

昆虫天然免疫相关基因研究进展

刘小民, 袁明龙

兰州大学草地农业生态系统国家重点实验室, 兰州大学农业农村部草牧业创新重点实验室, 兰州大学草业科学国家级实验教学示范中心, 兰州大学草地农业科技学院, 兰州 730020

摘要: 在长期进化过程中, 昆虫形成了强大的天然免疫防御系统, 即体液免疫和细胞免疫。体液免疫主要包括 Toll、IMD 和 JAK/STAT 3 条信号通路, 通过信号转导及免疫途径调控免疫相关基因的表达, 诱导产生抗菌肽和其他效应分子。细胞免疫由血细胞介导, 主要完成对病原物的包裹、吞噬和集结等。近年来, 昆虫基因组学快速发展, 通过生物信息学等方法从昆虫基因组数据中已鉴定到大量免疫相关基因, 对这些基因的研究加深了人们对昆虫天然免疫分子机制的认识和理解。根据基因功能, 免疫相关基因分为识别、信号转导、调制器、效应分子、黑化反应、RNA 干扰和其他基因等 7 类, 这些基因通过互作来调控体液免疫和细胞免疫。本文对昆虫免疫相关基因的分类、功能及家族进化等方面的研究成果进行总结, 并对今后昆虫免疫的研究重点进行了展望, 以期对昆虫免疫分子机制的研究及开发新的害虫防治策略提供依据。

关键词: 昆虫; 天然免疫; 体液免疫; 细胞免疫; 信号转导

Progress in innate immunity-related genes in insects

Xiaomin Liu, Minglong Yuan

State Key Laboratory of Grassland Agro-ecosystems, Lanzhou University; Key Laboratory of Grassland Livestock Industry Innovation, Ministry of Agriculture and Rural Affairs, Lanzhou University; National Demonstration Center for Experimental Grassland Science Education, Lanzhou University; College of Pastoral Agriculture Science and Technology, Lanzhou University; Lanzhou 730020, China

Abstract: Insects have evolved a strong innate immune system to defense pathogens and adverse conditions. Insect innate immune system comprises of humoral immunity and cellular immunity. Humoral immunity mainly includes three signaling pathways, i.e., Toll, IMD and JAK/STAT, by which signal transduction and immune pathways regulate expression of immune-related genes and activate antimicrobial peptides and other effectors. Cellular immunity contains phagocytosis, encapsulation and nodulation of pathogens, which is mediated by hemolymph cells. In recent years, with the rapid development of insect genomics, a large number of immune-related genes have been characterized from insect genome data us-

收稿日期: 2017-11-06; 修回日期: 2018-03-14

基金项目: 长江学者和创新团队发展计划项目 (编号: IRT_17R50) 和兰州大学大学生创新创业行动计划项目 (编号: 20171073001014) 资助 [Supported by the Program for Changjiang Scholars and Innovative Research Team in University (No. IRT_17R50) and the Undergraduate Training Program for Innovation and Entrepreneurship of Lanzhou University (No. 20171073001014)]

作者简介: 刘小民, 在读本科生, 专业方向: 草业科学。E-mail: liuxm14@lzu.edu.cn

通讯作者: 袁明龙, 博士, 副教授, 研究方向: 昆虫生态基因组学。E-mail: yuanml@lzu.edu.cn

DOI: 10.16288/j.yczs.17-363

网络出版时间: 2018/5/21 13:57:26

URI: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.1913.R.20180521.1356.002.html>

ing bioinformatic methods. Studies on these genes have significantly deepened the understanding of molecular mechanisms of insect innate immune system. Insect immune-related genes can be divided into seven categories by gene functions: recognition, signaling transduction, modulator, effectors, melanization, RNA interference and other genes. The humoral immunity and cellular immunity are regulated by the interactions among these immune-related genes. In this review, we summarize the classification, function and evolution of insect immune-related genes, and propose future research directions of insect innate immunity, which will be helpful for understanding molecular mechanisms of insect innate immune system and developing new strategies for controlling pest insects.

Keywords: insects; innate immune; humoral immune; cellular immune; signal transduction recognition

昆虫是一个古老而庞大的动物类群,是自然界的活化石,为探究生命奥秘及进化提供了基础^[1]。昆虫表现出极高的物种多样性,全球已命名的昆虫有百万余种,是各类生态系统的重要组成部分,在农牧业生产、人类健康及生态环境等方面具有重要作用^[2-5]。昆虫在地球上如此繁盛,与其在长期进化过程中形成的天然免疫系统(innate immunity system)密切相关。当昆虫遭受寄生物(寄生蜂、病原微生物等)侵染或周围环境威胁时,强大的天然免疫系统发挥重要作用,为昆虫的个体生存及种群繁衍提供了保障^[6]。

19 世纪 90 年代, Kowalevsky^[7]和 Cuenot^[8]对吞噬细胞如何清除血液淋巴中入侵细菌的研究,开启了昆虫免疫研究领域的新纪元。20 世纪初,巴斯德研究所的 Sergei 研究组^[9]和里昂的 Paillot 研究组^[10]对鳞翅目昆虫注射适量的细菌后,发现这些昆虫具有抗菌活性,这一发现极大推动了昆虫免疫研究领域的发展。20 世纪 70 年代,人们对昆虫细胞免疫和体液免疫的构成有了更详细的认识,通过对惜古比天蚕(*Hyalophora cecropia*)抗菌肽特性的研究,开启了昆虫免疫研究的分子时代^[11]。20 世纪末,昆虫天然免疫主要聚焦于昆虫病原分子识别和免疫信号通路等方面,相关成果促进了昆虫体液免疫的研究^[12]。2000 年,科学家们首次破解了黑腹果蝇(*Drosophila melanogaster*)全基因组序列^[13],至 2018 年 5 月 16 日共有 762 种昆虫的基因组测序项目正在开展(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/bioproject/?term=insecta>),其中已有 280 种昆虫完成了全基因组测序工作(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genome/?term=insecta>)。昆虫基因组数据的快速增加,极大地推动了昆虫学各个

