

ISSN 2311-4495
ISSN 2410-5155 (Online)
УДК 576,316:616
<https://doi.org/10.18705/2311-4495-2026-13-1-42-59>

Эпишаперомно-липидный интерфейс плазматической мембраны как регулятор клеточной стресс-адаптации и терапевтическая мишень при заболеваниях человека

М. А. Шевцов

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
«Институт цитологии» Российской академии наук,
Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Шевцов Максим Алексеевич,
ФГБУН «Институт цитологии» РАН,
Тихорецкий пр., д. 4, Санкт-Петербург,
Россия, 194064.
E-mail: Shevtsov-max@mail.ru

Резюме

Плазматическая мембрана клетки функционирует не только как структурный барьер, но и как динамическая регуляторная платформа, интегрирующая стрессовые, механические и метаболические сигналы и координирующая внутриклеточные и межклеточные адаптивные реакции. Она обеспечивает пространственную организацию сигнальных комплексов, способствует компартментализации биохимических процессов и формирует условия для быстрой и избирательной перестройки клеточного ответа на изменения микроокружения. В настоящей работе предложена концепция мембранно-ассоциированного эпишаперома, организованного в функциональной связи с липидными микродоменами и формирующего эпишаперомно-липидный интерфейс — структурно и функционально целостную платформу, объединяющую протеостаз, биофизику мембран и адаптивный сигналинг.

Мембранные белки теплового шока HSP70 и HSP90 координируют внутриклеточные сигнальные каскады, выступая платформами для сборки и стабилизации мультибелковых комплексов, включая рецепторы и киназы. Они поддерживают активность сигнальных путей и регулируют межклеточную коммуникацию через экзосомы, внеклеточные везикулы и туннельные нанотрубки. Кроме того, эти белки участвуют в моделировании липидной среды, влияя на организацию липидных рафтов и обеспечивая функциональную пластичность мембранных доменов, что способствует адаптации клеток к изменяющимся условиям. В патологических состояниях, включая опухоли, хроническое воспаление и нейродегенеративные заболевания, эпишаперомно-липидный интерфейс формирует патологически адаптивные сигнальные платформы, способствующие клеточной пластичности, лекарственной резистентности, инвазии и кооперативному поведению клеток. Предлагаемая теория мембранно-ассоциированного эпишаперома расширяет традиционное понимание цитоплазматических шаперонных сетей и предоставляет новую концептуальную основу для разработки диагностических маркеров и трансляционных терапевтических стратегий, направленных на селективное разрушение патологических мембранных платформ. Цель работы — обобщить современные данные о молекулярной организации и функциях эпишаперомно-липидного интерфейса и обсудить его значение в патогенезе социально значимых заболеваний человека.

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

Для цитирования: Шевцов М.А. Эпишаперомно-липидный интерфейс плазматической мембраны как регулятор клеточной стресс-адаптации и терапевтическая мишень при заболеваниях человека. *Трансляционная медицина*. 2026;13(1):42–59. <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2026-13-1-42-59>; <https://elibrary.ru/KWZYZVZ>

Epichaperome-lipid interface of the plasma membrane as a regulator of cellular stress adaptation and a therapeutic target in human diseases

Maxim A. Shevtsov

Institute of Cytology Russian Academy of Science, St. Petersburg, Russia

Corresponding author:

Maxim A. Shevtsov,
Institute of Cytology of the RAS,
4 Tikhoretsky ave., St. Petersburg, Russia,
194064.
E-mail: Shevtsov-max@mail.ru

Abstract

The cellular plasma membrane functions not only as a structural barrier but also as a dynamic regulatory platform, integrating stress, mechanical, and metabolic signals and coordinating intracellular and intercellular adaptive responses. It ensures the spatial organization of signaling complexes, promotes compartmentalization of biochemical processes, and creates conditions for rapid and selective reorganization of the cellular response to microenvironmental changes. This review proposes the concept of a membrane-associated epichaperome, organized in functional association with lipid microdomains and forming an epichaperome-lipid interface — a structurally and functionally integrated platform that unites proteostasis, membrane biophysics, and adaptive signaling.

The membrane heat shock proteins HSP70 and HSP90 coordinate intracellular signaling cascades, serving as platforms for the assembly and stabilization of multiprotein complexes, including receptors and kinases. They support the activity of signaling pathways and regulate intercellular communication via exosomes, extracellular vesicles, and tunneling nanotubes. Furthermore, these proteins participate in the remodeling of the lipid environment, influencing the organization of lipid rafts and ensuring the functional plasticity of membrane domains, which facilitates cellular adaptation to changing conditions. In pathological conditions, including tumors, chronic inflammation, and neurodegenerative diseases, the epichaperome-lipid interface forms pathologically adaptive signaling platforms that promote cellular plasticity, drug resistance, invasion, and cooperative behavior. The proposed theory of the membrane-associated epichaperome expands the traditional understanding of cytoplasmic chaperone networks and provides a new conceptual basis for the development of diagnostic markers and translational therapeutic strategies aimed at the selective disruption of pathological membrane platforms. The aim of the work is to summarize modern data on the molecular organization and functions of the epichaperome-lipid interface and discuss its importance in the pathogenesis of socially significant human diseases.

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

For citation: Shevtsov MA. Epichaperome-lipid interface of the plasma membrane as a regulator of cellular stress adaptation and a therapeutic target in human diseases. *Translational Medicine*. 2026;13(1):42–59. (In Russ.) <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2026-13-1-42-59>; <https://elibrary.ru/KWZYZVZ>

Список сокращений: Akt — протеинкиназа B, HSP — белок теплового шока, mHSP — мембранно-ассоциированный белок теплового шока, ТНТ — туннельная нанотрубка, EGFR — рецептор эпидермального фактора роста, EV — внеклеточная везикула, MV — микровезикула, ER — эндоплазматический ретикулум, PM — плазматическая мембрана, PI3K — фосфоинозитид-3-киназа, MAPK — митоген-активируемая протеинкиназа, MHC — главный комплекс гистосовместимости, MMP — матриксная металлопротеиназа, NF- κ B — ядерный фактор каппа-легкой цепи, усиливающий активность активированных В-клеток, NMDA — N-метил-D-аспартат рецептор, mTOR — мишень рапамицина, PE — фосфатидилэтаноламин, PI3K — фосфоинозитид-3-киназа, ROS — активные формы кислорода, STAT3 — передатчик сигнала и активатор транскрипции 3, TGF β — трансформирующий фактор роста бета, TLR — толл-подобные рецепторы, ERAD — деградация, ассоциированная с эндоплазматическим ретикулумом, UPR — ответ на накопление белков в неправильной конформации, VEGF — фактор роста эндотелия сосудов, GRP94 — глюкозорегулируемый белок 94, GSK3 β — гликогенсинтаза киназа-3 бета, GTPase — ГТФ-связывающий белок, Gb3 — глоботриаилцерамид, ВКМ — внеклеточный матрикс, ФИ — фосфатидилинозитол, ЭМП — эпителиально-мезенхимальный переход.

Введение

Эпишаперомно-липидный интерфейс плазматической мембраны как новая парадигма клеточной стресс-адаптации

Плазматическая мембрана клетки долгое время рассматривалась преимущественно как структурный барьер, обеспечивающий компартментализацию клетки и регуляцию транспорта веществ. В рамках современных представлений она все чаще определяется как динамическая регуляторная платформа, интегрирующая механические, метаболические и стресс-индуцированные сигналы и координирующая внутриклеточные и межклеточные адаптивные ответы. Нарушение этих мембранно-зависимых процессов лежит в основе патогенеза широкого спектра заболеваний человека, включая злокачественные новообразования, хронические воспалительные и нейродегенеративные заболевания.

Классическая концепция эпишаперома сформировалась на основе исследований цитоплазматических и ядерных шаперонных сетей, в которых белки теплового шока, прежде всего HSP70 и HSP90, образуют устойчивые мультибелковые комплексы (рис. 1) [1, 2].

Эти комплексы обеспечивают стабилизацию онкопротеинов, сигнальных молекул и факторов транскрипции, формируя патологически адаптированный протеостаз, критически важный для выживания клеток

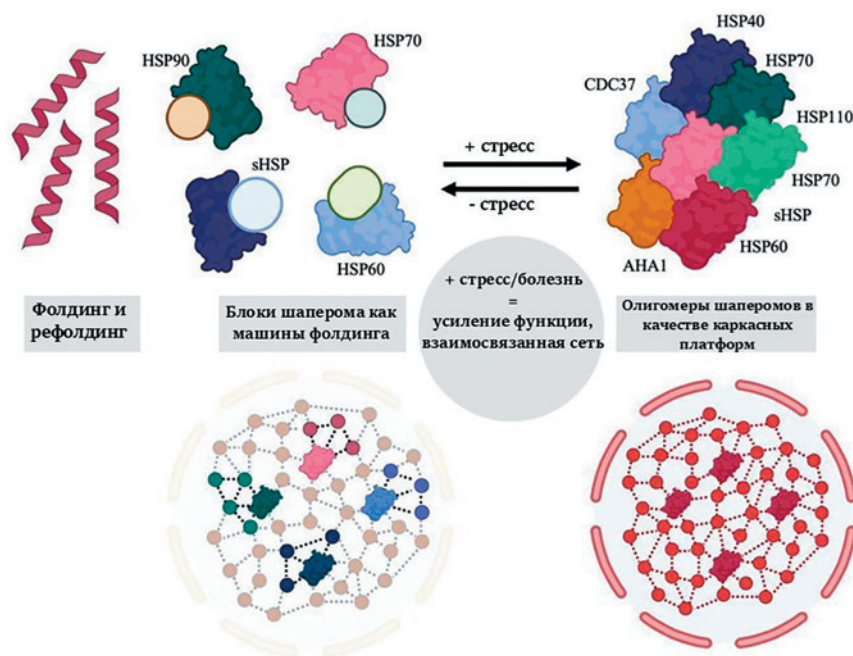


Рис. 1. Функциональные преимущества, обусловленные формированием мультимерных каркасных платформ из белков-шаперонов в условиях клеточного стресса. Рисунок приведен по статье [3]

Fig. 1. Functional advantages conferred by the formation of multimeric scaffold platforms from chaperone proteins under conditions of cellular stress. Figure adapted from [3]

в условиях хронического стресса [4]. В данном традиционном понимании эпিশапером рассматривается как преимущественно внутриклеточное явление, функционирующее в цитозоле и ядре и опосредующее устойчивость клеток к неблагоприятным воздействиям.

Вместе с тем накапливающиеся данные указывают на то, что значительная доля HSP локализуется на плазматической мембране, где эти белки взаимодействуют с липидными микродоменами, рецепторами и мембранными сигнальными комплексами [5]. Эти мембранно-ассоциированные формы HSP обладают отличными от цитоплазматических шаперонов функциональными свойствами и участвуют в регуляции сигналинга, мембранной пластичности и межклеточной коммуникации. Однако в существующих моделях эпিশаперома данный мембранный пул HSP, как правило, рассматривается фрагментарно и не включается в целостную теоретическую конструкцию.

