

文章编号: 1004-0374(2011)04-0369-07

热休克因子生理功能研究进展

弓彦^{1,2}, 李国勤¹, 卢立志^{1*}

(1 浙江省农业科学院畜牧兽医研究所, 杭州 310021; 2 南京农业大学动物科技学院, 南京 210095)

摘要: 热休克因子是调控真核细胞热休克基因转录的关键因子, 在应激和正常生理条件下发挥重要作用, 使其成为近年来的研究热点。该文简要综述热休克因子在抗炎反应、肿瘤发生与维持、生长发育、衰老等生理病理过程中的重要生理功能。

关键词: 热休克因子; 热休克反应; 生理功能; 肿瘤

中图分类号: Q51; R730.23; R446 **文献标识码:** A

Physiological function of heat shock factors

GONG Yan^{1,2}, LI Guo-Qin¹, LU Li-Zhi^{1*}

(1 Institute of Animal Husbandry and Veterinary Science, Zhejiang Academy of Agricultural Sciences, Hangzhou 310021, China; 2 College of Animal Science and Technology, Nanjing Agricultural University, Nanjing 210095, China)

Abstract: Heat shock factors (HSFs) are key factors to regulate the transcription of eukaryotic heat shock genes and play important roles in both stress and normal physiological conditions, making them become hotspot recently. This article summarized the physiological functions of HSFs in anti-inflammatory response, tumorigenesis and maintenance, growth, aging and other physiological or pathological processes.

Key words: heat shock factors; heat shock response; physiological functions; tumor

细胞在受到高温、毒物、自由基及感染等应激原的刺激时, 会发生一种普遍的防御适应反应——热休克反应 (heat shock response, HSR), 来减轻环境或生理压力对细胞的不良影响^[1], 其主要表现为细胞内热休克蛋白 (heat shock protein, HSP) 表达的升高。HSPs 具有分子伴侣功能, 能确保蛋白质的正确折叠、聚合、转运和信号传递并维持蛋白质的稳定构象。同时, 还可以促进某些变性损伤蛋白的降解与修复, 重新激活某些酶的活性, 以维持细胞功能^[2], 在抗细胞凋亡、免疫应答和增强细胞应激能力等过程中发挥着重要的作用。HSPs 基因表达的调节主要发生在转录水平, 而热休克因子 (heat shock factor, HSF) 作为调控真核细胞 HSPs 基因转录的关键因子, 日益受到广泛关注。迄今, 研究人员已通过多种方法探明了 HSF 的种类、分子上的重要结构及其活性的调节, 并对其在某些生理和病理过程中的重要作用进行大量研究, 证明 HSF 在应激反应中一方面能启动基因的转录过程, 从而促

进 HSPs 的表达, 发挥耐受不良刺激、保持细胞完整性、减轻炎症和参与免疫等重要适应性保护作用; 另一方面能直接或间接调节许多非热休克基因的表达。在正常的发育过程或病理事件中, HSF 具有不依赖热休克或其他细胞应激的重要功能。随着工业化进程的发展, 环境中的有害物越来越多, 对人类和动物健康的危害日趋严重, 研究与细胞的适应性保护机制密切相关的 HSF 生理功能具有重要意义。

1 HSF的生理功能

1.1 抗炎效应

HSF1 能够强烈诱导 HSPs 表达来间接产生抗

收稿日期: 2010-09-04; 修回日期: 2010-11-09

基金项目: 现代农业产业技术体系建设专项资金 (ngcytx-45-02); 国家“十一五”科技支撑计划课题 (2006BAD14B06)

*通讯作者: E-mail: lulizhibox@163.com; Fax: 0571-86406682

炎症效应。对大鼠胸膜炎模型的研究发现,在急性炎症反应过程中 HSF1 活化诱导 HSP72 的表达,减轻了炎症反应,这说明 HSF1-HSP72 通路可能是一个内源性抗炎系统^[3]。

