

Research progress of heat shock protein 90 (HSP90) in the Treatment of osteoporosis

Wenjuan Zhang

1. Department of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Ningbo University, Ningbo, Zhejiang, 315000, China
2. Community Health Service Center, Beijing Forestry University, Beijing 100089

Abstract

Heat shock protein 90 (HSP90), as an important molecular chaperone, plays a key role in the stress response of cells and the maintenance of protein homeostasis. Recent studies have shown that HSP90 not only participates in the regulation of cellular stress responses, but also has a significant impact on bone metabolism, bone formation and bone resorption processes, gradually attracting widespread attention in the academic community. Although many studies have explored the role of HSP90 in osteoporosis, its specific mechanism remains unclear and there are still many unsolved mysteries in its clinical application. This article aims to review the research progress of HSP90 in anti-osteoporosis, and deeply explore its potential mechanism of action and future clinical application prospects. Relevant studies have shown that HSP90 may promote bone mineralization and inhibit bone resorption by regulating key signaling pathways and transcription factors, thereby providing new directions and ideas for the treatment of osteoporosis.

Keywords

Heat shock protein 90, Osteoporosis, Bone Metabolism, Mechanism of Drug Action

热休克蛋白 90 (HSP90) 在治疗骨质疏松中的研究进展

张文娟

1. 宁波大学附属第一医院药学部, 中国·浙江 宁波 315000
2. 北京林业大学社区卫生服务中心, 中国·北京 100089

摘要

热休克蛋白90 (HSP90) 作为一种重要的分子伴侣, 在细胞的应激反应及维持蛋白质稳态中发挥着关键作用。近年来的研究表明, HSP90不仅参与了细胞应激反应的调节, 还对骨代谢、骨形成及骨吸收过程产生显著影响, 逐渐引起了学术界的广泛关注。尽管已有多项研究探讨了HSP90在骨质疏松中的作用, 但其具体机制仍然不详, 临床应用仍存在诸多未解之谜。本文旨在综述HSP90在抗骨质疏松方面的研究进展, 深入探讨其潜在的作用机制以及未来的临床应用前景。相关研究表明, HSP90可能通过调节关键的信号通路和转录因子, 促进骨矿化并抑制骨吸收, 从而为骨质疏松的治疗提供了新的方向和思路。

关键词

热休克蛋白90, 骨质疏松, 骨代谢, 药物作用机制

1 引言

骨质疏松症 (Osteoporosis, OP) 是一种以骨量减少和骨组织微结构破坏为特征的慢性疾病, 主要影响老年人群, 导致骨折风险显著增加, 从而严重影响患者的生活质量和身体健康。根据研究, 骨质疏松症的发病机制复杂, 涉及多种生物过程和信号通路, 近年来, 热休克蛋白 90 (HSP90) 作为一种关键的分子伴侣, 逐渐引起了研究者的广泛关注。HSP90 在细胞应激反应、蛋白质折叠和稳定性维持等方面发挥着重要作用, 其在骨代谢中的角色也逐渐被揭示。

研究表明, HSP90 在骨质疏松的发生和发展中可能扮演着重要的角色。例如, HSP90 的表达在骨质疏松模型中显著上调, 提示其可能与骨的代谢活动密切相关。一些研究发现, 通过抑制 HSP90 可以抑制成骨细胞的分化和增殖, 进而影响骨的形成和重建^[1]。此外, HSP90 还参与了多种激素的信号传导, 例如促卵泡激素 (FSH) 通过 HSP90 α 通路调控绝经后骨质疏松的发生^[2]。诸多研究表明, HSP90 不仅在骨代谢中具有重要作用, 而且可能成为治疗骨质疏松的新靶点。

HSP90 的功能不仅限于骨细胞的生物学过程, 它还与多种信号通路相互作用, 影响骨质疏松的发生。例如, HSP90 通过调控转化生长因子 β (TGF- β) 信号通路, 参与骨重建的调节^[3]。同时, HSP90 在骨髓间充质干细胞 (BMSCs)

