

斑马鱼模式动物在神经功能环路研究中的应用*

陈思杰 彭 刚

(复旦大学脑科学研究院, 上海 200032)

摘 要 斑马鱼是发育、遗传以及药物发现研究中常用的模式动物。作为重要的脊椎动物模式系统之一, 斑马鱼与人类基因有高度同源性, 中枢神经系统也与哺乳动物相似。近来, 斑马鱼在神经科学研究以及生理心理学相关问题的研究中的应用日益广泛。研究者们对斑马鱼幼鱼及成鱼的行为表现及行为发育开展了多方面的研究。基于斑马鱼模式动物的特点及优势, 遗传突变和药物筛选在对动物行为表现的分子机制的研究中起到重要的推动作用。

关键词 斑马鱼; 行为学模型; 行为发育; 遗传突变; 药物筛选

分类号 B845

1 前言

人类的心理活动控制行为表现, 外在行为是内在心理的表现。心理异常将导致认知、情绪等方面的疾病。认识各种心理现象的内在细胞分子机制有助于我们更好地了解心理相关疾病, 发现可能的治疗方法。人类脑成像及遗传相关性研究证实心理现象与在动物中保守的分子及基因相关, 而更多对其神经环路机制的认识来自动物模型的研究。斑马鱼是发育、遗传以及药物发现研究中常用的模式动物。斑马鱼模式动物具有良好的遗传可操作性, 便于开展对斑马鱼转基因动物及基因敲除动物的研究。相比小鼠, 斑马鱼模式动物具有个体小, 易繁殖, 产卵力高等特点(Grunwal & Eisen, 2002; 贾顺姬, 孟安明, 2012)。这使得斑马鱼模式动物适用于高通量的行为分析检测(Granato et al., 1996)以及对活性化合物的筛选(Rihel et al., 2010; Wolman, Jain, Liss, & Granato, 2011)。基于这些特点, 斑马鱼模式动物可以在神经功能环路的分子遗传基础研究以及筛选影响环路功能活性化合物的研究当中发挥较独特的作用。

斑马鱼成鱼与幼鱼都可用于行为学实验来检测神经环路的功能。幼鱼由于其相对简单的行为, 有限的行为参数以及高通量等特点被更普遍地应用。而成鱼具有更为多样的行为及生理反应, 可进行更复杂实验的行为分析。在本文中, 我们将首先简述斑马鱼中几种常用的行为模型以及当前对斑马鱼行为发育的研究。然后我们将介绍斑马鱼糖皮质激素受体基因突变的研究与人抑郁症机制之间可能的关系, 并介绍高通量活性化合物筛选应用于睡眠、非联合型学习等行为的机制研究的结果。最后, 我们将展望TALEN 基因敲除技术在神经功能环路研究中可能的应用。

2 行为模型

2.1 感觉运动反应

斑马鱼幼鱼在 1 周左右时就能表现出许多特定的刻板反应(Wolman & Granato, 2012)。通过特定的感觉刺激即可诱发这些显著的运动反应, 即感觉运动反应。已知神经基础的感觉运动反应可用于基因正向筛选。George Streisinger 是最早将斑马鱼作为模式生物用于神经系统发育研究的遗传学家。上世纪 70 年代, Streisinger 及其同事利用 γ 射线诱发视觉缺陷的突变体用于视觉引导行为相关基因的研究(Chakrabarti, Streisinger, Singer, & Walker, 1983; Walker & Streisinger, 1983)。随后,

收稿日期: 2013-01-15

* 国家自然科学基金(31171074)资助。

通讯作者: 彭刚, E-mail: gangpeng@fudan.edu.cn

Nusslein-Volhard, Bonhoeffer 和 Driever 实验室利用斑马鱼幼鱼进行大规模基因筛选(Driever et al., 1996; Haffter et al., 1996), 后续的工作从中发现了数百个突变, 能够影响由视觉和触觉引起的感觉运动(Granato et al., 1996; Neuhauss et al., 1999)。其中部分突变的基因已被克隆并识别, 用于研究相关的人类神经系统疾病。

