

人热休克因子 1 突变体的应用研究进展

Human HSF1 Mutants and Their Applications

黄运洪 龚守芳 邹江英*

HUANG Yun-Hong, GONG Shou-Fang and ZOU Jiang-Ying*

中国科学院广州生物医药与健康研究院分子医学中心 广州 510663

Guangzhou Institute of Biomedicine and Health, Chinese Academy of Sciences, Guangzhou 510663, China

摘 要 热休克因子 1 是调节应激反应的主要转录因子,它在应激条件下可被活化。通过基因突变得得到正显性和负显性热休克因子 1,它们不需要外界条件刺激就分别具有启动热休克蛋白的表达或竞争抑制内源热休克因子 1 活性的能力。目前,已有多个人热休克因子 1 的突变体应用于疾病研究。介绍了热休克因子 1 的结构和活化途径,以及热休克因子 1 突变体在肿瘤、神经系统及心血管系统等方面的应用进展。

关键词 热休克因子,热休克因子 1 突变体,热休克蛋白,应激反应

中图分类号 Q71 文献标识码 A 文章编号 1000-3061(2007)06-0971-05

Abstract Heat shock factor 1 (HSF1) is the key protein in regulating stress response. It can be activated under heat, oxidative or another stress conditions. Dominant-positive and dominant-negative HSF1 are two types of HSF1 mutants. Both of them gain the DNA binding activity in the absence of stress. In addition, dominant-positive HSF1 acquires transcriptional activity, which dominant-negative HSF1 does not acquire. In this paper, the progress of using these HSF1 mutants in the research of cancer, neurodegenerative disorders and cardiovascular diseases will be discussed.

Key words heat shock factor, HSF1 mutant, heat shock protein, stress response

热休克反应(heat shock response, HSR)^[1]是生物细胞在高温、毒物、自由基及感染等应激原作用下以基因表达变化为特征的一种防御适应性反应,所诱导表达的一组蛋白质称为热休克蛋白(heat shock proteins, Hsps)^[2]。它们具有分子伴侣功能,参与蛋白质的正确折叠、聚合、转运和信号传递等生理过程。热休克转录因子(Heat Shock Transcription Factor, HSF)是调控热休克反应的转录因子,它普遍存在于真菌、果蝇、禽类、人类等多种生物体内,且具有广泛的同源性。迄今为止,已发现四种 HSF,分别

为 HSF1、HSF2、HSF3 和 HSF4。HSF1 是最具代表性也是最重要的热休克转录因子,在各种应激反应,特别是热休克反应诱导 Hsps 的表达中发挥重要作用^[3],所以对 HSF1 的研究就成为热休克反应领域的研究热点,受到国内外学者们的广泛关注。

1 HSF1 的分子生物学特征

1.1 分子结构

HSF1 具有 529 个氨基酸,主要由四个功能域组成,分别为 DNA 结合域(DNA-Binding Domain, DBD)入

Received: February 12, 2007; Accepted: March 8, 2007.

This work was supported by the grants from the Science and Technology Foundation of Guangdong Province(No. 10502) and the Guangzhou Institute of Biomedicine and Health, Chinese Academy of Sciences.

* Corresponding author. Tel: +86-20-32290306; E-mail: zou_jiangying@gibh.ac.cn

广东省科技计划项目(No. 10502)和中国科学院广州生物医药与健康研究院微生物研究所期刊联合编辑部 <http://journals.im.ac.cn>

三聚化域(Trimerization Domain ,TD) 调节域 (Regulatory Domain ,RD)和转录活化域(Transcriptional activation Domain ,TAD)(见图 1)。DNA 结合域位于 HSF1 的 N-末端 ,HSF1 活化时 ,它与包含反向重复序列“ -nGAAn- ”的热休克元件(Heat Shock Element , HSE)结合^[4-5]。三聚化域^[6-8]位于 137 到 202 位氨基酸残基之间 ,由两个含七个疏水性氨基酸的重复序列(Hydrophobic Heptad Repeat)构成。在应激条件下 ,单体的 HSF1 通过此区域形成结构稳定的三聚体。在大约 201 和 330 位之间的氨基酸残基存在着 HSF1 的调节区域^[9]。人 HSF1 的转录活化域 ,位于 C-末端的 371 和 529 残基之间^[9]。



