

c-Jun/ 激活蛋白-1 活性调节研究进展*

张令强 贺福初**

(军事医学科学院放射医学研究所, 北京 100850)

摘要 转录因子激活蛋白-1 (AP-1) 对细胞增殖、细胞存活与细胞凋亡等重要生理过程具有调控作用, 其核心组成成分是c-Jun. c-Jun 活性从转录调控、翻译后调控 (主要是磷酸化调节) 和相互作用蛋白质调节等三个水平受到正负向调控. 其分子内 8 个位点可被 JNK1、GSK3、CKII、Abl 等激酶磷酸化. 通过 N 端的转录激活结构域和 C 端的碱性亮氨酸拉链区, c-Jun 可与 bZIP 类转录因子、辅助激活因子和其他一些蛋白质直接相互作用而被调控. 另外一些分子可通过 CBP、JAB1 等重要辅助激活因子的介导间接调控 AP-1 的活性, 共同构成 AP-1 活性调节的复杂网络.

关键词 激活蛋白-1, c-Jun, 蛋白质磷酸化, 蛋白质-蛋白质相互作用, 辅助激活因子

学科分类号 Q78

激活蛋白-1 (activating protein-1, AP-1) 家族是亮氨酸拉链类转录因子, 是诸多细胞信号传导途径在细胞核内的交汇点^[1]. 尽管其发现已经近 15 年了, 构成 AP-1 某些组分的病毒同源物甚至发现的更早^[2], 但是 AP-1 及其成分的生物学和生理学功能仍然不是很明朗. 最近的文章开始逐渐阐明 AP-1 控制细胞增殖、细胞存活及凋亡的机制^[3]. 相比之下, 近年来对 AP-1 活性的调节机制研究取得了较多的进展.

1 AP-1 复合物的结构组成

哺乳动物的 AP-1 由碱性-亮氨酸拉链 (basic region-leucine zipper, bZIP) 蛋白组成异源或同源二聚体, 这类 bZIP 蛋白主要包括: Jun 家族成员, 如 c-Jun、JunB、JunD; Fos 家族成员, 如 c-Fos、FosB、Fra1、Fra2; Jun 二聚化伴侣 (Jun dimerization partner, JDP), 如 JDP1、JDP2. 另外, 亲缘关系较近的激活转录因子 (activating transcription factor, ATF) 亚家族成员, 如 ATF2、LRF1/ATF3、B-ATF 等也可与如上 bZIP 蛋白形成二聚体. 某些 Maf 蛋白, 如 v-Maf、c-Maf、Nrl 等, 只与 c-Fos 形成异源二聚体, 而不能结合 c-Jun^[1].

c-jun 原癌基因的表达产物 c-Jun 蛋白, 是病毒 v-Jun 蛋白的细胞内同源体, 定位于细胞核. 有 c-Jun 参与形成的二聚体, 是 AP-1 蛋白的最主要形式. Jun 蛋白通过亮氨酸拉链的疏水相互作用形成稳定的二聚体结构, 结合特异的 AP-1 DNA 识别位点 5'-TGAG/CTCA-3' (又称作 TPA 应答元件或

TRE). Fos 自身不能形成稳定的二聚体, 但可以与 Jun 形成比 Jun: Jun 二聚体更加稳定的异源二聚体^[2]. 与 Fos 不同, ATF 可以形成同源二聚体, 也可与 Jun 形成异源二聚体.

2 AP-1 活性调节机制

AP-1 活性调控主要发生在三个水平: 转录水平的调控; 翻译后调控 (其中主要是磷酸化调控); 通过相互结合蛋白质调控.

2.1 转录调控

胞外信号可以调控 AP-1 蛋白的表达量与转录因子活性. 前者主要是通过控制构成 AP-1 成分蛋白质的转录. 一些研究结果发现, c-Jun 和 c-Fos 蛋白的表达量还受到它们的稳定性的调控. 例如 c-Jun 蛋白, 其 N 端转录激活结构域内的丝氨酸和苏氨酸可以被促分裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 磷酸化, 降低了因被泛素化而降解的可能性, 因而蛋白质得以积累. c-Jun 的病毒同源体 v-Jun 正是由于缺少了泛素化位点, 因而比前者更加稳定, 但这种增加的稳定性是否与 v-Jun 的致癌性直接相关尚不确定.

2.2 磷酸化调控

蛋白质磷酸化是蛋白质修饰研究的最为清晰的手段. 目前发现的转录因子在磷酸化水平的调控效

* 国家自然科学基金资助项目 (30100090).

