



磁生物学在模式动物斑马鱼中的研究进展*

汤龙升^{1,2)} 田小飞³⁾ 任大龙^{2)**}⁽¹⁾ 安徽财经大学统计与应用数学学院, 蚌埠 233030; ⁽²⁾ 安徽农业大学动物科技学院, 合肥 230036;⁽³⁾ 安徽大学物质科学与信息技术研究院, 合肥 230601)

摘要 磁场在生活中无处不在, 为探究磁场的生物学效应, 大量研究工作已经开展。斑马鱼作为新兴的模式生物, 在探明磁场与生理功能关系方面具有重要作用。本文梳理了当前磁生物学在斑马鱼上的相关研究。已有研究表明磁场会导致斑马鱼生长畸形、发育延迟和细胞凋亡, 影响斑马鱼的游泳行为和方向偏好, 也会改变其昼夜节律, 还会对生殖和免疫功能产生影响; 斑马鱼可能具有不止一种的磁感应机制, 除了目前已提出的磁矿石晶体模型、自由基对模型和电磁感应模型等磁感应模型外, 磁场引起的DNA损伤、Ca²⁺稳态异常、微管聚合速率改变、应激反应、生物钟基因 *cry* 的表达改变等可部分解释上述现象。针对存在的生物磁感应研究中存在的参数不一和机制不清晰等问题, 结合斑马鱼优势, 本文提出未来斑马鱼在磁生物学研究中的潜在方向: 基于斑马鱼建立磁场和生物参数可控的磁生物学研究模型; 非侵入性活体追踪相关生命活动过程, 可视化研究磁生物学现象; 基于Cry蛋白开展磁场与生物节律关系的研究。

关键词 磁场, 斑马鱼, 磁感应, 生理功能, 行为**中图分类号** Q6**DOI:** 10.16476/j.pibb.2021.0203

磁生物学(magnetobiology)是研究磁场(包括外界磁场和生物磁场)对生命活动的影响及其机制的一门科学, 是磁学与生物学的交叉学科^[1-2]。它与生物学、物理学、生理学和医学等学科关系密切, 在航天安全、工农业生产、环境保护、医学诊断和治疗等方面应用前景广阔^[3]。磁场是磁生物学中重要研究对象之一, 它是电流、运动电荷、磁体或变化电场周围空间中存在的一种特殊形态物质^[4], 根据强度和方向与时间的关系分为时变磁场(也称动磁场, 磁场的强度/方向随时间变化而变化)和稳态磁场(也称静磁场, 磁场的强度和方向均不随时间而改变)^[5], 根据频率(单位: 赫兹, Hz)分为极低频(0~300 Hz)、中频(300 Hz~10 MHz)和射频(10 MHz~300 GHz)磁场^[6], 根据磁感应强度(单位: 特斯拉, T)又可分为亚磁场(<5 μ T)、弱磁场(5 μ T~1 mT)、中等磁场(1 mT~1 T)、强磁场(1 T~20 T)和超强磁场(>20 T) 5种类型^[7-8]。

模式生物斑马鱼属动物界, 脊椎动物门, 硬骨鱼纲, 鲤形目, 鲤科, 短担尼鱼属。原产于南亚,

是一种常见的热带鱼, 它具有体外受精、产卵量大、发育周期短、体积较小、活体成像、转基因品系多等优势特征^[9]。其生物结构和生理功能与哺乳动物高度相似, 与人类有着85%以上的基因同源性^[10], 且其分子技术手段成熟, 被美国国家卫生研究院(NIH)列为继大鼠和小鼠之后的第三大脊椎类模式生物, 已广泛应用于发育生物学、功能基因组学、药物筛选、环境毒理和人类疾病模型研究等领域^[11]。

探索磁场与生物体生命活动间的关系是磁生物学的重要研究课题之一, 关于生物的磁感应能力和磁场对生命活动影响的研究已广泛开展, 但由于研究中涉及的生物和磁场因素不一致, 目前关于磁场的生物学效应及其机制均尚未明确^[12], 因此, 针对同一物种系统地开展磁场对生物影响的研究很有必要。当前斑马鱼的感磁能力受到广泛关注, 磁生

* 国家自然科学基金(31701027, 52007185)和安徽省自然科学基金(1708085QC58)资助项目。

** 通讯联系人。

Tel: 15256925395, E-mail: rendl@ustc.edu.cn

收稿日期: 2021-07-17, 接受日期: 2021-11-29

物理学效应已被广泛证实^[13-20], 基于上述斑马鱼的优势, 利用斑马鱼开展磁生物学研究已得到众多科学家的认同。

基于此, 本文首先概括了基于斑马鱼研究磁生物学的意义, 得出其具备成为磁生物学研究优秀模型的潜质。其次, 梳理了已有文献报道的磁场对斑马鱼生理和行为的影响, 并对其可能的机制进行了探讨。最后, 在文献分析的基础上, 结合斑马鱼的优势, 提出了斑马鱼在磁生物学研究中潜在的研究机制。

1 斑马鱼的磁感应能力

几乎所有的动物门类内都可以找到能感应磁场的物种, 当前纤毛虫^[21]、趋磁细菌^[22]、果蝇^[23]、多刺龙虾^[24]、秀丽隐杆线虫^[25]、红大马哈鱼^[26]、蝾螈^[27]、澳洲雀^[28]、林姬鼠^[29]等一大批生物的磁感应能力均有报道(图1)。模式生物斑马鱼的磁感应能力在近20年内也受到了广泛关注。2005

