

细胞凋亡中 p53 转录依赖与非依赖性调控

孙廷哲[#] 陈 春[#] 沈萍萍^{*}

(南京大学生命科学学院, 医药生物技术国家重点实验室, 南京 210093)

摘要 p53 介导由胞内压力诱导的细胞凋亡等多种细胞应答。传统上认为, p53 主要在细胞核内作为转录因子调控多种促凋亡靶基因的表达, 从而发挥其促凋亡功能。而最新的研究表明, p53 也能直接在细胞质中发挥其促凋亡作用, 并且该过程不依赖于其核内的转录活性。此外, 在特定的刺激下, p53 的转录依赖性(细胞核内)与转录非依赖性(细胞质内)促凋亡作用存在着偶联和协同机制, 从而有效的决定细胞在生存与死亡间进行选择。现对近年来关于细胞凋亡中 p53 转录依赖性和转录非依赖性调控及它们之间的偶联机制的研究进行综述。

关键词 p53; 细胞凋亡; 转录依赖; 转录非依赖; 肿瘤

自 1979 年 p53 抑癌基因被首次报道以来, 人们对 p53 进行了广泛的研究。p53 的调控在机体代谢、发育、生存等过程中发挥着关键作用^[1-3]。作为一种重要的抑癌基因, p53 与人类肿瘤的发生有着密切的关系。大约有 50% 以上的人类肿瘤的发生与 p53 基因的突变相关^[4]。人 p53 基因定位于 17 号染色体(17q21~q22), 全长约 20 kb, 有 11 个外显子和 10 个内含子, 编码 393 个氨基酸残基的 p53^[5]。一般认为, p53 的主要功能是监视细胞基因组 DNA 的完整性。在细胞受到辐射、端粒侵蚀、缺氧、原癌基因等因素造成 DNA 损伤的时候, p53 可以感知这些损伤, 其靶基因编码产物 p21 可以促使细胞停留在 G₁ 期, 进行 DNA 损伤修复, 避免错误 DNA 的进一步复制。同时, p53 可以促进 DNA 修复蛋白的转录合成, 从而促进细胞对 DNA 损伤进行修复, 确保遗传物质的稳定性^[6]。一旦这种修复无法完成, p53 将促进一系列凋亡相关蛋白的表达, 例如 Bax、PUMA、Noxa、Fas、p53 调控的凋亡诱导蛋白 1(p53-regulated apoptosis inducing protein 1, p53AIP1), 从而有效的诱导细胞凋亡, 清除受损的细胞, 防止细胞癌化^[1]。

人们很早就发现了 p53 作为转录因子促进凋亡的功能, 但近年的研究表明, 在加入转录和翻译抑制剂的情况下, p53 也能够发挥其促凋亡作用^[7]。同时, 一些不具有转录活性的 p53 突变体并不影响其促凋亡功能^[8,9]。这些结果说明 p53 在具有转录依赖性的促凋亡功能的同时, 也具有转录非依赖性的促凋亡作用。本文将综述近几年来 p53 与细胞凋亡研究的最新进展, 重点阐述 p53 转录活性依赖性和转录活性非依赖性的促凋亡效应以及它们之间的偶联机制, 进而

阐明其作为药物靶点在肿瘤治疗中的重要意义。

1 p53 的亚细胞定位

p53 主要位于细胞质中, 细胞核中的 p53 很少^[10]。研究表明, 正常细胞中, 细胞核和细胞质中的 p53 可以相互交换。p53 的亚细胞定位受到很多因素影响。p53 的核定位序列(NLS)对于核内转运必不可少, 但是 p53 上也存在其他一些对于 p53 的核内转运非常重要的位点。Lys305、Arg306 位的突变将导致 p53 聚集在细胞质内而无法向核内转运^[11], 而 307~315 (K305R306 与 NLS I 的间隔序列)也对 p53 的亚细胞定位有重要影响。虽然 307~315 位氨基酸残基的点突变并不影响 p53 核内转运, 但是这其中任何一个氨基酸残基的缺失都将导致 p53 不能向核内转运^[12], 表明间隔序列的数目可能起到决定性作用。p53 在向核内转运时通过其 NLS 与小分子 G 蛋白(Ran)、importin α 和 importin β 相互作用, 从而被转运进细胞核^[12]。在细胞核中被 MDM2 单泛素化的 p53 可以通过其核输出序列(NES)与 CRM1(一种核转运蛋白)相互作用, 从而介导 p53 转运出核^[12-15]。

