

**Agnieszka Pedrycz, Piotr Siermontowski, Małgorzata Dudzińska,
Małgorzata Tomasiak**

dr hab. med. Agnieszka Pedrycz

Katedra i Zakład Histologii i Embriologii
z Pracownią Cytologii Doświadczalnej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
ul. Radziwiłłowska 11 20-080, Lublin
e-mail: apw4@wp.pl

dr med. Piotr Siermontowski

Zakład Medycyny Morskiej i Hiperbarycznej
Wojskowy Instytut Medyczny
ul. Grudzińskiego 4 81-103 Gdynia 3 skr. poczt. 18
tel./fax. 58/6264109 tel./fax. MON 264109
e-mail: nurdok@tlen.pl

dr med. Małgorzata Dudzińska

Poradnia Chorób i Gruźlicy Płuc
Szpital Jana Bożego, Lublin,
UL. Biernackiego 1
20-089 Lublin

Małgorzata Tomasiak

Uniwersytet Medyczny w Lublinie.
al. Raławickie 1, 20-080, Lublin

**BIĄŁKA SZOKU CIEPLNEGO – WRAŻLIWE BIOMARKERY ZAGROŻENIA
KOMÓREK STRESEM**

Białka szoku cieplnego zapobiegają działaniu szkodliwych czynników i regulują funkcjonowanie wielu procesów komórkowych. Tworzą niekwalencyjne połączenia a innymi strukturami zawierającymi polipeptydy, w sytuacji, gdy struktury te nie spełniają swoich biologicznych funkcji. Znajdują się w komórkach osób zdrowych. Ich stężenie spada wraz z wiekiem a wzrasta w stanach chorobowych.

Celem obecnej pracy była analiza budowy i funkcji białek szoku cieplnego. Zwrócono uwagę na rolę jaką białka te odgrywają w procesie życia i śmierci komórek, w patogenezie wielu chorób, w tym nowotworowych, miażdżycy, nadciśnienia tętniczego. Przedstawiono kierunki badań nad możliwością wykorzystania białek szoku cieplnego w procesie terapii licznych chorób. Zauważono również, że białka te pełnią rolę biomarkerów stresu komórkowego wywołanego wieloma stresorami, w tym zanieczyszczeniem środowiska.

Słowa kluczowe: białka szoku cieplnego, stres komórkowy.

WSTĘP

Terminu białka szoku cieplnego po raz pierwszy użył Tissieres i wsp. w 1974 roku podczas opisanego białka *Drosophila melanogaster* w podwyższonej temperaturze (Baehracke 2003).

Są to białka, które zapobiegają działaniu szkodliwych czynników i regulują funkcjonowanie wielu procesów komórkowych.

W 1999 roku polski uczonego Profesor Żylicz za badania nad białkami opiekuńczymi, otrzymał „polskiego Nobla” - Fundacji na Rzecz Nauki Polskiej (Fikus 2000).

Ron Lasky nazwał je "białkami przyzwoitkami" (Laskey i wsp.1993), gdyż zapobiegają one tworzeniu się lub rozbijają już utworzone wielcząsteczkowe, często nierozpuszczalne agregaty białkowe.

John Ellis zauważył natomiast, że chaperony tworzą niekwalencyjne połączenia z innymi strukturami zawierającymi polipeptydy, w sytuacji, gdy struktury te nie spełniają swoich biologicznych funkcji (Ellis 1989).

Białka szoku cieplnego znajdują się w obiegu osób zdrowych. Ich stężenie spada wraz z wiekiem a wzrasta w stanach chorobowych (Wright i wsp. 2000).

Upośledzone działanie białek opiekuńczych może leżeć u podstawy wielu chorób takich jak: nowotworów, chorób neurologicznych (choroby Parkinsona, Alzheimerera, udar mózgu), zaburzeniach odporności, zawału serca, zaćmy, chorób zapalnych, neuroprzeżywalności, chorobach autoimmunologicznych, ma wpływ na procesy pamięci a także regulację funkcji behawioralnych (Urbano i wsp.2005).

