

# 热休克蛋白(HSPs)基因家族在涡虫中的研究进展

程方方,董自梅,陈静,詹会娜,陈广文

(河南师范大学 生命科学学院,河南 新乡 453007)

**摘要:**热休克蛋白(HSPs)广泛存在于从细菌到人类的各种有机体中,在生物生命活动中具有重要生理功能,如作为分子伴侣参与细胞增殖和分化以及免疫应答等;同时某些HSPs表达水平的高低可作为衡量环境污染或者人类恶性肿瘤疗效和预后的重要指标。涡虫是扁形动物门的代表动物,因其在动物系统演化中的特殊地位和极强的再生能力而作为研究发育和再生的模式动物之一。概述了HSPs基因家族成员在涡虫抗逆和再生研究中的主要成果和最新进展,并对目前存在的问题及未来的发展方向进行了总结和展望。以期揭示HSPs在高等动物中的作用机制提供参考。

**关键词:**涡虫;热休克蛋白;基因;研究进展

**中图分类号:**Q958.3

**文献标志码:**A

热休克蛋白(heat shock proteins, HSPs)是生物受到环境中物理、化学、生物等刺激时发生应激反应而合成的蛋白质,又称应激蛋白,广泛存在于从细菌到人类的各种有机体中<sup>[1]</sup>。热休克蛋白首次发现是在果蝇中,当其幼虫的唾液腺染色体被热诱导时出现“膨突”(Puff),该基因产物被命名热休克蛋白<sup>[2]</sup>。随后人们又陆续从原核生物、高等动物鸟类以及哺乳动物的组织或培养细胞中发现了类似的反应,并且证实多种应激因素可以诱导热休克蛋白的表达,如高温或低温、缺血、缺氧、化学毒物、组织损伤、紫外线辐射、重金属、细菌和病毒感染、寄生和氧化应激等<sup>[3]</sup>。同时生物体内某些内部因素的变化也会诱导热休克蛋白的表达,如近亲繁殖、有害突变和衰老等<sup>[4]</sup>。

热休克蛋白(HSPs)家族在结构和功能高度保守,根据其分子量和氨基酸序列不同分为6大类:小分子量sHSP家族、HSP40家族、HSP60家族、HSP70家族、HSP90家族和HSP110家族<sup>[5]</sup>。热休克蛋白在生命活动中具有重要的生理功能,主要是作为分子伴侣,在蛋白质代谢中防止损坏的蛋白质聚集,调节成熟蛋白质的运输,维持蛋白质构象稳定,促进蛋白质正确折叠、组装和重新折叠以及修复发挥重要作用<sup>[6]</sup>;同时在细胞信号传导<sup>[7,8]</sup>、细胞增殖分化<sup>[9]</sup>、细胞凋亡<sup>[10]</sup>、细胞自噬<sup>[11]</sup>、免疫应答<sup>[12]</sup>、病毒蛋白的成熟<sup>[13]</sup>以及组织器官再生<sup>[14,15]</sup>中发挥重要的调控作用。近几年研究发现HSPs在环境监测<sup>[16,17]</sup>及疾病治疗过程中具有重要作用<sup>[18]</sup>,如各种环境和病理应激引起生物体内HSPs表达的增加,HSPs的表达水平作为衡量环境污染、有害刺激以及致病因子入侵的一个重要指标<sup>[19]</sup>;HSPs与人类许多疾病相关,例如老化、帕金森综合征<sup>[20]</sup>。同时,HSPs在癌症的治疗和预测<sup>[21-23]</sup>以及在治疗神经退行性疾病中发挥重要作用<sup>[24-25]</sup>,因此其表达水平被认为是评价某些恶性肿瘤疗效和预后的重要参数<sup>[26]</sup>。

涡虫作为扁形动物门的代表动物,在动物系统演化中占有重要地位,具有极强的再生能力。同时,作为水生动物,涡虫对水环境变化敏感,易受各种环境胁迫如温度变化,重金属和有毒物质污染等的影响,因此,涡虫已被作为水环境毒理学的指示动物<sup>[27]</sup>。本文综述了HSPs基因家族在涡虫抗逆和再生研究中的主

收稿日期:2016-01-15

基金项目:国家自然科学基金(31570376;31471965;31170357;30870368);教育部高等学校博士点基金(200804760003);河南省创新人才基金(2005126);河南省重点科技攻关基金(112102210469);河南省基础与前沿技术研究基金(142300410160);国家大学生创新项目(201410476066)。

第1作者简介:程方方(1986-),女,河南周口人,河南师范大学博士研究生,主要从事中国淡水涡虫资源保护利用及涡虫再生的分子机理,E-mail:xiaomei860825@163.com.