简单的感觉运动行为并非对刺激简单不变地响应, 同时还受到更高级别神经基质的调控。例如脊椎动物中保守的声惊吓反应还受环境和经验的调节。研究发现强刺激前出现一个微弱的非惊吓声刺激会抑制惊吓反应, 即前弱刺激抑制(prepulse inhibition)。利用这一现象, Burgess 和 Granato 筛得前弱刺激抑制减弱突变株, 表明斑马鱼在受精后 5 天时感觉门控已经具有功能(Burgess & Granato, 2007)。除了前弱刺激抑制, 研究发现单一重复的声惊吓刺激会导致惊吓反应迅速减弱, 即适应。运用不同的行为策略研究声惊吓反应有助于了解感觉信息处理, 学习及认知功能障碍的潜在神经机制。

2.2 情感和记忆相关行为

2.2.1 黑白偏好

研究显示斑马鱼对于光照表现出显著的选择行为, 成鱼具有避开光亮环境的本能。自由状态下, 斑马鱼选择在黑暗区域呆更长时间, 这种行为可维持至少几十分钟。有意思的是对于光亮环境, 斑马鱼幼鱼(1~2 周)则表现出偏好而非回避。作为发育进程调控的选择逆转, 该现象的内在神经基础仍待进一步研究。

Lau 等证实黑白选择行为与情绪及激励相关(Lau, Mathur, Gould, & Guo, 2011)。他们将抗焦虑药作用于成鱼, 结果显示光回避行为减少, 同时视觉及运动能力不受影响。此外, 基于 c-fos 的神经活动映射技术显示背侧前脑区(Dm)的内侧区以及腹侧前脑区(Vm)的背侧核在黑白选择过程中被激活。而这两个区域分别对应哺乳动物的杏仁核与纹状体。众所周知, 杏仁核和纹状体参与情绪及激励行为的调控。因此, 黑白偏好选择可能提供了一种探索情感及激励行为细胞分子基础的行为模型。

2.2.2 新鱼缸实验

与啮齿动物的旷场实验类似, 新鱼缸实验也利用了动物处于不熟悉环境中会寻求保护的本

能。与其他物种相同, 暴露于新环境中, 斑马鱼会表现出显著的焦虑行为, 如潜游、静止不动以及减少探索游动。直到新环境逐渐熟悉后, 他们才会四处探索。利用该实验模型, 研究者可通过收集和比较一系列行为参数来评价实验动物的焦虑水平, 例如静止时间、进入上半部分的次数、上半部分游动时间。在研究药物抗焦虑或致焦虑效果时, 可利用该实验模型进行筛选(Cachat et al., 2010)。尽管能够提供大量行为参数, 同时已经有广泛的应用, 新鱼缸实验并不适用于所有行为学领域(如药物奖励类型)及焦虑行为(如黑白偏好)。因此, 斑马鱼旷场实验, 黑白盒实验, Y-或 T-迷宫实验等新环境实验模型可作为新鱼缸实验的补充, 从而综合评价斑马鱼神经行为表现的特性。

2.2.3 条件性位置偏好

条件性位置偏好实验中, 一中性刺激通过与有激励作用的非条件刺激反复匹配, 从而诱导出趋向行为。在研究药物滥用及成瘾的啮齿动物模型中, CPP 行为广泛存在。而第一例斑马鱼成鱼 CPP 行为由 Darland 和 Dowling 于 2001 年发表(Darland & Dowling, 2001)。他们将鱼缸两侧的视觉提示作为中性刺激, 首先评定实验动物的自然偏好, 之后将成鱼限制在不喜欢的一侧, 施以可卡因, 成功诱导出偏好行为。之后, 许多实验室也采用斑马鱼 CPP 模型测定其他物质的强化效应。然而 CPP 的神经环路基础仍不清楚。在 CPP 显示的众多神经物质中, 多巴胺可能是哺乳动物中研究最为透彻的。而在斑马鱼 CPP 模型中, 多巴胺对行为表现也起决定性作用。多巴胺神经元突触前后参与该环路的其他神经元类型, 联合型学习在该环路的发生位置仍待进一步研究。

