

Beslenme ve Hastalık Modellemelerinde *Drosophila melanogaster*'in Yeri ve Önemi

Selinay TAYSI¹, Bülent ÇETİN²

¹ Beslenme ve Diyetetik, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Atatürk Üniversitesi, Erzurum, Türkiye

² Gıda Mühendisliği, Ziraat Fakültesi, Atatürk Üniversitesi, Erzurum, Türkiye

✉: selinay.taysi17@ogr.atauni.edu.tr ¹ [0009-0006-9307-7796](https://orcid.org/0009-0006-9307-7796) ² [0000-0002-4679-2555](https://orcid.org/0000-0002-4679-2555)

Geliş (Received): 06.11.2024

Düzeltilme (Revision):13.01.2025.

Kabul (Accepted): 17.04.2025

ÖZ

Bu çalışmanın amacı biyolojik bilimler çalışan farklı disiplinler için *Drosophila melanogaster*'in tanıtılması ve model organizma olarak kullanıldığı çalışmaların anlamlı bir bütün içerisinde sunulmasıdır. Bu amaçla organizmanın tanıtılması için fizyolojik ve anatomik özellikleriyle yaşam döngüsü görseller eşliğinde daha anlaşılır hale getirilmiştir. Ayrıca diğer model organizmalar hakkında bilgiler verilerek *D. melanogaster* ile mukayesesi yapılmıştır. *D. melanogaster*'in hastalık modellerine değinilmiş, farklı uygulamaların organizmadaki etkileri literatür desteğiyle sunulmuştur. Böylece gıda ve beslenme araştırmalarında giderek daha fazla araştırmaya konu olan *D. melanogaster*'in çevre ve beslenme faktörlerine yanıt olarak besin alımı, vücut kompozisyonu, bağırsak bariyer fonksiyonu, mikrobiyota, doğurganlık, yaşlanma ve yaşam süresinin sistematik olarak belirlenebileceği görülmüştür. Öte yandan metabolik hastalıklar, dolaşım ve boşaltım sistemi hastalıkları, kanser ve nörodejeneratif hastalıklar içinde organizmanın yoğun olarak kullanıldığı anlaşılmaktadır. Sonuç olarak *D.melanogaster*' in sağlık, gıda ve beslenme çalışmalarında model olarak kullanılabileceği, ülkemizde sağlık alanında araştırma yapan kişi ve kurumlarca kullanımıyla anlamlı verilere ulaşılabileceği, zaman ve maliyet açısından faydalı olabileceği öngörülmektedir.

Anahtar Kelimeler: *Drosophila melanogaster*, Model organizma, Hastalıklar, Beslenme

The Place and Importance of *Drosophila melanogaster* in Nutrition and Disease Modeling

ABSTRACT

The aim of this study is to introduce *Drosophila melanogaster* for different disciplines working in biological sciences and to present the studies in which it is used as a model organism in a meaningful whole. For this purpose, the physiological and anatomical characteristics and life cycle of the organism were made more understandable with visuals. In addition, information about other model organisms was given and compared with *D. melanogaster*. Disease models of *D. melanogaster* were mentioned and the effects of different applications on the organism were presented with the support of literature. Thus, it was seen that food intake, body composition, intestinal barrier function, microbiota, fertility, ageing and life span of *D. melanogaster*, which is the subject of more and more research in food and nutrition research, can be systematically determined in response to environmental and nutritional factors. On the other hand, it is understood that the organism is intensively used in metabolic diseases, circulatory and excretory system diseases, cancer and neurodegenerative diseases. As a result, it is predicted that *D.melanogaster* can be used as a model in health, food and nutrition studies, meaningful data can be obtained by the use of people and institutions conducting research in the field of health in our country, and it can be beneficial in terms of time and cost.

Keywords: *Drosophila melanogaster*, Model organism, Diseases, Nutrition.

GİRİŞ

Model organizmalar; laboratuvar ortamında ya da yapay şartlarda üretimi gerçekleştirilen ve üretiminin devam ettirilmesi basit olan, deney çalışmalarında avantaj sağlayan ve biyolojik süreçlerin araştırılması amacıyla yararlanılan canlılardır. Model organizmaların deneylerde kullanılma nedenleri insan genomuna göstermiş oldukları genetik ve biyolojik benzerliklerdir. Model organizmalar, insanlar üzerinde yapılamayacak deney çalışmalarında kullanılmaktadırlar [1]. Bir canlının model organizma olarak tercih edilmesinde;

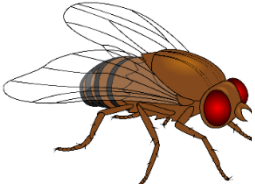
- ✓ İnsan fizyolojisi ve anatomisiyle yüksek oranda benzerlik göstermesi,
- ✓ Jenerasyon süresinin kısa olması,
- ✓ Embriyojenik gelişiminin kolay takip edilmesi ve müdahale şansının olması,
- ✓ Kültür ortamına kolay alınabilmesi,
- ✓ Deney çalışmalarına ve genetik analizlere uygunluk göstermesi,
- ✓ Etik sorun oluşturmaması gibi önemli hususlar yer almaktadır.

Model organizmaların sunduğu avantajlar arasında gen düzeninin, fizyolojik ve biyolojik işlemlerin ve

hastalıkların mekanizmasının anlaşılması yer almaktadır [5]. Her model organizmanın sağladığı avantajların yanı sıra bazı dezavantajları da bulunmaktadır (Tablo 1). Bu nedenle çalışılacak hastalık üzerinde doğru sonuçlar elde edebilmek için uygun modeli seçebilmek önemlidir. Organizmalar arasında var olan türlerin göstermiş oldukları genetik benzerlik bir organizma ile yapılan çalışmadan elde edilen sonuçların diğer türlerde de veri olarak kullanılabileceği anlamı taşımaktadır. 90'lı yıllarda insan genomuyla ilgili yapılan çalışmalarda sıklıkla kullanılan model organizmalar fareler, mayalar,

nematodlar ve koli basilleridir. Günümüzde ise gelişen teknolojiyle birlikte omurgalı ve omurgasız canlı türlerinin moleküler ve genetik yapılarının daha iyi anlaşılması için çalışmalar gerçekleştirilmiş ve önemli adımlar atılmıştır [1,5]. Omurgasız model organizmaların tercih edilme nedenleri üretimlerinin kolay olması, kısa sürede çok sayıda üretilibilmeleri, bakımları için fazla maliyet gerektirmemeleri, deneylerde kolayca kullanılıp kısa sürede sonuç vermeleridir [2]. Yaygın olarak tercih edilen omurgasız canlılardan biri de *Drosophila melanogaster* Meigen, 1830 olmuştur.

Tablo 1. Deneysel Çalışmalarda Kullanılan Model Organizmaların Avantaj ve Dezavantajları [1,3,4,5,6.]

	Avantaj	Dezavantaj
Omurgasız Canlılar		
 <i>Drosophila melanogaster</i> (Meyve Sineği)	Genetik analizler için uygundur. Etik sorun oluşturmaz. İnsan hastalıklarıyla ilişkili pek çok ortolog gene sahiptir. İnsan fizyolojisi ve anatomisiyle yüksek oranda benzerlik gösterir. Birçok farklı türde moleküler teknik kullanılabilir. Genomik dizisi tamamlanmıştır. Sistem kurmak kolaydır. Genetik manipülasyonlara son derece uygundur. Bakım maliyeti düşüktür ve üremesi kolaydır. Kısa ömürlüdür. Gelişimi hızlıdır. Son derece verimlidir, her gün ovülasyon gerçekleşir.	Omurgalı değildir. İnsandaki bazı dokuları (kemik, kıkırdak) bulundurmamaktadır. İnsanlardaki her hastalık modellenememektedir.
 <i>Caenorhabditis elegans</i> (Yuvarlak kurt) Maupas, 1899	Genetik analizler için uygundur. Birçok farklı türde moleküler teknik kullanılabilir. Genomik dizisi tamamlanmıştır. Genetik manipülasyonlara oldukça yatkındır. Hermafrodittir, kendi kendine döllenir. Sistem kurmak kolaydır. Kısa ömürlüdür. Bakım maliyeti düşüktür ve kolay üretilir. Son derece verimlidir, her gün ovülasyon gerçekleşir. Gelişimi hızlıdır. Yetişkinliğe kadar gelişimleri şeffaftır ve takip edilebilir. Dondurulup saklanabilir ve gerektiğinde tekrar kullanılabilir.	<i>D. melanogaster</i> 'e göre insana daha az benzerlik gösterir. İnsan fizyolojisine benzer bir fizyolojiye sahip değildir. Bazı embriyolojik manipülasyonlar zordur. Bağışıklık sistemi yoktur.
Omurgalı Canlılar		
 <i>Danio rerio</i> (Zebra balığı) Hamilton, 1822	Genetik analizler için uygundur. Embriyosu şeffaf olduğu için embriyo gelişim süreci rahatlıkla gözlemlenebilir. İnsan genomuna uygun en basit omurgalıdır. Embriyolojik manipülasyon mümkündür ve geniş tarama imkanı sunar. Diğer omurgalılara benzer organ sistemleri bulundurur. Bağışıklık sistemi tamdır. Gelişimi hızlıdır. Yüksek doğurganlık gösterir, bir ila iki haftada bir yumurta bırakır.	İnsan fizyolojisine benzer bir fizyolojiye sahip değildir. <i>D. melanogaster</i> ve <i>C. elegans</i> ile karşılaştırıldığında bakım açısından nispeten pahalıdır. Biyolojik ortamı insanlardan çok farklıdır. Memelilere kıyasla vücut ısısı düşüktür ve ortam sıcaklığından etkilenir.



