

# 人类疾病斑马鱼模型简介

国家水生生物种质资源库 (NABRC)

国家斑马鱼资源中心 (CZRC)

潘鲁媛

[www.zfish.cn](http://www.zfish.cn)

国家水生生物种质资源库

国家斑马鱼资源中心

[luyuanpan@ihb.ac.cn](mailto:luyuanpan@ihb.ac.cn)



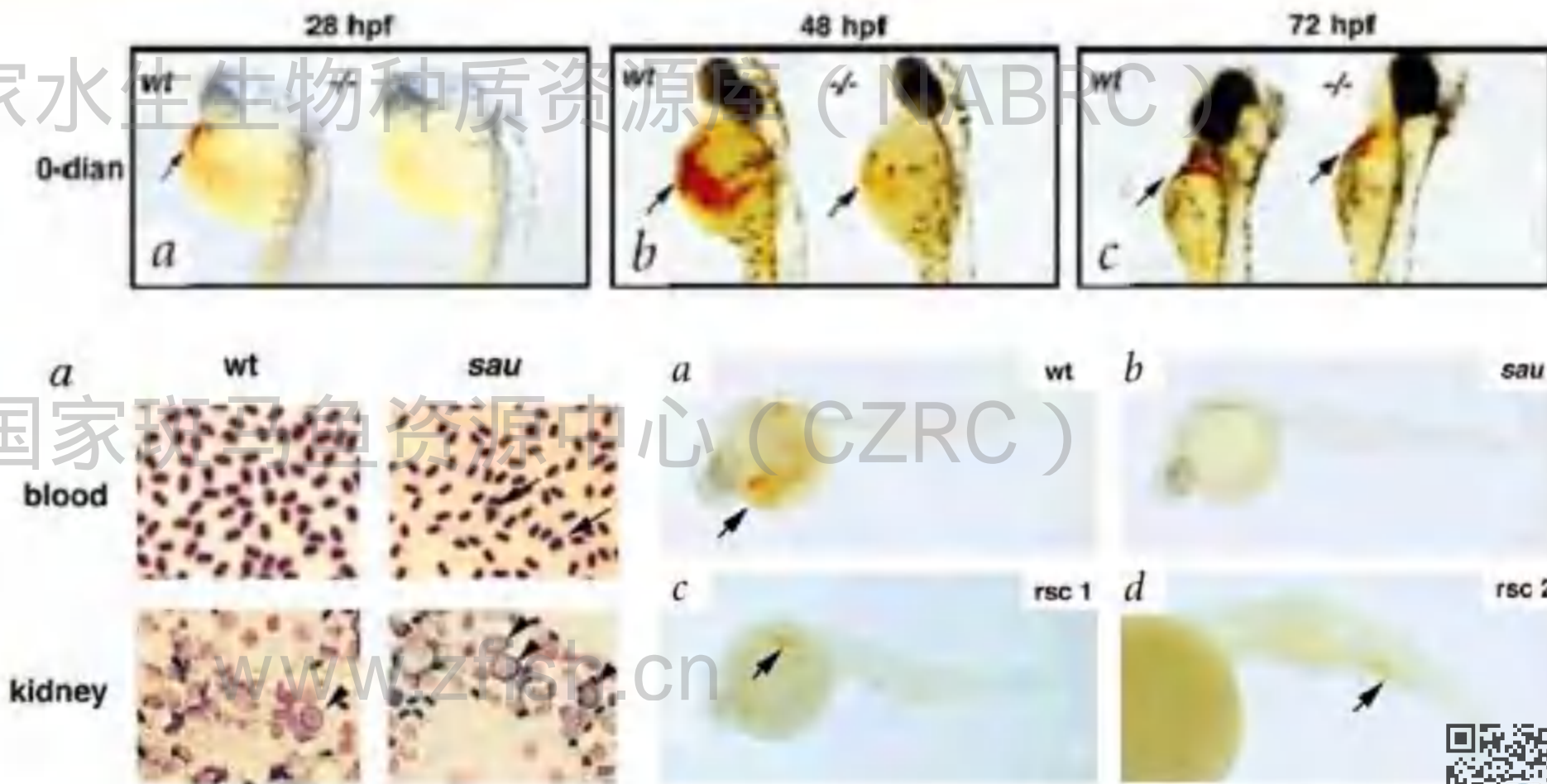
# 斑马鱼的生物学特性及优势

- 体型小 (成鱼2-5厘米、养殖密度10条/L、占用空间小)
- 易于养殖 (低成本、低硬件门槛、高样品数)
- 发育快 (24hpf完成早期发育、3个月可性成熟)
- 四季产卵、产卵量大 (>200枚/对, 每周可交配产卵, 实验方便)
- 体外受精、体外发育 (易于实现多样的实验操作)
- 胚胎透明 (易于操作, 易于进行活体观察)
- 与人类基因组同源性高 (利于建立各类人类疾病模型)



# 第一个人类疾病斑马鱼模型

斑马鱼 *sau* (*alas2*) 突变:  
先天性铁粒  
幼细胞贫血症  
(congenital  
sideroblastic  
anaemia) 模  
型



# 斑马鱼：强大的人类疾病模型

- 遗传发育类疾病
- 癌症
- 心血管疾病
- 肝/肾/代谢相关疾病
- 感染与免疫模型
- 肌肉/骨骼相关疾病
- 血液发生/血液健康类疾病
- 炎症/凝血/组织再生类疾病
- 神经系统疾病



Current Topics in  
Developmental Biology,  
Volume 124, 2017

- Heart Defects
- Kidney Disease
- Skeletal Diseases
- Hematologic Malignancies
- Liver Regeneration and Disease
- Muscle Disease
- Pancreas and Diabetes
- Infectious Diseases
- Toxicology



# 人类疾病构建方式

- 构建人类致病基因的同源基因的突变 (NABRC)
- 人源化模型
- 转基因模型 (标记工具)  
国家斑马鱼资源中心 (CZRC)
- 转基因模型 (致病工具)
- 外部干预性模型 [www.zfish.cn](http://www.zfish.cn)

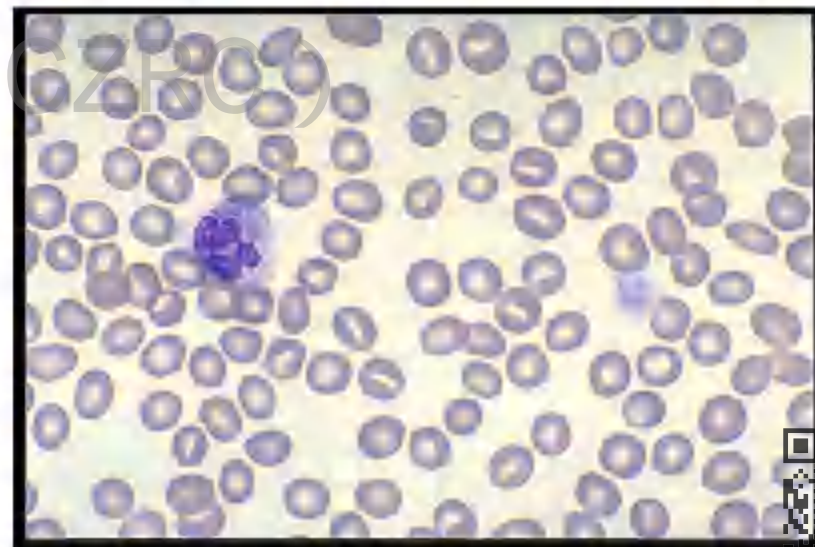
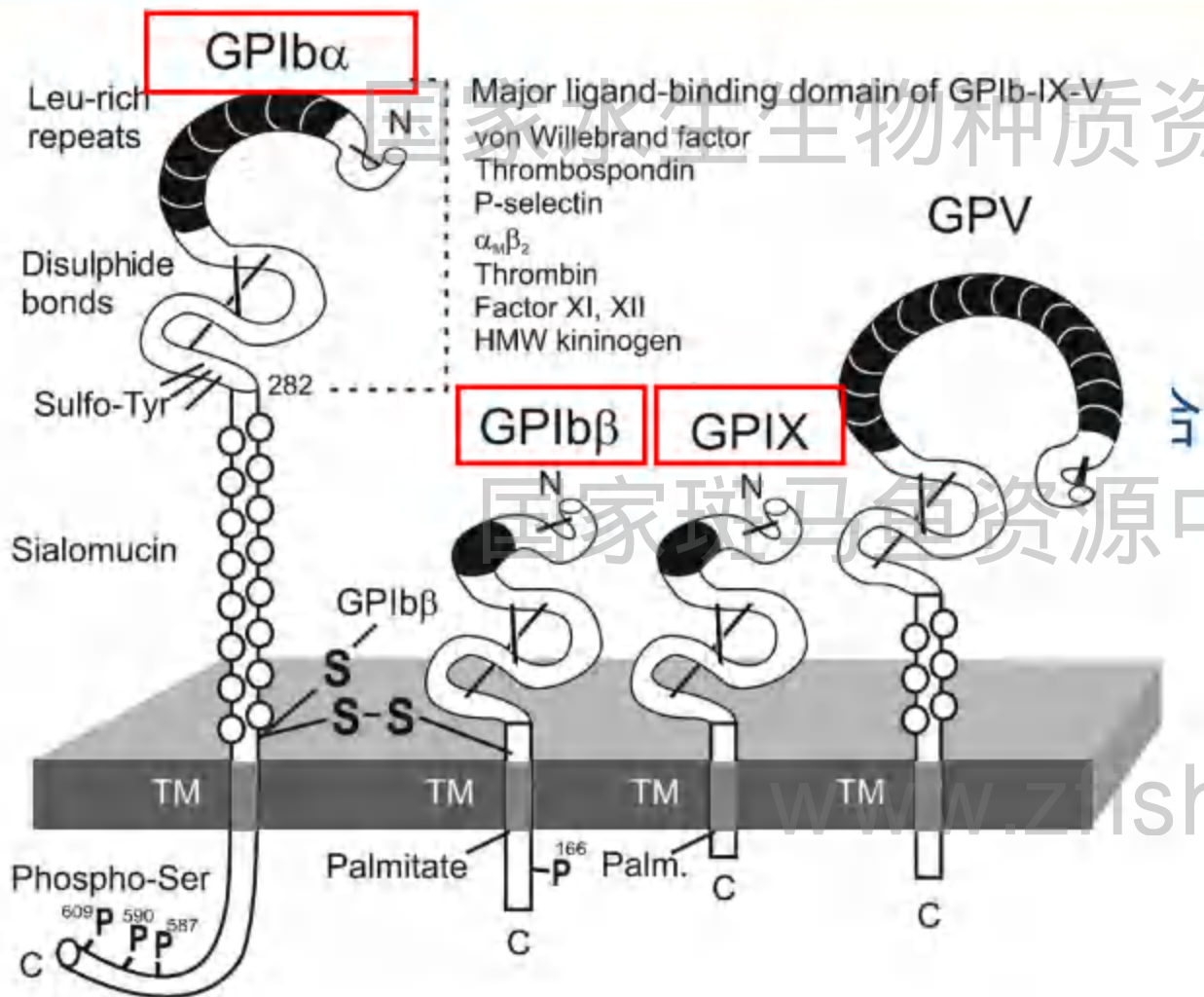


# 人类疾病构建方式

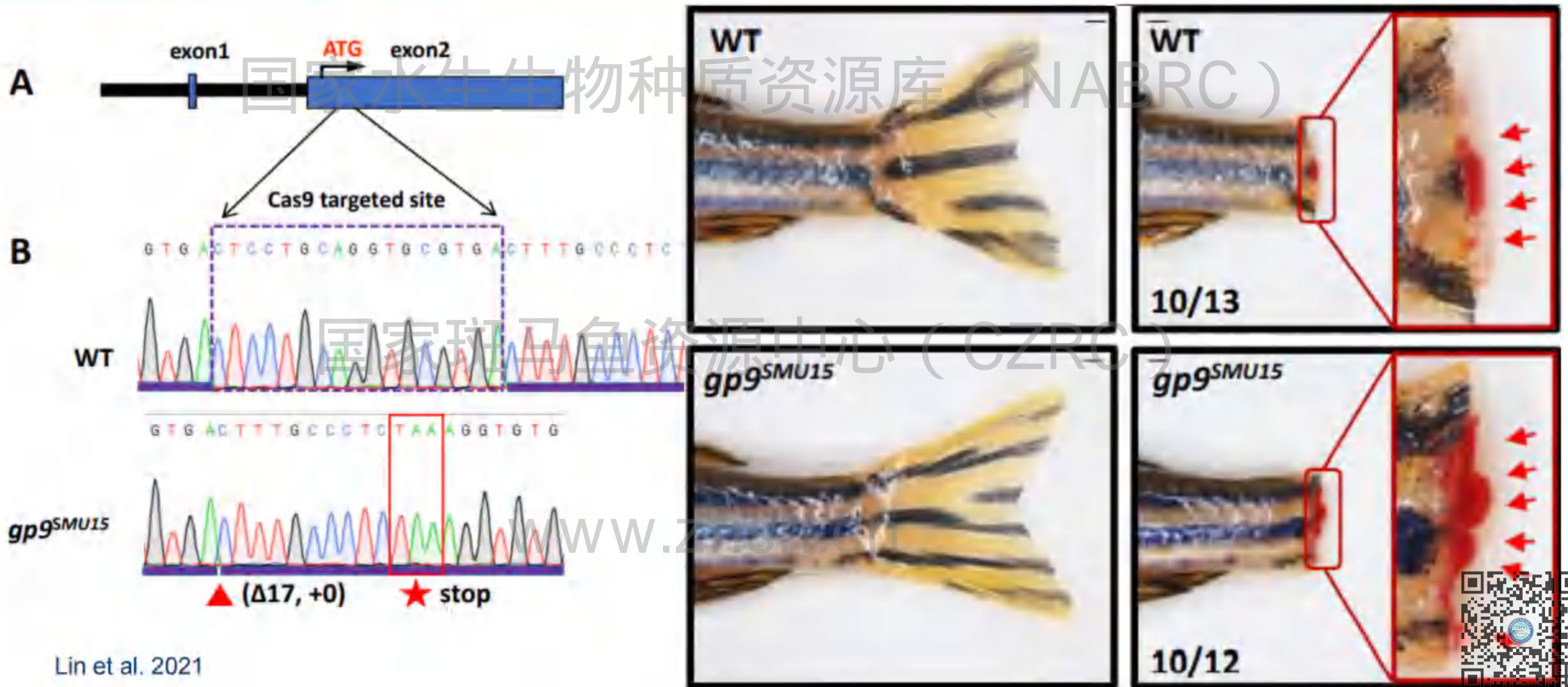
- 构建人类致病基因的同源基因的敲除 (NABRC)
- 人源化模型
- 转基因模型 (标记工具)  
国家斑马鱼资源中心 (CZRC)
- 转基因模型 (致病工具)
- 外部干预性模型 [www.zfish.cn](http://www.zfish.cn)



