

科技前沿

# 蚊虫抗药性分子机理<sup>\*</sup>

崔 峰 乔传令<sup>\*\*</sup>

(中国科学院动物研究所 农业虫鼠害综合治理研究国家重点实验室 北京 100080)

**The molecular mechanisms of insecticide resistance in mosquitoes.** CUI Feng, QIAO Chuan-Ling<sup>\*\*</sup> (*State Key Laboratory of Integrated Management of Pest Insects and Rodents, Institute of Zoology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100080, China*)

**Abstract** Mosquitoes, due to their special behavior, physiology and close relationship with humans, act as one of the most important vectors of human diseases, such as malaria, dengue fever, Japanese encephalitis and filariasis. The major vector mosquitoes are members of the *Culex*, *Aedes* and *Anopheles* genera. Large quantities of chemical insecticides applied annually for agriculture and public health in the world directly or indirectly bring heavy selection pressure on mosquito populations resulting in development resistance in these insects. Most resistance mechanisms can be categorized into two groups, metabolic resistance (alterations in the levels or activities of detoxification proteins such as non-specific carboxylesterases, P450 monooxygenases, Glutathione S-transferases), and target site resistance (mutations in the acetylcholinesterase, GABA receptor and voltage-gated sodium channel genes). In this article, recent research advances in chemical insecticide resistance in mosquitoes are reviewed and discussed.

**Key words** mosquito, insecticide resistance, molecular mechanism

**摘 要** 蚊虫由于特殊的行为、生理及与人类生活密切相关, 从而成为人类许多疾病的媒介, 如疟疾、登革热、日本脑炎、丝虫病等, 大多由库蚊 *Culex*、伊蚊 *Aedes* 或按蚊 *Anopheles* 传播。世界上每年大量的化学杀虫剂用于农业和公共卫生, 直接或间接给蚊虫带来选择压力而引发抗性。抗性机制基本可以分为两大类: 代谢抗性(如非特异性羧酸酯酶, P450 单加氧酶, 谷胱甘肽 S- 转移酶的扩增)和靶标抗性(如乙酰胆碱酯酶、GABA 受体和电压门控钠离子通道的突变)。文章对这些机理的研究进展进行综述。

**关键词** 蚊虫, 抗药性, 分子机理

蚊虫是重要的医学昆虫之一, 由于其特殊的行为、生理及与人类生活密切相关而成为传播一些人类疾病(如登革热、疟疾、丝虫病等)的媒介<sup>[1]</sup>。长期以来化学杀虫剂是有效控制各种媒介的主要手段, 常用的包括有机氯、有机磷、氨基甲酸酯和拟除虫菊酯四大类, 其他种类的杀虫剂如生长调节剂、新烟碱类杀虫剂等则很少用于防治蚊虫。但大量、频繁地施用杀虫剂使蚊虫抗药性日益严重, 不仅大大降低了现有杀虫剂的防治效果, 而且交互抗药性也对新开发的药剂产生压力。抗药性机理主要包括代谢解毒和靶标敏感性下降两方面<sup>[2]</sup>。本文着重对

它们的分子机理进行综述。

## 1 代谢抗药性

### 1.1 羧酸酯酶的基因扩增

非特异性羧酸酯酶的过量产生是对有机磷和氨基甲酸酯类杀虫剂选择压的一种进化反应。这一机理研究最多的蚊虫是库蚊属 *Culex*,

<sup>\*</sup> 国家自然科学基金(30470322)和国家“863”项目(2005AA60I020)资助。

<sup>\*\*</sup> 通讯作者, E-mail: qiaocli@ioz.ac.cn

收稿日期: 2006-06-28, 修回日期: 2006-11-17,

接受日期: 2007-07-02

包括尖音库蚊 *Culex pipiens pipiens*、致倦库蚊 *Culex pipiens quinquefasciatus*、三带喙库蚊 *Culex tritaeniorhynchus*<sup>[3]</sup>。这些过量产生的羧酸酯酶属于 B 型酯酶,活性位点是一丝氨酸残基,占虫体总蛋白的 0.4%,能快速结合并缓慢水解杀虫剂。

