

***Drosophila melanogaster* COM A ORGANISME MODEL: UNA FONT D'INFORMACIÓ EN RECERCA BIOMÈDICA**

FLORENCI SERRAS¹ I JORDI CASANOVA²

¹*Departament de Genètica, Facultat de Biologia,
Institut de Biomedicina de la Universitat de Barcelona*

²*Institut de Biologia Molecular de Barcelona (CSIC), Institut de Recerca Biomèdica, Barcelona*

Adreça per a la correspondència: Florenci Serras. Departament de Genètica, Facultat de Biologia, Institut de Biomedicina de la Universitat de Barcelona. Av. Diagonal, 645. 08028 Barcelona. Adreça electrònica: fserras@ub.edu.

RESUM

Drosophila melanogaster és un exemple d'organisme model des de fa més de cent anys. S'ha utilitzat des d'aleshores com a sistema per investigar alguns dels principis fonamentals de la genètica, la biologia molecular, l'enginyeria genètica, la biologia del desenvolupament i l'evolució. Però en les darreres dècades, *Drosophila* ha esdevingut un element clau com a font d'informació per entendre les bases genètiques en la recerca biomèdica. En aquest article discutirem alguns exemples de l'ús d'aquest organisme model.

Paraules clau: *Drosophila*, desenvolupament, genètica, biomedicina.

***Drosophila melanogaster* AS A MODEL SYSTEM: A SOURCE OF INFORMATION FOR BIOMEDICAL RESEARCH**

SUMMARY

Drosophila melanogaster is an example of model organism since a hundred years ago. It has been used as a model system to investigate the basic principles of genetics, molecular biology, genetic engineering, developmental biology and evolution. But in the last decades, *Drosophila* has become key for the understanding of the genetic basis of diseases in biomedical research. In this article we will discuss some of the relevant features of *Drosophila* as model organism.

Key words: *Drosophila*, development, genetics, biomedicine.

INTRODUCCIÓ

Avui, l'any 2011, la mosca del vinagre, o *Drosophila melanogaster* en la nomenclatura científica, és una eina útil per adreçar pràcticament qualsevol recerca de tipus biomèdic. Aspectes tan diferents com les malalties neurodegeneratives, el càncer, la drogoaddicció, les malalties metabòliques o fins i tot els estudis sobre el canvi climàtic són exemples en què *Drosophila* ha contribuït a conèixer-ne les causes. I no és només la varietat de temes d'estudi el que ha donat rellevància a *Drosophila*, sinó també la seva potència com a eina amb repercussions cada vegada més significatives.

Un organisme model ha de tenir dues propietats. Primer, ha de ser útil perquè les conclusions dels estudis que s'hi fan siguin de rellevància general i, en el cas de la recerca biomèdica en particular, han de tenir implicacions per als humans. I segona, ha de permetre fer estudis i experiments de manera que es combinin la senzillesa amb la potència i sofisticació de les tècniques emprades, en un grau que no seria possible per a aquelles altres espècies per a les quals aquest organismes es vol establir com a model. Aquestes propietats es troben presents en *Drosophila*.

L'elecció d'un organisme com a model pot haver estat en alguns casos fins i tot fortuïta en el seu origen. És l'ús el que acaba decidint o no la utilitat, de vegades per la descoberta d'algunes propietats que no eren conegudes en el moment de la tria. No és sorprenent aleshores que, en un exemple de mecanisme d'autoalimentació, un bon organisme model és aquell del qual se'n sap més i, per tant, com més s'empra més bon model esdevé.

Aquest és clarament el cas de *Drosophila melanogaster*. En aquesta revisió repassarem a grans trets com la història l'ha portat a desenvolupar el paper d'organisme mo-

del alhora que intentarem explicitar alguns exemples que en posin de manifest la utilitat com a model en la recerca biomèdica. També farem un repàs de l'ús de *Drosophila* com a eina en l'ensenyament.