通信作者:陈广文,河南师范大学教授,博士,E-mail:chengw0183@sina.com.

要成果和最新进展,以期为提示 HSPs 的作用机制以及利用 HSPs 为人类治疗癌症和神经退行性疾病的研究提供参考。

## 1 *hsps* 基因在涡虫中表达及功能

### 1.1 *shsps*(*small hsp genes*) 基因

小分子量热休克蛋白(sHSPs)家族由高度异质性的成员组成,与核、细胞骨架和膜相联,能有效地捕捉未折叠蛋白并使之处于有利于折叠的感受态,然后与其他热休克蛋白共同作用使之进行有效的折叠;能够维持蛋白质的平衡,并与蛋白质折叠错误引起的相关疾病以及癌症有关<sup>[28]</sup>。sHSPs 结构的典型特点是有一个保守的  $\alpha$ -晶状体核心域<sup>[29]</sup>。近几年研究发现,sHSPs 易形成寡聚体,而且 Leroux<sup>[30]</sup> 已证明这种寡聚体对于 sHSPs 与未折叠蛋白的结合是必需的。Norris<sup>[31]</sup> 在研究鱼的热休克反应时发现,sHSPs 通常是在其他热休克蛋白合成降低时才开始表达。在哺乳动物的胚胎干细胞中也发现 *shsp* 基因强烈表达,当胚胎干细胞分化时表达下调<sup>[32]</sup>。

在日本三角涡虫(*Dugesia japonica*)中发现 *shsp* 转录因子在体内分布广泛<sup>[33]</sup>。虽然 sHSPs 家族一些成员在某些水生动物的大脑表达并发挥保护神经的作用<sup>[34]</sup>,但 *Djshsp* 基因并没有在涡虫中枢神经系统特异性表达<sup>[33]</sup>。最近在涡虫中发现另一个 *shsp* 相关基因<sup>[33]</sup>,蛋白质数据库比对其推导的氨基酸含有  $\alpha$ -晶状体( $\alpha$ -crystallin)核心域,属于小分子量热休克蛋白超家族,但其具体功能还不清楚。在地中海涡虫(*Schmidtea mediterranea*)中,转录组学分析也发现 *shsp* 基因的同源基因<sup>[33]</sup>。但目前 *shsps* 基因在涡虫中的具体功能尚未见报道。

### 1.2 *hsp40s* 基因

HSP40s 家族目前已知有 5 个成员,在进化上高度保守。该蛋白最早是在大肠杆菌(*Escherichia coli*)中发现且命名为 DnaJ,后来在真核生物中也发现该蛋白并命名为 HSP40。同源序列分析发现 HSP40s 家族有 4 个保守域:J 结构域、富含甘氨酸/苯丙氨酸结构域、锌指结构域(半胱氨酸富含重复序列)、保守的 C 末端,其中含有 70 个氨基酸的 J 结构域是 HSP40s 家族的标志性序列。HSP40s 家族由于不同的表达谱和亚细胞定位而具有不同的功能,在正常条件下参与细胞存活、增殖,在应激条件下起细胞保护作用。HSP40s 作为 HSP70s 的辅助分子和 HSP70s 一起定位于各种细胞器,通过辅助 HSP70s 参与 DNA 转录和噬菌体复制,并在蛋白跨膜转运、细胞存活、细胞增殖、凋亡和信号转导过程中和 HSP70s 一起调节蛋白运输、聚集和解离<sup>[35]</sup>。

在地中海涡虫(*S. mediterranea*)中发现 *hsp40* 基因家族成员分布在干细胞,属于干细胞特异性 *hsp* 基因<sup>[36]</sup>。地中海涡虫 *hsp40* 基因编码 345 个氨基酸,在甘氨酸/苯丙氨酸富含结构域的 N 端有典型的 J 结构域<sup>[33]</sup>。J 结构域的 HSP70 结合基序的存在表明 HSP40s 和 HSP70s 相互作用。HSP40 通过刺激 HSP70 的 ATP 酶活性,与 HSP70 协同作用发挥细胞保护功能<sup>[37]</sup>。此外,涡虫 *hsp40* 基因在干细胞的增殖中发挥重要作用<sup>[36]</sup>。

