

以果蝇模型研究人类神经退行性疾病*

温 艾 刘 力**

(中国科学院生物物理研究所, 中国科学院视觉信息加工重点实验室, 北京 100101)

摘要 人类神经退行性疾病是一类以神经元退行性病变导致个体行为异常乃至死亡为主要特征的疾病。果蝇以其独特的分子遗传学优势成为研究人类神经退行性疾病的理想模型。通过对果蝇模型的研究不仅可以揭示神经退行性疾病发生的细胞分子通路, 还可以研究对疾病有调控作用的基因及其表达产物, 寻找可能的药物作用靶点并进行药物筛选, 为防治人类神经退行性疾病提供新的方法和有效的药物。

关键词 果蝇, 神经退行性疾病, 突变体, 转基因

学科分类号 Q42

人类神经退行性疾病 (neurodegenerative diseases) 主要包括: 阿尔茨海默氏病 (Alzheimer's disease, AD)、帕金森氏病 (Parkinson's disease, PD)、克-雅氏病 (Creutzfeldt-Jakob disease) 和多聚谷氨酸类疾病 (polyglutamine diseases) 等等。虽然诱发这些疾病的病因和病变部位不尽相同, 但它们都有一个共同的特征, 即发生神经元的退行性病变和凋亡, 并最终导致个体死亡。对神经退行性疾病的机理及治疗已进行了大量的研究, 但至今尚无有效成熟的方法和药物来防治这种疾病。

1 适于研究人类神经退行性疾病的果蝇模型

20 世纪初, 当摩尔根 (Morgan) 选用果蝇进行遗传学研究时, 医学界也已经确定了人类 PD 和 AD 等神经退行性疾病的临床症状。经过近一个世纪的发展, 两个看似不相干的研究领域融合在一起。目前已经在果蝇上建立了多种人类神经退行性疾病模型, 并已取得了显著的研究进展。

首先, 对人类和果蝇基因组序列的分析发现, 两个物种具有很多同源基因。在已知人类 714 个遗传性疾病的致病基因中, 果蝇具有 548 个同源基因, 其中包括与人类神经退行性疾病同源的基因如: *Amyloid precursor protein like* 和 *Presenilin* (AD), *huntingtin* (Huntington's disease, HD, 亨廷顿氏病), *Parkin* (juvenile onset parkinson's disease, 早发型帕金森氏病), *tau* (frontotemporal dementia with parkinsonism, FTDP-17, 额颞叶痴呆型帕金森氏病), *Notch* (CADASIL syndrome, 伴有脑白质梗死的遗传性脑动脉病), *ABCD1* (adrenoleukodystrophy, ALD, 肾上腺脑白质营养不良), *ataxin-2* 和 *ataxin-6*

(spinal cerebellar ataxia, SCA, 脊髓小脑共济失调) 等^[1,2]。除了具有大量的同源基因外, 果蝇的神经退行性疾病模型与人类神经退行性疾病还有许多相似的表型, 如迟发性 (late-onset)、进程性 (progressive) 和神经系统的高毒性^[3]。同时由于果蝇的生命周期短, 使我们能够在很短的时间内就可以在果蝇模型上对神经退行性病变的全过程进行研究。

其次, 比较遗传学研究表明脊椎动物和非脊椎动物在基本细胞生物学通路上具有显著的保守性, 而果蝇是研究复杂生物过程中遗传和细胞生物学通路的一个重要模型^[4]。用分子遗传学方法构建的 Gal4/UAS 系统可以将任何基因在果蝇的特定组织和细胞内进行表达^[4]。将神经退行性疾病的致病基因插入 UAS 的下游, 构建成转基因果蝇, 这种转基因果蝇所携带的致病基因在没有酵母转录激活子 GAL4 情况下是不能被表达的。通过转基因技术将 Gal4 置于果蝇基因组中的增强子下游, 人们已经筛选到了一系列在特定组织和细胞中表达 GAL4 蛋白的品系。如果将携带神经退行性疾病致病基因的转基因果蝇与 Gal4 品系的果蝇杂交后, 在其子代中产生的 GAL4 蛋白与 UAS_{Gal4} 特异性结合, 引发 UAS_{Gal4} 下游神经退行性疾病基因在果蝇特定的组织和细胞中的表达, 通过免疫组化等方法就可以观察到该基因的表达产物对特定组织和细胞的影响。

