

## · 综述 ·

## 分化抑制因子 2 的生物学功能及其在乳腺癌中的研究进展

温晓芬<sup>1,2</sup> 许宏武<sup>1,3</sup> Min Chen<sup>1</sup> 张国君<sup>1,2</sup>

【摘要】 分化抑制因子 2 (ID2) 属螺旋-环-螺旋蛋白(HLH) 的 ID 蛋白家族的一员, 调控乳腺癌的上皮间质转化(EMT), 并影响乳腺癌患者的预后。而 ID2 与 HLH 家族成员之间的协同作用形成了复杂的生物学调控网络, 使其在乳腺癌中的生物学特性也复杂多变。笔者对 ID2 调控乳腺癌 EMT 的相关研究进行了综述。

【关键词】 乳腺肿瘤; 分化抑制蛋白 2

【中图分类号】 R737.9 【文献标志码】 A

分化抑制因子 2 (inhibitor of DNA binding 2 或 inhibitor of differentiation 2, ID2) 属螺旋-环-螺旋蛋白 (helix-loop-helix, HLH) 的分化抑制因子 ID 蛋白家族的一员。在不同类型的组织器官发育中, ID 蛋白控制细胞增殖、衰老等多种生物学行为, 近几年更是发现其在肿瘤细胞增殖、上皮间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 及凋亡行为改变中发挥着重要的角色<sup>[1-2]</sup>。笔者将从 ID2 的基本结构、生物学调控和功能等方面, 阐述 ID2 在不同肿瘤中研究的进展及作用, 尤其是 ID2 在乳腺癌中的研究进展及作用。

#### 一、ID2 蛋白的结构与调控

##### 1. ID2 蛋白的结构

人 ID2 位于染色体 2p25 位点, 其 mRNA 全长约 1.3 kb, 编码含 134 个氨基酸的小分子蛋白, 即 ID2 蛋白。ID 蛋白编码基因广泛存在于多种生物种系, 1990 年首次在小鼠红白血病细胞中被克隆, 其后发现, 果蝇的刚毛发育调控基因存在 ID 样 (id-like) 基因编码区, 而在哺乳动物鼠源和人源则拥有 id1、id2、id3 和 id4 基因, 这些基因编码蛋白共同稳定表达 HLH 结构<sup>[1-2]</sup>。

ID 蛋白属碱基螺旋-环-螺旋 (basic helix-loop-helix, bHLH) 蛋白分子家族第 IV 类蛋白, ID 蛋白相对与其他 bHLH 蛋白在结构上缺少 N 端的碱基, 此碱基可与 DNA 的“E box” (CANNTG) 或者“N box” (CACNAG) 结合, ID 蛋白与 bHLH 蛋白家族形成异二聚体结构可拮抗 bHLH 蛋白二聚体与 DNA 的结合, 因此 ID 蛋白的经典功能表现为负性调控 bHLH 蛋白生物学功能<sup>[1-2]</sup>。bHLH 蛋白分子家族中的 I 类蛋白为普遍表达的转录因子, 如转录因子 3 (transcription factor 3, TCF3, 又名 E2A、E12/47), 免疫球蛋白转录因子 2 (immunoglobulin transcription factor-2, ITF-2); II 类属组织特异性转录因子, 如成肌分化因子 (myogenic differentiation, MyoD)、神经元分化因子 (neurogenic differentiation, NeuroD),

III 类 bHLH 则特异性含亮氨酸指结构域, 如 c-myc<sup>[3]</sup>。因此, ID 蛋白负性调控这些 bHLH 蛋白的作用也表现在普遍性与特异性上。普遍性表现在对一些生物学进程的调控, 如细胞周期、增殖分化、凋亡衰老等<sup>[4]</sup>。特异性表现在对特定组织器官的发育调控, 如胚胎发育<sup>[5]</sup>, 神经元的形成<sup>[6-7]</sup>, 骨骼肌<sup>[8]</sup> 及软骨<sup>[9]</sup> 的生成, 淋巴细胞的分化成熟<sup>[10-11]</sup>, 妊娠期乳腺发育<sup>[12]</sup> 等。另外, ID 蛋白还可与非 HLH 蛋白结合, 如成视网膜细胞瘤基因 (retinoblastomagen, Rb)、E26 转录调控因子 (E26 transcription specific, Ets)、配对基因盒 (paired box, Pax) 等转录因子<sup>[2]</sup>。

