

肿瘤抑制因子hTid1研究进展

徐 珊^{1,2,3#} 张纪亮^{2,3,4#} 刘永章^{2,3,4#} 武 芝^{2,3,4} 何萍英^{2,4} 吕 斌^{2,3,4*}

(¹湖州中等卫生专业学校, 湖州 313100; ²温州医学院生物物理研究所, 温州 325035;

³温州医学院Attardi线粒体生物医学研究院, 温州 325035; ⁴温州医学院检验医学与生命科学学院, 温州 325035)

摘要 hTid1(human tumorous imaginal disc 1)是果蝇肿瘤抑制因子Tid56的人类同源蛋白。hTid1属于DnaJ蛋白家族成员, 主要定位于线粒体基质中, 作为Hsp70蛋白的辅助分子伴侣发挥作用。然而, 越来越多的文献报道, hTid1可以与线粒体外的许多蛋白相互作用, 进而调控细胞内许多的信号通路。该文综述了近年来hTid1蛋白的最新研究进展, 并主要从hTid1蛋白的结构和功能、与肿瘤的相关性、与神经系统的联系及在细胞信号通路中的作用等方面进行系统的阐述。

关键词 hTid1; DnaJ辅伴侣; 肿瘤抑制因子; 线粒体

hTID1 mRNA在人类组织中广泛表达^[1], 通过选择性剪切主要编码两种线粒体蛋白: hTid1-L和hTid1-S, 这两种蛋白都是高度保守的DnaJ蛋白家族成员^[2]。hTid1是一种肿瘤抑制因子, 主要定位于线粒体基质中, 参与线粒体蛋白的折叠、去折叠、异常蛋白的降解和维护线粒体DNA的稳定性等; 但是, 迄今为止发表的文献主要报道的是有关它和线粒体外许多蛋白的相互作用。越来越多的研究发现, hTid1在细胞内的信号通路中作为一个调节子起作用, 它涉及细胞凋亡、细胞生长、细胞的存活和迁移以及肿瘤的发生^[3-5], 另外, hTid1在早期胚胎形成和维持胚胎细胞的存活上也发挥关键性作用^[6]。

1 hTid1蛋白的结构与功能

1.1 hTid1的结构与转运

*hTID1*基因位于染色体16p13.3上^[1,7-9], 长度约为34 Kb, 共由12个外显子组成, 除了位于3'端未翻译区的第12外显子(约1.1 Kb)外, 其他外显子的大小从64到232个核苷酸不等。5'端区域包含一些共有的结合位点, 在组织和器官发育过程中一些调控基因表达的转录因子(如MZF1、Ikaros 2和同源域蛋白)和一些与细胞生长和生存反应有关的因子(如AP-1、PEA3、E2F和NF- κ B)可结合于此位点上^[9]。*hTID1*基因编码3种胞质蛋白(Tid50、Tid48和Tid46)和3种线粒体蛋白(Tid43、Tid40和Tid38)^[10]。线粒体中它的3种选择性剪切形式分别是hTid1-L、hTid1-I和hTid1-S, 在不同组织及细胞系中三种剪切体的表达量也不一样, 如人胎儿脑组织中主要表达hTid1-I^[9]。

hTid1的全长前体蛋白在细胞质中合成, 氨基端含有线粒体靶向序列, 进入线粒体后, 此序列在第66个氨基酸处被切除, 其后是非常保守的含有HPD模序的J结构域, HPD模序对于激活DnaK分子伴侣的ATP酶活性是必不可少的^[11-12]。J结构域之后是甘氨酸和苯丙氨酸富集区, 对于激活DnaK以及特定的蛋白底物非常重要, 长度为75个氨基酸的半胱氨酸富集区也参与蛋白底物的识别并且半胱氨酸区还有利于促进Hsp70/90异蛋白复合物和其他靶蛋白的稳定性^[13]。hTid1的羧基端是最不保守的区域, 参与底物特异性识别, hTid1-L和hTid1-S只在它们的羧基端不同, hTid1-L的羧基端有33个氨基酸, 而hTid1-S的羧基端只有6个氨基酸^[11-12](图1)。进入线粒体后, hTid1-L前体蛋白被切割为43 kDa大小的成熟形式, 而hTid1-S前体蛋白被切割后, 大小为40 kDa^[2]。根据不同的细胞类型, hTid1可分布于胞质、线粒体或是核内^[14], 大部分hTid1聚集于线粒体基质中, 以复合物的形式结合于线粒体DNA上^[15]。研究发现, 蛋白的羧基端决定了hTid1在胞浆中的命运, 新合成的hTid1有两种命运(图2): (1) hTid1前体蛋白切除信号肽后转入线粒体基质中, 对于线粒体的生物发生起作用。(2) 部分hTid1前体蛋白留在胞质中, 调控细胞的生长及

收稿日期: 2012-07-30 接受日期: 2012-09-11

国家自然科学基金(No.31070710, No.31171345)、浙江省钱江人才B基金(No.2010R10045)、温州医学院科研启动基金(No.QTJ09010)、教育部留学回国人员科研启动基金、温州市科技局对外合作基金(No.H20100064)和浙江省自然科学基金(No.Y2110097)资助项目

#共同第一作者

*通讯作者。Tel: 0577-86699722, E-mail: lubmito@wzmc.edu.cn

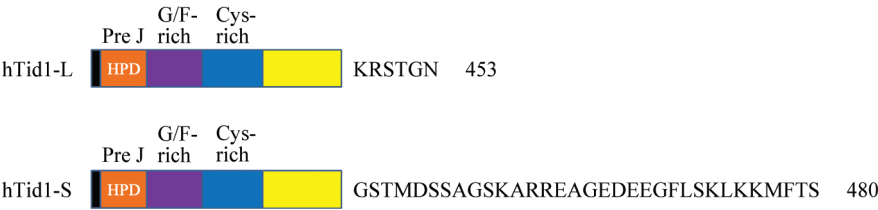


图1 hTid1-L和hTid1-S结构示意图
Fig.1 Schematic diagrams representing hTid1-L and hTid1-S

