

刘延英. 斑马鱼模型在神经退行性疾病研究中的应用进展 [J]. 中国实验动物学报, 2023, 31(10): 1361-1367.

Liu YY. Progress in the application of the zebrafish models in the study of neurodegenerative diseases [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2023, 31(10): 1361-1367.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2023.10.014

斑马鱼模型在神经退行性疾病研究中的应用进展

刘延英*

(青岛黄海学院医学院基础医学教研室, 山东 青岛 266427)

【摘要】 随着老龄化社会的进程加快,神经退行性疾病发病率呈现逐年上升趋势。斑马鱼因拥有其他模式动物所不具备的优点,作为模式动物被广泛应用于医学和生命科学的各个研究领域。本文就近年来斑马鱼在常见的神经退行性疾病,如阿尔茨海默病、帕金森病、亨廷顿舞蹈症、肌萎缩侧索硬化、脊髓性肌萎缩、遗传性痉挛性截瘫及其他神经系统相关疾病的研究应用进行综述。

【关键词】 神经退行性疾病;斑马鱼;阿尔茨海默病;帕金森病;亨廷顿舞蹈症

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1005-4847 (2023) 10-1361-07

Progress in the application of the zebrafish models in the study of neurodegenerative diseases

LIU Yanying*

(Department of Basic Medicine, School of Medicine, Qingdao Huanghai University, Qingdao 266427, China)

Corresponding author: LIU Yanying. E-mail: lldj2006@163.com

【Abstract】 With the process of the aging society, the incidence rate of neurodegenerative diseases is increasing year by year. Zebrafish as a model organism has been widely used in various research fields of medicine and life science due to its many advantages that other model organisms do not have. This article reviews the application and progress of zebrafish in the research of several common neurodegenerative diseases in recent years, including Alzheimer's disease, Parkinson's disease, Huntington's disease, amyotrophic lateral sclerosis, spinal muscular atrophy, hereditary spastic paraplegia, and other diseases related to the nervous system.

【Keywords】 neurodegenerative diseases; zebrafish; Alzheimer's disease; Parkinson's disease; Huntington's disease

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

斑马鱼(zebrafish, *Danio rerio*)是原产于印度东部、巴基斯坦、尼泊尔等地的一种热带淡水硬骨鱼,属于辐鳍亚纲(Actinopterygii)、鲤科(Cyprinidae)、短担尼鱼属(*Danio*),因其体侧有类似斑马样条纹而得名。斑马鱼成鱼体长一般约为3~5 cm,寿命约为2~3年。19世纪70年代,美国俄勒冈大学著名遗传学家 George Streisinger 研究小组对斑马鱼进行了系统研究,为斑马鱼日后能够成为一种模式动物奠定了基础。后来,随着斑马鱼基因突变体筛选成功、测序技术和相关遗传操作技术的发展,斑马鱼以其独特的优势成为一种能够将胚胎学、遗传学和分子生物学有机结合在一起的模式动物被用于

名遗传学家 George Streisinger 研究小组对斑马鱼进行了系统研究,为斑马鱼日后能够成为一种模式动物奠定了基础。后来,随着斑马鱼基因突变体筛选成功、测序技术和相关遗传操作技术的发展,斑马鱼以其独特的优势成为一种能够将胚胎学、遗传学和分子生物学有机结合在一起的模式动物被用于

【基金项目】 青岛黄海学院博士科研启动基金项目(2021boshi01),青岛黄海学院教学改革研究项目(hhxyjg2021),山东省自然科学基金项目(ZR2022MC192)。

Funded by the Doctoral Research Startup Funding from Qingdao Huanghai University (2021boshi01), School Teaching Reform Project of Qingdao Huanghai University (hhxyjg2021), the Shandong Provincial Natural Science Foundation (ZR2022MC192).

【作者简介】 刘延英,女,博士,研究方向:神经退行性疾病研究。Email: lldj2006@163.com

神经发育、遗传学和毒理学等相关研究领域。由于斑马鱼的基因序列、信号传导通路与人类保持高度相似性,被用于某些疾病模型制备及药物筛选、器官发育与再生、生物安全等方面的研究^[1-2]。研究表明,斑马鱼神经系统的基本解剖结构、包含的细胞群和化学成分与人类神经系统在整体上相似且在进化上保守^[3],已成为研究人类神经系统疾病发病机制的理想模式动物。本文就近年来,斑马鱼作为模式动物用于神经退行性疾病以及与神经系统相关疾病的研究进行综述。

