

# 细胞色素 P450 介导的蚊虫抗药性研究进展

王洋<sup>1,2</sup>, 宋晓<sup>1,2</sup>, 程鹏<sup>2</sup>, 公茂庆<sup>2</sup>

1 济南大学, 山东省医学科学院医学与生命科学学院, 山东 济南 250062; 2 山东省寄生虫病防治研究所, 山东第一医科大学(山东省医学科学院), 山东 济宁 272033

**摘要:** 细胞色素 P450 是一类广泛分布于生物体内的重要酶系, 能够代谢多种内源性和外源性物质, 在昆虫对杀虫剂代谢解毒方面起着重要作用。P450 介导的杀虫剂代谢解毒作用具有普遍性和交互抗性的特点, 其机制涉及酶表达量增加和酶活性改变。该文以蚊虫为例综述了 P450 介导的抗药性一些新进展。

**关键词:** 蚊虫; 细胞色素 P450; 抗药性; 分子机制

**中图分类号:** R384.1; S481<sup>+</sup>.4 **文献标志码:** A **文章编号:** 1003-8280(2019)05-0589-04

**DOI:** 10.11853/j.issn.1003.8280.2019.05.027

## Research advances in mosquito resistance to insecticides mediated by cytochrome P450

WANG Yang<sup>1,2</sup>, SONG Xiao<sup>1,2</sup>, CHENG Peng<sup>2</sup>, GONG Mao-qing<sup>2</sup>

1 School of Medicine and Life Sciences, University of Jinan-Shandong Academy of Medical Sciences, Jinan 250062, Shandong Province, China; 2 Shandong Institute of Parasitic Diseases, Shandong First Medical University & Shandong Academy of Medical Sciences

Corresponding author: GONG Mao-qing, Email: gmq2005@163.com

Supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81672059, 81871685), Shandong Province Key Research and Development Projects (No. 2018GSF118040, 2019GSF111006) and the Innovation Project of Shandong Academy of Medical Sciences

**Abstract:** Cytochrome P450 is an important family of enzymes ubiquitously expressed in organisms. It can metabolize a variety of endogenous and exogenous substances, and plays an important role in the metabolism and detoxification of insecticides in insects. The metabolism and detoxification of insecticides mediated by P450 are characterized by universality and cross resistance, and the mechanisms involve an increase in enzyme expression and a change in enzyme activity. This article reviews some new research advances in the P450-mediated insecticide resistance of mosquitoes.

**Key words:** Mosquitoes; Cytochrome P450; Insecticide resistance; Molecular mechanism

人类自身行为和自然环境的改变对传染病的发生和流行造成了巨大影响。据报道,我国输入性传染病种类已经由2005年的2种增加至2016年的11种<sup>[1]</sup>。新传染病不断出现,旧传染病死灰复燃,输入性传染病已成为我国主要的公共卫生问题。蚊虫作为多种传染病的传播媒介,其有效监测和控制是传染病疾病管理全球战略的一个非常重要的组成部分,而化学杀虫剂的应用在蚊虫综合治理方面做出了巨大贡献。但由于杀虫剂的广泛使用,对蚊虫起到了选择作用,导致其杀虫剂抗性的产生与发展。

目前已经公认的蚊虫抗药性机制主要有4种,即靶标抗性、代谢抗性、行为抗性和表皮抗性<sup>[2]</sup>。细胞色素 P450 (cytochrome P450, P450) 作为蚊虫体内多功能氧化酶系 (MFO) 的末端氧化酶,其介导的杀虫剂抗性作为代谢抗性

最主要的机制之一,参与了蚊虫对有机氯类、氨基甲酸酯类、拟除虫菊酯类、有机磷类、新烟碱类等杀虫剂的代谢解毒。现对蚊虫抗药性相关的 P450 的研究进展进行综述。

### 1 P450 介导的蚊虫抗药性特点

P450 能够与底物结合并将电子由还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸/烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (NADPH/NADH) 传递到 NADPH 细胞色素 P450 还原酶 (CPR), 具有底物广泛性和功能多样性的特点。它不仅参与内源性生理物质 (信息素、蜕皮激素、保幼激素) 的合成或分解, 而且在外源性物质 (杀虫剂、植物毒素、环境污染物) 的分解或代谢方面起着重要作用<sup>[3]</sup>。其介导的代谢解毒作用可显著影响生物体组织中杀虫剂的分布, 改变其毒理学效应。