**Mus musculus
(Fare)**
Linnaeus, 1758

Genetik analizler için uygundur.
İnsanlara benzer bir patolojiye sahiptir.
Filogenetik olarak insanlara yakındır.
İnsan genomu ile yüksek oranda benzerlik gösterir.
Gelişim süreçleri diğer memelilerinkine benzemektedir.
Genomları tamamen açıklanmıştır.
Laboratuvarda üretimleri kolaydır.

Genetik manipülasyon, diğer model organizmalardan daha zor ve karmaşıktır.
Bakım maliyeti yüksektir.
Gebelik süresi uzundur, çalışmak zaman alıcıdır.
Büyük ölçekli çalışmalar sınırlıdır.

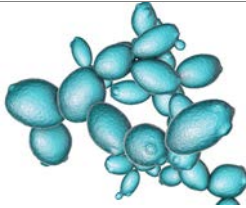


**Xenopus laevis
(Kurbağa)**
Daudin, 1802

Omurgalı gelişimi için uygundur.
Embriyonik gelişim hızlıdır.
Şeffaf bir embriyoya sahiptir ve embriyosu büyüktür, bu nedenle manipüle edilmesi kolaydır.

İnsan fizyolojisine benzer bir fizyolojiye sahip değildir.
Transgenik hayvan oluşturmak zordur.
Jenerasyon süresi uzundur.
Zayıf bir genetik haritaya sahiptir.

Mantar



**Saccharomyces
cerevisiae (Maya)**
Meyen, 1838

Genetik analizler için uygundur.
Birçok farklı türde moleküler teknik kullanılabilir.
Genomik dizisi tamamlanmıştır.
Ucuz ve kolay üretilir.
Bakımı kolaydır.
Ökaryottur.
Hücre bölünmesi insana benzer.
İzole edilmesi kolaydır.
Patojen değildir.

İnsan fizyolojisine benzer bir fizyolojiye sahip değildir.

Bu çalışmada beslenme ve diyetetik, gıda mühendisliği biyoloji, tıp gibi beslenme ve sağlık alanlarında faaliyet gösteren disiplinlerin araştırmalarının ilk aşamalarında *D. melanogaster*'i rahatlıkla kullanabilecekleri ilgili literatüre atıf yapılarak gösterilmeye çalışılmıştır. Bu amaçla özellikle fizyolojik, metabolik hastalıklar, biyolojik gelişim, sinir, kanser ve nörodejeneratif hastalıklar gibi birçok hastalık için çok yönlü bir model organizma olarak *D. melanogaster*'in kullanımı örneklerle açıklanmıştır. Ayrıca muhtemel araştırmacıların ve okuyucuların konuyla ilgili farkındalıklarını artırmak ve model organizmayı daha iyi tanıyabilmeleri amacıyla model organizmanın gelişimi, yaşam döngüsü, anatomisi ve fizyolojik özellikleri hakkında da bilgiler verilmiştir.

Drosophila melanogaster'in Tarihsel Süreci

Drosophila, Drosophilidae familyasında yer alan, meyve veya sirke sineği olarak bilinen küçük sineklerdir. Özellikle çürüyen meyveler olmak üzere çürüyen besinler üzerinde bulunurlar [7]. *D. melanogaster*, Antarktika dışında dünyanın her yerinde var olan ortak bir canlı türüdür. Yaklaşık 15.000 yıl önce Güney Sahra Altı Afrika'dan Avrupa'ya göç etmiş daha sonra dünyanın geri kalan kısmında kolonileşmiş ve son birkaç yüzyıl içinde Amerika'ya ulaşmıştır. Yakın tarihte yapılan meyve ticareti *D. melanogaster*'in göç etmesinde büyük etkindir [5]. Anavatanı Tropikal Sahra Altı Afrika olan *D. melanogaster*'in hayatta kalabilmesi için ılıman iklim

bölgelerinde yaşaması gerekir. Bu nedenle yeni yaşam yerlerine uyumu incelemek için de kullanılmaktadır. *D. melanogaster*, *D. erecta*, *D. yakuba*, *D. simulans*, *D. santomea* gibi 2000'den fazla tanımlanmış *Drosophila* türü vardır; ancak, bu türlerin çoğu arasındaki filogenetik ilişkiler çözülememiştir ve taksonomistler arasında tartışılmaktadır [5]. Araştırmacılar, *Drosophila* cinsindeki türleri spermlerinin boyutundan türleşme geçmişlerine kadar incelemektedirler. Yaklaşık iki düzine *Drosophila* türünün mevcut genom dizileri bulunmaktadır. Bunlardan ilk tamamlanan ve model çalışmalarında sıklıkla tercih edilen *D. melanogaster* olmuştur. Çünkü *D. melanogaster* endemik değildir, dünyanın her yerinde kolaylıkla ulaşılabilir, uzun zamandır üzerinde çalışıldığı için anatomisi ve fizyolojisi açıklanmıştır, hücre çeşitleri çok iyi bilinmektedir, genlerin tanımlanmasında kullanılmış ve daha sonra bu genlerin homologlarının insanlarda bulunduğu keşfedilmiştir [5]. Son yıllarda, *Drosophila* yaygın olarak genetik, ilaç taraması ve toksisite, immünoloji, metabolizma ve beslenme ile ilgili çalışmalarda yer almaktadır. Ek olarak bir sinek ve memeli bağırsağı arasında göstermiş olduğu yapısal ve fonksiyonel benzerliğin yüksek olması sayesinde bağırsak ile ilgili sorunları anlayabilmek için çalışmalarda *Drosophila* 'ya özel ilgi duyulmaktadır [2].

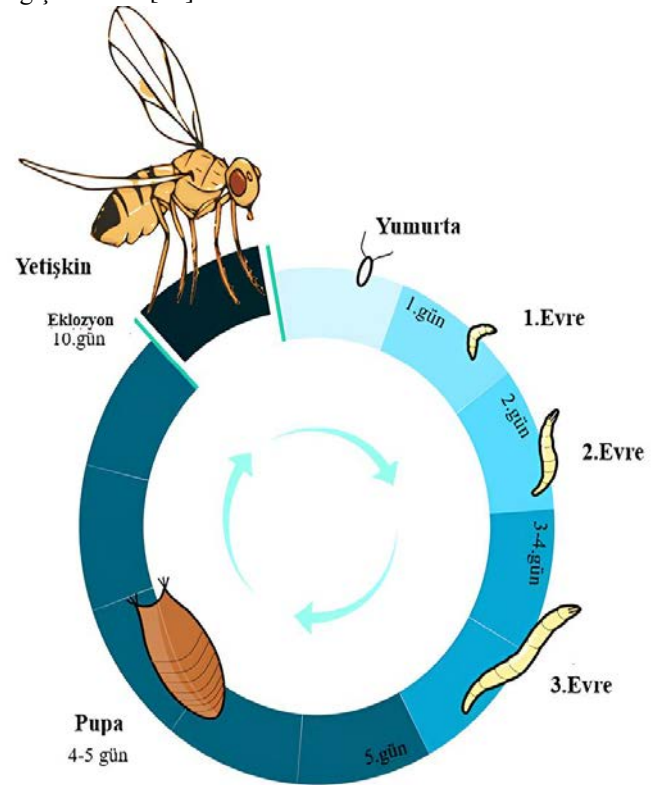
Sophophora alt cinsinde bulunan *D. melanogaster* ilk kez 1901 yılında Harvard'da William Castle ve arkadaşları tarafından laboratuvarda çalışılmıştır. Ancak Thomas Hunt Morgan, hiç şüphesiz *Drosophila* çalışmalarının

babası olarak kabul edilmektedir [9]. Thomas Hunt Morgan 20. yüzyılın başında Columbia Üniversitesi'nde *D. melanogaster*'i model organizma olarak kullanmıştır. İlk çalışması ise genleri tanımlamak ve genlerin kromozomlar içinde yer aldığını belirtmek için Gregor Mendel'in önerdiği kalıtım teorisini geliştirmek olmuştur [8]. Yapılan çalışmayla genlerin kromozom içinde yer aldığı kanıtlanmış ayrıca beyaz göz rengi geninin X kromozomu ile taşındığı ortaya çıkarılmıştır. T.H. Morgan kromozom kalıtım teorisini doğrulayarak ün kazanmış, bilim camiasının dikkati model organizma olarak kullanılan *D. melanogaster*'e çekilmiştir [5]. 1920'lerde *Drosophila*'yı kullanan Muller, X ışınlarının genlerin mutasyon oranında büyük bir artışa neden olduğunu ve aslında kromozomları kırabileceğini keşfetmiştir [8,9]. Daha sonra *D. melanogaster* ile yapılan çalışmalarla doğuştan gelen bağışıklık sisteminin tanımlanması, sirkadiyan ritim kontrolünü yapan moleküler mekanizmaların çözülmesi ve erken embriyonik gelişimin genetik kontrolü gibi birçok mekanizma aydınlatılmıştır [5]. *Drosophila*, son 40 yılda genler tarafından embriyo gelişiminin tek hücreden nasıl olgun çok hücreli organizmaya dönüştürdüğünü anlayabilmek için yaygın olarak kullanılan bir model haline gelmiştir [9]. Günümüzde dünya genelinde binlerce laboratuvar güçlü bir model organizma olan *D. melanogaster*'i incelemektedir. Çünkü laboratuvarla kolayca kültürlenebilir, birçok yavru oluşturabilir ve kısa jenerasyon süresine sahiptir; ek olarak, insan genomuna kıyasla daha basit bir genoma sahiptir, gen haritası çıkarılmıştır ve insan hastalıklarıyla ilişkili pek çok ortolog gene sahiptir [5].

