

UDZIAŁ BIAŁEK STRESOWYCH W ADAPTACJI WYSIŁKOWEJ*

STRESS PROTEINS IN EXERCISE ADAPTATION

Zbigniew JETHON¹, Eugenia MURAWSKA-CIAŁOWICZ¹, Piotr DZIĘGIEL²,
Marzena PODHORSKA-OKOŁÓW²

¹Zakład Fizjologii, Akademia Wychowania Fizycznego,

²Katedra Histologii i Embriologii, Akademia Medyczna we Wrocławiu

Streszczenie: Uszkodzenie białek wewnątrzkomórkowych lub zakłócenie ich syntezy prowadzi do zaburzeń homeostazy i może spowodować śmierć komórki. Przeciwdziałając tym zmianom komórka indukuje m.in. syntezę białek stresowych. Wysiłek fizyczny, zwłaszcza długotrwały i intensywny, ma cechy oddziaływania stresowego. Można więc przypuszczać, że spowoduje to nasilenie ekspresji białek stresowych, co zostało doświadczalnie potwierdzone. Nie jest jednak w pełni zrozumiałe znaczenie tej reakcji z uwagi na różnorodność funkcji, jakie białka stresowe spełniają w organizmie. Białka stresowe (HSP – *heat shock proteins*) przejawiają w większości funkcję enzymatyczną, umożliwiającą bezpośrednią ochronę przed ujemnymi skutkami stresu. Biorąc pod uwagę masę cząsteczkową wyróżnia się dwie główne grupy HSP. Grupę białek niskocząsteczkowych i wysokocząsteczkowych. Pierwsza grupa wykazuje głównie działania osłonowe oraz ułatwia degradację uszkodzonych białek. Niektóre z nich, jak HSP27 i HSP40, podnoszą dodatkowo potencjał ochronny innych białek stresowych. Wśród wysokocząsteczkowych HSP wyróżnia się HSP60, HSP70, HSP90. Najbardziej poznana i wydaje się najbardziej istotną u człowieka jest grupa HSP70. Uczestniczy ona w zapobieganiu agregacji białek, rozwijaniu białek uszkodzonych i nienatywnych oraz w ich usuwaniu, osłonie polipeptydów tworzących się wzdłuż rybosomów i w mechanizmach zapobiegania ujemnym wpływom stresorów na funkcje wewnątrzkomórkowe. Najważniejszą funkcją HSP90 jest współdziałanie w regulacji cytoszkieletu, podczas gdy grupa HSP110 jest czynnościowo związana z HSP70. Aktywność włókien mięśniowych przebiega na tle wpływu na nie różnorodnych mechanicznych i fizjologicznych stresorów. W oddziaływaniu tym powstają różne wewnątrzkomórkowe zmiany, mające także znaczenie adaptacyjne. Wykazano, że czynność mięśni prowadzi szczególnie do zmian HSP27, HSP72 i HSP73. Podczas aktywności włókien mięśniowych występują m.in. objawy stresu oksydacyjnego, w którym powstające reaktywne formy tlenu oddziałują jako drugie przekaźniki. Wpływają one na ekspresję genową, zwłaszcza na czynnik transkrypcyjny NFκB, który kontroluje indukcję apoptozy. W większych stężeniach reaktywne formy tlenu uszkadzają struktury komórkowe, prowadząc do uwolnienia TNFα i do apoptozy lub do zwiększenia

* Praca naukowa finansowana ze środków Ministra Nauki w latach 2002–2005 jako projekt badawczy Nr 3P05D 090 23.

szenia Ca^{2+} w sarkoplazmie, aktywując endonukleazę i w efekcie nekrozę. Indukcja HSP w tej sytuacji wchodzi w skład strategii antyoksydacyjnej, osłaniając mitochondria oraz aktywując leukocytozę i przeciwzapalne cytokiny. Przebieg powyższych reakcji jest uwarunkowany rodzajem wysiłku, jego intensywnością i czasem wykonania i przypuszczalnie jest częścią mechanizmów prowadzących do adaptacji wysiłkowej.

Słowa kluczowe: białka stresowe, wysiłek fizyczny, stres oksydacyjny, apoptoza.