* 国家自然科学基金 (30270430) 及中国科学院知识创新工程 (KSCX2-SW-217-05) 资助项目。

** 通讯联系人。

Tel: 010-64888550, E-mail: liuli@sun5.ibp.ac.cn

收稿日期: 2002-12-20, 接受日期: 2003-01-28

响。应用果蝇的 Gal4/UAS 系统除了可以在果蝇特定的组织,还可以在在不同的发育阶段表达神经退行性疾病的致病基因,从而对神经退行性疾病的病变过程进行研究。

结合果蝇分子遗传学的优势,构建果蝇神经退行性疾病模型不仅可以进行神经退行性疾病机理的研究,揭示神经退行性疾病发生的细胞分子通路,还可以研究对疾病有调控作用的基因或其表达产物,寻找可能的药物作用靶点,并进行药物筛选,为防治人类神经退行性疾病提供新的方法和有效的药物。

2 果蝇神经退行性疾病模型

目前主要是通过 3 种方法来构建果蝇神经退行性疾病模型。a. 通过传统的正向遗传学方法 (forward genetic) 筛选具有神经退行性疾病表型的果蝇突变体,并由此确定可能导致神经退行性疾病的内源性基因; b. 通过逆向遗传学方法 (reverse genetic) 研究导致人类神经退行性疾病的果蝇同源基因的正常功能,及对神经退行性病变的调控作用; c. 将导致人类神经退行性疾病的外源基因直接转入果蝇基因组中,来构建转基因果蝇模型。应用上述 3 种方法,已经构建了包括 AD、PD 和多聚谷氨酸类疾病在内的绝大多数神经退行性疾病的果蝇模型。

2.1 正向遗传学方法

首先采用甲基磺酸乙酯 (ethyl methane sulfonate, EMS) 处理果蝇,获得大量 X 染色体的果蝇突变体。根据果蝇生命周期缩短和神经结构改变等表型,在这些突变体中筛选果蝇神经退行性疾病模型,然后再确认这些果蝇退行性疾病模型的基因型。用此法已经筛选出的果蝇神经退行性疾病模型主要有 X 染色体突变体: *spongcake*、*eggroll*、*swiss cheese (sws)* 和 *drop-dead (drd)* 等。

突变体 *spongcake* 的脑结构在新羽化后表现正常。随着日龄的增加,在视叶的 *medulla*、*lamina* 以及 *lobula* 中顺次出现空洞 (vacuoles)。免疫组化揭示视叶中的胶质细胞以及神经元胞体都正常,空洞是由于神经元的轴突溃变造成的。在电镜下观察发现,在视叶轴突末端首先膨胀,随后,一些膨胀的轴突联在一起形成由膜分隔的空洞 (membrane-bound vacuoles),这种结构与克-雅氏病患者脑中神经元轴突末端的空洞十分类似。目前无法证明突变体 *spongcake* 是否与克-雅氏病有相同的分子机理,

但从表型上看,前者是对后者进行研究的良好模型^[5]。突变体 *eggroll* 有与突变体 *spongcake* 完全不同的表型。在光学显微镜水平上 4~5 日龄成虫的视叶和脑中已经出现退行性病变。12 日龄的果蝇在视网膜上也有退行性病变发生。在电镜水平上发现胶质细胞和神经元的胞质中都有异常内含物出现,这种内含物甚至在 25℃ 培养的三期幼虫和蛹的脑中也可以观察到。随着日龄的增长,这些内含物逐渐形成各种异常的多层膜结构 (multilamellar structure),其中一些多层膜结构包裹着线粒体出现在轴突中。突变体 *eggroll* 的这种多层膜结构内含物在许多人类神经退行性疾病中都有发现,而这些异常结构往往与脂类有关。所以,突变体 *eggroll* 可以作为研究脂类贮存物异常与神经退行性疾病关系的模型^[6]。

