



南模生物TM
S H A N G H A I
M O D E L O R G A N I S M S



斑马鱼一站式体内实验服务

快速获得
可发表的成套体内实验数据

关于南模生物

上海南方模式生物科技股份有限公司（简称“南模生物”）成立于 2000 年 9 月，始终以编辑基因、解码生命为己任，专注于模式生物领域，专业从事遗传修饰动物模型的研发、饲养繁育和分析检测，致力于为全球高校、科研院所、医院、制药企业提供全面、便捷、专业的模式生物技术服务和模型资源。

南模生物拥有包括小鼠、斑马鱼、线虫在内的多种模式生物选择，14000 m² 生产实验基地，可容纳约 30 万只小鼠的 SPF 级专业动物房，建立了 6 大核心技术平台：基因修饰小鼠模型研发技术平台、大小鼠模型表型分析平台、大小鼠饲养繁育平台、斑马鱼研究技术平台、秀丽隐杆线虫研究技术平台、分子与细胞生物学技术平台。

我们的资质

- 新三板挂牌上市公司，证券代码“839728”
- 国家科技部“863”计划生物技术领域疾病动物模型研发基地
- 上海市高新技术企业
- 上海市模式生物专业技术服务平台
- 上海市比较医学专业技术服务平台
- 上海模式动物工程技术研究中心
- 上海市小巨人企业
- AAALAC 认证



我们的愿景是为全球的生命科学研究者提供全面、便捷、专业的模式生物服务，让探索生命奥秘的过程更简单和高效。

斑马鱼技术服务平台

南模生物斑马鱼技术服务平台拥有国际一流的斑马鱼养殖设施和分析测试设备，养殖中心可容纳近 5000 条成鱼，周产斑马鱼胚胎 2 万枚以上，获得 AAALAC 国际认证，成功申请多项政府科研课题。

我们提供一站式斑马鱼体内实验服务

- 体内基因功能快速分析服务.....5
- 基因工程斑马鱼制备..... 10
- 药物高通量体内筛选..... 12
- 一站式药效学快速评价..... 12
- 药物毒性与安全性评价..... 12
- 肿瘤研究技术服务..... 13
- 其他疾病模型技术服务..... 16
- 斑马鱼行为学分析..... 18



斑马鱼的优势

- 斑马鱼体积小，幼鱼体长只有 1-3 mm，可使用 96 孔微孔板进行高通量全自动化分析
- 成本低，占地空间小（200 平米空间可养殖 50000 只成鱼）
- 药物用量少（微克级），仅为鼠类实验的 1/100 至 1/1000
- 体外发育，极易获得用于生物医学研究和药物实验的动物样本
- 产卵量大，每只雌鱼每周产卵可达 200-400 枚，全年周而复始
- 发育迅速，受精后 24h 主要器官已建成，受精后 2-5 天，类似于人体的主要器官均已工作，如心脏，脑，血液，血管，胰腺，肝脏等
- 身体透明，受精后前 7 天内器官清晰可见，有节律心跳和血液循环
- 实验周期短，大部分实验能够在 1-2 周内完成，而传统体内实验通常需要 1 个月以上
- 斑马鱼和人类的疾病信号转导通路高度保守。斑马鱼体内存在的人类同源基因比例高达 87%，某些疾病相关基因与人类基因保守性高达 99%，这意味着在其身上做药物实验所得到的结果在多数情况下也适用于人体

斑马鱼体内研究，既弥补了传统体外实验与人体可比性差的劣势，又具有高等哺乳动物体内实验不可比拟的周期短、费用低的优势。

因此，斑马鱼成为人类疾病研究和活体高通量药物筛选的最佳整体模型之一，也是发育生物学、组织器官再生等研究领域常用的模式生物。

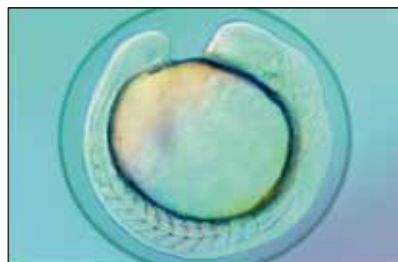
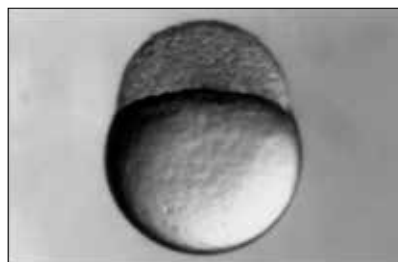
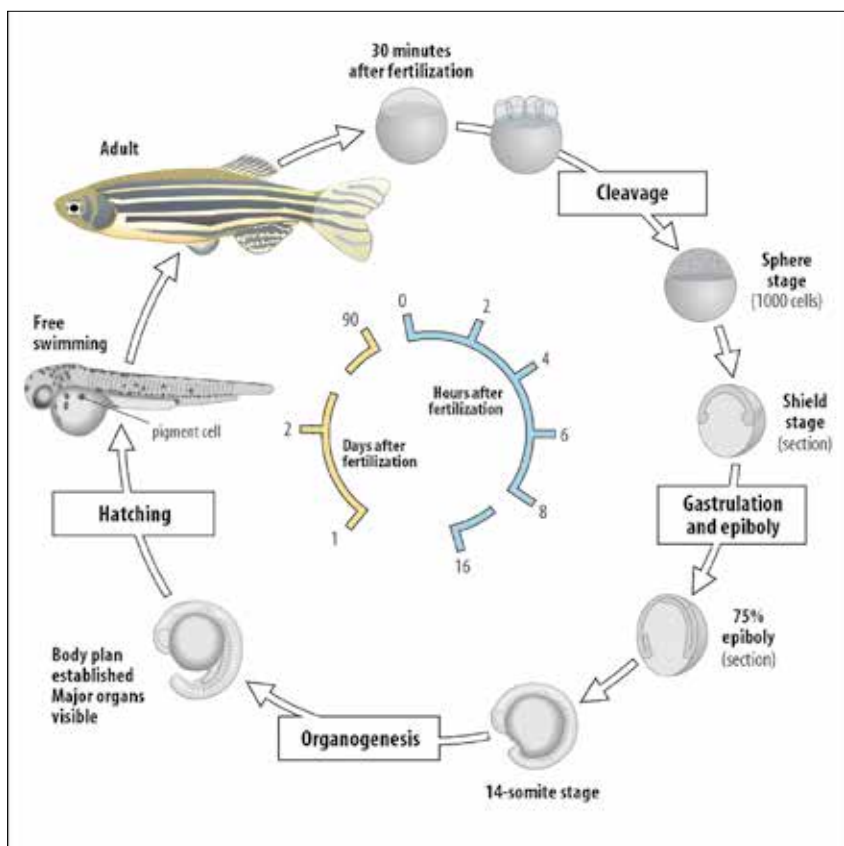


图 1. Stages of embryonic development of the zebrafish (图片来自 <http://www.mun.ca/>)。



体内基因功能快速分析服务

应用领域

- 医学遗传学研究（单基因突变导致人类重大遗传疾病）
- 新基因功能探索（发育遗传学）
- 药物靶点鉴定（新药发现）

为研究基因在体内的功能，通常有两种研究思路：

- 将基因导入到一个细胞或个体中，也就是基因过表达 Overexpression——“基因功能获得”
- 从细胞或个体中将基因失活——“基因功能缺失”，在斑马鱼中，目前最为经典的基因功能缺失技术手段仍是 Morpholino Knockdown

