



Proteínas de estrés: elementos básicos en la homeostasis

Ana Cristina García Ulloa,*^{***} Fernando Guillermo Rodríguez Dennen,* Octavio Fernández Aguilar,^{***}
Alfredo Torres Viloria,^{***} Raquel Ortega,^{**} Fernando Montiel^{**}

RESUMEN

Los estudios realizados durante los últimos 20 años en torno a una de las familias más importantes de las proteínas de estrés, la de las chaperonas, han descubierto un panorama inesperadamente diverso y complejo. Si bien desde un principio se sospechó que este tipo de proteínas estaría muy probablemente involucrado en la protección y supervivencia de la célula agredida, nunca se llegaron a imaginar las vastas implicaciones que este tipo de polipéptidos tiene en la fisiopatología celular y su posible participación en enfermedades humanas. Con base en el principio fundamental de interacción polipéptido-polipéptido, la naturaleza ha involucrado a las proteínas de estrés (Hsp90, Hsp70, Hsp60, etc.) en papeles aparentemente tan diferentes como los de las moléculas que auxilan al plegamiento de otros polipéptidos, transporte intracelular, acarreadoras de péptidos antigenicos, indicadoras de transformación y muerte celular, inductoras de maduración de células dendríticas y hasta, posiblemente, moléculas amortiguadoras del cambio genético y moduladoras del desarrollo celular y de la evolución.

Palabras clave: plegamiento proteico, chaperonas moleculares, proteínas de estrés, enfermedades humanas.

ABSTRACT

Our knowledge on the chaperones, the main subfamily of stress proteins, has dramatically increased during the past 20 years. Even though since the beginning it was suspected that this class of proteins may participate in the protection and survival of the stressed cell, no one anticipated the many and surprising ways in which these molecules are involved in cellular metabolism and human patophysiology. Exploiting the basic molecular principle of polypeptide-polypeptide interaction, stress proteins (Hsp90, Hsp70, Hsp60, etc.) participate in protein folding, intracellular transport, antigenic peptide presentation, induction of maturation in dendritic cells, cellular transformation and necrotic death signals, etc. These multifunctional proteins may even be acting as molecular capacitors buffering genetic changes and modulating cell development and evolution.

Key words: Protein folding and misfolding. Molecular chaperones. Stress proteins, human diseases.

Es probable que cuando el químico danés Geradus Johannes Mulder acuñó, en 1838, la palabra “proteína” (del griego tardío *proteios*- primario; a su vez del griego *protos*- primero), no estuviera plenamente consciente del extraordinario y vasto papel que

juega esta familia de biomoléculas en la fisiopatología de la célula. De hecho, el sentido implícito con el que nació la palabra era el de un “elemento o sustancia teórica primaria o esencial de todas las células vivas”. Algunos años más tarde y derivado de la teoría general de la catálisis elaborada por Berzelius, se reconoció la existencia de las enzimas, auténticos catalizadores biológicos, que se identificaron como proteínas. Es claro que una de las características fundamentales de la vida es la enorme cantidad de reacciones químicas que se llevan a cabo dentro de los confines celulares y que la gran mayoría de estas reacciones ocurren gracias a que son catalizadas por las enzimas. Basta recordar, a manera de ejemplo particular, que muchas reacciones de defosforilación, al ser catalizadas por fosfatases, ocurren, en promedio, en el orden de 10 milisegundos. Esas mismas reacciones, sin catálisis biológica, se calcula que ocurrirían espontáneamente en mil millones de millones de años (1.1×10^{12}).¹ Reflexiones de este tipo llevan necesariamente a aceptar la acertada denominación de este tipo de biomoléculas.

* Programa “Núcleos de Calidad Educativa”, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México.

