УДК 576.3/.7:576.32/.36:576.5:616.01/-099
DOI: 10.7868/S3034606126030020

ТЕОРИЯ ЭПИШАПЕРОМНО-ЛИПИДНОГО ИНТЕРФЕЙСА ПЛАЗМАТИЧЕСКОЙ МЕМБРАНЫ КАК ИНТЕГРАТИВНОЙ ПЛАТФОРМЫ ПРОТЕОСТАЗА, БИОФИЗИКИ МЕМБРАН И КЛЕТОЧНОЙ СТРЕСС-АДАПТАЦИИ

М. А. Шевцов[1, 2, *]

[1] *Институт цитологии Российской академии наук, Санкт-Петербург, 164064, Российская Федерация*

[2] *Технический университет Мюнхена, Мюнхен, 81675, Германия*

** E-mail: Shevtsov-max@mail.ru*

Аннотация. Плазматическая мембрана клетки функционирует как динамическая платформа, интегрирующая стрессовые сигналы, сигнальные каскады и межклеточные процессы. Мембранно-ассоциированные белки теплового шока (HSP), включая Hsp70 и Hsp90, формируют эпишапером, стабилизирующий липидно-белковые домены, рекрутирующий сигнальные белки и координирующий внутриклеточные и межклеточные адаптивные реакции. Экзосомы, микровезикулы и туннельные нанотрубки (TNT) создают континуум межклеточного обмена, обеспечивая горизонтальную передачу органелл, белков и мембранных доменов. В норме это поддерживает гомеостаз тканей, иммунный ответ и нейрональную пластичность, а в патологических состояниях, включая рак и хроническое воспаление, формирует патологически адаптивную ось, усиливающую устойчивость клеток и тканевую пластичность. Статья рассматривает механизмы формирования и функционирования эпишаперома, мембранной пластичности и межклеточной коммуникации, а также терапевтические стратегии, включая ингибирование Hsp, модуляцию синтеза и организации мембранных липидов, а также блокаду межклеточного обмена сигнальными молекулами и внеклеточными везикулами, открывая перспективы таргетной терапии при онкологических, воспалительных и нейродегенеративных заболеваниях.

Ключевые слова: эпишапером, плазматическая мембрана, белки теплового шока, липидные рафты, межклеточная коммуникация, протеостаз; клеточная стресс-адаптация, туннельные нанотрубки

Принятые сокращения: AMPA — ионотропный глутаматный рецептор; ER — эндоплазматический ретикулум; ERAD — деградация, ассоциированная с эндоплазматическим ретикулумом; EV — внеклеточная везикула; Gb3 — глоботриазилцерамид; GRP94 — глюкозорегулируемый белок 94; GTPase — ГТФ-связывающий белок; HSP — семейство белков теплового шока; MAPK — митоген-активируемая протеинкиназа; MHC — главный комплекс гистосовместимости; mHSP — мембранно-ассоциированный белок теплового шока; mTOR — мишень рапамицина; MV — микровезикула; NMDA — ионотропный рецептор глутамата, селективно связывающий N-метил-D-аспартат; PI3K — фосфоинозитид-3-киназа; PS — фосфатидилсерин; TNT — туннельные нанотрубки; UPR — ответ на накопление белков в неправильной конформации.

Финансирование. Данная работа была выполнена при финансовой поддержке Технического университета Мюнхена (TUM) в рамках программы финансирования открытого доступа к публикациям Немецкого исследовательского фонда (DFG).

Соблюдение этических стандартов. Экспериментов с использованием животных и человека автор не проводил.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Ссылка для цитирования. Шевцов М. А. Теория эпишаперомно-липидного интерфейса плазматической мембраны как интегративной платформы протеостаза, биофизики мембран и клеточной стресс-адаптации. Цитология / Cell and Tissue Biology. 2026. Т. 68. № 3. С. 224–245. doi: 10.7868/S3034606126030020

Поступила в редакцию 10.1.2026
После доработки 27.1.2026
Принята к публикации 29.1.2026

© Шевцов М. А., 2026

ЦИТОЛОГИЯ / CELL AND TISSUE BIOLOGY, 2026, том 68, № 3, с. 224—245

DOI: 10.7868/S3034606126030020

The Theory of the Epichaperone-Lipid Interface of the Plasma Membrane as an Integrative Platform for Proteostasis, Membrane Biophysics, and Cellular Stress Adaptation

M. A. Shevtsov[1, 2, *]

[1] *Institute of Cytology, Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, 164064 Russian Federation*

[2] *Technical University of Munich, Munich, 81675, Germany*

** E-mail: Shevtsov-max@mail.ru*

Abstract. The plasma membrane functions as a dynamic platform integrating stress signals, signaling cascades, and intercellular processes. Membrane-associated heat shock proteins (HSPs), including Hsp70 and Hsp90, form an epichaperome that stabilizes lipid-protein domains, recruits signaling proteins, and coordinates intracellular and intercellular adaptive responses. Exosomes, microvesicles, and tunneling nanotubes (TNTs) create a continuum of intercellular exchange, providing horizontal transfer of organelles, proteins, and membrane domains. Under normal conditions, this maintains tissue homeostasis, immune response, and neuronal plasticity, while in pathological conditions, including cancer and chronic inflammation, it forms a pathologically adaptive axis that enhances cell resistance and tissue plasticity. This article examines the mechanisms of formation and functioning of the epichaperome, membrane plasticity, and intercellular communication, as well as therapeutic strategies, including Hsp inhibition, modulation of membrane lipid synthesis and organization, and blockade of intercellular exchange of signaling molecules and extracellular vesicles, opening up prospects for targeted therapy in oncological, inflammatory, and neurodegenerative diseases.

Keywords: epichaperome; plasma membrane; heat shock proteins; lipid rafts; intercellular communication; proteostasis; cellular stress adaptation; tunneling nanotubes

Funding. This work was financially supported by the Technical University of Munich (TUM) within the DFG funding program Open Access Publishing.

Ethics approval and consent to participate. This work does not contain any studies involving human and animal subjects.

Conflict of interests. The author of this work declares that he has no conflicts of interest.

For citation. Shevtsov M. A. The theory of the epichaperone-lipid interface of the plasma membrane as an integrative platform for proteostasis, membrane biophysics, and cellular stress adaptation. Tsitologiya / Cell and Tiss. Biol., 2026, vol. 68, No. 3. P. 224–245. doi: 10.7868/S3034606126030020

Received January 10, 2026
Revised January 27, 2026
Accepted January 29, 2026

© Shevtsov M. A, 2026

Плазматическая мембрана эукариотической клетки представляет собой высокоорганизованную, динамически регулируемую структуру, обеспечивающую не только физическое разделение внутриклеточного и внеклеточного пространств, но и интеграцию сигналов, транспорт веществ, механочувствительность и адаптацию к изменениям микроокружения (Singer, Nicolson, 1972; Harayama, Riezman, 2018). Несмотря на фундаментальную значимость классической жидкостно-мозаичной модели, накопленные за последние десятилетия данные убедительно свидетельствуют о том, что мембрана не является однородным липидным бислоем со случайно распределёнными белками. Напротив, она представляет собой самоорганизующуюся систему, в которой липидная композиция, латеральная гетерогенность и белковые сети формируют функциональные платформы, критически важные для клеточной физиологии (Lingwood, Simons, 2010; Schachter et al., 2022).

Параллельно с эволюцией представлений о мембране существенно изменилось понимание функций белков теплового шока (heat shock proteins, HSP). Первоначально описанные как индуцируемые стрессом молекулярные шапероны, обеспечивающие правильный фолдинг и деградацию белков (Lindquist, Craig, 1988; Hartl et al., 2011), HSP сегодня рассматриваются как ключевые регуляторы системного клеточного гомеостаза (табл. 1). Они участвуют в контроле сигналинга, метаболизма, иммунных реакций, межклеточной коммуникации и мембранной динамики (Calderwood, Gong, 2016; Calderwood et al., 2016; Shevtsov, Multhoff, 2016). Особенно важным концептуальным прорывом стало описание эпишаперома — устойчивой сети шаперонов Hsp70, Hsp90 и кошаперонов, формирующейся в условиях хронического стресса и характерной для опухолевых клеток (Rodina et al., 2016; Joshi et al., 2018).

Эпишапером — это термин, введенный Габриэлой Хиосис (Gabriela Chiosis) и её коллегами для описания патологической, стабильной и сильно взаимосвязанной сети молекулярных шаперонов и кошаперонов, которая образуется в клетках, подверженных стрессу или заболеваниям, особенно при раке (Amissah et al., 2025; Pasala et al., 2025). В отличие от временных и динамичных взаимодействий шаперонов, поддерживающих нормальный протеостаз, эпишапером представляет собой реорганизованный, долгоживущий суперкомплекс шаперонов (Roychowdhury et al., 2024). Он состоит преимущественно из Hsp90, Hsp70, Hsp40, Hsp110 и связанных с ними кошаперонов, которые тесно связаны в функциональную единицу. Эта сеть возникает в ответ на хронический клеточный стресс и представляет собой не просто усиление экспрессии отдельных шаперонов, а качественную перестройку системы шаперонов (Rodina et al., 2023).

Функционально эпишапером действует как системный интегратор сигнальных путей и протеостаза, одновременно стабилизируя множество онкогенных белков и сигнальных путей. Снижая протеотоксическую нагрузку и поддерживая функциональность нестабильных в других условиях белков-мишеней, эпишапером обеспечивает выживание, адаптивность и фенотипическую устойчивость клеток в неблагоприятных условиях, таких как онкогенная трансформация или терапевтическое воздействие.

Отличительной особенностью эпишаперома является его избирательное присутствие в патологически измененных клетках, при этом он практически отсутствует или слабо выражен в нормальных тканях. Эта специфичная для заболевания организация создает терапевтическую уязвимость, поскольку фармакологическое разрушение эпишаперома может одновременно нарушить работу множества сигнальных сетей, приводя к избирательной гибели раковых клеток.

Таким образом, эпишапером представляет собой патологическое состояние шаперонов — стабильную, перестроенную сеть шаперонов, которая поддерживает прогрессирование заболевания, связывая протеостаз с контролем сигнальных путей. Его открытие изменило представление о молекулярных шаперонах, превратив их из отдельных «белков-хранителей» в архитекторов специфических для заболевания клеточных сетей, и заложило концептуальную и практическую основу для таргетной терапии, направленной на эпишапером.

Группа исследователей во главе с Габриэлой Хиосис первоначально определила эпишапером как цитоплазматическую патологическую сеть тесно взаимосвязанных молекулярных шаперонов, которая возникает при хроническом клеточном стрессе и перестраивает протеостаз и передачу сигналов на системном уровне (Pasala et al., 2025). В этом контексте эпишапером функционирует преимущественно в цитозоле и ядре, где он стабилизирует онкогенные белки-мишени и координирует внутриклеточные сигнальные пути, необходимые для выживания клеток и прогрессирования заболевания.

Расширяя эту концепцию за пределы внутриклеточного пространства, работа нашей группы (Amissah, Likhomanova et al., 2025; Shevtsov et al., 2024a) предлагает пространственное и функциональное расширение эпишаперома до плазматической мембраны, что приводит к концепции мембранно-связанного эпишаперома. Этот переход отражает фундаментальный сдвиг в понимании шапероновых сетей — не только как внутриклеточных организаторов протеостаза, но и как архитекторов мембранно-связанной сигнализации и межклеточной коммуникации. На плазматической мембране компоненты эпишаперома, такие как Hsp70 и Hsp90, встраиваются в липидные микродомены, особенно в богатые холестерином липидные рафты, где они образуют стабильные надмолекулярные кластеры на границе раздела липидов и белков (Shevtsov et al., 2024a; Likhomanova et al., 2025).