# 突变模拟人类疾病: $gp9^{smu15}$

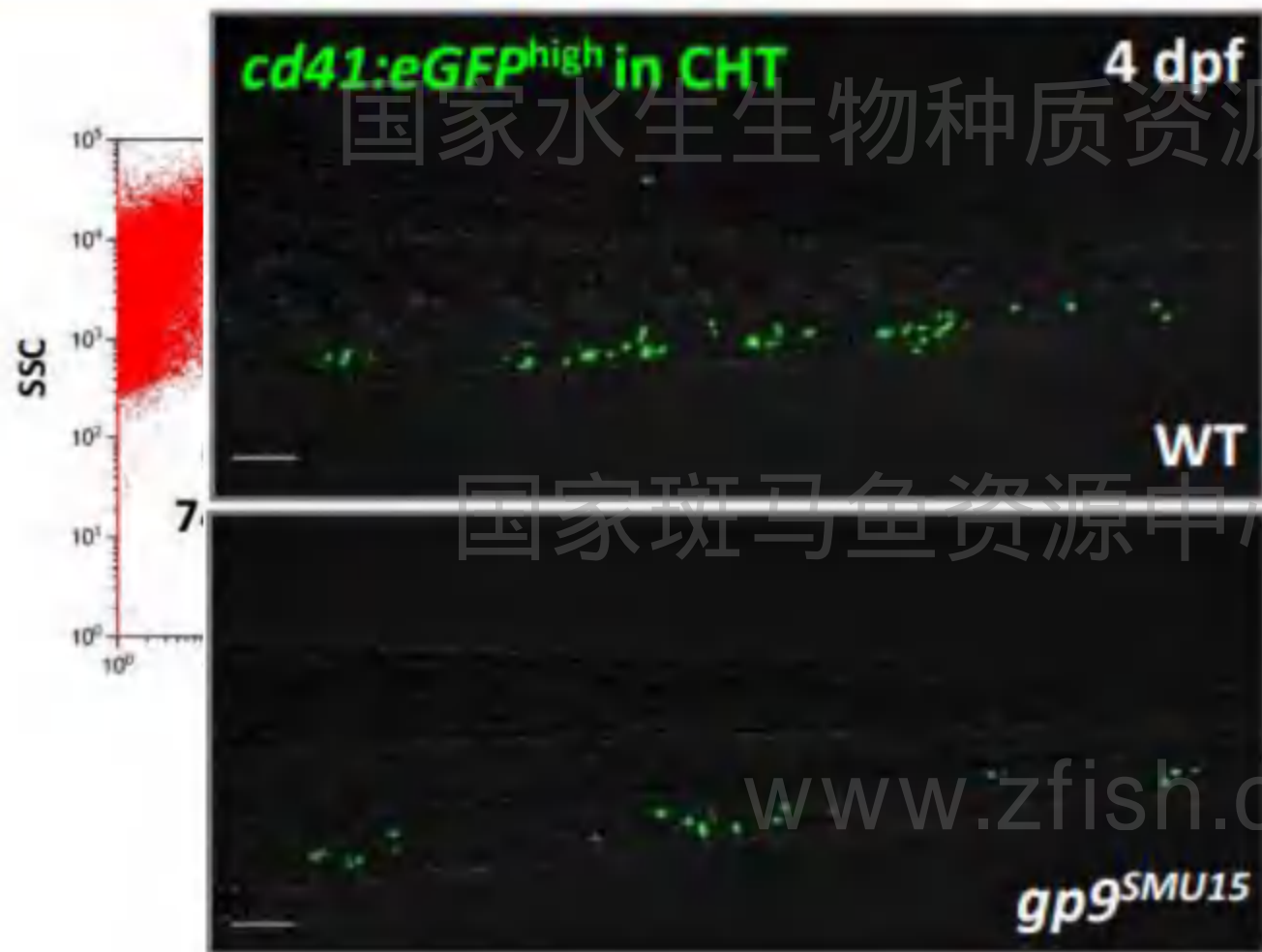


# 突变模拟人类疾病: $gp9^{smu15}$

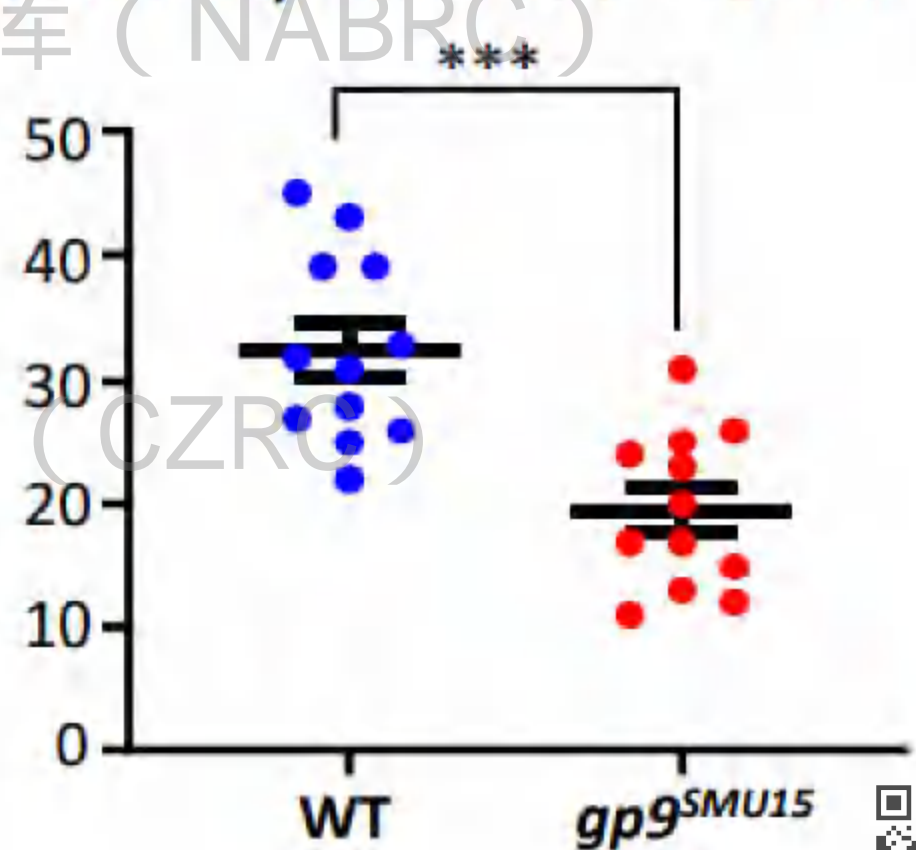




# 突变模拟人类疾病: $gp9^{smu15}$



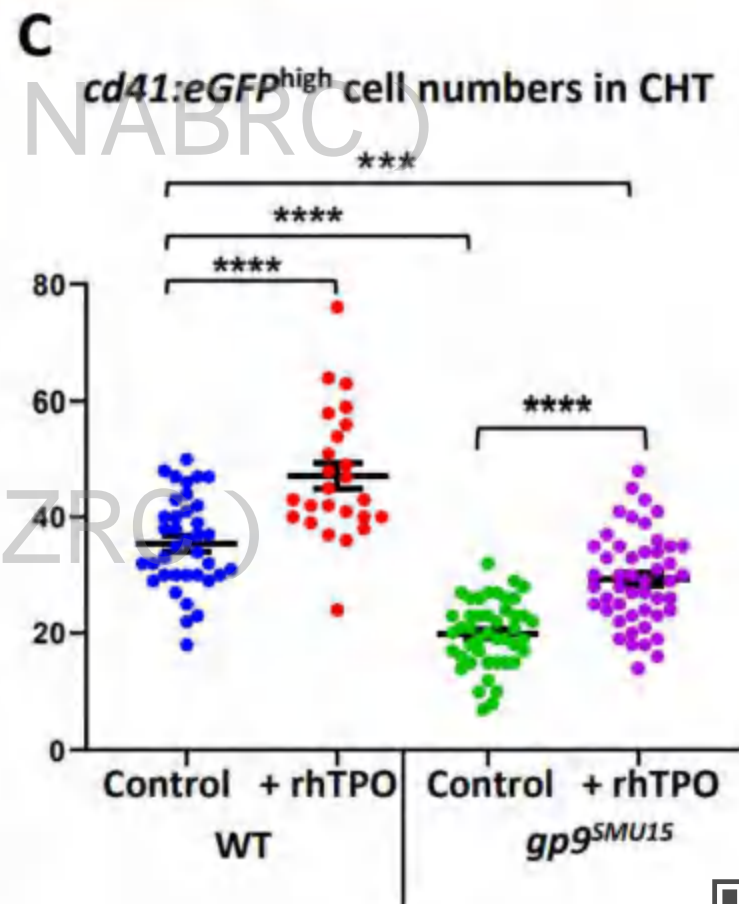
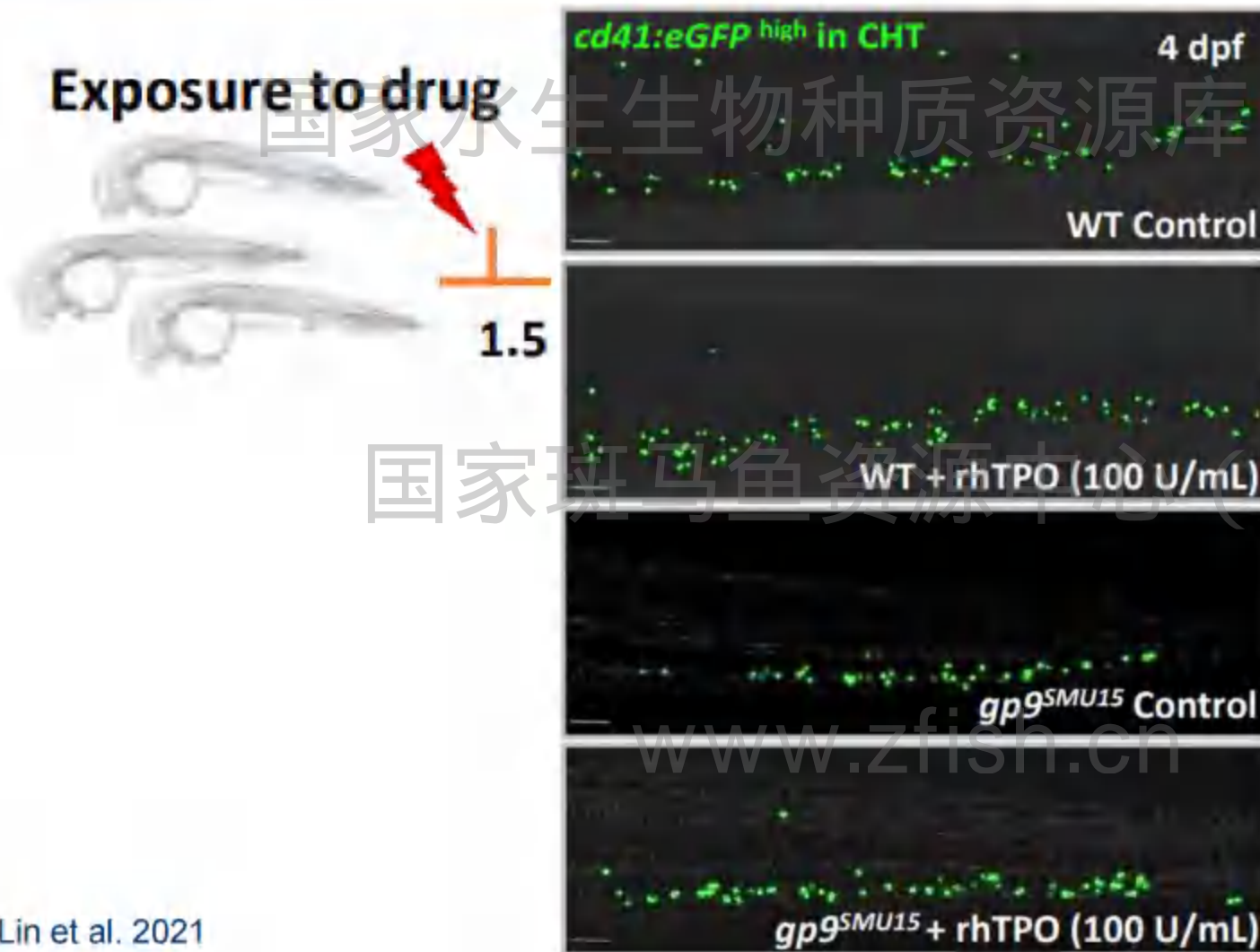
No. of 4 dpf cd41:eGFP<sup>high</sup> in CHT