2.2.4 条件性位置回避

条件性位置回避与 CPP 概念相似, 但行为结果相反, 即一中性刺激反复与具有负面效应的非条件刺激匹配, 从而诱导出回避行为。斑马鱼条件性主动回避实验装置为一穿梭盒, 中间被不透明屏障分为两个相等区域, 水下连通, 斑马鱼可自由游动。成鱼为避免电击必须穿过屏障, 一侧的电击与对侧的光信号匹配。经过训练, 斑马鱼学会在测试开始 10 秒内游入照亮的一侧从而避免电击。CPA 模型被用于研究恐惧反应的经验依赖性缓解, 证明僵核在其中发挥作用(Agetsuma et al., 2010; Lee et al., 2010)。而 CPA 模型的神经

基础仍有许多未解之谜,如参与回避反应的神经元件以及这些元件如何通过学习被一个最初低效价信号所激活。

2.2.5 群聚行为等其他行为

群聚行为是包括斑马鱼在内的许多小型鱼类的一种社会行为,对防范捕食者及增强觅食能力起着重要的作用。研究显示斑马鱼具有显著且可重复的群聚行为,随着年龄的增长群聚行为增强(Engeszer, Ryan, & Parichy, 2004; Miller & Gerlai, 2007)。在该实验模型中,鱼群的疏密程度可反映鱼群的焦虑水平。在致焦虑刺激的作用下,鱼群变得更紧密。反之,当鱼群处于低焦虑状态时,个体更易从鱼群中脱离,鱼群也更为疏散。因此,研究者可通过鱼群个体间平均距离及最近个体距离等参数来评估鱼群焦虑水平。该模型可用于研究社会行为潜在的神经环路以及药物滥用对社会行为的影响。

新物体接近实验也是一种新环境实验模型。不同于其他新环境实验,新物体接近实验通过在熟悉的环境中导入外源物体引起斑马鱼的焦虑行为(Wright, Nakamichi, Krause, & Butlin, 2006)。研究者可通过分析接近新物体所花的时间,接近的频率,静止时间及次数等行为参数来评价实验动物的焦虑水平。此外,新物体接近实验还可用于研究捕食者回避及社会行为。

捕食和避免被捕食在动物生存和进化过程中起着重要作用。暴露于自然界的捕食者,如印度叶鱼,能诱发斑马鱼的恐惧及类焦虑行为(Bass & Gerlai, 2008)。捕食者回避实验通常采用双臂装置,将捕食者置于其中一个臂中,实验动物对捕食者回避或接近的行为趋势就体现了其恐惧或焦虑水平。研究者可通过分析实验动物与捕食者同处一臂的时间,进入捕食者所在臂的次数以及第一次进入捕食者所在臂的时间等行为参数评估外源刺激或内源基因表达改变对其恐惧或焦虑行为的影响。

3 行为发育

3.1 行为的个体发育

个体发育在经典条件反射模型系统中已得到深入研究,近年更是在分子及发育神经生物学方面取得了进展。运用条件反射模型有助于揭示个体发育的神经环路基础,了解其发育及整合各部分行使行为和可塑性调控的过程。斑马鱼作为模

