

文章编号 : 1004-0374(2006)05-0425-05

# 生命科学与人类疾病研究的重要模型——果蝇

万永奇, 谢 维\*

(东南大学遗传学研究中心, 教育部发育与疾病相关基因重点实验室, 南京 210009)

**摘 要:** 黑腹果蝇(*Drosophila melanogaster*)是生物学研究中最重要模式生物之一, 它在遗传的染色体理论建立中起到非常重要的作用。由于果蝇自身独特的优势, 20 世纪 70 年代以来, 它又在发育生物学、神经科学、人类疾病研究等领域得到广泛应用, 作出许多新的重要贡献。果蝇在神经退行性疾病研究中是非常有用的模型。可以预期, 随着研究手段的丰富及科学的发展, 果蝇将作为一种理想的模式生物在生物医学中发挥更大的作用。

**关键词:** 模式生物; 果蝇; 基因组; 基因功能; 疾病模型

**中图分类号:** Q969.462.2; Q95-33 **文献标识码:** A

## *Drosophila*: an important model organism for understanding basic biological and human disease mechanisms

WAN Yong-Qi, XIE Wei\*

(Genetics Research Center, Southeast University, Key Laboratory of Developmental Genes and Human Disease, Ministry of Education, Nanjing 210009, China)

**Abstract:** As one of the most classical model organisms, *Drosophila melanogaster* has been instrumental for the establishment of the chromosome theory of genetics. After 1970s, investigators take the unique advantages of *Drosophila* to make many new finds in developmental biology, neuroscience and human disease research. *Drosophila* is a very powerful model for neurodegenerative diseases. It may be anticipated that *Drosophila* will continue to be an ideal model organism and help us to understand the basic biological and human disease mechanisms greatly in the future.

**Key words:** model organism; *Drosophila melanogaster*; genome; function of gene; model for disease

### 1 研究历史与贡献

黑腹果蝇(*Drosophila melanogaster*)是生物学研究中最重要模式生物之一, 20 世纪初, Morgan 选择黑腹果蝇作为研究对象, 通过简单的杂交及子代表型计数的方法, 建立了遗传的染色体理论, 奠定经典遗传学的基础并开创利用果蝇作为模式生物的先河<sup>[1]</sup>。1927 年, Morgan 的学生 Muller 发现放射线可以导致遗传损伤和突变, 从而可以进行人工诱变。20 世纪 30 年代, Painter 和 Bridges 发表了果蝇的多线染色体图, 为基因组的物理图谱奠定基

础。Lewis、Nusslein-Volhard 与 Wiesschaus 由于在胚胎早期发育遗传机制的重大发现而获得了 1995 年的诺贝尔医学或生理学奖<sup>[2]</sup>。这些成就也反映了模式生物果蝇在生命科学研究中的重要地位(表 1)。

利用果蝇进行遗传学研究的历史悠久, 对其染色体组成和表型、基因编码和定位的认识, 都是其他生物无法比拟的。20 世纪 80 年代以来, 针对果蝇的基因组操作取得了重大进展, 在果蝇中发展出一系列有效技术, 许多这样的技术如今已应用到其他后生动物, 但有些技术仍然只能应用于果蝇<sup>[3-4]</sup>,