Mukhopadhyay i wsp. w 2002 roku badając *Drosophila*, udowodnili, iż białko szoku cieplnego - HSP 70 może być używany jako biomarker w ocenie ryzyka narażenia organizmów na zanieczyszczenia środowiska (Mukhopadhyay i wsp 2002).

Natomiast Soti zauważył, że prawidłowe funkcjonowanie „molekularnych przyzwoitek” w komórce jest nieodłącznym czynnikiem dla endogennej adaptacji stresu w wielu tkankach (Soti i wsp. 2005).

Do tej pory wiadomo już, że ekspresja ich wzrasta, kiedy komórki narażone są na czynniki stresowe takie jak: wzrost temperatury, toksyny, niedotlenienie, głodzenie, odwodnienie, w odpowiedzi na zapalenie, promieniowanie UV, metale ciężkie, etanol, arsen, niedobór azotu (Yoo i wsp. 2003).

Ze względu na masę cząsteczkową (kDa) dzieli się je na cztery główne rodziny:

1. niskocząsteczkowe,
2. HSP-70 (Ellis i wsp. 1989),
3. HSP60,
4. HSP-90.

Istnieją również kofaktory dla tych białek np.: HSP10, który jest kofaktorem dla HSP 60 oraz HSP 40-kofaktor dla HSP 70.

W komórkach organizmów żywych białka opiekuńcze pełnią bardzo istotne funkcje między innymi:

1. asystują przy replikacji i transkrypcji DNA (Baumart i wsp. 2005),
2. biorą udział w prawidłowym fałdowaniu się nowych białek i ich transporcie do organelli (Wang i wsp. 2005),
3. pełnią kluczową rolę w reakcji proteolizy i oligomeryzacji białek (Evans i wsp. 2005),
4. aktywują receptory i degradują białka,

INTRODUCTION

The term 'heat shock protein' was first used by Tissieres and partners in 1974 in the description of *Drosophila melanogaster* proteins in an increased temperature (Baehracke 2003) - these are the proteins which prevent adverse effects caused by harmful conditions and regulate the functioning of numerous cellular processes.

In 1999, a Polish scientist, Professor Żylicz, was awarded "the Polish Nobel Prize" of the National Science Foundation for his research on protective proteins (Fikus 2000). Ron Lasky had referred to protective proteins as 'chaperone proteins' (Laskey and others, 1993), as they inhibit the process of formulation, or split the already structured multicellular, often insoluble, protein aggregations. John Ellis, on the other hand, observed that chaperones create non-convalescent connections with other structures containing polypeptides, in a situation when these structures do not fulfill their biological functions (Ellis 1989). Heat shock proteins are present in the circulation of healthy people, however their concentration tends to decrease with age and increase at times of illness (Wright and others, 2000).

Impaired activity of protective proteins may constitute the grounds for numerous diseases, such as: tumours, neurological diseases (Parkinson's disease, Alzheimer's, strokes), immunological disorders, cardiac infarction, cataract, inflammatory diseases, neurotransmission, autoimmune diseases, as well as have an impact on memory processes and regulation of behavioural functions (Urbano and others, 2005).

In 2002, while examining *Drosophila*, Mukhopadhyay and others proved that the heat shock protein - HSP 70 may be used as a biomarker in the risk assessment concerned with organisms' exposure to environmental contamination (Mukhopadhyay and others, 2002). Soti, on the other hand, observed that the proper functioning of 'molecular chaperones' in a cell is an inseparable condition for endogenous stress adaptation in many tissues (Soti and others, 2005). It is already known at present that their expression is increased when cells are exposed to stress conditions, such as: an increase of temperature, toxins, hypoxia, starvation, water deprivation, inflammation, UV radiation, ethanol, arsenic, nitrogen deficiency (Yoo and others, 2003).

Heat shock proteins are divided into four families according to their molecular weight (kDa):

1. low-molecule heat shock proteins,
2. HSP 70 (Ellis and others, 1989),
3. HSP 60,
4. HSP 90.

There are also cofactors for these proteins, as for instance: HSP 10, a cofactor for HSP 60 and HSP 40 - a cofactor for HSP 70.

