

Y. Liu, J. M. Steinacker

## Die Rolle von HSP im Skelettmuskel

### *Role of HSP in skeletal muscle*

Sektion Sport- und Rehabilitationsmedizin, Abteilung Innere Medizin II, Universitätsklinikum Ulm

#### Zusammenfassung

Als Heat-Shock-Protein (HSP) wird eine Reihe von Proteinen bezeichnet, die in Antwort auf Stress induziert werden. HSP sind genetisch konservierte Proteine und haben eine universale Rolle als molekulare Chaperone, welches bei vielseitigen physiologischen bzw. biochemischen Prozessen einen wichtigen Part spielt. HSP können nach ihrer Molekülgröße klassifiziert werden, wobei HSP70 (Molekülgröße: 70 kD) bislang am umfangreichsten untersucht ist. Die HSP-Expression im Skelettmuskel ist in vielen Fällen relevant, z.B. bei Myopathie, Muskelatrophie, Muskelhypertrophie und Ischämie. Körperliche Belastung führt zur Induktion von HSP im Skelettmuskel in Abhängigkeit von Belastungsumfang, Belastungsintensität und auch Muskelfasertyp; die HSP-Expression wird durch Alter, Geschlecht und Trainingszustand beeinflusst. Die Grundfunktionen von HSP sind die Schutzfunktion gegen zellulären Stress und die Rolle als molekulare Chaperone, das bei vielen durch körperliche Belastung bedingten zellulären Prozessen eine unabdingbare Rolle spielt. Daher können HSP als Indikator sowie Regulator beim Stress dienen, und eine wichtige Rolle bei der muskulären Adaptation spielen. Obwohl viele Studien über HSP durchgeführt worden sind, mangelt es an Erkenntnissen über die HSP-Expression im menschlichen Skelettmuskel, vor allem über die Bedeutungen von HSP bei der muskulären Anpassung an Belastung bzw. über den Zusammenhang zwischen HSP-Expression und Muskelfunktion.

**Schlüsselworte:** HSP, Muskel, Stress, Belastung, Training

#### Einleitung

Heat-Shock-Protein (HSP) umfasst eine Reihe von Proteinen aus der zu den sogenannten Stressproteinen gehörenden Protein-Gruppe, die von verschiedenen Stress-Faktoren (Stressoren) rasch und in großen Mengen induziert wird (27,32). Solch eine zelluläre Antwort auf Stress wurde zum ersten Mal von *Ritossa* (49) bei einem Experiment mit *Drosophila* unter erhöhter Temperatur (Heat Shock) beschrieben. Es ist bekannt, dass die HSP-Induktion eine hoch konservierte wichtige Eigenschaft der zellulären Antworten auf Stress ist, die in fast allen untersuchten eukaryotischen Zellen vorkommen kann (19,27). Bezüglich ihrer Molekularmasse und ihrer molekularbiologischen Eigenschaften können HSP in verschiedene Klassen unterteilt werden. Auch in der menschlichen Muskulatur kommen mehrere Gruppen von HSP vor (32).

#### Summary

Heat shock protein (HSP) is a family of proteins which can be induced rapidly and in great amounts in response to stress. HSP is highly conserved and as molecular chaperone plays an important and universal role in various physiological and biochemical processes. HSP can be classified according to their molecular size, and HSP70 with molecular mass 70 kD is one of the most-investigated HSPs. The HSP-expression in skeletal muscle is involved in a variety of muscular changes including myopathy, muscle atrophy, muscle hypertrophy, and ischemia. Exercise training leads to induction of HSP in skeletal muscle, depending upon the exercise volume and exercise intensity in a muscle specific manner. HSP-expression in skeletal muscle is also associated with age, sex and training status. The basic functions of HSP are protection against cellular stress and molecular chaperone, which plays an indispensable role in various cellular processes caused by exercise. Thus, HSP can serve as indicator and regulator for stress, and play an important role in the muscular adaptation to physical training. Though HSP has been widely studied, there is only limited knowledge about HSP expression in human skeletal muscle, especially, the importance of HSP induction for muscular adaptation to physical exercise as well as the relationship between HSP expression and muscle function.

**Key words:** HSP, muscle, stress, exercise, training

HSP70 ist wahrscheinlich das stärkste durch Stress induzierbare HSP, welches bis zu 20% der gesamten zellulären Proteine ausmachen kann (10) weshalb es auch das bislang am umfangreichsten untersuchte HSP ist. Diese Übersichtsarbeit versucht die Rolle von HSP anhand des Beispiels von HSP70 im menschlichen Skelettmuskel darzustellen.

#### Induktion, Regulation und Grundfunktion von HSP

Untersuchungen zeigen, dass HSP70 durch eine Reihe von zellulären Stressoren induziert werden kann, zu denen u.a. Heat-Shock (Hyperthermie), Ischämie, Proteindenaturierung und auch körperliche Belastung gehören (18,41, zur Übersicht siehe 32). Die Induktion sowie Regulation des HSPs verfügen über einen komplizierten Mechanismus, der in Abbil-



dy-Mäusen (eine atrophische Muskelerkrankung ähnlich der DMD) eine Zunahme der kleinen HSPs im m. tibialis anterior (reich an Schnellmuskelfasern), aber jedoch nicht im m. soleus (überwiegend langsame Fasern).