Summary: Intracellular protein destroying and impairment of their synthesis result in disturbance of cell homeostasis and can lead to cell death. Counteracting these changes the cell induces synthesis of stress proteins among others. Physical exercise has stress attributes, especially if it is a long-lasting and intensive one. It can be assumed that this will bring about an intensification of stress protein expression what was experimentally confirmed. However the significance of this reaction is not fully clear taking into account the variety of functions the stress protein act in the organism. Stress proteins, called also heat shock proteins (HSP) display mainly the enzymatic function used in a direct protection against negative effects of stress. Taking into account their molecular weight one can distinguish two main groups of HSP, the low-molecular and high-molecular ones. HSPs belonging to the low-molecular group act mainly as chaperons and facilitate the degradation of destroyed proteins. Some of them, as HSP27 and HSP40, enhance the protective potential of other stress proteins. In high-molecular group one can distinguish HSP60, HSP70 and HSP90. As the mostly known and important for humans is HSP70. Stress proteins of this group act against protein aggregation and refolding of denaturized and non-native proteins, and in removing them out of the cell. They act as chaperons of polypeptides synthesized along ribosomes and participate in protecting mechanisms against negative influences of stressors on intracellular processes. Main role of HSP90 is a cooperation in the regulation of cytoskeleton function, and HSP110 is functionally related to HSP70. The activity of muscle fibers is performed against a background enclosing influences of numerous mechanical and physiological stressors. During this activity there appear various intracellular changes having adaptative value. It has been shown that muscular activity particularly in changes of HSP27, HSP72 and HSP73 amounts. During the muscular activity there appear preliminary signs of reactive stress where the reactive oxygen species act as second messengers. They influence upon the gene expression, especially upon the transcription factor NF κ B being an apoptosis induction factor. In higher concentrations the reactive oxygen species destroy cell structure giving the appearance of TNF α and apoptosis, or an enhancing of Ca^{2+} concentration in sarcoplasm with the activation of endonuclease, resulting finally in necrosis. The HSP induction is in this situation a part of anti-oxidant defense strategy, acting as mitochondrial protection, and inducing leukocytosis and activating anti-inflammatory cytokines. The course of the above reactions is determined by the character of exercise, its intensity and performing time, and they are probably a part of mechanisms resulting in work adaptation.

Key words: stress proteins, physical exercise, oxidative stress, apoptosis.

Wysiłek fizyczny wywołuje wielokierunkowe zmiany wewnątrzustrojowe. Najbardziej poznane są reakcje biochemiczne i hormonalne, lecz ostatnie lata przynoszą coraz nowsze informacje o odchyleniach w różnych innych procesach wewnątrzkomórkowych, które zmieniają czasowo funkcję danych komórek. Procesy te są kontrolowane nie tylko przez tzw. hormony stresowe (katecholaminy, kortyzol, hormon wzrostu), lecz także przez całą gamę zewnątrz- i wewnątrzkomórkowych substancji regulacyjnych [1, 8, 9, 18, 35]. Zmiany, powstające we włóknach mięśniowych i poza układem ruchu, mają służyć adaptacji do obciążeń fizycznych, których charakter w dużym stopniu odpowiada reakcji stresowej. We włóknach mięśni szkieletowych obejmują one białka kurczliwe i cytoszkieletu, enzymy przemian energetycznych, ilościową zawartość substratów energetycznych i równowagę jonową. Niewiele jest jednak danych na temat regulatorów wewnątrzkomórkowych, które uczestniczą w przekształcaniu włókien mięśniowych [23, 33, 41]. Ze względu na stresowy charakter

wysiłku fizycznego zmiany wywołane pracą fizyczną mogą mieć dodatni i ujemny aspekt. Dodatnie efekty powstają zazwyczaj i są podstawą wykorzystania różnych form ćwiczeń w promocji zdrowia i rehabilitacji w uszkodzeniach chorobowych. Pytania, które powstają w tym kontekście, a dotyczą wymiaru wysiłku mającego dodatni, prozdrowotny efekt, nie uzyskały dotąd zadowalających odpowiedzi. Wydaje się, że główną przyczyną kontrowersji w interpretacji zmian powysiłkowych są stany ustroju, do których te zmiany są odnoszone. Podstawowym, jak się wydaje, zagadnieniem fizjologicznym, które może być przydatne w ocenie korzystnych efektów wysiłku fizycznego, jest prześledzenie dynamiki wielokierunkowych zmian w przekształceniach adaptacyjnych.

Powysiłkowe zmiany metaboliczne są dziedziną, w której procesy adaptacyjne mogą być stosunkowo łatwo oceniane. Zmiany te uwiadcniają się m.in. jako zwiększona aktywność enzymów nadzorujących przemiany tlenowe substratów energetycznych oraz jako wzrost ilościowy mitochondriów [31, 36]. Poszukując czynników inicjujących mitochondrialną biogenezę, zwrócono uwagę, że podczas wysiłku następuje interakcja małych, wielokrotnych zmian w stężeniu 5'-AMP z białkami regulującymi ekspresję genów mitochondrialnych [3]. Charakter tych reakcji nie jest dotąd znany. Stwierdzono, że w homeostazie ATP i biogenezie mitochondriów szczególną rolę wydają się odgrywać białka stresowe [2, 3, 7]. Białka związane ze stresem (HSP – *heat shock proteins*) są grupą wysoce konserwatywnych związków, o masie cząsteczkowej 10 kDa do 170 kDa, które występują w komórkach wszystkich organizmów żywych. W spoczynku występują w niskich stężeniach, głównie jako formy stabilne (*cognate*), lecz w przypadku oddziaływania różnych środowiskowych stresorów, ich stężenie szybko się zwiększa. Jako podstawę podziału białek stresowych na grupy przyjmuje się ich masę cząsteczkową, co jest związane także z ich fizjologicznym znaczeniem. Czasem wyróżnia się dodatkowo białka glukozy-zależne (GRP – *glucose-regulated proteins*) i białka stresu oksydacyjnego (OSP – *oxidative stress proteins*) [28, 40]. W grupie białek stresowych wyróżnia się grupy: HSP8-32 (wśród nich HSP10, czy HSP40) oraz białka o wyższej masie cząsteczkowej HSP60; HSP70; HSP90. Indukcja syntezy HSP jest pierwotnie regulowana na poziomie transkrypcji za pośrednictwem rodziny czynników stresu cieplnego (HSF – *heat shock factors*), które reagują ze specyficznym czynnikiem regulacyjnym HSE (*heat shock promoter element*) znajdującym się w obrębie genów *hsp* (tab. 1) [29].

