

· 综述 ·

## 辅助分子伴侣对 HSP90 构象功能的调节及其在肿瘤中的作用

薛妮娜, 金 晶, 陈晓光\*

(中国医学科学院、北京协和医学院药物研究所, 天然药物活性物质与功能国家重点实验室, 北京 100050)

**摘要:** 热休克蛋白 90 (heat shock protein 90, HSP90) 作为一种重要的分子伴侣, 参与调控众多原癌客户蛋白的折叠、装配和成熟, 在肿瘤的发生发展中发挥重要作用。三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) 的结合和二磷酸腺苷 (adenosine diphosphate, ADP)/ATP 的交换是驱动 HSP90 分子伴侣构象循环的关键要素。其中一些辅助分子伴侣协助 HSP90 的构象循环过程, 参与肿瘤恶性进展。本文对一些常见的辅助分子伴侣, 如 Hop、CDC37、p23、AHA1 和 PP5 等的结构、功能及其协助 HSP90 参与肿瘤发生发展的过程进行综述。

**关键词:** 肿瘤; 热休克蛋白 90; 辅助分子伴侣; 客户蛋白; 三磷酸腺苷

中图分类号: R966

文献标识码: A

文章编号: 0513-4870 (2017) 07-1085-06

## Co-chaperones: regulated action in conformational functions of HSP90 and their actions in cancer

XUE Ni-na, JIN Jing, CHEN Xiao-guang\*

(State Key Laboratory of Bioactive Substances and Functions of Natural Medicines, Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100050, China)

**Abstract:** Heat shock protein 90 (HSP90), as an essential molecular chaperone, regulates the folding, assembly and maturation of a wide range of oncogenic client proteins. The process of adenosine triphosphate (ATP) binding and adenosine diphosphate (ADP)/ATP exchange act as a conformational switch to regulate the chaperone function of HSP90. Furthermore, this process is controlled by a range of accessory proteins (as referred to co-chaperones), such as Hop, CDC37, p23, AHA1, PP5, etc. This article describes the structure and function of several co-chaperones, and their roles in tumor progress.

**Key words:** cancer; heat shock protein 90; co-chaperone; client protein; adenosine triphosphate

热休克蛋白 90 (heat shock protein 90, HSP90) 是重要的分子伴侣, 主要负责客户蛋白的加工、折叠和成熟<sup>[1,2]</sup>。已鉴定的 HSP90 的客户蛋白有 200 多种, 其中大多数是癌蛋白。肿瘤细胞中 HSP90 高表达, 可以使这些高表达或突变的癌蛋白免于错误折叠和降解<sup>[3]</sup>。因此, 抑制 HSP90 可通过干预多条信号通路发挥抗肿瘤作用, 这使得 HSP90 成为备受关注的抗肿

瘤分子靶点。

HSP90 具有动态变化的同源二聚体结构, 三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) 与其 NH<sub>2</sub>-末端结合以及 ATP 被 HSP90 的腺苷三磷酸酶 (ATPase) 水解驱动 HSP90 构象循环, 对 HSP90 的活性及功能至关重要<sup>[4,5]</sup>。在 HSP90 构象循环中, 许多辅助分子伴侣与 HSP90 动态结合, 协助其完成构象变化。在真核细胞中, 有 20 多种辅助分子伴侣已被鉴定, 它们通过不同的途径调节 HSP90 功能, 如抑制或活化 HSP90 ATPase 以及募集特异的客户蛋白。本文综述了调节 HSP90 构象变化的辅助分子伴侣的结构、功

收稿日期: 2017-01-05; 修回日期: 2017-02-14.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81573466).

\*通讯作者 Tel / Fax: 86-10-63165207, E-mail: chxg@imm.ac.cn

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2017-0020

能及其在肿瘤发生发展中的作用。

### 1 HSP90 结构与构象动力学

HSP90 是动态变化的同源二聚体, 每一个单体含有 3 个高度保守的结构域: N 末端 ATP 结合结构域, 紧连一个富含电荷的可变长度的连接区域; 中间结构域含有底物蛋白和辅助分子伴侣的结合位点; C 末端的二聚化结构域具有保守的五肽片段 (MEEVD), 可以锚定许多含有三角四肽重复结构域 (tetratricopeptide repeat domain, TPR) 的辅助分子伴侣<sup>[6,7]</sup> (图 1)。晶体结构研究表明, HSP90 具有不同的结构构象。在初始阶段, HSP90 主要采用打开的 V 型构象, 能够捕捉到底物蛋白。当 ATP 与 HSP90 N 末端结构域结合后, 触发 ATP 盖子关闭, N 末端二聚化并且与中间结构域相互作用, 最终形成关闭状态。当 ATP 水解后, N 末端分离, 释放出二磷酸腺苷 (adenosine diphosphate, ADP)、磷酸根离子 (phosphate ion, Pi) 和 HSP90, 返回起始构象 (图 2)<sup>[8]</sup>。当然, HSP90 这一构象循环需要一系列辅助分子伴侣参与。