2 p53 对凋亡刺激的应答

p53 是一种短寿命蛋白, 其细胞内浓度受其负调控因子 MDM2 严格的调控^[16]。MDM2 既可以多泛素

收稿日期: 2007-12-17 接受日期: 2008-02-25

国家自然科学基金(No.30571538), 江苏省自然科学基金(No. BK2006120)、教育部新世纪优秀人才支持计划项目(No.NCET-06-0445)资助

[#]同为第一作者

^{*}通讯作者。Tel: 025-83686635, E-mail: ppshen@nju.edu.cn

化 p53, 也可以单泛素化 p53。在正常细胞中, 主要存在多泛素化的 p53。多泛素化的 p53 被蛋白酶体快速的降解, 然后又不断的更新。单泛素化的 p53 能够转位出核, 并定位到线粒体上, 在线粒体上的 HAUSP (去泛素酶) 作用下, 形成无泛素化的 p53^[13]。而在凋亡刺激下, p53 的多泛素化会受到抑制, 主要以单泛素化形式存在^[13]。此时, 一方面 p53 的多泛素化降解受到抑制, 从而使得 p53 在细胞内不断累积; 另一方面, 胞质中单泛素化的 p53 能够定位到线粒体上。传统上认为 p53 在细胞核内的四聚化能够掩蔽 p53 的 NES, 从而会抑制 p53 转运出细胞核^[12]。而最近一项研究表明, 在 DNA 损伤刺激作用下, 细胞核内的 p53 由于受到 PARP1 的多聚 ADP 核糖基化修饰, 与 CRM1 的相互作用被抑制, 使得 p53 不能向核外转运而在核内累积, 而未被多聚 ADP 核糖基化的 p53 四聚体仍然可以转运出核^[17]。可见在凋亡刺激条件下, 多聚 ADP 核糖聚合酶 1 (poly ADP-ribose polymerase 1, PARP1) 对 p53 的多聚 ADP 核糖基化修饰在调节 p53 转运出核的过程中起到关键作用。另外, 实验表明凋亡刺激并不影响细胞质中的 p53 向细胞核内转运过程^[9]。

p53 针对多种凋亡刺激的具体应答机制存在刺激和细胞特异性^[1,18]。一般认为, DNA 损伤性刺激会

短暂激活 ATM (ataxia telangiectasia mutated), 进而导致 p53 第 15 位 Ser 的磷酸化^[1,19]。p53 第 15 位 Ser 的磷酸化会进一步促进其他位点如 Thr18、Ser9 和 Ser20 的磷酸化^[18]。Ser20 的磷酸化对 p53 的降解有重要调节作用, Ser18 的磷酸化阻止了 p53 和 MDM2 的相互作用^[6]。而作为 p53 重要的负调控因子, MDM2 对 p53 的调控是多方面的, 如转录活性抑制^[20]、促进 p53 降解^[13,20]和促进 p53 核外转运^[13]。p53 的 Ser15、Ser20、Thr18 的磷酸化在稳定 p53 的同时, 也促进 p53 招募 CBP、p300 (辅激活子, HAT, 组蛋白乙酰转移酶) 和 P/CAF (HAT) 等辅激活子。辅激活子的招募不仅增强了 p53 的转录活性, 并且能乙酰化 p53 C 端的一些 Lys 残基, 从而阻止这些 Lys 残基的泛素化, 最终稳定 p53^[1]。ATM 也会对 MDM2 第 395 位 Ser 进行磷酸化, 同时通过 c-Abl 对 MDM2 的第 394 位 Tyr 进行磷酸化, 这两个位点的磷酸化能相互独立的抑制 MDM2 介导的 p53 降解^[1]。此外, 有报道称在 DNA 损伤刺激下, p53 第 46 位 Ser 的磷酸化能够促使其转录促凋亡基因产物^[21](图 1)。

