

Шапероніни як регулятори нормальної і патологічної антистресової відповіді у репродуктивній системі людини

М.В. Макаренко¹, Д.О. Говсєєв¹, Л.Л. Сидорик²

¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

²Інститут молекулярної біології і генетики Національної академії наук України, м. Київ

Різні види фізіологічного стресу спричинюють масу змін у клітинах, включаючи зміни структури і функції білкових комплексів і окремих молекул. Функції білка детерміновані його фолдингом (просторова укладка), який залежить від функціонування білків теплового шоку – молекулярних шаперонів (HSPs), або білків стресу, – висококонсервативних спеціалізованих білків, відповідальних за коректний білковий фолдинг. Родина молекулярних шаперонів/шаперонінів Hsp60 посідає особливе місце завдяки унікальним властивостям активувати сигнальні каскади через систему Toll-like-рецепторів, стимулюючи клітини до продукції прозапальних цитокінів, дефенсинів, молекул клітинної адгезії та молекул МНС, функціонуючи як міжклітинна сигнальна молекула. Установлена патологічна роль Hsp60 у широкому спектрі хвороб, від цукрового діабету до атеросклерозу, де Hsp60 бере участь у регуляції як апоптозу, так і автоімунних процесів. Присутність HSPs знайдено в різних тканинах, що мають відношення до репродуктивної системи.

Ключові слова: молекулярні шаперони (HSPs), Toll-like-рецептори, репродуктивна функція, природні автоантитіла.

I. Молекулярні шаперони – структура та функції

Різні види фізіологічного стресу спричинюють багато змін в клітинах, включаючи зміни структури і функції білкових комплексів і окремих молекул. Функції білка детерміновані його фолдингом (просторова укладка), який залежить від функціонування білків теплового шоку – молекулярних шаперонів (HSPs), або білків стресу, – висококонсервативних, спеціалізованих білків, відповідальних за коректний білковий фолдинг, транспорт попередників органельних білків у відповідні клітинні компартменти. Вони є основним фактором в механізмі контролю якості білків, так званій тріадній системі. Такі функції шаперонів, як супресія запальних цитокінів, редукція окиснювального стресу, репарація іонних каналів, участь в апоптозі і в формуванні стероїдних рецепторів, регуляція сигнальних шляхів, модуляція імунного ураження клітин та органів, синтез колагену при репаративному фіброзі, роблять їх ідеальними кандидатами на ключову роль в процесах життя та смерті клітин. Виявлена активна роль деяких шаперонів у фізіології клітини, цитопротекції, формуванні стрес-індукованих регуляторних сигнальних каскадів і презентації ендогенних клітинних антигенів. Підвищений вміст HSPs зумовлює термотолерантність, а також стійкість до гіпоксії, ішемії, важких металів, ендотоксину, активних форм кисню тощо. Нещодавно також встановлено, що молекулярні шаперони, окрім їхньої важливої ролі у рефолдингу невірно укладених білкових молекул, залучені до протеасомної деградації убіквітинованих білків. Протеолітична і шаперонова системи часто асоційовані і координують регулюються; тобто стресовий сигнал

веде до транскрипційної активації генів, які кодуєть компоненти для протеолізу і шаперонової активності.

Зафіксовано, що шаперони у комплексі з пептидами діють як молекулярний ад'ювант і допомагають презентувати і репрезентувати ендо- та екзогенні антигени в антиген-презентивних клітинах (АПК). Вони входять до складу і стабілізують пептидний комплекс «презентосоми», транспортують білки та пептиди до молекул головного комплексу гістосомісності. Тому шаперони можуть бути каталізаторами автоімунних захворювань внаслідок молекулярної мімікрії імуногенних пептидів. Висловлено припущення про можливу патогенну роль шаперонів як через зміни у рівні експресії та клітинної локалізації, так і шляхом посттрансляційних модифікацій (зокрема фосфорилування та глікозування) [1–4].

Hsp60 людини, його локалізація та функції

Родина молекулярних шаперонів/шаперонінів Hsp60 посідає особливе місце завдяки унікальним властивостям активувати сигнальні каскади через систему Toll-like-рецепторів, стимулюючи клітини до продукції прозапальних цитокінів, дефенсинів, молекул клітинної адгезії і молекул МНС, функціонуючи як міжклітинна сигнальна молекула. Установлена патологічна роль Hsp60 у широкому спектрі хвороб, від цукрового діабету до атеросклерозу, де Hsp60 бере участь у регуляції як апоптозу, так і автоімунних процесів [2, 6–8].