Мембранно-связанный эпишапером вводит новый уровень биологической регуляции, связывая протеостаз с биофизикой мембран и передачей сигналов. В отличие от цитоплазматического эпишаперома, который в основном стабилизирует белковые сети, ассоциированный с плазматической мембраной эпишапером активно

Таблица 1. Клеточная локализация компонентов эпишаперома и их роль в физиологии клетки

Клеточная локализация	Молекулярный шаперон	Функция	Источник
Цитоплазма	Hsp90	Центр инициации и передачи клеточных сигнальных каскадов в многокомпонентной сети шаперонов, участвующей в этапах созревания и сворачивания белков-мишеней	Saibi, 1 2013
	Система Hsp70/Hsp40 с участием факторов обмена нуклеотидов (NEF)	1) Поддерживает, перемещает и загружает клиентские белки в Hsp90 при поддержке белков семейства Hsp40; 2) участвует в сворачивании белков, расщепляет агрегаты и может перемещаться в другие связанные с мембранами клеточные компартменты для обеспечения шаперонной активности; 3) играет роль в аутофагии, опосредованной шаперонами	Saibil, 2013
	Hsp110, Hsp90, Hsp70, Hsp60, Hsp40	Взаимодействуют в сложном циклическом механизме при поддержке кошаперонов, обеспечивая фолдинг неправильно свернутых, метастабильных и нетипичных белков, создавая подходящие условия для их рефолдинга, одновременно способствуя протеолизу убиквитинированных белков, что в конечном итоге приводит к поддержанию клеточного протеостаза	Saibil, 2013
ЭР/Аппарат Гольджи	BiP (гомолог Hsp70)/ /Grp170 (гомолог Hsp110)/ /Sil (ER-NEF)/ERdj3 (гомолог Hsp40)/Sec63 (трансмембранный белок)	1) Способствует односторонней транслокации ко- и посттрансляционных белков в просвет ЭР; 2) удерживает транслоцированные в ЭР белки в растворимых конформациях и сворачивает их в трехмерную структуру или активирует ERAD при помощи GRP94	Hamman et al., 1998; Mann et al., 2023; Tyson, Stirling, 2000; Guo, Snapp, 2013; Sun et al., 2022; Li et al., 2020
	Протеиндисульфидизомеразы (тиол-оксидоредуктазы)	Способствуют трёхмерному сворачиванию полипептидов в эндоплазматическом ретикулуме, создавая дисульфидные связи, имеющие решающее значение для правильного сворачивания белка	Irvine et al., 2014; Wang et al., 2015
	Кальнексин и кальретикулин	1) Выступают в качестве каркаса для привлечения специфических шаперонов эндоплазматического ретикулума; 2) усиливают активность тиол-оксидоредуктаз, способствуя образованию дисульфидных связей, изомеризации пролина и структурному созреванию белков; 3) Координируют передачу сигналов в рамках реакции на стресс, связанной с развертыванием белков в эндоплазматическом ретикулуме	Zapun et al., 1998; Kozlov, Gehring, 2020
	Grp94 (гомолог Hsp90)	1) Участвует в сворачивании белков в ЭР; 2) участвует в механизмах сворачивания белков в ЭР для регулирования гомеостаза Ca^{2+}; 3) направляет неправильно свернутые белки на ERAD в ответ на стрес.	Chevalier et al., 2000; Eletto, et al., 2010
Митохондрия	mtHsp70/Grp75	1) Обладает «разворачивающей» активностью, которая позволяет расщеплять агрегированные белки/пептиды; 2) образует многокомпонентные комплексы с другими шаперонами, играющие решающую роль в поддержании белкового гомеостаза митохондрий	Böttinger et al., 2015
	mtHsp70/Hsp60/Hsp10	1) mtHsp70 взаимодействует с Hsp10, который необходим для активности Hsp60, образуя комплекс mtHsp70/Hsp60/Hsp10, который изменяет функциональную специфичность mtHsp70: 2) комплекс mtHsp70/Hsp60/Hsp10 взаимодействует с ассоциированным с TNF белком 1 (TRAP1) (гомологом Hsp90) для регуляции окислительного фосфорилирования в митохондриях	Böttinger et al., 2015; Joshi et al., 2020b

Таблица 1. Окончание

Клеточная локализация	Молекулярный шаперон	Функция	Источник
Митохондрия	mtHsp70/Tim44 (периферическая субъединица комплекса Tim23)	Транслокация внемитохондриальных белков осуществляется через ассоциированный с транслоказой моторный комплекс (PAM) в ходе АТФ-зависимого цикла	Voos, Röttgers, 2002
	mtHsp70/DNAJA3 (белок семейства Hsp40)/LONP1	Обеспечивает стабильные условия для сворачивания белка-предшественника	Shin et al., 2021
Ядро	Разнообразные комплексы белков-шаперонов в ядре клетки	Играют решающую роль в таких процессах, как регуляция генов, ремоделирование хроматина/нуклеосом, сопровождение транскрипционных факторов, глобальные изменения хроматина, репликация генома и транскрипция генов	Sawarkar, Paro 2013
	Hsp70	Играет решающую роль в формировании и поддержании веретенообразных полюсов и выравнивании кинетохоров для разделения сестринских хроматид во время митоза	Fang et al., 2016
	nHsp90/nHsp70/NudCL2/RCC2	Регулирует цитокинез, взаимодействуя с кошапероном $NudCL_2$, что приводит к стабилизации регулятора конденсации хромосом 2 (RCC2) в средней части делящейся клетки млекопитающих	Xu et al., 2024; Yang et al., 2019
	nHsp90/HDAC	Регулирует процессы модификации гистонов и характер экспрессии генов	Kotwal, Amere Subbarao, 2020
	Hsp70 (*HSPA1A*)	Взаимодействует с некодирующими РНК и может связываться с РНК-полимеразой III и регулировать её активность в активно транскрибируемых геномных локусах, ингибируя синтез новых транскриптов тРНК	Joshi et al., 2020a
Внеклеточные (мембранно-связанные) формы	Мембранно-связанный Hsp70 (mHsp70)	Проявляет склонность к ассоциации с отрицательно заряженными мембранами, состоящих из фосфатидилсерина (PS), и белков-шаперонов мембран, участвующих во взаимодействии с актином мембраны для обеспечения подвижности клеток, инвазии и защиты клеток от различных стрессовых воздействий.	Tagaeva et al., 2023b; Shevtsov et al., 2024b; Shevtsov et al., 2020
	mHsp90	Экспрессируется на внеклеточной мембране клеток меланомы и ассоциируется с прогрессированием опухоли	Becker et al., 2004
		Внеклеточное взаимодействие с белками Hsp70, Hsp40, Hop, p23 и Hip происходит независимо от АТФ и приводит к активации MMP-2 в клетках фибросаркомы	Sims et al., 2011; Eustace et al., 2004

формирует физические свойства мембраны, влияет на организацию рецепторов и модулирует инициацию и усиление сигналов. Такое положение позволяет эпишаперому функционировать как интегративный центр, координирующий внеклеточные сигналы с внутриклеточными адаптивными реакциями.

Важно отметить, что мембранно-связанный эпишапером обеспечивает механистическую основу для понимания того, как стрессированные или трансформированные клетки достигают исключительной устойчивости. Связывая шапероновые сети с организацией липидов, клетки могут синхронизировать адаптацию к стрессу, пластичность сигнализации и межклеточную коммуникацию. При раке это проявляется в повышенной устойчивости к терапии, персистирующей сигнализации и агрессивных фенотипах; в нормальной физиологии это подчеркивает ранее недооцененную роль шаперонов в поддержании гомеостаза мембран и координации на тканевом уровне.

В данной статье предлагается концепция эпишаперомно-липидного интерфейса плазматической мембраны, который рассматривается как функциональная ось взаимодействия между мембранно-ассоциированным эпишаперомом и специфическими липидными доменами. Согласно этой модели, липидная организация мембраны и эпишаперонная сеть находятся в состоянии взаимного усиления: стресс-индуцированное ремоделирование липидного состава способствует рекрутированию HSP, а мембранно-ассоциированные HSP, в свою очередь, стабилизируют и ремодулируют липидные домены (Amissah, Likhomanova, et al., 2025; Amissah et al., 2025). Этот интерфейс формирует биофизическую основу устойчивой клеточной адаптации и приобретает особое значение в биологии опухолей, где он может определять выживание клеток, лекарственную резистентность и агрессивность фенотипа (Shevtsov et al., 2024a; Amissah, Likhomanova, et al., 2025; Likhomanova et al., 2025).

ПЛАЗМАТИЧЕСКАЯ МЕМБРАНА КАК АДАПТИВНАЯ ПЛАТФОРМА КЛЕТОЧНОГО СТРЕССА

Плазматическая мембрана эукариотической клетки традиционно рассматривалась как физический барьер, отделяющий внутреннее пространство клетки от внешней среды. Однако современные представления свидетельствуют о том, что клеточная мембрана представляет собой динамическую, самоорганизующуюся структуру, в которой интегрируются физико-химические сигналы, изменения липидного состав, сигнальные каскады и стресс-ответы клетки (Harayama, Riezman, 2018; Schachter et al., 2022). Она выполняет роль не только пассивного барьера, но и первичного сенсора, определяя порог активации адаптивных программ и направляя внутри- и межклеточную коммуникации (рис. 1).

Основой функциональной пластичности мембраны является её гетерогенность как в плоскости бислоя, так и между внутренним и внешним листками. Латеральная

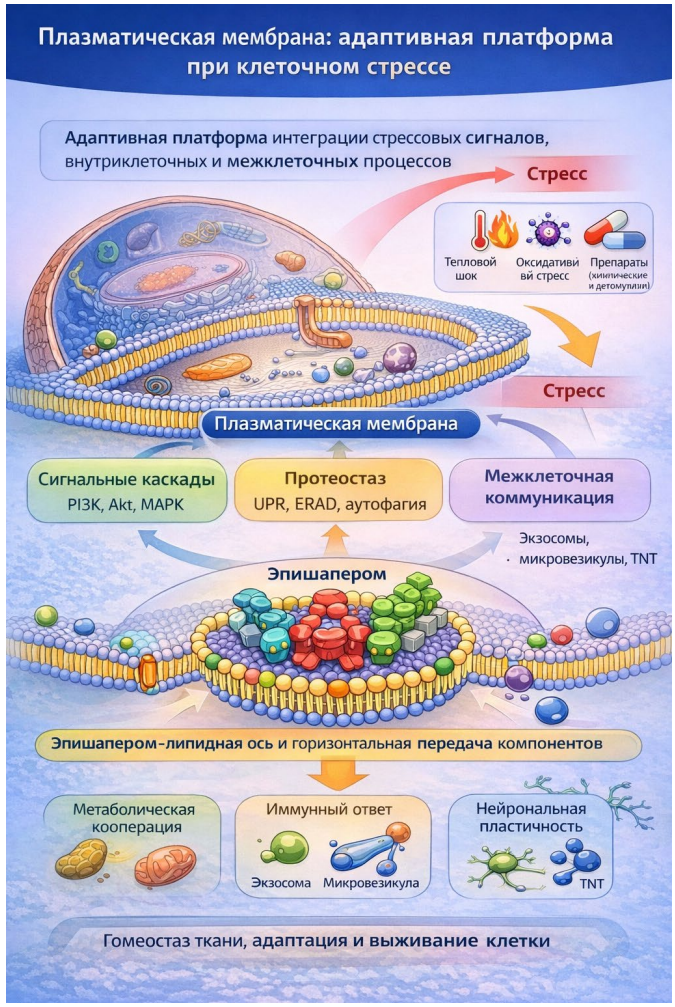


Рис. 1. Плазматическая мембрана как адаптивная платформа клеточного стресса. Концептуальная схема иллюстрирует роль плазматической мембраны в интеграции стрессовых сигналов (например: тепловой шок, окислительный стресс, фармакологическое воздействие) с внутриклеточными и межклеточными ответами. Мембрана выступает центром координации сигнальных каскадов, механизмов протеостаза (UPR, ERAD, аутофагия) и межклеточной коммуникации. Эпишаперомно-липидная ось обеспечивает горизонтальную передачу стресс-ассоциированных компонентов, участвуя в метаболической кооперации, иммунном ответе и нейрональной пластичности, что в конечном счете поддерживает тканевой гомеостаз, адаптацию и выживание клетки.

сегрегация липидов приводит к формированию специализированных микродоменов, среди которых особое значение имеют липидные рафты, обогащённые холестерином, сфинголипидами и гликосфинголипидами (Ingólfsson et al., 2014). Эти домены отличаются высокой упорядоченностью, увеличенной толщиной бислоя и специфической электростатикой, что делает их идеальными платформами

для рекрутирования рецепторов, адаптеров и киназ. Параллельно асимметрия листков мембраны — внутренняя концентрация анионных липидов, таких как фосфатидилсерин (PS) и фосфоинозитиды, и внешняя экспрессия гликолипидов — создаёт дополнительную молекулярную адресность, определяющую локализацию белковых комплексов (Saeedimasine et al., 2019; Li et al., 2024).

Клеточная мембрана функционирует как сенсор стресса, способный регистрировать изменения температуры, редокс-статуса, вязкости среды и концентрации ионов (Los, Murata, 2004). Даже минимальные колебания этих параметров могут вызвать локальные сдвиги в фазовом распределении липидов, формируя микродомены, которые служат платформами для ранней активации сигнальных каскадов, таких как MAPK, PI3K-AKT и NF-$\varkappa$B (Ingólfsson et al., 2014; Lamprecht et al., 2018a). При этом экстернализация PS усиливает рекрутирование анион-связывающих белков, что ускоряет локальную активацию адаптивных и проонкогенных сигналов. Одновременно холестерин и сфинголипиды стабилизируют упорядоченные рафты, создавая «точки инициации» для эндоцитоза, экзоцитоза и межклеточной коммуникации (Janneh et al., 2023).

Под действием хронического или острого стресса мембранные свойства претерпевают специфические перестройки, которые обеспечивают адаптивные функции. Ключевые изменения включают:

1) повышение содержания холестерина в плазматической мембране, приводящее к увеличению упорядоченности липидного бислоя и стабилизации липидных рафтов;

2) перераспределение PS и фосфоинозитидов между внутренним и внешним монослоями плазматической мембраны, а также их локальное накопление в специализированных мембранных доменах, что формирует новые платформы для рекрутирования сигнальных белков и сенсоров стресса;

3) изменение соотношения фосфатидилхолина и фосфатидилэтаноламина во внутреннем и внешнем монослоях мембраны, модулирующее её кривизну и механическую гибкость, что критически важно для эндоцитоза, экзоцитоза и формирования мембранных тубул (Saeedimasine et al., 2019);

4) накопление гликосфинголипидов, включая Gb3, способствующее рекрутированию мембранно-ассоциированных белков теплового шока и стабилизации точек выхода для межклеточных туннелей (Reindl et al., 2019a; Li et al., 2024).

