



Alınış tarihi (Received): 28.11.2017
Kabul tarihi (Accepted): 26.07.2018

Baş editör/Editors-in-Chief: Ebubekir ALTUNTAŞ
Alan editörü/Area Editor: Köksal PABUÇCU /
Bülent TURAN

Biyolojik Araştırmalarda Zebra Balığının (*Daniorerio* Hamilton, 1822) Kullanılması ve Önemi

Figen Esin KAYHAN^{a*} Güllü KAYMAK^b Harika Eylül ESMERDURUEL^a Şeyma TARTARKIZILKAYA^a

^aMarmara Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, 34722 Göztepe, İstanbul

^bSakarya Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Esentepe Kampüsü, 54187 Serdivan, Sakarya

*Sorumlu yazar: e-posta: fekayhan@marmara.edu.tr

ÖZET: Son yıllarda omurgalı model organizmalar biyolojik, genetik, farmakolojik ve toksikolojik alanda birçok araştırmada sıklıkla kullanılmaktadır. Zebra balığının (*Daniorerio*) gelişme biyolojisi ve insan hastalıkları konularında bilimsel popülaritesi oldukça artmıştır ve bu nedenle bilimsel platformda oldukça önemli bir omurgalı model organizma haline gelmiştir. Daha da önemlisi, yapılan bazı araştırmalar zebra balığı ve insan hücre metabolizması arasındaki benzerliği göstermişlerdir. Bu derleme çalışmasında bir omurgalı model organizma olan zebra balığının biyolojik önemi ve bilimsel avantajları irdelenmeye çalışılmıştır.

Anahtar Kelimeler – Zebra Balığı, Omurgalı Model Organizma, Hücre Metabolizması

The Use of Zebrafish (*Danio rerio* Hamilton, 1822) in Biological Research and Its Importance

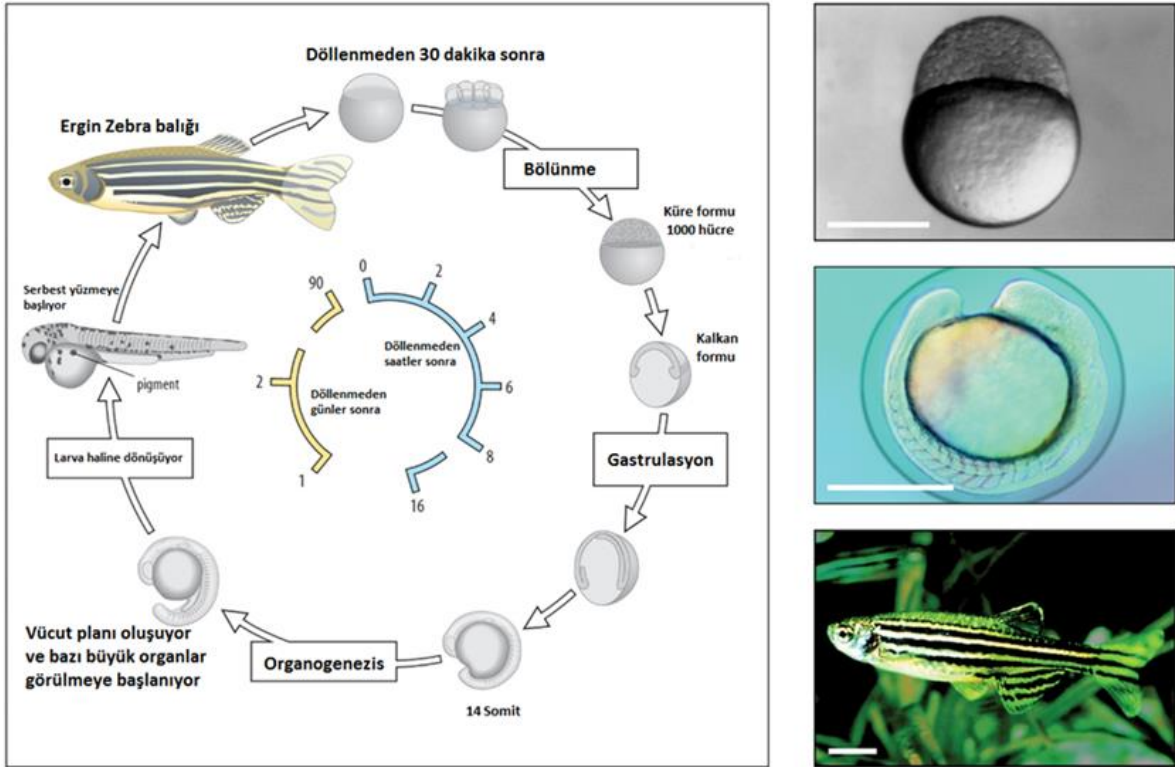
ABSTRACT: In recent years, vertebrate model organisms are used often for biological research such as genetic, toxicologic and pharmacologic areas. Zebrafish (*Daniorerio*) has gained increasing popularity on scientific platform as a model organism in developmental biology and human diseases. More importantly, recent studies have demonstrated the functional similarity of cell metabolism between zebrafish and humans. In this paper review the biological importance and scientific advantages and disadvantages of the zebrafish as a vertebrate model for some human diseases.

