



**Derleme Makalesi / Review Article**

**Model Organizma: Zebra Balıkları (*Danio rerio* Hamilton, 1822)**

**Model Organism: Zebrafish (*Danio rerio* Hamilton, 1822)**

Gülsüm Koçak<sup>1\*</sup>, Aysel Çağlan Günel<sup>2</sup>, Aylin Sepici Dinçel<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Gazi Üniversitesi, Çevre Bilimler Ana Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup>Gazi Üniversitesi, Gazi Eğitim Fakültesi, Biyoloji Eğitimi Ana Bilim Dalı Ankara, Türkiye

<sup>3</sup>Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

**Öz**

Bazı organizmalar insan genomuna hem genetik hem de biyolojik olarak benzerlik gösterdikleri için model organizma olarak tanımlanmaktadır. Biyolojik, genetik, farmakolojik ve özellikle de toksikolojik alanda yapılan birçok çalışmada son yıllarda model organizma olarak zebra balıkları tercih edilmektedir. Web of science veritabanında tarama yapıldığında 2000-2019 yılları arasında yapılan çalışmalarda artış gözlenmektedir. Birçok bilimsel alanda yapılan disiplinlerarası araştırmalarda zebra balığı insan hastalıkları, gelişim biyolojisi ile ilgili konularda omurgalı model organizma haline gelmiştir. Zebra balıklarının avantajları olduğu gibi bazı dezavantajları da bulunmaktadır. Araştırmacılar insan hastalıklarını modelleyebilmek için model organizma olarak zebra balığı kullanırken, zebra balığı ve insanlar arasındaki temel farklılıkları dikkate almalıdır. Bu derleme ile zebra balıklarının genel özellikleri, coğrafi konumları, biyolojik özellikleri, buldukları suyun kalitesi, üreme döngüleri, araştırmalardaki avantaj ve dezavantajları hakkındaki bilgiler irdelenmeye çalışılmıştır.


**Anahtar Kelimeler:** Model organizma, Zebra balıkları, *Danio rerio*



**Abstract**

Some organisms are defined as model organisms because they are genetically and biologically similar to the human genome. Recently, zebrafish have been preferred as model organisms in many biological, genetic, pharmacological, and toxicological studies. When scanning the Web of Science database, an increase was observed in studies conducted between 2000 and 2019. In interdisciplinary research in many scientific fields, vertebrates have become model organisms in issues related to human diseases and developmental biology. Zebrafish have advantages but also some disadvantages. Researchers must consider the fundamental differences between zebrafish and humans when using zebrafish as a model organism to model human diseases. With this review, we tried to examine information about the general characteristics of zebrafish, their geographical location, biological factors, the quality of the water they live in, their reproductive cycles, and their advantages and disadvantages in research.

**Key Words:** Model organism, Zebrafish, *Danio rerio*

**İletişim Adresi/Address for Correspondence:**

Gülsüm Koçak  <https://orcid.org/0000-0001-7783-0027>  
Gazi Üniversitesi, Çevre Bilimleri Ana Bilim Dalı, Ankara, Türkiye  
e-mail: [glsmince4@gmail.com](mailto:glsmince4@gmail.com)

Aysel Çağlan Günel  <https://orcid.org/0000-0002-9072-543X>  
Aylin Sepici Dinçel  <https://orcid.org/0000-0001-5847-0556>

## GİRİŞ

Model organizma; insan genomuna hem genetik hem de biyolojik olarak benzerlik göstermelerinden dolayı seçilmektedir. Hindistan ve Güney Asya nehirlerine özgü olan küçük tropikal zebra balıkları (*Danio rerio*) son yıllarda oldukça popüler hale gelmiştir. 20. yüzyılın sonlarına doğru moleküler araştırmalardaki ilerlemeler ve insanlarla benzer olan homolojileri nedeni ile omurgalı biyolojisini incelemek için; gelişimsel, genetik ve davranış çalışmalarında sıklıkla tercih edilmektedir<sup>1,2</sup>.

