

DOI: 10.56871/RBR.2023.60.25.011
УДК 576+577.29

ШАПЕРОМ: ИСТОРИЧЕСКАЯ ПЕРСПЕКТИВА И СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ

© Вячеслав Сергеевич Федоров^{1, 2, 3}, Надежда Вячеславовна Ремизова^{1, 4},
Максим Алексеевич Шевцов^{2, 3, 5, 6}

¹ Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины, кафедра неорганической химии и биофизики. 196084, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Черниговская, 5

² Институт цитологии Российской академии наук. 194064, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, Тихорецкий пр., 4

³ Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова. 197341, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

⁴ Санкт-Петербургский государственный архитектурно-строительный университет, кафедра геотехники. 190005, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, 2-я Красноармейская ул., 4

⁵ Центр трансляционных исследований рака при Техническом университете Мюнхена (TranslaTUM), группа радиационной иммуноонкологии, клиника Rechts der Isar. 81675, Мюнхен, Германия, ул. Эйнштейна, 25

⁶ Дальневосточный федеральный университет. 690922, Приморский край, г. Владивосток, о. Русский, п. Аякс, 10

Контактная информация: Вячеслав Сергеевич Федоров — ассистент кафедры неорганической химии и биофизики Санкт-Петербургского государственного университета ветеринарной медицины. E-mail: fedorovvs.biotech@gmail.com
ORCID ID: 0000-0002-0239-7473 SPIN: 4424-5821

Для цитирования: Федоров В.С., Ремизова Н.В., Шевцов М.А. Шапером: историческая перспектива и современные представления // Российские биомедицинские исследования. 2023. Т. 8. № 4. С. 95–102. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2023.60.25.011>

Поступила: 05.10.2023

Одобрена: 22.11.2023

Принята к печати: 20.12.2023

Резюме. Жизненный цикл клеток сопровождается постоянным синтезом, транспортом и деградацией полипептидных цепей — белков и сигнальных последовательностей. Каждая полипептидная цепь обладает четырьмя уровнями структуры, и принятие ею правильной пространственной конформации необходимо для экспрессии функции молекулы. Препятствовать формированию правильной конформации могут гидрофобные взаимодействия или образование сульфидных мостиков. Более того, структуры высокого порядка белков нарушаются при различных стрессовых ответах на клетку. В ходе исследования процессов синтеза и агрегации белков были выявлены особые консервативные протеины, способные связываться с новосинтезированным или поврежденным полипептидом, придавая за счет последовательной связи с доменами узнавания функциональную структуру. Именно эти белки называли молекулярными шаперонами. В их число входит суперсемейство белков теплового шока, синтез которых является неспецифичным ответом клетки на стресс. Для изучения процессов протеостаза необходимо понимание, что данные белки действуют лишь в тесной взаимосвязи с кошаперонами и другими вспомогательными молекулами. Такие совокупности называются шаперомом, или шаперонной машиной, и они представляют значительный интерес в биомедицинских исследованиях. В данном обзоре литературы представлены основные исторические этапы понимания шаперонов и шаперома как супрамолекулярного комплекса и их место в жизнедеятельности клетки.

Ключевые слова: молекулярные шапероны; белки теплового шока; шапером.

CHAPEROME: HISTORICAL PERSPECTIVE AND CURRENT CONCEPTS

© Viacheslav S. Fedorov^{1, 2, 3}, Nadezhda V. Remizova^{1, 4}, Maxim A. Shevtsov^{2, 3, 5, 6}

¹ Saint Petersburg State University of Veterinary Medicine, Department of Inorganic Chemistry and Biophysics. Chernigovskaya 5, Saint Petersburg, Russian Federation, 196084

² Institute of Cytology, Russian Academy of Sciences (RAS), Tikhoretsky pr., 4, Saint Petersburg, Russian Federation, 194064

³ V.A. Almazov National Medical Research Center. Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 197341

⁴ Saint Petersburg State University of Architecture and Civil Engineering, Department of Geotechnics. 2nd Krasnoarmeyskaya st., 4, Saint Petersburg, Russian Federation, 190005

⁵ Center for Translational Cancer Research at the Technical University of Munich (TranslaTUM), Radiation Immuno-Oncology Group, Clinic Rechts der Isar, str. Einstein 25, Munich, Germany, 81675

⁶ Far Eastern Federal University, Ajax Bay, 10, Russky Island, Vladivostok, Russian Federation, 690922

Contact information: Viacheslav S. Fedorov — Assistant of the Department of Inorganic Chemistry and Biophysics, Saint Petersburg State University of Veterinary Medicine. E-mail: fedorovvs.biotech@gmail.com ORCID ID: 0000-0002-0239-7473 SPIN: 4424-5821

For citation: Fedorov VS, Remizova NV, Shevtsov MA. Chaperome: historical perspective and current concepts // Russian biomedical research (St. Petersburg). 2023;8(4):95-102. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2023.60.25.011>

Received: 05.10.2023

Revised: 22.11.2023

Accepted: 20.12.2023

Abstract. The life cycle of cells is accompanied by constant synthesis, transport and degradation of polypeptide chains — proteins and signal sequences. Each polypeptide chain has four levels of structure, and its adoption of the correct spatial conformation is necessary for the expression of the function of the molecule. Hydrophobic interactions or the formation of sulfide bridges can prevent the formation of the correct conformation. Moreover, the high-order structures of proteins are disrupted by various stress responses to the cell. In the course of studying the processes of protein synthesis and aggregation, specific highly conserved proteins were identified that can bind to a newly synthesized or damaged polypeptide, imparting a functional structure due to the sequential connection with recognition domains. These proteins are called molecular chaperones. This includes the superfamily of heat shock proteins, the synthesis of which is a nonspecific cell response to stress. To study the processes of proteostasis, it is necessary to understand that these proteins act only in close relationship with cochaperones and other auxiliary molecules. Such aggregates are called chaperomes, or chaperone machineries, and are of considerable interest in biomedical research. This review discusses the historic perspective for chaperones and chaperome as a supramolecular complex as well as their place in cell proliferation.

