

Малькеева Дина

**Лаборатория морфологии и функции
клеточных структур**

**Белки теплового шока:
структура и функции**



Новосибирск, 23 апреля 2015 г.



Белки теплового шока (heat shock proteins, HSP) – класс белков, синтез которых повышается в ответ на стрессовое воздействие.

Основные функции: придание полипептидам их нативной конформации (фолдинг), предотвращение агрегации повреждённых белков, растворение белковых агрегатов.

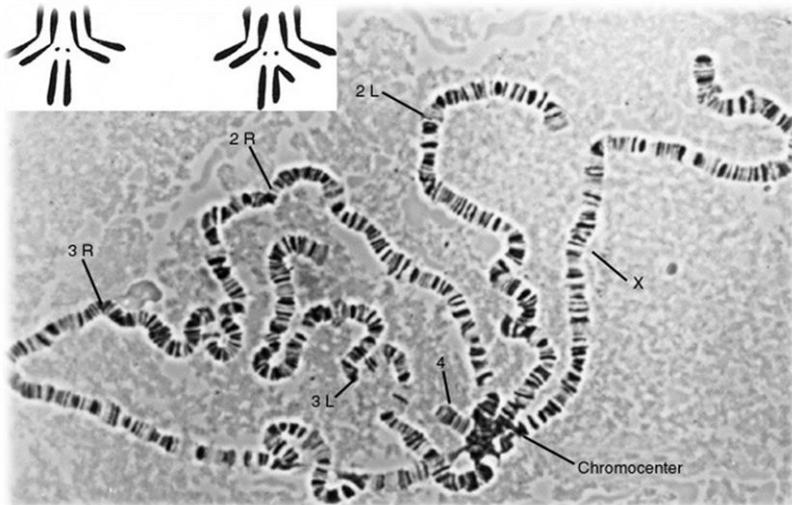
История открытия



Ф. Ритосса, 1962 г.



А. Тиссиерес, 1974 г.



Основные семейства белков теплового шока

Семейство	Молекулярная масса, кДа	Основные функции
Hsp100 (Clp у прокариот)	100-104	Разворачивание белков, растворение белковых агрегатов, протеолиз
Hsp90 (HtpG у прокариот)	82-90	Способствуют фолдингу и созреванию белков-клиентов
Hsp70 (DnaK у прокариот)	68-75	Предотвращение агрегации белков, фолдинг, участие в растворении белковых агрегатов
Hsp60, шаперонины-60 (GroEL у прокариот)	58-65	Фолдинг синтезированных <i>de novo</i> и денатурировавших белков
Малые белки теплового шока sHsp (Ibp у прокариот)	12-43	Предотвращение агрегации белков с нарушенной конформацией

Шаперонины

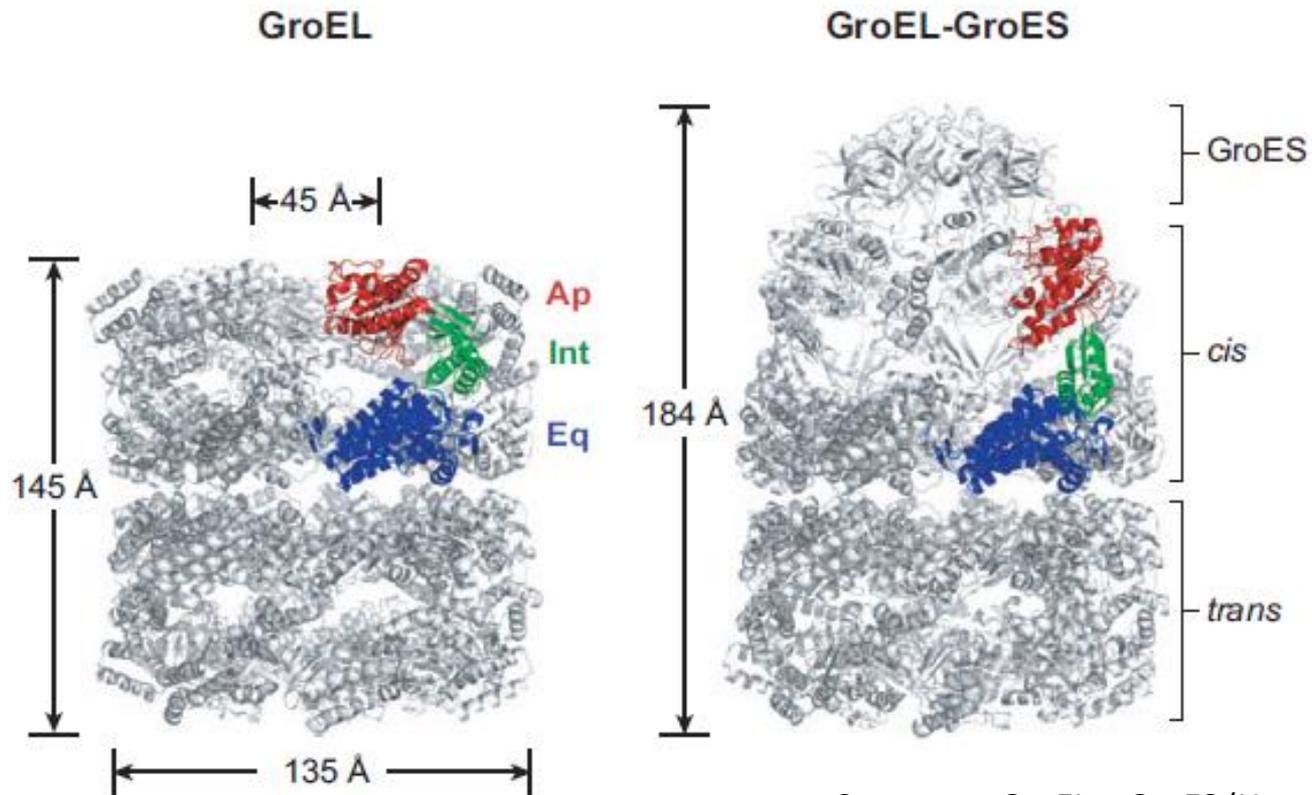
Группа I

Комплекс GroEL/GroES у эубактерий, Hsp60/Hsp10 в митохондриях, RuBisCO-связывающий белок в хлоропластах

