

# 生物的热休克反应研究进展

常蕴华 徐存拴

(河南师范大学生命科学院 新乡 453002)

**摘要:**介绍了生物应激反应的基本概念、基本知识、研究概况、热休克蛋白的作用及与细胞凋亡的关系。

**关键词:**热休克反应;热休克蛋白;分子伴侣;细胞凋亡

**中图分类号:**Q256 **文献标识码:**A **文章编号:**0250-3263(2001)03-72-06

## Advance in Research on Organism Heat Shock Response

CHANG Yun-Hua XU Cun-Shuan

(*College of Life Sciences, Henan Normal University Xixiang 453002, China*)

**Key words:**Heat shock response; Heat shock protein; Molecular chaperone; Cell apoptosis

---

第一作者介绍 常蕴华,女,25岁,硕士;研究方向:热休克蛋白与细胞分化和去分化的关系;E-mail:cunshuanxu@hotmail.com

收稿日期:1999-06-01,修回日期:2000-09-24

1962年 Ritossa 发现,在环境温度升高时果蝇唾腺巨大染色体会发生蓬松现象,并具有转录活性。他把这种环境温度升高导致的反应称为热休克反应(heat shock response, HSR)<sup>[1]</sup>。1974年, Tissieres 利用 SDS 凝胶电泳技术首次证明,热休克能诱导果蝇体内产生一组蛋白质<sup>[2]</sup>,他把因环境温度升高诱导细胞合成的这组蛋白质,称为热休克蛋白(heat shock protein, HSP)。70年代以来,特别是近十年,生物的 HSR 愈来愈成为生命科学的重要研究内容。

现在知道,HSP 具有高度的保守性。HSP 大致可分为高分子量和低分子量两大类,高分子量的 HSP 比低分子量的 HSP 保守性更高。例如,高分子量的 HSP70 在真核生物中有 50%~90% 同源性,在大肠杆菌和果蝇中有 48% 的同源性。酵母 HSP90 与果蝇 HSP83 (HSP90 家族的一个成员)具有 60% 的同源性<sup>[3]</sup>;HSR 具有普遍性。除热休克外,其它物理的(如寒冷、辐射等)、化学的(如重金属、醇类、氨基酸类似物、过高或过低 pH 等)、生物的(如饥饿、感染等)、生理的(如缺氧、疾病等)及心理的因素等,也都能导致细胞发生热休克反应。为了更好地概括和统一这些现象,人们把细胞对各种刺激因子(包括热刺激)的反应称之为应激反应(stress response)。由于历史的原因,有时也直接将应激反应称为热休克反应(HSR)。HSR 中合成的蛋白质称为应激蛋白(stress proteins),有时也直接将应激蛋白称为 HSP。诱导细胞发生应激反应的刺激强度有一定阈值。据初步研究,只有使细胞群体中的 26.5%~44.5% 细胞死亡(即 LD<sub>35.5,9</sub>)的损伤(刺激)才能诱导细胞发生应激反应,超过或低于 LD<sub>35.5,9</sub>时,不能诱导细胞发生应激反应<sup>[4]</sup>。无论机体还是细胞受到刺激,HSR 均发生在基因水平上,因此,HSR 与生理学的“休克”一词有本质区别;HSP 在生命活动中有重要作用。热休克蛋白不仅在 HSR 中表达(称为诱导性热休克蛋白,induced heat shock protein, HSP)<sup>[5]</sup>,使细胞产生抗逆性,而且它的许多成员在正常生理条件下也表达(称为组成性热休克蛋白,constitutive heat shock protein, HSC)<sup>[6]</sup>,是细胞正常生命活动所必需的。近几年发现,热休克蛋白在胚胎发育中也有重要作用<sup>[7]</sup>。

## 1 热休克蛋白的功能

热休克蛋白的两大基本功能是分子伴侣和蛋白降解,它通过调节蛋白质折叠、组装、转运、降解等过程,在细胞的生命活动(如应激反应、信号转导、抗原呈递、细胞分裂、细胞分化、DNA 复制起始等)中起十分重要的作用。