В условиях хронического клеточного стресса, включая гипоксию, окислительный стресс, воспаление и онкогенную трансформацию, липидный метаболизм подвергается глубокой перестройке (Swinnen et al., 2019). Опухолевые клетки демонстрируют усиленный синтез жирных кислот, изменение их степени насыщенности и длины цепей, а также перераспределение холестерина между внутриклеточными мембранами и плазматической мембраной (Beloribi-Djefaflia et al., 2016). Эти изменения отражают не только метаболическую адаптацию, но и необходимость поддерживать определённые биофизические свойства мембраны в условиях повышенной пролиферации и механического напряжения.

Одним из наиболее характерных признаков опухолевых клеток является хроническая экстернализация фосфатидилсерина (Kaynak et al., 2022). В норме экспозиция PS на внешнем листке мембраны служит сигналом для элиминации апоптотических клеток. В раковых клетках частичная и устойчивая экспозиция PS способствует формированию иммунносупрессивного микроокружения, активации ангиогенеза и стабилизации пролиферативных сигнальных путей (Birge et al., 2016). Одновременно изменяется распределение холестерина, что приводит к повышению жёсткости мембраны и стабилизации рафт-подобных доменов, критически важных для активности онкогенных рецепторов (Dobrzyńska et al., 2005).

Сфинголипидный метаболизм также играет центральную роль в стресс-адаптации. Смещение баланса от церамида к сфингозин-1-фосфату способствует выживанию клеток, миграции и инвазии (Serra, Saba, 2010; Rufail et al., 2025). Эти изменения тесно связаны с перестройкой мембранной архитектуры и созданием среды, благоприятной для рекрутирования стресс-адаптационных белков, включая HSP (Alagar Boopathy et al., 2022).

Эти перестройки повышают пластичность мембраны, позволяя клетке адаптироваться к изменениям внешней среды, перераспределять органеллы и сигнальные комплексы, а также регулировать межклеточную коммуникацию. В опухолевых клетках такие изменения приобретают патологический характер. Онкогенные сигналы стимулируют активный липогенез и накопление холестерина, способствуя формированию устойчивых сигнальных платформ, а также ремоделирование сфинголипидного и фосфоинозитидного состава, усиливающее локальную активацию PI3K-AKT и других проонкогенных каскадов (Swinnen al., 2019; Janneh et al., 2023).

Одной из ключевых особенностей мембранной адаптации является её временная динамика. Локальные изменения фазового состояния и распределения липидов происходят за секунды–минуты, предшествуя классическим транскрипционным ответам, таким как активация HSF1 или UPR (Harayama, Riezman, 2018). Таким образом, мембрана выступает как ранний детектор стресса, преобразующий физико-химические изменения внешней среды в направленные адаптивные сигнальные ответы, которые затем интегрируются с внутриклеточными программами выживания.

Наконец, мембранная пластичность тесно связана с внутриклеточными процессами и межклеточной коммуникацией. Локальные изменения кривизны и липидного состава регулируют эндоцитоз и экзоцитоз, распределение органелл и контактные зоны между ER, митохондриями и эндосомами. Они также создают предпосылки для формирования TNT, которые обеспечивают прямой цитоплазматический обмен между клетками и определяют точки выхода экзосом и микровезикул (Reindl et al., 2019a; Gong

et al., 2025). В совокупности эти свойства делают плазматическую мембрану не просто структурным компонентом, а центральной адаптивной платформой, интегрирующей липидный состав, протеостаз, сигналинг и межклеточную коммуникацию и обеспечивающей клетке возможность быстрого реагирования на стрессовые и патологические условия.

МЕМБРАННО-АССОЦИИРОВАННЫЕ БЕЛКИ ТЕПЛОВОГО ШОКА И ЭПИШАПЕРОМ: ОРГАНИЗАЦИЯ ЛИПИДНО-БЕЛКОВЫХ ДОМЕНОВ

Белки семейства HSP традиционно рассматривались как цитозольные шапероны, обеспечивающие фолдинг, рефолдинг и деградацию повреждённых белков, а также защиту клеток от стрессовых воздействий (Hu et al., 2022; Singh et al., 2024). Однако современные исследования выявили, что белки HSP активно ассоциируются с плазматической мембраной, участвуя в формировании специализированных липидно-белковых платформ и интегрируя сигнальные, протеостатические и адаптивные функции клетки (Multhoff et al., 1995; Elmallah et al., 2020; Shevtsov et al., 2020) (рис. 2).

Практически все основные семейства HSP — от малых Hsp до Hsp110 — обнаруживаются в мембранно-ассоциированной форме за счет взаимодействия с липидами мембраны (табл. 2).

Особое внимание привлекает Hsp70, демонстрирующий высокое сродство к отрицательно заряженным липидам, прежде всего фосфатидилсерину и кардиолипину

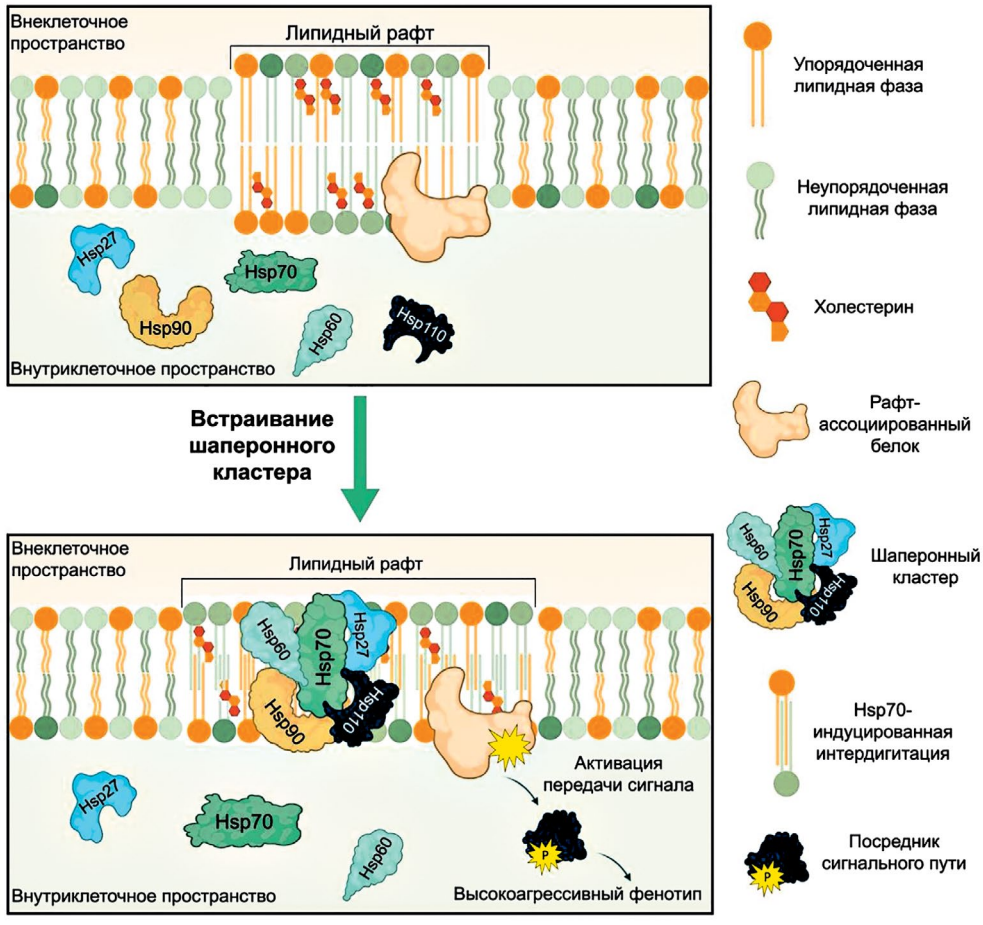


Рис. 2. Эпишаперомно-липидный интерфейс плазматической мембраны в опухолевых клетках. Верхняя панель показывает плазматическую мембрану до формирования эпишаперома с различными липидными фазами (упорядоченная и неупорядоченная) и локализацией белков шаперонов (Hsp70, Hsp90, Hsp40, Hsp110) в клетке. Липидные рафты представлены как области с высоким содержанием холестерина. Нижняя панель иллюстрирует формирование мембрано-ассоциированного эпишаперомного кластера, который взаимодействует с белками шаперона и функционирует как интегративная платформа для протеостаза, передачи сигналов и стресс-адаптации. Эта структура способствует выживанию опухолевых клеток, развитию резистентности к терапии, персистенции опухолевых клеток и формированию агрессивного фенотипа. Справа от панелей поясняются цветовые обозначения липидных фаз, холестерина и рафт-ассоциированных белков. Рисунок взят из: Amissah et al., 2025.

Таблица 2. Сводная информация и классификация взаимодействий белков теплового шока с липидами плазматической мембраны

Белок семейства HSP (ген)	Липиды, взаимодействующие с HSP	Тип липидного объекта и экспериментальная система	Механистическое понимание	Категория	Источник
Hsp70 (*HSPA1A*)	ПОФС, ТОК, бис-МАГ	Крупные однослойные везикулы; флуоресцентная спектроскопия триптофана (Trp), круговой дихроизм (КД)	Периферическое связывание через Trp90/Trp580, внедрение в гидрофобные полости и селективное связывание со специфическими липидными головными группами	Модельная мембранная система (ММС)	Mahalka et al., 2014
Hsp90 (*HSP90AA1*)	ПОФХ, ПОФЭ, ПОФС, ДОФИ сфингомиелин	Малые однослойные везикулы; метод поверхностного плазмонного резонанса (SPR), спектроскопия КД в дальнем УФ-диапазоне, анализ проницаемости липосом	Встраивается в липидный бислой и способствует стабилизации мембраны	ММС	Zhang et al., 2018
Hsp90	Домены, богатые холестерином	Клетки KB, чистые липиды; иммуно флуоресцентный анализ, стационарная флуоресцентная анизотропия, флуоресценция Trp	Локализация в богатых холестерином мембранных микродоменах облегчает перераспределение холестерина	Клеточная/ животная МС	Kumar et al., 2020
Hsp70	ПОФС, ДПФС, ДОФС	Липосомы; Вестерн-блотинг	Повышение аффинности путем увели чения степени насыщения жирнокислотной цепи липида	ММС	Armijo et al., 2014
Hsc70 / HspA8	ПОФС, бис-ДМ	Липосомы, изотермическая титрационная калориметрия, Вестерн-блотинг	АТФ/АДФ-зависимое связывание Hsc70 и возможное привлечение Hsp90 к анионным доменам посредством Hsc70 (гипотетическая модель)	ММС/ гипотетическая модель	Dores-Silva et al., 2021b
Hsp22	ФИ, ФС, ФК	Малые однослойные везикулы	Амфитропное связывание с мембраной; стабилизация внутреннего слоя анионных липидов	ММС	Chowdary et al., 2006
HspB6	ДМГФС, L-α-ФХ, L-α-ФДЭ; ФИ-4-фосфат; L-α-ФС	Анализ липосом	Липид зависимая (фосфатидил серин/холестерин) шаперонная активность; ингибирование агрегации α-синуклеина	ММС	Secco et al., 2024
Hsp17	ДОФХ, ДОФГ, отдельные классы липидов *Synechocystis*, тилакоидная мембрана	Крупные одно слойные везикулы, липидные монослои, флуоресцентная анизотропия, ИК-спектроскопия	Специфичность по отношению к анионным липидам, повышение физической упорядоченности модельных липидных мембран	ММС	Török et al., 2001
Lo18 — малый Hsp *Oenococcus oeni*	Синтетический бислой	ИК-спектроскопия, калориметрия	Модулирует плотность упаковки липидного бислоя мембраны	ММС	Bellanger et al., 2024
Малые Hsp (*HSPB1*)	ДОФХ, ПОФХ, сфингомиелин, ДГХ, ПМ клеток B16-F10, *E. coli*	Липидные монослои, чистые липиды, гигантские однослойные везикулы, клеточная мембрана; анализ поверхностного давления, ЭПР-спектроскопия, ITIR-FCS, расчет общей поляризации	Сродство к высокотекучим мем бранам, изменения во вращательной и латеральной подвижности липидов	МС + клеточная/ животная МС	Csoboz et al., 2022
GroEL	ДОФГ, ДПФХ, ДМФХ	Крупные однослойные везикулы, липидные монослои; SDS-PAGE, стационарная флуоресцентная анизотропия	Увеличение упорядоченности липидов	ММС	Török et al., 1997