Key words: molecular chaperones; heat shock proteins; chaperome.

Благодаря исследованиям начала XX века стало понятно, что многие полипептиды могут легко восстанавливать нативную структуру сами по себе *in vitro* (обычно небольшие однодоменные белки), в то время как другие (более сложные, многодоменные или олигомерные белки) принимают необходимую топологию только в присутствии дополнительных молекул, не входящих в состав полипептида самого конечного нативного белка [22]. Эти молекулы были идентифицированы как белки и были названы молекулярными шаперонами. Термин «молекулярный шаперон» впервые был использован в 1968 г. с целью описать роль нуклеоплазмина в сборке ДНК и гистонов в нуклеосомы [11]. Название возникло из-за того, что нуклеоплазмин способствует гистон-гистоновым взаимодействиям с образованием правильной олигомерной формы, предотвращая агрегацию. Он делает это, не образуя сам по себе часть нуклеосомы и не определяя модификации нуклеосомы. Следовательно, нуклеоплазмин берет на себя роль шаперона.

Позднее термин «молекулярный шаперон» был расширен, чтобы включать распространенный белок хлоропластов, называемый белком, связывающим большие субъединицы рубиско (рибулозобисфосфаткарбоксилаза), теперь известный как хлоропластный шаперонин, который предотвращает образование нерастворимого осадка вновь синтезированными большими субъединицами рубиско. Эти большие субъединицы, как известно, склонны к неправиль-

ной сборке не из-за электростатических взаимодействий, а потому, что они подвергают воздействию водной среды сильно гидрофобные поверхности. Хотя ранние эксперименты не определили, способствует ли шаперонин фолдингу или сборке, более поздние работы с митохондриальным шаперонином установили, что этот белок функционирует на стадии именно фолдинга [15, 29]. Некоторое время термин «молекулярный шаперон» ограничивался двумя белками; его современное использование началось с предположения, что его значение должно быть расширено для описания функции большей группы белков, которые, как предполагалось, способствуют реакциям сворачивания и сборки в различных клеточных процессах [9, 17]. С 90-х годов XX века это определение постоянно уточняется, чтобы учесть другие открытия, касающиеся роли шаперонов в процессах протеостаза клетки.

Роль молекулярных шаперонов в фолдинге, сборке и внутриклеточной транслокации белков является постоянным предметом исследований. Для нормально функционирующих клеток справедливы следующие выводы.

Шапероны органелл, таких как ЭПР (эндоплазматический ретикулум) играют ключевую роль в фолдинге новосинтезированных белков [16, 23]. Мембраны митохондрий обладают изолированной популяцией шаперонов, ответственных за исправление или разборку поврежденных в ходе клеточного дыхания белков [40].



Цитозольные шапероны играют ключевую роль в фолдинге, транспорте и биологической активности ряда белков, предназначенных для транспорта к определенным органеллам, таким как ядро и митохондрии [7, 28, 42].

Ядерные шапероны, в отличие от других, связываются с белками после фолдинга за счет ионных сил, и играют поддерживающую роль в структурной организации макромолекулярных комплексов хроматина [30].

Мембранно-связанные шапероны, обнаруженные только на клетках солидных и гематологических опухолей, участвуют в пролиферации, миграции и иммуногенности раковых клеток [4, 38].

Список обнаруженных шаперонов постоянно пополняется. Ферментоподобные кофакторы протеиндисульфидизомеразы и пептидил-пролил цис-транс-изомеразы, которые катализируют изомеризацию транс- в цис-пролин и обычно рассматриваются как шапероны ЭПР, были обнаружены лишь в 1992 г. [37]. В семейство шаперонов входили как прокариотические, так и эукариотические белки разного строения и локализации.

Однако различия в названиях и отсутствие четкого деления на семейства значительно утрудняли работу по исследованию шаперонов. Значительную часть шаперонов человека стали идентифицировать как белки теплового шока человека (HSP, heat shock proteins) — чувствительные к стрессу белки, необходимые для борьбы с тепловыми и другими протеотоксическими стрессами. Вскоре после этого, в 2003–2005 г. стало ясно, что внутри семейства HSP также кодируются конститутивно экспрессируемые члены, такие как Hsc70 (HSPA8) в семействе HSP70. Так появилось деление на стресс-индуцируемые и конститутивные шапероны [18].