年, 德国科学家 Shcherbakov 等^[13] 自行设计磁调节自动监测系统, 通过主动逃避学习行为的研究首次在非迁徙型鱼类斑马鱼中发现磁感应能力的存在。2012年, Dixon^[5] 博士论文中提出斑马鱼很早就产生了磁矿石晶体, 但幼小斑马鱼磁感应力弱, 对磁场变化的反应会随着磁感受器的成熟而增强。同年, Takebe 等^[30] 通过人工磁场影响斑马鱼的方向偏好证明了斑马鱼的磁感应能力, 并提出其方向偏好的磁感应能力不取决于性别、年龄等因素。2016年, Krylov 等^[20] 和 Osipova 等^[15] 也通过磁场对斑马鱼空间方位偏好的影响对斑马鱼磁感应能力进行了验证。2018年, Myklatun 等^[19] 实验中通过改变磁场方向研究斑马鱼的行为变化, 进一步确定了斑马鱼具备磁感应能力。以上诸多研究从生理行为方面多角度多层次验证了斑马鱼的磁感应能力, 且多指向各个年龄阶段斑马鱼均具备磁感应能力。结合斑马鱼的遗传和光学可及性等优势使其成为深入研究磁生物学的优秀模型^[8, 19]。

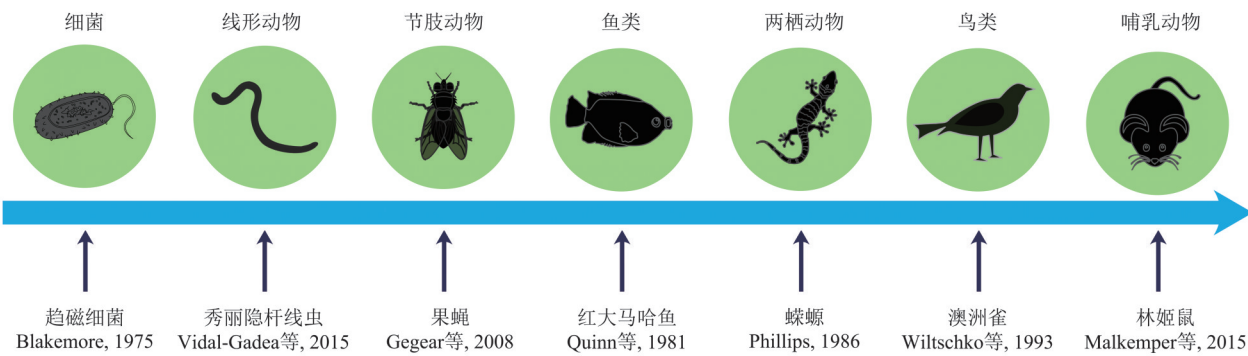


Fig. 1 Partial evidence of magnetic induction behavior in the biological world
图1 生物界磁感应行为的部分证据

2 磁场对斑马鱼生理和行为的影响

磁场的应用及其安全性是当前人们普遍关注的话题, 基于模式生物斑马鱼去探索磁场对动物的生理功能及行为活动的影响已经取得了一系列成果(图2)。本部分主要对生长发育、行为活动、生殖功能、生物节律和免疫功能等几方面的研究进展分别展开介绍。

2.1 生长发育

在生长发育方面, 现有文献研究对象多选择了胚胎期的斑马鱼, 且无论稳态磁场还是时变磁场,

无论强磁场还是弱磁场, 大部分研究结果均指向磁场会延迟斑马鱼胚胎的发育且不构成致命威胁, 但也有少数研究提出一定强度和频率范围的磁场会有致畸影响, 还有学者提出磁场对斑马鱼胚胎影响较小(表1)。各项磁场因素代表性尚不足, 结论也无明显规律, 且仅限于胚胎期斑马鱼的研究, 有待全方位磁场因素(强度、频率、方向、处理时长)和生物因素(分子、细胞、器官层面, 以及个体的不同年龄、性别、身体状态)方面系统的研究。2000年, Skauli 等^[31] 将受精后2 h和48 h的斑马鱼胚胎暴露于1 mT、50 Hz磁场中, 后者观察到了显著的发育延迟; 2014年, Li 等^[8] 用50 Hz、30~

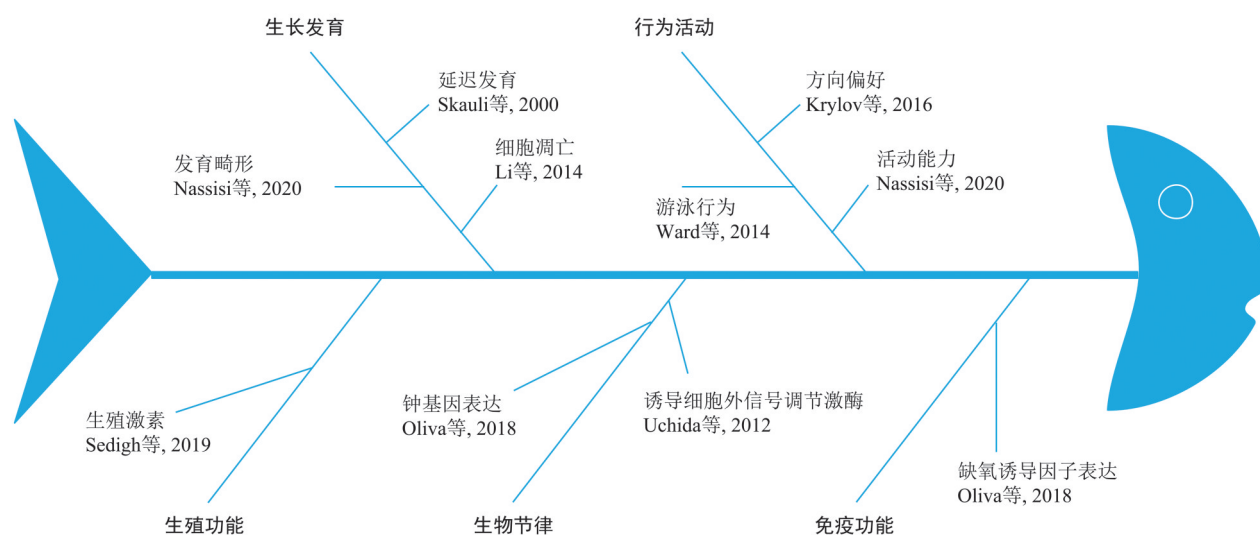


Fig. 2 Effects of magnetic field on zebrafish behavior and physiological function