综上所述, p53 可以针对多种凋亡刺激产生有效的应答, 最终导致 p53 的稳定累积、亚细胞定位的改变以及转录活性的增强。总之, 能够影响到 p53、MDM2 或 p53-MDM2 相互作用的因素都会对细胞命

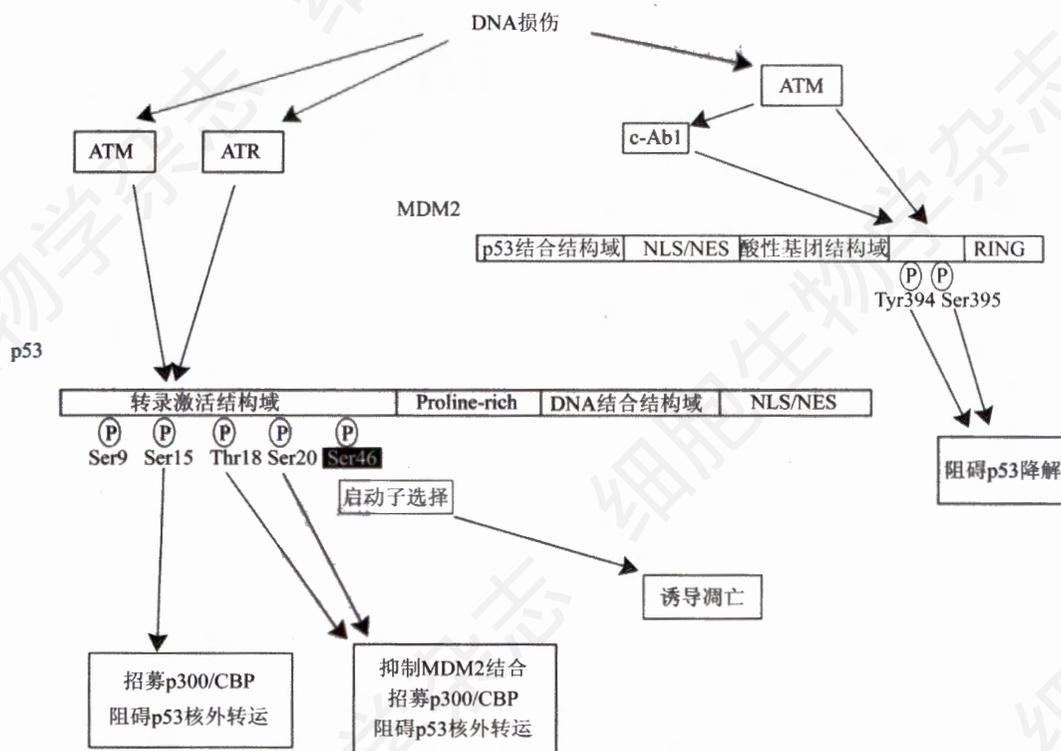


图1 p53 和 MDM2 对 DNA 损伤刺激应答

运(凋亡、细胞周期阻滞)产生重要影响。

3 p53的转录依赖性促凋亡作用

最初人们认为, p53 的促凋亡作用主要依赖于其转录活性。p53 的靶基因编码多种促凋亡蛋白, 如 p53AIP1、PERP (p53 apoptosis effector related to PMP-22)、PIGs、Fas、Apaf-1、Bax、PUMA、Noxa^[1]。这些蛋白质都在细胞凋亡过程中发挥重要作用。

