

细胞分化抑制因子 (Id) 研究进展

李晓军^{1, 2)} 秦浚川¹⁾*

(¹⁾ 南京大学医药生物技术国家重点实验室, 南京 210093; ²⁾ 南京军区南京总医院全军医学检验中心, 南京 210002)

摘要 Id 分子 (分化抑制因子/DNA 结合抑制因子) 是一组对碱性螺旋-环-螺旋 (bHLH) 转录因子活性起负调节作用的转录因子, 可抑制细胞分化, 促进细胞增殖。哺乳类动物细胞含 Id1 ~ Id4 4 种 Id 因子。该分子参与细胞周期调控过程, 包括细胞发育、成熟、生长、分化以及死亡等。自 1990 年发现 Id 分子以来, 有关该分子在基因表达调控、细胞增殖、分化、衰老和肿瘤发生等方面进行了广泛而深入的研究。Id 蛋白已成为研究细胞生命过程以及探寻治疗人类疾病有效靶向药物的一类重要分子。

关键词 分化抑制因子 (Id), 螺旋-环-螺旋 (HLH), 转录因子, 分化, 增殖, 肿瘤

学科分类号 Q254

分化抑制因子 (inhibitors of differentiation, Id), 又称 DNA 结合抑制因子 (inhibitors of DNA binding), 属于螺旋-环-螺旋 (HLH) 转录因子家族成员之一, 对碱性 HLH (bHLH) 转录因子活性起负调节作用^[1]。bHLH 转录因子是由一群广泛分布的、或组织特异性的、以同二聚体或异二聚体形式与 DNA 结合的蛋白质组成的一个大家族, 能活化与细胞分化有关的基因转录。作为 HLH 家族成员的 Id 分子, 因本身缺乏 DNA 结合必需的碱性氨基酸序列, 与 bHLH 结合成异二聚体后, 可抑制 bHLH 与 DNA 及其他组织特异性 bHLH 转录因子结合, 从而抑制细胞分化^[1, 2]。哺乳动物细胞含 4 种 Id 因子, 即 Id1 ~ Id4。该分子参与细胞周期调控过程, 包括细胞生长、分化、死亡, 以及胚胎发育等。自 1990 年发现 Id 分子以来, 有关该分子在细胞增殖、分化、肿瘤发生等方面进行了广泛而深入的研究。本文将针对 Id 蛋白在细胞周期调控、表达调控及肿瘤发生中的作用作一综述。

1 bHLH 和 Id 的结构与功能

HLH 转录因子家族存在于从酵母到人类的所有生物体, 根据功能结构域的不同可区分为四大类 (图 1)。这些蛋白质有一共同类型的基序: 长 40 ~ 50 个氨基酸残基, 含两个既亲水又亲脂的 α 螺旋, α 螺旋被一个不同长度和序列的连接环分开。高保守两性螺旋区长 15 ~ 20 个氨基酸残基, 此类蛋白质借螺旋上疏水基团的相互作用形成同样亚基或不同亚基构成的二聚体, 此过程为转录因子结合及转录调控所必需。大部分 HLH 蛋白有一个与

HLH 基序相邻的强碱性区域 (图 1)^[2], 为 DNA 结合所必需, 能与 E-框基序 (CANNTG) 或相关 N-框基序 (CACNAG) 结合, 含有此区的 HLH 称为 bHLH 蛋白 (图 1)。bHLH 分 A 类 bHLH 和 B 类 bHLH。前者呈广泛性表达, 主要指 E 蛋白, 包括 E2A 蛋白 (E12, E47)、E2-2 和 HEB 等; 后者为组织特异性表达, 包括 MyoD, 肌生成素 (myogenin), NeuroD/BETA2 等。大部分 bHLH 蛋白参与细胞命运和细胞分化过程的基因调控。

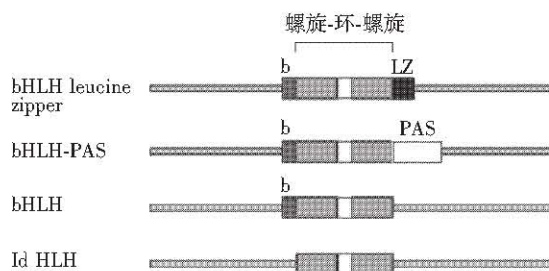


Fig. 1 Schematic structure of different HLH protein families^[2]

