ماهی زبرا: فنآوری کشف و ارزیابی ترکیبات طبیعی

رضا حاجی‌آقایی[۱]، زهرا باقرزاده[۲]، بیژن زارع[۳]، محمدعلی فرامرزی[٤]، احمدرضا شاهوردی[٤]*

۱- استادیار، گروه فارماکوگنوزی و داروسازی، پژوهشکده گیاهان دارویی جهاددانشگاهی، کرج

۲- کارشناس، آزمایشگاه توسعه فنآوری ماهی زبرا، مرکز تحقیقات زیست فنآوری، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران

۳- دستیار، گروه بیوتکنولوژی دارویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تهران و کارگروه فناوری‌های نوین، ستاد گیاهان دارویی و طب ایرانی، تهران

٤- دانشیار، گروه بیوتکنولوژی دارویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تهران و کارگروه فناوری‌های نوین، ستاد گیاهان دارویی و طب ایرانی، تهران

* آدرس مکاتبه: تهران، دانشگاه علوم پزشکی تهران، دانشکده داروسازی، گروه بیوتکنولوژی

تلفن: ٦٦٩٥٩٠٩٠ (۰۲۱)، نمابر: ٦٦٤٦١١٧٨ (۰۲۱)

پست الکترونیک: shahverd@sina.tums.ac.ir

تاریخ دریافت: ۸۸/۱/۲۲ **تاریخ تصویب:** ۸۸/۸/۲٤

چکیده

چالش‌های موجود در روند کشف داروهای جدید، توجه روزافزونی را به سوی منابع طبیعی به عنوان مخازنی مناسب جهت استخراج و معرفی ترکیبات موثره با فعالیت‌های بیولوژیکی متنوع جلب نموده است. با درنظرگرفتن روش‌های مختلف معتبرسازی و سنجش‌های زیستی موجود، در سال‌های اخیر ماهی زبرا به عنوان یک مدل مناسب سنجش زیستی و همچنین استراتژی جالب توجه برای معرفی ترکیبات با آثار فارماکولوژی جدید تبدیل شده است. در این مقاله تلاش می‌شود ارزیابی‌های انجام شده با استفاده از ماهی زبرا جهت مطالعه انواعی از ترکیبات طبیعی بررسی شود و ویژگی متمایز این مدل به عنوان یک خط مشی متفاوت جهت تشخیص کاربردهای متنوع ترکیبات فعال معرفی شود.

گل واژگان: ماهی زبرا، ***Danio rerio***، ترکیبات طبیعی

[Downloaded from jmp.ir on 2026-11-11]

[DOR: 20.1001.1.2717204.2009.8.32.2.9]

مقدمه

ماهی زبرا[1] (شکل شماره ۱) با نام علمی *Danio rerio* متعلق به خانواده سیپرینیده[2] است. این ماهی دارای اسامی مترادفی مانند *Brachydanio rerio* و *Danio frankei* نیز می‌باشد. جایگاه آن در طبقه‌بندی موجودات زنده در جدول شماره ۱ آمده‌است [۱]. زیستگاه طبیعی این نوع از ماهیان، آب‌های شیرین مناطق گرمسیری گزارش شده است. شکل بدن ماهی زبرا، باریک و دراز بوده و دارای نوارهای طلایی و آبی رنگ است که در طول بدن و دم جاندار کشیده می‌شود. جنس‌های نر و ماده از هم جدا بوده و به راحتی قابل تشخیص هستند. بدن جنس ماده چاق‌تر، دارای برجستگی مشخصی در ناحیه شکم و نرها دارای بدنی دوکی شکل می‌باشند. این ماهیان در محدوده دمایی بین ۲۲ تا ۲۶ درجه سانتی‌گراد و در بازه pH بین ۶/۸ تا ۷/۵ زندگی می‌کنند. اندازه تقریبی آن‌ها ۵ سانتی‌متر است. ماهی زبرا به علت عادت‌پذیری خوبی که دارد از جمله ماهیان زینتی و آکواریمی محسوب می‌شوند و نگهداری آن‌ها آسان است [۲].

چرخه طبیعی روشنایی و تاریکی بر زمان تخمک‌گذاری آن‌ها تاثیر زیادی دارد و با شروع زمان روشنایی تخمک‌گذاری آغاز می‌شود. وجود ماهی نر جهت انجام روند رشد و بلوغ این موجودات ضروری است. ماهی ماده اغلب طی ۲ الی ۳ روز، هزاران عدد تخم می‌گذارد و تخم‌ها به محض آزادشدن، مراحل رشد خود را طی می‌کنند، اما در نبود اسپرم، رشد در مراحل اولیه تقسیم جنینی متوقف می‌شود (شکل شماره ۲ و ۳) [۲].