С развитием белковой кристаллографии и генетического анализа появились и первые попытки усовершенствовать классификацию — появилось деление на семейства (по молекулярной массе), внутри которых были идентифицированы конкретные представители (по кодирующим генам). Однако даже после анализа генома человека имена, используемые для шаперонов человека в литературе, были довольно хаотичными: для одного и того же продукта гена можно было найти до десяти различных имен. Кроме того, почти идентичные названия использовались для обозначения различных генных продуктов. Например, HSPA1B был назван HSP70-2, тогда как HSP70.2 относится к члену HSPA2, специфичному для семенников. Первые шаги в делении шаперонов одновременно по генам и функциям были сделаны лишь к 2000 г.

Особенно преуспела в формировании классификации революционная работа профессора Гарольда Кампинги [20]. Предлагаемая номенклатура была основана на кодировке, присвоенной Комитетом по номенклатуре генов HUGO и используемой в базе данных Entrez Gene Национального центра биотехнологической информации для генов теплового шока. В дополнение к этой номенклатуре был предоставлен список идентификаторов генов Entrez человека и соответствующих идентификаторов генов Entrez для мышиных ортологов. В данной работе были представлены таблицы для каждого суперсемейства шаперонов человека (рис. 1).

Шапероны, по-видимому, действуют последовательно в путях фолдинга белка, связываясь с промежуточными продуктами, которые находятся на различных стадиях формирования топологии, и затем передавая их следующему шаперону или шаперонному комплексу в каскаде, в конечном

	Gene name	Protein name	Old names	Human gene ID	Mouse ortholog ID
HSP A					
1	<i>HSPA1A</i>	HSPA1A	HSP70-1; HSP72; HSPA1	3303	193740
2	<i>HSPA1B</i>	HSPA1B	HSP70-2	3304	15511
3	<i>HSPA1L</i>	HSPA1L	hum70t; hum70t; Hsp-hom	3305	15482
4	<i>HSPA2</i>	HSPA2	Heat-shock 70kD protein-2	3306	15512
5	<i>HSPA5</i>	HSPA5	BIP; GRP78; MIF2	3309	14828
6	<i>HSPA6</i>	HSPA6	Heat shock 70kD protein 6 (HSP70B')	3310	X
7	<i>HSPA7^a</i>	HSPA7	Heat shock 70kD protein 7	3311	X
8	<i>HSPA8</i>	HSPA8	HSC70; HSC71; HSP71; HSP73	3312	15481
9	<i>HSPA9</i>	HSPA9	GRP75; HSPA9B; MOT; MOT2; PBP74; mot-2	3313	15526
10	<i>HSPA12A</i>	HSPA12A	FLJ13874; KIAA0417	259217	73442
11	<i>HSPA12B</i>	HSPA12B	RP23-32L15.1; 2700081N06Rik	116835	72630
12	<i>HSPA13^b</i>	HSPA13	Stch	6782	110920
13	<i>HSPA14</i>	HSPA14	HSP70-4; HSP70L1; MGC131990	51182	50497
HSP H					
1	<i>HSPH1</i>	HSPH1	HSP105	10808	15505
2	<i>HSPH2^b</i>	HSPH2	HSPA4; APG-2; HSP110	3308	15525
3	<i>HSPH3^b</i>	HSPH3	HSPA4L; APG-1	22824	18415
4	<i>HSPH4^b</i>	HSPH4	HYOU1/Grp170; ORP150; HSP12A	10525	12282

Рис. 1. Классификация семейства HSP70 [20]

Fig. 1. HSP70 family classification [20]

итоге высвобождая компетентный нативный белок. Связывание обычно включает взаимодействие шаперонов с гидрофобными остатками на поверхности развернутых белков, а высвобождение часто включает гидролиз АТФ. Образование функциональных комплексов не связано с определенными консенсусными последовательностями аминокислот в белке-субстрате, а скорее определяется расположением гидрофобных остатков и консервативных сайтов узнавания [14, 43]. Исследователи понимали, что одиночный шаперон не обеспечит стабильной работы по поддержанию протеостаза. Именно поэтому на рубеже веков также началась идентификация различных белков-адаптеров, белков транспорта и сигнальных молекул в комплексе с шаперонами.

Термин «шапером» был введен в 2006 г. для обозначения совокупности шаперонов, кошаперонов и родственных факторов [41]. Первоначальный список человеческого шаперома был опубликован в 2013 г., и в нем сообщалось о 147 биоинформационно предсказанных членах [13]. В него вошли члены белка теплового шока 90 (HSP90), HSP70, HSP60, HSP110, HSP40 (также известные как белки DNAJ), HSP10 и малые HSP (sHSP), а также их кошапероны и участники фолдинга, ферменты пептидилпролилизомеразы (PPI) и протеиндисульфидизомеразы. Название каждого семейства HSP происходит от молекулярной массы исходного члена-основателя и следует актуальной номенклатуре. У эукариот большинство семейств также включают компоненты, специфичные для органелл, таких как те, которые экспрессируются в эндоплазматическом ретикулуме и митохондриях. Более поздние исследования расширили список до 332 шаперонов и кошаперонов, представленных 88 шаперонами (27%), из которых 50 были АТФ-зависимыми, и 244 кошаперонами (73%) [2, 3]. Несколько белков, содержащих тетраатрикопептидные повторы (TPR)-домен, также были включены на основании их функциональных взаимодействий с избранными шаперонами.

