

DOI: 10.3724/SP.J.1005.2010.00443

分子伴侣参与调控动、植物的发育和进化进程

陈建南

中国科学院遗传与发育生物学研究所, 北京 100101

摘要: 近年来, 人们对分子伴侣的功能研究取得了很大进展, 阐明了它参与细胞新合成蛋白多肽的折叠、组装、运输和蛋白质的降解过程。在这些过程中, 伴随着分子伴侣表达量的高低变化, 细胞线粒体数量也会发生相应的变化。文章综述了分子伴侣参与调控动、植物的发育和进化进程, 如: 动、植物育性调控, 抗逆境能力提高及热休克蛋白—多肽复合物的肿瘤免疫治疗探索等。

关键词: 分子伴侣; 热休克蛋白; 雄性不育; 肿瘤免疫

Progress in molecular chaperones participating in regulations of plant and animal development and evolution

CHEN Jian-Nan

Institute of Genetics and Developmental Biology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China

Abstract: Progresses have been made on the functions of molecular chaperone in folding, assemble, and transportation of the proteins synthesized *in novo* and the degradation of proteins. The number of mitochondria was changed in combination with the change of the expression of chaperone. Here, we would elucidate the progress in chaperone participating in regulations of plant and animal development and evolution. This review mainly focused on the regulation of plant and animal fertility, the improvement of stress resistance, and some progresses in tumor treatment of heat shock protein.

Keywords: molecular chaperon; heat shock protein; male sterility; tumor immunity

热休克蛋白(Heat shock proteins, HSPs)普遍存在于动物、植物、微生物和人类中, 可以分为: HSP110, HSP100, HSP90, HSP80, HSP70, HSP60, HSP40 及小分子 HSPs, 它们有些称为分子伴侣(Molecular chaperone), 如 HSP70^[1-3]。由于人们对 HSP70 的结构和功能研究的比较深入, 所以本文以 HSP70 为例予以论述。

细胞中 HSP70 以两种形式存在, 即诱导型(HSP70)和组成型(Heat shock cognate, HSC70), 两者结构相似, 功能基本相同。主要区别是前者受环境因素胁迫而诱导表达, 以应付外界恶劣环境条件的威胁; 而后者在正常条件下就有本底表达, 以维

持细胞正常生命活动的需要^[4-6]。

HSP70 的分子结构主要分为 N 端 ATPase 区和 C 端多肽结合区, N 端 ATPase 区的氨基酸序列相对保守, 有结合和水解 ATP 的活性, C 端主要起结合多肽的作用, 可引导 HSP70 定位到不同的细胞器中。HSP70 家族共有 12 个成员, 主要功能是参与细胞中新合成多肽的后加工过程, 使其折叠、卷曲, 组装成有活性的空间结构, 并运输到相应的场所, 如线粒体、叶绿体、内质网等, 并参与蛋白质的降解过程。由于 HSP70 家族参与调节靶蛋白的活性和功能, 但又不参与靶蛋白的组成, 因此被称为分子伴侣^[7]。

本文结合我们的研究成果和国际上的研究进展

收稿日期: 2009-09-18; 修回日期: 2009-11-27

作者简介: 陈建南(1940-), 男, 研究员, 研究方向: 分子遗传学和基因工程。Tel: 010-64807638; E-mail: jnchen@genetics.ac.cn

对 HSP70 的功能进行了论述。

1 分子伴侣在动、植物中通过调控细胞线粒体的数量和参与细胞减数分裂过程实现对育性的调控

我们在研究高粱细胞质雄性不育(Cytoplasmic male sterility, CMS)时发现, CMS 与其花粉的发育状态有直接的关系^[8]。在花粉正常的发育过程中, 充足的能量供应是必须的^[9, 10]。作为细胞内氧化磷酸化的场所, 线粒体是细胞各种活动的能量供应站。在花药内, 线粒体结构和数量的改变会影响花粉的正常活动, 并进一步影响其育性^[11, 12]。早期的解剖学研究表明, 在花粉发育过程中, 花药绒毡层细胞中线粒体的含量是体细胞的 40 倍, 小孢子细胞中的线粒体含量是体细胞的 20 倍^[13]。线粒体的数目显著增加就意味着花粉粒形成时对能量需求的大量增加, 因此, CMS 相关基因或其表达产物有可能影响线粒体的大量形成或线粒体的电子传递及磷酸化过程, 而花粉细胞对此影响最为敏感^[14, 15]。我们在推广杂交高粱过程中发现, 高粱不育系 3179A 在花粉母细胞(PMC)时期, 经热激处理(42℃、4 h/d、5 d)后, 由不育高粱变为可育高粱(出现黄花药, 自花授粉后能结出种子)^[16]。