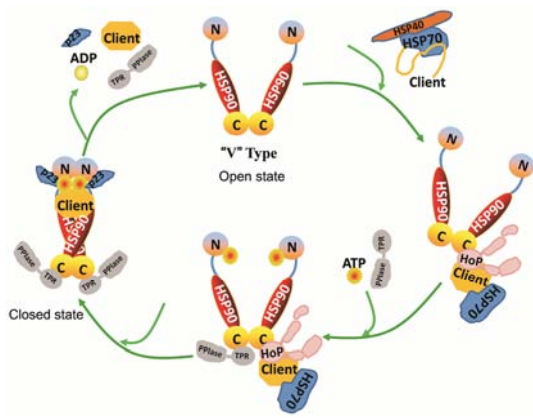


Figure 2 The conformational change of HSP90 chaperone

### 2 辅助分子伴侣参与 HSP90 对客户蛋白的加工

客户蛋白的募集和组装需要 HSP90 和 HSP70 相互作用, 以及与辅助分子伴侣形成动态的超级分子伴侣复合物<sup>[9]</sup>。客户蛋白首先结合在 HSP70/HSP40/

HSP70 互作蛋白 (HSP70-interacting protein, Hip) 复合体上, 随后 HSP70 通过辅助分子伴侣 HSP70/HSP90 组织蛋白 (HSP70/HSP90-organizing protein, Hop/p60) 的 TPR 结构域与 HSP90 的 C 末端 MEEVD 结构域连接。Hop/p60 与 HSP90 的结合只限于处于开放构象、结合了 ADP 的 HSP90, 这一构象对疏水性底物具有较高亲和力。当 ATP 结合到 HSP90 时, HSP90 发生构象变化和 N 末端结构域瞬时二聚化, 随后 HSP70/HSP40/Hip 和 Hop 从该复合体上分离, 有助于 ATP 依赖的其他辅助分子伴侣, 如细胞分裂周期蛋白 37 (cell division cycle 37, CDC37)、p23 和免疫亲和素等与 HSP90 相互作用, 从而形成成熟的超伴侣复合物<sup>[10]</sup> (图 2)。在此构象的 HSP90 才能发挥其分子伴侣功能, 促进其客户蛋白的构象成熟。

**2.1 Hop/Sti1** Hop 也称为应激诱导蛋白 1 (stress inducible protein 1, Sti1) 或 p60, 是研究最为广泛的辅助伴侣分子之一, 分子量为 64 kDa。它包含 3 个 TPR 结构域 (TPR1、TPR2a 和 TPR2b), 主要的生物学功能是作为 HSP70 和 HSP90 的连接体分子, 促进客户蛋白转移至 HSP90。Hop/Sti1 的结合可以稳定 HSP90 的二聚体结构并抑制其分离, 使 HSP90 保持开放构象, 因此抑制 HSP90 的 ATPase 活性。同时, 这也是客户蛋白转移至 HSP90 的必要条件<sup>[11]</sup>。尽管 Hop 没有内在的分子伴侣活性, 但在基因和功能上, Hop/Sti1 和 HSP90 具有很强的相关性, 没有其他辅助分子伴侣可以充分补偿 Hop 在 HSP90-Hop 复合物中的作用。它通过调节 HSP90 复合体的活性, 从而影响许多客户蛋白的成熟, 具有调节肿瘤细胞生物学特性的潜在作用。重构研究显示 Hop/Sti1 在维持孕激素受体的激素结合活性中是必不可少的<sup>[12]</sup>。而且 Hop/Sti1 可以调节许多客户蛋白的活性。S-亚硝基化或敲除 Hop/Sti1 有助于囊性纤维化跨膜转录因子 (CFTR) 突变体形式的成熟, 使得 Hop/Sti1 成为治疗囊性纤维化的一个新靶标<sup>[13]</sup>。

