

# hERG蛋白转运与内质网应激的研究进展

陈佳圆<sup>1,2</sup> 廉姜芳<sup>1,2\*</sup>

(<sup>1</sup>宁波大学医学院, 宁波 315000; <sup>2</sup>宁波市医疗中心李惠利医院, 宁波 315000)

**摘要** 遗传性长QT综合征是一种易突发晕厥、室性心动过速及猝死的一种临床综合征, 它在心电图上的表现主要是QT间期 $\geq 450$  ms。*hERG*基因突变引起的2型长QT综合征是LQTS中的常见类型。*hERG*基因突变主要通过使hERG蛋白错误折叠而导致hERG通道蛋白转运异常, 最终致使hERG蛋白在细胞膜上表达减少及功能产生障碍。错误折叠的hERG蛋白会在内质网蓄积从而导致内质网应激, 改变分子伴侣的表达, 调节hERG蛋白的转运。通过调节内质网应激相关分子的表达是否可以促进hERG蛋白的成熟与向细胞膜的转运成为近来的研究热点之一。该文主要探讨了内质网应激及分子伴侣在调节hERG突变蛋白转运过程中的具体调节机制的相关研究进展。

**关键词** LQTS; 蛋白转运异常; 分子伴侣; 内质网应激

## The hERG Channel Trafficking and Endoplasmic Reticulum Stress

Chen Jiayuan<sup>1,2</sup>, Lian Jiangfang<sup>1,2\*</sup>

(<sup>1</sup>Medical School of Ningbo University, Ningbo 315000, China;

<sup>2</sup>Ningbo Medical Center, Lihuli Hospital, Ningbo 315000, China)

**Abstract** Hereditary long QT syndrome is a fatal arrhythmia with an increased risk for syncope, ventricular tachycardia and the potentially fatal tachyarrhythmia Torsades de pointes. It is characterized by an abnormally long QT interval of  $\geq 450$  ms on the ECG. LQTS type 2 (LQT2) associated with *hERG* gene mutations is the most common type of LQTS. Most of the mutant hERG proteins in LQT2 have folding deficiency and trafficking defects so that they are retained in the endoplasmic reticulum (ER) by cellular quality control mechanisms. Therefore, stabilizing the mutant proteins by the expression of endoplasmic reticulum stress-related molecules might ameliorate trafficking defects and it has become one of the most recent research hotspots. This review focuses on the quality control mechanisms in the ER that contribute to the folding and ERAD of hERG proteins.

**Keywords** LQTS; trafficking-deficient protein; molecular chaperone; endoplasmic reticulum stress

遗传性长QT综合征(hereditary long QT syndrome, LQTS)是一种心电图上以QT间期延长为主要表现, 临床上易突发晕厥、室性心动过速及猝死的一种临床综合征。*hERG*(human ether-a-go-go-related gene)突变引起的2型长QT综合征(hereditary

long QT syndrome type 2, LQT2)在LQTS中约占45%, 为其第二常见的类型<sup>[1-2]</sup>。*hERG*基因位于第七染色体长臂末端(7q35-q36), 约55 Kb, 由16个外显子组成, 编码1 159个氨基酸残基。迄今为止, 已发现三百多个*hERG*基因的突变型, 这些突变多数为单

收稿日期: 2017-08-09 接受日期: 2017-10-17

国家自然科学基金(批准号: 81370207)和浙江省自然科学基金(批准号: Y13H020009)资助的课题

\*通讯作者。Tel: 13566305960, E-mail: hjmpin@163.com

Received: August 9, 2017 Accepted: October 17, 2017

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.81370207) and Natural Science Foundation of Zhejiang Province (Grant No.Y13H020009)

\*Corresponding author. Tel: +86-13566305960, E-mail: hjmpin@163.com

网络出版时间: 2018-01-30 16:19:53 URL: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.2035.Q.20180130.1619.004.html>