**基金项目:** 国家自然科学基金 (81672059, 81871685); 山东省重点研发计划 (2018GSF118040, 2019GSF111006); 山东省医学科学院医药卫生科技创新工程

**作者简介:** 王洋, 男, 在读硕士, 主要从事媒介昆虫抗药性治理与监测工作, Email: wyyang1221@163.com

**通信作者:** 公茂庆, Email: gmq2005@163.com

**网络出版时间:** 2019-08-07 07:00 **网络出版地址:** <http://navi.cnki.net/knavi/JournalDetail?pcode=CJFD&pykm=ZMSK>

1.1 普遍性 P450介导的代谢解毒作用在蚊虫对有机氯类、氨基甲酸酯类、拟除虫菊酯类、有机磷类、新烟碱类杀虫剂抗性中普遍存在。Chiu等<sup>[4]</sup>发现冈比亚按蚊(*Anopheles gambiae*) *CYP6Z1* 基因的过度表达造成了其对滴滴涕(DDT)的抗性,通过同源性建模和分子对接证明 *CYP6Z1* 蛋白具有代谢 DDT 的作用。Ishak等<sup>[5]</sup>发现马来西亚白纹伊蚊(*Aedes albopictus*) *CYP6N3* 基因在 DDT 和氨基甲酸酯类抗性群体中始终过度表达,而 *CYP6P12* 基因的过度表达与拟除虫菊酯抗性密切相关。公茂庆等<sup>[6]</sup>利用实时荧光定量 PCR(qPCR)和反转录 PCR(RT-PCR)技术发现淡色库蚊(*Culex pipiens pallens*)溴氰菊酯抗性种群中 *CYP6F1* 基因的表达水平高于敏感品系,且 *CYP6F1* 基因在淡色库蚊的不同发育时期表达不同,结果提示 *CYP6F1* 可能与溴氰菊酯抗性有关。Yahouédo等<sup>[7]</sup>通过 qPCR 对冈比亚按蚊转录水平进行分析显示, *CYP6M2* 和 *CYP4G16* 在拟除虫菊酯类杀虫剂暴露后表达水平上调,同时后者可以调节表皮类物质的含量来改变表皮结构以延缓杀虫剂的吸收。Ishak等<sup>[8]</sup>又对马来西亚埃及伊蚊(*Ae. aegypti*)抗性种群进行全基因组微阵列转录分析,结果显示与解毒作用有关的 *CYP9J27*、*CYP6CB1*、*CYP9J26* 和 *CYP9M4* 过度表达,但 qPCR 并不支持这一结果, *CYP6CB1* 表达水平并未明显升高。这 2 种方法之间的差异可能是由于微阵列探针序列和 qPCR 引物序列不同所致。Stevenson等<sup>[9]</sup>利用大肠埃希菌异源表达分析表明, *CYP6CB1* 并不能代谢拟除虫菊酯,并且埃及伊蚊抗性种群体内存在 *CYP9JS* 过转录的现象,其中 *CYP9J32*、*CYP9J24*、*CYP9J26* 和 *CYP9J28* 参与代谢溴氰菊酯和氯菊酯。Goindin等<sup>[10]</sup>在对法国西印度群岛地区埃及伊蚊研究时发现,该地区埃及伊蚊种群已对多种杀虫剂产生不同的抗性,其对双硫磷表现出高抗性。这种高抗性与 *CYP6M11* 基因的表达水平显著相关,而与击倒抗性(*kdr*)突变无关。Riaz等<sup>[11]</sup>通过比较埃及伊蚊吡虫啉抗性种群中过转录的多个 P450 蛋白质、烟粉虱(*Bemisia tabaci*) *CYP6CM1vQ*、黑腹果蝇(*Drosophila melanogaster*) *Cyp6G1* 的底物识别位点和吡虫啉对接模型,发现 *CYP6BB2* 和 *CYP6N12* 是参与吡虫啉代谢的良好候选基因。