Doświadczalnie udowodniono, że indukcja syntezy HSP może nastąpić pod wpływem m.in. wzrostu temperatury, niedokrwienia i niedotlenienia, kwasicy, wzrostu cytosolowego stężenia Ca^{2+} i reaktywnych form tlenu, obniżonej biodostępności glukozy, degradacji białek oraz endotoksemii [4]. Wszystkie te zmiany stwierdza się podczas wysiłku fizycznego, zwłaszcza wykonywanego w dłuższym czasie. Podczas wysiłków submaksymalnych długotrwała intensyfikacja przemian energetycznych powoduje we włóknach mięśniowych wzrost temperatury do 44°C oraz obniżenie zawartości glikogenu. Obniża się także pH i podwyższa stężenie mleczanu w mięśniach i we krwi (tab. 2) [4, 5, 35].

W ostatnich latach uzyskano dodatkowe informacje istotne dla zrozumienia zjawisk adaptacyjnych we włóknach mięśniowych. Analizując rolę reaktywnych form tlenu

TABELA 1. Rodziny białek stresu cieplnego, ich lokalizacja i główne funkcje w komórce [6, 30, 34]

Rodzina	Białko	Lokalizacja	Główna funkcja
sHSP HSP8-32	HSP10, HSP17, HSP 27, HSP28 α A krystalina α B krystalina	Cytozol	Stabilizacja białek zapobiegająca ich agregacji
HSP60	HSP32, HSP40 HSP47 HSP58, GRP58 HSP60/ HSP10-mito HSP60/ HSP10-cyt (chaperonin)	Mitochondria Cytozol	Rozwijanie struktury i zapobieganie agregacji zdenaturowanych białek
HSP70	HSP68, HSP70.1, HSP70.2, HSP70.3 mHSP70 HSC70, HSC73 GRP75 GRP78	Cytozol/jądro Mitochondria Cytozol/jądro Retikulum Retikulum	Zwijanie, łączenie i transport powstających polipeptydów, ich przezbłonowa translokacja, transport do różnych organelli, rozwijanie zdenaturowanych białek
HSP90	HSP83, HSP87, HSP90 α HSP90 β HSP90 N GRP94 HSP104, HSP105, HSP110, GRP170	Cytozol Cytozol Cytozol/jądro Retikulum Cytozol/jądro	Udział w wykształcaniu się konformacji receptorów steroidowych i kinaz przenoszących sygnały

(ROS) omawiane jest zazwyczaj ich negatywne oddziaływanie na funkcje mięśni, odpowiedzialne m.in. za powstawanie uszkodzeń czynnościowych i strukturalnych [więcej w 10, 16, 17, 21, 38]. Niezależnie od stanu czynnościowego mięśni, ROS są stale w nich wytwarzane. Oddziałując na metabolizm energetyczny i ekspresję genów oraz na przepływ krwi przez mięsień są modulatorami procesu skurczowego [32]. Jest wysoce prawdopodobne, że powyższe, fizjologiczne znaczenie ROS związane jest z ich stężeniem w miejscu powstania. W stężeniach wyższych ROS stają się toksyczne dla środowiska wewnątrzkomórkowego. Uszkadzają struktury białkowe i lipidowe i mogą powodować fragmentację kwasów nukleinowych. W zależności od wysokości stężeń prowadzi to do apoptozy lub nekrozy. Indukcja HSP w odpowiedzi na stres wysiłkowy ma znaczenie ochronne, podczas gdy apoptoza wywołana przez ROS jest przyjmowana jako proces prowadzący do śmierci komórki [34].

