

DOI:10.3724/SP.J.1008.2013.01248

• 综述 •

ATP2A2 通过钙离子浓度变化参与肿瘤发生机制的研究进展

颜红柱^{1△}, 钟南哲^{2△}, 李维卿¹, 刘惠敏¹, 余宏宇¹, 李一鸣^{3*}

1. 第二军医大学长征医院病理科, 上海 200003

2. 第二军医大学研究生管理大队 2009 级八年制, 上海 200433

3. 第二军医大学长征医院神经外科, 上海 200003

[摘要] ATP2A2 是 ATP2As 基因家族的成员, 编码肌浆(内质)网钙转运 ATP 酶中的一种, 即 SERCA2b。由于该酶的主要功能为将钙离子从胞质转运至肌浆(内质)网内, 因而它在控制肿瘤生长、分化、血管生成、转移和凋亡的钙离子相关信号通路中发挥着重要作用。近期研究已在一些类型的肿瘤中明确了 ATP2A2 表达水平的具体变化, 在探究 ATP2A2 是如何参与肿瘤形成以及它是否可作为肿瘤标记物和治疗靶点方面迈出了第一步。本文对 ATP2A2 参与肿瘤发生的可能机制的相关研究进行了总结, 认为其表达异常可引起细胞胞质内和内质网间钙离子稳态的破坏, 从而造成细胞的恶性增殖并促进肿瘤的迁移和血管形成等。本文还对该基因的研究和应用前景进行了展望。

[关键词] 肌浆网钙转运 ATP 酶类; ATP2A2; 钙通道; 肿瘤

[中图分类号] R 730.2 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2013)11-1248-05

Ca²⁺-dependent ATP2A2 pathway in tumorigenesis: an update

YAN Hong-zhu^{1△}, ZHONG Nan-zhe^{2△}, LI Wei-qing¹, LIU Hui-min¹, YU Hong-yu¹, LI Yi-ming^{3*}

1. Department of Pathology, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China

2. Grade 2009, Eight-Year Term, Graduate School, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

3. Department of Neurosurgery, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China

[Abstract] ATP2A2 is a member of ATP2As family; it encodes SERCA2b, a sarco(endo)plasmic reticulum calcium transport ATPases (SERCAs). As the main function of SERCA2b is to transport calcium from the cytosol to the sarco(endo)plasmic reticulum, it plays a vital role in numerous calcium-related signaling pathways involving control of tumor growth, differentiation, angiogenesis, metastasis and apoptosis. Recent studies have identified the accurate change of ATP2A2 expression in some tumors, which makes the first step in investigating how ATP2A2 participates in tumorigenesis and whether it can be taken as a new tumor marker and target for treatment. Here we made a comprehensive review on the role of ATP2A2 in tumorigenesis, and it is believed that the abnormal expression of ATP2A2 can damage the calcium homeostasis between cytosol and sarco(endo)plasmic reticulum, accelerating malignant proliferation, migration and angiogenesis of the tumor. Moreover, we also discussed the prospect of research and application of ATP2A2.

[Key words] sarcoplasmic reticulum calcium-transporting ATPases; ATP2A2; calcium channels; neoplasms

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2013, 34(11):1248-1252]

肌浆(内质)网 Ca²⁺ ATP 酶[sarco(endo)plasmic reticulum Ca²⁺-ATPase, SERCAs]是镶嵌于膜上的 P 型 ATP 酶, 通过水解 ATP 介导胞质 Ca²⁺ 逆浓度梯度向肌浆网和内质网等可储存并释放 Ca²⁺ 的细胞器的腔内转运^[1]。SERCAs 家族由 3 种亚型

及其各自的剪切变异所组成, 其中 ATP2A2 编码的 SERCA2a-c 广泛分布于人体内的多种细胞中。研究表明, ATP2A2 变异可以导致包括 Darier 病(DD)等在内的一系列疾病^[2]; ATP2A2 的变异还与肺癌、头颈部鳞状细胞癌等相关^[3-4], 但对于 ATP2A2 在

[收稿日期] 2013-04-25 **[接受日期]** 2013-06-05

[基金项目] 上海市自然科学基金(10ZR1439000), 国家自然科学基金(81101656/H1609, 81201987/H1618). Supported by Natural Science Foundation of Shanghai (10ZR1439000) and National Natural Science Foundation of China (81101656/H1609, 81201987/H1618).

