

HSP27 对细胞迁移的调控*

张宝宏¹⁾ 谢 飞¹⁾ 任海军²⁾ 刘 波^{1)**}

(¹⁾ 大连理工大学生物医学工程系, 大连 116024; (²⁾ 大连市友谊医院普外科, 大连 116024)

摘要 细胞迁移是多细胞生物的一项基本生理过程, 不仅在血管重建、炎症反应、发育、伤口愈合等方面发挥重要作用, 而且还与肿瘤细胞侵袭和转移有关. 热休克蛋白 27(heat shock protein27, HSP27)是小型热休克蛋白家族中研究最广泛的成员之一, 普遍存在于生物体内. HSP27 是一种多功能蛋白质, 可以通过黏着斑和肌动蛋白调节细胞迁移. 另外, HSP27 还可调控肿瘤早期的上皮间质转化, 影响癌症转移. 本文整理了近期关于 HSP27 参与细胞迁移及相应的肿瘤细胞转移方面的研究, 探究 HSP27 在临床医学研究领域的价值和应用前景.

关键词 热休克蛋白 27, 细胞迁移, 肿瘤细胞转移

学科分类号 Q257, Q291

DOI: 10.16476/j.pibb.2016.0281

1 HSP27 介绍

热休克蛋白(heat shock protein, HSP)是一类可提升应激损伤细胞存活能力的高度保守的蛋白, 在各类生物中均有表达. 哺乳动物热休克蛋白按分子质量大小可分为 HSP100、HSP90、HSP70、HSP60 和小型热休克蛋白(small heat shock proteins, sHSPs)^[1-2]. sHSPs 分子质量在 12~43 ku 之间, 在羧基端含有一段约 90 个氨基酸形成的高度保守区域, 称为 α 晶体, 氨基端含有保守性相对较弱的 WDPF(W: 色氨酸, D: 天冬氨酸, P: 脯氨酸, F: 苯丙氨酸)区域. 与其他高分子质量热休克蛋白家族成员不同的是, sHSPs 作为分子伴侣不依赖 ATP 的参与^[3]. 其中 HSP27(也称为热休克蛋白 B1, 热休克蛋白 25)从属于 sHSPs, 分子质量为 27 ku, 是热休克蛋白中研究最广泛的蛋白质之一, 参与调节正常和应激条件下细胞的多种生理过程, 并且与癌症的发生发展有着密切关联^[4].

1.1 HSP27 结构

HSP27 主要包含 α 晶体蛋白结构域、WDPF 结构域、氨基末端的部分保守序列 PSRLFDQXFGEXLL 和羧基末端的灵活结构域, 如图 1 所示. HSP27 的 α 晶体蛋白结构域、WDPF 区域和羧基末端的灵活结构域均参与调节 HSP27

低寡聚体复合物形成, 其中羧基末端的灵活结构域还可影响 HSP27 的溶解度以及与目标蛋白的相互作用, 而 HSP27 氨基末端部分保守序列的作用尚不明确^[5]. HSP27 可在多种应激和生理条件下合成, 能够寡聚体化至 800 ku^[5]. 大量研究显示, 磷酸化是 HSP27 寡聚化大小的重要调节因素, HSP27 磷酸化会改变 HSP27 构象, 导致 HSP27 大寡聚物解离成小寡聚物^[6]. HSP27 的 15、78 以及 82 位点是最主要的 3 个磷酸化位点, 受到 MAPKAPK-2 (mitogen-activated protein kinase-activated kinases-2) 激酶和 MAPKAPK-3 (mitogen-activated protein kinase-activated kinases-3) 等激酶调节. 模拟磷酸化研究显示, 当这 3 个位点全部磷酸化后, HSP27 主要以二聚体的形式存在^[6]. 值得注意的是, HSP27 二聚体可由共价二硫键连接, 而其他 sHSPs 蛋白二聚体由一条沿着 $\beta 6+7$ 折叠的带电网络连接^[7]. 另外, HSP27 还可与 HSP 家族其他成员形成异质结构或者与 Akt 等蛋白形成复合体结构^[5].

* 国家自然科学基金(31670867, 31670961)和大连市卫生局医学研究课题(WSJ/KJC-01-JL-01)资助项目.

