

مقاله علمی - ترویجی:

مروری بر کارایی ماهی گورخری (*Danio rerio*) به عنوان یک ارگانسیم مدل در تحقیقات نانوتوکسیکولوژی و بررسی وجه تمایز آن با سایر مدل‌های جانوری

علیرضا رادخواه^۱، سهیل ایگدری^{*}

* soheil.eagderi@ut.ac.ir

۱- گروه شیلات، دانشکده منابع طبیعی، دانشگاه تهران، کرج، ایران

تاریخ دریافت: مهر ۱۴۰۰

تاریخ پذیرش: اسفند ۱۴۰۰

چکیده

امروزه نانوفناوری به عنوان یکی از علوم پیشرو در سطح جهان شناخته می‌شود. این تکنولوژی با هدف تولید محصولات ارزشمند به دستکاری اتم‌ها و مولکول‌ها می‌پردازد. با افزایش جمعیت بشر، کاربرد گسترده نانومواد در بخش‌های مختلف صنعتی موجب شده است که امکان انتشار این مواد به اکوسیستم‌های آبی و محیط‌زیست افزایش یابد. از این رو، بررسی سمیت این مواد به عنوان یکی از ضرورت‌های تحقیقاتی در علم سم‌شناسی به‌شمار می‌رود. حفظ سلامت انسان همواره به‌عنوان یکی از معیارهای اساسی در تحقیقات پزشکی و سم‌شناختی مورد توجه قرار گرفته است. با توجه به این مسئله، به منظور بررسی اثرات مستقیم مواد آلاینده بر بدن انسان از ارگانسیم‌های مشابه انسان به عنوان مدل آزمایشگاهی استفاده می‌شود. در سال‌های اخیر، پژوهش‌های متعددی پیرامون استفاده از ماهی گورخری (*Danio rerio*) برای ارزیابی سمیت نانوذرات صورت گرفته است. مطالعه حاضر با هدف بررسی کارایی این مدل جانوری در مطالعات نانوتوکسیکولوژیک انجام گرفت. در این تحقیق، مزایای ماهی گورخری در مقایسه با سایر مدل‌های جانوری از قبیل موش آزمایشگاهی (*Mus musculus*)، مگس میوه (*Drosophila melanogaster*) و کرم الگانس (*Caenorhabditis elegans*) مورد بررسی قرار گرفت. بر اساس مرور منابع به‌دست آمده، ماهی گورخری (*D. rerio*) به دلیل برخورداری از خصوصیات زیست‌شناختی ویژه مانند تولید نسل پُر بار، زمان کوتاه تولیدمثل، پرورش آسان در شرایط آزمایشگاهی و نیز سطح بالای همولوژی ژن به منظور درمان بیماری‌های انسانی، گزینه ایده‌آلی برای بررسی و ارزیابی سمیت نانومواد تشخیص داده شد.

کلمات کلیدی: ماهی گورخری، سمیت، نانوذرات، ارگانسیم مدل، نانوتوکسیکولوژی

مقدمه

فناوری نانو در طول دهه گذشته به طور چشمگیری پیشرفت کرده است. از این رو، مواد در مقیاس نانو در طیف وسیعی از کاربردها مورد بهره‌برداری قرار گرفته‌اند (رادخواه و همکاران، ۱۳۹۹). بر اساس Vance و همکاران (۲۰۱۵) طی سال‌های ۲۰۱۱-۲۰۱۵، تولید محصولات نانو به میزان ۳۰ برابر افزایش یافته است. نانوذرات^۱ (NPs) به دلیل برخورداری از ویژگی‌های فیزیکیوشیمیایی خاص می‌توانند در بخش‌های مختلف صنعت مورد استفاده واقع شوند. این مواد دارای شکل، اندازه، سطح و خصوصیات شیمیایی ویژه‌ای هستند که بسیار حائز اهمیت می‌باشند. امروزه، طیف گسترده‌ای از نانوذرات تجاری در زندگی بشر مورد استفاده قرار گرفته‌اند. بر اساس گزارش Vance و همکاران (۲۰۱۵) نانوذرات فلز و کربن بزرگ‌ترین و سریع‌ترین رشد را در میان گروه نانوذرات به خود اختصاص داده‌اند.

نانومواد یک رشته نسبتاً جدید و در حال تحول است. اگرچه کاربردهای این رشته در حال افزایش است، اما چالش‌های مختلفی نیز در این زمینه وجود دارد که یکی از مهم‌ترین آنها مباحث زیست‌محیطی می‌باشد که مورد توجه بسیاری از محققان و کارشناسان قرار گرفته است (Radkhan and Eagderi, 2020a, 2020b). بررسی گزارش‌های ارائه شده از سوی متخصصین محیط زیست نشان می‌دهد که استفاده از نانوذرات منجر به گسترش آلودگی‌های زیادی در بخش‌های مختلف از جمله محیط‌های آبی شده است (رادخواه و ایگدری، ۱۳۹۸؛ رادخواه و همکاران، ۱۳۹۹). تاکنون مطالعات مختلفی پیرامون سمیت نانومواد در محیط‌های آبی انجام شده است که از جمله آنها می‌توان به مطالعات Moore (۲۰۰۶)، Oberdorster و همکاران (۲۰۰۶) و Chakraborty و همکاران (۲۰۱۶) اشاره کرد. با این حال، تعداد این تحقیقات همچنان در حال افزایش است که این موضوع نشان‌دهنده نگرانی‌های کارشناسان محیط زیست و شیلات می‌باشد.

تاکنون برای سنجش سمیت نانومواد از ارگانیس‌های مختلفی مانند *Paracentrotus lividus*، *Daphnia magna* و *Artemia Mytilus edulis Mytilus galloprovincialis*

Danio rerio salina و سایر مدل‌های حیوانی مانند موش‌ها استفاده شده است. *Danio rerio* که به عنوان ماهی گورخری یا زبرافیش^۲ در بین جوامع علمی شناخته می‌شود، تاکنون گزارش‌های مختلفی مبنی بر کارایی قابل توجه آن در بخش‌های پزشکی و داروسازی منتشر شده است. با نظر به این مسئله، این سوال مطرح می‌شود که آیا ماهی گورخری می‌تواند به طور ویژه مدل و گزینه مناسبی برای بررسی سمیت نانومواد برای بدن انسان باشد یا خیر؟ با توجه به اهمیت استفاده از نامواد در صنایع مختلف، احتمال انتشار این مواد در محیط‌زیست و بالطبع، امکان راهیابی به درون بدن انسان، مطالعه مروری حاضر به منظور بررسی کارایی ماهی گورخری به عنوان یک ارگانیس‌مدل در تحقیقات نانوتوکسیکولوژی به اجرا درآمد تا از این طریق، قابلیت این گونه جانوری را در ارزیابی خطرات ناشی از سمیت نانومواد بر انسان مورد سنجش قرار دهد. در این پژوهش، به برخی از مهم‌ترین تحقیقات شاخص در زمینه نانوتوکسیکولوژی که با استفاده از مدل ماهی گورخری به سنجش سمیت نانومواد منجر شده است، اشاره خواهد شد. علاوه بر این، وجه تمایز مدل ماهی گورخری با سایر مدل‌های رایج در مطالعات نانوتوکسیکولوژی نیز مورد بحث قرار خواهد گرفت.

