



AP-1家族基因与相关信号通路、肿瘤、发育和衰老进程

李容¹, 于润¹, 杜鹏^{1,2*}

1. 北京大学生命科学学院, 北京 100871

2. 北京大学前沿交叉学科研究院, 北京 100871

* 联系人, E-mail: pengdu@pku.edu.cn

收稿日期: 2025-01-13; 接受日期: 2025-03-24; 网络版发表日期: 2025-04-17

摘要 自1986年JUN基因被发现以来, AP-1家族转录因子的研究揭示了其在细胞信号转导、肿瘤发生、发育调控及衰老中的核心作用. AP-1通过整合MAPK(ERK, JNK, p38), NF- κ B和NFAT等信号通路, 动态调控基因表达网络. 在肿瘤中, AP-1具有双重功能: 其家族成员可促进细胞增殖、侵袭和转移, 而部分成员(如JunB, Fra-2)则在部分肿瘤中表现出抑癌活性, 其作用高度依赖于肿瘤微环境. 在发育层面, AP-1通过调控神经胶质细胞分化和免疫细胞成熟(如NK细胞、T/B细胞), 影响神经系统构建与免疫应答. 最新研究发现, AP-1作为先锋转录因子, 通过重塑染色质可及性驱动细胞衰老进程(如ATF3介导的染色质开放), 为衰老干预提供了新靶点. 本文系统性总结了AP-1的多功能特性, 强调其在疾病机制解析和精准治疗中的潜在价值.

关键词 AP-1, c-Jun, c-Fos, MAPK, ERK, 肿瘤, 发育, 衰老

激活蛋白-1(activation proteins-1, AP-1)家族是最早被发现的转录因子之一. 最初, 人们在被ASV17(禽肉瘤病毒)感染的细胞中发现了第一种AP-1家族的蛋白——v-Jun. 随后通过进一步解析, 人们在哺乳动物细胞中发现了最初两种内源的AP-1家族蛋白c-Fos和c-Jun(二者形成异二聚体)^[1]. 随着对细胞的分子机制的研究逐步深入, 人们部分阐释了AP-1转录因子家族在细胞分化、存活、凋亡、转化和迁移过程中的作用^[2]. 由于AP-1所参与和调节的细胞信号转导通路众多, 它在炎症反应、肿瘤发生以及个体发育等生理过程中都起到重要作用.

肿瘤细胞中往往发生基因复制、突变和染色体畸

变等变异, 可能会导致多种转录因子的水平和活性发生变化. 转录因子的活性改变广泛存在于肿瘤细胞中, 是肿瘤细胞产生无限增殖性、浸润性、转移性以及抵抗死亡的重要诱因^[3]. 作为多个信号通路下游的转录因子, AP-1家族蛋白在肿瘤发生中的作用一直是研究的热点. 据报道, AP-1在许多肿瘤中表达水平升高^[4]. 在肿瘤细胞中AP-1调节参与癌症生物学各个方面的下游基因的表达, 如细胞生长、凋亡、血管生成、侵袭、转移和耐药性等. 以往的研究表明, AP-1家族蛋白的激活是促癌性的, 但最近也有研究表明, AP-1家族的一部分成员具有抑制某些肿瘤发展的活性. 因此, AP-1家族蛋白对于癌症发生的影响可能是两面性的.

引用格式: 李容, 于润, 杜鹏. AP-1家族基因与相关信号通路、肿瘤、发育和衰老进程. 中国科学: 生命科学, 2025, 55: 898–911

Li R, Yu R, Du P. Signaling pathways, tumors, senescence and developmental processes associated with AP-1 family (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2025, 55: 898–911, doi: 10.1360/SSV-2024-0286

在个体发育过程中, 包括免疫^[5]、血管^[6]和神经细胞^[7]在内的多种细胞类型的成熟和分化都与AP-1家族蛋白有关. AP-1家族蛋白具有相似的结构特征, 但是其中不同蛋白的不同组合可能会在不同的细胞类型和发育阶段中产生截然不同的活性和影响, 这也可能是AP-1蛋白能广泛参与细胞分化和个体发育的原因.

在AP-1家族参与的多种发育过程中, 免疫细胞和神经的发育与人类(*Homo sapiens*)疾病息息相关. 免疫细胞的发育过程漫长而复杂. 随着对免疫学的进一步认知, 人们发现免疫系统参与机体的调节功能. 免疫系统的失衡不仅导致外界病原侵入, 也可能诱发内源性病变.

神经系统的发育是一个极为复杂且高度精确的生物学过程. 在这个过程中, AP-1不仅广泛参与神经细胞命运决定和神经回路形成, 还在应对环境信号、调节神经系统的可塑性方面扮演重要角色. 研究AP-1在神经系统发育中的功能, 不仅有助于揭示神经系统发育的分子调控机制, 还能为理解发育性神经系统疾病和神经退行性疾病的发生提供理论依据. 此外, AP-1在调控神经系统再生与修复方面的潜力也为再生医学和神经疾病治疗提供了新的方向.

在细胞衰老的进程中, 染色质会发生重塑, 在此过程中, AP-1家族转录因子也会参与染色质可及性的调控, 从而影响生命进程.

1 AP-1的调控机制

1.1 MAPKs信号通路与AP-1的调控

丝裂原活化蛋白激酶(MAPKs)信号通路是AP-1调控的关键机制之一. MAPKs是高度保守的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶家族, 通过一系列级联反应传递细胞外信号, 最终影响转录因子的激活^[8]. 这类信号通路对于细胞应对外界刺激、调控细胞命运具有重要作用^[9]. AP-1家族的转录因子, 如c-Jun和c-Fos, 都是MAPKs信号通路的主要靶点之一, MAPKs通过磷酸化作用调控这些因子的活性^[10]. MAPKs家族主要包括以下三类: 细胞外信号调节激酶(ERK)、c-Jun氨基末端激酶(JNK)和p38激酶(图1). 每一种通路都有其特定的功能, 调控不同的生物过程^[3].

1.1.1 ERK信号通路

ERK(extracellular signal-regulated kinase)是

MAPKs家族中最经典的成员之一, 通常通过Ras-Raf-MEK-ERK级联反应来传导信号. 该通路被广泛认为在细胞增殖、分化、发育过程中发挥关键作用^[11].

ERK信号通路在细胞生长因子的作用下被激活, Ras小GTP酶首先被激活, 随后依次激活Raf激酶、MEK(MAPK/ERK激酶)和ERK. 活化的ERK能够转位到细胞核, 并通过磷酸化c-Fos和Elk-1等转录因子, 增加AP-1复合体的活性^[12]. 这种级联反应通常伴随着细胞增殖、存活和分化等重要生物学反应的发生. 例如, ERK通路被认为在上皮细胞生长因子(EGF)和血小板衍生生长因子(PDGF)等促生长因子的刺激下, 对细胞的增殖和分化起到至关重要的调控作用^[13].

1.1.2 JNK信号通路

c-Jun氨基末端激酶(JNK)是MAPKs家族中的另一重要成员, 其通常在细胞应激反应中被激活. JNK通路主要通过应对氧化应激、紫外线辐射、炎症因子以及细胞毒性信号来发挥作用. 与ERK通路不同, JNK信号通路更多地参与到细胞凋亡、应激应答及炎症反应中^[8,14,15].

在JNK信号通路中, JNK被上游的MAP3K(如MEKK1)和MAP2K(如MKK4和MKK7)激活, 随后JNK进入细胞核并通过直接磷酸化c-Jun, 增加c-Jun的DNA结合能力以及其转录活性^[16,17]. 作为AP-1的关键成员, c-Jun的激活对一系列基因的表达调控具有深远影响. 研究表明, JNK信号通路在细胞受到氧化应激、紫外线辐射以及感染性病原体刺激时, 能够迅速被激活, 从而启动一系列防御和修复机制, 或促使细胞进入凋亡程序^[10,11].