图 1 HLH 蛋白家族结构示意图^[2]

b: 碱性 DNA 结合区; LZ: 亮氨酸拉链; PAS: 对氨基水杨酸。

HLH 蛋白家族有一类独特的分子——Id, 这类蛋白质具有 bHLH 相同的形成二聚体的能力, 但

* 通讯联系人。

Tel: 025-83686672, Fax: 025-83324605

E-mail: jocqin@nju.edu.cn

收稿日期: 2004-04-16, 接受日期: 2004-05-31

因其本身缺乏 DNA 结合必需的碱性氨基酸序列 (图 1), 与 bHLH 结合成异二聚体 (Id-bHLH) 后, 抑制 bHLH 与 DNA 及其他组织特异性 bHLH 转录因子结合, 对 bHLH 转录因子活性起负调节作用, 从而抑制细胞分化^[1, 2]. 哺乳动物细胞含 4 种 Id 因子 (Id1 ~ Id4), Id 因子含 119 ~ 199 个氨基酸残基; 人的 Id1 ~ 4 编码基因分别定位于 20q1, 2p25, 1p36 和 6p22 ~ 21 号染色体上^[3]. 近几年的研究表明, Id 蛋白家族除了具备抑制细胞分化、促进细胞增殖这一功能外, 还具有更广泛的生物学作用, 如调控细胞命运和细胞定向分化、促进胚胎形成和器官形成、诱导细胞凋亡、维持细胞存活、促进血管形成及肿瘤浸润、发挥癌蛋白功能等.

2 Id 与细胞周期调控

Id 蛋白是多种细胞的增殖因子^[2, 3], 静止期细胞仅有少量 Id 基因表达, 当细胞受到有丝分裂原或生长因子刺激, 1 ~ 2 h 内即可快速诱导 Id 表达^[2]. Id 在 G1 中晚期主要通过两条途径调控细胞周期, bHLH 依赖性途径和 bHLH 非依赖性途径.

2.1 bHLH 依赖性途径

此途径依靠细胞周期蛋白依赖性激酶 (CDKs) 抑制剂 (CDKIs) 的调节而发挥作用 (图 2a). Id 蛋白通过与 A 类 bHLH E2A 结合, 抑制受 E2A 调节的 CDKIs p21^{Cip1/Waf1} 的基因表达, 解除 p21 对周期蛋白-A/E-CDK2 的抑制活性, 促进视网膜母细胞瘤蛋白 (pRB) 磷酸化, 激活 S 期进程所需基因的表达, 使细胞从 G1 期向 S 期发展^[4]. p21 启动子区域内含有 bHLH 结合位点——E 框, 介导由 MyoD 和/或 E 蛋白诱导的 p21 基因的反式激活. Id1 能够抑制由 bHLH 引起的 p21 基因表达的反式激活, 导致细胞周期进入 S 期^[4]. 最近研究发现, 另一个 CDKI, p16^{INK4a}, 通过与 Ets 蛋白或 bHLH 因子反应, 抑制周期蛋白 D/cdk4 或 D/cdk6. Id 蛋白通过抑制 Ets 介导的 p16^{INK4a} 转录, 调控 p16 的表达, 参与细胞复制型衰老 (replicative senescence) 过程^[5].

2.2 bHLH 非依赖性途径

在某些情况下, Id 可直接与非 bHLH 蛋白如 pRB、Ets 结构域转录因子、Pax 蛋白、MIDA1 等结合 (图 2b)^[5, 6]. Id2 和 Id4 可通过 HLH 区域直接与非磷酸化 pRB 或 p107 和 p130 的袋状蛋白区域发生结合, 减弱 pRB 对转录因子 E2F-DBP1 的抑制作用, 促进细胞向 S 期发展^[4].

当有丝分裂原刺激细胞后, Id 蛋白还可通过拮抗 Ets 结构域蛋白 SAP-1 和 ELK-1, 下调即刻早期基因 (c-fos 和 egr-1) 的表达, SAP-1 和 ELK-1 是上调即刻早期基因表达的三元复合因子 (TCF) 的组成部分^[6].

