

果蝇复杂脑功能研究进展*

邱 蓉 孙元捷 刘 力** 朱 岩**

(中国科学院生物物理研究所, 脑与认知国家重点实验室, 北京 100101)

摘要 全面揭示脑的奥秘是现代科学所面临的巨大挑战。通过脑研究, 我们可以获得防治脑疾病、认知及心理障碍的线索和工具, 找到提高人类智力和心理健康水平的途径, 并发展出具备高等智能的机器人。果蝇作为研究基因-神经回路-行为关系的首选模式动物, 日益得到重视。本文围绕果蝇复杂脑功能包括视觉学习记忆、欲望与动机、情感相关行为和社会行为的研究意义及前景、已知调控基因及神经回路以及未来研究方向展开综述, 便于读者把握相关领域的全貌。

关键词 果蝇, 脑功能, 脑科学, 学习记忆, 欲望与动机, 情感相关行为, 社会行为

学科分类号 B845.1, R74

DOI: 10.16476/j.pibb.2016.0096

"Even insects express anger, terror, jealousy and love, by their stridulation."

——Charles Darwin (1872)

大脑是生命进化的产物, 人类的智能与情感是生命长河里最耀眼的明珠。人类现在能够上天入海, 并且发展人工智能, 模拟自己打造智能机器人, 这些都离不开大脑。但脑是如何工作一直没有得到解答, 以致在国际上从科学家到媒体, 纷纷认为脑研究是现代科学的最后边陲(the final frontier)。而且解析脑的奥秘是解决逐年增加的认知障碍及脑疾病(阿尔茨海默病、帕金森病以及亨廷顿病等)和精神类疾患(抑郁、强迫、焦虑症等)的必要前提。为此, 近年来发达国家纷纷提出脑计划, 我国酝酿中的“脑计划”以研究脑、保护脑、模拟脑为主旨。那么果蝇这种日常生活中随处可见的小飞虫, 又和脑计划有什么联系呢?

首先, 我们看看美国脑计划。2013年批准的美国脑计划, 投资逾45亿美元, 时程十几年。尽管其终极目标是人脑, 但毕竟人脑太复杂, 有1 000亿个神经元, 比银河系的星星还多, 一步到位的困难太大。经过众多神经科学家多轮讨论, 美国提出: 10年之后完成果蝇的整个大脑图谱的绘制; 15年后观测斑马鱼全脑或小鼠部分脑皮层的活动。因此, 尽管美国脑计划雄心勃勃, 前途仍充

满未知因素和巨大技术挑战, 最佳策略是一步一个脚印, 摸着石头过河。

为什么美国脑计划这么重视果蝇脑, 以致把它作为标志性的节点? 科学的发展离不开模式生物。果蝇(即黑腹果蝇, *Drosophila melanogaster*)是现代生物学的重要模式生物, 过去百余年里果蝇研究成果不断撼动原有观念, 产生众多新学科和技术, 带动生物学研究发展。比如, 现代遗传学和基因的染色体学说主要来自于果蝇研究。尽管目前果蝇不再是一家独大, 采用线虫、斑马鱼、小鼠、灵长类为模式生物作研究的人也很多, 但果蝇在揭示行为与脑神经环路关系上具有诸多优势。果蝇基因组小、神经元数量少、神经系统相对简单, 便于研究; 另一方面, 果蝇表现出复杂多样的行为, 如学习记忆、节律睡眠、社会交往及情绪等^[1-3]。所以, 果蝇本身是脑功能复杂度和脑结构复杂度的一个最优平衡。许多神经及心理疾病动物模型(灵长类及鼠

* 国家重点基础研究发展计划(973)(视觉认知基本单元的进化证据2012CB825504)和国家自然科学基金重大研究计划培育项目(果蝇类恐惧及其对学习记忆的影响91232720)资助。

** 通讯联系人。

刘 力. Tel: 010-64888572, E-mail: liuli@sun5.ibp.ac.cn

朱 岩. Tel: 010-64888539, E-mail: zhuyan@ibp.ac.cn

收稿日期: 2016-03-25, 接受日期: 2016-03-31

模型)的建立给神经类与精神类疾病的致病机理研究和防治带来了新希望,而果蝇凭借其强大遗传工具,包括遗传筛选和单神经元的操控使研究重要的、保守的高级脑功能及疾病成为可能。