Білки родини Hsp60 мають молекулярну масу від 58 до 65 kDa. Білок теплового шоку людини з молекулярною масою 60 kDa (hHsp60) – конститутивно присутній білок, локалізований у мітохондріях, ядрі, цитозолі, на мембрані та в позаклітинному просторі, а також бере участь у фолдингу та транспортуванні мітохондріальних білків і полегшує протеолітичну деградацію неправильно згорнутих або денатурованих білків [9]. До родини шаперонінів Hsp60 входять, зокрема, Hsp60 ссавців, його мікобактеріальний гомолог mHsp65 (55% гомології), хламідійний Hsp60 і *Escherichia coli* (*E.coli*) гомолог – GroEL.

Ген hHsp60 у людини локалізовано у довгому плечі 2-ї хромосоми. Мутації у гені Hsp60 лежать в основі синдрому Струмпееля–Лорейна (спастична параплегія). Делеція гена Hsp60 у бактерій, дріжджів або хлоропласті є летальною [3].

У мітохондрії клітини Hsp60 працює як молекулярний шаперонін. Сучасні уявлення про особливості молекулярної структури Hsp60 базуються на даних, отриманих у досліді з прокаріотним шапероніном GroEL (мал. 1). У більшості видів ссавців відбувається формування двох гептамерних комплексів, що мають форму кільця з каналом ~50 Е у діаметрі та формують разом своєрідну мікропробірку. Кожна така мікропробірка закривається «кришечкою», утвореною сімома молекулами GroES. Основною функцією шапероніна є забезпечення умов пошуку правильної нативної

конформації поліпептидного ланцюга в АТФ-залежний спосіб. Під час стресу Hsp60 виконує функцію захисту білків від денатурації та агрегації. Проте лише 5–12% Hsp60 в організмі бере участь у процесі фолдингу. Це пояснюється тим, що Hsp60 – важлива сигнальна молекула.

Аналогом GroES у людей є Hsp10, який зв'язується з Hsp60 і регулює його АТФ-азну активність [9].

На сьогодні вважається, що Hsp60 може функціонувати в організмі у чотирьох функціональних формах: перша – у мітохондріях як машина для рефолдингу мутованих чи пошкоджених білків з неправильною структурою; друга – в цитоплазмі клітин як антиапоптотичний агент; третя – на поверхні мембрани стресованих клітин, маркуючи мішені для атаки цитотоксичних лімфоцитів (CTL) і макрофагів; і четверта – у циркуляції як розчинний «сигнал небезпеки», який здатний індукувати деякі важливі процеси, такі, як запалення [10]. Залежно від локалізації Hsp60 виконує різні функції [11].

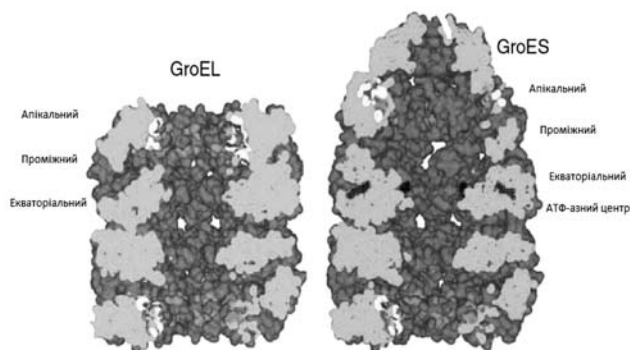
Hsp60 експресується на плазматичній мембрані клітин при патологічних та стресових станах, де може стабілізувати мембранні білки, а також бути задіяним у мембранному транспорті та сигнальних процесах [11, 12]. Підвищення рівня мембраноасоційованого Hsp60 розглядається деякими авторами як «сигнал небезпеки» для імунної системи, що призводить до активації та дозрівання дендритних клітин, а також формуванню протипухлинних Т-клітин [13]. Окрім цього, було зафіксовано позаклітинну локалізацію Hsp60, зокрема у сироватці хворих [10, 13, 14].

