

甲醛对果蝇寿命及其在应激条件下耐受性的影响^{*}

李一凝^{1, 2)} 赫荣乔^{1)**}

(¹⁾ 脑与认知科学国家重点实验室, 中国科学院生物物理研究所, 北京 100101; (²⁾ 中国科学院大学, 北京 100049)

摘要 虽然甲醛对人及动物多种器官的毒性作用已经有了大量研究, 但不同浓度甲醛影响动物寿命的研究还极其少见. 本文用黑腹果蝇作为模式生物, 在食物中添加不同浓度的甲醛, 观察果蝇寿命及其在应激条件下耐受性的变化. 实验结果显示, 雌性果蝇的寿命表现出对甲醛浓度的依赖, 0.037%甲醛可以极显著地延长雌性果蝇的寿命, 较高浓度甲醛($\geq 0.185\%$)可以极显著地缩短雌性果蝇与雄性果蝇的寿命. 0.037%甲醛还可以极显著地增强雌性和雄性果蝇对饥饿以及高温的耐受性, 但减弱其对活性氧的耐受性. 这些结果有助于从新的途径研究果蝇寿命及其在应激条件下耐受性的分子机制.

关键词 甲醛, 果蝇, 寿命, 饥饿耐受性, 高温耐受性, 活性氧耐受性

学科分类号 Q4, Q5

DOI: 10.16476/j.pibb.2016.0089

甲醛是最简单的醛类分子, 也是地球上最古老的有机分子之一^[1-2], 能够以气态、溶解态或结合态等形式存在于生物体的内外环境中. 甲醛这一化学性质活泼的毒性分子是现代社会空气污染物中的一种重要组分, 可对人的呼吸、血液、生殖、免疫等多种系统造成损伤^[3-6]. 工作中经常接触甲醛的人员, 其记忆力、注意力、准确性、灵巧性等指标都有降低, 年老后痴呆发病率升高^[7-8]. 甲醛可以诱导人类神经 Tau 蛋白的错误折叠和聚积, 从而可能对神经细胞产生毒害作用^[9-11]. 甲醛还可以在小鼠成神经瘤细胞中诱导细胞凋亡^[12], 小鼠或大鼠的心脏、肝脏、肾脏、肺组织、脑组织、血细胞、生殖细胞等, 也都会受到甲醛的毒性影响^[13-18].

甲醛还和人与动物的认知功能及衰老过程密切相关^[19]. 研究表明, 野生型小鼠脑内的甲醛含量和大鼠海马内的甲醛含量随年龄老化而升高; 转基因痴呆模型小鼠 APP、APP/PS1 以及伴有记忆衰退的衰老加速模型小鼠 SAMP8 也有类似情况^[20-21]. 暴露在含甲醛空气中小鼠, 其脑内的五羟色胺、多巴胺等神经化合物含量增加, 水迷宫学习成绩降低^[22-23]. 伴有记忆衰退的多发性硬化症患者^[24]、手术后引发认知功能障碍的老年病人^[25]以及阿尔茨海默病患者^[26], 与同年龄组的健康人相比, 其血液或

尿液中的甲醛含量均有显著升高. 在阿尔茨海默病患者中尿甲醛的浓度与痴呆程度呈正相关^[27], 而在一般老年人中, 尿甲醛的浓度与认知功能量表的成绩、受教育的年限均呈负相关^[28].

甲醛对动物和人类的毒性作用已有大量报道, 但甲醛对动物寿命影响的研究却极为少见. 采用小鼠或大鼠开展衰老与寿命研究的实验周期较长, 黑腹果蝇则是一种具有优势的动物模型, 与高等动物的基因组具有很高的同源性, 同时又有繁殖力强、生命周期短、培养条件简单、遗传操作便捷等多种优点, 非常适合于寿命研究. 果蝇的寿命通常与应激条件下耐受性的表现有关^[29], 寿命延长的突变体通常伴随着对饥饿、高温、活性氧等一种或多种应激条件下的耐受性增强^[30-31]. 有研究对三种应激条件引起表达水平上调或下调的基因分别进行了筛选, 在果蝇中找到了 13 个对三种应激条件均有响应的基因^[32]. 研究应激条件下的耐受性对寻找影响长寿的因素和机制具有重要的帮助.

^{*} 国家重点基础研究发展计划(973)资助项目(2012CB911004).

^{**} 通讯联系人.

Tel: 010-64889876, E-mail: rongqiaohe@163.com

收稿日期: 2016-03-18, 接受日期: 2016-03-31

饲喂甲醛可以导致果蝇幼虫和成虫体重降低、化蛹和羽化时间延长、子代数量减少等^[33-34]。这些实验侧重于观察较高浓度甲醛在较短时间内对果蝇的毒性作用, 没有系统地研究不同浓度甲醛对果蝇寿命的影响。另一篇报道^[35]虽然测试了甲醛溶液福尔马林对果蝇寿命的影响, 其结果显示, 食物中含有 0.1% 和 0.25% 福尔马林不影响果蝇寿命, 含有 0.5% 和 1% 福尔马林缩短果蝇寿命, 但没有对更低浓度的甲醛展开观测, 而且其使用的果蝇是从自然环境中捕获的, 没有经过遗传背景的均一化, 在寿命测试中每组果蝇仅有 10 只, 遗传背景的差异、实验环境的影响、操作中的偏差等因素都可能掩盖较低浓度甲醛对果蝇寿命的真实效应。

为了准确地研究甲醛对果蝇寿命的影响, 本文将 37% 甲醛溶液(分析纯)按不同比例加入果蝇食物中, 配制成 10 种不同甲醛浓度的果蝇培养基, 向每个培养瓶放入近 100 只单一性别的果蝇, 连续观测并统计果蝇的寿命, 观察到了不同浓度甲醛对果蝇寿命具有不同的作用, 并研究了较低浓度甲醛对果蝇在应激条件下(饥饿、高温、活性氧)耐受性的影响。