在尖音库蚊复组里(*Culex pipiens* complex),世界上已发现的扩增酯酶有 A1, B1, A2-B2, A4-B4, A5-B5, B6, B7, A8-B8, A9-B9, 是 2 个基因座 *Est-2* 和 *Est-3* 的产物<sup>[4]</sup>。在我国的尖音库蚊复组野生种群中共发现了 7 种抗性酯酶,包括已知的 B1, A2-B2, A8-B8, A9-B9, 2 种新的抗性酯酶(New 1, New 2)及 1 种重组型酯酶<sup>[5]</sup>。酯酶过量产生的原因有 2 个:一是基因在基因组里的扩增,二是基因转录的上升调控。在库蚊中大部分与有机磷杀虫剂抗性有关的酯酶基因都发生了扩增,如 TEM-R 品系中的 B1 基因扩增了 20 倍,SELAX 品系中的 A2-B2 扩增了 30~40 倍,VIM 品系中的 A4-B4 扩增了 6~8 倍,CYPRUS 品系中的 A5-B5 扩增了 40~60 倍<sup>[6]</sup>。扩增子大约 28~30 kb,连锁的 A、B 等位基因在同一扩增子里,如 A2-B2, A2 和 B2 在基因组上“头对头”反向排列,中间被一段长 2.7 kb 的片段隔开<sup>[7]</sup>,A5-B5 的排列方式与 A2-B2 相同,但基因之间的距离是 3.7 kb<sup>[8]</sup>。一个醛氧化酶基因位于 A2, A5 的下游,可能具有解毒功能<sup>[8,9]</sup>。虽然酯酶 A、B 在基因组上以 1:1 的比例扩增,但 2 个基因座在转录、翻译水平上不尽相同,如 B2 的转录水平是 A2 的 2~30 倍<sup>[10]</sup>,B2 的蛋白量平均比 A2 的多 3 倍<sup>[11]</sup>。启动子功能研究表明,B2 的启动子在体外比 A2 的功能大,从 B2 启动子开始的转录需要一段引发序列,在起始密码子上游约 125 bp 处,但不需 TATA 序列<sup>[12]</sup>。酯酶过量产生还可能由基因转录的上升调控引起,如 BARRIOL 品系的酯酶 A1,基因扩增倍数不超过 2 倍,但蛋白量是敏感品系的 70 倍<sup>[7]</sup>。

酯酶活性升高也在其它蚊虫中有报道,如抗氯菊酯的冈比亚按蚊 *Anopheles gambiae*<sup>[13]</sup> 和白足按蚊 *Anopheles albimanus*<sup>[14]</sup>,以及抗性埃及伊蚊 *Aedes aegypti*<sup>[15]</sup>,但与抗性相关的基因

还未确定。尽管在冈比亚按蚊中已发现与扩增的库蚊羧酸酯酶同源的基因<sup>[16]</sup>,但目前还不能确定他们一定与抗性相关,原因之一是库蚊的酯酶对拟除虫菊酯类杀虫剂是无效的<sup>[17]</sup>。

在一些抗性蚊虫中,酯酶活性升高能快速水解杀虫剂,而不仅仅起屏蔽作用,这一机理常见于对马拉硫磷的抗性,但交叉抗性谱很窄,有时仅对马拉硫磷有抗性。已经在库态按蚊 *Anopheles culicifacies*、史氏按蚊 *Anopheles stephensi* 和阿拉伯按蚊 *Anopheles arabiensis* 中发现这一抗性机理<sup>[2]</sup>,但其分子机理还未明确。

