



Check for updates

Обзоры

УДК 57.02

EDN NZJOFO

<https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2022-3-2-221-232>

Белки теплового шока в нормальной физиологии насекомых

Т. Г. Зачепило^{✉1, 2}, А. К. Прибышина¹

¹ Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, 199034, Россия, г. Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 6

² Российский государственный педагогический университет им. А. И. Герцена, 191186, Россия, г. Санкт-Петербург, наб. р. Мойки, д. 48

Сведения об авторах

Татьяна Геннадьевна Зачепило, SPIN-код: 7746-2208, ScopusAuthorID: 6506211770, ORCID: 0000-0001-6350-7050, e-mail: polosataya2@mail.ru

Алиса Кирилловна Прибышина, e-mail: alisa_pribyshina@mail.ru

Для цитирования: Зачепило, Т. Г., Прибышина, А. К. (2022) Белки теплового шока в нормальной физиологии насекомых. *Интегративная физиология*, т. 3, № 2, с. 221–232. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2022-3-2-221-232>
EDN NZJOFO

Получена 21 апреля 2022; прошла рецензирование 6 июня 2022; принята 8 июня 2022.

Финансирование: Работа выполнена при поддержке Государственной программы РФ 47 ГП «Научно-технологическое развитие Российской Федерации» (2019-2030) (тема 63.1).

Права: © Т. Г. Зачепило, А. К. Прибышина (2022). Опубликовано Российским государственным педагогическим университетом им. А. И. Герцена. Открытый доступ на условиях лицензии CC BY-NC 4.0.

Аннотация. Белки теплового шока являются молекулярными шаперонами, отвечают за правильную укладку белков и обеспечивают поддержание клеточного гомеостаза. Длительное время считалось, что белки теплового шока необходимы для развития клеточного ответа на тепловой шок, действие химических веществ, высушивание, гипоксию и другие стрессоры. Однако в последнее время появляется все больше фактов участия белков теплового шока в нормальной физиологии млекопитающих и насекомых. Данный обзор посвящен участию белков теплового шока в процессах развития, старения, в функционировании мышечной, зрительной и нервной систем у насекомых, а также в протекании диапаузы. У насекомых важную роль в этих процессах играют малые белки теплового шока. Повышение уровня экспрессии малых белков теплового шока способствует увеличению продолжительности жизни у мутантов дрозофилы. Активность белков теплового шока из семейства Hsp70 у насекомых связана с развитием и работой зрительной и центральной нервной системы, в частности, условно-рефлекторной деятельности у дрозофилы. Во время диапаузы осуществляется активация тех или иных белков теплового шока в зависимости от филогенетического положения, особенностей развития и экологии насекомого.

Ключевые слова: насекомые, белки теплового шока, шапероны, развитие, старение, нервная система, диапауза

Heat shock proteins in normal insect physiology

T. G. Zachepilo^{✉1,2}, A. K. Pribyshina¹

¹ Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, 6 Makarova Emb., Saint Petersburg 199034, Russia

² Herzen State Pedagogical University of Russia, 48 Moika Emb., Saint Petersburg 191186, Russia

Authors

Tatiana G. Zachepilo, SPIN: 7746-2208, ScopusAuthorID: 6506211770, ORCID: 0000-0001-6350-7050, e-mail: polosataya2@mail.ru

Alisa K. Pribyshina, e-mail: alisa_pribyshina@mail.ru

For citation: Zachepilo, T. G., Pribyshina, A. K. (2022) Heat shock proteins in normal insect physiology. *Integrative Physiology*, vol. 3, no. 2, pp. 221–232. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2022-3-2-221-232> EDN NZJQFO

Received 21 April 2022; reviewed 6 June 2022; accepted 8 June 2022.

Funding: This study was supported by Programme of the Russian Government No. 47 GP “Scientific and Technological Development of the Russian Federation” (2019-2030) (63.1).

Copyright: © T. G. Zachepilo, A. K. Pribyshina (2022). Published by Herzen State Pedagogical University of Russia. Open access under CC BY-NC License 4.0.

Abstract. Heat shock proteins are molecular chaperones responsible for proper protein folding and maintenance of cellular homeostasis. Heat shock proteins have long been believed to be essential for the development of a cellular response to heat shock, chemicals, desiccation, hypoxia, and other stressors. However, more and more evidence of the participation of heat shock proteins in the normal physiology of mammals and insects has recently appeared. The article reviews the involvement of heat shock proteins in the development, aging, diapause and functioning of the muscular, visual, and nervous systems in insects. Small heat shock plays an important role in all these processes. An increase in the expression of small heat shock proteins contributes to a longer lifespan in *Drosophila* mutants. The activity of heat shock proteins from the Hsp70 family in insects is associated with the development and functioning of the visual and central nervous systems, in particular, conditioned reflex activity in *Drosophila*. Heat shock proteins are activated in diapause depending on the phylogenetic position, developmental characteristics, and ecology of the insect.

Keywords: insects, heat shock proteins, chaperones, development, aging, nervous system, diapause

Введение

Белки теплового шока (БТШ, Heat shock proteins — HSP) — группа эволюционно консервативных белков, уровень экспрессии которых усиливается в ответ на повышение температуры, а также при других стрессорных воздействиях на клетку. Белки теплового шока были впервые обнаружены в хромосомных пуфах у плодовой мушки *Drosophila melanogaster* после воздействия повышенной (выше 36 °С) температуры (Tissières et al. 1974). Позднее белки теплового шока были обнаружены повсеместно: в цитоплазме, ядре, митохондриях и эндоплазматическом ретикулуме (ЭПР). БТШ являются молекулярными шаперонами: белками, которые связываются с другими белками и осуществляют правильную пространственную укладку белков, ее восстановление при повреждении, образование и разборку белковых комплексов, а также транспортировку развернутых полипептидных цепей в мембранные органеллы.

По молекулярной массе БТШ можно разделить на несколько семейств: 1) малые БТШ ~15–30 кДа; 2) БТШ40 (Hsp40) ~40 кДа; 3) БТШ60 (Hsp60) ~60 кДа; 4) БТШ70 (Hsp70) ~70 кДа, наиболее распространены; 5) БТШ90 (Hsp90) ~90 кДа; 4) высокомолекулярные HSP — более 100 кДа.

Представители разных семейств могут выполнять сходные или различные функции. Так, БТШ60 и БТШ70 осуществляют АТФ-зависимую укладку белков и препятствуют их агрегации. БТШ40 являются кошаперонами БТШ70 и участвуют в котрансляционной укладке белков. БТШ90 препятствуют агрегации белков, а также участвуют в транспорте стероидных рецепторов. Малые и высокомолекулярные БТШ участвуют в деагрегации белков. Некоторые малые БТШ также участвуют в стабилизации актинового цитоскелета, компонентов антиоксидантных и апоптотических систем (Bakthisaran et al. 2015).

