DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2018.06.016

·综 述·

IDH1在肿瘤发生发展中的作用及其调控机制的研究进展

Research progress of the role and regulation mechanism of IDH1 in tumorigenesis

许凯悦[1]综述;张春晶[2],李文娟[1]审阅(1. 河北大学 医学院,河北 保定 071000;2. 齐齐哈尔医学院,黑龙江 齐齐哈尔 161006)

[摘 要] 持续分裂和增殖是肿瘤细胞的显著特征,为维持这一特征,肿瘤细胞的代谢发生一系列变化,包括从氧化磷酸化向有氧糖酵解转变。异柠檬酸脱氢酶(isocitrate dehydrogenase, IDH)是胞质中重要的代谢酶,除催化异柠檬酸氧化脱羧生成α-KG、产生NADPH外,还可间接调节氨基酸和脂类代谢,参与氧化应激反应等。现在越来越多的研究发现,IDH1的表达及活性在某些肿瘤组织中发生了改变,与肿瘤的发生发展过程密切相关。本文综述了IDH1的结构和功能,从其在肿瘤中的活性、如何参与调节氧化应激反应、突变体及与肿瘤发生相关的信号通路(HIF-1α、AKT-mTOR)等方面对IDH1在肿瘤发生发展过程中的作用进行了阐述,并对其调控机制进行了概况总结。作为可能的肿瘤治疗新靶点,IDH1在肿瘤发生发展中的机制研究及可能的靶向性药物的发现将是今后研究的重点。

[关键词] 异柠檬酸脱氢酶1;代谢酶;肿瘤代谢;肿瘤发生发展
[中图分类号] R730.2 [文献标识码] A [文章编号] 1007-385X(2018)06-0645-07

以无限增殖为主要特征的肿瘤细胞必须获得足够的能量和营养物质来维持其生长和增殖,此过程与细胞能量代谢密不可分。德国科学家WARBURG等[1]发现,肿瘤细胞消耗大量的葡萄糖,即使在氧气充足的条件下,也优先选择糖酵解途径进行物质代谢来获取能量,只利用其中一小部分葡萄糖进行氧化磷酸化,并将这种现象命名为Warburg效应。WARBURG[2]首先提出假设:在肿瘤细胞中存在线粒体功能异常;已经发现在乳腺癌[3]及结肠癌[4]等肿瘤中存在线粒体DNA突变,以及代谢酶的表达异常与突变[5-6]。异柠檬酸脱氢酶(isocitrate dehydrogenase, IDH)是一类在三羧酸循环中起重要作用的代谢酶家族,存在3种同工酶为IDH1、IDH2和IDH3[7]。在某些肿瘤中已发现*IDH1*存在突变,如神经胶质瘤、急性髓性白血病和软骨肉瘤等[8-10]。本课题组在前期研究[11]中证实,在肿瘤发生和发展早期,IDH1蛋白表达及酶活性均受到抑制,有潜力成为肿瘤治疗的新靶基因。

1 IDH1的结构与功能

IDH在真核细胞中表达并催化异柠檬酸氧化脱羧生成α-酮戊二酸(α-ketoglutarate, α-KG)。现已知的IDH有3种:IDH3位于线粒体基质以烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD^+)为电子受体,由核基因IDH3A、IDH3B和IDH3G编码。IDH3形成异源四聚体复合物(2个α亚基、1个β和1个γ亚基),正常生理条件下参与三羧酸循环进行氧化磷酸化[12-13];IDH2位于线粒体以烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸($NADP^+$)为电子受体,由IDH2编码[13];IDH1位于胞质和过氧化物酶体中以$NADP^+$为电子受体,由IDH1编码。IDH1和IDH2都是由2个亚基组成的不对称同源二聚体,两者主要在缺氧和电子传递受体改变时参与还原性谷氨酰胺的代谢[12-14]。

1.1 IDH1蛋白的结构

IDH1基因位于2号染色体3区4带(2q34),全长18 917个核苷酸,包括12个外显子,外显子总长度为2 470 bp,编码相对分子质量为93 000的可溶性酶。IDH1包括两条多肽链,每条链上有414个氨基酸残基。通过2个蛋白质亚基形成亲水活性位点发挥功能。每个蛋白质亚基由2个结构域组成:大功能域(图1LD,位于AA1-103和286-414,),包含Rossmann折叠;小结构域(图1SD,位于AA104-136和186-

[基金项目] 国家自然科学基金青年资助项目(No. 81502477);河北省自然科学基金资助项目(No. H2015201119);河北省留学人员科技活动项目择优资助项目(No. C2015003021)。Project supported by National Natural Science Foundation of China (No. 81502477), the Natural Science Foundation of Hebei Provincial (No. H2015201119), and the Entrepreneurship Startup Fundation for Overseas Returnees of Hebei Provincial (No. C2015003021)
[作者简介] 许凯悦(1993-),女,硕士生,主要从事肿瘤化学预防的研究,E-mail: bioxzy163@163.com
[通信作者] 李文娟(LI Wenjuan, corresponding author), 博士,副教授,硕士生导师,主要从事肿瘤代谢的研究,E-mail: liwenjuan@hbu.edu.cn;张春晶(ZHANG Chunjing, co-corresponding author), 博士,教授,硕士生导师,主要从事肿瘤氧化还原稳态的研究,E-mail: cjzhang2005@163.com

