

SUCUL ORGANİZMALARDA ISI ŞOKU PROTEİNLERİNİN (Hsp) BİYOLOJİK ÖNEMİ VE TERMOTOLERANS

Figen Esin Kayhan*, Zeynep Atasayar

Marmara Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Göztepe- İstanbul

Özet:

Stres proteinleri, çeşitli çevre etkenlerinin canlılar üzerindeki biyolojik etkilerinin moleküler seviyede belirlenmesinde biyobelirteç olarak kullanılmaktadır. Pek çok sucul organizma için çevresel adaptasyonda ısı şoku proteinlerinin düzeyleri çok önemlidir. Hsp'ler aynı zamanda moleküler şaperonlar olarak fizyolojik görevlerde rol oynarlar. Bu derlemede konuyla ilgili özellikle son yıllarda yapılmış olan literatürlerin bir araya getirilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Isı şoku proteinleri, Hsp, Termotolerans

Abstract:

A biological importance of heat shock proteins (Hsp) in aquatic organisms and thermotolerance

Stress proteins are used as biomarker in determining the different biological effects of environmental agents on the organisms at molecular levels. Levels of heat shock proteins could be especially significant in the environmental adaptation for many aquatic organisms. Hsps also perform other physiological duties and act as molecular chaperones. In this review, it is aimed to gather the research, especially organised in recent years.

Keywords: Heat shock proteins, Hsp, Thermotolerance

* Correspondence to:

Figen Esin KAYHAN, Marmara Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, 34420 Göztepe- İstanbul -TÜRKİYE

Tel: (+90 216) 348 77 59 Fax: (+90 216) 347 87 83

E-mail: feKayhan@mvnet.com

Giriş

Sucul organizmalar değişen çevre koşullarına karşı bazı yaşam stratejileri ve adaptasyon mekanizmaları geliştirmişlerdir. Bu mekanizmaların işleyişinde özellikle proteinlerin rolleri çok önemlidir. Isı şoku proteinleri (Hsp) olarak adlandırılan bu proteinler hücreyi çeşitli stres etkilerine karşı korurlar (Pantzartzi ve ark., 2009; Zhang ark., 2009). Stres etkenlerinin moleküler seviyede etkilerinin incelenmesinde stres proteinlerinin seviyelerinin belirlenmesi hücre hasar hakkında fikir vermektedir (Cruz-Rodriguez ve Chu. 2002; Werner ark., 2003).

Bir canlının çevre sıcaklığındaki değişimlere uyum sağlama yeteneğine “**Termotolerans**” veya “**Isıya uyum**” denir. Eğer çevre sıcaklığı canlıların normal fizyolojik işlevlerin yerine getirildiği çevre sıcaklığı aralığı olan termotolerans üst sınırını aşarsa o canlıda sıcaklık stresi oluşmaya başlar (Farcy ark., 2007). Çevre sıcaklığı canlılardaki fizyolojik olayları etkileyen en önemli çevresel etkenlerden birisidir. Sucul organizmaların yaşadığı ortamdaki sıcaklıkta görülen minimal değişimler bile canlılarda moleküler düzeyde biyokimyasal reaksiyonların ve fizyolojik olayların işleyişini etkiler ve bazı zayıf makromoleküler bağları parçalar. Son yıllarda dünyamızın meteorolojik koşullarında bazı önemli değişiklikler gözlenmektedir. NASA Goddard Enstitüsünün verilerine göre 1880’den bu yana atmosferdeki sıcaklık ortalama 0,8°C yükselmiştir ve giderek yükselmeye devam etmektedir. Önümüzdeki yüz yıl içinde okyanus yüzey sularının 2°C daha ısınmış olacağı öngörülmektedir. Atmosferin fazla ısınması sonucu deniz suyunun öz ısısında görülen bu artış ekolojik dengenin bozulmasına neden olmaktadır. Bu durum okyanuslardaki canlıların ölmesine, göç yollarının ve yaşam alanlarının değişmesine yol açmaktadır. Deniz sularındaki çok küçük sıcaklık değişikliklerine hassasiyeti olan mercan resiflerinin % 70 oranında yok olduğu 2000’li yılların başında bildirilmiştir (IPCC 2007). Bu da kıyılarındaki yaşamı ve su ürünleri balıkçılığını yakından etkilemektedir. Bir canlının fizyolojik ve biyokimyasal dengesinin bozulmasına sebep olan iç ve dış etkilere “**stres faktörleri**”, bu faktörlere karşı hücre tarafından geliştirilen tepkiye ise “**hücre stres yanıtı**” denir. Bu nedenle tüm hücreler stres yaratıcı bir durumla karşı karşıya gelince bazı stres proteinleri sentezlerler. Stres yaratıcı durumlar yüksek ısı, tuzluluk, oksijen az-

lığı/yokluğu, ultraviyole, ışık azlığı/yokluğu, ağır metaller, pestisitler, serbest oksijen radikalleri vs. gibi faktörler olarak sayılabilir (Kregel, 2002; Parsel ve Linquist, 1993).