2007年,《自然》(*Nature*)上发表的一篇《探索果蝇的心智》的综述里,作者写到“不论哪种动物的复杂的行为以致情感,包括社交、常识、利他、同情、挫败、动机、仇视、妒忌、同伴压力等,其神经基础在遗传和功能层面都没有被很好了解。看起来从果蝇入手可能研究这些特性,前提是相信果蝇具有这样的情绪并设计行为实验来测量它”^[1]。本文将围绕刘力课题组和朱岩课题组近年来主要研究方向展开综述,涵盖学习记忆、欲望、动机、社会交往及情绪等行为。

1 学习记忆

尽管果蝇脑比小米粒还小,却具备复杂的视觉信息处理和学习记忆能力,主要功能脑区是中央复合体,包括原脑桥、扇形体、椭球体和小结等亚结构^[4-5]。著名的果蝇视觉飞行模拟器使操作式条件化范式成为可能,为研究复杂学习行为的神经基础提供了一个非常好的模型^[6]。飞行模拟器里环绕果蝇的周围屏幕上有两种不同的视觉图形,在闭环工作状态下,果蝇通过自身向左或右飞行产生的扭转力矩来控制哪个图形进入其视野前方,而保持自身不动。如果将其中一种视觉图形与热惩罚偶联,通过学习训练,果蝇能够躲避与热惩罚偶联图形,而把非偶联的图形转到其前方。通过给予果蝇一系列视觉图作为条件刺激,比如“重心高度”不同的正立和倒置的T图形、“大小”和“朝向”不同的图形等,可以测试出果蝇的学习记忆能力。

研究发现,扇形体的不同层状结构在视觉图形记忆中表现出不同功能:第一层的神经元参与“朝向”的学习记忆;而第五层参与“重心高度”的学习和记忆。这些研究结果表明,不同的视觉图形特征可能通过扇形体的不同层状神经元进行处理和整合^[7]。另一个重要发现是椭球体的R2和R4m环神经元也参与视觉图形学习和记忆,但是与视觉图形参数无关^[8]。扇形体和椭球体在视觉图形学习记忆中的功能差别可能是由于其接收的视觉输入的不同导致的^[9]。在视觉定向学习中,果蝇可以将单一的视觉图形(如竖条纹)的左侧或是右侧与热惩罚偶联。这样的视觉方向的记忆,不依赖于视觉图形本身的参数,而需要椭球体的R3和R4d环神经元参

与^[10]。由此可见,扇形体不同层状神经元处理视觉图形特征,而椭球体与多种视觉相关的学习有关,但不参与视觉图形特征的处理。最新的电生理研究进一步支持中央复合体不同亚结构负责处理不同的视觉学习任务的观点^[11]。

这些中央复合体亚结构是否只参与视觉图形处理,或者是否直接参与记忆的存储和恢复,或者间接影响视觉学习等其他高级功能还在进一步研究中。

2 欲望与动机

人类及其他动物无时无刻不在动机驱动下进行各种行为,比如觅食、保障安全、选择配偶、保护后代等“生存任务”。进食和饮水是最保守的、最根本的行为,受到神经系统的严格调控;暴饮暴食或者过渡节食减少水分的摄入都会给生物体造成巨大的危害。

2.1 饮水行为

水分的持续供应对维持器官和细胞正常的渗透压和血容量是十分必要的,因此生物体感知水对维持其正常生活至关重要^[12]。缺水会影响机体代谢产物的排泄,造成有害物质的蓄积,引发器官和组织的损伤,加速机体衰老^[13];此外缺水导致血液黏稠度增加,血小板凝聚力和黏附力增强,引发心脏疾病^[14]。

果蝇是研究饮水行为的良好模式生物。早在1996年,Benzer等^[15]首次提出了果蝇水感知的概念,阐述了水感知的遗传和神经基础,并证明了正常果蝇对湿度有强烈的反应。摘除单侧和双侧触毛(aristae)的实验表明湿度感受受体位于触毛。分子水平的研究发现 *nan*、*utrw* 基因与气态水感知有关^[16], *ppk28* 基因与液态水感知有关^[17-18]。

