



## Nanomateriyallerin Toksikite ve Genotoksikite Çalışmalarında Bir In Vivo Model Organizma Olarak *Drosophila melanogaster* (Meyve Sineği)'in Kullanılması

Eşref Demir<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Giresun Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Genetik ve Biyomühendislik Bölümü, Güre Yerleşkesi-28200, Giresun/TÜRKİYE

\*Sorumlu Yazar:

E-posta: esref.demir@giresun.edu.tr

Geliş Tarihi: 30 Aralık 2015

Kabul Tarihi: 08 Şubat 2016

### Özet

*Drosophila melanogaster* nanomateriyal (NM) maruziyeti ile ilişkili potansiyel toksisite ve genotoksikite çalışmaları için yararlı bir in vivo model organizma olarak uzun yıllardan bu yana kullanılmaktadır. NM'ler maksimum 100 nm veya 100 nm'den daha küçük çapta ve yeni fiziko-kimyasal özelliklere sahip bileşikler olarak tanımlanmaktadır. Son yıllarda gelişen teknoloji ile birlikte NM'lerin kullanım alanları da oldukça yaygınlaşmıştır. Bugün bu maddelerin insan sağlığına potansiyel yan etkileri hakkında ilgi giderek artmaktadır. Genetik çalışmalarda yaygın olarak kullanılan *Drosophila*, insan genetik hastalıklarının araştırmalarında genetik ve moleküler yaklaşımların kullanılmasında güçlü bir sistem sağlar. Model organizma olarak *Drosophila* birçok açıdan insan sistemleri ile benzer yönler göstermektedir. Bu derlemenin amacı, biyoloji ve birçok endüstriyel alanda yaygın olarak kullanılan farklı NM'lerin *D. melanogaster*'de potansiyel toksik/genotoksik etkileri ve olası mekanizmaları hakkında farkındalık yaratmaktır.

**Anahtar Kelimeler:** *Drosophila melanogaster* (meyve sineği), nanomateriyaller, nanogenotoksikoloji, risk değerlendirmesi, toksisite, in vivo model organizma

## The Use of *Drosophila melanogaster* (fruit fly) as an In Vivo Model Organism in the Toxicity and Genotoxicity Studies of Nanomaterials

### Abstract

*Drosophila melanogaster* has been used as an in vivo useful model organism for the study of the potential toxicity and genotoxicity risks associated with nanomaterials (NMs) exposure since many years. NMs are described as particles which have maximum 100 nm or less than 100 nm size and novel physico-chemical properties due to the order of their extent. Recently, together with developed technology advances in nanotechnology have led to an increase in the production of NMs. Today, there is growing concern about the potential side effects of these substances on human health. *Drosophila* extensively used genetic researches, have provided powerful system at investigation of human genetic diseases. *Drosophila* as a model organism shows similar aspects about a lot of human systems. The purpose of this review is to create awareness about the possible mechanisms and potentially toxic/genotoxic effects on *D. melanogaster* of different NMs widely used in many industrial areas and biology.

**Keywords:** *Drosophila melanogaster* (fruit fly), nanomaterials, nanogenotoxicology, risk assessment, toxicity, in vivo model organism

## GİRİŞ

Son yıllarda gelişen nanoteknoloji ile birlikte yeni teknolojik ürün olarak nanomateriyal (NM, <100 nm) üretimi ve farklı alanlardaki kullanımları hemen her alanda giderek yaygınlaşmıştır. Amerika Çevre Koruma Kurumu (U.S. EPA), NM'leri metal bazlı NM'ler (geçiş metalleri ve metal oksitler), karbon bazlı NM'ler (grafen, tek ve çok duvarlı karbon nanotüpleri ve fulleren), nanokristaller, dendrimer (nano-ölçekli polimerler) ve kadmiyum kuantum zerrecikleri şeklinde sınıflandırmaktadır [1,2]. Nanometre boyutlarındaki inorganik bileşikler elektron tutucu etki gibi boyutlarına özgü yapısal özellikleri nedeniyle diğer maddelerden daha farklıdır. Sub-mikron partiküller ve bu partiküllerin farklı büyüklüklerdeki eşsiz özelliklerinden dolayı gerçekleşen bilimsel, teknolojik ve ticari alandaki hızlı ilerlemeler nanobilim ve nanoteknoloji alanlarının oluşmasına neden olmuştur. Nanoteknoloji endüstrisi yeni üretilen nanopartiküllerin ilginç fiziko-kimyasal özellikleri nedeniyle hızla büyümektedir. NM'lerin bir çok alanda kullanılabilir uygulama alanı yaratması ve eşsiz özellikleri nedeniyle 1990'larda araştırmacılar NM'lerin üretilmesi ve uygulamada kullanılması

alanlarına yönelmişlerdir [3,4]. NM'ler kozmetikler ve farmasötiklerde (örneğin deodorantlar ve ultraviyole (UV) radyasyonunu önlemede etkili güneş kremlerinde), ilaçlarda, kağıtlarda, plastiklerde, metalurjik ve cam/seramik uygulamalarda, güneş pillerinin, gaz sensörlerinin ve oksijen pompalarının üretiminde, cilalama ürünleri ve yakıtlarda katkı maddesi olarak, elektroniklerde, endüstriyel uygulamalarda, elektrikli ev aletlerinde, kıyafetlerde ve gıda katkı maddesi olarak gıda ürünlerinde yaygın olarak kullanılmaktadır [5,6]. NM kullanımının 2011-2020 tarihleri arasında 58.000 ton/yıl tahmini oranında artması beklenmektedir [7]. İzin verilen nano ürünlerin 2012 yılı gelirlerinin 731 milyar dolar civarında olduğu ifade edilmektedir [8].

Bu moleküllere gerek üretim gerekse de kullanım sırasında maruz kalınmamasından dolayı bu partiküllerin meydana getirebilecekleri olası genetik hasarların da farklı test yöntemleri ile araştırılması gerekmektedir. Bugün bu maddelerin toksik ve genotoksik potansiyellerinin ne olduğu konusuna ilgi giderek artmakta ve hem in vivo hem de in vitro test sistemlerinde bu NM'ler ile ilişkili sitotoksikite, genetik materyal (DNA) hasarı, reaktif oksijen türleri (ROS) oluşumu ve genotoksikite çalışmaları yapılmaktadır [9-11].

NM'lerin boyutları ve olası olumsuz sonuçları arasındaki ilişki de bazı araştırmacılar tarafından vurgulanmaktadır [12]. Çevresel uygulamalarında birçok avantajları olmasına rağmen NM'ler ciddi sağlık sorunlarına sebep olabilmektedir. Potansiyel sağlık ve çevreyle ilgili etkilerinden dolayı gittikçe popüler hale gelen nanoteknoloji konusunda özellikle gelişmiş ülkelerde toplum baskısı artmaktadır. Bundan dolayı NM'lerin organizmalara olan etkilerinin daha iyi tayini için yuvarlak solucanlar olan *Caenorhabditis elegans* [13], su piresi olan *Daphnia magna* [14], Zebra balığı olan *Danio rerio* [15] ve meyve veya sirke sineği olarak bilinen *Drosophila melanogaster* gibi farklı in vivo model organizmalarda çalışmalar yapılmaktadır.

D. melanogaster geçen yüzyılda tıp ve biyoloji alanlarında kullanılan en önemli memeli olmayan bir model organizmadır. Son yıllarda yapılan birçok çalışma, insan hastalıklarında D. melanogaster'in model organizma olarak kullanılmasını desteklemektedir. Bir canlıda bir kimyasalın genotoksik etkisini belirlemede kullanılan testlerin bazıları için sirke veya meyve sineği olarak da bilinen D. melanogaster en sık başvurulan bir model organizmadır. D. melanogaster'in bu testler için kullanılması 1927'de Müller'in eşeye bağlı resesif letal mutasyon testini (SLRLT) bilim dünyasına kazandırmasıyla başlamıştır [16]. Diptera ordosundan tam başkalaşım gösteren (holometabol) bir böcek olan D. melanogaster diploid kromozom sayısına sahip, dört çift kromozom taşıyan *Drosophila*'nın tüm genomu dizilenecek açıklanmış [17] ve yaklaşık 13.600 geni tespit edilmiştir [18]. Laboratuvar çalışmalarında kullanılan D. melanogaster genetik araştırmalar için iyi bir model organizmadır.