В настоящей работе автор предлагает разграничить классический цитоплазматический эпিশапером и концептуально выделить мембранно-ассоциированный эпিশапером, организованный в тесной функциональной связи с липидной средой плазматической мембраны. В рамках данной концепции вводится понятие эпিশаперомно-липидного интерфейса — структурно и функционально целостной платформы, в которой шаперонные комплексы и мембранные липидные домены совместно формируют узел интеграции протеостаза, биофизики мембран и адаптивного сигналинга.

Принципиальным отличием мембранно-ассоциированного эпিশаперома от его цитоплазматического аналога является его участие не только во внутриклеточной стабилизации белков, но и в регуляции межклеточной коммуникации, включая образование и функциональную активность внеклеточных везикул и туннельных нанотрубок [5, 6]. В контексте опухолевой биологии данный интерфейс рассматривается как ключевой элемент патологической стресс-адаптации, обеспечивающий лекарственную резистентность, клеточную пластичность и кооперативное поведение опухолевых клеток.

С позиций трансляционной медицины предлагаемая теория мембранно-ассоциированного эпিশаперома расширяет классическое понимание эпিশаперомных сетей и формирует новую концептуальную основу для разработки диагностических маркеров и терапевтических стратегий, направленных на селективное разрушение патологических адаптивных мембранных платформ. Целью настоящей статьи является обобщение современных данных о молекулярной организации и функциях эпিশаперомно-липидного интерфейса плазматической мембраны и обсуждение его роли в патогенезе опухолевых и других социально значимых заболеваний человека.

Эпিশапером: от внутриклеточного шаперонного аппарата к мембранной организации

Понятие эпিশаперома и его молекулярная архитектура

Классическое представление об эпিশапероне сформировалось на основе исследований патологически адаптированных клеток, прежде всего опухолевых, в которых белки теплового шока формируют устойчивые мультибелковые сети. В отличие от канонической шаперонной системы, функционирующей транзиторно и направленной на фолдинг или деградацию неправильно свернутых белков, эпিশапером представляет собой стабильную, пространственно организованную структуру, поддерживающую патологический протеостаз.

Молекулярную основу эпিশаперома составляют HSP70 и HSP90, ассоциированные с ко-шаперонами и клиентскими белками, включая онкопротеины, сигнальные киназы и транскрипционные факторы [7]. Эти комплексы характеризуются высокой аффинностью взаимодействий, сниженной динамикой и функциональной избирательностью, что позволяет клетке поддерживать активность ключевых сигнальных путей даже в условиях хронического стресса.

Сборка и активация эпিশаперома инициируют сигнальные каскады, которые существенно изменяют клеточные функции (табл. 1). Эти комплексы нарушают нормальные белок-белковые взаимодействия (PPI), одновременно способствуя aberrантным PPI, необходимым для поддержания опухоли, что приводит к усилению функции, потере функции или смешанным сигнальным PPI. Полученный интерактом обычно ассоциируется с нарушением регуляции сигнальных путей MAPK, PI3K/Akt/mTOR, NOTCH, Wnt, Rb и TP53 [8].

Ингибирование нуклеации эпিশаперома посредством модуляции Hsp90 вызывает широкомасштабные протеомные изменения, включая повышение экспрессии компонентов 26S-протеасомы и снижение уровня белков, участвующих в передаче сигналов и метаболизме нуклеиновых кислот (например, MPM-ALK, STIP1, IKK κ , MAK, MCPH) за счет деградации [20]. Анализ сигнальных путей также выявляет изменения в сигнальных путях JAK/STAT, TGF β , PPAR, PDGFR, c-KIT, NF- κ B, Annexin и KDM6, влияющие на апоптоз и процессы, опосредованные интегринами. Примечательно, что сигнальный путь PI3K/Akt/mTOR — центральный для метаболизма, роста и выживания [21] — жестко регулируется эпিশаперомом, особенно посредством стабилизации Akt, опосредованной Hsp90, тем самым способствуя выживанию опухолевых клеток [22].

Скоординированное взаимодействие между HSP70 и HSP90 имеет важное значение для стабильности

Таблица. Эпишапером и связанные с ним внутриклеточные сигнальные пути**Table.** Epichaperome and associated intracellular signaling pathways

Сигнальный путь	Молекулярный шаперон	Функция	Ссылка
PI3K/Akt/mTOR	Hsp90	Стабилизирует сигнальный белок Akt в сигнальном пути PI3K/Akt/mTOR, поддерживая его клеточный уровень и тем самым влияя на выживаемость раковых клеток.	[9, 10]
		Ингибирование Hsp90 приводит к подавлению сигнальных путей PI3K/Akt и EGFR.	[10, 11]
	Hsp70/90	Сигнальный путь PI3K/Akt/GSK3 β взаимодействует с экспрессией Hsp70/Hsp90, индуцируя экспрессию HSF1 при множественной миеломе.	[12]
NF- κ B	Комплекс эпишаперома	Взаимодействует с сигнальным путем NF- κ B контекстно-зависимым образом, вызывая иммуносупрессивные или иммуностимулирующие реакции, способствующие росту опухоли.	[13, 14]
	HSPB1	Модулирует эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП) и инфильтрацию макрофагов типа M2, опосредованную ИЛ-6, что способствует прогрессированию рака и резистентности к доксорубину, путем модуляции сигнального пути NF- κ B.	[15]
MAPK	Hsp70	Взаимодействует с MAPK, модулируя процессы гипоксии, воспаления и апоптоза.	[16]
	Hsp60	Стимулирует миграцию клеток гладкой мускулатуры сосудов посредством взаимодействия с MAPK.	[16]
STAT3/VEGF	HSP90	Поддерживает уровень экспрессии белка CD24 на поверхности клеточной мембраны, стабилизируя его и способствуя устойчивому фосфорилированию STAT3, что стимулирует выработку VEGF и ангиогенез при колоректальном раке. Ингибирование Hsp90, помимо воздействия на STAT3, снижает транскрипцию гена TWIST1, что замедляет рост опухоли и способствует развитию химиорезистентности.	[17, 18]
JAK/STAT, TGF β , PRAR, интегрин	Hsp90	Белки-шапероны MPM-ALK, STIP1, IKK κ , MAK, MCPH и другие родственные белки обеспечивают поддержание сигнальных путей JAK/STAT, TGF β , PRAR и интегриновых сигнальных путей.	[19]
Bcr-Abl/Wnt/ β катенин/EGFR и Her-2	Hsp90	Белки-мишени Hsp90, ингибирование которых приводит к подавлению этих сигнальных путей.	[11]

эпишаперома и прогрессирования опухоли. При множественной миеломе сигнальный путь PI3K/Akt/GSK3 β регулирует экспрессию Hsp70/90, при этом Hsp72 и Hsp73 сверхэкспрессируются по сравнению с нормальными плазматическими и В-клетками; воздействие на эти шапероны индуцирует апоптоз [23]. Функция HSP90 также зависит от HSF1, который сам регулируется PI3K/Akt/GSK3 β , что подчеркивает тесно взаимосвязанную регуляторную петлю

между онкогенной сигнализацией и эпишаперомом. Соответственно, пути JAK-STAT и PI3K/Akt способствуют повышенной экспрессии Hsp90 в опухолях [24]. Хотя эти пути терапевтически привлекательны, они также имеют решающее значение для физиологии нормальных клеток, что требует разработки стратегий, специфичных для опухолей. Эпишапером дополнительно модулирует передачу сигналов NF- κ B, ключевого регулятора воспаления и иммунитета

[25], посредством взаимодействия с комплексом IκB-киназы (IKK) [26]. Его эффекты зависят от контекста, приводя либо к иммуносупрессии, либо к усилению иммунного ответа [27, 28]. При раке молочной железы сверхэкспрессия HSPB1 способствует эпителиально-мезенхимальному переходу (ЭМП), инфильтрации макрофагов M2, индуцированной IL-6, и резистентности к доксорубину за счет активации NF-κB [29], что связано с убиквитин-зависимой деградацией IκB-α, усиливающей ядерную транслокацию NF-κB [30].

Hsp90 также тесно связан с регуляцией ЭМП. Повышенная экспрессия Hsp90 при раке желудка коррелирует с увеличением маркеров ЭМП и обогащением пролиферативных стволовых клеток CD90⁺ и метастатических стволовых клеток CD44⁺ [31]. Внеклеточный Hsp90 способствует ЭМП в клетках рака предстательной железы посредством LRP1-зависимой передачи сигналов FAK и ERK, подавляя E-кадгерин и индуцируя N-кадгерин, Twist и инвазивные фенотипы — эффекты, обратимые при ингибировании eHsp90 [32]. Внутриклеточно Hsp90 стабилизирует STAT3 и способствует его связыванию с промотором TWIST, запуская транскрипционные программы ЭМП [18].

В ответ на стресс и воспаление Hsp70 и Hsp60 модулируют пути MAPK (ERK, JNK, p38), влияя на компоненты каскада, вышестоящие регуляторы и MAPK-зависимую экспрессию генов [33]. Кроме того, ангиогенез при колоректальном раке, опосредованный CD24, включает Hsp90-зависимое фосфорилирование STAT3 и продукцию VEGF, что позволяет рассматривать ось CD24–Hsp90 как потенциальную терапевтическую мишень [34]. В более широком смысле ингибирование Hsp90 подавляет передачу сигналов STAT3 и TWIST1, уменьшая прогрессирование опухоли, метастазирование и химиорезистентность [18].

Помимо этих путей, Hsp90 регулирует передачу сигналов Bcr-Abl при лейкомии, а также пути Wnt/β-катенин, EGFR и HER2, каждый из которых включает белки-клиенты Hsp90 [35]. Следовательно, ингибирование Hsp90 оказывает широкое воздействие на онкогенные сигнальные сети. В целом, эпшапером действует как патогенная каркасная сеть, которая стабилизирует мутантные и онкогенные сигнальные белки, усиливая aberrантные клеточные программы, способствующие прогрессированию рака. Состав и функции эпшаперома, вероятно, различаются в зависимости от типа опухоли и внутри гетерогенных популяций опухолевых клеток, что способствует межопухолевым и внутриопухолевым различиям в агрессивности, патогенезе и метастатическом потенциале.

Таким образом, эпшапером выполняет не столько защитную, сколько адаптивную функцию,

обеспечивая выживание клеток в неблагоприятной микроокружающей среде.