Группа II

Термосома у архей, CCT (TRiC) в цитозоле эукариот

Комплекс GroEL/GroES



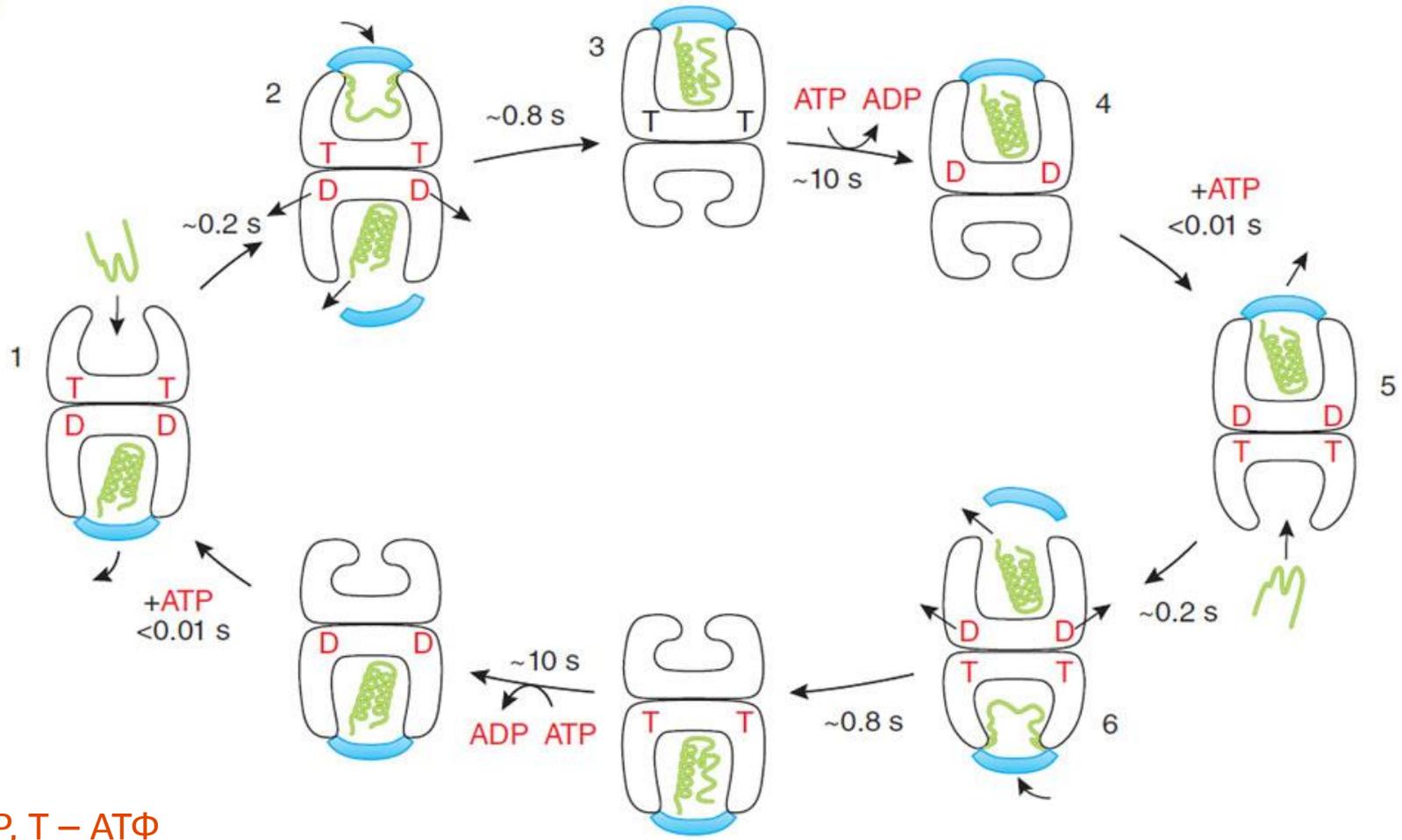
Структура GroEL и GroES (Horwich et al. 2007)

Ap – апикальный домен

Int – промежуточный домен

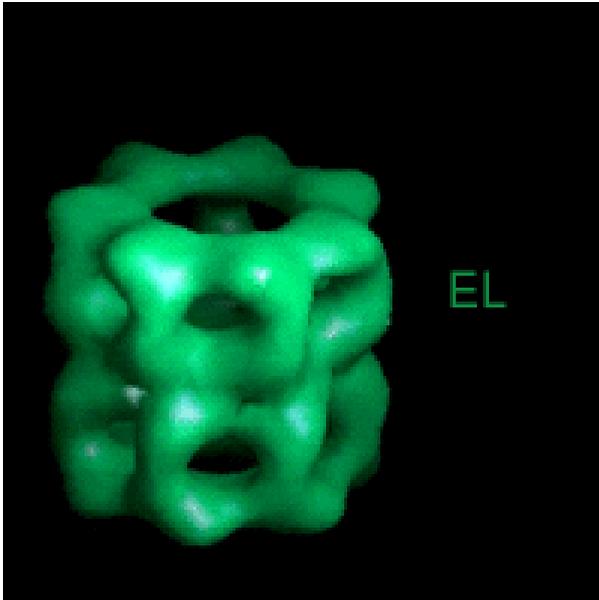
Eq – экваториальный домен

Механизм работы GroEL/GroES



АТФ, Т – АТФ
АДФ, D – АДФ

Комплекс GroEL/GroES



Изменение конформации GroEL:

