEMT1表达水平越高,患者的总生存率越低^[6];在子宫内膜癌中,LEMT1过表达可明显促进子宫内膜癌细胞的侵袭和转移,沉默LEMT1可降低裸鼠种植瘤的质量和体积^[7]。本实验前期研究表明MCU可促进OSCC侵

袭和迁移^[8],但并未阐述MCU在调控线粒体钙稳态过程中的分子调控机制。本研究进一步探讨MCU在调控线粒体钙摄取过程中是否对钙-氢交换器跨膜蛋白LEMT1存在调控作用,进而影响线粒体钙稳态,为OSCC的诊治和预防提供研究依据。

1 材料与方法

1.1 实验材料与主要试剂

口腔鳞状细胞癌CAL-27细胞购自上海中乔新舟生物科技有限公司。慢病毒过表达质粒载体和干扰质粒载体均购自上海生工生物技术有限公司。MCU抗体购自Santa Cruz公司。LEMT1、Vimentin、N-cadherin、E-cadherin、GAPDH、 β -actin抗体均购自Proteintech公司。荧光二抗购自北京中杉金桥生物技术有限公司。Transwell小室购自Corning公司。Fluo-4 AM购自Thermofisher公司。DMEM细胞培养基、胎牛血清(fetal bovine serum, FBS)、青霉素、链霉素溶液均购自GIBCO公司。1%结晶紫染液购自北京索莱宝科技有限公司。

1.2 实验方法

1.2.1 细胞培养 细胞复苏后将CAL-27细胞接种在DMEM细胞培养基(含10%FBS、1%双抗)中,在37℃、5% CO_2 、湿度70%~80%的细胞培养箱中进行培养,每2~3 d传代1次。

1.2.2 构建MCU沉默模型、MCU过表达质粒和LEMT1 siRNA干扰序列 构建MCU沉默序列:正义链5'-CAUAAA-GGAGCCAAAAGUCA-3',反义链5'-ACUUUUUGGCU-CCUUUAUGGA-3';将无意义序列(空载体)转染到CAL-27细胞中作为对照:正义链5'-GCCUAAGAACGACAAUCA-3',反义链5'-UGAUUUGUCGUUCUUAGGC-3'。构建MCU过表达质粒模型,质粒编号:200707HE6725-5R12,载体:pcDNA3.1(+),购自上海生工生物技术有限公司。LEMT1 siRNA序列:正义链5'-CCAUCCGGCACCAACAUUUTT-3',反义链5'-AAGUUGUUGGUGCCGAUGGTT-3';将无意义序

列转染到 CAL-27 细胞中作为对照:正义链 5'-UUCU-CCGAACGUGUCACGUU-3',反义链 5'-ACGUGACACGUU-CGGAGAATT-3';用含 10%FBS 的 DMEM 培养液,在 5%CO₂、37 °C 条件下培养 CAL-27 细胞,选取对数生长期的细胞进行实验。当细胞的融合度达到 80%~90%,用已构建好的 MCU 过表达质粒载体、干扰质粒载体和 LEMT1 siRNA 序列对 CAL-27 细胞系进行转染,转染 48 h。

1.2.3 细胞划痕实验 用 Marker 笔在 6 孔板背后划 2 条横线,间隔 0.5 cm。每孔至少穿过 5 条线。向孔中加入约 5×10⁵ 个细胞,培养 24 h 后用 200 μL 枪头垂直划横线,用 PBS 清洗细胞 3 次,加入无血清培养基继续培养 24 h,200 倍显微镜下观察并拍照,细胞迁移率 = (0 h 划痕宽度 - 24 h 划痕宽度) / 0 h 划痕宽度×100%。