个核苷酸序列的改变,其中占主导地位的是错义突变,约占所有已知*hERG*基因突变型的67%<sup>[3]</sup>。*hERG*基因编码延迟整流钾通道(IKr)的 $\alpha$ 亚基,IKr在心室肌动作电位的平台期被激活,从而促进心室复极<sup>[4]</sup>。*hERG*通道蛋白由四个相同的 $\alpha$ 亚基构成,每个亚基则由1 159个氨基酸残基构成,包含以下部分:氨基端(N-端)、羧基端(C-端)和6个跨膜段(S1~S6)。N-端位于胞质侧,含有一个可以和多种蛋白结合的PAS(Per-Arnt-Sim)结构域(PAS domain);C-端也位于胞质侧,含有一个环核苷酸结合区(cyclic nucleotide binding domain, cNBD)和一个推测与内质网(endoplasmic reticulum, ER)滞留有关的信号序列(R-G-R,位于1 005-1 007)。六个跨膜段中,S1与S2、S3与S4、S5与S6之间的链接位于胞外,跨膜端含有一个电压感受区(S4上的七个带正电的氨基酸残基)以及离子通道孔(位于S5、S6端及P段)<sup>[5]</sup>。

基因突变会导致*hERG*通道蛋白在细胞膜上表达减少以及功能丧失,突变后其功能障碍主要表现在IKr减小和心室复极延长。*hERG*蛋白功能障碍的机制主要包括:合成缺陷、通道蛋白转运障碍、门控特性改变和电流传导障碍。改变和通道蛋白转运障碍,而由转运障碍导致*hERG*通道功能障碍约占总数的93%<sup>[6]</sup>。转运障碍主要通过降低*hERG*蛋白的折叠效率和通过内质网质量控制系统增加其在内质网中的滞留而导致LQTS2<sup>[7]</sup>。而一些体外实验表明,当一些突变的*hERG*通道蛋白被正常运输并嵌入到细胞膜上时,也能发挥一定的功能。此外,错误折叠的*hERG*蛋白会和野生型*hERG*蛋白形成四聚体而滞留内质网,从而影响野生型*hERG*向细胞膜的运输<sup>[1]</sup>。促进突变蛋白的正确折叠并向细胞膜运输有可能在一定程度上恢复*hERG*通道的功能,因此通道蛋白转运异常所致的*hERG*蛋白功能异常成为现阶段的一个研究热点。

本综述主要阐明内质网应激在*hERG*基因突变所导致的蛋白转运障碍中发挥的作用,以期从蛋白折叠转运障碍及恢复角度阐明LQTS发生的分子生物学机制,为LQTS及相关蛋白折叠转运障碍所致的疾病的防治提供理论依据和新思路。

## 1 *hERG*通道蛋白的合成与运输

*hERG*通道蛋白首先在内质网中初步合成,并进行第一次糖基化,即天冬酰胺相连的核心糖基化

(N-端)。在*hERG*通道蛋白上有两个位于胞外S5-S6连接段的N-端连接的糖基化位点(序列为:N-X-T/S, X可以是除脯氨酸外的任意氨基酸),分别为N598和N629。研究表明,核心糖基化发生在N598位而非N629位<sup>[8]</sup>。四个糖基化后的核心蛋白单体会发生共聚化,之后以出芽的方式运输到高尔基体,在高尔基体发生第二次糖基化,再被转运到细胞膜上。对*hERG*蛋白进行免疫蛋白印迹(Western blot, WB)分析时,发生第一次糖基化的*hERG*蛋白前体显示为135 kDa的特征性条带,而在细胞膜上的完全糖基化的*hERG*的蛋白则显示为155 kDa的特征性条带<sup>[9]</sup>。