##### 2. ID2 蛋白的生物学调控

ID2 蛋白的表达受多种信号通路的调控。骨形态发生蛋白 (bone morphogenetic protein, BMP) 可与 Smad 共同结合于 ID2 启动子的 GGCGCC 和 GTCT 序列上, 从而上调 ID2 的表达<sup>[13]</sup>。胰岛素生长因子-1<sup>[14]</sup>、纤维细胞生长因子-2<sup>[15]</sup> 也已被证实可上调 ID2 的表达。ID2 调控还受多种激素影响, 如雌、孕激素<sup>[6]</sup> 及生长激素<sup>[16]</sup> 等; 缺氧和局部缺血也是诱导 ID2 升高因素之一<sup>[17]</sup>。另外, 高血清生长环境也可引起 ID2 高表达<sup>[18-19]</sup>。近几年的研究也揭示了 miRNA (miR) 与 ID 家族的关系, 特别是在神经母细胞瘤中, miR-9 和 miR-103 可以负向调控 ID2 的表达<sup>[20]</sup>。

ID2 蛋白存在于细胞质和细胞核中, 其在细胞质与细胞核的空间转运也是 ID2 转录后水平调控的途径之一。ID2 由于其相对分子质量小的特点, 可以通过被动扩散穿梭于细胞核与细胞质之间; 当被动扩散被抑制时, ID2 则主要存在于细胞质<sup>[21]</sup>; 有丝分裂信号撤走或者抑制时, 使得 ID2 脱磷酸化, 从而从细胞核运至细胞质, 抑制其生物学功能<sup>[6]</sup>。ID2 的主动核输出机制依赖于染色体区域维持蛋白 1<sup>[21]</sup>, ID2 蛋白在 bHLH 区域存在 ID 家族共有核输出信号区域 (nuclear export signals, NES), 在 C 端存在特异的 NES2, 其中 NES2 对于 ID2 的核滞留必不可少<sup>[21]</sup>。相对的, ID2 从细胞质转运至细胞核则需要 E 蛋白 (如 E47) 的辅助形成复合物进入核内<sup>[6]</sup>。

ID2 蛋白半衰期较短, 只有 15 min 左右, ID2 的降解主要是通过泛素-蛋白酶体通路降解<sup>[22]</sup>。Lsorella 等<sup>[23]</sup> 研究证明, 细胞周期后期促进复合物 (anaphase-promoting complex, APC) 的调节亚基 Cdh1 通过结合 ID2 的 D-box 区域降解 ID2 蛋白。而泛素特异性蛋白酶 1 (ubiquitin-specific proteases 1,

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0807.2016.06.009

基金项目: 国家重点基础研究发展计划 (2011CB70770 973)

作者单位: 515041 汕头大学医学院长江学者实验室<sup>1</sup>; 515041 汕头大学医学院附属肿瘤医院乳腺内科<sup>2</sup>; 515041 汕头大学医学院第一附属医院神经外科<sup>3</sup>

通信作者: 张国君, Email: guoj\_zhang@yahoo.com

USP1) 蛋白则发挥着抑制 ID2 降解使其稳定的作用<sup>[24]</sup>。

## 二、ID2 蛋白的生物学功能

### 1. ID2 介导的细胞周期

ID2 对细胞周期的调控有 2 条经典通路。一是在细胞有丝分裂信号影响下, ID2 被磷酸化激活并进一步磷酸化 Rb, 磷酸化的 Rb 与腺病毒 E2 启动子结合因子 (adenovirus E2 promoter binding factor, E2F) 脱离, 游离 E2F 形成二聚体并结合在 E-box 转录编码细胞周期 G<sub>1</sub> 期蛋白, 推动细胞周期由 G<sub>1</sub> 期进入 S 期。同时磷酸化的 ID2 也抑制细胞周期蛋白依赖性激酶抑制因子 (cyclin-dependent kinase inhibitor, CKI) 的转录表达。二是 ID2-bHLH 异二聚体阻止了 bHLH-bHLH 二聚体与 CKI 蛋白启动子上的 E-box 结合, 从而沉默了细胞周期抑制蛋白 (P15、P16、P21、P27) 的表达, 从而推进细胞周期进展, 促进细胞增殖<sup>[4-6]</sup>。