ELS ORÍGENS DE *Drosophila* COM A MODEL

Des del descobriment de les lleis bàsiques de la genètica inferides a partir dels treballs de Gregor Mendel (1822-1884) en plantes, es va creure convenient la necessitat d'utilitzar un organisme animal en què es pogués experimentar el comportament dels gens. Calia que aquest organisme tingués un cicle vital relativament curt, que es poguessin alterar els gens (mutacions) i analitzar els efectes en la descendència i que fos de fàcil manteniment al laboratori. El biòleg nord-americà Thomas Hunt Morgan (1866-1945) va presentar *Drosophila* com a model animal per investigar i entendre les bases de l'herència en els animals (Morgan, 1910). De fet, la introducció de *Drosophila* als laboratoris havia estat més aviat per a estudis de morfologia o embriologia però Morgan, a la Universitat de Columbia a Nova York, va fer servir aquest organisme com a eina experimental per formular amb tres dels seus estudiants més destacats, A. H. Sturtevant, C. B. Bridges i H. J. Muller, una teoria que revolucionaria la biologia: la teoria cromosòmica de l'herència. El que és més remarcable dels seus estudis és que amb tan sols encreuaments de mosques mutants van arribar a descobrir que els caràcters es troben en els cromosomes i que aquests s'hereten de generació en generació. L'any 1933 T. H. Morgan va rebre el Premi Nobel de Fisiologia o Medicina per «els seus descobriments relacionats amb el paper que tenen els cromosomes en l'herència». Però no tan sols la te-

oria cromosòmica de l'herència, sinó que molts dels principis bàsics de la genètica actual, com la naturalesa del gen, la recombinació i segregació meiótica dels cromosomes, el lligament genètic, la mutagenicitat de les radiacions ionitzants, es van descriure a partir d'investigacions fetes en *Drosophila* per l'equip de Morgan entre l'any 1910 i el final dels anys trenta.

Així doncs, l'ús de *Drosophila melanogaster* té una història de més de cent anys i, per tant, és la més llarga de qualsevol organisme model en genètica. Aquest aspecte és important no solament pel temps que fa que s'usa al laboratori sinó perquè nombrosos centres arreu la utilitzen actualment. És més, en l'era de la tecnologia del DNA recombinant, el paper de *Drosophila* ha estat crític. Fragments de DNA de *Drosophila* va estar entre els primers dels eucariotes a ser clonats i caracteritzats, i en estudis capdavanters es van fer correspondre fenotips de l'animal amb lesions moleculars en el genoma. Però un dels impactes més rellevants de l'ús de *Drosophila* en les darreres dècades és que la recerca sobre els mecanismes de control de la senyalització i la proliferació cel·lular han permès descobrir factors que estarien estretament relacionats amb el càncer, les malalties cardiovasculars, o els desordres neurològics o la neurodegeneració i l'envelliment, entre altres.

EL CICLE VITAL DE *Drosophila*

El cicle vital de *Drosophila* inclou la fecundació, l'embrió, els estadis larvaris, la pupa i l'adult (vegeu la figura 1). El període de desenvolupament de *Drosophila melanogaster* varia amb la temperatura, com és el cas d'altres espècies d'animals ectotèrmics. En condicions òptimes, el temps de desenvolupament (des de la fecundació

fins a l'adult, o cicle vital complet) a 25 °C és de nou dies i a 18 °C és de dinou. El temps menor de desenvolupament és de set dies i s'assoleix a 28 °C. El temps de desenvolupament augmenta a temperatures més altes (onze dies a 30 °C) per l'estrès tèrmic. A la natura, les femelles ponen uns 400-500 ous, que són d'uns 0,5 mm de llarg, sobre fruites o fongs en descomposició.