** 通讯联系人.

Tel: 0411-84706002, E-mail: lbo@dlut.edu.cn

收稿日期: 2016-09-10, 接受日期: 2016-12-29

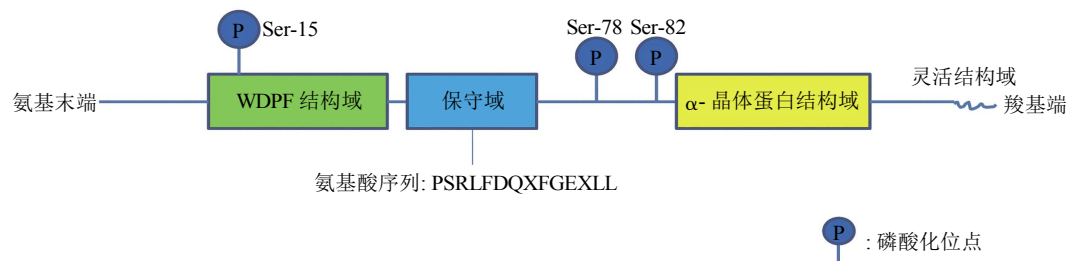


Fig. 1 Structural properties of HSP27
图 1 HSP27 的结构示意图

1.2 HSP27 功能

HSP27 是一种不依赖于 ATP 的分子伴侣，可以在生理或应激状态下调节蛋白质的合成、折叠、定位以及恢复或清除错误折叠的蛋白。HSP27 还可以参与调节细胞结构完整性、细胞膜稳定性，肌动蛋白聚合、细胞迁移、上皮细胞之间的黏附、细胞周期进程、促炎基因的表达、肌肉收缩、信号转导的调节，mRNA 的稳定、细胞分化以及细胞凋亡等生理过程^[8-18]。其中，细胞迁移是细胞的基本生理过程之一，在癌症细胞的转移、血管生成及内皮损伤修复等过程中发挥重要作用。

2 HSP27 在细胞迁移过程中的调节作用

细胞迁移是细胞接收到迁移信号或感受到化学物质的浓度梯度时产生的移动，是细胞的基本功能之一，参与胚胎发育、炎症反应、血管生成、伤口愈合、肿瘤发展和转移等过程。多项研究表明，HSP27 可以参与调节外界物理化学因素诱导的细胞

迁移。在平滑肌细胞中，omentin、vaspin、death-associated protein kinase 3 和 eukaryotic elongation factor 2 kinase 可以通过抑制 P³⁸-HSP27 通路的激活来抑制由血小板衍生生长因子诱导的平滑肌细胞迁移和增殖^[19-22]。除了在化学引诱物引起的细胞迁移中起到调节作用外，HSP27 还参与高热和机械损伤等物理因素诱导的细胞迁移。HSP27 的表达水平下降时，迁移细胞的数量会大量减少^[23]。但是在高热诱导的细胞迁移中，HSP27 的抑制剂 KRIBB-III 可以恢复 Autotaxin(ATX)的 mRNA 和蛋白质分泌水平，骨肉瘤细胞的运动能力也可得到恢复^[24]。在不同的刺激下，HSP27 对细胞迁移会有不同的作用。研究表明，HSP27 的表达水平和磷酸化状态与细胞迁移的黏着斑形成和肌动蛋白聚合状态有关^[25-26]。对于 HSP27 在细胞迁移信号调节机理的研究，目前在黏着斑形成、肌动蛋白聚合等方面相对比较集中(图 2)。

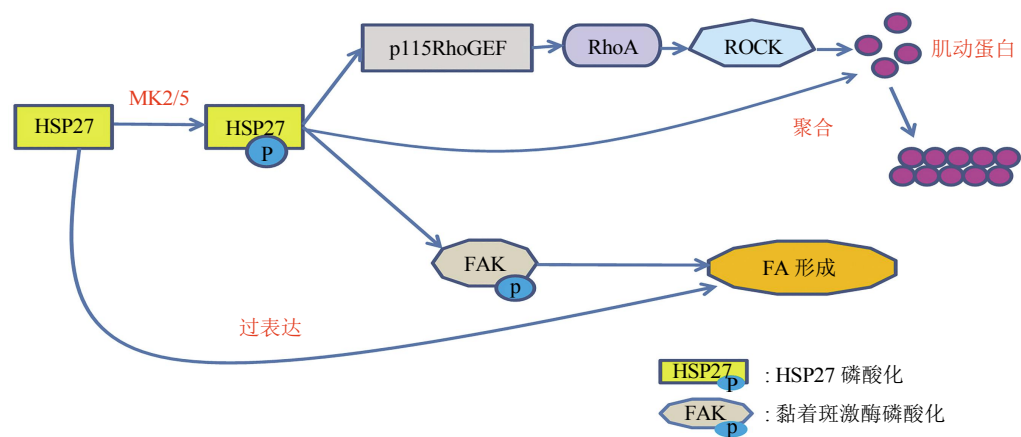


Fig. 2 Regulation of HSP27 in actin polymerization and FA formation during cell migration
图 2 HSP27 调节细胞迁移中肌动蛋白聚合和黏着斑形成示意图