1.2 交互抗性 P450 具有底物广泛性的特点,极有可能同时代谢不同类型或作用机制的杀虫剂,赋予蚊虫产生交互抗性的能力<sup>[3]</sup>。近年来,蚊虫表现出交互抗性的多样性对标准的杀虫剂抗性管理策略造成挑战,增加了蚊虫化学防治的困难。Nardini等<sup>[12]</sup>报道刚果冈比亚按蚊与致死按蚊(*An. funestus*)体内存在高水平的溴氰菊酯和 DDT 抗性,这种高水平的抗性是由于 *CYP6M2* 与 *CYP6P1* 的高表达所导致的交互抗性所引起。在西非蒂亚萨莱地区的冈比亚按蚊 *CYP6M2* 基因可导致蚊虫对 3 种不同类型的杀虫剂产生抗性,除对拟除虫菊酯和 DDT 表现出抗性外,还通过转基因表达在黑腹果蝇体内产生对恶虫威的抗性。使用增效剂(PBO)可以显著增强恶虫威的杀蚊效率,同时也增强了拟除虫菊酯和 DDT 的作用<sup>[13]</sup>。Ibrahim等<sup>[14-15]</sup>发现致死按蚊抗性种群中, *CYP6AA1* 和 *CYP6Z1* 基因过度表达明显增多,使蚊虫对拟除虫菊酯类杀虫剂产生抗性,但与主要拟除虫菊酯类抗性基因 *CYP6P9a* 和 *CYP6P9b* 不同, *CYP6AA1* 和 *CYP6Z1* 也具有结合

和代谢恶虫威的能力,这使其成为一种潜在的交互抗性基因。Chiu等<sup>[4]</sup>将冈比亚按蚊的 *CYP6Z1* 基因通过原核表达证明该基因具有代谢 DDT 和西维因的作用。

## 2 P450介导的蚊虫抗药性分子机制

P450 是生物体内一个十分复杂的酶系,它的表达调控是生物体内、体外多种因素相互作用的结果。研究表明, P450 介导的抗药性分子机制涉及 P450 酶表达量的增加或活性升高,从而导致蚊虫对杀虫剂产生抗性。

2.1 酶表达量的增加 P450 酶表达量的增加是其参与蚊虫抗药性的主要方式,而这种过量表达是由杀虫剂、植物次生性化合物(香叶醇)及人工合成诱导剂(苯巴比妥、巴比妥)等物质的诱导所致。在蚊虫中,这些物质对 P450 的诱导主要发生在转录水平。现有研究表明, P450 基因转录水平上的调控会受到顺式作用元件(*cis*-acting element)和反式作用因子(*trans*-acting factor)的介导<sup>[16]</sup>。