1993 年, 我们发现 HSP70 与 K-型温敏小麦育性变化密切相关^[17]。此后我们发现高粱不育系 3197A 花药中在热激前检测不到 HSP70 mRNA, 热激后 HSP70 mRNA 大量转录(表达)(与可育的保持系 3197B 常温时相近), 线粒体数目也由不育时的 1.55×10^6 个/克穗, 增加到可育时的 7.10×10^6 个/克穗(与保持系 3197B 常温时相近^[18, 19]), 这两个指标的增加是同步的。我们已证明, HSPs 由核基因编码, 它们在细胞质中合成。线粒体中的一些蛋白多肽是由 HSP70 通过线粒体膜的特定定位点运转入线粒体的, 并进行修饰和组装, 使其成为有功能的结构, 它们是线粒体内的成份, 而线粒体是细胞的能量库。以上结果表明, 高粱不育系 3197A 的育性变化与 HSP70 基因转录及线粒体数目变化密切相关, 这是新发现的 HSP70 的功能之一。同时, 我们发现水稻、大豆也有热激反应^[20]。为了证明 HSP70 基因转录受阻是造成雄性不育的直接原因, 我们用抑制可育水

稻(中华 8 号)HSP70 基因表达(转入 HSP70 反义基因)的方法, 人工创造了可育水稻转变为不育水稻的可喜结果^[21]。直接证明了在花药细胞中 HSP70 基因转录受阻, 导致线粒体数量减少, 缺少能量供应, 是造成细胞质雄性不育的直接原因。1996 年, Dix 等^[22]报道了用抑制雄性可育小鼠的 HSP70-2(HSP70 家族中的一种)基因表达, 结果使雄性可育小鼠变成了雄性不育小鼠, 并证明 HSP70-2 是小鼠细胞减数分裂时的一种必须蛋白。

综上所述, HSP70 分子伴侣基因与高粱、水稻、小鼠的育性关系表明, HSP70 与动、植物进化进程有着密切的关系。人们还发现, 有些 HSP70 mRNA 出现在胚胎发育的早期, 而有些出现在豌豆、小麦成熟的种子中, 证明 HSP70 与植物的生长、发育阶段密切相关^[23]。

2 利用分子伴侣提高植物的抗胁迫能力

我们通过增加分子伴侣基因的表达(转录)量实现提高植物抵抗环境(气候)恶劣变化的能力, 增强发育和进化进程。生物体在恶劣的环境下, 如高温、干旱等细胞中会出现变性蛋白, HSP70 会与变性蛋白结合以防止其凝聚, 还能修复受损或变性的蛋白, 促使蛋白质的折叠。当变性蛋白出现时, 细胞中就需要合成更多的 HSP70 与变性蛋白结合, 变性蛋白越多, 需合成的 HSP70 就越多, 结果导致 HSP70 在受威胁细胞中高表达, 也就是说, 在植物的 HSP70 高表达时植物就能抵抗高温、干旱的威胁, 否则细胞就会死亡^[24, 25]。

为此, 我们用增加分子伴侣基因的热激转录因子拷贝数的方法实现 HSP70 在植物中高表达的结果。

首先, 着手寻找大豆 HSP70 新的热激转录因子, 我们和本所大豆组合作, 顺利的找到了这个因子, 在国际上首先发现和报道了大豆的 HSP70 的新的热激转录因子 *GmHsfA1*(Glycine max heat shock factor A1)(GenBank 登录号: Ay458843), 还获得了专利。接着, 我们用基因工程的方法把 *GmHsfA1* 拷贝后转回到大豆中去, 以求增加转基因大豆中的 HSP70 mRNA 的表达。结果在转基因大豆中 HSP70 mRNA 的表达量增加了 8 倍, 能抗 52℃ 高温(提高 10℃)(正常大豆只能抗 42℃)。抗干旱的能力也有增加, 产量也有所

