

A *Drosophila melanogaster* szerepe a gyógyszerkutatásban

Csomai Borbála
ZZMDFE

2020.04.03.

Drosophila melanogaster mint kísérleti állat

Bevezetés

Az ecetmuslica a kétszárnyúak rendjébe tartozó kistestű légy. Nagyon gyakran használt modell állat az evolúciobiológiában. Sokszor előfordul a háztartásokban is, erjedő élelmiszerekben, bomló növényi anyagokban. Betegség-modellként rengeteg területen alkalmazható. (pl. CNS neurodegeneratív betegségek esetén, rák modellekben, illetve kardiovaszkuláris kórképekben)

Történeti áttekintés

Az ecetmuslicát (*D. melanogaster*) már több mint 100 éve alkalmazzák a kutatások különböző területein. Az elv, miszerint a kromoszómák tartalmazzák az öröklődő tulajdonságokat elsőként ebben a modell állatban lett kimutatva. 1994-ben Ed Lewis az ecetmuslicákkal való eredményes kutatásáért, Eric Weischaus és Chrisiane Nusslein-Volhard pedig az embriogenezisben résztvevő gének jelentős részének felfedezéséért nyertek orvosi Nobel-díjat. Ezen kutatások alapján kimutatható, hogy a *D. melanogaster*-ben található gének nagy része az emlősök fejlődésében is szerepet játszik.

Az ecetmuslica genomja elsők között lett teljes mértékben feltérképezve, néhány évvel később már az emberi genom is megismerésre került. A genomok közti hasonlóság miatt, a *D. melanogaster* azóta is rengeteg humán biológia, genetika és gyógyszerkutatás alapjául szolgál.

Az egyes technológiák és felfedezések, emlősökön való alkalmazás előtt, először az ecetmuslicákon kerülnek tesztelésre. [1]

Biológiai háttér



1. ábra. A hím és nőstény ecetmuslica csíkozottsága [2]

Az ecetmuslica genomja több mint 14 000 gént tartalmaz. Az egyedeknek 4 kromoszómapárjuk van, ezekből csupán 3 tartalmazza a genetikai információ nagy részét. Az emberi betegségekhez kapcsolódó gének közel háromnegyede funkcionálisan ortológ a muscica génjeivel.

A *D. melanogaster* életciklusa rendkívül gyors, 10-12 nap alatt több száz új utód jön világra. A fejlődésének különböző szakaszai más-más előnnyel szolgálnak a kutatásokban.

A muscica embriókat általában a fejlődés biológiában hasznosítják, különböző

mintázatok, fejlődéstan és idegrendszeri fejlődés vizsgálatára.

A lárvákon (különösen a 3. stádiumban) leginkább fejlődési, fiziológiai folyamatokat és viselkedést tanulmányoznak.

A fejlődési folyamatok megismerésére a bábállapotban lévő ecetmuslica a tökéletes modell.

A kifejlett muslica más, magasabb állatokkal ellentétben, egy rendkívül komplex szervezett. Számos testrészük rendelkezik az emberi szervekkel azonos funkcióval. (pl. vese, máj, szív) Az agyában működő több mint 100 000 idegsejt összetett viselkedés formákat, az alvási ciklust, a memóriát és a tanulást is szabályozza. Az emlősökhöz hasonló választ adnak rengeteg központi idegrendszerben ható gyógyszerre. A felnőtt egyedek látásának tanulmányozása életbevágóan fontos különböző jelátviteli folyamatok megértéséhez.

Mind a lárvállapotban lévő, mind a kifejlett korban lévő állat alkalmazható magas- (pl. letalitás vizsgálat), közepes- (pl. szaglás vizsgálata, testsúly mérése) és kis áteresztőképességű vizsgálatokra (pl. fájdalomra adott válasz). [1]

Gyógyszerkutatás és genetika

A legegyszerűbb, és leginkább költséghatékony módszer a transzgenikus állat készítése. A folyamat során cDNS vagy siRNS molekulát klónoznak egy DNS plazmid két invertált régiója közé. A transzpozáz kifejező szerkezetet ezek után a muslica embriók elülső részébe injektálják. Az így készült egyedek, körülbelül 10-15%-a lesz alkalmazható további kísérletekben. Ez a transzformációs és szelekciós eljárás nagyjából 6 hétig tart.

A transzgenikus állatokban a GAL4/UAS rendszer szabályozza a génexpressziót. Ha két egyed keresztezésekor az egyik szülő a GAL4-et, a másik az UAS-et tartalmazza, a kapott utódokban a GAL4 transzkripció faktor, az UAS (Upstream Aktiváló Szekvencia) megfelelő promóteréhez kapcsolódva beindítja a génexpressziót és így meghatározza, hogy az új egyedek melyik szövetében fejeződik ki az adott transzgén. [1]

Egyéb kísérletekben alkalmazható modell állatok

A gyógyszerkutatásban a *D. melanogaster*-en kívül más modell állatokat is alkalmaznak kísérleti célokra. Ezek megválasztása nagyban függ a tanulmányozott betegségtől és a feltett tudományos kérdésektől. Ha gyorsan és költséghatékonyan szeretnék vizsgálni egy adott betegséget, érdemes kisebb, genetikailag könnyen lekövethető fajokat (például a *C. elegans* vagy a *Danio rerio*) alkalmazni.

