



HAL
open science

Les protéines de stress

J.C. David, Jean-François Grongnet

► **To cite this version:**

J.C. David, Jean-François Grongnet. Les protéines de stress. *Productions Animales*, 2001, 14 (1), pp.29-40. hal-02678624

HAL Id: hal-02678624

<https://hal.inrae.fr/hal-02678624>

Submitted on 31 May 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Les protéines de stress

Le stress est impliqué dans toutes les relations entre l'individu et le milieu qui l'entoure. Dès la naissance et à chaque moment de l'existence, ses conséquences peuvent être d'une extrême gravité et même mettre en cause la survie de l'animal. Il existe dans la cellule un système de protection constitué de protéines dites de stress ou de choc thermique. Leur rôle est démontré dans la différenciation des cellules musculaires, la lutte contre les infections et les stress chimiques ou toxiques ainsi que la protection contre l'augmentation de la température ou l'hypoxie. Connaître l'expression des protéines de stress lors du développement de l'animal dans les diverses conditions de son environnement peut permettre d'optimiser la production animale.

Les protéines de stress sont communément assimilées aux protéines de choc thermique. Il faut cependant noter que d'autres protéines sont synthétisées en situation de stress : il en est ainsi de la caldexine, de la calréticuline, de la disulfide isomérase, de la métallothionéine et de la NO synthase (De Maio 1999). Cet article est limité aux protéines de choc thermique.

Résumé

Pour la survie des cellules, en particulier dans des conditions difficiles, l'un des mécanismes qui s'est le plus maintenu lors de l'évolution est celui de l'expression de protéines connues sous le nom de protéines de choc thermique, ou protéines de stress. Ces protéines assurent une protection lors d'un second stress et induisent ainsi une tolérance aux agressions qui suivent. Trois grandes familles de protéines de choc thermique ont été décrites selon leurs tailles : 27 kDa, 70 kDa et 90 kDa. Ces protéines sont exprimées à la suite de toute situation qui compromet la survie cellulaire. Parmi ces situations se trouvent d'abord l'augmentation de température, l'exposition à des métaux lourds ou à d'autres agents chimiques comme l'ozone, l'hypoxie, l'anoxie, le manque de glucose ou les infections. Leur rôle consiste alors à protéger l'ensemble vital des protéines cellulaires. Cette protection s'effectue de façon préférentielle selon les tissus mais leur expression est fortement atténuée quand les cellules et tissus sont en phase de récupération après un premier stress. Ainsi, la réponse des protéines de choc thermique peut être considérée comme un mécanisme universel de défense contre toute forme d'agression. Mieux connaître la réponse des protéines de choc thermique à des agressions diverses chez les animaux domestiques peut amener à une meilleure connaissance de leur état de santé en général et de celle de la qualité de leur production.

L'induction de protéines de choc thermique a été décrite pour la première fois en 1962 chez la drosophile après chauffage des glandes salivaires de 25° à 37°C (Ritossa 1962). Ces protéines sont synthétisées en réponse non seulement aux différents stress, mais aussi à des stimuli physiologiques ou physiopathologiques. Ainsi, leur synthèse peut augmenter dans les cellules en culture par exposition aux analogues d'acides aminés (Keller et Schlesinger 1978), aux analogues du glucose (Pouyssegur *et al* 1977), aux métaux lourds (Levinson *et al* 1980) et aux agents qui augmentent le taux de calcium (Ding *et al* 1996). Leur synthèse augmente également en cas d'ischémie sous l'effet de l'arsénite (Johnson *et al* 1980) ou de l'hydroxyurée (Eskenazi *et al* 1995), ainsi qu'à la suite d'intoxications au monoxyde d'azote et aux apports d'hormones et antibiotiques (tableau 1). De nombreuses nouvelles classes de protéines de stress sont décrites régulièrement, en particulier chez les procaryotes, dont les fonctions restent encore inconnues (Leroux *et al* 1997).

Ces protéines, appelées HSP pour 'heat shock proteins', ont été classées en trois grandes familles définies selon leur poids moléculaire (Ciocca *et al* 1993, Arrigo et Landry 1994, Kiang et Tsokos 1998, Csermely *et al* 1998, Feder et Hofmann 1999), chaque

Tableau 1. Facteurs provoquant la synthèse des protéines de choc thermique.

Stress
Choc thermique
Irradiation UV
Métaux lourds
Arsenite
Stimuli physiologiques
Hormones
Facteurs de croissance
Cycle cellulaire
Analogues d'acides aminés
Stimuli physio-pathologiques
Infections
Hypoglycémie
Anoxie

classe étant composée de plusieurs protéines de poids moléculaires différents. Elles sont le plus souvent localisées dans le cytoplasme et le noyau de la cellule (tableau 2).

Cet article présente successivement, pour chacune des trois familles de protéines de choc thermique, une brève description de leur structure, leurs localisations, leurs fonctions et leurs rôles dans la lutte contre le stress.

1 / HSP 27 et protéines associées

1.1 / Structure

Contrairement aux protéines de stress de poids moléculaire plus élevé, les séquences de celles de plus petite taille sont moins conservées entre espèces (Arrigo et Landry 1994). Leur structure révèle, néanmoins, un domaine très conservé, connu sous le nom de domaine $\alpha\beta$ cristalline qui porte sur environ 80 résidus pour la drosophile et les mammifères (Ingolia et Craig 1982). L'analogie de séquence reste supérieure à 50 % entre les différentes espèces (Arrigo et Landry 1994).

A l'état natif, ces protéines se présentent sous forme d'agrégats de 300 à 800 kDa (Arrigo et Welch 1987, Belhke *et al* 1991). Cette propriété est commune avec celle de l' α cristalline, conduisant à des granules de tailles similaires de 10 à 15 nm de diamètre (Arrigo *et al* 1988). La parenté entre HSP 27 et α cristalline est encore plus prononcée en ce qui concerne la structure carboxy terminal pour la stabilité thermodynamique de ces protéines (De Jong *et al* 1988).

1.2 / Localisations

Chez la drosophile, HSP27 a été localisée dans le tube neural des embryons en fin de développement. Elle se trouve au niveau neuronal probablement en association avec des

Tableau 2. Nomenclature et localisations intracellulaires des différentes protéines de stress chez les eucaryotes (d'après Kiang et Tsokos 1998).

HSP	Localisation intracellulaire
HSP 110	Cytosol/noyau
HSP 90	Cytosol/noyau
HSP 73	Cytosol/noyau
HSP 72	Cytosol/noyau
grp 75	Mitochondrie/chloroplaste
HSP 60	Mitochondrie/chloroplaste
HSP 47	Réticulum endoplasmique
HSP 20 (27)	Cytosol/noyau
HSP 10	Mitochondrie/chloroplaste
Ubiquitine	Cytosol/noyau

cellules en mitose aussi bien qu'en voie de différenciation (Arrigo et Landry 1994). Les protéines associées HSP 26 et HSP 23 ont une localisation voisine, bien que HSP 26 soit surtout exprimée dans les gonades.

Au niveau tissulaire, HSP 27 est exprimée dans les organes génitaux. Chez la femme, l'expression est élevée dans l'endomètre utérin, le vagin et le cervix, et plus faible dans le placenta (Ciocca *et al* 1983). Elle est également exprimée dans la peau où elle semble jouer un rôle important dans le développement cutané (Jantschitch *et al* 1998). HSP 27 s'exprime aussi, mais plus faiblement, dans l'intestin, le cœur, le rein, le sang et le muscle strié (Ciocca *et al* 1993).

Les localisations de l'expression semblent différer pour HSP 27 et α A ou α B cristallines : on trouve en effet les trois dans les cellules cristallines de l'œil, alors que seule α A est exprimée dans la rate (Bhat et Maginami 1988). Au cours du développement de la rétine, l'expression de α B cristalline s'accroît beaucoup plus rapidement que celle de HSP 27 (Oguni *et al* 1995).

