

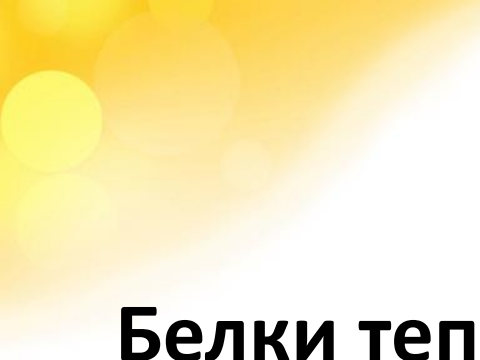
**Малькеева Дина**

**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.

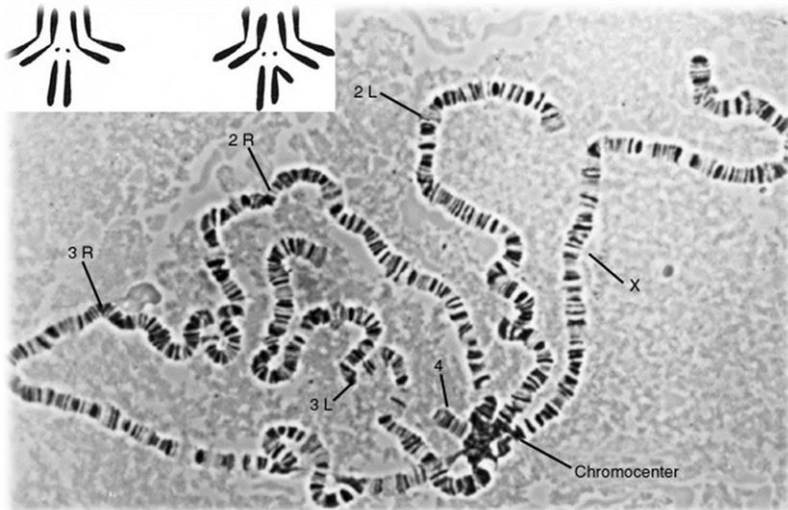
# История открытия



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

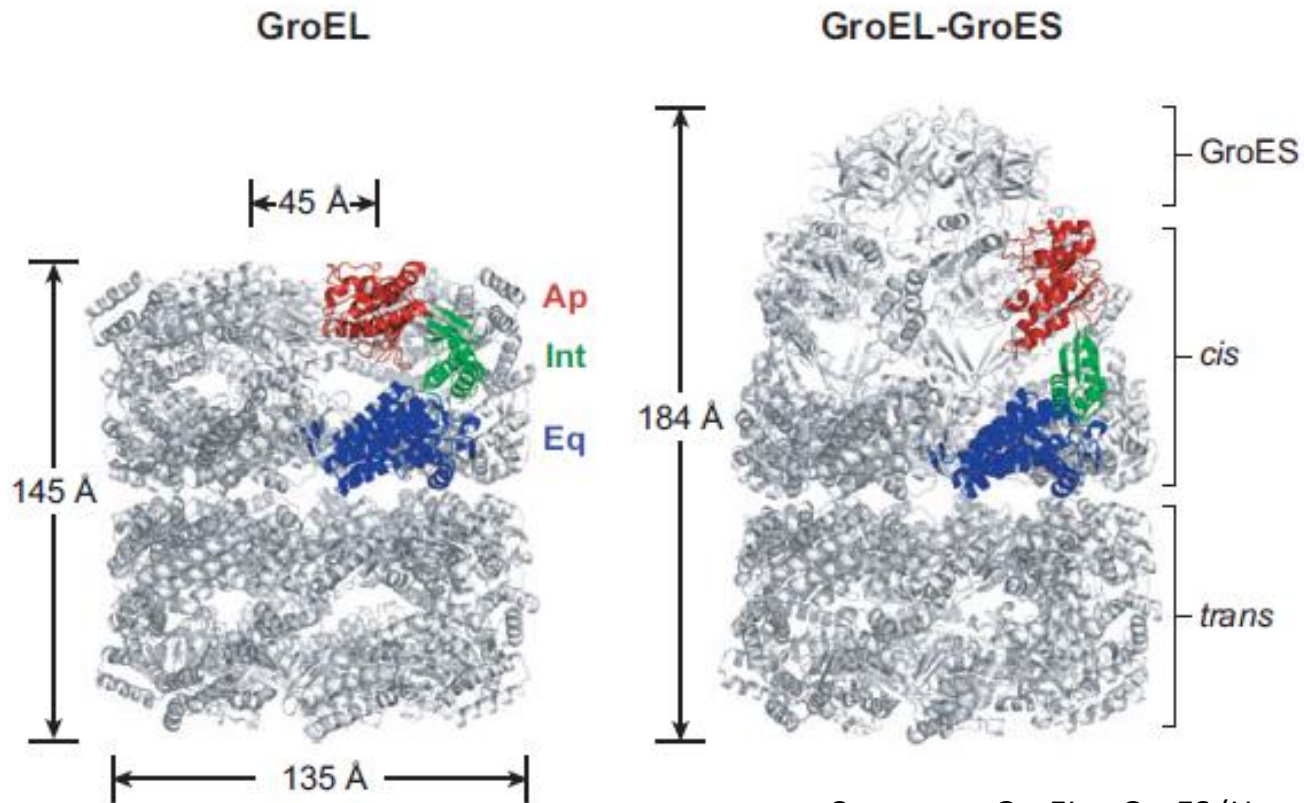
## Группа I

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