T.H. Morgan'ın 1900'lü yılların başlarında D. melanogaster'i genetik çalışmalar ve daha sonraki zamanlarda diğer araştırmacılar tarafından genotoksisite testleri için model organizma olarak kullanmasının sebepleri; ökaryotik bir organizma olması, laboratuvar koşullarında küçük bir habitatta yaşayabilecek büyüklükte olması, jenerasyon süresinin 25 °C'de yaklaşık 9-11 gün gibi kısa bir sürede olması, çok sayıda yavru döl meydana getirebilmesi, bakımı ve kültürasyonunun (mısır, şeker, agar ve maya içeren besi yerinde) oldukça kolay ve düşük maliyetli [19,20], az sayıda kromozoma sahip olması (X/Y çiftinden biri ve üç otopozom), biyoaktivasyondan sorumlu enzim sistemlerinin memelilerin enzim sistemleriyle büyük benzerlik göstermesi ve ökaryotik bir canlıda in vivo çalışma olanağı vermesi şeklinde sıralanabilmektedir [18,21-23]. *Drosophila*'nın yaşam döngüsü hakkındaki detaylı bilgi Morgan [24] tarafından şematik olarak gösterilmiştir. Pupadan ilk çıktıklarında vücut uzun ve açık renkte, kanatlar kısa ve kıvrık görünümüne bir durumdadır, ilerleyen bir kaç saat içinde yeni çıkan bireyler normal görünümlü ergin bireyler haline almaktadır. Ergin bireylerin ortalama yaşam süreleri 40-50 gün arasında olmasına karşın 80-90 gün yaşayan bireyler de gözlenmiştir [25]. Genellikle 2.1-2.2 mg ağırlığında olan üçüncü larva evresinde olan bireyler yaşama ortamlarında kuru bir yer bularak pupa evresine geçerler [26,27]. Pupa içerisinde imajinal disk hücrelerinin bölünerek çoğalmasından sonra başkalaşım geçirerek oluşan ergin bireyler pupa kılıfını üst kısmından yırtarak çıkmaktadırlar. İmajinal disk hücrelerinin larvadaki pozisyonları hakkındaki detaylı bilgi Morgan [24] tarafından şematik olarak detaylandırılmıştır. *Drosophila*'nın model organizma olarak kullanılmasının bir diğer önemli sebebi ise, *Drosophila* ile çalışmak için diğer biyomedikal çalışmalarda kullanılan omurgalı canlılar için alınması gerekli olan etik kurul izinlerine ihtiyaç duyulmamasıdır [28]. Deneysel çalışmalarda D. melanogaster'in

kullanımı alternatif yöntemlerin doğrulanması için Avrupa Merkezi'nin standartları bir araya getirildi [29]; zaten birçok çevresel kontaminant ve toksikantların mekanistik çalışmalarını sürdürmek için toksikoloji için bir model kullanılmaktadır [30]. Bu bir yandan bilim insanları için önemli bir kolaylık sağlarken [31] diğer yandan da hayvan araştırma prensiplerinden olan 3R kuralının (Replacement; yerine koyma, Refinement; geliştirme ve Reduction; azaltma) uygulanmasına yardımcı olmaktadır [32].

Sinek proteinlerinin yarısı memeli proteinleri ile dizilim benzerliği göstermektedir. *Drosophila*'nın genetik anlamda insan ile büyük benzerliklerinin örneğin hastalık genleri bakımından 75-77% [33-35] olması sağlıklı bir model sistem ile çalışma olanağı sunmaktadır [36,37]. Bu hastalıklar arasında gelişimsel ve nörolojik hastalıklar, Parkinson, Alzheimer, kanser, kardiyovasküler hastalıklar, bağırsak infeksiyonları, metabolizma ve depolama hastalıkları ile görsel, işitsel ve immün sistem fonksiyonlarının genetik temelleri sayılabilir [38-40]. *Drosophila* ve insan hücre döngülerinin ve düzenleyici yollarının benzerliği ise tümörneze esnasında çoğalma süreci çalışmalarında bir model olarak hizmet etmektedir [41]. Ayrıca pek çok fizyolojik ve nörolojik olayın temel biyolojik mekanizması ve moleküler yolları *Drosophila* ve memeliler arasında bulunduğu için özellikle biyoloji ve tıp alanında çalışan bilim insanları tarafından oldukça takdir toplamıştır ve bu nedenle *Drosophila* memeli olmayan harika bir model organizma haline gelmiştir [42]. Hatta *Drosophila*, memeli model organizmaların yerinin doldurulamaz olduğu düşünülen alanlarda bile örneğin, farmakoloji ve genotoksikolojide [42] yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır.

Büyük olasılıkla, Morgan *Drosophila*'yı genetik çalışmalar için seçerken hem geçen yüzyılda hem de "Nanoteknoloji Çağı" olarak isimlendirilen bugünlerde, bu küçük model organizmanın insanlığa çok büyük katkılar sağlayacağını düşünmemiştir. Günümüzün "Nanoteknoloji Çağı" olarak nitelendirilmesindeki en önemli sebep, hızla gelişen bir alan olan nanoteknoloji ile nanoboyutlara sahip materyallerin geliştirilen yeni mühendislik ürünlerinde kullanılarak NM üretilmesi ve bu NM'lerin dünya çapında yaygın olarak kullanılmasıdır. Nano kelime anlamı ile bir metrenin milyarda biri kadar olan bir ölçüdür ve 10 atomluk bir genişliği kapsamaktadır. Nanometre (nm) boyutlarındaki inorganik bileşikler maksimum 100 nm veya 100 nm'den daha küçük çapta ve boyutlarına özgül özellikleri (örneğin elektron tutucu etki ve geçici mknatıslık özelliği) nedeniyle diğer maddelerden daha farklıdırlar. Bu bileşikler "Nanopartikül (NP)" olarak adlandırılırlar [43]. Günlük hayatımızda birçok alandaki kullanımları giderek yaygınlaşan bu ürünler başlangıçta sadece araştırma laboratuvarlarında üretilirken, artık günümüzde formülasyon şeklinde çok yaygın olarak dünya çapında üretilmektedir. Nanoteknolojinin son zamanlarda girdiği alanlar (kozmetik ve farmasötiklerde olmak üzere klinik uygulamalarda, gıda katkıları, boyar maddeler, kâğıt, plastikler ve boyalar) dikkate alındığında günlük hayatımızın içinde ne oranda yaygın oldukları daha iyi anlaşılacaktır. Son yıllarda NP'lerin endüstriyel teknolojideki kullanımlarının artmasına rağmen önemli hedeflerden olan DNA ve çevreye olası zararlı etkileri tartışılmaktadır [44,45]. NP'lerin üretimi ve tüketici kullanımı sonrasında çevre, ekosistem ve sular bu materyaller ile kontamine olmaktadır [46]. Bu moleküllere gerek üretim gerekse de farklı endüstriyel alanlarda kullanım sırasında maruz kalınmaktadır [47]. Burada dikkate alınması gereken en önemli nokta; NP'lerin standardize edilmiş risk değerlendirmesinin ve

toksikolojik sınıflandırılmasının eksikliğidir. Bunların yapılması ile NP'lerin potansiyel zararlı etkilerinin değerlendirilmesi ve bu NP'lerin kullanılmalarının düzenlenmesi gerekmektedir. Yeni NP'lerin üretilmesi, NP'lerin açık ve net bir toksikolojik sınıflandırılmasının yapılmasındaki eksiklik, bu NP'lerin imalatının ve yayılmasının devam etmesine neden olmaktadır. Ayrıca, bu NP'lerin karakteristik özelliklerinin şimdiye kadar test edilen klasik ilaçlardan ve toksin gibi biyolojik moleküllerden oldukça farklı olması, bu NP'lerin toksikolojik sınıflandırılmasının oldukça zor olması ve yavaş ilerlemesine neden olmaktadır. Bu nedenle NP'lerin potansiyel toksik etkilerini analiz etmek amacıyla "Nanotoksikoloji" olarak adlandırılan yeni bir disiplin ortaya çıkmıştır [48].