周国理等<sup>[17]</sup>从白纹伊蚊溴氰菊酯抗性种群中扩增出 *CYP6N3* 上游调控序列,以此序列为基础采用基因步移法克隆出该基因的启动子并获得了该区域内各种顺式作用元件,推测蚊虫分解代谢外源性化合物是通过顺式作用元件与 1 个或多个 P450 基因或其等位基因变异体的相互作用进行的。Weedall等<sup>[18]</sup>使用 GPMIner 软件对致死按蚊 *CYP6P9a/b* 的启动子区域进行注释分析,发现敲除 CCAAT 盒和外源性解毒相关的转录因子 CncC/MafK 结合位点可导致 *CYP6P9a* 活性降低 89%,因此,CCAAT 盒和 CncC/MafK 结合位点可能是驱动 *CYP6P9a* 过表达的关键调节增强因子。此外,由反式作用因子作用而导致 P450 基因过度表达的情况在蚊虫中也有报道。有报道发现转录因子 Maf-S 可调控 *CYP6M2* 在冈比亚按蚊中的表达,通过 RNA 干扰技术(RNA interference, RNAi)敲除 Maf-S 可降低其转录水平,结果显示显著增加了冈比亚按蚊接触拟除虫菊酯和 DDT 的死亡率,但接触马拉硫磷的死亡率却是降低的。Ingham等<sup>[19]</sup>认为 Maf-S 可调控 1 个或多个 P450 基因,既能代谢解毒,又能激活不同种类的杀虫剂,从而导致冈比亚按蚊 *CYP6M2* 对拟除虫菊酯和有机磷之间的负交互抗性。埃及伊蚊 *CYP6BB2*、*CYP6Z8*、*CYP9M5* 和 *CYP9M6* 在 SP 种群(氯菊酯抗性种群)中过度表达,同时在 CKR 种群(敏感品系 ROCK 与 SP 杂交获得)中亦过度表达,Smith等<sup>[20]</sup>认为这 4 个 P450 基因的过度表达是由 1 个能够增加多个 P450 基因表达的反式作用因子调控的。基于这些结果,顺式作用元件、反式作用因子介导的 P450 基因转录水平上的调控可能是蚊虫的一种常见杀虫剂抗性机制。

近年来发现基因拷贝数增加也会导致 P450 酶表达量的变化。Kasai等<sup>[21]</sup>通过 qPCR 比较了埃及伊蚊 SP 种群和 SMK 敏感品系(日本住友化学株式会社保存品系)中 7 个 P450 基因的拷贝数,结果显示 SMK 品系 P450 基因大部分为单一拷贝,SP 种群中的 *CYP6Z7*、*CYP9M4*、*CYP9M5* 和 *CYP9M6* 的平均拷贝数分别是 SMK 种群的 3.1、4.3、4.8 和 4.6 倍。Bariami等<sup>[22]</sup>获得了加勒比地区埃及伊蚊 2 种拟除虫菊酯抗性种群(CUBA-DELTA 和 CAYMAN)的转录组,发现与敏感品系相比,抗性种群 *CYP9J26* 的拷贝数大约增加了 7 倍。这些



结果表明, P450 在抗性蚊虫中酶表达量增加的机制极其复杂, 可能涉及诸如 P450 基因转录增强、基因拷贝数增加等多个因素的影响。

**2.2 酶活性的改变** 部分研究表明, P450 介导的抗药性可能与氨基酸序列改变有关。CYP6P9a 和 CYP6P9b 基因表达量增加是非洲致死按蚊田间群体对拟除虫菊酯类杀虫剂产生抗性的主要因素<sup>[23]</sup>。基因定点突变和功能分析表明, CYP6P9b 等位基因的 3 个氨基酸变化 (Val109Ile、Asp335Glu 和 Asn384Ser) 是致死按蚊产生拟除虫菊酯抗性的关键<sup>[24]</sup>。Irving 等<sup>[25]</sup>分析了致死按蚊拟除虫菊酯抗性种群中 CYP6Z1 和 CYP6Z3 基因的多态性, 发现 CYP6Z1 中存在 Y175C、F265I 和 F416L 氨基酸序列的改变, CYP6Z3 中存在 S219P、E239G 和 L471F 氨基酸序列的改变, 这些序列的改变可影响其自身蛋白的催化活性, 进而影响致死按蚊对拟除虫菊酯的抗性。这些关键氨基酸的变化有助于研究人员设计基于 DNA 的诊断工具, 以便更好地在实地检测和跟踪这些蚊虫的抗性标记。

### 3 P450 介导的蚊虫抗药性调控途径 (以 GPCRs 为例)

最近的研究表明, G 蛋白偶联受体 (G protein coupled receptors, GPCRs) 超家族分布于昆虫不同种类的细胞中, 其可接受外界刺激, 传递信号分子, 激活昆虫体内多种信号通路, 在昆虫生理中发挥关键作用。蚊虫体内有数量众多的 GPCRs, 这为人们发展新型选择性杀虫剂或媒介控制提供了很大可能<sup>[26]</sup>。

