



Viviana Bilotti



desarrollo

ritmos

enfermedades

Three grey arrows point from these terms towards the right, indicating a progression or relationship.



AD

Cáncer

neurodesarrollo

neurodegenerativas

These terms are listed vertically, with 'AD' and 'Cáncer' in larger, bold letters.

D Lorena FrancoInstituto Balseiro, CNEA-Universidad Nacional
de Cuyo**M Fernanda Ceriani**Instituto de Investigaciones Bioquímicas (IIB),
Fundación Instituto Leloir-Conicet

Drosophila melanogaster, un versátil organismo modelo

La mosca de la fruta y su interés para la ciencia

La mosca de la fruta (*Drosophila melanogaster*) es un diminuto insecto que en el lenguaje doméstico llamaríamos una mosquita. Mide unos 3mm, tiene llamativos ojos rojos, y se alimenta y reproduce sobre fruta en descomposición. Constituye apenas una leve molestia para las personas, y no se la debe confundir con otra mosca de la fruta, la del Mediterráneo, que se alimenta de fruta verde o madura, causa extensos daños a la producción frutícola y pertenece a otra especie (*Ceratitis capitata*), incluso a una familia distinta, aunque relacionada. El gé-

nero *Drosophila* incluye unas 1500 especies, pero con frecuencia se usa en la literatura biomédica como sinónimo de *D. melanogaster*.

Es un insecto con gran interés científico, que por más de cien años ha sido empleado por miles de investigadores en todo el mundo para hacer experimentos, es decir, es uno de los *organismos modelo* al que se recurre con mayor frecuencia para comprobar en el laboratorio hipótesis diversas del campo de la biología y medicina. Primero fue utilizado en genética, pero luego lo adoptaron la biología del desarrollo, la neurobiología y, más recientemente, la investigación de enfermedades humanas. Justamente, el premio Nobel de medicina de este

¿DE QUÉ SE TRATA?

Historia del organismo modelo *Drosophila melanogaster* y su uso en el estudio de circuitos neuronales que gobiernan los comportamientos rítmicos del organismo.

año recayó sobre investigadores que hicieron sus experimentos valiéndose de esta minúscula mosca, como se explica en la página 61.

Entre las razones prácticas que explican la frecuente presencia de este organismo en los laboratorios están que es pequeña y de fácil mantenimiento, lo que permite criar un gran número de individuos en poco espacio y a bajo costo. Cada mosca hembra es capaz de poner en promedio unos cien huevos por día durante más de diez días. Su ciclo de vida es corto: en diez días, a una temperatura de 25°C se obtiene una nueva generación de moscas adultas.

El genetista estadounidense Thomas Hunt Morgan (1866-1945), ganador del premio Nobel de fisiología o medicina de 1933, es considerado el padre del empleo de *Drosophila* como organismo modelo. En 1910 halló una mosca con ojos blancos, una diferencia en la apariencia externa del insecto (técnicamente, en el fenotipo) que resultó el punto de partida para establecer que el color de ojos está ligado al cromosoma X (uno de los cromosomas sexuales). En los años siguientes Morgan y sus discípulos redefinieron la teoría de la herencia que se remontaba a Gregor Mendel (1822-1884), y postularon que los genes se encuentran en los cromosomas, una hipótesis que, en 1953, James Watson y Francis Crick confirmaron con el descubrimiento de la estructura de doble hélice del ADN.

A partir de la década de 1960, el laboratorio del también estadounidense Seymour Benzer (1921-2007) amplió radicalmente el uso de *Drosophila* como organismo modelo, pues lo comenzó a utilizar para el estudio del sistema nervioso. Benzer quería entender si la información codificada en los genes es responsable de controlar el comportamiento del organismo. Eligió utilizar *Drosophila* porque presenta una diversidad de comportamientos innatos fáciles de estudiar. En el Instituto de Tecnología de California, junto con su estudiante de doctorado Ronald Konopka (1947-2015), generó me-

dante un compuesto químico mutaciones al azar en una población de esas moscas y luego identificó los pocos individuos que exhibían un comportamiento alterado al emerger o eclosionar del estado de pupa. De hecho, unos años antes se había establecido que dicha eclosión es un comportamiento rítmico controlado por un reloj biológico interno.

En sus primeros experimentos, Benzer y Konopka identificaron un grupo de moscas con período de eclosión más largo que el normal, otro con período de eclosión más corto y un tercero en el que no se advertía en los insectos un período de eclosión, es decir, en el que estos eran arrítmicos, y relacionaron esos cambios con un gen determinado. Esos experimentos marcaron el inicio de una nueva disciplina, la *genética del comportamiento* (es decir, el estudio del papel que desempeñan diferentes genes en el comportamiento del animal), la que usando a la versátil *Drosophila* como organismo modelo abordó la investigación de variados comportamientos del organismo, entre ellos, ritmos circadianos, aprendizaje, memoria, fototaxis (movimientos provocados por la luz), sueño, envejecimiento y otros. (Adviértase que el término comportamiento aquí y en el resto del artículo se refiere a funciones del organismo y no a la conducta del individuo.)

