

2017年昆虫毒理学热点回眸

史雪岩

中国农业大学植物保护学院, 北京 100193

摘要 从基因编辑技术在昆虫毒理学研究中的应用、杀虫剂作用机制及抗性机制研究、昆虫抗药性的分子调控机制研究、昆虫毒理相关的基因组学研究等方面,综述了2017年昆虫毒理学的主要研究进展,并展望了昆虫毒理学研究的新方向、害虫抗药性治理的新策略。

关键词 昆虫毒理;杀虫剂;抗性机制

昆虫毒理学(Insect toxicology)是毒理学的一个分支,主要研究有毒物质对昆虫的毒杀作用机制、昆虫对毒物的反应、环境对毒物与昆虫相互作用的影响等。

2017年,昆虫毒理学研究在广度和深度上都取得了突破性的进展,不仅在杀虫剂的昆虫毒力方面获得了重要成果,而且在杀虫剂的作用机制、抗药性机制等方面都取得了重要进展。其中,对农药作用机制和抗药性机制,不仅在生化层面进行了研究,而且使用基因编辑等研究方法和技术,在分子层面进行了深入研究,取得了很多研究成果。昆虫毒理学的这些研究成果,对于弄清农药对昆虫的作用机制、掌握昆虫的抗药性机制具有重要意义,对于制定精准、有效、合理的害虫治理方案,在害虫防治中有效减少农药使用,达到保护食品安全、环境安全等目的具有重要价值。以下对2017年昆虫毒理学的研究热点及重要成果做一简要盘点。

1 基因编辑技术在昆虫毒理学研究中的应用

基因编辑技术能够对目标基因进行“编辑”,实现对特定DNA片段的敲除、加入等。CRISPR/Cas9技术

能够在活细胞中有效、便捷地“编辑”基因,在研究基因的体内功能方面具有巨大优势。在昆虫毒理学研究中,使用CRISPR/Cas9基因编辑技术取得了很多研究成果。

1.1 用CRISPR/Cas9基因编辑技术研究了黑腹果蝇 *Drosophila melanogaster* ABC转运蛋白在杀虫剂生物学中的作用

ABC转运蛋白(ABC transporters)在生物的药物抗性 & 从细胞和组织中排出外源物质方面均发挥了重要作用。近年来,昆虫ABC转运蛋白在杀虫剂毒理中的作用引起了浓厚兴趣,但由于缺乏基因功能方面的有效研究工具而受到了阻碍。Denecke等^[1]用CRISPR-Cas9基因编辑技术表征了黑腹果蝇ABC转运蛋白在杀虫剂生物学中的作用,分别敲除了与哺乳动物ABCB1(P-糖蛋白)同源的3个果蝇ABC转运蛋白基因——*Mdr49*、*Mdr50*和*Mdr65*,并测定了每一个突变体对多种不同种杀虫剂的抗性。研究发现,*Mdr65*基因敲除的突变体,对具有神经毒性的杀虫剂显示了更高的敏感性;而*Mdr49*和*Mdr50*敲除突变体,对一些杀虫剂的敏感性有所增加,而对另一些杀虫剂的抗性却有所增加。针对*Mdr65*敲除突变体,进一步研究了 this 转运蛋白的底物特异性,发现MDR65的多种底物没有明显的结构差

收稿日期:2017-12-28;修回日期:2018-01-03

作者简介:史雪岩,副教授,研究方向为昆虫毒理学、农药学,电子信箱:shixueyan@cau.edu.cn

引用格式:史雪岩. 2017年昆虫毒理学热点回眸[J]. 科技导报, 2018, 36(1): 153-162; doi: 10.3981/j.issn.1000-7857.2018.01.016

异。通过测定 *Mdr65* 基因敲除与 ABC 抑制剂——维拉帕米的协同作用能力,以及测定敲除了 *Mdr65* 的果蝇体内存留的杀虫剂的水平,均证实 *Mdr65* 在杀虫剂转运中发挥了作用^[1]。结果表明,ABC 转运蛋白对野生型黑腹果蝇的杀虫剂耐受能力有影响作用。

1.2 CRISPR/Cas9 介导的棉铃虫 *Helicoverpa armigera* 基因编辑的突变 ABC 转运蛋白基因 *HaABCA2*, 导致对苏云金芽胞杆菌 *Cry2A* 毒素的抗性

对苏云金芽胞杆菌(Bt)毒素 *Cry2Ab* 的高水平抗性,与鳞翅目昆虫中一种 ABC 转运蛋白基因(*ABCA2*)突变导致的功能缺失相关。为进一步证实 *ABCA2* 基因(*HaABCA2*)与棉铃虫 *Cry2Ab* 抗性之间的关系,Wang J 等^[2]利用 CRISPR/Cas9 基因组编辑技术,从敏感种群 SCD 中建立了 2 个 *HaABCA2* 敲除的品系。一个品系(SCD-A2KO1)是纯合的,是通过由非同源末端连接(NHEJ)技术在 *HaABCA2* 的外显子 2 上造成了 2-bp 缺失而产生的;另一个品系(SCD-A2KO2)是通过同源定向修复(HDR)技术在 *HaABCA2* 的外显子 18 处造成了 5-bp 缺失而产生的,以模拟来自澳大利亚田间的 *Cry2Ab* 抗性种群的 *r2* 抗性位点。与原始的敏感品系 SCD 相比,2 个基因敲除品系对 *Cry2Aa* (>120 倍)和 *Cry2Ab* (>100 倍)均产生了高水平的抗性,但对 *Cry1Ac* 没有产生抗性或仅产生了非常有限的抗性(<4 倍)。2 个基因敲除的品系对 *Cry2Ab* 的抗性都是隐性的,而且遗传互补实验证实,在 2 个品系中 *Cry2Ab* 抗性位点是位于同一基因座(即 *HaABCA2*)上。来自 2 个敲除基因品系中肠的刷状缘膜囊泡(BBMV)丧失了结合 *Cry2Ab* 的能力,但保持了与敏感品系 SCD 相同的与 *Cry1Ac* 结合的能力^[2]。研究获得的体内基因功能证据,证明敲除 *HaABCA2* 使棉铃虫获得了对 *Cry2Aa* 和 *Cry2Ab* 的高水平抗性,证实了 *HaABCA2* 在介导 *Cry2Aa* 和 *Cry2Ab* 对棉铃虫的毒性中发挥了关键作用。

1.3 用 CRISPR/Cas9 基因编辑方法研究 RyR 靶位点突变对果蝇 *Drosophila* 的双酰胺抗性的作用

双酰胺杀虫剂的抗性与靶位点鱼尼丁受体(Ryanodine receptor, RyR)突变(G4946E/V 和 I4790M)的出现有关。Douris V 等^[3]研究了采自希腊的番茄潜叶蛾 *Tuta absoluta* 抗性种群中的突变频率(G4946V~79%和 I4790M~21%),测定了对双酰胺杀虫剂的抗性水平,发现其对氯虫苯甲酰胺(9329 倍)和氟虫双酰胺(4969 倍)的抗性水平非常高,但对溴氰虫酰胺(191 倍)为中等抗

