

Isı Şoku Proteinleri: Mevcut Durum ve Gelecekteki Yönelimler

Kadriye YILMAZ ^{*1}, Ebru KARADAĞ SARI ^{*1}¹ Department of Veterinary Histology, Faculty of Veterinary Medicine, Kafkas University, Kars, Türkiye

*Corresponding author e-mail: ylmzkadriye46@gmail.com

ÖZET

Canlılarda yaşamın sürekliliği ve hücrel olaylar, hücre içinde var olan mekanizmalar ile bu mekanizmalarda görev yapan moleküller aracılığı ile sağlanmaktadır. Organizmanın varlığını devam ettirerek çevreyle uyum içerisinde olmasının temel nedeni hücrel olaylarda rol alan moleküllerin kendi içlerinde etkileşimde olmasından kaynaklanmaktadır. Aminoasitlerin sayı, tür ve belirli diziliş şeklinde bir araya gelerek düz karakteristik bir zincirde peptid bağları ile birbirine bağlanmasıyla oluşan polipeptitlere protein adı verilmektedir. Proteinler ribozomda sentezlenir ve bu sentez sonucu polipeptitler meydana gelmektedir. Meydana gelen bu polipeptitler doğru biçimde katlanarak 3 boyutlu (3B) yapıya dönüşerek işlev kazanmaktadır. Proteinler hücre olaylarındaki en önemli makromoleküllerdir. Organizmada bulunan proteinlerin hatasız bir şekilde katlanması ve 3B yapısına ulaşması için yardımcı olan proteinlere “şaperon” adı verilmektedir. Birçok proteinin şaperon aktivitesine sahip olduğu ve ayrıca birçok şaperonun da stres proteini olarak görev yaptığı ve bunların en önemlisinin ısı stresine bağlı olarak artış gösteren ısı şok proteinleri (HSP) olduğu bildirilmiştir. Bu derlememizde moleküler şaperonlar ve HSP hakkında bilgi verilmektedir. Ayrıca HSP’lerin yapısı ve üyeleri ayrı başlıklar altında incelenerek üyelerin özelliklerinden de bahsedilmektedir. HSP’nin görevlerinden ve ısı şok faktörlerinin özelliklerine de değinilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Isı şoku etkileri, HSP (Isı şoku proteinleri), Moleküler şaperonlarMAKALE
BİLGİSİ

Geliş: 08.07.2025

Kabul:

19.09.2025

Heat Shock Proteins: Current Status And Future Directions

ABSTRACT

The continuity of life and cellular processes in living organisms is facilitated by cellular mechanisms and the molecules that operate within these systems. The primary reason for an organism's continued existence and its harmony with the environment is the interaction of molecules involved in cellular processes. Proteins, which are polypeptides formed by the specific sequence and combination of amino acids linked by peptide bonds, are synthesized in the ribosome. These polypeptides undergo proper folding to acquire three-dimensional (3D) structures and functional capabilities. Proteins are crucial macromolecules in cellular processes. Proteins that assist other proteins in achieving flawless folding and attaining their 3D structure are termed "chaperones." It has been documented that numerous proteins exhibit chaperone activity and that many chaperones also function as stress proteins, with heat shock proteins (HSPs) being particularly significant due to their increase under heat stress. This review provides information on molecular chaperones and HSPs. Additionally, the structure and members of HSPs are examined under distinct headings, and the characteristics of these members are discussed. The functions of heat shock proteins and the attributes of heat shock factors are also addressed.

Keywords: Heat shock effects, HSP, Molecular chaperonesARTICLE
INFO

Received:

08.07.2025

Accepted:

19.09.2025

Cite this article as: Yılmaz K. ve Karadağ Sarı, E. (2025). Isı Şoku Proteinleri: Mevcut Durum ve Gelecekteki Yönelimler. *Manas Journal of Agriculture Veterinary and Life Sciences*, 15(2), 311-320. <https://doi.org/10.53518/mjavl.1737446>

GİRİŞ

Canlılarda yaşamın sürekliliği ve hücrel olaylar, hücre içinde var olan mekanizmalar ile bu mekanizmalarda görev yapan moleküller aracılığı ile sağlanmaktadır. Organizmanın varlığını devam ettirerek çevreyle uyum içerisinde olmasının temel nedeni hücrel olaylarda rol alan moleküllerin kendi içlerinde etkileşimde olmasından kaynaklanmaktadır. Proteinler hücre olaylarındaki en önemli makromoleküllerdir (Evgen'ev, 2021). Aminoasitlerin sayısı, tür ve belirli diziliş şeklinde bir araya gelerek düz karakteristik bir zincirde peptid bağları ile birbirine bağlanmasıyla oluşan polipeptitlere protein adı verilmektedir. Proteinler ribozomda sentezlenir ve bu sentez sonucu polipeptitler meydana gelmektedir. Meydana gelen bu polipeptitler doğru biçimde katlanarak 3 boyutlu (3B) yapıya dönüşerek işlev kazanmaktadır. Sadece bakteride yer alan bir hücrede ortalama 4000 protein türü mevcuttur (Brun et al., 2003). Yaşamsal olayların faaliyetleri proteinlere bağlı olarak gerçekleşmektedir. Örnek olarak enzimlerle birlikte polipeptit hormonlar hücre metabolizmasının düzenlenmesinde, kas tellerinde yer alan kontraktıl proteinler hareket sağlanmasında, kemikte yer alan proteinler kollajen, kalsiyum ve fosfat kristallerinin depolanmasında ve ayrıca kanda albüminle hemoglobin gibi ürünlerin taşınmasında görev almaları örnek olarak gösterilmektedir. (Tytell & Hooper, 2001).

MOLEKÜLER ŞAPERONLAR

Organizmada bulunan proteinlerin hatasız bir şekilde katlanması ve 3B yapısına ulaşması için yardımcı olan proteinlere “şaperon” adı verilmektedir. Şaperonların temel görevi etkileşim sürecinde polipeptidlerle birleşerek, polipeptidlerin hatasız katlanmasına yardımcı olmak veya yanlış katlanan proteinlerin yeniden katlanmasını ve 3B yapısının oluşmasını sağlamaktır (Lindquist & Craig, 1988). Yüksek yapıları canlılarda katlanma hatlarının çoğunluğu transkripsiyon aşamasında meydana gelmektedir (Macario & de Macario, 2005). Protein sentezinin transkripsiyon aşamasında meydana gelen bu katlanma hatalarına bağlı olarak proteinlerde çökmeler meydana gelmekte ve proteinler devre dışı kalabilmektedir. Moleküler şaperonlar burada devreye girerek, yeni üretilen bu proteinlerin çökmesini ve katlanmasını engellemektedir (Aşkar et al., 2007). Polipeptitlerde meydana gelen katlanma hataları çoğunlukla strese bağlı olarak oluşmaktadır. Stres oluşturan durumlar arasında hücre içinde oluşan metabolik toksinler ile hücreyi dışarıdan etkileyen virüsler, radyasyon ve birçok kimyasallar sayılabilmektedir (Ellis & Van der Vies, 1991). Fakat asıl katlanma hataları ısıya bağlı olarak meydana gelmekte ve oluşan katlanmanın önlenmesinde rol alan şaperonların birçoğu HSP gibi görev yapmaktadır. Bunun nedeni ise HSP'lerin güçlü hidrofobik etkileşimleri, kuvvetli hidrojen bağları ve heliks stabilitesi özelliklerinin var olması ve işlevlerini kaybeden proteinlerin katlanmasını ve toplanmasını önlemesidir (Tutar & Tutar, 2010). Birçok proteinin şaperon aktivitesine sahip olduğu ve ayrıca birçok şaperonun da stres proteini olarak görev yaptığı ve bunların en önemlisinin ısı stresine bağlı olarak artış gösteren HSP'ler olduğu bildirilmiştir (Pockley, 2001).