式生物可实现对神经发育及活动的实时活体成像,近年来在个体发育研究中越来越受到关注。

Valente等利用经典和操作性条件反射实验研究斑马鱼发育过程中学习行为的出现(Valente, Huang, Portugues, & Engert, 2012)。通过记录受精后7天至8周斑马鱼的行为表现,实现对发育过程中学习行为的连续研究。结果显示学习行为开始于第3周,到第6周时达到成年水平,在整个发育过程中都不断提高。成鱼经学习短时间内即可表现优异,且学习行为明显受视觉调控。成鱼的记忆至少6小时可在行为上检测,至少12小时之后仍可再激活。该结果与鼠中的研究结果一致:条件反射在发育过程中具有时间窗口。通过行为模型的研究找到个体发育过程中学习等行为形成关键时间点能够为之后的研究提供方向。而斑马鱼众多的转基因株系也为个体发育中信号通路、基因调控等的研究提供了有力的研究工具。

3.2 幼鱼的非联合适应性学习

非联合适应性学习(non-associative habituation learning)作为一种简单的学习形式,使生物能够根据最近受到的刺激调整对感觉输入做出的行为反应。适应反映了对重复非重要刺激的抑制行为反应,同时也是神经系统过滤非相关刺激的一种机制。大量不同模式生物的适应性学习研究中所采用的参数及规则相似,提示其潜在分子机制的保守性。斑马鱼幼鱼具有简单明确固定的感觉运动行为,如O型弯、C型弯等,使其成为研究神经环路与高通量遗传及化学筛选的优良脊椎模式生物。研究证实采用重复视觉刺激的间隔训练模块法能引起幼鱼的长期适应(Wolman, Jain, Liss, & Granato, 2011),使由刺激引起的特定感觉运动行为的改变恢复至正常水平。这一过程长达24小时且需要蛋白质合成。而重复声刺激能诱导产生显著的短期适应。该过程受刺激频率以及多模态刺激引起的瞬时性非适应的调节。由于其分子机制的保守性,可利用斑马鱼幼鱼进行高通量分子筛选,检测包括各类受体激动剂或拮抗剂等在内的小分子物质对于非联合适应性学习的作用。

4 遗传突变及药物筛选与神经系统功能环路研究

4.1 糖皮质激素受体突变与抑郁

应激反应主要由下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)

轴调节, 下丘脑促肾上腺皮质激素释放激素(corticotropin-releasing hormone, CRH)合成和释放增加从而促进垂体释放促肾上腺皮质激素。而促肾上腺皮质激素则刺激肾上腺产生糖皮质激素。在斑马鱼和人类中, 主要的糖皮质激素均为皮质醇。人类抑郁症患者病症之一即为HPA轴调节异常, 皮质醇维持高水平。但HPA轴与抑郁症之间的联系仍不清楚。在神经系统中, 皮质醇结合糖皮质激素受体(GR)后能够调控特定靶向基因的转录, 包括应激相关的促肾上腺皮质激素释放激素和促肾上腺皮质激素, 实现负反馈。GR的DNA结合序列在进化中高度保守。在HPA轴功能正常的人类中, GR的人工配体地塞米松会抑制皮质醇的表达。而抑郁病人的HPA轴活动增强, 地塞米松的抑制效果也显著迟缓。这证明糖皮质激素抵抗至少是抑郁症的某种形式。Baier实验室筛得一斑马鱼突变株, 其GR的单碱基突变导致转录调控活性的缺失, 应激反应负反馈被打断(Griffiths et al., 2012; Ziv et al., 2012)。GR突变株HPA轴活动增强, 地塞米松对皮质醇的抑制效果迟缓, 轻度压力使其类抑郁行为增加。新鱼缸实验显示突变株静止增多, 探索行为减少, 重复实验无适应现象。人类抗抑郁药氟西汀和苯甲二氮卓则可使行为恢复正常, 这一结果与人类中的结果一致, 提示脊椎动物HPA轴与情感障碍之间联系的保守性, 进一步证明糖皮质激素抵抗, 而非过多的糖皮质激素受体信号, 促进了抑郁症的发展。而糖皮质激素在情感行为的调控过程中具有保护功能。该突变株有助于深入研究GR在应激反应中的作用, 也使高通量筛选新型抗抑郁药物成为可能。