1.2.4 Transwell 细胞侵袭实验 4 °C 下用 PBS 缓冲液稀释 Matrigel 胶,取 100 μL 均匀涂抹于上室的聚碳酸酯膜表面,24 孔板加入 500 μL 含 10% FBS 的培养基,将 Transwell 小室置于 24 孔板内,取对数生长期的 CAL-27 细胞悬液 100 μL 加入到上室中,放入培养箱中继续培养 48 h,4% 多聚甲醛固定 30 min,0.1% 结晶紫染色 10 min,PBS 清洗 3 遍,高倍显微镜下选取 5 个视野观察细胞并计数。

1.2.5 细胞内钙离子荧光探针(Fluo-4 AM) 用 HBSS 溶液将 Fluo-4 AM 溶液稀释成 5 μmol/L 的 Fluo-4 AM 工作液,取对数生长期的 CAL-27 细胞,加入 Fluo-4 AM 工作液,37 °C 培养 20 min,HBSS 清洗 3 次,加入含有 1%FBS 的 HBSS 溶液,继续培养 30 min,用荧光显微镜进行荧光钙离子检测,激发波长 494 nm,发射波长 516 nm。

1.2.6 JC-1 线粒体膜电位检测 取 6×10⁵ 个细胞,重悬于 0.5 mL 细胞培养液中,加入 0.5 mL JC-1 染色工作液,颠倒混匀,37 °C 孵育 20 min,4 °C 下 2 000 r/min 离心 3 min,弃上清,加入 1 mL JC-1 Buffer(1×)重悬细胞,4 °C 离心 3 min,弃上清,重复 1 次,1 mL JC-1 Buffer(1×)重悬后,用荧光显微镜观察并拍照。

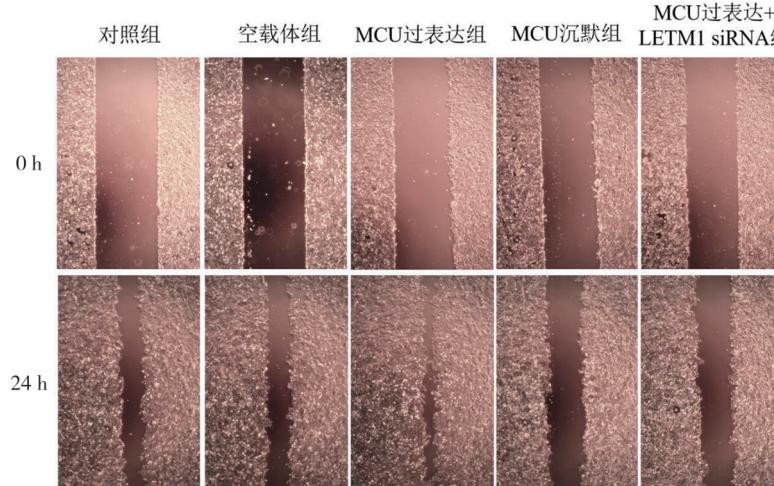


图 1 MCU、LETM1 表达水平对 CAL-27 细胞迁移的影响(200×)

1.2.7 免疫荧光检测 将各组细胞进行爬片,PBS 清洗 3 次,4% 多聚甲醛固定 15 min, PBS 清洗 3 次,0.5% Triton X-100 室温通透 20 min, PBS 清洗 3 次,5% BSA 室温封闭 30 min, 加入 3% BSA 稀释的一抗 MCU(1:100)、LETM1(1:100),4 °C 湿盒内孵育过夜,PBS 清洗 3 次,滴加稀释好的荧光二抗,37 °C 湿盒孵育 1 h,PBS 清洗 3 次,DAPI 核染 5 min, 去离子水清洗, 抗淬灭封片剂封片, 在荧光显微镜下观察并拍照。

1.2.8 Western blot 取各组细胞,弃上清,PBS 清洗 2 次,加入 500 μL 细胞裂解液,冰上静置 1 h,12 000 r/min 离心 20 min,取上清,BCA 法测定总蛋白浓度。100 °C 沸水浴 5 min, SDS-PAGE 电泳、转膜,10% 脱脂奶粉封闭 2 h,加一抗 MCU(1:1 000)、LETM1(1:1 000)、N-cadherin(1:2 000)、Vimentin(1:1 000)、E-cadherin(1:1 000),4 °C 孵育过夜,次日复温 1 h,加二抗 37 °C 孵育 1 h,TBS 洗膜 3 次,ECL 暗室曝光显影。分别以 GAPDH 和 β-actin 作为内参,采用 Image J 图像分析软件进行灰度值分析,灰度值=目的条带/内参。