Li 等<sup>[27]</sup>采用 qPCR 和功能基因组学方法, 首次探讨了 GPCRs 及其相关基因在致倦库蚊 (*Cx. pipiens quinquefasciatus*) 杀虫剂抗性的作用。通过比较抗性种群和敏感品系 115 个 GPCRs 相关基因的表达, 发现在高抗性种群 HAmCq<sup>G8</sup> 和 MAmCq<sup>G6</sup> 中, 分别有 1 和 3 个 GPCRs 相关基因上调。为了说明这些上调的 GPCRs 相关基因在抗药性中的作用, 采用 RNAi 技术敲除上调的 GPCRs 相关基因。结果显示, 这 4 个 GPCRs 相关基因的敲除不仅降低了蚊虫对氯菊酯的抗性, 而且抑制了 4 个杀虫剂抗性相关 P450 基因的表达, 说明 GPCRs 相关基因参与了蚊虫抗药性 P450 基因表达的调控。孙艳<sup>[28]</sup>以白纹伊蚊 GPCRs 超家族中的视蛋白基因 (*Opsin*) 为研究对象, 采用 qPCR 技术分析 *Opsin* 相关的 GPCRs 信号通路中抑制蛋白 (*Arrestin*)、Gq 蛋白  $\alpha$  亚基 (*Gq $\alpha$* )、 $\beta$  型磷脂酶 C (*PLC $\beta$* ) 基因及 CYP6A1 在蚊细胞、蚊活体抗性种群和敏感品系中的表达差异, 结果提示 GPCRs 信号通路可能作为一种新的机制参与了蚊虫抗药性的形成, 即 *Arrestin* 可调控 *Opsin* 的表达, 从而调节 *Gq $\alpha$*  及磷脂酶 (PLC) 酶活性, 影响 CYP6A1 基因的表达而导致蚊虫对溴氰菊酯产生抗性。Zhou 等<sup>[29]</sup>发现淡色库蚊溴氰菊酯抗性种群 (DR) 视蛋白基因 *NYD-OP7* 的表达量是溴氰菊酯敏感品系 (DS) 的 2.2 倍, RNAi 灭活 *NYD-OP7* 基因不仅增加了蚊虫对溴氰菊酯的敏感性, 同时还抑制了 *NYD-OP7*/PLC 信号通路下游效应分子 PLC 的表达和酶活性以及多个与抗药性有关的 P450 基因 (*CYP4G15*、*CYP9A11*、*CYP9J39*、*CYP9J40* 和 *CYP9J43*) 的表达。结果提示, *NYD-OP7*/PLC 信号通路可以通过调控 P450

基因表达来参与杀虫剂的代谢解毒。值得注意的是 *CYP9J40* 仅受 *NYD-OP7* 调控, 其表达不受 PLC 酶的影响。可能的解释为: GPCRs 信号通路与 P450 的表达调控是一个复杂的网络, 除 PLC 外还有其他下游组分与 *NYD-OP7* 相互作用参与 P450 的表达调控。

近年来随着 P450 基因表达调控研究已从单基因序列分析发展到全基因组序列分析, 从单个基因表达的特征发展到同时检测多个基因的表达, 人们发现调控基因和多个 P450 基因的相互作用可能是产生杀虫剂抗性的原因, 蚊虫抗药性形成涉及更广泛的基因和更为复杂的机制<sup>[30]</sup>。

## 4 结 语

蚊虫的危害一直是人类面临的一个实际问题, 化学防治仍旧是当今蚊虫防治的主要手段。杀虫剂的大量、连续使用导致了蚊虫抗药性的产生和发展, 进而加剧了蚊媒传染病的流行。因此阐明蚊虫抗药性机制, 研究新的抗药性基因, 寻找新的杀虫剂作用靶点成为有效监测和预防蚊媒传染病的前提和必要条件。