[作者简介] 颜红柱, 硕士, 主治医师. E-mail: 635533541@qq.com; 钟南哲, 第二军医大学研究生管理大队 2009 级八年制学员. E-mail: braineater@aliyun.com

△共同第一作者 (Co-first authors).

* 通信作者 (Corresponding author). Tel: 021-81885681, E-mail: yiyimig@163.com

肿瘤发生和发展中的调控机制目前仍缺乏统一认识。本文就 *ATP2A2* 参与调控肿瘤发生发展机制的研究进展作一综述。

1 *ATP2As* 家族及其不同亚型

编码 *SERCA*s 蛋白家族的为 *ATP2A1*~3 基因,这 3 种基因又由组织特异性剪切等原因编码该家族的各个亚型 (*SERCA1a*, -1b, -2a, -2b, -2c, -3a, -3b 和 -3c),每种亚型均包括 4 个不同的功能域,即核酸结合域、磷酸化域、启动域和跨膜域。其中,*ATP2A1* 所编码的 *SERCA1a* 和 *SERCA1b* 分别表达于成人和初生儿的骨骼肌快肌纤维组织^[5]; *ATP2A2* 编码的 *SERCA2a* 主要存在于心肌、骨骼肌慢肌纤维和脑组织,*SERCA2b* 主要位于成年人的表皮,*SERCA2c* 表达于上皮细胞系、间充质细胞系、定向造血干细胞系和单核细胞^[6]; *ATP2A3* 编码的 *SERCA3* 的各亚型主要表达于定向造血干细胞系(骨髓、淋巴结、胸腺、脾)、唾液腺、气管、结肠和胰等^[7]。

2 *ATP2As* 家族表达异常疾病及相关机制

现已确定 *ATP2As* 基因和其编码的 *SERCA*s 蛋白家族的异常与多种疾病相关。如编码 *SERCA1* 的 *ATP2A1* 的缺陷导致了隐性 Brody 肌病, *ATP2A2* 变异则导致了一种显性皮肤病 DD 及其变异;而在心脏病患者和心脏病 *SERCA2* 杂合突变小鼠中发现 *SERCA2a* 表达下调^[8];此外,动物实验提示 *ATP2A3* 基因的表达异常可能参与了糖尿病的发生和发展^[9]。

由于 *ATP2As* 家族编码产物和 Ca^{2+} 的内质网转运密切相关,而内质网中的 Ca^{2+} 的稳态对于内质网中伴侣蛋白乃至转录后修饰、蛋白分拣及蛋白折叠至关重要,因此其变异所致疾病的相关机制也与此功能的异常密切相关。DD 表现为由角质形成细胞间的黏附消失所致的异常角化、皮肤棘层松解和指甲畸形等^[10]。相关研究表明,通过影响蛋白激酶 Ca_α (PKC α) 信号通路中的 Ca^{2+} 信号, *SERCA*s 表达的缺失或减少不仅能阻碍细胞间桥粒的组装,也影响细胞间连接的强度^[11]。此外,为了弥补由于 *SERCA2* 下调所致的内质网内 Ca^{2+} 储存不足,另一钙通道——瞬时受体电位亚家族 C1 (transient receptor potential subfamily C1, TRPC1), 会代偿性地上调,但由此所带来的由 TRPC1 介导的胞质 Ca^{2+}

浓度增高又刺激了角化细胞的增殖,就造成了 DD 中过角化的症状^[12]。综合上述事实可见,由 *SERCA* 泵所维系的内质网 Ca^{2+} 稳态在 DD 的发病机制中以及细胞的正常运转中发挥重要作用,也同时意味着因 *ATP2As* 基因家族表达异常导致的 *SERCA* 泵的异常能从多个方面导致各种疾病。

