

STEPHAN NEUHAUSS

» Der Zebrafisch ist wie ein Komparse. An ihm können wir biologische Phänomene von den Genen bis zum Verhalten untersuchen. Ich sehe immer beides in ihm, den eleganten, schönen Schwimmer und auch die molekulare Maschinerie, die dem zugrunde liegt.



Der gläserne Fisch

Der Zebrafisch ist ein schmucker Aquariumbewohner. Und der neue Superstar unter den Modellorganismen. Denn er ist klein, fortpflanzungsfreudig, bescheiden und dem Menschen gar nicht so unähnlich. Von Ruth Jahn

Der Protagonist dieses Artikels kann nicht selbst sprechen. Er ist ein Fisch. Ein längsgestreifter, maximal sechs Zentimeter langer Süßwasserfisch, der schon weit herumgekommen ist in der Welt. Besonders wenn man bedenkt, dass er natürlich nur in Bangladesch und Indien, vor allem in einigen Nebenflüssen des Ganges sowie in flachen Gewässern und Reisfeldern vorkommt.

Zebrafisch: Unter diesem Namen wurde er berühmt. Aber eigentlich heisst er nur auf Englisch so. Korrekt deutsch wäre Zebrabärbling, lateinisch *Danio rerio*. Der Zebrafisch, der wie sein dicker Vetter, der Karpfen, zur Familie *Cyprinidae* gehört, findet sich seit 100 Jahren in jedem gut bestückten Zoofachgeschäft. Mit seinen prominenten Augen, dem silbrigen Schimmer und den dunkelblauen Streifen macht er was her im Aquarium. Und vor allem: Als Zierfisch lässt er sich den Freiheitsentzug nicht anmerken. Nie sieht man ihn herumdümpeln, immer schwimmt er quicklebendig und überaus wendig in seinem Glasbehältnis herum.

Die Physiologie des Sehens

Doch der flinke Schwimmer ist nicht nur wegen seines Temperaments und seines dekorativen Äusseren bekannt, sondern auch, weil es die biologische Forschung auf ihn abgesehen hat: In den 1970er-Jahren wurde die Fischart vom amerikanischen Genetiker George Streisinger als Forschungsobjekt entdeckt. Seither hat der Fisch mit dem Zebrakleid in der akademischen Welt eine geradlinige Laufbahn hingelegt. Der Zebrafisch mausert sich gerade zu einem der wichtigsten Versuchstiere der biomedizinischen Forschung. Und zu einem der am besten verstandenen Lebewesen: Weltweit studieren Tausende von Wissenschaftlern seine Gene, seine Embryonalentwicklung, seine Organfunktionen und sein Verhalten. Der gläserne Fisch begeistert Entwicklungsbiologen, Neurologinnen, Krebsforscher, Toxikologinnen und Dermatologen gleichermaßen. Er bevölkert weltweit die Labors von Universitäten, Forschungsinstituten und Pharmafirmen.

«Der Neuankömmling im Club der beliebtesten Modellorganismen hat eben einige bestechende Eigenschaften», sagt Stephan Neuhaus vom Institute of Molecular Life Sciences der Universität Zürich. «Er ist einfach zu halten. Und viele der am Zebrafisch gewonnenen genetischen und entwicklungsbiologischen Erkenntnisse lassen sich fast direkt auf den Menschen übertragen.» Anders als die Laborkollegen Fadenwurm und Taufliede ist er ein Wirbeltier und somit aus evolutionärem Blickwinkel mit dem Menschen weit näher verwandt. Anders als die Maus reproduziert er sich wöchentlich hundertfach. «Zebrafische sind uns Menschen in mancherlei Hinsicht sogar ähnlicher als Mäuse», so der Neurobiologe. Insbesondere was das visuelle System angeht,

entstehen, wie sich Nerven regenerieren, wie Zellen innerhalb des Organismus wandern oder welche Nebenwirkungen Medikamente zeitigen. Denn praktisch alle Organe, Gewebe und Zellarten des Menschen finden sich auch im Zebrafisch. In den 26 Grad warmen Fischräumen haben die Forschenden in Neuhaus' Gruppe insgesamt über zehntausend Zebrafische untergebracht. Bei der Vermehrung müssen die Wissenschaftler denn auch kaum nachhelfen: Ist Nachwuchs gefragt, bringen sie am Nachmittag Männchen und Weibchen in ein Becken, und tags darauf, kurz nachdem das Licht angeht, laichen die Zebrafischweibchen ab. «Unromantisch, aber pünktlich wie ein Schweizer Uhrwerk», bemerkt Neuhaus.