En l'absence de stress, l'accumulation HSP 27 dans le tissu nerveux se produit dans les neurones spinaux et les cellules de Purkinje du cervelet (Gernold *et al* 1993). Son expression se fait alors dans la région périnucléaire proche du complexe de Golgi, tandis qu'après choc thermique, elle est localisée dans le noyau (Arrigo *et al* 1988). Dans les cellules non stressées, les protéines de stress sont localisées dans le noyau et autour de celui-ci (Arrigo et Ahmad Zadeh 1981), mais de façon variable selon l'état métabolique des cellules (Rossi et Lindquist 1989) et leur thermorésistance (Arrigo *et al* 1988).

1.3 / Modulation de l'expression

Chez les eucaryotes, les gènes codant pour des protéines de choc thermique sont sous le

contrôle des « heat shock transcription factors » (HSF). Pour les HSP de faible poids moléculaire, ces gènes comportent un motif ADN régulateur nommé 'heat shock element (HSE)', constitué de motifs répétés GAA (Nover 1991). Dans ces espèces, l'activité HSE est augmentée suite au choc thermique et à différents autres stress (Knauf *et al* 1996). Il existe deux facteurs de liaison du HSE, qui interviennent dans la régulation de l'activité des gènes codant pour les HSP, mais la phosphorylation semble être un des plus importants facteurs de régulation (voir revue de Wu 1995).

Les protéines HSP peuvent être phosphorylées en réponse à des stimuli variés. Les quatre isoformes de HSP 27 peuvent être phosphorylées sur 0, 1, 2, ou 3 sites (Landry *et al* 1992). De nombreux agents peuvent provoquer cette phosphorylation, comme le choc thermique (Landry *et al* 1992), l'arsenite (Crete et Landry 1990) ou l'eau oxygénée (Shibunama *et al* 1991, Huot *et al* 1996). Les facteurs de différenciation peuvent également conduire à la phosphorylation : le sérum (Landry *et al* 1992), le facteur de croissance des fibroblastes (FGF : fibroblast growth factor), le facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGF : platelet derived growth factor), le facteur nécrosant tumoral (TNF : tumor necrosis factor) et l'interleukine 1 α (Saklatvala *et al* 1991). L'ensemble constitué par les 'mitogen activated protein' (MAP)-kinases (Bensaude *et al* 1996) active également la phosphorylation de HSP 27.

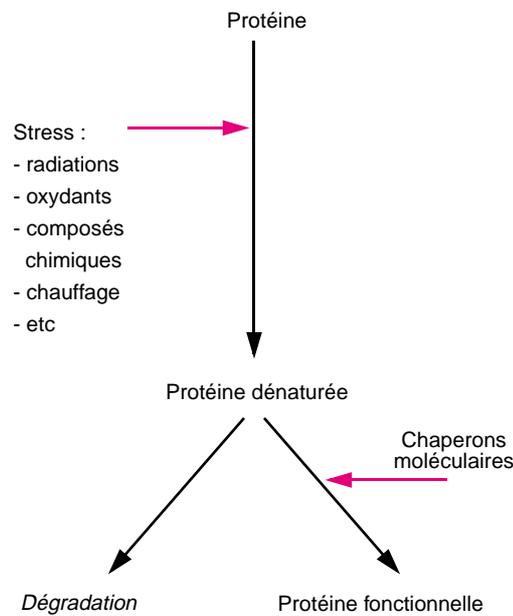
1.4 / Rôle biologique

a / Thermotolérance

L'association entre la thermotolérance et, à la fois, le niveau d'expression et le degré de phosphorylation de HSP 27 représente un phénomène complexe (Landry *et al* 1991). L'implication de HSP 27 dans la réponse au stress thermique est liée à son activité 'chaperone' (Ellis 1990). L'activité chaperone consiste en une protection des protéines cellulaires par leur association avec les HSP et un cortège de protéines associées en particules spécifiques, comme par exemple les particules prosomales (Arrigo *et al* 1988 ; figure 1). HSP 27 et ses protéines associées empêchent l'agrégation des protéines ainsi protégées et facilite leur restructuration fonctionnelle (Van den Ijssel *et al* 1999). Il existe plusieurs illustrations du rôle vital des protéines de stress en tant que chaperons moléculaires. Parmi celles-ci, l' α cristalline empêche la formation, dans le cristallin, d'agrégats protéiques de grande taille qui conduirait à une dispersion de la lumière et à diminuer la transparence du cristallin.

HSP 27 peut être combinée à HSP 90, HSP 70 et d'autres HSP qui sont associées au récepteur des stéroïdes pour assurer le « chape-roning » des autres protéines (Pratt *et al* 1992).

Figure 1. Effet du stress et rôle des HSP.



b / Réponse cellulaire au stress

Les mécanismes de thermoprotection semblent particuliers dans les cellules surexprimant HSP 27, celles-ci n'étant pas protégées contre l'inhibition de la synthèse protéique qui résulte de l'augmentation de la température (Arrigo et Landry 1994). La thermoprotection conférée par HSP 27 serait due à une stabilisation du réseau de microfilaments. La première démonstration du rôle de HSP 27 dans la transduction du signal aux microfilaments a été effectuée par la mise en évidence d'un facteur d'inhibition de la polymérisation de l'actine (Miron *et al* 1991). Le facteur d'inhibition s'est avéré être la HSP de poulet, de structure proche de la HSP humaine. Ce blocage amène une diminution de la concentration de F-actine (Lavoie *et al* 1993). Les HSP peuvent aussi combiner une action antiprotéasique (Orth-werth et Olesen, 1992) à leur activité chaperone (Merck *et al* 1993).

Chez les animaux d'élevage, l'expression de HSP 27 en réponse au stress a fait l'objet d'une étude chez le porcelet au cours de son développement périnatal, afin de mieux connaître les effets du stress éventuel lié aux conditions de la naissance (voir encadré).

1.5 / Implications cliniques

Des niveaux élevés d'expression de HSP 27 ont été décrits dans plusieurs formes de cancers parmi lesquels les cancers du sein, de l'utérus et de l'estomac, ainsi que dans certaines leucémies. HSP 27 serait également impliquée dans les infections virales et la résistance aux médicaments.

a / Pathologies

Le niveau d'expression de HSP 27 est positivement corrélé aux taux des hormones oestrogènes et de la progestérone dans les can-

Les protéines de choc thermique protègent les autres protéines cellulaires en facilitant leur restructuration fonctionnelle après un stress

Une première étude chez le porc montre l'évolution de l'expression de la protéine de stress HSP 27, notamment au moment de la naissance.

Expression de HSP 27 au cours du développement périnatal chez le porcelet

L'expression de HSP 27 au cours du développement périnatal du porcelet est étudiée pour deux raisons : d'une part connaître les effets possibles du stress sur la qualité de la viande, d'autre part du fait de nombreuses similitudes avec le développement périnatal humain.

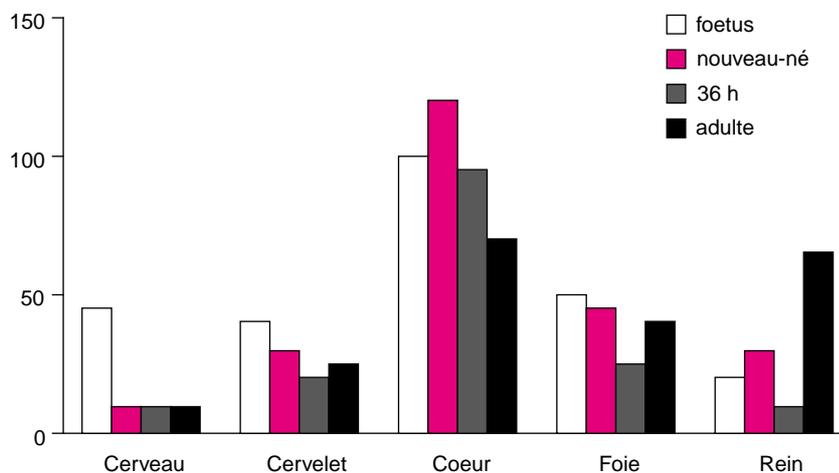
Les porcelets de race Large White provenaient d'élevage régionaux. Les animaux utilisés ont été des foetus sacrifiés juste avant la naissance (J-1 du terme présumé), des nouveau-nés âgés de moins d'une heure, des porcelets de 36 heures et des adultes. Après prélèvement rapide (moins de 5 minutes) des tissus, les protéines ont été extraites et mises en présence de deux anticorps (anti HSP 27, antihamster et conjugué antilapin).