性水平。为了进一步研究每种突变在抗性表型中的贡献,通过 CRISPR/Cas9 介导的基因编辑技术,将番茄潜叶蛾鱼尼丁受体的 G4946V 突变引入模式昆虫黑腹果蝇,获得了携带突变等位基因组合的基因组修饰的果蝇,并对 3 种双酰胺杀虫剂进行了生物测定(图 1)^[3]。与 5.4 倍的溴氰虫酰胺抗性相比,具有 G4946V 突变的基因组修饰的果蝇,对氟虫双酰胺(91.3 倍)和氯虫苯甲酰胺(194.7 倍)均产生了高水平抗性。具有 I4790M 突变的天然野生型种群,对氟虫双酰胺有中等抗性(15.3 倍),但对氯虫苯甲酰胺(7.5 倍)和氟虫酰胺(2.3 倍)的抗性较低^[3]。这些体内基因功能的证据,证实了 RyR 突变在双酰胺抗性中的作用和相对贡献,并且表明突变使 RyR 蛋白的结合位点处对 3 种双酰胺的相对亲和力上具有细微差异。

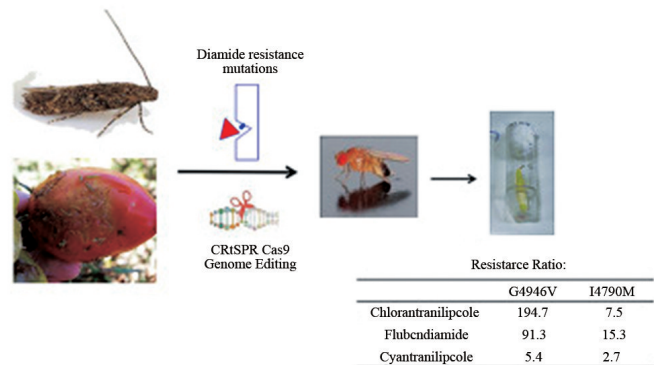


图1 CRISPR/Cas9 基因编辑方法研究 RyR 靶位点突变对果蝇的双酰胺抗性的作用

Fig. 1 Investigation of the contribution of RyR target-site mutations in diamide resistance by CRISPR/Cas9 genome modification in *Drosophila*

1.4 CRISPR/Cas9 介导的甜菜夜蛾 *Spodoptera exigua* 鱼尼丁受体 G4946E 突变导致了对双酰胺杀虫剂高水平的抗性

3 种鳞翅目害虫——小菜蛾 *Plutella xylostella*、番茄潜叶蛾 *Tuta absoluta* 和二化螟 *Chilo suppressalis* 对双酰胺类杀虫剂的抗性,与鱼尼丁受体 RyR 上的 G4946E 突变有关。Zuo Y Y 等^[4]使用 CRISPR/Cas9 技术,在重要的鳞翅目害虫甜菜夜蛾中成功引入了 RyR G4946E 突变。与甜菜夜蛾的野生型种群 WHS 比较,获得的 SeRyR G4946E 纯合突变品系 4946E,对氯虫苯甲酰胺、溴氰虫酰胺和氟虫双酰胺分别显示出 223、336 和 >1000 倍的抗性。正反交实验发现,4946E 品系的靶位点对

邻氨基二酰胺类杀虫剂的抗性是常染色体和接近隐性的遗传模式,而对氟虫双酰胺的抗性则是完全隐性遗传模式^[4]。该研究首次在体内证实,在鳞翅目害虫中引入 RyR G4946E 突变,导致了对双酰胺杀虫剂的高水平抗性;还揭示了 SeRyR G4946E 突变导致的对氨基二酰胺类杀虫剂氯虫苯甲酰胺和氟虫酰胺的抗性水平,与对氟虫双酰胺的抗性水平之间具有微小的差异。

2 杀虫剂作用机制及抗性机制研究进展

至今,昆虫毒理学研究领域已明确了一些杀虫剂的作用机制,如有机磷杀虫剂通过抑制昆虫神经系统的乙酰胆碱酯酶、拟除虫菊酯作用于 Na 离子通道、新烟碱类杀虫剂是昆虫烟碱型乙酰胆碱受体的激动剂、阿维菌素作用于昆虫 Cl 离子通道等发挥杀虫作用。但对于有些杀虫剂的准确作用机制还不十分明确,如杀虫剂如何与昆虫中的靶标蛋白结合而发挥其杀虫作用等仍不清楚,而这需要弄清靶标受体的蛋白晶体结构等。此外,随着杀虫剂的使用,昆虫通过减少杀虫剂的表皮穿透性、增强对杀虫剂的解毒代谢、靶标位点的改变等机制对杀虫剂产生抗性。目前,对昆虫抗药性机制的研究,已经从生化机制深入到分子机制。

2.1 双酰胺类杀虫剂的作用机制及抗性机制研究进展

双酰胺杀虫剂作为昆虫鱼尼丁受体(RyR)的有效激活剂,诱导了钙离子的失控释放,引起肌肉收缩并最终导致死亡。双酰胺杀虫剂被广泛用于防治鳞翅目害虫小菜蛾、番茄潜叶蛾等,然而抗性表型在田间的出现,导致了双酰胺杀虫剂对害虫防治效果的降低。2017 年对双酰胺类杀虫剂的抗性机制研究进一步深入。

2.1.1 明确了小菜蛾 *Plutella xylostella* 的鱼尼丁受体 N-端结构域的晶体结构,揭示了 2 个潜在的物种特异性杀虫剂靶标位点

鱼尼丁受体(RyRs)是双酰胺类杀虫剂的作用靶标。针对有害生物 RyRs 的商品化的 3 种杀虫剂——氯虫苯甲酰胺、氟虫双酰胺、溴氟虫酰胺,每年的销售额超过 20 亿美元,但是昆虫 RyR 的结构仍不清楚,致使对以 RyR 为靶标的杀虫剂的作用机制以及对相关杀虫剂抗性机制尚未明确。

Lin L Y 等^[5]报道了在 2.84 Å 分辨率下,十字花科作物生产中的世界性害虫——小菜蛾(DBM)的 RyR N-末端结构域(NTD)(残基 1-205)的晶体结构(图 2)。与

其哺乳动物的同源物类似,DBM RyR NTD 由 β -折叠基序和侧翼 α -螺旋组成。但是 NTD 中的 2 个区域在与相邻结构域的相互作用中显示了不同的构象,显示了 DBM RyR 与哺乳动物 RyR 的差异。使用同源建模和分子动力学模拟,创建了 N-末端 3 个结构域的结构模型,显示其具有 3 个独特的键合口袋,这可能是导致物种特异性杀虫剂的靶标。热熔实验显示,DBM RyR NTD 的稳定性比哺乳动物 RyR 的稳定性高,这可能是由于在晶体结构中所观察到的稳定的域内二硫键导致的。研究表明,DBM NTD 不是单独作为氟虫双酰胺的主要结合位点的,这与以前报道的 DBM NTD 是通过 2 个关键区域中的一个与氟虫双酰胺发生相互作用的研究结果有所不同^[5]。