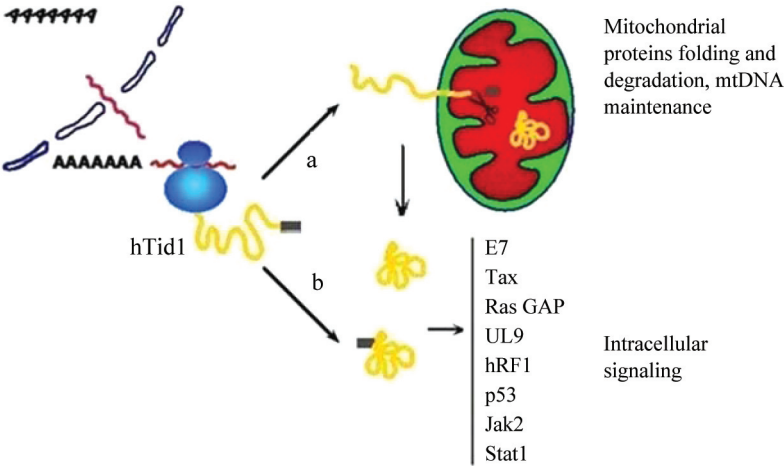


图2 hTid1在细胞中的两种命运(根据参考文献[14]修改)
Fig.2 Alternate cellular fates of hTid1(modified from reference [14])

信号通路。其中,有一部分hTid1前体蛋白部分跨越线粒体内膜和外膜时,它的线粒体靶向序列被切断,切断的蛋白又回到胞质中。所以在胞质中,hTid1以前体和成熟蛋白两种形式存在。

1.2 hTid1的基本生物学功能

果蝇*l(2)tid*基因是一种抑癌基因,编码Tid56蛋白。Tid56合成后被加工为50 kDa大小的蛋白^[16-18]。Tid56的无义突变可导致一种致死表型,这种致死型的成虫盘细胞不能分化并且最终成为一种致死肿瘤。hTid1前体蛋白的大小为52 kDa,与Tid56有极大的同源性,这两类蛋白都是以具有高度保守的四螺旋区的J结构域为特征,都属于DnaJ蛋白家族成员^[16]。不像其他的DnaJ蛋白,hTid1-L和hTid1-S在细胞内不仅以分散的状态存在,还以杂合体的形式存在。相比于hTid1-S,hTid1-L从胞质转运到线粒体之前有较长的胞质停留时间,并且hTid1-L在胞质中更稳定。未结合状态的hTid1-L可以与胞质中的Hsc70、STAT1和STAT3蛋白相互作用,而hTid1-S却不能。线粒体外蛋白与蛋白之间的相互作用可以解

释hTid1-L较长的胞质停留时间和半衰期^[15]。

当线粒体内转入易形成聚集体的蛋白质时,线粒体未折叠蛋白反应(mUPR)被激活,mUPR可导致包括hTid1在内的一些蛋白水平的上调,但对伴侣蛋白(人mtHsp70,Mortalin)没有作用^[19-20]。在hTid1-L或hTid1-S的协助下,伴侣蛋白Mortalin能在体外介导ATP依赖性聚集蛋白的重新活化,并且hTid1-S要比hTid1-L更有效。由于哺乳动物包含唯一的Hsp70(伴侣蛋白Mortalin)和唯一的Hsp40(hTid1),所以伴侣蛋白连同hTid1是已知唯一的靠去折叠有害蛋白聚集体来发挥解毒作用的线粒体分子伴侣系统。可以推测,利用一些非毒性药物来诱导伴侣蛋白Mortalin和hTid1蛋白的积累,从而减少线粒体毒蛋白的聚集,进而阻遏凋亡信号转导,这样可解决一些炎性蛋白错误折叠疾病和老化问题^[21]。

2 hTid1对细胞信号通路的调节

果蝇中的基因研究表明,*l(2)tid*作为Hedgehog-Patched(Hh-Ptc)信号传导通路的组成部分,可指导

胚胎的发育和基因的转录调控,例如可以调控*wingless(wng)*和前腕断基因(*Cubitus interruptus, Ci*)的转录^[22]。

hTid1可与胞质和线粒体内的Hsp70分子伴侣相互作用且能激活Hsp70的ATP酶活性^[14]。DnaJ/Hsp70系统涉及蛋白质的折叠^[23]、转运和降解^[24-25],多蛋白复合物的组装和去组装^[26]以及蛋白的跨膜转运^[27]。Sugito等^[28]首次发现了Hsp70/mtp53/Hsp40三重复合物的存在并且提出Hsp70(DnaK)/Hsp40(DnaJ)分子伴侣系统涉及未折叠或突变p53蛋白的修复。胞浆中的Hsp70也可与野生型或突变型p53相互作用,但只有在Hsp40和ATP存在的情况下才可发生作用^[29]。Hsp40和p53之间的相互作用很强烈,但p53和Hsp70之间的相互作用则相对较弱并且是瞬时的,表明Hsp40或许在三重复合物的形成中起到一个驱动子的作用^[29]。研究表明,在结肠直肠上皮细胞中,hTid1的胞质形式Tid50/Tid48可以与APC的N末端区相互作用,而APC介导的Wg/Wnt信号转导和hTid1/Hsp70分子伴侣系统在肿瘤的发生中存在着因果关系^[10]。

hTid1还是Jak2-STAT1信号通路的调节子,hTid1(包括hTid1-L和hTid1-S)可与Jak2结合并调节干扰素 γ (IFN- γ)介导的转录活性,hTid1和Jak2在体内都可与Hsp70/Hsc70相互作用,然而在经过IFN- γ 处理之后,hTid1与Hsp70/Hsc70之间的相互作用会减弱^[30]。细胞中hTid1蛋白的缺失涉及ERK/MAP激酶和STAT3信号通路的抑制^[5]。hTid1还是STAT5b的一种新的负调节子,在造血细胞系中,hTid1与STAT5b相互作用,并且这一相互作用与hTid1 DnaJ结构域的半胱氨酸富集区有关,hTid1负调控STAT5b的转录活性并可抑制由STAT5b致瘤形式转化的造血细胞的生长^[31]。

