

## Su Ürünlerinde Metallothionein Proteinleri

**Semra KÜÇÜK** <sup>1</sup> 

<sup>1</sup> Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Ziraat Fakültesi Su Ürünleri Mühendisliği Bölümü 09100, Aydın

**Öz:** Günümüzde su ve çevre evsel, tarımsal ve endüstriyel faaliyetler ile hızlı bir şekilde kirlenmektedir. Bu kirliliğin içinde ağır metal kirliliği oldukça önemli bir yer tutmaktadır. Suyun, toprağın ve atmosferin ağır metallerle kirlenmesi sonucu, doğal ortamlarında yaşayan veya yetiştiriciliği yapılan su ürünleri ağır metallerle kontamine olmaktadır. Bu nedenle, su ürünleri, ağır metal zehirlenmesine karşı kendini korumak için metallothionein olarak isimlendirilen korucu bir protein oluşturmaktadırlar. Metallothioneinler su ürünlerinden kahverengi alabalıklarda, tatlısu midyelerinde, yengeçlerinde ve beyaz karideslerde başarılı şekilde kirlilik indikatörü olarak kullanılmaktadır. Metallothionein tanımına ve özelliklerine ve ayrıca sucul canlılarda ağır metal indikatörü olarak metallothioneinlerin kullanıldığı araştırmalara bu derlemede yer verilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** metallothionein, indikatör, ağır metal, su ürünleri

### Metallothionein Proteins in Aquacultural Products

**Abstract:** Nowadays, water and environment have been polluted in a fast manner by domestic, agricultural and industrial activities. As a matter of fact that water, soil and atmosphere are polluted, aquacultural products in the nature or cultivated habitat are contaminated by heavy metals. Therefore, there is a protective protein called metallothionein in aquacultural products to protect them from heavy metal toxicity. Metallothionein is well used as heavy metals indicators in aquatic organisms such as brown trout, white shrimp, freshwater mussel and crab. Description of the metallothionein and its features, and the studies evaluating the metallothionein as heavy metals indicators in aquatic organisms is presented in this review.

**Keywords:** metallothionein, indicator, heavy metal, aquacultural products

### GİRİŞ

Dünyanın en büyük sorunlarından biri gün geçtikçe ilerleyen teknolojiye ve nüfus artışına paralel olarak çevre kirliliğinin artmasıdır. Bu kirlilik unsurlarından biri de ağır metal kirliliğidir. Ağır metaller endüstriyel faaliyetlerle (elektrik, kağıt, boya, plastik, metal kaplama sanayi), tarımsal (pestisit, gübre) ve madencilik faaliyetleriyle doğaya, suya, toprağa ve atmosfere salınmaktadır. Doğada biyolojik olarak parçalanmadan kalan ağır metaller (Cu, Zn, Cd, Pb, Hg) canlı dokularında birikim yapmaktadır. Özellikle, balıkların farklı dokularında farklı miktarlarda birikim yaptıkları bazı araştırmada saptanmıştır (Öztürk ve ark., 1995; Ünlü ve ark., 1995; Kalay ve Canlı, 2000; Çalta ve ark., 2000; Thophon ve ark., 2003; Van Dyk ve ark., 2007; Mol ve ark., 2010; Liu ve ark., 2011; Begum ve ark., 2013; Selvanathan ve ark., 2013). Ayrıca ağır metaller besin zincirine girerek bu zincirin en üst halkası olan insanlarda en yüksek birikim miktarlarına ulaşarak insan sağlığını tehdit edebilmektedir (Özkan ve ark., 2018).

Çevre kirliliğine yol açan ve canlı yaşamını olumsuz etkileyerek akut ve kronik zehirlenmelere sebep olan ağır metallerin insan besinini oluşturan su ürünlerini içeren gıdalardaki birikim miktarlarının belirlenmesi ve bu konuda gerekli önlemlerin alınması da önemli bir durum oluşturmaktadır.

Ağır metaller zehirli dozlarda balıklar üzerinde histopatolojik bozukluklara yol açmaktadır. Örneğin, sarı prenses balıkları (*Lepidochromis caeruleus*) 10-40 mg l<sup>-1</sup> kadmiyum konsantrasyonlarına maruz bırakıldığında solungaçlarda ödem, hiperplazi, kıkırdak ve epitel hücrelerde dejenerasyonlar, pillar hücrelerde dağılmalar; karaciğerde vakuolleşme ve dejenerasyon; dalakta dejenerasyon, vakuolleşme ve nekroz görülmüştür (Küçük ve ark., 2018). Bu konuda benzer çalışmalar mevcuttur.