L'anticorps anti HSP 27 de hamster réagit contre la protéine HSP 27 porcine. Ce résultat est en accord avec le caractère très conservé de cette protéine (voir chapitre 1).

Aux différents stades étudiés, HSP 27 est plus exprimée dans le cœur, avec un maximum pendant les premières heures après la naissance, et est toujours exprimée dans le foie, de façon relativement constante, contrairement à ce qui a été observé chez la souris. Elle est faiblement exprimée dans le rein ou pas du tout, au cours des premiers stades du développement, chez le nouveau-né ou l'animal âgé de 36 heures. La protéine est également présente dans le cerveau entier du foetus mais très faiblement aux stades de développement ultérieur. Enfin, dans le cervelet, HSP 27 est constamment exprimée avec un maximum chez le foetus.

Ces résultats montrent l'existence d'un niveau basal d'expression de HSP 27 dans les tissus neuronaux et non neuronaux. Ils montrent, de plus une modulation de cette expression au moment de la naissance, ce qui suggère de poursuivre l'étude dans deux voies :

- déterminer les niveaux d'expression des autres protéines de stress ;
- étudier l'effet des conditions périnatales, notamment le stress hypoxique, sur l'expression de ces protéines.



cers de l'utérus, du cervix et de l'estomac. Le niveau d'expression de HSP 27 est très faible dans le tissu mammaire humain normal. Dans le cancer du sein il semble y avoir une colocalisation des récepteurs oestrogène et progestérone et de la HSP 27 (Ciocca *et al* 1990). Seuls les carcinomes mammaires qui expriment le récepteur à l'oestrogène semblent exprimer HSP 27 et HSP 70 (Takahashi *et al* 1995).

Dans les leucémies lymphoblastiques aiguës, la présence de plusieurs isoformes de HSP 27 peut permettre d'envisager une utilisation thérapeutique par leur blocage sélectif. (Strahler *et al* 1991).

HSP 27 est impliquée dans les infections provoquées par l'adénovirus. Une relation inverse existe entre le degré d'oncogénicité et la présence de HSP 27. L'induction de cette protéine par une élévation de température est supprimée par l'infection à l'adénovirus (Ciocca *et al* 1992).

b / Résistance aux médicaments

L'association d'une faible augmentation de température à la chimiothérapie semble améliorer l'efficacité de cette dernière. Cependant, la présence de HSP 27 dans des cellules en culture est associée à la résistance à certains médicaments anticancéreux comme la doxorubicine (Oesterreich *et al* 1992). En fait, HSP 27 modifie l'action d'un grand nombre d'antimitotiques. Dans le cas du cisplatine, l'acquisition de la résistance à ce médicament est associée à une diminution de l'expression de la protéine, mais le traitement continu par ce médicament augmente l'expression de HSP 27 et son degré de phosphorylation (Hettinga *et al* 1996). L'implication de HSP 27 dans les infections virales et la résistance aux médicaments de l'Homme et des animaux paraît importante (Yuan *et al* 1998).

2 / HSP 70 et protéines associées

2.1 / Structure

De nombreux travaux portent sur les interactions entre HSP 70 et les autres protéines protégées par celles-ci (Kiang et Tsokos 1998, Kelley 1999). Les protéines de choc thermique les plus étudiées sont HSC70 et HSP 70.

La structure des protéines HSP 70 chez les eucaryotes est très voisine de celle de son équivalent procaryote (appelé Dnak). HSC70 représente la protéine constitutive de poids moléculaire voisin de 70 kDa. HSP 70 est la protéine inductible. L'ensemble est constitué de trois domaines de tailles respectives 44 kDa, 18 kDa et 10 kDa. Le domaine 18 kDa représente la partie de la molécule capable de fixer les peptides (2 feuilles β antiparallèles et une simple hélice α). Le domaine C-terminal de 10 kDa est une hélice α contiguë à une séquence d'acides aminés (acide glutamique, valine et acide aspartique) EEVD très conservée (Hightower *et al* 1994). Pour la HSC70, parmi les motifs, FYQLALT est un activateur de l'ATPase. Le second motif, très hydrophobe, NIVRKKK est un faible activateur de l'ATPase et pourrait être impliqué dans les propriétés de la molécule en tant que chaperone (Takenaka *et al* 1995).

2.2 / Localisations

HSP 70 s'exprime à un faible niveau dans les cellules non stressées. HSC 70 et HSP 70 ont été localisées dans différents tissus (Tanguay *et al* 1993), notamment cérébral. Trois heures après un stress thermique, l'ARN HSP 70 est surexprimé dans l'hippocampe de rongeur (David *et al* 1994). La distribution de HSP 70 a également été étudiée chez le rat ayant subi un infarctus du myocarde : cinq à sept jours après infarctus, HSP 75 et GRP 78 (glucose related protein) sont surexprimées dans la zone cardiaque d'infarctus, HSP 72 semblant peu modifiée (Kilgore *et al* 1996).

Un aspect important de la localisation cellulaire de HSP 70 et des protéines associées est celui de la translocation à travers la membrane mitochondriale et de la membrane du réticulum endoplasmique, ce qui permet le transport de polypeptides. Parmi les HSP, la protéine BIP est associée à ce transport à travers le réticulum endoplasmique (Brodsky et Schekman 1994). Le peptide se lie à un complexe protéique accepteur et BIP, sans utilisation d'ATP. Puis, ce complexe se lie à une autre protéine acceptrice de la membrane avec utilisation de l'ATP. Il y a ensuite libération du polypeptide dans le lumen du réticulum endoplasmique.

2.3 / Modulation de l'expression

a / pH intracellulaire

Un choc thermique amène une diminution du pH intracellulaire. De faibles diminutions

de ce pH peuvent conduire à un arrêt de la multiplication cellulaire (Pouységur *et al* 1984). Cette diminution du pH s'accompagne de la diminution du calcium libre et de l'AMP cyclique (cAMP).

Pourtant, dans différents tissus et cellules humains, le choc thermique amène une augmentation des taux d'AMP cyclique (Kampa et Frascella 1977) qui pourrait venir du rôle protecteur des HSP (Kiang et Tsokos 1998). Cette apparente contradiction peut s'expliquer par le fait que le calcium faciliterait la liaison de HSF à HSE (Mosser *et al* 1990). A l'inverse, la diminution des concentrations de calcium diminue la translocation de HSF du cytosol au noyau, la fixation de HSF sur HSE, l'expression de HSP 70 et la synthèse protéique (Kiang *et al* 1994).

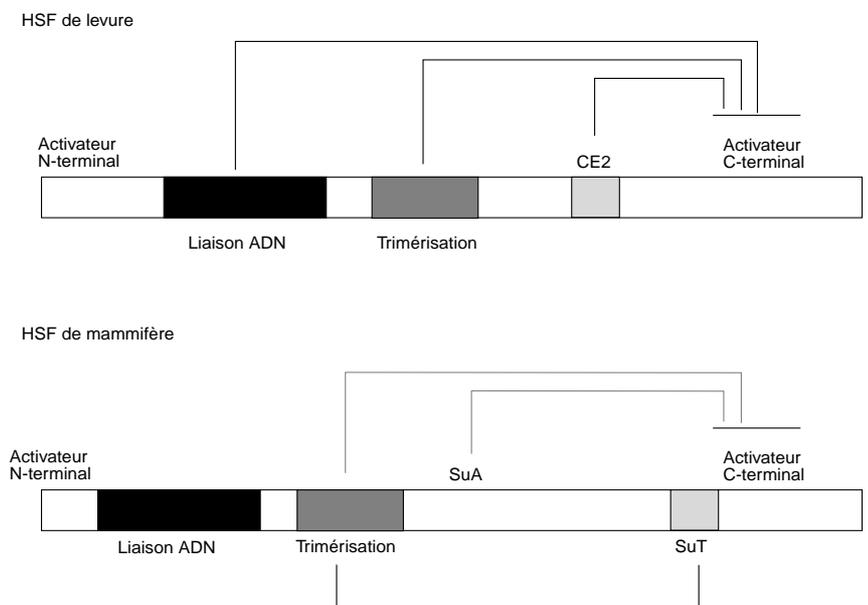
Dans les cellules qui surexpriment HSP 70, l'augmentation des taux de calcium provoqués par le choc thermique ou l'hypoxie sont atténués (Kiang et Koenig 1996). Cette atténuation semble être un des mécanismes de défense cellulaire pour sa survie (Kiang et Tsokos 1998).

b / HSE, HSF et signaux de transduction

La régulation de la synthèse de HSP et HSC 70 implique des facteurs de transcription ainsi que d'autres constituants cellulaires.