已知hTid1与受体酪氨酸激酶(RTKs)相互作用并影响它的活性,其中包括ErbB-2、Trk、肌肉特异性酪氨酸激酶(muscle-specific kinase, MuSK)和c-Met受体酪氨酸激酶(MetR)^[5,32-34]。hTid1同UL9也有相互作用,UL9是单纯疱疹病毒1型(HSV1)的结合蛋白,hTid1可以增强UL9蛋白结合到HSV-1的起点-*oris*上,并有利于二聚化UL9蛋白聚合体的形成,但hTid1对与UL9蛋白相关的DNA依赖性ATP酶或解旋酶的活性没有影响,表明hTid1与HSV1 DNA的复制相关,或许它在其中起到了一个分子伴侣的作用^[35]。

小鼠Tid1(mTid1)在GAP介导的细胞生长调控中有潜在的作用。在体内,mTid1的胞质前体形式和

线粒体成熟形式都可与GTP酶活化蛋白(GAP)相互作用。在表皮生长因子的刺激下,mTid1与GAP共聚集于核周边的线粒体膜上。mTid1可以协助GAP和其他信号转导蛋白p62^{dok}和p190蛋白复合物的组装。另外,mTid1和GAP的相互作用可阻止GAP从胞质转运到线粒体中。在mTid1蛋白功能缺失的条件下,GAP或许不受Hsp70结合的调节并且能影响GAP有效下调Ras的能力,由此可使细胞产生一个高增殖的表型^[14]。

3 hTid1蛋白与肿瘤

hTid1或许依靠抑制促有丝分裂蛋白或致癌蛋白的活性来发挥它的抗肿瘤功能,这些蛋白包括人乳头瘤病毒E7癌蛋白^[1]、Jak2激酶^[36]和ErbB-2^[32]等。hTid1直接关系到许多肿瘤抑制蛋白的功能,例如成血管细胞瘤(VHL)、p53和结肠腺瘤性息肉病(APC)。hTid1会通过影响这些肿瘤抑制蛋白信号通路的几个方面来促进它们在细胞死亡通路中的作用,例如会影响这些蛋白的亚线粒体定位、多蛋白复合物的组装和/或与蛋白酶体的偶联^[13,37-39]。

3.1 hTid1与细胞凋亡

*hTID1*的基因产物在肿瘤凋亡信号转导上起到一个正负调节子的作用^[3]。在肿瘤坏死因子 α (TNF α)和DNA损伤药物丝裂霉素C(MMC)的刺激下,人骨肉瘤细胞系U2OS中的hTid1-L和hTid1-S依靠调节线粒体中细胞色素C的释放和caspase-3的活性在细胞凋亡上发挥相反的作用。hTid1-L的表达通过促进细胞色素C的释放并增加caspase-3的活性来促进凋亡,J结构域突变的hTid1-L抑制凋亡。而与此相反的是,hTid1-S可抑制凋亡,J结构域突变的hTid1-S促进凋亡。由于两种hTid1剪接体有相反的功能,我们推测hTid1的缺失对生物表型或许没多大影响,因为在外源刺激下这两种剪接体会相互抵消对方在凋亡上的功能,但奇怪的是,研究发现,RNA干扰(RNAi)介导的hTid1蛋白的缺失会保护细胞,使其在各种细胞毒素的刺激下免于死亡,其中,这些死亡刺激包括死亡受体配体[TNF相关的凋亡诱导配体(TRAIL)和TNF α]、DNA损伤试剂(顺铂和MMC)、线粒体信号(tBID)、氧化应激(H₂O₂)和星孢菌素,表明hTid1影响一个最普遍和最基础的凋亡机制^[40]。

hTid1对Hsp70的分子伴侣功能和调节功能很可能在癌细胞的抗肿瘤功能上发挥重要作用^[32]。越来

越多的研究发现, DnaJ/Hsp70系统作为信号转导通路的关键组分, 它们在调节细胞周期和与肿瘤相关的多种细胞凋亡信号分子的组装、激活及失活上起作用, 这些信号分子包括p53^[41-42], 视网膜母细胞瘤(Rb)^[43-44]、成血管细胞瘤(VHL)^[45-46]和肾母(WT1)^[47]抑制因子, p27^{KIP1}^[48], Raf-1激酶^[44,49]和Apaf-1^[50-51]。

hTid1是p53介导凋亡的一个有效的调节子。在各种遗传毒性和环境应激下, 肿瘤抑制因子p53可诱导细胞凋亡。研究表明, hTid1和p53在低氧条件下可形成复合物并转运入线粒体中, 随后便起始线粒体凋亡途径, p53-hTid1复合物从胞质转运到线粒体中要求hTid1的线粒体靶向序列和DnaJ结构域的存在^[37,52], hTid1的缺失将不会使p53转运到线粒体中并可抑制凋亡。癌细胞中突变p53蛋白在转录活性上有缺陷, 当hTid1在这样的癌细胞中过表达时, 突变p53的线粒体转运和促凋亡功能将被修复。对于许多肿瘤的治疗, 增加hTid1的表达或增强hTid1在促进p53线粒体转运和促凋亡上的功能或是一种有效的疗法^[37]。