收稿日期: 2006-07-24

作者简介: 万永奇(1978—), 男, 博士研究生; 谢 维(1963—), 男, 博士, 教授, 博士生导师, \* 通讯作者。

表1 生物学中以果蝇为模式生物取得的成就或重大进展<sup>[1,5]</sup>

时间	主要贡献人	成就或重大进展
1910~1915	Morgan 等( <i>Am Sci</i> , 1965)	遗传的染色体学说(1933 年获诺贝尔奖)
1913	Sturtevant ( <i>J Exp Zool</i> , 1913)	构建了第一张遗传图谱并表明基因以线性方式排列
1914~1916	Bridges ( <i>Science</i> , 1914; <i>Genetics</i> , 1916)	证明基因位于染色体上, 排除了染色体与基因是相互独立的遗传因子的可能性
1918	Muller ( <i>Genetics</i> , 1918)	引入平衡子概念, 使得致死突变可以杂合体方式稳定保持
1927	Muller ( <i>Science</i> , 1927)	发现放射线诱导遗传物质损伤、突变(1946 年获诺贝尔奖)
1934	Painter ( <i>J Hered</i> , 1934)	绘制第一张果蝇多线染色体图
1935~1938	Bridges ( <i>J Hered</i> , 1935; <i>Genetics</i> , 1938)	发表精确果蝇多线染色体图
1936	Beadle, Ephrussi ( <i>Genetics</i> , 1936)	区分基因产物的组织自主性与非自主性需求(Beadle 获 1958 年诺贝尔奖源于果蝇研究)
1967	Gateff, Schneiderman ( <i>AM Zool</i> , 1967)	首次分离出肿瘤抑制基因突变
1970	Lindsley, Sandler ( <i>Genetics</i> , 1972)	利用 X 射线造成主要常染色体大片段复制与缺失
1974~1979	Hogness ( <i>Cell</i> , 1974; <i>PNAS</i> , 1975; <i>J Supramol Struct</i> , 1979)	首次通过随机克隆建立基因组文库并对基因进行定位克隆
1978	Lewis ( <i>Nature</i> , 1978)	发现同源异型框基因突变导致发育异常(1995 年获诺贝尔奖)
1980	Nusslein-Volhard, Wieschaus ( <i>Nature</i> , 1980)	基因组水平突变筛选, 鉴定出一系列胚胎早期发育的重要基因(1995 年获诺贝尔奖)
1982	Rubin, Spradling ( <i>Science</i> , 1982)	利用转座子元件制备转基因果蝇并首次实现表型拯救
1987	O'Kane, Gehring ( <i>PNAS</i> , 1987)	基于表达模式筛选基因的增强子陷阱技术
1988	Spradling ( <i>Science</i> , 1988)	利用转座子元件进行大规模插入诱变
1989	Golic, Lindquist ( <i>Cell</i> , 1989)	定点同源重组技术产生染色体重排
1993	Brand, Perrimon ( <i>Development</i> , 1993)	双组分控制的异位基因表达系统
1993	Xu, Rubin. ( <i>Development</i> , 1993)	嵌合体分析技术
1999	Misquitta, Paterson ( <i>PNAS</i> , 1999)	果蝇整体的 RNA 干扰技术
2000	Rong, Golic ( <i>Science</i> , 2000)	果蝇的定点基因敲除技术
2000, 2005	果蝇基因组计划及 Celera 公司 ( <i>Science</i> , 2000, 2004)	果蝇全基因组测序完成, 成为对人类基因组注释 (ENCODE*)的理想模型

\*ENCODE : ENCyclopedia Of DNA Elements

如增强子陷阱技术、定点同源重组技术、双组分异位基因表达系统、嵌合体分析及果蝇中基因定点敲除技术等。这些技术大大丰富了利用果蝇为模型的研究手段。基于清晰的遗传背景和便捷的遗传操作, 果蝇在发育生物学、生物化学、分子生物学等领域都占据了不可替代的位置, 在神经科学领域也得到越来越广泛的应用, 总之, 近一个世纪以来, 果蝇在生物学舞台上占有举足轻重的地位, 是一种理想的模式生物, 不论是在过去、现在还是将来, 它为人类探索生命真谛做出的贡献都是不可磨灭的。

## 2 果蝇作为模式生物的优势

果蝇是一种体长约 3mm 的昆虫, 因其常聚集在腐烂的水果周围而得名果蝇(fruit fly)。果蝇作为

模式生物的优势主要有体积小、易于操作、饲养简单、成本低廉、生命周期短(约两周)、繁殖力强、子代数量多, 以及便于进行表型分析、有利于一般实验室使用等。一百余年的研究积累了很多有关果蝇的知识与信息, 制备了大量的分布于数以千计的基因中的突变体, 果蝇还有许多携带便于遗传操作的表型标记、分子标记或其他特性的特征染色体, 这些工具可以进行大规模基因组筛选分离一系列可见或致死表型, 甚至可以分离那些只在突变个体的第二或第三代才表现的表型<sup>[6]</sup>。2000 年, 果蝇全基因组测序基本完成, 全基因组约 165 Mb (人类基因组约 3 300Mb, 约有 30 000 个基因)。编码蛋白的基因有 13 600 种, 约一半蛋白与哺乳动物蛋白有序列同源性, 而另一种常用的模式生物线虫只有