图 1 热休克因子 1 的功能域示意图

Fig.1 Schematic graph of HSF1 functional domains

1.2 HSF1 活化

在非应激状态下 ,HSF1 的活性受到含有 Hsp90 的多伴侣复合物(Hsp90-containing multichaperone complex)的抑制^[10-13] ,而在热等应激条件的刺激下 ,细胞内积聚大量的变性蛋白 ,它们能与 HSF1 竞争结合多伴侣复合物。单体的 HSF1 就迅速通过其三聚化区域形成三聚体 ,并且获得与 HSE 特异结合^[14]。一般情况下 ,HSF1 的活化还伴随其高磷酸化的过程^[15-17] (见图 2)。Holmberg 等人^[18]发现 ,应激反应引起的 Ser230 的磷酸化能有效增强 HSF1 的转录活性。在 HeLa 和 3T3 等细胞系中 ,热应激可引起 HSF1 在细胞核内聚集 ,形成颗粒体^[16,19,20]。

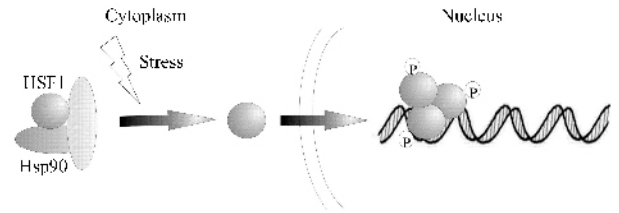


图 2 热休克因子 1 的活化示意图

Fig.2 Schematic graph of HSF1 activation

2 HSF1 突变体

由于野生型 HSF1 需要外界条件的刺激才能被活化 ,使 HSF1 的应用受到限制。所以人们对 HSF1 基因的功能域进行改造 ,从而影响 HSF1 的活化及其对下游基因的转录调控 ,主要可分为正显性和负显性两大类(见表 1)。

2.1 正显性 HSF1(Dominant-positive HSF1)

正显性 HSF1 突变体能在非应激条件下形成具

有 DNA 结合能力的三聚体 ,并能够提高内源 hsp 基因的转录水平。控制 HSF1 的转录活化主要在于控制其三聚体的形成及其启动转录调控的能力 ,而控制这两方面的调节区域主要集中在大约 137 到 330 位氨基酸残基之间的三聚化域和调节域。文献报道的正显性 HSF1 突变体主要是对这两个区域进行突变。其中一种活性最强的是缺失 203 至 315 氨基酸残基的突变体 HSF1d203-315^[21]。其余的正显性 HSF1 缺失突变体包括 HSF1d228-360^[22] ,HSF1d221-315^[23] ,HSF1d203-276^[21] 和 HSF1d187-201^[21]。另一种是通过点突变得得到正显性的功能 ,如 HSF1E189 (L189E)^[21,24] ,HSF1G303 (S303G)^[22,25,26] 和 HSF1G307 (S307G)^[22,25,26]。虽然缺失突变 HSF1 和点突变 HSF1 在分子大小上存在差别 ,但它们同样能够在非应激条件下形成三聚化 HSF1 ,激活 hsp 基因转录。

2.2 负显性 HSF1(Dominant-negative HSF1)

负显性的 HSF1 突变体是删除 HSF1 C-末端的转录活化域 ,保留了 DNA 结合域。它们可以与内源的 HSF1 竞争结合 HSE ,但是丧失了转录功能 ,所以不能启动 hsp 基因转录 ,从而发挥负显性的功能。其中具有代表性的是 HSF1d454-522^[27] ,该突变体缺失了 HSF1 的 C-末端 67 个氨基酸 ,能有效抑制加热诱导的 Hsp70 表达。除了 HSF1d454-522 以外 ,另两个负显性突变体是 HSF1d380-529^[28] 和 HSF1d454-528^[29] ,也能够与 HSE 结合 ,降低细胞内 Hsps 的水平。