ISI ŞOK PROTEİNLERİ (HSP)

HSP, Ferruccio Ritossa tarafından ilk kez 1962 yılında, *Drosophila melanogaster* ismi ile bilinen meyve sineği larvalarının tükrüğündeki kromozomları incelerken umduğundan farklı modeller görmesi ve yanlışlıkla larvaların yüksek sıcaklıkta (42-46°C) bekletildiğini fark etmesi ile şans eseri keşfedilmiştir. Bu gözlemin deneysel olarak tekrarlanmasıyla, yeni oluşan yoğun kromozom modelinin her ısı şoku verildikten sonra yine aynı sonuçlar elde edilmesi ile kanıtlanmıştır (Ritossa, 1962). Elde edilen bu yoğun kromozom modeli 1974 yılında ısı şok proteinleri ismi verilerek adlandırılmıştır (Tissières et al., 1974). 1978 senesinde HSP'leri daha net bir şekilde anlamak amacıyla tekrardan *Drosophila melanogaster* cinsi meyve sineğiyle çalışmalar yapılmış ve bu çalışma sonucunda HSP'lerin keşfinden sonra, evrimsel süreç aşamasında korunduğunun ve birbirinden uzak olan türlerde bile benzer dizilim özelliklerine sahip oldukları ortaya konulmuştur (Zininga et al., 2018). Başka bir çalışmada aminoasitler radyoaktif olarak işaretlenmiş ve protein sentezinin takibi yapılmıştır. Çalışmanın sonucunda fizyolojik koşullar altında protein sentezinin normal olduğu ancak stres koşulları oluşturulduğunda üretilen bütün proteinlerin sentezinde ciddi bir azalma meydana geldiği ve bazı grup protein sentezlerinin ise belirgin oranda arttığı saptanmıştır. Beklenmeyen bu modellerin keşfinin önemi ilk zamanlarda anlaşılmaya da sonraki yıllarda HSP kodlayan bir mRNA olduğunun belirlenmesi sonucu HSP'lerin önemi artmıştır (Christians et al., 2002).

Bu proteinlerin HSP olarak adlandırılmasındaki temel neden, ısı stresine maruz kaldıklarında sayılarının artış göstererek koruyucu bir etkiye sahip olmalarıdır (Petrof et al., 2004). Bu proteinlerin sadece ısı değil ısının yansırı iskemi, radyasyon, kemoterapötik ajanlar, yangı, hücrel hasarlar, oksijen yetersizliği ve büyüme faktörleri gibi durumlarda da koruma sağladıkları ve sentezlerinin arttığı belirlenmiştir (Huot et al., 1998). Bu nedenle HSP'lere aynı zamanda "stres proteinleri" ismi verilmesinin daha doğru olduğu düşünülmektedir (Petrof et al., 2004).

HSP'nin Yapısı

HSP yapısal olarak amino (N)-terminaladenosinetrifosfataz (ATPaz) grubu ucu ve ayrıca bir karboksi (C) terminal substrat-bağlayıcı uç kısmından oluşmaktadır (Sun & MacRae, 2005). Normal koşullarda bütün canlıların hücrelerinde bulunan HSP molekül ağırlıkları 15 kDa (kilodalton) ile 110 kDa aralığında değişmekle birlikte, sıcaklık gibi stres faktörleriyle karşılaşma durumunda hücre içi seviyeleri artmaktadır (Wu et al., 2023; Young & Garbe, 1991). Boyutu küçük Hsp'lerin molekül ağırlıkları 8-28 kDa arasında olmakla birlikte ATP gereksinimine ihtiyaç duymaksızın fonksiyonel işlevlerinin yerine getirmektedirler. Büyük HSP'ler ise 40-110 kDa arasında kütleleri değişmekle birlikte fonksiyonel işlevlerini yerine getirebilmek için ATP'ye gereksinim duymaktadırlar (Vickers, 2017).

HSP AİLESİ

HSP; molekül ağırlıkları, fonksiyonel özellikleri ve yapılarına göre HSP100, HSP90, HSP70, HSP60, HSP40 ve küçük ısı şok proteinleri (sHSP) olmak üzere 6 farklı grupta sınıflandırılmıştır (Wang et al., 2004).

HSP100 Gen Ailesi ve Fonksiyonları

Molekül ağırlıkları yaklaşık olarak 100-104kDa'dır. Fizyolojik yerleşimi Golgi kompleksinde olup ısı, şok gibi durumlarda nükleusa transfer olmaktadır ve burada stres koşullarına bağlı olarak artış göstermektedirler (Zuo et al., 2016). HSP100 gen ailesi kendi içerisinde HSP100, HSP104 ve HSP110 olmak üzere önemli alt gruplara ayrılmaktadır (Schirmer et al., 1996). Bu proteinlerin görevi şaperon özelliği göstererek protein sentezi aşamasında parçalanmayı, yıkımı ve yığılmayı engellemektir. Yani bu proteinler molekül koruyucu ve düzenleyici olarak işlev görürler. Ayrıca bitkilerde ısı toleransında da önemli rol oynamaktadır (Bösl et al., 2006). En önemli özellikleri arasında ise işlevini kaybetmiş olan protein kümelerinin tekrardan çözülmesi ve parçalanmış geri dönüşümü olmayan hasarlı polipeptitlerin reaktivasyonunu sağlamak olduğu bildirilmektedir (Kim et al., 2007; Zuo et al., 2016). HSP110 immun sistem üzerinde etkilidir. Ayrıca hücrel ortamdaki enflamatuvar sinyalleri yükselterek, enfeksiyon gibi yaralanma sırasında potansiyel endojen immüno-stimülasyonu arttırdığı düşünülmektedir (Kęska et al., 2021).

