

HSP90 对低氧诱导因子的调节作用

熊雷^{1,2}, 朱玲玲¹, 范明^{1,2}

(1. 军事医学科学院基础医学研究所, 北京 100850; 2. 武汉大学生命科学院, 武汉 430072)

[摘要] 低氧诱导因子(hypoxia-inducible factor 1, HIF-1)是一种调节细胞和机体氧稳态的转录因子。在低氧时, HIF-1 蛋白得以稳定, 并活化一系列基因如促红细胞生成素、血管内皮生长因子、糖酵解酶等来增强细胞供能供氧能力, 促使细胞在低氧环境下存活或增殖。在这一过程中, 热休克蛋白 90(heat shock protein 90, HSP90)对 HIF-1 起着重要的调节作用, 它能与活化蛋白激酶 C 受体竞争结合 HIF-1 α , 使其免于非氧依赖方式的降解从而维持其稳定, 并影响低氧时 HIF-1 α 的核转位、与 HIF-1 β 的异二聚化及转录活性等。此外, HIF-1 也能通过增强热休克因子的转录水平来上调热休克蛋白家族, 进而加强自身的稳定。

[关键词] 低氧; 细胞存活; 低氧诱导因子-1; 热休克蛋白 90

[中图分类号] Q71, Q724

[文献标识码] A

[文章编号] 1673-2588(2008)04-0348-05

Role of HSP90 in the regulation of hypoxia inducible factor

XIONG Lei^{1,2}, ZHU Ling-Ling¹, FAN Ming^{1,2}

(1. Institute of Basic Medical Sciences, Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100850;

2. College of Life Science, Wuhan University, Wuhan 430072, China)

[Abstract] Hypoxia inducible factor-1 (HIF-1) is a transcriptional activator that regulates cellular and systemic oxygen homeostasis. HIF-1 could be stabilized under hypoxic condition, and promote cell survival and proliferation by increasing transcription of a number of survive genes such as EPO, VEGF and glycolytic enzyme, which can enhance oxygen and energy delivery capacity under hypoxia. HSP90 plays an important role in regulating activity of HIF-1 in this process. HSP90 can compete with the receptor of activated protein kinase C (RACK1) for binding to HIF-1 α to make it be free of O₂-independent degradation and keep stabilization. HSP90 can also affect HIF-1 α 's nuclear translocation, dimerization with HIF-1 β and binding activity with DNA. In addition, HIF-1 can increase the transcriptional level of HSF to up-regulate expression of HSPs including HSP90 which can enhance the stabilization of HIF-1 α .

[Key words] hypoxia; cell survival; hypoxia inducible factor-1; heat shock protein 90

[Int J Pathol Clin Med, 2008, 28(4):0348-05]

1 低氧对细胞生长的影响

目前认为低于正常环境氧浓度(20% O₂)的情况称为低氧。低氧对细胞的影响一方面与低氧的程度相关, 另一方面又与细胞的类型相关。低于 1% O₂ 通常导致细胞发生凋亡^[1], 而高于 1% O₂ 的轻中

度低氧时, 多种细胞仍能够存活甚至增殖。除了氧浓度外, 细胞的生长状态也与低氧的持续时间相关, 与短期低氧相比, 长时间中重度低氧(48 h 以上)能降低许多种细胞的存活力。轻中度低氧能诱导多种基因的表达, 它们能无氧方式合成 ATP、提高血液的

收稿日期: 2008-01-16 修回日期: 2008-03-20

作者简介: 熊雷(1983-), 男, 湖北大悟人, 硕博连读生, 主要从事细胞生物学研究。

通讯作者: 范明, Email: fanming@nic.bmi.ac.cn

基金项目: 国家 973 项目(2006CB504100) This work was supported by grant from National Basic Research Program of China (2006CB504100).

