



مگس سرکه، موجود زنده مدل آزمایشگاهی

سارا آزادبه

دانشجوی دکتری حشره‌شناسی کشاورزی دانشگاه تهران

doi 10.22059/GIAHPZSHSJ.2023.91675

چکیده

در علوم زیستی استفاده از مدل (Modeling) برای امور پژوهشی در بسیاری از حیطه‌های علوم زیستی، کشاورزی و پزشکی رایج و ضروری است. حشرات از مدل‌های بی‌مهره می‌باشند که در زمینه‌های مختلف مورد توجه قرار گرفته‌اند. حشرات مدل به دلیل وجود ویژگی‌های منحصر به فرد از بین هزاران گونه بندپای دیگر به عنوان جانور مدل انتخاب شده‌اند که مگس سرکه از پیش‌تازترین گونه‌هاست. مگس سرکه (*Drosophila melanogaster*) از حدود ۱۰۰ سال پیش تاکنون به عنوان مدل آزمایشگاهی استفاده می‌شود. مگس سرکه، به دلیل سهولت دسترسی و پرورش در شرایط آزمایشگاهی، دوره تکاملی کوتاه (۱۰ روز)، تولید تعداد زیادی تخم، مطالعه آسان صفات (۴ جفت کروموزوم)، به عنوان مدل آزمایشگاهی در زمینه‌های کشاورزی، پزشکی، زیست‌شناسی استفاده می‌شود. در علم کشاورزی بررسی مقاومت به سموم شیمیایی و متابولیسم سموم با استفاده از مگس سرکه قابل انجام است. در علوم پزشکی، مطالعه بیماری‌های انسانی از جمله آلزایمر، پارکینسون، اختلالات شناختی - رفتاری، دیابت و نیز تشخیص سرطان با استفاده از مگس سرکه قابل انجام است. به علاوه آزمایشات دارویی روی مگس سرکه قابل اجرا است. در علوم زیست‌شناسی جهت کشت سلولی و بررسی اثر متابولیت‌ها کاربرد دارد. مطالعات ژنتیکی نیز همچون بررسی انواع جهش‌ها به ویژه جهش‌بینایی، جهش در فرآیندهای رفتاری، جهش در الگوهای جنینی قابل انجام است.

کلیدواژگان: جهش، مدل آزمایشگاهی، مگس سرکه.



Fruit fly, an organism as a laboratory model

Sara Azadbeh

PhD student in agricultural entomology, University of Tehran
PhD student in agricultural entomology,

 [10.22059/GIAHPZSHSJ.2023.91675](https://doi.org/10.22059/GIAHPZSHSJ.2023.91675)

Abstract

In biological sciences, the use of modeling for research purposes is common and necessary in many fields of biological, agricultural and medical sciences. Insects are invertebrate models that have received attention in various fields. Model insects have been chosen as model animals due to their unique characteristics among thousands of other arthropod species, of which *Drosophila* is one of the leading species. *Drosophila melanogaster* has been used as a laboratory model since about 100 years ago. *Drosophila* is used as a laboratory model in the fields of agriculture, medicine, and biology due to the ease of access and breeding in laboratory conditions, short developmental period (10 days), production of a large number of eggs, easy study of traits (4 pairs of chromosomes). In agricultural science, the investigation of resistance to chemical pesticides and their metabolism can be done with using fruit fly. In medical sciences, the study of human diseases such as Alzheimer's, Parkinson's, cognitive-behavioral disorders, diabetes, and cancer diagnosis can be done using *Drosophila*. In addition, drug tests on fruit fly are applicable. It is used in biological sciences for cell culture and investigating the effect of metabolites. Genetic studies can also be carried out, such as examining all types of mutations, especially vision mutations, mutations in behavioral processes, and mutations in fetal patterns.

Keywords: *Drosophila melanogaster*, Fruit Fly, Laboratory Model, Mutation

حشرات مدل به دلیل وجود ویژگی‌های منحصر به فرد از بین هزاران گونه بندپای دیگر به عنوان جانور مدل انتخاب شده‌اند که مگس سرکه (*Drosophila melanogaster*) از پیش‌تازترین گونه‌هاست. از مزایای استفاده حشرات به عنوان مدل بیماری‌ها در مطالعات اپی‌ژنتیک می‌توان به موارد زیر اشاره کرد:

۱. در مقایسه با مدل‌های پستانداران مانند موش، مدل‌های حشرات از لحاظ اخلاقی و اقتصادی بیشتر قابل پذیرش می‌باشند.
۲. حشرات را می‌توانیم در زمان کوتاهی به تعداد زیاد و ارزان برای چندین نسل پرورش دهیم.
۳. گونه‌های حشرات که ژنوم آن‌ها بطور کامل تعیین توالی شده‌اند می‌توانند مدل‌های مناسبی برای بیماری‌های انسانی و مطالعات ژنتیکی باشند. (اعتقاد بر این است ۷۵ درصد ژن‌هایی که در انسان موجب بیماری می‌شوند دارای همولوژی عملکردی در مگس سرکه می‌باشند).
۴. به دلیل اینکه زمان تولید نسل در حشرات بسیار کوتاه است حشرات می‌توانند برای آنالیز بیماری‌هایی که از طریق ژنتیک منتقل می‌شوند مدل‌های ایده‌آلی باشند.
۵. قدرت باروری بالا یکی از پارامترهای پیچیده‌ای است که به راحتی در حشرات قابل مطالعه است.
۶. حشرات می‌توانند به‌عنوان کاندید برای ساخت داروهای نوین و واکسن مورد استفاده قرار گیرند.
۷. از حشرات می‌توان به‌عنوان مدل برای مطالعه بیماری‌های خود ایمنی، اختلالات متابولیک، سرطان‌ها، اختلالات عصبی و... استفاده کرد (جدول ۱، جنبه‌های مثبت و منفی استفاده از انواع موجودات مدل).