细胞色素 P450 酶系介导的杀虫剂解毒代谢作用的增强是大多数蚊虫对各种类型的杀虫剂产生高水平抗性和交互抗性的主要因素。但由于 P450 酶系功能的复杂性和多样性, 之前大多数研究都是针对杀虫剂的代谢、增效、抗性问题, 很少涉及其基因表达调控途径或抗药性分子机制, 而且对于 P450 酶系中的关键组成部分 NADPH 细胞色素 P450 还原酶和细胞色素 b5 的研究也较少<sup>[31-32]</sup>。在过去的 10 年中, 新的高通量测序和功能研究技术 (RNAi、转基因) 的出现, 使得在基因组水平上表征 P450 基因数量和蛋白功能成为可能。目前, 冈比亚按蚊<sup>[33]</sup>、埃及伊蚊<sup>[34]</sup>、致倦库蚊<sup>[35]</sup>、白纹伊蚊<sup>[36]</sup>等相继完成了全基因组测序工作, 不同层次和类别的生物数据库 (美国国立生物技术信息中心、VectorBase、InsectBase 等) 也相继建立, 促进了蚊虫结构基因组学和功能基因组学的发展<sup>[37]</sup>。未来的研究需要关注抗药性相关的 P450 调控基因和 GPCRs 相关基因在杀虫剂抗性中的潜在作用, 深入了解 P450 酶系的表达调控机制、结构与功能的关系, 为蚊虫抗性治理提供重要的理论基础, 从而全面解析 P450 介导的代谢抗性机制。

## 参考文献

- [1] Wang YL, Wang X, Liu XB, et al. Epidemiology of imported infectious diseases, China, 2005–2016 [J]. Emerg Infect Dis, 2019, 25(1): 33–41. DOI: 10.3201/eid2501.180178.
- [2] Zhu F, Lavine L, O' Neal S, et al. Insecticide resistance and management strategies in urban ecosystems [J]. Insects, 2016, 7(1): 2. DOI: 10.3390/insects7010002.
- [3] 邱星辉. 细胞色素 P450 介导的昆虫抗药性的分子机制 [J]. 昆虫学报, 2014, 57(4): 477–482.
- [4] Chiu TL, Wen ZM, Rupasinghe SG, et al. Comparative molecular modeling of *Anopheles gambiae* CYP6Z1, a mosquito P450 capable of metabolizing DDT [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2008, 105(26): 8855–8860. DOI: 10.1073/pnas.0709249105.
- [5] Ishak IH, Riveron JM, Ibrahim SS, et al. The Cytochrome P450 gene *CYP6P12* confers pyrethroid resistance in *kdr*-free Malaysian populations of the dengue vector *Aedes albopictus* [J]. Sci Rep, 2016, 6: 24707. DOI: 10.1038/srep24707.