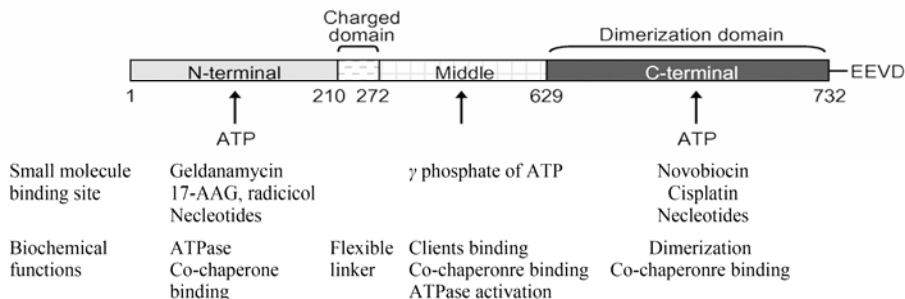


Figure 1 The structure and functional domain of HSP90

Hop 在许多恶性肿瘤组织中都高表达, 包括黑色素瘤、胰腺癌和肝癌。在肝癌中, Hop、HSP70 和 HSP90 的上调预示着热休克蛋白家族参与乙型肝炎病毒相关的肿瘤生成。在胰腺癌细胞系, 采用 microRNA 干扰技术抑制 Hop, 可以降低细胞的侵袭能力。同样在乳腺癌细胞 MDA-MB-231 中发现, 敲除 Hop 可以降低细胞运动能力和侵袭作用<sup>[14]</sup>。最近的研究报道, Hop 可从卵巢癌患者的组织中分泌至外周血, 导致肿瘤患者血清的 Hop 显著高于同龄正常人。此外, 也有研究发现 Hop 可由胶质瘤细胞和卵巢癌细胞分泌, 通过丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 和磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K) 途径促进癌细胞的增殖。因此, 分泌 Hop 可作为卵巢癌的一个生物标志分子, 用于卵巢癌的诊断和治疗<sup>[15, 16]</sup>。

**2.2 CDC37** CDC37 是 50 kDa 的分子伴侣, 在蛋白激酶的成熟过程中具有必不可少的作用。CDC37 蛋白分为 C 端和 N 端区, 两部分都含有二聚化作用位点。C 端与 HSP90 相互作用, N 端与蛋白激酶相互作用, 使得 CDC37 成为一个支架蛋白, 将一系列蛋白激酶募集到 HSP90 上, 形成分子伴侣复合体, 维持蛋白的稳定和激酶的活性。在哺乳动物细胞内, CDC37 是作为 HSP90/p60<sup>V-SRC</sup> 复合物的组成蛋白被发现, 随后发现 CDC37 也参与其他激酶如细胞周期蛋白依赖性激酶 4 (cyclin-dependent kinase 4, cdk4)、Raf-1、Akt 与 HSP90 形成的复合物<sup>[17]</sup>。这些激酶参与了细胞周期、存活和增殖等各种活动。由于 CDC37 与 HSP90 结合可诱导 HSP90 ATPase 结构域构象变化, 将 HSP90 锁定在 C 端催化中心不能与 N 端 ATP 的  $\gamma$  位磷酸基团相互作用的构象, 从而抑制了 HSP90 的 ATPase 活性。CDC37 阻断了 HSP90 ATP 结合位点的 N 末端关闭, 可协助客户蛋白的装载。因此, CDC37 可增强 HSP90 与客户蛋白的结合, 并最终稳定缺乏抵抗力的突变和/或过表达激酶的结构, 调节癌症的发生和维持恶性表型。

此外, CDC37 也是一个癌蛋白, 在许多肿瘤中过表达, 以急性髓性白血病、肝癌和多发性骨髓瘤最为显著。Stepanova 等<sup>[18]</sup>对前列腺癌患者临床样本的研究显示, 前列腺癌组织中 CDC37 较正常前列腺上皮表达明显增加。而使用 CDC37 shRNA 使其功能丧失, 可以使雄激素受体阳性和阴性的前列腺癌细胞发生不可逆的生长阻滞, 降低细胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinases, ERK)、Akt、雷帕霉素靶点 (mechanistic target of rapamycin, mTOR)