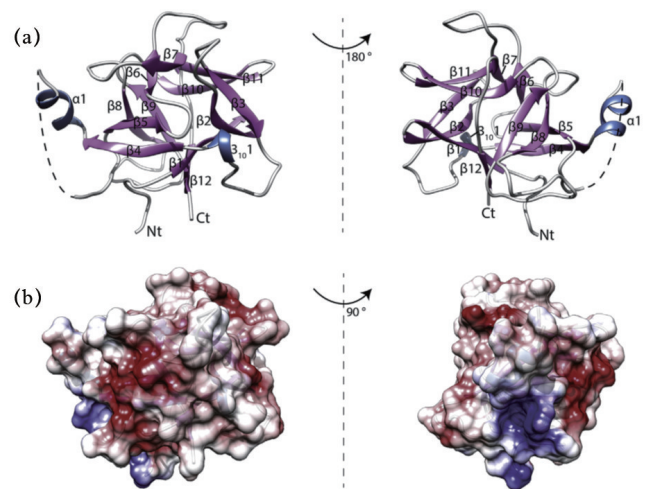


图 2 (a) DBM RyR NTD 域的 2 个不同视图, β -折叠用紫色表示; α -螺旋和一个 310 螺旋用蓝色显示;环用白色表示;(b) 用 UCSF Chimera 生成的 DBM RyR NTD 域的 2 个不同的静电表面视图,带负电、带正电、不带电的表面分别用红色、蓝色、白色表示
Fig. 2 (a) Two different views of DBM RyR NTD domain. β -strands are shown in purple. α -helix and a 310 helix are shown in blue. Loops are shown in white; (b) Two different electrostatic surface views of DBM RyR NTD domain generated by UCSF Chimera. Negatively charged, positive charged and non-charged surfaces are colored in red, blue and white, respectively

2.1.2 鱼尼丁受体的点突变导致了番茄潜叶蛾 *Tuta absoluta* (Lepidoptera: Gelechiidae) 对双酰胺类杀虫剂的抗性

虽然在一些欧洲的番茄潜叶蛾种群中发现了高水平的双酰胺抗性,然而其抗性机制至今还不清楚。

Roditakis E等^[6]使用1个意大利的双酰胺抗性种群IT-GELA-SD4,以及采自希腊、西班牙和巴西的田间种群,研究了番茄潜叶蛾的抗性机制。通过将IT-GELA-SD4种群与敏感种群正反交,研究了抗性的遗传学,发现番茄潜叶蛾对双酰胺的抗性是常染色体不完全隐性的遗传模式。为了验证在小菜蛾中发现的靶标突变抗性在番茄潜叶蛾的双酰胺抗性中的作用,对各个番茄潜叶蛾种群的鱼尼丁受体基因进行了测序,在IT-GELA-SD4种群和具有不同抗性水平的田间种群中,基因型分析显示存在G4903E和I4746M两个鱼尼丁受体RyR靶标位点突变。这2个氨基酸替代分别与在双酰胺抗性小菜蛾中发现的氨基酸替代G4946E和I4790M相对应。此外,在一些抗性个体中,发现了2个新的突变G4903V和I4746T。使用放射性配体结合方法,研究了IT-GELA-SD4种群的胸膜制备液与双酰胺的亲合力,结果发现,RyR的这些突变改变了RyR与双酰胺的亲合力,表明昆虫RyR中G4903(小菜蛾中的G4946)位点,在决定昆虫对双酰胺的敏感性中具有重要作用^[6]。

2.2 拟除虫菊酯抗性相关的昆虫钠离子通道突变的分子机制研究进展

2.2.1 昆虫钠通道IIIS6片段胞质末端的2个酸性残基突变,对拟除虫菊酯抗性具有明显的作用

在多种农业害虫和病媒昆虫中,钠离子通道的突变导致了对拟除虫菊酯杀虫剂(如氯菊酯和氯氰菊酯)的击倒抗性。在氯氰菊酯抗性棉铃虫*Helicoverpa armigera*和烟芽夜蛾*Heliothis virescens*种群中,检测到了双突变D³¹²⁸V和E³¹³²G,然而,这2个突变在拟除虫菊酯抗性中的作用仍不清楚。Chen M L等^[7]将突变引入到蟑螂钠通道BgNa,1-1a中,并测定了突变对非洲爪蟾卵母细胞中的通道门控和拟除虫菊酯敏感性的影响。研究发现,单个D³¹²⁸V突变以及双突变D³¹²⁸V/E³¹³²G,均使去极化方向的激活电压位移了15 mV和20 mV,然而E³¹³²G突变没有产生显著影响。D³¹²⁸V显著降低了由氯菊酯和NRDC 157(I型拟除虫菊酯)以及溴氰菊酯和氯氰菊酯(II型拟除虫菊酯)诱导的电流幅度,而单独的E³¹³²G没有产生影响。其中,II型拟除虫菊酯对D³¹²⁸V/E³¹³²G通道诱导的电流幅度,与对BgNa,1-1a通道的影响相似,但II型拟除虫菊酯诱导的电流的衰减均有所加快。在I型拟除虫菊酯诱导的电流中,没有产生这些影响。基于昆虫钠通道上的双重拟除虫菊酯受体模型的计算分析,预测出D³¹²⁸V和E³¹³²G是通过变构机制对通道门控和

拟除虫菊酯作用产生影响而发挥作用的^[7]。这表明,D³¹²⁸V/E³¹³²G双突变对I型和II型拟除虫菊酯具有截然不同的2种作用,并且强化的电流加速衰减,也可能是对II型拟除虫菊酯产生抗性的有效机制。

2.2.2 熊蜂*Bombus impatiens* BiNa,1钠通道对氟胺氰菊酯产生选择性抗性的分子基础

拟除虫菊酯通过作用于昆虫电压门控钠通道发挥其毒性作用。蜜蜂和熊蜂对大多数拟除虫菊酯高度敏感,但对氟胺氰菊酯具有抗性。然而,蜜蜂对氟胺氰菊酯的抗性机制还不明确。Wu S Y等^[8]用非洲爪蟾卵母细胞表征了熊蜂的钠通道BiNa,1-1的功能,发现BiNa,1-1通道对6种常用拟除虫菊酯高度敏感,但对氟胺氰菊酯具有抗性。系统发育和突变分析表明,在熊蜂钠离子通道上有3个氨基酸残基,处于12个蜂种的钠通道的保守区,是决定对熊蜂钠离子通道对氟胺氰菊酯抗性以及对其他拟除虫菊酯敏感的基础。通过计算机建模和诱变,在熊蜂钠离子通道的拟除虫菊酯受体的位点中又发现了4个其他残基,它们在决定熊蜂钠通道对氟胺氰菊酯与其他拟除虫菊酯的独特选择性也发挥了作用^[8]。