Literatür çalışmalarına bakıldığında Nanotoksikoloji alanındaki pek çok çalışmada başarılı bir biçimde NP'ler *Drosophila*'da test edilmeye başlandı ve tahmin edildiği gibi bunların insan sağlığı ve çevre açısından risk taşıdığı Çizelge 1'de gösterildiği üzere doğrulanmış oldu. *Drosophila* kullanılarak yapılan ilk çalışma, 2006 yılında seryum (Ce) NP'ü [49] ve 2009 yılında [50] karbon bazlı farklı NP'lerin larvaların diyetlerine uygulanarak, erginlerin motor faaliyetleri üzerindeki etkilerini değerlendirilmek üzere olmuştur. Bugünlerde ise farklı tipte NM'lere maruziyetten doğan toksisite, hücresel alım, ROS üretimi, pigmentasyonda zayıflık, morfolojik bozukluklar, gen ifadesinde (ekspresyonunda) değişiklikler ve genotoksisite çalışmalarında *Drosophila* kullanılarak yapılan birçok çalışmada bulunmaktadır. Genelde NM maruziyeti için deri yolu dahil olmak üzere gıda alımı veya solunum yoluyla bu NM'lere maruz kalındığı düşünülmektedir.

Literatür çalışmalarına bakıldığında *Drosophila*'da farklı NM'ler ile yapılan çalışmalar Çizelge 1'de özetlenir [28,49,51-96] bazı çalışmalara ait elde edilen veriler ise aşağıda açıklanmıştır.

Örneğin, altın (Au) NP, iyi bilinen mikro partikül formuna göre belirgin bir toksik etkiye sahip olduğu tespit edilmiştir [97]. *Drosophila*'nın besinine karıştırılan Au NP'nün pek çok doku ve organa yayıldığı, yaşam süresini ve eşeyssel verimliliği oldukça önemli bir oranda azalttığı [78], *Drosophila* embriyolarında ölüme neden olduğu [54], gen ekspresyonunda düzensizliklere [81] ve fenotipik bozukluklara [80] neden olduğu gözlenmiştir. İronik bir biçimde 1910 yılında T.H. Morgan'ın ilk kez elde ettiği beyaz-göz mutanlığı, *Drosophila*'da NP ile indüklenen ilk gen mutasyonu olmuştur [80]. Ne yazık ki, canlı *Drosophila*'lar ile yapılan NP uygulamalarından elde edilen sonuçlar, bu materyallerin DNA'yı etkileyerek mutasyonlara neden olabileceği şüphesini doğrulamıştır [5]. Au NP'ü dışında çok sayıda NP'nün toksisite ve genotoksisite çalışmalarında *Drosophila* model organizma olarak kullanılmaktadır. Bu NP'lere gümüş (Ag) [65], çinko (Zn) [58], kobalt (Co) [93], sentetik amorf silika (SAS, SiO<sub>2</sub>) [87], titanyum (Ti), zirkonyum (Zr) ve alüminyum (Al) [53], karbon bazlı materyaller (CNTs) [77], bakır (Cu) [91], seryum (Ce) [28] ve kuantum zerrecikleri (QDs) [83-84] örnek olarak verilebilir. Bu çalışmalardan elde edilen sonuçlara göre, somatik mutasyonda artış, stres ile ilişkili genlerin ekspresyonunda artış, oksidatif stres ve DNA hasar etkisi gözlenmiştir. *Drosophila*, çeşitli kaplama ve yüzey kimyalarına sahip NP'lerin in vivo kantitatif çalışmalarına da olanak sağladığı için pek çok çalışma yapılmış [98] ve NP'lerin sentez sonrası modifikasyonlarının bu NP'lerin toksisitesini etkilediği ortaya çıkarılmıştır. Bunu yanı sıra NP'lerin toksisitesini ve biyoyoumlulukları ile elde edilen bilgiler oldukça genel ve yer yer zıtlıklara sahiptir (canlılık, doğurganlık, ROS vb.). Bu nedenlerle, NP ile canlılar arasın-

daki etkileşimin altında yatan moleküler mekanizma hala tam olarak anlaşılmamıştır.

Mevcut literatür verilerinden elde edilen sonuçlara göre farklı NP'lerin potansiyel zararlı etkilerinin değerlendirilmesinde *D. melanogaster* aşağıda da özetlenen farklı yaklaşımlar açısından nitelikli bir in vivo model organizma olarak kullanılabilmiştir [99]. Bu yaklaşımlar:

- 1- NP'e maruz kalınma ve organizmaya alınma yollarının benzerliği (ağızdan beslenme veya solunum),
- 2- Hsp, p53, kaspaz 3 ve kaspaz 9'un ekspresyonundaki değişiklikler aracılığıyla NP maruziyeti sonrası stres ve apoptozis yanıtlarının değerlendirilmesi,
- 3- Antioksidan enzim aktivitesi ve ROS üretimi aracılığıyla NP maruziyeti nedeniyle oksidatif stresin değerlendirilmesi,
- 4- *Drosophila*'da hem Comet hem de SMART yöntemlerinde NP maruziyetinden kaynaklı DNA hasarının seviyesi ve genotoksisitenin değerlendirilmesi,
- 5- NP toksisitesinin bulunması (canlılık, yaşam süresi, üreyebilme ve doğurganlık),
- 6- Farklı vücut bölgelerinin yapı ve/veya işlevlerinin değişmesi ve pigmentasyonun kaybı gibi NP'ler ile ilişkili morfolojik bozuklukların değerlendirilmesi
- 7- NP maruziyeti ile ilişkili sinirsel bozulmanın belirlenmesi,
- 8- NM maruziyetinin davranışsal etkilerinin belirlenmesi,
- 9- NP maruziyeti sonrasında fizyolojik ve metabolik bozulmaların belirlenmesi,
- 10- Farklı yaşam evrelerinde (embriyodan yetişkin evreye ve birçok nesilde) NM etkilerinin gösterilmesi.

Sonuç olarak, *Drosophila* olarak bilinen bu güçlü bilimsel model organizma ile bir kez daha insanların bu eşsiz sinekten yararlanarak, disiplinler arası çalışmalar yürüterek, temel bilimsel ve teknolojik keşifler yapılabilmesi mümkün gözükmektedir. *Drosophila* NM'lerin risk değerlendirilmesi ve toksikoloji/genotoksikoloji sınıflandırılmasının yapılması için yaygın olarak kullanılan ilginç bir model organizmadır. Yakın gelecekte, kesin tedavisi olmayan çeşitli hastalıkları tedavi etmek amacı ile nano ilaç formülasyonlarının keşfedilmesi için de *Drosophila* kullanılacaktır.

## KAYNAKLAR

- [1] Murray CB, Kagan CR, Bawendi MG. 2000. Synthesis and characterization of monodisperse nanocrystals and close-packed nanocrystal assemblies. *Annual Review in Material Sciences*. 30:545-610.
- [2] Dreher KL. 2004. Health and environmental impact of nanotechnology: toxicological assessment of manufactured nanoparticles. *Toxicological Sciences*. 77:3-5.
- [3] Elghanian R., Storhoff JJ., Mucic RC., Letsinger RL., Mirkin CA. 1997. Selective colorimetric detection of polynucleotides based on the distance-dependent optical properties of gold nanoparticles. *Science*. 277:1078-80.
- [4] Bruchez M, Moronne M, Gin P, Weiss S, Alivisatos AP. 1998. Semiconductor nanocrystals as fluorescent biological labels. *Science*. 281:2013-2016.
- [5] Singh N, Manshian B, Jenkins GJ, Griffiths SM, Williams PM, Maffei TG, Wright CJ, Doak SH. 2009. Nanogenotoxicology: the DNA damaging potential of engineered nanomaterials. *Biomaterials*. 30:3891-3914.
- [6] Yohan D, Chithrani BD. 2014. Applications of nanoparticles in nanomedicine. *Journal of Biomedicine and Nanotechnology*. 10:2371-2392.
- [7] Lux Research. 2014. Nanotechnology Update: Corporations Up Their Spending as Revenues for Nano-enabled Products Increase.

search/report\_excerpt/16215.