El desenvolupament embrionari s'inicia amb la fecundació. El nucli haploide del mascle es fusiona amb el de l'oòcit per donar la composició diploide que caracteritza l'espècie. Durant les primeres dues hores de desenvolupament postfecundació, els nuclis diploides es divideixen, i donen lloc a un embrió amb múltiples nuclis (estadi de blastoderma sincicial). Posteriorment aquests nuclis migren en direcció a la superfície de l'ou, on les membranes cel·lulars els envolten (blastoderma cel·lular). Seguidament s'inicia la gastrulació. Els moviments propis de la gastrulació faran que els principals òrgans i teixits es disposin ordenadament al lloc que els correspon. En aquest procés es veuen implicats tots els derivats dels fulls blastodèrmics, com els de l'ectoderma (p. ex., epidermis, derivats de l'epidermis i sistema nerviós), endoderma (p. ex., sistema digestiu), mesoderma (p. ex., musculatura), a més de les cèl·lules de la línia germinal. A 25 °C els embrions desclouen a les 22-24 h després de la fecundació i en surten les larves, que creixen al voltant de quatre dies més. Hi ha tres estadis larvaris, L1, L2 i L3, que tenen una durada de 24, 24 i 48 h, respectivament. Les L1 s'alimenten de la superfície del medi i només començaran a excavar caus per ingerir els nutrients quan muden a L2. Després de 24 h en L2, la larva muda de nou per convertir-se en larva L3. Durant el període de L2 i L3 les larves s'alimenten contínuament. Només al final de L3, les

larves entren en un estadi errant, en el qual deixen la font d'aliment i cerquen un indret on inicien la pupació. L'estadi de pupa dura uns cinc dies. Durant aquest temps es produeix la metamorfosi, o canvi de larva a adult. Quan un adult surt de la pupa, tots els òrgans estan completament formats.

Per tancar el cicle, cal esmentar que les femelles es tornen receptives als mascles a les 8-12 h després de l'eclosió de la pupa. A partir d'aquest moment ja poden copular, pondran ous, i el cicle comença de nou. Els mascles reproduïxen una seqüència de patrons estereotipats de comportament abans de la còpula. En primer lloc, els mascles estenen horitzontalment les seves ales i les fan vibrar amb intensitat. Poc després, el mascle se situa a la part posterior de l'abdomen de la femella per contactar els genitals femenins i iniciar la còpula. La durada mitjana de la còpula és de 30 min, durant els quals els mascles transfereixen uns quants centenars d'espermatozoides a la femella. Les femelles emmagatzemen l'esperma en un recipient tubular i en dues

espermateques. Els ous són fecundats al seu pas per l'oviducte, i són conduïts fins a dipositar-se sobre alguna font d'aliment. Per a més informació vegeu Ashburner *et al.* (2005).

Drosophila I LA RECERCA BIOMÈDICA

Avui sabem que la gran majoria de les malalties humanes tenen un component genètic. No obstant això, malgrat que les mutacions en gens específics s'associen a certes malalties, en molts casos l'etiologia és poc coneguda. Un organisme relativament simple com *Drosophila*, en què es poden aplicar tècniques genètiques, cel·lulars o moleculars, ha esdevingut una eina per analitzar el funcionament dels productes genètics en condicions normals i en condicions patològiques en un entorn cel·lular força semblant al dels humans.

Però com es pot utilitzar un organisme que és tan diferent dels humans per entendre malalties que ens afecten? Un aspecte clau, que va marcar un abans i un després, va ser la seqüenciació del genoma de *Drosophila* (Adams *et al.*, 2000) i la del genoma humà (Venter *et al.*, 2001). Aquestes dades han permès establir que la gran majoria dels gens de *Drosophila* són homòlegs a gens humans. I per tant, podem tenir informació útil de l'acció d'aquests gens humans mitjançant l'estudi dels seus homòlegs en *Drosophila*. I fer-ho en un entorn cel·lular i tissular que, malgrat les diferències, té prou semblances per permetre treure conclusions aplicables als mamífers i en concret als humans. Les seqüències dels genomes són de domini públic i els investigadors hi poden accedir fàcilment i establir les correspondències entre els gens dels organismes model i els gens involucrats en els mecanismes de les malalties humanes

