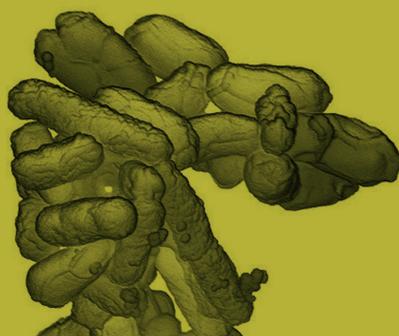


Seres modélicos. Entre la naturaleza y el laboratorio

Los protagonistas de esta exposición son unos seres pequeños, poco vistosos y a veces incluso molestos. Sin embargo, son organismos modélicos. Pueden pasar desapercibidos en su hábitat natural y, en cambio, generan entusiasmo en los centros de investigación. Se trata de siete especies, como el ratón o la mosca de la fruta, que tienen vidas paralelas entre la naturaleza y el laboratorio.

La exposición explica cómo viven en su ambiente natural, cómo y cuándo se introdujeron en el laboratorio y algunas de las investigaciones más relevantes que con su ayuda se están llevando a cabo en la actualidad.

¿Cualquier ser vivo puede ser adecuado para la investigación?
¿Qué aspectos tienen en común las siete especies? ¿Son realmente modélicos? Si os pica la curiosidad, **¡podéis descubrir esto y más visitando la exposición!**



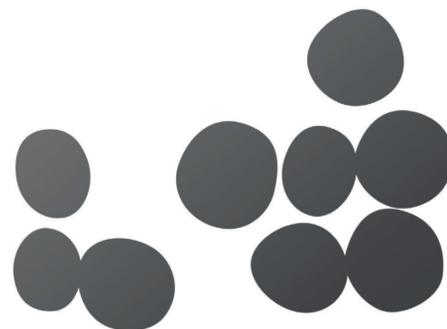
#modelo

Arquetipo o punto de referencia para imitarlo o reproducirlo.

En las obras de ingenio y en las acciones morales, ejemplar que por su perfección se debe seguir e imitar.

Esquema teórico, generalmente en forma matemática, de un sistema o de una realidad compleja que se elabora para facilitar su comprensión y el estudio de su comportamiento.

*Diccionario de la Lengua Española.
Real Academia Española.*



GOBIERNO
DE ESPAÑA

MINISTERIO
DE ECONOMÍA
Y COMPETITIVIDAD

CSIC
CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS

Obra Social "la Caixa"

CIUDAD CIENCIA

Bacteria
Escherichia coli

E. coli: quizás el ser vivo mejor conocido

El organismo mejor conocido en la esfera científica es, probablemente, una bacteria que habita en el intestino humano: *Escherichia coli*. Aunque invisible a simple vista, a ella se deben algunos de los fundamentos de la biología moderna, como los procesos de recombinación genética de las bacterias, de transcripción del ARN, de replicación del ADN y de regulación génica, todos merecedores de varios premios Nobel. Además, en las últimas décadas esta bacteria se ha convertido en un instrumento más del laboratorio de biología molecular.



Naturaleza

¿Agente infeccioso o habitante necesario?

La bacteria más popular vive en el interior del cuerpo de aves y mamíferos. *Escherichia coli* (*E. coli*) habita en el intestino humano junto a varios centenares de otras especies formando la microbiota intestinal, conocida como flora intestinal.

Una célula microscópica

E. coli es una célula de unas pocas micras (una micra es la milésima parte de un milímetro) con forma de bastoncillo.

Los microbios del intestino

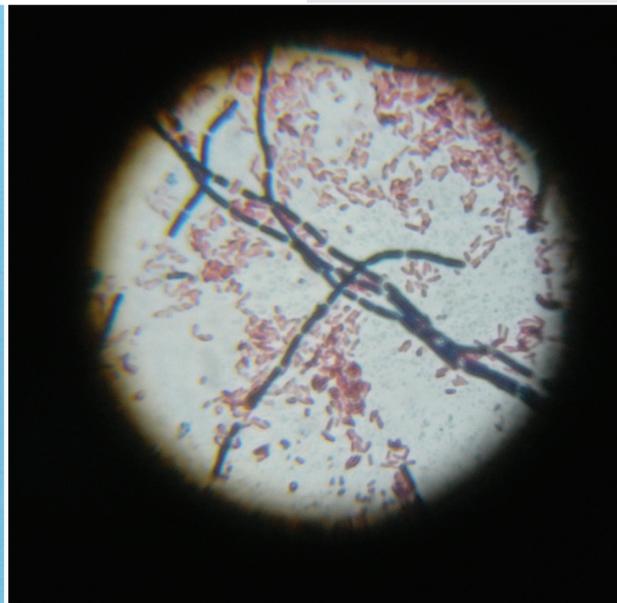
La microbiota del intestino humano ayuda en la digestión de alimentos y tiene una función defensiva frente a patógenos. *E. coli* se instala en el tracto digestivo cuando el ser humano tiene apenas unos meses. No es la especie más abundante, pero sí una de las principales.

Causa de infecciones

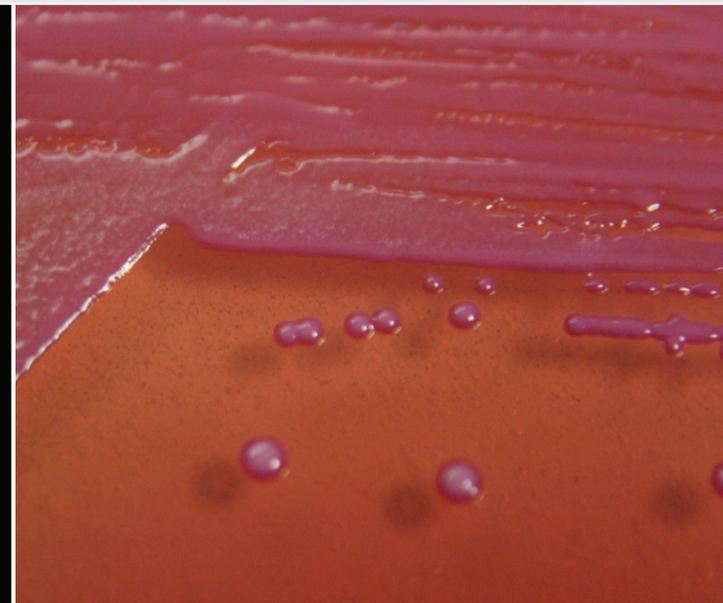
Cuando *E. coli* habita fuera del intestino provoca infecciones como la diarrea severa infantil, la cistitis aguda y la infección enterohemorrágica. Precisamente fueron las cepas aisladas de enfermos las primeras que entraron en el laboratorio.



E. coli escrito con bacterias *Escherichia coli* en un medio MacConkey. Fuente: Mercè Berlanga / Depto. de Microbiología y Parasitología Sanitarias, Facultad de Farmacia, Universidad de Barcelona.



Cultivo de *Bacillus cereus* y *Escherichia coli*. Las primeras, gram-positivas, se tiñen de violeta y forman una serie de cadenas, y las segundas forman pequeños racimos de color rosa en el fondo. Fuente: Bibliomaniac15 / Wikimedia Commons (Licencia Creative Commons (CC) Reconocimiento (BY) 3.0)



Colonia de *Escherichia coli*. Fuente: Petef / Wikimedia Commons (CC BY 3.0).

La bacteria que cambió el curso de la biología

E. coli es la bacteria en el laboratorio más conocida. Se comenzó a trabajar con ella a finales de siglo XIX, época en la que se estaba desarrollando la bacteriología. Entonces *E. coli* interesaba por las infecciones que causaba. A partir de mediados del siglo XX se convirtió en modelo biológico y permitió hallar algunos de los principios básicos de la vida. Pero lo que realmente la hizo célebre fue el descubrimiento de una técnica de 'corta y pega' del ADN, que cambió para siempre la biología.

¿Cómo consiguió ser la más conocida del laboratorio?

Infecciones infantiles

E. coli se denominó inicialmente *Bacterium coli* y fue descrita como la bacteria común del colon. Su nombre actual alude a su descubridor, Theodor Escherich (1857-1911), reconocido pediatra alemán que se interesó por las bacterias por su estrecha relación con las infecciones infantiles.

Bacterias y tubos de ensayo

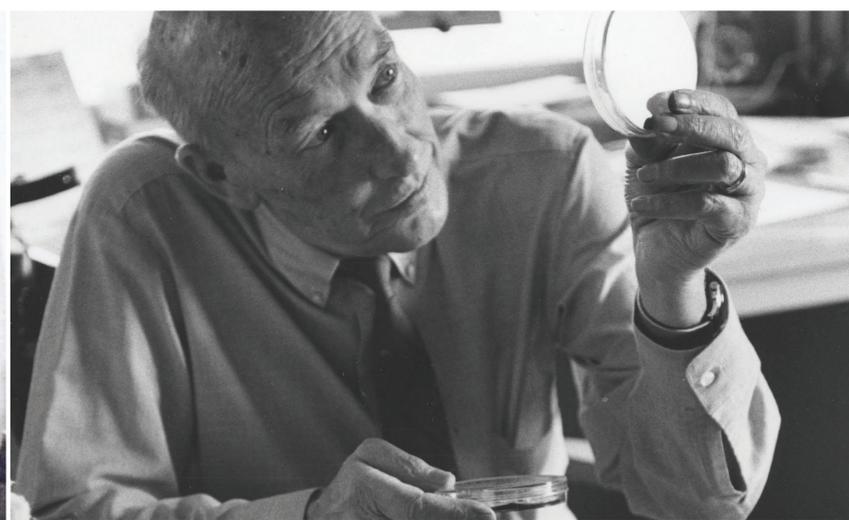
A mediados de siglo XX, algunos investigadores se centraron en las bacterias con el fin de hallar los principios fundamentales de la vida. Su estructura sencilla, crecimiento rápido, y los distintos medios que podían emplearse para su cultivo favorecían las posibilidades experimentales.

Ingeniería genética

En la década de 1970, el hallazgo de las enzimas de restricción catapultó a *E. coli* a la cima de los organismos de laboratorio y permitió el inicio de la ingeniería genética. Estas enzimas cortan el ADN en sitios específicos y pueden usarse para quitar un segmento de ADN e insertar otro en su lugar.



François Jacob, Jacques Monod y André Lwoff, Premios Nobel 1965, por su investigación sobre el papel del ARN mensajero como transmisor de la información genética en las bacterias *E. coli*. Fuente: Institut Pasteur (Copyright).



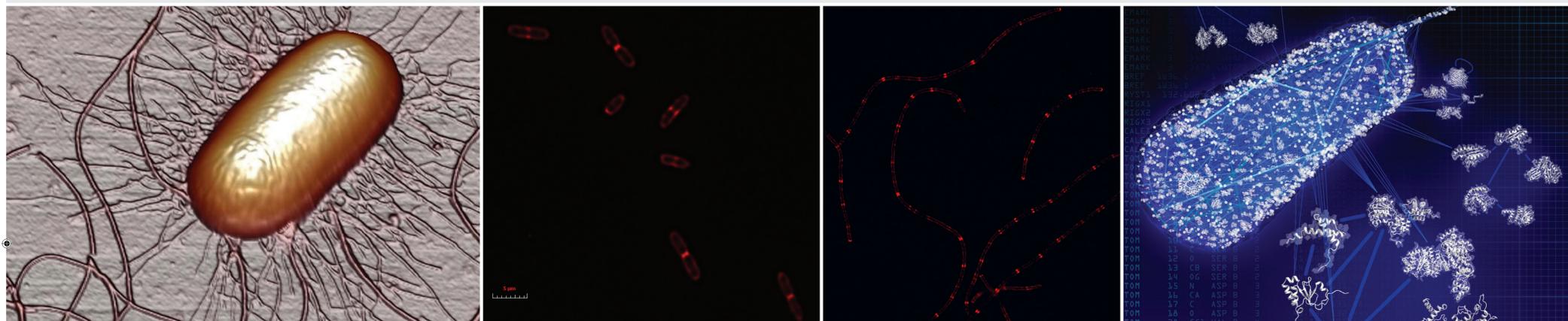
Edward L. Tatum en la Universidad de Stanford, c.1940. Investigó la síntesis de triptófano en *E. coli* y, junto a Joshua Lederberg, mostró que estas bacterias podían compartir información genética a través de recombinación. Fuente: Rockefeller Archive Center.