和雄激素诱导的信号通路<sup>[19]</sup>。在原代培养的人前列腺上皮细胞中, 过表达 CDC37 会加快细胞增殖, 并伴有 Raf、cdk4 活性的增强, 细胞周期抑制蛋白 p16 表达水平的下降。如果抑制 CDC37 的功能, 会抑制细胞增殖, 诱导细胞凋亡<sup>[20]</sup>。近年来研究显示, 敲除 CDC37 与 HSP90 抑制剂 17-AAG 联合可以使激酶底物蛋白广泛持续性的降低, 细胞凋亡增强。研究发现天然药物南蛇藤素 (celastrol) 可阻断 HSP90 和 CDC37 复合物形成, 在胰腺癌中具有较好的抗增殖和抗肿瘤转移作用<sup>[21]</sup>, 而且不会诱导 HSP70 上调。因此, 开发 HSP90-CDC37 抑制剂, 可能产生更特异、更强的抗肿瘤作用。

此外, El Hamidieh 等<sup>[22]</sup>发现 CDC37 不仅定位于细胞内, 而且在乳腺癌细胞 MDA-MB-453 和 MDA-MB-231 的细胞表面也表达, 并具有参与细胞运动的生物学功能。膜表面的 CDC37 可与 HSP90 和 ErbB 激酶受体 (如 HER2 和 EGFR) 相互作用, 提示膜表面的 CDC37 具有类似其胞内的分子辅助伴侣作用。创伤愈合实验显示, 给予 CDC37 中性抗体可使 MDA-MB-453 和 MDA-MB-231 细胞的运动能力显著降低。

**2.3 p23** p23 在真核动物中普遍表达, 可以特异性结合 HSP90 的一个构象状态, 但是其作用并没有终止。它可以抑制变性蛋白的聚集, 并且可作用于 HSP90 释放出的客户蛋白, 如调节甾体受体、端粒酶向 DNA 的募集或稳定一些激酶, 如蛋白激酶 R (protein kinase R, PKR)、粘着斑激酶-2 (focal adhesion kinase, FAK-2)、FMS 样的酪氨酸激酶 3 (FMS-like tyrosine kinase 3, Flt3) 和 Raf 等。p23 含有两个结构域: 一个稳定的折叠中心结构域和一个高度酸性的 C 末端。其 C 末端调节 HSP90 的活性, 但是不与 HSP90 结合。p23 在 HSP90 N 末端结构域二聚化完成后与 HSP90 结合, 确保 HSP90 处于 ATP 结合的形式, 因此, 有助于 HSP90 与客户蛋白相互作用。p23 可以抑制 HSP90 ATPase 活性, 特别是在 HSP90 与客户蛋白结合, 其 ATPase 激活的情况下<sup>[23]</sup>。

p23 在正常组织中表达较低, 而在原发性肿瘤和转移瘤中明显上调。Simpson 等<sup>[24]</sup>在 MCF7 乳腺癌细胞中过表达 p23, 发现细胞的侵袭能力增加, 而雌激素依赖的增殖效应没有受到影响。文中鉴定了一系列在肿瘤转移和药物抵抗中 p23 敏感的靶基因, 包括周围髓鞘蛋白 (peripheral myelin protein 22, PMP22)、ATP 结合盒亚家族 C 成员 3 (ATP binding cassette subfamily C member 3, ABC3)、前梯度蛋白 (anterior gradient 2, AGR2)、SRY 相关的 HMG-box (SRY-related

HMG-box 3, Sox3)、跨膜 4 L 六家族成员 1 (transmembrane 4 L six family member 1, TM4SF1) 和核蛋白 (nuclear protein 1, NUPR1), 这些基因在侵袭性的乳腺癌中是失调的。在乳腺癌患者中, 它们可增加肿瘤转移和药物抵抗性, 促进肿瘤增长及不良预后。敲除 p23 可增强天然产物类 HSP90 抑制剂格尔德霉素 (geldanamycin) 和根次壳霉素的敏感性。Oxelmark 等<sup>[25]</sup>研究报道, p23 在雌激素受体信号转导中发挥重要作用。突变 p23 可以改变其与 HSP90 的结合方式, 从而减弱或增加雌激素受体信号通路。高表达 p23 可以增强雌激素靶基因组织蛋白酶 D (cathepsin D) 和雌激素调节蛋白 (presenilin 2, pS2) 的表达, 从而促进乳腺癌的黏附和侵袭<sup>[26]</sup>。

最近一些研究报道, 细胞凋亡刺激诱导 p23 分裂和降解, 活化的 caspase 3、7、8 可特异性切割 p23 C 末端的天冬氨酸, 产生少 18 个氨基酸的截断的 p23 ( $\Delta$ p23)。 $\Delta$ p23 与 HSP90 的亲力和全长的 p23 相似, 但失去了其分子伴侣活性, 导致 HSP90 磷酸化和活性降低<sup>[27]</sup>。