2.1 HSP27 对黏着斑的调节作用

细胞迁移过程中, 细胞前缘向前进方向伸出板状伪足和丝状伪足并形成若干黏着斑, 细胞骨架重新组装, 随后肌动蛋白微丝束收缩, 末梢与细胞外基质解离, 如此交替进行, 细胞就趋化前行. 黏着斑可以连接细胞外基质与细胞骨架, 在细胞迁移过程中占有重要地位. 黏着斑的形成受到 HSP27 的调控, 例如, 过表达 HSP27 可以恢复 Tg737^{orp/ork} 细胞中黏着斑激酶的磷酸化水平, 促进黏着斑形成^[25]. Park 等^[27]利用 TAT 融合蛋白系统使 HSP27 进入 MDPC-23 细胞, 发现 TAT-HSP27 可以促进 $\beta 1$ 整合素的表达及黏着斑形成, 增强细胞的黏附和迁移能力. 另有研究发现, 过表达模拟持续磷酸化状态的 HSP27 突变体可促进 NIH3T3 细胞的黏着斑激酶磷酸化^[28]. 然而也存在不同的报道, 在转化生长因子 β (TGF β) 和低氧诱导的内皮细胞渗透性研究中, 过表达模拟 HSP27 持续磷酸变体会抑制黏着斑激酶的磷酸化^[29]. 由此可见, 针对不同的刺激来源, 磷酸化状态下的热休克蛋白可能通过不同的信号通路间接调节黏着斑激酶磷酸化. 此外, Hic-5 (hydrogen peroxide-inducible clone 5) 可以调节黏着斑的形成与细胞迁移, 研究发现 HSP27 和 Hic-5 的相互作用有利于 Hic-5 在黏着斑上的准确定位, 促进黏着斑的形成, 进而促进细胞的迁移^[30]. HSP27 还可影响细胞内黏着斑的数量及大小, IGF2BP1 (insulin-like growth factor 2 mRNA-binding protein 1) 通过抑制 MAPK4 (mitogen-activated protein kinase 4) 表达抑制 MK5 (mitogen-activated protein kinase-activated kinases-5) 磷酸化 HSP27 的 78 和 82 位点, 导致黏着斑的数量和大小增加, 从而提高了细胞迁移能力^[31]. 以上研究表明, 黏着斑的形成过程多个方面都受到 HSP27 磷酸化的影响, 但是具体影响机制仍需要进一步明确.

2.2 HSP27 对肌动蛋白的调节作用

肌动蛋白聚合是细胞迁移早期伪足形成的基础, HSP27 不仅是肌动蛋白的分子伴侣, 还是肌动蛋白的直接调节者, 磷酸化的 HSP27 可以促进肌动蛋白聚合^[26]. 因此, 多种调节细胞迁移的信号通路 (如 p38 MAPK 通路) 通过调节 HSP27 改变肌动蛋白的聚合状态, 影响细胞迁移^[23, 32-33]. 例如, Rousseau 等^[32]发现, CXCL 12 和 complement factor 5a (C5a) 可以通过 PAK1/2-p38 α MAPK-MAPKAP-K2- HSP27 信号通路, 促进 HSP27 磷酸化, 增强肌动蛋白动态性, 导致细胞前端形成突起, 诱导细

胞迁移. 研究显示, HSP27 还有可能参与到连接蛋白 43 (connexin 43, Cx43) 调节细胞迁移的过程中, 过表达 Cx43 可以促进细胞丝状伪足产生及细胞迁移, 而这个过程伴随着 PAK1 (p21-activated protein kinase 1) 磷酸化、p38 激活以及 HSP27 磷酸化水平增高. 因此, HSP27 磷酸化被看做是 Cx43 调节肌动蛋白骨架及细胞迁移的重要环节^[34]. 同样, 抑制 HSP27 可以阻碍肌动蛋白的聚合, 抑制细胞迁移^[10, 23]. 研究发现 Vaspin 可以抑制血管平滑肌细胞内活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的产生, 从而抑制 p38/HSP27 通路, 降低肌动蛋白重组和细胞迁移能力^[20]. hTid-1S (human timorous imaginal disc 1S) 可以绑定 MK5 并抑制其活性, 过表达 hTid-1S 会降低 HaCaT 角质细胞内 MK5 活性及其基底 HSP27 的磷酸化水平, 抑制纤维状肌动蛋白 (F-actin) 的聚合及细胞迁移^[33]. HSP27 还可以通过 KapB-MK2-HSP27-p115RhoGEF- RhoA-ROCK-actin 通路间接调节肌动蛋白 (actin) 的聚合, 其中 MK2 磷酸化 HSP27 类似一个开关的功能, 磷酸化的 HSP27 可与 p115RhoGEF 相互作用激活 RhoA, 间接调节肌动蛋白聚合及细胞迁移^[16]. 研究证实 HSP27 可直接调控肌动蛋白, 但具体调控机制尚不明确. 有观点认为 HSP27 可作为肌动蛋白的加帽蛋白, 与 F-actin 的 barbed ends 结合, 阻止 F-actin 长链的延长^[35]. 另一种观点认为 HSP27 以较弱的形式绑定在肌动蛋白的一侧^[36]. 第三种观点认为, HSP27 是肌动蛋白单体的螯合蛋白, 没有磷酸化的 HSP27 可与 actin 单体结合, 聚集在细胞前沿, 细胞受到刺激时, HSP27 被磷酸化并释放球状肌动蛋白 (G-actin), 促进新的 F-actin 的组装, 随后磷酸化的 HSP27 向细胞核周围移动并进行逆磷酸化^[26].