表 1 各种热休克因子 1 突变体
Table 1 Various HSF1 mutants

Types of mutants	Mutants	References
Dominant-positive HSF1	HSF1d203-315	[21]
	HSF1d203-276	[21]
	HSF1d187-201	[21]
	HSF1d228-360	[22]
	HSF1d221-315	[23]
	HSF1E189 (L189E)	[21 ,24]
	HSF1G303 (S303G)	[22 ,25 ,26]
Dominant-negative HSF1	HSF1G307 (S307G)	[22 ,25 ,26]
	HSF1d454-522	[27]
	HSF1d380-529	[28]
	HSF1d454-528	[29]

3 HSF1 突变体的应用

3.1 肿瘤

在肿瘤的研究中 ,发现多种肿瘤细胞中存在 Hsps 高表达 ,而 Hsp70 的高表达则一直被认为是肿瘤预后不良的标志。虽然目前部分的肿瘤治疗所采

取的热疗和化疗或放疗的联合治疗方式能提高疗效,但此类治疗手段会在肿瘤细胞内诱导大量的 Hsps,同时 HSF1 诱导 P 糖蛋白(P-gp)的表达使其对化疗药物产生了耐药性。由于 HSF1 与 Hsps 的表达有密切关系,利用 HSF1 突变体研究肿瘤细胞生长及其耐药性,也就成为肿瘤治疗和耐药性研究的一个重要工具。

Wang^[29]等人用反转录病毒载体把正显性 HSF1d203-315 和负显性 HSF1d454-528 基因导入人乳腺癌 Bcap37 细胞中,在热刺激之后,Hsp70 的表达水平在转染正显性 HSF1d203-315 的细胞中大大提高,而在转染负显性 HSF1d454-528 的细胞热激以后,Hsp70 的表达量没有升高。不管是否经过温和的预热处理,转染负显性 HSF1d454-528 的细胞系比对照细胞系对热杀伤更敏感,但同时又可抑制热休克蛋白的产生。动物实验表明,负显性 HSF1d454-528 的表达增加了热疗效果,对肿瘤的生长有比较显著的抑制作用。目前研究认为,在肿瘤治疗中,热疗是除化疗和放疗之外的有效辅助治疗手段。如果联合热疗与 HSF1 为靶标的基因治疗将有可能延长患者寿命和提高患者生存质量。

P-糖蛋白(P-glycoprotein,P-gp)在细胞表面的累积被认为与化疗过程中肿瘤的抗药性有着密切的关系^[19,30-34]。P-gp 是多重药物耐受(Multidrug resistance gene 1,MDR1)基因编码的产物,它能够减慢包括许多化疗化合物在内的疏水物质进入细胞或加速其从细胞内排出。Vilaboa 等^[35]共转染正显性 HSF1d203-315 的表达载体,发现 MDR1 启动子的报告基因的活性明显增高,Northern-blot 的分析结果也显示了 P-gp mRNA 有相应增加,P-gp 的表达明显提高。综合以上结果,正显性 HSF1d203-315 对诱导 P-gp 的表达有重要作用。表明该途径部分受 HSF1 调控。由于目前多种抗肿瘤药物能诱导 MDR1/P-gp 的表达,因此通过导入负显性 HSF1 突变体不仅有可能削弱 MDR1/P-gp 的表达,还可能降低治疗过程中细胞内的热休克蛋白水平的增加,这对于克服肿瘤多重药物耐受现象,增强药物敏感性有着极其重要的价值。以上的研究证明了正显性 HSF1 能诱导 P-gp 的表达,但是最近有研究将负显性 HSF1d454-528 导入骨肉瘤细胞系 U2-OS,也能引起 HSF1 高磷酸化,内源 P-gp 的表达增加而产生了药物耐受性^[36]。但因为该研究组只在 U2-OS 上观察到负显性突变体引起 P-gp 的表达,不知道该种现象是否也存在于其他细胞系。所以,研究 HSF1 如何调控 P-gp 的表达