### Alter und Geschlecht

Vom Einfluss des Lebensalters auf die HSP-Expression wurde berichtet (28). Im nicht gestressten Muskel scheint das Alter relativ wenig Einfluss auf die HSP-Expression zu haben; dies ändert sich jedoch unter Stressbedingungen wie bei Belastung, d. h. die HSP-Antwort auf Stress im alten Muskel ist reduziert (33). Untersuchungen zeigten, dass mit zunehmendem Alter die Akkumulation des HSP70 im Herzmuskel (24) und die oben angeführte altersbedingte Reduktion der HSP-Expression im Muskel ebenfalls von Muskelfasern abhängig zu sein scheint (24,43). So fand man, die HSP72-Expression im schnellen Muskel bei alten Ratten vermindert, während sie im langsamen Muskel mit der bei jungen Ratten vergleichbar ist. Allerdings gibt es auch Gegenbefunde, in denen kein Unterschied sowohl im schnellen als auch im langsamen Muskel zwischen jungen und alten Tiere besteht (24). Dies impliziert, dass der Altersmuskel die Fähigkeit besitzt, HSP in Antwort auf Stress zu produzieren.

Es ist auch möglich, dass die geschlechtsspezifische HSP-Antwort auf körperliche Belastung unterschiedlich ist, da die HSP70-Expression im Muskel nach Belastung von Sexualhormonen beeinflusst werden kann (46). Eine Studie bei Ratten zeigte, dass die HSP70-Induktion im Skelettmuskel nach Belastung bei männlichen Ratten höher ist als bei weiblichen und die Behandlung mit Östrogen zu einer Reduktion der HSP70-Expression führen kann (47). Allerdings fehlt es bislang noch an systematischen Untersuchungen beim Menschen hinsichtlich des Geschlechtsunterschiedes bei der HSP-Expression im Skelettmuskel.

### Ischämie

Ischämie ist ein zellulärer Stressor, der eine Reihe von zellulären Veränderungen, wie z.B. erhöhte intrazelluläre Kalziumkonzentration, veränderte Osmolalität, Akkumulation der freien Radikale, intrazelluläre pH-Senkung, Erniedrigung der ATP-Konzentration, Hypoxie und Glykogenverarmung, verursachen kann (6). All diese zellulären Veränderungen können bekannterweise HSP70 induzieren (26). Zahlreiche Untersuchungen zeigen, dass Ischämie zu einer HSP70-Induktion in verschiedenen Geweben wie Leber, Nieren und Skelettmuskel führen kann. Besonders intensiv untersucht wurde die HSP70-Expression im Myokard unter ischämischen Bedingungen (39). Als endogener Schutzfaktor vor Ischämie spielt HSP70 eine wichtige Rolle, da die Induktion von HSP70 nicht nur die durch die Ischämie verursachten Schädigungen vom Myokard reduzieren, sondern auch die post-ischämische Erholung im Bezug auf die Herzfunktion begünstigen kann. Diese Schutzfunktion von HSP70 vor Ischämie könnte ebenso wichtig bzw. nützlich für den Skelettmuskel sein, dennoch ist dies unseres Erachtens nach bislang noch nicht beim Menschen näher untersucht worden. Vor kurzer Zeit wurde hierzu von uns eine Studie mit dem

Ziel, die HSP70-Expression bei PAVK und den möglichen Zusammenhang zwischen der HSP70-Expression und den klinischen Stadien der PAVK zu untersuchen, durchgeführt (29). Dabei wurden PAVK-Patienten in verschiedenen klinischen Stadien (Klassifikation nach Fontaine) im Vergleich mit Probanden ohne PAVK untersucht, und HSP70 aus dem m. gastrocnemius wurde auf Protein- und mRNA-Ebene bestimmt. Im Vergleich zur Kontrolle (vergleichbare Probanden ohne PAVK) war HSP70 bei den Patienten mit PAVK deutlich erhöht, und die HSP70-Expression war in den klinischen Stadien der PAVK verschieden; das höchste HSP70-Niveau fand sich bei Patienten im PAVK-Stadium III (Abb. 2). Ein ähnliches Ergebnis konnte ebenfalls aus den mRNA-Daten abgeleitet werden. Dies bedeutet, dass HSP70 im ischämischen