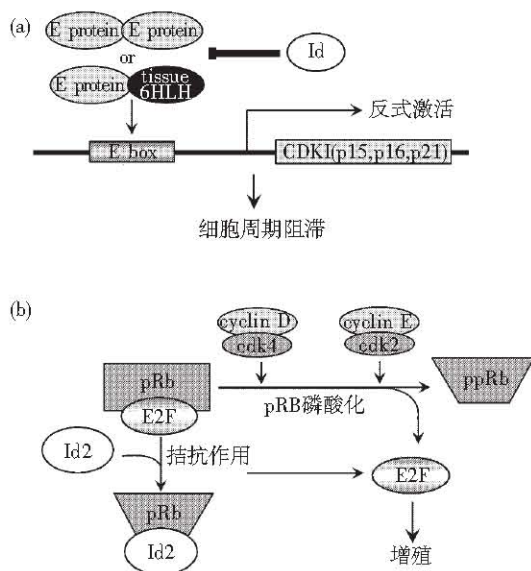


Fig. 2 Schematic representations of Id protein function in cell cycle progression^[5]

图 2 Id 蛋白调控细胞周期示意图^[5]

(a) bHLH 依赖途径; (b) bHLH 非依赖途径.

3 Id 基因表达的调控

Id 基因表达受多信号传导途径调控. 诱导 Id 基因表达的因素包括: 骨形成蛋白 (bone morphogenic protein, BMP) -2/4/7、转化生长因子 $\beta 1$ (TGF $\beta 1$)、血小板衍生生长因子 (PDGF)、神经生长因子 (NGF)、表皮生长因子 (EGF)、胰岛素样生长因子-I (IGF-I) 以及雌激素等^[4, 7]. T 细胞在成熟过程中, TCR 经阳性选择而活化, 进而激活 RAS-ERK-MAPK 途径, 通过立即早期反应基因 1 (EGR1) 诱导 Id3 表达^[8, 9], Id3 能抑制 E2A/HEB 与下游效应靶分子 SRG3 启动子中的 E 框结合, 从而抑制 SRG3 转录. Id3 通过下调 SRG3 的表达促进未成熟胸腺细胞的存活^[9].

TGF β 家族有两个分支, TGF/Activin/Nodal 和 BMP/GDF, 是调节细胞生长、分化和死亡的多功能信号分子. 包括 BMPs 在内的 TGF β 相关生长因子, 通过磷酸化 Smad 转录因子而传递其信

号^[3, 10]. 体外实验表明, 神经原细胞短暂接触 BMP2 后便不能完成神经形成过程, 同时上调 Id1、Id3 的表达; 在胚胎形成过程中, 常在多个部位发现 Id 基因和 BMP2 及 BMP4 的重叠表达; 用 BMP 处理多种细胞系包括胚胎干细胞, 可以诱导 Id1、Id2、Id3 的表达^[3, 10]. 多项研究表明, Id1 是 BMP 的直接靶基因, 其表达直接受 BMPs 上调而不需要重新合成其他蛋白质^[3, 11]. Id2 和 Id3 也可能受同样方式的调控, 因为在 Id3 启动子上发现具有与 Id1 启动子相似的 BMP 反应元件. 由于发育过程中 Id3 和 Id1 具有相同的表达模式, 因此可以认为 Smad 同时对这两个基因表达起调控作用^[11].

虽然 BMP 可上调上皮细胞 Id1 基因的表达, 但是 TGF β 对许多上皮细胞系的 Id1、Id2、Id3 水平却起下调作用. TGF β 1 在诱导前列腺癌细胞 HPr-1 分化和生长抑制的同时, 抑制 Id1 mRNA 和蛋白质的表达, 上调 Id1 下游效应子 p21^{WAF1} 的表达. 提示 Id1 参与了 TGF- β 1 诱导的 HPr-1 细胞的生长抑制, TGF β 1 可能是 Id1 的上游调节因子^[12]. 与 BMP 的直接调控不同, TGF β 特异性 Smad2-Smad3 对 Id1 启动子的抑制作用必须通过合成一个 ATF/CREB 家族的转录抑制因子-ATF3^[13], ATF3 是与 TGF β 反应性 Smad3 (而非 BMP 特异性 Smad1) 共同发挥作用, 这是 TGF β 和 BMP 信号作用的区别所在^[13]. 最近发现, TGF β 信号在抑制人 (鼠) 上皮细胞 Id2 表达时并不伴有 c-Myc 水平的下降, 但能诱导 Myc 抑制蛋白 Mad2 和 Mad4 的表达^[14].

