

Hsp90 伴侣复合体装配及对类固醇受体调节

王丹 金莉莉 王秋雨*

(辽宁大学生命科学系, 沈阳 110036)

摘要 真核细胞中近 100 种蛋白质都受 Hsp90 的调节。这些蛋白质多与信号转导作用有关, 它们与 Hsp90 一起进入一个以 Hsp90/Hsp70 为主的伴侣复合体, 在复合体内完成信号转导作用。Hsp90 除了和蛋白质的伴侣位点结合以外, 还在其他位点与辅助因子连接, 这是 Hsp90 能与蛋白质及辅助因子组装成复合体, 并进而调节其信号作用的结构基础。类固醇受体等蛋白质的信号转导作用是在 Hsp70、Hsp90 为基础的 5 种蛋白质(Hsp90, Hsp70, Hop, Hsp40 和 p23)组成的复合体中进行的。这个系统可以帮助理解在真核细胞中, Hsp70 和 Hsp90 怎样联合作用, 改变底物蛋白构象, 以及怎样应答信号作用。

关键词 Hsp90; 分子伴侣; 类固醇受体; 信号转导

Hsp90 是一种高度保守的基础应激蛋白, 在所有的真核细胞中均有表达。尽管 Hsp90 是热休克蛋白, 它在非应激细胞中的含量仍然很高(占胞质蛋白的 1%~2%), 它起着管家作用, 控制着多种蛋白质的活动、运输和更新。Hsp90 像其他分子伴侣一样帮助新合成的蛋白质分子正确折叠, 同时还可以影响很多分子的信号转导活动, 如它对核内类固醇受体的活性调节就起着重要作用。

至今发现的大多数受 Hsp90 调节的蛋白质都与信号转导活动有关。研究表明, 类固醇受体, 如糖皮质激素受体(glucocorticoid receptors, GR)的类固醇结合活性是绝对依赖 Hsp90 的。GR 中的一部分必须在 Hsp90 限制时, 才具有高亲和性的类固醇结合能力, 而一旦 GR 和它所结合的 Hsp90 分离, 它就会立刻丧失它的类固醇结合活性。

近年来, 关于 Hsp90 的结构、它与核苷酸的结合、与辅助因子的相互作用等研究取得了瞩目的进展。有关研究表明可以通过 Hsp90 内在的 ATP 酶活性, 水解 ATP 引起 Hsp90 的构象改变, 并进一步引起底物构象变化, 实现对底物的信号转导作用。本文综述了以 Hsp90/Hsp70 为基础的伴侣复合体和底物(受体)结合形成复合物的装配过程, 及其对类固醇受体调节的研究进展。

1 Hsp90 的结构域及二聚体晶体结构^[1]

Hsp90 包含 3 个结构域: 一个大约 25 kDa 的 N 端结构域, 一个大约 35 kDa 的中间结构域, 以及

一个大约 10 kDa 的 C 端结构域。其中 N 端结构域包含 ATP 结合位点, 而 C 端结构域在 Hsp90 的同型二聚体中起一定的作用, 另外, N 端结构域和中间结构域还是许多合作伴侣的结合位点。在大肠杆菌 Hsp90 二聚体 C 端结构域的晶体结构中, 每个单体有 5 个 α 螺旋和 3 个 β 片层, 它们从 N 端到 C 端顺序分别是: H1—a 片层—b 片层—H2—c 片层—H3—H4—H5。两个单体 C 端的 H4 和 H5 聚合成 4 螺旋束, 形成二聚体的主体结构。

2 Hsp90 辅因子及 Hsp90 伴侣复合物

目前, Hsp90 的底物结合位点的位置和数量仍不十分清楚, 但与 Hsp90 和底物的特异性结合不同, Hsp90 包含两个独立的伴侣结合位点^[2]。此外, 在 Hsp90 上还有许多与其他蛋白质相互作用的位点, 这些位点对于 Hsp90 伴侣复合物的装配及其复合物形成之后与底物蛋白的相互作用都是十分重要的。