Шапероновая функция белков теплового шока делает их важнейшими игроками боль-

шинства внутриклеточных процессов. Длительное время считалось, что БТШ в основном участвуют в реакции на тепловой шок и защищают клеточные компоненты от различных типов стресса. Однако в последнее время появляется все больше фактов участия БТШ в нормальной физиологии организма. Данный обзор посвящен участию белков теплового шока в процессах развития, старения, в функционировании мышечной, зрительной и нервной систем насекомых, а также в протекании диапаузы.

Участие белков теплового шока в процессах развития

Большая часть исследований по роли БТШ в процессах развития и старения у насекомых была выполнена на дрозофиле с привлечением генетических технологий. Поэтому ниже будут приведены данные, преимущественно полученные на дрозофиле.

Во время развития клетки и ткани *Drosophila melanogaster* синтезируют различные типы БТШ, что является необходимым в связи с постоянным синтезом белка, делением и ростом клеток, утилизацией ненужных белков и процессами апоптоза. Так, *Hsp83* сильно экспрессируется на всех стадиях развития дрозофилы. мРНК *Hsp68* и *Hsp70* в нормальных условиях обнаруживаются в очень низких количествах на всех стадиях развития, их уровень чуть повышается на стадии куколки. На эмбриональной стадии активно экспрессируются *Hsp26* и *Hsp27*. мРНК *Hsp23*, *26* и *27* почти не обнаруживаются у личинок раннего третьего возраста, но у личинок в конце третьего возраста и ранней куколки их количество сильно увеличивается. мРНК *Hsp22* также экспрессируется у ранних куколок. У поздних куколок количество малых БТШ снижается, в дальнейшем повышаясь уже у имаго (Mason et al. 1984).

Было обнаружено, что малые БТШ *Hsp23*, *Hsp26* и *Hsp27* активно синтезируются уже во время оо- и сперматогенеза в яичниках и семенниках соответственно. При этом тепловой шок не оказывает существенного влияния на синтез *Hsp23*, *Hsp26* и *Hsp27* в семенниках (Michaud et al. 1997).

Гены малых БТШ *Hsp26*, *Hsp67Ba*, *Hsp23* и *Hsp27* высоко экспрессируются у эмбрионов на ранних стадиях (4–6 ч после кладки яиц), тогда как *Hsp67Bc*, *Hsp23*, *CG7409* и *CG14207* демонстрируют высокие уровни экспрессии во время позднего эмбриогенеза (от 18 до 20 часов) (Jagla et al. 2018). Гены белков теплового шока демонстрируют тканеспецифичную эмбрио-

нальную экспрессию: *Hsp26*, *Hsp27* и *Hsp83* являются первыми БТШ, которые накапливаются в ранних эмбрионах в результате трансляции их соответствующих материнских мРНК (Zimmerman et al. 1983). Зиготическая экспрессия *Hsp23* начинается на стадии 11 и ограничивается центральной нервной системой (ЦНС), где белок последовательно экспрессируется в нейрональных клетках MP2, в вентральных непарных срединных (VUM) клетках на стадии 13 и в дорсальной средней линии глии во время позднего эмбриогенеза. У эмбрионов стадии 11 наблюдается ограниченное накопление мРНК *Hsp22* в метамерных эктодермальных участках (Leemans et al. 2000), но соответствующий белок еще не обнаруживается. Другие мРНК малых БТШ, такие как *l(2)efl* (Kurzik-Dumke, Lohman 1995) и *Hsp67Bc* (Pauli, Tonka 1987), экспрессируются на протяжении всего эмбриогенеза и личиночных стадий до начала окукливания. Экспрессия генов малых БТШ в развитии может жестко регулироваться. Так, с гена *Hsp67Bb* транскрибируются две мРНК разной длины: короткая мРНК (560 нуклеотидов) экспрессируется во время эмбриогенеза, а длинная (780 нуклеотидов) ограничено экспрессируется в мужской зародышевой линии (Pauli et al. 1988). *Hsp23* накапливается в куколках, но почти полностью отсутствует у однонедельных взрослых мух, за исключением жирового тела на 1-й день и гонад, где он специфически экспрессируется в соматических клетках цисты и эпителиальных клетках, а также в сперматиде (Marin et al. 1993). Во время личиночно-куколического метаморфоза экспрессия генов малых БТШ регулируется стероидным гормоном линьки экдизоном и другими факторами (Thomas, Lengyel 1986).

Сравнительная динамика экспрессии малых БТШ *Hsp23* и *Hsp27* была подробнее изучена Паули с соавторами (Pauli et al. 1989). Было показано, что их максимальное количество выявляется на стадии предкуколки. При этом количество мРНК *Hsp23* уменьшается быстрее, чем количество мРНК *Hsp27* на протяжении периода куколки. Максимальное количество белков наблюдается в середине стадии куколки, когда соответствующие им РНК почти полностью исчезают. Пики белковых продуктов были шире, чем пики их транскриптов, что указывает на длительный период полужизни полипептидов *Hsp23* и *Hsp27*.

У других насекомых паттерн экспрессии генов БТШ может значительно отличаться, в связи с особенностями развития в разных филогенетических линиях насекомых или с экологическими особенностями.

Участие белков теплового шока в процессах старения

Подобно эмбриогенезу и морфогенезу, экспрессия БТШ во время старения строго регулируется; также с увеличением возраста дрозофилы изменяется реакция на тепловой шок. В некоторых работах показано, что у многих видов старение связано со сниженной реакцией на тепловой шок (Lee et al. 1996; Verbeke et al. 2001). Поскольку БТШ распространены повсеместно и играют роль в большом количестве клеточных процессов, взаимодействуя со многими различными белками, была выдвинута гипотеза, что шапероновая дисфункция может быть важнейшим компонентом процесса старения (Masario, Masario 2002). Отметим, что старение и продолжительность жизни у дрозофилы имеют эндокринную регуляцию, с помощью эcdизона и инсулина (Simon et al. 2003; Tatar et al. 2003).

Реакция молодых и старых мух на тепловой шок демонстрирует значительные различия в экспрессии генов БТШ. У молодых мух тепловой шок приводил к индукции 14 генов БТШ, тогда как у старых мух была обнаружена экспрессия 50 генов БТШ. Это явное различие между реакцией молодых и старых мух предполагает повышенную чувствительность к стрессорам окружающей среды. Эта чувствительность, вероятно, связана с накоплением поврежденных белков, поскольку молодые мухи, которых кормили канаванином, используемым для имитации накопления поврежденных белков, демонстрировали тот же набор индуцированных белков, что и старые мухи (Fleming et al. 1988; Niedzwiecki et al. 1991). Доказано, что для повышения экспрессии *Hsp22* и *Hsp70* во время старения используются сразу три регуляторных элемента HSE в промоторах этих генов (King, Tower 1999; Wheeler et al. 1999).