*hERG*通道蛋白的合成和运输受到严密的质量监控。内质网有一个质量控制系统(ER quality control system, ERQC)来监视*hERG*蛋白及其他新生蛋白是否可以运出内质网进行下一个阶段的加工,内质网质量控制系统确保只有正确折叠组装的蛋白才能从内质网输送到高尔基体<sup>[10]</sup>。相较于野生型,突变的*hERG*蛋白易发生折叠错误,从而被内质网滞留信号[Arg-X-Arg(RXR),其中的X可以是任何一个氨基酸]识别而滞留于内质网中<sup>[11]</sup>。未折叠或错误折叠的*hERG*蛋白在内质网蓄积后会激发其他未折叠蛋白反应(unfolded protein response, UPR),随后通过由内质网介导的降解途径(ER-associated degradation, ERAD)降解,这整个过程即是引发了内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)<sup>[12-13]</sup>。在内质网应激过程中各种分子伴侣及折叠酶发挥了至关重要的作用,它们可以帮助那些错误折叠的突变蛋白使其恢复自然构象,继而被转运出内质网,从而发挥它们正常的生物学功能<sup>[14-16]</sup>。

## 2 *hERG*通道蛋白运输与分子伴侣

在内质网中,分子伴侣可以和初生蛋白结合并促进它们的折叠,或者使错误折叠的蛋白通过ERAD降解。多种不同的分子伴侣及其辅助因子已被证明可以和*hERG*蛋白发生相互作用,这些分子伴侣主要有两类:热休克蛋白家族、钙连蛋白/钙网蛋白。

### 2.1 热休克蛋白家族

热休克蛋白(heat-shock protein, HSP)是一个庞大的糖蛋白超基因家族,根据分子量的大小可分为HSP110、HSP90、HSP70、HSP60、HSP40、小分子HSP和泛素多个亚家族。不同亚型的HSP具有不

同的生物学效应,其中HSP90、HSP70在细胞中的含量较多、分布较广,也是近来研究的热点。热休克蛋白家族如HSP/C70、HSP90可以通过和hERG蛋白的PAS结构域或cNBD区结合发挥作用<sup>[17]</sup>。hERG蛋白在一个由多分子伴侣组成的复合物的帮助下发生折叠,这个复合物由HSP/C70、HSP90及一些分子伴侣辅助分子[如热休克蛋白组织蛋白(hsp-ogrnaizingportein, Hop)、FK506结合蛋白38(FK506-binding protein 38, FKBP38)、Hdj1/2等]组成。

**2.1.1 HSP70/HSC70** 热休克蛋白HSP70家族的主要成员是结构型的HSC70(HSPA8)和诱导型的HSP70(HSPA1A和HSPA1B),它们在组成和生化特性上高度相似。HSP70是一种ATP依赖的蛋白,它发挥作用需要DNAJ蛋白(HSP40)和核苷酸交换因子(nucleotide exchange factors, NEFs)这两类分子伴侣辅助因子的参与<sup>[18-19]</sup>。HSP70的N-端结构高度保守,有ATP的结合位点,C-端有hERG蛋白的结合位点,并主要与新生的hERG蛋白结合。该类蛋白通过HSP70-ATP酶循环发生作用。正常情况下,HSP70与ATP结合,此时它不能与底物结合,当HSP40与底物多肽结合后,会与HSP70结合同时促进ATP水解成ADP并使自身从HSP70上解离下来。此时,HSP70与底物形成稳定的复合物,并促进底物多肽的折叠和加工。NEFs与HSP70结合后则会促进ADP磷酸化为ATP,此时底物将不再能和HSP70牢固结合并随之解离<sup>[20-21]</sup>。对于底物多肽,尤其是长链多肽而言,HSP70可以与多肽链上多个独立的结构域结合,防止分子间的错误折叠,同时也可加快折叠速度。

Li等<sup>[22]</sup>研究发现,在HEK293细胞中,HSP70可以抑制hERG蛋白的泛素化降解并且同时增加成熟型和未成熟型hERG的数目,并增加离子通道的电流,而这些HSP70产生的影响可以被HSC70拮抗。相较于野生型,错义突变体更易与HSC70结合,用小干扰RNA下调HSC70的表达后,hERG突变体的降解受到抑制。

