

Değişen İklim Koşullarına Karşı Çiftlik Hayvanlarında Genetik Adaptasyon Mekanizmaları

Genetic Adaptation Mechanisms Against Changing Climate Conditions on Farm Animals

<sup>1</sup>Aras Şenel, <sup>1</sup>Esra Duman, <sup>1</sup>Ömer O. Türel

<sup>1</sup>Ankara Üniversitesi  
Veteriner Fakültesi  
Genetik Anabilimdalı,  
Ankara, Türkiye

**Sorumlu Yazar**

Öğr. Gör. Esra Duman  
Gaziosmanpaşa  
Üniversitesi Tıp  
Fakültesi,

Tel: 03562129500

Fax: 03562120046

E-mail:

esra.duman@gop.edu.tr

**Özet**

Küresel ısınma sebebiyle tarım alanlarının ve meraların azalması ve iklim kuşaklarının değişmesi, birçok soruna gebe olmanın yanında ülkelerin tarım ve hayvancılık faaliyetlerini de olumsuz yönde etkilemektedir.

Değişen iklim koşullarında başta et ve süt olmak üzere besin ve ekonomik ihtiyacın verimli şekilde sağlanabilmesinde çiftlik hayvanları yetiştiriciliğinin önemi büyüktür. Çünkü bu hayvanlar kaliteli yemi yüksek kalitedeki hayvansal proteine çevirebilmekte ve geniş bir iklim yelpazesinde adaptasyon gösterebilmektedir.

Isı stresinin verim üzerindeki etkileri yaban hayvanlarının yanı sıra evcil çiftlik hayvanlarından özellikle ruminantlarda gözlemlenmektedir. Isı stresine karşı oluşan fizyolojik yanıtla ilgili birçok çalışma olmasına karşın hücresel ve genetik seviyedeki bilgiler henüz yeterli değildir. Hücresel yanıtın en önemli elemanlarından biri de *Isı Şok Proteini (HSP)* genleridir.

Bu çalışmada çiftlik hayvanlarında ısı stresinin genel özelliklerinden, ısı stresine karşı yanıt ve adaptasyonlardan ve hücresel yanıtın önemli elemanlarından biri olan *HSPs (Heat Shock Proteins, Isı Stresi Proteinleri)* ile ilgili çalışmalardan bahsedilecektir.

**Anahtar kelimeler:** HSP, Çiftlik hayvanları, Küresel ısınma, Isı stresi, Oksidatif stres

## Abstract

Decreasing cultivated and farge areas and changing climatic zones hence on climate change cause a trouble besides affect countries agricultural and livestock breeding activities negatively. Livestock breeding has an importance to meet the nutritional and economical requirement notably milk and meet in changing climate conditions. Because these animals can convert low quality roughage to high quality animal protein and can adapt to a wide climate range. The effects of heat stres on yields are observed on wild animals along livestock animals, especially ruminants. Although there are several researches about phsiologycal responds against heat stress, knowladges on cellular and genetic levels are not enough yet. *Heat Shock Protein ( HSP)* genes are one of the most important cellular respond members. In this study we aimed to mention reports about general heat stres properties on farm animals, heat stres response , adaptaion and one of the important cellular respond members *HSPs (Heat Shock Proteins)*.

**Key words:** HSP, livestock, global warming, heat stress, oxidative stress

## 1. GİRİŞ: KİTLESEL YOK OLUŞ: ANTHROPOCENE YOK OLUŞ

Bir gezegende yaşamakta olan türlerin %75'inden fazlasının, kısa bir zaman dilimi içerisinde (1) soylarının tükenmesi olarak ifade edilen Kitlesel Yok Oluş'la, Dünya üzerinde yaşamış/yaşamakta olan türler toplamda 5 kez karşı karşıya kalmışlardır (2). Araştırmacılar Dünya'nın, günümüz itibarıyla 6. Kitlesel Yok Oluş sürecinde

olduğunu bildirmektedirler (2,3). Bu süreçteki en büyük etkinin insan faktörü olmasından dolayı *Antropocene Yok Oluş* olarak da isimlendirilen bu süreç, aslında Buz Çağı'nın son dönemindeki iklim değişikliği nedeniyle başlamıştır ve günümüzde artan insan popülasyonunun çevre üzerindeki etkisi ile devam etmektedir (3,4)

Bazı araştırmacılar Anthropocene Yok Oluş'un, tıpkı diğerleri gibi evrimsel sürecin kaçınılmaz bir sonucu olduğunu düşünmektedirler. Lakin elde edilen veriler, Anthropocene Yok Oluş dahilindeki türlerin yok olma hızının, kabul edilen normal hızın 100 katı olduğunu göstermektedir (3).

Sürecin bu ölçüde hızlı ilerlemesindeki insan kaynaklı önemli sebeplerden birisi de küresel iklim değişiklikleridir. IPCC (International Panel on Climate Change) verilerine göre 2100 yılında küresel sıcaklıkların 2,6 – 4,8 °C arasında artışı ve bu artışın 1,5°C'de tutulabilmesi için acil önlemlerin alınması gerekmektedir (5).

Önümüzdeki yıllarda fosil yakıt kullanımının azaltılarak yenilenebilir veya nükleer enerjiye ağırlık verilmesi ve sera gazları salınımının düşürülmesi gibi önlemlerin (6) alınmasına yönelik çalışmaların sonuç vermemesi durumunda, gelişmekte olan ülkelerin, diğerlerine göre bu süreçten daha fazla etkileneceği düşünülmektedir (7). Küresel ısınma sebebiyle tarım alanlarının/meraların azalması ve iklim kuşaklarının değişmesi, birçok soruna gebe olmanın yanında (8) bu ülkelerin tarım ve hayvancılık faaliyetlerini de olumsuz yönde etkileyecektir (9). Buna ek olarak, 2050 yılında 9.8; 2100 yılında ise 11.2 milyara ulaşması beklenen ( 10)

Dünya nüfusunun, bitkisel ve hayvansal besin ihtiyacının karşılanması da aynı ölçüde zorlaşacaktır.

Küresel ısınma dünya genelinde, sadece insan sağlığı için değil aynı zamanda çiftlik hayvanları üzerinde de büyük bir tehdit oluşturmaktadır. Değişen küresel iklim koşullarında, başta et ve süt olmak üzere besin ve ekonomik ihtiyacın, verimli şekilde sağlanabilmesinde yetiştiriciliğin önemi büyüktür. Çünkü çiftlik hayvanları, düşük kaliteli yemi yüksek kaliteli hayvansal proteine çevirebilmekte ve geniş bir iklim yelpazesine adaptasyon gösterebilmektedirler (8).

Ülkemize baktığımızda, TÜİK verilerine göre 2018 yılında canlı hayvan verileri 17.042.506 baş sığır, 35.194.972 baş koyun, 10.922.427 baş keçi olarak belirtilmektedir. Toplam üretim verilerine baktığımızda ise 22.120.716 ton süt, 1.118.695 ton kırmızı et ve 2.156.671 ton tavuk eti üretimi rapor edilmiştir (12).

Bu derlemede çiftlik hayvanlarında ısı stresinin genel özelliklerinden, ısı

stresine karşı yanıt ve adaptasyonlardan ve hücrel yanıtın önemli elemanlarından biri olan *HSPs (Heat Shock Proteins, Isı Stresi Proteinleri)* ile ilgili çalışmalardan bahsedilecektir.

## 2. ISI STRESİ

Isı stresi, bir canlının fizyolojik işlev bozukluğundan kaçınması ve çevresine daha iyi uyum sağlaması için, hücrel düzeyden, genel morfolojik seviyeye kadar yaptığı düzenlemeleri uyaran, sıcaklıkla bağlantılı tüm mekanizmalara verilen genel isimdir (13).

Homeotermik hayvanlar, normal vücut sıcaklığını koruduğu ve minimum enerji harcadığı Konfor Zonu'na (Termoneutral Zone, Termonötral Bölge) sahiptirler. Isı stresi canlının vücut sıcaklığının, konfor zonu (Figür 1) için belirlenmiş sınırları ve toplam ısı yükünün ise ısı yayma kapasitesini aştığı durum olarak da tanımlanmıştır (14).