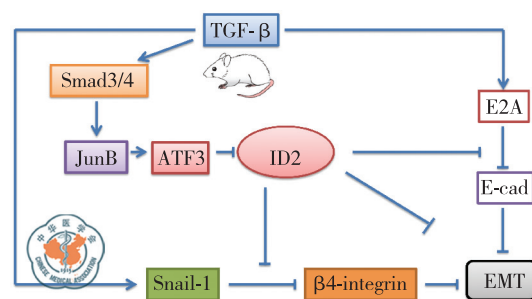
### 2. ID2 蛋白与细胞凋亡

细胞凋亡涉及一系列基因的激活、表达、调控等, ID2 在不同细胞对凋亡作用不一。其主要通过 2 个机制促进凋亡。一是细胞在有丝分裂信号刺激下, ID2 磷酸化后进一步磷酸化 pRb, 使之与 E2F 分离, 游离 E2F 与促凋亡蛋白启动子结合, 开始转录下游促凋亡因子 Bcl-2 蛋白相关 X 蛋白 (Bcl-2 associated X protein, Bax) 表达从而促进凋亡, 比如在骨髓细胞<sup>[25]</sup>、神经细胞<sup>[26]</sup>和肌肉细胞<sup>[27]</sup>。另一机制建立在 ID2 竞争性地抑制 bHLH 的功能上, 在小鼠肠上皮细胞通过转化生长因子-β (transforming growth factor-β, TGF-β) 建立的诱导凋亡模型中发现, ID2 通过下调 bHLH 家族蛋白低氧诱导因子-1 而促进凋亡<sup>[28]</sup>。ID2 在胰腺 β 细胞作用为抑制凋亡, Hua 等<sup>[29]</sup>报道 ID2 通过上调抗凋亡因子 B 细胞淋巴瘤/白血病基因 2 (B cell lymphoma/leukemia gene 2, Bcl-2) 抑制凋亡保护细胞生存。

### 3. ID2 蛋白与细胞 EMT

ID2 在多种组织中主要作用为抑制 EMT<sup>[3]</sup>。比如, 在晶状体上皮 EMT 模型中, BMP-7 上调 ID2/3 蛋白, 对抗 TGF-β1-Smad2/3 信号通路诱导的 EMT 形成, 从而抑制 EMT 的进展<sup>[30]</sup>。类似的, 在肾小管上皮细胞 EMT 模型中, BMP-7 上调 ID2 的表达阻滞了 TGF-β 对 αSMA 诱导作用, 从而也抑制了 EMT 作用<sup>[31]</sup>。同样的, 在小鼠正常乳腺上皮细胞 NMuMG TGF-β 诱导的 EMT 模型中 ID2 可通过多条途径抑制

EMT 进展<sup>[32-34]</sup> (图 1)。



注: TGF-β 表示转化生长因子-β; Smad3/4 表示 Smad 家族蛋白 3, 4; JunB 表示活化蛋白激酶 1; ATF3 表示活化复制因子 3; ID2 表示分化抑制因子 2; E2A 表示转录因子 3; E-cad 表示 E-钙黏蛋白; Snail-1 表示锌指转录因子; β4-integrin 表示整合素 β4; EMT 表示上皮间质转化

图 1 小鼠乳腺组织 ID2 抑制 EMT 机制示意图

## 三、ID2 蛋白与肿瘤

ID2 蛋白在不同肿瘤中作用不同 (表 1), 在多种肿瘤中的功能为原癌基因, 如神经系统肿瘤、消化系统肿瘤等; 目前 ID2 只在少数几种肿瘤如乳腺癌, 起抑癌的作用, 为抑癌基因。