285)，形成α/β三明治结构；扣环结构域（图1CD，位于AA137-185），由两个反向平行双链以β-折叠形成[15]。此外，肽链上还包括多个结合位点，其中第80和260残基处为NADP结合位点；第77、109和132残基处是底物结合位点；催化位点位于第139和212残基处；金属离子结合位点则位于第252和275残基。

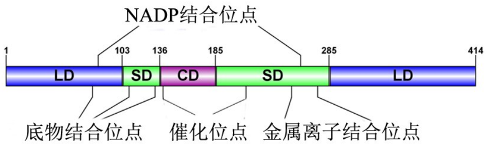


图1 IDH1结构域

1.2 IDH1的功能

1.2.1 催化化学反应 作为β-脱羧脱氢酶家族的成员，IDH1是存在于胞质内的NADP$^+$依赖性酶。在细胞正常生长情况下，胞质中的IDH1催化异柠檬酸氧化脱羧生成α-KG，并通过转运蛋白进入线粒体参与三羧酸循环（TCA）；同时，NADP$^+$接受H$^+$还原为NADPH。作为TCA的中间产物，α-KG分别参与氮运输、氧化反应和氨基酸合成过程[13]；非线粒体中产生的NADPH除作为脂酸合成的还原剂外，可能参与细胞内的氧化损伤[16]；还作为将葡萄糖代谢与胰腺β细胞中胰岛素分泌相耦合的信号之一[17]，与IDH1调节葡萄糖刺激的胰岛素分泌作用有关[18]。

1.2.2 参与氨基酸代谢 IDH1在正常氨基酸的利用过程中发挥重要作用。IDH1催化异柠檬酸脱羧产生的α-KG可经草酰乙酸、磷酸烯醇式丙酮酸等异生为葡萄糖。除生酮氨基酸外，组成人体蛋白质的其他氨基酸也可通过脱氨基作用生成相应的α-酮酸，后者经过糖异生途径转变为葡萄糖。因此，氨基酸也是糖异生的重要原料之一。YE等[19]发现，IDH1异常的细胞会因为脱氨基作用受抑制，减少氨基酸的利用而抑制肝脏中的糖异生过程，参与糖异生的底物减少从而上调相关基因的表达，如果糖-1,6-双磷酸酶1/2（fructose-1,6-bisphosphatase 1/2, FBP1/2）和磷酸烯醇丙酮酸羧激酶1（phosphoenolpyruvate carboxykinase 1, PCK1）。

1.2.3 参与脂类代谢 研究[20-21]表明，IDH1可以参与肝脏和脂肪组织中的脂类合成，其活性对于脂类代谢的调节至关重要。IDH1既可通过催化异柠檬酸氧化脱羧伴随产生的NADPH促进脂肪合成，也可通过增加脂肪合成酶的活性并抑制β-氧化和胆固醇运输促进脂肪积累。CHU等[22]研究发现，MiR-181a通过靶向IDH1抑制脂质合成相关基因的表达，促进参与β-氧化的基因表达，从而阻止脂质积累。

2 IDH1与肿瘤之间的关系

已有大量研究[11,13,23-25]表明，IDH1与肿瘤的发生发展过程相关（图2），多种肿瘤组织中都出现了IDH1表达水平的改变和基因突变。

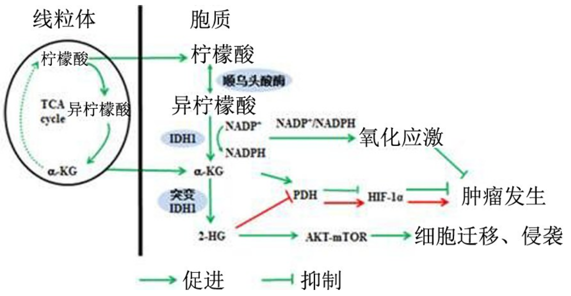


图2 IDH1和肿瘤发生发展之间的关系

2.1 IDH1在肿瘤发生发展中的表达与活性

在皮肤肿瘤早期发生发展过程中，IDH1低表达与肿瘤形成高度相关[11,24-25]，而IDH1高表达抑制皮肤肿瘤早期发生发展中的肿瘤样转化和肿瘤形成。因此，稳定IDH1表达及活性可能成为肿瘤化学预防的一种新策略。笔者前期研究[10]发现，在小鼠表皮JB6 P$^+$细胞中，肿瘤促进剂佛波酯（TPA）引起线粒体呼吸复合物I的活性降低、耗氧量减少、活性氧自由基（ROS）增多等线粒体功能的异常，同时抑制IDH1蛋白表达及酶活性；醉茄内酯类化合物醉茄素A（withaferin A, WA）抑制JB6 P$^+$细胞中TPA诱导的IDH1活性降低以及线粒体功能障碍。相关研究[25]还发现，TPA和/或UVC诱导下，JB6 P$^+$中IDH2无明显变化；IDH1敲除和过表达分别增强和抑制TPA诱导的细胞肿瘤样转化。IDH1的下调与线粒体呼吸抑制具有相关性，可能因为改变了胞质中的代谢，如糖酵解，最终导致线粒体呼吸抑制。IDH1是否稳定表达并发挥正常酶促功能，对于肿瘤的发生发展意义重大。

