



PUMA 与心肌细胞凋亡的研究进展*

李玉珍** 刘秀华

(解放军总医院基础医学所病理生理研究室, 北京 100853)

摘要 PUMA (p53 upregulated modulator of apoptosis) 是新近发现的一种具有促凋亡作用的 p53 靶基因。与以往发现的其它 p53 靶基因比较, PUMA 在促凋亡作用中有两个重要的特点: 一是 PUMA 几乎介导 p53 依赖的所有凋亡信号; 二是 PUMA 不仅介导 p53 依赖的凋亡信号, 而且还可以介导 p53 非依赖的凋亡信号。也就是说, 尽管 PUMA 是 p53 靶基因, 但是其在 p53 非依赖细胞凋亡中也发挥重要作用。由此可见, PUMA 是一个强大的促凋亡因子。在心肌细胞, PUMA 参与缺血/再灌注、内质网应激、阿霉素等多种刺激诱导的细胞凋亡。因此, PUMA 在心肌细胞凋亡中发挥重要作用。

关键词 PUMA, 心肌凋亡, 促凋亡蛋白

学科分类号 Q28

*本项目由国家自然科学基金 (30772297, 81170139) 资助。

**通讯联系人。

Tel: 010-66939774, E-mail: yuzlif96@yahoo.com.cn

收稿日期: 2011-08-11, 接受日期: 2011-11-18

p53上调的凋亡调节物 (p53 upregulated modulator of apoptosis, PUMA) 是2001年由三个独立研究小组分别发现的一种具有促凋亡作用的p53靶基因^[1-3]. 与以往发现的其它p53靶基因比较, PUMA的促凋亡作用有两个重要特点: 一是PUMA几乎介导p53依赖的所有凋亡信号^[4-5]. PUMA基因缺失的动物或细胞, p53不能诱导凋亡, 这与其它p53靶基因如Bax基因缺失, p53仍然可以诱导凋亡完全不同. 二是PUMA不仅介导p53依赖的凋亡信号, 而且还可以介导p53非依赖的凋亡信号^[3-4]. 也就是说, 尽管PUMA是p53靶基因, 但是其在p53非依赖细胞凋亡中也发挥重要作用. 由此可见, PUMA是一个强大的促凋亡因子, 本文重点综述PUMA结构特点、表达调控机理及在心肌细胞凋亡中的作用.

1 PUMA的结构特点和促细胞凋亡机理

2001年Yu^[1]、Nakano^[2]和Han^[3]三个独立的研究小组分别发现了PUMA. Yu和Nakano研究小组均将PUMA作为p53转录调控靶点, 通过全基因表达图谱获得PUMA, 而且两组的研究结果发表在《Molecular Cell》杂志的同一期; Han研究小组是将PUMA作为Bcl-2相互作用的蛋白, 通过酵母双杂交筛选获得PUMA, 研究结果发表在《Proc Natl Acad Sci USA》杂志上.

人PUMA 基因定位于染色体19q31, 启动子区富含GC 序列与其在正常细胞内低表达有关^[1, 6], 而其启动子区存在c-Myc和p53等转录因子的结合位点则与应激状态下PUMA转录激活有关^[5, 7]. PUMA含有5个外显子(1a/1b、2、3、4), 转录后形成四种不同的剪接体: PUMA- α 、 $-\beta$ 、 $-\gamma$ 和 δ . PUMA属于Bcl-2家族的BH3-only成员, 结构分析显示: 其BH3功能区可以形成一个双性 α 螺旋结构, 该结构直接与Bcl-2家族的抗凋亡蛋白结合, 而其C末端含有一个疏水功能区, 该功能区用于指导PUMA在线粒体的定位^[8]. 因此, BH3功能区和线粒体定位是PUMA诱导凋亡所必需的.

PUMA主要通过以下机理发挥其促凋亡作用^[9]: (1) 它可以和Bcl-2家族抗凋亡蛋白(如Bcl-2、Bcl-xL、Mcl-1、Bfl/A1) BH3功能域竞争性结合, 一方面直接使抗凋亡蛋白功能失活, 丧失抗凋亡作用, 另一方面通过与线粒体膜上的抗凋亡蛋白Bcl-2/Bcl-xL 结合, 取代Bax, 解除Bcl-2/Bcl-xL 对Bax 的抑制作用, 间接激活Bax. (2) PUMA还可以和Bax直接结合, 促进Bax从胞浆到线粒体转位. (3) PUMA即可以作为内质网应激标志分子CCAAT/增强子结合蛋白同源蛋白(CCAAT/enhancer-binding protein-homologous protein, CHOP)的下游分子, 介导内质网应激途径诱导的细胞凋亡, 也可以通过调控内质网应激标志分子DRP1和GRP78的表达参与内质网应激途径诱导的细胞凋亡.