4.2 药物筛选与睡眠、非联合型学习

传统脊椎动物学习行为的研究需进行行为训练, 测试大量动物, 费时且难以应用于大规模遗传学及小分子筛选。因此, 传统大规模药物筛选主要采用体外筛选方法, 但无法反映对整体动物行为的影响, 尤其对精神类药物来说是一大局限。目前已鉴定出8000余种斑马鱼突变株, 可模拟贫血、耳聋、视网膜变性、肌无力症、恶性肿瘤和阿尔兹海默症等多种人类疾病, 可作为研究人类疾病的模型。利用这些模型, 可简单高效地对相关疾病进行药物筛选, 尤其对于斑马鱼发育早期行为有影响的药物进行高通量筛选。

在96孔板中放入斑马鱼幼鱼, 在各个孔中施以不同种类不同浓度的小分子物质, 利用视频跟踪系统记录幼鱼行为数据, 对特定行为参数进行软件分析即可得知各类小分子对于该行为的作用效果。

Rihel实验室采用斑马鱼幼鱼睡眠/觉醒行为实验, 通过测定睡眠次数、睡眠时间以及觉醒活动等行为参数可实现小分子化合物的多维定量筛选(Rihel et al., 2010)。高通量低消耗的斑马鱼行为实验可作为传统药物筛选方法的补充, 有助于发现体外实验无法察觉的药效、副作用等。此外, 行为检测有助于解析睡眠/觉醒等复杂行为的药理学特性, 同时了解机理未知的化合物的作用机制。而Wolman等提出一种基于斑马鱼幼鱼非联合型学习行为的自动化高通量系统(Wolman et al., 2011)。斑马鱼幼鱼具有显著的短期适应, 其神经环路已知。利用这一优势, 他们对已知靶点的生物活性化合物进行高通量筛选。结果表明测试化合物的功能在斑马鱼幼鱼与哺乳动物间高度保守, 但仍发现几种化合物以前未知的学习行为调控功能。这提示了高通量化学筛选配合高分辨率行为分析是发现新型认知调控分子的有力方法。

4.3 TALEN技术

TALEN技术(transcription activator-like (TAL) effector nucleases)是一种崭新的分子生物学工具。研究发现来自植物细菌 *Xanthomonas sp.* 的TAL蛋白的核酸结合域的氨基酸序列与其靶位点的核酸序列有恒定的对应关系(Boch et al., 2009)。利用TAL的序列模块, 可组装成特异结合任意DNA序列的模块化蛋白, 从而达到靶向操作内源性基因的目的。TALEN技术可构建针对任意特定核酸靶序列的重组核酸酶, 在特异的位点打断目标基因DNA, 进而在该位点进行DNA操作, 如Knock-out、Knock-in或点突变。它克服了基于锌指蛋白的ZFN方法不能识别任意目标基因序列, 以及识别序列经常受上下游序列影响等问题, 而具有ZFN相等或更好的活性, 使基因操作变得更加简单、方便。该技术已在斑马鱼上成功应用, 且操作简便, 成本低廉, 效率还很高。通过显微注射技术, 将合成的特定基因TALEN片段注入斑马鱼受精卵即可实现靶向基因敲除。实验结果显示, TALEN技术在斑马鱼中基因敲除效率普遍可达到70%以上, 个别可到达几乎100%。配合高效的

TALEN 合成技术, 即可实现高通量基因敲除株的建立。目前, 运用该技术已得到数百种基因敲除突变株, 为进一步研究基因的功能及其对行为的影响提供了强有力的工具。此外, 斑马鱼中有上百种未知功能的非编码 RNA, 运用传统研究手段很难找到突破口。通过 TALEN 技术在斑马鱼中的高效应用, 可在短时间内获得百余个非编码 RNA 基因敲除株, 对基因敲除动物进行观察和行为检测即可了解这些非编码 RNA 在发育及行为过程中是否发挥了作用, 为非编码 RNA 的研究打开了突破口。随着 TALEN 技术的日益完善, 最终将成为每个实验室都能掌握的强大实验工具, 毫无疑问将有助于对各类基因功能的深入研究。