2.1 Hsp90 与辅助因子的结合位点

信号蛋白与 Hsp90 复合物的装配需要 Hsp70, 且很有可能是通过这两种伴侣直接相互作用, 打开了 GR 中的类固醇结合位点^[3]。虽然还不知道 Hsp70 和 Hsp90 在哪个位点连接, 但已有体外实验确定 Hsp90 的两个伴侣结合位点之一是潜在的 Hsp70 作用

收稿日期: 2005-03-31 接受日期: 2005-07-19

* 通讯作者。Tel: 024-62202074, E-mail: wqy1961@yahoo.com.cn

位点^[2]。

p23 是一种广泛分布的, 酸性的 23 kDa 的蛋白质^[4], 它只与 ATP 依赖性的 Hsp90 结合^[5]。当受体与 Hsp90 复合物形成时, p23 能使受体和 Hsp90 复合物稳定, 并使受体转变成与类固醇的结合状态^[6]。Hsp90 和 p23 结合的结构域还没确定, 但已经知道这需要 1~221 残基以外的区域参与, 包括核苷酸 / 格尔德霉素结合位点^[7]。

Hsp90/Hsp70 为主的伴侣复合体的第三个组成部分可以直接接触 Hsp90, 它是一个 60 kDa 的蛋白质, 称为 Hop(hsp-organizing protein)^[8]。Hop 通过 N 端 TPR(tetratricopeptide repeat)结构域独立地和 Hsp70 的 C 端结合, 又通过一个中央的 TPR 结构域独立地和 Hsp90 结合^[9], 形成含有 Hsp90、Hop、Hsp70 和 Hsp40 的伴侣复合体, 打开了 GR 类固醇结合裂缝^[10]。

2.2 Hsp90 与受体复合物的装配

Pratt 等^[11]利用网织红细胞裂解物培养体系进行研究, 在一个最小的五蛋白系统(Hsp90, Hsp70, Hop,

Hsp40 和 p23)内, 实现了受体与 Hsp90 复合物的重组装。图 1 显示这一装配的基本过程。

2.2.1 复合物装配的机制 Hsp90、受体复合物的装配是逐步进行的, 首先是与 Hsp70 和 Hsp40 相互作用, 产生受体、Hsp70、Hsp40 复合物, 这个复合物又与 Hsp90、Hop、p23 结合, 形成 Hsp90 伴侣复合物, 并在 ATP 依赖的过程中被激活为类固醇结合状态。在网织红细胞裂解物中, 100% HOP 与 Hsp90、Hsp70 形成复合物, 化学计算比例为 1 : 2 : 1; 30% Hsp90 和 9% Hsp70 以复合物的形式存在; Hsp40 是一种能和 Hsp70 结合且可促进其 ATP 酶活性的合作伴侣^[10], 它的结合比例目前还不十分清楚。

从图 1 中可以看到, 受体处于折叠状态时, 配体结合结构域(ligand binding domain, LBD)裂缝是关闭的, 类固醇难以进入受体。受体必须改变构象, 才能使配体进入^[12]。Hsp90 与受体的 LBD 直接结合, 促进其构象改变, 除了打开结合配体的裂缝外, 还能提高 GR 的 LBD 的敏感度。Hsp90 和 GR

