

-校编码: 10384

分类号_____密级_____

学号:

UDC _____

厦 门 大 学

博 士 学 位 论 文

COP1 和 GSK3 β 对 c-Jun 的降解及乳腺癌发展的抑制研究

**COP1 and GSK3 β Cooperate to Promote c-Jun Degradation
and Inhibit Breast Cancer Cell Tumorigenesis**

邵靖

指导教师姓名: 韩家淮 教授

专 业 名 称: 生物化学与分子生物学

论文提交日期: 2014 年 08 月

论文答辩时间: 2014 年 09 月

学位授予日期: 2014 年 10 月

答辩委员会主席: _____

评 阅 人: _____

2014 年 9 月

厦门大学学位论文原创性声明

本人呈交的学位论文是本人在导师指导下,独立完成的研究成果。本人在论文写作中参考其他个人或集体已经发表的研究成果,均在文中以适当方式明确标明,并符合法律规范和《厦门大学研究生学术活动规范(试行)》。

另外,该学位论文为()课题(组)的研究成果,获得()课题(组)经费或实验室的资助,在()实验室完成。(请在以上括号内填写课题或课题组负责人或实验室名称,未有此项声明内容的,可以不作特别声明。)

声明人(签名):

年 月 日

厦门大学学位论文著作权使用声明

本人同意厦门大学根据《中华人民共和国学位条例暂行实施办法》等规定保留和使用此学位论文，并向主管部门或其指定机构送交学位论文（包括纸质版和电子版），允许学位论文进入厦门大学图书馆及其数据库被查阅、借阅。本人同意厦门大学将学位论文加入全国博士、硕士学位论文共建单位数据库进行检索，将学位论文的标题和摘要汇编出版，采用影印、缩印或者其它方式合理复制学位论文。

本学位论文属于：

1.经厦门大学保密委员会审查核定的保密学位论文，于
年 月 日解密，解密后适用上述授权。

2.不保密，适用上述授权。

（请在以上相应括号内打“√”或填上相应内容。保密学位论文应是已经厦门大学保密委员会审定过的学位论文，未经厦门大学保密委员会审定的学位论文均为公开学位论文。此声明栏不填写的，默认为公开学位论文，均适用上述授权。）

声明人（签名）：

年 月 日

摘要

近年来乳腺癌已成为全球妇女健康威胁最大的疾病之一。乳腺癌治疗的发展依赖于乳腺癌形成机制相关研究的进展。侵袭性乳腺癌细胞系及恶性乳腺癌肿瘤中常能检测到 c-Jun 蛋白表达的异常上升。其过表达对乳腺癌细胞的存活、增殖、转移和侵袭有重要促进作用。我们的研究证明在侵袭性乳腺癌细胞中，c-Jun 蛋白过表达的主要原因是 c-Jun 缺乏泛素化修饰导致蛋白稳定性上升。在已知的 c-Jun 的特异性 E3 泛素化连接酶中，我们鉴定发现在侵袭性弱的乳腺癌细胞系中，组成型光形态建成 1 (constitutively photomorphogenic 1, COP1) 介导了 c-Jun 的多泛素化，如果沉默 COP1 的表达，c-Jun 的泛素化水平会下降进而使 Jun 蛋白稳定性上升。在已有的多株乳腺癌细胞系中我们发现 c-Jun 的蛋白表达量与 COP1 表达量呈负相关。然而，在强侵袭性乳腺癌细胞中，单独 COP1 的过表达仍不足以降低 c-Jun 的蛋白水平，提示了其它信号调控的存在。进一步的研究发现弱侵袭性乳腺癌细胞系经糖原磷酸化酶 (glycogen synthase kinase 3, GSK3) 抑制剂的处理后 c-Jun 的蛋白量显著上升。GSK3 β 磷酸化位点突变后的蛋白 c-Jun-T239A 多泛素化水平下降，蛋白稳定性上升，证明了 GSK3 β 磷酸化调控也是 c-Jun 蛋白降解过程中所必须的事件。在强侵袭性乳腺癌细胞中共表达 GSK3 β 持续激活突变体 GSK3 β (S9A) 和 COP1 后，c-Jun 的表达量下调，肿瘤细胞迁移及侵袭的能力被抑制。针对乳腺癌标本的基因表达谱分析显示 COP1 的表达量与患者的无复发生存率呈正相关。这些发现证明 COP1 是乳腺癌发生的肿瘤抑制因子。