2 PUMA的转录与转录后调控及其信号途径

2.1 PUMA的转录调控

PUMA在正常情况下呈低水平表达, 但是当受到凋亡刺激时, 其被快速诱导^[1]. 生物信息学分析显示: PUMA的启动子、外显子1区和内含子1区有多个转录因子的结合位点. 这些转录因子在应激状态下募集至PUMA的结合位点, 进而激活PUMA的启动子. 研究证明, PUMA的转录受到正负双向调控.

PUMA转录的正向调控因子主要包括p53、p73、FoxO3a、CHOP、E2F1、C/EBP β 、CREB、c-Jun和Sp1, 其中p53对PUMA转录调控的研究最多. Kaeser等人^[10]采用ChIP方法发现, p53与PUMA具有很强的结合能力, 与p53基因缺失的细胞比较, 野生型p53的表达可以使PUMA启动子DNA量增加45倍. 除了p53外, 其它的转录因子也参与PUMA的正向转录调控. 在各种刺激反应条件下, p73可以和PUMA启动子上的结合位点结合, 调节PUMA的表达^[11-12]; 在细胞因子和生长因子剥脱情况下, FoxO3a介导PUMA的表达^[13]; 在内质网应激状态下, CHOP和E2F1参与PUMA的诱导^[14-15]. 此外, 其他的转录因子包括C/EBP β 、CREB、c-Jun和Sp1也参与

PUMA的转录调控^[16-17].

PUMA的转录除了受到正向调控之外, 还要受到负向调控. 编码锌指蛋白的转录抑制因子SLUG在PUMA转录的负向调控中发挥作用, 研究发现, PUMA的第一内含子序列中含有SLUG的结合位点, SLUG与PUMA的SLUG位点结合后, 可以抑制PUMA mRNA的表达^[18]. 最近研究发现转录抑制因子Scratch2通过拮抗p53作用下调PUMA mRNA表达, 进而拮抗p53诱导的细胞凋亡^[19].

2.2 PUMA的翻译和翻译后水平调控

相对于较多的转录水平调控的研究, PUMA在蛋白水平调控的研究刚刚起步. 目前仅有3篇相关文献. Choy等^[20]的研究发现, 某些微小RNA (microRNA, miR) 可以调控PUMA蛋白的翻译, miR-BART5是EB病毒编码的miRNAs之一, 在含有EB病毒的细胞中, miR-BART5高度表达, 该细胞中PUMA蛋白水平较不含有EB病毒的细胞低2-2.5倍; 过表达miR-BART5的Hela细胞, 其内源性PUMA蛋白明显下调, 提示miR-BART5可以调控PUMA蛋白的表达. Callus等人^[21]报道凋亡刺激诱导PUMA蛋白最大表达丰度与caspase活性一致, 而且caspases抑制剂可以抑制PUMA蛋白的下降, 表明PUMA蛋白降解是caspase依赖性的. 最近, Hadji等^[22]研究发现细胞因子TGF- β 、细胞死亡效应器TRAIL、阿霉素等不同刺激信号均可调节PUMA在蛋白水平的表达, 其作用通路是由于caspase-3和TPCK敏感性丝氨酸激酶的持续激活, 进一步研究发现该作用通路是调节PUMA蛋白表达的特异通路, 其原因在于: (1) 这些刺激对其他的含BH3-only结构的蛋白如Bim、Noxa无作用; (2) 这种caspase介导的蛋白降解依赖于PUMA的BH3和C末端功能域.

PUMA通过磷酸化进行翻译后调控^[23]. PUMA在第10、96和106位丝氨酸有多个磷酸化位点, 其中第10位丝氨酸是主要磷酸化位点. PUMA在第10位丝氨酸磷酸化可以促进PUMA的周转, 抑制细胞凋亡和促进细胞存活; 而用丙氨酸取代第10位丝氨酸可以抑制PUMA的周转, 从而使细胞凋亡增加.