通过观察基因功能获得或缺失之后的细胞生物学行为或个体表型遗传性状的变化，从而鉴定和研究基因的功能。

目的基因过表达服务

南模生物提供从同源基因分析到信号通路机制分析的全流程基因过表达服务，利用斑马鱼的优势，最快可在 4-5 月内获得表型分析结果，大大缩短实验周期。



客户发表文章

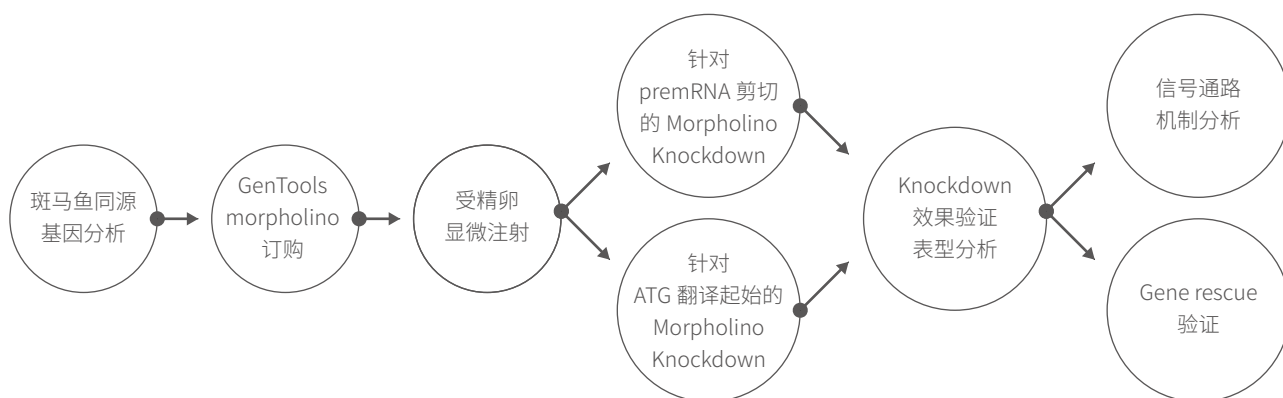
Du Z, Ma HL, Zhang ZY, et al. Transgenic Expression of A Venous Malformation Related Mutation, TIE2-R849W, Significantly Induces Multiple Malformations of Zebrafish. **Int J Med Sci.** 2018 Feb 12;15(4):385-394.

Wang MS, Huo YX, Li Y, et al. Comparative population genomics reveals genetic basis underlying body size of domestic chickens. **J Mol Cell Biol.** 2016 Dec;8(6):542-552.

Feng N, Chen H, Fu S, et al. HIF-1 α and HIF-2 α induced angiogenesis in gastrointestinal vascular malformation and reversed by thalidomide. **Sci Rep.** 2016 Jun 1;6:27280.

目的基因 Morpholino Knockdown 服务

南模生物提供全流程基因 knockdown 服务，涵盖从同源基因分析到基因 rescue 的各个步骤。利用斑马鱼的优势，最快可在 2-3 月内获得 knockdown 表型分析结果，大大缩短实验周期。



技术原理

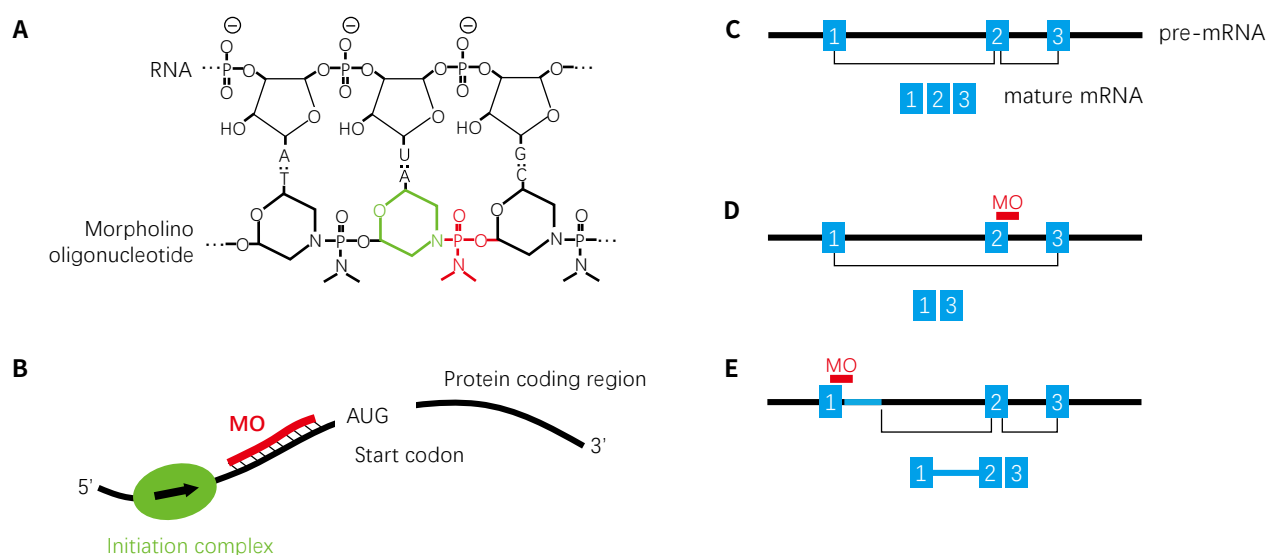


图 2. Morpholino 技术原理。A. Morpholino 与 RNA 结合。B. Morpholino 通过阻断翻译起始而发挥作用。C-E. Morpholino 阻断 RNA 的正常剪接。

客户发表文章

Wang MS, Zhang RW, Su LY, et al. Positive selection rather than relaxation of functional constraint drives the evolution of vision during chicken domestication. **Cell Res.** 2016 May;26(5):556-73.

Gao X, Yuan YY, Lin QF, et al. Mutation of IFNLR1, an interferon lambda receptor 1, is associated with autosomal-dominant non-syndromic hearing loss. **J Med Genet.** 2018 Feb 16.

应用案例

采用 morpholino knockdown 技术在整体水平下调靶基因 (geneX) 的表达, 探讨其异常表型及其机制。可以观察到斑马鱼体节发育缺陷表型, 以及对 Hedgehog 信号通路产生影响; 并且还发现了靶基因在细胞凋亡、血管生成过程中的作用。

Morpholino Knockdown 靶点位置



图 3. Morpholino Knockdown 靶点位置示意图。 The zebrafish gene-X was targeted by specific morpholino antisense strategies to prevent either the translation of the zebrafish gene (ATG-MO) or proper splicing of exon 3 (E3I3-MO).

基因 Knockdown 后导致 U 形体节和体轴弯曲

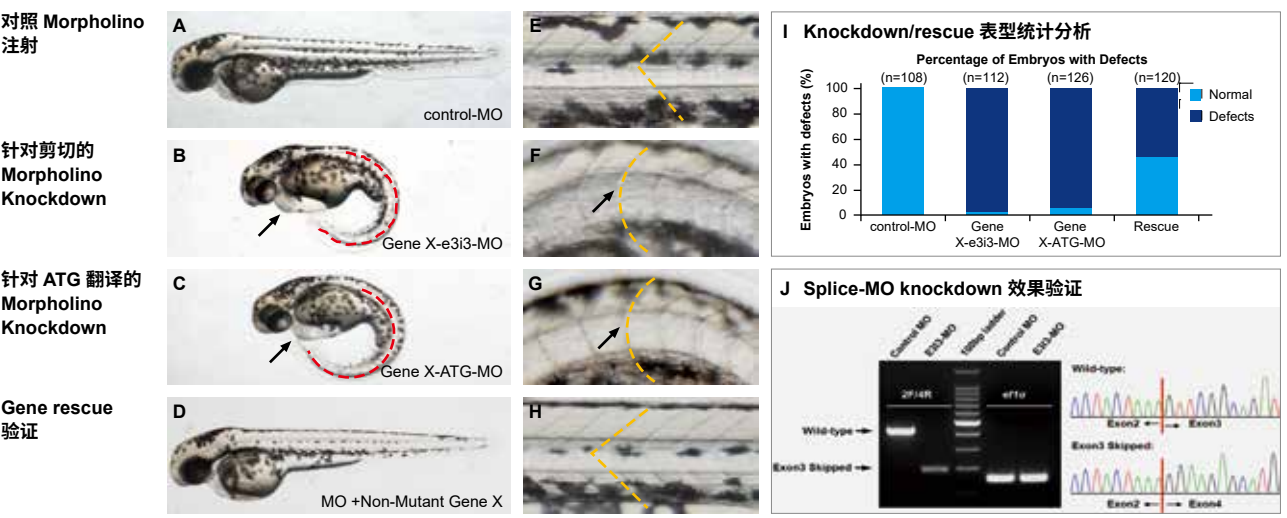


图 4. Panels **A** through **H** show lateral views of control MO injected zebrafish embryos (Panel **A** and Panel **E**) and embryos injected with gene-X morpholino oligonucleotides (MO) (Panel **B** through **C**, Panel **F** through **G**), gene-X-e3i3-MO plus nonmutant zebrafish gene-X (Panel **D** and Panel **H**). Coinjection of nonmutant zebrafish gene-X mRNA rescued U-shaped somites (red arrow) and curved body axis (blue dotted line) in gene-X morphants at 52 hpf. The bar graph in Panel **I** shows the percentage of embryos with development defects. . Panels **J** Effectiveness of gene-X knockdown was confirmed by RT-PCR and sanger sequencing. hpf, hours post fertilization.