استفاده از ماهیان به عنوان ارگانیس‌مدل

ماهی به عنوان یک مهره‌دار دارای ویژگی‌های فیزیولوژیکی و مولکولی حفظ شده با پستانداران است. این مسئله باعث شده است که این جانور به یک مدل عالی برای شناسایی بیماری‌های پستانداران و اختلالات مولکولی تبدیل شود. ماهی‌ها به‌ویژه گونه‌های کوچک آب شیرین که دارای نسل کوتاه، همآوری بالا، جنین‌های شفاف، رشد سریع و هزینه پایین پرورش هستند، برای مدل‌سازی اختلالات انسانی در سطح ژنتیک مولکولی بسیار ارزشمند هستند. این ماهی‌ها مستعد تکنیک‌های مختلف مولکولی هستند و با منابع ژنومی وسیع مورد حمایت قرار می‌گیرند. این مسئله باعث شده است که از آنها به عنوان مدل‌های بسیار متنوع در بیماری‌های ژنتیکی استفاده شود.

² Zebrafish¹ Nano particles

ماهی گورخری (*D. rerio*) قادر است دامنه دمایی ۲۸/۵-۲۴/۵ درجه سانتی‌گراد را تحمل کند (Beasley et al., 2012). با این حال، سرعت رشد جنین ماهی گورخری با توجه به دما متفاوت است (Kimmel et al., 1995). ماهی گورخری توانایی بالایی برای تخم‌ریزی در کل سال دارد. رشد جنینی این گونه به واسطه انجام تحقیقات مختلف به خوبی مشخص شده است. جنین‌ها طی روزهای اول حیات خود شفاف هستند. ظهور رنگدانه در جنین‌ها حدود ۷۲-۳۰ ساعت پس از لقاح شروع می‌شود. لقاح حرکات سیتوپلاسمی را فعال می‌کند و به راحتی در حدود ۱۰ دقیقه مشخص می‌شود. اولین شکاف در تخمک تازه بارور شده حدود ۴۰ دقیقه پس از لقاح اتفاق می‌افتد. تقسیمات سیتوپلاسمی مروبلاستی هستند و در انتهای آنها، بلاستودیس تشکیل می‌شود. بلاستول ماهی گورخری "استریوبلاستول"^۱ است، زیرا بلاستوکیل^۲ وجود ندارد. مرحله بلاستولا و گاسترولا ماهی گورخری در ۲۸ درجه سانتی‌گراد به ترتیب معادل ۵/۲۵-۲/۲۵ ساعت پس از لقاح^۳ (hpf) و ۱۰-۵/۲۵ hpf است (Kimmel et al., 1995; Brundo and Salvaggio, 2018). ماهیان در طول دوره تفریح (۴۸-۷۲ ساعت)، "جنین" و تا پایان روز سوم و پس از آن "لارو" نامیده می‌شوند، خواه تخم زده باشند یا خیر (Kimmel et al., 1995).

جایگاه ماهی گورخری در تحقیقات علمی

از دهه ۱۹۶۰، استفاده از ماهی گورخری (*Danio rerio*) توسعه فزاینده‌ای در تحقیقات علمی پیدا کرد و به مدلی ارزشمند برای مطالعه ژنتیک و بیماری‌های انسان تبدیل شد (Yourgenome, 2021). این مدل به طور گسترده‌ای در تحقیقات سلامت حیوانات و انسان و اخیراً در آبی‌پروری نیز مورد استفاده قرار گرفته است. به رغم آن‌که جوندگان پرکاربردترین مدل تحقیقاتی در جهان هستند، اما در دهه‌های اخیر استفاده از مدل ماهی گورخری به‌طور تصاعدی در بین جامعه علمی افزایش یافته است و این روند را تعدادی از نهادهای نظارتی ملی و بین‌المللی نیز مورد پیروی قرار داده‌اند. استفاده از *D. rerio* باعث کاهش زمان و استفاده از منابع در

از این ماهی‌ها به طور فزاینده‌ای برای مدل‌سازی بیماری‌های ژنتیکی انسان که ناشی از جهش تک ژنی و نقص‌های ژنی متعدد هستند، استفاده می‌شوند و شامل تقریباً تمام سیستم‌های بافتی موجود در ماهی و انسان (یا همولوگ هستند) می‌شوند (Lin et al., 2016). شایان ذکر است، نقش برخی از این مدل‌های ماهی در رابطه با اختلالات خون‌شناسی یا قلبی و سرطان در مطالعات مختلف مشخص شده و منجر به کشف انواع داروها با اهداف درمانی مختلف شده است (Lam and Gong, 2010).

ویژگی‌های زیست‌شناختی ماهی گورخری

ماهی گورخری (Hamilton and Buchanan, 1822) یکی از کوچک آب شیرین در مناطق استوایی می‌باشد که در حوضه رودخانه‌های هند، شمال پاکستان، نپال، بوتان و آسیای جنوبی زیست می‌کند (شکل ۱). این گونه متعلق به راسته کپورماهی‌شکلان (Cypriniformes) و خانواده کپورماهیان (Cyprinidae) می‌باشد (Froese and Pauly, 2021). طول ماهیان بالغ در این گونه ۴-۵ سانتی‌متر است. بنابراین، این گونه را می‌توان به راحتی و در تعداد زیاد در شرایط آزمایشگاهی پرورش داد و ذخایرشان را مدیریت کرد.



شکل ۱: ماهی گورخری (*Danio rerio*). (اقتباس از: Rio Meta, 2021)

¹ stereoblastula

² blastocoel

³ h post-fertilisation

می‌رسد. بلوغ سریع ماهی گورخری (بلوغ جنسی حدود ۱۰۰ روز اتفاق می‌افتد)، امکان آزمایش آسان را برای نقاط انتهایی نسل که به منظور غربالگری جهش‌زایی و ارزیابی مواد شیمیایی ترانوژنیک صورت می‌گیرد، فراهم می‌کند (Yourgenome, 2021). این گونه ماهی باروری بالایی دارد (یک بالغ ماده می‌تواند تا ۲۰۰ تخم در هفته بگذارد.) و جنین‌های شفاف تولید می‌کند. تخم‌ها به سرعت تفریح می‌شوند و اندام‌زایی به سرعت اتفاق می‌افتد. در نتیجه، اندام‌های اصلی طی چند روز پس از لقاح^۱ (dpf) در لارو ایجاد می‌شوند (Brundo and Salvaggio, 2018).

تخم‌های ماهی گورخری از زمان لقاح تا زمانی که بافت‌ها متراکم شده و رنگدانه شکل می‌گیرد (تقریباً در ۷۲-۳۰ ساعت پس از لقاح (hpf)، شفاف باقی می‌مانند. این موضوع اجازه می‌دهد تا مشاهدات دقیق محققین از تغییرات مورفولوژیک اصلی تا فارینگولاسیون^۲ صورت گیرد. بنابراین، با استفاده از بزرگ‌نمایی اندک، می‌توان اثرات نامطلوب مواجهه در معرض مواد شیمیایی را بر رشد مغز، نوتوکورد، قلب و ... به صورت کمی ارزیابی نمود. شفافیت نوری ماهی گورخری امکان شناسایی صفات فنوتیپی این گونه را در طول جهش‌زایی و ارزیابی اثرات نهایی سمیت در طول آزمایش فراهم می‌کند (Yourgenome, 2021). این موضوع هنگامی که از تکنیک‌های ایمونوشیمی استفاده می‌شود، ارزش و اهمیت بیشتری پیدا می‌کند (Brundo and Salvaggio, 2018).

مقایسه ژنوم ماهی گورخری، موش و انسان

در انسان، هر سلول به طور معمول شامل ۲۳ جفت کروموزوم، در مجموع ۴۶ کروموزوم، است. ۲۲ جفت از این کروموزوم‌ها که اتوزوم^۳ نامیده می‌شوند، در نر و ماده یکسان به نظر می‌رسند. جفت ۲۳ که به آنها کروموزوم‌های جنسی اطلاق می‌شود، در بین مردان و زنان متفاوت هستند (Genome, 2022).