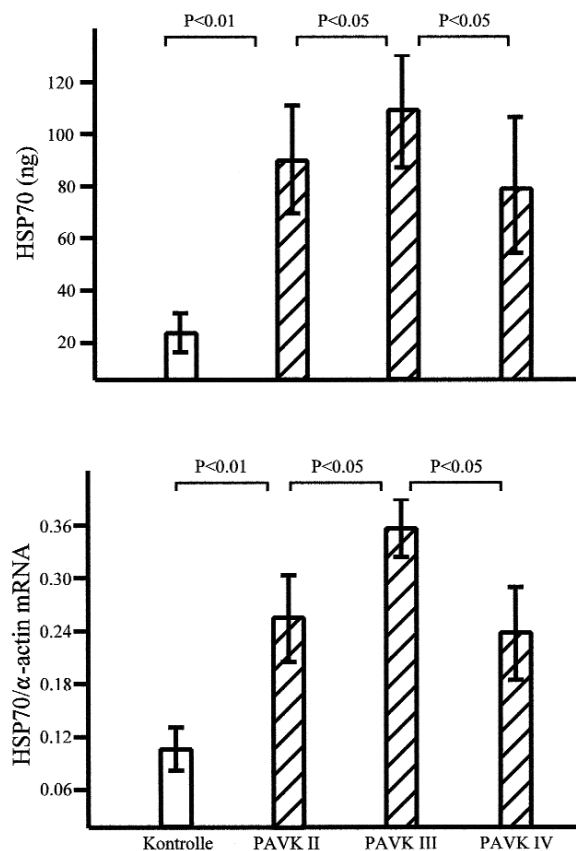


Abbildung 2. HSP70-Expression bei PAVK. Im Vergleich zur Kontrolle (Probanden ohne PAVK) war HSP70 bei den Patienten mit PAVK deutlich erhöht (obere Tafel), das höchste HSP70-Niveau fand sich im PAVK Stadium III. Ein ähnliches Ergebnis konnte auf mRNA-Ebene erhoben werden (untere Tafel). Daten im Mittelwert  $\pm$  SD.

menschlichen Skelettmuskel hochreguliert wird und dass die HSP70-Expression von den klinischen Stadien der PAVK, welche auch dem Schweregrad der Ischämie zuzuordnen sein dürften, stark beeinflusst wird. Mit anderen Worten, die HSP70-Expression ist vom Schweregrad der Ischämie abhängig. Den nekrotischen Gewebeveränderungen bei PAVK IV liegt möglicherweise ein fehlender Anstieg von HSP70 zugrunde, was von den erhobenen mRNA-Daten gestützt wird. Daher kann nicht ausgeschlossen werden, dass ein Gendefekt bei PAVK IV für die HSP70-Induktion vorhanden ist; dies



müsste allerdings weiter überprüft werden. Im Betracht der Schutzfunktion des HSPs ist es sicherlich sinnvoll, die Rolle des HSPs im ischämischen Skelettmuskel weiter zu untersuchen.

## HSP Antwort im menschlichen Muskel auf körperliche Belastung

Dass der menschliche Skelettmuskel in Antwort auf körperliche Belastung HSP70 produzieren kann, basiert auf zwei theoretischen Hintergründen. Zum einen besitzt die Muskulatur das Vermögen, HSP70 zu produzieren, wie oben bereits erwähnt. Zum anderen können bei körperlicher Belastung vielseitige biochemische Veränderungen bedingt durch zellulären Stress stattfinden, welche HSP70 induzieren können (Abb. 3). Dies wird durch viele Untersuchungen belegt. So

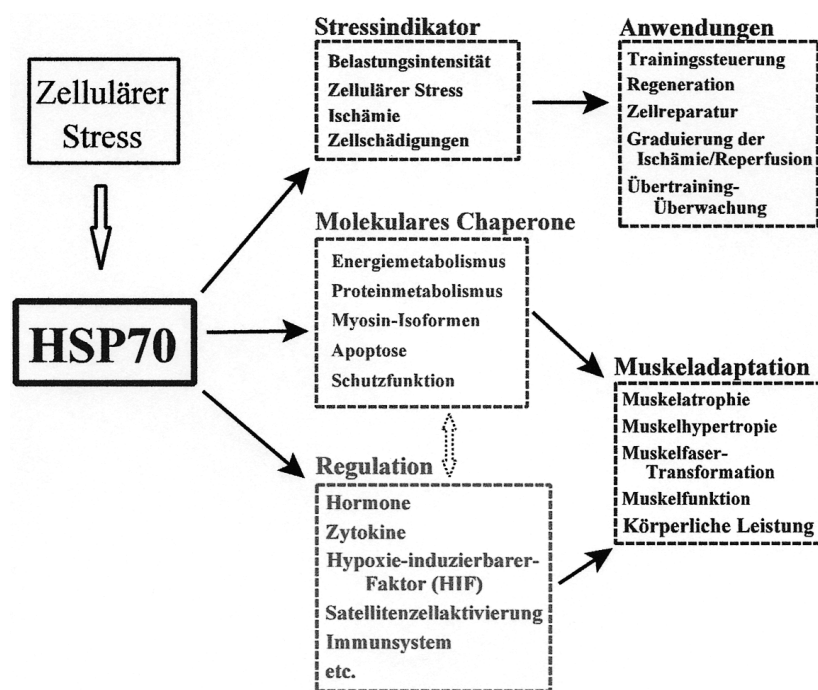


Abbildung 5. Funktionen bzw. Bedeutungen der HSP70-Expression bei der muskulären Anpassung an zellulären Stress.

führt körperliche Belastung zur Laktatbildung, Senkung des pH-Wertes, Akkumulierung von freien Radikalen, usw.; all diese Veränderungen gehören zu den HSP70 induzierenden Stressoren (32). Dennoch konnte in keiner Studie gezeigt werden, dass HSP70 auf Protein-Ebene im menschlichen Muskel durch körperliche Belastung signifikant induziert wird, bis eine erste Arbeitsgruppe über eine hohe Expression von HSP70 beim körperlichen Training berichten konnte (31). Mittlerweile liegen eine Reihe von Studien über die Rolle der HSP70-Antwort auf körperliche Belastung vor (32,54).

