

DOI: 10.13376/j.cblls/20220001

文章编号: 1004-0374(2022)01-0034-05

STAT3的非转录功能研究进展

陈艳琼, 白秀峰*

(四川大学华西医院人类疾病和免疫治疗实验室, 成都 610041)

摘要: 信号转导与转录激活因子 3 (STAT3) 是重要的转录因子, 通过调节下游靶基因表达对细胞活性产生影响。肿瘤及自身免疫病患者的 STAT3 处于过度激活状态, 据此已开发多款抑制 STAT3 转录活性的抑制剂, 以及靶向降解 STAT3 的蛋白质水解靶向嵌合体 (PROTAC) 技术。然而, 除细胞核之外, STAT3 也被发现定位于线粒体、内质网及溶酶体等细胞器, 并参与这些细胞器正常功能的调节, 因此该综述总结了 STAT3 的非转录因子功能研究进展。

关键词: STAT3; 线粒体; 内质网; 溶酶体; 非转录功能

中图分类号: R364.1 **文献标志码:** A

Research progress of the non-transcriptional functions of STAT3

CHEN Yan-Qiong, BAI Xiu-Feng*

(Laboratory of Human Disease and Immunotherapy, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

Abstract: Signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) is an important transcription factor that affects cell activity by regulating the expression of target genes. STAT3 is usually over-activated in tumor and autoimmune disease. A variety of inhibitors have been developed to inhibit the transcription activity of STAT3. Besides, proteolysis targeting chimera (PROTAC) targeting to degrade STAT3 has been developed. However, STAT3 has also been found to be localized in organelles such as mitochondria, endoplasmic reticulum and lysosomes, and is involved in the functional regulation of these organelles. This review summarizes the recent progressions of the non-transcription factor functions of STAT3.

Key words: STAT3; mitochondria; endoplasmic reticulum; lysosome; non-transcriptional function

信号转导与转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 是一种重要的转录因子, 其蛋白全长 770 个氨基酸, 包含 6 个结构域, 依次为 N 末端结构域 (NH₂-terminal domain, NTD)、卷曲螺旋结构域 (coiled coil domain, CCD)、DNA 结合结构域 (DNA-binding domain, DBD)、连接结构域 (linker domain, LD)、SH2 结构域 (SH2 domain, SH2) 以及转录激活结构域 (transcription activation domain, TAD)。当细胞受到干扰素及白细胞介素等细胞因子刺激后, SH2 结构域中的 705 位酪氨酸 (Tyr) 被 JAK (Janus kinase) 磷酸化, 导致 STAT3 形成同二聚体, 或与 STAT 家族其他成员形成异二聚体, 并迅速进入细胞核启动下游靶基因转录, 从而参与细胞增殖、迁移、侵袭、凋亡及炎症反应等过

程。此外, 位于 STAT3 TAD 结构域内的 727 位丝氨酸 (Ser) 也会被磷酸化, 发挥转录激活作用。在多种疾病中均存在 STAT3 功能异常现象, 如肿瘤、自身免疫性疾病、神经退行性疾病及男性不育等。有关 STAT3 转录因子功能及其与疾病的关系已有多篇综述^[1-2], 本文不作进一步论述。目前已开发了多种 STAT3 抑制剂, 靶向抑制 STAT3 磷酸化 (如 Stattic^[3]、C188-9^[4]、BP-1-102^[5]), 或抑制 STAT3 与

收稿日期: 2021-07-22; 修回日期: 2021-09-07

基金项目: 国家重点研发计划项目(2018YFC1003502); 国家老年疾病临床医学研究中心(四川大学华西医院)项目(Z20192008)

*通信作者: E-mail: baixiufeng@wchscu.cn

DNA 结合 (如 STA-21^[6]), 或利用蛋白质水解靶向嵌合体 (proteolysis-targeting chimera, PROTAC) 技术降解 STAT3^[7]。然而, 除转录激活作用外, STAT3 还参与多种非转录过程, 本综述将对这一方面的研究进展进行总结。