5 展望

心理紊乱会引发多种心理疾病, 多伴有生理系统尤其是神经系统的功能异常。尽管存在许多不同, 斑马鱼基本心理活动的外在行为表现与人类相似。作为一种简单的脊椎动物模型, 斑马鱼行为模型避免了复杂神经系统对行为的综合调控, 有利于发现行为调控的基本神经环路, 使我们能在细胞分子水平上研究抽象心理过程如何调控具体行为表现。随着斑马鱼行为研究的深入, 实验方法及行为参数分析趋于稳定, 同时新的行为模型不断出现应用于各类研究, 这都将有利于斑马鱼行为学实验的推广, 为各类研究提供新的途径。

参考文献

- 贾顺姬, 孟安明. (2012). 中国斑马鱼研究发展历程及现状. *遗传*, 34(9), 1082–1088.
- Agetsuma, M., Aizawa, H., Aoki, T., Nakayama, R., Takahoko, M., Goto, M., ... Okamoto, H. (2010). The habenula is crucial for experience-dependent modification of fear responses in zebrafish. *Nature Neuroscience*, 13(11), 1354–1356.
- Bass, S. L. S., & Gerlai, R. (2008). Zebrafish (*Danio rerio*) responds differentially to stimulus fish: The effects of sympatric and allopatric predators and harmless fish. *Behavioural Brain Research*, 186(1), 107–117.
- Boch, J., Scholze, H., Schornack, S., Landgraf, A., Hahn, S., Kay, S., ... Bonas, U. (2009). Breaking the code of DNA binding specificity of TAL-type III effectors. *Science*, 326(5959), 1509–1512.
- Burgess, H. A., & Granato, M. (2007). Sensorimotor gating in larval zebrafish. *The Journal of Neuroscience: the Official Journal of the Society for Neuroscience*, 27(18), 4984–4994.
- Cachat, J., Stewart, A., Grossman, L., Gaikwad, S., Kadri, F., Chung, K. M., ... Kalueff, A. V. (2010). Measuring behavioral and endocrine responses to novelty stress in adult zebrafish. *Nature Protocols*, 5(11), 1786–1799.
- Chakrabarti, S., Streisinger, G., Singer, F., & Walker, C. (1983). Frequency of gamma-ray induced specific locus and recessive lethal mutations in mature germ cells of the Zebrafish, BRACHYDANIO RERIO. *Genetics*, 103(1), 109–123.
- Darland, T., & Dowling, J. E. (2001). Behavioral screening for cocaine sensitivity in mutagenized zebrafish. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America of the United States of America*, 98(20), 11691–11696.
- Driever, W., Solnica-Krezel, L., Schier, A. F., Neuhauss, S. C., Malicki, J., Stemple, D. L., ... Boggs, C. (1996). A genetic screen for mutations affecting embryogenesis in zebrafish. *Development*, 123, 37–46.
- Engeszer, R. E., Ryan, M. J., & Parichy, D. M. (2004). Learned social preference in zebrafish. *Current Biology*, 14(10), 881–884.
- Granato, M., van Eeden, F. J., Schach, U., Trowe, T., Brand, M., Furutani-Seiki, M., ... Nüsslein-Volhard, C. (1996). Genes controlling and mediating locomotion behavior of the zebrafish embryo and larva. *Development*, 123, 399–413.
- Griffiths, B. B., Schoonheim, P. J., Ziv, L., Voelker, L., Baier, H., & Gahtan, E. (2012). A zebrafish model of glucocorticoid resistance shows serotonergic modulation of the stress response. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 6, 68.
- Grunwald, D. J., & Eisen, J. S. (2002). Headwaters of the zebrafish -- emergence of a new model vertebrate. *Nature Reviews. Genetics*, 3(9), 717–724.
- Haffter, P., Granato, M., Brand, M., Mullins, M. C., Hammerschmidt, M., Kane, D. A., ... Nüsslein-Volhard, C. (1996). The identification of genes with unique and essential functions in the development of the zebrafish, *Danio rerio*. *Development*, 123, 1–36.
- Lau, B. Y. B., Mathur, P., Gould, G. G., & Guo, S. (2011). Identification of a brain center whose activity discriminates a choice behavior in zebrafish. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America of the United States of America*, 108(6), 2581–2586.
- Lee, A., Mathuru, A. S., Teh, C., Kibat, C., Korzh, V., Penney, T. B., & Jesuthasan, S. (2010). The Habenula