提高^[26]。这个结果是一个福音,是 HSP70 另一个新功能的发现,为提高植物抗逆境能力起了示范作用,因为环境、气候不断恶化,对植物(包括谷物)的威胁很大,人们需要积极面对。这种方法不是转入外来基因,而是转变本身基因的表达量。据报道植物受到热激处理 3~5 分钟内 HSP mRNA 量就会增加,20 分钟时就可以检测到 HSPs,因此 HSP70 能提高植物的耐热能力。我们的研究工作还表明,大豆经受热激处理时,大豆花荚离层细胞中 HSP70 表达量高的品种,其线粒体数量也高,其花荚脱落率也低^[27],这对于选择高产品种(包括水果)很有参考价值,也表明 HSP70 增强植物抗逆境的能力,增强了生长、发育、进化的能力。

3 HSP70-多肽复合物对肿瘤细胞的免疫治疗作用

人们发现分子伴侣蛋白能结合肿瘤细胞中新产生的多肽形成 HSP70-多肽复合物,此复合物能引发机体细胞的免疫反应,实现对肿瘤细胞的免疫治疗。我们在研究人大肠癌发病机理过程中发现 HSP70 在人大肠癌细胞中表达明显增高。癌组织中 HSP70 mRNA 的表达量是正常大肠粘膜的 1.92 倍^[28],国际上也有很相似的报道^[29~32]。例如, HSP70 等分子伴侣有抑制肿瘤细胞和线粒体凋亡作用,保护了肿瘤细胞和线粒体。

线粒体是真核细胞的重要细胞器,是生成 ATP 的主要场所。线粒体凋亡是通过线粒体渗透转换孔(Mitochondria permeability transition pore, MPTP)开放实现的,使线粒体形态功能发生改变。MPTP 开放,导致线粒体凋亡,而 MPTP 关闭能防止线粒体凋亡。线粒体需氧代谢过程中产生副产品—活化氧(Reactive oxygen species, ROS)能促使 MPTP 开放,导致线粒体凋亡。而分子伴侣 HSP70 能减少 ROS 的产量(降低 27%),同时发挥了分子伴侣作用,阻止线粒体的 MPTP 的开放,从而保护了线粒体^[33~36]。另外 HSP70 与细胞中突变了的 P53 结合,使它稳定起来,减少了 P53 对细胞凋亡的作用。细胞凋亡是一把双刃剑:一方面是机体发育的正常过程,另一方面如果细胞凋亡过速,则会导致慢性退行性病变,如果细胞不凋亡就有可能导致癌变^[37~41]。

线粒体凋亡就会导致细胞凋亡,细胞凋亡是通

过蛋白水解酶 caspases 来完成的。HSP70 能作用于 caspases 酶活化过程的不同阶段,主要是初级阶段,抑制 caspases 活化,发挥抑制细胞凋亡的效应^[42~44]。

作为分子伴侣的 HSP70 对调节细胞的正常生长,抵御外界的不良条件对细胞的胁迫起着重大作用;但同时,分子伴侣 HSP70 对肿瘤细胞及其线粒体有保护作用,抑制或降低了肿瘤细胞及其线粒体的凋亡过程,从而促进了肿瘤的发展。这是问题的一个方面;但另一方面,人们发现 HSP70 能结合肿瘤细胞中新产生的多肽或短肽。从而引发机体细胞的免疫反应,实现对肿瘤细胞的免疫治疗^[45, 46]。据报道, HSP70-多肽复合物能呈递给 I 类 MHC 分子,进而激活特异性 CTL 和记忆性 T 细胞。引发机体细胞免疫反应,为肿瘤和传染性疾病的免疫开辟了新的途径^[47]。目前国际上已在这条途径上开始了广泛的探索^[48, 49]。同时发现, HSP70-多肽复合物中的 HSP70 能起佐剂的作用,但它本身没有抗原性,抗原性由结合的多肽决定。

4 充分利用分子伴侣基因特性,更好的促进动、植物的发育和进化

事物总有两面性:一面是植物(例如高粱、水稻)中出现了细胞质雄性不育现象,使继续生育碰到了障碍;另一面又创造了与另一个系统(恢复系)杂交途径获得了杂种优势,大量增加产量的结局。创造更多更强的发育途径,为人类所需要,从而获得了更好的发展。分子伴侣 HSP70 对肿瘤细胞来说是保护了肿瘤细胞的奇异发育(不分化的发育),甚至使细胞恶化和转移,结果对动物和人类产生了巨大的灾难。然而又使人们懂得了肿瘤细胞中的 HSP70-多肽复合物对肿瘤细胞有免疫原性,可进一步发展为抗癌疫苗,用于免疫治疗。目前国内外都广泛开展了该项研究。这种疫苗是多价的,由于多肽容易人工分析,甚至在体外合成,为肿瘤治疗开辟了新的途径,为动物和人类在克服肿瘤困扰,获得更好的发育和进化。HSP70 还能与 BAG1(bcl-2-associated athanogenel)结合,降低乳腺癌的发展速度和转移能力^[50],因此,利用分子伴侣特性及控制线粒体数量变化有可能开辟防治肿瘤的新路子。我们这个地球环境变化越来越恶劣。例如:高温时刻在威胁动物、植物、微生物和人类的安全。首先人们要保证解决