Pensionärsheim für Zebrafische

Stephan Neuhaus kam früh in seiner Karriere mit «seinem Helden» in Kontakt. Und blieb dem Fisch als Forscher fast gänzlich treu, in Oregon, Boston und Tübingen genauso wie seit 2000 in Zürich. Nur ab und zu arbeitet er heute mit ähnlich aussehenden Medaka-Fischen und mit Guppys. Bis vor kurzem hatte der Neurobiologe auch eine Art Zebrafisch-Pensionärsheim bei sich zu

«Viele am Zebrafisch gewonnene Erkenntnisse lassen sich fast direkt auf den Menschen übertragen.» Stephan Neuhaus, Neurobiologe

das Forschungsgebiet von Stephan Neuhaus. «Im Gegensatz zu den meisten Nagern sind Zebrafische tagaktiv wie wir», so der Forscher. Ihr Sehsystem ist schon nach fünf Tagen voll ausgebildet, muss doch der Jungfisch in der freien Wildbahn dann schon eigenständig Nahrung suchen.

Als Tiermodell zieht Stephan Neuhaus deshalb den Zebrafisch zur Erforschung von genetischen Augenerkrankungen des Menschen heran. Er untersucht die molekularen und physiologischen Grundlagen des Sehens. Andere Forscher lernen von Zebrafischen, wie Krebs, Herz-Kreislaufkrankheiten oder psychische Krankheiten

Hause: Zebrafische, die zuvor an der Expo oder an Wissenschaftsausstellungen gezeigt wurden, hat er, als diese nicht mehr gebraucht wurden, in seinem Wohnzimmeraquarium einquartiert. «Dabei war ich nie ein angefressener Aquarist. Ich hatte in der Jugend kein Aquarium, sondern ein Chemielabor im Keller.»

Zebrafischweibchen können jeden Tag, unabhängig von der Jahreszeit, Eier ablegen. Durchschnittlich 100 pro Woche. Die abgelaichten Eier sind schrumpelig wie winzige Rosinen, ploppen aber zu kleinen Kaviarkügelchen auf, sobald sie im Wasser sind. Sie werden im Wasser befruchtet und entwickeln sich auch dort. Die Embryonen

sind somit der Forschung quasi von Stunde null an frei zugänglich. Am Grund der Laichbecken in Neuhauss' Forschungsgruppe sind deshalb Gitter angebracht. Durch diese fallen die Eier auf den Boden – um den Zebrafisch, der aus ökonomischen Gründen ein Laichräuber ist, am Fressen der eigenen Eier zu hindern. Von dort transferieren die Forschenden die Eier in Petrischalen. Die Fischembryonen entwickeln sich schnell: Bereits 24 Stunden nach der Befruchtung ist der gesamte Wirbeltierbauplan angelegt. «Die Embryonalentwicklung lässt sich beim Zebrafisch besonders gut beobachten, weil die Fischlarven vollkommen durchsichtig sind», erläutert Stephan Neuhaus. Alle Zellen der Brut liegen sozusagen frei sichtbar da. «Das erlaubt uns zum Beispiel, die Embryonalentwicklung unter dem Mikroskop quasi live mitzuverfolgen.»

Sehtest für Fischlarven

Auch für genetische Manipulationen ist der Zebrafisch prädestiniert. Zwei Wege gehen Zebrafischforscher hierbei hauptsächlich: Bei der so genannten Vorwärtsgenetik setzen sie die Fische erbgutverändernden Stoffen aus, um zufällige Fehlbildungen zu provozieren. «Unter den Mutanten sucht man dann beispielsweise nach einer Sehstörung. Und versucht diese dann mit dem entsprechenden Gen in Verbindung zu bringen», sagt Stephan Neuhaus. Solche Zebrafisch-Mutanten gibt es unterdessen zu Tausenden. Das Wissenschaftsmagazin «Development» publizierte bereits Mitte der 1990er-Jahre auf fast 500 Seiten das Resultat eines internationalen Grossprojekts, bei dem die interessantesten Mutanten unter zwei Millionen veränderten Zebrafischen vorgestellt wurden. – Eine Publikation, die hohe Wellen warf und die Laborkarriere des gestreiften Tiers weiter beschleunigte.

Bei der Rückwärtsgenetik inaktiviert der Genetiker die Funktion eines Gen des Zebrafischs, das beispielsweise beim Sehvorgang wichtig ist, und untersucht dann den Effekt am Tier. Beim Zebrafisch bewerkstelligen die Forscher dies meist, indem sie gewisse genmaterialähnliche Moleküle, so genannte Morpholinos, in die Eizelle injizieren. Diese binden dort an die zelleigene Spiegelbild-Kopie des gewünschten Genabschnitts (die mRNA) und blockieren damit dessen Übersetzung in ein Protein.