1 斑马鱼

斑马鱼的生物学特性及特点包括:(1)体外发育、胚胎透明和强大的器官再生能力。随着活体成像技术和遗传学操作技术的发展,斑马鱼已为研究器官发育和再生及某些疾病的发病机制和病理过程提供了理想的操作平台。(2)极强的繁殖能力、成熟周期短和廉价的饲养成本等特点使斑马鱼在用于大规模遗传筛选、化合物筛选和小分子化合物的高通量筛选时优于小鼠等其他哺乳类动物。(3)与细胞培养时忽略内环境的影响不同,斑马鱼在被用于药物筛选时能够提供活的生物有机体整体的毒理信息,增加了获得信息的可靠性。此外,在斑马鱼早期胚胎中,其血脑屏障的不完整性有利于药物进入中枢神经系统,为研究人员进行大规模药物筛选提供了一个既经济又有效的筛选工具^[4]。总之,与其他脊椎模式动物相比,斑马鱼的上述优势,

使其成为研究疾病发病机制的可靠动物模型,在人类某些疾病尤其是神经退行性疾病的发病机制等研究中经常应用。

2 斑马鱼与神经退行性疾病

中枢神经系统常见的神经退行性疾病主要有阿尔茨海默病、帕金森病、亨廷顿舞蹈症等。此外,由运动神经元损伤导致的运动系统疾病包括脊髓性肌萎缩、遗传性痉挛性截瘫和肌萎缩性侧索硬化症等患者最终也发生神经退行性病变。神经退行性疾病的发病机制至今不明。为了明确此类疾病的发病机制,研究者以不同类型的模式动物开展了大量研究。斑马鱼因具有上述不同于其他模式动物的特点,在神经退行性疾病模型的选择上,备受研究者青睐。已被广泛用于阿尔茨海默病等多种常见的神经退行性疾病的研究(图1)。

2.1 阿尔茨海默病

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种起病隐匿、进行性发展的神经系统退行性疾病^[5]。在疾病早期,患者仅表现为老年性健忘,随着病情的进展,患者逐渐出现认知能力损害、人格与性情改变等精神症状,最终死亡。尽管AD的发病机制不明确,但是,现已证明AD的发病与某些蛋白编码基因的改变密切相关^[6]。这些蛋白包括淀粉样前体蛋白(amyloid precursor protein, APP),早老素1(presenilin 1, PSEN1)、早老素2(presenilin 2, PSEN2)、Tau蛋白和载脂蛋白E(apolipoprotein E,