研究领域的发展,也为深入解析昆虫天然免疫机制提供了契机。

本文总结了昆虫天然免疫相关基因及其分类与功能、免疫相关基因家族的进化以及昆虫天然免疫的分子机制,以期为昆虫天然免疫的深入研究提供参考。

1 昆虫天然免疫相关基因

1.1 昆虫天然免疫相关基因的鉴定

1988 年, Xanthopoulos 等^[14]在鳞翅目昆虫家蚕(*Bombyx mori*)中克隆出第一个免疫相关基因 *Cecropin*。该基因编码一种抗菌肽(antimicrobial peptides, AMPs)蛋白,在 Toll 和 IMD 信号通路中作为效应分子抵御病原细菌及病毒^[15]。目前,已在黑腹果蝇^[13]、豌豆蚜(*Acyrtosiphon pisum*)^[16]、家蚕^[17]和烟草天蛾(*Manduca sexta*)^[18]等多种昆虫中鉴定到了大量免疫相关基因。Christophides 等^[19]利用比较生物信息学分析和人工注释的方法,发现果蝇和冈比亚按蚊(*Anopheles gambiae*)基因组中免疫相关基因的数目大致相等、基因家族相似,仅在一些基因家族存在差异,如 AMP (antimicrobial peptide)基因家族。Waterhouse 等^[20]采用比较基因组学分析方法,在冈比亚按蚊和埃及伊蚊(*Aedes aegypti*)基因组中分别鉴定到 335 个和 353 个免疫相关基因,并发现免疫相关基因的进化速率高于其他基因。Chen 等^[21]对 5 种昆虫基因组中的免疫相关基因进行了比较分析,发现家蚕免疫相关基因数目(218 个)与果蝇和赤拟谷盗(*Tribolium castaneum*)类似,但与意蜂(*Apis*

mellifera, 139 个)相差较大, 意蜂免疫相关基因数目仅为果蝇的一半, 表明意蜂可能具有不同的免疫机制^[21, 22]。昆虫免疫相关基因的比较基因组学分析, 既充实了昆虫免疫相关基因的研究内容, 也加深了对昆虫天然免疫机制的认识^[20]。目前, 昆虫组学发展迅速且生物数据大量积累, 极大地促进了昆虫免疫学的研究, 为昆虫天然免疫相关基因及分子机制的研究提供了新视角^[23~25]。

1.2 昆虫天然免疫相关基因的分类与功能

昆虫天然免疫系统的发现, 始于对体液免疫应

答反应和细胞形态学方面的观察, 而实质性进展是鉴定到由病原体侵染诱导表达的蛋白质。近 30 年来, 昆虫免疫研究经历了分子时代、基因组时代及信息时代, 免疫相关基因及其分子机制得到了深入解析。根据基因功能, 昆虫免疫相关基因可分为识别、信号转导、调制器、效应分子、黑化反应、RNA 干扰和其他基因等 7 类(表 1)。

识别是昆虫免疫应答的第一步, 由模式识别受体(pattern recognition receptors, PRRs)激活。参与体液免疫识别的免疫相关基因主要有 *PGRP* (peptidoglycan recognition gene)、*βGBP* (β-1,3-glucan

表 1 昆虫免疫相关基因
Table 1 Immune-related genes in insects

基因功能	基因	编码蛋白	蛋白功能
识别	<i>PGRP</i>	肽聚糖识别蛋白	免疫识别
	<i>βGBP</i>	β-1,3-葡萄糖识别蛋白	免疫识别
	<i>FREP</i>	纤维蛋白原相关蛋白	免疫识别、吞噬作用
	<i>TEP</i>	含硫酸酯的蛋白质	免疫识别、吞噬作用
	<i>DSCAM</i>	唐氏综合征细胞粘附分子	免疫识别、吞噬作用
	<i>Draper</i>	Draper 样蛋白	免疫识别、吞噬作用
	<i>CTL</i>	C 型凝集素	免疫识别、吞噬作用、黑化反应
	<i>Nimrod</i>	Nimrod 样蛋白	免疫识别、吞噬作用
	<i>Eater</i>	C 型 Nimrod 蛋白	免疫识别、吞噬作用
	<i>GALE</i>	半凝乳素	免疫识别、黑化反应
	<i>SRCB</i>	清道夫受体	免疫识别、吞噬作用
信号转导			
Toll 信号通路	<i>Toll</i>	Toll 蛋白	激活 Toll 信号通路
	<i>SPZ</i>	Spätzle 样蛋白	激活 Toll 信号通路
	<i>MyD88</i>	胞浆蛋白	活化 NF-κB 转录因子
	<i>Tube</i>	胞浆蛋白	活化 NF-κB 转录因子
	<i>Pelle</i>	胞浆蛋白	活化 NF-κB 转录因子
	<i>Dorsal</i>	NF-κB 转录因子	合成抗菌肽
	<i>Cactus</i>	抑制因子	合成抗菌肽
	<i>Dif</i>	NF-κB 转录因子	合成抗菌肽
IMD 信号通路	<i>IMD</i>	IMD 蛋白	激活 IMD 信号通路
	<i>TAB</i>	TAK 结合蛋白	激活 IMD、JNK 信号通路, 合成抗菌肽
	<i>Dredd</i>	Dreed 蛋白酶	合成抗菌肽
	<i>Relish</i>	Nf-κb 转录因子	合成抗菌肽
	<i>TAK</i>	转化生长因子 β 激活激酶	激活 IMD、JNK 信号通路, 合成抗菌肽
	<i>IKK(Kenny)</i>	蛋白激酶	活化 Nf-κb 转录因子
	<i>IKKb(Ird5)</i>	蛋白激酶	活化 Nf-κb 转录因子

续表

基因功能	基因	编码蛋白	蛋白功能
IMD 信号通路	<i>Fadd</i>	Fas 相关死亡结构域蛋白	合成抗菌肽
	<i>Dnr1</i>	防御抑制因子	调控 IMD 信号通路
JAK/STAT 信号通路	<i>Dome</i>	DNA 粘连转录蛋白	激活 JAK/STAT 信号通路
	<i>Hop</i>	信号分子	激活 JAK/STAT 信号通路
	<i>STAT</i>	信号分子	合成抗菌肽
	<i>CIS</i>	细胞因子诱导的含有 SH2 的蛋白质	调节 JAK/STAT 信号通路
	<i>SOCS</i>	细胞因子信号转导蛋白抑制因子	调节 JAK/STAT 信号通路
	<i>PIAS</i>	蛋白抑制剂	激活 JAK/STAT 信号通路
JNK 信号通路	<i>Hem</i>	MAPK 激酶	激活 MAP 激酶, 合成抗菌肽
	<i>JNK/basket</i>	c-Jun 氨基末端激酶	激活 JNK 信号途径
调制器	<i>SPs</i>	丝氨酸蛋白酶	激活 Toll 信号通路, 黑化反应
	<i>SPI</i>	丝氨酸蛋白酶抑制剂	调控 Toll 信号通路, 黑化反应
效应分子	<i>DEF</i>	防御素	抑杀病原体
	<i>ATT</i>	攻击素	抑杀病原体
	<i>DRS</i>	抗真菌肽	抑杀病原体
	<i>LYS</i>	抗菌肽聚糖水解溶菌酶	黑化反应
	<i>CASP</i>	活性氧	黑化反应
黑化反应	<i>PPO</i>	酚原氧化酶	黑化反应
RNA 干扰	<i>Dcr-2</i>	核糖核酸酶III	参与 RNA 干扰途径
	<i>Ago-2</i>	RNA 结合蛋白	参与 RNA 干扰途径
其他	<i>DUOX</i>	双重 HPX 和 NADPH 氧化酶	产生活性氧
	<i>PLA2</i>	磷脂酶	调控 Toll 和 IMD 信号通路