HSP90 Gen Ailesi ve Fonksiyonları

HSP90'nın molekül kütlesi yaklaşık olarak 90 kDa'dır (Schirmer et al., 1996). Yeni sentezlenmiş proteinlerin katlanmasında rol almaları nedeniyle özellikle sitoplazma, endoplazmik retikulum ve mitokondride en çok bulunan proteinlerdir. Memeli hücrelerinde en fazla bulunan ve en fonksiyonlu stres protein grubu olarak da bilinmektedirler. HSP90 gen grubunun doğal olmayan hedef proteinlere bağlanmasıyla aktivasyon sağlanır ve katlanmayı önleyici görev alarak, katlanan peptid yapılarının tekrar kümeleşmesini engeller (Jackson, 2013). Şaperon özelliğinin yanı sıra hücre içinde birçok görev almaktadırlar. Endoplazmik retikuluma yer alan HSP90 proteinleri, protein işleyişinden ve kalsiyum dengesinden sorumludur. Mitokondride yer alanlar ise mitokondri apoptozun önlenmesinde ve reaktif oksijen türlerine karşı korumada görev almaktadır (Du et al., 2008). Ayrıca bu protein grubu miyosit oluşumunda, miyozin katlanması ile sarkomer meydana gelmesinde rol alır (Ricanadiis et al., 2001). Bu özelliği N-terminal ATP bağlama alanı, substrat etkileşimli orta alan ve C-terminal dimerizasyon gibi özel yapılarının var olmasından kaynaklanmaktadır. Yani ATP'nin N-terminal ATP bağlama alanına bağlanması ile miyozin kalın filament oluşumunu ve kas miyofibrilojenezini düzenleyerek miyosit oluşumunu destekler (Ogawa et al., 2011).

HSP90 proteinleri kanser kök hücrelerinin gelişme ve büyümesinde rol oynayan transkripsiyon faktörleri, steroid hormon reseptörleri ve sinyal kinazlar gibi moleküllerin aktive edilmesinde ve stabilizasyonunda görev almaktadırlar. Kanser hücrelerinde mutasyona maruz kalmış kararsız birçok proteinin varlığı ve hücre

içerisindeki stres, HSP90 proteinlerinin stabilizasyon ve şaperon özelliklerine ihtiyaç duyulmasına neden olmaktadır. HSP90 proteininin kanser hücreleri genomunda normal hücrelere oranla daha fazla olduğu ifade edilmektedir (Zininga et al., 2018).

Hsp70 Gen Ailesi ve Fonksiyonları

HSP70, 70 kDa'luk bir ısı şok protein ailesidir (Schirmer et al., 1996). HSP70 sitoplazma, çekirdek, endoplazmik retikulum ve mitokondride yer almakla birlikte hücre dışında da salgılanmaktadır. Hücre içinde proteinlerin organellere taşınması ve apoptozun (programlı hücre ölümü) düzenlenmesi gibi görevleri vardır. HSP70 hücre dışında ise glia ve nöronlar gibi hücrelerle etkileşime girerek mikrogliaların mevcut durumlarının aktive edilmesinde görev alırlar (Campanella et al., 2018). Bir şaperon olarak HSP70 proteinin görevi hücrede ATP enerjisini kullanmak koşulu ile yeni sentezlenmiş durumda olan proteinlerin hücre içinde katlanmasında ve yanlış katlanmış proteinlerin tekrar katlanarak yeniden işlev kazanmasında ve de denatüre olmuş proteinlerin uzaklaştırılmasında rol almaktadır (Rousch et al., 2000). Ayrıca ısı stresine karşı bitki hücrelerini korumada önemli rol oynamaktadır. HSP70 gen ailesinin sentezi hücrede en fazla ağır metal ve yüksek ısıya maruz kaldığında görülmektedir. Bu stres anlarındaki en önemli görevleri proteinleri korumak, katlanmış durumda olan proteinlerin kümeleşmesini önlemek ve yanlış katlanmış ya da katlanmamış proteinlerin varlığı durumunda aradaki dengeyi sağlamaktır (Deocaris et al., 2006; Pockley, 2001).

Alzheimer hastalığı, nöronların ölümü ve işlev bozuklukları sonucunda meydana gelen nörodejeneratif bir hastalıktır ve Aβ polipeptidlerinin aktivitelerinin anormal işleyişi ile ilişkilendirilmektedirler. Aβ polipeptidleri hücrenin sinaptik iletimi ve işlevini bozarak nöronların ölümüne yol açmaktadır. Aβ polipeptidlerinin öncü proteini olan APP, HSP70 proteinleriyle burada bağlanmak koşuluyla, Aβ polipeptid yapısının oluşumunu azaltarak birikimlerini önlemektedir (Liyanagamage & Martinus, 2020).

HSP60 Gen Ailesi ve Fonksiyonları

HSP60, 60 kDa'luk kütleyle sahip bir proteindir. Mitokondri ve sitoplazmada yer aldığı gibi hücre dışında da salgılanabilmektedir (Itoh et al., 2002). HSP60 gen ailesi HSP10 yardımcı şaperonu ile şaperon özelliği göstererek protein sentezi aşamasında proteinlerin doğru ve düzgün bir şekilde katlanması, sitoplazmada yer alan proteinlerin mitokondriye taşınması gibi durumlarda görev almaktadırlar. Bunların yanı sıra apoptozun önlenmesinde HSP60'ın önemli rolü vardır (Bösl et al., 2006). Şaperon fonksiyonuna ek olarak HSP60, T lenfositlerin aktive olması ve dendritik hücrelerin uyarılması ve aktive olması gibi bağışıklık yanıtında da görev almaktadır (Wang et al., 2020). Bunun yanında HSP60'ın farelerde adjuvan artrit ve insüline bağımlı diyabet ile insanlarda romatoid artrit ve sistemik skleroz gibi birçok hastalığın gelişiminin önlenmesinde rol aldığı bildirilmiştir (Hansen et al., 2003).

Diyabet insülin hormonunda meydana gelen bozukluklara bağlı olarak ortaya çıkan veya insülinin pankreastan salgılanmasında meydana gelen sorunlar nedeniyle oluşan hiperglisemiye yani yüksek kan şekere neden olan metabolik bir hastalıktır. Hiperglisemi ise nöronlara fazla miktarda glikoz gitmesi sonucu oksijenli solunumu arttırarak reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumunun artmasına neden olurken, HSP60 proteinini artan ROS miktarı ve oksidatif strese karşı fazla sentezlenerek diyabeti önlemeye yardımcı olmaktadır (Liyanagamage & Martinus, 2020).

Hsp40 Gen Ailesi ve Fonksiyonları

Hsp40, 40 kDa büyüklüğündedir ve farklı N-terminal uzunlukları olan çeşitli amino asit dizilerine sahip olan ve ayrıca doku spesifik gen özelliği gösteren bir gen ailesidir (Pantartz et al., 2009). HSP40, HSP70 ile ara filament oluşturmak için temel olarak sitozol de bulunmakla birlikte, çekirdek, ER, mitokondri, endozomlar ve ribozomlar gibi farklı hücre bölümlerinde de yer almaktadır (Sergio et al., 2007). HSP40 öncelikli olarak şaperon proteinleri olan HSP70'in fonksiyonlarına yardımcı olmaktadır ve HSP70'lerin ATPaz aktivitesini uyararak protein çevirisi, katlanması, açılması, yer değiştirmesi gibi durumlarda rol oynamaktadırlar. HSP40 gen ailesinden olan HSP47 fotofosforilasyon sırasında hücredeki miktarı artarak serin proteaz enziminin aktifleşmesinde rol oynamaktadır (Walker et al., 2010).