1. Присоединение АТФ,
2. Присоединение GroES,
3. Гидролиз АТФ

EL – GroEL

ES – GroES

АТФ – АТФ

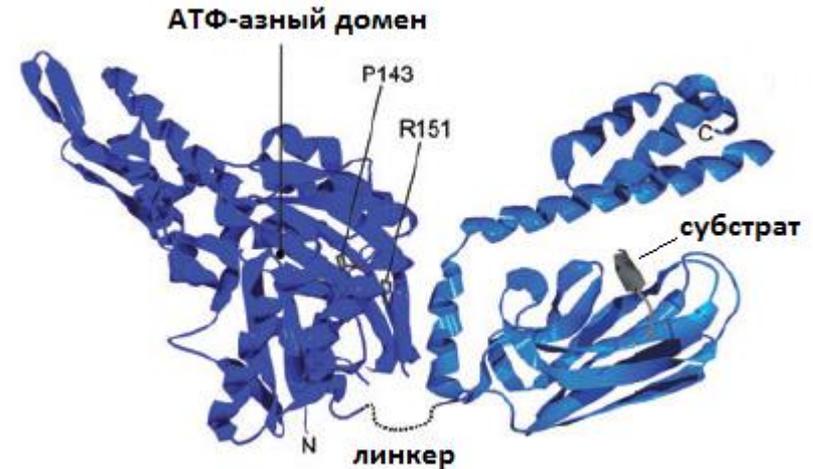
АДП – АДП

Криоэлектронные микрофотографии GroEL/GroES
(группа Helen Saibil, Birkbeck College, Лондон)

Комплекс DnaK/DnaJ/GrpE (Hsp70/Hsp40/NEF)

Шаперон DnaK (Hsp70):

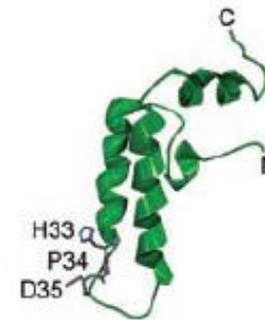
- N-концевой АТФ-азный домен,
- междоменный линкер,
- субстрат-связывающий домен



Молекула DnaK (изменено из Genevaux et al., 2007)

Ко-шаперон DnaJ (Hsp40):

- N-концевой J-домен,
- G/F-богатый домен,
- цистеиновый домен,
- C-концевой домен



J-домен DnaJ (изменено из Genevaux et al., 2007)

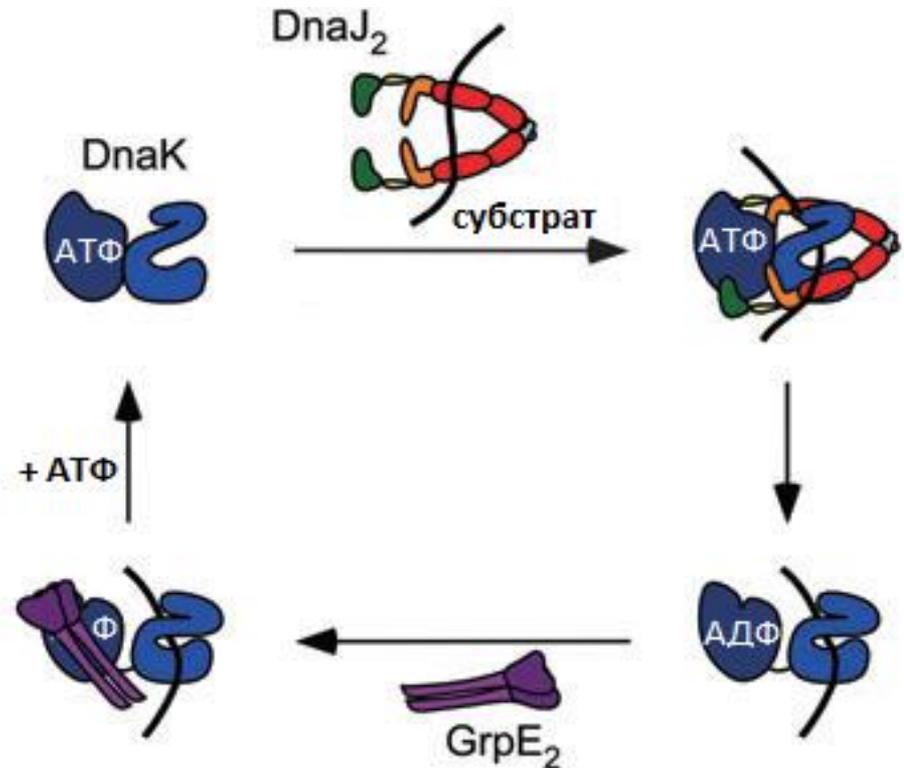
Механизм работы DnaK/DnaJ/GrpE

DnaK:

- АТФ-азный домен,
- субстрат-связывающий домен

DnaJ:

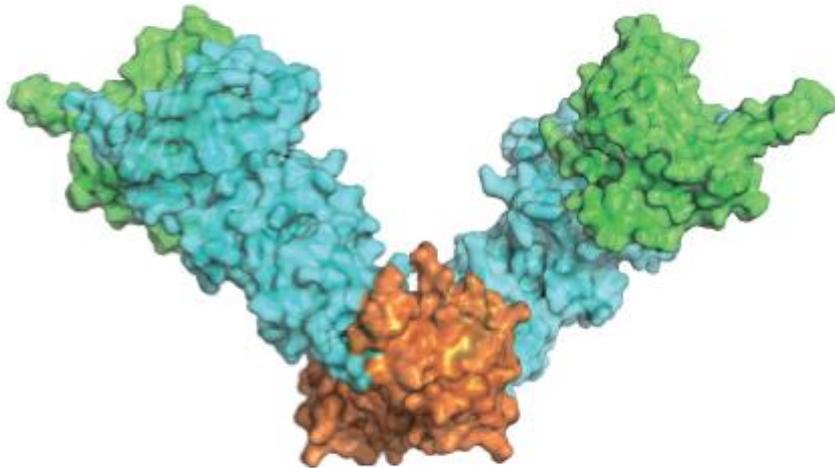
- J-домен,
- G/F-богатый домен,
- цистеиновый домен,
- С-концевой домен



Изменено из Genevaux et al., 2007

Строение Hsp90 (HtrG)

