

生命科学的功臣——果蝇(Drosophila)

北京师范大学 生命科学学院 李 铨 No. 02221015

(2003-12-7)

关键字: 果蝇 遗传学 实验材料 新进展

摘 要: 果蝇被科学家们称为上帝的礼物,它是遗传学上的重要的实验材料同时也是重要的实验模型。果蝇与人类在身体发育、神经退化、肿瘤形成等的调控机制,都有非常多相通处,许多人类的基因在果蝇身上也有,甚至功能可以互通。因此,科学家们希望能够通过对果蝇的研究揭开人类生命得奥秘,更好地生活!

正 文:

从二十世纪七十年代开始,果蝇越来越受到科学家们的关注和青睐,到了今天,人们很难说出哪个生物学领域不曾感受过果蝇影响。生物学家们在很多领域都在应用果蝇进行生命科学的探索和研究,果蝇已经成为并将继续作为生命科学各个领域中最广泛的应用材料之一。我们不能想象,如果没有果蝇,生命科学特别是遗传学会是怎样一个现状又将怎样发展,因此,我们可以毫不迟疑的称果蝇是生命科学的功臣!

果蝇在生命科学领域的研究价值主要存在于两个方面:一方面是果蝇本身作为被研究对象供人们研究;另一方面是果蝇作为一种实验材料被应用于生命科学研究的各个领域,特别在遗传学研究上,白眼果蝇的研究具有里程碑似的非凡意义。这里,我们仅对果蝇及其最新研究成果做一简要介绍,未尽之处请您参考文后列出的参考文献,由此带来的一切不便在这里一并致歉!

1 果蝇概述

果蝇隶属于节肢动物门(Arthropoda)真节肢动物亚门(Euarthropoda)昆虫纲(Insecta)有翅亚纲(Pterygota)双翅目(Diptera)果蝇科(Drosophilidae)

1-1 果蝇的主要特征和分类依据

果蝇,头具1对前曲鬃和1对或2对后曲眶鬃,后顶鬃(如存在)平行和相象,外顶鬃与内顶鬃一般存在,具髭;触角基部靠近,紧贴颜部,第三节椭圆形或圆形,触角芒一般为羽状,除背侧及腹侧分叉外,沿轴另具几根短毛。中胸背板很少裸,正中刚毛常为2列~10列规则的纵排列,具1对、2对、3对或4对背中鬃,一般为2对;一般具1对肩鬃、2对背侧鬃(notopleurals),1对沟前鬃(prusutural),2对翅上鬃(supraalars),2对后翅鬃(postalars);中胸侧板裸;下前侧片上部常具2或3大鬃,下部具几根小鬃;上前侧片鬃消失;小盾片常裸,盾缘2对鬃,即小盾基鬃、小盾端鬃,某些属小盾基鬃退化。翅前缘脉具2缺刻,前缘脉达 r_{2+3} (果蝇的有关文献中,纵脉代号常为大写)或 r_{4+5} 端;亚前缘脉退化,仅达端缺刻,不达前缘脉缘;具前缘脉、后缘脉;盘室与第二盘室某些属由一横

脉(基横脉)分离。足胫节具端前鬃(preapicals)。腹部雄第6+7气门位于第六背板的腹缘附近,第七背板骨化,第六腹板消失。

1-2 果蝇的主要的分类

我国分布有果蝇2个亚科、3个族、5个亚族、1个族下、2个属复组、7个属组、30个属,共计493个种,详细分类列表如下:

中国果蝇分类一览表

(分类体系依据 Grimaldi,1990)

亚科	族	亚族	族下	属复组	属组	属名	种数	
冠果蝇亚科 Stegani nae	冠果蝇族 Stegani ni	冠果蝇亚族 Stegani na				冠果蝇属 Stegana	16	
		白果蝇亚族 Leucophengi na				白果蝇属 Leucophenga	39	
	邻果蝇族 Gi toni ni					拟鼻白果蝇属 Pararhi nol eucophenga		
		邻果蝇亚族 Gi toni na				拟白果蝇属 Paral eucophenga	2	
						邻果蝇属 Gi tona	1	
						屋果蝇属 Domomyza	2	
						绕眼果蝇属组 Ami ota genus group	绕眼果蝇属 Ami ota	45
							眶鬃果蝇属 Apentheci a	1
	果蝇亚科 Drosophi l i nae	果蝇族 Dropsophi l i ni	芋果蝇亚族 Col ocasi omyi na				芋果蝇属 Col ocasi omyi a	2