3 HSP27 在肿瘤细胞转移过程中的调节作用

癌症转移是癌症患者生存率低的重要原因, 癌症转移伴随着癌细胞运动和侵袭能力增强. 大量研究证实 HSP27 不仅是癌症发展的标志物, 还参与调节癌症转移, 成为一种治疗癌症的可能靶点^[37]. 另外, 癌症患者治疗后的生存率也与体内的 HSP27 含量密切相关^[38].

3.1 HSP27 与 EMT

上皮间质转化 (epithelial to mesenchymal transition, EMT) 是指上皮细胞在特定的生理病理条件下向间充质细胞转化的现象. 上皮来源的癌细

胞在 EMT 过程中不仅可以改变自身黏附能力, 还能调节细胞骨架及膜突出获取迁移和侵袭的性能^[39]. EMT 包含多种信号通路, 可被转录因子 Snail、Slug 和 Twist 激活. 研究显示 HSP27 是调节癌细胞 EMT 和迁移的重要分子. 例如, Shiota 等^[40]发现, HSP27 可通过 STAT3 (signal transducer and activator of transcription 3)/Twist 信号通路调节白介素 6 (Interleukin 6, IL-6) 诱导的前列腺癌细胞 EMT 及迁移, 降低前列腺癌细胞的 HSP27 表达会抑制 IL-6 诱导的 STAT3 的磷酸化、核转移及其与 Twist 启动子的绑定, 癌细胞 EMT 和前列腺癌患者体内的循环肿瘤细胞数量也随之受到抑制. 另外, HSP27 还可通过 β -catenin/Slug 信号通路调节前列腺癌细胞的 EMT 及迁移过程, 研究显示, HSP27 表达沉默可降低 EGF 诱导的 β -catenin 142 和 654 位点的酪氨酸磷酸化, 促进 β -catenin 泛素化和降解, 阻止 β -catenin 核转运以及与 Slug 启动子绑定, 从而抑制表皮生长因子 (EGF) 诱导的前列腺癌 EMT

及迁移^[41]. 然而, 也有研究显示 HSP27 的表达与前列腺癌细胞侵袭早期的细胞黏附、解离和迁移功能无关^[42]. 胃癌细胞的 EMT 及迁移也受到 HSP27 的调控, 药物 COE (celastrol) 抑制胃癌细胞 EMT 时会伴随着 HSP27 表达下调和 NF- κ B/Snail 信号通路抑制, 而过表达 HSP27 可以降低 COE 对胃癌细胞 EMT 及 NF- κ B/Snail 信号通路的抑制作用^[43]. 因此, 如图 3 所示, HSP27 表达可以促进癌细胞的 EMT 及迁移过程. 然而, HSP27 的表达变化如何调节转录因子, 进而影响 EMT 过程的机制还不明确. 这可能与 HSP27 作为一种分子伴侣参与转录因子与激酶的稳定有关^[40]. 另外, 作为肌动蛋白的重要调节者, HSP27 表达及磷酸化水平可能直接影响肌动蛋白的聚合程度, 从而调节细胞骨架及 EMT 过程. EMT 过程与细胞外微环境密切相关, 外界理化信号通过何种信号通路调控 HSP27 和 EMT 过程也值得进一步研究.