p53AIP1 可以诱导线粒体膜电位 $\Delta\psi$ 的降低和细胞色素 *c* 的释放^[21]。PERP 是 PMP22/gas3 家族中成员, 它是一种 4 次跨膜蛋白, 在依赖于 p53 的凋亡途径中被特异性的激活。过表达 PERP 可以诱导凋亡^[22]。p53 诱导基因 (p53 induced gene, PIG) 是 p53 诱导的一组基因的集合, PIG1 (galectin-7) 可以诱导超氧化物的产生, 进而导致细胞色素 *c* 的释放。PIG8 肿瘤抑制基因参与 p53 介导的肿瘤抑制^[23]。最近发现 PIG11 可以提高细胞对于三氧化二砷诱导凋亡的敏感性^[23]。Fas 的主要功能是与 FasL 结合, 介导凋亡的死亡受体途径。Apaf-1 (apoptosis protease activating factor-1) 可以与 caspase-9 和细胞色素 *c* 形成凋亡复合体 (apoptosome), 从而介导凋亡的线粒体途径^[24]。Bax 是 Bcl-2 蛋白家族中一种重要的促凋亡蛋白, 在凋亡刺激下它能够被激活并在线粒体外膜寡聚形成孔道, 诱导细胞色素 *c* 等凋亡促进因子从线粒体中释放, 最终引起凋亡级联反应。PUMA 和 Noxa 是 Bcl-2 蛋白家族中另一类促凋亡蛋白 (BH3-only) 中的主要成员。PUMA 存在 4 种亚型 (α 、 β 、 δ 、 γ)。PUMA δ 、PUMA γ 亚型缺少 BH3 结构域, 不能诱导凋亡, 而 PUMA α 、PUMA β 亚型 BH3 结构域发生突变将导致 PUMA 促凋亡活性丧失^[25], 表明 BH3 结构域对于其促凋亡功能是至关重要的。小鼠 Noxa 存在两个 BH3 结构域 (人 Noxa 只有一个 BH3 结构域)^[26,27], 其与 Mcl-1 (Bcl-2 蛋白家族中的一类抑凋亡蛋白) 的结合能促使 Mcl-1 的泛素化降解^[26]。PUMA 和 Noxa 的功能在一定程度上存在冗余^[28,29], 但是 PUMA 的作用比 Noxa 更为广泛, 并且不局限于 DNA 损伤导致的凋亡^[28]。p53 对 PUMA 的转录非常重要^[30]。PUMA 的启动子上存在两个 p53 结合位点。此外, p53 还可以抑制 Bcl-xL (Bcl-2 蛋白家族中的一种抑凋亡蛋白) 的转录^[31]。这表明 p53 也可以通过转录抑制抗凋亡蛋白来执行其促凋亡功能。总之, p53 作为转录因子调控下游凋亡相关蛋白的表达, 在促使细胞凋亡的过程中发挥

重要作用。

4 p53的转录非依赖性促凋亡作用

p53 也存在转录非依赖性的促凋亡作用。1994 年, Caelles 等^[32]首先发现 p53 在转录和翻译抑制剂存在的情况下同样能诱导凋亡。一些不具有转录活性的 p53 突变体也并不严重影响其促凋亡功能^[8,9]。进一步的研究表明, 在凋亡刺激作用下, caspase-3、caspase-6、caspase-7 可以切割 p53, 这些 p53 片段能够转位到线粒体并且诱导细胞凋亡^[33]。另外, 有实验表明, 在受到凋亡刺激的 NCI-H1299 细胞中, p53 与 WOX1 (WW domain-containing oxidoreductase) 能够共定位于线粒体^[10]。剔除 WOX1 将抑制 p53 诱导的凋亡。这些都表明胞质中的 p53 在促凋亡过程中的起到关键作用。