Morpholino Knockdown 信号通路机制分析

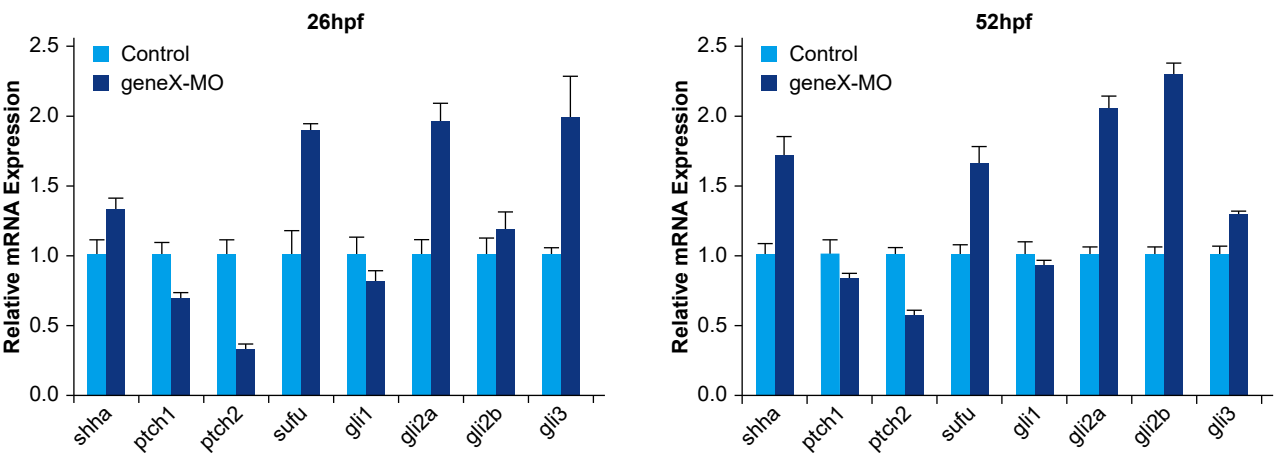


图 5. 基因 Knockdown 对 Hedgehog 信号通路影响。Endogenous shha, ptch1, ptch2, sufu, gli1, gli2a, gli2b, and gli3 in wild-type control and geneX morphants assessed by qRT-PCR (n = 100 individual embryos). GeneX fine-tunes Hedgehog patterning activity maybe through a novel regulatory feedback loop.

基因 Knockdown 后导致中枢神经系统特异性细胞凋亡

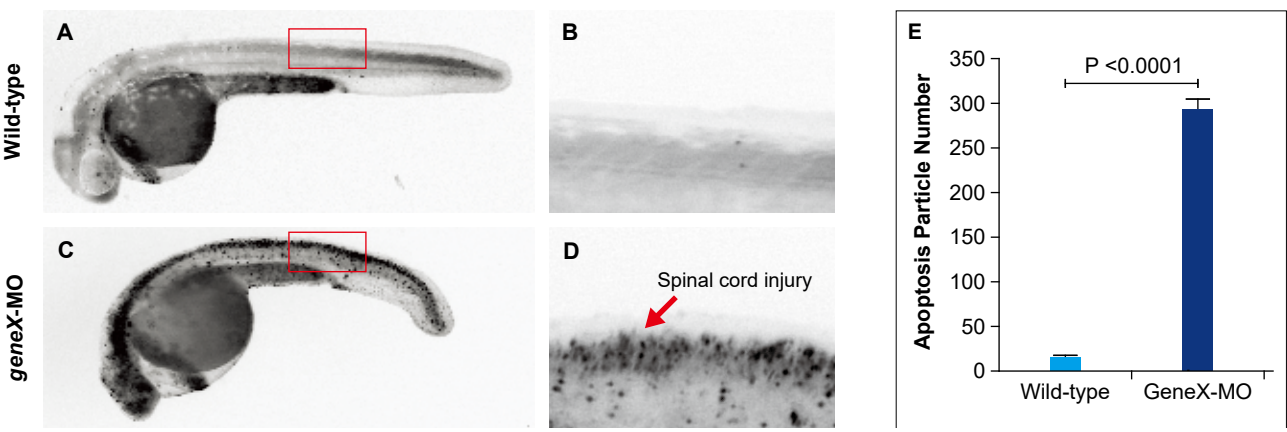


图 6. Morpholino knock down of geneX induces potent CNS-specific apoptosis. Wild-type control embryos and embryos injected with geneX-MO were stained with acridine orange (AO) at 32hpf. Apoptotic cells are visible as black spots, and less bright homogenous black staining is unspecific background staining. (A–B) Uninjected wild-type control zebrafish exhibited few or no apoptotic cells in CNS (central nervous system). In contrast, significantly increased staining was observed throughout the CNS in zebrafish injected with geneX-MO (C–D). The blue boxed regions are shown at higher magnification in the right panels. A–D: lateral view, anterior, left.

基因 Knockdown 后具有潜在听毒性

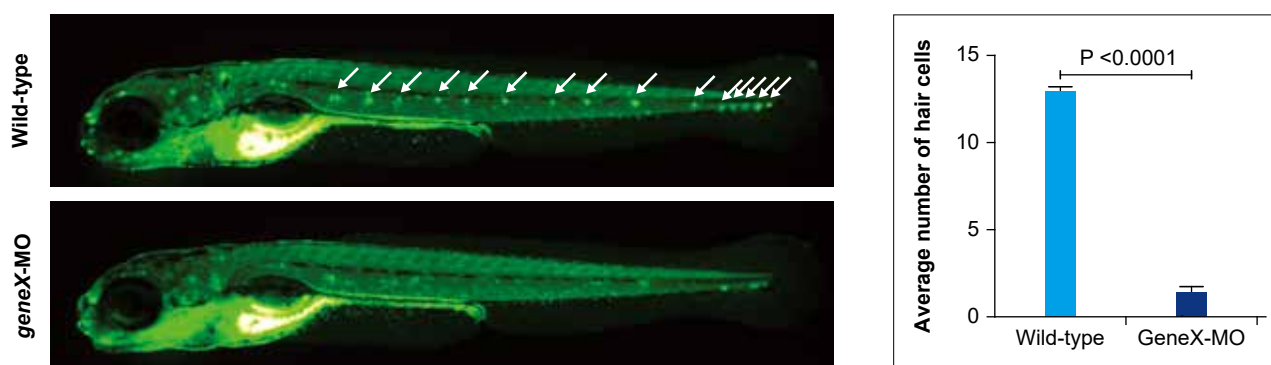


图 7. Morpholino knock down of geneX induces apoptosis. geneX knock down induces potent ototoxicity in zebrafish. Wild-type control embryos and embryos injected with geneX-MO were stained with the mitochondrial potentiometric dye DASPEI at 6-dpf. Hair cells stereotypically located on the lateral line were stained as green dots (white arrow). Uninjected wild-type control zebrafish exhibited normal hair cell number. In contrast, significantly decreased hair cell staining was observed in zebrafish injected with geneX-MO. Fluorescent DASPEI images were inverted for particle analysis. The fluorescence particle signal was quantified using morphometric analysis. dpf, days post fertilization.

基因 Knockdown 后抑制斑马鱼血管生成

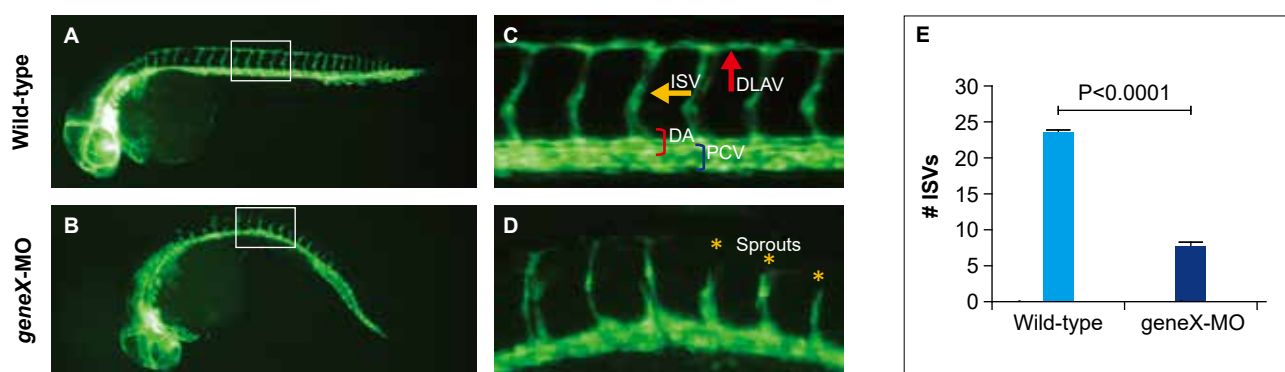


图 8. GeneX knock down inhibits the trunk angiogenesis in zebrafish. (A–D) Representative fluorescent images of zebrafish embryos at 32h post-fertilization (hpf). (C–E) Compared with wild-type control, embryos injected with geneX-MO present a lower number of incomplete ISVs and only occasional sprouts (asterisk) of dorsal aorta. The boxed regions are shown at higher magnification in the right panels. DLAV, dorsal longitudinal anastomotic vessels; ISV, intersegmental vessels; DA, dorsal aorta; PCV, posterior cardinal vein.