موجودات زنده مدل به عنوان گونه‌های غیر انسانی تعریف می‌شوند که به منظور درک انواع پدیده‌های بیولوژیکی به طور گسترده مورد مطالعه قرار می‌گیرند. هدف استفاده از موجود زنده مدل، بررسی هرچه ساده تر موجودات پیچیده‌تر مانند انسان می‌باشد. در این خصوص ابتدا مطالعه باکتریوفاژها، باکتری‌ها و مخمرها سبب کشف بیشتر فرآیندهای بیولوژیکی مولکولی پایه شد. در حالی که موش، مگس سرکه، نماتد، *Caenorhabditis elegans*، به همان اندازه برای مطالعه فرآیندهای بیولوژیکی در موجودات چند سلولی ایفای نقش کردند. این مدل‌های چند سلولی به طور گسترده برای مطالعه ژنتیکی، تمایز سلولی، تشکیل بافت و اندام و همچنین رشد و نمو در بدن موجود زنده مورد استفاده قرار گرفتند.

مدل‌های حیوانی به دانشمندان اجازه می‌دهد تا بیماری‌های انسانی را کشف کنند و در عین حال از مسائل اخلاقی پیرامون مدل‌های انسانی اجتناب کنند. مدل‌های حیوانی را می‌توان به مدل‌های مهره دار^۱ و مدل‌های بی مهره^۲ تقسیم بندی کرد. حشرات از مدل‌های بی مهره می‌باشند که در زمینه‌های مختلف مورد توجه قرار گرفته اند. به علاوه حشرات در بررسی پایه اپی ژنتیک بیماری‌ها کاربرد ویژه‌ای دارند. توارث اپی ژنتیک شاخه‌ای رو به گسترش از علم ژنتیک می‌باشد که عبارت است از تغییر در بیان ژن^۳ که قابل به ارث رسیدن در نسل‌های بعدی است بدون اینکه تغییری در توالی DNA رخ دهد. این پدیده مربوط به باز برنامه نویسی^۴ بیان ژن در پاسخ به محرک‌های درونی و محیطی است که موجب تفاوت در فنوتیپ یا اثر ژن می‌گردد.

¹Vertebrate Models
²Invertebrate Models
³Gene Expression
⁴Reprogramming

جدول ۱. جنبه‌های مثبت و منفی استفاده از انواع موجودات مدل (Brandt, 2019)

	<i>Mus musculus</i>	<i>Caenorhabditis elegans</i>	<i>Locusta migratoria</i>	<i>Drosophila melanogaster</i>	<i>Tribolium castaneum</i>	<i>Apis mellifera</i>
Simple cultivation	---	+	+	+++	+++	-
Simple life cycle	---	+++	+	+++	+++	-
Generation time	50 – 60 days	3.5 days	7 – 8 weeks	12 days	55 days (32°C)	1 year
Year round availability	+++	+++	+++	+++	+++	-
Adult Life span	Up to 3 years	90 hours	3 – 6 weeks	2 months (25°C)	4 – 7 months (25°C)	Workers: 20 – 180 days queen up to 4 -6 years Drones: mating season
Maintenance costs	high	low	low	low	low	Economically profitable
Genetic homogeneity	+++	+++	+	+++	++	---
Economic relevance	--	-	++ (pest)	-	+(pest)	+++
Ethical or safety restrictions	+++	-	-	-	-	-
Simplicity	-	++	+	++	++	-
Number of brain neurons	> 14,000,000	302	phase dependent	> 100,000		1,000,000
Fully annotated genomes	+	+	-	+	+	+
Tools and markers (molecular/ genetic/ cellular)	+++	+++	(+)	+++	+	-
Large libraries of mutants and transgenics available	+++	+++	-	+++	(+)	-
Frozen mutant strains	-	+	-	-	-	-
Databases	+++	+++	(+)	+++	+	+
Used in study area:						
Development	+++	+++	+	+++	+	(+)
Cell biology	+++	++	-	+++	-	(+)
Physiology	+++	+++	+	+++	+	+
Neurobiology	+++	+++	+	+++	+	++
Behaviour	+++	+	+	+++	(+)	+++
Social behaviour	+++	-	+	+	-	+++
Drug or pesticide tests	+++	+++	+	+++	(+)	+++

به *Schistocerca gregaria* و *Locusta migratoria* – عنوان مدلی برای رشد جنینی و لاروی
 - زنبورها به عنوان مدلی برای سلامت گرده افشان ها و ارزیابی تهدیدها
Apis mellifera - به عنوان یک موجود زنده مدل برای بررسی اثرات مزمن و کشنده آفت کش ها
Apis mellifera - به عنوان یک موجود زنده مدل برای بررسی اثرات زیر کشندگی آفت کش ها
Osmia bicornis - به عنوان یک موجود زنده مدل برای سلامت گرده افشان و ارزیابی خطر آفت کش ها

هفت گونه از مهمترین حشرات مدل عبارتند از:

- *Drosophila melanogaster*
- *Schistocerca gregaria*
- *Tribolium castaneum*
- *Galleria mellonella*
- *Bombyx mori*
- *Apis mellifera*
- *Osmia bicornis*

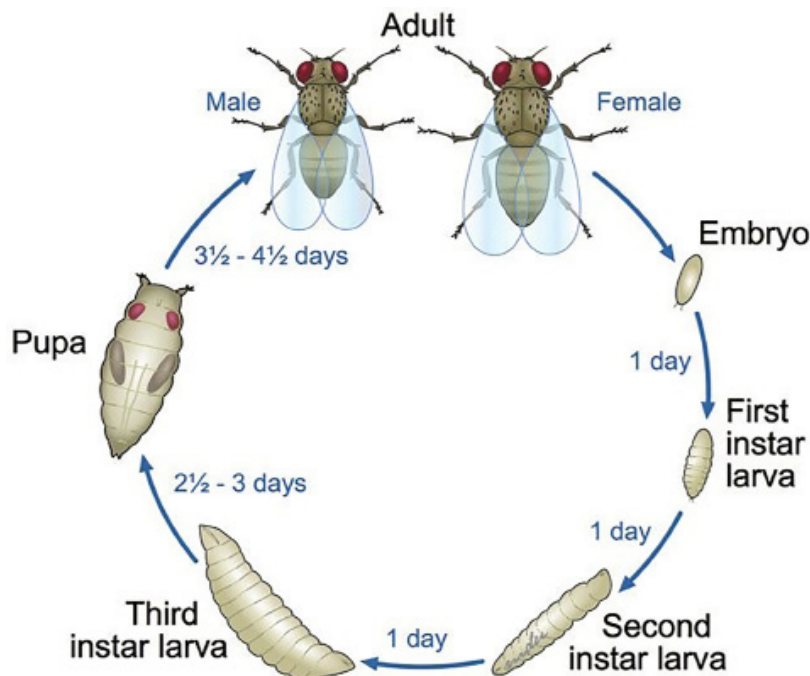
- مگس سرکه به عنوان مدلی برای بررسی پدیده‌ی پیری زیستی سلولی و ارگانوسمی
 - *Tribolium castaneum* به عنوان مدلی برای کشف دارویی مواد محافظ عصبی