[1] Zebra fish [2] Cyprinidae



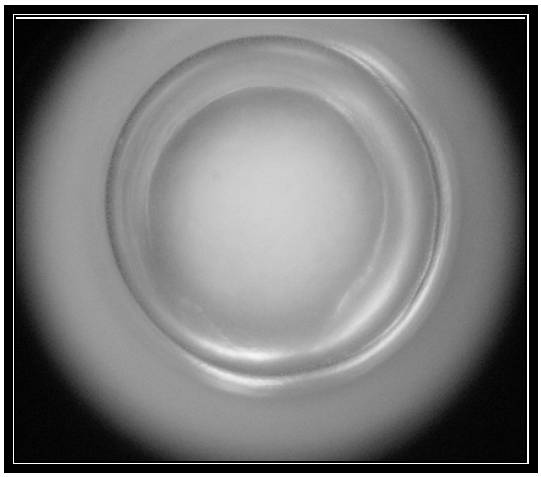
شکل شماره ۱- ماهی زبرا بالغ پرورش یافته در مرکز تحقیقات زیست فنآوری دانشگاه علوم پزشکی تهران

جدول شماره ۱- طبقه‌بندی علمی ماهی *Danio rerio* (1).

Animalia	سلسله
Chordata	نژاد
Actinopterygii	رده
Cypriniformes	راسته
Cyprinidae	خانواده
Danio	جنس
D. rerio	گونه

[Downloaded from jmp.ir on 2026-11-11]

[DOR: 20.1001.1.2717204.2009.8.32.2.9]



شکل شماره ۲- تخم بارور شده ماهی زبرا لقاح یافته در مرکز تحقیقات زیست فنآوری دانشگاه علوم پزشکی تهران



شکل شماره ۳- لارو ماهی زبرا پرورش یافته در مرکز تحقیقات زیست فنآوری دانشگاه علوم پزشکی تهران

ماهی زبرا در سال‌های اخیر به عنوان مدلی جهت آنالیز سریع عملکرد ژن‌ها و فعالیت‌های بیولوژیکی مولکول‌های آلی مطرح شده‌است [۳]. به علت شباهت‌های بالای ژنتیکی، فیزیولوژیکی و فارماکولوژیکی با انسان، این ماهی جهت تشخیص مواد طبیعی با پتانسیل‌های درمانی مختلف، بسیار مناسب به نظر می‌رسد. دلایل اولیه‌ای که سبب گسترش این مدل شده است، عبارتند از اندازه کوچک لارو و جنین مورد آزمایش (۱ تا ۵ میلی‌متر بسته به مراحل رشد)، قدرت باروری بالای ماهی‌های بالغ (صدها بچه ماهی در یک بار جفت‌گیری طی یک هفته)، شفافیت جنین و لارو این ماهی (راحتی مشاهده ارگان‌ها و اعضاء داخلی ماهی زبرا) و سرعت در رشد خارج رحمی (تمام مراحل رشد از تخم تک سلولی تا لارو در خارج از رحم صورت می‌گیرد) و به این ترتیب امکان ردگیری اثرات مختلف ترکیبات مورد آزمایش امکان‌پذیر خواهد شد. نکته کلیدی دیگر در بررسی مولکول‌های فعال با استفاده از لارو و جنین این ماهی، امکان افزودن ترکیبات به صورت غیراستریل به محیط رشد آن‌ها است که سرعت انجام روندهای غربالگری را افزایش می‌دهد [٤].

استفاده از ماهی زبرا اولین بار در دهه ۱۹۷۰ توسط استرای‌سینگر[1] و همکارانش به عنوان یک مدل ژنتیکی به اثبات رسید [۵]. از آن به بعد، این ماهی به صورت گسترده جهت ارزیابی‌های ژنتیکی در آزمایشگاه‌های مختلف به کارگرفته‌شد [٦،۷]. در حالی که هدف اولیه از انجام این قبیل

[1] Streisinger

[Downloaded from jmp.ir on 2026-11-11]

[DOR: 20.1001.1.2717204.2009.8.32.2.9]

ارزیابی‌ها توضیح و تفسیر مکانیسم‌های ژنتیکی رشد مهره‌داران بود ولی در کنار آن بسیاری از ارتباطات زیست پزشکی[1] ژن‌ها مانند تنظیم‌کننده‌های رشد، تفاوت و عملکرد بافت‌ها و ارگان‌ها نیز شناسایی گردید. امروزه این قبیل ارزیابی‌های ژنتیکی به سمت بررسی عملکردهای معدی- روده‌ای [۸]، رشد عروق [۹]، صرع [۱۰] و غیره جهت‌دهی شده‌است.

آنالیز مواد طبیعی و سایر مولکول‌های فعال زیستی بر مبنای ماهی زبرا

از سال‌ها قبل، ماهی زبرا به عنوان مدل درون تنی[2] جهت کشف داروها به کار گرفته شد [۱۱]. مطالعات اولیه شامل استفاده از لارو و جنین این ماهی جهت ارزیابی ترکیبات شیمیایی و مواد طبیعی ویژه‌ای با توجه به اثر آن‌ها بر تقسیم و تمایز سلولی بوده است. در مجموع اغلب مطالعات دهه اخیر بر تشخیص و تعیین آلاینده‌های محیطی [۱۲،۱۳]، تعیین سمیت بر جنین و نقایص جنینی ایجادشده توسط تعداد زیادی از مواد طبیعی که توسط انسان‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرد از قبیل انواع فلاونوئیدها [۱٤]، دلتا- ۹- تتراهیدروکانابینول، ماده اصلی ایجادکننده توهم در ماری‌جوانا [۱۵] و آرکولین [۱٦] تمرکز داشته‌اند.