Анализ экспрессии белка в иммортализованных клетках человека (как в нетрансформированных, так и в раковых клетках) идентифицировал компоненты шаперома как одни из наиболее распространенных белков в этих клетках [36]. HSP90 были наиболее распространены, составляя в среднем 2,8% и вместе с HSP70 до 5,5% от общей массы белка. Обращаясь к вышеупомянутой базе из 147 членов шаперома, эти белки вместе составляют 7,6% от общего числа полипептидов и 10,3% от общей массы белка в клетках рака шейки матки человека HeLa. На шапероны HSP60 и HSP110 приходилось еще 3,3% общей массы белка, а 1,5% общей массы состояло в основном из регуляторных белков-кошаперонов для HSP90 и HSP70. Более конкретно, изоформы HSP90AA1 и HSP90AB1 (HSP90 α и HSP90 β) и два белка HSP70, конститутивный HSPA8 (родственный тепловому шоку 70, HSC70) и индуцируемые тепловым шоком белки HSPA1A/B представляли подавляющее большинство шаперонов соответствующих семейств. Кроме того, все известные кошапероны HSP90 были субстехиометрическими по

отношению к HSP90. Например, отношение кошаперона к HSP90 составляло 1:34 для АНА1, активатора активности АТФазы HSP90, 1:46 для связывающего киназы CDC37 [26] и 1:16 для HOP (адаптерный белок HSP70-HSP90, также называемый STIP1, который связывает HSP90 с HSP70) [5, 34]. Точно так же соотношение кошаперонов и HSP70 составляло 1:5,5 для различных кошаперонов J-домена, активирующих HSP70 к определенным функциям, и 1:7 для HSP110, которые действуют как факторы обмена нуклеотидов для HSP70 [10, 31].

Эти шапероны и кошапероны организованы в виде взаимодействующих белковых сетей (рис. 2). У эукариот существуют четкие и независимые сети шаперонов, при этом основной шаперон, такой как HSP90 или HSP70, функционирует с помощью ряда кошаперонов, каждый из которых имеет определенный набор функций, необходимых для протеостаза клетки. В синтезе каждого белка участвуют не только РНК и рибосомы, но и обладающие тесной взаимосвязью комплексы шаперома, способные придать новосинтезированному белку требуемую для выполнения его функций топологию, а затем направить в соответствующий компартмент клетки.

Шапером — чрезвычайно динамичная структура: его наполненность представителями HSP, сила межбелковых связей и выполняемые функции зависят от состояния клетки и ее микроокружения. Например, исследования дрожжевых клеток показали, что Hsp82 способен формировать стабильные сети с другими шаперонами при индукции теплового шока [19]. Накопление поврежденных белков активирует экспрессию HSP110, которые способны «направить» HSP на функцию защиты и рефолдинга белковых агрегатов [12]. Более того, было обнаружено, что конститутивные и стресс-индуцированные формы HSP70 и HSP90 способны образовывать функциональные олигомеры в ответ на токсины или элиминацию питательных веществ [1, 27]. Таким образом, различные проявления клеточного стресса могут изменить силу взаимодействия как между членами шаперона, так и между отдельно взятыми комплексами. Эта реорганизация более высокого, чем шаперон-субстрат порядка, может привести к появлению новых функций, которые в нормальных условиях не экспрессируются, но которые могут потребоваться для противодействия стрессовым факторам. Стоит отметить, что это же свойство способно поддерживать жизнеспособность клеток в патологии.

Известно, что шаперонные комплексы с высокой силой взаимодействия характерны для опухолевых клеток. Начиная с 2000-х годов исследователи активно идентифицируют и описывают комплексы HSP70/90/110 с АНА, JAK, BAG, HOP, BiP и другие в клетках солидных и гематологических опухолей [8, 21, 24, 25]. В отличие от более динамичных комплексов нормальных клеток, изолированные из опухолей шаперомы остаются стабильными в ходе исследований *in vitro*. Включение компонентов шаперома в такие стабильные комплексы не зависит от уровня экспрессии ткани, происхождения или ге-