ID2 主要通过促进增殖、抑制凋亡、促进血管生成以及促进侵袭转移, 起促进癌症进展的作用。如 ID2 通过抑制抑癌基因 Rb、p21、p27 等促进肿瘤增殖<sup>[2, 35-36]</sup>。Wang 等<sup>[37]</sup>发现在磷状细胞癌中, ID2 可上调核因子-κB/细胞周期蛋白 D1 (nuclear factor-κB/cyclin D1, NF-κB/cyclin D1) 表达, 促进肿瘤细胞增殖。Trabosh 等<sup>[38]</sup>报道在 id2-/- 新生小鼠 (id 敲减转基因小鼠) 皮肤细胞 ID2 与 E12/E47 形成二聚体下调 P27 的表达, 有促进肿瘤发展作用。

不同于 ID2 在正常组织中促进凋亡的作用, ID2 在肿瘤发展中抑制凋亡保护细胞生存发挥促瘤因子作用。Gray 等<sup>[39]</sup>报道在结肠癌中, ID2 一方面通过上调 cyclin D1 和下调 P21 促进增殖, 另一方面 ID2 可抑制 Bcl-2 蛋白相互作用的细胞死亡调解子表达和半胱氨酸天冬氨酸特异性蛋白酶-7 (cysteine aspartate-specific proteases 7, caspase-7) 作用。在前列腺癌研究中, ID2 也促进增殖、抑制凋亡并降低化疗药物的敏感性<sup>[40-41]</sup>。在肝癌细胞中, ID2 同样地抑制凋亡, 并负面地影响预后<sup>[42]</sup>。在脑垂体瘤 ID2 被发现通过促进血管生

表 1 ID2 在不同肿瘤中的作用

肿瘤分类	途径	作用	参考文献
人磷状细胞癌	上调 NF-κB/cyclin D1 表达	促进增殖	[37]
人结肠癌	上调 cyclin D1 表达, 下调 P21 表达下调 Bim/Bod 和 caspase-7 表达	促进增殖抑制凋亡	[39]
人前列腺癌	Bcl-3 上调 ID1/ID2 表达	抑制凋亡, 降低抗肿瘤药物敏感性	[40-41]
人肝癌	降低 HDAC 抑制剂敏感性	抑制凋亡, 降低抗肿瘤药物敏感性	[42]
小鼠脑垂体瘤	Rb+/- 模型	促进增殖、血管生成	[43]
人神经胶质瘤	下调 semaphorin 3F 表达	促进侵袭	[44]
人乳腺癌	细胞质高表达 ID2 提示预后良好	抑制侵袭	[45]
人乳腺癌	ID1/2/3 抑制 E-cad 表达	促进侵袭	[46]

注: NF-κB 表示核因子-κB; cyclin D1 表示细胞周期素 D1; P21 表示细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂 p21 基因; Bim 表示 Bcl-2 蛋白相互作用的细胞死亡调解子; caspase-7 表示半胱氨酸蛋白酶 7; Bcl-3 表示 B 细胞淋巴瘤原癌基因 3; ID1/ID2 表示分化抑制因子 1/分化抑制因子 2; HDAC 表示组蛋白去乙酰化酶; Rb 表示视网膜母细胞瘤基因; semaphorin 3F 表示脑信号素 3F; E-cad 表示 E-钙黏蛋白

成从而促进肿瘤发展<sup>[43]</sup>。而在神经胶质瘤中 ID2 通过阻断 E47 与脑信号素 3F (semaphorin-3F, SEMA-3F) 启动子 E-box 结合抑制 SEMA-3F 表达从而促进侵袭<sup>[44]</sup>。

与 ID2 在其他肿瘤不同, ID2 在乳腺癌中的作用目前存在争议, 出现了 2 种截然不同的研究结果, 包括促癌和抑癌作用。2005 年, Stighall 等<sup>[45]</sup> 统计了瑞典于默奥大学在 1988—1991 年间收录的 114 例原发乳腺癌病例, 结果显示, ID2 蛋白在乳腺癌中的细胞质高表达与良好预后相关。而在 2014 年, Li 等<sup>[46]</sup> 报道, 通过对 250 例乳腺浸润性导管癌患者进行生存分析发现, ID2 与不良预后有关。