关于HSP70/HSC70的辅助因子HSP40,Walker等<sup>[23]</sup>研究发现,HSPs需与HSP40结合才能影响hERG蛋白的转运,HSP40和对hERG蛋白的转运主要起抑制作用。其具体机制为:HSP40可以与hERG突变体结合从而激活突变体与HSC70的结合,形成三者的复合物。若CHIP(C-terminus of HSC70-interacting

protein),一种E3泛素化连接酶,与该复合物反应则会激活ERAD。HSP40家族中,DJA1(DNAJA1/Hdj2)和DJA2(DNAJA2)是调节hERG蛋白折叠与转运的两个关键分子。DJA1是促进还是抑制hERG蛋白的成熟呈浓度依赖性,而DJA2对hERG蛋白的转运无明显影响。虽然DJAs对野生型hERG蛋白没有作用,但在G601S细胞中可促进其降解。

**2.1.2 HSP90** HSP90大小约90 kDa,是一个二聚体蛋白,分 $\alpha$ 亚基和 $\beta$ 亚基,和hERG蛋白结合来促进其转运的主要是HSP90的 $\alpha$ 亚基<sup>[24]</sup>。它有四个功能域,分别为:N-端ATP结合区、长度可变的连接区、中间区和C-端(可以和p23、FKBP52、Cyp40、Hop等分子伴侣辅助因子结合)<sup>[25]</sup>。细胞中的HSP90有两种亚型,即存在于内质网中的GRP94和存在于线粒体中的TRAP-1,在蛋白折叠过程中,未折叠和错误折叠的蛋白质会与HSP90、HSP70、HSP40组成的复合体反应。在分子伴侣辅助伴侣和ATP的存在下,HSP90会由疏松型转变为紧密型,以有利于目的蛋白的折叠<sup>[26]</sup>。

Ficker等<sup>[27]</sup>首先发现并证明,HSP90对hERG野生型及突变蛋白的转运有着重要的作用,不同于HSP70/HSC70、HSP90只促进特定蛋白的某些基团的折叠。用药物抑制HSP90的表达会增加hERG蛋白在内质网的滞留及其通过ERAD降解。Iwai等<sup>[32]</sup>对R752W、F805C、5818L、V822M、R825W4等5种hERG蛋白突变体(均是由错义突变导致的蛋白转运障碍的突变型)进行研究发现,HSP90可以促进hERG蛋白的成熟及其向细胞膜的转运,并在一定程度上恢复IKr的电流。格尔德霉素(geldanamycin, GA)是HSP90的抑制剂,可以占据HSP90的ATP结合位点阻断它的ATP循环,从而抑制hERG蛋白的成熟并且促进它通过UPS途径降解。用GA处理HEK293细胞发现它可以抑制hERG蛋白的成熟,而过表达HSP90可以在一定程度上恢复GA对hERG蛋白成熟的抑制<sup>[28-29]</sup>。HSP90可以通过抑制UPS途径抑制hERG蛋白的降解,而这一抑制作用与其抑制hERG蛋白与Chip的结合有关。Chip(C-terminus of HSC70-interacting protein)是一个E3泛素连接酶,有报道称它可以抑制HSP70相关的泛素化降解<sup>[30]</sup>。在与GA同时孵育的时候,Chip会同时抑制hERG蛋白的前体和成熟体的表达,并呈剂量依赖性,但若不加GA则没有这一现象,其机制可能与GA可以阻碍

HSP90与hERG蛋白的结合和解离从而促进Chip介导的细胞降解有关。此外,研究发现,在高糖条件下hERG蛋白表达受到抑制,而这也与HSP90有关<sup>[31]</sup>。

HSP70对hERG蛋白折叠和转运的促进作用与HSP90有关。若Hop与hERG/HSP70/HSP40复合物结合可以募集HSP90,此时Hop和HSP70将从复合物上解离下来,而HSP90将会FKBP38结合,促进hERG蛋白折叠成正确形式并装配<sup>[23]</sup>。