ریخت شناسی و زیست شناسی مگس سرکه

لاروها سفید، بند بند، بدون پا و زوائد بدنی بوده و در ناحیه سر، قلاب‌های آرواره ای به رنگ سیاه دیده می‌شوند. در این مرحله رشد حشره سریع بوده و غذای فراوان می‌خورد. پس از آن وقتی لارو سن ۳ بزرگ شد، محیط کشت را ترک می‌کند و در دیواره ظرف سرگردان شده، به دنبال جستجوی مکانی برای شفیرگی خواهد بود. در طی شفیرگی کامل بدن از لارو تا حشره کامل اتفاق می‌افتد، بیشتر بافت‌های لاروی تجزیه می‌شوند و اندام‌های حشره کامل از دیسک‌های کمال (سلول‌های تمایز نیافته) نمو می‌یابند. در مگس سرکه حدود ۱۰ جفت دیسک کمال وجود دارد. در نهایت شفیره تکامل می‌یابد و حشره کامل یا بالغ ظاهر می‌گردد. طول مدت این مراحل تحت تاثیر دمای محیط متغیر است. برای مثال در دمای ۲۵ درجه طول این مدت ۱۰ روز می‌باشد. این حشره روی میوه‌های در حال تخمیر و اطراف خمیره‌های سرکه دیده می‌شود. مگس به بوی تخمیر و سرکه جلب می‌شود و مخمرهای عامل گندیدگی میوه‌ها را با خود بر روی میوه‌های رسیده حمل کرده، در آنجا کشت می‌دهد و در داخل آن‌ها تخم ریزی می‌کند.

مگس سرکه *Drosophila melanogaster* مگسی است از راسته دو بالان Diptera و خانواده Drosophilidae. طول بدن این مگس ۳-۴ میلی‌متر و به رنگ‌های زرد، قهوه ای، خاکستری تا سیاه می‌باشد. از خصوصیات مورفولوژیک این حشره می‌توان به موارد زیر اشاره کرد: موی آریستا در شاخک‌ها پرورش داده و بند سوم شاخک تا حدودی تخم‌مرغی است. غالباً چشم‌های مرکب آن درشت و قرمز رنگ است و بال‌ها در حالت استراحت بطور مسطح در پشت بدن قرار می‌گیرند. مگس سرکه حشره ای با دگرذیسی کامل می‌باشد و چرخه زندگی آن، شامل ۴ مرحله جنین، لارو، شفیره و حشره کامل است (شکل ۱).

بعد از اینکه عمل لقاح صورت گرفت و سلول تخم تشکیل شد مراحل رشد و نمو رویانی در داخل غشاهای تخم انجام می‌گیرد و سپس لارو سن ۱ از تخم خارج می‌شود.



شکل ۱. چرخه زندگی مگس سرکه ۱۰ تا ۱۲ روز در دمای ۲۵ درجه سانتی‌گراد به طول می‌انجامد (Ong et al., 2015).

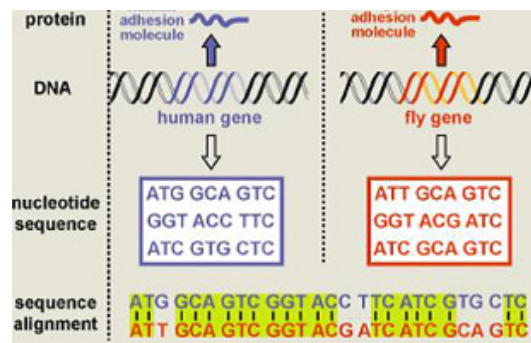
در علم کشاورزی بررسی مقاومت به سموم شیمیایی و متابولیسم سموم با استفاده از مگس سرکه قابل انجام است. در علوم پزشکی، مطالعه بیماری‌های انسانی از جمله آلزایمر، پارکینسون، اختلالات شناختی - رفتاری، دیابت و نیز تشخیص سرطان با استفاده از مگس سرکه قابل انجام است. به علاوه آزمایشات دارویی روی مگس سرکه قابل اجرا است. در علوم زیست‌شناسی جهت کشت سلولی و بررسی اثر متابولیت‌ها کاربرد دارد. مطالعات ژنتیکی نیز همچون بررسی انواع جهش‌ها به ویژه جهش بینایی (شکل ۳)، جهش در فرایندهای رفتاری، جهش در الگوهای جنینی قابل انجام است.



شکل ۳. موتاسیون ژنی در چشم مگس سرکه. مگس‌های با چشمان سفید به محققان کمک می‌کنند برای درک اینکه ژن‌ها در کروموزوم قرار دارند (Morgan, 1978).