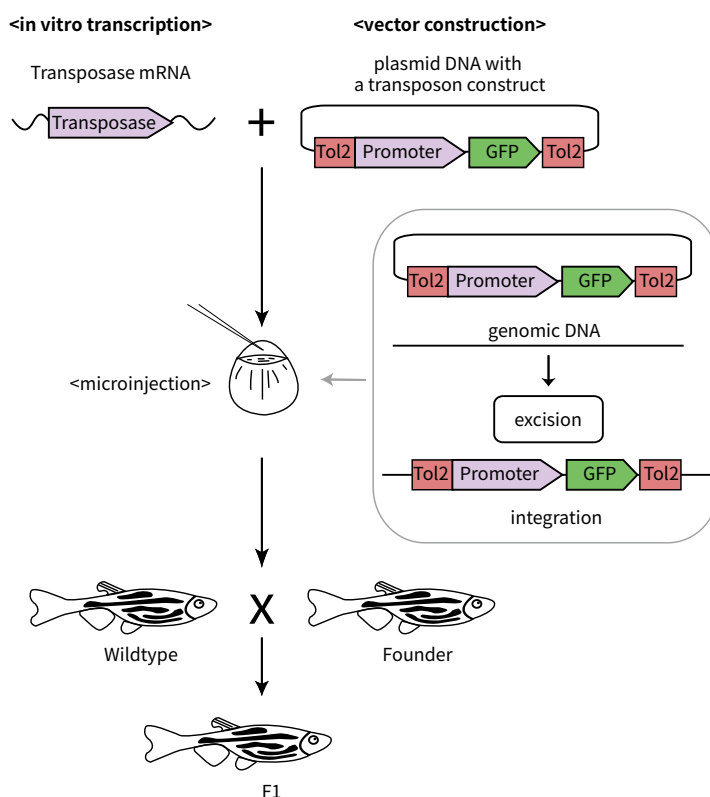
转基因斑马鱼制备服务

服务项目

目前我们采用 Tol2 转座子系统，提供 AB 品系的转基因斑马鱼制备服务。

Tol2 系统介导转基因

利用 Tol2 转座子系统，构建含有特定启动子驱动目的基因表达的载体，该质粒 DNA 在体外与转座酶 mRNA 一起注射到单细胞期斑马鱼胚胎中，建立转基因斑马鱼。

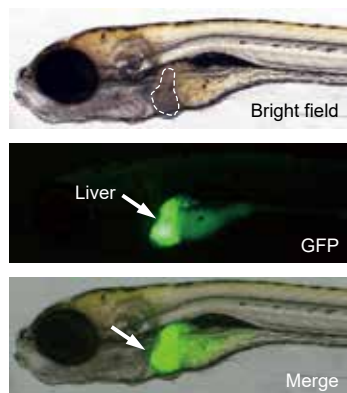


应用案例

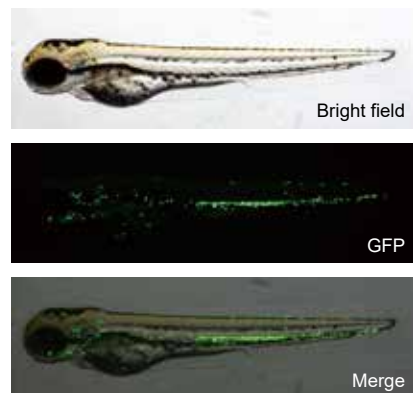
Establishment of TG(fabp10a:EGFP) and TG(zlyz:EGFP) transgenic zebrafish

利用 Tol2 转座子系统构建肝脏特异性 EGFP 绿色荧光蛋白转基因 TG(fabp10a:EGFP) 斑马鱼模型，以及绿色荧光蛋白标记巨噬细胞转基因 TG(zlyz:EGFP) 斑马鱼模型。

TG (fabp10a:EGFP) -4dpf



TG (zlyz:EGFP) -3dpf



Western blot analysis



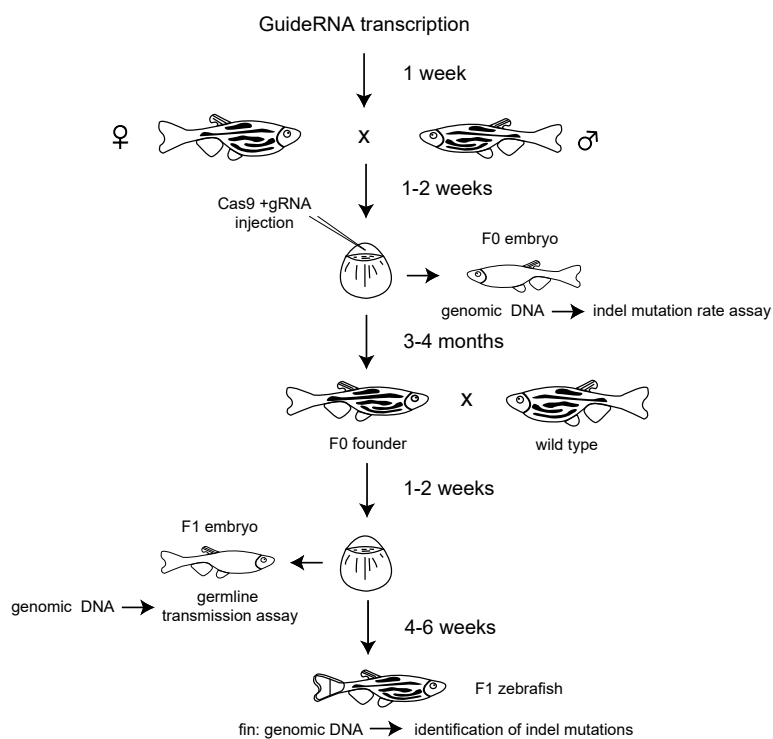
基因敲除斑马鱼制备服务

服务项目

目前我们利用 CRISPR-Cas9 技术，提供 AB 品系的基因敲除斑马鱼制备，AB 系是最为普遍使用的标准纯遗传背景品系之一。同时也可根据委托方的需求，提供 TU、Casper 以及其它遗传背景的基因敲除斑马鱼服务。

CRISPR/Cas9 介导基因敲除

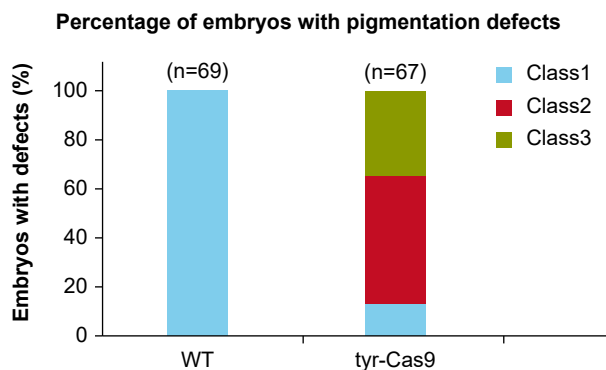
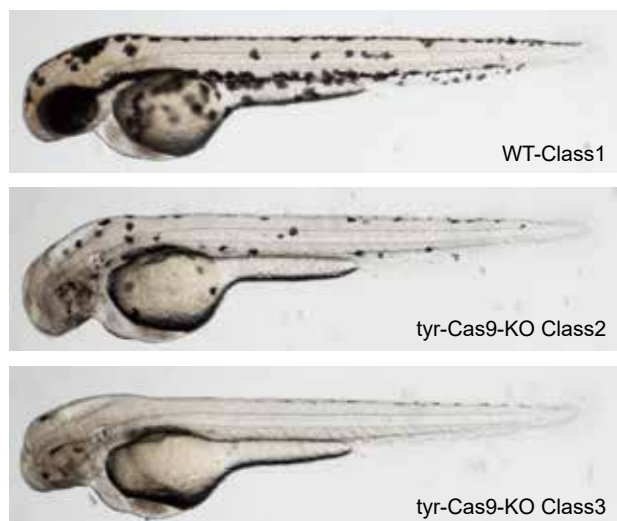
利用 CRISPR/Cas9 技术，针对靶基因序列设计 guideRNA，指导 Cas9 蛋白在特定基因位点引起 DNA 双链断裂，在非同源性末端接合修复断裂 DNA 的过程中，靶基因碱基突变或缺失被引入到斑马鱼基因组中，最终导致靶基因功能缺失，达到基因敲除的目的。