** Departamento de Biología, Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México.

*** División de Medicina Interna del Hospital General Dr. Manuel Gea González.

Correspondencia: Dra. Ana Cristina García Ulloa. División de Medicina Interna del Hospital General Dr. Manuel Gea González. Calzada de Tlalpan 4800, colonia Sección XVI, México 14000, DF. Correo electrónico: dra_ulloa@yahoo.com.mx

Recibido: 26 de octubre, 2009. Aceptado: enero, 2010.
Este artículo debe citarse como: García-Ulloa AC, Rodríguez-Dennen FG, Fernández-Aguilar O, y col. Proteínas de estrés: elementos básicos en la homeostasis. Med Int Mex 2010;26(2):148-154.

www.nietoeditores.com.mx

En la actualidad es muy clara la ubicuidad de las proteínas al participar prácticamente en todos los aspectos de la fisiología celular; son moléculas que intervienen en fenómenos estructurales, de contráctiles, de defensa y ataque, digestión, catálisis, transporte, comunicación, almacenamiento, mantenimiento de la homeostasis, etc. Dentro de esta vastísima variedad de familias está la de las proteínas de estrés.

Familia de las proteínas de estrés

Las proteínas de estrés se reportaron por vez primera en 1974 cuando se observó que ocurría un cambio en el patrón electroforético de las proteínas totales de células de *Drosophila melanogaster* cuando éstas se estresaban para ser incubadas a 37.5 °C durante 20 minutos (la temperatura fisiológica para células de *Drosophila* es de 23 °C). Bajo estas condiciones, resultaba evidente la aparición de seis bandas intensas, y la desaparición de otras en el electroferograma unidimensional de proteínas totales. Las seis bandas principales fueron denominadas proteínas de choque calórico (hsp, por sus iniciales en inglés). El peso molecular aparente de varias de ellas se calculó en 82, 70, 68, 36, 27, 26, 23 y 22 kDa.²

Rápidamente quedó claro que se estaba frente a un fenómeno biológico, quizá general al comprobarse que organismos tan diferentes como *Tetrahymena*³, maíz y pollos⁴ mostraban conductas bioquímicas análogas no sólo al estrés por calor sino también a otros agentes estresantes, como la anoxia y los inhibidores metabólicos. Poco después quedaba claro que la respuesta bioquímica de las células sometidas a estrés es un fenómeno universal presente en prácticamente todos los organismos de los tres dominios: *archea*, *bacteria* y *eukarya*.⁵

Las proteínas de estrés se sintetizan activamente cuando la célula se somete a prácticamente cualquier tipo de agente estresante: calor, frío, hipoxia, anoxia, toxinas, estrés osmótico, estrés oxidativo, procesos infecciosos, metales pesados, etc. Por esto, en la actualidad muchos autores prefieren el término “proteínas de estrés” al de “proteínas de choque calórico” utilizado originalmente.

En la actualidad, las proteínas de estrés están agrupadas en familias de acuerdo con su peso molecular. De esta manera, se considera a las siguientes ocho grandes familias: Hsp110, Hsp100, Hsp90, Hsp70, Hsp60, Hsp40, Hsp10 y la familia de las proteínas pequeñas.^{5,6}

Las proteínas de estrés como chaperonas

John Ellis propuso, en 1987 que, para que ocurra el plegamiento correcto de muchas proteínas, particularmente de las formadas por varios dominios, se requería la presencia adicional de otras proteínas que auxiliaran a las primeras en la adquisición de su estructura tridimensional correcta. Para referirse a este nuevo grupo de proteínas, Ellis adoptó el término “chaperona”, originalmente utilizado por Laskey para describir a la nucleoplasmina, una proteína acídica nuclear requerida para dirigir el correcto ensamblaje de los nucleosomas en las células huevos de *Xenopus laevis*.⁷ Las chaperonas tienen como función “asegurar que el plegamiento de otras cadenas polipeptídicas y su ensamblaje en estructuras oligoméricas ocurra correctamente, pero sin formar parte de la estructura final ni poseer, usualmente, información estérica específica para el ensamblaje”.^{6,7}

