

蔡磊,李建军,余露军,等. 鱼类实验动物封闭群和近交系资源培育现状[J]. 中国实验动物学报, 2020, 28(1): 108-114.
Cai L, Li JJ, Yu LJ, et al. Current situation of the breeding of closed colony and inbred strains of fish as laboratory animals [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2020, 28(1): 108-114.
Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2020.01.016

鱼类实验动物封闭群和近交系资源培育现状

蔡磊,李建军,余露军,黄韧*

(广东省实验动物监测所,广东省实验动物重点实验室,广州 510663)

【摘要】 鱼类实验动物的应用研究已经深入生命科学的各个领域,取得了许多重大研究成果,因国内外实验鱼在来源、代系、培育和管理方式等背景上均较为复杂,为实验鱼质量控制带来诸多不便。针对鱼类实验动物资源培育现状,本文综述了国内外实验鱼封闭群和近交系的培育、管理和标准化等方面的现状和存在的问题,以期为我国实验鱼培育管理和质量控制标准化提供参考。

【关键词】 鱼类;实验动物;封闭群;近交系;培育

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2020) 01-0108-07

Current situation of the breeding of closed colony and inbred strains of fish as laboratory animals

CAI Lei, LI Jianjun, YU Lujun, HUANG Ren*

(Key Laboratory of Guangdong Laboratory Animals, Guangdong Laboratory Animals Monitoring Institute, Guangzhou 510663, China)

Corresponding author: HUANG Ren. E-mail: 1649405216@qq.com

【Abstract】 As an important component of laboratory animals, the applied research of laboratory fish has expanded to all fields of bioscience, making significant contributions to scientific research. The standardization study of quality control of laboratory fish has encountered issues due to complications regarding the source, generation, breeding, and management of laboratory fish. This paper reviews the current situation regarding the breeding, management, and standardization study of closed colony and inbred strains of laboratory fish at home and abroad. The paper also analyzes current problems, aiming at providing references for the breeding, management, and standardization study of quality control of laboratory fish in China.

【Keywords】 fish; laboratory animal; closed colony; inbred strain; breeding

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

鱼类作为水生态系统和低等脊椎动物的典型代表,具有种类多、繁殖力强、遗传容易控制、饲养设施要求简单等诸多优点,在发育生物学、遗传学和生态毒理学等研究领域具有不可替代优势。仅国际斑马鱼模式生物数据库(ZFIN)中注册的斑马

鱼实验室已达1304个(2019年5月, <https://zfin.org>),我国利用斑马鱼开展科学研究的实验室超过250个^[1],目前全球以斑马鱼为代表的实验鱼使用量呈逐年上升趋势^[2]。由于我国实验动物学科建设整体起步较晚^[3],尤其实验鱼培育管理更滞后于

【基金项目】 国家科技支撑计划项目(2015BAI09B05)。

Funded by National Key Technologies R&D Program of China (2015BAI09B05).

【作者简介】 蔡磊(1986—),男,副研究员,研究方向:实验动物遗传学。Email: cailei17@163.com

【通信作者】 黄韧(1959—),男,研究员,研究方向:实验动物学。Email: 1649405216@qq.com

哺乳类实验动物,国内外现有实验鱼品种品系的来源、代系、培育和管理方式等均较复杂。为促进我国实验鱼的规范培育,本文综述了国内外实验鱼的培育管理现状。

1 实验鱼封闭群和近交系定义

1.1 封闭群

封闭群的定义最早出现在 1963 年国际实验动物科学理事会(The International Council on Laboratory Animal Science, ICLAS)会议(ICLAS Bulletin No.14),为:“不从外部进行引种的群体为封闭群”^[4],后 ICLAS 于 1972 年发布了封闭群官方定义,为:“不从外部引种,至少封闭培育 4 代以上,每代近交系数上升不超过 1%”^[5];1992 年美国大鼠命名委员会发布的大鼠命名规则中对封闭群定义仍沿用 ICLAS 的官方定义^[6];我国哺乳类实验动物遗传质量控制国家标准(2001 版和 2010 版)中对封闭群的定义均参考 ICLAS,为:“以非近亲交配方式进行繁殖生产的一个实验动物种群,在不从外部引入新个体的条件下,至少连续繁殖 4 代以上的群体”^[7];鼠类国际标准化遗传命名委员会(International Committee on Standardized Genetic Nomenclature for Mice, ICSGM)2016 年发布的最新修订《大小鼠命名指南》中对封闭群定义为:“封闭群为保持有限遗传多样性的一个实验动物群体,以无选择的非近亲交配方式繁殖,所有的交配仅限于封闭群内部个体之间,且不从外部引进新的动物”^[8]。