Protective proteins serve highly significant functions in the cells of living organisms, including:

1. assistance during DNA replication and transcription (Baumart and others, 2005),
2. participation in the correct folding of new proteins and their importation to the organelles (Wang and others, 2005),
3. a major role in the reactions of protein proteolysis and oligomerization (Evans and others, 2005),
4. receptor activation and protein degradation,

5. umożliwiają funkcjonowanie tzw. kompleksów MHC odpowiedzialnych za prawidłowe reakcje układu odpornościowego,
6. biorą udział w prezentacji antygenów układowi odpornościowemu (tzw. adiuwanci immunologiczni np. czynnik anty-rak HSP 90, 17 AAG), wykorzystywane są dzięki temu w produkcji szczepionek p/nowotworowych (Jaattela i wsp. 1998, Żylicz i wsp. 2001).

Rola białek opiekuńczych w chorobach nowotworowych jest znacząca.

Ich aktywność wzrasta, jeśli organizm jest wyczerpany lub ma znacznie obciążony układ immunologiczny (umożliwiają tworzenie tzw. kompleksów MHC odpowiedzialne za prawidłowe reakcje odpornościowe). Wówczas białka HSP identyfikują te fragmenty nowotworowych i zakażonych, które będą pełniły rolę antygenów. Następnie białka HSP informują o antygenach komórki układu odpornościowego, dostarczając antygeny HSP-peptyd komórkom APC, które za pośrednictwem receptora CD 91 prezentują antygen limfocytom T. Następnie limfocyty T rozpoznają dany antygen, rozmnażają się i lokalizują komórki, aby je zniszczyć (szczepionki przeciw czerniakowi, rakowi nerki, gruźlicy, opryszczki narządów płciowych).

Białka opiekuńcze tworzą również nowy uniwersalny system ochrony komórek przed czynnikami zewnętrznymi (Yoo i wsp. 2003).

Pełnią one również rolę proteaz (białek stresowych), odpowiadających za degradację zdenaturowanych białek, których odbudowa nie jest możliwa nawet w wyniku działania białek opiekuńczych.

Niezbędne są do aktywacji białek w sygnalizacji eukariotycznych komórek (białko HSP 90- wykorzystywane są w leczeniu choroby Parkinsona, Alzheimer, choroby "szalonych krów" (Novoselova i wsp. 2005).

Białka opiekuńcze zapewniają stabilność genetyczną w warunkach fizjologicznych, służąc pomocą innym białkom (Evans i wsp. 2005).

Zwiększają stopień zużycia ATP i działalności HSP 70 oraz utrzymują receptory steroidowe i czynniki transkrypcji (Ellis i wsp. 1989, Żylicz i wsp. 2001).

Galdanamycyna (inhibitor HSP 90) ma działanie antyproliferacyjne i p/nowotworowe wykorzystywane w leczeniu szpiczaka (Urbano i wsp. 2005).

Białka opiekuńcze zapobiegają tworzeniu się lub rozbijają już utworzone wielkocząsteczkowe często nierozpuszczalne agregaty białkowe (Evans i wsp. 2005).

Białka HSP 60 zapobiegają agregacji białek w wysokiej temperaturze, odpowiadają za fałdowanie białka de novo (Gosh i wsp. 2008). Grupa białek HSP 100 odpowiada za degradację białek, współpracuje z systemem DNA w dezagregacji białek (Yoo i wsp. 2003).

Białko HSP 70 może aranżować się w białko wiążące fragmenty z martwych komórek nowotworowych i przedstawić je układowi odpornościowemu (małe cząsteczki inhibitorów HSP, zwłaszcza HSP 90 17 AAG (funkcja p/nowotworowa) (Jaattela i wsp. 1998).

Zdrowe komórki w „niekorzystnych” warunkach „zwołują” białka opiekuńcze do jądra komórkowego, natomiast komórki nowotworowe „wystawiają” białka opiekuńcze na zewnątrz, w dodatku znakując je peptydami, bardzo krótkimi cząstkami białkowymi (Laskey i wsp. 1993).

