

MCUB作为新型预后生物标志物及其在肿瘤中的分子特征



吕晓丹, 刘平羽

南京医科大学第二附属医院药学部 (南京 210011)

【摘要】目的 本研究旨在系统分析线粒体钙离子单向转运蛋白显性负亚基 β (MCUB) 在泛癌中的表达谱、预后价值、基因组特征、生物学功能及其与免疫微环境和治疗敏感性的关联。**方法** 基于癌症基因组图谱 (TCGA)、人类蛋白质图谱 (HPA)、癌症单细胞状态图谱 (CancerSEA)、STRING、GeneMANIA 等公共数据库, 综合分析 MCUB 在多种肿瘤中的 mRNA/蛋白表达水平、基因组变异 (突变、拷贝数变异)、预后相关性 (总生存期、无疾病间隔期、疾病特异性生存期、无进展生存期)、功能富集、蛋白质-蛋白质互作网络、免疫浸润特征及药物敏感性。**结果** MCUB 高表达与多种肿瘤不良预后显著相关, 互作网络分析表明其与线粒体钙离子单向转运蛋白 (MCU)、组蛋白甲基转移酶 (SETDB1) 等存在相互作用, 提示其可能通过调控钙信号和表观遗传参与肿瘤进展。MCUB 表达与 T 细胞浸润的相关性及其对预后的影响, 提示其作为潜在的肿瘤预后生物标志物, 并可能影响肿瘤免疫微环境。同时, 药物敏感性分析揭示了 MCUB 表达水平与特定药物疗效的显著关联, 为针对 MCUB 或其相关通路的治疗策略开发提供了线索。**结论** MCUB 在多种肿瘤中高表达, 是肾透明细胞癌 (KIRC)、脑低级别胶质瘤等患者不良预后的独立预测因子, 通过与 MCU、SETDB1 互作及影响 T 细胞浸润促进肿瘤进展。MCUB 表达与药物敏感性显著相关, 具有作为泛癌预后标志物和 KIRC 等肿瘤治疗靶点的潜力。

【关键词】 线粒体钙离子单向转运蛋白显性负亚基 β ; 泛癌分析; 预后生物标志物; 免疫浸润; 药物敏感性; 蛋白互作; TGGA

【中图分类号】 R730.7

【文献标识码】 A

MCUB as a novel biomarker for prognosis and its molecular characterization in cancer

LYU Xiaodan, LIU Pingyu

Department of Pharmacy, The Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210011, China
Corresponding author: LIU Pingyu, Email: 1018515698@qq.com

【Abstract】Objective To systematically analyze the expression profile, prognostic value, genomic characteristics, biological functions, and associations with the immune microenvironment and therapeutic sensitivity of mitochondrial calcium uniporter dominant negative subunit beta (MCUB) across pan-cancer. **Methods** Based on public databases including TCGA, HPA, CancerSEA, STRING, GeneMANIA, the MCUB's mRNA and protein expression levels, genomic variations such as mutations and copy number variations (CNVs), prognostic correlations such as overall survival (OS), disease-

DOI: 10.12173/j.issn.2097-4922.202506029

基金项目: 南京医科大学科技发展基金一般项目 (NMUB20240011)

通信作者: 刘平羽, 硕士, 主任药师, Email: 1018515698@qq.com

<https://yxqy.whuzhmedj.com>

free interval (DFI), disease-specific survival (DSS), progression-free survival (PFS), functional enrichment, protein interaction networks, immune infiltration features, and drug sensitivity in multiple tumors were comprehensively analyzed. **Results** High MCUB expression was significantly associated with poor prognosis in various cancers. Interaction network analysis revealed that MCUB interacted with proteins including the mitochondrial calcium uniporter (MCU) and histone methyltransferase (SETDB1), suggesting its potential involvement in tumor progression through regulating calcium signaling and epigenetic modifications. The correlation between MCUB expression and T-cell infiltration, along with its impact on prognosis, indicated its potential as a prognostic tumor biomarker and possible influence on the tumor immune microenvironment. Furthermore, drug sensitivity analysis revealed significant associations between MCUB expression levels and the efficacy of specific drugs, providing clues for developing therapeutic strategies targeting MCUB or its related pathways. **Conclusion** MCUB is highly expressed in multiple tumors and serves as an independent predictor of poor prognosis for patients with cancers such as clear cell renal cell carcinoma (KIRC) and lower-grade glioma (LGG). It promotes tumor progression by interacting with MCU and SETDB1 and influencing T-cell infiltration. The significant correlation between MCUB expression and drug sensitivity highlights its potential as a pan-cancer prognostic biomarker and therapeutic target for tumors like KIRC.

【Keywords】 Mitochondrial calcium uniporter dominant negative subunit beta; Pan-cancer analysis; Prognostic biomarker; Immune infiltration; Drug sensitivity; Protein-protein interaction; The cancer genome atlas

线粒体功能, 包括三磷酸腺苷生成、自噬和细胞死亡, 受到基质 Ca^{2+} 水平的严格调控^[1-3]。线粒体 Ca^{2+} 稳态通过内膜摄取通道和外排机制精密协调^[4-6]。其中, Ca^{2+} 主要通过线粒体钙单向转运体复合体 (mitochondrial calcium uniporter complex, mtCU) 跨内膜进入基质^[7-9]。进入基质的 Ca^{2+} 可激活柠檬酸循环并调节氧化磷酸化, 对维持细胞能量稳态至关重要^[10]。mtCU 的核心孔道亚基为线粒体钙离子单向转运蛋白 (mitochondrial calcium uniporter, MCU)。而 MCU 显性负亚基 β (MCU dominant negative subunit beta, MCUB) 作为其内源性抑制亚基, 通过竞争性替换 MCU 来降低通道活性, 在防止线粒体 Ca^{2+} 超载中发挥关键保护作用^[11-13]。其表达在应激条件下可被诱导上调, 是抵抗 Ca^{2+} 毒性的重要防御机制。然而, MCUB 的表达失调也提示其可能参与疾病进程, 并具有作为干预靶点的潜力^[14-17]。已有研究表明 MCUB 表达与胶质瘤患者预后相关^[18-19]。

尽管 MCUB 被确认为 mtCU 的关键调控亚基, 通过竞争性抑制钙摄取来维持钙稳态, 但其在肿瘤发生发展中的具体作用及机制仍不明确。因此, 深入全面地理解 MCUB 的分子特征及其在多种人类癌症中的临床意义显得尤为重要。鉴于肿瘤的高度异质性, 对候选基因 (如 MCUB) 进行泛癌水平的表达谱分析, 并系统评估其临床预后价值及潜在分子机制至关重要。基于公共

数据库 [如癌症基因组图谱 (The Cancer Genome Atlas, TCGA) 和基因表达综合数据库 (Gene Expression Omnibus, GEO)] 的功能基因组学数据^[20-22], 能够实现对 MCUB 在多种癌症类型中进行系统性表征。