关键词： 乳腺癌； 肿瘤发生； 泛素化； c-Jun； COP1； GSK3 β

Abstract

Breast cancer is one of the most serious problems that threaten woman health. The study of tumorigenesis of breast cancer cells would help to improve breast cancer treatment. High abundance of c-Jun is detected in invasive breast cancer cells and aggressive breast tumor malignancies. It is associated with promoted survival, proliferation, migration and invasion of breast cancer cells. In our study, we demonstrate that a major cause of high c-Jun abundance in invasive breast cancer cells is prolonged c-Jun protein stability owing to poor poly-ubiquitination of c-Jun. Among the known c-Jun - targeting E3 ligases, we identified constitutive photomorphogenesis protein 1 (COP1) as an E3 ubiquitin ligase responsible for c-Jun degradation in less invasive breast cancer cells because depletion of COP1 reduced c-Jun poly-ubiquitination leading to the stabilization of c-Jun protein. In a panel of breast cancer cell lines, we observed an inverse association between the levels of COP1 and c-Jun. However, overexpressing COP1 alone was unable to decrease c-Jun level in invasive breast cancer cells, indicating that efficient c-Jun protein degradation necessitates an additional event. Indeed, we found that glycogen synthase kinase 3 (GSK3) inhibitors elevated c-Jun abundance in less invasive breast cancer cells and that GSK3 β nonphosphorylatable c-Jun-T239A mutant displayed greater protein stability and poorer poly-ubiquitination compared to the wild-type c-Jun. The ability of simultaneously enforced expression of COP1 and constitutively active GSK3 β to decrease c-Jun abundance in invasive breast cancer cells allowed us to conclude that c-Jun is negatively regulated through the coordinated action of COP1 and GSK3 β . Importantly, co-expressing COP1 and active GSK3 β blocked in vitro cell growth, migration and in vivo metastasis of invasive breast cancer cells. Gene expression profiling of breast tumor specimens further revealed that higher COP1 expression correlated with better recurrence-free survival. Our study supports the notion that COP1 is a suppressor of breast cancer progression.

Keywords: breast cancer; tumorigenesis; ubiquitination; c-Jun; COP1; GSK3

目录

摘要	I
Abstract	II
Table of Contents	VII
前言	1
1.1 c-Jun	1
1.1.1 c-Jun 的发现	1
1.1.2 AP-1	1
1.1.3 c-Jun 家族成员	3
1.1.4 c-Jun 的基因及蛋白结构	6
1.1.5 c-Jun 的激活	7
1.1.6 c-Jun 的二聚体及转录活性	9
1.1.7 c-Jun 的细胞功能	10
1.1.8 c-Jun 与小鼠的生长发育	12
1.2 c-Jun 与乳腺癌的相关性	13
1.2.1 c-Jun 的原癌活性	13
1.2.2 c-Jun 与癌症发展的关系	15
1.2.3 c-Jun 与乳腺癌相关的实验及临床证据	16
1.3 c-Jun 的调控	17
1.3.1 c-Jun 的转录调控	17
1.3.2 c-Jun 的翻译后调控	17
1.3.3 c-Jun 的泛素化连接酶	18
1.4 研究目标	21
1.4.1 验证 c-Jun 与乳腺癌细胞生长、迁移及侵袭性的关系	21
1.4.2 阐明 c-Jun 在乳腺癌中降解失调的机制	21
1.4.3 通过该机制研究探讨逆转乳腺癌细胞 c-Jun 过表达性状的可能方式	21