Genoma

El genoma de *E. coli*, secuenciado en septiembre de 1997 en la Universidad de Wisconsin (Madison, EE UU), contiene la séptima parte de genes que el ser humano. Antes se habían secuenciado los genomas de otras bacterias: *Hemophilus influenzae* (1995), *Mycoplasma genitalium* (1995), *Methanococcus jannaschii* (1996) y *Helicobacter pylori* (1997). Pero la secuencia completa de *E. coli* es la mejor conocida. Contiene cerca de 4.300 genes, de los que sabe la función de al menos dos tercios de ellos.

De modelo a instrumento científico

Hoy la investigación sobre *E. coli* mantiene su interés por las infecciones debido a que, en los últimos años, se ha detectado mayor resistencia a los antibióticos de ciertas cepas de la bacteria. Se están estudiando los mecanismos que se ponen en marcha cuando la célula se divide, lo que, junto a técnicas genómicas, podría permitir diseñar fármacos con menos resistencias. Pero además de la investigación sobre la bacteria, *E. coli* se ha convertido en un instrumento más de laboratorio.



Escherichia coli obtenida mediante microscopía de fuerza atómica en modo tapping (contacto intermitente). Fuente: Li Ang / Universidad Nacional de Singapur, SPMage: <http://www.icmm.csic.es/spmage/index.php>

Células de una cepa salvaje MC1061 incubadas con un anticuerpo primario anti-ZipA y un anticuerpo secundario fluorescente Alexa-594 que emite en la longitud de onda roja. ZipA se localiza en la membrana y en el lugar de división de la célula. Fuente: Pilar Palacios / Centro Nacional de Biotecnología (CSIC).

Células que sobreexpresan la proteína ZipA entera después de haber añadido el inductor arabinosa durante 60 y 90 minutos. Fuente: Pilar Palacios / Centro Nacional de Biotecnología (CSIC).

Primer mapa de la interacción molecular de proteínas -o interactoma- de *E. coli*. Fuente: Roberto Mosca / Institut de Recerca Biomèdica (IRB Barcelona).

¿Puede una bacteria decir tantas cosas del resto de seres vivos?

Enfermedades emergentes

Durante el siglo XX, los antibióticos combatieron muchas enfermedades infecciosas causadas por bacterias.

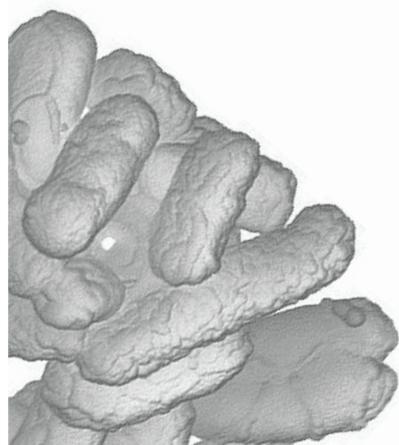
Pero hoy las resistencias a los antibióticos causan más del 50% de enfermedades contraídas en el hospital y plantea la necesidad de diseñar nuevos fármacos antimicrobianos.

Atacar la división de la célula

En condiciones óptimas, la bacteria se divide a los 20 minutos de vida y da lugar a dos células. El proceso está muy bien regulado por más de 15 genes. Conocer su función puede permitir diseñar fármacos que actúen sobre la maquinaria de división celular.

Instrumento de laboratorio

E. coli se utiliza para 'cortar y pegar' genes en protocolos de laboratorio que nada tienen que ver con el estudio de la bacteria. De esta forma se utilizan bacterias *E. coli* para seleccionar genes concretos que luego se estudian en otros organismos más complejos.



Levadura
Saccharomyces cerevisiae

La levadura de la cerveza y... de la investigación

Conocida desde la Antigüedad, *Saccharomyces cerevisiae*, la levadura del pan, el vino y la cerveza, se ha convertido también en un organismo habitual en el laboratorio. La investigación biotecnológica ha mantenido su uso, mejorando los procesos de panificación y de producción de bebidas alcohólicas. A la vez, esta levadura ha ganado protagonismo entre la comunidad científica al convertirse en un potente modelo biológico de los organismos eucariotas.

Naturaleza

¿El organismo más útil?

Saccharomyces cerevisiae es una levadura: un hongo unicelular del grupo de los ascomicetos, que incluye a más de 60.000 especies, entre ellas el *Penicillium* (el hongo que produce la penicilina). La palabra 'levadura' viene de *levare*, levantar, y remite al efecto de la masa cuando se añade este ingrediente a la harina. También se llama 'fermento', del latín *fervere*, que hace alusión al efecto de 'hervir'.

Al natural

Se encuentra de manera espontánea en sustratos ricos en azúcares o en las savias dulces de algunas plantas.

Vida microscópica

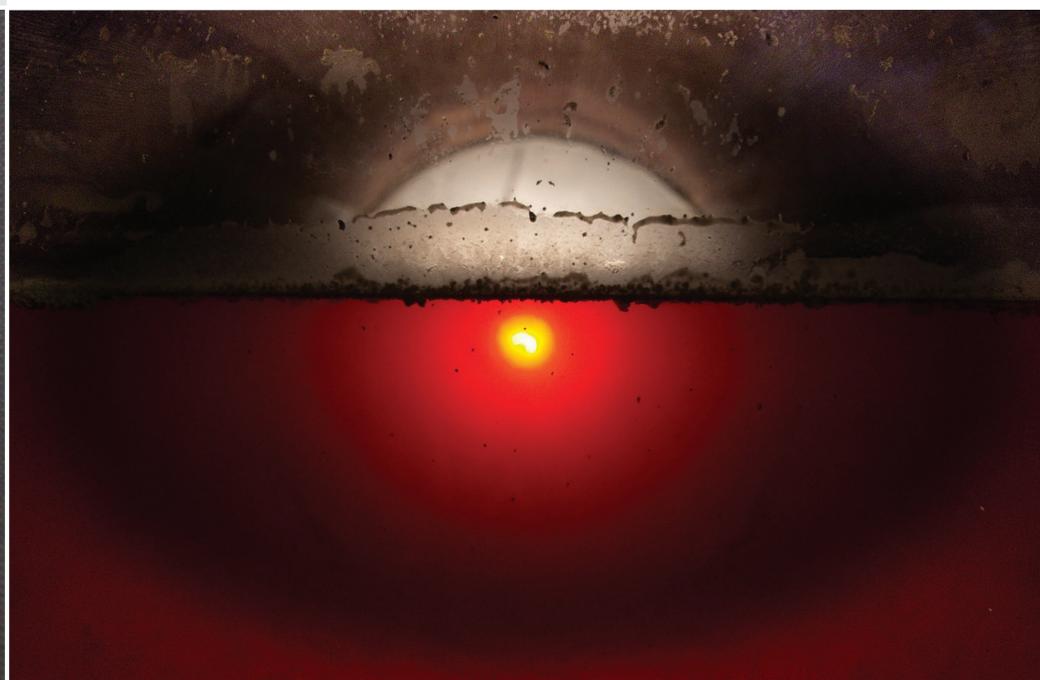
La levadura es un organismo eucariota (en griego, *eu-*verdadero; *carion-* núcleo) y por tanto presenta un núcleo diferenciado, como las plantas o los animales. Las células se multiplican rápidamente por gemación, una forma de reproducción asexual.

Productos de la fermentación

Tiene interés alimentario por su capacidad de esponjar el pan y por los productos obtenidos de la fermentación alcohólica, como la cerveza o el vino. Gracias a la metabolización de los azúcares de la masa o el mosto (glucosa, fructosa, sacarosa, maltosa), se produce dióxido de carbono y alcohol etílico o etanol.



Crecimiento macroscópico de *Saccharomyces cerevisiae* IFI 473, una cepa de levadura del cava, sobre un medio de cultivo sólido.
Fuente: foto cedida por A.V. Carrascosa / Instituto de Investigación en Ciencias de la Alimentación (CSIC-UAM).



'Flor de vino': capa de levaduras de *Saccharomyces* surgida durante el proceso de fermentación del vino destinado a ser fino o manzanilla.
Fuente: José Antonio Alcázar Gómez del Moral / Col. Fotociencia11 CSIC-FECYT.

¡Es un ser vivo!

El pan, el vino y la cerveza son casi tan antiguos como la civilización. Entre los años 7000 y 3000 a.C. se producían bebidas fermentadas en China, Irán o Egipto, práctica que se fue perfeccionando con la experiencia. Con la irrupción del microscopio, la comunidad científica empezó a concebir la levadura como un ser vivo y, ya en el siglo XIX, como la responsable de algunas reacciones de fermentación.

¿Producir fermentación sin levadura?

El ojo microscópico

Anton van Leeuwenhoek (1632-1723), comerciante y científico holandés, realizó numerosas observaciones con los microscopios que él mismo diseñaba y describió la levadura como una agrupación de glóbulos.

Los fermentos

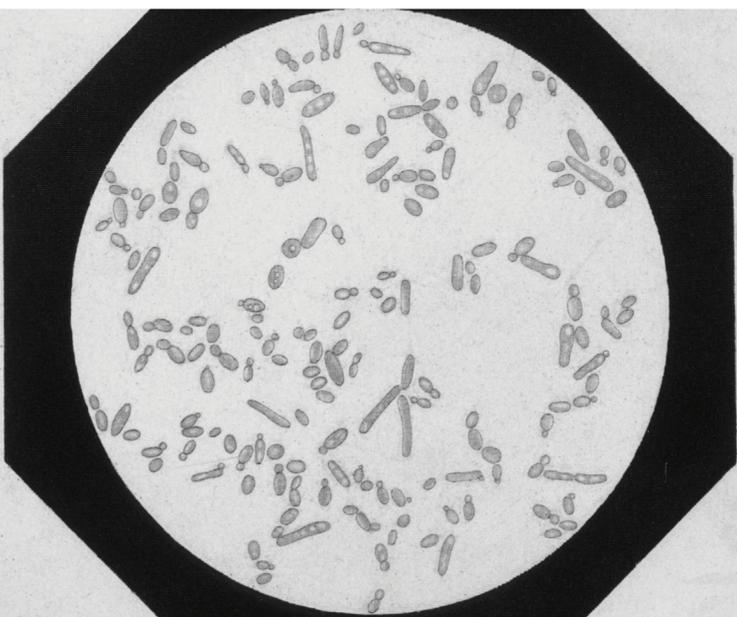
Desde finales del siglo XVIII y durante el XIX hubo gran interés por conocer la naturaleza del fermento. Unos consideraban que se trataba simplemente de una sustancia orgánica y otros, en cambio, pensaban que las fermentaciones eran el producto de la actividad de microorganismos.

Estudiar la cerveza

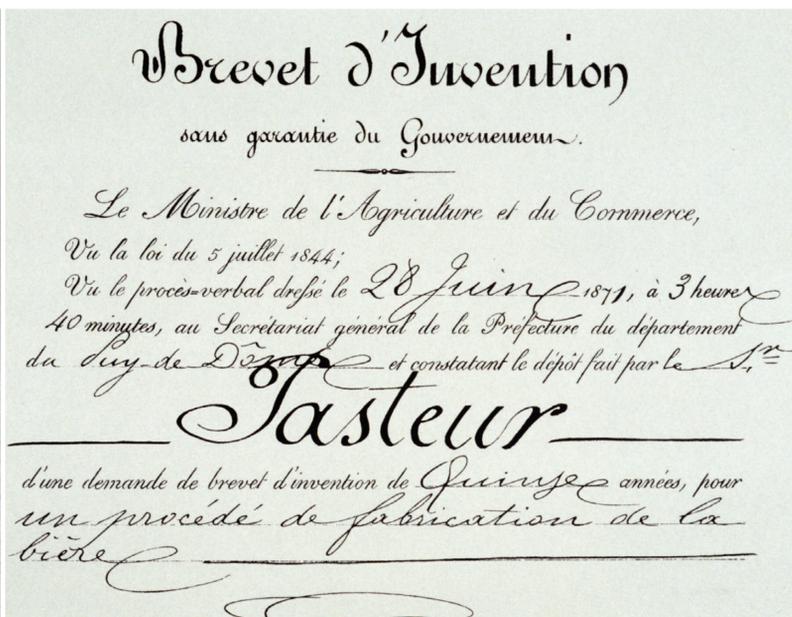
Durante la segunda mitad del siglo XIX, los científicos de la naciente microbiología continuaron trabajando en la fermentación. En 1876 Louis Pasteur publicó el libro *Études sur la Bière*, en el que describía los diferentes procesos de producción de la cerveza.