علی‌رغم بررسی‌های قابل تقدیر فارماکولوژیکی نیم قرن اخیر، تنها در دهه گذشته غربالگری‌ها و بررسی‌هایی با مقیاس وسیع، با استفاده از مدل ماهی زبرا انجام شده است. مطالعات اولیه شامل بررسی چیزی حدود ۲۰/۰۰۰ مولکول آلی برای بررسی توانایی آن‌ها در القای فنوتیپ‌های رشدی گوناگون بوده است [۱۷،۱۸،۱۹]. اخیراً این مدل جهت تعیین اثر ترکیبات شیمیایی با فعالیت‌های مهار تنگی آئورت، آسیب‌های قلبی مادرزادی [۲۰]، تحریک تولید رنگدانه‌ها [۲۱،۲۲،۲۳]، مهار چرخه‌های سلولی [۲٤]، تنظیم ضربان قلب [۲۵] و تنظیم بازسازی بافتی [۲٦] به کار برده شده است.

مدل مذکور همیشه جهت بررسی قدرت درمانی ترکیبات مختلف به کار برده نمی‌شود بلکه گاهی اوقات تاثیر یک مولکول شیمیایی را در ایجاد بیماری نیز ارزیابی می‌نماید. به عنوان مثال، این مدل اخیراً در بررسی ترکیبات ایجادکننده کم‌خونی همولیتیک قابل برگشت [۲۷] و نیز توانایی ترکیبات در ایجاد حساسیت نوری [۲۸] به کار رفته است.

همچنین در بررسی روند بیماری‌های مختلف انسانی مانند سرطان، بیماری‌های کبدی و پانکراس و بیماری‌های ناشی از تاخوردگی نامناسب پروتئین‌ها مانند آلزایمر و بیماری‌های تخریب‌کننده سیستم عصبی مانند هانتینگتون [۵۵،۵٦] و نیز جهت ارزیابی چندجانبه پیوند بافت استفاده می‌شود [۵۷]. در مجموع این مطالعات به روشنی ماهی زبرا را به عنوان یک مدل ارزشمند به صورت درون تنی به منظور کشف داروها به اثبات می‌رساند [۲۹،۳۰].

آنالیز عصاره‌های گیاهی بر مبنای ماهی زبرا

با توجه به کشف ترکیبات طبیعی، هنوز یک غربالگری در مقیاس بزرگ برای ترکیبات با منشاء طبیعی به وسیله ماهی زبرا گزارش نشده است. در مجموع به جز موارد بالا، در مورد مواد طبیعی که بر اساس مدل ماهی زبرا مورد آنالیز قرارگرفته‌اند، مطالعات بسیار اندکی وجود دارد. بنابراین، استفاده از مدل ماهی زبرا جهت فراکشنه کردن عصاره‌های طبیعی بر مبنای فعالیت زیستی ترکیبات در ابتدای راه است.

اولین گزارش مربوط به استفاده از ماهی زبرا جهت تعیین خصوصیات پیش رگ‌زایی[1] گیاه آنجلیکا سینن‌سیس[2] می‌باشد ولی در آن تحقیق هیچ‌گونه ترکیب فعال زیستی معرفی نشد. در این مطالعه لی[3] و همکارانش برای اولین بار اثرات تحریک‌کنندگی عصاره این گیاه بر ازدیاد، مهاجرت و تشکیل سلول‌های اندوتلیال ورید بطنی انسان را مشاهده نمودند و سپس این یافته را با مشاهده افزایش رشد رگ‌های زیرشکمی به اثبات رساندند [۳۰].

در گزارشی دیگر، که در نشست انجمن فارماکوگنوزی امریکا[4] ارائه شد، موضوع مطالعاتی مذکور یک گام به جلو برداشته و ترکیبات خالص‌شده گیاهان مورد ارزیابی فعالیت

[1] Biomedical
[2] *In vivo*

[1] Proangiogensis
[2] *Angelica sinensis*
[3] Lee
[4] American Society of Pharmacognosy Meeting

[Downloaded from jmp.ir on 2026-11-11]
[DOR: 20.1001.1.2717204.2009.8.32.2.9]

زیستی قرار گرفتند. در این مطالعه اکسیو[1] و همکارانش به خالص‌سازی سه ترکیب از گیاه تریپتریجیوم ویلفوردی[2] بر اساس فعالیت زیستی ضدرگ‌زایی پرداختند. در این تحقیق از مطالعات بافت شناسی جهت مشاهده رشد رگ‌های خونی در جنین ماهی استفاده شد [۳۱]. این سه ترکیب شامل تریپتولید[3] (دی‌ترپن اپوکسیده با خصوصیات مهار سیستم ایمنی)، سلاسترول[4] (تری‌ترپنی با ویژگی‌های ضدالتهابی و آنتی‌اکسیدانی) و کانگورونین[5] (تری‌ترپن بدون اثرات بیولوژیک مشخص) بود.