人类的吃饭问题, 需要生产粮食、蔬菜等等。为此, 需要保护植物不受高温、干旱的威胁, 并提高这方面的应对能力。利用我们前面提到的方法, 利用人工手段增加 HSP70 的热激转录因子拷贝数而提高了植物的抗高温、抗干旱能力, 开创更高领域的发育进化的动植物新类群, 为生物界发展开创新的前景。

参考文献(References):

- [1] Tissieres A, Mitchell HK, Tracy UM. Protein synthesis in salivary glands of *Drosophila melanogaster* relation to chromosome Puffs. *J Mol Biol*, 1974, 84(3): 389–398.
- [2] Ritossa F. A new puffing pattern induced by temperature shock and DNP in *DROSOPHILA*. *J Exp*, 1962, 18(12): 571–573.
- [3] 聂忠清, 吴永刚, 蒙建洲. 分子伴侣的功能和应用. *生命科学*, 2006, 18(1): 84–89.
- [4] 傅庆国, 孟凡东, 郭克建, 郭仁宣. 热休克蛋白 70 在诱导肿瘤免疫中的效应. *中华微生物学和免疫学杂志*, 2003, 23(1): 31–33.
- [5] 傅庆国, 郭仁宣, 姚振宇. 肿瘤热休克蛋白 70 多肽复合物诱导特异性细胞毒 T 淋巴细胞产生的实验研究. *中华医学杂志*, 2000, 80(47): 301–303.
- [6] Pratt WB, Toft DO. Regulation of signaling protein function and trafficking by the hsp90/hsp70-based chaperone machinery. *Exp Biol Med*, 2003, 228(2): 111–133.
- [7] 陈建南, 傅鸿仪, 路子显, 秦环英, 曲军, 阙强, 曹守云. 温度、热激蛋白与高粱育性的变化. *遗传学报*, 1998, 25(4): 365–361.
- [8] Chen JN, Fu HY, Lu ZX, Qin HY, Zhang L, Guo ZB. Effect of HSP70 antisense RNA on normal sorghum pollen formation. *Chinese Sci Bull*, 1997, 42(23): 1990–1994.
- [9] 陈建南, 王俐, 孙宇, 祁新红, 刘根齐. 高粱通过 HSP70 控制线粒体数量实现对雄性不育的调控. *云南大学学报*, 1999, 21: 63–64.
- [10] 左建儒, 傅鸿仪, 刘根齐, 陈建南. 水稻 Hsps 诱导合成的研究. *遗传学报*, 1990, 17(3): 173–179.
- [11] 路子显, 曲建波, 傅鸿仪, 邓向东, 朱保葛, 陈建南. 大豆热激蛋白与内源激素变化的研究. *大豆科学*, 1998, 17(4): 318–325.
- [12] Chen DX, Su YR, Shao GZ, Qian ZC. Purification of heat shock Protein70-associated tumor Peptides and their anti-tumor immunity to hepatoma in mice. *World J Gastroenterol*, 2004, 10(3): 1911–1913.
- [13] 张孔焱, 黄菲, 李京京. 高粱热激蛋白(HSPs)的电泳分析与雄性不育性. *遗传学报*, 1986, 13(4): 266–276.
- [14] Warmke HE, Lee SL, Janet SL. Mitochondrial degeneration in Texas cytoplasmic male-sterile corn anthers. *J Hered*, 1977, 68(4): 213–222.
- [15] Warmke HE, Lee SL. Pollen abortion in T cytoplasmic male sterile corn (*Zea mays*): A suggested mechanism. *Science*, 1978, 200(4341): 561–563.