突变体 *drd*^[7] 和 *sws*^[8] 的生命周期都明显缩短,羽化后几天就在整个脑区出现细胞凋亡和空洞等表型并导致个体死亡。在电镜下可观察到突变体 *drd* 脑区中胶质细胞的凋亡使神经元周围失去胶质细胞的保护,最终导致神经元的死亡。与突变体 *drd* 的表型相反,在突变体 *sws* 脑内出现大量多层膜包裹 (hyper-layered wrappings) 的神经元结构,野生型果蝇脑内只有 10% 的神经元有这种多层膜包裹。这一结构是从邻近的胶质细胞演化而来的,并随日龄的增加越来越多,从而引起神经元的凋亡。在突变体 *sws* 的蛹后期就可以观察到胶质细胞构成的多层包裹结构,说明这种异常是从胶质细胞分化时期就已开始,而不是胶质细胞对神经元凋亡做出的一种反应。通过原位杂交可以将 SWS 定位在神经元中,基因 *sws* 编码一个 1425 个氨基酸的蛋白质,与人类 cAMP 依赖的蛋白激酶 A 调节亚基和一个未知功能的蛋白质高度同源。因此在脑发育过程中, SWS 蛋白可能在神经元和胶质细胞之间的信号传导机制中起重要作用^[8]。目前已经知道只有在胶质细胞与神经元之间进行正确信号传导后,神经元才能发育正常髓鞘而存活。所以胶质细胞对神经元的正常保护作用可能是防止神经退行性疾病发生的重要因素。

另一种正向遗传学方法是用 P 因子插入法获得大量第二、三染色体的果蝇突变体,从中筛选果蝇神经退行性疾病模型。突变体 *bubblegum (bgm)* 就是用这种方法得到的具有神经退行性疾病表型的突变体果蝇^[5]。随日龄增长突变体 *bgm* 视叶第一神经节 (*lamina*) 出现泡状退行性病变,

同时视叶中大量神经元轴突膨大, 果蝇视力下降, 生命周期变短. P 因子的插入位置是第二染色体 34F1-2, 恰好位于一个含 649 个氨基酸的蛋白质 5' UTR 和开放性读码框的起点之间, 影响了该蛋白质的转录. 这种蛋白质与人和大鼠的极长链脂肪酸 (very long chain fatty acid, VLCFA) 乙酰辅酶 A 合成酶同源. 人类的 ALD 疾病也与 VLCFA 有关. ALD 的一个重要特征就是 VLCFA 大量积聚于大脑白质和肾上腺皮质等处, 引起神经纤维的脱髓鞘, 导致神经元的退行性病变和死亡. 人类的 ALD 疾病虽然不是由于 VLCFA 乙酰辅酶 A 合成酶本身的突变造成的, 而是由于转移这种合成酶的 ABC 转移子超家族中的一个成员出现了缺陷, 造成 VLCFA 的大量积累. ALD 病人可以通过服用甘油三油酸酯 (glyceryl trioleate oil, GTO) 来降低 VLCFA 到正常水平, 其机理是用非饱和脂肪酸竞争饱和脂肪酸的延伸. 给突变体 *bgm* 幼虫喂食 GTO 同样可以使其寿命有所延长, 并且在病变后期可能发生的视觉丧失也得到一定控制^[5]. 目前发现 VLCFA 的聚集量与疾病的严重性并没有直接的联系, 虽然病人服用 GTO 可以降低 VLCFA 的水平, 但无法阻止病情的发展, 给突变体 *bgm* 成虫喂食 GTO 也同样无法减轻症状. 另外, 一些基因敲除的小鼠虽然有较高的 VLCFA, 但并没有表现出 ALD 的病症, 说明也许存在一些疾病的抑制基因^[9]. 所以进一步用果蝇作为模型来研究 VLCFA 引发疾病的基因调控, 寻找更有效的药物治疗方法等仍然是十分必要的.

2.2 逆向遗传学方法

首先在果蝇基因组中确定人类神经退行性疾病致病基因的同源基因. 然后利用果蝇的 GAL4/UAS 等系统操纵这些同源基因的异位表达、过量表达 (overexpression)、减少表达甚至不表达, 从而研究这些同源基因的正常功能及对神经退行性病变的调控作用.