S. Gupta та співавтори довели наявність декількох шляхів виходу Hsp60 у позаклітинне середовище, серед них найбільш поширені – за участю ендоплазматичного ретикулума та апарату Гольджі, а також екзосом, або транспортування за рахунок внутрішньоклітинних везикул, в основному ендосом [15].

Було показано, що позаклітинний Hsp60 може запускати імунні реакції внаслідок зв'язування з рецепторним комплексом TLR4/CD14, активуючи р38 MAPK сигнальний каскад. Позаклітинний Hsp60 людини стимулює активацію білків Ras і Raf, які активують MAPK (мал. 2). MAPK активує ERK42/44 у гладком'язових і ендотеліальних клітинах за рахунок фосфорилування треонінових і тирозінових залишків. Активованій ERK42/44 спричинює проліферацію гладких м'язів. Одночасно MAPK фосфорилує залишки серину та треоніну декількох транскрипційних факторів: c-Myc, протеїн-1, NF-IL-1, транскрипційний фактор-2, Elk-1, які відіграють важливу роль у рості та диференціюванні клітин. У макрофагах та ендотеліальних клітинах зв'язування позаклітинного Hsp60 з TLR4/CD14 рецепторним комплексом спричинює активацію MyD88 – NF-κB сигнального шляху. Унаслідок цього відбувається експресія і виділення молекул клітинної адгезії, таких, як E-селектин, ICAM-1, VCAM. Припускають, що це може бути одним із ранніх механізмів формування атеросклеротичних бляшок. Адгезивні молекули зумовлюють агрегацію тромбоцитів, що супроводжується пошкодженням ендотеліальних судин [13, 16].

З іншого боку, позаклітинний Hsp60, зв'язуючись з TLR4/CD14-комплексом, індукує виділення інтерлейкінів (IL), що стимулює продукування цитокінів. Отже, позаклітинний Hsp60, зв'язуючись з рецепторним комплексом TLR4/CD14, запускає низку сигнальних шляхів, які зумовлюють розвиток атеросклерозу [13].

Крім внутрішньоклітинної, важливу роль відіграє мембраноасоційована форма білка hHsp60, хоча функції її вивчені ще недостатньо. Експресія hHsp60 на мембрані є індукцибельною внаслідок дії різних стресових чинників та спостерігається на різних типах клітин, таких, як В-клітини лінії Дауді, ендотеліальні клітини, деякі ракові клітини, кардіоміоцити, синовіоцити, β-клітини підшлункової залози, тиреоцити, гепатоцити, клітини гломерулярної зони, гломерули, кератиноцити



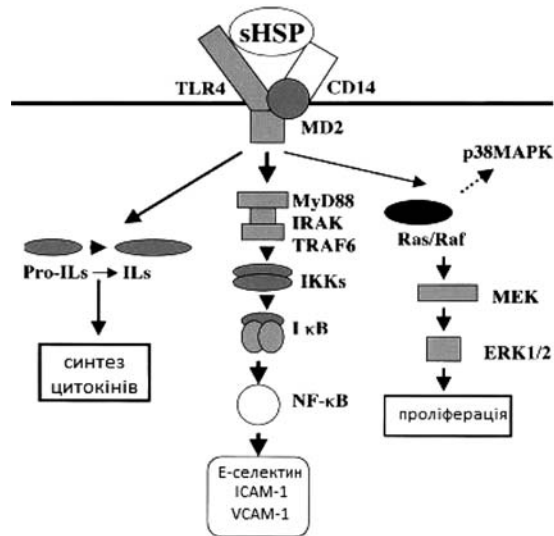
Мал. 1. Схематичне зображення молекулярної структури Hsp60 на прикладі GroEL E.coli та комплексу GroEL/GroES (Hsp60/Hsp10). Зображено два гептамерних кільця, кожна субодиниця яких складається з трьох доменів: апікального, проміжного та екваторіального [9]

та фібробласти, клітини синцитіотрофобласта плаценти та бластомери зародку. Було встановлено специфічну асоціацію hHsp60 та плазматичної мембрани клітини, що відіграє важливу роль у збереженні її стійкості під час стресу. Це підтверджується спостереженням, що активація генів HSPs корелює з подальшою зміною стійкості мембрани [12, 13, 30].