- prevents helpless behavior in larval zebrafish. *Current Biology*, 20(24), 2211–2216.
- Miller, N., & Gerlai, R. (2007). Quantification of shoaling behaviour in zebrafish (*Danio rerio*). *Behavioural Brain Research*, 184(2), 157–166.
- Neuhauss, S. C., Biehler, O., Seeliger, M. W., Das, T., Kohler, K., Harris, W. A., & Baier, H. (1999). Genetic disorders of vision revealed by a behavioral screen of 400 essential loci in zebrafish. *The Journal of Neuroscience: the Official Journal of the Society for Neuroscience*, 19(19), 8603–8615.
- Rihel, J., Prober, D. A., Arvanites, A., Lam, K., Zimmerman, S., Jang, S., ... Schier, A. F. (2010). Zebrafish behavioral profiling links drugs to biological targets and rest/wake regulation. *Science*, 327(5963), 348–351.
- Valente, A., Huang, K. -H., Portugues, R., & Engert, F. (2012). Ontogeny of classical and operant learning behaviors in zebrafish. *Learning & Memory*, 19(4), 170–177.
- Walker, C., & Streisinger, G. (1983). Induction of mutations by gamma-rays in Pregonial germ cells of zebrafish embryos. *Genetics*, 103(1), 125–136.
- Wolman, M., & Granato, M. (2012). Behavioral genetics in larval zebrafish: Learning from the young. *Developmental Neurobiology*, 72(3), 366–372.
- Wolman, M. A., Jain, R. A., Liss, L., & Granato, M. (2011). Chemical modulation of memory formation in larval zebrafish. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America of the United States of America*, 108(37), 15468–15473.
- Wright, D., Nakamichi, R., Krause, J., & Butlin, R. K. (2006). QTL analysis of behavioral and morphological differentiation between wild and laboratory zebrafish (*Danio rerio*). *Behavior Genetics*, 36(2), 271–284.
- Ziv, L., Muto, A., Schoonheim, P. J., Meijsing, S. H., Strasser, D., Ingraham, H. A., ... Baier, H. (2012). An affective disorder in zebrafish with mutation of the glucocorticoid receptor. *Molecular Psychiatry*, doi:10.1038/mp.2012.64

Zebrafish Model and Physiological Psychology Research

CHEN Sijie; PENG Gang

(Institutes of Brain Science, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Abstract: Zebrafish model has often been used in development, genetics and drug discovery studies. As a vertebrate model systems, the genetic makeup of the zebrafish shares high degree of homology with higher vertebrate including human. The central nervous system of zebrafish also has similarity to that of the mammalian animals. More recently, zebrafish has increasingly been used in studies of neuroscience and physiological psychology related areas. Researchers have investigated a wide range of behaviors in zebrafish larvae and adults. Taking advantage of the strength of the zebrafish model, genetic mutations and drug screening have been utilized to elucidate the molecular mechanism underlying the animal behaviors.

Key words: Zebrafish; behavioral model; behavioral development; genetic mutation; drug screen