***Drosophila melanogaster*'in Yaşam döngüsü ve Biyolojik Özellikleri**

D. melanogaster'in model sistem olarak kullanılmasının en büyük avantajı, genomunun tamamen dizilenmiş ve açıklanmış olmasının yanı sıra çok sayıda dölün hızlı bir şekilde üretilmesine izin veren kısa yaşam döngüsüne sahip olmasıdır [10]. *Drosophila* metamorfoz geçiren bir canlıdır. Yaşam döngüsü 4 temel evreden oluşur: Embriyo, larva, pupa ve yetişkin (Şekil 1) [11]. *D. melanogaster*'de, döllen yumurtanın yetişkin sineğe dönüşme işlemi 25°C'de yaklaşık 9-10 günlük süreçte gerçekleşirken 18°C'de bu süre 19 güne kadar çıkabilmektedir. Yani bu işlemin gerçekleşme süresi büyük ölçüde sıcaklıktan etkilenmektedir. Döllenme üzerine, embriyogenez 24 saatte tamamlanır, ardından her aşama geçişinde bir deri değiştirme olayı ile birinci, ikinci ve üçüncü dönem olarak adlandırılan üç larva aşaması gerçekleşir. Birer gün süren ilk iki evrenin ardından iki gün süren üçüncü evre gerçekleşir. Döllenmeyi takip eden beşinci gün sonunda larvanın gelişimi tamamlanmış olur ve sinekler sert ve koruyucu özelliği olan kitin yapılı bir pupa (puparium) içerisinde başkalaşım geçirir. Dört-beş gün kadar pupa durumunda kalan sineklerin birçok larva dokusu bu süreçte parçalanır [7]. Sineğin gelecekteki yetişkin yapıları, esas olarak farklılaşmamış epitelden oluşan hayali diskler

olarak larva içinde bulunur ve larvalarda bulunan bu 19 hayali diskten gözler, bacaklar ve kanatlar gibi birçok yetişkin yapı gelişir [10]. İnsanlar gibi, *Drosophila*'da da yetişkin dokuları genellikle yenilenemez; bir sineğin kanatlarını koparırsanız, bir daha kanatları gelişemez. Ancak bu durum hayali diskler için geçerli değildir. Çünkü zarar gören hayali diskler yenilenebilme özelliğine sahiptir. Bu sebeple son zamanlarda yenilenen doku genetiğini incelemek için *D. melanogaster* sıklıkla başvurulan bir model organizma olmuştur [12]. Yetişkin sinekler, eklozyon adı verilen bir süreçte pupa durumundan çıkar ve 8-12 saat içinde cinsel olarak olgunlaşarak yaşam döngüsünün kendini tekrar etmesine izin verir [7]. Bu davranışsal ve fizyolojik olgunlaşma dönemi, üreme çağında fenotipik esnekliği düzenleyen nörohormonal yolların uzun vadeli modülasyonuna yol açtığı için yetişkin sineklerin sosyal işlevselliği açısından kritik öneme sahiptir [68]. Bu dönemde izole edilen sinekler yaşamın ilerleyen süreçlerinde uyku süresinde azalma veya uyku bölünmeleri, aşırı besin alımı, hücresel strese artış, yaşam süresinin kısalması ve saldırganlık gibi davranışlar sergilemektedirler [68]. Oluşan yetişkin bireylerin ortalama yaşam süresi 40 ila 50 gün arasında değişmektedir [11].

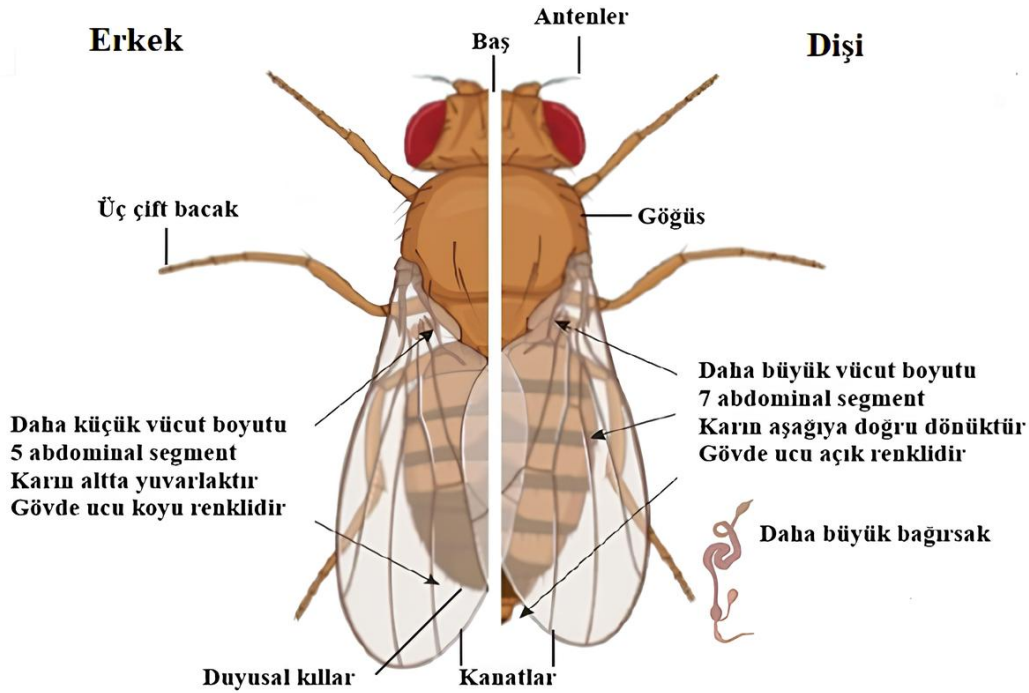


Şekil 1. *Drosophila melanogaster*'in Yaşam Döngüsü [13].

Karakteristik böcek morfolojisine göre, yetişkin meyve sineklerinin gövdesi 3 ana bölümden oluşur: baş, göğüs ve karın (Şekil 2). Kafada gözler ile birlikte gıdanın alınması ve tadının algılanabilmesi için uzatılıp geri çekilebilen tat alma organını temsil eden yiyeceğin bağırsağına ulaşmasını sağlayan hortum benzeri yapılar bulunur. Göğüs üç bölüme ayrılmıştır: bir çift bacaklı

prothorax (anterior), bir çift bacak ve bir çift kanattan oluşan mesothorax (middle), bir çift bacak ve bir çift yulardan (modifiye kanatlar) oluşan metathorax (posterior). Dişiler ve erkekler morfolojik özelliklerle kolayca ayırt edilebilir, özellikle dişiler genellikle daha büyüktür ve sivri uçlu bir karına sahiptir, erkekler ise arka segmentte bir epandrium (erkek dış genital organı) ile siyah pigmentasyonlu yuvarlak bir karna sahiptirler

[14]. Yetişkin sinekler çok karmaşık organizmalardır. Memeli beyni, periferik sinir sistemi, kalbi, akciğerlere benzer trakea sistemi, böbreklere benzer malpighian tübülleri, bağırsakları, adipoz doku ve karaciğerin fonksiyonlarını birleştiren oenositli yağ gövdesi ve üreme sisteminin eşdeğer işlevlerini yerine getiren yapılara sahiptirler [15].



Şekil 2. *Drosophila melanogaster*'in Morfolojisi [16].