本研究旨在系统揭示 MCUB 在泛癌层面的分子特征与临床意义, 深入探索 MCUB 是否可作为可靠的预后生物标志物或影响治疗反应。为此, 本研究拟对 33 种人类癌症类型中 MCUB 的多种分子特征进行整合分析, 包括拷贝数变异 (copy number variation, CNV)、mRNA 表达水平、功能富集、预后价值及其与免疫治疗和靶向药物的关联, 以明确其在癌症发生发展中的潜在作用, 并为后续机制研究及临床转化提供理论依据和数据支持。

1 资料与方法

1.1 MCUB在肿瘤中的差异表达

从 TCGA 数据库 (<https://portal.gdc.cancer.gov/>) 获得 33 个肿瘤的数据集。人类肿瘤细胞系的表达信息来自癌症细胞系百科全书 (Cancer Cell Line Encyclopedia, CCLE) 数据集 (<https://sites.broadinstitute.org/ccle>)^[23] 及人类蛋白质图谱 (Human Protein Atlas, HPA) 数据库 (<https://www.proteinatlas.org/>)^[24]。TCGA 数据以每百万读取的转录本数 (Transcripts Per Million TPM)

格式呈现。MCUB 的相对 mRNA 表达量以 $\log_2(\text{TPM}+1)$ 的形式展示。在这些表达数据中, 某些肿瘤未包含正常样本, 包括肾上腺皮质癌 (adrenocortical carcinoma, ACC)、弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (lymphoid neoplasm diffuse large B-cell lymphoma, DLBC)、急性髓系白血病-like (acute myeloid leukemia-like, LAML)、脑低级别胶质瘤 (brain lower grade glioma, LGG)、间皮瘤 (mesothelioma, MESO)、卵巢浆液性囊腺癌 (ovarian serous cystadenocarcinoma, OV)、肉瘤 (sarcoma, SARC)、睾丸生殖细胞肿瘤 (testicular germ cell tumors, TGCT)、胸腺瘤 (thymoma, THYM)、子宫癌肉瘤 (uterine carcinosarcoma, UCS) 和葡萄膜黑色素瘤 (uveal melanoma, UVM)。

1.2 MCUB在肿瘤中的预后分析

根据 TCGA 数据集, 某些癌症患者根据 MCUB 表达水平 (高: 50%~100%, 低: 0%~50%) 进行生存分析, 包括总生存期 (overall survival, OS)、无疾病间隔期 (disease free interval, DFI)、疾病特异性生存期 (disease specific survival, DSS) 和无进展生存期 (progression free survival, PFS)。统计分析采用 Cox 回归分析模型。基因表达谱交互分析 (Gene Expression Profiling Interactive Analysis 2, GEPIA2, <http://gepia2.cancer-pku.cn/>) 及癌症单细胞状态图谱 (Cancer Single-cell State Atlas, CancerSEA, <http://bioacc.hrbmu.edu.cn/CancerSEA/home.jsp>) 数据库在线工具进行可视化分析^[25-26]。

1.3 MCUB突变分析

通过 cBioPortal (<https://www.cbioportal.org/>)^[27] 的 TCGA 全癌图谱研究, 并查询 MCUB 的遗传改变特征, 获得所有 TCGA 肿瘤的改变频率、突变类型和 CNV 的结果。此外, 通过 GSCALite (Gene Set Cancer Analysis) 在线分析平台 (<http://bioinfo.life.hust.edu.cn/web/GSCALite/>)^[28], 获取 TCGA 癌症病例中 MCUB 遗传改变与无 MCUB 遗传改变的 OS、DFI、DSS、PFS 差异数据。

1.4 蛋白互作分析

通过 STRING 网站 (<https://string-db.org/>) 分析获得与 MCUB 相互作用的蛋白网络图^[29]。通过 GeneMANIA 数据库 (<https://genemania.org/>) 预测 MCUB 共表达、遗传互作、共定位及共享蛋白质结构域的蛋白质^[30]。

1.5 MCUB功能分析

通过 CancerSEA 分析不同癌症中 MCUB 与功能状态之间的平均相关性, 条形图显示了 MCUB 与相应状态显著相关的数据集数量。不同癌症中 MCUB 与特定功能状态的平均相关性以点的形式展示 (红色表示正相关, 蓝色表示负相关)。

1.6 免疫浸润分析

通过 HPA 数据库分析免疫细胞的 MCUB 景观图。通过 TIMER2.0 (Tumor Immune Estimation Resource 2.0, <http://timer.cistrome.org/>) 的“免疫-基因”模块, 探索 MCUB 表达与所有 TCGA 肿瘤中免疫浸润之间的关联^[31]。选择了 CD8⁺T 细胞和 CD4⁺T 细胞作为研究对象。应用 TIMER、CIBERSORT、CIBERSORT-ABS、quanTIseq、xCell、MCPcounter 和 EPIC 等算法评估免疫浸润情况。通过纯度调整的 Spearman 等级相关检验, 获得了 *P* 值和部分相关 (cor) 值。数据以热图的形式进行了可视化展示。

1.7 药物敏感性分析

通过 GSCALite 在线分析平台分析泛癌中 MCUB 基因表达与癌症药物敏感性基因组学 (Genomics of Drug Sensitivity in Cancer, GDSC) 数据库 (<https://www.cancerrxgene.org/>) 药物 (前 30 名) 及癌症治疗反应 (Cancer Therapeutics Response Portal, CTRP) 数据库 (<https://portals.broadinstitute.org/ctrp/>) 药物 (前 30 名) 敏感性的相关性。本研究从 GDSC 数据库中获取了 860 个细胞系中 265 种小分子药物的半抑制浓度 (half maximal inhibitory concentration, IC₅₀) 数据及其对应的 mRNA 表达数据。从 CTRP 中收集了 1 001 个细胞系中 481 个小分子的 IC₅₀ 及其相应的 mRNA 表达。将 mRNA 表达数据与药物敏感性数据进行整合后, 采用 Pearson 相关分析法评估 mRNA 表达与药物 IC₅₀ 之间的相关性, 并使用 FDR (false discovery rate) 法对 *P* 值进行多重检验校正。

MCUB 在肾透明细胞癌 (kidney renal clear cell carcinoma, KIRC) 中的表达和药物反应通过 BEST (Biomarkers Exploration and Systematic Tool, <https://rookieutopia.com/>) 进行预测^[32]。利用“候选药物”模块, 对 CTRP 数据库的数据库中 MCUB 的表达与药物敏感性之间的相关性进行详细分析。

2 结果

2.1 肿瘤中MCUB的表达谱

通过TCGA数据库分析多种肿瘤组织和正常组织中MCUB的表达水平发现,MCUB在多种肿瘤组织中均有高表达($P<0.05$),包括乳腺癌(breast invasive carcinoma, BRCA)、胆管癌(cholangiocarcinoma, CHOL)、结肠癌(colon adenocarcinoma, COAD)、食管癌(esophageal carcinoma, ESCA)、胶质细胞瘤(glioblastoma multiforme, GBM)、头颈鳞状细胞癌(head and neck squamous cell carcinoma, HNSC)、KIRC、肾乳头状细胞癌(kidney renal

papillary cell carcinoma, KIRP)、胃癌(stomach adenocarcinoma, STAD)和甲状腺癌(thyroid carcinoma, THCA)(图1A)。分析不同肿瘤样本和正常样本之间的MCUB差异表达发现,KIRC、KIRP及BRCA等癌种中基因表达差异最大(图1B)。不同肿瘤亚型与MCUB基因表达之间的相关性分析显示,在KIRC、GBM、STAD、肺腺癌(lung adenocarcinoma, LUAD)等癌种中不同亚型间MCUB表达差异较大(图1C)。进一步通过HPA数据库分析不同肿瘤细胞中MCUB mRNA及蛋白的表达情况,发现淋巴瘤中mRNA表达量最高(图1D)。