1.1.3 p38信号通路

p38 MAPKs主要在应对炎症因子、氧化应激和环境压力(如紫外线辐射)时被激活^[10,11]. 与ERK和JNK通路相比, p38信号通路在细胞应激反应和免疫调节中的作用更加突出. p38激酶家族包括多个同工型, 如p38 α 、p38 β 、p38 γ 和p38 δ , 不同的p38亚型在不同组织和细胞类型中表现出不同的功能^[18,19].

p38信号通路可以由外界的应激激活. 例如, 炎症因子TNF- α 和IL-1 β 可以通过上游激酶(如MKK3和MKK6)激活p38^[20]. p38激活后可以进入细胞核, 并将AP-1家族中的Fos蛋白(如c-Fos)等转录因子磷酸化, 从

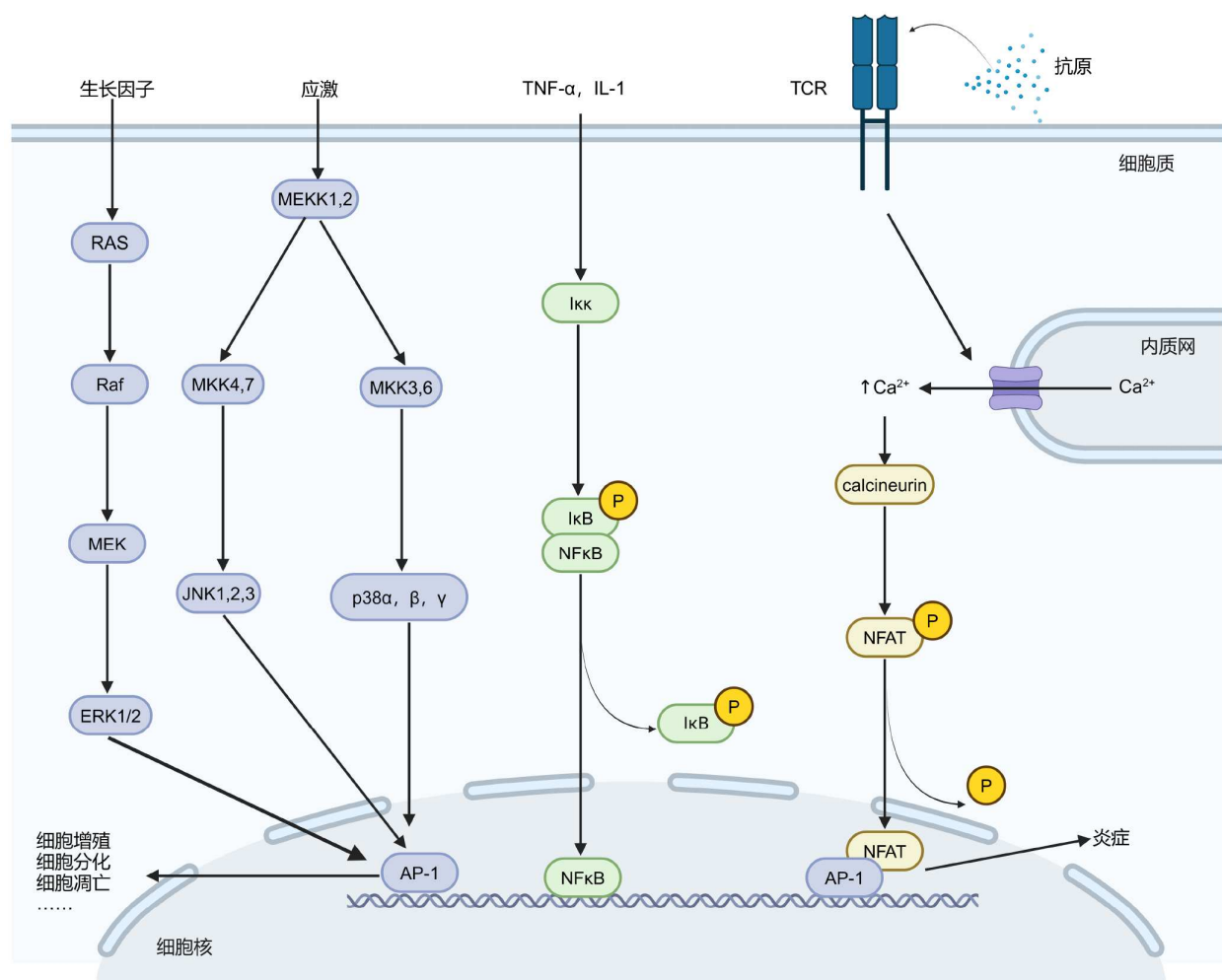


图 1 AP-1调控通路简介
Figure 1 Introduction to the AP-1 regulatory pathway

而对应激反应相关的基因进行调控。此外，p38信号通路在炎症反应中也有重要作用，能够促进多种炎症因子的表达，包括IL-6、COX-2和iNOS，从而调控宿主的防御机制^[21]。

1.1.4 MAPKs信号通路对AP-1活性的整体调控

MAPKs通过对AP-1家族成员的磷酸化作用，调节其活性和稳定性。ERK主要通过促进c-Fos的表达和激活来增强AP-1的转录活性，而JNK则通过磷酸化c-Jun来促进其DNA结合能力。此外，p38信号通路通过磷酸化Fos蛋白来进一步调节AP-1的活性。不同的MAPKs通路通过各自的激活机制，在AP-1调控网络中发挥互补作用。

1.2 NF-κB信号通路与AP-1的相互作用

NF-κB(核因子κB)是参与调控炎症、免疫应答和细胞生存的重要转录因子。NF-κB和AP-1常常通过共同的刺激信号被激活，例如细胞因子(如TNF-α、IL-1β)、病原体和其他环境应激刺激。这些刺激不仅能够激活NF-κB和AP-1，还会引发一系列炎症和免疫反应，使得这两个信号通路在生理和病理过程中起到至关重要的作用^[3,22,23]。

1.2.1 NF-κB的激活机制

NF-κB信号通路主要通过经典和非经典两种途径进行激活。通常，NF-κB以非活性形式存在于细胞质中，与抑制蛋白IκB结合形成复合物，阻止其进入细胞

核^[24-26]. 当细胞受到TNF- α 和IL-1等外界信号刺激时, I κ B激酶(IKK)复合物被激活, 并磷酸化I κ B, 导致I κ B的泛素化降解. NF- κ B从I κ B的抑制中释放出来, 并转位到细胞核, 启动对靶基因的转录调控^[18,19].

在细胞核中, NF- κ B与其他转录因子, 尤其是AP-1, 协同作用以调节基因的表达. 例如, 在炎症反应过程中, NF- κ B能够激活多种炎症因子(如TNF- α , IL-1 β , IL-6)和细胞周期调控因子^[27]. 此外, NF- κ B还能与AP-1共同调控抗凋亡基因的表达, 从而促进细胞存活. NF- κ B与AP-1的协同作用确保了细胞在复杂环境刺激下的快速应答和适应^[28].

1.2.2 NF- κ B与AP-1的协同作用

多项研究表明, NF- κ B和AP-1不仅在细胞内通过共同的信号源被激活, 还在基因表达的调控中协同作用. 具体而言, NF- κ B和AP-1能够共同结合某些基因的启动子区域, 形成复杂的转录激活复合物, 使细胞能够更有效地对外界的多样的复杂的刺激作出对应的反应, 协调细胞炎症和免疫反应^[29].

NF- κ B和AP-1的协同作用在炎症反应中最为明显. 举例来说, 炎症因子TNF- α 和IL-1 β 的表达受到这两个信号通路的双重调控. AP-1和NF- κ B通过分别结合基因启动子中的不同位点, 共同驱动这些炎症基因的强效表达. 这种相互作用使得细胞能够在面对病原体侵袭或损伤时快速启动防御机制, 并通过放大炎症信号来对抗外界威胁^[23].

1.3 NFAT信号通路与AP-1的协同

除了NF- κ B, AP-1还与NFAT(活化T细胞核因子)密切合作, 尤其是在T细胞活化和免疫应答中. NFAT是一类重要的钙调节转录因子, 主要参与调控T细胞中的基因表达^[30]. AP-1和NFAT的合作在调控T细胞的增殖和免疫反应中发挥了核心作用.

随着细胞内钙离子浓度的升高, NFAT会被激活. 当T细胞受体(TCR)识别抗原时, 细胞内钙离子水平迅速增加, 激活钙调素磷酸酶(calcineurin). Calcineurin通过使NFAT去磷酸化, 使其转位到细胞核中^[31-33]. 在细胞核内, NFAT与AP-1结合, 形成一种特异的转录复合物, 调控多种免疫相关基因的表达^[34].

1.3.1 NFAT与AP-1的复合物

NFAT和AP-1的合作通过形成一个复合物, 调节一

系列T细胞活化相关基因的表达. 与NF- κ B和AP-1的合作不同, NFAT单独结合DNA时倾向于启动抑制性基因的表达, 而当NFAT与AP-1结合形成复合物时, 能够激活一系列促免疫基因^[35]. 例如, IL-2基因的表达就是由NFAT和AP-1共同调控的, 这对于T细胞增殖和免疫反应的持续激活至关重要^[36].

IL-2是一种促进T细胞增殖的重要细胞因子, 其表达在T细胞活化过程中扮演了核心角色. 研究表明, NFAT与AP-1通过在IL-2基因启动子区域的合作性结合, 使T细胞能够快速而有效地响应抗原刺激, 启动免疫应答^[32]. 此外, NFAT与AP-1还调控其他多种细胞因子的表达, 例如IFN- γ 和GM-CSF, 它们在免疫调节和宿主防御中起到了关键作用^[31].