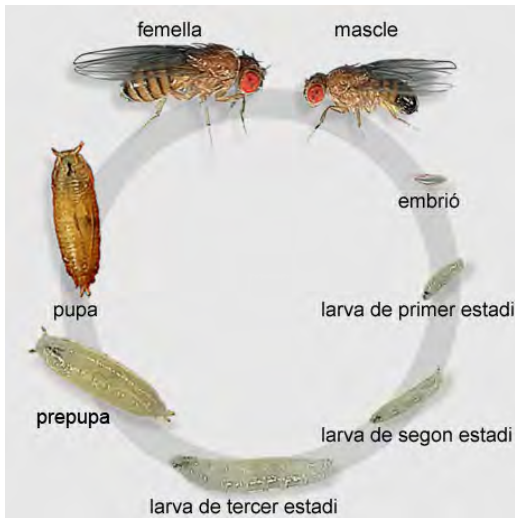


FIGURA 1. Cicle vital de *Drosophila melanogaster* (imatge de FlyMove).

(Reiter *et al.*, 2001). A partir d'aquí es pot manipular en *Drosophila* el funcionament d'un gen homòleg al d'un gen humà relacionat amb una determinada malaltia i analitzar com el funcionament d'aquest gen afecta la fisiologia cel·lular en condicions normals i patològiques. En concret un disseny experimental canònic i força utilitzat actualment arreu seria: a) cercar un gen d'interès que es vegi alterat en una malaltia humana, b) cercar-ne l'homòleg en *Drosophila*, c) generar mosques mutants per a aquest gen utilitzant tècniques d'enginyeria genètica, d) estudiar-ne els defectes a escala cel·lular i molecular i e) veure en mamífers (p. ex., ratolins) si l'alteració descrita en *Drosophila* també s'hi dona. Aquest tipus de disseny permet esbrinar les causes de la malaltia i, per tant, dissenyar fàrmacs específics o teràpies concretes que puguin pal·liar la funció alterada d'un gen.

A continuació presentem alguns exemples de l'ús de *Drosophila* en estudis biomèdics, començant per alguns en l'àmbit del que es considera recerca de tipus més bàsic fins a d'altres ja més clarament orientats a possibles aplicacions pràctiques.

Desenvolupament embrionari i malformacions congènites

Quin va ser el detonant per pensar que es podien utilitzar mosques per entendre l'acció gènica en les malalties humanes? Ed Lewis (1918-2004), Premi Nobel el 1995, va descobrir i analitzar alguns dels gens més rellevants que estan implicats en el desenvolupament del patró corporal de *Drosophila*. En concret, gens que s'encarreguen de l'organització i disseny de les diferents parts de l'individu. Els primers que va trobar són el gens del complex *Bithorax*, un conjunt de gens que donen a diverses parts o segments del cos les instruccions del pro-

grama de desenvolupament que han de seguir (Lewis, 1978; Sánchez-Herrero *et al.*, 1985). Si un d'aquests gens no funciona correctament en el segment que li pertoca, aquest segment produirà components que corresponen a un altre segment. Per exemple, mutacions en el gen *Ultrabithorax* originaven mosques amb un parell d'ales extra perquè el tercer segment toràctic, un segment que no té ales, es transforma en un nou segon segment toràctic, que és el que té ales. D'aquesta manera obtenim una mosca que en lloc de tenir un segon i un tercer segments toràctics té dos segons segments toràctics, i per tant, dos parells d'ales. Aquest tipus de transformacions són anomenades *transformacions homeòtiques*. És important recalcar que les transformacions homeòtiques no produeixen estructures anòmales o estranyes; són estructures perfectament normals però que apareixen en un lloc que no és el seu, en substitució d'aquelles estructures que normalment hi haurien de ser.

