

Zebrafisk (*Danio rerio*) är en vanlig akvariefisk som naturligt förekommer främst i och runt Indien.

Foto: Judith Habicher



# Den lilla fisken från Ganges – en modellorganism

Text: Katarina Holmborn-Garpenstrand  
Projektkoordinator, SciLifeLab  
och Susanna Eriksson

*Den indiska zebrafisken odlas i hundratals små tankar vid zebrafiskplattformen inom SciLifeLab i Uppsala. Fisken används för att studera viktiga biologiska processer, som exempelvis fosterutveckling, och hur olika läkemedel och miljögifter påverkar. Idag finns många fritt tillgängliga bilder och filmer på Internet som går att använda i skolan för att studera embryonalutveckling hos bland annat zebrafisk – se tips i slutet av artikeln.*

Zebrafisken är en tropisk sötvattensfisk tillhörande familjen karpfiskar. Det är en aktiv stimfisk som trivs i lugna vatten som dammar och risfält. Zebrafisken har blivit en populär modellorganism inom biologin och idag har i princip varje större universitet i Sverige sina egna fiskodlingar. Den anläggning som finns i Uppsala är en del av SciLifeLab, en strategisk satsning som regeringen gjort på medicinsk- och biovetenskaplig forskning i Uppsala och Stockholm.

– Vi är en nationell resurs vilket innebär att forskare i hela Sverige kan använda fiskarna och vår utrustning för sina försök, säger Johan Ledin, forskare och ansvarig för zebrafiskanläggningen vid Uppsala universitet.

## Billig modellorganism

Zebrafisk som modellsystem är inne i ett explosivt skede. Systemet är enkelt och billigt. Det går att hålla många djur på en liten yta och därmed minskas kostnaderna. Det är också billigare och enklare att sköta fiskar jämfört med möss och råttor. Ytterligare en fördel är att zebrafiskens utveckling är mycket lik fosterutvecklingen hos landryggradsdjur, såsom människor, och den används därför till att ta reda på exakt vad som händer när spermier befruktar ägget.

– Zebrafiskgenomet visar stora likheter med det mänskliga genomet. Och eftersom det är ett ryggradsdjur är det troligt att processer fungerar på ett liknande sätt som hos landrygg-



Tv. Einar Larsson och Linda Junfors från Slotttegymnasiet i Ljusdal betraktar de stora odlingarna av zebrafisk vid SciLifeLab i Uppsala under Bioresursdagarna hösten 2012.

Th. Embryon av zebrafisk kan studeras under stereolupp.

radsdjur, exempelvis människa, vilket är mer osäkert om man använder andra modellorganismer som bananflugan *Drosophila* och masken *C. elegans*, berättar Johan.

## Lätt att följa utvecklingen

Till skillnad från däggdjur så utvecklas zebrafiskembryon utanför honan vilket gör det enkelt att studera växande embryon. Detta underlättas ytterligare av att embryona är genomskinliga under den första tiden. Utvecklingen kan enkelt följas utan att påverka embryot alltför mycket. Den embryologiska utvecklingen är mycket snabb. Inom 24 timmar har de flesta organ bildats och efter tre dagar kläcks embryona ur sin skyddande hinna och börjar leta efter mat. Efter tre till fyra månader är zebrafisken sexuellt mogen och kan generera ny avkomma. Kullarnas storlek varierar, men uppgår ofta till 100-200 embryon.

– Det går inte att få två fiskar att para sig på direkten. De måste tillbringa natten tillsammans för att det ska bli något. Det har vi lärt oss med tiden, säger Johan.

Den fullvuxna fisken blir cirka 3-5 cm lång med en genomsnittlig livslängd på cirka tre år. Zebrafiskar leker helst under de tidiga morgontimmarna och arten är så kallad "romrövare", det vill säga de äter upp sin egen rom. Äggen läggs därför i tät, skyddande vegetation och vid odling låter man zebrafiskarna lägga sina ägg i särskilda lekakvarier som separerar äggen från de vuxna djuren.

– Men vi vet fortfarande inte vad som bestämmer fiskarnas kön, säger Johan.