体外脂质体系统实验表明, p53 能够直接激活 Bax, 诱导 Bax 寡聚, 进而导致脂质体中 Dextran 的释放^[9]。p53 转录活性丧失突变体 p53QS (p53L25Q, W26S) 能够促使 Bax 寡聚, 引起细胞色素 *c* 释放与细胞凋亡。但是 p53Dpp (富含脯氨酸结构域缺失) 则不能。这表明此结构域对于激活 Bax 并诱发凋亡非常重要。此外, 与 Bax、tBid 相比, p53 与 Bcl-xL 的亲和力更高^[9]。p53 能够将 Bax 从 Bax-Bcl-xL 复合物中置换出来, 而 Bax 和 tBid 的浓度必须 50 倍于 p53 时才能够将 p53 从 p53-Bcl-xL 复合物中置换出来。结构分析表明, p53 通过其 DNA 结合结构域与 Bcl-xL、Bcl-2 的结合^[34]。p53 也能够直接结合并激活 Bak, 诱导 Bak 寡聚, 从而导致细胞色素 *c* 释放和细胞凋亡^[35,36]。在正常细胞中, Bak 大部分被 Bcl-xL 和/或 Mcl-1 结合, 从而其促凋亡作用被抑制。而 p53 能够激活 Bak 并将其从 Bak-Mcl-1 复合物中释放出来, 从而引发凋亡。一般认为, Bak 可能通过 BH1、BH2、BH3 结构域协同形成的疏水口袋与 p53 结合^[35]。其中任何一个结构域的缺失都将导致 p53 与 Bak 结合能力的丧失。此外, p53 具有两种亚型 (R72 和 P72)^[4]。在体外实验中, 它们具有相同的激活 Bak 的能力。但在细胞内, R72 具有更强的促凋亡效力^[35]。这进一步暗示了胞质中的 p53 起着非常重要的促凋亡作用, 因为 R72 具有很强的核外转运能力而 P72 不能向核外转运。

虽然 p53 转录非依赖性的促凋亡机制还有待于进一步阐明, 但越来越多的实验证明了 p53 在胞质作用在细胞凋亡过程中的重要性。一般认为, p53 具有

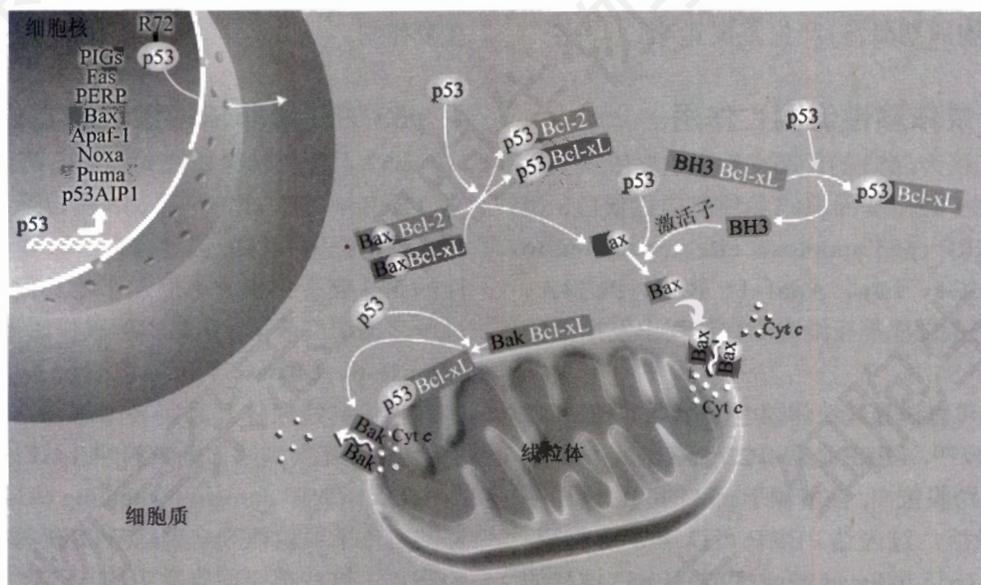


图2 p53的促凋亡机制

与 Bcl-2 家族蛋白中的 BH3-only 相似的功能。其既可以作为激活子(与 tBid, Bim, PUMA 相似)^[9,37], 直接激活 Bax 和 Bak 从而诱导凋亡, 也可以作为 enabler(与 Bad, Bmf, Noxa 等相似)^[37], 解除 Bcl-2 和 Bcl-xL 的抗凋亡效应。这两种机制相互协同, 共同介导了 p53 的转录非依赖性的促凋亡作用。

