

XBP-1 和 ER α 存在相互作用

丁丽华^{1,2} 叶棋浓^{1*} 严景华¹ 朱建华¹ 吕秋军³ 王宗华² 黄翠芬¹

¹(军事医学科学院生物工程研究所 北京 100850)

²(福建农林大学生命科学学院 福州 350002)

³(军事医学科学院放射医学研究所 北京 100850)

摘 要 雌激素受体 α (ER α) 是乳腺癌治疗的靶标和预后的指标。在乳腺癌中,人 X 盒结合蛋白 1 (XBP-1) 与 ER α 共表达,并在一些乳腺肿瘤中过表达。这些结果提示, XBP-1 与 ER α 可能存在相互作用。XBP-1 由于剪切方式不同,产生两种形式的 XBP-1,即 XBP-1S 和 XBP-1U。体外 GST 沉淀实验表明, XBP-1S 和 XBP-1U 均能结合 ER α , XBP-1S 的结合能力大于 XBP-1U。体内免疫共沉淀实验也表明, XBP-1S 和 XBP-1U 以激素不依赖的方式与 ER α 结合。ER α 通过其 DNA 结合结构域与 XBP-1S 和 XBP-1U 结合,而 XBP-1S 和 XBP-1U 通过其 N 末端的亮氨酸拉链结构域和 C 末端的转录激活结构域与 ER α 相互作用。这些结果提示, XBP-1S 和 XBP-1U 可能通过与 ER α 的相互作用参与雌激素受体信号途径。

关键词 雌激素受体 α (ER α), X 盒结合蛋白 1 (XBP-1), 相互作用

中图分类号 Q78 文献标识码 A 文章编号 1000-3061(2004)03-0332-05

乳腺癌是妇女中最常见的恶性肿瘤之一,雌激素受体 α (ER α) 在其发生发展过程中具有重要作用。ER α 是核受体类的转录因子,调节与雌激素有关基因的转录^[1,2,3]。ER α 的 N 端和 C 端各有一个转录激活结构域,即 AF1 和 AF2。不同的是, AF1 具有激素不依赖的转录激活功能,而 AF2 具有激素依赖的转录激活功能,即只有与配体结合后才能发挥其转录激活作用。AF1 和 AF2 之间是 DNA 结合结构域 (DBD),是直接和 DNA 相互作用的区域^[4,5]。AF1 和 AF2 的有效转录激活依赖于 ER α 与其它蛋白质的相互作用,这些与 ER α 结合的蛋白质被称为 ER α 共调节因子 (coregulators 或 cofactors)^[1,3],分为共激活因子 (coactivators) 和共抑制因子 (corepressors)。目前与 ER α 相互作用的共调节因子还没有完全搞清。

人 X 盒结合蛋白 1 (XBP-1) 是一与靶基因启动子序列中的 X 盒结合的转录因子,其 N 端有一个亮氨酸拉链 (bzp) 结构域, C 端为转录激活结构域^[6]。XBP-1 在成人组织中广泛存在。在胚胎期, XBP-1 主要在外分泌腺体、成骨细胞、成软骨细胞和肝脏中表达^[6,7]。XBP-1 对肝细胞的生长具有重要作用, XBP-1 的缺失导致肝脏发育不全和致死性贫血而使

胚胎死于子宫之中^[8]。在人多骨髓瘤细胞中, XBP-1 在恶性血浆细胞分化中具有重要作用^[9]。XBP-1 存在两种剪切形式,即 XBP-1S 和 XBP-1U,分别由 261 和 376 个氨基酸组成。在内质网应急时, XBP-1U mRNA 经剪切在其 165 位氨基酸残基处产生移码突变,产生了 XBP-1S。XBP-1S 具有很强的转录激活活性,可激活哺乳动物的未折叠蛋白反应^[10,11]。由此可见, XBP-1U 和 XBP-1S 的 N 端具有相同的 bzp 结构域,而 C 端具有不同的转录激活结构域。