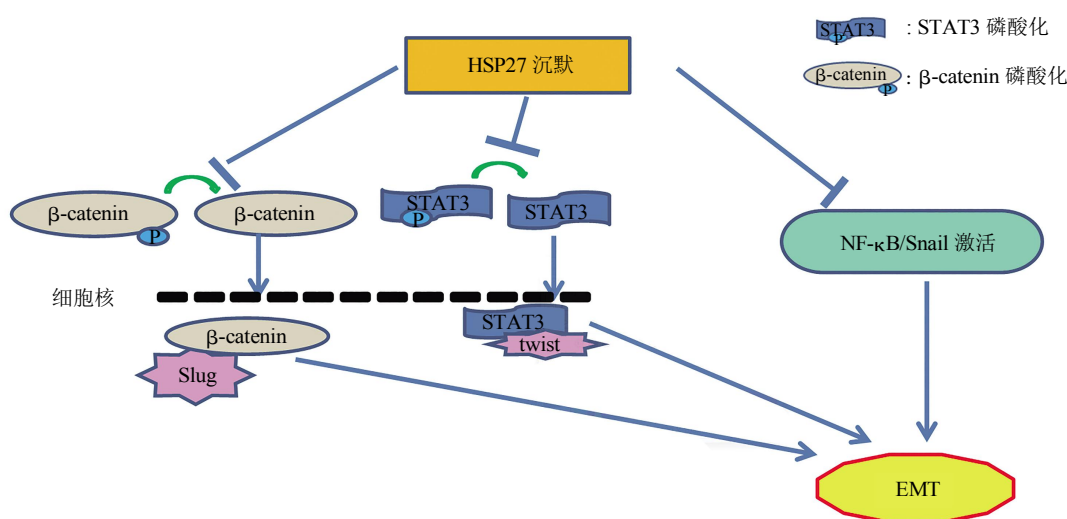


Fig. 3 Regulation of HSP27 in EMT

图 3 HSP27 对 EMT 的调节示意图

3.2 HSP27 和癌细胞侵袭及转移

HSP27 是癌细胞内表达异常的分子之一, 许多癌细胞如乳腺癌、结肠癌、前列腺癌、卵巢癌和肺癌都呈现高水平的 HSP27 表达量^[44-49]. 作为一种提升细胞存活能力的蛋白, HSP27 表达增高可能与癌细胞抗药性以及侵袭转移时的生存能力有关. 例如, 有研究显示 HSP27 可能会阻止药物绑定癌细胞微管, 降低癌细胞对癌症治疗药物的敏感性^[50].

p38 MAPK 介导的 HSP27 磷酸化可以调节卵巢癌细胞肌动蛋白重组和运动性能. 抑制 HSP27 表达可以降低卵巢癌细胞的侵袭性, 阻碍卵巢癌细胞血行性转移至肺以及皮下肿瘤移植癌细胞的生长, 还可以提升癌细胞对紫杉醇化疗的敏感性^[51]. 受 AKT 和 p38 MAPK 激酶调控的 HSP27 还可促进非小细胞肺癌细胞的迁移能力, 降低 HSP27 含量可增加小细胞肺癌患者生存时间^[52]. 另外, HSP27 还

参与调节癌症的转移, 例如 HSP27 可促进前列腺癌细胞从前列腺转移至其他器官, 上游信号分子如 MAPKAPK2 或 MAP2K4 通过调节 HSP27 表达或磷酸化提升 matrix metalloproteinase-2(MMP-2)的活性, 从而促进前列腺癌细胞的侵袭^[53]. 在乳腺癌细胞中, Shin 等发现抑制 Protein kinase C(PKC)依赖的 HSP27 磷酸化可以促进乳腺癌细胞 MDA-MB-231 细胞迁移^[50]. 动物体内实验还表明, HSP27 的表达会促进乳腺癌细胞的远端转移^[38]. 不难发现, 癌症的转移以及癌症患者后期的生存率受到 HSP27 的直接调控.

4 总结与展望

综上所述, HSP27 可直接或间接地参与细胞迁移和肿瘤细胞转移的过程. 多种细胞迁移相关的信号通路通过改变 HSP27 磷酸化水平影响肌动蛋白聚合, 从而调节细胞迁移. 目前 HSP27 与肌动蛋白的相互作用关系还不明确, 因此, HSP27 如何通过肌动蛋白调节细胞迁移还需要通过理化分析或活细胞影像等技术进一步研究. 另外, HSP27 在多种癌细胞中表达量上升, 抑制 HSP27 可有效减少肿瘤病灶面积^[54], 使得 HSP27 在肿瘤细胞中的信号调控成为 HSP27 研究的热点之一. 本文讨论了 HSP27 在癌细胞 EMT 和转移过程中的作用以及目前已经发现的相关机制, 但诱导癌细胞中 HSP27 表达异常的原因并不清楚. 随着癌细胞外微环境对 HSP27 的影响以及癌细胞内 HSP27 与其他蛋白质分子相互作用方面的深入研究, HSP27 对癌细胞的调节作用会被进一步揭示, 相信这将为 HSP27 在疾病治疗方面的应用带来广阔的前景.