مقایسه با مدل‌های حیوانی بیشتر می‌شود. همچنین در مقایسه با نتایج آزمایشگاهی سایر مدل‌ها، ظرفیت اطلاعاتی و پیش‌بینی بیشتری را فراهم می‌کند. از این‌رو، با بهره‌گیری از این مدل می‌توان کاربرد پستانداران در تحقیقات علمی را کاهش داد و مشکلات و معضلات مربوط به سلامت آنها را نیز برطرف ساخت (Jarque et al., 2019).

یکی از جلوه‌های مهم کاربرد ماهی گورخری در تحقیقات علمی به استفاده از آن در صنعت واکسیناسیون بر می‌گردد که مزایای این مدل جانوری را در آزمایش‌های اثربخشی و ایمنی واکسن‌های انسانی نشان می‌دهد (Varela et al., 2017; Bailone et al., 2020). تا مدت‌ها، انجام این تحقیقات با استفاده از جوندگان انجام می‌شد، اما در دهه‌های اخیر، مدل ماهی گورخری نشان داد که می‌تواند به عنوان ابزاری مهم در مطالعات عفونت‌ها و پاسخ‌های ایمنی مورد استفاده قرار گیرد. این مدل علاوه بر کاربرد گسترده‌ای که در تهیه واکسن دارد، می‌تواند برای مطالعه اثرات واکسن در رابطه با جنبه‌های قلبی، عروقی، کبدی، عصبی و غدد درون‌ریز نیز مفید باشد (Jarque et al., 2019).

به رغم تولیدات علمی بالایی که در زمینه نانومواد صورت گرفته است، اما سهم کمی از تحقیقات علمی به بررسی سمیت این مواد اختصاص دارد. بررسی منابع نشان داد که نانوذرات نقره و تیتانیوم بیشترین میزان مطالعه در تحقیقات نانوتوکسیکولوژی را به خود اختصاص دادند و در این تحقیقات، *D. rerio* بیشتر به عنوان مدل مورد استفاده قرار گرفته است (Cazenave et al., 2019; Jarque et al., 2019).

مزایای ماهی گورخری در تحقیقات نانوتوکسیکولوژی

چندین مزیت برای استفاده از ماهی گورخری به عنوان مدل در تحقیقات نانوتوکسیکولوژی ذکر شده است. مزیت اصلی این گونه به اندازه آن مربوط می‌شود. طول ماهیان بالغ تقریباً ۵ سانتی‌متر است (Froese and Pauly, 2021). بنابراین، بدون هیچ مشکلی، فضا و هزینه‌های نگهداری برای این گونه کاهش می‌یابد. اندازه کوچک لارو در ماهی گورخری امکان کاهش مقدار دوز محلول‌های آزمایشی را فراهم می‌کند. در نتیجه، حجم محدودی از ضایعات برای دفع ایجاد می‌شود و مقادیر مواد آزمایشگاهی و مواد شیمیایی مورد استفاده به حداقل

¹ Day post-fertilisation

² Pharyngulation

³ Autosome

دانشمندان می‌توانند تأثیر تغییرات DNA که در بیماری‌های انسانی رخ می‌دهد، در موش‌ها دنبال کنند و عواقب این خطاهای DNA را به‌دقت مطالعه کنند (Genome, 2022). ژنوم انسان و ماهی گورخری بالای ۷۰ درصد باهم همولوژی دارند (Bugel et al., 2014). در مطالعه Howe و همکاران (۲۰۱۳) مشخص شد که ۸۴٪ از ژن‌های مرتبط با بیماری انسان، با ژنوم ماهی گورخری مشابهت دارند. با این حال، این ماهی علاوه بر مزایای قابل توجه، از نظر رشد محدودیت دارد. زیرا این موضوع، کاربرد این گونه را برای مطالعه بیماری‌هایی که در بالغین به‌وجود می‌آیند، محدود می‌کند. در جدول ۱، مقایسه بین شمار ژن‌ها در انسان، موش و ماهی گورخری ارائه شده است. با توجه به جدول، تعداد ژن‌های کدشونده اولیه در انسان ۲۰۴۷۱، در موش آزمایشگاهی ۲۲۴۶۹ و در ماهی گورخری ۲۵۵۹۲ عدد می‌باشند (Ensembl, 2022).

جدول ۱: مقایسه شمار ژن‌ها در بین انسان، موش و ماهی گورخری (*Danio rerio*). (برگرفته از: Ensembl, 2022)

شمارش ژن‌ها	انسان	موش	ماهی گورخری
ژن‌های کدکننده ^۱	۲۰۴۷۱	۲۲۴۶۹	۲۵۵۹۲
ژن‌های غیرکدکننده ^۲	۲۴۸۴۲	۱۶۰۵۹	۶۵۹۹
ژن‌های کوچک غیرکدکننده ^۳	۴۸۶۵	۵۵۲۶	۳۲۲۷
ژن‌های طولانی غیرکدکننده ^۴	۱۷۷۵۶	۹۹۷۱	۳۲۷۸
ژن‌های غیرکدکننده متفرقه ^۵	۲۲۲۱	۵۶۲	۹۴
ژن‌های کاذب ^۶	۱۵۲۲۸	۱۳۶۴۹	۳۱۵
رونوشت ژن ^۷	۲۴۶۶۸۵	۱۴۲۴۳۸	۵۹۸۷۶

¹ Coding genes

² Non coding genes

³ Small non coding genes

⁴ Long non coding genes

⁵ Misc non coding genes

⁶ Pseudogenes

⁷ Gene transcripts

وجه تمایز ماهی گورخری با سایر مدل‌ها

استفاده از مدل‌های حیوانی نقشی اساسی در پیشرفت پزشکی دارد و برای قرن‌ها، سنگ بنای پیشرفت این علم بوده است. پستانداران مانند موش‌ها و میمون‌ها به‌دلیل ارتباط تکاملی نزدیک با انسان، به‌طور سنتی مدل‌های ارجح برای تحقیقات پزشکی هستند. با این حال، استفاده از پستانداران در تحقیقات

بر طبق شواهد تاریخی، توالی‌یابی ژنوم موش آزمایشگاهی (*Mus musculus*) پس از انسان، در سال ۲۰۰۲ صورت گرفت (BioCyc, 2022). هر دو ژنوم موش و انسان حاوی حدود ۳/۱ میلیارد جفت باز (یا حروف شیمیایی) هستند که از این نظر با یکدیگر تقریباً هم‌اندازه می‌باشند (NHGRI, 2022). فقط حدود ۵ درصد از توالی شامل نواحی (ژن‌ها) کدکننده پروتئین است. بیش از ۹۰ درصد از ژنوم DNA غیرکدکننده است که گاهی اوقات به آن "DNA ناخواسته" می‌گویند که عملکرد شناخته شده‌ای ندارد. به دلیل وجود مقدار زیادی DNA غیرکدکننده، تشخیص ژن‌ها به تنهایی با بررسی یک توالی بسیار دشوار است. حتی بهترین برنامه‌های محاسباتی امروزی قادر به شناسایی بسیاری از توالی‌های کدونوسی و شناسایی اشتباهات سایر برنامه‌ها نیستند (Genome, 2022; BioCyc, 2022).