3 *ATP2A2* 基因与肿瘤

3.1 *ATP2A2* 参与肿瘤发生 *ATP2As* 家族的变异除了已确定直接导致上述疾病之外,现已有越来越多的报道认为其中的一些变异还从某种程度上参与了各种肿瘤的发生。其中 *ATP2A1* 基因的变异虽以控制细胞凋亡的方式参与影响细胞周期^[13],但尚无其参与肿瘤发生的报道。然而现已有报道证实 *ATP2A3* 表达的异常参与了头颈部鳞状细胞癌的发生^[3]、胃肠道腺癌细胞的分化^[14]和结肠癌发生的早期事件^[15]。有研究认为 *ATP2A3* 虽并非经典抑癌基因,但单一的该基因缺陷使细胞和组织环境发生改变从而有助于肿瘤的发生^[16]。

相比于前两者而言, *ATP2A2* 基因与肿瘤发生的关系更加受人关注。首先,一些 DD 患者同时患有鳞状细胞癌的报道^[17]提示, *ATP2A2* 变异和肿瘤之间可能存在着一定关系。而一些具体研究也表明: *ATP2A2* 在头颈部鳞状细胞癌、口腔鳞状细胞癌、结肠及肺癌中表达下调^[3-4,18],从而抑制 Ca^{2+} 泵参与正常的细胞周期和凋亡;而结直肠癌、脂肪肉瘤和前列腺癌中 *ATP2A2* 表达上调^[19-21],则可能是通过增加内质网对 Ca^{2+} 摄取影响凋亡相关信号通路帮助肿瘤形成。此外, *ATP2A2* 的表达异常在一些相关的小鼠实验中也得到证实: Liu 等^[22]及 Prasad 等^[23]先后报道了 *ATP2A2* 基因缺失导致 *SERCA2b* 下调和小鼠不同部位患鳞状上皮细胞癌的密切关系,其原因可能为 Ca^{2+} 循环异常影响 *Ras* 基因的表达。具体而言,肿瘤中由 *ATP2A2* 基因变异所导致 *SERCA2b* 的异常可能是 *SERCA2b* 结构上的异常或仅是其表达的减少,现仍无一致结论。Korosec 等^[4]研究结肠癌患者 *ATP2A2* 基因的多个变异发现,其中一处编码磷酸化位点附近磷酸化域的错意突变可能通过改变磷酸化影响 *SERCA2b* 的活性。Prasad 等^[23]通过敲除 *ATP2A2* 基因的方式获得了患鳞状细胞癌的小鼠,而 Wang 等^[24]利用短发夹 RNA 使细胞 *SERCA2* 表达沉默,发现其获得了对抗诱导凋亡的能力,这从一定程度上提示 *SERCA2b*

表达的减少可能有促肿瘤生成的作用。

3.2 ATP2A2 参与肿瘤发生的可能机制

3.2.1 ATP2A2 异常的可能后果

ATP2A2 编码的 SERCA2b 主要功能为:水解 ATP 将胞质 Ca^{2+} 逆浓度梯度向肌浆网和内质网等细胞内钙库的腔内转运,因此其表达异常所致的 SERCA2b 异常将造成细胞内 Ca^{2+} 浓度 ($[\text{Ca}^{2+}]_i$) 和内质网内 Ca^{2+} 浓度 ($[\text{Ca}^{2+}]_{ER}$) 的失衡。