Thophon ve ark. (2003), akut ve kronik kadmiyum zehirlenmesinde beyaz deniz levreği balıklarının (*Lates calcarifer*) solungaçlarında ödem, pillar hücrelerde dejenerasyon, anörim, hiperplazi; karaciğerinde sinosoidlerde kanlı tıkanma (kongesyon), hidropik şişme, vakuolleşme ve siyah granül yapılar saptanmıştır. Kadmiyumun tilapialarda (*Oreochromis mossambicus*) (Van Dyk ve ark., 2007), *Synechogobius hasta* adlı deniz balığı türünde (Liu ve ark., 2011), tatlısu kefallerinde (*Leuciscus cephalus*) (Yılmaz ve ark., 2011), *Opicephalus striatus* türünde (Bais ve Lokhande, 2012), Nil tilapialarında (*Oreochromis niloticus*) (Omer ve ark., 2012; Younis ve ark., 2015), *Clarias batrachus* türünde (Selvanathan ve ark., 2013) benzer histopatolojik semptomlar oluşturduğu rapor edilmiştir. Bakır zehirlenmesi tilapiaların (*Oreochromis mossambicus*) solungaçlarında ödeme, epitel dokuda kalkmalara, lamel damarlarında yoğun vazodilasyona, ayrıca az oranda proliferasyon sonucu lamellerde füzyonlara ve anörim ve karaciğerde vakuolleşmelere, nekroza sebep olmuştur (Figueiredo-Fernandes ve ark., 2007). Çinko zehirlenmesi yeşil sazanlarının (*Carassius gibelio*) solungaçlarında proliferasyona, dejenerasyona, hiperemia ve füzyona yol açmıştır (Velcheva ve ark., 2010). Ağır metaller insanlarda da bazı hastalıklara yol açmaktadır. Örneğin, yüksek arsenik periferik vasküler hastalığına, bazı deri hastalıklarına; yüksek kurşun zehirlenmesi çocuklarda sentral ve periferik sinir sistemi bozukluklarına ve hafıza kayıplarına; yüksek kadmiyum böbrek ve iskelet bozukluklarına sebep olmaktadır (Küçük, 2018).

**Sorumlu Yazar:** [skucuk@adu.edu.tr](mailto:skucuk@adu.edu.tr)

**Geliş Tarihi:** 28 Mayıs 2018

**Kabul Tarihi:** 7 Aralık 2018

## METALLOTİONEİN PROTEİNLERİ

Ağır metaller canlı bünyesine girdiğinde hücre metabolizmasını ve gelişimini olumsuz etkilemektedir. Özellikle hücreler kendini koruma metabolizmalarından biri olan metallothionein (MT) adında bir protein üretirler. Bu MT'ler tüm hayvanlar aleminde yaygındır. Bu proteinler vücutta bulunan ağır metalleri tutarak vücuttan uzaklaştırırlar (Ryan ve ark., 1994; Bayhan ve Ünübol Aypak, 2016).

MT'ler omurgalılar, omurgasızlar, bitkiler ve bakterilerin içinde yer aldığı büyük bir canlı grubunun hemen hemen hepsinde bulunan sitosolik polipeptidlerdir (Hamer, 1986). MT'ler düşük moleküler ağırlıklı (6-7 kiloDalton), sistein amino asidince zengin (%25-35), tek zincirli, metallere bağlanma kapasitesi yüksek protein molekülleridir. Bu proteinlerin sülfidril grubu (SH) metal iyonlarına bağlanırlar. Ancak metal bağlama bölgelerinin %50'si her zaman çinko ile doymuş durumdadır. Bir MT molekülü 6-7 Cd molekülünü bağlayabilmektedir (Kägi ve Vallee, 1960; Kojima ve ark., 1976; Hamer, 1986; de Miranda ve ark., 1990; Capdevila ve Atrian, 2011; Yang ve ark., 2015; Bayhan ve Ünübol Aypak, 2016). Balıklarda karaciğer, böbrek, solungaç ve sindirim sisteminde MT'ler çok yaygındırlar (Kovarova ve ark., 2009).

Kadmium bağlayan ilk proteine at böbrek korteksinde rastlanmıştır (Margoshes ve Vallee, 1957). O zamandan beri memeli, bitki, fungus, protozoa, balık ve diğer türlerde pek çok MT proteini keşfedilmiştir (Hamer, 1986; Yu ve ark., 1998, 2000; Liu ve ark., 2000; Yıldız ve ark., 2012). MT'ler olağandışı özel nükleotid dizisi içerirler. Bunun yanında histitin, aromatik kalıntılar içermezler ve 3 boyutlu yapıları kendilerine hastır (Vergani ve ark., 2005). MT proteinleri sadece kadmium (Loebus ve ark., 2013) civa ve kurşun gibi esansiyel olmayan ağır metalleri detoksifiye etmekle kalmaz. Aynı zamanda çinko ve bakır gibi esansiyel metalleri de dengede tutarlar (Coyle ve ark., 2002; Dąbrowska, 2012) ve ayrıca canlıları (hayvanlar, bitkiler ve mikroorganizmalar) radikal oksijen türlerine (Hassinen ve ark., 2011, Lv ve ark., 2013) ve DNA hasarlanmalarına (Higashimoto ve ark., 2009) karşı korurlar. MT'lerde yapılarında bulunan çok sayıdaki sistein kalıntısı sayesinde mercaptide bağı oluşturarak değişik ağır metallere bağlanabilirler (Cobbett ve Goldsbrough, 2002).