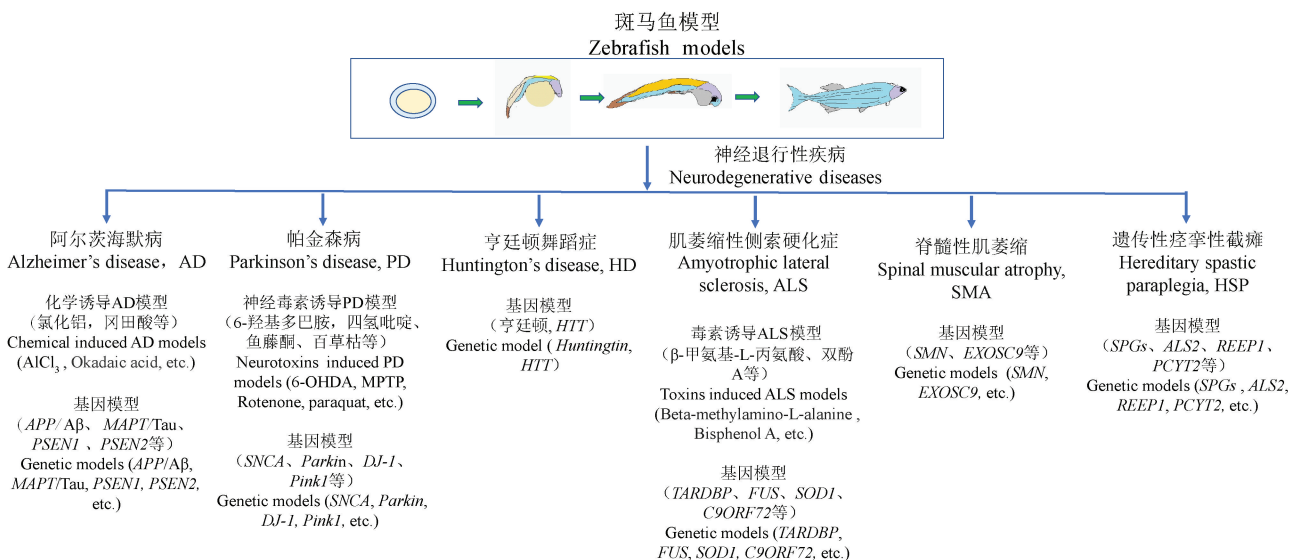


图1 斑马鱼模型用于神经退行性疾病的研究

Figure 1 Zebrafish models used in the study of neurodegenerative diseases

ApoE) 等。

迄今为止,不同的实验室用斑马鱼模式动物开展了上述与 AD 发病密切相关基因的研究,并取得了一些研究成果。在斑马鱼体内存在 *appa* 和 *appb* 两种基因。*Appa* 基因突变的斑马鱼表现为朊病毒依赖的惊厥反应性增强^[7]。*Appa* 和 *appb* 的基因敲除导致反常的室管膜纤毛和小脑室的形成^[8]。通过原位杂交证明两种淀粉样蛋白前体蛋白分别与不同的神经细胞外黏附分子结合,为脊椎动物感觉回路的形成奠定了基础^[9]。此外,纳米药物在斑马鱼体内对 A β 毒性抑制作用的发现,为 AD 的治疗提供了新思路^[10]。近期研究证明,在含有高度磷酸化 Tau 蛋白的斑马鱼模型中,Surfen 和 oxalyl surfen 可以降低 Tau 的磷酸化和减少神经元的丢失^[11]。另外,利用斑马鱼模型探讨药物通过血脑屏障通透性及对 Tau 蛋白聚集影响的研究,对 AD 治疗药物的靶向传递和提高疗效具有意义^[12]。最近, Kiper 等^[13]对利用斑马鱼基因模型研究 AD 的病理进展进行了详细归纳和总结。

在斑马鱼体内,*psen1* 突变对机体的影响与年龄相关。例如,在年龄为 7 d 的斑马鱼,*psen1* 基因突变可影响机体内的氧化磷酸化、细胞外基质和铁离子稳态等^[14];而在成年斑马鱼(年龄:6 ~ 24 月)*psen1* 基因突变虽然改变了斑马鱼对低氧的反应^[15],但是其脑血管结构并未发生变化^[16]。*Psen2* 是斑马鱼体内的另外一种 *psen* 基因。据报道,在正常的成年斑马鱼中,*psen2* 基因是黑色素性皮肤色素沉着所必需的^[17]。*Psen2* 基因敲除的斑马鱼幼鱼表现为对刺激的过度运动反应和自噬作用的增强^[18]。将人类 *PSEN2* 基因(K115fs)表达在斑马鱼体内,斑马鱼的大脑则快速衰老^[19]。

斑马鱼除了作为上述基因模式动物研究 AD 的发病机制,也被用于研究其他因素对 AD 发病的影响。例如,以冈田酸(okadaic acid)诱导的 AD 斑马鱼模型发现了镧硫烯酮亚胺-5-乙酯(lanthionine ketimine-5-ethyl ester)的神经保护作用^[20]。上述研究从不同的角度对 AD 的发病机制进行了探讨,证明了斑马鱼用于 AD 研究的可靠性和可行性。

2.2 帕金森病

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种常见的进行性发展的神经系统退行性疾病。PD 的发生是由于中脑黑质-纹状体多巴胺能神经元通路的破坏,引起多巴胺能神经元的大量死亡,导致多巴胺

的合成和分泌减少所致。现已证明与 PD 的发生密切相关的基因包括 *SNCA* (α -synuclein)、*DJ-1*、*PRKN* (parkin)、*PINK1* (PTEN-induced kinase 1) 和 *LRRK2* (leucine-rich repeat kinase 2)^[21] 等。据报道,在胚胎期,将突变 A30P 或 A53T 的 α -synuclein mRNA 注射入斑马鱼体内能够导致幼鱼体内嗅觉纤毛的数量减少和长度缩短^[22]。某些基因敲除或缺失导致斑马鱼出现一些类似 PD 的病理改变。*Pink1* 基因敲除阻碍了多巴胺能神经元的再生^[23];敲除 *park7* (*dj-1*) 基因影响氧化磷酸化过程尤其是对脑转录组中铁反应元件(iron responsive element, IRE) 基因表达的影响,引起线粒体功能失常^[24];缺失 *parkin* 基因引起线粒体功能障碍和多巴胺能神经元丢失^[25] 等。关于 *lrrk2* 基因的作用,至今备受争议。有报道称 *lrrk2* 基因敲除导致斑马鱼胚胎发育畸形,酪氨酸羟化酶阳性神经元数目的减少^[26]。后来, Ren 等^[27]在相同的实验条件下,未能重复出此实验结果。因此,关于 *lrrk2* 在斑马鱼中的作用需要进一步研究与探讨。