输氧能力、促使血管生成等从而使细胞存活或增殖。许多肿瘤细胞能够在低氧的微环境存活与这些基因的表达关联密切。近年来的研究显示,机体中正常的组织细胞本身就处于一种相对低氧的环境,氧含量平均为3%左右,称之为生理低氧。生理低氧与常氧相比更能促进某些细胞(如神经干细胞、骨髓间充质干细胞等)的存活和增殖^[2]。但极端低氧甚至无氧对细胞就构成了一种损伤。因此,细胞对低氧的反应具有细胞类型的特异性,并与低氧的程度和时间相关。

2 低氧诱导因子在低氧细胞生长中的作用

低氧诱导因子(hypoxia-inducible factor 1, HIF-1)是机体组织细胞在低氧条件下起重要作用的一种转录因子。除低氧外,HIF-1还能被热、机械压、辐射、化学试剂等环境刺激活化,因此,它也被认为是一种广谱应激调节因子。HIF-1是由 α 和 β 亚基组成的异二聚体,HIF-1 β 即芳烃细胞核受体转位因子(aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator, ARNT),它在细胞中相对稳定,受氧浓度影响的是HIF-1 α 亚基。HIF-1 α 入核后与HIF-1 β 结合形成异二聚体,才能成为有活性的HIF-1,因此,对HIF-1的调控主要就是对HIF-1 α 的调控^[3]。

在常氧(20% O₂)环境下,以氧分子为酶作用底物的系列酶作用于HIF-1 α 后,使其被蛋白酶体识别而降解,因此,常氧下很难检测到HIF-1 α 蛋白的表达。在低氧时,以氧分子为底物的酶失活,使HIF-1 α 避免被降解的命运,从而得以稳定。稳定状态的HIF-1 α 转位到核内与HIF-1 β 异二聚化,形成活化的HIF-1结合到DNA的低氧反应元件(hypoxia-responsive element, HRE)上,使一系列的基因的表达,如血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、红细胞生成素(erythropoietin, EPO)、葡萄糖载体等,从而调节血管发生、红细胞生成、铁稳定、葡萄糖和能量代谢等,使组织细胞有利于抵抗低氧造成的损伤。HIF-1 α 的作用除受氧环境影响外还受各种因子的影响,热休克蛋白90(heat shock protein 90, HSP90)就是其中的重要调节因子。

3 HSP90对HIF-1的调节作用

HSP90是热休克蛋白家族的一员,它是一种进化高度保守的蛋白质,大约占胞质蛋白的1%~2%。在高等真核生物中HSP90按是否富含谷氨酰胺片段分为 α 和 β 2种亚型,分别含731和723个氨

基酸,其同源性为84%~90%,属不同基因编码,但其功能一致。HSP90作为一种分子伴侣蛋白,在细胞信号转导、增殖和存活中起重要作用。在应激时其合成增加,并部分进入细胞核。HSP90能帮助蛋白质折叠、稳定与运输,并能调控许多种蛋白的活化。HSP90的客户蛋白包括多种蛋白激酶和转录因子,其中之一就是HIF-1 α 。苯醌安莎霉素类成员,如格尔德霉素(geldanamycin, GA)能抑制HSP90的活性^[4]。近来发现HSP90家庭一个新成员HSP90N,与信号转导和细胞肿瘤转化可能相关^[5]。

3.1 低氧对HSP90和HIF-1表达的影响 在多种应激反应中都发现有HSP90和HIF-1的参与。HSP90本身是一种普遍存在的蛋白,轻度低氧时其表达水平变化不大,而重度低氧时表达上调,并且其表达水平与细胞特异性相关。HIF-1则在轻度重度低氧时均能检测到。

在组织水平上,Pamela等^[6]将新生小猪置于5%氧环境1h到4h,Western印迹检测小猪心脏中应激蛋白水平变化,发现HIF-1 α ,HSP27等明显上调,而HSP90则没有变化。Chiral等^[7]在新生小猪大脑中进行了类似的实验,验证了轻中度低氧上调了HIF-1 α ,但没有明显影响HSP90的水平。

在细胞水平上,Katschinski等^[8]用3%氧环境处理小鼠和HepG2细胞系,检测到HIF-1 α ,HSP90上调和核聚集。另外还发现在热应激时,不仅产生了热休克蛋白家族的HSP90,而且也出现了非磷酸化形式的HIF-1 α 的上调和核转位,并发现二者能直接结合形成复合体,说明两种蛋白间存在一定关联。

低氧时HIF-1激活其靶基因需要多重水平的调控,包括稳定性、转录活性、核转位等。尽管HSP90的水平并不一定在低氧环境明显上调,但HSP90在HIF-1 α 调控的许多环节中均能产生重大影响,使HIF-1得以活化其靶基因,促使细胞在低氧下存活。

