

## 2A 老兵不死：百年亿蝇为哪般？

研究果蝇有什么意义？

几毫米长的昆虫，为何一百多年活跃在生物科学研究的中心？

一文不值的蝇子为何今天还是数以千计博士教授养家糊口的道具？

脑中有百亿神经细胞的人为何还不理解仅几十万神经细胞的果蝇？

1933、1946、1995、2011、2017年五次诺贝尔奖分别给九位研究果蝇的科学家，果蝇研究今天仍兴旺。

麦克阿瑟将军所谓“老兵不死”，对果蝇研究似亦适用。

### 并非罕见：国内轻视科学 国外误判果蝇

中国文化长期存在轻视理论的倾向，发展到文化大革命期间表现突出，导演出令人记忆深刻的电影镜头：农学院（彼时所谓“共产主义劳动大学”）的教授在上课的时候，讲“马尾巴的功能”。这种故意将教育和科学推到极端以便嘲笑的做法，今天虽不很多，但并未绝迹。与其相似的否定自然科学的思维，在中国和中文世界有各种翻版不断出现。典型的是做应用和做技术的轻视做科学和做基础的，不过轻飘飘否定基础科学逻辑的延伸，等同文革期间的说法：知识分子无用，既不能做工，又不能务农。也就是说所有不是工人、农民的人都是寄生虫，要按原始社会设计现代社会、否定历史自然发展的科学和文化等方面的职业。当时讥笑弱勢的教授貌似俏皮的剧作家，映照了反智的文化，实践证明历史的笑料是导致剧作的政治负责人、而不是教授。

哈佛大学教授不刻意歪曲科学，但也曾误判果蝇研究的重要性。比如，William Wheeler 于1923年轻蔑地称遗传学为生物学参天大树上一个自我陶醉的、根基有限的“亲爱的小肢芽”，而哈佛大学古植物学家 Jeffrey 到1925年还看不上果蝇研究。我们现在知道，被历史所扬弃是他们的判断和言论。

也常有人以为可以告别果蝇，却有其他科学家认为果蝇仍大有可为，果蝇研究不断给人类以启示。

### 果蝇研究的历程

果蝇（fruit flies）是英文俗称，拉丁名 *Drosophila* 原意“爱露”（露水的露）。果蝇取材方便，香蕉、苹果放在窗户能收集果蝇。亚里士多德时代就记载了果蝇，1910年美国遗传学家摩尔根以果蝇作为研究工具发表论文，他和学生奠定了果蝇的百年辉煌。

1933年诺贝尔奖给摩尔根，因为他自己与学生从1910年到1915年为主，用果蝇的研究完善和丰富了基因的染色体学说；

1946年诺贝尔奖给摩尔根的学生 Muller，他在1927年用果蝇发现用X线可以诱导遗传突变，确定遗传突变有物理基础；

1995年诺贝尔奖给摩尔根学生 Sturtevant 的学生 Ed Lewis、以及德国的 Christiane Nüsslein-Volhard 和美国的 Eric Wieschaus，他们用果蝇研究发育，Lewis 是1950到1970年代的工作，Nüsslein-Volhard 和 Wieschaus 是1970年代末期到1980年代的工作，Nüsslein-Volhard 和 Wieschaus 的工作导致全世界研究果蝇的第二次高潮；

2011年的诺贝尔奖给在法国工作的 Jules Hoffman，他用果蝇研究先天免疫，主要工作出现于1995年，当时已经是第二次果蝇研究高潮的尾端，很多人认为果蝇又要过时了。他和同事在果蝇发现对抵抗细菌感染果蝇重要的基因 Toll，而此前 Nüsslein-Volhard 和其他实验室的研究发现 Toll 编码的蛋白质及其相关的信号转导通路参与果蝇腹背轴的形成。Hoffman 等发现此信号转导通路从 Toll 受体开始不仅参与腹背轴形成、也参与抗感染，而在配体 Spatzle 以上只参与腹背轴形成、不参与抗感染。不久，多个实验室--耶鲁大学的 Charles Janeway 和德州大学西南医学中心的 Bruce Beutler 等--多个实验室证明 Toll 类似的蛋白质在哺乳类也参与先天免疫。

生物钟的分子机理，代表性科学家为已故的加州理工学院 Seymour Benzer、Rockefeller 大学的 Michael Young、Brandeis 大学的 Jeffrey Hall 和 Michael Rosbash。他们的工作揭示了参与生物钟的基因，其后 Joseph Takahashi 等发现小鼠生物钟的分子，证明从果蝇到人有极为相似的机理。Benzer 去世后，2017年 Jeffrey Hall、Michael Rosbash 和 Michael Young 获诺奖。

研究果蝇直接对于遗传学、演化、发育生物学起了关键作用、对神经生物学起了重要作用、对细胞生物学和免疫学起了作用，而通过遗传学推动了多个基础和应用学科的发展，间接影响很广。

### 果蝇还没老死？

一百多年后，果蝇仍然是很多人使用的研究工具，而且不断出现重要发现。很多机构仍然重

视果蝇研究,例如,美国最大的慈善机构休斯医学研究所(HHMI),近年新建研究部门(称 Janelia farm)主要的目标是神经环路和现代成像,而这两个方向目前都有相当大的力度是以果蝇的神经系统为对象。

果蝇研究为何经久不衰?