以往国内外较多书籍^[9]、文献^[10]、标准^[7]和指南中常将远交群(outbred stock)和封闭群概念等同。参照 ICSGM 于 2016 年新发布的指南,封闭群和远交群定义存在本质上的区别,封闭群为保持有限的遗传多样性(Contains Limited Genetic Diversity),而远交群则为保持最大的遗传杂合度(Maintain Maximum Heterozygosity)^[8]。

封闭群主要特征为在一定范围内保持相对稳定的遗传杂合度,维持这种状态所需的条件包括:①封闭(不由外部引进新基因);②非近交(尽量减少基因丢失);③连续繁殖 4 代以上(前几代遗传杂合度波动较大);④传代亲本数量较多(降低近交机率)。因此,推荐实验鱼封闭群定义:“以非近亲交配方式繁殖生产,不从外部引入新基因,至少连续繁殖 4 代以上的实验鱼种群”。同时结合亲本数量

要求,如传代亲本应保持 50 对以上,以满足实验动物封闭群的本质要求。

1.2 近交系

与封闭群定义相比,国内外对近交系的定义较为一致,为:“经过连续 20 代以上的全同胞兄妹交配或亲子交配,品系内所有个体都可以追溯到起源于第 20 代或以后代数的一对共同祖先,近交系数大于 99%,且群体内任何个体基因组中 98.6% 以上的等位位点为纯合”^[2-3, 6]。因实验鱼与哺乳类遗传规律相似,国际上已按照哺乳类近交系培育方法成功培育出多个实验鱼近交系(表 1)。

2 实验鱼封闭群和近交系培育

2.1 封闭群培育

以大小鼠为代表的哺乳类实验动物封闭群理论体系已获国内外广泛认可。实验鱼与哺乳类同为脊椎动物,生殖方式相似,共同遵守遗传分离、自由组合和连锁定律,且实验鱼封闭群建群过程中基因频率变化规律与哺乳类实验动物相同。因此,哺乳类封闭群理论体系也同样适用于实验鱼,目前国内外已按照哺乳类封闭群的概念和培育管理方法,成功育成多个鱼类封闭群。

目前国际上实验鱼封闭群培育规模最大的为日本青鳉(*Oryzias latipes*),已报道封闭群超过 50 个^[11],如 Kunming, Nagoya, Toyohashi 等。斑马鱼(*Danio rerio*)至今报道的封闭群有 AB^[12]、TU^[13]、TL^[13]、IN (India)^[14]、EKK^[15]、WIK^[16]、Darjeeling (DAR)^[17]、NHGR-1^[18]、IM12m^[19]、IM14m^[19]、Florida wt line^[20]、Light-colored^[21]等。其中 AB、TU、TL、WIK、IN、Darjeeling 和 NHGR-1 等原始建群方式未严格遵照标准封闭群建群要求,如 AB 系有孤雌生殖背景;TU 为利用近交移除胚胎期致死突变得来;TL 为筛选 leo 和 lof 基因纯合得来;WIK 来源野生群,经挑选单次产卵量最大的一对鱼作为原始群建立;IN 来源于印度东北部野生群,经过 3 代近交后再回交得来;DAR 来源印度 Darjeeling 地区,1987 年后于美国俄勒冈大学保种;NHGR-1 来源于 AB × TU 繁殖的后代 TAB-5,在 TAB-5 近亲繁殖的 F1 代中挑选繁殖量最大的亲本作为 NHGR-1 的第一代,这些群体有人认为是远交群或非近交群(outbred line/ outbred strain/ non-inbred strains),也有人认为是封闭群^[22],因此,其不是严格意义上的封闭群动物。但 IM12 m、IM14 m、EKK、Florida wt line 和

Light-colored 等为按照封闭群要求育成。此外,其它实验鱼也有多个封闭群报道,如剑尾鱼属的新月鱼(*Xiphophorus maculatus*) 2856 品种(1971)、剑尾鱼(*Xiphophorus hellerii*) 501 品种(1963)、2977 品种(1963)和 3062 品种(1971)等^[23],孔雀鱼(*Poecilia reticulata*) S、S3HR、SC 和 F22 等 16 个封闭群^[24-25]。

国内实验鱼封闭群培育方面,广东省实验动物监测所培育了我国第一个海水实验鱼封闭群—诸氏鳉虾虎鱼(*Mugilogobius chulae*)封闭群,现已达第 19 代^[26-27];中国科学院水生生物研究所培育了稀有鮡鲫(*Gobiocypris rarus*)封闭群,现已培育至第 10 代^[28-29]。