3.2 HSP90对HIF-1 α 稳定的调节 常氧时,较高的氧环境使HIF-1 α 能够轻易被以氧分子为作用底物的脯氨酰羟化酶(prolyl hydroxylase, PHDs)识别并羟化,随后肿瘤抑制蛋白(von Hippel-Lindau tumor suppressor protein, pVHL)将羟化的HIF-1 α 连接上E3泛素酶复合体使其泛素化后被蛋白酶体降解。低氧时,氧分子的不足使HIF-1 α 能够避免被羟化,从而不被pVHL及蛋白酶体识别而得以稳定存在。研究表明,除了氧依赖降解途径调控外,HSP90

对 HIF-1 α 的稳定也起重要作用,破坏 HSP90 活性同样能使 HIF-1 α 被蛋白酶体降解。

GA 能通过占据 HSP90 活性位点,有效特异地抑制其活性。Mabjeesh 等^[9] 和 Alqawi 等^[10] 研究发现,在不同的前列腺癌细胞系中用 GA 抑制 HSP90 活性,在常氧和低氧(1% O₂) 时能剂量和时间依赖性地促使 HIF-1 α 的降解;同时还观察到 HIF-1 下游靶基因 VEGF 的转录水平与蛋白水平的下降。而用蛋白酶体抑制剂乳胞素与 GA 同时处理细胞却能阻止这种降解。Schwock 等^[11] 在宫颈癌细胞系中用激光扫描细胞计量术(laser scanning cytometry, LSC) 实时检测细胞中 HIF-1 α 蛋白水平及细胞周期的变化,发现 GA 能剂量依赖性地减少 HIF-1 α 的核聚集,并使细胞停止于 G2/M 期。以上研究表明 HSP90 能维护 HIF-1 α 的稳定;破坏 HSP90 活性后,在低氧环境下,HIF-1 α 仍能被蛋白酶体降解。

pVHL 在 HIF-1 氧依赖调控中起关键作用,I-saacs 等^[12] 使用常氧下也能稳定表达 HIF-1 α 的 pVHL 缺陷的肾癌细胞系,用 GA 抑制 HSP90 仍然会导致常氧和低氧(1% O₂) 下 HIF-1 α 的降解,而加入蛋白酶体抑制剂 ALLnL 后 HIF-1 重新出现核聚集。表明 HIF-1 α 的稳定除受氧依赖调控外还受一种非 pVHL 途径的蛋白酶体降解调控,而 HSP90 能够稳定 HIF-1 α 使其避免这种途径的降解。值得注意的是,GA 的作用与剂量相关,过低的浓度起不到应有的作用^[13]。Han 等^[14] 在肺癌细胞系中使用 SCH66336 来抑制 HSP90 与 HIF-1 α 的结合,Kong 等^[15] 在多种细胞中用组蛋白脱乙酰基酶抑制剂影响 HSP90 的乙酰化来减弱 HSP90 与 HIF-1 相互作用,结果均证明破坏 HSP90 与 HIF-1 α 的相互作用能使 HIF-1 α 以非 pVHL 途径被泛素化降解。

HIF-1 α 有磷酸化和非磷酸化两种形式,低氧时入核与 HIF-1 β 结合的 HIF-1 α 主要是磷酸化状态。Suzuki 等^[16] 在人乳腺癌细胞系中发现低氧时 GA 诱导降解的 HIF-1 α 为非磷酸化形式。而 Katschinski 等^[23] 在 HepG2 细胞系中研究发现,热与低氧(3% O₂) 均能诱导 HIF-1 α 的上调,热应激主要诱导非磷酸化形式的 HIF-1 α ,而低氧主要诱导磷酸化形式的 HIF-1 α 。加入 GA 后能同时抑制这两种情况下 HIF-1 α 的核聚集,表明 HSP90 对两种状态的 HIF-1 α 蛋白稳定都有影响^[8]。此外,HSP90 对 HIF-1 α 稳定地调控涉及磷脂酰肌醇-3 激酶(phosphatidylinositol 3-

kinase, PI3K)/Akt 调控通路。在 pVHL 缺失的肾癌细胞系中加入 PI3K 的抑制剂能使 HSP90 蛋白水平下调从而导致 HIF-1 α 的降解^[17]。