В дополнение к измененной реакции на стресс старые мухи имеют измененный паттерн экспрессии генов БТШ в нормальных условиях по сравнению с молодыми мухами: экспрессия *Hsp26* снижается, а *Hsp60* повышается (Zoo et al. 2000).

Первое доказательство того, что белки теплового шока могут оказывать благотворное влияние на состояние дрозофил при старении, было получено в экспериментах с умеренным стрессом, который не вызывает клеточных повреждений. Было показано, что повторяющийся умеренный тепловой стресс увеличивает синтез

БТШ и обеспечивает последующее выживание в других экстремальных условиях и увеличение продолжительности жизни (Khazaeli et al. 1997; le Bourg et al. 2001; Minois 2000).

У мух, подвергнутых нагреванию до 36 °C в течение 30 минут, наблюдали увеличение выживаемости на 10–30% в течение двух недель после действия стрессора (Tatar et al. 1997), что вероятно, связано с тем, что *Hsp70* может повторно укладывать поврежденные белки и (или) взаимодействовать с другими компонентами стресс-реакции, такими как ферменты супероксиддисмутазы. Позднее у дрозофилы также не было выявлено прямой связи между экспрессией *Hsp70* и увеличением продолжительности жизни. Используя систему GAL4/UAS, было показано, что экспрессия *Hsp70* в нервной системе или мышцах не влияет на продолжительность жизни или устойчивость к стрессу, но повсеместная экспрессия сокращает продолжительность жизни самцов. Также было продемонстрировано, что подавление синтеза *Hsp70* с помощью интерферирующих РНК не влияет на продолжительность жизни (Xiao et al. 2019). По-видимому, эффект повышения выживаемости обусловлен общим стрессовым ответом, а не специфической экспрессией *Hsp70* (Sorensen, Loeshcke 2001).

Значимым влиянием на продолжительность жизни дрозофилы обладает сверхэкспрессия генов малых БТШ. Согласно Морроу и Тангуэю (Morrow, Tanguay 2003), сверхэкспрессия *Hsp22* приводила к увеличению средней продолжительности жизни более чем на 30%, сверхэкспрессия *Hsp23* или *Hsp26* — на 15%. Малые БТШ *Hsp22*, *Hsp23* и *Hsp26* имеют различную внутриклеточную локализацию (*Hsp22* — митохондриальную, тогда как *Hsp23* и *Hsp26* — цитоплазматическую) и, вероятно, могут влиять на процессы старения разными путями. Функции митохондриальных БТШ при старении, вероятно, связаны с их чувствительностью к окислительному стрессу (Das et al. 2001; Yan, Sohal 1998).

Данные о влиянии дефицита или избытка белков теплового шока на продолжительность жизни дрозофилы были проанализированы и суммированы в обзоре Дж. Тауэра (Tower 2011) и представлены в таблице 1.

Предполагается, что БТШ могут увеличивать продолжительность жизни мух несколькими путями: 1) предотвращение протеотоксичности; 2) подавление эффектов мутаций; 3) прямое подавление апоптоза; 4) влияние на экспрессию других генов (Tower 2011).

Табл. 1. Влияние БТШ на продолжительность жизни и стрессоустойчивость у самцов дрозофилы (Tower 2011)

Ген	Генетическая манипуляция, процедура	Продолжительность жизни	Стрессоустойчивость
<i>hsp70</i>	Увеличение копииности, слабый тепловой стресс	Немного увеличивается	—
<i>hsp68</i>	Сверхэкспрессия во всех тканях, личинки, куколки и имаго	Увеличивается	Не изменяется
<i>l(2)efl</i>	Сверхэкспрессия во всех тканях, личинки, куколки и имаго	Увеличивается	Не изменяется
	Сверхэкспрессия в нервной ткани, личинки, куколки и имаго	Увеличивается	Не изменяется
<i>hsp27</i>	Сверхэкспрессия во всех тканях, личинки, куколки и имаго	Увеличивается	Увеличивается
	Сверхэкспрессия в нервной ткани, личинки, куколки и имаго	Увеличивается	Увеличивается
	Мутация	Уменьшается	Уменьшается устойчивость к голоданию
<i>hsp26</i>	Сверхэкспрессия во всех тканях, преимущественно имаго, слабый тепловой стресс	Увеличивается	Не изменяется
	Сверхэкспрессия во всех тканях, личинки, куколки и имаго	Увеличивается	Увеличивается
	Сверхэкспрессия во всех тканях, имаго	Увеличивается	Увеличивается
<i>hsp22</i>	Сверхэкспрессия во всех тканях, имаго	Уменьшается	Уменьшается
	Мутация	Уменьшается	Уменьшается
	Сверхэкспрессия во всех тканях, личинки, куколки и имаго	Увеличивается	Не изменяется
	Сверхэкспрессия в нервной ткани, личинки, куколки и имаго	Увеличивается	Не изменяется
	Сверхэкспрессия в нервной ткани, личинки, куколки и имаго	Немного уменьшается	Не изменяется
	Сверхэкспрессия в моторных нейронах, личинки, куколки и имаго	Увеличивается	Увеличивается

Table 1. Effect of HSP on lifespan and stress resistance in *Drosophila* males (Tower 2011)

Gene	Genetic manipulation / procedure	Lifespan	Stress tolerance
<i>hsp70</i>	Increase in copy number, slight heat stress	Increases slightly	—
<i>hsp68</i>	Overexpression in all tissues, larvae, pupae and adults	Increases	Does not change
<i>l(2)efl</i>	Overexpression in all tissues, larvae, pupae and adults	Increases	Does not change
	Overexpression in nervous tissue, larvae, pupae and adults	Increases	Does not change
<i>hsp27</i>	Overexpression in all tissues, larvae, pupae and adults	Increases	Increases
	Overexpression in nervous tissue, larvae, pupae and adults	Increases	Increases

Table. 1. Completion

	Mutation	Increases	Decreases resistance to starvation
<i>hsp26</i>	Overexpression in all tissues, mainly adults, weak heat stress	Increases	Does not change
	Overexpression in all tissues, larvae, pupae and adults	Increases	Increases
	Overexpression in all tissues, adults	Increases	Increases
<i>hsp22</i>	Overexpression in all tissues, adults	Decreases	Decreases
	Mutation	Decreases	Decreases
	Overexpression in all tissues, larvae, pupae and adults	Increases	Does not change
	Overexpression in nervous tissue, larvae, pupae and adults	Increases	Does not change
	Overexpression in motor neurons, larvae, pupae and adults	Increases	Increases

Участие белков теплового шока в работе нервной системы

БТШ широко представлены в периферической и центральной нервной системах дрозофилы на различных стадиях развития.