### 1.3 *hsp60s* 基因

HSP60s 主要定位于线粒体,但也存在于真核细胞的细胞质中。作为一种伴侣蛋白,HSP60s 形成低聚物,能够促进新合成蛋白质的正确折叠<sup>[33]</sup>。此外,研究表明 HSP60s 具有免疫调节功能,能把异常肽从细胞内移到细胞表面使免疫细胞处于应激状态<sup>[38]</sup>。HSP60s 介导的细胞保护和免疫调节作用能够维护蛋白质处于正确折叠状态。同时,研究发现 *hsp60* 基因在干细胞和癌细胞中上调表达<sup>[39-40]</sup>。

在日本三角涡虫和地中海涡虫的干细胞中均发现 *hsp60* 基因编码的 HSP60<sup>[41-42]</sup>。*Djhsp60* 基因在日本三角涡虫干细胞持续表达,在再生芽基部位上调表达。RNA 干扰实验表明,*Djhsp60* 基因对于干细胞的维持和再生是必需的<sup>[33]</sup>。在其他动物再生的早期也发现 *hsp60* 基因上调表达,例如:在鱼鳍和两栖动物的肢体再生过程中<sup>[43]</sup>;在小鼠肝再生的早期同样观察到 *hsp60* 基因瞬时过表达,干扰实验表明如果抑制该蛋白表达可以延缓再生<sup>[44]</sup>。尽管 HSP60s 在再生过程中的具体功能尚不清楚,但是这些研究结果提示 HSP60s 可能在再生过程中起着重要的作用。

### 1.4 *hsp70s* 基因

HSP70s 家族是一个多基因家族,也是 HSPs 家族中研究最多的一类应激蛋白,在不同的细胞部位及生理条件下具有不同的功能<sup>[45]</sup>.其主要功能是参与维持细胞内环境的稳定和细胞保护<sup>[46]</sup>,并在环境监测和疾病治疗中发挥重要作用<sup>[16]</sup>.*Hsp70s* 基因的表达水平可以用来衡量由环境污染,有害刺激以及致病因素的入侵引起应激反应<sup>[19]</sup>.另外,HSP70s 参与人的某些生理过程以及许多疾病的发生,如人的衰老过程<sup>[20]</sup>,帕金森综合征及多种肿瘤<sup>[47]</sup>.因此,HSP70 的表达水平被认为是评价恶性肿瘤的疗效和预后的重要参数<sup>[26]</sup>.

到目前为止,在涡虫中共发现 4 种 *hsp70* 基因家族成员,分别是 *Djhsp70*、*Djmot*<sup>[48-49]</sup>、*Djhsp70DjGRP78*<sup>[50]</sup> 以及 *Pyhsp70*<sup>[51]</sup> *Djhsp70*.在日本三角涡虫中,*DjHSP70* 阳性细胞分布于除头和咽外的全身各处<sup>[52]</sup>.原位杂交结果显示 *Djhsp70* 基因广泛分布于涡虫体内并在再生的胚芽基部位上调表达<sup>[33]</sup>.此外,*Djhsp70* 基因在温度改变、切割损伤、饥饿和含有镉的培养液中表达水平显著上调,因此,也可以作为生态毒理学研究的一个分子标志物<sup>[49,53]</sup>.GRP78 也属于热休克蛋白 70 家族,研究发现热应激、重金属以及细菌侵袭能够诱导 *Djgrp78* 基因的表达量上调<sup>[50]</sup>,因此认为,*Djgrp78* 基因在涡虫生理和病理应激中起着重要的作用.*Djmot* 基因编码一个独特的 HSP70 家族成员,在涡虫干细胞中表达,干扰 *Djmot* 基因后涡虫不能再生<sup>[41]</sup>.多目涡虫中的 *Pyhsp70* 基因,在长期饥饿、组织损伤以及离子液体暴露时诱导 *Pyhsp70* 的表达量上调,而温度调高或降低却抑制 *Pyhsp70* 基因的表达,这和日本三角涡中 *Djhsp70* 不同.原位杂交结果表明 *Pyhsp70* 基因主要在成体涡虫头部的外周区域以及再生涡虫的再生芽基处表达,推测 *Pyhsp70* 可能增强涡虫的细胞保护作用 and 耐受性,并参与涡虫再生过程中干细胞的迁移、增殖和分化<sup>[51]</sup>.总之,*hsp70s* 基因家族成员的在涡虫中的具体功能还需要进一步研究.