www.zfish.cn

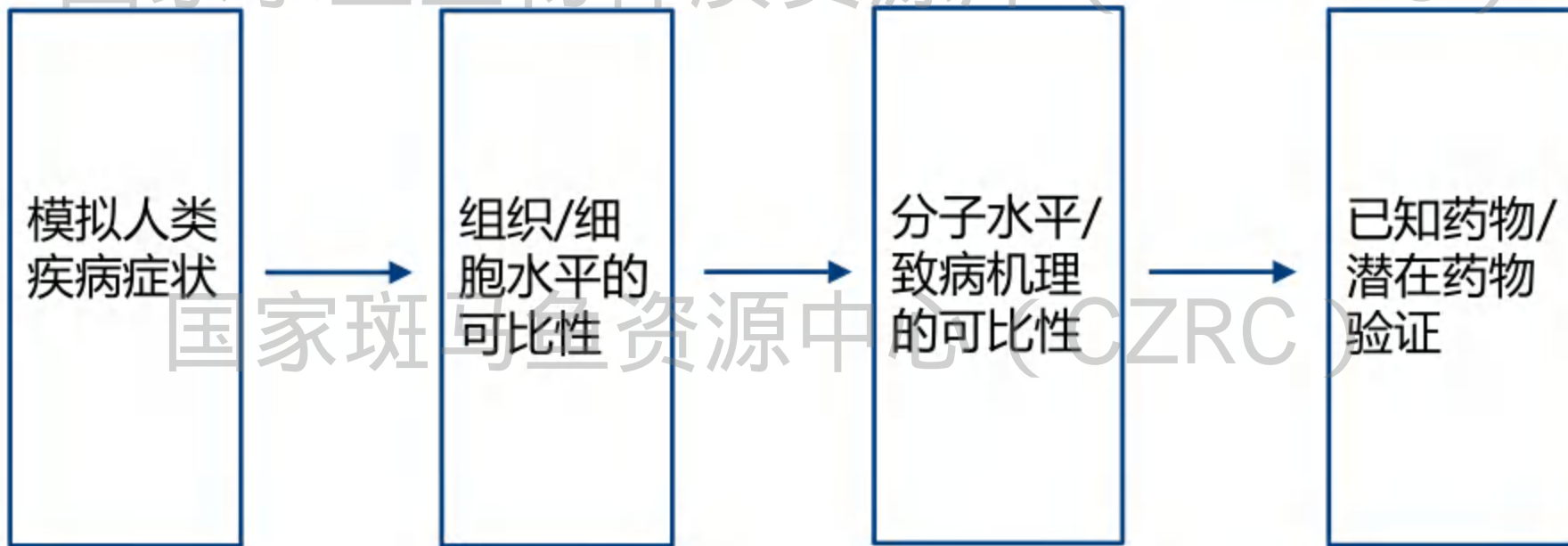


# 突变模拟人类疾病: $gp9^{smu15}$



# 疾病模型的基本要素

国家水生生物种质资源库 (NABRC)



www.zfish.cn



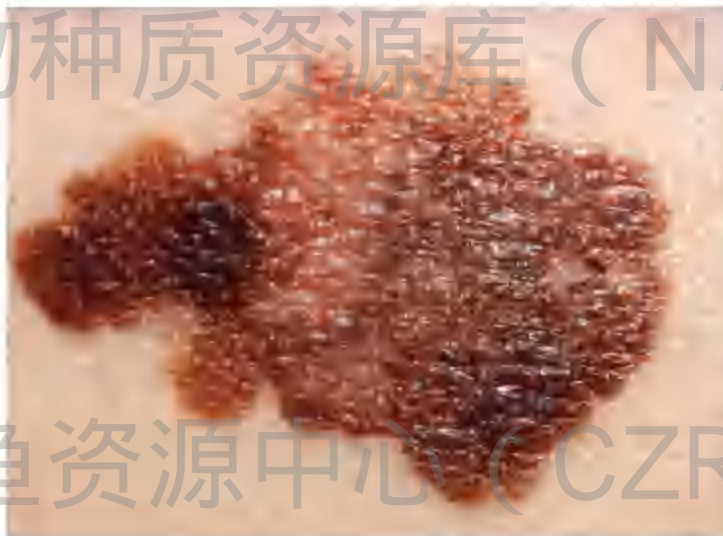
# 人类疾病构建方式

- 构建国家致病基因物种资源库( NABRC )
- 人源化模型
- 转基因模型 (标记工具)  
国家斑马鱼资源中心 ( CZRC )
- 转基因模型 (致病工具)
- 外部干预性模型 [www.zfish.cn](http://www.zfish.cn)



# 人源化模型: $BRAF^{V600E}$

- 黑色素瘤: 黑色素细胞恶变, 可发于皮肤、粘膜、内脏
- 已知oncogene, BRAF, 是人类黑色素瘤中最常见突变
- 最常见的致癌/抑癌基因, 如:  $tp53$ ,  $apc$ ,  $pten$ ,  $BRAF$ , 在斑马鱼中都有同源基因
- 在斑马鱼中引入人类  $Tg(mitfa:BRAF^{V600E})$  突变

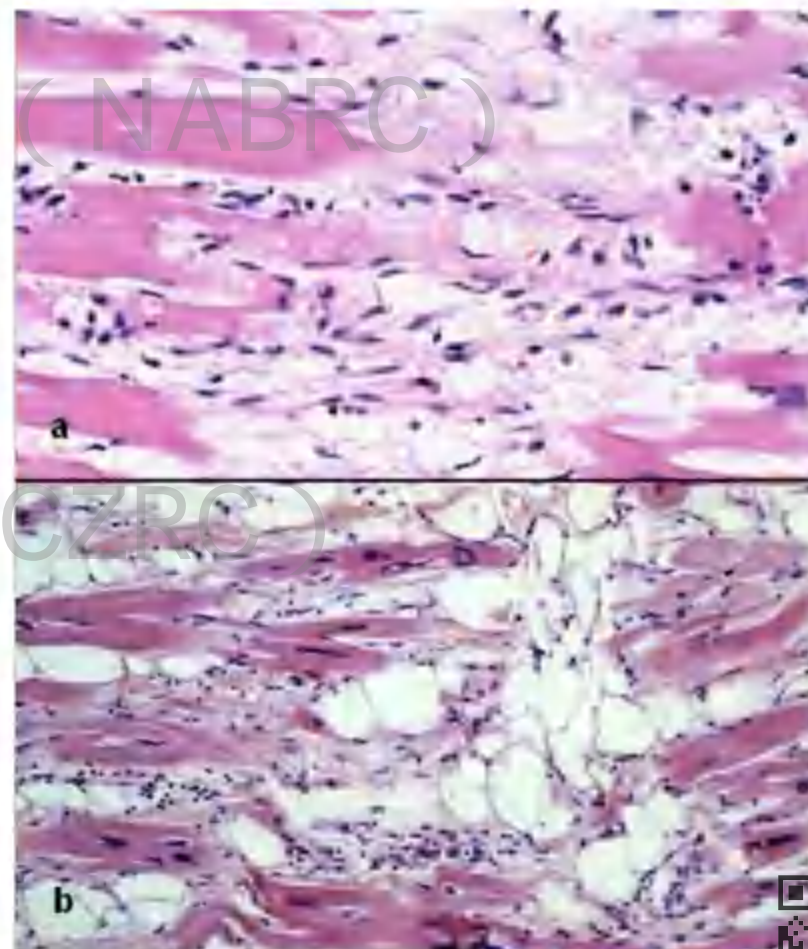


www.zfish.cn

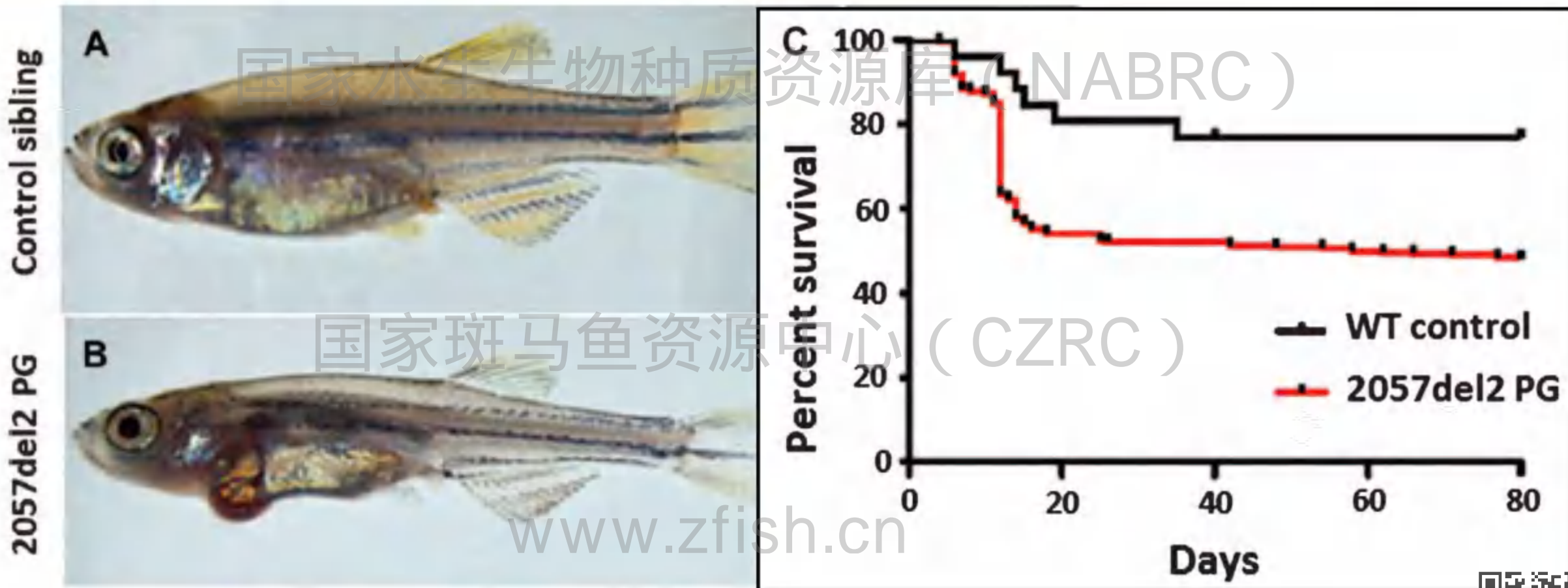


# 人源化模型: $JUP^{2057del2}$

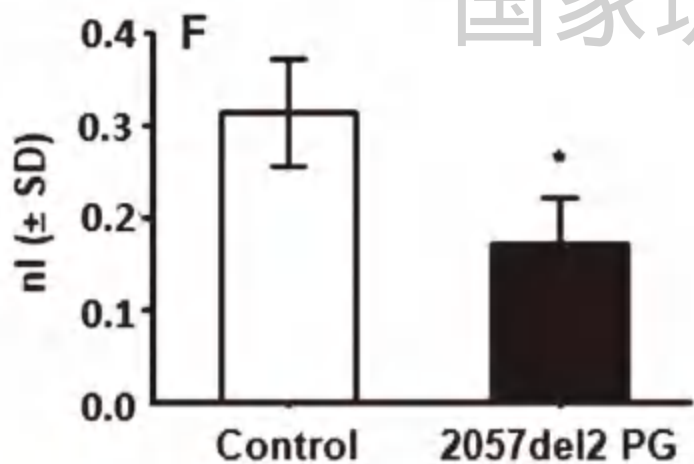
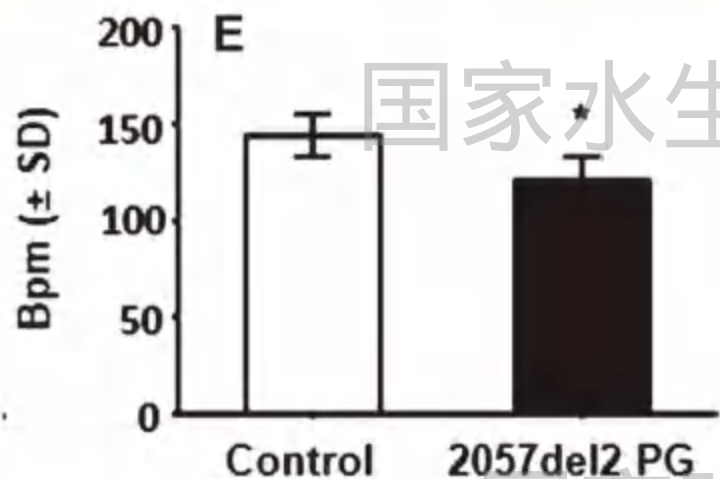
- 致心律失常性心肌病 (ACM), 是青年人猝死的一种重要病因
- 已知细胞桥粒蛋白 (*plakoglobin*, JUP) 的变异, 引发心肌细胞病变, 是ACM的重要原因



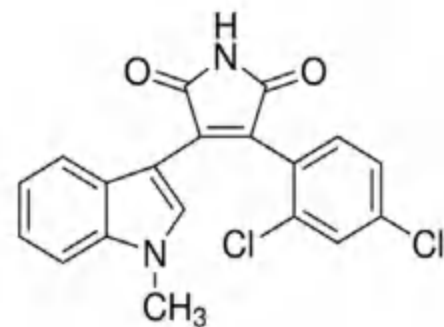
# 人源化模型: $JUP^{2057del2}$



# 人源化模型: $JUP^{2057del2}$



- 4200 small molecules
- 25 larvae per compound
- 50 hits first round
- >50 larvae per compound in second test
- 3 compounds confirmed
- Best candidate: SB216763

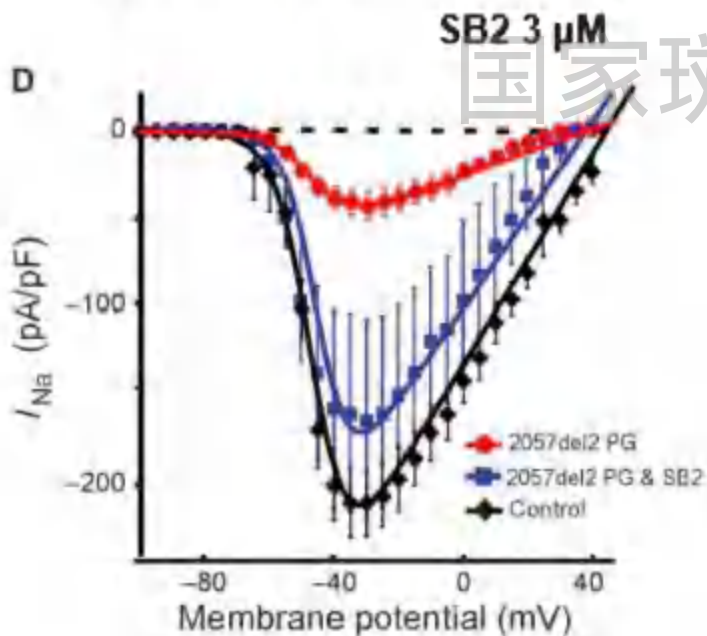
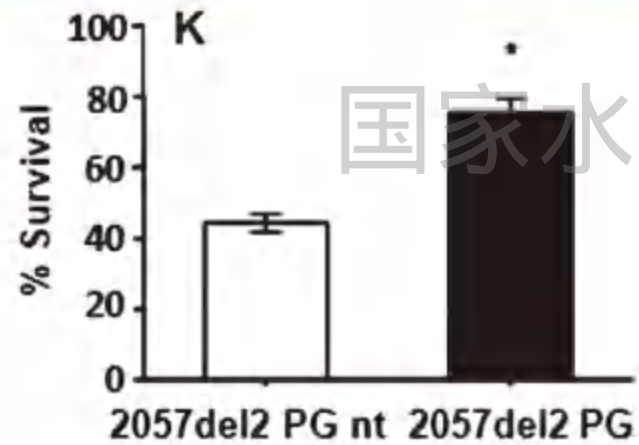