### HSP-Antwort auf akute Belastungen

Hammond *et al.* haben als erste berichtet, dass körperliche Belastung zu einer HSP-Antwort auf mRNA-Ebene führen

kann (16). Danach konnte die HSP-Induktion durch körperliche Belastung sowohl auf mRNA- als auch auf Proteinebene in mehreren Studien bestätigt werden (35,34). Die HSP-Antwort auf körperliche Belastung ist im Tierexperimente relativ gut belegt; so wurde gezeigt, dass durch kurze Belastung auf dem Laufband resultierende physiologische Veränderungen zur HSP-Induktion in unterschiedlichen Geweben führen konnten (35,34,51). Die HSP70-Expression im Skelettmuskel und Myokard wurde nach 60-minütiger Belastung gesteigert, dies kann von der Körpertemperatur unabhängig sein (52).

Puntschart *et al.* waren die erste Arbeitsgruppe, die zeigte, dass die HSP70 mRNA im menschlichen Muskel durch körperliche Belastung hochreguliert werden kann (48), dennoch konnten sie eine Hochregulierung von HSP70 auf Proteinebene innerhalb der Beobachtungszeit (3 Stunden) nach einer 30-minütigen Belastung nicht nachweisen. Es war noch nicht klar, ob HSP70 im menschlichen Muskel durch körperliche Belastung induziert werden kann, bis unsere Arbeitsgruppe mit einer Studie über eine HSP70-Induktion durch Training bei gut trainierten Sportlern berichtet hat (31) bei denen körperliche Belastung auch zur HSP-Induktion führen kann (12,22,55).

Die HSP-Antwort auf akute Belastung erscheint von verschiedenen Faktoren beeinflusst zu sein. Zuerst ist die Antwort von HSP70 im menschlichen Muskel auf Belastung langsamer im Vergleich zu der bei Tieren. So fanden sich in einer Studie eine signifikante Erhöhung der HSP70-Expression in menschlichem Muskel erst am Tag nach der Belastung und der Peak-Wert am 6. Tag nach Belastung (22). Bislang wurde noch keine Studie über die HSP-Induktion auf Proteinebene im menschlichen Muskel innerhalb der Stunden nach Belastung vorgelegt. Die HSP-Antwort auf akute Belastung erscheint auch gewebe- oder muskelfaserspezifisch zu sein. Dies ist bei Tieren gut dokumentiert (14,51), beim Menschen fehlen jedoch die Daten. Bei der HSP-Antwort auf akute Belastung spielen

wahrscheinlich Transkriptions- sowie Posttranskriptionsmechanismen eine wichtige Rolle, da eine Diskrepanz zwischen dem HSP-Protein und der HSP-mRNA beobachtet wurde (22,48). Die Bedeutungen der HSP-Antwort auf akute Belastung im menschlichen Muskel sind bislang noch nicht klar.

### HSP-Antwort und das Belastungsvolumen bzw. die Intensität bei Training

Verschiedene Untersuchungen zeigten, dass die HSP70-Expression vom zellulären Stress abhängig ist (22,24). So wäre es auch denkbar, dass die durch körperliche Belastung induzierte HSP70-Expression möglicherweise vom Trainingsvolumen sowie der Intensität abhängig ist. Um diesen Zusammenhang zu überprüfen, wurde eine Studie durchgeführt, in

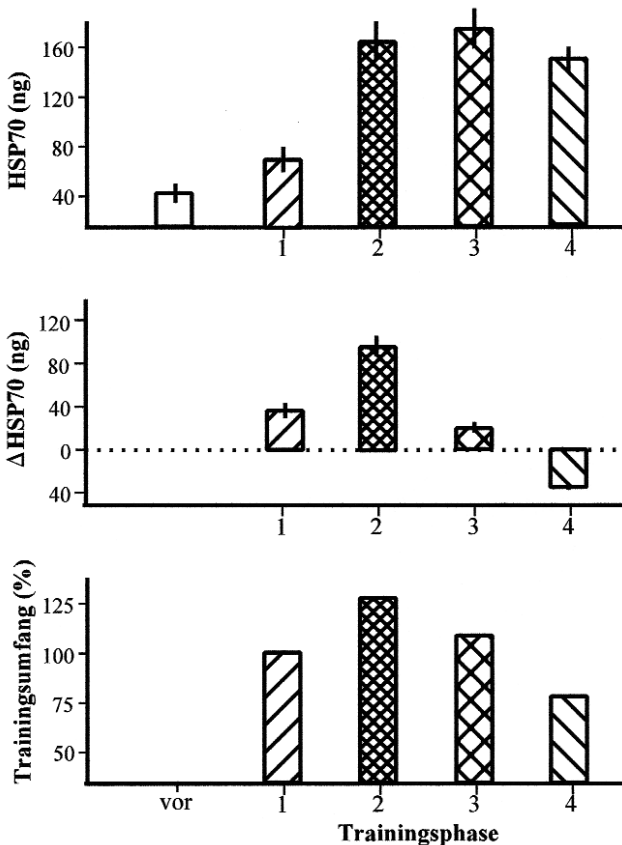


Abbildung 4: HSP70-Expression und Trainingsumfang. Das Training wurde in 4 Phasen mit unterschiedlichem Trainingsumfang durchgeführt (untere Tafel). Der HSP70-Spiegel (Mittelwert  $\pm$  SE) war deutlich erhöht im Vergleich zu dem Wert vor dem Training (obere Tafel). Die HSP70-Nettoproduktion, dargestellt als  $\Delta$ HSP70, verlief parallel mit dem Trainingsumfang (mittlere Tafel).

der ein Trainingsprogramm mit 4 Trainingsphasen von unterschiedlichem Umfang bei Ruderern durchgeführt wurde (31). Vor dem Training sowie am Ende jeder Trainingsphase wurde Muskelgewebe aus dem m. vastus lateralis durch eine Feinnadelbiopsie-Technik entnommen. Das Ergebnis wird in Abbildung 4 dargestellt.

