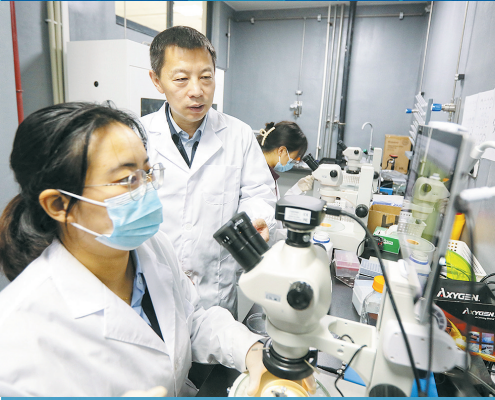


# “水中小白鼠”斑马鱼和人类的那些“秘密”

## 驻青高校设有多个斑马鱼实验室,养殖数万条斑马鱼,正以其为模式动物开展造血干细胞、药学、免疫学等基础科学研究

□青岛日报/观海新闻记者 王世峰



■山东大学生命科学院院长刘峰(中)已与斑马鱼打了23年交道。



■中国海洋大学海洋生物多样性与进化研究所副教授谢海波在工作中。

本栏摄影 韩星

(上接第一版)重庆路快速路等20多条骨干道路建设,一批市政道路项目从规划到现实,城市承载力不断增强。

6月25日,经过13个月紧锣密鼓的建设,跨海大桥高架路二期工程实现全线通车,成为东岸城区连接跨海大桥与青银高速的一条重要通道,贯通了东岸城区“四纵五横”规划快速路网的重要“一横”,让进出青岛的“大动脉”和市内“微循环”更通畅,有效缓解海路、辽阳路等交通要道的拥堵。

与之相隔不远,双向6车道的辽阳路快速路上,一辆辆汽车疾驰而过。辽阳路快速路主线全长约4.7公里,去年12月建成通车。根据交通数据分析,通车以来的行车速度比之前提高47%。今年6月,辽阳路快速路南半幅地道段通车。目前,地道段北半幅已完成主体结构施工,正朝着年底全面通车目标冲刺。届时,辽阳路快速路将成为连接主城区东西向的交通大动脉。

让人期待的是,重庆路快速路主线高架及沿线9对匝道也将在年底前建成通车,创下“当年开工、当年通车”的青岛速度。该项目横跨市北区、李沧区、城阳区三区,全长17.7公里,是青岛市体量最大、参建单位最多、预制装配率最高的市政交通类项目。届时,重庆路将由现在的平面道路系统提升为快速立体交通走廊,构建青岛南北向交通大动脉。

最新数据显示,通过两年努力,东岸城区快速路网建成率将由54.8%提升至73.6%,主城区“四纵五横”快速路网体系基本形成。今年4月开建的青银高速公路增设唐山路互通及连接线工程,力争2024年底具备通车条件,将再增一条东西向交通“大动脉”,进一步完善东岸城区路网,提高沿线区域出行效率。

既要打通“主动脉”,也要畅通“微循环”。聚焦影响市民出行的梗阻问题,近两年来,青岛已打通近60条未贯通道路。今年年底,枣山路打通工程二期项目(铜川路—石牛山路)等重点

斑马鱼活泼好动、观赏性强,深受养鱼爱好者喜爱。可是,你能想到它还是高校、院所科研人员的“亲密伙伴”吗?

在山东大学青岛校区第周苑B座实验室内,千余个闪着蓝光的水箱整齐排列,许多只有一寸多长的条纹小鱼在水中嬉戏。这种小鱼便是被称为“水中小白鼠”的斑马鱼。因其全身布满多条深蓝色条纹似斑马,故而得名斑马鱼。斑马鱼具有体外受精和发育、早期胚胎透明、产卵量多、繁殖快以及基因与人类基因相似度高等特点,成为大生命科学领域模式动物的“后起之秀”。

放眼全球,众多国家的大学、科研机构都设有斑马鱼实验室。在青岛,山东大学青岛校区、中国海洋大学、青岛农业大学等高校也拥有多个斑马鱼实验室,养殖了数万条斑马鱼。目前,岛城科研人员正以斑马鱼为模式动物开展造血干细胞、脊柱发育、药学、免疫学等基础科学研究,解码生命奥秘,探寻重大疾病治疗路径,为人类健康事业发展筑基。

### 模式动物“新宠”,87%基因与人类相似

人体有200多种细胞类型,它们从同一个受精卵发育而来,拥有几乎完全一样的基因组信息,但形态和功能却千差万别,这个生命过程至今仍有许多问题待解。与人类基因高度相似的模式动物,则为科研人员开启了一扇窥探生命奥秘的窗口。科学家通过对选定的动物物种展开科学研究,揭示某种具有普遍规律的生命现象,对于理解人类生命科学、疾病预防和治疗以及药物研发等意义重大。