AD 的主要病理特征是脑中神经元间的淀粉样斑块 (amyloid plaque) 和神经元内的神经纤维缠结 (neurofibrillary tangles) 以及选择性神经元死亡. 淀粉样沉淀的主要成份为 β 淀粉样蛋白 $A\beta$ (amyloid β -protein), $A\beta$ 是其前体蛋白 APP (amyloid precursor protein) 在 β 、 γ -分泌酶共同作用下的酶解产物. 根据氨基酸的数量不同, $A\beta$ 有两种形式: $A\beta_{42}$ 和 $A\beta_{40}$, 其中 $A\beta_{42}$ 更容易沉淀聚集, 产生神经毒性作用. 实验发现早老素

(presenilin, PS) 是高分子质量多酶复合体 γ -分泌酶的一个必不可少的组成部分^[10]. 如果 PS 基因突变则会导致 $A\beta_{42}$ 的增加. 所以 PS 基因的突变可能是造成 AD 的主要原因. 果蝇基因组中存在人类的同源基因 *App1* 和 PS. 果蝇 *App1* 的错误表达以及在果蝇中表达人类 *App* 的突变型蛋白都可以造成突触之间信息传递功能的紊乱^[11]. 研究果蝇内源性基因 PS 发现其在水解跨膜受体蛋白 Notch 中起重要作用^[12]. 水解后 Notch 蛋白胞内部分进入核内并启动相关基因的转录, 控制细胞的分化. 在人类中正是 *Notch3* 基因的缺陷造成了一种神经系统 CADASIL 疾病. 近期的研究也表明 APP 是一个类似 Notch 的跨膜受体蛋白, APP 蛋白被 γ -分泌酶水解后, 其胞内的羧基部分也与 Notch 的胞内部分一样可以启动核内基因的转录^[4]. 所以利用果蝇可以帮助我们研究某些致病基因 (如 *App* 和 PS) 在人体中的正常功能, 从而为研究在疾病状态下的异常表达提供参考.

AD 神经元内的纤维缠结主要是由 TAU 蛋白的超磷酸化以及沉淀造成. 神经纤维缠结在其他神经退行性疾病中也有发现. 最近发现 FTDP-17 患者有变异的 *tau* 基因, 更说明 *tau* 的突变可能是造成这一类神经系统病变的主要原因^[13, 14]. 在果蝇的体内表达人类正常和突变的 TAU 蛋白, 果蝇表现出了人类退行性疾病的各种病症, 包括神经元内 TAU 蛋白的异常磷酸化和聚集, 其中表达突变 TAU 蛋白可以造成更严重的症状, 但值得注意的是果蝇胞内没有形成神经纤维的缠结^[15]. 说明至少在果蝇中, 这种神经退行性疾病可以单独由异常磷酸化引起, 而不需要通过胞内神经纤维缠结产生毒性.

2.3 转基因方法

PD 患者主要表现为肌僵直, 震颤及进行性运动迟缓等症状. 其病理学特征是黑质致密部内多巴胺能神经元退行性病变和神经元内出现嗜酸性颗粒 (Lewy 小体). 研究发现 PD 与编码 α -synuclein 的基因突变 (A53T: 编码蛋白第 53 位的丙氨酸转变为苏氨酸; A30P: 编码蛋白第 30 位的丙氨酸转变为脯氨酸) 有关. α -synuclein 是一种可溶性蛋白质, 但也可聚集形成不溶性的淀粉样纤维 (amyloid fibrils), 进而形成 Lewy 小体. 由于在果蝇基因组中没有发现编码 α -synuclein 的同源基因, 因此将人类突变的 α -synuclein 基因直接转入果蝇的基因组, 在果蝇的神经元中表达人类突变的 α -synuclein 蛋白. 通过这种

转基因构建的果蝇 PD 模型表现出许多人类 PD 类似的症状: 老年性、进行性多巴胺能神经元死亡, Lewy 小体的形成和运动性障碍等, 表明在果蝇中表达突变蛋白能特异地破坏神经元的细胞机制^[16]. 说明果蝇虽然不存在 α -synuclein 基因, 但引发 PD 病变的细胞机制可能是保守的.