1122fs/147是在日本的LQTS2患者身上发现的一个hhERG蛋白移码突变位点。Iwai等<sup>[32]</sup>对这个突变位点研究时也发现了上述现象。无论在错义突变体还是在移码突变体,过表达HSP90均有利于促进hERG蛋白的成熟,并在一定程度上促进hERG通道电流的恢复,这可能成为LQTS2所致的致命性心律失常的一个潜在的治疗靶点。

**2.1.3 FKBP38** FKBP38属于FK506结合蛋白家族(FK506-binding proteins, FKBP),FKBP是一类高度保守的、具有肽酰脯氨酸顺/反异构酶(PPIase)活性的受体结合类蛋白<sup>[33]</sup>。FKBP38与分子伴侣辅助因子FKBP52的四联肽重复域有关[tetratricopeptide repeat (TPR) domain]。它的结构包括一个N-末端(现功能未明)、一个可以和FK506结合的多肽顺反异构酶结构域、一个钙调蛋白结合区和一个C-端跨膜区。研究表明,TPR1结构域可以和HSC70和(或)HSP90结合<sup>[34]</sup>。Walker等<sup>[35]</sup>研究表明,hERG通道蛋白和FKBP38有直接作用,且共同在内质网中表达,而下调FKBP38的表达则会影响hERG蛋白的成熟,可见FKBP38参与了hERG蛋白的表达调节。虽然过表达FKBP38对野生型hERG蛋白无明显作用,但是对于F805C-hERG突变蛋白而言,上调FKBP38可在一定程度上促进突变体蛋白的成熟,从而一定程度上改善由转运异常带来的hERG通道功能障碍。

## 2.2 钙连蛋白和钙网蛋白

钙连蛋白和钙网蛋白被认为是内质网应激的标志性分子。它们都是类凝集素分子伴侣,是特异性分布于内质网中的跨膜蛋白。两者组成的钙连/钙网蛋白循环能够专一地识别以N2糖苷键连接的糖蛋白,以帮助多肽链正确折叠,防止错误折叠的蛋白堆积,是真核细胞中蛋白折叠和装配的重要监控机制之一<sup>[36]</sup>。Lian等<sup>[37]</sup>对hERG-G572突变和hERG-E637K突变进行研究发现,G572突变和E637K突变可以激活UPR,从而增强G572突变和E637K突变与

钙连、钙网蛋白的结合,而抑制蛋白酶体对hERG突变的消化作用可以进一步增强钙连蛋白和钙网蛋白与hERG突变体的结合,并且促进hERG蛋白的成熟。可见,G572突变和E637K突变会激活ERS,增强泛素化降解突变体,从而影响hERG蛋白的转运。Keller等<sup>[36]</sup>研究发现,在hERG-I593R突变中,突变导致hERG蛋白无法正确折叠从而堆积于内质网中,从而激活ATF6,被剪切的ATF6入核激活相关分子伴侣GRP94、GRP78、钙网蛋白的表达。Shi等<sup>[31]</sup>研究表明,在高糖环境下,hERG蛋白成熟受到抑制,这种抑制作用可能与内质网应激导致的钙连蛋白下调有关。

钙连蛋白和钙网蛋白会和新合成hERG蛋白的聚糖结合,直至蛋白正确折叠,但若蛋白未正确折叠,钙连蛋白和钙网蛋白会导致其滞留于内质网中。

我们可以总结出一个关于细胞分子伴侣及其辅助分子调节hERG蛋白的折叠和转运的简化的模型网络(图1)。对于hERG突变蛋白而言,其中HSP90/HSP70/FKBP38以及钙连/钙网蛋白可以增加hERG蛋白的稳定性,促进其正确折叠,抑制其通过ERAD降解,而HSP40/HSC/Chip则会增强其通过泛素化途径降解,即hERG蛋白通过转运子被运送到胞质并被蛋白酶体水解。