## 1.2 P450 单加氧酶基因转录水平上升

细胞色素 P450 单加氧酶(P450s)是一个重要的厌水的含亚铁血红素的多基因家族,在生物体内代谢多种内源和外源化合物。有机磷杀虫剂在虫体内先被 P450 单加氧酶从硫代磷酸氧化成毒性更大的氧化型,然后再被降解。P450 单加氧酶活性升高是蚊虫对某些杀虫剂产生抗性的原因之一,且往往伴随着其它酶活性的改变,如在抗氯菊酯的冈比亚按蚊中氧化酶和酯酶的活性都升高<sup>[13]</sup>。但确定与抗性相关的特定 P450 基因(*Cyp* 基因)却很困难,大多数是 *Cyp6* 家族的基因,如拟除虫菊酯抗性家蝇 *Musca domestica* 的 *CYP6D1* 过量表达是由于转录的上升调控<sup>[18]</sup>,*CYP6A1* 与家蝇对有机磷杀虫剂抗性有关<sup>[19]</sup>,果蝇 *Drosophila* sp. *CYP6A2* 体外表达产物能够降解二嗪磷和环戊二烯类杀虫剂<sup>[20]</sup>。冈比亚按蚊基因组共有 111 个 P450 单加氧酶基因<sup>[16]</sup>,大部分成簇排列。东非的一个冈比亚按蚊拟除虫菊酯抗性品系,成虫特异性的 P450 基因 *Cyp6z1* 转录水平上升导致抗性,而不是基因扩增,这个基因位于冈比亚按蚊染色体 3R 的一个数量性状位点边缘的 P450 基因簇<sup>[21]</sup>。另一个与抗性有关的 *Cyp6* 基因 *Cyp6f1* 是在抗氯菊酯的致倦库蚊品系中发现的,该基因的转录水平上升了大约 2.5 倍<sup>[22]</sup>。*Cyp4* 家族基因的转录水平上升调控似乎是淡色库蚊 *Culex pipiens pallens* 对溴氰菊酯产生抗性的原因<sup>[23]</sup>。

### 1.3 谷胱甘肽 S-转移酶基因转录水平上升

谷胱甘肽 S-转移酶(GSTs)也是一个复杂的酶家族,其主要的生理功能是直接降解内源和外源的化合物,或催化 P450s 氧化产物的 2 级代谢反应,它们还参与胁迫生理、胞间运输及各种生物合成<sup>[24]</sup>。现在研究最多的是它们在哺乳动物的解毒和药物抗性通路中的作用。GSTs 分两大类:微粒体 GSTs 和胞质 GSTs,大多数 GSTs 属于后者。至少 6 组昆虫的 GSTs 已经在冈比亚按蚊基因组中找到,Delta 和 Epsilon 是昆虫中分布最广泛的两大组 GSTs,它们与昆虫对几大类杀虫剂的抗药性有关<sup>[16]</sup>。其它的昆虫 GSTs 大多属于 Omega, Sigma, Theta 和 Zeta 组,还有一些新发现的冈比亚按蚊的 GSTs 不属于已知的任何一组<sup>[25]</sup>。

GST 活性升高致使昆虫对至少 4 类杀虫剂产生抗药性,高活性是由于 1 个或多个 GST 酶量增加,其分子机理大多是基因转录水平的提高,少数是基因扩增的结果,还未发现单个酶基因突变的机理<sup>[2]</sup>。已在许多昆虫中发现 GSTs 参与对有机磷的降解,一般通过脱烷基化和脱芳基化反应,在按蚊 *Anopheles subpictus* 中已证实 GSTs 能降解被 P450s 氧化的有机磷杀虫剂<sup>[26]</sup>。GSTs 通过脱氯化氢反应降解 DDT,使蚊虫(如埃及伊蚊,冈比亚按蚊)对 DDT 产生抗药性<sup>[2]</sup>。GSTs 虽然不能直接代谢拟除虫菊酯类杀虫剂,但可以降解其次级代谢物——脂过氧化物或屏蔽作用而使昆虫对这类杀虫剂产生抗药性<sup>[27]</sup>。GSTs 还能使氧化代谢的有毒产物失活,昆虫 GSTs 家族 Delta, Epsilon 和 Sigma 组的一些成员具有过氧化物酶的活性<sup>[27]</sup>。