Дуже важливою для імуногенності hHsp60 є просторова орієнтація молекули відносно плазматичної мембрани. Це визначається тим, що тільки певні епітопи є доступними для АТ. З Hsp60 зв'язуються високоафінні АТ, що впізнають спільні для прокариотичного та еукаріотичного Hsp60 епітопи [2].

Також плазматично-мембранний Hsp60 було знайдено зв'язаним з ліпопротеїном високої щільності та було відзначено, що Hsp60 бере участь у процесі презентації пептидів [3].

У низці досліджень повідомляється про підвищений рівень Hsp60 у плазматичній мембрані під час стресу або апоптозу. У ендотеліальних клітинах аорти, які зазнали вплив цитокінів чи високої температури, детектували зростання кількості плазматично-мембранного Hsp60, і ці клітини ставали чутливими до комплементзалежного лізису під дією специфічних анти-Hsp60-антитіл [17]. Також цей білок було виявлено на плазматичній мембрані клітин селезінки та печінки за бактеріальної інфекції [6, 7]. Зроблено припу-



Мал. 2. Сигнальна роль позаклітинного Hsp60 людини у запуску імунних реакцій при атеросклерозі: sHSP – позаклітинний HSP; E-селектин, ICAM-1, VCAM-1 – молекули клітинної адгезії [13]

щення, що мембранно-зв'язаний Hsp60 є «сигналом небезпеки» для імунної системи організму і може провокувати вироблення автоантитіл [13, 20].

Усі зазначені вище дослідження підтверджують, що Hsp60 у плазматичній мембрані функціонує як мембранний шаперон, який дає змогу іншим розчинним білкам асоціюватися з плазматичною мембраною.

Молекулярний шаперон Hsp60 було виявлено всередині секреторних гранул деяких видів клітин, наприклад у β-клітинах підшлункової залози, де Hsp60 було знайдено у зрілих інсулінових секреторних гранулах (ISGs). При цьому у незрілих ISGs Hsp60 не було виявлено. Припускається, що у різних типах гранул (ZG, ISGs, GHGs) та перокисомах Hsp60 також виконує шаперонну функцію, підтримуючи білки у суперкомпактному стані функціонально активними, що є необхідним для їхньої біологічної дії. Цікаво, що у мишей, хворих на цукровий діабет, відбувалося зниження кількості Hsp60 в інсуліносекреторних гранулах. Були зроблені припущення щодо можливої ролі Hsp60 у патогенезі інсулінозалежного діабету [21].

Hsp60 кодується ядерною ДНК і синтезується у вигляді попередника з N-кінцевою послідовністю мітохондріальної локалізації MTS (mitochondrial targeting sequence) з 26 амінокислот (3,1 кДа), яка відрізається під час імпорту попередника в мітохондріальний матрикс. «Зрілий» Hsp60, який знаходиться в мітохондріях та інших компартментах, не містить MTS-послідовності [22]. Механізм, який регулює розподіл Hsp60 між мітохондрією та іншими клітинними компартментами наразі невідомий.

Окрім цього, hHsp60 виявляється як розчинна форма у сироватці крові та супернатанті при культивуванні клітин [23]. Розчинний Hsp60 є надзвичайно імуногенною молекулою, одночасно він виступає у ролі важливої сигнальної молекули. Він здатний активувати клітини імунної системи та ендотелію судин, опосередковувати як про-, так і антизапальну імунну відповідь [2, 3, 7]. Такий дуалізм дії шапероніну можна пояснити взаємодією з великою і різноманітною родиною TLR, які активують як про-, так і антизапальні сигнальні шляхи клітин [2, 26]. Можна зробити висновок, що Hsp60 діє як антиген – через систему T- і B-клітинних рецепторів і в той самий час є сполучною ланкою з адаптивним імунітетом – через активацію TLR4 і TLR2. Також Hsp60 може діяти як прозапальний сигнал через моноцити, B-клітини і регуляторні T-клітини (Treg), виявляючи свої антизапальні властивості шляхом взаємодії з B-клітинами, Treg, і ерготичними T-клітинами. Ці ефекти залежать від концентрації Hsp60 у відповідних сайтах [2].