近年来,HSF 对炎症反应的直接调控作用也逐渐被认识,这种作用并不依赖于 HSF 诱导 HSPs 合成^[4],而是通过以下三个途径直接发挥抗炎效应。

(1) HSF1 能够抑制致炎因子转录。Xiao 等^[5]采用 HSF1 基因敲除小鼠模型,在国际上首次发现 HSF1 基因缺失小鼠对大肠杆菌脂多糖 (lipopolysaccharid, LPS) 所致全身炎症反应综合征 (systemic inflammatory response syndrome, SIRS) 的敏感性增加,其血浆中肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 等炎症介质的水平明显高于野生型小鼠,说明 HSF1 基因产物能够抑制 LPS 所致的炎症介质表达;Singh 等发现 HSF1 通过与 TNF- α 基因上多个热休克元件 (heat shock element, HSE) 结合而使该基因的转录受到抑制,从而保护心肌细胞^[6,7];Xie 等^[8-10]报道,HSF1 可与核因子白介素 6 (nuclear factor-interleukin 6, NF-IL6) 相互作用而抑制白细胞介素 1 β (interleukin 1 β , IL-1 β) 基因的转录和原癌基因 *c-fos*、*c-fms* 等的表达;张玲莉^[11]提出 HSF1 通过影响 LPS 所致的 FN-IL6 与粒细胞集落刺激因子 (granulocyte-colony stimulating factor, G-CSF) 基因启动子的结合而抑制 G-CSF 基因的转录和蛋白分泌,这种功能并不依赖 HSF1 的转录激活结构域的存在;于凤秀等^[12,13]的实验结果也显示:HSF1 抑制炎症介质白细胞介素 12 (interleukin 12, IL-12) 和细胞因子信号抑制物 3 (suppressor of cytokines signaling 3, SOCS3) mRNA 的表达。此外,HSF1 还能对心肺炎症、关节炎、内毒素血症等炎症相关的血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II)、白细胞介素 5 (interleukin 5, IL-5) 等多种基因进行调控^[14,15]。(2) HSF1 促进白细胞介素 4 (interleukin 4, IL-4)、白细胞介素 10 (interleukin 10, IL-10)、转化生长因子 β (transforming growth factor β , TGF- β) 等抗炎因子生成。如尹朝奇等^[16]研究表明,HSF1 可以通过与 IL-10 启动子区 HSE 的结合而促进 IL-10 的转录,上调 IL-10 mRNA 的表达,从而发挥抗炎效应;王秋鹏等^[17]利用高通量基因芯片技术发现 HSF1 基因缺失小鼠患内毒素血症时 G-CSF 的表达上调,这提示 G-CSF 可能是 HSF1 调控的靶基因之一;Goldring 等^[18]发现高温与 LPS 的协同作用可诱导 HSF1 与诱导型一氧化氮合酶

(inducible nitric oxide synthase, iNOS) 基因启动子区的 HSE 相结合,启动转录,从而促进 NO 的生物合成并发挥抗菌效应。(3) HSF1 对炎症信号通路中相关转录因子具调控作用。一方面 HSF1 可能通过竞争性抑制作用阻止免疫-炎症反应核心转录因子 NF- κ B 诱导的信号转导^[19],如 HSF1 基因敲除小鼠鼻内滴入镉引起的肺炎反应中 NF- κ B 的活性比野生型明显增强^[20];用小干扰 RNA 抑制血管平滑肌细胞 HSF1 表达,Ang II 引起的 NF- κ B 激活和炎症反应大大增强^[21],说明 HSF1 可抑制 NF- κ B 激活,这可能与增加 I κ B 蛋白表达而抑制 I κ B 蛋白降解的能力有关。另一方面当 HSF1 被小干扰 RNA 下调时,Ang II 对激活蛋白 1 (activator protein 1, AP-1) 的活化效应增强^[22],这表明 HSF1 可直接抑制 AP-1 的活化。总之,HSF1 直接结合于许多炎症介质基因的 HSE 或干扰炎症信号通路,下调炎症介质因子,上调抗炎因子,并抑制通路中关键转录因子的活性,产生抗炎效应。再加上 HSF1 是经典热休克反应的介质,表明其很可能是应激与炎症反应的重要纽带,对于机体同时抵抗应激和炎症反应具有重要意义。

此外,有些炎症相关因子,如 IL-6,既是一种多功能炎性细胞因子,通过与其受体形成 IL-6/gp130 等复合体后发挥致炎作用,又能通过抑制巨噬细胞产生 IL-1 和肿瘤坏死因子而在 LPS 诱导的实验性肺损伤中起到抗炎作用,因而具有致炎和抗炎的双向功能。IL-6 的作用受到其在组织中含量的影响:正常水平的 IL-6 对机体有利,产生过多就会引起炎性损伤^[23]。考虑到 HSFs 对这类具有双向功能的炎症介质有调控作用,可以推断 HSFs 也具有一定的致炎效应,但是在什么水平如何发挥作用,尚有待研究。Sun 等^[24]在经 LPS 诱导的 Kupper 细胞实验中发现 HSR 能够显著抑制 IL-10 的产生,其具体机制是否与 HSFs 的调控有关,以及这种致炎作用的生物学意义还有待进一步验证。

1.2 促进肿瘤发生与维持效应

HSF1 作为一个古老和保守的生存因子,一般而言,它能延长机体生命期。但是对于癌症而言,它却是肿瘤发生的一个有力的调节因子,对肿瘤的起始和维持是必需的,因而对机体有着严重的危害^[25]。在肿瘤组织中 HSF1 和 HSP 表达上调,对肿瘤的发生起作用,如 Hoang 等^[26]研究认为前列腺癌上皮中 HSF1 的表达上调,HSF1 还是前列腺癌高转移细胞系过度表达的产物,因而推测 HSF1