Chez les eucaryotes, les gènes codant pour des protéines de choc thermique sont sous le contrôle des 'heat shock transcription factors' (HSF), au nombre de 2 : HSF1 représente l'homologue fonctionnel de HSF décrit chez les procaryotes (Satyal et Morimoto 1998). Le domaine de liaison au niveau de l'ADN est un motif « helix-turn-helix ». La structure cristalline montre 3 α hélices autour d'une feuille β anti-parallèle à quatre brins. Le domaine de liaison de l'ADN de HSF commence de façon très proche de l'extrémité N-terminale de l'hélice α (figure 2).

Figure 2. Structure du domaine de liaison ADN-HSF (d'après Wu 1995).



L'HSF entier se lie au HSE sous forme de trimère (Fernandes *et al*, 1994). Au point de vue thermodynamique, le passage de l'état de monomère à celui de trimère accroît l'affinité de liaison à l'ADN. La forme monomère de HSF, présente dans les cellules non stressées, se lie très mal à l'HSE (Kim *et al* 1995).

L'activité transcriptionnelle des HSF est également liée à la phosphorylation. (Sorger *et al* 1987). Il faut noter ici que la localisation de HSF est nucléaire et cytoplasmique pour HSF1 (Sarge *et al* 1993) et, pour HSF2, cytoplasmique dans les cellules non stressées et nucléaire après activation (Wu 1995). Enfin, la régulation des HSF est sous la dépendance de signaux physiques et environnementaux et leur activité dépend de l'origine du tissu. Par exemple, dans les testicules de souris, la température requise pour activer HSF1 est inférieure à celle observée dans les autres tissus (Sarge *et al* 1995).

Par ailleurs l'activité des HSF est régulée par les HSP par un mécanisme de 'feed back'. Par exemple, la synthèse d'HSP 70 dans les cellules humaines en culture amène une diminution de l'activité de liaison à l'ADN du HSF1 humain (Wu 1995).

L'implication de HSF1 dans la régulation de l'activité génique de HSP 70 implique d'autres facteurs comme le 'constitutive heat shock element binding factor' (CHBF) dont la structure est proche de celle du Ku autoantigène (Kim *et al* 1995) un élément régulateur de l'ADN qui jouerait un rôle dans la réparation de l'ADN (Gottlieb et Jackson 1993), montrant ainsi l'extrême interdépendance de l'ensemble de ces facteurs.

Les MAP (mitogen activated proteins)-kinases sont induites par l'exposition des cellules aux facteurs qui produisent des radicaux libres comme les radiations ionisantes, H₂O₂, les ultraviolets, l'hypoxie et le choc thermique (Hibi *et al* 1993).

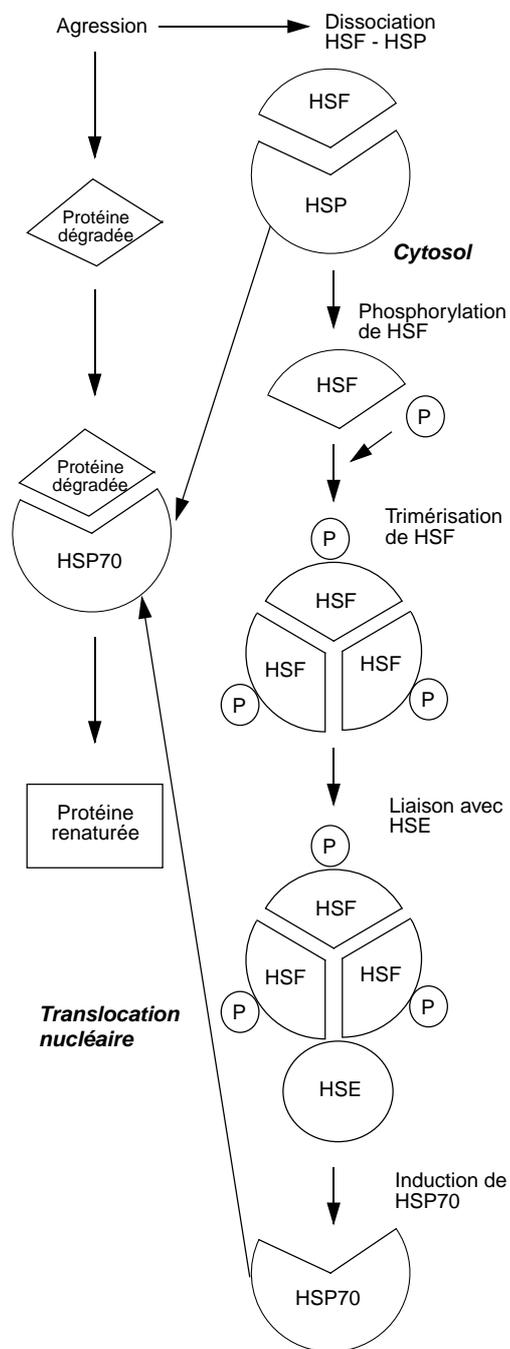
Les MAP kinases ERK1 et ERK2 modulent l'expression génique de HSP 70 (Mivechi et Giaccia 1995). ERK1 est un régulateur négatif : sa suppression dans des cellules subissant un choc thermique conduit à une augmentation de phosphorylation de HSF1 (Mivechi et Giaccia 1995). D'autres protéines-kinases sont impliquées dans la modulation de l'activité HSF1 (Chu *et al* 1996, Soncin *et al* 1998).

2.4 / Rôle biologique

Le rôle de 'chaperon' de HSP 70 est résumé dans la figure 3.

Un choc thermique de courte durée permet une protection contre les séquelles d'une ischémie/reperfusion (Currie *et al* 1993). Ceci a été confirmé en utilisant des souris transgéniques dont le muscle cardiaque est plus tolérant à l'ischémie que des souris normales (Plumier *et al* 1995, Hutter *et al* 1996). Chez le rat nouveau né, l'introduction du gène HSP 70 associé à l'adénovirus amène une protection contre l'infarctus provoqué par l'ischémie (Mestril *et al* 1996).

Figure 3. Mécanismes d'activation des HSP 70.



L'expression des HSP est associée à une protection de l'hôte suite à certaines infections. Les principales implications de HSP 70, comme antigènes immunodominants sont données dans le tableau 3. Une certaine protection de l'hôte semble être obtenue par immunisation avec HSP 70, par exemple contre la maladie du légionnaire (Blander et Horwitz 1993) ou les mycobactéries (Silva 1999). Les macrophages répondent à l'infection en libérant des cytokines, des radicaux libres et du NO. Ces trois facteurs augmentent la synthèse des HSP. Concernant les encéphalopathies spongiformes, les HSP joueraient un rôle dans le passage de la protéine prion de la forme normale à la forme infectieuse (Kenwood *et al* 1996), ce qui suggère une utilisation possible des HSP pour la détection des prions.

Tableau 3. Maladies infectieuses impliquant HSP 70 comme antigène dominant (d'après Kaufmann et Schoel 1994).