1.3.2 NFAT与AP-1合作的调控机制

NFAT与AP-1之间的相互作用不仅依赖于TCR信号传导, 还受到其他多条信号通路的精确调控^[37,38]. 钙信号通路的激活是NFAT进入细胞核的必要条件, 而AP-1的活化则依赖于MAPKs信号通路. 因此, NFAT和AP-1的协同作用是多条信号通路共同作用的结果.

2 AP-1与肿瘤

作为和细胞增殖、衰老甚至凋亡有密切联系的转录因子家族, AP-1家族基因在肿瘤形成、发展或者抗肿瘤的过程中都起到一定作用, 在不同的肿瘤组织中以不同的形式和机制调控细胞的增殖、迁移、侵袭等过程(图2). 下面主要以几种与AP-1密切相关的肿瘤(包括黑色素瘤、乳腺癌、结直肠癌、卵巢癌和肝癌)为线索, 介绍AP-1的调控作用.

2.1 AP-1与黑色素瘤

黑色素瘤是一种侵袭性恶性肿瘤, 起源于位于人体皮肤表皮-真皮交界处的产生色素的黑色素细胞. 黑色素瘤常常携带影响BRAF(50%), NRAS(25%)或NF1(14%)功能的突变^[39]. AP-1家族基因的调控作用也是黑色素瘤研究中的重点.

早期的生化研究发现, AP-1家族的许多蛋白对于人HO-1细胞系(黑色素瘤细胞)的分化过程有重要的影响^[40]. 由于AP-1是调节众多基因转录的关键因子, 人们在后续研究的过程中运用了基因操作和组学分析等

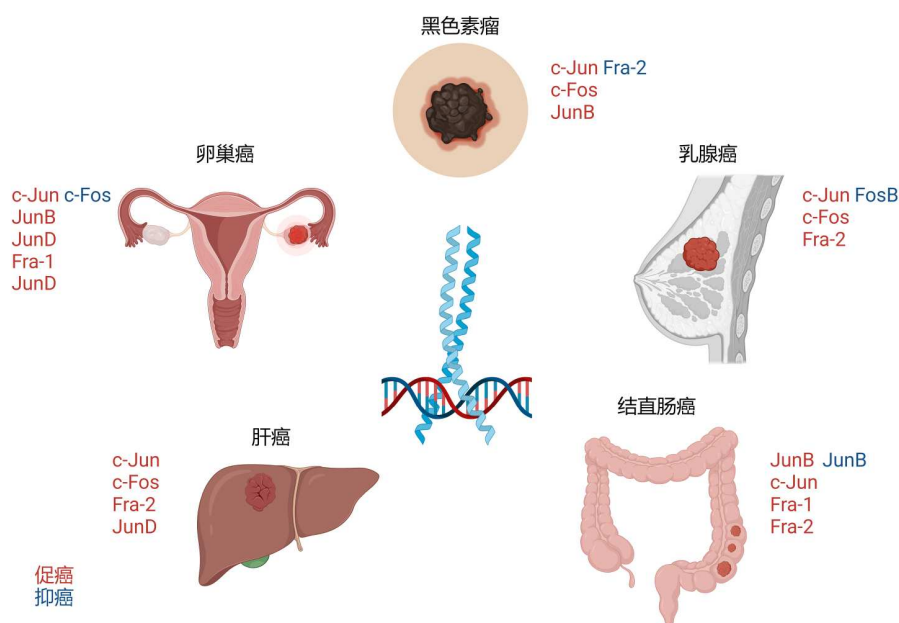


图 2 AP-1家族基因与相关癌症调控关系

Figure 2 The relationship between AP-1 family genes and related cancer regulation

方法, 对AP-1所参与调节的基因以及肿瘤发展阶段进行了比较全面的了解。其中比较有趣的是, 2022年的一项研究中通过组学分析发现, AP-1家族各个成员的表达对黑色素瘤细胞的分化状态有决定性作用, 不同的成员(特别是p-c-Fos, c-Fos, ATF4, c-Jun, Fra2和p-Fra-1)可能决定不同的分化状态。改变AP-1成员间的平衡可以以可预测的方式改变细胞的分化状态^[41]。在黑色素瘤除分化以外的其他发展过程中, AP-1家族也起到不同的调节功能。Mauduit等人^[42]通过对多个间充质样的黑色素瘤细胞系进行突变筛选, 发现AP-1对细胞的活性有积极影响, AP-1结合位点的突变会广泛抑制这些细胞的生长和存活。而另一项研究通过对侵袭阶段的黑色素瘤转录组的分析发现, AP-1家族蛋白很可能是这一过程的关键调节因子。具体来说, 在侵袭性的黑色素瘤细胞的13453个激活区域中, 有4354个区域含有AP-1结合基序^[43]。此外, 在常见的BRAF突变的黑色素瘤细胞系A375和Colo829中, 联用CDK12和Jun N端激酶(JNK)的抑制剂可以对细胞增殖和存活起到显著的抑制作用^[44]。上述的证据都表明, AP-1家族基因在黑色素瘤的进展特别是侵袭过程中起到重要而广泛的调节作用, 并且是这一疾病的潜在治疗靶点。但相反, 也有分子和细胞水平的证据显示, Fra-2的表达

可以通过Fam212b和其他靶标来抑制黑色素瘤细胞向肺和肝脏的转移^[45]。这表明AP-1家族不同成员的表达可能对黑色素瘤有不同甚至截然相反的影响, 值得进一步、精准化地研究其功能。

2.2 AP-1与乳腺癌

乳腺癌是女性常见的恶性肿瘤, 发自乳腺上皮细胞的增殖失控。癌症高发因素有遗传以及雌二醇暴露等因素。在乳腺癌肿瘤中AP-1也主要起到促癌的作用, 但是在某些情况下又可能有相反的影响。

在乳腺癌的发展过程中, AP-1家族JunB基因的作用尚无定论。Wutschka等人^[46]的工作说明在乳腺癌肿瘤中可以观察JunB蛋白表达水平显著升高, 进一步研究显示, JunB基因选择性敲除的小鼠(*Mus musculus*)乳腺癌转移的概率更高, 这表明JunB是乳腺癌细胞迁移的抑制因子。但与之相反, 另一项研究显示, 在TGFβ短时间(1.5 h)或长时间(16 h)处理过的MCF10A MII(乳腺癌细胞)中, AP-1结合基序的染色质可及性显著提高。TGFβ信号在肿瘤发展的晚期可以刺激细胞运动、侵袭和转移, 但在JunB敲低处理的MCF10A MII细胞系中, 有至少8个TGFβ靶基因的水平显著下调, 这说明JunB是TGFβ刺激晚期癌细胞活动的关键因子。

这之间的差别可能来自于乳腺癌细胞系本身的差异和所接收的环境信号的不同, 体现了JunB在癌症发展不同阶段中复杂的调控功能。

另一种AP-1家族基因*Fra-2*在乳腺癌中也起到了重要的作用, 并有充分的研究证据。Milde-Langosch等人^[47]使用MCF7和MDA-MB231细胞系开展的工作显示, *Fra-2*是乳腺癌细胞侵袭和迁移的有效激活因子, *Fra-2*过表达可以提高ICAM-1或L1-CAM(以及其他细胞-细胞或细胞-基质互作蛋白)表达水平。一项包含588个基因的DNA微阵列实验表明, *Fra-1*调节与肿瘤进展有关的蛋白质的表达, 因此*Fra-1*可以肯定地被视为乳腺癌侵袭性表型的标志物^[48]。在部分乳腺癌肿瘤中, 雌激素受体 α (ER α)的表达降低, 导致肿瘤侵袭性更强, 部分原因就是ER α 可以降低*Fra-2*的表达水平, 并且抑制RelB蛋白(与肿瘤侵袭性有关)的表达。除了被广泛确证的*Fra-2*的标志性作用外, 近期也有实验表明, 诱导EMT的转录因子ZEB1可以和c-Jun/*Fra-1*二聚体互作, 与Hippo通路效应因子YAP一起形成反式激活复合物, 激活促癌基因^[49]。同时, *Fra-1*和*Fra-2*一样, 本身是乳腺癌细胞转移的重要因子, 有证据显示*Fra-1*和上皮细胞的EMT过程密切相关^[50], 敲低*Fra-1*表达可以强力抑制小鼠模型中乳腺癌的转移^[51]。

2.3 AP-1与结直肠癌

结直肠癌是世界上第四大致命癌症, 每年导致约90万人死亡, 占全球癌症相关死亡人数的10%^[52]。AP-1家族基因也参与结直肠癌细胞与细胞外基质互作、状态改变、维持干性等过程, 总体上促进癌细胞的增殖、迁移和侵袭。