参考文献[6, 16, 17, 19, 20, 26~33]整理汇总。

recognition gene) 和 *GGBP* (gram-negative bacteria-binding protein gene)等; 参与细胞免疫识别的基因主要有 *Nimrod*、*SRCB* (scavenger receptor gene)和 *TEP* (thioester-containing gene)等^[23]。信号转导基因主要以单拷贝直系同源物或谱系特异性旁系同源物的形式存在^[34], 根据它们参与的信号通路可分为 Toll、IMD (immune deficiency)、JAK/STAT (janus kinase/signal transducers and activators of transcription)和 JNK (c-Jun N-terminal kinase)等 4 类。其中, *Toll*、*SPZ* (spätzle-like gene)、*MyD88* (myeloid differentiation factor 88 gene)、*Dorsal*、*cactus*、*Dif* (differentiation-inducing factor gene)等是 Toll 信号通路的关键基因; *IMD* (immune deficiency gene)、*TAB* (TAK binding gene)、*Dredd*、*Relish*、*Fadd* (fas-associated death domain gene)等是 IMD 信号通路的关键基因, 它们最终调控 AMP 基因家族等信号分子基因的转

录; *Dome* (domeless gene)、*Hop* (hopscotch gene)、*STAT* (signal transducers and activators of transcription gene)和 *Hem* (hemipterous gene)是 JAK/STAT 信号通路的关键基因; *JNK/basket* (c-Jun N-terminal kinase gene)是 JNK 信号通路的关键基因。JAK/STAT 信号通路与病毒免疫防御相关, 而 JNK 信号通路与 IMD 信号通路共用一些上游调控基因, 能调控 AMP 等信号分子基因的转录^[6]。调制器基因(modulator gene)对免疫信号通路、黑化反应等起调控作用, 如 *SPs* (serine proteases)基因编码的丝氨酸蛋白酶在激活黑化反应过程中发挥关键作用。效应分子基因包括 AMP、*CASP* (protein inhibitor of activated STAT gene)等基因家族, 它们转录形成抗菌肽、活性氧等抵御病原体。在家蚕中已经鉴定到 6 类抗菌肽基因家族, 包括 Cecropin、Attacin、Lebocin、Moricin、Gloverin 和 Defensin^[35]; 果蝇的抗菌肽基因家族包括

Defensin、Cecropin、Attacin、Diptericin、Drosocin、Drosomycin 和 Metchnikowin^[25]等。昆虫受到病原物侵染后, 这些抗菌肽基因被诱导表达, 分泌到血淋巴中发挥作用^[23]。AMP 编码的抗菌肽可抵抗细菌侵染, 如防御素(defensin)可直接杀死革兰氏阳性菌, 天蚕素(cecropin)和攻击素(attacin)可作用于革兰氏阴性菌; 还有一些抗菌肽表现出抗真菌活性, 如抗菌肽(drosomycin)和碧蜡金属肽(metchnikowin)^[2, 35, 36]。黑化反应常伴随细胞免疫和体液免疫, 并且 PPO (prophenoloxidase gene)等基因参与其中, 如果蝇中参与病原物包裹过程的 PPO1 和 PPO2, 也参与黑化反应^[37]。RNA 干扰是一种引发转录后基因沉默的现象^[38], 作为抵抗病毒的免疫机制, 广泛存在于生物体中, 包括 piRNA、miRNA 和 siRNA 等多个参与调节免疫应答的 RNA 干扰途径。其中, siRNA 途径的 2 个核心基因 *Dcr-2* (dicer 2 gene)和 *Ago-2* (argonaut 2 gene), 在昆虫抗病毒免疫过程中发挥重要作用^[39]。此外, 免疫相关基因还包括 *DUOX* 和 *PLA2* 等基因。

1.3 昆虫天然免疫相关基因的进化

近年来, 随着已完成基因组测序的昆虫数量迅速上升, 人们对昆虫天然免疫系统进化动力学的理解也显著加深。出生死亡进化是免疫相关基因/基因家族最具代表性的进化模式^[40]。Christophides 等^[19]认为: 免疫相关基因通过适应、丢失、复制及多样化, 从而满足生物新的生理需求并应对环境变化。新基因通过复制形成, 而基因家族成员在进化过程中可能会由于定向突变的累积而丢失。生物在进化过程中, 免疫系统会与周围环境和微生物共同进化, 从而达到动态平衡。在长期进化过程中一些免疫相关基因的丢失, 理应使免疫功能下降而导致昆虫灭亡, 但事实是这些丢失部分免疫相关基因的昆虫并未消失, 可能是由于这些昆虫通过其他方式弥补了免疫相关基因丢失导致的“缺陷”。

激活免疫信号通路、对病原物作出应答, 需要识别蛋白及效应分子的参与^[41]。编码识别蛋白和效应分子基因家族的拷贝数, 在不同物种及基因图谱上的复制及丢失比率存在很大差异^[42]。Sackton 等^[43]对果蝇 12 种免疫相关基因的进化模式进行比较分

析, 发现免疫相关基因的 ω 值(d_N/d_S)为 0.08, 高于所有单拷贝基因的 ω 均值(0.064); 编码模式识别受体和效应分子的基因变异程度也高于信号通路相关基因。这些结果表明, 昆虫免疫相关基因很可能是通过适应而不断进化的。AMP 基因家族经过大量基因的复制和缺失、外显子复制和重组后, 该基因家族的扩张和收缩体现出类群特异性^[20]。例如, 甲虫素基因家族 Coleoptericin 只存在于鞘翅目菌肽基因家族 Drosomycin 为果蝇特有, 而防御素基因家族 Defensin 几乎存在于所有昆虫中^[38]。FREP 基因家族的成员数量在不同昆虫中也存在较大差异, 这可能与其生活习性及生活环境有关。如在冈比亚按蚊、果蝇和赤拟谷盗(*Tribolium castaneum*)基因组中分别鉴定到 61 个、14 个和 7 个 *FREP*, 而该基因在鳞翅目昆虫基因组中非常少: 家蚕中仅鉴定到 3 个, 小菜蛾(*Plutella xylostella*)仅有 2 个^[44]。此外, 有些基因家族在一些昆虫中并未发生复制, 仅有一个基因, 如意蜂(*Apis mellifera*) *PPO* 基因; 但是在双翅目昆虫中该基因家族却具有复制现象, 如冈比亚按蚊有 9 个 *PPO*、埃及伊蚊有 10 个 *PPO*。这些结果表明, 与膜翅目昆虫 *PPO* 基因家族相比, 该基因家族在双翅目昆虫中可能经历了较高的选择压^[38, 45]。此外, 昆虫信号通路的相关基因也存在复制现象, 如丽蝇蛹集金小蜂(*Nasonia vitripennis*) Toll 信号通路相关基因^[46]。地中海实蝇(*Ceratitis capitata*)免疫信号通路相关基因 *Toll* 和 *SPZ* 存在扩张现象, 这可能与具有较强的适应性和入侵性相关^[27]。除发生基因复制外, 很多昆虫中还存在免疫相关基因缺失现象。榕小蜂(*Ceratosolen solmsi*) Toll、JAK/STAT 和 JNK 等免疫信号通路中的基因发生了退化现象, 一些基因家族出现了明显收缩^[47]。在体虱(*Pediculus humanus*)中共鉴定到 93 个免疫相关基因, 且与 IMD 信号通路相关的大量关键基因存在“丢失”现象^[48]。意蜂基因组中存在相对较少的免疫相关基因, 约为果蝇的一半^[22], 这可能源于蜜蜂的群居生活习性^[22]。但也有学者认为, 蜜蜂免疫相关基因的减少可能与群居性无关^[49, 50], 而只是在进化过程中的一种适应现象^[51]。在豌豆蚜基因组中鉴定到的免疫相关基因也较少, 并且还缺乏 IMD 信号通路中的大量关键基因^[16]。通过对豌豆蚜与初级内共生菌(*Buchnera aphidicola*)