## 2 靶标抗药性

### 2.1 乙酰胆碱酯酶的基因突变

乙酰胆碱酯酶(AChE)是有机磷和氨基甲酸酯类杀虫剂的靶标,其主要的生物学功能是在胆碱神经突触处快速水解神经递质乙酰胆碱而中止神经冲动的传递。杀虫剂通过共价磷酸化或氨基甲酰化活性位点的丝氨酸残基而抑制酶的活性。昆虫有 2 种乙酰胆碱酯酶, AChE1

和 AChE2, 分别由 *ace-1* 和 *ace-2* 编码<sup>[28]</sup>。

高等的双翅目昆虫只有 AChE2, 如黑尾果蝇 *Drosophila melanogaster*<sup>[29]</sup>, 家蝇<sup>[30]</sup> 和 橄 榄 果 蝇 *Bactrocera oleae*<sup>[31]</sup>, 在它们的抗药性品系或野生种群中发现的抗药性 *ace-2* 等位基因有多个点突变, 每个点突变仅略微降低 AChE 对杀虫剂的敏感性, 而没有显著影响对神经递质的水解率, 但它们的综合效应足以产生高抗药性。这些点突变位于酶的活性“谷”口, 限制了杀虫剂分子与位于“谷”底的催化残基接触。

蚊虫有 2 个 AChE, 只有 AChE1 与抗药性有关, *ace-1* 位于第 2 条染色体, 发挥着 AChE 的生理功能, 而 *ace-2* 与性别连锁, AChE2 的生理功能不详<sup>[28]</sup>。冈比亚按蚊的 *ace-1* 和 *ace-2* 只有 53% 的相似性<sup>[32]</sup>。不敏感的 AChE 已在尖音库蚊、致倦库蚊、三带喙库蚊、冈比亚按蚊、白足按蚊、*Anopheles nigerimus*、黑小按蚊 *Anopheles atroparvus*、萨卡洛按蚊 *Anopheles sacharovi* 等蚊虫中有报道<sup>[2]</sup>。与高等双翅目昆虫不同, 抗药性 *ace-1* 等位基因只有有限的点突变, 且往往是一个点突变, 但可以有效地使蚊虫产生抗药性, 不利之处是也同时降低了对天然底物神经递质的水解率。目前仅在 *ace-1* 基因的 2 个位点发现点突变, 一是 G119S 突变(根据电鳐 *Torpedo* 的 AChE 基因命名), 该位点靠近活性“谷”底的氧离子洞, 甘氨酸被丝氨酸替代后, 酶分子发生原子空间位移, 阻碍了酶分子与杀虫剂分子的初始反应<sup>[33]</sup>。在尖音库蚊、致倦库蚊、冈比亚按蚊和白足按蚊的抗药性个体中都发现了这个突变<sup>[33]</sup>, 近几年这一突变也开始出现在我国的致倦库蚊野生种群中, 而且已证明是一个独立进化事件<sup>[34]</sup>。另一个突变是 F331W, 仅在三带喙库蚊的抗药性个体中发现<sup>[35]</sup>, 该位点位于活性“谷”的酰基口袋, 氨基酸的替代限制了杀虫剂分子的进入或与催化残基的结合。

### 2.2 $\gamma$ -氨基丁酸受体突变

环双烯类杀虫剂(如狄氏剂)的作用靶标是神经递质  $\gamma$ -氨基丁酸(GABA)的 A 型受体, GABA 与受体结合后氯离子通道快速打开。

GABA 受体由 5 个亚基组成, 围着中心离子通道排列。许多昆虫已对环双烯类杀虫剂产生抗药性, GABA 受体不敏感性研究最多的为黑尾果蝇<sup>[36]</sup>, 蚊虫只在埃及伊蚊中有报道<sup>[37]</sup>。狄氏剂抗药性基因 *Rdl* (编码受体的 1 个亚基) 的 1 个密码子突变导致受体不敏感, 通常是丙氨酸被丝氨酸替代, 有时被甘氨酸替代, 这个突变广泛存在于狄氏剂抗药性昆虫中<sup>[38]</sup>。