以上实验都是在果蝇不渴状态时对水的行为反应。不渴的果蝇利用触毛来回避潮湿的环境,而干渴的果蝇表现出趋水行为。通过失活或激活特定的神经元,我们发现在干渴的情况下,触角第三节对于干渴果蝇的趋水行为是必要的,并且鉴定中央脑蘑菇体 $\alpha\beta$ 表面和后侧神经元与水感知密切相关^[19]。

2.2 饥饿与进食行为

食物对于所有动物的生存至关重要,通过进食可以获取生存和繁衍所需要的能量和营养。有意思的是,尽管进化差距6亿年,人和果蝇都偏好进食甜味食物而厌恶苦味食物。回答什么时候进食、进食哪些食物、进食多少等基本问题既能解释大脑是

如何运用外界的信息控制自身行为的, 又能为过度进食和肥胖及其他进食障碍疾病提供线索。

果蝇进食行为的神经调控机制与哺乳动物类似。Scott 团队发现, 外周的感觉输入如嗅觉和味觉会受到饥饿信号的影响; 与哺乳动物类似, 饥饿提高果蝇脑内多巴胺的水平, 同时增强果蝇外周感受系统对糖的敏感度从而促进进食^[20-21]。其他与哺乳动物同源的神经肽, 如 NPY、NPF 和 sNPF, 也被证实可以通过影响味觉灵敏度来增加对食物的摄取^[22-24]。多种与哺乳动物同源的神经肽还通过调控果蝇的中枢神经系统来影响进食行为, 比如硫酸肽 (Dsk, 在哺乳动物中有厌食作用的肠促胰酶肽) 在果蝇中担负着饱食信号的作用^[25]。另一种同源的神经肽——白细胞肽神经肽, 能诱发果蝇进食引起果蝇食量增大^[26]。

既然果蝇进食行为与哺乳类动物有相似的神经调控机制, 就可以利用果蝇来研究进食调控的神经环路及其基因, 通过分析并构建调控果蝇进食行为的神经环路, 筛选与果蝇进食行为相关的基因, 为更好地理解 and 掌握人脑控制进食提供数据。

3 情绪相关行为

在生活中, 人随时随地都会发生喜怒悲惧等情绪、情感的起伏变化, 人的一切活动无不打上情绪的印迹。情绪是心理学范畴的研究对象, 由于情绪的载体是人, 很难深入研究其对应的神经机制。情绪又是个体与环境意义事件之间关系的反映, 因此利用果蝇, 我们期望在实验神经生物学层面上了解情绪的物质基础。

3.1 兴奋与抑郁

抑郁属于正常情绪范围, 然而持久和严重的抑郁能转化为病态情绪。抑郁症的发生既有遗传因素也有环境的影响。抑郁症的表现包括情绪低落、兴趣匮乏、食欲减退、睡眠异常等^[27]。全世界约有 3.5 亿人受抑郁症困扰^[28]。

许多与情绪、奖励、行为执行相关的脑区或神经环路被认为与抑郁症相关。对抑郁症患者及动物模型的研究获得了相关的神经回路、神经递质的诸多信息, 并揭示神经发生、神经免疫、表观遗传等在抑郁症中的作用^[27]。除了利用去甲肾上腺素和单胺类药物治疗抑郁症, 人们还进一步研究鉴定其他相关基因, 并以此开发新的药物靶点^[29-31]。

习得性无助是抑郁症研究中的经典范式, 通过

模拟抑郁症患者的绝望感这一指征建立模型, 近来发现果蝇也可用来研究习得性无助行为。在无法控制的、反复的厌恶性刺激下, 果蝇表现出活动水平降低, 对惩罚的反应变弱等动机匮乏特征^[32]。果蝇的习得性无助模型可为进一步揭示抑郁症的神经环路、分子基础和药物筛选提供线索。

3.2 风险规避与恐惧

趋利避害是大脑的本能, 正常的恐惧利于逃避危险, 提高生存机会。但是如果机能失常, 不愉快的联想萦绕不去, 会导致焦虑症及创伤后应激障碍 (post-traumatic stress disorder, PTSD)^[33]。恐惧像大多数情感一样具有复杂的神经机制, 人的两个脑区, 杏仁核与前额叶皮质, 参与形成和调控恐惧反应^[34]。吸入过多的二氧化碳可以引起人的恐惧和焦虑, 而大鼠模型中发现 GABA-A 可以调控 CO₂ 引起的焦虑^[35]。