最近的研究表明,在乳腺癌中, ER α 与 XBP-1 共表达,在一些乳腺肿瘤中, XBP-1 mRNA 表达水平上升^[12-17]。因此, XBP-1 与 ER α 可能存在相互作用。由于 ER α 在乳腺癌的发生、发展中具有重要作用,因此研究 XBP-1 与 ER α 的相互作用可能为乳腺癌的治疗提供新的治疗靶标。

1 材料和方法

1.1 质粒和细胞株

pcDNA3-XBP-1S 和 pcDNA3-XBP-1U 表达载体由本室保存, pcDNA3-ER α 表达载体如文献[18]所述, SV40 转化的人 293T 由本室保存。

1.2 抗体

抗 FLAG 的单克隆抗体购自 Sigma 公司 ,抗 ER α 的抗体购自 Santa Cruz 公司 ,辣根过氧化物酶偶联的羊抗鼠和羊抗兔 IgG 购自 Vector 公司。

1.3 分子生物学试剂

各种分子生物学试剂分别购自 NEB、Qiagen、Vector 及 Invitrogen 等公司。

1.4 PCR 扩增

本文扩增 ER α 和 XBP-1 片段所用的条件为 : 94℃变性 1 min 后 ,按以下参数进行 25 次循环 :94℃变性 1 min ,55℃复性 1 min ,72℃延伸 1.5 min。最后 72℃延伸 7 min。PCR 扩增所用酶为保真度很高的 *pfu* DNA 聚合酶。

1.5 重组质粒的构建

表达谷胱甘肽 S 转移酶(GST)-ER α 融合蛋白的

载体构建如下 :以含有 ER α 全长编码序列的质粒为模板 ,以表 1 中的相应引物 ,利用常规 PCR 扩增 ER α 三个结构域(1-185aa ,180-282aa ,282-595aa) ,将扩增的片段用 *Bam*HI 和 *Xho*I 双酶切后克隆于用同样酶切的 pGEX-KG(Pharmacia 公司)载体中。

表达谷胱甘肽 S 转移酶(GST)-XBP-1 融合蛋白的载体构建如下 :以 XBP-1S 和 XBP-1U 为模板 ,以表 1 中的相应引物 ,利用常规 PCR 扩增 XBP-1S(1-376 aa) XBP-1U(1-261 aa) XBP-1I(1-101) XBP-1I(82-147) XBP-1S(148-376) XBP-1U(148-261) ,将扩增的片段用 *Bam*HI 和 *Xho*I 双酶切后克隆于经同样酶切的 pGEX-KG(Pharmacia 公司)载体中。

利用 PCR 和酶切鉴定获得阳性重组质粒 ,经部分序列测定证实阅读框架正确。

表 1 PCR 扩增所用的引物及其序列
Table 1 Primer sequences used for PCR amplifications

Construct	Primer sequence
ER α (1-185aa)	5'-CGGGATCCATGACCATGACCCCTCCACAC-3'
	5'-CCGCTCGAGTTAACAGTAGCGAGTCTCCTTG-3'
ER α (180-282aa)	5'-CGGGATCCAAGGAGACTCGCTACTGTG-3'
	5'-CCGCTCGAGTTAAGACCCCACTTCACCCCTG-3'
ER α (282-595aa)	5'-CGGGATCCTCTGCTGGAGACATGAGAG-3'
	5'-CCGCTCGAGTTAGACTGTGGCAGGGAAAC-3'
XBP-1S(1-376 aa)	5'-CGGGATCCATGGTGGTGGTGGCAG-3'
	5'-CCGCTCGAGTTAGACACTAATCAGCTGG-3'
XBP-1U(1-261 aa)	5'-CGGGATCCATGGTGGTGGTGGCAG-3'
	5'-CCGCTCGAGTTAGTTCATTAATGGCTTCCAG-3'
XBP-1I(1-101 aa)	5'-CGGGATCCATGGTGGTGGTGGCAGCCG-3'
	5'-CCGCTCGAGTTACACTTGCTGTTCCAGCTCAC-3'
XBP-1I(82-147 aa)	5'-CGGGATCCGTAGCAGCTCAGACTGCCAG-3'
	5'-CCGCTCGAGTTACTCCTCTTCAGCAACCAG-3'
XBP-1I(148-376 aa)	5'-CGGGATCCGCCGAAGCCAAGGGAATG-3'
	5'-CCGCTCGAGTTAGACACTAATCAGCTGG-3'
XBP-1I(148-261 aa)	5'-CGGGATCCGCCGAAGCCAAGGGAATG-3'
	5'-CCGCTCGAGTTAGTTCATTAATGGCTTCCAG-3'