** 通讯联系人.

Tel: 010-66931246, E-mail: hefuc@nic.bmi.ac.cn

收稿日期: 2002-05-17, 接受日期: 2002-06-28

应主要有以下三类。第一类是调控其胞核移位。转录因子在细胞质内合成后需要被磷酸化或借助其他胞质蛋白先磷酸化而后带动其进入细胞核。这类转录因子包括 SWI5, NF- κ B, NF-AT 等。第二类是调控其 DNA 结合能力。核转录因子的 DNA 结合能力可被磷酸化正调控 (刺激结合: 如 SRF, E2F, E4F) 或负调控 (抑制结合: 如 c -Myb, c -Jun, Oct-1, Ets-1)。第三类是调控转录激活能力。磷酸化可以影响转录因子转录激活区与转录机器的结合, 包括: 刺激转录激活 (如 CREB, c -Jun, c -Myc, C/EBP β , GAL4 等)、刺激转录抑制 (如 c -Fos) 和抑制转录激活 (如 v -ErbA 和 ADR1 等)^[4]。

作为 AP-1 核心成分的 c -Jun 蛋白, 人源形式全长 331 个氨基酸, 其 N 端为转录激活结构域, C 端为 bZIP 类的 DNA 结合结构域。目前发现 c -Jun 分子内共有 8 个磷酸化位点: S63/S73/T91/T93 磷酸化增强转录激活能力, T231/S243/S249 磷酸化抑制 DNA 结合能力, Y170 磷酸化与 c -Abl 相关。

2.2.1 S63 和 S73: S63 和 S73 位于 N 端激活结构域内, 受丝裂原刺激或表达原癌基因如 H α -Ras 可激活其磷酸化, 增强 c -Jun 的转录活性, 但不影响其 DNA 结合能力^[5]。 c -Jun N 端激酶 (c -Jun N-terminal kinase, JNK) 是负责 c -Jun N 端磷酸化的激酶, 其命名也由此而来^[5]。JNK 首先被上游激酶 MKK4/7 磷酸化而激活, 再结合于 c -Jun 转录激活域 (结合区是 S63 和 S73 邻近的肽段), 特异地使 S63 和 S73 磷酸化。后来的研究又发现 T91 和/或 T93 两个位点也可被 JNK 磷酸化。紫外线照射、 γ 射线辐射、炎症细胞因子、热休克和某些生长因子等外部信号可迅速激活 JNK 的活性, 由于这些信号多与应激相关, JNK 又被称作应激激活的蛋白激酶 (stress-activated protein kinase, SAPK)^[6]。

2.2.2 T231/S243/S249: 这三个位点的共同特点是位于 c -Jun 分子内紧邻 DNA 结合结构域的 N 端, 在非刺激状态的成纤维细胞和上皮细胞内, 它们通常是磷酸化状态的, 这一点与 N 端的 S63 和 S73 有所不同, 后者通常在应激状态才被活化。当以佛波脂处理或表达原癌基因时, 可导致上述三位点的去磷酸化, c -Jun 的活性升高。磷酸化以上位点的激酶是糖原合成酶激酶 3 (glycogen synthase kinase 3, GSK3)、酪蛋白激酶 II (casein kinase II, CKII) 与 cyclin B (周期素 B) /p34cdc2^[1]。但只有被 GSK3

和 CK II 磷酸化后才抑制 c -Jun 的 DNA 结合能力^[7,8]。而另一个参与 DNA 损伤的激酶“DNA 依赖的激酶” (DNA-dependent protein kinase, DNA-PK) 则扮演了近似但有所不同的角色。S249 位点可以被 DNA-PK 在体外有效地磷酸化, 但与 GSK3 和 CK II 不同, 磷酸化并未影响 c -Jun 的 DNA 结合能力, 表明 T231 和 S243 才是影响 DNA 结合能力的真正位点^[9]。遗憾的是, DNA-PK 和 c -Jun 的关系没有得到体内实验的支持。因此, 现在认为通过磷酸化 c -Jun 近 C 端对其进行负调控的分子是 GSK3 和 CK II。