Рівні Hsp60 у сироватці крові широко варіюють – від надзвичайно низьких (не детектованих за допомогою ELISA) до понад 1,000 ng/mL. Вважається, що рівень Hsp60 у сироватці кожного окремого індивіда залишається постійним, можливо, через наявність генетичного контролю [27]. Підвищені рівні Hsp60 у сироватці крові асоційовано з розвитком атеросклерозу та гіпертонії [28]. Поява Hsp60 у міжклітинному просторі може бути результатом активного процесу секреції живою клітиною або поступового вивільнення внутрішньоклітинних білків апоптизованою та некротизованою клітиною. Важливо зазначити, що цей процес відбувається не лише під час стресу.

Виявлено, що шаперонін є антигеном-мішенню при патологічному аутоімунітеті і що Hsp60-реактивні T- і B-клітини є частиною імунної відповіді під час інфекційних хвороб, що підкреслює імунорегуляторні властивості Hsp60. Те, що Hsp60 має як імунорегуляторні, так і прозапальні властивості у комплексі з мікрооточенням органу-мішені in vivo, робить шаперонін важливим антигеном гомеостазу [29].

Анти-Hsp60-антитіла як біологічно активні молекули

Існують наукові твердження про роль анти-Hsp60-ан-

титіл як пам'ять – «підпис» перенесених протягом життя контактів зі збудниками інфекційних захворювань.

Багато інфекцій, спричинених бактеріями, грибами та мікобактеріями, можуть зумовлювати імунну реакцію проти мікробного Hsp65 за участю анти-Hsp65-антитіл. Наявність анти-Hsp65-антитіл може бути пояснена реакцією організму на мікробні Hsp65, які є складовою нормофлори людини (наприклад травного тракту) і представляють ранні неспецифічні захисні механізми проти патогенів [30]. Окрім того, анти-Hsp65-антитіла можуть з'являтися після вакцинації ДНК-вакциною проти туберкульозу (вакцина БЦЖ), яка містить живу коров'ячу туберкульозну паличку (*Mycobacterium bovis*). Було встановлено, що БЦЖ-вакцина індукує специфічну гуморальну відповідь у мишей за рахунок анти-Hsp65-антитіл [31].

Слід зазначити, що за рахунок високої гомології між протаеукаріотним Hsp60 (~50%) T-клітини і/або антитіла, індуковані мікробним Hsp65, можуть перехресно реагувати з Hsp60 людини (механізм молекулярної мімікрії) [18, 21, 29]. Імунна відповідь, первинно спрямована безпосередньо проти мікробного Hsp65, може стати причиною розвитку аутоімунних процесів в організмі людини [32–33].

Зафіксовано, що рівень антитіл проти мікробних Hsp60 може слугувати діагностичною ознакою для прогнозу ризику розвитку захворювань. Так, наявність антитіл проти епітопу з амінокислотними залишками (а.з.) 141–160 Hsp60 *Helicobacter pylori* корелює із серцево-судинними захворюваннями, зокрема атеросклерозом у людини [19]. Підвищений рівень антитіл проти Hsp65 *Mycobacterium tuberculosis* вважають прогностичним маркером розвитку і прогресування атеросклерозу у клінічно здорових людей [2, 13]. Наявність антитіл проти Hsp60 *Streptococcus pyogenes* (а.з. 357–368 та а.з. 418–427) асоційована з розвитком глаукоми [23].

Також експериментально було доказано, що моноклональні анти-Hsp60-антитіла здатні підсилювати запальні реакції, індуковані Hsp60 (підвищують продукцію IL-8, фактора некрозу пухлин-α); антитіла проти мікробного Hsp60 можуть потенціювати тромбоз [29].

Нещодавно було констатовано [34, 35], що вміст природних автоантитіл (natural autoantibodies NAA) класу IgG проти білків, важливою складовою яких є пул анти-Hsp60-антитіл і які залучені у механізми ембріонального розвитку, майже однакові у всіх здорових жінок. Це можна вважати за константу, яка відображає стан репродуктивних функцій здорової жінки. Але у жінок, які мали невиношування вагітності, трубно безплідність або народили дітей з вадами розвитку, вміст природних антитіл суттєво відрізнявся від базової константи [34, 36]. Причому чим більш стійкими і суттєвими були відхилення від норми щодо вмісту відповідних NAA, тим більш тяжкими були порушення репродуктивної функції у жінок.