1 材料与方法

1.1 实验材料

37% 甲醛溶液(分析纯)购自天津市福晨化学试剂厂, 无水乙醇(分析纯)购自天津市光复科技发展有限公司, 对羟基苯甲酸乙酯(化学纯)购自国药集团化学试剂有限公司, 琼脂(强度 >1300 g/cm²)购自科百奥公司分装的日本广野产品, 蔗糖(分析纯)购自国药集团化学试剂有限公司, 百草枯(分析纯)购自美国 Sigma 公司。

1.2 果蝇培养

遗传背景均一化的野生型 CS 果蝇(Isogenized wild-type Canton-S, iso-CS)来自北京大学饶毅实验室。果蝇饲养在 I-36VL 型号的 PERCIVAL 培养箱中, 培养温度为(25±1)℃, 湿度为(60±5)%, 光照条件为每天 9:00~21:00 亮灯, 21:00~次日 9:00 熄灯。

1.3 果蝇食物制作

不加入甲醛的对照组果蝇培养基, 采取果蝇标准食物配方^[36]。为了在长时间的寿命实验中避免霉菌污染, 还需要加入一定量的食用防腐剂。将 50 g 对羟基苯甲酸乙酯充分溶解于 500 ml 无水乙醇, 制成溶液备用。每周制作果蝇食物时, 向尚未凝固

的 1L 食物中加入 10 ml 对羟基苯甲酸乙酯 - 无水乙醇溶液, 充分搅拌混匀, 分装到玻璃瓶内, 在室温静置等待凝固, 用紫外线照射 30 min 杀菌。

含有甲醛的实验组果蝇培养基, 在上述加入了对羟基苯甲酸乙酯 - 无水乙醇溶液的食物中再加入所需比例的 37% 甲醛溶液(分析纯)。例如制作浓度为 0.037% 的含甲醛培养基, 则向每 100 ml 保温在 60℃ 的液态果蝇食物中加入 37% 甲醛溶液 0.1 ml, 使所加甲醛溶液在食物中所占体积比为 0.1%, 甲醛终浓度为 0.037%。用玻璃棒充分搅拌混匀, 分装到玻璃瓶内, 在室温静置等待凝固, 用紫外线照射 30 min 杀菌。

由于果蝇食物需要保温在较高温度下才能防止凝固, 加入甲醛后, 搅拌以及等待凝固的过程都难以避免甲醛挥发, 因此本文中所用的甲醛浓度, 可能并不能完全精确地代表甲醛的最终含量。每次制作食物均在相同的室温环境下进行, 以免不同温度使甲醛挥发量产生较大波动。

1.4 寿命实验

连续 2~3 天收集新羽化的果蝇, 羽化后 6 h 内将雌蝇和雄蝇分开, 以保证没有发生交配。收集到足够数量以后, 将所有同一性别的果蝇装入同一培养瓶进行充分混合, 以消除不同出生时间对不同组果蝇带来的影响。经混匀后的果蝇再分装到含不同甲醛浓度培养基的瓶中, 每瓶大约 100 只果蝇。之后每隔 2~3 天观察一次, 记录果蝇存活与死亡的数量, 每周将存活的果蝇装入含新制培养基的培养瓶中, 直到所有果蝇均自然死亡为止。

1.5 应激条件下的耐受性实验

按照与寿命实验相同的标准收集并分装果蝇, 在所需甲醛浓度的培养基中培养 10 天。第 11 天开始进行各种应激条件下的耐受性测试。每隔 7~9 h 观察一次, 记录果蝇存活与死亡的数量, 直到所有果蝇死亡为止。

1.5.1 饥饿耐受性实验

在测试时将果蝇装入盛有 1% 琼脂的玻璃瓶, 放置在与饲养条件相同的温箱中进行观测。

1.5.2 高温耐受性实验

在测试时将果蝇装入不含有甲醛的食物中, 放入温度为 34℃, 湿度和光照周期与普通饲养条件相同的温箱中进行观测。

1.5.3 活性氧耐受性实验

用 5% 的蔗糖溶液配制成 20 mmol/L 的百草枯溶液, 将滤纸剪成略小于玻璃瓶直径的圆片, 在百

草枯溶液中浸泡 1 min, 铺入盛有 1%琼脂的玻璃瓶, 将果蝇装入, 放置在与饲养条件相同的温箱中进行观测.

1.6 数据分析

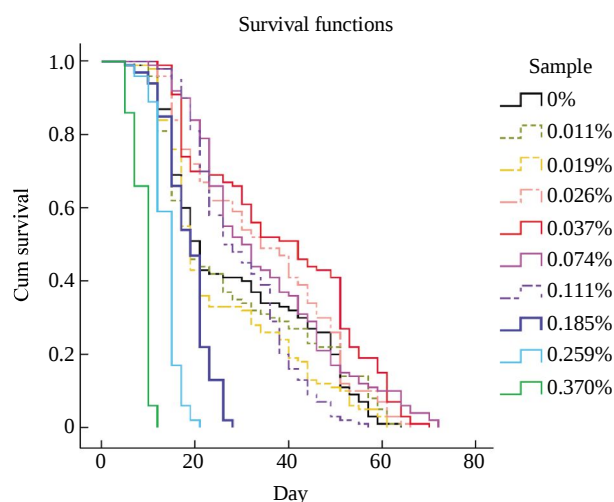
生存函数使用 IBM SPSS Statistics 19 软件绘制, 并选择 Kaplan-Meier 方法进行统计学分析. 所有实验至少重复 3 次以上.

