

# LAS PROTEINAS DE CHOQUE CALORICO Y SU FUNCION EN LA REPRODUCCION ANIMAL

R. Bañuelos-V.<sup>1</sup>, C.A. Meza-Herrera<sup>2</sup>,  
J. M. Silva-R.<sup>1</sup> y C. F. Aréchiga-F.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. Universidad Autónoma de Zacatecas. A.P. 11  
Calera de Víctor Rosales, Zacatecas. 98500.. [rbañuelos@cantera.reduaz.mx](mailto:rbañuelos@cantera.reduaz.mx)

<sup>2</sup>Unidad Regional Universitaria de Zonas Áridas. Universidad Autónoma Chapingo. A.P. 8  
Bermejillo, Durango. México. 35230. E-mail: [meza2000@hotmail.com](mailto:meza2000@hotmail.com)

**RESUMEN.** Los organismos vivos, desde las bacterias hasta los mamíferos, incluyendo el ser humano, responden a incrementos en la temperatura ambiental, efectuando síntesis de proteínas incluyendo entre éstas a las proteínas de choque calórico (Hsp). Las Hsp son componentes críticos de diferentes mecanismos celulares que garantizan la sobrevivencia de las células bajo condiciones extracelulares adversas como hipertermia, presencia de radicales de oxígeno libres, metales pesados, y etanol entre otros. Las Hsp interactúan con polipéptidos intracelulares previniendo su desnaturalización o el plegado incorrecto. Las Hsp participan en algunos procesos esenciales para la función celular bajo condiciones fisiológicas. En mamíferos, a nivel del tracto reproductivo, las Hsp participan directamente en varios procesos biológicos, incluyendo la formación de gametos y el desarrollo embrionario. En efecto, las Hsp son algunas de las primeras proteínas expresadas durante el desarrollo embrionario, donde su presencia es vital para un correcto desarrollo de la organogénesis. Esta multiplicidad funcional mostrada por las Hsp refleja la implicación de los genes de choque calórico y sus productos en varios procesos celulares esenciales durante la gametogénesis, la ovulación, la fertilización, el desarrollo del conceptus y la implantación embrionaria.

**Palabras clave:** Reproducción, Hsp, gametogénesis, fertilización, embriogénesis.

**SUMMARY.** All living organisms, from bacteria to mammals, including humans, are able to react to increases in environmental temperature by synthesizing many proteins including those named Heat shock proteins (Hsp). The Hsp are critical components of important cellular mechanisms which warrant cell survival under adverse extracellular conditions such as hyperthermia, free radicals, heavy metals, and ethanol among others. The Hsp interact with intracellular polypeptides preventing either their denaturalization or an incorrect folding. The Hsp have an essential role in several critical physiological processes that are essential for cellular function under normal physiological conditions. At reproductive tract level, the Hsp have a direct role in many biological processes including gamete formation as well as embryo development. In fact, Hsp are one of the first proteins expressed during embryo development, and their spontaneous expression is fundamental for a correct development of organogenesis. This functional multiplicity depicted by the Hsp reflect the involvement of the heat shock genes and their products in many essential cellular processes during gametogenesis, ovulation, fertilization, conceptus development and embryonic implantation.

**Key words:** Reproduction, Hsp, gametogenesis, fertilization, embryogenesis.

## INTRODUCCION

Las proteínas de choque calórico (Hsp) son moléculas altamente conservadas, las cuales se expresan bajo situaciones de estrés celular en todos los organismos vivos, desde las células procariontas hasta las células eucariotas (Lindquist, 1966; James *et al.*, 1997). La primera descripción de la respuesta celular al choque calórico se realizó hace más de tres décadas en las glándulas salivales de la mosca de la fruta (*Drosophila melanogaster*), las cuales mostraron signos de inflamación luego de la exposición al calor (Ritossa,

1962). La identificación del gen responsable de esta inflamación se realizó posteriormente y con ello surgió el término "proteínas de choque calórico" (Tissiere *et al.*, 1974).

Desde entonces se sabe que existen una gran variedad de estímulos que inducen la expresión de las proteínas de choque calórico. La secuencia de los genes que codifican estas proteínas ha sido descifrada y su ubicación cromosómica ha sido identificada. Asimismo, se han identificado factores nucleares de transcripción de choque calórico y su mecanismo de acción (Westwood

*et al.*, 1991). Las proteínas de choque calórico han adquirido considerable interés en el campo de las ciencias biomédicas, debido a la importancia que estas poseen en la sobrevivencia celular en respuesta al estrés celular (Mizzen, 1998). El objetivo del presente trabajo es presentar el estado del conocimiento referente al papel que ejercen las proteínas de choque calórico en la fisiología reproductiva de los mamíferos, haciendo especial énfasis en la producción de gametos y el desarrollo embrionario.