1 STAT3在线粒体中的非转录功能

1.1 STAT3线粒体定位及进入方式

虽然 STAT3 蛋白在被发现后的很长时间内始终被当做转录因子进行研究, 但一些研究结果初步暗示了 STAT3 的线粒体 (mitochondria) 定位, 如线粒体蛋白 GRIM-19 与 STAT3 的 DBD 结构域结合, 过表达 GRIM-19 引起 STAT3 的细胞质滞留及转录活性的下降^[8]。直到 2009 年, Lerner 和 Levy 团队先后报道了 STAT3 的线粒体定位现象^[9-10]。虽然他们的这一发现最初受到了一些质疑, 但在之后的几年中, 围绕线粒体 STAT3 的研究工作取得了极大进展。目前认为 STAT3 可通过 4 种途径进入线粒体: (1) STAT3 经 Ser727 位点磷酸化修饰进入线粒体^[11-14]; (2) GRIM-19 在细胞质结合 STAT3 并协助后者进入线粒体^[15]; (3) 丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 介导 STAT3 线粒体转位^[16]; (4) STAT3 经乙酰化修饰进入线粒体^[17]。然而, 细胞质中合成的蛋白质向线粒体转位需要穿过线粒体的外膜及内膜, 由于 STAT3 相对分子质量接近 90 kD, 因此结合到内膜呼吸链亚基上的 STAT3 究竟如何进入线粒体还缺乏更直接的证据, 而活细胞超分辨显微成像有望解决这一问题。此外, 一些由细胞核编码但最终进入线粒体的蛋白, 其 mRNA 由定位于线粒体表面的核糖体完成翻译, 这些核糖体依靠大亚基与线粒体外膜上的外膜转运酶复合体 (translocase of the outer membrane, TOM) 结合, 新生肽链以边翻译边转运的方式经 TOM 进入线粒体并在线粒体内部完成折叠^[18]。由于 STAT3 的线粒体相关修饰位点均位于蛋白质氨基酸序列的中下游, 而边翻译边转运的进入途径不需要蛋白质的翻译后修饰, 也不需要其他蛋白质的辅助, 因此需要更多的实验验证这种进入方式的可能性。

1.2 STAT3在线粒体中的功能

线粒体是真核生物的能量工厂, 通过呼吸链合成能量物质 ATP^[19]。线粒体利用自身基因组编码 13 种线粒体蛋白并参与呼吸链复合物组装^[20]。进入线粒体的 STAT3 可结合呼吸链复合物 I 并提高呼吸链活性^[9-10], 还可以防止因呼吸链复合物 I 活性受到

抑制而产生活性氧 (reactive oxygen species, ROS)^[21]。STAT3 也可以通过与线粒体蛋白亲环素 D (cyclophilin D) 结合, 促进线粒体呼吸并抑制线粒体通透性转换孔 (mitochondrial permeability transition pore, MPTP) 的开放^[22]。敲除 STAT3 可严重干扰呼吸链的正常功能^[10], 然而, 由于 STAT3 是细胞核转录因子, 受其调控的下游靶基因中有很多直接或间接参与呼吸链复合物组装及呼吸链活性调控, 单纯降低 STAT3 蛋白含量会同时影响 STAT3 的转录功能及线粒体功能, 因此 STAT3 基因沉默引起的线粒体功能异常也可能是由 STAT3 靶基因表达下降引起的。为避免这种干扰, 有研究将 STAT3 与线粒体定位信号 (MLS) 融合, 实现了 STAT3 向线粒体的特异性转运。但是, 这种方式不能很好地模拟内源性线粒体中 STAT3 的功能, 因为将外源蛋白过多地导入线粒体可能干扰线粒体正常功能, 如同型半胱氨酸的神经毒性作用是通过上调线粒体 STAT3 含量的方式抑制呼吸链活性, 进而在破坏线粒体功能的同时增加细胞色素 C 释放引起的^[23]。通过分离线粒体进行体外实验发现, STAT3 抑制剂 Stattic 通过增加线粒体 ROS 的产生, 促进 Ca²⁺ 诱导的 MPTP 的开放, 从而损害心肌细胞线粒体功能^[21]。用纯化线粒体进行研究可以避免线粒体之外的亚细胞成分的干扰, 但这种脱离细胞的线粒体由于缺乏与细胞质及细胞核之间的物质及信息交换, 可能引起实验结果的偏差。也有研究认为, STAT3 与线粒体 DNA 结合并上调线粒体基因的转录^[24-25], 但是这种结合线粒体 DNA 的方式可能与细胞质中的经典模式存在差异, 因为 Ser727 位点磷酸化修饰的 STAT3 可以提高线粒体电子传递链活性, 而 Tyr705 位点磷酸化修饰无法发生这种效果^[10]。