Un proceso de Nobel

Eduard Büchner (1860-1917) logró reproducir la fermentación alcohólica en ausencia de células de levadura y demostrar la acción enzimática de la reacción. Esta investigación le mereció el Premio Nobel de Química en 1907 y marcó el inicio de la bioquímica.



Ilustraciones de una placa de *Saccharomyces pastorianus* en *Études de la bière* (1876) de Louis Pasteur. Fuente: Institut Pasteur (Copyright).



Solicitud de patente por el proceso de fabricación de la cerveza, 1871. Fuente: Institut Pasteur (Copyright).



Pictografía proto-cuneiforme que registraba la producción de la cerveza. Probablemente del sur de Iraq, hace unos 3100-3000 a.C. Fuente: Trustees of the British Museum: www.britishmuseum.org (Copyright).



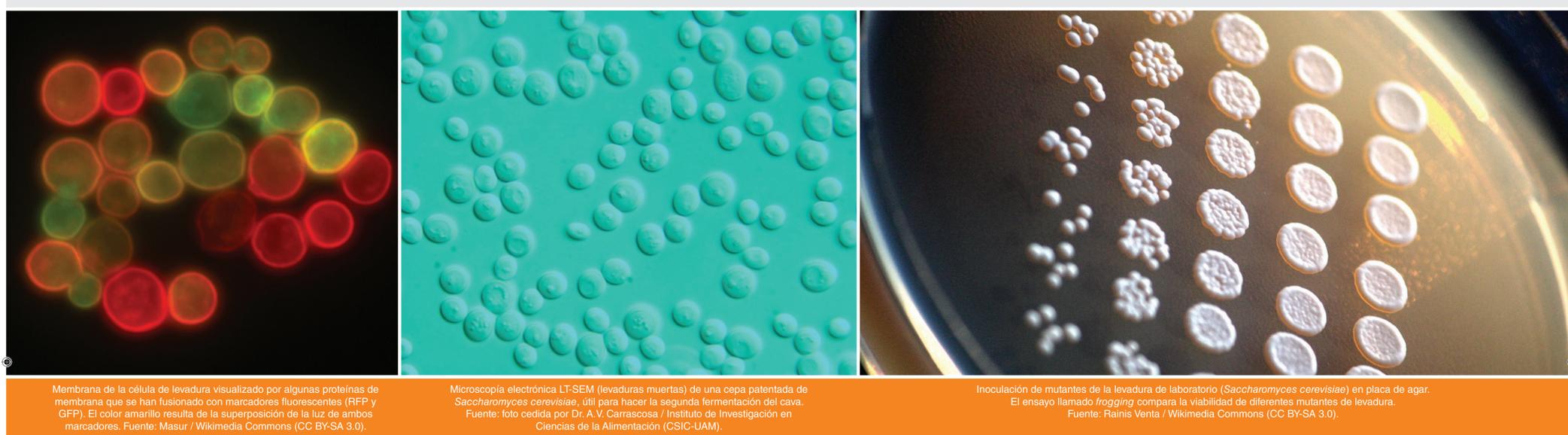
Reproducción de un microscopio utilizado por Leeuwenhoek. Fuente: Museo de la Historia de la Medicina y la Ciencia, Instituto de Historia de la Medicina y la Ciencia López Piñero (CSIC-UV)

Genoma

En 1996 se obtuvo la secuencia del genoma de la levadura de la cerveza, todavía hoy el genoma eucariota mejor conocido. Los entre 12 y 14 millones de pares de bases (Mb) de su genoma contienen cerca de 6.000 genes y se conoce la función de prácticamente todos. Es unas cuatro veces mayor que el de la bacteria *E. coli* y unas 200 veces más pequeño que el humano.

Saccharomyces laboratoriae

A pesar de los 1.000 millones de años de divergencia evolutiva, más de una tercera parte de los genes de la levadura se encuentran en el ser humano (son homólogos) y, en muchos casos, realizan funciones similares (son ortólogos). La similitud entre los sistemas celulares fundamentales de la levadura y los animales (división celular, cromosomas, respuesta al estrés, metabolismo primario) ha consolidado esta levadura como modelo de eucariota a nivel celular y molecular.



¿Una levadura puede modelizar otra cosa que no sean levaduras?

Modelo celular

La levadura se ha convertido en un modelo útil para estudiar la biología, por ser unicelular y eucariota. De hecho, la mayor parte del conocimiento que se tiene hoy sobre el control del ciclo celular eucariota proviene de la investigación con este organismo.

Genes mutantes

La colección completa de mutantes de sus 6.000 genes permite analizar la función de cada uno. También se han desarrollado técnicas como *Yeast Two-Hybrid*, que usan la levadura para buscar las interacciones proteína-proteína.

Un genoma compacto

Al estudiar el genoma de la levadura, la primera sorpresa llegó al descubrir que la especie humana solo tiene cuatro veces más genes, aunque repartidos en un contenedor de ADN 500 veces mayor.

La levadura humanizada

Un aspecto clave de la utilización de la levadura como modelo es la posibilidad de introducir genes humanos en su célula. Esta estrategia permite analizar los efectos fisiológicos de un fármaco en un microorganismo, lo que facilita las etapas primarias de desarrollo de nuevos medicamentos.

Planta

Arabidopsis thaliana

Anónima en el campo, popular en el laboratorio

Una pequeña planta llamada *Arabidopsis thaliana* despierta la curiosidad de una buena parte de la comunidad científica. Se introdujo en el laboratorio hace cerca de 40 años y en el año 2000 era ya la primera planta en tener secuenciado su genoma, lo que la situó por delante de otros modelos de importancia en agricultura como el tomate o el maíz. Sin embargo, esta especie, que acapara tanta atención científica, es en su ambiente natural una mala hierba.



Naturaleza

¿Qué tiene esta hierba que no tenga otra?

El apelativo *thaliana* hace referencia a la primera persona que la describió científicamente: Johannes Thal (1542-1583), en el siglo XVI. No tiene interés comercial, pese a estar emparentada con plantas comestibles como la col, el nabo, la mostaza y la rúcula. Lo que marca la diferencia en *Arabidopsis* es su sencillez y facilidad de manipulación.

Pequeña y poco vistosa

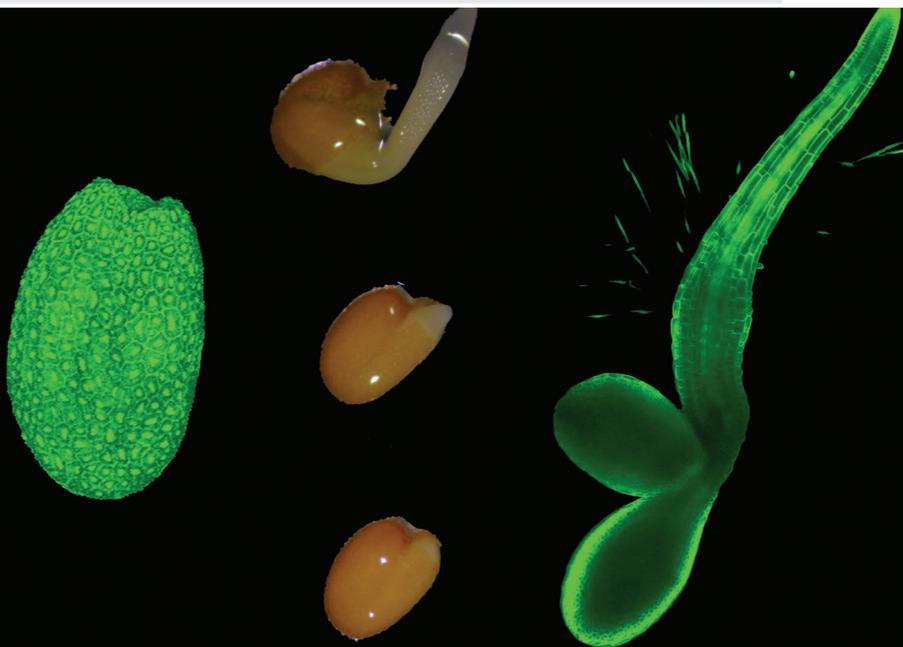
Puede medir entre 10 y 30 cm de altura sin incluir la raíz. En la base sus hojas son anchas, en el tallo más delgadas y alargadas. Las flores, de color blanco, son muy pequeñas y se agrupan en ramilletes.

Planta cosmopolita

Se encuentra en prados, márgenes de caminos y terrenos abandonados en todos los continentes, si bien es poco abundante en Asia y África.

Ciclo de vida corto

Su ciclo de vida es generalmente inferior a un año. En climas templados, florece entre los meses de febrero y junio. Después de la fecundación, el fruto se abre y el viento dispersa las semillas, que germinarán cuando las condiciones sean adecuadas.



Germinación de una semilla de *Arabidopsis thaliana*.
Fuente: Composición de José Javier Martín Gómez / Instituto de Recursos Naturales de Salamanca (CSIC).

Detalles de la planta *Arabidopsis thaliana*.
Fuente: Pere Barnola / www.floracatalana.net

La elección de un organismo ejemplar

El uso de esta planta herbácea como modelo, especie con la que trabajó Gregor Mendel (1821-1884), fue relativamente tardío y se consolidó en la década de 1980. Anteriormente, el guisante y otras especies de interés económico como el tabaco o el maíz se habían introducido en el ámbito experimental. A pesar de que la tradición de experimentación con una especie favorece su uso por el conocimiento acumulado y la técnica desarrollada, esto no siempre es suficiente.

¿Cómo convertirse en organismo modelo?

Primeros estudios

Friederich Laibach, que a principios de siglo XX había determinado el número de cromosomas de *Arabidopsis* (cinco), defendió en 1943 su potencial para la investigación: ciclo vital corto, facilidad de cruces y posibilidad de crear mutaciones sobre el ADN.

Una (pequeña) comunidad científica

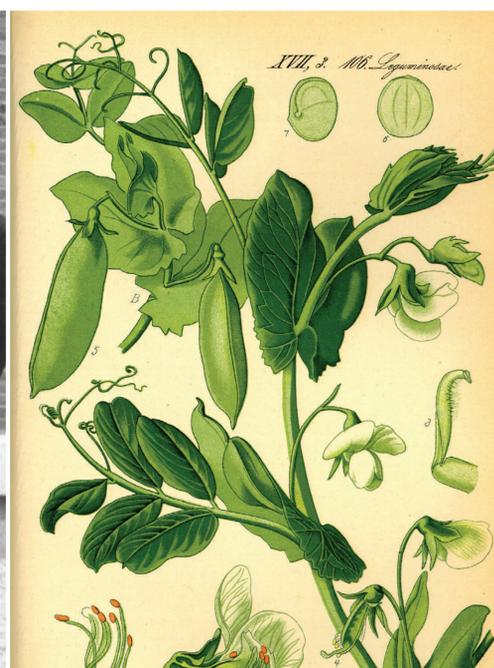
En 1964 nació la publicación *The Arabidopsis Information Service* y en 1965 se celebró el primer congreso internacional en Gotinga (el segundo, en Fráncfort en 1976), lo que dio lugar a la creación de una comunidad científica.

Una técnica transformadora

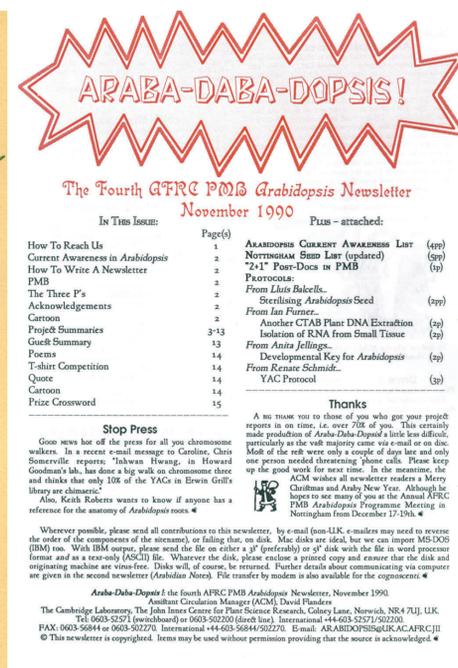
En 1986 se desarrolló una técnica que, utilizando la bacteria *Agrobacterium tumefaciens*, permitió introducir genes extraños en células vegetales que se integraban de forma estable en el genoma. Ello fue determinante para superar el difícil proceso de crear mutantes artificialmente.



Primer Simposio Internacional de Investigación en *Arabidopsis*, celebrado en Gotinga, en abril de 1965. Fuente: Ioan Negrutiu / American Society of Plant Biologists (Copyright).