2.2.3 Y170: 在陆续发现多个丝/苏氨酸位点的磷酸化参与了 c -Jun 活性的调控之后, 另一个研究小组又发现了 c -Jun 分子内新的磷酸化位点——酪氨酸 170。负责此位点磷酸化的激酶是酪氨酸激酶 Abl^[10]。在酪氨酸激酶中, Abl 具有不常见的胞质和胞核双重定位特征。将 Abl 分子内 SH2 结构域与催化结构域之间的两个脯氨酸突变, 得到 Abl-P242E/P249E 组成性激活形式, 在此基础上, 将 C 端核输出信号内的一个亮氨酸再次突变, 得到的 Abl-PP-Nuc 突变形式不但组成性激活, 而且只定位于胞核。这种形式的 Abl 可以使 c -Jun 的 Y170 高水平磷酸化。这种磷酸化是特异的, c -Jun 家族其他成员如 v -Jun、JunB、JunD 等都没有此效应, 并且野生型的 Abl、Abl-PP 和激酶失活型的 Abl 也都没有这种磷酸化功能。Y170 磷酸化后的 c -Jun 可以与 Abl-PP-Nuc 的 SH2 结构域结合, 增强 Abl 的活性。因此 c -Jun 和 Abl 之间存在互相激活的循环。这种互相激活又增加了 JNK 的激酶活性。将 c -Jun 分子内 JNK 激酶的底物位点部分或全部点突变, 发现这些突变体对 Abl 激酶的激活能力远高于野生型的 c -Jun, 暗示 JNK 对 c -Jun 的 Y170 磷酸化可能起了负调控的作用。JNK 激酶磷酸化 c -Jun, 抑制了 c -Jun 和 Abl 的激活环, 使整个激活不至于一直进行下去而导致细胞的癌变。这是迄今发现的为数不多的核内酪氨酸磷酸化循环之一^[10]。

现在已经清楚, 一个因子可以同时被磷酸化正向和负向调控。 c -Jun 即是一个很好的例子, 分子内存在多个磷酸化位点, 其中一套位点的磷酸化抑制了 DNA 结合能力, 而另一套位点的磷酸化增强了转录激活能力。而单一的外界信号也可同时调控一个因子内的多个位点, 比如, 佛波脂可以诱导 c -Jun 分子抑制性位点的去磷酸化和激活性位点的磷酸化, 最终激活 c -Jun。

2.3 相互作用蛋白质调控

蛋白质-蛋白质相互作用在转录因子活性的调控方面具有重要的意义. Jun 蛋白可以通过亮氨酸拉链与其他 bZIP 蛋白形成异源二聚体, 也可通过其 N 端激活结构域与其他蛋白质结合, 从而借助这种相互作用调控其活性.

2.3.1 c-Jun 蛋白与 bZIP 蛋白的作用: 如前所述, c-Jun 蛋白是构成 AP-1 转录因子的核心成分, 与其他 bZIP 蛋白如 JunB、JunD、Fos 家族成员、ATF 家族成员等形成复合物, 这种借助亮氨酸拉链之间的作用效应不尽相同, 如 JunD 表现出增强活性效应, 而 JunB 则对 c-Jun 具有一定的抑制作用.

2.3.2 c-Jun 蛋白与辅助激活因子 (coactivator) 的作用: 目前发现 c-Jun 蛋白的主要辅助激活因子有 CBP、JAB1、Rb 和 ASC-2 等. 辅助激活因子在转录因子的活性发挥中起到了至关重要的作用, 近几年在这一领域取得了很多可喜的进展, 推动了对于转录调控的机制认识.

a. CBP: CREB 结合蛋白 (CREB binding protein, CBP) 是与 E1A 结合蛋白 p300 非常相近的蛋白质. c-Jun 被 JNK 在 N 端磷酸化后, 构象发生变化, 与 CBP 具有高亲和力, 这种结合很可能是 c-Jun 被激活的机制之一. CBP 不仅是 c-Jun 的辅助激活因子, 同时还可以激活转录因子 CREB、c-Fos、c-Myb 和其他核受体的表达.

腺病毒 E1A 蛋白可以通过结合转录辅助激活因子 p300/CBP 调控靶基因的转录. E1A 可以特异地抑制由 c-Jun 激活的胶原酶的启动子活性. c-Jun DNA 结合域内碱性区的一段 12 肽是 E1A 的作用位点. E1A 对 c-Jun 的抑制作用必须依赖于 p300 的介导, p300 对 c-Jun 发挥其乙酰转移酶活性. c-Jun 碱性区内的 Lys271 正是乙酰化发生的位置. 因此, 乙酰化也参与了 AP-1 的活性调控^[11].