【作者简介】张文娟 (1985-), 女, 中国甘肃临夏人, 硕士, 主管药师, 从事药学研究。

中的作用也得到了证实,其通过激活 PI3K/AKT 信号通路促进骨生成和血管生成^[4]。这些机制的深入研究为我们理解 HSP90 在骨质疏松中的作用提供了新的视角。

此外,针对 HSP90 的治疗策略也在不断发展。研究者们已经开始探索 HSP90 抑制剂在骨质疏松治疗中的潜在应用。例如,有研究表明,HSP90 抑制剂可以通过增强骨矿密度和改善骨微结构来改善骨质疏松模型中的骨质状态^[5]。这为临床治疗骨质疏松提供了新的思路,提示通过靶向 HSP90 可能实现更有效的干预。

综上所述,HSP90 在骨质疏松的发生、发展及其防治中具有重要的研究价值。随着对 HSP90 功能的深入理解,未来可能会有更多基于 HSP90 的治疗策略被开发出来,为骨质疏松患者提供新的希望。

2 主体

2.1 HSP90 的基本功能与结构

2.1.1 HSP90 的分子特性

热休克蛋白 90 (HSP90) 是一种重要的分子伴侣,广泛存在于真核生物中,主要负责折叠、稳定和活化多种细胞内的蛋白质。HSP90 的分子量约为 90 kDa,具有高度保守的结构特征,包括 N 端和 C 端的两个主要结构域。HSP90 的功能依赖于其 ATP 酶活性,ATP 结合和水解引发其构象变化,从而促进与底物蛋白的结合和释放^[6]。HSP90 与多种共伴侣 (co-chaperones) 相互作用,这些共伴侣调节 HSP90 的 ATP 酶活性和底物选择性,进而影响细胞的信号转导和蛋白质稳态^[7]。HSP90 的功能不仅限于细胞内,还参与细胞外信号的传递,调节细胞对环境压力的反应^[8]。

HSP90 的结构复杂性使其能够与超过 300 种底物蛋白相互作用,这些底物包括激酶、转录因子和其他关键的调节蛋白。在肿瘤细胞中,HSP90 的过度表达与肿瘤的发生和发展密切相关,因此 HSP90 被视为癌症治疗的潜在靶点^[9]。此外,HSP90 的不同同源物 (如 HSP90 α 和 HSP90 β) 在细胞中的分布和功能上也存在差异,HSP90 α 通常在应激状态下表达,而 HSP90 β 则在正常生理条件下维持细胞功能^[7]。

2.1.2 HSP90 在细胞应激中的作用

HSP90 在细胞应激反应中扮演着关键角色,尤其是在热休克、氧化应激和其他环境压力下。细胞在遭受应激时,HSP90 的表达水平显著上升,以帮助维持蛋白质的折叠和功能,防止蛋白质聚集和失活^[10]。研究表明,HSP90 通过与底物蛋白结合,促进其稳定性并增强其功能,这对于细胞的生存至关重要。例如,在热休克条件下,HSP90 能够通过调节相关信号通路来保护细胞免受损伤,促进细胞的存活和适应性^[11]。

在骨质疏松症的研究中,HSP90 的作用也逐渐受到关注。研究发现,HSP90 在骨代谢中发挥重要作用,尤其是在骨形成和骨吸收的平衡中。HSP90 的表达与骨髓间充质干细胞的分化密切相关,能够影响成骨细胞的活性和功能,

从而对骨密度产生影响^[5]。此外,HSP90 还参与调节骨吸收相关的信号通路,例如通过影响成骨细胞和破骨细胞的相互作用来调节骨重塑过程^[12]。

总之,HSP90 不仅是细胞内重要的分子伴侣,还在细胞应激反应中发挥着多重功能,其在骨质疏松等疾病中的作用值得进一步研究。通过深入了解 HSP90 的功能机制,可以为开发新的治疗策略提供重要的理论基础。

2.2 HSP90 与骨代谢的关系

热休克蛋白 90 (HSP90) 在骨代谢中扮演着重要角色,尤其是在成骨细胞和破骨细胞的功能调节中。HSP90 作为一种分子伴侣,参与了多种信号通路的调控,这些信号通路直接影响骨骼的形成和重塑。研究表明,HSP90 的表达与骨质疏松等疾病的发生密切相关,且其在成骨细胞和破骨细胞中的作用各有不同。