将会是肿瘤耐药性研究的一个重要方面。

3.2 神经退行性疾病

随着社会人口的老齡化,神经系统退行性疾病,例如帕金森氏病(Parkinson's disease PD)、老年性痴呆(Alzheimer's disease AD)、肌萎缩性侧索硬化(Amyotrophic lateral sclerosis,ALS)和亨廷顿氏病(Huntington's disease HD)的发病率日趋增高。目前研究表明,激活热休克反应对神经退行性疾病具有明显的保护作用。

ALS 是由控制肌肉运动的中枢运动神经元的 Cu/Zn-超氧化歧化酶(SOD-1)的显性突变,在细胞内的异常聚集并对细胞造成毒性,最终导致细胞丧失活力^[37]。Bruening 研究小组的研究表明,将外源的 hsp70 基因导入离体培养的鼠脊柱运动神经元中,可以抵抗 SOD-1 突变体蛋白对神经元的细胞毒性,并对神经元起到保护作用^[38]。Batulan 等人^[39]将正显性 HSF1d203-315 用显微注射的方法导入运动神经元,结果明显增强了神经元内源 Hsp70、Hsp40 和 Hsp25 的表达,SOD-1 突变体在神经元的聚集减少,神经元的存活能力增强,而且比仅表达外源 Hsp70 具有更好的保护作用。所以,正显性 HSF1d203-315 在 ALS 治疗中有着重要价值。

HD 是一种遗传性的神经退行性疾病,病因是亨廷顿蛋白(Huntingtin)N-端多聚谷氨酰胺序列延长,使其在细胞内积聚和形成内涵体,对细胞产生毒性并最终导致细胞死亡。Nakai 研究小组^[40]发现,与 HD 小鼠相比,正显性 HSF1d221-315 转基因小鼠肌肉内的多聚谷氨酰胺内涵体的数目有所降低,小鼠的寿命增加。所以,如果能通过增加 HD 患者细胞内分子伴侣水平,帮助蛋白正确折叠,阻止蛋白的错误折叠和聚集,可以成为治疗聚谷氨酰胺疾病的理想途径。

以上研究提示,正显性 HSF1 突变体对于保护由变性蛋白产生的细胞毒性有良好的保护作用,在治疗神经退行性疾病方面有良好的应用前景。

3.3 心血管疾病

2000 年世界卫生组织公布,世界心脑血管病死亡人数为 1697 万,占总死亡人口的 30.3%。在我国,心脑血管病的发病率和死亡率均居各种疾病之首,每年死于心血管病的人数达到 250 万~300 万。在心血管疾病的研究中,如何保护和改善心肌状态和血管功能受到了研究者的关注。

因为心肌细胞的死亡导致心力衰竭,所以研究如何保护心肌细胞,增强其抵抗氧化应激损伤、缺血

再灌注损伤等的能力是心血管领域的一个重要方向。Zou^[41]等人的研究显示,心肌细胞在经过 42℃ 60min 预处理后,其在氧化应激损伤过程中的存活能力显著增强。动物实验发现,缺血 HSF1 转基因小鼠的心脏,比正常小鼠恢复的更快,心脏出现梗塞的面积也比正常小鼠小,而且转基因小鼠的心肌细胞死亡也比对照小鼠要少。以上实验表明了 HSF1 的活化对心肌细胞存在保护作用。其作用机制主要是活化的 HSF1 诱导多种热休克蛋白的表达,热休克蛋白抑制凋亡酶体复合物形成继而抑制 caspase3 的活化,同时,可以激活 Akt 和抑制 c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)的活性,实现对心肌细胞的保护作用。