Drosophila melanogaster Bağırsak Yapısı ve Mikrobiyota

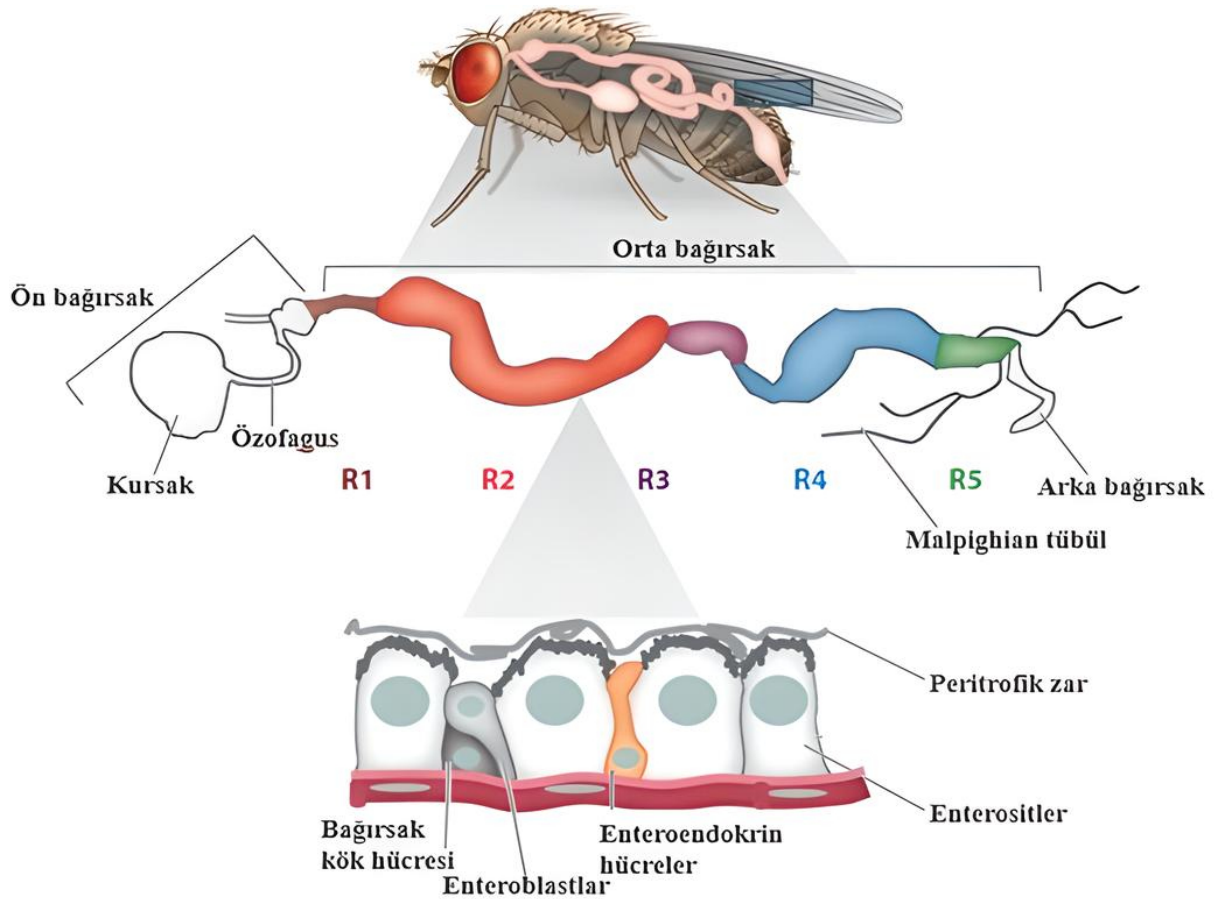
Drosophila bağırsağı visseral kaslar, sinirler ve trakea ile çevrili basit bir epitelden oluşan ön bağırsak, orta bağırsak ve arka bağırsak olmak üzere üç ana bölüme ayrılmıştır [17,18,19]. Ön bağırsak ektodermal kökenliken, orta bağırsak ve arka bağırsak diğer tüm organlar gibi endodermal kökenlidir [20]. *Drosophila* bağırsak epiteli birbirinden farklı 4 hücre tipinden oluşmaktadır: enterositler, enteroendokrin hücreler, bağırsak kök hücreleri ve olgunlaşmamış progenitor enteroblastlar (Şekil 3). Enteroblastlar, henüz tam olarak tanımlanamayan ve çeşitli farklılaşma sinyalleri sayesinde enterositlere veya enteroendokrin hücrelere dönüşebilen hücrelerdir [21]. Enterositler ise bağırsağın farklı bölümlerinde morfoloji ve işlev açısından önemli derecede farklılık gösterirler. Enterositler sindirim enzimleri salgılar besinlerin emilim ve taşınmasında rol alırlar. Enteroendokrin hücreler ise bağırsak motilitesini düzenleyen hormonları salgılar ayrıca dış ortamdan gelen biyotik ve abiyotik uyarılara karşı da işlev görürler [22]. Ayrıca enteroendokrin hücreler, *Drosophila*'nın doğuştan gelen bağırsıklık sistemi için ilk antimikrobiyal

savunmayı sağlarken organizmanın beslenme durumunu iletmek ve memeli ortologlarına benzer şekilde besin mevcudiyetine yanıt olarak davranışı ve metabolizmayı modüle etmek için bağırsak-beyin eksenini gibi organlar arası iletişimi kontrol eden hormonal sinyaller ve peptitler de üretirler [18, 22]. Bağırsak epiteli dış ortamla sürekli temas halindedir, ancak bağırsak kök hücreleri kısmen izole edilmiştir yani hem *Drosophila*'da hem de insanlarda dış çevreden korunmaktadır [23]. İnsan ince bağırsağında bulunan kript benzeri niş yapılar ve salgılanan mukus tabakası gibi karbonhidrat açısından zengin bariyerler, bağırsak kök hücrelerini çeşitli dış uyarılardan izole eden koruyucu bir ortam sağlar. Mukus, antimikrobiyal rollere sahip fiziksel bir bariyerdir ve bakteri önleyici özelliği olan müsin glikoproteinlerinden oluşur [24]. *Drosophila*'da bağırsak epitelinde mukus tabakasına ek olarak kitin ve proteinlerden oluşan yarı geçirgen bir yapı, peritrofik zar da bulunmaktadır [18]. Peritrofik zar bağırsakta görülen bakteriyel enfeksiyonlara karşı koruyucu rol oynar. Bu bariyerler sayesinde bağırsak epitelini hem bakterilerden hem de bağırsak lümeninde bulunan toksik bileşiklerden koruyarak insan mukus tabakasına benzer özellik gösterirler [18]. Ancak *Drosophila*'da insanlardan farklı

olarak dendritik hücreler, makrofajlar, eozinofiller, mast hücreleri ve adaptif bağışıklık hücreleri gibi doğuştan gelen bağışıklık hücrelerini içeren lamina propria bağ dokusu bulunmamaktadır [25]. Peritrofik zar ve lamina propria mikrobiyal bileşenlerin veya metabolitlerin enterositlere temas etmeden ve zarar vermeden geçmesine seçici olarak izin veren yapılardır [21]. *Drosophila* adaptif bağışıklıktan ve doğuştan gelen bağışıklık hücrelerinden yoksun olduğu için konağın bağışıklık sistemi bu açıdan *Drosophila* modelinde incelenememektedir [17].

Drosophila'nın bağırsak yapısı ve işlevleri insan bağırsağıyla benzerlik göstermektedir. Yetişkin sineklerde ön bağırsak yiyeceğin yutulduğu ve enzimler tarafından işlendiği ağız boşluğu, yemek borusu ve gıdanın depolanması, karıştırılması ve detoksifikasyonunu sağlayan kursaktan oluşur [14,18]. Ön bağırsak, gıda geçişini kontrol eden bir sfinkter olan kardiy ile orta bağırsakla bağlantılıdır [19]. Gıdanın sindirim enzimleri (karbohidrazlar, proteazlar ve lipazlar gibi) tarafından sindirilmesi ve absorpsiyonu orta bağırsakta gerçekleşir. Bu nedenle orta bağırsak,

metabolik olarak en aktif, sindirimin merkezi bölgesidir [21]. Geçmişte ön, orta ve arka olmak üzere 3 bölüme ayrılan orta bağırsak günümüzde farklı metabolik ve sindirim işlevleri olan 6 anatomik bölgeye (R0-R5) ayrılmıştır (Şekil 3) [18]. Arka bağırsak bölümünde ise omurgalılarda bulunan böbreklere benzer işlevi olan malpighian tübüllerinden salınan su, iyonlar ve besinlerin emilimi düzenlenmektedir [26]. *Drosophila*'nın orta bağırsak bölümü insan ince bağırsağına benzerken arka bağırsak insan kolonuna benzerlik göstermektedir [21]. Spesifik olarak memelilerde sindirim, proteinlerin aminoasitlere parçalanmasını, mineral ve metallerin absorpsiyonunu kolaylaştıran asidik şartlarda gerçekleşirken sineklerde memelilerden farklı olarak, nötr veya bazik şartlarda sindirim gerçekleşir [18]. *Drosophila* bağırsağı esas olarak nötr veya hafif alkalidir, ancak arka bağırsakta olduğu gibi bazı kısımlar güçlü bir şekilde asidik özellik gösterir. Bu nedenle bağırsak boyunca mikrobiyal çeşitlilik, dağılım ve yoğunluk değişkenlik göstermektedir [27].



Şekil 3. *Drosophila melanogaster*'in bağırsak yapısı ve hücre çeşitleri. R1-5: Bölge 1-5 [17].

D. melanogaster'in bağırsağı, *Lactobacillus plantarum*, *Acetobacter pomorum* ve *Lactobacillus brevis* dahil olmak üzere 3 ila 30 tür arasında değişen sınırlı sayıda kommensal bağırsak bakterisine ev sahipliği yapar [28]. İnsan gastrointestinal sisteminde ise, 500'den fazla farklı bakteri türü dahil olmak üzere çok sayıda mikroorganizma mevcuttur [14]. Sağlıklı insanların mikrobiyotası *Bacteroidetes* (*Bacteroides* spp.), *Firmicutes* (*Lactobacillus* spp.), *Actinobacteria* (*Bifidobacterium* spp.), *Proteobacteria* (*Escherichia*, *Helicobacter*) ve *Verrucomicrobia* (*Akkermansia* spp.) olmak üzere beş filumdan oluşur [29]. Bu mikrobiyota çeşitliliği çocukluk çağı ve ileri yaş dönemlerinde yetişkinlik dönemine göre daha değişkendir [30]. *Drosophila* bağırsağı ise insan mikrobiyotasına kıyasla daha az çeşitlilik göstermektedir. Sineklerin mikrobiyal çeşitliliğindeki bu basitliğin sebebi tam olarak belirlenememekle birlikte; memelilerde daha yüksek mikrobiyal çeşitlilik gıda çeşidine ve adaptif bağışıklık sisteminin varlığına bağlanmaktadır [2]. Bağırsak oksijen konsantrasyonu veya pH'daki değişiklikler, genotip, gelişim ve yaş, fizyoloji ve bağışıklık yanıtı, coğrafi konum, rahatsızlıklar ve çevresel şartlar gibi konakçı faktörleri de dahil olmak üzere çeşitli faktörler de *Drosophila* bağırsağında mikrobiyota çeşitliliğinin azlığını açıklayabilir [31]. Örneğin mısır unu ve soya unu gibi kompleks polisakkaritlerle beslenen laboratuvarda yetiştirilen sineklerin mikrobiyotasında yüksek miktarda *Lactobacillus* (*Lactobacillus* sınıfından *Firmicutes*) bulunurken, şeker açısından zengin diyetlerle beslenenlerde *Acetobacteraceae* (*α-Proteobacteria*) bulunur. Özellikle baskın olan türler ise *Acetobacter* ve

Gluconobacter'dir [26]. Bazı sineklerde ise *Acetobacteraceae* ve *Lactobacillus*'u yok edecek kadar *α-Proteobacteria* veya *Enterococcus* bulunmaktadır. Doğal ortamında yetişen *Drosophila* ile laboratuvar şartlarında yetiştirilen *Drosophila* mikrobiyotası arasında farklılıklar bulunur. Doğal ortamda yetişen sineklerin bağırsağı *Acetobacteraceae*, *Lactobacillales* ve *α-Proteobacteria* bakımından daha fazla çeşitlilik göstermektedir [32]. Ek olarak doğal *Drosophila* popülasyonlarında *Lactobacillus* miktarı düşük veya hiç tespit edilmemişken, yalnızca *Lactobacillus*'u temsil eden *Leuconostoc*, *Enterococcus* ve *Weissella* bol miktarda bulunmuştur [33]. Henüz yeterince çalışma olmasa da, çürümüş meyvelerle beslenen *Drosophila*'ların bağırsak mikrobiyotasında *Hanseniaspora*, *Pichia* ve *Candida* gibi mayalarda tespit edilmiştir [26].