Keywords – Zebrafish, Vertebrata Model Organism, Cell Metabolism

1. Giriş

Model organizmalar, insan genomuna biyolojik ve genetik benzerliklerinden dolayı seçilirler. Son yıllarda; çeşitli hastalıkların gelişimi ve metabolik yollarının keşfedilmesi, bunlara uygun ilaç tasarımları ve tedavileri üzerine bilimin ve teknolojinin ilerlemesi model organizmaların sayesinde hız kazanmıştır. Model organizmaların genom dizilimlerinin bilinmesi sayesinde insanlara ait hastalıkların gelişim yolları, fizyolojik ve biyolojik süreçleri anlaşılabilir (Gasch vd., 2016). Model organizmalar *in vitro* şartlarda üretimleri kolay ve birçok deneysel avantaja sahip olmaları nedeniyle sıklıkla tercih edilmektedirler. Model organizmalar 3 grup altında toplanabilir. Bunlar; Genetik Model Organizmalar, Deneysel Model Organizmalar ve Genomik Model Organizmalardır. Genetik model organizmalar grubunda en sık kullanılan organizmalara *Saccharomyces cerevisiae* (Fungus), *Drosophila melanogaster* (Sirke sineği) ve

Caenorhabditiselegans (Nematod) türleri örnek verilebilir. Deneysel model organizmalara ise deneysel süreleri uzun ve zayıf genetik haritaya sahip bazı türler örnek verilebilir. Bunlar, *Gallusgallus* (Tavuk) ve *Xenopusleavis* (Kurbağa) olabilir. Genomik model organizmalar grubunda ise genom kalitelerinin uygunluğu nedeniyle *Daniorerio* (Zebra balığı), *Fugurubripes* (Şişen balık) ve *Oryziaslatipes* (Medaka) sıklıkla kullanılır. Zebra balığı Güney Asya, Kuzey Hindistan ve Pakistan'da doğal sularda ve pirinç tarlalarında yaşayan tropikal bir tatlı su balığıdır. Kemikli balıkların (Teleostei), Actinopterygii (Işinsalyüzgeçliler) sınıfından, Sazangiller (*Cyprinidae*) familyasına ait bir türdür. Boyu 4-6 cm arasında olan çok hareketli ve barışçıl bir balıktır (Ertuğ vd., 2015). Zebra balığı bilimsel platformda önemli bir balık olup, genetik ve deneysel araştırmalarda omurgalı model organizma olarak sıklıkla kullanılmaktadır. İnsan genomu ile birçok homolog gene sahiptir. Bu nedenle insanlar üzerinde araştırılması mümkün olmayan deneylerde kullanılabilirler. Zebra balığı yüksek üreme potansiyeline sahip olması, yumurtaların şeffaf olması, embriyo gelişiminin dişi vücudunun dışında ve hızlı olması ve birçok insan hastalığı ve gelişimi genlerinin çok benzerinin zebra balığının genlerinde bulunması gibi ideal nedenlerle pek çok genetik ve deneysel araştırmada omurgalı model organizma olarak tercih edilmektedir (Kutluyer ve Aksakal 2013). Genellikle model organizmaların en önemli özellikleri insan genleri ile yakından ilişkili olmalarıdır. Zebra balığı özellikle embriyonik gelişimi sırasında genetik kontrolün sağlanabilmesi açısından da uygunluk gösterir (Şekil 1).



Şekil 1. zebra balığı embriyo gelişimi ve ergin zebra balığı
Figure 1. The developing zebra fish embryo and adult zebra fish

Embriyogenez süreci 24 saat içinde gerçekleşir ve bunu izleyen beş günde organ oluşumu tamamlanır. Bu nedenle deneylerde uygulanan maddelerin akıbetinin gözlenmesi ve tamamlanması kolaylaşır. Diğer avantajlarından biri ise koryon ve embriyosunun şeffaf olmasıdır. Bu durum ilk larval aşamaların dışarıdan izlenebilmesine olanak sağlar. Yüksek

üreme potansiyeli de (haftada ortalama 200 yumurta) diğer model organizmalardan daha üstün olmasına neden olur (Song vd., 2016).