## Testar läkemedel och miljögifter

Zebrafisken används både i jakten på nya läkemedel och för att hitta nya användningsområden för befintliga läkemedel. Ett annat växande

område är test av olika miljögifter.

– Embryot kan ta upp många ämnen direkt från vattnet genom diffusion och den lilla storleken gör att det räcker med små mängder av ett ämne. Många djur kan också screenas parallellt, vilket gör zebrafisken till ett mycket kostnadseffektivt alternativ för den här typen av tester, säger Johan.

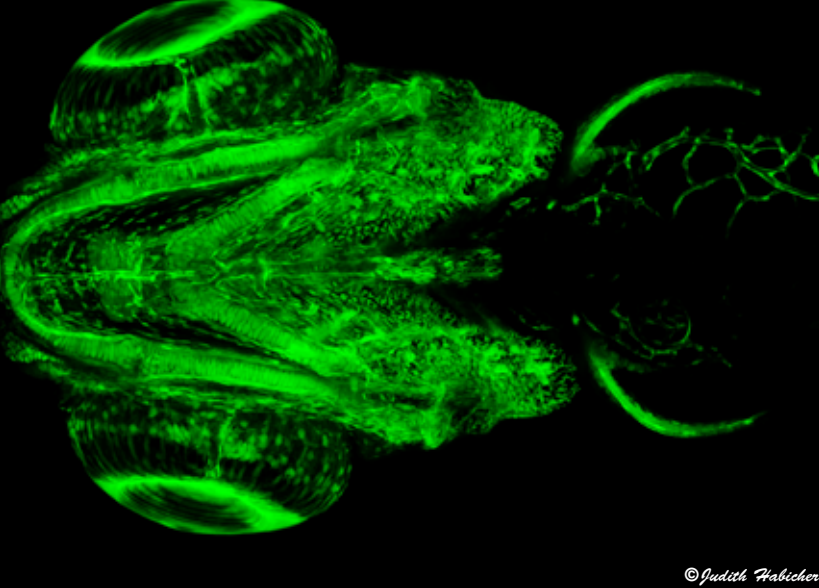
Att zebrafiskembryon är transparenta innebär att man enkelt kan analysera ämnets påverkan på utvecklingen. För mer detaljerade studier används ofta transgena fisklinjer där en specifik celltyp märkts in med ett fluorescerande protein.

## Studerar embryots utveckling med hjälp av genteknik

Hur gör man för att få fram en transgen zebrafisk? Det gäller att kunna integrera främmande DNA i zebrafiskens genom redan i könscellerna. På så vis överförs nytt DNA tillsammans med det gamla till nästa generation. Zebrafisksystemet har en stor fördel i att det är lätt att visualisera processer – man kan se var olika gener är aktiva i det växande fiskembryot genom att använda markörgener som till exempel GFP (green fluorescent protein, se bild nästa sida).

Fosterutvecklingen är ett viktigt forskningsområde och bland annat tittar man på vad som händer när gener förändras (muteras) och jämför sedan resultatet med andra ryggradsdjur. Man försöker på så sätt identifiera gener som är inblandade i olika biologiska processer. Även fosterskador studeras, till exempel vad som händer med utvecklingen när en cell tas bort eller flyttas till ett annat ställe.

Zebrafisken är en viktig modell för att studera fosterskador hos oss människor, för att ta reda på vad som händer när det blir fel och vilka celler som är involverade.



Bilden visar huvudet underifrån på ett sex dagar gammalt zebrafiskembryo. Den gröna färgen beror på självlysande protein (green fluorescent protein, GFP). GFP-genen har placerats intill en gen som kodar för ett protein som i sin tur påverkar andra geners aktivitet (en transkriptionsfaktor som kallas *Fli1a*). Den gröna färgen avslöjar att genen man studerar är aktiv i blodkärl och i vissa delar av känen.

Foto: Judith Habicher

## Skador och läkeprocesser

I sin forskning har Johan Ledin studerat hur ben och käkar bildas och försöker förstå processen från en ursprunglig cell tills dess att celler bildar brosk och ben. Johan berättar vidare att det har visat sig att zebrafisken har en enastående förmåga att nybilda vävnader. En zebrafisk kan exempelvis regenerera sin hjärtmuskulatur inom en vecka efter det att den skadats.