Hayvan türlerinin bilimsel araştırmaları ilerletmek için deneysel hayvan modeli olarak önemli rolleri de bulunmaktadır. Hayvan modelleri *in vitro* olarak yapılan çalışmalar sonucunda elde edilen araştırma sonuçlarının geçerli olup olmadığı hakkında önemli veriler sağlamaktadır. Günümüzde her ne kadar bazı hayvan modelleri yerini alternatif yöntemlere bırakmış olsa da bilimsel araştırmaların gelişmesi ve güvenilirliği için hala hayvan modellerine ihtiyaç duyulmaktadır<sup>3,4</sup>.

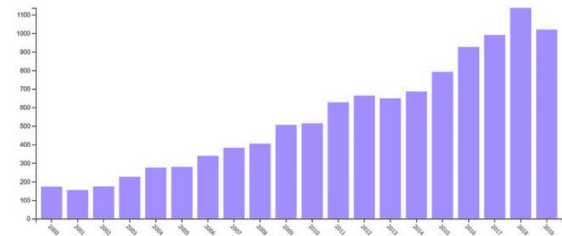
Genomik model organizma olarak en çok kullanılan balık türleri arasında Zebrafish (*Danio rerio*), Medaka (*Oryzias latipes*) ve Balon balığı (Şişen balık) (*Fugu rubripes*) yer almaktadır. Ayrıca bu türlere ek olarak tilapia (*O. niloticus*), gökkuşağı alabalığı (*Oncorhynchus mykiss*) ve su piresi (*Daphnia pulex*) verilmektedir<sup>5</sup>. Zebra balıkları (*Danio rerio*) da hem biyolojik hem de toksikolojik araştırmalarda kabul edilen bir model olmuştur. Taksonomik sınıflandırmaya göre Teleost sınıfı, Cyprinidae familyası, *Danio* cinsi ve *Danio rerio* Hamilton, 1822 türü olarak sınıflandırılmıştır (Tablo 1).

**Tablo 1:** Zebra balığı görüntüsü ve sınıflandırılması<sup>8</sup>

Taksonomik Hiyerarşi	
Alem	Animalia
Alt-Âlem	Bilateria
İntra-Âlem	Deuterostomia
Şube	Chordata
Alt-Şube	Vertebrata
Infra-Şube	Gnathostomata
Üst-Sınıf	Actinopterygii
Sınıf	Teleostei
Takım	Cypriniformes
Üst-Aile	Cyprinoidea
Familya	Cyprinidae
Cins	Danio
Tür	Tür <i>Danio rerio</i> (Hamilton, 1822)

Biyomedikal çalışmalarda omurgalı gelişim genetiği, fizyoloji ve davranış araştırmalarında kullanılan önemli bir araştırma modeli haline gelmiştir<sup>6,7</sup>. Özellikle balıkların solungaçları birincil maruziyet yüzeylerinden biri olduğu için dış çevrede maruz kalınabilecek tüm etkilere karşı çok daha hassastır. Sucul ortama karışan pestisitler, insektisitler, endokrin bozucu gibi tüm zararlı kimyasallar, ağır metaller gibi hem solunum yolu hem de sindirim yolu ile vücuda alınarak toksisite oluşturabilmektedir. Alınan bu maddeler organlarda özellikle de balıkların yağ dokusunda birikmesi yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur<sup>9</sup>.

Ayrıca zebra balıkları gibi küçük balıkların önemli gelişimsel özellikleri sebebiyle, bilim adamları tarafından nesiller arası toksisite çalışmaları gibi benzer konuların incelenmesi için tercih edilmektedir. Örneğin; ilaç geliştirme, hastalık modellemesi, nörobiyoloji, toksikoloji, gelişimsel biyoloji gibi daha pek çok disiplinlerarası alanda çalışmalar mevcuttur<sup>10-15</sup>. Çalışılan alanların artış göstermesi yıl bazında yapılan yayın sayısının da artmasına neden olmuştur. Şekil 1’de gösterildiği gibi “zebrafish” ve “*Danio rerio*” anahtar kelimeleri ile web of science (WOS) arama kısmına girildiğinde 2000-2019 yılları arasında yapılan çalışmaların son yıllarda arttığı görülmektedir (Şekil 1).