در نشست ژنتیک و توسعه ماهی زبرا در اروپا[6]، پاتون[7] و همکارانش فراکشنه‌کردن عصاره‌های گیاهی را براساس سنجش فعالیت‌های زیستی آن‌ها با استفاده از تلقیح جنینی ماهی زبرا تشریح کردند. در این مطالعه از عصاره تام گیاه اثر شبه سیکلوپامین[8] دیده‌شد [۳۲]. سیکلوپامین، یک آلکالوئید استروئید از گیاه وراتروم کالیفرنیکوم[9] است که به دلیل آثار آن در القاء سیکلوپیا[10] در نوزاد گوسفندان شناسایی شد. این اثر در ایجاد نقص جنینی به علت مهار سیگنال‌های خارپشتی[11] ایجاد می‌شود [۳۳]. به دلیل فعالیت ویژه مذکور، سیکلوپامین یک ترکیب مهم در کنترل سلول‌های ساقه جنینی در انواع مطالعات برون‌تنی[12] می‌باشد [۳٤]. سیگنال‌های خارپشتی غیرعادی نقش مهمی در چندین نوع از انواع سرطان انسانی مثل کارسینومای سلول‌های بازال[13]، مدولوبلاستوما[14] و رابدومیوسارکوما[15] دارند. این یافته‌ها، سیکلوپامین و ترکیبات طبیعی با فعالیت مشابه آن را به عنوان ترکیبات پیشرو برای گسترش درمان‌های جدید سرطان معرفی می‌کنند [۳۵]. ارزیابی آلکالوئیدهای غذایی براساس این مدل نشان داد که بعضی از این آلکالوئیدها، به خصوص آن‌ها که از نظر ساختار شیمیایی مشابه سیکلوپامین بودند، دارای آثار مهاری بر سیگنال‌های خارپشتی هستند [۳٦]. بنابراین، ارزیابی‌های زیستی بر اساس استفاده از جنین این ماهی به عنوان یک استراتژی قابل اعتماد در تشخیص ترکیبات طبیعی جدید با خاصیت مهار سیگنال‌های خارپشتی یا دیگر راه‌های مربوط به بیماری‌های انسانی می‌باشد.

[1] Xu
[2] *Tripterygium wilfordii*
[3] Triptolide
[4] Celastrol
[5] Cangoronine
[6] European Zebrafish Genetic and Development
[7] Patton
[8] Cyclopamine
[9] *Veratrum californicum*
[10] Cyclopia
[11] Hedgehog signaling
[12] *In vitro*
[13] Basal Cell Carcinoma
[14] Medulloblastoma
[15] Rhabdomyosarcoma

ماهی زبرا مدلی مناسب جهت کشف مواد طبیعی موثر

این مدل تا به حال در موارد زیادی جهت ارزیابی‌های مختلف مواد طبیعی به کار برده شده است. در واقع لاروهای ماهی زبرا یک سیستم درون تن ایده‌آل برای بعضی از ارزیابی‌ها می‌باشند که در زیر تعدادی از آن‌ها اشاره می‌شود.

ایمنی در برابر بیماری‌ها و التهاب

با توجه به اهمیت کشف ترکیبات جدید ضدباکتری، مدل‌های مختلف ماهی زبرا جهت بررسی بیماری‌های باکتریایی گزارش شده‌اند که بیشتر مربوط به مایکوباکتریوم مارینوم[1] می‌شود [۳۷،۳۸]. مطالعات دیگر، پاسخ‌های التهابی و بیماری‌زایی جنین ماهی زبرا را در مقابل باکتری‌ها، مورد آزمایش قرارمی‌دهد مثل بررسی اثرات بیماری‌زایی باکتری ادواردسیلا تاردا[2] که موجب تنظیم بالایی اینترلوکین -1β و TNF-α در جنین می‌شود [۳۹]. به منظور حرکت به سمت یک مدل آسان درون تن برای پاسخ ایمنی ذاتی به عفونت‌های باکتریایی، واتک[3] و همکارانش نشان دادند که لیپوپلی‌ساکایدهای باکتریایی می‌توانند یک تنظیم بالایی مشابهی را بر دو سیتوکیناز مسؤول التهاب در جنین ماهی زبرا القاء کنند [٤۰].

لارو ماهی زبرا امروزه به عنوان یک مدل مناسب درون تن جهت بررسی التهاب به اثبات رسیده است. در سال ۲۰۰۱، لیشک[4] و همکارانش، برای اولین بار نشان دادند که لکوسیت‌ها، شامل گرانولوسیت‌ها و ماکروفاژها، به راحتی بر اساس فعالیت میلوپروکسیداز در ٤۸ ساعت اول بعد از لقاح در

[1] *Mycobacterium marinum*
[2] *Edwardsiella tarda*
[3] Watzkc
[4] Lieschke

[Downloaded from jmp.ir on 2026-11-11]
[DOR: 20.1001.1.2717204.2009.8.32.2.9]

لاروهای ماهی زبرا قابل بررسی بوده و برش عرضی از دم لارو نشان دهنده، مهاجرت و تجمع لکوسیت‌ها در ساعات اولیه جراحت می‌باشند [٤١].

صرع

اخیراً ماهی زبرا به عنوان یک مدل عملی در درمان صرع مطرح شده است [٤٢]. بارابان[1] و همکارانش پاسخ‌دهی این ماهی را به پنتیلن تترازول، ترکیبی با کاربرد وسیع در القاء حملات صرع در جوندگان، تشریح نمودند [٤٣]. این بررسی توانایی پنتیلن تترازول را در ایجاد پاسخ وابسته به دوز تشنج‌های عضلانی که از مشخصه‌های صرع در پستانداران است، نشان می‌دهد. ثبت الکتروفیزیولوژی از مغز لارو ماهی‌های در معرض این ماده، تخلیه‌های صرع مانند را مشخص می‌کنند که در درمان با داروهای ضدصرع مثل والپروات سدیم و دیازپام کاهش می‌یابد. سپس بارابان و همکارانش، ارزیابی ژنتیکی روی تغییرات ژنی ماهی‌های حساس به اثرات پنتیلن تترازول به منظور درک پایه‌های ژنتیکی مقاومت به حمله‌های صرعی انجام دادند [١٠].