上述研究表明 HSP90 活性对 HIF-1 α 稳定的重要性,但具体的调控机制近来才有所进展。2007 年 Liu 等^[18] 在验证上述实验时,第一次发现活化蛋白激酶 C 受体(receptor of activated protein kinase C, RACK1) 作为 HIF-1 α 的相互作用蛋白在 HIF-1 α 不依赖 pVHL 途径降解中起关键作用。在 RACK1 功能缺失的细胞中抑制 HSP90 并不会使 HIF-1 α 降解。RACK1 上的 Elongin-C 结合点与 pVHL 有高度序列相似性,使之有类似 pVHL 的功能,它能够独立添加 Elongin-C 泛素连接酶复合体使 HIF-1 α 泛素化后被蛋白酶体识别。随后,Liu 等还发现,在氧依赖降解中,精脒/精胺-N-乙酰转移酶-2(spermidine/spermine-N-acetyltransferase-2, SSAT2) 能促使 pVHL 与 Elongin-C 的相互作用,从而促使 HIF-1 α 的氧依赖降解。而与 SSAT2 有 46% 相同氨基酸的 SSAT1 则相反,SSAT1 能稳定 HIF-1 α 与 RACK1 的相互作用。因此,SSAT1 和 SSAT2 分别在 HIF-1 α 的不依赖氧和依赖氧降解方面起补充作用^[19]。

3.3 HSP90 对 HIF-1 转录活性的影响 HSP90 在维持 HIF-1 α 稳定的同时,对其转录活性的调控也产生影响,抑制 HSP90 活性会导致 HIF-1 转录活性的丧失。低氧反应元件(hypoxia-responsive element, HRE) 是 HIF-1 特异识别的 DNA 序列,Minet 等^[20] 在 COS-7 细胞系中转入启动子区含 HRE 的萤光素酶载体,用 GA 抑制 HSP90 活性后发现 HIF-1 的活性也受抑制。Mabjeesh 和 Alqawi 等^[9-10] 分别在前列腺癌细胞系中进行了类似实验,验证了低氧上调了 HIF-1 转录活性,而抑制 HSP90 活性后抑制其转录活性,并降低了其靶基因 VEGF 的转录水平和蛋白水平。

HIF-1 蛋白水平的下降同样能下调萤光素酶载体的表达。Eunseon 等^[21] 用 HSP90 的另一种抑制剂 Radicicol 处理 Hep3B 细胞,当 Radicicol 剂量为 0.5 mg/L 时,并没有破坏低氧(0.1% O₂) 时 HIF-1 α 的稳定与核转位,却显著破坏了 HIF-1 α /HIF-1 β 复合体与 HRE 元件的结合。说明 HSP90 能够调整其结合蛋白的构象,使 HIF-1 α /HIF-1 β 复合体具备转录活性而能够正常结合到 DNA 上。但这种构象调节发生在胞质还是胞核中,HSP90 是否与 HIF-1 α 共转

位到核中发挥作用,还需进一步的研究。

3.4 HSP90与HIF-1 α 核转位的关系 Minet等^[20]在COS-7细胞系中用免疫共沉淀的方法发现,常氧时HSP90能与HIF-1 α 的bHLH-PAS结构域作用,形成HSP90/HIF-1 α 复合体;低氧(1% O₂)时,HSP90从复合体中分离,随后发生HIF-1 α 的核转位。推测HIF-1 α 的磷酸化或其他修饰刺激了HSP90的分离,而HSP90并不与HIF-1共转位到核中。Isaacs等^[22]进一步证明,HIF-1的PAS结构域既与HSP90结合,也能与HIF-1 β 结合。实验表明,HSP90能调节HIF-1 α 的折叠状态,二者形成一个有潜能的HIF-1 α /HSP90复合体,并处于HIF-1 β 感受态,当HIF-1 β 出现时,能与HSP90竞争结合HIF-1 α ,使HSP90离开而产生活化的HIF-1 α /HIF-1 β 复合体。