有趣的是, 果蝇具有类似的恐惧行为。Suh 等^[36]发现振动应激引起果蝇释放恐惧气味分子, 引发其他果蝇回避反应, 其主要成分是 CO₂。通过建立恐惧行为的高通量定量分析手段, 采用大规模遗传筛选揭示恐惧相关神经回路和鉴定关键分子将为恐惧反应机制提供更多证据。

4 群体与社会行为

人离不开群体而独立存在, 与人互动构成多种社会行为。从高等动物到低等的无脊椎动物, 社会行为普遍存在。社会行为缺陷是许多神经心理疾病包括自闭症、抑郁症和焦虑症等的主要症状之一。

4.1 暴力与攻击行为

从灵长类到无脊椎动物包括果蝇都存在着攻击行为。动物通过攻击行为获取食物、领域以及配偶, 抵御天敌, 或建立稳定的社会等级。适度的种内攻击行为有益于种群的发展, 但是过度的或者不适当场合的攻击行为不利于种群的延续。因此, 通过研究影响动物攻击行为的因素, 学会如何控制人类的攻击行为对构建稳定文明的社会具有重要意义^[37-39]。

早在 1915 年, 摩尔根的学生 Sturtevant 就描述过果蝇的攻击行为, 直到 2002 年, 人们才开始对果蝇的攻击行为进行系统的研究^[40]。相比雌蝇, 雄性果蝇的攻击行为更为典型, 一般包括翅膀恐吓、冲刺、拳击、熊抱、追逐等。经过一段时间的相互攻击, 雄性果蝇之间会形成一个比较稳定的

社会等级^[41]。诸多因素影响果蝇的攻击行为, 在分子层面, 单胺类如五羟色胺^[42]、章鱼胺^[43]、多巴胺^[44]等, 神经肽如速激肽^[45]、NPF^[42]等, 信息素 c-VA^[46-47], 和外皮激素 7-T^[48]等都调控果蝇的攻击行为。攻击行为相关的神经环路也开始逐渐被解析。

4.2 爱与求偶行为

另外一个比较普遍的动物行为是求偶行为, 一般是由雄性发起。雄性果蝇在求偶过程中完成一系列的特定动作, 其中包括定位和轻敲雌蝇、唱求偶歌、舔舐、预交配和交配。这些动作对正确识别同物种, 提高雌蝇接受性, 都起重要作用。两个转录因子 *fru* 和 *tra* 被认为是控制果蝇交配的开关^[49-50]。此外, 多巴胺能神经元控制雄性果蝇的欲望以及交配时间^[51], 神经肽 CRZ 调控着雄果蝇的交配时间和精子传递^[52]。而 Abdominal-B 神经元控制着雌性果蝇的接受性等^[53]。交配过程中雄性传送给雌蝇的物质能够影响后续行为, 比如性肽降低雌蝇对其他雄蝇的接受性^[54], 而 c-VA 能抑制其他雄性果蝇对该雌蝇的兴趣^[55]。

此外, 某些突变果蝇还有性取向的改变, 具有雄-雄同性求偶的现象。多巴胺系统和 *fru* 都影响果蝇的同性求偶^[56-59]。同性求偶的分子机制与高等动物相比是否有同源性目前还不清楚。

4.3 合群与社会亲和行为

动物愿意接近并探索同类的自然行为, 即社会亲和行为(social approach behavior)。该行为提供近距离社会交往的必要条件, 也表征了动物的社会交往的意愿。人类社会亲和行为是通过社会亲和行为学量表(social approach scale, SAS)来检测的。啮齿动物也具有社会亲和行为, 小鼠精神疾病模型的研究普遍采用“三箱试验”来测定行为异常, 包括神经分裂症^[60]、抑郁症^[61]、焦虑症^[62]和孤独症^[63-64]。但是社会亲和行为的神经物质基础还远不清楚。