Таблица 2. Окончание

Белок семейства HSP (ген)	Липиды, взаимодействующие с HSP	Тип липидного объекта и экспериментальная система	Механистическое понимание	Категория	Источник
Hsp70	ПОФЭ, ПОФС	Иммуногистохимическое окрашивание; выделение устойчивых к детергентам мембран; исследования экспрессии белков; микроскопия	Стресс-индуцированная транслокация белка Hsp70 к внеклеточной мембране приводит к активации иммунных клеток (макрофагов), что подтверждается вы работкой TNF-α	МС + клеточная/животная МС	Vega et al., 2008
Hsp70	ПМ раковых клеток (B16-F10, A375)	Атомно-силовая микроскопия, клеточный анализ	Олигомеризация на плазматической мембране; регулирует клатриннезависимый эндоцитоз	Клеточная/животная МС	Nimmervoll et al., 2015
Индуцируемый стрессом Hsp70 (*HSPA1A*)	ФОФС, ДПФС, ДОФС	Липосомы; Вестерн-блоттинг	Повышение уровня фосфатидилсерина способствует закреплению эффекта повышения высоты	ММС	McCallister et al., 2016
Hsp27	ERK1/2, ассоциированный с липидными рафтами	Поглощение экзосом, полученных из клеток глиобластомы человека (GBM), эндотелиальными клетками и фибробластами	Поглощение экзосом посредством сигнального пути ERK1/2-Hsp27 (прямой и механистический механизм)	Клеточная/животная МС	Svensson et al., 2013
Hsp12, *S. cerevisiae*	ДИФГ	Липосомы; криофракционная электронная микроскопия, ЯМР-спектроскопия, дифференциальная сканирующая калориметрия	Влияние на фазовое разделение мембраны посредством образования промежуточной волнообразной фазы; модулирует упорядоченность бислоя	ММС	Welker et al., 2010
Индуцируемый стрессом Hsp70 (*HSPA1A*)	Бислои ДПФС/ФХ с холестерином и без него	Поддерживаемые липидные бислои; атомно-силовая микроскопия	Специфическое взаимодействие с упорядоченными доменами дипальмитоилфосфатидилсерина регулирует образование белковых кластеров	ММС	Lamprecht et al., 2018b
mHsp70	Липидные рафты (глиобластома)	Экстракция липидов с использованием детергентов, клеточные анализы, прижизненная микроскопия клеток, хроматография и масс-спектрометрия	Кластеризация плазматической мембраны; регуляция инвазии/подвижности	Клеточная/животная МС	Shevtsov et al., 2024b
Hsp70	ДМФС, ДПФС, ПОФХ, ПОФС, ДПФХ	Гигантские однослойные везикулы; дифференциальная сканирующая калориметрия, конфокальная микроскопия	Влияние на терморопное поведение фосфатидилсерина, индукция интердигитации, предпочтение упорядоченной липидной фазы	ММС	Tagaeva et al., 2023b
mHsp70	Липидные рафты, богатые Gb3	Обработка метил-циклодекстрином, STED-наноскопия, иммунофлуоресценция; проточная цитометрия	Способствует образованию туннельных нанотрубок	Клеточная/животная МС	Reindl et al., 2019b

Примечание. бис-ДМК — димиристоилкардиолипин, бис-МАГ — бис-моноацилглицерофосфат, ДГХ — дегидрохолестерин, ДМГФС — 1,2-димиристоил-sn-глицеро-3-фосфо-L-серин, ДМФГ — димиристоилфосфатидилглицерин, ДМФС — димиристоилфосфатидилсерин, ДМФХ — димиристоилфосфатидилхолин, ДОФГ — диолеоилфосфатидилглицерин, ДОФИ — диолеоилфосфатидилинозитол, ДОФС — диолеоилфосфатидилсерин, ДОФХ — диолеоилфосфатидилхолин, ДПФС — дипальмитоилфосфатидилсерин, ДПФХ — дипальмитоилфосфатидилхолин, МС и ММС — мембранная система и модельная МС соответственно, ПМ — плазматическая мембрана, ПОФС — 1-пальмитоил-2-олеоил-фосфатидилсерин, ПОФХ — пальмитоилолеоилфосфатидилхолин, ПОФЭ — 1-пальмитоил-2-олеоил-фосфатидилэтаноламин, ТОК — тетраолеоилкардиолипин, ФДЭ — фосфатидилэтаноламин, ФИ —фосфатидилинозитол, ФК — фосфатидная кислота, ФС — фосфатидилсерин, ФХ — фосфатидилхолин.

(Arispe, De Maio, 2000; Arispe et al., 2004; Makky et al., 2023). Электростатические взаимодействия между катионными доменами Hsp70 и анионными фосфолипидами дополняются гидрофобными контактами, что обеспечивает устойчивую ассоциацию с мембраной и возможность частичной инсерции (Makky et al., 2023; Tagaeva et al., 2023a). Hsp90 и его эндоплазматический гомолог Grp94 также обнаруживаются в мембранных фракциях, где они участвуют в формировании сигнальных комплексов и стабилизации рецепторов (Sidera, Patsavoudi, 2008). Малые HSP, такие как Hsp27 и α-кристаллины, обладают выраженными мембраностабилизирующими свойствами. Они способны предотвращать стресс-индуцированную пермеабилизацию мембран и агрегацию мембранных белков, что особенно важно в условиях теплового и окислительного стресса (Chowdary et al., 2007).

Hsp70 и Hsp90 являются наиболее изученными компонентами эпишаперома — супрамолекулярной сети жестко ассоциированных шаперонов и кошаперонов, первоначально описанной в опухолевых клетках и обеспечивающей стабилизацию функционально лабильных белковых комплексов. Наряду с преимущественно цитозольной фракцией эпишаперома, выделяется его мембранно-ассоциированный пул, который участвует в поддержании белково-липидных доменов и функциональной организации плазматической мембраны. Мембранно-ассоциированный эпишапером локализуется преимущественно в липидных рафтах, обогащённых холестерином, PS и гликосфинголипидами, включая Gb3 (Gehrmann et al., 2008; Shevtsov et al., 2024a; Amissah et al., 2025; Likhomanova et al., 2025). Эта организация выполняет несколько ключевых функций. Во-первых, HSP в мембране стабилизируют белково-липидные комплексы, обеспечивая их структурную целостность и продолжительность существования. Во-вторых, они рекрутируют сигнальные белки, включая рецепторы факторов роста и киназы, обеспечивая локализацию сигнальных каскадов в пределах микродоменов. В-третьих, мембранные HSP регулируют кривизну и динамику бислоя, способствуя формированию мембранных тубул и точек выхода для везикул, TNT и межклеточных контактов (Lamprecht et al., 2018a; Reindl et al., 2019a; Tagaeva et al., 2023a).

Биофизические исследования показывают, что Hsp70 проявляет селективность к фазовым доменам мембраны, предпочитая участки с высокой концентрацией анионных липидов (Tagaeva et al., 2023a). Связывание с PS усиливает локальную кластеризацию липидов, увеличивает плотность бислоя и способствует формированию точек инициирования тубул и TNT (Slater, Huang 1988; Khodadadi et al., 2025). Hsp90, локализуясь в более динамичных участках, стабилизирует рецепторные комплексы, включая EGFR и HER2, защищая их от деградации и усиливая проонкогенные сигнальные каскады (Rodina et al., 2016).

В этом контексте эпишапером выступает как организатор мембранной архитектуры. Концепция эпишаперомно-липидного интерфейса предполагает, что взаимодействие между эпишаперомом и липидными доменами формирует устойчивую биофизическую платформу. Липидная среда, обогащённая PS, холестерином и сфинголипидами, способствует рекрутированию HSP и стабилизации эпишаперонных комплексов. В свою очередь, мембранно-ассоциированные HSP способны изменять латеральное давление, толщину и упорядоченность липидного бислоя (Amissah et al., 2025; Khodadadi et al., 2025). Экспериментальные данные на модельных мембранах показали, что связывание Hsp70 приводит к кластеризации PS, увеличению упорядоченности ацильных цепей и утолщению мембраны (Lamprecht et al., 2018a; Bilog et al., 2019; Tagaeva et al., 2023a). Эти изменения стабилизируют рафт-подобные домены и увеличивают время пребывания сигнальных белков в активной конформации. Таким образом, эпишаперомно-липидный интерфейс может рассматриваться как механизм биофизической фиксации патологического сигналинга.

Он стабилизирует фазовые домены, обеспечивает рекрутирование белков и координирует мембранную динамику, создавая платформу для формирования TNT, экзосом и микровезикул. Взаимодействие эпишаперома с цитоскелетными компонентами, такими как актино-миозиновая система и микротрубочки, позволяет координировать внутриклеточный транспорт и межклеточные контакты, интегрируя локальные мембранные процессы с глобальными адаптивными механизмами (Fedorov et al., 2025).

Примеры функциональной роли мембранно-ассоциированных HSP:

- нейрональные клетки: стабилизация синаптических рецепторов NMDA и AMPA, поддержка синаптической пластичности и адаптации к метаболическому стрессу (Mokrushin et al., 2004; Domínguez et al., 2006; Kharlamov et al., 2011);
- иммунные клетки: участие в презентации антигенов и активации сигнальных комплексов через TLR и MHC, координация иммунного ответа (Murshid et al., 2012; Shevtsov et al., 2014a, 20214b; Abkin et al., 2016);
- опухолевые клетки: стабилизация проонкогенных рецепторов и киназ, формирование Gb3-богатых доменов, стимулирующих TNT и горизонтальный перенос органелл, который способствует развитию лекарственной устойчивости (Reindl et al., 2019; Shevtsov et al., 2020; Likhomanova et al., 2025).

Рекрутирование HSP к мембране регулируется липидными предпочтениями, кошаперонами и посттрансляционными модификациями, такими как фосфорилирование и ацетилирование, которые модулируют аффинность шаперонов к мембранным доменам и их способность формировать супрамолекулярные сети. Это позволяет эпишаперому динамически адаптироваться к изменениям мембранной архитектуры и внешнего микроокружения (Rodina et al., 2016).

Функционально мембранно-ассоциированные HSP обеспечивают структурную устойчивость мембранных

доменов, координацию сигнальных каскадов и межклеточной коммуникации, а также поддержание протеостаза в стрессовых условиях. В опухолевых тканях эпишапером способствует формированию устойчивой сетевой структуры, интегрируя мембранную стабильность, межклеточную коммуникацию и адаптивные сигналы, что делает его ключевым регулятором патологической пластичности.

Изменения биофизических свойств мембраны оказывают прямое влияние на работу мембранных транспортных систем (Zhou et al., 2019; Whited, Johs, 2015). Толщина и текучесть бислоя определяют конформационную динамику ионных каналов и переносчиков, а поверхностный заряд влияет на их электростатическое окружение.

Мембранно-ассоциированные HSP участвуют как в биогенезе и доставке мембранных белков, так и в прямой модуляции их активности (Peterson et al., 2012; Farinha et al., 2024). Показано, что Hsp70 способен влиять на активность кальциевых и калиевых каналов, а также участвовать в созревании и трафике таких белков, как HERG и CFTR (Negulyaev et al., 1996; Farinha et al., 2024). В модельных системах Hsp70 демонстрирует способность формировать ионопроводящие структуры, что указывает на потенциальную прямую роль в регуляции мембранной проницаемости (Arispe, De Maio, 2000).

Эпишаперомно-липидный интерфейс, кроме того, тесно связан с везикулярным транспортом. Экзосомы и микровезикулы, выделяемые стрессированными и опухолевыми клетками, обогащены как специфическими липидами, так и HSP (De Maio, 2011; Sojka et al., 2023; Saito et al., 2024), что отражает состояние мембраны клетки-донора и обеспечивает межклеточную передачу стресс-адаптационных сигналов (Dores-Silva et al., 2021a).

Таким образом, мембранно-ассоциированные HSP и эпишапером представляют собой центральный интегратор мембранной архитектуры, сигнального протеостаза и межклеточного взаимодействия, превращая плазматическую мембрану в динамическую платформу для адаптивного и патологического ответа клетки. Они обеспечивают функциональную связь между структурными свойствами мембраны, локальными сигнальными комплексами и системным уровнем межклеточной коммуникации, что напрямую подготавливает почву для формирования континуума межклеточной коммуникации через экзосомы, микровезикулы и TNT.

КОНТИНУУМ МЕЖКЛЕТОЧНОЙ КОММУНИКАЦИИ: ЭКЗОСОМЫ, МИКРОВЕЗИКУЛЫ И TNT

Межклеточная коммуникация является ключевым компонентом адаптации тканей к стрессу, поддержания гомеостаза и координации функциональных сетей клеток. Помимо классических химических сигналов, таких как цитокины и гормоны, современные исследования выявили специфические мембранные структуры, обеспечивающие прямой и косвенный обмен информацией между клетками. Центральными элементами этого континуума являются экзосомы, микровезикулы и TNT, которые представляют собой взаимосвязанные системы горизонтального переноса белков, липидов, нуклеиновых кислот и органелл.

Экзосомы представляют собой внутриклеточно формируемые везикулы диаметром 30—150 нм, которые образуются в результате инвагинации мембраны поздних эндосом с формированием так называемых мультивезикулярных тел и затем высвобождаются в межклеточную среду. Микровезикулы формируются напрямую из плазматической мембраны и имеют более широкий диапазон размеров (100—1000 нм), что обеспечивает разнообразие функциональных и сигнальных возможностей. Эти везикулы несут на своей поверхности мембранно-ассоциированные белки теплового шока (mHSP), включая HSP70, HSP90 и GRP78, которые стабилизируют их структуру и способствуют распознаванию принимающими клетками (Saito et al., 2024). Белки HSP также выполняют сигнальную функцию, обеспечивая активацию проадаптивных или иммунных ответов в принимающих клетках.