**Tablo1.** Bazı çiftlik hayvanlarında konfor zonu aralığı (15)

Tür	Konfor Zonu Aralığı (°C)
Sığır	5-20
Buzağı	10-20
Koyun	21-31*
Keçi	10-20

\*yaş ve kırımlı kalınlığına göre yüksek varyasyon göstermektedir

İklim koşullarından hava sıcaklığının, diğer bir deyişle termal çevrenin; rüzgar, yağış, nem ve radyasyon

ile de etkinliği değişmekte ve hayvan performansı üzerine doğrudan yansımaktadır. Çünkü hayvanlardaki

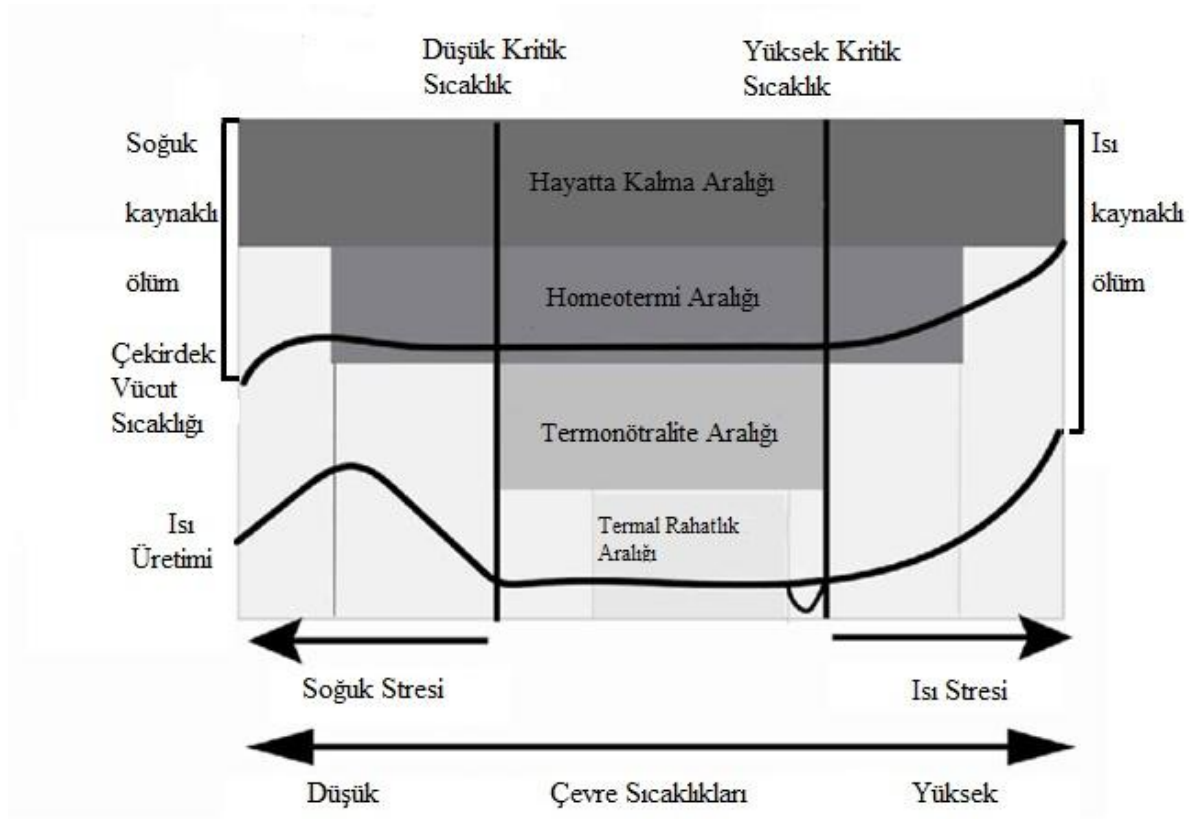
verim performansı, termal çevre ile doğrudan bağlantılıdır. Aslında, termal çevre etkisi, çeşitli iklimsel olaylarını birleştiren etkin çevre sıcakları (EÇS) olarak tanımlanabilir. Hayvanlar, yem tüketimini, metabolizmasını ve ısı yayılımını ayarlayarak EÇS içerisindeki iklimsel değişikliklere uyum sağlayabilmektedir (16).

Ekstrem iklim koşulları, hayvanın verimi ve sağlığı üzerinde büyük değişikliklere yol açabilir (17).

Artan ısı yükü, özellikle yüksek verimli ve ısı toleransı düşük ırklarda sağlık problemlerini ve mortalite oranını arttırır. 2006 yılında California’da ciddi bir ısı dalgası, 30.000’den fazla süt ineğinin ölümüne sebep olmuştur. Yine aynı sebepten 4.000 baştan fazla sığır ölürken; Nijerya’da Broiler’lerde %100’e varan ölüm oranları rapor edilmiştir (18)

Isı stresi, süt sentezinde de azalmaya sebep olarak her yıl büyük ekonomik

kayıplara sebep olmaktadır. Süt sığırlarında süt verimini arttırmaya yönelik seleksiyon çalışmaların, ısı toleransında azalmaya sebep olduğu rapor edilmektedir. Bununla birlikte ısı stresi sonucunda hayvanların büyüme performansları da negatif olarak etkilenmektedir. Broiler, tavşan, kuzu ve buzağılarda azalan vücut ağırlığı, günlük canlı ağırlık artışında azalma ve büyüme oranında düşüş olarak karşımıza çıkan bu negatif etkiler sadece süt değil; et ve yavru üretiminde de ekonomik kayıplara neden olmaktadır (18).



**Figür 1:** Artan ve azalan sıcaklıklara bağlı olarak Isı ve Soğuk stresi'nin belirleyici sınırları ve minimal fizyolojik çabayla maksimum verimin alınabileceği bölge olan (13) Termonötral Bölge (Konfor Zonu). Bu bölge tür, ırk ve sağlık durumun gibi farklı faktörlere bağlı olarak göre değişim göstermektedir (19).

## 2.1. ISI STRESİNİN ÖLÇÜMÜ

Isı stresinin şiddetinin kantitatif ölçümü için, kendi içerisinde farklı avantaj ve dezavantajları olan farklı formüller ve buna bağlı olarak farklı parametreler kullanılabilmektedir. Temperature–Humidity Index, Black Globe Humidity Index, Equivelent Temperature Index, Heat Load Index gibi indekslerin sahada en fazla kullanılanı Temperature-Humidity Index (Sıcaklık-Nem İndeksi, THI)'tir (11)

$THI = 0.72(W+D) + 40.6$  ve  $THI = D - \{(0.31 - 0.31 RH) \times (D/14.4)\}$  formülünde “W” ve “D”, sırasıyla Islak ve Kuru Hazne Sıcaklıkları'nın C° cinsinden değerine; RH, Bağıl Nem Yüzdesi'ne karşılık

gelmektedir. Formüle göre koyunlar için THI değeri,

<22.2 ise, ısı stresinin olmadığını,

22.2 - 23.3 aralığında, orta düzeyde ısı stresini,

23.3 – 25.6 aralığında, şiddetli ısı stresini,

>25,6 ise aşırı şiddetli ısı stresini belirtmektedir (20).

## 2.2. ISI STRESİNİN ÇEŞİTLERİ

Isı stresinin çeşitlerine baktığımızda akut seyirinde ölüme varabilen sonuçlar

karşımıza çıkabilmektedir. Isı stresine sürekli maruziyet sonucu görülen kronik seyirdeki baş edilebilen, minimum verim kaybına sebep olan sürecin yanında; kısa süreli olarak yüksek sıcaklığa maruz kalındığında görülen ve hayvanın çevreye adaptasyonunu sağlayan döngüsel stres, bu tiplerden bazılarıdır (7).

### **2.3. ISI STRESİNE ADAPTASYON VE GELİŞEN YANITLAR**

Isı stresinin verim üzerindeki etkileri, doğal çevrelerinde yaşayan yaban hayvanlarında olduğu gibi (21) evcil çiftlik hayvanlarından özellikle ruminantlarda da gözlemlenmektedir (13,22,23). Bu etkinin sebeplerinden biri olarak ruminantların çok uzun zamandan beri süregelen evcilleştirilme süreçlerinde et, süt, yavru verimi yönünden yapay seçilime uğraması

ve ısı toleransının bu parametrelerle negatif korelasyon içerisinde olmasıdır (24,7). Buna rağmen evcil hayvanlar, zorlayıcı çevre koşullarıyla baş edebilmelerini sağlayan adaptasyonlara ve farklı seviyelerde yanıtlara sahiptir (Tablo 1) (25).

#### **2.3.1. DAVRANIŞSAL, FİZYOLOJİK VE NÖROENDOKRİN YANITLAR VE ADAPTASYON**

Seijan ve ark. (25) koyunlarda ısı stresine yanıtları Davranışsal, Fizyolojik, Nöroendokrin, Moleküler ve Hücrel olarak sınıflandırmıştır. Li ve ark. (26) yaptığı çalışmada meryaların, koçlara nazaran daha iyi yüksek-sıcaklık toleransına sahip olduğunu göstermişlerdir.

**Tablo 2.** Koyunlarda Isı stresine Davranışsal, Fizyolojik, Nöroendokrin yanıtlar ve adaptasyon

Davranışsal Yanıtlar	<ul style="list-style-type: none"><li>- Otlama saatlerini hava sıcaklığına göre düzenleme,</li><li>- Gölge arama,</li><li>- Konumunu güneşe dik şekilde değiştirme,</li><li>- Salya veya burun sekresyonuyla vücutlarını nemlendirme,</li><li>-Ayakta durma, yürüme, ruminasyon, yem arama ve su içme düzeninde değişiklikler.</li></ul>	22,26
Fizyolojik Yanıtlar	<ul style="list-style-type: none"><li>-Sık sık soluma,</li><li>-Nabız, rektal sıcaklık, terleme hızı artışı,</li><li>-Yem alımında azalma, su tüketiminde artma,</li><li>-Et ve süt veriminde düşme,</li><li>-Kan ve süt glikoz, mineral, metabolit seviyelerinde değişiklikler.</li></ul>	11,24,26
Nöroendokrin Yanıtlar	-Hipotalamo-hipofizer ve Hipotalamus-Hipofiz-Adrena Axis'in güdümündeki yanıtlar (CRH/ACTH/Kortizol hormon sistemi aktivasyonu, TSH üretimi azalması	11
Adaptasyonlar	<ul style="list-style-type: none"><li>-Scrotum ter bezi sayısının fazla olması,</li><li>- yüksek respirasyon hızı</li><li>-Böbrek medullasının kalın olması,</li><li>-Suyun bağırsaklardan iyi emilimi,</li><li>-Uzun bacaklar, kısa tüyler, yüksek terleme oranı, geniş vücut yüzey alanı, yağlı kuyrukluluk, düşük metabolik hız, yüksek yemden yararlanma,</li></ul>	11

## 2.3.2. MOLEKÜLER VE HÜCRESEL YANITLAR

### 2.3.2.1 OKSİDATİF STRES

Isı stresine karşı moleküler ve hücresel yanıtların en önemli sebeplerinden bir tanesi yine ısı stresi kaynaklı veya bağımsız gelişen oksidatif streştir. Oksidatif stres, peroksitler, süperoksit, hidroksil radikalleri, singlet oksijen gibi Reaktif Oksijen Türleri'nin (ROS) üretimi ile, ROS'a karşı mevcut savunma sistemi arasındaki dengesizlikten kaynaklanmaktadır (27).