肠道细胞本身就会表达一系列与细胞-细胞/细胞-基质相互作用有关的基因, 而这些基因表达的失衡也往往是影响结直肠癌细胞迁移的重要因素, 也是受AP-1家族调控的重要靶点。如Claudin-3是肠上皮中主要负责紧密连接的蛋白, 在一些结直肠癌组织中表达水平较高。在HT-29(人结肠癌细胞系)中, AP-1/c-Jun转录因子可以在SCF/c-Kit信号诱导后结合Claudin-3的顺式调控因子并启动该基因的表达^[53]。另外一种常见的细胞骨架蛋白波形蛋白(Vimentin)在结直肠癌细胞中高度表达, 与癌症的转移、侵袭有关。有证据表明AP-1家族蛋白(特别是c-Jun)可以增强波形蛋白启动子活性, 从而促进癌细胞的增殖、迁移和侵袭过程^[54]。c-

Jun也可以结合金属蛋白酶MMP1(与去分化和侵袭性结直肠癌细胞相关)的顺式调节因子, 并提升其表达水平, 且该过程受到STAT1/3的调控^[55]。一种抗氧化蛋白SRX的表达可以间接提升c-Jun的磷酸化水平, 从而提高金属蛋白酶MMP9的表达, 促进癌细胞迁移^[56]。

在结直肠癌组织中, *SALL1*基因启动子甲基化程度增加, 可以作为肿瘤组织辨别的标记。*SALL1*基因过表达产生明显的促癌作用(增殖、迁移和侵袭能力增加), 同时生化实验表明c-Jun磷酸化程度增加。进一步使用AP-1抑制剂则可以逆转*SALL1*带来的促癌效应^[57]。这说明*SALL1*的促癌作用很大程度上是由AP-1因子介导的。

结直肠癌细胞的命运在某些情况下会经历向胎儿/再生/复兴状态的变化, 研究这种细胞可塑性机制也是近期研究的重点之一, 因为这个变化过程与化疗耐药性和癌细胞突变特征息息相关。而这个过程重要的转录因子YAP的转录则依赖于AP-1和TEAD的表达^[58]。

近些年来, 肿瘤干细胞的发现和研究也是肿瘤生物学的一大热点。有研究显示, 在结直肠癌样本和癌症干细胞中JunD的表达上调, 并抑制RCAN2转录, 激活NFATC1信号, 进而增强结直肠癌中的干细胞特性^[59]。

2.4 AP-1与卵巢癌

卵巢癌治疗过程中的主要挑战之一是癌症病灶的转移, 特别是在高级别浆液性卵巢癌(HG-SOC, 最常见和最具侵袭性的卵巢癌)中。AP-1在卵巢癌中的特征和其他肿瘤中有所不同, 主要参与肿瘤细胞迁移过程的调节, 但是家族中不同成员的功能显示出明显的异质性。

对上皮性卵巢癌患者的组织进行生化检测发现, 不同AP-1因子的表达水平有明显差别, 其中*Fra-2*蛋白含量普遍提高, 但和患者的生存率没有明显的联系。另外c-Fos表达量和肿瘤分级之间有明显的相关性, 更高级别的卵巢癌中c-Fos表达量明显减少, c-Fos的表达量也和统计数据中患者的生存率有明显正相关关系^[60]。后续的研究显示在转移瘤中, c-Fos和FosB的表达显著低于相应的原发卵巢癌^[61]。在小鼠腹膜注射*c-Fos*转基因卵巢癌细胞或野生型卵巢癌细胞的实验也证明c-Fos可以降低癌症迁移能力。这种抑制功能很可能是来

自于*c-Fos*转基因癌细胞对细胞外基质和内皮细胞的黏附能力降低^[62]。

但AP-1家族的其他成员对卵巢癌迁移水平的调控功能似乎截然相反。与良性肿瘤相比,侵袭性癌症中Jun B, Jun D和Fra-2的表达水平更高, c-Jun磷酸化水平上调。肿瘤转移和侵袭过程中EMT所带来的形态转变非常重要。在HG-SOC癌症细胞中,内皮素-1(ET-1)可以对EMT起到有效的诱导作用。研究显示,ET-1信号可以通过诱导ZEB1/YAP/AP-1复合体组装从而启动相关基因转录(包括*EDN1*(ET-1编码基因)和*ZEB1*基因),从而形成一个正反馈环路,有效加速EMT进程^[63]。在转录组水平上,通过对HG-SOC患者样本的单细胞分析,发现AP-1家族基因(*c-Jun*, *JunB*, *Fra-1*, *ATF-2*, *ATF-4*)在肿瘤上皮细胞和成纤维细胞样的亚群中有很高的调节活性。AP-1抑制剂T-5224(有效抑制c-Jun和c-Fos的功能)处理可以显著抑制癌细胞迁移,是潜在的抗癌药物^[64]。

缺氧环境是固体肿瘤中导致化疗耐药的重要因素,可能影响患者的预后。在晚期HG-SOC化疗耐药的患组织,AP-1家族的一些蛋白(c-Fos, FosB, Fra-1)水平有明显上调。这种化疗耐药依赖于癌症干细胞的存在。而AP-1转录因子结合位点的改变是HIF-1 α /PDL2促进干性基因表达(在缺氧环境下)的重要环节^[65]。另外,在耐药患者的肿瘤组织中也发现SH3RF2的水平提高,机制上SH3RF2表达可以促进RBPMs(一种mRNA处理因子)的降解,从而释放其对AP-1家族蛋白(c-Fos, FosB, Fra-2等)的结合抑制,导致AP-1调控基因的激活^[66]。这些研究预示着AP-1是潜在的抗耐药性靶点,于是也有研究利用AP-1抑制剂SR11302和紫杉醇联用,发现了明显的协同效应^[67]。

2.5 AP-1与肝癌

肝癌是人类第六大最常见的原发性癌症,常见诱因包括肝硬化、炎症等慢性肝脏疾病。此外,由于其解剖位置和组织,以及其独特的代谢和免疫抑制环境,肝脏经常是其他器官(尤其是结肠)的癌症转移靶点^[68]。在肝癌或者肝脏的其他疾病中,AP-1家族基因(特别是*c-Jun*)的功能得到了广泛研究和确认。

在人类干细胞相关的癌症中,*c-Jun*基因表达预示着预后不良的信号。早期研究表明, c-Jun在肿瘤起始阶段的作用是十分关键的,而在肿瘤启动后失活c-Jun

可显著减少肝肿瘤的数量和大小,这个过程和p53依赖的凋亡途径有关^[69]。另一项研究表明在肝细胞癌的起始阶段, c-Jun可以通过c-Fos依赖的方式上调SIRT6-Servivin通路,维持细胞存活^[70]。除了上述的肝癌模型,也有研究通过在小鼠中转入HCV核心蛋白,模拟病毒诱发肝癌的过程。在这种小鼠模型中条件性敲除*c-Jun*可以达到明显抑制肿瘤发展并提高生存率的效果^[71]。在HBV蛋白诱导的肝癌小鼠模型中,肝脏*c-Jun*基因的表达在多个时间点显著上调。在该模型中条件性敲除*c-Jun*可以显著减少前恶性灶和肿瘤的形成^[72]。除c-Jun外,在慢性肝损伤或炎症背景下发生的肝细胞癌也会表达c-Fos蛋白。在用二乙基亚硝胺诱导小鼠肝脏癌变的初始阶段,肝脏c-Fos的表达会显著提升成瘤概率。同时在条件性敲除c-Fos的小鼠中使用二乙基亚硝胺将几乎无法诱导肿瘤的发生。这说明c-Fos不仅足以诱导肝细胞恶性转化,而且是体内肝细胞癌发展所必需的^[73]。除c-Jun和c-Fos外,AP-1其他成员也对肝细胞癌的发展起到一定作用。一项研究使用c-Jun~Fra-2(融合蛋白)模拟c-Jun/Fra-2功能,并在小鼠模型中过表达这种融合蛋白,结果显示近90%的小鼠产生了可见的肝细胞癌,这种促癌效应是由c-Myc基因介导的。有趣的是c-Jun~Fra-1模拟并没有显著作用,说明Fra-1和Fra-2在肝细胞中产生的功能不尽相同^[74]。Fra-1在其中的作用鲜有研究,不过2017年的一项研究显示,肝细胞癌病人肿瘤中的Fra-1水平普遍上升,而且表达Fra-1阳性肿瘤的患者生存率明显低于Fra-1阴性者,原因值得进一步解释^[75]。

肝脏是常见的癌症转移位点,最常见的转移来源是结直肠癌。在结直肠癌细胞中,CBS蛋白上调,通过H₂S气体分子信号引起下游AP-1水平的上升,进一步提升VEGF的表达。而干预这个过程可以有效抑制结肠癌细胞的肝转移活性^[76]。而在肝脏细胞中,AP-1家族的FosB基因在肝脏易受癌细胞侵袭的过程中起到重要作用。具体来说,MAT1A/PHB1任一水平下降就可使得FosB/MAFG二聚体被解除抑制,从而大量表达MMP7并释放到外泌体中。这些外泌体被癌细胞摄取后就会增加侵袭性,导致次生肿瘤的发生^[77]。

3 AP-1与发育

AP-1家族作为保守的转录因子,在各个模式动物

中都发挥着至关重要的发育调节功能. 比如*c-Fos*敲除的小鼠仅有约40%活到成年, 它们体重减轻, 大脑显著缩小, 吻部显著缩短, 头部整体变圆. 由于AP-1家族所参与调节的基因众多, 很难从分子机制上预测AP-1各个成员在各种组织中的具体调控作用. 在过往的研究中, 对AP-1调节发育功能的探索是和探究分子机制一起并行进行的. 下面将主要从神经系统和免疫细胞发育两个角度回顾相关的进展.