## 3 总结

综上所述,hERG蛋白在核糖体进行合成后在内质网进行进一步折叠及糖基化。hERG基因突变会导致hERG蛋白错误折叠,且内质网应激和分子伴侣在其中发挥了极为重要的作用。分子伴侣可以帮助这些跨膜蛋白折叠,同时它们也可以有选择地与错误折叠的蛋白结合使其通过ERAD途径进行降解。由于内质网应激相关分子有如上双重作用,我们可以认为,内质网质量控制系统在调节hERG蛋白转运的过程中发挥了重要作用,这有助于我们更深入了解LQTS2发病机制,并有助于我们了解其他类型LQTS的发生机制。目前,关于hERG蛋白转运机制的研究主要集中于其合成及内质网加工阶段,其后续转运加工及其调节机制尚待进一步明确深入研究。内质网应激相关分子可以恢复hERG蛋白转运及功能,这为临床上恢复hERG通道的功能提供了一个潜在的治疗靶点,并为LQTS和SCD的治疗提供新的思路和理论支持。

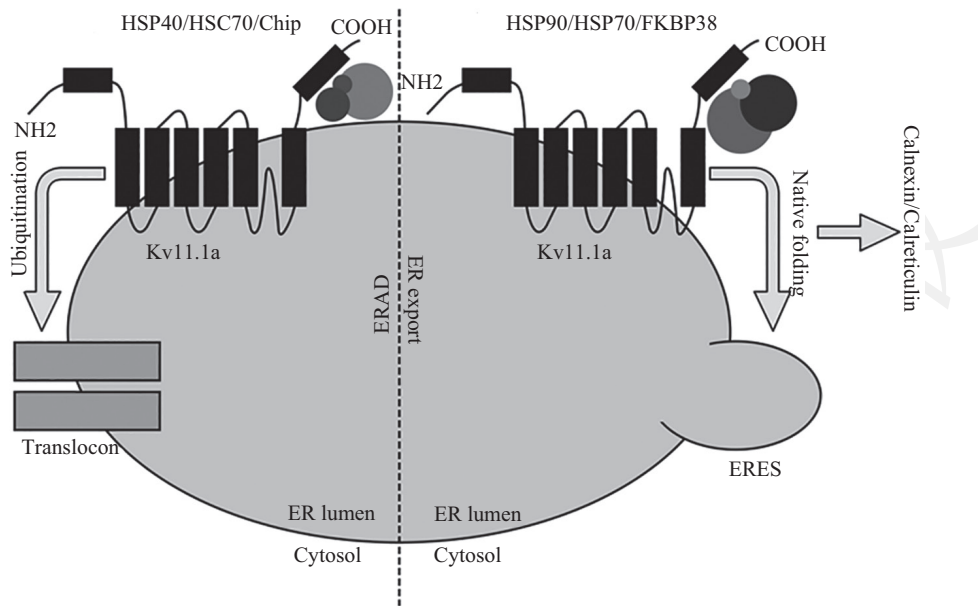


图1 分子伴侣调节hERG蛋白折叠的机制图

Fig.1 A simplified illustration of the regulation of hERG protein folding and ERAD by chaperones