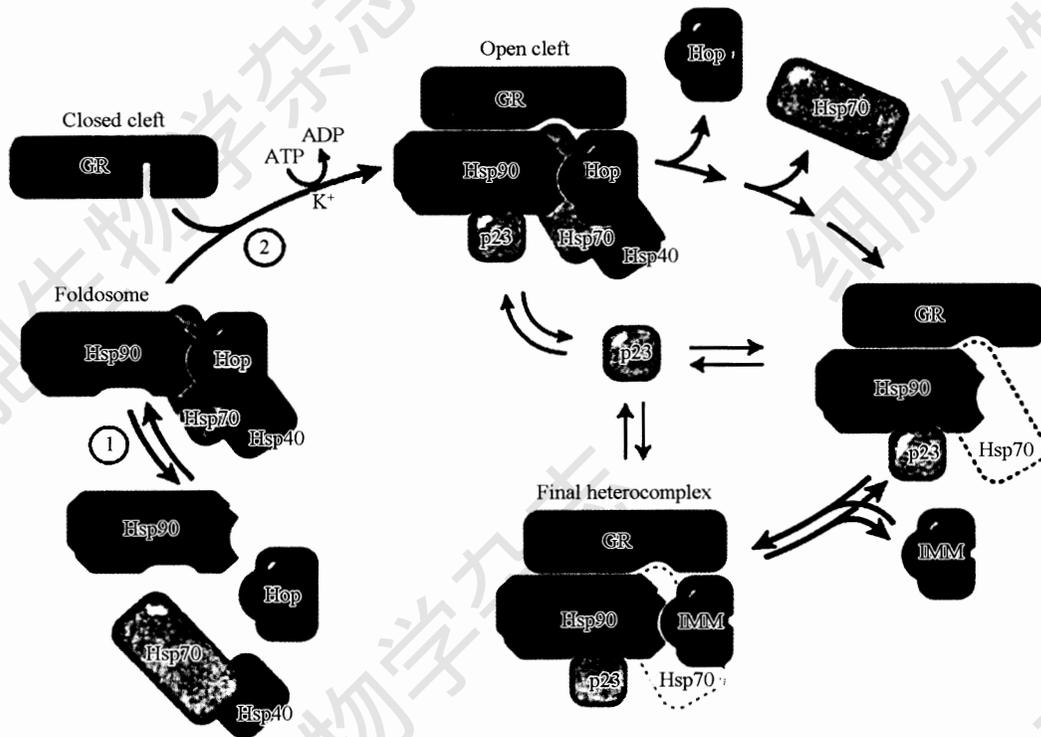


图 1 类固醇受体与 Hsp90 复合物装配模型^[11]

Hsp90/Hsp70 伴侣机制将 GR 的配体结合结构域从一个折叠的构象(类固醇结合裂缝是关闭的, 且激素是不易进入的)改变成一个类固醇可以进入的打开裂缝的构象。Hop 通过独立的 TPR 结构域和 Hsp90 及 Hsp70 结合形成折叠构象。Hsp90 以二聚体形式起作用, 且一个 Hop 和一个 Hsp90 二聚体连接。Hsp40 是与 Hsp70 结合的联合伴侣, 它同样在这个复合物中出现, 并实现 ATP/Mg²⁺ 和 K⁺ 依赖的类固醇结合裂缝的打开。在裂缝开放期, Hsp90 被修改为它的 ATP 依赖构象, 而 p23 能使这种构象稳定, 并释放 Hop。

结合的位点还不清楚,但位于受体N端的类固醇结合裂缝处的短肽是必不可少的^[13]。LBD的这个N端的区域可能是伴侣复合体和GR相互作用的一个位点。

通过网织红细胞非细胞体系装配研究发现,纯化的类固醇激素受体(GR或PR)可以与Hsp90形成复合物,且活性与GR和Hsp90复合物的数目成正比。研究还发现,GR和Hsp90多聚复合物的装配是温度依赖性的,同时还需要ATP、Mg²⁺、单价阳离子(K⁺等)和Hsp70。Smith^[14]研究显示:Hsp70和Hop出现在复合物的早期,几分钟后它们的水平下降,而p23在最后进入复合体,并保持一个常量。

2.2.2 Hop和Hsp70从复合物中解离 Hop从刚形成的GR、Hsp90复合物中解离(图1),它的解离使Hsp90的TPR受体结合位点可以自由地结合一些具有TPR结构域的亲免疫素(immunophilin),如FKBP52、FKBP51、PP5或CyP-40。与天然的受体、Hsp90复合物或由网织红细胞裂解物形成的复合物相反,由纯化的五蛋白系统形成的复合物包含大量的Hop。可以看出,网织红细胞裂解物有一个可以促进Hop释放的因素,而五蛋白系统没有,说明五蛋白系统仅是一个稳定的受体和Hsp90复合物装配的微系统。

如图1中所示,Hsp70也在装配过程中释放。从细胞裂解物中分离出来的受体和Hsp90复合物,不含有Hsp70。研究发现Hsp70的联合伴侣BAG-1的数量增加导致了在GR、Hsp90复合物中有较少的Hop。因此,BAG-1很有可能担任着促进Hop释放的角色。

2.2.3 复合物中的基本伴侣和非基本伴侣 在复合物装配过程中,Hsp70和Hsp90是基本伴侣。当重组的微系统缺失Hsp70或Hsp90时,就没有类固醇结合活性的产生^[15]。而微系统在缺乏其他3种蛋白质时,虽然效率极大地降低,类固醇结合活性仍可产生^[15]。