1.1. Zebra Balığının Hücre Metabolizması Araştırmalarında Kullanılması

Zebra balığı 1930’lu yıllardan beri yaygın olarak araştırmacıların üzerinde çeşitli deneyler yaptıkları bir türdür. Zebra balığı basit bir akvaryum balığı olmaktan ziyade tıbbi araştırmalarda oldukça popüler bir omurgalı modeldir. Örneğin; omurgalı kalp hücrelerinin gelişim ve fonksiyonlarının incelendiği bir araştırmada oldukça önemli bulgular elde edilmesine yardımcı olmuştur. “Nasıl olurda soğukkanlı omurgalı bir balık türü, insan kalbi hakkında bilimsel verileri barındırır? ” diye düşünülebilir. İnsan ve zebra balığı kalpleri birçok ortak özelliğe sahiptirler (Şekil 2.). Her ikisinin de kalp kasları oksijenli kanı vücuda pompalayacak şekilde tasarlanmıştır. Her iki durumda da kan, kalp odacıklarından çıkarak kapakçıktan geçer ve ileri doğru pompalanır. Her iki canlıda da kanın ritmik ve düzenli biçimde akması miyosit adı verilen kalp hücreleri tarafından sağlanır. İnsana ait birçok hastalık ve gelişim genlerinin benzeri zebra balığının genomunda vardır. 1.7 milyar baz çiftine sahiptir ve üretilebilen zebra balıkları insan hastalıkları için uygun bir modeldir. Alzheimer, konjenital kalp hastalıkları, *Diabetes mellitus* ve kanser gibi birçok hastalıkta araştırmalara modellik yapmış omurgalı bir türdür (Sarras vd., 2015).



Şekil 2. İnsan kalbi ve zebra balığı kalbinin floresan mikroskopu görüntüsü.

Figure 2. The fluorescence microscope image of zebrafish and human heart.

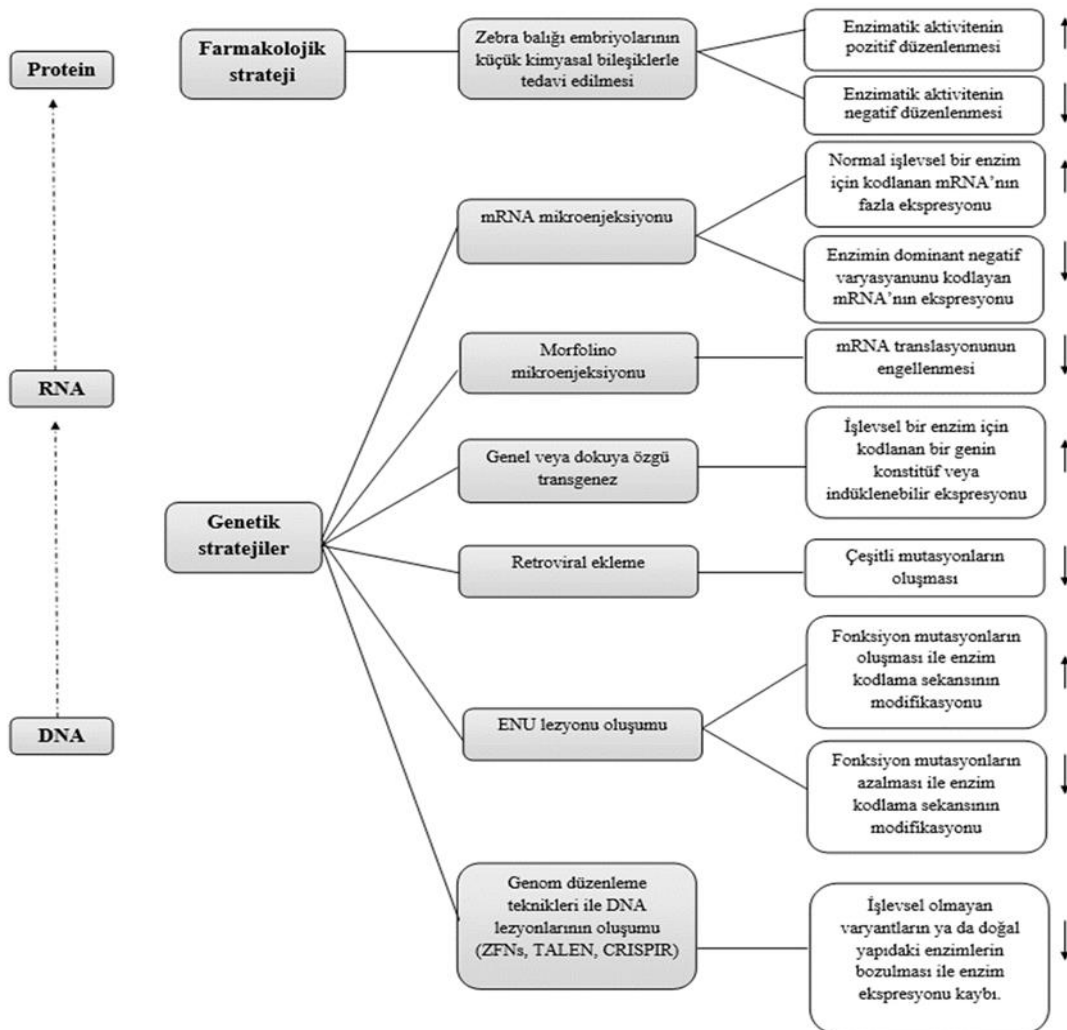
Farmakolojik ve toksikolojik araştırmalarda da en çok kullanılan organizmadır. Zebra balığı sayesinde metabolik analizler hem doku bazında hem de tüm vücutta yapılan araştırmalarda izlenebilir. Her ne kadar küçük omurgasız organizmalar metabolizma araştırmalarında kullanılsalar da, zebra balığı omurgalılarda yapılan biyolojik çalışmalar için en çok tercih edilen model organizmadır. Zebra balığı kullanılarak yapılan araştırmalar içerisinde en çok tercih edilen en önemli araştırmalar metabolomik, izotop izlenmesi, görüntüleme farklı bazı yaklaşımlar ve gen transferi alanlarında olmaktadır. Tablo.1’de zebra balığı kullanılarak metabolik süreçlerle ilgili bu çalışmalar doku veya tüm vücut olarak gruplandırılmıştır.