MT gen familyası memelilerde 4 alt gruba ayrılır. Bunlar MT-1'den MT-4'de kadar şekillenirler. MT'ler analitik kimyadan moleküller biyolojiye ve tıp alanlarına kadar birçok alanda kullanılmaktadır. Elde edilen birçok kanıt göre memelilerin MT-1/MT-2 genleri çinko homeostasis (dengesi) ve ağır metal toksisitesi ve oksidatif strese karşı korumada etkili olmaktadır (Vasak, 2005), MT3 geni temel olarak nöronlarda (sinir) ve sinirlerin bağ dokusu hücrelerinde (glia hücreleri) ve MT-4 geni ise epitel hücrelerde bulunmaktadır. MT yapısı ve fonksiyonları (Vasak, 2005) ve gen ekspresyonu (Li ve ark., 2006) üzerine birçok çalışma mevcuttur. MT'ler konusu üzerinde birçok veri elde edilmiştir. Fakat bu konular üzerine tam bir açıklık getirilememiştir.

## SU ÜRÜNLERİNDE METALLOTİONEİNLER

Bayhan ve Ünübol Aypak (2016) Büyük Menderes Nehri kefal (*Leuciscus cephalus*) ve tatlısu levrek (*Perca fluviatilis*) balıklarının karaciğer ve kas dokusunda Cu, Zn ve Cd birikim miktarlarını araştırmışlardır. Ayrıca balıkların karaciğer dokularında metallothionein düzeylerini ELISA metodu kullanılarak tespit etmişlerdir. Kefal karaciğerinde 115.62 mg kg<sup>-1</sup>, levrek karaciğerinde 109.44 mg kg<sup>-1</sup> olarak MT miktarlarını bulmuşlardır. Sonuçta bu 2 tür balıkta da izin verilen değerlerin altında metal birikimi olduğunu bildirmişlerdir.

Overnell ve Abdullah (1988) Norveç'in Langesund fiyortlarında 4 istasyondan temin ettikleri pisi balıklarını (*Plathichthys flesus*) 0.08, 5.00, 20.00 mg L<sup>-1</sup> Cu konsantrasyonlarına 4 ay süresince maruz bırakmışlardır ve bu balıkların karaciğer ve böbrek dokularında metal birikimlerine ve MT seviyelerine bakmışlardır. Dokulardaki Zn birikimi fiyort bölgesinde yüksek çıkmıştır. Fakat bu sonuç ile karaciğer MT'leri arasında bir bağlantı bulamamışlardır. Sonuç olarak da metal maruziyetinin bu istasyonlarda zarar verici boyutta olmadığını bildirmişlerdir. Aynı şekilde diğer üç istasyondaki Cu maruziyetinde (4 ay sonunda) karaciğerde Cu birikimi olmamıştır ve iki dokuda da MT'ler yüksek çıkmamıştır. Cu ile kirlenilen 3 bölgedeki pisi balıklarının karaciğerinde Cu birikimi olmadığı gibi iki dokuda MT seviyeleri yüksek çıkmıştır. Sonuç olarak 4 fiyort istasyonunda ve diğer 3 bölgedeki Cu toksisitesinin pisi balıkları için zarar verici boyutta olmadığı bildirmişlerdir.

Moksnes ve ark. (1995) çiftlikte yetiştirilmiş tropikal karides türünü (*Peneaus vannamei*) Cd konsantrasyonuna (0, 1.5 mg l<sup>-1</sup>) 1, 3, 5, 9 gün sürelerle maruz bırakmışlardır. MT miktarını pulse polarograf yöntemi ile tespit etmişlerdir. MT seviyesi dozlara bağılı olarak yükselmiştir. Zamana bağılı hepatopankreas Cd birikimi ile MT seviyesi arasında önemli bir korelasyon bulmuşlardır. 9 günlük 1.5 mg l<sup>-1</sup> Cd maruziyeti sonucunda hepatopankreasta 5600 µg g<sup>-1</sup> MT miktarı bulunduğunu rapor etmişlerdir. Gelecekte karides çiftliklerinde ağır metal kirliliğinin izlenmesinde MT'lerin hassas, hızlı iyi bir potansiyele sahip olacağını bildirmişlerdir. Linde ve ark. (2001) metallothionein proteinlerinin ağır metal kirliliğinin biyoindikatörü olup olmadığını değerlendirmişlerdir. Kuzey İspanya'nın Ferrerias Nehri'nin yukarı kısmında (kirli olmayan) ve aşağı kısmında (kirli) yaşayan kahverengi alabalıklardan (*Salmo trutta*) ve yılan balıklarından (*Anguilla anguilla*) örnekler alarak metallothionein miktarını tespit etmişlerdir. Sonuç olarak MT'lerin kahverengi alabalıklarda kirlilik biyoindikatörü olarak başarılı bir şekilde kullanılırken yılan balıklarında iyi bir belirteç olmadığını bildirmişlerdir.