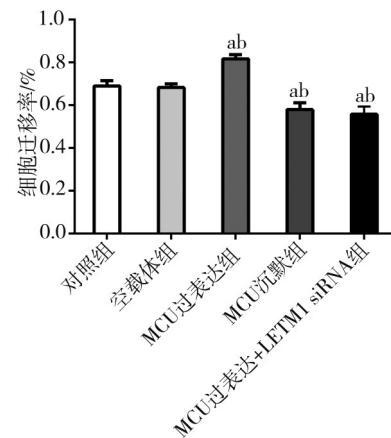
1.3 统计学处理

采用 SPSS 22.0 统计软件对实验数据进行统计学分析。计量资料均采用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)的形式表示。多组样本均数间的比较采用方差分析,多组样本组内两两比较采用 LSD 法。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结 果

2.1 细胞划痕实验检测各组对 CAL-27 细胞迁移的影响

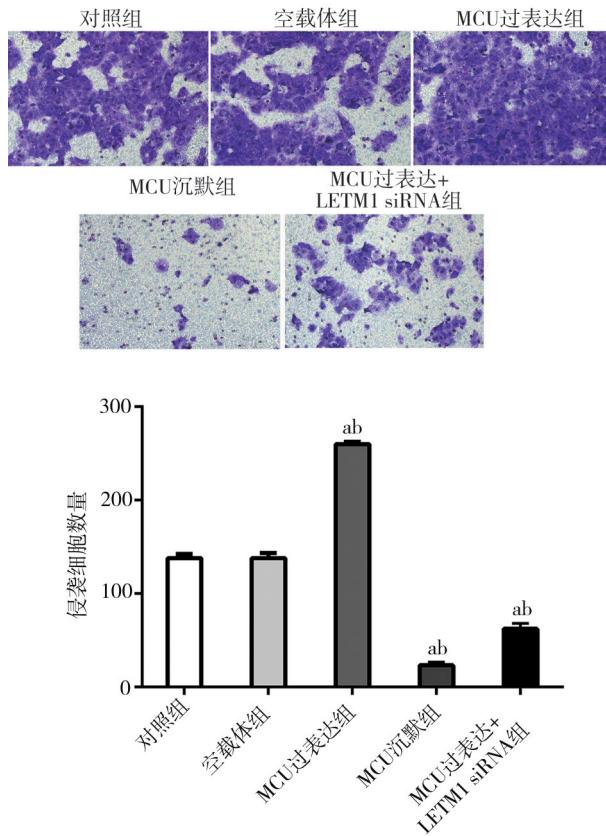
不同处理组间 0 h 细胞划痕距离差异无统计学意义($F=2.160, P>0.05$);24 h 不同处理组间细胞迁移率差异具有统计学意义($F=45.302, P<0.01$),MCU 过表达组细胞迁移能力明显高于其他处理组,而 MCU 沉默组和 MCU 过表达联合 LEMT1 siRNA 组细胞迁移能力明显受到抑制(均 $P<0.01$),干扰 LEMT1 表达可阻断 MCU 过表达诱导细胞迁移的能力,见图 1。



注:a,与对照组比较, $P<0.01$;b:与空载体组比较, $P<0.01$

2.2 Transwell 检测各组对 CAL-27 细胞侵袭的影响

不同处理组间穿过 Transwell 小室的侵袭细胞数量差异具有统计学意义 ($F=1300.246, P<0.01$), MCU 过表达组细胞侵袭能力较其他处理组明显升高, 而 MCU 沉默组和 MCU 过表达联合 LEMT1 siRNA 组细胞侵袭能力明显降低(均 $P<0.01$), 干扰 LEMT1 表达可阻断 MCU 过表达诱导细胞侵袭的能力, 见图 2。