#### 四、ID2 蛋白与乳腺癌 EMT

ID2 在乳腺癌中究竟是起促癌还是抑癌作用仍存在争议, 目前主要机制研究均是通过阐释 ID2 对乳腺癌侵袭性及 EMT 的影响来分析其在乳腺癌中作用。

2003 年, Itahana 等<sup>[47]</sup> 报道了 ID2 在 T47D 低侵袭性乳腺癌细胞株高表达, 而在 MDA-MB-231 和 MDA-MB-436 高侵袭性乳腺癌细胞株低表达, 并且在 MDA-MB-231 细胞株高表达 ID2 后, 检测到侵袭能力明显下降。2005 年, Stighall 等<sup>[45]</sup> 同样报道在 MDA-MB-468 细胞高表达 ID2 后, 其侵袭作用明显下降。2010 年, Appaiah 等<sup>[48]</sup> 发现在高侵袭性的 MDA-MB-231 乳腺癌细胞中, C-X-C 趋化因子受体 4 (C-X-C chemokine receptor-4, CXCR4) 与免疫球蛋白转录因子 ITF2 共同抑制 ID2 的表达, 从而促进细胞侵袭转移。在机制研究方面, Kondo 等<sup>[32]</sup> 发现, 在小鼠 NMuMG 细胞 TGF- $\beta$  诱导的 EMT 的模型中, ID2 可与 E2A 形成异二聚体, 拮抗 E2A 对 E-钙黏蛋白 (E-cadherin, E-cad) 启动子的抑制作用进而抑制 EMT 的发展。此外, Gervasi 等<sup>[33]</sup> 研究发现, NMuMG 细胞 TGF- $\beta$  诱导的 EMT 其中之一通路为 TGF- $\beta$ -Smad 通过上调活化蛋白激酶 1 (activating protein 1, AP1, 又名 JunB) 和活化复制因子 3 (activating transcription factor 3, ATF3) 抑制 ID2 的表达, 促进 EMT 发展。同样, 在 NMuMG 细胞, Chang 等<sup>[34]</sup> 发现 ID2 分子可与 Snail-1 的 SANG 模域结合降低 Snail-1 对整合素  $\beta 4$  的启动子区域的 H3K27 的三甲基化作用, 降低 Snail-1 对整合素  $\beta 4$  转录的抑制作用, 最终抑制 EMT 过程 (图 1)。

ID2 通过不同路径抑制乳腺癌的 EMT 与侵袭转移, 且其高表达代表着乳腺癌患者的预后良好。目前, 其机制的研究还主要集中在小鼠的 EMT 模型, 在人乳腺癌 EMT 机制研究方面还有待更多的探索。

与以上报道相反的是关于 ID2 在乳腺癌中起促癌作用。2009 年, Meng 等<sup>[49]</sup> 通过在 ER $\alpha$  阳性的乳腺癌细胞 MCF-7 及卵巢癌细胞 SKOV-3 中高表达野生型 ID2、敲减 D-box 的抗降解突变型 ID2-DBM、抗降解及 HLH 敲减突变型 ID2-DBM- $\delta$ HLH, 结果提示, 不管是野生型还是突变型 ID2 均促进 EMT 进展, 但野生型 ID2 并不抑制 E-cad 表达, 而突变型 ID2 则强烈的抑制 E-cad 的表达, 并且这种抑制作用与 ID2 的 HLH 结构无关。

ID2 在乳腺癌预后的作用和调控侵袭及 EMT 方面的作用还有不同观点仍有争议。而关于 ID2 对 EMT 作用的不同可能在于对 E-cad 调控的不同, D-box 突变型 ID2 能够显著抑制 E-cad 的表达, 而在乳腺癌中 ID2 是否存在突变, 目前尚未有相关报道。另外, 野生型 ID2 对细胞侵袭的作用, 也可能因为 ER $\alpha$  表达的不同有所不同, 所以, 探索 ID2 与 ER $\alpha$