## 参考文献 (References)

- Ficker E, Dennis AT, Obejero-Paz CA, Castaldo P, Taglialatela M, Brown AM. Retention in the endoplasmic reticulum as a mechanism of dominant-negative current suppression in human long QT syndrome. *J Mol Cell Cardiol* 2000; 32(12): 2327-37.
- Zhang KP, Yang BF, Li BX. Translational toxicology and rescue strategies of the hERG channel dysfunction: biochemical and molecular mechanistic aspects. *Acta Pharmacol Sin* 2014; 35(12): 1473-84.
- Delisle BP, Anson BD, Rajamani S, January CT. Biology of cardiac arrhythmias: ion channel protein trafficking. *Circ Res* 2004; 94(11): 1418-28.
- Fang P, Lian J. Progress in research on defective protein trafficking and functional restoration in hERG-associated long QT syndrome. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi* 2016; 33(1): 101-4.
- Anderson CL, Kuzmicki CE, Childs RR, Hintz CJ, Delisle BP, January CT. Large-scale mutational analysis of Kv11.1 reveals molecular insights into type 2 long QT syndrome. *Nat Commun* 2014; 5: 5535.
- Smith JL, Anderson CL, Burgess DE, Elayi CS, January CT, Delisle BP. Molecular pathogenesis of long QT syndrome type 2. *J Arrhythm* 2016; 32(5): 373-80.
- Foo B, Williamson B, Young JC, Lukacs G, Shrier A. hERG quality control and the long QT syndrome. *J Physiol* 2016; 594(9): 2469-81.
- Gong Q, Anderson CL, January CT, Zhou Z. Role of glycosylation in cell surface expression and stability of hERG potassium channels. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002; 283(1): H77-84.
- Zhao X, Zhang KP, Huang T, Yan CC, Liu LR, Li BX, *et al.* The rescuable function and mechanism of resveratrol on As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-induced hERG K<sup>+</sup> channel deficiency. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol* 2014; 387(11): 1079-89.
- Gong J, Wang XZ, Wang T, Chen JJ, Xie XY, Fan HD, *et al.* Molecular signal networks and regulating mechanisms of the unfolded protein response. *J Zhejiang Univ Sci B* 2017; 18(1): 1-14.
- Kincaid MM, Cooper AA. Misfolded proteins traffic from the endoplasmic reticulum (ER) due to ER export signals. *Mol Biol Cell* 2007; 18(2): 455-63.
- Ellgaard L, Helenius A. Quality control in the endoplasmic reticulum. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2003; 4(3): 181-91.
- O'Donnell BM, Mackie TD, Brodsky JL. Linking channelopathies with endoplasmic reticulum associated degradation. *Channels* 2011; 11(6): 499-501.
- Bagdany M, Veit G. Chaperones rescue the energetic landscape of mutant CFTR at single molecule and in cell. *Nat Commun* 2017; 8(1): 398.
- Patterson ST, Reithmeier RA. Cell surface rescue of kidney anion exchanger 1 mutants by disruption of chaperone interactions. *J Biol Chem* 2010; 285(43): 33423-34.
- Hara T, Hashimoto Y, Akuzawa T, Hirai R, Kobayashi H, Sato K. Rer1 and calnexin regulate endoplasmic reticulum retention of a peripheral myelin protein 22 mutant that causes type 1A Charcot-Marie-Tooth disease. *Sci Rep* 2014; 4: 6992.
- Hartl FU, Hayer-Hartl M. Molecular chaperones in the cytosol: from nascent chain to folded protein. *Science* 2002; 295(5561): 1852-8.
- Daugaard M, Rohde M, Jaattela M. The heat shock protein 70 family: Highly homologous proteins with overlapping and distinct functions. *FEBS Lett* 2007; 581(19): 3702-10.
- Finka M, Sharma SK, Goloubinoff P. Multi-layered molecular mechanisms of polypeptide holding, unfolding and disaggregation by HSP70/HSP110 chaperones. *Front Mol Biosci* 2015; 2: 29.
- Kampinga HH, Craig EA. The HSP70 chaperone machinery: J proteins as drivers of functional specificity. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2010; 11(8): 579-92.