在人类骨肉瘤和黑色素瘤细胞中增加hTid1的表达, 可抑制细胞的增殖并诱导细胞凋亡, 而增加缺失J结构域的hTid1蛋白在细胞中的表达却并不诱导细胞凋亡^[53]。此外, hTid1的表达还助于触发神经胶质瘤细胞的凋亡^[54]。将Ad. EGFP(高表达增强绿色荧光蛋白标记的腺病毒)或Ad. EGFP-hTid1ΔN100(缺失N末端J结构域的hTid1)转导的A375人黑色素瘤细胞皮下注射入裸鼠中, 裸鼠可产生肿瘤。然而, 转导有Ad. EGFP-hTid1细胞的裸鼠则不会产生肿瘤^[53]。

3.2 hTid1与细胞迁移

Sung-Woo Kim等^[55]报道, 下调hTid1(包括hTid1-L和hTid1-S)在MDA-MB231乳腺癌细胞系中的表达会增加细胞的迁移能力。乳腺癌细胞系中hTid1的缺失会导致白介素8(IL-8)蛋白的分泌增加约3.5倍。已知IL-8水平的增加可促进肿瘤细胞的迁移, 所以hTid1的下调可增加乳腺癌细胞的迁移。减少IL-8的表达水平可以阻遏细胞中因hTid1下调导致的细胞迁移能力的增加。在乳腺癌细胞中, IL-8启动子上核因子κB(nuclear factor κB, NF-κB)结合位点的缺失可完全阻遏hTid1缺失诱导的IL-8的表达, 表明hTid1很可能通过减弱IL-8基因启动子上NF-κB的活性在乳腺癌细胞的迁移上起负调控的作用^[55]。进一步研究表明, hTid1通过与IKK复合体和IκB的相互作用来抑

制NF-κB的活性, 并以此来调节细胞的生长和死亡, hTid1可与胞质蛋白复合物NF-κB-IκB强烈地相互作用并以此来抑制IKK的活性, 增强IκB的活性并使其滞留于胞质中^[53]。

3.3 hTid1作为肿瘤标志物

hTID1基因可作为治疗皮肤癌的一个新靶点^[22]。在人基底细胞癌(basal cell carcinoma, BCC)中, hTid1的表达水平较低且hTid1在BCCs中的表达减少与癌细胞分化能力的减弱相关, 但hTID1基因的表达水平并没受影响。在人类肿瘤发生尤其是在BCCs中, hTid1与Hh-Ptc信号传导的干扰/解调节相关, 破坏人的Hh-Ptc信号通路, 可以使个体倾向于产生神经管细胞瘤^[56]和恶性胶质瘤^[57]。

hTid1在头颈部鳞状细胞癌(HNSCC)的肿瘤发生中作为一个肿瘤抑制因子发挥作用^[3]。hTid1在HNSCC细胞中的过表达可显著地抑制细胞的增殖、迁移、入侵和非依赖性锚定生长。hTid1的过表达可减弱HNSCC细胞中EGFR的活性并阻遏AKT的活性, hTid1或许靠增强EGFR的泛素化来影响磷酸化EGFR的稳定性并因此解除对下游AKT活性的调节, 相反的, AKT的异常过表达阻碍hTid1诱导的HNSCC细胞的凋亡。此外, 在HNSCC中, hTid1高表达的病人比那些低表达或检测不到hTid1表达的病人有更好的总体生存率, hTid1的过表达也可减少裸鼠体内HNSCC的肿瘤发生。

hTid1还可作为诊断和治疗乳腺癌的一个靶点。研究表明, ErbB-2是一种跨膜蛋白, 它的胞浆结构域负责将促有丝分裂信号传送到细胞内, hTid1蛋白可同这一结构域发生相互作用^[32,58]。ErbB-2在乳腺癌中有表达水平的增高, 而hTid1可通过泛素蛋白酶体途径来抑制乳腺癌细胞中ErbB-2的过表达, 其DnaJ结构域是必需的。外源性hTid1的表达可促进人乳腺癌细胞系中ErbB-2的泛素化和降解并可导致肿瘤细胞的程序性细胞死亡(PCD), hTid1依靠减少肿瘤细胞中过表达的ErbB-2的水平来调节细胞的增殖, 进而抑制ErbB-2依赖性癌信号传导和肿瘤的恶化^[32]。hTid1在乳腺癌病人中发挥肿瘤抑制因子的作用主要依靠负调节肿瘤细胞的淋巴血管侵袭, 间质炎性细胞浸润和肿瘤细胞的坏死^[59-64]。

研究还发现, hTid1的表达会抑制人肺腺瘤细胞系的转化^[65]。此外, 在乳腺癌、结肠癌、肺癌、卵巢癌组织中发现hTid1同INT6存在正相关关系, 并且

hTid1同INT6、Patched蛋白在细胞生长、发育及肿瘤发生中存在相互协调的潜在作用^[66]。临床研究表明, hTid1的低表达对肿瘤病人存在不利的高风险, 可导致肿瘤体积的增大和肿瘤恶性程度的增加, 而hTid1的表达可增加病人10年的无病总体存活率^[58]。