人类多聚谷氨酸病是一类神经退行性疾病, 主要包括 HD、SCA-1, 3, 7 等疾病. 病理特征表现为特定脑区中神经元的老年性、进行性退变和形成神经元核内含物 (nuclear inclusion, NI). 这类疾病都有共同的分子机制, 即在不同致病基因的编码区中都存在着 60~80 个高度重复的 CAG 片段, 而正常人的等位基因中只有 10~30 个重复. 这段重复的 CAG 片段编码多聚谷氨酸, 大量重复的 CAG 片段与致病基因一起表达为突变的蛋白质. 每一种多聚谷氨酸疾病都影响不同的神经元群, 这种特异性可能反映了过量多聚谷氨酸与不同致病基因共同表达的结果^[17]. 在不同致病基因中增加 CAG 片段重复的数量 (约 100 个), 并将其转入果蝇基因组中, 构建了包括 HD 在内的多种多聚谷氨酸疾病的果蝇模型, 都表现出人类多聚谷氨酸疾病类似的症状: 神经元的凋亡和形成 NI. 研究表明过量多聚谷氨酸错误折叠所表现出的毒性可能是引发多聚谷氨酸疾病的主要原因, 并且 CAG 片段重复的数量与疾病的严重程度成正比^[18]. 为证实过量多聚谷氨酸的毒性在果蝇神经系统中的保守性, 实验者将一个含有 78 个 CAG 重复的人类基因片段 (Q78) 用 P 因子转入果蝇基因组, 同时还在对照组果蝇基因组内转入了一个含有 27 个 CAG 重复的片段 (Q27), 被转入的片段都带有 UAS_{GAL4} 作为开关, 与 GAL4 结合后可在特定组织中表达. Q78 在果蝇复眼中的表达造成了视网膜中感光神经元的完全缺失, 而 Q27 对果蝇复眼的外表和内部细胞结构都没有影响. 多聚谷氨酸蛋白表达的多少与果蝇复眼表型的破坏程度之间有量的对应关系. 大量的表达造成上述破坏, 而少量多聚谷氨酸蛋白的表达只对果蝇眼部结构造成轻微影响, 但是随着日龄增加, 果蝇眼部的色素还是逐渐丧失, 体现出这种疾病的老年特性. 同时在视网膜神经元中也出现了含有突变蛋白质的核内含物^[19]. 在人类中, 过量多聚谷氨酸虽然在个体的不同组织中都有表达, 但其毒性只局限于神经系统. 在果蝇中, Q78 在神经系统和肌肉中都有毒性, 但在其他一些组织, 如分裂的上皮细胞中则无毒性.

无论是在人类组织中, 还是转基因果蝇中, 过量多聚谷氨酸蛋白都出现聚集特性, 典型表现是形成 NI, 这可能是由于过量多聚谷氨酸改变了构型, 形成 β 折叠造成的. 在果蝇模型中发现, 这种致病蛋白表达后的初期是可溶的, 但随着时间的推移会逐渐凝聚, 在强烈表达的情况下 12 h 就可成为 NI; 而对照组果蝇的蛋白质却始终保持着可溶性. 这种不溶性内含物的发现可以将多聚谷氨酸引起的疾病与其他神经系统退行性疾病联系起来. 在 PD 中有 Lewy body 形式的蛋白质聚集, 这种蛋白质有变异的 α 螺旋, 说明这些老年性、进程性的神经系统疾病可能有相似的分子基础. 核内含物究竟是不是这些疾病形成的直接原因目前仍没有答案. 果蝇中 NI 在所有组织中都存在, 并且在成虫的分裂细胞中其表达量与神经细胞中相似, 但却没有毒性, 说明 NI 虽然与毒性有关, 但不直接引发毒性. 也有一些实验结果说明 NI 可能是机体对于毒性蛋白产生的一种防御性措施.