1.6 GST-ER α 融合蛋白在大肠杆菌中的表达

将上述构建的表达谷胱甘肽 S 转移酶的融合蛋白的重组质粒和表达 GST 的空载体 pGEX-KG(Pharmacia 公司)转化到大肠杆菌 DH5 α 中。转化子 37℃振荡过夜 ,再按 2% 的接种量转接 ,30℃培养 6 h 后 ,加入 IPTG 至终浓度为 0.1 mmol/L ,20℃继续诱

导培养过夜。收集上述诱导菌 ,基本按 Pharmacia 公司说明书进行 ,利用谷胱甘肽可结合 GST 的特点 ,用谷胱甘肽-Sepharose 4B 小颗粒纯化 GST 融合蛋白。即按 10:1 的比例加入细胞裂解液 ,超声破碎 ,离心收集上清液 ,加入适量谷胱甘肽-Sepharose 4B 小颗粒 ,结合 3 h ,再收集谷胱甘肽-Sepharose 4B 小

颗粒,充分洗脱未结合蛋白质后,即得到结合有 GST-ER α 、GST-XBP-1 或 GST 蛋白的谷胱甘肽-Sepharose 4B 小颗粒。

1.7 GST 沉淀(pull-down)分析

按 Promega 公司提供的说明在以下体系中进行体外翻译:40 μ L TnT T7 Quick master Mix, 2 μ L [35 S]-甲硫氨酸, 2 μ g XBP-1S、XBP-1U 或 ER α 重组质粒,加水至总体积 50 μ L,混合后 30 $^{\circ}$ C 水浴 1 h,得到 35 S 标记蛋白 XBP-1S、XBP-1U 或 ER α 。取上述吸附有 GST 融合蛋白的 Sepharose 小颗粒 10 μ L(约含目标蛋白 10 μ g)和 10 μ L 体外翻译产物加入到 0.5 mL 结合缓冲液中[50 mmol/L Tris-HCl(pH7.5), 150 mmol/L NaCl, 1 mmol/L EDTA, 0.3 mmol/L DTT, 0.1% NP-40 以及蛋白酶抑制剂],4 $^{\circ}$ C 结合过夜。用上述结合缓冲液洗 Sepharose 小颗粒 4 次,每次 10 min,弃上清,加入 1 \times SDS 上样缓冲液 10 μ L,煮沸 10 min,进行 SDS-PAGE 电泳,凝胶干燥后用 X-光胶片曝光显影。

1.8 免疫共沉淀

按 Invitrogen 公司说明,利用 Lipofectamine 2000 转染 293T 细胞。转染 24 h 后收集细胞,PBS 洗 2 次,用 0.5 mL 裂解液[50 mmol/L Tris(pH8.0), 500 mmol/L NaCl, 0.5% NP-40, 1 mmol/L DTT, 以及蛋白酶抑制剂]裂解细胞,超声破碎后,12000 r/min, 4 $^{\circ}$ C 离心 15 min,取上清做免疫共沉淀实验。在上清中加入琼脂糖珠偶联的抗 FLAG 抗体免疫沉淀含 FLAG 标签的表达蛋白(FLAG-XBP-1S 和 XBP-1U), 4 $^{\circ}$ C 结合过夜。用裂解液洗涤沉淀物 4 次。沉淀进行 SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳,用抗 ER α 抗体进行 Western blot 分析,检测免疫沉淀物中是否含有 ER α 。