В рамках традиционной модели эпшапером рассматривается преимущественно как внутриклеточная структура, локализованная в цитоплазме и ядре. Его основная функция сводится к стабилизации сигнальных каскадов, вовлеченных в пролиферацию, выживание и стресс-резистентность. Однако такая трактовка не в полной мере объясняет феномены межклеточной кооперации, мембранной пластичности и системной устойчивости опухолевых клеток, наблюдаемые *in vivo*.

Мембранно-ассоциированный эпшапером

Наряду с цитоплазматическими пулами HSP, в последние годы накоплены убедительные данные о присутствии HSP70 и HSP90 на плазматической мембране и во внеклеточном пространстве [36–38]. Мембранно-ассоциированные формы HSP обнаруживаются как на поверхности опухолевых клеток, так и в составе внеклеточных везикул, и демонстрируют функциональные свойства, отличные от их внутриклеточных аналогов [39–41].

Локализация HSP на мембране опосредуется несколькими механизмами, включая взаимодействие с липидными рафтами, ассоциацию с трансмембранными белками и посттрансляционные модификации, повышающие их аффинность к липидной среде [42–44]. Мембранно-связанные HSP70 и HSP90 участвуют в организации сигнальных платформ, регуляции активности рецепторов роста, адгезионных молекул и компонентов цитоскелета, тем самым влияя на миграцию, инвазивность и адаптацию клеток к стрессу.

Принципиально важно, что мембранно-ассоциированные HSP вовлечены в процессы межклеточной коммуникации. Они участвуют в биогенезе экзосом и микровезикул, а также в формировании туннельных нанотрубок, обеспечивая передачу стресс-адаптивных сигналов между клетками. В этом контексте HSP выступают не только как молекулярные шапероны, но и как медиаторы координированных тканевых ответов.

В совокупности эти данные указывают на необходимость расширения классической концепции эпшаперома. Мембранно-ассоциированные формы HSP70 и HSP90 не могут рассматриваться как второстепенное дополнение к цитоплазматическому эпшаперому, а представляют собой самостоятельный функциональный модуль, тесно связанный с липидной организацией плазматической мембраны [5]. Именно эта мембранная локализация создает предпосылки для формирования эпшаперомно-липидного интерфейса, который будет подробно рассмотрен в последующих разделах.

Липидная среда плазматической мембраны как фактор организации мембранно-ассоциированного эпиперома

Липидные рафты и функциональные микродомены плазматической мембраны

Плазматическая мембрана представляет собой гетерогенную структуру, состоящую из динамически организованных липидных микродоменов, отличающихся по составу, биофизическим свойствам и функциональной нагрузке. Среди них особое место занимают липидные рафты — обогащенные холестерином и сфинголипидами участки мембраны, характеризующиеся повышенной упорядоченностью и способностью концентрировать сигнальные молекулы [45]. Эти микродомены служат платформами для пространственной организации рецепторов, адаптерных белков и компонентов внутриклеточного сигналинга [46].

В физиологических условиях липидные рафты обеспечивают тонкую регуляцию рецепторной активации, эндоцитоза и межклеточных контактов. Однако при хроническом клеточном стрессе и в патологических состояниях происходит ремоделирование липидного состава мембраны, сопровождающееся изменением размеров, стабильности и функциональной активности рафтовых доменов. Такие изменения напрямую влияют на распределение сигнальных комплексов и чувствительность клеток к внешним воздействиям.

Накопленные данные свидетельствуют о том, что опухолевые клетки характеризуются выраженной перестройкой мембранной липидной архитектуры, включая повышение содержания холестерина и сфинголипидов, что способствует формированию устойчивых сигнальных платформ [47]. Эти изменения создают благоприятные условия для закрепления стресс-адаптивных молекулярных комплексов и поддержания патологических сигнальных каскадов.

Эпиперомно-липидный интерфейс плазматической мембраны как единая функциональная платформа

В условиях патологического стресса липидные микродомены плазматической мембраны становятся пространственной основой для рекрутирования и стабилизации мембранно-ассоциированных HSP70 и HSP90 [5, 40, 48]. Взаимодействие шаперонных комплексов с липидной средой приводит к формированию эпиперомно-липидного интерфейса — функционально целостной структуры, в которой протеостаз и мембранная биофизика оказываются неразрывно связанными.

Белки теплового шока демонстрируют значительное разнообразие на поверхности клетки, где раз-

личные изоформы выполняют специализированные функции, необходимые для нормального клеточного гомеостаза, но часто задействованные в патологических процессах. Следовательно, определение мембранно-связанных HSP имеет решающее значение.

Мембранная локализация была описана для большинства семейств HSP, включая sHSP, HSP40, HSP60, HSP70, HSP90 и HSP100 [40]. Среди них особенно выделяется семейство HSP70, включающее HSPA1A (HSP70), HSPA5 (BiP/GRP78), HSPA8 (Hsc70), HSPA9 (GRP75) и HSPA1B [49–51]. Связанные с ПМ члены семейства HSP70 поддерживают функцию рецепторов, регулируют множество сигнальных путей [52–54], опосредуют проникновение вирусов [54–57], способствуют стволовости раковых клеток, инвазии и метастазированию [49, 58] и модулируют прокоагулянтную активность, зависимость от тканевого фактора [59].

Семейство HSP90, включая HSP90 и GRP94/GP96 [60, 61], представляет собой центральный компонент цитозольной эпиперононовой сети [1], что предполагает возможность существования аналогичной мембранно-связанной системы. Помимо структурных ролей, белки HSP90 проявляют иммуномодулирующие функции [62, 63] и способствуют прогрессированию рака [64, 65].

Малые HSP, такие как HSP22/HSPB8, HSPB1/HSP27/HSP25 и HSPB5/ α -кристаллин, оказывают мембраностабилизирующее действие [66–68], что предполагает их роль в связывании субстратов и структурной целостности в рамках мембранной эпиперононовой системы. Кроме того, сообщалось о мембранно-связанных HSP40 и HSP60 [69–71]. Выявление нами «кластера mHSP», включающего mHSP70, mHSP90, mHsc70 и mHSP105, подчеркивает участие семейства HSP110 [49], а колокализация HSP10 с мембраной представляется вероятной, учитывая его функциональную связь с HSP60.

Композиционная гетерогенность плазматической мембраны возникает благодаря термодинамически выгодным взаимодействиям стеролов и сфинголипидов, обусловленным комплементарными химическими и геометрическими свойствами [72]. Эти взаимодействия способствуют образованию микродоменов с различными биофизическими характеристиками, обычно называемых липидными рафтами. Преодолевая энергетические затраты на разделение липидов, взаимодействия стеролов и сфинголипидов стабилизируют жидкокристаллические домены, встроенные в жидкостно-неупорядоченную мембранную матрицу, тем самым обеспечивая скоординированную функциональность мембраны. Такие пространственно-временные организованные микродомены поддерживают локализованные биохимические реакции, ремоделирование

мембраны и генерацию кривизны с минимальной энергетической нагрузкой на мембрану в целом. Липиды и белки теплового шока взаимно влияют на локализацию и поведение друг друга в плазматической мембране. Считается, что спонтанная самоорганизация мембранных микродоменов представляет собой динамический и потенциально развивающийся процесс, зависящий от белков, ассоциированных с мембраной [73]. В этом контексте липидные рафты определяют идентичность мембраны и служат специализированными платформами для стыковки, которые действуют как молекулярные центры для взаимодействий и транспорта белков в масштабе всего протеома. Накопленные данные показывают, что HSP локализуются в этих рафтоподобных микродоменах. Примечательно, что члены семейств HSP70, HSP90, HSP40 и HSP60, как сообщается, взаимодействуют с плазматической мембраной посредством нековалентных механизмов, включая электростатические и гидрофобные взаимодействия с компонентами липидных рафтов. Эти взаимодействия демонстрируют сильное предпочтение отрицательно заряженным фосфолипидам, таким как фосфатидилсерин (PS), пальмитоил-олеоилфосфатидилглицерин (POPG), гликофинголипид Gb3, сульфогалактозилцерамид и бис(моноацилглицеро)фосфат (BMP) [74]. Хотя HSP не являются глобально катионными, они содержат кластеры положительно заряженных, гидрофобных и полярных аминокислот, которые способствуют кластеризации липидов и стабилизируют белково-липидные взаимодействия. Концептуальная модель,

иллюстрирующая последовательное привлечение HSP к плазматической мембране в условиях стресса, особенно при раке, с образованием мембранно-ассоциированного эпителиома, представлена на рисунке 2.

Клеточные стрессоры, включая окислительное повреждение, тепловой стресс и онкогенную сигнализацию, вызывают нарушения плазматической мембраны, которые инициируют иерархическое, но нелинейное рекрутирование белков теплового шока (HSP). Процесс начинается с ранней ассоциации HSC70, который функционирует как адаптер и датчик АТФ/АДФ на границе мембраны. Это первоначальное взаимодействие облегчает последующее рекрутирование индуцируемого HSP70 (mHSP70/HSPA1A) к мембране, главным образом, посредством взаимодействия с отрицательно заряженными фосфолипидами, такими как фосфатидилсерин и кардиолипин. Мембранно-связанный эпителиома организован на плазматической мембране в тесной связи с липидными микродоменами, образуя эпителиома-липидный интерфейс. Этот интерфейс интегрирует биофизику мембран, стрессовую сигнализацию и межклеточную коммуникацию посредством внеклеточных везикул и туннельных нанотрубок, тем самым поддерживая адаптивные стрессовые реакции, лекарственную устойчивость и кооперативное поведение опухолевых клеток. Рисунок приведен по статье [5].