1.4.4 证明该机制对肿瘤发展的影响, 寻找潜在治疗靶点	22
第二章 材料与方法	23
2.1 实验材料	23
2.1.1 实验细胞系	23
2.1.2 实验动物	23
2.1.3 实验药品、试剂	23
2.2 实验方法	24
2.2.1 PCR 反应	24
2.2.2 DNA 琼脂糖凝胶电泳	24
2.2.3 DNA 胶回收	25
2.2.4 LIC(Ligation independent cloning) 克隆	25
2.2.5 DNA 的限制性内切酶反应	25
2.2.6 制备感受态大肠杆菌	26
2.2.7 质粒转化大肠杆菌	27
2.2.8 小量质粒提取	27
2.2.9 大量质粒提取	27
2.2.10 细胞培养	28
2.2.11 Lipofectamine2000 质粒转染	28
2.2.12 Lipofectamine2000 siRNA 转染	28
2.2.13 慢病毒包装	28
2.2.14 慢病毒感染	29
2.2.15 MTT 体外细胞生长测定	29
2.2.16 体外细胞迁移测定	30
2.2.17 蛋白酶体活性测定	30
2.2.18 免疫荧光染色	31
2.2.19 泛素化蛋白的免疫沉淀	32
2.2.20 细胞核质分离	32
2.2.21 提取细胞总 RNA	33
2.2.22 DNA 酶处理总 RNA	33

2.2.23 逆转录合成 cDNA.....	34
2.2.24 实时定量 PCR (Real time PCR)	34
2.2.25 蛋白质的 SDS-PAGE 电泳、电转移及 Western Blotting	35
2.2.26 LI-COR Odyssey 定量 Western Blotting.....	37
2.2.27 斑马鱼肿瘤细胞侵袭模型	37
2.2.28 Gene Expression Omnibus database 临床数据分析	38
2.2.29 统计学方法	38
第三章 结果与讨论.....	40
3.1 乳腺癌细胞中 c-Jun 的蛋白表达受泛素化通路调控.....	40
3.1.1 乳腺癌细胞系中 c-Jun 的表达水平与细胞侵袭能力正相关	40
3.1.2 弱侵袭性乳腺癌细胞系中 c-Jun 的蛋白稳定性低	41
3.1.3 c-Jun 的降解依赖蛋白酶体而非溶酶体	43
3.1.4 弱侵袭性乳腺癌细胞系中 c-Jun 通过泛素化-蛋白酶体降解	43
3.2 乳腺癌细胞中 c-Jun 多泛素化修饰水平决定其蛋白水平.....	44
3.2.1 乳腺癌细胞系中 c-Jun 的降解发生在细胞核内	44
3.2.1 不同乳腺癌细胞系中 c-Jun 与蛋白酶体的共定位无差别	45
3.2.2 弱侵袭性乳腺癌细胞系中 c-Jun 的泛素化水平更高	46
3.3 乳腺癌细胞中 c-Jun 的降解需要 COP1	47
3.3.1 弱侵袭性乳腺癌细胞系中 c-Jun 的降解需要 E3 泛素化连接酶 COP1	47
3.3.2 沉默 COP1 的表达可使 c-Jun 蛋白稳定性上升和泛素化水平下降	49
3.3.3 乳腺癌细胞系中 c-Jun 与 COP1 的蛋白表达有负相关性.....	51
3.4 乳腺癌细胞中 c-Jun 的降解途径对 GSK3 抑制剂敏感	51
3.4.1 COP1 单独过表达无法降低强侵袭性乳腺癌细胞系中 c-Jun 的蛋白 水平	51
3.4.2 GSK3 抑制剂可提高弱侵袭性乳腺癌细胞系中 c-Jun 的蛋白水平	52
3.4.3 GSK3 磷酸化位点突变的 c-Jun 蛋白稳定性上升泛素化水平下降	