Isı şoku proteinleri “**stres proteinleri**” olarak da bilinmektedir. Stres proteinlerinin sucul organizmalar için önemli biyobelirteçler olduğu yapılan birçok çalışmada ortaya konulmuştur (Ait-Aissa ark., 2003; Hallare ark., 2005). Isı şoku proteinleri, adları “ısı” ile anılmakla birlikte sentezlenmeleri soğuk ve sıcak şoku, hiperosmotik basınç, kimyasal maddeler, pestisitler, PCB’ler (Poliklorobifeniller) ağır metaller, oksijen azlığı/yokluğu, besin azlığı/yokluğu gibi stres faktörlerinde de artmaktadır (Gao ark., 2008). Yani hücre içi sinyal ağını uyaran stres faktörünün şiddeti yeterli derecede ise ısı şoku proteinlerinin ekspresyonu uyarılmaktadır. Isı şoku proteinlerine ait genlerin transkripsiyonunun uyarılması, çevresel stres faktörleri gibi birçok stres sinyaline tepki olarak gerçekleşen bir yanıttır. Isı şoku proteinleri diğer proteinlere bağlanarak agregasyonlarını önleyen ve neredeyse her türde mevcut olan düşük molekül ağırlıklı moleküler şaperonlardır (Heikkila ark., 1982).

Hsp sentezi ve termotolerans arasındaki moleküler ilişki pek çok araştırmacı tarafından incelenmiştir (Bone ve Vijayan 2001; Bowen ark., 2006; Elicker ve Hutson 2007; Mao 2005). Su ortamında tarımsal kimyasalların (pestisitler) ve ağır metallerin birikmesi, sıcaklık, pH, çözülmüş oksijen gibi fiziksel ve kimyasal özelliklerinin değişmesi, sucul organizmalarda hücre hasarına sebep olmakta ve organizmaların bu etkenlere karşı fizyolojik tepki olarak stres proteinleri ürettikleri görülmektedir. Balıklar doğal ortamlarında birçok stres etkenine maruz kaldığı için stres proteinlerinin fizyolojisi, fonksiyon ve düzenlenmesinin açıklanabilmesi açısından mükemmel omurgalı modeller olarak kabul edilirler (Das ark., 2005; Werner ark., 2003; Iwama ark., 1998).

Isı şoku proteinleri hücredeki fonksiyonlarına göre sürekli sentezlenenler ve stres uyarımlılar olmak üzere iki gruba ayrılırlar. Sürekli eksprese olanlar normal hücre şartlarında henüz katlanmamış polipeptid zincirlerine bağlanırlar ve bunların düzgün şekilde hedef organellere taşınmasına yardımcı olurlar. Stres uyarımlı ısı şoku proteinleri ise, stres koşullarına bağlı olarak ortaya çıkan hücre hasarını sınırlandırmak, proteinlerin agregasyonunu önlemek, bozulan prote-

inlerin uzaklaştırılmasını sağlamak ve stres uyarımlı hücre ölümüne engel olmaktır. Isı şoku proteinlerini kodlayan genlerin bulunduğu gen ailelerinin evrim sürecinde fonksiyon ve yapı bakımından en fazla korunmuş gen ailesi olduğu bilinmektedir (Sorensen ve Loeschke, 2004; Feder ve Hofmann, 1999). Çünkü evrim sürecinde hücreler bir stres ile karşılaştıkları zaman canlı kalabilmelerini sağlayacak, stres sinyalini saptayan, izleyen ve yanıt verebilen bir mekanizma geliştirmişlerdir. Uzun süreli ve artan stres etkisi, canlı hücrelerinin bazı etkin korunma mekanizmalarını çalıştırmaktadır. Bu nedenle çevresel stres faktörlerinin stres sinyallerine tepki olarak ısı şoku proteinlerine ait genlerin transkripsiyonu uyarılır. Oluşabilecek protein hasarının engellenmesine yardımcı olmak için ısı şoku proteinleri koruyucu rol üstlenirler. Canlılarda çeşitli çevresel stres etkileri karşısında bir veya daha fazla sayıda ısı şoku proteininin sentezi uyarılabilir ve böylece hücreler ve dokular stres esnasında moleküler şaperon etkileriyle hücresel hasardan ve apoptozisten korunmuş olurlar (Alak, 2007; Cruz-Rodriguez ve Chu, 2002).

Sıcaklık ile meydana gelen stres şartlarında ısı şoku proteinlerinin hemostatik bir fonksiyona hizmet edip etmediği henüz bilinmemektedir. Isı şoku proteinleri stres faktörlerinin etkili olmadığı koşullarda da hücre içerisinde bulunurlar ve bu durumda ısı şoku kognatları (Hsc) olarak tanımlanırlar. Hsc'lar, moleküler şaperon proteinleridir ve oluşan yeni polipeptid zincirlerin düzgün katlanmasına, görev yerlerine taşınmasına ve işlevlerinin düzenlenmesine yardımcı olurlar (Pirkkala ark., 2001; Boone ve Vijayan, 2002). Sıcaklık stresi esnasında DNA sentezi, transkripsiyon, RNA işleme, translasyon olayları ve hücre döngüsünün ilerlemesi durmaktadır. Aynı zamanda proteinlerde denaturasyon görülmekte, lizozomal yıkım olayları artmakta, membran geçirgenliği değişmekte ve hücre dışına iyon geçişinde artışlar olmaktadır. Bunun sonucunda da ısı şoku proteini genlerinin transkripsiyonu ve translasyonu başlamaktadır. Böyle durumlarda ısı şoku proteinlerinin görevi, örneğin Hsp70, moleküler şaperon göreviyle denatüre olmuş proteinlerin çökmesini önlemek, bu proteinlerin yeniden düzgün şekilde katlanmasını sağlamak ve kazanılmış stres toleransı geliştirmektir (Boone ve Vijayan, 2002; Micovic ark., 2009).