从研究方面来说,最早用果蝇是因为养起来容易(给点香蕉、苹果泥都可以)、繁殖快。从遗传学来说,果蝇染色体数量少只有4对,其中第四号染色体很小。到1933年以后,果蝇多线型染色体的发现,便于研究基因与染色体的关系、容易对有些基因进行物理定位(如果突变影响了可见的染色条带)。基因条带从此用了几十年,一直到果蝇基因组测序后才很少人用。

一种生物为很多研究者所用,不同研究者制造不同工具与大家共享,导致该生物体成为模式生物。斯坦福大学的 David Hogness 在1970年代与大家共享克隆果蝇基因的方法。1982年,当时在 Carnegie Institute of Washington 的 Rubin 与 Allan Spradling 发明 P 转座子介导的果蝇转基因方法,以此衍生了多个方法,如1987年瑞士的 O'Kane 与 Gehring 发明果蝇的 enhancer trap,1988年美国的 Lynn Cooley 与 Spradling 用 P 转座子进行插入性遗传突变等等。德国的 Tautz 与 Pfeifle 于1989年发明用非同位素方法进行原位杂交,改进了基因表达的检测。1989年美国芝加哥大学的 Golic 与 Linquist 将酵母 Flp/FRT 系统引入果蝇有利于果蝇遗传分析,1993年加州大学伯克利分校的许田与 Rubin 将其衍生后用于嵌合体分析。1993年哈佛医学院的 Brand 与 Perrimon 将细菌 Gal4-UAS 引入果蝇,历经二十年很多人通过用它进行基因表达的时间和空间控制。1999年斯坦福大学的骆利群与李次明很巧妙地建立 MARCM 方法,可以分析单个细胞基因差别带来的表型(Lee and Luo, 1999)。2000年,落后于老鼠十几年后, Golic 和他的中国研究生荣当时在犹他大学终于发明了果蝇的基因剔除技术(Rong and Golic, 2000)。可逆性抑制神经递质释放的技术(Kitamoto, 2001),迄今只能在果蝇做。今天,果蝇还被作为研究癌症和其他疾病的模型(Brumby and Richardson, 2005; Bilén and Bonini, 2005; Harvey *et al.*, 2013; Gonzalez, 2013)、并可用以筛选治疗方法和药物(Gonzalez, 2013)。

果蝇的研究对高等动物有什么意义?这取决于研究的问题。基本的遗传学规律从果蝇到人很相似。而参与具体生物学过程的基因,就不是很容易事先预计是否相似。有些看起来好像应该相关的,后来发现无关。如果蝇的性决定(形成雄性还是雌性果蝇),取决于 XY 和 XX 染色体,表面上好像和人相似,其实不同。1980年代、1990年代发现果蝇和人的性决定基因后,它们用的基因绝大多数毫不相同。有些生物学过程,果蝇和人好像很不一样,却有相似的分子机理。胚胎发育的基因就是很好的例子。果蝇胚胎是功能合胞体,在早期胚胎分裂时,只有细胞核分裂,没有细胞膜分裂,直到几千个细胞核再开始形成细胞膜,变成分开的细胞。而哺乳类胚胎,当然是一个细胞分裂成为两个细胞,几千个都是分开的细胞,而不是几千个细胞核共用一个细胞。这样巨大的差别使很多人认为研究果蝇早期发育可能对人类无意义,是科学家浪费钱钻牛角尖。但是,研究了控制果蝇发育的基因后,找它们的哺乳类(包括人类)的相应基因,结果不仅在原理上果蝇和人相似,而且在有些具体基因上也相似。因此,研究果蝇的发育为研究高等动物的发育带来了根本的突破。

麦克阿瑟引言的后半句是“战士只消隐”,果蝇何时 fade,恐怕不是目前在世的人能见到。一个生物是否用到尽头?下一个前沿是什么?这样的问题只有少数人能回答正确,而且需要冒险。多数人要等到结果出来后,才恍然大悟赶紧跟风放弃一个生物,或跟上使用一种生物,研究一些新的问题。

