

Hsp90

December 2008 Molecule of the Month by David Goodsell

译者：刘希艳（农科院蔬菜所）

关键词：Hsp90 分子伴侣 复合体 构象

分子简介

细胞处于高温环境下，会形成一系列的保护性蛋白以增强细胞的修复功能、提高细胞对应激的耐受程度，这些蛋白称为热激蛋白（通常缩写为 Hsp90，90 为蛋白质近似分子量）。HSP90 是机体重要的分子伴侣，在正常生理条件下它们帮助蛋白正确折叠、装配、运转及降解；在逆境中它们能够稳定蛋白和膜的结构，防止变性蛋白聚合，以及帮助蛋白再折叠。一些热激蛋白，如 Hsp70 和 Hsp60 只是普通的分子伴侣，而 Hsp90 扮演着更特殊的角色。

客户分子

Hsp90 功能的实现需要一系列的辅伴侣和辅助因子来调节它的活性及其与客户蛋白之间的相互作用，并赋予它各种生理活性。Hsp90 是一种特殊的分子伴侣，它能帮助靶蛋白质的成熟。这些蛋白质包括 100 多个转录因子和激酶，如类固醇激素受体，突变的 p53 蛋白，并参与乳腺癌的 HER2 蛋白。到目前为止，研究人员还没有找到一个统一的主题为这一不断增长的蛋白质列表，只是 Hsp90 在维持这些蛋白质活性方面必不可少。

分子结构

Hsp90 是一个受 ATP 调节的二聚体分子伴侣，它包含 3 个高度保守的结构域，即一个约 25 kDa 大小的 N 端结构域、35 kDa 的中间结构域(M)和一个 12 kDa 的 C 端结构域。N 端结构域有一个 ATP 结合位点，具内源 ATPase 活性，是 Hsp90 执行生物功能所必须的。没有结合 ATP 的 Hsp90 二聚体处于开放状态，它可以通过分开的两个单体 N 端结构域来捕获客户蛋白；相反，当 N 端结合 ATP 后蛋白构象发生变化时，两个分开的单体 N 端就会发生短暂的联合，Hsp90 分子夹闭合，因而客户蛋白也被镶在夹内。

作用模型

Hsp90 的明确功能至今仍是谜。研究人员仍不知道它在客户蛋白成熟方面的作用。但他们已经发现它起着大部分复杂分子伴侣的作用。其中一些分子伴侣使未成熟的蛋白质复杂化，另一些协助新生蛋白质的折叠并持其正常构象、帮助未成熟的蛋白折叠。如图1所示：Hsp90（蓝色和青绿色部分）、辅助型分子伴侣 Sba1（绿色部分）、一个 ATP 分子（红色部分），三者共同作用，蛋白质才能进行正常的功能循环。

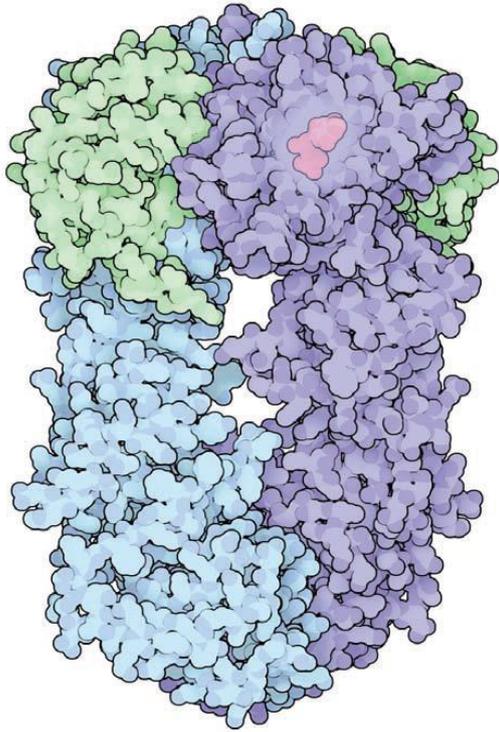


图 1

构象变化

Hsp90 在其功能循环中会发生大量的构象变化。非活性构像中分子的两臂是打开的，如图 2 所示。ATP 的结合会引起分子的两臂靠拢成为激活型，如图 3 所示。还有一种半闭合状态的结构 GPR94，是在内质网中发现的，结构类似于 Hsp90 的分子。具体来说，没有结合 ATP 的 Hsp90 二聚体处于开放状态，它可以通过分开的两个单体 N 端结构域来捕获客户蛋白；相反，当 N 端结合 ATP 后蛋白构象发生变化时，两个分开的单体 N 端就会发生短暂的联合，Hsp90 分子夹闭合，因而客户蛋白也被镶在夹内(图 4)。