Hop、Hsp40、p23对于受体和Hsp90复合物的装配来说是非基本的合作伴侣。有研究发现,Hop的存在加速了GR与类固醇结合,但如果缺乏Hop,其他4种蛋白质虽然也能继续激活受体,与类固醇结合,但速率明显减慢^[16]。Hsp40在类固醇结合裂缝的打开方面也是非基本的合作伴侣,在GR和PR复合物的装配中,Hop和Hsp40的增加通常会引起类固醇结合活性的增加^[15]。而p23的主要作用是使形成的复合物稳定,防止其降解,也是一种合作伴侣。

3 Hsp90伴侣作用过程中结构与功能关系

Hsp90的复杂性不仅体现在与多种辅因子和底物形成复合体,行使功能,其分子内的相互作用和构象转变也直接影响它的功能。

3.1 Hsp90与核苷酸的相互作用

Hsp90上最保守的结构域是N端附近的核苷酸结合口袋,大约为1~220残基。生化和结晶学研究都表明这是同ATP和ADP结合的位点,也是Hsp90抑制剂格尔德霉素和根赤壳霉素的作用位点^[17]。因为Hsp90和一个小的蛋白质家族GHKL都拥有这个ATP结合口袋^[18],所以把Hsp90视为GHKL家族的一员。这个家族中的其他成员包括细菌DNA消旋酶,DNA修复蛋白MutI和几种细菌组氨酸激酶。这些蛋白质在功能上并无联系,但它们在起作用时都需要结合ATP或ATP酶或磷酸转移酶活性。结合或水解ATP基本上都是用来调节蛋白质活性构象的。Hsp90和ATP的结合诱导了Hsp90N端附近结构域的同型二聚体化^[19],同时还引起了C端附近的二聚体相互作用^[20]。另外,在Hsp90行使伴侣功能时,它的N端结构域起着“分子钳”作用。

Hsp90还具有对其生物学功能十分必要的弱的ATP酶活性^[21],但ATP酶的活性却不是由核苷酸结合口袋所承担的,而是由其他的目前尚不清楚的下游残基所行使。与之相邻的高度带电的区域可能与ATP酶的活性无关,因为细菌和线粒体的Hsp90缺失这段区域。这之后的氨基酸残基序列应当在ATP水解时与ATP磷酸盐相互作用^[18]。酵母Hsp90的C端缺失突变显著降低了ATP酶活性,显示出C端在直接或间接引发二聚体化中的必需作用,而二聚体的相互作用对ATP酶活性是非常重要的^[22]。另一方面,鸡的Hsp90单体片段(1~573残基)也显现出ATP酶活性^[23],事实上单体片段的活性还远高于完整分子,这一结果暗示573残基外的区域抑制ATP酶的活性。这支持如下假说:ATP酶活性一直被压制着,直到Hsp90呈现一个构象,且需要ATP酶活性进行下一步构象转换时,才具有活性。很有可能是Hsp90与底物蛋白和合作伴侣的结合调整了Hsp90的ATP酶活性。McLaughlin等^[24]研究结果显示,人类Hsp90的ATP酶活性可以被GR的配体结合结构域所激活,他们还发现联合伴侣Hop和p23能压制这种ATP酶活性,但在缺乏底物蛋白的情况下,Hsp90的ATP酶活性是由Hop所抑制,而不是p23^[25]。

3.2 Hsp90 与合作伴侣的相互作用

现已描述过两种能与 Hsp90 结合的合作伴侣, Hop 和 p23, 这些蛋白质含有 TPR 结构域, 与 Hsp90 的 C 端结合, 且竞争在相同位点或重叠位点结合^[26]。