Pisum sativum, el guisante, fue posiblemente el primer modelo de planta. Ilustración de Prof. Dr. Thomé en "Flora von Deutschland, Österreich und der Schweiz" (1885). Fuente: Kurt Stueber / <http://biolib.de> (Licencia GFDL).



Ejemplar de la revista AFRC PMB publicada entre 1990 y 1992. Fuente: NASC The European Stock Center, <http://arabidopsis.info>.

Genoma

El genoma completo de *Arabidopsis thaliana* se publicó en el año 2000, hito que la situó definitivamente en la era de la investigación 'ómica'. El tamaño de su genoma es de 125 millones de pares de bases (Mb) que contienen aproximadamente 25.500 genes. The Arabidopsis Information Resource es uno de los mayores repositorios en línea de datos y recursos y el Nottingham Arabidopsis Stock Center, el principal centro de conservación, producción y distribución de plantas de *Arabidopsis* a escala global.

Más que una mala hierba

Arabidopsis thaliana es la especie más utilizada en los laboratorios de biología de plantas. La investigación abarca un amplio abanico de procesos biológicos, como la germinación, la floración y la respuesta al estrés. Las características que la han hecho deseable son un ciclo de vida rápido, la producción de numerosas semillas y el tamaño relativamente pequeño de su genoma, junto con el hecho de requerir poco espacio y ser fácil de cultivar.



Plantas en diferentes estadios de desarrollo muestran expresión de gen de interés mediante técnica GUS, que confiere coloración azul.
Fuente: Esther Marín y Michela Osnato / Centre de Recerca en Agrigenòmica (CSIC-IRTA-UAB-UB).



Microflor: gineceo u órgano sexual femenino de la planta *Arabidopsis*.
Fuente: Elena Ramírez Parra / Col. Fotociencia08 CSIC-FECYT.



Mutante floral *Apetalla 3 (ap3-3)* de *Arabidopsis thaliana*.
Fuente: Biological Chemistry (1997), 378: 1073-1101. Gruyter
Reference Global: <http://www.reference-global.com>

¿Los rasgos para el éxito en el laboratorio son representativos de la naturaleza?

Plantas de élite científica

Si se toma como referencia el número de publicaciones científicas, plantas como el maíz, la tomatera o el guisante, que fueron promesas en el laboratorio, quedan muy por detrás de *A. thaliana*. Sólo el arroz (*Oryza sativa*) se mantiene en primera fila porque representa a otro grupo de plantas, las monocotiledóneas.

Muchas semillas

Produce hasta 5.000 semillas por planta y es de reproducción rápida, características típicas de la 'estrategia de la r', que se contraponen a las especies con ciclos de vida largos y pocas semillas, o 'estrategia de la K'. De ahí que exista la duda de la relevancia de *A. thaliana* para estas últimas.

Tiempo de flores

Ha permitido conocer mejor el proceso de la floración. Se estudia cómo la planta sabe que es hora de florecer y cómo, a nivel de genes, se consigue que las flores formen correctamente todas las estructuras florales.

Resistir el estrés

Se utiliza para estudiar los mecanismos implicados en la respuesta de las plantas al estrés (frío, sequía o salinidad). Diseñar plantas que sobreexpresen o silencien genes puede permitir saber si se produce un efecto protector en la planta.

Gusano
Caenorhabditis elegans

La doble vida de un gusano discreto

Caenorhabditis elegans, más conocido como *C. elegans*, es un gusano diminuto del suelo que desde hace más de 40 años vive entre las paredes del laboratorio. En las últimas décadas, ha alcanzado el prestigio de la mosca del vinagre o el ratón. La comunidad científica lo ha usado para estudiar la genética del desarrollo y el sistema nervioso. Últimamente, también es útil para conocer las causas del envejecimiento, la muerte celular y la estructura del genoma.



Naturaleza

¿El gusano del suelo se parece al del laboratorio?

C. elegans es un nematodo de vida libre que tiene unas estructuras y comportamientos extremadamente simples. Su desarrollo, biología celular y su sistema nervioso han llenado cientos de páginas en revistas científicas. Sin embargo, hasta hace poco no se sabía mucho de los hábitos naturales de esta especie.

Extrema simplicidad

Es un organismo pluricelular en forma de tubo alargado que se adelgaza en los extremos. Tiene un sistema digestivo simple y un rudimentario sistema nervioso. Su cuerpo está recubierto por una fina cutícula y es transparente, lo que permite visualizar los diferentes procesos biológicos.

Reproducción peculiar

Puede presentar dos formas sexuales ligeramente diferentes: hermafrodita y masculina. Los hermafroditas -la mayoría- tienen oviductos, ovarios y una cavidad para almacenar el esperma. Un pequeño porcentaje se convierte en machos. La reproducción entre machos y hermafroditas favorece la variabilidad genética.

Hábitos del gusano

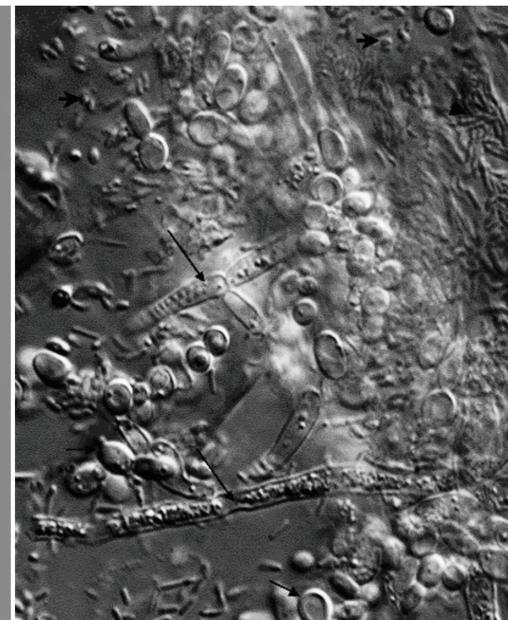
Su ciclo de vida es muy rápido: desde el huevo hasta llegar a la madurez sexual suelen pasar entre tres y cinco días. Después, el adulto suele vivir entre dos y tres semanas.



C. elegans visto por microscopía electrónica.
Fuente: Juergen Berger / Max Planck Institute for Developmental Biology.



Individuo hermafrodita *C. elegans*.
Fuente: Zeynep F. Altun / www.wormatlas.org (CC BY-SA 2.5).



Bacterias y hongos en asociación con una muestra de *C. elegans* en una manzana en descomposición.
Fuente: <http://journals.plos.org/plosbiology/> (CC BY 2.5).

La complejidad de un organismo simple

La introducción de *C. elegans* en el laboratorio se produjo en la década de 1960, en el Laboratorio de Biología Molecular del Medical Research Council en Cambridge. Sidney Brenner, quien previamente había trabajado en genética de bacterias y fagos (virus de las bacterias), escogió el nematodo como nuevo organismo modelo para su futura investigación, que entonces dirigió la atención hacia los procesos biológicos de mayor complejidad.

¿Se puede dibujar la mente de un gusano?

Mínima complejidad

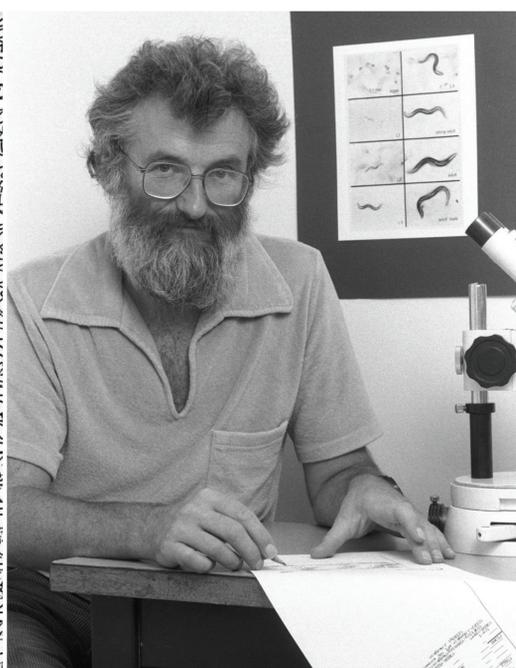
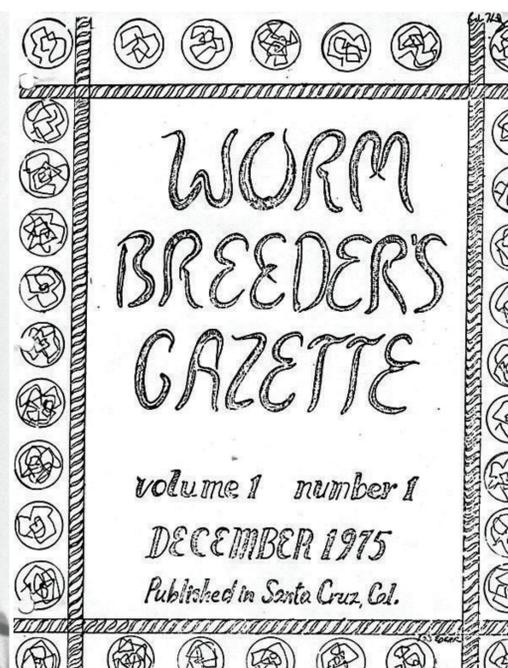
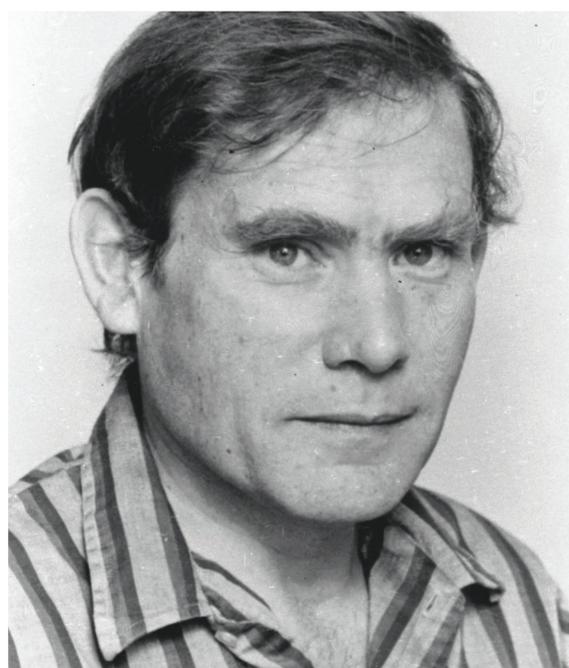
Brenner quería entender completamente un organismo simple que, a su vez, fuera representativo de otras especies. Eligió a *C. elegans* de una extensa lista de nematodos por su simplicidad, por no sufrir variaciones en el desarrollo y porque se conocían bien sus requerimientos y sexualidad.

La importancia de tener 959 células

En 1983, John Sulston, Robert Horvitz y colaboradores determinaron que el gusano tenía un linaje de 959 células que se mantenía de animal a animal. Esta característica atípica de la naturaleza permitía conocer el destino de cada célula y establecer las pautas de desarrollo del organismo completo.

Trazar el sistema nervioso

Un hito de la investigación con *C. elegans* fue 'dibujar la mente del gusano'. John White y Nichol Thompson analizaron 20.000 microfotografías electrónicas y trazaron 8.000 conexiones de las 302 neuronas del gusano, en el intento más logrado de comprender su sistema nervioso.



Sydney Brenner, c.1960. Fuente: MCR Laboratory of Molecular Biology (Copyright).

Primer número de *Worm Breeder's Gazette* (1975). Artista desconocido. Fuente: Artista desconocido / Wormbook Archive (CC BY).

John Sulston en el laboratorio c.1985. Fuente: MCR Laboratory of Molecular Biology (Copyright).