Открытая конформация



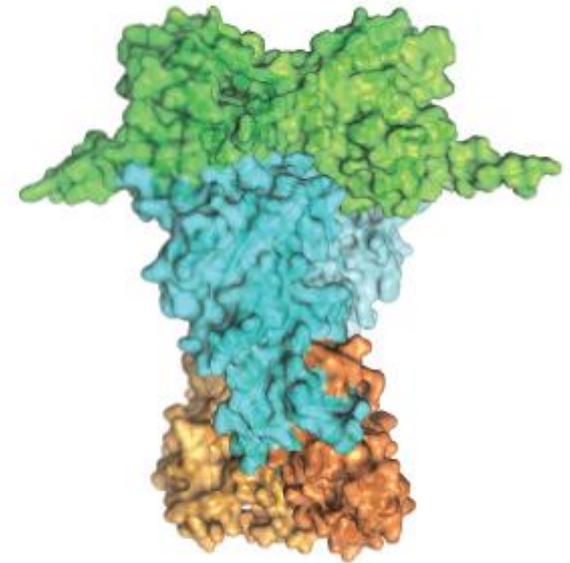
Бактериальный HtrG

Ко-шапероны,
АТФ,
Белки-клиенты



Ко-шапероны,
АДФ + Ф,
Белки-клиенты

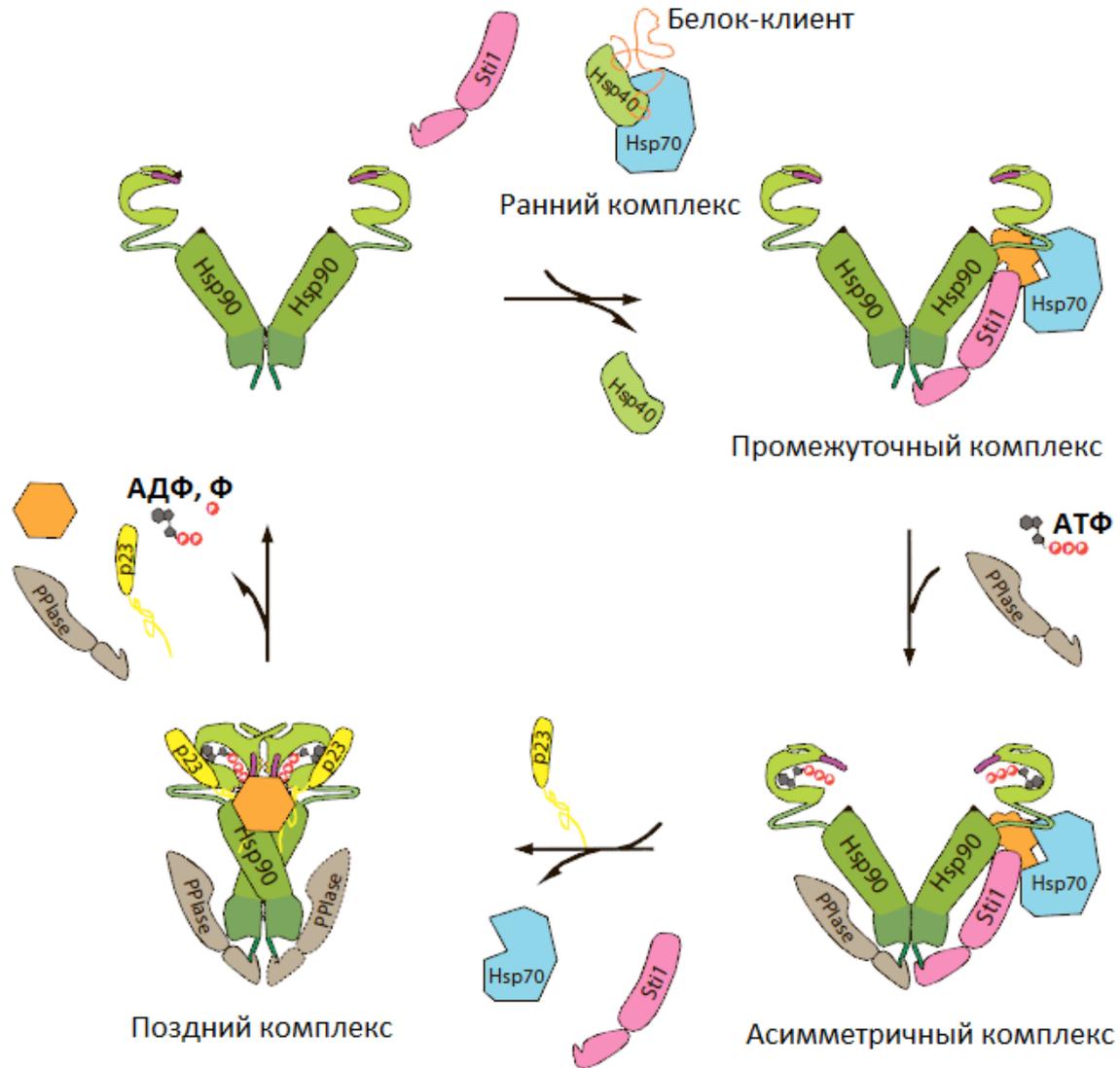
Закрытая конформация



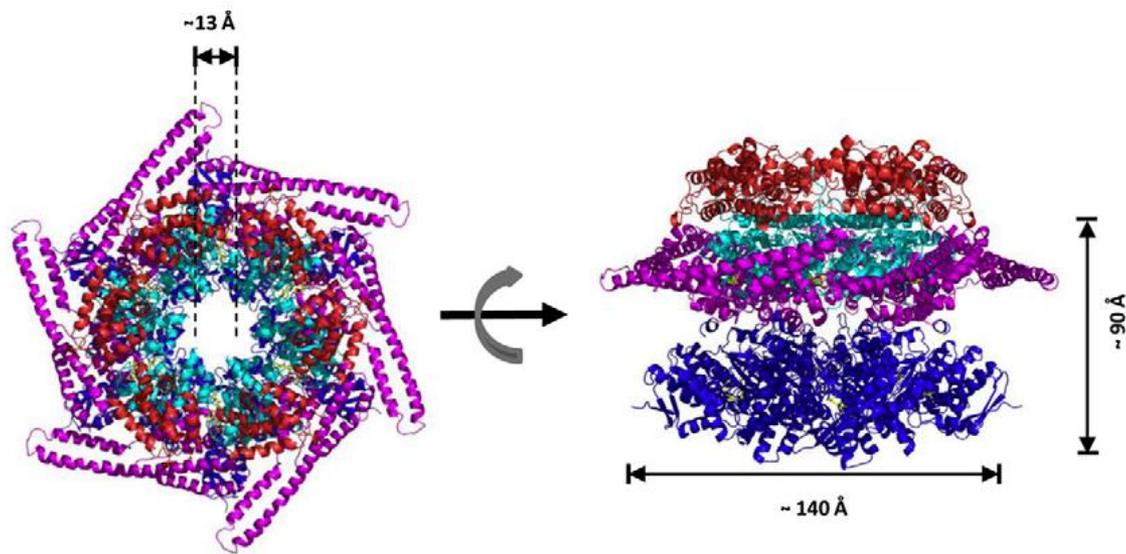
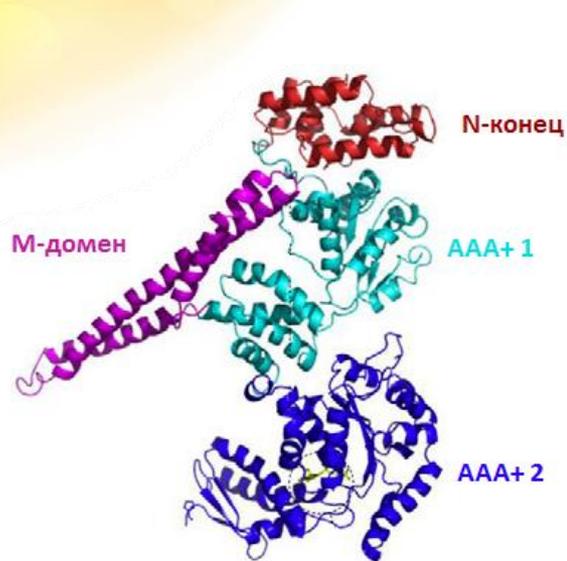
Hsp90 дрожжей

Изменено из Li, Buchner, 2013

Шаперонный цикл Hsp90 для рецепторов стероидных гормонов

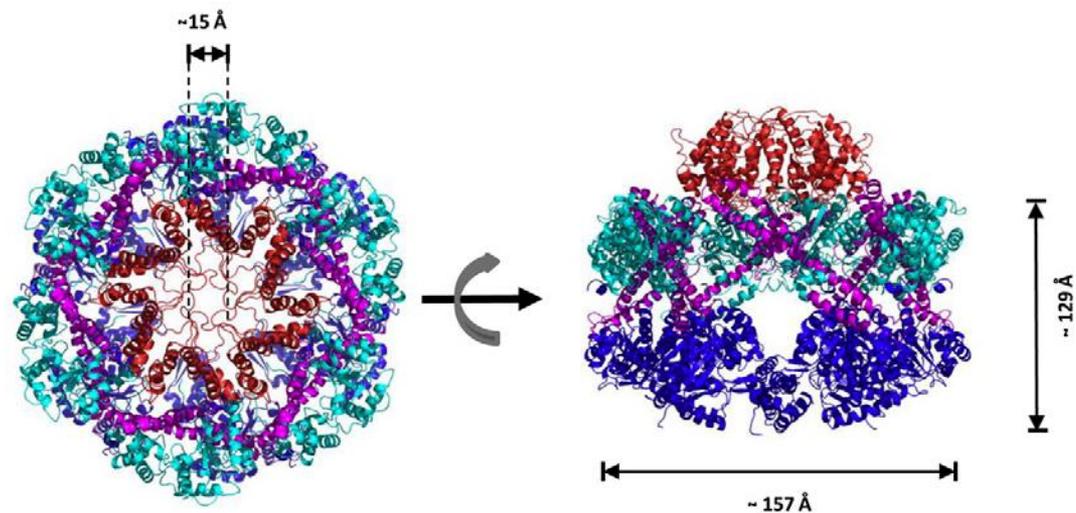


Строение Hsp100 (Clp)