- [16] Chen JN, Fu HY, Lu ZX, Sun Y, Que Q. The expression's being blocked of Hsc70 gene and the reduction of mitochondrial protein are the reasons for the pollen abortion of sorghum. Abstracts of Papers Presented at the 1998 Meeting on Translational Control, September 9–13, 1998. Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, New York, 1998.
- [17] Chen JN, Que Q, Liu LF, Dong Q, Liu GQ, Fu HY, Wan PT. K-type thermosensitive male-sterile. Wheat Inheritance of temperature, fertility and thermosensitive proteins. In: Proceedings of the Eighth International Wheat Genetics Symposium. Beijing, 1993, 1257–1259.
- [18] 陈建南, 傅鸿仪, 王东江, 汪迎春. 高粱细胞质雄性不育与 HSC70mRNA 的关系. *科学通报*, 1998, 43(23): 2525–2530.
- [19] 王俐, 祁新红, 刘根齐, 章银梅, 陈建南. 高粱雄性不育系热激前后线粒体的变化与育性的关系. *遗传学报*, 2000, 27(9): 834–838.
- [20] 李辉亮, 陈建南, 朱保葛, 吕慧颖, 张敬. 热激和外源激素处理影响大豆花夹离层组织 Hsp70 基因表达. *分子植物育种*, 2004, 2(6): 21–25.
- [21] 孙宇, 王俐, 刘根齐, 祁新红, 陈建南. 利用 HSP70 反义基因创造水稻雄性不育植株. *中国学术期刊文摘(科技快报)*, 2000, 6(2): 265–266.
- [22] Dix DJ, Allen JW, Collins BW, Mori C, Nakamura N, Poorman-Allen P, Goulding EH, Eddy EM. Targeted gene disruption of Hsp70-2 results in failed meiosis, germ cell apoptosis, and male infertility. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1996, 93(8): 3264–3268.
- [23] 陈建南, 王俐, 祁新红, 孙宇, 刘根齐. 热激处理高粱不育系, 线粒体数量增加并促进了它的育性恢复. *中国学术期刊文摘(科技快报)*, 1999, 5(11): 1490–1491.
- [24] Kyung E, Choi YJ. A nuclear-localized HSP70 confers thermoprotective activity and drought-stress tolerance on plant. *Biotechnol Lett*, 2009, 31(4): 597–606.
- [25] 张性坦, 赵存, 陈建南, 柏惠侠, 阙强, 朱有光, 林建兴, 杨万桥. 超高产大豆(诱处 4 号)的某些特性研究. *作物学报*, 1997, 23(3): 296–300.
- [26] Zhu B, Ye C, Lü H, Chen X, Chai G, Chen J, Wang C. Identification and characterization of a novel heat shock transcription factor gene, GmHsfA1, in soybeans (*Glycine max*). *J Plant Res*, 2006, 119(3): 247–256.
- [27] 柴国华, 吕慧颖, 李辉亮, 陈建南, 聂晶, 张利明, 朱保