PD 的发生除了和上述基因因素有关,与环境因素也密切相关^[28]。这些因素包括 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine, MPTP)、6-羟基多巴胺(6-hydroxydopamine, 6-OHDA)、鱼藤酮(rotenone)、百草枯(paraquat)和其他重金属离子如铁和锌等。近期,利用 MPTP 诱导的斑马鱼 PD 模型,研究者们分别探讨了银杏内酯 B(Ginkgolide B)^[29] 和前花青素(procyanidins)^[30] 的作用;以 6-OHDA 诱导的斑马鱼 PD 模型,不同的实验室分别研究了酪氨酸磷酸酶 1B^[31] 和岩藻黄素的作用^[32];以鱼藤酮诱导的斑马鱼 PD 模型被用于探究益生菌的作用^[33];以百草枯制备的斑马鱼 PD 模型则被用于研究了黏附分子 L1 激动剂模拟物的作用^[34] 等。近期的一篇综述对各种神经毒素分别诱导斑马鱼胚胎或幼鱼成为 PD 模型的神经行为功能进行了系统分析和比较,这将对研究者如何选择合适的神经毒素诱导理想的 PD 模型提供借鉴和参考^[35]。上述这些研究证明,环境毒素作用于斑马鱼可以成功地模拟出 PD 的某些临床症状和/或病理学特征,为进一步明确 PD 的发病机制开辟了一条新途径。

2.3 亨廷顿舞蹈症

亨廷顿舞蹈症(Huntington's disease, HD)是一种常染色体显性遗传性疾病,大多数患者的临床症

状主要表现为进行性运动异常, 不自主的舞蹈样动作, 伴随智力的衰退和精神症状, 最终患者活动能力完全丧失直至死亡。亨廷顿舞蹈病基因同源染色体的成功克隆, 使明确该疾病的病理生理学成为可能。遗传学检查表明, 患者位于第 4 号染色体上的亨廷顿(Huntingtin, *HTT*) 基因有不稳定且数目大于 42 的 CAG 重复序列。因为斑马鱼对亨廷顿舞蹈症基因同源物缺失的反应不同于小鼠^[36], 所以更适合用于 HD 发病机制的研究。以往研究证明, 在发育期的 *htt* 基因缺陷将导致斑马鱼形态学异常和中枢神经系统坏死^[37-38]。最近研究显示, *htt* 在斑马鱼胚胎发育的早期可有可无, 而在斑马鱼后期的发育中发挥重要作用^[39]。斑马鱼模型的应用, 为明确 HD 的发病机制和有效防治 HD 的发生及降低该病的发病率带来希望。

2.4 肌萎缩性侧索硬化症

肌萎缩性侧索硬化症 (amyotrophic lateral

sclerosis, ALS) 是一个发生在脊髓、脑干和运动皮层的运动神经元选择性丢失和颅脑神经核及脊髓前角运动神经元受损的渐进性神经退行性疾病。患者主要表现为肌肉进行性萎缩, 肌张力减退和混合性瘫痪, 晚期可能出现吞咽困难, 最终因呼吸衰竭而死亡。家族遗传性 ALS 与超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 基因 *SOD1* 的突变有关^[40]。近期研究表明, 一种合成的 SOD/过氧化氢酶模拟化合物可以将 *SOD1G93R* 突变斑马鱼 ALS 模型的运动能力提高 30%^[41]。除了 *SOD1* 基因, 其他基因如 *FUS* (fused in sarcoma)、*TARDBP* 和 *C9orf72* 等也与 ALS 的发病有关。据报道, 斑马鱼 *fus* 基因突变模型已经成功构建^[42]。斑马鱼体内 *tardbp* 编码的 TDP-43 寡聚体的形成加速了 ALS 的病理进程^[43]。最近, 通过综合遗传分析 ALS 遗传的可能性, 研究者提供了核孔缺陷与 ALS 联系起来的重要遗传证据, 确定神经元剪接的改变在 ALS 的重要