3.1 AP-1与神经发育

作为保守的转录因子家族, 从果蝇(*Drosophila melanogaster*)、斑马鱼(*Danio rerio*)到小鼠, AP-1在自然界动物的神经系统发育过程中广泛起到调控的功能. 研究这些过程有助于我们理解正常神经发育以及神经系统疾病的发生机制, 在未来为开发神经相关药物提供理论基础和治疗靶点.

总体而言, AP-1家族作为神经胶质细胞/星形胶质细胞基因的转录因子, 调控其发育过程. 组蛋白赖氨酸去甲基化酶UTX/KDM6A在人体神经干细胞中可以通过与一系列染色质修饰因子相互作用从而调控基因表达, 促进神经发生并抑制胶质发生, 这种效应就是通过AP-1转录因子介导的. 具体来说UTX可以通过抑制AP-1对这些基因的可及性或者直接影响AP-1表达的方式进而抑制胶质细胞发生程序^[78].

虽然AP-1家族成员广泛参与神经细胞的发育和神经系统的形成过程, 但是不同成员的重要性不同, 所调控的发育过程也不同.

*c-Fos*被广泛用作神经元活动的标志物, 并与对急性刺激表达的许多神经和行为反应有关. 在小鼠模型中, 与野生型胚胎相比, *c-Fos*敲除的小鼠胚胎中神经干细胞祖细胞(NSPCs)向成熟神经元细胞的分化率降低了20%, 这种影响不是通过AP-1对于脂质代谢的影响作用来间接影响的, 但是具体的分子机制有待进一步探究^[79].

FosB基因的一种亚型被报道与神经再生有关. 短暂的前脑缺血会导致大鼠(*Rattus norvegicus*)脑室壁或齿状回中细胞选择性诱导DeltaFosB(FosB的mRNA发生可变剪接的翻译产物), 随后诱导神经前体细胞标志物*nestin*或 β -半乳糖苷结合凝集素*galectin-1*的表达. 腺病毒介导的表达实验证明, DeltaFosB可以促进静止神经前体细胞的增殖, 从而增强短暂前脑缺血后的神经发生^[80].

携带ATF-2种系突变的小鼠表现出共济失调的步态、过度活跃和听力下降. 解剖研究显示, 小脑的浦肯野细胞(Purkinje cells)数量减少, 前庭感官萎缩, 脑室扩大^[81]. 其他研究也显示, ATF2功能丧失导致小鼠胚胎发育期间脑干运动神经元退化, 具体表现为舌下神经、外展神经及面神经核运动神经元显著减少, 并伴随细胞死亡和神经病理表型的加重. 这些表型表明ATF-2对中枢神经系统发育的重要作用. 而在分子机制上, ATF2可能是通过限制应激激酶JNK和p38(二者都是中枢神经系统细胞死亡的强效诱导因子)的活性调节神经系统发育^[82].

在神经生物学领域, 其他模式动物也是常见的研究对象, 它们给神经发育的研究带来很多便利. 比如一项在果蝇中展开的研究说明了AP-1作为下游转录因子对于依赖活动的神经结构发展的作用. 实验使用MN5单运动神经元作为研究对象, 表明AP-1会在Da7 nAChR(乙酰胆碱受体)和CaMKII的下游发挥功能, 介导神经活动刺激下的树突结构发展^[83]. 另一项研究使用爪蟾(*Xenopus laevis*)模型指出AP-1(*c-Jun*/*FosB*)通过调节*FoxD5b*表达来控制胚胎的神经发生. 有趣的是, 与*FoxD5b*基因结合的AP-1二聚体固定为*c-Jun*/*FosB*, 而无法用*c-Fos*或*Fra-1*来代替*FosB*的功能^[84]. TRIM家族的蛋白质与多种细胞过程有关, 其中TRIM69被识别为从人类睾丸cDNA文库中克隆的新基因, 在另一种模式动物斑马鱼中有同源基因, 并且对斑马鱼大脑发育具有重要功能. 研究显示TRIM69的功能是通过调节AP-1蛋白水平和转录活性实现的. 具体来说, 在敲低TRIM69后, *c-Jun*的表达随之增加, 而TRIM69的过表达则导致*c-Jun*的下调, 并且共敲除*c-Jun*可以挽救敲除TRIM69所带来的大脑发育缺陷^[85]. 此外, 斑马鱼的再生能力十分强大, 其中包括对中枢神经系统的修复功能. 在斑马鱼遭受脊髓损伤后, 特定的损伤激活巨噬细胞通过直接信号作用于脊髓祖细胞, 促进再生神经发生. 在机制上, 来自促再生巨噬细胞的TNF α 信号诱导神经祖细胞中*Tnfrsf1a*介导的AP-1活性, 进而增加*hdac1*和神经发生的再生促进表达. 这项研究也为未来在哺乳动物再生不足的脊髓中进行干预提供了潜在目标^[86].

3.2 AP-1与免疫细胞的发育

近些年来接连暴发的病毒和它们带来的疫情让我

们更加重视免疫学的研究. 除对抗病毒以外, 免疫系统参与机体的多种生理过程, 包括肿瘤监视与清除、神经炎症等. 免疫细胞大多数来源于骨髓来源的造血干细胞. AP-1家族不同成员在不同种类的细胞的不同发育阶段起到广泛而又不尽相同的调控功能.

c-Fos蛋白广泛参与髓系细胞的分化调控. 早期的研究指出c-Fos在正常髓系前体细胞分化时被激活表达, 在终末分化时达到最高峰^[87]. 有趣的是, 科学家们无法构建持续高表达c-Fos的鼠M1细胞系, 只能得到表达水平较低的细胞系, 但是却可以构建持续高表达JunB的M1细胞系. 这说明c-Fos可能有抑制初级骨髓细胞生长或者存活的功能. c-Fos增强表达的M1细胞对IL-6细胞因子的敏感性提高, 只需1 ng/mL的水平就可以引起终末分化, 与普通M1细胞需要50~100 ng/mL才能达到相同效果形成强烈对比^[88]. 以上证据都说明, c-Fos只在髓系细胞的分化阶段发挥调控功能, 在发育阶段上提前表达可能会影响发育的进程.

自然杀伤细胞(NK细胞)是在感染前期或肿瘤监视过程中起到重要作用的淋系细胞. AP-1家族广泛参与调控NK细胞的发育进程. 与野生型小鼠相比, *Fra-1*转基因小鼠的炎症浸润中激活的T细胞显著增加, 而NK细胞、自然杀伤T细胞(NKT)和B细胞数量减少^[89]. 说明*Fra-1*对于淋巴细胞的发育或者浸润能力有显著影响. 而在过表达*Fra-2*的小鼠的肺、脾、血液及骨髓中也均观察到NK细胞数量显著减少. 进一步研究发现, NK细胞的发育缺陷始于前NK前体阶段, 且该缺陷主要为细胞内在性, 与环境关系不大. 这说明*Fra-2*是NK细胞发育的显性负调节因子, *Fra-2*的调控对NK细胞的发育与成熟至关重要^[90]. 在NK细胞的激活阶段, c-Fos和JunB的表达水平和DNA结合能力均有提升, 而TFN- α 和CD16所引起的NK细胞激活也均与AP-1家族有关^[91].

与NK细胞相对, T细胞和B细胞是适应性免疫的重要组成部分. 在T细胞的发育阶段, 有多项研究指出, AP-1在TCR的下游发挥作用, 与CD8⁺ T细胞的分化有关^[92]. B细胞的发育过程也受到AP-1家族蛋白的调控. 在c-Fos过表达的小鼠中, 虽然整体腹膜B细胞数量较对照没有差异, 但是其中的B-1b细胞和B-2细胞相对含量分别变为对照组的四倍和一半^[93]. 而*Fra1*的过表达会通过负调控Blimp1从而抑制B细胞向浆细胞分化^[94].