2.3 PUMA表达调控的信号途径

根据文献报道, PUMA表达调控的信号转导主要涉及以下2条途径: (1) MAPK途径: Keuling等^[24]报道, 抑制P38可以明显上调PUMA的表达; Zhang等人^[25]研究发现MEK抑制剂可以促进FOXO3a转录因子的磷酸化水平, 进而上调PUMA的表达; (2) PI3K/AKT/GSK-3途径: PI3K信号途径可以激活AKT, 激活的AKT通过抑制GSK-3磷酸化来抑制GSK-3活性. PI3K抑制剂一方面可以增加p53和PUMA启动子的结合, 另一方面可以增加GSK-3活性. GSK-3在促进细胞凋亡的同时, 可以明显上调PUMA mRNA和蛋白的表达. 通过激活AKT抑制GSK-3活性后可以明显下调PUMA的表达^[26-27].

3 PUMA在心肌细胞凋亡中的作用

3.1 PUMA参与心肌细胞凋亡

PUMA在心肌细胞凋亡中的作用是Toth等人^[28]2006年在《Am J Physiol-Heart and Circulatory Physiology》杂志首先报道的. 研究发现: 将心肌细胞暴露于缺氧/再给氧可明显诱导PUMA mRNA和蛋白的表达, 过表达PUMA可以明显诱导心肌细胞凋亡. Nickson等人^[29]研究发现, 用内质网应激诱导剂衣霉素或毒胡萝卜素处理乳鼠心肌细胞, 在诱导心肌细胞凋亡的同时上调PUMA mRNA和蛋白水平, 而用siRNA下调PUMA表达或靶向敲除PUMA后, 可以明显抑制内质网应激诱导的心肌细胞凋亡, 表明PUMA在内质网应激诱导的心肌细胞凋亡中也发挥着重要作用. 此外, 在抗癌药物阿霉素对心肌毒性研究中发现, 阿霉素诱导心肌细胞凋亡与PUMA的表达升高有关^[30]. 我们近期的研究发现^[31], 缺氧/再给氧在诱导心肌细胞凋亡的同时可以明显上调PUMA表达, 而抑制内源性PUMA表达可以显著抑制缺氧/再给氧诱导的心肌细胞凋亡. 进一步, 给予p53特异抑制剂可以明显抑制PUMA mRNA和蛋白的表达及心肌细胞的死亡. 表明: 缺氧/再给氧诱导的PUMA水平增高依赖于p53. ARC全称为带有caspase 富集功能域的凋亡抑制因子 (apoptosis repressor with a caspase

recruitment domain), 它是迄今为止在心脏高度特异, 且大量表达的抗凋亡蛋白. 我们的研究还发现, 缺氧/再给氧可以促进PUMA和ARC的结合, 减少caspase-8与ARC的结合, 从而激活caspase-8, 诱导心肌细胞凋亡. 以上研究表明PUMA在心肌细胞凋亡中发挥重要作用.

3.2 心肌细胞PUMA表达的调控

尽管PUMA是作为p53转录靶点被发现的, 但是在心肌细胞中的研究发现, PUMA缺失的小鼠可以明显抵抗心肌缺血/再灌注损伤, 而p53缺失只能轻微地改善缺血/再灌注诱导的小鼠心肌损伤, 提示p53诱导心肌细胞凋亡需要PUMA, 但是PUMA激活并不完全依赖于p53^[28]. 进一步问题是: 缺血/再灌注条件下PUMA的表达还受哪些转录因子的调控? 一个可能就是其通过内质网应激通路被间接调控, 因为心肌缺氧可诱导内质网应激^[32], 而且内质网应激诱导剂衣霉素或毒胡萝卜素可以诱导PUMA在乳鼠心肌细胞表达^[33], 但是在缺血/再灌注条件下内质网应激如何诱导PUMA在心脏的表达目前尚不清楚. 另一个可能就是通过p73和E2F1来调控. 研究发现, p73和E2F1通过直接与PUMA启动子结合来激活PUMA^[11, 34]. 与此同时, E2F1还可激活p73, 从而放大p73的转录调控作用. 而且已经证明p73在细胞凋亡中发挥复杂和重要作用, 其除了可以诱导PUMA表达外, 还可以刺激Bax转录以及促发内质网应激必需的Scotin转录. 此外, 已经证实E2F1是缺氧诱导心肌细胞凋亡所必需的^[35].