2.2 IDH1通过减轻氧化应激影响肿瘤发展

ROS是导致肿瘤发生的重要因素。体外研究[26]发现，脂多糖（lipopolysaccharide, LPS）可以诱导IDH1的表达，减少来自鼠巨噬细胞RAW 264.7中LPS或H_2O_2诱导产生的ROS；同时，IDH1的过表达会降低细胞内过氧化物的水平，可能通过该方式减少ROS的积累，抑制肿瘤的发展。体内研究[27]发现，IDH1通过调节细胞内NADP$^+$/NADPH的比率保护细胞免受氧化应激造成的损伤，在肝脏中通过抑制ROS的积累减缓炎症反应的发生。笔者课题组前期研究[26,28]发现，线粒体中的抗氧化酶-锰超氧化物歧化酶（MnSOD）可以通过减少线粒体中的ROS稳定IDH1表达和活性，维持线粒体的呼吸。因此，调节

IDH1的活性可能是减少肿瘤发生发展过程中炎症反应氧化应激的有效途径之一。

2.3 DH1通过调节HIF-1α通路影响肿瘤发生

缺氧诱导因子-1α(hypoxia inducible factors-1α,HIF-1α)在缺氧条件下发挥重要作用,可以调节癌细胞的生物代谢过程,维持其生长和增殖,并且在实体瘤中也普遍存在[29]。IDH1催化产生的α-KG作为一种辅因子可以调节脯氨酸羟化酶(prolyl hydroxylases,PHD)的活性。IDH1下调后,α-KG的生成减少,PHD活性降低,激活HIF-1α通路。HIF-α亚基转移到细胞核与HIF-β配体亚基(aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator,ARNT)形成异源二聚体,进而特异性的结合靶基因启动子中的缺氧应答元件(hypoxia-responsive elements,HREs)诱导缺氧相关基因的转录,促进肿瘤的发生[30-31]。HIF-1α除了可以促进编码糖酵解酶的基因表达外,如己糖激酶、磷酸果糖激酶等,还上调编码葡萄糖转运蛋白(*Glut-1*、*Glut-3*)基因的表达[32-33],通过多种靶基因来发挥肿瘤促进作用。

2.4 IDH1突变体影响肿瘤的形成

目前IDH1主要有2种突变类型:IDH1(R132)和IDH1(R314C)突变。IDH1(R132)突变是体细胞和单等位基因的突变,为第132位上的精氨酸残基突变为组氨酸(IDH1 R132H)或半胱氨酸(IDH1 R132C),使IDH1失去对异柠檬酸的亲和力,但在NADPH的作用下,突变IDH1能与α-KG结合并将其转化为2-羟基戊二酸(2-HG)。2-HG通过竞争性抑制组蛋白去甲基化和5-甲基-胞嘧啶羟基化,导致基因组在组蛋白和DNA甲基化水平发生改变[34];此外,YANG等[35]研究发现,2-HG与DNA甲基转移酶(DNA methyltransferase 1, DNMT1)结合后促进其与RIP3启动子的分离,通过诱导高度甲基化而抑制PIP3蛋白,从而抑制RIP3依赖性细胞坏死促进肿瘤发生。由于2-HG具有促进肿瘤形成的功能,因此又称为"致癌代谢物"。新发现的杂合突变体IDH1(R314C)由于对$NADP^+$的亲合力降低而缺少将异柠檬酸盐转化为α-KG的活性。与IDH1(R132)突变体的不同之处是该突变不产生2-HG[36]。IDH1突变作为IDH1催化产物功能改变的原因之一,有助于某些类型的胶质瘤和白血病的恶性发展。

对于IDH1突变体在肿瘤形成中发挥作用的机制目前尚无定论,除了"致癌代谢物"2-HG诱发肿瘤的发生外,IDH1突变体还可能通过作用于细胞增殖、迁移和凋亡的信号通路促进肿瘤发生。研究[37]显示,IDH1突变后,除将酶促反应的产物由α-KG转变为2-HG外,还能与野生型IDH1形成二聚体抑制其活性。另一方面,2-HG抑制PHD的活性,从而通过HIF-1α通路影响肿瘤发生[38]。其次,ZHU等[39]研究发现,IDH1 R132H突变通过激活AKT-mTOR信号通路增强人脑恶性成胶质细胞瘤U87MG细胞的迁移和侵袭。因此,IDH1突变已成为肿瘤临床诊断的分子靶标之一。

3 IDH1的调控机制

3.1 Forkhead box O(FOXO)转录因子可直接调节IDH1的转录

在未转化细胞和肿瘤细胞中,FOXO都可调节IDH1的转录,而对IDH2和IDH3则无。在正常细胞中,FOXO促进IDH1的表达,从而调节胞质中α-KG和NADPH的水平;在携带IDH1突变体的肿瘤细胞中,FOXO仍会激活IDH1突变体的表达,调节2-HG水平,促进肿瘤细胞的增殖以及抑制组蛋白去甲基化[40-41](图3A)。

3.2 固醇调节元件结合蛋白(sterol regulatory element binding protein,SREBP)可激活致癌性IDH1表达

SREBP作为一种重要的转录因子,可以调节参与脂肪从头合成酶的表达。已有研究[42]发现,IDH1启动子具有可被SREBP识别的SRE序列,SREBP可直接与该序列结合。RICOULT等[43]研究发现,SREBP可以促进野生型IDH1和突变型IDH1的表达,一方面SREBP可能促进谷氨酰胺的碳通量进入脂肪合成过程从而调节IDH1的表达,另一方面SREBP介导的致瘤性IDH1的表达影响2-HG的产生(图3A)。