Acker ve ark. (2005) Puget Boğazi'inde 7 istasyondan toplanan midyelerde (*Mytilus sp.*) metal (Cd, Pb, Cu) birikimine ve MT seviyelerine bakmışlardır. Midyelerde metal birikiminin ve MT seviyesinin düşük olduğu ve midyelerin kirlilik durumunu gösteren indikatörleri olmayacağını vurgulamışlardır.

Wu ve Chen (2005) beyaz karidesleri (*Litopenaeus vannamei*) 4, 7, 14, 21, 28, 56 ve 84 gün süresince 0.0, 0.1, 0.2 mg l<sup>-1</sup> Cd ve 0.00, 0.05, 0.20 mg l<sup>-1</sup> Zn konsantrasyonlarına maruz bırakmışlardır. Hepatopankreas,

solungaç ve kas dokusunda metal birikimini ve MT miktarlarını araştırmışlardır. Cd ve Zn için farklı organlar için farklı miktarlarda MT ve metal birikimi saptamışlardır. MT'lerin biyoindikatör olarak kullanılması için daha çok bilginin gerekli olduğunu bildirmişlerdir.

Ma ve ark. (2008) tatlısu yengeçlerini (*Sinopotamon henanense*) akut Cd konsantrasyonlarına (0.0, 5.8, 11.6, 23.2 mg l<sup>-1</sup>) maruz bırakmışlardır. Farklı dokularda farklı Cd birikimi ve MT miktarı tespit etmişlerdir. Dokularda Cd birikimi sırasını solungaç > hepatopankreas > kas > ovaryum olarak vermişlerdir. Dokulardaki MT seviyesi sırası ise hepatopankreas > solungaç > kas > ovaryum'dur. Hepatopankreas ve solungaçlarda Cd birikimi ile MT seviyesi arasında pozitif korelasyon bulmuşlardır. Sonuç olarak da MT seviyesinin sularda Cd kirliliğinin bir indikatörü olabileceğini tatlısu yengeçlerinde göstermişlerdir.

Kovarova ve ark. (2009) sazan balığını (*Cyprinus carpio*) 2.5, 5.0, 7.5, 10.0 ve 12.5 mg l<sup>-1</sup>'lik Cd konsantrasyonlarına maruz bırakmışlardır. Kas, karaciğer ve böbrekte Cd birikimini atomik absorpsiyon spektrofotometresi ile aynı dokularda metalotionein miktarlarını Brdicka reaksiyon yöntemiyle saptamışlardır. Sudaki Cd artışına bağlı olarak dokularda Cd birikiminin arttığını tespit etmişlerdir. Metalotionein miktarları 2.5, 5.0, 7.5 mg l<sup>-1</sup> Cd konsantrasyonlarında oldukça yükselirken (130 ng g<sup>-1</sup>'dan fazla) 10.0 ve 12.5 gibi yüksek Cd konsantrasyonlarında daha düşük seviyede (50 ng g<sup>-1</sup>) bulmuşlardır. Bu çalışmada MT proteinlerinin ağır metal kirliliğinin indikatörü olarak kullanılmasının fazla mümkün olmadığı sonucunu bildirmişlerdir.

Raimundo ve ark. (2010) Portekiz kıyılarından yakalanan ahtapodların (*Octopus vulgaris*) sindirim kanalı, solungaç, böbrek ve gonadlarında ağır metal (V, Cr, Co, Ni, Zn, Cu, As ve Cd) birikimlerini ve MT seviyelerini saptamışlardır. Bu çalışma ahtapodların MT'leri üzerine yapılmış ilk çalışma olmuştur. Sindirim kanalında Zn (48050 µg g<sup>-1</sup> kuru ağırlık) ve Cd (555 µg g<sup>-1</sup> kuru ağırlık) birikimlerini yüksek bulmuşlardır. A ve B bölgesinden alınan örneklerin sindirim kanalı ve solungaçlarda Cd MT seviyelerinden önemli derecede daha yüksek çıkmıştır. Sindirim kanalı ve solungaçlardaki MT'ler Cd ve Cr detoksifikasyonunda önemlidir. Böbrek ve gonadlarda ağır metal birikiminin olmaması da bu organlarda detoksifikasyonun olduğunu; MT'lerin Co, Ni, As için üretildiğinin bilinmesine rağmen bu çalışmada görülmemesi ise ahtapodlarda başka bir detoksifikasyon mekanizmasının olduğunu veya başka MT benzeri proteinlerin kullanıldığını düşündürdürebileceğini rapor etmişlerdir.

Trinchella ve ark. (2013) İtalya'nın güneyinde yer alan Napoli Körfezi'nde 5 istasyondan toplanan Akdeniz midyelerinin (*Mytilus galloprovincialis*) sindirim kanalı ve manto dokularında Cd ve Pb birikimlerini saptamışlardır. Ayrıca bazı dokularda MT seviyelerine bakmışlardır. Napoli Körfezi yoğun şekilde endüstriyel faaliyetlerin sürdüğü bir alandır. Sindirim kanalında mantoya göre daha yüksek metal birikimi ve MT seviyesi bulmuşlardır.