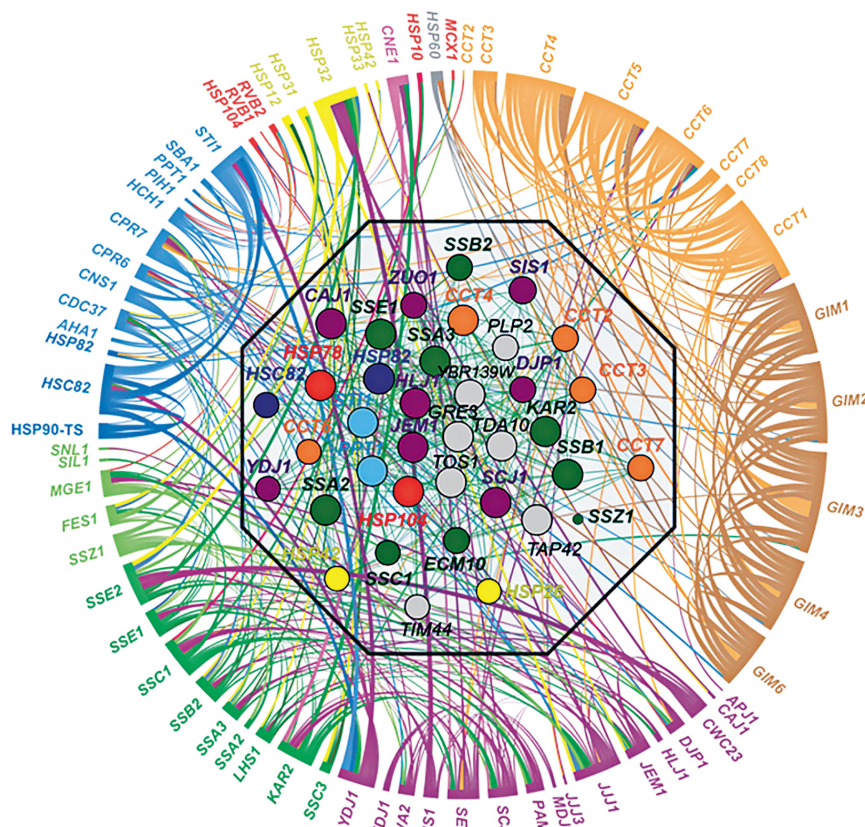


Рис. 2. Пример шаперома, полученного иммуноферментным и биоинформатическим анализом [33]

Fig. 2. An example of chaperome obtained via immunoassays and bioinformatic analysis [33]

нетических мутаций [6, 32]. Более того, обнаружено, что, несмотря на свою активность, такие комплексы HSP представляют лишь малую часть шаперома опухолевой клетки, и не все выделенные культуры способны их экспрессировать, что может послужить основанием для деления культур раковых клеток на два типа. Раковые клетки нуждаются в формировании стабильных белковых сетей и поддержании протеостаза. Шапером является основной платформой, поддерживающей синтез, организацию и защиту полипептидных путей, также опосредуя сигналинг, транспорт и межклеточный контакт [26, 35, 39]. Такой набор функций помещает шаперон в центральное положение белковой сети, окружая белковыми комплексами низшего порядка и вспомогательными молекулами. Данное расположение имеет важное значение в диагностике и терапии раковых заболеваний и открывает шаперомный подход в персонализированной медицине: маркирование или ингибирование белкового узла HSP с высокой степенью связанности с большей вероятностью приведет к выявлению или апоптозу раковых клеток, чем таргетинг отдельно взятых шаперонов или динамичных комплексов. Именно таким комплексным подходом руководствуются современные исследования шаперома как в рамках клеточной биологии, так и онкотерапии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Соглашение № 075-15-2022-301 от 20.04.2022).

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. The work was carried out with financial support from the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (agreement No. 075-15-2022-301 dated April 20, 2022).