## Группа II

Термосома у архей, CCT (TRiC) в цитозоле эукариот

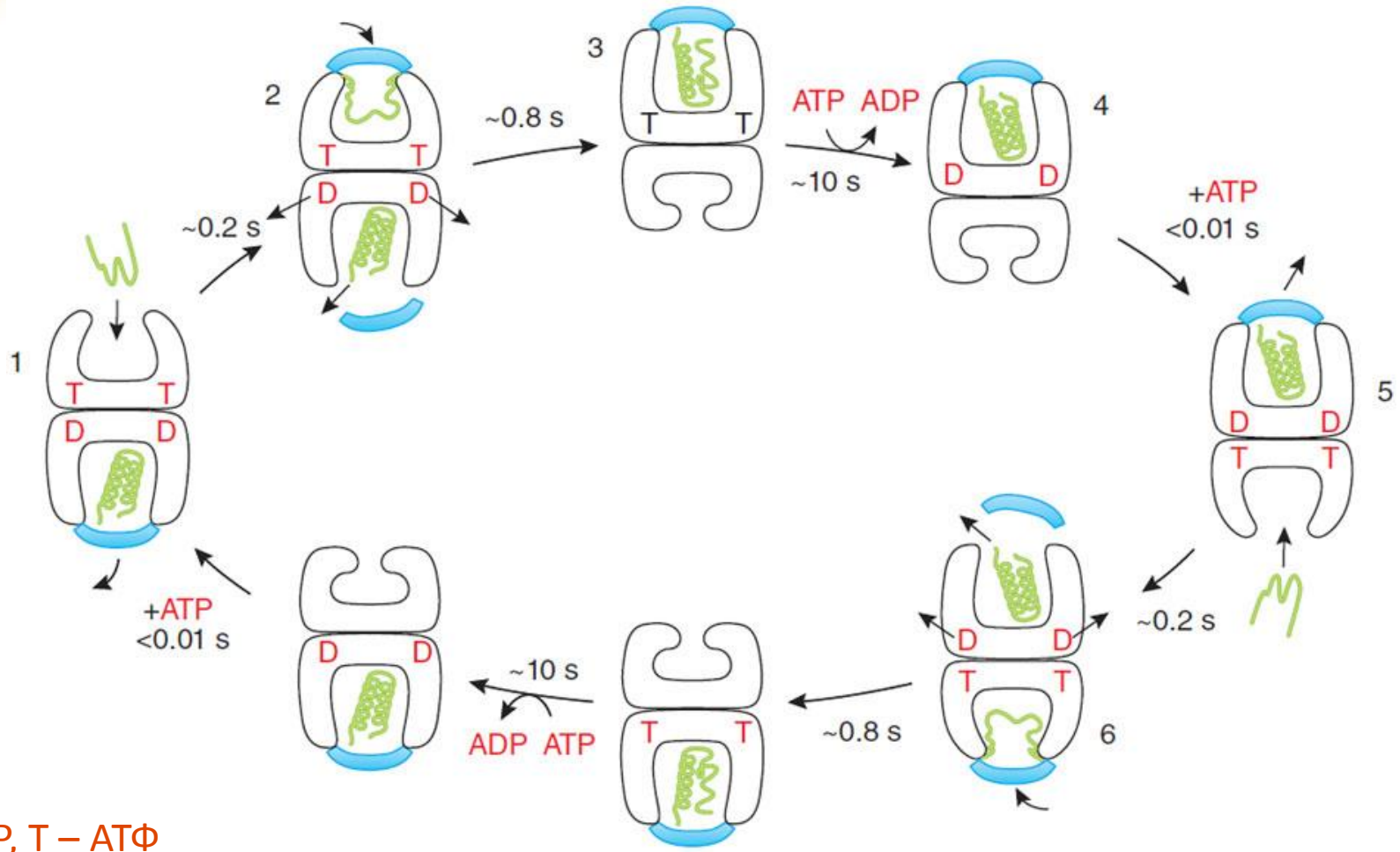
# Комплекс GroEL/GroES



Структура GroEL и GroES (Horwich et al. 2007)

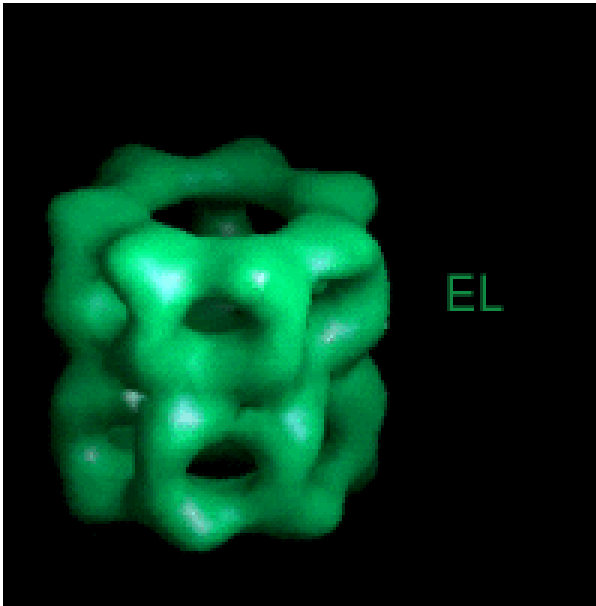
- Ap – апикальный домен
- Int – промежуточный домен
- Eq – экваториальный домен