Липидный состав экзосом и микровезикул критически важен для их функциональности. Они обогащены рафтовыми липидами — холестерином, сфинголипидами и гликолипидами, — что придаёт везикулам устойчивость, способность селективно взаимодействовать с рецепторами и интегрироваться в мембрану акцепторной клетки. Таким образом, мембранно-ассоциированные шапероны, присутствующие в везикулах, могут участвовать в распространении сигнальных, протеостатических и липидных влияний между клетками, создавая функциональное сходство с мембранными платформами эпишаперома (Rodina et al., 2016; Amissah, Likhomanova, et al., 2025).

В отличие от везикул, TNT обеспечивают прямой цитоплазматический обмен между клетками. Эти тонкие, длинные мембранные каналы позволяют перемещать органеллы, белки, липиды, нуклеотиды и даже ионные сигналы напрямую, минуя экстрацеллюлярное пространство (Osswald et al., 2015; Sartori-Rupp et al., 2019; Gong et al., 2025). Формирование TNT тесно связано с локальными мембранными микродоменами, обогащёнными PS, холестерином и Gb3, а также с рекрутированием мембранно-ассоциированных HSP, которые стабилизируют кривизну мембраны и поддерживают удлинение тубул. TNT взаимодействуют с цитоскелетом, включая актино-миозиновый комплекс и микротрубочки, что обеспечивает направленное движение органелл и молекул между клетками.

Хотя экзосомы, микровезикулы и TNT различаются по механизму образования и морфологии, их функции взаимодополняют друг друга, формируя единый континуум межклеточной коммуникации. Все три системы обеспечивают горизонтальный перенос белков, липидов и сигналов, способствуют координации метаболических и стрессовых ответов и формируют тканевую сеть, поддерживаемую эпишаперомно-липидной осью. Например, в опухолевой ткани TNT обеспечивают прямой перенос

органелл и лекарственно-устойчивых белков между клетками, в то время как экзосомы и микровезикулы распространяют сигнальные молекулы и мембранные домены на более широкие расстояния (Osswald et al., 2015; Cole et al., 2021; Raghavan et al., 2021). Совместная работа этих систем повышает коллективную стрессоустойчивость и адаптивность тканей, создавая интегрированную сеть межклеточного взаимодействия.

В патологических условиях этот континуум приобретает деструктивный потенциал. В опухолевых тканях экзосомы распространяют онкогенные белки и HSP, микровезикулы передают липидные сигнальные платформы, а TNT обеспечивают прямую передачу органелл и лекарственно-устойчивых белков, формируя коллективную резистентность к терапии и ускоренное метастазирование. Такие взаимодействия создают тканевую сеть, которая функционирует как единый адаптивный органеллярно-липидный континуум, интегрирующий локальные стресс-сигналы с системными ответами.

Ключевым элементом синергии этих систем является взаимодействие с эпишаперомом мембранно-ассоциированных HSP. Мембранные микродомены, стабилизированные Hsp70/Hsp90, определяют места формирования везикул и TNT, обеспечивая качество, направление и функциональную эффективность межклеточного обмена. Благодаря этому эпишапером не только поддерживает мембранную стабильность, но и модулирует тканевую сеть коммуникации, интегрируя локальные стрессовые сигналы с глобальными адаптивными ответами организма.

Таким образом, экзосомы, микровезикулы и TNT образуют единый континуум межклеточной коммуникации, функционально и структурно связанный с мембранно-ассоциированными HSP и эпишапером, что позволяет клеткам координировать выживание, адаптацию и сигнальные процессы как в физиологических, так и патологических условиях. Это микроокружение является ключевым элементом тканевой пластичности, обеспечивая прямой и опосредованный обмен информацией, поддержание протеостаза и интеграцию стресс-ответов на уровне микроокружения.

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ПЛАСТИЧНОСТЬ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ ЭПИШАПЕРОМНО-ЛИПИДНОЙ ОСИ

Клеточная пластичность мембран и связанных с ними белков теплового шока является фундаментальной адаптивной стратегией, обеспечивающей выживание в условиях стрессовых воздействий, таких как температурные, окислительные и метаболические нагрузки. Однако в патологических состояниях, включая онкологические заболевания, хроническое воспаление и нейродегенеративные патологии, эта адаптивная система может приобретать деструктивный потенциал, формируя патологически адаптивную ось, которая способствует прогрессированию заболевания и устойчивости к терапии.

Одним из центральных элементов адаптивной оси стресса в патологических клетках является эпишапером – супрамолекулярная сеть жёстко связанных шаперонов и кошаперонов, первоначально описанная в опухолевых клетках как структурно интегрированная протеостатическая платформа. Эпишапером обеспечивает стабилизацию функционально лабильных белковых комплексов, поддерживая их активность и предотвращая деградацию, что особенно важно в условиях стресса и онкогенной трансформации. В рамках расширения этой концепции выделяют мембранно-ассоциированную фракцию эпишаперома, которая локализуется в специализированных липидных доменах плазматической мембраны и выполняет специфические функции, связанные с поддержанием структуры и функциональной организации мембранных микродоменов. В патологически измененных клетках, особенно опухолевых, наблюдается характерное изменение липидного состава мембраны: повышается содержание холестерина, сфинголипидов и фосфоинозитидов, что способствует формированию устойчивых мембранных рафтов. Эти рафты, в свою очередь, рекрутируют Hsp70, Hsp90 и другие мембранные шапероны, формируя мембранно-ассоциированный эпишапером, который стабилизирует сигнальные белки и рецепторы, поддерживает их активность и защищает от преждевременной деградации.

Функции эпишаперома в патологическом контексте можно рассматривать на нескольких уровнях, отражающих пространственную и функциональную организацию шаперонной сети. Во-первых, мембранно-ассоциированный эпишапером обеспечивает структурную стабилизацию мембранных микродоменов, поддерживает конформацию сигнальных рецепторов и киназ, предотвращая их распад и обеспечивая эффективность внутриклеточных сигнализационных каскадов (Amissah et al., 2025).

Во-вторых, он участвует в межклеточной коммуникации, влияя на передачу сигналов и функциональных молекул через TNT, экзосомы и микровезикулы, тем самым способствуя согласованной работе клеточной популяции и распространению адаптивных реакций между соседними клетками (Reindl et al., 2019a; Amissah et al., 2025).

В-третьих, внутриклеточный эпишапером поддерживает протеостаз, стабилизируя ключевые онкогенные и регуляторные белки, что позволяет клеткам сохранять жизнеспособность и защищает их от апоптоза и стресс-индуцированной аутофагии даже при интенсивном и длительном стрессовом воздействии (Pasala et al., 2025). Эта внутриклеточная фракция обеспечивает интеграцию различных сигналов стресса, координируя реакцию клетки на патологические и терапевтические стимулы (Roychowdhury et al., 2024).

Системы межклеточной коммуникации, такие как TNT, экзосомы и микровезикулы, действуют синергично с эпишапером, распространяя онкогенные белки, органеллы и мембранные домены между клетками. Этот горизонтальный перенос информации обеспечивает

метаболическую кооперацию, усиление устойчивости к стрессу и терапии, а также ускоренное прогрессирование опухоли. Например, перенос митохондрий через TNT повышает метаболическую гибкость и выживаемость клеток при гипоксии или воздействии химиотерапевтических агентов, а экзосомы, несущие HSP и сигнальные белки, усиливают устойчивость на уровне микроокружения (Osswald et al., 2015). Совокупная работа этих систем формирует континуум межклеточной адаптации, который объединяет локальные стрессовые сигналы с системными адаптивными механизмами, создавая тканевую сеть, способную распространять устойчивость между клетками и микроокружениями (Roychowdhury et al., 2024).

Патологическая пластичность эпишаперомно-липидной оси наблюдается не только в опухолевых клетках, но и в иммунных и нейрональных системах (Sugita et al., 2021; Svirsky et al., 2023; Chu et al., 2025). В иммунных тканях мембранно-ассоциированные HSP и межклеточные коммуникационные структуры регулируют активацию Т-клеток, передачу антигенов и секрецию цитокинов, что может способствовать хроническому воспалению при патологических состояниях (Elmallah et al., 2020; Shevtsov et al., 2020). В нейрональной ткани TNT и экзосомы обеспечивают транспорт митохондрий, синаптических белков и микроРНК, поддерживая синаптическую пластичность и метаболический гомеостаз, но в условиях нейродегенеративных патологий эти механизмы могут способствовать распространению патологических белков и токсинов.

Понимание эпишаперомно-липидной оси открывает перспективы для таргетной терапии, направленной на разрушение патологической адаптивной сети. Основные стратегии следующие.

1. Ингибирование мембранно-ассоциированных HSP. Специфические ингибиторы, нацеленные на мембранно-ассоциированные HSP70 и HspP90, нарушают стабильность сигнальных платформ, ослабляют TNT и экзосомную коммуникацию, что повышает чувствительность клеток к терапии (Shevtsov et al., 2015, 2019, 2024a; Rodina et al., 2016; Kimm et al., 2020). Комбинация таких ингибиторов с химиотерапией или таргетными препаратами может эффективно разрушать устойчивые клеточные сети.

2. Модуляция липидного состава мембраны. Снижение уровня холестерина или вмешательство в синтез сфинголипидов разрушает мембранные рафты и препятствует рекрутированию HSP (Escribá et al., 2015). Липидные ингибиторы и малые молекулы, влияющие на композицию мембраны, демонстрируют синергический эффект с шаперонными ингибиторами (Swinnen et al., 2019).

3. Таргетирование межклеточной коммуникации. Разрушение TNT или блокада секреции экзосом ограничивает горизонтальный перенос органелл и сигнальных белков, уменьшая распространение устойчивости. Молекулы и антитела, направленные на Gb3-богатые мембранные домены, препятствуют формированию TNT и ослабляют патологическую межклеточную связь (Reindl et al., 2019a).

4. Комбинированные подходы. Наиболее перспективными являются стратегии, которые одновременно воздействуют на HSP, мембранные липиды и межклеточные структуры. Такой комплексный подход разрушает патологическую сеть адаптации на нескольких уровнях, снижая устойчивость клеток к терапии и нарушая тканевую интеграцию.

Несмотря на значительный прогресс в понимании роли шаперонов и эпишаперома в патологических и стрессовых процессах, остаются открытые вопросы. Необходимы исследования молекулярных механизмов рекрутирования HSP к мембране, их регуляции при стрессовых и патологических условиях, а также взаимодействия TNT, экзосом и микровезикул с эпишапером в ткани. Кроме того, требуется клиническая трансляция ингибиторов эпишаперома и липидных модуляторов для терапии опухолей и хронических воспалительных заболеваний.

Глубокое понимание эпишаперомно-липидной оси позволит создавать таргетные стратегии, направленные на разрушение тканевой сети патологической адаптации, снижение резистентности к терапии и улучшение клинических исходов. В перспективе это может стать основой интегративной терапии, которая разрушает адаптивный континуум клеток и их микроокружения, создавая новые возможности для лечения рака и хронических патологий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Плазматическая мембрана представляет собой не пассивный барьер, а динамическую адаптивную платформу, интегрирующую стрессовые сигналы, межклеточную коммуникацию и протеостатические процессы. Мембранно-ассоциированные белки теплового шока и супрамолекулярные комплексы эпишаперома формируют организованные липидно-белковые домены, которые стабилизируют мембранную архитектуру, координируют сигнальные каскады и обеспечивают клеточную адаптацию к метаболическому, окислительному и терапевтическому стрессу.

Межклеточные коммуникационные структуры — экзосомы, микровезикулы и TNT — функционально продолжают эту мембранную адаптивную систему, формируя континуум межклеточного обмена белками, липидами, органеллами и нуклеиновыми кислотами. В нормальных условиях эти механизмы поддерживают тканевой гомеостаз и координацию клеточных функций, тогда как при патологии они способствуют распространению стрессоустойчивости и патологических сигналов.

В опухолевых клетках эпишапером стабилизирует мембранные сигнальные платформы, усиливая устойчивость к терапии и поддерживая агрессивный фенотип. Аналогичные механизмы, вероятно, действуют при хроническом воспалении и нейродегенерации, где межклеточный перенос стрессовых и патологических факторов усугубляет тканевую дисфункцию. Понимание эпишаперомно-липидной оси открывает новые терапевтические

возможности, включая таргетирование мембранно-ассоциированных HSP, модуляцию липидного состава мембраны и подавление межклеточной коммуникации. Комбинированные стратегии, воздействующие на несколько уровней адаптивной системы, представляются наиболее перспективными для преодоления устойчивости и ограничения прогрессирования заболеваний.