图2 磁场对斑马鱼行为和生理功能的影响

800 μT 的极低频磁场对斑马鱼胚胎暴露 96 h 的实验发现, 磁场对斑马鱼发育不利, 影响孵化进程、降低心率、诱导细胞凋亡, 但不构成致命威胁, 吖啶橙染色显示腹鳍和脊柱处有明显的凋亡信号, 胚胎中凋亡相关基因的转录水平显著上调; 2016 年 Pais-Roldán 等^[17] 报道, 将受精 24 h 以上的斑马鱼胚胎暴露在由磁共振成像仪产生的 3/6/9/14 T 的稳态强磁场中 2 h 后, 部分幼鱼耳泡内的两个耳石会发生融合, 且发生融合的比重随场强增高逐渐增加; 2019 年, Ge 等^[32] 研究报道刚受精的斑马鱼卵暴露于 9 T 稳态强磁场中 24 h, 通过生长发育相关指标观测、阿尔新蓝咽弓染色, 以及肌肉和神经发生基因的表达检测发现, 其发育进程因磁场出现

迟缓, 但停止暴露后正常环境中培养一段时间后恢复追平; Su 等^[33] 在 2020 年的研究论文中, 用 50 Hz 的 0.1~40 mT 磁场处理, 得出磁场暴露降低了斑马鱼胚胎培养基的相对介电常数, 但这种降低并没有导致斑马鱼胚胎异常发育的结论; 2020 年, Nassisi 等^[34] 实验用 240 nT~40 mT 的稳态磁场、低频磁场和射频磁场对斑马鱼受精卵暴露 5 d, 发现 40 mT 稳态磁场和 470 μT 、270 kHz 时变磁场会使斑马鱼幼鱼的脊柱发育出现畸形弯曲, 提出一定强度和频率范围内的磁场可能对斑马鱼胚胎/幼体早期生物学具有破坏性, 并可能参与神经发育动力学。

Table 1 Effects of magnetic field on growth and development of zebrafish

表1 磁场对斑马鱼生长发育的影响

年份	作者	年龄	磁感应强度	磁场频率	暴露时间	生物学效应	参考文献
2000	Skauli等	胚胎	1 mT	50 Hz	2 h/48 h	处理48 h, 发育显著延迟	[31]
2014	Li等	胚胎	30~800 μT	50 Hz	96 h	影响孵化进程和降低心率, 诱导细胞凋亡, 但不构成致命威胁, 胚胎的细胞凋亡水平显著上调	[8]
2016	Pais-Roldán等	胚胎	3/6/9/14 T	0	2 h	部分幼鱼耳泡内耳石发生融合, 且发生融合的比重随场强增高逐渐增加	[17]
2019	Ge等	胚胎	9.0 T	0	24 h	发育迟缓, 停止处理后能追平	[32]
2020	Nassisi等	胚胎	240 nT~40 mT	0~900 MHz	5 d	40 mT稳态磁场和470 μT 、270 kHz磁场会使斑马鱼幼鱼的脊柱发育出现畸形弯曲	[34]
2020	Su等	胚胎	0.1~40 mT	50 Hz	1 d/2 d/3 d	磁场暴露降低斑马鱼胚胎培养基的相对介电常数, 但这种降低并没有导致斑马鱼胚胎的异常发育	[33]

2.2 行为活动

在斑马鱼行为活动方面影响的研究中,研究者多选用成年斑马鱼来研究,研究结果多呈现出磁场引起斑马鱼游泳行为的改变,磁场方向改变也会改变斑马鱼的游泳方向(表2)。但总体看来系统性也有欠缺,斑马鱼幼鱼的行为有待深入研究。2012年,Takebe等^[30]对5~23月龄的斑马鱼进行了磁场偏好实验,得出地磁场下斑马鱼群表现出群体特定偏好的双向取向,且偏好的方向不取决于性别、年龄或周围环境因素,得出斑马鱼的方向偏好可能是由基因决定的结论;2014年,Ward等^[18]研究表明自由游泳的7.5月龄成年斑马鱼在强静电磁场下表现出明显的游泳行为改变,暴露在11.7 T的垂直稳态强磁场中观察2 min,2/3的鱼显示出更高的游泳速度或持续的循环/滚动行为,暴露在4.7 T水平稳态强磁场中2 min的鱼也表现出游泳行为的改变,且多数会选择相对于磁场的游泳方向;2016年,Krylov等^[20]在Takebe等实验的基础上,开展了基