		果蝇亚族 Drosophilina	果蝇族下 Drosophiliiti		花果蝇属 Scaptodrosophila	27
					头滑果蝇属 Lissocephala	3
				吸汁果蝇属组 Chymomyza genus group	吸汁果蝇属 Chymomyza	12
			毛果蝇属复组 Hirtodrosophila genus complex	Zygothrica genus group	毛果蝇属 Hirtodrosophila	22
					科氏果蝇属 Colleisia	1
					菇果蝇属 Mycodrosophila	18
			果蝇属复组		副菇果蝇属 Paramycodrosophila	1
					果蝇属 Drosophila	185
				尖翅果蝇属组 Styloptera genus group	尖翅果蝇属 Styloptera	1
					斑果蝇属 Dettopsomyia	2
					曙果蝇属 Liodrosophila	15
					细翅果蝇属 Hypselothyrea	2

						球腹果蝇属 Sphaerogastrella	1
						暮果蝇属 Mulgravea	2
						坦博果蝇属 Tambourella	1
					双叉果蝇属组 Di cladochaeta genus group	微果蝇属 Microdrosophila	27
					线果蝇属组 Zaprionus genus group	线果蝇属 Zaprionus	7
						条果蝇属 Phorticella	6
					姬果蝇属组 Scaptomyza genus group	岛果蝇属 Nesiodrosophila	4
						拱背果蝇属 Lordiphosa	33
						姬果蝇属 Scaptomyza	15

1-3 果蝇的分布及生活史

果蝇广泛地存在于全球温带及热带气候区，而且由于其主食为腐烂的水果，因此在人类的栖息地内如果园，菜市场等地区内皆可见其踪迹。除了南北极外，目前至少有 1000 个以上的果蝇物种被发现，大部分的物种以腐烂的水果或植物体为食，少部分则只取用真菌，树液或花粉为其食物。

果蝇的生活史可分为下列几个时期：

卵期	静止停滞于基质表面	1 天
----	-----------	-----

幼虫期 1	于基质表面取食	1 天
幼虫期 2	于基质上下蠕动翻爬取食	1 天
幼虫期 3	于基质上下蠕动翻爬取食	3 天
蛹	静止停滞于瓶壁	5 天
成虫	羽化后待其外骨骼与翅膀干燥硬化	1 至 3 小时
成虫	成虫, 飞翔活动	30 至 50 天

果蝇生活史在 25℃ 下由卵至成虫约需 11 天, 在 18℃ 则加倍, 在 16℃ 则为 3 倍。其它因素如过度拥挤与食物不足皆会影响果蝇在试验状况下之生育。

雄果蝇于羽化后 12 小时可达到性成熟, 雌果蝇则于羽化后 8 小时可达到性成熟。雌果蝇在 25℃ 下每小时可产卵 2~20 粒, 在 16℃ 其产卵速率只有最适状况下之 20%, 超过 32℃ 则停止产卵。雌果蝇一次交配所得精子可供 6~8 授精所需, 雌果蝇交配后即不再欢迎再次之交配。雄果蝇一天可交配十只雌果蝇。未交配之雌果蝇称为处女蝇, 在受到雄果蝇产生之性费落蒙刺激下, 仍然会产下不孕卵。

生物秀-专心做生物 www.bb100.com

2 果蝇在生命科学研究上的意义

2-1 摩根的大发现——白眼突变

我们谈到果蝇就不能不提到摩根的大发现——白眼突变。当然, 我认为, 摩根并没有什么值得炫耀的, 因为白眼突变在果蝇中是比较常见的, 也就是说如果摩根不发现果蝇的白眼突变其他的科学家也早晚会发现, 正如爱因斯坦发现狭义相对论一样。但是, 白眼突变本身和性连锁遗传对生命科学研究具有重要的意义, 限于篇幅, 白眼果蝇的发现和性连锁遗传在这里就不做具体的介绍了, 但有一句话必须说明, 那就是在白眼果蝇发现以后, 对于人类来说, 生命科学再也不同了!