В целом, плазматическая мембрана, эпишапером и системы межклеточной коммуникации образуют интегрированную адаптивную сеть, определяющую протеостаз, сигнальную интеграцию и клеточную пластичность. Дальнейшее изучение этой оси создаёт основу для разработки инновационных терапевтических подходов в онкологии и других хронических заболеваниях.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Abkin S. V., Ostroumova O. S., Komarova E. Y., Meshalkina D. A., Shevtsov M. A., Margulis B. A., Guzhova I. V.* 2016. Phloretin increases the anti-tumor efficacy of intratumorally delivered heat-shock protein 70 kDa (Hsp70) in a murine model of melanoma. Cancer Immunol. Immunother. V. 65. P. 83. https://doi.org/10.1007/s00262-015-1778-1
2. *Alagar Boopathy S., Jacob-Tomas L. R., Alecki C., Vera M.* 2022. Mechanisms tailoring the expression of heat shock proteins to proteostasis challenges. J. Biol. Chem. V. 298. Art. ID: 101796. https://doi.org/10.1016/j.jbc.2022.101796
3. *Amissah H. A., Antwi M. H., Amissah T. A., Combs S. E., Shevtsov M.* 2025. More than just protein folding: the epichaperome, mastermind of the cancer Cell. Cells. V. 14. Art. ID: 204. https://doi.org/10.3390/cells14030204
4. *Amissah H. A., Likhomanova R., Opoku G., Amissah T. A., Balogi Z., Török Z., Vigh L., Combs S. E., Shevtsov M.* 2025. Plasma membrane epichaperome-lipid interface: regulating dynamics and trafficking. Cells. V. 14. Art. ID: 1582. https://doi.org/10.3390/cells14201582
5. *Arispe N., De Maio A.* 2000. ATP and ADP modulate a cation channel formed by Hsc70 in acidic phospholipid membranes. J. Biol. Chem. V. 275. P. 30839. https://doi.org/10.1074/jbc.m005226200
6. *Arispe N., Doh M., Simakova O., Kurganov B., De Maio A.* 2004. Hsc70 and Hsp70 interact with phosphatidylserine on the surface of PC12 cells resulting in a decrease of viability. FASEB J. V. 18. P. 1636. https://doi.org/10.1096/fj.04-2088com
7. *Armijo G., Okerblom J., Cauvi D. M., Lopez V., Schlamadinger D. E., Kim J., Arispe N., De Maio A.* 2014. Interaction of heat shock protein 70 with membranes depends on the lipid environment. Cell Stress Chaperones. V. 19. P. 877. https://doi.org/10.1007/s12192-014-0511-x
8. *Becker B., Multhoff G., Farkas B., Wild P.-J., Landthaler M., Stolz W., Vogt T.* 2004. Induction of Hsp90 protein expression in malignant melanomas and melanoma metastases. Exp. Dermatol. V. 13. P. 27. https://doi.org/10.1111/j.0906-6705.2004.00114.x
9. *Bellanger T., Wien F., Combet S., Fernández Varela P., Weidmann S.* 2024. The role of membrane physiology in sHSP Lo18-lipid interaction and lipochaperone activity. Sci. Rep. V. 14. P. 17048. https://doi.org/10.1038/s41598-024-67362-6
10. *Beloribi-Djefaflia S., Vasseur S., Guillaumond F.* 2016. Lipid metabolic reprogramming in cancer cells. Oncogenesis. V. 5. Art. ID: e189. https://doi.org/10.1038/oncsis.2015.49
11. *Bilog A. D., Smulders L., Oliverio R., Labanieh C., Zapanta J., Stahelin R. V., Nikolaidis N.* 2019. Membrane Localization of HspA1A, a Stress Inducible 70-kDa Heat-Shock Protein, Depends on Its Interaction with Intracellular Phosphatidylserine. Biomolecules. V. 9. Art. ID: 152. https://doi.org/10.3390/biom9040152
12. *Birge R. B., Boeltz S., Kumar S., Carlson J., Wanderley J., Calianese D., Barcinski M., Brekken R. A., Huang X., Hutchins J. T., Freimark B., Empig C., Mercer J., Schroit A. J., Schett G., Herrmann M.* 2016. Phosphatidylserine is a global immunosuppressive signal in efferocytosis, infectious disease, and cancer. Cell Death Differ. V. 23. P. 962. https://doi.org/10.1038/cdd.2016.11
13. *Böttinger L., Oeljeklaus S., Guiard B., Rospert S., Warscheid B., Becker T.* 2015. Mitochondrial heat shock protein (Hsp) 70 and Hsp10 cooperate in the formation of Hsp60 complexes. J. Biol. Chem. V. 290. P. 11611. https://doi.org/10.1074/jbc.m115.642017

14. *Calderwood S. K., Gong J.* 2016. Heat shock proteins promote cancer: it's a protection racket. Trends Biochem. Sci. V. 41. P. 311.
https://doi.org/10.1016/j.tibs.2016.01.003

15. *Calderwood S. K., Gong J., Murshid A.* 2016. Extracellular HSPs: the complicated roles of extracellular HSPs in immunity. Front. Immunol. V. 7. Art. ID: 159.
https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00159

16. *Chevalier M., Rhee H., Elguindi E. C., Blond S. Y.* 2000. Interaction of Murine BiP/GRP78 with the DnaJ Homologue MTJ1. J. Biol. Chem. V. 275. P. 19620.
https://doi.org/10.1074/jbc.m001333200

17. *Chowdary T. K., Raman B., Ramakrishna T., Rao Ch. M.* 2007. Interaction of mammalian Hsp22 with lipid membranes. Biochem. J. V. 401. P. 437.
https://doi.org/10.1042/bj20061046

18. *Chu F., Sharma S., Ginsberg S. D., Chiosis G.* 2025. PTMs as molecular encoders: reprogramming chaperones into epichaperomes for network control in disease. Trends Biochem. Sci. V. 50. P. 892.
https://doi.org/10.1016/j.tibs.2025.07.006

19. *Cole J. M., Dahl R., Cowden Dahl K. D.* 2021. MAPK signaling is required for generation of tunneling nanotube-like structures in ovarian cancer cells. Cancers. V. 13. Art. ID: 274.
https://doi.org/10.3390/cancers13020274

20. *Csoboz B., Gombos I., Kóta Z., Dukic B., Klement É., Varga-Zsíros V., Lipinszki Z., Páli T., Vígh L., Török Z.* 2022. The small heat shock protein, HSPB1, interacts with and modulates the physical structure of membranes. Int. J. Mol. Sci. V. 23. Art. ID: 7317.
https://doi.org/10.3390/ijms23137317

21. *De Maio A.* 2011. Extracellular heat shock proteins, cellular export vesicles, and the Stress Observation System: a form of communication during injury, infection, and cell damage. It is never known how far a controversial finding will go! Dedicated to Ferruccio Ritossa. Cell Stress Chaperones. V. 16. P. 235.
https://doi.org/10.1007/s12192-010-0236-4

22. *Dobrzyńska I., Szachowicz-Petelska B., Sulkowski S., Figaszewski Z.* 2005. Changes in electric charge and phospholipids composition in human colorectal cancer cells. Mol. Cell Biochem. V. 276. P. 113.
https://doi.org/10.1007/s11010-005-3557-3

23. *Domínguez M. I., Blasco-Ibáñez J. M., Crespo C., Nacher J., Marqués-Marí A. I., Martínez-Guijarro F. J.* 2006. Neural overexcitation and implication of NMDA and AMPA receptors in a mouse model of temporal lobe epilepsy implying zinc chelation. Epilepsia. V. 47. P. 887.
https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2006.00501.x

24. *Dores-Silva P. R., Cauvi D. M., Coto A. L. S., Silva N. S. M., Borges J. C., De Maio A.* 2021. Human heat shock cognate protein (HSC70/HSPA8) interacts with negatively charged phospholipids by a different mechanism than other HSP70s and brings HSP90 into membranes. Cell Stress Chaperones. V. 26. P. 671.
https://doi.org/10.1007/s12192-021-01210-8

25. *Eletto D., Dersh D., Argon Y.* 2010. GRP94 in ER quality control and stress responses. Semin. Cell Dev. Biol. V. 21. P. 479.
https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2010.03.004

26. *Elmallah M. I. Y., Cordonnier M., Vautrot V., Chanteloup G., Garrido C., Gobbo J.* 2020. Membrane-anchored heat-shock protein 70 (Hsp70) in cancer. Cancer Lett. V. 469. P. 134.
https://doi.org/10.1016/j.canlet.2019.10.037

27. *Escribá P. V., Busquets X., Inokuchi J., Balogh G., Török Z., Horváth I., Harwood J. L., Vígh L.* 2015. Membrane lipid therapy: Modulation of the cell membrane composition and structure as a molecular base for drug discovery and new disease treatment. Prog. Lipid Res. V. 59. P. 38.
https://doi.org/10.1016/j.plipres.2015.04.003

28. *Eustace B. K., Sakurai T., Stewart J. K., Yimlamai D., Unger C., Zehetmeier C., Lain B., Torella C., Henning S. W., Beste G., Scroggins B. T., Neckers L., Ilag L. L., Jay D. G.* 2004. Functional proteomic screens reveal an essential extracellular role for hsp90α in cancer cell invasiveness. Nat. Cell Biol. V. 6. P. 507.
https://doi.org/10.1038/ncb1131

29. *Fang C. T., Kuo H. H., Pan T. S., Yu F. C., Yih L. H.* 2016. HSP70 regulates the function of mitotic centrosomes. Cell Mol. Life Sci. V. 73. P. 3949.
https://doi.org/10.1007/s00018-016-2236-8

30. *Farinha C. M., Santos L., Ferreira J. F.* 2024. Cell type-specific regulation of CFTR trafficking — on the verge of progress. Front. Cell Dev. Biol. V. 12. Art. ID: 1338892. https://doi.org/10.3389/fcell.2024.1338892

31. *Fedorov V., Kurkin A., Fofanov G., Kaneva V., Kondratenko A., Combs S. E., Shevtsov M.* 2025. Heat shock protein chaperome is a multi-faceted vector for tumor cell migratory activity, invasion, and metastasis. Cells. V. 14. Art. ID: 1837. https://doi.org/10.3390/cells14231837

32. *Gehrmann M., Liebisch G., Schmitz G., Anderson R., Steinem C., De Maio A., Pockley G., Multhoff G.* 2008. Tumor-specific Hsp70 plasma membrane localization is enabled by the glycosphingolipid Gb3. PLoS One. V. 3. Art. ID: e1925. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0001925

33. *Gong Z., Wu T., Zhao Y., Guo J., Zhang Y., Li B., Li Y.* 2025. Intercellular tunneling nanotubes as natural biophotonic conveyors. ACS Nano. V. 19. P. 1036. https://doi.org/10.1021/acsnano.4c12681

34. *Guo F., Snapp E. L.* 2013. ERdj3 regulates BiP occupancy in living cells. J. Cell Sci. V. 126. P. 1429. https://doi.org/10.1242/jcs.118182

35. *Hamman B. D., Hendershot L. M., Johnson A. E.* 1998. BiP Maintains the permeability barrier of the ER membrane by sealing the lumenal end of the translocon pore before and early in translocation. Cell. V. 92. P. 747. https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)81403-8

36. *Harayama T., Riezman H.* 2018. Understanding the diversity of membrane lipid composition. Nat. Rev. Mol. Cell Biol. V. 19. P. 281. https://doi.org/10.1038/nrm.2017.138

37. *Hartl F. U., Bracher A., Hayer-Hartl M.* 2011. Molecular chaperones in protein folding and proteostasis. Nature. V. 475. P. 324. https://doi.org/10.1038/nature10317

38. *Hu C., Yang J., Qi Z., Wu H., Wang B., Zou F., Mei H., Liu J., Wang W., Liu Q.* 2022. Heat shock proteins: biological functions, pathological roles, and therapeutic opportunities. MedComm. V. 3. Art. ID: e161. https://doi.org/10.1002/mco2.161

39. *Ingólfsson H. I., Melo M. N., van Eerden F. J., Arnarez C., Lopez C. A., Wassenaar T. A., Periole X., de Vries A. H., Tieleman D. P., Marrink S. J.* 2014. Lipid organization of the plasma membrane. J. Am. Chem. Soc. V. 136. P. 14554. https://doi.org/10.1021/ja507832e

40. *Irvine A. G., Wallis A. K., Sanghera N., Rowe M. L., Ruddock L. W., Howard M. J., Williamson R. A., Blindauer C. A., Freedman R. B.* 2014. Protein disulfide-isomerase interacts with a substrate protein at all stages along its folding pathway. PLoS One. V. 9. Art. ID: e82511. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0082511

41. *Janneh A. H., Atkinson C., Tomlinson S., Ogretmen B.* 2023. Sphingolipid metabolism and complement signaling in cancer progression. Trends Cancer. V. 9. P. 782. https://doi.org/10.1016/j.trecan.2023.07.001

42. *Joshi A., Dai L., Liu Y., Lee J., Ghahhari N. M., Segala G., Beebe K., Jenkins L. M., Lyons G. C., Bernasconi L., Tsai F. T. F., Agard D. A., Neckers L., Picard D.* 2020. The mitochondrial HSP90 paralog TRAP1 forms an OXPHOS-regulated tetramer and is involved in mitochondrial metabolic homeostasis. BMC Biol. V. 18. P. 10. https://doi.org/10.1186/s12915-020-0740-7