基因组的比较分析,发现两者在代谢上互补,这可能是豌豆蚜中免疫相关基因较少的原因。已有研究表明,昆虫内共生细菌有助于提高宿主对细菌、真菌和病毒等多种病原物的抵抗力^[49, 52, 53]。当豌豆蚜遭受病原物攻击时,内共生细菌可能会弥补缺乏免疫相关基因这一“缺陷”^[16]。

2 昆虫天然免疫分子机制

昆虫天然免疫分为体液免疫(cellular immune)和细胞免疫(humoral immune),两者既有区别也有联系,共同识别并清除病原物^[6, 54]。细胞免疫主要通过血细胞(浆细胞、拟浆细胞、粒细胞等)介导吞噬(phagocytosis)、集结(nodulation)和包裹(encapsulation)等而清除病原物。体液免疫主要包括 Toll、IMD、JAK/STAT 和 JNK 信号通路,也与凝结(coagulation)、黑化反应及活性氧产生密切相关^[6]。昆虫受到病原物侵染时,天然免疫首先通过 PRRs 识别病原物,引发丝氨酸蛋白酶(serine proteases, SPs)的激活和丝氨酸蛋白酶抑制剂(serine proteases inhibitors, SPIs)的胞外级联反应,激活胞内信号通路,诱导 AMP 等效应分子基因表达上调,从而清除病原物^[6, 55]。

2.1 病原分子的识别

昆虫通过宿主衍生的 PRRs 与病原物相关的模式分子(pathogen associated molecular patterns, PAMP 或 MAMP)结合来识别病原物。尽管 PRRs 蛋白家族在进化上是保守的,但表现出高度的种类多样性^[56]。昆虫 PRRs 包括肽聚糖识别蛋白(peptidoglycan recognition proteins, PGRPs)、纤维蛋白原相关蛋白(fibrinogen-related proteins, FREPs)、含硫酯蛋白(thioester-containing proteins, TEPs)、 β -1,3 葡萄糖识别蛋白(β -1,3-glucan recognition proteins, β GRPs)和革兰氏阴性结合蛋白(gram-negative binding proteins, GNBP)等多种蛋白质^[4]。PRRs 能识别并结合革兰氏阴性菌细胞壁的脂多糖(liposaccharide, LPS)和肽聚糖(peptidoglycan, PGN)等物质,从而识别出病原物并选择性激活 Toll 等胞内信号通路^[40]。还有一些 PRRs 可直接引发免疫效应过程,如吞噬作用和黑化反应,或激活效应分子和信号转导途径^[56]。病原分

子的识别主要受到 PGRP、 β GRP 和 FREP 等免疫相关基因的调控。

PGRP 是参与病原分子识别的关键免疫相关基因,先后在家蚕^[21]、果蝇^[6]、赤拟谷盗和冈比亚按蚊等多种昆虫中发现。但是,该基因在一些昆虫中可能并不存在,如豌豆蚜^[16]。果蝇有 13 个 PGRP 基因,共编码 17 个 PGRPs^[6, 57],而家蚕和冈比亚按蚊分别有 12 个和 7 个 PGRP 基因^[17, 58]。基于转录产物的长度,可将 PGRP 编码的蛋白分为 PGRP-S 和 PGRP-L^[57]。在果蝇免疫应答过程中,PGRP-LC/LE 激活 IMD 通路^[59],而 PGRP-SA 和 PGRP-SD 激活 Toll 通路^[60];PGRP-LE 还可激活自噬反应^[61]。此外,PGRPs 能与细菌表面的肽聚糖结合并将其降解,激活蛋白酶的水解级联反应^[62]。 β GRP 是另一类参与病原分子识别的关键免疫相关基因家族,编码葡聚糖识别蛋白,该基因存在于家蚕和烟草天蛾(*Manduca sexta*)等多种昆虫中。GNBP 是编码葡聚糖识别蛋白的另一个基因家族,在果蝇中已鉴定到 3 个 GNBP^[40]。

2.2 体液免疫

昆虫体液免疫研究最为广泛的是 Toll、IMD 和 JAK/STAT 等 3 条信号通路。经典的 Toll 信号通路受到革兰氏阳性菌和真菌(fungi)侵染时被激活,也可有效抵御病毒和疟原虫(*Plasmodium berghei*)^[63, 64]。IMD 信号通路对革兰氏阴性菌、革兰氏阳性菌和疟原虫等有害生物的侵染作出免疫应答^[64]。JAK/STAT 信号通路则主要抵御病毒侵染。对果蝇和其他昆虫体液免疫的研究主要集中在 Toll 和 IMD 信号通路,这两条通路均通过激活 NF- κ B 转录因子并将其运到细胞核中,诱导 AMP 和其他效应分子基因的表达^[60]。图 1 列举了黑腹果蝇 4 条免疫信号通路及免疫相关基因。

2.2.1 Toll 信号通路

Toll 通路是一条在进化上保守的信号通路,在昆虫发育和免疫方面均起重要作用^[38]。在 Toll 信号通路中,模式识别蛋白 GNBP1 和 PGRP-SA/SD 与病原物结合后,激活胞外细胞因子 SPZ (spätzle-like proteins)与细胞膜上的受体—Toll 受体结合,致使