La regulación de la expresión de las HSPs está controlada por factores de unión nuclear, denominados Heat shock factors (HSF), por las mismas HSP, o por polipéptidos generados en condiciones de estrés. Las HSF se activan como consecuencia de la exposición al estrés y se unen a los Heat shock elements (HSE), que controlan la expresión de los genes de las HSPs.⁸

La generación de las HSPs sólo es transitoria, aunque la exposición a estrés sea por un periodo prolongado, ya que la presencia continua de las HSPs puede alterar de manera considerable la homeostasis proteica y las funciones intracelulares.^{8,9}

En el caso de una proteína más compleja, como la apomiooglobina, sus regiones helicoidales se pliegan en aproximadamente 50 nanosegundos, mientras que el núcleo hidrofóbico se colapsa en unos 10 microsegundos.¹⁰⁻¹³ De este tipo de observaciones se deriva que las α-hélices individuales de cualquier proteína se forman, en promedio, en 100 nanosegundos mientras que las estructuras de tipo plegado requieren aproximadamente 1 microsegundo para poder formarse. Estos valores, como ya se apuntó, se derivan de condiciones experimentales que se alejan muy sensiblemente de lo que ocurre en el interior de una célula viva. En términos generales, se calcula que aproximadamente entre 20 y 30% del volumen celular total está ocupado por macromoléculas. Esto significa que la concentración intracelular de las mismas se encuentra en el rango de 200 a 400 g l⁻¹ tanto en procariontes como en eucariontes. Una consecuencia fundamental de este fenómeno de hacinamiento es la tendencia del equilibrio

bioquímico a favorecer la asociación de las macromoléculas. Esto no sólo significa que el hacinamiento favorezca a las reacciones de asociación, sino que también afecta a todos los procesos bioquímicos en los que ocurre algún cambio en el volumen de exclusión: el colapso de polipéptidos recién sintetizados en proteínas funcionales, la desnaturalización de proteínas inducidas por agentes estresantes, la formación de estructuras oligoméricas fisiológicas y patológicas, la disminución de la velocidad de difusión, etc.¹⁴ Uno de los más importantes mecanismos desarrollado por la célula para evitar este tipo de contingencias moleculares son, justamente, las chaperonas.

En la actualidad, las chaperonas moleculares pueden dividirse en dos subclases denominadas estéricas y no estéricas. Sólo se conocen dos tipos de chaperonas de la primera subclase que se caracterizan por proveer información estructural esencial a las proteínas con las que interactúan.^{15,16} Las chaperonas no estéricas, por el contrario, comprenden un grupo mucho más numeroso y actúan uniéndose transitoriamente a las regiones hidrofóbicas expuestas en la superficie de la cadena polipeptídica, permitiendo de esta manera que la cadena se pliegue correctamente sin llegar a formar agregados intermoleculares anormales.¹⁴ La potencialmente peligrosa exposición de regiones hidrofóbicas de la cadena polipeptídica ocurre durante la síntesis del polipéptido, durante su translocación a través de membranas (celular, reticular, mitocondrial, etc.), durante el ensamblaje de complejos proteicos multiméricos o bien cuando actúan sobre los polipéptidos fuerzas desestabilizadoras, que frecuentemente son diferentes tipos de agentes estresantes.^{15,16}

Plegamientos proteicos alterados

Una gran cantidad de evidencia experimental circunstancial sugiere fuertemente que cuando hay fallas en el sistema de plegamiento asistido por las chaperonas, ocurren alteraciones moleculares que afectan seriamente a la fisiología celular. En el ser humano, estas fallas moleculares se traducen en enfermedades sistémicas (amiloidosis). Este tipo de enfermedades se define como un grupo de padecimientos en los que proteínas normalmente solubles se acumulan en el espacio extracelular o intracelular como depósitos insolubles de fibrillas polipeptídicas de unos 50 nm de diámetro y de más de 1 m de longitud, ricas en estructura de tipo α plegada y que, característicamente, fijan diversos colorantes, como el rojo Congo y la tiofla-