Rodzaj znakowania peptydami zależy od rodzaju nowotworu i od osobnika, w którym rozwija się choroba. W badaniach na myszach wykazano, że wstrzyknięcie szczepionki ze „znakowanych” białek opiekuńczych cofa przerzuty nowotworu i mysz staje się odporna na powstawanie nowych (Ficus 2000).

5. enabling the functioning of the so-called MHC complexes responsible for correct reactions of the immunological system,
6. participation in the presentation of antigens to the immunological system (the so-called immunologic adjuvants, e.g. anticancer factor HSP 90, 17 AAG), which allows the using of them in the production of anticancer vaccines (Jaattela and others, 1998, Żylicz and others, 2001).

The role of protective proteins in cancerous diseases cannot be underestimated. Their activity rises if the organism is exhausted or when its immunological system is significantly burdened (they enable formulation of the so-called MHC complexes responsible for correct immunological reactions). In such a case, HSP proteins identify those fragments of cancerous and infected cells that will adopt the role of antigens. Secondly, HSP proteins inform the cells of the immunological system of the antigens, supplying HSP-peptide antigens to APC cells, which, through the CD 91 receptor, present the antigen to lymphocytes T. Then, on recognising a given antigen, lymphocytes T multiply and locate cells with the purpose of their destruction (vaccines against melanoma, kidney cancer, tuberculosis, herpes of reproductive organs).

Protective Proteins also possess the following benefits:

- They have the ability to create a new universal cell protection system against external conditions (Yoo and others, 2003),
- They take the role of proteases (stress proteins), responsible for the degradation of denatured proteins, whose restoration is not possible even with the activity of protective proteins,
- They are indispensable in the activation of proteins for signaling eukaryotic cells (HSP 90 protein applied in the treatment of Parkinson's, Alzheimer's and 'mad cow' diseases) (Novoselova and others, 2005),
- Protective proteins ensure genetic stability in physiological conditions, providing help to other proteins (Evans and others, 2005) They increase the degree of ATP wear and HSP 70 activity and maintain steroid receptors and transcription factors (Ellis and others, 1989, Żylicz and others, 2001),
- Geldamycin (HSP 90 inhibitor) has an anti-proliferative and anticancer effect in the treatment of myeloma (Urbano and others, 2005),
- Protective proteins prevent the formulation, or split the already created multicellular, often insoluble, protein aggregations (Evans and others, 2005),
- HSP 60 proteins prevent protein aggregation in a high temperature and are responsible for folding the proteins de novo (Gosh and others, 2008),
- HSP 100 proteins as a group are responsible for protein degradation and maintaining cooperation with the DNA system in protein disaggregation (Yoo and others, 2003),
- HSP 70 proteins may restructure themselves into proteins fixing the fragments of dead cancerous cells and present them to the immunological system (small cells of HSP inhibitors, especially HSP 90 17 AAG (anticancer function) (Jaattela and others, 1998),
- Healthy cells "summon" protective proteins in unfavourable conditions to the cell nucleus, whereas cancerous cells "put them outside", additionally marking them with peptides – very short protein molecules (Laskey and others, 1993),

Białka opiekuńcze biorą również udział w wydzielaniu białek poza komórkę i transporcie substancji do jej wnętrza (Wang i wsp.2005).

Niektóre z białek opiekuńczych przy udziale fosfolipazy rozluźniają mięśnie gładkie (HSP 20), zapobiegają aktywacji płytek krwi i apoptozie po udarze niedokrwiennym (białko HSP 75 zmniejsza skutki udaru mózgu hamując powstawanie wolnych rodników, wpływa na zmniejszenie utleniania lipidów i zwiększenie poziomu ATP) oraz zapobiegają uwalnianiu insuliny. Biorą udział w skurczu mięśni (HSP 27) (Fikus 2000).

Białka opiekuńcze są niezbędne do aktywacji białek w jądrach eukariotycznych komórek, zapewniając stabilność genetyczną. Wykorzystywane są w rozmnażaniu prionów drożdży (HSP 104 i HSP 100, HSP 78) (Lewandowska 2007).