Siscar ve ark. (2014) genç dil balıklarını (*Solea senegalensis*) 15 ve 20 °C'de deniz suyuna 60 gün süreyle maruz bırakmışlardır. Bu süre sonunda karaciğer ve böbrekte esansiyel ve esansiyel olmayan metallerin birikimi ve MT

düzeylerini ICP-MS (Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometre) ve pulse polarograf yöntemi kullanılarak ölçmüşlerdir. Ag, Cd, Cu ve Mn karaciğerde, Co, Fe, Hg, Se, Zn böbrekte yüksek miktarlarda biriktiğini; yüksek sıcaklık ve maruziyet süresinin bazı metallerin ve MT'lerin karaciğerde miktarını yükselttiğini bildirmişlerdir. Örneğin Cu karaciğer tarafından tutulurken Se karaciğer ve böbrek tarafından da tutulmuştur. Böbreklerin MT'ye bağlı olarak yüksek bir detoksifikasyon kapasitesine sahip olduğunu bildirmişlerdir. Se'nin koruyucu etkisinden kaynaklı olarak böbrekte Se: Cd, Se: Ag oranlarının yüksek olduğunu bulmuşlardır. Ayrıca dil balıklarında diğer türlere göre böbrekte Cd birikiminin önemli derecede düştüğünü bildirmişlerdir.

Li ve ark. (2015) tatlısu midyesini (*Anodonta woodiana*) 0.00, 4.21, 8.43, 16.86, 33.72, 67.45 mg l<sup>-1</sup> Cd konsantrasyonlarına 24, 48, 72, 96 saat sürelerle maruz bırakmışlardır. Maruziyet sonrası solungaç, manto, ayak, iç organlar ve sindirim kanalında Cd birikimine ve MT miktarına ve ayrıca Cd birikimi ile MT miktarı arasındaki korelasyonu araştırmışlardır. Dokulardaki Cd birikimi sırasını solungaç > manto > ayak > iç organlar > sindirim kanalı olarak vermişlerdir. Cd birikimi tüm organlarda maruziyet miktarına bağlı olarak artmıştır. Manto ve solungaçtaki Cd birikimi ile MT miktarları arasında pozitif korelasyon bulmuşlardır. Bu organdaki MT miktarlarının Cd kirliliğinin iyi bir indikatörü olabileceğini bildirmişlerdir.

Santovito ve ark. (2015) Akdeniz midyesini (*Venerupis philippinarum*) 0.000, 0.030, 0.157 µM subletal Cu konsantrasyonlarına maruz bırakmışlardır. Sindirim kanalı ve solungaçlardaki metal birikimi ile MT seviyeleri arasında pozitif korelasyon bulmuşlardır.

Ghasemian ve ark. (2016) Hazar Denizi gammarus türünde (*Pontogammarus maeticus*) ağır metal birikimine ve MT miktarına bakmışlardır. Cd ve Pb MT'lerinin mevsimlere ve cinsiyete göre değişmediğini; Cu ve Zn birikim ve MT'lerin mevsimlere ve cinsiyete bağlı olduğunu bildirmişlerdir. MT'lerin dişilerde ve yaz mevsimlerinde daha yüksek olduğunu bulmuşlardır.

Wahid ve ark. (2017) Tayland'ın Tak bölgesinin Mae Sot kısmından toplanan bataklık yılan balıklarının (*Monopterus albus*) karaciğerinde Cd birikimi ve MT miktarı tespit etmişlerdir. Bu Tak bölgesinin Mae Sot kısmında Zn madenciliği yapılmaktadır ve bu nedenle bölgede Cd kirliliğinin söz konusu olduğunu bildirmişlerdir. Bu bölgede 1 tanesi Zn madeninın yukarısında, 3 tanesi madenin aşağı kısmında olmak üzere 4 istasyon belirlemişlerdir. Üst kısımdaki istasyonun Cd ile kontamine olmadığı, aşağı kısımdaki istasyonların Cd ile kontamine olduğunu bildirmişlerdir. Balıkların karaciğerinde Cd birikimini atomik absorpsiyon spektrofotometresi kullanılarak tespit etmişlerdir. Uzun süreli Cd maruziyetinin bir göstergesi olarak karaciğerde MT'lere qRT-PCR (Qualitative Real-Time PCR) kullanılarak bakmışlardır. Sonuçta, madenin aşağısındaki istasyonlardan toplanan yılan balıklarının karaciğerinde Cd birikimi üst bölgelerden toplanan balıkların karaciğerindekinden daha yüksek çıkmıştır. MT seviyesi üst istasyonda 0.75 kat fazla çıkarken aşağı istasyonlarda 0.94 kat daha yüksek çıkmıştır. Fakat karaciğerde Cd birikimi ile MT seviyeleri arasında paralel bir korelasyon bulamamıştır.

Uzun süreli Cd maruziyetine bırakılmış yılan balıklarında MT'lerin uygun biyoidikatör olmayabileceğini vurgulanmıştır.