İlk yapılan çalışmalarda, ısı stresine ve oksidatif strese karşı oluşan yanıtlar arasında benzerliklerin bulunmasından dolayı, ısı stresinin oksidatif stresi indükleyen bir etmen olduğu tahmin edilmekteydi (18). Isı stresi sırasında *Manganez Süperoksit Dismutaz* seviyesinin yükselip, peroksiredoxin 2 seviyesini düşmesi; yani antioksidan yanıtın gerçekleşmesi bu fikri destekler niteliktedir (28). Güncel çalışmalar sonucunda ısı stresi kaynaklı olarak prooksidan ve antioksidanların serbest durum konsantrasyonlarındaki bozulmanın, serbest radikallerin ve ROS'ların aşırı üretimine sebep olduğu ve bunun sonucunda oksidatif stresin ortaya çıktığı belirlenmiştir (18). Bunun yanında proinflamatuvar mediyatör genlerin (*NF-κB* and *TNF-α*) ısı stresi kaynaklı upregüle olması (ifadesinin artması) da oksidatif stresin sebepleri arasında gösterilmektedir (28). Bu bilgilerin ışığında son yıllarda yapılan çalışmalarla birlikte, ısı stresi kaynaklı oksidatif hasarın birçok evcil hayvan türünde gözlemlendiği kabul edilmiştir (29,30) Gelişen hasarlara karşı

verilen hücresel boyuttaki yanıtlardan biri, evrimsel süreçte çok iyi korunmuş olan ve ısı stresi ile indüklenmiş oksidatif stres bağımlı olarak gelişen apoptoz mekanizmasıdır. Isı stresi kaynaklarından UV radyasyon, indirekt olarak reaktif oksijen türlerinin üretimlerinin artışına (31) ve sonucunda apoptoz sinyal oluşumuna neden olmaktadır. Pro-apoptotik bir protein olan *Bcl-2*'nin (*B-cell lymphoma 2*) inhibisyonu ile genişleyen dış mitokondriyal zarın porlarından geçen *Sitokrom-c*'nin sitozoldeki konsantrasyonunun artışı ile devam eden süreç kaspaz-9 ve kaspaz-3'ü aktive ederek DNA hasarına neden olmaktadır (32,33). Reaktif oksijen türlerinin DNA üzerinde oluşturduğu fazla sayıda oksidatif hasar tanımlanmıştır. Bunlar arasından, üzerine yoğun çalışmalar yapılmış olan *7,8-Dihidro-8-oksoguanin(8-OH-Gua)*, görülme sıklığı, mutajenik özelliği, oksidatif DNA hasarı ve mutajenitesi için biyobelirteç olarak öne çıkmaktadır (34). Oksidatif DNA hasarlarında da tamir mekanizmalarının çalışmadığı ağır hasarlı durumlarda apoptoz mekanizması devreye girmektedir (35).

Oksijen metabolizmasındaki hücresel solunumun ürünleri olarak karşımıza çıkan ve tüm aerobik organizmaların sürekli olarak ürettiği yapılar olan ROS'un düşük konsantrasyonları, hücresel sinyal mekanizmalarında kullanılmaktadır (18).

NADPH enzimleri başta olmak üzere nötrofiller, monositler, kardiyomiyositler, endotel hücreleri, ksantik oksidaz, sitokrom p450, lipooksijenazlar, nitrik asit sentetazlar tarafından üretilen ROS'ların fizyolojik



süreçlerdeki etkileri Tablo 3'de özetlenmiştir.

**Tablo 3:** NADPH enzimleri başta olmak üzere nötrofiller, monositler, kardiyomyositler, endotel hücreleri, ksantik oksidaz, sitokrom p450, lipooksijenazlar, nitrik asit sentetazlar tarafından üretilen ROS'ların fizyolojik süreçlerdeki etkileri (36).

Yaşlanma	Bağışıklık	MSS	Fertilite
<ul style="list-style-type: none"><li>•Ökaryotlarda yaşlanmayı kontrol eden Rapamisin Hedefleri'nin ekspresyon ve aktivasyonlarını fizyolojik ve patolojik süreçlerde module ederler.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>•T lefonsitlerin hücreiçi sinyal dönüşüm basamaklarını tetikler</li><li>•Redüktif/oksidatif makrofaj dengesiyle sağlanan Tip I, Tip II ve T Yardımcı Hücreleri oranının kontrolüne katılmaktadırlar.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>•Serebral Yıldız Hücreleri'nin inhibitör sinapslarının güçlendirilmesini sağlayan olayları harekete geçirmesinde etkilidirler.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>•Sperm hücresinde kromatin yoğunlaşmasına katılırlar.</li><li>•Siklik AMP üretim basamağını tetikleyerek Akrozom Reaksiyonu için gerekli "spermatozoa hiperaktivasyonu" koşulunun yerine getirilmesine katkıda bulunurlar.</li><li>•Sperm-oosit füzyonuna katılırlar.</li></ul>

ROS'ların temel oluşum sistemi, normal koşullarda üçlü (triplet) formda olan moleküler oksijenin dış kabuğundaki elektronların, yüksek bir enerji haline geçmesi ve singlet ( $^1O_2$ ) form kazanmalarına dayanmaktadır (37).

Bu temel sistem, farklı yollar üzerinden gerçekleşebilmektedir. Örneğin, ısı stresi, ferritinden demir salınımı arttırarak Geçiş Metal İyonları'nın (TMI) aşırı üretilmesine ve TMI'nin oksijene elektron vererek oksijenin, Süperoksit anyon veya Hidrojen peroksit'e dönüşümüne sebep olmaktadır. Özellikle Hidrojen peroksitin, Fenton reaksiyonuna uğraması sonucunda, son derece reaktif olan Hidroksil Radikalleri açığa

çıkılmaktadır. Mitokondri dışındaki ROS üretimi ise *NADPH* oksidazın *NADPH*'i, *NADP*<sup>+</sup>'ya dönüştürücü reaksiyonunda görülmektedir (38). Ayrıca ROS artışı, *INFB* (*Interferon Beta*)'ya uzun süre maruz kalınması sonucunda da görülmekte ve hücrel yaşlanmayı tetiklemektedir (39).

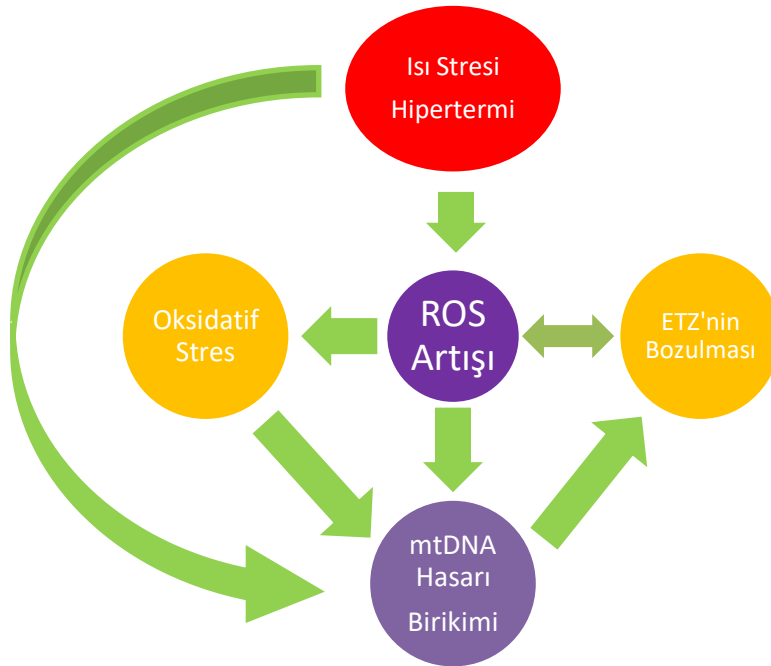
Sinyal mekanizmalarındaki görevleri dışında ROS artışı, genel olarak lipidlerin, proteinlerin, nükleik asitlerin spesifik olmayan modifikasyonlarıyla/yıkımlanmalarıyla sonuçlanmaktadır (40). Reaktif Oksijen Türleri,

- 1) Amino asitlerin direkt oksidasyonu,

- 2) Lipid peroksidasyonu ürünleriyle reaksiyon,
- 3) Nitrik Oksit'in ROS ile reaksiyonu sonucu oluşan Reaktif Nitrojen Türleri'yle reaksiyonlar,
- 4) Peptit omurga kopmalarına sebep olan oksidasyon
- 5) Metal kofaktörleri ile ROS'un direkt etkileşimi ile proteinler üzerinde etkili olmaktadır (18).