**Şekil 1:** WOS'ta "zebrafish" ve "*Danio rerio*" anahtar kelimeleri ile arama yapıldığında elde edilen yıllık yayın sayısı.

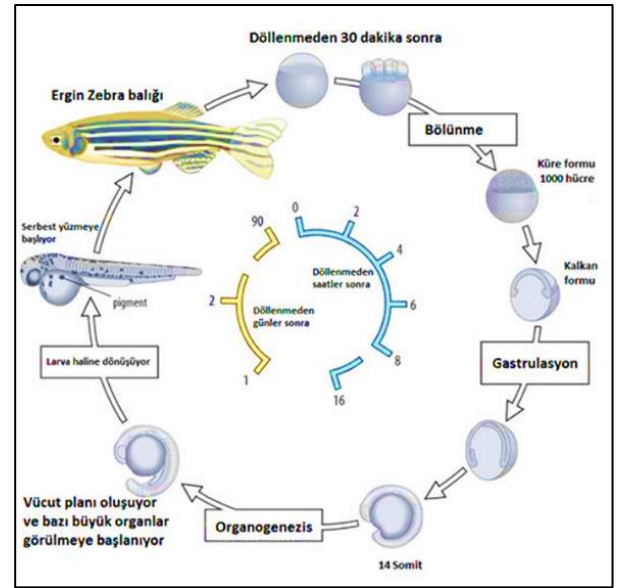
Genetik olarak organları etkileyen mutasyonlar için ilk tarama izni verilen 1981'den günümüze önem kazanan genetik bir model organizmadır<sup>16</sup>.

### Biyolojik Özellikleri

Zebra balıkları (*Danio rerio*), Cyprinidae familyasına ait atropikal tatlı su balığıdır.

Boyutları küçük olup ortalama 4-5 cm aralığında, gövdelerinde değişen açık ve koyu renkli yatay çizgiler ve silindirik gövde yapıları ile karakterize edilmektedir. Dişiler yumurtlamaya yakın dönemlerinde ventral bölgede yuvarlak ve gümüş renkli olurken erkekler de ventral bölgede daha ince çoğunlukla altın rengindedirler. Dişiler 2-3 günde yumurtlayabilmekte ve her yumurtlamada yüz yumurta veya üzeri yumurta bulunabilmektedir<sup>17,18</sup>. Bu yavrular hızlı bir gelişim göstererek 2-3 ay gibi bir sürede cinsel erginliğe ulaşabilmektedir (Şekil 2)<sup>19,20</sup>.

Bu balıklarda embriyo gelişimi; zigot, segmentasyon, blastula, gastrula, faringula (geçiş evresi) ile kuluçka ve larval evreler olarak 7 evrede sıralanabilmektedir. Zebra balığı yumurtası döllenikten hemen sonra 45. dakikaya kadar olan evreye zigot evresi denilmektedir. Zigottaki ilk bölünme 45. dakikada gerçekleşmektedir ve bölünmeden sonra blastomerler her 15 dakikada bir bölünürler. Fertilizasyondan yaklaşık 1 saat sonra 4 blastomer vardır ve bölünmeler meroblastik şekildedir. Blastodiskin top gibi küre şeklindeki aşamada embriyoya blastula adı verilmiştir. Embriyonun 128 blastomerli aşaması veya farklı bir ifadeyle 8. zigotik hücre döngüsünün gerçekleştiği aşama olarak yer almaktadır. Bu aşama gastrula başlangıcına kadar devam etmektedir. Gastrula evresi ise döllenme sonrası 5. ve 24. saatler arasında gerçekleşmektedir ve burada epiboli şeklinde gastrulasyon gözlenir. İnvolyasyon da, gastrulasyonun başladığı aşamadır. Gastrulasyonda meydana gelen en önemli kısım kuyruk tomurcuğu ve germ halkasının oluşmasıdır. Gastrulasyon aşamasında baş bölgesi belirginleşir ve vitellus gittikçe küçülmeye başlar<sup>21,22</sup>. Bu evrenin sonunda ise somitlerin oluşumu sonlanır. Döllenmeden sonraki 24. ve 48. saatler arasındaki evre faringula evresidir ve bu aşamada yüzgeçler şekillenmeye başlar, beyin taslağı oluşur ve pigment hücreleri farklılaşır. Dolaşım sistemi oluşur ve kalp atmaya başlar. Zebra balığında kuluçka evresi 48. saatten itibaren başlamaktadır. Yavaş yavaş gelişimini tamamlayan embriyoda vitellus kesesi küçülmektedir. Embriyolar 3. günden itibaren koryondan çıkmaya başlar ve bu evre larval evre olarak adlandırılır. Zebra balığı artık gelişiminin 3. ayında ergin döneme ulaşır<sup>22</sup>.