.....	53
3.4.4 COP1 和 GSK3(CA)的共表达能使高侵袭性乳腺癌细胞 c-Jun 表达下降	54
3.5 COP1 和持续激活的 GSK3 的共同表达抑制乳腺癌的肿瘤发展	55
3.5.1 乳腺癌细胞中共表达 COP1 和持续活化的 GSK3 可抑制肿瘤细胞增殖	55
3.5.2 乳腺癌细胞中共表达 COP1 和持续活化的 GSK3 可抑制肿瘤细胞迁移	56
3.5.3 乳腺癌细胞中共表达 COP1 和持续活化的 GSK3 可抑制肿瘤细胞在斑马鱼模型中的细胞侵袭	57
3.6 乳腺癌 COP1 的表达与患者的无复发生存率正相关.....	59
3.6.1 COP1 表达高的乳腺癌对应的患者无复发生存率较高	59
3.6.2 COP1 的表达量可以乳腺癌预后指标	60
3.7 讨论:	61
3.7.1 c-Jun 的表达水平与乳腺癌的恶性程度相关。	61
3.7.2 COP1 是乳腺癌中 c-Jun 的 E3	61
3.7.3 GSK3 的磷酸化是 c-Jun 泛素化的前提条件。	62
3.7.4 COP1 和 GSK3 的协同作用抑制肿瘤发展。	63
附录 1 图表索引	64
附录 2 缩略语及中英文对照.....	66
参考文献	72
致 谢	86

Table of Contents

Abstract (in Chinese)	I
Abstract (in English)	II
Table of Contents (in Chinese)	III
Table of Contents (in English)	VII
Chapter 1 Introduction	1
1.1 c-Jun	1
1.1.1 The identification of c-Jun.....	1
1.1.2 AP-1 factor.....	1
1.1.3 The family members of Jun.....	3
1.1.4 c-Jun gene and protein.....	6
1.1.5 c-Jun activation.....	7
1.1.6 c-Jun dimrization and transcription activity	9
1.1.7 c-Jun's function in cells	10
1.1.8 c-Jun's function in mouse	12
1.2 c-Jun in breast cancer	13
1.2.1 c-Jun oncogenicity.....	13
1.2.2 c-Jun in tumorigenesis	15
1.2.3 evidence of c-Jun corelated with breast cancer	16
1.3 Regulation of c-Jun	17
1.3.1 Transcription regulation	17
1.3.2 Post-translational modification.....	17
1.3.3 Ubiquitination regulation	18
1.4 Aim of the research	21
1.4.1 Confirm c-Jun's function in breast tumorigenesis.....	21

1.4.2 Elucidate mechanisms of c-Jun dysregulation	21
1.4.3 Try to control c-Jun expression in breast cancer cells	21
1.4.4 Find clinical relevance of the study	22
Chapter 2 Material and methods.....	23
2.1 Material.....	23
2.1.1 Cell line	23
2.1.2 Zebrafish.....	23
2.1.3 Enzyme, drug and inhibitor	23
2.2 Methods.....	24
2.2.1 PCR reaction.....	24
2.2.2 DNA gel running	24
2.2.3 DNA recover and purification	25
2.2.4 LIC(Ligation independent cloning) cloning.....	25
2.2.5 DNA digestion with restriction enzyme	25
2.2.6 Make chemical competent cells.....	26
2.2.7 Plasmid transformation.....	27
2.2.8 DNA mini-prep.....	27
2.2.9 DNA large-prep	27
2.2.10 Cell culture	28
2.2.11 Lipofectamine2000 transfection	28
2.2.12 Lipofectamine2000 siRNA transfection	28
2.2.13 Lenti virus packing	28
2.2.14 Lentiviral infection	29
2.2.15 MTT growth study.....	29
2.2.16 In-vivo migration assay	30
2.2.17 Proteasome assay	30
2.2.18 Immunostaining.....	31
2.2.19 Ubiquitination IP	31
2.2.20 Cell fractionation.....	32