2.3 小菜蛾谷氨酸门控氯离子通道M3螺旋的突变,通过2种不同机制对阿维菌素产生了不同的抗性

阿维菌素是农业害虫防治中使用最广泛的杀虫剂之一,但全球范围内抗药性的出现是其持续应用的主要威胁。阿维菌素通过直接激活谷氨酸门控氯离子通道(GluCl)和调节其他的离子通道的半胱氨酸环而发挥其杀虫作用。在昆虫GluCl的跨膜结构域中发生的3个突变——小菜蛾GluCl(PxGluCl)的A309V、二斑叶螨GluCl1(TuGluCl1)的G323D和TuGluCl3的G326E,是与对阿维菌素的靶标位点抗性相关的。为了比较这些突变的作用,Wang X L等^[9]将A309V/I/G和G315E突变(相当于TuGluCl1中的G323和TuGluCl3中的G326)分别引入到PxGluCl通道中,使用非洲爪蟾卵母细胞进行功能分析,显示A309V和G315E突变使对阿维菌素的敏感性降低了4.8倍和493倍。相反,309I/G突变对阿维菌素的胁迫响应没有产生显著影响,其中,A309I突变使对谷氨酸的敏感性提高了1个数量级(~12倍)。对PxGluCl进行同源建模分析,表明G315E突变是通过空间位阻机制,干扰了阿维菌素的结合,而A309突变的结构改变还不清楚,但是结合位点的变构修饰是最可能的机制^[9]。研究表明,A309V和G315E突变都可能导

致对阿维菌素的靶标位点抗性,这对预测、监测小菜蛾和其他害虫中的阿维菌素抗性十分重要。

2.4 烟碱型乙酰胆碱受体(nAChR) β 1 亚基的点突变和低表达水平与中国 Bt 棉田的棉蚜 *Aphis gossypii*(Glover)的吡虫啉抗性有关

Chen X W 等^[10]在对吡虫啉已产生了>1200 倍抗性的棉蚜种群 IMI-R 中,检测到烟碱型乙酰胆碱受体(nAChR) β 1 亚基上有 3 个靶标位点突变,其中包括已报道的与棉蚜的吡虫啉抗性有关的 R81T 突变,该研究还首次检测到未报道过的 V62I 和 K264E 突变。这些突变也存在于棉蚜田间抗性种群中,表明它们在棉蚜的吡虫啉抗性中发挥了作用。此外,IMI-R 种群中编码 β 1 亚基的转录表达水平也显著降低,表明 nAChR β 1 亚基的点突变和表达下调参与了棉蚜对吡虫啉的抗性机制^[10]。

对于昆虫的烟碱型乙酰胆碱受体,由于其异源表达困难而限制了无脊椎动物 nAChRs 的研究。乙酰胆碱结合蛋白 Acetylcholine binding proteins (AChBPs),是烟碱型乙酰胆碱受体(nAChRs)胞外结构域的同系物。Bao H B 等^[11]研究发现,蜘蛛乙酰胆碱结合蛋白可以作为研究昆虫 nAChRs 和新烟碱杀虫剂之间的相互作用的替代模型,这为深入研究烟碱型乙酰胆碱受体(nAChRs)的功能提供了基础。

2.5 RNAi *Mdr65* 基因增加了多种杀虫剂对黑腹果蝇的毒力

RNA 干扰(RNA interference, RNAi)指在进化过程中高度保守的、由双链 RNA (double-stranded RNA, dsRNA) 诱发的、同源 mRNA 高效特异性降解的现象。使用 RNAi 技术可以特异性剔除或关闭特定基因的表达,目前该技术已被广泛用于探索昆虫抗药性相关基因功能的研究。

ABC 转运蛋白在人类多药耐药性(multidrug resistance, MDR)方面已被广泛研究,但关于它们在昆虫中的运输和/或排泄中的作用知之甚少。果蝇具有 56 个 ABC 转运蛋白基因,其中 8 个与人类 Mdr 基因(ABCB1 进化枝)最相似。Sun H N 等^[12]研究了位于 ABCB1 进化枝中的 ABC 转运蛋白在调节杀虫剂敏感性中的作用,利用黑腹果蝇中的 GAL4/UAS 系统,沉默了 *Mdr65*、*Mdr50*、*Mdr49* 和 *ABCB6* 的表达水平。发现沉默 *Mdr65* 增加了果蝇对 9 种不同杀虫剂的敏感性。此外,1 个 *Mdr65* 的突变使马拉硫磷、马拉氧磷和氟虫腈的 LC_{50} 值

分别降低 1.9 倍、2.1 倍和 3.9 倍,表明 ABC 转运蛋白特别是 Mdr65 在特定的、结构多样的杀虫剂对黑腹果蝇的毒性影响中发挥了关键作用^[12]。

2.6 昆虫解毒酶对杀虫剂的代谢作用和功能研究进展

昆虫多功能氧化酶 P450s 和羧酸酯酶 CarE、谷胱甘肽-S-转移酶 GSTs 等在昆虫对其寄主植物的次生代谢产物以及合成杀虫剂的代谢适应性中发挥了关键作用。在 2017 年,一些研究表征了昆虫解毒酶对杀虫剂的解毒代谢作用及其与害虫抗药性或耐药性的关系。

2.6.1 CYP6B6 参与了杂食性鳞翅目害虫棉铃虫 *Helicoverpa armigera* 对顺式氰戊菊酯的解毒

Pan J 等^[13]将棉铃虫的 CYP6B6 和 NADPH-细胞色素 P450 还原酶(HaCPR)在大肠杆菌中成功共表达,并用重组 CYP6B6-HaCPR 单加氧酶复合物孵育代谢氰戊菊酯,结果显示 CYP6B6 能够将氰戊菊酯代谢为 4'-羟基氰戊菊酯,表明 CYP6B6 具有催化羟基化氰戊菊酯的能力,因此在氰戊菊酯解毒中发挥了作用^[13]。

2.6.2 参与外源物质代谢的棉铃虫 CYP6AE 亚家族 10 个 P450 基因功能鉴定

Shi Y 等^[14]研究了棉铃虫中可被植物毒素和拟除虫菊酯诱导的 CYP6AE 亚家族的 10 个 P450s 基因的代谢能力。通过将 P450 与细胞色素 P450 还原酶一起在昆虫细胞中异源表达,并进行体外代谢功能比较,发现除 CYP6AE20 外,所有 CYP6AE 家族成员都能有效地将氰戊菊酯转化为 4'-羟基氰戊菊酯,但重组 CYP6AE 酶均不能代谢棉酚。在 CYP6AE 亚家族中还观察到了环氧化能力,可以将艾氏剂高效率的转化为狄氏剂。此外,该亚家族中的 7 个 P450 还可以代谢吡虫啉,但比烟粉虱 CYP6CM1vQ 的代谢效率低。CYP6AE20 对这 4 种化合物几乎没有代谢能力,但可以代谢几种模型荧光底物。研究表明,棉铃虫 CYP6AE P450s 具有广谱的底物谱,但是棉酚对棉铃虫 CYP6AE 基因进化的作用有限^[14]。

2.6.3 明确了棉铃虫幼虫对噻虫嗪的代谢转化及其与噻虫嗪对棉铃虫幼虫毒力的关系

Fan Y J 等^[15]使用固相萃取(SPE)结合 UPLC-MS/MS 的方法,研究了噻虫嗪 TMX 在棉铃虫幼虫体内的代谢、棉铃虫中肠微粒体对 TMX 的体外代谢情况。发现 TMX 可以从棉铃虫幼虫中快速消除,消除半衰期为 4.2 h。与此同时,TMX 代谢仅形成了很少量的 CLO。表明 TMX 对棉铃虫幼虫的低杀虫活性与棉铃虫幼虫中 TMX