Es zeigte sich, dass HSP70 unter Training deutlich erhöht und das HSP70-Niveau am Ende jeder Trainingsphase unterschiedlich war. Die Nettoproduktion von HSP70 in jeder Trainingsphase zeigt eindeutig, dass die HSP70-Induktion parallel zum Trainingsumfang verläuft.

Der gesamte Trainingsumfang wird in der Regel von zwei Faktoren (oder Elementen) bestimmt, nämlich der Belastungsintensität und dem Belastungsvolumen. Bei dieser Studie konnte nicht differenziert werden, ob der Zusammenhang zwischen HSP70 und Trainingsumfang durch die Belastungsintensität oder die Belastungsdauer bedingt ist.

Daher wurde eine weitere Studie mit dem Ziel durchgeführt, die Abhängigkeit der HSP70-Expression von der Belastungsintensität bzw dem Belastungsvolumen zu untersuchen (30). Dazu wurden die Probanden (Ruderer) in zwei Versuchsgruppen geteilt; das Training bestand aus 3 Phasen mit unterschiedlicher Belastungsintensität sowie unterschiedli-

chem Belastungsvolumen. Die zwei Versuchsgruppen hatten ein vergleichbares Belastungsvolumen in jeder Trainingsphase, waren aber verschieden bezüglich der Belastungsintensität (Abb. 5). Die dabei erhobenen Ergebnisse zeigten, dass, in Übereinstimmung mit dem Ergebnis der vorhergehenden Studie, HSP70 im Skelettmuskel deutlich induziert wird, und dass die Expression von HSP70 mit dem Trainingsumfang zusammenhängt. Das von der Gruppe B durchgeführte Training war ähnlich dem in der ersten Studie, und so erschien die HSP70-Expression parallel zum Trainingsvolumen. Dies ist offensichtlich auf die Tatsache zurückzuführen, dass das Trainingsvolumen mit der Trainingsintensität übereinstimmte. In der Gruppe A differenzierte die Trainingsintensität von der der Gruppe B, obwohl das Trainingsvolumen für beide Gruppen vergleichbar war. Die HSP70-Expression in der Gruppe A folgt exakt dem Verlauf der Belastungsintensität, aber nicht dem des Trainingsvolumens. Daraus ergibt sich, dass die HSP70-Expression nicht vom Belastungsvolumen, sondern von der Belastungsintensität abhängig ist.

In der Regel ist das Ausdauertraining mit niedriger Intensität für das Trainingsvolumen maßgebend, deshalb wirft die Unabhängigkeit der HSP70-Expression vom Belastungsvolumen die Frage auf, ob HSP70 durch Ausdauertraining mit relativ niedriger Intensität bei gut trainierten Sportler induziert wird.

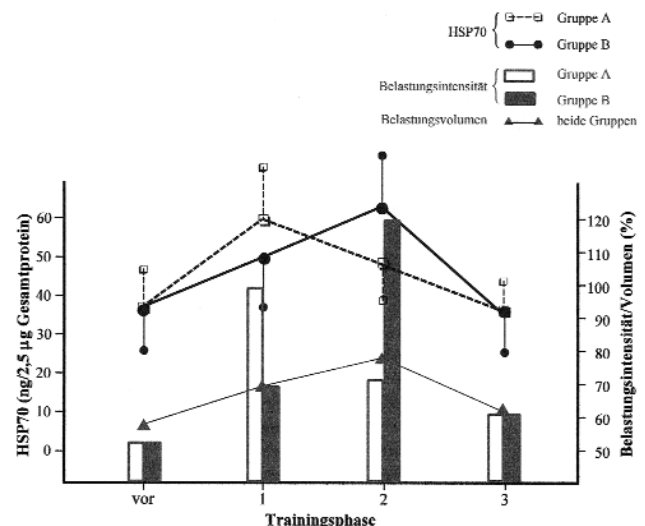


Abbildung 5: HSP70-Expression und Trainingsintensität. Das Training mit 3 Phasen wurde bei zwei Gruppen mit unterschiedlicher Belastungsintensität durchgeführt. HSP70 im Mittelwert  $\pm$  SD.

Um diese Frage zu beantworten, wurde eine weitere Studie für ein Training mit zwei Phasen, nämlich einem hochintensiven Training und einem Ausdauertraining mit niedriger Intensität, durchgeführt. Dabei wurde HSP70 auf Protein- und mRNA-Ebene bestimmt. Das Ergebnis zeigte, dass hochintensives Training zum deutlichen Anstieg von HSP70 sowohl auf Proteinebene als auch auf mRNA-Ebene führt, während HSP70 beim Ausdauertraining mit niedriger Intensität unverändert bleibt und HSP70-mRNA absinkt. Daraus

folgt, dass HSP70 nicht durch Ausdauertraining mit relativ niedriger Intensität induziert wird, zumindestens nicht bei gut trainierten Sportlern (53). Diese Aussage könnte auch durch die Studie von *Vogt et al.* (57) unterstützt werden, in der eine Hochregulation von HSP70 mRNA durch hochintensives Training aber jedoch nicht durch Training bei niedriger Intensität induziert werden konnte.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass HSP70 im menschlichen Muskel durch körperliche Belastung deutlich induziert werden kann. Die durch körperliche Belastung induzierte HSP70-Expression ist von der Belastungsintensität abhängig. Ein hochintensives Training führt zur Hochregulation von HSP70 auf Protein- und mRNA-Ebene, während HSP70 beim Ausdauertraining mit relativ niedriger Intensität im gut trainierten Skelettmuskel nicht induziert wird.