于4月龄大斑马鱼的地磁场水平方向90°转向实验,斑马鱼由偏好南、北两个方向转为了偏向东、西两个方向;同年,Osipova等^[15]同样进行了地磁场水平分量的90°转向实验,并且于1 min后转回,6月龄大斑马鱼的运动行为在转向后显著增加,再转回时这种增加则更加明显;Pais-Roldán等^[17]实验中发生耳石融合幼鱼的行为也会发生异常;Cresci等^[14, 16, 35]在研究动物的磁感应定位原理时,从成年斑马鱼的性格方面分析,在2017、2018和2019年的3篇文章中提出相对于水流的磁场水平分量方向会影响鱼群中鱼的流变阈值,但不影响单独测试的鱼,斑马鱼的性格显著影响了其对磁场方向与水流的关系做出的反应,被动性格的斑马鱼对磁场的敏感度高于主动性格的斑马鱼,磁场方向发生改变时只有被动性格的斑马鱼会做出反应;2020年,Nassisi等^[34]实验中暴露于40 mT稳态磁场下的斑马鱼幼鱼游泳活动和旋转运动减少,暴露于100 MHz和900 MHz、240 nT的磁场会导致包括神

Table 2 Effects of magnetic field on behavior of zebrafish
表2 磁场对斑马鱼行为活动的影响

年份	作者	年龄	磁感应强度	磁场频率	暴磁时间	生物学效应	参考文献
2012	Takebe等	5~23月龄	地磁场强度	0	实验过程持续暴磁	斑马鱼群表现出特定偏好的双向取向	[30]
2014	Ward等	7.5月龄	4.7 T / 11.7 T	0	2 min	11.7 T的垂直稳态强磁场下游泳速度提高或持续的循环/滚动行为,4.7 T水平稳态强磁场下多数会选择相对于磁场的游泳方向	[18]
2016	Krylov等	4月龄	地磁场强度	0	实验过程持续暴磁	地磁场水平方向90°转向,斑马鱼由偏好南、北两个方向转为了偏向东、西两个方向	[20]
2016	Osipova等	6月龄	地磁场强度	0	1 min	地磁场水平分量的90°转向实验,并且于1 min后转回,6月龄斑马鱼的运动行为在转向后显著增加,再转回时这种增加则更加明显	[15]
2016	Pais-Roldán等	胚胎	3/6/9/14 T	0	2 h	发生耳石融合幼鱼的行为出现异常	[17]
2017	Cresci等	成年	地磁场强度	0	实验过程持续暴磁	斑马鱼感知地磁场的能力可能会影响它们在鱼群中游泳时对水流的反应能力。磁场水平分量相对于水流的方向对作为鱼群一部分的鱼的流变阈值有影响,但对单独测试的鱼没有影响	[16]
2018	Cresci等	成年	地磁场强度	0	实验过程持续暴磁	斑马鱼的性格显著影响了其对磁场方向与水流的关系做出的反应,被动性格的斑马鱼对磁场的敏感度高于主动性格的斑马鱼	[14]
2019	Cresci等	成年	地磁场强度	0	实验过程持续暴磁	当磁场向其方向变化时,只有反应性较强的鱼才会出现流变阈值的变化,而主动型鱼则不会对磁场变化做出反应	[35]
2020	Nassisi等	胚胎	240 nT~40 mT	0~900 MHz	5 d	40 mT稳态磁场下的斑马鱼幼鱼游泳活动和旋转运动减少,暴露于100 MHz和900 MHz、240 nT的磁场会导致包括神经肌肉活动、缓慢的游泳速度和无法保持姿势等异常的游泳行为	[34]

经肌肉活动、缓慢的游泳速度和无法保持姿势等异常的游泳行为。

2.3 生物节律

在磁场对斑马鱼生物节律影响方面的研究还较少,但多指向磁场会引起昼夜节律的变化。鉴于Cry蛋白在磁感应和生物节律方面的功能重叠,正如2020年Krylov等^[36]在斑马鱼行为的昼夜节律及其变化的来源分析中指出的“当前磁场对斑马鱼昼夜节律影响的研究较少,短期实验的众多数据强烈暗示了磁场对斑马鱼昼夜节律可能有影响,这方面值得仔细研究”。已有少数文献结论如下:2012年,Uchida等^[37]研究人员在永磁铁产生的稳态磁场(30~70 mT)下培养的斑马鱼细胞中发现,磁场诱导细胞外信号调节激酶(ERK)/MAPK激活的动力学与光诱导的动力学类似,这表明磁场可能影响斑马鱼的昼夜节律调节;2018年,Oliva等^[38]运用由核磁共振(NMR)产生的0.4 mT、17 kHz的磁场,在黑暗中处理斑马鱼细胞和幼鱼5 d,发现该磁场特异性地影响了*cry1aa*和*per1b*的表达(振荡节律发生相移),而不影响*clock1a*和*per2*的振荡表达,提出NMR磁场会影响斑马鱼的生物钟。

2.4 其他功能

此外,近年来还有部分研究中提出了磁场会对斑马鱼产生如生殖、免疫等功能的影响。大致内容如下:2019年,Sedigh等^[39]研究了2.5、5和7.5 mT稳态磁场急性(1周)和亚急性(3周)暴露对成年斑马鱼的应激指标(皮质醇和葡萄糖)、性类固醇激素(17 β -雌二醇和17 α -羟基孕酮)和繁殖力的影响,结果显示随着磁场强度和时间的增加,皮质醇、葡萄糖、17 β -雌二醇和17 α -羟基孕酮水平均发生显著变化,进而他们提出在急性和亚急性暴露过程中,稳态磁场特别是较高强度的稳态磁场对斑马鱼的生殖功能产生了有害的生理影响;同年,Oliva等^[38]同时提出NMR磁场也会特异性地影响缺氧诱导因子*hif-1a*和*hif-3a*基因的表达,而HIF是具有转录活性的核蛋白,具有包括与缺氧、炎症及肿瘤等相关的靶基因谱,当其与靶基因结合会通过转录调控使机体产生一系列反应,有些反应会给机体带来低氧性肺动脉高压、肿瘤加速生长等病理性损害^[40-41]。