2 结 果

2.1 果蝇寿命依赖于喂食甲醛的浓度

将 37%甲醛溶液(分析纯)按不同比例加入尚未凝固的液态果蝇食物中, 使所加入的甲醛溶液在果蝇食物中所占的体积比分别为 0%、0.03%、0.05%、0.07%、0.1%、0.2%、0.3%、0.5%、0.7%、1%, 相应的甲醛终浓度分别为 0%、0.011%、0.019%、

0.026%、0.037%、0.074%、0.111%、0.185%、0.259%、0.370%. 由于交配和性外激素都会导致果蝇寿命缩短^[37-38], 为了排除这些影响, 本文在果蝇羽化后 6 h 内即将雌雄果蝇分开, 避免果蝇接触到成熟异性的外激素. 根据作者的实验经验, 单一性别饲养的雌性果蝇比雄性果蝇更少感染病菌, 在寿命测试中表现更稳定, 因此本文首先选取了雌性果蝇进行寿命观测. 结果显示, 当饲养在极低浓度(0.011%~0.019%)甲醛培养基时, 雌性果蝇的寿命没有显著变化; 当饲养在较低浓度(0.026%~0.074%)甲醛培养基时, 雌性果蝇的寿命显著延长, 特别是 0.037%甲醛培养基延长寿命的效果最为显著; 当饲养在较高浓度(0.185%~0.370%)甲醛培养基时, 雌性果蝇的寿命显著缩短(图 1).



Sample/%	Number	Estimate/d	P
0	100	29.07	
0.011	100	28.03	0.799
0.019	100	25.82	0.278
0.026	100	34.95	0.024*
0.037	100	38.52	<0.001***
0.074	100	34.99	0.012*
0.111	100	29.99	0.290
0.185	100	18.53	<0.001***
0.259	100	13.91	<0.001***
0.370	100	8.82	<0.001***

* $P < 0.05$, *** $P < 0.001$.

Fig. 1 Life span of female *Drosophila* fed by different concentrations of formaldehyde

0.03 ml ~ 1 ml 37% formaldehyde solution was added into every 100 ml fly food, the volume percentage was 0.03% ~ 1%, and the formaldehyde concentration was 0.011% ~ 0.370%. About 100 adult female flies were raised in each bottle. 0.026% ~ 0.074% formaldehyde in the food medium increased the life span of female flies, 0.185% ~ 0.370% formaldehyde in the food medium decreased the life span of female flies.

为了比较不同浓度甲醛影响果蝇寿命的性别差异, 本文继续对雄性果蝇进行了测试. 与雌性果蝇实验结果相似的是, 极低浓度(0.011%~0.019%)甲醛培养基不影响雄性果蝇的寿命; 较高浓度(0.111%~0.370%)甲醛培养基可以显著缩短雄性果蝇的寿命, 只是发挥作用的起始浓度(0.111%)低于雌性果蝇的起始浓度(0.185%). 与雌性果蝇不同的是, 较低浓度(0.026%~0.074%)甲醛培养基未发现对雄性果蝇的寿命有延长(图 2).

2.2 0.037% 甲醛增强果蝇对饥饿和高温的耐受性, 减弱对活性氧的耐受性

由于寿命延长通常伴有对饥饿、高温、活性氧等应激条件的耐受性增强, 为了进一步研究较低浓度甲醛延长雌性果蝇寿命的机制, 本文选用延长寿命效果最显著的 0.037% 甲醛培养基, 继续测试了它对果蝇在应激条件下耐受性的影响. 尽管未发现 0.037% 甲醛培养基对雄果蝇的寿命有延长, 本文也将雄果蝇与雌果蝇一起进行了测试. 按照与寿命

实验相同的标准收集果蝇，在羽化后 6 h 内将雌雄果蝇分开，分别在 0.037% 甲醛培养基中饲养 10 天，第 11 天开始进行饥饿、高温、活性氧这三种应激条件下的耐受性测试。结果显示，0.037% 甲

醛培养基对雌果蝇和雄果蝇在应激条件下耐受性的影响是一致的，即增强对饥饿(图 3)和高温(图 4)的耐受性，减弱对活性氧(图 5)的耐受性。

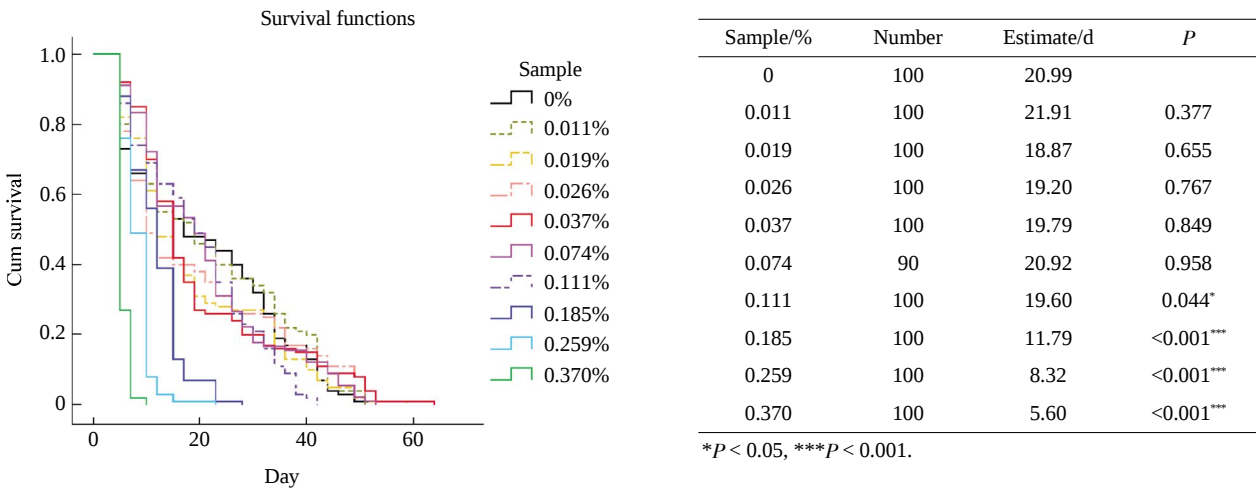


Fig. 2 Life span of male *Drosophila* fed by different concentrations of formaldehyde

0.03 ml ~ 1 ml 37% formaldehyde solution was added into every 100 ml fly food, the volume percentage was 0.03% ~ 1%, and the formaldehyde concentration was 0.011% ~ 0.370%. About 100 adult male flies were raised in each bottle. 0.111% ~ 0.370% formaldehyde in the food medium decreased the life span of male flies, no significant increasing effects were detected by any concentrations of formaldehyde.