مگس‌های کامل و لاروهای آن‌ها در محیط‌های اسیدی و تخمیری زندگی می‌کنند و در محل تغذیه این مگس معمولاً میکروارگانیسم‌هایی مثل باکتری‌ها و قارچ‌ها نفوذ کرده و تکثیر می‌یابند. تولوینسکی ۲۰۱۷ خاطر نشان کرد مگس سرکه جزو اولین موجوداتی است که ژنوم آن کاملاً شناخته شده است. این مگس دارای ۱۴۰۰۰ ژن بوده و اولین بار توسط مورگان، جهش در آن شناخته شده است. در دانشگاه کلمبیا آنالیزهای ژنتیکی مورگان و همکاران روی مگس سرکه باعث کشف نقش کروموزوم در وراثت شد. این یافته مهم منجر به دریافت جایزه نوبل ۱۹۳۳ توسط مورگان شد.

ژنوم *D. melanogaster* مشابهت زیادی با ژنوم پستانداران معمولی دارد و در اکثر خانواده‌های ژنی و مسیرهای ژنی با پستانداران، دارای نقطه اشتراک می‌باشد (رجوع شود به شکل ۲).



شکل ۲. مقایسه توالی ژنی مگس سرکه با توالی ژنی انسان (به همسانی بالا در توالی نوکلئوتیدی دو موجود دقت شود (Reiter et al., 2001)

مگس سرکه از حدود ۱۰۰ سال پیش تاکنون به عنوان مدل آزمایشگاهی استفاده می‌شود. مگس سرکه، به دلیل سهولت دسترسی و پرورش در شرایط آزمایشگاهی، دوره تکاملی کوتاه (۱۰ روز)، تولید تعداد زیادی تخم، مطالعه آسان صفات (۴ جفت کروموزوم)، به عنوان مدل آزمایشگاهی در زمینه‌های کشاورزی، پزشکی، زیست‌شناسی استفاده می‌شود.

مگس سرکه یک موجود زنده با ارزش برای بررسی پیری زیستی و بیماری‌های مرتبط با افزایش سن است، چرا که طول عمر کوتاه آن (۴ تا ۸ هفته بسته به دما و رژیم غذایی) برای سرعت انجام مطالعات یک مزیت مثبت به شمار می‌آید. در طراحی آزمایش پیری زیستی تعداد زیادی مگس را می‌توان در بطری‌های کوچک پرورش داد، بنابراین پرورش حشره، آسان و کم هزینه است. باروری بالای گونه اجازه می‌دهد تا تعداد زیادی مگس با محتوای ژنتیکی یکسان به سرعت تولید شوند که برای انجام مطالعه ضروری است. بررسی عملکرد ژن‌های مرتبط در فرآیند پیری زیستی در مگس میوه با مطالعه بیان ژن‌ها در شرایط مختلف امکان‌پذیر است.

سلول‌های بنیادی بالغ، سلول‌های محدود به بافت با توانایی منحصربه‌فرد برای خود نوسازی و تمایز به انواع سلول‌ها و بافت‌ها هستند. تجدید سلول‌های تمایز یافته به ویژه برای هم‌ایستایی^۲ بافت در ارگانیسم‌های بالغ مهم است، زیرا این امر باعث حفظ اندام‌های بالغ و تسهیل ترمیم پس از آسیب یا بیماری می‌شود. تصور می‌شود ظرفیت سلول‌های بنیادی بالغ برای نوسازی سلولی و هموستاز بافتی با افزایش سن کاهش یابد. این کاهش عملکرد ممکن است مسئول بسیاری از فنوتیپ‌های بافتی خاص مرتبط با پیری زیستی باشد. با این حال، پیری زیستی سلول‌های بنیادی *D. melanogaster* در اپیتلیوم روده میانی و غدد جنسی، مدل‌های بسیار خوبی برای مطالعه پیری زیستی در سلول‌های بنیادی ارائه می‌کند.

دوران مدرن تحقیقات مگس سرکه زمانی آغاز شد که جانور مدل به طور عمیق برای مطالعه ژن‌های دخیل در رشد و نمو بررسی شد. کشف اساسی این بود که ژن‌های متفاوتی جنبه‌های مختلف رشد را تنظیم می‌کنند. محققین دریافتند که بسیاری از این ژن‌ها همولوگ ژن‌هایی هستند که در رشد انسان و بروز بیماری نقش دارند. این ژن‌ها طی میلیون‌ها سال تکامل حفظ شده‌اند و می‌توانند به راحتی و به سرعت در مگس سرکه مورد مطالعه قرار گیرند. این امر منجر به استفاده هر چه بیشتر از مگس سرکه در مطالعات مختلف شده است چرا که محققان، بیشتر و بیشتر از قبل، پتانسیل مگس سرکه را برای پاسخ به پرسش‌های اساسی و توسعه ابزارهای مولکولی هوشمندانه دریافته‌اند.

کاربرد مگس سرکه در تحقیقات پیری زیستی^۱

مگس میوه، در بین سایر جانوران مدل، یک موجود زنده مدل عالی است که در آن می‌توان اساس ژنتیکی و سلولی فرآیندهای مهم بیولوژیکی مانند پیری زیستی را تشریح کرد و امکان رمزگشایی مکانیسم‌های مشابه در مهره‌داران را فراهم کرد. (جدول ۲. مقایسه انواع موجودات مدل در تحقیقات پیری زیستی)

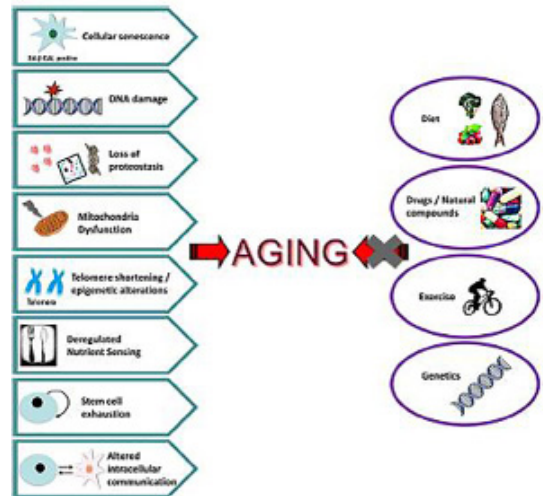
درک جزئیات رویدادهای مولکولی درگیر در فرآیند پیری زیستی در نهایت به کاهش تأثیر بیماری‌های مرتبط با افزایش سن کمک نموده، سلامت انسان را بهبود می‌بخشد و طول عمر را افزایش می‌دهد (شکل ۴. عوامل موثر در ظهور و عدم ظهور پدیده پیری زیستی). در تحقیقات پیری زیستی در *D. melanogaster* از طیف وسیعی از روش‌ها برای برهم زدن عملکرد ژن، مانند بررسی جهش‌زایی، استفاده از خاموشی ژن به طریق RNAi و دستکاری ژنتیکی استفاده می‌شود.