vina T.¹⁷ Una fibra amiloidea es una estructura altamente organizada de polipéptidos con plegamientos anormales que se unen en un primer nivel de agregados prefibrilares amorfos o de tipo anular de unos 10 nm de diámetro y orientados de manera perpendicular al eje mayor de la fibra amiloidea.¹⁸⁻¹⁹ Sin embargo, se cuenta con evidencia que sugiere que la evolución ha evitado polipéptidos en los que en su secuencia se alternen residuos de aminoácidos polares y no polares, situación que favorece la aparición de estructuras del tipo α plegadas.²⁰

Las enfermedades amiloideas humanas pueden clasificarse en sistémicas, limitadas a un órgano y celulares. Entre las del primer tipo puede mencionarse a la amiloidosis sistémica primaria, la amiloidosis sistémica secundaria, la fiebre familiar del Mediterráneo, la amiloidosis sistémica senil, la secundaria a hemodiálisis, etc. Las proteínas involucradas en cada uno de estos padecimientos son, respectivamente, las cadenas ligeras de las inmunoglobulinas, fragmentos de la proteína A amiloide del suero (tanto en la amiloidosis sistémica secundaria como en la fiebre del Mediterráneo), transtirretina y la α microglobulina.

Las amiloidosis limitadas a un órgano comprenden a la enfermedad de Alzheimer, a las encefalopatías espongiformes, a la diabetes mellitus tipo 2 y al carcinoma medular de la tiroides, entre otros.¹¹

Interacciones chaperonas-sustratos

¿Cómo participan las chaperonas en el correcto plegamiento de las proteínas? Se ha observado que aproximadamente entre 10 y 20% de todas las proteínas recién sintetizadas por la célula están asociadas a chaperonas y que alrededor de 20% de esas proteínas nacientes son degradadas, posiblemente, porque tienen errores en su síntesis.¹² En términos generales, las chaperonas se unen a proteínas no plegadas inhibiendo la agregación proteica y facilitando el plegamiento correcto del polipéptido. Una de las familias de chaperonas mejor estudiada es la Hsp60. Esta familia de chaperonas posee una estructura reminiscente de un barril formado por dos anillos de 7 a 9 subunidades cada uno, lo que conforma una cámara interna relativamente grande de unos 6.5 por 8.0 nm y con un ambiente hidrofóbico (“caja de Anfinsen”) que actúa como sitio de reconocimiento y secuestro de las regiones hidrofóbicas expuestas de polipéptidos de hasta 60 kDa en proceso de plegamiento. Al aislar estas regiones polipeptídicas del ambiente de alto hacinamiento molecular que priva en el

citoplasma de las células, se evita que dichas regiones hidrofóbicas puedan reconocer e interaccionar con otras en otras moléculas y se empiecen a formar agregados moleculares insolubles.¹²

Las proteínas de estrés y su posible participación en enfermedades humanas

La repercusión de las proteínas de estrés en la salud y en la enfermedad es todavía mayor de lo que se podría inferir de lo discutido líneas arriba. Aún bajo la misma perspectiva considerada hasta ahora, es decir, la del papel que juegan las proteínas de estrés en participar en el correcto plegamiento de otros polipéptidos, resultan sumamente interesante las observaciones reportadas en torno a la isquemia e infarto cerebral y el posible papel neuroprotector de esta familia de proteínas. En el cerebro isquémico, la síntesis de proteínas, en general, está notablemente disminuida y la homeostasis celular se encuentra afectada a tal punto que los iones y neurotransmisores frecuentemente alcanzan niveles excitatorios tóxicos.¹³ Bajo estas condiciones, se inicia una típica respuesta de estrés con la consecuente expresión inducida de las proteínas de estrés, particularmente de Hsp70. En los modelos experimentales de isquemia cerebral global análoga a la que ocurre en condiciones de paro cardiaco en humanos, el ARN_m de Hsp70 se expresa importante y preferencialmente en regiones del hipocampo, el tálamo y la corteza del ratón, alcanzando su máxima expresión 24 a 48 horas después de ocurrido el evento estresante.^{14,15} En los experimentos de isquemia cerebral focal, dicho mensajero es expresado en las neuronas y células gliales de la zona periférica al infarto así como en las células endoteliales del tejido infartado unas 24 horas después de haberse provocado el daño y durante los siguientes siete días.