Hücrenin, ısı stresiyle baş edebilmesi için kritik öneme sahip olan enerji

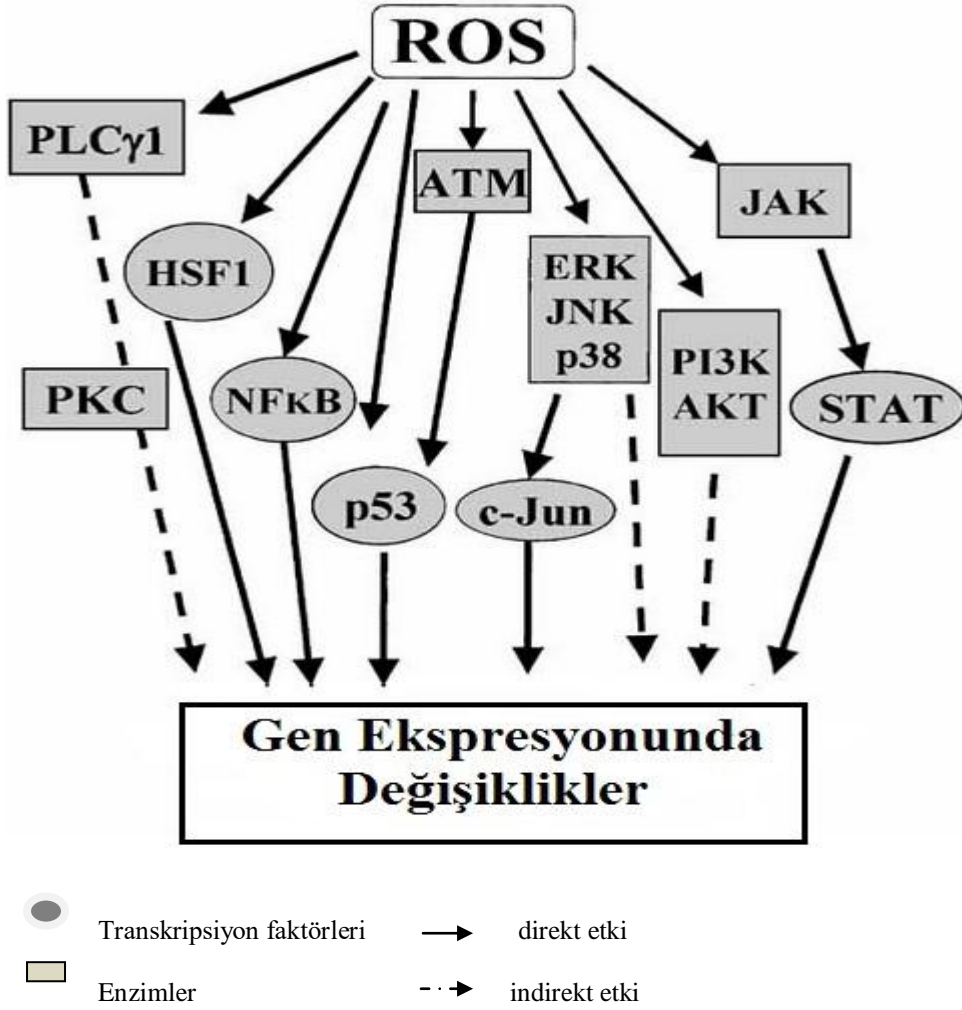
üretiminin ana kaynağı mitokondridir ve ısı stresinin etkisiyle, tolare edemeyeceği düzeye ulaşan ROS seviyeleri ilk olarak bu organeli etkilemektedir (England ve ark., 2004). Mitokondriyal membrandaki başlıca fosfolipid bileşiklerinin , çift bağlara sahip Doymamış Yağ Asitleri'nce zengin olması, ROS kaynaklı oksidatif stresin bu organeli yüksek düzeyde etkilemesine sebep olmaktadır. (14).



**Figür 2.** Isı Stresi kaynaklı Reaktif Oksijen Türleri artışının sonuçları ve bu sonuçların aralarındaki etkileşimleri. mtDNA'da, ROS'ların ana kaynağı olan Elektron Taşıma Zinciri'nde (ETZ) görevli birkaç protein kodlanmaktadır. Buna bağlı olarak mtDNA'daki ROS veya Hipertermi indüklü herhangi bir bozulma, tüm sistemin siklus haline dönüşmesine sebep olmaktadır. (Bardaweel ve ark. 2018' deki (36) bilgilerden yararlanılarak oluşturulmuştur.)

Figür 2'de de görüldüğü üzere kompleks ve sürekli ısı stresi durumunda döngü olarak kabul edilebilecek olan bu sistem, hücrenel veya organizma düzeyinde ölümlerle sonuçlanabilecek apoptozis/nekroz yollarını

tetikleyebilmektedir. Bununla birlikte direkt veya indirekt etkilediği enzim ve transkripsiyon faktörleri üzerinden, genlerin ifadelerini de etkilemektedir (Figür 3).



**Figür3:** ROS artışına bağlı gen ekspresyonu üzerinde etki yolları. **ATM:**ataxia-telangestia mutated, **ERK:**extracellular signal-reglated kinazlar, **HSF1:**Heat Shock Transcription Factor 1, **JAK:** Janus protein kinaz, **JNK:** c-Jun N-terminal Kinazlar, **NF $\kappa$ B:** Nuclear factor  $\kappa$ B, **PI3K:** fosfoinositid 3-kinaz, **PKC:** Protein kinase C, **PLC- $\gamma$ 1:**fosfolipaz C- $\gamma$ 1, **STAT:**signal transducer and activators of transcription (Metindale ve Holbrook 2002 ‘den (41-2) Türkçeleştirilmiştir)

### 2.3.2.2. DİĞER MOLEKÜLER VE HÜCRESEL YANITLAR

Isı stresinin kompleks yanıt sistemlerinin uyarımı, moleküler ve hücresele seviyeden başlamaktadır. Hücre proliferasyonu ve ölümü, serbest radikallerin salınımı, inflamatuvar yanıt ve glikozis/glikoneogenezis ile ilgili yollar, stres sürecinde etkilenenlerin başlıcalarıdır (43).

Murciano-Granadina ırkı sütçü keçilerde yapılan çalışmada incelenen

23.000’e yakın transkriptten elde edilen veriler, ısı stresinin, kan hücrelerinde 39 genin ifadesinde artışa, 74 genin ise ifadesinde azalmaya sebep olduğunu göstermektedir. Bu düzeydeki ifade değişikliklerinin sebebi olarak, yüksek düzeyli kromatin yapısının gen düzenlenmesiyle birleştirilmesinde kilit faktör olan *SATB1* (*special AT-rich sequence-binding protein-1*) (44) ile transkripsiyonel baskılama özelliği gösteren *PPARD*’nin (*peroxisome proliferator-activated receptor delta*), ısı

stresine maruz kalmış kan hücrelerindeki en fazla etkilenen proteinler olmaları gösterilmiştir (43).

Stres faktörlerine karşı yangısal yanıt ve yağ metabolizmasının düzenlenmesinde rol alan *LXR/RXR (Liver X Receptor-Retinoid X Receptor)* sinyal yolağı, ısı stresinden etkilenmektedir (45). Moradi ve ark'nın (46) 2012 yılında koyunlarda yağ depolanmasıyla bağlantılı olan QTL (Quantitative Trait Locus) SNP (Single Nucleotide Polimorphism) taraması yaptıkları çalışmada, İran ince kuyruklu ve İran yağlı kuyruklu koyun ırkı populasyonları karşılaştırılmış ve 5. kromozom üzerinde, neredeyse tamamı sığırlarda stres toleransını, yağ ve karkas özelliklerini etkileyen QTL'ler ile örtüşen, 7 bölge tanımlanmıştır. Bu sonuç, özellikle sığır ve koyun gibi yakın akraba türlerde ısı stresine kompleks yanıt ve adaptasyonların benzerlik gösterebileceğini düşündürmektedir.

### 3. HSP (HEAT SHOCK PROTEINS, ISI ŞOKU PROTEİNERİ) VE HSP GENLERİ

HSP'ler, moleküler ağırlık ve biyolojik fonksiyon yönünden farklılıklar gösteren (11), evrimsel süreçte türler arasında iyi düzeyde korunmuş olan ve ifadeleri, ısı stresi dahil farklı stres faktörleri tarafından indüklenen moleküler şaperonlardır (46,47,48). Kan dolaşımına genellikle hücre hasar sırasında katılmaktadırlar (28).