表 1 斑马鱼模型用于其他神经系统相关疾病的研究

疾病 Disease	斑马鱼模型 Zebrafish models	主要效应/变化 Major effects/changes	参考文献 Reference
结节性硬化症 Tuberous sclerosis complex (TSC)	野生型和 <i>Tsc2</i> ^{-/-} Wild type (WT) and <i>Tsc2</i> ^{-/-}	在结节性硬化症, 致病转录因子 SPI1/PU.1 上调 Upregulation of pathogenic transcription factor SPI1/PU.1 in TSC	[52]
视网膜疾病 Retina disease	野生型, 转基因 (<i>vsx1</i> ; Gal4) q26 和转基因 (<i>14xUAS</i> ; memTagRFP-T) WT, Tg (<i>vsx1</i> ; Gal4) q26) and Tg (<i>14xUAS</i> ; memTagRFP-T)	神经再生和分化 Neurogenesis and differentiation	[53]
多发性硬化 Multiple sclerosis	野生型和 <i>myd88</i> ^{-/-} WT and <i>myd88</i> ^{-/-}	髓鞘和轴突损伤 Myelin and axonal damage	[54]
胎儿运动障碍 Fetal akinesia	野生型和 <i>Nup88</i> ^{sa2206} WT and <i>Nup88</i> ^{sa2206}	运动行为和功能表型的变化 Changes in locomotor behavior and function phenotype	[55]
脊髓小脑性共济失调 Spinocerebellar ataxia	TLN 系和 TLN 转基因 (<i>la118Tg</i> ; Tg (<i>aldoca</i> ; <i>gap43-Venus</i>)) TLN strain and TLN transgenic line (<i>la118Tg</i> ; Tg (<i>aldoca</i> ; <i>gap43-Venus</i>))	发育中的浦肯野细胞 Purkinje cells in development	[56]
遗传性失明 Inherited blindness	失明幼鱼和对照 Dye larvae and controls	视觉功能和视网膜形态 Visual function and retinal morphology	[57]
沃尔弗拉姆综合征 Wolfram syndrome	野生型、 <i>wfs1a</i> ^{-/-} 和 <i>wfs1b</i> ^{-/-} WT, <i>wfs1a</i> ^{-/-} and <i>wfs1b</i> ^{-/-}	视觉功能障碍和神经元发育迟缓 Visual dysfunction and delayed neuronal development	[58]
腓骨肌萎缩症 Charcot-Marie-Tooth disease	转基因 (<i>ngn1</i> ; GFP)、转基因 (<i>mnx1</i> ; mCherry) Tg (<i>ngn1</i> ; GFP), Tg (<i>mnx1</i> ; mCherry)	发育中斑马鱼的运动神经元和感觉神经元 Motor and sensory neurons in developing zebrafish	[59]
骨质疏松症 Osteoporosis	野生型 AB-系、转基因 (<i>sp7</i> ; EGFP) Wild type AB-strain, Tg (<i>sp7</i> ; EGFP)	骨损伤 Bone damage	[60]
肥胖症 Obesity	野生型 AB-系 Wild type AB-strain	内脏脂肪组织、血浆甘油三酯和总胆固醇 Visceral adipose tissue, plasma triglycerides and total cholesterol	[61]

性^[44]。关于 *C9orf72* 基因与 ALS 之间关系的研究, Fortier 等^[45]对 *c9orf72* 相关 ALS 病理学的斑马鱼模型进行了概括总结,讨论了在理解疾病的发病机制方面的价值以及在药物研发中的潜在用途。

2.5 脊髓性肌萎缩

脊髓性肌萎缩(spinal muscular atrophy, SMA)是一种常染色体隐性遗传的神经退行性疾病。患者的临床表现为进行性对称性以肢体近端为主的广泛性弛缓性麻痹和肌肉萎缩,但其智力发育及感觉均正常。研究证明, SMA 的发病机制与维持运动神经元存活的蛋白(survival motor neuron, SMN)水平下降有关。与人类拥有 *SMN1* 和 *SMN2* 两个基因不同,斑马鱼只有一个 *smn* 基因。Boyd 等^[46]报道了在斑马鱼 SMA 模型中,体内生物能量状态调控运动神经元的敏感性和疾病病理进程。斑马鱼 SMA 模型经荧光相关光谱学分析显示其运动神经元轴突中并不存在 SMN 的主动转运^[47]。在斑马鱼中, *exosc9* 基因的改变可以表现出人类脊髓性肌萎缩病的一些特征,影响 RNA 外泌体,导致大脑半球萎缩^[48]。上述研究表明,斑马鱼 SMA 模型的成功建立,为明确该病的发病机制,进行有效的预防和治疗提供了新思路。

2.6 遗传性痉挛性截瘫

遗传性痉挛性截瘫(hereditary spastic paraplegia, HSP)是一种比较少见的家族遗传性疾病,以常染色体显性遗传多见。其病理改变主要是胸段脊髓双侧皮质脊髓束的轴索变性和/或脱髓鞘导致的进行性神经系统退行性疾病。Wood 等^[49]对容易引起 HSP 的第 4 个基因座 *SPG4* 突变和该基因表达产物微管切割蛋白(spastin)的研究证明了对斑马鱼的 *spg4* 基因敲除会导致明显的运动神经元的突触障碍和其他类型神经元连接性下降及广泛的中枢神经细胞凋亡。这些研究成果有助于明确 HSP 的发病机制。*REEP1* 是与 HSP 发病相关的另一基因。在斑马鱼幼鱼中, *reep1* 基因敲除导致运动神经元轴突生长缓慢,运动障碍、线粒体功能失常和氧化应激^[50]。Naef 等^[51]对斑马鱼模型在 HSP 研究中的应用进行了概述。