– När vi förstår hur zebrafisk nybildar sin hjärtmuskulatur kan vi komma närmare gåtan om hur det kan ske i ett mänskligt hjärta. Detta skulle i framtiden vara ett alternativ till transplantation. Många patienter som drabbats av skadad hjärtmuskulatur vid hjärtinfarkt har behov av hjärttransplantation.

Även om fiskens hjärta bara har två kammare jämfört med människans fyra kammare så finns det många likheter. Bland annat så tror forskare att de tillväxtfaktorer som styr nybildningen av zebrafiskens hjärta skulle kunna användas för att stimulera vilande stamceller i människans hjärta. Läkeprocesser hos fisken är även av intresse för att förstå hur exempelvis människans ryggmärg skulle kunna läka.

– När en människa utsätts för en ryggmärgsskada invaderas skadestället av gliaceller. Dessa tätar såret för att snabbt skydda hjärnan och ryggmärgen. Problemet är att i och med detta bildas en ärrvävnad som fungerar som en fysisk och kemisk barriär. Nya nervceller som bildas hindras från att växa igenom denna barriär och in till det skadade området. I zebrafisk fungerar det på ett liknande sätt. En stor skillnad är dock att gliacellerna som täpper till skadan bildar en barriär med en struktur som tillåter nya nervceller att växa igenom barriären och fram till det skadade området och på detta vis kan märgen läka, berättar Katarina Garpenstrand, som tillsammans med Johan ansvarar för zebrafisk-anläggningen i Uppsala. ■

## Övningar i embryonalutveckling

Embryologi ingår i ämnesplanen för biologi på gymnasiet, kursen Biologi 2. På nätet finns många filmer som visar embryonalutveckling och som gör att de komplicerade processerna blir lättare att förstå för eleverna. Intressant är också att se effekterna av tidiga störningar i embryonalutvecklingen. Genom att studera zebrafiskembryon förstår man bättre embryonalutvecklingen hos andra ryggradsdjur inklusive människan.

### Zebrafish in the Classroom ([zfc.org](http://zfc.org))

Klicka på Virtual experiments och övningen *Developmental Staging Experiment*. Övningen förklarar embryonalutvecklingen och eleverna kan sedan testa att lägga bilder på olika stadier av zebrafiskens embryonalutveckling i rätt ordning. Tips: öppna ett worddokument. Kopiera bilder som visas och klistra in i worddokumentet och arrangera dem i rätt ordning.

I övningen *Casanova Mutation Experiment* ska man undersöka hur casanova-mutationen påverkar hjärtats slagrytm. Genom att studera ett antal filmer på normala och muterade fiskembryon kan man dra en slutsats om mutationen påverkar hjärtrytmen eller ej. Det kan ta tid att ladda upp vissa av filmerna.

### [www.embl.de/digitalembryo/fish.html](http://www.embl.de/digitalembryo/fish.html)

På webbsidan finns ett stort antal filmer. Ett tips är att låta eleverna jämföra movie 2 (normalt embryo) och movie 4 (muterat embryo där cellerna inte rör sig tillräckligt snabbt). Tyvärr är filmerna inte i exakt samma perspektiv, men man kan jämföra hur tydlig ryggrängens är vid olika tidpunkter.

### Fish for Science

[www.fishforscience.com/videos](http://www.fishforscience.com/videos)

Filmerna på denna sida visar zebrafiskens tidiga embryonalutveckling och ger ytterligare information om zebrafisken som modellorganism.

### Film och stillbilder på tidig embryonalutveckling hos zebrafisk:

<https://medschool.vanderbilt.edu/pattonlab/zebrafish>  
[www.ece.ucsb.edu/~sandeepkhat/downloads.html](http://www.ece.ucsb.edu/~sandeepkhat/downloads.html)

*På Bioresurs hemsida finns alla länkar med fler tips och detaljerade beskrivningar av vad som visas i olika filmklipp.*

## Mer om SciLifeLab i Uppsala

Besök SciLifeLab Uppsalas hemsida, [www.scilifelab.uu.se](http://www.scilifelab.uu.se). Klicka dig vidare genom Technology platforms och comparative genetics för att hitta Zebrafish Model system.