Численні факти свідчать, що окрім фолдингової функції в мітохондрії і антиапоптичної – в цитозолі Hsp60 може функціонувати як міжклітинний сигнал з широким спектром біологічних ефектів. Шаперонін здатний стимулювати клітини для продукції прозапальних цитокинів і інших білків, залучених до регуляції імунітету і запалення, що є сполучною ланкою між вродженим і набутих імунітетом. Установлено, що Hsp60 і специфічні анти-Hsp60-антитіла можуть бути і патологічним фактором у багатьох хворобах, індукуючи процеси атеросклерозу і тромбозу, запальні і аутоімунні процеси. Але досі невідомо, що визначає імунорегуляторні або прозапальні властивості Hsp60 у кожному конкретному випадку. Тому необхідно ідентифікувати білки-клієнти, кошаперони і мішені для Hsp60 і його взаємозв'язки з імунною мережею, яка відповідальна за регуляцію антистрессового захисту клітин та організму в цілому, що є важливою і практично недослідженою проблемою в сучасній репродуктології.

(Закінчення в наступному номері)

Шаперонины как регуляторы нормального и патологического антистрессового ответа в репродуктивной системе человека

М.В. Макаренко, Д.А. Говсеев, Л.Л. Сидорик

Различные виды физиологического стресса вызывают всевозможные изменения в клетках, включая изменения структуры и функций белковых комплексов и отдельных молекул. Функции белка детерминированы его фолдингом (пространственной укладкой), зависящего от функционирования белков теплового шока – молекулярных шаперонов (HSPs), или белков стресса, – высококонсервативных специализированных белков, ответственных за корректный белковый фолдинг. Семейство молекулярных шаперонов/шаперонинов Hsp60 занимает особое место благодаря уникальным свойствам активировать сигнальные каскады через систему Toll-like-рецепторов, стимулируя продукцию клеткой провоспалительных цитокинов, дефензинов, молекул клеточной адгезии и молекул МНС, выполняя функцию межклеточной сигнальной молекулы. Установлена патологическая роль Hsp60 в широком спектре заболеваний, от сахарного диабета до атеросклероза, где Hsp60 принимают участие как в регуляции апоптоза, так и аутоиммунных процессов. HSPs обнаружены в разных тканях, имеющих отношение к репродуктивной системе.

Ключевые слова: молекулярные шапероны (HSPs), Toll-like-рецепторы, репродуктивная функция, природные аутоантитела.

Chaperonin as the normal controls and pathological anti-stress response in the human reproductive system

M. Makarenko, D. Hovsyeyev, L. Sydoryk

Different kinds of physiological stress cause mass changes in the cells, including the changes in the structure and function of the protein complexes and in separate molecules. The protein functions is determined by its folding (the spatial conclusion), which depends on the functioning of proteins of thermal shock- molecular chaperons (HSPs) or depends on the stress proteins, that are high-conservative; specialized proteins that are responsible for the correct proteinaceous folding.

The family of the molecular chaperones/ chaperonins/ Hsp60 has a special place due to its unique properties of activating the signaling cascades through the system of Toll-like receptors; it also stimulates the cells to produce anti-inflammatory cytokines, defensins, molecules of cell adhesion and the molecules of MHC; it functions as the intercellular signaling molecule.

The pathological role of Hsp60 is established in a wide range of illnesses, from diabetes to atherosclerosis, where Hsp60 takes part in the regulation of both apoptosis and the autoimmune processes. The presence of the HSPs was found in different tissues that are related to the reproductive system.

Key words: molecular chaperons (HSPs), Toll-like receptors, reproductive function, natural auto antibody.