2.7 斑马鱼模型在其他神经系统相关疾病研究中的应用

斑马鱼除了用于上述常见神经退行性疾病的研究,还用于其他与神经系统相关疾病的研究^[52-61]。这些研究进一步证明,斑马鱼是一种广泛被认可的模

式动物,助力医学发展与进步(见表 1)。

3 结语

斑马鱼模式动物本身也存在不足和应用局限性,如缺乏人类某些重要组织器官,给药途径受限制,国际尚无斑马鱼行为学检测和分析判断的统一标准,检测斑马鱼的抗体制备繁琐且数量较少等,但是此种模式动物的建立为人类明确某些疾病,尤其是神经退行性疾病的发病机制提供了新选择和新途径。斑马鱼不但已经成为研究神经退行性疾病发病机制的一种理想的模式动物,而且在昼夜节律和学习记忆等复杂行为学研究和现代分子遗传机制研究中,也初步成为一种具有潜在应用价值的动物模型。未来,随着新研究技术手段的不断发现和研究策略的改进与完善,斑马鱼这一模式动物的应用将成为早日明确人类神经退行性疾病的发病机制,开发和评价治疗药物的技术工具。

参 考 文 献(References)

- [1] Marques IJ, Lupi E, Mercader N. Model systems for regeneration: zebrafish [J]. Development, 2019, 146(18): dev167692.
- [2] Wang X, Zhang JB, He KJ, et al. Advances of zebrafish in neurodegenerative disease: from models to drug discovery [J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 713963.
- [3] Kalueff AV, Stewart AM, Gerlai R. Zebrafish as an emerging model for studying complex brain disorders [J]. Trends Pharmacol Sci, 2014, 35(2): 63-75.
- [4] Vaz RL, Outeiro TF, Ferreira JJ. Zebrafish as an animal model for drug discovery in Parkinson's disease and other movement disorders: a systematic review [J]. Front Neurol, 2018, 9: 347.
- [5] Grøntvedt GR, Schröder TN, Sando SB, et al. Alzheimer's disease [J]. Curr Biol, 2018, 28(11): R645-R649.
- [6] Kamboh MI. Genomics and functional genomics of Alzheimer's disease [J]. Neurotherapeutics, 2022, 19(1): 152-172.
- [7] Kanyo R, Leighton PLA, Neil GJ, et al. Amyloid- β precursor protein mutant zebrafish exhibit seizure susceptibility that depends on prion protein [J]. Exp Neurol, 2020, 328: 113283.
- [8] Chebli J, Rahmati M, Lashley T, et al. The localization of amyloid precursor protein to ependymal cilia in vertebrates and its role in ciliogenesis and brain development in zebrafish [J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 19115.
- [9] Karuppan SJ, Vogt A, Fischer Z, et al. Members of the vertebrate contactin and amyloid precursor protein families interact through a conserved interface [J]. J Biol Chem, 2022, 298(2): 101541.
- [10] Javed I, Peng G, Xing Y, et al. Inhibition of amyloid beta toxicity in zebrafish with a chaperone-gold nanoparticle dual strategy [J]. Nat Commun, 2019, 10(1): 3780.