Genel olarak HSP'ler, şaperon özelliklerinden dolayı, organize olmakta olan ve stres kaynaklı denatüre olmuş

proteinlerin katlanmalarını, açılmalarını ve yeniden katlanmalarını sağlamaktadır (14). Bir şaperonun spesifik aktivitesi; yapısı ve ona dahil olacak olan proteinin boyut ve konumu tarafından belirlenmekte (48) ve bu dahil olacak olan proteinlerden bir kısmı da ko-şaperonlar olarak isimlendirilmektedir (49). *Hop* (HSP70 ve HSP90 Organizing Protein), *Hip* (HSP70-Interacting Protein), *Bag-1* (BCL2 Associated Athanogene 1), *JDP* (*J-Domain Protein*) (50) ve *CHIP* (*C-terminus of Hsc70-interacting protein*) gibi bazı ko-şaperonlar, HSP'lerin fonksiyonlarını modifiye ederken, hücre içi fonksiyonlarını gösterebilmeleri için gereklidirler (49).

Hipertermi, hücre sel farklılaşma, kalori kısıtlaması, büyüme faktörleri, hormonal uyarım, doku gelişimi, paraziter veya bakteriyel enfeksiyonlar, yangı, ateş yükselmesi, UV radyasyon, oksidatif yıkım, fiziksel yaralanma ve kimyasal stres etkenleri gibi farklı hücre sel stres faktörlerine yanıt olarak HSP ailesinde bulunan genler koordineli şekilde ifade edilmekte ve sentezleri en fazla ince bağırsakta gerçekleşmektedir (47,51). Sentez sürecine baktığımızda, stres faktörünün etkisinin öncesinde HSP90 gibi şaperon proteinleriyle birlikte farklı komplekslerin dahilinde monomerik (inaktif) formlarında olan HSF (Isı Şoku Transkripsiyon Faktörleri)'ler; stres faktörünün etkisiyle dahil olduğu kompleksten ayrılmaktadır. Hem çekirdek hem de sitozolde gerçekleşen bu sürecin ardından *Elongation factor 1-alfa1* gibi proteinlerin etkisiyle trimerize olan aktif HSF'ler hem direkt olarak hedef genin promotor bölgelerindeki özgün bölgelere - Isı Şoku Elementleri- bağlanmakta hem de *mTORC1(Mammalian Target of Rapamycin Complex 1)* dimeri ve

*CaMKII(Calcium/calmodulin-dependent protein kinase II)* gibi komplekslerle fosforilasyonu sonucu oluşan formlarıyla, ilgili hedef genin ifadesini düzenlemektedirler (52,18)

HSF'ler, HSF 1-2-3-4 olarak sınıflandırılmaktadır (52). Memelilerde bu faktörlerden HSF1 ve HSF4 üretilmektedir ve HSF1'in direkt olarak çiftlik hayvanlarında termotoleransla ilişkisi bulunmaktadır. Isı stresi HSF1 ve HSF3'ü aktive ederken; şaperonların devam eden ifadelerini destekleyen ve hatalı katlanmış proteinlerin indirgenmesi için düzenleyici

**TABLO 4:** HSP Gen Aileleri Sınıflandırmaları

Mol.Ağırlık sınıflandırması	Temel lokalizasyonları	Aile üyeleri gen isimleri
<b>Hsp40</b>	Sitoplazma	DNAC5, DNAJC5B, DNAJC5G, DNAJA1, DNAJA2, DNAJB1, DNAJB2, DNAJB12
<b>Hsp70ailesi (HspA, Hsp70 üstalesi üyesi)</b>	Sitoplazma, E.R., Mitokondri	HSPA1A, HSPA1L, HSPA2, HSPA4, HSPA4L, HSPA5, HSPA6, HSPA8, HSPA9, HSPA12A, HSPA14
<b>HSP90</b>	Sitoplazma, E.R., Mitokondri	HSP90AA1, HSP90AB1, HSP90B1
<b>HSP110 (HspH, Hsp70 üstalesi üyesi)</b>	Sitoplazma, E.R., Mitokondri	HSP105, APG-2, APG-1, HSP12A

57,58 ve 59 nolu kaynaklardan yararlanılarak oluşturulmuştur.

### 3.1. HSP 70 ve HSP 90

HSP70 gen ailesi, en iyi korunmuş ve en çok çalışılmış olan HSP ailesidir (48). HSP70'in farklı türlerde,

1. Büyük ve küçük ruminantlarda termotolerans'la direkt bağlantılı

görevini yürüten HSF2, diğer stres faktörleri tarafından aktive edilmektedir (54).

Katschinski ve arkadaşlarının (55) çalışması, bir ROS olan Hidrojen peroksitein(HP), HSF1'in DNA üzerinde bağlanacağı bölgenin aktivitesini arttırdığını önermektedir. Bununla birlikte Adachi ve arkadaşlarının (56) çalışmasında HP'nin HSF1 aracılı transkripsiyonu hedeflediğini; ama HSE'nin aktivasyonunu düşürerek ısı stresi yanıtını inhibe ettiğini belirtilmektedir.

2. Isı stresine immun yanıtın elemanlardan biri olan olduğu ve ısı stresine maruz kalmış koyun lenfositlerinde ekspresyonlarının arttığı (14),

- glikokortikoid reseptörleri bağlanarak ilk yanıt katıldığı(25),
3. Karsinogenezis'te rol aldığı,
  4. Hücresel membranlardan proteinlerin geçişini asiste etme ve kaspaz yolağı aktivasyonunun üst ve alt basamaklarına etki ederek apoptozis inhibisyonuna katıldığı bildirilmiştir (48).

Collier ve ark.'nın (60) sığırlarda yaptığı çalışmada, konfor zonu kontrol grubundaki hücreler ile ısıya maruz bırakılmış meme epitel hücrelerindeki genlerin ifadeleri karşılaştırılmış ve dikkate değer düzeyde farklılık gösteren 304 gen belirlenmiştir. Strese maruz kalan hücrelerde ilk birkaç saatte ifadesi yüksek olanlardan, yani hücre ve protein tamiri ile ilgili olanlardan bir tanesi de *HSP70* genleridir.

*HSP90* üstailesi, 85–90 kDa arası moleküler ağırlığa sahip olan (46) *HSP90* alfa, *HSP90* beta ve *GRP94* şaperonlarından oluşmaktadır (60). *HSP90* alfa ve beta izoformları, ökaryotik hücrelerin canlılığı için kritik öneme sahiptir (48).

Isı stresi altındaki sığır, at, koyun, keçi ve kanatlı lenfositlerinde, *HSP70* ile *HSP90*'ın ifadelerinin arttığı bildirilmektedir. Bununla birlikte koyunlarda *HSP90*'ın bazal ifadesinin sadece ısı stresinde değil; protein kodlayan genlerin promotor bölgelerindeki polimorfizmlerle de gerçekleştiği gözlemlenmiştir (11).

Stresin söz konusu olmadığı durumlarda sitozolde en çok bulunan proteinlerden biri olan (62) *HSP90*, hücre yaşamının devamlılığında kritik rolü olan ve “client” proteinler olarak adlandırılan sinyal iletim mediyatörlerinin olgunlaşma ve

stabilizasyonunda görevlidir. Hücrede seviyelerinin artışı, ısı stresinin oluşturduğu hasarlara karşı direnci arttırma ve apoptozun engellenmesinde pozitif etkilidir (63).

*HSP90*'ın sitoplazmik formu olan *HSP90AA1*'in promotor bölgesindeki bir SNP'nin, ısı stresine maruz kalmış farklı koyun ırkları arasındaki gen ifadesi farklılıklarıyla bağlantılı olduğu bildirilmiştir (64). Bunun ötesinde, aynı genin promotor bölgesindeki polimorfizmlerin, koyunlarla birlikte Caprine alt ailesine ait vahşi türlerde de görülmesi, yüzyıllardır süregelen verim yönünde yapay seleksiyona rağmen, değişen iklim koşullarına adaptasyon ile alakalı çok eski mutasyonların önemini göstermektedir (65).

~~*HSP90*, *HSP70* ile birlikte *HSF-1*'e bağlanma yeteneğiyle diğer *HSP*'lerin ifadelerinin düzenlenmesine katılır (49).~~

Isı stresine maruz kalan/bırakılan hayvanlarda yapılan çalışmalar sonucu çeşitli belirteçler ve belirteç adayları ortaya atılmıştır. Gorniak ve ark. (66) yaptıkları çalışmada THI indeksinin 60'ın üzerinde olduğu koşullarda orta laktasyondaki Holştayn ırkı sığırlarda süt veriminin düştüğünü rapor etmişlerdir. THI'nin azalmasıyla süt yağı ve süt proteininde artış olduğu belirtilmiştir ki bu iki parametre önemli süt kalite ve verim kriterleri arasındadır.

Kandaki aminoasitler ruminant meme dokusunda süt proteininin ana bileşenlerinden sorumludur. Birçok çalışma göstermektedir ki katabolik durum altında kanda dolaşan aminoasitler değişkenlik göstererek sütün protein oranını ve bileşimini değiştirmektedir (66).

Koyunlarda 28-40 °C ısı şartlarında ve %40-50 relatif nem koşullarında 2 haftalık süreçte HSF1 ve HSP70'in iskelet kası dokusunda 1,3 ve 3,5 kat arttığı rapor edilmiştir (67). Aynı çalışmada bu çevre koşullarında sadece HSF1 ve HSP70'in artmadığı aynı zamanda iskelet kaslarında Glutasyon Peroksidaz seviyesinde anlamlı şekilde artış gösterdiği rapor edilmiştir (p= 0,0070).