2.2.21 RNA purification	33
2.2.22 DNase treatment to RNA.....	33
2.2.23 cDNA synthesis	34
2.2.24 Real time quntitation PCR)	34
2.2.25 SDS-PAGE gell running and western Blot.....	35
2.2.26 LI-COR Odyssey quntitation western blot	37
2.2.27 Zebrafish invasion model	37
2.2.28 Gene Expression Omnibus database analysis.....	38
2.2.29 Startistic analysis	38
Chapter 3 Results and discueasssion.....	39
3.1 c-Jun is re μ lated by ubiquitination system in less invasive breast cancer cells	39
3.1.1 c-Jun expression is corelated with cancer invasiveness	39
3.1.2 Invasive cancer cells has high c-Jun expression.....	40
3.1.3 c-Jun degradation is proteasome dependent.in less invasive cell.....	42
3.1.4 c-Jun ubiquitination is much heavyier in less invasive cell	42
3.2 Ubiquitination of c-Jun is related with its turnover	43
3.2.1 c-Jun degradation occurs in nucleus.....	43
3.2.1 no difference based on c-Jun/proteasome colocalization between different cell lines	44
3.2.2 c-Jun is more ubiquitinated in less invasive cells.....	45
3.3 c-Jun degradation is COP1 dependent in breast cancer	46
3.3.1 c-Jun degradation require COP1 in less invasive cells.....	48
3.3.2 COP1 knockdown increases c-Jun rotein stability and reduces ubiquitination	50
3.3.3 c-Jun protein level is reversely correlated with COP1 level in breast cancer cells	50
3.4 c-Jun degradation in breast cancer is blocked by GSK3 inhibitor	50
3.4.1 COP1 overexpression alone is not enough to suppress c-Jun	

expression in invasive cancer cells.....	50
3.4.2 GSK3 inhibitor increases c-Jun protein level in less invasive cells ..	51
3.4.3 c-Jun T239A is not affected by GSK3 and is less ubiquitinated thus to be more stable.....	52
3.4.4 Coexpression of COP1 and GSK3(CA)forces c-Jun degradation in invasive cancer cells	53
3.5 COP1 incorporate with GSK3 blocks tumorigenesis	54
3.5.1 Coexpression of COP1 and GSK3(CA)blocks cancer cell growth ...	54
3.5.2 Coexpression of COP1 and GSK3(CA)blocks cancer cell migration	55
3.5.3 Coexpression of COP1 and GSK3(CA)blocks cancer cell invasion in zebrafish model.....	56
3.6 COP1 expression correlates with recurrence-free survival of patients with breast cancer.....	58
3.6.1 Higher COP1 expression is significantly associated with high recurrence-free survival rate.....	58
3.6.2 COP1 expression is a positive prognostic factor.....	59
3.7 Discussion :	60
3.7.1 c-Junexpression iscorelated with invasiveness of breast cancer cell.	60
3.7.2 COP1 act as c-Jun E3 ubiquitin ligase in breast cancer cells	60
3.7.3 GSK3phosphorylation is necessary for c-Jun ubiquitination and degradation	61
3.7.4 COP1 incorporate with GSK3 blocks breast tumorigenesis.....	61
Appendix 1 Index of figures.....	63
Appendix 2 Abbreviations.....	65
Reference.....	71
Thanks	85

前言

1.1 c-Jun

1.1.1 c-Jun 的发现

c-Jun 是转录因子活化蛋白-1 (activator protein-1, AP-1) 家族第一个被鉴定的成员。早在 1987 年^[1], c-Jun 作为一个 47kd 的 DNA 结合蛋白被发现。由于它有诱导基因表达的功能, c-Jun 被命名为 Activation Protein 1 (AP-1)。研究发现人金属硫蛋白 IIA (human metallothionein IIA, hMT IIA)、猿猴空泡病毒 40 (simian vacuolating virus 40, SV40) 及人胶原酶 (human collagenase) 这些基因的增强子上广泛分布了 AP-1 的识别位点, 在癌化合物佛波醇 12-十四酸酯 13-乙酸酯 (12-O-tetradecanoyl phorbol 13-acetate, TPA) 的诱导下, 这些基因的表达强烈增加, 而 TPA 的诱导依赖 AP-1 蛋白, 因此 AP-1 识别位点也被称作 TPA 响应元件 (TPA response element, TRE)^[2]。对人类及病毒基因中的 AP-1 结合点分析显示结合序列均为 TGA (C/G) TCA, 更有研究表明酵母通用控制蛋白 4 (general control nonderepressible 4, Gcn4) 的结合位点也与此相同, 而且这些结合位点都与基因的诱导转录相关^[3-5], 证明了 AP-1 结合位点及蛋白功能的高度保守性。同年, Jun 原癌基因作为 Gcn4 的同源蛋白从鸟类肉瘤病毒 17 (avian sarcoma virus 17, ASV17) 中被发现并克隆^[6-8], 其蛋白功能也与 Gcn4 相似。此后, 多个研究证明 Jun 与 AP-1 是同一个蛋白^[2, 8]。至此 Jun 成为了第一个被发现的 AP-1 转录因子。