### 1.5 *hsp90s* 基因

HSP90s 主要存在于细胞质中,参与蛋白质折叠与降解、细胞信号传导、氧化性损伤保护、细胞增殖和分化调控等,维护蛋白质结构和构象的完整性<sup>[54]</sup>.*Shi* 等<sup>[44]</sup> 研究表明,HSP90 在小鼠肝再生早期表达量上调,*Li* 等<sup>[55]</sup> 报道 HSP90 促进细胞迁移,参与组织修复过程.

在日本三角涡虫和地中海涡虫中均发现 *hsp90* 基因在肠表皮细胞和干细胞中表达,具有细胞保护作用,并参与自噬过程<sup>[56-58]</sup>.*Djhsp90* 基因在日本三角涡虫再生早期表达量上调<sup>[59]</sup>,认为 *Djhsp90* 可能与涡虫组织创伤修复和细胞增殖分化有关,具体功能尚需要进一步深入研究.

## 2 小结与展望

毋庸置疑,涡虫由于其体内存在大量干细胞及其在动物系统演化中的特殊地位、惊人的再生能力,已引起动物学工作者的广泛关注.同时,作为水生动物的涡虫对各种环境胁迫如温度变化,重金属和有毒物质污染等比较敏感,在动物进化的过程中其防御系统逐步发展起来.而热休克蛋白在生物细胞保护及防御方面起着关键作用.另外,HSPs 家族成员在生物体内还参与了多种复杂的生命活动,已成为分子生物学研究的热点之一,因此,在涡虫中研究热休克蛋白相关基因的功能具有重要意义.虽然目前在涡虫中已发现多种热休克蛋白家族成员并对其功能进行了初步研究,但还有一些问题亟待解决:1)在涡虫中有多少种热休克蛋白家族成员;2)涡虫中的热休克蛋白确切功能及其作用机制是什么,特别是在涡虫的再生及自噬过程中的功能;3)涡虫中热休克蛋白在动物系统进化过程中的保守性如何,其作用机制是否适用于高等动物等等.

总之,为了进一步了解在各种生理和病理应激下涡虫保护机制、HSPs 在涡虫再生和抗逆过程中的作用以及其与涡虫再生和肿瘤生长的关系,需要对涡虫 HSPs 进行更全面、更深入的研究,以期为人类的各种疾病尤其是癌症以及神经退行性疾病的治疗提供参考,为人类疾病的治疗提供新思路和方法.

### 参 考 文 献

- [1] Boorstein W R, Ziegelhoffer T, Craig E A. Molecular evolution of the HSP70 multigene family[J]. *Journal of Molecular Evolution*, 1994,38(1):1-17.
- [2] Ashburner M, Bonner J J. The induction of gene activity in *Drosophila* by heat shock[J]. *Cell*,1979,17(2):241-54.
- [3] Fabbri E, Franzellitti S, Valbonesi P. HSP expression in bivalves[J]. *Invertebrate Survival Journal*,2008,5(2):135-161.