www.zfish.cn



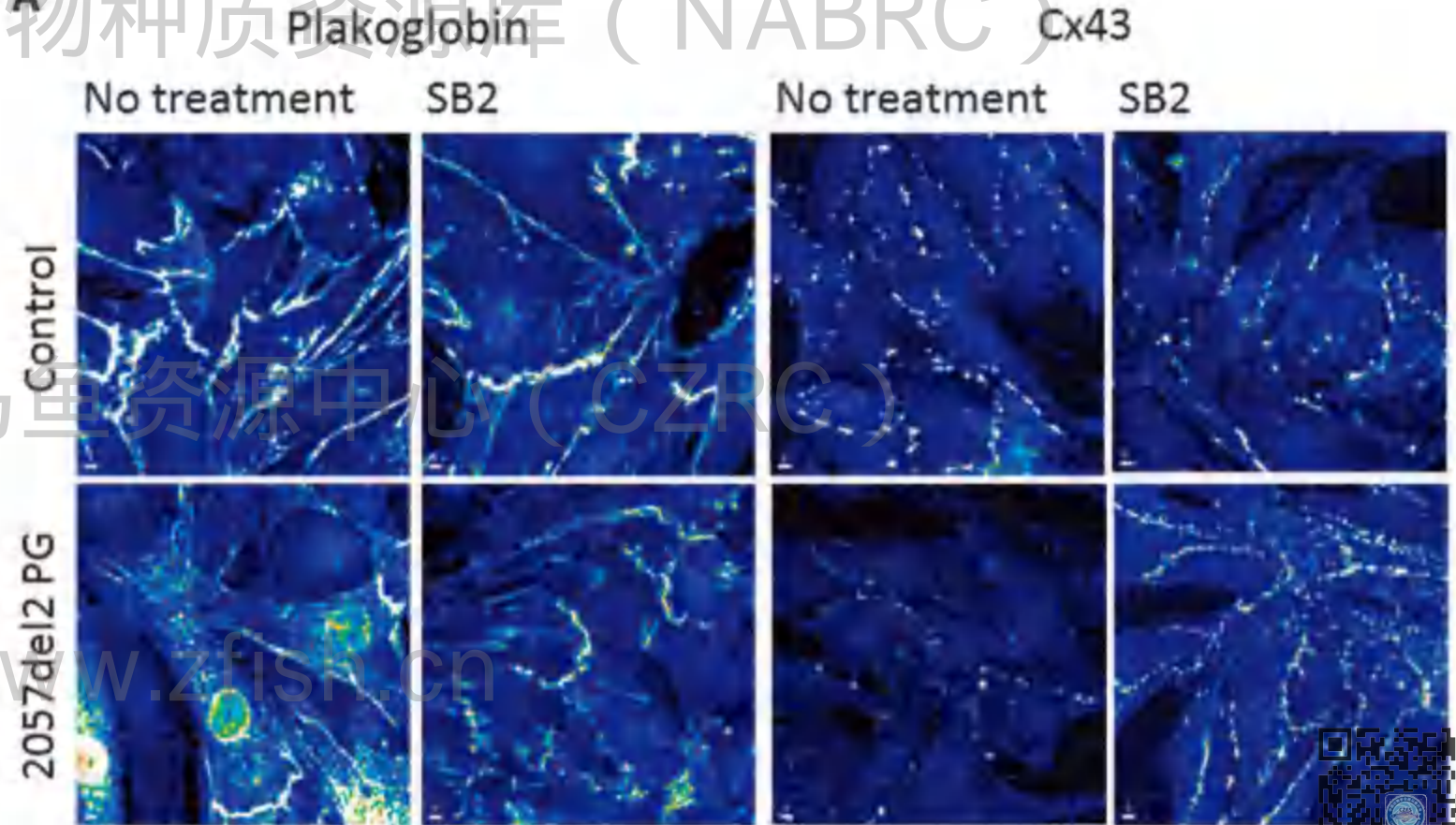


# 人源化模型: $JUP^{2057del2}$



国家水生生物种质资源库 (NABRC)

**A**



www.zfish.cn



# 人类疾病构建方式

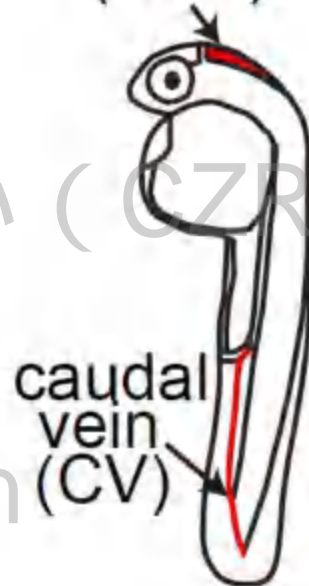
- 构建国家致病基因物种资源库 (NABRC)
- 人源化模型
- 转基因模型 (标记工具)  
国家斑马鱼资源中心 (CZRC)
- 转基因模型 (致病工具)
- 外部干预性模型 [www.zfish.cn](http://www.zfish.cn)



# 转基因工具：荧光标记免疫学过程



A  
hindbrain  
ventricle  
(HBV)



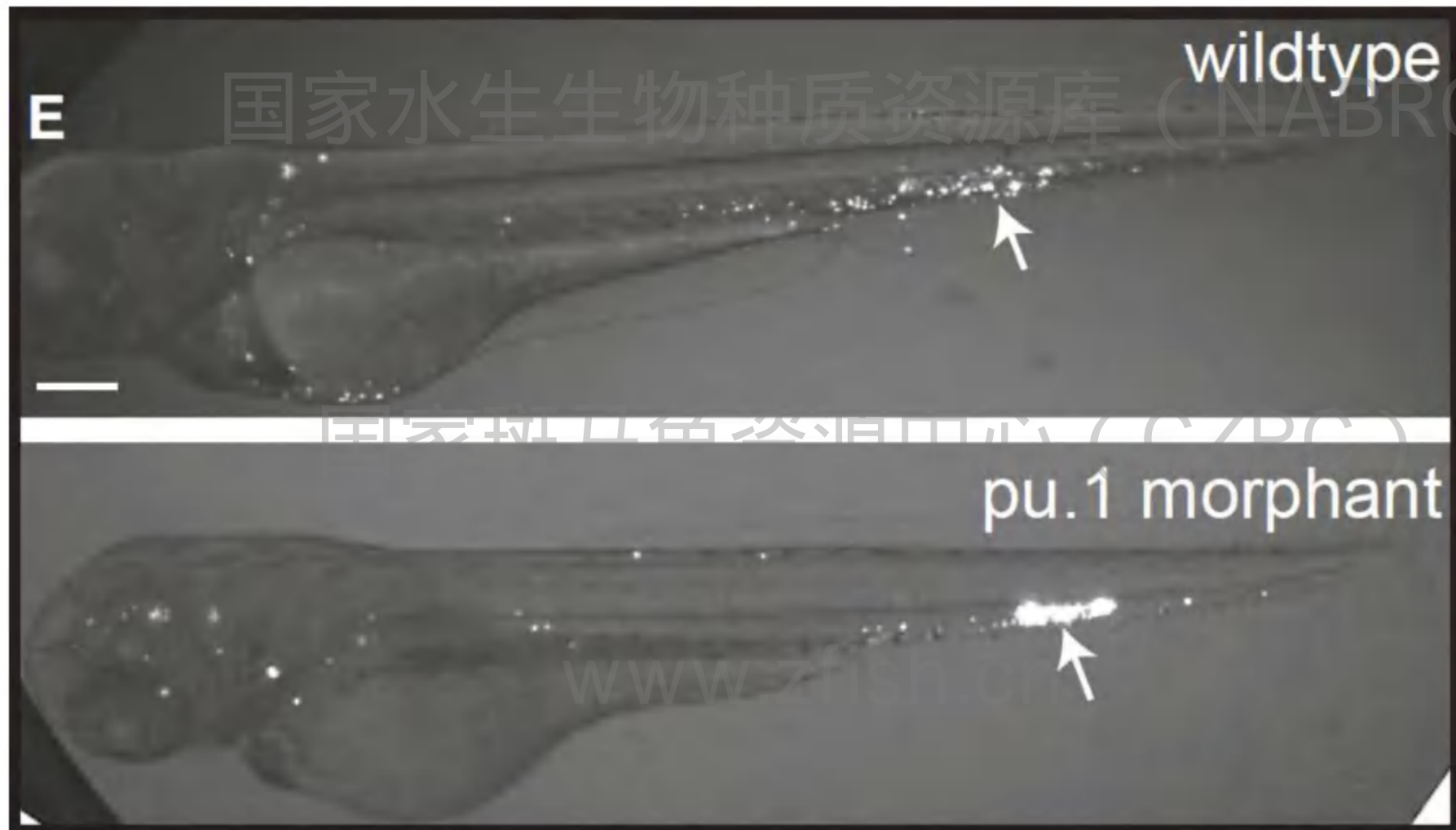
caudal  
vein  
(CV)



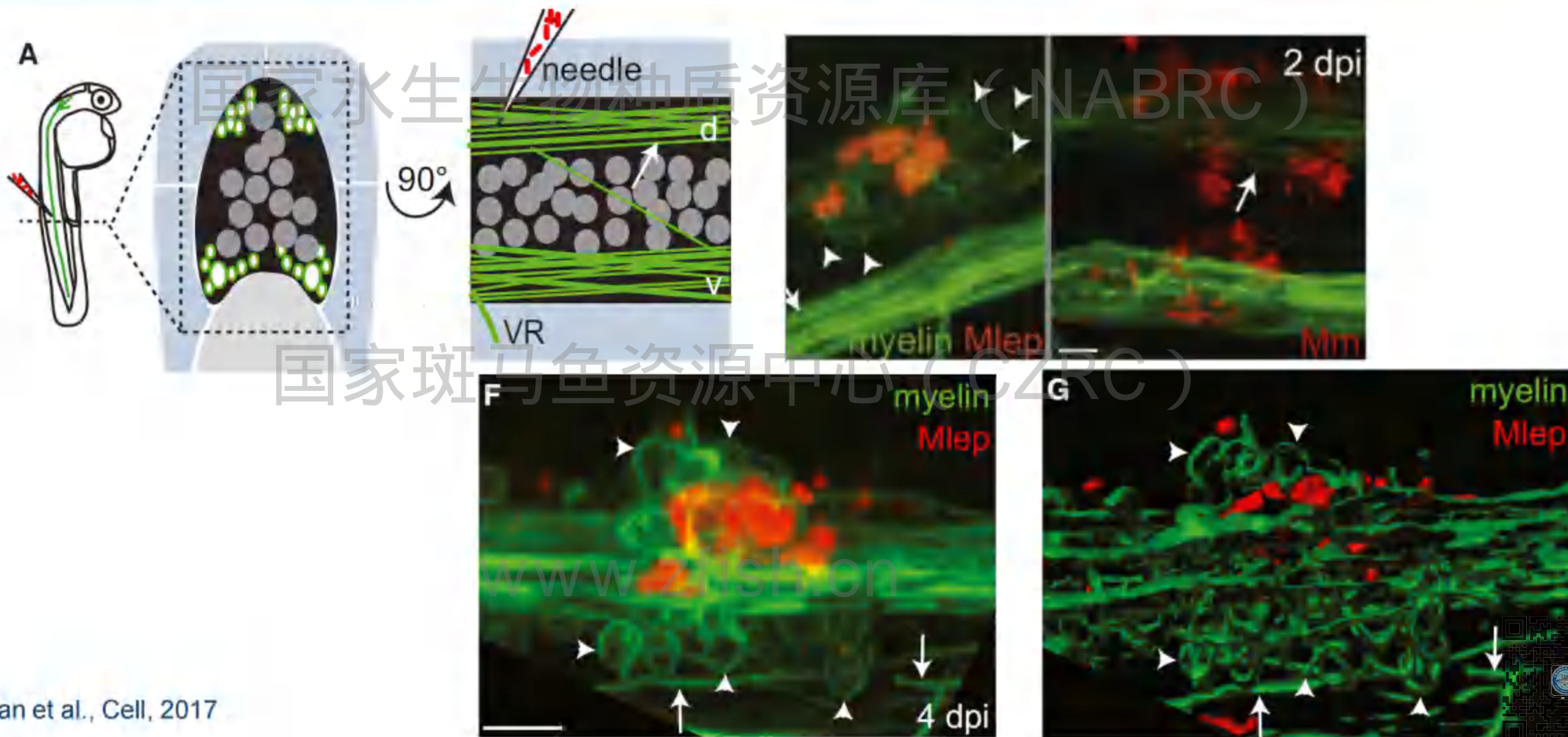
- 血管标记: *Tg(kdrl:dsRed)*
- 成髓鞘胶质细胞: *Tg(mbp:CAAX-GFP)*
- 巨噬细胞: *Tg(mpeg1:Brainbow)*
- 中性粒细胞: *Tg(lyz:EGFP)*
- 巨噬细胞: *Tg(mpeg1:YFP)*
- 荧光标记细菌



# 转基因工具：荧光标记免疫学过程



# 转基因工具：荧光标记免疫学过程



# 转基因工具：荧光标记免疫学过程

国家水生生物种质资源库 (NABRC)

国家斑马鱼资源中心 (CZRC)

[www.zfish.cn](http://www.zfish.cn)