Küçük ısı şok proteinleri (sHSP (smallHSP)) Gen Ailesi ve Fonksiyonları

Bu proteinlerin küçük ısı şok proteinleri ismi ile adlandırılmasındaki temel neden molekül ağırlıklarının 10-40 kDA arasında değişkenlik göstermesidir. sHSP gen ailesi HSP32-HSP27-HSP25-HSP22-HSP20 ve HSP8 gibi önemli alt bölümlere sahiptir (Schirmer et al., 1996). sHSPgen ailesi denatüre proteinleri bağlayarak ve stres anında protein toplanmasını önleyerek moleküler şaperon özelliği göstermektedirler. sHSP gen ailesinin monomerleri, değişken amino- ve karboksi-terminal uzantıları ve sınırlandırılmış, yaklaşık 90 amino asit kalıntısından oluşan korunmuş bir a-kristalin alanından oluşmaktadır (Jung et al., 2015). Organizmada değişken dağılıma sahip olmalarına rağmen, en çok sitoplazma ve çekirdekte bulunurlar ve stres anında artış göstermektedirler (Mymrikov et al., 2011). Bütün sHSP'ler, hücre de önemli "temizlik" rolleri üstlenerek, hayati süreci düzenlemede önemli rol üstlenmeleri nedeniyle çekici terapötik hedefler olarak da kabul edilmektedirler (Nowak Jr et al., 1990).

sHSP ailesini diğer HSP ailelerinden ayıran temel özellik yanlış katlanmış durumda olan proteinleri ayrıştırabilme yeteneklerinin olmasıdır. Bu proteinler ATP'den bağımsızdır (Basu & Srivastava, 2003). Bu ailenin önemli üç üyesinin özelliklerine ve yapısına bakıldığında; HSPb1 (HSP27) birçok bölgeden eksprese olabilir, protein katlanması sırasında protein kontrolünü sağlar ve hücre mutasyona uğradığında, nörodejeneratif bozuklukların oluşumunda rol almaktadırlar. Ayrıca apoptozun düzenlenmesi, hücrenin oksidatif strese karşı korunması ve hücre iskeleti yapısının düzenlenmesinde görev yapmaktadırlar. HSPb6 (HSP20) düz kas hücrelerinin kasılmasında, kas metabolizmasının insüline bağlı düzenlenmesi ile kardiyoprotektif aktivite de rol almaktadırlar. HSPb8 (HSP22), kümelenmiş proteinlerin hücrede birikmesini önleyerek katlanmamış durumda olan proteinlerde proteoliz sürecine katılmaktadırlar (Nowak Jr et al., 1990).

ISI ŞOK PROTEİNLERİNİN GÖREVLERİ

Stres, biyolojik sistemin işlevini bozan veya azaltan bir durum olarak tanımlanmakla birlikte farklı tanımları da bulunmaktadır. Stresin genel olarak dış faktörlerden kaynaklandığı düşünülmektedir ancak stres genetik (akrabalık ilişkileri ve zararlı mutasyonlar) ve yaşlanma gibi iç stres faktörlerinden de oluşabilmektedir (Lindquist & Craig, 1988). Stres durumunda protein ve enzimlerde yapısal ve fonksiyonel olarak birçok bozukluk meydana gelmektedir ve meydana gelen bu bozuklukları HSP'lerin onarmaya çalıştığı düşünülmektedir. Bu düşünce doğrultusunda, strese karşı HSP'nin hücresel dirençteki rolü tam olarak anlaşılacak için ilk olarak, hücreye optimum (42°C) üzeri sıcaklık verilerek denenmeye başlanmıştır. Daha sonra sıcaklık (46°C) daha da artırılarak ve hücre buna maruz bırakılarak, HSP incelenmesi sonucunda HSP'lerin miktarlarında artış olduğu ve hücreyi ölümcül olabilecek sıcaklıklardan koruyarak onarımını sağladığı ortaya konulmuştur (Rylander et al., 2006)

HSP'lerin hücre stres toleransı arasındaki etkileşiminin anlaşılması hem sağlığın korunmasında hem de hastalıkların tedavisi ve ilaç üretiminde önemli gelişmeler sağlamasına yardımcı olmaktadır. Örneğin yaşlanma, diyabet ve menopoza gibi hastalıklar veya bazı antihipertansif ilaçların kullanımı ile yaralanmaya karşı dokuların artan hassasiyeti, HSP yanıtı ile ilişkilidir. Ayrıca bu durumlara ek olarak, serbest radikal oluşumu, protein katlanması bozuklukları veya inflamasyon ile ilişkili hastalıklar, HSP'lerin yüksek ekspresyonu sonucu terapötik olarak tedavi edilebilmektedir (Evgen'ev, 2021).

HSP'ler hastalık ve enfeksiyon gibi durumlarda bağışıklık sistemini uyarıcı güçlü tehlike sinyali göndermektedir. Bu sinyallere karşı antijenler immün sistemde cevap oluşturmaktadır. Oluşan bu immün cevaplar aracılığı ile çapraz reaksiyonlar oluşabilmekte ve aynı zamanda hücrenin kendine yönelik reaksiyon gelişmesine de (anti-self) sebebiyet verebilmektedir (Wu et al., 2017). Sağlıklı durumda olan kişilerin enfeksiyon, ısı gibi streslere maruz kalması sonucu oluşan bu hasardan kendi hücrelerini korumak ve temizlemek için ise yine kendi stres proteinlerine yönelik immün cevap verebilme yeteneklerinden yararlandığı bilinmektedir. Bu yetenekte meydana gelen bozukluklar ise otoimmün hastalıkların oluşmasına yol açmaktadır. Yani stres proteinleri hem immün sistemde hedef bölgeleri oluşturarak cevap verme görevinde hem de antijen sunulmasında kolaylık sağlamak gibi önemli roller üstlenmektedirler (Park et al., 2023).

HSP'ler, anjiyogenez, migrasyon, hücre proliferasyonu, invazyon ve metastazın oluşumunun düzenlenmesi vb. özellikleri nedeni ile karsinogenezin oluşum sürecinde önemli rol almaktadırlar HSP'ler kanserin prognoz ve teşhisinin belirlenmesinde terapötik hedeflerin biyobelirteçleri olarak kullanılmaktadır. Özellikle

HSP70 ve HSP90 gen sınıfları kanser hastalığında önemli rollere sahiptirler ve HSP90 üzerine yapılan çalışmada antikanserojen ajan olarak değerlendirilmektedir (Colunga Biancatelli et al., 2023).

Pirinç (*Oryzasativa L.*) bitkisi çeşitli çevresel streslere maruz bırakılarak HSP'nin rolü incelenmiştir. İnceleme sırasında pirinç, tuz (NaCl, NaHCO₃ ve Na₂CO₃), yüksek pH (8.0 ve 11.0) ve yüksek sıcaklık (42 ve 50 °C) gibi çevresel faktörlere maruz bırakılmış ve bu çevresel streslere cevap olarak HSP90 salınımında ciddi bir oranda artış görülmüştür. Düşük sıcaklık ve pH'larda ise HSP90 salınımı üzerine çok az etkisi olduğu veya hiç olmadığı saptanmıştır (Liu et al., 2006).