1.1.2 AP-1

最早的研究证明 AP-1 作为 hMT IIA 及 SV40 基因的转录因子受 TPA 的诱导^[1, 2], 同时也发现 AP-1 能被多种细胞外刺激所激活^[1]。在 Jun 被克隆后, 人们一度认为 Jun 就是 AP-1, 然而相应的蛋白纯化研究显示, 虽然 AP-1 的活性依赖 Jun, 但是 AP-1 却是蛋白复合物而非单一的转录蛋白^[9]。于是, AP-1 复合物的

一系列蛋白包括 Jun (c-Jun、JunB 及 JunD) 和 Fos (c-Fos、FosB、Fra-1 及 Fra-2) 亚家族成员被逐一鉴定^[10,11]。

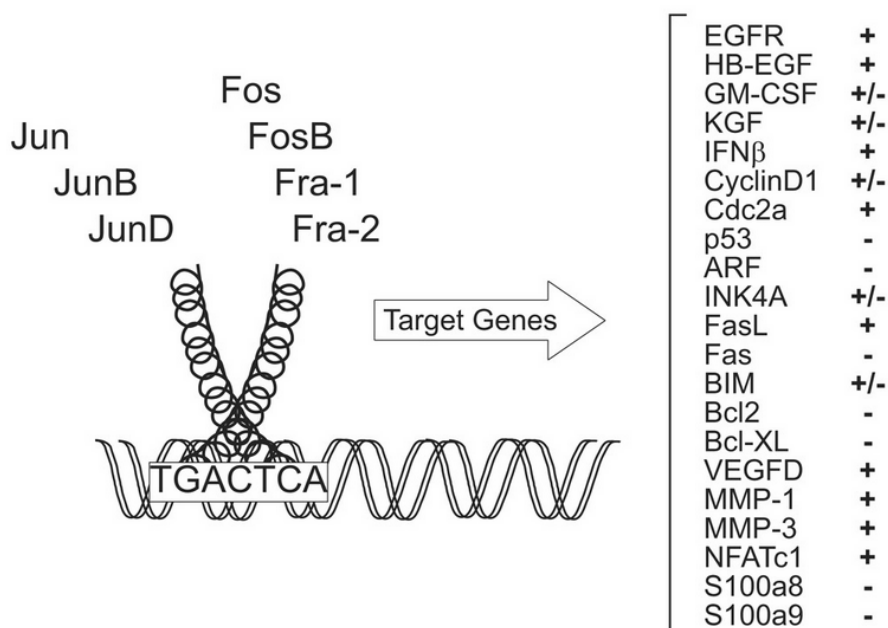


图1.1 AP-1 的二聚体构成、识别位点及下游调控靶点 (引自 Zenz, 2008)

Fig. 1.1 AP-1 dimer components, AP-1 binding site and downstream effectors

(From Zenz, 2008)