Agent infectieux	Type de maladie
<i>Borelia burgdorfevi</i>	Maladie de Lyme
<i>Brugia malaryi</i>	Filariose lymphatique
<i>Chlamydia trachomatys</i>	Trachome
Prion	Encéphalopathie bovine
<i>Leishmania donovani</i>	Leishmanioses viscerales
<i>Leishmania major</i>	Leishmanioses
<i>Mycobacterium leprae</i>	Tuberculose
<i>Plasmodium falciparum</i>	Malaria
<i>Trypanosoma cruzi</i>	Maladie de Chaga
<i>Trypanosoma brucei</i>	Trypanosomiase du bétail

Plusieurs travaux ont montré la présence d'anticorps anti-HSP 70 chez les patients présentant des maladies rhumatoïdes, mais ces anticorps pourraient n'être que la conséquence du seul stress (Schultz et Arnold 1993).

L'accroissement de l'expression HSP 70 peut être considéré comme un marqueur de l'accroissement du stress qui résulte de la pollution environnementale (Wagner *et al* 1999). Le dosage de HSP 70 par association avec un marqueur facile à détecter comme la luciférine ou bien par la mise au point d'anticorps anti-HSP 70 permet de détecter la pollution chez de nombreux organismes (Dunlap et Matsumara 1997).

3 / HSP 90 et protéines associées

3.1 / Structure

Pour cette protéine de 90 kDa environ 40 % de la structure est la même chez les procaryotes et les eucaryotes. La protéine HSP 90 est un oligomère phosphorylé (Minami *et al* 1991). Comme la plupart des autres chaperons, la molécule HSP 90 est hydrophobe et cette hydrophobicité est encore accrue après choc thermique (Yamamoto *et al* 1991). De plus la présence, dans cette molécule, de deux zones chargées négativement confère à HSP 90 une liaison préférentielle pour les molécules chargées positivement ou hydrophobes (Csermely *et al* 1997). La phosphorylation de la molécule accroît encore les charges pour former des complexes avec de nombreuses protéines-kinases. HSP 90 se lie à de nombreuses molécules comme les récepteurs hormonaux (Pratt et Toft 1997) ou l'actine (Czar *et al* 1996). On distingue en général trois grandes parties dans la molécule HSP 90 : une partie N-terminale, qui est le site de liaison de l'ATP et de la geldamycine (substance bloquant spécifiquement l'activité de HSP 90 et aussi médicament antitumoral), une partie médiane, qui constitue le site de liaison des récepteurs stéroïdes (Tbarka *et al* 1993) et une partie C-terminale qui comporte le site de liaison de la calmoduline et celui de la dimérisation de HSP 90 (Minami *et al* 1994).

Notons qu'il existe, dans le réticulum endoplasmique, une protéine très abondante qui présente 50 % d'homologie avec la HSP 90, de localisation cytosolique (Gupta 1995). Cette protéine, appelée grp94, joue également un rôle de chaperon.

3.2 / Localisations

L'équivalent procaryote de HSP 90, Htpg, a été décrit chez *Escherichia coli*. Les deux formes de HSP 90, α et β ont été trouvées dans le cytoplasme de façon prépondérante; grp 94 étant localisé dans le réticulum endoplasmique.

3.3 / Modulation de l'expression

HSP 90 est la plus abondante des protéines de choc thermique dans les cellules eucaryotes (Scheibel *et al* 1999). Ses propriétés fonctionnelles sont moins bien connues que celles de HSP 70. On sait cependant qu'elle intervient dans la transmission du signal cellulaire, qu'elle peut être transportée vers le noyau de la cellule et qu'elle est associée aux récepteurs des stéroïdes. De plus, des travaux récents l'impliquent dans l'expression de la variabilité génétique (Rutherford et Lindquist, 1998).

HSP 90 intervient dans les fonctions de chaperon cellulaire, en particulier elle supprime l'agrégation des protéines instables (Wiech *et al* 1992). HSP 90 ne peut assurer le repliement de protéines dénaturées, mais elle peut les maintenir dans un état qui leur permet de se replier efficacement. Il semble en fait que HSP 90 développe des propriétés chaperones vers 40°C (Yonehara *et al* 1996). Dans la participation respective des différentes formes de HSP (27, 70 et 90) à l'activité chaperone, HSP 90 semble se situer après HSP 70 dans l'efficacité chaperone puisque HSP-HSC 70 semble reconnaître les protéines 'dépliées' avec une structure moins élaborée que HSP 90 (Büchner 1996). Cependant, le repliement protéique nécessite l'intervention de nombreuses autres protéines (Duina *et al* 1996). De nombreuses kinases ont été identifiées sous forme de complexe avec HSP 90.

HSP 90 s'associe en dimères qui, eux-mêmes, peuvent conduire à des oligomères et plus. La protéine HSP 90 et ses isoformes représentent une concentration importante dans le cytoplasme de cellules non stressées puisque estimée de 1 à 5 mg/ml (Scheibel *et al* 1998). En plus de l'actine, HSP 90 s'associe aussi à la tubuline (Sanchez *et al* 1988) et semble jouer un rôle dans la stabilisation des microtubules (Williams et Melsen 1997). En fait, HSP 90 semble exercer son activité chaperone intracellulaire en étroite association avec de nombreuses autres protéines et, en particulier les autres HSP comme HSP 70. Au niveau intracellulaire, l'association de HSP 90 aux microfilaments permet de préserver l'intégrité cellulaire après le stress. De plus, cette association permet le transport intracytoplasmique, de protéines en particulier (Pratt 1992). Le sens du transport semble contrôlé par le degré de phosphorylation des kinases (Miyata *et al* 1997).

La synthèse des protéines HSP 70 augmente lorsque l'organisme est en présence de toxiques. Ces protéines existant dans de nombreux organismes, la mesure de leur niveau d'expression devrait permettre de détecter et d'évaluer une pollution.

Environ 5 à 10 % de HSP 90 est localisé dans le noyau. Cette proportion est augmentée à la suite d'un choc thermique (Arrigo *et al* 1980). HSP 90 est transportée vers le noyau et ce transport nucléaire met en cause les récepteurs aux stéroïdes et certaines protéines kinases.

En plus du transport et en association avec le taux intracellulaire de calcium, HSP 90 pourrait moduler la structure des complexes protéiques liés à l'ADN, l'ARN, ou le duplex ADN/ARN (Csermely et Kahn 1991). HSP 90 se lie aux histones et peut ainsi jouer le rôle de chaperon nucléaire, en particulier au cours de la mitose.

Elle peut également se lier aux protéines en doigt de gant (zinc finger), récepteurs stéroïdes (Pratt 1997), v-erbA (Privalsky 1991), les protéines « helix-loop helix » comme Myo D1 (Shaknovich *et al* 1992), le facteur d'hypoxie $\alpha 1$ (Gradin *et al* 1996) ou le facteur de choc thermique HSF1 (Nadeau *et al* 1993).

De façon bien plus prononcée que pour HSP 27 ou HSP 70, l'expression de HSP 90 semble liée de façon étroite à celle des récepteurs stéroïdes (Pratt et Toft 1998).

3.4 / Rôle biologique

a / Présentation de l'antigène

HSP 90 peut servir au transport entre le cytoplasme et le noyau de molécules comme les peptides. Il y a déjà plus d'une décennie que HSP 90 a été identifié comme un antigène spécifique de tumeur à la surface de nombreuses cellules tumorales (Srivastava *et al* 1986). La grp94 présente à la surface cellulaire peut se lier à la transferrine avec une affinité élevée (Poola et Lucas 1988). Cette présence à la surface cellulaire fait de grp94 et HSP 90 des protéines impliquées dans la présentation de l'antigène et conduit à des applications pratiques importantes. Cette capacité est accrue par la possibilité de ces protéines de se lier à une grande variété de peptides, en association avec le protéasome (voir Neckers *et al* 1999). Les déterminants antigéniques néo-synthétisés sont présentés par du CMH de classe I, tandis que ceux venant de l'extérieur sont présentés par des CMH de classe II. HSP 70, HSP 90 et grp 94 présentent leurs peptides liés sur CMH de classe I (Csermely *et al* 1998). Il y a donc liaison entre des protéines de stress et le « relais » peptide/antigène (Srivastava *et al* 1994, Wells et Malkorsky 2000). L'implication de grp94 et HSP 90 favorise, de plus, la reconnaissance d'infections par des agents extérieurs et accroît la réponse immunitaire (Srivastava *et al* 1994). L'association entre l'antigène et HSP 90 (ou HSP 70) rend possible la vaccination sous des CMH compatibles, ce qui permet d'accroître la gamme antigénique de vaccination (Heike *et al* 1996).

b / Rôle dans la réponse cellulaire au stress : ischémie et reperfusion

L'ischémie et la reperfusion sont des états pathologiques associés à de graves atteintes cérébrales ou cardiaques. Deux grandes étapes

peuvent être observées : lors de l'ischémie, les protéines glucose dépendantes, comme grp94, sont induites alors que les HSP le sont dans la phase de reperfusion, en association avec le stress oxydatif (Sciandra *et al* 1984). Dans plusieurs tissus, la reperfusion amène une induction de HSP 90 : le cœur, le cerveau (Katsumi *et al* 1996) et le rein (Morita *et al* 1995).