Si bien no está claro que la expresión del mensajero de Hsp70 esté contribuyendo de alguna manera a la supervivencia de las células localizadas en la región afectada, parecería que, cuando la célula es todavía capaz de traducir a dicho mensajero, su probabilidad de supervivencia se ve incrementada. Estas sospechas se apoyan en dos observaciones. Una de ellas se refiere al hecho de que cuando las células son previamente sometidas a estrés subletal (fenómeno que desencadena la síntesis de Hsp70 y que se denomina precondicionamiento), éstas se muestran significativamente más resistentes a una agresión potencialmente mortal.^{15,16} Los experimentos efectuados con

ratones transgénicos que sobreexpresan a Hsp70 muestran una reducción significativa del volumen de tejido nervioso infartado con respecto a los animales control así como incremento en el número de neuronas sobrevivientes.¹⁷

La artritis reumatoide, una enfermedad con un claro componente autoinmunitario multifactorial, ilustra lo compleja que puede llegar a ser la participación de las proteínas de estrés. La artritis reumatoide es la más común de las enfermedades humanas invalidantes de tipo autoinmunitario caracterizada por una poliartritis inflamatoria destructiva crónica de causa desconocida. En la artritis reumatoide, el tejido sinovial se caracteriza por una infiltración de células mononucleares y por la proliferación de las células sinoviales que ocasionan la aparición del *pannus* sinovial. En ello juegan un papel muy importante el TNF-α y la IL-1 producidos por los macrófagos infiltrados y por células del propio tejido sinovial. El TNF-α desencadena la reabsorción de cartílago y hueso e incrementa la expresión de moléculas de adhesión y la síntesis de colagenasa. Por su parte, la IL-1, además de sus propiedades proinflamatorias, activa metaloproteinasas e inhibe la síntesis del proteoglicano.¹⁸ Por lo demás, la artritis reumatoide es una enfermedad asociada con cierto tipo de alelos HLA-DRB1 que incluyen a HLA-DRB1*0401,-0404, -0405 y -0101.¹⁹

Mucha evidencia circunstancial, tal como la existencia de células activas T CD45RO⁺CD4⁺ dentro de la membrana sinovial, la respuesta clínica a estrategias terapéuticas que interfieren con el funcionamiento de las células T, la respuesta terapéutica a la interferencia en la producción de IL-2 así como la rápida respuesta a la infusión intravenosa de anticuerpos anti-CD4, involucra a las células T CD4⁺ en la patogénesis de este padecimiento.²⁰ A pesar de todo esto, no ha sido posible identificar de manera satisfactoria al autoantígeno.

Partiendo de la hipótesis de que las células T que responden a autoantígenos específicos de condrocitos son los responsables de la inflamación reumatoide, el grupo de Panayi en el Reino Unido encontró que alrededor de 60% de los pacientes con artritis reumatoide muestran proliferación de linfocitos T sinoviales y 30% posee anticuerpos circulantes contra la proteína de estrés Grp78 (glucose regulated protein; también denominada BiP por immunoglobulin heavy chain binding protein), una proteína de estrés que generalmente se localiza en el retículo endoplásmico y que participa en el plegamiento de las proteínas procesadas

por la vía de la secreción. Asimismo, ratones en los que se provocó un cuadro de artritis mediante la administración de colágeno o de pristano, produjeron anticuerpos anti-Grp78.²¹ Consecuentemente, estas observaciones parecerían apoyar el hecho de que una respuesta inmunitaria contra Grp78 sinovial podría ser un factor determinante en la génesis de la artritis reumatoide.