- [4] Kristensen T N, Dahlggaard J, Loeschcke V. Inbreeding affects Hsp70 expression in two species of *Drosophila* even at benign temperatures[J]. *Evolutionary Ecology Research*, 2001, 4(8): 1209-1216.
- [5] Heikkila J J. Heat shock protein gene expression and function in amphibian model systems[J]. *Comparative Biochemistry & Physiology Part A Molecular & Integrative Physiology*, 2010, 156(1): 19-33.
- [6] Kalmar B, Greensmith L. Induction of heat shock proteins for protection against oxidative stress[J]. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2009, 61(4): 310-318.
- [7] Karkoulis P K, Stravopodis D J, Konstantakou E G, et al. Argeted inhibition of heat shock protein 90 disrupts multiple oncogenic signaling pathways, thus inducing cell cycle arrest and programmed cell death in human urinary bladder cancer cell lines[J]. *Cancer Cell International*, 2013, 13(1): 566-572.
- [8] Svensson K J, Christianson H C, Anders W, et al. Exosome uptake depends on ERK1/2-heat shock protein 27 signaling and lipid Raft-mediated endocytosis negatively regulated by caveolin-1[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2013, 288(24): 17713-17724.
- [9] Helmbrecht K, Zeise E, Rensing L. Chaperones in cell cycle regulation and mitogenic signal transduction: a review[J]. *Cell Proliferation*, 2000, 33(6): 341-365.
- [10] Joly A L, Wettstein G, Mignot G, et al. Dual role of heat shock proteins as regulators of apoptosis and innate immunity[J]. *Journal of Innate Immunity*, 2010, 2(3): 238-247.
- [11] Kon M, Cuervo A M. Chaperone-mediated autophagy in health and disease[J]. *Federation of European Biochemical Societies Letters*, 2010, 584(7): 1399-1404.
- [12] Sreedhar A S, Csermely P. Heat shock proteins in the regulation of apoptosis: new strategies in tumor therapy: a comprehensive review[J]. *Pharmacology & Therapeutics*, 2004, 101(3): 227-257.
- [13] Maria C, Paolo D, Maria Emilia I, et al. Characterization of hsp genes in planarian stem cells[J]. *Belgian Journal of Zoology*, 2010, 140(3): 137-143.
- [14] Hebb M O, Myers T L, Clarke D B. Enhanced expression of heat shock protein 27 is correlated with axonal regeneration in mature retinal ganglion cells[J]. *Brain Research*, 2006, 1073-1074(3): 146-150.
- [15] Høke A. A (heat) shock to the system promotes peripheral nerve regeneration[J]. *Journal of Clinical Investigation*, 2011, 121(11): 4231-4234.
- [16] Cara J B, Aluru N, Moyano F J, et al. Food-deprivation induces HSP70 and HSP90 protein expression in larval gilthead sea bream and rainbow trout[J]. *Comparative Biochemistry & Physiology Part B Biochemistry & Molecular Biology*, 2006, 142(4): 426-31.
- [17] Cheng Q, Hallmann A, Edwards L, et al. Characterization of a heat-shock-inducible hsp70 gene of the green alga *Volvox carteri*[J]. *Gene*, 2006, 371(1): 112-20.
- [18] Tóth M E, Szegedi V, Varga E, et al. Overexpression of Hsp27 ameliorates symptoms of Alzheimer's disease in APP/PS1 mice[J]. *Cell Stress & Chaperones*, 2013, 18(6): 759-771.
- [19] Sanders B M. Stress proteins in aquatic organisms: an environmental perspective[J]. *Critical Reviews in Toxicology*, 1993, 23(1): 49-75.
- [20] Singh R, Kølvrå S, Bross P, et al. Heat-shock protein 70 genes and human longevity: a view from Denmark[J]. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2006, 1067: 301-308.
- [21] Jenei Z M, Timea G, Zsolt F, et al. Elevated extracellular HSP70 (HSPA1A) level as an independent prognostic marker of mortality in patients with heart failure[J]. *Cell Stress & Chaperones*, 2013, 18(6): 809-813.
- [22] Beaman G M, Dennison S R, Chatfield L K, Glenda Maria B, Dennison S R, Chatfield L K, et al. Reliability of HSP70 (HSPA) expression as a prognostic marker in glioma[J]. *Molecular & Cellular Biochemistry*, 2014, 393(1): 301-307.
- [23] Nadin S B, Sottile M L, Montt-Guevara M M, et al. Prognostic implication of HSPA (HSP70) in breast cancer patients treated with neoadjuvant anthracycline-based chemotherapy[J]. *Cell Stress & Chaperones*, 2014, 19(4): 493-505.
- [24] Gleixner A M, Pulugulla S H, Pant D B, et al. Impact of aging on heat shock protein expression in the substantia nigra and striatum of the female rat[J]. *Cell & Tissue Research*, 2014, 357(1): 43-54.
- [25] Yang J, Mu Y, Dong S, et al. Changes in the expression of four heat shock proteins during the aging process in *Brachionus calyciflorus* (rotifera)[J]. *Cell Stress & Chaperones*, 2014, 19(1): 33-52.
- [26] Ciocca D R, Arrigo A P, Calderwood S K. Heat shock proteins and heat shock factor 1 in carcinogenesis and tumor development: an update[J]. *Archives of Toxicology*, 2013, 87(1): 19-48.
- [27] Knakievicz T, Ferreira H B. Evaluation of copper effects upon *Girardia tigrina* freshwater planarians based on a set of biomarkers[J]. *Chemosphere*, 2008, 71(3): 419-428.
- [28] Kriehuber T, Rattei T, Weinmaier T, et al. Independent evolution of the core domain and its flanking sequences in small heat shock proteins[J]. *The Journal of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 2010, 24(10): 3633-3642.
- [29] Horwitz E M. Stem cell plasticity: the growing potential of cellular therapy[J]. *Archives of Medical Research*, 2003, 34(6): 600-606.
- [30] Leroux M R, Melki R, Gordon B, et al. Structure-function studies on small heat shock protein oligomeric assembly and interaction with