**1.1 分子伴侣功能** Eilers 等将能够促进蛋白质折叠和组装的一类蛋白质分子称为分子伴侣(molecular chaperone)。“分子伴侣”能促进蛋白质的正确折叠、组装和纠正蛋白质的错误结构<sup>[8]</sup>。具有分子伴侣功能的热休克蛋白主要有三类:HSP90、HSP70/DnaK 和 HSP60/GroEL 系统。此外,小分子量的热休克蛋白,如 HSP27 及其相关蛋白等也具有分子伴侣的功能,下面简单介绍主要的几个分子伴侣系统的作用机制。

**1.1.1 HSP70/DnaK 和 HSP60/GroEL 协同作用的常规折叠机制** 以大肠杆菌胞质中蛋白质折叠组装机制为例,其中起主要作用的是 HSP70/DnaK 和 HSP60/GroEL 分子伴侣系统。HSP70/DnaK 分子伴侣系统由 HSP70 家族的 DnaK、HSP40 家族的 DnaJ 和 HSP35 家族的 GrpE 组成;HSP60/GroEL 分子伴侣系统包括 HSP60 家族的 GroEL 和 HSP10 家族的 GroES,它们共同组成 GroEL/GroES 复合物参与蛋白质的折叠<sup>[9,10]</sup>。

在蛋白质合成过程中,DnaK 与 DnaJ 同时或依次与从核糖体上刚合成出来的、未达到天然折叠状态的新生肽结合,可稳定其构象,抑制其凝集和防止其与翻译系统的成员发生不恰当的反应。DnaK 具有微弱的 ATP 酶活性,此活性受到 DnaJ 和 GrpE 的调节。DnaJ 激发 DnaK 的 ATP 酶活性,促进 ATP 水解提供能量,ATP 水解后形成 ADP,与 DnaJ/DnaK 及新生肽结合。DnaJ 可稳定 ADP 结合期的 DnaK<sup>[11]</sup>,接着,GrpE 作为核苷酸交换因子及多肽释放因子与伴侣分子/新生肽复合物结合,一方面增加 DnaK 的 ATP 酶活性,加速 ATP 水解;另一方面促进 DnaK 与多肽中间底物的分离及 ADP 的释放。游离出来的中间产物被转运到 GroEL/GroES 复合物进行最后的折叠<sup>[12]</sup>。

GroEL 具有 ATP 酶活性。它由 14 个亚基组成,每个亚基分子量约为 57 ku;每 7 个亚基形成一个具有大的中心腔的环状亚单位<sup>[13]</sup>。2 个环状亚单位背对背结合在一起,形成一个  $\beta$  桶形结构,同时,7 个分子量约为 10 ku 的 GroES 亚基也形成一个七聚体将 GroEL 形成的“桶”加以封口。多肽底物的结合位于中心腔的内表面,由疏水残基构成,ATP 依赖的蛋白折叠过程就在这个桶中进行<sup>[14,15]</sup>。

Hartl 等提出了有关 GroEL 和 GroES 作用机理的模型,认为 GroEL 周期性反复结合释放多肽底物,在每次释放间隔内,底物发生折叠,两者的相互作用一直持续到底物最终获得天然构象为止。这一过程受到核苷酸(ATP/ADP)、GroES 和底物自身特性的调节<sup>[16]</sup>。

以上模型代表了原核生物,在真核细胞线粒体及胞质中也存在着类似的折叠机制,但要注意的是,对于

真核细胞,通常认为 HSP60 的分子伴侣功能仅限于线粒体及叶绿体等细胞器中;在真核细胞质中,HSP60/GroEL 的分子伴侣功能被另一组热休克蛋白 TCP-1 复合物所取代<sup>[17,18]</sup>。TCP-1 虽与 HSP60/GroEL 家族成员序列同源性较低,但具有 HSP60 家族典型的中心空腔及双环状结构。同时,真核细胞胞质中的两个小的协同因子 A、B(cofactor A、B)取代了 GroES 的功能,且它们与 GroES 没有同源性<sup>[19]</sup>。

