

Tesista en Ciencia de Datos para Neurociencia

Experimental: Memoria de trabajo en mosca *Drosophila melanogaster*

Directora: Lia Frenkel (lfrenkel@fbmc.fcen.uba.ar), Investigadora Adjunta CONICET, Jefa de Trabajos Prácticos, DFBMC-UBA. Coordinadora y docente de Neurofisiología, Universidad Arturo Jauretche.

Co-directora: Verónica Pérez Schuster (verops@gmail.com), investigadora asistente CONICET, Jefa de Trabajos Prácticos, DF-UBA. Docente de Neurociencia de sistemas, Universidad Arturo Jauretche.

El proyecto busca desarrollar y optimizar un pipeline de análisis de datos para estudiar cómo se genera la memoria de referencia temporal en *Drosophila melanogaster*, mediante un paradigma experimental en el que las moscas deben anticipar la aparición de una gota de agua azucarada disponible a intervalos regulares. Los objetivos específicos incluyen cuantificar la anticipación temporal, evaluar la extracción de la clave temporal y detectar la formación de memoria a través de la dinámica de aprendizaje y su generalización, además de establecer un análisis robusto aplicable a futuros estudios. Basado en antecedentes que destacan la importancia del tiempo en la organización de la memoria y en procesos cognitivos como atención y toma de decisiones, el experimento compara la performance de moscas entrenadas con intervalos fijos frente a intervalos variables, bajo la hipótesis de que solo la repetición de intervalos regulares permite la formación de una memoria temporal capaz de guiar el comportamiento anticipatorio.

Objetivo general del proyecto:

El objetivo del proyecto es **desarrollar y optimizar un pipeline de análisis de datos** para poder estudiar la generación de memoria de referencia temporal en la mosca *Drosophila Melanogaster*

Objetivos particulares

1. Cuantificar anticipación temporal (ej: curvas de respuesta y hazard)
2. Evaluar extracción de la clave temporal (ej: entrainment y precisión)
3. Detectar formación de memoria temporal (dinámica de aprendizaje y generalización)
4. Desarrollar un análisis robusto que sirva como herramienta para futuros estudios del laboratorio.

Antecedentes

El tiempo es un aspecto fundamental de la vida. Puede ser marco de referencia para recordar eventos, para planificar actividades futuras o para ubicar los eventos en una secuencia. La referencia temporal sería entonces la habilidad para recordar cuándo sucedió algo y con ello poder organizar y estructurar la memoria de los eventos. La capacidad de percibir la regularidad entre eventos relevantes está ligada a la estimación (o conteo) del tiempo transcurrido. En el caso de eventos separados por segundos o pocos minutos, el fenómeno está relacionado con procesos cognitivos como la atención, el aprendizaje, la memoria de trabajo y la toma de decisiones (Allman, M. J., 2012). En un mundo dinámico, los animales, además de aprender cuándo suceden las cosas, también deben aprenderlo rápidamente. La estimación del tiempo podría ser una forma especializada de memoria de trabajo en la que la red neuronal mantiene la representación interna del tiempo (Gu et al., 2015). Las bases neurobiológicas de la estimación del tiempo todavía no han sido claramente establecidas. La hipótesis del laboratorio es que la estimación del tiempo puede ser un tipo de memoria inmediata o de muy corto plazo, en la cual el tiempo *per se* es el estímulo que desencadena un comportamiento aprendido.

Para abordar esta cuestión, se desarrolló un paradigma experimental innovador en *Drosophila melanogaster* que se basa en la motivación de la mosca hambreada por ingerir una gota de agua azucarada. La mosca solo puede acceder a la gota realizando una Respuesta de Extensión de Probóscide (PER) pero esta gota aparece a intervalos regulares y permanece disponible sólo por 10 segundos. La aparición de la gota no es precedida por clave alguna. Se pretende que el paradigma sea puramente temporal. Utilizando un dispositivo manual, se detectó que las moscas de la cepa salvaje *Canton S* son capaces de aprender intervalos de 60 segundos. Con el entrenamiento, las moscas tienden a hacer la última PER cada vez más cerca del tiempo objetivo en ausencia de la gota, anticipando su llegada. Esto sugiere un cambio en el comportamiento devenido de la experiencia: es decir una memoria. Específicamente, una memoria del intervalo al que aparece el refuerzo (Tassino y Frenkel, 2020). La versión actual del dispositivo experimental es automático, con un Arduino gobernando la disponibilidad de la gota y una cámara digital registrando todos los movimientos de la cabeza de la mosca durante el experimento. Esta modernización permite exactitud en la estimulación y un registro digital del comportamiento, lo que habilita el análisis por *machine learning* de las imágenes y luego rutinas de Python.

Hipótesis del trabajo: **La memoria de referencia temporal se genera con la repetición de un intervalo fijo.**

Con el fin de poner a prueba dicha hipótesis se realizó un experimento con moscas *Drosophila melanogaster* adultas, machos y hembras, jóvenes de entre 1 y 4 días post eclosión, la cepa salvaje *Canton S*.

Se comparará la *performance* de dos grupos de animales que reciben un entrenamiento con 8 intervalos fijos (de 60s) o un entrenamiento de intervalos variables (de 90s, 72s, 42s, 80s, 32s, 62s, 22s y 50s) en el que ningún intervalo se repite. Estos experimentos ya fueron realizados en el marco de la Tesis de licenciatura de Ana Navajas.

Se espera que los animales que reciben el entrenamiento con intervalo fijo sean capaces de anticipar la llegada de la gota en los últimos ensayos del entrenamiento y en la evaluación. Por el contrario, para los animales que reciben el entrenamiento con intervalos variables, se espera que no logren extraer la clave temporal y por consiguiente, no generen una memoria con referencia en la dimensión temporal.

Allman Melissa J. & Meck Warren H (2012) Pathophysiological distortions in time perception and timed performance. *Brain* 135: 656–677 doi:10.1093/brain/awr210

Gu, B. M., van Rijn, H., & Meck, W. H. (2015). Oscillatory multiplexing of neural population codes for interval timing and working memory. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 48, 160–185. <https://10.1016/j.neubiorev.2014.10.008>.

Tassino, L., & Frenkel, L. (2020). Interval timing in *Drosophila*: An opportunity to reveal the neurobiological bases of time perception. Póster virtual presentado en la XXXV Reunión de la Sociedad Argentina de Investigación en Neurociencias