Сведения об авторах

Макаренко Михаил Васильевич – Кафедра акушерства и гинекологии Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, заведующий кафедрой, 03027, г. Киев, проспект Краснозвездный, 2

Говсеев Дмитрий Александрович – Кафедра акушерства и гинекологии Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, доцент кафедры, 03027, г. Киев, проспект Краснозвездный, 2

Сидорик Людмила Леонидовна – Институт молекулярной биологии и генетики НАН Украины, заведующая лабораторией молекулярных механизмов аутоиммунных процессов, 03680, г. Киев, ул. Академика Заболотного, 150; тел.: (044) 526-11-69

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Hartl F.U. Molecular chaperons in cellular protein folding // Nature. – 1996. – 381. – P. 571–580.
- Quintana F.J., Cohen I.R. The Hsp60 immune system network // Trends in Immunol. – 2011. – V. 32, № 2. – P. 89–95.
- Basu S., Srivastava P.K. Heat shock proteins: the fountainhead of innate and adaptive immune response // Cell Stress Chaperons. – 2000. – V. 5, № 5. – P. 443–451.
- Garrido C., Gurbuxani S., Ravangan L., Kroemer G. Heat Shock Proteins: Endogenous Modulators of Apoptotic Cell Death // BBRC. – 2001. – V. 286. – P. 433–442.
- Patterson C., Cyr D. Welcome to the Machine: A Cardiologist's Introduction to Protein Folding and Degradation // Circulation. – 2002. – V. 106. – P. 2741–2746.
- Ziegel U., Kaufmann S.H. Heat shock proteins in protection from and pathogenesis of infectious diseases // Clin. Microbiol. Rev. – 1999. – V. 12. – P. 19–39.
- Ranford J.C., Henderson B. Chaperonins in diseases: mechanisms, models, and treatment // J. Clin. Pat. ol.: Mol. Pat. ol. – 2002. – V. 55. – P. 209–213.
- Gupta S., Knowlton A.A. Hsp60, Bax, apoptosis and the heart // J. Cell. Mol. Med. – 2005. – V. 9. – P. 51–58.
- Bukau B., Horwich A.L. The Hsp70 and Hsp60 chaperone machines // Cell. – 1998. – V. 92. – P. 351–366.
- Pockley A.G., Bulmer J., Hanks B.M., Wrigt B. Identification of human heat shock protein 60 (Hsp60) and anti-Hsp60 antibodies in the peripheral circulation of normal individuals // Cell Stress Chaperons. – 1999. – V. 4. – P. 29–35.
- Matzinger P. Tolerance, danger and the extended family // Annu Rev Immunol. – 1994. – V. 12. – P. 991–1045.
- Paterson C., Cyr D. Welcome to the Machine: A Cardiologist's Introduction to Protein Folding and Degradation // Circulation. – 2002. – V. 106. – P. 2741–2746.
- Xu Q., Schett G., Perchinka H. Serum soluble heat shock protein 60 is elevated in subjects with atherosclerosis in general population // Circulation. – 2000. – V. 102. – P. 14–20.
- Maguire M., Coates A.R.M., Henderson B. Chaperonin 60 unfolds its secrets of cellular communication // Cell Stress Chaperons. – 2002. – V. 7 (4). – P. 313–329.
- Gupta S., Knowlton A.A. HSP60 trafficking in adult cardiac myocytes: role of the exosomal pathway. Physiol Heart Circ Physiol. 2007; 292: 3052–3056.
- Znag L., Pelech S.L., Mayrand D., Greiner D., Heino I., Uitto V.J. Bacterial heat shock protein-60 increases epithelial cell proliferation through the ERK 5 MAP kinases // Exp Cell Res. – 2001. – V. 266. – P. 244–250.
- Mayr M., Metzler B., Kiechl S. et al. Endothelial cytotoxicity mediated by serum antibodies to heat shock proteins of Escherichia coli and Chlamydia pneumonia: immune reactions to heat shock proteins as a possible link between infection and atherosclerosis // Circulation. – 2005. – № 99. – P. 1560–1566.
- Ohue R., Hashimoto K., Nakamoto M. et al. Bacterial Heat Shock Protein 60, GroEL, Can Induce the Conversion of Naive T Cells into a CD4 + CD25 + Foxp3-Expressing Phenotype // J Innate Immun. – 2011. – № 3. – P. 605–613.