3 以果蝇为模型研究新疗法和筛选药物

果蝇神经退行性疾病模型的最大优势, 就是可以用分子遗传学等多种方法 (如 loss-of-function 和 gain-of-function 等) 筛选和分析对神经退行性疾病具有调控作用的基因, 这些基因产物可能加强或者抑制神经退行性病变, 从而确定可能参与调控神经退行性病变的细胞生化通路, 遗传的保守性使我们可能在人类中也发现类似的细胞通路, 而细胞通路上不同基因产物可能是非常有价值的治疗人类神经退行性疾病的药物作用靶点^[20].

Kazemi-Esfarjani 等^[19] 首先通过两个果蝇品系 GMR-Gal4 和 UAS-127Q 的杂交, 构建了一个在果蝇复眼中表达过量多聚谷氨酸的果蝇品系. 将这一品系分别与 7 000 种通过 P 因子插入引发不同基因表达的果蝇杂交, 并且将这些不同基因的表达也限定在果蝇复眼中, 在其子一代中根据复眼的表型选择抑制病变的品系, 随后分析其亲本的 P 因子插入位点并克隆插入位点附近的基因. 他们发现了两种可抑制多聚谷氨酸疾病的基因 *dhdj1* 和 *dtpr2*, 其中 *dhdj1* 与人类 *hsp40/hdj1* 基因同源, 而 *dtpr2* 与人类 *tpr2* (tetra-tricopeptide repeat protein2) 基因同源. 这两种基因的表达产物都具有与分子伴侣 (molecular chaperone) 功能相关的由 70 个氨基酸组成的 J 区结构. 说明分子伴侣可能参与神经退行性病变过程. 分子伴侣是包括热激

蛋白 (hsp70) 在内的一类蛋白质, 它可以调节蛋白质的溶解特性, 使错误折叠的蛋白质重新折叠, 或者将这种蛋白质输送到蛋白酶体系中进行水解. 由于神经退行性疾病包括不正常的蛋白质折叠, 在果蝇多聚谷氨酸模型中表达人类的 HSP70 蛋白, 可以改善神经退行性疾病的症状, 使果蝇复眼的表型恢复正常^[21]. 组织学检查发现 NI 仍存在于果蝇的各个组织中, 并且外源性的 HSP70 同样聚集于 NI, 说明 HSP70 可能通过直接作用于致病蛋白或激活其他路径来降低过量多聚谷氨酸蛋白的毒性^[17]. 研究者发现分子伴侣在 PD 病变中也具有同样重要的作用. 在果蝇 PD 模型中表达人类 HSP70 可以改善多巴胺能神经元的丢失, 而表达突变的果蝇内源性 HSP70 则增强 α -synuclein 在多巴胺能神经元中的毒性^[22]. 这些研究表明, 分子伴侣可以降低蛋白质的错误折叠与聚集对神经元产生的毒性.

细胞内含物究竟为什么对神经元有如此大的毒性? 其中一种可能是内含物的纤维状结构本身对细胞有伤害, 可以直接影响转录因子或膜表面的受体, 从而造成信号通路的改变, 继而损伤线粒体的氧化还原能力, 导致过量自由基产生和细胞凋亡. 另外一种可能性是细胞内含物中也许沉淀了一些对细胞的存活十分重要的物质^[23]. 研究人员发现在 NI 中除了多聚谷氨酸形成的蛋白质以外, 还有一些物质也被共同沉淀下来. 这其中包括 CREB-binding protein (CBP). 因此人们推测 CBP 可能与致病有关. CBP 中的 HAT (histone acetyltransferase) domain 可以将 DNA 中的组蛋白乙酰化, 而组蛋白的乙酰化是基因转录过程中的重要环节. 乙酰化反应的平衡依赖于 HAT 与 HDAC (histone deacetylase) 间的共同作用^[24]. 在多聚谷氨酸类疾病患者中, 由于过量多聚谷氨酸抑制了 CBP 中 HAT 的活性, 使组蛋白乙酰化程度下降, 且这种作用与多聚谷氨酸的长度有关. 在果蝇多聚谷氨酸模型的实验中, 用 HDAC 抑制剂喂食果蝇, 来增加组蛋白乙酰化的水平, 结果发现可以明显改善症状, 延缓退行性病变, 早亡现象得到一定程度的控制^[25].