注:a:与对照组比较, $P<0.001$; b:与空载体组比较, $P<0.001$

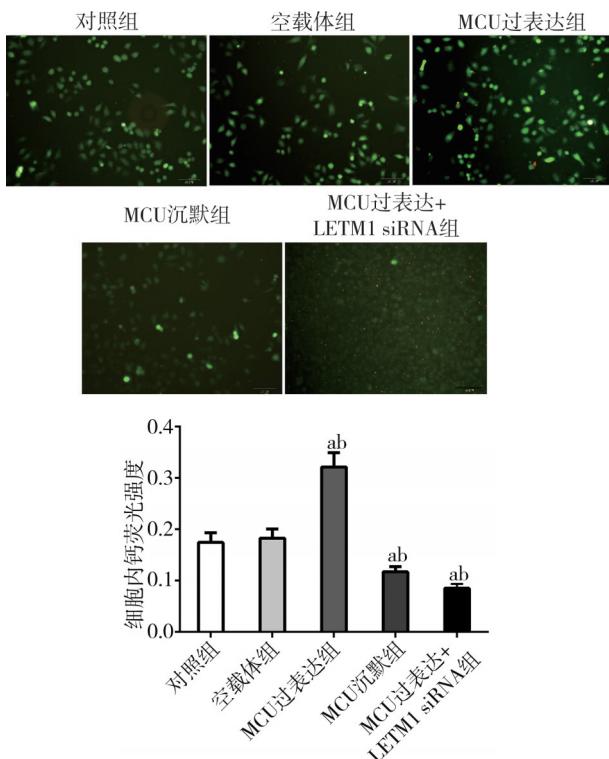
图2 MCU、LEMT1 表达水平对 CAL-27 细胞侵袭的影响
(结晶紫, 200 \times)

2.3 应用活细胞钙离子成像检测各组对 CAL-27 细胞内钙离子强度的影响

MCU 过表达组细胞内钙离子荧光强度明显高于其他处理组, 而 MCU 沉默组和 MCU 过表达联合 LEMT1 siRNA 组细胞内钙离子荧光强度明显降低, 差异具有统计学意义 ($F=75.585, P<0.01$), 干扰 LEMT1 表达可阻断 MCU 过表达诱导的钙离子水平增强, 见图 3。

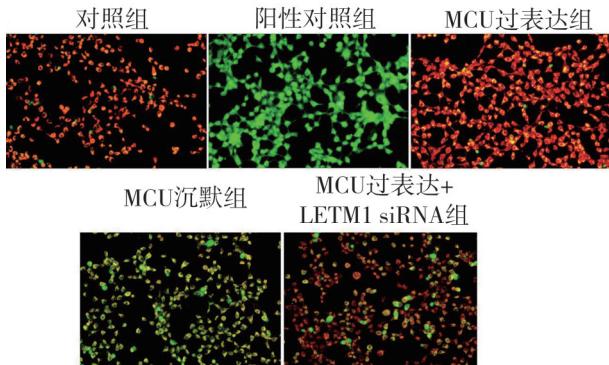
2.4 MCU 表达水平对 CAL-27 细胞线粒体膜电位的影响

MCU 过表达组细胞线粒体膜电位较其他处理组明显升高, 而 MCU 沉默组和 MCU 过表达联合 LEMT1 siRNA 组细胞线粒体膜电位较对照组和 MCU 过表达组明显降低, 差异具有统计学意义 ($F=141.767, P<0.01$), 干扰 LEMT1 表达可阻断 MCU 过表达诱导的线粒体膜电位水平升高, 见图 4。



注:a:与对照组比较, $P<0.01$; b:与空载体组比较, $P<0.01$

图3 MCU、LEMT1 表达水平对 CAL-27 细胞内钙离子浓度的影响
(200 \times)