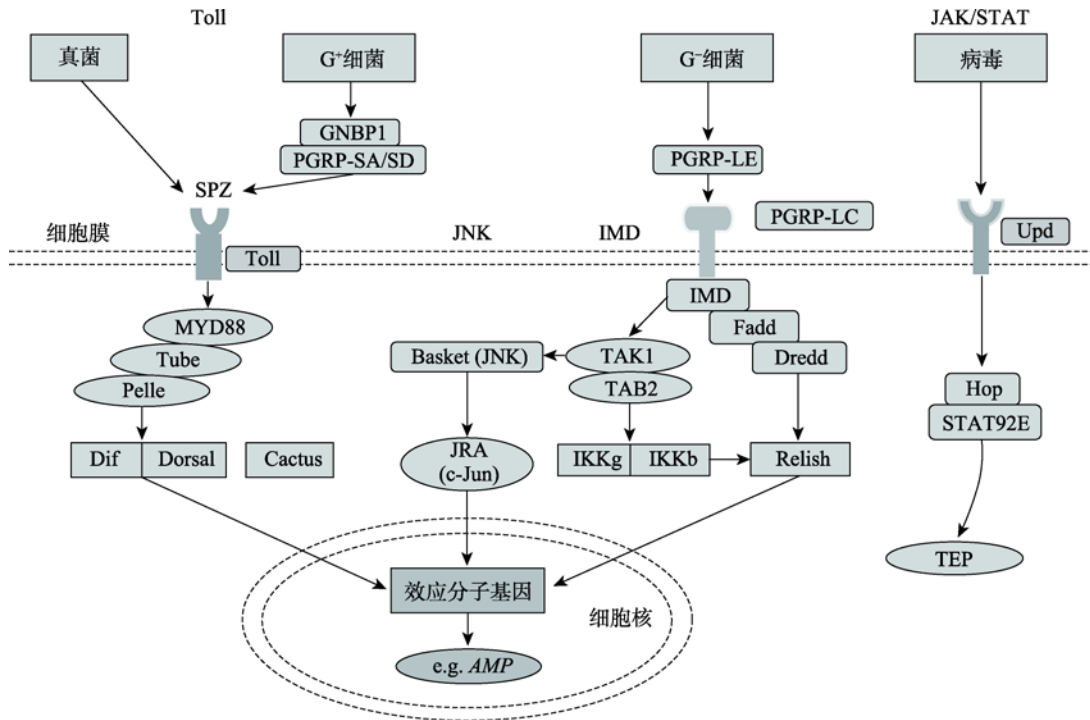


图1 果蝇免疫信号通路(Toll、IMD、JNK、JAK/STAT)及免疫相关基因

Fig. 1 Immune signaling pathways (Toll, IMD, JNK, JAK/STAT) and immune-related genes of *Drosophila melanogaster*

果蝇体液免疫主要包括 Toll、IMD、JNK、JAK/STAT 等 4 条信号通路。IMD 和 Toll 信号通路可激活 NF- κ B 转录因子, 诱导抗菌肽基因的表达; JNK 信号通路也可激活抗菌肽基因的表达^[25]。参与果蝇 Toll 信号通路的免疫相关基因主要包括 Toll、MYD88、Tube、Pelle、Dif、Dorsal、Cactus 和 AMP 等; 参与果蝇 IMD 信号通路的免疫相关基因主要包括 PGRP-LE、IMD、Fadd、Dredd、Relish、TAK1、TAB2、IKKg、IKKb 和 AMP 等; 参与果蝇 JAK/STAT 信号通路的免疫相关基因主要包括 Hop、STAT92E 和 TEP 等; 参与果蝇 JNK 信号通路的免疫相关基因主要包括 TAK1、Basket、JRA、AMP 等^[13, 25, 40]。

胞浆蛋白(MyD88、Tube、Pelle)及其他物质在胞内聚集^[6, 59]。随后, 抑制因子 Cactus 发生磷酸化, 再通过水解后与 NF- κ B 转录因子 Dif/Dorsal 分开, Dif/Dorsal 进入细胞核诱导 AMP 及其他效应分子基因的表达(图1)^[65]。该通路涉及一系列免疫相关基因, 主要包括 Toll、SPZ 和 MyD88 等。

Toll 基因编码的跨膜蛋白受体是衔接胞外和胞内信号的纽带。在果蝇基因组中已鉴定到 9 个 Toll, 分别是 Toll、Toll3-9 和 18-wheeler^[6, 66]。研究发现, 不同 Toll 在功能方面存在一定的差异: Toll2 与宿主对细菌的细胞免疫应答相关; Toll 和 Toll5 参与体液免疫, 诱导 AMP 表达^[66]。除果蝇外, 在赤拟谷盗、家蚕、豌豆蚜等昆虫中分别鉴定到 9 个、14 个和 7 个 Toll^[16]。家蚕编码受体蛋白 Toll9 的基因包括 Toll9-1 和 Toll9-2^[67, 68]。利用大肠杆菌或白僵菌感染家蚕后, 肠道中的 Toll9-1 表达上调, 表明 Toll9-1 很

可能参与家蚕免疫应答^[67]。BmToll9-2 的表达在 LPS 或大肠杆菌处理后均上调, 推测该基因可能参与昆虫 Toll 受体对病原物的识别^[69]。SPZ 是参与 Toll 信号通路的另一类关键免疫相关基因, 该基因编码一种作用于 Toll 受体的神经营养蛋白样细胞因子(胞外), 并且对 AMP 的表达起关键作用。目前, 在果蝇中鉴定到 6 个 SPZ, 家蚕中鉴定到 3 个, 且 BmSPZ 与果蝇 SPZ 功能相似^[40, 70]。MyD88 编码一种作用于 Toll 受体的胞内配体, 与 SPZ 一样广泛存在于所有物种^[60]。

此外, Toll 信号通路还存在一些编码 NF- κ B 转录因子基因, 如 Dorsal 等, 它们与 AMP 启动子元件结合, 诱导 AMP 表达^[6]。此外, 该通路还存在一些参与通路调控的基因。WntD 作为一种细胞因子, 负责调节果蝇中两种主要的 NF- κ B 途径; WntD 编码蛋白是 Toll 信号通路分泌的抑制剂, 主要在果蝇

胚胎时期对 Toll 信号通路起调控作用,也可调控成蝇阶段的 IMD 信号通路^[29]。

2.2.2 IMD 信号通路

IMD 信号通路是通过果蝇隐性突变体(*imd*)观察 *AMP* 表达情况时被发现的^[71]。IMD 信号通路可有效抵御革兰氏阴性菌的侵染,对 *AMP* 表达起调控作用。果蝇的 IMD 信号通路与哺乳动物的 TNFR (tumor necrosis factor receptor)信号通路类似,同时与哺乳动物的 TLR(toll-like receptor)信号通路也有相似之处^[72]。在 IMD 信号通路中, PAMP 先与 PGRP-LE 结合,再与胞外受体 PGRP-LC 结合,激活通路。通过 IMD/Fadd/Dredd 等诱导胞内信号转导,IMD 激活 TAK1, TAK1 与 I κ B 激酶复合物(IKK) b/y、Fadd 和 Dredd 共同将 NF- κ B 转录因子 Relish 激活^[6, 20]。Relish 转运到细胞核内,诱导 *AMP* 及其他效应分子基因的表达(图 1)^[6]。在 IMD 通路中,已鉴定到许多关键的免疫相关基因,如 *IMD*、*TAK1* 和 *Fadd* 等,它们共同发挥免疫功能^[6, 25, 73]。