1.3 线粒体STAT3与肿瘤

STAT3 的过度激活可以诱发肿瘤, 除了细胞核内的转录功能外, STAT3 也可以通过线粒体发挥促肿瘤作用。Ras 是重要的癌基因, 在多种肿瘤中均已发现 Ras 的突变。进入线粒体的 STAT3 经 GRIM-19 结合线粒体呼吸链, 可通过提高电子传递链效率的方式促进 Ras 介导的细胞恶性转变^[9,26]; Ser727 磷酸化的 STAT3 可促进 K-Ras^{G12D} 突变引起的骨髓增生性肿瘤的生长^[27]; 基于质谱的代谢组学分析发现, 线粒体 STAT3 通过 γ -谷氨酰循环促进 Ras 诱导的肿瘤恶性转变^[28]; 线粒体 STAT3 蛋白 Ser727 的磷酸化还可以促进乳腺癌细胞生长^[29], 而过表达 Ser727 磷酸化形式的 STAT3 可促进白血病细胞生长^[30]。目前已尝试多种方法抑制线粒体 STAT3 功能,

如利用丙戊酸衍生物 MDC-1112 阻断 STAT3 向线粒体的转位可以抑制人胰腺癌细胞生长^[31]；靶向 STAT3 蛋白 SH2 结构域的小分子抑制剂 OPB-51602 可以促进 STAT3 在肿瘤细胞细胞核及细胞质中形成蛋白质毒性聚集体，进而引起线粒体膜电位下降及线粒体功能异常，最终抑制肿瘤细胞生长^[32]。以上研究表明，线粒体 STAT3 有望成为癌症治疗的新靶点。

1.4 线粒体STAT3与正常机体功能维持

STAT3 通过调控线粒体功能的方式参与机体正常功能维持。STAT3 通过增强线粒体 DNA 转录促进胚胎干细胞增殖及分化^[25]，维持心脏及肝脏线粒体呼吸链活性以及耗氧量的正常状态，敲除 STAT3 可导致这两个器官的功能异常^[10]；过表达线粒体定位的 STAT3 可减少因缺血引起的线粒体活性降低和细胞色素 C 释放^[33]。在被细胞因子激活后，STAT3 转位进入线粒体并促进 ATP 产生以诱导神经细胞的轴突再生^[16]。STAT3 通过与线粒体融合相关蛋白视神经萎缩蛋白 1 (optic atrophy 1, OPA1) 结合，调控线粒体的融合与分裂状态^[34]。在氧化压力条件下，STAT3 敲除细胞的线粒体活性下降，同时细胞色素 C 的释放增加，Caspase3 的剪切活性也增加^[35]。由此可知，线粒体 STAT3 通过抑制经典细胞凋亡途径增强细胞的抗凋亡能力。所以，STAT3 在线粒体中的存在和功能并不局限于恶性细胞，而很可能是由细胞的代谢需要决定的。虽然已有多项证据支持 STAT3 在线粒体中的功能，但其依然受到质疑。在小鼠骨骼肌细胞中特异性敲除 STAT3 后发现，小鼠骨骼肌功能和运动能力不受影响；进一步检测发现，小鼠骨骼肌细胞线粒体呼吸链复合物 I 及 II 的活性未受 STAT3 敲除影响^[36]。此外，还有研究认为，线粒体定位的 STAT3 的真实定位应该是线粒体相关内质网膜 (mitochondria-associated endoplasmic reticulum membranes, MAM)^[37]。

2 STAT3在内质网中的非转录功能

内质网 (endoplasmic reticulum, ER) 是细胞内用于 Ca^{2+} 贮存的重要细胞器，内质网 Ca^{2+} 浓度需要被精确调节以维持内质网稳态。内质网的 Ca^{2+} 含量异常会导致蛋白质折叠异常，引起未折叠蛋白反应 (unfolded protein response, UPR)。线粒体是细胞内另一个 Ca^{2+} 贮存位点，线粒体 Ca^{2+} 可以增加丙酮酸、异柠檬酸和 α -酮戊二酸脱氢酶等三羧酸循环限速酶的活性^[38]；还可以增强电子传递链复合物 III 的活

性，增加 ATP 合成酶以及腺苷酸转位酶活性^[39]。内质网中的 Ca^{2+} 可通过 MAM 向线粒体进行运输。 Ca^{2+} 由内质网向线粒体的释放过程需要受到精确调控，因为过量的 Ca^{2+} 释放会导致线粒体 Ca^{2+} 过载，导致 MPTP 的开放从而启动内源性凋亡程序。肌醇 1,4,5-三磷酸受体 (inositol 1,4,5-trisphosphate receptors, IP_3Rs) 是内质网 Ca^{2+} 含量的重要调控因子，可促进内质网 Ca^{2+} 释放^[40]。 IP_3R_3 是 IP_3Rs 中最常见的蛋白，主要参与 Ca^{2+} 由内质网向线粒体的释放过程^[41-42]。