与上皮细胞不同, 用 TGF β 处理树突状细胞可促进 Id2 的转录^[15]. TGF β 可诱导原 B 和前 B 细胞 Id3 的表达, 而成熟 B 细胞则 Id2 的诱导占主导地位^[16]. 最近研究表明, TGF β 介导的 Id2 表达可导致 IgE 基因转录及类别转换^[16].

内皮细胞受 TGF β 刺激可发生两种情况: 低浓度 TGF β 刺激内皮细胞迁移和增殖; 高浓度时则发生抑制作用^[3]. 这是因为 TGF β 在高浓度和低浓度时分别作用于内皮细胞两类 TGF β I 型受体, Alk5 和 Alk1. 低浓度 TGF β 刺激 Alk1 受体, 通过 Smad5 上调 Id1 表达促进内皮细胞迁移和增殖; 高浓度 TGF β 时, 刺激 Alk5 受体, 通过诱导纤溶酶原激活物抑制剂 (PAI) 和下调 Id1 表达抑制内皮细胞迁移和增殖^[3].

尽管 Id 基因在转录水平上的表达调控已得到公认, 但对有关调控 Id 表达的上游信号途径还缺

乏足够的了解. Id 的蛋白质修饰在蛋白质功能调控中起重要作用, Id 翻译后修饰的调控包括磷酸化水平的调控和泛素-蛋白酶体 (ubiquitin-proteasome) 途径^[17, 18]的调控. Id2 和 Id3 在 G1 晚期受 CDK2 的磷酸化调控^[4], Id 蛋白上具有蛋白激酶 A/C、cdc2 激酶及酪蛋白激酶 II 的磷酸化位点. Id1 和 Id2 蛋白激酶 A 位点的磷酸化并不影响其与 bHLH 结合成异二聚体, 但是, 当 Id2 和 Id3 第五位丝氨酸残基被 cdc2、周期蛋白 E/cdk2 和周期蛋白 A/cdk2 磷酸化后, 它与 bHLH 结合的二聚化能力与未磷酸化 Id 则有明显不同^[4].

Id 蛋白的体内半寿期通常很短, 不同细胞的 Id 半寿期仅为 20 ~ 60 min, 其稳定性随着与 bHLH 形成二聚体而提高^[18], Id 蛋白的快速降解可能是通过泛素-蛋白酶体酶 (ubiquitin-proteasome) 途径^[17, 18]. 涉及 Id 蛋白降解的相关氨基酸序列目前尚未确定.

由此可见, Id 基因表达的调节是多层次的, 包括转录水平、蛋白质稳定性及翻译后修饰等方面.

4 Id 与细胞衰老

近年来, Id 蛋白与细胞衰老的关系已引起广泛关注. Id1 和 Id2 表达随细胞衰老呈明显下降趋势, 在乳腺上皮、成纤维、角质、内皮等细胞中发现, Id1 过度表达可以延迟细胞老化或导致细胞永生^[19]. 目前认为, p16 是参与细胞衰老的一个导介分子^[5], 细胞衰老与 p16 的转录激活有关. Id1 过度表达可抑制 p16 基因的表达^[20]. Id1 通过其 HLH 区域抑制 p16^{INK4a} 基因启动子内 E-boxes 的转录活化, 延迟细胞衰老. 最近发现, Id 抑制 p16 至少部分是由于 Id1 抑制了转录因子 Ets1 和 Ets2 与 p16 启动子 DNA 的结合^[5].