应用案例

tyr Cas9-KO induces pigmentation defects

tyr (酪氨酸酶基因) 是黑色素合成关键酶，该基因敲除后胚胎色素形成受到干扰。





斑马鱼药物研究服务

药物高通量体内筛选

药物库筛选、定制（中药新药、化学小分子、天然产物）

老药新用、药物新特性筛选

一站式药效学快速评价

肿瘤	抗血管生成药物高通量体内筛选 抗血管生成药物药效学评价 斑马鱼人类癌症移植模型评价抗癌药物药效 抗细胞增殖药物筛选模型 凋亡模型
眼科	眼部血管新生模型（用于老年视黄斑变性、糖尿病视网膜变性等领域）
骨科	骨质疏松模型（用于抗骨质疏松药物评价）
耳科	听细胞（毛细胞）保护剂筛选模型（用于听力保护剂及促听力再生药物开发）
中枢神经	脑细胞凋亡保护剂评价模型（用于急性脑梗塞药物开发）
消化系统	胆管闭锁模型
脂类代谢	磷脂酶 A2 抑制剂筛选模型
皮肤色素	美白护肤产品效果评价，抗色素药物筛选
组织再生	鳍再生模型

药物毒性与安全性评价

急性毒性（LC50）

胚胎毒性（OECD 标准）

发育毒性与致畸性

心血管毒性

肝脏毒性

神经毒性

皮肤和肌肉毒性

听毒性

骨毒性

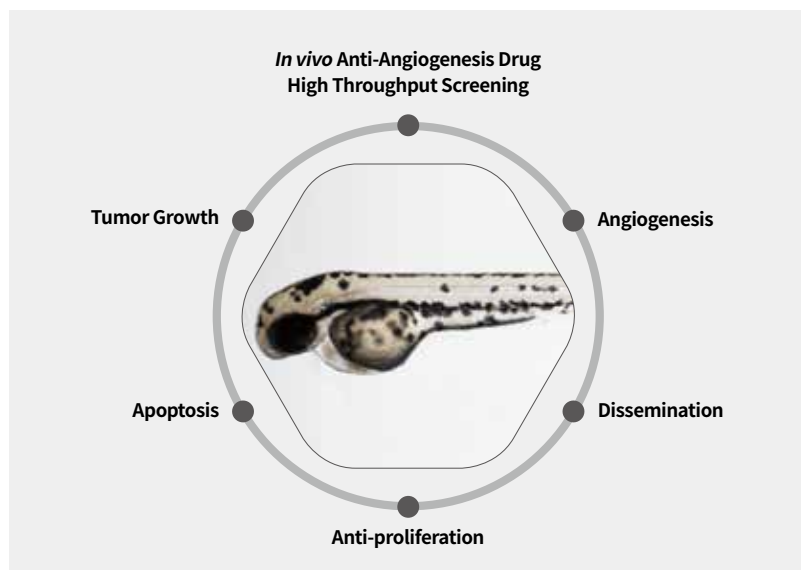
凋亡

纳米材料毒性

肿瘤研究技术服务

斑马鱼模型被广泛应用在肿瘤研究的各个领域。目前南模生物可以提供以下几类肿瘤研究服务：

- 抗血管生成药物高通量体内筛选
- 抗血管生成药物药效学评价
- 人类癌症移植模型评价抗癌药物药效
- 抗细胞增殖快速分析
- 凋亡快速分析



凋亡快速分析

凋亡已成为药物开发的重要靶点。药物诱导的斑马鱼细胞凋亡，可以通过一种荧光染料进行特异标记和定量。

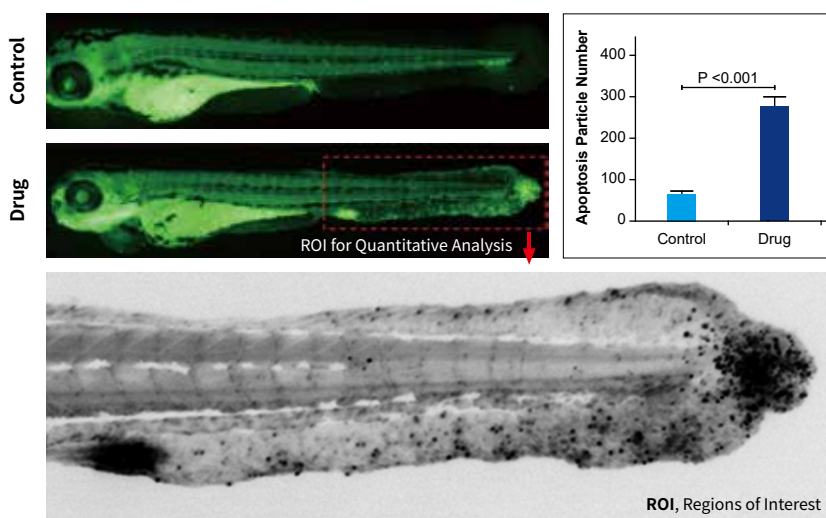
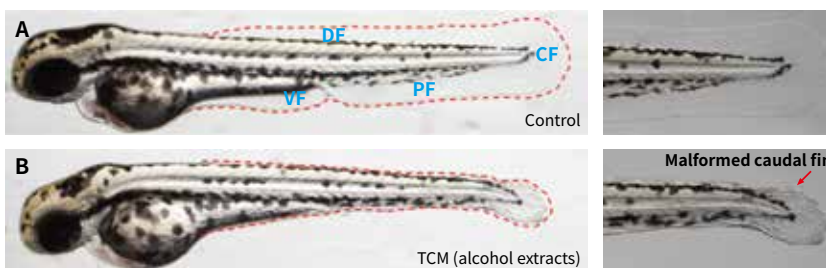