5 p53 促凋亡核质作用的偶联

p53 的核内与胞质内的促凋亡作用存在着偶联机制。在凋亡刺激下, 各种磷酸化、乙酰化修饰首先导致细胞中 p53 的稳定和累积^[1]。细胞中的抑凋亡蛋白(如胞质中的 Bcl-xL)可以有效的结合并抑制 p53, 从而起到缓冲作用。当损伤所诱导产生的 p53 的量超过抗凋亡蛋白的结合抑制作用, 凋亡才能被有效的启动^[7]。细胞质中的 p53 可以通过转录非依赖性的方式促进凋亡, 例如作为激活子直接激活 Bax、Bak, 或作为 enabler 将 Bid、Bax、Bak 等促凋亡蛋白从抗凋亡 Bcl-2 家族成员中置换出来^[9,37]。p53 的转录依赖性调控对此过程存在一个放大的作用。在细胞质中 p53 增加的同时, p53 发生从细胞浆到细胞核的转位, 而 p53 的出核同时受到抑制, 使细胞核中 p53 的蛋白质水平不断提高并四聚化^[12]。四聚化的 p53 能够诱导一系列促凋亡靶基因的表达, 如 PUMA、NOXA、p53AIP1、PIGs、PERP^[1]。这些靶基因编码产物可以在细胞质中协同发挥促凋亡作用(图 2)。其中最为重要的是, 与 p53 相比, PUMA

与 Bcl-xL 等抑凋亡蛋白具有更强的亲和能力, 从而能将 p53 从抗凋亡蛋白中置换出来, 增强胞质中 p53 的浓度^[7,29]。这样通过 p53 转录非依赖性和转录依赖性的促凋亡作用的偶联, 细胞内形成一个 p53 应答的正反馈机制。该正反馈能够将凋亡信号有效放大, 最终导致强烈的凋亡级联反应^[21-23](图 3)。

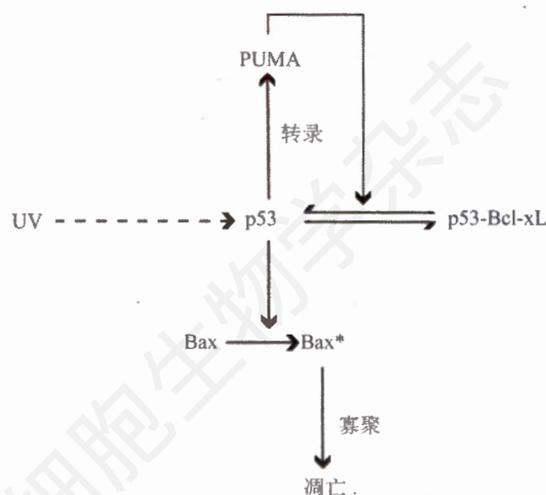


图3 p53 应答的正反馈机制

Bax*: 激活状态的 Bax。

综上所述, p53 首先通过其转录非依赖性的促凋亡作用引发第一波的促凋亡反应。之后, p53 作为转录因子诱导促凋亡基因编码产物的表达, 这些促凋亡蛋白进而在细胞质中发挥促凋亡作用, 从而触发第二