### **Propiedades generales**

Todos los organismos vivos, desde las bacterias hasta los mamíferos, incluyendo el ser humano responden a incrementos en la temperatura ambiental, efectuando la síntesis de muchas proteínas incluyendo entre estas a las proteínas de choque calórico (Hsp). Incluso en los organismos termófilos, cuya temperatura óptima de crecimiento se encuentra entre los 50 y 90°C, se ha observado que responden a incrementos súbitos de temperatura con un rápido incremento en la expresión de Hsp (Neuer *et al.*, 1997).

**Funciones principales:** a). Fisiológicamente, actúan como moléculas chaperonas, o proteínas gubernadoras intracelulares, las cuales son responsables de mediar el correcto plegado y transporte de otras proteínas intracelulares, y en algunos casos participan en el ensamble de sus estructuras oligoméricas, actuando también como chaperonas en el ensamble de proteínas desprovistas de la parte final de su estructura (Ellis, 1987). b). Las Hsp cumplen funciones cruciales en el transporte intracelular, el mantenimiento de proteínas en una forma inactiva, y la prevención de su degradación (Hartl, 1996). Para ello, las Hsp deben expresarse en respuesta a situaciones de estrés celular como son: cambios de temperatura, presencia de radicales libres, infecciones virales y bacterianas, metales pesados, intoxicación por metanol, isquemia y actividad celular excesiva. Dichas situaciones de estrés celular inducen la expresión de los llamados genes de choque calórico (Lindquist, 1986; Welch, 1992).

Los efectos del estrés sobre la estructura terciaria de las proteínas son adversos para el metabolismo celular, no obstante, el estrés celular moderado es suficiente para inducir la expresión de las Hsp, resultando en la protección inmediata contra dicho estímulo (Georgopoulos *et al.*, 1994). Este fenómeno se conoce como tolerancia al estrés y es causado probablemente por la resolubilización de las proteínas que fueron desnaturalizadas durante el estrés inicial. Lo anterior sugiere que las estructuras celulares como microfilamentos y centrosomas y las funciones de transcripción y traslación nuclear, son más estables

durante un segundo evento estresante en las células tolerantes al estrés. Debido a sus funciones esenciales y ubicuas en la producción, control de calidad y disposición de otras proteínas celulares, no es sorprendente que los genes que codifican para las Hsp sean algunos de los que más se transcriben, y que han sido mayormente conservados en la naturaleza (Frydman, 2001).

### **Clasificación de las proteínas de choque calórico**

**Familias.** Las Hsp se clasifican dentro de cuatro diferentes familias de acuerdo a su peso molecular medido en kilodaltones (kDa), más que por sus funciones: Hsp27, Hsp60, Hsp70, y Hsp90 kDa (Haas, 1991). Recientemente, se han identificado otras de mayor peso molecular a nivel embrionario (Hatayama *et al.*, 1997). Las Hsp que ejercen funciones más importantes sobre la fisiología reproductiva son la Hsp 60 y 70. Las familia de las Hsp 60 se expresan de manera constitutiva o inducidas por estrés celular moderado. El sitio de expresión de las Hsp60 es la mitocondria (Jindal *et al.*, 1989), aunque también se expresa en otros sitios, incluyendo la superficie celular (Soltys y Gupta, 1996). La familia de las Hsp70 comprende proteínas que se localizan en distintos compartimentos celulares. La síntesis de las proteínas de choque calórico constitutivas (Hsc) se realiza en el citosol y las inducidas en el núcleo por un estrés moderado. Estas representan el grupo más conservado dentro de las Hsp (Hunt y Morimoto, 1985).

La importancia de las Hsp es mayor cuando se estudia su relación con la patogénesis de las enfermedades autoinmunes (Kaufmann, 1990). Primero: las Hsp son conservadas filogenéticamente. En términos prácticos ellas muestran una homología mayor al 50% entre procariotes y células de los mamíferos (Lamb y Mendez, 1989) Segundo: las Hsp son antígenos inmunodominantes para muchos microbios comunes, como medio de agentes infecciosos los cuales son reconocidos por el sistema inmune mediante los epítopes de las Hsp. Lo anterior reviste importancia práctica en esquemas de reproducción asistida, ya que muchas parejas infértiles se han sensibilizado durante el curso de alguna infección microbiana previa. Finalmente, las Hsp son sobreexpresadas en sitios de inflamación crónica aguda (Van Eden., 1999). Así, en individuos susceptibles expuestos a agentes infecciosos podría resultar en una respuesta inmune al agente y(o) podría también mostrar reacciones cruzadas directamente con el mismo, o proteínas de órganos específicos, resultando en una enfermedad autoinmune.