Białka Szoku termicznego związane są również z patogenezą miażdżycy, nadciśnienia tętniczego, z zaburzeniami metabolicznymi, zwiększając ekspresję protein HSP na powierzchni śródbłonna naczyniowego. Obecność w surowicy p-Ciał anty Hsp 60/65 w podwyższonych mianach koreluje ze stopniem zaawansowania zmian miażdżycowych w tętnicach dogłowych, wieńcowych i obwodowych.

L-B-krystalina lub alfa 2 białka strukturalne, gromadzące się w śródbłonku serca, komórkach mięśni gładkich naczyń, mięśniach szkieletowych, nerkach-(białko HSP 72) mózgu powodują wzmożoną ekspresję w komórkach neuroendokrynych (tj. choroba Parkinsona, Alzheimer, stwardnienie rozsiane). L-B-krystalina hamuje mitochondrialną apoptozę i ścieżkę z udziałem receptora śmierci, hamując kaspazę 3 (Fikus 2000).

Białko PES współdziałając z HSP 70 blokuje funkcję w łagodzeniu stresu (Żylicz i wsp.2001).

Małe białka szoku cieplnego tzw. sHSP posiadające małe masy cząsteczkowe (15-45kDA) tworzą struktury oligomeryczne. Pełnią one bardzo ważną rolę opiekuńczą w organizmie, chroniąc inne białka przed skutkami stresu środowiskowego, ponieważ posiadają one domenę L-krystaliny, zbudowanej z ok. 90 aminokwasów, które biorą udział w regulacji apoptozy i transformacji nowotworowej (schorzenia neurologiczne, zaćma) (Laskowska 2007).

Pojawiła się nadzieja na nowy lek chroniący nerwy u cukrzyków, zmniejszając w ten sposób ryzyka amputacji kończyn (stopa cukrzycowa związana od 40- do 70% z neuroaptyą cukrzycową, w Polsce ok. 14 tys. rocznie).

Naukowcy z Uniwersytetu Stanu Kansas opracowali lek KU-32, który u myszy z cukrzycą nie tylko hamuje rozwój neuropatii, ale przywraca również czynność neuronów czuciowych w uszkodzonej tkance nerwowej. Lek ten blokuje jedno z białek tzw. szoku termicznego-HSP-90, w wyniku czego rośnie poziom innego białka-HSP70. Produkcja białka HSP70 wzrasta w komórkach w warunkach szkodliwych i stresujących tj. zbyt wysoki lub niski poziom glukozy, obecność alkoholu, infekcji, toksyn. Lek KU-32 jest nietoksyczny, skuteczny w małych dawkach, można go podawać raz na tydzień oraz dobrze wchłania się do krwiobiegu.

- The type of peptide marking depends on cancer type and the organism in which the disease is developing. Research on mice indicated that injecting a vaccine composed of the “marked” protective proteins causes regression of metastases and the mouse becomes immune to the development of new ones (Ficus 2000),
- Protective proteins also participate in extracting proteins out of the cells and importing substances into them (Wang and others, 2005),
- Some protective proteins loosen smooth muscles with the participation of phospholipase (HSP 20). They prevent activation of blood platelets and apoptosis following ischemic stroke (HSP 75 protein reduces the effects of stroke by inhibiting the development of free radicals, it reduces lipid oxidation and increases the level of ATP) and the release of insulin. They participate in muscular contractions (HSP 27)(Fikus 2000),

Protective proteins are necessary for protein activation in eukaryotic cell nuclei ensuring their genetic stability. They are used in the reproduction of yeast prions (HSP 104 and HSP 100, HSP 78) (Lewandowska 2007).

Heat Shock Proteins are also connected with the pathogenesis of sclerosis, hypertension and metabolic disorders by an increase in the expression of HSP proteins on the surface of vascular endothelium. The presence of antibodies HSP 60/65 in the anti-body serum in increased coliforms correlates with the level of advancement of sclerotic lesions in cephalic, cerebral and peripheral arteries. L-B-crystallin and alpha-2 structural proteins collecting in the endothelium of the heart, smooth muscle vessels, skeletal muscles, kidneys (HSP 72 protein) and the brain cause an increased expression in neuro-endocrinal cells (i.e. Parkinson's, Alzheimer's diseases, multiple sclerosis). L-B-crystallin blocks mitochondrial apoptosis and pathway with the participation of a death receptor, inhibiting caspase 3 (Ficus 2000). PES proteins, co-acting with HSP 70, block the function in relieving stress (Żylicz and others, 2001).