¹Aging researches

²Homostasis

جالب اینجاست که میزان تقسیم سلول های بنیادی در مگس های جهش یافته که طول عمر طولانی و مقاومت به استرس بیشتری دارند کاهش نمی یابد. سیستم گوارشی گونه های مهره دار و بی مهره شباهت های گسترده ای از نظر رشد، معماری سلولی و تنظیم ژنتیکی دارند. سلول های روده انسان به طور مداوم توسط سلول های بنیادی بالغ احیا می شوند و عدم تنظیم این فرآیند ممکن است زمینه ساز برخی از بیماری های گوارشی و سرطان باشد.

به تازگی، سلول های بنیادی سوماتیک در معده میانی مگس سرکه بالغ کشف شده است که مانند مهره داران نقش این سلول های پیش گام تکثیر در اپیتلیوم معده می باشد. تشخیص سلول های بنیادی معده میانی مگس سرکه با شباهت های چشم گیری که با هم تایان مهره داران خود دارند، تجزیه و تحلیل ژنتیکی عملکردهای طبیعی و غیرطبیعی مرتبط با سن را در دستگاه گوارش انسان تسهیل می کند.

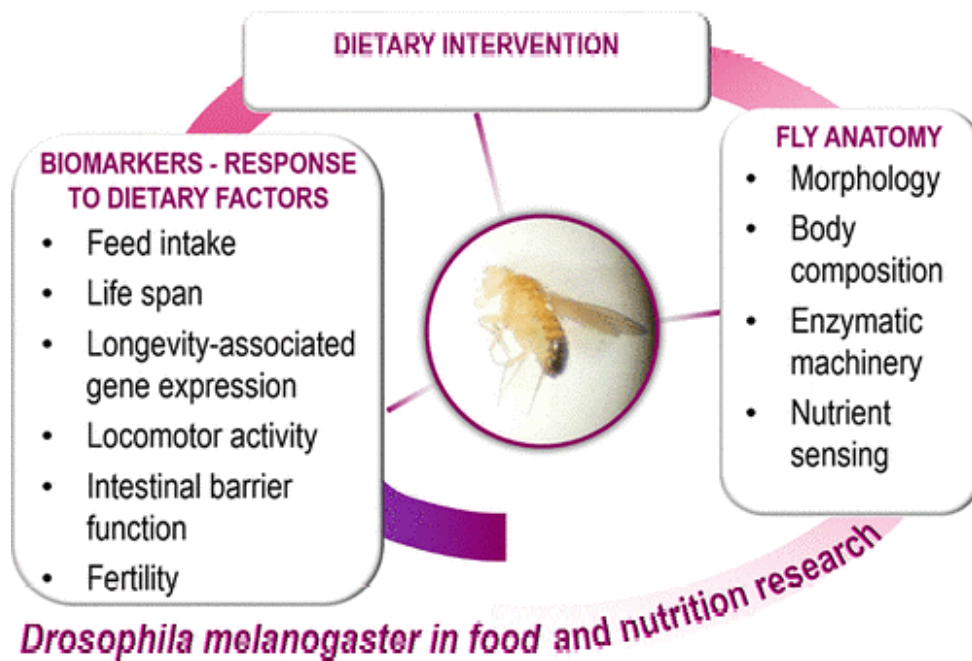


شکل ۴. عوامل موثر در ظهور و عدم ظهور پدیده پیری زیستی (Evangelakou et al., 2019).

پیری زیستی سلول های بنیادی بالغ در غدد جنسی *D. melanogaster* باعث از دست دادن باروری می شود که با افزایش سن شدیدتر می شود. سرعت تقسیم سلول های بنیادی بالغ در غدد جنسی نر با افزایش سن به طور قابل توجهی کاهش می یابد و این امر با کاهش تعداد سلول های قطب سوماتیکی که به ایجاد سلول های بنیادی کمک می کنند مرتبط است.

جدول ۲. مقایسه انواع موجودات مدل در تحقیقات پیری زیستی (Brandt & Vilcinskis, 2013)

		<i>C. elegans</i>	<i>D. melanogaster</i>	<i>M. musculus</i>
Practical issues	Generation time	3–5 days	10–14 days	3–4 weeks
	Adult size	1 mm	3 mm	10 cm
	Lifespan	2–3 weeks	4–6 weeks	Years
	Maintenance costs	Low	Low	High
Similarity to humans	Number of genes (approx.)	19,000	13,000	25,000
	Conservation with human genome	>50 %	>60 %	>90 %
	Anatomical similarity to humans	Low	Medium	High
Molecular tools	Targeted gene knockout/ time	No	Yes	Yes/month
	Reverse genetics tools	Yes	Yes	Targeted knockout
	Generation of transgenic line	Weeks	Weeks	Months



شکل ۵. نقش مگس سرکه در مطالعات علم تغذیه و رژیم‌های غذایی (Staats et al., 2018).

محدودیت غذایی

بنابراین مگس سرکه جهش یافته که طول عمری در رژیم‌های غذایی محدود نشان نمی‌دهد، به شناسایی مسیرهای ژنتیکی کنترل کننده فرآیند پیری زیستی کمک خواهد کرد (شکل ۵). نقش مگس سرکه در مطالعات علم تغذیه و رژیم‌های غذایی). وانگ و همکاران (۲۰۰۹) خاطر نشان کردند فرآیند پیری زیستی توسط ژن *I'm not dead yet* رمزگذاری شده و نقش ایفا می‌کند. افزون‌براین، اگرچه محدودیت‌های غذایی طول عمر گونه‌های متعدد را افزایش می‌دهد، مکانیسم دقیقی برای هیچ یک از این موجودات مشخص نشده است.