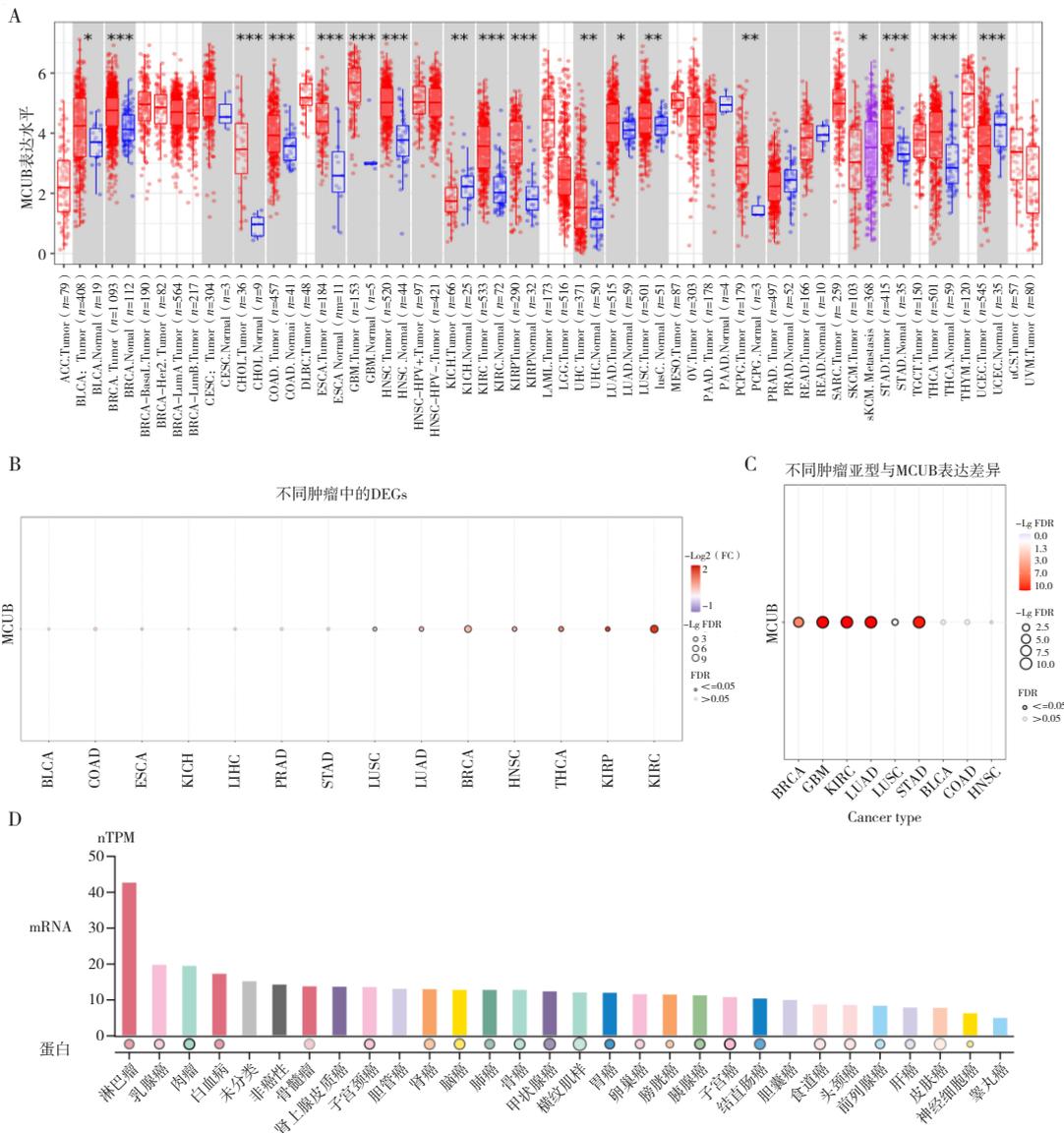


图1 MCUB在泛癌中的表达分析

Figure 1. Expression analysis of MCUB in pan-cancer

注: A. MCUB在不同癌种中的表达情况,红色为肿瘤组,蓝色为对照组; B. 不同肿瘤样本和正常样本之间的差异表达基因; C. 不同肿瘤亚型与MCUB基因表达之间的相关性; D. MCUB在不同肿瘤细胞中的mRNA及蛋白表达,圆圈大小表示相对蛋白表达量; * $P<0.05$, ** $P<0.01$, *** $P<0.001$ 。

2.2 MCUB表达与肿瘤患者预后相关性分析

MCUB 表达水平与不同肿瘤患者风险关联分析显示, MCUB 高表达与 KIRC、肾嫌色细胞癌 (kidney chromophobe, KICH)、LGG、UVM 等肿瘤患者较差的 OS 相关 (图 2A 和 2B)。DFI、DSS 和 PFS 分析提示 MCUB 高表达时 KIRC、LGG、胰腺癌 (pancreatic adenocarcinoma, PAAD)、UVM 预后较差 (图 2C)。以上结果表明,

MCUB 表达与 KIRC 等预后明显相关。

2.3 肿瘤中MCUB的基因组学景观

为进一步分析影响 MCUB 基因表达的因素, 对肿瘤患者中的 MCUB 基因组特征进行了系统分析。MCUB 变异频率最高出现在以“突变”为主要类型的子宫内膜癌 (uterine corpus endometrial carcinoma, UCEC) 患者中; 而在 SARC 患者中, “扩增”是主要类型 (图 3A)。进一步在泛癌中对