Isı stresinin kas kök hücreleri üzerine etkisini incelemek amacıyla yapılan çalışmada bir günlük domuz yavrularının femurları kullanılmış ve domuz kası uydu hücreleri (PMSC) izole edilmiştir. İzole edilen bu hücreler üç farklı sıcaklık (37 °C, 39 °C ve 41 °C) seviyeleri altında kültürlenmiş ve ısı artışının stresine bağlı olarak PMSC'lerin canlılığını ve çoğalma oranlarını azalttığı ve apoptozu indüklediği bildirilmiştir. Isı stresine bağlı olarak PMSC'lerde HSP90, HSP70, HSP60 ve HSP47 oranında artış olduğu ve yine ısı stresindeki artışa bağlı olarak PMSC'lerin farklılaşmasının erken aşamasında miyotüplerin oluşumunu desteklediği bildirilmiştir (Kızmaz et al., 2022; Park et al., 2023).

Hidroklorik asit (HCL), bilimsel laboratuvarlarda, tıbbi uygulamalarda ve endüstride yaygın kullanılan kimyasaldır. HCL'ye maruz kalınması sonucu alveoler-kılcal bariyer fonksiyonunda bozulmaya ve alveollere sıvı sızmasına neden olmaktadır. HSP90 inhibitörlerinin anti-enflamatuvar ve antifibrotik etkilerinin varlığı ve HSP70 ile olan etkileşimi dikkate alınarak, HSP90'ın bozulan endotel bariyer fonksiyonu üzerindeki etkisinin yararlı olabileceği düşünülmüş ve HSP70 ile olan ilişkisi araştırılmıştır. HCL'ye maruz kalmış ve kültürlenmiş insan akciğer endotel hücreleri, farklı konsantrasyonlarda HSP90 inhibitörleri ve HSP70 indükleyici eranylgeranylacetone (GGA) ile tedavi edilmiştir. HSP90 inhibitörlerinin ve HSP70 indükleyicilerinin, HCl kaynaklı inflamasyonun etkilerini hafifletmeye yardımcı olduğu bildirilmiştir (Colunga Biancatelli et al., 2022; Colunga Biancatelli et al., 2021; Lee et al., 1994).

Mesane epiteli farklı sürelerde arsenike (NaAsO₂) maruz bırakılarak ısı şok proteinlerinin (HSP27, HSP60, HSP70 ve HSC70) rolleri incelenmiştir. Bu incelemede mesane epiteli uzun ve kısa süreli olmak üzere iki farklı sürede NaAsO₂'ye maruz bırakılarak HSP27, HSP60 ve HSC70 gen proteinlerindeki artışlar incelenmiş ve inceleme sonucunda bu genler üzerinde herhangi bir artışa neden olmadığı bildirilmiştir. Fakat epitelin NaAsO₂'e hem kısa süreli hem de uzun süreli maruz kalması HSP70'te belirgin oranda bir artış gösterdiği bildirilmiştir (Doolittle, 1992).

Farklı diyabet sürelerine sahip olan, tip 2 diyabet hastalarının, kan serumlarındaki HSP70 oranları ölçülerek incelenmiştir. Bu incelemede gruplar sağlıklı kontrol grubu, yeni tanı konmuş diyabet grubu ve diyabet süresi 5 yıldan fazla olan diyabet hastaları grubu olarak üç gruba ayrılmıştır. İncelemeler sonucunda kontrol grubunun HSP70 serum düzeyleri, diyabetli hastalarla karşılaştırılmış ve hastalığın 5 yıldan daha uzun süren diyabet hastalarında HSP70 oranının en yüksek olduğu ve bunu yeni tanı konulan diyabet hastalarının takip ettiği görülmüştür. Ancak 5 yıldan uzun süredir diyabeti olan hastalarda açlık kan şekeri ile HSP70 arasında ise ters korelasyon olduğu belirlenmiştir (Brun et al., 2003; Nakhjavani et al., 2010; Sayed & Mahmoud, 2016). HSP'ler insan endotel hücrelerinde göç ve anjiogenez gibi önemli rollere sahiptirler ve özellikle HSP70 koroner arterlerde ve damarlarda endotel yanıtta önemli olduğu bildirilmektedir ve proteotoksik strese karşı vasküler yanıtta HSP'lerin önemini ortaya koymaktadır (Coimbra et al., 2025). Tip 2 diyabetli hastalarda D3 vitamini uygulaması ile HSP'ler arasında pozitif bir ilişki olduğu ortaya konulmaktadır (Hashemi et al., 2024).

HSP60 ve HSP90'nın farelerde hücresel ve fizyolojik fonksiyonlar üzerinde yaş ve cinsiyete bağlı olarak etkileri incelenmiş ve HSP60'ın genç dişi farelerde, genç erkek farelere göre düşük seviyede olduğu ve yaşlı erkek farelerde genç erkek farelere göre daha düşük seviyede olduğu belirlenmiştir. HSP90'ın ise genç erkek farelerde yaşlı erkek farelere göre daha yüksek seviyede ve yaşlı dişi farelerde genç dişilere göre yüksek seviyede olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada yaş ve cinsiyetin HSP60 ve HSP90 üzerinde etkili olduğu öne sürülmüştür (Rossi et al., 2002; Voss et al., 2003).

Hücreler radyasyon ve stres ortamlarına mağruz kaldıklarında HSP seviye oranlarında artış gösterdiği bildirilmektedir ve hücre kendisini korumaya almaktadır. Burada normal dokular radyasyon hasarına uğradığında bu hasarı en aza indirmek ve ortadan tamamen kaldırmak için çaba göstermektedir. Bu

özelliğinin yanı sıra kanser hücrelerinde radyasyona olan duyarlılıklarını azaltmaya ve tedaviden kaçmalarınada neden olmaktadır (Xu et al., 2025).

HSP'lerin birçok hastalık ile olan bağlantısının bilinmesi, sigara içen bireyler ile arasındaki ilişki hakkında merak uyandırmış ve bu konu hakkında incelemeler yapılmıştır. Yapılan araştırmada, 30 ile 65 yaş aralığındaki sigara içmeyen 75 erkek ile sigara içen 85 erkek birey kullanılmıştır. Hastalardan alınan kan numunelerinin incelenmesi sonucunda sigara içen bireylerde HSP90, HSP70 ve HSP40 oranlarında sigara içmeyen bireylere göre ciddi bir artış meydana geldiği bildirilmiştir (Kaya, 2023; Kızmaz et al., 2022).

Tümör hücrelerinde HSP70 ile HSP90'ın sitozolik seviyeleri artmaktadır. Bu artış ise metastaz, profilerasyon ve apoptoz gibi tümör lehine olan süreçleri desteklemektedir. Hücre dışında zara bağlı olarak bulunan HSP'ler tümör kökenli peptitleri taşıyarak antitümör bağışıklığı tetikleyebilmektedir (Shevtsov & Multhoff, 2016).

HSP'ler hücre içi ile hücre dışı olmak üzere önemli fonksiyonlara sahiptir.