**1.1.2 HSP90 分子伴侣的特殊功能** HSP90 家族在正常生长条件下大量存在于所有细胞器的基质中。与其它大分子量的分子伴侣不同,HSP90 与一些特殊的靶蛋白结合,即与底物蛋白的结合具有高度特异性;HSP90 与某些靶蛋白的相互作用是长期的,并且具有重要的调节作用。例如,它是甾类激素受体、某些转录调节因子、一些蛋白激酶及肌动蛋白和微管蛋白等功能所必需的<sup>[20]</sup>。目前认为,HSP90 分子伴侣系统可以对甾类激素(包括雌激素、雄激素、糖皮质激素、孕酮等)受体的激素连接区进行恰当折叠,以形成能与甾类激素结合的构象。在缺乏甾类激素的条件下,能抑制受体的转录活性和通过与受体结合形成 8~10 S 的复合物,使受体处于非活性状态,这一过程需 ATP 水解和 HSP70 分子伴侣的协同作用,以形成一个多成员的蛋白折叠系统,从而调节甾类激素受体感受态期的折叠、活化和非感受态期的失活<sup>[21]</sup>。

现已证明,HSP90 对某些酪氨酸蛋白激酶(如 casein kinase II)具有分子伴侣功能,可防止它们在体内凝集和促进失活的激酶降解,但对致癌的蛋白激酶 Src,一方面,HSP90 的结合抑制其活性,另一方面,HSP90 基因突变反而减少了 Src 调节的酪氨酸磷酸化<sup>[22]</sup>。可见,HSP90 对蛋白激酶活性的调节存在着较复杂的关系。

此外,HSP90 在依赖于 G 蛋白的信号转导途径中有重要作用<sup>[23]</sup>。HSP90 还能与一种调节真核生物转录起始因子 EIF-2 $\alpha$  亚基磷酸化的蛋白激酶相互作用,并可能通过这种方式调节蛋白转录<sup>[24]</sup>。HSP90 还是一种肌动蛋白结合蛋白,它在生理条件下与肌动蛋白丝相连,糖皮质激素受体也可通过其结合的 HSP90 而与肌动蛋白丝相连,然而,原胶原蛋白抑制这一结合,在 Ca<sup>2+</sup> 存在条件下,钙调蛋白与 HSP90 结合,也能间接抑制 HSP90 与肌动蛋白丝结合。由此人们推测,HSP90 可能作为载体蛋白与细胞骨架相互作用,协助其定位、转运,并稳定功能的关键蛋白<sup>[25,26]</sup>。

**1.2 蛋白质降解功能** 热休克蛋白的另一作用是蛋白降解,这一功能有助于细胞降解各种异常蛋白和重要的短寿命调节蛋白,从而达到调节细胞功能、避免有

害损伤的目的。涉及蛋白降解的热休克蛋白主要有两类,一类为分子伴侣(主要是 HSP70、HSP60 家族),它们可以防止失活蛋白的凝集,促进蛋白质再折叠和复性。一旦蛋白质损伤严重,已无法再折叠或再折叠失败,它们就作为酶的辅助因子,促进蛋白降解,释放出的氨基酸供合成新的蛋白质用<sup>[27]</sup>。另一类为蛋白水解酶,它们直接催化蛋白质的特异性和/或非特异性降解<sup>[28,29]</sup>。

**1.2.1 ATP 依赖性蛋白水解酶** 在大肠杆菌中,存在大量催化异常蛋白降解的依赖于 ATP 的蛋白水解酶,几乎都属于热休克蛋白。其中,最重要的为 Lon(La),Clp(Ti)。这些蛋白水解酶都具有能与未折叠蛋白特异结合的变构区。一旦与底物结合,就会激活自身的 ATP 酶活性和蛋白水解活性,导致底物降解<sup>[30]</sup>。

蛋白水解酶 Lon 负责大多数异常蛋白和一些短寿命调节因子的降解<sup>[31]</sup>。蛋白水解酶 Clp 由具有 ATP 酶活性的 ClpA 及其同源物和具有蛋白水解酶活性的 ClpP 组成。ClpA 负责识别底物,并被底物激活而触发 ClpP 负责的水解反应<sup>[32]</sup>。在原核生物的其余 ATP 依赖性蛋白水解酶中,值得注意的是 HNB,它与真核细胞中依赖于泛素的蛋白水解通路中的 26 S 蛋白水解酶复合体同源。HNB 可迅速降解热休克转录调节因子  $\sigma^{32}$ ,从而严格控制热休克基因的表达<sup>[33]</sup>。