Doch wie können solche genetischen Manipulationen mit dem Sehvorgang der Fischchen in Verbindung gebracht werden? Stephan Neuhaus hat hierzu eigentliche Verhaltenstests für Zebrafische entwickelt. Etwa Sehtests für Fischlarven. «Die Larven sind zwar nur sieben Millimeter und ihre Augen 0,5 Millimeter klein, aber wir können durch Bewegungsreize gezielt Augenbewegung bei den Fischlarven auslösen und messen, wie gut sie ihre Umwelt sehen», sagt Neuhaus. Die Fischprobanden setzt er dazu in eine mit Wasser gefüllte, rotierende Trommel mit gestreiften Außenwänden. Die Blickrichtung des Fisches im Karussell verrät den Forschern dann nicht nur, ob dieser sieht oder blind ist, sondern es lässt sich auch feststellen, wie gut er sieht. Fische, die schlechter sehen, verfolgen das Streifenmuster langsamer als ihre normalsichtigen Fischkameraden. Auch ob sich ein Fisch zum Beispiel an verschiedene Helligkeiten anpassen kann, finden die Forscher so heraus.

Daneben untersucht das Team die Netzhaut auch direkt physiologisch, indem sie Elektroden auf die Fischaugen auflegen und die winzigen

Beispiele. Bei diesen Krankheiten haben die Forschenden im Menschen und im Fisch korrelierende Genabschnitte identifizieren können.

Die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler in Zürich untersuchen derzeit, wie die Netzhautdegeneration im Tier derjenigen beim Menschen gleicht. «Wir konnten bereits zeigen, dass die Krankheit beim Menschen wie beim Fisch damit beginnt, dass Stäbchen und Zapfen – die beiden Photorezeptortypen – sterben. Und dass dieser Vorgang nach einem genau festgelegten Schema abläuft. Der nächste Schritt ist nun, diese zellulären Vorgänge im Detail zu untersuchen», sagt Stephan Neuhaus.

In verhaltensgenetischen Untersuchungen hat das 15-köpfige Team des Neurobiologen auch herausgefunden, dass die biochemische Wiederherstellung von Sehpigment bei Zapfenzellen (die für das Farbsehen zuständig sind) ganz anders funktioniert als bei Stäbchen (die für das Sehen in der Dämmerung da sind). «Bis vor kurzem dachte man, dass in Zapfen und Stäbchen das Sehpigment der Photorezeptoren nach Lichtexposition auf die gleiche Art wieder in die akti-

«Die Embryonalentwicklung lässt sich bei den durchsichtigen Larven des Zebrafischs quasi live mitverfolgen.» Stephan Neuhaus, Neurobiologe

elektrischen Ströme ableiten, die durch Nerventätigkeiten entstehen. «Diese Elektroretinographie wird auch beim Menschen angewandt, und faszinierenderweise sind die aufgezeichneten Aktivitäten von Mensch und Fisch so ähnlich, dass sie kaum zu unterscheiden sind», erläutert der Neurobiologe.

Sterbende Zapfen und Stäbchen

Ziel dieser Versuche ist einerseits, das Sehen auf molekularer Ebene besser zu verstehen. Andererseits möchten die Forschenden Augenkrankheiten ergründen – auch im Hinblick auf die zukünftige Entwicklung von Medikamenten. So trägt der Zebrafisch dazu bei, Krankheiten zu erforschen, die zur Erblindung beim Menschen führen. Die Netzhautdegeneration Retinitis pigmentosa oder das Usher-Syndrom, bei dem Menschen neben dem Netzhautdefekt auch von Geburt an schlecht oder gar nicht hören, sind typi-

vierbare Form umgewandelt wird. Der Zebrafisch hat uns gelehrt, dass die Natur das auf zwei ganz unterschiedlichen Stoffwechselwegen bewerkstelligt», so Neuhaus. Denn wie wir Menschen sieht auch der Zebrafisch vor allem mit seinen Zapfen. Die Stäbchen hingegen sind bei Mensch und Zebrafisch bei Tageslicht wie geblendet, also überstimuliert.

Doch Forschung zur Genetik des Sehsystems wurde bislang vor allem zu Stäbchen – und mit nachtaktiven Mäusen gemacht. «Deshalb ist unser Wissen über das Zapfensehen bis heute rudimentärer», so Stephan Neuhaus. Hier ist der Zebrafisch in die Lücke geschwommen. «Das Zebrafischmodell eröffnet uns auch hier die Möglichkeit, einen biologischen Vorgang, der auch bei uns Menschen vorkommt, elegant und detailliert zu untersuchen.»

Kontakt: Prof. Stephan Neuhaus, stephan.neuhaus@imls.uzh.ch