的关系是值得深入研究的课题。ID2 与乳腺癌的凋亡、干细胞及血管形成等的作用关系和磷酸化以及胞质分布的 ID2 与乳腺癌的关系尚未见报道。

随着对 ID2 分子结构的进一步阐明和对 ID2 在乳腺癌中作用的深入研究<sup>[50]</sup>, 学者们期待着能够清晰明确 ID2 在不同类型乳腺癌中的作用, 为将来治疗乳腺癌提供新的方法。

#### 参 考 文 献

- [1] Benezra R, Davis RL, Lockshon D, et al. The protein id; a negative regulator of helix-loop-helix DNA binding proteins[J]. *Cell*, 1990, 61(1): 49-59.
- [2] Lasorella A, Benezra R, Iavarone A. The ID proteins: master regulators of cancer stem cells and tumour aggressiveness[J]. *Nat Rev Cancer*, 2014, 14(2): 77-91.
- [3] Teng Y, Li X. The roles of HLH transcription factors in epithelial mesenchymal transition and multiple molecular mechanisms[J]. *Clin Exp Metastasis*, 2014, 31(3): 367-377.
- [4] Sikder HA, Devlin MK, Dunlap S, et al. Id proteins in cell growth and tumorigenesis[J]. *Cancer Cell*, 2003, 3(6): 525-530.
- [5] Janatpour MJ, McMaster MT, Genbacev O, et al. Id-2 regulates critical aspects of human cytotrophoblast differentiation, invasion and migration[J]. *Development*, 2000, 127(3): 549-558.
- [6] Chen XS, Zhang YH, Cai QY, et al. ID2: a negative transcription factor regulating oligodendroglia differentiation[J]. *J Neurosci Res*, 2012, 90(5): 925-932.
- [7] Park HJ, Hong M, Bronson RT, et al. Elevated Id2 expression results in precocious neural stem cell depletion and abnormal brain development[J]. *Stem Cells*, 2013, 31(5): 1010-1021.
- [8] Butler DC, Haramizu S, Williamson DL, et al. Phospho-ablated Id2 is growth suppressive and pro-apoptotic in proliferating myoblasts[J]. *PLoS One*, 2009, 4(7): e6302.
- [9] Sakata-Goto T, Takahashi K, Kiso H, et al. Id2 controls chondrogenesis acting downstream of BMP signaling during maxillary morphogenesis[J]. *Bone*, 2012, 50(1): 69-78.
- [10] Kee BL. E and ID proteins branch out[J]. *Nat Rev Immunol*, 2009, 9(3): 175-184.
- [11] Miyazaki M, Miyazaki K, Chen S, et al. The E-Id protein axis modulates the activities of the PI3K-AKT-mTORC1-Hif1 $\alpha$  and c-myc/p19Arf pathways to suppress innate variant TFH cell development, thymocyte expansion, and lymphomagenesis[J]. *Genes Dev*, 2015, 29(4): 409-425.
- [12] Kim NS, Kim HT, Kwon MC, et al. Survival and differentiation of mammary epithelial cells in mammary gland development require nuclear retention of Id2 due to RANK signaling[J]. *Mol Cell Biol*, 2011, 31(23): 4775-4788.
- [13] Nakahiro T, Kurooka H, Mori K, et al. Identification of BMP-responsive elements in the mouse Id2 gene[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 399(3): 416-421.
- [14] Belletti B, Prisco M, Morrione A, et al. Regulation of Id2 gene expression by the IGF-I receptor requires signaling by phosphatidylinositol 3-kinase[J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(17): 13 867-13 874.
- [15] Higgins S, Wong SH, Richner M, et al. Fibroblast growth factor 2 reactivates G1 checkpoint in SK-N-MC cells via regulation of p21, inhibitor of differentiation genes (Id1-3), and epithelium-mesenchyme transition-like events[J]. *Endocrinology*, 2009, 150(9): 4044-4055.
- [16] Weigent DA. Regulation of Id2 expression in EL4 T lymphoma cells