3.3 C/EBP同源蛋白(C/EBP homology protein,CHOP)和C/EBPβ在内质网(endoplasmic reticulum,ER)应激时上调IDH1表达

CHOP是C/EBP家族的成员,在正常细胞的生长过程中表达水平较低,但在ER应激时却显著上调[44]。CHOP缺乏稳定的DNA结合域,需要与C/EBP家族的其他成员进行异二聚化来识别靶DNA序列[45]。YANG等[46]研究发现,在黑色素瘤细胞中,ER应激增加CHOP的表达和活性,其与C/EBPβ形成异二聚体后直接结合到IDH1启动子区域反式激活IDH1表达。激活后的IDH1促进HIF-1α的降解使其下调,进而使缺氧诱导的黑色素瘤细胞凋亡;IDH1可能是黑色素瘤治疗的潜在靶点(图3A)。

3.4 核因子NF-E2相关因子(nuclear factor erythroid 2-related factor 2,Nrf2)直接激活IDH1

Nrf2是外源性有毒物质和氧化应激的感受器,在参与细胞抗氧化应激和外源性有毒物质诱导的主

要防御机制中发挥重要作用[47]；Nrf2基因缺陷小鼠具有更强的肿瘤易感性[47]；同时，Nrf2还作为抗氧化反应元件（antioxidant response element，ARE）介导的转录途径的重要组成部分，构成最为重要的内源性抗氧化应激通路[47-49]。MITSUISHI等[50]利用基因芯片预测IDH1也是Nrf2的重要靶基因之一，启动子区域同样具有典型的ARE，可被直接激活。其次，IDH1的催化产物α-KG作为HIF-1α的上游分子，可抑制HIF-1α信号通路，进而抑制肿瘤的形成[33]（图3A）。

3.5 Human antigen R（HuR）调节抗氧化酶IDH1

HuR是一种RNA结合蛋白，对氧化应激有重要调节功能。ZAREI等[51]通过分析HuR缺陷型胰腺导管腺癌（PDA）细胞系，发现能产生NADPH的IDH1是HuR调节下唯一的抗氧化酶；HuR缺陷型PDA细胞在免疫受损小鼠中不能成功移植，但IDH1在这些细胞中的过表达后却足以在低营养条件下完全恢复化学耐药性，HuR-IDH1调节轴是胰腺癌中关键可行的治疗靶点（图3B）。

3.6 Nuclear factor-κB (NF-κB)在mRNA和蛋白质水平调节IDH1表达

NF-κB是一种DNA结合的转录因子（transcriptional factor, TF），调节多种靶基因的表达。除通过调节与肿瘤细胞增殖和迁移相关的靶基因，MMP2和MMP9，促进肿瘤的发生外[52]。ZHOU等[53]发现NF-κB通过调控代谢基因的转录调节癌细胞的代谢过程，促进肿瘤的发生；IDH1是TNFα处理的HeLa和HepG2细胞中*NF-κB*的靶基因之一，在mRNA和蛋白质水平调节IDH1表达；NF-κB可能通过上调IDH1的表达促进癌细胞的过度代谢，而过度代谢对肿瘤有抑制作用（图3C）。

3.7 IDH1通过α-KG反馈调节TGF-β信号影响肿瘤发展

肿瘤分泌细胞因子TGF-β是成纤维细胞活化的重要诱因，而活化的成纤维细胞[又称癌症相关成纤维细胞（cancer-associated fibroblasts, CAF）]又是肿瘤基质的主要成分，在肿瘤的生长和发展中起着重要的作用[54]。HOU等[55]的研究发现，TGF-β信号可下调IDH1表达，进而通过促进谷氨酰胺代谢增加细胞内α-KG的浓度，生成的α-KG又通过减少组蛋白H3K4的三甲基化抑制Cav1表达。Cav1表达降低后可抑制TGF-β受体（TGF-β receptor, TGFBR）蛋白降解，而激活的TGFBR又可激活TGF-β信号，从而激活成纤维细胞，促进肿瘤发展（图3D）。