b. JAB1: c-Jun N 端激活结构域结合蛋白 1 (c-Jun activation domain binding protein 1, JAB1) 与 JNK 不同, 它不含激酶结构域; 与 CBP 不同, 它与 c-Jun 的结合不依赖于 c-Jun 的 N 端磷酸化. JAB1 可以选择性地与 c-Jun 和 JunD 结合, 但不与 v-Jun 和 JunB 结合, 这种选择性对下游靶基因的激活转录直接相关. 尽管 JAB1 与 c-Jun 和 JunD 的 N 端结合, 但它增强 AP-1 活性的机制却是稳定 c-Jun 与 AP-1 位点 TRE 形成的复合物^[12]. c-Jun 分子内 31~57 肽段具有与 JAB1 结合的能力, 而这一段在 v-Jun 中是没有的. 有趣的是, JAB1 分子 N 端一

半与酵母 pad1⁺ 基因的编码蛋白具有较高的同源性, 而后者同时也是酵母 AP-1 因子 Pap1 的辅助激活因子. JAB1 同时被发现是构成胞内 COP9 复合物的第五亚基组分. 自从 JAB1 于 1996 年被克隆以来, 相继发现多种分子可以通过 JAB1 的介导实现对 AP-1 的调控.

整合素粘附受体分子可以传递调控细胞增殖、分化与存活的信号. JAB1 可以与整合素淋巴细胞功能相关抗原-1 (LFA-1) 的 $\beta 2$ 亚基的胞内结构域直接作用. JAB1 在胞核与胞质均有分布, 其中一部分与 LFA-1 共定位于细胞膜. LFA-1 与 JAB1 的作用可导致 JAB1 的核内积聚, 进而增强 AP-1 复合物与 AP-1 位点的结合. LFA-1 通过调节 JAB1 的核定位而后调控 AP-1 的活性, 最终调节基因表达, 从而揭示了一条新的整合素介导的信号传递通路^[13].

细胞因子可以通过受体传递调控免疫系统活性的胞外信号. 巨噬细胞迁移抑制因子 (macrophage migration inhibitory factor, MIF) 可以特异地与 JAB1 作用. MIF 与 JAB1 在细胞内共定位于胞质. JAB1 可以增强 JNK 的激酶活性, 进而增强 c-Jun 的磷酸化水平, MIF 对此具有抑制效应. 哺乳动物细胞内过表达的 JAB1 可以结合 p27^{Kip1}, 导致后者由胞核移出至胞质, 进而发生降解, MIF 同样对此具有抑制效应, 因此增加了 p27^{Kip1} 的稳定性. MIF 与 LFA-1 不同, 它是 JAB1 分子的负向调控蛋白^[14].

肝细胞生成素 (hepatopoietin, HPO) 是目前发现的对肝细胞作用特异的唯一细胞因子, 可以促进肝细胞增殖和救治肝损伤. HPO 在肝细胞内存在自分泌环, 胞内形式的 HPO 可以与 JAB1 结合, 通过增强 c-Jun 的磷酸化水平而提高 AP-1 的活性^[15,16]. 与 LFA-1、MIF 不同, 过表达的 HPO 与 JAB1 共定位于胞核内. 因此 JAB1 是一个多功能分子, 可以通过不同亚细胞定位的结合蛋白来调控 AP-1 的活性.

c. 抑癌蛋白 RB: 视网膜母细胞瘤易感基因 Rb 编码的蛋白质定位于细胞核内, 抑制 c-fos 基因的转录表达, 而后者是构成 AP-1 的重要组成部分. Rb 基因的失活可以导致许多癌症的发生, 而 c-jun 基因的组成型激活也可以导致许多恶性肿瘤相关基因的表达升高, 二者在肿瘤发生方面都具有潜在的原癌基因的能力. 此外, 二者均可以参与细胞分化和细胞周期调控. Rb 蛋白可以结合于 c-jun

基因的启动子区 AP-1 结合位点, 直接激活 *c-jun* 基因的表达. 同时, 表达产生的 *c-Jun* 又可以结合 Rb 蛋白, 结合部位分别是 *c-Jun* 的 C 端包含部分亮氨酸拉链的区域和 Rb 的 B-口袋区. 在体外, Rb 可以增强 *c-Jun* 的 DNA 结合能力. 因此, Rb 是 *c-Jun* 的又一个体内辅助激活因子^[17].

d. 激活信号辅助整合因子-2 (activating signal cointegrator 2, ASC-2) 是近期发现的核受体的转录辅助激活因子, 可以与类固醇受体辅助激活因子 (steroid receptor coactivator-1, SRC-1) 和 CBP/p300 结合形成一个大的转录整合物 (integrator). ASC-2 可以促进血清应答因子、AP-1 和核因子 NF- κ B 的转录激活. 因此, ASC-2 是上述三个因子的共同辅助激活因子, 这可能与 ASC-2 介导的肿瘤发生有关^[18]. 另一方面, SRC-1 本身也是 *c-Jun* 和 *c-Fos* 的结合蛋白. 在哺乳动物细胞内, SRC-1 具有类似 CBP/p300 的效应, 有效地增强 AP-1 的转录活性^[19].