果蝇的生命周期短, 繁殖力强, 易于饲养, 所有这些使果蝇有利于进行有效药物的筛选. 候选药物在果蝇神经退行性疾病模型上进行试验, 可以很容易地观察到药物对神经退行性疾病整个病变过程的作用. 如果能够抑制或改善神经退行性疾病的症状, 则可能是治疗人类退行性疾病的潜在药物.

Kazantsev 等^[26] 根据 Huntingtin 蛋白的结构特征设计了几种蛋白质, 用于结合 Huntingtin 蛋白, 从而破坏细胞内含物的沉淀. 在体内实验中, 这种结合蛋白的表达降低了成蝇的死亡率, 并且减缓了成蝇视觉系统中神经元的退行性病变. 另一方面, 可以用果蝇模型直接对已有的大量药物进行筛选, 以期获得改善疾病症状的药物, 加快哺乳动物乃至人类的药物实验.

虽然对神经退行性疾病进行了大量的研究, 但仍然有许多基本问题需要回答, 如从蛋白质构象改变到神经元功能丧失直至神经元凋亡的分子通路是什么? 蛋白质聚集沉淀与神经退行性病变的关系是什么? 为什么神经元及组织的退行性病变具有选择性等等. 果蝇的神经退行性疾病模型有可能为解答这些问题提供最基本的答案. 从而使摩尔根所创立的果蝇遗传学, 为揭示人类神经退行性疾病的机理和防治人类神经退行性疾病做出新的贡献.

参 考 文 献

- 1 Reiter L T, Potocki L, Chien S, *et al.* A systematic analysis of human disease associated gene sequences in *Drosophila melanogaster*. *Genome Research*, 2001, **11** (6): 1114~ 1125
- 2 Fortini M E, Skupski M P, Boguski M S, *et al.* A survey of human disease gene counterparts in the *Drosophila* genome. *J Cell Biol*, 2000, **150** (2): 23~ 29
- 3 Fortini M E, Bonini N M. Modeling human neurodegenerative diseases in *Drosophila*. *Trends in Genetics*, 2000, **16** (4): 161~ 167
- 4 Muqit M M K, Feany M B. Modelling neurodegenerative diseases in *Drosophila*: a fruitful approach? *Nature Rev Neurosci*, 2002, **3** (3): 237~ 243
- 5 Min K T. *Drosophila* as a model to study human brain degenerative disease. *Parkinsonism and Related Disorders*, 2001, **7** (3): 165~ 169
- 6 Min K T, Benzer S. *Spongicake* and *eggroll*: two hereditary diseases in *Drosophila* resemble patterns of human brain degeneration. *Current Biology*, 1997, **7** (11): 885~ 888
- 7 Rogina B, Benzer S, Helfand F L. *Drosophila drop-dead* mutations accelerate the time course of age-related markers. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1997, **94** (6): 6303~ 6306
- 8 Kretschmar D, Hasan G, Sharma S, *et al.* The *swiss cheese* mutant causes glial hyperwrapping and brain degeneration in *Drosophila*. *J Neuroscience*, 1997, **17** (19): 7425~ 7432
- 9 Min K T, Benzer S. Preventing neurodegeneration in the *Drosophila* mutant *bubblegum*. *Science*, 1999, **284** (5422): 1985~ 1988
- 10 Li Y M, Lai M T, Xu M, *et al.* Presenilin 1 is linked with γ -secretase activity in the detergent solubilized state. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, **97** (11): 6138~ 6143
- 11 Torroja L, Chu H, Kotovsky I, *et al.* Neuronal overexpression of APPL, the *Drosophila* homologue of the amyloid precursor protein (APP), disrupts axonal transport. *Curr Biol*, 1999, **9** (9): 489~ 492
- 12 Struhl G, Greenwald I. Presenilin-mediated transmembrane