Hop 和 Hsp90 的结合十分短暂。结合 Hop 的目的是将 Hsp70 的活性与 Hsp90 的活性生理性地连接起来, Hop 还表现出具有调整这些伴侣活性的功能。在缺乏 Hsp90 的情况下, Hop 可以提高伴侣作用下的蛋白质折叠中的 Hsp70 的活性^[27]。Hop 有选择地与结合 ADP 状态的 Hsp70 结合, 表明在 Hsp70 与底物蛋白结合时它可以起调节作用^[27]。Hop 还能影响 Hsp90 的功能。如上所述, Hsp90 与 Hop 的结合, 能阻断 ATP 的结合, 抑制 ATP 酶的活性^[24], 还可以有效地抑制与合作伴侣 p23 的结合^[27]。

在 Hsp90 伴侣作用过程中, p23 和 Hsp90 的结合发生地较晚, 是在 Hsp90 从 Hop 中分离出来且处于 ATP 结合构象下。p23 在 Hsp90 上的结合位点涉及到与 ATP 结合的结构域(1~220 残基), 但仅此是不够的。因为 p23 和 Hsp90 的相互作用是构象依赖的, 很多的 Hsp90 的突变都表现为 p23 结合活性的缺失^[7]。最近有研究表明, 一个 1~490 残基 Hsp90 片段, 仅在它准备好作为聚合物形成二聚体蛋白时才有结合 p23 的能力^[7]。所以, 与 p23 的结合需要 N 端 ATP 结合序列再加上下游的一段序列, 并要在二聚体的排列之下。p23 的功能尚不清楚, 它可以抑制变性蛋白的凝聚^[28], 这种被动的伴侣活性可能在 Hsp90 伴侣复合体中对底物起作用。同时, 这种伴侣活性也可以选择性地作用于 Hsp90, 促进其构象改变。Hsp90 复合物与类固醇受体结合时, p23 表现出稳定作用, 并且能提高具有激素结合活性的成熟状态的复合物的比例^[6]。

3.3 Hsp90 和底物的相互作用

Hsp90 上有多个位点可以与底物结合, Young 等^[29]报道了其 N 端和 C 端附近都可以与底物结合, 防止变性蛋白的凝聚。

纯化的 Hsp90 和它的内质网中的同原体 GRP94, 都表现出了与多种肽链间的弱的或无效的相互作用^[30]。虽然, 在天然的纯化状态, GRP94 和多肽结合不充分, 但可以通过提高温度(50 °C)或盐酸胍盐处理, 使多肽变性, 人工地提高结合活性^[31]。也可能是由于这些处理, 在 GRP94 上打开了被抑制的底物结合位点。最近, 有研究确定, GRP94 与多

肽的结合位点位于其 C 端附近^[31]。更进一步的研究表明, 与疏水配体的结合能提高 GRP94 和多肽的结合能力^[32]。这些研究表明 GRP94 存在开放和关闭两种构型, 正常情况下, 处于关闭状态, 通过特异的反应, 如与一种特殊底物的接触或与特定的合作伴侣相互作用, 就可以帮助控制或组织 GRP94 (Hsp90) 实施伴侣作用。

4 Hsp90 伴侣复合体对类固醇受体的调节

目前有关 Hsp90 与底物结合的机制知之甚少。它怎样选择底物、与底物在什么位置结合、结合时需要什么样的结构和化学基础以及怎样调节与底物相互作用的活性, 这些问题难于回答的原因皆归因于这个过程的复杂性。Hsp90 独自与类固醇受体这样的底物结合, 并不能使之产生生物学活性, 它还需要 ATP 和 p23 等一些蛋白质的帮助。

4.1 对受体与配体结合的调节

类固醇受体在正常构象状态下不能形成二聚体, 也不能和 DNA 结合。只有当它处于与 Hsp90 结合的状态下, 才具有结合类固醇激素的能力。所以通常认为, 作为 Hsp90 或 Hsp70 底物的蛋白质, 如 GR, 必然有一部分不折叠, 这样疏水的部分就暴露出来, 而疏水的部分就是类固醇受体和分子伴侣结合的位点。通过与 Hsp90 参与组成的伴侣复合体的结合, 在受体上打开一个疏水的类固醇结合裂缝, 从而吸纳配体。研究发现当 Hsp90 和 Hsp70 一同作用时, 就会在 GR 上产生一个集中的攻击位点, 它位于配体结合域的表面, 在疏水的类固醇结合位点的裂缝处^[13]。再通过与伴侣复合体结合, 才能打开受体的类固醇结合裂缝, 从而吸纳配体, 启动信号转导活动。