2-2 果蝇作为实验材料的优点

果蝇这种实验材料是 1908 年在纽约冷泉港卡内基实验室工作的卢茨 (F·E·Lutz) 向摩根推荐的。这是一种常见的果蝇, 称为“黑腹果蝇” (*Drosophila melanogaster*)。

实验材料的选取往往是决定研究工作成功与否的关键, 它在遗传学发展史中表现得尤为突出, 不仅摩根在选用果蝇前后的局面表明了这一点, 而且孟德尔选用豌豆, 以及后来分子遗传学家们选用真菌、细菌 (特别是大肠杆菌) 和噬菌体都证明了这一点。可以说, 遗传学发展史中, 每一次适合实验材料的选取都导致了一次学科发展的飞跃。以哺乳动物为实验材料, 饲养管理一般都较复杂, 生长

期又长,而且由单基因控制的性状少而难寻,所以,一般不适合遗传学理论研究。这也许是遗传学基本定律首先从植物中发现的主要原因。而果蝇体型小,体长不到半厘米;饲养管理容易,既可喂以腐烂的水果,又可配培养基饲料;一个牛奶瓶里可以养上成百只。果蝇繁殖系数高,孵化快,只要1天时间其卵即可孵化成幼虫,2-3天后变成蛹,再过5天就羽化为成虫。从卵到成虫只要10天左右,一年就可以繁殖30代。果蝇的染色体数目少,仅3对常染色体和1对性染色体,便于分析。作遗传分析时,研究者只需用放大镜或显微镜一个个地观察、计数就行了,从而使得劳动量大为减轻。

2-3 果蝇:“培养”诺贝尔奖得主的小昆虫

摩根1933年因发现了果蝇白眼突变的性连锁遗传,提出了基因在染色体上直线排列以及连锁互换定律被授予诺贝尔奖。1946年,摩根的学生,被誉为“果蝇的突变大师”的米勒,证明X射线能使果蝇的突变率提高150倍,因而成为诺贝尔奖获得者。在近代发育生物学研究领域,果蝇的发生遗传学独领风骚。1995年,诺贝尔奖再次授予三位在果蝇研究中辛勤耕耘的科学家。果蝇为进一步阐明基因-神经(脑)-行为之间关系的研究提供了理想的动物模型。

总之,近一个世纪以来,果蝇遗传学在各个层次的研究中积累了十分丰富的资料。人们对它的遗传背景有着比其他生物更全面更深入的了解。作为经典的模式生物,果蝇在未来的遗传学研究中将发挥更加巨大而不可替代的作用。

3 现代果蝇研究的最新进展

现代果蝇研究已经远不止停留在研究白眼突变和连锁互换规律的层次上了,更多的科学家关注着怎样使果蝇的研究更好地为人类服务,又由于果蝇在各个方面与人类有着惊人的相似之处,因此,人们将它应用于癌症疗法;全球暖化与气候变迁的初期预警系统;阿兹海默氏症与亨丁顿氏舞蹈症等神经退化失调症;以及酒瘾与药瘾遗传,还有失眠与时差的研究等等诸多领域。下面,本文仅就个别引起广泛注目的新成果做一简要介绍。

3-1 果蝇具有简单抉择行为

为了判断果蝇是否具有简单抉择行为,和产生这种简单抉择行为的原因,科学家们做了如下实验:

在实验前,先在果蝇的头—背之间用由紫外光可固化的胶粘上一个V形挂钩,这样就限定了果蝇的头与胸之间的转动自由度,使得当果蝇被挂在飞行模拟器的扭矩探头的悬丝上时,只能有一个在水平方向的旋转自由度,一旦将果蝇的视觉目标(在白色圆筒的概念上的四等分区间的中心等高位置上,有正置的黑色“T”英文字母,和倒置的“T”英文字母。在圆筒壁上相邻的90度两象限的T图形方位不同,相对象限的T图形相同)与果蝇的飞行扭矩之间构成闭环,形成负反馈,果蝇就可以通过自身飞行扭矩来调控模式位置和角速度,就如同汽车司机通过方向盘来把握汽车方向,驾驶汽车一样。在视觉操作式条件化过程中,科学家们设定了朝着其中的一种T图形的飞行方向为“禁飞区”,一旦这个T图形进入了果蝇视觉感受野正前方的90度象限,果蝇就立刻受到由计算机在线控制的“热击”的惩罚。果蝇立刻用自身扭矩控制飞行方向,躲避惩罚,使得另一个

图形进入果蝇视觉正前方的 90 度区域,“热击”就立刻被计算机关断,果蝇经过若干次反复,就会“悟出”并记住什么样的 T 图形出现时是与“热击”相关联的。

在实验中,果蝇看到的是同时具有颜色和形状的彩色图形。先训练果蝇喜欢绿色的正置 T 形,而厌恶蓝色的倒置 T 形。然后改变图形使其形状相同,发现果蝇会根据颜色选择绿色图形,而回避蓝色图形。或者消去原有图形的颜色,发现果蝇会选择 T 图形而回避 T 图形。这证明果蝇在训练中已经同时获取了有关色彩和图形的知识。