Son yıllarda karşımıza çıkan bilimsel kavramlardan biri de “Metabolomik”tir. Metabolomik, belirli bir sürede; organizmanın dokularında, hücrelerinde ve biyolojik sıvılarında lipid, karbohidrat, vitamin, hormon ve diğer hücre bileşenlerinden kaynaklanan küçük moleküllü metabolitlerin ileri teknolojiler kullanılarak saptanması, miktarlarının belirlenmesi ve tanımlanmasıdır. Diğer bir deyişle, metabolitlerin hücrenin metabolizması sırasında arkalarında bıraktıkları kimyasal parmak izinin sistematik şekilde belirlenmesidir. Metabolomik aslında bize doku ve organizmanın bütününde gerçekte neler olduğunu ve

neler oluştuğunun bilgisini verir. İnsandaki çeşitli metabolitlerin sayısının yaklaşık 20.000 kadar olduğu tahmin edilmektedir (Prosser vd., 2014; Dumas vd., 2014). Organizmadaki tüm metabolitlerin ayrıntılı ve kantitatif ölçümü sayesinde, hastalıkların hücresel yolları, teşhisleri ve toksik etkenlerin fenotip üzerindeki etkilerinin anlaşılması kolaylaşır (Hall vd., 2013). Metabolomik, küçük molekül metabolitlerin yüksek hassasiyette analitik teknikler kullanılarak saptanması, tanımlanması ve miktarının belirlenmesidir. Günümüzde herhangi bir hastalığın moleküler mekanizmasının aydınlatılmasında yalnızca genom analizinin ya da yalnızca proteom analizinin yeterli olmadığı, bunun yerine metabolomik çalışmaları da içine alan bütünsel bir değerlendirmenin akılcı olduğu ve kesin sonuçlar verdiği bilinmektedir. Küçük molekül tedavisi sonucu oluşan metabolik değişikliklerin bilinmesi, hücre içi düzeyde spesifik metabolik işlev bozukluklarının yeni göstergelerinin belirlenmesine olanak sağlamaktadır.

Çizelge 1. Zebra balığında enzim aktivitelerinin düzenlenmesi için farklı farmakolojik ve genetik yaklaşımların şematik olarak gösterilmesi. Her yaklaşım, genel moleküler biyolojinin doğmasına göre (DNA → RNA → Protein) farklı aşamalarda harekete geçebilir (Santoro, 2014)

Table 1. Schematic representation of different pharmacological and genetic approaches for the regulation of enzyme activities in zebrafish. Each approach can take action at different stages according to the evolution of the general molecular biology (DNA → RNA → Protein) (Santoro, 2014).



Metabolomik araştırmalarında genellikle iki esas teknik kullanılır. Bunlar; Nükleer Manyetik Rezonans (NMR) ve Kütle Spektrofotometre (MS)'leridir. Kültür hücreleri ve dokularda yapılan metabolik çalışmalarda da NMR, gaz kromatografi-kütle spektrometri (GC/MS), ve sıvı kromatografi-kütle spektrometri (LS/MS) gibi etkin yöntemler başarıyla gerçekleştirilmektedir (Suhre ve Gieger 2012; Fiehn 2002; Adamski ve Suhre 2013). Yapılan bir araştırmada, zebra balığında alkole bağlı yağlanmış karaciğerin metabolik profillemesi incelenmiş ve NADH yoğunluğunda artışa bağlı olarak glikojenezde azalma, keton yuğunlarında artış ve azalan trikarbosiklikasid (TCA) döngüsü tespit etmişlerdir. Elde edilen bu veriler, alkole bağlı yağlanmış karaciğerli zebra balığında yapılan karşılaştırılmalı yağ asidi metabolizması analizlerindeki patolojik değişikliklerin, hasta insanlarda görülen değişikliklere benzer olduğunu göstermektedir (Jang vd., 2012). Yine son yıllarda yapılan başka bir çalışmada, metabolomik yaklaşımlar açısından ergin zebra balığında vitamin eksikliğinin metabolizmayı nasıl etkilediği araştırılmıştır. Askorbik asit (C vitamini) eksikliğinin oksidatif strese sebep olduğu, prin nükleotid döngüsünde önemli bir artışa sebep olduğu ve böylece C vitamininin omurgaluların metabolizmalarında hücresel enerjinin devamlılığı için gerekli olduğu rapor edilmiştir. Ayrıca genetik olarak modifiye edilmiş zebra balığı hücre soyları lipid ve yüksek kolesterol birikimini belirlemek için de kullanılmaktadır. Bu durum zebra balığının, kolesterol düşürücü ilaçların ve diğer tedavi edici antioksidan stratejilerin etkinliğinin test edilmesi ve sonunda insanlara uygulanması için kullanılmasını desteklenmektedir (Fang vd., 2011).