有研究人员认为 STAT3 定位于内质网^[37,43]，是内质网与线粒体之间的 Ca^{2+} 流和细胞凋亡反应的开关^[43]。进入内质网的 STAT3 结合 IP_3R_3 并促进后者降解，阻止 Ca^{2+} 由内质网向线粒体的释放。研究发现， IP_3R_3 蛋白含量和 STAT3 活性呈负相关：内质网中 STAT3 蛋白 Ser727 磷酸化可介导 IP_3R_3 蛋白经泛素化降解，避免线粒体 Ca^{2+} 过载，增强肿瘤细胞的抗凋亡能力^[43]。

3 STAT3在溶酶体中的非转录功能

细胞内不同细胞器之间的 pH 值相差较大，细胞器 pH 值的稳定对于细胞功能的发挥至关重要，细胞器 pH 值失调将引发细胞应激反应，进而导致诸如肿瘤及阿尔茨海默病的发生。溶酶体 (lysosome) 是膜性细胞器，存在于动物细胞中，含有大量酸性水解酶。从功能角度分析，溶酶体是细胞的降解中心，负责碳水化合物、核酸、蛋白质及脂质等生物大分子的降解及再利用。此外，溶酶体是重要的酸性细胞器 (pH 值维持在 4.5~5.5)，其表面有一种液泡型 H^+ -ATP 酶 (vacuolar H^+ -ATPase, V-ATPase)，可将 H^+ 从细胞质转运至溶酶体内部形成酸性环境。由 V-ATPase 介导的内质网酸化不仅对大分子降解十分重要，同时是细胞代谢相关信号转导调控的关键环节，如 mTOR 信号及 Notch 信号^[44]。V-ATPase 活性升高可以促进肿瘤细胞转移、化疗抵抗以及在酸性环境中的存活^[45]。研究发现，STAT3 可定位于溶酶体膜表面并通过 CCD 结构域结合溶酶体膜上的 V-ATPase，该过程不受 STAT3 Tyr705 及 Ser727 位点磷酸化状态的影响^[46]。STAT3 与 V-ATPase 结合后可增强 V-ATPase 活性，促进 H^+ 由细胞质向溶酶体的运输，调节胞浆和溶酶体的 pH 值。

4 总结和展望

由于转录因子对下游靶基因的转录具有调控作用，因此是许多药物开发的首选靶标。然而，一些

转录因子也具有非转录因子功能。例如,除细胞核之外,激活的STAT3还有线粒体、内质网及溶酶体等多种定位,并且分别与不同蛋白结合发挥不同作用(表1),如促进呼吸链电子传递、调节Ca²⁺释放及H⁺转运等,这些功能对于细胞的正常生理活动至关

重要。因此,在靶向STAT3的药物开发过程中,尤其是用于靶向降解细胞内STAT3的PROTAC技术,需要注意STAT3的非转录因子功能是否受到影响,以减少药物对正常细胞功能的影响,建议在药物开发过程中增加pH值、线粒体ROS等指标的检测。

表1 STAT3在不同细胞器中的结合蛋白

名称	定位	功能描述	文献
GRIM-19	线粒体	呼吸链复合物I组装	[9,10,26]
cyclophilin D	线粒体	调节MPTP开放	[22]
mtDNA	线粒体	线粒体基因转录	[24]
OPA1	线粒体	促进线粒体融合	[34]
IP ₃ R ₃	内质网	促进Ca ²⁺ 由ER向线粒体释放	[41-42]
V-ATPase	溶酶体	调节溶酶体pH值	[46]

[参 考 文 献]