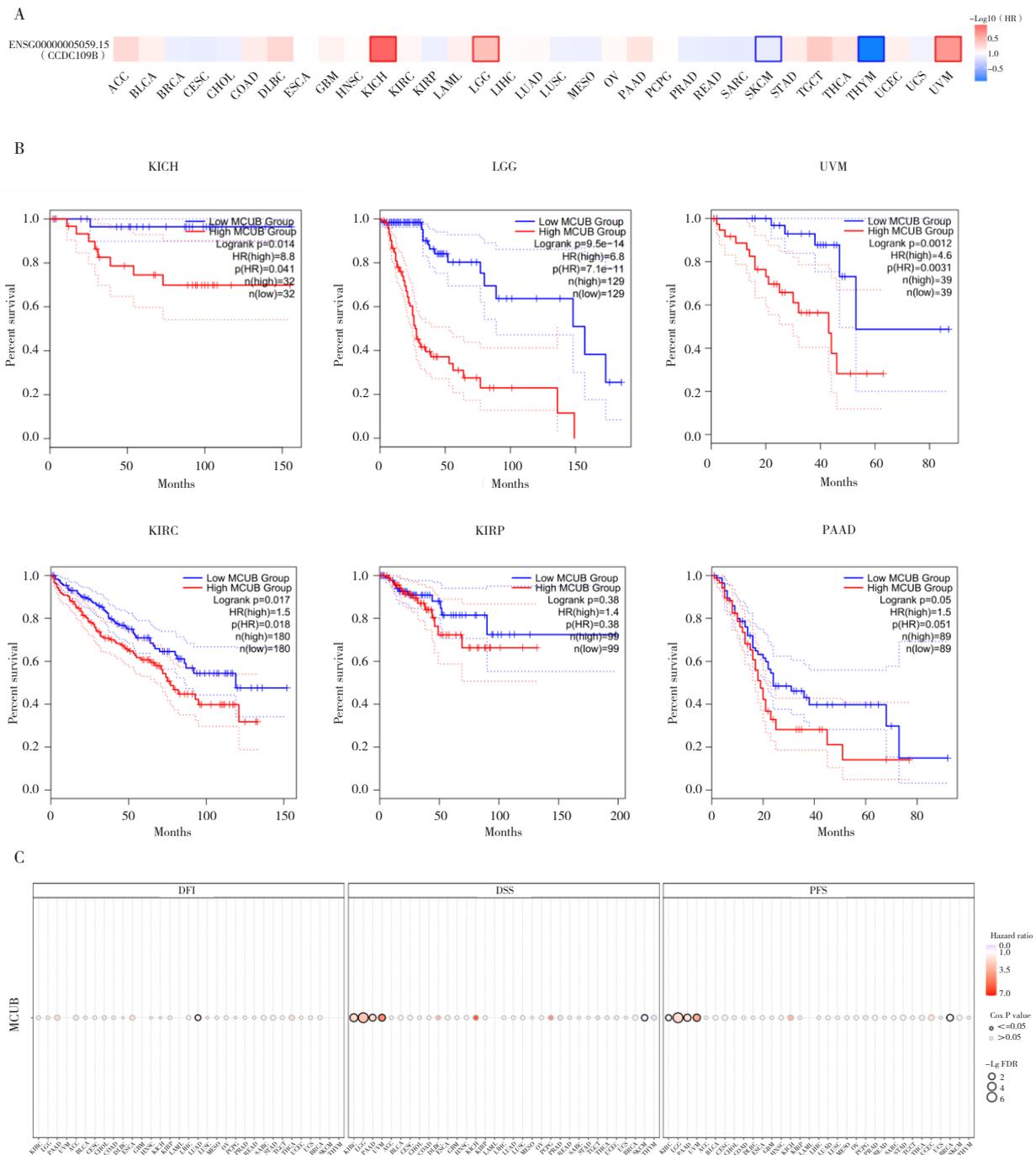


图2 MCUB在泛癌中的预后意义

Figure 2. The prognostic significance of MCUB in pan-cancer.

注: A. MCUB表达与OS相关性热图, 红色表示MCUB高表达的风险作用; B. 生存曲线图; C. MCUB高表达和低表达之间的预后差异。

MCUB 的 CNV 进行研究发现，在 KICH、ACC 和 KIRC 等多种肿瘤中，MCUB 的 CNV 均呈现显著的扩增与丢失现象（图 3B）。CNV 在宫颈鳞癌和腺癌（cervical squamous cell carcinoma and endocervical adenocarcinoma, CESC）、HNSC 等肿瘤中与 MCUB mRNA 表达呈正相关，在 KIRP、KIRC 等肿瘤中与预后明显相关（图 3C 和 3D）。MCUB 基因的常见突变位点如图 3E 所示。以上结果表明，MCUB 的上调可能受到 CNV 的驱动。

2.4 MCUB在肿瘤中的生物学特征

MCUB 基因在 CancerSEA 数据库中的表达与不同肿瘤细胞功能状态的相关性分析显示，MCUB

与肿瘤细胞的血管生成、细胞周期以及侵袭转移等具有明显相关性（图 4A）。通过 STRING 数据库分析获得 MCUB 结合蛋白，包括 MCU、组蛋白甲基转移酶（set domain bifurcated histone lysine methyltransferase 1, SETDB1），线粒体钠/钙逆向转运蛋白（solute carrier family 8 member B1, SLC8B1），电中性逆向转运蛋白（solute carrier family 25 member 23, SLC25A23）等（图 4B）。GeneMANIA 数据库提示 MCUB 基因与 MCU 及 SETDB1 等存在相互作用（图 4C），提示 MCUB 与 MCU 及 SETDB1 可能通过相互作用，共同参与肿瘤的进展。