在鱼类封闭群培育上,总体上,发达国家优于我国,淡水优于海水,一些由于历史原因导致背景较为复杂的实验鱼群,如斑马鱼 AB 系等,繁殖管理方式已接近封闭群,后续如严格控制繁殖方式(避免近亲交配等)、保持群体规模、避免外源基因引入,则可培育成相对规范的封闭群。

2.2 近交系培育

哺乳类实验动物近交系已有上百年培育历史,仅小鼠近交系就达 450 多种^[30],最高近交代数超过 210 代^[31]。鱼类采用全同胞兄妹交配方式(full-sibling pair)培育近交系也已有 50 年以上的历史。斑马鱼已见报道近交系 6 个,分别为 C32、sjA、sjC、sjD、IM 和 May。其中 C32 和 IM 为高度纯合的近交系。C32^[15]来源于封闭群 AB,最初通过雌核发育获得,1991 年后以严格全同胞兄妹交配方式传代;IM 和 May 为利用全同胞兄妹交配方式培育,IM 已达 20 代以上^[32],May 已达第 16 代^[32];sjA、sjC、sjD 均为 Stephen L. Johnson 实验室培育^[33],分别来源于 AB、C32 和 DAR。

日本青鳉 20 代以上的近交系已有 13 个,分别为 HBI-I、HNI-II、HO4C、HO5、HdrR、NCMH、HB32D、HB11 A、Kaga、Hsok、AA2、Cab 和 Hi3,其中 HO4C 品系近交代数已达到 100 代(表 1)。

剑尾鱼属已育成近交系超过 12 个,分别为 *X. alvarezi*, Dolores, *X. couchianus*, *X. helleri*, Cd, *X. helleri strigatus*, *X. helleri guentheri*, *X. helleri helleri*, *X. maculatus*, Jp 163 A, *X. maculatus*, Jp 163 B, *X. montezumae cortezi*, *X. signum*, *X. variatus* 和 *X. xiphidium*。国际剑尾鱼种质资源中心(The *Xiphophorus* Genetic Stock Center)现保藏剑尾鱼属(*Xiphophorus*)近交有 6 个,分别为 *X. maculatus*, Jp

163 A, *X. maculatus*, Jp 163 B, *X. helleri*, Cd, *X. alvarezi*, Dolores, *X. couchianus* 和 *X. signum*,其中 Jp 163 A 近交代数已超过 100 代(表 1)。

孔雀鱼(*P. reticulata*)已报到近交系有 8 个^[34],分别为 MAC, BDZW1, BDZW2, Armatus, Guanapo, Quare6, Quare6 family II 215-3 和 Cumaná,其中 Maculatus, BDZW1, BDZW2 和 Armatus 品系均于实验室内近交繁殖超过 50 年。

孤独拟胎鳉(*Poeciliopsis lucida*)近交系超过 63 代^[35];光亮拟胎鳉(*Poeciliopsis monacha*)有 2 个近交系^[35],分别为 S68-4 和 S68-5,近交代数分别为 34 和 30。

除此之外,还有通过雌核发育和自体受精产生的纯系鱼类,如亚马逊花鳉(*Poecilia formosa*)和红树林鳉(*Kryptolebias marmoratus* 和 *Kryptolebia shermaproditus*)。亚马逊花鳉野生状态下几乎全为雌性,繁殖时雌鱼通过利用近缘种精子激活卵子,从而完成雌核发育,近缘种精子中遗传物质不参与受精发育^[36]。两种红树林鳉^[37]为目前在脊椎动物中发现的仅有的 2 种通过自体受精繁殖后代的物种,群体中绝大部分个体同时具有成熟的精巢和卵巢,通过自体受精完成繁殖后代。

国内鱼类近交系培育方面,中国水产科学研究院珠江水产研究所培育了 5 个剑尾鱼(*X. helleri*)近交系,分别为 RR-B、RW-H、RW-K、BW-D 和 BY-F,其中 RR-B 近交系已达 26 代以上^[38],中国科学院水生生物研究所培育的稀有鮡鲫近交系 HAN 已达 33 代以上^[29],广东省实验动物监测所培育了 4 个诸氏鳉虾虎鱼(*M. chulae*)近交系,最高代数已达到第 13 代^[26]。南华大学利用连续雌核发育方法培育了实验红鲫(*Carassius auratus red variety*)纯系^[39]。各品系近交系近交代数及参考文献见表 1。