После закрепления HSP70 к мембране рекрутируются малые HSP (HSPB1, HSPB6 и HSPB8), где они собираются в мультибелковые комплексы вместе

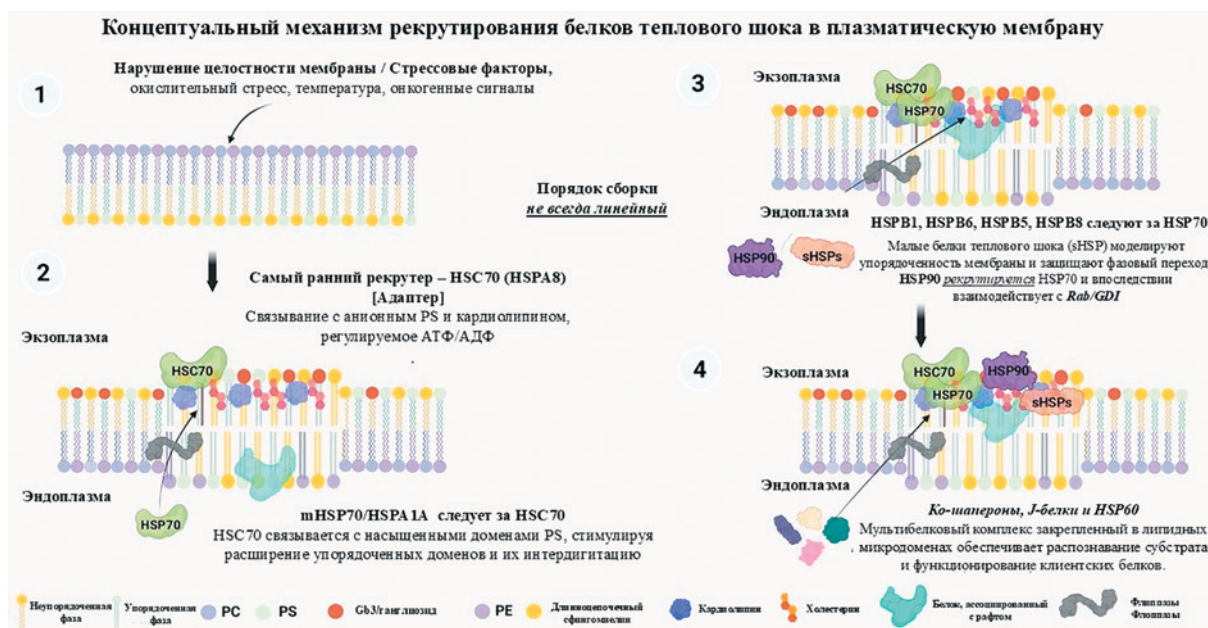


Рис. 2. Концептуальная модель рекрутирования белков теплового шока к плазматической мембране

Fig. 2. Conceptual model of heat shock protein recruitment to the plasma membrane

с белками, содержащими J-домен (семейство HSP40), и дополнительными ко-шаперонами. Эти комплексы способствуют стабилизации архитектуры мембраны и реорганизации связанных с мембраной сигнальных платформ. В патологических условиях, особенно при раке, эта скоординированная сборка шаперонов поддерживает aberrантное клеточное поведение, усиливая адаптированные к стрессу функции мембраны и сигнальные сети.

Центральным нерешенным вопросом в контексте клеточной трансформации является функциональное значение HSP в микродоменах липидных рафтов. Учитывая, что белки, локализованные в липидных рафтах, — особенно сигнальные рецепторы — зависят от целостности и организации платформы липидных рафтов, которая сама частично регулируется белками теплового шока (HSP), автор статьи предполагает двойную регуляторную роль HSP на внутри- и внеклеточном сигнальном интерфейсе. В частности, HSP могут стабилизировать aberrантные сигнальные сети, модулируя как состав и стабильность липидных рафтов, так и протеомный интерактом в этих доменах. Благодаря своей шаперонной активности, HSP поддерживают протеостаз, облегчая сворачивание белков и предотвращая агрегацию, одновременно укрепляя структурную и функциональную целостность липидных рафтов, необходимую для эффективной передачи сигналов.

В совокупности исследование функции HSP в гетерогенных компартментах плазматической мембраны предоставляет новые данные о механизмах клеточной адаптации и трансформации и предполагает терапевтические возможности, основанные на воздействии на опосредованную HSP регуляцию мембранно-ассоциированных белковых сетей.

В совокупности мембранно-связанные белки теплового шока участвуют в регуляции протеома и устойчивости клеток к стрессу. Хотя интеграция HSP в мембрану может оказывать защитное действие, контекстно-зависимые эффекты требуют дальнейшего изучения для определения сложного мембранно-связанного эпিশаперома и его интеграции с цитозольными и органеллоспецифическими системами HSP. Выяснение структуры этой сети позволит лучше понять роль HSP в текучести мембран, стабильности белков плазматической мембраны и их сворачивании в условиях стресса.

В рамках данного интерфейса HSP выполняют не только классическую функцию стабилизации белковых комплексов, но и активно участвуют в организации мембранных доменов, влияя на их динамику, устойчивость и способность к кластеризации. Взаимное влияние липидной среды и эпিশаперома приводит к усилению сигнальных каскадов,

ассоциированных с выживанием, миграцией и стресс-резистентностью клеток.

Принципиально важным аспектом эпিশаперомно-липидного интерфейса является его роль в интеграции внутриклеточных и межклеточных процессов. Мембранные домены, стабилизированные HSP, становятся центрами формирования экзосом и микровезикул, а также точками инициации туннельных нанотрубок [6, 75]. Таким образом, интерфейс обеспечивает не только локальную адаптацию отдельной клетки, но и координацию стресс-ответов на уровне клеточных популяций и тканей.

С позиции опухолевой биологии эпিশаперомно-липидный интерфейс может рассматриваться как ключевой элемент опухолевой пластичности, способствующий поддержанию гетерогенности, кооперативного поведения и лекарственной устойчивости. Его стабильность и пространственная организация делают данный интерфейс привлекательной мишенью для терапевтического вмешательства, направленного на разрушение патологических адаптивных платформ без нарушения физиологических мембранных функций.

Мембранно-ассоциированный эпিশапером в модуляции биофизических свойств плазматической мембраны

Текучесть плазматической мембраны (ПМ) напрямую определяется липидным составом. Цис-насыщенные ацильные цепи способствуют образованию упорядоченных доменов, тогда как транс-ненасыщенные липиды увеличивают разупорядоченность и текучесть мембраны [76, 77]. Холестерин дополнительно модулирует текучесть в зависимости от концентрации и расположения в слоях мембраны: повышенное содержание холестерина во внешнем слое снижает латеральную диффузию, тогда как истощение цитоплазматического слоя повышает текучесть [78, 79]. Внешние факторы, такие как температура и осмотический стресс, динамически изменяют упаковку липидов, приводя к флюидизации или ригидности мембраны и изменению организации микродоменов [80, 81]. Кроме того, рецептор-опосредованные взаимодействия с компонентами внеклеточного матрикса приводят к ремоделированию липидного состава, связывая состав мембраны с нижележащими сигнальными путями [82].

Помимо организации липидов, архитектура ПМ критически влияет на сворачивание и стабильность белков посредством латерального давления, кривизны и сил деформации липидов, на которые сильно влияют ненасыщенные липиды и содержание холестерина [83]. В то время как латеральная гетерогенность,

обусловленная стеролами и сфинголипидами, способствует передаче сигналов, анионные фосфолипиды, такие как фосфатидилсерин (ФС) и фосфатидилинозитол (ФИ), регулируют структуру и распределение мембранных белков посредством электростатических взаимодействий. Поддержание сбалансированного соотношения цвиттерионных и анионных липидов имеет важное значение для кривизны, стабильности и функции мембраны [84].

Белки теплового шока активно модулируют эти свойства мембраны посредством селективных взаимодействий с липидами. HSPA8 (Hsc70) преимущественно связывается с богатыми ФС и кардиолипином ненасыщенными микродоменами АТФ-зависимым образом, способствуя олигомеризации на границе раздела мембраны [85]. В экспериментах с липосомами HSP90AA1 удерживается в этих доменах только в присутствии HSPA8, что предполагает кооперативный рекрутинг в специфические липидные среды [85]. Малые БТШ также вносят вклад в регуляцию мембраны: HSP22 взаимодействует с фосфатидной кислотой, ФИ и ФС [86]; HSPB1 и HSPB5 демонстрируют домен-специфическое связывание с мембраной [87]; и HSPB6 проявляет липид-зависимую шаперонную активность в областях, богатых ФС/холестерином [88]. В моделях бактериальных и тилакоидных мембран малые БТШ стабилизируют липидные фазы и расширяют функциональные температурные диапазоны, тем самым сохраняя текучесть и целостность мембраны в условиях стресса [66, 89].

Значение взаимодействий БТШ с мембранами все больше признается в онкологии. Усиленное внедрение белков теплового шока в мембрану рассматривается как критически важный шаг в возникновении агрессивных фенотипов опухолей [40, 49], в частности, посредством образования связанного с мембраной эпিশаперома со злокачественными сигнальными свойствами [5].

В целом, плазматическая мембрана представляет собой динамическую липидно-белковую мозаику, в которой текучесть мембраны определяет функцию белка и его сигнальную способность. Белки теплового шока активно перестраивают этот ландшафт, стабилизируя липидные домены, модулируя конформации белков и способствуя адаптации к стрессу, что имеет существенное значение для прогрессирования заболевания. Терапевтическое воздействие на взаимодействие белков теплового шока с мембраной — путем манипулирования липидными микродоменами, модуляции активности АТФазы белков теплового шока или нарушения связывания белков теплового шока с липидами — предлагает многообещающие стратегии лечения рака и других стресс-связанных расстройств.

Межклеточная коммуникация как продолжение мембранной стресс-адаптации

Экзосомы и микровезикулы: шапероны как медиаторы межклеточной передачи сигналов

Мембранно-ассоциированные HSP70 и HSP90 активно участвуют в формировании внеклеточных везикул, включая экзосомы и микровезикулы. Внеклеточные везикулы (ВКВ), включая экзосомы, опосредуют межклеточную коммуникацию, перенося биоактивные вещества, которые вызывают функциональные реакции в клетках-реципиентах [90]. Поглощение ВКВ происходит посредством множества механизмов, включая рецептор-опосредованные взаимодействия, эндоцитоз, макропиноцитоз и фагоцитоз, при этом размер везикул влияет на эффективность поглощения [91, 92]. Хотя поглощение зависит от мембранных белков и рецепторов, основные механизмы остаются недостаточно изученными, что предполагает роль белков теплового шока, учитывая их центральное участие в клеточном транспорте и передаче сигналов.

Накопленные данные свидетельствуют о роли БТШ в поглощении ВКВ. Свеннсон и соавторы показали, что экзосомы активируют ERK1/2 и HSP27 в сигнальных платформах, связанных с липидными рафтами, и что целостность сигнального пути ERK1/2–HSP27 необходима для эффективной интернализации экзосом [93]. Кавеолин-1 отрицательно регулирует фосфорилирование ERK1/2 в этом процессе, связывая поглощение экзосом с динамикой липидных рафтов. Важность БТШ эволюционно консервативна; у *Saccharomyces cerevisiae* экзосомы, содержащие ортолог HSP70 Ssa2, передают термостойкость соседним клеткам в условиях теплового стресса, тогда как экзосомы, дефицитные по Ssa2, не обеспечивают эту защиту [94].

Количественные исследования в клетках млекопитающих дополнительно выявили HSP90 как ключевой регулятор поглощения ВКВ и доставки груза [95]. Ингибирование HSP90 снижает как скорость интернализации ВКВ, так и эффективность высвобождения груза, особенно при эндоцитозе через липидные рафты, что подчеркивает его роль в ремоделировании мембран, везикулярном транспорте и слиянии.

Несмотря на эти достижения, механистический вклад БТШ в ремоделирование липидных рафтов во время поглощения экзосом остается неясным. Будущие исследования должны изучить реорганизацию липидов и белков плазматической мембраны после интернализации ВКВ, уделяя особое внимание mHSP90, mHSP70 и малым БТШ, а также тому, как модуляция компонентов липидных рафтов влияет на зависимое от HSP90 поглощение.