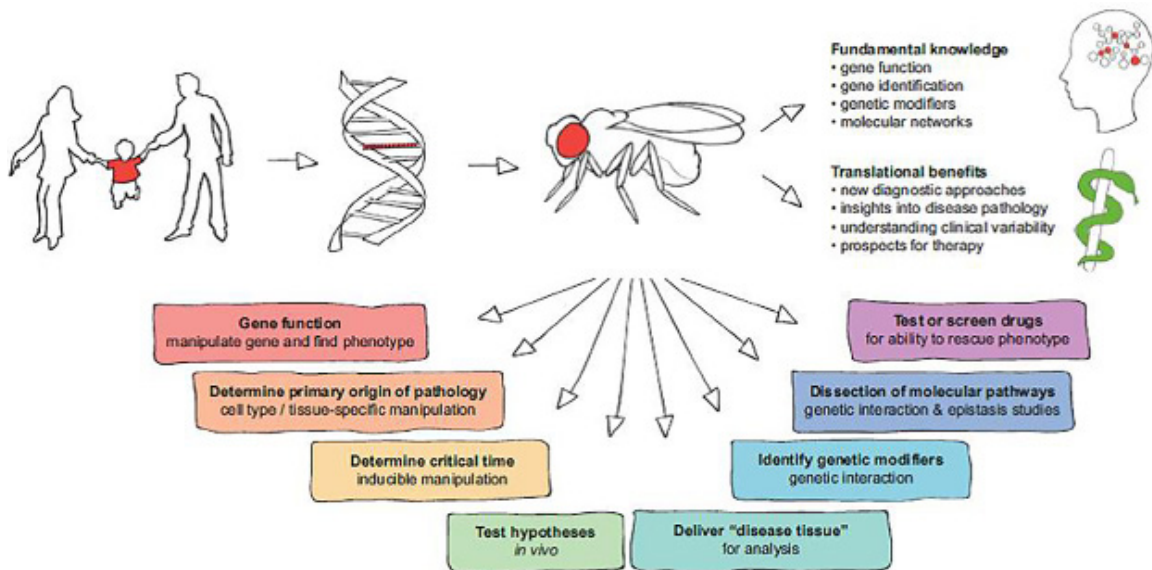
محدودیت غذایی باعث افزایش طول عمر بسیاری از موجودات مختلف از جمله مخمرها، کرم‌ها، مگس‌ها و همچنین پستانداران می‌شود. محدودیت غذایی می‌تواند طول عمر *D. melanogaster* را تا ۳۰ درصد افزایش دهد و نرخ زاد و ولد را کاهش دهد. به عنوان مثال، با نگه داشتن بالغین در رژیم غذایی ذرت-شکر-آگار با غلظت رقیقی از مخمر، این طول عمر قابل انتظار است. با این حال، مگس‌های بالغی که در رژیم‌های غذایی بسیار محدود نگهداری می‌شوند، کوتاه عمر و نابارور هستند. بنابراین، طول عمر، تنها با ارائه یک رژیم غذایی میانه که در آن جذب محدود غذا همراه با مواد غذایی ضروری باشد، به حداکثر می‌رسد. واضح است که مواد مغذی خاص در عوض کالری، واسطه طول عمر هستند.

مگس سرکه و آلزایمر

استفاده از *D. melanogaster* برای مدل سازی بیماری های انسانی

بیماری آلزایمر یک اختلال عصبی است که با اختلال عملکردی و تخریب نورون ها مشخص می شود. این بیماری منجر به از دست دادن تدریجی حافظه و سایر عملکردهای شناختی شده و در نهایت منجر به زوال عقل می شود. علیرغم پیچیدگی بسیار بیشتر مغز انسان، سیستم عصبی مرکزی مگس سرکه رفتارهای پیچیده ای از جمله یادگیری و حافظه ایجاد می کند و شامل نورون ها و گلیا می باشد که در اصول بنیادی همانند همتایان مهره دار خود عمل می کنند. بسیاری از مکانیسم های انتقال دهنده عصبی از جمله دوپامین، گلوتامات و استیل کولین بین مگس سرکه و انسان پایدار مانده است. رویکرد معمول برای ایجاد یک مدل بیماری انسانی در مگس، بررسی ارتباط بین افزایش یا کاهش یا حذف عملکرد یک ژن مشخص مرتبط با بیماری می باشد، برای مثال یک ژن خاص میتواند مسئول افزایش یا سرکوب فنوتیپ بیماری در مگس سرکه باشد. در واقع، ژن کاندید، فرضیه ی خاصی را آزمایش می کند که یک ژن یا مسیر ژنتیکی خاص، نقش مهمی در فرآیند بیماری مورد بحث ایفا می کند.

بیماری های مرتبط با افزایش سن در جوامع صنعتی رو به افزایش است. فرآیند پیری زیستی بیولوژیکی یکی از عوامل خطر ساز اصلی برای بیماری های رایج از جمله آلزایمر، پارکینسون، سکته مغزی، دیابت نوع ۲، پوکی استخوان، تصلب شرایین و انواع سرطان است. بیش از ۱۰۰ سال تحقیقات روی *D. melanogaster* داده های ژنتیکی، ژنومی، سلولی و رشدی، مدلی را ارائه کرده که به راحتی قابل دستکاری است با این وجود پیچیدگی خاص خود را برای الگو واقع شدن در برابر بیماری های انسانی دارد. بسیاری از ویژگی های پایه بیولوژیکی، فیزیولوژیکی و عصبی بین مگس سرکه و پستانداران مشترک بوده و توالی ژنوم مگس سرکه حاکی از آن است که بیش از ۶۰ درصد از ژن های انسانی (از جمله ژن های بیماری) دارای ارتولوگ های عملکردی در مگس میوه هستند. با این تفاوت که ژنوم مگس سرکه دارای فراوانی ژنتیکی کمتری است که مطالعه عملکرد ژن ها را سهولت می بخشد (رجوع شود به شکل ۶. مگس سرکه، یک موجود زنده برای مدل بیماری های انسانی).