36%。超过60%的人类疾病基因在果蝇中有直系同源物。肿瘤、神经疾病、畸形综合征、代谢异常与肾脏疾病中的基因有果蝇同源物的可能更大<sup>[7]</sup>。因此,可以以果蝇为模型研究这些人类疾病的发病机制。全基因组测序的完成使得反向遗传学(reverse genetics)操作更为简便易行,更凸显出果蝇在后基因组时代作为模式生物的重要性与优势。果蝇作为模式生物的优势还在于,许多基因、基本的生化途径及信号通路从果蝇到人高度保守。在很多情况下,果蝇的单个基因便具有哺乳类多个相关家族成员的功能,如果蝇的p53基因相当于人p53、p63、p73基因共同的祖先。果蝇中相对较少的基因数目以及几乎没有重复基因的现象使其成为基因组遗传分析理想的对象。

### 3 果蝇作为模式生物的应用

果蝇作为遗传学研究的经典模式生物,用以阐明真核生物遗传学的基本原理与概念,包括性别决定的染色体结构基础、遗传连锁、染色体动力学与行为等。20世纪70年代以来,果蝇广泛应用于发育生物学研究,以了解一个相对简单的受精卵如何演变成复杂的生物体的,包括胚胎发育<sup>[8-9]</sup>,各种成体器官的形成<sup>[10-11]</sup>,如眼睛、翅膀、腿、脑、心脏等器官是如何发育而来。神经生物学研究方面,果蝇也是一个很好的模型,通过它研究神经系统的发育和高级神经活动与行为机制<sup>[12-13]</sup>。果蝇作为模式生物已在生物学的各个领域得到广泛应用。近年来利用果蝇对神经元变性、血管形成、天然免疫反应、干细胞的决定与维持、细胞与组织极性、信号传导、生长控制、行为的神经控制和器官发生等过程的遗传和细胞机制有了很多认识。作为研究人类疾病发病机制的重要模型,果蝇主要用于肿瘤、神经退行性疾病、代谢疾病等方面的研究。在药物开发与筛选药物新作用靶点中也有非常广泛的应用<sup>[14-15]</sup>。果蝇还可作为传播人类疾病的昆虫模型,如疟蚊(疟疾)、伊蚊(登革热)等,寻找预防与治疗措施,并用于全球暖化与气候变迁的初期预警系统,以及酒瘾遗传、生物节律研究等诸多领域,现在很难说出哪个生物学领域不曾或不将感受到果蝇的影响。

当人们分离了一个功能不明的重要哺乳动物基因的果蝇同源物时,可以利用果蝇系统丰富的遗传学方法来研究该基因的功能。果蝇基因在发育中的表达模式、功能失活表型与过表达表型均可说明该

基因的功能。在突变表型或表达模式相似及突变增强或抑制表型的基因中可以鉴定出在同一信号通路中发挥功能的其他成员。果蝇还提供了通过“修饰子筛选”鉴定相互作用基因的机会,这样就可以对人类疾病同源基因在信号通路背景下进行研究。分离果蝇信号通路中新鉴定基因的哺乳动物同源物也有助于说明哺乳动物相应的信号通路<sup>[16]</sup>。果蝇遗传学的优势在阐明肿瘤生物学、细胞周期、受体酪氨酸激酶信号方面的哺乳动物信号通路中得到充分体现<sup>[17-18]</sup>。

### 4 通过果蝇研究人类疾病

果蝇模型对研究人类疾病发病机制的贡献主要有两方面:首先,许多人类疾病基因最初鉴定为果蝇基因的同源基因,以后才发现它们参与人类发育过程的调控,如SHH(Sonic Hedgehog)基因最早作为果蝇Hedgehog基因的直系同源基因而鉴定出来,后来才发现该基因在人前脑无裂畸形中发生突变;其次,对人类疾病基因的深入认识得益于该基因的果蝇直系同源物的鉴定与研究,如,I型神经纤维瘤基因(neurofibromatosis type I, NF I),果蝇中的研究揭示了NF1与cAMP介导信号之间鲜为人知的联系<sup>[16]</sup>。因此,结合系统生物学和比较基因组学的思想,从以上两个方面应用果蝇模型研究人类疾病前景广阔。

果蝇基因组序列分析表明,超过60%的人类疾病基因在果蝇中有直系同源基因。在287种明确以突变、扩增或缺失方式改变的人类疾病基因中,178种(62%)有果蝇的直系同源基因,如参与帕金森病的tau与Parkin基因、抑癌基因p53、多发性内分泌腺瘤中的rnenin基因以及长期寻找的胰岛素基因、生长抑素、抗利尿激素、促甲状腺激素与其他激素受体基因的同源物都在果蝇基因组序列中被发现。人的肾脏与昆虫Malpighian管之间虽然有很大不同,但许多肾脏疾病基因都有果蝇的同源物<sup>[7]</sup>。对果蝇中这些人类疾病同源基因的研究将大大促进对疾病机制的了解。