### 2.3 电压门钠离子通道突变

拟除虫菊酯杀虫剂和 DDT 的作用靶标都是电压门钠离子通道, 具有快速击倒效应, 昆虫对此产生的抗药性称为击倒抗药性。钠离子通道由一个大分子糖化  $\alpha$  亚基和 2 个小分子的  $\beta$  亚基 ( $\beta 1$  和  $\beta 2$ ) 组成, 其中  $\alpha$  亚基是钠离子通道最基本的结构和功能单位, 包括 4 个同源重复功能区 (I ~ IV), 每个功能区又包括 6 个跨膜  $\alpha$  螺旋 (S1 ~ S6), 居中的 S4 带正电荷, 是钠离子通道膜电位的传感器和激活门。无脊椎动物的钠离子通道仅由  $\alpha$  亚基组成。拟除虫菊酯杀虫剂通过减缓钠离子通道的激活或失活而干扰其门控动力学<sup>[39]</sup>。

拟除虫菊酯抗药性的分子机理是钠离子通道的功能发生改变, 有时仅一个核苷酸的替代就能使昆虫产生抗药性, 如抗氯菊酯的肯尼亚冈比亚按蚊, 这种击倒抗药性突变导致靶标不敏感已在许多昆虫中出现<sup>[40]</sup>。蚊虫中击倒抗药性突变位点是有限的, 最普遍的是位于通道第二功能区的 S6 疏水区的亮氨酸到苯丙氨酸的突变 (Leu→Phe), 如西非抗拟除虫菊酯的冈比亚按蚊<sup>[41]</sup> 和史氏按蚊<sup>[42]</sup> 就发生了这个突变, 但东非的冈比亚按蚊在同一位点却是丝氨酸取代了亮氨酸 (Leu→Ser)<sup>[43]</sup>, 这 2 种突变都出现在土耳其的萨卡洛按蚊中<sup>[44]</sup>。埃及伊蚊的击倒抗性比较复杂, 没有发现 Leu→Phe 突变, 越南的一个抗性品系在另一位点出现亮氨酸到色氨酸 (Leu→Trp) 突变, 巴西的抗药性品系在 2 个不相邻的位点出现氨基酸替代, 甲硫氨酸替代异亮氨酸 (Ile→Met) 和缬氨酸替代甘氨酸 (Gly→Val), 印度尼西亚和泰国的抗药性伊蚊发生从缬氨酸到甘氨酸的突变 (Val→Gly)<sup>[45]</sup>。

昆虫中有 20 多个钠离子通道氨基酸多态性位点被认为与拟除虫菊酯抗药性有关, 在蚊虫中发现的突变位点都位于第二功能区, 存在于其它昆虫中的超击倒抗药性突变还未在蚊虫中发现<sup>[2]</sup>。

### 2.4 羧酸酯酶的突变

目前已知蚊虫对有机磷类杀虫剂产生抗药性的代谢机制, 主要是基因扩增过量产生的非特异性羧酸酯酶与杀虫剂分子迅速结合, 然后缓慢降解使其不能到达靶标而引起蚊虫中毒<sup>[46, 47]</sup>。多种非特异性羧酸酯酶已在野生蚊虫种群中被分离、鉴定, 它们都是通过屏蔽杀虫剂而使蚊虫对其产生抗性, 而同为双翅目的昆虫, 如羊绿蝇 *Lucilia cuprina* 和家蝇, 它们在抗性进化中通过突变使羧酸酯酶发生质的变化, 能够快速结合并降解杀虫剂分子<sup>[47]</sup>。蚊虫的羧酸酯酶是否也是像羊绿蝇、家蝇一样, 在有机磷杀虫剂的选择下, 羧酸酯酶基因直接通过突变这一进化途径产生抗性, 而不仅仅是通过基因扩增途径<sup>[48]</sup>? 该研究通过对尖音库蚊的羧酸酯酶 B1 进行位点特异性突变和体外表达、纯化, 获得 G110D, W224L, W224S 3 个单点突变体和 G110D-W224L, G110D-W224S 2 个双点突变体。5 个突变体蛋白都丧失了降解特异性底物  $\beta$ -NA 的能力, 而未突变的 B1 活性很好。B1 野生型和 2 个单点突变体 G110D 和 W224S 以及双点突变体 G110D-W224S 对 4 种有机磷杀虫剂久效磷、毒虫畏、马拉硫磷、甲基 1605 没有明显的降解, 而 W224L 和 G110D-W224L 突变体对久效磷、毒虫畏、马拉硫磷的降解效果很显著, 它们对这几种底物的催化效率相近, G110D-W224L 还对甲基 1605 有降解效果。说明尖音库蚊的羧酸酯酶能够通过突变而获得更高的有机磷水解酶活性, 据此推测尖音库蚊是有可能像羊绿蝇一样走突变抗性进化的途径。从突变体的模拟结构与电鳗乙酰胆碱酯酶的结果对比分析, 仅仅是 1 个氨基酸残基的改变就可以使昆虫对杀虫剂抗性发生根本的质的变化, 该研究结果为揭示尖音库蚊的抗性分子机制、进化规律以及利用蚊虫作为模式昆虫以揭示农业害虫的杀虫剂抗性进化规律提供了极好的理