Было доказано участие БТШ в формировании синапсов. Нокадаун интерферирующими РНК мРНК *Hsp20*, *Hsp22*, *Hsp26*, *Hsp27*, *Hsp40* и *Hsp90* снижал количество синапсов в ЦНС личинки дрозофилы. Сверхэкспрессия *Hsp23*, *Hsp26* и *Hsp70* также уменьшала количество синапсов. Таким образом, *Hsp23* не требуется для образования синапсов, но в избытке он вреден для нейрона и вызывает уменьшение количества синапсов во время развития. Кроме того, избыток или недостаток экспрессии *Hsp26* влияет на правильное установление числа синапсов во время развития. Также были показаны колокализация и взаимодействие *Hsp23* и *Hsp26* в нервно-мышечных контактах и личиночном мозге. Доказано, что *Hsp23* и *Hsp26* участвуют в синаптогенезе совместно и под контролем киназы Pinkman (Pkm). Pkm является фактором, ограничивающим количество синапсов, фосфорилируя *Hsp23* и *Hsp26*, и, по-видимому, способствуя их деградации. Кроме того, Pkm способна опосредованно влиять на транскрипцию гена *Hsp23* через фосфорилирование соответствующих транскрипционных факторов. Однако функции *Hsp23* и *Hsp26* в синаптогенезе остаются неясными (Santana et al. 2020).

Было обнаружено, что транскрипт *Hsp23* и белок специфически распределены в эмбрио-

нальной ЦНС: в клетках MP2, VUMs и MGP, которые играют важную роль в установлении комиссуральной архитектуры в вентральной нервной цепочке (Michaud, Tanguay 2003). Анализ трансгенной линии дрозофилы с отсутствием экспрессии *Hsp23* в центральной нервной системе показал, что *Hsp23* не требуется для развития и функционирования этой ткани. Также было продемонстрировано, что и сверхэкспрессия *Hsp23* не вызывает вредных эффектов, поскольку развитие нервной системы остается незатронутым. В целом эти данные свидетельствуют о том, что функция *Hsp23* не обязательна для эмбрионального нейрогенеза, но, вероятно, нужна для нейропротекции в стрессовых условиях. Напротив, *Hsp26* играет важную роль в нейрогенезе, в частности, в правильном формировании нервно-мышечных контактов. Потеря функции *Hsp26* приводит к нарушению пресинаптического цитоскелета и ослаблению нервно-мышечных контактов. Также было показано, что в нервно-мышечном контакте во время личиночного развития синтезируется *Hsp67Bc*. Мутации в этом гене приводили к aberrантной морфологии нервно-мышечного контакта. Таким образом, малые БТШ являются не только шаперонами, но и выполняют специфические функции в нервной системе (Jagla et al. 2018).

Кроме того, на дрозофиле было продемонстрировано необходимость белка теплового шока *Hsp70* для обучения и формирования памяти в модели условно-рефлекторного подавления ухаживания (Zatsepina et al. 2021).

Авторы обнаружили, что постоянный низкий уровень Hsp70 необходим для обучения и формирования кратковременной и долговременной памяти у самцов-имаго. При этом мутантные линии со всеми шестью удаленными генами *Hsp70* продемонстрировали сниженную способность к обучению и формированию кратковременной памяти и полную неспособность формировать долговременную память. Присутствия по крайней мере одной копии *Hsp70* было достаточно для восстановления способности образовывать кратковременную и частично долговременную память. На основании транскриптомного анализа авторы предполагают, что *Hsp70* участвует в формировании памяти, влияя на укладку компонентов сигнальных каскадов и синаптических белков.

Таким образом, в нервной системе БТШ вовлечены в нейрональную активность и морфогенез, а также необходимы для осуществления высших когнитивных процессов, таких как обучение и память.

Участие белков теплового шока в работе зрительной системы

Молекулярные шапероны Hsp70 и Hsc70 необходимы для нормальной организации и развития клеток омматидиев глаза *Drosophila melanogaster* (Kumar, Tiwari 2018). У доминантно-негативных мутантов *Hsp70* (K71E) и *Hsc70.4* (K71S и D206S) наблюдали дегенерацию глаз, которая включает потерю глазного пигмента, изменение структуры омматидиев, нарушение расположения щетинок и уменьшение размера глаза. У мутантов *Hsp70* и *Hsc70* была нарушена онтогенетическая организация клеток омматидиев (колбочка, фоторецептор, пигмент и комплекс щетинчатых клеток) и выявлена повышенная гибель клеток в глазах. Кроме того, мутации в *Hsp70* и *Hsc70* приводят к эктопической активации передачи сигналов JNK в глазах дрозофилы, снижению количества митотических клеток во второй митотической волне развивающегося глаза и дегенерации рабдомеров. Таким образом, молекулярные шапероны Hsp70 и Hsc70 играют критически важную роль в развитии глаза дрозофилы.

Необходимость Hsp70 для нормального развития глаз также была продемонстрирована в работе Раута с соавторами (Raut et al. 2017). Нокдаун *Hsp70*, *Hsp60* и *Hsp40* приводил к появлению мутантных взрослых фенотипов (изменение формы или размера глаз, безглазость и т. д.), характерных для конкретного гена. Авторы предполагают, что эти БТШ вовлечены

в формирование рабдомеров глаза как шапероны, участвуя в укладке белка *de novo*, обороте белков или ремоделировании цитоскелета.

Участие белков теплового шока в работе мышечной системы

В мышцах дрозофилы существует специфическая локализация малого БТШ I(2)efl/dCryAB, ортолога α B-кристаллина у дрозофилы. Белок dCryAB присутствует во всех соматических мышцах личинок 3-го возраста и связан с актином и миозином. Белок dCryAB также наблюдается на периферии ядер. Нокдаун I(2)efl/dCryAB приводит к серьезным морфологическим и ультраструктурным дефектам в мышцах стенки тела и является летальным (Wójtowicz et al. 2015).

Ген малого БТШ *Hsp67Bc* также экспрессируется в мышцах стенки тела личинок в нормальных условиях. Белок Hsp67Bc можно обнаружить в полосатом саркомерном рисунке на уровне Z-диска и А-полосы. Ультраструктурный анализ мышц личинок дрозофилы, синтезирующих мутантные белки Hsp67Bc, выявил наличие прерванных и неправильно расположенных Z-дисков, чрезмерное накопление гранул гликогена и мембраносвязанных аутофагосом, содержащих гликоген. Более того, митохондрии характеризовались наличием поврежденных крист, что свидетельствовало о нарушении дыхательной функции. Как и ожидалось, эта измененная организация повлияла на работу мышц и снизила подвижность личинок (Jabłońska et al. 2018).