# Механизм работы GroEL/GroES



ATP, T – АТФ  
ADP, 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

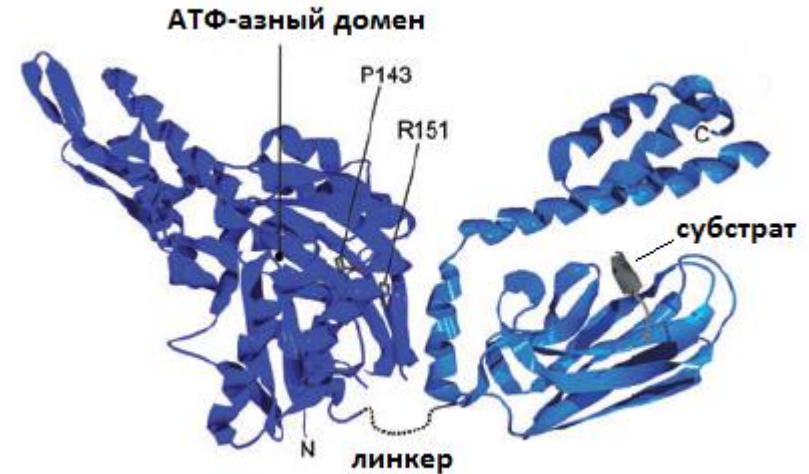
Криоэлектронные микрофотографии GroEL/GroES  
(группа Helen Saibil, Birkbeck College, Лондон)



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

Шаперон DnaK (Hsp70):

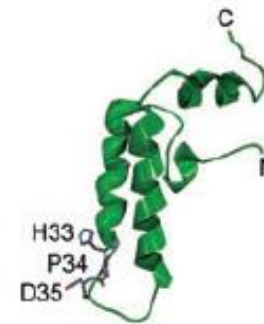
- N-концевой АТФ-азный домен,
- междоменный линкер,
- субстрат-связывающий домен



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)

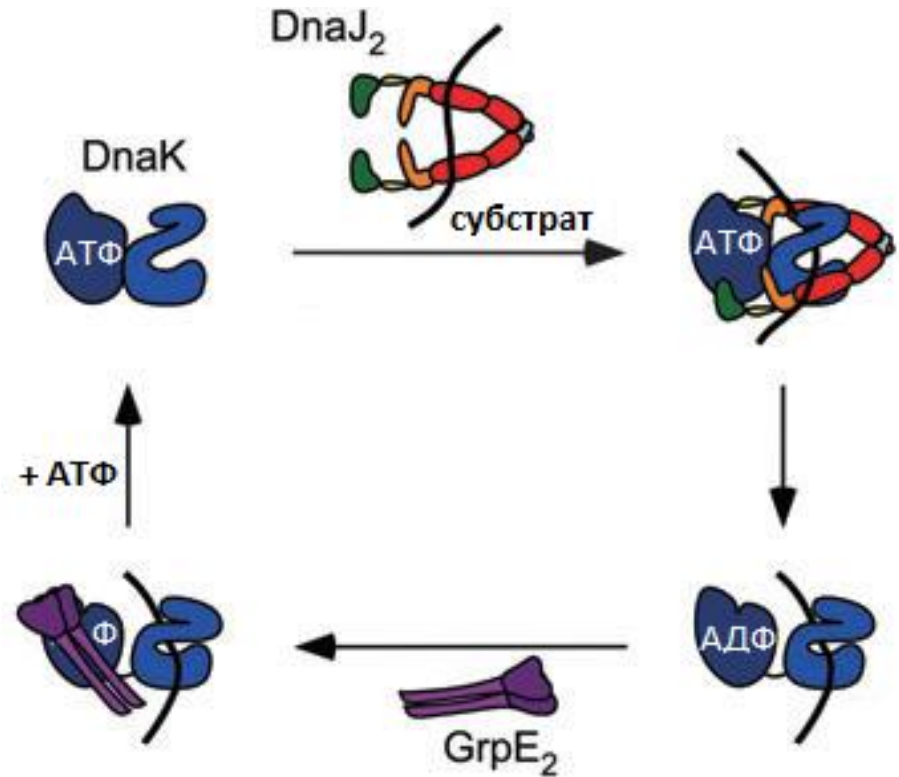
# Механизм работы DnaK/DnaJ/GrpE

DnaK:

- АТФ-азный домен,
- субстрат-связывающий домен

DnaJ:

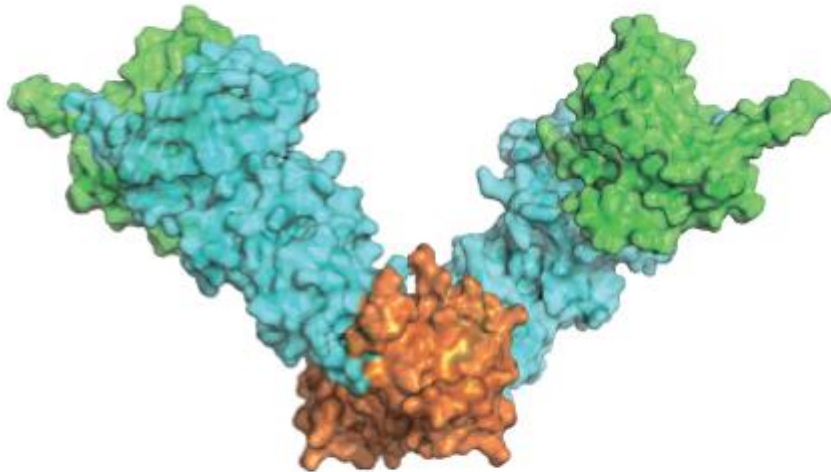
- J-домен,
- G/F-богатый домен,
- цистеиновый домен,
- С-концевой домен