在利用果蝇模型研究的人类疾病中,目前研究较多的是神经退行性疾病,包括帕金森病(Parkinson disease, PD)、阿尔兹海默病(Alzheimer disease)、多聚谷氨酰胺病(polyglutamin disease, polyQ disease)及脆性X综合征(fragile X syndrome)等<sup>[19-20]</sup>。此外,果蝇还可作为肿瘤、心血管疾病、线粒体病等的研究模型。在果蝇中建立人类神经退行性疾病模型除

了具有生活周期短、子代数多、已有许多技术和工具调控基因表达、表型与解剖结构较为清楚、全基因组序列已知、可以进行多种分子遗传学分析等优势外,由于果蝇具有复杂的神经系统与脑组织,但阻止药物到达中枢神经系统的屏障很弱,这使得可以进行大规模药物筛选,筛选新的具有治疗作用的化合物<sup>[19]</sup>。

多聚谷氨酰胺病指的是由相关基因开放阅读框中由于 CAG 重复序列(编码谷氨酰胺)的过度扩增而引起的一类神经退行性疾病,包括脊髓延髓肌肉萎缩(spinal bulbar muscular atrophy, SBMA)、亨廷顿病(Huntington disease, HD)、脊髓小脑性共济失调(spinocerebellar ataxia, SCA)1、2、3、6、7、17 型等。过度扩增 CAG 编码的多聚谷氨酰胺链使致病蛋白具有毒性,导致神经元的功能异常与变性。以果蝇为模型对这些疾病的研究发现,疾病的严重程度与多聚谷氨酰胺区的长度及表达水平有关<sup>[21]</sup>,疾病蛋白的毒性不仅与多聚谷氨酰胺区的扩增有关,每一种疾病蛋白的非多聚谷氨酰胺区部分也以疾病特异性的方式参与发病<sup>[22]</sup>。分子伴侣(包括热休克蛋白 70、热休克蛋白 40 等)是神经细胞生存所必需的,这些致病蛋白对分子伴侣功能的抑制可能也是发病机制之一<sup>[23]</sup>。某些分子伴侣能够减轻神经元变性,而另外一些则不能,提示这些分子伴侣可能具有底物的选择特异性<sup>[24]</sup>。另外,蛋白降解通路(如泛素-蛋白酶体通路及 SUMO 化修饰等)在多聚谷氨酰胺病的分子与细胞病理机制中也扮演着重要角色<sup>[25-26]</sup>。

非编码三核苷酸重复病指的是重复序列在非编码区的扩增导致疾病基因的功能失活或过度增强,以脆性 X 综合征为代表,其主要症状为智力低下及认知能力的进行性减退,由于 fmr1 (fragile X mental retardation 1) 基因 5' 非翻译区 CGG 重复序列扩增引起 fmr1 启动子高甲基化,抑制 fmr1 基因的转录而发病。在果蝇中已建立脆性 X 综合征的模型,果蝇中人类 FMR1 同源基因 dfmr1 突变引起羽化缺陷、节律异常、运动障碍、求偶行为减少、记忆缺陷、神经元突起延伸、轴突导向及分支异常等症状,与人类的脆性 X 综合征症状非常类似<sup>[27-28]</sup>。给 dfmr1 失活果蝇喂以代谢型谷氨酸受体拮抗剂或锂盐可挽救突触可塑性、求偶行为及记忆障碍的缺陷,提示该疾病中代谢型谷氨酸受体信号异常,这或许可以作为治疗的潜在靶点<sup>[29]</sup>。此外,在报告基因 eGFP

翻译起始点前插入 60~90 个 CGG 重复序列,带有这种 CGG 重复的转基因果蝇也表现出进行性的神经元变性<sup>[30]</sup>。这些研究表明,果蝇对研究非编码序列重复疾病也是非常好的模型。