Organizmaların maruz kaldığı stres ajanları, protein ekspresyonlarının seviyesini ve tiplerini değiştirebilir. Çünkü organizmanın adaptasyon

stratejisinden dolayı farklı doku ve organlar strese karşı farklı hassasiyet gösterebilirler. İlk başlarda ısı şoku proteinleri ile ilgili araştırmalar daha çok memeliler ve model organizmalar ile sınırlıydı. Son yıllarda ise *Mytilus edulis*, *Mytilus galloprovincialis*, *Dreissena polymorpha*, *Crassostrea gigas*, *Crassostrea angulata*, *Ostea edulis*, *Haliotis rufescens* gibi farklı sucul organizmalar ile yapılan çalışmalar göze çarpmaktadır (Gao ark., 2007; Choi ark., 2008; Farcy ark., 2007). Rahman ark., (2004) hücreler, dokular ve organizmaların akut olarak ısı şokuna maruz kaldığı zaman yanıt olarak bir veya daha fazla ısı şoku proteini sentezlediği ve termotolerans geliştirdiği fikrinden yola çıkarak yaptıkları çalışmalarında, *Macrobrachium rosenbergii* (tatlı su karidesi) larvalarının ısı şoku stresinin, termotolerans geliştirme üzerine etkisini incelemişlerdir. Araştırmacılar termotolerans gelişiminin karides larvalarının hayatta kalmalarında ve büyüme performanslarının gelişiminde olumlu etki yarattığını belirtmişlerdir.

Gonzalaes-Riopede ark., (2007) yaptıkları çalışmalarında, midyelerin doğal ortamlarında düşük ve yüksek sıcaklıklara bağlı olarak protein ekspresyonlarının seviyesinde ve tiplerinde oluşabilecek değişiklikleri ve fizyolojik tepkileri moleküler açıdan incelemişlerdir. Çalışmada midyelerin manto, posterior çekme kası, ayak kası, solungaç ve hematositlerinde ısı kaynaklı oluşan protein tipleri araştırılmıştır. Deney sonucunda, farklı dokularda ve farklı koşullarda protein ekspresyonu gözlenmiştir.

Isı şoku proteinleri

Isı şoku proteinleri molekül ağırlıklarına göre beş grup içinde sınıflandırılırlar. Bunlar sırasıyla, Hsp100, Hsp90, Hsp70, Hsp60 ve küçük ısı şoku proteinleri (sHsp) olarak adlandırılmaktadır (Farcy ark., 2007). Stres etkenine hücresel yanıt olarak, stresin kendisi tarafından indüklenen ve stres proteini olarak adlandırılan proteinler sentezlenir. Bu proteinler hücreyi koruma özelliğindedirler ve tüm organizmalarda bulunurlar. Stres proteinlerinin artması, strese toleransın artması ile ilişkilidir. Eğer stres etkeni canlıyı hafif derecede etkiliyorsa hayati bir önem taşımaz ancak şiddetli stres etkisi organizma için öldürücü olabilir. Son yıllarda ısı şoku proteinleri çevre kirliliği çalışmalarında da indikatör olarak kullanılmaktadır (Micovic ark., 2009; Gonzalaes-Riopede ark., 2007). Hsplerin diğer bir fizyolojik sorumluluğu ise moleküler şaperon olarak görev yapmasıdır. Şaperonlar, proteinlerin katlanma-

rak üç boyutlu hale gelmesini sağlayan, aynı zamanda yanlış katlanan proteinleri düzelten ve proteinlerin hücre içine giriş çıkışlarında yardımcı olan refakatçi proteinlerdir.

Hsp100: Bu grup yüksek molekül ağırlığına sahip olan ısı şoku proteinleridir. 100-110 kDa arasında bir ağırlığa sahiptirler. Stres altında bulunmasa bile normal olarak hücrelerde sürekli olarak sentezlenen kognatlar (Hsc) olarak bilinmektedirler. Termotoleransın geliştirilmesinde rol oynadıkları öngörülmektedir. Fizyolojik koşullar altında Hsp100 proteinleri moleküler şaperonlar gibi fonksiyon gösterirler ve proteinlerin yeniden düzenlenmesinde rol oynarlar (Feder ve Hofmann, 1999; Aşkar ark., 2007).