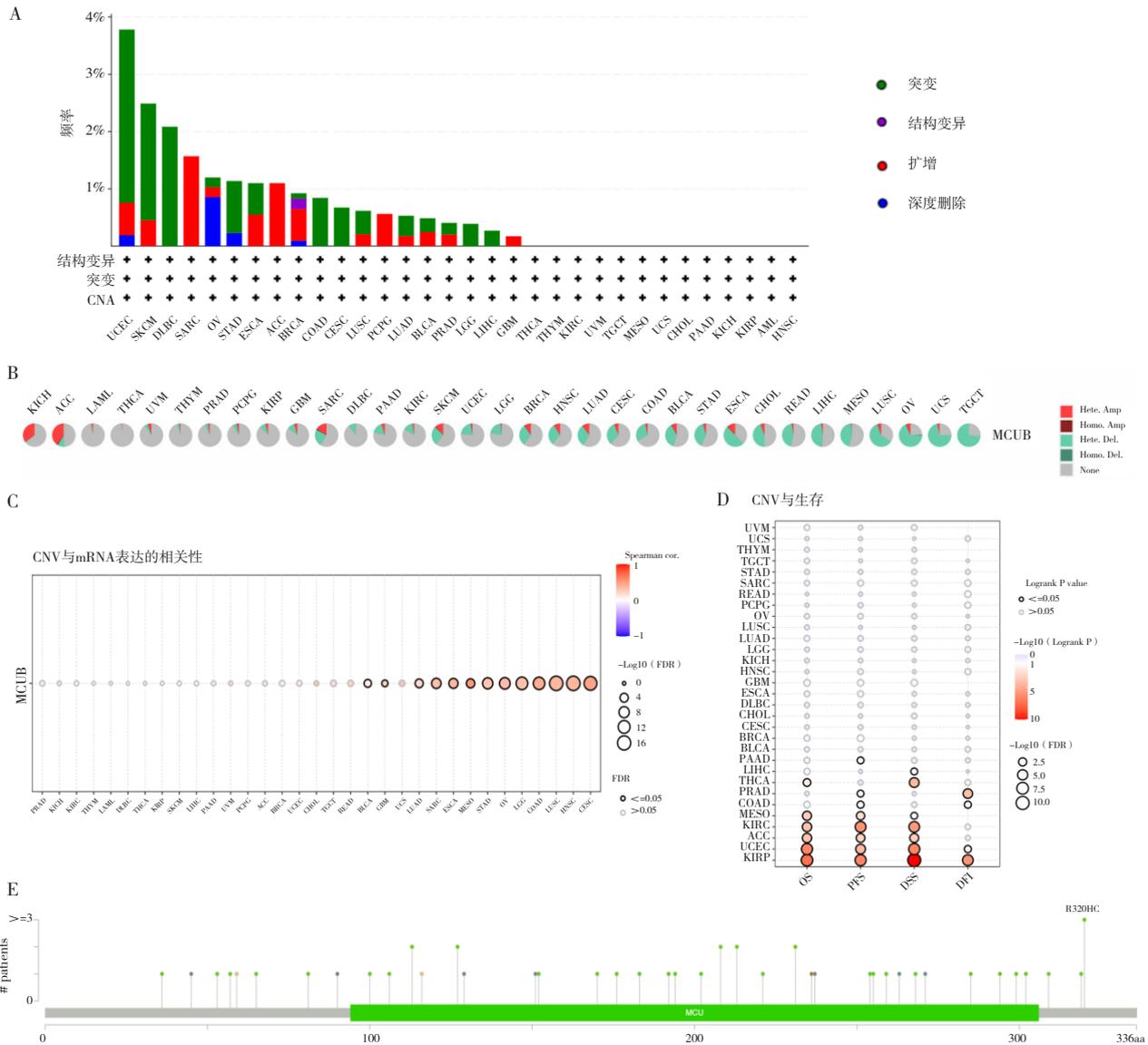


图3 泛癌中MCUB的基因组景观

Figure 3. The genomics landscape of MCUB in pan-cancer

注：A. MCUB在泛癌中的突变类型及频率；B. MCUB在33种肿瘤类型中CNV频率；C. CNV与MCUB在肿瘤中表达之间的相关性；D. CNV与MCUB在泛癌预后之间的相关性；E. MCUB常见突变位点。

2.5 MCUB与免疫相关性及药物敏感性分析

MCUB在免疫细胞中的表达景观图显示，MCUB在CD4⁺T细胞及CD8⁺T细胞中表达量较高(图5A)。进一步进行免疫浸润分析发现，在THYM、THCA、KIRC等肿瘤中，MCUB与CD4⁺T细胞及CD8⁺T细胞具有潜在相关性(图5B

和5C)。接下来从MCUB表达的角度，寻找潜在的抗肿瘤药物和靶向治疗途径。MCUB mRNA表达与药物敏感性相关性分析显示，MCUB可能增强CI-1040、PD-0325901、RDEA119、司美替尼(selumetinib)、曲美替尼(trametinib)、PD318088等的药物敏感性，并可能导致托泊替

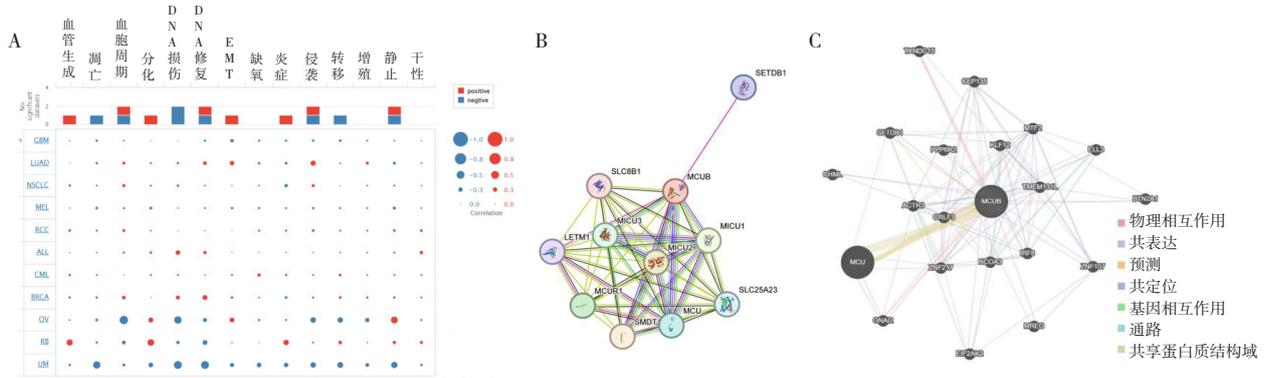


图4 MCUB相关生物功能及蛋白互作分析

Figure 4. Analysis of biological functions and protein interactions related to MCUB

注: A. CancerSEA数据库分析MCUB在不同肿瘤中的功能差异; B. 通过STRING数据库构建蛋白-蛋白作用网络; C. 通过GeneMANIA数据库构建MCUB基因相互作用网络。