Tampoco quedó *Drosophila* excluida de la búsqueda sistemática de genes causantes de enfermedades humanas, ya que los procesos celulares afectados por esas enfermedades pueden datar evolutivamente de antes de que se separaran las líneas genealógicas de las moscas y los seres humanos, y se conservaron en cada una. Así,



Drosophila melanogaster
o mosca de la fruta, de
unos 3mm de largo.

se ha estudiado en este organismo modelo desórdenes hereditarios como la discapacidad intelectual llamada síndrome del cromosoma X frágil, desórdenes neurodegenerativos, proliferación celular cancerosa, enfermedades cardiovasculares, desórdenes metabólicos y diabetes.

Drosophila en neurociencias

Una de las razones —que se suman a las señaladas al inicio— por las que la mosca en cuestión resulta atractiva para las neurociencias es su baja *redundancia génica*, es decir que en ella cada función biológica es llevada a cabo por una sola proteína producida (o *codificada*) por un único gen, en contraste con organismos más complejos, en los que por lo general varios genes codifican proteínas estrechamente relacionadas y capaces de realizar la misma función, incluso de suplir unas la ausencia de otras (se habla así *familias multigénicas*). Esta característica de *Drosophila* otorga a los investigadores la posibilidad de anular la activación (o *expresión*) de un gen y de analizar las consecuencias directas de la pérdida de su función sin la interferencia de los miembros de una familia génica.

Importantes razones adicionales son que *Drosophila* posee solo cuatro pares de cromosomas, incluidos los que controlan el sexo de la descendencia, o sexuales (los humanos poseemos 23 pares). También, que el genoma de la mosca ha sido totalmente secuenciado y que en él existen *transposones* naturales, es decir, segmentos de ADN que pueden cambiar de posición en el genoma y, por lo tanto, pueden ser aprovechados para generar individuos genéticamente modificados.

En 2000 se publicaron con pocos meses de diferencia las secuencias de los genomas de *Drosophila* y humano. Su comparación mostró que tienen 47% de homología (se afirma que dos estructuras son homólogas cuando son morfológicamente semejantes y esto se debe a la existencia de un antepasado común) y que 75% de los genes asociados con enfermedades genéticas o cáncer en humanos tienen su contraparte en el genoma de la mosca. Esa similitud muestra que mecanismos biológicos básicos que vienen de lejanos ancestros se han conservado a lo largo de la línea evolutiva de ambas especies, y resalta la aptitud de la mosca como modelo para estudiar genes asociados con enfermedades neurológicas, neurodegenerativas, cáncer, estrés oxidativo y envejecimiento en humanos.

En la Argentina el uso de *Drosophila* como modelo de investigación es relativamente reciente, por lo cual existen pocos laboratorios que lo adoptaron. Uno de ellos es el Laboratorio de Genética del Comportamiento en el Instituto Leloir, con el que están vinculadas las autoras, y entre cuyos intereses se cuenta entender de qué



Ceratitis capitata o mosca de la fruta del Mediterráneo, un poco más grande que *Drosophila*, pues puede medir unos 5mm de largo. Foto USDA



Drosophila suzukii sobre una frambuesa, la que muestra en forma gráfica el reducido tamaño de este género de insectos. Foto David Handley

manera operan las neuronas que controlan el comportamiento rítmico del organismo, también llamadas *neuronas reloj*. Todos los organismos, desde bacterias fotosintéticas, plantas e insectos hasta nosotros, los mamíferos, contamos con un reloj biológico interno que nos permite anticipar cambios del ambiente y adaptar nuestra fisiología y el comportamiento de nuestro organismo en forma acorde.

Esos cambios ambientales son principalmente la luz y la temperatura derivados de la sucesión de días y noches. Una consecuencia de que haya cambios predecibles en el ambiente es que los organismos adquirieron una manera autónoma de medir el paso del tiempo, que les ayuda a estar preparados para lo que se les viene. Los engranajes



Drosophila melanogaster. Foto Centro de Biología Molecular, Universidad de Heidelberg.



Imagen coloreada de *Drosophila melanogaster* tomada con microscopio electrónico de barrido. Foto Thomas Deernick, UCSD.

de ese reloj biológico son un conjunto de genes capaces de registrar esas mediciones y, a la vez, de regular una gran variedad de procesos metabólicos y fisiológicos. Tal regulación temporal es clave para que los procesos fisiológicos ocurran en los momentos adecuados: cuándo despertarse, estar activo o irse a dormir, cuándo aprender mejor, realizar actividad física con provecho o tomar un

vaso de vino sin consecuencias negativas. Estos procesos fisiológicos tienen un ritmo diario de fluctuaciones conocido como ritmo circadiano. La mosca de la fruta despliega ciclos de actividad y reposo muy semejantes a los de sueño y vigilia de los humanos, por lo que entender el funcionamiento de los genes reloj que los controlan en ella ayuda a hacerlo en el ser humano.