4 hTid1与神经系统

hTid1的数量和定位都在神经系统的调控之下。在神经支配和肌肉的发育过程中, hTid1的表达量会增加。最不可思议的是, 缓慢地去除神经支配后, 将会导致hTid1水平的增高及其在终板膜中的弥散分布。hTid1也会影响突触前的形态, 当hTid1在成人肌纤维中减少时, 终板消散于集聚蛋白簇烟酰胺乙酰胆碱受体(AChRs)的小聚合体中, 导致突触端的重新排列。hTid1同多种多样的RTK信号(MuSK^[34]、TrkB^[4,67]和ErbB2^[32,68])相互作用从而在突触后形成和神经肌肉接点(NMJ)的传递上起媒介作用。hTid1可以与MuSK的胞质区结合, 其中MuSK是人集聚蛋白受体的主要组成部分。hTid1也可以和AChRs结合, hTid1在骨骼肌纤维中的下调可使突触AChR簇变得分散并可损伤神经肌肉传递。在肌小管中, hTid1的下调可抑制AChR的聚集, 并抑制Rac和Rho小GTP酶的激活和AChR酪氨酸的磷酸化。hTid1 N末端区(1-222)的过表达诱导AChRs的磷酸化和聚集。这表明, hTid1是人集聚蛋白信号通路的主要成分, 对突触的发育有关键性的作用^[34]。

在PC12来源的nnr5细胞中, hTid1同Trk受体酪氨酸激酶相互作用来调节神经生长因子(NGF)诱导的神经突的生长, 并伴有持续性的ERK/MAP激酶活性, 一种可能的机制是此过程涉及到丝裂原活化蛋白激酶活性的增加。相反, 内源性hTid1的下调可显著地减少nnr5-TrkA细胞中NGF诱导的神经突的生长。hTid1的C末端(224-429残基)结合在Trk的活化环处并可被Trk酪氨酸磷酸化。这表明, hTid1以活性依赖性的方式同Trk受体酪氨酸激酶相互作用, 从而促进Trk依赖性细胞内的信号传导^[4]。

hTid1蛋白与帕金森病(Parkinson's disease, PD)之间也存在着某种关联。研究表明, 在PD的6-羟多巴胺(6-OHDA)大鼠模型中, 其脑中有26 kDa大小Tid1蛋白降解产物的广泛存在^[69]。Tid1蛋白低表达的大鼠模型有更严重的行为缺陷。另外, 6-OHDA或MPP⁺(1-甲基-4-苯基吡啶离子)直接作用于CAD(中

枢神经系统来源的儿茶酚胺神经元细胞系)可导致hTid1表达水平的降低。这表明细胞内hTid1的改变是PD发病机理的一个重要因子, hTid1可作为治疗或抑制PD病程的一个新的靶点。

5 展望

hTid1蛋白作为DnaJ蛋白家族的一员, 可与线粒体外的多种蛋白相互作用并涉及多种信号通路来对细胞进行精细的调控。hTid1对细胞信号通路的调控涉及细胞增殖、细胞存活、细胞凋亡、细胞迁移和细胞的应激反应, 理解hTid1在多种信号通路中的作用对于了解早期胚胎发育及多种疾病的治疗具有重要意义。hTid1涉及线粒体未折叠蛋白反应(mUPR), 可利用其去折叠有害蛋白这一功能来解决一些炎性蛋白错误折叠疾病和老化问题^[21]。hTid1是一种肿瘤抑制蛋白, 进一步了解hTid1在细胞凋亡和肿瘤细胞迁移中的作用对于肿瘤的诊断和治疗尤为关键。另外, 对于hTid1的抗肿瘤活性, 其DnaJ结构域只承担了部分作用, 是否在hTid1中有其他重要的区域对于蛋白的抗肿瘤活性是必需的, 这一问题仍待解决^[3]。hTid1受神经系统的调控, 反过来, hTid1也可影响突触的发育及神经突的生长, 掌握hTid1在神经系统中的作用对于神经系统疾病的治疗具有重要意义。

参考文献 (References)

- Schilling B, De-Medina T, Syken J, Vidal M, Munger K. A novel human DnaJ protein, hTid-1, a homolog of the *Drosophila* tumor suppressor protein Tid56, can interact with the human papillomavirus type 16 E7 oncoprotein. *Virology* 1998; 247(1): 74-85.
- Syken J, De-Medina T, Munger K. TID1, a human homolog of the *Drosophila* tumor suppressor l(2)tid, encodes two mitochondrial modulators of apoptosis with opposing functions. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96(15): 8499-504.
- Chen CY, Chiou SH, Huang CY, Jan CI, Lin SC, Hu WY, *et al.* Tid1 functions as a tumour suppressor in head and neck squamous cell carcinoma. *J Pathol* 2009; 219(3): 347-55.
- Liu HY, MacDonald JI, Hryciw T, Li C, Meakin SO. Human tumorous imaginal disc 1 (TID1) associates with Trk receptor tyrosine kinases and regulates neurite outgrowth in nnr5-TrkA cells. *J Biol Chem* 2005; 280(20): 19461-71.
- Copeland E, Balgobin S, Lee CM, Rozakis-Adcock M. hTID-1 defines a novel regulator of c-Met receptor signaling in renal cell carcinomas. *Oncogene* 2011; 30(19): 2252-63.
- Lo JF, Hayashi M, Woo-Kim S, Tian B, Huang JF, Fearn C, *et al.* Tid1, a cochaperone of the heat shock 70 protein and the mammalian counterpart of the *Drosophila* tumor suppressor l(2)