- [6] 公茂庆,刘波,胡小邦,等. 淡色库蚊 *CYP6F1* 基因的克隆及表达差异的鉴定[J]. 中华卫生杀虫药械, 2008, 14(2): 100–104.
- [7] Yahouédo GA, Chandre F, Rossignol M, et al. Contributions of cuticle permeability and enzyme detoxification to pyrethroid resistance in the major malaria vector *Anopheles gambiae* [J]. Sci Rep, 2017, 7: 11091. DOI: 10.1038/s41598-017-11357-z.
- [8] Ishak IH, Kamgang B, Ibrahim SS, et al. Pyrethroid resistance in Malaysian populations of dengue vector *Aedes aegypti* is mediated by CYP9 family of cytochrome P450 genes [J]. PLoS Negl Trop Dis, 2017, 11(1): e0005302. DOI: 10.1371/journal.pntd.0005302.
- [9] Stevenson BJ, Pignatelli P, Nikou D, et al. Pinpointing P450s associated with pyrethroid metabolism in the dengue vector, *Aedes aegypti*: developing new tools to combat insecticide resistance [J]. PLoS Negl Trop Dis, 2012, 6(3): e1595. DOI: 10.1371/journal.pntd.0001595.
- [10] Goindin D, Delannay C, Gelas A, et al. Levels of insecticide resistance to deltamethrin, malathion, and temephos, and associated mechanisms in *Aedes aegypti* mosquitoes from the Guadeloupe and Saint Martin islands (French West Indies) [J]. Infect Dis Poverty, 2017, 6: 38. DOI: 10.1186/s40249-017-0254-x.
- [11] Riaz MA, Chandor-Proust A, Dauphin-villemant C, et al. Molecular mechanisms associated with increased tolerance to the neonicotinoid insecticide imidacloprid in the dengue vector *Aedes aegypti* [J]. Aquat Toxicol, 2013, 126: 326–337. DOI: 10.1016/j.aquatox.2012.09.010.
- [12] Nardini L, Hunt RH, Dahan-Moss YL, et al. Malaria vectors in the democratic republic of the Congo: the mechanisms that confer insecticide resistance in *Anopheles gambiae* and *Anopheles funestus* [J]. Malar J, 2017, 16: 448. DOI: 10.1186/s12936-017-2099-y.
- [13] Edi CV, Djogbénou L, Jenkins AM, et al. CYP6 P450 enzymes and *ACE-1* duplication produce extreme and multiple insecticide resistance in the malaria mosquito *Anopheles gambiae* [J]. PLoS Genet, 2014, 10(3): e1004236. DOI: 10.1371/journal.pgen.1004236.
- [14] Ibrahim SS, Amvongo-Adjia N, Wondji MJ, et al. Pyrethroid resistance in the major malaria vector *Anopheles funestus* is exacerbated by overexpression and overactivity of the P450 *CYP6A1* across Africa [J]. Genes, 2018, 9(3): 140. DOI: 10.3390/genes9030140.
- [15] Ibrahim SS, Ndula M, Riveron JM, et al. The P450 *CYP6Z1* confers carbamate/pyrethroid cross-resistance in a major African malaria vector beside a novel carbamate-insensitive N485I *acetylcholinesterase-1* mutation [J]. Mol Ecol, 2016, 25(14): 3436–3452. DOI: 10.1111/mec.13673.
- [16] Li M, Reid WR, Zhang L, et al. A whole transcriptomal linkage analysis of gene co-regulation in insecticide resistant house flies, *Musca domestica* [J]. BMC Genomics, 2013, 14: 803. DOI: 10.1186/1471-2164-14-803.
- [17] 周国理,黄炯烈,吴瑜,等. 白纹伊蚊 *CYP6N3* 基因启动子序列的分子克隆与功能分析[J]. 寄生虫与医学昆虫学报, 2002, 9(1): 12–20. DOI: 10.3969/j.issn.1005-0507.2002.01.003.
- [18] Weedall GD, Mugenzi LMJ, Menze BD, et al. A cytochrome P450 allele confers pyrethroid resistance on a major African malaria vector, reducing insecticide-treated bednet efficacy [J]. Sci Transl Med, 2019, 11(484): eaat7386. DOI: 10.1126/scitranslmed.aat7386.
- [19] Ingham VA, Pignatelli P, Moore JD, et al. The transcription factor *Maf-S* regulates metabolic resistance to insecticides in the malaria vector *Anopheles gambiae* [J]. BMC Genomics, 2017, 18: 669. DOI: 10.1186/s12864-017-4086-7.
- [20] Smith LB, Tyagi R, Kasai S, et al. CYP-mediated permethrin resistance in *Aedes aegypti* and evidence for *trans*-regulation [J]. PLoS Negl Trop Dis, 2018, 12(11): e0006933. DOI: 10.1371/journal.pntd.0006933.