Таким образом, dCryAB и Hsp67Bc не только защищают сократительный аппарат, но также играют активную роль в обеспечении целостности Z-диска и правильной функции мышц.

Участие белков теплового шока в диапаузе

Недавние исследования показали, что у насекомых активность белков теплового шока необходима в период диапаузы. Диапауза — это пассивный период жизненного цикла насекомых, обеспечивающий им переживание неблагоприятных условий, таких как действие экстремальных температур, перенаселенности, высыхания и гипоксии/аноксии. Во время диапаузы процессы жизнедеятельности существенно замедляются. Диапауза может наступать на стадии яйца, личинки, куколки или имаго.

В диапаузирующих яйцах шелкопряда *Bombux mori* наблюдается увеличение количества мРНК *Hsp20.8A*, *Hsp70*, *DnaJ* (Moribe et al. 2010; Sasib-

hushan et al. 2013) и *Hsc71* (Sasibhushan et al. 2012). В диапаузирующих яйцах сверчка *Allonotobius socius* снижалось количество транскриптов *Hsp20.7* и *Hsp90*, тогда как количество транскриптов *Hsp70* оставалось неизменным (Reynolds, Hand 2009).

Диапаузирующие личинки средиземноморского кукурузного мотылька *Sesamia nonagrioides* демонстрируют дифференциальную экспрессию БТШ: *Hsp19.5* экспрессируется во время диапаузы постоянно; экспрессия *Hsp20.8* в начале диапаузы снижается, а по окончании диапаузы повышается; *Hsp90* и *Hsc70* повышается, а *Hsp70* снижается (Gkouvtis et al. 2008; 2009a; 2009b). Бамбуковый мотылек *Omphisa fuscidentalis* демонстрирует снижение количества мРНК *Hsp70* и *Hsp90*, но по завершении диапаузы мРНК *Hsp90* временно увеличивается. Количество мРНК *Hsc70* увеличивается во второй половине диапаузы с последующим медленным снижением по окончании диапаузы (Tungjitwitayakul et al. 2008). Личиночная диапауза у желтой рисовой огневки *Chilo suppressalis* характеризуется увеличением количества мРНК *Hsp90*, а *Hsc70* остается постоянным (Sonoda et al. 2006). У падальной мухи *Calliphora vicina* количество транскриптов *Hsp23*, *Hsp24* и *Hsp70* увеличивается в диапаузирующих личинках мухи (Fremdt et al. 2014). А у зеленой мясной мухи *Lucilia sericata* количество транскриптов *Hsp23*, *Hsp70* и *Hsp90* во время диапаузы не изменяется, но в постдиапаузе уровень *Hsp90* повышается (Tachibana et al. 2005). У американской еловой листовёртки *Choristoneura fumiferana* во время диапаузы специфично экспрессируются гены *Hsp19.6* и *Hsp22.1*, ген *Hsp24.3* — во время пре-диапаузы и диапаузы (Quan et al. 2018).

У диапаузирующих куколок мясной мухи *Sarcophaga crassipalpis* увеличивается количество транскриптов малых БТШ, *Hsp70* и *Hsp60*, *Hsc70* не изменяется, а *Hsp90* снижается (Rinehart et al. 2007). У луковой мухи *Delia antiqua* происходит заметное снижение метаболической активности во время диапаузы, что сопровождается активацией *Hsp70*, *Hsp60* и *Hsp90* (Chen et al. 2005; 2006; Kayukawa et al. 2005). У диапаузирующих куколок черничной пестрокрылки *Rhagoletis mendax* значительно повышается уровень белка *Hsp70* (Teixeira, Polavarapu 2005). У бабочек-белянок *Pieris melete*, *P. rapae* и *P. canidia* куколичная диапауза сопровождается повышением уровня мРНК *Hsp90* (Wu et al. 2018).

Во время имагинальной диапаузы у *Drosophila montana*, вида, способного пережить суровые

зимы, наблюдается снижение экспрессии *Hsp*, *Hsc70-3* и *Hsp83*, тогда как экспрессия *Hsp20* и *Hsp26* не изменяется (Kankare et al. 2010). У имаго колорадского жука *Leptinotarsa decemlineata* в диапаузе незначительно увеличивается количество транскриптов одного из двух известных генов *Hsp70* (Yocum 2001).

Таким образом, активность БТШ в диапаузе может сильно различаться в зависимости от видов насекомых. Активность БТШ может меняться от сворачивания и деградации до хранения белков, функция которых зависит от доступности каждого БТШ и АТФ. Малые БТШ, *Hsp70*, *Hsp90* и *Hsp60* в сочетании с кошаперонами образуют молекулярные сети, играющие важную роль в обмене белка, устойчивости к стрессу и диапаузе. При этом малые БТШ используются для хранения белков независимо от АТФ, тогда как основная активность других БТШ — это АТФ-зависимая укладка и (или) деградация белков (King, MacRae 2015).

Заключение

Белки теплового шока являются молекулярными шаперонами и обеспечивают поддержание клеточного гомеостаза. Каждая группа белков теплового шока обладает специфическим набором свойств и способностью создавать специфические функциональные комплексы с другими белками. Функции БТШ связаны как с ответом на стресс, так и с нормальными клеточными процессами. У насекомых белки теплового шока участвуют в процессах онтогенеза, увеличении продолжительности жизни, работе мышечной, нервной и зрительной систем, а также в успешном протекании диапаузы. Необходимо отметить существенный вклад в реализацию этих фундаментальных функций малых белков теплового шока. Именно малые белки теплового шока специфично участвуют в процессах развития насекомых на разных стадиях онтогенеза, в нейро- и синаптогенезе, в формировании мышечной системы, а их сверхэкспрессия повышает продолжительность жизни, тогда как активность наиболее изученных белков теплового шока из семейства *Hsp70* у насекомых связана с формированием глаз, обучением и памятью, термотолерантностью в период диапаузы и при стрессе. Многочисленные исследования позволяют выявить вклад тех или иных белков теплового шока в физиологические процессы, но регуляция активности и внутриклеточные мишени БТШ требуют дальнейшего изучения.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального или явного конфликта интересов.

Conflict of Interest

The authors declare that there is no conflict of interest, either existing or potential.

Вклад авторов

Авторы участвовали в подготовке статьи в равной степени.

Author Contributions

The authors participated in the preparation of the article equally.