此前,人们所熟知的模式动物主要是实验室里的小白鼠。但小白鼠等哺乳类动物胚胎一般都在母体内发育,不便于研究观察。而斑马鱼是一种分布于孟加拉国、印度、巴基斯坦等国家和地区的淡水鱼,它体型小、长约4厘米,具有体外受精、体外发育、早期胚胎透明等特点。这些特点给了人们观察其发育过程的机会。此外,斑马鱼兼具诸多优势,因而成了科研人员的“新宠”。

“斑马鱼基因与人类基因相似度高达87%,

其早期胚胎发育过程跟人类高度相似。从受精卵分裂成多个细胞,到完成胚胎发育,形成外胚层、中胚层、内胚层,进而分别发育成表皮、神经系统、肠道、肌肉、骨骼和脉管系统等系列的发育过程,均可通过不同的转基因标记在显微镜下观察。这非常便于我们了解生命演进的全过程。”山东大学生命科学院院长刘峰已与斑马鱼打了23年交道,对这个科研上的“合作伙伴”非常熟悉。

刘峰团队的实验室内养殖了万余条斑马鱼,不仅有足够的数量应对科学实验,而且还具有品系多样化的特点。“每个品系都有不同的特点,从而满足不同的科研需求,比如说有的品系是透明的,有的品系血液可以发出荧光。”刘峰进一步解释。

除了便于观察研究,斑马鱼还有养殖方便、繁殖周期短的优势。它从受精卵到一条“长出小尾巴”并能游动的斑马鱼胚胎个体只需24小时。斑马鱼一次性产卵数量非常可观,一尾雌鱼每次产卵数量有200—400枚。这些特点便于科研人员进行遗传学筛选。“相比小白鼠等模式动物,斑马鱼个体小、养殖成本低,适合实验室养殖,具备模式动物应该具有的特点。”中国海洋大学海洋生物多样性与进化研究所纤毛与器官发育实验室副教授谢海波介绍,他们实验室的斑马鱼房启用于2013年,目前约有2.5万条斑马鱼。

不过,斑马鱼也有“娇贵”的一面,如:养殖水温要维持在28至29摄氏度之间,pH值、盐离子浓度等要维持在一定范围内,要有规律的光照周期。任何一个环节出现差错都可能会影响斑马鱼的正常发育。山大生命科学院斑马鱼实验室2023级博士研究生金辽卿表示,他们曾经遭遇过斑马鱼不产卵的问题,“后来发现是实验室凌晨3点自动开灯导致斑马鱼作息紊乱”。

### 相关研究可用于人类疾病预防和控制

斑马鱼房内,一条条斑马鱼正在各自的“小房子”里欢快游动;斑马鱼房外,山大生物与医药专业研一学生赵慧颖正屏住呼吸,借助显微

镜,用针头不及头发丝百分之一粗细的显微注射针向凹槽内小米粒大小的斑马鱼胚胎注射吗啉代寡核苷酸,以改变其某种基因的表达,进而研究可能导致的发育表型。在这个实验室里,类似的基因编辑、原位杂交、显微注射mRNA等调控基因表达的实验几乎每天都在开展。

刘峰表示,科研人员所做的工作就是在反复的基因调控实验中,开展发育、疾病和再生医学等方面基础研究,回答最基本的生物学问题,从而更好服务于人类健康事业。

刘峰多年来主要从事血液系统发生的遗传和表观遗传调控机制研究。他领衔的造血干细胞发育与再生课题组以斑马鱼等为模式动物,研究血液系统发生的分子机制,尤其是血液与心血管干细胞/前体细胞的形成,造血干细胞命运决定、维持及分化等。“研究模式动物中的造血干细胞,会帮助我们回答人类造血干细胞是如何起源、怎样运行的。通过基因编辑、小分子化合物诱导等方式改变基因表达,可以把皮肤细胞等变成造血干细胞。未来,技术成熟时,有望‘制造’出数目多、功能好、可移植、能治病的造血干细胞,以用于白血病等恶性血液疾病的治疗。”刘峰介绍,团队在造血干细胞产生、扩增及分化等方向取得了一系列研究成果,其中,2017年在《自然》杂志发表的论文首次揭示了m6A mRNA甲基化修饰在脊椎动物造血干细胞命运决定中的调控机制,被评为2017年度“中国生命科学领域十大进展”。

在中国海洋大学,海洋生物多样性与进化研究所、医药学院的科研人员正在将斑马鱼作为模式动物开展脊柱侧凸、药物研发等研究工作。纵贯青岛南北的明村至董家口高速公路也将在年底前建成投用。公路网扩容加密,高效畅达的高铁出行网络也在加速形成。12月8日,济郑高铁全线贯通运营,济南、青岛、郑州三大都市圈“三圈”联动和山东半岛城市群、中原城市群、关中原城市群“三群”协同发展有了新引擎。同日,胶东半岛东南部沿海地区对外交流的主要客运通道莱荣高铁开通运营。青岛都市圈内的另一条干线铁路——潍烟高铁基本完成建设任务,将于明年具备通车条件。这条高铁经潍坊、青岛至烟台,对补齐胶东半岛铁路短板、优化青岛北部交通格局意义重大。