目前,人们对果蝇 IMD 信号通路介导的 AMPs 应答已有较全面的认识,对基因功能的理解也不断深入^[62]。通过对果蝇全基因组的分析发现,果蝇中存在 *Fadd*、*Relish* 和 *IMD* 等 IMD 信号通路的关键基因^[74]。*IMD* 编码含有致死结构域的蛋白质,类似于哺乳动物 PIP (prolactin induced protein)蛋白^[6]。*IMD* 不仅诱导 *AMP* 表达,参与天然免疫;还诱导细胞凋亡的发生^[59, 61]。在冈比亚按蚊和家蚕等昆虫中,也发现了一些与果蝇 IMD 信号通路关键基因的同源基因^[19, 21, 40],但蜱螨(*Tetranychus*、*Metaseiulus* 和 *Ixodes*)和豌豆蚜体内却缺失大量 IMD 信号通路的关键基因^[20, 60, 75]。*Relish* 是 IMD 信号通路中另一个关键基因,可诱导 *AMP* 及其他效应分子基因的表达,已在果蝇和赤拟谷盗等多种昆虫中鉴定到该基因^[40, 60]。此外,果蝇 *Dnr1* 也参与天然免疫(包括 IMD 信号通路等)和细胞凋亡^[76]。Li 等^[28]在白纹伊蚊(*Aedes albopictus*)中鉴定出 *Dnr1* 同源基因 *AaDnr1* *AaDnr1* 编码 N 末端含有 FERM 结构域和 C 末端含有 RING 结构域的假定蛋白;利用热灭活的大肠杆菌 DH5 α 分别侵染 C6/36 细胞 2 h、8 h、16 h 和 24 h 后,侵染处理细胞的 *Aadnr1* 转录水平均较对照明显降低,

Aaceca 转录水平明显上升,表明 *AaDnr1* 可能参与 IMD 信号通路。此外,还存在一些负反馈调节 IMD 信号通路的基因,如 *Pirk*。*Pirk* 蛋白与 PGRP-LC、PCR-LE 和 IMD 途径的衔接蛋白相互作用,中断受体复合物的信号转导^[62],干扰昆虫免疫应答反应。

2.2.3 JAK/STAT 和 JNK 信号通路

JAK/STAT 是一条由细胞因子激活的免疫信号通路,在动物中高度保守^[77, 78]。JAK/STAT 信号通路在果蝇中首次被发现,调节免疫应答及多种发育过程^[78]。JAK/STAT 通路在人体免疫中也极其重要,其介导的胞内信号对干扰素、白细胞介素以及其他细胞因子和生长因子产生免疫应答^[78, 79]。果蝇中存在 3 类细胞因子未配对的分子(Upd1、Upd2 和 Upd3),它们可激活 JAK-STAT 信号通路^[78]。Upd 与跨膜受体 Dome 结合后,JAK-STAT 信号通路被激活,然后 Dome 通过 JAK 途径将信号传递给激酶 Hop 和 STAT92E,激活靶基因的转录(图 1)^[56, 79]。虽然对昆虫天然免疫进行了大量研究,但 JAK/STAT 信号通路作为昆虫先天免疫的重要信号转导通路,其相关研究仍较少。目前,对 JAK/STAT 信号通路的研究主要集中在果蝇、冈比亚按蚊和家蚕等。果蝇基因组中参与 JAK/STAT 信号通路的基因包括 *Hop*、*STAT92E* 和 *Upd1-3* 等^[80]。在家蚕中也鉴定到 *Hop* 和 *STAT*,但未鉴定到 *Upd1-3*^[68]。*BmHop* 编码的蛋白可能是一种 JAK 激酶,可磷酸化 *BmSTAT* 转录因子,从而激活靶基因转录^[81]。JAK/STAT 信号通路还包括一些调节基因,如 *SOCS* (suppressor of cytokine signaling gene)和 *PIAS* (protein inhibitor of activated STAT gene)^[82, 83]。*BmSOCS*、*BmPIAS1* 和 *BmPIAS2* 对家蚕 JAK/STAT 信号通路起负反馈作用^[81]。*SOCS* 是 JAK/STAT 信号通路的负调节基因,包括 *CIS* 和 *SOCS1-7*,它们主要分布在细胞质中,通过与靶基因结合而发挥作用^[84]。*PIAS* 可激活 *STAT* 的抑制蛋白,其编码蛋白可与许多其他蛋白质互作^[81]。JAK/STAT 信号通路的激活与抑制,还与 Toll 通路的部分基因有一定的联系,如 *SPZ* 等不仅可作为 Toll 信号通路的关键基因,还可调控 JAK/STAT 信号通路^[85, 86]。JNK 信号通路是一种从哺乳动物到昆虫均高度保守的有分丝裂激活的蛋白激酶 MAPK (mitogen-acti-

vated protein kinase)途径,但人们对昆虫 JNK 信号通路的了解还很少^[87]。在果蝇和冈比亚按蚊中,已经鉴定到 5 种参与 JNK 信号通路的同源基因,即 *hep*、*JNK/basket*、*puc*、*jun* 和 *fos*^[88, 89]。*JNK* 编码的 MAP 激酶是该信号通路的核心,可被 MAPK 激酶激活^[87]。*TAK1* 是 IMD 信号通路的关键基因,它还可激活 JNK 信号途径的一些成员如 Basket,致使 NF- κ B 转录因子 Relish 转运到细胞核内,诱导 AMP 及其他效应分子基因的表达^[6]。

2.3 细胞免疫

细胞免疫主要包括血细胞介导的一系列反应,如吞噬作用、包裹作用和集结作用等。昆虫细胞免疫过程概括为:昆虫遭受病原物侵染时,其外表皮先发挥作用;接着 PRRs 与 PAMP 结合,在血腔中引发细胞免疫,抵御病原物(图 2)^[29, 58, 90]。吞噬作用是指由血细胞介导,吞噬一些比自身细胞小的颗粒

如细菌和病毒的细胞免疫过程,而较大的病原物则通过包裹和集结作用清除。

2.3.1 吞噬作用

吞噬作用在进化上高度保守,较小的病原物入侵时即可启动吞噬过程。该过程包括蛋白的识别、吞噬和破坏病原体等,由血细胞介导完成^[90]。吞噬作用的发生依赖一些可识别病原物的受体如 PRRs 等,病原物被昆虫表面受体识别后,受体被激活,诱导胞间信号级联反应,完成对病原物的吞噬^[91, 92]。在果蝇中,血细胞有 3 种类型,但吞噬作用主要由浆细胞介导完成^[93];而家蚕中,主要是粒细胞参与吞噬^[94]。吞噬是一种快速的反应,如蚊子在病原体入侵的几秒内会通过血细胞对其进行吞噬。吞噬作用还可清除昆虫体内的凋亡小体^[95]。