综上所述,国内外在实验鱼近交系培育上均开展了大量工作,已育成多个近交 20 代以上的近交系,但同时也发现个别鱼类近交系在培育过程中存在生命力和生殖力下降等近交衰退现象。针对此问题,国内外采取了诸多用于控制或减轻衰退的措施,如 Shinya 等^[19]通过对斑马鱼近交系亲本的繁殖能力进行筛选,将繁殖力最强的斑马鱼作为传代亲本,用于保持近交系群体的繁殖力;吴淑勤等^[38]通过创造适宜养殖环境、强化亲鱼营养条件和加强管理等措施克服剑尾鱼近交衰退。由于近交系衰退主要由遗传导致,因此在培育过程中加强人工选育

和饲养管理对控制近交衰退尤为重要,人工选育可有效避免有害基因在群体中的传递,可在源头上排除对生殖力产生危害的基因,加强养殖管理可为实

验鱼创造良好的生存环境,避免外界不利因素对实验鱼生长发育产生影响。

表 1 实验鱼近交系统计

Table 1 Statistics of inbred strain of laboratory fish

品系名 Strain name	近交代数 Generation	参考文献 Reference	品系名 Strain name	近交代数 Generation	参考文献 Reference
<i>Danio rerio</i> , C32	/	[15]	<i>Oryzias latipes</i> , HO4C	100	[11]
<i>Danio rerio</i> , sjA	/	[33]	<i>Oryzias latipes</i> , HO5	93	[11]
<i>Danio rerio</i> , sjC	/	[33]	<i>Oryzias latipes</i> , HdrR	68	[40]
<i>Danio rerio</i> , sjD	/	[33]	<i>Oryzias latipes</i> , NCMH	47	[41]
<i>Danio rerio</i> , IM	20	[32]	<i>Oryzias latipes</i> , HB32D	81	[11]
<i>Danio rerio</i> , May	16	[32]	<i>Oryzias latipes</i> , HB11A	92	[11]
<i>X. alvarezi</i> , Dolores	/	[42]	<i>Oryzias latipes</i> , Kaga	/	[41]
<i>X. couchianus</i>	72	[42]	<i>Oryzias latipes</i> , Hsok	39	[40]
<i>X. helleri</i> , Cd	56	[42]	<i>Oryzias latipes</i> , AA2	/	[41]
<i>X. helleri strigatus</i>	35	[43]	<i>Oryzias latipes</i> , Cab	/	[41]
<i>X. helleri guentheri</i>	25	[43]	<i>Oryzias latipes</i> , Hi3	33	[11]
<i>X. helleri helleri</i>	25	[43]	<i>Poecilia reticulata</i> , MAC	/	[34]
<i>X. helleri</i> , RR-B	26	[42]	<i>Poecilia reticulata</i> , BDZW1	/	[34]
<i>X. helleri</i> , RW-H	15	[42]	<i>Poecilia reticulata</i> , BDZW2	/	[34]
<i>X. helleri</i> , RW-K	/	[42]	<i>Poecilia reticulata</i> , Armatus	/	[34]
<i>X. helleri</i> , BW-D	/	[42]	<i>Poecilia reticulata</i> , Guanapo	/	[34]
<i>X. helleri</i> , BY-F	/	[42]	<i>Poecilia reticulata</i> , Quare6	/	[34]
<i>X. maculatus</i> , Jp 163 A	101	[42]	<i>Poecilia reticulata</i> , Quare6 II215-3	/	[34]
<i>X. maculatus</i> , Jp 163 B	94	[42]	<i>Poecilia reticulata</i> , Cumaná	/	[34]
<i>X. montezumae cortezi</i>	35	[43]	<i>Poeciliopsis lucida</i>	63	[35]
<i>X. signum</i>	/	[42]	<i>Poeciliopsis monacha</i> , S68-4	34	[35]
<i>X. variatus</i>	/	[43]	<i>Poeciliopsis monacha</i> , S68-5	30	[35]
<i>X. xiphidium</i>	55	[43]	实验红鲫 <i>Carassius auratus</i> red variety	/	[39]
<i>Oryzias latipes</i> , HBI-I	64	[40]	稀有鮎鲫 <i>Gobiocypris rarus</i>	22	[44]
<i>Oryzias latipes</i> , HNI-II	57	[40]	诸氏鲮虾虎鱼 <i>Mugilogobius chulae</i>	13	[26]