به منظور تسهیل در کشف داروهای ضدصرع جدید، گلداسمیت[2] و همکارانش یک سیستم متوالی اتوماتیک برای ثبت حرکات لاروهای ماهی زبرا در پلیت‌های میکرولیتری طراحی نمودند [٤٤]. با استفاده از این روش، ١٣ عدد از ١٤ ترکیب ضدصرع می‌توانستند رفتارهای ایجاد شده بر اثر پنتیلن تترازول را مهار نمایند، بنابراین یک روش ارزیابی با عملکرد بالا برای ترکیبات با خاصیت ضدصرع به وسیله ماهی زبرا معتبرسازی شد. ترکیب اسیددوموئیک[3] (فیکوتوکسین تولیدشده به وسیله دیاتومه‌های از جنس سودونیس‌شیا[4]) موجب افزایش تحریک لاروهای ماهی‌زبرا به پنتیلن تترازول شده که نقش این ترکیب را در القاء حملات صرعی در پستانداران دریایی نشان می‌دهد [٤٥]. این موضوعات، بر قدرت ماهی زبرا به عنوان یک روش ارزیابی زیستی درون تن قابل اعتماد برای کشف ترکیبات طبیعی ضدصرع تاکید می‌کنند.

[1] Baraban
[2] Goldsmith
[3] Domoic acid
[4] *Pseudonitzschia* spp.

سمیت قلبی

از پیشرفت‌های قابل ملاحظه در زمینه ماهی زبرا، استفاده از لاروهای آن جهت بررسی سمیت بر بافت‌های قلبی در مراحل اولیه روند کشف داروها است. عوارض جانبی بسیاری از ترکیبات شیمیایی ایجاد سمیت قلبی می‌باشند و از طرف دیگر داروهای موثر و قدیمی‌تر نیز به دلیل القاء عوارض قلبی از قبیل آریتمی، طولانی شدن زمان QT و غیره ممکن است از بازار دارویی جمع‌آوری شوند. از دلایل ایجاد سمیت قلبی، تداخل ترکیبات با کانال‌های پتاسیمی است. با وجود این قبیل خطرات قابل ملاحظه، تاکنون بررسی سمیت قلبی داروها زمان‌بر بوده و از طریق برخی از آزمون‌های پاراکلینیکی مانند تاثیر بر قلب جداشده خوک آزمایش می‌شود. در این گونه آزمایشات هم‌چنین چندین میلی‌گرم از ماده شیمیایی مورد نیاز است.

نیاز به مقادیر در حد میکروگرم از ترکیباتی که مورد ارزیابی قرارمی‌گیرند و هم‌چنین قابل مشاهده بودن عملکرد قلب در لاروهای شفاف ماهی زبرا، این جاندار را به یک روش مناسب ارزیابی سمیت قلبی تبدیل نموده است. در سال ٢٠٠٣، لاروهای ماهی زبرا به عنوان روشی قابل اعتماد جهت بررسی ترکیبات شیمیایی برای القاء طولانی شدن زمان QT اعتبارسازی گردید [٤٦،٤٧،٤٨]. در این سری مطالعات، ٢٢ عدد از ٢٣ ترکیب شناخته‌شده به عنوان طولانی کننده زمان QT در انسان سبب کندی کار ریتم قلب[1] یا بلوک‌های دهلیزی بطنی در ماهی ارزیابی شدند. در یک بررسی مشابه، به منظور ایجاد یک خط انتقال ژن بیان EGFP در عضلات قلب از این مدل به همراه میکروسکوپ فلورسانس‌دار برای غربالگری با کارآیی بالای مولکول‌های کوچک متعادل کننده ضربان قلب در لاور ماهی زبرا استفاده کردند [٢٥]. اخیراً گروه دیگری از محققین، تغییرات مسؤول آریتمی‌های ارثی در ماهی زبرا را جداسازی کرده و ژن موثر را از طریق نقشه ژنتیکی[2] و سلسله مراتب مستقیم[3] تعیین نمودند [٤٩]. این موارد بر مناسب بودن ماهی زبرا به عنوان مدلی جهت بررسی خطرات ترکیبات

[1] Braddycardia
[2] Genetic mapping
[3] Direct sequencing

[Downloaded from jmp.ir on 2026-11-11]
[DOR: 20.1001.1.2717204.2009.8.32.2.9]

طبیعی و مولکول‌های شیمیایی در ایجاد آریتمی‌های مختلف و طولانی شدن زمان QT تاکید دارند.