Czynniki indukujące apoptozę generują zazwyczaj ROS lub hamują obronę antyoksydacyjną. W niskich stężeniach endogenne ROS pełnią rolę drugiego przekaźnika, uczestnicząc w kontroli ekspresji genowej. Modułują zwłaszcza aktywność jądrowego czynnika transkrypcyjnego kappab (NF κ B) i aktywowane białko-1 (AP-1), które jako czynniki transkrypcyjne oddziałują na indukowaną ekspresję szeregu genów związanych z apoptozą [13, 30, 34]. Wyższe stężenia ROS indukują apoptozę i przeciwdziałające jej różne formy HSP.

Znaczenie występowania apoptozy we włóknach mięśniowych, które są komórkami wielojądrzastymi, nie jest w pełni zrozumiałe. Efekt ten prowadzi do zaniku i usunięcia zazwyczaj niektórych tylko jąder lub innych organelli włókna. Nie zostało dotąd wyjaśnione, jaki jest zakres tych zmian oraz jakie dodatkowe procesy im towarzyszą. Nasilenie procesów apoptotycznych jest proporcjonalne do intensywności i czasu wysiłku [26, 27]. Po długotrwałych wysiłkach, obok innych uszkodzeń strukturalnych, zmiany apoptotyczne stwierdza się także w jelitach, nerkach, wątrobie i w sercu [15, 24, 25].

Indukcja syntezy HSP w wysiłku fizycznym następuje za pomocą kilku zróżnicowanych mechanizmów. Przeniesienie zewnątrzkomórkowych mechanicznych oddziaływań stresowych do wnętrza włókien mięśniowych dochodzi do skutku poprzez kaskadę kinazy proteinowej aktywowanej mitogenem MAPK (*mitogen-activated protein kinase*). Jak wykazano, różne formy aktywności mięśniowej wykorzystują w tym celu drogi sygnałów kinaz JNK (*c-jun N-terminal kinase*) i ERK (*extracellular-signal regulated kinase*) oraz białka p35. Jak się wydaje, reakcje te zależne są od charakteru wysiłku. Thomson i inni [39] stwierdzili, że intensywne wysiłki ekscentryczne wywołują w biopsjach *m. biceps brachii* wzrost stężenia HSP27 i HSP70, podczas gdy bieg na bieżni mechanicznej, nachylonej ujemnie (-10°) indukuje w *m. vastus lateralis* wzrost stężenia tylko HSP70. Są też dane, że nasilenie syntezy HSP70 jest proporcjonalne do intensywności wysiłku [11] oraz że ekspresja HSP może być zależna od typu włókna mięśniowego [2].

We włóknach mięśniowych zadaniem HSP, poza ich związkiem z układem immunologicznym, jest udział w translokacji, fałdowaniu i gromadzeniu białek mitochondrialnych. Są one molekularnymi białkami opiekuńczymi, łączącymi się ze zdenaturowanymi białkami, działając jako katalizatory ich degradacji. Spośród wszystkich grup białek stresowych w czasie wysiłku najbardziej zmienia się stężenie HSP70. Forma stabilna, HSC73 jest mało wrażliwa na jednorazowy wysiłek i jej stężenie jest podobne we wszystkich typach włókien. Stężenie to ulega podwyższeniu dopiero w wyniku treningu wytrzymałościowego. Stężenie formy indukowanej - HSP72, zmienia się istotnie w