帕金森病是一种常见的运动障碍疾病,其病理特征为黑质多巴胺神经元数目减少,及蛋白积聚为雷维氏小体(Lewy bodies, LB)。在果蝇脑中表达人  $\alpha$ -synuclein 基因可以形成与 LB 类似的蛋白聚积,并引起果蝇运动障碍<sup>[31]</sup>。而 parkin 基因突变的果蝇虽然多巴胺神经元正常,但肌肉结构发生明显变性,线粒体肿胀异常,这些表型可能有助于研究 parkin 基因在帕金森病中的作用<sup>[32]</sup>。最近,人们发现鱼藤酮可以引起果蝇多巴胺能神经元的丧失以及运动机能异常,表明以果蝇为模型不仅可以研究遗传因素对帕金森病的作用,还可以研究环境因素导致帕金森病发病的机理<sup>[33]</sup>。分子伴侣在帕金森病发病过程中也发挥着重要作用,果蝇中通过药物上调热休克应答可以抑制  $\alpha$ -synuclein 导致的神经元变性,说明这些方法或许可以用来治疗帕金森病<sup>[34]</sup>。

阿尔兹海默氏症又名早老性痴呆,是最常见的神经退行性疾病,家族性阿尔兹海默氏症主要与 APP 基因、Presenilin1 与 Presenilin2 基因的突变有关。在果蝇中过表达野生型与突变型的 Presenilin 导致程序化细胞死亡,表明细胞死亡机制参与 AD 神经系统的退行性病变<sup>[35]</sup>。

近来,科学家利用果蝇作为肿瘤研究的模型也有许多重要发现<sup>[17-18]</sup>,如调节细胞增殖与死亡以使组织维持正常大小的 Hippo 信号通路;细胞间如何通过相互竞争及凋亡诱导的代偿性增殖维持组织的正常大小。对肿瘤生长与转移的机制了解也更深入。果蝇作为肿瘤研究模型不仅可以鉴定新的癌基因与肿瘤抑制基因,将肿瘤相关基因与复杂的信号通路联系起来,还可以用来筛选可用于人类治疗的药物。

## 5 结语

近一个世纪以来,果蝇在生物学的舞台上占有举足轻重的地位,是一种理想的模式生物。随着技术的发展,果蝇还将继续成为重要的模式生物,广泛应用于生命科学的各个研究领域,以探索生命的奥秘和阐明疾病的机制。近年来,我国以果蝇为模式生物的科研队伍在不断壮大<sup>[36]</sup>。可以预见,小小的果蝇将会在我国建立创新型国家的过程中作出更大的贡献。