在真核细胞线粒体中存在着与原核生物大致相同的 ATP 依赖性蛋白水解酶,其作用与原核生物的 ATP 依赖性蛋白水解酶相似<sup>[34]</sup>。

**1.2.2 真核细胞中依赖于泛素的蛋白水解酶复合体** 真核细胞中,泛素连接的蛋白水解酶通路由泛素、泛素连接酶和 26 S 的蛋白水解酶复合体组成,是蛋白降解的主要途径。这一系统不仅降解如植物光敏色素蛋白 Pfr、哺乳动物的 P53、两栖动物的 cyclin、酵母的 MAT $\alpha$ 2 等短寿命调节蛋白,而且降解细胞受到刺激后产生的异常蛋白和变性蛋白<sup>[35]</sup>。

**1.2.3 “非选择性的”蛋白降解系统** 越来越多的实验证明,应激可提高一些溶酶体蛋白水解酶的活性,它们在应激引起的细胞变性蛋白降解中起重要作用<sup>[28,36]</sup>。

**1.3 分子伴侣与蛋白降解的协同作用** HSP 作为分子伴侣,能与失活蛋白结合防止它们凝集,这种结合一方面可增加敏感底物的浓度,直接促进蛋白水解,另一方面能使底物保持适宜被蛋白水解酶降解的构象。同时,它们能与蛋白水解酶直接作用,使蛋白水解酶自身保持一种有很高活性的构象,从而加速蛋白水解<sup>[37]</sup>。可见,HSP 的分子伴侣作用和蛋白降解作用是互相依存、密不可分的。

## 2 热休克蛋白与细胞凋亡

细胞凋亡是细胞的死亡程序被活化,导致细胞有控制的自杀性死亡。愈来愈深入的研究发现,细胞凋亡对于胚胎发育、造血、免疫、肿瘤、癌症等有极为重要的作用,并成为生命科学中的一个研究热点。热休克蛋白与细胞凋亡的关系错综复杂,对其是否直接作用于凋亡的抵抗过程还无十分明确的定论。总的来说,应激诱导的热休克蛋白既可出现在细胞表面,也可出现在细胞内部,存在于细胞膜上的 HSP 具有抗原特性,增加了对自身淋巴细胞杀伤活性的敏感性,作为免疫攻击目标促进凋亡;而存在于细胞内的热休克蛋白主要是起保护细胞作用,可以抵抗不同信号通路引起的细胞凋亡<sup>[38,39]</sup>;如果先进行热休克,诱导 HSP 高表达,再用各种试剂诱导细胞凋亡,HSP 表现出抑制细胞凋亡<sup>[40]</sup>;反之,若细胞凋亡已经启动,再用应激因子(热休克、有害药物、血清饥饿等)诱导细胞表达 HSP 时,HSP 不仅不能抵抗细胞凋亡,某些情况下这种损伤(应激)似乎还会加速细胞的凋亡<sup>[38,41]</sup>。

目前,至少发现 HSP70 及 HSP27 两个热休克蛋白家族具有抵抗凋亡的作用。对于 HSP 抵抗细胞凋亡的机理还不十分清楚。但是 HSP 作为分子伴侣及蛋白水解酶所具有的基本功能(促进变性蛋白质降解,保护必需蛋白质的折叠、组装、防止蛋白凝集等),可能是其抵抗细胞凋亡的基础。例如,通常认为在凋亡过程中具有重要作用的 P53 蛋白,HSP70 即能与其相互作用并改变其构象<sup>[43]</sup>;突变型 P53 也至少暂时需要与含有 HSP90 的分子伴侣复合物相互作用以形成其特征构象<sup>[44,45]</sup>。