2.3.3 *c-Jun* 蛋白与同源结构域蛋白的作用: Schaefer 等^[20]通过酵母双杂交寻找与 *c-Jun* N 端相互作用的蛋白质时, 得到了含有同源结构域的蛋白 Hex. Hex 分子内的同源结构域 (homeodomain) 参与了二者的直接作用, 进一步的实验发现, 其他转录因子的同源结构域具有同样的结合属性. 在体外条件下, *c-Jun/c-Fos*、*JunB/c-Fos* 和 *JunD/c-Fos* 二聚体分子都可以与 Hex 的同源结构域作用, 并且结合力明显强于 *Jun* 或 *c-Fos* 单体分子, 说明未参与二聚化的 N 端对于与 Hex 的结合比较重要. 过表达的 Hex 可以抑制 *Jun* 或 *Jun/c-Fos* 依赖的转录水平^[20]. 由于 Hex 蛋白参与了哺乳动物的发育与分化的调控, 因此, Hex 与 *c-Jun* 的作用也把对 *c-Jun* 的功能认识拓展到了这一方向.

3 小 结

真核生物的转录调控研究是多年来研究热点, 在许多分支领域都取得了很大的突破. AP-1 作为最早被认识的转录因子, 其结构组成、调控机制和生理功能也一直受到人们的关注. 早期的研究阐明了某些化学药物可以特异地诱导 AP-1 的表达, 后来又发现许多胞外信号的刺激可以激活 AP-1 的活性, 导致了 JNK 的发现和 Rac-MKK4/7-JNK/SAPK-*c-Jun* 信号途径的揭示, 使 AP-1 调控机制的研究从单一的转录水平延伸至磷酸化水平. 不同磷酸化位点的正向和负向调控使人们认识到,

单一因子可以受到同一因素的双重调控. 磷酸化位点的分布从 N 端到 C 端, 表明不同的蛋白质可以结合 *c-Jun* 分子的不同区域, 这驱使人们去寻找特异结合 *c-Jun* 不同区段的蛋白质分子, 通过酵母双杂交体系, 发现了 JAB1、Hex、JDP1、JDP2 等相互作用蛋白质, 为更加清晰地了解 AP-1 的调控机制开辟了新的窗口. 许多分子可以通过这些直接结合蛋白质和/或辅助激活因子间接地、或长距离、或短距离地调控 AP-1, 从而有序地调控细胞诸多重大生命活动如细胞增殖、细胞凋亡等. 未来的研究重点将集中在两个方面: 一是继续发现新的作用蛋白或调控蛋白, 阐明新的调控途径及其机理; 二是阐明 AP-1 调控的靶基因, 以及通过调控这些靶基因如何协调整个细胞的正常生理功能的执行.