Hsp90: Hsp90, moleküler bir şaperon olup, proteinlerin katlanmasında, sinyal yollarında ve tümör yayılmasının engellenmesinde görev aldığı varsayılmaktadır. Aynı zamanda hücredeki en çok fonksiyonlu stres proteindir (Zhang ark., 2009). Genç ve ergin alabalıklara akut ısı uygulamasından sonra Hsp70, Hsc70 ve Hsp90'ın intrasellüler lokalizasyonlarının incelendiği bir çalışmada Hsp70, Hsc70 ve Hsp90 öncelikle karaciğer ve kalp hücrelerinde belirlenmiştir. Akut ısı etkisinden sonra ergin balıklarda karaciğer Hsp70 membran ve organellerde, gençlerde ise Hsp70'in sadece sitoplazmada da gözlemlendiği rapor edilmiştir. Hsc70 ise, akut ısı etkisi öncesi ve sonrasında, karaciğer ve kalp hücrelerinin tüm hücresele bölümlerinde belirlenmiştir. Hsp90 hem genç hem de ergin balıklarda karaciğer dokusunda önemli oranda artış göstermiştir. Gençlerde membran ve organellerde, erginlerde ise nükleus ve sitoplazmada daha yüksek oranda bulunmuştur. Elde edilen verilerde genç ve ergin alabalıkların akut ısı stresine farklı yanıtlar verdiği gözlemlenmiştir (Rendell ark., 2006). Balıklarda akut ısı stresi uygulamasında nükleus, ısı şoku korumasında hedef organel olarak kabul edilebilir. Hsp90'ların bütün subsellüler fonksiyonlarda multifonksiyonel rollere sahip oldukları belirtilmiştir (Gao ark., 2008).

Hsp70: Stresin zararlı etkilerinden hücreyi koruyan ve proteinlerin düzgün katlanmasında rol oynayan ısı şoku proteindir. Hsp70 üzerinde en çok çalışılmış ve tanımlanmış ısı şoku proteini olup birçok balık türünde tanımlanmıştır. Hsp70 evrim süresince korunmuş olan en önemli stres uyarımlı proteindir (Ojima, 2005). Hücredeki sentezi en fazla yüksek ısı ve ağır metal etkisinde artmaktadır. Hsp70 ilk olarak Ritossa adlı araştırmacı tarafından 1962 yılında *Drosophila*

melanogaster (Sirke sineği) tükrük bezi hücrelerinde tanımlanmıştır. Yapılan diğer çalışmalarda Hsp70'in hücrede ısı şoku uyarımlı (Hsp70) ve kognat (Hsc70) olmak üzere iki çeşit protein ailesi üyesi bulunduğu bildirilmiştir (Clark ve Peck, 2009). Hsp70 protein ailesini hücrede buldukları yer ve görevlerine göre, ısı şoku kognatı 70 (Hsc70), stres uyarımlı Hsp72, mitokondrial Hsp75 ve endoplazmik retikulumda bulunan Hsp78 olarak dört alt grupta da incelemek mümkündür. Hsp70 aynı zamanda, stres sırasında proteinlerin hidrofobik rezidülerine bağlanarak, ortaya çıkabilecek denatürasyon ve agregasyonları önlemek suretiyle hücreyi ısı ve oksidatif hasardan da korumaktadır. Sıcaklık ve kadmiyum arasındaki etkileşimlerin zebra balığı gelişimi üzerindeki etkilerini farklı sıcaklıklarda (21, 26 ve 33°C'lik) ve altı farklı kadmiyum konsantrasyonunda (0.025, 0.5, 2, 5, 10 mg/l) inceleyen araştırmacılar kalp hızı, karaciğer histopatolojisi, yumurtlama oranı, embriyo anomalileri ve ısı şoku proteini indüksiyonunu incelemişlerdir. Kadmiyum varlığından bağımsız olarak sıcaklık artışının gelişim hızını anlamlı olarak hızlandırdığını bulmuşlardır. Hem kadmiyum varlığı hem de 21 derecelik soğuk stres uygulamasının kalp atımı sayısında düşme, kalp hızı ve yumurtlamada azalmaya neden olduğunu göstermişlerdir (Hallare ark., 2005). Keller ve diğerleri (2008) yaptıkları çalışmalarında ısı şoku ile indüklenen Hsp70 ekspresyonunun zebra balığı hücrelerinde ERK aktivasyonuna bağlı olduğunu belirtmişlerdir. Hsp70'ler birçok subsellüler bölgede görülebilir. Bu grubun temel izoformu Hsp72'dir ve sitoplazmada yer alır. Normal şartlar altında diğer hücresele proteinlerle birleşir ve onların diğer proteinler ile bağlanmalarına ve yer değiştirmelerine yardımcı olur. Anormal şartlar altında ise, hücrede Hsp72 ve diğer Hsp70 üyelerinin seviyesi artar ve hücreyi korumak amacıyla stresin sebep olduğu hücresele hasarı onarırlar.

Hsp60: Hsp60, proteinlerin sitoplazmadan mitokondrial matrikse taşınmasında ve aminoasit zincirlerinin işlevsel formlarına düzgün bir şekilde katlanmasında görev yapar. Aynı zamanda Hsp60 apoptozisi (programlı hücre ölümü) önlemede anahtar rol oynamaktadır. Hücrede sıcaklık şoku esnasında Hsp60 proteinini kodlayan genlerin transkripsiyonunda artış gözlemlenmiştir. Çünkü Hsp60 sadece moleküler şaperon olarak değil, aynı zamanda stres tepkisinde de görev yapmaktadır (Gonzalez-Riopedre, 2007). Hsp60, ökaryot hücrelerin mitokondri ve kloroplastlarında yer alır (Matz ark., 2007; Ellis, 1997).