[8] Maynard AD. 2006. Nanotechnology: A research strategy for addressing risk. PEN 3, Washington: Woodrow Wilson International Center for Scholars.

[9] Oesch F, Landsiedel R. 2012. Genotoxicity investigations on nanomaterials. *Archives of Toxicology*. 86:985-989.

[10] Magdolenova Z, Collins A, Kumar A, Dhawan A, Stone V, Dusinska M. 2014. Mechanisms of genotoxicity. A review of in vitro and in vivo studies with engineered nanoparticles. *Nanotoxicology*. 8:233-278.

[11] Willhite CC, Karyakina NA, Yokel RA, Yenugadhati N, Wisniewski TM, Arnold IM, Momoli F, Krewski D. 2014. Systematic review of potential health risks posed by pharmaceutical, occupational and consumer exposures to metallic and nanoscale aluminum, aluminum oxides, aluminum hydroxide and its soluble salts. *Critical Review in Toxicology*. 44:1-8.

[12] Oberdörster E. 2004. Manufactured nanomaterials (Fullerenes, C60) induce oxidative stress in the brain of juvenile largemouth bass. *Environmental Health Perspectives*. 112:1058-1062.

[13] Chatterjee N, Eom HJ, Choi J. 2014. Effects of silver nanoparticles on oxidative DNA damage-repair as a function of p38 MAPK status: A comparative approach using human Jurkat T cells and the nematode *Caenorhabditis elegans*. *Environmental and Molecular Mutagenesis*. 55:122-133.

[14] Santo N, Fascio U, Torres F, Guazzoni N, Tremolada P, Bettinetti R, Mantecca P, Bacchetta R. 2014. Toxic effects and ultrastructural damages to *Daphnia magna* of two differently sized ZnO nanoparticles: Does size matter? *Water Research*. 53:339-350.

[15] Dedeh A, Ciutat A, Treguer-Delapierre M, Bourdineaud JP. 2015. Impact of gold nanoparticles on zebrafish exposed to a spiked sediment. *Nanotoxicology*. 9:71-80.

[16] Müller HJ. 1927. Artificial transmutation of the gene. *Science*. 66:84-87.

[17] Adams MD, Celniker SE, Holt RA, Evans CA, Gocayne JD, Amanatides PG, Scherer SE, Li PW, Hoskins RA, Galle RF. 2000. The genome sequence of *Drosophila melanogaster*. *Science*. 287:2185-2195.

[18] Rand MD. 2010. Drosophotoxicology: the growing potential for *Drosophila* in neurotoxicology. *Neurotoxicology and Teratology*. 32:74-83.

[19] Ong C, Yung LYL, Cai Y, Bay BH, Baeg GH. 2015. *Drosophila melanogaster* as a model organism to study nanotoxicity. *Nanotoxicology* 9:396-403.

[20] Vecchio G. 2015. A fruit fly in the nanoworld: once again *Drosophila* contributes to environment and human health. *Nanotoxicology*. 9:135-137.

[21] Graf U, Würzler FE, Katz AJ, Frei H, Juan H, Hall CB, Kale PG. 1984. Somatic mutation and recombination test in *Drosophila melanogaster*. *Environmental Mutagenesis*. 6:153-188.

[22] Valencia RL, Abrahamson S, Lee WR, Von Halle ES, Woodruff RC, Würzler FE, Zimmering S. 1984. Chromosomal mutation tests for mutagenesis in *Drosophila melanogaster*. *Mutation Research*. 134:61-88.

[23] Falakalı B. 1990. *Drosophila Genetiği*. Ege Üniversitesi Basımevi Basımevi 44 ss., Bornova-İzmir.

[24] Morgan DO. 2007. *The Cell Cycle: Principles of Control*. New Science Press Ltd; 2007:297. ISBN: 978-0-9539181-2-6, London.

[25] Graf U, Van Schaik N, Würzler FE. 1992. *Dro-*

*sophila* Genetics “apratrical course” 239 pp., New York.

[26] Ashburner A. 1989. *Drosophila: A Laboratory Manual*. Cold Spring Harbor, Cold Spring Harbor Laboratory Press. 1331 pp. New York.

[27] Würzler FE, Vogel EW. 1986. In vivo mutagenicity testing using somatic cells of *Drosophila melanogaster* in *Chemical Mutagens, Principles and Methods for their detection*. Würzler FE and Vogel EW (editors). Vol. 10. Plenum Press, 1-73. pp., New York.

[28] Alaraby M, Hernandez A, Annangi B, Demir E, Bach J, Rubio L, Creus A, Marcos R. 2015c. Antioxidant and antigenotoxic properties of CeO<sub>2</sub> NPs and cerium sulphate: Studies with *Drosophila melanogaster* as a promising in vivo model. *Nanotoxicology*. 9:749-759.

[29] Abolaji AO, Kamdem JP, Farombi EO, Rocha JBT. 2013. *Drosophila melanogaster* as a promising model organism in toxicological studies. *Archives of Basic and Applied Medicine*. 1:33-8.

[30] Rand, M. D., Montgomery, S. L., Prince, L., and Vorobjekina, D. 2014. Developmental toxicity assays using the *Drosophila* model. *Current Protocols in Toxicology*. 59:1.12.1-1.12.20.

[31] Jennings BH. 2011. *Drosophila*-a versatile model in biology & medicine. *Materials Today*. 14:190-195.

[32] Flecknell P. 2002. Replacement, reduction and refinement. *Altex*. 19:73-78.

[33] Bernards A, Hariharan IK. 2001. Of flies and men-studying human disease in *Drosophila*. *Current Opinion in Genetics & Development*. 11:274-278.

[34] Reiter LT, Potocki L, Chien S, Gribskov M, Bier E. 2001. A systematic analysis of human disease-associated gene sequences in *Drosophila melanogaster*. *Genome Research*. 11:1114-1125.

[35] Lloyd TE, Taylor JP. 2010. Flightless flies: *Drosophila* models of neuromuscular disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1184:E1-20.

[36] Schneider D. 2000. Using *Drosophila* as a model insect. *Nature Reviews Genetics*. 1:218-226.

[37] Marsh JL, Thompson LM. 2006. *Drosophila* in the study of neurodegenerative disease. *Neuron*. 52:169-178.

[38] Bier E. 2005. *Drosophila*, the golden bug, emerges as a tool for human genetics. *Nature Reviews Genetics*. 6:9-23.

[39] Wolf MJ, Amrein H, Izatt JA, Choma MA, Reedy MC, Rockman HA. 2006. *Drosophila* as a model for the identification of genes causing adult human heart disease. *Proceeding of the National. Academy of Sciences USA*. 103:1394-1399.

[40] Kim SH, Lee WJ. 2014. Role of DUOX in gut inflammation: lessons from *Drosophila* model of gut-microbiota interactions. *Frontiers in Cell Infection and Microbiology*. 3:116.

[41] Potter CJ, Turenchalk GS, Xu T. 2000. *Drosophila* in cancer research. *TIG*. 16:33-39.

[42] Pandey UB, Nichols CD. 2011. Human disease models in *Drosophila melanogaster* and the role of the fly in therapeutic drug discovery. *Pharmacological Reviews*. 63:411-436.

[43] Oberdörster G, Oberdörster E, Oberdörster J. 2005. *Nanotoxicology: an emerging discipline evolving from studies of ultrafine particles*. *Environmental Health Perspectives*. 113:823-839.