- [1] Johnson DE, O'Keefe RA, Grandis JR. Targeting the IL-6/JAK/STAT3 signalling axis in cancer. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018, 15: 234-48
- [2] Zou S, Tong Q, Liu B, et al. Targeting STAT3 in cancer immunotherapy. *Mol Cancer*, 2020, 19: 145
- [3] Schust J, Sperl B, Hollis A, et al. Stattic: a small-molecule inhibitor of STAT3 activation and dimerization. *Chem Biol*, 2006, 13: 1235-42
- [4] Di JX, Zhang HY. C188-9, a small-molecule STAT3 inhibitor, exerts an antitumor effect on head and neck squamous cell carcinoma. *Anticancer Drugs*, 2019, 30: 846-53
- [5] Zhang X, Yue P, Page BD, et al. Orally bioavailable small-molecule inhibitor of transcription factor Stat3 regresses human breast and lung cancer xenografts. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109: 9623-8
- [6] Song H, Wang R, Wang S, et al. A low-molecular-weight compound discovered through virtual database screening inhibits Stat3 function in breast cancer cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005, 102: 4700-5
- [7] Bai L, Zhou H, Xu R, et al. A potent and selective small-molecule degrader of STAT3 achieves complete tumor regression *in vivo*. *Cancer Cell*, 2019, 36: 498-511, e17
- [8] Lufei C, Ma J, Huang G, et al. GRIM-19, a death-regulatory gene product, suppresses Stat3 activity via functional interaction. *EMBO J*, 2003, 22: 1325-35
- [9] Gough DJ, Corlett A, Schlessinger K, et al. Mitochondrial STAT3 supports Ras-dependent oncogenic transformation. *Science*, 2009, 324: 1713-6
- [10] Wegrzyn J, Potla R, Chwae YJ, et al. Function of mitochondrial Stat3 in cellular respiration. *Science*, 2009, 323: 793-7
- [11] Zhou L, Too HP. Mitochondrial localized STAT3 is involved in NGF induced neurite outgrowth. *PLoS One*, 2011, 6: e21680
- [12] Meier JA, Hyun M, Cantwell M, et al. Stress-induced dynamic regulation of mitochondrial STAT3 and its association with cyclophilin D reduce mitochondrial ROS production. *Sci Signal*, 2017, 10: eaag2588
- [13] Mohammed F, Gorla M, Bisoyi V, et al. Rotenone-induced reactive oxygen species signal the recruitment of STAT3 to mitochondria. *FEBS Lett*, 2020, 594: 1403-12
- [14] Piao JY, Kim SJ, Kim DH, et al. *Helicobacter pylori* infection induces STAT3 phosphorylation on Ser727 and autophagy in human gastric epithelial cells and mouse stomach. *Sci Rep*, 2020, 10: 15711
- [15] Tammineni P, Anugula C, Mohammed F, et al. The import of the transcription factor STAT3 into mitochondria depends on GRIM-19, a component of the electron transport chain. *J Biol Chem*, 2013, 288: 4723-32
- [16] Luo X, Ribeiro M, Bray Eric R, et al. Enhanced transcriptional activity and mitochondrial localization of STAT3 co-induce axon regrowth in the adult central nervous system. *Cell Rep*, 2016, 15: 398-410
- [17] Xu YS, Liang JJ, Wang Y, et al. STAT3 undergoes acetylation-dependent mitochondrial translocation to regulate pyruvate metabolism. *Sci Rep*, 2016, 6: 39517
- [18] Gold VA, Chroszicki P, Bragoszewski P, et al. Visualization of cytosolic ribosomes on the surface of mitochondria by electron cryo-tomography. *EMBO Rep*, 2017, 18: 1786-800
- [19] Rahman J, Rahman S. Mitochondrial medicine in the omics era. *Lancet*, 2018: 2560-74
- [20] Hallberg BM, Larsson NG. Making proteins in the powerhouse. *Cell Metab*, 2014, 20: 226-40
- [21] Boengler K, Ungefug E, Heusch G, et al. The STAT3 inhibitor stattic impairs cardiomyocyte mitochondrial function through increased reactive oxygen species formation. *Curr Pharm Des*, 2013, 19: 6890-5
- [22] Boengler K, Hilfiker-Kleiner D, Heusch G, et al. Inhibition of permeability transition pore opening by mitochondrial STAT3 and its role in myocardial ischemia/reperfusion. *Basic Res Cardiol*, 2010, 105: 771-85
- [23] Chen S, Dong ZP, Zhao YQ, et al. Homocysteine induces mitochondrial dysfunction involving the crosstalk between