5 Id 与肿瘤

大量研究结果表明, Id 基因具有“永生化”癌基因的某些特性. Id 在人体肿瘤标本及体外培养的肿瘤细胞中均呈高表达趋势^[4, 21], 特别是 Id1 在肿瘤发生、发展中的作用已得到广泛认可. 用原位杂交和免疫组化技术在多种肿瘤 (神经胶质瘤、神经母细胞瘤、胰腺癌、甲状腺髓质癌、乳腺癌、子宫内膜癌、宫颈癌、黑色素瘤、前列腺癌、肝细胞癌等) 中发现 Id1 均有高异常表达^[21-23]. 用反义寡核苷酸在神经母细胞瘤、胰腺癌和乳腺癌中抑制 Id 表达可降低肿瘤细胞的增殖速度. 上述研究

表明, Id 基因可能属于细胞核癌基因范畴, 或至少是肿瘤形成相关因子之一。

Id 过度表达常与肿瘤严重程度及肿瘤细胞的组织分级有关。Id1 ~ Id3 在高恶性星形细胞瘤中的表达水平明显增高^[24]; 低分化前列腺癌和卵巢癌组织高度表达 Id1, Id1 表达与前列腺癌形成及恶性程度有关^[22]。Id 高度表达常预示肿瘤预后不良。乳腺癌细胞中 Id1 高表达的乳腺癌患者, 通常生存期较低表达患者明显缩短, Id1 蛋白过度表达是判断淋巴结阴性乳腺癌预后的一个独立指标^[25]。用表达内源性 Id1 的反义寡核苷酸载体导入乳腺癌细胞, 可抑制乳腺癌向肺部的转移^[25], 采用抑制 Id1 疗法可望救治这类患者。位于 Id1 基因上游 2.2 kb 序列中转录起始点上游 200 bp 处的一段 31 bp 的片段, 对转移性乳腺癌细胞中 Id1 的表达起关键作用。凝胶迁移实验 (gel shift experiments) 表明, 非浸润性乳腺癌细胞中存在某种大分子复合物, 可能起抑制 Id1 的作用。相反, 高浸润性和转移性肿瘤细胞的核抽提物中不含有此大分子复合物。DNA 亲和沉淀试验结果表明, 此复合物中含 SP-1, NF-1, Rb 和 HDAC-1 等蛋白。提示在转移性人乳腺癌细胞中可能存在 Id1 基因启动子功能的失调^[26]。

Id1 通过下调 p16^{INK4a} 和增加 pRB 磷酸化阻断 RB/p16^{INK4a} 途径, 促进细胞增殖^[20]。将 Id1 基因导入人前列腺癌细胞系 LNCaP, 可导致细胞 DNA 合成和 S 期细胞的增加, Id1 表达诱导 pRB 磷酸化和 p16^{INK4a} 下调, 但对 p21^{Waf1} 或 p27^{Kip1} 表达无影响^[20]。LNCaP 细胞中 Id1 的瞬间表达和稳定表达均可导致 Raf/MEK1/2 信号途径的活化, 提示 MAPK 信号途径的活化在 Id1 诱导的前列腺癌细胞增殖中起重要作用^[27]。

Id1 过度表达还可通过活化 NF- κ B 的信号途径促进细胞存活^[28], Id1 可能是 NF- κ B 的上游调节因子。Id1 在前列腺癌 LNCaP 细胞中的稳定表达能增强细胞对 TNF- α 诱导凋亡的抵抗力, 其机制是通过灭活 Bax 和 caspase 3。Id1 在 LNCaP 细胞的表达, 增强 NF- κ B 反式激活, 以及 p65 和 p50 蛋白的核定位, 同时伴有下游效应因子 Bcl-xL 和 ICAM-1 的上调表达。用反义寡核苷酸抑制 Id1 可减低细胞核 p65 和 p50 蛋白水平, 增加细胞对 TNF- α 诱导凋亡的敏感性。抑制 Id1 活性可能为增强前列腺癌细胞对化疗药物诱导凋亡的敏感性提供一个有效的手段。