又如,在应激诱导的细胞凋亡中,最早期的细胞损伤是细胞骨架蛋白的凝集,随后细胞骨架遭到破坏,而 HSP 与细胞骨架蛋白具有极其密切的关系。它们可能通过调节和保护细胞骨架结构,从而抵抗凋亡。例如,已证实,真核细胞中肌动蛋白和微管蛋白的折叠、组装和机能上的改变是严格依赖于热休克蛋白,特别是 HSP90。TCP-1 复合物与其它分子伴侣(HSP70、HSP40 等)共同协调完成蛋白的折叠和组装。目前,已明确知道它们促进肌动蛋白与微管蛋白的正确折叠,从而推动其组装的进行。人们甚至在体外发现,真核细胞质中的分子伴侣能使失活的肌动蛋白和微管蛋白再折叠<sup>[17-19,42]</sup>。又如,HSP27 及其相关蛋白也具有抵抗凋亡的功能。虽然其具体机制尚不清楚,但这些小分子量的 HSP 也具有保护细胞骨架的功能。 $\alpha$ -crystallin 能够调节中等纤维的组装<sup>[46]</sup>;HSP25 在体外能抑制 actin<sup>[47-49]</sup>,在体内可以保护 actin 微丝结构的完整性,从

而抵抗各种应激刺激<sup>[50,51]</sup>。

但也有证据表明,这些小热休克蛋白是通过调节 Glutathione 的胞内水平来抵抗凋亡的。在凋亡细胞中,Glutathione 水平明显降低,而升高的 Glutathione 水平则可延迟凋亡进程<sup>[52,53]</sup>。但其确切机制尚需进一步研究。

致谢 衷心感谢北京师范大学生命科学学院薛绍白教授的指导。

## 参 考 文 献

- [1] Ritossa, F. A new puffing pattern induced by temperature shock and DNP in *Drosophila*. *Experientia*, 1962, 18: 571 ~ 573.
- [2] Tissieres, A., A.K. Mitchell. Some new proteins induced by temperature shock in *Drosophila*. *J. Mol. Biol.*, 1974, 84: 389 ~ 398.
- [3] Boorstein, W.R., T. Ziegelboffer. Molecular evolution of the hsp70 multigene family. *J. Mol. Biol.*, 1987, 256: 221 ~ 229.
- [4] Xu, C.S. Dynamik von protease-aktivtaeten und hitzeschock-proteinen bei der stre  $\beta$  antwort von C6-gliomazellen. *Bremen Dissertation*, 1995, 324: 34 ~ 49.
- [5] Ang, D., K. Liberek. Biological role and regulation of the universally conserved heat shock proteins. *J. Biol. Chem.*, 1991, 266: 24 233 ~ 24 236.
- [6] Feigue, U., J. Mollenhauer. Heat shock protein, introduction. *Experientia*, 1992, 48: 621 ~ 623.
- [7] Xu, C.S., L. Xiong. Advance in research on effects of heat shock protein during embryo development. *Development and Reproduction*, 2000, 9(1): 73 ~ 82.
- [8] Eilers, M., G. Schatz. Binding of a specific ligand inhibits import of a purified precursor protein into mitochondria. *Nature*, 1986, 322: 228 ~ 232.
- [9] Gupta, R.S., G.B. Golding. Evolution of hsp70 gene and its implications regarding relationships between archaeobacteria eubacteria and eukaryotes. *J. Mol. Evol.*, 1993, 37: 573 ~ 582.
- [10] Gupta, R.S. Evolution of the chapetonin families (HSP60, HSP10 and TCP-) of proteins and eukaryotic. *Cell Mol. Microbiol.*, 1995, 15(2): 1 ~ 11.
- [11] Wall, D., M. Zyliec. The NH<sub>2</sub>-terminal 108 amino acids of the *E. coli* DnaJ protein stimulate the ATPase activity of DnaK and are sufficient for lambda replication. *J. Biol. Chem.*, 1994, 269: 5 446 ~ 5 451.
- [12] Hartlman, D. Stress inducible cellular response. *Birkhauser Verlag*, 1996, 214: 3 ~ 24.