References

- Bakthisaran, R., Tangirala, R., Rao, Ch. M. (2015) Small heat shock proteins: Role in cellular functions and pathology. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—Proteins and Proteomics*, vol. 1854, no. 4, pp. 291–319. <https://doi.org/10.1016/j.bbapap.2014.12.019> (In English)
- Chen, B., Kayukawa, T., Monteiro, A., Ishikawa, Y. (2005) The expression of the HSP90 gene in response to winter and summer diapause and thermal-stress in the onion maggot, *Delia antiqua*. *Insect Molecular Biology*, vol. 14, no. 6, pp. 697–702. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2583.2005.00602.x> (In English)
- Chen, B., Kayukawa, T., Monteiro, A., Ishikawa, Y. (2006) Cloning and characterization of the HSP70 gene, and its expression in response to diapause and thermal stress in the onion maggot, *Delia antiqua*. *Journal of Biochemistry and Molecular Biology*, vol. 39, no. 6, pp. 749–758. <https://doi.org/10.5483/bmbrep.2006.39.6.749> (In English)
- Das, N., Levine, R. L., Orr, W. C., Sohal, R. S. (2001) Selectivity of protein oxidative damage during aging in *Drosophila melanogaster*. *Biochemical Journal*, vol. 360, no. 1, pp. 209–216. <https://doi.org/10.1042/0264-6021:3600209> (In English)
- Fleming, J. E., Walton, J. K., Dubitski, R., Bensch, K. G. (1988) Aging results in an unusual expression of *Drosophila* heat shock proteins. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, vol. 85, no. 11, pp. 4099–4103. <https://doi.org/10.1073/pnas.85.11.4099> (In English)
- Fremdt, H., Amendt, J., Zehner, R. (2014) Diapause-specific gene expression in *Calliphora vicina* (Diptera: Calliphoridae)—a useful diagnostic tool for forensic entomology. *The International Journal of Legal Medicine*, vol. 128, no. 6, pp. 1001–1011. <https://doi.org/10.1007/s00414-013-0920-x> (In English)
- Gkouvitsas, T., Kontogiannatos, D., Kourti, A. (2008) Differential expression of two small Hsps during diapause in the corn stalk borer *Sesamia nonagrioides* (Lef.). *Journal of Insect Physiology*, vol. 54, no. 12, pp. 1503–1510. <https://doi.org/10.1016/j.jinsphys.2008.08.009> (In English)
- Gkouvitsas, T., Kontogiannatos, D., Kourti, A. (2009a) Cognate Hsp70 gene is induced during deep larval diapause in the moth *Sesamia nonagrioides*. *Insect Molecular Biology*, vol. 18, no. 2, pp. 253–264. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2583.2009.00866.x> (In English)
- Gkouvitsas, T., Kontogiannatos, D., Kourti, A. (2009b) Expression of the Hsp 83 gene in response to diapause and thermal stress in the moth *Sesamia nonagrioides*. *Insect Molecular Biology*, vol. 8, no. 6, pp. 759–768. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2583.2009.00922.x> (In English)
- Jabłońska, J., Dubińska-Magiera, M., Jagla, T. et al. (2018) *Drosophila Hsp67Bc* hot-spot variants alter muscle structure and function. *Cellular and Molecular Life Sciences*, vol. 75, no. 23, pp. 4341–4356. <https://doi.org/10.1007/s00018-018-2875-z> (In English)
- Jagla, T., Dubińska-Magiera, M., Poovathumkadavil, P. et al. (2018) Developmental expression and functions of the small heat shock proteins in *Drosophila*. *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 19, no. 11, article 3441. <https://doi.org/10.3390/ijms19113441> (In English)
- Kankare, M., Salminen, T., Laiho, A. et al. (2010) Changes in gene expression linked with adult reproductive diapause in a northern malt fly species: A candidate gene microarray study. *BMC Ecology and Evolution*, vol. 10, article 3. <https://doi.org/10.1186/1472-6785-10-3> (In English)
- Kayukawa, T., Chen, B., Miyazaki, S. et al. (2005) Expression of mRNA for the t-complex polypeptide-1, a subunit of chaperonin CCT, is upregulated in association with increased cold hardiness in *Delia antiqua*. *Cell Stress and Chaperones*, vol. 10, no. 3, pp. 204–210. <https://doi.org/10.1379%2FCSC-106R.1> (In English)
- Khazaeli, A. A., Tatar, M., Pletcher, S. D., Curtsinger, J. W. (1997) Heat-induced longevity extension in *Drosophila*. I. Heat treatment, mortality, and thermotolerance. *The Journals of Gerontology: Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, vol. 52, no. 1, pp. B48–52. <https://doi.org/10.1093/gerona/52a.1.b48> (In English)
- King, A. M., MacRae, T. H. (2015) Insect heat shock proteins during stress and diapause. *Annual Review of Entomology*, vol. 7, no. 60, pp. 59–75. <https://doi.org/10.1146/annurev-ento-011613-162107> (In English)
- King, V., Tower, J. (1999) Aging-specific expression of *Drosophila* Hsp22. *Developmental Biology*, vol. 207, no. 1, pp. 107–118. <https://doi.org/10.1006/dbio.1998.9147> (In English)