***Drosophila melanogaster*' de Ömür Uzunluğu ve Beslenme**

D. melanogaster'in ömür uzunluğunu etkileyen parametreler arasında beslenme önemli bir yer almaktadır. *Drosophila*'da obeziteye neden olan birçok etmen sineğin ömür uzunluğu üzerinde etki göstermektedir. *D. melanogaster*'in geniş bir diyet kompozisyonu olduğu bilinmektedir [34]. Diyet kısıtlaması, yaşam süresini uzatmak için bilinen en ünlü, evrimsel olarak korunmuş bir yöntemdir [35]. Yüksek şekerli ve yüksek yağlı diyetlerde kullanılan şeker ve yağ çeşitleri de yaşam süresi üzerinde değişken özellikler göstermektedir (Tablo 2).

Tablo 2. Obeziteye Neden Olan Etkenlerin *Drosophila*'nın Yaşam Süresine Etkisi [36].

Obezite etkeni	İçerik	Yağ	Glisemi	Ömür	Referans
Yüksek Şekerli Diyet	Sakaro	↑	Ø	↑	37
	Glikoz	↑	↑	↑	38
	Sakaro	↑	↑	↓	39
	Sakaro	↑	Ø	↓	40
Yüksek Yağlı Diyet	Domuz yağı	↑	↑	↓	41
	Hindistan cevizi yağı	↑	Ø	↓	42
Diyet kısıtlaması	Aminoasit kısıtlaması	↑	-	↑	43
	Maya kısıtlaması	↑	Ø	↑	44

↑: Artış, ↓: Azalış, -: Değişiklik yok, Ø: Belirlenemedi

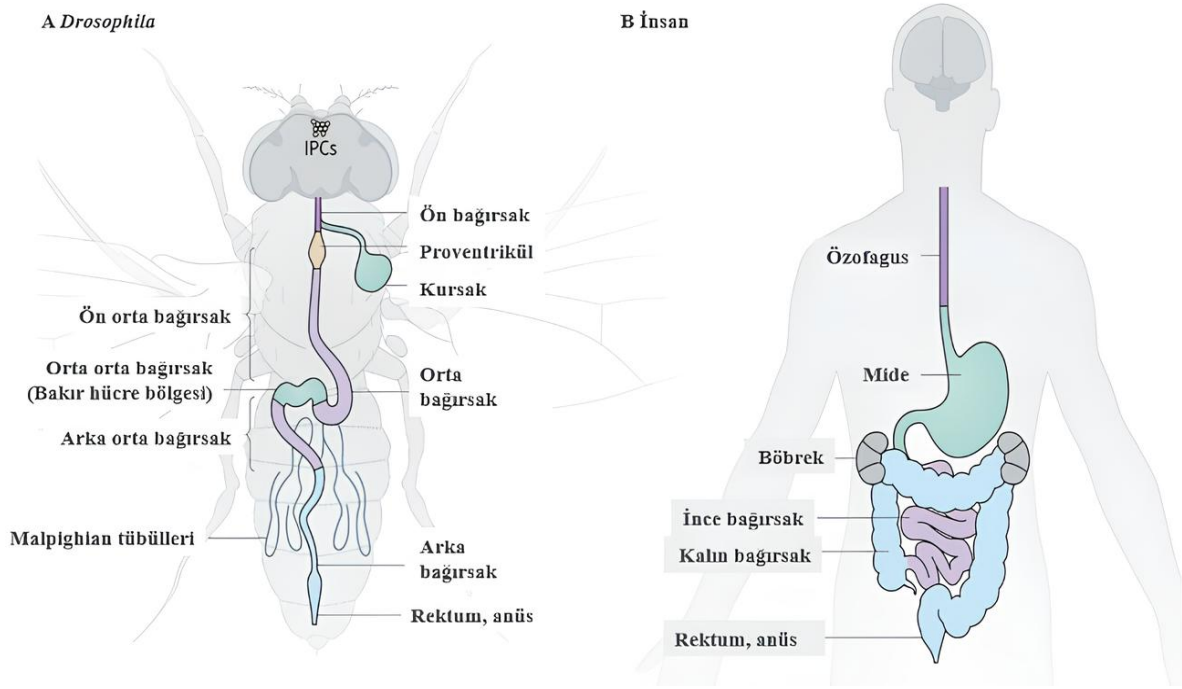
***Drosophila melanogaster*'in İnsan Hastalıklarının Modellemesinde Kullanımı**

Karmaşık yapı gösteren insan hastalık mekanizmalarını modelleyebilmek için uygun organizmayı seçmek oldukça zordur ve seçmeden önce hastalık patolojisi iyi değerlendirilmelidir. *D.melanogaster*' in omurgasız bir canlı olması, açık dolaşım sisteminin olması, kan, kemik ve kıkırdak

gibi dokularının olmaması ve insanlarda var olan organların bazılarını bulundurmaması bu canlının insan çalışmaları için ne kadar uygun olabileceğini düşündürmektedir [9]. Ancak gen ekspresyonu, sinaptogenez, hücre sisteminin işleyişi, hücre içi protein akışı ve hücrelerin ölümü gibi insana benzer mekanizmalar bulundurması ve küçük boyutlu olması, in vitro şartlarda kısa zamanda, kolay ve düşük maliyetle çoğaltılması, genomu üzerinde

değişiklik yapılabilmesi model olarak tercih edilmesini sağlamaktadır [5, 49]. 2000’li yıllarda tamamlanan çalışmalar sonucunda elde edilen bilgilere göre insanlarda var olan genlerin yüzde 60’ının ve insanlar üzerinde hastalık yapan genlerin de yüzde 70-75’inin *D. melanogaster*’de fonksiyonel ortologları olduğu tahmin edilmektedir [10, 49]. İki genom arasında gözlenen bu benzerlik sayesinde *D. melanogaster* model organizma olarak

kullanılabilmekte böylece insan biyolojisi, hastalık süreçleri, hastalıkların genetik ve hücrel mekanizmaları araştırılabilmektedir. *D. melanogaster* aracılığıyla araştırma teknikleri önce sinek üzerinde açıklanıp daha sonra memeli sistemlerinde dönüştürülmektedir. Bu nedenle insan hastalıklarının aydınlatılmasında *D. melanogaster* büyük önem arz etmektedir [10].



Şekil 4. Yetişkin *Drosophila melanogaster* ve İnsanlar Arasındaki Gastrointestinal Sistem Anatomisinin Karşılaştırılması. IPCs: İnsülin Üreten Hücreler [45].

Drosophila son yıllarda gıda ve beslenme çalışmaları için çok yönlü ve değerli bir model organizma olarak görülmektedir [49]. Memelilerle göstermiş olduğu birçok benzerlik beslenme müdahale çalışmalarında kullanım kolaylığı sunmaktadır [45,49]. *Drosophila*’nın vücut yapısı memelilere kıyasla daha basit olmasına rağmen kalp, akciğer, böbrek ve bağırsak gibi organ sistemlerini bulundurmaktadır [49]. *Drosophila*’nın memeli gastrointestinal sistemiyle göstermiş olduğu yapısal (şekil 4) ve fonksiyonel benzerlik sayesinde de *Drosophila* gastrointestinal sisteminde yapılan çalışmalarla bağırsak homeostazına, rejenerasyonuna ve tümör gelişimine neden olan, konak bağışıklığının, metabolizmasının ve davranışlarının düzenlenmesine aracılık eden çoklu hücrel ve moleküler süreçlere ışık tutulmuştur [45]. *Drosophila*, nörolojik hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet ve obezite gibi metabolik bozukluklar olmak üzere birçok farklı patolojik durumun genetik ve biyolojik çalışmaları için iyi bir model oluşturmaktadır (Tablo 3) [46].