然后研究人员让这些经过训练的果蝇在蓝色 T 和绿色 T 之间作选择。这时由于颜色和形状提供的线索互相矛盾,果蝇会陷入两难的困境。通过比较几种果蝇的抉择行为,发现:正常的野生型果蝇(WTB)可以根据线索强度对比变化,果断做出最为有利的选择,而通过基因突变或生化方法导致蘑菇体缺失的果蝇则犹豫不决,不能做出稳定的抉择。

在这种类似决策的行为中,科学家们猜想果蝇脑内的蘑菇体结构可能发挥着关键作用。蘑菇体是果蝇脑内的重要结构,1850 年蘑菇体的发现者曾经猜想它是果蝇脑内产生“自由意志”和实施“智能控制”的地方。实验中,科学家们发现的蘑菇体在果蝇的类认知行为中起着重要作用,从某种程度上验证了 1850 年蘑菇体的发现者的猜想,起着一种补充的作用。

这个发现对人类的意义现在还不好说。人脑中并没有蘑菇体,与此同时,果蝇脑只有 30 万个神经元,人脑则有 1000 亿个,两者不可简单类比。但作为模式动物,果蝇脑中的细胞和分子过程,与高等动物可能有相似性,这意味着在果蝇身上得到的知识,可能对研究人及高等动物的决策行为有借鉴作用。

3-2 果蝇也有“同性恋者”

在美国的一家实验室中,某些果蝇的行为令人有点困惑,罐里的雌果蝇挤成一团,而雄果蝇却以通常追逐异性时才有的狂热在同性之间“寻欢作乐”,相互摩擦生殖器。这是科学家使这些果蝇变成了“同性恋者”,他们把一种基因移植到了果蝇体内,导致它们表现出“同性恋”行为,更为重要的是,与此相关的基因也存在于人类身上,虽然尚无迹象表明该基因影响人的性取向。虽然并非一个基因就能使人变成同性恋者,但这项研究对基因构成如何通过一系列复杂的生化反应影响性倾向这个问题或许会有新启迪。

3-3 “糖尿病果蝇”

美国斯坦福大学研究人员新培育出一种“糖尿病果蝇”,并希望能借助这些小“患者”更深入研究人类糖尿病的发病机理,进而寻找新的治疗途径。研究人员发现,果蝇的大脑中也存在着控制胰岛素产生的细胞。他们设法使一些果蝇幼虫大脑中此类细胞失去正常工作能力,结果培育出了“糖尿病果蝇”。“患病”的果蝇幼虫不仅个头异常小,发育为成年果蝇的速度明显要慢,而且缺乏胰岛素的果蝇幼虫体内血糖水平也出现升高。研究还显示,果蝇大脑中控制胰岛素产生的细胞会向果蝇心脏传递信号,然后再通过神经系统调节胰岛素进入果蝇循环系统,这与人类的胰岛控制胰岛素进入血液的过程有些类似。因此,科学家们希望对于“糖尿病果蝇”的研究能够对人类糖尿病的治疗和预防有所帮助。

3-4 果蝇胚胎发育并不只受基因影响

法国国家研究中心科学家最近通过实验发现,果蝇胚胎的发育可能因外力的影响而改变。这一发现动摇了过去一直认为其发育只受基因影响的观点。

该中心的一个研究小组经实验发现,果蝇胚胎细胞中某些控制发育的基因对外力非常敏感。当有机械性外力作用到胚胎细胞上时,这部分基因就无法正常“表达”。果蝇胚胎的正常发育也因此受到影响,肌体发育要么早熟,要么某些器官发育不足。

胚胎的正常发育一般是,胚胎细胞按照各种基因的“程序指令”不断分化成长,从而发育成各种器官和身体组织。

除了果蝇,这个研究小组还没有研究过外力对其它昆虫和动物胚胎的影响,不过这个研究成果有可能为胚胎研究提供新的思路。当然,果蝇胚胎发育并不只受基因影响的发现再次提醒人们,现有的克隆以及胚胎干细胞移植技术,由于存在人为外力对细胞的影响,因此具有许多不稳定性,这些技术还有待进一步完善。