波促凋亡反应。p53 转录非依赖性促凋亡作用与转录依赖性促凋亡作用通过协同, 会迅速将凋亡效应放大, 从而诱导细胞由生存迈向死亡。

6 小结

细胞凋亡是一个全或无、不可逆的过程。在受到一定的 DNA 损伤刺激时, 细胞必然要在死亡与生存之间做出选择^[1,2]。在正常情况下, 弱的 DNA 损伤刺激会引起 p53 转录促细胞生存基因, 引起细胞周期停滞, 从而促进细胞对损伤 DNA 进行修复; 而在强刺激下, 细胞则会促进 p53 转录促凋亡基因, 从而引起细胞凋亡, 移除损伤细胞, 保护机体。对于这一开关的过程的调控机制, 最初有人提出这两类基因启动子对 p53 亲和力的不同是其主要原因^[1]。他们认为, 促生存基因 p53 的结合能力强, 而促凋亡基因启动子结合能力弱, 所以在弱刺激下 p53 主要转录促生存基因。只有强刺激情况下, p53 才能引起凋亡。越来越多的实验证据否决了这一假说。例如, PUMA 的启动子与 p53 表现出很强的结合能力^[1]。另一种假说认为 p53 的主要作用是促进转录起始复合物的形成^[1]。他们认为促生存基因的转录起始复合物可能更容易形成, 所以少量 p53 就可以进行转录; 而促凋亡基因的起始复合物形成能力较低, 所以需要更多的 p53 才能引起转录。这个假说尚需要更多的实验证据支持。而 p53 的转录依赖性和非依赖性的促凋亡作用的偶联机制给我们提供了一个全新的视角。凋亡刺激能造成 p53 水平的增加。当刺激较弱时, 胞质中的 p53 迅速被细胞中的抑凋亡蛋白如 Bcl-2、Bcl-xL、Mcl-1 中和, 并不能高效发挥其促凋亡作用^[7]。核内 p53 转录出的促凋亡蛋白(如 PUMA)也不足以去除抑凋亡蛋白的抑制作用^[1,7]。而 p53 下游的促细胞生存基因能够有效的表达, 此时 p53 主要表现出促生存作用。而当刺激超过一定的阈值时, 即使细胞中的抗凋亡蛋白足以抑制胞质中的 p53, 但由于核内 p53 转录出的促凋亡蛋白(如 PUMA)能够有效的将 p53 从抑凋亡蛋白的结合抑制中置换出来, 故此时 p53 的主要表现为促凋亡作用^[7,9]。可见, p53 核质功能的偶联为 p53 促生存和促凋亡作用之间的开关机制提供了一种全新的解释。

正因为 p53 在细胞凋亡过程中的关键调控作用, 人们可以预见其在肿瘤治疗中的重要地位。首先, p53 是一个高效的凋亡启动因子, 无论在细胞核还是在细胞质中, 它都发挥着强大的促凋亡作用。虽然

p53 的凋亡效应有时对细胞造成不利影响^[38], 但是其肿瘤抑制效应是至关重要的^[16]。在人类癌症中, 超过 50% 的肿瘤细胞中 p53 都发生了突变^[4], 而其中 95% 的 p53 突变发生在其 DNA 结合位点^[38]。这使得 p53 既失去了转录活性, 同时也使得其转录非依赖性的促凋亡作用受到严重削弱。所以, p53 在某些肿瘤细胞中的突变是有双重效应。因此, p53 成为肿瘤治疗中的一个重要靶点。一些人工合成的小分子可以使 p53 复活, 即通过恢复 p53 与 DNA 结合能力^[38,39], 从而达到抑制肿瘤目的。然而, 最近有报道表明, p53 对肿瘤的治疗可能是“双刃剑”, 即 p53 有可能行使其促生存功能, 对化疗损伤的肿瘤细胞进行修复, 从而导致术后肿瘤的再次生长^[40]。这指出了未来肿瘤治疗的一个重要问题: 如何寻找到一个合适的化疗剂量从而有效地将 p53 的促生存作用关闭, 而将促凋亡作用开启。

综上所述, p53 的转录依赖性和非依赖性的促凋亡作用以及它们的偶联机制在细胞凋亡中起到非常关键的作用。对这一问题的深入研究将帮助人们找到细胞在生存和死亡间进行选择的开关, 这也将会对未来的肿瘤治疗产生重要影响。

参考文献(References)