2.2.1 HSP90 对成骨细胞的影响

HSP90 在成骨细胞中的作用主要体现在其对成骨分化和功能的调节上。研究发现,HSP90 通过调控多条信号通路,促进成骨细胞的增殖和分化。例如,HSP90 能够通过激活 PI3K/Akt 信号通路,增强成骨细胞的生存和功能。在小鼠成骨细胞系 MC3T3-E1 中,HSP90 的抑制会导致成骨细胞的增殖和分化显著下降,这表明 HSP90 在成骨细胞的生理功能中发挥着关键作用^[11]。

此外,HSP90 还参与了骨形态发生蛋白 (BMP) 信号通路的调控。研究表明,HSP90 通过维持 BMP 信号通路中关键蛋白的稳定性,促进成骨细胞的矿化和骨基质的合成。在 HSP90 抑制剂的作用下,BMP-2 的信号传导受到抑制,进一步影响成骨细胞的分化和功能^[12]。因此,HSP90 不仅是成骨细胞功能的调节因子,也是骨代谢的重要调控者。

2.2.2 HSP90 对破骨细胞的调节作用

HSP90 在破骨细胞中的作用则表现为促进破骨细胞的形成和活性。研究发现,在破骨细胞的分化过程中,HSP90 的表达水平显著上升,且其通过激活 TRAF6/NFATc1 信号通路,增强破骨细胞的分化和功能^[13]。HSP90 的抑制可以显著降低破骨细胞的形成,提示其在破骨细胞的生物学过程中具有重要的促进作用。

此外,HSP90 还通过调控破骨细胞表面受体的稳定性,影响其对骨基质的吸收能力。HSP90 与 Rab11b 的相互作用被发现是调节破骨细胞分化的重要机制^[14],Rab11b 通过促进破骨细胞表面受体的内存和降解,抑制破骨细胞的活性^[15]。因此,HSP90 不仅影响破骨细胞的分化,还通过调节其表面受体的表达,参与骨重塑的调控。

总体而言,HSP90 在骨代谢中发挥着双重调节作用:在成骨细胞中促进其增殖和分化,而在破骨细胞中则促进其形成和活性。这种复杂的调控机制为理解骨质疏松等骨代谢疾病的发生提供了新的视角,并为未来的治疗策略提供了潜在的靶点。通过调节 HSP90 的活性,可能为骨质疏松的治

疗提供新的思路和方法。

2.3 HSP90 在骨质疏松治疗中的潜在机制

2.3.1 通过调节重要信号通路改善骨质量

热休克蛋白 90 (HSP90) 在骨质疏松的治疗中扮演着重要的角色,其主要机制之一是通过调节多条重要的信号通路来改善骨质量。HSP90 作为一种分子伴侣,能够稳定和激活许多关键的信号转导分子^[16],从而影响骨代谢的各个方面。例如,HSP90 与骨形态发生蛋白 (BMP) 信号通路的相互作用被认为是其作用的一个重要方面。研究表明,HSP90 能够促进 BMP-2 的表达,而 BMP-2 在骨形成和骨重塑中起着关键作用^[5]。此外,HSP90 还通过激活转化生长因子 β (TGF- β) 信号通路,促进成骨细胞的分化和骨基质的矿化,从而改善骨质量^[1]。

不仅如此,HSP90 还参与了雌激素信号通路的调节。雌激素在女性骨质疏松的发生中起着重要作用,HSP90 通过与雌激素受体的结合,增强了雌激素的生物活性,从而促进骨形成和抑制骨吸收^[2]。此外,HSP90 还通过调节核因子 κ B (NF- κ B) 信号通路来抑制破骨细胞的形成,进一步改善骨质量^[13]。这些机制表明,HSP90 通过多种信号通路的调节,能够有效改善骨质疏松患者的骨质量,为治疗骨质疏松提供了新的思路。