参 考 文 献

- 1 Karin M, Liu Z, Zandi E. AP-1 function and regulation. *Curr Opin Cell Biol*, 1997, **9** (2): 240~246
- 2 Angel P, Imagawa M, Chiu R, *et al.* Phorbol ester-inducible genes contain a common cis element recognized by a TPA-modulated trans-acting factor. *Cell*, 1987, **49** (6): 729~739
- 3 Shaulian E, Karin M. AP-1 in cell proliferation and survival. *Oncogene*, 2001, **20** (19): 2390~2400
- 4 Hunter T, Karin M. The regulation of transcription by phosphorylation. *Cell*, 1992, **70** (3): 375~387
- 5 Derijard B, Hibi M, Wu IH, *et al.* JNK1: a protein kinase stimulated by UV light and Ha-Ras that binds and phosphorylates the *c-Jun* activation domain. *Cell*, 1994, **76** (6): 1025~1037
- 6 Chang L, Karin M. Mammalian MAP kinase signalling cascades. *Nature*, 2001, **410** (6824): 37~40
- 7 Lin A, Frost J, Deng T, *et al.* Casein kinase II is a negative regulator of *c-Jun* DNA binding and AP-1 activity. *Cell*, 1992, **70** (5): 777~789
- 8 Nikolakaki E, Coffey P J, Hemelsoet R, *et al.* Glycogen synthase kinase 3 phosphorylates Jun family members *in vitro* and negatively regulates their transactivating potential in intact cells. *Oncogene*, 1993, **8** (4): 833~840
- 9 Bannister A J, Gottlieb T M, Kouzarides T, *et al.* *c-Jun* is phosphorylated by the DNA-dependent protein kinase *in vitro*; definition of the minimal kinase recognition motif. *Nucleic Acids Res*, 1993, **21** (5): 1289~1295
- 10 Barila D, Mangano R, Gonfloni S, *et al.* A nuclear tyrosine phosphorylation circuit: *c-Jun* as an activator and substrate of *c-Abl* and JNK. *EMBO J*, 2000, **19** (2): 273~281
- 11 Vries R G, Prudenziati M, Zwartjes C, *et al.* A specific lysine in *c-Jun* is required for transcriptional repression by E1A and is acetylated by p300. *EMBO J*, 2001, **20** (21): 6095~6103
- 12 Claret F X, Hibi M, Dhut S, *et al.* A new group of conserved coactivators that increase the specificity of AP-1 transcription factors. *Nature*, 1996, **383** (6599): 453~457
- 13 Bianchi E, Denti S, Granata A, *et al.* Integrin LFA-1 interacts with the transcriptional co-activator JAB1 to modulate AP-1 activity. *Nature*, 2000, **404** (6778): 617~621
- 14 Kleemann R, Haussler A, Geiger G, *et al.* Intracellular action of the cytokine MIF to modulate AP-1 activity and the cell cycle

- through Jab1. *Nature*, 2000, **408** (6809): 211~ 216
- 15 陆承荣, 李 勇, 董春娜, 等. AP-1 辅助激活因子 JAB1 的分子克隆及其与肝细胞生成素的相互作用. *生物化学与生物物理进展*, 2001, **28** (4): 528~ 531
- Lu C R, Li Y, Dong C N, *et al.* *Prog Biochem Biophys*, 2001, **28** (4): 528~ 531
- 16 Lu C, Li Y, Zhao Y, *et al.* Intracrine hepatopoietin potentiates AP-1 activity through JAB1 independent of MAPK pathway. *FASEB J*, 2002, **16** (1): 90~ 92
- 17 Nead M A, Baglia L A, Antinore M J, *et al.* Rb binds c-Jun and activates transcription. *EMBO J*, 1998, **17** (8): 2342~ 2352
- 18 Lee S K, Na S Y, Jung S Y, *et al.* Activating protein 1, nuclear factor kappaB, and serum response factor as novel target molecules of the cancer-amplified transcription coactivator ASC-2. *Mol Endocrinol*, 2000, **14** (6): 915~ 925
- 19 Lee S K, Kim H J, Na S Y, *et al.* Steroid receptor coactivator 1 coactivates activating protein 1-mediated transactivations through interaction with the c-Jun and c-Fos subunits. *J Biol Chem*, 1998, **273** (27): 16651~ 16654
- 20 Schaefer L K, Wang S, Schaefer T S. Functional interaction of Jun and homeodomain proteins. *J Biol Chem*, 2001, **276** (46): 43074~ 43082

The Progress in Regulation of c-Jun/AP-1*

ZHANG Ling-Qiang, HE Fu-Chu**

(Beijing Institute of Radiation Medicine, Beijing 100850, China)

Abstract The transcription factor, activating protein-1 (AP-1) plays an important role in the regulation of cell proliferation, cell survival and apoptosis. c-Jun is the major component of AP-1. The activity of c-Jun is up-regulated and down-regulated at three main levels: transcriptional control, posttranslational regulation (major by phosphorylation) and the modulation by interacting proteins. Eight sites of c-Jun can be phosphorylated by kinases such as JNK1, GSK3, CKII and Abl. Moreover, c-Jun is regulated through interacting with bZIP transcriptional factors, coactivators and other proteins via its N-terminal transcription-activation domain and C-terminal DNA-binding domain. Other molecules can regulate the AP-1 activity in a coactivator-dependent manner. So the regulatory mechanism of AP-1 activity is complicated.

Key words activating protein 1, c-Jun, protein phosphorylation, protein-protein interaction, coactivator

* This work was supported by a grant from The National Natural Sciences Foundation of China (30100090).

** Corresponding author. Tel: 86-10-66931246, E-mail: hefc@nic.bmi.ac.cn

Received: May 17, 2002 Accepted: June 28, 2002