3 磁场影响斑马鱼的可能作用机制

基于磁铁矿的感磁模型、基于隐花色素Cry自

由基对感磁模型和电磁感应模型是当前较为主流的几种动物磁感应机制模型^[7, 42]。Takebe等^[30]总结到已经在鱼类体内发现了磁铁矿晶体,也在斑马鱼体内发现了编码Cry蛋白的多种基因;MagR/Cry复合物感磁也是一种可能的感磁机制,Zhou等^[11]通过对斑马鱼*magr*基因同源物进行识别分析时认为其可能具有MagR/Cry复合物感磁的条件和可能。此外,一些海洋鱼类(如鲨鱼和电鳐等)体内可能具有电磁感应受体^[7],同为鱼类的斑马鱼是否也会通过此种路径感磁还有待进一步研究,且斑马鱼可能不仅具有上述几种磁感应机制。在前文所述磁生物学效应研究中,一些学者也对斑马鱼的特异性感磁机制进行了分析探讨,提出了磁场引起的DNA损伤、Ca²⁺稳态异常、微管聚合速率降低、耳石融合、侧线系统破坏、应激反应、Cry蛋白表达变化等多种可能机制,主要内容如下:

a. 在生长发育方面,2000年,Skauli等^[31]在分析磁场延迟斑马鱼发育进程的原因时,提出Ca²⁺离子是磁场生物学效应的关键因素,涉及机体的心脏收缩、细胞分裂和细胞凋亡等生命活动,而磁场会影响Ca²⁺离子的代谢来影响生长发育进程,同时还分析到磁场暴露会导致DNA损伤,得出磁场对发育的不利影响可能是通过DNA损伤和Ca²⁺稳态异常来实现的。2019年,Ge等^[32]用生物物理模型分析了稳态强磁场对斑马鱼早期胚胎延迟效应的原因,9 T稳态强磁场影响了微管的聚合速率,并使微管发生转动和弯曲,从而降低了微管在定位和定向纺锤体时的效率,使得细胞周期延长,这种时间上的延长随着发育中持续进行的有丝分裂逐渐累积,最终表现为胚胎整体的发育延迟。

b. 在感磁行为方面,Takebe等^[30]在分析得出磁场影响斑马鱼的方向偏好不随年龄、性别等因素影响后,推测磁场对斑马鱼方向偏好的影响是由基因决定的。2016年,Pais-Roldán等^[17]提出功能性毛细胞可能直接参与了磁场下的耳石融合,进而影响幼鱼的身体运动。同年,Osipova等^[15]实验中斑马鱼对磁场水平方向磁场改变后的行为增加,而1 min后方向转回时行为增加更加明显,认为这种现象的原因可能是斑马鱼对磁场方向变化后的一种应激反应。2019年,Cresci等^[35]研究发现斑马鱼在低能见度淡水系统浅滩时具有较强的正流变性,对磁场方向有响应,通过破坏侧线前后的对照,得出斑马鱼侧线系统参与了磁流变响应。

c. 在生物节律方面,2012年,Uchida等^[37]分

析强磁场可以与光一样诱导活性氧影响细胞氧化还原水平来激活ERK/MAPK通路,再通过改变*cry1a*和*per2*的基因表达水平等途径影响昼夜节律,也提出磁场可通过影响*il-6*基因表达、蛋白质翻译修饰、转录因子的DNA结合活性等途径影响节律,他们认为磁场对生物节律可能具有多重影响。Oliva等^[38]提出磁场可以通过改变*cry1aa*和*per1b*的振荡表达的相位来影响生物钟;还有研究总结到斑马鱼的*cry1aa*、*cry1ab*、*cry1ba*和*cry1bb*基因参与昼夜节律,而*cry2*和*cry4*则不能,提示*cry2*和*cry4*可能具有磁受体的功能,可作为斑马鱼磁生物学的理想靶基因,但不能排除*cry*众多同源基因的功能交叉,即*cry1aa*等生物钟基因也可能会参与斑马鱼的磁感应^[11, 43-44]。

4 总结与展望

自然界中,地磁场同阳光、空气、水一样是生物生存的要素之一,磁场对于生物意义非凡,目前得到证实的主要有以下几个方面:a.保护作用,地磁场对于地球如同一个保护层,可将各种宇宙射线阻挡在外,为地球生物提供安全的生存环境^[45-46];b.导航功能,多项研究表明很多动物利用地磁场去识别方向,如鸽子远距离送信^[47]、候鸟长途迁徙^[48]、海豚险滩躲避暗礁等^[49];c.节律调控,Cry蛋白为生物磁感应和生物节律提供了关系桥梁,部分科学家提出动物稳定的昼夜节律与地磁场周期变化的调控作用离不开^[38, 50];d.免疫调节,磁场可刺激机体免疫系统、活化免疫细胞及调节免疫功能^[51];e.还有专家提到磁场会影响生物磁场^[52]、自由基活动^[53]、生物膜通透性^[54]、酶活性^[55]和基因遗传结构^[56]等生命活动。且随着人们对磁场的认识不断深入,一些人造磁场也不断走进人们生活,主要有以下应用:a.医学诊断设备的开发利用,生活中常见的磁共振成像(MRI)就主要是利用稳态强磁场工作的,且随场强的增加成像清晰度会增加^[57];b.磁在医学治疗中的应用,磁场的非侵入性特征使之成为理想的医疗手段,其促进血液循环^[58]、促进组织愈合^[59]、治疗精神疾病^[60-61]、抑制肿瘤^[62]和消肿镇痛^[63]等功效被一些科学家所证实。综上,磁场对部分生物体的生命活动至关重要,在生命健康领域的应用也日益广泛,进一步明晰磁场对生命活动的调控机制对探索生命的奥秘和拓展磁场的应用至关重要。同时也有报道称极低频磁场暴露会诱发肿瘤的发病,尤其与