Beslenme çalışmaları, bireylerde veya genel popülasyonda tüketilen besinlerin sağlık ve hastalık arasındaki karmaşık etkileşimleri incelemek amacıyla yapılır. Diyetin bireyin sağlığı üzerindeki potansiyel etkisi ve beslenmenin yaşamın vazgeçilmez bir parçası olması göz önüne alındığında beslenme üzerine yapılan çalışmaların son derece önemli olması şaşırtıcı değildir [76]. Ancak beslenme çalışmalarını insanlar üzerinde yürütmek kolay değildir. Bu çalışmalar, katılımcıların tükettiği besinleri kontrol etmek için tüm ana ve ara öğünleri, atıştırma ve içecekleri sağlamalıdır. Bu nedenle pahalıdır ve katılımcılara yiyecek hazırlamak ve sağlamak için özel tesislere ihtiyaç vardır. Çalışmalara katılan katılımcıların sürece adapte olmaları ve yaşamlarını ona göre şekillendirmeleri gerekir. Bu durumda zaman ilerledikçe katılımcıların uyumsuzluk riskini artırabilmekte ve bu nedenle çalışma bulguları ciddi anlamda etkilenebilmektedir. Katılımcıların uyum derecesini kesin olarak belirlemek zordur çünkü kendilerine verilen yiyecekler dışında başka yiyecekler yiyebilirler veya yiyeceklerini

başkalarıyla paylaşabilirler. Bu çalışmalar hem araştırmacılar hem de katılımcılar için yoğun emek gerektirir. [76]. Tüm bu nedenlere ek olarak besin ve organizma etkileşimlerinin karmaşıklığı nedeniyle fizyolojik ve patolojik süreçleri anlamak için model organizmalar üzerinde gerçekleştirilen beslenme çalışmaları önem arz etmektedir. *Drosophila melanogaster*' de birçok avantajı sayesinde beslenme çalışmalarında sıklıkla tercih edilen model organizmalardan biri olmuştur. *Drosophila* diyetleri genellikle maya, mısır, sakaroz ve agardan oluşmaktadır [58]. Ancak modellenen hastalığa göre çeşitli diyet modifiyeleri uygulanabilmektedir. Örneğin obezite veya diyabet fenotiplerinde yüksek yağlı ve/veya yüksek şekerli diyetler uygulanmaktadır [51]. Diyet kısıtlaması gereken modellerde ise protein ve/veya aminoasit

kısıtlaması yapılarak çalışmalar gerçekleştirilir [58]. Hastalık fenotipleyen *Drosophila* modelleri, diyet-hastalık etkileşimlerini belirlemek için farklı diyet rejimlerine tabi tutulabilir. Diyet bileşimindeki farklılıklar *Drosophila*' da sağlık ve yaşam süresinde çeşitli farklılıklar gösterir [49]. Beslenme perspektifinden bakıldığında, besin alımı, besin seçimi, vücut kompozisyonu, enerji harcaması ve mikrobiyota kompozisyonu hastalık fenotipi için önemli göstergelerdir [58]. Bu göstergeler, deneysel ortama bağlı olarak lokomotor aktivite ve uyku, biliş, stres ve enfeksiyon yanıtı, yaşam süresi ve doğurganlık gibi diğer işlevsel testlerle de tanımlanabilmektedir. Bu tür çalışmaların nihai amacı, hastalık sürecini hafifleten veya hızlandıran besin maddelerinin veya diyet rejimlerinin belirlenmesidir [58].

Tablo 3. Beslenme kaynaklı Çeşitli Hastalıkların *Drosophila* Modeli Üzerinde İncelenmesi [47,48].

Modellenen Hastalıklar	Modelde Uygulanan Deneysel Yöntem	Elde Edilen Sonuçlar	Referanslar
Metabolik Hastalıklar			
İnsülin eksikliği (T1D modelleri):	İnsülin üreten hücrelerin kısmi ablasyonu	Hiperglisemi, korunmuş insülin duyarlılığı, dolaşımdaki lipit seviyelerinde artış, korunmuş insülin duyarlılığı, yaşam süresinde artış ve doğurganlıkta azalma	[47]
	İnsülin üreten hücrelerin tam ablasyonu	Gelişimsel gecikme, küçük vücut boyutu, hiperglisemi ve korunmuş insülin duyarlılığı	[47]
	Ilp2-3 ve 5'in genetik bozulması	Gelişimsel gecikme, küçük vücut boyutu, hiperglisemi, korunmuş insülin duyarlılığı, doğurganlıkta azalma ve yaşam süresinde artış	[50]
	Ilp1-4 ve 5'in genetik bozulması		
İnsülin direnci (T2D modelleri):	İnsülin reseptörü heterozigot mutantları		[52]
	Yağ gövdesinde insülin reseptörünün yıkılması	Yüksek ILP sekresyonu, normal karbonhidrat seviyeleri	
	YŞD	Hiperglisemi, insülin direnci, gelişimsel gecikme, küçük vücut boyutu, yaşam süresinde kısalma, ILP'lerde erken yükselme ardından azalma	[53]
		Kan glikoz ve trigliserit seviyelerinde artış	[54]
		Glikoz ve trigliserid seviyelerinde artış, yaşam süresinde kısalma	[55]
	YYD (hindistan cevizi yağı)	ILP'lerde erken yükselme, hiperglisemi, insülin direnci,	[56]
	YYD (domuz yağı)	İnsülin direnci, hiperglisemi ve yaşam süresinde kısalma	[57]
Hipoglisemi modelleri:	CC hücre ablasyonu		[47]
	AKH'nin genetik bozulması	Obezite, hipoglisemi ve açlık direnci	[59,60]

	Lst'nin genetik bozulması	Yüksek ILP sekresyonu ve hipoglisemi	[61]
Obezite	YYD (hindistan cevizi yağı)	Yağ birikimi, insülin direnci, hiperglisemi, hiperinsülinemi,	[56]
	YYD (Hurma yağı-hindistan cevizi yağı)	Vücut trigliserit ve glikoz seviyelerinde artış, yaşam süresinde azalma, soğuğa ve anoksiye karşı toleransta azalma	[36]
	YYD (domuz yağı)	Yağ birikimi	[57]
	YŞD (sakaroz)	Yağ birikimi, insülin direnci, hiperglisemi, hiperinsülinemi, gelişme geriliği	[53]
		Yağ birikimi, insülin direnci, hiperglisemi, yaşam süresinde kısılma, doğurganlıkta azalma, kardiyomiyopati, böbrek fonksiyon bozukluğu, dehidratasyon	[48, 62,63]
Kalp Hastalıkları			
Kalp Fonksiyonları	YYD (Hindistan cevizi yağı)	Kardiyak lipit birikimi, azalmış kardiyak kontraktilite ve kardiyomiyopati, kardiyak toksisite	[56]
	YŞD (Sakaroz)	Kardiyak aritmi, yaşam süresinde kısılma, kardiyak işlev bozukluğu	[53]
Böbrek Hastalıkları			
Kronik Böbrek Yetmezliği	YYD	Böbrekte lipit birikimi, nefrosit boyutlarında artış, mitokondri ve endoplazmik retikulum hacimlerinde azalma, albuminin nefrosit birikiminde azalma	[64]
Renal Tübüler Disfonksiyonu	YŞD (sakaroz)	Kronik hiperglisemi nedeniyle malpighian tübüllerde fizyolojik ve anatomik deformasyon	[65]
Podosit Disfonksiyonu	YŞD (sükroz)	Nefrosit kaybı, nefrosit fonksiyonunda azalma	[62]
Böbrek Taşı	YŞD (sükroz)	Ürik asit birikimi, tübül taşlarının gelişimi ve tübül disfonksiyonu	[63]
Kanser			
Tümör Gelişimi	Diyet kısıtlaması (protein, şeker)	Tümör baskılayıcı gen <i>PTEN</i> homologunda işlev kaybı, organ büyümesinde azalma (mutant hücreler enerjilerini böyle sağlıyor)	[66]
	HSD (sükroz)	Tümör gelişimi ve metastaz	[67]
T1D: Tip 1 Diyabet, T2D: Tip 2 Diyabet, YŞD: Yüksek Şekerli Diyet, YYD: Yüksek Yağlı Diyet, ILP: İnsülin Benzeri Peptit, CC: Korporo Kardiak, AKH: Adiponektin Hormon, Lst: Limostatin, AkhR: AKH reseptörünü kodlayan gen			

Drosophila, biyolojik ve tıbbi araştırma incelemeleri için güçlü bir model oluşturmakla birlikte son yıllarda çeşitli kimyasalların güvenlik ve risk değerlendirmesinde toksikolojik çalışmalarda da yaygın olarak kullanılan bir model haline gelmiştir [69]. Literatürde yer alan çalışmalar incelendiğinde konuyla ilgili farklı çalışmalar görülmüş olup aşağıda sunulmuştur;

Kadmiyum, doğal kaynaklar ve endüstriyel faaliyetler sonucu çevreye yayılan ağır metallerden biridir. Kadmiyuma maruziyet nedeniyle oluşan hasarın belirlendiği bir çalışmada dişi sineklerde, toksisite grubunda kontrol grubuna kıyasla *Drosophila* ömründe kısalma, oksidatif stres düzeyinde ve antioksidan savunma sisteminin bozulması sonucu lipid peroksidasyonunda artış gözlemlenmiştir [70].

Klorpirifos, su ve besinlerde yaygın olarak bulunan pestisitlerden biridir. İnsan sağlığı üzerinde çeşitli zararlı etkileri vardır. Mitokondriyal işlev bozukluğu sonucu meydana gelen nörodejeneratif hastalıklarda klorpirifosun glutatyon, reaktif oksijen türleri ve mitokondriyal işlev üzerindeki etkisinin incelendiği bir çalışmada sineklerde reaktif oksijen türlerinde artış, indirgenmiş glutatyon seviyesinde azalma ve oksitlenmiş glutatyon formunda artış, mitokondriyal aktivitelerde inhibasyon ve sineklerde ölüm meydana gelmiştir [71]. Klorpirifosun hareket üzerindeki etkilerinin incelendiği bir başka çalışmada ise diyetinde klorpirifos bulunan sineklerde artan stres nedeniyle antioksidan enzim seviyeleri azalmış, hareket yetenekleri hızlanmış ancak düzensiz hale gelerek ölüm oranında artışa sebep olmuştur [72].

Gıda katkı maddesi olarak kullanılan E171 TiO₂ (Titanyum dioksit)'e maruz bırakılan *Drosophila* modellerinde hayatta kalma, doğurganlık, pupalaşma süreci ve antioksidan enzim aktivitesi gibi parametrelerin izlendiği bir çalışmada sineklerin hayatta kalma ve doğurganlık durumları etkilenmezken pupalaşma sürecinde artış ve antioksidan enzim olan katalaz aktivitesinde azalma meydana gelmiştir [73].