SERCA2b 表达异常的一个可能结果是 $[\text{Ca}^{2+}]_{ER}$ 的降低,而 $[\text{Ca}^{2+}]_{ER}$ 的长期降低引起的内质网应激(ER stress)是导致细胞死亡的诱因之一。钙连接蛋白(calnexin)这一内质网膜上的蛋白伴侣通过为 caspase-8 的 B 细胞受体相关蛋白 31[B-cell receptor-associated protein 31 (BAP31)] 缝隙制造支架来传导内质网应激这一信号^[25]。该缝隙的产物 BAP20 随后引起内质网的 Ca^{2+} 释放,被线粒体摄取后使其对凋亡刺激更为敏感^[26]。然而, $[\text{Ca}^{2+}]_{ER}$ 下降也可能导致完全相反的后果。如在肿瘤细胞内某些蛋白表达异常和 *Bcl-2* 基因过表达所致 $[\text{Ca}^{2+}]_{ER}$ 下降是其抗凋亡的重要组成部分^[27]。该结果的具体机制可能在于内质网应激对其他信号通路产生了影响,从而激活一些促肿瘤形成的信号通路。Dai 等^[28] 发现,在对肝癌细胞应用 SERCA 抑制剂毒胡萝卜内酯造成内质网应激后,因成熟 c-Met 蛋白 p190Met^q 的降解促使 c-Met 蛋白前体被代偿性地加工为 p190Met^{NC},从而激活了 c-Met 下游包括 PI3K/Akt 和 MEK/ERK 在内的一些通路。上述两个方面以及可能存在的其他调控细胞内 Ca^{2+} 稳态的代偿机制从一定程度上解释了在不同肿瘤细胞内 ATP2A2 表达有所差异的原因。

SERCA2 表达异常另一个可能的结果是 $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 上升。从该角度来讲,作为细胞内信号的关键组成部分,上升的 $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 可直接影响细胞生长。细胞增殖与其中 SERCA2b 抑制导致的 $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 的持续上升相关。如在 G_1 早期,AP1 的转录因子(FOS 和 JUN)、激活后 T 细胞的核因子(nuclear factor of activated T-cells)家族和 cAMP 应答元件结合蛋白(cAMP-responsive element binding protein, CREB) 的表达或激活就需要大量的 Ca^{2+} 信号^[29]。相反,上升的 $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 也可激活相应的胞质内死亡效应器^[30]。这也显示了 ATP2A2 表达异常所造成后果的两面性和其中机制的复杂性。

3.2.2 Ca^{2+} 通道参与调控肿瘤细胞生物学

尽管

尚未完全阐明 ATP2A2 基因参与肿瘤发生的具体机制,但可以确定的是,其编码的 SERCA2b 是调控细胞内 Ca^{2+} 水平、维持其稳态的重要参与者,而细胞内 Ca^{2+} 水平的改变又参与控制一系列细胞过程的复杂信号,从而决定了细胞的命运。若是这种动态平衡的过程被打破,则会造成后续的病理性改变。对此,已有报道指出,相较于正常组织,肿瘤组织的细胞膜及内质网上 Ca^{2+} 通道表现出或增高或减少的异常差异性表达^[31]。研究表明离体或在体水平上扰乱这些通道能够影响肿瘤细胞的增殖^[32]。不仅如此,在细胞凋亡的过程中, Ca^{2+} 信号也是其中重要的组成部分。在凋亡早期和晚期 $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 升高^[33],其特点是 $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 的持续升高,但仅是高于正常水平而并未达到细胞毒性水平。然而在凋亡中和细胞 Ca^{2+} 信号相作用的靶位点仍未能完全确认。已确定的一级 Ca^{2+} 激活靶点包括:半胱氨酸蛋白酶、天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶(如 caspase-12),以及 Ca^{2+} 依赖的中性蛋白酶——钙蛋白酶^[34-36]。这就说明 Ca^{2+} 通道的异常表达和肿瘤永生化和肿瘤之间存在密切联系。

此外,细胞转移和侵袭的众多机制也是 Ca^{2+} 依赖性的,受到 $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 的影响。如介导局部黏附的局部黏附激酶(focal adhesion kinase),富含脯氨酸的酪氨酸激酶(proline-rich tyrosine kinase 2)和 S100 家族中的 SA100A4 等^[37-39]。其中细胞膜上的 Ca^{2+} 通道——瞬时受体电位(transient receptor potential)通道家族的 TRPM7 通道能以 Ca^{2+} 为信号将位于转移边缘的肿瘤细胞所受的牵张感受传入细胞内,而抑制或提升 TRPM7 通道功能能分别减弱或增加细胞迁徙能力^[40]。

正是由于钙库膜上的 Ca^{2+} 通道在促进肿瘤细胞增殖、凋亡、侵袭和血管生成等中的作用,其已被视为肿瘤治疗的重要靶点^[41],如 Wang 等^[19] 认为姜黄素(curcumin)的抗脂肪瘤作用可能是通过抑制 SERCA2 而实现的。