- 葛. 热胁迫对大豆花荚离层细胞 HSP70 基因表达, 能量供应及花荚脱落率的影响. 农业生物技术学报, 2006, 14(4): 574–577.
- [28] 曲军, 祝学光, 顾晋, 于永祥, 陈德喜, 叶颖江, 陈建南. HSP70mRNA 在人大肠癌中的高表达及其临床意义. 中华实验外科杂志, 1998, 15(6): 559–560.
- [29] Takayama S, Krajewski S, Krajewska M, Kitada S, Zapata JM, Kochel K, Knee D, Scudiero D, Tudor G, Miller GJ, Miyashita T, Yamada M, Reed JC. Expression and location of Hsp70/Hsc-binding anti-apoptotic protein BAG-1 and its variants in normal tissues and tumor cell lines. *Cancer Res*, 1998, 58(14): 3116–3131.
- [30] 李玉华, 高誉乡. 分子伴侣的生物学特性与细胞永久性增殖在细胞抗衰老中的作用. 中国临床康复, 2004, 8(7): 1330–1331.
- [31] Ali A, Phoebe P, Vikas D, Dhaulakhndi D, Sharif R, Dawra R, Lerch MM, Saluja A. Heat shock protein70 increases tumorigenicity and inhibits apoptosis in pancreatic adenocarcinoma. *Cancer Res*, 2007, 67(2): 616–625.
- [32] Ribeil JA, Zermati Y, Vandekerckhove J, Cathelin S, Kersual J, Dussiot M, Coulon S, Moura IC, Zeuner A, Kirkegaard-Sørensen T, Varet B, Solary E, Garrido C, Hermine O. HSP70 regulates erythropoiesis by preventing caspase-3-mediated cleavage of GATA-1. *Nature*, 2007, 445(7123): 102–105.
- [33] Gabai VL, Yaglom JA, Waldman T, Sherman MY. Heat shock protein Hsp72 controls oncogene induced senescence pathways in canar cells. *Mol Cell Biol*, 2009, 29(2): 559–569.
- [34] Rohde M, Daugaard M, Jensen MH, Helin K, Nylandsted J, Jäättelä M. Members of the heat-shock protein 70 family promote cancer cell growth by distinct mechanisms. *Genes Dev*, 2005, 19(5): 570–582.
- [35] 王鹤, 曲彦. 热休克蛋白 70 系列与应激性溃疡之间的关系. 世界华人消化杂志, 2007, 15(10): 1121–1125.
- [36] 王琪, 安利佳, 陈誉华. 内质网分子伴侣 GRP78 在人肺癌组织中的高表达及其临床意义. 中华医学杂志, 2003, 83(2): 148–150.
- [37] Ryuichiro S, Pramod KS. A mechanism the specific immunogenicity of heat shock protein chaperoned peptides. *Science*, 1995, 269(5230): 1585–1588.
- [38] Craner M, Raymond A, Romney D. Immunoprotective activities of multiple chaperone proteins isolated from murine B-cell leukemia/lymphoma. *Clin Cancer Res*, 2000, 6(3): 909–915.
- [39] Srivastava PK. Immunotherapy for human cancer using heat shock protein-peptide complexes. *Curr Oncol Rep*, 2007, 7(2): 104–108.
- [40] Udono H, Srivastava PK. Heat shock protein 70-associated peptides elicit specific cancer immunity. *J Exp Med*, 1993, 178(4): 1391–1396.
- [41] 孟颂东, 高福, 田波. 热休克蛋白—多肽复合物在肿瘤和传染性疾病免疫中的作用. 生物工程学报, 2000, 16(4): 425–428.
- [42] Gabai VL, Yaglom JA, Waldman T, Sherman MY. Heat shock protein HSP72 controls oncogene-induced senescence pathways in cancer cells. *Mol Cell Biol*, 2009, 29(2): 559–569.
- [43] Massa C, Guiducci C, Arioli I, Parenza M, Colombo MP, Melani C. Enhanced efficacy of tumor cell vaccines transfected with secretable hsp70. *Cancer Res*, 2004, 64(4): 1502–1508.
- [44] Elsner L, Muppala V, Gehrmann M, Lozano J, Malzahn D, Bickeböllner H, Brunner E, Zientkowska M, Herrmann T, Walter L, Alves F, Multhoff G, Dressel R. The heat shock protein HSP70 promotes mouse NK cell activity against tumors that express inducible NKG2D ligands. *J Immunol*, 2007, 179(8): 5523–5533.
- [45] Gabai VL, Yaglom JA, Waldman T, Sherman MY. Heat shock protein HSP72 controls oncogene-induced senescence pathways in cancer cells. *Mol Cell Biol*, 2009, 29(2): 559–569.
- [46] Stankiewicz AR, Lachapelle G, Foo CPZ, Radicioni SM, Mosser DD. Hsp70 inhibits heat-induced apoptosis upstream of mitochondria by preventing Bax translocation. *J Biol Chem*, 2005, 280(46): 38729–38739.
- [47] Vydra N, Malusecka E, Jarzab M, Lisowska K, Glowala-Kosinska M, Benedyk K, Widlak P, Krawczyk Z, Widlak W. Spermatocyte-specific expression of constitutively active heat shock factor 1 induces HSP70i-resistant apoptosis in male germ cells. *Cell Death Differ*, 2006, 13(2): 212–222.
- [48] Figueiredo C, Wittmann M, Wang D, Dressel R, Seltsam A, Blasczyk R, Eiz-Vesper B. Heat shock protein 70(HSP70) induces cytotoxicity of T-helper cells. *Blood*, 2009, 113(13): 3008–3016.
- [49] Pae CU, Drago A, Kim JJ, Mandelli L, De Ronchi D, Serretti A. The impact of heat shock protein 70 gene variations on clinical presentation and outcome in schizophrenic inpatients. *Neuropsychobiology*, 2009, 59(3): 135–141.
- [50] Ito Y, Yoshida H, Nakano K. BAG1-expression in thyroid neoplasm: its correlation with Bcl-2 expression and carcinoma dedifferentiation. *Anticancer Res*, 2003, 23(1B): 569–576.