Hücre İçi Görevleri;

HSP'lerin hücre içi görevleri; kararsız durumda olan proteinlerin yıkımı, hücre içi taşınması, katlanması, çözülme esnasında kümeleşmesi, bozuk katlı proteinlerin tekrardan katlanması ve regülatör proteinlerin kontrolü gibi sıralanabilir. Yani kısaca temel görevi, hücre içerisinde yer alan her proteinin katlanması ve hazırlanmasına yardım ederek, her proteinin bağlayıcı görev almasını sağlamaktır (Trivedi et al., 2010). HSP'ler peptidleri çevreleyerek hücre içerisine alırlar ve bu durum sonucunda moleküler şaperon özelliği göstererek, hücrede protein sentezinde ve protein taşınmasında görev alırlar (Barreto et al., 2003). HSP'ler, geniş bir peptit dizisine bağlıdır ve hücre içinde var olan bütün proteinlerin bir 'kütüphanesi' gibi görev görür ve bu kütüphane için de yer alan kitaplığı normal peptidler ve normal olmayan, anormal peptidler (hasta hücrelerde yer alan) oluşturur (Trivedi et al., 2010).

Hücre Dışı Görevleri;

HSP'ler normal koşullarda hücre içinde yer alan proteinlerdir ve hücre dışında yer aldığı durumlarda hücrenin öldüğü ve bütün içeriğin dışarı atıldığı anlaşılmaktadır. Hücre dışında yer alan HSP'ler hastalık ve enfeksiyon gibi nedenler ile bağışıklık sistemini uyararak 'tehlike sinyali' göndermeye yarayan bir araçtır (Hoffmann & Parsons, 1990). Özellikle sitoselde koruyucu görev alan HSP'ler plazma zarı ve hücre dışı boşluklarda bulunduklarında immun sistemi uyararak bağışıklık sistemini güçlendirir. İnsanların kan serumlarında bulunduklarında, ilk olarak akla bakteriler veya viral enfeksiyonlar, iltihaplanma dahil olmak üzere stres koşulları gelmektedir (Sørensen et al., 2003).

ISI ŞOK FAKTÖRÜ (HSF)

Normal şartlarda ısı şok faktör (HSF), DNA'ya bağlı olmayan monomer molekül benzeri şekilde sitoplazmada yer almaktadır ve ısı şok cevabının hücredeki transkripsiyonunu kontrol etmektedir. HSF'ler inaktiftir ve HSP'lere bağlı olarak bulunmaktadır. Stres koşulları oluştuğunda HSF, üç formatlı yapıya dönüşerek DNA'ya bağlanma durumunu arttırmakta ve bu kısımda sitoplazmadan çekirdeğe geçmektedir. Çekirdeğe geçen HSF ise DNA da bulunan promotör bölgelere gelerek buraya bağlanmaktadır. HSP'nin bağlanması sonucu gen transkripsiyonu meydana gelmektedir ve HSP sentezi artışı sağlanmaktadır (Tsan & Gao, 2009). Artan HSP'ler hücrede birikir ve bunun sonucunda ilk olarak ortaya çıkan fizyolojik fonksiyon, kazanılmış termotoleranstır. Kazanılmış termotolerans; ısı stresine maruz kalmış olan hücre ile organizmanın öldürücü ısıya maruz kalmadan önce geliştirdiği direnç yeteneği şeklinde tanımlanmaktadır. Kazanılmış termotolerans başlangıçta hücrenin maruz kaldığı ısı stresi şiddetinin yoğunluk ve yüksekliğine bağlı olarak geçici özellik göstermektedir. Eğer başlangıçta hücrenin maruz kaldığı ısı dozu yüksekse termotoleransın hem büyüklüğü hem de süresi o kadar fazla olmaktadır ve ısı stresini takiben birkaç saat içerisinde termotoleranstaki ekspresyon meydana gelerek 3 ile 5 gün arasında hücre de devam edebilmektedir (Laad et al., 1999).

SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak HSP organizmayı yüksek sıcaklık, ani ısı değişimleri, ağır metaller, reaktif oksijen türevleri, kuraklık gibi çevresel stres faktörlerine karşı koruyan ve stres anında miktarı artan bir protein grubudur. Yani organizmanın stres sırasında hem hücresel yapısını hem de genetik materyaline (DNA, RNA) zarar verilmesini engellemek için ya da en az zararla korunmasını sağlamak adına ürettikleri proteindir. Bu protein grubu bir hücrede fazla miktarda üretiliyorsa o hücrenin yoğun stres altında olduğunu göstergesidir. Ayrıca HSP bölünme, farklılaşma ve büyüme gibi hücre metabolizmasının bütün evrelerinde de yer alan hayati bir protein ailesidir. Birçok hastalığın patofizyolojisinin belirlenmesinde de rol alan bu protein ailesinin yeni tedavi olanakları sunabileceği düşünülmektedir.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması olmadığını tasdik ederler.

YAZAR KATKISI

Kavramsallaştırma: KY, EKS; Veri toplama: KY, EKS; Yazım – orijinal taslak: KY, EKS; Yazım – gözden geçirme ve düzenleme: KY, EKS. Tüm yazarlar makalenin son halini gözden geçirmiş ve onaylamıştır.

ETİK BEYAN

“Isı Şoku Proteinleri: Mevcut Durum ve Gelecekteki Yönelimler” başlıklı çalışmanın yazım sürecinde bilimsel kurallara, etik ve alıntı kurallarına uyulmuş; toplanan veriler üzerinde herhangi bir tahrifat yapılmamış ve bu çalışma herhangi başka bir akademik yayın ortamına değerlendirme için gönderilmemiştir. Bu araştırma doküman analizi ve betimsel incelemeye dayalı olarak yapıldığından etik kurul kararı zorunluluğu bulunmamaktadır.