- oxidative stress and mitochondrial pSTAT3 in rat ischemic brain. *Sci Rep*, 2017, 7: 6932
- [24] Macias E, Rao D, Carbajal S, et al. Stat3 binds to mtDNA and regulates mitochondrial gene expression in keratinocytes. *J Invest Dermatol*, 2014, 134: 1971-80
- [25] Carbognin E, Betto RM, Soriano ME, et al. Stat3 promotes mitochondrial transcription and oxidative respiration during maintenance and induction of naive pluripotency. *EMBO J*, 2016, 35: 618-34
- [26] Yu C, Huo X, Agoston AT, et al. Mitochondrial STAT3 contributes to transformation of Barrett's epithelial cells that express oncogenic Ras in a p53-independent fashion. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2015, 309: G146-61
- [27] Gough DJ, Marié IJ, Lobry C, et al. STAT3 supports experimental K-RasG12D-induced murine myeloproliferative neoplasms dependent on serine phosphorylation. *Blood*, 2014, 124: 2252-61
- [28] Garama DJ, Harris TJ, White CL, et al. A synthetic lethal interaction between glutathione synthesis and mitochondrial reactive oxygen species provides a tumor-specific vulnerability dependent on STAT3. *Mol Cell Biol*, 2015, 35: 3646-56
- [29] Zhang Q, Raje V, Yakovlev VA, et al. Mitochondrial localized Stat3 promotes breast cancer growth via phosphorylation of serine 727. *J Biol Chem*, 2013, 288: 31280-8
- [30] Capron C, Jondeau K, Casetti L, et al. Viability and stress protection of chronic lymphoid leukemia cells involves overactivation of mitochondrial phosphoSTAT3Ser(727). *Cell Death Dis*, 2014, 5: e1451
- [31] Mackenzie GG, Huang L, Alston N, et al. Targeting mitochondrial STAT3 with the novel phospho-valproic acid (MDC-1112) inhibits pancreatic cancer growth in mice. *PLoS One*, 2013, 8: e61532
- [32] Genini D, Brambilla L, Laurini E, et al. Mitochondrial dysfunction induced by a SH2 domain-targeting STAT3 inhibitor leads to metabolic synthetic lethality in cancer cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017, 114: E4924-33
- [33] Szczepanek K, Chen Q, Derecka M, et al. Mitochondrial-targeted signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) protects against ischemia-induced changes in the electron transport chain and the generation of reactive oxygen species. *J Biol Chem*, 2011, 286: 29610-20
- [34] Zhang Q, He L, Dong Y, et al. Sitagliptin ameliorates renal tubular injury in diabetic kidney disease via STAT3-dependent mitochondrial homeostasis through SDF-1 α /CXCR4 pathway. *FASEB J*, 2020, 34: 7500-19
- [35] Zouein FA, Duhé RJ, Arany I, et al. Loss of STAT3 in mouse embryonic fibroblasts reveals its Janus-like actions on mitochondrial function and cell viability. *Cytokine*, 2014, 66: 7-16
- [36] Dent JR, Hetrick B, Tahvilian S, et al. Skeletal muscle mitochondrial function and exercise capacity are not impaired in mice with knockout of STAT3. *J Appl Physiol* (1985), 2019, 127: 1117-27
- [37] Su Y, Huang X, Huang Z, et al. STAT3 localizes in mitochondria-associated ER membranes instead of in mitochondria. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 274
- [38] Denton RM. Regulation of mitochondrial dehydrogenases by calcium ions. *Biochim Biophys Acta*, 2009, 1787: 1309-16
- [39] Glancy B, Balaban RS. Role of mitochondrial Ca²⁺ in the regulation of cellular energetics. *Biochemistry*, 2012, 51: 2959-73
- [40] Kania E, Roest G, Vervliet T, et al. IP₃ receptor-mediated calcium signaling and its role in autophagy in cancer. *Front Oncol*, 2017, 7: 140
- [41] Foskett JK, White C, Cheung KH, et al. Inositol trisphosphate receptor Ca²⁺ release channels. *Physiol Rev*, 2007, 87: 593-658
- [42] Kreimendahl S, Rassow J. The mitochondrial outer membrane protein Tom70-mediator in protein traffic, membrane contact sites and innate immunity. *Int J Mol Sci*, 2020, 21: 7262
- [43] Avalle L, Camporeale A, Morciano G, et al. STAT3 localizes to the ER, acting as a gatekeeper for ER-mitochondrion Ca²⁺ fluxes and apoptotic responses. *Cell Death Differ*, 2018: 932-42
- [44] Oot RA, Couoh-Cardel S, Sharma S, et al. Breaking up and making up: the secret life of the vacuolar H⁺-ATPase. *Protein Sci*, 2017, 26: 896-909
- [45] Stransky L, Cotter K, Forgac M. The function of V-ATPases in cancer. *Physiol Rev*, 2016, 96: 1071-91
- [46] Liu B, Palmfeldt J, Lin L, et al. STAT3 associates with vacuolar H⁺-ATPase and regulates cytosolic and lysosomal pH. *Cell Res*, 2018, 28: 996-1012