白血病和脑瘤的发病率有关^[64],因此磁场可能存在的生物安全问题也值得人们关注。

斑马鱼作为潜在的研究磁生物学优秀模型,显然当前在磁生物学上的研究还不够透彻,结合斑马鱼的优势和上述文献的分析,本文认为斑马鱼的磁生物学研究重点可以从以下几方面展开。首先,针对当前磁场的生物学效应研究中存在的生物和磁场因素不一致问题,基于前文总结的斑马鱼在进行磁生物学研究的优势,构建基于斑马鱼的磁场和生物参数可控的磁生物学研究模型,可全方位研究磁场对脊椎动物生命活动的影响,全面评估磁场的生物安全性。其次,结合斑马鱼幼体透明的特点,发挥其活体成像研究的优势,非侵入性活体追踪相关生命活动过程,可视化研究磁生物学现象是推进磁生物学机理机制深入研究的有力方向之一。再次,基于Cry蛋白在磁感应和生物节律中双重身份的桥梁作用,开展磁场与生物节律关系的研究。最后,发挥斑马鱼全基因组测序已完成的优势,利用成熟的斑马鱼基因敲降和敲除等技术对*cry*、*iscal*等基因的功能进行验证和研究,从而进一步明晰斑马鱼的磁生物学机制。

参 考 文 献

- [1] Valentinuzzi M E. Magnetobiology: a historical view. IEEE Eng Med Biol, 2004, **23**(3): 85-94
- [2] 郭苇,方志财,黄继荣.磁生物学在模式植物拟南芥中的研究进展.生命的化学,2019,**39**(5): 897-902
Guo W, Fang Z C, Huang J R. Chemistry of Life, 2019, **39**(5): 897-902
- [3] 中国科学院.强磁场下的基础科学问题.北京:科学出版社,2020: 1-2
Chinese Academy of Sciences. Basic Scientific Issues Under Strong Magnetic Fields. Beijing: Science Press, 2020: 1-2
- [4] Zhang X, Yarena K, Xu A. Biological effects of static magnetic fields. Singapore: Springer Nature Singapore Pte Ltd, 2017: 40-41
- [5] Dixon A. Zebrafish magnetite and long-lived Rohon-Beard neurons: expanding our view of two zebrafish sensory systems in development and adulthood [D]. Pasadena: California Institute of Technology, 2012
- [6] Repacholi M H. WHO's health risk assessment of ELF fields. Radiat Prot Dosim, 2003, **106**(4): 297-299
- [7] 田兰香,潘永信.地磁场与动物感磁.科学通报,2019, **64**(8): 761-772
Tian L X, Pan Y X. Chinese Science Bulletin, 2019, **64**(8): 761-772
- [8] Li Y, Liu X F, Liu K, et al. Extremely low-frequency magnetic fields induce developmental toxicity and apoptosis in zebrafish (*Danio rerio*) embryos. Biol Trace Elem Res, 2014, **162**(1-3): 324-332