可能与肿瘤的恶性程度相关; Ito 等^[27]发现在热刺激或亚硝酸盐的作用下, C6 大鼠神经胶质瘤细胞的 HSF1 能够活化并上调 HSP27 和 α B 晶状体蛋白的表达。在散发性结肠直肠癌^[28]、胃肠癌^[29]及乳腺癌^[30]等也发现 HSF1 高水平表达。此外, 徐敏等^[31]采用免疫组织化学方法在手术切除的乳腺癌组织中检测到 HSF1 表达, 发现它的表达与月经状况存在相关 ($P < 0.004$), 并与患者无病生存期及总生存期的缩短有关, 这有可能成为判断乳腺癌患者预后的指标; 王锐等^[32]研究发现人良性脑膜瘤细胞 HSF1 阳性率为 100%, 且以单体形式存在 (相对分子质量约为 80 k), 而 HSP27、HSP70 和 HSP90 的组成型表达水平低, 这可能是由于在非应激状态下人脑膜瘤中 HSF1 不具备活性, 不能调节 HSPs 的表达; Vanhooren 等^[33]的研究提示在应激状态下, HSF1 是引起肿瘤多药耐药基因 1 (multidrug resistance 1, MDR1) 诱导表达的主要原因, 这会导致乳腺癌患者对化疗药物欠敏感, 从而影响预后。

此外, HSF1 缺失可抑制原癌基因 *H-RAS* 突变和血小板源生长因子 B (platelet derived growth factor, PDGF-B) 过表达引起的细胞恶性转化。利用化学诱变剂致皮肤癌模型和 p53R172H 突变引发的癌症模型发现, HSF1 缺失能使小鼠肿瘤的发生率降低。在不同人类癌细胞系, 采用 RNA 干扰技术沉默 HSF1 能明显降低它们的存活, 而受干扰的正常细胞 (如人成纤维细胞 WI-38), 其生长和存活几乎不受影响, 表明肿瘤细胞比正常细胞更依赖 HSF1 的功能^[34,35]。以上证据表明 HSF1 缺失能降低肿瘤发生率。另外, HSF1 缺失还会改变肿瘤抑制因子 p53(-/-) 小鼠的肿瘤谱, 在 p53(-/-) 小鼠中生长的肿瘤, 大约 70% 是淋巴瘤。相反, HSF1(-/-)p53(-/-) 小鼠几乎不发生淋巴瘤 (小于 8%), 但易发生睾丸癌和软组织肉瘤等其他类型肿瘤。这表明 HSF1 缺失能显著降低自发性肿瘤的易感性, 同时 HSF1 在 p53 (-/-) 小鼠自发性肿瘤的发生中也起重要作用^[36]。

HSF1 在肿瘤发生中的作用机制研究表明, HSF1 对肿瘤起始和发展产生影响并非在于它充当了癌基因或抑癌基因, 推测是由于它为 HSP 表达所必需, 而 HSP 与肿瘤的关系十分密切, 从而间接参与了肿瘤的发生发展。过表达的 HSPs 的基本作用是通过促进肿瘤细胞自发增殖和抑制死亡通路而引起肿瘤细胞生长、浸润或转移, 如过表达 HSP70、HSP90 可以通过多种途径增加致癌性和抑

制肿瘤细胞凋亡^[37-39], 这会使肿瘤细胞对放射治疗和化学治疗的耐受性增强, 因而不利于对癌症的治疗。此外, HSF1 可以通过调控癌基因或抑癌基因的表达而影响肿瘤的发生, 如 HSF1 通过调控 Kruppel 样因子 4 (kruppel-like factor 4, KLF4) 的组成型及诱导型表达而促进表皮正常分化, 抑制结肠癌、膀胱癌等恶性肿瘤的发生^[40]。HSF1 与细胞核因子 1 基因家族成员 (nuclear factor 1 X, NF1X) 彼此产生转录抑制, 而 NF1X 被证实与 PDGF-B 诱导的胶质母细胞瘤有关^[41], 故猜测二者之间的相互作用会引发肿瘤。因此, 了解 HSF1 在肿瘤发生发展中的作用机制有助于为人类肿瘤的治疗找到新的契机。