El reloj del cerebro de la mosca

En el cerebro de la mosca adulta hay unas 100.000 neuronas (el cerebro humano tiene alrededor de 100.000 millones de ellas: 1 millón por cada una de la mosca), pero solo unas 150 albergan y transmiten la información del reloj biológico del insecto, la cual es fundamental para que este controle las funciones de su organismo sujetas a ritmos circadianos. Característico de esos ritmos es que las moscas se muestran particularmente activas alrededor del amanecer y del atardecer: son organismos crepusculares que se anticipan a las transiciones entre la noche y el día con un cambio de actividad antes de que ocurran, debido a la acción de por lo menos una docena de genes reloj, los mismos que miden el paso del tiempo en el cerebro de los mamíferos. El puñado de neuronas que se activan para que tenga lugar la mencionada actividad crepuscular está organizado en pequeños grupos distribuidos en regiones acotadas del cerebro y conectados entre ellos por contacto físico (sinapsis) y por intermediarios químicos, que son pequeñas moléculas llamadas neurotransmisores y neuropéptidos, liberados por las neuronas.

En el laboratorio mencionado buscamos comprobar experimentalmente la hipótesis de que alterar la comunicación entre los distintos grupos de neuronas reloj redundaría en un cambio de comportamiento del organismo. Para hacerlo, nos propusimos inicialmente identificar qué genes afectan la función de uno de los grupos



Drosophila sp. sobre un dedo humano.

Fotografías tomadas con microscopio confocal en el Laboratorio de Genética del Comportamiento del Instituto Leloir por Anastasia Herrero, que muestran los cambios de las neuronas en el cerebro de *Drosophila* a comienzos del día (izquierda) y durante la noche (derecha). Los axones de las neuronas aparecen en negro y las moléculas del neuropéptido PDF, liberado por esas neuronas, en rojo, cuando la complejidad que adquieren los axones es mayor. La escala indica 50 micrómetros.



de neuronas reloj, llamadas *neuronas PDF*, porque son las únicas del cerebro adulto que secretan el neuropéptido designado con esa sigla (por *pigment dispersing factor*). Como parte del estudio advertimos, además, que la red circadiana emplea una vía de señalización bastante intrincada para intercambiar información entre neuronas. Es una vía que se observa durante el proceso de formación y desarrollo del embrión (o *embriogénesis*), pero que no se había advertido en el funcionamiento del cerebro adulto.

Neuronas PDF

Una de las características de estas neuronas es que cambian su estructura según la hora del día. Los extremos de sus axones (sus esbeltas prolongaciones que conducen impulsos eléctricos) se hacen más largos y ramificados de día que de noche, y alcanzan su punto más corto al final de la noche, incluso en ausencia de estímulos ambientales como cambios de luz o temperatura, lo cual indica que obedecen a un reloj biológico interno. Además, comprobamos recientemente que las sinapsis entre neuronas reloj y las neuronas a las que transmiten señales varían a lo largo del día: es decir, con algunas neuronas parecen

estar conectadas físicamente todo el tiempo, mientras que con otras están conectadas de manera preferencial en algún momento del día, como temprano por la mañana, al principio de la noche o a fines de esta.

Estos hallazgos sugieren que los circuitos neuronales de los adultos distan mucho de ser estáticos, y que, dependiendo de las necesidades, las neuronas reloj podrían tomar parte en circuitos diferentes. Se han encontrado ejemplos de neuronas que cambian su estructura a diario en otros organismos, como el pez cebra, lo que señala que no es una característica exclusiva de *Drosophila*, sino que viene de muy atrás en el árbol de la evolución. En tren de especular, podríamos suponer que es el medio por el cual las neuronas reloj transmiten la información temporal a otras neuronas del cerebro que no albergan relojes circadianos.

Estos resultados abren muchos más interrogantes de los que cierran. Dadas las similitudes de los mecanismos que subyacen al reloj biológico de *Drosophila* y al de los mamíferos, es de esperar que todo lo que aprendamos sobre cómo funciona la compleja red de neuronas reloj en las moscas ayude a desentrañar los procesos que operan en mamíferos. Y tal vez en el futuro conduzca a diseñar tratamientos para trastornos derivados de su disfunción. **EH**

LECTURAS SUGERIDAS

FRENKEL L, 2017, 'La sinfonía diaria del reloj neuronal', *CIENCIA Hoy*, 26, 155: 9.

KOHLER RE, 1994, *Lords of the Fly. Drosophila genetics and the experimental life*, University of Chicago Press.

KONSOLAKI M, 2013, 'Fruitful research: Drug target discovery for neurodegenerative diseases in *Drosophila*', *Expert Opinion on Drug Discovery*, 8: 1503-1513, DOI: 10.1517/17460441.2013.849691.

WEINER J, 1999, *Time, Love, Memory. A great biologist and his quest for the origins of behavior*, Random House, Nueva York.



D Lorena Franco

Doctora en ciencias biológicas, UBA.
Investigadora asistente del Conicet en el Departamento de Física Médica, CNEA.
lorena.franco@cab.cnea.gov.ar



M Fernanda Ceriani

Doctora en ciencias biológicas, UBA.
Investigadora principal en el IIB, Fundación Instituto Leloir-Conicet.
fceriani@leloir.org.ar