شکل ۶. مگس سرکه، یک موجود زنده برای مدل بیماری های انسانی (Voet et al., 2014)

جدول ۳. مزایا و معایب استفاده از مگس سرکه در بیماری‌های عصبی مانند آلزایمر (Prüßing et al., 2013)

Table 1 Advantages and disadvantages of using *Drosophila* as a model organism for neurodegenerative diseases like AD

Advantage	Disadvantage
No ethical problems/no restrictions according to animal protection laws	Brain anatomy, cardiovascular system and respiration systems differs substantially from humans
Easy and cheap to maintain in large quantities, time and cost effective handling	No easy measure of complex behavior
Genetic manipulation is fast and inexpensive (3 month, < \$ 500 per transgene)	Only basic measures of cognitive decline
Plethora of available resources/stocks (e.g. genome-wide RNAi-library)	Sometimes poor conservation of proteins/protein function
Short generation time (~10 days), short life span (2-3 month)-> easy to use for screens	Maintenance as living cultures only, no permanent conservation (e.g. frozen stocks) possible
Fully sequenced and annotated genome	Less complex and adaptive immune system as in vertebrates
Good conservation of basic signaling pathways and cellular processes in general	Effects of drugs on the organism might differ strongly (e.g. conversion of pro-toxins to toxins in liver)
Low redundancy/reduced number of paralogous genes compared to vertebrates	
Probably best analyzed/understood multi-cellular organism	
More complex organism compare to <i>C. elegans</i> and yeast	

قلب عروقی مرتبط با سن مدل بیماری‌های *D. melanogaster*

اختلال عملکرد قلب شایع‌ترین علت مرگ در میان سالمندان در جوامع صنعتی است و بنابراین توسعه مدل‌هایی که بینشی در مورد پیشرفت و کنترل ژنتیکی تغییرات مرتبط با سن در عملکرد قلب ارائه می‌دهد مفید خواهد بود. مگس میوه تنها موجود زنده مدل ژنتیکی بی‌مهره دارای قلب است. اساس ژنتیکی اختلال عملکرد قلبی در مگس میوه با توسعه سنجش عملکرد قلب توسط دوربین‌های ویدئویی با سرعت بالا برای ضبط حرکات دیواره قلب قابل مشاهده است.

از مزایای استفاده از مگس سرکه به عنوان جانور مدل در بررسی بیماری آلزایمر می‌توان موارد زیر را برشمرد: دستکاری ژنتیکی در این مگس، سریع و کم‌هزینه است. انبوهی از منابع (مانند کتابخانه RNAi در سطح ژنوم) برای مگس سرکه ثبت شده است. ژنوم این حشره به طور کامل توالی‌یابی و تفسیر شده است. علاوه بر این، مسیرهای پیام‌رسانی اولیه و فرآیندهای سلولی به‌طور کلی شباهت زیادی با مهره داران دارد (رجوع شود به جدول ۳. مزایا و معایب استفاده از مگس سرکه در بیماری‌های عصبی مانند آلزایمر).

از آنجایی که کشف دارو معمولاً با شناسایی پروتئین هدف دخیل در بیماری آغاز می‌شود، اخیراً مدل‌های حیوانی بی‌مهرگان کوچک مانند *D. melanogaster* و نماتد *C. elegans* برای آزمایشات دارویی با کارایی بالا مورد استفاده قرار گرفته‌اند. حداکثر پایایی و ثبات ژنتیکی و فیزیولوژیکی بین بی‌مهرگان و انسان حاکی از آن است که بیماری‌های انسانی را می‌توان در مگس‌ها و کرم‌ها مدل‌سازی کرد. اگرچه تفاوت‌های آناتومیک به این معنی است که تنها تصویری جزئی از روند بیماری انسان می‌تواند حاصل شود، استفاده از یک موجود زنده مدل مانند مگس سرکه آزمایشاتی با سرعت و توان بالا را قابل انجام ساخته و هزینه‌های کلی را به طور قابل توجهی کاهش می‌دهد که در نهایت منجر به افزایش احتمال کشف دارو می‌شود.

نتیجه‌گیری

جانوران مدل، به ویژه بی‌مهرگان با توجه به اندازه کوچکتر، در دسترس بودن و سهولت پرورش کاربرد گسترده‌ای در بررسی پدیده‌های بیولوژیک دارند. در این میان مشاهده کردیم که حشرات از موفق‌ترین گونه‌های مدل هستند و گونه‌های مطرحی را همچون سوسک قرمز آرد^۱، زنبور عسل^۲، ملخ صحرائی^۳ و مگس سرکه^۴ شامل می‌شوند. حشرات مدل به دلیل هموار کردن مطالعه و بررسی پدیده‌ها و نبود مشکلات اخلاقی جانوران مهره دار، بسیار حائز اهمیت هستند و مگس سرکه از پیش‌تازترین حشرات مدل می‌باشد.

عملکرد قلب مگس مانند قلب انسان با افزایش سن تضعیف می‌شود. یعنی افزایش پیشرونده‌ای در نارسایی قلبی و آریتمی ناشی از ضربان الکتریکی وجود دارد. این نقایص در اثر جهش‌های حذفی ژن‌های *Dmel/KCNQ* تشدید می‌شوند که دوره‌هایی از انقباض طولانی‌مدت قلب و فیبریلاسیون را سبب شده و اغلب با افزایش سن تشدید می‌شود. بنابراین، علی‌رغم تفاوت‌های آناتومیک بین مگس‌ها و انسان‌ها، قلب مگس سرکه، یک مدل ژنتیکی امیدوارکننده برای زوال قلبی عروقی وابسته به سن است.