1.9 Western blot 分析

样品进行 SDS-PAGE 后,电转移至硝酸纤维素膜,然后用 5% 脱脂奶粉 4 $^{\circ}$ C 封闭过夜,弃溶液,加入用 5% 脱脂奶粉稀释的一抗(抗 ER α 和抗 FLAG 的单克隆抗体),室温轻摇 1 h, TBST 洗膜 3 次后,加入用 5% 脱脂奶粉稀释的二抗(抗 ER α 抗体为辣根过氧化物酶偶联的羊抗兔 IgG,抗 FLAG 抗体为辣根过氧化物酶偶联的羊抗鼠 IgG),室温轻摇 1 h, TBST 洗膜 3 次后,用化学发光法显色 5 min,压片显影。

2 结果

2.1 XBP-1S 和 XBP-1U 与 ER α 的体外相互作用

利用体外转录和翻译偶联的方法,成功地用 35 S 标记并翻译了 ER α (图 1, input)。将 GST-XBP-1S(1-376 aa)、GST-XBP-1U(1-261 aa)或 GST 纯化蛋白分别

与 ER α 混合后进行 GST 沉淀(pull-down)实验。结果表明(图 1),GST-XBP-1S(1-376 aa)、GST-XBP-1U(1-261 aa)均能与 ER α 结合,而阴性对照 GST 不能结合 XBP-1S 和 XBP-1U,说明 XBP-1S 和 XBP-1U 能特异结合 ER α 。

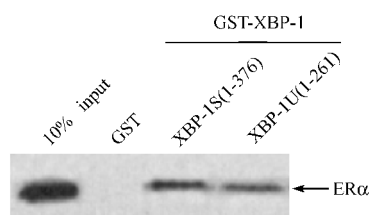


图 1 XBP-1S 和 XBP-1U 与 ER α 体外相互作用

Fig.1 *in vitro* interaction of XBP-1S and XBP-1U with ER α

2.2 与 XBP-1 结合的 ER α 区域的定位

为了进一步定位 ER α 与 XBP-1 的结合区域,体外翻译和标记了 XBP-1S 和 XBP-1U,将 GST-ER α (1-185aa)、GST-ER α (180-282aa)、GST-ER α (282-595aa)或 GST 纯化蛋白分别与 35 S 标记的 XBP-1S 和 XBP-1U 混合进行 GST pull-down 实验。结果表明(图 2),GST-ER α (180-282aa),即包含 ER α -DBD 结构域的片段能与 XBP-1S 和 XBP-1U 结合,且与 XBP-1S 的结合强,而不与分别包含 AF1 和 AF2 结构域的 GST-ER α (1-185aa)和 GST-ER α (282-595aa)及阴性对照 GST 结合。

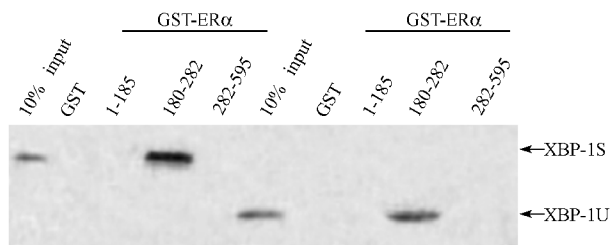


图 2 XBP-1S 和 XBP-1U 与 ER α 结合区域的定位

Fig.2 Mapping of the interaction regions of XBP-1S and XBP-1U with ER α

2.3 与 ER α 结合的 XBP-1S 和 XBP-1U 区域的定位

同样利用 GST pull-down 实验,定位了 XBP-1S 和 XBP-1U 与 ER α 结合的区域。将 GST-XBP-1(1-101aa)、GST-XBP-1(82-147aa)、GST-XBP-1S(148-376aa)、GST-XBP-1U(148-261aa)或 GST 纯化蛋白分别与 35 S 标记的 ER α 混合进行 GST pull-down 实验。结果表明(图 3),XBP-1(1-101 aa)、XBP-1S(148-376 aa)和 XBP-1U(148-261 aa)都可与 ER α 结合,即 XBP-1 的 N 端和 C 端都可与 ER α 结合,XBP-1S 的 C 端比