- [9] Vatine G, Vallone D, Gothilf Y, *et al.* It's time to swim! Zebrafish and the circadian clock. *FEBS Lett*, 2011, **585**(10): 1485-1494
- [10] Eimon P M, Rubinstein A L. The use of *in vivo* zebrafish assays in drug toxicity screening. *Expert Opin Drug Met*, 2009, **5**(4): 393-401
- [11] Zhou Z Q, Peng X Y, Chen J B, *et al.* Identification of zebrafish magnetoreceptor and cryptochrome homologs. *Sci China Life Sci*, 2016, **59**(12): 1324-1331
- [12] Xue X W, Ali Y F, Luo W R, *et al.* Biological effects of space hypomagnetic environment on circadian rhythm. *Front Physiol*, 2021, **12**: 643943
- [13] Shcherbakov D, Winklhofer M, Petersen N, *et al.* Magnetosensation in zebrafish. *Curr Biol*, 2005, **15**(5): R161-R162
- [14] Cresci A, De Rosa R, Fraissinet S, *et al.* Zebrafish "personality" influences sensitivity to magnetic fields. *Acta Ethol*, 2018, **21**(3): 195-201
- [15] Osipova E A, Pavlova V V, Nepomnyashchikh V A, *et al.* Influence of magnetic field on zebrafish activity and orientation in a plus maze. *Behav Process*, 2016, **122**: 80-86
- [16] Cresci A, De Rosa R, Putman N F, *et al.* Earth-strength magnetic field affects the rheotactic threshold of zebrafish swimming in shoals. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol*, 2017, **204**: 169-176
- [17] Pais-Roldán P, Singh A P, Schulz H, *et al.* High magnetic field induced otolith fusion in the zebrafish larvae. *Sci Rep*, 2016, **6**: 24151
- [18] Ward B K, Tan G X, Roberts D C, *et al.* Strong static magnetic fields elicit swimming behaviors consistent with direct vestibular stimulation in adult zebrafish. *PLoS One*, 2014, **9**(3): e92109
- [19] Myklatun A, Lauri A, Eder S H K, *et al.* Zebrafish and medaka offer insights into the neurobehavioral correlates of vertebrate magnetoreception. *Nat Commun*, 2018, **9**(1): 802
- [20] Krylov V V, Osipova E A, Pavlova V V, *et al.* Influence of magnetic field on the spatial orientation in zebrafish (*Danio rerio*) (Cyprinidae) and Roach (*Rutilus rutilus*) (Cyprinidae). *J Ichthyol+*, 2016, **56**(3): 456-461
- [21] Bazylinski D A, Schlezinger D R, Howes B H, *et al.* Occurrence and distribution of diverse populations of magnetic protists in a chemically stratified coastal salt pond. *Chem Geol*, 2000, **169**: 319-328
- [22] Blakemore R. Magnetotactic bacteria. *Science*, 1975, **190**: 377-379
- [23] Gegear R J, Casselman A, Waddell S, *et al.* Cryptochrome mediates light-dependent magnetosensitivity in *Drosophila*. *Nature*, 2008, **454**(7207): 1014-1018
- [24] Root T L, Price J T, Hall K R, *et al.* Fingerprints of global warming on wild animals and plants. *Nature*, 2003, **421**(6918): 57-60
- [25] Vidal-Gadea A, Ward K, Beron C, *et al.* Magnetosensitive neurons mediate geomagnetic orientation in *Caenorhabditis elegans*. *Elife*, 2015, **4**: e07493
- [26] Quinn T P, Merrill R T, Brannon E L. Magnetic field detection in sockeye salmon. *J Exp Zool*, 1981, **217**: 137-142.
- [27] Phillips J B. Two magnetoreception pathways in a migratory salamander. *Nature*, 1986, **233**: 765-767
- [28] Wiltschko W, Munro U, Ford H, *et al.* Red light disrupts magnetic orientation of migratory birds. *Nature*, 1993, **364**: 525-527
- [29] Malkemper E P, Eder S H, Begall S, *et al.* Magnetoreception in the wood mouse (*Apodemus sylvaticus*): influence of weak frequency-modulated radio frequency fields. *Sci Rep*, 2015, **5**: 9917
- [30] Takebe A, Furutani T, Wada T, *et al.* Zebrafish respond to the geomagnetic field by bimodal and group-dependent orientation. *Sci Rep*, 2012, **2**: 727
- [31] Skauli K S, Reitan J B, T. Walther A B. Hatching in zebrafish (*Danio rerio*) embryos exposed to a 50 Hz magnetic field. *Bioelectromagnetics*, 2000, **21**: 407-410
- [32] Ge S C, Li J C, Huang D F, *et al.* Strong static magnetic field delayed the early development of zebrafish. *Open Biol*, 2019, **9**(10): 190137
- [33] Su L L, Zhu L T, Liu Z C, *et al.* The decreased permittivity of zebrafish embryos culture medium by magnetic fields did not affect early development of zebrafish embryos. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2020, **193**: 110350
- [34] Nassisi V, Velardi L, Mazzei A, *et al.* Effects of electromagnetic and magnetic stresses on zebrafish samples. *J Instrum*, 2020, **15**(5): C05056
- [35] Cresci A, De Rosa R, Agnisola C. Assessing the influence of personality on sensitivity to magnetic fields in zebrafish. *J Vis Exp*, 2019, **145**: e59229
- [36] Krylov V V, Izvekov E I, Pavlova V V, *et al.* Circadian rhythms in zebrafish (*Danio rerio*) behaviour and the sources of their variability. *Biol Rev Camb Philos Soc*, 2021, **96**: 785-797
- [37] Uchida Y, Shimomura T, Hirayama J, *et al.* Light, reactive oxygen species, and magnetic fields activating ERK/MAPK signaling pathway in cultured zebrafish cells. *Appl Magn Reson*, 2012, **42**(1): 69-77
- [38] Oliva R, Jansen B, Benschmidt F, *et al.* Nuclear magnetic resonance affects the circadian clock and hypoxia-inducible factor isoforms in zebrafish. *Bio Rhythm Res*, 2018, **50**(5): 739-757
- [39] Sedigh E, Heidari B, Roozati A, *et al.* The effect of different intensities of static magnetic field on stress and selected reproductive indices of the zebrafish (*Danio rerio*) during acute and subacute exposure. *Bull Environ Contam Toxicol*, 2019, **102**(2): 204-209
- [40] Ke Q, Costa M. Hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1). *Mol Pharmacol*, 2006, **70**(5): 1469-1480
- [41] Adams J M, Difazio L T, Rolandelli R H, *et al.* HIF-1: a key mediator in hypoxia. *Acta Physiol Hung*, 2009, **96**(1): 19-28
- [42] Nordmann G C, Hochstoeger T, Keays D A. Magnetoreception-a sense without a receptor. *PLoS Biol*, 2017, **15**(10): e2003234
- [43] Kobayashi Y, Ishikawa T, Hirayama J, *et al.* Molecular analysis of zebrafish photolyase cryptochrome family two types of cryptochromes present in zebrafish. *Genes Cells*, 2000, **5**(9): 725-738