Решение этих вопросов позволит углубить понимание опосредованной ВКВ коммуникации и поддержит разработку модифицированных экзосом для терапевтического применения.

Кроме внутриклеточного и межклеточного сигналинга, мембранно-ассоциированный эпидиапером оказывает влияние на внеклеточный матрикс (ВКМ). Так, HSP90 на поверхности опухолевых клеток взаимодействует с матриксными металлопротеиназами (MMP2, MMP9), способствуя их активации и ремоделированию ВКМ [96]. Это увеличивает проницаемость матрикса, облегчает инвазию и миграцию клеток и усиливает метастатический потенциал. HSP70 дополнительно стабилизирует ВКМ-связанные белки, усиливая локальные сигнальные узлы и поддерживая эффективность HSP90. В клиническом контексте такие взаимодействия объясняют повышенную агрессивность и резистентность опухолевых клеток, что делает мембранно-ассоциированные HSP привлекательной мишенью для терапевтических вмешательств.

Туннельные нанотрубки (ТНТ) и горизонтальная передача адаптивных программ

Туннельные нанотрубки представляют собой наноразмерные мембранные каналы (50–200 нм), обеспечивающие прямую межклеточную коммуникацию на больших расстояниях, образуя динамические клеточные сети, которые обходят канонические сигнальные пути [97, 98]. Биогенез и функция ТНТ зависят от скоординированной перестройки мембран с участием белков теплового шока и ключевых регуляторных факторов, включая ГТФазу RalA, ГТФазу Rho, комплекс Rac1 и Msec/TNFAIP2 [99, 100]. Через эти структуры клетки обмениваются широким спектром веществ, включая нуклеиновые кислоты, белки, нейромедиаторы [97], токсичные вещества [101] и целые органеллы [102].

Белки теплового шока играют центральную роль в образовании и стабильности ТНТ. Как показано в нашем недавнем исследовании, мембранно-связанный HSP70 (mHSP70) локализуется в богатых глоботриаозилцерамидом (Gb3) липидных рафт-микродоменах и необходим для образования и функционирования ТНТ [6]. Фармакологическое разрушение липидных рафтов или ингибирование mHSP70 вызывает цитоплазматическую релокализацию mHSP70 и приводит к заметной потере ТНТ, напрямую связывая динамику mHSP70 с целостностью ТНТ. Эти результаты позиционируют mHSP70 как структурный и регуляторный компонент ТНТ, хотя механизмы, контролируемые его рекрутирование, еще предстоит определить.

Биогенез ТНТ дополнительно регулируется белком 2, индуцируемым TNF α (TNFAIP2/Msec), который взаимодействует с комплексом RalA, обеспечивая

деформацию мембраны [99, 103]. Стабильность и активность TNFAIP2 зависят от связывания с фосфоинозидами и критически регулируются ERp29 и коннексином-43. Ингибирование ERp29 снижает уровни TNFAIP2 и нарушает сборку RalA, что позволяет идентифицировать TNFAIP2 как ключевой ERp29-зависимый эффектор в образовании ТНТ [103]. Эти результаты предполагают функциональное взаимодействие между шаперонами и регуляторными комплексами ТНТ.

Помимо структурных ролей, HSP участвуют в адаптации к стрессу, опосредованной ТНТ. В ответ на избыток меди белки теплового шока (HSP) совместно с глутатионом и мембранными белками, такими как RalA, регулируют транспортер меди ATP7A, облегчая межклеточный отток меди через туннельные нанотрубки и ограничивая цитотоксичность [104]. Это подчеркивает потенциальную роль ассоциированных с ТНТ белков теплового шока в качестве терапевтических мишеней при нарушениях гомеостаза металлов.

В совокупности взаимодействия между ТНТ, mHSP70, TNFAIP2, ATP7A и ERp29 определяют интегрированную сеть, регулирующую межклеточную коммуникацию и устойчивость к стрессу. Однако регуляция инициации образования ТНТ, выбор переносимого груза и точные механистические роли мембранно-связанных белков теплового шока остаются невыясненными. Учитывая зависимость ТНТ от липидных рафтов, обогащенных Gb3, и белков, связывающих фосфоинозитиды, изменения в липидном метаболизме и составе мембран могут критически влиять на динамику ТНТ, опосредованную белками теплового шока. Понимание того, как конкретные липиды способствуют или подавляют образование ТНТ, может открыть новые пути для воздействия на ТНТ-опосредованную передачу сигналов при заболеваниях.

Эпидиаперомно-липидный интерфейс плазматической мембраны в патогенезе заболеваний человека

Мембранно-ассоциированный эпидиапером выступает как интегративная платформа, объединяющая внутриклеточные сигнальные каскады, организацию мембранных микродоменов, межклеточную коммуникацию через экзосомы и туннельные нанотрубки, а также регуляцию внеклеточного матрикса. В физиологических условиях эта система поддерживает гомеостаз, адаптивную пластичность клеток и координацию межклеточного взаимодействия. В патологических состояниях — от агрессивных опухолей до хронического воспаления и нейродегенеративных процессов — мембранный эпидиапером становится катализатором патологической коммуникации,

устойчивости к стрессу и адаптивной кооперации клеток, что формирует комплексные патологические фенотипы тканей.

В онкологии мембранно-ассоциированный эпителиальный обеспечивает устойчивость опухолевых клеток и поддерживает сигнальные платформы онкогенов [5]. В раке молочной железы мембранная экспрессия HSP90 активирует MMP2 и MMP9, что приводит к локальному разрушению ВКМ и облегчает инвазию. HSP70 стабилизирует ВКМ-связанные белки и интегрины, усиливая агрессивный фенотип [105]. Экзосомы с мембранными HSP90 активируют MET-рецептор в соседних клетках колоректального рака, усиливая пролиферацию и метастатическую активность [106]. В глиобластоме туннельные нанотрубки, стабилизированные мембранными HSP, передают митохондрии и сигнальные комплексы, повышая выживаемость стрессовых клонов и формируя устойчивость к химиотерапии [107].

Патологическая активность мембранного эпителиального в онкологии тесно связана с взаимодействием с ВКМ. HSP90 на поверхности клеток напрямую активирует матриксные металлопротеиназы, что увеличивает проницаемость матрикса и способствует инвазии и метастазированию. HSP70 кооптируется в этих комплексах, стабилизируя сигнальные платформы и усиливая агрессивность клеток. Экспериментальные модели рака молочной железы демонстрируют, что ингибирование мембранного HSP90 снижает активность MMP2 и MMP9, уменьшает миграцию клеток и повышает чувствительность к доксорубину, подтверждая трансляционное значение этих белков.

В воспалительных заболеваниях мембранный эпителиальный обеспечивает координацию патологической межклеточной коммуникации. Например, при воспалительном заболевании кишечника мембранные HSP усиливают активацию NF- κ B и секрецию IL-6, TNF- α и IL-1 β , поддерживая хронизацию воспаления и ремоделирование ВКМ [108]. В хроническом гепатите мембранные HSP способствуют поддержанию активного воспалительного ответа и развитию фиброза, что усиливает повреждение печени [109]. Экспериментальные вмешательства, направленные на блокаду мембранных HSP или ингибирование экзосомного транспорта, приводят к снижению провоспалительной активности и замедлению патологического ремоделирования тканей.

В нервной системе мембранно-ассоциированный эпителиальный играет ключевую роль в нейротрофической и поддержании межклеточного гомеостаза [110, 111]. Мембранные HSP70 и HSP90 стабилизируют NMDA-рецепторы и нейротрофические рецепторы, обеспечивая синаптическую пластичность [112]. Они участвуют в межклеточной передаче мито-

хондрией через TNT, поддерживая энергетический баланс и сигнальные сети нейронов и глиальных клеток. Нарушение этой системы наблюдается при нейродегенеративных заболеваниях. В модели болезни Альцгеймера дисфункция мембранного эпителиального приводит к накоплению бета-амилоида, нарушению синаптической передачи и усилению нейровоспаления [110]. Аналогично при болезни Паркинсона наблюдается накопление альфа-синуклеина и деградация дофаминергических нейронов. Экспериментальные подходы, направленные на повышение экспрессии мембранных HSP или их рекрутирование к липидным рафтам, демонстрируют снижение агрегации патологических белков, улучшение межклеточной передачи митохондрий и частичное восстановление синаптической функции.

В совокупности приведенные данные демонстрируют универсальную роль мембранного эпителиального в координации патологической пластичности клеток и тканей.

Интеграция механизмов патогенеза в различных заболеваниях подчеркивает трансляционное значение мембранного эпителиального. Он может служить как биомаркером агрессивности опухоли, уровня воспаления или нейродегенеративного повреждения, так и мишенью для терапии. Многоуровневые стратегические подходы включают:

1. Ингибирование мембранных HSP70/HSP90, которое разрушает сигнальные платформы и снижает активность MMP, что уменьшает инвазию и метастазирование опухолевых клеток;
2. Блокаду межклеточной передачи через экзосомы и TNT, ограничивающую горизонтальную передачу стресс-сигналов, патологических белков и митохондрий;
3. Модуляцию мембранного липидного состава, нарушающую стабильность липидных рафтов и препятствующую формированию эпителиально-липидного интерфейса;
4. Регуляцию ВКМ и взаимодействия с MMP, которые ограничивают патологическое ремоделирование тканей при воспалении и опухолевом процессе.

Такие стратегии позволяют одновременно воздействовать на внутриклеточные сигнальные каскады, межклеточные коммуникационные пути и ВКМ, создавая комплексное многокомпонентное вмешательство. В клинической перспективе это открывает возможности для таргетной терапии при онкологических, воспалительных и нейродегенеративных заболеваниях, обеспечивая более эффективное подавление патологических сетей и улучшение прогноза пациентов.

Таким образом, мембранно-ассоциированный эпителиальный выполняет роль ключевого интегратора патологических процессов. Он обеспечивает

функциональное единство клеточной и тканевой стресс-адаптации, связывая внутриклеточные сигнальные каскады, межклеточную коммуникацию и ВКМ. В онкологии это выражается в повышении агрессивности и лекарственной устойчивости опухолевых клеток, при хроническом воспалении — в поддержании патологического цикла воспалительных реакций, а при нейродегенеративных процессах — в ускорении накопления патологических белков и нейровоспаления.

Экспериментальные и клинические данные подтверждают, что целевое воздействие на мембранно-ассоциированный эпипапером может стать универсальной стратегией трансляционной медицины, объединяя молекулярный, клеточный и тканевой уровни патогенеза, создавая возможности для разработки многоуровневых терапевтических вмешательств, которые одновременно воздействуют на сигнальные каскады, межклеточные коммуникации и ВКМ. Это делает эпипапером плазматической мембраны ключевым объектом для дальнейших исследований и клинических разработок, обеспечивая перспективу комплексного воздействия на патологические процессы различных заболеваний человека.