### 进一步阅读

- Bilen J, Bonini NM (2005) *Drosophila* as a model for human neurodegenerative disease. *Annual Review of Genetics* 39:153-171.
- Brand AH, Perrimon N (1993) Targeted gene expression as a means of altering cell fates and generating dominant phenotypes. *Development* 118:401-415.
- Brumby AM, Richardson HE (2005) Using *Drosophila melanogaster* to map human cancer pathways. *Nature Review Cancer* 5:626-639.
- Cooley L, Kelley R, Spradling A (1988) Insertional mutagenesis of the *Drosophila* genome with single P elements. *Science* 239:1121-1128.
- Golic KG, Lindquist (1989) The FLP recombinase of yeast catalyzes site-specific recombination in the *Drosophila* genome. *Cell* 59:499-509.
- Gonzalez C (2013) *Drosophila melanogaster*: a model and a tool to investigate malignancy and identify new therapeutics. *Nature Review Cancer* 13:172-183.
- Harvey KR, Zhang X, Thomas DM (2013) The Hippo pathway and human cancer. *Nature Review Cancer* 13:246-257.
- Jeffrey EC (1925) *Science* 62:3-5.
- Kitamoto T (2001) Conditional modification of behavior in *Drosophila* by targeted expression of a temperature-sensitive shibire allele in defined neurons. *Journal of Neurobiology* 47:81-92.
- Kosman D, Mizutani CM, Lemon D, Cox WG, McGinnis, Bier E (2004) Multiplex detection of RNA expression in *Drosophila* embryos. *Science* 305:846.
- Lee T, Luo L (1999) Mosaic analysis with a repressible cell marker for studies of gene function in neuronal morphogenesis. *Neuron* 22:451-461.
- O’Kane CJ, Gehring WJ (1987) Detection in situ of genomic regulatory elements in *Drosophila*. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 84:9123-9127.
- Rong YS, Golic KG (2000) Gene targeting by homologous recombination in *Drosophila*. *Science* 288:2013-2018.
- Rubin GM and Spradling AC (1982) Genetic transformation of *Drosophila* with transposable element vectors. *Science* 218:348-353.
- Rubin GM and Lewis EB (2000) A brief history of *Drosophila's* contributions to genome research. *Science* 287:2216-2218.
- Tautz D, Pfeifle C (1989) A non-radioactive in situ hybridization method for the localization of specific RNAs in *Drosophila* embryos reveals translational control of the segmentation gene hunchback. *Chromosoma* 98:81-85.
- Wheeler WM (1923). The dry-rot of our academic biology. *Science* 57:61-71.
- Xu T, Rubin GM (1993) Analysis of genetic mosaics in developing and adult *Drosophila* tissues. *Development* 117:1223-1227.

### Toll 与先天免疫

- Lemaitre B, Meister M, Govind S, Georgel P, Steward R, Reichhart JM, Hoffmann JA (1995) Functional analysis and regulation of nuclear import of Dorsal during the immune response in *Drosophila*. *European Molecular Biology Organization Journal* 14:536-545.
- Lemaitre B, Nicolas E, Michaut L, Reichhardt J-M, Hoffman JA (1996) The dorsoventral regulatory gene cassette *spätzle/Toll/cactus* controls the potent antifungal response in *Drosophila* adults. *Cell* 86:973-983.
- Williams MJ, Rodriguez A, Kimbrell DA, Eldon ED (1997) The 18-wheeler mutation reveals complex antibacterial gene regulation in *Drosophila* host defense. *European Molecular Biology Organization Journal* 16:6120-6130.
- Medzhitov R, Preston-Hurlburt P, Janeway CA Jr (1997) A human homologue of the *Drosophila* Toll protein signals activation of adaptive immunity. *Nature* 388:394-397.
- Rock FL, Hardiman G, Timans JC, Kastelein RA, Bazan JF (1998) A family of human receptors structurally related to *Drosophila* Toll. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 95:588-593.
- Yang RB, Mark MR, Gray A, Huang A, Xie MH, Zhang M, Goddard A, Wood WI, Gurney AL, Godowski PJ (1998) Toll-like receptor-2 mediates lipopolysaccharide-induced cellular signalling. *Nature* 395:284-288.
- Poltorak A, Smirnova I, He X, Liu MY, Van Huffel C, McNally O, Birdwell D, Alejos E, Silva M, Du X, Thompson P, Chan EKL, Ledesma J, Roe B, Clifton S, Vogel SN, Beutler B (1998) Genetic and physical mapping of the *Ips* locus: identification of the Toll-4 receptor as a candidate gene in the critical region. *Blood Cells Molecules and Diseases* 3:340-355.
- Kirschning CJ, Wesche H, Merrill Ayres T, Rothe M (1998) Human Toll-like receptor 2 confers

responsiveness to bacterial lipopolysaccharide. *Journal of Experimental Medicine* 188:2091-2097.

Poltorak A, He X, Smirnova I, Liu MY, Huffel CV, Du X, Birdwell D, Alejos E, Silva M, Galanos C, Freudenberg M, Ricciardi-Castagnoli P, Layton B, Beutler B (1998) Defective LPS signaling in C3H/HeJ and C57BL/10ScCr mice: mutations in Tlr4 gene. *Science* 282:2085-2088.

Qureshi ST, Lariviere L, Leveque G, Clermont S, Moore KJ, Gros P, Malo D (1999) Endotoxin-tolerant mice have mutations in Toll-like receptor 4. *Journal of Experimental Medicine* 189:615-625.