- [44] Liu C, Hu J, Qu C, *et al.* Molecular evolution and functional divergence of zebrafish (*Danio rerio*) cryptochrome genes. *Sci Rep*, 2015, **5**: 8113
- [45] Meert J G, Levashova N M, Bazhenov M L, *et al.* Rapid changes of magnetic field polarity in the late ediacaran: linking the cambrian evolutionary radiation and increased UV-B radiation. *Gondwana Res*, 2016, **34**: 149-157
- [46] Maruyama S, Ikoma M, Genda H, *et al.* The naked planet Earth: most essential pre-requisite for the origin and evolution of life. *Geosci Front*, 2013, **4**(2): 141-165
- [47] Jorge P E, Pinto B V, Bingman V P, *et al.* Involvement of the avian dorsal thalamic nuclei in homing pigeon navigation. *Front Behav Neurosci*, 2017, **11**: 213
- [48] Heyers D, Elbers D, Bulte M, *et al.* The magnetic map sense and its use in fine-tuning the migration programme of birds. *J Comp Physiol A Neuroethol Sens Neural Behav Physiol*, 2017, **203**(6-7): 491-497
- [49] 杨珮琳, 谢灿. 动物的磁感应. *科学*, 2017, **69**(3): 23-27
Yang P L, Xie C. *Science*, 2017, **69**(3): 23-27
- [50] Lundberg L, Sienkiewicz Z, Anthony D C, *et al.* Effects of 50 Hz magnetic fields on circadian rhythm control in mice. *Bioelectromagnetics*, 2019, **40**(4): 250-259
- [51] 厉怡, 孙志恒, 都有为, 等. 磁场对机体免疫、组织修复和纤维化形成的影响. *科学通报*, 2020, **65**(13): 1165-1172
Li Y, Sun Z H, Dou Y W, *et al.* *Chinese Sci Bull*, 2020, **65**(13): 1165-1172
- [52] Tenforde T S. Magnetically induced electric fields and currents in the circulatory system. *Prog Biophys Mol Biol*, 2005, **87**: 279-288
- [53] 陈文芳, 何蓉, 齐浩, 等. 磁场的生物学效应. *陕西师范大学学报: 自然科学版*, 2004, **32**: 77-80
Chen W F, He R, Qi H, *et al.* *J Shaanxi Normal Univ : Nat Sci Ed*, 2004, **32**: 77-80
- [54] Aldinucci C, Garcia J B, Palmi M, *et al.* The effect of strong static magnetic field on lymphocytes. *Bioelectromagnetics*, 2003, **24**(2): 109-117
- [55] Sirmatel Ö, Sert C, Sirmatel F, *et al.* Total antioxidant capacity, total oxidant status and oxidative stress index in the men exposed to 1.5 T static magnetic field. *Gen Physiol Biophys*, 2007, **26**: 86-90
- [56] Paul A L, Ferl R J, Meisel M W. High magnetic field induced changes of gene expression in arabidopsis. *Biomagn Res Technol*, 2006, **4**: 7
- [57] 田小飞, 张欣. 稳态强磁场的细胞生物学效应. *物理学报*, 2018, **67**(14): 148701
Tian X F, Zhang X. *Acta Physica Sinica*, 2018, **67**(14): 148701
- [58] Morris C E, Skalak T C. Acute exposure to a moderate strength static magnetic field reduces edema formation in rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2008, **294**(1): H50-H57
- [59] Markov M S. Magnetic field therapy: a review. *Electromagn Biol Med*, 2007, **26**(1): 1-23
- [60] Rossi S, Hallett M, Rossini P M, *et al.* Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol*, 2009, **120**(12): 2008-2039
- [61] Monazzam M R, Hosseini M, Matin L F, *et al.* Sleep quality and general health status of employees exposed to extremely low frequency magnetic fields in a petrochemical complex. *J Environ Health Sci*, 2014, **12**: 78
- [62] Creixell M, Orquez A C B, Torres-Lugo M, *et al.* EGFR-targeted magnetic nanoparticle heaters kill cancer cells without a perceptible temperature rise. *ACS Nano*, 2011, **5**: 7124-7129
- [63] Lee S J, Kim D Y, Chun M H. The effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on fibromyalgia: a randomized sham-controlled trial with 1-mo follow-up. *Am J Phys Med Rehab*, 2012, **91**: 1077-1085
- [64] Verkasalo P K, Pukkala E, Hongisto M Y, *et al.* Risk of cancer in Finnish children living close to power lines. *Brit Med J*, 1993, **307**: 895-899

Progress in The Use of Zebrafish for Magnetobiological Research*

TANG Long-Sheng^{1,2)}, TIAN Xiao-Fei³⁾, REN Da-Long^{2)**}

(¹⁾School of Statistics and Applied Mathematics, Anhui University of Finance & Economics, Bengbu 233030, China;

²⁾College of Animal Science and Technology, Anhui Agricultural University, Hefei 230036, China;

³⁾Institutes of Physical Science and Information Technology, Anhui University, Hefei 230601, China)

Abstract Magnetic field is ubiquitous in our life. In order to explore the biological effect of magnetic field, a lot of research work has been carried out. As an emerging model organism, zebrafish plays an important role in exploring the relationship between magnetic fields and physiological functions. This paper reviews the current studies on magnetobiology in zebrafish. Previous studies have shown that magnetic fields can cause developmental malformation, lead to cell apoptosis and delayed zebrafish development, affect zebrafish swimming behavior and direction preference, change their circadian rhythms, and affect reproductive and immune functions. Zebrafish may have more than one magnetic induction mechanism, in addition to the current proposed magnetic ore crystal model, radical-pair mechanism model and electromagnetic induction model. Magnetic field-induced DNA damage, abnormal Ca^{2+} homeostasis, changes in microtubule polymerization rate, stress response, and changes in the expression of the circadian clock gene *cry* can partially explain the above phenomena. In view of the existing problems such as inconsistent parameters and unclear mechanism in biological magnetic induction research, combined with the advantages of zebrafish, the authors propose the potential direction of zebrafish in magnetic biology research in the future: to establish magnetic fields and biological parameters controllable magnetic biology research model based on zebrafish; non-invasive *in vivo* tracking of related life activities, visualized study of magnetic biological phenomena; research on the relationship between magnetic fields and biological rhythms based on Cry protein.

Key words magnetic field, zebrafish, magnetic induction, physiological function, behavior

DOI: 10.16476/j.pibb.2021.0203

* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (31701027, 52007185) and the Anhui Provincial Natural Science Foundation (1708085QC58).

** Corresponding author.

Tel: 86-15256925395, E-mail: rendl@ustc.edu.cn

Received: July 17, 2021 Accepted: November 29, 2021