的快速消除有关,同时由于作为TMX代谢物的CLO的体内水平很低,不能对棉铃虫幼虫产生毒力^[15]。

2.6.4 参与有机磷杀虫剂抗性的棉蚜羧酸酯酶基因突变的功能表征

CarEs的过量表达和结构修饰均被发现参与了昆虫对有机磷(OP)杀虫剂抗性的发展。在氧化乐果抗性的棉蚜羧酸酯酶基因的开放阅读框中,发现了4个非同义突变,导致了4个氨基酸残基取代。Gong Y H等^[16]表征了这些突变在单独存在或组合存在的情况下,对OP杀虫剂水解的功能。代谢结果表明,4种突变组合的情况主要存在于实验室筛选的OP抗性棉蚜种群中,其OP水解酶活性增加了约2倍,但同时失去了羧酸酯酶活性。单个或多个突变的功能研究表明,H104R、A128V和T333P,尤其是H104R与A128V或T333P的组合,对获得OP水解酶活性具有正面的影响。而K484R突变则降低OP水解酶活性和CarE活性,表明这种突变对OP水解酶活性产生了不利的影响。因此,结构基因修饰是实验室筛选棉蚜抗性种群的分子基础^[16]。

2.6.5 槲皮素诱导的羧酸酯酶活性升高及对功夫菊酯的水解代谢能力增强,导致了取食槲皮素的棉铃虫对功夫菊酯的敏感度降低

槲皮素作为植物黄酮普遍存在,取食槲皮素的棉铃虫幼虫对高效氯氟氰菊酯敏感性的显著降低。Chen C Y等^[17]研究发现,取食槲皮素的棉铃虫幼虫的羧酸酯酶活性显著升高。体外代谢研究表明,取食槲皮素的棉铃虫幼虫中肠对功夫菊酯的水解代谢能力升高了1.93倍。升高的CarE酶活性和提高的功夫菊酯水解代谢能力,导致取食槲皮素的棉铃虫幼虫对功夫菊酯的耐受性升高^[17]。Chen C Y等^[18]还发现,取食槲皮素也导致了棉铃虫ECOD活性显著升高,同时CYP6B6、CYP6B8和CYP321A1表达水平上调,表明取食槲皮素的棉铃虫对功夫菊酯耐受性显著增加,与细胞色素P450单加氧酶也有一定关系^[18]。

2.6.6 烟粉虱 *Bemisia tabaci* (Hemiptera: Aleyrodidae) 中谷胱甘肽 S-转移酶 GSTd7 与烟粉虱中东-小亚细亚 1 隐种 MEAM1 和地中海隐种 MED 之间杀虫剂敏感性差异有关

He C等^[19]在鉴定了烟粉虱中谷胱甘肽S-转移酶基因的基础上,研究发现GSTd7在地中海隐种MED中较高表达,与烟粉虱中东-小亚细亚1隐种MEAM1和地中海隐种MED之间杀虫剂敏感性差异有关。

2.7 其他进展

杀虫剂抗性机制研究在不断发展。例如,Huseth A S等^[20]比较研究了新烟碱类杀虫剂抗性和敏感的烟蓟马 *Frankliniella fusca* 在不同发育阶段对多种杀虫剂的反应。Sun H等^[21]研究发现,多种ATP结合转运蛋白参与了灰飞虱 *Laodelphax striatellus* 的抗药性。Kasai S等^[22]研究发现,单个家蝇种群中的抗性位基因的多样性有助于对拟除虫菊酯类杀虫剂产生适应性。Pignatelli P等^[23]研究了冈比亚按蚊ATP结合转运蛋白家族的系统发育分析和组织定位。Bajda S等^[24]研究表明,二斑叶螨 *Tetranychus urticae* 中NADH与泛醌氧化还原酶的复合物I的PSST同系物上的一个突变与其对线粒体电子传递抑制剂METI杀螨剂的抗性有关。

2017年还广泛开展了对害虫的杀虫剂抗性监测。例如,中国监测了烟粉虱对8种杀虫剂的抗性^[25]、韭蛆对6种杀虫剂抗性^[26],建立了按蚊 *Anopheles sinensis* RDL中与抗性相关突变的分布频率与抗性的关系,并使用RDL突变检测了中国广西的按蚊种群对多种杀虫剂的抗性^[27],这些工作为指导抗性监测和治理提供了必要的基础数据。

3 昆虫抗药性的分子调控机制研究进展

转录因子和MicroRNA在对基因的表达调控中具有重要作用,转录因子和MicroRNA也参与了昆虫抗药性的调控。

3.1 转录因子对昆虫的杀虫剂抗性的调控作用

转录因子(transcription factor)是能与基因5'端上游特定序列专一性结合,从而保证目的基因以特定的强度在特定的时间与空间表达的蛋白质分子。在2017年,转录因子参与调控昆虫抗药性的研究取得了一定进展。

3.1.1 Cap n collar 转录因子调控的多个基因编码的蛋白质,参与了赤拟谷盗 *Tribolium castaneum* 对杀虫剂的解毒代谢

在无脊椎动物中,异源转录因子的二聚体CncC和Maf介导了细胞防御。在昆虫中,这些蛋白调节的基因表达参与了杀虫剂的解毒。Kalsi M等^[28]针对拟除虫菊酯抗性的赤拟谷盗(QTC279)品系,通过注射CncC或绿色荧光蛋白(GFP,对照)的dsRNA,对其进行了cDNA测序。差异表达分析表明,沉默CncC基因表达后,有

662个基因的表达显著减少,同时有91个基因的表达显著增加。选择了27个下调的基因,进一步用qRT-PCR证实了其差异表达。这27个基因中,包含了21个具有预测的外源物质解毒功能的基因。使用RNAi和生物测定方法研究了其中6个基因的功能,发现这6个基因编码的CYP4G7、CYP4G14、GST-1和4个ABC转运蛋白ABCA-UB、ABCA-A1、BCA-A1L和ABCA-9B,分别参与了杀虫剂解毒过程的I、II、III相代谢反应^[28]。表明转录因子CncC调节了编码参与杀虫剂解毒的蛋白质的基因。

3.1.2 转录因子cap n collar C调控的多个细胞色素P450基因参与了马铃薯甲虫 *Leptinotarsa decemlineata* (say)对马铃薯中植物次生物质的适应性和对吡虫啉的抗性

马铃薯甲虫(CPB)是马铃薯生产中的严重害虫。在与含有生物碱配糖体 glycoalkaloids 毒素的茄科植物的共同进化过程中,马铃薯甲虫拥有了有效的解毒系统,并对用于其防治的所有化学杀虫剂均产生了一定抗性。植物次生物质与杀虫剂之间存在交互抗性,但对于其分子机制仍不清楚。Kalsi M等^[29]研究了1个田间采集的马铃薯甲虫抗性品系对马铃薯中植物次生物质的解毒能力及对吡虫啉抗性的分子机制,发现吡虫啉抗性的马铃薯甲虫通过上调细胞色素P450基因,对马铃薯植株的植物物质和吡虫啉进行了代谢解毒。通过RNAi进行基因沉默研究发现,4种细胞色素P450基因(*CYP6B1a/b*、*CYP6B1v1*、*CYP9Z25*和*CYP9Z29*)是马铃薯甲虫对抗天然防御物质和合成化学物质所必需的,而且这些P450基因受异源转录因子Cap n Collar C (CncC)和Maf的调控。使用萤光素酶报告基因分析*CYP9Z25*的启动子,鉴定了CncC和Maf的2个结合位点——GCAGAAT和GTACTGA^[29]。研究表明,马铃薯甲虫通过异源转录因子CncC和Maf来调节多个P450基因,介导了其吡虫啉和马铃薯植物化学物质。