1.3 抗衰老效应

衰老是生物界的普遍现象, 其机制目前还不完全清楚, 但已有研究证明可以通过应激反应对长寿有机体进行筛选。HSF1 启动的转录反应在细胞和生物体的衰老过程中呈渐减性, Liu 等^[42]指出在衰老的人纤维母细胞、衰老动物模型系统及所分离出的不能传代的有丝分裂后期细胞中, HSR 逐渐下降, HSP 表达减少, 这与 HSF1 激活作用的减弱有关。此外, 很多证据表明 HSF1 的结构和功能与半胱氨酸上巯基的氧化还原性能相关。氧化作用使转录因子分子内巯基二硫键交联形成 ox-HSF1 单体, 这可能是衰老细胞热休克逐渐减弱的原因。一般来说, 衰老以及大部分与年龄相关的疾病都与蛋白质的氧化损伤有关, 并伴有被氧化修饰的蛋白质水平的升高^[43-46]。林正等^[47]进一步指出巯基的二硫键交换对人 HSF1 的结构和调节有十分重要的作用, 分子内二硫键形成可能与 HSF1 单体的负调节相关。他们后来的研究又证实, 细胞年龄与 HSF1 的激活和定位相关, 而与 HSF1 含量无关, 这些变化可能是由于氧化修饰所致^[48]; Calderwood 等^[49]研究发现, 当细胞蛋白质受到损伤时, HSF1 被激活继而启动 HSP 的表达并修复蛋白质损伤。此外, 还有些分子监控蛋白, 如沉默信息调节因子 1 (silent mating type information regulation 2 homolog 1, SIRT1) 可以通过脱乙酰作用直接激活 HSF1 并促进长寿。衰老与热休克反应能力的逐渐降低有关, 并且这可能阻碍了蛋白质损伤的修复作用, 从而导致退化和细胞死亡。

1.4 促进生长发育效应

已经证实, 酵母和果蝇的 HSF 在生长发育过程中起着重要的作用, 这可能与它对 HSP 表达的

调节有关^[50]。通过对 HSF 基因突变的黑腹果蝇研究发现, HSF 在卵子发生和早期幼虫发育过程中是必不可少的, 但这种作用并不是通过诱导 HSP 的表达来实现, 而且还发现 HSF1 对成年果蝇细胞的增殖无作用^[4]。此外, HSF1 基因敲除小鼠中部分出现胎盘发育缺陷, 死亡率增加^[51,52], 虽然其卵母细胞表型正常, 但其受精卵的发育在囊胚期前停止, 说明来自母亲的 HSF1 在受精卵早期发育过程中是非常必要的^[53]。但有一部分 HSF1 基因敲除的小鼠能够存活, 说明 HSF1 并不是生长发育所必需的。出生后小鼠表现出多方面的生长缺陷及雌鼠的不孕, 表明 HSF1 还在生长方面起到多种作用^[54]。另有报道, HSF1 基因剔除后繁殖小鼠的交配率、受胎率和分娩率均较低^[55], 如陈广文等^[56]用 HSF1 基因剔除纯合子、杂合子和野生型小鼠建立交配对, 探讨 HSF1 基因剔除小鼠生长繁殖的情况, 结果显示, HSF1 缺陷组母鼠的平均产仔数、每胎产仔数及成年小鼠平均体重都小于正常组, 说明 HSF1 基因剔除对生殖生长、胚胎发育和健康状态产生重要影响。

研究发现, 持续活化的 HSF1 使精子发生在粗线期停止, 同时伴随精母细胞凋亡的增加。由于 HSP70 在正常精母细胞粗线期有丰富表达, 而 HSP70 敲除小鼠的精子发生在粗线期被抑制导致雄性小鼠不育。因此, HSF1 有可能通过抑制 HSP70 的表达来抑制精子发生^[57]。此外, Y 染色体热休克蛋白转录因子 (heat shock transcription factor Y, HSFY) 属于 HSF 家族, 在睾丸中表达, 在无精子症患者中缺失, 使生精细胞的结构发生了异常的改变, 导致生精障碍^[58]。也有学者提出 HSF2 与神经元的某些作用和精子发生有关。鉴于 HSP 作为分子伴侣在精子发生、精子成熟、顶体反应、获能及精卵结合等过程中发挥着重要作用, HSF 通过调控其表达在雄性生殖方面也会发挥重要作用^[59]。

实验证明, HSF 还能参与感觉发育。HSF4 在出生后晶体中大量表达, 是正常晶体发育过程中所必需的^[60], 它能抑制 α B- 晶体蛋白基因而激活 γ - 晶体蛋白基因表达, 并通过抑制成纤维细胞生长因子 (fibroblast growth factors, FGFs) 的表达调节晶体上皮细胞的增殖和分化, 在晶状体生理学方面起关键作用^[61]。Bu 等^[62]首次发现, 先天性白内障患者中存在 HSF4 的错位突变。这种突变会影响晶体中蛋白分子的正常表达, 从而引起晶状体混浊, 导致