Isı stresi süt kalitesini ve verimini düşürerek her yıl kayda değer ekonomik kayıplara sebep olmaktadır. Tian ve ark. (68) ısı stresine maruz bırakılan ve bırakılmayan iki grup süt sığırında metabolomik ve lipidomik varyasyonları değerlendirdikleri çalışmada pirüvat, Linoleik asit, Glikoz, Betain, Asetoasetat, C16 Sfingonin, Araşidonik asit ve Fosfatidil Kolin gibi ısı stresi belirteçlerinin plazma ve sütte tespit etmişler ve bu bileşiklerin kan-süt bariyerindeki zayıflıktan dolayı süte geçtiğini, sütte ısı stresine bağlı ölçülebilir belirteç değeri taşıdığını rapor etmişlerdir.

Liu ve arkadaşları (69) akut ısı stresi (THI>84) oluşturdukları çalışmalarında sığırlarda süt yağ kompozisyonunu incelemişler ve sütte TAG ( Triaçil Gliserol) ve polar lipid profilinin akut ısı stresine maruz kalan ve kalmayan gruplar arasında kayda değer bir farklılık olduğunu belirtmişlerdir.

Son yıllarda yapılan çalışmalar ökaryotların düzenleyici proteinlerinin biyolojik aktivitelerinin HSP 70 ailesi tarafından düzenlendiğini göstermiştir. Bunlar arasında steroid hormon reseptörleri gibi nükleer reseptörler, kinazlar ve transkripsiyon faktörleri bulunmaktadır. Bu görevlerinde HSP 70'lere HSP 90 gibi proteinler eşlik

etmektedir. Bu sayede HSP 70'ler sinyal iletimi, hücre döngüsünün düzenlenmesi, hücre farklılaşması ve apoptozda etkili roller üstlenerek onkogeneze, nörodejeneratif ve otoimmün hastalıklar, viral infeksiyonlar ve yaşlanma gibi konularda önemli görevler üstlenmektedirler ( 17).

Kültüre edilmiş koyun lefonsitlerinde, sıcağa yanıt olarak HSP 70 ve 90 üretilmektedir. Isı stresi altındaki koyunların iskelet kaslarında, HSP70 mRNA ifadesinin 3,5 kat arttığı belirtilmiştir. Bu artışın, hücre koruyucu etkiler ve proteinlerin yeniden katlanması açısından termotoleransta gelişmeyi indükleyen bir mekanizma kaynaklı olduğu belirtilmiştir. HSP'lerin üretimleri hem sitokinlerin -özellikle IL-13'ün- hem de ısı stresinin etkisiyle indüklenebilmektedir. Hem IL-13 hem de ısı stresi HSP70'i indüklemektedir. Isı stresinin koyun ırkları arasında varyasyon göstermesi bazı çalışmalarla açıklanmaya çalışılmıştır (11).

HSP90AA1 polimorfizmi (HSP90'ın promotor bölgesindedir) ile ilgili olarak yapılan çalışmada ,başlangıç kodonunun 660 baz çifti yukarı (upstream) bölgesindeki C/G SNP ( Single Nucleotide Polimorphism)'i, koyun ırkları arasında ısı stresi sırasındaki gen ifadelerindeki farklılıkla ilişkili olarak bulunmuştur. Bu durum HSP gen ailesindeki polimorfizmlerin koyun ırkları arasındaki ısı toleransı varyasyonunu açıklamaktadır (11).

Sejian ve ark. (70) ısı stresi sırasında tanımlanmış olan birkaç gen: *HSP*, *HSF-1*, *Tiroid hormon reseptör*, *Prolaktin Reseptör Genlerini* çalışarak



tanımlanan Termo-tolerant genler, ısı stresinin seviyesinin belirlenmesinde uygun bir belirteç olarak kullanılabilir ve üstün termo-tolerant ırkları geliştiren marker-destekli seleksiyon yetiştirilmesi için kullanımının mümkün olabileceğini rapor etmişlerdir.

Isı toleransındaki verim odaklı seleksiyona bağlı olarak görülen düşüş bu tip seleksiyonlar ile telafi edilebilir ancak verim yönü ile olan negatif kolerasyon ilişkisi de göz önünde bulundurulmalıdır.

Isı şok proteinleri gen ailesinin türler arasında korunmuş olması, bazı çiftlik hayvanlarının model organizma olarak çalışılma potansiyelini de gündeme getirmiştir. Varela ve ark. (71) koyunlarda HSP90'nın spontan gelişen Ovine Pulmoner Adenoma ( OPA) olgularında ifade edildiğini ve bu bulgudan yararlanılarak OPA'nın Akciğer Adenokarsinomlarında, HSP90 inhibisyonunun etkilerinin karşılaştırmalı incelenmesi açısından hayvan modeli olarak kullanılabilirliğini belirtmişlerdir.

## SONUÇ

Ülkemizde verim amaçlı hayvan yetiştiriciliği genel olarak ekstansif koşullarda yapılmaktadır. Özellikle bahar aylarının gelmesiyle hayvanlar mera ve otlaklarda otlatılarak ısı stresine maruz kalma süreleri artmaktadır. İyi bakım-besleme gibi optimal koşullar sağlandığında bile verim artışı sağlanabilmesine karşın sadece bakım-besleme ile her koşulda yeterli iyileşme sağlanamaz. Fenotipin, genotip ve çevrenin toplamından oluştuğunu göz önünde bulundurarak hayvanlarda maksimum verimliliğin fenotipe yansması için, genetik değeri ne kadar yüksek olursa

olsun, çevre koşullarının etkisi yadsınamaz.

Sıcakkanlı hayvanlar çevre ile etkileşim içindedir. Çevresel faktörlerde olan değişimlere göre adaptasyon yeteneklerini geliştirmişlerdir. Bu uyum yetenekleri sayesinde ekstrem çevresel koşullardan en az zarar görecektir şekilde metabolizmalarını ayarlarlar.

Bu derlemede, önemli çevre faktörlerinden iklim değişikliğine bağlı ısı stresi ve buna karşı çiftlik hayvanlarında oluşan, ısı yanıt ve adaptasyonlardan ve hücresel yanıtın önemli elemanlarından biri olan HSPs (Heat Shock Proteins, Isı Stresi Proteinleri) ile ilgili çalışmalardan bahsedilmiştir. Yapılan çalışmalar göstermektedir ki tüm bu faktörler çiftlik hayvanlarında genel durumu, fizyolojik parametreleri, et ve süt verimini etkilemektedir. Yıl içerisinde ısı stresine maruziyet sonucu gelişen verim düşüşleri büyük ekonomik kayıplara sebep olmaktadır.

Küresel ısınmaya bağlı oluşan sıcaklık artışları dünya üzerinde yaşayan tüm canlıları farklı oranlarda ve alanlarda da olsa etkilemektedir. Isı stresinin gen ve protein düzeyindeki etkilerinin tam olarak aydınlatılması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Sadece hayvanlar değil insanlar üzerinde de çeşitli etkileri olan ısı stresi ve gen ifadesi düzeyindeki etkiler, birçok çalışmada kanser ile de ilişkilendirilmiştir. Bu bağlamda hem hayvan hemde insan sağlığı açısından aydınlatılması gereken bir konu olan ısı stresi ve ısı şok proteinleri konusunda, HSP'lerin evrimsel süreçte türler arasında korunmuş olmasından yararlanılarak çiftlik hayvanları aynı zamanda bir model



organizma olarak incelenme potansiyeline sahiptir.