2.3.2 HSP90 与骨代谢相关转录因子的相互作用

HSP90 在骨质疏松的治疗中,除了通过信号通路的调节外,还通过与骨代谢相关转录因子的相互作用发挥作用。转录因子在调节基因表达、维持骨代谢平衡中起着至关重要的作用^[5]。HSP90 能够通过与多种转录因子结合,影响其稳定性和活性,从而调节骨代谢。

例如,HSP90 与成骨相关转录因子如 Runx2 和 Osterix 的相互作用被广泛研究。Runx2 是成骨细胞分化和骨形成的关键调节因子,而 Osterix 是 Runx2 的下游效应子,二者在骨形成过程中发挥着协同作用。研究发现,HSP90 能够稳定 Runx2,并促进其转录活性,从而增强成骨细胞的分化和骨基质的合成^[1]。此外,HSP90 还通过影响其他转录因子如 C/EBP β 的活性,进一步调节骨代谢过程。C/EBP β 在破骨细胞的分化中起着重要作用,HSP90 通过调节 C/EBP β 的表达,影响破骨细胞的活性,从而在骨吸收中发挥作用^[2]。

此外,HSP90 还与 NFATc1 等转录因子相互作用,后者在破骨细胞的发育和功能中起着重要作用。HSP90 通过激活 NFATc1 的信号通路,促进破骨细胞的分化和功能,从而在骨吸收过程中发挥重要作用^[13]。这些研究表明,HSP90 通过与多种骨代谢相关转录因子的相互作用,调节骨代谢过程,为骨质疏松的治疗提供了新的靶点和策略。

综上所述,HSP90 在骨质疏松治疗中的潜在机制主要通过调节重要信号通路和与骨代谢相关转录因子的相互作用来实现。这些发现为进一步研究 HSP90 在骨质疏松中的作用提供了重要的理论基础,并为开发新的治疗策略提供了

可能的方向。

2.4 最新研究动态

2.4.1 新型 HSP90 抑制剂的研发进展

近年来,HSP90 (热休克蛋白 90) 作为一种重要的分子伴侣,因其在多种疾病,尤其是癌症和骨质疏松中的关键作用而受到广泛关注。HSP90 的抑制剂研发经历了多个阶段,最初的抑制剂主要集中在 HSP90 的 N 端,但由于这些抑制剂在临床试验中常常伴随有毒副作用^[2],导致其临床应用受限。因此,研究者们开始转向开发选择性抑制剂,以减少不良反应并提高治疗效果。

最新的研究表明,针对 HSP90 的选择性抑制剂正在逐步进入临床评估阶段。例如,研究者们通过结构基础设计,开发了 HSP90 β 选择性抑制剂,这些抑制剂能够诱导特定 HSP90 客户蛋白的降解,而不会引起 HSP90 水平的整体升高,从而避免了传统抑制剂的毒性问题^[17]。此外,研究还发现,HSP90 的 C 端抑制剂在抗肿瘤治疗中显示出良好的前景,这些抑制剂通过干扰 HSP90 的二聚化过程,进而影响其伴侣蛋白的功能,表现出较低的毒性和更好的选择性^[18]。

在骨质疏松的研究中,HSP90 的抑制剂也显示出潜在的治疗效果。一项研究表明,HSP90 的抑制可以通过调节骨细胞的分化和增殖来改善骨密度,这为骨质疏松的治疗提供了新的思路^[1]。随着对 HSP90 功能的深入理解,未来的研究可能会进一步揭示其在骨代谢中的具体机制,并推动新型 HSP90 抑制剂的临床应用。

2.4.2 HSP90 在骨质疏松模型中的应用研究

HSP90 在骨质疏松模型中的应用研究逐渐成为一个重要的研究方向。研究表明,HSP90 的表达水平与骨质疏松的发生发展密切相关。在动物模型中,HSP90 的抑制能够显著改善骨密度和骨微结构。例如,使用 HSP90 抑制剂的实验结果显示,骨质疏松大鼠的骨矿物质密度 (BMD) 显著提高,且骨碱性磷酸酶 (ALP) 水平也有所上升,这表明 HSP90 在骨代谢中发挥了重要作用^[5]。