3 实验鱼繁殖和管理

3.1 实验鱼的繁殖方法

哺乳动物封闭群繁殖方法通常有最佳避免近亲交配法、循环交配法或随机交配法^[7],在繁殖过程中,保持有效群体大小为雌雄各 25 尾,是保证传代过程中近交系数上升不超过 1% 的最小群体规模。由于鱼类个体小、单次繁殖量大,繁育成本低,在封闭群维持过程中,较易维持一个规模超过 100 对以上的群体,因此,实验鱼封闭群繁殖管理中,引种数量可适当提高,如 50 对以上,可选随机交配法传代。近交系常用的繁殖方法有亲子交配 (parent-offspring)、全同胞兄妹交配 (full-sib)、半同胞兄妹交配 (half-sib)、双堂兄妹交配 (double first cousin),其中全同胞兄妹交配为最经典和最常采用方式。按照全同胞兄妹交配方式培育实验鱼近交系已经有近 50 年历史,目前多数实验鱼近交系均通过此法获得^[38, 40, 42, 44]。由于多数鱼类具有体外受精发育特

点,鱼类也可利用雌核发育获得纯合后代,如实验红鲫纯系通过连续 2 代进行雌核发育获得、斑马鱼 C32 近交系的培育同时采用了雌核发育和全同胞兄妹交配。

与陆生实验动物相比,水生实验动物发展相对滞后,水生实验动物培育理论体系及相应方法亦较多参考陆生实验动物。水生和陆生实验动物虽在受精方式上差别巨大,如鱼类多数为体外受精发育 (斑马鱼等)、也有体内受精 (剑尾鱼等) 或自体受精方式 (红树林鲮等),但在封闭群培育上,二者遗传结构的变化均同属群体遗传学范畴,规律相似,在近交系培育过程中,二者等位基因纯合规律也一致。因此实验鱼封闭群和近交系培育方法可借鉴陆生实验动物方法,而在具体操作细节上在确保符合要求的前提下可根据鱼类生理特征进行调整。

3.2 实验鱼遗传管理

实验鱼的长期维持是一个非常系统和复杂的工程,培育过程中遗传物质的传递受到诸多因素影

响,如封闭群和近交系培育过程中面临的遗传污染、遗传突变、遗传漂变、近亲繁殖以及人为选择等,良好的实验鱼繁育管理需对影响遗传信息的各种因素进行考虑并建立相应应对措施。

3.2.1 封闭群

在新建封闭群的管理上,需对其原始建群亲本进行严格的种质鉴定,确保种类准确无误,并建立详细的原始引种记录档案,包括种名、来源、数量、雌雄比例、种质鉴定结果、繁殖方法等,原始建群亲本一般不少于 50 对;一旦确立原始建群亲本,立即封闭群体,确保群体的繁殖仅限于群体内部,在封闭的条件下至少连续繁殖 4 代以上,并进行详细的传代谱系记录;在培育过程中,利用分子标记等方法,定期对其遗传杂合度和群体遗传平衡状态进行监测,以确保封闭群实验鱼的基因异质性及多态性^[7]。

3.2.2 近交系

近交系必须有完整的繁殖记录,包括来源、品系名称、近交代数及主要生物学特征等;培育过程需严格控制繁殖方法,基础群严格按照全同胞兄妹交配繁育,用于种群的传代,生产群在繁殖代数 4 代以内可采用随机交配,另外,规范的命名方法是保证繁殖谱系可溯源的重要依据,确保每一箱实验鱼都有唯一且可溯源的编号,不同养殖单元的实验鱼应有明确的识别信息,包括品种/品系名称、来源、父母系资料、出生或引入日期、数量等;定期监测遗传纯合度是保证近交系培育遗传纯合度的重要手段。综上所述,实验鱼近交系遗传管理的核心在于保持动物的同基因性以及基因纯和性^[7]。

3.3 实验鱼饲养管理标准化

在实验鱼的饲养管理标准化上,因管理理念的差异,国外较偏重于制订指南或准则,如联合国粮农组织^[45]、加拿大动物保护协会^[46]、英国皇家防止虐待动物协会^[47]等均制定了关于鱼类养殖管理的指南,此外还有一些实验鱼饲养管理的经典书籍,如《The laboratory fish》^[48]和《The zebrafish book》^[49]等。因上述指南和书籍多为原则性要求和建议,在实际操作过程中各实验鱼生产和使用单位较难达到标准化饲养管理,如通过公共网络途径获得的美国 Washington、Southflorida 和 Rosalind Franklin 等大学斑马鱼饲养管理标准作业程序(standard operating procedures, SOP),详尽程度、具体操作指标设置以及管理措施等均差别较大。