HSP 90 n'exerce pas de rôle neuroprotecteur comme celui de HSP 70 dans le cas de l'ischémie. Cependant, il faut noter que HSP 90 peut s'associer à HIF1 α , facteur d'hypoxie qui intervient dans la transmission du signal ischémique (Gradin *et al* 1996).

D'autres effets impliquant HSP 90, ont été récemment décrits comme l'hypertrophie cardiomyopathique chez les porcelets atteints de mort subite (Lee *et al* 1996).

c / Pathologies

HSP 90 a un rôle de protection contre les infections. La surexpression de HSP 90 protège contre plusieurs maladies infectieuses comme les leishmanioses (Salotra *et al* 1995), d'où l'idée d'utiliser HSP 90 pour la vaccination, par exemple contre *Candida albicans*.

Les premiers stades d'infections virales révèlent des surexpressions de HSP 90 (Cheng et Dosh 1993).

A cause du caractère très conservé des protéines de choc thermique, des auto-anticorps ont été détectés dans un certain nombre de maladies autoimmunes comme le *Lupus erythematosus* (Minota *et al* 1988). Dans les diabètes, les protéines de choc thermique ont été mises en cause, à cause de leurs implications, pour certaines, avec des protéines pour la régulation de la glycémie.

Les HSP sont utilisées comme marqueurs de toxicologie environnementale (Ryan et Hightower 1996). Les pesticides amènent une surexpression de HSP 90 (Bagchi *et al* 1996). Cette surexpression est aussi observée avec les médicaments anti-cancéreux (Sato *et al* 1994).

Une propriété très importante de HSP 90 récemment décrite concerne son implication possible dans la variabilité génétique chez la drosophile (Rutherford et Lindquist 1998). Sous l'effet de facteurs environnementaux, les mutations provoquées sur HSP 90 peuvent conduire à des changements de phénotypes qui persistent même après que HSP 90 ait retrouvé ses fonctions normales (Wagner *et al* 1999).

3.5 / Implications cliniques

Les implications de HSP 90 dans le cancer ont été décrites dans les cellules tumorales soumises à des stress, comme des pH acides, la carence alimentaire ou des fluctuations de l'apport d'oxygène (Gabai et Kabakov 1994). Dans le cancer mammaire humain, HSP 90 est surexprimée (Jameel *et al* 1992). La surexpression de HSP 90 est reliée à un pronostic défavorable (Jameel *et al* 1992).

La famille des protéines HSP 90 est également impliquée dans la reconnaissance des infections et accroît la réponse immunitaire de l'organisme.

Conclusion

Le tableau 4 résume les fonctions des principales HSP. Leur présence dans une grande variété de types cellulaires leur permet une réaction rapide aux différents types de stress. Suite aux agressions de toutes sortes, ces protéines sont surexprimées et jouent alors, vis à vis des autres constituants polypeptidiques

des cellules, un rôle de protection « chaperon ». Cette protection s'effectue selon des mécanismes mettant en jeu la structure cellulaire elle-même, comme le cytosquelette. De plus dans la cellule, les protéines de choc thermique présentent, selon les conditions physiologiques, une localisation cytoplasmique ou nucléaire. Cette propriété est mise à profit lors de la présentation de l'antigène dans la réaction immunologique.

Tableau 4. Récapitulatif des principales fonctions des différentes HSP (d'après Feder et Hofmann 1999).

Protéine	Phénotype	Fonctions
Ubiquitine		Implique un mécanisme de dégradation ATP dépendant des protéines
HSP 10	Cellulaire : tolérance à l'ischémie	Agit en relation avec HSP 60
HSP 20 (et famille HSP 27)	Cellulaire : résistance aux médicaments de chimiothérapie à H ₂ O ₂ , aux UV, au TNF. Tolérance à l'ischémie, à l'hyperthermie, stimulation de l'agrégation des protéines nucléaires.	Contrôle de la polymérisation de l'actine, chaperonne et cytoprotège
Crystalline	Tolérance à l'hyperthermie et à l'ischémie. Résistance à H ₂ O ₂ et au TNF.	
HSP 47		Chaperon des collagènes
HSP 60	Tolérance à l'hyperthermie et à l'ischémie (en association avec HSP 10)	Chaperon des protéines en général
HSP 65	Cellulaire : régression tumorale	
HSP 70	Cellulaire : tolérance à l'hyperthermie, à l'ischémie et à l'hypoxie. Résistance à l'endo-toxine, à H ₂ O ₂ , aux UV, à l'apoptose. Tissulaire : récupération de la contractilité et réduction de l'infarctus cardiaque après ischémie.	Protège contre la cytotoxicité
HSC 70	Tissulaire : résistance à l'hyperthermie	
HSP 72	Cellulaire : résistance à l'apoptose, résistance à l'hypoxie	Chaperon moléculaire
grp 78	Sécrétion protéique cellulaire	Chaperon moléculaire et cytoprotection
HSP 90	Cellulaire : tolérance à l'hyperthermie et à l'ischémie, à l'apoptose, fonction de récepteur glucocorticoïde	Se lie aux récepteurs des stéroïdes pour les stabiliser
HSP 100/110	Cellulaire : tolérance à l'hyperthermie Reprise de la division cellulaire après choc thermique	

Références

Une liste plus complète est disponible auprès des auteurs.

Arrigo A.P., Fakan S., Tissieres. A., 1980. Localization of the heat shock-induced proteins in *Drosophila melanogaster* tissue culture cells. *Dev. Biol.* 78, 86-103.

Arrigo A.P., Tanaka K., Goldberg A.L., 1988. Identity of the 19S "prosome" particle with the large multifunctional protease complex of mammalian cells (the proteasome). *Nature.* 331 :192-194.

Arrigo A.P., Landry J., 1994. Expression and function of the low molecular weight Heat Shock Proteins. *The Biology of heat shock proteins and molecular chaperones.* Cold Spring Harbor Laboratory Press. 335-373.

Bagchi D., Bhattacharya G., Stohs S.J., 1996. In vitro and in vivo induction of heat shock (stress) protein (hsp) gene expression by selected pesticides. *Toxicology* 112.57-68

Baler R., Dahl G., Voellmy R., 1993. Activation of human heat shock gene is accompanied by oligomerization, modification and rapid translocation of heat shock transcription factor HSF1. *Mol. Cell. Biol.* 13, 2486-2496.

Bensaude O., Bellier S., Dubois M.F., Giannoni F., Nguyen V.T., 1996. Heat shock induced protein modifications and modulation of enzyme activities. *Stress inducible cellular responses* ; ed. by U. Feige, R.I. Morimoto, I. Yahara and B. Polla Birhauser Verlag. 199-219.

Brodsky J. L., Schekman R., 1994. Heat shock cognate proteins and polypeptide translocation across the endoplasmic reticulum membrane. In *The Biology of Heat shock Proteins and Molecular Chaperones*, pp. 85-109, Morimoto R.I., Tissieres A., Georgopoulos C. (eds.) Cold Spring Harbor Laboratory Press, Plainview.

Buchner J., 1996. Supervising the fold : functional principles of molecular chaperones. *FASEB J.* 10, 10-19.