3.1.3 转录因子芳香烃受体/芳香烃受体核转录因子参与调控了棉蚜对异源物质耐受性相关的细胞色素P450 *CYP6DA2*

细胞色素P450单加氧酶(P450)*CYP6DA2*的过量表达与棉蚜对棉酚和螺虫乙酯耐受性有关,而*CYP6DA2*是转录调控的。Peng T等^[30]针对芳香烃受体转录因子(*AhR*)和芳香烃受体核转录因子(*ARNT*),研究发现*AhR*含量与*CYP6DA2*水平高度相关。对*AhR*或

*ARNT*进行RNAi,则显著降低了靶基因及其对应物的水平,同时显著抑制了*CYP6DA2*的表达。*ARNT*、*AhR*或*AhR+ARNT*与*CYP6DA2*启动子共转染,显著提高了*CYP6DA2*启动子活性,而且*AhR+ARNT*的共转染是最有效的。因此,位于启动子中的这些元件负责了*CYP6DA2*转录,而且*CYP6DA2*表达受转录因子*AhR*和*ARNT*的调控^[30]。

3.1.4 Forkhead-box protein A (FOXA)转录因子通过调节毒素受体 *ABCC2*和 *ABCC3*基因的表达,调节了昆虫对苏云金芽胞杆菌 *Bacillus thuringiensis* Cry1Ac毒素的敏感性

苏云金芽胞杆菌(Bt)产生的Cry毒素是广泛用于昆虫防治的杀虫蛋白。ATP结合转运蛋白(ABC)如*ABCC2*、*ABCC3*、*ABCG1*和*ABCA2*作为推定的受体,被认为参与了Cry毒素的杀虫作用。然而,参与ABC转运蛋白基因表达的转录调节因子仍然未知。*FOXA*是通过重构染色质调节基因表达的转录因子,Li J H等^[31]研究证实了*FOXA*转录因子通过调节毒素受体*ABCC2*和*ABCC3*基因的表达,调节了昆虫对苏云金芽胞杆菌Cry1Ac毒素的敏感性。

3.2 MicroRNA对昆虫的杀虫剂抗性的调控作用

MicroRNA (miRNA)是一类由内源基因编码的长度约为22个核苷酸的非编码单链RNA分子,它们在动植物中参与蛋白翻译抑制或mRNA降解的转录后基因表达调控。miRNA在各种生物学过程中的调控作用已有研究报道。在2017年,MicroRNA对昆虫杀虫剂抗性的调控作用研究也取得了一定进展。

3.2.1 miR-2~13~71簇在淡色库蚊 *Culex pipiens pallens*对溴氰菊酯抗性中的作用

溴氰菊酯的过量和持续施用导致了蚊虫对溴氰菊酯的抗性发展,成为控制蚊子的主要障碍。使用Illumina测序,已鉴定了淡色库蚊对溴氰菊酯敏感(DS)品系和溴氰菊酯抗性(DR)品系之间的差异表达miRNA。Guo Q等^[32]应用RNAi和玻璃瓶生物测定法,研究了miR-2~13~71簇(miR-2, miR-13和miR-71)与溴氰菊酯抗性之间的关系。使用qRT-PCR测定了miR-2~13~71簇的表达水平。发现MiR-2~13~71基因簇在溴氰菊酯抗性种群的雌成虫中表达下调,并通过调控靶基因*CYP9J35*和*CYP325BG3*,在溴氰菊酯抗性中发挥了重要作用。此外,敲除*CYP9J35*和*CYP325BG3*也导致了溴氰菊酯抗性DR的蚊子的死亡率升高。这是miRNA

基因簇与蚊子中溴氰菊酯抗性相关的首个证据^[32]。

3.2.2 *Dicer-1* 和 *Argonaute-1* 的 RNAi, 提高了棉蚜对植物次生物质的敏感性

为揭示 miRNA 在棉蚜对植物次生物质胁迫响应中的作用, Ma K S 等^[33] 使用 RNAi 沉默了在 miRNA 途径中形成 RNA-诱导的沉默复合物(RISC)的重要组分——*Dicer-1* 和 *Argonaute-1*。发现沉默 *Dicer-1* 降低了 miRNAs 的表达量, 导致了取食单宁酸和棉酚的棉蚜的死亡率升高。沉默 *Argonaute-1* 导致取食单宁的棉蚜死亡率明显升高, 但棉蚜对棉酚的敏感性没有显著变化。表明 miRNA 在棉蚜对植物次生物质的胁迫响应中具有调控作用^[33]。

3.2.3 棉蚜的 miRNA 的鉴定及其对植物次生物质的响应

Ma K S 等^[34] 研究发现, miR-656a-3p 通过与 *CYP6J1* 的 3'UTR 结合, 调节了 *CYP6J1* 的转录后表达。表明 miRNA 参与了棉蚜对植物次生物质的代谢。

4 昆虫毒理相关的基因组学研究进展

基因组学(genomics)是研究生物基因组的组成、基因的结构和相互关系及表达调控的科学。基因组学研究可以提供全面、大量的基因组信息及相关数据, 为基因功能分析等提供基础。目前昆虫基因组学研究已广泛开展。2017年, 昆虫毒理相关的基因组学研究也取得了一定研究成果, 为昆虫抗药性相关基因功能的研究提供了必要的研究基础。

1) 进行了烟粉虱中糖转运蛋白家族的全基因组表达分析。在此研究中, 基于对烟粉虱 MEAM1 的基因组和转录组的分析, 鉴定了 137 个糖转运蛋白(ST), 而且发现烟粉虱 MEAM1 比其他昆虫编码了更多的糖转运蛋白^[35]; 还进行了 B 型烟粉虱中氨基酸转运蛋白家族的 APC 和 AAP 的全基因组鉴定和表达分析^[36]、烟粉虱 ABC 转运蛋白的全基因组分析^[37], 为掌握烟粉虱功能基因组奠定了基础。

2) 针对小菜蛾, 研究了与氯虫苯甲酰胺抗性相关的小菜蛾长链非编码 RNA(lncRNAs) 全基因组, 首次表征鉴定了小菜蛾对氯虫苯甲酰胺抗性相关 lncRNAs^[38]; 研究了小菜蛾长链非编码 RNA 基因的全基因组鉴定及其与杀虫剂抗性和变态的相关性^[39]; 分析鉴定了小菜蛾的氯虫苯甲酰胺抗性相关 miRNA^[40]; 比较分析了棉铃虫