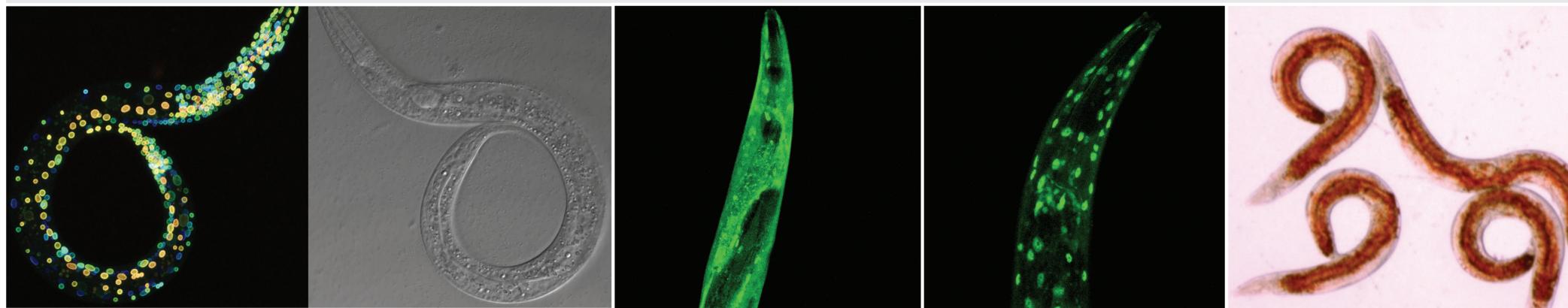
Anuncio de la publicación del mapa genético del gusano *Caenorhabditis elegans*. Fuente: La Vanguardia. 12 de diciembre de 1998. p34 (Copyright).

Genoma

C. elegans tiene un genoma de pequeño tamaño, una de las razones por las que fue el primer animal en tener el genoma secuenciado. Se publicó en 1998 y consta de 100 millones de pares de bases (100.291.840 bp) que contienen 19.735 genes. Así pues, la distancia que separa este gusano del ser humano (con unos 30.000) parece acortarse. El Consorcio para la Secuenciación del Genoma de *C. elegans* estableció una política abierta de acceso a la información genética y WormBase es el repositorio del estado actual de la secuencia.

Conocer todos sus secretos

Después de más de 40 años, el gusano de nombre impronunciable tiene un lugar asegurado en el laboratorio. Ha ampliado los horizontes de la biología molecular, permitiendo el avance en la investigación sobre el desarrollo y el sistema nervioso, las causas del envejecimiento o la muerte celular programada. La temprana publicación de la secuencia de su genoma, en 1998, situó al discreto nematodo como uno de los animales de referencia para entender el genoma humano.



Superposición de 21 imágenes confocales coloreadas. Derecha, larva observada mediante contraste diferencial interferente. Fuente: Peter Askjaer / Col. Fotociencia07 FECYT-CSIC.

Gusano 'silvestre' muestra la proteína daf-16 (marcada con GFP, verde) localizada de forma homogénea en todas las células. Fuente: Manuel Muñoz / Centro Andaluz de Biología del Desarrollo (CSIC-UPO).

Mutante de la ruta de la insulina, donde se ve que la proteína daf-16 (marcada con GFP, verde) se desplaza al núcleo de las células. Fuente: Manuel Muñoz / Centro Andaluz de Biología del Desarrollo (CSIC-UPO).

Gusanos mutantes obesos teñidos con 'aceite rojo', colorante de lípidos. Fuente: Manuel Muñoz / Centro Andaluz de Biología del Desarrollo (CSIC-UPO).

¿Puede un gusano de vida corta tener las claves de la eterna juventud?

Longevidad

En el laboratorio se han creado, en condiciones de estrés térmico, mutantes 'longevos' que viven el doble de tiempo que un gusano 'normal'. Estudiar las diferencias entre ambos ofrece pistas sobre las causas del envejecimiento y sus mecanismos de regulación.

Programadas para morir

El descubrimiento de la apoptosis o muerte celular programada en la década de los 70 abrió el campo de la investigación en cáncer. Se sabe que los genes *ced-3* y *ced-4* la activan y los *ced-9* la inhiben. En los humanos, genes homólogos intervienen en el proceso de apoptosis.

Neuronas contra infecciones

Otro campo de estudio es la interacción de los sistemas inmune y nervioso del gusano. Frente a las infecciones de hongos, su sistema nervioso regula una respuesta inmune a nivel epidérmico. Ello permite conocer mejor los mecanismos de regulación neuroendocrina de la inmunidad.

Genómica funcional

La secuencia de su genoma es una extensa y finita información en la que se pueden identificar los genes pero no deducir su función. Ahora los esfuerzos se dirigen a averiguar su función, sus elementos reguladores, y a conocer cuándo y dónde se expresan.

Mosca

Drosophila melanogaster

Una compañía molesta o la 'estrella' de la investigación

La mosca del vinagre o de la fruta es uno de los animales mejor estudiados de la naturaleza: se conoce cada una de las partes de su cuerpo y las distintas etapas de su ciclo vital. Su utilidad va más allá del conocimiento básico, ya que juega un papel destacado en investigaciones relacionadas con enfermedades neurodegenerativas, cáncer, etc.



Naturaleza

¿Cómo un animal tan insignificante se ha convertido en centro de atención científica?

Drosophila melanogaster es un pequeño insecto que pertenece al orden de los dípteros, grupo que engloba a todas las especies de moscas. Los miembros de su especie son inofensivos, pero su costumbre de intimar con la materia en descomposición les ha dado mala reputación.

En cualquier lugar

D. melanogaster se puede encontrar prácticamente en cualquier lugar del planeta y se alimenta de colonias de levadura que crecen encima de frutas dulces.

Un mes de vida y hembras prolíficas

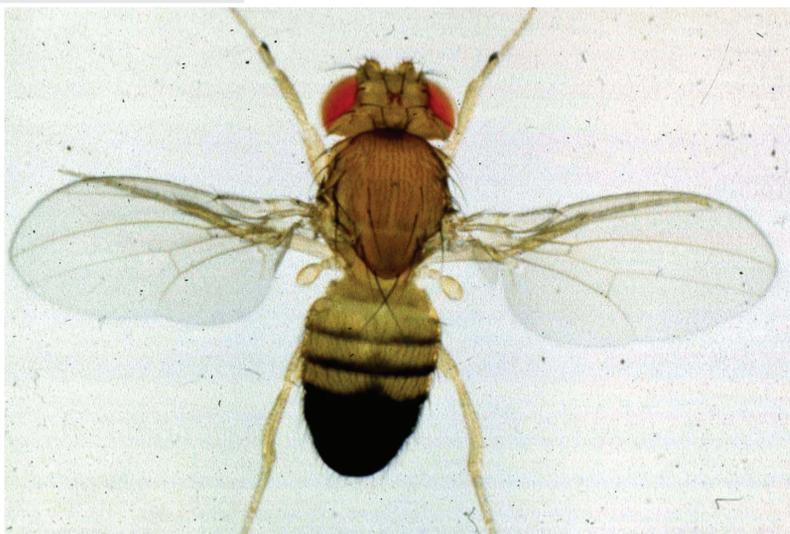
Suele vivir un mes aproximadamente y el ciclo biológico incluye una metamorfosis completa. Las hembras ponen huevos desde el segundo día de vida y en los 10 días siguientes pueden depositar hasta medio millar de huevos.

Animal doméstico

Ha convivido con los humanos desde hace miles de años. La introducción de la agricultura y la fermentación hizo que la mosca del vinagre encontrara junto a ellos una fuente inagotable de alimento y refugio. Quizás por eso no fuera tan casual que entrara dentro del laboratorio



Diversidad en la pigmentación de las alas de diferentes especies de *Drosophila*. Fuente: Benjamin Prud'homme / Institut de Biologie du Développement de Marseille-Luminy (IBDML), Parc Scientifique de Luminy.



Individuo de *D. melanogaster* en la que se aprecia el vientre de color oscuro al que hace referencia el apelativo de especie "melanogaster" (en griego, melano- quiere decir oscuro y gaster- vientre). Fuente: Jordi Casanova / Instituto de Biología Molecular de Barcelona (CSIC).



D. melanogaster, *D. biarmipes* y *D. guttifera*. Fuente: Benjamin Prud'homme / Institut de Biologie du Développement de Marseille-Luminy (IBDML), Parc Scientifique de Luminy.

Más de cien años bajo el microscopio

La mosca del vinagre entró por primera vez en un laboratorio en 1901 gracias a William E. Castle (1867-1962), en la Universidad de Harvard. Años más tarde, Thomas H. Morgan (1866-1945) creó la 'habitación de las moscas' en la Universidad de Columbia y la convirtió en organismo modelo. Sin embargo, su popularidad no fue inmediata: el mismo Morgan, en su correspondencia con colegas, no mencionó su uso mientras que sí se refirió a otras especies.

¿Cómo fue el camino hasta alcanzar la fama?

Entre la multitud

A principios del siglo XX, numerosas especies entraron en el laboratorio. La 'nueva' biología experimental necesitaba material adecuado para estudiar la vida (fisiología, herencia, evolución, etc.) y la mosca del vinagre se sumó a la lista.

Material educativo

Se asentó en el laboratorio al convertirse en material excelente para el profesorado y para el alumnado universitarios durante el año académico: fáciles de cultivar, baratas, numerosas generaciones y, en caso de pérdida, se podía disponer fácilmente de material.

Primeros experimentos

Los primeros experimentos se centraron en la evolución y sucesivas generaciones fueron sometidas a diferentes condiciones ambientales. A partir de 1910 Morgan encontró los primeros mutantes de caracteres definidos y heredables, como los famosos *white* de ojos blancos.

Talento para la genética

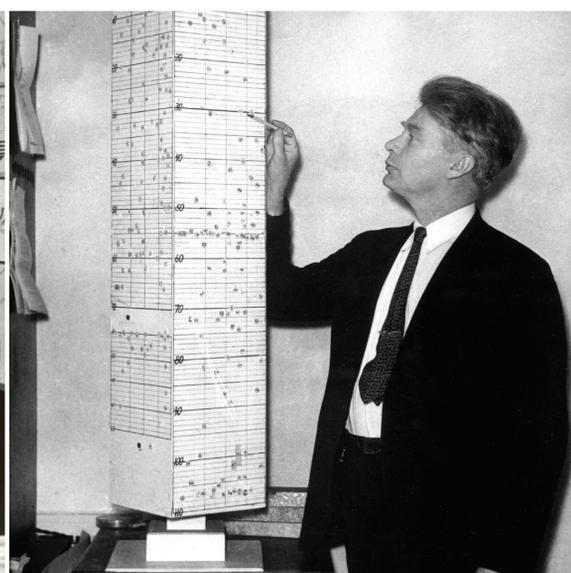
A partir de cruces entre más de 100 tipos de moscas, Morgan y sus colaboradores establecieron que los caracteres se encuentran en los cromosomas y se heredan de generación en generación. Es la Teoría cromosómica de la herencia por la que Morgan mereció el Nobel de Medicina, en 1933.



Habitación de las moscas, *Fly room*, en la Universidad de Columbia, Nueva York, Estados Unidos (ca. 1900).
Fuente: Archivo del California Institute of Technology.



Alfred Sturtevant en su despacho (1949).
Fuente: Archivo del California Institute of Technology.



Calvin Bridges apuntando el mapa de uno de los cromosomas de *Drosophila melanogaster* (sin fecha). Fuente: Archivo del California Institute of Technology.

Genoma

El genoma de la mosca del vinagre fue completamente secuenciado en marzo del año 2000 gracias al consorcio público y la empresa Celera Genomics. Contiene 180 millones de pares de bases (Mb) que albergan alrededor de 13.600 genes, aproximadamente un tercio de los que contiene el genoma humano. Su secuencia es de acceso público.

'Top model' de la ciencia

Cientos de centros de investigación en el mundo utilizan la mosca del vinagre. Con más de un siglo de trayectoria científica, aún quedan aspectos por conocer de este insecto diminuto. Lejos de agotar posibilidades, *Drosophila melanogaster* se mantiene como modelo en biología animal: uno de los objetivos es descubrir cómo se consigue la apariencia de una mosca.



Cuanto más se investiga la mosca, ¿más sabemos del ser humano?

Tomar la forma de una mosca

Desde el huevo fecundado hasta el adulto se da un proceso llamado morfogénesis central en biología. Actualmente se tiene una idea bastante completa de él. A grandes rasgos, implica cambios en las poblaciones de células: proliferación, migración, diferenciación y de forma.

Del insecto al humano

Al modificar en la mosca el homólogo de un gen humano relacionado con una enfermedad, se puede analizar cómo la acción de éste afecta a las células en condiciones normales y patológicas, y servir para diseñar fármacos o terapias para subsanar la función alterada del gen.

Desarrollo ordenado

El desarrollo de la mosca tiene lugar de manera muy ordenada y regulada. Se conocen bien los mecanismos moleculares implicados en la creación de los ejes del animal. Los genes *Hox*, por ejemplo, se encargan de decir dónde irá la cabeza y en qué segmentos deben estar las patas.

Estudiar el cáncer

La mosca del vinagre está haciendo aportaciones al estudio de tumores y metástasis. Se investiga la formación del mesodermo, una etapa del desarrollo en la que las células del epitelio adquieren capacidad de migrar.