### **Las proteínas de choque calórico y la función reproductiva**

La presencia de las proteínas de choque calórico ha sido demostrado en diversos tejidos del tracto reproductor en humanos y otras especies animales. Tabibzadeh *et al.* (1996), describieron totalmente el complemento de las Hsp en el endometrio de mujeres sanas. Asimismo, se ha demostrado la presencia de diferentes tipos de Hsp en el tejido de las trompas de Falopio en mujeres con y sin embarazo. Los niveles máximos de expresión de las Hsp27, Hsp60, Hsp70 en el endometrio se encuentran después de la ovulación y al inicio de la fase lútea, periodo crítico de receptividad endometrial al embrión. Esto posiblemente se explica por la acción moduladora de las proteínas de choque calórico en la acción de los esteroides a nivel endometrial, debido a su asociación a los receptores a estrógenos y progesterona (Renoir *et al.*, 1990; Bagchi *et al.*, 1991).

De particular interés es el efecto preventivo de la citotoxicidad de las Hsp ejercido en mamíferos mediante citocinas endometriales (Tabibzadeh y Broome, 1999). En el endometrio los leucocitos pueden producir niveles elevados de especies reactivas al oxígeno y citocinas, y se ha observado que ambos productos pueden modular la expresión de las Hsp (Jaquire-Sarlin *et al.*, 1994). Los leucocitos y citocinas producen el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), el cual se acumula progresivamente durante la fase lútea del ciclo estral. De esta forma, las Hsp protegen las células endometriales de los efectos adversos de esta acumulación de leucocitos y de la liberación de citocinas (Tabibzadeh y Broome, 1999). Existe evidencia de que células endometriales transfectadas con Hsp70, no sufrieron los efectos citotóxicos ejercidos por el TNF- $\alpha$  (Jaattela, 1993).

Se ha sugerido también que las Hsp70 poseen efectos antiapoptóticos, ya que previenen la degradación del ADN, y protegen la estructura y función de la mitocondria (Jaquire-Sarlin *et al.*, 1994). Las Hsp se expresan también en la placenta humana (Divers *et al.*, 1995; Ziegert *et al.*, 1999). Estudios de inmunohistoquímica mostraron que la expresión de las Hsp fue más evidente sobre la superficie apical de los trofoblastos, en el estroma y las células musculares (Ziegert *et al.*, 1999). La expresión placentaria de Hsp no varió durante el transcurso de la gestación, indicando que su expresión forma parte de un proceso fisiológico normal. Sin embargo, los complejos inmunes entre inmunoglobulinas y Hsp, IgG-Hsp60 ó Hsp70, fueron detectados solo en la placenta de mujeres a pretérmino, sugiriendo que el proceso de autoinmunidad a las Hsp puede estar involucrado en eventos mediados por la labor del parto (Ziegert *et al.*, 1999).

### **El rol de las Hsp en la espermatogénesis**

Se han reportado cuatro fases durante el proceso de espermatogénesis: proliferación amitótica de la espermatogonia; el desarrollo meiótico de los espermátocitos, el desarrollo post-meiótico de las espermátidas y la maduración de los espermatozoos. Debido a que estas fases de la espermatogénesis, involucran situaciones dramáticas de actividad y diferenciación celular, no es sorprendente que este proceso se vea acompañado de la expresión de diferentes tipos de Hsp (Dix, 1997; Meinhardt *et al.*, 1999). Durante la espermatogénesis en la rata y el ratón, la forma constitutiva de las Hsp70 (Hsc70) se acumula (Allen *et al.*, 1988a,b). Igualmente, el ARN mensajero que codifica la Hsp86, fué encontradas en testículos de rata y humano (Lee, 1990; Mori *et al.*, 1997).

En hombres infértiles se ha demostrado que la expresión de las Hsp60 a nivel de las espermatogonias se pierde paralelamente a la función espermatogénica. Dicho escenario sugiere que la disminución de la expresión de las Hsp60 en las espermatogonias disminuye la protección a los efectos citotóxicos generados por la actividad celular, reflejándose en una baja eficiencia espermatogénica (Werner *et al.*, 1997). Dix *et al.* (1996) demostraron que en ratones el bloqueo del gen Hsp70-2, resultó en fallas en la meiosis, inducción de la apoptosis germinal, e infertilidad. Asimismo, exámenes morfológicos en dicho experimento revelaron una atrofia y disminución en el volumen testicular al compararlos con ratones control. Las fallas de la meiosis estuvieron asociadas con el incremento en la apoptosis de los espermátocitos (Mori *et al.*, 1997).

### **El rol de las Hsp en el semen**

La expresión del ARNm que codifica las Hsp70 es inducido en las células del fluido seminal con la finalidad de mejorar la motilidad espermática (Jeremias *et al.*, 1997; Jeremias *et al.*, 1998; Jeremias *et al.*, 1999). El contacto del semen con células mononucleares de la sangre periférica o con la línea celular HeLa, epitelios de células tumorales cervicales humanas in vitro, induce la transcripción del gen que codifica para la Hsp70. El mecanismo de la inducción de este gen por el semen y la razón de su inducción aguarda ser resuelto (Sarge y Cullen, 1997).