幼虫和成虫马氏管的转录组^[41]。

除基因组、转录组外, 蛋白质组学和代谢组学也被用于昆虫毒理学研究。例如, Rand E E 等^[42] 用蛋白质组学和代谢组学揭示了蜜蜂幼虫具有快速和广泛的烟碱解毒能力。用烟碱饲喂蜜蜂幼虫后, 研究了其蛋白质组学和代谢组学反应, 发现蜜蜂幼虫能够通过可诱导的解毒机制有效地解毒尼古丁。而且有一种应激反应对解毒过程进行了补充, 促进了幼虫生长。质谱法进一步证明幼虫与蜜蜂成虫一样, 可以将烟碱通过在 2' C-氧化, 而代谢为 4-羟基-4-(3-吡啶基)丁酸代谢物, 这是烟碱最重要的代谢途径。表明蜜蜂幼虫有能力代谢毒物, 幼虫对特定毒素的敏感性增加, 不是由于解毒能力下降所导致的^[42]。

5 结论

在 2017 年, 昆虫毒理学在农药作用机制、昆虫的抗药性机制等方面都取得了许多突破性的研究成果, 但有待使昆虫毒理学的相关研究从点到线再到面等层次上深入发展, 获得系统性、突破性的研究成果。

在农药昆虫毒理学的研究中, 基因编辑等新兴的生物学研究技术给昆虫毒理学的研究提供了更加精准便捷的研究手段和方法, 可通过表征昆虫的重要基因功能, 使昆虫毒理学中的解毒代谢路径及调控机制、抗药性机制等研究更加深入, 因此, 昆虫毒理学与新的生物学研究技术结合具有很好的前景。此外, 基因组、转录组学等生物信息学技术已经在昆虫毒理学中得到了广泛应用, 但是面对获得的昆虫毒理学相关的海量生物信息, 如何找出与昆虫毒理相关的关键路径及其调控机制, 是未来研究的重点。而基于昆虫毒理学的先进研究成果, 开发新型、环境友好的害虫防治手段, 是未来的研究热点。例如, 通过生物技术干扰昆虫的解毒代谢系统, 使昆虫恢复对杀虫剂的敏感性, 克服昆虫的抗药性, 就可以显著降低杀虫剂的用量, 达到减少农药的使用量的目的, 希望这在未来得到更大的发展。

参考文献(References)

- [1] Denecke S, Fusetto R, Batterham P. Describing the role of *Drosophila melanogaster* ABC transporters in insecticide biology using CRISPR-Cas9 knockouts[J]. Insect Biochemistry and Molecular Biology, 2017, 91: 1-9.

- [2] Wang J, Wang H D, Liu S Y, et al. Gene *HaABCA2* confers resistance to *Bacillus thuringiensis* Cry2A toxins[J]. *Insect Biochemistry and Molecular Biology*, 2017, 87: 147–153.
- [3] Douris V, Papapostolou K M, Ilias A, et al. Investigation of the contribution of RyR target-site mutations in diamide resistance by CRISPR/Cas9 genome modification in *Drosophila*[J]. *Insect Biochemistry and Molecular Biology*, 2017, 87: 127–135.
- [4] Zuo Y Y, Wang H, Xu Y J, et al. CRISPR/Cas9 mediated G4946E substitution in the ryanodine receptor of *Spodoptera exigua* confers high levels of resistance to diamide insecticides[J]. *Insect Biochemistry and Molecular Biology*, 2017, 89: 79–85.
- [5] Lin L Y, Liu C, Qin J, et al. Crystal structure of ryanodine receptor N-terminal domain from *Plutella xylostella* reveals two potential species-specific insecticide-targeting sites[J]. *Insect Biochemistry and Molecular Biology*, 2017, 92: 73–83.
- [6] Roditakis E, Steinbach D, Moritz G, et al. Ryanodine receptor point mutations confer diamide insecticide resistance in tomato leafminer, *Tuta absoluta* (Lepidoptera: Gelechiidae)[J]. *Insect Biochemistry and Molecular Biology*, 2017, 80: 11–20.
- [7] Chen M L, Du Y Z, Nomura Y, et al. Mutations of two acidic residues at the cytoplasmic end of segment IIIS6 of an insect sodium channel have distinct effects on pyrethroid resistance[J]. *Insect Biochemistry and Molecular Biology*, 2017, 82: 1–10.
- [8] Wu S Y, Nomura Y, Du Y Z, et al. Molecular basis of selective resistance of the bumblebee *BiNa.1* sodium channel to tau-fluvalinate[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2017, 114(49): 12922–12927.
- [9] Wang X L, Puinean A M, O'Reilly A O, et al. Mutations on M3 helix of *Plutella xylostella* glutamate-gated chloride channel confer unequal resistance to abamectin by two different mechanisms[J]. *Insect Biochemistry and Molecular Biology*, 2017, 86: 50–57.
- [10] Chen X W, Li F, Chen A Q, et al. Both point mutations and low expression levels of the nicotinic acetylcholine receptor β 1 subunit are associated with imidacloprid resistance in an *Aphis gossypii* (Glover) population from a Bt cotton field in China[J]. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 2017, 141: 1–8.
- [11] Bao H B, Meng X K, Liu Z W. Spider acetylcholine binding proteins: An alternative model to study the interaction between insect nAChRs and neonicotinoids[J]. *Insect Biochemistry and Molecular Biology*, 2017, 90: 82–89.
- [12] Sun H N, Buchon N, Scott J G. Mdr65 decreases toxicity of multiple insecticides in *Drosophila melanogaster*[J]. *Insect Biochemistry and Molecular Biology*, 2017, 89: 11–16.
- [13] Pan J, Yang C, Liu Y, et al. Novel *CYP6D1* and voltage gated sodium channel alleles of the house fly (*Musca domestica*) and their roles in pyrethroid resistance[J]. *Pest Management Science*, 2017, doi: 10.1002/ps.4798.
- [14] Shi Y, Wang H D, Liu Z, et al. Phylogenetic and functional characterization of ten P450 genes from the *CYP6AE* subfamily of *Helicoverpa armigera* involved in xenobiotic metabolism[J]. *Insect Biochemistry and Molecular Biology*, 2017, doi: 10.1016/j.ibmb.2017.12.006.
- [15] Fan Y J, Shi X Y. Characterization of the metabolic transformation of thiamethoxam to clothianidin in *Helicoverpa armigera* larvae by SPE combined UPLC-MS/MS and its relationship with the toxicity of thiamethoxam to *Helicoverpa armigera* larvae[J]. *Journal of Chromatography B*, 2017, 1061/1062: 349–355.
- [16] Gong Y H, Ai G M, Li M, et al. Functional characterization of carboxylesterase gene mutations involved in *Aphis gossypii* resistance to organophosphate insecticides[J]. *Insect Molecular Biology*, 2017, 26(6): 702–714.
- [17] Chen C Y, Liu Y, Shi X Y, et al. Elevated carboxylesterase activity contributes to the lambda-cyhalothrin insensitivity in quercetin fed *Helicoverpa armigera* (Hübner)[J]. *Plos One*, 2017, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0183111>.
- [18] Chen C Y, Han P, Yan W Y, et al. Uptake of quercetin reduces larval sensitivity to lambda-cyhalothrin in *Helicoverpa armigera*[J]. *Journal of Pest Science*, <https://doi.org/10.1007/s10340-017-0933-1>.
- [19] He C, Xie W, Yang X, et al. Identification of glutathione S-transferases in *Bemisia tabaci* (Hemiptera: Aleyrodidae) and evidence that *GSTd7* helps explain the difference in insecticide susceptibility between *B. tabaci* Middle East-Minor Asia 1 and Mediterranean[J]. *Insect Molecular Biology*, 2017, doi: 10.1111/imb.12337.
- [20] Huseth A S, D'Ambrosio D A, Kennedy G G. Responses of neonicotinoid resistant and susceptible *Frankliniella fusca* life stages to multiple insecticide groups in cotton[J]. *Pest Management Science*, 2017, 73(10): 2118–2130.
- [21] Sun H, Pu J, Chen F, et al. Multiple ATP-binding cassette transporters are involved in insecticide resistance in the small brown planthopper, *Laodelphax striatellus*[J]. *Insect Molecular Biology*, 2017, 26(3): 343–355.
- [22] Kasai S, Sun H, Scott J G. Diversity of knockdown resistance alleles in a single house fly population facilitates adaptation to pyrethroid insecticides[J]. *Insect Molecular Biology*, 2017, 26(1): 13–24.
- [23] Pignatelli P, Ingham V A, Balabanidou V, et al. The *Anopheles gambiae* ATP-binding cassette transporter family: phylogenetic analysis and tissue localization provide clues on function and role in insecticide resistance[J]. *Insect Molecular Biology*, 2017, doi: 10.1111/imb.1235.
- [24] Bajda S, Dermauw W, Panteleri R, et al. A mutation in the PSST homologue of complex I (NADH: ubiquinone oxidoreductase) from *Tetranychus urticae* is associated with resistance to METI acaricides[J]. *Insect Biochemistry and Molecular Biology*, 2017, 80: 79–90.
- [25] Wang S L, Zhang Y J, Yang X, et al. Resistance Monitoring for Eight Insecticides on the Sweetpotato Whitefly (Hemiptera: Aleyrodidae) in China[J]. *Journal of Economic Entomology*