Şekil 2: Zebra balıklarının yaşam döngüsü<sup>22</sup>

Zebra balıkları, fizyolojik, histolojik ve morfolojik özelliklerinden dolayı memelilerle benzerlikleri bulunmaktadır. Genomları dizilenmiştir ve bunun sonucunda ise insan genlerinin yaklaşık %70'inin bir zebra balığı ortologuna ve yaklaşık %82'sinin de potansiyel insan hastalığıyla ilişkili genlere sahip olduğu ortaya çıkarılmıştır<sup>23,24</sup>. Zebra balığı embriyoları da memeli modelleri ile karşılaştırıldığında çok hızlı gelişim göstererek çalışmaların tamamlanması için gereken süreyi kısaltmaktadır. Tablo 2'de insan, sıçan ve zebra balığı arasındaki gelişimsel yaşam evrelerindeki zaman farklılıkları verilmiştir. Zebra balığı embriyosu, akut balık toksisite testi (OECD TG236) için onaylanmış ve kabul edilmiştir<sup>25</sup>. Örneğin, embriyo ile yapılan çalışmalarda kimyasallara maruz bırakılan balıkların akut etkileri ortaya konmuştur. Çevresel risk faktörlerinin tanımlanabilmesi için zebra balıklarıyla yapılan çalışmalar her geçen gün önem taşımaktadır.

### Coğrafi Bölgesi

Zebra balıklarının doğal yaşam alanı olarak Güney Asya, Ganj ve Brahmaputra nehirleri havzaları ile kuzeydoğu Hindistan, Bangladeş, Nepal ve Kuzey Myanmar'dır. Asya'nın güneyi, geniş bir alanda mevsimsel değişime sahip uzun ve bol yağışlı mevsim ile karakterize edilir.

Yağmurlu ve kuraklık mevsimi iyi tanımlanmış olup, sürekli değişen su habitatu uzantılarına sahiptir. Himalaya bölgesinin iç sulak alanlarına özgü küçük tropikal tatlı su balıkları olarakta bilinmektedir<sup>26-29</sup>. Amerika Birleşik Devletleri

**Tablo 2:** İnsan, sıçan ve zebra balığının erken gelişim yaşam evrelerinin karşılaştırılması<sup>25</sup>

Gelişim aşamaları	İnsan (gün)	Rat (gün)	Zebra balığı (gün)
Blastula/Blastosit	4-6	3-5	2-5
İmplantasyon	8-10	6	n/a
Nöral Plaka Oluşumu	17-19	9,5	10
Birinci grup	19-21	9-10	10-11
10 Somite aşaması	22-23	10-11	14
Nöral tüp oluşumu	22-30	9-12	18-19
İlk farenkiyal yay	22-23	10	24
Organogenez başlangıcı	21	5	10
İlk kalp atışı	22	10,2	24
Doğum /Kuluçka	253	21	48-72

gibi bazı ülkelerde balıklar araştırma amaçlı olarak korunmazken Brezilya, Çin ve Hindistan gibi ülkelerde tüm hayvanlar araştırmada kullanılmak üzere korunmaktadır<sup>26</sup>.