Ciertas moléculas presentes en el semen como prostaglandinas, proteasas y poliamidas, podrían inducir una respuesta al estrés celular. Al respecto se ha propuesto una respuesta al contacto físico con ciertas células lo cual activa a los linfocitos previamente sensibilizados a reacciones cruzadas con regiones comunes de proteínas microbianas presentes en el semen. Mediante este mecanismo, el sistema inmune

inicia una rápida respuesta a microorganismos que se encuentran en el semen, paralelamente a aquellos que nunca se habían encontrado. La activación del gen que codifica las Hsp70 por supresión de promotores pro-inflamatorios de la respuesta inmune (Cahill *et al.*, 1996) pueden también inhibir una respuesta inmune a los espermatozoides en el tracto reproductivo de las hembras. Lo anterior puede contribuir a la trasmisión sexual de enfermedades patógenas como se ha reportado previamente (Kelly *et al.*, 1997; Jeremias *et al.*, 1997, 1998).

### **El rol de las Hsp en la ovogénesis**

Las células germinales en las hembras de los mamíferos son muy sensibles a factores ambientales. Al igual que en la espermatogénesis, se ha reportado una expresión integral de las Hsp durante la ovogénesis en gran número de especies incluyendo, insectos (Ambrosio y Schedl, 1984), peces y anfibios (Hekkila *et al.*, 1985, Hekkila *et al.*, 1997) así como mamíferos (Hekkila *et al.*, 1986). La conservación de la expresión de las Hsp en diversos organismos evolucionados sostiene y asumen la función fundamental de las Hsp durante la germinación y desarrollo. Las Hsp se expresan en células germinales de *Drosophila* y estas se aislaron y después se transportaron a ovocitos de mamíferos.

La inducción de las Hsp 70 por calor a nivel ovocitario difiere dependiendo del estado de desarrollo del ovocito (Rutledge, 2001). En ratones, la respuesta al choque calórico de los ovocitos es máxima durante el periodo de crecimiento y declina cuando los ovocitos han adquirido su tamaño normal, no existiendo tolerancia al choque calórico cuando el ovocito alcanza su máximo desarrollo, antes de la ovulación (Curci *et al.*, 1987, Curci *et al.*, 1991). Se ha reportado también que la tolerancia al choque calórico está positivamente correlacionada con los niveles de proteínas constitutivas Hsp 70 (Curci *et al.*, 1991).

La síntesis de Hsp 70 a nivel ovocitario termina poco después de la ruptura de la vesícula germinal, siendo prácticamente imposible su detección al momento de la ovulación y durante la fertilización. Dicho escenario explica el porqué los ovocitos de mamíferos maduros son tan sensibles a temperaturas elevadas (Rutledge, 2001). En el mismo sentido, dicha información promueve un mejor entendimiento respecto a la morfología atípica y degenerada de los ovocitos de mamíferos y otras anomalías que incluyen ovocitos multi-nucleados y significativos incrementos en el tamaño del primer cuerpo polar cuando dichas estructuras ováricas han sido expuestas a un estrés hipertérmico (Baumgartner y Chrisman, 1981). En bovinos, experimentos *In vitro*

mostraron que mediante la inducción de temperaturas elevadas, se redujo el número de ovocitos que alcanzaron la etapa de Metafase II, disminuyendo con ello la tasa de fertilización (Lenz *et al.*, 1983).

Es interesante especular sobre el papel de las Hsp durante los procesos de ovulación. La ovulación se caracteriza por presentar principalmente reacciones inflamatorias donde las Hsp están involucradas en el mantenimiento de la actividad metabólica postovulatoria y la supervivencia del ovocito (Espey, 1994). Las Hsp60 han sido identificadas en el fluido del folículo humano después de la ovulación en pacientes bajo tratamiento de fertilización *in vitro* (Neuer *et al.*, 1997).

### **El rol de las Hsp durante la embriogénesis y la implantación**

Luego de la fertilización, la división de los blastómeros es el primer paso del inicio del desarrollo embrionario. La información existente sobre el papel que ejercen las Hsp sobre el desarrollo embrionario proviene de investigaciones realizadas en modelos animales o bien de líneas celulares (Ealy *et al.*, 1993). Sin embargo, debido a las dificultades técnicas y restricciones éticas los estudios referentes al efecto de las Hsp sobre el inicio del desarrollo embrionario en humanos son muy escasos (Edwards y Hansen, 1997). En efecto, existe más información de la función de las Hsp en etapas avanzadas del desarrollo embrionario, siendo la especie murina el modelo de estudio en los mamíferos (Edwards y Hansen, 1996).

El desarrollo embrionario en los ratones puede dividirse en dos fases: el periodo antes de la implantación (pre-implantación) y el periodo posterior a la implantación (post-implantación). A pesar de que el primero puede ser fácilmente estudiado *in vitro*, existe poca información sobre el posible papel o efectos de las Hsp sobre el proceso de implantación (Matova y Cooley, 2001). Se ha reportado que la familia de las Hsp70 desempeñan un papel importante sobre el proceso de implantación, confirmándose la presencia de miembros de Hsp 60 y Hsp90 en el embrión preimplantado en ratón (Besaude *et al.*, 1983). En el ratón, el periodo de preimplantación dura de 4 a 5 días, tiempo durante el cual los embriones migran libremente del oviducto al útero.