[44] Lux Report. 2008. *Nanomaterials state of the market: stealth success, broad impact*, Available from: <http://portal.luxresearchinc.com/research/document/3735>.

- [45] Nel A, Xia T, Mädler L, Li N. 2006. Toxic potential of materials at the nanolevel. *Science*. 311:622-627.
- [46] Barker PE, Butler T, Dawley JM, Herran P, King B, Nathanson KL, Patel K, Wedeking J, Weiss H, Wubinger J, Ziesmann S. 2006. Nanotechnology Briefing Paper: Clean Water Act, in Section of Environment, Energy, and Resources, American Bar Association, Chicago, IL, pp. 13.
- [47] Louis Theodore RGK. 2005. Nanotechnology/Environmental Overview, in *Nanotechnology: Environmental Implications and Solutions*. pp. 1-60.
- [48] Maynard AD, Warheit DB, Philbert MA. 2011. The new toxicology of sophisticated materials: nanotoxicology and beyond. *Toxicological Sciences*. 120:S109-129.
- [49] Strawn ET, Cohen CA, Rzigalinski BA. 2006. Cerium oxide nanoparticles increase lifespan and protect against free radical-mediated toxicity. *FASEB Journal*. 20:A1356.
- [50] Liu X, Vinson D, Abt D, Hurt RH, Rand DM. 2009. Differential toxicity of carbon nanomaterials in *Drosophila*: larval dietary uptake is benign, but adult exposure causes locomotor impairment and mortality. *Environmental Science & Technology*. 43:6357-6363.
- [51] Posgai R, Cipolla-McCulloch CB, Murphy KR, Hussain SM, Rowe JJ, Nielsen MG. 2011. Differential toxicity of silver and titanium dioxide nanoparticles on *Drosophila melanogaster* development, reproductive effort, and viability: size, coatings and antioxidants matter. *Chemosphere*. 85:34-42.
- [52] Philbrook NA, Winn LM, Afrooz AN, Saleh NB, Walker VK. 2011a. The effect of TiO<sub>2</sub> and Ag nanoparticles on reproduction and development of *Drosophila melanogaster* and CD-1 mice. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 257:429-436.
- [53] Demir E, Turna F, Vales G, Kaya B, Creus A, Marcos R. 2013. In vivo genotoxicity assessment of titanium, zirconium and aluminum nanoparticles, and their micro-particulated forms, in *Drosophila*. *Chemosphere*. 93:2304-2310.
- [54] Vega-Alvarez S, Herrera A, Rinaldi C, Carro-Martinez FA. 2014. Tissuespecific direct microtransfer of nanomaterials into *Drosophila* embryos as a versatile in vivo test bed for nanomaterial toxicity assessment. *International Journal of Nanomedicine*. 9:2031-2041.
- [55] Carmona ER, Escobar B, Vales G, Marcos R. 2015a. Genotoxic testing of titanium dioxide anatase nanoparticles using the wing-spot test and the comet assay in *Drosophila*. *Mutation Research (GTEM)*. 778:12-21.
- [56] Jovanović B, Cvetković VJ, and Mitrović TL. 2015. Effects of human food grade titanium dioxide nanoparticle dietary exposure on *Drosophila melanogaster* survival, fecundity, pupation and expression of antioxidant genes. *Chemosphere*. 144:43-9.
- [57] Siddique YH, Khan W, Khanam S, Jyoti S, Naz F, Rahul Singh BR, Naqvi AH. 2014. Toxic potential of synthesized graphene zinc oxide nanocomposite in the third instar larvae of transgenic *Drosophila melanogaster* (hsp70-lacZ) Bg 9. *Biomedical Research International*. 2014:382124.
- [58] Alaraby M, Annangi B, Hernandez A, Creus A, Marcos R. 2015a. A comprehensive study of the harmful effects of ZnO nanoparticles using *Drosophila melanogaster* as an in vivo model. *Journal of Hazardous Materials*. 296:166-174.
- [59] Siddique YH, Haidari M, Khan W, Fatima A, Jyoti S, Khanam S, Naz F, Rahul Ali F, Singh BR, Beg T, Mohibullah, Naqvi AH. 2015. Toxic potential of copper-doped ZnO nanoparticles in *Drosophila melanogaster* (Oregon R). *Toxicology Mechanisms and Methods*. 25:425-432.
- [60] Reis Ede M, Rezende AA, Santos DV, Oliveria PF, Nicoletta HD, Tavares DC, Silva AC, Dantas NO, Spano MA. 2015. Assessment of the genotoxic potential of two zinc oxide sources (amorphous and nanoparticles) using the in vitro micronucleus test and the in vivo wing somatic mutation and recombination test. *Food and Chemical Toxicology*. 84:55-63.
- [61] Carmona E.R, Inostroza-Blancheteau C, Rubio L, Marcos R. 2015b. Genotoxic and oxidative stress potential of nanosized and bulk zinc oxide particles in *Drosophila melanogaster*. *Toxicology and Industrial Health*. Pii:0748233715599472.
- [62] Posgai R, Ahamed M, Hussain SM, Rowe JJ, Nielsen MG. 2009. Inhalation method for delivery of nanoparticles to the *Drosophila* respiratory system for toxicity testing. *Science of Total Environment*. 408:439-443.
- [63] Ahamed M, Posgai R, Gorey TJ, Nielsen M, Hussain SM, Rowe JJ. 2010a. Silver nanoparticles induced heat shock protein 70, oxidative stress and apoptosis in *Drosophila melanogaster*. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 242:263-269.
- [64] Panacek A, Prucek R, Safarova D, Dittrich M, Richtrova J, Benickova K, Zboril R, Kvitek L. 2011. Acute and chronic toxicity effects of silver nanoparticles (NPs) on *Drosophila melanogaster*. *Environmental Sciences and Technology*. 45:4974-4979.
- [65] Demir E, Vales G, Kaya B, Creus A, Marcos R. 2011. Genotoxic analysis of silver nanoparticles in *Drosophila*. *Nanotoxicology*. 5:417-424.
- [66] Gorth DJ, Rand DM, Webster TJ. 2011. Silver nanoparticle toxicity in *Drosophila*: size does matter. *International Journal of Nanomedicine*. 6:343-350.
- [67] Key SCS, Reaves D, Turner F, Bang JJ. 2011. Impacts of silver nanoparticle ingestion on pigmentation and developmental progression in *Drosophila*. *Atlas Journal of Biology*. 1:52-61.
- [68] Tian H, Eom HJ, Moon S, Lee J, Choi J, Chung YD. 2013. Development of biomarker for detecting silver nanoparticles exposure using a GAL4 enhancer trap screening in *Drosophila*. *Environmental Toxicology and Pharmacology*. 36:548-556.
- [69] Armstrong N, Ramamoorthy M, Lyon D, Jones K, Duttaroy A. 2013. Mechanism of silver nanoparticles action on insect pigmentation reveals intervention of copper homeostasis. *PLoS One*. 8:e53186.
- [70] Han X, Geller B, Moniz K, Das P, Chippindale AK, Walker VK. 2014. Monitoring the developmental impact of copper and silver nanoparticle exposure in *Drosophila* and their microbiomes. *Sciences of the Total Environment*. 487:822-829.
- [71] Avalos A, Haza AI, Drosopoulou E, Mavragani-Tsipidou P, Morales P. 2015. In vivo genotoxicity assessment of silver nanoparticles of different sizes by the Somatic Mutation and Recombination Test (SMART) on *Drosophila*. *Food and Chemical Toxicology*. 85:114-119.
- [72] Leeuw TK, Reith RM, Simonette RA, Harden ME, Cherukuri P, Tsybolski D, Beckingham KM, Weisman RB. 2007. Single-walled carbon nanotubes in the intact organism: near-IR imaging and biocompatibility studies in *Drosophila*. *Nano Letters*. 7:2650-2654.
- [73] Liu X, Vinson D, Abt D, Hurt RH, Rand DM. 2009a. Differential toxicity of carbon nanomaterials in *Drosophila*: larval dietary uptake is benign, but adult exposure causes locomotor impairment and mortality. *Environmental*

Science and Technology. 43:6357-363.