Изменено из Genevaux et al., 2007

# Строение Hsp90 (HtrG)

Открытая конформация



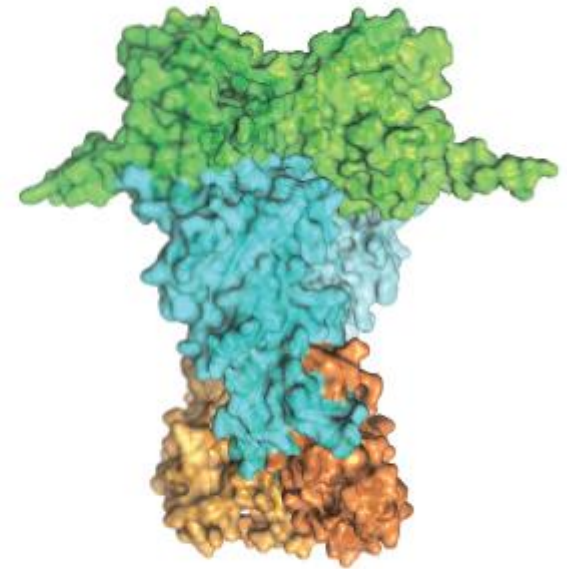
Бактериальный HtrG

Ко-шапероны,  
АТФ,  
Белки-клиенты



Ко-шапероны,  