**2.4 AHA1 HSP90 ATPase 的激活子 (the activator of HSP90 ATPase-1, AHA1)** 是 ATP 依赖型分子伴侣的辅助分子伴侣。晶体结构研究表明, AHA1 N 末端与 HSP90 的中间片段 (氨基酸 272~627) 相互作用, 促进 HSP90 的 ATPase 活性<sup>[28]</sup>。研究指出 AHA1 只存在于 ATP 结合的 HSP90 的成熟复合体中。然而, 越来越多的研究表明, AHA1 也存在于 HSP90 复合体形成的早期和中间阶段, 并且促使中间复合体向成熟复合体的过渡。在酵母和哺乳细胞内, AHA1 不仅参与激酶活化, 而且有助于激素受体的成熟。它作为一个辅助因子, 普遍活化 HSP90 依赖的客户蛋白。例如, AHA1 诱导 v-Src、Akt 和孕酮受体活性的增加。调节 AHA1 可以影响客户蛋白的活性和细胞对 HSP90 抑制剂的反应。高 AHA1 水平导致其与 HSP90 相互作用增强, 可增加 HSP90 ATPase 活性, 但是不影响 17-AAG 的敏感性, 却有增强 c-Raf 活性, 增加细胞内丝裂原活化的细胞外信号调节激酶 1/2 (mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase, MEK1/2) 和 ERK1/2 磷酸化的作用。RNAi 沉默 AHA1 可使 HSP90 的这些底物蛋白的活性降低。而且, 沉默 AHA1 与 17-AAG 联用, 可协同抑制肿瘤细胞的生长<sup>[29]</sup>。以上研究提示, 调控 AHA1 可能是另一个潜在的肿瘤治疗策略。此外, AHA1 的启动子含有热休克元件 (heat shock element, HSE) 位点 (-331~-316), HSF1 是 AHA1 水平的重要调节者<sup>[29]</sup>。沉默 HSF-1

导致 AHA1 蛋白下降, HSP90 ATPase 活性降低。Okayama<sup>[30]</sup>等指出 p53 调节 HSF-1 结合至 AHA1, 沉默 p53 刺激 AHA1 启动子活性依赖于完整的未突变 HSE。

**2.5 PP5 蛋白磷酸酶 5 (protein phosphatase, PP5)** 与 PP1、PP2A、PP2B、PP4、PP6 和 PP7 同属于丝/苏氨酸蛋白磷酸酶的 PPP 家族。但不同于 PPP 家族其他成员, PP5 除了具有催化亚基外, 还有肽基脯氨酸顺-反异构酶样结构域和 N 末端 3 个连续的 TPR 结构域。PP5 与 HSP90 C 末端 EEVD 基序结合, 其 TPR 结构域中的 4 个氨基酸残基 (K32、R74、K97 和 R101) 对 PP5 和 HSP90 结合至关重要<sup>[31]</sup>。PP5 是分子量为 58 kDa 的蛋白, 在哺乳动物组织中广泛表达, 在脑和神经元中丰度较高。PP5 有 3 种功能: ① HSP90 中许多辅助分子伴侣的去磷酸化, 如: p23、CDC37、Hop 和 far 上游元件结合蛋白 2 (far-upstream element-binding proteins 2, FBP2); ② HSP90 自身的去磷酸化; ③ 一些蛋白的非特异去磷酸化。如果没有 PP5, HSP90 会出现高度磷酸化, HSP90 系统将没有维持底物蛋白天然构象的功能。PP5 还能调节转录因子的活性, PP5 是 HSF1 的负调节因子, 阻碍或逆转其高磷酸形式的活化状态<sup>[32]</sup>。当 HSF1 与 HSP90 和 PP5 结合时, HSF1 处于灭活状态。最近研究指出, PP5、CDC37 和 HSP90 在肿瘤细胞中可以形成复合物。PP5 可以使 CDC37 的 Ser13 位点去磷酸化, 直接影响 CDC37 与 HSP90 的结合, 从而负调节许多激酶客户蛋白的加工<sup>[33]</sup>。