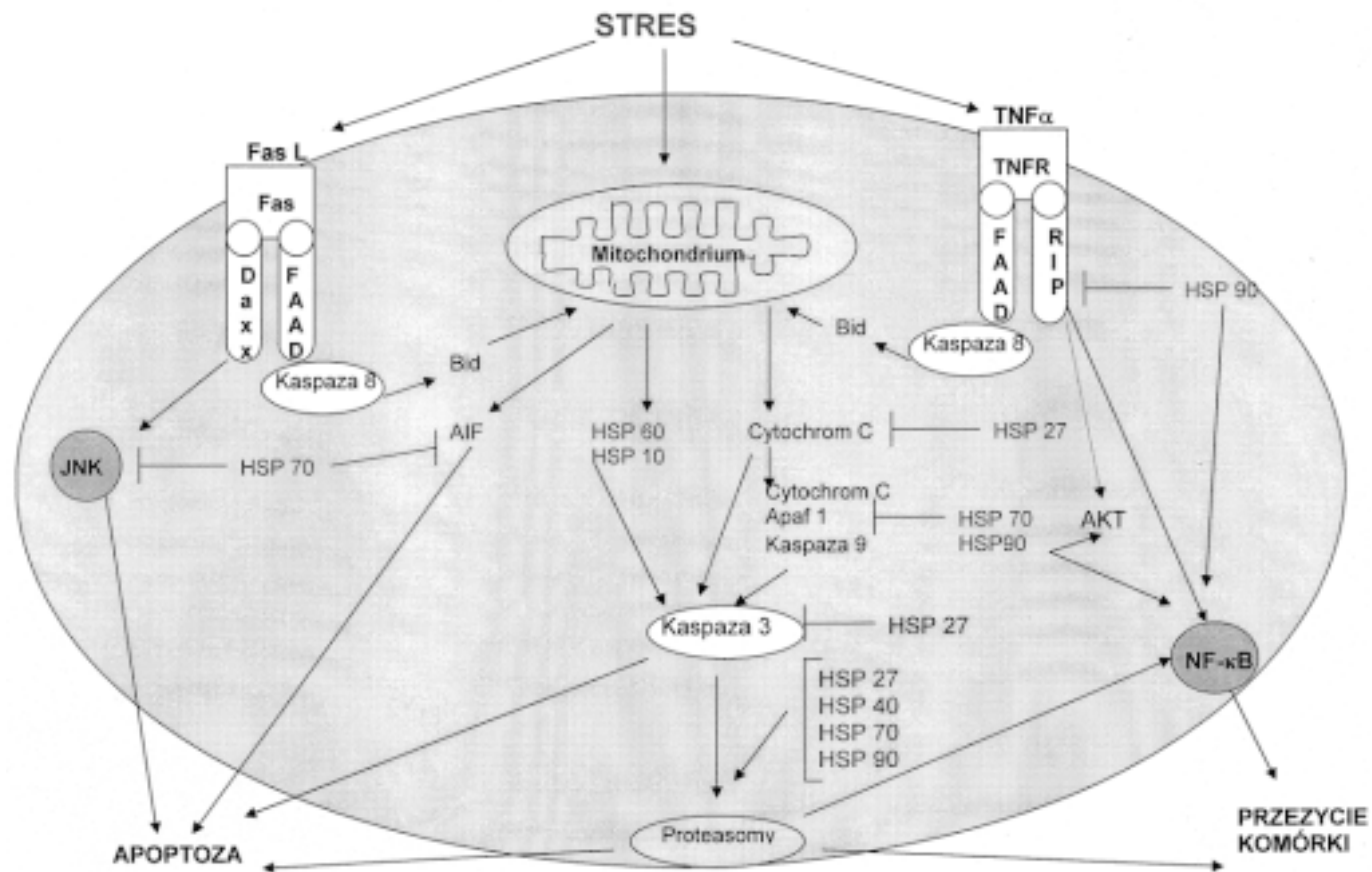
TABELA 2. Warunki, które mogą stymulować ekspresję białek stresu cieplnego [30]

Fizjologiczne	Patologiczne	Środowiskowe
Cykl komórkowy Rozwój i różnicowanie się komórek Czynniki wzrostowe Stymulacja hormonalna	Infekcje wirusowe Infekcje bakteryjne Infekcje pasożytnicze Gorączka Denaturacja białek Proces zapalny Niedokrwienie Niedotlenienie Reperfuzja Hipertrofia Stres oksydacyjny Stres neurohormonalny Uszkodzenia tkanek i procesy naprawcze Toksyny Lipopolisacharydy Autoimmunizacja Starzenie się	Szok termiczny (zimno, ciepło) Reaktywne formy tlenu Metale ciężkie Etanol Antybiotyki Promieniowanie jonizujące Czynniki mechaniczne

ciągu godzin po wysiłku i wzrost ten jest prawdopodobnie zależny od potencjału oksydacyjnego włókna. Obie formy występują w sarkoplazmie i w jądrze komórkowym. W mitochondriach występuje HSP60, które przejmuje syntetyzowany polipeptyd, dostarczany przez HSP70. Ułatwia ono polipeptydowi uzyskanie końcowej struktury. Podobną funkcję ma GRP75, czynne w translokacji niedojrzałych polipeptydów przez błonę mitochondrialną i w ich fałdowaniu wewnątrz mitochondriów. Obie formy: HSP60 i GRP75 są syntetyzowane w zwiększonej ilości podczas treningu fizycznego [14, 20]. Zarówno potencjał przemian tlenowych (cyklu kwasów trójkarboksylowych i łańcucha cytochromów), jak też stężenie białek grupy HSP70 wzrastają w wyniku treningu [2]. Sugeruje to, że HSP biorąc udział w syntezie enzymów mitochondrialnych mogą być jednym z czynników indukujących efekty treningu wytrzymałościowego. Są też wyniki wskazujące na fakt, że podczas wysiłków oporowych następuje szczególnie silna ekspresja mitochondrialnego RNA odpowiedzialnego za syntezę HSP70 i HSP27 [39]. Nie uzyskano jednak dotąd pewnych dowodów na to, że powyższe efekty treningowe są zależne od stężenia i aktywności HSP.