Zebra balığı kullanılarak yapılan bir çalışmada, bağırsak emiliminde mikrobiyotanın fonksiyonu araştırılmıştır. Araştırmacılar, yağ asidi metabolizmasının, insan metabolizmasının düzenlenmesinde ve hastalıklarda oldukça önemli rolü olan bağırsak mikrobiyotası ile ilişkili olduğunu belirtmiştir (Cox ve Blaser 2013; Schwabe ve Jobin 2013). Bunun sonucunda yağ asidi metabolizması, mikrobiyotanın yağ absorpsiyonunu ve vücuttaki enerji dengesini nasıl ayarladığını gösteren yeni bir görüş sağlamıştır (Semova vd., 2012). Hücrelerin temel bir fonksiyon olan otofaji, çeşitli dokuların düzenlenmesinde ve enerji metabolizmasının korunmasında çok önemlidir. Anormal otofaji, metabolik rahatsızlıklarla ilişkilidir (Rabinowitz ve White 2010). İnsülin direnci, diyabet, obezite, aterosklerozis ve osteoporoz bu rahatsızlıklardan bazılarıdır (Kim ve Lee 2014). Bu çalışmalarda zebra balığı modelinin kullanılması otofaji ve metabolizma arasındaki fonksiyonel ilişkinin yolaklarını ortaya koymaktadır.

1.2. Farmakolojik ve Genetik Araştırmalar Açısından Zebra Balığı

Zebra balığında spesifik enzim aktivitesinin ayarlanması farmakolojik ya da genetik stratejiler sayesinde kolaylıkla yapılabilir. Farmakolojik yaklaşım enzimatik fonksiyonun ayarlanmasında daha kolay ve daha hızlıdır. Bir çok kimyasal bileşik spesifik enzim aktivitesinde allosterik efektörleri kullanabilmektedir. Bağımsız bir şekilde kontrol edilebilen miktar ve inkübasyon süresi ile birlikte efektör kimyasallar tarafından enzim aktivitesi ayarlanması in vivo ortamlarda mümkündür. Genetik yaklaşımda esas olan, hücre içindeki enzim ekspresyon seviyelerinin ve aktivitesinin moleküler tekniklerle ayarlanmasıdır. Translasyon seviyesinde, zebra balığı embriyosuna mRNA enjekte edilmesiyle birlikte enzimatiik aktiviteyi artırmak mümkündür. Aynı zamanda; fonksiyon artırıcı, dominant-negatif ya da katalitik olarak inaktif mRNA'nın enjekte edilmesi, endojen enzim aktivitesi kaybına neden olabilmektedir (Hauser-Davis vd., 2016). Zebra balığı genomlarındaki hedef davranışların düzenlenmesinde kullanılan bazı güçlü teknikler bulunmaktadır. Zebra balıklarındaki insersiyoneltranslokasyon mutasyonları için kullanılan diğer bir yöntem, retrovirslerin ya da transpozonların kullanılmasıdır. Daha zel genetik

değişiklikler, N-etil-N-nitrosüre (ENU) bağlantılı TILLING'i (TargetingInducedLocalLesions in Genomes) takip eden düzensiz mutasyonlar veya tüm ekzom sıralamasıyla kazanılabilmektedir. Ekzomlar, DNA dizilerinin kısa ve işlevsel bölümleridir. Ekzom, vücudunuzun fonksiyonu için gerekli olan proteinlerin üretimini sağlayan genlerin DNA dizilerinin bütünüdür. Bilimin bu zamana kadar belirleyebildiği hastalığa neden olan mutasyonların birçoğu DNA'nın ekzom bölgelerinde tespit edilmiştir. Ekzom dizileme yöntemi ise tüm ekzomlarındizilenmesidir. Bu sayede genlerin bazı bölgelerinde özellikle de ekzom bölgelerinde meydana gelen belirli mutasyonların belirli hastalıklara yol açtığı keşfedilmiştir. İn vivo ortamda ise sabit enzim aktivitesinin kaybı, zincfingernucleases (ZFNs), TALEN'ler ve son zamanlarda CRISPR/Cas9 gibi gen yıkıcı sistemlerin kullanılmasıyla başarılabılır (Auer vd., 2014).