## Kaynaklar

1. Hallam, A., Wignall, P. B. (Ed) (1997) The study of mass extinction. *Mass Extinctions and Their Aftermath* (s.1-23), Oxford, OUP
2. Barnoski, D. A., Matzke, N., Tomiya, S., Wogan, G.O.U., Swartz, B., Quental, B.T, Marshall, C., McGuire, J.L., Lindsey, E.L., Maguire, K.C., Mersey, B., Ferrer, E.A. (2011) Has the Earth's Sixth Mass Extinction Already Arrived?. *Nature*, 471(7336), 51-57, doi:10.1038/nature09678
3. Ceballos, Gerardo; Ehrlich, Paul R. (2018). "The misunderstood sixth mass extinction". *Science*. 360 (6393): 1080–1081. DOI: 10.1126/science.aau0191
4. 4. Ripple, W.J., Wolf, C., Newsome, T.M., Galetti, M., Alamgir, M., Crist, E., Mahmoud, M.I., Laurance, W.F. (2017). World Scientists' Warning to Humanity: A Second Notice. *BioScience*. 67 (12): 1026–1028 doi: 10.1093/biosci/bix125
5. IPCC, 2013: *Climate Change 2013: The Physical Science Basis. Contribution of Working Group I to the Fifth Assessment Report of the Intergovernmental Panel on Climate Change* [Stocker, T.F., D. Qin, G.-K. Plattner, M. Tignor, S.K. Allen, J. Boschung, A. Nauels, Y. Xia, V. Bex and P.M. Midgley (eds.)]. Cambridge University Press, Cambridge, United Kingdom and New York, USA
6. Letcher, T. M. (2019) Why do we have global warming?. Letcher, T. M. (Ed), *Managing Global Warming An Interface of Technology and Human Issues*, (s:3-15), ABD, Academic Press
7. Seijan, V., Bhatta, R., Gaughan, J., Malik P. K., Naqvi, S. M. K., Lal, R. (2017) *Breeding for Climate Change Adaptation and Mitigation*. Seijan, V., Bhatta, R., Gaughan, J.(Ed), *Sheep Production Adapting to Climate Change*, Singapur, Springer Nature Singapore Pte Ltd,( s:58-59), DOI 10.1007/978-981-10-4714-5
8. Harris RB. (2010) Rangeland degradation on the Qinghai-Tibetan plateau: A review of the evidence of its magnitude and causes, *Journal of Arid Environments*(dergi), 74(1), 1-12, <https://doi.org/10.1016/j.jaridenv.2009.06.014>
9. Vermeulen SJ, Campbell BM. (2012) *Climate Change and Food Systems* (2012), *The Annual Review of Environment and Resources*, 2012, 37, 195-222, 10.1146/annurev-environ-020411-130608
10. United Nations (2017). 2 Temmuz tarihinde <https://www.un.org/development/desa/en/news/population/world-population-prospects-2017.html>
11. Seijen V., Bhatta, R., Goughan P., Malik, P.K., Nagvi, S.M.K., Lal R. (2017) *Adapting Sheep Production to Climate Change*. Seijan, V. (Ed) *Sheep Production Adapting to Climate Change içinde* ( s.1-30), Singapur, Springer
12. TÜİK, (2018) .Hayvansal üretim istatistikleri. Erişim tarihi: 02.07.2019. Erişim adresi : <http://www.tuik.gov.tr/UstMenu.do?metod=temelist>
13. Kadzere, C. T., (2002) Murphy, M. R., Silanikove, N., Maltz, E.(2002) Heat Stress in Lactating Dairy Cows: A review., *Livestock Production Science*, 77(1), 59-91, [https://doi.org/10.1016/S0301-6226\(01\)00330-X](https://doi.org/10.1016/S0301-6226(01)00330-X)
14. Slimen, B., Najjar, T., Graham, A., Abdrabba, M.(2016) Heat stress effects on livestock: molecular and

- metabolic aspects, a review. *J. Anim. Physiol. Anim. Nutr.* 10(3), 401-12
15. Kerr, S. (2015) Livestock Heat stress: Recognition, Response and prevention. Washington State University Extension Fact Sheet. Erişim : <http://pubs.wsu.edu>
16. Yorulmaz, E. (2014). Koyunlarda Stresle İlgili Bazı Fizyolojik Parametrelerin Mevsimsel Değişimi (Yükseklisans Tezi) Adnan Menderes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, AYDIN.
17. Kaykı, M. 2016. Farklı mevsimlerde saanen keçilerinde HSP60 ve HSP70 gen ekspresyon profili ve bazı parametrelerle ilişkisi. Adnan Menderes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Aydın, (Danışman: Doç. Dr. Murat Yılmaz)
18. Slimen, I.B., Najar, T., Ghram, A., Dabbebi, H., Ben-Mrad, M., Abdrabbah, Mç (2014) Reactive oxygen species, heat stress and oxidative-induced mitochondrial damage. A review. *Journal International Journal of Hyperthermia* 30 (7) , 513-523 DOI:10.3109/02656736.2014.971446
19. Lallo, C., Smalling, S., Facey, A., Hughes, M. (2017) The Impact of Climate Change on Small Ruminant Performance in Caribbean Communities. Ganpat W., Isaac W.A. (Eds) *Environmental Sustainability and Climate Change Adaptation Strategies içinde* ( s.296-321 ), USA , IGI Global DOI: 10.4018/978-1-5225-1607-1.ch011
20. Marai, I.F.M., Ayyat, M.S., Abd El-Monem U.M. (2001) Growth performance and reproductive traits at first parity of New Zealand White female rabbits as affected by heat stress and its alleviation, under Egyptian conditions. *Trop Anim Health Prod* 33 (6):457–462
21. Erwin, K. L. (2009) Wetlands and global climate change: the role of wetland restoration in a changing World. Erwin, K. L. (Ed) *Wetlands Ecology and Management*. 17(71) Hollanda, Springer Netherlands, <https://doi.org/10.1007/s11273-008-9119-1>
22. Silanikove, N. (2000) Effects of heat stress on the welfare of extensively managed domestic ruminants., *Livestock Production Science*, 2000, 67(1-2), 1-18, [https://doi.org/10.1016/S0301-6226\(00\)00162-](https://doi.org/10.1016/S0301-6226(00)00162-)
23. Romero, R.D., Montero, P. A., Montaldo, H.H., Rodríguez, A.D., Hernández, C. J. (2013) Differences in body temperature, cell viability, and HSP-70 concentrations between Pelibuey and Suffolk sheep under heat stress. *Trop Anim Health Prod.* 45(8):1691-6. doi: 10.1007/s11250-013-0416-1.
24. Baumgard, L. H., Rhoads Jr., R. P. (2012) Effects of Heat Stress on Postabsorptive Metabolism and Energetics, *Annual Review of Animal Biosciences*, 1, (311-337), <https://doi.org/10.1146/annurev-animal-031412-103644>
25. Seijan, V., Bhatta, R., Gaughan, J., Malik P. K., Naqvi, S. M. K., Lal, R. (Ed) (2017) *Climate Change Impact on Immune Response in Sheep*. Seijan V. (Ed) *Sheep Production Adapting to Climate Change içinde* (d.97) , Springer Nature Singapore Pte Ltd, Sıngapur DOI 10.1007/978-981-10-4714-5
26. Li, F. K., Yang, Y., Jenna, K. Xia, C. H., Lv, S. J., Wei, W. H. (2018) Effect of heat stress on the behavioral and physiological patterns of Small-tail Han sheep housed indoors. *Tropical Animal Health and Production* 2018, 50( 8), 1893–1901 DOI: 10.1007/s11250-018-1642-3

27. Hayyan, M., Hashim, M.A., AlNashef, I.M. (2016). Superoxide Ion: Generation and Chemical Implication. *Chem. Rev.* 116 (5) ,3029-3085 DOI: 10.1021/acs.chemrev.5b00407
28. Abdelnour, S.A., El-Hack, E.Abd., Khafaga, A. F., Arif, M., Taha, A. E., ENoreldin, A.E. (2019) Stress biomarkers and proteomics alteration to thermal stress in ruminants: A review. *Journal of Thermal Biology* 79, 120-134 DOI: 10.1016/j.jtherbio.2018.12.013
29. Guo, J., Gao, S., Quan, S., Zhang, Y., Bu, D., Wan, J. (2018) Blood amino acids profile responding to heat stress in dairy cows. *Asian-Australas. J. Anim. Sci.* 31 (1), 47–53 doi: 10.5713/ajas.16.0428
30. Maibam, U., Hoodaa, O.K., Sharmab, P.S., Upadhyaya, R.C., Mohanty, A.K. (2018) Differential level of oxidative stress markers in skin tissue of zebu and crossbreed cattle during heat stress. *Livest. Sci.* 207, 45–50.
31. Sancar, A., Lindsey-Boltz, L.A., Unsal-Kaçmaz, K., Linn, S. (2004) Molecular mechanisms of mammalian DNA repair and the DNA damage checkpoints. *Annu Rev Biochem.* 2004;73:39-85. DOI : 10.1146/annurev.biochem.73.011303.073723
32. Sinha, K., Das, J., Pal, P.B., Sil, P.C. (2013) Oxidative stress: the mitochondria-dependent and mitochondria-independent pathways of apoptosis. *Arch Toxicol.* 87(7):1157-80. doi:10.1007/s00204-013-1034-4
33. Schultz DR1, Harrington WJ Jr. (2003) Apoptosis: Programmed Cell Death at a Molecular Level. *Semin Arthritis Rheum.* 32(6):345-69 doi: 10.1053/sarh.2003.50005
34. Evans M.D, Dizdaroğlu M, Cooke M.S. (2004) Oxidative DNA damage and disease: induction, repair and significance. *Mutat Res.* 567(1):1-61. DOI: 10.1016/j.mrrev.2003.11.001
35. Onur E, Tuğrul B, Bozyiğit F.(2009) DNA hasarı ve onarım mekanizmaları. *Türk Klinik Biyokimya Derg* 2009; 7(2): 61-
36. Bardaweel, S.K., Gul, M., Alzweiri, M., Ishaqat, A., ALSalamet, H.A., Bashatwak, R.M. (2018) Reactive oxygen species: the dual role in physiological and pathological conditions of the human body. *Eurasian J Med.*doi: 10.5152/eurasianjmed.2018.17397.
37. Turrens, J.F. (2003) Mitochondrial formation of reactive oxygen species. *J Physiol.* 552( 2): 335–344. DOI: 10.1113/jphysiol.2003.049478
38. Segal A.W, Abo, A. (1993) The biochemical basis of the NADPH oxidase of phagocytes. *Trends Biochem Sci* 18:43–47
39. Moiseeva O, Mallette FA, Mukhopadhyay UK, Moores A, Ferbeyre G. (2006) DNA damage signaling and p53-dependent senescence after prolonged beta-interferon stimulation. *Mol Biol Cell.* 2006 Apr;17(4):1583-92. DOI: 10.1091/mbc.e05-09-0858
40. Kurtdede E, Pekcan M, Karagül H. (2018) Florun Serbest Radikaller, Reaktif Oksijen Türleri ve Oksidatif Stres ile İlişkileri. *Atatürk Üniversitesi Vet. Bil. Derg.* 13(3): 373-379 DOI:10.17094/ataunivbd.326899
41. Metindale, J.C., Holbrook, N.J. (2002) Cellular Response to Oxidative Stress: Signaling for Suicide and Survival. *Journal of Cellular Physiology* .192:1–15. DOI: 10.1002/jcp.10119
42. Mujahid, A., Yoshiki, Y., Akiba, Y., Toyomizu, M. (2005) Superoxide radical production in chicken skeletal muscle induced by acute heat stress.