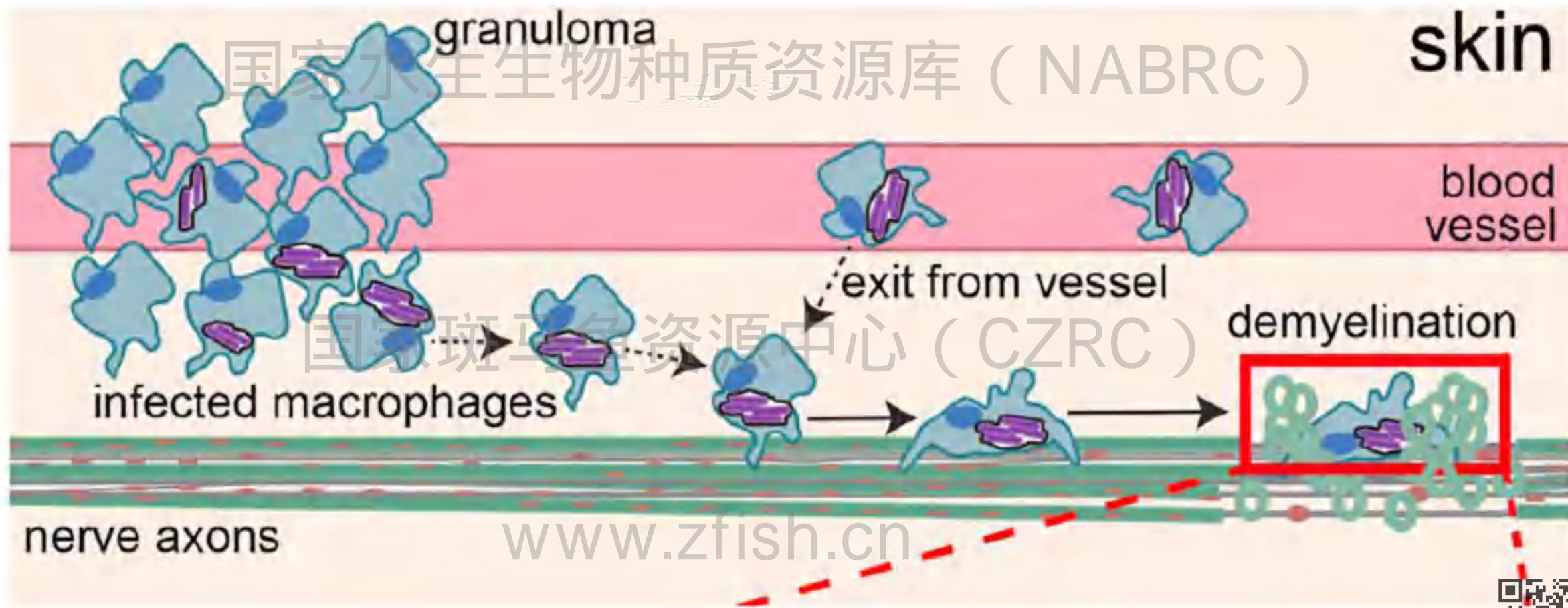
myelin *M. leprae* macrophages

10  $\mu$ m

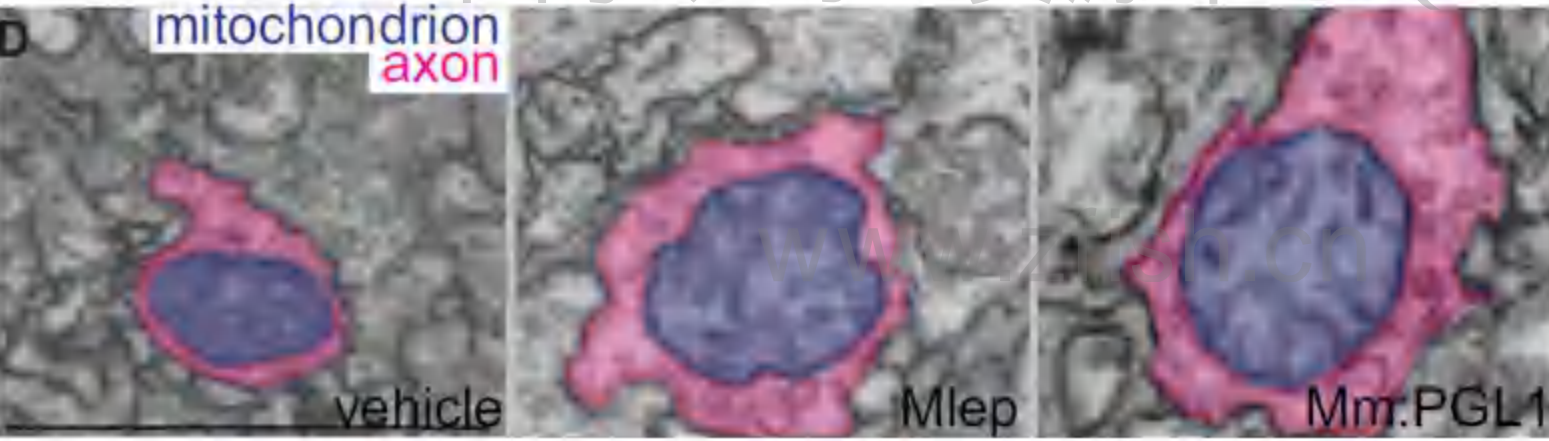
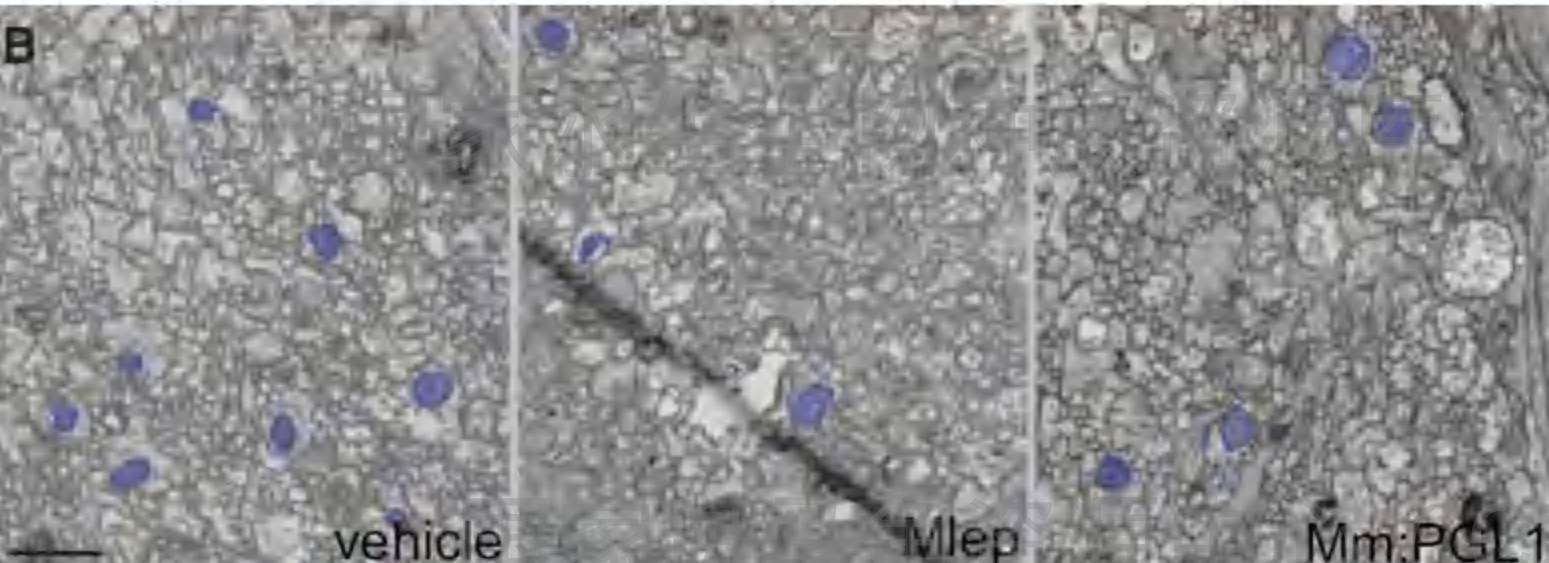


Madigan et al.  
Cell, 2017

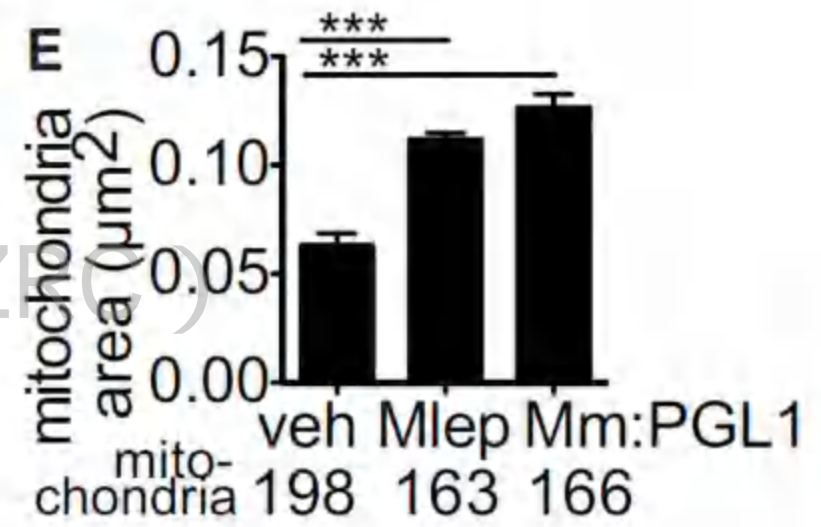
# 转基因工具：荧光标记免疫学过程



# Axonal Damage Is Associated with Mitochondrial Swelling

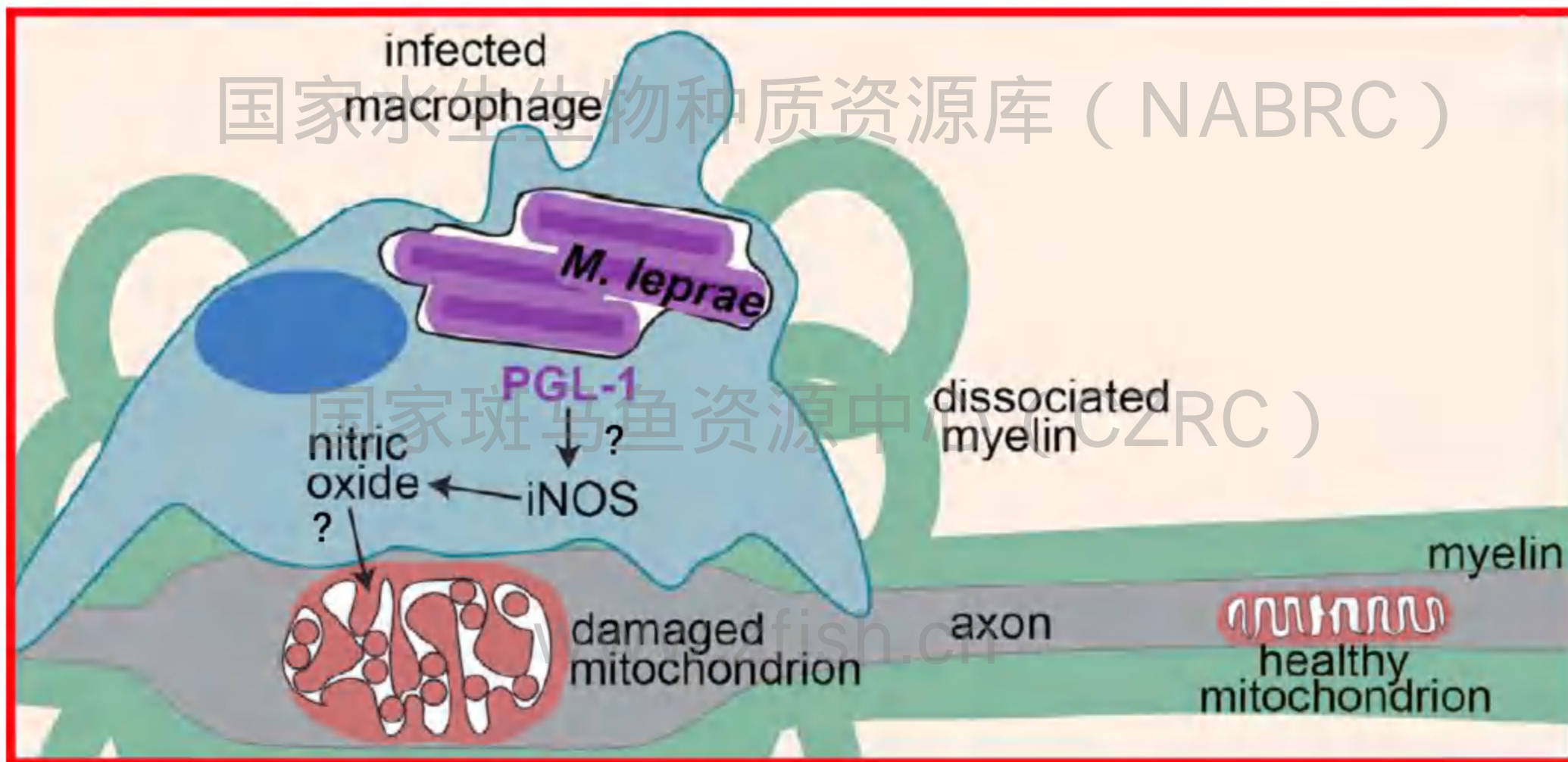


(NABRC)





# 转基因工具：荧光标记免疫学过程



# 人类疾病构建方式

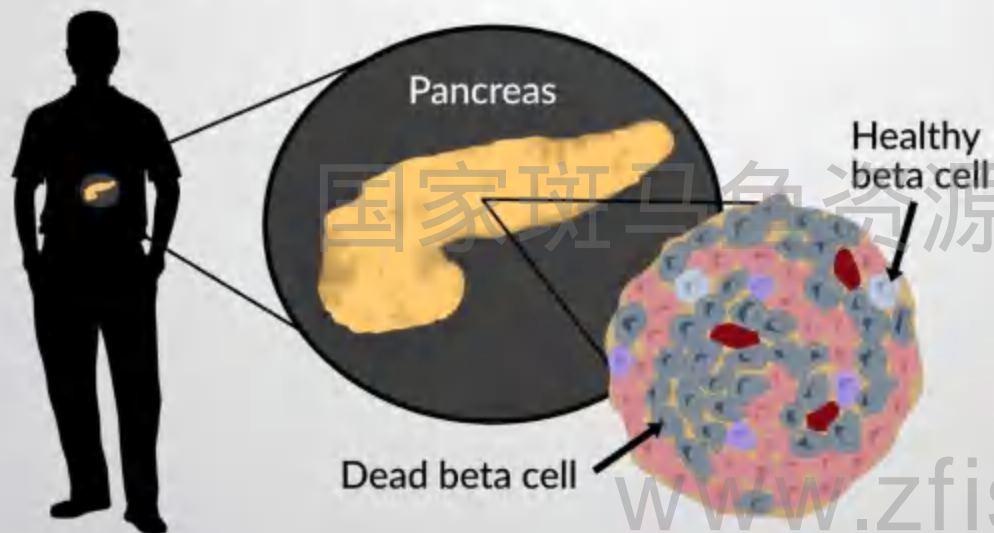
- 构建国家致病基因物种资源库 (NABRC)
- 人源化模型
- 转基因模型 (标记工具)  
国家斑马鱼资源中心 (CZRC)
- 转基因模型 (致病工具)
- 外部干预性模型 [www.zfish.cn](http://www.zfish.cn)