## SONUÇ

Bazı çalışmalarda, MT'lerin tropikal karideslerde (*Peneaus vannamei*) (Moksnes ve ark., 1995), tatlısu yengeçlerinde (*Sinopotamon henanense*) (Ma ve ark., 2008), kahverengi alabalıklarda (*Salmo trutta*) (Linde ve ark., 2001), tatlısu midyesinde (*Anodonta woodiana*) (Li ve ark., 2015) ve Akdeniz midyelerinde (*Venerupis philippinerum*) (Santovito ve ark., 2015) kirlilik biyoidikatörü olabileceği gösterilirken; bazı çalışmalar MT'lerin midyelerde (*Mytillus sp.*) (Acker ve ark., 2005), sazan balıklarında (*Cyprinus carpio*) (Kovarova ve ark., 2009), bataklık yılan balıklarında (*Monopterus albus*) (Wahid ve ark., 2017) kirlilik biyoidikatörü olarak kullanılamayacağını göstermiştir. Yani MT'lerin kirlilik indikatörü olarak kullanımı canlı türüne göre değişmektedir.

## KAYNAKLAR

Acker, L.A., McMahan, J.R., Gawel, J.E. 2005. The effect of heavy metal pollution in aquatic environments on metallothionein production in *Mytillus sp.* Proceedings of the 2005 Puget Sound Georgia Basin Research.

Bais, U.E., Lokhande, M.V. 2012. Effect of cadmium chloride on histopathological changes in the freshwater fish *Ophiocephalus striatus* (Channa). International Journal of Zoological Research, 8:23-32.

Bayhan, T., Ünübol Aypak, S. 2016. Büyük Menderes Deltasından avlanan kefal ve levreklerde Cu, Zn ve Cd düzeylerinin belirlenmesi ve metalotiyonin ile ilişkisinin araştırılması. Gıda, 41(5):359-365.

Begum, A., Mustafa, A.I., Amin, M.N., Chowdhury, T.R., Quraihi, S.B., Banu, N. 2013. Levels of heavy metals in tissues of shingi fish (*Heteropneustes fossilis*) from Buriganga River, Bangladesh. Environmental Monitoring Assessment, 185:5461-5469.

Capdevila, M., Atrian, S. 2011. Metallothionein protein evolution: a minireview. Journal of Biological Inorganic Chemistry, 16(7):977-989.

Cobbett C., Goldsbrough P. 2002. Phytochelatin and metallothioneins: Roles in heavy metal detoxification and homeostasis. Annual Review Plant Biology, 53:159-182.

Coyle P, Philcox JC, Carey LC, Rofe AM. 2002. Metallothionein the multipurpose protein. Cellular Molecular Life Sciences, 59:627-647.

Çalta, M., Canpolat, Ö., Nacar, A. 2000. Elazığ Keban Baraj Gölü'nde yakalanan *Capoeta trutta* (HECKEL, 1843)'da bazı ağır metal düzeylerinin belirlenmesi, Doğu Anadolu Bölgesi IV. Su Ürünleri Sempozyumu, 28-30 Haziran 2000, Erzurum.

Dąbrowska G. 2012. Plant metallothioneins: Putative functions identified by promoter analysis in *silico*. Acta Biologica Cracoviensis Series Botanica, 54:109-120.

de Miranda J. R., Thomas M. A., Thurman D. A., Tomsett A. B. 1990. Metallothionein genes from the flowering plant *Mimulus guttatus*. Fresenius Environmental Bulletin, 260(2):277-280.

Figueiredo-Fernandes A., Ferreira-Cardoso J.V., Garcia-Santos S., Monteiro S.M., Carrola J., Matos P., Fernandes A.F. 2007. Histopathological changes in liver and gill epithelium of Nile tilapia, *Oreochromis niloticus*, exposed to waterborne copper. Pesquisa Veterinaria Brasileira, 27(3):103-109.

Ghasemian, S., Karimzadeh, K., Zahmatkesh, A. 2016. Metallothionein levels and heavy metals in Caspian Sea gammarid, *Pontogammarus maeticus* (Crustacea, Amphipoda, Pontogammaridae). Bioflux, 9(1):1-7.

Hamer D. H. 1986. Metallothionein. Annual Review Biochemistry, 55:913-951.

Hassinen V., Tervahauta A., Schat H., Kärenlampi S. 2011. Plant metallothioneins-metal chelators with ROS scavenging activity? Plant Biology, 13:225-232.

Higashimoto M., Isoyama N., Ishibashi S., Inoue M., Takiguchi M., Suzuki S., Ohnishi Y. Sato, M. 2009. Tissue-dependent preventive effect of metallothionein against DNA damage in dyslipidemic mice under repeated stresses of fasting or restraint. Life Sciences, 84:569-575.

Kägi J. H., Vallee B. L. 1960. Metallothionein: A cadmium- and zinc-containing protein from equine renal cortex. Journal Biological Chemistry, 235:3460-3465.