- overexpressing growth hormone[J]. *Cell Immunol*, 2009, 255(1-2): 46-54.
- [17] Guo L, Lan J, Lin Y, et al. Hypoxia/ischemia up-regulates Id2 expression in neuronal cells in vivo and in vitro[J]. *Neurosci Lett*, 2013, 554:88-93.
- [18] Wang KR, Nemoto T, Yokota Y. RFX1 mediates the serum-induced immediate early response of Id2 gene expression[J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(36):26 167-26 177.
- [19] Kurooka H, Nakahiro T, Mori K, et al. BMP signaling is responsible for serum-induced Id2 expression[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 420(2):281-287.
- [20] Annibali D, Gioia U, Savino M, et al. A new module in neural differentiation control: two microRNAs upregulated by retinoic acid, miR-9 and -103, target the differentiation inhibitor ID2[J]. *PLoS One*, 2012, 7(7):e40269.
- [21] Kurooka H, Yokota Y. Nucleo-cytoplasmic shuttling of Id2, a negative regulator of basic helix-loop-helix transcription factors[J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(6):4313-4320.
- [22] Fajerman I, Schwartz AL, Ciechanover A. Degradation of the Id2 developmental regulator: targeting via N-terminal ubiquitination[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, 314(2):505-512.
- [23] Lasorella A, Stegmüller J, Guardavaccaro D, et al. Degradation of Id2 by the anaphase-promoting complex couples cell cycle exit and axonal growth[J]. *Nature*, 2006, 442(7101):471-474.
- [24] Williams SA, Maecker HL, French DM, et al. USP1 deubiquitinates ID proteins to preserve a mesenchymal stem cell program in osteosarcoma[J]. *Cell*, 2011, 146(6):918-930.
- [25] Florio M, Hernandez MC, Yang HM, et al. Id2 promotes apoptosis by a novel mechanism independent of dimerization to basic helix-loop-helix factors[J]. *Mol Cell Biol*, 1998, 18(9):5435-5444.
- [26] Guo L, Yang X, Lin X, et al. Silencing of Id2 attenuates hypoxia/ischemia-induced neuronal injury via inhibition of neuronal apoptosis[J]. *Behav Brain Res*, 2015, 292:528-536.
- [27] Alway SE, Degens H, Krishnamurthy G, et al. Potential role for Id myogenic repressors in apoptosis[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2002, 283(1):C66-76.
- [28] Cao Y, Liu X, Zhang W, et al. TGF-beta repression of Id2 induces apoptosis in gut epithelial cells[J]. *Oncogene*, 2009, 28(8):1089-1098.
- [29] Hua H, Sarvetnick N. ID2 promotes the expansion and survival of growth-arrested pancreatic beta cells[J]. *Endocrine*, 2007, 32(3):329-337.
- [30] Saika S, Ikeda K, Yamanaka O, et al. Adenoviral gene transfer of BMP-7, Id2, or Id3 suppresses injury-induced epithelial-to-mesenchymal transition of lens epithelium in mice[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2006, 290(1):C282-289.
- [31] Veerasamy M, Phanish M, Dockrell ME. Smad mediated regulation of inhibitor of DNA binding 2 and its role in phenotypic maintenance of human renal proximal tubule epithelial cells[J]. *PLoS One*, 2013, 8(1):e51842.
- [32] Kondo M, Cubillo E, Tobiume K, et al. A role for Id in the regulation of TGF-beta-induced epithelial-mesenchymal transdifferentiation[J]. *Cell Death Differ*, 2004, 11(10):1092-1101.
- [33] Gervasi M, Bianchi-Smiraglia A, Cummings M, et al. JunB contributes to Id2 repression and the epithelial-mesenchymal transition in response to transforming growth factor-beta[J]. *J Cell Biol*, 2012, 196(5):589-603.