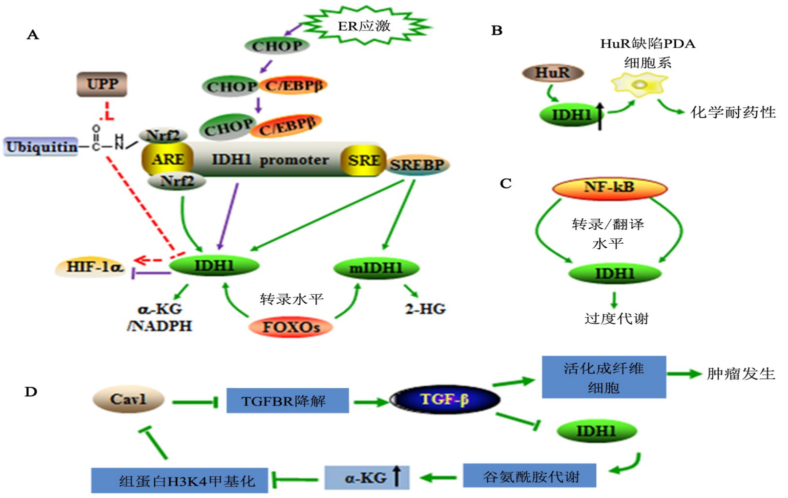
3.8 泛素化对于IDH1的调控

正常细胞癌基因和抑癌基因产物水平受到精确调控从而防止恶性转化，哺乳动物细胞中泛素蛋白酶体途径（ubiquitin proteasome pathway, UPP）在这一过程中发挥重要作用：E3泛素连接酶在E1泛素活化酶和E2泛素结合酶的协同下结合并修饰特异的底物通过26S蛋白酶体使其发生降解[56]。越来越多的证据[57-58]显示，抑癌因子及其产物被E3泛素连接酶降解在肿瘤发生发展中至关重要，因此对于肿瘤化学预防新药物的发现也具有一定的启示作用。E3泛素连接酶复合物使Nrf2泛素化并在蛋白酶体途径中发生降解[59-60]。因此，推测通过抑制UPP途径，维持Nrf2的活性，进而结合至下游靶基因IDH1，抑制HIF-1α信号通路的激活，发挥肿瘤化学预防的作用（图3A）。

在某些肿瘤中，与IDH1相关的调控机制总结信息见表1。

表1 IDH1在癌症中的调控分子机制总结

肿瘤类型	调控机制
神经胶质瘤	IDH1突变体催化产生致癌代谢物2-HG，改变代谢过程[40]
纤维肉瘤	FOXO激活IDH1突变体的表达，调节2-HG水平，促进肿瘤细胞的增殖以及抑制组蛋白去甲基化[41]
肾癌、前列腺癌	SREBP可能促进谷氨酰胺的碳通量进入脂肪合成过程调节IDH1的表达；SREBP介导的致瘤性IDH1的表达影响2-HG的产生[43]
黑色素瘤	CHOP与C/EBPβ形成异二聚体激活IDH1，下调HIF-1α，缺氧诱导的黑色素瘤细胞凋亡[46]
子宫颈癌、肝癌	NF-κB通过调控代谢基因的转录调节癌细胞的代谢过程[53]
急性髓性白血病	突变IDH1通过改变组蛋白甲基化下调DNA损伤感受器ATM，抑制DNA的修复过程[61]



A: FOXOs、SREBP、CHOP、Nrf2 及泛素化对 IDH1 的调控;

B: HuR 对 IDH1 的调控;C: NF-κB 在转录和翻译水平调节 IDH1; D: IDH1 通过调节 TGF-β 信号影响肿瘤发生

图3 IDH1 的分子调控机制

4 展 望

WA 是一种从南非醉茄中分离得到的醉茄内酯类化合物,能够抑制细胞增殖,阻滞细胞周期,抗炎症及抗肿瘤血管生成;同时促进正常细胞的凋亡以及氧化应激的发生;还作为一种天然的蛋白酶体抑制剂抑制 UPP 途径。其抗肿瘤的生物活性是目前研究的焦点,发现 WA 能够抑制肿瘤诱变剂 DMBA 和促进剂 TPA 诱导的 IDH1 蛋白表达和活力的下降,还能促进非突变 IDH1 将异柠檬酸转化为 α-KG 并维持 IDH1 的正常代谢活动。作为 WA 可能的靶向分子,IDH1 如何被稳定从而继续发挥抑制肿瘤发生发展作用的具体机制是肿瘤化学预防的研究重点。

综上所述,IDH1 作为一种胞质代谢酶在多种肿瘤组织中的表达水平发生了改变甚至突变,如 TPA 诱导后 IDH1 的蛋白表达减少,活性降低;而同样以 $NADP^+$ 作为受氢体的 IDH2 的蛋白表达和活性水平并未出现改变。此外,在早期皮肤肿瘤模型中,体外抑制和过表达 IDH1 分别增强和抑制正常细胞向肿瘤细胞样转变,证实了 IDH1 在早期肿瘤发生发展中的作用。因此,对于 IDH1 作为肿瘤治疗中的新靶点研究意义重大,可能是肿瘤靶向性药物未来研发的重点。

[参 考 文 献]

[1] WARBURG O. On respiratory impairment in cancer cells[J]. Science, 1956, 124(3215): 267-272. DOI: 10.1126/science.124.3215.267.

[2] WARBURG O. On the origin of cancer cells[J]. Science, 1956, 123 (3191): 309-314. DOI: 10.1126/science.123.3191.309.

[3] HSU C C, TSENG L M, LEE H C. Role of mitochondrial dysfunction in cancer progression[J]. Exp Biol Med (Maywood), 2016, 241 (12): 1281-1295. DOI: 10.1177/1535370216641787.

[4] SRINIVASAINAGENDRA V, SANDEL M W, SINGH B, et al. Migration of mitochondrial DNA in the nuclear genome of colorectal adenocarcinoma[J]. Genome Med, 2017, 9(1): 31-45. DOI: 10.1186/s13073-017-0420-6.

[5] KING A, SELAK M A, GOTTLIEB E. Succinate dehydrogenase and fumarate hydratase: linking mitochondrial dysfunction and cancer[J]. Oncogene, 2006, 25(34): 4675-4682. DOI: 10.1038 / sj.onc.1209594.

[6] PARKER S J, METALLO C M. Metabolic consequences of oncogenic IDH mutations[J]. Pharmacol Ther, 2015, 152（1）: 54-62. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2015.05.003.

[7] CARDACI S, CIRIOLO M R. TCA cycle defects and cancer: when metabolism tunes redox state[J/OL]. Int J Biochem Cell Biol, 2012, 2012: 161837[2018-03-02].https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3408673/. DOI: 10.1155/2012/161837.