# 转基因模型：致病工具

- I型糖尿病：胰腺β细胞自身免疫性破坏

Type 1 Diabetes Mellitus

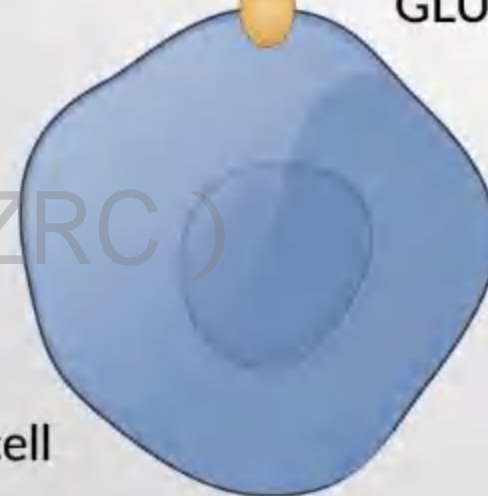


N-acetylglucosamine

GLUT2 receptor

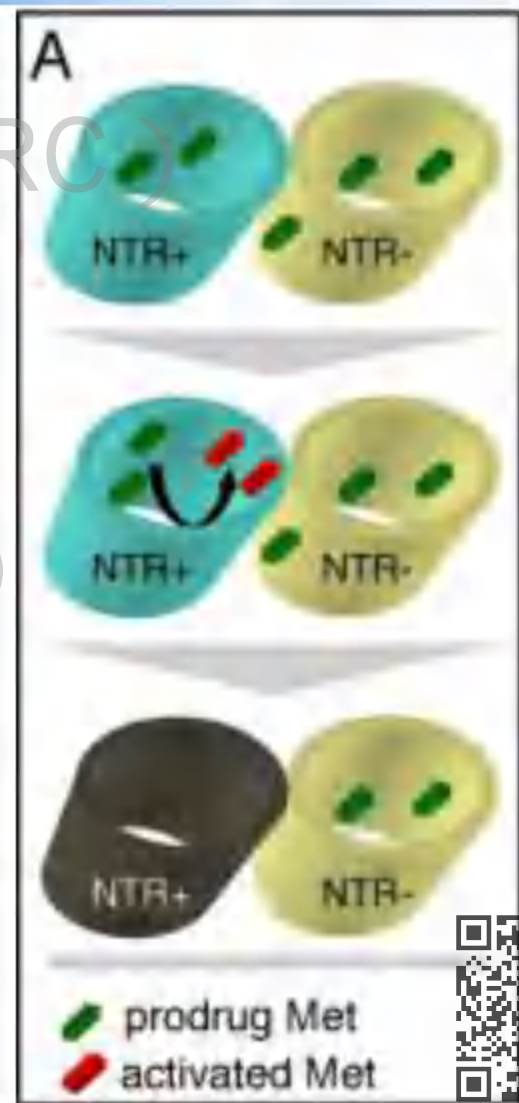
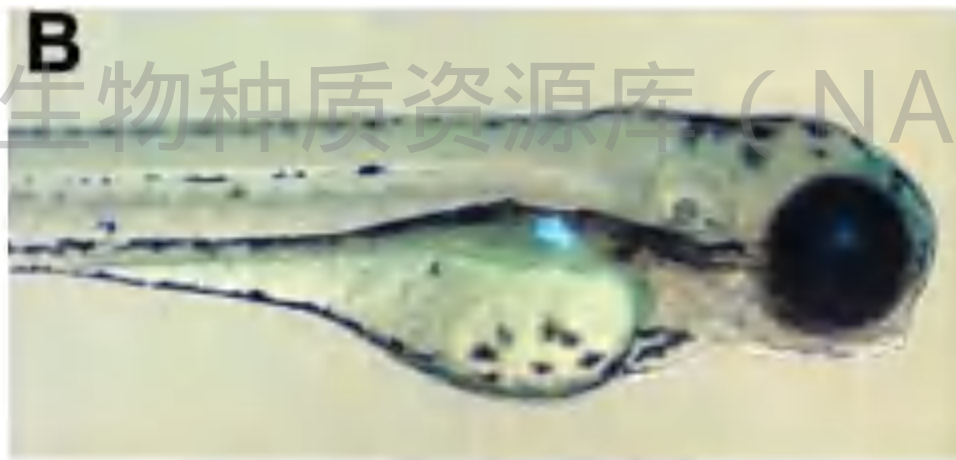
Pancreatic beta cell

Insulin



# 转基因模型：致病工具

- I型糖尿病：胰腺β细胞自身免疫性破坏
- 斑马鱼在发育的第一周，只有一颗胰岛
- 双重转基因品系：特异性标记胰岛细胞，和特异性在胰岛中产生硝基还原酶（NTR）
- 以甲硝哒唑（Mtz）处理特异性杀灭表达NTR的细胞

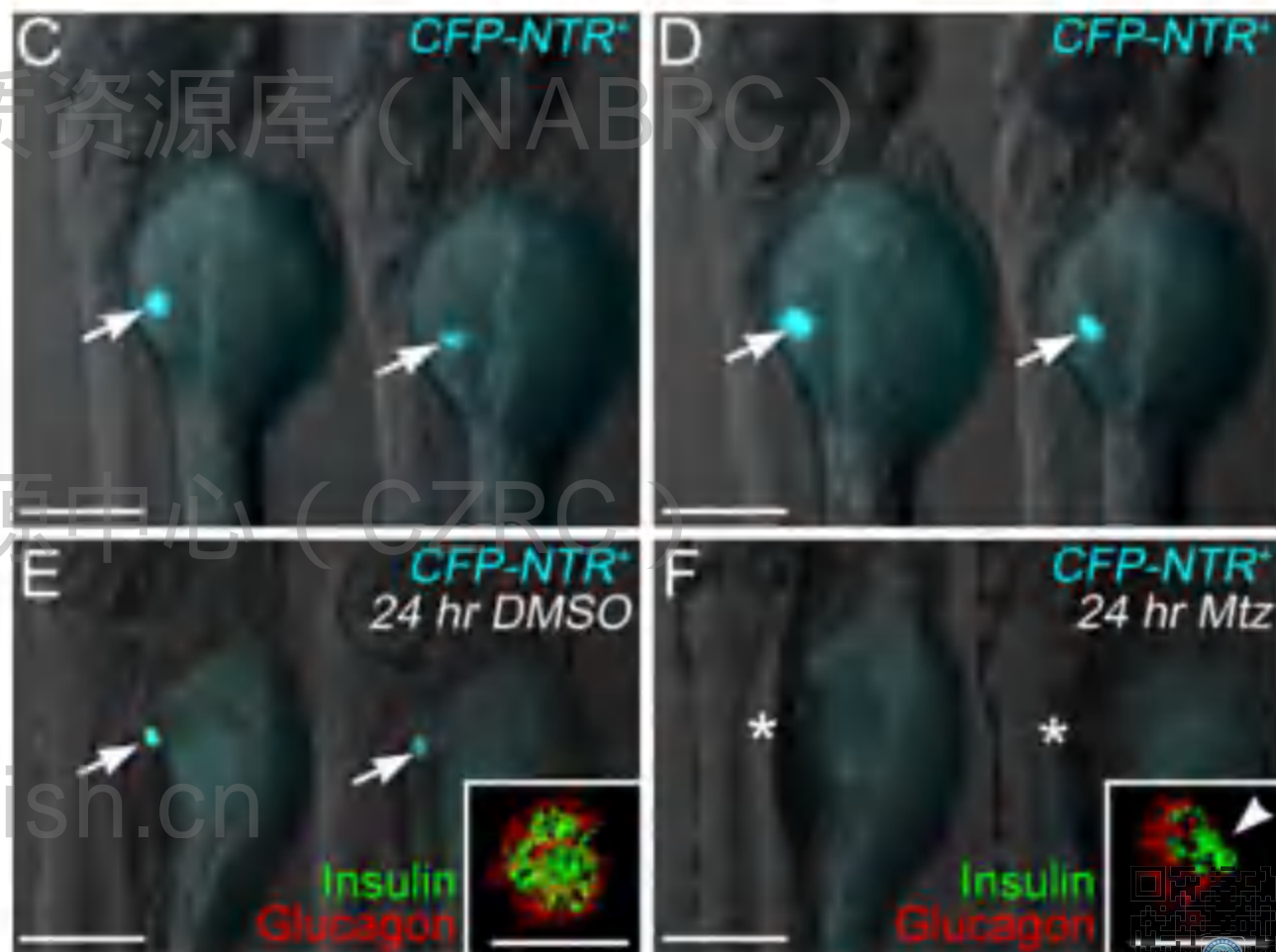


www.zfish.cn

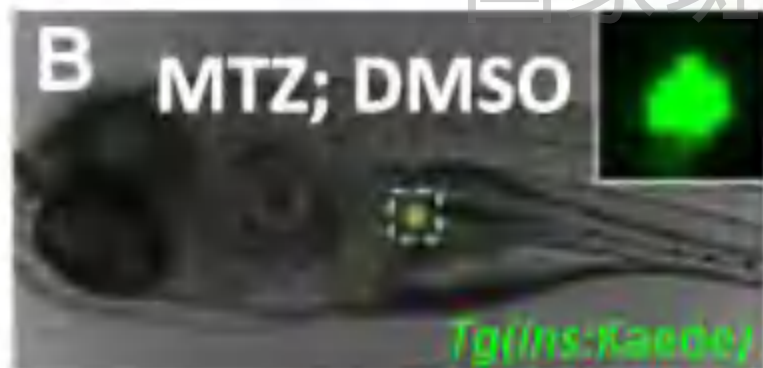
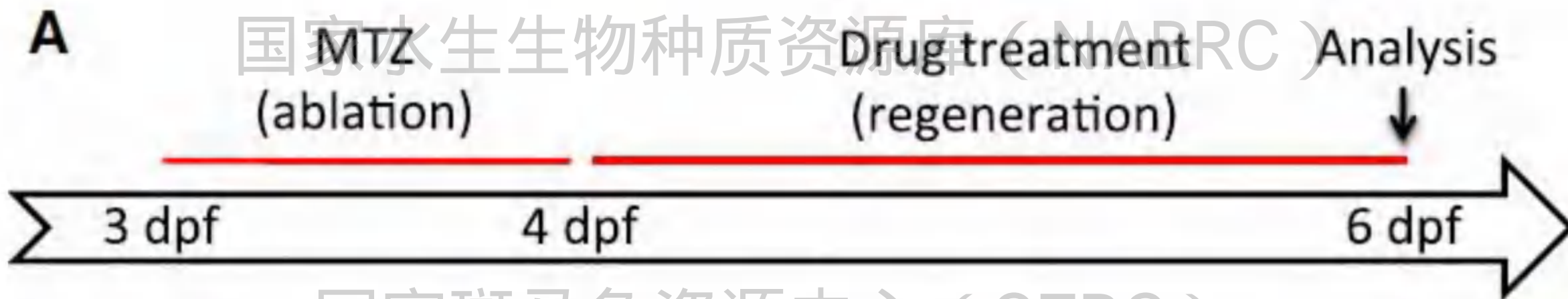


# 转基因模型：致病工具

- 双重转基因品系：特异性标记胰岛细胞，和特异性在胰岛中产生硝基还原酶（NTR）
- 以甲硝哒唑（Mtz）处理特异性杀灭表达NTR的细胞
- 胰岛标记：*Tg(ins:Kaede)*
- NTR表达：*Tg(ins:CFP-NTR)*



# 转基因模型：致病工具



www.zfish.cn

国家斑马鱼资源中心 (CZRC)