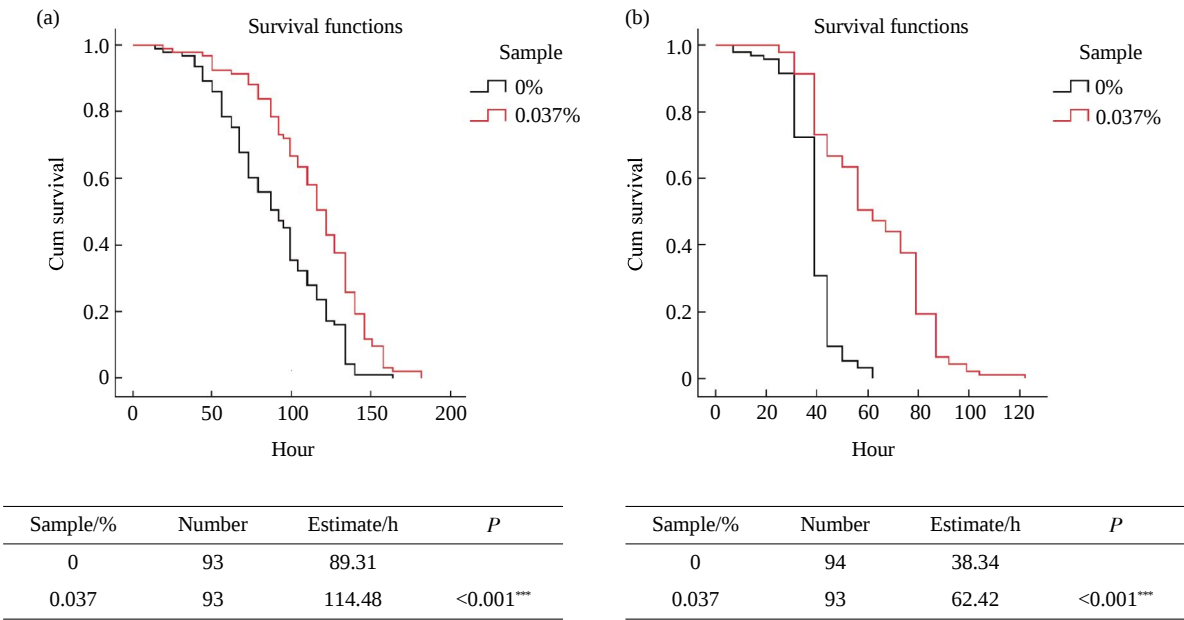


Fig. 3 Effects of 0.037% formaldehyde in the food on *Drosophila* starvation resistance

0.1 ml 37% formaldehyde solution was added into every 100 ml fly food, the volume percentage was 0.1%, and the formaldehyde concentration was 0.037%. Adult female(a) and male(b) flies raised on this food for 10 days exhibited greater starvation resistance relative to the flies raised on normal food.

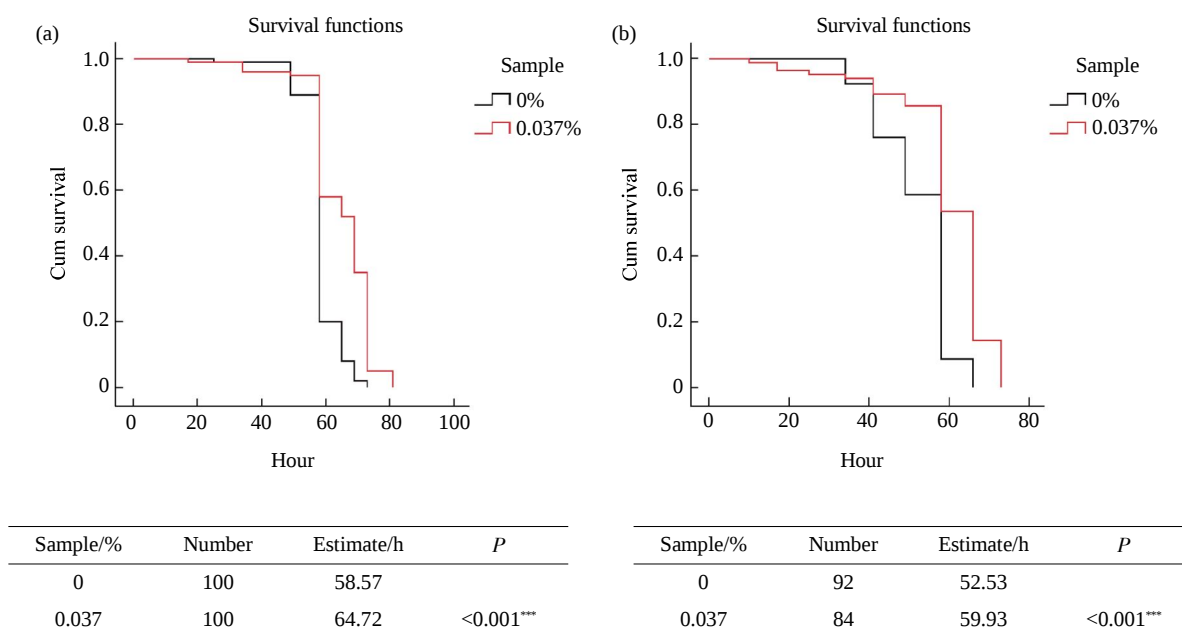


Fig. 4 Effects of 0.037% formaldehyde in the food on *Drosophila* heat shock resistance

0.1 ml 37% formaldehyde solution was added into every 100 ml fly food, the volume percentage was 0.1%, and the formaldehyde concentration was 0.037%. Adult female(a) and male(b) flies raised on this food for 10 days exhibited greater heat shock resistance relative to the flies raised on normal food.