先天性白内障发生。基因敲除实验也证明 HSF4 基因缺失的新生小鼠发生了白内障^[63]。Nakai 等^[64]提出, 在晶状体 FGFs 的相同部位, HSF1 激活作用与 HSF4 抑制作用竞争性地调节 FGF 的表达, 对于细胞生长和分化是必要的。此外, Takaki 等^[65]分析了 HSF1 和 HSF4 基因敲除小鼠发现, HSF1 缺失成年小鼠的鼻腔构造异常而且嗅觉被破坏, 白血病抑制因子 (leukemia inhibitory factor, LIF) 的表达在嗅觉发育中被 HSF1 抑制, 而被 HSF4 超表达诱导, 说明 HSF1 对于嗅觉神经形成是必要的, 并暗示两者在 LIF 表达中有相反作用。也有报道称, HSF1 在耳蜗感觉性毛细胞过度暴露于噪声后的恢复中起重要作用, 如 Sugahara 等^[66]对 HSF1 基因敲除的小鼠进行听力实验, 发现暴露于过度的噪声刺激时小鼠的感觉性毛细胞的损伤显著高于野生型小鼠。

由此可见, HSF1 作为一种重要的调控因子参与细胞生长、胚胎发育和生殖等过程。

1.5 其他功能

HSF1 在动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 中的作用十分复杂。早期, HSF1 可直接或间接地改善内皮功能, 同时抑制炎症反应而降低内皮细胞的活化; AS 脂质条纹期及晚期, HSF1 抑制巨噬细胞及其他炎症细胞释放细胞因子及基质金属蛋白酶等, 通过抑制血管平滑肌细胞凋亡和细胞外基质降解, 从而稳定斑块, 防止发生斑块破裂、血栓形成等复合性病变。HSF1 也可上调内皮型一氧化氮合酶 (endothelial nitric oxide synthase, eNOS)、一氧化氮 (nitric oxide, NO)、血栓调节蛋白 (thrombomodulin, TM) 水平, 同时降低血浆纤溶酶原激活抑制因子 1 (plasminogen activator inhibitor 1, PAI-1)、内皮素 1 (endothelin 1, ET-1) 水平, 从而改善局部凝血/纤溶平衡^[67]。HSF1 还可以调节体温, 如白宁等^[68]实验发现, LPS 致体温升高到一定程度会导致下丘脑组织中 HSF1 三聚体的含量逐渐增多, 而活化的 HSF1 能抑制中枢发热介质 cAMP 的产生, 达到限制体温升高的目的。达一定水平后, 随着 HSF1 三聚体含量进一步升高, cAMP 含量减少, 体温逐渐下降。大量研究表明, HSF1 可以在心肌细胞中表达, 通过保护缺血细胞、抗炎、抗凋亡、抑制心肌纤维化等多种途径保护心肌细胞及稳定心脏功能^[69], 这些作用是不可替代的。李纪明等^[70]提出, HSF1 通过调控血管新生, 改善了压力超负荷引起的心室重构和心力衰竭, 其中调控低氧诱导因子 (hypoxia

inducible factor 1, HIF-1) 的表达可能起着重要作用。HSF1 能够通过调控抗增殖蛋白 (prohibitin, PHB) 等与细胞周期调节、衰老、细胞凋亡和线粒体呼吸链复合体的装配等细胞活动相关, 从而发挥重要的抗凋亡功能^[71], 而且能够通过正向调节 WASP 家族 Verprolin 同源蛋白 1 (WASP-family verprolin-homologous protein 1, WAVE 1) 的表达, 来发挥其抗凋亡功能^[72]。HSR 依赖 HSF1 显著抑制过氧化氢所致的细胞核仁结构与功能损伤^[73], 激活具有细胞保护作用的蛋白激酶 Akt1, 而抑制能够引起细胞凋亡的 JNK 激酶和 Caspase-3 的活性。此外, HSF 还在机体氧化还原稳态、泛素介导的蛋白质水解和组织纤维化等多种生理过程中发挥着重要的调控作用。

2 展望

HSF 既能通过调控热休克蛋白的表达来参与热休克反应, 也可通过影响其他因素参与生长发育等多种生理、病理过程。其中, HSF1 发挥了主要作用, 是目前研究最深入、功能最清楚的一类热休克转录因子, 其他因子的研究情况并不详尽。为了能全面了解 HSF 的生理特征、功能及其作用机制, 有必要利用多种新兴的研究技术, 从多学科、多角度来全面系统地研究 HSF 家族成员, 从更深层次揭示其生理功能, 并运用到一些疾病的临床诊断治疗中。此外, 探索 HSF 水平作为动物应激程度、应激能力和健康状况的评价指标, 找到提高机体耐热及抗毒物的能力的技术方法, 寻找不同疾病的早期生物标志物, 建立人与动物不同疾病的预警系统也具有重要的研究价值。

[参 考 文 献]