- [11] Alavi Naini SM, Soussi-Yanicostas N. Heparan sulfate as a therapeutic target in tauopathies; insights from zebrafish [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2018, 6: 163.
- [12] Zhang W, Kandel N, Zhou Y, et al. Drug delivery of memantine with carbon dots for Alzheimer's disease; blood-brain barrier penetration and inhibition of tau aggregation [J]. *J Colloid Interface Sci*, 2022, 617: 20–31.
- [13] Kiper K, Freeman JL. Use of zebrafish genetic models to study etiology of the amyloid-beta and neurofibrillary tangle pathways in Alzheimer's disease [J]. *Curr Neuroparmacol*, 2022, 20(3): 524–539.
- [14] Dong Y, Newman M, Pederson SM, et al. Transcriptome analyses of 7-day-old zebrafish larvae possessing a familial Alzheimer's disease-like mutation in *psen1* indicate effects on oxidative phosphorylation, ECM and MCM functions, and iron homeostasis [J]. *BMC Genomics*, 2021, 22(1): 211.
- [15] Newman M, Nik HM, Sutherland GT, et al. Accelerated loss of hypoxia response in zebrafish with familial Alzheimer's disease-like mutation of presenilin 1 [J]. *Hum Mol Genet*, 2020, 29(14): 2379–2394.
- [16] Barthelson K, Newman M, Nowell CJ, et al. No observed effect on brain vasculature of Alzheimer's disease-related mutations in the zebrafish presenilin 1 gene [J]. *Mol Brain*, 2021, 14(1): 1–4.
- [17] Jiang H, Newman M, Lardelli M. The zebrafish orthologue of familial Alzheimer's disease gene Presenilin 2 is required for normal adult melanotic skin pigmentation [J]. *PLoS One*, 2018, 13(10): e0206155.
- [18] Barazzuol L, Cieri D, Facchinello N, et al. Unraveling presenilin 2 functions in a knockout zebrafish line to shed light into Alzheimer's disease pathogenesis [J]. *Cells*, 2023, 12(3): 376.
- [19] Hin N, Newman M, Kaslin J, et al. Accelerated brain aging towards transcriptional inversion in a zebrafish model of the K115fs mutation of human PSEN₂ [J]. *PLoS One*, 2020, 15(1): e0227258.
- [20] Koehler D, Shah ZA, Hensley K, et al. Lanthionine ketimine-5-ethyl ester provides neuroprotection in a zebrafish model of okadaic acid-induced Alzheimer's disease [J]. *Neurochem Int*, 2018, 115: 61–68.
- [21] Ye H, Robak LA, Yu M, et al. Genetics and pathogenesis of Parkinson's syndrome [J]. *Annu Rev Pathol*, 2023, 18: 95–121.
- [22] Iqbal A, Baldrihi M, Murdoch JN, et al. Alpha-synuclein aggregates inhibit ciliogenesis and multiple functions of the centrosome [J]. *Biol Open*, 2020, 9(10): bio054338.
- [23] Brown SJ, Boussaad I, Jarazo J, et al. PINK1 deficiency impairs adult neurogenesis of dopaminergic neurons [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 6617.
- [24] Chin HY, Lardelli M, Collins-Praino L, et al. Loss of park7 activity has differential effects on expression of iron responsive element (*IRE*) gene sets in the brain transcriptome in a zebrafish model of Parkinson's disease [J]. *Mol Brain*, 2021, 14(1): 83.
- [25] Flinn L, Mortiboys H, Volkmann K, et al. Complex I deficiency and dopaminergic neuronal cell loss in parkin-deficient zebrafish (*Danio rerio*) [J]. *Brain*, 2009, 132(6): 1613–1623.
- [26] Sheng D, Qu D, Kwok KH, et al. Deletion of the WD40 domain of LRRK2 in Zebrafish causes Parkinsonism-like loss of neurons and locomotive defect [J]. *PLoS Genet*, 2010, 6(4): e1000914.
- [27] Ren G, Xin S, Li S, et al. Disruption of LRRK2 does not cause specific loss of dopaminergic neurons in zebrafish [J]. *PLoS One*, 2011, 6(6): e20630.
- [28] Liu Y, Yang H. Environmental toxins and α -synuclein in Parkinson's disease [J]. *Mol Neurobiol*, 2005, 31(1): 273–282.
- [29] Zhao Y, Xiong S, Liu P, et al. Polymeric nanoparticles-based brain delivery with improved therapeutic efficacy of ginkgolide B in Parkinson's disease [J]. *Int J Nanomedicine*, 2020, 15: 10453–10467.
- [30] Chen J, Chen Y, Zheng Y, et al. Protective effects and mechanisms of procyanidins on Parkinson's disease *in vivo* and *in vitro* [J]. *Molecules*, 2021, 26(18): 5558.
- [31] Feng CW, Chen NF, Chan TF, et al. Therapeutic role of protein tyrosine phosphatase 1B in Parkinson's disease via antineuroinflammation and neuroprotection *in vitro* and *in vivo* [J]. *Park Dis*, 2020, 2020: 8814236.
- [32] Wu W, Han H, Liu J, et al. Fucoxanthin prevents 6-OHDA-induced neurotoxicity by targeting Keap1 [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 6688708.
- [33] lie OD, Paduraru E, Robea MA, et al. The possible role of *Bifidobacterium longum* BB536 and *Lactobacillus rhamnosus* HN001 on locomotor activity and oxidative stress in a rotenone-induced zebrafish model of Parkinson's disease [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 9629102.
- [34] Joseph TP, Jagadeesan N, Sai LY, et al. Adhesion molecule L1 agonist mimetics protect against the pesticide paraquat-induced locomotor deficits and biochemical alterations in zebrafish [J]. *Front Neurosci*, 2020, 14: 458.
- [35] Bríñez-Gallego P, da Costa Silva DG, Cordeiro MF, et al. Experimental models of chemically induced Parkinson's disease in zebrafish at the embryonic larval stage: a systematic review [J]. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*, 2023, 26(4): 201–237.
- [36] Zeitlin S, Liu JP, Chapman DL, et al. Increased apoptosis and early embryonic lethality in mice nullizygous for the Huntington's disease gene homologue [J]. *Nat Genet*, 1995, 11(2): 155–163.
- [37] Lumsden AL, Henshall TL, Dayan S, et al. Huntingtin-deficient zebrafish exhibit defects in iron utilization and development [J]. *Hum Mol Genet*, 2007, 16(16): 1905–1920.
- [38] Diekmann H, Anichtchik O, Fleming A, et al. Decreased BDNF levels are a major contributor to the embryonic phenotype of