Durante el periodo de preimplantación, los patrones de expresión de las Hsp 70 a nivel embrionario difieren de acuerdo al grado de desarrollo: 1) Hay una expresión espontánea de Hsc70 desde la formación del cigoto hasta la fase de dos células, sin embargo, la expresión de Hsp70 es ausente (Besaude *et al.*, 1983; Morange *et al.*, 1984). 2) La forma constitutiva predominante de las Hsp70 en el estado de blastocisto

es la Hsc70 (Morange *et al.*, 1984). 3). En embriones de ratón, la inducción de la síntesis de Hsp por choque calórico comienza en el estado de blastocisto (Wittig *et al.*, 1983). 4). A partir de la formación del blastocisto ocurre la diferenciación de dos células embrionarias, las que forman la masa celular interna que dará origen al producto, así como las células trofoblásticas, que darán origen a la formación de las estructuras placentarias. Conforme avanza el grado de diferenciación de las células embrionarias, los niveles de expresión de las Hsp70 inducidas aumentan, lo que sugiere que las proteínas Hsp70 podrían estar involucradas en la regulación del proceso de desarrollo y diferenciación celular. La ausencia en la expresión de las formas inducidas de Hsp70 antes de la implantación del embrión, se debe a la ausencia de transcripción del gen que codifica para esta proteína.

Experimentos en los cuales se realizó transferencia nuclear demostraron que si el citoplasma del óvulo receptor está envejecido, se inicia la transcripción de los genes que codifican para las Hsp70 inducidas (Barnes *et al.*, 1987; Howlett *et al.*, 1987). En el ratón, el embrión de ocho células no es capaz de sintetizar Hsp70 inducida en respuesta a choque calórico, no siendo el caso de la forma constitutiva de Hsc70, la cual se expresa abundantemente, incluso en la ausencia de estrés calórico.

Cuando un núcleo proveniente de un embrión de ocho células es transferido a un óvulo enucleado, el embrión reconstruido no sintetiza la forma inducida de Hsp70 durante las primeras horas. Una vez que el embrión comienza a diferenciarse, se inicia la síntesis de ambas proteínas: la forma constitutiva (Hsc70) y la forma inducida (Hsp70). Dichas proteínas fueron sintetizadas de acuerdo al patrón de desarrollo del citoplasma del óvulo receptor. De esta forma, la expresión de las Hsp está relacionada a los eventos más importantes que suceden durante el periodo de preimplantación (Dix *et al.*, 1998). Una vez que la implantación se ha llevado a cabo, la expresión de las Hsp es menos ordenada (Loones *et al.*, 1997).

Algunos estudios coinciden sobre la forma de regulación de la expresión génica de la Hsp70, en particular con respecto a las propiedades de los factores de transcripción de choque calórico 1 y 2 y (HSF1, HSF2) (Christians *et al.*, 1997 a, b). Los factores de transcripción de choque calórico (HSF) se unen a los promotores de los genes de choque calórico en la región (HSE). El HSF-1 es incapaz de unir a HSE en ausencia de estrés, el periodo de activación para el HSF2 bajo condiciones normales de temperatura. Se cree que el HSF2 puede ser el mayor factor para la actividad uniendo

el HSE constitutivo.

Reportes en ratones sugieren que el HSF2 puede ser involucrado en el control de la expresión del gen durante la embriogénesis (Mezger *et al.*, 1994 a b). En términos generales, el HSF1 está siempre presente en el estado de una célula. La abundancia relativa de HSF1 es correlacionada con el gran aumento del gen HSP70 en estados de dos células (Christians *et al.*, 1997b). El HSFs adicional incluye a un nuevo HSF humano que ha sido descubierto (Morange *et al.*, 1998). Esta multiplicidad de HSF refleja la implicación de los genes de choque calórico y sus productos en varios procesos celulares esenciales.

## CONCLUSIONES

Las proteínas de choque calórico (Hsp) son moléculas altamente conservadas, las cuales se expresan en caso de estrés celular en todos los organismos vivos, desde las células procariontas hasta las células eucariotas. La secuencia de los genes que codifican para estas proteínas ha sido descifrada y su ubicación cromosómica identificada. Asimismo, se han identificado factores nucleares de transcripción de choque calórico y su mecanismo de acción.

La presencia de las proteínas de choque calórico ha sido demostrada en diversos tejidos del tracto reproductor en humanos y otras especies animales. Los niveles máximos de expresión de las Hsp en el endometrio se encuentran después de la ovulación y al inicio de la fase lútea, periodo crítico de receptividad endometrial al embrión. Esto posiblemente se explica por la acción moduladora de las proteínas de choque calórico en la acción de los esteroides a nivel endometrial, debido a su asociación a los receptores a estrógenos y progesterona.