4 AP-1改变染色质可及性调控细胞衰老

细胞衰老是一种不可逆的细胞周期停滞, 表现出一系列进行性细胞状态和表型的变化. 在早期的研究中, 复制和应激被认为是诱导衰老的主要因素^[95], 衰老的调控网络的上游相对比较模糊. 目前, 表观遗传学在衰老机制中起到了重要的作用, 包括DNA甲基化、翻译后组蛋白修饰和染色质重塑的改变, 表明染色质的结构变化与衰老密切相关^[96].

此外, 染色质可及性可以通过活性DNA调控元件调控基因表达, 参与到各种生理和病理过程中的动态基因调节网络^[97], 影响包括衰老在内的细胞命运. 在此过程中, AP-1可以作为先锋因子调控染色质可及性, 从而调控细胞衰老. 本文介绍两种可能的机制.

4.1 ATF3驱动的染色质重塑

通过对衰老过程中的基因调控网络的研究, 发现基因表达和染色质可及性在衰老过程中会发生重编程. 某些衰老相关染色质区域的可及性在衰老过程中可能会逐渐增加或减少, 研究者称之为IAR. 通过对IAR中转录因子的富集分析, 发现AP-1家族的高度富集, 其中最重要的转录因子是ATF3. ATF3与IAR结合, 打开染色质, 调节其可及性, 并进一步激活邻近的衰老相关基因的表达^[98].

4.2 破坏细胞身份转录因子结合位点区域

随着细胞生命周期的进行, 外界刺激逐渐累积, 引起AP-1家族转录因子的上调, 介导晚期的染色质逐渐开放, 暴露辅因子竞争性结合位点, 诱导结合在生命周期早期暴露的染色质的辅因子的重新分布, 导致其他区域的关闭, 尤其是AP-1低富集但细胞身份转录因子高特异性结合区域, 这些转录因子也会发生下调, 导致增殖的衰退, 发生衰老现象^[99].

5 总结

AP-1家族蛋白是一类高度保守的转录因子, 在细胞分化、增殖、凋亡、存活以及肿瘤发生等生物过程中起着关键的调控作用. 它通过与多条信号通路的交互, 如MAPKs, NF- κ B和NFAT, 参与细胞的应激反应和免疫调节, 在炎症反应、癌症进展及个体发育等过

程中扮演重要角色。AP-1在肿瘤中的作用尤为复杂,既可以通过促进细胞增殖、侵袭和转移推动癌症进展,又在某些情况下表现出抑癌特性。这种双重功能提示AP-1的作用可能受到细胞类型、微环境和发育阶段的影响。但是现有研究多聚焦于AP-1在不同生理病理场景下的静态功能,仍不明确其在肿瘤微环境或发育过程中的动态调控机制。例如,AP-1在肿瘤侵袭阶段可能通过染色质重塑快速切换靶基因,而类似这样动态过程的检测则需要单细胞技术、多组学技术的参与。

在发育过程中,AP-1家族成员在免疫系统和神经系统等多种组织和器官的成熟过程中发挥重要作用。AP-1家族基因的缺失可能导致严重的神经系统发育缺陷,并从微观水平上影响神经细胞、胶质细胞的分化过程。在免疫细胞的发育过程中AP-1参与的调控机制多样且高度特异,如c-Fos与髓系细胞分化相关,而Fra-1和Fra-2则影响NK细胞和B细胞的发育。在细胞走

向衰老的过程中,AP-1可以通过调控染色质特定区域的开放与关闭,实现对细胞衰老的调控。这表明AP-1不仅在病理条件下具有重要功能,还在正常生理发育过程中起着广泛的调控作用。特别是AP-1在果蝇、斑马鱼等其他模式生物中关于神经发育、神经再生通路的功能被揭示,说明AP-1的调控机制可能具有保守性。有必要进一步探究这些生理过程的分子机制,揭示保守的再生调控模块,为脊髓损伤或神经退行性疾病的治疗提供线索。

针对AP-1及其成员的个性化治疗可能会成为精准医学的重要组成部分。目前已经有多种药物被证明可以在细胞或者动物模型中抑制AP-1及其通路的激活(如T5224^[64]、SR11302^[67]、荭草苷^[100](Orientin)等)。但是通过上述讨论可知,AP-1家族不同基因对于细胞状态的调控功能可能是截然不同的,更为精确、针对性强的治疗药物是未来药物设计的重点,有助于提高治疗效果并降低副作用。

参考文献

- van Dam H, Castellazzi M. Distinct roles of Jun:Fos and Jun:ATF dimers in oncogenesis. *Oncogene*, 2001, 20: 2453–2464
- Bejjani F, Evanno E, Zibara K, et al. The AP-1 transcriptional complex: local switch or remote command? *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2019, 1872: 11–23
- Bushweller J H. Targeting transcription factors in cancer—from undruggable to reality. *Nat Rev Cancer*, 2019, 19: 611–624
- Mathas S, Hinz M, Anagnostopoulos I, et al. Aberrantly expressed c-Jun and JunB are a hallmark of Hodgkin lymphoma cells, stimulate proliferation and synergize with NF-kappaB. *EMBO J*, 2002, 21: 4104–4113
- Schnoegl D, Hiesinger A, Huntington N D, et al. AP-1 transcription factors in cytotoxic lymphocyte development and antitumor immunity. *Curr Opin Immunol*, 2023, 85: 102397
- Yoshitomi Y, Ikeda T, Saito-Takatsuji H, et al. Emerging role of AP-1 transcription factor JunB in angiogenesis and vascular development. *Int J Mol Sci*, 2021, 22: 2804
- Pagin M, Pernebrink M, Pitasi M, et al. FOS rescues neuronal differentiation of Sox2-deleted neural stem cells by genome-wide regulation of common SOX2 and AP1(FOS-JUN) target genes. *Cells*, 2021, 10: 1757
- Atsaves V, Leventaki V, Rassidakis G Z, et al. AP-1 transcription factors as regulators of immune responses in cancer. *Cancers*, 2019, 11: 1037
- Shaulian E, Karin M. AP-1 as a regulator of cell life and death. *Nat Cell Biol*, 2002, 4: E131–E136
- Ye N, Ding Y, Wild C, et al. Small molecule inhibitors targeting activator protein 1 (AP-1). *J Med Chem*, 2014, 57: 6930–6948
- Jelinek T, Catling A D, Reuter C W M, et al. RAS and RAF-1 form a signalling complex with MEK-1 but not MEK-2. *Mol Cell Biol*, 1994, 14: 8212–8218
- Waskiewicz A J, Cooper J A. Mitogen and stress response pathways: MAP kinase cascades and phosphatase regulation in mammals and yeast. *Curr Opin Cell Biol*, 1995, 7: 798–805
- Hill C S, Treisman R. Differential activation of c-fos promoter elements by serum, lysophosphatidic acid, G proteins and polypeptide growth factors. *EMBO J*, 1995, 14: 5037–5047
- Dérjard B, Hibi M, Wu I H, 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: 1025–1037