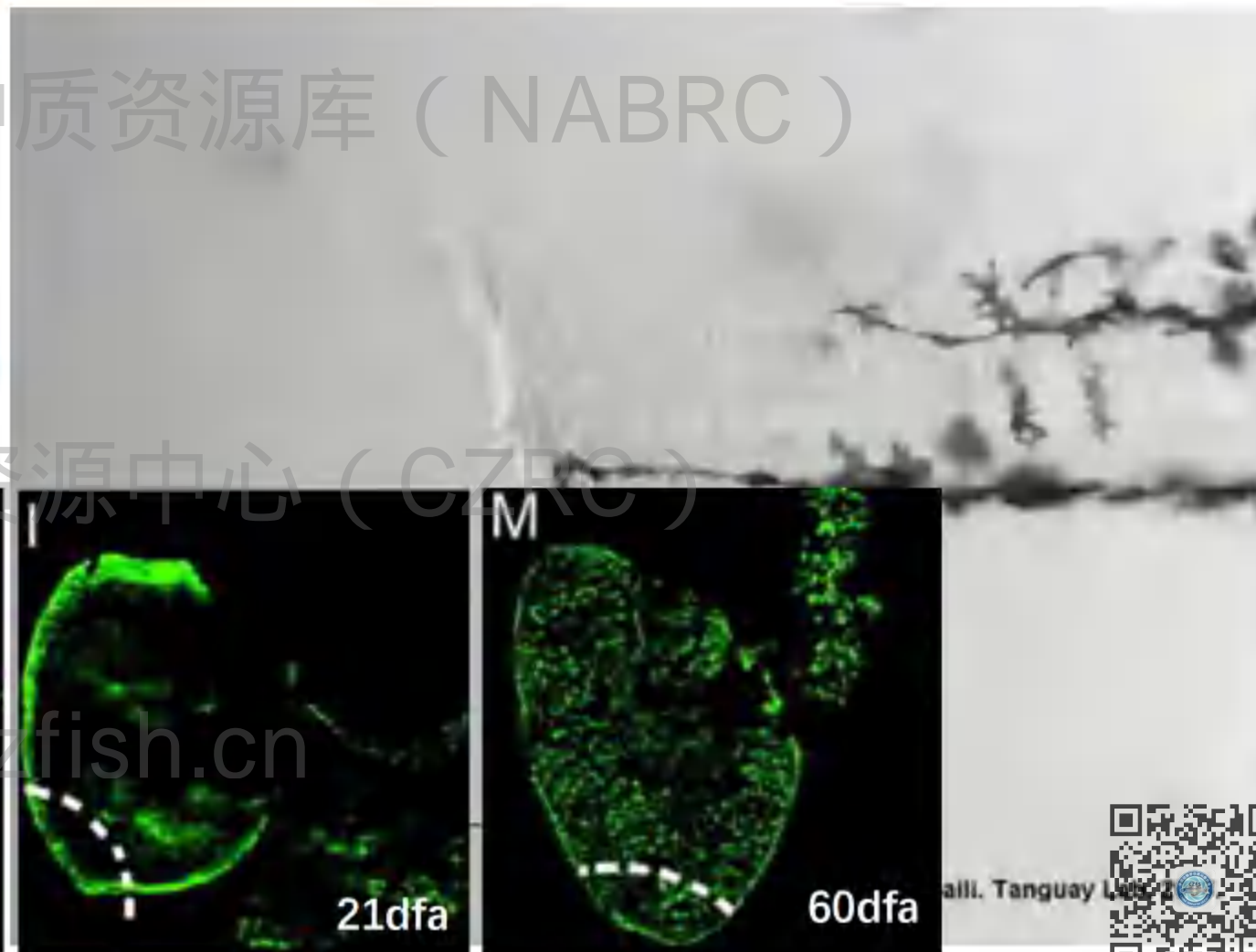
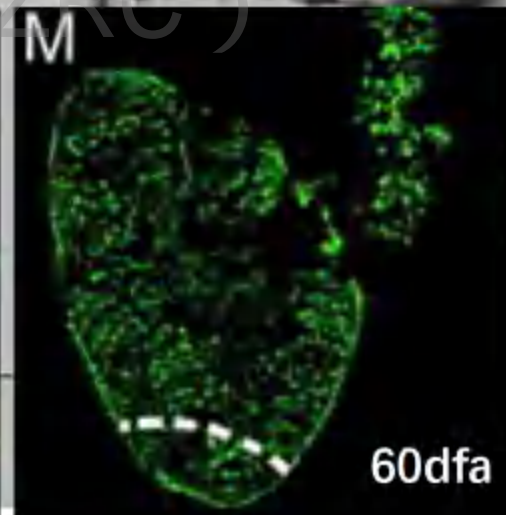
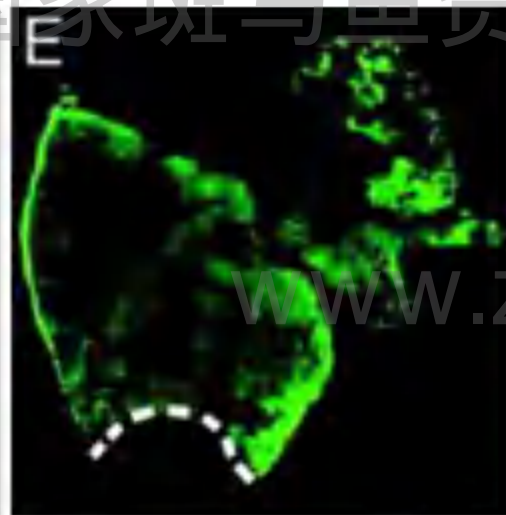
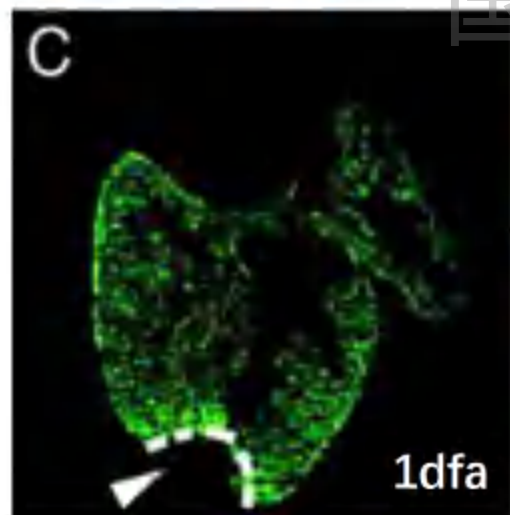
# 人类疾病构建方式

- 构建国家水生生物种质资源库 (NABRC)
- 人源化模型
- 转基因模型 (标记工具)  
国家斑马鱼资源中心 (CZRC)
- 转基因模型 (致病工具)
- 外部干预性模型 [www.zfish.cn](http://www.zfish.cn)



# 外部干预性模型：物理处理

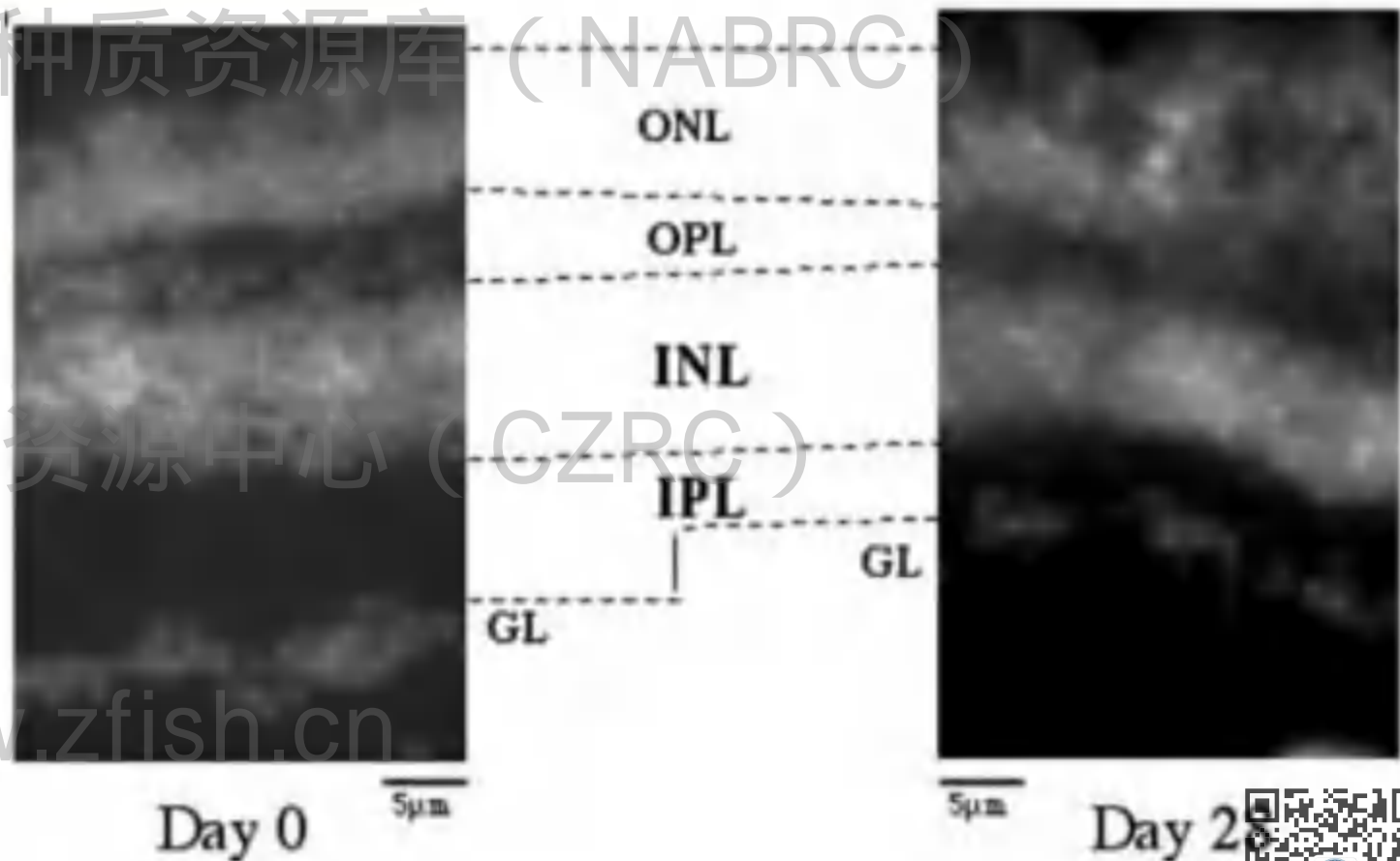
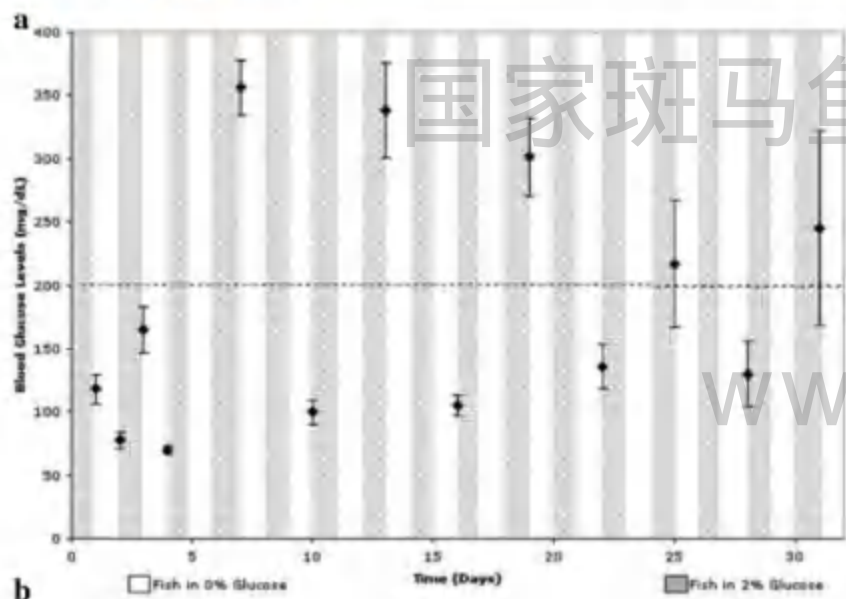
- 斑马鱼是研究损伤修复、组织再生的理想模型
- 已知斑马鱼可以快速修复尾鳍、视网膜、肝脏、纤毛细胞、心脏、神经系统