Les transformacions homeòtiques es deuen bàsicament a mutacions en gens dels complexos *Bithorax* i *Antenapedia*. Els gens d'aquests complexos s'expressen en un patró altament ordenat, des de la part anterior del cos, on es formarà el cap, fins a la posterior o abdominal. És a dir, l'organització anteroposterior d'aquests gens controla l'organització anteroposterior del cos de l'animal (cap, segments toràctics, segments abdominals). Aquests gens, anomenats gens *Hox*, contenen una seqüència que codifica un domini d'unió al DNA, l'*homeobox* (McGinnis *et al.*, 1984; Scott i Weiner, 1984). D'aquesta manera, els productes dels gens *Hox* poden regular la transcripció d'altres gens específics, que són els que acaben executant les funcions que donen a cada segment les seves característiques pròpies i diferencials. Doncs bé, s'ha vist que en mamífers, inclosos els humans, els

homòlegs dels mateixos gens també s'expressen en una distribució anteroposterior com ho fan en les mosques (Krumlauf, 1992; Gellon i McGinnis, 1998; Alexander *et al.*, 2009). Així, gens que en la mosca són responsables del desenvolupament de les parts posteriors del cos també s'expressen i són responsables de desenvolupar les parts posteriors del cos en els humans, i aquells que s'expressen en la zona anterior de la mosca ho fan així mateix en els humans. Més encara, s'ha vist que els *Hox* tenen la funció conservada entre totes dues espècies. Per exemple, una mosca deficient per a un gen *Hox*, i que per tant hauria de presentar una transformació homeòtica, es desenvoluparà normalment si s'hi activa de manera adequada el gen homòleg humà, tot demostrant que la funció del gen en humans i en mosques és la mateixa, o com a mínim molt similar. Aquest tipus d'estudis van permetre concloure que el circuit genètic encarregat d'organitzar l'embrió està, a grans trets, molt conservat evolutivament.

Aquesta conservació funcional té implicacions fonamentals. Malformacions congènites en els humans s'han correlacionat amb mutacions en els gens *Hox*. I avui entenem les causes a escala cel·lular i molecular d'aquestes malformacions gràcies als estudis de les mutacions en els gens homòlegs en *Drosophila*.

Càncer

El primer exemple d'un gen supressor de tumors el va obtenir E. Gateff en estudiar una mutació recessiva que causava tumors en diferents òrgans de la larva, entre els quals el cervell, i que va anomenar *lethal giant larve (lgl)*. El que va ser més impactant era que en trasplantar els tumors cerebrals a un organisme normal, els tumors

s'escampaven, envaiien l'hoste, un procés similar al de les metàstasis humanes (Gateff, 1978). Així doncs, el procés de tumorigènesi i metàstasi es podia estudiar en *Drosophila*. Anys més tard es va trobar que l'homòleg de *lgl* en ratolins provocava tumors neuronals embrionaris (Klezovitch *et al.*, 2004) i que *lgl*, així com altres gens supressors de tumors neuronals, estarien implicats a regular la divisió asimètrica de les cèl·lules mare neuronals, i en cas de mutació, es generaria un excés d'aquestes cèl·lules mare que portarien a un sobrecreixement del teixit neuronal. Aquest és un camp que actualment està en plena eferescència. Després d'aquests treballs pioners, altres estudis han permès identificar altres gens fonamentals per entendre els processos tumorigènics. Més específicament, s'han pogut començar a establir models adequats per a tumors que es desenvolupen en diferents teixits humans. Només un darrer exemple en aquest apartat. Un punt on es concentra actualment una forta recerca és en la relació que té la transició epiteli-mesènquima (EMT, per les seves inicials en anglès) en el procés de tumorigènesi i metàstasi. L'EMT és un procés mitjançant el qual cèl·lules de naturalesa epitelial adquireixen propietats mesenquimàtiques, tot perdent l'adhesió entre si i adquirint la capacitat de migrar. L'EMT es dona normalment durant el desenvolupament embrionari i es pensa que l'activació fora de temps i de lloc podria ser una causa de malignitat. Doncs bé, el gen principal responsable d'iniciar l'EMT és el gen *snail*, identificat en la formació del mesoderma en *Drosophila*, i l'alta expressió de gens homòlegs de *snail* es troba associada a molts processos tumorals. De la *Drosophila* als humans, de la ciència bàsica a la medicina.