- 15 Rouse J, Cohen P, Trigon S, et al. A novel kinase cascade triggered by stress and heat shock that stimulates MAPKAP kinase-2 and phosphorylation of the small heat shock proteins. *Cell*, 1994, 78: 1027–1037
- 16 Lange-Carter C A, Pleiman C M, Gardner A M, et al. A divergence in the MAP kinase regulatory network defined by MEK kinase and Raf. *Science*, 1993, 260: 315–319
- 17 Derijard B, Raingeaud J, Barrett T, et al. Independent human MAP-kinase signal transduction pathways defined by MEK and MKK isoforms. *Science*, 1995, 267: 682–685
- 18 Jiang Y, Gram H, Zhao M, et al. Characterization of the structure and function of the fourth member of p38 group mitogen-activated protein kinases, p38 δ . *J Biol Chem*, 1997, 272: 30122–30128
- 19 Raman M, Chen W, Cobb M H. Differential regulation and properties of MAPKs. *Oncogene*, 2007, 26: 3100–3112
- 20 Zer C, Sachs G, Shin J M. Identification of genomic targets downstream of p38 mitogen-activated protein kinase pathway mediating tumor necrosis factor- α signaling. *Physiol Genomics*, 2007, 31: 343–351
- 21 Zhao Y, Liu X, Qu Y, et al. The roles of p38 MAPK $\rightarrow$ COX2 and NF- κ B $\rightarrow$ COX2 signal pathways in age-related testosterone reduction. *Sci Rep*, 2019, 9: 10556
- 22 Li Q, Verma I M. NF- κ B regulation in the immune system. *Nat Rev Immunol*, 2002, 2: 725–734
- 23 Baldwin Jr. A S. THE NF- κ B and I κ B proteins: new discoveries and insights. *Annu Rev Immunol*, 1996, 14: 649–681
- 24 Baeuerle P A, Baltimore D. Activation of DNA-binding activity in an apparently cytoplasmic precursor of the NF- κ B transcription factor. *Cell*, 1988, 53: 211–217
- 25 Baeuerle P A, Baltimore D. I κ B: a specific inhibitor of the NF- κ B transcription factor. *Science*, 1988, 242: 540–546
- 26 Sen R, Baltimore D. Inducibility of κ immunoglobulin enhancer-binding protein NF- κ B by a posttranslational mechanism. *Cell*, 1986, 47: 921–928
- 27 Lakshminarayanan V, Drab-Weiss E A, Roebuck K A. H₂O₂ and tumor necrosis factor- α induce differential binding of the redox-responsive transcription factors AP-1 and NF- κ B to the interleukin-8 promoter in endothelial and epithelial cells. *J Biol Chem*, 1998, 273: 32670–32678
- 28 Fujioka S, Niu J, Schmidt C, et al. NF- κ B and AP-1 connection: mechanism of NF- κ B-dependent regulation of AP-1 activity. *Mol Cell Biol*, 2004, 24: 7806–7819
- 29 von Knethen A, Callsen D, Brüne B, et al. NF- κ B and AP-1 activation by nitric oxide attenuated apoptotic cell death in RAW 264.7 macrophages. *Mol Biol Cell*, 1999, 10: 361–372
- 30 Shaw J P, Utz P J, Durand D B, et al. Identification of a putative regulator of early T cell activation genes. *Science*, 1988, 241: 202–205
- 31 Loh C, Shaw K T Y, Carew J, et al. Calcineurin binds the transcription factor NFAT1 and reversibly regulates its activity. *J Biol Chem*, 1996, 271: 10884–10891
- 32 Luo C, Shaw K T Y, Raghavan A, et al. Interaction of calcineurin with a domain of the transcription factor NFAT1 that controls nuclear import. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1996, 93: 8907–8912
- 33 Shibasaki F, Price E R, Milan D, et al. Role of kinases and the phosphatase calcineurin in the nuclear shuttling of transcription factor NF-AT4. *Nature*, 1996, 382: 370–373
- 34 Jain J, McCaffrey P G, Miner Z, et al. The T-cell transcription factor NFATp is a substrate for calcineurin and interacts with Fos and Jun. *Nature*, 1993, 365: 352–355
- 35 Rao A, Luo C, Hogan P G. Transcription factors of the NFAT family: regulation and function. *Annu Rev Immunol*, 1997, 15: 707–747
- 36 Chen L, Glover J N M, Hogan P G, et al. Structure of the DNA-binding domains from NFAT, Fos and Jun bound specifically to DNA. *Nature*, 1998, 392: 42–48
- 37 Peng S L, Gerth A J, Ranger A M, et al. NFATc1 and NFATc2 together control both T and B cell activation and differentiation. *Immunity*, 2001, 14: 13–20
- 38 Norian L A, Latinis K M, Eliason S L, et al. The regulation of CD95 (Fas) ligand expression in primary T cells: induction of promoter activation in CD95LP-Luc transgenic mice. *J Immunol*, 2000, 164: 4471–4480
- 39 Akbani R, Akdemir K C, Aksoy B A, et al. Genomic classification of cutaneous melanoma. *Cell*, 2015, 161: 1681–1696
- 40 Kang D C, Motwani M, Fisher P B. Role of the transcription factor AP-1 in melanoma differentiation (review). *Int J Oncol*, 1998, 13: 1117–1126
- 41 Comandante-Lou N, Baumann D G, Fallahi-Sichani M. AP-1 transcription factor network explains diverse patterns of cellular plasticity in

- melanoma cells. *Cell Rep*, 2022, 40: 111147
- 42 Mauduit D, Taskiran I I, Minnoye L, et al. Analysis of long and short enhancers in melanoma cell states. *eLife*, 2021, 10: e71735
 - 43 Verfaillie A, Imrichova H, Atak Z K, et al. Decoding the regulatory landscape of melanoma reveals TEADS as regulators of the invasive cell state. *Nat Commun*, 2015, 6: 6683
 - 44 Houles T, Lavoie G, Nourreddine S, et al. CDK12 is hyperactivated and a synthetic-lethal target in BRAF-mutated melanoma. *Nat Commun*, 2022, 13: 6457
 - 45 Chen G L, Li R, Chen X X, et al. Fra-2/AP-1 regulates melanoma cell metastasis by downregulating Fam212b. *Cell Death Differ*, 2021, 28: 1364–1378
 - 46 Wutschka J, Kast B, Sator-Schmitt M, et al. *JUNB* suppresses distant metastasis by influencing the initial metastatic stage. *Clin Exp Metastasis*, 2021, 38: 411–423
 - 47 Milde-Langosch K, Janke S, Wagner I, et al. Role of Fra-2 in breast cancer: influence on tumor cell invasion and motility. *Breast Cancer Res Treat*, 2008, 107: 337–347
 - 48 Belguise K, Kersual N, Galtier F, et al. FRA-1 expression level regulates proliferation and invasiveness of breast cancer cells. *Oncogene*, 2005, 24: 1434–1444
 - 49 Feldker N, Ferrazzi F, Schuhwerk H, et al. Genome-wide cooperation of EMT transcription factor ZEB1 with YAP and AP-1 in breast cancer. *EMBO J*, 2020, 39: e103209
 - 50 Bakiri L, Macho-Maschler S, Custic I, et al. Fra-1/AP-1 induces EMT in mammary epithelial cells by modulating Zeb1/2 and TGF β expression. *Cell Death Differ*, 2015, 22: 336–350
 - 51 Desmet C J, Gallenne T, Prieur A, et al. Identification of a pharmacologically tractable Fra-1/ADORA2B axis promoting breast cancer metastasis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110: 5139–5144
 - 52 Dekker E, Tanis P J, Vleugels J L A, et al. Colorectal cancer. *Lancet*, 2019, 394: 1467–1480
 - 53 Wang Y, Sun T, Sun H, et al. SCF/C-Kit/JNK/AP-1 signaling pathway promotes claudin-3 expression in colonic epithelium and colorectal carcinoma. *Int J Mol Sci*, 2017, 18: 765
 - 54 Wang Q, Zhu G, Lin C, et al. Vimentin affects colorectal cancer proliferation, invasion, and migration via regulated by activator protein 1. *J Cell Physiol*, 2021, 236: 7591–7604
 - 55 Müller A, Gasch J, Albring K F, et al. Interplay of transcription factors STAT3, STAT1 and AP-1 mediates activity of the matrix metalloproteinase-1 promoter in colorectal carcinoma cells. *Neoplasia*, 2019, 66: 357–366
 - 56 Zhu F, Li L, Chen Y, et al. CRL3Keap1 E3 ligase facilitates ubiquitin-mediated degradation of oncogenic SRX to suppress colorectal cancer progression. *Nat Commun*, 2024, 15: 10536
 - 57 Yuan J, Li G, Zhong F, et al. SALL1 promotes proliferation and metastasis and activates phosphorylation of p65 and JUN in colorectal cancer cells. *Pathol Res Pract*, 2023, 250: 154827
 - 58 Ogasawara N, Kano Y, Yoneyama Y, et al. Discovery of non-genomic drivers of YAP signaling modulating the cell plasticity in CRC tumor lines. *iScience*, 2024, 27: 109247
 - 59 Chang Y, Chen L, Tang J, et al. USP7-mediated JUND suppresses RCAN2 transcription and elevates NFATC1 to enhance stem cell property in colorectal cancer. *Cell Biol Toxicol*, 2023, 39: 3121–3140
 - 60 Mahner S, Baasch C, Schwarz J, et al. C-Fos expression is a molecular predictor of progression and survival in epithelial ovarian carcinoma. *Br J Cancer*, 2008, 99: 1269–1275
 - 61 Hein S, Mahner S, Kanowski C, et al. Expression of Jun and Fos proteins in ovarian tumors of different malignant potential and in ovarian cancer cell lines. *Oncol Rep*, 2009, 22: 177–183
 - 62 Oliveira-Ferrer L, Rößler K, Hausteiner V, et al. c-FOS suppresses ovarian cancer progression by changing adhesion. *Br J Cancer*, 2014, 110: 753–763
 - 63 Sestito R, Tocci P, Roman C, et al. Functional interaction between endothelin-1 and ZEB1/YAP signaling regulates cellular plasticity and metastasis in high-grade serous ovarian cancer. *J Exp Clin Cancer Res*, 2022, 41: 157
 - 64 Hao Q, Li J, Zhang Q, et al. Single-cell transcriptomes reveal heterogeneity of high-grade serous ovarian carcinoma. *Clin Transl Med*, 2021, 11: e500
 - 65 Muñoz-Galván S, Verdugo-Sivianes E M, Santos-Pereira J M, et al. Essential role of PLD2 in hypoxia-induced stemness and therapy resistance