- [13] Braig, K., Z. Otwinowski. The crystal structure of the bacterial chaperonin GroEL at 2.8 Å. *Nature*, 1994, **371**: 571 ~ 586.
- [14] Fenton, W. A., Y. Kashi. Residues in chaperonin GroEL required for polypeptide binding and release. *Nature*, 1994, **371**: 614 ~ 619.
- [15] Hemmingsen, S. M., C. Woolford. Homologous plant and bacterial proteins chaperone oligomeric protein assembly. *Nature*, 1988, **333**: 330 ~ 334.
- [16] Hartl F. U., R. Hodan. Molecular chaperones in protein folding: the art of avoiding sticky situations. *TIBS*, 1994, **19**: 20 ~ 25.
- [17] Gupta, R. S. Sequence and structural homology between a mouse t-complex protein TGP and the "chaperonin" family of bacterial (GroEL, 60kDa heat shock antigen) and eukaryotic proteins. *Biochem. Intl.*, 1990, **20**: 833 ~ 841.
- [18] Hartl, F. U. Molecular chaperones in cellular protein folding. *Nature*, 1996, **381**: 571 ~ 580.
- [19] Melki, R., N. J. Cowan. Facilitated folding of actins and tubulins occurs via a nucleotide-dependent interaction between cytoplasmic chaperonin and distinctive folding intermediates. *Mol. Cell Biol.*, 1994, **14**: 2 895 ~ 2 904.
- [20] Nadeau, K., A. Das. HSP90 chaperonins possess ATPase activity and bind heat shock transcription factors and peptidyl prolyl isomerases. *J. Biol. Chem.*, 1993, **268**: 1 479 ~ 1 487.
- [21] Pratt, W. B., L. C. Scherrer. Heat shock proteins and the cytoplasmic-nuclear trafficking of steroid receptors. *Steroid Hormone Receptors*, BCA, 1994, **5**: 215 ~ 246.
- [22] Xu, Y., S. Lindquist. Heat-shock protein 90 governs the activity of pp60<sup>src</sup> kinase. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1993, **90**: 7 074 ~ 7 078.
- [23] Pratt, W. B. The role of heat shock proteins in regulating the function, folding, and trafficking of the glucocorticoid receptor. *J. Biol. Chem.*, 1993, **268**: 21 455 ~ 21 458.
- [24] Matts, R. L., R. Hurst. Evidence for the association of the heme-regulated cell kinase with the 90kDa heat shock protein in rabbit reticulocyte lysate *in situ*. *J. Biol.*, 1989, **264**: 15 542 ~ 15 547.
- [25] Miyata, Y., I. Yahara. Cytoplasmic 8S glucocorticoid receptor binds to actin filaments through the 90kDa heat shock protein moiety. *J. Biol. Chem.*, 1991, **266**: 8 779 ~ 8 783.
- [26] Nishida, E., S. Koyasu. Calmodulin-regulated binding of the 90kDa heat shock protein to actin filaments. *J. Biol. Chem.*, 1986, **261**: 16 033 ~ 16 036.
- [27] 徐存拴, 吉爱玲. C6 大白鼠神经胶质瘤细胞 HSP68 的修饰和降解分析. *生物化学与生物物理学报*, 1998, **30**(2): 179 ~ 184.
- [28] Xu, C. S., F. Fracella. Stress response of lysosomal cysteine proteinases in rat C6 glioma cells. *Comp. Biochem. Physiol.*, 1997, **117B**: 169 ~ 178.
- [29] Hilt, W., D. H. Wolf. Stress-induced proteolysis in yeast. *Mol. Microbiol.*, 1992, **6**: 2 437 ~ 2 442.
- [30] Sherman, M. Y. S. Stress inducible cellular response. *Birkhauser Verlag*, 1996, **231**(1) 298 ~ 303.
- [31] Goldberg, A. L. The mechanism and functions of ATP-dependent proteases in bacterial and animal cells. *Eur. J. Biochem.*, 1992, **203**: 9 ~ 23.
- [32] Kessel, M., M. R. Maurizi. Homology in structural organization between *E. coli* ClpAp protease and the eukaryotic 26S proteasome. *J. Mol. Biol.*, 1995, **250**: 587 ~ 594.
- [33] Tomoyasu, T., J. Gamer. *E. coli* FtsH is a membrane-bound, ATP-dependent protease which degrades the heat-shock transcription factor  $\sigma^{32}$ . *J. EMBO.*, 1995, **14**: 2 551 ~ 2 560.
- [34] 徐存拴, 夏民. 影响 C6 大鼠神经胶质瘤细胞表达 HSP68 的因素分析. *细胞生物学杂志*, 1999, **21**(4): 193 ~ 196.
- [35] Glotzer, M., A. W. Murry. Cyclin is degraded by the ubiquitin pathway. *Nature*, 1991, **349**: 132 ~ 138.
- [36] Yih, L. H., T. C. Lee. A proteolytic activity enhanced by arsenite in Chinese hamster ovary cells: possible involvement in arsenite-induced cell killing. *Biochem. Biophys. Res. Communication*, 1994, **202**: 1 015 ~ 1 022.
- [37] Simeon, A., I. V. D. Klei. Ubiquitin, a central component of selective cytoplasmic proteolysis, is linked residing at the locus of nonselective proteolysis, the vacuole. *FEBS*, 1992, **301**: 231 ~ 235.
- [38] Ishiyama, T. Heat shock-enhanced T cell apoptosis with heat shock protein 70 on T cell surface in multicentric castlemans' disease. *Immunol.*, 1996, **106**: 351 ~ 356.
- [39] Mathias, G. Interference between HSP46 and HSP60, which bind to different domains of the molecular chaperone HSP70/HSC70. *Mol. Cell Biol.*, 1998, **18**: 6 238 ~ 6 244.
- [40] Poccia, F., P. Piselli. Heat-shock protein expression on the membrane of T cells undergoing apoptosis. *Immunol.*, 1996, **88**: 6 ~ 12.
- [41] Ursic, D., J. C. Sedbrook. The essential yeastlept protein affects actin and microtubules. *Mol. Biol. Cell*, 1994, **5**: 1 065 ~ 1 080.
- [42] Sean, W. Trigeminal ganglion neurons are protected by the heat shock proteins 70 and 90 from thermal stress but not from programmed cell death following nerve growth factor withdrawal. *Mol. Brain Res.*, 1996, **39**: 52 ~ 56.