4 展 望

虽然对于 ATP2A2 基因表达与肿瘤发生的相关研究已取得部分进展,但主要集中于探究不同类型肿瘤中 ATP2A2 的表达情况,对其具体是通过何种机制参与肿瘤发生的研究仍处于初级阶段,以理论假说性解释为主。后续的研究可能集中在以下几个方面:(1)虽已探明 ATP2A2 在部分肿瘤中的表

达状况,但对其以何种程度参与肿瘤发生以及机制仍不了解,包括具体受到影响的信号通路以及参与肿瘤发生的哪一阶段等。(2) *ATP2A2* 表达异常所导致的一些后果是直接致癌因素还是仅是形成肿瘤的辅助因素?(3) *ATP2A2* 在不同的肿瘤细胞中的表达情况并不一致,甚至在不同的肿瘤细胞中呈现出完全相反的表达情况,在其他未经探究的肿瘤中的情况又是如何?其中是由什么具体因素所决定?(4) *ATP2A2* 表达异常所导致的 SERCA2b 异常究竟是何种形式?仅为数量上的偏离还是功能的丧失甚至是改变?(5) *ATP2A2* 异常所致的 SERCA2b 异常的肿瘤与其他 Ca^{2+} 通道表达异常的肿瘤之间是否有相似之处?(6) *ATP2A2* 或者 SERCA2b 是否能作为某些肿瘤的治疗靶点?

5 利益冲突

所有作者声明本文不涉及任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] Lee A G, East J M. What the structure of a calcium pump tells us about its mechanism [J]. *Biochem J*, 2001, 356(Pt 3): 665-683.
- [2] Sakuntabhai A, Ruiz-Perez V, Carter S, Jacobsen N, Burge S, Monk S, et al. Mutations in *ATP2A2*, encoding a Ca^{2+} pump, cause Darier disease [J]. *Nat Genet*, 1999, 21: 271-277.
- [3] Korosec B, Glavac D, Volavsek M, Ravnik-Glavac M. Alterations in genes encoding sarcoplasmic-endoplasmic reticulum Ca^{2+} pumps in association with head and neck squamous cell carcinoma [J]. *Cancer Genet Cytogenet*, 2008, 181: 112-118.
- [4] Korosec B, Glavac D, Rott T, Ravnik-Glavac M. Alterations in the *ATP2A2* gene in correlation with colon and lung cancer [J]. *Cancer Genet Cytogenet*, 2006, 171: 105-111.
- [5] Zhang Y, Fujii J, Phillips M S, Chen H S, Karpati G, Yee W C, et al. Characterization of cDNA and genomic DNA encoding SERCA1, the Ca^{2+} -ATPase of human fast-twitch skeletal muscle sarcoplasmic reticulum, and its elimination as a candidate gene for Brody disease [J]. *Genomics*, 1995, 30: 415-424.
- [6] Wuytack F, Raeymaekers L, Missiaen L. Molecular physiology of the SERCA and SPCA pumps [J]. *Cell Calcium*, 2002, 32(5-6): 279-305.
- [7] Wuytack F, Dode L, Baba-Aissa F, Raeymaekers L. The SERCA3-type of organellar Ca^{2+} pumps [J]. *Biosci Rep*, 1995, 15: 299-306.
- [8] Periasamy M, Kalyanasundaram A. SERCA pump isoforms: their role in calcium transport and disease [J]. *Muscle Nerve*, 2007, 35: 430-442.