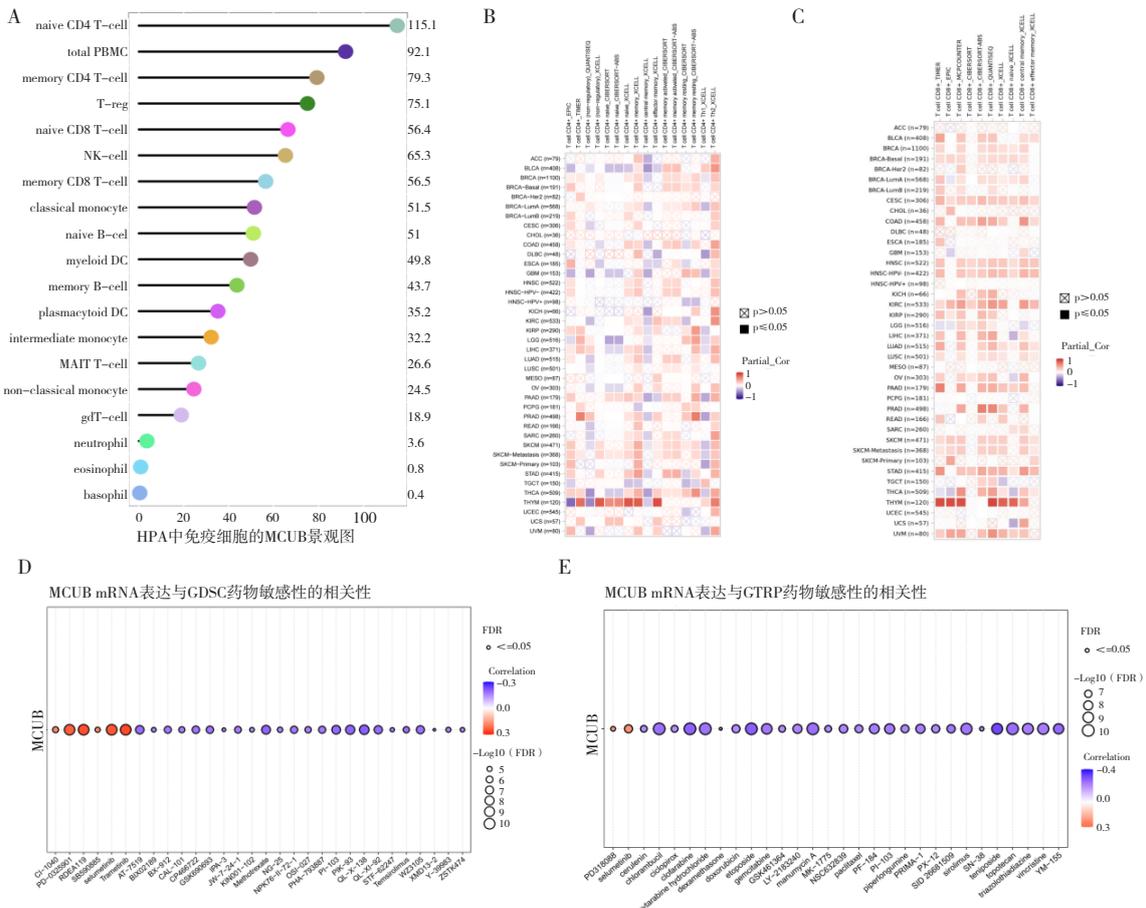


图5 MCUB表达与免疫及药物敏感性的相关性分析

Figure 5. Correlation analysis of MCUB expression with immune and drug sensitivity

注: A. HPA数据库中免疫细胞的MCUB表达景观图; B-C. MCUB基因表达与CD4⁺T细胞及CD8⁺T细胞免疫浸润的相关性; D. 泛癌中基因表达与GDSC药物(前30)敏感性的相关性; E. 泛癌中基因表达与CTRP药物(前30)敏感性的相关性。

康 (topotecan)、长春新碱 (vincristine)、替尼泊甙 (teniposide)、手霉素 A (manumycin A)、氯法拉滨 (clofarabine) 等的药物耐药性 (图 5D 和 5E)。

2.6 MCUB在KIRC中的临床特征及治疗分析
临床相关性分析发现, MCUB 表达与 KIRC 的分期呈正相关 (图 6A)。M1 期及 N1 期 MCUB 高表达, 表明 MCUB 与远端转移及淋巴结转移正

相关 (图 6B 和 6C)。GO 及 KEGG 通路富集分析显示, MCUB 与 CD8⁺ T 细胞活化和分化、细胞焦亡以及细胞凋亡等通路正相关 (图 6D 和 6E)。CTRP 及 PRISM 数据库的药物敏感性分析提示, 在 KIRC 中, SB525334、阿舒瑞韦 (asunaprevir) 等药物在 MCUB 高表达组 IC₅₀ 显著提高 (图 6F~I)。以上结果表明 MCUB 与 KIRC 临床分期相关, 且有望成为潜在治疗靶点。

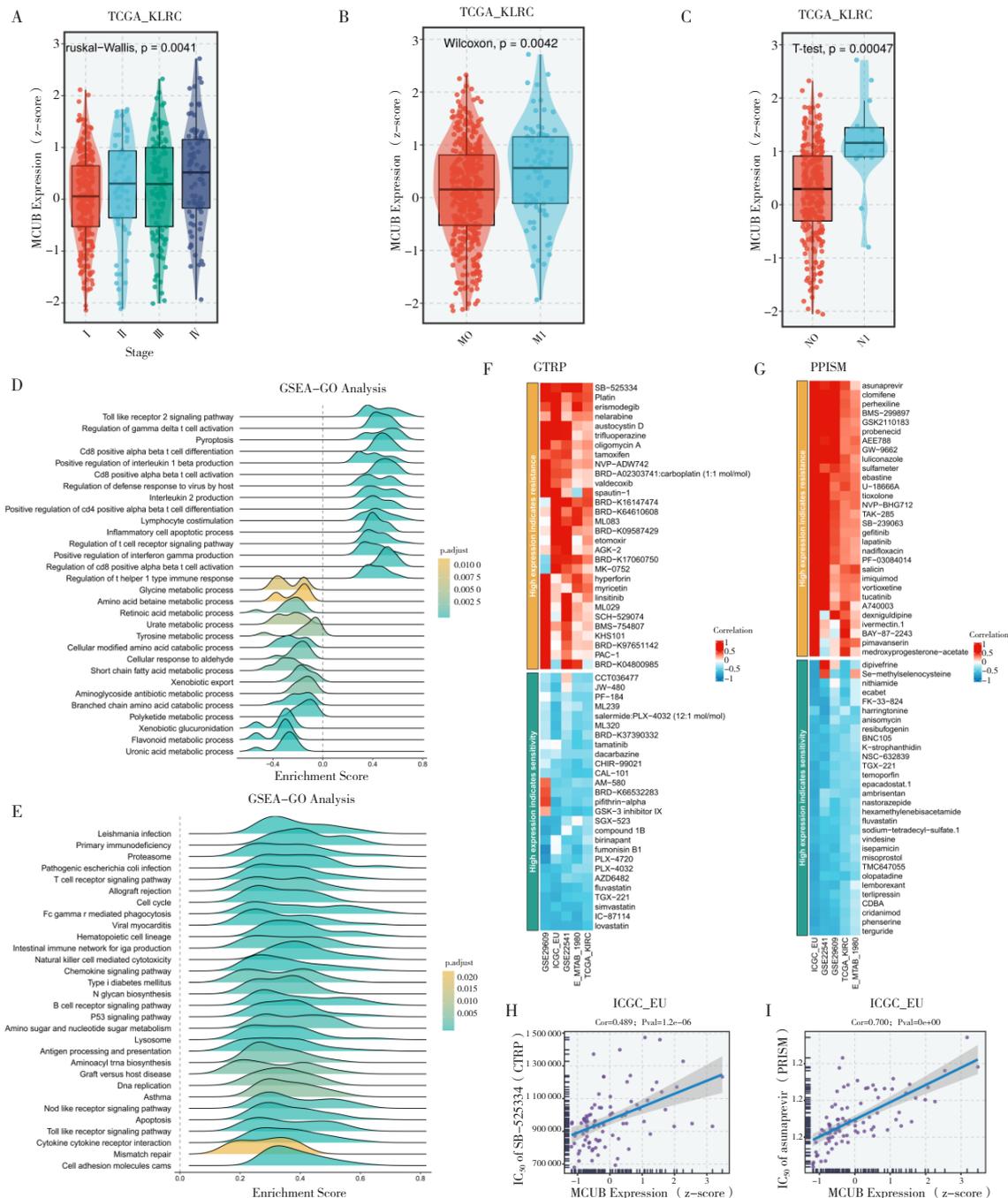


图6 MCUB在KIRC中的临床特征和药物开发

Figure 6. The clinical features and drug development according to MCUB in KIRC.