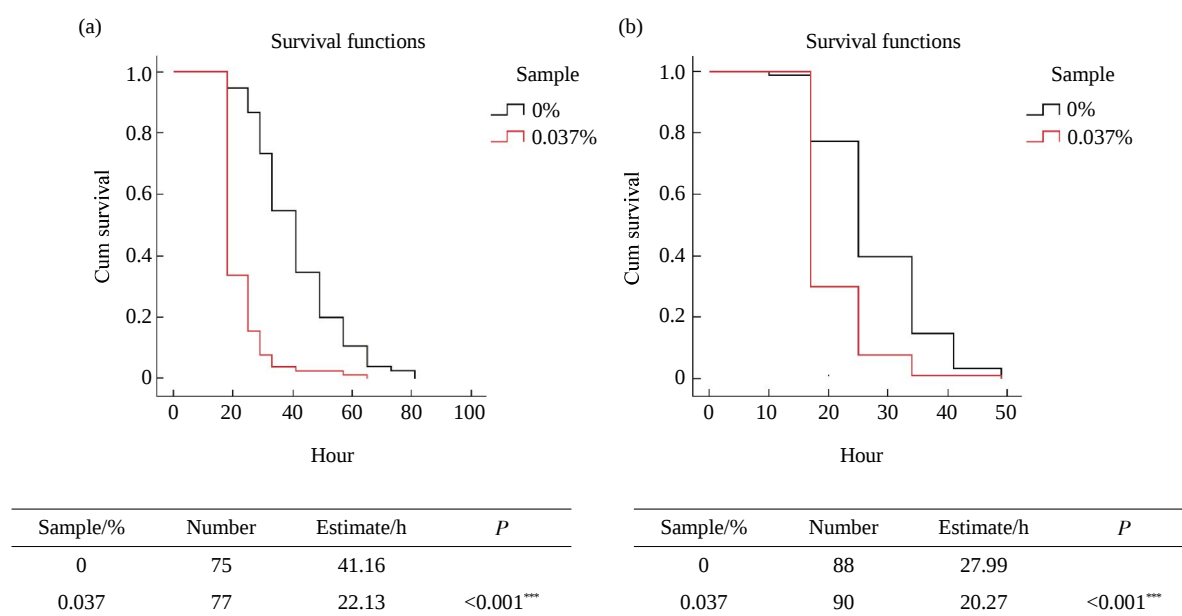


Fig. 5 Effects of 0.037% formaldehyde in the food on *Drosophila* oxidative resistance

0.1 ml 37% formaldehyde solution was added into every 100 ml fly food, the volume percentage was 0.1%, and the formaldehyde concentration was 0.037%. Adult female (a) and male (b) flies raised on this food for 10 days exhibited lower oxidative resistance relative to the flies raised on normal food.

3 讨 论

本文研究了食物中添加不同浓度甲醛对黑腹果

蝇寿命的影响。由于添加甲醛是在果蝇羽化后才开始的，避免了对幼虫发育过程的影响，这说明仅通过成蝇阶段的接触和食用，甲醛就可以发挥对果蝇

寿命的影响作用. 实验结果除了观察到较高浓度甲醛对果蝇有毒性作用, 显著缩短果蝇寿命, 更为有趣的是, 发现较低浓度甲醛对果蝇生存具有积极作用, 可以显著延长雌性果蝇的寿命. 这表明甲醛不仅是毒性很强的分子, 而且可能广泛参与动物的生理活动, 并起到延长生命周期的作用.

在调节果蝇寿命方面, 甲醛对雌雄两种性别果蝇的影响不完全相同. 首先, 较高浓度的甲醛尽管都可以缩短雌果蝇和雄果蝇的寿命, 但发挥作用的浓度不完全相同: 0.185%、0.259%、0.370% 甲醛培养基都可以显著缩短雌果蝇和雄果蝇的寿命; 而 0.111% 甲醛培养基只缩短了雄果蝇的寿命, 雌果蝇的寿命没有显著缩短. 这可能是因为雌雄两种性别的果蝇在体型大小、营养状态、生殖系统等多种方面存在差异, 受到甲醛作用的程度也就不尽相同. 0.111% 甲醛培养基达到了对雄果蝇寿命产生显著损伤的程度, 但并未达到对雌果蝇寿命产生损伤的临界值.

其次, 较低浓度的 0.026%、0.037%、0.074% 甲醛培养基只在雌果蝇中可以显著延长寿命, 雄果蝇的寿命没有显著延长. 这有可能是因为较低浓度甲醛影响了果蝇具有性别差异的某些细胞或组织器官. 在雌性果蝇中, 随着甲醛浓度逐步升高, 果蝇寿命由极低浓度(0.011%~0.019%)时的没有变化, 发展为较低浓度(0.026%~0.074%)时的显著上升. 其中, 0.026% 浓度在 $P=0.05$ 水平上显著, 0.037% 浓度在 $P=0.001$ 水平上显著, 0.074% 浓度则可能开始对果蝇产生一定的毒性作用, 部分抵消了延长寿命的作用, 使显著水平又回到 $P=0.05$. 而 0.111% 浓度产生的毒性作用则可能完全抵消了对寿命的延长作用, 未表现出显著的生命改变. 从 0.185% 开始, 较高浓度(0.185%~0.370%)对果蝇的毒害作用成为主要影响, 显著降低果蝇寿命. 这是第一次观察到动物寿命随甲醛浓度升高而发生波动, 从较低浓度时的延长寿命作用, 转换到较高浓度时的毒性作用, 不同浓度甲醛可能通过不同的分子机制对果蝇产生了不同方面的影响, 这一现象极大地吸引我们展开更多的研究探索.