Katschinski等^[23]发现,在HepG2细胞系中HSP90能与具有PAS-B结构域的HIF-1 α ,HIF-2 α ,HIF-3 α 结合,常氧时,HSP90,HSP70和p23形成复合体与HIF-1 α 结合,低氧(1% O₂)时,HIF-1 α 核转位,随后HIF-1 β 取代HSP90与HIF-1 α 结合。HSP90在低氧后也出现核转位,因为其总蛋白量未变而在核中增多。但HSP90的核转位与HIF-1 α 无关,因为HSP70等其它复合体成员没有出现核聚集。另外他们在HIF-1 α 缺失的MEFs细胞中同样发现了低氧后HSP90的核转位。

上述实验表明,HSP90并不与HIF-1 α 共转位到核中,但胞质中HSP90对HIF-1 α 的核转位有一个“开关”的作用。HIF-1 α 的入核与其C端的核定位信号序列(nuclear localization signal, NLS)关系最大^[24]。平时NLS被邻近的PAS结构域所掩蔽,缺失PAS-B能导致常氧下HIF-1 α 的核转位。而PAS正是HIF-1 α 与HSP90结合的部位。Kallio等^[24]认为,常氧时HSP90与HIF-1 α 的PAS结构域结合使HIF-1 α C端的NLS被掩蔽,而低氧促使了HSP90的解离,从而暴露出NLS使HIF-1 α 得以核转位。因此,HSP90控制着HIF-1 α 核转位的发生,并且HIF-1 α 入核前与HSP90的相互作用对其自身的转录活性调控至关重要,但核内的HSP90是否仍对HIF-1构象进行调节还有待更多的研究。

4 HIF-1对HSP90的调节作用

热休克蛋白家族的活化对细胞适应低氧及复氧后的损伤极为重要,然而热休克蛋白对HIF-1的调

控并不是单向的。HIF-1也能对热休克蛋白家族产生影响,包括HSP90在内的热休克蛋白家族主要由热休克因子(heat shock factor, HSF)调控。Baird等^[25]在HSF内含子上鉴定出2个近似HRE元件的序列,低氧(0.5% O₂)时,在果蝇黑素原Kc167细胞中HIF-1能结合到HSF内含子上,促使HSF转录水平增加,从而上调包括HSP90在内的热休克蛋白家族大部分成员的蛋白水平。这又间接促进了HIF-1本身的稳定,从而有利于细胞的存活。这种交叉调节机制有助于细胞的生存。

研究发现^[26],低氧能通过诱导HIF-1上调来促进HSP90的分泌,而分泌到胞外基质的HSP90能够促使人成纤维细胞的迁移从而有助于创伤的愈合,其机制仍待研究。

参 考 文 献

- [1] Schmid T, Zhou J, Brtne B. HIF-1 and p53: communication of transcription factors under hypoxia[J]. *J Cell Mol Med*, 2004, 8(4):423-431.
- [2] Zhu LL, Wu LY, Yew DT, et al. Effects of hypoxia on the proliferation and differentiation of NSCs[J]. *Mol Neurobiol*, 2005, 31(1-3):231-242.
- [3] Zagórska A, Dulak J. HIF-1: the knowns and unknowns of hypoxia sensing[J]. *Acta Biochim Pol*, 2004, 51(3):563-585.
- [4] Goetz MP, Toft DO, Ames MM, et al. The Hsp90 chaperone complex as a novel target for cancer therapy[J]. *Ann Oncol*, 2003, 14(8):1169-1176.
- [5] Grammatikakis N, Vultur A, Ramana CV, et al. The role of Hsp90N, a new member of the Hsp90 family, in signal transduction and neoplastic transformation[J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(10):8312-8320.
- [6] Louapre P, Grongnet JF, Tanguay RM, et al. Effects of hypoxia on stress proteins in the piglet heart at birth[J]. *Cell Stress Chaperones*, 2005, 10(1):17-23.
- [7] Chiral M, Grongnet JF, Plumier JC, et al. Effects of hypoxia on stress proteins in the piglet brain at birth[J]. *Pediatr Res*, 2004, 56(5):775-782.
- [8] Katschinski DM, Le L, Heinrich D, et al. Heat induction of the unphosphorylated form of hypoxia-inducible factor-1alpha is dependent on heat shock protein-90 activity[J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(11):9262-9267.
- [9] Mabjeesh NJ, Post DE, Willard MT, et al. Geldanamycin induces degradation of hypoxia-inducible factor 1alpha protein via the proteasome pathway in prostate cancer cells[J]. *Cancer Res*, 2002, 62(9):2478-2482.
- [10] Alqawi O, Moghaddas M, Singh G. Effects of geldanamycin on HIF-1alpha mediated angiogenesis and invasion in prostate cancer cells[J]. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2006, 9(2):126-135.