- Poult. Sci. 84, 307–314. DOI: 10.1093/ps/84.2.307
43. Salama, A.A.K., Caja, G., Hamzaoui, S., Badaoui, B., Castro-Costa, A., Façanha, D.A.E., Guilhermino, M.M., Bozzi, R. (2014) Different levels of response to heat stress in dairy goats. *Small Ruminant Research* 121(1), 73-79 DOI: 10.1016/j.smallrumres.2013.11.021
  44. Pavan, K. P., Purbey P.K., Sinha C.K., Notani, D., Limaye, A., Jayani, R.S., Galande, S. (2006) Phosphorylation of SATB1, a global gene regulator, acts as a molecular switch regulating its transcriptional activity in vivo. *Molecular Cell*. 22 (2): 231–43. DOI: 10.1016/j.molcel.2006.03.010
  45. Sumegi, J., Barnes, M.G., Nestheide, S.V., Molleran-Lee, S., Villanueva, J., Zhang, K., Risma, K.A., Grom, A.A., Filipovich, A.H. (2011) Gene expression profiling of peripheral blood mononuclear cells from children with active hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 117, 151–160. DOI: 10.1182/blood-2010-08-300046
  46. Moradi MH, Nejati-Javaremi A, Moradi-Shahrabak M. (2012) Genomic scan of selective sweeps in thin and fat tail sheep breeds for identifying of candidate regions associated with fat deposition. *BMC Genet* 13:10 DOI: 10.1186/1471-2156-
  47. Singh, KM., Sing, S., Ganguly, I., Nachiappon, RK., Ganguly, A., Venkatarraman, R., Chopra, A., Norula, H.K.(2017) Association of heat stress protein 90 and 70 gene polymorphism with adaptability traits in Indian sheep (*Ovis aries*). *Cell stress & chaperons*, 22(5), 675-684
  48. Garrido C, Gurbuxani S, Ravagnan L, Kroemer G.(2001) Heat shock proteins: endogenous modulators of apoptotic cell death. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 286(3), 433-42 doi:10.1006/bbrc.2001.542
  49. Kalmar B, Greensmith L (2009) .Induction of Heat Shock Proteins for Protection against Oxidative Stress. *Adv Drug Deliv Rev*. 61(4):310-18. doi: 10.1016/j.addr.2009.02.003
  50. Öztürk, E., Kahveci, N., Özlük, K., Yılmazlar, T. (2009) Isı şok proteinleri. *Ulusal Cerrahi Dergisi* 25(4): 131-136
  51. Du, J., Di, He-Shuang., Guo, L., Li, Z.H., Wang, G.L. (2008) Hyperthermia causes bovine mammary epithelial cell death by a mitochondrial-induced pathway. *Journal of Thermal Biology* 33, 37–47 doi:10.1016/j.jtherbio.2007.06.002
  52. Reactome (2019). 3.07.2019 tarihinde erişilmiştir. Erişim adresi: <https://reactome.org/>
  53. Fujimoto, M., Nakai, A.(2010) The heat shock factor family and adaptation to proteotoxic stress. *FEBS J*. 277, 4112–4125.
  54. Archana, P., Aleena, J., Pragna, P., Vidya, M., Niyas, A., Bagath, M., Krishnan, G., Manimaran, A., Beena, V., Kurien, E.(2017) Role of heat shock proteins in livestock adaptation to heat stress. *J. Dairy Vet. Anim. Res.* 5(1), 13-19 DOI: 10.15406/jdvar.2017.05.00127
  55. Katschinski D, Boos K, Schindler S, Fandrey J. (2000) Pivotal role of reactive oxygen species as intracellular mediators of hyperthermia-induced apoptosis. *J Biol Chem* 28:21094–8 DOI: 10.1074/jbc.M001629200
  56. Adachi M., Liu Y., Fujii K, Calderwood S.K., Nakai, A., Imai, K., Shinomura, Y. (2009) Oxidative Stress Impairs the Heat Stress Response and Delays Unfolded Protein Recovery. *PLoS One*. 11;4(11):7719 DOI: 10.1371/journal.pone.0007719
  57. Kampinga H.H, Vos M, Tanguay R.M, Bruford E. A. (2008) Guidelines for

- the nomenclature of the human heat shock proteins. *Cell Stress and Chaperones* (2009) 14:105–111. DOI 10.1007/s12192-008-0068-7
58. Jee H. (2016) Size dependent classification of heat shock proteins: a mini-review. *Journal of Exercise Rehabilitation*, 12(4):255-259. doi: 10.12965/jer.1632642.321
  59. Hao H, Naomoto Y, Bao X, Watanabe N, Sakurama K, Noma K, Motoki T, Tomono Y, Fukazawa T, Shrakawa Y, Yamatsuji T, Matsuoka J, Takaoka M. (2010) HSP90 and its inhibitors (Review). *Oncology Reports* 23: 1483-1492 DOI: 10.3892/or\_00000787
  60. Collier, R. J., Stiening, C.M., Pollard, B.C., VanBaale, M.J., Baumgard, L.H., Gentry, P.C., Coussens, P.M. (2006) Use of gene expression microarrays for evaluating environmental stress tolerance at the cellular level in cattle. *Journal of Animal Science*, 84, 1–13 DOI: 10.2527/2006.8413\_supple1x
  61. Csermeley, P., Schnaider, T, Soti, C., Prohaszka, Z., and Nardai, G. (1998) The 90-Kda molecular chaperone family: structure, function and clinical applications. A comprehensive review. *Pharmacol. Ther.* 79, 129–168 doi: 10.1016/S0163-7258(98)00013-8
  62. Wayne N , Mishra P , N. Bolon D. (2011) Chapter 8: Hsp90 and Client protein maturation. *Methods Mol Biol.* 787: 33–44. doi: 10.1007/978-1-61779-295-3\_3
  63. Zhang ,X.H., Wu , H., Tang ,S., Li ,Q.N., Xu ,J., Zhang , M., Su , Y.N., Yin , B., Zhao , Q.L., Kemper , N., Hartung , J., Bao, E.D. (2017) Apoptosis in response to heat stress is positively associated with heat-shock protein 90 expression in chicken myocardial cells in vitro. *J Vet Sci.* 18(2): 129–140. doi: 10.4142/jvs.2017.18.2.129
  64. Oner ,Y., Calvo, JH., Elmaci, C. (2013) Investigation of the genetic diversity among native Turkish sheep breeds using mtDNA polymorphisms. *Trop Anim Health Prod* 45:947–951 DOI:10.1007/s11250-012-0313-z
  65. Ortiz, J.S., González, C., Martínez, M., Mayoral, T., Calvo, J.H., Serrano, M.M. (2015) Looking for adaptive footprints in the HSP90AA1 ovine gene. *BMC Evolutionary Biology* 15:7 doi: 10.1186/s12862-015-0280-x
  66. Gorniak, T., Meyer, U., Südekum, K.H., Danicke, S. (2014) Impact of mild heat stress on dry matter intake, milk yield and composition in mid-lactation Holstein dairy cows in a temperate climate. *Archives of animal nutrition* 68(5):1-12 doi: 10.1080/1745039X.2014.950451.
  67. Chauhan, S.S., Celi, P., Leury, B.J., Clarke, I.J., Dunshea, F.R., (2014). Dietary antioxidants at supranutritional doses improve oxidative status and reduce the negative effects of heat stress in sheep. *J. Anim. Sci.* 92, 3364–3374. doi: 10.2527/jas.2014-7714.
  68. Tian, H., Zheng, N., Wang, W., Cheng, J., Li, S., Zhang, Y., Wang, J., (2016) Integrated metabolomics study of the milk of heat-stressed lactating dairy cows. *Sci. Rep.* 6, 24208 DOI: 10.1038/srep24208
  69. Liu, Z., Ezernieks, V., Wang, J., Arachchilage, N.W., Garner, J.B., Wales, W.J., Cocks, B.G., Rochfort, S., 2017. Heat stress in dairy cattle alters lipid composition of milk. *Sci. Rep.* 7, 961. DOI:10.1038/s41598-017-01120-9
  70. Sejian, V., Bagath, M., Krishnan, G., Rashamol, V.P., Pragna, P., Devaraj, C., Bhatta, R. (2019) Genes for resilience to heat stress in small ruminants: A review, *Small Ruminant Research*, 173, 42-53
  71. Varela, M., Golder, M., Farenna, A., de las Heras, M., Leroux, C.,

Palmarini, M. (2008) A large animal model to evaluate the effects of HSP90 inhibitors for the treatment of lung adenocarcinoma. *Virology*, 371 (1), 206-210.  
doi:10.1016/j.virol.2007.09.041