- [21] Kasai S, Komagata O, Itokawa K, et al. Mechanisms of pyrethroid resistance in the dengue mosquito vector, *Aedes aegypti*: target site insensitivity, penetration, and metabolism [J]. PLoS Negl Trop Dis, 2014, 8(6): e2948. DOI: 10.1371/journal.pntd.0002948.
- [22] Bariami V, Jones CM, Poupardin R, et al. Gene amplification, ABC transporters and cytochrome P450s: unraveling the molecular basis of pyrethroid resistance in the dengue vector, *Aedes aegypti* [J]. PLoS Negl Trop Dis, 2012, 6(6): e1692. DOI: 10.1371/journal.pntd.0001692.
- [23] Riveron JM, Irving H, Ndula M, et al. Directionally selected cytochrome P450 alleles are driving the spread of pyrethroid resistance in the major malaria vector *Anopheles funestus* [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2013, 110(1): 252–257. DOI: 10.1073/pnas.1216705110.
- [24] Ibrahim SS, Riveron JM, Bibby J, et al. Allelic variation of cytochrome P450s drives resistance to bednet insecticides in a major malaria vector [J]. PLoS Genet, 2015, 11(10): e1005618. DOI: 10.1371/journal.pgen.1005618.
- [25] Irving H, Riveron JM, Ibrahim SS, et al. Positional cloning of *rp2* QTL associates the P450 genes *CYP6Z1*, *CYP6Z3* and *CYP6M7* with pyrethroid resistance in the malaria vector *Anopheles funestus* [J]. Heredity (Edinb), 2012, 109(6): 383–392. DOI: 10.1038/hdy.2012.53.
- [26] Audsley N, Down RE. G protein coupled receptors as targets for next generation pesticides [J]. Insect Biochem Mol Biol, 2015, 67: 27–37. DOI: 10.1016/j.ibmb.2015.07.014.
- [27] Li T, Liu LN, Zhang L, et al. Role of G-protein-coupled receptor-related genes in insecticide resistance of the mosquito, *Culex quinquefasciatus* [J]. Sci Rep, 2014, 4: 6474. DOI: 10.1038/srep06474.
- [28] 孙艳. 视蛋白基因参与蚊抗药性机制的研究[D]. 南京: 南京医科大学, 2012.
- [29] Zhou D, Duan BY, Xu Y, et al. *NYD-OP7/PLC* regulatory signaling pathway regulates deltamethrin resistance in *Culex pipiens pallens* (Diptera: Culicidae) [J]. Parasit Vectors, 2018, 11: 419. DOI: 10.1186/s13071-018-3011-5.
- [30] Liu NN, Li M, Gong YH, et al. Cytochrome P450s-their expression, regulation, and role in insecticide resistance [J]. Pestic Biochem Physiol, 2015, 120: 77–81. DOI: 10.1016/j.pestbp.2015.01.006.
- [31] Suwanchaichinda C, Brattsten LB. Genomic and bioinformatic analysis of NADPH-cytochrome P450 reductase in *Anopheles stephensi* (Diptera: Culicidae) [J]. J Insect Sci, 2014, 14(1): 165. DOI: 10.1093/jisesa/ieu027.
- [32] Ismail HM, O'Neill PM, Hong DW, et al. Pyrethroid activity-based probes for profiling cytochrome P450 activities associated with insecticide interactions [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2013, 110(49): 19766–19771. DOI: 10.1073/pnas.1320185110.
- [33] Holt RA, Subramanian GM, Halpern A, et al. The genome sequence of the malaria mosquito *Anopheles gambiae* [J]. Science, 2002, 298(5591): 129–149. DOI: 10.1126/science.1076181.
- [34] Nene V, Wortman JR, Lawson D, et al. Genome sequence of *Aedes aegypti*, a major arbovirus vector [J]. Science, 2007, 316(5832): 1718–1723. DOI: 10.1126/science.1138878.
- [35] Arensburger P, Megy K, Waterhouse RM, et al. Sequencing of *Culex quinquefasciatus* establishes a platform for mosquito comparative genomics [J]. Science, 2010, 330(6000): 86–88. DOI: 10.1126/science.1191864.
- [36] Chen XG, Jiang XT, Gu JB, et al. Genome sequence of the Asian Tiger mosquito, *Aedes albopictus*, reveals insights into its biology, genetics, and evolution [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2015, 112(44): E5907–5915. DOI: 10.1073/pnas.1516410112.
- [37] Yin CL, Shen GY, Guo DH, et al. InsectBase: a resource for insect genomes and transcriptomes [J]. Nucleic Acids Res, 2016, 44(D1): D801–807. DOI: 10.1093/nar/gkv1204.

收稿日期: 2019-04-18 (编辑: 陈秀丽)