Las fases de la espermatogénesis, involucran situaciones dramáticas de actividad y diferenciación celular, procesos biológicos que van acompañados de la expresión de diferentes tipos de Hsp. En efecto, se ha reportado la expresión del ARNm que codifica para las Hsp70 en las células del fluido seminal con la finalidad de mejorar la motilidad espermática.

Las células germinales en los mamíferos son muy sensibles a factores ambientales, observándose una expresión integral de las Hsp durante la ovogénesis en gran número de especies incluyendo, insectos, peces, anfibios y mamíferos. En el mismo sentido, durante el proceso de ovulación se presentan reacciones inflamatorias en las cuales las Hsp han estado involucradas en el mantenimiento de la actividad metabólica postovulatoria y la supervivencia del ovocito.

En el proceso de embriogénesis, se presentan con dos células pueden responder a cambios ambientales mediante la alteración en la expresión de ciertos genes y la síntesis de ciertas proteínas entre las que destacan las Hsp. Conforme los embriones proceden en su desarrollo, la síntesis de dichas proteínas les generan una habilidad para enfrentar estímulos ambientales, particularmente aquellos relacionados a termotolerancia así como un mejor comportamiento ante la respuesta inmune por parte del organismo materno. Esta multiplicidad funcional mostrada por las Hsp refleja la implicación de los genes de choque calórico y sus productos en varios procesos celulares esenciales durante la gametogénesis, la ovulación, la fertilización, el desarrollo del conceptus y la implantación embrionaria.

### LITERATURA CITADA

- Allen, R.L.; D.A. O'Brien y E.M. Hedí 1998a. A novel hsp70-like protein (p70) is present in mouse spermatogenic cells. *Mol. Cell Biol.*, 8:828-832.
- Allen; R.L., D.A. O'Brien y C.C. Jones 1998b. Expresión of heat shock proteins by isolated mouse spermatogenic cells. *Mol. Cell Biol.* 8:3260-3266.
- Ambrosio, L., y P. Schedl 1984. Gene expression during *Drosophila melanogaster* ovogenesis: Analysis by in situ hybridization to tissue sections. *Dev. Bio.* 105:80-92.
- Bagchi, M.K.; S.Y. Tsai; M.J. Tsai y B. W. O'Malley 1991. Progesterone enhances target gene transcription by receptor free of heat shock proteins Hsp90, Hsp 56, and Hsp 70. *Mol Cell. Biol.* 11:4998-5004.
- Barnes, F.L.; J.M. Robi y N.L. First 1987. Nuclear transplantation in mouse embryos: assessment of nuclear function. *Biol. Reprod.* 36:1267-1274.
- Baumgartner, A.P. y C.L. Chrisman 1981. Ovum morphology after hypertermic stress during meiotic maturation and ovulation in the mouse. *J. Reprod. Fertil.* 61:91-96.
- Bensaude, O.; C. Babinet; M. Morange y F. Jacob 1983. Heat-shock proteins, first major products of zygotic gene activity in the mouse embryo. *Nature.* 305:331-333.
- Cahill, M.C.; W.R. Waterman y Y. Xie 1996. Transcriptional repression of the prointerleukin 1beta gene by heat shock factor 1. *J. Biol. Chem.* 271: 24874-2479.
- Christians, E.; E. Michel y J.P. Renard 1997a. Developmental control of heat shock and chaperone gene expression. Hsp 70 genes and heat shock factors during preimplantation phase of mouse development. *Cell. Mol. Life Sci.* 53:168-178.
- Christians, E.; E. Michel; P. Adenot 1997b. Evidence for the involvement of mouse heat shock factor 1 in the atypical expression of the HSP70.1 heat shock gene during mouse zygotic genome activation. *Mol. Cell. Biol.* 17: 780-788.
- Curci, A.; A. Bevilacqua y F. Mangia 1987. Lack of heat shock response in preovulatory mouse oocytes. *Dev. Biol.* 123:154-160.
- Cursi, M.; A. Bevilacqua; M.T. Fiorenza y F. Mangia 1991. Developmental regulation of heat shock response in mouse oogenesis: Identification of differentially responsive oocyte classes during Graafian follicle development. *Dev. Biol.* 144:362-368.
- Divers, M.; J.N. Bulmer; D. Miller y R.J. Lilford 1995. Placental heat shock proteins: no immunohistochemical evidence for a differential stress response in preterm labor. *Gynecol. Obstet. Invest.* 40:236-243.
- Dix, D.J. 1997. Hsp70 expression and function during gametogenesis. *Cell Stress Chaperones.* 2:73-77.
- Dix, D.J.; J.B. Garges y R.L. Hong 1998. Inhibition of Hsp70-11 and hsp70-expression disrupts preimplantation embryogenesis and heightens embryo sensitivity to arsenic. *Mol. Reprod. Dev.* 51:373-380
- Ealy, A.D.; M. Drost y P.J. Hansen 1993. Developmental changes in embryonic resistance to adverse effects of maternal heat stress in cows. *J. Dairy Sci.* 76:2899-2905.
- Edwards, J.I. y P.J. Hansen 1996. Elevated temperature increases heat shock protein 70 synthesis in bovine two-cell embryos and compromises function of maturing oocytes. *Biol. Reprod.* 55:340-346.
- Edwards, J.I. y P.J. Hansen 1997. Differential responses of bovine oocytes and preimplantation embryos to heat shock. *Mol. Rep. Dev.* 46:138-145.
- Ellis R.J. 1987. Protein as molecular chaperones. *Nature.* 328:378-379.
- Espey, L.L. 1994. Current status of the hypothesis that mammalian ovulation is comparable to an inflammatory reaction. *Biol. Reprod.* 50:233-238.
- Frydman, J. 2001. Folding of newly translated proteins in vivo: the role of molecular chaperones. *Annu. Rev. Biochem.* 70:603-647.
- Georgopoulos, C.; K. Liberek, D. Zylicz y M. Ang 1994. Heat-Shock Protein in biology and medicine. Cold Spring Harbor Laboratory Press. New York. pp. 209-249.