果蝇也有合群的倾向和表现出类似从众心理的行为。群体果蝇的交互行为是有序的, 具有社交网络的特性^[65]。果蝇间能够传递关于食物、天敌和产卵位点的知识^[66-68]。甚至果蝇群体能够探索环境、协同寻找食物^[68-69]。果蝇社会行为具有与高等动物类似、保守的基因调控机制, 比如脆性 X 综合征致病基因(*dfmr1*)突变后, 果蝇社会交往行为明显降低^[70], 而孤独症相关基因 *Dnl2* 的突变影响果蝇求偶和攻击行为^[71]。因此, 高通量筛选影响果蝇社交的神经环路和基因调控网络, 将能为解析高等动物社会行为的分子机制和神经心理疾病的致病机理提

供更多线索。

5 展望及讨论

在《物种起源》的姊妹篇《人与动物的情绪表达》一书里, 达尔文说过“昆虫通过它们的鸣叫来表达愤怒、害怕、嫉妒和爱意”。传统行为研究把果蝇当成一个没有情感的会飞的小机器人, 在其脑中从感觉输入到行为输出有着固定的关系。但更多的研究表明, 果蝇的脑不像计算机, 反而更像人脑, 不仅有高度的复杂度, 而且具有能够影响其行为的各种状态(包括心理状态和情绪)。随着全球脑计划的实施, 利用果蝇和人相近的特性, 可望揭开蒙在心理过程的神秘面纱, 从进化角度理解智力和情绪的本质。

参 考 文 献

- [1] Vosshall L B. Into the mind of a fly. *Nature*, 2007, **450**(7167): 193-197
- [2] Donelson N C, Sanyal S. Use of *Drosophila* in the investigation of sleep disorders. *Exp Neurol*, 2015, **274**(Pt A): 72-79
- [3] Anderson D J, Adolphs R. A framework for studying emotions across species. *Cell*, 2014, **157**(1): 187-200
- [4] Hanesch U, Fischbach F K, Heisenberg M. Neuronal architecture of the central complex in *Drosophila melanogaster*. *Cell and Tissue Research*, 1989, **257**: 343-366
- [5] Heinze S, Homberg U. Neuroarchitecture of the central complex of the desert locust: Intrinsic and columnar neurons. *The Journal of Comparative Neurology*, 2008, **511**(4): 454-478
- [6] Wolf R, Heisenberg M. Basic organization of operant behavior as revealed in *Drosophila* flight orientation. *Journal of Comparative Physiology A, Sensory, Neural, and Behavioral Physiology*, 1991, **169**(6): 699-705
- [7] Liu G, Seiler H, Wen A, *et al.* Distinct memory traces for two visual features in the *Drosophila* brain. *Nature*, 2006, **439**(7076): 551-556
- [8] Pan Y, Zhou Y, Guo C, *et al.* Differential roles of the fan-shaped body and the ellipsoid body in *Drosophila* visual pattern memory. *Learning & Memory*, 2009, **16**(5): 289-295
- [9] Lin C Y, Chuang C C, Hua T E, *et al.* A comprehensive wiring diagram of the protocerebral bridge for visual information processing in the *Drosophila* brain. *Cell Reports*, 2013, **3**(5): 1739-1753
- [10] Guo C, Du Y, Yuan D, *et al.* A conditioned visual orientation requires the ellipsoid body in *Drosophila*. *Learning & Memory*, 2015, **22**(1): 56-63
- [11] Weir P T, Dickinson M H. Functional divisions for visual processing in the central brain of flying *Drosophila*. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, **112**(40): E5523-5532
- [12] Thornton S N. Thirst and hydration: physiology and consequences of dysfunction. *Physiology & Behavior*, 2010, **100**(1): 15-21
- [13] Dmitrieva N I, Burg M B. Increased insensible water loss