ЛИТЕРАТУРА

1. Aprile F.A. et al. Hsp70 oligomerization is mediated by an interaction between the interdomain linker and the substrate-binding domain. *PLoS One*. 2013; 8(6): 67961. DOI: 10.1371/journal.pone.0067961.
2. Brehme M. et al. A chaperome subnetwork safeguards proteostasis in aging and neurodegenerative disease. *Cell reports*. 2014; 9(3): 1135–50. DOI: 10.1016/j.celrep.2014.09.042.
3. Brehme M., Voisine C. Model systems of protein-misfolding diseases reveal chaperone modifiers of proteotoxicity. *Disease models & mechanisms*. 2016; 9(8): 823–38. DOI: 10.1242/dmm.024703.
4. Calderwood S.K. Heat shock proteins and cancer: intracellular chaperones or extracellular signalling ligands? *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*. 2018; 373 (1738): 20160524. DOI: 10.1098/rstb.2016.0524.
5. Carrigan P.E. et al. Domain:domain interactions within Hop, the Hsp70/Hsp90 organizing protein, are required for protein stability and structure. *Protein science*. 2006; 15 (3): 522–32. DOI: 10.1110/ps.051810106.
6. Dart A. Networking: a survival guide. *Nature reviews Cancer*. 2016; 16(12): 752–52. DOI: 10.1038/nrc.2016.125.
7. Deuerling E., Bukau B. Chaperone-assisted folding of newly synthesized proteins in the cytosol. *Critical reviews in biochemistry and molecular biology*. 2004; 39(5): 261–77. DOI: 10.1080/10409230490892496.
8. Doong H. et al. CAIR-1/BAG-3 abrogates heat shock protein-70 chaperone complex-mediated protein degradation: accumulation of poly-ubiquitinated Hsp90 client proteins. *Journal of Biological Chemistry*. 2003; 278(31): 28490–500. DOI: 10.1074/jbc.M209682200.
9. Ellis R.J., Van der Vies S.M. Molecular chaperones. *Annual review of biochemistry*. 1991; 60(1): 321–47. DOI: 10.1146/annurev.bi.60.070191.001541.
10. Finka A., Sharma S. K., Goloubinoff P. Multi-layered molecular mechanisms of polypeptide holding, unfolding and disaggregation by HSP70/HSP110 chaperones. *Frontiers in molecular biosciences*. 2015; 2: 29. DOI: 10.3389/fmolb.2015.00029.
11. Franze de Fernandez M.T. et al. Factor fraction required for the synthesis of bacteriophage Q β -RNA. *Nature*. 1968; 219(5154): 588–90.
12. Goeckeler J.L. et al. Overexpression of yeast Hsp110 homolog Sse1p suppresses ydj1-151 thermosensitivity and restores Hsp90-dependent activity. *Molecular biology of the cell*. 2022; 13(8): 2760–70. DOI: 10.1091/mbc.02-04-0051.
13. Goloubinoff P. et al. Proteomic data from human cell cultures refine mechanisms of chaperone-mediated protein homeostasis. *Cell Stress and Chaperones*. 2013; 18: 591–605. DOI: 10.1007/s12192-013-0413-3.
14. Grallert H., Buchner J. A. Structural view of the GroE chaperone cycle. *Journal of structural biology*. 2001; 135(2): 95–103. DOI: 10.1006/jsbi.2001.4387.
15. Hallberg R.L. A mitochondrial chaperonin: genetic, biochemical, and molecular characteristics. *Seminars in Cell Biology*. 1990; 1: 37–45.
16. Halperin L., Jung, J., Michalak M. The many functions of the endoplasmic reticulum chaperones and folding enzymes. *IUBMB life*. 2014; 66(5): 318–26. DOI: 10.1002/iub.1272.
17. Hartl F.U. Molecular chaperones in cellular protein folding. *Nature*. 1996; 381(6583): 571–80. DOI: 10.1038/381571a0.
18. Henderson B., Allan E., Coates A.R.M. Stress wars: the direct role of host and bacterial molecular chaperones in bacterial infection. *Infection and immunity*. 2006; 74(7): 3693–3706. DOI: 10.1128/iai.01882-05.
19. Joshi S. et al. Adapting to stress—chaperome networks in cancer. *Nature Reviews Cancer*. 2018; 18(9): 562–75. DOI: 10.1038/s41568-018-0020-9.
20. Kampinga H.H. Guidelines for the nomenclature of the human heat shock proteins. *Cell Stress and Chaperones*. 2009; 14(1): 105–11.
21. Lackie R.E. et al. The Hsp70/Hsp90 chaperone machinery in neurodegenerative diseases. *Frontiers in neuroscience*. 2017; 11: 254. DOI: 10.3389/fnins.2017.00254.
22. Levinthal C. Are there pathways for protein folding? *Journal de chimie physique*. 1968; 65: 44–5. DOI: 10.1051/jcp/1968650044.
23. Ma Y., Hendershot L. M. ER chaperone functions during normal and stress conditions. *Journal of chemical neuroanatomy*. 2004; 28: 51–65. DOI: 10.1016/j.jchemneu.2003.08.007.
24. Madamanchi N.R. et al. Thrombin regulates vascular smooth muscle cell growth and heat shock proteins via the JAK-STAT pathway. *Journal of Biological Chemistry*. 2001; 276 (22): 18915–24. DOI: 10.1074/jbc.M008802200.
25. Morishima Y. et al. The Hsp organizer protein hop enhances the rate of but is not essential for glucocorticoid receptor folding by the multiprotein Hsp90-based chaperone system. *Journal of Biological Chemistry*. 2000; 275(10): 6894–6900. DOI: 10.1074/jbc.275.10.6894.
26. Murphy M.E. The HSP70 family and cancer. *Carcinogenesis*. 2013; 34(6): 1181–8. DOI: 10.1093/carcin/bgt111.
27. Nemoto T.K. et al. Substrate-binding characteristics of proteins in the 90 kDa heat shock protein family. *Biochemical Journal*. 2001; 354(3): 663–70. DOI: 10.1042/bj3540663.
28. Nishikawa S., Brodsky J.L., Nakatsukasa K. Roles of molecular chaperones in endoplasmic reticulum (ER) quality control and ER-associated degradation (ERAD). *Journal of biochemistry*. 2005; 137(5): 551–5. DOI: 10.1093/jb/mvi068.
29. Ostermann J. et al. Protein folding in mitochondria requires complex formation with hsp60 and ATP hydrolysis. *Nature*. 1989; 341: 125–30. DOI: 10.1038/341125a0.
30. Philpott A., Krude T., Laskey R.A. Nuclear chaperones. *Cells. Seminars in cell & developmental biology*. 2000; 11(1): 7–14. DOI: 10.1006/scdb.1999.0346.
31. Piette B.L. et al. Comprehensive interactome profiling of the human Hsp70 network highlights functional differentiation of J domains. *Molecular cell*. 2021; 81(12): 2549–65. DOI: 10.1016/j.molcel.2021.04.012.