[8] UNRUH D, SCHWARZE S R, KHOURY L, et al. Mutant IDH1 and thrombosis in gliomas[J]. Acta Neuropathol, 2016, 132(6): 917-930. DOI: 10.1155/2012/161837.

[9] OKOYE-OKAFOR U C, BARTHOLDY B, CARTIER J, et al. New IDH1 mutant inhibitors for treatment of acute myeloid leukemia [J]. Nat Chem Biol, 2015, 11(11): 878-886. DOI: 10.1038/nchembio.1930.

[10] LI L, PAZ A C, WILKY B A, et al. Treatment with a small molecule mutant idh1 inhibitor suppresses tumorigenic activity and decreases production of the oncometabolite 2-hydroxyglutarate in human chondrosarcoma cells[J/OL]. PLoS One, 2015, 10(9): e0133813[2018-03-02]. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC0133813/. DOI: 10.1371/journal.pone.0133813.

[11] LI W J, ZHAO Y F. Withaferin suppresses tumor promoter 12-O-tetradecanoylphorbol 13-acetate-induced decreases in isocitrate dehydrogenase 1 activity and mitochondrial function in skin epidermal JB6 cells[J]. Cancer Sci, 2013, 104(2): 143-148. DOI: 10.1111 / cas.12051.

[12] MONDESIR J, WILLEKENS C, TOUAT M, et al. IDH1 and IDH2

mutations as novel therapeutic targets: current perspectives[J]. J Blood Med, 2016, 7(3): 171-180. DOI: 10.2147/JBM.S70716.

[13] DIMITROV L, HONG C S, YANG C, et al. New Developments in the pathogenesis and therapeutic targeting of the IDH1 mutation in glioma[J]. Int J Med Sci, 2015, 12(3): 201-213. DOI: 10.7150/ijms.11047.

[14] METALLO C M, GAMEIRO P A, BELL E L, et al. Reductive glutamine metabolism by IDH1 mediates lipogenesis under hypoxia[J]. Nature, 2011, 481(7381): 380-384. DOI : 10.1038/nature10602.

[15] XU X, ZHAO J, XU Z, et al. Structures of human cytosolic NADP-dependent isocitrate dehydrogenase reveal a novel self-regulatory mechanism of activity[J]. J Biochem, 2004, 279(32): 33946-33957. DOI: 10.1074/jbc.M404298200.

[16] GEISBRECHT B V, LIANG X, MORRELL J C, et al. The mouse gene PDCR encodes a peroxisomal delta(2), delta(4)-dienoyl-CoA reductase[J]. J Biol Chem, 1999, 274(36): 25814-25820. DOI: 10.1074/jbc.274.36.25814.

[17] GUAY C, JOLY É, PEPIN É, et al. A role for cytosolic isocitrate dehydrogenase as a negative regulator of glucose signaling for insulin secretion in pancreatic β-cells[J/OL]. PLoS One, 2013, 8(10): e77097[2018-01-10]. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3795013. DOI: 10.1371/journal.pone.0077097.

[18] RONNEBAUM S M, ILKAYEVA O, BURGESS S C, et al. A pyruvate cycling pathway involving cytosolic NADP-dependent isocitrate dehydrogenase regulates glucose-stimulated insulin secretion [J]. J Biol Chem, 2006, 281(41): 30593-30602. DOI: 10.1074/jbc.M511908200.

[19] YE J, GU Y, ZHANG F, et al. IDH1 deficiency attenuates gluconeogenesis in mouse liver by impairing amino acid utilization[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2017, 114(2): 292-297. DOI: 10.1073/pnas.1618605114.

[20] BOGDANOVIC E. IDH1, lipid metabolism and cancer: shedding new light on old ideas[J]. Biochim Biophys Acta, 2015, 1850(9): 1781-1785. DOI: 10.1016/j.bbagen.2015.04.014.

[21] BOGDANOVIC E, SADRI A R, CATAPANO M, et al. IDH1 regulates phospholipid metabolism in developing astrocytes[J]. Neurosci Lett, 2014, 582(2): 87-92. DOI: 10.1016/j.neulet.2014.09.015.

[22] CHU B, WU T, MIAO L, et al. MiR-181a regulates lipid metabolism via IDH1[J/OL]. Sci Rep, 2015, 5: 8801[2018-01-10]. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4350072/. DOI: 10.1038/srep08801.

[23] LIU X, LING Z Q. Role of isocitrate dehydrogenase 1/2 (IDH 1/2) gene mutations in human tumors[J]. Histol Histopathol, 2015, 30 (10): 1155-1160. DOI: 10.14670/HH-11-643.

[24] KIM J Y, SHIN J Y, KIM M, et al. Expression of cytosolic NADP$^+$-dependent isocitrate dehydrogenase in melanocytes and its role as an antioxidant[J]. J Dematol Sci, 2012, 65(2): 118-125. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2011.12.007.

[25] ROBBINS D, WITTWER J A, CODARIN S, et al. Isocitrate dehydrogenase 1 is downregulated during early skin tumorigenesis which can be inhibited by overexpression of manganese superoxide dismutase[J]. Cancer Sci, 2012, 103(8): 1429-1433. DOI: 10.1111/j.1349-7006.2012.02317.x.