3-5 “Indy”使果蝇长寿

科学家已经知道如何延长果蝇的寿命,这一最新研究成果可能对维护人类的健康具有积极意义。

果蝇的正常寿命是 37 天左右,但是,当科学家们改变了果蝇体内的一种起着储存及使用能量作用的基因后,果蝇的寿命都延长到了 69—71 天,有一些果蝇甚至活了 110 天。科学家将这种变异基因取名为“Indy”(I'm not dead yet“我还没有死”的英文字头缩写)。

由于人类有着和果蝇类似的 DNA 排列,上述研究成果将有助于科学家了解人类的衰老过程,它为今后旨在延长寿命的药物治疗法提供了方向。

科学家们表示,“Indy”这种变异基因之所以能延长果蝇的寿命,主要是因为它可以对果蝇细胞级别的能量吸收进行限制,即让果蝇的细胞节食。这意味着,人类有可能研制出一种既能延长寿命,又能控制体重的药物。

这项研究的一个主要发现是:果蝇不仅可以延长寿命,而且,还可以保持高质量的生活,也就是说延长寿命没有以降低生命质量为代价。

“Indy”是第二种可以延长果蝇寿命的变异基因。第一种名为“玛士撒拉”(Methuselah)的变异基因,可以使果蝇的寿命延长 35%。但科学家们还不清楚“玛士撒拉”的工作原理。

人们一直以来做想得到的就是长生不老,现代生物技术已经让人们看到了一丝希望,通过果蝇长寿基因的研究,人们希望虽然不能长生不老,但至少可以延年益寿。

3-6 帕金森氏症的新模型

一种在果蝇身上开发出的帕金森氏症新模型,被认为对于这种疾病的研究具有重大价值,因为科学家可利用专为果蝇开发的一系列强大的基因工具来研究这种疾病。虽然果蝇与人类相差悬殊,但该模型却能很好地重现人类帕金森氏症的

主要特征。为 α -synuclein (一种丰富的、功能未知的神经蛋白) 编码的基因发生突变,可在家族性帕金森氏症患者身上导致神经发生,而在果蝇身上产生这一动物模型的正是同样的基因突变。运用现代的基因技术新手段,人们可以通过对果蝇的研究加深对神经疾病的了解,并由此发现根治帕金森氏症的方法。

3-7 果蝇基因图谱:45%的错误?

在这里本文不得不提到的一个严肃的话题就是关于果蝇基因图谱的错误的问题。这不仅仅是因为它的错误会对人类基因图谱的成果大厦产生震动,更是涉及到严谨的科学品质。

美国斯坦福大学生物信息学家萨谬尔·卡林和他的同事在使用塞莱拉公司的果蝇基因图谱时发现了许多错误,他和几位同事合作,对塞莱拉公司已经公布的果蝇基因图谱进行了认真的核查,发现其中 29%“完全正确”,26%基本正确,而剩下的 45%不是存在“轻微缺陷”,就是有“严重错误”。

塞莱拉公司是美国马里兰州的一家私营公司,2000年3月它公布了果蝇基因图谱,6月又与共有6国参加的人类基因图谱计划组一起,公布人类基因图谱草图。这一成果被称为2000年世界科技界的最重大成果,如今却受到斯坦福大学科学家的质疑,人们不禁要联想到如果果蝇基因图谱存在错误,那么塞莱拉公司公布的人类基因图谱怎么样呢?人类基因图谱计划组的成果又怎么样呢?

然而,人类在攀登科学高峰的道路上本来就是坎坷前行的,来自任何方面的困难和挫折都不能阻止人类探索生命奥秘的步伐,怀疑固然是重要的,但真正做出一些成绩,哪怕是50%的正确性也应该得到应得的鼓励。

挖掘果蝇过去百年的实验生命,已经发表的论文早就有十万篇了,而且每天都有更新的论文出炉,除非发疯,或是为了学术目的,否则不会有人进行那样的探索。但人们却一直在不懈地探索着,本文作者没有什么别得目的,一方面是为了完成作业,而另一方面更重要得是透过冰山一角让人们了解一个短暂的生命如何协助我们确立生物学知识的边界……

参考文献:

- 刘凌云 郑光美等 普通动物学(第三版) 高等教育出版社 1997
- 薛万琦 赵建铭等 中国蝇类(上册) 辽宁科学技术出版社 1996
- 布鲁克斯 果蝇 天下文化出版公司 2003
- 张文霞等 动物学研究 科学技术出版社 1986
- 科学时报 2002年5月16日
- 自然 2001年5月17日
- Science 2002年1月04日
- 科学探索
- 科学