- unfolded polypeptides[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 1997, 272(39): 24646-24656.
- [31] Norris C E, Brown M A, Hickey E, et al. Low-molecular-weight heat shock proteins in a desert fish (*Poeciliopsis lucida*): homologs of human Hsp27 and Xenopus Hsp30[J]. *Molecular Biology & Evolution*, 1997, 14(10): 1050-1061.
- [32] Saretzki G, Walter T, Atkinson S, et al. Downregulation of multiple stress defense mechanisms during differentiation of human embryonic stem cells[J]. *Stem Cells*, 2008, 26(2): 455-464.
- [33] Isolani M E, Conte M, Deri P, et al. Stem cell protection mechanisms in planarians; the role of some heat shock genes[J]. *International Journal of Developmental Biology*, 2012, 56(56): 127-133.
- [34] Kirbach B B, Golenhofen N. Differential expression and induction of small heat shock proteins in rat brain and cultured hippocampal neurons[J]. *Journal of Neuroscience Research*, 2011, 89(2): 162-175.
- [35] Kelley W L. Molecular chaperones: How J domains turn on Hsp70s[J]. *Current Biology*, 1999, 9(8): R305-R308.
- [36] Fernández-Taboada E, Rodríguez-Esteban G, Saló E, et al. A proteomics approach to decipher the molecular nature of planarian stem cells[J]. *BMC Genomics*, 2011, 12(1): 1-14.
- [37] Qiu X B, Shao Y M, Miao S, et al. The diversity of the *DnaJ/Hsp40* family, the crucial partners for *Hsp70* chaperones[J]. *Cellular & Molecular Life Sciences*, 2006, 63(22): 2560-2570.
- [38] Trivedi V, Gadhvi P, Chorawala M, et al. Role of heat shock proteins in immune response and immunotherapy for human cancer[J]. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review & Research*, 2010, 2(2): 57-62.
- [39] Baharvand H, Fathi A, Gourabi H, et al. Identification of mouse embryonic stem cell-associated proteins[J]. *Journal of Proteome Research*, 2008, 7(1): 412-423.
- [40] Cappello F, Conway d M E, Maras L, et al. *Hsp60* expression, new locations, functions and perspectives for cancer diagnosis and therapy[J]. *Cancer Biology & Therapy*, 2008, 7(6): 801-809.
- [41] Conte M, Deri P, Isolani M E, et al. Characterization of *hsp* genes in planarian stem cells[J]. *Belgian Journal of Zoology*, 2010, 140(3): 137-143.
- [42] Eisenhoffer G T, Kang H, Alvarado A S. Molecular analysis of stem cells and their descendants during cell turnover and regeneration in the planarian *Schmidtea mediterranea*[J]. *Cell Stem Cell*, 2008, 3(3): 327-339.
- [43] Pearl E J, Barker D, Day R C, et al. Identification of genes associated with regenerative success of *Xenopus laevis* hindlimbs[J]. *BMC Developmental Biology*, 2008, 8(4): 1-15.
- [44] Shi Q, Dong Z, Wei H. The Involvement of Heat Shock Proteins in Murine Liver Regeneration[J]. *Cellular & Molecular Immunology*, 2007, 4(1): 53-57.
- [45] Mayer M P, Bukau B. Hsp70 chaperones: Cellular functions and molecular mechanism[J]. *Cellular & Molecular Life Sciences*, 2005, 62(6): 670-684.
- [46] Henderson B, Pockley A G. Molecular chaperones and protein-folding catalysts as intercellular signaling regulators in immunity and inflammation[J]. *Journal of Leukocyte Biology*, 2010, 88(3): 445-62.
- [47] Wu Y R, Wang C K, Chen C M, et al. Analysis of heat-shock protein 70 gene polymorphisms and the risk of Parkinson's disease[J]. *Human Genetics*, 2004, 114(3): 236-241.
- [48] Conte M, Deri P, Isolani M E, et al. A mortalin-like gene is crucial for planarian stem cell viability[J]. *Developmental Biology*, 2009, 334(1): 109-118.
- [49] Ma K X, Chen G W, Lou H, et al. Cloning and expression analysis of *hsp70* gene from freshwater planarian *Dugesia japonica*[J]. *Biology*, 2009, 64(5): 1018-1024.
- [50] Ma K X, Chen G W, Shi C Y, et al. Molecular characterization of the glucose-regulated protein 78 (*GRP78*) gene in planarian *Dugesia japonica*[J]. *Comparative Biochemistry & Physiology Part B Biochemistry & Molecular Biology*, 2014, 171(4): 12-17.
- [51] Cheng F F, Dong Z M, Dong Y P, et al. Identification and expression analysis of a heat-shock protein 70 gene in *Polycelis sp*[J]. *Cell Stress & Chaperones*, 2015, 20(6): 1-9.
- [52] 马克学, 陈广文, 娄 昊, 等. 日本三角涡虫 *hsp70* cDNA 克隆及原核表达[J]. *水生生物学报*, 2010, 34(2): 317-322.
- [53] Zhang X F, Zhang B, Yi H, et al. Mortality and antioxidant responses in the planarian (*Dugesia japonica*) after exposure to copper[J]. *Toxicology & Industrial Health*, 2014, 30(2): 123-131.
- [54] Vaughan C K, Neckers L, Piper P W. *Understanding of the Hsp90 molecular chaperone reaches new heights*[J]. *Nature Structural & Molecular Biology*, 2010, 17(12): 1400-1404.
- [55] Li W, Sahu D, Tsen F. Secreted heat shock protein-90 (Hsp90) in wound healing and cancer[J]. *Molecular Cell Research*, 2012, 1823(3): 730-741.
- [56] Conte M, Isolani M E, Deri P, et al. Expression of *hsp90* mediates cytoprotective effects in the gastrodermis of planarians[J]. *Cell Stress & Chaperones*, 2011, 16(1): 33-39.
- [57] Ma K X, Chen G W, Liu D Z. cDNA cloning of heat shock protein 90 gene and protein expression pattern in response to heavy metal ex-