Заключение

Настоящая работа впервые предлагает рассматривать мембранно-ассоциированный эпипапером как центральную интегративную платформу, объединяющую протеостаз, биофизику мембран и межклеточную коммуникацию. В отличие от традиционного представления об эпипапероме, локализованном в цитоплазме, мембранно-ассоциированный эпипапером формирует эпипаперомно-липидный интерфейс, который стабилизирует липидно-белковые микродомены, координирует сигнальные каскады и регулирует взаимодействие с внеклеточным матриксом.

Разработанная концепция объясняет роль мембранных HSP в патогенезе различных заболеваний человека, включая онкологические, воспалительные и нейродегенеративные процессы. В опухолевых тканях мембранные HSP способствуют ремоделированию ВКМ, формированию сигнальных платформ и межклеточному распространению стресс-сигналов, что усиливает инвазивность и устойчивость клеток к терапии. В хроническом воспалении они поддерживают патологическую коммуникацию между иммунными и тканевыми клетками, координируют секрецию цитокинов и ремоделирование матрикса. В нервной ткани нарушение мембранного эпипаперома способствует накоплению патологических белков, нейровоспалению и дегенерации нейрональных сетей.

Работа объединяет механистические, экспериментальные и трансляционные аспекты, демонстрируя,

что мембранно-ассоциированный эпипапером может служить одновременно биомаркером и терапевтической мишенью. Экспериментальные данные показывают эффективность ингибирования мембранных HSP, блокирования экзосомного транспорта и ТНТ, а также модуляции мембранного липидного состава для ограничения патологической пластичности клеток. Эти подходы позволяют разрабатывать многоуровневые терапевтические стратегии, направленные на подавление агрессивных и устойчивых к терапии фенотипов клеток.

Концепция мембранно-ассоциированного эпипаперома как интегративной платформы клеточной стресс-адаптации и межклеточной коммуникации открывает новые горизонты для исследований патогенеза заболеваний на уровне клеточной мембраны и тканевой организации, а также создает основу для разработки таргетных терапевтических стратегий при раке, хроническом воспалении и нейродегенеративных заболеваниях.

Таким образом, мембранно-ассоциированный эпипапером выступает как ключевой элемент трансляционной медицины, объединяющий фундаментальные биологические механизмы с практическими подходами к лечению сложных патологий. Подход, предложенный в работе, позволяет глубже понять взаимодействие клеток с их микросредой, механизм межклеточного обмена и роль протеинов стресса в поддержании патологической устойчивости тканей, что открывает перспективу для разработки комплексной и персонализированной терапии в клинической практике.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Автор заявил об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The author declares no conflict of interest.

Соответствие нормам этики / Compliance with ethical principles

Автор заявляет об отсутствии использования генеративного искусственного интеллекта. / The author declare no use of Generative AI in the preparation of this manuscript.

Список источников / References

1. Rodina A, Wang T, Yan P, et al. The epichaperome is an integrated chaperome network that facilitates tumour survival. *Nature*. 2016;538(7625):397–401. <https://doi.org/10.1038/nature19807>
2. Wang T, Rodina A, Dunphy MP, et al. Chaperome heterogeneity and its implications for cancer study and treatment. *J Biol Chem*. 2019;294(6):2162–2179. <https://doi.org/10.1074/jbc.REV118.002811>

3. Fedorov V, Kurkin A, Fofanov G, et al. Heat Shock Protein Chaperome Is a Multi-Faceted Vector for Tumor Cell Migratory Activity, Invasion, and Metastasis. *Cells*. 2025;14(23):1837. <https://doi.org/10.3390/cells14231837>
4. Pasala C, Digwal CS, Sharma S, et al. Epichaperomes: redefining chaperone biology and therapeutic strategies in complex diseases. *RSC Chem Biol*. 2025;6(5):678–698. <https://doi.org/10.1039/d5cb00010f>
5. Amissah HA, Likhomanova R, Opoku G, et al. Plasma Membrane Epichaperome-Lipid Interface: Regulating Dynamics and Trafficking. *Cells*. 2025;14(20):1582. <https://doi.org/10.3390/cells14201582>
6. Reindl J, Shevtsov M, Dollinger G, et al. Membrane Hsp70-supported cell-to-cell connections via tunneling nanotubes revealed by live-cell STED nanoscopy. *Cell Stress Chaperones*. 2019;24(1):213–221. <https://doi.org/10.1007/s12192-018-00958-w>
7. Amissah HA, Antwi MH, Amissah TA, et al. More than Just Protein Folding: The Epichaperome, Mastermind of the Cancer Cell. *Cells*. 2025;14(3):204. <https://doi.org/10.3390/cells14030204>
8. Digwal CS, Sharma S, Santhaseela AR, et al. Epichaperomes as a Gateway to Understanding, Diagnosing, and Treating Disease Through Rebalancing Protein–Protein Interaction Networks. In: Kostic M, Jones LH, editors. *Protein Homeostasis in Drug Discovery: a Chemical Biology Perspective*. John Wiley & Sons, Inc; 2022. p. 1–26. <https://doi.org/10.1002/9781119774198.ch1>
9. Ke X, Chen J, Peng L, et al. Heat shock protein 90/ Akt pathway participates in the cardioprotective effect of exogenous hydrogen sulfide against high glucose-induced injury to H9c2 cells Corrigendum. *Int J Mol Med*. 2017;39(4):1001–1010. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2017.2891>
10. Rodina A, Wang T, Yan P, et al. The epichaperome is an integrated chaperome network that facilitates tumour survival. *Nature*. 2016;538(7625):397–401. <https://doi.org/10.1038/nature19807>
11. Zhang H, Burrows F. Targeting multiple signal transduction pathways through inhibition of Hsp90. *Journal of Molecular Medicine*. 2004;82(8):488–499. <https://doi.org/10.1007/s00109-004-0549-9>
12. Manik C, Mindaugas A, Thorsten S, et al. The PI3K/ Akt signaling pathway regulates the expression of Hsp70, which critically contributes to Hsp90-chaperone function and tumor cell survival in multiple myeloma. *Haematologica*. 2013;98(7):1132–1141. <https://doi.org/10.3324/haematol.2012.066175>
13. Paszek A, Kardyńska M, Bagnall J, et al. Heat shock response regulates stimulus-specificity and sensitivity of the pro-inflammatory NF-κB signalling. *Cell Communication and Signaling*. 2020;18(1):77. <https://doi.org/10.1186/s12964-020-00583-0>
14. Kourtis N, Lazaris C, Hockemeyer K, et al. Oncogenic hijacking of the stress response machinery in T cell acute lymphoblastic leukemia. *Nature Medicine*. 2018;24(8):1157–1166. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0105-8>
15. Liang Y, Wang Y, Zhang Y, et al. HSPB1 facilitates chemoresistance through inhibiting ferroptotic cancer cell death and regulating NF-κB signaling pathway in breast cancer. *Cell Death and Disease*. 2023;14(7):434. <https://doi.org/10.1038/s41419-023-05972-0>
16. Singh MK, Shin Y, Ju S, et al. Heat Shock Response and Heat Shock Proteins: Current Understanding and Future Opportunities in Human Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024;25(8):4209. <https://doi.org/10.3390/ijms25084209>
17. Wang X, Zhang Y, Zhao Y, et al. CD24 promoted cancer cell angiogenesis via Hsp90-mediated STAT3/VEGF signaling pathway in colorectal cancer. *Oncotarget*. 2016;7(34):55663–55676. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.10971>
18. Chong KY, Kang M, Garofalo F, et al. Inhibition of Heat Shock Protein 90 suppresses TWIST1 Transcription. *Mol Pharmacol*. 2019;96(2):168–179. <https://doi.org/10.1124/mol.119.116137>
19. Schumacher JA, Crockett DK, Elenitoba-Johnson KSJ, et al. Proteome-wide changes induced by the Hsp90 inhibitor, geldanamycin in anaplastic large cell lymphoma cells. *Proteomics*. 2007;7(15):2603–2616. <https://doi.org/10.1002/pmic.200700108>
20. Schumacher JA, Crockett DK, Elenitoba-Johnson KS, et al. Proteome-wide changes induced by the Hsp90 inhibitor, geldanamycin in anaplastic large cell lymphoma cells. *Proteomics*. 2007;7(15):2603–2616. <https://doi.org/10.1002/pmic.200700108>
21. Liu GY, Sabatini DM. mTOR at the nexus of nutrition, growth, ageing and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2020;21(4):183–203. <https://doi.org/10.1038/s41580-019-0199-y>
22. Ke X, Chen J, Peng L, et al. Heat shock protein 90/ Akt pathway participates in the cardioprotective effect of exogenous hydrogen sulfide against high glucose-induced injury to H9c2 cells. *Int J Mol Med*. 2017;39(4):1001–1010. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2017.2891>
23. Chatterjee M, Andrulis M, Stühmer T, et al. The PI3K/ Akt signaling pathway regulates the expression of Hsp70, which critically contributes to Hsp90-chaperone function and tumor cell survival in multiple myeloma. *Haematologica*. 2013;98(7):1132–1141. <https://doi.org/10.3324/haematol.2012.066175>
24. Zong H, Gozman A, Caldas-Lopes E, et al. A Hyperactive Signalosome in Acute Myeloid Leukemia Drives Addiction to a Tumor-Specific Hsp90 Species. *Cell Rep*. 2015;13(10):2159–2173. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2015.10.073>
25. Liu T, Zhang L, Joo D, et al. NF-κB signaling in inflammation. *Signal Transduct Target Ther*. 2017;2:17023. <https://doi.org/10.1038/sigtrans.2017.23>
26. Lee KH, Lee CT, Kim YW, et al. Heat shock protein 70 negatively regulates the heat-shock-induced suppression of the IkappaB/NF-kappaB cascade by facilitating IkappaB kinase renaturation and blocking its further denaturation. *Exp Cell Res*. 2005;307(1):276–284. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2005.03.014>
27. Kourtis N, Lazaris C, Hockemeyer K, et al. Oncogenic hijacking of the stress response machinery in T cell acute lym-

phoblastic leukemia. *Nat Med*. 2018;24(8):1157–1166. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0105-8>

28. Paszek A, Kardyńska M, Bagnall J, et al. Heat shock response regulates stimulus-specificity and sensitivity of the pro-inflammatory NF- κ B signalling. *Cell Commun Signal*. 2020; 18(1):77. <https://doi.org/10.1186/s12964-020-00583-0>

29. Liang Y, Wang Y, Zhang Y, et al. HSPB1 facilitates chemoresistance through inhibiting ferroptotic cancer cell death and regulating NF- κ B signaling pathway in breast cancer. *Cell Death Dis*. 2023;14(7):434. <https://doi.org/10.1038/s41419-023-05972-0>