参 考 文 献

- [1] Wang X, Chen M, Zhou J, *et al.* HSP27, 70 and 90, anti-apoptotic proteins, in clinical cancer therapy (Review). *International Journal of Oncology*, 2014, **45**(1): 18–30
- [2] Mehta T A, Greenman J, Ettelaie C, *et al.* Heat shock proteins in vascular disease—a review. *European Journal of Vascular & Endovascular Surgery*, 2005, **29**(4): 395–402
- [3] Jegu G, Hazoumé A, Seigneure R, *et al.* Targeting heat shock proteins in cancer. *Cancer Letters*, 2013, **332**(2): 275–285
- [4] Arrigo A P. Hsp27: Novel regulator of intracellular redox state. *Life*, 2001, **52**(6): 303–307
- [5] Kostenko S, Moens U. Heat shock protein 27 phosphorylation: kinases, phosphatases, functions and pathology. *Cellular & Molecular Life Sciences*, 2009, **66**(20): 3289–3307
- [6] Jovcević B, Kelly M, Rote A, *et al.* Phosphomimics destabilize Hsp27 oligomeric assemblies and enhance chaperone activity. *Chemistry & Biology*, 2015, **22**(2): 186–195
- [7] Hochberg G K, Ecroyd H, Liu C, *et al.* The structured core domain of α B-crystallin can prevent amyloid fibrillation and associated toxicity. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, **111**(16): 1562–1570
- [8] Lavoie J N, Hickey E, Weber L A, *et al.* Modulation of actin microfilament dynamics and fluid phase pinocytosis by phosphorylation of heat shock protein 27. *Journal of Biological Chemistry*, 1993, **268**(32): 24210–24214
- [9] Guilbert S M, Varlet A A, Fuchs M, *et al.* Regulation of Actin-Based Structure Dynamics by HspB Proteins and Partners[M]. 2015
- [10] Huang J, Xie L D, Luo L, *et al.* Silencing heat shock protein 27 (HSP27) inhibits the proliferation and migration of vascular smooth muscle cells *in vitro*. *Molecular & Cellular Biochemistry*, 2014, **390**(1–2): 115–121.
- [11] Wu W, Huang Q, Miao J, *et al.* MK2 plays an important role for the increased vascular permeability that follows thermal injury. *Burns Journal of the International Society for Burn Injuries*, 2013, **39**(5): 923–934
- [12] Lin Z, Xiong L, Lin Q. Knockdown of eIF3d inhibits cell proliferation through G2/M phase arrest in non-small cell lung cancer. *Medical Oncology*, 2015, **32**(7): 1–8
- [13] G G, M P, D U, *et al.* Involvement of inflammatory chemokines in survival of human monocytes fed with malarial pigment. *Infection & Immunity*, 2010, **78**(11): 4912–4921
- [14] Wang Y, Xiong Z, Gong W, *et al.* Expression of heat shock protein 27 correlates with actin cytoskeletal dynamics and contractility of cultured human bladder smooth muscle cells. *Experimental Cell Research*, 2015, **338**(1): 39–44
- [15] Tsujimoto M, Kuroyanagi G, Matsushimanishiwaki R, *et al.* Factor Xa inhibitor suppresses the release of phosphorylated HSP27 from collagen-stimulated human platelets: inhibition of HSP27 phosphorylation *via* p44/p42 MAP kinase. *Plos One*, 2016, **11**(2): e0149077
- [16] Corcoran J A, Johnston B P, McCormick C. Viral activation of MK2-hsp27-p115RhoGEF-RhoA signaling axis causes cytoskeletal rearrangements, p-body disruption and ARE-mRNA stabilization. *Plos Pathogens*, 2015, **11**(1): e1004597–e1004597
- [17] Cheng Y C, Huang C J, Yih-Jing L, *et al.* Knocking down of heat-shock protein 27 directs differentiation of functional glutamatergic neurons from placenta-derived multipotent cells. *Scientific Reports*, 2016, **6**: 30314
- [18] Nahomi R B, Palmer A, Green K M, *et al.* Pro-inflammatory cytokines downregulate Hsp27 and cause apoptosis of human retinal capillary endothelial cells. *Biochimica Et Biophysica Acta*, 2014, **1842**(2): 164–174
- [19] Kazama K, Okada M, Yamawaki H. A novel adipocytokine, omentin, inhibits platelet-derived growth factor-BB-induced vascular smooth muscle cell migration through antioxidative mechanism. *American Journal of Physiology Heart & Circulatory Physiology*, 2014, **306**(12): 1714–1719
- [20] Phalitakul S, Okada M, Hara Y, *et al.* A novel adipocytokine, vaspin inhibits platelet-derived growth factor-BB-induced