### Mechanismen der HSP-Induktion bei Belastung

Die genauen Mechanismen, durch die HSP70 im Skelettmuskel bei körperlicher Belastung induziert wird, sind bislang nicht klar, da zur Zeit relativ wenige Daten zur Verfügung stehen, obwohl eine enge Beziehung zwischen der muskulären Aktivität und der HSP-Expression besteht (32,34,40,53). Die durch körperliche Belastung induzierte HSP70-Expression ist eher multifaktoriell bedingt, da bei der körperlichen Belastung eine Reihe von zellulären Veränderungen stattfinden können, welche zur HSP70-Induktion führen können, dies folgt wahrscheinlich dem allgemeinen Weg zur Induktion des HSPs (Abb. 1). Als ein klassischer Stressor spielt sicherlich die erhöhte Körpertemperatur durch Belastung bei der HSP70-Induktion eine Rolle (5,24), dennoch kann die HSP70-Expression durch Belastung auch von der Temperatur unabhängig sein (52). Es wurde berichtet, dass kontraktionsassoziierte zelluläre Veränderungen durch Belastung wie die intrazelluläre Kalziumakkumulation und das mechanische Stretching der Muskelfasern HSP70 induzieren (9,33). Körperliche Belastung erhöht den ATP-Bedarf, führt zur zellulären pH-Senkung, Produktion freier Radikale und Glykogenverarmung; mit zahlreichen Daten ist dokumentiert, dass all diese Veränderungen HSP70 induzieren können (4,13,59). Außerdem verursacht die körperliche Belastung eine Reihe von Veränderungen im Hormon- und Zytokinhaushalt, welche bei der Induktion bzw. Regulation von HSP70 eine Rolle spielen dürften (1,2,15).

### Relevanz der HSP-Expression im Skelettmuskel

Aufgrund der Basisfunktion von HSP70 als molekulares Chaperone spielt diese Funktion sicherlich eine wichtige Rolle bei der muskulären Anpassung, da dabei mehrere zelluläre Prozesse ablaufen, die die Funktion eines molekularen Chaperones benötigen, wie z.B. der Proteinzerfall und die Proteinsynthese. In Abhängigkeit von zellulärem Stress kann die muskuläre Anpassung vielseitig sein, z.B. Atrophie bei Alterung, Mikrogravität oder Disuse, Hypertrophie bei körperlicher Belastung, Veränderungen der MHC-Isoformen bei Ischämie, usw. (Abb. 3).

Trotz vieler Studien für HSP im Skelettmuskel ist die Rolle des HSPs nicht komplett verstanden, vor allem die HSP-Expression in menschlichem Muskel ist noch nicht systematisch untersucht worden. Es mangelt an Erkenntnissen über die Rolle des HSPs im Bezug auf Energiemetabolismus, Signaltransduktion, Myosin-Transformation im Sinne der muskulären Anpassung an ein Training, die Bedeutung der Schutzfunktion im Skelettmuskel, und vor allem die Bedeutung der HSP-Expression bei körperlicher Leistung.