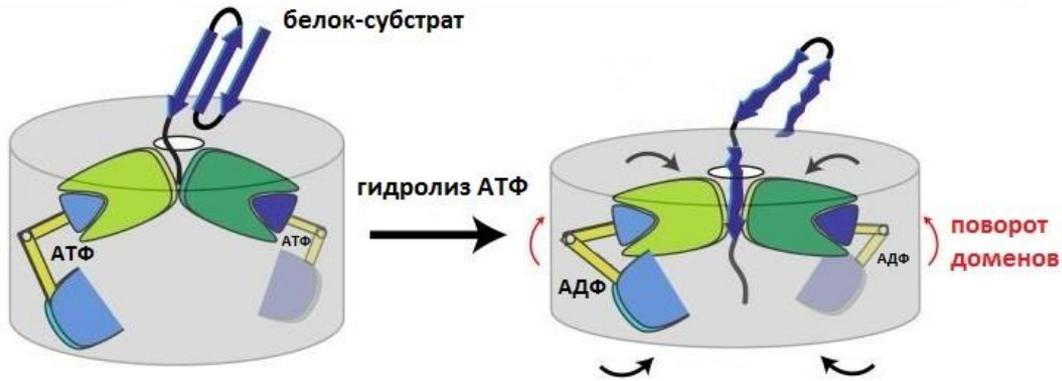
ClpB *E. coli*, вид сверху и сбоку (Hodson et al., 2012)

Мономер ClpB *E. coli* (Mogk, Bukau 2004; Hodson et al., 2012, с изменениями)



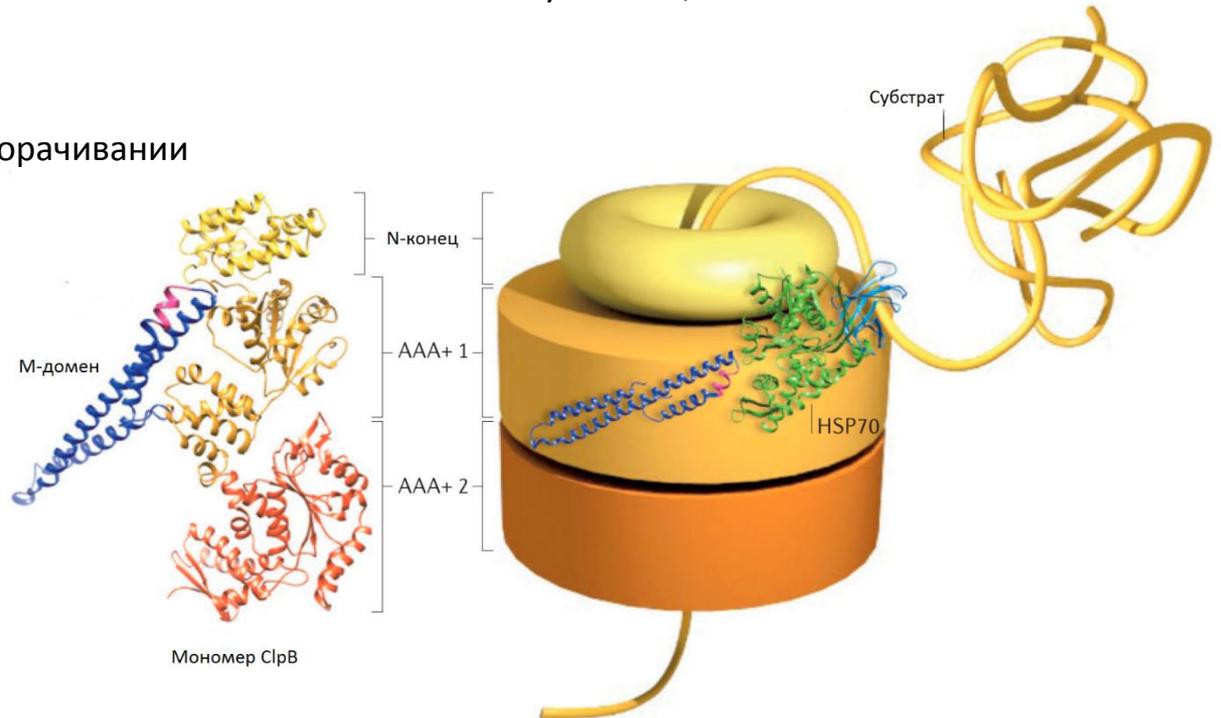
Hsp104 *S. cerevisiae*, вид сверху и сбоку (Hodson et al., 2012)

Разворачивание белков ClpV



Изменено из Glynn et al., 2009

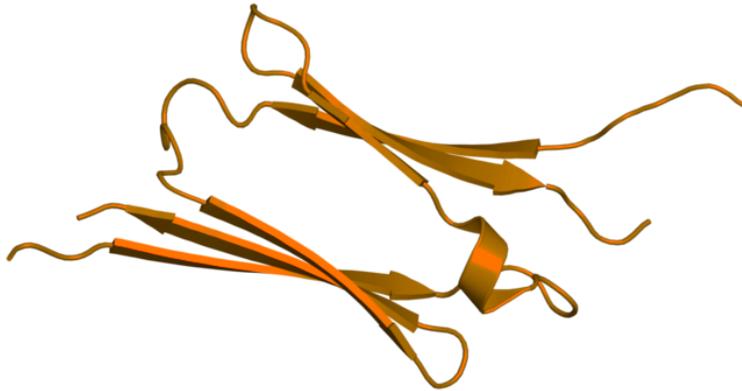
Взаимодействие DnaK с ClpV при разворачивании белков (изменено из Saibil, 2015)