### Su Kalitesi

Zebra balıklarının normal şartlar altında rahatlıkla üreyebilmeleri için su kalitesi parametreleri belirlenmiştir<sup>30</sup>. Beslenme her ne kadar onlar için önemli olsa da suyun kalitesi de hayatta kalmaları ve üremeleri için büyük öneme sahiptir. Deneysel bir model organizma olmalarının başlıca sebeplerinden birisi buldukları ortam koşullarına uyum sağlayabilmeleridir. Suyun sıcaklığı embriyoların kuluçka sürelerini etkilemektedir, üremeleri için ideal sıcaklık 26-28°C'dir. Yapılan çalışmalarda su kalite parametreleri istenen aralıklarda olmasına dikkat edilmelidir çünkü mortaliteyi düşürmek ve yüksek kalitede embriyo sayısını arttırmak için bu değerler önemlidir<sup>31</sup>.

### Avantaj ve Dezavantajları

Zebra balıklarının yapılan araştırmalarda pek çok avantaja sahip olduğu gibi dezavantajları da mevcuttur. Dünya çapında bu tür tropikal türe olan ilgi giderek artmaktadır. Bunun sebeplerinden bazıları embriyolarının şeffaf olması, düşük maliyetli olmaları, küçük boyutlu yapıları gibi özellikleri sıralanabilir. Aynı zamanda embriyoları mikroskopik gözlem açısından oldukça uygun, yarı saydam

görülmektedir ve bu da organizmanın tek hücre düzeyinde morfojenetik süreçlerinin canlı görüntülenmesini kolaylaştırmaktadır. Ayrıca embriyonik gelişimleri ortalama bir hafta gibi bir sürede tamamlandığı için araştırmacılar sonuçlara çok daha hızlı ulaşabilmektedir. Zebra balığının ileri genetik araştırmalara olan yatkınlığı da hastalık süreçlerinde yeni gen fonksiyonlarının keşfi için bu türü önemli hale getirmektedir<sup>32</sup>. Bu avantajlara ek olarak zebra balıkları, epigenetiğin etki mekanizmalarını incelemek için de ideal bir model organizmadır. Aynı zamanda CRISPR-Cas9 ile hedeflenen gen düzenlemesinde yaygın olarak kullanılmaktadır<sup>33</sup>. Son yıllarda yapılan çalışmalar incelendiğinde DNA metilasyonunun, histon modifikasyonlarının ve kodlanmayan RNA'ların gelişim profilleri, embriyogenez sırasında epigenetik düzenleme hakkında önemli bilgiler elde edilmiştir<sup>34-36</sup>.

Zebra balıklarının avantajları olduğu gibi bazı dezavantajları da bulunmaktadır. Örneğin bu türler ile memeliler arasındaki organ/beden ölçüsündeki önemli farklılıklar, ilaç uygulamaları, akciğer gibi önemli organların olmaması, biyolojik mikroortam gibi farklılıklar, metabolizmalarını ve verimliliklerini etkilemektedir. Metabolik yanıtlar ile zebra balıklarında bilinen bazı ilaçlarla farmakolojik modülasyonun etkisi memeliler ile yapılan araştırmalar birebir benzer olmayabilir. Bu yüzden insanlara uygulanan metabolik ilaçların keşfi için bir araç olarak bu model kullanılırken dikkatli düşünülmeli ve davranılması gerekmektedir. Ayrıca önemli bir diğer nokta ise insanlar ve farelerin aksine bu türlerin vücut ısıları ortam sıcaklığına bağlıdır ve bu da bazı metabolik yollar için sınırlayıcı bir sebep olmaktadır<sup>37</sup>. Araştırmacılar insan hastalıklarını modelleyebilmek için model organizma olarak zebra balığı kullanırken, zebra balığı ve insanlar arasındaki temel farklılıkları dikkate almalıdır. Aynı zamanda memeli ve insan fizyolojisi koşullarının zebra balığı hücre ve doku fizyolojisini tam olarak yansıtamayabileceği göz önünde bulundurulmalı ve bulgular yorumlanırken çok dikkatli olunmalıdır.

### SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmalarda hayvan modelleri belirli bir hastalığın insana risk oluşturmadan anlaşılabilmesi amacıyla kullanılmaktadır. Her ne kadar *in vitro* hücre kültürü testleri yaygın olarak kullanılmış olsa da *in vivo* sonuçlarla

karşılaştırıldığında gerçeğe yakın tahminler üretmeyebilir. Özellikle memelilerde yüksek maliyetten dolayı omurgasızlar veya balıklar dâhil olmak üzere yeni hayvan modellerine ihtiyaç duyulmuştur. Hayvan modellerinin kullanımını azaltacak, geliştirecek ve değiştirecek yeni deneysel modellerin araştırılması sonucu zebra balığı bulunmuştur. Bu türün kullanılabilirliği, hızlı gelişimleri, küçük olmaları, uygun maliyetli, genomunun insana yakın olması gibi birçok özelliklerinden dolayı tercih edilmektedir. Zebra balığı üzerinde toksikolojik çalışmaların geliştirilmesi, çok sayıda ilaç bileşiğinin izlenmesi gibi çeşitli avantajlar sunmuştur. Son birkaç yılda zebra balığındaki çeşitli epigenetik faktörlerin gelişim profillerini karakterize eden çalışmaların sayısında ani bir artış yaşanmıştır. Bu çalışmalar, epigenetik mekanizmanın çoğunluğunun omurgalılar arasında yüksek oranda korunduğunu göstermektedir. Yapılan araştırmalar incelendiğinde ortaya çıkan birçok veriye ek olarak bu tür hakkında keşfedilmesi gereken birçok araştırma alanı olduğu söylenebilmektedir. *Danio rerio* ile araştırmaları daha da ilerletmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