Indukcja przez stres oksydacyjny syntezy HSP i uruchomienie kaskady kaspaz (proteaz cysteinowych) nasuwają przypuszczenie, że ROS są wspólnym sygnałem dla tych procesów. Jedną z głównych odpowiedzi na stres komórkowy jest synteza HSP. Odpowiedź ta pojawia się szczególnie wyraźnie podczas niskich intensywności działania stresora [34]. W warunkach tych ROS są czynnikami, które biorą udział w kontroli ekspresji różnych genów. Niektóre z tych kontrolnych reakcji zapoczątkowują kaskadę kaspazową poprzez np. TNF α , NF κ B lub zespół czynników zawartych w AP-1. Celem jest usunięcie zużytych lub uszkodzonych białek enzymatycznych lub strukturalnych, a także śmierć komórki. We włóknie mięśniowym powyższe reakcje spotyka się przede wszystkim w mitochondriach, co może w efekcie regulować lub przyspieszać przebieg apoptozy. Można przyjąć, że sarkoplazmatyczne zmiany degradacyjne wywołane przez ROS powstają w późniejszym okresie i podczas bardziej intensywnych wysiłków, powodujących przejście elementów degradacji białek poza mitochondria. To samo dotyczy błonowych struktur włókien, uszkodzanych w wyniku peroksydacji lipidów. Zostało to potwierdzone doświadczalnie, co pozwoliło opracować koncepcję PTP (*permeability transition pore*) [12].

Interakcja między ROS (w tym również tlenu azotu), indukcja syntezy HSP i zapoczątkowanie kaskady kaspazowej (apoptoza) oraz jej zależność od charakteru wysiłku sugerują określoną rolę tych zjawisk w adaptacji wysiłkowej. Zróżnicowanie fizykochemicznych i fizjologicznych właściwości oraz czynnościowego ukierunkowania włókien mięśniowych rozpoczyna się w momencie budowy szkieletu filamentów miozynowych. Włókna różnią się między sobą głównie zawartością rodzaju izoform ciężkiego łańcucha miozynowego. Aktywność mięśni, zwłaszcza trening fizyczny, może powyższe różnice zmieniać, modyfikując właściwości włókien. Jak potwierdzają wyniki badań z ostatnich lat, modyfikacje te dotyczą nie tylko filamentów miozynowych, lecz powodują także przekształcanie innych białek miofibrylarnych oraz zmiany białek sarkoplazmatycznych i błonowych [31, 36, 41]. Aktywacja apoptozy miałaby w tym kontekście znaczenie jako mechanizm usuwania „zużytych” lub „zbędnych” białek i umożliwienie w to miejsce syntezy nowych struktur białkowych, bardziej przystoso-



RYCINA 1. Prawdopodobny mechanizm regulacji apoptozy przez białka stresu cieplnego [6, 22, 37] w modyfikacji własnej: AIF (*apoptosis inducing factor*) – czynnik indukujący apoptozę, AKT (*kinase*) – kinaza, Apaf-1 (*apoptosis protease activating factor-1*) – czynnik apoptyczny aktywujący proteazy, Bid (*Bcl-2-family protein*) – białko z rodziny Bcl-2, Daxx (*adapter protein that contains death domain*) – białko adaptorowe zawierające domenę śmierci, FADD (*Fas associated death domain protein*) – białko związane z domeną śmierci receptora Fas, RIP (*receptor interacting protein*) – białko współdziałające z receptorem

wanych do wymogów obciążeń treningowych. Odpowiednie formy HSP miałyby za zadanie kontrolę i nadzór nad procesami restrukturyzacji włókien. Ograniczając się tylko do potencjału przemian tlenowych można stwierdzić, że jest on współzależny ze stężeniem HSP w mitochondriach [5]. Aktywność ruchowa, zwłaszcza prowadzona w formie treningu, tę współzależność zmienia. Następuje zwiększenie stężenia HSP i mRNA związanego z określonymi formami białek stresowych, utrzymujące się do 48 h po wysiłku, a czasem nawet dłużej [2, 5, 19]. Powysiłkowy wzrost stężenia HSP jest ograniczony do mięśni, które były aktywne i nie ma charakteru ogólnego. Podobne zjawisko występuje w odniesieniu do apoptozy powstałej w mięśniach. Występuje ona również miejscowo, we włóknach ruchowo czynnych. Następuje ponadto uczynnienie niektórych szlaków sygnałowych. Stwierdza się aktywację kinaz JNK/ERK, kanałów PTP oraz ekspresję wczesnych genów, jak *jun* i *fos*, które są związane z indukcją syntezy HSP i apoptozy. Włókno mięśniowe w warunkach fizjologicznych nie ulega degradacji w wyniku apoptozy. Stwierdza się natomiast jego przekształcenie czynnościowe i strukturalne, przystosowujące je do nowych obciążeń. Powyższe przypuszczenia, wysoce prawdopodobne w świetle dotychczasowych, zwłaszcza najnowszych wyników badań, wymagają jednak dalszych analiz, zwłaszcza ukierunkowanych na mechanizmy powstawania przekształceń wewnątrzkomórkowych.