- Hartl, F.U. 1996. Molecular chaperones in cellular protein folding. *Nature*. 381:571-580.
- Haas, Y.G. 1991. Bip-A heat shock protein involved in immunoglobulin chain assembly. *Curr.Top. Microbiol. Immunol.* 167:71-75.
- Hatayama, T, Takigawa, T., Takeuchi, S., y K. Shiota 1997.. Characteristic expression of high molecular mass heat shock protein hsp105 during mouse embryo development. *Cell Structure Funct.* 22:517-525.
- Heikkila, J.J., Miller, J.G.O. y G. A. Schultz 1985. Acquisition of the heat-shock response and thermotolerance during early development of *Xenopus laevis*. *Dev. Biol.* 107:483-489.
- Heikkila, J.J., Browder, L., M. y L. Genamu 1986. Heat shock gene expression in animal embryonic systems. *Can. J. Genet. Cytol.* 28, 1093-1105.
- Heikkila, J.J., N. Ohan, Tam Y. y A. Ali 1997. Heat shock protein gene expression during *Xenopus* development. *Cell Mol.Life Sci.* 53, 14-121.
- Howlett, S.K.; S.C. Barton y M. A. Surani 1987. Nuclear cytoplasmic interactions following nuclear transplantation in mouse embryos. *Development.* 101:915-923.
- Hunt, C. y R.L. Morimoto 1985. Conserved features of eukaryotic Hsp70 genes revealed by comparison with the nucleotide sequence of human hsp70. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 82:6455-6459.
- Jaattela, M. 1993. Overexpression of major heat shock protein Hsp70 inhibits tumor necrosis factor-induced activation of phospholipase A<sub>2</sub>. *J. Immunol.* 111:4286-4294.
- James, P., Pfund, C. y E.A. Craig 1997. Functional specificity among Hsp70 molecular chaperon. *Science.* 275:387-389.
- Jaquire-Sarlin, M.R., Fuller, K., y A. T. Dinh-Xuan 1994. Protective effects of hsp70 in inflammation. *Experientia.* 50:1031- 1038.
- Jeremias, J., S. S. David, Toth, M. y S. S. Witkin 1997. Induction of messenger RNA for the 70 kDa heat shock protein in HeLa cells and the human endocervix following exposure to semen: implications for antisperm antibody production and susceptibility to sexually transmitted infections. *Hum. Reprod.* 12:1915-1919.
- Jeremias, J., S. Mockel y S. S. Witkin 1998. Human semen induced interleukin 10 and 70 kDa heat shock protein gene transcription and inhibits interferon- $\gamma$  messenger RNA production in peripheral blood mononuclear cells. *Mol.Hum. Reprod.* 4:1084-1088.
- Jeremias, J., A. M. Bon Giovanni y S. S. Witkin 1999. Induction of heat shock protein expression in cervical epithelial cells by human semen. *Infect. Diss. Obstet. Gynecol.* 7:17-22.
- Jindal, S., A. K. Dudann y B. Singh 1989. Primary structure of human mitochondria protein homologous to the bacterial and plant chaperonins and to the 65-kilodalton mycobacterial antigen. *Mol. Cell. Biol.* 9:2279-2283.
- Kaufmann, S.H. 1990. Heat shock proteins and immune response. *Immunol. Today.* 11:129-136.
- Kelly, R. W., G. C. Cann y H.O.D. Critchley 1997. A cytokine switch induced by human seminal plasma: an immune modulation with implications for sexually transmitted disease. *Hum. Reprod.* 12:677-681.
- Lamb, J. R. y P. Mendez-Samperio 1989. Stress proteins may provide a link between the immune response to infection and autoimmunity. *Intern. Immunol.* 1:191-196.
- Lee, S.J. 1990. Expression of HSP86 in male germ cells. *Mol. Cell Biol.* 10:3239-3242.
- Lenz, R. W., G. D. Ball y M. L. Leibfried 1983. In vitro maturation and fertilization in bovine oocytes are temperature-dependent processes. *Biol. Reprod.* 29:173-179.
- Lindquist, S. 1986. The heat shock response. *Ann. Rev. Biochem.* 55:1151-1191.
- Loones, M. T., M. Rallu; V. Mezger y M. Morange 1997. Hsp gene expression and HSF2 in mouse development. *Cell Mol. Life Sci.* 53:179-190.
- Matova, N. y L. Cooley 2001. Comparative aspects of animal oogenesis. *Developmental Biology.* 10:1-30.
- Meinhardt, A., Walhelm, B., and Seitz, J. 1999. Expression of mitochondrial marker proteins during spermatogenesis. *Hum. Reprod. Update.* 5:108-119.
- Mezger, V., M. Rallu y R. I. Morimoto 1994a. Heat shock factor 2-like activity in mouse blastocyst. *Dev. Biol.* 166:819-822.
- Mezger, V., J. P. Renard, E. Christians y M. Orange 1994b. Detection of heat shock element-binding activities by gel-shift assay during mouse preimplantation development. *Dev. Biol.* 165:627-638.
- Mizzen, L. 1998. Immune responses to stress proteins: Applications to infectious disease and cancer. *Biotherapy.* 10:171-189.