[74] Philbrook NA, Walker VK, Afroz AN, Saleh NB, Winn LM. 2011b. Investigating the effects of functionalized carbon nanotubes on reproduction and development in *Drosophila melanogaster* and CD-1 mice. *Reproductive Toxicology*. 32:442-8.

[75] Machado NM, Lopes JC, Saturnino RS, Fagan EB, Nepomuceno JC. 2013. Lack of mutagenic effect by multi-walled functionalized carbon nanotubes in the somatic cells of *Drosophila melanogaster*. *Food and Chemical Toxicology*. 62:355-360.

[76] Liu B, Campo EM, Bossing T. 2014b. *Drosophila* embryos as model to assess cellular and developmental toxicity of multi-walled carbon nanotubes (MWCNT) in living organisms. *PLoS One*. 9:e88681.

[77] de Andrade LR, Brito AS, de Souza Melero AMG, Zanin H, Ceragioli HJ, Baranauskas V, Cunha KS, Irazusta SP. 2014. Absence of mutagenic and recombinogenic activity of multi-walled carbon nanotubes in the *Drosophila* wing-spot test and *Allium cepa* test. *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 99:92-97.

[78] Pompa PP, Vecchio G, Galeone A, Brunetti V, Sabella S, Maiorano G, Falqui A, Bertoni G, Cingolani R. 2011. In vivo toxicity assessment of gold nanoparticles in *Drosophila melanogaster*. *Nano Research*. 4:405-413.

[79] Wang B, Chen N, Wei Y, Li J, Sun L, Wu J, Huang Q, Liu C, Fan C, Song H. 2012a. Akt signaling-associated metabolic effects of dietary gold nanoparticles in *Drosophila*. *Scientific Reports*. 2:563.

[80] Vecchio G, Galeone A, Brunetti V, Maiorano G, Rizzello L, Sabella S, Cingolani R., Pompa PP. 2012a. Mutagenic effects of gold nanoparticles induce aberrant phenotypes in *Drosophila melanogaster*. *Nanomedicine*. 8:1-7.

[81] Vecchio G, Galeone A, Brunetti V, Maiorano G, Sabella S, Cingolani R, Pompa PP. 2012b. Concentration-dependent, size-independent toxicity of citrate capped AuNPs in *Drosophila melanogaster*. *PLoS One*. 7:e29980.

[82] Galeone A, Vecchio G, Malvindi MA, Brunetti V, Cingolani R, Pompa PP. 2012. In vivo assessment of CdSe-ZnS quantum dots: coating dependent bioaccumulation and genotoxicity. *Nanoscale*. 4:6401-6407.

[83] Brunetti V, Chibli H, Fiammengo R, Galeone A, Malvindi MA, Vecchio G, Cingolani R, Nadeau JL, Pompa PP. 2013. InP/ZnS as a safer alternative to CdSe/ZnS core/shell quantum dots: in vitro and in vivo toxicity assessment. *Nanoscale*. 5:307-317.

[84] Alaraby M, Demir E, Hernandez A, Marcos R. 2015b. Assessing potential harmful effects of CdSe quantum dots by using *Drosophila melanogaster* as in vivo model. *Sciences of the Total Environment*. 530:66-75.

[85] Barandeh F, Nguyen PL, Kumar R, Iacobucci GJ, Kuznicki ML, Kosterman A, Bergeyn EJ, Prasad PN, Gunawardena S. 2012. Organically modified silica nanoparticles are biocompatible and can be targeted to neurons in vivo. *PLoS One*. 7:e29424.

[86] Pandey A, Chandra S, Chauhan LKS, Narayan G, Chowdhuri DK. 2013. Cellular internalization and stress response of ingested amorphous silica nanoparticles in the midgut of *Drosophila melanogaster*. *Biochemical and Biophysical Acta*. 1830:2256-2266.

[87] Demir E, Aksakal S, Turna F, Kaya B, Marcos R. 2015. In vivo genotoxic effects of four different nano-sizes forms of silica nanoparticles in *Drosophila melanogaster*. *Journal of Hazardous Materials*. 283:260-266.

[88] Cohen CA, Karfakis JA, Kurnick MD, Rzigalins-

ki B. 2008. Cerium oxide nanoparticles reduce free radical-mediated toxicity in *Drosophila melanogaster*. *Journal of FASEB*. 22:624-1.

[89] Siddique YH, Fatima A, Jyoti S, Naz F, Khan W, Singh BR, Naqvi AH. 2013. Evaluation of the toxic potential of graphene copper nanocomposite (GCNC) in the third instar larvae of transgenic *Drosophila melanogaster* (hsp70-lacZ) Bg9. *PLoS One*. 8:e80944.

[90] Carmona ER, Inostroza-Blancheteau C, Rubio L, Marcos R. 2015c. Genotoxic effects of copper oxide nanoparticles in *Drosophila melanogaster*. *Mutation Research (GTEM)*. 791:1-11.

[91] Alaraby M, Hernandez A, Marcos R. 2015d. New insights in the toxic/genotoxic effects of CuO nanoparticles in the in vivo *Drosophila* model. *Nanotoxicology*. DOI:10.3109/17435390.2015.1121413.

[92] Huang N, Yan Y, Xu Y, Jin Y, Lei J, Zou X, Ran D, Zhang H, Luan S, Gu H. 2013. Alumina nanoparticles alter rhythmic activities of local interneurons in the antennal lobe of *Drosophila*. *Nanotoxicology*. 7:212-220.

[93] Vales G, Demir E, Kaya B, Creus A, Marcos R. 2013. Genotoxicity of cobalt nanoparticles and ions in *Drosophila*. *Nanotoxicology*. 7: 462-468.

[94] Chen H, Wang B, Feng W, Du W, Ouyang H, Chai Z, Bi X. 2015. Oral magnetite nanoparticles disturb the development of *Drosophila melanogaster* from oogenesis to adult emergence. *Nanotoxicology*. 9:302-312.

[95] Adolffson K, Schneider M, Hammarin G, Hacker U, Prinz CN. 2013. Ingestion of gallium phosphide nanowires has no adverse effect on *Drosophila* tissue function. *Nanotechnology*. 24:285101.

[96] Yadav JS, Lavanya MP, Das PP, Bag I, Krishnan A, Leary R, Bagchi A, Jagannadh B, Mohapatra DK, Bhadra MP, Bhadra U. 2010. 4-N-pyridin-2-yl-benzamide nanotubes compatible with mouse stem cell and oral delivery in *Drosophila*. *Nanotechnology*. 21:155102.

[97] Sabella S, Brunetti V, Vecchio G, Galeone A, Maiorano G, Cingolani R, Pompa PP. 2011. Toxicity of citrate-capped aunps: an in vitro and in vivo assessment. *Journal of Nanoparticle Research*. 13:6821-6835.

[98] Vecchio G, Galeone A, Malvindi MA, Cingolani R, Pompa PP. 2013. Ranking the in vivo toxicity of nanomaterials in *Drosophila melanogaster*. *Journal of Nanoparticle Research*. 15:1.

[99] Alaraby M, Annangi B, Marcos R, Hernández A. 2016. *Drosophila Melanogaster* as a Suitable In Vivo Model to Determine Potential Side Effects of Nanomaterials: A Review. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B: Critical Reviews*. 2016 Apr 29:1-40 [Epub ahead of print].