***Drosophila* com a eina per entendre les bases de la drogoaddicció**

La drogoaddicció és un dels problemes socials i mèdics de més ressò. Encara que milions de persones moren anualment per les conseqüències de la drogoaddicció, les estratègies per combatre i entendre aquest problema són encara limitades i poc eficients. Això és per diverses raons. En primer lloc perquè no es considera plenament com una malaltia. Segon, encara que se sap que hi ha tant factors genètics com de l'entorn que contribueixen a la predisposició, els factors genètics semblen complexos i desconeguts. I tercer, es desconeixen els canvis cel·lulars i moleculars del cervell que porten a la drogoaddicció.

A partir dels anys noranta es va utilitzar *Drosophila* per estudiar els mecanismes que porten a canvis en el sistema nerviós per exposició repetida a drogues. L'aproximació experimental es va basar en dues assumpcions: la primera, que els gens que podrien ser responsables de les addiccions estarien conservats evolutivament. La segona, que estudiant comportaments o conductes simples que responen a drogues es podrien entendre fenòmens més complexos com l'addicció.

Un exemple és l'addicció a l'alcohol. Fins fa poc es creia que l'etanol tenia efectes poc específics, que s'intercalava a la capa lipídica de les membranes cel·lulars i n'alterava la fluïdesa, i la funció de les proteïnes associades. Però actualment se sap que l'etanol actua de manera molt directa i específica sobre proteïnes, com el cas d'alguns canals i receptors (Wolf i Heberlein, 2003). Per tant, el repte per als investigadors va ser esbrinar com l'efecte directe de l'etanol sobre proteïnes en el sistema nerviós pot portar a comportaments com l'addicció.

A l'hàbitat natural, *Drosophila* viu en un entorn on hi ha alcohol en fermentació,

amb un percentatge de fins al 6 % d'etanol, que pot metabolitzar i utilitzar com a font d'energia. En primer lloc es coneixen comportaments induïts per la droga (en aquest cas, l'etanol), que es poden quantificar amb assaigs al laboratori. En segon lloc, es poden utilitzar col·leccions de mutants per veure si aquells comportaments estimats i quantificats varien. Tercer, un cop s'aïllen mutants que alteren el comportament, es poden identificar els gens afectats per la mutació. En paral·lel es poden estudiar les anomalies cel·lulars i moleculars que provoca la droga en el sistema nerviós i també analitzar si determinades mutacions incrementen o disminueixen aquests efectes. Això porta a identificar quins són els mecanismes cel·lulars i moleculars responsables. Finalment els gens aïllats es poden estudiar en mamífers, com en els ratolins, per veure si els fenòmens descrits es reproduïxen.

En certa manera, aquests estudis sobre drogoaddicció es poden considerar un cas especial dels estudis de comportament i, més encara, del control genètic de la conducta. Aquests estudis que fa temps que es prossegueixen en *Drosophila* últimament han permès començar a establir una correspondència entre una determinada conducta, l'acció d'un determinat gen, i un determinat circuit neuronal. Aquests resultats obren noves possibilitats en l'estudi del funcionament del sistema nerviós i la conducta.

***Drosophila* com a eina en l'ensenyament**

Un dels punts destacats de *Drosophila* com a organisme model és la seva utilitat en l'ensenyament, tant a les escoles com a la universitat. Permet als estudiants l'observació del dimorfisme sexual, aparellar mascles i femelles i uns deu dies després