PIŚMIENNICTWO

- [1] BRENNER I, SHEK PN, ZAMECNIK J, SHEPHARD RJ. Stress hormones and the immunological responses to heat and exercise. *Int J Sports Med* 1998; **19**: 130–143.
- [2] ECOCHARD L, LHENRY F, SEMPOR B, FAVIER R. Skeletal muscle HSP72 level during endurance training: influence of peripheral arterial insufficiency. *Pflug Arch* 2000; **440**: 918–924.
- [3] ESSIG DA. Contractile activity-induced mitochondrial biogenesis in skeletal muscle. *Exerc Sport Sci Rev* 1996; **24**: 289–319.
- [4] FEBBRAIO MA. Does skeletal muscle function and metabolism affect exercise performance in the heat? *Exerc Sport Sci Rev* 2000; **28**: 171–177.
- [5] FEHRENBACH E, NORTHOFF H. Free radicals, exercise, apoptosis and heat shock proteins. *Exerc Immunol Rev* 2001; **7**: 66–89.
- [6] GARRIDO C, GURBUXANI S, RAVAGNAN L, KROEMER G. Heat shock proteins: endogenous modulators of apoptotic cell death. *Biochem Biophys Res Comm* 2001; **286**: 433–442.
- [7] GEORGOPOULOS C, WELCH WJ. Role of the major heat shock proteins as molecular chaperones. *Ann Rev Cell Biol* 1993; **9**: 601–634.
- [8] JETHON Z. Fizjologiczne mechanizmy aktywności fizycznej w działaniu na zdrowie. *Wiad Lek* 2002; **55**: 170–177.
- [9] JETHON Z. Stresowe aspekty wysiłku fizycznego w sporcie i w lotnictwie. *Pol Przegl Med Lotn* 2002; **8**: 387–395.
- [10] JETHON Z. Mechanizm powstawania wysiłkowego uszkodzenia mięśni szkieletowych. W: Zatoń M, Jethon Z [red.] Aktywność ruchowa w świetle badań fizjologicznych i promocji zdrowia. Wydaw. AWF, Wrocław 1998: 153–165.
- [11] LIU Y, LORMES W, BAUR C, OPITZ-GRESS A, ALTENBURG D, LEHMANN M, STEINACKER JM. Human skeletal muscle HSP70 response to physical training depends on exercise intensity. *Int J Sports Med* 2000; **21**: 351–355.
- [12] LY J.D, GRUBB DR, LAWEN A. The mitochondrial membrane potential ($\Delta\Psi_m$) in apoptosis; an update. *Apoptosis* 2003; **8**: 115–128.