XBP-1U 的 C 端结合强。

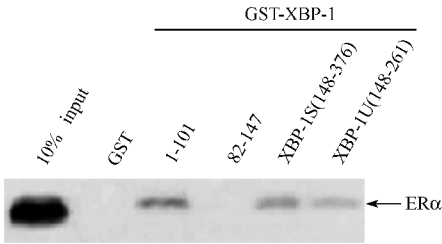


图 3 ER α 与 XBP-1A 和 XBP-1U 结合区域的定位
Fig.3 Mapping of the interaction regions of ER α with XBP-1S and XBP-1U

2.4 XBP-1 与 ER α 在哺乳动物细胞内的相互作用

为进一步研究 XBP-1 与 ER α 在哺乳动物细胞内结合的特异性,本文将带有 FLAG 标签的 XBP-1S、XBP-1U 分别和 ER α 共转染 293T 细胞,用抗 FLAG 抗体免疫沉淀 ER α ,用抗 ER α 抗体做 Western blot 分析,检测免疫沉淀物中是否含有 ER α 。结果表明(图 4),XBP-1S 和 XBP-1U 都可与 ER α 结合,且 XBP-1S 比 XBP-1U 的结合能力强。雌激素的存在与否不影响 XBP-1 与 ER α 的结合(图略)。

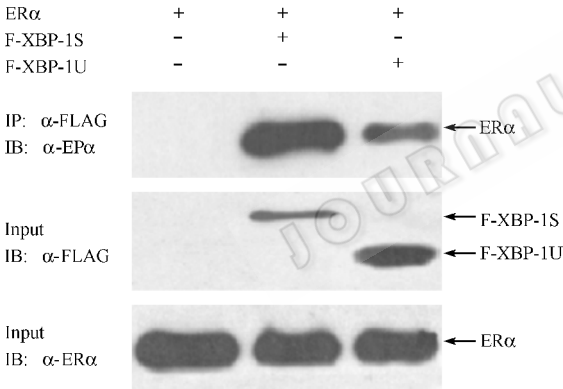


图 4 XBP-1S 和 XBP-1U 与 ER α 体内相互作用

Fig.4 *In vivo* interaction of XBP-1S and XBP-1U with ER α

3 讨论

ER α 转录活性的调节需要配体的结合、磷酸化、共调节因子的相互作用^[19-22]。ER α 有两种共调节因子,即共激活子和共抑制子^[23]。我们首次发现,XBP-1S 和 XBP-1U 在体内外与 ER α 结合,XBP-1S 的结合能力大于 XBP-1U,推测 XBP-1S 和 XBP-1U 可能是另一 ER α 的共调节因子。

目前发现的大部分 ER α 共激活因子与其 AF1 和 AF2 结构域结合,如 SRC-1、p68 和 SRA 等与 ER α 的 AF1 结构域结合,SRC-1、SRC-2、SRC-3、PERC、PNRC2 等与 AF2 结构域结合^[1,3,23,24]。ER α DNA 结

合结构域是 ER α 与 DNA 结合的区域,也是与共调节因子结合的区域,但后者的研究报道很少。我们的结果表明,XBP-1 与 ER α 的 DNA 结合结构域结合。最近的研究发现,共激活子可与除雌激素受体以外的核受体 DNA 结合结构域结合,这些共激活子包括 GT198^[25]和 SNURF^[26]。GT198 与糖皮质激素受体(GR)的 DNA 结合结构域相互作用,并可提高 GR 的转录活性。SNURF 是一小锌指蛋白,通过与雄激素受体(AR)的 DNA 结合结构域结合提高 AR 的转录活性。因此,XBP-1 可能是又一个通过与 DNA 结合结构域结合影响 ER α 转录活性的共调节因子。