注: A~C. MCUB在KIRC中的临床分期分析; D和E. GO及KEGG通路富集分析; F和H. MCUB表达与SB525334药物敏感性 (IC₅₀) 的相关性; G和I. MCUB表达与Asunaprevir药物敏感性 (IC₅₀) 的相关性。

3 讨论

本研究在泛癌层面系统分析了线粒体钙单向转运体调控亚基 MCUB 的分子特征与临床意义。通过整合 TCGA 与 HPA 数据库,发现 MCUB 在多种实体瘤(如 BRCA、KIRC、GBM 等)中显著高表达。MCUB 在多种癌症的不同亚型中存在显著表达差异,这一发现具有重要的生物学和临床意义。鉴于 MCUB 在线粒体钙处理及细胞代谢中的核心作用,其表达差异可能是决定特定亚型代谢表型的关键因素,从而影响肿瘤的侵袭性和患者预后。其次,这种亚型特异性模式使 MCUB 有潜力成为一个有价值的诊断或亚型分类生物标志物。对肿瘤亚型进行精确分类对于实现精准诊断和治疗至关重要。生存分析进一步证实,MCUB 高表达是 KIRC、LGG 等患者不良预后的独立风险因子,与其 OS 和 PFS 缩短显著相关。尤其在 KIRC 中,MCUB 表达与临床分期、淋巴结转移及远端转移呈正相关,提示其驱动肿瘤进展的关键作用。

功能研究表明,MCUB 与血管生成、细胞周期、侵袭转移通路显著相关。其互作网络不仅包括线粒体钙通道核心蛋白(MCU、SLC8B1),还涉及组蛋白甲基转移酶 SETDB1。值得注意的是,MCUB-MCU 轴通过调控线粒体钙稳态影响代谢重编程,短期抑制 Ca^{2+} 摄入可防止钙超载,但长期作用导致丙酮酸脱氢酶活性下降,迫使细胞转向脂肪酸氧化^[33]。在肿瘤微环境中,这种代谢灵活性丧失可能协同 SETDB1 的表观调控作用共同促癌—SETDB1 通过 H3K9 甲基化沉默 p53 等抑癌基因(非组蛋白修饰),加速肿瘤进展^[34-37]。

药物敏感性分析发现,MCUB 高表达增强丝裂原活化蛋白激酶抑制剂(如 trametinib)疗效;却诱导拓扑异构酶抑制剂(如 topotecan)耐药;在 KIRC 中,MCUB 高表达组对 SB525334(转化生长因子- β 抑制剂)、asunaprevir(蛋白酶抑制剂)敏感性降低,提示其作为联合用药预测标志物的潜力。此外,MCUB 在 $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$ T 细胞中高表达,且与 KIRC 等肿瘤的免疫浸润相关,表明其可能参与免疫微环境重塑。

尽管本研究生物信息学分析揭示了 MCUB 在泛癌中的预后价值、潜在分子机制及其与免疫微环境和药物敏感性的关联,为理解 MCUB 在肿瘤

进展中的作用提供了有价值的见解,但仍存在一定的局限性。生物信息学分析本质上是一种基于相关性的预测。这些计算预测结果虽然能提供强有力的假设,后续仍需具体实验验证。未来的研究中将会通过体内和体外实验模型进行功能验证和机制探索,对 MCUB 与 SETDB1 互作机制、免疫调控功能进行多方面探讨及验证。

综上,本研究结果表明,MCUB 在肿瘤中的过表达可能主要由基因组拷贝数变异引起,这不仅可能导致不良预后,还可能促进细胞迁移。MCUB 可能是预测肿瘤预后和免疫治疗反应的一个极具潜力的新型生物标志物。

参考文献

- 1 Gincel D, Zaid H, Shoshan-Barmatz V. Calcium binding and translocation by the voltage-dependent anion channel: a possible regulatory mechanism in mitochondrial function[J]. *Biochem J*, 2001, 358(Pt 1): 147-155. DOI: 10.1042/0264-6021.3580147.
- 2 Jeong SY, Seol DW. The role of mitochondria in apoptosis[J]. *BMB Rep*, 2008, 41(1): 11-22. DOI: 10.5483/bmbrep.2008.41.1.011.
- 3 Bravo-Sagua R, Parra V, López-Crisosto C, et al. Calcium transport and signaling in mitochondria[J]. *Compr Physiol*, 2017, 7(2): 623-634. DOI: 10.1002/cphy.c160013.
- 4 Csordás G, Várnai P, Golenár T, et al. Calcium transport across the inner mitochondrial membrane: molecular mechanisms and pharmacology[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2012, 353(1-2): 109-113. DOI: 10.1016/j.mce.2011.11.011.
- 5 Kirichok Y, Krapivinsky G, Clapham DE. The mitochondrial calcium uniporter is a highly selective ion channel[J]. *Nature*, 2004, 427(6972): 360-364. DOI: 10.1038/nature02246.
- 6 Fieni F, Lee SB, Jan YN, et al. Activity of the mitochondrial calcium uniporter varies greatly between tissues[J]. *Nat Commun*, 2012, 3: 1317. DOI: 10.1038/ncomms2325.
- 7 Colussi DM, Grainger R, Noble M, et al. Disrupting the network of co-evolving amino terminal domain residues relieves mitochondrial calcium uptake inhibition by MCUB[J]. *Comput Struct Biotechnol J*, 2024, 27: 190-213. DOI: 10.1016/j.csbj.2024.12.007.
- 8 MacEwen MJS, Sancak Y. Beyond the matrix: structural and physiological advancements in mitochondrial calcium signaling[J]. *Biochem Soc Trans*, 2023, 51(2): 665-673. DOI: 10.1042/BST20220317.
- 9 Furuno T, Shinkai N, Inoh Y, et al. Impaired expression of the mitochondrial calcium uniporter suppresses mast cell degranulation[J]. *Mol Cell Biochem*, 2015, 410(1-2): 215-221. DOI: 10.1007/s11010-015-2554-4.
- 10 Lee SH, Duron HE, Chaudhuri D. Beyond the TCA cycle: new insights into mitochondrial calcium regulation of oxidative phosphorylation[J]. *Biochem Soc Trans*, 2023, 51(4): 1661-1673. DOI: 10.1042/BST20230012.