نقش مگس سرکه در کشف دارو

تحقیقات با استفاده از ارگانیسم‌های مدل مهره داران محبوب مانند موش (*Mus musculus*) و گورخرماهی (*Danio rerio*) بینش مهمی در مورد پدیده پیری زیستی در مهره داران ارائه کرده است. با این حال، هر دو گونه فوق به مدت ۳ سال و بیشتر در شرایط آزمایشگاهی زندگی می‌کنند و در نتیجه بررسی طول عمر، زمان‌بر و گران خواهد بود. در مقابل، موجودات کوچک و زایا با طول عمر تنها چند هفته، مانند مگس میوه و نماتد *Caenorhabditis elegans*، امکان بررسی ژن‌ها و ترکیبات موثر بر پیری زیستی را همراه با مطالعات فیزیولوژیکی فراهم می‌کنند.

¹Tribolium castaneum

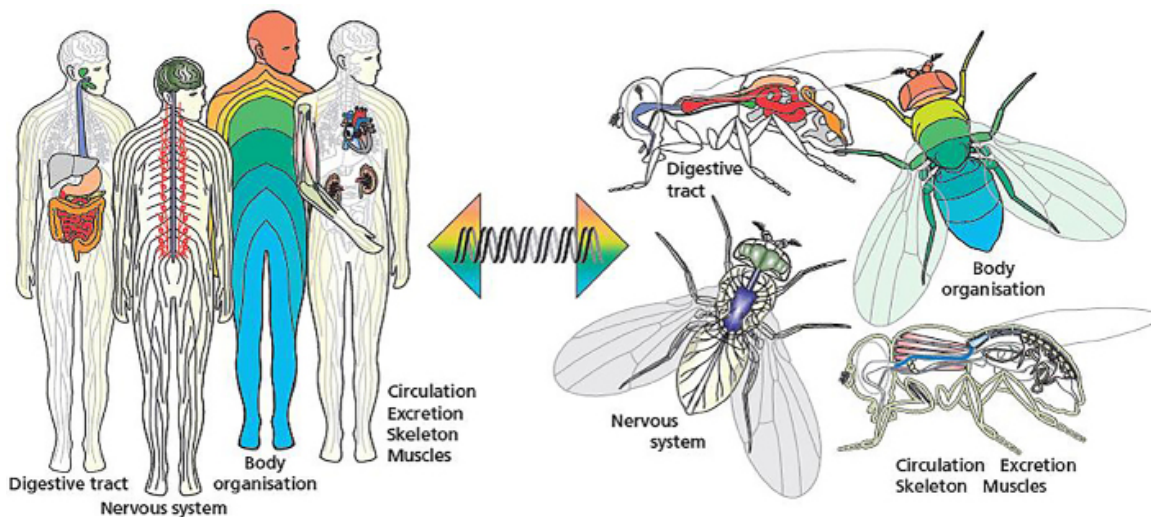
²Apis mellifera

³Schistocerca gregaria

⁴Drosophila melanogaster

چنانچه از مطالعات برمی آید ۷۵ درصد از ژن‌های بیماری‌های انسانی در انسان و مگس میوه، تطابق دارند. افزون بر این، حشرات و انسان در عملکردهای فیزیولوژیک همچون مسیر و نحوه عملکرد انتقال دهنده های عصبی بسیاری از هورمون‌ها و نیز عملکرد های اندام های مختلف بدن تطابق بالایی دارند (شکل ۷).

مگس سرکه به عنوان یک موجود زنده مدل ژنتیکی توسط T. H. Morgan بیش از ۱۰۰ سال پیش معرفی شد. این مگس امکان درک بسیاری از فرآیندها و مکانیسم های بیولوژیکی مهم و تحقیقات پیشرفته سلامت انسان را می‌دهد. هفت دانشمند به دلیل تحقیقات خود در مورد مگس سرکه جایزه نوبل فیزیولوژی یا پزشکی را دریافت کردند. دلیل مهم این موفقیت ها همسانی^۱ بالا بین ژن های انسانی و مگس سرکه است.



شکل ۷. بسیاری از اندام‌ها در انسان و مگس سرکه تطابق بالایی داشته و ژن های مشترک با همسانی بالا رشد و نمو، سازماندهی و عملکرد را در هر دو موجود تنظیم می کنند (Prokop, 2016).

منابع

Allen, G. E. (1978). Thomas Hunt Morgan: the man and his science. Princeton University Press.

Brandt, A., & Vilcinskas, A. (2013). The fruit fly *Drosophila melanogaster* as a model for aging research. *Yellow Biotechnology I*, 63-77.

Evangelakou, Z., Manola, M., Gumeni, S., & Trougakos, I. P. (2019). Nutrigenomics as a tool to study the impact of diet on aging and age-related diseases: the *Drosophila* approach. *Genes & nutrition*, 14(1), 1-18.

Ong, C., Yung, L. Y. L., Cai, Y., Bay, B. H., & Baeg, G. H. (2015). *Drosophila melanogaster* as a model organism to study nanotoxicity. *Nanotoxicology*, 9(3), 396-403.

Prokop, A. (2016). Fruit flies in biological research. *Biological Sciences Review*, 28(2), 2-5.

Prüßing, K., Voigt, A., & Schulz, J. B. (2013). *Drosophila melanogaster* as a model organism for Alzheimer's disease. *Molecular neurodegeneration*, 8(1), 1-12.

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 research*, 11(6), 1114-1125.

Staats, S., Lüersen, K., Wagner, A. E., & Rimbach, G. (2018). *Drosophila melanogaster* as a versatile model organism in food and nutrition research. *Journal of agricultural and food chemistry*, 66(15), 3737-3753.

Tolwinski, N. S. (2017). Introduction: *Drosophila*—A model system for developmental biology. *Journal of developmental biology*, 5(3), 9.

und Umweltmanagement, Ö. Insects as model organisms for basic and applied research.

van der Voet, M., Nijhof, B., Oortveld, M. A., & Schenck, A. (2014). *Drosophila* models of early onset cognitive disorders and their clinical applications. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 46, 326-342.

Wang, P. Y., Neretti, N., Whitaker, R., Hosier, S., Chang, C., Lu, D., ... & Helfand, S. L. (2009). Long-lived Indy and calorie restriction interact to extend life span. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(23), 9262-9267.