Kalay, M. & Canlı, M. (2000). Elimination of Essential (Cu, Zn) and non-essential (Cd, Pb) metals from tissues of a freshwater fish *Tilapia zilli*. Turkish Journal of Zoology. 24: 429-436.

Kojima Y., Berger C., Vallee B. L., Kägi J. 1976. Amino-acid sequence of equine renal metallothionein-1B. Proceeding of the National Academy, Sci. USA 73:3413-3417.

Kovarova, J., Kizek, R., Adam, V., Harustiakova, D., Celechovska, O., Svobodova, Z. 2009. Effect of cadmium chloride on metallothionein levels in carp. Sensors, 9:4789-4803.

Küçük S. 2018. Balıklarda Ağır Metal Birikimlerinin İncelenmesi, Uluslararası Su ve Çevre Kongresi. Sözlü Bildiri, 22-24. Mart. 2018. Bursa-Türkiye.

Küçük S., Midilli S., Güler M., Çoban D. 2018. Kadmiyuma Maruz Bırakılmış Sarı Prensos (*Labidochromis caeruleus*) Balıklarında Saptanan Histolojik Değişiklikler Üzerine Bir Ön Çalışma. Ege Su Ürünleri Dergisi 35(3):261-266.

Li Y, Kimura T, Laity JH, Andrewa GK, 2006. The zinc sensing mechanism of mouse MTF-1 involves linker peptides between the zinc fingers. Molecular and Cellular Biology, 26:5580-7.

Li, Y., Yang, H., Liu, N., Luo, J., Wang, Q., Wang, L. 2015. Cadmium accumulation and metallothionein biosynthesis in cadmium-treated freshwater mussel *Anodonta woodiana*. Plos One, 10(2):1-15.

Linde, A.R., Sanchez-Galan, S., Valles-Mota, P., Garcia-Vazquez, E. 2001. Metallothionein as bioindicator of freshwater of metal pollution: European eel and brown trout. Ecotoxicology and Environmental Safety, 49:60-63.

Liu J.-Y., Lu T., Zhao N.-M. 2000. Classification and nomenclature of plant metallothionein-like proteins based on their cysteine arrangement patterns. Acta Botanica Sinica 42:649-652.