- tid, is critical for early embryonic development and cell survival. *Mol Cell Biol* 2004; 24(6): 2226-36.
- 7 Cheetham ME, Caplan AJ. Structure, function and evolution of DnaJ: Conservation and adaptation of chaperone function. *Cell Stress Chaperones* 1998; 3(1): 28-36.
 - 8 Laufen T, Mayer MP, Beisel C, Klostermeier D, Mogk A, Reinstein J, *et al.* Mechanism of regulation of hsp70 chaperones by DnaJ cochaperones. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96(10): 5452-7.
 - 9 Yin X, Rozakis-Adcock M. Genomic organization and expression of the human tumorous imaginal disc (TID1) gene. *Gene* 2001; 278(1/2): 201-10.
 - 10 Kurzik-Dumke U, Hörner M, Czaja J, Nicotra MR, Simiantonaki N, Koslowski M, *et al.* Progression of colorectal cancers correlates with overexpression and loss of polarization of expression of the htid-1 tumor suppressor. *Int J Mol Med* 2008; 21(1): 19-31.
 - 11 Bukau B, Horwich AL. The Hsp70 and Hsp60 chaperone machines. *Cell* 1998; 92(3): 351-66.
 - 12 Gething MJ. Guide Book Series. New York: Oxford University Press, 1997, 89-130.
 - 13 Qian J, Perchiniak EM, Sun K, Groden J. The mitochondrial protein hTID-1 partners with the caspase-cleaved adenomatous polyposis cell tumor suppressor to facilitate apoptosis. *Gastroenterology* 2010; 138(4): 1418-28.
 - 14 Trentin GA, Yin X, Tahir S, Lhotak S, Farhang-Fallah J, Li Y, *et al.* A mouse homologue of the *Drosophila* tumor suppressor l(2)tid gene defines a novel Ras GTPase-activating protein (RasGAP)-binding protein. *J Biol Chem* 2001; 276(16): 13087-95.
 - 15 Lu B, Garrido N, Spelbrink JN, Suzuki CK. Tid1 isoforms are mitochondrial DnaJ-like chaperones with unique carboxyl termini that determine cytosolic fate. *J Biol Chem* 2006; 281(19): 13150-8.
 - 16 Kurzik-Dumke U, Gundacker D, Renthrop M, Gateff E. Tumor suppression in *Drosophila* is causally related to the function of the lethal(2) tumorous imaginal discs gene, a dnaJ homolog. *Dev Genet* 1995; 16(1): 64-76.
 - 17 Kurzik-Dumke U, Debes A, Gundacker D. Guidebook to Molecular Chaperones and Protein-Folding Catalysts. Oxford: Oxford University Press, 1997, 117-21.
 - 18 Kurzik-Dumke U, Debes A, Kaymer M, Dienes P. Mitochondrial localization and temporal expression of the *Drosophila* melanogaster DnaJ homologous tumor suppressor Tid50. *Cell Stress Chaperones* 1998; 3(1): 12-27.
 - 19 Zhao Q, Wang J, Levichkin IV, Stasinopoulos S, Ryan MT, Hoogenraad NJ. A mitochondrial specific stress response in mammalian cells. *EMBO J* 2002; 21(17): 4411-9.
 - 20 Aldridge JE, Horibe T, Hoogenraad NJ. Discovery of genes activated by the mitochondrial unfolded protein response (mtUPR) and cognate promoter elements. *PLoS One* 2007; 2(9): e874.
 - 21 Iosefson O, Sharon S, Goloubinoff P, Azem A. Reactivation of protein aggregates by mortalin and Tid1—the human mitochondrial Hsp70 chaperone system. *Cell Stress Chaperones* 2012; 17(1): 57-66.
 - 22 Canamasas I, Debes A, Natali PG, Kurzik-Dumke U. Understanding human cancer using *Drosophila*: Tid47, a cytosolic product of the DnaJ-like tumor suppressor gene l(2)tid, is a novel molecular partner of patched related to skin cancer. *J Biol Chem* 2003; 278(33): 30952-60.
 - 23 Georgopoulos C, Welch WJ. Role of the major heat shock proteins as molecular chaperones. *Annu Rev Cell Biol* 1993; 9: 601-34.
 - 24 Hartl FU, Hayer-Hartl M. Molecular chaperones in the cytosol: From nascent chain to folded protein. *Science* 2002; 295(5561): 1852-8.
 - 25 Nollen EA, Morimoto RI. Chaperoning signaling pathways: Molecular chaperones as stress-sensing “heat-shock” proteins. *J Cell Sci* 2002; 115(pt14): 2809-16.
 - 26 Cyr DM, Langer T, Douglas MG. DnaJ-like proteins: Molecular chaperones and specific regulators of Hsp70. *Trends Biochem Sci* 1994; 19(4): 176-81.
 - 27 Pfanner N, Craig EA, Meijer M. The protein import machinery of the mitochondrial inner membrane. *Trends Biochem Sci* 1994; 19(9): 368-72.
 - 28 Sugito K, Yamane M, Hattori H, Hayashi Y, Tohna I, Ueda M, *et al.* Interaction between hsp70 and hsp40, eukaryotic homologues of DnaK and DnaJ, in human cells expressing mutant-type p53. *FEBS Lett* 1995; 358(2): 161-4.
 - 29 King FW, Wawrzynow A, Hohfeld J, Zylicz M. Cochaperones Bag-1, Hop and Hsp40 regulate Hsc70 and Hsp90 interactions with wild-type or mutant p53. *EMBO J* 2001; 20(22): 6297-305.
 - 30 Sarkar S, Pollack BP, Lin KT, Kotenko SV, Cook JR, Lewis A, *et al.* Tid-1, a human DnaJ protein, modulates the interferon signaling pathway. *J Biol Chem* 2001; 276(52): 49034-42.
 - 31 Dhennin-Duthille I, Nyga R, Yahiaoui S, Gouilleux-Gruart V, Régnier A, Lassoued K, *et al.* The tumor suppressor hTid1 inhibits STAT5b activity via functional interaction. *J Biol Chem* 2011; 286(7): 5034-42.
 - 32 Kim SW, Chao TH, Xiang R, Lo JF, Campbell MJ, Fearn C, *et al.* Tid1, the human homologue of a *Drosophila* tumor suppressor, reduces the malignant activity of ErbB-2 in carcinoma cells. *Cancer Res* 2004; 64(21): 7732-9.
 - 33 Liu HY, MacDonald JJ, Hryciw T, Li C, Meakin SO. Human tumorous imaginal disc 1 (TID1) associates with Trk receptor tyrosine kinases and regulates neurite outgrowth in nnr5-TrkA cells. *J Biol Chem* 2005; 280(20): 19461-71.
 - 34 Linnoila J, Wang Y, Yao Y, Wang ZZ. A mammalian homolog of *Drosophila* tumorous imaginal discs, Tid1, mediates agrin signaling at the neuromuscular junction. *Neuron* 2008; 60(4): 625-41.
 - 35 Eom CY, Lehman IR. The human DnaJ protein, hTid-1, enhances binding of a multimer of the herpes simplex virus type 1 UL9 protein to oris, an origin of viral DNA replication. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99(4): 1894-8.
 - 36 Sarkar S, Pollack BP, Lin KT, Kotenko SV, Cook JR, Lewis A, *et al.* Tid-1, a human DnaJ protein, modulates the interferon signaling pathway. *J Biol Chem* 2001; 276(52): 49034-42.
 - 37 Ahn BY, Trinh DL, Zajchowski LD, Lee B, Elwi AN, Kim SW. Tid1 is a new regulator of p53 mitochondrial translocation and apoptosis in cancer. *Oncogene* 2010; 29(8): 1155-66.
 - 38 Bae MK, Jeong JW, Kim SH, Kim SY, Kang HJ, Kim DM, *et al.* Tid-1 interacts with the von Hippel-Lindau protein and modulates angiogenesis by destabilization of HIF-1alpha. *Cancer Res* 2005; 65(7): 2520-5.