АДФ + Ф,  
Белки-клиенты

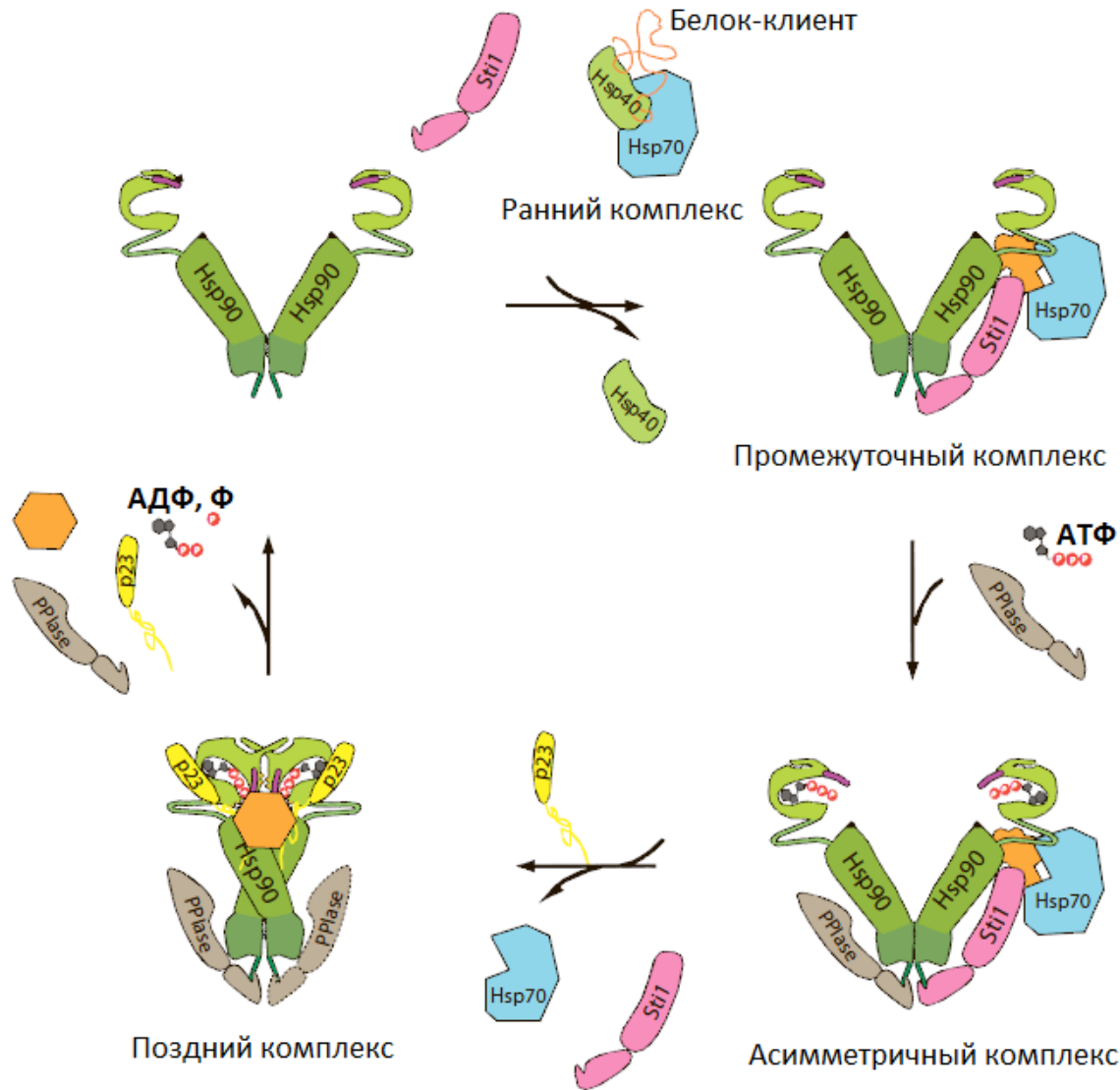
Закрытая конформация



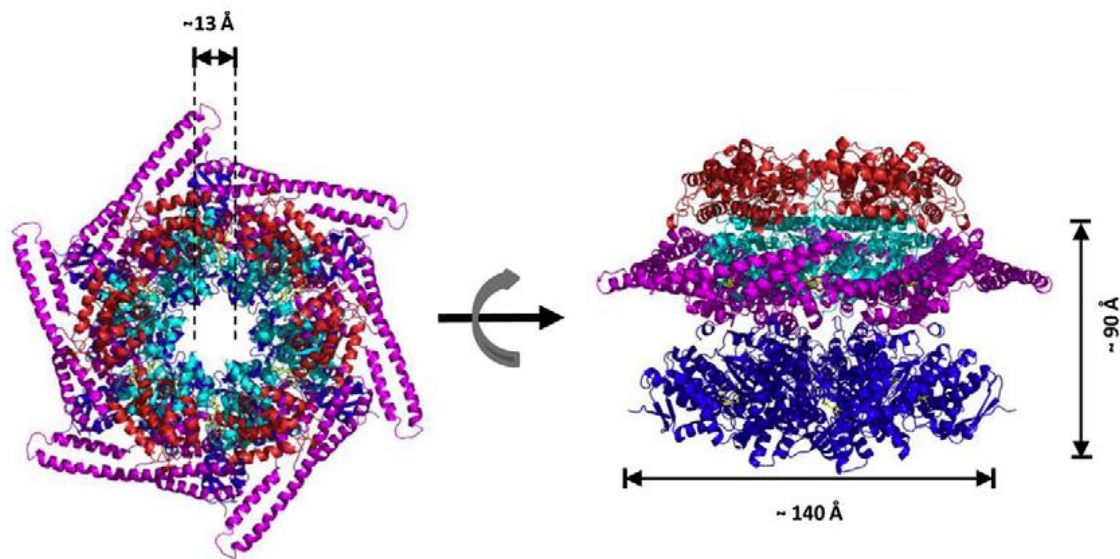
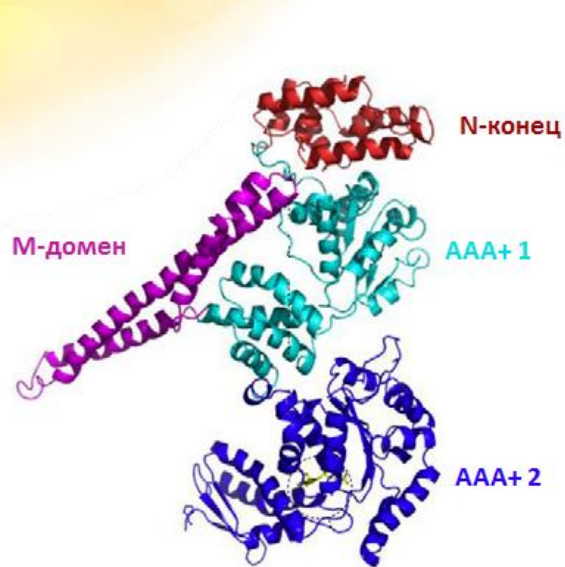
Hsp90 дрожжей