- gy, 2017, 110(2): 660–666.
- [26] Chen C Y, Shi X Y, Desneux N, et al. Detection of insecticide resistance in *Bradysia odoriphaga* Yang et Zhang (Diptera: Sciaridae) in China[J]. *Ecotoxicology*, 2017, doi: 10.1007/s10646-017-1817-0.
- [27] Yang C, Huang Z, Li M, et al. RDL mutations predict multiple insecticide resistance in *Anopheles sinensis* in Guangxi, China[J]. *Malaria Journal*, 2017, 16(1): 482–494.
- [28] Kalsi M, Palli S R. Cap n collar transcription factor regulates multiple genes coding for proteins involved in insecticide detoxification in the red flour beetle, *Tribolium castaneum*[J]. *Insect Biochemistry and Molecular Biology*, 2017, 90: 43–52.
- [29] Kalsi M, Palli S R. Transcription factor cap n collar C regulates multiple cytochrome P450 genes conferring adaptation to potato plant allelochemicals and resistance to imidacloprid in *Leptinotarsa decemlineata* (Say)[J]. *Insect Biochemistry and Molecular Biology*, 2017, 83: 1–12.
- [30] Peng T, Chen X, Pan Y, et al. Transcription factor aryl hydrocarbon receptor/aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator is involved in regulation of the xenobiotic tolerance-related cytochrome P450 CYP6DA2 in *Aphis gossypii* Glover[J]. *Insect Molecular Biology*, 2017, 26(5): 485–495.
- [31] Li J H, Ma Y M, Yuan W L, et al. FOXA transcriptional factor modulates insect susceptibility to *Bacillus thuringiensis* Cry1Ac toxin by regulating the expression of toxin-receptor ABCC2 and ABCC3 genes[J]. *Insect Biochemistry and Molecular Biology*, 2017, 88: 1–11.
- [32] Guo Q, Huang Y, Zou F F, et al. The role of miR-2~13~71 cluster in resistance to deltamethrin in *Culex pipiens pallens* [J]. *Insect Biochemistry and Molecular Biology*, 2017, 84: 15–22.
- [33] Ma K S, Li F, Liang P Z, et al. RNA interference of Dicer-1 and Argonaute-1 increasing the sensitivity of *Aphis gossypii* Glover (Hemiptera: Aphididae) to plant allelochemical[J]. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 2017, 138: 71–75.
- [34] Ma K S, Li F, Liu Y, et al. Identification of microRNAs and their response to the stress of plant allelochemicals in *Aphis gossypii* (Hemiptera: Aphididae) [J]. *BMC Molecular Biol*, 2017, 18: 5.
- [35] Yang Z Z, Xia J X, Pan H P, et al. Genome-Wide Characterization and Expression Profiling of Sugar Transporter Family in the Whitefly, *Bemisia tabaci* (Gennadius) (Hemiptera: Aleyrodidae)[J]. *Frontiers in Physiology*, 2017, 8: 322.
- [36] Xia J X, Yang Z Z, Gong C, et al. Genome-wide Identification and Expression Analysis of Amino Acid Transporters in the Whitefly, *Bemisia tabaci* (Gennadius)[J]. *Int J Biol Sci*, 2017, 13: 735–747.
- [37] Tian L X, Song T X, He R J, et al. Genome-wide analysis of ATP-binding cassette (ABC) transporters in the sweetpotato whitefly, *Bemisia tabaci*[J]. *BMC Genomics*, 2017, 18: 330.
- [38] Zhu B, Xu M Y, Shi H Y, et al. Genome-wide identification of lncRNAs associated with chlorantraniliprole resistance in diamondback moth *Plutella xylostella* (L.) [J]. *BMC Genomics*, 2017, 18: 380.
- [39] Liu F L, Chen C, Xiao H M, et al. Genome-wide identification of long non-coding RNA genes and their association with insecticide resistance and metamorphosis in diamondback moth, *Plutella xylostella*[J]. *Scientific Reports*, 2017, 7(1): 15870.
- [40] Zhu B, Li X X, Liu Y, et al. Global identification of microRNAs associated with chlorantraniliprole resistance in diamondback moth *Plutella xylostella* (L.) [J]. *Scientific Reports*, 2017, 7: 40713.
- [41] Yuan Y Y, Li M, Fan F, et al. Comparative transcriptomic analysis of larval and adult Malpighian tubules from the cotton bollworm *Helicoverpa armigera*[J]. *Insect science*, 2017, doi: 10.1111/1744-7917.12561.
- [42] Rand E E, Human H, Smit S, et al. Proteomic and metabolomic analysis reveals rapid and extensive nicotine detoxification ability in honey bee larvae[J]. *Insect Biochemistry and Molecular Biology*, 2017, 82: 41–51.

Review on research progresses of insect toxicology in 2017

SHI Xueyan

College of Plant Protection, China Agricultural University, Beijing 100193, China

Abstract Insect toxicology research is very important for the development of new insecticides and the management of insect resistance. This article reviews the 2017 progresses on the application of gene editing technology in insect toxicology research, mode of action and resistance mechanism of insecticides, molecular regulation mechanism of insect resistance, and insecticide toxicology related genomics of insects. The future of systematic characterization of toxicology-related genes function of insects, further understanding of the insect toxicology, and developing new management tactics for insect resistance based on the results of insect toxicology research are also prospected.

Keywords insect toxicology; insecticides; resistance mechanism ●



(责任编辑 陈广仁)