AP-1 家族蛋白都具有一个介导蛋白二聚化的碱性亮氨酸拉链结构域 (basic leucine-zipper domain, bZIP) 和一个介导蛋白 DNA 结合的碱性 DNA 结合域 (basic DNA binding domain, bDBD)^[8, 11, 12]。AP-1 家族成员能形成同源或异源二聚体, 也能与家族外其它有 basic-leucine zipper domain (bZIP) 的转录因子如环磷腺苷效应元件结合蛋白 (cAMP-response element binding protein, CREB) 等家族成员结合^[10]。AP-1 成员的二聚化大大加强了复合物与 DNA 的结合力及相应基因转录活性^[13], 二聚化过程受到丝裂原激活蛋白激酶激酶激酶 1 (mitogen activated protein kinase kinase kinase 1, MEKK1) 调控^[14]。Jun 家族成员能够形成同源或异源二聚体, 而 Fos 家族成员只和其它 AP-1 家族成员形成异源二聚体^[15]。与 Jun 的发现过程类似, Fos 蛋白家族也是作为病毒基因 v-Fos 的同源基因被发现研究^[16], Fos 家族成员也受 TPA、生长因子等刺激诱导并能与 Jun 家族蛋白结合从而增加 DNA 结合活性 AP-1 家族其它成员还包括禽肌肉腱膜纤维肉瘤癌基因同源物 (avian musculoaponeurotic fibrosarcoma oncogene homolog, Maf; c-Maf,

MafB, MafA, MafG/F/K and Nrl) 及激活转录因子 (activating transcription factor, ATF; ATF2, LRF1/ ATF3, B- ATF, JDP1, JDP2), 它们能和 Jun、Fos 家族形成异源二聚体, 也识别 TPA 响应元件 (5'-TGAG/CTCA-3') 或 cAMP 响应元件 (CRE, 5'-TGACGTCA-3')^[13, 17]。AP-1 的对细胞的作用的特异性由 AP-1 二聚体的构成、表达水平、上游刺激信号及细胞类别共同决定, AP-1 信号响应的多样性和特异性使得 AP-1 能在在细胞生长、分裂、分化、转化及死亡等多种细胞过程中起到特异性作用。也有研究指出, 虽然 AP-1 家族成员组合多变, 但是对于细胞内 AP-1 复合物组成的分析显示, c-Jun/c-Fos 异源二聚体的比重占绝对优势^[18], 对于识别位点的亲和力很强, 二聚体转录活性高, 在 AP-1 介导的信号调控中起着主导作用。

1.1.3 c-Jun 家族成员

Jun 家族成员包括 c-Jun、JunB 和 JunD, 它们参与构成同源或异源 AP-1 复合体, 在响应外界刺激时, 通过与 AP-1 位点结合调控很多基因的转录, 从而影响细胞的生长、分化及肿瘤的转化。由于三个成员虽属同源蛋白, 但序列上存在一定差异, 且在不同细胞中的表达水平也较为不同而且导致三者蛋白功能上既有兼容性也存在相对特异性。三者的兼容性保证了细胞内关键的信号调节过程的稳定性, 而它们之间的差异也使细胞对外界不同刺激的信号调控存在响应特异性。

1.1.3.1 c-Jun

首先, 虽然 JunB 和 c-Jun 都能被磷酸化, 但是它们的磷酸化位点、功能影响及上游激酶都不同。JunB 也有第 35 至 61 位氨基酸区段的 c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 结合域却不受 JNK 磷酸化的修饰, 暗示 JunB 的激活并不依赖 JNK 的磷酸化活性。有报道发现细胞周期蛋白依赖性蛋白激酶 2 (cyclin-dependent kinase 2, Cdc2)/细胞周期蛋白激酶 B (cyclin B kinase) 复合体可以磷酸化 JunB, 但是其磷酸化为点在 c-Jun 和 JunD 里并不保守^[19]。而且 JunB 的磷酸化修饰能引发 JunB 的蛋白降解^[20]。与磷酸化调控 c-Jun 活性不同, sumo 化修饰调节 JunB 的活性及其蛋白定位^[21]。其次, 二者形成 AP-1 复合体方式有

Degree papers are in the "[Xiamen University Electronic Theses and Dissertations Database](#)". Full texts are available in the following ways:

1. If your library is a CALIS member libraries, please log on <http://etd.calis.edu.cn/> and submit requests online, or consult the interlibrary loan department in your library.
2. For users of non-CALIS member libraries, please mail to etd@xmu.edu.cn for delivery details.

廈門大學博碩士論文摘要庫