Изменено из Li, Buchner, 2013

# Шаперонный цикл Hsp90 для рецепторов стероидных гормонов

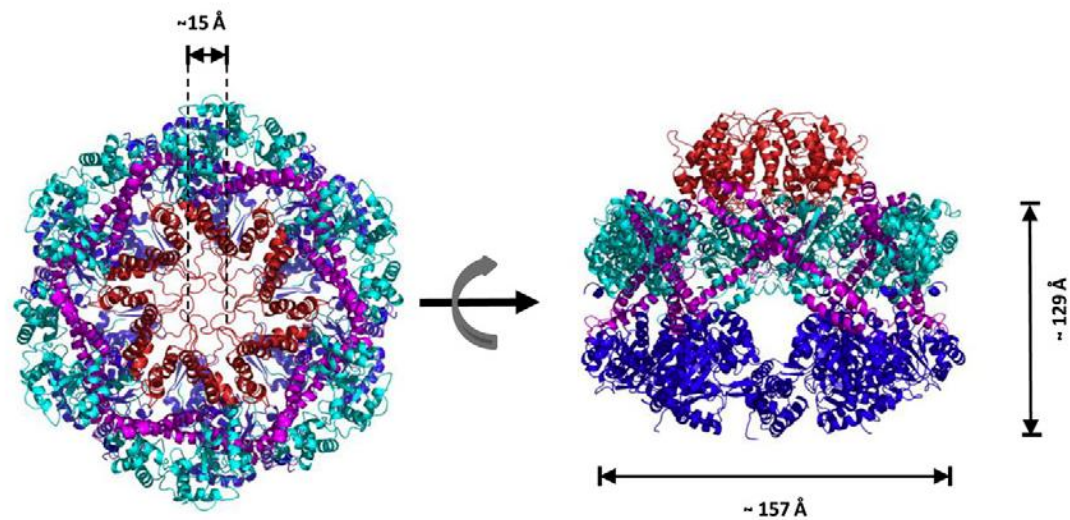


# Строение Hsp100 (Clp)



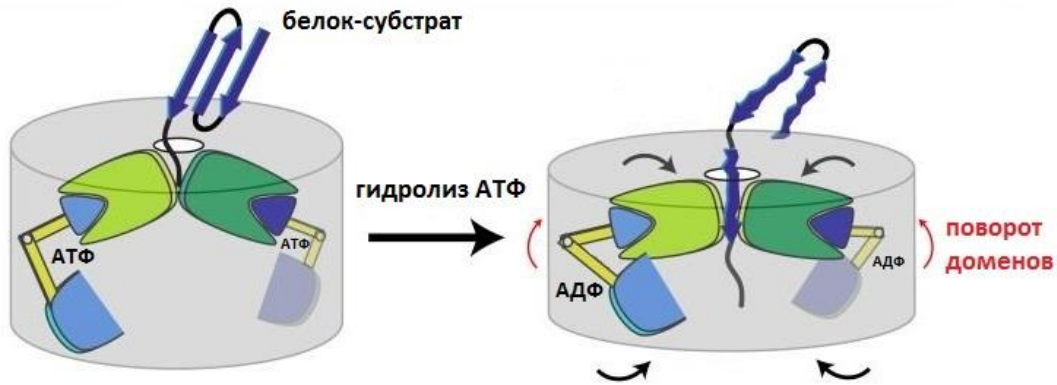
ClpB *E. coli*, вид сверху и сбоку (Hodson et al., 2012)

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



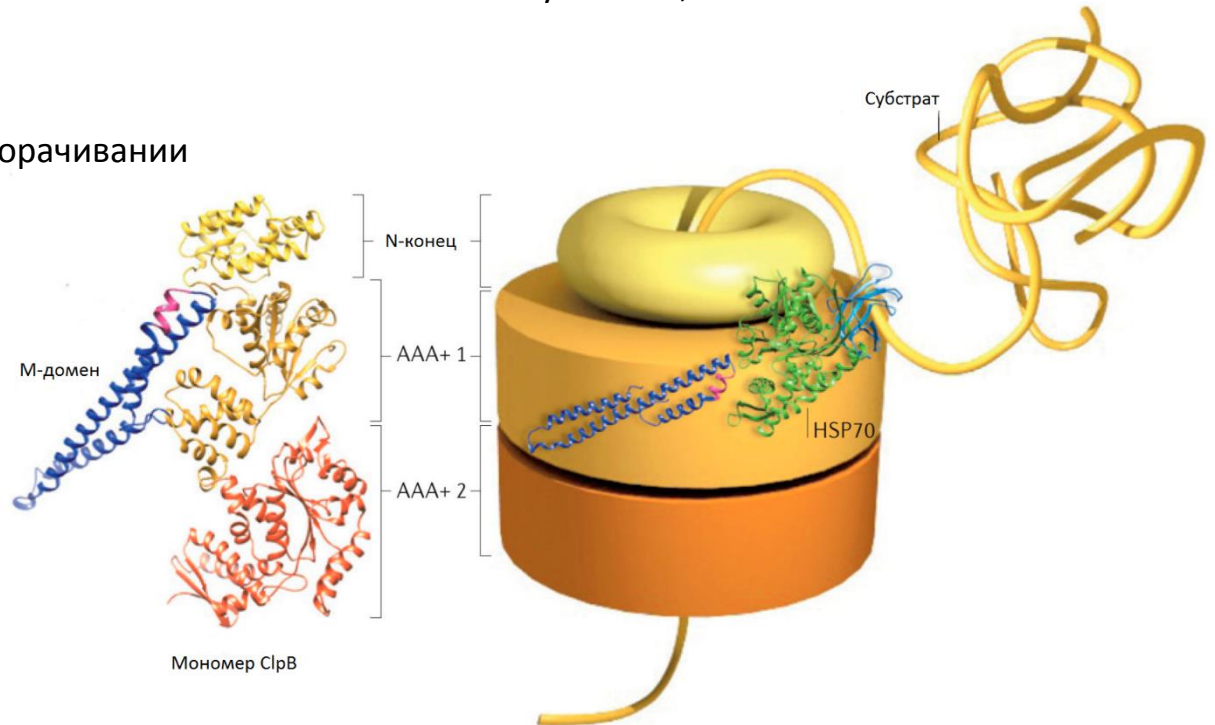
Hsp104 *S. cerevisiae*, вид сверху и сбоку (Hodson et al., 2012)

# Разворачивание белков ClpV



Изменено из Glynn et al., 2009

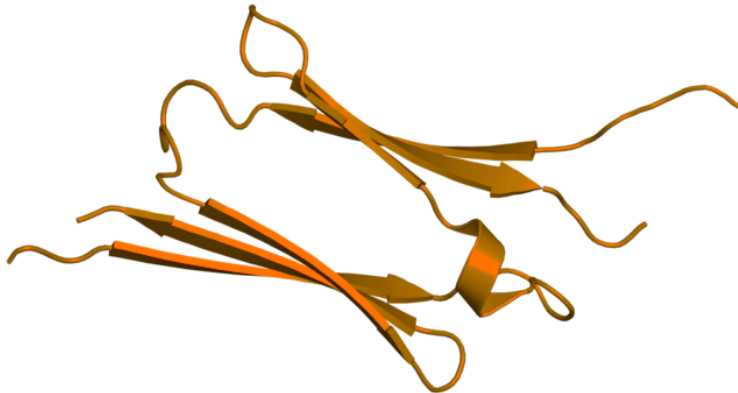
Взаимодействие DnaK с ClpV при разворачивании белков (изменено из Saibil, 2015)