ظهور رگ‌های خونی جدید از یک رگ اولیه رگ‌زایی نامیده می‌شود [۵۰] که نقش مهمی در روندهای فیزیولوژی و پاتولوژی مانند تکامل جنینی، التیام زخم، رشد سرطانی، متاستاز و بیماری‌های التهابی ایفا می‌کند [۵۱]. لام[1] و همکارانش، روی اثرات عصاره گیاه آنجلیکا سینن‌سیس[2] بر عروق تحت روده‌ای[3] ماهی زبرا به صورت درون تنی و سلول‌های اندوتلیالی انسانی به صورت برون تنی مطالعاتی انجام دادند. این بررسی‌ها، اثرات تحریکی عصاره گیاه را روی سلول‌های انسانی مذکور و ماهی زبرا نشان می‌دهد [۵۲]. در مطالعه‌ای دیگر هونگ[4] و همکارانش، اثرات رگ‌زایی عصاره ساپونینی گیاه پاناکس نوتوجینسنگ[5] بر ماهی زبرا و سلول‌های اندوتلیال انسانی را مورد بررسی قراردادند. در این ماهی تا ۲۰ ساعت پس از لقاح رگ‌زایی اتفاق نمی‌افتد و این اثرات پس از گذشت ۷۲ ساعت از زمان لقاح مشاهده می‌شود [۵۲]. این مطالعه قدرت تحریک عصاره گیاهی را بر رگ‌زایی رگ‌های زیر شکمی ماهی زبرا به اثبات می‌رساند [۵۳]. هی[6] و همکارانش اثرات ضدرگ‌زایی گیاه تریپتریگیوم ویلفوردی[7] را مورد بررسی قراردادند. در این مطالعه، اثرات مهاری گیاه و ترکیبات ترپنوئیدی آن به خصوص تریپتولید[8] بر رگ‌زایی به اثبات رسید. احتمالاً راه آنژیوتانسین ۲- تای۲ [9] نقش مهمی در خاصیت ضدرگ‌زایی تریپتولید ایفاء می‌کند [۵۴].

چشم‌انداز

نقش ماهی زبرا هم اکنون به طور قاطع به صورت یک روش تحقیقاتی قوی در بسیاری از عرصه‌های بیولوژی و همچنین کشف دارو به اثبات رسیده است. سهولت نسبی آنالیز ترکیبات طبیعی و سایر مولکول‌های کوچک با استفاده از این مدل فارماکولوژیکی، امکان ارزیابی زیستی تعداد زیادی از عصاره‌های گیاهی، باکتریایی و قارچی را فراهم می‌سازد. این نوع جامعیت در سایر مدل‌های درون‌تنی امروزی قابل مشاهده نیست. ارزیابی‌ها براساس ماهی زبرا ظرفیت مناسبی جهت تسهیل فراکشنه‌کردن عصاره‌های دارای فعالیت بیولوژیکی در ارزیابی‌های درون تنی دیگر را نیز دارد. بنابراین این امر می‌تواند به جداسازی ترکیبات جدید و مواد طبیعی با آثار فارماکولوژیک متنوع که هر کدام ممکن است ترکیب پیشرو مناسبی جهت گسترش داروهای موثر و جدید باشند منجر شود.

[1] Lam
[2] *Angelica sinensis*
[3] Subintestinal vessels
[4] Hong
[5] *Panax notoginseng*
[6] He
[7] Tripterygium wilfordii
[8] Triptolide
[9] Ang2- tie2

منابع

1. Fish Base World Wide Web Electronic Publication. Frose R and D. From: http://www.fishbase.org/ (available at November 15, 2009).

2. Spence R, Gerlach G, Lawrence C, Smith C. The behavior and ecology of the Zebrafish, *Danio rerio*. *Biological Rev*. 2008; 83 (1): 13-34.

3. Zon LI, Peterson RT. *In vivo* drug discovery in the Zebrafish. *Natural Review Drug Discovery*. 2005; 4: 35 - 44.

4. Crawford AD, Esguerra CV, Witte PAM. Fishing for drugs from nature: zebrafish as a technology platform for natural product discovery. *Planta Medica*. 2008; 74: 624 - 32.

5. Streisinger G, Walker C, Dower N, knauber D, Singer F. Production of clones of

[Downloaded from jmp.ir on 2026-11-11]

[DOR: 20.1001.1.2717204.2009.8.32.2.9]

homozygous diploid zebrafish (*Brachydanio rerio*). *Nature*. 1981; 297: 293 - 6.

6. Haffter P, Granato M, Brand M, Mullins MS, Hammerschmidt M, kane DA. The identification of genes with unique and essential function in the development of the Zebrafish, *Danio rerio*. *Development*. 1996; 123: 1 - 36.

7. Driever W, Solnica- Krezel L, Schier AF, Neuhauss SC, Malick J, Stemple DL. A genetic Screen for mutations affecting embryogenesis in Zebrafish. *Development*. 1996; 123: 37 - 46.

8. Farber SA, Pack M, Ho SY, Johnson ID, Wagner DS, Dosch R. Genetic analysis of digestive physiology using fluorescent phospholipids reports. *Sci*. 2007; 292: 1385 - 80.

9. Jin Sw, Hcrzog W, Santoro MM, Mitchell TS, Frantsve J, Jungblut B. A transgenic-assisted genetic screen identifies essential regulators of vascular development in rertebrate embrgos. *Development Biol*. 2007; 307: 29 - 42.

10. Baradan SC, Dinday MT, Castro PA, chege S, Guyenet S, Taylor MR. A large- scale mutagenesis screen to identify Seizure-resistant zebrafish. *Epilepsiu*. 2007; 48: 1151 - 7.

11. Jones RW, Huffman MN. Fish embryos as bio-assay material in testing chemicals for effects on cell division and differentiation. *Trans American Microscopic Society* 1957; 76: 177 - 83.