在与伴侣复合物结合的过程中, 存在着两个依赖 ATP 的反应步骤。第一步: 在 ATP 存在的状态下, 受体同 Hsp70 和 Hsp40 一起培养, 产生受体、Hsp70 和 Hsp40 复合物。第二步: 由第一步所产生的受体、Hsp70 和 Hsp40 复合物又与 Hsp90、Hop、p23 一起培养, 形成受体、Hsp90 伴侣复合物, 并同时打开类固醇结合裂缝, 最终实现受体与配体的结合。值得注意的是, 类固醇结合活性仅在第二个依赖 ATP 步骤中产生^[11]。

另外, 在网织红细胞裂解物的非细胞体系中, 形成的 GR、Hsp90 复合物的数量和所导致的类固醇与受体结合的活性存在着线性关系。当 GR 与蛋白

A 以融合蛋白形式在 *E. coli* 中表达时, 它和糖皮质激素结合的特异性未改变, 但亲和力显著降低; 但在网织红细胞裂解物体系中, GR、Hsp90 复合体和类固醇结合时, 则表现出高亲和力^[33]。

4.2 对受体移位的调控作用

在没有激素刺激的情况下, GR 是以一种 GR、Hsp90 复合物的形式存在于细胞质中的。但当 GR 受到糖皮质激素刺激时, 就会诱导 GR 和 Hsp90 分离, 并诱导 GR 从先前定位的细胞质内迁移到细胞核内^[11]。这种快速的, 依赖 Hsp90 的移位是顺着细胞骨架的通道进行的^[34]。GR 的这种从细胞质到细胞核的移位过程是 ATP 依赖的。一般来说, 在细胞骨架通畅的生理条件下, 需要去磷酸化反应才能使受体丧失与 Hsp90 结合的高亲和力, 而只有这样才能使受体通过细胞骨架通道从细胞质迁移到细胞核中。这种依赖类固醇的移位是十分快速的, 约为 0.5~4.5 min。有研究证明, 使用一定剂量的 Hsp90 抑制剂格尔德霉素处理细胞, 可以降低 GR 移位的速度^[35] (大约减慢 0.5~45 min)。

4.3 GR 信号作用的激活与失敏

细胞质中的 GR 和类固醇激素的结合能够促进温度依赖性的受体和 Hsp90 的分离以及 GR 的 DNA 结合活性状态的产生。细胞对激素浓度的变化十分敏感, 当类固醇水平升高时, 激素与受体结合, 激活受体。形成的复合物迁移到核内, 并同其他的几种蛋白质一起与 DNA 上的调节序列相结合, 依次地激活、抑制相应的基因, 调控细胞的代谢。并且, Hsp90 从细胞质中的 GR、Hsp90 复合物中分离的速率同受体获得 DNA 结合活性的速率是一致的^[33]。

令人奇怪的是已经深埋在复合物内的受体将如何检测激素水平的下降, 并停止复合物的工作, 进而变成失敏状态。研究发现^[36,37], 两种分子伴侣 p23 和 Hsp90 能自动离开复合物, 它们的离开导致复合物与 DNA 分离, 停止对基因的调控作用。当 p23 和 Hsp90 从复合物中释放后, 受体获得自由, 能够重新检验细胞的激素水平, 如果仍然有激素存在, 就会继续形成新的复合物, 而如果没有激素, 则终止应答。

5 小结

Hsp90、Hsp70 伴侣复合体是如何打开类固醇

结合裂缝, 并和底物蛋白形成稳定的底物和 Hsp90 复合物的过程已初显轮廓。这个过程是受体吸纳配体的前提和基础, 对蛋白质的信号转导活动非常重要。但目前仍有许多机制尚不十分明了, 如 Hsp90 的底物结合位点的位置和数量, Hsp90 和 Hsp70 结合位点的定位, 以及 Hsp90 和 p23 结合的结构域等。本文所述的五蛋白系统在解释 Hsp90 相关的生物学作用中有着十分重要的意义, 随着对这些机制的深入研究和不断了解, 将更有助于人们进一步认识蛋白质的信号转导作用。

参考文献 (References)