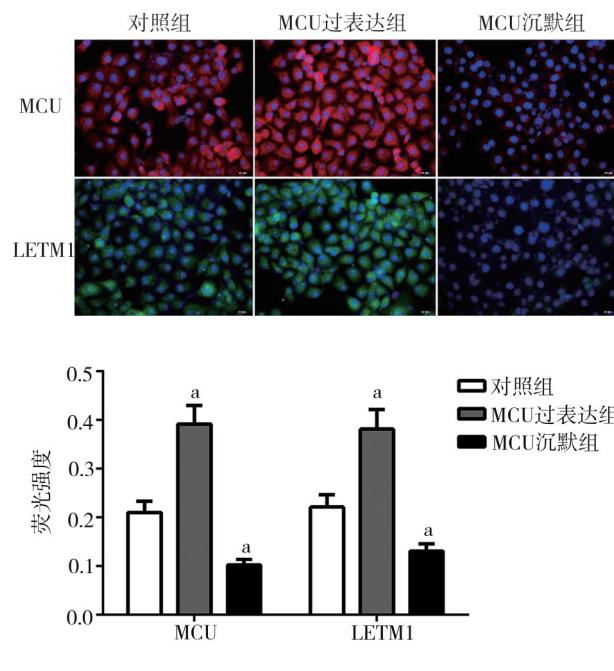


注:a:与对照组比较, $P<0.01$; b:与阳性对照组比较, $P<0.01$

图4 MCU、LEMT1 表达水平对 CAL-27 细胞线粒体膜电位的影响
(200 \times)

2.5 免疫荧光检测 CAL-27 细胞内 MCU、LETM1 荧光强度

MCU 过表达组 MCU、LETM1 荧光强度明显高于其他处理组,而 MCU 沉默组 MCU、LETM1 荧光强度较其他处理组明显降低,差异均有统计学意义 ($F=90.717, 59.388; P<0.01$),见图 5。



注:a,与对照组比较, $P<0.01$

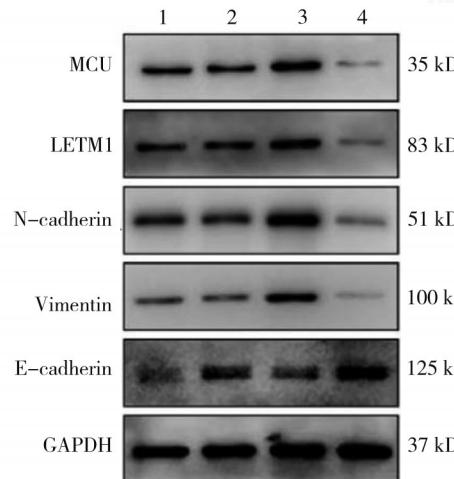
图 5 免疫荧光检测 CAL-27 细胞内 MCU、LETM1 荧光强度 (400 \times)

2.6 Western blot 检测 CAL-27 细胞内 MCU、LETM1 及 EMT 相关蛋白表达水平

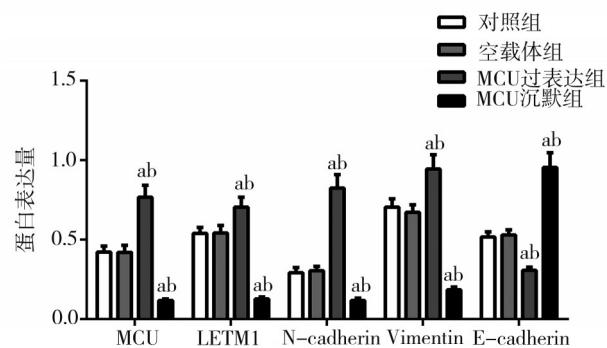
不同处理组间 CAL-27 细胞内 MCU、LETM1 及 EMT 相关蛋白表达水平差异均有统计学意义(均 $P<0.01$),MCU 过表达组 MCU、LETM1、N-cadherin 及 Vimentin 蛋白表达水平较其他处理组明显升高,而 E-cadherin 蛋白表达水平明显降低;MCU 沉默组 MCU、LETM1、N-cadherin 及 Vimentin 蛋白表达水平较其他处理组明显降低,而 E-cadherin 蛋白表达水平明显升高,见图 6。MCU 过表达联合 LETM1 siRNA 组与 MCU 过表达组相比,MCU 表达无明显差异,而 LETM1 表达明显降低(均 $P<0.01$),见图 7。