43. *Joshi S., Wang T., Araujo T. L. S., Sharma S., Brodsky J. L., Chiosis G.* 2018. Adapting to stress — chaperome networks in cancer. Nat. Rev. Cancer. V. 18. P. 562. https://doi.org/10.1038/s41568-018-0020-9

44. *Kaynak A., Davis H. W., Kogan A. B., Lee J. H., Narmoneva D. A., Qi X.* 2022. Phosphatidylserine: the unique dual-role biomarker for cancer imaging and therapy. Cancers. V. 14. Art. ID: 2536. https://doi.org/10.3390/cancers14102536

45. *Kharlamov E. A., Lepsveridze E., Meparishvili M., Solomonia R. O., Lu B., Miller E. R., Kelly K. M., Mtchedlishvili Z.* 2011. Alterations of GABA(A) and glutamate receptor subunits and heat shock protein in rat hippocampus following traumatic brain injury and in posttraumatic epilepsy. Epilepsy Res. V. 95. P. 20. https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2011.02.008

46. *Khodadadi E., Khodadadi E., Chaturvedi P., Moradi M.* 2025. Comprehensive insights into the cholesterol-mediated modulation of membrane function through molecular dynamics simulations. Membranes. V. 15. P. 173. https://doi.org/10.3390/membranes15060173

47. *Kimm M. A., Shevtsov M., Werner C., Sievert W., Zhiyuan W., Schoppe O., Menze B. H., Rummeny E. J., Proksa R., Bystrova O., Martynova M., Multhoff G., Stangl S.* 2020. Gold nanoparticle mediated multi-modal CT imaging of Hsp70 membrane-positive tumors. Cancers. V. 12. Art. ID: 1331. https://doi.org/10.3390/cancers12051331

48. *Kotwal A., Amere Subbarao S.* 2020. Hsp90 regulates HDAC3-dependent gene transcription while HDAC3 regulates the functions of Hsp90. Cell Signal. V. 76. Art. ID: 109801. https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2020.109801

49. *Kozlov G., Gehring K.* 2020. Calnexin cycle — structural features of the ER chaperone system. FEBS J. V. 287. P. 4322. https://doi.org/10.1111/febs.15330

50. *Kumar P., Devaki B., Jonnala U. K., Amere Subbarao S.* 2020. Hsp90 facilitates acquired drug resistance of tumor cells through cholesterol modulation however independent of tumor progression. Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell Res. V. 1867. Art. ID: 118728. https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2020.118728

51. *Lamprecht C., Gehrmann M., Madl J., Römer W., Multhoff G., Ebner A.* 2018. Molecular AFM imaging of Hsp70-1A association with dipalmitoyl phosphatidylserine reveals membrane blebbing in the presence of cholesterol. Cell Stress Chaperones. V. 23. P. 673. https://doi.org/10.1007/s12192-018-0879-0

52. *Li C., Xia B., Wang S., Xu J.* 2020. Folded or degraded in endoplasmic reticulum. Adv Exp Med Biol. V. 1248. P. 265. https://doi.org/10.1007/978-981-15-3266-5_12

53. *Li Z., Hu Y., Zheng H., Li M., Liu Y., Feng R., Li X., Zhang S., Tang M., Yang M., Yu R., Xu Y., Liao X., Chen S., Qian W., Zhang Q., Tang D., Li B., Song L., Li J.* 2024. LPCAT1-mediated membrane phospholipid remodelling promotes ferroptosis evasion and tumour growth. Nat. Cell Biol. V. 26. P. 811. https://doi.org/10.1038/s41556-024-01405-y

54. *Likhomanova R., Oganesyan E., Yudintceva N., Fofanov G., Nechaeva A., Ulitin A., Kim A., Aksenov N., Shatrova A., Ziganshin R., Bobkov D., Samochernykh K., Combs S. E., Shevtsov M.* 2025. Glioblastoma cell motility and invasion is regulated by membrane-associated heat shock protein Hsp70. J. Neurooncol. V.175. P. 255. https://doi.org/10.1007/s11060-025-05127-5

55. *Lindquist S., Craig E. A.* 1988. The heat-shock proteins. Annu. Rev. Genet. V. 22. P. 631. https://doi.org/10.1146/annurev.ge.22.120188.003215

56. *Lingwood D., Simons K.* 2010. Lipid rafts as a membrane-organizing principle. Science. V. 327. P. 46. https://doi.org/10.1126/science.1174621

57. *Los D. A., Murata N.* 2004. Membrane fluidity and its roles in the perception of environmental signals. Biochim. Biophys. Acta Biomembr. V. 1666. P. 142. https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2004.08.002

58. *Mahalka A. K., Kirkegaard T., Jukola L. T. I., Jäättelä M., Kinnunen P. K. J.* 2014. Human heat shock protein 70 (Hsp70) as a peripheral membrane protein. Biochim. Biophys. Acta Biomembr. V. 1838. P. 1344. https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2014.01.022

59. *Makky A., Czajor J., Konovalov O., Zhakhov A., Ischenko A., Behl A., Singh S., Abuillan W., Shevtsov M.* 2023. X-ray reflectivity study of the heat shock protein Hsp70 interaction with an artificial cell membrane model. Sci. Rep. V. 13. P. 19157. https://doi.org/10.1038/s41598-023-46066-3

60. *Mann M. J., Melendez-Suchi C., Sukhoplyasova M., Flory A. R., Carson Irvine M., Iyer A. R., Vorndran H., Guerriero C. J., Brodsky J. L., Hendershot L. M., Buck T. M.* 2023. Loss of Grp170 results in catastrophic disruption of endoplasmic reticulum functions. Molecular Biology of the Cell. V. 35. Art. ID: ar59. https://doi.org/10.1101/2023.10.19.563191

61. *McCallister C., Kdeiss B., Nikolaidis N.* 2016. Biochemical characterization of the interaction between HspA1A and phospholipids. Cell Stress Chaperones. V. 21. P. 41. https://doi.org/10.1007/s12192-015-0636-6

62. *Mokrushin A. A., Pavlinova L. I., Guzhova I. V., Margulis B. A.* 2004. Effects of exogenous heat shock protein (Hsp70) on glutaminergic synaptic transmission in rat olfactory cortex in vitro. Dokl. Biol. Sci. V. 395. P. 118. https://doi.org/10.1023/B:DOBS.0000025234.39115.f0

63. *Multhoff G., Botzler C., Wiesnet M., Müller E., Meier T., Wilmanns W., Issels R. D.* 1995. A stress-inducible 72-kDa heat-shock protein (HSP72) is expressed on the surface of human tumor cells, but not on normal cells. Int. J. Cancer. V. 61. P. 272. https://doi.org/10.1002/ijc.2910610222

64. *Murshid A., Gong J., Calderwood S. K.* 2012. The role of heat shock proteins in antigen cross presentation. Front. Immunol. V. 3. Art. ID: 63.
https://doi.org/10.3389/fimmu.2012.00063

65. *Negulyaev Y. A., Vedernikova E. A., Kinev A. V., Voronin A. P.* 1996. Exogenous heat shock protein hsp70 activates potassium channels in U937 cells. Biochim. Biophys. Acta. V. 1282. P. 156.
https://doi.org/10.1016/0005-2736(96)00055-7

66. *Nimmervoll B., Chtcheglova L. A., Juhasz K., Cremades N., Aprile F. A., Sonnleitner A., Hinterdorfer P., Vigh L., Preiner J., Balogi Z.* 2015. Cell surface localised Hsp70 is a cancer specific regulator of clathrin-independent endocytosis. FEBS Lett. V. 589. P. 2747.
https://doi.org/10.1016/j.febslet.2015.07.037

67. *Osswald M., Jung E., Sahm F., Solecki G., Venkataramani V., Blaes J., Weil S., Horstmann H., Wiestler B., Syed M., Huang L., Ratliff M., Karimian Jazi K., Kurz F. T., Schmenger T., Lemke D., Gömmel M., Pauli M., Liao Y., Häring P., Pusch S., Herl V., Steinhäuser C., Krunic D., Jarahian M., Miletic H., Berghoff A. S., Griesbeck O., Kalamakis G., Garaschuk O., Preusser M., Weiss S., Liu H., Heiland S., Platten M., Huber P. E., Kuner T., von Deimling A., Wick W., Winkler F.* 2015. Brain tumour cells interconnect to a functional and resistant network. Nature. V. 528. P. 93.
https://doi.org/10.1038/nature16071

68. *Pasala C., Digwal C. S., Sharma S., Wang S., Bubula A., Chiosis G.* 2025. Epichaperomes: redefining chaperone biology and therapeutic strategies in complex diseases. RSC Chem. Biol. V. 6. P. 678.
https://doi.org/10.1039/d5cb00010f

69. *Peterson L. B., Eskew J. D., Vielhauer G. A., Blagg B. S.* 2012. The hERG channel is dependent upon the Hsp90α isoform for maturation and trafficking. Mol. Pharm. V. 9. P. 1841.
https://doi.org/10.1021/mp300138n

70. *Raghavan A., Rao P., Neuzil J., Pountney D. L., Nath S.* 2021. Oxidative stress and Rho GTPases in the biogenesis of tunnelling nanotubes: implications in disease and therapy. Cell Mol. Life Sci. V. 79. P. 36.
https://doi.org/10.1007/s00018-021-04040-0

71. *Reindl J., Shevtsov M., Dollinger G., Stangl S., Multhoff G.* 2019. Membrane Hsp70-supported cell-to-cell connections via tunneling nanotubes revealed by live-cell STED nanoscopy. Cell Stress Chaperones. V. 24. P. 213.
https://doi.org/10.1007/s12192-018-00958-w

72. *Rodina A., Wang T., Yan P., Gomes E. D., Dunphy M. P., Pillarsetty N., Koren J., Gerecitano J. F., Taldone T., Zong H., Caldas-Lopes E., Alpaugh M., Corben A., Riolo M., Beattie B., Pressl C., Peter R. I., Xu C., Trondl R., Patel H. J., Shimizu F., Bolaender A., Yang C., Panchal P., Farooq M. F., Kishinevsky S., Modi S., Lin O., Chu F., Patil S., Erdjument-Bromage H., Zanzonico P., Hudis C., Studer L., Roboz G. J., Cesarman E., Cerchietti L., Levine R., Melnick A., Larson S. M., Lewis J. S., Guzman M. L., Chiosis G.* 2016. The epichaperome is an integrated chaperome network that facilitates tumour survival. Nature. V. 538. P. 397.
https://doi.org/10.1038/nature19807

73. *Rodina A., Xu C., Digwal C. S., Joshi S., Patel Y., Santhaseela A. R., Bay S., Merugu S., Alam A., Yan P., Yang C., Roychowdhury T., Panchal P., Shrestha L., Kang Y., Sharma S., Almodovar J., Corben A., Alpaugh M. L., Modi S., Guzman M. L., Fei T., Taldone T., Ginsberg S. D., Erdjument-Bromage H., Neubert T. A., Manova-Todorova K., Tsou M. B., Young J. C., Wang T., Chiosis G.* 2023. Systems-level analyses of protein-protein interaction network dysfunctions via epichaperomics identify cancer-specific mechanisms of stress adaptation. Nat. Commun. V. 14. P. 3742.
https://doi.org/10.1038/s41467-023-39241-7

74. *Roychowdhury T., McNutt S. W., Pasala C., Nguyen H. T., Thornton D. T., Sharma S., Botticelli L., Digwal C. S., Joshi S., Yang N., Panchal P., Chakrabarty S., Bay S., Markov V., Kwong C., Lisanti J., Chung S. Y., Ginsberg S. D., Yan P., De Stanchina E., Corben A., Modi S., Alpaugh M. L., Colombo G., Erdjument-Bromage H., Neubert T. A., Chalkley R. J., Baker P. R., Burlingame A. L., Rodina A., Chiosis G., Chu F.* 2024. Phosphorylation-driven epichaperome assembly is a regulator of cellular adaptability and proliferation. Nat. Commun. V. 15. P. 8912.
https://doi.org/10.1038/s41467-024-53178-5

75. *Rufail M. L., Bassi R., Giussani P.* 2025. Sphingosine-1-phosphate metabolic pathway in cancer: implications for therapeutic targets. Int. J. Mol. Sci. V. 26. Art. ID: 1056.
https://doi.org/10.3390/ijms26031056

76. *Saeedimasine M., Montanino A., Kleiven S., Villa A.* 2019. Role of lipid composition on the structural and mechanical features of axonal membranes: a molecular simulation study. Sci. Rep. V. 9. P. 8000.
https://doi.org/10.1038/s41598-019-44318-9

77. *Saibil H.* 2013. Chaperone machines for protein folding, unfolding and disaggregation. Nat. Rev. Mol. Cell Biol. V. 14. P. 630.
https://doi.org/10.1038/nrm3658

78. *Saito R. F., Machado C. M. L., Lomba A. L. O., Otake A. H., Rangel M. C.* 2024. Heat shock proteins mediate intercellular communications within the tumor microenvironment through extracellular vesicles. Appl. Biosci. V. 3. P. 45.
https://doi.org/10.3390/applbiosci3010003