如果p73和/或E2F1参与调控缺血/再灌注诱导的心肌细胞PUMA的表达, 其先决条件是缺血/再灌注必须能够激活p73和/或E2F1. 根据现有的一些证据显示: p73和/或E2F1的激活可能是通过翻译后调节通路实现的. p73可以与Hect泛素连接酶Itch结合, p73与Itch结合后被泛素化, 并快速被降解^[36]. 这一过程使大多数细胞中的p73维持在很低的水平. 但是在DNA损伤、氧化应激等条件下, Itch表达水平下调, 相应的p73表达水平升高. 由于p73这一调节通路是最近刚发现的, 至于在缺血/再灌注条件下心肌Itch表达水平是如何变化的, 目前尚不清楚. 如果在缺血/再灌注下Itch在心肌中的表达无变化的话, 介导缺血心肌p73和PUMA表达增加的另一条途径可能就是降低蛋白酶体的活性. 目前已经证实缺血/再灌注可以明显抑制蛋白酶体的活性^[37].

4 PUMA促心肌细胞凋亡的临床意义

目前已有确切的证据证明PUMA介导的凋亡途径在缺血/再灌注、心力衰竭发生、发展中发挥重要作用^[28, 38-39]. 在缺血/再灌注条件下, PUMA缺失小鼠的心肌梗死面积较野生型或杂合型小鼠减小50%, 心肌凋亡指数明显下降且心功能可得到明显改善. 在横向结扎主动脉造成压力超负荷的模型上发现, 结扎4周后野生型小鼠心肌细胞凋亡率和纤维化明显增加, 心脏缩短分数降低, 左心室收缩末期和舒张末期直径增加. 与之相对照, PUMA缺失小鼠心肌细胞凋亡率和纤维化较野生型小鼠明显减少, 而且心脏缩短分数、左心室收缩末期和舒张末期直径均正常. 甚至结扎12周后PUMA缺失小鼠心脏仅表现出轻度的收缩性下降. 进一步在敲除心脏特异的*mdm4*诱导心力衰竭模型上发现, PUMA缺失小鼠2个月时心脏缩短分数仍正常, 而且心功能维持在较高水平, 尤为重要是PUMA缺失小鼠表现的更健康, 且大多数小鼠寿命超过1年, 但是野生型小鼠的寿命只有7-9个月. 由此可见, PUMA介导的凋亡信号途径是导致心肌缺血/再灌注、心肌重塑和心衰发生的关键, 抑制PUMA可能是这些心脏疾病治疗的新靶点. 目前已经有合成的小分子PUMA抑制剂, 并且被证实该抑制剂对放射线诱导的、PUMA介导的细胞凋亡具有明显的保护作用^[40], 这使PUMA的临床应用成为可能.

5 结语

作为强大的促凋亡因子, PUMA 一经发现, 就受到学者的广泛关注. 但是其在心脏中的作用研究刚刚起

步, 目前已经证实 PUMA 不仅是心肌细胞线粒体凋亡途径的重要分子, 也是内质网应激致细胞凋亡的下游靶点, PUMA 介导的凋亡信号途径是导致缺血/再灌注、心肌重塑和心衰发生的关键. 但是, PUMA 在心脏发育中的作用及其生理意义的研究亟待加强, 心肌损伤与疾病中 PUMA 上调的分子与信号机制将成为心血管领域的研究热点, 而以抑制 PUMA 为靶标的药物研究将为 PUMA 凋亡途径相关心脏疾病治疗提供新靶点.