- [13] MATÉS JM, SÁNCHEZ-JIMÉNEZ FM. Role of reactive oxygen species in apoptosis: implications for cancer therapy. *Int J Biochem Cell Biol* 2000; **32**: 157–170.
- [14] MATTSON JP, ROSS CR, KILGORE JL, MUSCH TI. Induction of mitochondrial stress proteins following treadmill running. *Med Sci Sports Exercise* 2000; **32**: 365–369.
- [15] MURAWSKA-CIAŁOWICZ E, PODHORSKA-OKOŁÓW M, JETHON Z, DZIĘGIEL P, JANUSZEWSKA L. Zmiany czynnościowe i strukturalne w komórkach nerki po wysiłku fizycznym. *Probl Higieny* 2003; **83**: 190–191.
- [16] MURAWSKA-CIAŁOWICZ E. Wpływ różnych czynników na zmiany w śródbłonku naczyń krwionośnych. W: Zatoń M, Jethon Z [red.] Aktywność ruchowa w świetle badań fizjologicznych. Wydaw. AWF, Wrocław 2002: 89–102.
- [17] MURAWSKA E, JETHON Z. Stres oksydacyjny i antyoksydacyjna obrona w fizjologicznych i patologicznych stanach organizmu. W: Zatoń M, Jethon M [red.] Aktywność ruchowa w świetle badań fizjologicznych i promocji zdrowia. Wydaw. AWF, Wrocław 1998: 27–39.
- [18] NIKOLAIDIS MG, PAPAISIS KT, KORTSARIS AH, MOUGIOS V. Exercise-induced changes in c-Fos protein levels in skeletal muscle of trained and untrained rats. *Int J Sports Med* 2003; **24**: 96–100.
- [19] NOBLE EG, MORASKA A, MAZZEOP RS, ROTH DA, OLSSON MC, MOORE RL, FLESHNER M. Differential expression of stress proteins in rat myocardium after free wheel or treadmill run training. *J Appl Physiol* 1999; **86**: 1696–1701.
- [20] OISHI Y, TANIGUCHI K, MATSUMOTO H, ISHIHARA A, OHIRA Y, ROY RR. Muscle type-specific response of HSP60, HSP72, and HSC73 during recovery after elevation of muscle temperature. *J Appl Physiol* 2002; **92**: 1097–1103.
- [21] PALAZZETTI S, RICHARD M-J, FAVIER A, MARGARITIS I. Overloaded training increases exercise-induced oxidative stress and damage. *Can J Appl Physiol* 2003; **28**: 588–604.
- [22] PARCELLIER A, GURBUXANI S, SCHMIDT E., SOLARY E, GARRIDO C. Heat shock proteins, cellular chaperones that modulate mitochondrial cell death pathways. *Biochem Biophys Res Comm* 2003; **304**: 505–512.
- [23] PETTE D. The adaptive potential of skeletal muscle fibers. *Can J Appl Physiol* 2002; **27**: 423–448.
- [24] PODHORSKA-OKOŁÓW M, DZIĘGIEL P, GOMUŁKIEWICZ A., DOLIŃSKA-KRAJEWSKA B., MURAWSKA-CIAŁOWICZ E, JETHON Z, ZABEL M. The role of AT1 and AT2 angiotensin receptors in the mechanism of apoptosis in renal tubular cells after physical exercise. *Ann Acad Med Bialostocensis* 2004; **49** Suppl 1: 8–10.
- [25] PODHORSKA-OKOŁÓW M, DZIĘGIEL P, MURAWSKA-CIAŁOWICZ E, KRAJEWSKA B, CIESIELSKA U, JETHON Z, ZABEL M. Exercise-induced apoptosis in the renal tubular cells of the rat. *Folia Morphol* 2004; **63**: 213–216.
- [26] PODHORSKA-OKOŁÓW M, KRAJEWSKA B, CARRARO U, ZABEL M. Apoptosis in mouse skeletal muscle after physical exercise. *Folia Histochem Cytobiol* 1999; **37**: 127–128.
- [27] PODHORSKA-OKOŁÓW M, SANDRI M, ZAMPIERI S, BRUN B, ROSSINI K, CARRARO U. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1998; **24**: 518–531.
- [28] POWERS SK, LOCKE M, DEMIREL HA. Exercise, heat shock proteins, and myocardial protection from I-R injury. *Med Sci Sports Exerc* 2001; **33**: 386–392.
- [29] PRIKKALA L, NUKANEN P, SILSTONEN L. Roles of the heat shock transcription factors in regulation of the heat shock response and beyond. *FASEB J* 2001; **15**: 1118–1131.
- [30] PROHÁSZKA Z, FÜST G. Immunological aspects of heat-shock proteins – the optimum stress of life. *Mol Immunol* 2004; **41**: 29–44.
- [31] PUTMAN CHT, XU X, GILLIES E, MacLEAN IM, BELL GJ. Effects of strength, endurance and combined training on myosin heavy chain content and fibre-type distribution in humans. *Eur J Appl Physiol* 2004; **92**: 376–384.
- [32] REID MB. Nitric oxide, reactive oxygen species, and skeletal muscle contraction. *Med Sci Sports Exerc* 2001; **33**: 371–376.
- [33] SANDRI M, CARRARO U. Apoptosis of skeletal muscles during development and disease. *IJBCB* 1999; **31**: 1373–1390.
- [34] SREEDHAR AS, CSERMELY P. Heat shock proteins in the regulation of apoptosis: new strategies in tumor therapy. A comprehensive review. *Pharmac Therap* 2004; **10**: 227–257.
- [35] STEINACKER JM, LORMES W, REISSNECKER S, LIU Y. New aspects of the hormone and cytokine response to training. *Eur J Appl Physiol* 2004; **91**: 382–391.

- [36] STEVENS L, BASTIDE B, BOZZO C, MOUNIER Y. Hybrid fibres under slow-to-fast transformations: expression is of myosin heavy and light chains in rat soleus muscle. *Pflugers Arch-Eur J Physiol* 2004; **448**: 507–514.
- [37] TAKAYAMA S, REED JC, HOMMA S. Heat- shock proteins as regulators of apoptosis. *Oncogene* 2003; **22**: 9041–9047.
- [38] THACKER SB, GILCHRIST J, STROUP DF, KIMSEY CD. jr. The impact of stretching on sports injury risk: a systematic review of the literature. *Med Sci Sports Exerc* 2004; **36**: 371–378.
- [39] THOMPSON HS, MAYNARDEB, MORALES ER, SCORDILIS SP. Exercise-induced HSP27, HSP70 and MAPK responses in human skeletal muscle. *Acta Physiol Scand* 2003; **178**: 61–72.
- [40] XU Q. Role of the heat shock proteins in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; **22**: 1547–1559.
- [41] ZATOŃ M, JETHON Z. Możliwości adaptacyjne włókien mięśniowych. W: Murawska-Ciałowicz E, Zatoń M [red.] Znaczenie aktywności ruchowej dla zdrowia. Wydaw. AWF, Wrocław 2005: 7–21.

Redaktor prowadzący – Jerzy Kawiak

Otrzymano: 10.11.2005 r.

Przyjęto: 27.10. 2005 r.

51-612 Wrocław, ul. Paderewskiego 35

e-mail: jethon@awf.wroc.pl