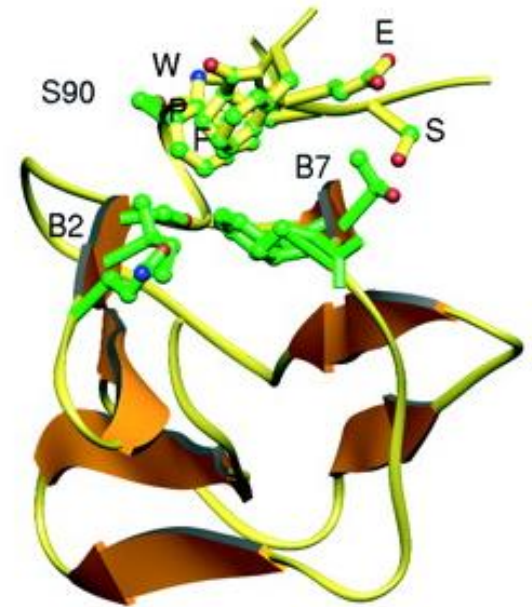
# Малые белки теплового шока (Ibp)

Структура малых белков теплового шока (sHsp):

- Вариабельный N-концевой участок
- Консервативный  $\alpha$ -кристаллиновый домен
- Вариабельный C-концевой участок



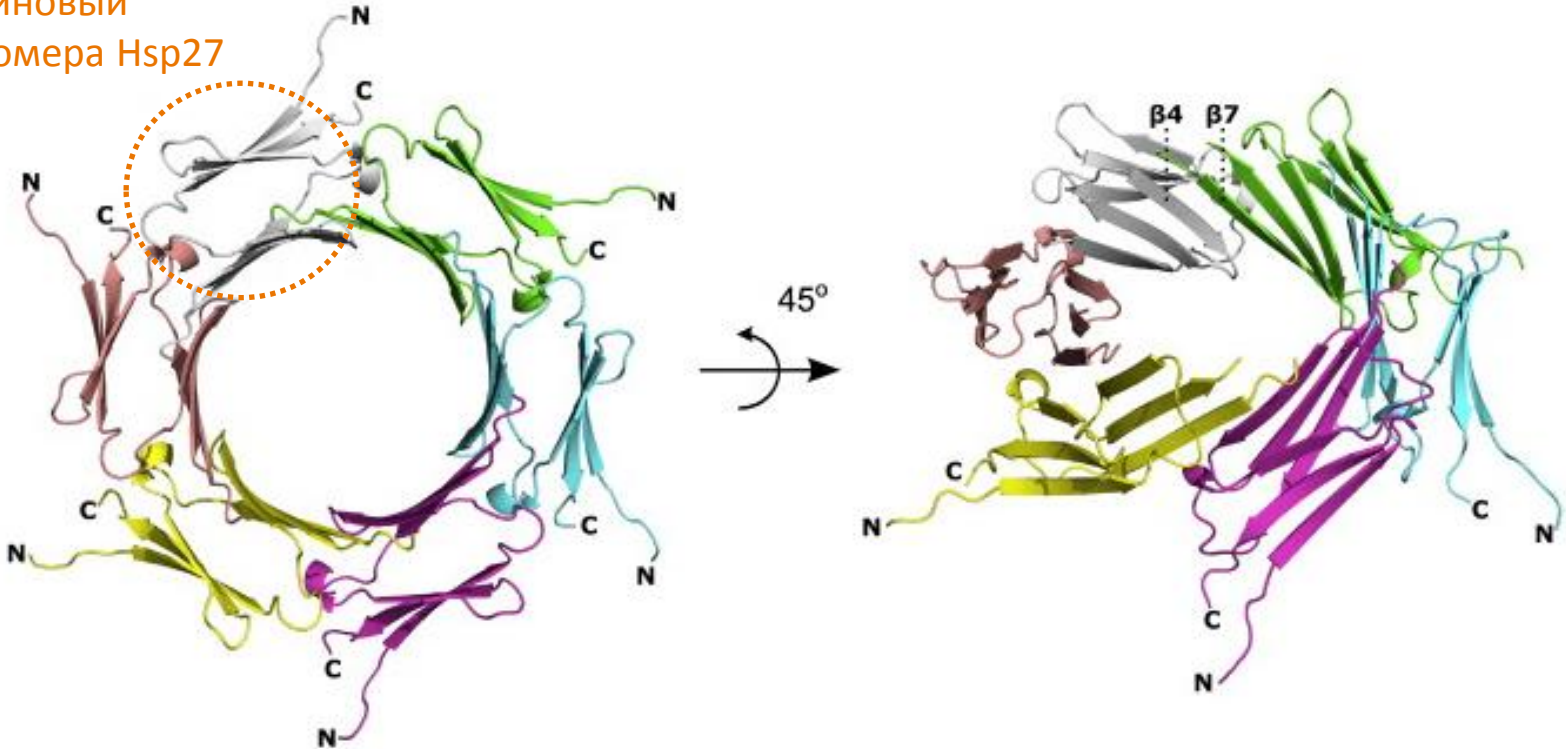
$\alpha$ -кристаллиновый домен HSPB1  
(PDB, Baranova et al., 2011)



Структура Hsp27 (Thériault et al, 2004)