3 讨 论

OSCC 是一种常见的口腔恶性肿瘤,具有高度的侵袭性和转移性,极易复发和发生远端转移,术后预后较差。钙稳态调控机制在癌细胞转移和治疗中起着关键作用,线粒体通过摄取和置换钙离子机制,为癌细胞的转移、耐药提供微环境。为此,如

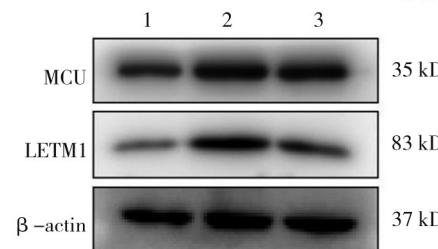


注:1 为对照组;2 为空载体组;3 为 MCU 过表达组;4 为 MCU 沉默组

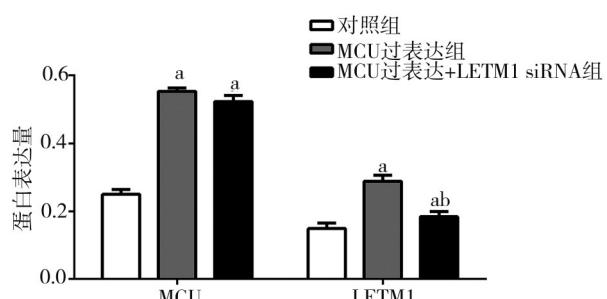


注:a,与对照组比较, $P<0.01$;b,与空载体组比较, $P<0.01$

图 6 Western blot 检测 CAL-27 细胞内 MCU、LETM1 以及 EMT 相关蛋白表达水平



注:1 为对照组;2 为 MCU 过表达组;3 为 MCU 过表达+LETM1 siRNA 组



注:a,与对照组比较, $P<0.01$;b,与 MCU 过表达组比较, $P<0.01$

图 7 Western blot 检测干扰 LETM1 表达对 MCU 水平的影响

何阐述线粒体钙稳态调控因子的作用成为研究 OSCC 转移的突破口。

MCU 是一种调控线粒体 Ca^{2+} 摄取的选择性蛋白通道, 它对 Ca^{2+} 具有低亲和力和高选择性, 可以调控线粒体摄入 Ca^{2+} 的速率, 在线粒体功能调节、细胞内钙离子信号转导、维持钙稳态及细胞凋亡等方面发挥重要作用^[9]。细胞胞质中的 Ca^{2+} 通过 MCU 进入线粒体基质后, 影响线粒体膜电位水平, 诱导线粒体氧化磷酸化和 ATP 合成^[10]。本实验结果表明, MCU 过表达后 CAL-27 细胞内钙荧光强度明显提高, 线粒体膜电位水平明显升高, 而沉默 MCU 表达后, 细胞内钙荧光强度明显降低, 线粒体膜电位水平明显下降, 提示 MCU 可以调控 CAL-27 细胞内钙离子和线粒体膜电位水平。然而有研究报道, 线粒体钙离子过载可导致线粒体功能障碍, 诱导细胞凋亡的发生^[11]。本实验观察到干扰 LEMT1 表达可明显阻断 MCU 过表达诱导的钙离子和线粒体膜电位水平升高, 推测 MCU 通过 LEMT1 调节钙-氢离子置换信号维持线粒体钙稳态, 避免线粒体功能障碍的发生。