REFERANSLAR

- Aşkar, T. K., Ergün, N., & Turunç, V. (2007). Isı şok proteinler ve fizyolojik rolleri. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 13(1).
- Barreto, A., Gonzalez, J. M., Kabingu, E., Asea, A., & Fiorentino, S. (2003). Stress-induced release of HSC70 from human tumors. *Cellular immunology*, 222(2), 97-104.
- Basu, S., & Srivastava, P. K. (2003). Fever-like temperature induces maturation of dendritic cells through induction of hsp90. *International immunology*, 15(9), 1053-1061.
- Bösl, B., Grimminger, V., & Walter, S. (2006). The molecular chaperone Hsp104—a molecular machine for protein disaggregation. *Journal of structural biology*, 156(1), 139-148.
- Brun, C., Chevenet, F., Martin, D., Wojcik, J., Guénoche, A., & Jacq, B. (2003). Functional classification of proteins for the prediction of cellular function from a protein-protein interaction network. *Genome biology*, 5, 1-13.
- Campanella, C., Pace, A., Caruso Bavisotto, C., Marzullo, P., Marino Gammazza, A., Buscemi, S., & Palumbo Piccionello, A. (2018). Heat shock proteins in Alzheimer's disease: role and targeting. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(9), 2603.
- Christians, E. S., Yan, L.-J., & Benjamin, I. J. (2002). Heat shock factor 1 and heat shock proteins: critical partners in protection against acute cell injury. *Critical care medicine*, 30(1), S43-S50.
- Coimbra, L. B., Pinto-Martinez, A., Pavan, I. C., Melo, E. G., & Araujo, T. L. (2025). Dynamics of heat shock protein 70 kDa in heat-shocked and hypoxic human endothelial cells. *Cell Stress and Chaperones*, 100085.
- Colunga Biancatelli, R. M., Solopov, P., Dimitropoulou, C., Gregory, B., Day, T., & Catravas, J. D. (2022). The heat shock protein 90 inhibitor, AT13387, protects the alveolo-capillary barrier and prevents HCl-induced chronic lung injury and pulmonary fibrosis. *Cells*, 11(6), 1046.
- Colunga Biancatelli, R. M., Solopov, P., Gregory, B., & Catravas, J. D. (2021). The HSP90 inhibitor, AUY-922, protects and repairs human lung microvascular endothelial cells from hydrochloric acid-induced endothelial barrier dysfunction. *Cells*, 10(6), 1489.
- Colunga Biancatelli, R. M. L., Osei-nkansah, M., Solopov, P., Day, T., Gregory, B. W., Dimitropoulou, C., & Catravas, J. D. (2023). HSP90 Inhibitors Protective Effects on Endothelial Barrier Function Are Directly Related to HSP70 Levels.
- Deocaris, C. C., Kaul, S. C., & Wadhwa, R. (2006). On the brotherhood of the mitochondrial chaperones mortalin and heat shock protein 60. *Cell stress & chaperones*, 11(2), 116.
- Doolittle, R. F. (1992). Reconstructing history with amino acid sequences 1. *Protein Science*, 1(2), 191-200.

- Du, S. J., Li, H., Bian, Y., & Zhong, Y. (2008). Heat-shock protein 90 α 1 is required for organized myofibril assembly in skeletal muscles of zebrafish embryos. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105(2), 554-559.
- Ellis, R. J., & Van der Vies, S. M. (1991). Molecular chaperones. *Annual review of biochemistry*, 60(1), 321-347.
- Evgen'ev, M. B. (2021). Heat shock proteins: A history of study in Russia. *Cell Stress and Chaperones*, 26(4), 617-627.
- Hansen, J. J., Bross, P., Westergaard, M., Nielsen, M., Eiberg, H., Børglum, A. D.,...Gregersen, N. (2003). Genomic structure of the human mitochondrial chaperonin genes: HSP60 and HSP10 are localised head to head on chromosome 2 separated by a bidirectional promoter. *Human genetics*, 112, 71-77.
- Hashemi, N., Karimpour Reyhan, S., Qahremani, R., Seifouri, K., Tavakoli, M., Seyedi, S. A.,...Nakhjavani, M. (2024). Vitamin D in Type 2 Diabetes and Its Correlation With Heat Shock Protein 70, Ferric Reducing Ability of Plasma, Advanced Oxidation Protein Products and Advanced Glycation End Products. *Endocrinology, Diabetes & Metabolism*, 7(4), e508.
- Hoffmann, A. A., & Parsons, P. A. (1990). *Evolutionary genetics and environmental stress*. Oxford University Press.
- Huot, J., Houle, F., Rousseau, S., Deschesnes, R. G., Shah, G. M., & Landry, J. (1998). SAPK2/p38-dependent F-actin reorganization regulates early membrane blebbing during stress-induced apoptosis. *Journal of Cell Biology*, 143(5), 1361-1373.
- Itoh, H., Komatsuda, A., Ohtani, H., Wakui, H., Imai, H., Sawada, K. i.,...Hamada, F. (2002). Mammalian HSP60 is quickly sorted into the mitochondria under conditions of dehydration. *European Journal of Biochemistry*, 269(23), 5931-5938.
- Jackson, S. E. (2013). Hsp90: structure and function. *Molecular chaperones*, 155-240.
- Jung, Y. J., Melencion, S. M. B., Lee, E. S., Park, J. H., Alinapon, C. V., Oh, H. T.,...Lee, S. Y. (2015). Universal stress protein exhibits a redox-dependent chaperone function in Arabidopsis and enhances plant tolerance to heat shock and oxidative stress. *Frontiers in plant science*, 6, 1141.
- Kaya, S. T. (2023). Age-and Sex-Dependent Changes in Serum Levels of TAS, TOS, TLR2, TLR4, HSP60, HSP90, and HMGB1. *Konuralp Medical Journal*, 15(1), 105-115.
- Kęska, K., Szcześniak, M. W., Adamus, A., & Czernicka, M. (2021). Waterlogging-stress-responsive LncRNAs, their regulatory relationships with miRNAs and target genes in cucumber (*Cucumis sativus* L.). *International Journal of Molecular Sciences*, 22(15), 8197.
- Kim, T. Y., Lee, J. W., Kim, H.-P., Jong, H.-S., Kim, T.-Y., Jung, M., & Bang, Y.-J. (2007). DLC-1, a GTPase-activating protein for Rho, is associated with cell proliferation, morphology, and migration in human hepatocellular carcinoma. *Biochemical and biophysical research communications*, 355(1), 72-77.
- Kızmaz, M., Marakoğlu, K., Saraçlıgil, B., & Vatansev, H. (2022). Evaluation of Plasma Heat Shock Protein Levels in Smokers. *Addicta: The Turkish Journal on Addictions*, 9(3).
- Laad, A. D., Thomas, M. L., Fakih, A. R., & Chiplunkar, S. V. (1999). Human gamma delta T cells recognize heat shock protein-60 on oral tumor cells. *International journal of cancer*, 80(5), 709-714.
- Lee, Y., Nagao, R. T., & Key, J. L. (1994). A soybean 101-kD heat shock protein complements a yeast HSP104 deletion mutant in acquiring thermotolerance. *The Plant Cell*, 6(12), 1889-1897.
- Lindquist, S., & Craig, E. A. (1988). The heat-shock proteins. *Annual review of genetics*, 22(1), 631-677.
- Liu, D., Zhang, X., Cheng, Y., Takano, T., & Liu, S. (2006). rHsp90 gene expression in response to several environmental stresses in rice (*Oryza sativa* L.). *Plant Physiology and Biochemistry*, 44(5-6), 380-386.
- Liyanagamage, D. S. N. K., & Martinus, R. D. (2020). Role of mitochondrial stress protein HSP60 in diabetes-induced neuroinflammation. *Mediators of inflammation*, 2020(1), 8073516.
- Macario, A. J., & de Macario, E. C. (2005). Sick chaperones, cellular stress, and disease. *New England Journal of Medicine*, 353(14), 1489-1501.
- Mymrikov, E. V., Seit-Nebi, A. S., & Gusev, N. B. (2011). Large potentials of small heat shock proteins. *Physiological reviews*, 91(4), 1123-1159.
- Nakhjavani, M., Morteza, A., Khajeali, L., Esteghamati, A., Khalilzadeh, O., Asgarani, F., & Outeiro, T. F. (2010). Increased serum HSP70 levels are associated with the duration of diabetes. *Cell Stress and Chaperones*, 15(6), 959-964.
- Nowak Jr, T. S., Bond, U., & Schlesinger, M. J. (1990). Heat shock RNA levels in brain and other tissues after hyperthermia and transient ischemia. *Journal of neurochemistry*, 54(2), 451-458.
- Ogawa, K., Seta, R., Shimizu, T., Shinkai, S., Calderwood, S. K., Nakazato, K., & Takahashi, K. (2011). Plasma adenosine triphosphate and heat shock protein 72 concentrations after aerobic and eccentric exercise. *Exerc Immunol Rev*, 17, 136-149.
- Pantartzzi, C. N., Kourtidis, A., Drosopoulou, E., Yiangou, M., & Scouras, Z. G. (2009). Isolation and characterization of two cytoplasmic hsp90s from *Mytilus galloprovincialis* (Mollusca: Bivalvia) that contain a complex promoter with a p53 binding site. *Gene*, 431(1-2), 47-54.
- Park, J., Lee, J., & Shim, K. (2023). Effects of heat stress exposure on porcine muscle satellite cells. *Journal of Thermal Biology*, 114, 103569.
- Petrof, E. O., Ciancio, M. J., & Chang, E. B. (2004). Role and regulation of intestinal epithelial heat shock proteins in health and disease. *Chinese journal of digestive diseases*, 5(2), 45-50.
- Pockley, A. G. (2001). Heat shock proteins in health and disease: therapeutic targets or therapeutic agents? *Expert reviews in molecular medicine*, 3(23), 1-21.