30. Jacobs MD, Harrison SC. Structure of an Ikappa-Balpha/NF-kappaB complex. *Cell*. 1998;95(6):749–758. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)81698-0](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)81698-0)

31. Liu S, Shen G, Zhou X, et al. Hsp90 Promotes Gastric Cancer Cell Metastasis and Stemness by Regulating the Regional Distribution of Glycolysis-Related Metabolic Enzymes in the Cytoplasm. *Advanced science (Weinheim, Baden-Wuerttemberg, Germany)*. 2024;11(33):e2310109. <https://doi.org/10.1002/advs.202310109>

32. Hance MW, Dole K, Gopal U, et al. Secreted Hsp90 is a novel regulator of the epithelial to mesenchymal transition (EMT) in prostate cancer. *The Journal of biological chemistry*. 2012;287(45):37732–37744. <https://doi.org/10.1074/jbc.M112.389015>

33. Singh MK, Shin Y, Ju S, et al. Heat Shock Response and Heat Shock Proteins: Current Understanding and Future Opportunities in Human Diseases. *Int J Mol Sci*. 2024;25(8):4209. <https://doi.org/10.3390/ijms25084209>

34. Wang X, Zhang Y, Zhao Y, et al. CD24 promoted cancer cell angiogenesis via Hsp90-mediated STAT3/VEGF signaling pathway in colorectal cancer. *Oncotarget*. 2016;7(34):55663–55676. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.10971>

35. Zhang H, Burrows F. Targeting multiple signal transduction pathways through inhibition of Hsp90. *J Mol Med (Berl)*. 2004;82(8):488–499. <https://doi.org/10.1007/s00109-004-0549-9>

36. Multhoff G, Botzler C, Jennen L, et al. Heat shock protein 72 on tumor cells: a recognition structure for natural killer cells. *Journal of immunology (Baltimore, Md.: 1950)*. 1997; 158(9):4341–4350.

37. Shevtsov M, Huile G, Multhoff G. Membrane heat shock protein 70: a theranostic target for cancer therapy. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2018;373(1738):20160526. <https://doi.org/10.1098/rstb.2016.0526>

38. Guzhova IV, Shevtsov MA, Abkin SV, et al. Intracellular and extracellular Hsp70 chaperone as a target for cancer therapy. *Int J Hyperthermia*. 2013;29(5):399–408. <https://doi.org/10.3109/02656736.2013.807439>

39. Gross C, Koelch W, DeMaio A, et al. Cell surface-bound heat shock protein 70 (Hsp70) mediates perforin-independent apoptosis by specific binding and uptake of granzyme B. *J Biol Chem*. 2003;278(42):41173–41181. <https://doi.org/10.1074/jbc.M302644200>

40. Shevtsov M, Balogi Z, Khachatryan W, et al. Membrane-Associated Heat Shock Proteins in Oncology: From Ba-

sic Research to New Theranostic Targets. *Cells*. 2020;9(5):1263. <https://doi.org/10.3390/cells9051263>

41. Likhomanova R, Oganessian E, Yudintceva N, et al. Glioblastoma cell motility and invasion is regulated by membrane-associated heat shock protein Hsp70. *J Neurooncol*. 2025;175(1):255–265. <https://doi.org/10.1007/s11060-025-05127-5>

42. Tagaeva R, Efimova S, Ischenko A, et al. A new look at Hsp70 activity in phosphatidylserine-enriched membranes: chaperone-induced quasi-interdigitated lipid phase. *Sci Rep*. 2023;13(1):19233. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-46131-x>

43. Makky A, Czajor J, Kononov O, et al. X-ray reflectivity study of the heat shock protein Hsp70 interaction with an artificial cell membrane model. *Sci Rep*. 2023;13(1):19157. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-46066-3>

44. Gehrmann M, Liebisch G, Schmitz G, et al. Tumor-specific Hsp70 plasma membrane localization is enabled by the glycosphingolipid Gb3. *PLoS One*. 2008;3(4):e1925. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0001925>

45. Mollinedo F, Gajate C. Lipid rafts as signaling hubs in cancer cell survival/death and invasion: implications in tumor progression and therapy: Thematic Review Series: Biology of Lipid Rafts. *Journal of Lipid Research*. 2020;61(5):611–635. <https://doi.org/10.1194/jlr.TR119000439>

46. Anselmo S, Bonaccorso E, Gangemi C, et al. Lipid Rafts in Signalling, Diseases, and Infections: What Can Be Learned from Fluorescence Techniques? *Membranes*. 2025;15(1):6. <https://doi.org/10.3390/membranes15010006>

47. Codini M, Garcia-Gil M, Albi E. Cholesterol and sphingolipid enriched lipid rafts as therapeutic targets in cancer. *Int J Mol Sci*. 2021;22(2). <https://doi.org/10.3390/ijms22020726>

48. Elmallah MIY, Cordonnier M, Vautrot V, et al. Membrane-anchored heat-shock protein 70 (Hsp70) in cancer. *Cancer Lett*. 2020;469:134–141. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2019.10.037>

49. Shevtsov M, Bobkov D, Yudintceva N, et al. Membrane-bound Heat Shock Protein mHsp70 Is Required for Migration and Invasion of Brain Tumors. *Cancer Res Commun*. 2024;4(8):2025–2044. <https://doi.org/10.1158/2767-9764.CRC-24-0094>

50. Thakur G, Sathe G, Kundu I, et al. Membrane Interactome of a Recombinant Fragment of Human Surfactant Protein D Reveals GRP78 as a Novel Binding Partner in PC3, a Metastatic Prostate Cancer Cell Line. *Front Immunol*. 2020;11:600660. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.600660>

51. Does-Silva PR, Cauvi DM, Coto ALS, et al. Interaction of HSPA5 (Grp78, BIP) with negatively charged phospholipid membranes via oligomerization involving the N-terminal end domain. *Cell Stress Chaperones*. 2020;25(6):979–991. <https://doi.org/10.1007/s12192-020-01134-9>

52. Shani G, Fischer WH, Justice NJ, et al. GRP78 and Cripto form a complex at the cell surface and collaborate to inhibit transforming growth factor beta signaling and enhance cell growth. *Mol Cell Biol*. 2008;28(2):666–677. <https://doi.org/10.1128/MCB.01716-07>

53. Shi W, Xu G, Wang C, et al. Heat shock 70-kDa protein 5 (Hspa5) is essential for pronephros formation by mediating retinoic acid signaling. *J Biol Chem*. 2015;290(1):577–589. <https://doi.org/10.1074/jbc.M114.591628>
54. Al-Hashimi AA, Caldwell J, Gonzalez-Gronow M, et al. Binding of anti-GRP78 autoantibodies to cell surface GRP78 increases tissue factor procoagulant activity via the release of calcium from endoplasmic reticulum stores. *J Biol Chem*. 2010;285(37):28912–28923. <https://doi.org/10.1074/jbc.M110.119107>
55. Feng X, Ning M, Chen B, et al. Comparative IP-MS Reveals HSPA5 and HSPA8 Interacting with Hemagglutinin Protein to Promote the Replication of Influenza A Virus. *Pathogens*. 2025;14(6):535. <https://doi.org/10.3390/pathogens14060535>
56. Ibrahim IM, Elfiky AA, Elgohary AM. Recognition through GRP78 is enhanced in the UK, South African, and Brazilian variants of SARS-CoV-2; An in silico perspective. *Biochem Biophys Res Commun*. 2021;562:89–93. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2021.05.058>
57. Joshi P, Garg S, Mani S, et al. Targeting host inducible-heat shock protein 70 with PES-Cl is a promising antiviral strategy against SARS-CoV-2 infection and pathogenesis. *Int J Biol Macromol*. 2024;279(Pt 1):135069. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2024.135069>
58. Sriratanasak N, Chunhacha P, Ei ZZ, et al. Cisplatin Induces Senescent Lung Cancer Cell-Mediated Stemness Induction via GRP78/Akt-Dependent Mechanism. *Biomedicines*. 2022;10(11):2703. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10112703>
59. Chen C, Feng C, Luo Q, et al. CD5L up-regulates the TGF- β signaling pathway and promotes renal fibrosis. *Life Sci*. 2024;354:122945. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2024.122945>
60. Han JM, Park SG, Liu B, et al. Aminoacyl-tRNA synthetase-interacting multifunctional protein 1/p43 controls endoplasmic reticulum retention of heat shock protein gp96: its pathological implications in lupus-like autoimmune diseases. *Am J Pathol*. 2007;170(6):2042–2054. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2007.061266>
61. Scarneo SA, Smith AP, Favret J, et al. Expression of membrane Hsp90 is a molecular signature of T cell activation. *Sci Rep*. 2022;12(1):18091. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-22788-8>
62. Randow F, Seed B. Endoplasmic reticulum chaperone gp96 is required for innate immunity but not cell viability. *Nat Cell Biol*. 2001;3(10):891–896. <https://doi.org/10.1038/ncb1001-891>
63. Liu B, Dai J, Zheng H, et al. Cell surface expression of an endoplasmic reticulum resident heat shock protein gp96 triggers MyD88-dependent systemic autoimmune diseases. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*. 2003;100(26):15824–15829. <https://doi.org/10.1073/pnas.2635458100>
64. Li X, Wang B, Liu W, et al. Blockage of conformational changes of heat shock protein gp96 on cell membrane by a α -helix peptide inhibits HER2 dimerization and signaling in breast cancer. *PLoS One*. 2015;10(4):e0124647. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0124647>
65. Hou J, Li X, Li C, et al. Plasma membrane gp96 enhances invasion and metastatic potential of liver cancer via regulation of uPAR. *Molecular oncology*. 2015;9(7):1312–1323. <https://doi.org/10.1016/j.molonc.2015.03.004>
66. Tsvetkova NM, Horváth I, Török Z, et al. Small heat-shock proteins regulate membrane lipid polymorphism. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*. 2002;99(21):13504–13509. <https://doi.org/10.1073/pnas.192468399>
67. Timsina R, Khadka NK, Maldonado D, et al. Interaction of alpha-crystallin with four major phospholipids of eye lens membranes. *Exp Eye Res*. 2021;202:108337. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2020.108337>
68. Török Z, Goloubinoff P, Horváth I, et al. Synechocystis HSP17 is an amphitropic protein that stabilizes heat-stressed membranes and binds denatured proteins for subsequent chaperone-mediated refolding. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*. 2001;98(6):3098–3103. <https://doi.org/10.1073/pnas.051619498>
69. Gehrmann M, Marienhagen J, Eichholtz-Wirth H, et al. Dual function of membrane-bound heat shock protein 70 (Hsp70), Bag-4, and Hsp40: protection against radiation-induced effects and target structure for natural killer cells. *Cell death and differentiation*. 2005;12(1):38–51. <https://doi.org/10.1038/sj.cdd.4401510>
70. Cappello F, Conway de Macario E, Marasà L, et al. Hsp60 expression, new locations, functions and perspectives for cancer diagnosis and therapy. *Cancer Biol Ther*. 2008;7(6):801–809. <https://doi.org/10.4161/cbt.7.6.6281>
71. Meshalkina DA, Shevtsov MA, Dobrodumov AV, et al. Knock-down of Hdj2/DNAJA1 co-chaperone results in an unexpected burst of tumorigenicity of C6 glioblastoma cells. *Oncotarget*. 2016;7(16):22050–22063. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.7872>
72. Almeida PF. Thermodynamics of lipid interactions in complex bilayers. *Biochim Biophys Acta*. 2009;1788(1):72–85. <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2008.08.007>
73. Sezgin E, Levental I, Mayor S, et al. The mystery of membrane organization: composition, regulation and roles of lipid rafts. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2017;18(6):361–374. <https://doi.org/10.1038/nrm.2017.16>
74. De Maio A, Hightower L. The interaction of heat shock proteins with cellular membranes: a historical perspective. *Cell Stress Chaperones*. 2021;26(5):769–783. <https://doi.org/10.1007/s12192-021-01228-y>
75. Nimmervoll B, Chtcheglova LA, Juhasz K, et al. Cell surface localised Hsp70 is a cancer specific regulator of clathrin-independent endocytosis. *FEBS Lett*. 2015;589(19 Pt B):2747–2753. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2015.07.037>
76. Ma DK, Li Z, Lu AY, et al. Acyl-CoA dehydrogenase drives heat adaptation by sequestering fatty acids. *Cell*. 2015;161(5):1152–1163. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.04.026>
77. Panconi L, Lorenz CD, May RC, et al. Phospholipid tail asymmetry allows cellular adaptation to anoxic environments.