此外,HSP90 在调节成骨细胞功能方面的作用也得到了证实。研究发现,HSP90 通过调控骨形态发生蛋白 (BMP) 信号通路,促进成骨细胞的分化和矿化,从而对骨质疏松的治疗产生积极影响^[19]。在一些特定的骨质疏松模型中,HSP90 的表达水平与骨质疏松的严重程度呈负相关,这进一步支持了 HSP90 作为潜在治疗靶点的观点。

总的来说,HSP90 在骨质疏松模型中的应用研究不仅揭示了其在骨代谢中的重要作用,也为开发新型治疗策略提供了坚实的基础。随着对 HSP90 功能的深入研究,未来可能会有更多针对 HSP90 的治疗方案被提出,以期改善骨质疏松患者的生活质量。

2.5 临床应用前景

2.5.1 HSP90 作为靶点的治疗策略

热休克蛋白 90 (HSP90) 因其在细胞内的多种生物学

功能而成为骨质疏松治疗中的一个重要靶点。HSP90 作为一种分子伴侣,参与了多种信号通路的调节,尤其是在肿瘤和骨代谢中扮演着关键角色。研究表明,HSP90 的抑制可以导致其客户蛋白的降解,从而影响骨代谢相关信号通路的活性。例如,HSP90 通过调节成骨细胞的分化和增殖,影响骨密度的变化^[1]。在骨质疏松的背景下,HSP90 的抑制可能通过促进成骨细胞的活性和抑制破骨细胞的功能来改善骨密度。

临床前研究显示,HSP90 抑制剂在动物模型中能够有效提高骨密度,并改善骨微结构。例如,某些传统中药复方如 Osteoking 通过增强 HSP90- β 的表达,促进了骨矿物质的沉积,从而改善了骨质疏松症状^[5]。此外,HSP90 的抑制还可能与其他骨代谢调节因子的作用相互作用,形成协同效应。例如,FSH (促卵泡激素)通过其受体激活 HSP90 的信号通路,进而影响骨质疏松的进程^[2]。

然而,HSP90 抑制剂的临床应用仍面临挑战,包括药物的选择性和毒性问题。现有的 HSP90 抑制剂在临床试验中未能达到预期效果,主要原因包括药物耐受性和毒性反应^[20]。因此,未来的研究需要开发更具选择性的 HSP90 抑制剂,并探索其与其他治疗方法的联合使用,以提高治疗效果并降低副作用。

2.5.2 HSP90 在个体化医疗中的潜力

在个体化医疗的背景下,HSP90 作为治疗靶点的潜力愈发显著。个体化医疗强调根据患者的具体生物标志物和疾病特征来制定治疗方案,而 HSP90 的表达和功能在不同患者中可能存在显著差异。研究发现,HSP90 的不同亚型(如 HSP90 α 和 HSP90 β)在不同类型的骨质疏松患者中表现出不同的表达模式,这为个体化治疗提供了依据^[21]。

例如,某些患者可能因 HSP90 的高表达而对传统治疗产生耐药性,而其他患者则可能对 HSP90 抑制剂反应良好。因此,通过检测 HSP90 的表达水平和功能状态,可以为患者提供更为精准的治疗方案。此外,结合基因组学和蛋白质组学的研究,能够识别与 HSP90 相关的生物标志物,从而帮助预测患者对 HSP90 靶向治疗的反应^[19]。

在个体化医疗的框架下,HSP90 的靶向治疗不仅可以应用于骨质疏松,还可以扩展到其他相关疾病,如癌症和代谢性疾病。通过深入研究 HSP90 在不同疾病中的作用机制,未来可能开发出针对特定患者群体的个体化治疗方案,从而提高疗效并减少不良反应。

综上所述,HSP90 作为靶点的治疗策略和在个体化医疗中的潜力为骨质疏松的治疗开辟了新的方向。未来的研究应着重于 HSP90 的生物学特性、其在骨代谢中的作用机制,以及如何将 HSP90 靶向治疗与个体化医疗相结合,以实现更好的临床效果。