- huntingtin knockdown zebrafish [J]. J Neurosci, 2009, 29(5): 1343–1349.
- [39] Sidik H, Ang CJ, Pouladi MA. Huntingtin confers fitness but is not embryonically essential in zebrafish development [J]. Dev Biol, 2020, 458(1): 98–105.
- [40] Rosen DR, Siddique T, Patterson D, et al. Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis [J]. Nature, 1993, 362(6415): 59–62.
- [41] Soll M, Goldshtein H, Rotkopf R, et al. A synthetic SOD/catalase mimic compound for the treatment of ALS [J]. Antioxidants, 2021, 10(6): 827.
- [42] Bourefis AR, Campanari ML, Buee-Scherrer V, et al. Functional characterization of a FUS mutant zebrafish line as a novel genetic model for ALS [J]. Neurobiol Dis, 2020, 142: 104935.
- [43] Asakawa K, Handa H, Kawakami K. Optogenetic modulation of TDP-43 oligomerization accelerates ALS-related pathologies in the spinal motor neurons [J]. Nat Commun, 2020, 11(1): 1004.
- [44] Megat S, Mora N, Sanogo J, et al. Integrative genetic analysis illuminates ALS heritability and identifies risk genes [J]. Nat Commun, 2023, 14(1): 342.
- [45] Fortier G, Butti Z, Patten SA. Modelling C9orf72-related amyotrophic lateral sclerosis in zebrafish [J]. Biomedicines, 2020, 8(10): 440.
- [46] Boyd PJ, Tu WY, Shorrock HK, et al. Bioenergetic status modulates motor neuron vulnerability and pathogenesis in a zebrafish model of spinal muscular atrophy [J]. PLoS Genet, 2017, 13(4): e1006744.
- [47] Koh A, Sarusie MV, Ohmer J, et al. Fluorescence correlation spectroscopy reveals survival motor neuron oligomerization but No active transport in motor axons of a zebrafish model for spinal muscular atrophy [J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9: 639904.
- [48] Burns DT, Donkervoort S, Müller JS, et al. Variants in EXOSC9 disrupt the RNA exosome and result in cerebellar atrophy with spinal motor neuronopathy [J]. Am J Hum Genet, 2018, 102(5): 858–873.
- [49] Wood JD, Landers JA, Bingley M, et al. The microtubule-severing protein Spastin is essential for axon outgrowth in the zebrafish embryo [J]. Hum Mol Genet, 2006, 15(18): 2763–2771.
- [50] Naef V, Meschini MC, Tessa A, et al. Converging role for REEP1/SPG31 in oxidative stress [J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(4): 3527.
- [51] Naef V, Mero S, Fichi G, et al. *Swimming in deep water*: zebrafish modeling of complicated forms of hereditary spastic paraplegia and spastic Ataxia [J]. Front Neurosci, 2019, 13: 1311.
- [52] Zimmer TS, Korotkov A, Zwakenberg S, et al. Upregulation of the pathogenic transcription factor SPI1/PU. 1 in tuberous sclerosis complex and focal cortical dysplasia by oxidative stress [J]. Brain Pathol, 2021, 31(5): e12949.
- [53] Engerer P, Suzuki SC, Yoshimatsu T, et al. Uncoupling of neurogenesis and differentiation during retinal development [J]. EMBO J, 2017, 36(9): 1134–1146.
- [54] Cunha MI, Su M, Cantuti-Castelvetri L, et al. Pro-inflammatory activation following demyelination is required for myelin clearance and oligodendrogenesis [J]. J Exp Med, 2020, 217(5): e20191390.
- [55] onnin E, Cabochette P, Filosa A, et al. Biallelic mutations in nucleoporin NUP88 cause lethal fetal akinesia deformation sequence [J]. PLoS Genet, 2018, 14(12): e1007845.
- [56] Hsieh JY, Ulrich BN, Issa FA, et al. Infant and adult SCA13 mutations differentially affect Purkinje cell excitability, maturation, and viability *in vivo* [J]. Elife, 2020, 9: e57358.
- [57] Leyk J, Daly C, Janssen-Bienhold U, et al. HDAC6 inhibition by tubastatin A is protective against oxidative stress in a photoreceptor cell line and restores visual function in a zebrafish model of inherited blindness [J]. Cell Death Dis, 2017, 8(8): e3028.
- [58] Cairns G, Burté F, Price R, et al. A mutant wfs1 zebrafish model of Wolfram syndrome manifesting visual dysfunction and developmental delay [J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 20491.
- [59] Mullen P, Abbott JA, Wellman T, et al. Neuropathy-associated histidyl-tRNA synthetase variants attenuate protein synthesis *in vitro* and disrupt axon outgrowth in developing zebrafish [J]. FEBS J, 2021, 288(1): 142–159.
- [60] Luo Q, Liu S, Xie L, et al. Resveratrol ameliorates glucocorticoid-induced bone damage in a zebrafish model [J]. Front Pharmacol, 2019, 10: 195.
- [61] Zang L, Shimada Y, Nakayama H, et al. RNA-seq based transcriptome analysis of the anti-obesity effect of green tea extract using zebrafish obesity models [J]. Molecules, 2019, 24(18): 3256.