79. *Sartori-Rupp A., Cordero Cervantes D., Pepe A., Gousset K., Delage E., Corroyer-Dulmont S., Schmitt C., Krijnse-Locker J., Zurzolo C.* 2019. Correlative cryo-electron microscopy reveals the structure of TNTs in neuronal cells. Nat. Commun. V. 10. P. 342.
https://doi.org/10.1038/s41467-018-08178-7

80. *Sawarkar R., Paro R.* 2013. Hsp90@chromatin.nucleus: an emerging hub of a networker. Trends Cell Biol. V. 23. P. 193.
https://doi.org/10.1016/j.tcb.2012.11.007

81. *Schachter I., Paananen R. O., Fábián B., Jurkiewicz P., Javanainen M.* 2022. The two faces of the liquid ordered phase. J. Phys. Chem. Lett. V. 13. P. 1307.
https://doi.org/10.1021/acs.jpclett.1c03712

82. *Secco V., Tiago T., Staats R., Preet S., Chia S., Vendruscolo M., Carra S.* 2024. HSPB6: A lipid-dependent molecular chaperone inhibits α-synuclein aggregation. iScience. V. 27. Art. ID: 110657.
https://doi.org/10.1016/j.isci.2024.110657

83. *Serra M., Saba J. D.* 2010. Sphingosine 1-phosphate lyase, a key regulator of sphingosine 1-phosphate signaling and function. Adv. Enzyme Regul. V. 50. P. 349.
https://doi.org/10.1016/j.advenzreg.2009.10.024

84. *Shevtsov M. A., Komarova E. Y., Meshalkina D. A., Bychkova N. V., Aksenov N. D., Abkin S. V., Margulis B. A., Guzhova I. V.* 2014. Exogenously delivered heat shock protein 70 displaces its endogenous analogue and sensitizes cancer cells to lymphocytes-mediated cytotoxicity. Oncotarget. V. 5. P. 3101.
https://doi.org/10.18632/oncotarget.1820

85. *Shevtsov M. A., Nikolaev B. P., Ryzhov V. A., Yakovleva L. Y., Marchenko Y. Y., Parr M. A., Rolich V. I., Mikhrina A. L., Dobrodumov A. V., Pitkin E., Multhoff G.* 2015. Ionizing radiation improves glioma-specific targeting of superparamagnetic iron oxide nanoparticles conjugated with cmHsp70.1 monoclonal antibodies (SPION-cmHsp70.1). Nanoscale. V. 7. P. 20652.
https://doi.org/10.1039/c5nr06521f

86. *Shevtsov M. A., Pozdnyakov A. V., Mikhrina A. L., Yakovleva L. Y., Nikolaev B. P., Dobrodumov A. V., Komarova E. Y., Meshalkina D. A., Ischenko A. M., Pitkin E., Guzhova I. V., Margulis B. A.* 2014. Effective immunotherapy of rat glioblastoma with prolonged intratumoral delivery of exogenous heat shock protein Hsp70. Int. J. Cancer. V. 135. P. 2118.
https://doi.org/10.1002/ijc.28858

87. *Shevtsov M., Balogi Z., Khachatryan W., Gao H., Vígh L., Multhoff G.* 2020. Membrane-associated heat shock proteins in oncology: from basic research to new theranostic targets. Cells. V. 9. Art. ID: 1263.
https://doi.org/10.3390/cells9051263

88. *Shevtsov M., Bobkov D., Yudintceva N., Likhomanova R., Kim A., Fedorov E., Fedorov V., Mikhailova N., Oganesyan E., Shabelnikov S., Rozanov O., Garaev T., Aksenov N., Shatrova A., Ten A., Nechaeva A., Goncharova D., Ziganshin R., Lukacheva A., Sitovskaya D., Ulitin A., Pitkin E., Samochernykh K., Shlyakhto E., Combs S. E.* 2024. Membrane-bound heat shock protein mHsp70 is required for migration and invasion of brain tumors. Cancer Res. Commun. V. 4. P. 2025.
https://doi.org/10.1158/2767-9764.crc-24-0094

89. *Shevtsov M., Multhoff G.* 2016. Heat shock protein-peptide and HSP-based immunotherapies for the treatment of cancer. Front. Immunol. V. 7. Art. ID: 171.
https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00171

90. *Shevtsov M., Stangl S., Nikolaev B., Yakovleva L., Marchenko Y., Tagaeva R., Sievert W., Pitkin E., Mazur A., Tolstoy P., Galibin O., Ryzhov V., Steiger K., Smirnov O., Khachatryan W., Chester K., Multhoff G.* 2019. Granzyme B functionalized nanoparticles targeting membrane Hsp70-positive tumors for multimodal cancer theranostics. Small. V. 15. Art. ID: 1900205.
https://doi.org/10.1002/smll.201900205

91. *Shin C. S., Meng S., Garbis S. D., Moradian A., Taylor R. W., Sweredoski M. J., Lomenick B., Chan D. C.* 2021. LONP1 and mtHSP70 cooperate to promote mitochondrial protein folding. Nat. Commun. V. 12. Art. ID: 265.
https://doi.org/10.1038/s41467-020-20597-z

92. *Sidera K., Patsavoudi E.* 2008. Extracellular HSP90: conquering the cell surface. Cell Cycle. V. 7. P. 1564.
https://doi.org/10.4161/cc.7.11.6054

93. *Sims J. D., McCready J., Jay D. G.* 2011. Extracellular heat shock protein (Hsp)70 and Hsp90α assist in matrix metalloproteinase-2 Activation and breast cancer cell migration and invasion. PLoS One. V. 6. Art. ID: e18848. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0018848

94. *Singer S. J., Nicolson G. L.* 1972. The fluid mosaic model of the structure of cell membranes. Science. V. 175. Art. ID: 720. https://doi.org/10.1126/science.175.4023.720

95. *Singh M. K., Shin Y., Ju S., Han S., Choe W., Yoon K. S., Kim S. S., Kang I.* 2024. Heat shock response and heat shock proteins: current understanding and future opportunities in human diseases. Int. J. Mol. Sci. V. 25. Art. ID: 4209. https://doi.org/10.3390/ijms25084209

96. *Slater J. L., Huang C. H.* 1988. Interdigitated bilayer membranes. Prog. Lipid Res. V. 27. P. 325. https://doi.org/10.1016/0163-7827(88)90010-0

97. *Sojka D. R., Abramowicz A., Adamiec-Organiściok M., Karnas E., Mielańczyk Ł., Kania D., Blamek S., Telka E., Scieglinska D.* 2023. Heat shock protein A2 is a novel extracellular vesicle-associated protein. Sci. Rep. V. 13. P. 4734. https://doi.org/10.1038/s41598-023-31962-5

98. *Sugita M., Wilkes D. C., Bareja R., Eng K. W., Nataraj S., Jimenez-Flores R. A., Yan L., De Leon J. P., Croyle J. A., Kaner J., Merugu S., Sharma S., MacDonald T. Y., Noorzad Z., Panchal P., Pancirer D., Cheng S., Xiang J. Z., Olson L., Van Besien K., Rickman D. S., Mathew S., Tam W., Rubin M. A., Beltran H., Sboner A., Hassane D. C., Chiosis G., Elemento O., Roboz G. J., Mosquera J. M., Guzman M. L.* 2021. Targeting the epichaperome as an effective precision medicine approach in a novel PML-SYK fusion acute myeloid leukemia. NPJ Precis. Oncol. V. 5. P. 44. https://doi.org/10.1038/s41698-021-00183-2

99. *Sun S., Li X., Mariappan M.* 2022. Signal sequences encode information for protein folding in the endoplasmic reticulum. J. Cell Biol. V. 222. Art. ID: e202108101. https://doi.org/10.1083/jcb.202203070

100. *Svensson K. J., Christianson H. C., Wittrup A., Bourseau-Guilmain E., Lindqvist E., Svensson L. M., Mörgelin M., Belting M.* 2013. Exosome uptake depends on ERK1/2-Heat shock protein 27 signaling and lipid raft-mediated endocytosis negatively regulated by caveolin-1. J. Biol. Chem. V. 288. P. 17713. https://doi.org/10.1074/jbc.m112.445403

101. *Svirsky S. E., Li Y., Henchir J., Rodina A., Carlson S. W., Chiosis G., Dixon C. E.* 2023. Experimental traumatic brain injury increases epichaperome formation. Neurobiol. Dis. V. 188. Art. ID: 106331. https://doi.org/10.1016/j.nbd.2023.106331

102. *Swinnen J. V., Dehairs J., Talebi A.* 2019. Membrane lipid remodeling takes center stage in growth factor receptor-driven cancer development. Cell Metab. V. 30. P. 407. https://doi.org/10.1016/j.cmet.2019.08.016

103. *Tagaeva R., Efimova S., Ischenko A., Zhakhov A., Shevtsov M., Ostroumova O.* 2023. A new look at Hsp70 activity in phosphatidylserine-enriched membranes: chaperone-induced quasi-interdigitated lipid phase. Sci. Rep. V. 13. Art. ID: 19233. https://doi.org/10.1038/s41598-023-46131-x

104. *Török Z., Horváth I., Goloubinoff P., Kovács E., Glatz A., Balogh G., Vígh L.* 1997. Evidence for a lipochaperonin: association of active protein-folding GroESL oligomers with lipids can stabilize membranes under heat shock conditions. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. V. 94. Art. ID: 2192. https://doi.org/10.1073/pnas.94.6.2192

105. *Török Z., Goloubinoff P., Horváth I., Tsvetkova N. M., Glatz A., Balogh G., Varvasovszki V., Los D. A., Vierling E., Crowe J. H., Vígh L.* 2001. Synechocystis HSP17 is an amphitropic protein that stabilizes heat-stressed membranes and binds denatured proteins for subsequent chaperone-mediated refolding. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. V. 98. P. 3098. https://doi.org/10.1073/pnas.051619498

106. *Tyson J. R., Stirling C. J.* 2000. LHS1 and SIL1 provide a lumenal function that is essential for protein translocation into the endoplasmic reticulum. EMBO J. V. 19. Art. ID: 6440. https://doi.org/10.1093/emboj/19.23.6440

107. *Vega V. L., Rodríguez-Silva M., Frey T., Gehrmann M., Diaz J. C., Steinem C., Multhoff G., Arispe N., De Maio A.* 2008. Hsp70 translocates into the plasma membrane after stress and is released into the extracellular environment in a membrane-associated form that activates macrophages. J. Immunol. V. 180. Art. ID: 4299. https://doi.org/10.4049/jimmunol.180.6.4299

108. *Voos W., Röttgers K.* 2002. Molecular chaperones as essential mediators of mitochondrial biogenesis. Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell Res. V. 1592. P. 51. https://doi.org/10.1016/s0167-4889(02)00264-1

109. *Wang L., Wang X., Wang C.-C.* 2015. Protein disulfide-isomerase, a folding catalyst and a redox-regulated chaperone. Free Radic. Biol. Med. V. 83. P. 305.
https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2015.02.007

110. *Welker S., Rudolph B., Frenzel E., Hagn F., Liebisch G., Schmitz G., Scheuring J., Kerth A., Blume A., Weinkauf S., Haslbeck M., Kessler H., Buchner J.* 2010. Hsp12 is an intrinsically unstructured stress protein that folds upon membrane association and modulates membrane function. Mol. Cell. V. 39. P. 507.
https://doi.org/10.1016/j.molcel.2010.08.001

111. *Whited A. M., Johs A.* 2015. The interactions of peripheral membrane proteins with biological membranes. Chem. Phys. Lipids. V. 192. P. 51.
https://doi.org/10.1016/j.chemphyslip.2015.07.015

112. *Xu X., Huang Y., Yang F., Sun X., Lin R., Feng J., Yang M., Shao J., Liu X., Zhou T., Xie S., Yang Y.* 2024. NudCL2 is required for cytokinesis by stabilizing RCC2 with Hsp90 at the midbody. Protein Cell. V. 15. P. 766.
https://doi.org/10.1093/procel/pwae025

113. *Yang Y., Wang W., Li M., Gao Y., Zhang W., Huang Y., Zhuo W., Yan X., Liu W., Wang F., Chen D., Zhou T.* 2019. NudCL2 is an Hsp90 cochaperone to regulate sister chromatid cohesion by stabilizing cohesin subunits. Cell Mol. Life Sci. V. 76. P. 381.
https://doi.org/10.1007/s00018-018-2957-y

114. *Zapun A., Darby N. J., Tessier D. C., Michalak M., Bergeron J. J. M., Thomas D. Y.* 1998. Enhanced catalysis of ribonuclease B folding by the interaction of calnexin or calreticulin with ERp57. J. Biol. Chem. V. 273. Art. ID: 6009.
https://doi.org/10.1074/jbc.273.11.6009

115. *Zhang M., Wang D., Li P., Sun C., Xu R., Geng Z., Xu W., Dai Z.* 2018. Interaction of Hsp90 with phospholipid model membranes. Biochim. Biophys. Acta Biomembr. V. 1860. P. 611.
https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2017.11.011

116. *Zhou W., Fiorin G., Anselmi C., Karimi-Varzaneh H. A., Poblete H., Forrest L. R., Faraldo-Gómez J. D.* 2019. Large-scale state-dependent membrane remodeling by a transporter protein. eLife. V. 8. Art. ID: e50576.
https://doi.org/10.7554/elife.50576