- [1] Harris SF *et al. Structure*, 2004, **12**: 1087
- [2] Scheibel T *et al. Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, **95**: 1495
- [3] Morishima Y *et al. Biochemistry*, 2001, **40**: 1109
- [4] Wochnik GM *et al. FEBS Lett*, 2004, **560**: 8
- [5] Sullivan W *et al. J Biol Chem*, 1997, **272**: 8007
- [6] Dittmar KD *et al. J Biol Chem*, 1997, **272**: 21213
- [7] Chadli A *et al. Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, **97**: 12524
- [8] Lassle M *et al. J Biol Chem*, 1997, **272**: 1876
- [9] Scheufler C *et al. Cell*, 2000, **101**: 199
- [10] Dittmar KD *et al. J Biol Chem*, 1998, **273**: 7358
- [11] Pratt WB *et al. Exp Biol Med*, 2003, **228**: 111
- [12] Gee AC *et al. Mol Endocrinol*, 2001, **15**: 421
- [13] Pratt WB *et al. Essays Biochem*, 2004, **40**: 41
- [14] Smith DF. *Mol Endocrinol*, 1993, **7**: 1418
- [15] Morishima Y *et al. J Biol Chem*, 2000, **275**: 6894
- [16] Scheibel T *et al. J Biol Chem*, 1997, **272**: 18608
- [17] Stebbins CE *et al. Cell*, 1997, **89**: 239
- [18] Dutta R *et al. Trends Biochem Sci*, 2000, **25**: 24
- [19] Prodromou C *et al. EMBO J*, 2000, **19**: 4383
- [20] Nemoto T *et al. Eur J Biochem*, 1995, **233**: 1
- [21] Grenert JP *et al. J Biol Chem*, 1999, **274**: 17525
- [22] Richter K *et al. J Biol Chem*, 2001, **276**: 33689
- [23] Owen BAL *et al. J Biol Chem*, 2002, **277**: 7086
- [24] McLaughlin SH *et al. J Mol Biol*, 2002, **315**: 787
- [25] Young JC *et al. EMBO J*, 2000, **19**: 5930
- [26] Young JC *et al. J Biol Chem*, 1998, **273**: 18007
- [27] Johnson BD *et al. J Biol Chem*, 1998, **273**: 3679
- [28] Bose S *et al. Science*, 1996, **274**: 1715
- [29] Young JC *et al. FEBS Lett*, 1997, **418**: 139
- [30] Argon Y *et al. Semin Cell Dev Biol*, 1999, **10**: 495
- [31] Linderth NA *et al. J Biol Chem*, 2000, **275**: 5472
- [32] Wassenberg JJ *et al. J Biol Chem*, 2000, **275**: 22806
- [33] Pratt WB *et al. Endocr Rev*, 1997, **18**: 306
- [34] Galigniana MD *et al. Mol Endocrinol*, 1998, **12**: 1903
- [35] Czar MJ *et al. Biochemistry*, 1997, **36**: 7776
- [36] Marx J *et al. Science*, 2002, **296**: 2125
- [37] Freeman BC *et al. Science*, 2002, **296**: 2232

Hsp90 Chaperone Complex Assembly and the Regulation to Steroid Receptors

Dan Wang, Li-Li Jin, Qiu-Yu Wang*

(Biology Science Department of Liaoning University, Shenyang 110036, China)

Abstract Nearly 100 proteins are known to be regulated by Hsp90. Most of these proteins are involved in signal transduction, and they are brought into complex with Hsp90 by a multiprotein Hsp90/Hsp70-based chaperone machinery. In addition to binding substrate proteins at the chaperone sites, Hsp90 binds cofactors at other sites. This is the structure fundament for the heterocomplex assembly which regulate the signaling function. The signaling function of steroid receptors happens in the Hsp90/Hsp70-based five-proteins complex (Hsp90, Hsp70, Hop, Hsp40 and p23). This system can facilitate understanding of how eukaryotic Hsp70 and Hsp90 work together as essential components of a process that alters the conformations of substrate proteins to states that respond in signal transduction.

Key words Hsp90; chaperone proteins; steroid receptor; signal transduction

Received: March 31, 2005 Accepted: July 19, 2005

*Corresponding author. Tel: 86-24-62202074, E-mail: wqy1961@yahoo.com.cn