### Literatur

1. *Arrigo AP*: Tumor necrosis factor induces the rapid phosphorylation of the mammalian heat shock protein hsp28. *Mol Cell Biol* 10 (1990) 1276-1280.
2. *Asea A, Kraeft SK, Kurt-Jones EA, Stevenson MA, Chen LB, Finberg RW, Koo GC, Calderwood SK*: HSP70 stimulates cytokine production through a CD-14-dependent pathway, demonstrating its dual role as a chaperone and cytokine. *Nat Med* 6 (2000) 435-442.
3. *Beckmann RP, Mizzen LA, Welch WJ*: Interaction of HSP70 with newly synthesized proteins: Implications for protein folding and assembly. *Science* 248 (1990) 850-854.
4. *Benjamin LJ, Horie S, Greeberg ML, Alpern RJ, Williams RS*: Induction of stress proteins in cultured myogenic cells. Molecular signals for the activation of heat shock transcription factor during ischemia. *J Clin Invest* 89 (1992) 1685-1689.
5. *Blake MJ, Gershon D, Fargnoli J, Holbrook NJ*: Discordant expression of heat shock protein mRNAs in tissues of heat-stressed rats. *J Biol Chem* 265 (1990) 15275-15279.
6. *Bonventre JV*: Mediators of ischemic renal injury. *Ann Rev Med* 39 (1988) 531-544.
7. *Bornma L, Rossouw H, Gericke GS, Polla BS*: Effects of iron deprivation on the pathology and stress protein expression in murine x-linked muscular dystrophy. *Biochem Pharmacol* 56 (1998) 751-757.
8. *Cao Y, Matsumoto T, Motomura K, Ohtsuru A, Yamashita S, Kosaka M*: Impaired induction of heat shock protein implicated in decreased thermotolerance in a temperature-sensitive multinucleated cell line. *Pflügers Arch - Eur J Physiol* 437 (1998) 15-20.
9. *Ding XZ, Smallridge RC, Galloway RJ, Kiang JG*: Increases in HSF1 translocation and synthesis in human epidermoid A-431 cells: role of protein kinase C and [Ca<sup>2+</sup>]. *J Invest Med* 44 (1996) 144-153.
10. *Donati YRY, Slosman DO, Polla BS*: Oxidative injury and the heat shock response. *Biochem Pharmacol* 40 (1990) 2571-2577.
11. *Donnelly TJ, Sievers RS, Vissers FLJ, Welch WJ, Wolfe CL*: Heat shock protein induction in rat hearts A role for improved myocardial salvage after ischemia and reperfusion? *Circulation* 85 (1992) 769-778.
12. *Febbraio MA, Koukoulas I*: HSP72 gene expression progressively increases in human skeletal muscle during prolonged, exhaustive exercise. *J Appl Physiol* 89 (2000) 1055-1060.
13. *Fehrenbach E, Niess AM, Veith R, Dickhuth H-H, Northoff H*: Changes of HSP72-expression in leukocytes are associated with adaptation to exercise under conditions of high environmental temperature. *J Leukoc Biol* 69 (2001) 747-754.
14. *Flanagan SW, Pyan AJ, Gisolfi CV, Moseley PL*: Tissue-specific HSP70 response in animals undergoing heat stress. *Am J Physiol* 268 (1995) R28-R32.
15. *Gonzalez B, Hernando R, Manso R*: Anabolic steroid and gender-dependent modulation of cytosolic HSP70s in fast- and slow-twitch skeletal muscle. *J Steroid Biochem Mol Biol* 74 (2000) 63-71.
16. *Hammond GL, Lai YK, Markert CL*: Diverse forms of stress lead to new patterns of gene expression through common and essential pathway. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 79 (1982) 3485-3488.
17. *Heads RJ, Latchman DS, Yellon DM*: Stable high level expression of a transfected human HSP70 gene protects a heart-derived muscle cell line against thermal stress. *J Mol Cell Cardiol* 26 (1994) 695-699.
18. *Hightower LE*: Heat shock, stress proteins, chaperones, and proteotoxicity. *Cell* 66 (1991) 191-197.
19. *Hunt C, Morimoto RI*: Conserved features of eukaryotic HSP70 genes re-