- 21 Tao Y, Messer JS, Goss KH, Hart J, Bissonnette M, Chang EB. Hsp70 exerts oncogenic activity in the Apc mutant Min mouse model. *Carcinogenesis* 2016; 37(7): 731-9.
- 22 Li P, Ninomiya H, Kurata Y, Kato M, Miake J, Yamamoto Y, Hisatome I, *et al.* Reciprocal control of hERG stability by Hsp70 and Hsc70 with implication for restoration of LQT2 mutant stability. *Circ Res* 2011; 108(4): 458-68.
- 23 Walker VE, Wong MJ, Atanasiu R, Hantouche C, Young JC, Shrier A. Hsp40 chaperones promote degradation of the HERG potassium channel. *J Biol Chem* 2010; 285(5): 3319-29.
- 24 Peterson LB, Eskew JD, Vielhauer GA, Blagg BS. The hERG channel is dependent upon the Hsp90alpha isoform for maturation and trafficking. *Mol Pharm* 2012; 9(6): 1841-6.
- 25 Stebbins CE, Russo AA, Schneider C, Rosen N, Hartl FU, Pavletich NP. Crystal structure of an Hsp90-geldanamycin complex: targeting of a protein chaperone by an antitumor agent. *Cell* 1997; 89(2): 239-50.
- 26 Rochani AK, Ravindran Girija A, Borah A, Maekawa T, Sakthi Kumar D. Heat-shock protein 90-targeted nano anticancer therapy. *J Pharm Sci* 2016; 105(4): 1454-66.
- 27 Ficker E, Dennis AT, Wang L, Brown AM. Role of the cytosolic chaperones Hsp70 and Hsp90 in maturation of the cardiac potassium channel HERG. *Circ Res* 2003; 92(12): e87-100.
- 28 Whitesell L, Mimnaugh EG, Costa BD, Myers CE, Neckers LM. Inhibition of heat shock protein HSP90-pp60v-src heteroprotein complex formation by benzoquinone ansamycins: essential role for stress proteins in oncogenic transformation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91(18): 8324-8.
- 29 Roe SM, Prodromou C, O'Brien R, Ladbury JE, Piper PW, Pearl LH. Structural basis for inhibition of the Hsp90 molecular chaperone by the antitumor antibiotics radicicol and geldanamycin. *J Med Chem* 1999; 42(2): 260-6.
- 30 VanPelt J, Page RC. Unraveling the CHIP: Hsp70 complex as an information processor for protein quality control. *Biochim Biophys Acta* 2017; 1865(2): 133-41.
- 31 Shi YQ, Yan M, Liu LR, Zhang X, Wang X, Li BX, *et al.* High glucose represses hERG K<sup>+</sup> channel expression through trafficking inhibition, cellular physiology and biochemistry: international journal of experimental cellular physiology. *Cell Physiol Biochem* 2015; 37(1): 284-96.
- 32 Iwai C, Li P, Kurata Y, Hoshikawa Y, Morikawa K, Hisatome I, *et al.* Hsp90 prevents interaction between CHIP and HERG proteins to facilitate maturation of wild-type and mutant HERG proteins. *Cardiovasc Res* 2013; 100(3): 520-8.
- 33 Blundell KL, Pal M, Roe SM, Pearl LH, Prodromou C. The structure of FKBP38 in complex with the MEEVD tetratricopeptide binding-motif of Hsp90. *PLoS One* 2017; 12(3): e0173543.
- 34 Lam E, Martin M, Wiederrecht G. Isolation of a cDNA encoding a novel human FK506-binding protein homolog containing leucine zipper and tetratricopeptide repeat motifs. *Gene* 1995; 28; 160(2): 297-302.
- 35 Walker VE, Atanasiu R, Lam H, Shrier H. Co-chaperone FKBP38 promotes HERG trafficking. *J Biol Chem* 2007; 282(32): VH23509-16.
- 35 Roth J, Zuber C. Quality control of glycoprotein folding and ERAD: the role of N-glycan handling, EDEM1 and OS-9. *Histochem Cell Biol* 2017; 147(2): 269-84.
- 36 Keller SH, Platoshyn O, Yuan JX. Long QT syndrome-associated I593R mutation in HERG potassium channel activates ER stress pathways. *Cell Biochem Biophys* 2005; 43(3): 365-77.