- [11] Schwock J, Geddie WR, Hedley DW. Analysis of hypoxia-inducible factor-1alpha accumulation and cell cycle in geldanamycin-treated human cervical carcinoma cells by laser scanning cytometry [J]. *Cytometry A*, 2005, 68(2):59-70.
- [12] Isaacs JS, Jung YJ, Mimnaugh EG, et al. Hsp90 regulates a von Hippel Lindau-independent hypoxia-inducible factor-1 alpha-degradative pathway[J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(33):29936-29944.
- [13] Ibrahim NO, Hahn T, Franke C, et al. Induction of the hypoxia-inducible factor system by low levels of heat shock protein 90 inhibitors[J]. *Cancer Res*, 2005, 65(23):11094-11100.
- [14] Han JY, Oh SH, Morgillo F, et al. Hypoxia-inducible factor 1alpha and antiangiogenic activity of farnesyltransferase inhibitor SCH66336 in human aerodigestive tract cancer[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2005, 97(17):1272-1286.
- [15] Kong X, Lin Z, Liang D, et al. Histone deacetylase inhibitors induce VHL and ubiquitin-independent proteasomal degradation of hypoxia-inducible factor 1alpha[J]. *Mol Cell Biol*, 2006, 26(6):2019-2028.
- [16] Suzuki H, Tomida A, Tsuruo T. Dephosphorylated hypoxia-inducible factor 1alpha as a mediator of p53-dependent apoptosis during hypoxia[J]. *Oncogene*, 2001, 20(41):5779-5788.
- [17] Zhou J, Schmid T, Frank R, et al. PI3K/Akt is required for heat shock proteins to protect hypoxia-inducible factor 1alpha from pVHL-independent degradation [J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(14):13506-13513.
- [18] Liu YV, Baek JH, Zhang H, et al. RACK1 competes with HSP90 for binding to HIF-1alpha and is required for O(2)-independent and HSP90 inhibitor-induced degradation of HIF-1alpha[J]. *Mol Cell*, 2007, 25(2):207-217.
- [19] Baek JH, Liu YV, McDonald KR, et al. Spermidine/spermine-N1-acetyltransferase-1 binds to HIF-1alpha and RACK1 and promotes ubiquitination and degradation of HIF-1alpha [J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(46):33358-33366.
- [20] Minet E, Mottet D, Michel G, et al. Hypoxia-induced activation of HIF-1: role of HIF-1alpha-Hsp90 interaction [J]. *FEBS Lett*, 1999, 460(2):251-256.
- [21] Hur E, Kim HH, Choi SM, et al. Reduction of hypoxia-induced transcription through the repression of hypoxia-inducible factor-1alpha/aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator DNA binding by the 90-kDa heat-shock protein inhibitor radicicol[J]. *Mol Pharmacol*, 2002, 62(5):975-982.
- [22] Isaacs JS, Jung YJ, Neckers L. Aryl hydrocarbon nuclear translocator (ARNT) promotes oxygen-independent stabilization of hypoxia-inducible factor-1alpha by modulating an Hsp90-dependent regulatory pathway [J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(16):16128-16135.
- [23] Katschinski DM, Le L, Schindler SG, et al. Interaction of the PAS B domain with HSP90 accelerates hypoxia-inducible factor-1alpha stabilization[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2004, 14(4-6):351-360.
- [24] Kallio PJ, Okamoto K, O'Brien S, et al. Signal transduction in hypoxic cells: inducible nuclear translocation and recruitment of the CBP/p300 coactivator by the hypoxia-inducible factor-1alpha[J]. *EMBO J*, 1998, 17(22):6573-6586.
- [25] Baird NA, Turnbull DW, Johnson EA. Induction of the heat shock pathway during hypoxia requires regulation of heat shock factor by hypoxia-inducible factor-1 [J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(50):38675-38681.
- [26] Li W, Li Y, Guan S, et al. Extracellular heat shock protein-90alpha: linking hypoxia to skin cell motility and wound healing [J]. *EMBO J*, 2007, 26(5):1221-1233.