# Олигомеры sHsp

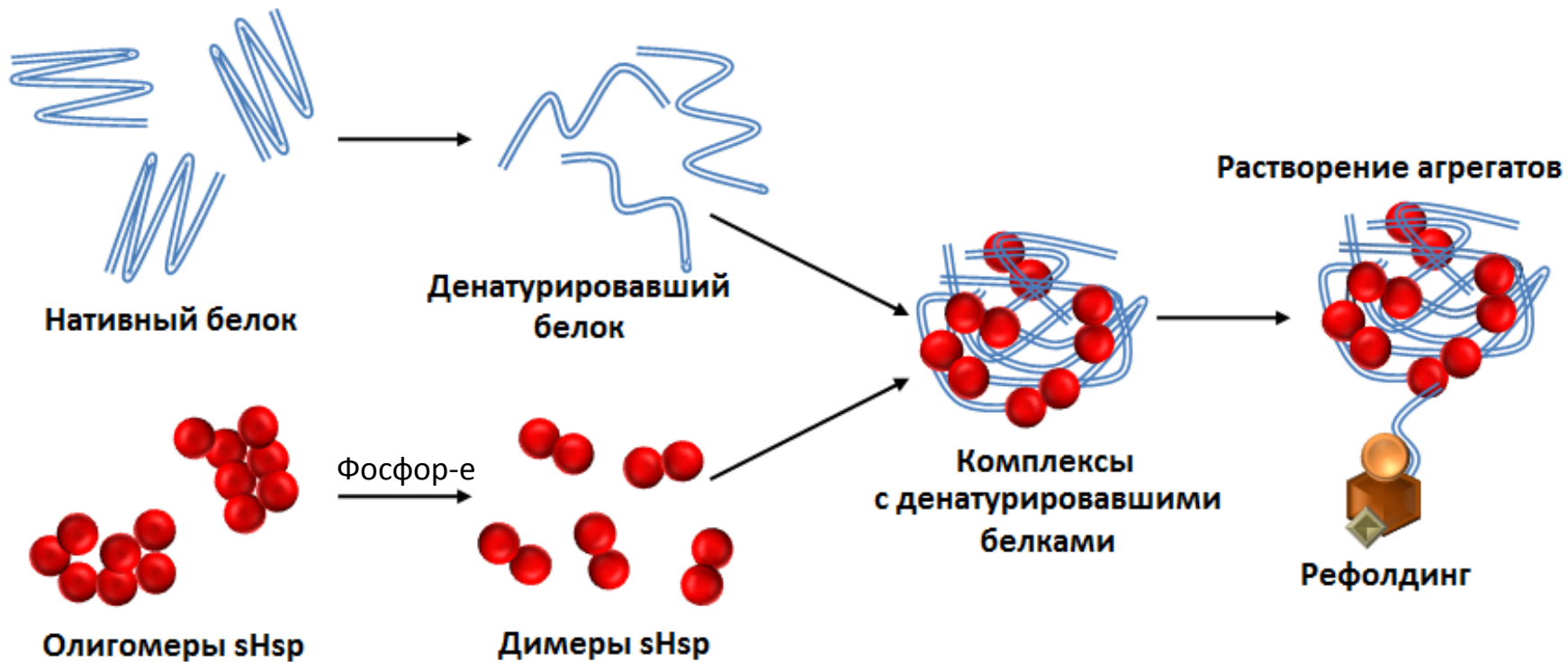
α-кристаллиновый  
домен мономера Hsp27



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.

Метастазирование

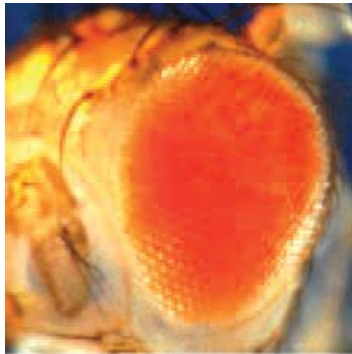
Заживление ран

Развитие рака

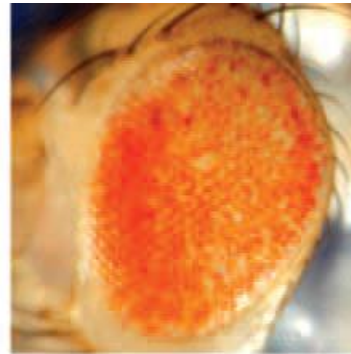
# Белки теплового шока и заболевания человека

## HSPA (Hsp70):

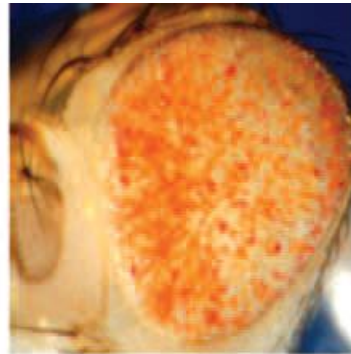
- ингибирует апоптоз (взаимодействие с каспазами);
- предотвращает образование токсичных белковых агрегатов (в т.ч. агрегатов белков с полиглутаминовыми трактами).



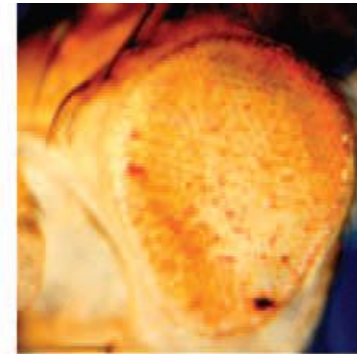
*Hsp70<sup>+</sup>*  
(12)



*Df(3R)Hsp70A*  
(8)



*Df(3R)Hsp70A Hsp70Ba<sup>304</sup>*  
(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).