在调节果蝇应激条件下的耐受性方面, 0.037% 甲醛培养基对雌雄两种性别的果蝇具有一致的影响, 都可以增强对饥饿和高温的耐受性, 并减弱对活性氧的耐受性. 寿命延长通常伴有对一种或多种应激条件的耐受性增强, 而在饲喂 0.037% 甲醛的果蝇中, 活性氧耐受性的变化方向与饥饿耐受性、

高温耐受性是相反的. 这有可能在一定程度上解释, 0.037% 甲醛为何延长了雌性果蝇寿命却未延长雄性果蝇寿命: 在雌性果蝇中, 饥饿耐受性和高温耐受性增强的影响可能超过了活性氧耐受性减弱的影响, 从而在整体上表现出寿命延长; 而在雄性果蝇中, 饥饿耐受性和高温耐受性增强的影响可能并未超过活性氧耐受性减弱的影响, 从而在整体上没有表现出寿命的显著改变. 耐受性的变化究竟如何影响雌雄果蝇的寿命还有待进一步研究.

甲醛的水溶液又称福尔马林, 是一种广泛应用的防腐剂和杀菌剂. 还有一种可能的解释是, 果蝇食物中含有较低浓度的甲醛时, 可以杀死果蝇食物与消化系统中的病菌, 给果蝇创造了更加健康的微环境, 从而使果蝇的寿命得到延长. 但是, 这种说法并不能解释延长寿命时的性别差异, 也不能说明为什么果蝇增强了对饥饿与高温的耐受性, 却减弱了对活性氧的耐受性. 目前的研究中并没有发现环境中哪一种病菌被杀灭以后, 可以特异性地改变果蝇的以上表型.

还有一种可能的解释是, 在食物中添加较低浓度的甲醛溶液时, 果蝇由于不喜欢这种味道而减少进食, 通过限制摄食热量^[39]延长了寿命. 但是, 这种说法仍然不能解释延长寿命时的性别差异, 也不能充分解释果蝇对饥饿、高温、活性氧三种应激条件下的耐受性变化为何不同. 因此, 我们认为较低浓度甲醛对果蝇寿命以及应激条件下耐受性的调节, 有可能与延长寿命、减缓衰老的更深层的分子机制有关, 值得进行更深入的研究探索.

在果蝇中, 有很多研究已经发现了一系列可以延长寿命的基因^[40]. 对于这些已知基因, 可以测试它们在饲喂了较低浓度甲醛的果蝇中表达水平是否有上调或下调, 测试已知的分子通路与外源甲醛之间的关系, 寻找外源甲醛延长果蝇寿命、增强饥饿与高温耐受性的内在机制. 利用果蝇应激条件下耐受性的实验周期短、结果稳定、可重复性好等特点, 可以开展大规模遗传筛选, 选用 P 因子随机插入、EMS 突变等方法收集的大量果蝇品系, 寻找对较低浓度甲醛产生响应、介导寿命延长和应激条件下耐受性增强的新基因. 通过上述方法寻找到相关的已知基因或未知新基因, 可以用改良的 2, 4-二硝基苯肼法^[41]检测它们的突变体果蝇品系中内源甲醛的含量是否发生变化, 以寻找外源甲醛与内源甲醛的相关基因与生物功能等方面有何联系与差异.

甲醛可以参与 DNA、RNA 分子的甲基化与脱

甲基化过程, 作为甲基化的供体. 其合成与代谢过程和 DNA 甲基转移酶、组蛋白脱甲基酶、醛类脱氢酶等基因密切相关^[42]. 有研究表明, 在果蝇中过表达 DNA 甲基转移酶可以延长寿命^[43], 在果蝇扇形体神经元中抑制甲醛脱氢酶的表达水平会导致视觉学习记忆缺陷^[44]. 本实验室未发表的实验结果显示, 在果蝇神经系统中抑制甲醛脱氢酶的表达水平, 可以显著延长果蝇的寿命, 并增强果蝇对饥饿的耐受性. 这些基因与果蝇寿命之间的关系还需要更深入的研究.

本文揭示了甲醛与果蝇寿命的关系, 特别是较低浓度甲醛延长雌性果蝇寿命现象的发现, 不仅对探索果蝇自身寿命的机制具有新的启示, 而且可能对哺乳动物乃至人类长寿的机理研究提供重要的线索.

致谢 感谢北京大学生命科学学院饶毅教授在果蝇品系、材料设备等方面给予的支持与帮助. 感谢饶毅实验室的严萍萍、王兰、徐艳芹和刘月华在果蝇培养和食物制作过程中提供的帮助. 感谢北京生命科学研究所毕业的李铁梅博士在数据分析方面给予的指导.