- vealed by comparison with the nucleotide sequence of human HSP70. Proc Natl Acad Sci U.S.A. 82 (1985) 6455-6459.
20. *Hunt CR, Gasser DL, Chaplin DD, Pierce JC, Kozak CA*: Chromosomal localization of five murine HSP70 gene family members: HSP70-1, Hsp70-2, Hsp70-3, Hsc70t, and Grp78. Genomics 16 (1993) 193-198.
  21. *Izumo S, Nadal-Ginard B, Mahdavi V*: Protooncogene induction and re-programming of cardiac gene expression produced by pressure overload. Proc Natl Acad Sci U.S.A. 85 (1988) 339-343.
  22. *Khassaf M, Child RB, McArdle A, Brodie D. A, Ešanu C, Jackson MJ*: Time course of responses of human skeletal muscle to oxidative stress induced by nondamaging exercise. J Appl Physiol 90 (2001) 1031-1035.
  23. *Kilgore JL, Timson BF, Saunders DK, Kraemer RR, Klemm RD, Ross CR*: Stress protein induction in skeletal muscle: comparison of laboratory models to naturally occurring hypertrophy. J Appl Physiol 76 (1994) 598-601.
  24. *Kregel KC, Moseley PL*: Differential effects of exercise and heat stress on liver HSP70 accumulation with aging. J Appl Physiol 80 (1996) 547-551.
  25. *Ku Z, Yang J, Menon V, Thompson DB*: Decreased polysomal HSP70 may slow polypeptide elongation during skeletal muscle atrophy. Am J Physiol 268 (1995) C1369-C1374.
  26. *Lindquist S, Craig EA*: The heat-shock proteins. Ann Rev Genet 22 (1988) 631-677.
  27. *Lindquist S*: The heat-shock response. Ann Rev Biochem 55 (1986) 1151-1191.
  28. *Liu AY-C, Lin Z, Choi H-S, Sorhage F, Li B*: Attenuated induction of heat shock gene expression in aging diploid fibroblasts. J Biol Chem 264 (1989) 12037-12045.
  29. *Liu Y, Lehmann M, Baur C, Storch M, Sunder-Plassmann L, Steinacker JM*: HSP70 expression in skeletal muscle of patients with peripheral arterial occlusive disease. Eur J Vasc Endovasc Surg 24 (2002) 269-273.
  30. *Liu Y, Lormes W, Baur S, 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 21 (2000) 351-355.
  31. *Liu Y, Mayr S, Opitz-Gress A, Zeller C, Lormes W, Baur S, Lehmann M, Steinacker JM*: Human skeletal muscle HSP70 response to training in highly trained rowers. J Appl Physiol 86 (1999) 101-104.
  32. *Liu Y, Steinacker JM*: Changes in skeletal muscle heat shock proteins: Pathological significance. Front Biosci 6 (2001) D12-D25.
  33. *Locke M*: The cellular stress response to exercise: role of stress proteins. Exerc Sport Sci Rev 25 (1997) 105-136.
  34. *Locke M, Noble EG*: Stress proteins: the exercise response. Can J Appl Physiol 20 (1995) 155-167.
  35. *Locke M, Noble EG, Aktinson BG*: Exercising mammals synthesize stress proteins. Am J Physiol 258 (1990) C723-C729.
  36. *Locke M, Noble EG, Aktinson BG*: Inducible isoform of HSP70 in constitutively expressed in a muscle fiber type specific pattern. Am J Physiol 261 (1991) C774-C779.
  37. *Martin JE, Mather K, Swash M, Gray AB*: Expression of heat shock protein epitopes in tubular aggregates. Muscle & Nerve 14 (1991) 219-225.
  38. *Medina R, Wing SS, Goldberg AL*: Increase in levels of polyubiquitin and proteasome mRNA in skeletal muscle during starvation and denervation atrophy. Biochem J 307 (1995) 631-637.
  39. *Mestrlil R, Dillmann WH*: Heat shock proteins and protection against myocardial ischemia. J Mol Cell Cardiol 27 (1995) 45-52.
  40. *Morimoto RI*: Cells in stress: transcriptional activation of heat shock genes. Science 259 (1993) 1409-1410.
  41. *Moseley PL*: Exercise, stress, and the immune conversation. Exerc Sport Sci Rev 28 (2000) 128-132.
  42. *Mues GI, Munn TZ, Raese JD*: A human gene family with sequence homology to Drosophila melangaster HSP70 heat shock genes. J Biol Chem 261 (1986) 874-877.
  43. *Naito H, Powers SK, Demirel HA, Aoki J*: Exercise training increases heat shock protein in skeletal muscles of old rats. Med Sci Sports Exerc 33 (2001) 729-734.
  44. *Neufer PD, Benjamin IJ*: Differential expression of  $\alpha$ B-crystallin and HSP27 in skeletal muscle during continuous contractive activity. Relationship to myogenic regulatory factors. J Biol Chem 271 (1996) 24089-24095.
  45. *Neufer PD, Ordway GO, Hand GA, Shelton JM, Richardson JA, Benjamin IJ, Williams RS*: Continuous contractile activity induces fiber type specific expression of HSP70 in skeletal muscle. Am J Physiol 271 (1996) C1828-C1837.
  46. *Paroo Z, Dipchand ES, Noble EG*: Estrogen attenuates postexercise HSP70 expression in skeletal muscle. Am J Physiol 282 (2002) C245-C251.
  47. *Paroo Z, Tiidus PM, Noble EG*: Estrogen attenuates HSP72 expression in acutely exercised male rodents. Eur J Appl Physiol 80 (1999) 180-184.
  48. *Puntschart A, Vogt M, Widmer HR, Hoppeler H, Billeter R*: Hsp70 expression in human skeletal muscle after exercise. Acta Physiol Scand 157 (1996) 411-417.
  49. *Ritossa F*: A new puffing pattern induced by temperature shock and DNP in Drosophila. Experientia 18 (1962) 571-573.
  50. *Sakuma K, Watanabe K, Tosuka T, Kato K*: Pathological changes in levels of three small stress proteins,  $\alpha$ B-crystallin, HSP27 and P20, in the hindlimb muscle of dy mouse. Biochem Biophys Acta 1406 (1998) 162-168.
  51. *Salo DC, Donovan CM, Davies KJ*: HSP70 and other possible heat shock or oxidative stress proteins are induced in skeletal muscle, heart, and liver during exercise. Free Radic Biol Med 11 (1991) 239-246.
  52. *Skidmore R, Gutierrez JA, Guerriero V, Jr, Kregel KC*: HSP70 induction during exercise and heat stress in rats: role of internal temperature. Am J Physiol 268 (1995) R92-7.
  53. *Steinacker JM, Liu Y, Lormes W, Baur C, Baur S, Lehmann M*: Different effects of high intensity and endurance exercise on HSP70 response to training. Med Sci Sports Exerc 32 (2000) S330.
  54. *Steinacker JM, Liu Y*: Stress proteins and applied exercise physiology. In: Locke M, Noble EG (Hrsg): Exercise and stress response: The role of Stress Proteins. CRC Press, Boca Raton, New York, Washington, S.211-230, (2002).
  55. *Thompson HS, Scordilis SP, Clarkson PM, Lohrer WA*: A single bout of eccentric exercise increases HSP27 and HSC/HSP70 in human skeletal muscle. Acta Physiol Scand 171 (2001) 187-193.
  56. *Vajsar J, Becker LE, Freedom RM, Murphy EG*: Familial desminopathy: myopathy with accumulation of desmin-type intermediate filaments. J Neurol Neurosurg Psychiatry 56 (1993) 644-648.
  57. *Vogt M, Puntschart A, Geiser J, Zuleger C, Billeter R, Hoppeler H*: Molecular adaptations in human skeletal muscle to endurance training under simulated hypoxic conditions. J Appl Physiol 91 (2001) 173-182.
  58. *Welch WJ*: Mammalian stress response: Cell physiology, structure/function of stress proteins, and implications for medicine and disease. Physiol Rev 72 (1992) 1063-1081.
  59. *Whelan SA, Hightowe LE*: Differential induction of glucose-regulated and heat shock proteins: effects of pH and sulfhydryl-reducing agents on chicken embryo cells. J Cell Physiol 125 (1985) 251-258.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Yuefei Liu

Sektion Sport- und Rehabilitationsmedizin

Abteilung Innere Medizin II

Steinhövelstr. 9

89070 Ulm

Fax.: 0731-500-26686

Email: yuefei.liu@medizin.uni-ulm.de