与国外相比,我国在实验鱼饲养管理标准化上稍显滞后,通过对我国 19 个代表性实验鱼生产和使用单位实地调研,各实验室的饲养管理 SOP 均是在参考国外书籍、指南或 SOP 等,并结合各自实验室特点上制定。在标准制定上,2009 年国家标准化管理委员会批准广东省实验动物监测所起草《实验动物 鱼类环境与质量控制标准》国家标准(编号 20091329-T-469);2013 年 12 月 20 日北京市质量技术监督局发布了实验用鱼质量控制地方标准(包括实验用鱼微生物学等级及监测、寄生虫学等级及监测、遗传质量控制、配合饲料、环境条件、病理诊断 6 个部分);2016 年 8 月 10 日,稀有鮕鲫质量控制系列标准(微生物、寄生虫、遗传、营养和饲料)获得湖北省地方标准制定立项;2016 年 12 月 29 日湖南省质量技术监督局批准发布了《实验鱼类 实验红鲫 C1HD 系遗传质量控制》。随着实验鱼的应用领域和影响力逐渐增大,虽然我国在实验鱼质量控制上开展了大量研究工作,标准化工作也取得部分进展,但仍与我国较大的实验鱼培育应用规模不匹配,标准化工作急需加强。

4 结语

鱼类实验动物资源经过几十年的快速发展,培育了众多不同生物学特性的品种和品系,建立了丰富的疾病和毒理应用模型,取得了一大批重要的新发现和新进展,有力支撑和推动了生命科学的发展。同时也应注意到,鱼类实验动物培育和应用过程中仍然面临着标准化不足等问题,如我国暂无可用的实验鱼质量控制国家标准,目前绝大部分省份未将实验鱼纳入实验动物质量检测管理体系,导致各实验室在实验鱼培育技术、管理水平以及质量上良莠不齐,因此非常有必要通过加强相关标准的制定,以规范和引导实验鱼培育和管理,对促进实验鱼行业的发展有重要意义。

参 考 文 献(References)

- [1] 何嘉玲,刘静,王天奇,等. 斑马鱼的质量标准化[J]. 中国实验动物学报, 2014, 22(6): 99-102.
He JL, Liu J, Wang TQ, et al. Research of zebrafish quality standardization[J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2014, 22(6): 99-102.
- [2] Dietrich MR, Ankeny RA, Chen PM. Publication trends in model organism research[J]. Genetics, 2014, 198(3): 787-794.
- [3] 孔琪. 中国实验动物行业发展现状调查研究[J]. 中国比较医学杂志, 2017, 27(5): 19-22.