Small heat shock proteins, the so-called sHSP of small molecular weights (15-45kDA) build into oligomeric structures. They take up a very important protective function in the organism, by protecting other proteins against the effects of environmental stress, as they possess one domain of L-crystallin composed of ca. 90 amino acids which participate in the regulation of apoptosis and cancerous transformation (neurological disorders, cataract)(Laskowska 2007).

There is hope for a new medicine protecting nerves in diabetics, thus reducing the risk of limb amputation (the so-called ‘diabetic foot’ is in 40 to 70% related to diabetic neuropathy, in Poland approx. 14 thousand cases a year).

Scientists from the University of Kansas developed a drug, KU-32, that not only inhibits the advancement of neuropathy in a mouse with diabetes, but also restores the activity of sensory neurons in the damaged nerve tissue. The drug blocks one of the protein types, the so-called heat shock protein - HSP 90, which leads to an increase in the level of another protein - HSP 70. The production of the HSP 70 protein in cells, increases during harmful or stressful conditions, i.e. a too high or too low glucose level, presence of alcohol, infections, toxins. The KU-32 drug is non-toxic, effective in small doses, applicable once a week, and is characterized by good absorbance in the circulation.

The objective for the future is to see at what stage of diabetic neuropathy the drug will be effective and whether it could be used in people in such a way as to produce as many advantages as possible without causing undesirable effects.

Currently, we recognize 10 Shop coding genes, with the most popular ones including: HSP 22, GSP 27, L-crystallin.

Naukowcy w przyszłości chcą sprawdzić na jakim etapie neuropatii cukrzycowej jest on skuteczny i można go stosować u ludzi, tak by przyniósł jak najlepsze korzyści bez działań nieporządanych.

Aktualnie poznano 10 genów kodujących Hsp, najbardziej znane z nich to: HSP 22, GSP 27, L-krystalina.

HSP 70 – Heat Shock Protein 70 zwane białkiem szoku cieplnego 70, nazywane również białkiem opiekuńczym (chaperonem), posiada oprócz funkcji ochronnej przed zniszczeniem komórki następujące cechy:

- wzrost jego stężenia w cytoplazmie obserwuje się po zadziałaniu na komórkę różnych czynników uszkadzających tj. stres, promieniowanie UV, antybiotyki, etanol, wirusy, bakterie, zmiany pH,
- pomaga w transporcie białek przez błony organelli komórkowych,
- zapobiega tworzeniu nieprawidłowej, niefunkcjonalnej struktury białkowej,
- chroni komórkę przed sygnałami śmierci,
- eliminuje błędne struktury i degraduje zdenaturowane białka, których odbudowa nie jest możliwa (białka stresowe) (Yoo i wsp. 2003),
- zapobiega agregacji i nieprawidłowemu łańdowaniu,
- uporządkowuje struktury przestrzenne białek (Evans i wsp. 2005),
- hamuje śmierć komórki indukowaną przez cytochrom C (Joattela i wsp. 1992),
- hamuje AIF-mitochondrialny czynnik aktywujący apoptozę,
- chroni inne białka przed zniszczeniem ich konformacji przestrzennej (Evans i wsp. 2005),
- zapobiega aktywacji kinaz aktywowanych przez stres tj. JNK (Gabai i wsp. 1990),
- hamuje białka podobne do kaspazy 3 wiążąc prokaspazę 3 i 7 (zapobiega nadekspresji kaspazy 3-wykonawcy apoptozy).

Białko HSP 70 zaliczane do białek opiekuńczych działa jako monomer, rozpoznaje odsłonięte, hydrofobowe odcinki białek. Bierze ono również udział w nadawaniu kształtu świeżo wytworzonym białkom.