## [参 考 文 献]

- [1] Rubin G M, Lewis E B. A brief history of *Drosophila*'s contributions to genome research. *Science*, 2000, **287**(5461): 2216~2218
- [2] [http://nobelprize.org/nobel\\_prizes/medicine/](http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/)
- [3] St Johnston D. The art and design of genetic screens: *Drosophila melanogaster*. *Nat Rev Genet*, 2002, **3**(3): 176~188
- [4] Adams M D, Sekelsky J J. From sequence to phenotype: reverse genetics in *Drosophila melanogaster*. *Nat Rev Genet*, 2002, **3**(3): 189~198
- [5] Letsou A, Bohmann D. Small flies - big discoveries: nearly a century of *Drosophila* genetics and development. *Dev Dyn*, 2005, **232**(3): 526~528
- [6] <http://flybase.org>
- [7] Rubin G M, Yandell M D, Wortman J R, *et al.* Comparative genomics of the eukaryotes. *Science*, 2000, **287**(5461): 2204~2215
- [8] Lewis E B. A gene complex controlling segmentation in *Drosophila*. *Nature*, 1978, **276**(5688): 565~570
- [9] Nusslein-Volhard C, Wieschaus E. Mutations affecting segment number and polarity in *Drosophila*. *Nature*, 1980, **287**(5785): 795~801
- [10] Dominguez M, Casares F. Organ specification-growth control connection: new in-sights from the *Drosophila* eye-antennal disc. *Dev Dyn*, 2005, **232**(3): 673~684
- [11] Lengyel J A, Iwaki D D. It takes guts: the *Drosophila* hindgut as a model system for organogenesis. *Dev Biol*, 2002, **243**(1): 1~19
- [12] Guo J Z, Guo A K. Crossmodal interactions between olfactory and visual learning in *Drosophila*. *Science*, 2005, **309**(5732): 307~310
- [13] Tang S, Guo A K. Choice behavior of *Drosophila* facing contradictory visual cues. *Science*, 2001, **294**(5546): 1543~1547
- [14] Manev H, Dimitrijevic N. Fruit flies for anti-pain drug discovery. *Life Sci*, 2005, **76**(21): 2403~2407
- [15] Manev H, Dimitrijevic N, Dzitoyeva S. Techniques: fruit flies as models for neuropharmacological research. *Trends Pharmacol Sci*, 2003, **24**(1): 41~43
- [16] Bernards A, Hariharan I K. Of flies and men—studying human disease in *Drosophila*. *Curr Opin Genet Dev*, 2001, **11**(3): 274~278
- [17] Brumby A M, Richardson H E. Using *Drosophila melanogaster* to map human cancer pathways. *Nat Rev Cancer*, 2005, **5**(8): 626~639
- [18] Kwon M, Scholey J M. Spindle mechanics and dynamics during mitosis in *Drosophila*. *Trends Cell Biol*, 2004, **14**(4): 194~205
- [19] Bilen J, Bonini N M. *Drosophila* as a model for human neurodegenerative disease. *Annu Rev Genet*, 2005, **39**: 153~171
- [20] Sang T K, Jackson G R. *Drosophila* models of neurodegenerative disease. *NeuroRx*, 2005, **2**(3): 438~446
- [21] Warrick J M, Paulson H L, Gray-Board G L, *et al.* Expanded polyglutamine protein forms nuclear inclusions and causes neural degeneration in *Drosophila*. *Cell*, 1998, **93**(6): 939~949
- [22] Jackson G R, Salecker I, Dong X, *et al.* Polyglutamine-expanded human huntingtin transgenes induce degeneration of *Drosophila* photoreceptor neurons. *Neuron*, 1998, **21**(3): 633~642
- [23] Bonini N M. Chaperoning brain degeneration. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, **99**(Suppl 4): 16407~16411
- [24] Chan H Y, Warrick J M, Gray-Board G L, *et al.* Mechanisms of chaperone suppression of polyglutamine disease: selectivity, synergy and modulation of protein solubility in *Drosophila*. *Hum Mol Genet*, 2000, **9**(19): 2811~2820
- [25] Fernandez-Funez P, Nino-Rosales M L, de Gouyon B, *et al.* Identification of genes that modify ataxin-1-induced neurodegeneration. *Nature*, 2000, **408**(6808): 101~106
- [26] Steffan J S, Agrawal N, Pallos J, *et al.* SUMO modification of Huntingtin and Huntington's disease pathology. *Science*, 2004, **304**(5667): 100~104
- [27] Morales J, Hiesinger P R, Schroeder A J, *et al.* *Drosophila* fragile X protein, DFXR, regulates neuronal morphology and function in the brain. *Neuron*, 2002, **34**(6): 961~972
- [28] Zhang Y Q, Bailey A M, Matthies H J, *et al.* *Drosophila* fragile X-related gene regulates the MAP1B homolog Futsch to control synaptic structure and function. *Cell*, 2001, **107**(5): 591~603
- [29] McBride S M, Choi C H, Wang Y, *et al.* Pharmacological rescue of synaptic plasticity, courtship behavior, and mushroom body defects in a *Drosophila* model of fragile X syndrome. *Neuron*, 2005, **45**(5): 753~764
- [30] Jin P, Zarnescu D C, Zhang F P, *et al.* RNA-mediated neurodegeneration caused by the fragile X premutation rCGG repeats in *Drosophila*. *Neuron*, 2003, **39**(5): 739~747
- [31] Feany M B, Bender W W. A *Drosophila* model of Parkinson's disease. *Nature*, 2000, **404**(6776): 394~398
- [32] Greene J C, Whitworth A J, Kuo I, *et al.* Mitochondrial pathology and apoptotic muscle degeneration in *Drosophila* parkin mutants. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, **100**(7): 4078~4083
- [33] Coulom H, Birman S. Chronic exposure to rotenone models sporadic Parkinson's disease in *Drosophila melanogaster*. *J Neurosci*, 2004, **24**(48): 10993~10998
- [34] Auluck P K, Bonini N M. Pharmacological prevention of Parkinson disease in *Drosophila*. *Nat Med*, 2002, **8**(11): 1185~1186
- [35] Ye Y H, Fortini M E. Apoptotic activities of wild-type and Alzheimer's disease-related mutant presenilins in *Drosophila melanogaster*. *J Cell Biol*, 1999, **146**(6): 1351~1364
- [36] <http://fly.ion.ac.cn/>

致谢: 由于篇幅所限, 引用的某些工作成果未能全部注明原始出处, 在此一并致谢。