- [1] Meek DW. *DNA Repair (Amst)*, 2004, **3**: 1049
- [2] Vousden KH et al. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2007, **8**: 275
- [3] Chio J et al. *Cell Mol Life Sci*, 1999, **55**: 38
- [4] Lane DP et al. *Nature*, 2004, **427**: 789
- [5] Miller C et al. *Nature*, 1986, **319**: 783
- [6] Schon O et al. *J Mol Biol*, 2002, **323**: 491
- [7] Chipuk JE et al. *Science*, 2005, **309**: 1732
- [8] Mihara M et al. *Mol Cell*, 2003, **11**: 577
- [9] Chipuk JE et al. *Science*, 2004, **303**: 1010
- [10] Chang NS. *Int J Mol Med*, 2002, **9**: 19
- [11] Liang SH et al. *Oncogene*, 1999, **18**: 2163
- [12] Liang SH et al. *Eur J Biochem*, 2001, **268**: 2779
- [13] Marchenko ND et al. *EMBO J*, 2007, **26**: 923
- [14] Formerod M et al. *Cell*, 1997, **90**: 1051
- [15] Pawlowski J et al. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, **97**: 529
- [16] Haupt S et al. *J Cell Sci*, 2003, **116**: 4077
- [17] Kanai M et al. *Nat Cell Biol*, 2007, **9**: 1175
- [18] Saito S et al. *J Biol Chem*, 2003, **278**: 37536
- [19] Appella E et al. *Eur J Biochem*, 2001, **268**: 2764
- [20] Poyurovsky MV et al. *Genes Dev*, 2006, **20**: 125
- [21] Matsuda K et al. *Cancer Res*, 2002, **62**: 2883
- [22] Attardi LD et al. *Genes Dev*, 2000, **14**: 704
- [23] Liang XQ et al. *FEBS Lett*, 2004, **569**: 94
- [24] Sprick MR et al. *Biochim Biophys Acta*, 2004, **1644**: 125
- [25] Wu XW et al. *Front Biosci*, 2002, **7**: d151
- [26] Willis SN et al. *Curr Opin Cell Biol*, 2005, **17**: 617

- [27] Labi V *et al. Cell Death Differ*, 2006, **13**: 1325
[28] Villunger A *et al. Science*, 2003, **302**: 1036
[29] Vousden KH. *Science*, 2005, **309**: 1685
[30] Wang P *et al. Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, **104**: 4054
[31] Sugars KL *et al. Nucleic Acids Res*, 2001, **29**: 4530
[32] Caelles C *et al. Nature*, 1994, **370**: 220
[33] Sayan BS *et al. J Biol Chem*, 2006, **281**: 13566
[34] Tomita Y *et al. J Biol Chem*, 2006, **281**: 8600
[35] Leu JI *et al. Nat Cell Biol*, 2004, **6**: 443
[36] Perfettini JL *et al. Nat Cell Biol*, 2004, **6**: 386
[37] Yee KS *et al. Carcinogenesis*, 2005, **26**: 1317
[38] Bullock AN *et al. Nat Rev Cancer*, 2001, **1**: 68
[39] Bykov VJ *et al. Nat Med*, 2002, **8**: 282
[40] Moreno CS *et al. PLoS ONE*, 2007, **2**: e441

Transcription Dependent and Independent Roles of p53 in Apoptosis Regulation

Ting-Zhe Sun[#], Chun Chen[#], Ping-Ping Shen*

(State Key Laboratory of Pharmaceutical Biotechnology, School of Life Science, Nanjing University, Nanjing 210093, China)

Abstract p53 plays a key role in mediating various cell responses such as apoptosis to cellular stresses. Traditionally, the apoptogenic effects of p53 are ascribed to its transactivation activities in the nucleus. However, growing evidence has elucidated that cytoplasmic p53 can trigger apoptosis independent of its transactivation activity through sub-cellular translocation and activation of pro-apoptotic Bcl-2 family members. Coordination of the transcription dependent and independent functions of p53 contributes to cell ultimate response to stress, making a final decision between cell survival and death. In this paper we review the latest progress on the two different functions of p53 in apoptosis regulation and gave a unified model describing the cooperation between the nuclear and cytoplasmic pro-apoptotic function of p53.

Key words p53; apoptosis; transcription-dependent; transcription-independent; tumor

Received: December 17, 2007 Accepted: February 25, 2008

This work was supported by the National Nature Science Foundation of China (No.30571538), the Natural Science Foundation of Jiangsu Province (No.BK2006120), and the Program for New Century Excellent Talents in University (No.NCET-06-0445)

[#]These authors contribute equally to the work

*Corresponding author. Tel: 86-25-83686635, E-mail: ppshen@nju.edu.cn