

Hsp90 のクローズドフォームの結晶構造

奥村英夫

Hsp90は最も豊富にサイトゾルに存在する分子シャペロンである。細胞内においては90kDa程の分子が二量体を形成し、癌遺伝子タンパク質キナーゼなどを含む多数のシグナル伝達タンパク質などをクライアントタンパク質として、フォールディングや構造の調整をしている。そのため癌治療においては魅力的な薬剤標的となっている。クライアントタンパク質は分子シャペロンの構造変化を伴う反応サイクルによって活性化されると考えられているが、そのためにはHsp70や他の付随タンパク質が複合体を形成し、協同的に反応する必要がある。これまでにHsp90の個々のドメイン構造は明らかにされてきたが、構造変化を含む反応サイクルの詳細を明らかにするためにはHsp90二量体全体の構造決定が必要であった。今回、酵母の全長Hsp90とATP類似体、コシャペロンの複合体の構造が決定されたので紹介する。

紹介論文

Crystal structure of an Hsp90-nucleotide-p23/Sba1 closed chaperone complex
Ali, M. M.U., et al. and Pearl, L. H. (Institute of Cancer Research, UK)
Nature, 440, 1013-1017 (2006)

要旨

Hsp90(heat shock protein 90kDa)は広く見られる分子シャペロンである。多くの真核細胞におけるシグナル伝達系の集合や制御を担っており、多くの癌の合理的な化学療法の新しい標的となっている。これまでHsp90の分離されたドメインの構造は決定されてきたが、全長Hsp90の二量体の配置やATP依存的な動きは不明であり議論されている。本研究では酵母の全長Hsp90とATP類似体およびコシャペロンであるp23/Sba1との複合体の結晶構造について報告する。この構造解析により、Hsp90の閉じた状態の複合体構造、ATPを結合するアミノ末端部分の構造変化の詳細、そしてp23/Sba1によって閉じた状態が安定化される構造基盤が明らかとなった。予想とは裏腹に、閉じた状態のHsp90ではクライアントタンパク質を閉じ込めるのではないらしく、二つの結合面をもっており、その形成と分裂はシャペロンのATP分解反応サイクルと共役して起こる。

参考論文

Structure and Mechanism of the Hsp90 Molecular Chaperone Machinery
Pearl, L. H. & Prodromou, C. (Institute of Cancer Research, UK)
Annu. Rev. Biochem. 75, 271-294 (2006)