- [1] Lindquist S. The heat shock response. *Ann Rev Biochem*, 1986, 55: 1151-8
- [2] 吴保, 陈歆悦, 曹宇. 热休克转录因子的生理特征. *现代医院*, 2007, 7(8): 11-3
- [3] Ianaro A, Ialenti A, Maffia P, et al. HSF1/HSP72 pathway as an endogenous anti-inflammatory system. *FEBS Lett*, 2001, 499(3): 239-44
- [4] Knowlton AA. NF- κ B, heat shock proteins, HSF-1, and inflammation. *Cardiovasc Res*, 2006, 69(1): 7-8
- [5] Xiao XZ, Zuo XX, Davis AA, et al. HSF1 is required for extra-embryonic development, postnatal growth and protection during inflammatory responses in mice. *EMBO J*, 1999, 18(21): 5943-52
- [6] Singh IS, Viscardi RM, Kalvakolanu I, et al. Inhibition of tumor necrosis factor α transcription in macrophages exposed to febrile range temperature. A possible role for heat shock factor 1 as a negative transcriptional regulator. *J Biol Chem*, 2000, 275(13): 9841-8
- [7] Hilfiker-Kleiner D, Landmesser U, Drexler H. Molecular mechanisms in heart failure focus on cardiac hypertrophy, inflammation, angiogenesis, and apoptosis. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 48(9): A55-6
- [8] Xie Y, Chen CM, Stevenson MA, et al. Heat shock factor1 represses transcription of the IL-1 β gene through physical interaction with the nuclear factor of interleukin 6. *J Biol Chem*, 2002, 277(14): 11802-10
- [9] Xie Y, Zhong R, Chen CM, et al. Heat shock factor 1 contains two functional domains that mediate transcriptional repression of the c-fos and c-fms genes. *J Biol Chem*, 2003, 278(7): 4687-98
- [10] Xie Y, Chen CM, Stevenson AS, et al. NF-IL6 and HSF1 have mutually antagonistic effects on transcription in monocytic cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 2002, 291: 1071-80
- [11] 张玲莉. HSF1对LPS诱导的GCSF基因表达的影响及其分子机制研究[D]. 长沙: 中南大学, 2006
- [12] 于凤秀. HSF1调控的炎症相关基因的筛选[D]. 长沙: 中南大学, 2006
- [13] 于凤秀, 张华莉, 陈广文, 等. HSF1调控的炎症相关基因的筛选及Socs3基因的实验验证. *中南大学学报: 医学报*, 2006, 13(2): 167-73
- [14] Tanaka KI, Namba T, Arai Y, et al. Genetic evidence for a protective role for heat shock factor1 and heat shock protein 70 against colitis. *J Biol Chem*, 2007, 282: 23240-52
- [15] 高小清, 姜红, 邹云增. 热休克转录因子1在心肌及其他组织中的抗炎作用. *中国分子心脏病学杂志*, 2008, 8(6): 371-4
- [16] 尹朝奇, 罗成群, 贺全勇, 等. 热休克因子1对白细胞介素-10的转录调控作用及其机制. *中华实验外科杂志*, 2009, 26(3): 295-7
- [17] 王秋鹏, 张华莉, 袁灿, 等. 热休克因子1对内毒素所致G-CSF基因表达的影响. *中国生物化学与分子生物学报*, 2005, 21(3): 390-6
- [18] Goldring CE, Reveneau S, Chantome A, et al. Heat shock enhances transcriptional activation of the murine-inducible nitric oxide synthase gene. *FASEB J*, 2000, 14: 2393-7
- [19] Song M, Michadl R, Pinsky, et al. Heat shock factor inhibits nuclear factor- κ B nuclear binding activity during endotoxin tolerance and heat shock. *J Crit Care*, 2008, 9: 406-15
- [20] Wirth D, Bureau F, Melotte D, et al. Evidence for a role of heat shock factor1 in inhibition of NF- κ B pathway during heat shock response-mediated lung protection. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2004, 28: 1953-61
- [21] Chen Y, Currie RW. Small interfering RNA knocks down heat shock factor-1 (HSF-1) and exacerbates proinflammatory activation of NF- κ B and AP-1 in vascular smooth muscle cells. *Cardiovasc Res*, 2006, 69: 66-75
- [22] 吴畅, 任安经, 袁文俊, 等. 热休克转录因子1的抗炎作用. *生理科学进展*, 2008, 39(2): 151-4
- [23] 杜丽艳, 张慧云, 何韶衡. IL-6及其受体与炎症性疾病关系的新进展. *中国热带医学*, 2008, 8(4): 680-2