Uchiyama^[42]等人运用血管内皮细胞,用正显性 HSF1d186-202 的腺病毒感染人的血管内皮细胞,发现 HSF1d186-202 能够诱导血管内皮细胞内源 Hsp90, Hsp70, Hsp32 的表达,而且这些热休克蛋白又可以诱导内皮型一氧化氮合酶(Endothelial nitric oxide synthase)和血栓调节蛋白(Thrombomodulin)的合成,同时降低内皮素-1(Endothelin-1)和纤溶酶原激活物抑制剂-1(Plasminogen activator inhibitor-1)的表达,有效改善血管内皮细胞的功能。因此利用正显性 HSF1 可能作为一种改善心血管功能,例如治疗动脉粥样硬化症的有效手段。

4 展望

HSF1 作为一个重要的转录调控因子,人们对其启动应激调控机制,保护机体方面已有比较深入的研究。但是碍于 HSF1 的活化需要三聚化,磷酸化等多个步骤的调节,无法在正常生理条件下启动其功能。而通过基因工程技术构建的两类 HSF1 突变体,正显性 HSF1 和负显性 HSF1,都拥有与 HSE 特异性结合能力,分别能够启动或抑制下游基因的表达,这在很大程度上拓宽了 HSF1 的应用领域。目前,在还没有找到有效诱发机体热休克反应,而又不损伤机体的有效药物的情况下,通过基因治疗的方法直接导入 HSF1 基因,或者利用体外表达的 HSF1 蛋白,可以为肿瘤,神经退行性疾病,心血管疾病治疗提供新的途径。最近的研究发现,多个基因的启动子,如 FasI, Fas, Bim, Bak 等都含有保守的热休克元件,这些基因与细胞凋亡存在密切的关系,但是 HSF1 是否影响这些基因表达还需要深入的研究。当它们分子机制得到更充分的了解之后,HSF1 在疾病防治方面将会有更广阔的应用前景。

REFERENCES (参考文献)

- [1] Bukau B, Horwich AL. The Hsp70 and Hsp60 chaperone machines. *Cell*, 1998, **92**(3): 351–366.
- [2] Tissieres A, Mitchell HK, Tracy UM. Protein synthesis in salivary glands of *Drosophila melanogaster*: relation to chromosome puffs. *Journal of Molecular Biology*, 1974, **85**(3): 389–398.
- [3] Voellmy R. On mechanisms that control heat shock transcription factor activity in metazoan cells. *Cell Stress & Chaperones*, 2004, **9**(2): 122–133.
- [4] Fiszer-Kierzkowska A, Wysocka A, Jarzab M, et al. Structure of gene flanking regions and functional analysis of sequences upstream of the rat Hsp70. 1 stress gene. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2003, **1625**(1): 77–87.
- [5] Abravaya K, Phillips B, Morimoto RI. Heat shock-induced interactions of heat shock transcription factor and the human Hsp70 promoter examined by *in vivo* footprinting. *Molecular and Cellular Biology*, 1991, **11**(1): 586–592.
- [6] Drees BL, Grotkopp EK, Nelson HC. The GCN4 leucine zipper can functionally substitute for the heat shock transcription factor's trimerization domain. *Journal of Molecular Biology*, 1997, **273**(1): 61–74.
- [7] Ahn SG, Liu PC, Klyachko K, et al. The loop domain of heat shock transcription factor 1 dictates DNA-binding specificity and responses to heat stress. *Genes & Development*, 2001, **15**(16): 2134–2145.
- [8] Liu PC, Thiele DJ. Modulation of human heat shock factor trimerization by the linker domain. *The Journal of Biological Chemistry*, 1999, **274**(24): 17219–17225.
- [9] Green M, Schuetz TJ, Sullivan EK, et al. A heat shock-responsive domain of human HSF1 that regulates transcription activation domain function. *Molecular and Cellular Biology*, 1995, **15**(6): 3354–3362.
- [10] Bharadwaj S, Ali A, Ovsenek N. Multiple components of the HSP90 chaperone complex function in regulation of heat shock factor 1 *in vivo*. *Molecular and Cellular Biology*, 1999, **19**(12): 8033–8041.
- [11] Zou J, Guo Y, Guettouche T, et al. Repression of heat shock transcription factor HSF1 activation by HSP90 (HSP90 complex) that forms a stress-sensitive complex with HSF1. *Cell*, 1998, **94**(4): 471–480.
- [12] Ali A, Bharadwaj S, O'Carroll R, et al. HSP90 interacts with and regulates the activity of heat shock factor 1 in *Xenopus* oocytes. *Molecular and Cellular Biology*, 1998, **18**(9): 4949–4960.
- [13] Guo Y, Guettouche T, Fenna M, et al. Evidence for a mechanism of repression of heat shock factor 1 transcriptional activity by a multichaperone complex. *The Journal of Biological Chemistry*, 2001, **276**(49): 45791–45799.
- [14] Pelham HR. Speculations on the functions of the major heat shock and glucose-regulated proteins. *Cell*, 1986, **46**(7): 959–961.
- [15] Holmberg CI, Tran SE, Eriksson JE, et al. Multisite phosphorylation provides sophisticated regulation of transcription factors. *Trends in Biochemical Sciences*, 2002, **27**(12): 619–627.