- 39 Kurzik-Dumke U, Czaja J. Htid-1, the human homolog of the *Drosophila* melanogaster l(2)tid tumor suppressor, defines a novel physiological role of APC. *Cell Signal* 2007; 19(9): 1973-85.
- 40 Edwards KM, Munger K. Depletion of physiological levels of the human TID1 protein renders cancer cell lines resistant to apoptosis mediated by multiple exogenous stimuli. *Oncogene* 2004; 23(52): 8419-31.
- 41 Zyllicz M, King FW, Wawrzynow A. Hsp70 interactions with the p53 tumour suppressor protein. *EMBO J* 2001; 20(17): 4634-8.
- 42 Wadhwa R, Yaguchi T, Hasan MK, Mitsui Y, Reddel RR, Kaul SC. Hsp70 family member, mot-2/mthsp70/GRP75, binds to the cytoplasmic sequestration domain of the p53 protein. *Exp Cell Res* 2002; 274(2): 246-53.
- 43 Inoue A, Torigoe T, Sogahata K, Kamiguchi K, Takahashi S, Sawada Y, *et al.* 70-kDa heat shock cognate protein interacts directly with the Nterminal region of the retinoblastoma gene product pRb. Identification of a novel region of pRb-mediating protein interaction. *J Biol Chem* 1995; 270(38): 22571-6.
- 44 Nihei T, Takahashi S, Sagae S, Sato N, Kikuchi K. Protein interaction of retinoblastoma gene product pRb110 with M(r) 73,000 heat shock cognate protein. *Cancer Res* 1993; 53(7): 1702-5.
- 45 Feldman DE, Thulasiraman V, Ferreyra RG, Frydman J. Formation of the VHL-elongin BC tumor suppressor complex is mediated by the chaperonin TRiC. *Mol Cell* 1999; 4(6): 1051-61.
- 46 Melville MW, McClellan AJ, Meyer AS, Darveau A, Frydman J. The Hsp70 and TRiC/CCT chaperone systems cooperate *in vivo* to assemble the von Hippel-Lindau tumor suppressor complex. *Mol Cell Biol* 2003; 23(9): 3141-51.
- 47 Maheswaran S, Englert C, Zheng G, Lee SB, Wong J, Harkin DP, *et al.* Inhibition of cellular proliferation by the Wilms tumor suppressor WT1 requires association with the inducible chaperone Hsp70. *Genes Dev* 1998; 12(8): 1108-20.
- 48 Nakamura S, Tatuno I, Noguchi Y, Kitagawa M, Kohn LD, Saito Y, *et al.* 73-kDa heat shock cognateprotein interacts directly with P27Kip1, a cyclin-dependent kinase inhibitor, during G₁/S transition. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 257(2): 340-3.
- 49 Song J, Takeda M, Morimoto RI. Bag1-Hsp70 mediates a physiological stress signalling pathway that regulates Raf-1/ERK and cell growth. *Nat Cell Biol* 2001; 3(3): 276-82.
- 50 Beere HM, Wolf BB, Cain K, Mosser DD, Mahboubi A, Kuwana T, *et al.* Heat-shock protein 70 inhibits apoptosis by preventing recruitment of procaspase-9 to the Apaf-1 apoptosome. *Nat Cell Biol* 2000; 2(8): 469-75.
- 51 Saleh A, Srinivasula SM, Balkir L, Robbins PD, Alnemri ES. Negative regulation of the Apaf-1 apoptosome by Hsp70. *Nat Cell Biol* 2000; 2(8): 476-83.
- 52 Trinh DL, Elwi AN, Kim SW. Direct interaction between p53 and Tid1 proteins affects p53 mitochondrial localization and apoptosis. *Oncotarget* 2010; 1(6): 396-404.
- 53 Cheng H, Cenciarelli C, Nelkin G, Tsan R, Fan D, Cheng-Mayer C, *et al.* Molecular mechanism of hTid-1, the human homolog of *Drosophila* tumor suppressor l(2)Tid, in the regulation of NF-kappaB activity and suppression of tumor growth. *Mol Cell Biol* 2005; 25 (1): 44-59.
- 54 Trentin GA, He Y, Wu DC, Tang D, Rozakis-Adcock M. Identification of a hTid-1 mutation which sensitizes gliomas to apoptosis. *FEBS Lett* 2004; 578(3): 323-30.
- 55 Kim SW, Hayashi M, Lo JF, Fearn C, Xiang R, Lazennec G, *et al.* Tid1 negatively regulates the migratory potential of cancer cells by inhibiting the production of interleukin-8. *Cancer Res* 2005; 65(19): 8784-91.
- 56 Raffel C, Jenkins RB, Frederick L, Hebrink D, Alderete B, Fuhs DW, *et al.* Sporadic medulloblastomas contain PTCH mutations. *Cancer Res* 1997; 57(5): 842-5.
- 57 Kinzler KW, Ruppert JM, Bigner SH, Vogelstein B. The GLI gene is a member of the Kruppel family of zinc finger proteins. *Nature* 1988; 332(6162): 371-4.
- 58 Jan CI, Yu CC, Hung MC, Harn HJ, Nieh S, Lee HS, *et al.* Tid1, CHIP and Erbb2 interactions and their prognostic implications for breast cancer patients. *J Pathol* 2011; 225(3): 424-37.
- 59 Robinson BD, Sica GL, Liu YF, Rohan TE, Gertler FB, Condeelis JS, *et al.* Tumor microenvironment of metastasis in human breast carcinoma: A potential prognostic marker linked to hematogenous dissemination. *Clin Cancer Res* 2009; 15(7): 2433-41.
- 60 van den Eynden GG, van der Auwera I, van Laere SJ, Colpaert CG, van Dam P, Dirix LY, *et al.* Distinguishing blood and lymph vessel invasion in breast cancer: A prospective immunohistochemical study. *Br J Cancer* 2006; 94(11): 1643-9.
- 61 Witton CJ, Hawe SJ, Cooke TG, Bartlett JM. Cyclooxygenase 2 (COX2) expression is associated with poor outcome in ER-negative, but not ER-positive, breast cancer. *Histopathology* 2004; 45(1): 47-54.
- 62 Goede V, Brogelli L, Ziche M, Augustin HG. Induction of inflammatory angiogenesis by monocyte chemoattractant protein-1. *Int J Cancer* 1999; 82(5): 765-70.
- 63 Fisher ER, Palekar AS, Gregorio RM, Redmond C, Fisher B. Pathological findings from the national surgical adjuvant breast project (Protocol No.4). IV. Significance of tumor necrosis. *Hum Pathol* 1978; 9(5): 523-30.
- 64 Roses DF, Bell DA, Flotte TJ, Taylor R, Ratech H, Dubin N. Pathologic predictors of recurrence in stage 1 (T1NOMO) breast cancer. *Am J Clin Pathol* 1982; 78(6): 817-20.
- 65 Cheng H, Cenciarelli C, Shao Z, Vidal M, Parks WP, Pagano M, *et al.* Human T cell leukemia virus type 1 Tax associates with a molecular chaperone complex containing hTid-1 and Hsp70. *Curr Biol* 2001; 11(22): 1771-5.
- 66 Traicoff JL, Chung JY, Braunschweig T, Mazo I, Shu Y, Ramesh A, *et al.* Expression of EIF3-p48/INT6, TID1 and Patched in cancer, a profiling of multiple tumor types and correlation of expression. *J Biomed Sci* 2007; 14(3): 395-405.
- 67 Gonzalez M, Ruggiero FP, Chang Q, Shi YJ, Rich MM, Kraner S, *et al.* Disruption of TrkB-mediated signaling induces disassembly of postsynaptic receptor clusters at neuromuscular junctions. *Neuron* 1999; 24(3): 567-83.
- 68 Rimer M. Neuregulins at the neuromuscular synapse: Past, present, and future. *J Neurosci Res* 2007; 85(9): 1827-33.
- 69 Proft J, Faraji J, Robbins JC, Zucchi FC, Zhao X, Metz GA, *et al.* Identification of bilateral changes in TID1 expression in the 6-OHDA rat model of Parkinson's disease. *PLoS One* 2011; 6(10): e26045.