- contributes to aging related dehydration. *Plos One*, 2011, **6** (5): e20691–e20691
- [14] Kim D, Mun J B, Kim E Y, *et al.* Paradoxical heart failure precipitated by profound dehydration: intraventricular dynamic obstruction and significant mitral regurgitation in a volume-depleted heart. *Yonsei Med J*, 2013, **54**(4): 1058–1061
- [15] Sayeed O, Benzer S. Behavioral genetics of thermosensation and hygrosensation in *Drosophila*. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1996, **93**(12): 6079–6084
- [16] Liu L, Li Y, Wang R, *et al.* *Drosophila* hygrosensation requires the TRP channels water witch and nanchung. *Nature*, 2007, **450**(7167): 294–298
- [17] Lin S, Oswald D, Chandra V, *et al.* Neural correlates of water reward in thirsty *Drosophila*. *Nature Neuroscience*, 2014, **17** (11): 1536–1542
- [18] Cameron P, Hiroi M, Ngai J, *et al.* The molecular basis for water taste in *Drosophila*. *Nature*, 2010, **465**(7294): 91–95
- [19] Ji F, Zhu Y. A novel assay reveals hygrotactic behavior in *Drosophila*. *Plos One*, 2015, **10**(3): e0119162
- [20] Inagaki H K, Ben-Tabou de-Leon S, Wong A M, *et al.* Visualizing neuromodulation *in vivo*: TANGO- mapping of dopamine signaling reveals appetite control of sugar sensing. *Cell*, 2012, **148** (3): 583–595
- [21] Marella S, Mann K, Scott K. Dopaminergic modulation of sucrose acceptance behavior in *Drosophila*. *Neuron*, 2011, **73**(5): 941–950
- [22] Root C M, Ko K I, Jafari A, *et al.* Presynaptic facilitation by neuropeptide signaling mediates odor-driven food search. *Cell*, 2011, **145**(1): 133–144
- [23] Hergarden A C, Tayler T D, Anderson D J. Allatostatin-A neurons inhibit feeding behavior in adult *Drosophila*. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, **109**(10): 3967–3972
- [24] Inagaki H K, Panse K M, Anderson D J. Independent, reciprocal neuromodulatory control of sweet and bitter taste sensitivity during starvation in *Drosophila*. *Neuron*, 2014, **84**(4): 806–820
- [25] Soderberg J A, Carlsson M A, Nassel D R. Insulin-producing cells in the *Drosophila* brain also express satiety-inducing cholecystokinin-like peptide, drosulfakinin. *Frontiers in Endocrinology*, 2012, **3**: 109
- [26] Al-Anzi B, Armand E, Nagamei P, *et al.* The leucokinin pathway and its neurons regulate meal size in *Drosophila*. *Current Biology*, 2010, **20**(11): 969–978
- [27] Krishnan V, Nestler E J. The molecular neurobiology of depression. *Nature*, 2008, **455**(7215): 894–902
- [28] Smith K. Mental health: a world of depression. *Nature*, 2014, **515**(7526): 181
- [29] Monteggia L M, Malenka R C, Deisseroth K. Depression: the best way forward. *Nature*, 2014, **515**(7526): 200–201
- [30] Cai N, Bigdeli T B, Kretschmar W *et al.* Sparse whole-genome sequencing identifies two loci for major depressive disorder. *Nature*, 2015, **523**(7562): 588–591
- [31] Zarate C A Jr, Singh J B, Carlson P J, *et al.* A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Arch Gen Psychiatry*, 2006, **63**(8): 856–864
- [32] Yang Z, Bertolucci F, Wolf R, *et al.* Fliescope with uncontrollable stress by learned helplessness. *Curr Biol*, 2013, **23**(9): 799–803
- [33] Lopresto D, Schipper P, Homberg J R. Neural circuits and mechanisms involved in fear generalization: implications for the pathophysiology and treatment of posttraumatic stress disorder. *Neurosci Biobehav Rev*, 2016, **60**: 31–42
- [34] Gilmartin M R, Balderston N L, Helmstetter F J. Prefrontal cortical regulation of fear learning. *Trends Neurosci*, 2014, **37**(8): 455–464
- [35] Bailey J E, Nutt D J. GABA-A receptors and the response to CO₂ inhalation—a translational trans-species model of anxiety? *Pharmacol Biochem Behav*, 2008, **90**(1): 51–57
- [36] Suh G S, Wong A M, Hergarden A C, *et al.* A single population of olfactory sensory neurons mediates an innate avoidance behaviour in *Drosophila*. *Nature*, 2004, **431**(7010): 854–859
- [37] Anholt R R, Mackay T F. Genetics of aggression. *Annu Rev Genet*, 2012, **46**: 145–164
- [38] Zwarts L, Versteven M, Callaerts P. Genetics and neurobiology of aggression in *Drosophila*. *Fly (Austin)*, 2012, **6**(1): 35–48
- [39] Craig I W, Halton K E. Genetics of human aggressive behavior. *Human Genetics*, 2009, **126**(1): 101–113
- [40] Chen S, Lee A Y, Bowens N M, *et al.* Fighting fruit flies: A model system for the study of aggression. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, **99**(8): 5664–5668
- [41] Nilsen S P, Chan Y B, Huber R, *et al.* Gender-selective patterns of aggressive behavior in *Drosophila melanogaster*. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, **101**(33): 12342–12347
- [42] Dierick H A, Greenspan R J. Serotonin and neuropeptide F have opposite modulatory effects on fly aggression. *Nat Genet*, 2007, **39**(5): 678–682
- [43] Zhou C, Rao Y, Rao Y. A subset of octopaminergic neurons are important for *Drosophila* aggression. *Nat Neurosci*, 2008, **11** (9): 1059–1067
- [44] Alekseyenko O V, Chan Y B, Fernandez Mde L, *et al.* Single dopaminergic neurons that modulate aggression in *Drosophila*. *Curr Biol*, 2014, **24**(22): 2700–2707
- [45] Asahina K, Watanabe K, Duistermars B J, *et al.* Tachykinin-expressing neurons control male-specific aggressive arousal in *Drosophila*. *Cell*, 2014, **156**(1–2): 221–235
- [46] Wang L, Anderson D J. Identification of an aggression-promoting pheromone and its receptor neurons in *Drosophila*. *Nature*, 2010, **463**(7278): 227–231
- [47] Wang L, Han X, Mehren J, *et al.* Hierarchical chemosensory regulation of male-male social interactions in *Drosophila*. *Nat Neurosci*, 2011, **14**(6): 757–762
- [48] Ejima A, Griffith L C. Measurement of Courtship Behavior in *Drosophila melanogaster*. *CSH Protoc*, 2007, 2007: pdb.prot4847
- [49] Pavlou H J, Goodwin S F. Courtship behavior in *Drosophila melanogaster*: towards a 'courtship connectome'. *Curr Opin Neurobiol*, 2013, **23**(1): 76–83
- [50] Pan Y, Robinett C C, Baker B S. Turning males on: activation of