Pez
Danio rerio

Un pez de acuario muy próximo al ser humano

El pez cebra es un pez tropical de agua dulce muy popular entre los amantes de los acuarios. Hace más de tres décadas fue escogido como especie modelo. Está más próximo a la especie humana que la mosca del vinagre y el gusano, y es más fácil de manipular que el ratón. En 2002 se publicó la secuencia de su genoma que contiene unos 26.000 genes.



Naturaleza

¿El pez de laboratorio se comporta igual que el de río?

El pez cebra, o *Danio rerio*, es un pez pequeño y activo, nativo de la India, que suele habitar en los ríos de Asia central. Es resistente a las condiciones del medio y convive con muchas especies. A pesar de su extendido uso en acuarios y laboratorios, todavía se desconocen aspectos de su ecología.

A rayas

Los adultos miden entre tres y cinco centímetros de largo, y uno de ancho, en función de las condiciones ambientales. En los laterales presenta bandas de color azulado que se superponen al color de fondo, que en machos es dorado y en hembras, plateado.

Pacífico y social

Habita en aguas cálidas y tranquilas, a veces estancadas. Se alimenta de larvas de insectos y de algas microscópicas. Es un animal pacífico que muestra un comportamiento social.

Ciclo de vida

El apareamiento se da entre los meses de abril y agosto. La puesta de huevos tiene lugar en los márgenes de los ríos y estos eclosionan pasados tres días desde la fertilización. A los cinco o seis meses llegan a la madurez reproductiva y suelen vivir entre tres y cinco años.



Ejemplar de *Danio nigrofasciatus*, especie emparentada con el pez cebra. Fuente: S. Baesler / www.naturundfoto.de



Ejemplar de *Danio roseus*, especie emparentada con el pez cebra. Fuente: S. Baesler / www.naturundfoto.de

Ejemplar de pez cebra (*Danio rerio*) en el que se aprecian las bandas laterales del cuerpo que le dan el nombre. Fuente: Marrabbio2 / Wikimedia Commons

Uno más en el 'club de los modélicos'

El pez cebra es una de las incorporaciones recientes al club de los organismos modelo. Ello se debe en gran parte al esfuerzo de George Streisinger (1927-1984) quien, en la década de 1970, propuso su uso para estudiar procesos complejos de la biología, como el desarrollo.

¿El pez cebra se adaptó al laboratorio o fue al revés?

Aficionado a los acuarios

Siendo gran aficionado a los acuarios, y biólogo de formación, Streisinger identificó al pez cebra como candidato para la experimentación. Era fácil de mantener y tenía una gran progenie, con embriones transparentes, lo que posibilitaba manipular fácilmente un animal 'complejo'.

Del virus al pez

Después de trabajar durante años en la genética de bacteriófagos, Streisinger enfocó su interés en sistemas biológicos complejos. En este marco, el pez contenía un buen nivel de complejidad: se trata de un vertebrado y, por tanto, más próximo al ser humano que otros organismos modelo.

Buscando mutantes

La consolidación del pez cebra como especie modelo se produjo en la década de 1990 con los trabajos de Nüsslein-Volhard (Alemania) y de Driever y Fishman (EEUU) con la identificación de mutantes del desarrollo embrionario.

Embriones transparentes

Disponer de embriones transparentes era uno de los sueños de las personas que investigaban en biología del desarrollo. Esta característica del pez cebra permitía estudiar las fases del desarrollo embrionario y del sistema nervioso.

Nature Vol. 291 28 May 1981

293

Production of clones of homozygous diploid zebra fish (*Brachydanio rerio*)

George Streisinger, Charline Walker, Nancy Dower, Donna Knauber & Fred Singer
Institute of Molecular Biology, University of Oregon, Eugene, Oregon 97403, USA

Homozygous diploid zebra fish have been produced on a large scale by the application of simple physical treatments. Clones of homozygous fish have been produced from individual homozygotes. These clones and associated genetic methods will facilitate genetic analyses of this vertebrate.

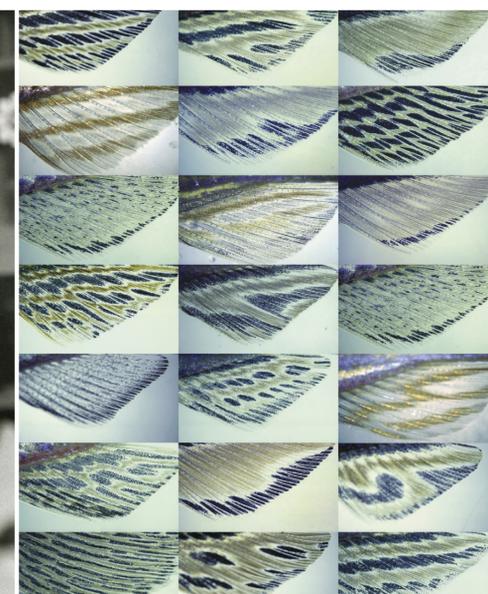
HETEROZYGOSITY in diploid eukaryotes often makes genetic studies cumbersome. Here we describe the ready production of homozygotes in a vertebrate. Our methods have been developed to allow the eventual dissection of neuronal development by the use of mutant strains^{1,2}, but are also likely to find use in a wider range of applications.

We have chosen the tropical freshwater cyprinid zebra fish *Brachydanio rerio*^{3,4} for several desirable attributes: the generation time is only 3-4 months; at weekly intervals mature females lay several hundred eggs which develop rapidly and synchronously outside the mother; the fish are small (3 cm), hardy and easy to care for. Large-scale screening for mutants is possible because free-swimming 7-day-old fish exhibit many

mutations. Linkage analysis is facilitated because the genotypes of gametes produced by a female are directly reflected by the phenotypes of her homozygous progeny. Large clones of diploid homozygous fish with identical genetic constitutions can be generated from individual homozygous females.

Production of homozygous diploids

The union of a sperm with an egg ordinarily serves both to activate it (initiate cleavage divisions) and to restore a diploid set of heterozygous chromosomes. We eliminated heterozygosity by activating zebra fish eggs with UV light-treated⁵ sperm (UV sperm). These eggs develop into inviable haploid embryos with bent tails and vacuolated body cavities, as has been described for



Artículo que dio a conocer los primeros resultados del uso del pez cebra como animal de experimentación. Reproducido con el permiso de Macmillan Publishers Ltd: Nature vol 291, 28, mayo de 1981. Copyright (1981): www.nature.com/nature

George Streisinger en el laboratorio. Fuente: University of Oregon Archives: <http://libweb.uoregon.edu/>

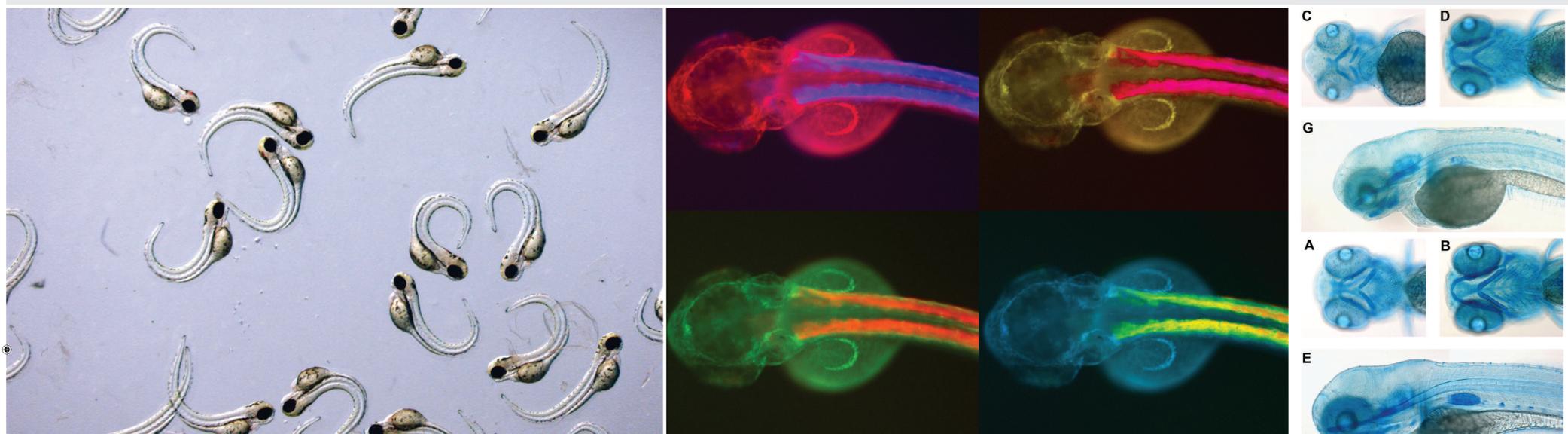
Portada de la revista *Development* en diciembre de 1996, 123:1 con una monografía del pez cebra: <http://dev.biologists.org/content/123/1/toc>. Reproducido con el permiso de Development: dev.biologists.org.

Genoma

En 2001 se empezó a secuenciar el genoma del pez cebra a iniciativa del Wellcome Trust Sanger Institute de Cambridge. En 2002 se hizo público el primer borrador y desde entonces se ha actualizado varias veces hasta conseguir un 85-90% del genoma completado. Se estima que contiene 1.700 millones de pares de bases (Mb) que corresponden a unos 26.000 genes, de los que comparte cerca del 80% con los humanos.

El éxito del pez cebra

El pez cebra es objeto de investigación de centenares de laboratorios. Se considera clave en investigación biomédica y ambiental porque comparte un remoto origen común con los humanos, su mantenimiento es económico y puede ayudar a reducir la experimentación con mamíferos. La joven promesa de 1980 ha conseguido una posición cómoda al lado de organismos con mayor tradición, como la mosca del vinagre y el ratón.



Larvas de pez cebra de cuatro días de edad.
Fuente: J. Greco Bessa / CienciaTK Col. Fotociencia06 CSIC-FECYT.

Vista dorsal de embrión de línea transgénica de pez cebra con expresión de GFP en el margen de las aletas y de RFP en los músculos.
Fuente: J.L. Gómez-Skarmeta / Centro Andaluz de Biología del Desarrollo (CSIC-UPO).

Larvas de pez cebra teñidas con tinción específica de cartilagos en las que se observa el síndrome de mala absorción provocada por clofibratos. Fuente: D. Raldúa / Instituto de Diagnóstico Ambiental y Estudios del Agua (CSIC).

¿Qué tiene de 'natural' el pez de acuario?

Ser o no ser animal

La mayor parte de los órganos del pez se reconocen a las 24 horas desde la fertilización. A los cinco días las larvas comienzan la alimentación exógena, momento en que la legislación habla de 'animal'. Por tanto, el uso de embriones de pez se considera un método alternativo a la experimentación animal.

Capaz de regenerar tejidos

A diferencia de los mamíferos, el pez cebra tiene la capacidad de regenerar algunos tejidos como el nervioso, el tejido del corazón o del oído. Investigar los mecanismos que actúan en el proceso regenerativo despliega oportunidades para la reparación de tejidos en humanos.

Fármacos y tóxicos

Su uso se plantea como paso intermedio en el proceso de desarrollo de fármacos y como sistema para detectar los efectos tóxicos de productos de nueva síntesis y de contaminantes del medio ambiente.

La memoria de los peces

Es un animal social y ello puede ser útil para investigar la genética del comportamiento. Se investigan las bases moleculares de la conducta de búsqueda de recompensa como punto de partida para las adicciones, el aprendizaje y la memoria.

Ratón
Mus musculus

De bicho indeseable a animalpreciado

El ratón es el mamífero más utilizado en el laboratorio. Hace más de un siglo que se usa como objeto de experimentación y, actualmente, es un modelo en muchos campos de la investigación biomédica (diabetes, cáncer, trastornos neurológicos, etc.). En 2002 se dio a conocer la secuencia de su genoma, la primera de un mamífero y, por tanto, de gran relevancia para la especie humana. Antes asociado a plagas y pestes, hoy día a nadie alarma la presencia de ratones en un laboratorio. Los defensores de los derechos de los animales lograron reorientar la investigación hacia un mayor bienestar animal.



Naturaleza

¿Cómo vive este ladronzuelo doméstico?

Conocido con el nombre científico de *Mus musculus*, el ratón doméstico está presente en casi todos los países. Suele rondar los ambientes urbanos, aunque también se encuentra en prados y bosques. Es capaz de arruinar cosechas o propagar enfermedades, pero, a pesar de su mala fama, el ratón se ha convertido en el animal de laboratorio por excelencia.