TEP1 是第一个被发现的参与细胞吞噬的基因,*TEP* 在昆虫中以家族的形式存在。在冈比亚按蚊中

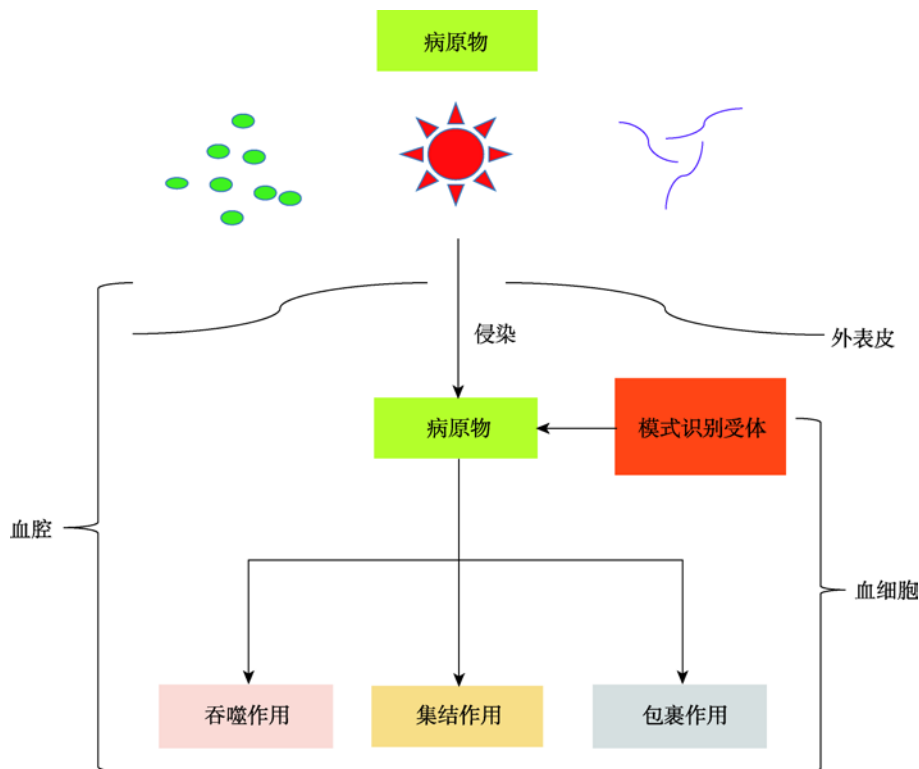


图 2 昆虫细胞免疫

Fig. 2 Insect cellular immunity

昆虫通过吞噬作用、集结作用和包裹作用抵御病原物。吞噬作用:发生在在血腔,由血细胞介导完成吞噬细胞表面受体被相应配体的激活,接着吞噬细胞与病原物发声一系列反应,最终病原体被吞噬;包裹和集结作用涉及到血细胞的聚集及黑化作用,病原物被包裹在囊中,最终被杀死。

鉴定到了 19 个 *TEP*(*AgTEP1-19*), 其中对 *AgTEP1* 的研究最为详细^[96]。*AgTEP1* 可促进吞噬细胞对细菌和真菌的摄食, 此外, 还可结合在线虫(*Caenorhabditis elegans*)表面促进其溶解和黑化^[97]。Stroschein-Stevenson 等^[98]在果蝇基因组中也发现了 *TEP* 基因家族, 该家族由 6 个基因(*TEP1-TEP6*)组成, 其中 *TEP5* 不表达。Moita 等^[99]发现 *TEP1* 和 *TEP2* 对吞噬细菌是必须的; *TEP2*、*TEP3* 和 *TEP6* 能分别与大肠杆菌、金黄色葡萄球菌和白色念珠菌结合, 促进吞噬。*Hemolin* 是另一个参与细胞吞噬的免疫相关基因, 为鳞翅目昆虫所特有^[100]。*Hemolin* 作为调理素蛋白, 通过调节病原物与血细胞的结合, 抑制血细胞的凝集, 强化吞噬作用, 更有效地清除病原物。另外, *Hemolin* 对昆虫的胚胎发育也不可或缺^[100]。

2.3.2 集结和包裹作用

集结和包裹作用是昆虫中重要的防御机制, 它们允许将免疫应答定位到损伤部位以迅速清除病原物。包裹作用指由血细胞介导的结合体积较大病原物如寄生虫、原生动物和线虫等的免疫应答过程, 血细胞通过在病原物周围形成层层膜将异物包裹, 裹在囊中的病原物会被昆虫体内产生的活性氧自由基(reactive oxygen species, ROS)和活性氮自由基(reactive nitrogenspecies, RNS)毒死或窒息而死^[38, 92]或最终黑化^[38, 101]。集结作用与包裹作用类似, 指血细胞粘附、聚集在细菌表面, 通过黑化或非黑化结节的形成对病原物产生应答^[90]。结节的形成可能是外源凝集素介导的, 但这一观点还没有令人信服的依据。已有一些研究发现, 类花生酸类物质介导昆虫的集结作用, 如氧化酚酶(phenoloxidase, PO)和多巴脱羧酶(dopa decarboxylase, Ddc)参与果蝇血细胞的集结^[102]。集结和包裹作用也需要 *TEP1* 等, 一旦异物被识别, 非粘附性血细胞会变成粘附性血细胞形成包裹^[90, 103, 104]。集结和包裹作用均伴随黑化反应, 而黑化反应需要多巴脱羧酶等的参与^[102]。

3 结语与展望

随着基因组测序技术的快速发展, 目前已发现并鉴定到了大量的昆虫免疫相关基因^[105, 106]。转录

组学、RNA 干扰技术和转基因技术的广泛应用, 极大加深了人们对昆虫天然免疫分子机制的认识^[24]。然而, 对于已鉴定到的大部分昆虫免疫相关基因的功能及调控机制仍不完全清楚, 且目前有关免疫相关基因的研究主要集中在果蝇、家蚕和蚊子等模式昆虫, 对农业害虫等的研究还比较匮乏。目前, 害虫严重威胁着人类健康与农牧业生产, 对昆虫天然免疫系统的研究可为寻找害虫防治新方法提供了新的突破口^[107]。昆虫天然免疫相关基因及其分子机制的研究, 今后还需重点开展两方面的工作: 一是利用生物信息学手段继续挖掘关键基因, 利用基因编辑(如 CRISPR-Cas9)、转基因等技术, 系统、深入挖掘这些基因的功能及相关免疫信号通路, 明确昆虫应对感染的分子机制, 揭示昆虫免疫系统的进化过程; 二是对重要害虫和天敌昆虫基因组进行测序分析, 全面揭示天然免疫系统在害虫生态适应中的作用机制, 为开发害虫防控新策略提供参考。此外, 昆虫天然免疫机制与哺乳动物(包括人类)具有一定的相似性, 深入理解昆虫天然免疫的分子机制, 可为人类疾病的动态监测以及炎症性疾病、感染性疾病和癌症等的预防及治疗提供参考^[6, 7, 108-111]。

参考文献(References):

- [1] Mayhew PJ. Why are there so many insect species? Perspectives from fossils and phylogenies. *Biol Rev*, 2007, 82(3): 425-454. [DOI]
- [2] Footitt RG, Adler PH. Insect Biodiversity: Science and Society. West Sussex: John Wiley & Sons, Ltd, 2017: 9-25. [DOI]
- [3] Robinson GE, Hackett KJ, Purcell-Miramontes M, Brown SJ, Evans JD, Goldsmith MR, Lawson D, Okamuro J, Robertson HM, Schneider DJ. Creating a buzz about insect genomes. *Science*, 2011, 331(6023): 1386. [DOI]
- [4] Stork NE, McBroom J, Gely C, Hamilton AJ. New approaches narrow global species estimates for beetles, insects, and terrestrial arthropods. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, 112(24): 7519-7523. [DOI]
- [5] 康乐. 神奇的昆虫. 大自然, 2016(4): 1. [DOI]
- [6] Lemaitre B, Hoffmann J. The host defense of *Drosophila melanogaster*. *Annu Rev Immunol*, 2007, 25(1): 697-743. [DOI]