- Kumar, A., Tiwari, A. K. (2018) Molecular chaperone Hsp70 and its constitutively active form Hsc70 play an indispensable role during eye development of *Drosophila melanogaster*. *Molecular Neurobiology*, vol. 55, no. 5, pp. 4345–4361. <https://doi.org/10.1007/s12035-017-0650-z> (In English)
- Kurzik-Dumke, U., Lohman, E. (1995) Sequence of the new *Drosophila melanogaster* small heat-shock-related gene, *lethal(2) essential for life [l(2)efl]*, at locus 59F4,5. *Gene*, vol. 154, no. 2, pp. 171–175. [https://doi.org/10.1016/0378-1119\(94\)00827-F](https://doi.org/10.1016/0378-1119(94)00827-F) (In English)
- Le Bourg, E., Valenti, P., Lucchetta, P., Payre, F. (2001) Effects of mild heat shocks at young age on aging and longevity in *Drosophila melanogaster*. *Biogerontology*, vol. 2, no. 3, pp. 155–164. <https://doi.org/10.1023/a:1011561107055> (In English)
- Lee, Y.-K., Manalo, D., Liu, A. Y.-C. (1996) Heat shock response. *Biological Signals*, vol. 5, no. 3, pp. 180–191. <https://doi.org/10.1159/000109187> (In English)
- Leemans, R., Egger, B., Loop, T. et al. (2000) Quantitative transcript imaging in normal and heat-shocked *Drosophila* embryos by using high-density oligonucleotide arrays. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 97, no. 22, pp. 12138–12143. <https://doi.org/10.1073/pnas.210066997> (In English)
- Macario, A. J. L., Macario, E. C. (2002) Sick chaperones and ageing: A perspective. *Ageing Research Reviews*, vol. 1, no. 2, pp. 295–311. [https://doi.org/10.1016/s1568-1637\(01\)00005-8](https://doi.org/10.1016/s1568-1637(01)00005-8) (In English)
- Marin, R., Valet, J. P., Tanguay, R. M. (1993) Hsp23 and Hsp26 exhibit distinct spatial and temporal patterns of constitutive expression in *Drosophila* adults. *Development Genetics*, vol. 14, no. 1, pp. 69–77. <https://doi.org/10.1002/dvg.1020140109> (In English)
- Mason, P. J., Hall, L. M. C., Gausz, J. (1984) The expression of heat shock genes during normal development in *Drosophila melanogaster* (heat shock/abundant transcripts/developmental regulation). *Molecular and General Genetics*, vol. 194, no. 1–2, pp. 73–78. <https://doi.org/10.1007/BF00383500> (In English)
- Michaud, S., Marin, R., Westwood, J. T., Tanguay, R. M. (1997) Cell-specific expression and heat-shock induction of Hsps during spermatogenesis in *Drosophila melanogaster*. *Journal of Cell Science*, vol. 110, no. 17, pp. 1989–1997. <https://doi.org/10.1242/jcs.110.17.1989> (In English)
- Michaud, S., Tanguay, R. M. (2003) Expression of the Hsp23 chaperone during *Drosophila* embryogenesis: Association to distinct neural and glial lineages. *BMC Developmental Biology*, vol. 3, article 9. <https://doi.org/10.1186/1471-213x-3-9> (In English)
- Minois, N. (2000) Longevity and aging: Beneficial effects of exposure to mild stress. *Biogerontology*, vol. 1, no. 1, pp. 15–29. <https://doi.org/10.1023/a:1010085823990> (In English)
- Moribe, Y., Oka, K., Niimi, T. et al. (2010) Expression of heat shock protein 70a mRNA in *Bombyx mori* diapause eggs. *Journal of Insect Physiology*, vol. 56, no. 9, pp. 1246–1252. <https://doi.org/10.1016/j.jinsphys.2010.03.023> (In English)
- Morrow, G., Tanguay, R. M. (2003) Heat shock proteins and aging in *Drosophila melanogaster*. *Seminars in Cell and Developmental Biology*, vol. 14, no. 5, pp. 291–299. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2003.09.023> (In English)
- Niedzwiecki, A., Kongpachith, A. M., Fleming, J. E. (1991) Aging affects expression of 70-kDa heat shock proteins in *Drosophila*. *The Journal of Biological Chemistry*, vol. 266, no. 14, pp. 9332–9338. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(18\)31590-4](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(18)31590-4) (In English)
- Pauli, D., Arrigo, A. P., Vazquez, J. et al. (1989) Expression of the small heat shock genes during *Drosophila* development: Comparison of the accumulation of hsp23 and hsp27 mRNAs and polypeptides. *Genome*, vol. 31, no. 2, pp. 671–676. <https://doi.org/10.1139/g89-123> (In English)
- Pauli, D., Tonka, C. H. (1987) A *Drosophila* heat shock gene from locus 67B is expressed during embryogenesis and pupation. *Journal of Molecular Biology*, vol. 198, no. 2, pp. 235–240. [https://doi.org/10.1016/0022-2836\(87\)90309-3](https://doi.org/10.1016/0022-2836(87)90309-3) (In English)
- Pauli, D., Tonka, C.-H., Ayme-Southgate, A. (1988) An unusual split *Drosophila* heat shock gene expressed during embryogenesis. *Journal of Molecular Biology*, vol. 200, no. 1, pp. 47–53. [https://doi.org/10.1016/0022-2836\(88\)90332-4](https://doi.org/10.1016/0022-2836(88)90332-4) (In English)
- Quan, G., Duan, J., Fick, W. et al. (2018) Expression profiles of 14 small heat shock protein (sHSP) transcripts during larval diapause and under thermal stress in the spruce budworm, *Choristoneura fumiferana* (L.). *Cell Stress Chaperones*, vol. 23, no. 6, pp. 1247–1256. <https://doi.org/10.1007/s12192-018-0931-0> (In English)
- Raut, S., Mallik, B., Parichha, A. et al. (2017) RNAi-mediated reverse genetic screen identified *Drosophila* chaperones regulating eye and neuromuscular junction morphology. *G3. Genes. Genomes. Genetics*, vol. 7, no. 7, pp. 2023–2038. <https://doi.org/10.1534/g3.117.041632> (In English)
- Reynolds, J. A., Hand, S. C. (2009) Embryonic diapause highlighted by differential expression of mRNAs for ecdysteroidogenesis, transcription and lipid sparing in the cricket *Allonemobius socius*. *The Journal of Experimental Biology*, vol. 212, no. 13, pp. 2075–2084. <https://doi.org/10.1242/jeb.027367> (In English)
- Rinehart, J. P., Li, A., Yocum, G. D. et al. (2007) Up-regulation of heat shock proteins is essential for cold survival during insect diapause. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 104, no. 27, pp. 11130–11137. <https://doi.org/10.1073/pnas.0703538104> (In English)