J Biol Chem. 2023;299(9):105134. <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2023.105134>

78. Kumarage T, Gupta S, Morris NB, et al. Cholesterol modulates membrane elasticity via unified biophysical laws. *Nat Commun.* 2025;16(1):7024. <https://doi.org/10.1038/s41467-025-62106-0>

79. Kaddah S, Khreich N, Kaddah F, et al. Cholesterol modulates the liposome membrane fluidity and permeability for a hydrophilic molecule. *Food Chem Toxicol.* 2018;113:40–48. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2018.01.017>

80. Aguilar J, Malacrida L, Gunther G, et al. Cells immersed in collagen matrices show a decrease in plasma membrane fluidity as the matrix stiffness increases. *Biochim Biophys Acta Biomembr.* 2023;1865(7):184176. <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2023.184176>

81. Umebayashi M, Takemoto S, Reymond L, et al. A covalently linked probe to monitor local membrane properties surrounding plasma membrane proteins. *J Cell Biol.* 2023;222(3):e202206119. <https://doi.org/10.1083/jcb.202206119>

82. Lin BJ, Tsao SH, Chen A, et al. Lipid rafts sense and direct electric field-induced migration. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2017;114(32):8568–8573. <https://doi.org/10.1073/pnas.1702526114>

83. Mangiarotti A, Sabri E, Schmidt KV, et al. Lipid packing and cholesterol content regulate membrane wetting and remodeling by biomolecular condensates. *Nat Commun.* 2025;16(1):2756. <https://doi.org/10.1038/s41467-025-57985-2>

84. Findlay HE, Booth PJ. The folding, stability and function of lactose permease differ in their dependence on bilayer lipid composition. *Sci Rep.* 2017;7(1):13056. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-13290-7>

85. Dorez-Silva PR, Cauvi DM, Coto ALS, et al. 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.* 2021;26(4):671–684. <https://doi.org/10.1007/s12192-021-01210-8>

86. Chowdary TK, Raman B, Ramakrishna T, et al. Interaction of mammalian Hsp22 with lipid membranes. *Biochem J.* 2007;401(2):437–445. <https://doi.org/10.1042/BJ20061046>

87. Csoboz B, Gombos I, Kóta Z, et al. The Small Heat Shock Protein, HSPB1, Interacts with and Modulates the Physical Structure of Membranes. *Int J Mol Sci.* 2022;23(13):947–956. <https://doi.org/10.3390/ijms23137317>

88. Secco V, Tiago T, Staats R, et al. HSPB6: A lipid-dependent molecular chaperone inhibits α -synuclein aggregation. *iScience.* 2024;27(9):110657. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2024.110657>

89. Maitre M, Weidmann S, Rieu A, et al. The oligomer plasticity of the small heat-shock protein Lo18 from *Oenococcus oeni* influences its role in both membrane stabilization and protein protection. *Biochem J.* 2012;444(1):97–104. <https://doi.org/10.1042/BJ20120066>

90. Yang E, Wang X, Gong Z, et al. Exosome-mediated metabolic reprogramming: the emerging role in tumor microenvironment remodeling and its influence on cancer progres-

sion. *Signal Transduct Target Ther.* 2020;5(1):242. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00359-5>

91. Caponnetto F, Manini I, Skrap M, et al. Size-dependent cellular uptake of exosomes. *Nanomedicine: nanotechnology, biology, and medicine.* 2017;13(3):1011–1020. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2016.12.009>

92. Isaac R, Reis FCG, Ying W, et al. Exosomes as mediators of intercellular crosstalk in metabolism. *Cell Metab.* 2021;33(9):1744–1762. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2021.08.006>

93. Svensson KJ, Christianson HC, Wittrup A, et al. Exosome uptake depends on ERK1/2-heat shock protein 27 signaling and lipid Raft-mediated endocytosis negatively regulated by caveolin-1. *J Biol Chem.* 2013;288(24):17713–17724. <https://doi.org/10.1074/jbc.M112.445403>

94. Logan CJ, Staton CC, Oliver JT, et al. Thermotolerance in *S. cerevisiae* as a model to study extracellular vesicle biology. *J Extracell Vesicles.* 2024;13(5):e12431. <https://doi.org/10.1002/jev2.12431>

95. Bonsergent E, Grisard E, Buchrieser J, et al. Quantitative characterization of extracellular vesicle uptake and content delivery within mammalian cells. *Nat Commun.* 2021;12(1):1864. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-22126-y>

96. Singh P, Jay DG. The role of eHsp90 in extracellular Matrix Remodeling, Tumor Invasiveness, and Metastasis. *Cancers (Basel).* 2024;16(22):3873. <https://doi.org/10.3390/cancers16223873>

97. Gong Z, Wu T, Zhao Y, et al. Intercellular tunneling nanotubes as natural biophotonic conveyors. *ACS Nano.* 2025;19(1):1036–1043. <https://doi.org/10.1021/acsnano.4c12681>

98. Sartori-Rupp A, Cordero Cervantes D, Pepe A, et al. Correlative cryo-electron microscopy reveals the structure of TNTs in neuronal cells. *Nat Commun.* 2019;10(1):342. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-08178-7>

99. Hase K, Kimura S, Takatsu H, et al. M-Sec promotes membrane nanotube formation by interacting with Ral and the exocyst complex. *Nat Cell Biol.* 2009;11(12):1427–1432. <https://doi.org/10.1038/ncb1990>

100. Hanna SJ, McCoy-Simandle K, Miskolci V, et al. The Role of Rho-GTPases and actin polymerization during Macrophage Tunneling Nanotube Biogenesis. *Sci Rep.* 2017;7(1):8547. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-08950-7>

101. Scheiblich H, Eikens F, Wischhof L, et al. Microglia rescue neurons from aggregate-induced neuronal dysfunction and death through tunneling nanotubes. *Neuron.* 2024;112(18):3106–3125.e8. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2024.06.029>

102. Wang X, Gerdes HH. Transfer of mitochondria via tunneling nanotubes rescues apoptotic PC12 cells. *Cell Death Differ.* 2015;22(7):1181–1191. <https://doi.org/10.1038/cdd.2014.211>

103. Kimura S, Yamashita M, Yamakami-Kimura M, et al. Distinct roles for the N- and C-terminal regions of M-Sec in plasma membrane deformation during tunneling nanotube formation. *Sci Rep.* 2016;6:33548. <https://doi.org/10.1038/srep33548>

104. Luo Y, Pezacki AT, Matier CD, et al. A novel route of intercellular copper transport and detoxification in oyster hemo-

cytes. *J Hazard Mater.* 2024;476:135003. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2024.135003>

105. Juhasz K, Lipp AM, Nimmervoll B, et al. The complex function of hsp70 in metastatic cancer. *Cancers (Basel)*. 2013;6(1):42–66. <https://doi.org/10.3390/cancers6010042>

106. Wu Z, Fang ZX, Hou YY, et al. Exosomes in metastasis of colorectal cancers: Friends or foes? *World J Gastrointest Oncol.* 2023;15(5):731–756. <https://doi.org/10.4251/wjgo.v15.i5.731>

107. Osswald M, Jung E, Sahm F, et al. Brain tumour cells interconnect to a functional and resistant network. *Nature.* 2015;528(7580):93–98. <https://doi.org/10.1038/nature16071>

108. Chalmin F, Ladoire S, Mignot G, et al. Membrane-associated Hsp72 from tumor-derived exosomes mediates STAT3-dependent immunosuppressive function of mouse and human myeloid-derived suppressor cells. *J Clin Invest.* 2010;120(2):457–471. <https://doi.org/10.1172/JCI40483>

109. Zhang X, Zhang X, Huang W, et al. The role of heat shock proteins in the regulation of fibrotic diseases. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 2021;135:111067. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.111067>

110. Ginsberg SD, Neubert TA, Sharma S, et al. Disease-specific interactome alterations via epichaperomics: the case for Alzheimer's disease. *Febs j.* 2022;289(8):2047–2066. <https://doi.org/10.1111/febs.16031>

111. Ginsberg SD, Joshi S, Sharma S, et al. The penalty of stress — Epichaperomes negatively reshaping the brain in neurodegenerative disorders. *J Neurochem.* 2021;159(6):958–979. <https://doi.org/10.1111/jnc.15525>

112. Lackie RE, Maciejewski A, Ostapchenko VG, et al. The Hsp70/Hsp90 chaperone machinery in neurodegenerative diseases. *Frontiers in Neuroscience.* 2017;11:254. <https://doi.org/10.3389/fnins.2017.00254>

Информация об авторе:

Шевцов Максим Алексеевич — доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник ФГБУН «Институт цитологии» РАН, Санкт-Петербург, Россия, Shevtsov-max@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8539-2239>.

Author information:

Maxim A. Shevtsov, DSc in Biological Science, Senior Researcher at the Institute of Cytology of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia, Shevtsov-max.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8539-2239>.

Поступила в редакцию / Received: 30.01.2026

Принята к публикации / Accepted: 16.03.2026