1.3. Yeni Tedavilerin Geliştirilmesinde Zebra Balıklarının Önemi

Birçok ilaç için, hedef tanımlama, hastalık modelleme ve toksikoloji araştırmalarında değerli bir araç olarak yıllardır kullanılan zebra balığı, tüm omurgalı organizmalar için yüksek verimli ilaç keşfini kolaylaştırma potansiyeline sahiptir (Peterson ve Macrae 2012). İlaç tasarım ve geliştirme araştırmalarında omurgalı model olarak kullanılan zebra balığı yöntemleri hücre kültürü çalışmalarında aynı hızla kullanılmaktadır. Zebra balığı primer hücre kültürü deneyleri oldukça yaygın ve yüksek verimle kullanılmaktadır (Huang vd., 2012). Zebra balığı embriyo boyutlarının küçük olması nedeniyle, çok kuyucukluplateletler kullanılarak çok daha hızlı bir şekilde in vivo olarak taranabilir. Zebra balığı araştırma laboratuvarlarının kurulumu ve bakımı kemirgen ve memelilere oranla önemli ölçüde daha hızlı ve kolaydır (Peterson vd., 2004; Zon ve Peterson 2005; Meunier 2012). Zebra balığı ve insan arasındaki genomik benzerlikler nedeniyle hematopoetik gelişim açısından lösemi gibi hastalıklar için seçici toksisite ile ilaç tasarlanması kolaylıkla gerçekleşmiştir (Ridges vd., 2012). Zebra balığının davranışsal profillemeye çalışmalarında da araştırmanın yüksek verimli olması, psikotropik ilaçların karakterizasyonunu aydınlatması ve farmakolojisini incelemek için tercih edilmektedir.

1.4. Zebra Balığı ile Çalışmanın Zor Yanları

Hücre metabolizması ile ilgili bilgilerin edinilmesinde en verimli omurgalı sistemlerden biri zebra balığı olmasına rağmen hala bazı sınırlamalar vardır. Örneğin; teleost balıklar enerji kaynağı olarak lipidler yerine karbonhidratları kullanmayı tercih ederler ve memeliler ile karşılaştırıldığında hiperlipidemik canlılardır (Babin ve Vernier 1989). Zebra balığı model sistemindeki diğer eksiklikler, zebra balıkları ve memeliler arasındaki organ/beden ölçüsündeki önemli farklılıklar, akciğer gibi kritik organların yokluğu, biyolojik mikroortam gibi farklılıklar, ilaç uygulaması, metabolizması ve verimliliğini etkilemektedir. Metabolik yanıtlar ve zebra balıklarında bilinen ilaçlarla farmakolojik modülasyonun etkisi memeliler ile yapılan çalışmalarla birebir benzer olmayabilir. Bu nedenle, insanlara uygulanan metabolik ilaçların keşfi için bir araç olarak bu model sistemi kullanırken dikkatli düşünmek ve davranmak gerekmektedir.

Memelilerle kıyaslanınca zebra balığı vücut ısısının düşük olması, metabolik olaylarda veya enzim kinetiğinde değişikliklere neden olabilmektedir. Fare ve insanların tersine, zebra balıklarının vücut ısısı ortam sıcaklığına bağlı olması spesifik bazı metabolik yolak çalışmalarında sınırlayıcı etken olmaktadır. Zebra balıklarındaki düşük vücut ısısı membran yağ bileşimine etki ederek, soğuk ortam türlerindeki gibi membran akışkanlığını korumaya yardımcı olan doymamış yağ asit miktarını arttırmaktadır. Oksidasyona daha duyarlı yağ

asitlerinin membran içeriğinde artması ise zebra balıklarında lipidoksidasyonuna karşı koruma için antioksidan mekanizmaların olduğunu göstermektedir (Mugoni vd. 2013)

2. Sonuç

Zebra balığı ve insan metabolizması arasında elbette ki önemli farklılıklar mevcuttur. Örneğin; balıkların ortam suyunun çözünmüş oksijen düzeyleri, yaşadığı derinliğe ve ortamda çözünmüş kimyasallara bağlıdır. Diğer tüm balıklarda olduğu gibi zebra balığı da kanda oksijen miktarını sabitlemek için fizyolojik ve moleküler stratejilere sahip olmasına rağmen, bu gibi durumlarda zaman zaman düzensiz hipoksi (oksijen azlığı) kaçınılmazdır. Hipoksi durumlarına metabolik yanıt olan ATP'ninglikolitik üretimi ile anaerobik solunum artmaktadır. Böyle durumlarda balıkların karşılaştığı en büyük zorluk, metabolik enerji dengesini korumaktır (Richards 2011). Hipoksi ile bağlantılı glikoliz, normal aerobik solunumdan daha fazla "Reaktif Oksijen Türleri" (ROT) üretir ve artan oksidatif durum kritik metabolik yolları etkileyebilir (Anastasiou vd., 2011). Sıcaklık dalgalanmaları ektotermik (soğukkanlı) organizmalarda glikolizi artırır, antioksidan genleri ve ilgili proteinleri değiştirerek metabolik re-organizasyona neden olur (Shaklee vd., 1977; Malek vd., 2004; Tseng vd., 2011). İnsan hastalıklarını modellemek için model organizma olarak zebra balığı kullanan araştırmacılar, zebra balığı ve insanlar arasındaki bu temel farklılıkları dikkate almalıdır ve zebra balığı hücre ve doku fizyolojisinin, memeli ve insan fizyolojisi koşullarını tam olarak yansıtmayabileceğini göz önünde bulundurmalı ve bulguları yorumlarken dikkatli olmalıdırlar.