- Chen S., Prapapanich V., Rimerman R.A., Honore S.R., Smith D.F., 1996. Interactions of p60 a mediator of progesterone receptor assembly with heat shock proteins HSP 90 and HSP 70. *Mol. Endocrinol.* 10, 682-693.
- Ciocca D. R., Oesterreich S., Chamness G. C, Mc Guire W. L., Fuqua A. W. 1993. Biological and clinical Implications of heat shock proteins 27000 (HSP 27), A review. *J. Nat. Cancer Institute*, 85, 1558-1570.
- Ciocca D.R., Adams D.J, Edwards D.P, 1983. Distribution of an estrogen-induced protein with a molecular weight of 24,000 in normal and malignant human tissues and cells. *Cancer Res.* 43 :1204-1210.
- Ciocca D.R., Lo Castro G., Alonio L.V., 1992. Effect of human papillomavirus infection on estrogen receptor and heat shock protein p27 phenotype in human cervix and vagina. *Int. J Gynecol. Pathol.* 11, 113-121.
- Csermely P., Schnaider T., Söti C., Poohaska Z., Nardai G., 1998. The 90 kDa molecular chaperones family, structure, function and clinical applications, A comprehensive Review. *Pharmacol Ther*, 79, 129-168.
- Currie R.W., Tanguay R.M., Kingma J.G., 1993. Heat shock response and limitation of tissue necrosis during occlusion / reperfusion in rabbit hearts. *Circulation*, 87, 963-971.
- David J.C., Currie R.W., Robertson H.A., 1994. Expression and distribution of hsp71 and hsc73 in rat brain following heat shock. Effect of dizocilpine maleate. *Neuroscience*. 62, 945-954.
- Ding X. Z., Smallridge R. C., Galloway R. J., Kiang, J. G., 1996. Increases in HSF1 translocation and synthesis in human epidermoid A-431 cells, role of protein kinase C and $[Ca^{2+}]$. *J. Investig. Med.* 44, 144-153.
- Dittmar K.D., Demady D.R., Stancato L.R, Krishna P., Pratt W.B., 1997. Folding of the glucocorticoid receptor by the heat shock protein (hsp) 90-based chaperone machinery. The role of p23 is to stabilize receptor-hsp90 heterocomplexes formed by hsp60.HSP 70. *J. Biol. Chem.* 272, 21213-21220.
- Dunlap D.Y., Matsumara F., 1997. Development of broad spectrum antibodies to heat shock protein 70, as biomarkers for detection of multiple stress by pollutants and environmental factors. *Ecotoxicology and Env. Safety* 37, 288-294.
- Edenhofer F., Rieger R., Famalok M.,Wendler W., Weiss S.,Winnacker W.L. 1996. Prion Protein PrP^C interacts with molecular chaperons of the HSP60 family. *J.Virol.* 70, 4724-4728.
- Feder M.E., Hofman G.E., 1999. Heat shock proteins, molecular chaperones and the stress responses. Evolutionary and Ecological physiology. *Ann. Rev. Physiol* 61, 243-282.
- Feldweg A. M., Srivastava P.K., 1995. Molecular heterogeneity of tumor rejection antigen/heat shock Protein GP96. *Int. J. Cancer* 63, 310-314.
- Freeman B.C., Morimoto R.I., 1996. The human cytosolic molecular chaperones HSP 90, hsp 70 (hsc70) and hdj-1 have distinct roles in recognition of a non-native protein and protein refolding. *EMBO J.* 15, 2969-2979.
- Gradin Y, McGuire J., Wenger,R.H., Kvietikova L, Whitelaw M.L. ToftgardR., Tora L., Gassmann M., Poellinger L.A., 1996. Functional interference between hypoxia and dioxin signal transduction pathways : competition for recruitment of the ARNT transcription factor. *Mol. Cell. Biol.* 16, 5221-523 1.
- He B., Meng Y.H., Mivechi N.F., 1998. GSK-3, ERK, MAPK and JNK cooperate to inactivate the local shock transcription factor-1. Molecular chaperones and Heat Shock Response. *Cold Spring Harbor*, p. 96.
- Heike W., Noll B, Meyer zum Buschenfelde K.H., 1996. Heat shock protein-peptide complexes for use in vaccines. *J. Leukoc. Biol.* 60, 153-158.
- Hettinga J.V.E., Lemstra W., Meijer C., Los G., Devrier E.G.E., Konings A.M.T., Kampinga H.H., 1996. Heat shock protein expression in cisplatin sensitive and resistant human tumor cells. *Int. J. Cancer.* 67, 800-807.
- Hightower L. E, Sadis S. E., Takenaka I. M., 1994. Interactions of vertebrate hsc70 and HSP 70 with unfolded proteins and peptides. In. *The Biology of Heat Shock Proteins and Molecular Chaperones*, pp. 179-207, Morimoto, R. L, Tissieres, A. and Georgopoulos, C. (eds.) Cold Spring Harbor Laboratory Press, Plainview.
- Huot J., Houle F., Spitz D.R., Landry J., 1996. Phosphorylation mediated resistance against actin fragmentation and cell death induced by oxidative stress. *Cancer Res.* 56, 273-279.
- Hutter T.T., Mestril R., Tam E.K., Siever, R.E., Dilman W.H., Wolf, C.L., 1996. Overexpression of HSP72 in transgenic mice decreases infarct size in vivo. *Circulation*, 94, 1408-1411.
- Jantschitsch C., Kindas Mügye I., Metre D., Amann G., Micksche M., Trautinger F., 1998. Expression of the small heat shock protein HSP 27 in developing human skin. *Brit. J. Dermatol*, 139, 247-253.
- Jibard N., Meng X., Leclerc P., Rajkowski K., Fortin D., Schweizer-Groger G., Catelli M.G., Beaulieu E.E., Cadepond F. 1999. Delimitation of two regions in the 90 kDa HSP 90 able to interact with the glucocorticosteroid receptor (GR). *Exp. Cell. Res.* 247, 461-474.
- Kaufmann S. H. E., Schoel B., 1994. Heat shock proteins as antigens in immunity against infection and self. In *The Biology of Heat Shock Proteins and Molecular Chaperones*, pp. 495-531, Morimoto, R. L, Tissieres, A. and Georgopoulos, C. (eds.) Cold Spring Harbor Laboratory Press, Plainview.
- Kellemayer M.S., Csermely P., 1995. ATP induces dissociation of the 90 kDa heat shock protein (HSP 90) from F-actin, interference with the binding of heavy meromyosin. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 211, 166-174.
- Kenwood M., Landon M., Laszlo L., Mayer R.J., 1996. Heat Shock proteins, molecular chaperones and prion encephalopathies. *Cell Stress and Chaperones*, 1, 18-22.
- Kiang J. G., Tsokos G. C., 1998. Heat shock proteins 70 kDa, *Molecular Biology, Biochemistry and Physiology, Pharmacol. Ther* 80, 183-201.
- Kilgore J.C., Musch T.J., Ross C.R., 1996. Regional distribution of HSP 70 proteins after myocardial infarction. *Basic Res. Cardiol.* 91, 293-288.
- Kojika S., Sugita K, Inukai T., Saito M., Iijima. K., Tezuka T., Goi K., Shiraishi K., Mori T., Okazaki T., Kagami. K., Ohyama K., Nakazawa S., 1996. Mechanism of glucocorticoid resistance in human leukemic cells : implication of abnormal 90 and-70 kDa heat shock proteins. *Leukemia* 10, 994-999.
- Landry J, Lambert H., Zhou M., Lavoie J.N., Hickey E., Weber L.A., Anderson C.W., 1992. Human HSP 27 is phosphorylated at serines 78 and 82 by heat shock and mitogen-activated kinases that recognize the same amino acid motif as S6 kinase II. *J. Biol. Chem.* 267, 794-803.
- Leppa S., Pirkkala L. Saarento H., Sarge K.D., Sistonen L., 1997. Overexpression of HSF beta inhibits hemin induced heat shock gene expression and erythroid differentiation in k562 alb. *J. Biol. Chem.* 272, 15293-15298.
- Leppa S., Sistonen L. 1997. Heat shock response. Pathophysiological Implications. *Trends in Molecular Medicine*, 29, 73-78.