- in ovarian tumors. *J Exp Clin Cancer Res*, 2024, 43: 57
- 66 Gong T T, Liu F H, Xiao Q, et al. SH3RF2 contributes to cisplatin resistance in ovarian cancer cells by promoting RBPMS degradation. *Commun Biol*, 2024, 7: 67
- 67 Javellana M, Eckert M A, Heide J, et al. Neoadjuvant chemotherapy induces genomic and transcriptomic changes in ovarian cancer. *Cancer Res*, 2022, 82: 169–176
- 68 Li X, Ramadori P, Pfister D, et al. The immunological and metabolic landscape in primary and metastatic liver cancer. *Nat Rev Cancer*, 2021, 21: 541–557
- 69 Eferl R, Ricci R, Kenner L, et al. Liver tumor development. c-Jun antagonizes the proapoptotic activity of p53. *Cell*, 2003, 112: 181–192
- 70 Min L, Ji Y, Bakiri L, et al. Liver cancer initiation is controlled by AP-1 through SIRT6-dependent inhibition of survivin. *Nat Cell Biol*, 2012, 14: 1203–1211
- 71 Machida K, Tsukamoto H, Liu J, et al. c-Jun mediates hepatitis C virus hepatocarcinogenesis through signal transducer and activator of transcription 3 and nitric oxide-dependent impairment of oxidative DNA repair. *Hepatology*, 2010, 52: 480–492
- 72 Trierweiler C, Hockenjos B, Zatloukal K, et al. The transcription factor c-JUN/AP-1 promotes HBV-related liver tumorigenesis in mice. *Cell Death Differ*, 2016, 23: 576–582
- 73 Bakiri L, Hamacher R, Graña O, et al. Liver carcinogenesis by FOS-dependent inflammation and cholesterol dysregulation. *J Exp Med*, 2017, 214: 1387–1409
- 74 Bakiri L, Hasenfuss S C, Guío-Carrión A, et al. Liver cancer development driven by the AP-1/c-Jun-Fra-2 dimer through c-Myc. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2024, 121: e2404188121
- 75 Gao X Q, Ge Y S, Shu Q H, et al. Expression of Fra-1 in human hepatocellular carcinoma and its prognostic significance. *Tumour Biol*, 2017, 39: 101042831770963
- 76 Guo S, Li J, Huang Z, et al. The CBS-H2S axis promotes liver metastasis of colon cancer by upregulating VEGF through AP-1 activation. *Br J Cancer*, 2022, 126: 1055–1066
- 77 Fan W, Cao D Y, Yang B, et al. Hepatic prohibitin 1 and methionine adenosyltransferase $\alpha 1$ defend against primary and secondary liver cancer metastasis. *J Hepatol*, 2024, 80: 443–453
- 78 Xu B, Mulvey B, Salie M, et al. UTX/KDM6A suppresses AP-1 and a gliogenesis program during neural differentiation of human pluripotent stem cells. *Epigenet Chromatin*, 2020, 13: 38
- 79 Velazquez F N, Prucca C G, Etienne O, et al. Brain development is impaired in *c-fos*^{-/-} mice. *Oncotarget*, 2015, 6: 16883–16901
- 80 Kurushima H, Ohno M, Miura T, et al. Selective induction of Δ FosB in the brain after transient forebrain ischemia accompanied by an increased expression of galectin-1, and the implication of Δ FosB and galectin-1 in neuroprotection and neurogenesis. *Cell Death Differ*, 2005, 12: 1078–1096
- 81 Reimold A M, Grusby M J, Kosaras B, et al. Chondrodysplasia and neurological abnormalities in ATF-2-deficient mice. *Nature*, 1996, 379: 262–265
- 82 Ackermann J, Ashton G, Lyons S, et al. Loss of ATF2 function leads to cranial motoneuron degeneration during embryonic mouse development. *PLoS One*, 2011, 6: e19090
- 83 Vonnhoff F, Kuehn C, Blumenstock S, et al. Temporal coherency between receptor expression, neural activity and AP-1-dependent transcription regulates *Drosophila* motoneuron dendrite development. *Development*, 2013, 140: 606–616
- 84 Yoon J, Kim J H, Lee O J, et al. AP-1^{c-Jun/FosB} mediates xFoxD5b expression in *Xenopus* early developmental neurogenesis. *Int J Dev Biol*, 2013, 57: 865–872
- 85 Han R, Wang R, Zhao Q, et al. Trim69 regulates zebrafish brain development by ap-1 pathway. *Sci Rep*, 2016, 6: 24034
- 86 Cavone L, McCann T, Drake L K, et al. A unique macrophage subpopulation signals directly to progenitor cells to promote regenerative neurogenesis in the zebrafish spinal cord. *Dev Cell*, 2021, 56: 1617–1630.e6
- 87 Liebermann D A, Hoffman-Liebermann B. Proto-oncogene expression and dissection of the myeloid growth to differentiation developmental cascade. *Oncogene*, 1989, 4: 583–592
- 88 Lord K A, Abdollahi A, Hoffman-Liebermann B, et al. Proto-oncogenes of the *fos/jun* family of transcription factors are positive regulators of myeloid differentiation. *Mol Cell Biol*, 1993, 13: 841–851
- 89 Kireva T, Erhardt A, Tiegs G, et al. Transcription factor Fra-1 induces cholangitis and liver fibrosis. *Hepatology*, 2011, 53: 1287–1297

- 90 Schnoegl D, Hochgerner M, Gotthardt D, et al. Fra-2 is a dominant negative regulator of natural killer cell development. *Front Immunol*, 2022, 13: 909270
- 91 Azzoni L, Kanakaraj P, Zatssepina O, et al. IL-12-induced activation of NK and T cells occurs in the absence of immediate-early activation gene expression. *J Immunol*, 1996, 157: 3235–3241
- 92 Papavassiliou A G, Musti A M. The multifaceted output of c-Jun biological activity: focus at the junction of CD8 T cell activation and exhaustion. *Cells*, 2020, 9: 2470
- 93 Mori S. Effect of c-fos overexpression on development and proliferation of peritoneal B cells. *Int Immunol*, 2004, 16: 1477–1486
- 94 Grötsch B, Brachs S, Lang C, et al. The AP-1 transcription factor Fra1 inhibits follicular B cell differentiation into plasma cells. *J Exp Med*, 2014, 211: 2199–2212
- 95 Hayflick L, Moorhead P S. The serial cultivation of human diploid cell strains. *Exp Cell Res*, 1961, 25: 585–621
- 96 Guan Y, Zhang C, Lyu G, et al. Senescence-activated enhancer landscape orchestrates the senescence-associated secretory phenotype in murine fibroblasts. *Nucleic Acids Res*, 2020, 48: 10909–10923
- 97 Corces M R, Granja J M, Shams S, et al. The chromatin accessibility landscape of primary human cancers. *Science*, 2018, 362: eaav1898
- 98 Zhang C, Zhang X, Huang L, et al. ATF3 drives senescence by reconstructing accessible chromatin profiles. *Aging Cell*, 2021, 20: e13315
- 99 Patrick R, Naval-Sanchez M, Deshpande N, et al. The activity of early-life gene regulatory elements is hijacked in aging through pervasive AP-1-linked chromatin opening. *Cell Metab*, 2024, 36: 1858–1881.e23
- 100 Kim S J, Pham T H, Bak Y, et al. Orientin inhibits invasion by suppressing MMP-9 and IL-8 expression via the PKC α /ERK/AP-1/STAT3-mediated signaling pathways in TPA-treated MCF-7 breast cancer cells. *Phytomedicine*, 2018, 50: 35–42

Signaling pathways, tumors, senescence and developmental processes associated with AP-1 family

LI Rong¹, YU Run¹ & DU Peng^{1,2*}

¹ School of Life Sciences, Peking University, Beijing 100871, China

² Academy for Advanced Interdisciplinary Studies, Peking University, 100871, China

* Corresponding author, E-mail: pengdu@pku.edu.cn

Since *JUN* gene was discovered in 1986, the study of AP-1 family transcription factors has revealed its central role in cell signal transduction, tumorigenesis, developmental regulation and aging. AP-1 dynamically regulates gene expression networks by integrating MAPK (ERK, JNK, p38), NF- κ B and NFAT signaling pathways. In tumors, AP-1 has a dual function: its family members promote cell proliferation, invasion, and metastasis, while some members (e.g., JunB, Fra-2) exhibit anticancer activity in some tumors, and their effects are highly dependent on the tumor microenvironment. At the developmental level, AP-1 influences nervous system construction and immune response by regulating glial cell differentiation and immune cell maturation (such as NK cells and T/B cells). The latest study found that AP-1, as a pioneer transcription factor, drives cellular aging processes by reshaping chromatin accessibility (such as chromatin opening mediated by ATF3), providing a new target for aging intervention. This paper systematically summarizes the multifunctional properties of AP-1 and emphasizes its potential value in disease mechanism analysis and precision therapy.

AP-1, c-Jun, c-Fos, MAPK, ERK, tumor, development, senescence

doi: 10.1360/SSV-2024-0286