به طور متوسط، مناطق کدکننده پروتئین ژنوم موش و انسان ۸۵ درصد یکسان هستند. برخی از ژن‌ها ۹۹ درصد یکسان هستند، در حالی که برخی دیگر تنها ۶۰ درصد یکسان هستند. این مناطق از نظر تکاملی حفظ می‌شوند، زیرا برای عملکرد موجود مورد نیاز هستند. در مقابل، مناطق غیرکدکننده بسیار کمتر (فقط ۵۰ درصد یا کمتر) شبیه هستند. بنابراین، هنگامی که یک ناحیه یکسان از DNA انسان و موش مورد مقایسه قرار گیرد، عناصر عملکردی به‌دلیل شباهت بیشترشان به‌وضوح برجسته می‌شوند (Genome, 2022). بر اساس مطالعه Ensembl (۲۰۲۲) تعداد ژن‌های کدشونده اولیه در موش حدوداً ۲۳۰۰۰ عدد و در انسان حدوداً ۲۰۰۰۰ می‌باشد. مقایسه تعداد ژن‌های کدشونده اولیه بین موش و انسان نشان می‌دهد که مشابهت قابل توجهی بین ژنوم این دو پستاندار وجود دارد.

انسان، موش و سایر پستانداران تقریباً ۸۰ میلیون سال پیش اجداد مشترکی داشتند. بنابراین، ژنوم همه پستانداران به طور قابل مقایسه‌ای مشابه است (Zhao et al., 2004). مقایسه توالی DNA سگ یا گاو با انسان از لحاظ نظری بسیار جالب خواهد بود. با این حال، موش دارای یک مزیت بزرگ است، زیرا به‌عنوان یک مدل آزمایشی به‌خوبی تثبیت شده است. در توالی ژنوم موش نه تنها می‌توان ژن‌ها را به‌راحتی یافت بلکه می‌توان عملکرد آنها را در موش آزمایش کرد. بنابراین،

زیست‌شناسی مورد تشویق قرار داده است (InVivo Biosystems, 2021). انتخاب اینکه از کدام ارگانیسم‌ها به عنوان یک مدل تحقیقاتی استفاده شود، بستگی به ماهیت بیماری یا مکانیزم مورد مطالعه و سوالات علمی دارد. در این تحقیق، مقایسه‌ای از مزایا و محدودیت‌های بسیاری از ارگانیسم‌های مدل متداول در جدول ۲ ارائه شده است.

نگرانی‌های مختلفی در زمینه‌های اخلاقی و اقتصادی ایجاد می‌کند و باعث شده است بسیاری از آزمایشگاه‌ها و مراکز علمی اصول خود را تغییر دهند. این اصول استفاده از سیستم‌های جایگزین مانند کشت سلول، ماهی گورخری (*Danio rerio*)، مگس میوه (*Drosophila melanogaster*) و کرم (*Caenorhabditis elegans*) را در اکتشافات

جدول ۲: مقایسه موجودات مدل مورد استفاده در تحقیقات زیست‌پزشکی (برگرفته از: InVivo Biosystems, 2021)

<i>C. elegans</i>	<i>Drosophila</i>	ماهی گورخری	موش	
روز ۳/۵	روز ۱۲	۱۰-۱۲ هفته	۵۰-۶۰ روز	چرخه حیات (زمان برای بالغ شدن)
حدود ۱۴۰ تخم در روز	حدود ۱۲۰ تخم در روز	حدود ۲۰۰ تخم در هفته	۶-۱۲ عدد در ماه	اندازه مولد
×	×	×		مطالعه رفتاری نسبتاً آسان
Somatic neurons Pharyngeal neurons	Brain ganglia	Brain Spinal cord	Brain Spinal cord	ساختار سیستم عصبی
۳۰۲	بیشتر از ۱۰۰ هزار	حدود ۱۰ میلیون	بیشتر از ۷۰ میلیون	تعداد نورون‌ها در بالغ
۶۵ درصد	۷۷ درصد	۸۴ درصد	بیشتر از ۹۰ درصد	همولوژی ژن برای بیماری‌های انسانی
حدود ۱۰۰-۰ دلار	حدود ۳۰۰-۱۴ دلار	حدود ۹۰۰-۲۰۰ دلار	حدود ۲۰۰ دلار	قیمت برای به دست آوردن سویه جهش یافته
×	×	چندین عدم انطباق		ژنوم کاملاً حاشیه نویسی شده
×	×	×		دستکاری ژنتیکی آسان
×	×	×	×	قابل انجام آزمایش‌های دارویی
×	×	×		توان عملیاتی بالا در بخش دارویی

انجام شده در رابطه با استفاده از *C. elegans*، *Drosophila* و ماهی گورخری، ارائه شده است. ماهی گورخری بیشتر به عنوان مدلی برای تحقیقات رشد عصبی^۱ مورد استفاده قرار می‌گیرد. جنین این ماهی شفاف است، لذا، امکان دستکاری و مشاهده ارگانوژنز را فراهم می‌کند. این موضوع از سوی سایر محققان از جمله Hollert و Keiter (۲۰۱۵) نیز مورد تایید قرار گرفته است. آنها بیان داشتند که رشد لاروی ماهی گورخری قابل مشاهده است و از سوی دیگر، ماهی گورخری به راحتی قابل دست‌یابی و نگهداری است. علاوه بر این، تهیه آن از نظر اقتصادی نیز ارزان قیمت می‌باشد. جنین ماهی گورخری در مراحل اولیه دارای بدنی شفاف است و جمع‌آوری اطلاعات با استفاده از تصویربرداری با کیفیت بالا نسبتاً آسان است.

ارگانیسم‌های مدل غیرپستاندار معمولاً در تحقیقات اولیه برای ارائه پاسخ سریع به یک مسئله، مانند عملکرد یک ژن، یا برای تعریف مسائل جدید درمانی استفاده می‌شوند. محبوب‌ترین ارگانیسم‌های مدل در تحقیقات بیولوژیک و زیست‌پزشکی، مگس میوه (*Drosophila melanogaster*)، ماهی گورخری و نماتد *C. elegans* هستند. این ارگانیسم‌ها با تولید نسل بسیار پُر بار و با زمان تولیدمثل نسبتاً کوتاه به راحتی در محیط آزمایشگاهی پرورش می‌یابند و بسیار ارزان‌تر (Fako and Furgeson, 2009) از مدل‌های موش هستند و از قدرت بیشتری نیز نسبت به سیستم‌های کشت سلولی برخوردارند. علاوه بر این، به لطف تعداد زیادی از ابزارهای مولکولی و ژنتیکی موجود برای مطالعه *C. elegans*، *Drosophila* و ماهی گورخری، این ارگانیسم‌ها به عنوان گزینه‌های قدرتمند برای مطالعه ژنتیک و بیماری‌های انسانی استفاده می‌شوند. در جدول ۳، فهرستی از جوایز نوبل اعطا شده برای کشفیات

¹ Neurodevelopmental

جدول ۳: جوایز نوبل برای کشفیات انجام شده با استفاده از *C. elegans*, *Drosophila* و ماهی گورخری (*D. rerio*). (برگرفته از: In Vivo Biosystems, 2021)

مدل	سال	برندگان جایزه	بنیاد و پایه
<i>Drosophila</i>	۱۹۹۳	Thomas Hant Morgan	اکتشافات مربوط به نقشی که کروموزوم در وراثت ایفا می‌کند
	۱۹۹۵	Christiane Nüsslein-Volhard; Edward B. Lewis	کنترل ژنتیکی در رشد اولیه جنینی
<i>C. elegans</i>	۲۰۰۲	H. Robert Horvitz; Sydney Brenner; John E. Sulston	تنظیم ژنتیکی رشد و توسعه اندام و مرگ سلولی
	۲۰۰۶	Andrew Z. Fire; Craig C. Mello	کشف تداخل RNA- RNA خوردن ژن توسط RNA دو رشته‌ای
	۲۰۰۸	Martin Chalfie	کشف و توسعه پروتئین فلورسنت سبز (GFP) ^۱
ماهی گورخری	۱۹۹۵	Christiane Nüsslein-Volhard	اکتشافات مربوط به کنترل ژنتیکی رشد و نمو اولیه جنین