- Kong Q. Research on the development and present situation of laboratory animal industry in China [J]. Chin J Comp Med, 2017, 27(5): 19-22.
- [4] ICLA. Terms and Definitions [M]. Bulletin No 14. London, 1964.
- [5] Festing M, Kondo K, Loosli R, et al. International standardized nomenclature for outbred stocks of laboratory animals [J]. Z Versuchstierkd, 1972, 14(4): 215-224.
- [6] Gill III T, Nomura T, Festing M, et al. Definition, nomenclature, and conservation of rat strains [J]. ILAR J, 1992, 34(4): S3-S26.
- [7] 全国实验动物标准化技术委员会. 实验动物 哺乳类实验动物的遗传质量控制; GB 14923-2010 [S]. 2010. National Technical Committee 281 on Laboratory Animal of Standardization Administration of China. Laboratory animal-Genetic quality control of mammalian laboratory animals; GB 14923-2010 [S]. 2010.
- [8] International Committee on Standardized Genetic Nomenclature for Mice, Rat Genome and Nomenclature Committee. Guidelines for nomenclature of mouse and rat strains [EB/OL]. [2016-01]. <http://informatics.jax.org/nomen/strains.shtml>
- [9] Hau J, Schapiro SJ. Handbook of Laboratory Animal Science, Second Edition; Animal Models, Volume II (Handbook of Laboratory Animal Science) [M]. CRC Press; 2002.
- [10] Chia R, Achilli F, Festing MFW, et al. The origins and uses of mouse outbred stocks [J]. Nat Genet, 2005, 37(11): 1181-1186.
- [11] Kinoshita M, Murata K, Naruse K, et al. Medaka; biology, management, and experimental protocols [M]. John Wiley & Sons; 2009.
- [12] Streisinger G, Walker C, Dower N, et al. Production of clones of homozygous diploid zebra fish (*Brachydanio rerio*) [J]. Nature, 1981, 291(5813): 293-296.
- [13] Haffter P, Granato M, Brand M, et al. The identification of genes with unique and essential functions in the development of the zebrafish, *Danio rerio* [J]. Development, 1996, 123(1): 1-36.
- [14] Knapik EW, Goodman A, Atkinson OS, et al. A reference cross DNA panel for zebrafish (*Danio rerio*) anchored with simple sequence length polymorphisms [J]. Development, 1996, 123(1): 451-460.
- [15] Nechiporuk A, Finney JE, Keating MT, et al. Assessment of polymorphism in zebrafish mapping strains [J]. Genome Res, 1999, 9(12): 1231-1238.
- [16] Rauch GJ, Granato M, Haffter P. A polymorphic zebrafish line for genetic mapping using SSLPs on high-percentage agarose gels [J]. Tech Tips Online, 1997, 2(1): 148-150.
- [17] Spence R, Gerlanck G, Lawrence C, et al. The behaviour and ecology of the zebrafish, *Danio rerio* [J]. Biol Rev Camb Philos Soc, 2008, 83(1): 13-34.
- [18] Lafave MC, Varshney GK, Vemulapalli M, et al. A defined zebrafish line for high-throughput genetics and genomics; NHGRI-1 [J]. Genetics, 2014, 198(1): 167-170.
- [19] Shinya M, Sakai N. Generation of highly homogeneous strains of zebrafish through full sib-pair mating [J]. G3 (Bethesda), 2011, 1(5): 377-386.
- [20] Spitsbergen JM, Buhler DR, Peterson TS. Neoplasia and neoplasm-associated lesions in laboratory colonies of zebrafish emphasizing key influences of diet and aquaculture system design [J]. ILAR J, 2012, 53(2): 114-125.
- [21] Higaki S, Kawakami Y, Eto Y, et al. Cryopreservation of zebrafish (*Danio rerio*) primordial germ cells by vitrification of yolk-intact and yolk-depleted embryos using various cryoprotectant solutions [J]. Cryobiology, 2013, 67(3): 374-382.
- [22] Sanders GE, Batts WN, Winton JR. Susceptibility of zebrafish (*Danio rerio*) to a model pathogen, spring viremia of carp virus [J]. Comp Med, 2003, 53(5): 514-521.
- [23] Morizot DC, Wright DA, Siciliano MJ. Three linked enzyme loci in fishes; Implications in the evolution of vertebrate chromosomes [J]. Genetics, 1977, 86(3): 645-656.
- [24] Shikano T, Taniguchi N. Using microsatellite and RAPD markers to estimate the amount of heterosis in various strain combinations in the guppy (*Poecilia reticulata*) as a fish model [J]. Aquaculture, 2002, 204(3): 271-281.
- [25] Nakajima M, Taniguchi N. Genetics of the guppy as a model for experiment in aquaculture [J]. Genetica, 2001, 111(1-3): 279-289.
- [26] 蔡磊, 余露军, 陈小曲, 等. 诸氏鳉虾虎鱼转录组序列中微卫星标记的初步筛选及特征分析 [J]. 生物技术通报, 2015, 31(9): 146-151. Cai L, Yu LJ, Chen XQ, et al. A preliminary screening and characteristic analysis of microsatellite markers from transcriptome sequences in *Mugilogobius chulae* [J]. Biotechnol Bull, 2015, 31(9): 146-151.
- [27] 蔡磊, 陈小曲, 郑伟强, 等. 诸氏鳉虾虎鱼多态性微卫星标记的开发及评价 [J]. 中国实验动物学报, 2015, 23(1): 57-62. Cai L, Chen XQ, Zheng WQ, et al. Isolation and characterization of polymorphic microsatellite markers in *Mugilogobius chulae* [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2015, 23(1): 57-62.
- [28] 顾克恩, 王剑伟. 应用微卫星标记对稀有鮡鲫封闭群建群过程的遗传监测 [J]. 水生生物学报, 2012, 36(2): 197-204. Gu DE, Wang JW. Application of microsatellite marker in genetic monitoring on the foundation of a closed colony of *Gobiocypris rarus* [J]. Acta Hydrobiol Sin, 2012, 36(2): 197-204.
- [29] 王剑伟, 曹文宣. 中国本土鱼类模式生物稀有鮡鲫研究应用的历史与现状 [J]. 生态毒理学报, 2017, 12(2): 20-33. Wang JW, Cao WX. *Gobiocypris rarus* as a Chinese native model organism; history and current situation [J]. Asian J Ecotoxicol, 2017, 12(2): 20-33.
- [30] 冯书堂, 高倩, 刘岚. 哺乳动物近交系资源创新百年 [J]. 遗传, 2016, 38(3): 181-195.