Kaynaklar

- Adamski, J. ve Suhre, K., 2013. Metabolomicsplatformsforgenomewideassociationstudies-linkingthegenometothemetabolome. *CurrentOpinion in Biotechnology*, 24:39-47.
- Anastasiou, D.,Poulogiannis, G., Asara, J.M., Boxer, M.B., Jiang, J.K. Shen, M. Bellinger, G., Sasaki, A.T., Locasale, J.W., Auld, D.S., Thomas, C.J., VanderHeiden, M.G. ve Cantley, L.C., 2011. Inhibitionpyruvatekinase M2 byreactiveoxygenspeciescontributesocellularantioxidantresponses. *Science*, 334:1278-1283.
- Auer, T.O.,Duroure, K., De Cian, A., Concordet, J. P. ve Del Bene, F., 2014. Highlyefficient CRISPR/Cas9-mediated knock in zebrafishbyhomology-independent DNA repair. *GenomeResearch*, 24:142-153.
- Babin, P.J. ve Vernier, J.M., 1989. Plasmalipoproteins in fish. *TheJournal of LipidResearch*, 30:467-489.
- Cox, L.M. ve Blaser, M.J., 2013. Pathways in microbe-inducedobesity. *Cell Metabolism*, 17:883-894.
- Dumas, M.E.,Kinross, J. ve Nickolson, J.K., 2014. Metabolicphenotypingandsystemsbiologyapproachestounderstandingmetabolicsyndromeandfatty liver disease. *Gastroenterology*, 146:46-42.
- Ertug, N.D., Akbulut, C., Helli, S. ve Olgun, U., 2015. Histologicalchanges in theliver of thezebrafish (*Daniorerio*) afterexposuretopoly (2-ethyl-2-oxazoline). *ElixirBiosciences*, 1-3:27-33.
- Fang, L.,Choi, S.H., Baek, J.S., Liu, C., Almazan, F., Ulrich, F., Wiesner, P., Taleb, A., Deer, E., Pattison, J., Torres-Vázquez, J., Li A.C. ve Miller, Y.I., 2013. Control of angiogenesisby AIBP-mediatedcholestrolefflux. *Nature*, 498:118-122.
- Fiehn, O., 2002. Metabolomics. The link between genotypesandphenotypes. *PlantMolecularBiology*, 48:155-171.
- Gasch, A.P.,Payseur, B.A. ve Pool, J.E., 2016. Thepower of naturalvariationfor model organismbiology. *Trends in Genetics*. Cell Press, doi.org/10.1016/j.tig.2015.12.003
- Hall C.J.,Boyle, R.H., Astin, J.W., Flores, M.V., Oehlers, S.H., Sanderson, L.E., Ellett, F., Lieschke, G.J. Crosier, K.E. ve Crosier, P.S., 2013. Immunoresponsive gene 1 augmentsbactericidalactivity of macrophagelineagecellsbyregulating beta-oxidationdependentmitochondrial ROS production. *Cell Metabolism*, 18: 265-278.
- Hauser-Davis, R.A.,Silva, J.A.N., Rocha, R.C.C., Saint Pierre, T. ve Ziolli, R.L., 2016. Acuteseleniumseleniteexposureeffects on oxidativestressbiomarkersandtraceelements in the model organismzebrafish (*Daniorerio*). *Journal of TraceElementsandMedicineandBiology*, 33:68-72.