32. Pillarsetty N. et al. Paradigms for precision medicine in epichaperome cancer therapy. *Cancer Cell*. 2019; 36(5): 559–73. DOI: 10.1016/j.ccell.2019.09.007.
33. Rizzolo K. et al. Features of the chaperone cellular network revealed through systematic interaction mapping. *Cell reports*. 2017; 20(11): 2735–48. DOI: 10.1016/j.celrep.2017.08.074.
34. Rodina A. et al. The epichaperome is an integrated chaperome network that facilitates tumour survival. *Nature*. 2016; 538(7625): 397–401. DOI: 10.1038/nature19807.
35. Rosenzweig R. et al. The Hsp70 chaperone network. *Nature reviews molecular cell biology*. 2019; 20(11): 665–80.
36. Saibil H.R. Chaperone machines in action. *Current opinion in structural biology*. 2008; 18(1): 35–42. DOI: 10.1016/j.sbi.2007.11.006.
37. Schmid F.X. Prolyl isomerase: enzymatic catalysis of slow protein-folding reactions. *Annual Review of Biophysics and Biomolecular Structure*. 1993; 22: 123–43. DOI: 10.1146/annurev.bb.22.060193.001011.
38. Shevtsov M. et al. Membrane-associated heat shock proteins in oncology: from basic research to new theranostic targets. *Cells*. 2020; 9(5): 1263. DOI: 10.3390/cells9051263.
39. Sreedhar A.S. et al. Hsp90 isoforms: functions, expression and clinical importance. *FEBS letters*. 2004; 562(1): 11–5. DOI: 10.1016/S0014-5793(04)00229-7.
40. Voos W. Mitochondrial protein homeostasis: the cooperative roles of chaperones and proteases. *Research in microbiology*. 2009; 160(9): 718–25. DOI: 10.1016/j.resmic.2009.08.003.
41. Wang X., Venable J., LaPointe P. et al. Hsp90 co-chaperone Aha1 downregulation rescues misfolding of CFTR in cystic fibrosis. *Cell*. 2006; 127: 803–15. DOI: 10.1016/j.cell.2006.09.043.
42. Young J.C., Barral J.M., Hartl F.U. More than folding: localized functions of cytosolic chaperones. *Trends in biochemical sciences*. 2003; 28(10): 541–7. DOI: 10.1016/j.tibs.2003.08.009.
43. Zhu X. et al. Structural analysis of substrate binding by the molecular chaperone DnaK. *Science*. 1996; 272(5268): 1606–14. DOI: 10.1126/science.272.5268.1606.
44. and structure. *Protein science*. 2006; 15 (3): 522–32. DOI: 10.1110/ps.051810106.
6. Dart A. Networking: a survival guide. *Nature reviews Cancer*. 2016; 16(12): 752–52. DOI: 10.1038/nrc.2016.125.
7. Deuerling E., Bukau B. Chaperone-assisted folding of newly synthesized proteins in the cytosol. *Critical reviews in biochemistry and molecular biology*. 2004; 39(5): 261–77. DOI: 10.1080/10409230490892496.
8. Doong H. et al. CAIR-1/BAG-3 abrogates heat shock protein-70 chaperone complex-mediated protein degradation: accumulation of poly-ubiquitinated Hsp90 client proteins. *Journal of Biological Chemistry*. 2003; 278(31): 28490–500. DOI: 10.1074/jbc.M209682200.
9. Ellis R.J., Van der Vies S.M. Molecular chaperones. *Annual review of biochemistry*. 1991; 60(1): 321–47. DOI: 10.1146/annurev.bi.60.070191.001541.
10. Finka A., Sharma S. K., Goloubinoff P. Multi-layered molecular mechanisms of polypeptide holding, unfolding and disaggregation by HSP70/HSP110 chaperones. *Frontiers in molecular biosciences*. 2015; 2: 29. DOI: 10.3389/fmolb.2015.00029.
11. Franze de Fernandez M.T. et al. Factor fraction required for the synthesis of bacteriophage Q β -RNA. *Nature*. 1968; 219(5154): 588–90.
12. Goekeler J.L. et al. Overexpression of yeast Hsp110 homolog Sse1p suppresses ydj1-151 thermosensitivity and restores Hsp90-dependent activity. *Molecular biology of the cell*. 2022; 13(8): 2760–70. DOI: 10.1091/mbc.02-04-0051.
13. Goloubinoff P. et al Proteomic data from human cell cultures refine mechanisms of chaperone-mediated protein homeostasis. *Cell Stress and Chaperones*. 2013; 18: 591–605. DOI: 10.1007/s12192-013-0413-3.
14. Grallert H., Buchner J. A. Structural view of the GroE chaperone cycle. *Journal of structural biology*. 2001; 135(2): 95–103. DOI: 10.1006/jsbi.2001.4387.
15. Hallberg R.L. A mitochondrial chaperonin: genetic, biochemical, and molecular characteristics. *Seminars in Cell Biology*. 1990; 1: 37–45.
16. Halperin L., Jung, J., Michalak M. The many functions of the endoplasmic reticulum chaperones and folding enzymes. *IUBMB life*. 2014; 66(5): 318–26. DOI: 10.1002/iub.1272.
17. Hartl F.U. Molecular chaperones in cellular protein folding. *Nature*. 1996; 381(6583): 571–80. DOI: 10.1038/381571a0.
18. Henderson B., Allan E., Coates A.R.M. Stress wars: the direct role of host and bacterial molecular chaperones in bacterial infection. *Infection and immunity*. 2006; 74(7): 3693–3706. DOI: 10.1128/iai.01882-05.
19. Joshi S. et al. Adapting to stress–chaperome networks in cancer. *Nature Reviews Cancer*. 2018; 18(9): 562–75. DOI: 10.1038/s41568-018-0020-9.
20. Kampinga H.H. Guidelines for the nomenclature of the human heat shock proteins. *Cell Stress and Chaperones*. 2009; 14(1): 105–11.
21. Lackie R.E. et al. The Hsp70/Hsp90 chaperone machinery in neurodegenerative diseases. *Frontiers in neuroscience*. 2017; 11: 254. DOI: 10.3389/fnins.2017.00254.
22. Levinthal C. Are there pathways for protein folding? *Journal de chimie physique*. 1968; 65: 44–5. DOI: 10.1051/jcp/1968650044.