- [34] Chang C, Yang X, Pursell B, et al. Id2 complexes with the SNAG domain of Snail inhibiting Snail-mediated repression of integrin beta[J]. *Mol Cell Biol*, 2013, 33(19):3795-3804.
- [35] Ling F, Kang B, Sun XH. Id proteins: small molecules, mighty regulators[J]. *Curr Top Dev Biol*, 2014, 110:189-216.
- [36] Nair R, Teo WS, Mittal V, et al. ID proteins regulate diverse aspects of cancer progression and provide novel therapeutic opportunities[J]. *Mol Ther*, 2014, 22(8):1407-1415.
- [37] Wang C, Chen Q, Hamajima Y, et al. Id2 regulates the proliferation of squamous cell carcinoma in vitro via the NF-kB/Cyclin D1 pathway[J]. *Chin J Cancer*, 2012, 31(9):430-439.
- [38] Trabosh VA, Divito KA, D Aguda B, et al. Sequestration of E12/E47 and suppression of p27KIP1 play a role in Id2-induced proliferation and tumorigenesis[J]. *Carcinogenesis*, 2009, 30(7):1252-1259.
- [39] Gray MJ, Dallas NA, Van Buren G, et al. Therapeutic targeting of Id2 reduces growth of human colorectal carcinoma in the murine liver[J]. *Oncogene*, 2008, 27(57):7192-7200.
- [40] Luo KL, Luo JH, Yu YP. (-)-Epigallocatechin-3-gallate induces Du145 prostate cancer cell death via downregulation of inhibitor of DNA binding 2, a dominant negative helix-loop-helix protein[J]. *Cancer Sci*, 2010, 101(3):707-712.
- [41] Ahlqvist K, Saamarthi K, Syed Khaja AS, et al. Expression of Id proteins is regulated by the Bcl-3 proto-oncogene in prostate cancer[J]. *Oncogene*, 2013, 32(12):1601-1608.
- [42] Tsunedomi R, Iizuka N, Harada S, et al. Susceptibility of hepatoma-derived cells to histone deacetylase inhibitors is associated with ID2 expression[J]. *Int J Oncol*, 2013, 42(4):1159-1166.
- [43] Lasorella A, Rothschild G, Yokota Y, et al. Id2 mediates tumor initiation, proliferation, and angiogenesis in Rb mutant mice[J]. *Mol Cell Biol*, 2005, 25(9):3563-3574.
- [44] Coma S, Amin DN, Shimizu A, et al. Id2 promotes tumor cell migration and invasion through transcriptional repression of semaphorin 3F[J]. *Cancer Res*, 2010, 70(9):3823-3832.
- [45] Stighall M, Manetopoulos C, Axelson H, et al. High ID2 protein expression correlates with a favourable prognosis in patients with primary breast cancer and reduces cellular invasiveness of breast cancer cells[J]. *Int J Cancer*, 2005, 115(3):403-411.
- [46] Li K, Yao L, Chen L, et al. ID2 predicts poor prognosis in breast cancer, especially in triple-negative breast cancer, and inhibits E-cadherin expression[J]. *Onco Targets Ther*, 2014, 7:1083-1094.
- [47] Itahana Y, Singh J, Sumida T, et al. Role of Id-2 in the maintenance of a differentiated and noninvasive phenotype in breast cancer cells[J]. *Cancer Res*, 2003, 63(21):7098-7105.
- [48] Appaiah H, Bhat-Nakshatri P, Mehta R, et al. ITF2 is a target of CXCR4 in MDA-MB-231 breast cancer cells and is associated with reduced survival in estrogen receptor-negative breast cancer[J]. *Cancer Bio Ther*, 2014, 10(6):600-614.
- [49] Meng Y, Gu C, Wu Z, et al. Id2 promotes the invasive growth of MCF-7 and SKOV-3 cells by a novel mechanism independent of dimerization to basic helix-loop-helix factors[J]. *BMC Cancer*, 2009, 9:75.
- [50] Wong MV, Jiang S, Palasingam P, et al. A divalent ion is crucial in the structure and dominant-negative function of ID proteins, a class of helix-loop-helix transcription regulators[J]. *PLoS One*, 2012, 7(10):e48591.

(收稿日期:2015-12-08)

(本文编辑:宗贝歌)