**Etik Onay:** Etik onay gerekmemektedir.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemektedir.

**Finansal Destek:** -

**Ethical Approval:** Not applicable

**Conflict of Interest:** Authors declared no conflict of interest

**Financial Support:** None

## KAYNAKLAR

- Lange, M., Norton, W., Coolen, M., Chaminade, M., Merker, S., Proft, F., ... & Bally-Cuif, L. The ADHD-susceptibility gene *lphn3*. 1 modulates dopaminergic neuron formation and locomotor activity during zebrafish development, *Molecular psychiatry*, 17(9), 946-954. 2012, Doi:10.1038/mp.2012.29
- Gasch, A. P., Payseur, B. A., & Pool, J. E. The power of natural variation for model organism biology. *Trends in Genetics*, 32(3), 147-154. 2016, <https://doi.org/10.1016/j.tig.2015.12.003>
- Nasiadka, A., & Clark, M. D. Zebrafish breeding in the laboratory environment. *ILAR journal*, 53(2), 161-168. 2012, <https://doi.org/10.1093/ilar.53.2.161>
- Grunwald, D. J., & Eisen, J. S. Headwaters of the zebrafish-emergence of a new model vertebrate. *Nature reviews genetics*, 3(9), 717-724. 2002, <https://doi.org/10.1038/nrg892>
- Erdoğan, O., & Aksakal, E. Moleküler Biyoloji Veritabanları ve Kullanımları. Su Ürünlerinde Uygulamalı Moleküler Biyoloji Teknikleri, Atatürk Üniversitesi Ziraat Fakültesi Ders Yayınları, (237), 37-50.2008
- Nishimura, Y., Murakami, S., Ashikawa, Y., Sasagawa, S., Umemoto, N., Shimada, Y., & Tanaka, T. Zebrafish as a systems toxicology model for developmental neurotoxicity testing. *Congenital anomalies*, 55(1), 1-16. 2015, <https://doi.org/10.1111/cga.12142>
- Ota, S., & Kawahara, A. Zebrafish: a model vertebrate suitable for the analysis of human genetic disorders. *Congenital anomalies*, 54(1), 8-11. 2014, <https://doi.org/10.1111/cga.12040>
- Chen, W. J., & Mayden, R. L. Molecular systematics of the Cyprinoidea (Teleostei: Cypriniformes), the world's largest clade of freshwater fishes: further evidence from six nuclear genes. *Molecular phylogenetics and evolution*, 52(2), 544-549. 2009, <https://doi.org/10.1016/j.ympev.2009.01.006>
- Ali, S., Champagne, D. L., Spaink, H. P., & Richardson, M. K. Zebrafish embryos and larvae: a new generation of disease models and drug screens. *Birth Defects Research Part C: Embryo Today: Reviews*, 93(2), 115-133. 2011, <https://doi.org/10.1002/bdrc.20206>
- Carten, J. D., Bradford, M. K., & Farber, S. A. Visualizing digestive organ morphology and function using differential fatty acid metabolism in live zebrafish. *Developmental biology*, 360(2), 276-285. 2011, <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2011.09.010>
- Zhang, Q., Ji, C., Yan, L., Lu, M., Lu, C., & Zhao, M. The identification of the metabolites of chlorothalonil in zebrafish (*Danio rerio*) and their embryo toxicity and endocrine effects at environmentally relevant levels. *Environmental pollution*, 218, 8-15. 2016, <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2016.08.026>
- Kithcart, A., & MacRae, C. A. Using zebrafish for high-throughput screening of novel cardiovascular drugs. *Basic to Translational Science*, 2(1), 1-12. 2017, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacpts.2017.01.00>
- Brugman, S. The zebrafish as a model to study intestinal inflammation. *Developmental & Comparative Immunology*, 64, 82-92. 2016, <https://doi.org/10.1016/j.dci.2016.02.020>
- Shams, S., Rihel, J., Ortiz, J. G., & Gerlai, R. The zebrafish as a promising tool for modeling human brain disorders: A review based upon an IBNS Symposium. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 85, 176-190. 2018, <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.09.002>
- de Souza Anselmo, C., Sardela, V. F., de Sousa, V. P., & Pereira, H. M. G. Zebrafish (*Danio rerio*): A valuable tool for predicting the metabolism of xenobiotics in humans?. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology*, 212, 34-46. 2018, <https://doi.org/10.1016/j.cbpc.2018.06.005>
- Streisinger, G., Walker, C., Dower, N., Knauber, D., & Singer, F. Production of clones of homozygous diploid zebra fish (*Brachydanio rerio*). *Nature*, 291(5813), 293-296. 1981, <https://doi.org/10.1038/291293a0>
- Gerlai, R. Social behavior of zebrafish: from synthetic images to biological mechanisms of shoaling. *Journal of Neuroscience Methods*, 234, 5965. 2014,