REFERENCES

1. Aprile F.A. et al. Hsp70 oligomerization is mediated by an interaction between the interdomain linker and the substrate-binding domain. *PLoS One*. 2013; 8(6): 67961. DOI: 10.1371/journal.pone.0067961.
2. Brehme M. et al. A chaperome subnetwork safeguards proteostasis in aging and neurodegenerative disease. *Cell reports*. 2014; 9(3): 1135–50. DOI: 10.1016/j.celrep.2014.09.042.
3. Brehme M., Voisine C. Model systems of protein-misfolding diseases reveal chaperone modifiers of proteotoxicity. *Disease models & mechanisms*. 2016; 9(8): 823–38. DOI: 10.1242/dmm.024703.
4. Calderwood S.K. Heat shock proteins and cancer: intracellular chaperones or extracellular signalling ligands? *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*. 2018; 373 (1738): 20160524. DOI: 10.1098/rstb.2016.0524.
5. Carrigan P.E. et al. Domain:domain interactions within Hop, the Hsp70/Hsp90 organizing protein, are required for protein stability

23. Ma Y., Hendershot L. M. ER chaperone functions during normal and stress conditions. *Journal of chemical neuroanatomy*. 2004; 28: 51–65. DOI: 10.1016/j.jchemneu.2003.08.007.
24. Madamanchi N.R. et al. Thrombin regulates vascular smooth muscle cell growth and heat shock proteins via the JAK-STAT pathway. *Journal of Biological Chemistry*. 2001; 276 (22): 18915–24. DOI: 10.1074/jbc.M008802200.
25. Morishima Y. et al. The Hsp organizer protein hop enhances the rate of but is not essential for glucocorticoid receptor folding by the multiprotein Hsp90-based chaperone system. *Journal of Biological Chemistry*. 2000; 275(10): 6894–6900. DOI: 10.1074/jbc.275.10.6894.
26. Murphy M.E. The HSP70 family and cancer. *Carcinogenesis*. 2013; 34(6): 1181–8. DOI: 10.1093/carcin/bgt111.
27. Nemoto T.K. et al. Substrate-binding characteristics of proteins in the 90 kDa heat shock protein family. *Biochemical Journal*. 2001; 354(3): 663–70. DOI: 10.1042/bj3540663.
28. Nishikawa S., Brodsky J. L., Nakatsukasa K. Roles of molecular chaperones in endoplasmic reticulum (ER) quality control and ER-associated degradation (ERAD). *Journal of biochemistry*. 2005; 137(5): 551–5. DOI: 10.1093/jb/mvi068.
29. Ostermann J. et al. Protein folding in mitochondria requires complex formation with hsp60 and ATP hydrolysis. *Nature*. 1989; 341: 125–30. DOI: 10.1038/341125a0.
30. Philpott A., Krude T., Laskey R.A. Nuclear chaperones. *Cells. Seminars in cell & developmental biology*. 2000; 11(1): 7–14. DOI: 10.1006/scdb.1999.0346.
31. Plette B.L. et al. Comprehensive interactome profiling of the human Hsp70 network highlights functional differentiation of J domains. *Molecular cell*. 2021; 81(12): 2549–65. DOI: 10.1016/j.molcel.2021.04.012.
32. Pillarsetty N. et al. Paradigms for precision medicine in epichaperome cancer therapy. *Cancer Cell*. 2019; 36(5): 559–73. DOI: 10.1016/j.ccell.2019.09.007.
33. Rizzolo K. et al. Features of the chaperone cellular network revealed through systematic interaction mapping. *Cell reports*. 2017; 20(11): 2735–48. DOI: 10.1016/j.celrep.2017.08.074.
34. Rodina A. et al. The epichaperome is an integrated chaperome network that facilitates tumour survival. *Nature*. 2016; 538(7625): 397–401. DOI: 10.1038/nature19807.
35. Rosenzweig R. et al. The Hsp70 chaperone network. *Nature reviews molecular cell biology*. 2019; 20(11): 665–80.
36. Saibil H.R. Chaperone machines in action. *Current opinion in structural biology*. 2008; 18(1): 35–42. DOI: 10.1016/j.sbi.2007.11.006.
37. Schmid F.X. Prolyl isomerase: enzymatic catalysis of slow protein-folding reactions. *Annual Review of Biophysics and Biomolecular Structure*. 1993; 22: 123–43. DOI: 10.1146/annurev.bb.22.060193.001011.
38. Shevtsov M. et al. Membrane-associated heat shock proteins in oncology: from basic research to new theranostic targets. *Cells*. 2020; 9(5): 1263. DOI: 10.3390/cells9051263.
39. Sreedhar A.S. et al. Hsp90 isoforms: functions, expression and clinical importance. *FEBS letters*. 2004; 562(1): 11–5. DOI: 10.1016/S0014-5793(04)00229-7.
40. Voos W. Mitochondrial protein homeostasis: the cooperative roles of chaperones and proteases. *Research in microbiology*. 2009; 160(9): 718–25. DOI: 10.1016/j.resmic.2009.08.003.
41. Wang X., Venable J., LaPointe P. et al. Hsp90 co-chaperone Aha1 downregulation rescues misfolding of CFTR in cystic fibrosis. *Cell*. 2006; 127: 803–15. DOI: 10.1016/j.cell.2006.09.043.
42. Young J.C., Barral J.M., Hartl F.U. More than folding: localized functions of cytosolic chaperones. *Trends in biochemical sciences*. 2003; 28(10): 541–7. DOI: 10.1016/j.tibs.2003.08.009.
43. Zhu X. et al. Structural analysis of substrate binding by the molecular chaperone DnaK. *Science*. 1996; 272(5268): 1606–14. DOI: 10.1126/science.272.5268.1606.