[26] MAENG O, KIM Y C, SHIN H J, et al. Cytosolic NADP(+)-dependent isocitrate dehydrogenase protects macrophages from LPS-induced nitric oxide and reactive oxygen species[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2004, 317(3): 558-564. DOI: 10.1016/j.bbrc.2004.03.075.

[27] ITSUMI M, INOUE S, ELIA A J, et al. Idh1 protects murine hepatocytes from endotoxin-induced oxidative stress by regulating the intracellular NADP+/NADPH ratio[J]. Cell Death Differ, 2015, 22 (11): 1837-1845. DOI: 10.1038/cdd.2015.38.

[28] ZHAO Y F, WANG L M, CHAI S L, et al. Tamoxifen protects against acute tumor necrosis factor alpha-induced cardiac injury via improving mitochondrial functions[J]. Free Radic Bio Med, 2006, 40(7): 1234-1241. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2005.11.009.

[29] FU J, ZHANG J, GONG Y, et al. Regulation of HIF-1 alpha by the proprotein convertases furin and PC7 in human squamous carcinoma cells[J]. Mol Carcinog, 2015, 54(9): 698-706. DOI: 10.1002/mc.22131.

[30] PARTCH C L, GARDNER K H. Coactivators necessary for transcriptional output of the hypoxia inducible factor, HIF, are directly recruited by ARNT PAS-B[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2011, 108 (19): 7739-7744. DOI: 10.1073/pnas.1101357108.

[31] MIMEAULT M, BATRA S K. Hypoxia-inducing factors as master regulators of stemness properties and altered metabolism of cancer and metastasis-initiating cells[J]. J Cell Mol Med, 2013, 17(1): 30-54. DOI: 10.1111/jcmm.12004.

[32] ARMITAGE E G, KOTZE H L, ALLWOOD J W, et al. Metabolic profiling reveals potential metabolic markers associated with Hypoxia Inducible Factor-mediated signalling in hypoxic cancer cells [J/OL]. Sci Rep, 2015, 5: 15649[2018-01-10].https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4623531/. DOI: 10.1038/srep15649.

[33] ZHAO S, LIN Y, XU W, et al. Glioma-derived mutations in IDH1 dominantly inhibit IDH1 catalytic activity and induce HIF-1alpha [J]. Science, 2009, 324(5924): 261-265. DOI: 10.1126/science.1170944.

[34] SMOLKOVÁ K, DVOŘÁK A, ZELENKA J, et al. Reductive carboxylation and 2-hydroxyglutarate formation by wild-type IDH2 in breast carcinomacells[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2015, 65(2): 125-133. DOI: 10.1016/j.biocel.2015.05.012.

[35] YANG Z, JIANG B, WANG Y, et al. 2-HG inhibits necroptosis by stimulating DNMT1-dependent hypermethylation of the RIP3 Promoter[J]. Cell Rep, 2017, 19(9): 1846-1857. DOI: 10.1016/j.celrep.2017.05.012.

[36] SANNE A M, NAVIS A C, LENTING K, et al. Identification of a novel inactivating mutation in Isocitrate dehydrogenase 1 (IDH1-R314C) in a high grade astrocytoma[J/OL]. Sci Rep, 2016, 6: 30486[2018-01-10]. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4962051/. DOI: 10.1038/srep30486.

[37] FIGUEROA M E, WAHAB A O, LU C, et al. Leukemic IDH1 and IDH2 mutations result in a hypermethylation phenotype, disrupt TET2 function, and impair hematopoietic differentiation[J]. Cancer Cell, 2011, 18(6): 553-567. DOI: 10.1016/j.ccr.2010.11.015.

[38] WAITKUS M S, DIPLAS B H, YAN H. Isocitrate dehydrogenase mutations in gliomas[J]. Neuro Oncol, 2016, 18(1): 16-26. DOI: 10.1093/neuonc/nov136.

[39] ZHU H, ZHANG Y, CHEN J, et al. IDH1 R132H mutation enhances cell migration by activating AKT-mTOR signaling pathway, but sensitizes cells to 5-FU treatment as NADPH and GSH are reduced

[J / OL]. PLoS One, 2017, 12(1): e0169038[2018-03-02]. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5215606/. DOI: 10.1371/journal.pone.0169038.

[40] IZQUIERDO-GARCIA J L, VISWANATH P, ERIKSSON P, et al. Metabolic reprogramming in mutant IDH1 glioma cells[J / OL]. PLoS One, 2015, 10(2): e0118781[2018-01-10]. https://www. ncbi. nlm. nih. gov / pmc / articles / PMC5063515/. DOI: 10.1371 / journal. pone.0118781.

[41] CHARITOU P, RODRIGUEZ-COLMAN M, GERRITS J, et al. FOXOs support the metabolic requirements of normal and tumor cells by promoting IDH1 expression[J]. EMBO Rep, 2015, 16(4): 456-466. DOI: 10.15252/embr.201439096.

[42] SHECHTER I, DAI P, HUO L, et al. IDH1 gene transcription is sterol regulated and activated by SREBP-1a and SREBP-2 in human hepatoma HepG2 cells: evidence that IDH1 may regulate lipogenesis in hepatic cells[J]. J Lipid Res, 2003, 44(11): 2169-2680. DOI: 10.1194/jlr.M300285-JLR200.

[43] RICOULT S J H, DIBBLE C C, ASARA J M, et al. Sterol Regulatory Element Binding Protein regulates the expression and metabolic functions of wild-type and oncogenic IDH1[J]. Mol Cell Biol, 2016, 36(18): 2384-2395. DOI: 10.1128/MCB.00163-16.