Míg az ecetmuslica genetikailag 75%-ban, addig a fonalféreg (*C. elegans*) 65%-ban homológ az emberi genommal. A legtöbb információval, gerinces lévén a zebrahal (*Danio rerio*) tud szolgálni. [1]

Fonalféreg

A *C. elegans*-sal készített kísérletek előnye, hogy az állat rendkívül termékeny és életciklusa mindössze 4 napig tart. Korábbi kísérleteknek köszönhetően pontosan lehet tudni, hány szomatikus (1031) és hány idegrendszeri (302) sejtje van.



2. ábra. *Caenorhabditis elegans* Kép
forrása: [3]



3. ábra. *Danio rerio* Kép forrása: [4]

A vizsgálódást az állat átlátszósága is elősegíti. GFP kötés segítségével rengeteg neuronális és szinaptikus folyamat követhetővé válik. A gyógyszerkutatásban fluoreszcens jelöléssel könnyen tanulmányozhatóak az alapvető sejtfunkciók. A fonalférget gyakran használják neurodegeneratív betegségekkel (pl. Parkinson kór) kapcsolatos kutatásokban. Magas- és kis áteresztőképességű vizsgálatok egyaránt alkalmazhatók genetikai módosítók azonosítására és neurodegradációt gátló farmakológiai kezelések tesztelésére. Ezek egy része emlősökben is hatékony.

Mindezek ellenére az ecetmuslicához képest a *C. elegans*-sal végzett kísérletek limitáltak. Ezt az okozza, hogy a féreg szervezetében nincsenek jelen egyes ecetmuslicában és emberben is megtalálható kulcsfontosságú szervek vagy rendszerek.

Mint a férgek nagy része, a *C. elegans* is hímű, vagyis az egyedekben egyszerre vannak jelen a hím és a női szaporodó rendszerre jellemző szervek. A modell állat ezen tulajdonsága egyaránt jár rengeteg előnnyel, de számos hátránnyal is. [1]

Zebrahal

A zebrahal is rendkívül sikeresen alkalmazható rengeteg humán biológiai kutatásban. A korábban említett állatokhoz képest, nagy előnyt jelent, hogy a zebrahal gerinces, így emberi fehérjékkel 100%-ban megegyező domének is megtalálhatóak benne.

A fonalférgehez hasonlóan, fejlődése során a *Danio rerio* is átlátszó, így könnyen tanulmányozható. Egy másik előny, hogy az embriogenezis rendkívül gyorsan történik, 48 órával a megtermékenyítés után már lárvaállapotba kerül, 3 hónap után pedig már teljesen kifejlődik a zebrahal. Embriói "ex utero", méhen kívül fejlődnek. Hatékonyan alkalmazható klasszikus fejlődésgenetikai kísérletekre és farmakológiai vizsgálatokra.

Több, az emberivel homológ, szerv is megtalálható benne. Ilyen a máj, vese, vagy a vesesületett és az adaptív immunrendszer.

A rágszálókhöz képest előnyt jelent, hogy a zebrahalakkal végzett kísérletek kevésbé költségesek, az állatok kis helyen is elférnek, valamint nagyjából 200-300 új utód jön világra hetente.

A *C. elegans*-sal ellentétben, a zebrahalak komplex viselkedése sokkal relevánsabb az emberekéhez.

Gyakran alkalmazzák őket rákkutatásban (pl. melanoma vagy leukémia esetén), gyulladások, fejlődési rendellenességek vizsgálatában.

A számos előny ellenére, néhány limitációval is rendelkeznek. Habár a zebra-halakkal való kísérletezéshez szükséges genetikai eszközök folyamatos fejlesztés alatt állnak, az ecetmuslicák vagy a fonalférgek esetén használt eszközök és módszerek jóval fejlettebbek és olcsóbbak. [1]

Összefoglalás

Összegezve, a *D. melanogaster* mérföldkövet jelentett a humán genetikai és gyógyszer fejlesztési kutatásokban. Megalapozta a mai genetikai tudásunkat, az emberi genom ismeretét.

Nélkülözhetetlen szerepe van a különböző betegségek megismerésében, hatóanyagok tesztelésében.

Irodalomjegyzék

- [1] Human Disease Models in *Drosophila melanogaster* and the Role of the Fly in Therapeutic Drug Discovery
- [2] Humanized Flies - Revista Méthode Available Online: [urlhttps://methode.org/issues/article-revistes/humanised-flies.html](https://methode.org/issues/article-revistes/humanised-flies.html)
- [3] The Explorer World Asztronauta-fonalféreg Available Online: [urlhttp://explorerworld.hu](http://explorerworld.hu)
- [4] Available Online: [urlhttp://zoozoo.hu/a-zebrahal-tobb-modon-tudja-regenerálni-a-saját-szivet/](http://zoozoo.hu/a-zebrahal-tobb-modon-tudja-regenerálni-a-saját-szivet/)