- male courtship behavior in *Drosophila melanogaster*. PLoS One, 2011, **6**(6): e21144
- [51] Kuo S Y, Wu C L, Hsieh M Y, *et al.* PPL2ab neurons restore sexual responses in aged *Drosophila* males through dopamine. Nat Commun, 2015, **6**: 7490
- [52] Tayler T D, Pacheco D A, Hergarden A C, *et al.* A neuropeptide circuit that coordinates sperm transfer and copulation duration in *Drosophila*. Proc Natl Acad Sci USA, 2012, **109**(50): 20697–20702
- [53] Bussell J J, Yapici N, Zhang S X, *et al.* Abdominal-B neurons control *Drosophila* virgin female receptivity. Current Biology, 2014, **24**(14): 1584–1595
- [54] Chapman T, Bangham J, Vinti G, *et al.* The sex peptide of *Drosophila melanogaster*: female post-mating responses analyzed by using RNA interference. Proc Natl Acad Sci USA, 2003, **100**(17): 9923–9928
- [55] Ejima A, Smith B P, Lucas C, *et al.* Generalization of courtship learning in *Drosophila* is mediated by *cis*-vacacenyl acetate. Curr Biol, 2007, **17**(7): 599–605
- [56] Liu T, Darteville L, Yuan C, *et al.* Increased dopamine level enhances male-male courtship in *Drosophila*. J Neurosci, 2008, **28**(21): 5539–5546
- [57] Liu T, Darteville L, Yuan C, *et al.* Reduction of dopamine level enhances the attractiveness of male *Drosophila* to other males. PLoS One, 2009, **4**(2): e4574
- [58] Chen B, Liu H, Ren J, *et al.* Mutation of *Drosophila* dopamine receptor DopR leads to male-male courtship behavior. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2012, **423** (3) 557–563
- [59] Ryner L C, Goodwin S F, Castrillon D H, *et al.* Control of male sexual behavior and sexual orientation in *Drosophila* by the fruitless gene. Cell, 1996, **87**(6): 1079–1089
- [60] Moy S S, Ghashghaei H T, Nonneman R J, *et al.* Deficient NRG1-ERBB signaling alters social approach: relevance to genetic mouse models of schizophrenia. J Neurodev Disord, 2009, **1**(4): 302–312
- [61] Bruchas M R, Schindler A G, Shankar H, *et al.* Selective p38 α MAPK deletion in serotonergic neurons produces stress resilience in models of depression and addiction. Neuron, 2011, **71** (3): 498–511
- [62] Nicolas L B, Prinssen E P. Social approach-avoidance behavior of a high-anxiety strain of rats: effects of benzodiazepine receptor ligands. Psychopharmacology (Berl), 2006, **184**(1): 65–74
- [63] Chao H T, Chen H, Samaco R C, *et al.* Dysfunction in GABA signalling mediates autism-like stereotypies and Rett syndrome phenotypes. Nature, 2010, **468**(7321): 263–269
- [64] Peça J, Ting J, Feng G. SnapShot: Autism and the synapse. Cell, 2011, **147**(3): 706, 706.e1
- [65] Schneider J, Dickinson M H, Levine J D. Social structures depend on innate determinants and chemosensory processing in *Drosophila*. Proc Natl Acad Sci USA, 2012, **109**(Suppl 2): 17174–17179
- [66] Kacsoh B Z, Bozler J, Ramaswami M, *et al.* Social communication of predator-induced changes in *Drosophila* behavior and germ line physiology. Elife, 2015, **4**: e07423
- [67] Battesti M, Moreno C, Joly D, *et al.* Spread of social information and dynamics of social transmission within *Drosophila* groups. Curr Biol, 2012, **22**(4): 309–313
- [68] Tinette S, Zhang L, Robichon A. Cooperation between *Drosophila* flies in searching behavior. Genes Brain Behav, 2004, **3**(1): 39–50
- [69] Lihoreau M, Clarke I M, Buhl J, *et al.* Collective selection of food patches in *Drosophila*. J Exp Biol, 2016, **219**(Pt 5): 668–675
- [70] Bolduc F V, Valente D, Nguyen A T, *et al.* An assay for social interaction in *Drosophila* fragile X mutants. Fly (Austin), 2010, **4**(3): 216–225
- [71] Hahn N, Geurten B, Gurvich A, *et al.* Monogenic heritable autism gene neuroligin impacts *Drosophila* social behaviour. Behav Brain Res, 2013, **252**: 450–457