Energia, która pochodzi z ATP pomaga białkom tym łączyć się i odłączać od fragmentów hydrofobowych nieprawidłowej cząsteczki białka (Ellis i wsp. 1989, Laskey 1993). Zatem można powiedzieć, iż białko HSP 70 spełnia wielorakie funkcje, przywracając prawidłową strukturę białkom denaturowanym przez nadmierną temperaturę oraz wybiera nieprawidłowe białka i kieruje je na drogę destrukcji, uczestnicząc w transporcie białek przez błony biologiczne.

Ekspresję genów kodujących białko szoku cieplnego HSP70- indukuje tzw. stres środowiskowy tzn. działanie wysokiej temperatury, wpływ metali ciężkich, alkoholi, aminokwasów, wolnych rodników, promieniowania UV i innych.

The HSP 70 – Heat Shock Protein 70 is also known as a protective protein (chaperone), which, in addition to its protective function against cell destruction, is characterized by the following features,

- shows an observable increase in its concentration in cytoplasm after a cell's exposure to various damaging conditions, i.e. stress, UV radiation, antibiotics, ethanol, viruses, bacteria, pH fluctuations,
- helps in importing proteins through cell organelle membranes,
- prevents the formation of incorrect, non-functional protein structure,
- protects cells against death signals,
- eliminates erroneous structures and induces degradation of denatured proteins whose reconstruction is not possible (stress proteins) (Yoo and others, 2003),
- prevents aggregation and incorrect folding,
- orders spacial structures of proteins (Evans and others, 2005),
- inhibits cell death induced by cytochrom C (Joattela and others, 1992),
- inhibits AIF – a mitochondrial factor activating apoptosis,
- protects other proteins from the destruction of their spacial conformation (Evans and others, 2005),
- prevents kinase activated by stress, i.e. JNK (Gabai and others, 1990),
- inhibits caspase 3-like protease by associating pro-caspase 3 and 7 (prevents over expression of caspase 3 – apoptosis producer).

The HSP 70 protein, included in the group of protective proteins, acts as a monomer, detecting uncovered hydrophobic protein segments. It also takes part in shaping newly produced proteins.

The HSP 70 protein, included in the group of protective proteins, acts as a monomer, detecting uncovered hydrophobic protein segments. It also takes part in shaping newly produced proteins.

The energy coming from ATP helps those proteins to combine and disconnect from hydrophobic parts of an irregular protein particle (Ellis and others, 1989; Laskey 1993). Thus, we may state that HSP 70 serves multiple functions by restoring the proper structure of proteins denatured by excess temperature, selecting irregular proteins and directing them onto the route to destruction, participating in protein importation through biological membranes. The expression of coding genes of the heat shock proteins HSP 70 is induced by the so-called environmental stress, i.e. the effect of a high temperature and the, impact of heavy metals, alcohols, amino acids, free radicals, UV radiation and other conditions.