3 结论

在骨质疏松的研究领域,HSP90 (热休克蛋白 90) 作

为一种关键的分子,正在受到越来越多的关注。其在骨代谢中的多重作用,不仅影响骨密度的增加,还可能对患者的整体健康状况产生深远的影响^[6]。通过对 HSP90 机制的深入了解,我们能够为骨质疏松的治疗提供新视角,并开辟新的临床干预策略。

首先,HSP90 在骨细胞的功能中扮演着至关重要的角色。研究表明,HSP90 与多种信号通路的相互作用能够调节骨形成与骨吸收的平衡,从而影响骨密度^[14]。这一发现为我们理解骨质疏松的发生机制提供了新的线索,强调了热休克蛋白在骨代谢中的重要性^[16]。通过分子靶向 HSP90,未来可能开发出新型的药物,这些药物不仅能够提高骨密度,还能够改善骨质量,从而降低骨折风险。

其次,HSP90 的调节功能不仅局限于骨细胞本身,它还可能通过影响其他生理系统来改善患者的整体健康^[22]。例如,HSP90 在炎症反应中的作用也可能对骨质疏松产生影响^[23]。研究指出,慢性炎症与骨质疏松的发生密切相关,而 HSP90 的调节作用可能为缓解这种情况提供新的治疗思路。因此,未来的研究应关注 HSP90 在系统性健康中的广泛影响,以期找到多靶点的治疗方案,从而在整体上改善患者的健康状况。

然而,尽管目前已有研究显示 HSP90 与骨质疏松之间的关系,但不同研究结果之间存在一定的差异。这些差异可能源于研究设计、模型选择及实验条件的不同。因此,在将 HSP90 作为潜在治疗靶点的同时,研究者必须仔细评估不同研究的观点,进行更深入的机制探讨与验证。通过多中心、大样本的临床试验,我们可以更全面地理解 HSP90 在骨质疏松中的作用,从而为临床应用提供科学依据^[24]。

总的来说,HSP90 在骨质疏松的发生发展中发挥着重要作用,其影响不仅限于骨代谢,还可能涉及更广泛的生理功能。通过深入研究 HSP90 的机制,我们有望开发出针对骨质疏松的新型治疗方案,为患者提供更为有效的干预措施。未来的研究应聚焦于平衡不同研究结果,深入探讨 HSP90 的多重生物学功能,为骨质疏松的临床治疗开辟新的道路。只有通过持续的研究与探索,我们才能更好地理解 HSP90 在骨质疏松中的作用,为患者带来健康福音。

参考文献

- [1] LIU Y, LI C, LIU H, et al. Combination therapy involving HSP90 inhibitors for combating cancer: an overview of clinical and preclinical progress [J]. Archives of pharmacol research, 2024, 47(5): 442-64.
- [2] BHATIA S, SPANIER L, BICKEL D, et al. Development of a First-in-Class Small-Molecule Inhibitor of the C-Terminal Hsp90 Dimerization [J]. ACS central science, 2022, 8(5): 636-55.
- [3] HUANG J, HUANG J, HU W, et al. Heat shock protein 90 α and 14-3-3 η in postmenopausal osteoporotic rats with varying levels of serum FSH [J]. Climacteric : the journal of the International Menopause Society, 2020, 23(6): 581-90.
- [4] WANG Q, KONG X, GUO W, et al. HSP90 Exacerbates Bone