6 研究展望

自 1990 年发现 Id 分子以来, 有关该分子在细胞增殖、分化、肿瘤发生等方面已进行了广泛而深入的研究。近几年的研究表明, Id 蛋白除了具有传统上认为的抑制分化这一功能外, 还有更广泛的细胞生物学功能。Id 基因在不同来源及不同发育阶段的细胞中有不同表达模式, 同种细胞内不同的 Id 蛋白也具有不同的功能, 由此决定了 Id 蛋白对细胞周期的调控具有细胞种类和阶段特异性。对 Id 蛋白调控细胞周期的有关分子机制的深入研究, 将有助于进一步揭示 Id 蛋白的生物学功能及其在细胞生长发育中的确切作用机制。Id 蛋白已成为研究细胞生命过程以及探寻治疗人类疾病有效靶向药物的一类重要分子。

参 考 文 献

- 1 Benezra R, Davis R L, Lockshon D, *et al.* The protein Id: a negative regulator of helix-loop-helix DNA binding proteins. *Cell*, 1990, **61** (1): 49 ~ 59
- 2 Norton J D. ID helix-loop-helix proteins in cell growth, differentiation and tumorigenesis. *J Cell Sci*, 2000, **113** (Pt. 22): 3897 ~ 3905
- 3 Ruzinova M B, Benezra R. Id proteins in development, cell cycle and cancer. *Trends Cell Biol*, 2003, **13** (8): 410 ~ 418
- 4 Yokota Y, Mori S. Role of Id family proteins in growth control. *J Cell Physiol*, 2002, **190** (1): 21 ~ 28
- 5 Ohtani N, Zebedee Z, Huot T J, *et al.* Opposing effects of Ets and Id proteins on p16^{INK4a} expression during cellular senescence. *Nature*, 2001, **409** (6823): 1067 ~ 1070
- 6 Yates P R, Atherton G T, Deed R W, *et al.* Id helix-loop-helix proteins inhibit nucleoprotein complex formation by the TCF ETS-domain transcription factors. *EMBO J*, 1999, **18** (4): 968 ~ 976
- 7 Kee B L, Rivera R R, Murre C. Id3 inhibits B lymphocyte progenitor growth and survival in response to TGF β . *Nat Immunol*, 2001, **2** (3): 242 ~ 247
- 8 Bain G, Cravatt C B, Loomans C, *et al.* Regulation of the helix-loop-helix proteins, E2A and Id3, by the Ras-ERK MAPK cascade. *Nat Immunol*, 2001, **2** (2): 165 ~ 171
- 9 Ko M, Ahn J, Lee C, *et al.* E2A/HEB and Id3 proteins control the sensitivity to glucocorticoid-induced apoptosis in thymocytes by regulating the SRG3 expression. *J Biol Chem*, 2004, **279** (21): 21916 ~ 21923
- 10 Kowanzet M, Valcourt U, Bergstrom R, *et al.* Id2 and Id3 define the potency of cell proliferation and differentiation responses to transforming growth factor beta and bone morphogenetic protein. *Mol Cell Biol*, 2004, **24** (10): 4241 ~ 4254
- 11 Korchynskiy O, ten Dijke P. Identification and functional characterization of distinct critically important bone morphogenetic protein-specific response elements in the Id1 promoter. *J Biol Chem*, 2002, **277** (7): 4883 ~ 4891
- 12 Ling M T, Wang X, Tsao S W, *et al.* Down-regulation of Id-1 expression is associated with TGF beta 1-induced growth arrest in prostate epithelial cells. *Biochim Biophys Acta*, 2002, **1570** (3): 145 ~ 152