Test Edilen NM / Büyüklük	Maruz Kalman Evre / Konsantrasyon	Sonuç	Kaynak
Titanyum dioksit (TiO <sub>2</sub> ) NP, Uzunluk: 38.22 nm Genişlik: 13.53 nm	Larva, 5-200 µg/mL	Oksidatif stres, süperoksit dismutaz ve glutatyon seviyesinde artış	[51]
TiO <sub>2</sub> NP: 1-2 µm ve 50 nm	Yumurtadan yetişkinliğe, 0.005%, 0.05%, 0.5% w/v	Doğurganlıkta düşüş ve önemli oranda nesil kaybı	[52]
TiO <sub>2</sub> NP anataz: 2.3 nm	3. evre larva, 0.1, 1, 5 ve 10 mM	SMART yönteminde önemli düzeyde olmayan mutant klon indüksiyonu	[53]
TiO <sub>2</sub> NP: <20 nm	Embriyo, 1E-06-10 ng	Embriyo ölümünde artış	[54]
TiO <sub>2</sub> NP anataz: <25 nm	3. evre larva, 0.08, 0.4, 0.8 ve 1.6 mg/mL	Larvaların imajinal disk dokularında ve orta bağırsakta sitotoksik etkiler ve DNA hasarı	[55]
TiO <sub>2</sub> NP, Gıda katkı bileşeni, 167±50 nm	Larva, 0.002 - 2 mg/mL	Düşük toksisite, katalaz ve süperoksit dismutaz 2 gen ekspresyonunda azalma ve toraks bozuklukları	[56]
Çinko oksit (ZnO) NP, Graphene Zn Nanokompozitler (GZNC: ~ 9 nm)	3. evre larva, 0.033, 0.099, 0.199 ve 3.996 µg/mL	Süre ve konsantrasyona bağlı oksidatif stresde artış, apoptotik hücre artışı, DNA hasarı ve toplam protein düzeyinde azalma	[57]
ZnO NP: 50-80 nm	Yumurta-Yetişkin, 0.01-10 mM	Isı şok protein genlerinden Hsp 70 ve p53 genlerinin ifade edilmesinde (ekspresyonunda) artış	[58]
Katkılı Zn NP Cu: < 28 nm	Yetişkin, 1, 2, 4 ve 8 µg/µL	Tırmanma aktiviteleri, protein ekspresyonunda ve total protein düzeyinde önemli olmayan değişiklikler	[59]
ZnO NP: 20 nm	Larva, 1.6, 3.12, 6.25 veya 12.5 mM	Mitotik rekombinasyona bağlı mutant klon sayısında artış	[60]
ZnO NP: ≤100 nm	Larva, 6, 12, 18 ve 24 mM	Primer DNA hasarı ve zayıf genotoksik etkiler	[61]
Gümüş (Ag) NP, Kapsız: 20 nm Polisakkarit kaplı: 10 nm	Yetişkin evre, 50 µg/mL	Isı şok protein ( <i>Heat shock protein, Hsp</i> ) genlerinden Hsp 70 ekspresyonunda artış	[62]
Ag NP, Polisakkarit kaplı: 10 nm	3. evre larva, 50-100 µg/mL	Isı şok stresi, oksidatif stres, DNA hasarı ve apoptozis	[63]
Ag NP, Kapsız: 10 nm Polisakkarit kaplı: 60 nm	Larva, 5-200 µg/mL	Konsantrasyon, nano-boyut ve kaplanma durumuna bağlı olarak gelişim, çiftleşme başarısı ve hayatta kalmada etkilenme	[51]

Ag NP: 3 µm ve 20 nm	Yumurtadan yetişkinliğe, 0.005%, 0.05%, 0.5% w/v	NP ile beslenme sonucu nano-boyuta bağlı gelişimde gerileme	[52]
Ag NP: 29±4 nm	Akut toksisite (1 nesil): 10-100 mg/L Kronik toksisite (8 nesil): 5 mg/L	Akut toksik etki, uzun süreli maruziyet sonucunda doğurganlığın etkilenmesi ve konsantrasyona bağlı pigmentasyonda azalma	[64]
Ag NP: <60 nm	3. evre larva, 0.1, 1, 5 ve 10 mM	Somatik rekombinasyonda artış	[65]
Ag NP: 20-30, 100 ve 500-1200 nm	<i>Drosophila</i> yumurtaları, 10-100 ppm	<i>Drosophila</i> yumurtalarında düşük nano-boyuta sahip Ag NP (<100 nm) daha az toksik etkili	[66]
Ag NP, Yarıçap: 16.7 nm. Genişlik: 11.3 nm	<i>Drosophila</i> 'nın farklı gelişimsel durumları, 0.05% (89.3 ppm)-5% (8930 ppm).	Larval gelişimde etkilenme, vücut pigmentasyonunda azalma, yaşam süresinde kısalma ve tırmanmada anormal davranışlar	[67]
Ag NP: <100 nm	Yeni pupadan çıkan yetişkin evre, 0.1-1 g/mL	Düşük konsantrasyonda uzun süreli maruziyet sonucunda yaşam süresinde azalma ve NP'ün yenilmesi sonucunda GAL4 proteinin ekspresyonunda artış	[68]
AgNP, Sitrata ile sağlamlştırılmış 1-50 nm	Yetişkin evre, 50 mg/L	Doğurganlık ve dikey hareket yeteneğinde etkilenme, tirozinaz ve Cu-Zn süperoksit dismutaz enzimlerinin seviyesinde azalma	[69]
Ag NP: 7 µm ve 20 nm	Yetişkin evre, 40 µg/mL	Pupa gelişimi ile yetişkin durumunda negatif etkiler ve orta bağırsak mikrobiyota çeşitliliğinde azalma	[70]
Ag NP: <90 nm	Embriyo, 4.3E-08-4.3 ng	Tahmin edilen çevresel konsantrasyonlara maruziyet sonrasında gelişimde etkilenme	[54]
Ag NP: 4.7 ve 42 nm	Larva, Ag NP, 4.7 nm: 25, 30 ve 50 µg/mL Ag NP, 42 nm: 250, 500 ve 1000 µg/mL	Yetişkin sineklerde hem pigmentasyon hem de lokomotor yeteneğinde azalma	[71]
Tek Duvarlı Karbon Nanotüpleri (SWCNTs, Single Walled Carbon Nanotubes): Genişlik: 1 nm Uzunluk: >100s nm	Larva, 10 ppm	Kızılötesi (IR) floresan mikroskopu kullanılarak beyin lobları, imajinal diskler, tükürük bezleri, Malpigi tüpleri, trake ve vücut yağında CNT'lerinin biyodağılımı	[72]
SWCNTs ve Çok Duvarlı	100 ve 1000 µg/g	SWCNT'lerinin uygulanması	[73]



Karbon Nanotüpleri (MWCNTs, Multi Walled Carbon Nanotubes)		sonucunda lokomotor görevde etkilenme ve ölüm	
SWCNTs, Genişlik: 1-2 nm Uzunluk: 5-30 µm	Yetişkin evre, 0.005%, 0.01%, 0.05%, 0.1% ve 0.5% w/v	Yumurta canlılığı ve doğurganlıkta önemli olmayan etkiler	[74]
MWCNTs, Yüzey alanı: 298 g/m <sup>2</sup> Çap: 10-40 nm Uzunluk: 1-2 µm	Larva, 50-250 µg/mL	<i>Drosophila</i> kanat somatik mutasyon ve rekombinasyon (SMART) testinde negatif sonuçlar	[75]
MWCNTs, ID: 5-15 nm OD: 50-80 nm Uzunluk: 10-20 µm	Embriyo, 5 pg	Hücre hareketi, hücre iletişimi, doku ve organ oluşumu, fagositoz veya <i>Drosophila</i> embriyo gelişiminin genel canlılığında herhangi bir olumsuz etki gözlenmedi.	[76]
MWCNTs, Genişlik: >10 nm	0.9 g patates püresinde 64, 160, 400 veya 1000 µg/mL	Mutasyon ve rekombinasyon frekans önemli olmayan artış	[77]
SWCNTs, OD: 1-2 nm ID: 0.8-1.6 nm Uzunluk: 5-30 µm  MWCNTs, OD: <8 nm IO: 2-5 nm Uzunluk: 10-30 µm	Embriyo SWCNTs, 7.2 E-10 - 7.2 ng  MWCNTs, 1 E-06-10 ng	<i>Drosophila</i> embriyolarında ölüm	[54]
Altın (Au) NP, Sitrat kaplı: 15 nm	Yetişkin evre ve larva, Toksisite/doğurganlık deneyleri: 1.9, 3.8, 19, 38, 190 ve 380 pmol/L Gen ekspresyonu: 380 pmol/L Genotoksisite: 100 pmol/L	Yaşam süresi ve doğurganlıkta azalma, stres proteinlerinde aşırı ekspresyon, <i>Drosophila</i> dokularında NP bulunması	[78]
Au NP: 15 nm	Larva, 0.5 veya nM	Yağ asit sentezinde artış	[79]
Au NP, Sitrat kaplı: 15 nm	100 pM	Doğurganlıkta negatif etkiler, fenotopik etkiler, hemositlerde DNA hasarı ve p53 geninin aşırı ekspresyonu	[80]
Au NP, Sitrat kaplı: 5, 15, 40 ve 80 nm	Yetişkin evre ve larva, 0.114-467 µg/g	DNA hasarı, apoptozis, stres genlerinin ekspresyonu dahil yaşam süresi ve doğurganlık	[81]