posure and thermal stress in planarian *Dugesia japonica*[J]. *Molecular Biology Reports*, 2012, 39(6):7203-7010.

- [58] Zhang Y F, Ghazwani M, Li J, et al. MiR-29b inhibits collagen maturation in hepatic stellate cells through down-regulating the expression of HSP47 and lysyl oxidase[J]. *Biochemical & Biophysical Research Communications*, 2014, 446(4):940-944.
- [59] 马克学. 持久饥饿对日本三角涡虫细胞形态结构、生化代谢和基因表达的影响[D]. 新乡:河南师范大学, 2014.

## Advances on HSPs Gene Family in Planarians

CHENG Fangfang, DONG Zimei, CHEN Jing, ZHAN Huina, CHEN Guangwen

(College of Life Science, Henan Normal University, Xinxiang 453007, China)

**Abstract:** Heat shock proteins (HSPs) are ubiquitously found in all domains of life from bacteria to humans and play an important role in life, e. g. as a molecular chaperone involved in cell proliferation, differentiation and immune response, etc.; Moreover, the levels of HSPs expression may be used as a parameter of environment pollution or the therapeutic effect of malignant cancers and prognosis. Planarians possess extraordinary regenerative capacity and play an important role in studying the systematic evolution of animals, which make them one of the model animals for the investigation of regeneration and development. This paper review some major achievements and latest developments of HSPs in planarians to aim revealing the mechanisms of HSPs in stress responses and regeneration of planarians.

**Keywords:** planarians; HSPs; Gene; research advances