de la fecundació obtenir embrions i seguir el cicle fins a assolir l'adult. L'ús de mutants, d'allels recessius i dominants, de caràcters lligats als sexe, de dihibridisme, etc., permet als estudiants apropar-se a la genètica d'una manera relativament fàcil. Un aspecte fonamental és que tant per a la docència com per a la recerca hi ha una gran disponibilitat de mutants que es mantenen en centres especialitzats (Bloomington *Drosophila* Stock Center at Indiana University (<http://flystocks.bio.indiana.edu>), i dels quals es pot treure informació a Fly-Base (<http://flybase.bio.indiana.edu>). Hi ha gran varietat de recursos docents a Internet, així com webs interactives i d'animacions, entre les quals cal destacar FlyMove (<http://flymove.uni-muenster.de>). Es tracta d'una eina interactiva per a l'estudi de la genètica i el desenvolupament embrionari de *D. melanogaster*, dissenyada per a estudiants universitaris i professors. Conté imatges, vídeos i animacions interactives que faciliten la comprensió de processos biològics complexos. També cal esmentar webs interactives on es poden dissenyar encreuaments entre diversos genotips per a estudis bàsics de genètica (Simple Mendelian Genetics: <http://math.hws.edu/javamath/ryan/Genetics1.html>; *Drosophila* Science Course: <http://www.sciencecourseware.org/vcisel/drosophila/index.html>).

BIBLIOGRAFIA

- ADAMS, M. D. [et al.] (2000). «The genome sequence of *Drosophila melanogaster*». *Science*, 287: 2185-2195.
- ALEXANDER, T.; NOLTE, C.; KRUMLAUF, R. (2009). «Hox genes and segmentation of the hindbrain and axial skeleton». *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.*, 25: 431-456.
- ASHBURNER, M.; GOLIC, K. G.; HAWLEY, R. S. (2005). *Drosophila. A laboratory manual*. Cold Spring Harbor, Nova York: Cold Spring Harbor Laboratory Press.
- GATEFF, E. (1978). «Malignant neoplasms of genetic origin in *Drosophila melanogaster*». *Science*, 200: 1448-1459.
- GELLON, G.; MCGINNIS, W. (1998). «Shaping animal body plans in development and evolution by modulation of *Hox* expression patterns». *Bioessays*, 20: 116-125.
- KLEZOVITCH, O.; FERNANDEZ, T. E.; TAPSCOTT, S. J.; VASIOUKHIN, V. (2004). «Loss of cell polarity causes severe brain dysplasia in Lgl1 knockout mice». *Genes Dev.*, 18: 559-571.
- KRUMLAUF, R. (1992). «Evolution of the vertebrate Hox homeobox genes». *Bioessays*, 14: 245-252.
- LEWIS, E. B. (1978). «A gene complex controlling segmentation in *Drosophila*». *Nature*, 276: 565-570.
- MCGINNIS, W.; LEVINE, M. S.; HAFEN, E.; KUROIWA, A.; GEHRING, W. J. (1984). «A conserved DNA sequence in homoeotic genes of the *Drosophila Antennapedia* and *bithorax* complexes». *Nature*, 308: 428-433.
- MORGAN, T. H. (1910). «Sex limited inheritance in *Drosophila*». *Science*, 32: 120-122.
- REITER, L. T.; POTOCKI, L.; CHIEN, S.; GRIBSKOV, M.; BIER, E. (2001). «A systematic analysis of human disease-associated gene sequences in *Drosophila melanogaster*». *Genome Res.*, 11: 1114-1125.
- SÁNCHEZ-HERRERO, E.; VERNÓS, I.; MARCO, R.; MORATA, G. (1985). «Genetic organization of *Drosophila bithorax* complex». *Nature*, 313: 108-113.
- SCOTT, M. P.; WEINER, A. J. (1984). «Structural relationships among genes that control development: sequence homology between the *Antennapedia*, *Ultrabithorax*, and *fushi tarazu* loci of *Drosophila*». *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 81: 4115-4119.
- VENTER, J. C. [et al.] (2001). «The sequence of the human genome». *Science*, 291: 1304-1351.
- WOLF, F. W.; HEBERLEIN, U. (2003). «Invertebrate models of drug abuse». *J. Neurobiol.*, 54: 161-178.