在乳腺癌发生发展过程中,ER α 信号途径的活性增强,一个重要的原因是 ER α 共调节因子的变化。已有报道表明,XBP-1 在一部分乳腺癌病人中过高表达。XBP-1 与 ER α 的直接相互作用的事实提示 XBP-1 在乳腺癌发生发展过程中起重要作用。大部分 ER α 共调节因子以雌激素依赖的方式调节 ER α 转录活性,但妇女绝经后,雌激素水平下降,此时有哪些因子在调节 ER α 的转录活性还不清楚。XBP-1 可以激素不依赖的方式与 ER α 结合,提示 XBP-1 可能是 ER α 激素不依赖的共调节因子。综上所述,研究 XBP-1 在 ER α 信号途径中的作用可能为乳腺癌的治疗提供新的治疗靶标。

REFERENCES(参考文献)

[1] Klinge CM. Estrogen receptor interaction with co-activators and co-repressors. *Steroids*, 2000, **65**(5):227 - 251

[2] Katzenellenbogen BS, Katzenellenbogen JA. Estrogen receptor transcription and trans-activation: Estrogen receptor alpha and estrogen receptor beta: regulation by selective estrogen receptor modulators and importance in breast cancer. *Breast Cancer Res*, 2000, **2**(5): 335 - 344

[3] Aranda A, Pascual A. Nuclear hormone receptors and gene expression. *Physiol Rev*, 2001, **81**(3):1269 - 1304

[4] Krust A, Green S, Argos P *et al*. The chicken oestrogen receptor sequence: homology with v-erbA and the human oestrogen and glucocorticoid receptors. *EMBO J*, 1986, **5**(5):891 - 897

[5] Mangelsdorf DJ, Thummel C, Beato M *et al*. The nuclear receptor superfamily: the second decade. *Cell*, 1995, **83**(6):835 - 839

[6] Liou HC, Boothby MR, Finn PW *et al*. A new member of the leucine zipper class of proteins that binds to the HLA DR alpha promoter. *Science*, 1990, **247**(4950):1581 - 1584

[7] Clauss IM, Gravalles EM, Darling JM *et al*. *In situ* hybridization studies suggest a role for the basic region-leucine zipper protein hXBP-1 in exocrine gland and skeletal development during mouse embryogenesis. *Dev Dyn*, 1993, **197**(2):146 - 156

[8] Riemold AM, Etkin A, Clauss I *et al*. An essential role in liver development for transcription factor XBP-1. *Genes Dev*, 2000, **14**(2): 152 - 157