- migration of vascular smooth muscle cells. *Biochemical & Biophysical Research Communications*, 2012, **423**(4): 844–849
- [21] Usui T, Okada M, Yamawaki H, *et al.* Death-associated protein kinase3 mediates vascular structural remodeling *via* stimulating smooth muscle cell proliferation and migration. *Clinical Science*, 2014, **127**(8): 539–548
- [22] Usui T, Nijima R, Sakatsume T, *et al.* Eukaryotic elongation factor 2 kinase controls proliferation and migration of vascular smooth muscle cells. *Acta Physiologica*, 2014, **213**(2): 472–480
- [23] Song I S, Kang S S, Kim E S, *et al.* Heat shock protein 27 phosphorylation is involved in epithelial cell apoptosis as well as epithelial migration during corneal epithelial wound healing. *Experimental Eye Research*, 2013, **118**(19): 5955–5964
- [24] Nakajima K, Yanagawa T, Watanabe H, *et al.* Hyperthermia reduces migration of osteosarcoma by suppression of autocrine motility factor. *Oncology Reports*, 2012, **28**(6): 1953–1958
- [25] Jones T J, Adapala R K, Geldenhuys W J, *et al.* Primary cilia regulates the directional migration and barrier integrity of endothelial cells through the modulation of Hsp27 dependent actin cytoskeletal organization. *Journal of Cellular Physiology*, 2012, **227**(1): 70–76
- [26] During R L, Gibson B G, Li W, *et al.* Anthrax lethal toxin paralyzes actin-based motility by blocking Hsp27 phosphorylation. *Embo Journal*, 2007, **26**(9): 2240–2250
- [27] Park J H, Yoon J H, Lim Y S, *et al.* TAT-Hsp27 promotes adhesion and migration of murine dental papilla-derived MDPC-23 cells through beta1 integrin-mediated signaling. *International Journal of Molecular Medicine*, 2010, **26**(3): 373–378
- [28] Lee J W, Kwak H J, Lee J J, *et al.* HSP27 regulates cell adhesion and invasion *via* modulation of focal adhesion kinase and MMP-2 expression. *European Journal of Cell Biology*, 2008, **87** (6): 377–387
- [29] Liu T, Guevara O E, Warburton R R, *et al.* Modulation of HSP27 alters hypoxia-induced endothelial permeability and related signaling pathways. *Journal of Cellular Physiology*, 2009, **220**(3): 600–610
- [30] Fernandez I, Martin-Garrido A, Zhou D W, *et al.* Hic-5 mediates TGF β -induced adhesion in vascular smooth muscle cells by a Nox4-dependent mechanism. *Arteriosclerosis Thrombosis & Vascular Biology*, 2015, **35**(5): 1198–1206
- [31] Ståhr N, Hüttelmaier S. IGF2BP1: A post-transcriptional "driver" of tumor cell migration. *Cell Adhesion & Migration*, 2011, **6** (6): 312–318
- [32] Rousseau S, Dolado I, Beardmore V, *et al.* CXCL12 and C5a trigger cell migration *via* a PAK1/2-p38 α MAPK-MAPKAP-K2-HSP27 pathway. *Cellular Signalling*, 2006, **18**(11): 1897–1905
- [33] Choi J H, Choi D K, Sohn K C, *et al.* Absence of a human DnaJ protein hTid-1S correlates with aberrant actin cytoskeleton organization in lesional psoriatic skin. *Journal of Biological Chemistry*, 2012, **287**(31): 25954–25963
- [34] Kameritsch P, Kierner F, Beck H, *et al.* Cx43 increases serum induced filopodia formation *via* activation of p21-activated protein kinase 1. *Biochimica Et Biophysica Acta*, 2015, **1853** (11 Pt A): 2907–2917
- [35] Guilbert S M, Varlet A A, Fuchs M, *et al.* Regulation of actin-based structure dynamics by HspB proteins and partners//Tanguay R M, Hrghtower L E. *The Big Book on Small Heat Shock Proteins*. Cham: Springer International Publishing, 2015: 435–456
- [36] Graceffa P. Hsp27-Actin Interaction. *Biochemistry Research International*, 2011, **2011**: 901572–901572
- [37] Okuno M, Yasuda I, Adachi S, *et al.* The significance of phosphorylated heat shock protein 27 on the prognosis of pancreatic cancer. *Oncotarget*, 2016, **7**(12): 14291–14299
- [38] Franco G, Fonte R, Tempini G, *et al.* Hsp-27 induction requires POU4F2/Bm-3b TF in doxorubicin-treated breast cancer cells, whereas phosphorylation alters its cellular localisation following drug treatment. *Cell Stress & Chaperones*, 2011, **16**(4): 427–439
- [39] Yilmaz M, Christofori G. EMT, the cytoskeleton, and cancer cell invasion. *Cancer & Metastasis Reviews*, 2009, **28**(2): 15–33
- [40] Shiota M, Bishop J L, Nip K M, *et al.* Hsp27 regulates epithelial mesenchymal transition, metastasis, and circulating tumor cells in prostate cancer. *Cancer Research*, 2013, **73**(10): 3109–3119
- [41] Cordonnier T, Bishop J L, Shiota M, *et al.* Hsp27 regulates EGF/ β -catenin mediated epithelial to mesenchymal transition in prostate cancer. *International Journal of Cancer*, 2015, **136**(6): 496–507
- [42] Xu L, Bergan R C. Genistein inhibits matrix metalloproteinase type 2 activation and prostate cancer cell invasion by blocking the transforming growth factor beta-mediated activation of mitogen-activated protein kinase-activated protein kinase 2-27-kDa heat shock protein pat. *Molecular Pharmacology*, 2006, **70**(70): 869–877
- [43] Zhu Y, Liu Y, Qian Y, *et al.* Research on the efficacy of Celastrus Orbiculatus in suppressing TGF- β 1-induced epithelial-mesenchymal transition by inhibiting HSP27 and TNF- α -induced NF- κ B/Snail signaling pathway in human gastric adenocarcinoma. *Bmc Complementary & Alternative Medicine*, 2014, **14**(1): 1–12
- [44] Hsu H S, Lin J H, Huang W C, *et al.* Chemoresistance of lung cancer stemlike cells depends on activation of Hsp27. *Cancer*, 2011, **117**(7): 1516–1528
- [45] Arts H J G, Hollema H, Lemstra W, *et al.* Heat-shock-protein-27 (HSP27) expression in ovarian carcinoma: Relation in response to chemotherapy and prognosis. *International Journal of Cancer Journal International Du Cancer*, 1999, **84**(3): 234–238
- [46] Cornford P A, Dodson A R, Parsons K F, *et al.* Heat shock protein expression independently predicts clinical outcome in prostate cancer. *Cancer Research*, 2000, **60**(24): 7099–7105
- [47] Storm F K, Mahvi D M, Gilchrist K W. Heat shock protein 27 overexpression in breast cancer lymph node metastasis. *Annals of Surgical Oncology*, 1996, **3**(6): 570–573
- [48] Tsuruta M, Nishibori H, Hasegawa H, *et al.* Heat shock protein 27, a novel regulator of 5-fluorouracil resistance in colon cancer. *Oncology Reports*, 2008, **20**(5): 1165–1172
- [49] Wang W, Xu X, Wang W, *et al.* The expression and clinical significance of CLIC1 and HSP27 in lung adenocarcinoma. *Tumour*