Higher Brain Functions in *Drosophila**

QIU Rong, SUN Yuan-Jie, LIU Li**, ZHU Yan**

(State Key Laboratory of Brain and Cognitive Science, Institute of Biophysics, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China)

Abstract To fully understand the mystery of the brain is the biggest challenge facing the modern science. A deeper knowledge of how a brain works will have profound implications, both for appreciating our own minds, ranging from intelligence to emotion, and for treatments of brain diseases that have brought much sufferings to individuals and society. As a model organism for modern neuroscience, the common fruit fly, *Drosophila*, is emerging as one of the primary choice for studying the genetic basis and neural circuit of behavior. This review will focus on higher brain functions, including learning and memory, motivation, emotional and social behaviors in *Drosophila*. We will cover the significance, background, current progress, and prospect of the related topics. We hope this review would help the readers to catch a glimpse of the dynamic range of *Drosophila* neurogenetic research and the leading edge of the brain science.

Key words *Drosophila*, brain function, neurogenetics, learning and memory, motivation, emotion, social behavior

DOI: 10.16476/j.pibb.2016.0096

* This work was supported by grants from The National Basic Research Program of China (2012CB825504) and The National Natural Science Foundation of China (91232720).

**Corresponding author.

LIU Li. Tel: 86-10-64888572, E-mail: liuli@sun5.ibp.ac.cn

ZHU Yan. Tel: 86-10-64888539, E-mail: zhuyan@ibp.ac.cn

Received: March 25, 2016 Accepted: March 31, 2016