PP5 参与调节体内多种重要的生理功能, 包括细胞增殖与存活、细胞周期、细胞分化、细胞迁移和 DNA 损伤修复等过程。然而在 PP5 的生理效应上还存在许多争议。例如, 在缺氧或快速氧化应激条件下, PP5 在细胞生存信号中起重要作用。PP5 与凋亡信号激酶 1 (apoptosis signal-regulating kinase 1, ASK1) 结合, 抑制凋亡信号通路 ASK1/丝裂原激活蛋白激酶激酶 4 (mitogen-activated protein kinase kinase 4, MKK4)/c-Jun 氨基端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK)<sup>[34]</sup>。而 PP5 负调控 Raf-1 的活性, 它通过对 Raf-1 的 Ser338 位点去磷酸化, 从而抑制 Raf-1 的活性, 并下调 MEK 信号通路。von Kriegsheim 等<sup>[35]</sup>报道 PP5 的 TPR 结构域点突变后可以阻碍 HSP90 结合, 显著降低 HSP90 和 Raf-1 的相互作用, 提示在促进 PP5 与 Raf-1 结合方面需要 HSP90 参与。在乳腺癌 MCF7 细胞中, 雌二醇刺激 PP5 的表达, 从而促进细胞增殖和体内异体肿瘤的增长<sup>[36]</sup>。Golden 等<sup>[37]</sup>研究报道过

表达 PP5 与乳腺癌导管腺癌、浸润性导管癌及转移的浸润性导管癌呈正相关。早期的一些研究也显示, 抑制 PP5 的表达可以增强一些信号级联反应, 如 DNA 损伤、氧化应激和 UV-辐射诱导的凋亡。PP5 与 DNA 依赖的蛋白激酶催化亚基 (DNA-dependent protein kinase catalytic subunits, DNA-PKCs)、共济失调毛细血管扩张突变基因 (ataxia telangiectasia-mutated gene, ATM) 和 ATM/rad3 相关 (ATM and Rad-3 related, ATR) 蛋白激酶结合<sup>[38]</sup>, 调节 DNA 损伤修复; 这一信号传递给转导因子细胞周期检测点激酶 (checkpoint kinase, Chk) 1 和 2, 引起细胞发生周期阻滞<sup>[39]</sup>。Chinkers<sup>[38]</sup>采用反义核苷酸技术沉默 PP5, 导致 p53 高度磷酸化, 引起细胞 G<sub>1</sub> 期阻滞。

**2.6 其他辅助分子伴侣** 此外, 还有一些辅助分子伴侣参与 HSP90 功能与活性的调节。如亲免素 (immunophilins) 是非常保守的蛋白, 分为两类: FK506 结合蛋白 (FK506 binding proteins, FKBP) 和亲环素类 (cyclophilins, Cyps), 其家族成员均含有肽基脯氨酰异构酶活性。亲免素通过其 TPR 结构域与 HSP90 C 末端结合, 并与一些转录因子, 如甾体受体、芳烃受体、p53 形成络合物, 调节它们的核转录<sup>[40]</sup>。热休克同源蛋白 70 羧基端作用蛋白 (carboxy terminus of Hsc70 interacting protein, CHIP) 属于 E3 泛素连接酶, 其 N 端 TPR 结构与分子伴侣 HSP70 和 HSP90 结合, 介导一系列癌蛋白的泛素化降解, 如突变 p53、Akt1、BCR-ABL、人端粒酶逆转录酶 (human telomerase reverse transcriptase, hTERT) 和 c-Myc。最近的研究显示, CHIP 可作为一种抑癌因子, 抑制胶质瘤的发生发展<sup>[41]</sup>。由此可见, 辅助分子伴侣广泛参与 HSP90 对客户蛋白的加工, 在肿瘤的发生发展中具有非常重要的作用。

### 3 结语

越来越多的辅助分子伴侣被鉴定出参与 HSP90 的功能和活性的调节, 进而影响对其客户癌蛋白的加工和折叠。然而除了辅助分子伴侣的功能以外, 它们在某些方面也可视为靶分子, 直接调节肿瘤的发生和发展。因此, 阐明辅助分子伴侣在 HSP90 功能调节及肿瘤发生发展中的作用, 为设计靶向性更强、更有效的 HSP90 抑制剂及发掘抗肿瘤新靶点提供基础理论和实验依据。

### References

[1] Young JC, Moarefi I, Hartl FU. Hsp90: a specialized but essential protein-folding tool [J]. *J Cell Biol*, 2001, 154:

267–273.