- Biology the Journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology & Medicine, 2011, **32**(6): 1199–1208
- [50] Gibert B, Eckel B, Gonin V, *et al.* Targeting heat shock protein 27 (HspB1) interferes with bone metastasis and tumour formation *in vivo*. British Journal of Cancer, 2012, **107**(1): 63–70
- [51] Pavan S, Musiani D, Torchiario E, *et al.* HSP27 is required for invasion and metastasis triggered by hepatocyte growth factor. International Journal of Cancer, 2014, **134**(6): 1289–1299
- [52] Tsai J R, Liu P L, Chen Y H, *et al.* Ginkgo biloba extract decreases non-small cell lung cancer cell migration by downregulating metastasis-associated factor heat-shock protein 27. Plos One, 2014, **9**(3): e91331
- [53] Voll E A, Ogden I M, Pavese J M, *et al.* Heat shock protein 27 regulates human prostate cancer cell motility and metastatic progression. Oncotarget, 2014, **5**(9): 2648–2663
- [54] Hsu H S, Lin J H, Huang W C, *et al.* Chemoresistance of lung cancer stemlike cells depends on activation of Hsp27. Cancer, 2011, **117**(7): 1516–1528

Regulation of HSP27 on Cell Migration*

ZHANG Bao-Hong¹⁾, XIE Fei¹⁾, REN Hai-Jun²⁾, LIU Bo^{1)**}

¹⁾ Department of Biomedical Engineering, Dalian University of Technology, Dalian 116024, China;

²⁾ Department of General Surgery, Dalian Friendship Hospital, Dalian 116100, China)

Abstract Cell migration is an essential progress in multicellular organisms and critical for many processes such as angiogenesis, inflammation, development and wound healing. Besides, cell migration is also involved invasion and metastasis of tumor cells. The heat shock protein 27(HSP27) is one of the most widely studied members of small heat shock protein family, which is ubiquitous in organisms. HSP27 is a multifunctional protein, which is involved in cell migration process by regulating focal adhesion and actin polymerization. In addition, HSP27 could also regulate epithelial mesenchymal transition in the early phase of tumor progression and metastasis. This review focuses on the recent researches about the role of HSP27 in cell migration and related tumor metastasis, and also suggests the potential value of HSP27 in clinical treatment.

Key words HSP27, cell migration, tumor metastasis

DOI: 10.16476/j.pibb.2016.0281

* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China(31670867, 31670961) and Medical Research Project of Dalian Health Bureau(WSJ/KJC-01-JL-01).

**Corresponding author.

Tel: 86-411-84709690, E-mail: lbo@dlut.edu.cn

Received: September 10, 2016 Accepted: December 29, 2016