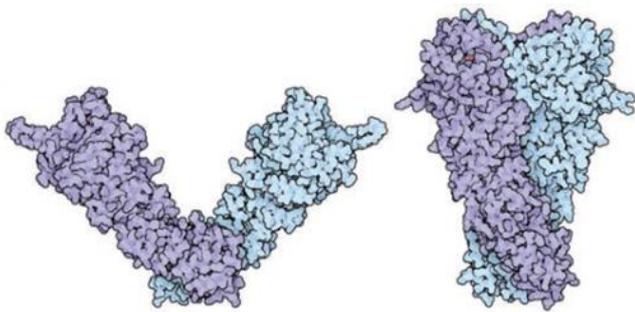


图 2

图 3

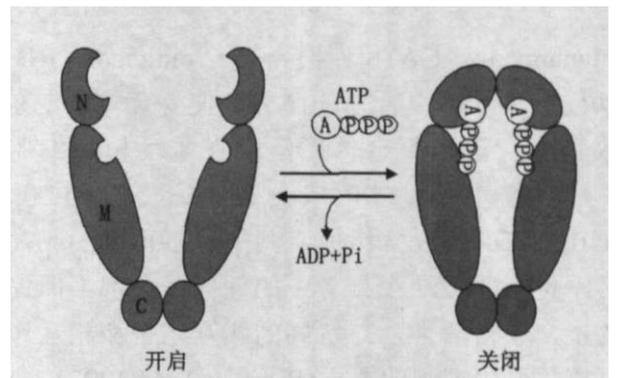


图 4

抗癌作用

Hsp90 是一种功能强大的分子伴侣。在抗癌治疗时能被诱导表达保护细胞在致命条件下存活。现已证实 HSPs 可通过多种方式保护细胞,包括校正异常折叠的蛋白和抗凋亡等。HSPs 通常在癌细胞中过表达,而这种持续性的表达对于癌细胞的存活是必要的。因此, HSP-靶向药物可能成为抗癌剂。

制药研究

Hsp90 的抑制剂格尔德霉素(geldanamycin, GA) 是一种天然物质,由链霉菌细菌产生,是第一个被发现的能破坏 Hsp90 的复合体的物质,它在 ATP 结合位点与 Hsp90 结合,阻止了 ATP 与 Hsp90 的结合,截断了 Hsp90 复合体的循环,使复合体锁定在开放状态,抑制 Hsp90 的构象变化,使其丧失功能。格尔德霉素通过干扰 Hsp90 的正常功能,阻止 Hsp90 底物蛋白活化,诱导细胞周期阻断,同时可以抑制病毒复制,从而起到抑制肿瘤细胞和抗病毒的作用。结合于 ATP 位点的结构如图 4 所示。但是格尔德霉素水溶性较差,毒副作用较强,在体内的分布不具有特异性,不适宜做为抗癌药物,目前,众多药物学家、化学家合成了大量格尔德霉素的衍生物,发现了一些具有较高活性的衍生物。

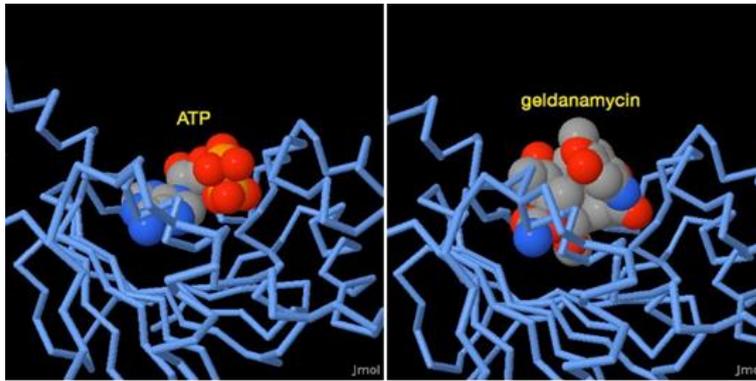


图 5

扩展阅读:

1. L. H. Pearl, C. Prodromou and P. Workman (2008) The Hsp90 molecular chaperone: an open and shut case for treatment. *Biochemical Journal* 410, 439-453.
2. D. B. Solit and G. Choisis (2008) Development and application of Hsp90 inhibitors. *Drug Discovery Today* 13, 38-43.
3. S. K. Wandlinger, K. Richter and J. Buchner (2008) The Hsp90 chaperone machinery. *Journal of Biological Chemistry* 283, 18473-18477.
4. L. H. Pearl and C. Prodromou (2006) Structure and mechanism of the Hsp90 molecular chaperone machinery. *Annual Review of Biochemistry* 75, 271-294.

参考文献:

1. Picard D, Khursheed B, Garabedian M J, et al. Reduced levels of hsp90 compromise steroid receptor action in vivo[J]. 1990.
2. 宋红苗, 陈显扬, 李银心. 植物热激蛋白 90 的结构和功能 [J]. 植物生理学通讯,

2007, 43(6): 1002-1008.

3. 黄惠芳, 马飞. 热激蛋白的分子进化研究[J]. 厦门大学学报 (自然科学版), 2004, 43(8): 166-170.
4. 山广志, 李娟, 杨惠, 周元国. 热激蛋白 90 与热激应答[J]. 生命的化学, 2008, 28(3): 299-301. 李卓荣. 格尔德霉素衍生物研究进展[J]. 国外医药: 抗生素分册, 2005, 25(6): 274-277.