Proteínas de estrés y enfermedades autoinmunitarias

El mecanismo de *mimetismo molecular* es uno de los que en la actualidad tiene más predicamento para explicar el inicio del fenómeno autoinmunitario. En esta dirección se han buscado moléculas en agentes infecciosos con epítopos reconocidos por linfocitos B y que se encuentren también en moléculas propias, y aún más importante, moléculas con secuencias con los motivos requeridos para poder ser presentados por determinados alelos de antígenos de histocompatibilidad y que mimeticen péptidos propios. Se han encontrado epítopos con estas características en moléculas altamente conservadas en la filogenia, de todas ellas las más analizadas han sido las *proteínas de estrés*.²²

En cualquier caso, una respuesta inmunológica montada, en principio, contra epítopos o péptidos de la proteína de estrés del microorganismo podría reaccionar cruzadamente con proteínas de estrés propias y colaborar para que se establezcan, por un mecanismo de *spreading* (diseminación), respuestas contra antígenos propios, preferentemente contra las proteínas que, acompañadas por las proteínas de estrés, forman con ellas complejos moleculares.²³

En diversas enfermedades autoinmunitarias, como la diabetes tipo 1, enfermedad de Crohn, artritis reumatoide y lupus eritematoso se encuentran múltiples anticuerpos contra proteínas de estrés. Intervienen en el desarrollo de enfermedades autoinmunitarias experimentales, como en la artritis por adyuvante, y posiblemente en las que se consiguen por la inmunización de animales con extractos proteicos emulsionados con adyuvante completo.²¹

Las proteínas de estrés como chaperonas de péptidos antígenicos

Otra faceta sorprendente de las proteínas de estrés está relacionada con la inmunología de las células tumorales. Ya desde principios del siglo XX, Paul Ehrlich había hecho una serie de reflexiones en torno a la proliferación de las células tumorales en el organismo humano al considerar

que el cuerpo podría poseer defensas inmunológicas que le permitirían enfrentarse exitosamente a este tipo de células anormales, aún cuando fueran propias del organismo y no agentes extraños. Estas ideas fueron, posteriormente, refinadas, entre otros, por el brillante médico e inmunólogo australiano Sir Macfarlane Burnet basándose en una serie de observaciones que se habían venido recopilando durante más de 100 años y que sugerían que, en algunos casos, el organismo es, efectivamente, capaz de implantar una respuesta inmunitaria exitosa contra diferentes tipos de tumores.²⁰

¿Cómo puede reconciliarse el hecho de que las proteínas de estrés, siendo moléculas característicamente intracelulares, posean receptores de membrana extracelulares? Bajo condiciones normales, las proteínas de estrés no aparecen en la sangre, líquido cefalorraquídeo, sinovial, seminal, etc. Sin embargo, llama poderosamente la atención el hecho de que la muerte celular por necrosis libera a las proteínas de estrés mientras que la muerte celular programada no lo hace.²¹ De manera que la presencia extracelular de proteínas de estrés podría significar una señal de alerta para el organismo indicándole que ha ocurrido muerte celular por necrosis en alguna parte de éste. Evidentemente, la muerte celular por apoptosis no requiere alertar al organismo. Más aún, si el proceso necrótico está asociado con una transformación celular maligna, las proteínas de estrés liberadas (particularmente abundantes en la célula maligna en donde contribuyen a evitar que dicha célula entre en apoptosis²²) muy probablemente serán, además, portadoras de péptidos antígenicos que alertarán al resto del organismo de la presencia de necrosis y de células tumorales. En apoyo a estas consideraciones, se ha reportado que las células tumorales con muerte por necrosis son altamente inmunogénicas comparadas con las que se induce apoptosis.²³