12. Abedi ZH, Mckinley WP. Bioassay of captan by zebrafish larvae. *Natur*. 1967; 216: 1327 - 2.

13. Alestrom P, Holter JL, Nourizadeh-Lillabadi R. Zebrafish in functional genomics and aquatic biomedicine. *Trend Biotechnol*. 2006; 24: 15-21.

14. Jones RW, Stout MG, Reih H, Huffman MN. Cytotoxic activities of certain flavonoids against Zebrafish embryos. *Cancer Chemother Replication*. 1964; 34: 19 - 20.

15. Thomas RJ. The toxicologic and teratologic effects of delta-7-tetrahydrocannabinol in the Zebrafish embryo. *Toxicology Application Pharmacol*. 1957; 32: 184 - 90.

16. Chang BE, Liao MH, kuo MY, chen CH. Developmental toxicity of arecoline, the mayor alkaloid in betel nuts, in zebrafish embryos. *Birth Defects Research A: Clinical Mol Teratol*. 2004; 70: 28 - 36.

17. Peterson RT, Link BA, Dowling JE, Schreiber SL. Small molecule developmental screens reveal the logic and timing of vertebrate development. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2000; 97: 12965 – 9.

18. Spring DR, Krishnan S, Blackwell HE, Schreiber SL. Diversity-oriented synthesis of biaryl-containing medium rings using a one bead/one stock solution platform. *J. Am. Chem. Soc*. 2002; 124: 1354 – 63.

19. MacRae CA, Peterson RT. Zebrafish-based small molecule discovery. *Chem Biol*. 2003; 10: 901 – 8.

20. Peterson RT, Shaw SY, Peterson TA, Milan DJ, Zhong TP, Schreiber SL et al. Chemical suppression of a genetic mutation in a zebrafish model of aortic coarctation. *Nat Biotech*. 2004; 22: 595 – 9.

21. Jung DW, Williams D, Khersonsky SM, Kang TW, Heidary N, Chang YT et al. Identification of the F1F0 mitochondrial ATPase as a target for modulating skin pigmentation by screening a tagged triazine

[Downloaded from jmp.ir on 2026-11-11]
[DOR: 20.1001.1.2717204.2009.8.32.2.9]

library in zebrafish. *Mol Biosyst*. 2005; 1: 85 – 92.

22. Yang CT, Johnson SL. Small molecule-induced ablation and subsequent regeneration of larval zebrafish melanocytes. *Development* 2006; 133: 3563 – 73.

23. Choi TY, Kim JH, Ko DH, Kim CH, Hwang JS, Ahn S et al. Zebrafish as a new model for phenotype-based screening of melanogenic regulatory compounds. *Pigment Cell Res*. 2007; 20: 120 – 7.

24. Murphey RD, Stern HM, Straub CT, Zon LI. A chemical genetic screen for cell cycle inhibitors in zebrafish embryos. *Chem. Biol. Drug Des*. 2006; 68: 13 – 9.

25. Burns CG, Milan DJ, Grande EJ, Rottbauer W, MacRae CA, Fishman MC. High-throughput assay for small molecules that modulate zebrafish embryonic heart rate. *Nat. Chem. Biol*. 2005; 1: 63 – 4.

26. Mathew LK, Sengupta S, Kawakami A, Andreasen EA, Lohr CV, Loynes CA et al. Unraveling tissue regeneration pathways using chemical genetics. *J. Biol. Chem*. 2007; 282: 35202 – 10.

27. Shafizadeh E, Peterson RT, Lin S. Induction of reversible hemolytic anemia in living zebrafish using a novel small molecule. *Comp Biochem Physiol C: Toxicol Pharmacol*. 2004; 138: 245 – 9.

28. Lally BE, Geiger GA, Kridel S, Arcury-Quandt AE, Robbins ME, Kock ND et al. Identification and biological evaluation of a novel and potent small molecule radiation sensitizer via an unbiased screen of a chemical library. *Cancer Res*. 2007; 67: 8791 – 9.

29. Berger J, Currie P. The role of zebrafish in chemical genetics. *Curr. Med. Chem*. 2007; 14: 2413 – 20.

30. Lam HW, Lin HC, Lao SC, Gao JL, Hong SJ, Leong CWY et al. The angiogenic effects of Angelica sinensis extract on HUVEC in vitro and zebrafish *in vivo*. *J. Cell. Biochem*. 2008; 103: 195 – 211.

31. He MF, But PPH, Shaw PC, Jiang RW, Xu HX. Anti-angiogenic agents from *Tripterygium wilfordii* American Society of Pharmacognosy 47th Annual Meeting; Arlington, Virginia: 2006.

32. Maule J, Richardson J, Clements C, Harvey A, Patton E. A pilot screen for natural inhibitors of cancer-relevant signaling pathways 5th European Zebrafish Genetics and Development Meeting; Amsterdam: 2007.

33. Incardona JP, Gaffield W, Kapur RP, Roelink H. The teratogenic Veratrum alkaloid cyclopamine inhibits sonic hedgehog signal transduction. *Development*. 1998; 125: 3553 – 62.

34. D'Amour KA, Bang AG, Eliazer S, Kelly OG, Aqulnick AD, Smart NG et al. Production of pancreatic hormone-expressing endocrine cells from human embryonic stem cells. *Nat Biotechnol*. 2006; 24: 1392 – 401.