- [9] Ravier M A, Daro D, Roma L P, Jonas J C, Cheng-Xue R, Schuit F C, et al. Mechanisms of control of the free Ca^{2+} concentration in the endoplasmic reticulum of mouse pancreatic beta-cells: interplay with cell metabolism and $[\text{Ca}^{2+}]_c$ and role of SERCA2b and SERCA3 [J]. *Diabetes*, 2011, 60: 2533-2545.
- [10] Cooper S M, Burge S M. Darier's disease: epidemiology, pathophysiology, and management [J]. *Am J Clin Dermatol*, 2003, 4: 97-105.
- [11] Hobbs R P, Amargo E V, Somasundaram A, Simpson C L, Prakriya M, Denning M F, et al. The calcium ATPase SERCA2 regulates desmoplakin dynamics and intercellular adhesive strength through modulation of PKC α signaling [J]. *FASEB J*, 2011, 25: 990-1001.
- [12] Pani B, Singh B B. Darier's disease: a calcium-signaling perspective [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2008, 65: 205-211.
- [13] Chami M, Gozuacik D, Lagorce D, Brini M, Falson P, Peaucellier G, et al. SERCA1 truncated proteins unable to pump calcium reduce the endoplasmic reticulum calcium concentration and induce apoptosis [J]. *J Cell Biol*, 2001, 153: 1301-1314.
- [14] Gélébart P, Kovács T, Brouland J P, van Gorp R, Grossmann J, Rivard N, et al. Expression of endomembrane calcium pumps in colon and gastric cancer cells. Induction of SERCA3 expression during differentiation [J]. *J Biol Chem*, 2002, 277: 26310-26320.
- [15] Brouland J P, Gélébart P, Kovács T, Enouf J, Grossmann J, Papp B. The loss of sarco/endoplasmic reticulum calcium transport ATPase 3 expression is an early event during the multistep process of colon carcinogenesis [J]. *Am J Pathol*, 2005, 167: 233-242.
- [16] Korosec B, Glavac D, Volavsek M, Ravnik-Glavac M. *ATP2A3* gene is involved in cancer susceptibility [J]. *Cancer Genet Cytogenet*, 2009, 188: 88-94.
- [17] Matsui K, Makino T, Nakano H, Furuichi M, Sawamura D, Shimizu T I. Squamous cell carcinoma arising from Darier's disease [J]. *Clin Exp Dermatol*, 2009, 34: e1015-e1016.
- [18] Endo Y, Uzawa K, Mochida Y, Shiiba M, Bukawa H, Yokoe H, et al. Sarcoendoplasmic reticulum Ca^{2+} ATPase type 2 downregulated in human oral squamous cell carcinoma [J]. *Int J Cancer*, 2004, 110: 225-231.