Proteínas de estrés y embarazo

Recientemente se involucró a las HSPs en varias situaciones fisiopatológicas del embarazo y se contempla su posibilidad como participantes en el mecanismo de parto. En el trabajo de parto existen varias etapas, las que pueden dividirse de acuerdo con términos clínicos. Los estudios en ovejas en trabajo de parto muestran concentraciones elevadas de HSP 70 y HSP 90 que correlacionan con las concentraciones de progesterona y estradiol.²⁴

Se han detectado diferentes concentraciones de HSP 70 en distintos tejidos durante la gestación:²⁴ en suero de pacientes en trabajo de parto pre-término tienen concentraciones HSP70 sérico mayores (21.9 ± 5.3 ng/mL),²³ en comparación con pacientes con parto normal en fase latente de trabajo de parto (9.4 ± 2.2 ng/mL), pacientes embarazadas normales (6.1 ± 0.6 ng/mL) y pacientes no embarazadas (2.4 ± 0.6 ng/mL), también se han encontrado concentraciones elevadas de HSP70 en mujeres con pre-eclampsia (24.4 ± 3.6 ng/mL) y parto pre-término (35.3 ± 9.6 ng/mL), con técnica de ELISA.²⁵

Algunos trabajos indican una relación directa entre las concentraciones elevadas de HSP 70 en suero con situaciones patológicas, como la pre-eclampsia y el parto pre-término.²⁵ Al inicio del trabajo de parto se incrementan las concentraciones de estriol y se suprime las de progesterona. El estriol se relaciona con concentraciones elevadas de la HSP70²⁴ la cual estimula la síntesis de IL-1, IL-6, IL-8, COX2 y TNF alfa.²⁵ Por un lado, IL-1, IL-6, IL-8 y TNF alfa llevarán a una reacción proinflamatoria^{10,24} relacionada con el inicio del trabajo de parto. Por otro lado, la inducción de COX2^{10,25} conducirá a la síntesis de PGE2, que también contribuye al inicio del trabajo de parto.

CONCLUSIÓN

Las proteínas de estrés son abundantes en todos los seres vivos, desde los microorganismos y plantas hasta el hombre. Algunas de ellas se han encontrado también en las células normales cultivadas, pero lo notable es que sus concentraciones se incrementan enormemente en situaciones de estrés, como los choques térmicos, falta de alimentos o infecciones virales. La resistencia al estrés ambiental puede involucrar mecanismos altamente específicos para un tipo de estresor, o cubrir muchos tipos de estresores y tener bases fisiológicas y bioquímicas comunes. En condiciones adversas, la función de estas proteínas es proteger a la célula del daño producido por el estrés, mediante la unión a proteínas parcialmente desnaturalizadas, disociando agregados de proteínas y regulando el correcto doblez y traslocación intracelular de nuevas proteínas sintetizadas.

Las proteínas de estrés son inducidas por varios agentes estresantes: hipoglucemia, anoxia, hipertermia, etanol, peróxido de hidrógeno, iones de metales pesados,

arsenicales, infección con ciertos virus, enfermedades autoinmunitarias como el lupus eritematoso sistémico, privación de agua y alimento, radiación ultravioleta, radiación electromagnética de baja frecuencia y campos intensos de radiación. El entendimiento del funcionamiento de este tipo de proteínas puede ampliar el conocimiento de múltiples enfermedades en el hombre y posiblemente tener cierto papel como blancos terapéuticos.