^۱ Green Fluorescent Protein

تحقیقات موردی

در سال‌های اخیر، استفاده از ماهی گورخری به عنوان یک مدل جانوری برای بررسی سمیت نانوذرات اثبات شده است. انواع مختلفی از پارامترها برای ارزیابی سمیت نانوذرات استفاده می‌شوند که از جمله مهم‌ترین آنها می‌توان به میزان دستیابی به تفریح، بدشکلی رشد اندام‌ها، آسیب در آبشش و پوست، رفتار غیرعادی (اختلال حرکتی)، سمیت تولیدمثل و در نهایت مرگ و میر اشاره نمود. در ادامه، اطلاعات مختصری از برخی تحقیقات موردی که با استفاده از ماهی گورخری در زمینه نانوتوکسیکولوژی انجام شده است، ارائه می‌شود:

Hou و همکاران (۲۰۱۹) در پژوهشی که با هدف بررسی اثرات انتشار نانو اکسید روی (ZnONPs) بر موجودات آبی انجام شده بود، از ماهی گورخری به عنوان مدل استفاده کردند. در این مطالعه، نمونه‌های ماهی که در معرض نانو اکسید روی قرار گرفته بودند، از طریق ریزآرایه‌های cDNA مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند تا اطلاعاتی در مورد اثرات سمی نانوذرات اکسید روی بر موجودات آبی در سطح مولکولی فراهم شود. نتایج نشان داد که نانوذرات اکسید روی با تأثیر بر روند چرخه سلولی، رشد و توسعه طبیعی ماهی گورخری و سایر فعالیت‌های حیاتی آن را نیز مهار می‌کند. Hou و همکاران (۲۰۱۹) در مورد اثرات نانو اکسید روی در سطح مولکولی به اختلال در تکثیر DNA در دوره‌های مختلف و همچنین اختلال در تقسیم سلولی اشاره کردند. آنها

به همین دلایل، جنین ماهی گورخری به عنوان یک مدل حیوانی در شرایط آزمایشگاهی برای بیماری‌های انسانی مانند سندرم الکلی جنین^۱ و سل پیشنهاد شده است. مجموع ویژگی‌های مذکور باعث شده است که ماهی گورخری به یک ارگانیسم آزمایشی بسیار مناسب در علم زیست‌شناسی تبدیل شود.

اگر چه استفاده از ماهی گورخری با مزایای متعددی همراه است، اما کاربرد این مدل با محدودیت‌هایی نیز همراه است که باید مورد توجه قرار گیرد. یکی از محدودیت‌های ماهی گورخری به عنوان ارگانیسم مدل برای مطالعه بیماری‌های انسان این است که در این گونه، سویه‌های جهش یافته نسبتاً کمی وجود دارد. ژنوم ماهی گورخری حاوی ژن‌های تکراری متعددی است (Milan *et al.*, 2003) و این ویژگی اغلب مانع تولید سویه‌های حذفی می‌شود، زیرا رویکردهایی که یک نسخه ژنی را مختل می‌کنند، نسخه دوم را مختل نمی‌کند. با این حال، این محدودیت اکنون می‌تواند با استفاده از نوکلئازهای قابل برنامه‌ریزی (نوکلئازهای موثر مانند فعال کننده رونویسی^۲ (TALENs) و اندونوکلئازهای Cas9 مرتبط با CRISPR) برطرف شود (Hoshijima *et al.*, 2016). این ابزارهای جدید به بررسی گسترده‌تر عملکرد ژن در سطح سیستم ماهی گورخری کمک می‌کنند.

^۱ Fetal alcohol syndrome

^۲ Transcription activator-like effector nucleases

شدید رشد و بقاء لاروهای نسل اول می‌شود و فعالیت فاگوزومها^۱ و لیزوزومها را تغییر می‌دهد. علاوه بر این، تغییرات مشاهده شده در لارو ماهیان گورخری گویای این مطلب بود که این گونه از پتانسیل ویژه‌ای برای نشان دادن اثرات سمیت نانوذرات دی‌اکسید تیتانیوم برخوردار است. با توجه به مشابهت ژنوم انسان و ماهی گورخری، نتایج به دست آمده را می‌توان به انسان نیز تعمیم داد. از این رو، به نظر می‌رسد که ورود TiO_2NP به بدن انسان با دخالت در فعالیت فاگوزومها و لیزوزومها منجر به مهار شدید عملکرد رشد انسان شود.

Cimbaluk و همکاران (۲۰۱۸) به ارزیابی سمیت نانولوله‌های کربنی چندجداره در مواجهه با ماهی گورخری پرداختند و دریافتند که پس از این مواجهه، به واسطه القاء استرس اکسیداتیو که با افزایش فعالیت سوپراکسید دیسموتاز^۲ (SOD) و کاتالاز صورت می‌گیرد، سمیت عصبی از نوع مزمن در ماهی گورخری ایجاد می‌شود. این نتیجه حاکی از این است که با وجود شباهت‌های ژنتیکی بین انسان و ماهی گورخری، اثرات سمی ناشی از نانولوله‌های کربنی چندجداره روی بدن انسان را می‌توان در محیط آزمایشگاهی با انجام مطالعه بر ماهی گورخری به عنوان ارگانیسم مدل بررسی نمود. یافته‌های Cimbaluk و همکاران (۲۰۱۸) نشان می‌دهد که با ورود نانولوله‌های کربنی چندجداره به بدن انسان، فعالیت آنزیم‌هایی از قبیل سوپراکسید دیسموتاز (SOD) که وظیفه بازسازی سلول‌ها و تخریب سوپراکسید (یکی از شایع‌ترین رادیکال‌های آزاد در بدن) را دارند، افزایش پیدا خواهد کرد. در نتیجه، افزایش سوپراکسید دیسموتاز نیز به شکستن مولکول‌های بالقوه مضر اکسیژن در سلول‌ها کمک می‌کند (WebMD, 2022) که در نهایت، اثرات منفی در بدن بر جای خواهند گذاشت.

در پژوهش Sung و همکاران (۲۰۱۸) که پیرامون تجمع زیستی نانومواد انجام شد، از ماهی گورخری به عنوان مدل استفاده شد. در این مطالعه، ماهیانی با طول ۲ سانتی‌متر برای مدت کوتاهی در معرض طلا (Au) و نانوذرات طلا (AgNPs) با اندازه ۳۰ نانومتر و ۸۰ نانومتر قرار گرفتند. نتایج نشان داد که AgNP های بزرگتر در بافت‌های کبد و روده تجمع

بیان کردند که این یافته‌ها می‌تواند مبنایی برای ارزیابی تاثیرات زیست‌محیطی نانومواد باشد. در مطالعه Hou و همکاران (۲۰۱۹) کارایی ماهی گورخری به عنوان یک ارگانیسم مدل مورد اثبات قرار گرفت و نتایج نشان داد که این گونه ماهی می‌تواند اثرات ناشی از سمیت نانوآکسید روی را در سطح مولکولی به خوبی منعکس نماید. با توجه به مشابهت تقریباً بالایی که بین ژنوم ماهی گورخری و انسان وجود دارد، می‌توان نتایج این قبیل از مطالعات را به بخشی از علم نانوتوکسیکولوژی که به طور ویژه بر انسان متمرکز می‌شود نیز تعمیم داد.