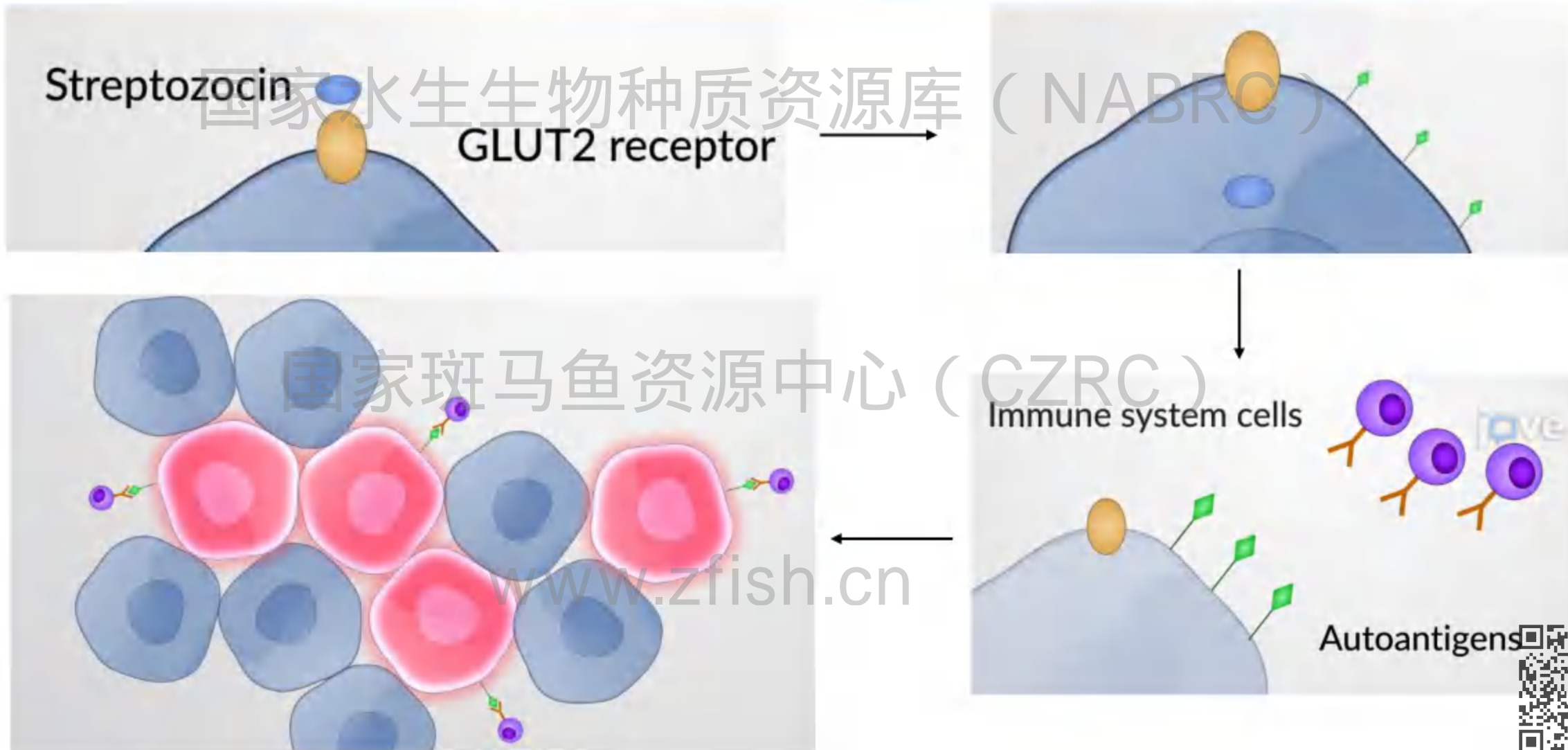


# 外部干预性模型：化合物处理

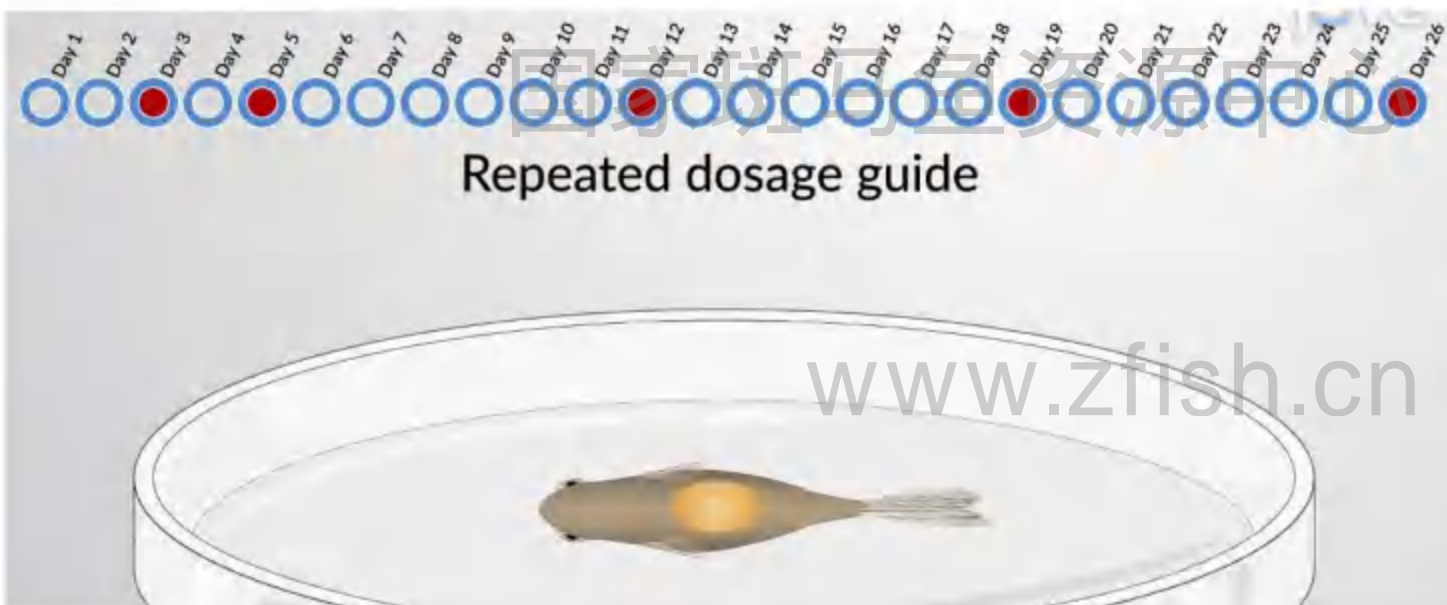
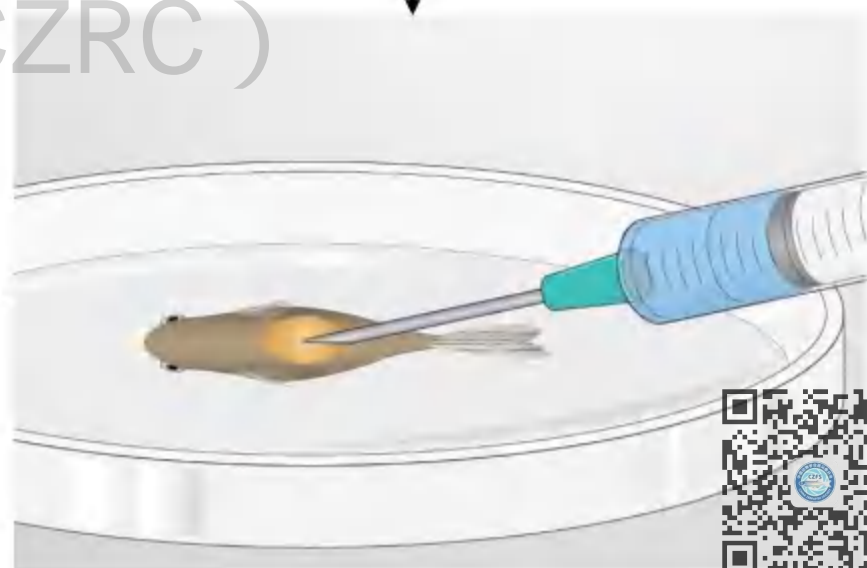
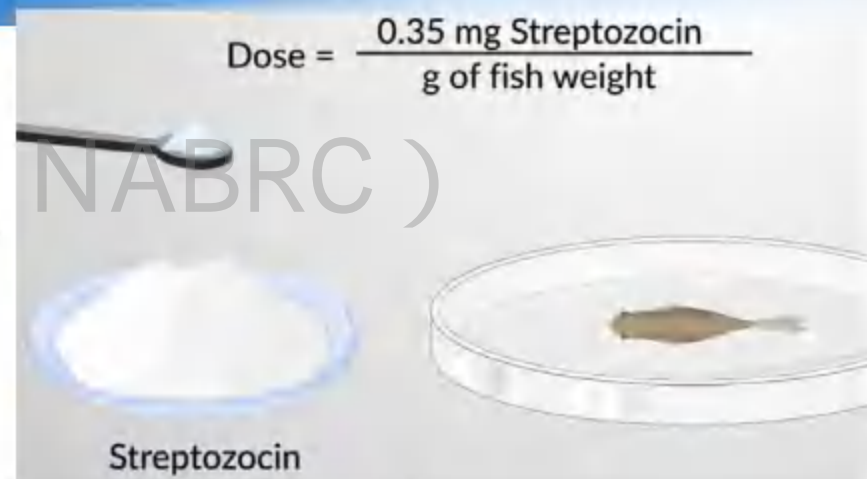
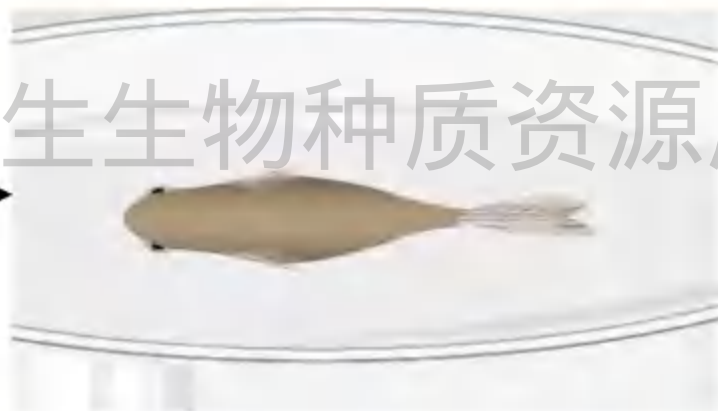
- 最简单的疾病模型——以葡萄糖溶液浸泡斑马鱼胚胎
- 处理28天后，观察糖尿病视网膜膜病变



# I 型糖尿病模型—Streptozocin处理



# I 型糖尿病模型—Streptozocin处理



国家水生生物种质资源库 (NABRC)

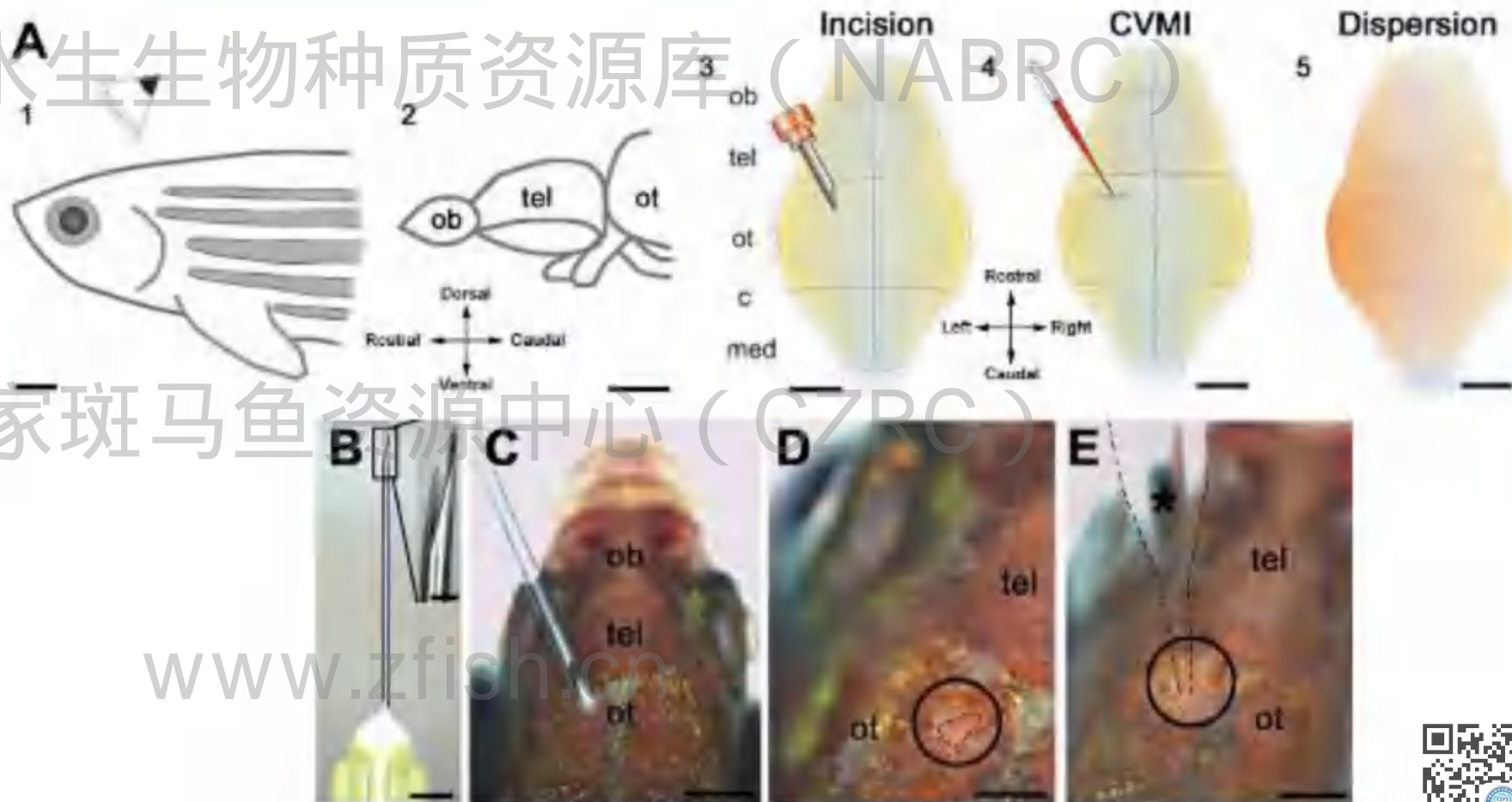
国家斑马鱼资源中心 (CZRC)

[www.zfish.cn](http://www.zfish.cn)



# 阿兹海默症模型：注射Amyloid- $\beta$ 42

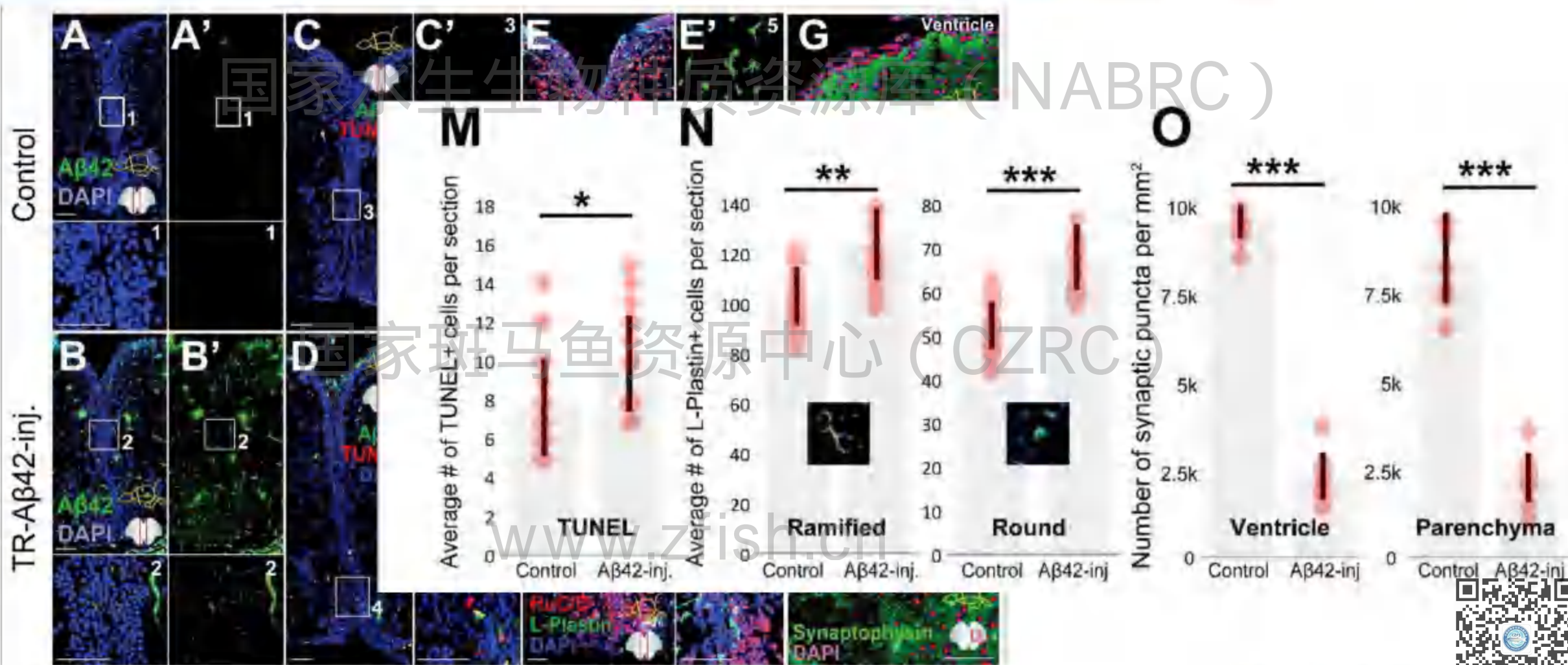
- 阿尔兹海默症 (AD)，记忆和认知功能进行性退化
- $\beta$ -淀粉样蛋白级联
- Tau蛋白异常修饰
- cholinergic neuron 损伤



www.zfish.cn



# 阿兹海默症模型：注射Amyloid- $\beta$ 42



# 斑马鱼人类疾病模型

## 疾病类型

- 遗传发育类疾病
- 癌症
- 心血管疾病
- 肝/肾/代谢相关疾病
- 感染与免疫模型
- 肌肉/骨骼相关疾病
- 血液发生/血液健康类疾病
- 炎症/凝血/组织再生类疾病
- 神经系统疾病

## 模型构建类型

- 构建人类致病基因的同源基因的突变
- 人源化模型
- 转基因模型（标记工具）
- 转基因模型（致病工具）
- 外部干预性模型



国家水生生物种质资源库 (NABRC)

**本讲内容完毕**

**欢迎交流**

国家斑马鱼资源中心 (CZRC)



国家斑马鱼资源中心  
CHINA ZEBRAFISH RESOURCE CENTER

www.zfish.cn



中国斑马鱼信息中心