REFERENCIAS

1. Lad Ch, Williams NH, Wolfenden R. The rate of hydrolysis of phosphomonoester dianions and the exceptional catalytic proficiencies of protein and inositol phosphatases. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:5607-5610.
2. Sachs MM, Freeling M, Okimoto R. The anaerobic proteins of maize. *Cell* 1980;20:761-767.
3. Feder ME, Hofmann GE. Heat-shock proteins, molecular chaperones, and the stress response: evolutionary and ecological physiology. *Annu Rev Physiol* 1999;61:243-282.
4. Ellis J. Proteins as molecular chaperones. *Nature* 1987; 328: 378-379.
5. Qiu L, Pabit SA, Roitberg AE, Hagen SJ. Smaller and faster: the 20-residue TRP-cage protein folds in 4 microseconds. *J Am Chem Soc* 2002; 124:12952-12953.
6. Snow CD, Nguyen H, Pande VS, Gruebele M. Absolute comparison of simulated and experimental protein-folding dynamics. *Nature* 2002; 420:102-106.
7. Ellis RJ. Macromolecular crowding: obvious but underappreciated. *Trends Biochem Sci* 2001; 26:597-604.
8. Hartl FU, Hayer-Hartl M. Molecular chaperones in the cytosol: from nascent chain to folded protein. *Science* 2002;295: 1852-1858.
9. Shinde U, Inouye M. Intramolecular chaperones: polypeptide extensions that modulate protein folding. *Semin Cell Dev Biol* 2000;11:35-44.
10. Selkoe DJ. Folding proteins in fatal ways. *Nature* 2003;426: 900-904.
11. Dobson CM. Protein folding and misfolding. *Nature* 2003; 426:884-890
12. Dobson CM. The structural basis of protein folding and its links with human disease. *Phil Trans R Soc Lond B* 2001; 356:133-145.
13. Broome BM, Hecht MH. Nature disfavours sequences of alternating polar and non-polar aminoacids: implications for amyloidogenesis. *J Mol Biol* 2000; 296:961-968.
14. Si K, Lindquist S, Kandel ER. A neuronal isoform of the Aplysia CPEB has prion-like properties. *Cell* 2003; 115:879-891.
15. Bukau B, Horwich AL. The Hsp70 and Hsp60 chaperone machines. *Cell* 1998;92:351-366.
16. Young JC, Moarefi I, Hartl FU. Hsp90: a specialized but essential protein-folding tool. *J Cell Biol* 2001;154:267-273.
17. Buchner J. Hsp90 & Co. – a holding for folding. *Trends Biochem Sci* 1999; 24:136-141.
18. Kelly S, Yenari MA. Neuroprotection: Heat shock proteins. *Curr Med Res Opin* 2002;18:s55-s60.

19. Massa SM, Swanson RA, Sharp FR. The stress gene response in brain. *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 1996; 8:95-158.
20. Corrigall VM, Bodman-Smith MD, Fife MS, Canas B, Myers MK, Wooley PH, et al. The human endoplasmic reticulum molecular chaperone BiP is an autoantigen for rheumatoid arthritis and prevents the induction of experimental arthritis. *J Immunol* 2001;166:1492-1498.
21. Spiewak R. Atopy and contact hypersensitivity: a reassessment of the relationship using objective measures. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 95:61-65.
22. Lind R, Arslan G, Eriksen HR, et al. Subjective health complaints and modern health worries in patients with subjective food hypersensitivity. *Dig Dis Sci*. 2005; 50:1245-1251.
23. Basu S, Binder RJ, Ramalingam T, Srivastava PK. CD91 is a common receptor for heat shock proteins gp96, hsp90, hsp70, and calreticulin. *Immunity* 2001;41:303-313.
24. Kalish RB, Chasen ST, Witkin SS. Polymorphisms in the tumor necrosis factor- α gene at position -308 and the inducible 70 kd heat shock protein gene at position +1267 in multifetal pregnancies and preterm premature rupture of fetal membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191(4):1368-1374.
25. Sotiriou S, Liatsos K, Ladopoulos I, Arvanitis DL. A comparison in concentration of heat shock proteins (HSP) 70 and 90 on chorionic villi of human placenta in normal pregnancies and in missed miscarriages. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2004;31(3):185-190.