图 9. 药物诱导或者基因缺失诱导的斑马鱼细胞凋亡，通过荧光染料活体标记后，可以对凋亡颗粒（绿色亮点以及黑色斑点）进行快速体内定量分析。

体内抗细胞增殖快速分析

斑马鱼鳍损伤表型 (fin-reduction phenotypes)，可以作为一个十分特异的表型进行抗细胞增殖药物筛选。

图 10. 斑马鱼的鳍分为：背鳍、尾鳍、胸鳍、腹鳍、臀鳍，利用斑马鱼的鳍形态学表型，可以快速进行候选药物或者候选基因的早期抗细胞增殖的功能预测分析。



抗血管生成药物高通量体内筛选与药效评价

血管生成 (angiogenesis) 是癌症治疗的关键靶点。大量研究证实，斑马鱼是目前理想的血管生物学研究以及抗肿瘤血管生成药物评价模型之一。

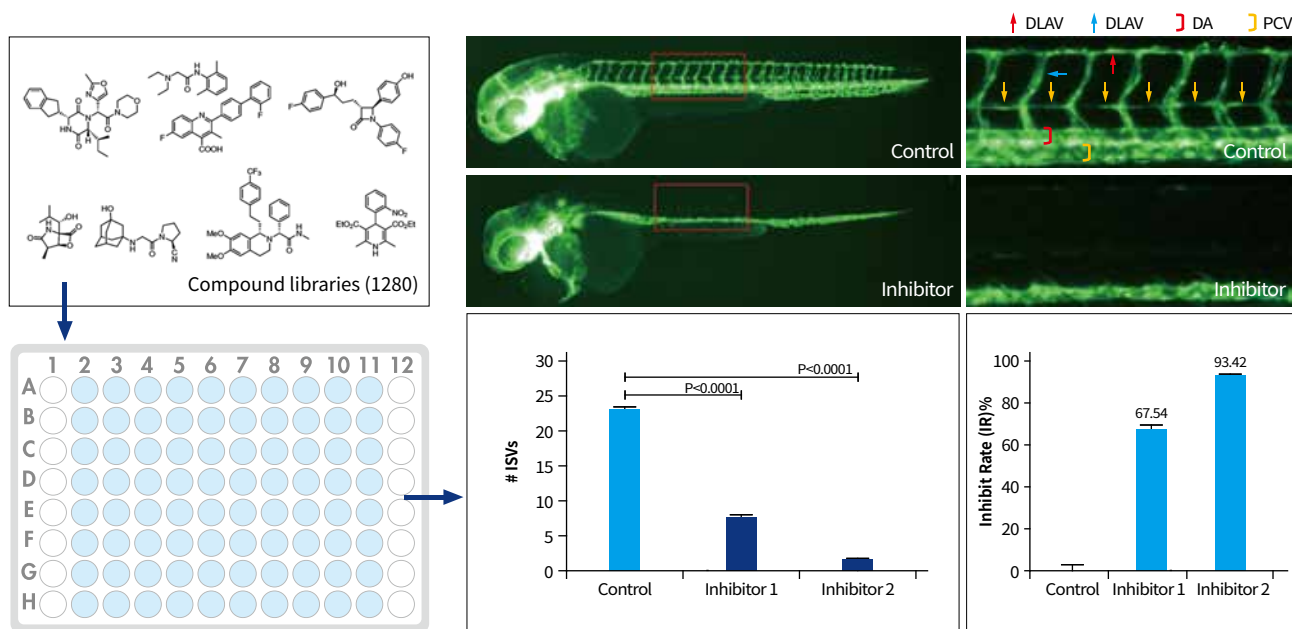


图 11. 利用 Tg(fli1a:EGFP)y1 血管转基因斑马鱼体节间血管 (ISV) 生成模型可快速进行抗血管生成药物的药效学定量评价或者目标基因的血管生物学功能研究。并成功实现在 96 孔板或者 384 孔板中进行抗血管新药或者新药靶点的体内高通量和内涵筛选。

抗血管生成药物筛选及药效学评价客户发表文章

Tu X, Deng Y, Chen J, et al. Screening study on the anti-angiogenic effects of Traditional Chinese Medicine - Part I: heat-clearing and detoxifying TCM. **J Ethnopharmacol.** 2016 Sep 8.

Guan YY, Liu HJ, Luan X, et al. Raddeanin A, a triterpenoid saponin isolated from *Anemone raddeana*, suppresses the angiogenesis and growth of human colorectal tumor by inhibiting VEGFR2 signaling. **Phytomedicine.** 2015 Jan 15;22(1):103-10.

肿瘤移植快速分析

斑马鱼人类肿瘤移植模型，近年来已逐渐成为一种新型的体内肿瘤移植模型。和传统的小鼠人癌移植模型以及鸡胚癌移植模型相比，斑马鱼人癌移植模型具有省时、省力、成本低和可靠性高等优点，特别适合临床前药效学评价和早期抗癌药物筛选。

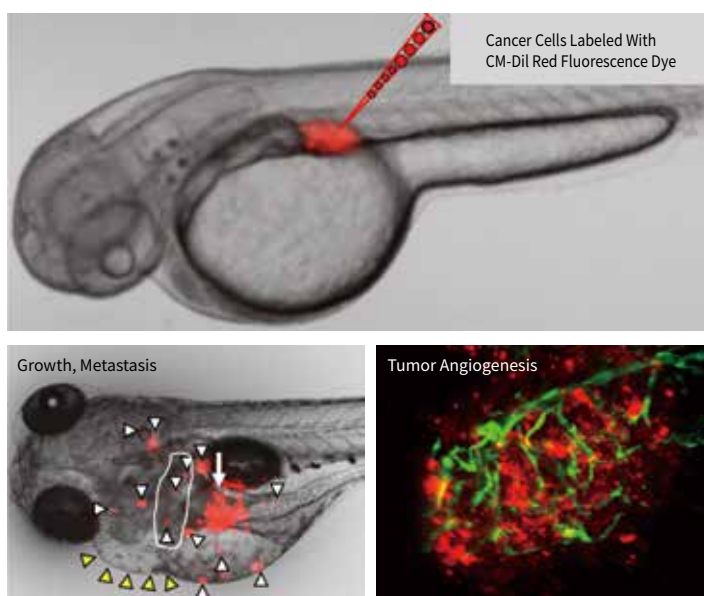


图 12. 将红色荧光标记的人类肿瘤细胞采用显微注射的方式移植到透明斑马鱼体内，可实时快速监测肿瘤的生长和转移。

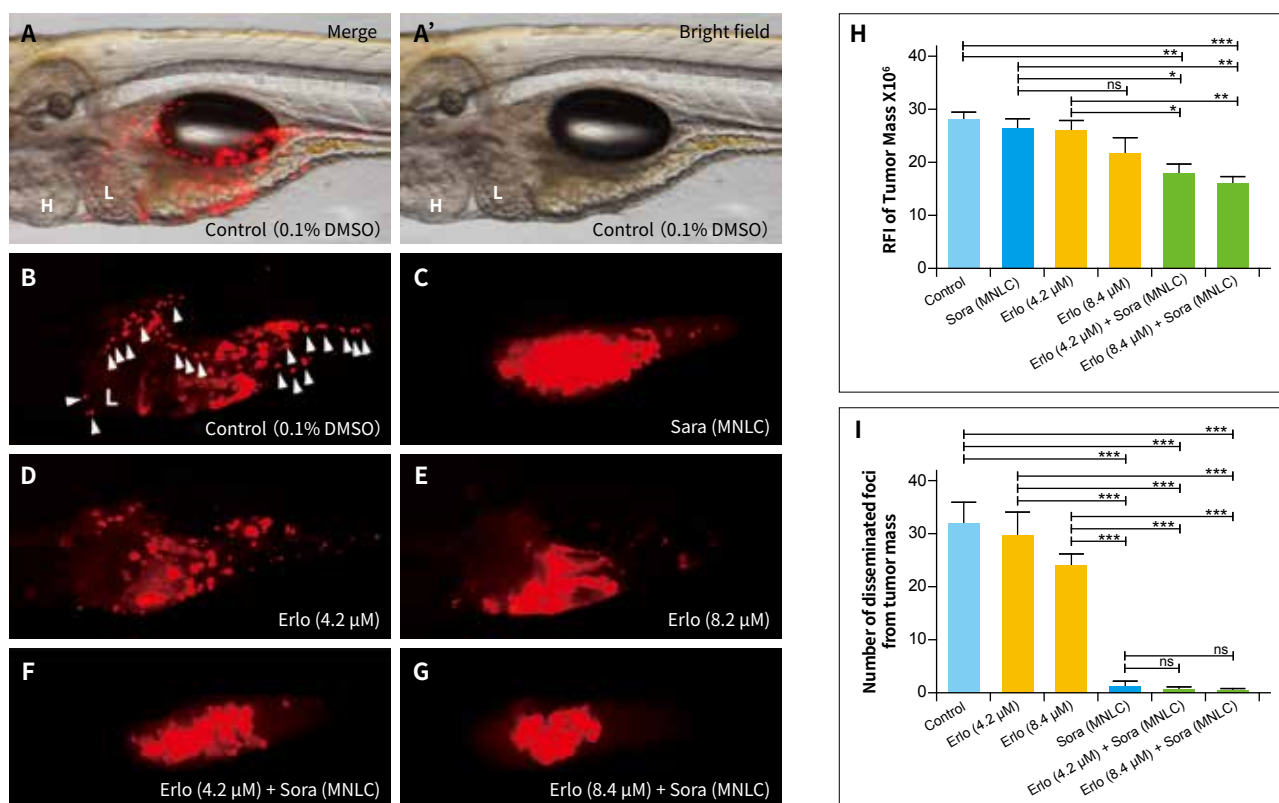


图 13. 利用斑马鱼肿瘤移植模型，可以快速进行肿瘤大小生长定量和转移的肿瘤组织灶定量。

抗癌药药效学评价客户发表文章

Sun Y, Sheng Z, Ma C, et al. Combining genomic and network characteristics for extended capability in predicting synergistic drugs for cancer. **Nat Commun.** 2015 Sep 28;6:8481.