[44] UBEDA M, WANG X Z, ZINSZNER H, et al. Stress-induced binding of the transcriptional factor CHOP to a novel DNA control element[J]. Mol Cell Bio, 1996, 16(4): 1479-1489. DOI: 10.1128 / MCB.16.4.1479。

[45] DAVID R, HABENER J F. CHOP, a novel developmentally regulated nuclear protein that dimerizes with transcription factors C / EBP and LAP and functions as a dominant-negative inhibitor of gene transcription[J]. Genes Dev, 1992, 6(3): 439-453. DOI: 10.1101 / gad.6.3.439.

[46] YANG X J, DU T D, WANG X, et al. IDH1, a CHOP and C/EBPβ-responsive gene under ER stress, sensitizes human melanoma cells to hypoxia-induced apoptosis[J]. Cancer Lett, 2015, 365(2): 201-210. DOI: 10.1016/j.canlet.2015.05.027.

[47] XU C, HUANG M T, SHEN G, et al. Inhibition of 7,12-dimethylbenz(a) anthracene induced skin tumorigenesis in C57BL/6 mice by sulforaphane is mediated by nuclear facter E2-related factor 2[J]. Cancer Res, 2006, 66(16): 8293-8296. DOI: 10.1158 / 0008-5472. CAN-06-0300.

[48] ABOONABI A, SINGH I. Chemopreventive role of anthocyanins in atherosclerosis via activation of Nrf2-ARE as an indicator and modulator of redox[J]. Biomed Pharmacother, 2015, 72(1): 30-36. DOI: 10.1016/j.biopha.2015.03.008.

[49] CHEN C, KONG A N. Dietary chemopreventive compounds and ARE/Eq RE signaling[J]. Free Radic Biol Med, 2004, 36(12): 1505-1516. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2004.03.015.

[50] MITSUISHI Y, TAGUCHI K, KAWATANI Y, et al. Nrf2 redirects glucose and glutamine into anabolic pathways in metabolic reprogramming[J]. Cancer Cell, 2012, 22(1): 66-79. DOI: 10.1016/j.ccr. 2012.05.016.

[51] ZAREI M, LAL S, PARKER S J, et al. Posttranscriptional upregulation of IDH1 by HuR establishes a powerful survival phenotype in pancreatic cancer cells[J]. Cancer Res, 2017, 77(16): 1-12. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-17-0015.

[52] LI J, LAU G K, CHEN L L, et al. Interleukin 17A promotes hepatocellular carcinoma metastasis via NF-κB induced matrix metalloproteinases 2 and 9 expression[J/OL]. PLoS One, 2011, 6(7): e21816 [2018-01-10]. https: //www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3131399. DOI: 10.1371/journal.pone.0021816.

[53] ZHOU F, XU X H, WU J, et al. NF-κB controls four genes encoding core enzymes of tricarboxylic acid cycle[J]. Gene, 2017, 621 (1): 12-20. DOI: 10.1016/j.gene.2017.04.012.

[54] LI Q, ZHANG D, WANG Y, et al. MiR-21/Smad7 signaling determines TGF-β1-induced CAF formation[J/OL]. Sci Rep, 2013, 3: 2038[2018-03-02]. https://www. ncbi. nlm. nih. gov / pmc / articles / PMC3687228/. DOI: 10.1038/srep02038.

[55] HOU X, ZHANG J, WANG Y, et al. TGFBR-IDH1-Cav1 axis promotes TGF-β signalling in cancer-associated fibroblast. Oncotarget, 2017, 8(48): 83962-83974. DOI: 10.18632/oncotarget.20861.

[56] LIU J, SHAIK S, DAI X, et al. Targeting the ubiquitin pathway for cancer treatment[J]. Biochim Biophys Acta, 2014, 1855(1): 50-60. DOI: 10.1016/j.bbcan.2014.11.005.

[57] ROSSI M, AQEILAN R I, NEALE M, et al. The E3 ubiquitin ligase Itch controls the protein stability of p63[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2006, 103(34): 12753-12758. DOI: 10.1073/pnas.0603449103.

[58] WANG X, TROTMAN L C, KOPPIE T, et al. NEDD4-1 is a proto-oncogenic ubiquitin ligase for PTEN[J]. Cell, 2007, 128(1): 129-139. DOI: 10.1016/j.cell.2006.11.039.

[59] FURUKAWA M, XIONG Y. BTB protein Keap1 targets antioxidant transcription factor Nrf2 for ubiquitination by the cullin 3-Roc 1 ligase[J]. Mol Cell Biol, 2005, 25(1): 162-171. DOI: 10.1128/MCB. 25.1.162-171.2005.

[60] JARAMILLO M C, ZHANG D D. The emerging role of the Nrf2-Keap1 signaling pathway in cancer[J]. Genes Dev, 2013, 27(20): 2179-2191. DOI: 10.1101/gad.225680.113.

[61] INOUE S, LI W Y, TSENG A, et al. Mutant IDH1 downregulates ATM and alters DNA repair and sensitivity to DNA damage independent of TET2[J]. Cancer Cell, 2016, 30(2): 337-348. DOI: 10. 1016/j.ccell.2016.05.018.

[收稿日期] 2018-01-02 [修回日期] 2018-03-19
[本文编辑] 王映红