- tion requires the transcription factor XBP-1. *Nature*, 2001, **412** (6844): 300–307
- [10] Yoshida H, Matsui T, Yamamoto A *et al.* XBP1 mRNA is induced by ATF6 and spliced by IRE1 in response to ER stress to produce a highly active transcription factor. *Cell*, 2001, **107**(7): 881–891
- [11] Calfon M, Zeng H, Urano F *et al.* IRE1 couples endoplasmic reticulum load to secretory capacity by processing the XBP-1 mRNA. *Nature*, 2002, **415**(6867): 92–96
- [12] Perou CM, Sorlie T, Eisen MB *et al.* Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*, 2000, **406**(6797): 747–752
- [13] Van 't Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ *et al.* Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature*, 2002, **415**(6871): 530–536
- [14] Bertucci F, Houlgatte R, Beniziane A *et al.* Gene expression profiling of primary breast carcinomas using arrays of candidate genes. *Hum Mol Genet*, 2000, **9**(20): 2981–2991
- [15] Bertucci F, Nasser V, Granjeaud S *et al.* Gene expression profiles of poor-prognosis primary breast cancer correlate with survival. *Hum Mol Genet*, 2002, **11**(8): 863–872
- [16] Iwao K, Matoba R, Ueno N *et al.* Molecular classification of primary breast tumors possessing distinct prognostic properties. *Hum Mol Genet*, 2002, **11**(2): 199–206
- [17] West M, Blanchette C, Dressman H *et al.* Predicting the clinical status of human breast cancer by using gene expression profiles. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, **98**(20): 11462–11467
- [18] Ye Q, Chung LW, Cinar B *et al.* Identification and characterization of estrogen receptor variants in prostate cancer cell lines. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2000, **75**(1): 21–31
- [19] Robyr D, Wolffe AP, Wahli W. Nuclear hormone receptor coregulators in action: Diversity for shared tasks. *Mol Endocrinol*, 2000, **14**(3): 329–347
- [20] Schapira M, Raaka BM, Samuels HH *et al.* Rational discovery of novel nuclear hormone receptor antagonists. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, **97**(3): 1008–1013
- [21] Weigel NL. Steroid hormone receptors and their regulation by phosphorylation. *Biochem J*, 1996, **319**(Pt 3): 657–667
- [22] Su LF, Knoblauch R, Garabedian MJ. Rho GTPases as modulators of the estrogen receptor transcriptional response. *J Biol Chem*, 2001, **276**(5): 3231–3237
- [23] Zhou D, Chen S. PNRC2 is a 16 kDa coactivator that interacts with nuclear receptors through an SH3-binding motif. *Nucleic Acids Res*, 2001, **29**(19): 3939–3948.
- [24] Sauve F, McBroom LD, Gallant J *et al.* CIA, a novel estrogen receptor coactivator with a bifunctional nuclear receptor interacting determinant. *Mol Cell Biol*, 2001, **21**(1): 343–353
- [25] Ko L, Cardona GR, Henrion-Caude A *et al.* Identification and characterization of a tissue-specific coactivator, GT198, that interacts with the DNA-binding domains of nuclear receptors. *Mol Cell Biol*, 2002, **22**(1): 357–369
- [26] Moilanen AM, Poukka H, Karvonen U *et al.* Identification of a novel RING finger protein as a coregulator in steroid receptor-mediated gene transcription. *Mol Cell Biol*, 1998, **18**(9): 5128–5139

XBP-1 Interacts with Estrogen Receptor α (ER α)

DING Li-Hua^{1 2} YE Qi-Nong^{1*} YAN Jing-Hua¹

ZHU Jian-Hua¹ LÜ Qiu-Jun³ WANG Zong-Hua² HUANG Cui-Fen¹

¹(Beijing Institute of Biotechnology, Beijing 100850, China)

²(College of Life Sciences, Fujian Agriculture and Forestry University, Fuzhou 350002, China)

³(Beijing Institute of Radiation Medicine, Beijing 100850, China)

Abstract Estrogen receptor α (ER α) has been a primary target of treatment as well as a prognostic indicator for breast cancer. The level of human X-box binding protein 1 (XBP-1) mRNA was related with that of ER α in breast tumors and was over-expressed in some breast tumors. These previous studies suggested that XBP-1 may interact with ER α . XBP-1 has two isoforms, XBP-1S and XBP-1U, as the result of unique splicing. GST pull-down assay showed that both XBP-1S and XBP-1U bound to ER α *in vitro*. The binding of XBP-1S to ER α was stronger than that of XBP-1U to ER α . Co-immunoprecipitation revealed that the binding was in a ligand-independent manner. XBP-1S and XBP-1U interacted with the region of ER α that contains a DNA-binding domain. The ER α -interacting regions on XBP-1S and XBP-1U have been mapped to two regions, the N-terminal basic region leucine zipper domain (bzip) and the C-terminal activation domain. These findings suggest that XBP-1S and XBP-1U may participate in ER α signaling pathway through the mediation of ER α .

Key words estrogen receptor, X-box binding protein 1 (XBP-1), interaction