论基础。

### 3 结语

综上所述, 蚊虫在长期的化学杀虫剂的选择压力下, 已从多个生理途径进化出抵抗这种选择压的能力, 对其抗药性分子机理的研究具有重要的理论意义。抗性是一个动态、多维的现象, 受生化、生理和遗传因素的制约。虽然经过几十年的努力已经发现并鉴定了一些与抗性有关的基因和抗性机制, 但过去通过克隆、测定序列研究个别与抗性有关的基因的方法并不能彻底解释整个复杂的抗性体系, 因为这些方法通常只涉及到单一抗性机制的下游基因, 没有反映出各种抗性机制的整个通路及调控过程, 而且有时只能将抗性归因于某个基因家族, 而不能准确定位到某个基因。随着基因芯片的普遍和后基因组时代的到来, 从抗不同类型杀虫剂的蚊虫中分离、鉴定出差异表达的基因, 研究每种抗性机制的整条通路, 包括调控因子, 系统回答昆虫的抗性生理问题是目前抗药性领域的研究趋势, 如英国利物浦热带医学院媒介研究组构建了冈比亚按蚊与代谢抗药性相关的基因芯片<sup>[49]</sup>。对抗性分子机理的解析, 不仅为新型杀虫剂的开发提供思路, 而且通过基因芯片的产业化, 可以及时监测蚊虫种群抗药性的发展动态, 迅速、准确、方便地显示出是哪些抗性基因引起蚊虫种群对某种杀虫剂产生抗性, 并监测这些抗性基因随着杀虫剂使用剂量、频率、种类的改变而呈现出的消长规律, 以利于我们对现实情况作出正确的判断与决策。