- Galdiero M., De L'ero G., Marcatili A. Cytokine and Adhesion Molecule Expression in Human Monocytes and Endothelial Cells Stimulated with Bacterial Heat Shock Proteins // Infection and immunity. – 1997. – № 2. – P. 699–707.
- Yokota S.H., Hirata D., Minota S. et al. Autoantibodies against chaperonin CCT in human sera with rheumatic autoimmune diseases: comparison with antibodies against other Hsp60 family proteins // Cell stress and Chap. – 2000. – № 4. – P. 337–346.
- Huurman V.A. et al. Immunological efficacy of heat shock protein 60 peptide DiaPep277 therapy in clinical type 1 diabetes patients // Diabetes Metab. Res. Rev. – 2007. – V. 23. – P. 292–298.
- Broadley S.A., Hartl F.U. Mitochondrial stress signaling: a pathway unfolds // Trends in Cell Biology. – 2008. – Vol. 18, № 1. – P. 1–4.
- Soltys B.J., Gupta S. Mitochondrial proteins at unexpected cellular locations: export of proteins from mitochondria from an evolutionary perspective // International Review of Cytology. – 2000. – Vol. 194. – P. 133–196.
- Fisch P., Malkovsky M., Kovats S. et al. Recognition by human V α 9/V δ 2 T cells of a GroEL homolog on Daudi Burkitt's lymphoma cells // Science. – 1990. – Vol. 250. – P. 1269–1273.
- Kaur I., Voss S.D., Gupta R.S. et al. Human peripheral T α T cells recognize hsp60 molecules on Daudi Burkitt's lymphoma cells // The Journal of Immunology. – 1993. – Vol. 150, № 5. – P. 2046–2055.
- Vabulas R.M., Ahmad-Nejad P., da Costa C., et al. Endocytosed HSP60s use Toll-like receptor 2 (TLR2) and TLR4 to activate the Toll/interleukin-1 receptor signaling pathway in innate immune cells // J. Biol. Chem. – 2001. – № 276. – P. 31332–31339.
- Cubota A., Hynes G., Willson K. The chaperonin containing t-complex polypeptide 1 (TCP-1): multisubunit machinery assisting in protein folding and assembly in the eukaryotic cytosol // Eur J Biochem. – 1995. – № 230. – P. 3–16.
- Yokota S., Minota S., Nobuhiro F. Anti-HSP autoantibodies enhance HSP-induced pro-inflammatory cytokine production in human monocyte cells via Toll-like receptors // Intern. Immun. – 2006. – 18. – P. 573–580.
- Капустян Л., Рожко О., Бобик В., Крупська И.В., Рябенко Д., Хожанко Ю., Гуртовий В., Усенко В. Вивчення змін кількісного рівня молекулярного шаперону Hsp60 у тканині серця при дилатативній кардіоміопатії // Біологія і клініка. – 2008. – Т. 24, № 3. – С. 238–245.
- Pockley A.G., Wu R., Lemne C. et al. Circulating heat shock protein 60 is associated with early cardiovascular disease // Hypertension. – 2000. – Vol. 36. – P. 303–307.
- Kaur I., Voss S.D., Gupta R.S. et al. Human peripheral $\gamma\delta$ T cells recognize hsp60 molecules on Daudi Burkitt's lymphoma cells // The Journal of Immunology. – 1993. – Vol. 150, № 5. – P. 2046–2055.
- Feng H., Zeng Y., Whitesell L., Katsanis E. Stressed apoptotic tumor cells express heat shock proteins and elicit tumor-specific immunity // [H. Feng, Y. Zeng, W. Luke, K. Emmanue] // Blood. – 2001. – Vol. 97, № 11. – P. 3505–3512.
- Friedland J.S., Shattock R., Remik D.J., Griffin G.E. Mycobacterial 65-kDa heat shock protein induces release of proinflammatory cytokines from human monocytes cells // Clin. Exp. Immunol. – 1993. – V. 91. – P. 58–62.
- Полетаев А.Б. Иммунологический гоманкулус в норме и при патологии // Биохимия. – 2002. – Т. 67, вып. 5. – С. 721–731.
- Aalberse S., Prakken B.J., Kaptein B. HSP: bystander antigen in atopic diseases? // Frontiers in Immunology. – 2012. – V. 3. – P. 1–8.
- Merti Y., Zucker-Toledano M., Quintana F.J., Cohen I.R. Newborn humans manifest autoantibodies to defined self molecules detected by antigen microarray informatics // J Clin Invest. – 2007. – V. 117, № 3. – P. 712–718.