- [16] Sarge KD ,Murphy SP ,Morimoto RI . Activation of heat shock gene transcription by heat shock factor 1 involves oligomerization , acquisition of DNA-binding activity and nuclear localization and can occur in the absence of stress. *Molecular and Cellular Biology* , 1993 ,**13**(3) :1392 – 1407 .
- [17] Sorger PK ,Lewis MJ ,Pelham HR . Heat shock factor is regulated differently in yeast and HeLa cells. *Nature* ,1987 ,**329**(6134) 81 – 84 .
- [18] Holmberg CI ,Hietakangas V ,Mikhailov A ,et al . Phosphorylation of serine 230 promotes inducible transcriptional activity of heat shock factor 1. *The EMBO Journal* 2001 ,**20**(14) 3800 – 3810 .
- [19] Cotto J ,Fox S ,Morimoto R . HSF1 granules :a novel stress-induced nuclear compartment of human cells. *Journal of Cell Science* ,1997 , **110**(Pt 23) 2925 – 2934 .
- [20] Jolly C ,Konecny L ,Grady DL ,et al . *In vivo* binding of active heat shock transcription factor 1 to human chromosome 9 heterochromatin during stress. *The Journal of Cell Biology* ,2002 ,**156**(5) :775 – 781 .
- [21] Zuo J ,Rungger D ,Voellmy R . Multiple layers of regulation of human heat shock transcription factor 1. *Molecular and Cellular Biology* ,1995 ,**15**(8) 4319 – 4330 .
- [22] Rimoldi M ,Servadio A ,Zimmarino V . Analysis of heat shock transcription factor for suppression of polyglutamine toxicity. *Brain Research Bulletin* 2001 ,**56**(3 – 4) 353 – 362 .
- [23] Nakai A ,Suzuki M ,Tanabe M . Arrest of spermatogenesis in mice expressing an active heat shock transcription factor 1. *The EMBO Journal* 2000 ,**19**(7) :1545 – 1554 .
- [24] Wagstaff MJ ,Smith J ,Collaco-Moraes Y ,et al . Delivery of a constitutively active form of the heat shock factor using a virus vector protects neuronal cells from thermal or ischaemic stress but not from apoptosis. *The European Journal of Neuroscience* ,1998 ,**10**(11) : 3343 – 3350 .
- [25] Chu B ,Zhong R ,Soncin F ,et al . Transcriptional activity of heat shock factor 1 at 37 degrees C is repressed through phosphorylation on two distinct serine residues by glycogen synthase kinase 3 and protein kinases Calpha and Czeta. *The Journal of Biological Chemistry* ,1998 ,**273**(29) :18640 – 18646 .
- [26] Chu B ,Soncin F ,Price BD ,et al . Sequential phosphorylation by mitogen-activated protein kinase and glycogen synthase kinase 3 represses transcriptional activation by heat shock factor-1. *The Journal of Biological Chemistry* ,1996 ,**271**(48) 30847 – 30857 .
- [27] Xia W ,Vilaboa N ,Martin JL ,et al . Modulation of tolerance by mutant heat shock transcription factors. *Cell Stress & Chaperones* , 1999 ,**4**(1) 8 – 18 .
- [28] Wang Y ,Theriault JR ,He H ,et al . Expression of a dominant negative heat shock factor-1 construct inhibits aneuploidy in prostate carcinoma cells. *The Journal of Biological Chemistry* ,2004 ,**279**(31) 32651 – 32659 .
- [29] Wang JH ,Yao MZ ,Gu JF ,et al . Blocking HSF1 by dominant-negative mutant to sensitize tumor cells to hyperthermia. *Biochemical and Biophysical Research Communications* ,2002 ,**290**(5) :1454 – 1461 .