- <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2014.04.028>
18. Spence, R., Gerlach, G., Lawrence, C., & Smith, C. The behaviour and ecology of the zebrafish, *Danio rerio*. *Biological reviews*, 83(1), 13-34. 2008, <https://doi.org/10.1111/j.1469-185X.2007.00030.x>
  19. Aluru, N. Epigenetic effects of environmental chemicals: insights from zebrafish. *Current opinion in toxicology*, 6, 26-33. 2017, <https://doi.org/10.1016/j.cotox.2017.07.004>
  20. Grunwald, D. J., & Eisen, J. S. Headwaters of the zebrafish—emergence of a new model vertebrate. *Nature reviews genetics*, 3(9), 717-724. 2002, <https://doi.org/10.1038/nrg892>
  21. Akbulut, C., & Koç, N. D. Bisfenol A'nın Zebra Balıklarında (*Danio Rerio*) Teratolojik Etkileri. *Sakarya University Journal of Science*, 17(1), 105-111. 2013.
  22. D'costa, A., & Shepherd, I. T. Zebrafish development and genetics: introducing undergraduates to developmental biology and genetics in a large introductory laboratory class. *Zebrafish*, 6(2), 169-177. 2009, <https://doi.org/10.1089/zeb.2008.0562>
  23. Diekmann, H., & Hill, A. ADMETox in zebrafish. *Drug discovery today: disease models*, 10(1), e31-e35. 2013, <https://doi.org/10.1016/j.ddmod.2012.02.005>
  24. Langheinrich, U. Zebrafish: a new model on the pharmaceutical catwalk. *Bioessays*, 25(9), 904-912. 2003, <https://doi.org/10.1002/bies.10326>
  25. OECD, T. N. 236: Fish embryo acute toxicity (FET) test. *OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 2*, 1-22. 2013.
  26. Sneddon, L. U., Halsey, L. G., & Bury, N. R. Considering aspects of the 3Rs principles within experimental animal biology. *Journal of Experimental Biology*, 220(17), 3007-3016. 2017, <https://doi.org/10.1242/jeb.147058>
  27. Spence, R., Fatema, M. K., Reichard, M., Huq, K. A., Wahab, M. A., Ahmed, Z. F., & Smith, C. The distribution and habitat preferences of the zebrafish in Bangladesh. *Journal of fish biology*, 69(5), 1435-1448. 2006, <https://doi.org/10.1111/j.10958649.2006.01206.x>
  28. Spence, R., Fatema, M. K., Ellis, S., Ahmed, Z. F., & Smith, C. Diet, growth and recruitment of wild zebrafish in Bangladesh. *Journal of Fish Biology*, 71(1), 304-309. 2007, <https://doi.org/10.1111/j.1095-8649.2007.01492.x>
  29. Engeszer, R. E., Patterson, L. B., Rao, A. A., & Parichy, D. M. Zebrafish in the wild: a review of natural history and new notes from the field. *Zebrafish*, 4(1), 21-40. 2007, <https://doi.org/10.1089/zeb.2006.9997>
  30. Westerfield, M.). *The Zebrafish Book; A guide for the laboratory use of zebrafish (Danio rerio)*. (No Title). 2007.
  31. Lawrence, C., Ebersole, J. P., & Kesseli, R. V. Rapid growth and out-crossing promote female development in zebrafish (*Danio rerio*). *Environmental Biology of Fishes*, 81, 239-246. 2008, <https://doi.org/10.1007/s10641-007-9195-8>
  32. McGonnell, I. M., & Fowkes, R. C. Fishing for gene function—endocrine modelling in the zebrafish. *Journal of Endocrinology*, 189(3), 425-439. 2006, <https://doi.org/10.1677/joe.1.06683>
  33. Blackburn, P. R., Campbell, J. M., Clark, K. J., & Ekker, S. C. The CRISPR system—keeping zebrafish gene targeting fresh. *Zebrafish*, 10(1), 116-118. 2013, <https://doi.org/10.1089/zeb.2013.9999>
  34. Jiang, L., Zhang, J., Wang, J. J., Wang, L., Zhang, L., Li, G., & Liu, J. Sperm, but not oocyte, DNA methylome is inherited by zebrafish early embryos. *Cell*, 153(4), 773-784. 2013, <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.04.041>
  35. Østrup, O., Reiner, A. H., Aleström, P., & Collas, P. The specific alteration of histone methylation profiles by DZNep during early zebrafish development. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Gene Regulatory Mechanisms*, 1839(11), 1307-1315. 2014, <https://doi.org/10.1016/j.bbagr.2014.09.013>
  36. Ulitsky, I., Shkumatava, A., Jan, C. H., Subtelny, A. O., Koppstein, D., Bell, G. W., ... & Bartel, D. P. Extensive alternative polyadenylation during zebrafish development. *Genome research*, 22(10), 2054-2066. 2012, <http://www.genome.org/cgi/doi/10.1101/gr.139733.112>
  37. Mugoni, V., Postel, R., Catanzaro, V., De Luca, E., Turco, E., Digilio, G., ... & Santoro, M. M. Ubiad1 is an antioxidant enzyme that regulates eNOS activity by CoQ10 synthesis. *Cell*, 152(3), 504-518. 2013, <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.01.013>