		düzeyinde konsantrasyona bağlı negatif etkiler	
Au NP: <150 nm	Embriyo, 1E-06-10 ng	Embriyo ölümü	[54]
Kuantum Zerrecikleri (Quantum Dots, QDs), CdSe/ZnS, 5.7 nm	Yetişkin evre, 50 µg/mL	Trakel dokularda ODs'ların görülmesi	[62]
CdSe-ZnS QDs, QD-MUA: 15 nm QD-PC: 23 nm QDPC-PEG: 25 nm	Larva ve Yetişkin evre, 200 pM	Yaşam süresini etkileme, ROS seviyesinde artış, <i>Drosophila</i> hemositlerinde apoptotik etki ve genotoksik etki	[82]
InP/ZnS QDs, 11.3 nm CdSe/ZnS QDs, 13.4 nm	100 ve 500 pM	Isı şok protein genlerinden Hsp 70, 83 ve p53 genlerinin ekspresyonunda artış	[83]
CdSe QDs: 3-35 nm	Toksisite ve ROS induksiyonu: 1, 5, 25, 100 ve 500 µM SMART: 5, 25, 100 ve 500 µM	Oksidatif stres, DNA hasarı ve gen ekspresyonunda azalma	[84]
Silika (Si) NP, Organik modifiye silika: 20 nm	Larva, 0.2, 0.4 ve 1 mg/mL	Nöronal hücre gövdesinde, sitoplazmada NP bulunması ancak herhangi bir olumsuz etkiye sahip olmaması	[85]
Amorf Si NP: 20-30 nm	3. evre larva, 1, 10 ve 100 µg/mL	Konsantrasyon ve süreye bağlı olarak orta bağırsak hücrelerinde oksidatif stresin artışı, mitokondrial membran potansiyeli kaybı, membranda bozulma ve kaspaz aktivasyonu ile birlikte şok sıcaklık protein genlerinden Hsp 70 ve 22 ekspresyonunda artış	[86]
Sentetik Amorf Silika (SAS): 6, 15, 30 ve 55 nm	3. evre larva, 0.1, 1, 5 ve 10 mM	Doza bağlı primer DNA hasarı	[87]
Seryum oksit (CeO <sub>2</sub> ) NP (büyükölük belirtilmemiş)	Larva ve Yetişkin evre, 0-100 µM	Paraquat maruziyeti sonrasında CeO <sub>2</sub> NP'ü uygulanması sonucu yaşam süresinde uzama	[49]
CeO <sub>2</sub> NP (büyükölük belirtilmemiş)	Larva ve Yetişkin evre, 0-100 µM	Dişi bireylerde genel aktivitelerin yanı sıra yaşam süresinde artış	[88]
CeO <sub>2</sub> NP: <25 nm	Toksisite: 0.01, 0.1, 0.5, 1, 5 ve 10 mM Genotoksisite (SMART): 0.1, 1 ve 10 mM	Transmisyon (Geçirimli) Elektron Mikroskobu (TEM)'de NP'lerin bağırsak bariyerinden geçişinin görüntülenmesi, hücre içi ROS üretimi ve potasyum dikromat neden olduğu genotoksisitede azalma	[28]

Bakır oksit (CuO) NP, Grafen bakır nanokompozit (GCNC): ~ 4 nm	3. evre transgenic (hsp70-lacZ)Bg <sup>9</sup> larva, 0.033, 0.099, 0.199 ve 3.996 µg/mL	Toksisitenin çok sıcaklık protein genlerinden Hsp 70, β- galaktozidaz aktivitesi, oksidatif stres, toplam protein, apoptotik oran ve DNA hasarında etkisi	[89]
CuO NP: 20 nm	Yumurta: 50 µg/mL Yetişkin evre: 500 µg/mL	Yetişkin evreye geçiş basamağındaki zaman harcanmasında artış	[70]
CuO NP: <50 nm	3. evre larva, 0.24, 0.48 ve 0.95 mg/mL	Kısmen oksidatif stres ile ilişkili DNA iplik kırıklarında indüksiyon ile somatik mutasyon ve rekombinasyon frekansında artış	[90]
CuO NP: <50 nm	Larva, 0.016, 0.08, 0.4, 2, 5 ve 10 mM	Maruz kalman yüksek konsantrasyonlarda toksisiteye öncülük eden bağırsak bariyeri ile NP'lerin fiziksel etkileşimi ile ilişkili genlerin ekspresyonunda azalma	[91]
Aluminyum oksit (Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> ) NP, Alumina-NP: 18.9 nm	İzole edilmiş beyin, 2 mM/L	Antennal lobun ritmik spontan aktivitelerin frekansında önemli düzeyde azalma	[92]
Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> NP: 16.7 nm	3. evre larva, 0.1, 1, 5 ve 10 mM	Kana benek testinde herhangi bir mutant klon indüksiyonu gözlenmedi.	[53]
Kobalt (Co) NP: <50 nm	3. evre larva, 0.1, 1, 5 ve 10 mM	Somatik rekombinasyonda artış	[93]
Zirkonyum oksit (ZrO <sub>2</sub> ) NP: 6 nm	3. evre larva, 0.1, 1, 5 ve 10 mM	Drosophila SMART yönteminde önemli düzeyde olmayan mutant klon indüksiyonu	[53]
Demir (Fe) NP, Karboksi metil dekstran ile kaplı Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> NP: 12 nm	Embriyo, 6.5E-08-5 ng	Yüksek konsantrasyonlarda embriyo ölümü	[54]
Magnetite (M) NP,  UN-MNPs (nötral): 15 nm CA-MNPs (negatif): 15 nm APTS-MNPs (pozitif): 15 nm	Yetişkin evre, 300-600 µg/g	Doğurganlıkta azalma, yumurta-pupa ve pupa-yetişkin geçişlerinde gelişimsel gecikme, yumurtalıkta ve oogenezis süresinde bozulma ve yumurta uzunluğunda azalma	[94]
Galyum fosfit nano-telleri (GaP): 80 nm	Larva: 10 nanowires nL <sup>-1</sup> Yetişkin evre: 6x10 <sup>7</sup> nano-teller mL <sup>-1</sup>	Besine uygulanmış GaP nano- tellerinin <i>Drosophila</i> dokuları içerisine alınmadığı, immün yanıt veya gen ekspresyonunda değişiklikler ortaya çıkarmadığı, somatik mutasyon oranı ve yaşam süresinde önemli düzeyde olmayan etkiler	[95]
PABA: 4-N-pyridin-2-yl- benzamide nanotüpleri: 3-5 nm	Larva, 60 µg/100 µL	<i>Drosophila</i> 'nın çeşitli iç organlarında iki ayrı nanotüpün dağıldığı, yetişkin bireylerin ölümünde ve lokomotor hareketlerinde herhangi bir önemli olmayan etki	[96]