- [24] Sun DX, Chen DC, Du B, et al. Heat shock response inhibits NF- κ B activation and cytokine production in murine kupffer cells. *JSR*, 2005, 129(1):114-21
- [25] 陈淑华, 肖献忠. 热休克因子1与恶性肿瘤. *国际病理科学与临床杂志*, 2009, 29(3): 207-10
- [26] Hoang AT, Huang J, Rudra-Ganguly N, et al. A novel association between the human heat shock transcription factor 1 (HSF1) and prostate adenocarcinoma. *Am J Pathol*, 2000, 156 (3): 857-64
- [27] Ito H, Kamei K, Iwamoto I, et al. Phosphorylation-induced change of the oligomerization state of α B-crystallin. *J Biol Chem*, 2001, 276(7): 5346-52
- [28] Cen H, Zheng S, Fang YM, et al. Induction of HSF1 expression is associated with sporadic colorectal cancer. *World J Gastroenterol*, 2004, 10(21): 3122-6
- [29] Wang J, He H, Yu L, et al. HSF1 down-regulates XAF1 through transcriptional regulation. *J Biol Chem*, 2006, 281(5): 2451-9
- [30] Khaleque MA, Bharti A, Gong J, et al. Heat shock factor 1 represses estrogen- dependent transcription through association with MTA1. *Oncogene*, 2008, 27(13): 1886-93
- [31] 徐敏, 王树滨, 刘雅洁, 等. 热休克因子(HSF1)在乳腺癌中的表达及与预后关系. *现代肿瘤医学*, 2007, 15(6): 781-4
- [32] 王锐, 杨卫忠, 石松生, 等. 热休克因子1及多种热休克蛋白在人良性脑膜瘤中的表达. *中国临床神经外科杂志*, 2008, 13(11): 661-3
- [33] Vanhooren V, Liu XE, Desmyter L, et al. Over-expression of heat shock protein 70 in mice is associated with growth retardation, tumor formation and early death. *Rejuvenation Res*, 2008, 11(6): 1013-20
- [34] Dai C, Whitesell L, Rogers AB, et al. Heat shock factor 1 is a powerful multifaceted modifier of carcinogenesis. *Cell*, 2007, 130(6): 1005-18
- [35] Solimini NL, Luo J, Elledge SJ. Non-oncogene addiction and the stress phenotype of cancer cells. *Cell*, 2007, 130 (6): 986-8
- [36] Wang Y, Theriault JR, He H, et al. Expression of a dominant negative heat shock factor-1 construct inhibits aneuploidy in prostate carcinoma cells. *J Biol Chem*, 2004, 279 (31): 32651-9
- [37] Calderwood SK, Khaleque MA, Sawyer DB, et al. Heat shock proteins in cancer: chaperones of tumorigenesis. *Trends Biochem Sci*, 2006, 31(3): 164-72
- [38] Aghdassi A, Phillips P, Dudeja V, et al. Heat shock protein 70 increases tumorigenicity and inhibits apoptosis in pancreatic adenocarcinoma. *Cancer Res*, 2007, 67(2): 616-25
- [39] Neckers L, Neckers K. HSP90 inhibitors as novel cancer chemotherapeutic agents. *Exp Opin Emerging Drugs*, 2002, 7: 277-88
- [40] 刘瑛. KLF4: 一个热休克反应和热休克蛋白表达的新调控介质[D]. 长沙: 中南大学, 2006
- [41] Singh U, Bongcam-Rudloff E, Westermark B. A DNA sequence directed mutual transcription regulation of HSF1 and NFIX involves novel heat sensitive protein interactions. *PLoS ONE*, 2009, 4(4): 1-12
- [42] Liu AY, Lee YK, Manalo D, et al. Attenuated heat shock transcriptional response in aging: molecular mechanism and implications in the biology of aging. *EXS*, 1996, 77: 393-408
- [43] Stadtman ER. Protein oxidation in aging and age-related diseases. *Ann NY Acad Sci*, 2001, 928: 22-6
- [44] Beal MF. Oxidatively modified proteins in aging and disease. *Free Radic Biol Med*, 2002, 32(9): 797-803
- [45] Mallis RJ, Hamann MJ, Zhao W, et al. Irreversible thiol oxidation in carbonic anhydrase III: protection by S-glutathiolation and detection in aging rats. *Biol Chem*, 2002, 383(3-4): 649-62
- [46] Levine RL, Stadtman ER. Oxidative modification of proteins during aging. *Exp Gerontol*, 2001, 36(9): 1495-502
- [47] 林正, 黄帆, 马中富, 等. 氧化还原作用对热休克转录因子1结构和功能的调控. *生物化学与生物物理学报*, 2003, 35(6): 542-7
- [48] 林正, 张式鸿, 罗兰, 等. 衰老细胞中热休克转录因子1的异常调节和定位. *中国生物化学与分子生物学报*, 2006, 22(2): 129-34
- [49] Calderwood SK, Murshid A, Prince T. The shock of aging: molecular chaperones and the heat shock response in longevity and aging. *Gerontology*, 2009, 55(5): 550-8
- [50] Gallo GJ, Prentice H, Kingston RE. Heat shock factor is required for growth at normal temperatures in the fission yeast *Schizosaccharomyces pombe*. *Mol Cell Biol*, 1993, 13(2): 749-61
- [51] Jedlicka P, Mortin MA, Wu C. Multiple functions of *Drosophila* heat shock transcription factor *in vivo*. *EMBO J*, 1997, 16(9): 2452-62
- [52] Christians E, Davis AA, Thomas SD, et al. Embryonic development: maternal effect of HSF1 on reproductive success. *Nature*, 2000, 407(6805): 693-4
- [53] Christians ES, Benjamin IJ. Heat shock response: lessons from mouse knockout. *Handb Exp Pharmacol*, 2006, (172): 139-52
- [54] Yin C, Xi L, Wang XY, et al. Silencing heat shock factor 1 by small interfering RNA abrogates heat shock induced cardio protection against ischemia-reperfusion injury in mice. *J Mol Cell Cardiol*, 2005, 39(4): 681-9
- [55] 丁志刚, 陈广文, 俞远京, 等. BALB/c-HSF1基因剔除小鼠的引种、保种与繁殖特性的观察. *动物学杂志*, 2002, 37(2): 34-7
- [56] 陈广文, 刘喜玲, 刘可. 热休克因子1的基因剔除对小鼠生长繁殖的影响. *中国实验动物学报*, 2009, 17(4): 275-8
- [57] Nakai A, Suzuki M, Tanabe M. Arrest of spermatogenesis in mice expressing as active heat shock transcription factor 1. *EMBO J*, 2000, 19: 1545-54
- [58] 陈生辉, 万卫斌, 万德芬. 人Y染色体类热休克蛋白因子编码特征和男性生精障碍. *中国优生与遗传杂志*, 2009, 17(2): 122-5
- [59] 朱晔敏, 丁之德. 雄性生殖中热休克蛋白作用的研究进展. *国际生殖健康/计划生育杂志*, 2010, 29(1): 18-21
- [60] Somasundaram T, Bhat SP. Developmentally dictated expression of heat shock factors: exclusive expression of HSF4 in the postnatal lens and its specific interaction with