- Huang, Lindgren, A., Wu, X., Liu, N.A. ve Lin, S., 2012. High-throughput screening for bioactive molecules using primary cell culture of transgenic zebrafish embryos. *Cell Reproduction*, 2:695-704.
- Jang, Z.H., Chung, H.C., Ahn, Y.G., Kwon, Y.K., Kim, J.S., Ryu, do H., Kim, C.H. ve Hwang, G.S., 2012. Metabolic profiling of an alcoholic fatty liver in zebrafish. *Molecular Biosystems*, 8:2001-2009.
- Kim, K.H. ve Lee, M.S., 2014. Autophagy - a key player in cellular and body metabolism. *Nature Review of Endocrinology*, 10:322-337.
- Kirkwood, J.S. Lebold, K.M., Miranda, C.L., Wright, C.L., Miller, G.W., Tanguay, R.L., Barton, C.L., Traber, M.G. ve Stevens, J.F., 2012. Vitamin C deficiency activates the purine nucleotide cycle in zebrafish. *Journal of Biological Chemistry*, 287:3833-3841.
- Kutluyer, F. ve Aksakal, E., 2013. Sucul model organizmalar ve biyoteknolojide kullanımı: Anadolu Tarım Bilimleri Dergisi, 28:101-107.
- Malek, R.L., Sajadi, H., Abraham, J., Grundy, M.A., Gerhard, G.S., 2004. The effects of temperature reduction on gene expression reduction on gene expression and oxidative stress in skeletal muscle from adult zebrafish. *Comparative Biochemistry Physiology and Toxicology & Pharmacology*, 138:363-373.
- Meunier, R. 2012., Stages in the development of a model organism as a platform for mechanistic models in developmental biology: Zebrafish 1970-2000. *Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences*, 43:522-531.
- Mugoni, V., Postel, R., Catanzaro, V., De Luca, E., Turco, E., Digilio, G., Silengo, L., Murphy, M.P., Medana, C., Stainier, D.Y., Bakkers, J. ve Santoro, M.M., 2013. Ubiad1 is an antioxidant enzyme that regulates eNOS activity by CoQ10 synthesis. *Cell*, 152:504-518.
- Peterson, R.T. Shaw, S.Y., Peterson, T.A., Milan, D.J., Zhong, T.P., Schreiber, S.L., MacRae, C.A. ve Fishman, M.C., 2004. Chemical suppression of a genetic mutation in a zebrafish model of aortic coarctation. *Nature Biotechnology*, 22:595-599.
- Peterson, R.T. ve Macrae, C.A., 2012. Systematic approaches to toxicology in the zebrafish. *Annual Review Pharmacology and Toxicology*, 52:433-453.
- Prosser, G.A., Larrouy-Maumus, G.S. ve Carvalho, L.P., 2014. Metabolomic strategies for the identification of new enzyme functions and metabolomic pathways. *EMBO Reports*, 15:657-669.
- Rabinowitz, J.D. ve White, E., 2010. Autophagy and metabolism. *Science*, 330:1344-1348.
- Richards, J.G., 2011. Physiological, behavioral and biochemical adaptations of internal fish to hypoxia. *Journal of Experimental Biology*, 214:191-199.
- Ridges, S., Heaton, W.L., Joshi, D., Choi, H., Eiring, A., Batchelor, L., Choudhry, P., Manos, E.J., Sofla, H., Sanati, A., Welborn, S., Agarwal, A., Spangrude, G.J., Miles, R.R., Cox, J.E., Frazer, J.K., Deinger, M., Balan, K., Sigman, M., Müschen, M., Perova, T., Johnson, R., Montpellier, B., Guidos, C.J., Jones, D.A. ve Trede, N.S., 2012. Zebrafish screen identifies novel compound with selective toxicity against leukemia. *Blood*, 119:5621-5631.
- Santoro, M. M., 2014. Zebrafish as a model to explore cell metabolism. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 25(10), 546-554.
- Sarras, M.P., Leontovich, A.A. ve Intine, R.V., 2015. Use of zebrafish as a model to investigate the role of epigenetics in propagating these secondary complications observed in *Diabetes mellitus*. *Comparative Biochemistry and Physiology*, 178:3-7.
- Schwabe, R.F. ve Jobin, C., 2013. The microbiome and cancer. *Nature Review Cancer*, 13:800-812.
- Semova, I., Carten, J.D., Stombaugh, J., Mackey, L.C., Knight, R., Farber, S.A. ve Rawls, J.F., 2012. Microbiota regulate intestinal absorption and metabolism of fatty acids in the zebrafish. *Cell Host & Microbe*, 12:277-288.
- Shaklee, J.B., Christiansen, J.A., Sidell, B.D., Prosser, C.L. ve Whitt, G., 1977. Molecular aspect of temperature acclimation in fish. *Journal of Experimental Zoology*, 201:1-20.
- Song, Z., Zhang, X., Jia, S., Yelick, P.C. ve Zhao, C., 2016. Zebrafish as a model for human ciliopathies. *Journal of Genetics and Genomics*, doi.org/10.1016/j.jgg.2016.02.001
- Suhre, K. ve Gieger, C., 2012. Genetic variation in metabolic phenotypes: study designs and applications. *Nature Reviews Genetics*, 13:759-769.
- Tseng, Y.C., Chen, R.D., Lucassen, M., Schmidt, M.M., Dringen, R., Abele, D. ve Hwang, P.P., 2011. Exploring uncoupling proteins and antioxidant mechanisms under acute cold exposure in brain of zebrafish. *PLoS ONE* 6, e18180.
- Zhang, A., Sun, H., Xu, H., Qiu, S. ve Wang, X., 2013. *Cell Metabolomics*. *OMICS*, 17:495-501.
- Zon, L.I. ve Peterson, R.T., 2005. *In vivo* drug discovery in the zebrafish. *Nature Reviews Drug Discovery*. 4:35-44.