参考文献

1. Yu J, Zhang L, Hwang PM, *et al.* PUMA induces the rapid apoptosis of colorectal cancer cells. *Mol Cell*, 2001, 7(3): 673~682
2. Nakano K, Vousden KH. PUMA, a novel proapoptotic gene, is induced by p53. *Mol Cell*, 2001, 7 (3): 683~694
3. Han J, Flemington C, Houghton A, *et al.* Expression of Bbc3, a pro-apoptotic BH3-only gene, is regulated by diverse cell death and survival signals. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98(11): 318~323
4. Jeffers JR, Parganas E, Lee Y *et al.* Puma is an essential mediator of p53-dependent and -independent apoptotic pathways. *Cancer Cell*, 2003, 4: 321~328
5. Yu J and Zhang L. No PUMA, no death: Implications for p53-dependent apoptosis. *Cancer Cell*, 2003, 4: 248~249
6. Yu J and Zhang L. PUMA, a potent killer with or without p53. *Oncogene*, 2008, 27: S71~S83
7. Ming L, Sakaida T, Yue W, *et al.* Sp1 and p73 activate PUMA following serum starvation. *Carcinogenesis*, 2008, 29: 1878~1884.
8. Day CL, Smits C, Fan FC, *et al.* Structure of the BH3 domains from the p53-inducible BH3-only proteins Noxa and Puma in complex with Mcl-1. *J Mol Biol*, 2008, 380: 958~971
9. Zhang YJ, Xing D, Liu L. PUMA promotes Bax translocation by both directly interacting with Bax and by competitive binding to Bcl-XL during UV-induced apoptosis. *Molecular Biology of the Cell*, 2009, 20: 3077~3087
10. Kaeser MD, Iggo RD. Chromatin immunoprecipitation analysis fails to support the latency model for regulation of p53 DNA binding activity in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99: 95~100
11. Melino G, Bernassola F, Ranalli M, *et al.* p73 Induces apoptosis via PUMA transactivation and Bax mitochondrial translocation. *J Biol Chem*, 2004, 279: 8076~8083
12. Matallanas D, Romano D, Yee K, *et al.* RASSF1A elicits apoptosis through an MST2 pathway directing proapoptotic transcription by the p73 tumor suppressor protein. *Mol Cell*, 2007, 27: 962~975
13. You H, Pellegrini M, Tsuchihara K, *et al.* FOXO3a-dependent regulation of Puma in response to cytokine/growth factor withdrawal. *J Exp Med*, 2006, 203: 1657~1663
14. Futami T, Miyagishi M, Taira K. Identification of a network involved in thapsigargin-induced apoptosis using a library of small interfering RNA expression vectors. *J Biol Chem*, 2005, 280: 826~831
15. Zou CG, Cao XZ, Zhao YS, *et al.* The molecular mechanism of endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis in PC-12 neuronal cells: the protective effect of insulin-like growth factor-1. *Endocrinology*, 2008, 150: 277~285
16. Hayakawa J, Mittal S, Wang Y, *et al.* Identification of promoters bound by c-Jun/ATF2 during rapid large-scale gene activation following genotoxic stress. *Mol Cell*, 2004, 16: 521~535
17. Ming L, Sakaida T, Yue W, *et al.* Sp1 and p73 activate PUMA following serum starvation. *Carcinogenesis*, 2008, 29: 1878~1884.
18. Wu WS, Heinrichs S, Xu D, *et al.* Slug Antagonizes p53-Mediated Apoptosis of Hematopoietic Progenitors by Repressing puma. *Cell*, 2005, 123(18): 641~653
19. Rodríguez-Aznar E, Nieto MA. Repression of Puma by Scratch2 is required for neuronal survival during embryonic development. *Cell Death Differ*, 2011, 18(7):1196-1207.