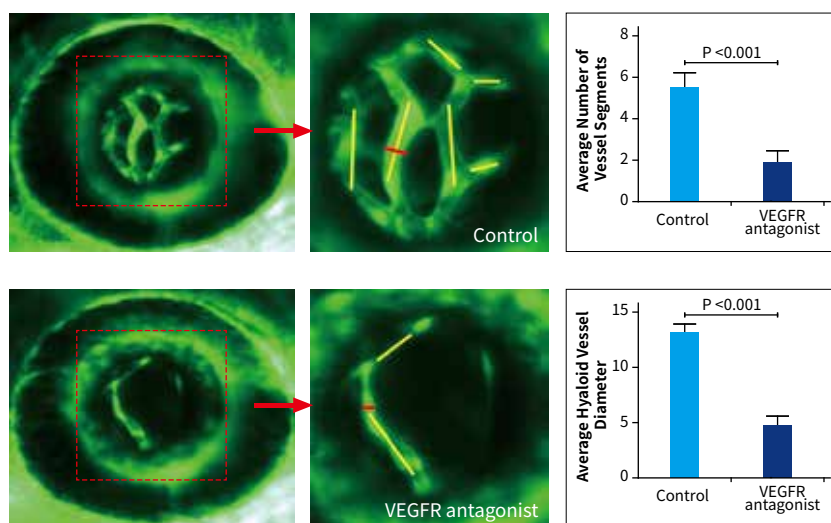
其它斑马鱼疾病模型技术服务

眼部血管新生模型

用于老年视黄斑变性、糖尿病视网膜变性等领域

眼部血管病理性增生是糖尿病视网膜变性、老年视黄斑变性和早产儿视网膜病变患者致盲的首要原因。斑马鱼眼部血管网络和人类高度保守，而且比啮齿类老鼠更适合模拟人类黄斑变性。斑马鱼眼部血管新生模型可用于视网膜重大疾病机制研究和治疗药物评价。

图 14. 利用血管转基因斑马鱼，可以对视网膜血管的组成结构和管腔直径进行定量分析。



抗色素生成药物筛选模型

斑马鱼身体透明，体外发育迅速，易于前向遗传学操作，是黑色素细胞研究的理想模型。斑马鱼黑色素细胞和人类黑色素细胞之间高度保守。斑马鱼独特的基于表型的方式评价候选药物，能够提供可靠的直观的实验数据。斑马鱼的黑色素分布于身体表面，因此，可以简单的通过直接观察的方式，评价候选药物对黑色素形成的影响。

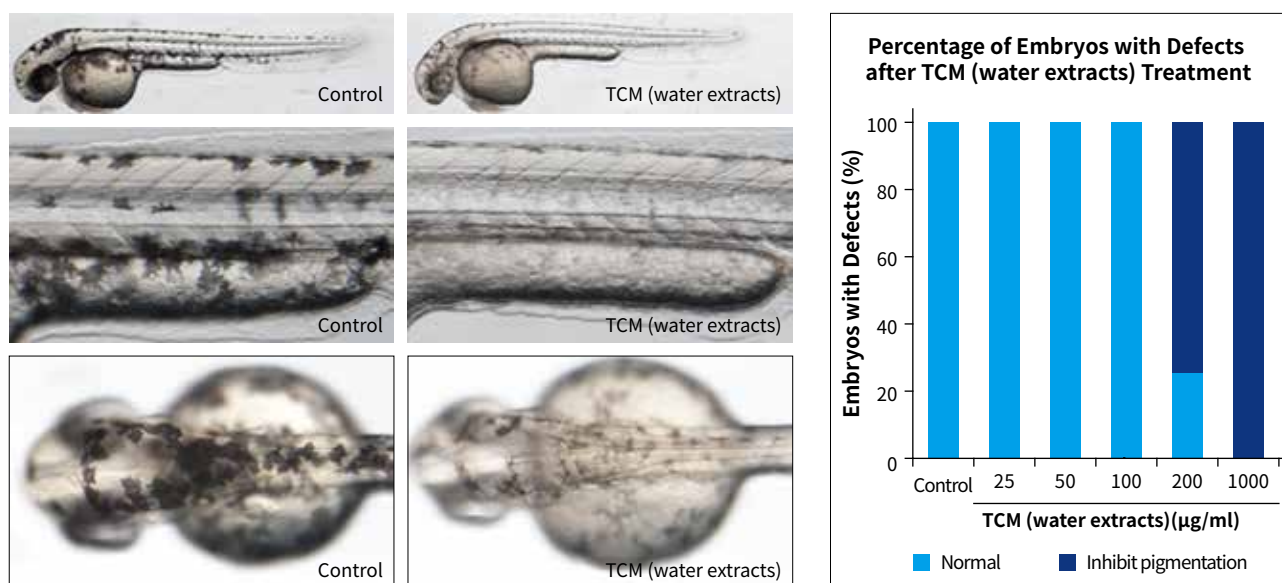
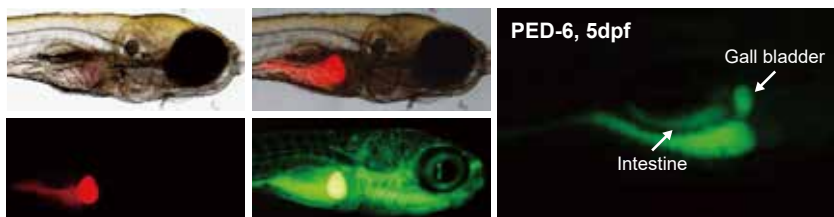


图 15. 可以利用斑马鱼皮肤黑色素的减少作为指标，快速筛选一些美白产品的功效。对于黑色素的减少可以进行定性表型分析和定量分析。

胆管闭锁模型

胆管闭锁是一种新生儿肝内外胆管出现异常闭塞的疾病。斑马鱼的肝胆管发育和人类高度保守。

图 16. 受精后第 5 天，斑马鱼的肝脏就有明显的肝细胞和胆管细胞，以及两者相互连接的胆管网络。利用 PED-6 荧光染料对斑马鱼的肝胆管系统（红色亮点）进行标记，可以快速筛选和鉴别胆管闭锁相关的易感基因。



骨质疏松模型

用于抗骨质疏松药物评价

糖皮质激素诱导的骨质疏松已经成为严重的临床问题，会加剧骨折的风险。斑马鱼糖皮质激素诱导的骨质疏松模型和人类相似，利用该模型可以在微孔板中对候选药物进行快速体内筛选和药效学评价。

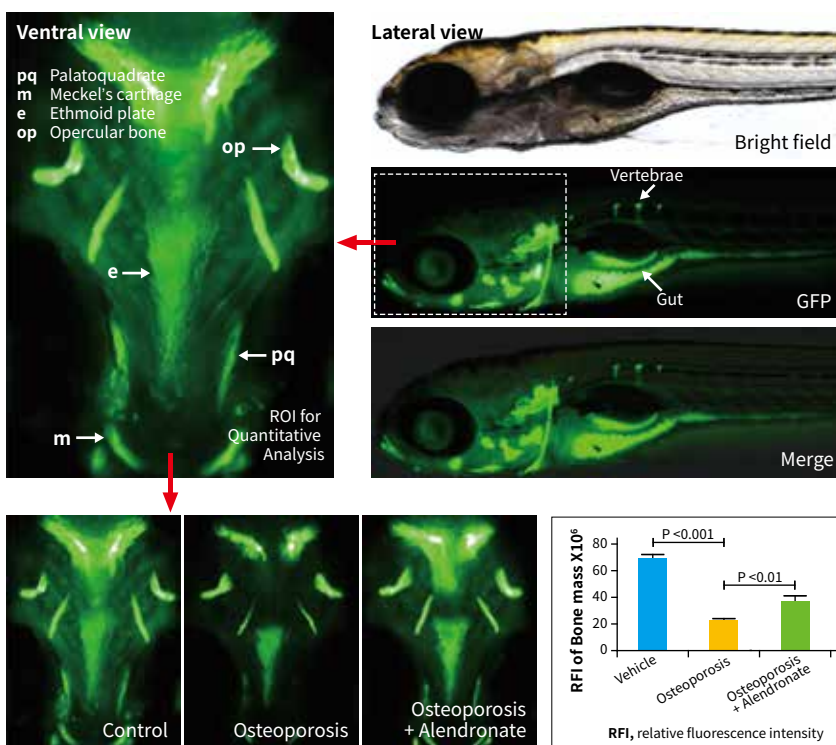


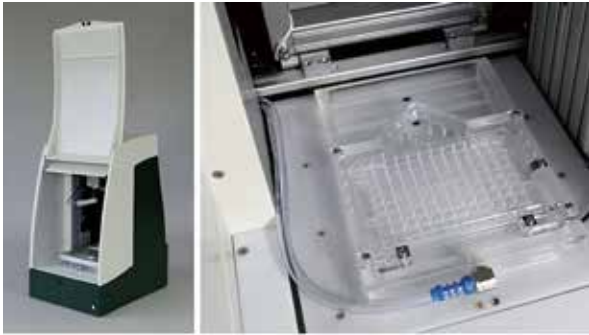
图 17. 利用药物诱导的斑马鱼骨质疏松模型可以评价抗骨质疏松药物的疗效，通过一种荧光染料就可实现对斑马鱼的头骨骨量及其形态学进行快速分析。

抗骨质疏松药效学评价客户发表文章

Zhang S, Zhang Q, Zhang D, et al. Anti-osteoporosis activity of a novel *Achyranthes bidentata* polysaccharide via stimulating bone formation. **Carbohydr Polym.** 2018 Mar 15;184:288-298.