Normal şartlar altında Hsp60 enzimlerin toplanması ve bağlanması iş görür ve enerji metabolizması ile ilgilidir. Normal çevre koşulları değiştiği zaman, Hsp60'ın sentezi artar ve biyolojik aktivitenin devam edebilmesi için hasar gören proteinlerin agregasyonlarını önlemek suretiyle hasarı onarırlar. Bu proteinler Hsp60 ailesine aittir ve moleküler şaperonlar olarak adlandırılırlar. Hsp70 ve Hsp60 ailesi intraselüler bölgelerde proteinlerin katlanma, bir araya gelme ve yer değiştirmelerine yardımcı olurlar. Diğer Hsp'ler ise, yanlış katlanan proteinleri düzeltirler. Buna ek olarak Hsp'ler, artan stres durumlarında immün yanıt oluşturmada da görev yaparlar (Choi ark., 2008).

Küçük ısı şoku proteinleri (Hsps): Molekül ağırlıkları 15-40 kDa arasında olan protein gruplarıdır. Organizmalardaki dağılımı çok değişkendir. Küçük ısı şoku proteinleri, Hsp60 ve Hsp70'den farklı olarak, proteinlerin düzgün katlanmasında görev almazlar. Bunun yerine hücrel stres yanıtı esnasında kısmi katlanmış proteinler ile etkileşime girerek bu proteinleri stabilize ettikleri ve yapışarak çökelmelerini engelledikleri belirlenmiştir (Pantartzzi ark., 2009). Kristal yapıdaki küçük ısı şoku protein (sHsp) ailesi üyelerinin hücre dengesi, hasar cevapları ve hastalıklarda önemli rolleri bulunmaktadır. Büyük molekül ağırlıklı Hsp'ler geniş organizma aralığında bulunan stres proteinleri iken küçük molekül ağırlıklı stres proteinleri türlere spesifiktir ve tanısıl amaçlarla kullanılmaktadırlar. Örneğin Hsp40 balıklarda, midye ve salyangoz gibi sucul organizmalarda tespit edilmiştir (Lyons ark., 2003; Tomanek 2005). En yaygın olarak gözlenen ve üzerinde çeşitli araştırmalar yapılmış bir sHsp proteini olan Hsp27 deki anlatım farklılığı ve fosforilasyonunun hipertermi, oksidatif hasar (Baek ark., 2000), metal toksisitesi (Benndorf ve Welsh, 2004) ve anoksi iskemisi (Bruey ark., 2000) gibi subletal hasarlara yanıt vermekte olan hücre ve dokularda gözlemlendiği bildirilmiştir. Zebra balığında tanımlanan 13 adet Hsp kodlayan mRNA dizisinden 10 tanesinin insan Hsp'leri ile homolog olduğu bilinmektedir (Franck ark., 2007).

Zebra balığında Hsp27'yi kodlayan gen ile insandaki Hsp27/HspB1 ile homolog olup, fosforilasyon, termo koruyucu aktiviteler ve hücre içindeki dağılımı açılarından benzerlik göstermektedir. Zebra balığındaki ısı şoku proteinlerinin (zfHsp) anlatım düzeylerinin belirlenmesine ait çalışmalar devam etmektedir.

Hsp27'nin spesifik etki mekanizması ve gelişimdeki rolleri halen araştırılmaktadır. Bu çok çeşitli fonksiyonların Hsp27'nin etkileri sırasında tek bir mekanizma ile mi, farklı hücre tiplerine spesifik mi, yoksa hasar tipine mi spesifik olduğu araştırılmaktadır. Hsp70'in hücre tamir sürecindeki rolü de tam olarak açığa çıkarılmamıştır. Örneğin nehir ağzında yaşayan bir balık türü olan *Fundulus heteroclitus* yaşam ortamından kaynaklanan ısı farkı, tuzluluk farkı ve toksik maddeler gibi pek çok biyotik ve abiyotik etkene maruz kalmaktadır. Birden fazla stres faktörü ile baş eden bu balık türü *Fundulus heteroclitus* abiyotik faktörlere lokal adaptasyonları ve bu faktörlere tek tek veya hepsine birden akut yanıt geliştirilebilmesi açısından ilginç bir örnektir (Schulte, 2007).

Sonuç

Sucul organizmalarda ısı şoku proteinleri ile termotolerans ilişkisi araştırılmaya açık bir konudur. Özellikle son yıllarda moleküler biyoloji alanındaki gelişmelerin sucul organizmalarla ilgili alanlara da yansması yapılan araştırmaların sınırlarını genişletmiştir. Isı şoku proteinleri tüm canlılar gibi sucul organizmaların da çevresel değişimlere tepki olarak ürettikleri proteinlerdir. Sucul organizmaların yaşam alanlarında meydana gelen stres durumları, o canlının üreme kapasitesini, yaşam süresini, hastalıklara direncini, değişen çevre koşullarına adaptasyonlarını nasıl etkilediği merak konusudur. Bu proteinlerin en basitten en gelişmişine kadar sucul organizmalarda stres oluşturan etmenlere karşı duyarlılıkları, organizmaların geliştirdiği fizyolojik yanıtları, moleküler teknikler sayesinde aydınlatılmaya çalışılmaktadır. İnsan beslenmesinde giderek sınırlı sayıda sucul organizma türü ve çeşidine bağımlı hale geldiği dünyamızda balıkların yaşamını doğrudan etkileyecek olumlu gelişmeleri hayata geçirmek bu konulara ilgi duyan herkesin görevidir.