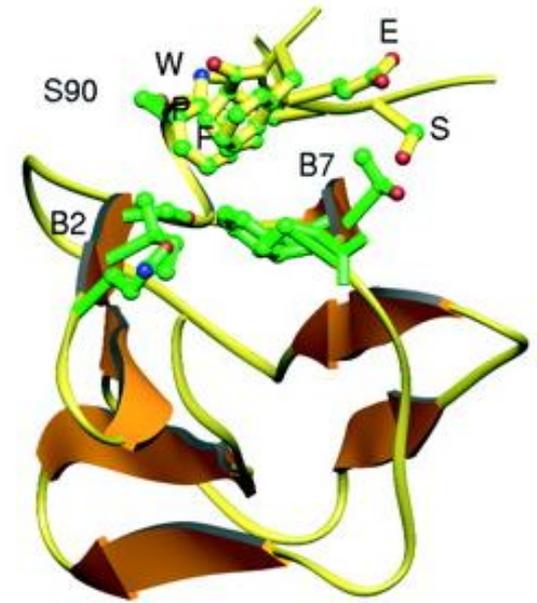
Малые белки теплового шока (Ibp)

Структура малых белков теплового шока (sHsp):

- Вариабельный N-концевой участок
- Консервативный α -кристаллиновый домен
- Вариабельный C-концевой участок



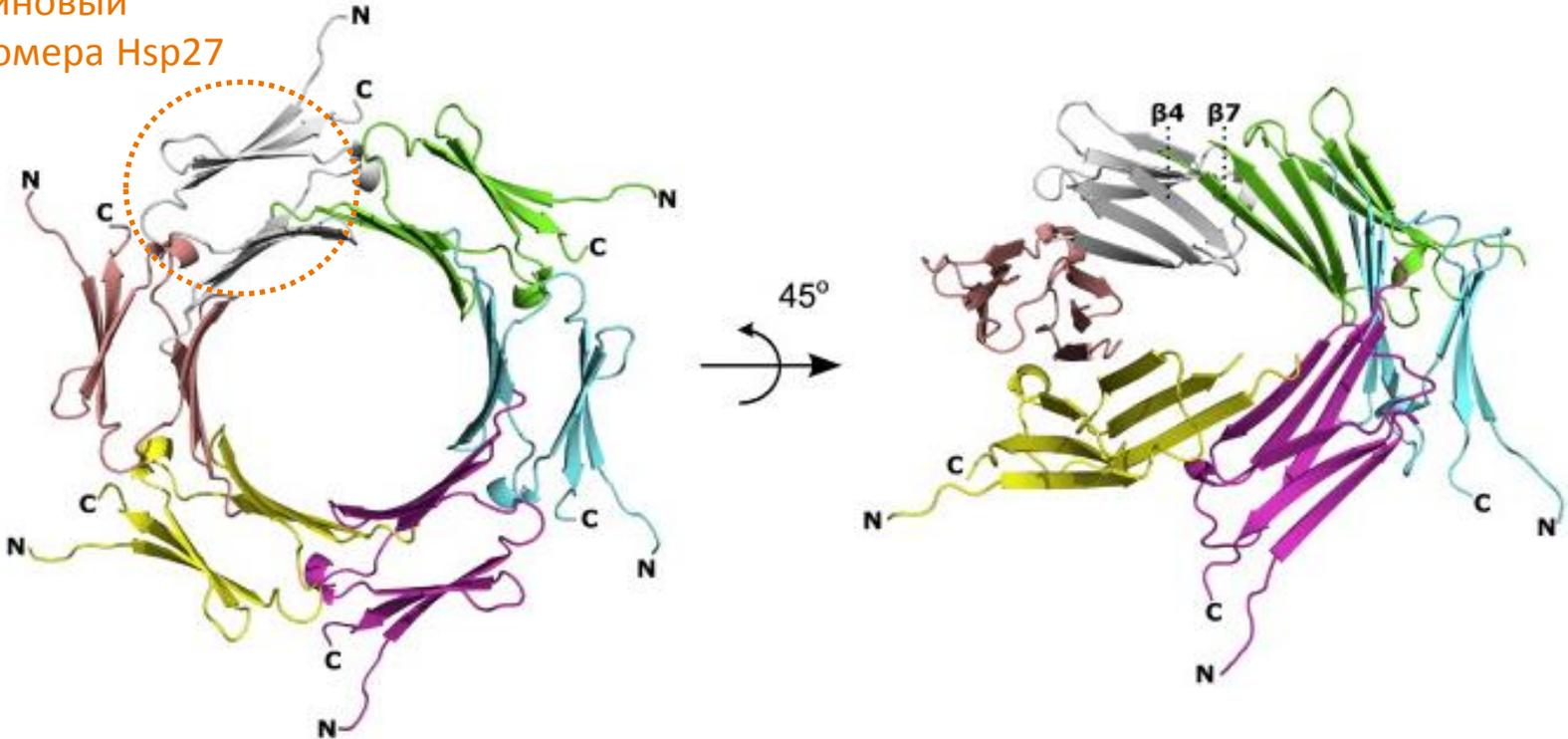
α -кристаллиновый домен HSPB1
(PDB, Baranova et al., 2011)



Структура Hsp27 (Thériault et al, 2004)