斑马鱼行为轨迹跟踪系统

南模生物配备全新 Noldus 斑马鱼行为轨迹跟踪系统 (DanioVision)，可用于进行如药物开发、安全药理学、行为遗传学和生理节律等相关领域的应用研究，可提供候选药物斑马鱼行为学筛选、基因功能体内行为学表型分析服务。



什么是斑马鱼行为轨迹跟踪系统？

斑马鱼行为轨迹跟踪系统是一个专门用来跟踪多孔反应板中斑马鱼幼鱼的行为轨迹的高通量完整系统。

为什么使用斑马鱼行为轨迹跟踪系统？

- 高通量，可在 96 孔板中进行活体分析
- 周期快，1-2 周出实验结果
- 应用广泛，可用于基因功能分析，药物筛选，昼夜节律评估等领域

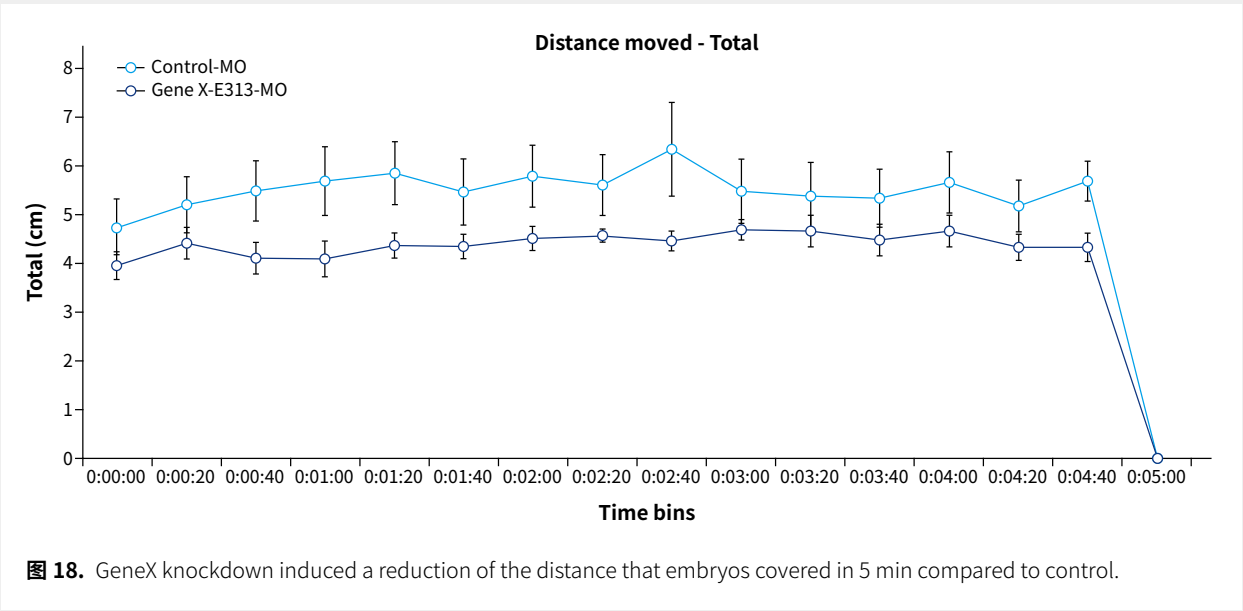


图 18. GeneX knockdown induced a reduction of the distance that embryos covered in 5 min compared to control.

合作客户

中国科学院昆明动物研究所	中国人民解放军总医院	瑞金医院
上海市食品药品检验所	湘雅医院	广东省人民医院
国家上海新药安全评价研究中心	上海交通大学医学院附属第九人民医院	福建医科大学附属第一医院
复旦大学	上海交通大学医学院附属第六人民医院	上海市红房子妇产科医院
上海交通大学	复旦大学附属华山医院	上海医药集团
同济大学	上海市第十人民医院	GSK 葛兰素史克
西北农林科技大学	新华医院	
成都中医药大学	仁济医院	

客户发表文献精选

MO knock-down	Wang MS, Zhang RW, Su LY, et al. Positive selection rather than relaxation of functional constraint drives the evolution of vision during chicken domestication. Cell Res. 2016 May;26(5):556-73.
	Gao X, Yuan YY, Lin QF, et al. Mutation of IFNLR1, an interferon lambda receptor 1, is associated with autosomal-dominant non-syndromic hearing loss. J Med Genet. 2018 Feb 16.
Over-expression	Du Z, Ma HL, Zhang ZY, et al. Transgenic Expression of A Venous Malformation Related Mutation, TIE2-R849W, Significantly Induces Multiple Malformations of Zebrafish. Int J Med Sci. 2018 Feb 12;15(4):385-394.
	Wang MS, Huo YX, Li Y, et al. Comparative population genomics reveals genetic basis underlying body size of domestic chickens. J Mol Cell Biol. 2016 Dec;8(6):542-552.
	Feng N, Chen H, Fu S, et al. HIF-1 α and HIF-2 α induced angiogenesis in gastrointestinal vascular malformation and reversed by thalidomide. Sci Rep. 2016 Jun 1;6:27280.
抗癌药效学评价	Sun Y, Sheng Z, Ma C, et al. Combining genomic and network characteristics for extended capability in predicting synergistic drugs for cancer. Nat Commun. 2015 Sep 28;6:8481.
抗骨质疏松药药效学评价	Zhang S, Zhang Q, Zhang D, et al. Anti-osteoporosis activity of a novel Achyranthes bidentata polysaccharide via stimulating bone formation. Carbohydr Polym. 2018 Mar 15;184:288-298.
抗血管生成药物药效学评价及筛选	Tu X, Deng Y, Chen J, et al. Screening study on the anti-angiogenic effects of Traditional Chinese Medicine - Part I: heat-clearing and detoxifying TCM. J Ethnopharmacol. 2016 Sep 8.
	Guan YY, Liu HJ, Luan X, et al. Raddeanin A, a triterpenoid saponin isolated from Anemone raddeana, suppresses the angiogenesis and growth of human colorectal tumor by inhibiting VEGFR2 signaling. Phytomedicine. 2015 Jan 15;22(1):103-10.
毒理学评价	Wang Q, Liu S, Hu D, et al. Identification of apoptosis and macrophage migration events in paraquat-induced oxidative stress using a zebrafish model. Life Sci. 2016 Jul 15;157:116-24.



上海张江生物医学服务联盟

Shanghai ZJ Biomedical Service Alliance



- 模型定制
- 药物筛选
- 饲养繁育



- I-Sanger生信云
- 微生态研究
- 基因组测序



- 三代测序
- 基因芯片
- 酵母文库



- 抗体芯片
- 蛋白芯片
- 蛋白质谱



- GCB云平台
- 生信分析
- 二代测序

全方位模式生物服务

模型定制、成品模型、饲养繁育、表型分析、药物筛选等全方位服务

- 专业研发团队为你度身打造模型定制方案，所想即所得
- 上百种成品模型，有效缩短实验周期
- 一站式服务大大提高实验效率，节省宝贵时间，避免实验延期
- 饲养繁育交给我们，再也不用担心动物房没笼位和病原体污染
- 小鼠、大鼠、斑马鱼、线虫、更多选择满足不同实验所需

上海南方模式生物科技股份有限公司

上海·北京·天津·广州·重庆·旧金山

上海总部：上海市浦东新区半夏路178号2号楼

400-728-0660 • www.modelorg.com • info@modelorg.com