参 考 文 献

- [1] Pinto J P, Gladstone G R, Yung Y L. Photochemical production of formaldehyde in earth's primitive atmosphere. *Science*, 1980, **210**(4466): 183-185
- [2] Canuto V M, Levine J S, Augustsson T R, *et al.* The young sun and the atmosphere and photochemistry of the early earth. *Nature*, 1983, **305**(5932): 281-286
- [3] 罗纪盛, 陈秀瑛, 王新建, 等. 甲醛对人红细胞的影响. *华东师范大学学报(自然科学版)*, 1993, (1): 95-101
Luo J S, Chen X Y, Wang X J, *et al.* *J East Chin Normal University (Natural Science)*, 1993, (1): 95-101
- [4] 王明科, 陈双红, 潘沪湘, 等. 甲醛对人支气管上皮细胞的毒性及 N-乙酰半胱氨酸的保护作用. *生态毒理学报*, 2014, **9**(1): 145-152
Wang M K, Chen S H, Pan H X, *et al.* *Asian J Ecotoxicology*, 2014, **9**(1): 145-152
- [5] 蔡晓辉, 林 青. 甲醛对人绒毛滋养细胞毒性的研究. *国际生殖健康 / 计划生育杂志*, 2015, **34**(1): 51-52
Cai X H, Lin Q. *J International Reproductive Health/Family Planning*, 2015, **34**(1): 51-52
- [6] 罗晓红, 顾 艳. 室内甲醛污染对人类健康影响的研究进展. *职业与健康*, 2011, **27**(21): 2501-2503
Luo X H, Gu Y. *Occupation and Health*, 2011, **27**(21): 2501-2503
- [7] Kilburn K H, Warshaw R, Thornton J C. Formaldehyde impairs memory, equilibrium, and dexterity in histology technicians: effects which persist for days after exposure. *Archives of Environmental Health*, 1987, **42**(2): 117-120
- [8] 潘 绥, 郭维新, 李跃平, 等. 甲醛对人体超氧化物歧化酶和神经行为功能的影响. *中国职业医学*, 2001, **28**(1): 55-56
Pan S, Guo W X, Li Y P, *et al.* *China Occupational Medicine*, 2001, **28**(1): 55-56
- [9] 李芳序, 卢 静, 许亚杰, 等. 老年性痴呆发病过程中内源性甲醛慢性损伤机制. *生物化学与生物物理进展*, 2008, **35**(4): 393-400
Li F X, Lu J, Xu Y J, *et al.* *Prog Biochem Biophys*, 2008, **35**(4): 393-400
- [10] Haider N S, 王维山, 苗君叶, 等. 甲醛诱导 Tau 蛋白形成“孔道样”聚集结构. *生物化学与生物物理进展*, 2010, **37**(11): 1195-1203
Haider N S, Wang W S, Miao J Y, *et al.* *Prog Biochem Biophys*, 2010, **37**(11): 1195-1203
- [11] Lu J, Li T, He R Q, *et al.* Visualizing the microtubule-associated protein tau in the nucleus. *Science China Life Sciences*, 2014, **57**(4): 422-431
- [12] Chen J Y, Sun M R, Wang X H, *et al.* The herbal compound geniposide rescues formaldehyde-induced apoptosis in N2a neuroblastoma cells. *Science China Life Sciences*, 2014, **57**(4): 412-421
- [13] 刘 杰, 刘宏亮, 王光学, 等. 气态甲醛对小鼠不同组织器官 SOD 的抑制作用. *环境与健康杂志*, 2003, **20**(2): 81-83
Liu J, Liu H L, Wang G X, *et al.* *J Environment and Health*, 2003, **20**(2): 81-83
- [14] 张全武, 孙少华, 王振全, 等. 亚慢性吸入甲醛对小鼠抗氧化酶的影响. *第四军医大学学报*, 2003, **24**(23): 2206-2207
Zhang Q W, Sun S H, Wang Z Q, *et al.* *J Fourth Mil Med Univ*, 2003, **24**(23): 2206-2207
- [15] 段丽菊, 朱燕, 胡青莲, 等. 甲醛吸入致小鼠蛋白质氧化损伤作用的研究. *环境科学学报*, 2005, **25**(6): 851-854
Duan L J, Zhu Y, Hu Q L, *et al.* *Acta Scientiae Circumstantiae*, 2005, **25**(6): 851-854
- [16] 汤其宁, 郝敬贡, 夏 青, 等. 甲醛染毒对大鼠子脏器及血液细胞的影响. *环境与职业医学*, 2006, **23**(1): 56-58
Tang Q N, Hao J G, Xia Q, *et al.* *J Environmental & Occupational Medicine*, 2006, **23**(1): 56-58
- [17] 梁志锋, 林 军, 梁桂宁. 甲醛吸入致肺水肿大鼠的血浆和红细胞总抗氧化能力的变化. *环境与健康杂志*, 2007, **24**(11): 872-874
Liang Z F, Lin J, Liang G N. *J Environment and Health*, 2007, **24**(11): 872-874
- [18] 梁志锋, 林 军, 武黎黄英, 等. 甲醛吸入急性肺水肿大鼠心、肺、脑、肝和血清蛋白浓度及一氧化氮合酶活力变化. *环境与健康杂志*, 2009, **26**(12): 1094-1096
Liang Z F, Lin J, Wu L H Y, *et al.* *J Environment and Health*, 2009, **26**(12): 1094-1096
- [19] 童志前, 万 有, 罗文鸿, 等. 内源性甲醛及其相关人类重大疾病. *自然科学进展*, 2008, **18**(11): 1201-1210
Tong Z Q, Wan Y, Luo W H, *et al.* *Prog Nat Sci*, 2008, **18**(11): 1201-1210