- Destruction in Rheumatoid Arthritis by Activating TRAF6/NFATc1 Signaling [J]. *Inflammation*, 2024, 47(1): 363-75.
- [5] MEDIANI L, ANTONIANI F, GALLI V, et al. Hsp90-mediated regulation of DYRK3 couples stress granule disassembly and growth via mTORC1 signaling [J]. *EMBO reports*, 2021, 22(5): e51740.
- [6] ABU-EL-RUB E, ALZU'BI A, ALMAHASNEH F A, et al. Inhibiting HSP90 changes the expression pattern of PINK1 and BNIP3 and induces oxidative stress in colon cancer cells [J]. *Molecular biology reports*, 2025, 52(1): 212.
- [7] CHEN L, WANG M, LIN Z, et al. Mild microwave ablation combined with HSP90 and TGF- β 1 inhibitors enhances the therapeutic effect on osteosarcoma [J]. *Molecular medicine reports*, 2020, 22(2): 906-14.
- [8] YOU J, LI Y, WANG C, et al. Mild Thermotherapy-Assisted GelMA/HA/MPDA@Roxadustat 3D-Printed Scaffolds with Combined Angiogenesis-Osteogenesis Functions for Bone Regeneration [J]. *Advanced healthcare materials*, 2024, 13(22): e2400545.
- [9] CASTRO J P, FERNANDO R, REEG S, et al. Non-enzymatic cleavage of Hsp90 by oxidative stress leads to actin aggregate formation: A novel gain-of-function mechanism [J]. *Redox biology*, 2019, 21: 101108.
- [10] TRAN M T, OKUSHA Y, FENG Y, et al. A novel role of HSP90 in regulating osteoclastogenesis by abrogating Rab11b-driven transport [J]. *Biochimica et biophysica acta Molecular cell research*, 2021, 1868(10): 119096.
- [11] VAN OOSTEN-HAWLE P. Organismal Roles of Hsp90 [J]. *Biomolecules*, 2023, 13(2).
- [12] SUN Y, CHEN R, ZHU D, et al. Osteoking improves OP rat by enhancing HSP90- β expression [J]. *International journal of molecular medicine*, 2020, 45(5): 1543-53.
- [13] ZHANG K, WANG M, LI Y, et al. The PERK-EIF2 α -ATF4 signaling branch regulates osteoblast differentiation and proliferation by PTH [J]. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism*, 2019, 316(4): E590-e604.
- [14] WHITELAW M L, MCGUIRE J, PICARD D, et al. Heat shock protein hsp90 regulates dioxin receptor function in vivo [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1995, 92(10): 4437-41.
- [15] HUANG J, ZHANG Z, HE P, et al. Possible mechanisms underlying the regulation of postmenopausal osteoporosis by follicle-stimulating hormone [J]. *Heliyon*, 2024, 10(15): e35405.
- [16] ROE S M, ALI M M, MEYER P, et al. The Mechanism of Hsp90 regulation by the protein kinase-specific cochaperone p50(cdc37) [J]. *Cell*, 2004, 116(1): 87-98.
- [17] ZHAN Q Y, XIE L X, WANG C. [Promoting critical care system and capacity building in pulmonary and critical care medicine subspecialties] [J]. *Zhonghua yi xue za zhi*, 2023, 103(40): 3149-51.
- [18] CHIOSIS G, DIGWAL C S, TREPEL J B, et al. Structural and functional complexity of HSP90 in cellular homeostasis and disease [J]. *Nature reviews Molecular cell biology*, 2023, 24(11): 797-815.
- [19] LI J, BUCHNER J. Structure, function and regulation of the hsp90 machinery [J]. *Biomedical journal*, 2013, 36(3): 106-17.
- [20] CHAUDHURY S, NARASIMHARAO MEKA P, BANERJEE M, et al. Structure-Based Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Hsp90 β -Selective Inhibitors [J]. *Chemistry (Weinheim an der Bergstrasse, Germany)*, 2021, 27(59): 14747-64.
- [21] ZHOU H, GUL Y, HAMEED Y, et al. Unveiling the unexplored novel signatures for osteoporosis via a detailed bioinformatics and molecular experiments based approach [J]. *American journal of translational research*, 2024, 16(4): 1306-21.
- [22] IYER G, MORRIS M J, RATHKOPF D, et al. A phase I trial of docetaxel and pulse-dose 17-allylamino-17-demethoxygeldanamycin in adult patients with solid tumors [J]. *Cancer chemotherapy and pharmacology*, 2012, 69(4): 1089-97.
- [23] LAVERY L A, PARTRIDGE J R, RAMELOT T A, et al. Structural asymmetry in the closed state of mitochondrial Hsp90 (TRAP1) supports a two-step ATP hydrolysis mechanism [J]. *Molecular cell*, 2014, 53(2): 330-43.
- [24] WELCH W J. Mammalian stress response: cell physiology, structure/function of stress proteins, and implications for medicine and disease [J]. *Physiological reviews*, 1992, 72(4): 1063-81.