Progress in the Studies of Tumor Suppressor hTid1

Xu Shan^{1,2,3#}, Zhang Jiliang^{2,3,4#}, Liu Yongzhang^{2,3,4#}, Wu Zhi^{2,3,4}, He Pingying^{2,4}, Lü Bin^{2,3,4*}

(¹Huzhou Health School, Huzhou 313100, China; ²Institute of Biophysics, Wenzhou Medical College, Wenzhou 325035, China;

³Attardi Institute of Mitochondrial Biomedicine, Wenzhou Medical College, Wenzhou 325035, China;

⁴School of Laboratory Medicine and Life Science, Wenzhou Medical College, Wenzhou 325035, China)

Abstract Human Tid1 is a human homolog of the *Drosophila* tumor suppressor Tid56 and is also a member of DnaJ family of molecular co-chaperones, which locates mainly in mitochondrial matrix and functions as co-chaperone of Hsp70 chaperone. But, most of published papers show that hTid1 regulates cell signaling pathways through the interaction with non-mitochondrial proteins. This review summarizes the recent progress in the research of hTid1 proteins, mainly focuses on the structure and diverse functions as tumor suppressor, crucial roles for the development of nervous system and in cell signaling.

Key words hTid1; DnaJ co-chaperone; tumor suppressor; mitochondria

Received: July 30, 2012 Accepted: September 11, 2012

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (No.31070710, No.31171345), Zhejiang Qianjiang Talent Project B Grant (No.2010R10045), Wenzhou Medical College Foundation (No.QTJ09010), Scientific Research Foundation for the Returned Overseas Chinese Scholar, State Education Ministry, Wenzhou Science & Technology Bureau (No.H20100064) and the Natural Science Foundation of Zhejiang Province (No.Y2110097)

[#]These authors contribute equally to this work

*Corresponding author. Tel: 86-577-86699722, E-mail: lubmito@wzmc.edu.cn