南下联通长三角的快速通道——潍宿高铁(京沪高铁二线)青岛连接线项目计划12月31日开工,2028年6月底建成后,将形成青岛乃至胶东半岛南下快速连接长三角地区的新路径,同时解决青盐铁路青岛西站以北段客货混行、远期货运能力不足等问题,更好地满足董家口港区货物疏港需求。届时,南下长三角,青岛有了速度更快的高铁路线;北上京津冀,亦不必再绕行济南,可经潍坊、天津直达北京,里程大大缩短。

低效片区蝶变“四新”产业发展“场域”

进入城市发展的新阶段,城市开发的边界已划定,城市建设的方式由增量扩张转向存量挖潜,低效片区开发建设成为存量变革与增量崛起并举的“关键棋”——它既关乎城市更新和城市建设,也关乎实体经济和招商引资。

2022年以来,青岛聚力推进低效片区开发,搭建平台拓展产业发展空间。启动老四方工业

区、青岛北站及周边区域等低效片区开发建设,累计腾空土地约5万亩,为产业发展提供了载体和空间,积极导入产业项目,开发利用腾空土地和以往土地约3万亩。今年9月,青岛入选全国低效用地再开发试点。

改变正在发生:看得见的空间格局加快重构,看不见的经济业态格局重塑着区域发展新的比较优势。经过一番“腾笼换鸟”,一批重点低效片区(园区)正焕新蝶变为新技术、新产业、新业态、新模式等各类产业要素集聚的新发展“场域”。围绕山东省“十强产业”和青岛市24条重点产业链,青岛在低效片区内规划布局了虚拟现实产业园、人工智能产业园、新型显示产业园、绿色低碳新材料产业园、海洋生物医药产业园、智能制造及工业互联网产业园6个专业产业园区。如西海岸新区王台片区拆除了180万平方米老厂房,腾出低效用地1.1万亩,打造了以京东方等龙头企业为核心的新型显示产业集群,传统老工业区正加快向“芯屏”产业新城转变。以京东方为龙头,引入中南高科、融合光电等18个重点项目,形成了新的产业竞争力,为青岛构建未来产业体系打下了基础。

当虚拟现实进入现实,“元宇宙”之门正向我们加速打开。拥抱新风口,崂山区株洲路片区结合老旧小区改造,建设了占地2000多亩的虚拟现实产业园,引进歌尔股份、小鸟看看等龙头企业,将打造国家级的先进虚拟现实研发制造基地,更好带动区域低效用地再开发和产业发展。

以地铁TOD综合开发为先导,李沧区青岛北站片区依托高铁和三条地铁交会的交通区位优势,加速变身以创意设计产业为发展方向的“设计之城”。围绕“青岛门户·城市客厅”的定位,聚力打造总部经济、创新之城、活力之区、设计之都、泛文娱产业中心。

以每年30万人数递增,其中最为常见的是AIS患者。该成果对AIS疾病的预防和诊断都具有重要参考价值。”

在青岛农业大学蓝谷校区,海洋科学与工程学院科研人員正在以斑马鱼为模式动物开展免疫学研究。

### 青岛斑马鱼实验室期待更多成果产出

中国国家斑马鱼资源中心是国际学术界公认的与位于美国的国际斑马鱼资源中心、位于德国的欧洲斑马鱼资源中心并列的全球三大斑马鱼资源库之一。该中心网站显示,在我国,共有超过500个斑马鱼实验室。“保守估计,全国大约有一半的斑马鱼实验室设在高校和科研院所。”刘峰除了担任山东大学生命科学院院长外,还担任国际斑马鱼学会主席、中国动物学会斑马鱼分会理事长,对全国斑马鱼实验室建设颇为了解。

各斑马鱼实验室分别结合自身所长,开展不同领域的科学研究。今年4月,广东医科大学与东莞莞卫医学检验实验室联合共建的“斑马鱼模式动物研究与创新应用实验室”,以斑马鱼为主要研究动物模型,结合发育生物学、病理学和药理、毒理学等,致力于发育及疾病动物模型构建、疾病发生发展的机制研究,同时开展药物筛选等应用技术研究;上海交通大学科研人员以斑马鱼为模式动物,持续开展心血管、肝病等各类疾病模型构建,同时开展发育遗传学、毒理学检测、纳米材料物性分析、环境毒性与人类健康等领域研究。

除了基础科学研究,斑马鱼在水质检测、护肤品研发等领域也有着广泛的应用,有护肤品企业建立多种斑马鱼实验模型,用于产品功效及安全性评价等。

从全球来看,科研人员以斑马鱼为动物模型,已在生物学、肿瘤学、毒理学、生殖医学、遗传学、神经科学、环境科学、干细胞以及再生医学和进化理论等领域取得重要进展。

期待青岛斑马鱼实验室有更多的成果产出,为大健康产业添砖加瓦。