### 参 考 文 献

- Hemingway J., Ranson H. *Annu. Rev. Entomol.*, 2000 **45**: 371 ~ 391.
- Hemingway J., Hawkes N. J., McCarroll L., Ranson H. *Insect Biochem. Mol. Biol.*, 2004 **34**(7): 653 ~ 665.
- Hemingway J., Karunaratne S. H. P. P. *Med. Vét. Entomol.*, 1998 **12**(1): 1 ~ 12.
- Raymond M., Chevillon C., Guillemaud T., Lenomand T., Pasteur N. *Phibs. Trans. R. Soc. Lond., B, Biol. Sci.*, 1998, **353**(1376): 1 707 ~ 1 711.
- Cui F., Lin L. F., Qiao C. L., Xu Y., Marquiere M., et al. *Entomol. Exp. Appl.*, 2006, **120**(3): 211 ~ 220.
- 张柯, 叶镇清, 乔传令. 生命的化学, 2002, **22**(1): 65 ~ 66.
- Rooker S., Guillemaud T., Berge J., Pasteur N., Raymond M. *Heredit.*, 1996 **77**(5): 555 ~ 561.
- Buss D. S., Callaghan A. *Insect Biochem. Mol. Biol.*, 2004, **34**(5): 433 ~ 441.
- Coleman M. N., Vontas J. G., Hemingway J. *Eur. J. Biochem.*, 2002, **269**(3): 768 ~ 779.
- Paton M. G., Karunaratne S. H. P. P., Giakoumaki E., Roberts N., Hemingway J. *Biochem. J.*, 2000, **346**(1): 17 ~ 24.
- Karunaratne S. H. P. P. PhD Thesis University of London, 1994.
- Hawkes N. J., Hemingway J. *Biochim. Biophys. Acta.*, 2002, **1 574**(1): 51 ~ 62.
- Vukle J. M., Beach R. F., Atieli F. K., McAllister J. C., Brogdon W. G., et al. *Med. Vet. Entomol.*, 1999, **13**(3): 239 ~ 244.
- Brogdon W. G., Barber A. M. *Pestic. Biochem. Physiol.*, 1990, **3**(2): 130 ~ 139.
- Mourya D. T., Hemingway J., Leake C. J. *Med. Vet. Entomol.*, 1993, **7F**(1): 11 ~ 16.
- Ranson H., Claudianos C., Ortell F., Algrall C., Hemingway J., et al. *Science*, 2002, **298**(5 591): 179 ~ 181.
- Karunaratne S. H. P. P., Jayawardena K. G. I., Hemingway J., Ketteman A. J. *Biochem. J.*, 1993 **294**(4): 575 ~ 579.
- Kasai S., Scott J. G. *Pestic. Biochem. Physiol.*, 2000, **68**(1): 34 ~ 41.
- Sabourault C., Guzov V. M., Koener J. F., Claudianos C., Plapp Jr., et al. *Insect Mol. Biol.*, 2001, **10**(6): 609 ~ 618.
- Dunkov B. C., Mocelin G., Shotkoski F., French-Constant R. H., Feyereisen R. *DNA Cell. Biol.*, 1997, **16**: 1 345 ~ 1 356.
- Nikou D., Ranson H., Hemingway J. *Gene*, 2003, **318**(1): 91 ~ 102.
- Kasai S., Weerasinghe I. S., Shono T., Yamakawa M. *Insect Biochem. Mol. Biol.*, 2000, **30**(2): 163 ~ 171.
- Shen B., Dong H Q., Tian H S., Ma L., Li X L., et al. *Pestic. Biochem. Physiol.*, 2003, **75**(1): 19 ~ 26.
- Wilce M. C., Parker M. W. *Biochim. Biophys. Acta.*, 1994, **1 205**(1): 1 ~ 18.
- Ding Y., Ortell F., Rositer L., Hemingway J., Ranson H. *BMC Genomics*, 2003, **4**(1): 35 ~ 45.
- Hemingway J., Miyamoto J., Herath P. R. J. *Pestic. Biochem. Physiol.*, 1991, **39**(1): 49 ~ 56.
- Vontas J. G., Small G. J., Hemingway J. *Biochem. J.*, 1994, **301**(1): 1 ~ 10.