Duan و همکاران (۲۰۱۳) به بررسی اثرات سمی ناشی از مواجهه با نانوذرات سیلیس (SiNPs) پرداختند. در این مطالعه، جنین‌های ماهی گورخری با نانوذرات سیلیس (۲۵، ۵۰، ۱۰۰ و ۲۰۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر) طی ۹۶-۴ ساعت پس از لقاح (hpf) تحت تیمار قرار گرفتند. بر اساس نتایج، مرگ و میر، میزان تفریح، ناهنجاری و مرگ سلولی جنین در ماهیان تشخیص داده شد. همچنین نانوذرات سیلیس اثرات نامطلوبی بر فعالیت حرکتی لاروها داشتند. نتایج نشان داد که با افزایش دوز قرار مواجهه، میزان تفریح جنین ماهی گورخری کاهش می‌یابد در حالی که مرگ و میر و مرگ سلولی افزایش می‌یابد. Duan و همکاران (۲۰۱۳) دریافتند که مواجهه با نانوذرات سیلیس (SiNP) باعث ناهنجاری‌های جنینی، از جمله ادم پریکارده، ادم کیسه زرده، ناهنجاری دم و سر می‌شود. به طور کلی، مطالعه آنها نشان داد که نانوذرات سیلیس باعث ایجاد سمیت هنگام رشد جنین می‌شود. علاوه بر این، منجر به اثرات مداوم بر رفتار لاروها خواهد شد. تغییرات مشاهده در طول آزمایش Duan و همکاران (۲۰۱۳) را می‌توان به انسان نیز تعمیم داد. از این رو، ماهی گورخری می‌تواند مدل مناسبی برای نشان دادن ناهنجاری‌های جنینی انسان هنگام مواجهه با نانوذرات سیلیس باشد.

Chen و همکاران (۲۰۱۸) والدین ماهی گورخری را به صورت جداگانه و آمیخته در معرض نانوذرات دی‌اکسید تیتانیوم (TiO_2NPs) و بیسفنول آ (Bisphenol A) قرار دادند و دریافتند که لاروهای ماهیان در معرض TiO_2NP تغییراتی در مسیر متابولیک گلوکز نشان می‌دهند. این مطالعه نشان داد که ترکیب نانوذرات دی‌اکسید تیتانیوم و بیسفنول آ باعث مهار

¹ Phagosome

² Superoxide dismutase

بین کارایی موفقیت‌آمیز تفریح و سمیت جنین یک پارامتر مهم برای ارزیابی سمیت نانومواد است. در مجموع، یافته‌های حاصل از مطالعه Wang و همکاران (۲۰۱۱) نشان داد که ماهی گورخری می‌تواند مدل مناسبی برای بررسی اختلالات تولیدمثلی ناشی از نانوذرات دی‌اکسید تیتانیوم (TiO_2) باشد. از این‌رو، با توجه به مشابهت بالایی که بین ژنوم انسان و ماهی گورخری (بالای ۷۰ درصد) وجود دارد، می‌توان این چنین اظهار کرد که قرار گرفتن انسان در معرض نانوذرات TiO_2 می‌تواند منجر به اختلالات تولیدمثلی در وی شود. مشابه تاثیرات منفی که Wang و همکاران (۲۰۱۱) بر تولیدمثل ماهی گورخری گزارش کردند، Miura و همکاران (۲۰۱۹) نیز بیان داشتند که نانوذرات تیتانیوم (TiNP) می‌تواند اسپرم بالغ انسان را مورد هدف قرار دهد و تحرک اسپرم و سطح آدنوزین تری فسفات^۱ (ATP) را کاهش دهد. با توجه به این موضوع، استفاده از ماهی گورخری به عنوان یک مدل جانوری به‌خوبی می‌تواند اثرات زیان‌بار و جبران‌ناپذیر ناشی از مواجهه نانوذرات TiO_2 را در قالب یک مطالعه آزمایشگاهی بر بدن انسان نشان دهد.

به طور کلی، مطالعه تحقیقات موردی در بخش مذکور نشان داد که ماهی گورخری به‌واسطه اینکه اثرات و مکانیسم سمیت ناشی از مواجهه نانومواد مختلف را در نشان می‌دهد، می‌تواند به عنوان یک ارگانسیم مدل و شاخص ایده‌آل در بخش نانوتوکسیکولوژی مورد توجه قرار گیرد. به‌عبارت دیگر، با توجه مشابهتی که بین خصوصیات زیست‌شناسی و ژنتیکی ماهی گورخری با انسان وجود دارد، بررسی مکانیسم و اثرات ناشی از سمیت نانومواد در ماهی گورخری و تعمیم این یافته‌ها به انسان می‌تواند در پیشبرد علم نانوتوکسیکولوژی بسیار موثر باشد. نظر به اینکه دوره تولید نسل در ماهی گورخری کوتاه می‌باشد، می‌توان بسیاری از اثرات سم‌شناسی نانومواد را طی چندین نسل نیز مورد مطالعه قرار داد.

نتیجه‌گیری و چشم‌انداز آینده

بررسی اثرات ناشی از مواجهه نانوذرات با بدن انسان همواره به عنوان یکی از مسئله‌های مهم در علم نانوتوکسیکولوژی و

می‌یابند درحالی‌که ذرات کوچک‌تر در آبشش‌ها یافت می‌شوند. با این‌حال، از آنجایی‌که روده دارای بیشترین سطح تماس می‌باشد، جذب بیولوژیک آن افزایش می‌یابد. از این‌رو، اثر سمیت نانوذرات طلا در بافت روده در مقایسه با آبشش‌ها و ماهیچه با افزایش همراه خواهد بود (León *et al.*, 2019). به طور کلی، نتایج حاصل از مطالعه Sung و همکاران (۲۰۱۸) گویای این مطلب است که ماهی گورخری به‌طور آشکارا اثرات ناشی از سمیت نانوذرات طلا را در بافت‌های مختلف نشان داد. از این‌رو، با توجه به شباهت ژنتیکی که بین ژنوم ماهی گورخری و انسان وجود دارد، می‌توان ادعان نمود که این ماهی به‌خوبی می‌تواند اثرات ناشی از تجمع نانوذرات طلا را در بافت‌های مختلف بدن انسان مانند کبد و روده نشان دهد. با توجه به این مسئله، محققان می‌توانند به‌جای مطالعه مستقیم اثرات نانومواد بر بدن انسان، تاثیرات این مواد را بر ماهی گورخری که جایگزین مناسب و ایده‌آلی برای انسان است، در محیط آزمایشگاهی بررسی کنند. شایان ذکر است، علاوه بر مزایای مختلفی که کاربرد ماهی گورخری به عنوان یک ارگانسیم مدل دارد، استفاده از این روش می‌تواند به منظور جلوگیری از مطالعه اثرات مستقیم نانومواد بر بدن انسان نیز در مراحل ابتدایی تحقیق مفید باشد.