- Santana, E., de los Reyes, T., Casas-Tintó, S. (2020) Small heat shock proteins determine synapse number and neuronal activity during development. *PLOS One*, vol. 15, no. 5, article e0233231. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0233231> (In English)
- Sasibhushan, S., Ponnuvel, K. M., Vijayaprakash, N. B. (2012) Diapause specific gene expression in the eggs of multivoltine silkworm *Bombyx mori*, identified by suppressive subtractive hybridization. *Comparative Biochemistry & Physiology*, vol. 161, no. 4, pp. 371–379. <https://doi.org/10.1016/j.cbpb.2012.01.002> (In English)
- Sasibhushan, S., Rao, C. G. P., Ponnuvel, K. M. (2013) Genome wide microarray based expression profiles during early embryogenesis in diapause induced and non-diapause eggs of polyvoltine silkworm *Bombyx mori*. *Genomics*, vol. 102, no. 4, pp. 379–387. <https://doi.org/10.1016/j.ygeno.2013.07.007> (In English)
- Simon, A. F., Shih, C., Mack, A., Benzer, S. (2003) Steroid control of longevity in *Drosophila melanogaster*. *Science*, vol. 299, no. 5611, pp. 1407–1410. <https://doi.org/10.1126/science.1080539> (In English)
- Sonoda, S., Fukumoto, K., Izumi, Y. et al. (2006) Cloning of heat shock protein genes (hsp90 and hsc70) and their expression during larval diapause and cold tolerance acquisition in the rice stem borer, *Chilo suppressalis* Walker. *Archives of Insect Biochemistry and Physiology*, vol. 63, no. 1, pp. 36–47. <https://doi.org/10.1002/arch.20138> (In English)
- Sorensen, J. G., Loeschke, V. (2001) Larval crowding in *Drosophila melanogaster* induces Hsp70 expression, and leads to increased adult longevity and adult thermal stress resistance. *Journal of Insect Physiology*, vol. 47, no. 11, pp. 1301–1307. [https://doi.org/10.1016/S0022-1910\(01\)00119-6](https://doi.org/10.1016/S0022-1910(01)00119-6) (In English)
- Tachibana, S. I., Numata, H., Goto, S. G. (2005) Gene expression of heat-shock proteins (*Hsp23*, *Hsp70* and *Hsp90*) during and after larval diapause in the blow fly *Lucilia sericata*. *Journal of Insect Physiology*, vol. 51, no. 6, pp. 641–647. <https://doi.org/10.1016/j.jinsphys.2004.11.012> (In English)
- Tatar, M., Bartke, A., Antebi, A. (2003) The endocrine regulation of aging by insulin-like signals. *Science*, vol. 299, no. 5611, pp. 1346–1351. <https://doi.org/10.1126/science.1081447> (In English)
- Tatar, M., Khazaeli, A. A., Curtsinger, J. W. (1997) Chaperoning extended life. *Nature*, vol. 390, no. 6655, article 30. <https://doi.org/10.1038/36237> (In English)
- Teixeira, L. A. F., Polavarapu, S. (2005) Expression of heat shock protein 70 after heat stress during pupal diapause in *Rhagoletis mendax* (Diptera: Tephritidae). *Annals of the Entomological Society of America*, vol. 98, no. 6, pp. 966–972. [https://doi.org/10.1603/0013-8746\(2005\)098\[0966:EOHSPA\]2.0.CO;2](https://doi.org/10.1603/0013-8746(2005)098[0966:EOHSPA]2.0.CO;2) (In English)
- Thomas, S. R., Lengyel, J. A. (1986) Ecdysteroid-regulated heat-shock gene expression during *Drosophila melanogaster* development. *Developmental Biology*, vol. 115, no. 2, pp. 434–438. [https://doi.org/10.1016/0012-1606\(86\)90263-0](https://doi.org/10.1016/0012-1606(86)90263-0) (In English)
- Tissières, A., Mitchell, H. K., Tracy, U. M. (1974) Protein synthesis in salivary glands of *Drosophila melanogaster*: Relation to chromosome puffs. *Journal of Molecular Biology*, vol. 84, no 3, pp. 389–398. [https://doi.org/10.1016/0022-2836\(74\)90447-1](https://doi.org/10.1016/0022-2836(74)90447-1) (In English)
- Tower, J. (2011) Heat shock proteins and *Drosophila* aging. *Experimental Gerontology*, vol. 46, no. 5, pp. 355–362. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2010.09.002> (In English)
- Tungjitwitayakul, J., Tatun, N., Singtripop, T., Sakurai, S. (2008) Characteristic expression of three heat shock-responsive genes during larval diapause in the bamboo borer *Omphisa fuscidentalis*. *Zoological Science*, vol. 25, no. 3, pp. 321–333. <https://doi.org/10.2108/zsj.25.321> (In English)
- Verbeke, P., Fonager, J., Clark, B. F. C., Rattan, S. I. S. (2001) Heat-shock response and ageing: Mechanisms and applications. *Cell Biology International*, vol. 25, no. 9, pp. 845–857. <https://doi.org/10.1006/cbir.2001.0789> (In English)
- Wheeler, J. C., King, V., Tower, J. (1999) Sequence requirements for upregulated expression of *Drosophila* hsp70 transgenes during aging. *Neurobiology of Aging*, vol. 20, no. 5, pp. 545–553. [https://doi.org/10.1016/S0197-4580\(99\)00088-3](https://doi.org/10.1016/S0197-4580(99)00088-3) (In English)
- Wójtowicz, I., Jabłońska, J., Zmojdian, M. et al. (2015) *Drosophila* small heat shock protein CryAB ensures structural integrity of developing muscles, and proper muscle and heart performance. *Development*, vol. 142, no. 5, pp. 994–1005. <https://doi.org/10.1242/dev.115352> (In English)
- Wu, Y. K., Zou, C., Fu, D. M. et al. (2018) Molecular characterization of three Hsp90 from *Pieris* and expression patterns in response to cold and thermal stress in summer and winter diapause of *Pieris melete*. *Journal of Insect Science*, vol. 25, no. 2, pp. 273–283. <https://doi.org/10.1111/1744-7917.12414> (In English)
- Xiao, Ch., Hull, D., Qiu, Sh. et al. (2019) Expression of heat shock protein 70 is insufficient to extend *Drosophila melanogaster* longevity. *G3. Genes, Genomes, Genetics*, vol. 9, no. 12, pp. 4197–4207. <https://doi.org/10.1534/g3.119.400782> (In English)
- Yan, L. J., Sohal, R. S. (1998) Mitochondrial adenine nucleotide translocase is modified oxidatively during aging. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 95, no. 22, pp. 12896–12901. <https://doi.org/10.1073/pnas.95.22.12896> (In English)
- Yocum, G. D. (2001) Differential expression of two HSP70 transcripts in response to cold shock, thermoperiod, and adult diapause in the Colorado potato beetle. *Journal of Insect Physiology*, vol. 47, no. 10, pp. 1139–1145. [https://doi.org/10.1016/S0022-1910\(01\)00095-6](https://doi.org/10.1016/S0022-1910(01)00095-6) (In English)

- Zatsepina, O. G., Nikitina, E. A., Shilova, V. Y. et al. (2021) Hsp70 affects memory formation and behaviorally relevant gene expression in *Drosophila melanogaster*. *Cell Stress and Chaperones*, vol. 26, no. 3, pp. 575–594. <https://doi.org/10.1007/s12192-021-01203-7> (In English)
- Zimmerman, J. L., Petri, W., Meselson, M. (1983) Accumulation of a specific subset of *D. melanogaster* heat shock mRNAs in normal development without heat shock. *Cell*, vol. 32, no. 4, pp. 1161–1170. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(83\)90299-4](https://doi.org/10.1016/0092-8674(83)90299-4) (In English)
- Zoo, S., Meadows, S., Sharp, L. et al. (2000) Genome-wide study of aging and oxidative stress response in *Drosophila melanogaster*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 97, no. 25, pp. 13726–13731. <https://doi.org/10.1073/pnas.260496697> (In English)