- [19] Wang L, Wang L, Song R, Shen Y, Sun Y, Gu Y, et al. Targeting sarcoplasmic/endoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase 2 by curcumin induces ER stress-associated apoptosis for treating human liposarcoma [J]. *Mol Cancer Ther*, 2011, 10:461-471.
- [20] Legrand G, Humez S, Slomianny C, Dewailly E, Vanden Abeele F, Mariot P, et al. Ca^{2+} pools and cell growth. Evidence for sarcoendoplasmic Ca^{2+} -ATPases 2B involvement in human prostate cancer cell growth control [J]. *J Biol Chem*, 2001, 276:47608-47614.
- [21] Chung F Y, Lin S R, Lu C Y, Yeh C S, Chen F M, Hsieh J S, et al. Sarco/endoplasmic reticulum calcium-ATPase 2 expression as a tumor marker in colorectal cancer [J]. *Am J Surg Pathol*, 2006, 30:969-974.
- [22] Liu L H, Boivin G P, Prasad V, Periasamy M, Shull G E. Squamous cell tumors in mice heterozygous for a null allele of *Atp2a2*, encoding the sarco(endo)plasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase isoform 2 Ca^{2+} pump [J]. *J Biol Chem*, 2001, 276:26737-26740.
- [23] Prasad V, Boivin G P, Miller M L, Liu L H, Erwin C R, Warner B W, et al. Haploinsufficiency of *Atp2a2*, encoding the sarco(endo)plasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase isoform 2 Ca^{2+} pump, predisposes mice to squamous cell tumors via a novel mode of cancer susceptibility [J]. *Cancer Res*, 2005, 65:8655-8661.
- [24] Wang Y, Bruce A T, Tu C, Ma K, Zeng L, Zheng P, et al. Protein aggregation of SERCA2 mutants associated with Darier disease elicits ER stress and apoptosis in keratinocytes [J]. *J Cell Sci*, 2011, 124(Pt 21):3568-3580.
- [25] Delom F, Fessart D, Chevet E. Regulation of calnexin sub-cellular localization modulates endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis in MCF-7 cells [J]. *Apoptosis*, 2007, 12:293-305.
- [26] Breckenridge D G, Stojanovic M, Marcellus R C, Shore G C. Caspase cleavage product of BAP31 induces mitochondrial fission through endoplasmic reticulum calcium signals, enhancing cytochrome C release to the cytosol [J]. *J Cell Biol*, 2003, 160:1115-1127.
- [27] Pinton P, Rizzuto R. Bcl-2 and Ca^{2+} homeostasis in the endoplasmic reticulum [J]. *Cell Death Differ*, 2006, 13:1409-1418.
- [28] Dai R, Li J, Fu J, Chen Y, Yu L, Zhao X, et al. Disturbance of Ca^{2+} homeostasis converts pro-Met into non-canonical tyrosine kinase p190Met^{NC} in response to endoplasmic reticulum stress in MHCC97 cells [J]. *J Biol Chem*, 2012, 287:14586-14597.
- [29] Roderick H L, Cook S J. Ca^{2+} signalling checkpoints in cancer; remodelling Ca^{2+} for cancer cell proliferation and survival [J]. *Nat Rev Cancer*, 2008, 8:361-375.
- [30] Gomez-Vicente V, Donovan M, Cotter T G. Multiple death pathways in retina-derived 661W cells following growth factor deprivation; crosstalk between caspases and calpains [J]. *Cell Death Differ*, 2005, 12:796-804.
- [31] Arbabian A, Brouland J P, Gélébart P, Kovács T, Bobe R, Enouf J, et al. Endoplasmic reticulum calcium pumps and cancer [J]. *Biofactors*, 2011, 37:139-149.
- [32] Kang S S, Han K S, Ku B M, Lee Y K, Hong J, Shin H Y, et al. Caffeine-mediated inhibition of calcium release channel inositol 1,4,5-trisphosphate receptor subtype 3 blocks glioblastoma invasion and extends survival [J]. *Cancer Res*, 2010, 70:1173-1183.
- [33] Orrenius S, Zhivotovsky B, Nicotera P. Regulation of cell death; the calcium-apoptosis link [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2003, 4:552-565.
- [34] Sergeev I N. Calcium signaling in cancer and vitamin D [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2005, 97(1-2):145-151.
- [35] Ho P K, Hawkins C J. Mammalian initiator apoptotic caspases [J]. *FEBS J*, 2005, 272:5436-5453.
- [36] Mathiasen I S, Sergeev I N, Bastholm L, Elling F, Norman A W, Jäättelä M. Calcium and calpain as key mediators of apoptosis-like death induced by vitamin D compounds in breast cancer cells [J]. *J Biol Chem*, 2002, 277:30738-30745.
- [37] Giannone G, Rond P, Gaire M, Beaudouin J, Haiech J, Ellenberg J, et al. Calcium rises locally trigger focal adhesion disassembly and enhance residency of focal adhesion kinase at focal adhesions [J]. *J Biol Chem*, 2004, 279:28715-28723.
- [38] Lev S, Moreno H, Martinez R, Canoll P, Peles E, Musacchio J M, et al. Protein tyrosine kinase PYK2 involved in Ca^{2+} -induced regulation of ion channel and MAP kinase functions [J]. *Nature*, 1995, 376(6543):737-745.
- [39] Boye K, Maelandsmo G M. S100A4 and metastasis; a small actor playing many roles [J]. *Am J Pathol*, 2010, 176:528-535.
- [40] Chen J P, Luan Y, You C X, Chen X H, Luo R C, Li R. TRPM7 regulates the migration of human nasopharyngeal carcinoma cell by mediating Ca^{2+} influx [J]. *Cell Calcium*, 2010, 47:425-432.
- [41] Mackrill J J. Ryanodine receptor calcium channels and their partners as drug targets [J]. *Biochem Pharmacol*, 2010, 79:1535-1543.