پاسخ رفتاری ماهی گورخری می‌تواند به عنوان یک شاخص حساس برای تغییرات غیرطبیعی ناشی از سمیت مواد مورد توجه قرار گیرد. Chen و همکاران (۲۰۱۱) بیان کردند که نانوذرات TiO_2 بر پارامترهای شنا در لاروها، از جمله سرعت و سطح فعالیت تأثیر می‌گذارند. اختلال در آبشش، پوست و سیستم غدد درون‌ریز توسط نانوذرات، پارامتر دیگری برای درک سمیت ناشی از نانوذرات است. بر اساس گزارش‌های به‌دست آمده، یون‌های نقره (Ag^+) تولیدی به‌وسیله AgNPs سمیت حاد دارند. علت اصلی این امر، تعامل آنها با آبشش است. در آبشش‌ها، یون نقره اثر فعالیت $\text{Na}^+/\text{K}^+ - \text{ATPase}$ و آنزیم‌های مربوط به جذب Na^+ و Cl^- را مهار می‌کند و در نهایت بر تنظیم اسمزی تأثیر می‌گذارد (Wood *et al.*, 1999). نانوذرات بر تولیدمثل بالغین و رشد جنین تأثیر می‌گذارند. Wang و همکاران (۲۰۱۱) اختلال در تولیدمثل ماهی گورخری را پس از قرار گرفتن در معرض نانوذرات TiO_2 ارزیابی کردند. تحقیقات نشان دادند که مطالعه ارتباط

¹ Adenosine Triphosphate

vaccination research. *Laboratory Animal Research*, 36: 13. DOI: 10.1186/s42826-020-00042-4

Beasley, A., Elrod-Erickson, M. and Otter, R.R., 2012. Consistency of morphological endpoints used to assess developmental timing in zebrafish (*Danio rerio*) across a temperature gradient. *Reproductive Toxicology*, 34: 561-567.

BioCyc., 2022. BioCyc Pathway/Genome Database Collection. Summary of *Mus musculus*, version 26.0 Tier 2 Curated Database.

<https://biocyc.org/MOUSE/organism-summary>. Accessed on 25 May, 2022.

Brundo, M.V. and Salvaggio, A. 2018. Zebrafish or *Danio rerio*: A new model in nanotoxicology study, recent advances in zebrafish researches, Yusuf Bozkurt, IntechOpen, DOI: 10.5772/intechopen.74834. Available from:

<https://www.intechopen.com/books/recent-advances-in-zebrafish-researches/zebrafish-or-danio-rerio-a-new-model-in-nanotoxicology-study>. Accessed on 25 August, 2021.

Bugel, S.M., Tanguay, R.L. and Planchart, A., 2014. Zebrafish: A marvel of high-throughput biology for 21st century toxicology. *Current Environmental Health Reports*, 1(4): 341-352. DOI: 10.1007/s40572-014-0029-5

Cazenave, J., Ale, A., Bacchetta, C. and Silvana Rossi, A., 2019. Nanoparticles toxicity in fish models. *Current Pharmaceutical Design*, 25(37): 3927-3942. DOI: 10.2174/1381612825666190912165413.

پزشکی مطرح می‌شود. بر طبق گزارش‌های به‌دست آمده، ماهی گورخری از نظر ژنتیکی، بسیار شبیه به انسان است. تقریباً ۷۰ درصد از ژن‌های کدکننده پروتئین انسان دارای ارتولوگ‌هایی (از یک ژن اجدادی مشترک به‌واسطه گونه‌زایی تکامل یافته‌اند) در ماهی گورخری هستند و بیش از ۸۰ درصد از ژن‌های مرتبط با بیماری انسان نیز به‌طور مشابه در ماهی گورخری وجود دارند. بنابراین، اغلب تغییرات ناشی از نانوذرات در بدن ماهی گورخری را می‌توان به انسان تعمیم داد. این موضوع به‌طور کلی نشان می‌دهد که استفاده از ماهی گورخری (*D. rerio*) به‌عنوان یک مدل جانوری به‌خوبی می‌تواند اثرات زیان‌بار و جبران‌ناپذیر ناشی از مواجهه نانوذرات را در قالب یک مطالعه آزمایشگاهی بر بدن انسان نشان دهد. با توجه به این مسئله، بسیاری از سازمان‌ها و نهادهای مرتبط مانند جامعه اروپا استفاده از ماهی گورخری را برای ارزیابی سمیت نانوذرات مورد توجه قرار داده‌اند. آنها بیان داشتند که یافته‌های حاصل از زیست‌شناسی مولکولی و ژنتیک ماهی گورخری می‌تواند به منظور نشان دادن مکانیسم‌های اساسی سمیت نانومواد در این ماهی و پیش‌بینی اثرات آنها در انسان نیز مورد استفاده قرار گیرد. علاوه‌براین، از این مدل می‌توان به منظور ارزیابی سمیت نانومواد و بازخورد سریع آنها بهره جست.

منابع

رادخواه، ع.ر. و ایگدری، س.، ۱۳۹۸. بررسی خصوصیات زیست‌شناختی و پتانسیل‌های پرورشی برخی از گونه‌های جراح ماهی (خانواده: Acanthuridae) ساکن خلیج فارس جهت بهره‌برداری در صنعت پرورش ماهیان زینتی. *مجله آبزبان زینتی*، دوره ۶، شماره ۴، صص ۱۱-۱.

رادخواه، ع.ر.، ایگدری، س. و صادقی‌نژاد ماسوله، ا.، ۱۳۹۹. بررسی خواص ضد میکروبی نانوذرات نقره (AgNPs) به منظور کنترل بیماری‌ها و مدیریت بهداشت در سیستم‌های آبی‌پروری. *مجله آبزبان زینتی*، دوره ۷، شماره ۱، صص ۱۵-۷.

Bailone, R.L., Fukushima, H.C.S. and Ventura Fernandes, B., 2020. Zebrafish as an alternative animal model in human and animal

- Chakraborty, C., Sharma, A.R., Sharma, G. and Lee, S.S., 2016.** Zebrafish: A complete animal model to enumerate the nanoparticle toxicity. *Journal of Nanbiotechnology*, 14: 65. DOI: 10.1186/s12951-016-0217-6.
- Chen, T.H., Lin, C.Y. and Tseng, M.C., 2011.** Behavioral effects of titanium dioxide nanoparticles on larval zebrafish (*Danio rerio*). *Marine Pollution Bulletin*, 63: 303-308.
- Chen, L., Hu, C., Guo, Y., Shi, Q. and Zhou, B., 2018.** TiO₂ nanoparticles and BPA are combined to impair the development of offspring zebrafish after parental coexposure. *Chemosphere*, 217: 732-741.
- Cimbaluk, G.V., Ramsdorf, W.A., Perussolo, M.C., Santos, H.K.F. and Da Silva-De Assis, H.C., 2018.** Evaluation of multiwalled carbon nanotubes toxicity in two fish species. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 150: 215-223.
- Duan, J., Yu, Y., Shi, H., Tian, L., Guo, C. and Huang, P., 2013.** Toxic effects of silica nanoparticles on zebrafish embryos and larvae. *PLoS ONE*, 8(9): e74606. DOI: 10.1371/journal.pone.0074606
- Ensembl., 2022.** Ensembl Genome Browser. Mouse assembly and gene annotation. <https://asia.ensembl.org/index.html>. Accessed on 21 May 2022.
- Fako, V.E. and Furgeson, D.Y., 2009.** Zebrafish as a correlative and predictive model for assessing biomaterial nanotoxicity. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 61: 478-486.
- Froese, R. and Pauly, D. (Eds), 2021.** FishBase. World Wide Web electronic publication. www.fishbase.org. (06/2021). Accessed on 5 August, 2021.
- Genome., 2022.** Genetic Disorders - National Human Genome Research Institute. <https://www.genome.gov>. Accessed on 18 May 2022.
- Hollert, H. and Keiter, S.H., 2015.** *Danio rerio* as a model in aquatic toxicology and sediment research. *Environmental Science and Pollution Research*, 22: 16243-16246.
- Hoshijima, K., Jurynek, M.J. and Grunwald, D.J., 2016.** Precise editing of the zebrafish genome made simple and efficient. *Developmental Cell*, 36: 654-667.
- Hou, J., Liu, H., Zhang, S., Liu, X., Hayat, T., Alsaedi, A. and Wang, X., 2019.** Mechanism of toxic effects of Nano-ZnO on cell cycle of zebrafish (*Danio rerio*). *Chemosphere*, 229: 206-213.
- Howe, K., Clark, M.D, Torroja, C.F., Torrance, J., Berthelot, C., Rogers, J. and Stemple, D.L., 2013.** The zebrafish reference genome sequence and its relationship to the human genome. *Nature*, 496: 498-503.
- InVivo Biosystems., 2021.** Worms, Flies or Fish? A Comparison of Common Model Organisms – Part 1: Models for Biomedical Research. <https://invivobiosystems.com/disease-modeling/worms-flies-fish-comparison-common-model-organisms>. Accessed on 26 May, 2021.
- Jarque, S., Ibarra, J., Rubio-Brotons, M., García-Fernández, J. and Terriente, J., 2019.** Multiplex analysis platform for endocrine disruption prediction using zebrafish. *International Journal of Molecular*