- [2] Bao XQ, Liu GT. Heat shock proteins: new target in cytoprotective and tumor therapy [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 2008, 43: 234–240.
- [3] Workman P. Combinatorial attack on multistep oncogenesis by inhibiting the Hsp90 molecular chaperone [J]. *Cancer Lett*, 2004, 206: 149–157.
- [4] Csermely P, Kajtár J, Hollósi M, et al. ATP induces a conformational change of the 90-kDa heat shock protein (hsp90) [J]. *J Biol Chem*, 1993, 268: 1901–1907.
- [5] Prodromou C, Panaretou B, Chohan S, et al. The ATPase cycle of Hsp90 drives a molecular 'clamp' via transient dimerization of the N-terminal domains [J]. *EMBO J*, 2000, 19: 4383–4392.
- [6] Prodromou C, Siligardi G, O'Brien R, et al. Regulation of Hsp90 ATPase activity by tetratricopeptide repeat (TPR)-domain co-chaperones [J]. *EMBO J*, 1999, 18: 754–762.
- [7] Scheufler C, Brinker A, Bourenkov G, et al. Structure of TPR domain-peptide complexes: critical elements in the assembly of the Hsp70-Hsp90 multichaperone machine [J]. *Cell*, 2000, 101: 199–210.
- [8] Shiau AK, Harris SF, Southworth DR, et al. Structural analysis of *E. coli* hsp90 reveals dramatic nucleotide-dependent conformational rearrangements [J]. *Cell*, 2006, 127: 329–340.
- [9] Pratt WB, Toft DO. Regulation of signaling protein function and trafficking by the hsp90/hsp70-based chaperone machinery [J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2003, 228: 111–133.
- [10] Richter K, Soroka J, Skalniak L, et al. Conserved conformational changes in the ATPase cycle of human Hsp90 [J]. *J Biol Chem*, 2008, 283: 17757–17765.
- [11] Brinker A, Scheufler C, Von Der Mulbe F, et al. Ligand discrimination by TPR domains. Relevance and selectivity of EEVD-recognition in Hsp70 x Hop x Hsp90 complexes [J]. *J Biol Chem*, 2002, 277: 19265–19275.
- [12] Kosano H, Stensgard B, Charlesworth MC, et al. The assembly of progesterone receptor-Hsp90 complexes using purified proteins [J]. *J Biol Chem*, 1998, 273: 32973–32979.
- [13] Marozkina NV, Yemen S, Borowitz M, et al. Hsp 70/Hsp 90 organizing protein as a nitrosylation target in cystic fibrosis therapy [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107: 11393–11398.
- [14] Eustace BK, Jay DG. Extracellular roles for the molecular chaperone, Hsp90 [J]. *Cell Cycle*, 2004, 3: 1098–1100.
- [15] Erlich RB, Kahn SA, Lima FR, et al. STI1 promotes glioma proliferation through MAPK and PI3K pathways [J]. *Glia*, 2007, 55: 1690–1698.
- [16] Wang TH, Chao A, Tsai CL, et al. Stress-induced phospho-