- Feng ST, Gao Q, Liu L. 100-year-innovation in resources of mammalian inbred strains [J]. *Hereditas*, 2016, 38(3): 181–195.
- [31] International Committee on Standardized Genetic Nomenclature for Mice, Rat Genome and Nomenclature Committee. Rules for nomenclature of inbred strains. [EB/OL]. [2010–09]. <https://rgd.mcw.edu/nomen/rules-for-nomen.shtml>
- [32] Orger M, Patton EE, Kawakami K. Zebrafish: Methods and Protocols [M]. Humana Press; 2016.
- [33] Bradley KM, Elmore JB, Breyer JP, et al. A major zebrafish polymorphism resource for genetic mapping [J]. *Genome Biol*, 2007, 8(4): R55.
- [34] Kottler VA, Fadeev A, Weigel D, et al. Pigment pattern formation in the guppy, *Poecilia reticulata*, involves the Kita and Csf1ra receptor tyrosine kinases [J]. *Genetics*, 2013, 194(3): 631–646.
- [35] Dawley R, Rupprecht J, Schultz R. Genome size of bisexual and unisexual *Poeciliopsis* [J]. *J Hered*, 1997, 88(3): 249–252.
- [36] Woodhead AD, Scully PM. A comparative study of the pretumorous thyroid gland of the gynogenetic teleost, *Poecilia formosa*, and that of other poeciliid fishes [J]. *Cancer Res*, 1977, 37(10): 3751–3755.
- [37] Kelley JL, Yee MC, Brown AP, et al. The genome of the self-fertilizing Mangrove rivulus fish, *Kryptolebias marmoratus*: A model for studying phenotypic plasticity and adaptations to extreme environments [J]. *Genome Biol Evol*, 2016, 8(7): 2145–2154.
- [38] 吴淑勤, 黄志斌. 水生实验动物: 剑尾鱼 [M]. 中国农业出版社; 2005.
Wu SQ, Huang ZB. Aquatic laboratory fish — swordtail fish (*Xiphophorus hellerii*) [M]. China Agriculture Press; 2005.
- [39] 吴端生, 王宗保, 张轩杰, 等. 红鲫近交系的建立 [J]. *中国实验动物学报*, 2001, 9(2): 113–118.
Wu DS, Wang ZB, Zhang XJ, et al. Production of clones of homozygous diploid *carrassius auratus* Red Variety [J]. *Acta Lab Anim Sci Sin*, 2001, 9(2): 113–118.
- [40] Sakaizumi M, Moriwaki K, Egami N. Allozymic variation in wild populations of the fish, *Oryzias latipes* [J]. *Copeia*, 1983, 1983(2): 311–318.
- [41] Wittbrodt J, Shima A, Schartl M. Medaka—a model organism from the far East [J]. *Nat Rev Genet*, 2002, 3(1): 53–64.
- [42] The Xiphophorus genetic stock center manual [EB/OL]. [2006]. <https://gato-docs.its.txstate.edu/xiphophorus-genetic-stock-center/docs/Manual/Production-Copy/Production%20Copy.pdf>
- [43] Scholl A, Anders F. Biochemical evolution in the genus *Xiphophorus* (Poeciliidae, Teleostei) [M]. *Genetics and Mutagenesis of Fish*. Springer; 1973.
- [44] 邵燕, 王剑伟, 何勇凤, 等. 稀有鮎鲫近交系微卫星多态性分析 [J]. *水生生物学报*, 2009, 33(4): 649–655.
Shao Y, Wang JW, He YF, et al. The application of microsatellite markers on genetic quality control of an inbred strain of *Gobiocypris rarus* [J]. *Acta Hydrobiol Sin*, 2009, 33(4): 649–655.
- [45] Tave D. Inbreeding and brood stock management [M]. Food and Agriculture Organization of the UN; 1999.
- [46] CCAC guidelines on the care and use of fish in research, teaching and testing [EB/OL]. [2005]. <http://www.ccac.ca/Documents/Standards/Guidelines/Fish.pdf>.
- [47] Guidance on the housing and care of Zebrafish. [EB/OL]. [2011–05]. <https://www.scilifelab.se/wp-content/uploads/2013/10/Guidance-zebrafish.pdf>.
- [48] Ostrander GK. The laboratory fish [M]. Elsevier; 2000.
- [49] Westerfield M. The zebrafish book: a guide for the laboratory use of zebrafish (*Brachydanio rerio*) [M]. University of Oregon Press; 1994.

[收稿日期] 2019-11-28