Pequeños roedores

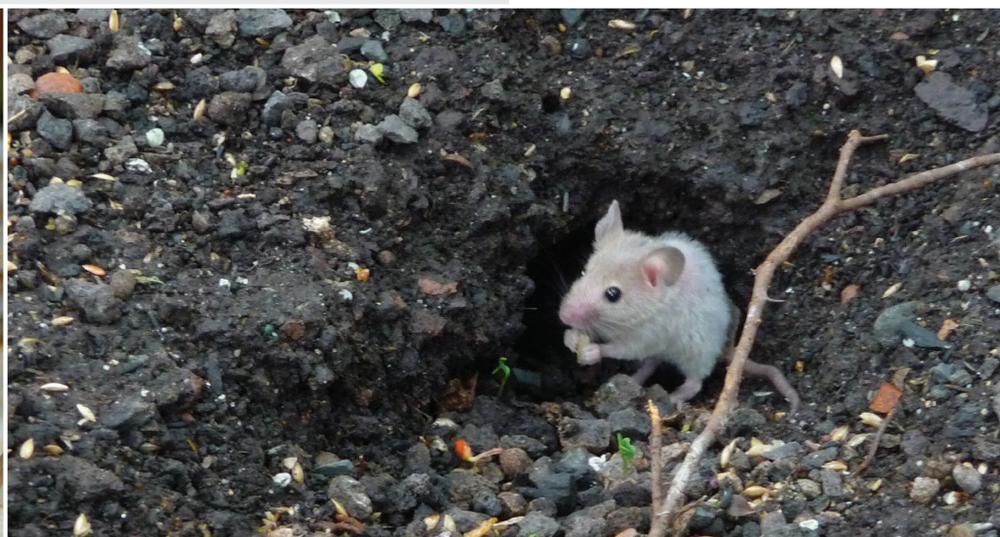
Los ratones son pequeños mamíferos que pertenecen al orden de los roedores. Tienen un par de dientes incisivos de crecimiento continuo en cada mandíbula. El ratón doméstico no suele sobrepasar los 35 gramos de peso, tiene los ojos negros, las orejas redondeadas y el hocico puntiagudo.

Reproducirse como ratones

En poblaciones salvajes la actividad reproductora se da entre los meses de febrero y noviembre. Los machos alcanzan la madurez sexual en enero y las hembras en febrero, y en marzo aparecen las primeras gestantes. En cautividad pueden llegar a vivir un par de años.

Al lado de los humanos

Desde hace miles de años el ratón se adaptó a vivir en ambientes humanizados, ya que constituían una fuente inagotable de alimento. Curiosamente, la palabra latina *Mus*, que utilizó Linneo en su clasificación (1758), deriva de la palabra sánscrita *Mushi*, que significa ladrón.



Ejemplares de *Mus musculus*. Fuentes (de izqda a dcha): Núria Medarda González / Departamento de Biología Animal, de Biología Vegetal y de Ecología. Universidad Autónoma de Barcelona. 3268zauber / Wikimedia Commons (CC BY-SA 3.0). Flagstaffotos, www.flagstaffotos.com.au.

¡Ratones en el laboratorio!

La vida del ratón entre las paredes del laboratorio se remonta a principios del siglo XX. En 1900, William E. Castle (1867-1962) facilitó la entrada de esta especie en la Institución Bussey de Harvard (EEUU). Clarence Cook Little (1888-1971), discípulo de Castle, continuó la investigación con este pequeño roedor realizando estudios sobre la herencia y el cáncer. En esta época inicial también se alzaron algunas voces en contra de la experimentación animal pero que, curiosamente, no defendieron al ratón.

¿Qué perdieron los ratones al llegar al centro de investigación?

Animales de compañía

Los primeros ratones de laboratorio se obtenían de ciertos negocios comerciales que realizaban cruces entre variedades raras, sobre todo de pelaje, con el fin de venderlos como animales de compañía. No provenían, pues, de la naturaleza porque eran ratones que se criaban en cautividad.

La institución de los roedores

En 1929 se creó el Jackson Memorial Laboratory en Bar Harbor (Maine, EEUU), bajo la dirección de Little, con el propósito de investigar el cáncer. La depresión económica del momento hizo que la nueva institución buscara estrategias de continuidad, como la venta de ratones a otras instituciones, un hecho hasta entonces insólito.

Estandarizar cepas de ratón

Little quería conseguir que el ratón fuera un organismo genéticamente estable para la investigación biomédica. Mediante cruces hermano-hermana durante varias generaciones, obtenía animales con los mismos genes y una incidencia predecible de desarrollar tumores. Así fue como se estandarizaron las cepas de ratones de laboratorio.



Foto publicitaria del Jackson Laboratory, de izquierda a derecha, George Woolley, Liane Brauch, C.C. Little, desconocido y W.L. Russell. Década de 1940. Por cortesía del Jackson Laboratory Archives.



Cajas de ratones del Jackson Laboratory (JAXLab) preparadas para viajar, c.1985. Por cortesía del Jackson Laboratory Archives.



Ratones Jax preparados para ser distribuidos, c.1980. Por cortesía del Jackson Laboratory Archives.

Genoma

En el año 2002 el Consorcio para la Secuenciación del Genoma del Ratón publicó su secuencia completa. Ésta se obtuvo a partir de la cepa de ratón C57BL/6J, la más utilizada en el laboratorio. Tiene 2.600 millones de pares de bases (Mb), un 14% más pequeña que la del genoma humano. En total, se estima que contiene cerca de 30.000 genes, aproximadamente los mismos que la especie humana, y el 99% de estos genes tiene su homólogo humano.

Un modelo a semejanza humana... ¿o solo masculina?

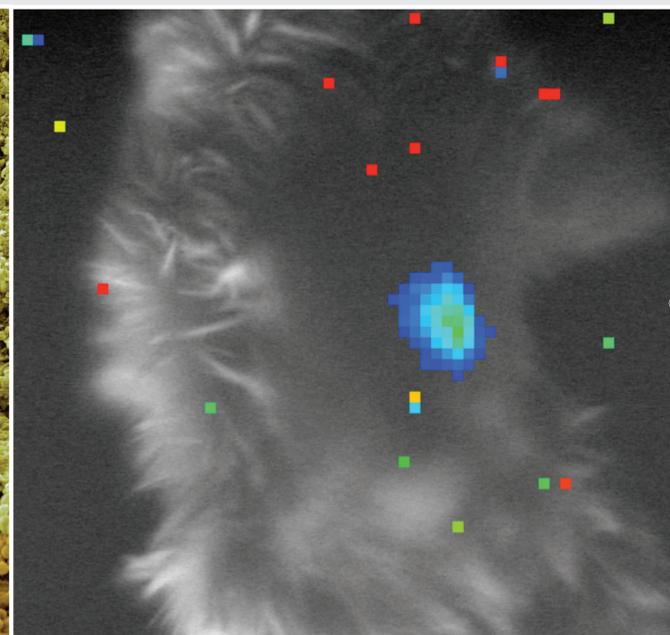
La comunidad científica lo ha llamado 'ser humano de bolsillo'. En este pequeño roedor se reproducen enfermedades humanas, se hacen pruebas de toxicidad y se ensayan terapias para el futuro. Esto ha sido posible sobre todo a partir de 1980, con la construcción de los primeros ratones transgénicos y *knock outs* (ratones con un gen inactivado en todas sus células). Pero el preciado animal de la biomedicina sigue planteando retos en la regulación de la experimentación y en cuestiones de sesgo de género, ya que predomina la investigación con ratones macho.



Ratones ob/ob, incapaces de producir leptina, presentan obesidad severa e hiperfagia.
Fuente: Sara Becerril Mañas / Col Fotociencia07 CSIC-FECYT.



Corte longitudinal de un ovario de ratón (*Mus musculus*) obtenida por microscopía electrónica de barrido Fuente: Eduardo Roldán y Ana Olmo / Col. Fotociencia06 CSIC-FECYT.



Partículas de luz (luciferina) en el corazón de un ratón donde tiene implantadas las células transfectadas con luciferasa. Fuente: Laura Casaní / Centro de Investigación Cardiovascular (CSIC-ICCC).

¿Ratones transgénicos y 'knock out'?

Estudiar enfermedades

Las técnicas de producción de ratones transgénicos y *knock out* permiten reproducir en estos animales enfermedades como la obesidad, la diabetes y el párkinson. El ratón también se utiliza para estudiar la aplicación de posibles terapias, ya sea la regeneración de tejidos, con células madre o nuevos materiales.

Regular la experimentación animal

A nivel europeo se han establecido normativas y protocolos que garantizan una regulación de la experimentación animal y que se centra en reemplazar al ratón por otro sistema cuando sea posible, reducir el número de animales para la investigación y refinar las prácticas de experimentación para evitar el sufrimiento animal.

Modelo en neurociencias

Los misterios que plantea actualmente el cerebro se exploran en los ratones antes que en los humanos. El comportamiento, los sueños y las emociones son objeto de investigaciones que buscan descifrar los mecanismos químicos que los sustentan.

¿Y los ratones hembra?

La mayoría de las investigaciones biomédicas en ratones, que luego deben traducirse en resultados para los humanos, se realizan únicamente con machos. Se dice que es para evitar que las hormonas sexuales afecten los resultados, pero ello denota una minusvaloración de la importancia de las diferencias sexuales.

Seres modélicos. Entre la naturaleza y el laboratorio

Cronología

s.XVI-XVIII s.XIX 1901-1910 1911-1920 1921-1930 1931-1940 1941-1950 1951-1960 1961-1970 1971-1980 1981-1990 1991-2000 2001-2010

Bacteria
Escherichia coli

1886. Escherich descubre la bacteria *Bacterium coli*, que más tarde se llamó *Escherichia coli*.



1680. Leeuwenhoek hace las primeras observaciones microscópicas de la levadura.

1876. Pasteur publica los *Études sur la Bière* sobre los procesos de producción de la cerveza.

1883. Büchner reproduce la fermentación alcohólica sin células de levadura.



Planta
Arabidopsis thaliana

1907. Laibach determina que *Arabidopsis thaliana* tiene cinco cromosomas.



Gusano
Aenorhabditis elegans



Estudios de nutrición y crecimiento en *Caenorhabditis elegans* por parte de Dougherty. Otros investigadores realizan estudios sobre su ciclo sexual.

Brenner redirige su investigación hacia el estudio del desarrollo y del sistema nervioso de *C. elegans*.



2000. Secuenciación completa del genoma.

Mosca
Drosophila melanogaster



1901. Castle realiza las primeras experiencias con *Drosophila melanogaster*. El grupo de Morgan también empieza a utilizarla en estos años y en **1910** obtiene los primeros mutantes de caracteres concretos y definidos.

1913. Sturtevant construye el primer mapa genético de un cromosoma de *Drosophila melanogaster*. Seguidamente, se construirán los otros tres.

1927. Müller utiliza una técnica que utiliza rayos X para inducir mutaciones en la mosca del vinagre. Muchos de los mutantes mantienen el fenotipo en las siguientes generaciones.

1933. Heltz and Bauer describen los cromosomas politénicos de las glándulas salivales en la mosca del vinagre.

1940. Waddington determina los genes implicados en el desarrollo del ala de la mosca del vinagre.

1974. Hogness y Grunstein crean la biblioteca genómica de la mosca del vinagre.

1980. Nüsslein-Volhard y Wieschaus identifican los genes implicados en el desarrollo del embrión.

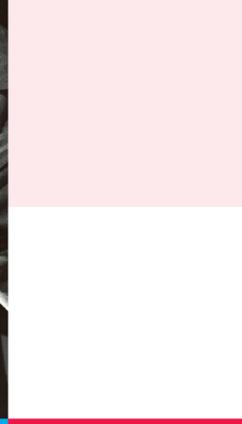
1982. Rubin and Spradling producen las primeras moscas transgénicas.

1983. Los equipos de Gehring y de Scott y Weiner descubren de manera independiente la existencia de los genes *Homeobox* en la mosca del vinagre.

1993. Band y Perrimon desarrollan el sistema de dos componentes para controlar la expresión génica en la mosca del vinagre.

2000. Secuenciación completa del genoma de la mosca del vinagre.

Pez
Danio rerio



1929. Little recibe financiación para construir el Laboratorio Jackson en Bar Harbor, Maine (EEUU). Se convertirá en un referente de la investigación en el ratón.