LEMT1 是一种重要的线粒体蛋白, 通过钙-氢离子置换维持线粒体钙稳态。在胃癌研究中, LEMT1 通过 PI3K/Akt 信号通路调控胃癌细胞的转移^[12]。还有研究表明, LEMT1 高表达的非小细胞癌组织中微血管密度明显高于低表达的肿瘤组织^[13]。MCU 与 LEMT1 在线粒体摄取和外排机制中均发挥关键作用, 共同协作维护线粒体钙稳态, 避免发生线粒体功能障碍^[5]。本研究通过免疫荧光和 Western blot 实验表明, MCU 对 LEMT1 蛋白和 EMT 标志物有明显调控作用, 提示 MCU 和 LEMT1 在 EMT 过程中扮演关键角色。

MCU 与 LEMT1 在线粒体钙稳态中存在调控关系。本实验结果表明, MCU 可调控 CAL-27 细胞迁移和侵袭能力, 在 MCU 过表达的基础上干扰 LEMT1 表达。进一步探索发现, 干扰 LEMT1 表达可阻断 MCU 过表达诱导 CAL-27 细胞迁移和侵袭的能力, 此结果是否与阻断线粒体钙置换信号导致线粒体功能障碍有关, 还需进一步研究证实。

综上所述, MCU 可调控 LEMT1 及 EMT 标志物的表达, 干扰 LEMT1 可阻断 MCU 上调线粒体钙离子、线粒体膜电位水平以及降低口腔鳞状细胞癌细胞的侵袭和迁移能力。

参 考 文 献

- [1] Sarode GS, Sarode SC, Maniyar N, et al. Oral cancer databases: a comprehensive review[J]. *J Oral Pathol Med*, 2018, 47(6): 547-556.
- [2] Liu L, Chen JL, Cai XJ, et al. Progress in targeted therapeutic drugs for oral squamous cell carcinoma[J]. *Surg Oncol*, 2019, 31: 90-97.
- [3] Cristaldi M, Mauceri R, Di Fede O, et al. Salivary biomarkers for oral squamous cell carcinoma diagnosis and follow-up: current status and perspectives[J]. *Front Physiol*, 2019, 10: 1476.
- [4] Miao Y, Wang XF, Lai YF, et al. Mitochondrial calcium uniporter promotes cell proliferation and migration in esophageal cancer[J]. *Oncol Lett*, 2021, 22(3): 686.
- [5] Garbincius JF, Elrod JW. Mitochondrial calcium exchange in physiology and disease[J]. *Physiol Rev*, 2022, 102(2): 893-992.
- [6] Zhou BY, Yang CH, Yan X, et al. LEMT1 knockdown promotes autophagy and apoptosis through AMP-activated protein kinase phosphorylation-mediated beclin-1/bcl-2 complex dissociation in hepatocellular carcinoma[J]. *Front Oncol*, 2021, 10: 606790.
- [7] Niu FF, Duan Y, Man Y, et al. Mitochondrial protein LEMT1 and its-mediated CTMP are potential therapeutic targets for endometrial cancer[J]. *Anticancer Drugs*, 2022, 33(7): 632-641.
- [8] Wu R, Zuo WW, Xu XL, 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.
- [9] Pathak T, Trebak M. Mitochondrial Ca^{2+} signaling[J]. *Pharmacol Ther*, 2018, 192: 112-123.
- [10] Dong ZW, Shanmugapriya 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. e7.
- [11] Tian F, Zhang Y. Overexpression of SERCA2a alleviates cardiac microvascular ischemic injury by suppressing Mfn2-mediated ER/mitochondrial calcium tethering[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 636553.
- [12] Zhang YF, Chen LL, Cao YF, et al. LEMT1 promotes gastric cancer cell proliferation, migration, and invasion via the PI3K/Akt signaling pathway[J]. *J Gastric Cancer*, 2020, 20(2): 139-151.
- [13] Piao LZ, Yang ZT, Feng Y, et al. LEMT1 is a potential biomarker of prognosis in lung non-small cell carcinoma[J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1): 898.

(责任编辑:周一青)