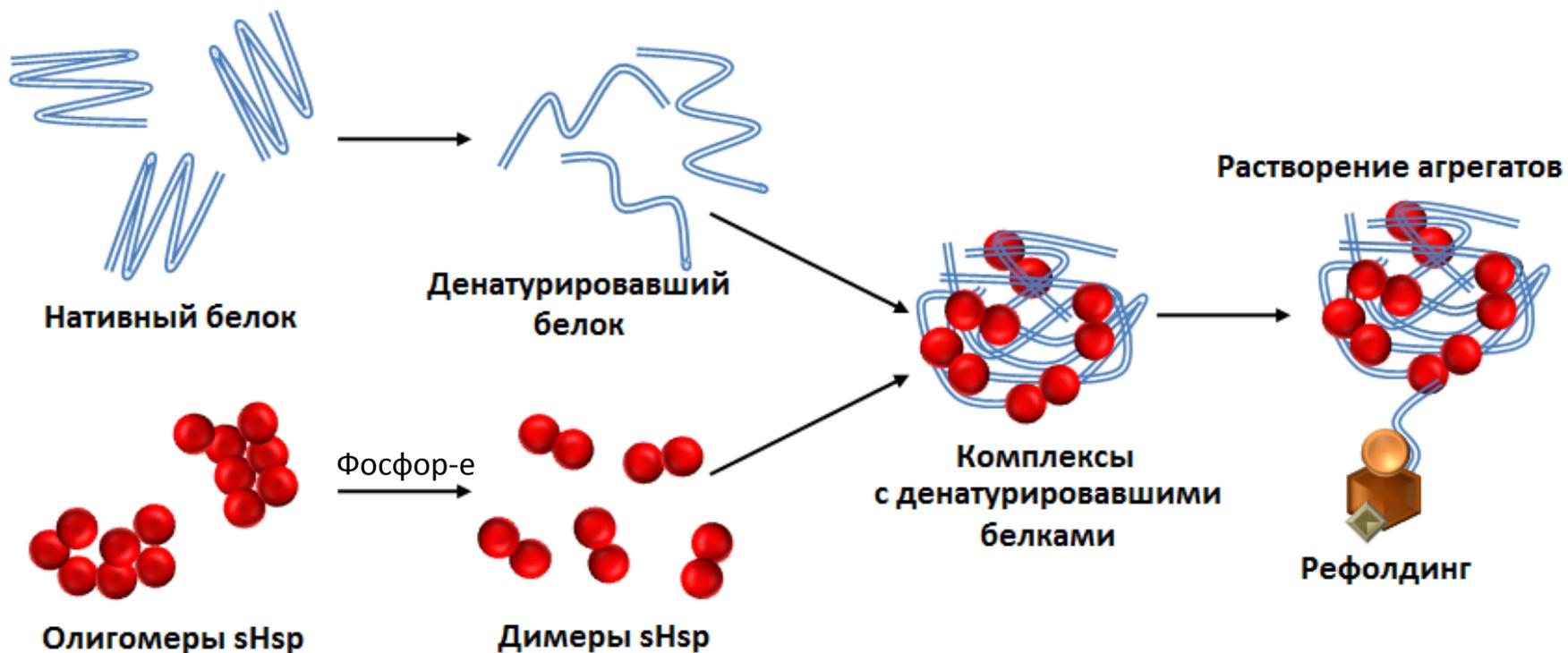
Олигомеры sHsp

α-кристаллиновый
домен мономера Hsp27



Олигомеры α-кристаллиновых доменов HSPB1 –
человеческого гомолога Hsp27 (Baranova et al., 2011)

Предотвращение агрегации денатурировавших белков



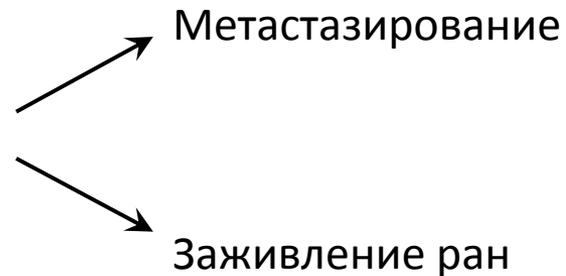
Изменено из HSPIR (<http://pdslab.biochem.iisc.ernet.in/hspir/shsp.php>)

Белки теплового шока и заболевания человека

HSPC (Hsp90):

- ингибирует апоптоз;
- стабилизирует мутировавшие рецепторы (SRC тирозинкиназа и др.);
- способствует связыванию ДНК с теломеразой;
- стимулирует ангиогенез;

➤ стимулирует миграцию клеток.



Развитие рака

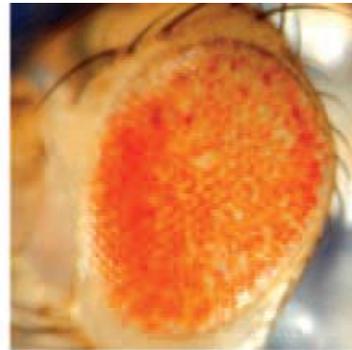
Белки теплового шока и заболевания человека

HSPA (Hsp70):

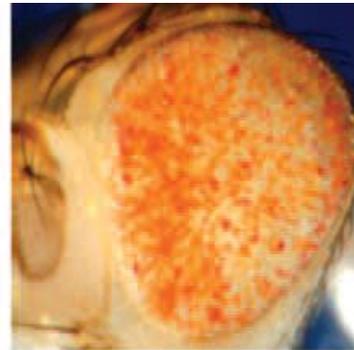
- ингибирует апоптоз (взаимодействие с каспазами);
- предотвращает образование токсичных белковых агрегатов (в т.ч. агрегатов белков с полиглутаминовыми трактами).



Hsp70⁺
(12)



Df(3R)Hsp70A
(8)



Df(3R)Hsp70A Hsp70Ba³⁰⁴
(6)



Df(3R)Hsp70A Df(3R)Hsp70B
(0)

Белки теплового шока и заболевания человека

HSPD/ССТ (Hsp60):

- мутации в шаперонинах (относятся к шаперонопатиям) вызывают невропатии, миопатии (наследственная спастическая параплегия и др.).

Белки теплового шока и заболевания человека

α-кристаллины (HSPB4, HSPB5):

- обеспечивают прозрачность хрусталика глаза, мутации в них проявляются во врождённой катаракте.

HSPB1:

- ингибирует апоптоз;
- взаимодействует с элементами цитоскелета, стимулирует миграцию и инвазию клеток.

HSPB1, HSPB8:

- предотвращают образование белковых агрегатов и таким образом снижает проявление нейродегенеративных заболеваний (болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона).