1940. Florey, Chain y Heatley comprueban la propiedad curativa de la penicilina en el ratón.

1951. Millier utiliza el ratón para determinar que en la respuesta inmune intervienen tanto los linfocitos como los anticuerpos.

1972. El Laboratorio Jackson elabora la primera base de datos genética de mamíferos, precursora de la base de datos genómica del ratón.

1982. Palmito y Evans crean el primer ratón transgénico.

1987. Capocchi, Evans y Smithies constituyen el primer ratón *knockout*.

1983. Streisinger et al. publican un par de artículos en *Genetics* sobre la inducción de mutaciones con rayos gamma en las células embrionarias del pez cebra.

1989. Se publica un estudio clave sobre el desarrollo de la retina del ojo del pez cebra.

2001. Se publica el primer borrador del genoma del pez cebra.

2002. Se publica la secuencia del genoma del ratón y el análisis genético de la cepa C57BL/6J.

Ratón
Mus musculus



1900. Castle estudia las leyes de Mendel sobre el color del pelaje en ratones.

1902. Cuenot confirma las leyes de Mendel estudiando el color del pelaje en el ratón.

1909. Little, en el laboratorio de Castle, obtiene dos ratones portadores de alelos recesivos y desarrolla la primera cepa de ratones endogámicos DBA.

1929. Little recibe financiación para construir el Laboratorio Jackson en Bar Harbor, Maine (EEUU). Se convertirá en un referente de la investigación en el ratón.

1940. Florey, Chain y Heatley comprueban la propiedad curativa de la penicilina en el ratón.

1951. Millier utiliza el ratón para determinar que en la respuesta inmune intervienen tanto los linfocitos como los anticuerpos.

1972. El Laboratorio Jackson elabora la primera base de datos genética de mamíferos, precursora de la base de datos genómica del ratón.

1982. Palmito y Evans crean el primer ratón transgénico.

1987. Capocchi, Evans y Smithies constituyen el primer ratón *knockout*.

1989. Se publica un estudio clave sobre el desarrollo de la retina del ojo del pez cebra.

2001. Se publica el primer borrador del genoma del pez cebra.

2002. Se publica la secuencia del genoma del ratón y el análisis genético de la cepa C57BL/6J.

Seres modélicos. Entre la naturaleza y el laboratorio

Esta muestra es una adaptación de la exposición virtual www.seresmodelicos.csic.es que el Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) creó en 2011 con la financiación de la Fundación Española para la Ciencia y la Tecnología.

La exposición itinerante ha sido producida como parte del proyecto de divulgación científica Ciudad Ciencia, una iniciativa del CSIC y de la Obra Social "la Caixa".

Idea conceptual, dirección y redacción:

Laura Valls. Unidad de Cultura Científica. Delegación del CSIC en Catalunya

Adaptación de contenidos (2014) :

Laura Ferrando, Carmen Guerrero y Violeta Vicente. Vicepresidencia Adjunta de Cultura Científica del CSIC; y Laura Valls

Asesores científicos:

Bacteria: Miguel Vicente. Centro Nacional de Biotecnología (CSIC)
Levadura: Benjamí Piña. Instituto de Diagnóstico Ambiental y Estudios del Agua (CSIC)
Planta: José Luís Riechmann. Centro de Recerca en Agrigenòmica (CSIC-IRTA-UAB) y Esther Marin. Soraya Pelaz Centre de Recerca en Agrigenòmica (CSIC-IRTA-UAB)
Gusano: Manuel Jesús Muñoz. Centro Andaluz de Biología del Desarrollo (CSIC-UPO)
Mosca: Marta Llimargas y Jordi Casanova. Instituto de Biología Molecular de Barcelona (CSIC)
Pez cebra: José Luís Gómez Skarmeta. Centro Andaluz de Biología del Desarrollo (CSIC-UPO) y Demetrio Raldua. Instituto de Diagnóstico Ambiental y Estudios del Agua (CSIC)
Ratón: Laura Casaní. Centro de Investigación Cardiovascular (CSIC-ICCC) y Anna Pujol. Centre de Biotecnologia Animal i Teràpia Gènica (Universitat Autònoma de Barcelona)
Historia: Laura Valls; y Jon Arrizabalaga. Institución Milà i Fontanals (CSIC)

Diseño:

Helmut & Yoyo

Documentación:

Laura Valls

Traducciones y correcciones:

Dainora Jaloveckas / Ciencia Traducida

Producción:

Fernando Turch
Lourdes Verdaguer

Agradecimientos

Arxiu El Punt - **Eduardo Alegre**. Vicepresidencia Adjunta de Cultura Científica (CSIC) - **M^a Soledad Alonso**. Fonoteca zoológica y Mediateca del Museo Nacional de Ciencias Naturales (CSIC) - **Bethany J. Antos**. Rockefeller Archive Center - **Mercè Álvarez**. Delegació del CSIC a Catalunya - **Sònia Armengou**. Institut de Recerca Biomèdica - **Siegfried Bäsler**. Naturundfoto - **Pere Barnola**. Floracatalana.net - **Tanya Berardini**. The Arabidopsis Information Resource (TAIR) - **Juergen Berger**. Max Planck Institute for Developmental Biology - **Mercè Berlanga**. Departament de Microbiologia i Parasitologia de la Facultat de Farmàcia. Universitat de Barcelona - **Stephanie Bertenbreiter**. Max Planck Campus Tübingen - **Ethan Bier**. University of California - **Henry R. Bose**. School of Biological Sciences. The University of Texas at Austin - **Tom Brody**. National Institute of Neurological Disorders and Stroke. National Institut of Health - **Mariana Bustamante**. Centre de Recerca en Agrigenòmica (CSIC-IRTA-UAB) - **Montserrat Cabello**. Centre de Documentació i Experimentació en Ciències. CESIRE-CDEC. Departament d'Ensenyament - **Lluís Calvo**. Delegació del CSIC a Catalunya - **Alfonso Carrascosa**. Departamento de Biotecnología y Microbiología de los Alimentos. Instituto de Investigación en Ciencias de la Alimentación (CSIC- UAM) - **John Carlson**. University of Yale - **Laura Castaño**. Centre de Recerca en Agrigenòmica (CSIC-IRTA-UAB) - **Emilio Cervantes**. Instituto de Recursos Naturales y Agrobiología de Salamanca (CSIC) - **Sue Chamberlain**. Development: dev.biologists.org - **Nicolás Cifuentes**. Centre de Recerca en Agrigenòmica (CSIC-IRTA-UAB) - **Jonathan Clarke**. Business Development JIC - **Michael Davy**. Photothèque de l'Institut Pasteur - **Antonio Díaz**. Instituto de la Historia de la Medicina y de la Ciencia López Piñero (CSIC) - **Marisa Écija**. Delegació del CSIC a Catalunya - **Miriam Espelleta**. Mediateca Científica. Museo Nacional de Ciencias Naturales (CSIC) - **Mercè Fernández**. Delegació del CSIC a Catalunya - **Thilia Ferrier**. Centre de Recerca en Agrigenòmica (CSIC-IRTA-UAB) - **Henry Firus**. Flagstaffotos Photographer - **Susie Fitzhugh**. Photographer - **Xavier Font**. Departament de Biologia Vegetal. Facultat de Biologia. Universitat de Barcelona - **Sara García**. ABC. Archivo y Documentación - **Kelly Gerrity**. Proceedings of the National Academy of Science - **Bob Goldstein**. C.elegans movies. The Goldstein Lab. The University of North Carolina at Chapel Hill - **Pilar González**. Delegació del CSIC a Catalunya - **Ricard Guerrero**. Institut d'Estudis Catalans - **Gary Grumbling**. For FlyBase - **Eric Haag**. Haag Lab. University of Maryland - **Juan José Ibáñez**. Institución Milà i Fontanals (CSIC) - **Ken Irvine**. Howard Hughes Medical Institute - **Ruth Isaacson**. Genetics Editorial Office - **María José Jerez**. Nature Publishing Group Iberoamérica - **Jian Jin**. Centre de Recerca en Agrigenòmica (CSIC-IRTA-UAB) - **Loma Karklins**. California Institute of Technology. Archives - **Thom Kaufman**. Indiana University - **Charlotte Kinnah**. Nature Publishing Group. The Macmillan Building - **Christian Klämbt**. Institut für Neurobiologie - **Jonathan Knight**. The Zebrafish Model Organism Database ZFIN - **Robert Kohler**. Department of History and Sociology of Science. University of Pennsylvania - **Caroline Laplante**. Yale University - **Nina Long**. Library Services & Archivist. The Wistar Institute.

Silvia Lope. Centre de Documentació i Experimentació en Ciències. CESIRE-CDEC. Departament d'Ensenyament - **Montserrat de Luna**. Àrea de Serveis Científics Comuns. Parc Científic de Barcelona - **Douglas Macbeth**. The Jackson Laboratory. The Joan Staats Library - **Diane McCauley**. American Society of Plant Biologists - **Rosina Malagrida**. Difusió de la Ciència. Parc Científic de Barcelona - **Albert Mallo**. Floracatalana.net - **Luisa Martínez**. Unidade de Cultura Científica. Delegación do CSIC en Galicia - **Rafael Martínez**. Vicepresidencia Adjunta de Cultura Científica. Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) - **Caterina Masramon** - **José Tomás Matus**. Centre de Recerca en Agrigenòmica (CSIC-IRTA-UAB) - **Sean May**. The European Arabidopsis Stock Centre - **Núria Medarde**. Departament de Biologia Animal, de Biologia Vegetal i d'Ecologia. Universitat Autònoma de Barcelona - **Leopoldo Medina**. Real Jardín Botánico (CSIC) y Proyecto Anthos - **Jane Mendel**. Editor Wormbook. California Institute of Technology - **Elliot M. Meyerowitz**. California Institute of Technology. Division of Biology - Roberto Moscas. Institut de Recerca Biomèdica - **Arcadi Navarro**. ICREA Research Professor. Institut de Biologia Evolutiva (UPF-CSIC) - **Ioan Negrutiu**. Ecole Normale Supérieure de Lyon - **Cristina Neves**. Centre de Recerca en Agrigenòmica (CSIC-IRTA-UAB) - **Laura Nilson**. McGill University. Department of Biology - **David Null**. University Archives and Records Management Services. University of Wisconsin-Madison - **Michela Osnato**. Centre de Recerca en Agrigenòmica (CSIC-IRTA-UAB) - **Gerard Ott**. Fach-Sach.de - **Pilar Palacios**. Centro Nacional de Biotecnología (CSIC) - **Jaime Pérez**. Vicepresidencia Adjunta Cultura Científica (CSIC) - **Norbert Perrimon**. Harvard Medical School. Howard Hughes Medical Institute - **Miguel Ángel Plaza**. Delegació del CSIC a Catalunya - **Guy Plunkett**. University of Wisconsin. Laboratory of Genetics - **Benjamin Prud'homme**. Institut de Biologie du Developpement de Marseille Luminy - The Profiles in Science team at the U.S. National Library of Medicine - **Anna Pujol**. Centre de Biotecnologia Animal i Teràpia Gènica. Universitat Autònoma de Barcelona - **Anandasankar Ray**. University of California Riverside - **Karen A. Rader**. Science, Technology, & Society Program. Virginia Commonwealth University - **Natalia Rodrigo**. Centre de Recerca en Agrigenòmica (CSIC-IRTA-UAB) - **Jacqueline Rosales**. LA VANGUARDIA - **Agata Rutkowska**. British Museum Images - **Reyes Salcedo**. Ediciones El País - **Maite Sánchez**. Societat Catalana de Biologia - **Elizabeth Sandler**. The American Association for the Advancement of Science - **Gerold Schubiger**. University of Washington - **Ralf Sommer**. Max Planck Institute for Developmental Biology - **Raül Toran**. Centre d'Investigació Cardiovascular (CSIC-ICCC) - **Luciano Trevisan**. Serveis Científics Comuns. Parc Científic de Barcelona - **Jacint Ventura**. Departament de Biologia Animal, de Biologia Vegetal i d'Ecologia, Facultat de Ciències. Universitat Autònoma de Barcelona - **Dean Walton**. Science Librarian. University of Oregon - **Tiziana Ziesing**. De Gruyter - **Nina Valls** - **Xavier Valls** - **Carla Vázquez**. Ciència Visual - **Pep Vilarrasa**. Centre de Recerca en Agrigenòmica (CSIC-IRTA-UAB).



GOBIERNO
DE ESPAÑA

MINISTERIO
DE ECONOMÍA
Y COMPETITIVIDAD