35. Lauth M, Toftgard R. The Hedgehog pathway as a drug target in cancer therapy. *Curr Opin Invest Drugs*. 2007; 8: 457 – 61.

36. Lipinski RJ, Dengler E, Kiehn M, Peterson RE, Bushman W. Identification and characterization of several dietary alkaloids as weak inhibitors of Hedgehog signaling. *Toxicol Sci*. 2007; 100: 456 – 63.

37. Sar AM van der, Appelmelk BJ, Vandenbroucke-Grauls CM, Bitter W. A star with stripes: zebrafish as an infection model. *Trends Microbiol*. 2004; 12: 51–7.

38. Mukhopadhyay A, Peterson RT. Fishing for new antimicrobials. *Curr Opin. Chem.*

[Downloaded from jmp.ir on 2026-11-11]

[DOR: 20.1001.1.2717204.2009.8.32.2.9]

Biol. 2006; 10: 327 – 33.

39. Pressley ME, Phelan PE 3rd, Witten PE, Mellon MT, Kim CH. Pathogenesis and inflammatory response to *Edwardsiella tarda* infection in the zebrafish. *Dev. Comp. Immunol*. 2005; 29: 501 – 13.

40. Watzke J, Schirmer K, Scholz S. Bacterial lipopolysaccharides induce genes involved in the innate immune response in embryos of the zebrafish (*Danio rerio*). *Fish Shellfish Immunol*. 2007; 23: 901 – 5.

41. Lieschke GJ, Oates AC, Crowhurst MO, Ward AC, Layton JE. Morphologic and functional characterization of granulocytes and macrophages in embryonic and adult zebrafish. *Blood*. 2001; 98: 3087 – 96.

42. Baraban SC. Emerging epilepsy models: insights from mice, flies, worms and fish. *Curr Opin Neurol*. 2007; 20: 164 – 8.

43. Baraban SC, Taylor MR, Castro PA, Baier H. Pentylenetetrazole induced changes in zebrafish behavior, neural activity and c-fos expression. *Neuroscience*. 2005; 131: 759 – 68.

44. Berghmans S, Hunt J, Roach A, Goldsmith P. Zebrafish offer the potential for a primary screen to identify awide variety of potential anticonvulsants. *Epilepsy Res*. 2007; 75: 18 – 28.

45. Tiedeken JA, Ramsdell JS. Embryonic exposure to domoic acid increases the susceptibility of zebrafish larvae to the chemical convulsant pentylenetetrazole. *Environ Health Perspect*. 2007; 115: 1547 - 52.

46. Milan DJ, Peterson TA, Ruskin JN, Peterson RT, MacRae CA. Drugs that induce repolarization abnormalities cause bradycardia in zebrafish. *Circulation*. 2003; 107: 1355 – 8.

47. Langheinrich U, Vacun G, Wagner T. Zebrafish embryos express an orthologue of HERG and are sensitive toward a range of QT-prolonging drugs inducing severe arrhythmia. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2003; 193: 370 – 82.

48. Heideman W, Antkiewicz DS, Carney SA, Peterson RE. Zebrafish and cardiac toxicology. *Cardiovasc Toxicol*. 2005; 5: 203 – 14.

49. Arnaout R, Ferrer T, Huisken J, Spitzer K, Stainier DY, Tristani-Firouzi M et al. Zebrafish model for human long QT syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007; 104: 11316 – 21.

50. Holash J, Wiegand SJ, Yancopoulos GD. New modcl of tumor of tumor angiogenesis: dynamic balance between vessel regression and growth mediated by angiopoietins and VEGF. *Oncogen*. 1999; 18: 5356 - 62.

51. Folkman J. Anti- angiogenesis: new concept for therapy of solid tumors. *Ann Surgery*. 1972; 175: 409 - 16.

52. Lam HW, lin SC, Gao JL, et al. The angiogenic effects of *Angelica Sinensis* extract on HUVEC *in vitro* and Zebrafish *in vivo*. *J. of Cellular Biochem*. 2008; 103: 195 - 211.

53. Hong SJ, Wan JB, zhang YI, et al. Angiogenic effect of Saponin extract from *Panax notoginschg* on HUYECS *in vitro* and zebrafish *in vivo*. *Phyto therapy Res*. 2009; 23: 677 - 86.

54. He MF, Lial Ge W, et al. Antiangiogenic activity of *Tripterygium wilfordii* and its terpenoids. *J. of Ethnopharmacol*. 2009; 127: 67 - 8.

55. Gue Su. Using zebrfish to assess the impact of drugs on neuronal development and function. *Expert opin drug discovery*. 2009; 4: 715 - 26.

[Downloaded from jmp.ir on 2026-11-11]
[DOR: 20.1001.1.2717204.2009.8.32.2.9]

56. Tanya L, et al. Selective neuronal requirement for Huntington in the developing zebrafish. *Human Molecular Genetics*. 2009; 18: 4830 - 42.

57. White R, et al. Transparent adult zebrafish as a tool for in vivo transplantation analysis. *Cell Stem. Cell.* 2007; 2: 138 - 9.

[Downloaded from jmp.ir on 2026-11-11]

[DOR: 20.1001.1.2717204.2009.8.32.2.9]