20. Choy EY, Siu KL, Kok KH, *et al.* An Epstein-Barrvirus-encoded microRNA targets PUMA to promote host cell survival. *J Exp Med*, 2008, 205: 2551~2560
21. Callus BA, Moujallad DM, Silke J, *et al.* Triggering of apoptosis by Puma is determined by the threshold set by prosurvival Bcl-2 family proteins. *J Mol Biol*, 2008, 384: 313~323
22. Hadji A, Clybourn C, Auffredou MT, *et al.* Caspase-3 triggers a TPCK-sensitive protease pathway leading to degradation of the BH3-only protein puma. *Apoptosis*, 2010, 15(12): 1529~1539
23. Fricker M, O'Prey J, Tolkovsky AM, *et al.* Phosphorylation of Puma modulates its apoptotic function by regulating protein stability. *Cell Death Dis*, 2010, 1: 1~9
24. Keuling AM, Andrew SE, Tron VA. Inhibition of p38 MAPK enhances ABT-737-induced cell death in melanoma cell lines: novel regulation of PUMA. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2010, 23(3): 430~440
25. Zhang W, Konopleva M, Burks JK, *et al.* Blockade of mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase kinase and murine double minute synergistically induces Apoptosis in acute myeloid leukemia via BH3-only proteins Puma and Bim. *Cancer Res*, 2010, 70(6): 2424~2434
26. Charvet C, Wissler M, Brauns-Schubert P, *et al.* Phosphorylation of Tip60 by GSK-3 determines the induction of PUMA and Apoptosis by p53. *Mol Cell*, 2011, 42(5): 584~596
27. Colloff JL, Mason EF, Altman BJ, *et al.* Akt requires glucose metabolism to suppress puma expression and prevent apoptosis of leukemic T cells. *J Biol Chem*, 2011, 286(7): 5921~5933
28. Toth A, Jeffers JR, Nickson P, *et al.* Targeted deletion of Puma attenuates cardiomyocyte death and improves cardiac function during ischemia-reperfusion. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2006, 291(1): H52~60
29. Nickson P, Toth A, Erhardt P. PUMA is critical for neonatal cardiomyocyte apoptosis induced by endoplasmic reticulum stress. *Cardiovasc Res*, 2007, 73(1): 48~56
30. Nithipongvanitch R, Ittarat W, Velez JM, *et al.* Evidence for p53 as guardian of the cardiomyocyte mitochondrial genome following acute Adriamycin treatment. *J Histochem Cytochem*, 2007, 55(6): 629~639
31. Li Y, Liu X, Rong F. PUMA mediates the apoptotic signal of hypoxia/reoxygenation in cardiomyocytes through mitochondrial pathway. *Shock*, 2011, 35(6): 579~584
32. Xu C, Bailly-Maitre B, Reed JC. Endoplasmic reticulum stress: cell life and death decisions. *J Clin Invest*, 2005, 115: 2656~2664
33. Nickson P, Toth A, Erhardt P. PUMA is critical for neonatal cardiomyocyte apoptosis induced by endoplasmic reticulum stress. *Cardiovasc Res*, 2007, 73(1): 48~56
34. Hershko T and Ginsberg D. Up-regulation of Bcl-2 homology 3 (BH3)-only proteins by E2F1 mediates apoptosis. *J Biol Chem*, 2004, 279: 8627~8634
35. Hauck L, Hansmann G, Dietz R, *et al.* Inhibition of hypoxia-induced apoptosis by modulation of retinoblastoma protein-dependent signaling in cardiomyocytes. *Circ Res*, 2002, 91: 782~789
36. Rossi M, De Laurenzi V, Munarriz E, *et al.* The ubiquitin-protein ligase Itch regulates p73 stability. *EMBO J*, 2005, 24: 836~848
37. Powell SR, Wang P, Katzeff H, *et al.* Oxidized and ubiquitinated proteins may predict recovery of postischemic cardiac function: essential role of the proteasome. *Antioxid Redox Signal*, 2005, 7: 538~546
38. Mandl A, Huong Pham L, Toth K, *et al.* Puma deletion delays cardiac dysfunction in murine heart failure models through attenuation of apoptosis. *Circulation*, 2011, 124(1): 31~39
39. Altin SE, Schulze PC. p53-Upregulated Modulator of Apoptosis (PUMA): A Novel Proapoptotic Molecule in the Failing Heart. *Circulation*, 2011, 124(1): 7~8
40. Mustata G, Li M, Zevola N, *et al.* Development of small-molecule PUMA inhibitors for mitigating radiation-induced cell death. *Curr Topics Med Chem*, 2011, 11: 281~290

Advance in PUMA and cardiomyocyte apoptosis*

LI Yu-Zhen**, LIU Xiu-Hua

Department of Pathophysiology, Institute of Basic Medical Science, PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Abstract p53 upregulated modulator of apoptosis (PUMA) is a recently identified p53 target gene which can induce apoptosis. Compared with other p53 target genes, p53 has two important characteristics. One is that PUMA almost mediates all p53-dependent apoptotic signals. The other is that PUMA is not only required for p53-dependent apoptotic pathway, but also for p53-independent apoptotic pathway. That means although PUMA is p53 target gene, it is also necessary for p53-independent apoptosis. In cardiomyocytes, PUMA is involved in apoptosis induced by various stimulations such as ischemia/reperfusion, endoplasmic reticulum stress. Therefore, PUMA plays a pivotal role in cardiomyocyte apoptosis.

Key words PUMA, cardiomyocyte apoptosis, pro-apoptotic protein

*

* This work was supported by a grant from Chinese National natural Scientific Fund (30772297, 81170139)

**Corresponding author. Tel: 010-66939774, E-mail: yuzlif96@yahoo.com.cn

Received: August 11, 2011

Accepted: November 18, 2011

Available online: November 23, 2011