- [30] Dimri GP ,Lee X ,Basile G ,et al . A biomarker that identifies senescent human cells in culture and in aging skin *in vivo* . *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* ,1995 ,**92**(20) 9363 – 9367 .
- [31] Cotto JJ ,Kline M ,Morimoto RI . Activation of heat shock factor 1 DNA binding precedes stress-induced serine phosphorylation. Evidence for a multistep pathway of regulation. *The Journal of Biological Chemistry* ,1996 ,**271**(7) 3355 – 3358 .
- [32] Corey LL ,Weirich CS ,Benjamin IJ ,et al . Localized recruitment of a chromatin-remodeling activity by an activator *in vivo* drives transcriptional elongation. *Genes & Development* ,2003 ,**17**(11) : 1392 – 1401 .
- [33] Chin KV ,Tanaka S ,Darlington G ,et al . Heat shock and arsenite increase expression of the multidrug resistance (MDR1) gene in human renal carcinoma cells. *The Journal of Biological Chemistry* , 1990 ,**265**(1) 221 – 226 .
- [34] Kioka N ,Yamano Y ,Komano T ,et al . Heat-shock responsive elements in the induction of the multidrug resistance gene(MDR1) . *FEBS Letters* ,1992 ,**301**(1) 37 – 40 .
- [35] Vilaboa NE ,Galan A ,Troyano A ,et al . Regulation of multidrug resistance 1 (MDR1) P-glycoprotein gene expression and activity by heat-shock transcription factor 1 (HSF1) . *The Journal of Biological Chemistry* 2000 ,**275**(32) 24970 – 24976 .
- [36] Tchenio T ,Havard M ,Martinez LA ,et al . Heat shock-independent induction of multidrug resistance by heat shock factor 1. *Molecular and Cellular Biology* 2006 ,**26**(2) 580 – 591 .
- [37] Durham HD ,Roy J ,Dong L ,et al . Aggregation of mutant Cu/Zn superoxide dismutase proteins in a culture model of ALS. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology* ,1997 ,**56**(5) :523 – 530 .
- [38] Bruening W ,Roy J ,Giasson B ,et al . Up-regulation of protein chaperones preserves viability of cells expressing toxic Cu/Zn-superoxide dismutase mutants associated with amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of Neurochemistry* ,1999 ,**72**(2) 693 – 699 .
- [39] Batulan Z ,Taylor DM ,Aarons RJ ,et al . Induction of multiple heat shock proteins and neuroprotection in a primary culture model of familial amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiology of Disease* , 2006 ,**24**(2) 213 – 225 .
- [40] Fujimoto M ,Takaki E ,Hayashi T ,et al . Active HSF1 significantly suppresses polyglutamine aggregate formation in cellular and mouse models. *The Journal of Biological Chemistry* 2005 ,**280**(41) 34908 – 34916 .
- [41] Zou Y ,Zhu W ,Sakamoto M ,et al . Heat shock transcription factor 1 protects cardiomyocytes from ischemia/reperfusion injury. *Circulation* 2003 ,**108**(24) 3024 – 3030 .
- [42] Uchiyama T ,Atsuta H ,Utsugi T ,et al . HSF1 and constitutively active HSF1 improve vascular endothelial function (heat shock proteins improve vascular endothelial function). *Atherosclerosis* , 2007 ,**190**(2) 321 – 329 .