Tıbbi ürün ve cihazlarda, gıda depolama malzemelerinde, kozmetiklerde ve endüstriyel ürünlerde yaygın olarak kullanılan gümüş nanopartiküllerine (AgNP) maruz kalan *Drosophila* modellerinde pigmentasyon kusurları ve hareket yeteneklerinde azalmalar meydana gelmiştir [74]. Antimikrobiyal ajan olarak kullanılan gümüş nanopartiküllerine maruz kalan *Drosophila* modellerinin kullanıldığı başka bir çalışmada ise doğurganlıkta azalma, gelişim aşamalarında gecikme, ağırlık kaybı, DNA hasarı ve oksidatif stres düzeyinde artış meydana gelmiştir [75].

SONUÇ

D. melanogaster, biyolojik çalışmalarda en iyi karakterize edilen model organizmalardan biri olması nedeniyle beslenme ve hastalık modellemelerinde çok uygun bir model sistem olarak kullanılabilir. İnsanlarda sağlık ve hastalıkların temelinde yer alan temel biyolojik süreçler *Drosophila*'da benzerlik göstermektedir. Ve insan üzerinde hastalık yapan genlerin büyük bir kısmı

Drosophila'da fonksiyonel ortolog bulundurmaktadır. Ek olarak *Drosophila*'nın etik sorun oluşturmaması, bakım maliyetlerinin az olması, kısa yaşam döngüsü, endemik olmaması çalışmalarda büyük avantajlar sağlamaktadır. Bu nedenle temel biyolojik mekanizmaları çözebilmek için *Drosophila* güçlü bir modeldir. Gelişen teknoloji ile insan hastalıkları üzerinde yapılacak çalışmalarla *Drosophila* modelinin kullanımı daha da önem kazanacaktır.

KAYNAKÇA

- [1] Polat M., Şahin F. İ., Terzi Y. K. Model Organisms and Systems in Life Sciences. Cumhuriyet Medical Journal, 44(1), 1-8, 2022.
- [2] Kamareddine L., Najjar H., Sohail M. U., Abdulkader H., Al-Asmakh M. The microbiota and gut-related disorders: insights from animal models. Cells, 9(11), 2401, 2020.
- [3] Giong H.-K., Subramanian M., Yu K., Lee J.-S. Non-Rodent Genetic Animal Models for Studying Tauopathy: Review of *Drosophila*, Zebrafish, and *C. elegans* Models. International Journal of Molecular Sciences, 22(16), 8465, 2021.
- [4] Bertotto L. B., Catron T. R., Tal T. Exploring interactions between xenobiotics, microbiota, and neurotoxicity in zebrafish. Neurotoxicology, 76, 235-244, 2020.
- [5] Hazır C., Bora G., Yurter H. E. Nörodejeneratif Hastalık Araştırmalarında *Drosophila melanogaster* Modeli. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 46(2), 237-245, 2021.
- [6] Kayhan F., Kaymak G., Duruel H. E. E., Kızılkaya Ş. T. Biyolojik çalışmalarda zebra balığının (*Danio rerio* Hamilton, 1822) kullanılması ve önemi. Gaziosmanpaşa Bilimsel Araştırma Dergisi, 7(2), 38-45, 2018.
- [7] Hales K. G., Korey C. A., Larracuent A. M., Roberts D. M. Genetics on the fly: a primer on the *Drosophila* model system. Genetics, 201(3), 815-842, 2015.
- [8] Yamaguchi M. & Yoshida H. *Drosophila* as a model organism. *Drosophila* models for human diseases, 1-10, 2018.
- [9] Verheyen E. M. The power of *Drosophila* in modeling human disease mechanisms. Disease Models & Mechanisms, 15(3), dmm049549, 2022.
- [10] Wangler M. F., Yamamoto S., Chao H. T., Posey J. E., Westerfield M., Postlethwait J. & Bellen H. J. Model organisms facilitate rare disease diagnosis and therapeutic research. Genetics, 207(1), 9-27, 2017.
- [11] Cabirolu S. Yağ, şeker ve protein ağırlıklı beslenmenin *Drosophila melanogaster*'de genotoksik potansiyele etkisi.[Effect of fat, sugar and protein-headed diet on genotoxic potential in *Drosophila melanogaster*] (Tez Numarası: 743324) [Yüksek lisans tezi, Akdeniz Üniversitesi]. Yüksek Öğretim Kurulu Ulusal Tez Merkezi, 2022.
- [12] Beira J. V. & Paro R. The legacy of *Drosophila* imaginal discs. Chromosoma, 125, 573-592, 2016.
- [13] Flatt T. Life-history evolution and the genetics of fitness components in *Drosophila melanogaster*. Genetics, 214(1), 3-48, 2020.
- [14] Baenas N., Wagner A. E. *Drosophila melanogaster* as an alternative model organism in nutrigenomics. Genes & nutrition, 14, 1-11, 2019.
- [15] Ugur B., Chen K., Bellen H. J. *Drosophila* tools and assays for the study of human diseases. Disease models & mechanisms, 9(3), 235-244, 2016.
- [16] Lushchak O., Strilbytska O., Storey K. B. Gender-specific effects of pro-longevity interventions in *Drosophila*.

- Mechanisms of Ageing and Development, 209, 111754, 2023.
- [17] Lemaitre B., Miguel-Aliaga I. The digestive tract of *Drosophila melanogaster*. Annual review of genetics, 47, 377-404, 2013.
 - [18] Miguel-Aliaga I., Jasper H., Lemaitre B. Anatomy and physiology of the digestive tract of *Drosophila melanogaster*. Genetics, 210(2), 357-396, 2018.
 - [19] Buchon N., Osman D. All for one and one for all: regionalization of the *Drosophila* intestine. Insect biochemistry and molecular biology, 67, 2-8, 2015.
 - [20] Martín-Durán J. M., Hejnal A. The study of *Priapulus caudatus* reveals conserved molecular patterning underlying different gut morphogenesis in the Ecdysozoa. BMC biology, 13(1), 1-20, 2015.
 - [21] Capo F., Wilson A., Di Cara F. The intestine of *Drosophila melanogaster*: an emerging versatile model system to study intestinal epithelial homeostasis and host-microbial interactions in humans. Microorganisms, 7(9), 336, 2019.
 - [22] Kopp Z. A., Jain U., Van Limbergen J., Stadnyk A. W. Do antimicrobial peptides and complement collaborate in the intestinal mucosa?. Frontiers in immunology, 6, 17, 2015.
 - [23] Barker N. Adult intestinal stem cells: critical drivers of epithelial homeostasis and regeneration. Nature reviews Molecular cell biology, 15(1), 19-33, 2014.
 - [24] Barbara G., Barbaro M. R., Fuschi D., Palombo M., Falangone F., Cremon C. & Stanghellini V. Inflammatory and microbiota-related regulation of the intestinal epithelial barrier. Frontiers in nutrition, 8, 718356, 2021.
 - [25] Mowat A. M., Agace W. W. Regional specialization within the intestinal immune system. Nature Reviews Immunology, 14(10), 667-685, 2014.
 - [26] Douglas A. E. The *Drosophila* model for microbiome research. Lab animal, 47(6), 157-164, 2018.
 - [27] Overend G., Luo Y., Henderson L., Douglas A. E., Davies S. A., Dow J. A. Molecular mechanism and functional significance of acid generation in the *Drosophila* midgut. Scientific reports, 6(1), 1-11, 2016.
 - [28] Newell P. D., Douglas A. E. Interspecies interactions determine the impact of the gut microbiota on nutrient allocation in *Drosophila melanogaster*. Applied and environmental microbiology, 80(2), 788-796, 2014.
 - [29] Peterson C. T., Sharma V., Elmén L., Peterson S. N. Immune homeostasis, dysbiosis and therapeutic modulation of the gut microbiota. Clinical & Experimental Immunology, 179(3), 363-377, 2015.
 - [30] Cuevas-Sierra A., Ramos-Lopez O., Riezu-Boj J. I., Milagro F. I., Martinez J. A. Diet, gut microbiota, and obesity: links with host genetics and epigenetics and potential applications. Advances in Nutrition, 10, 17-30, 2019.
 - [31] Clark R. I., Salazar A., Yamada R., Fitz-Gibbon S., Morselli M., Alcaraz J., Rana A., Rera M., Pellegrini M., Ja W. W., Walker D. W. Distinct shifts in microbiota composition during *Drosophila* aging impair intestinal function and drive mortality. Cell reports, 12(10), 1656-1667, 2015.
 - [32] Adair K. L., Wilson M., Bost A., Douglas A. E. Microbial community assembly in wild populations of the fruit fly *Drosophila melanogaster*. The ISME journal, 12(4), 959-972, 2018.
 - [33] Pais I. S., Valente R. S., Sporniak M., Teixeira L. *Drosophila melanogaster* establishes a species-specific mutualistic interaction with stable gut-colonizing bacteria. PLoS biology, 16(7), e2005710, 2018.
 - [34] Musselman L. P., & Kühnlein R. P. *Drosophila* as a model to study obesity and metabolic disease. Journal of Experimental Biology, 221(Suppl_1), jeb163881, 2018.
 - [35] He Y., Jasper H. Studying aging in *Drosophila*. Methods, 68(1), 129-133, 2014.
 - [36] Gálíková M., Klepsatel P. Obesity and aging in the *Drosophila* model. International journal of molecular sciences, 19(7), 1896, 2018.
 - [37] Reis T. Effects of Synthetic Diets Enriched in Specific Nutrients on *Drosophila* Development, Body Fat, and Lifespan. PLoS ONE, 11, e0146758, 2016.
 - [38] Galenza A., Hutchinson J., Campbell S.D., Hazes B., Foley E. Glucose modulates *Drosophila* longevity and immunity independent of the microbiota. Biol. 5, 165–173, 2016.
 - [39] Na J., Sweetwyne M.T., Park A.S., Susztak K., Cagan, R.L. Diet-Induced Podocyte Dysfunction in *Drosophila* and Mammals. Cell Rep. 12, 636–647, 2015.
 - [40] Eickelberg V., Lüersen K., Staats S. & Rimbach G. Phenotyping of *Drosophila melanogaster*—A nutritional perspective. Biomolecules, 12(2), 221., 2022.
 - [41] Woodcock K.J., Kierdorf K., Pouchelon C.A., Vivancos V., Dionne M.S., Geissmann F. Macrophage-derived upd3 cytokine causes impaired glucose homeostasis and reduced lifespan in *Drosophila* fed a lipid-rich diet. Immunity, 42, 133–144, 2015.
 - [42] Wen D.T., Zheng L., Yang F., Li H.Z., Chen J. Endurance exercise prevents high-fat-diet induced locomotor impairment, cardiac dysfunction, lifespan shortening, and dSir2 expression decline in aging *Drosophila*. Exp. Gerontol. 2018.
 - [43] Emran S., Yang M., He X., Zandveld J., Piper M.D. Target of rapamycin signalling mediates the lifespan-extending effects of dietary restriction by essential amino acid alteration. Aging, 6, 390–398, 2014.
 - [44] Katewa S.D., Demontis F., Kolipinski M., Hubbard A., Gill M.S., Perrimon N., Melov S., Kapahi P. Intramyocellular fatty-acid metabolism plays a critical role in mediating responses to dietary restriction in *Drosophila melanogaster*. Cell Metab. 16, 97–103, 2012.
 - [45] Medina A., Bellec K., Polcowñuk S., Cordero J. B. Investigating local and systemic intestinal signalling in health and disease with *Drosophila*. Disease Models & Mechanisms, 15(3), dmm049332, 2022.
 - [46] Allocca M., Zola S., Bellosta P. The Fruit Fly, *Drosophila melanogaster*: modeling of human diseases (Part II). *Drosophila melanogaster*-Model for Recent Advances in Genetics and Therapeutics, 131-156, 2018.
 - [47] Alfa R. W., Kim S. K. Using *Drosophila* to discover mechanisms underlying type 2 diabetes. Disease models & mechanisms, 9(4), 365-376, 2016.
 - [48] Hirabayashi S. The interplay between obesity and cancer: A fly view. Disease models & mechanisms, 9(9), 917-926, 2016.
 - [49] Staats S, Lüersen K, Wagner AE, Rimbach G. *Drosophila melanogaster* as a versatile model organism in food and nutrition research. J Agric Food Chem. 66:3737–53, 2018.
 - [50] Grönke S., Clarke D.-F., Broughton S., Andrews T. D., Partridge L. Molecular evolution and functional characterization of *Drosophila* insulin-like peptides. PLoS Genet. 6, e1000857, 2010.
 - [51] Güneş E. Besinler ve beslenme çalışmalarında *Drosophila*. KSÜ Doğa Bilimleri Dergisi, 19(3), 236-243, 2016.
 - [52] Park S., Alfa R. W., Topper S. M., Kim G. E., Kockel L., Kim, S. K. A genetic strategy to measure circulating *Drosophila* insulin reveals genes regulating insulin production and secretion. PLoS Genet. 10, e1004555, 2014.
 - [53] Musselman L. P., Fink J. L., Narzinski K., Ramachandran P. V., Hathiramani S. S., Cagan R. L., Baranski T. J. A high-sugar diet produces obesity and insulin resistance in wild-type *Drosophila*. Dis. Model. Mech. 4,842-849, 2011.
 - [54] Loreto J. S., Ferreira S. A., Ardisson-Araújo D. M., Barbosa N. V. Human type 2 diabetes mellitus-associated transcriptional disturbances in a high-sugar diet long-term exposed *Drosophila melanogaster*. Comparative