- 2001, **357**(1): 65~72.
- 28 Weill M., Fort P., Berthomieu A., Dubois M. P., Pasteur N., *et al. Proc. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.*, 2002, **269** (1 504): 2 007~2 016.
- 29 Muñoz A., Pralavorio M., Bride J. M., Fournier D. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1994 **91**(13): 5 922~5 926.
- 30 Walsh S. B., Dolden T. A., Moores G. D., Kristensen M., Lewis T., *et al. Biochem. J.*, 2001, **359**(2): 175~181.
- 31 Vontas J. G., Hejazi M. J., Hawkes N. J., Cosmidis N., Loukas M., *et al. Insect Mol. Biol.*, 2002, **11**(4): 329~336.
- 32 Holt R. A., Subramanian G. M., Halpem A., Sutton G. G., Charlab R., *et al. Science*, 2002, **298**(5 591): 129~149.
- 33 Weill M., Malcolm C., Chandre F., Mogensen K., Berthomieu A., *et al. Insect Mol. Biol.*, 2004, **13**(1): 1~7.
- 34 Cui F., Raymond M., Berthomieu A., Alout H., Weill M., *et al. J. Med. Entomol.*, 2006, **43**(5): 878~883.
- 35 Nabeshima T., Mori A., Kozaki T., Iwata Y., Hidoh O., *et al. Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2004, **313**(3): 794~801.
- 36 Hosie A. M., Aronstein K., Sattelle D. B., ffrench-Constant R. H. *Trends Neurosci.*, 1997, **20**(2): 578~583.
- 37 Thompson M., Steichen J. C., ffrench-Constant R. H. *FEBS Lett.*, 1993, **325**(3): 187~190.
- 38 ffrench-Constant R. H., Pittendrigh B., Vaughan A., Anthony N. *Philos. Trans. Roy. Soc. Lond. B*, 1998, **353**(1 376): 1 685~1 693.
- 39 Lund A. E., Narahashi T. *Pestic. Biochem. Physiol.*, 1983, **20**(2): 203~216.
- 40 Soderlund D. M., Knipple D. C. *Insect Biochem. Mol. Biol.*, 2003, **33**(6): 563~577.
- 41 Martinez-Torres D., Chandre F., Williamson M. S., Darriet F., Berge J. B., *et al. Insect Mol. Biol.*, 1998, **7**(2): 179~184.
- 42 Enayati A. A., Vatandoost H., Ladonni H., Townson H., Hemingway J. *Med. Vet. Entomol.*, 2003, **17**(2): 138~144.
- 43 Ranson H., Jensen B., Vukile J. M., Wang X., Hemingway J., *et al. Insect Mol. Biol.*, 2000, **9**(5): 491~497.
- 44 Iiileyap H. U., Alptekin D., Kasap H., Kasap M. J. *Med. Entomol.*, 2002, **39**(6): 870~874.
- 45 Brengues C., Hawkes N. J., Chandre F., McCamoll L., Duchon S., *et al. Med. Vet. Entomol.*, 2003, **17**(1): 87~94.
- 46 Qiao C. L., Raymond M., *Heredity*, 1995, **74**(4): 339~345.
- 47 Newcomb R. D., Campbell P. M., Ollis D. J., Cheah E., Russell R. J., *et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1997, **94** (14): 7 464~7 468.
- 48 Cui F., Qu H., Cong J., Liu X. L., Qiao C. L. *Feder. Am. Soc. Exper. Biol. J.*, 2007, **21**. (in press).
- 49 David J., Strode C., Vontas J., Nikou D., Vaughan A., *et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2005, **102**(11): 4 080~4 084.

## 脉翅总目系统发育研究进展<sup>\*</sup>

刘星月 李文亮 杨 定<sup>\*\*</sup>

(中国农业大学昆虫学系 北京 100094)

**Research advances in phylogeny of Neuropterida.** LIU Xing-Yue, LI Wen-Liang, YANG Ding<sup>\*\*</sup> (*Department of Entomology, China Agricultural University, Beijing 100094, China*)

**Abstract** Neuropterida is one of the oldest groups within Holometabola. The taxonomic and phylogenetic research on Neuropterida is a key to the study on the origination and evolution of Holometabola. At present, the systematic status, phylogenetic relationships among orders, families, genera and species of Neuropterida are summarized. The recent research advances in phylogeny of Neuropterida are introduced, including the latest viewpoints based on the morphological and molecular data. Main problems in the phylogenetic research of Neuropterida are pointed out to be paid special attention in the future studies.

**Key words** Neuropterida, Raphidioptera, Megaloptera, Neuroptera, phylogeny

<sup>\*</sup> 国家自然科学基金项目 (No. 30225009, 30370174, 30200025, 30430100)。本文为《昆虫知识》编委会特邀稿。

<sup>\*\*</sup> 通讯作者, yangding@cau.edu.cn 或 dyangcau@yahoo.com.cn

收稿日期: 2007-01-22 修回日期: 2007-03-14