- protein 1 as a secreted biomarker for human ovarian cancer promotes cancer cell proliferation [J]. *Mol Cell Proteomics*, 2010, 9: 1873–1884.
- [17] MacLean M, Picard D. Cdc37 goes beyond Hsp90 and kinases [J]. *Cell Stress Chaperones*, 2003, 8: 114–119.
- [18] Stepanova L, Yang G, DeMayo F, et al. Induction of human Cdc37 in prostate cancer correlates with the ability of targeted Cdc37 expression to promote prostatic hyperplasia [J]. *Oncogene*, 2000, 19: 2186–2193.
- [19] Gray PJ Jr, Stevenson MA, Calderwood SK. Targeting Cdc37 inhibits multiple signaling pathways and induces growth arrest in prostate cancer cells [J]. *Cancer Res*, 2007, 67: 11942–11950.
- [20] Schwarze SR, Fu VX, Jarrard DF. Cdc37 enhances proliferation and is necessary for normal human prostate epithelial cell survival [J]. *Cancer Res*, 2003, 63: 4614–4619.
- [21] Zhang T, Hamza A, Cao X, et al. A novel Hsp90 inhibitor to disrupt Hsp90/Cdc37 complex against pancreatic cancer cells [J]. *Mol Cancer Ther*, 2008, 7: 162–170.
- [22] El Hamidieh A, Grammatikakis N, Patsavoudi E. Cell surface Cdc37 participates in extracellular HSP90 mediated cancer cell invasion [J]. *PLoS One*, 2012, 7: e42722.
- [23] McLaughlin SH, Smith HW, Jackson SE. Stimulation of the weak ATPase activity of human Hsp90 by a client protein [J]. *J Mol Biol*, 2002, 315: 787–798.
- [24] Simpson NE, Lambert WM, Watkins R, et al. High levels of Hsp90 cochaperone p23 promote tumor progression and poor prognosis in breast cancer by increasing lymph node metastases and drug resistance [J]. *Cancer Res*, 2010, 70: 8446–8456.
- [25] Oxelmark E, Knoblauch R, Arnal S, et al. Genetic dissection of p23, an Hsp90 cochaperone, reveals a distinct surface involved in estrogen receptor signaling [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278: 36547–36555.
- [26] Oxelmark E, Roth JM, Brooks PC, et al. The cochaperone p23 differentially regulates estrogen receptor target genes and promotes tumor cell adhesion and invasion [J]. *Mol Cell Biol*, 2006, 26: 5205–5213.
- [27] Woo SH, An S, Lee HC, et al. A truncated form of p23 down-regulates telomerase activity *via* disruption of Hsp90 function [J]. *J Biol Chem*, 2009, 284: 30871–30880.
- [28] Panaretou B, Siligardi G, Meyer P, et al. Activation of the ATPase activity of Hsp90 by the stress-regulated cochaperone aha1 [J]. *Mol Cell*, 2002, 10: 1307–1318.
- [29] Holmes JL, Sharp SY, Hobbs S, et al. Silencing of HSP90 cochaperone AHA1 expression decreases client protein activation and increases cellular sensitivity to the HSP90 inhibitor 17-allylamino-17-demethoxygeldanamycin [J]. *Cancer Res*, 2008, 68: 1188–1197.
- [30] Okayama S, Kopelovich L, Balmus G, et al. p53 protein regulates Hsp90 ATPase activity and thereby Wnt signaling by modulating Aha1 expression [J]. *J Biol Chem*, 2014, 289: 6513–6525.
- [31] Russell LC, Whitt SR, Chen MS, et al. Identification of conserved residues required for the binding of a tetratricopeptide repeat domain to heat shock protein 90 [J]. *J Biol Chem*, 1999, 274: 20060–20063.
- [32] Conde R, Xavier J, McLoughlin C, et al. Protein phosphatase 5 is a negative modulator of heat shock factor 1 [J]. *J Biol Chem*, 2005, 280: 28989–28996.
- [33] Vaughan CK, Mollapour M, Smith JR, et al. Hsp90-dependent activation of protein kinases is regulated by chaperone-targeted dephosphorylation of Cdc37 [J]. *Mol Cell*, 2008, 31: 886–895.
- [34] Zhou G, Golden T, Aragon IV, et al. Ser/Thr protein phosphatase 5 inactivates hypoxia-induced activation of an apoptosis signal-regulating kinase 1/MKK-4/JNK signaling cascade [J]. *J Biol Chem*, 2004, 279: 46595–46605.
- [35] von Kriegsheim A, Pitt A, Grindlay GJ, et al. Regulation of the Raf-MEK-ERK pathway by protein phosphatase 5 [J]. *Nat Cell Biol*, 2006, 8: 1011–1016.
- [36] Urban G, Golden T, Aragon IV, et al. Identification of an estrogen-inducible phosphatase (PP5) that converts MCF-7 human breast carcinoma cells into an estrogen-independent phenotype when expressed constitutively [J]. *J Biol Chem*, 2001, 276: 27638–27646.
- [37] Golden T, Aragon IV, Rutland B, et al. Elevated levels of Ser/Thr protein phosphatase 5 (PP5) in human breast cancer [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2008, 1782: 259–270.
- [38] Chinkers M. Protein phosphatase 5 in signal transduction [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2001, 12: 28–32.
- [39] Yong W, Bao S, Chen H, et al. Mice lacking protein phosphatase 5 are defective in ataxia telangiectasia mutated (ATM)-mediated cell cycle arrest [J]. *J Biol Chem*, 2007, 282: 14690–14694.
- [40] Quinta HR, Maschi D, Gomez-Sanchez C, et al. Subcellular rearrangement of Hsp90-binding immunophilins accompanies neuronal differentiation and neurite outgrowth [J]. *J Neurochem*, 2010, 115: 716–734.
- [41] Paul I, Ahmed SF, Bhowmik A, et al. The ubiquitin ligase CHIP regulates c-Myc stability and transcriptional activity [J]. *Oncogene*, 2013, 32: 1284–1295.