- 13 Kang Y, Chen C R, Massague J. A self-enabling TGF β response coupled to stress signaling: Smad engages stress response factor ATF3 for Id1 repression in epithelial cells. *Mol Cell*, 2003, **11** (4): 915 ~ 926
- 14 Siegel P M, Shu W, Massague J. Mad upregulation and Id2 repression accompany transforming growth factor (TGF) - β - mediated epithelial cell growth suppression. *J Biol Chem*, 2003, **278** (37): 35444 ~ 35450
- 15 Hacker C, Kirsch R D, Ju X S, *et al.* Transcriptional profiling identifies Id2 function in dendritic cell development. *Nat Immunol*, 2003, **4** (4): 380 ~ 386
- 16 Sugai M, Gonda H, Kusunoki T, *et al.* Essential role of Id2 in negative regulation of IgE class switching. *Nat Immunol*, 2003, **4** (1): 25 ~ 30
- 17 Fajerman I, Schwartz A L, Ciechanover A. Degradation of the Id2 developmental regulator: targeting via N-terminal ubiquitination. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, **314** (2): 505 ~ 512
- 18 Bounpheng M A, Dimas J J, Dodds S G, *et al.* Degradation of Id proteins by the ubiquitin-proteasome pathway. *FASEB J*, 1999, **13** (15): 2257 ~ 2264
- 19 Nickoloff B J, Chaturvedi V, Bacon P, *et al.* Id-1 delays senescence but does not immortalize keratinocytes. *J Biol Chem*, 2000, **275** (36): 27501 ~ 27504
- 20 Ouyang X S, Wang X, Ling M T, *et al.* Id-1 stimulates serum independent prostate cancer cell proliferation through inactivation of p16 (INK4a) /pRB pathway. *Carcinogenesis*, 2002, **23** (5): 721 ~ 725
- 21 Lasorella A, Uo T, Iavarone A. Id proteins at the cross-road of development and cancer. *Oncogene*, 2001, **20**: 8326 ~ 8333
- 22 Coppe J P, Itahana Y, Moore D H, *et al.* Id-1 and Id-2 proteins as molecular markers for human prostate cancer progression. *Clin Cancer Res*, 2004, **10** (6): 2044 ~ 2051
- 23 Lee K T, Lee Y W, Lee J K, *et al.* Overexpression of Id-1 is significantly associated with tumour angiogenesis in human pancreas cancers. *Br J Cancer*, 2004, **90** (6): 1198 ~ 1203
- 24 Vandeputte D A, Troost D, Leenstra S, *et al.* Expression and distribution of Id helix-loop-helix proteins in human astrocytic tumors. *Glia*, 2002, **38** (4): 329 ~ 338
- 25 Schoppmann S F, Schindl M, Bayer G, *et al.* Overexpression of Id-1 is associated with poor clinical outcome in node negative breast cancer. *Int J Cancer*, 2003, **104** (6): 677 ~ 682
- 26 Singh J, Murata K, Itahana Y, *et al.* Constitutive expression of the Id-1 promoter in human metastatic breast cancer cells is linked with the loss of NF-1/Rb/HDAC-1 transcription repressor complex. *Oncogene*, 2002, **21** (12): 1812 ~ 1822
- 27 Ling M T, Wang X, Ouyang X S, *et al.* Activation of MAPK signaling pathway is essential for Id-1 induced serum independent prostate cancer cell growth. *Oncogene*, 2002, **21** (55): 8498 ~ 8505
- 28 Ling M T, Wang X, Ouyang X S, *et al.* Id-1 expression promotes cell survival through activation of NF-kappaB signalling pathway in prostate cancer cells. *Oncogene*, 2003, **22** (29): 4498 ~ 4508

Progress in Cellular Inhibitor of Differentiation (Id)

LI Xiao-Jun^{1,2)}, QIN Jun-Chuan^{1)*}

⁽¹⁾ State Key Laboratory of Pharmaceutical Biotechnology, Nanjing University, Nanjing 210093, China;

²⁾ Center of Medical Laboratory Science, Nanjing General Hospital of Nanjing Command, Nanjing 210002, China)

Abstract Id (inhibitors of DNA binding/differentiation) proteins, which inhibit cell differentiation and promote cell proliferation, are negative regulators of basic helix-loop-helix (bHLH) type transcription factor. There are four related members of the Id family called Id1, Id2, Id3 and Id4 in mammalian cells. Id proteins are critically involved in the regulation of cell cycle processes, including development, maturation, growth, differentiation, and apoptosis. Since the identification of Id proteins in 1990, the aspects about the roles of Id played in regulation of gene expression, cell proliferation and differentiation, senescence and tumorigenesis have been widely investigated. Thus, the Id proteins have become important molecules for understanding basic biological processes as well as targets for potential therapeutic intervention in human disease.

Key words inhibitors of differentiation (Id), helix-loop-helix (HLH), transcription factor, differentiation, proliferation, tumor

* Corresponding author. Tel: 86-25-83686672, Fax: 86-25-83324605, E-mail: jcqin@nju.edu.cn

Received: April 16, 2004 Accepted: May 31, 2004