- Liu X. J., Luo Z., Li C. H., Xiong B. X., Zhao Y. H., Li X. D. 2011. Antioxidant responses, hepatic intermediary metabolism, histology and ultrastructure in *Synechogobius hasta* exposed to waterborne cadmium. *Ecotoxicology and Environmental Safety* 74:1156-1163.
- Loebus J., Leitenmaier B., Meissner D., Braha B., Krauss G. J., Dobritzsch D., Freisinger E. 2013. The major function of a metallothionein from the aquatic fungus *Heliscus lugdunensis* is cadmium detoxification. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 127:253-260.
- Lv, J., Ehteshami, P., Samak, M. J., Tighiouart, H., Jun, M., Ninomiya T., Foote C., Rodgers, A., Zhang, H., Wang, H., Strippoli, G. F., Perkovic, V. 2013. Effects of intensive blood pressure lowering on the progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ*, 185(11):949-957.
- Ma, W., Wang, L., He, Y., Yan, Y. 2008. Tissue-specific cadmium and metallothionein levels in freshwater crab *Sinopotamon henanense* during acute exposure to waterborne cadmium. *Environmental Toxicology*, 23(3):393-400.
- Margoshes M., Vallee B. L. 1957. A cadmium protein from equine kidney cortex. *Journal of the American Chemical Society*, 79:4813-4814.
- Mol, S., Özden, Ö., Oymak, S.A. 2010. Trace metal contents in fish species from Atatürk Dam Lake (Euphrates, Turkey). *Turkish Journal of Fisheries and Aquatic Sciences*, 10: 209-213.
- Moksnes, P.O., Lindahl, U., Haux, C. 1995. Metallothionein as a bioindicator of heavy metal exposure in the tropical shrimp, *Penaeus vannamei*: a study of dose-dependent induction. *Marine Environmental Research*, 39:143-146.
- Overnell, J., Abdullah, M.I. 1988. Metallothionein and metal levels in flounder *Platichthys flesus* from four field sites and in flounder dosed with water-borne copper. *Marine Ecology Progress Series*, 46:71-74.
- Omer, S.A., Eloheid, M.A., Fouad, D., Daghestani, M.H. 2012. Cadmium bioaccumulation and toxicity in tilapia fish (*Oreochromis niloticus*). *Journal of Animal and Veterinary Advances*, 11: 1601-1606.
- Özkan, E., Taşlıpınar, M.Y., Yeşilkaya, Ş. 2018. Ağır Metal Zehirlenmeleri. <http://www.jcam.com.tr/files/KATD-1599.pdf>. (20 Kasım, 2018).
- Öztürk, M., Bat, L., Öztürk, M. 1995. Altınkaya Barajı'nda (Samsun) yaşayan *Cyprinus carpio* L., 1758 türünün çeşitli organ ve dokularındaki bazı ağır metallerin birikimi. II.Ulusal Ekoloji ve Çevre Kongresi Bildirileri, 11-13 Eylül, Ankara.
- Raimundo, J., Costa, P.M., Vale, C., Costa, M.H., Moura, I. 2010. Metallothionein and trace elements in digestive gland, gills, kidney and gonads of *Octopus vulgaris*. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C*, 152:139-146.
- Ryan, K.R., Menold, M.M., Garrett, S., Jensen, R.E. 1994. SMS1, a high-copy suppressor of the yeast mas6 mutant, encodes an essential inner membrane protein required for mitochondrial protein import. *Molecular Biology of the Cell*, 5(5):529-538.
- Santovito, G., Boldrin, F., Irato, P. 2015. Metal and metallothionein distribution in different tissues of the Mediterranean clam *Venerupis philippinarum* during copper treatment and detoxification. *Comparative Biochemistry and Physiology, Part C*. 174-175:46-53.
- Selvanathan, J., Vincent, S., Nirmala, A. 2013. Histopathology changes in freshwater fish *Clarias batrachus* (Linn.) exposed to mercury and cadmium. *International Journal of Life Sciences and Pharma Research*, 3(2): 11-21.
- Siscar, R., Torreblanca, A., del Ramo, J., Sole, M. 2014. Modulation of metallothionein and metal partitioning in liver and kidney of *Solea senegalensis* after long-term acclimation to two environmental temperatures. *Environmental Research*, 132:197-205.
- Ünlü, E., Cengiz, E.İ., Akba, O., Gümgüm, B. 1995. Dicle Nehrindeki *Capoeta trutta* Heckel, 1843'da ağır metal birikimi. II.Ulusal Ekoloji ve Çevre Kongresi Bildirileri, 11-13 Eylül, Ankara.
- Trinchella, F., Esposito, M.G., Simoniello, P., Scudiero, R. 2013. Cadmium, lead and metallothionein content in cultivated mussels (*Mytillus galloprovincialis*) from the Gulf of Naples (Southern Italy). *Aquaculture Research*, 44:1076-1084.
- Thophon, S., Kruatrachue, M., Upatham, E.S., Pokethitayook, P., Sahaphong, S., Jaritkuan, S. 2003. Histopathological alterations of White seabass, *Lates calcarifer*, in acute and subchronic cadmium exposure. *Environmental Pollution*, 121: 307-320.
- Vasak M. 2005. Advances in metallothionein structure and functions. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 19:13-7.
- Van Dyk, J.C., Pieterse, G.M., Van Vuren, J.H.J. 2007. Histological changes in the liver of *Oreochromis mossambicus* (Cichlidae) after exposure to cadmium and zinc. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 66: 432-440.
- Velcheva I.G., Arnaudov A.D., Georgieva E.S. 2010. Influence of Zinc on Gill Morphology of Gibelio Carp (*Carassius gibelio*). *Ecologia Balkanica*, 2:19-23.
- Vergani L, Grattarola M, Borghi C, Dondero F, Viarengo A. 2005. Fish and molluscan metallothioneins. A structural and functional comparison. *The FEBS Journal*, 272: 6014-6023.
- Wahid, M., Prasarnpun, S., Yimtragool, N. 2017. Cadmium accumulation and metallothionein gene expression in the liver of swamp eel (*Monopterus albus*) collected from the Mae Sot District, Tak Province, Thailand. *Genetic and Molecular Research*, 16(3):1-14.
- Wu, J.P., Chen, H.C. 2005. Metallothionein induction and heavy metal accumulation in white shrimp *Litopenaeus vannamei* exposed to cadmium and zinc. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C*. 140:383-394.
- Yang M., Zhang F., Wang F., Dong Z., Cao Q., Chen M. 2015. Characterization of a type I metallothionein gene from the stresses-tolerant plant *Ziziphus jujuba*. *International Journal of Molecular Sciences*, 16:16750-16762.
- Yıldız M., Cenkci S., Terzi H. 2012. Fitoşelatınlar ve metalloiyonlar: moleküler yaklaşımlar. *AKÜ FEBİD* 12:1-16.
- Yılmaz, M., Ersan, Y., Koç, E., Özen, H., Karaman, M. 2011. Toxic effects of cadmium sulphate on tissue histopathology and serum protein expression in European chub, *Leuciscus cephalus* (Linnaeus, 1758).

- Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 17:131-135.
- Younis, E., Abdel-Wahab, A., Nasser, A., Hossam, E. 2015. Histopathological alterations in the liver and intestine of Nile tilapia *Oreochromis niloticus* exposed to long-term sublethal concentrations of cadmium chloride. Chinese Journal of Oceanology and Limnology, 33: 846-852.
- Yu L. H., Umeda M, Liu J. Y., Zhao N. M., Uchimiya H. 1998. A novel MT gene of rice plants is strongly expressed in the node portion of the stem. Gene, 206:29-35.
- Yu L. H., Liu J. Y., Umeda M, Uchimiya H., Zhao N. M. 2000. Cloning and sequence characteristics of the genomic gene of a rice metallothionein. China Science Bulletin, 45:153-155.