- 11 Rai NK, Eberhardt DR, Balynas AM, et al. Mechanism of MCUB-dependent inhibition of mitochondrial calcium uptake[J]. *J Cell Physiol*, 2025, 240(4): e70033. DOI: [10.1002/jcp.70033](https://doi.org/10.1002/jcp.70033).
- 12 Lambert JP, Murray EK, Elrod JW. MCUB and mitochondrial calcium uptake—modeling, function, and therapeutic potential[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2020, 24(3): 163–169. DOI: [10.1080/14728222.2020.1732926](https://doi.org/10.1080/14728222.2020.1732926).
- 13 de la Herran HD, Reane DV, Cheng YM, et al. Systematic mapping of mitochondrial calcium uniporter channel (MCUC)–mediated calcium signaling networks[J]. *EMBO J*, 2024, 43(21): 5288–5326. DOI: [10.1038/s44318-024-00219-w](https://doi.org/10.1038/s44318-024-00219-w).
- 14 Garbincius JF, Elrod JW. Mitochondrial calcium exchange in physiology and disease[J]. *Physiol Rev*, 2022, 102(2): 893–992. DOI: [10.1152/physrev.00041.2020](https://doi.org/10.1152/physrev.00041.2020).
- 15 Colussi DM, Stathopoulos PB. The mitochondrial calcium uniporter: balancing tumorigenic and anti-tumorigenic responses[J]. *J Physiol*, 2024, 602(14): 3315–3339. DOI: [10.1113/JP285515](https://doi.org/10.1113/JP285515).
- 16 Cui CC, Yang JB, Fu LW, et al. Progress in understanding mitochondrial calcium uniporter complex–mediated calcium signalling: a potential target for cancer treatment[J]. *Br J Pharmacol*, 2019, 176(9): 1190–1205. DOI: [10.1111/bph.14632](https://doi.org/10.1111/bph.14632).
- 17 Zhu JJ, Zhang WT, Chang JJ, et al. Identification and validation of a mitochondria calcium uptake–related gene signature for predicting prognosis in COAD[J]. *J Cancer*, 2023, 14(5): 741–758. DOI: [10.7150/jca.81811](https://doi.org/10.7150/jca.81811).
- 18 de Oliveira RC, de Souza FG, Bispo AG, et al. Differential gene expression analysis supports dysregulation of mitochondrial activity as a new perspective for glioblastoma's aggressiveness[J]. *Heliyon*, 2024, 10(22): e40414. DOI: [10.1016/j.heliyon.2024.e40414](https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e40414).
- 19 Xu R, Han MZ, Xu YY, et al. Coiled–coil domain containing 109B is a HIF1 α –regulated gene critical for progression of human gliomas[J]. *J Transl Med*, 2017, 15(1): 165. DOI: [10.1186/s12967-017-1266-9](https://doi.org/10.1186/s12967-017-1266-9).
- 20 Blum A, Wang P, Zenklusen JC. SnapShot: TCGA–analyzed tumors[J]. *Cell*, 2018, 173(2): 530. DOI: [10.1016/j.cell.2018.03.059](https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.03.059).
- 21 Tomczak K, Czerwińska P, Wiznerowicz M. The Cancer Genome Atlas (TCGA): an immeasurable source of knowledge[J]. *Contemp Oncol (Pozn)*, 2015, 19(1A): A68–A77. DOI: [10.5114/wo.2014.47136](https://doi.org/10.5114/wo.2014.47136).
- 22 Clough E, Barrett T. The gene expression omnibus database[J]. *Methods Mol Biol*, 2016, 1418: 93–110. DOI: [10.1007/978-1-4939-3578-9_5](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-3578-9_5).
- 23 Nusinow DP, Szpyt J, Ghandi M, et al. Quantitative proteomics of the cancer cell line encyclopedia[J]. *Cell*, 2020, 180(2): 387–402. e16. DOI: [10.1016/j.cell.2019.12.023](https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.12.023).
- 24 Uhlén M, Fagerberg L, Hallström BM, et al. Proteomics. tissue–based map of the human proteome[J]. *Science*, 2015, 347(6220): 1260419. DOI: [10.1126/science.1260419](https://doi.org/10.1126/science.1260419).
- 25 Li C, Tang Z, Zhang W, et al. GEPIA2021: integrating multiple deconvolution–based analysis into GEPIA[J]. *Nucleic Acids Res*, 2021, 49(W1): W242–W246. DOI: [10.1093/nar/gkab418](https://doi.org/10.1093/nar/gkab418).
- 26 Yuan HT, Yan M, Zhang GX, et al. CancerSEA: a cancer single–cell state atlas[J]. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47(D1): D900–D908. DOI: [10.1093/nar/gky939](https://doi.org/10.1093/nar/gky939).
- 27 de Bruijn I, Kundra R, Mastrogiacomo B, et al. Analysis and visualization of longitudinal genomic and clinical data from the AACR project GENIE biopharma collaborative in cBioPortal[J]. *Cancer Res*, 2023, 83(23): 3861–3867. DOI: [10.1158/0008-5472.CAN-23-0816](https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-23-0816).
- 28 Liu CJ, Hu FF, Xie GY, et al. GSCA: an integrated platform for gene set cancer analysis at genomic, pharmacogenomic and immunogenomic levels[J]. *Brief Bioinform*, 2023, 24(1): bbac558. DOI: [10.1093/bib/bbac558](https://doi.org/10.1093/bib/bbac558).
- 29 Szklarczyk D, Kirsch R, Koutrouli M, et al. The STRING database in 2023: protein–protein association networks and functional enrichment analyses for any sequenced genome of interest[J]. *Nucleic Acids Res*, 2023, 51(D1): D638–D646. DOI: [10.1093/nar/gkac1000](https://doi.org/10.1093/nar/gkac1000).
- 30 Mostafavi S, Ray D, Warde–Farley D, et al. GeneMANIA: a real–time multiple association network integration algorithm for predicting gene function[J]. *Genome Biol*, 2008, 9 Suppl 1(Suppl 1): S4. DOI: [10.1186/gb-2008-9-s1-s4](https://doi.org/10.1186/gb-2008-9-s1-s4).
- 31 Li TW, Fu JX, Zeng ZX, et al. TIMER2.0 for analysis of tumor–infiltrating immune cells[J]. *Nucleic Acids Res*, 2020, 48(W1): W509–W514. DOI: [10.1093/nar/gkaa407](https://doi.org/10.1093/nar/gkaa407).
- 32 Liu Z, Liu L, Weng S, et al. BEST: a web application for comprehensive biomarker exploration on large–scale data in solid tumors[J]. *J Big Data*, 2023, 10: 165. DOI: [10.1186/s40537-023-00844-y](https://doi.org/10.1186/s40537-023-00844-y).
- 33 Huo JZ, Prasad V, Grimes KM, et al. MCUB is an inducible regulator of calcium–dependent mitochondrial metabolism and substrate utilization in muscle[J]. *Cell Rep*, 2023, 42(11): 113465. DOI: [10.1016/j.celrep.2023.113465](https://doi.org/10.1016/j.celrep.2023.113465).
- 34 Griffin GK, Wu JY, Iracheta–Vellve A, et al. Epigenetic silencing by SETDB1 suppresses tumour intrinsic immunogenicity[J]. *Nature*, 2021, 595(7866): 309–314. DOI: [10.1038/s41586-021-03520-4](https://doi.org/10.1038/s41586-021-03520-4).
- 35 Lazaro–Camp VJ, Salari K, Meng XB, et al. SETDB1 in cancer: overexpression and its therapeutic implications[J]. *Am J Cancer Res*, 2021, 11(5): 1803–1827. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34094655/>.
- 36 Prashanth S, Maniswami RR, Rajajeyabalachandran G, et al. SETDB1, an H3K9–specific methyltransferase: an attractive epigenetic target to combat cancer[J]. *Drug Discov Today*, 2024, 29(5): 103982. DOI: [10.1016/j.drudis.2024.103982](https://doi.org/10.1016/j.drudis.2024.103982).
- 37 She XW, Wu Q, Rao ZJ, et al. SETDB1 methylates MCT1 promoting tumor progression by enhancing the lactate shuttle[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2023, 10(28): e2301871. DOI: [10.1002/adv.202301871](https://doi.org/10.1002/adv.202301871).

收稿日期: 2025年06月07日 修回日期: 2025年08月27日
本文编辑: 李阳 钟巧妮