- Morange, M.; A. Diu; O. Bensaude y C. Babinet 1984. Altered expression of heat shock proteins in mouse embryonal carcinoma cells and mouse early embryonic cells. *Mol. Cell Biol.* 4:730-735.
- Morange, M.; E. Fab N. y M.T. Loones 1998. Heat-shock genes and development. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 851:117-122.
- Mori, C.; N. Nakamura y D.J. Dix 1997. Morphological analysis of germ cell apoptosis during postnatal testis development in normal and hsp-702 knockout mice. *Dev. Dyn.* 208:125-136.
- Neuer, A.; P. Ruck y K. Marzusch 1997. Humoral immune response to membrane components of *Chlamydia trachomatis* and expression of human 60 kD heat shock protein in follicular fluid of IVF patients. *Hum. Reprod.* 12:925-929.
- Reinoir, J.M.; C. Radanyo; L. E. Faber y E.E. Baulieu 1990. The non- DNA binding heterooligonometric form of mammalian steroid hormone receptor contains a Hsp90-bound 59-kilodalton proteins. *J. Biol. Chem.* 265:10740-10745.
- Ritossa, F. A. 1962. Anez puffin pattern induced by a temperature shock and DNP in *Drosophila*. *Experientia.* 18: 571-573.
- Sarge, D.K., y K. E. Cullen 1997. Regulation of hsp expression during rodent spermatogenesis. *Cell. Mol. Life Sci.* 53:191-197.
- Soltys, J. B. y R.S. Gupta 1996. Immunelectron microscopic localization of the 60-kDa heat shock chaperonin protein (hsp60) in mammalian cells. *Exp. Cell Res.* 222:16-27.
- Tabibzadeh, S. y J. Broome 1999. Heat shock proteins in human endometrium throughout the menstrual cycle. *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.*, 7:5-9.
- Tabibzadeh, S.; Q. F. Kong; P.G. Satyaswaroop y A. Bakaknia 1996. Heat shock proteins in human endometrium throughout the menstrual cycle. *Hum. Reprod.* 11:633-640.
- Tissiere, A.; H. K. Mitchell y U. Tracy 1974. Protein synthesis in salivary glands of *Drosophila melanogaster*. Relation to chromosomal puffs. *J. Mol. Biol.* 84:389-398.
- Van Eden, W. 1999. Immunity to heat shock proteins and arthritis disorders. *Inf. Dis Obstet. Gynecol.* 7:49-54.
- Welch, W.J. 1992. Mammalian stress response: cell physiology, structure-function of stress proteins, and implications for medicine and disease. *Physiol. Rev.* 72:1063-1080.
- Werner, A.; A. Meinhardt; J. Seitz y M. Bergmann 1997. Distribution of heat-shock protein immunoreactivity in testes of infertile men. *Cell Tissue Res.* 288:539-544.
- Westswood, J.T.; J. Clos y C. Wu 1991. Stress-induced oligomerization and chromosomal relocalization of heat-shock factors. *Nature.* 353:822-827.
- Wittig, S.; S. Hensse y C. Keitel 1983. Heat shock gene expressions regulated during teratocarcinoma cell differentiation and early embryo development. *Dev. Biol.* 96:507-514.
- Ziegert, M.; S.S. Within y I. Sziller 1999. Heat shock proteins and heat shock protein-antibody complexes in placental tissues. *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.* 7:180-185.