- Mairesse N., Bemaert D., Del Bino G., Homann S., Mosselmans R., Robaye B., Galand P., 1998. Expression of HSP 27 results in increased sensitivity to Tumor Necrosis Factor, Etoposide, and H₂O₂ in an oxidative stress resistant cell line. *J. Cellular Physiology*, 177, 606-617.
- Merck K.B., Groenen P.J., Voorter C.E., de Haard-Hoekman W.A., Horwitz J., Bloemendal H., de Jong W.W., 1993. Structural and functional similarities of bovine alpha-crystallin and mouse small heat-shock protein. A family of chaperones. *J. Biol. Chem.* 268, 1046-1052.
- Mestrlil R., Giordano F.J., Conde A.G., Dillmann W.H., 1996. Adenovirus mediated gene transfer of a heat shock protein 70 (hsp 70) protect against simulated ischemia. *J. Moll. Cell Cardiol.* 28, 2351-2358.
- Minota S., Koyasu S., Yahara I., Winfield J., 1988. Autoantibodies to the heat shock protein, HSP 90, in systematic lupus erythematosus. *Clin. Invest.* 81, 106-109.
- Mivechi N.F., Giaccia A., 1995. Mitogen activated protein kinase acts as a negative regulator of the heat shock response in NTH3T3. *Cancer*, 55, 5512-5519.
- Nadeau K., Das A., Walsh C T., 1993. HSP 90 chaperonins possess ATPase activity and bind heat shock transcription factors and peptidyl prolyl isomerases. *J. Biol. Chem.* 268, 1479-1487.
- Neckers C., Mimnaugh E., Schulte T.W., 1999. The HSP 90 chaperone family. *Handbook of Experimental Pharmacology*. Vol. 136. Vaccines, p. 30.
- Oesterreich S., Ciocca D.R., Wiebe V., 1992. Association between heat shock proteins and drug resistance in human breast cancer [abstract]. *Breast Cancer Res. Treat* 23 : 178.
- Plumier J.C., Ross B.M., Currie R.W., Angelidis C.E., Karlaris M., Kollias G., Pzyoulatos G.M., 1995. Transgenic mice expressing the human heat shock protein 70 have improved post-ischemic myocardial recovery. *J. Clin. Invest.* 95, 1854-1860.
- Pratt W.P., 1990. interaction of HSP 90 with steroid receptors, organizing some diverse observations and presentation of the newest concepts. *Mol Cell Endocrinol.* 74 : C69-C76.
- Pratt W.B., 1997. The role of the HSP 90-based chaperone system in signal transduction by nuclear receptors and receptors signalling via MAP kinase. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 37, 297-326.
- Pratt W.B., Toft D.O., 1997. Steroid receptor interactions with heat shock protein and immunophilin chaperones. *Endocr. Rev.* 18, 306-360.
- Ritossa F., 1962. A new puffing pattern induced by temperature shock and DNP in *Drosophila*. *Experientia* 18, 571-573.
- Rutherford S.L., Lindquist S. 1998. HSP 90 as a capacitor for morphological evolution. *Nature* 396, 336-342.
- Ryan J.A., Hightower L.E., 1996. Stress protein as molecular biomarkers for environmental toxicology. In : *Stress Inducible Cellular Responses*, EXS Vol. 77, pp. 411-424.
- Saklatvala J., Kaur P., Guesdon F., 1991. Phosphorylation of the small heat-shock protein is regulated by interleukin 1, tumour necrosis factor, growth factors, bradykinin and ATP. *Biochem. J.* 277, 635-642.
- Salotra P., Chauhan D., Ralhan R., Bhatnagar, R., 1995. Tumour necrosis factor- α induces preferential expression of stress proteins in virulent promastigotes of *Leishmania donovani*. *Immunol. Lett.* 44, 1-5.
- Scheibel T., Siegmund H.I., Jaenicke R., Gana P., Lilie H., Buchner J. 1999. The charged region of HSP 90 modulates the function of the N-terminal domain. *Proc. Nat. Acad. Sci. (USA)* 96, 1297-1302.
- Sharp F.R., Massa S.M., Swanson R.A. 1999. Heat shock proteins protection. *TINS* 22,
- Srinivasan G., Patel N.T., Thompson E.B., 1994. Heat shock protein is rightly associated with the recombinant human glucocorticoid receptor glucocorticoid response element. *Mol. Endocrinol* 8, 189-196.
- Strahler J.R., Kuick R., Hanash S.M., 1991. Diminished phosphorylation of a heat shock protein (HSP 27) in infant acute lymphoblastic leukemia, *Biochem Biophys Res. Commun* 175, 134-142.
- Tanguay R.M., Wu Y., Khandjian E.W. 1993. Tissue specific expression of heat shock proteins of mouse in the absence of stress. *Developmental Genetics* 14, 112-115.
- Tatzelt J., Zuo R.J., Voellmy R., Scott M., Hartl H., Prusiner S.B., Welch W.J., 1995. Scrapie prions selectively modify the stress response in neuroblastoma cells. *Proc. Nat. Acad. Sci. (USA)* 92, 2944-2948.
- Telling G.C., Scott M., Mastrianni J., 1995. Prion propagation in mice expressing human and chimeric Prp transgens implicates the interactions of cellular Prp with another protein. *Cell*, 83, 79-90.
- Tissieres A., Mitchell H. K., Tracy U., 1974. Protein synthesis in salivary glands of *Drosophila melanogaster*, relation to chromosome puffs. *J. Mol. Biol.* 84, 389-398.
- Van den Ijssel P., Norman D.G., Quinlan R.A., 1999. Molecular chaperones : small heat shock proteins in the timelight. *Current Biology*, 9, R103-R105.
- Van den Ijssel P.R.L.A., Smulders R.H.P.H., de Jong W.W., Bloemendal H., 1996. α -crystallin, Molecular chaperone and heat shock Protection. *Ophthalmic Research.* 28, 39-43.
- Wagner G.P., Chin C.H., Hansen T.F. 1999. Is HSP 90 a regulator of evolvability ? *J. exp. biol.* 285,116-118.
- Wells A.P., Malkovsky M. 2000. Heat shock proteins ; tumor immunogenity and antigen presentation : an integrated view. *Immunology to day* 21, 129-132.
- Wiech H., Buchner J., Zimmermann R., Jakob. U., 1992. HSP 90 chaperones protein folding in vitro. *Nature* 358, 169-170.
- Wu C., 1995. Heat shock transcription factors, structure and regulation. *Ann. Rev. Cell. Dev. Biol.* 11, 441-469.
- Yamamoto M., Takahashi Y., Inano K, Horigome T., Sugano H., 1991. Characterization of the hydrophobic region of heat shock protein 90. *J. Biochem. (Tokyo)* 110, 141-145.
- Yenari M.M., Giffard R.G., Sapolsky R.M. and Steinberg G.K. 1999. The neuroprotective potential of HSP 70. *Molecular Medicine to day*, 5, 525-531.
- Yonehara M., Minami Y., Kawata Y., Nagai J., Yahara I., 1996. Heat-induced chaperone activity of HSP 90. *J. Biol. Chem.* 271, 2641-2645.
- Yuan Y., Crauc D.D., Simpson R.M., Zhu Y.G., Hickey M.J., Sheman D.R., Baroy C.E. 1998. The 16 kDa α crystallin(Acr) protein of *mycobacterium tuberculosis* required for growth in macrophages. *Proc. Nat. Acad. Sci (USA)* 95, 9578-9583.

Abstract

Heat shock proteins.

Heat shock proteins are three families of proteins classified according to their molecular weight (27 kDa, 70 kDa and 90 kDa). These well conserved proteins are responsible for the protection of other polypeptides within the cell after external stress.

In animals, overexpression of these proteins is observed following different situations ranging from hyperthermia to chemicals, infections and hypoxia exposure.

The heat shock proteins expression results in chaperoning of other functionally crucial proteins of the cell machinery.

In agronomy, so far, stress proteins have not been considered although they may represent an important parameter for optimal livestock production.

DAVID J.C., GRONGNET J.F., 2001. Les protéines de stress. INRA Prod. Anim., 14, 29-40.