- Biochemistry and Physiology Part D: Genomics and Proteomics, 39, 100866, 2021.
- [55] Beanas N, Wagner A.E. *Drosophila melanogaster* as a Model Organism for Obesity and Type-2 Diabetes Mellitus by Applying High-Sugar and High-Fat Diets. *Biomolecules*, 12(2),307, 2022.
 - [56] Diop S. B., Birse R. T. & Bodmer R. High fat diet feeding and high throughput triacylglyceride assay in *Drosophila melanogaster*. *JoVE (Journal of Visualized Experiments)*, (127), e56029. 2017.
 - [57] Woodcock K. J., Kierdorf K., Pouchelon C. A., Vivancos V., Dionne M. S., Geissmann F. Macrophage-derived upd3 cytokine causes impaired glucose homeostasis and reduced lifespan in *Drosophila* fed a lipid-rich diet. *Immunity* 42, 133-144, 2015.
 - [58] Lüersen K., Röder T., & Rimbach G. *Drosophila melanogaster* in nutrition research-the importance of standardizing experimental diets. *Genes & nutrition*, 14, 3, 2019.
 - [59] Gálíková M., Diesner M., Klepsatel P., Hehlert P., Xu Y., Bickmeyer I., Predel R., Kühnlein R. P. Energy homeostasis control in *Drosophila* Adipokinetic hormone mutants. *Genetics* 201, 665-683, 2015.
 - [60] Sajwan S., Sidorov R., Stašková T., Žaloudíková A., Takasu Y., Kodrík D., Zurovec M. Targeted mutagenesis and functional analysis of adipokinetic hormone-encoding gene in *Drosophila*. *Insect biochemistry and molecular biology*, 61, 79-86, 2015.
 - [61] Alfa R. W., Park S., Skelly K. R., Poffenberger G., Jain N., Gu X., Kockel L., Wang J., Liu Y., Powers A. C., Kim S. K. Suppression of insulin production and secretion by a decretin hormone. *Cell Metab.* 21, 323-333, 2015.
 - [62] Na J., Sweetwyne M. T., Park A. S. D., Susztak K., Cagan R. L. Diet-induced podocyte dysfunction in *Drosophila* and mammals. *Cell reports*, 12(4), 636-647, 2015.
 - [63] van Dam E., van Leeuwen L. A. G., Dos Santos E., James J., Best L., Lennicke C., Vincent A. J., Marinos G., Foley A., Buricova M., Mokochinski J. B., Kramer H. B., Lieb W., Laudes M., Franke A., Kaleta C., Cochemé H. M. Sugar-induced obesity and insulin resistance are uncoupled from shortened survival in *Drosophila*. *Cell metabolism*, 31(4), 710-725, 2020.
 - [64] Lubojemska A., Stefana M. I., Sorge S., Bailey A. P., Lampe L., Yoshimura A., Burrell A., Collinson L., Gould, A. P. Adipose triglyceride lipase protects renal cell endocytosis in a *Drosophila* dietary model of chronic kidney disease. *PLoS Biology*, 19(5), e3001230. 2021.
 - [65] Rani L., Saini S., Shukla N., Chowdhuri D. K., Gautam N. K. High sucrose diet induces morphological, structural and functional impairments in the renal tubules of *Drosophila melanogaster*: A model for studying type-2 diabetes mediated renal tubular dysfunction. *Insect Biochemistry and Molecular Biology*, 103441. 2020.
 - [66] Nowak K., Seisenbacher G., Hafen E., Stocker H. Nutrient restriction enhances the proliferative potential of cells lacking the tumor suppressor PTEN in mitotic tissues. *Elife*, 2, e00380. 2013.
 - [67] Hirabayashi S., Baranski T.J., Cagan R.L. Transformed *Drosophila* cells evade diet-mediated insulin resistance through wingless signaling. *Cell*, 154(3), 664-675, 2013.
 - [68] Billeter J. C., Bailly T. P. M. & Kohlmeier P. The social life of *Drosophila melanogaster*. *Insectes sociaux*, 1-14, 2024.
 - [69] Wäng Y. & Jiang Y. *Drosophila melanogaster* as a tractable eco-environmental model to unravel the toxicity of micro-and nanoplastics. *Environment International*, 192, 109012, 2024.
 - [70] Güneş E., & Şensoy E. Is Turkish coffee protects *Drosophila melanogaster* on cadmium acetate toxicity by promoting antioxidant enzymes?. *Chemosphere*, 296, 133972, 2022.
 - [71] H. N. N. Kumar, M. Raveesh, A. K. Shettar and P. Niranjana. Evaluation of Pesticide Chlorpyrifos Toxicity on *Drosophila Melanogaster*. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 12(4), 2271-2281, 2021.
 - [72] Güneş E. & Şensoy E. The effects of chlorpyrifos toxicity on movement physiology investigation in *Drosophila melanogaster*. *Journal of International Environmental Application and Science*, 16(4), 192-197, 2021.
 - [73] Jovanović B., Cvetković V. J. & Mitrović T. L. Effects of human food grade titanium dioxide nanoparticle dietary exposure on *Drosophila melanogaster* survival, fecundity, pupation and expression of antioxidant genes. *Chemosphere*, 144, 43-49, 2016.
 - [74] Ávalos A., Haza A. I., Drosopoulou E., Mavragani-Tsipidou P. & Morales P. In vivo genotoxicity assesment of silver nanoparticles of different sizes by the Somatic Mutation and Recombination Test (SMART) on *Drosophila*. *Food and Chemical Toxicology*, 85, 114-119, 2015.
 - [75] Wang Z., Zhang L., & Wang X. Molecular toxicity and defense mechanisms induced by silver nanoparticles in *Drosophila melanogaster*. *Journal of Environmental Sciences*, 125, 616-629, 2023.
 - [76] Vitolins M. Z. & Case T. L. What makes nutrition research so difficult to conduct and interpret?. *Diabetes Spectrum: a Publication of the American Diabetes Association*, 33(2), 113, 2020.