- [43] Hainaut, P., J. Milnet. Interaction of heat-shock protein 70 with P53 translated *in vitro*: evidence for interaction with dimeric P53 and for a role in the regulation of P53 conformation. *Eur Mol. Biol. Org.*, 1992, **11**: 3 513 ~ 3 520.
- [44] Blagosklonny, M. V., J. Toretsky. Mutant conformation of P53 translated *in vitro* or *in vivo* requires functional HSP90. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1996, **93**: 8 379 ~ 8 383.
- [45] Sepchmia, B., I. B. Pa. Heat shock protein 84 forms a complex with mutant P<sup>53</sup> protein predominantly within a cytoplasmic compartment of the cell. *J. Biol. Chem.*, 1996, **271**: 15 084 ~ 15 090.
- [46] Nichols, I. D., R. A. Quinlan. Chaperone activity of  $\alpha$ -crystallins modulates intermediate filament assembly. *J. Cell Biol.*, 1994, **13**: 953 ~ 954.
- [47] Miron, T., K. Vancompernelle. A 25-kD inhibitor of actin polymerization is a low molecular mass heat shock protein. *J. Cell Biol.*, 1991, **114**: 255 ~ 261.
- [48] Benndorf, R., K. Hayess. Phosphorylation and supramolecular organization of murine small heat shock protein HSP25 abolish its actin polymerization-inhibiting activity. *J. Biol. Chem.*, 1994, **269**: 20 780 ~ 20 784.
- [49] Rahman, D. R. J., N. J. Bentley. The saccharomyces cerevisiae small heat shock protein HSP26 inhibits actin polymerisation. *Biochem. Soc. Trans.*, 1995, **23**: 577.
- [50] Lavoie, J. N., G. Gingras-Breton. Induction of HSP27 stabilization of the microfilament organization in chinese hamster cell. *J. Biol. Chem.*, 1993, **268**: 3 420 ~ 3 429.
- [51] Huot, J., F. Houle. HSP27 phosphorylation-mediated by oxidative stress. *Cancer Res.*, 1996, **56**: 273 ~ 279.
- [52] Beaver, J. P., P. Waring. A decrease in intracellular glutathione concentration precedes the onset of apoptosis in murine thymocyte. *Eur. J. Cell Biol.*, 1995, **68**: 47 ~ 54.
- [53] Dobbelsteen, V. D., C. S. Nobel. Rapid and specific efflux of reduced glutathione during apoptosis induced by anti-Fas/Apo-1 antibody. *J. Biol. Chem.*, 1996, **271**: 15 420 ~ 15 427.