- α B-crystallin heat shock promoter. *J Biol Chem*, 2004, 279 (43): 497-503
- [61] 林燕瑜, 李青, 杨佩菲. 热休克转录因子4与先天性白内障. *福建医药杂志*, 2007, 29(4): 77-9
- [62] Bu L, Jin Y, Shi Y, et al. Mutant DNA-binding domain HSF4 is associated with autosomal dominant lamellar and Marne cataract. *Nat Genet*, 2002, 31 (7): 1-34
- [63] Fujimoto M, Izu H, Seki K, et al. HSF4 is required for normal cell growth and differentiation during mouse lens development. *EMBO J*, 2004, 23 (21): 4297-306
- [64] Nakai A. Heat shock transcription factors and sensory placode development. *BMB Rep*, 2009, 42(10): 631-5
- [65] Takaki E, Fujimoto M, Sugahara K, et al. Maintenance of olfactory neurogenesis requires HSF1, a major heat shock transcription factor in mice. *J Biol Chem*, 2006, 281: 4931-7
- [66] Sugahara K, Inouye S, Izu H, et al. Heat shock transcription factor HSF1 is required for survival of sensory hair cells against acoustic overexposure. *Hearing Res*, 2003, 182: 88-96
- [67] 刘明, 姜红, 邹云增. 热休克因子1在动脉粥样硬化中的作用. *国际心血管病杂志*, 2009, 36(6): 333-5
- [68] 白宁, 金莲锦, 曹宇. 家兔发热诱导热休克转录因子1聚合对体温及下丘脑CAMP含量的影响. *第二军医大学学报*, 2008, 29(7): 773-7
- [69] 张磊, 姜红, 邹云增. 热休克因子1的调节及对心肌和其他组织细胞的作用. *中国分子心脏病学杂志*, 2007, 7(4): 247-51
- [70] 李纪明, 邹云增, 姚志峰, 等. 热休克转录因子1对压力超负荷引起的心室重构和心力衰竭的影响. *中国病理生理杂志*, 2008, 24(3): 456-62
- [71] 刘晓华, 郭东升, 王新兴, 等. 人热休克因子1对抗增殖蛋白基因启动子转录调控的研究. *中国应用生理学杂志*, 2009, 25(3): 349-52
- [72] 康睿. WAVE1抗白血病细胞凋亡及HSF1对其表达调控的分子机制研究[D]. 长沙: 中南大学, 2007
- [73] 刘可, 王浩, 易宇欣, 等. 热休克因子在过氧化氢所致小鼠胚胎成纤维细胞损伤中的作用. *医学临床研究*, 2007, 24(1): 12-6