LITERATURA/ BIBLIOGRAPHY

1. Baehrecke EH.:Autophagic programmed cell death in Drosophila. Cell Death Differ.10:940-945,2003.
2. Ellis RJ. Heminmingsen SM,: The molecular chaperones: proteins essential for the biogenesis of some macromolecular structures. Trends Biochem Sci.14: 339-42; 1989.
3. Evans TG, Yamamoto Y, Jeffery WR, Krone PH: Zebrafish Hsp 70 is required for embryonic lens formation Cell Stress Chaperones , 10:66-78,2005.
4. Ficus M i współ. Przyzwoitki dla fizyka. Wiedza i życie.4:22-25,2000.
5. Gabai VL Meriin AB i współ. Hsp 70 prevents activation of stress kinases. A novel pathway of cellular thermotolerance. J. Biol. Chem. 272: 18033-18037, 1997.
6. Gosh J. C., Dohi T, Keng B, H., Altieri CD.: HSP60 regulation of tumor cell apoptosis. J. Biol, Cell 2008, 283: 5188-5194.
7. Jaattela M i współ. HSP 70 exerts its antiapoptotic function down stream of caspase 3-like proteases. EMBO J. 17: 6124-6134. 1998
8. Laskey RA., Mills AD., Philpott A., Lero GH., Dilworth SM., Dimgwall C.: The role of nucleoplamin in chromatin assembly and disassembly. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 339: 263-9, 1993.
9. Lewandowska A.: Rola białka opiekuńczego HSP78 w procesie odtwarzania sieci mitochondrialnej drożdży Saccharomyces cerevisiae po szoku cieplnym. Bioch. Biophys, Acta 2006 1763:141-151.
10. Mukhopadhyay I., Nazir A., Saxena DK., Chowdhuri DK.: Toxicity of cypermethrin: HSp70 as a biomarker of response in transgenic Drosophila. Biomarkers. 7: 501-10, 2002.
11. Novoselova TV., Margulius BA., Novoselov SS., Sapozhnikov Am, van der Spuy J., Cheetham ME., Guzhova IV.: Treatment with extracellular HSp70/HSC70 protein can reduce polyglutamine toxicity and aggregation. J Neurochem. 94: 597-606, 2005.
12. Urbano A., Lakshmanan U., Choo PH., Kwan JC., Ng PY., Guo K.: AIF suppresses chemical stress-induced apoptosis and maintains the transformed state of tumor cells. EMBO J. 24: 2815-26, 2005.
13. Wright AJ.: Joseph Priestly's "factitious airs" and medical therapy before 1800: a brief review. Bull Anesth Hist. 18: 4-6, 2000.
14. Soti C., Nagy E., Gircz Z., Vigh I., Csermely P., Ferdinandy P.: Heat shock proteins as emerging therapeutic targets. Br J Pharmacol. 146: 769-80, 2005.
15. Yoo J.L. Janz D.M.: Tissue-specific HSP 70 levels and reproductive physiological responses in fishes inhabiting a metal-contaminated creek. Arch Environ Contam Toxicol. 45:110-20, 2003.
16. Żylicz M. King FW. Wawrzynow A: Hsp 70 interaction with the p53 tumor suppressor protein. EMBO J. 20: 4634-8, 2001.

HEAT SHOCK PROTEINS – SENSITIVE BIOMARKERS OF CELLS ENDANGERED BY STRESS

Heat shock proteins prevent adverse effects induced by harmful conditions and regulate the functioning of numerous cellular processes. They produce non-covalent connections with other structures containing polypeptides in situations when these structures do not fulfill their biological functions. They are present in the cells of healthy people and their concentration tends to decrease with age and increase at times of illness.

The objective of the current work was to analyse the structuring and functions of heat shock proteins. The investigation looked at the role that such proteins play in the process of life and death of cells in the pathogenesis of many diseases, including cancerous diseases, sclerosis, and hypertension. This paper presents research directions examining the possibility of applying heat shock proteins in treating numerous diseases. Such proteins have also been observed to serve as biomarkers of cellular stress induced by a variety of stressors, including environmental pollution.

Keywords: *heat shock proteins, cellular stress.*

БЕЛОК ТЕПЛОВОГО ШОКА – ЧУВСТВИТЕЛЬНЫЕ БИОМАРКЕРЫ РИСКА КЛЕТОЧНОГО СТРЕССА

Белки теплового шока предотвращают действия вредных факторов и регулируют функционирование многих клеточных процессов. Они формируют нековалентные комбинации с другими структурами, содержащими полипептиды когда эти структуры не выполняют свои биологические функции. Находятся в клетках здоровых людей. Их концентрация уменьшается с возрастом и ростом болезненных состояний.

Целью настоящего исследования является анализ структуры и функции белков теплового шока. Было обращено внимание на ту роль, которую эти белки играют в жизни и смерти клеток в патогенезе многих заболеваний, включая рак, атеросклероз, высокое кровяное давление. Направления исследований представляют, как можно использовать белки теплового шока при лечении многих заболеваний. Было также отмечено, что эти белки служат в качестве биомаркеров клеточного стресса, вызванного несколькими стрессорами в том числе загрязнение окружающей среды.

Ключевые слова: *белки теплового шока, клеточный стресс.*