- [20] Tong Z, Zhang J, Luo W, *et al.* Urine formaldehyde level is inversely correlated to mini mental state examination scores in senile dementia. *Neurobiology of Aging*, 2011, **32**(1): 31-41.
- [21] Qiang M, Xiao R, Su T, *et al.* A novel mechanism for endogenous formaldehyde elevation in SAMP8 mouse. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*, 2014, **40**(4): 1039-1053
- [22] 张 明, 蒋 莉. 甲醛对神经系统毒性作用的研究进展. *儿科药理学杂志*, 2005, **11**(2): 4-5
Zhang M, Jiang L. *J Pediatric Pharmacy*, 2005, **11**(2): 4-5.
- [23] 杨在明, 裴著革, 杨丹凤, 等. 气态甲醛吸入染毒对小鼠水迷宫学习成绩及海马神经递质的影响. *环境与健康杂志*, 2006, **23**(5): 402-404
Yang Z M, Xi Z G, Yang D F, *et al.* *J Environment and Health*, 2006, **23**(5): 402-404
- [24] Khokhlov A P, Zavalishin I A, Savchenko I N, *et al.* Disorders of formaldehyde metabolism and its metabolic precursors in patients with multiple sclerosis. *Zh Nevropatol Psikhiatr Im S S Korsakova*, 1989, **89**(2): 45-48
- [25] Wang J, Su T, Liu Y, *et al.* Postoperative cognitive dysfunction is correlated with urine formaldehyde in elderly noncardiac surgical patients. *Neurochemical Research*, 2012, **37**(10): 2125-2134
- [26] 王维山, 郝智慧, 张 力, 等. 正常老年人与阿尔茨海默病患者尿甲醛浓度的研究. *中华老年心脑血管病杂志*, 2010, **12**(8): 721-722
Wang W S, Hao Z H, Zhang L, *et al.* *Chin J Geriatr Heart BrainVessel Dis*, 2010, **12**(8): 721-722
- [27] 童志前, 韩婵帅, 苗君叶, 等. 内源性甲醛异常蓄积与记忆衰退. *生物化学与生物物理进展*, 2011, **32**(6): 575-579
Tong Z Q, Han C S, Miao J Y, *et al.* *Prog Biochem Biophys*, 2011, **32**(6): 575-579
- [28] Yu J, Su T, Zhou T, *et al.* Uric formaldehyde levels are negatively correlated with cognitive abilities in healthy older adults. *Neuroscience Bulletin*, 2014, **30**(2): 172-184
- [29] Rose M R, Vu L N, Park S U, *et al.* Selection on stress resistance increases longevity in *Drosophila melanogaster*. *Experimental Gerontology*, 1992, **27**(2): 241-250
- [30] Lin Y J, Seroude L, Benzer S. Extended life-span and stress resistance in the *Drosophila mutant* methuselah. *Science*, 1998, **282**(5390): 943-946
- [31] Simon A F, Shih C, Mack A, *et al.* Steroid control of longevity in *Drosophila melanogaster*. *Science*, 2003, **299**(5611): 1407-1410
- [32] Wang H D, Kazemi-Esfarjani P, Benzer S. Multiple-stress analysis for isolation of *Drosophila* longevity genes. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, **101**(34): 12610-12615
- [33] 阿布都热合曼·吐尔逊, 郑 雅, 王玉凤. 甲醛对果蝇发育和繁殖的影响. *环境昆虫学报*, 2011, **33**(1): 13-16
Tursun A, Zheng Y, Wang Y F. *J Environmental Entomology*, 2011, **33**(1): 13-16
- [34] 张建民, 朱启忠, 赵 宏. 甲醛处理果蝇生物学效应的研究. *聊城大学学报(自然科学版)*, 2005, **18**(2): 43-45
Zhang J M, Zhu Q Z, Zhao H. *J Liaocheng University (Natural Science Edition)*, 2005, **18**(2): 43-45
- [35] Miah M F, Tania T K, Begum N N, *et al.* Effects of formalin contaminated food on reproductive cycle and lifespan of *Drosophila melanogaster*. *Advances in Zoology and Botany*, 2013, **1**(3): 65-70
- [36] Lewis E B. A new standard food medium. *Drosophila Information Service*, 1960, **34**: 117-118
- [37] Chapman T, Liddle L F, Kalb J M, *et al.* Cost of mating in *Drosophila melanogaster* females is mediated by male accessory gland products. *Nature*, 1995, **373**(6511): 241-244
- [38] Gendron C M, Kuo T H, Harvanek Z M, *et al.* *Drosophila* life span and physiology are modulated by sexual perception and reward. *Science*, 2014, **343**(6170): 544-548
- [39] Rogina B, Helfand S L. Sir2 mediates longevity in the fly through a pathway related to calorie restriction. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, **101**(45): 15998-16003.
- [40] Gems D, Partridge L. Genetics of longevity in model organisms: debates and paradigm shifts. *Annual Review of Physiology*, 2013, **75**(1): 621-644.
- [41] 苏 涛, 魏 艳, 赫荣乔. 改良 2, 4- 二硝基苯肼法测定脑内源甲醛. *生物化学与生物物理进展*, 2011, **28**(12): 1171-1177
Su T, Wei Y, He R Q. *Prog Biochem Biophys*, 2011, **28**(12): 1171-1177
- [42] 苏 涛, 宋 丹, 李 婷, 等. 核酸(脱)甲基化与内源甲醛及认知损伤. *生物化学与生物物理进展*, 2015, **42**(3): 211-219
Su T, Song D, Li T, *et al.* *Prog Biochem Biophys*, 2015, **42**(3): 211-219.
- [43] Lin M J, Tang L Y, Reddy M N, *et al.* DNA methyltransferase gene *dDnmt2* and longevity of *Drosophila*. *J Biol Chem*, 2005, **280**(2): 861-864
- [44] Hou Q L, Jiang H Q, Zhang X, *et al.* Nitric oxide metabolism controlled by formaldehyde dehydrogenase (*fdh*, homolog of mammalian GSNOR) plays a crucial role in visual pattern memory in *Drosophila*. *Nitric Oxide*, 2011, **24**(1): 17-24

The Effects of Formaldehyde on Life Span and Stress Resistance in *Drosophila melanogaster**

LI Yi-Ning^{1,2)}, HE Rong-Qiao^{1)**}

⁽¹⁾ State Key Laboratory of Brain and Cognitive Science, Institute of Biophysics, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China;

⁽²⁾ University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China)

Abstract There were lots of studies reporting the toxic effects of formaldehyde on various organs of human and animals, but the differences of effects among various concentrations of formaldehyde were rarely reported. In this paper, we used *Drosophila melanogaster* as model organism, added different proportions of formaldehyde into the fly food, and observed the effects on life span and stress resistance. The results showed that the life span of female flies depended on the formaldehyde concentrations, 0.037% formaldehyde could significantly extend the life span of female flies, whereas the higher concentrations of formaldehyde ($\geq 0.185\%$) could significantly reduce the life span of male and female flies. What's more, 0.037% formaldehyde significantly increased the starvation resistance and heat shock resistance, but reduced the oxidative resistance in both male and female flies. These results provided a new way to study the molecular mechanisms of longevity and stress resistance in *Drosophila*.

Key words formaldehyde, *Drosophila*, life span, starvation resistance, heat shock resistance, oxidative resistance

DOI: 10.16476/j.pibb.2016.0089

*This work was supported by a grant from National Basic Research Program of China(2012CB911004).

**Corresponding author.

Tel: 86-10-64889876, E-mail: rongqiaohe@163.com

Received: March 18, 2016 Accepted: March 31, 2016