Kaynaklar

Ait-Aissa, S., Ausseil, O., Palluel, O., Vindimian, E., Garnier-Laplace, J., Porcher, J.-M., (2003). Biomarker responses in juvenile rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) after single and combined exposure to low doses of cadmium, zinc, PCB77 and

- 17b-oestradiol, *Biomarkers*, **8**(6): 122-128. doi: [10.1080/13547500310001640037](https://doi.org/10.1080/13547500310001640037)
- Alak, G., (2007). Farklı yaşlardaki gökkuşağı alabalıklarında Hsp70 geninin kantitatif analizi, *Yüksek Lisans Tezi*, Danışman Çiltaş, A., Atatürk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Erzurum.
- Aşkar, T.K., Ergün, N., Turunç, V., (2007). Isı Şok proteinler ve Fizyolojik Roller, *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, **13**(1): 109-114.
- Baek, S.H., Min, J.N., Park, E.M., Han, M.Y., Lee, Y.S., Lee, Y.J., Park, Y.M., (2000). Role of small heat shock protein Hsp25 in radioresistance and glutathione-redox cycle, *Journal of Cellular Physiology*, **183**(1): 100-107. doi: [10.1002/\(SICI\)1097-4652\(200004\)183:1<100::AID-JCP12>3.0.CO;2-F](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-4652(200004)183:1<100::AID-JCP12>3.0.CO;2-F)
- Benndorf, R., Welsh, M.J., (2004). Shocking degeneration, *Natura Genetics*, **36**: 547-548. doi: [10.1038/ng0604-547](https://doi.org/10.1038/ng0604-547)
- Boone, A.N., Vijayan, M.M., (2002). Constitutive heat shock protein 70 (HSC70) expression in rainbow trout hepatocytes: effect of heat shock and heavy metal exposure, *Comparative Biochemistry and Physiology, Part C*, **132**: 223-233. doi: [10.1016/S1532-0456\(02\)00066-2](https://doi.org/10.1016/S1532-0456(02)00066-2)
- Bowen, L., Werner, I., Johnson, M.L., (2006). Physiological and behavioral effects of zinc and temperature on coho salmon (*Oncorhynchus kisutch*), *Hydrobiologia*, **559**: 161-168. doi: [10.1007/s10750-005-1095-3](https://doi.org/10.1007/s10750-005-1095-3)
- Bruey, J.M., Ducasse, C., Bonniaud, P., Ravagnan, L., Susin, S.A., Diaz-Latoud, C., Gurbuxani, S., Arrigo, A.P., Kroemer, G., Solary, E., Garrido, C., (2000). Hsp27 negatively regulates cell death by interacting with cytochrome c, *Nature Cell Biology*, **2**(9): 645-652. doi: [10.1038/35023595](https://doi.org/10.1038/35023595)
- Clark, S.M., Peck, L.S., (2009). HSP70 heat shock proteins and environmental stress in Antarctic marine organisms: A mini-review, *Marine Genomics*, **2**: 11-18. doi: [10.1016/j.margen.2009.03.003](https://doi.org/10.1016/j.margen.2009.03.003)
- Choi, C.K., Jo, P.G., Choi, C.Y., (2008). Cadmium affects the expression of Hsp90 and metallothionein mRNA in the Pacific oyster, *Crassostrea gigas*, *Comparative Biochemistry and Physiology Part C*, **147**: 286-292. doi: [10.1016/j.cbpc.2007.11.002](https://doi.org/10.1016/j.cbpc.2007.11.002)
- Cruz-Rodriguez, L. A., Chu, F.-L., (2002). Heat-shock protein (HSP70) response in the eastern oyster, *Crassostrea virginica*, exposed to PAHs sorbed to suspended artificial clay particles and to suspended field contaminated sediments, *Aquatic Toxicology*, **60**: 157-168. doi: [10.1016/S0166-445X\(02\)00008-5](https://doi.org/10.1016/S0166-445X(02)00008-5)
- Das, P., Gupta, A., Manna, S.K., (2005). Heat shock protein 70 expression in different tissues of *Cirrhinus mrigala* following heat stress, *Aquaculture Research*, **36**(6): 525-620. doi: [10.1111/j.1365-2109.2005.01214.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2109.2005.01214.x)
- Ellis, R.J., (1997). Do molecular chaperones have to be protein?, *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **238**: 687-692. doi: [10.1006/bbrc.1997.7339](https://doi.org/10.1006/bbrc.1997.7339)
- Elicker, K.S., Hutson, L.D., (2007). Genome-wide analysis and expression profiling of the small heat shock proteins in zebrafish, *Gene*, **15**(1-2): 60-69. doi: [10.1016/j.gene.2007.08.003](https://doi.org/10.1016/j.gene.2007.08.003)
- Farcy, E., Serpentine, A., Fievet, B., Lebel, J.M., (2007). Identification of cDNAs encoding HSP70 and HSP90 in the abalone *Haliotis tuberculata*: Transcriptional induction in response to thermal stress in hemocyte primary culture, *Comparative Biochemistry and Physiology Part B*, **146**(4): 540-550. doi: [10.1016/j.cbpb.2006.12.006](https://doi.org/10.1016/j.cbpb.2006.12.006)
- Feder, M.E., Hofmann, G.E., (1999). Heat-shock proteins, molecular chaperones, and the stress response: evolutionary and ecological physiology, *Annual Review of Physiology*, **61**: 243-282. doi: [10.1146/annurev.physiol.61.1.243](https://doi.org/10.1146/annurev.physiol.61.1.243)
- Franck, E., Madsen, O., van Rheede, T., Ricard, G., Huynen, M.A., de Jong, W.W., (2007). Evolutionary diversity of vertebrate small heat shock proteins, *Journal of Molecular Evolution*, **59**(6): 792-805. doi: [10.1007/s00239-004-0013-z](https://doi.org/10.1007/s00239-004-0013-z)
- Gao, Q., Song, L., Ni, D., Wu, L., Zhang, H., Chang, Y., (2007). cDNA cloning and mRNA expression of heat shock protein 90 gene in the haemocytes of Zhikong scallop *Chlamys farreri*, *Comparative Biochemistry*