- Ricaniadis, N., Katakis, A., Agnantis, N., Androulakis, G., & Karakousis, C. (2001). Long-term prognostic significance of HSP-70, c-myc and HLA-DR expression in patients with malignant melanoma. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*, 27(1), 88-93.
- Ritossa, F. (1962). A new puffing pattern induced by temperature shock and DNP in *Drosophila*. *Experientia*, 18(12), 571-573.
- Rossi, M. R., Somji, S., Garrett, S. H., Sens, M. A., Nath, J., & Sens, D. A. (2002). Expression of hsp 27, hsp 60, hsc 70, and hsp 70 stress response genes in cultured human urothelial cells (UROtsa) exposed to lethal and sublethal concentrations of sodium arsenite. *Environmental health perspectives*, 110(12), 1225-1232.
- Rousch, J., Bingham, S., & Sommerfeld, M. (2000). PROTEIN EXPRESSION DURING HEAT STRESS IN THERMO-INTOLERANT AND THERMO-TOLERANT DIATOMS. *Journal of Phycology*, 36, 59-59.
- Rylander, M. N., Feng, Y., Bass, J., & Diller, K. R. (2006). Thermally induced injury and heat-shock protein expression in cells and tissues. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1066(1), 222-242.
- Sayed, K. M., & Mahmoud, A. A. (2016). Heat shock protein-70 and hypoxia inducible factor-1 α in type 2 diabetes mellitus patients complicated with retinopathy. *Acta ophthalmologica*, 94(5), e361-e366.
- Schirmer, E. C., Glover, J. R., Singer, M. A., & Lindquist, S. (1996). HSP100/Clp proteins: a common mechanism explains diverse functions. *Trends in biochemical sciences*, 21(8), 289-296.
- Sergio, E., Cobianchi, R. C., Sorbo, S., Conte, B., & Basile, A. (2007). Ultrastructural alterations and HSP 70 induction in *Elodea canadensis* Michx. exposed to heavy metals. *Caryologia*, 60(1-2), 115-120.
- Shevtsov, M., & Multhoff, G. (2016). Heat shock protein-peptide and HSP-based immunotherapies for the treatment of cancer. *Frontiers in immunology*, 7, 171.
- Sørensen, J. G., Kristensen, T. N., & Loeschcke, V. (2003). The evolutionary and ecological role of heat shock proteins. *Ecology letters*, 6(11), 1025-1037.
- Sun, Y., & MacRae, T. (2005). Small heat shock proteins: molecular structure and chaperone function. *Cellular and Molecular Life Sciences CMLS*, 62, 2460-2476.
- Tissières, A., Mitchell, H. K., & Tracy, U. M. (1974). Protein synthesis in salivary glands of *Drosophila melanogaster*: relation to chromosome puffs. *Journal of molecular biology*, 84(3), 389-398.
- Trivedi, V., Gadhvi, P., Chorawala, M., & Shah, G. (2010). Role of heat shock proteins in immune response and immunotherapy for human cancer. *Int J Pharm Sci Rev Res*, 2, 57-62.
- Tsan, M.-F., & Gao, B. (2009). Heat shock proteins and immune system. *Journal of Leucocyte Biology*, 85(6), 905-910.
- Tutar, L., & Tutar, Y. (2010). Heat shock proteins; an overview. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 11(2), 216-222.
- Tytell, M., & Hooper, P. L. (2001). Heat shock proteins: new keys to the development of cytoprotective therapies. *Emerging Therapeutic Targets*, 5(2), 267-287.
- Vickers, N. J. (2017). Animal communication: when i'm calling you, will you answer too? *Current biology*, 27(14), R713-R715.
- Voss, M. R., Stallone, J. N., Li, M., Cornelussen, R. N., Knuefermann, P., & Knowlton, A. A. (2003). Gender differences in the expression of heat shock proteins: the effect of estrogen. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 285(2), H687-H692.
- Walker, V. E., Wong, M. J., Atanasiu, R., Hantouche, C., Young, J. C., & Shrier, A. (2010). Hsp40 chaperones promote degradation of the HERG potassium channel. *Journal of Biological Chemistry*, 285(5), 3319-3329.
- Wang, W., Vinocur, B., Shoseyov, O., & Altman, A. (2004). Role of plant heat-shock proteins and molecular chaperones in the abiotic stress response. *Trends in plant science*, 9(5), 244-252.
- Wang, X., Zhang, H., Xie, Q., Liu, Y., Lv, H., Bai, R.,...Guo, Y.-D. (2020). SISNAT interacts with HSP40, a molecular chaperone, to regulate melatonin biosynthesis and promote thermotolerance in tomato. *Plant and Cell Physiology*, 61(5), 909-921.
- Wu, J., Liu, T., Rios, Z., Mei, Q., Lin, X., & Cao, S. (2017). Heat shock proteins and cancer. *Trends in pharmacological sciences*, 38(3), 226-256.
- Wu, S., Zhao, Y., Wang, D., & Chen, Z. (2023). Mode of action of heat shock protein (HSP) inhibitors against viruses through host HSP and virus interactions. *Genes*, 14(4), 792.
- Xu, Y., Hu, W., & Zhou, G. (2025). Role of heat shock protein in radiation-induced effect and related potential clinical application. *Radiation Medicine and Protection*, 6(01), 51-60.
- Young, D. B., & Garbe, T. R. (1991). Heat shock proteins and antigens of *Mycobacterium tuberculosis*. *Infection and immunity*, 59(9), 3086-3093.
- Zininga, T., Ramatsui, L., & Shonhai, A. (2018). Heat shock proteins as immunomodulants. *Molecules*, 23(11), 2846.
- Zuo, D., Subjeck, J., & Wang, X.-Y. (2016). Unfolding the role of large heat shock proteins: new insights and therapeutic implications. *Frontiers in immunology*, 7, 75.