- Sciences*, 20(7): 1739. DOI: 10.3390/ijms20071739
- Kimmel, C.B., Ballard, W.W., Kimmel, S.R., Ullmann, B. and Schilling, T.F., 1995.** Stages of embryonic development of the zebrafish. *Developmental Dynamics*, 203: 253-310.
- Lam, S.H. and Gong, Z., 2010.** Fish as a model for human disease. In: Speicher M.R., Motulsky A.G., Antonarakis S.E. (eds) Vogel and Motulsky's Human Genetics. Springer, Berlin, Heidelberg. DOI: 10.1007/978-3-540-37654-538
- León, J.D., Cotto, M.D.C. and Márquez, F., 2019.** Toxicology of nanomaterials on zebrafish. *American Journal of Engineering and Applied Sciences*, 12(2): 193-203.
- Lin, C.Y., Chiang, C.Y. and Tsai, H.J., 2016.** Zebrafish and Medaka: new model organisms for modern biomedical research. *Journal of Biomedical Science*, 23: 19. DOI: 10.1186/s12929-016-0236-5
- Milan, D.J., Peterson, T.A., Ruskin, J.N., Peterson, R.T. and MacRae, C.A., 2003.** Drugs that induce repolarization abnormalities cause bradycardia in zebrafish. *Circulation*, 107: 1355-1358.
- Miura, N., Ohtani, K., Hasegawa, T., Yoshioka, H. and Hwang, G.W., 2019.** Biphasic adverse effect of titanium nanoparticles on testicular function in mice. *Scientific Reports*, 9: 14373. DOI: 10.1038/s41598-019-50741-9
- Moore, M.N., 2006.** Do nanoparticles present ecotoxicological risks for the health of the aquatic environment? *Environment International*, 32(8): 967-976.
- NHGRI., 2022.** National Human Genome Research Institute. Human Genome Project FAQ. <https://www.genome.gov/human-genome-project/Completion-FAQ>. Accessed on 12 May 2022.
- Oberdorster, E., Zhu, S.Q., Blickley, T.M., Clellan-Green, P. and Aasch, M.L., 2006.** Ecotoxicology of carbon-based engineered nanoparticles: Effects of fullerene (C-60) on aquatic organisms. *Carbon*, 44(6): 1112-1120.
- Radkhah, A.R. and Eagderi, S., 2020a.** Hoey AS, Bonaldo RM (eds). 2018. Biology of parrotfishes, CRC Press, Taylor & Francis Group, Boca Raton, 420 pp. ISBN-13: 978-1-4822-2401-6. *Ichthyological Research*, 67: 335–337. DOI: 10.1007/s10228-019-00727-4
- Radkhah, A.R. and Eagderi, S., 2020b.** Coral Reefs: Tourism, Conservation and Management, B. Prideaux, A. Pabel (Eds.), Routledge Publishing, Taylor & Francis Group (2018), (288 p. ISBN: 978-1-315-53732-0 (ebook)). *Biological Conservation*, 241: 108403. DOI: 10.1016/j.biocon.2019.108403
- Rio Meta., 2021.** *Danio rerio*. <https://www.riometa.eu/product/danio-rerio>. Accessed 26 May, 2021.
- Sung, H.K., Jo, E., Kim, E., Yoo, S. and Lee, J., 2018.** Analysis of gold and silver nanoparticles internalized by zebrafish (*Danio rerio*) using single particle-inductively coupled plasma-mass Spectrometry. *Chemosphere*, 209: 815-822.
- Vance, M.E., Kuiken, T., Vejerano, E.P., McGinnis, S.P., Hochelle, M.F. Jr, Rejeski, D. and Hull, M.S., 2015.** Nanotechnology in the real world: Redeveloping the nanomaterials

consumer products inventory. *Journal of Nanotechnology*, 6: 1769-1780.

Varela, M., Figueras, A. and Novoa, B., 2017.

Modelling viral infections using zebrafish: innate immune response and antiviral research. *Antiviral Research*, 139: 59-68.

Wang, J., Zhu, X., Zhang, X., Zhao, Z., Liu, H.,

George, R., Wilson-Rawls, J., Chang, Y. and Chen, Y., 2011. Disruption of zebrafish (*Danio rerio*) reproduction upon chronic exposure to TiO₂ nanoparticles. *Chemosphere*, 83: 461-467.

WebMD., 2022. Superoxide Dismutase (Sod) -

Uses, Side Effects, and More. <https://www.webmd.com>. Accessed on 20 May, 2021.

Wood, C.M., Playle, R.C. and Hogstrand,

C., 1999. Physiology and modeling of mechanisms of silver uptake and toxicity in fish. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 18: 71-83.

Yourgenome., 2021. Discover more about DNA,

genes and genomes, and the implications for our health and society. Why use the zebrafish in research? <https://www.yourgenome.org>. Accessed on 7 August, 2021.

Zhao, S., Shetty, J., Hou, L., Delcher, A., Zhu,

B., Osoegawa, K., de Jong, P., Nierman, W.C., Strausberg, R.L. and Fraser, C.M., 2004. Human, mouse, and rat genome large-scale rearrangements: stability versus speciation. *Genome Research*, 14: 1851-1860. DOI: 10.1101/gr.2663304

A review of the performance of zebrafish (*Danio rerio*) as a model organism in nanotoxicological research and its differences with other animal models

Radkhah A.R.¹; Eagderi S.^{1*}

* soheil.eagderi@ut.ac.ir

1 -Department of Fisheries, Faculty of Natural Resources, University of Tehran, Karaj, Iran

Abstract

Today, nanotechnology is recognized as one of the leading sciences in the world, which manipulates atoms and molecules in order to produce valuable products. Extensive use of nanomaterials in various industrial sectors has increased the possibility of their diffusion in water bodies and the environment. Therefore, the study of toxicity of these substances is considered as one of the research necessities in toxicology. Maintaining human health has always been considered as one of the basic criteria in medical and toxicological research. Due to this issue, in order to investigate the direct effects of pollutants on the human body, human-like organisms are used as a laboratory model. In recent years, several studies have been conducted on the use of zebrafish (*Danio rerio*) to evaluate the toxicity of nanoparticles. The aim of this study was to evaluate the efficiency of this animal model in nanotoxicological studies. In this study, the advantages of zebrafish compared to other animal models such as laboratory mouse (*Mus musculus*), roundworm (*Caenorhabditis elegans*) and fruit fly (*Drosophila melanogaster*) were also investigated. Based on the literature review, due to its special biological characteristics such as proliferation, short reproduction time, easy breeding in the laboratory and also due to the high level of gene homology for human diseases, zebrafish (*D. rerio*) is an ideal option for studying the toxicity of nanomaterials.

Keywords: Zebrafish, Toxicity, Nanoparticles, Model organism, Nanotoxicology