- and *Physiology Part B.*, **147**(4) 704-715. doi: [10.1016/j.cbpb.2007.04.010](https://doi.org/10.1016/j.cbpb.2007.04.010)
- Gao, Q., Zhao, J., Song, L., Qiu, L., Yu, Y., Zhang, H., Ni D., (2008). Molecular cloning, characterization and expression of Hsp90 gene in the haemocytes of bay scallop *Argopecten irradians*, *Fish & Shellfish Immunology*, **24**: 379-385. doi: [10.1016/j.fsi.2007.08.008](https://doi.org/10.1016/j.fsi.2007.08.008)
- Gonzalez-Riopedre, M., Novas, A., Dobano, E., Ramos-Martinez, J.I., Barcia, R., (2007). Effect of thermal stress on protein expression in the mussel *Mytilus galloprovincialis*, *Comparative Biochemistry and Physiology, Part B.*, **147**:3, 531-540. doi: [10.1016/j.cbpb.2007.03.006](https://doi.org/10.1016/j.cbpb.2007.03.006)
- Hallare, A.V., Schirling, M., Luckenbach, T., Köhler, H.R., Tribskorn, R., (2005). Combined effects of temperature and cadmium on developmental parameters and biomarker responses in zebrafish embryos. *Journal of Thermal Biology*, **30**: 7-17. doi: [10.1016/j.jtherbio.2004.06.002](https://doi.org/10.1016/j.jtherbio.2004.06.002)
- Heikkila, J.J., Schultz, G.A., Iatrou, K., Gedamu, L., (1982). Expression of a set of fish genes following heat or metal ion exposure, *Journal of Biological Chemistry*, **257**(20):12000-12005. PMID: 7118927
- IPCC (*Intergovernmental Panel on Climate Change*), (2007). Synthesis report. Core writing team: In: Pachuari, R.K., Reisinger, A., (Eds.), Contribution of Work Groups, I, II, and III to the Assessment Report of the *Intergovernmental Panel on Climate Change, IPCC, Geneva, Switzerland*.
- Iwama, G.K., Thomas, P.T., Forsyth, R.B. and Vijayan, M.M., (1998). Heat shock protein expression in fish, *Reviews in Fish Biology and Fisheries*, **8**: 35-56. doi: [10.1242/jeb.00707](https://doi.org/10.1242/jeb.00707)
- http://news.nationalgeographic.com/news/2004/12/1206_041206_global_warming.html
- Keller, J.M., Escara-Wilke, F., Keller, E.T., (2008). Heat stress-induced heat shock protein 70 expression is dependent on ERK activation in zebrafish cells. *Comparative Biochemistry and Physiology*, **15A**: 307-314. doi: [10.1016/j.cbpa.2008.03.021](https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2008.03.021)
- Kregel, K.C., (2002). Molecular Biology of Thermoregulation Invited Review: Heat shock proteins: modifying factors in physiological stress responses and acquired thermotolerance. *Journal of Applied Physiology*, **92**: 2177-2186. doi: [10.1152/jappphysiol.01267.2001](https://doi.org/10.1152/jappphysiol.01267.2001)
- Lyons, C., Dowling, V., Tedengren, M., Gardestrom, J., Hartl, M.J., O'Brien, N., Van Pelt, F., O'Halloran, J., Sheehan, D., (2003). Variability of heat shock proteins and glutathione S-transferase in gill and digestive gland of blue mussel, *Mytilus edulis*, *Marine Environmental Research*, **56**(5): 585-597. doi: [10.1016/S0141-1136\(03\)00044-8](https://doi.org/10.1016/S0141-1136(03)00044-8)
- Mao, L., Bryantsev, A.L., Chechenova, M.B., Shelden, E.A., (2005). Cloning, characterization, and heat stress-induced redistribution of a protein homologous to human hsp27 in the zebrafish *Danio rerio*, *Experimental Cell Research*, **15**(1): 230-241. doi: [10.1016/j.yexcr.2005.02.007](https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2005.02.007)
- Matz, C.J., Treble, R.G., Krone, P.H., (2007). Accumulation and elimination of cadmium in larval stage zebrafish following acute exposure, *Ecotoxicology and Environmental Safety*, **66**: 44-48. doi: [10.1016/j.ecoenv.2005.11.001](https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2005.11.001)
- Micovic, V., Bulog, A., Natalia Kucic, N., Jakovac, H., Radosevic-Stasic, B., (2009). Metallothioneins and heat shock proteins 70 in marine mussels as sensors of environmental pollution in Northern Adriatic Sea, *Environmental Toxicology and Pharmacology*, **28**(3): 439-447. doi: [10.1016/j.etap.2009.08.005](https://doi.org/10.1016/j.etap.2009.08.005)
- Ojima, N., (2005). Rainbow trout *hspb1* (*hsp27*): Identification of two mRNA splice variants that show predominant expression in muscle tissues, *Comparative Biochemistry and Physiology Part B*, **148**(3): 277-285. doi: [10.1016/j.cbpb.2007.06.005](https://doi.org/10.1016/j.cbpb.2007.06.005)
- 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. doi: [10.1016/j.gene.2008.10.028](https://doi.org/10.1016/j.gene.2008.10.028)
- Parsel, D.A., Linquist, S., (1993). The function of heat-shock proteins in stress tolerance:

- degradation and reactivation of damaged proteins, *Annual Review of Genetics*, **27**:437-496.
doi:[10.1146/annurev.ge.27.120193.002253](https://doi.org/10.1146/annurev.ge.27.120193.002253)
- Pirkkala, L., Nykänen, P., Sistonen, L., (2001). Roles of the heat shock transcription factors in regulation of the heat shock response and beyond, *FASEB Journal*, **15** (7): 1118-1131. PMID: 11344080
- Paul, C., Manero, F., Gonin, S., Kretz-Remy, C., Viro, S., Arrigo, A.P., (2002). Hsp27 as a negative regulator of cytochrome C release, *Molecular Cell Biology*, **22**(3): 816-34.
doi:[10.1128/MCB.22.3.816-834.2002](https://doi.org/10.1128/MCB.22.3.816-834.2002)
- Rahman, M.M., Wille, M., Cavalli, R. O., Sorgeloos, P., Clegg J. S., (2004). Induced thermotolerance and stress resistance in larvae of the freshwater prawn, *Macrobrachium rosenbergii* (deMan, 1879), *Aquaculture*, **230**(1-4): 569-579.
doi:[10.1016/j.aquaculture.2003.10.010](https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2003.10.010)
- Rendell, J.L., Fowler, S., Cockshutt, A., Currie, S., (2006). Development-dependent differences in intracellular localization of stress proteins (hsps) in rainbow trout, *Oncorhynchus mykiss*, following heat shock, *Comparative Biochemistry and Physiology Part D: Genomics and Proteomics*, **1**(2): 238-252. **doi:** [10.1016/j.cbpd.2005.12.004](https://doi.org/10.1016/j.cbpd.2005.12.004)
- Schulte, P.M., (2007). Responses to environmental stressors in an estuarine fish: Interacting stressors and the impacts of local adaptation, *Journal of Thermal Biology*, **32**(3): 152-161.
doi: [10.1016/j.jtherbio.2007.01.012](https://doi.org/10.1016/j.jtherbio.2007.01.012)
- Sorensen, J.G., Loeschcke, V., (2004). Effects of relative emergence time on heat stress resistance traits, longevity and hsp70 expression level in *Drosophila melanogaster*, *Journal of Thermal Biology*, **29**(4-5):195-203.
doi:[10.1016/j.jtherbio.2004.02.004](https://doi.org/10.1016/j.jtherbio.2004.02.004)
- Tomaneck, L., (2005). The Heat-Shock Response: Its Variation, Regulation and Ecological Importance in Intertidal Gastropods (Genus *Tegula*), *Integrative and Comparative Biology*, **42**(4): 797-807. **doi:** [10.1093/icb/42.4.797](https://doi.org/10.1093/icb/42.4.797)
- Werner, I., Clark, S. L., Hinton, D. E., (2003), Biomarkers aid understanding of aquatic organism responses to environmental stressors, *California Agriculture*, **57**(4): 110-115. **doi:** [10.3733/ca.v057n04p110](https://doi.org/10.3733/ca.v057n04p110)
- Zhang, X.Y., Zhang, M.Z., Zheng, C.J., Liu, J., Hu, H.J., (2009). Identification of two hsp90 genes from the marine crab, *Portunus trituberculatus* and their specific expression profiles under different environmental conditions, *Comparative Biochemistry and Physiology Part C*, **4**: 465-473. **doi:** [10.1016/j.cbpc.2009.07.002](https://doi.org/10.1016/j.cbpc.2009.07.002)