- cleavage is required for Notch signal transduction in *Drosophila*. Proc Natl Acad Sci USA, 2001, **98** (1): 229~ 234
- 13 de Silva R, Farrer M. Tau neurotoxicity without the lesions: a fly challenges a tangled web. Trends Neurosci, 2002, **25** (7): 327~ 329
 - 14 Jackson G R, Wiedou_ Pazos M, Sang T K, *et al.* Human wild-type tau interacts with wingless pathway components and produces neurofibrillary pathology in *Drosophila*. Neuron, 2002, **34** (4): 509~ 519
 - 15 Wittmann C W, Wszolek M F, Shulman J M, *et al.* Tauopathy in *Drosophila*: neurodegeneration without neurofibrillary tangles. Science, 2001, **293** (5530): 711~ 714
 - 16 Feany M B, Bender W W. A *Drosophila* model of Parkinson's disease. Nature, 2000, **404** (6776): 394~ 398
 - 17 Bonini N M. *Drosophila* as a genetic approach to human neurodegenerative disease. Parkinsonism and Related Disorders, 2001, **7** (3): 171~ 175
 - 18 Marsh J L, Walker H, Theisen H, *et al.* Expanded polyglutamine peptides alone are intrinsically cytotoxic and cause neurodegeneration in *Drosophila*. Hum Mol Genet, 2000, **9** (1): 13~ 25
 - 19 Kazemi-Esfarjani P, Benzer S. Genetic suppression of polyglutamine toxicity in *Drosophila*. Science, 2000, **287** (5459): 1837~ 1840
 - 20 Tickoo S, Russell S. *Drosophila melanogaster* as a model system for drug discovery and pathway screening. Curr Opin Pharmacol, 2002, **2** (5): 555~ 560
 - 21 Warrick J M, Chan H Y, Gray-Board G L, *et al.* Suppression of polyglutamine-mediated neurodegeneration in *Drosophila* by the molecular chaperone HSP70. Nature Genet, 1999, **23** (4): 425 ~ 428
 - 22 Auluck P K, Chan H Y, Trojanowski J Q, *et al.* Chaperone suppression of α -synuclein toxicity in a *Drosophila* model for Parkinson's disease. Science, 2002, **295** (5556): 865~ 868
 - 23 Wanker E E. Protein aggregation in Huntington's and Parkinson's disease: implications for therapy. Molecular Medicine Today, 2000, **6**: 387~ 391
 - 24 Chan H Y. Fly-ing from genes to drugs. Trends in Molecular Medicine, 2002, **9** (3): 99~ 101
 - 25 Steffan J S, Bodai L, Pallos J, *et al.* Histone deacetylase inhibitors arrest polyglutamine-dependent neurodegeneration in *Drosophila*. Nature, 2001, **413** (6857): 739~ 743
 - 26 Kazantsev A, Walker H A, Slepko N, *et al.* A bivalent Huntingtin binding peptide suppresses polyglutamine aggregation and pathogenesis in *Drosophila*. Nat Genet, 2002, **30** (4): 367~ 376

Drosophila as a Model to Study Human Neurodegenerative Diseases^{*}

WEN Ai, LIU Li^{**}

(Laboratory of Visual Information Processing, Center for Brain and Cognitive Sciences,
Institute of Biophysics, The Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China)

Abstract Neurodegenerative disease is a kind of neural system disease which is characterized by degenerative pathological changes of neuron, the consequent behavioral abnormal and even individual death at last. *Drosophila*, with uniquely powerful molecular genetics, has been a competent model to research human neurodegenerative disease. Screening the genes of *Drosophila* could not only define the molecular pathway that underlies the neurodegenerative process, but also provide valuable drug targets by consequently studying the control genes and gene products. All of these will uncover the novel means of preventing and curing human neurodegenerative disease.

Key words *Drosophila*, neurodegenerative diseases, mutants, transgenes

^{*} This work was supported by grants from The National Natural Sciences Foundation of China (30270430) and The Knowledge Innovation Project of The Chinese Academy of Sciences (KSCX2-SW-217-05).

^{**} Corresponding author. Tel: 86-10-64888550, E-mail: liuli@sun5.ibp.ac.cn

Received: December 20, 2002 Accepted: January 28, 2003