- [7] Kowalevsky A. Ein beitrüge zur kenntniss des exkretions organen. *Biol Zentralbl*, 1887, 6: 125–144. [DOI]
- [8] Cuenot L. Etudes physiologiques sur les orthopteres. *Arch Biol*, 1927, 14: 293–341. [DOI]
- [9] Metalnikov S. Infection Microbienne et L'immunité chez la Mite des Abeilles *Galleria mellonella*. Paris: Masson, 1927. [DOI]
- [10] Paillot A. L'immunité naturelle chez les insectes. *CR Acad Sci Paris*, 1919, 169: 202–204. [DOI]
- [11] Boman HG, Hultmark D. Cell-free immunity in insects. *Annu Rev Microbiol*, 1987, 41(1): 103–126. [DOI]
- [12] Lemaitre B, Nicolas E, Michaut L, Reichhart JM, Hoffmann JA. The dorsoventral regulatory gene cassette *spätzle/Toll/cactus* controls the potent antifungal response in *Drosophila* adults. *Cell*, 1996, 86(6): 973–983. [DOI]
- [13] Adams MD, Celniker SE, Holt RA, Evans CA, Gocayne JD, Amanatides PG, Scherer SE, Li PW, Hoskins RA, Galle RF, George RA, Lewis SE, Richards S, Ashburner M, Henderson SN, Sutton GG, Wortman JR, Yandell MD, Zhang Q, Chen LX, Brandon RC, Rogers YHC, Blazej RG, Champe M, Pfeiffer BD, Wan KH, Doyle C, Baxter EG, Helt G, Nelson CR, Gabor GL, Abril JF, Agbayani A, An HJ, Andrews-Pfannkoch C, Baldwin D, Ballew RM, Basu A, Baxendale J, Bayraktaroglu L, Beasley EM, Beeson KY, Benos PV, Berman BP, Bhandari D, Bolshakov S, Borkova D, Botchan MR, Bouck J, Brokstein P, Brottier P, Burtis KC, Busam DA, Butler H, Cadieu E, Center A, Chandra I, Cherry JM, Cawley S, Dahlke C, Davenport LB, Davies P, De Pablos B, Delcher A, Deng ZM, Mays AD, Dew I, Dietz SM, Dodson K, Doup LE, Downes M, Dugan-Rocha S, Dunkov BC, Dunn P, Durbin KJ, Evangelista CC, Ferraz C, Ferreira S, Fleischmann W, Fosler C, Gabrielian AE, Garg NS, Gelbart WM, Glasser K, Glodek A, Gong FC, Gorrell JH, Gu ZP, Guan P, Harris M, Harris NL, Harvey D, Heiman TJ, Hernandez JR, Houck J, Hostin D, Houston KA, Howland TJ, Wei MH, Ibegwam C, Jalali M, Kalush F, Karpen GH, Ke ZX, Kennison JA, Ketchum KA, Kimmel BE, Kodira CD, Kraft C, Kravitz S, Kulp D, Lai ZW, Lasko P, Lei YD, Levitsky AA, Li JY, Li ZY, Liang Y, Lin XY, Liu XJ, Mattei B, McIntosh TC, McLeod MP, McPherson D, Merkulov G, Milshina NV, Mobarri C, Morris J, Moshrefi A, Mount SM, Moy M, Murphy B, Murphy L, Muzny DM, Nelson DL, Nelson DR, Nelson KA, Nixon K, Nusskern DR, Pacleb JM, Palazzolo M, Pittman GS, Pan S, Pollard J, Puri V, Reese MG, Reinert K, Remington K, Saunders RDC, Scheeler F, Shen H, Shue BC, Sidén-Kiamos I, Simpson M, Skupski MP, Smith T, Spier E, Spradling AC, Stapleton M, Strong R, Sun E, Svirskas R, Tector C, Turner R, Venter E, Wang AH, Wang X, Wang ZY, Wassarman DA, Weinstock GM, Weissenbach J, Williams SM, Woodage T, Worley KC, Wu D, Yang S, Yao QA, Ye J, Yeh RF, Zaveri JS, Zhan M, Zhang GR, Zhao Q, Zheng LS, Zheng XH, Zhong FN, Zhong WY, Zhou XJ, Zhu SP, Zhu XH, Smith HO, Gibbs RA, Myers EW, Rubin GM, Venter JC. The genome sequence of *Drosophila melanogaster*. *Science*, 2000, 287(5461): 2185–2195. [DOI]
- [14] Xanthopoulos KG, Lee JY, Gan R, Kockum K, Faye I, Boman HG. The structure of the gene for *cecropin B*, an antibacterial immune protein from *Hyalophora cecropia*. *Eur J Biochem*, 1988, 172(2): 371–376. [DOI]
- [15] Bulet P, Stöcklin R. Insect antimicrobial peptides: structures, properties and gene regulation. *Protein Pept Lett*, 2010, 12(1): 3–11. [DOI]
- [16] Gerardo NM, Altincicek B, Anselme C, Atamian H, Barribeau SM, De Vos M, Duncan EJ, Evans JD, Gabaldón T, Ghanim M, Heddi A, Kaloshian I, Latorre A, Moya A, Nakabachi A, Parker BJ, Pérez-Brocail V, Pignatelli M, Rahbé Y, Ramsey JS, Spragg CJ, Tamames J, Tamarit D, Tamborindeguy C, Vincent-Monegat C, Vilcinskis A. Immunity and other defenses in pea aphids, *Acyrtosiphon pisum*. *Genome Biol*, 2010, 11(2): R21. [DOI]
- [17] Tanaka H, Ishibashi J, Fujita K, Nakajima Y, Sagisaka A, Tomimoto K, Suzuki N, Yoshiyama M, Kaneko Y, Iwasaki T, Sunagawa T, Yamaji K, Asaoka A, Mita K, Yamakawa M. A genome-wide analysis of genes and gene families involved in innate immunity of *Bombyx mori*. *Insect Biochem Mol Biol*, 2008, 38(12): 1087–1110. [DOI]
- [18] Kanost MR, Arrese EL, Cao XL, Chen YR, Chellapilla S, Goldsmith MR, Grosse-Wilde E, Heckel DG, Hernon N, Jiang HB, Papanicolaou A, Qu JX, Soulages JL, Vogel H, Walters J, Waterhouse RM, Ahn SJ, Almeida FC, An CJ, Aqrabi P, Bretschneider A, Bryant WB, Bucks S, Chao H, Chevignon G, Christen JM, Clarke DF, Dittmer NT, Ferguson LCF, Gavelou S, Gordon KHJ, Gunaratna RT, Han Y, Hauser F, He Y, Heide-Fischer H, Hirsh A, Hu YX, Jiang HB, Kalra D, Klinner C, König C, Kovar C, Kroll AR, Kuwar SS, Lee SL, Lehman R, Li K, Li ZF, Liang HQ, Lovelace S, Lu ZQ, Mansfield JH, McCulloch KJ, Mathew T, Morton B,

- Muzny DM, Neunemann D, Onger F, Pauchet Y, Pu LL, Pyrousis I, Rao XJ, Redding A, Roesel C, Sanchez-Gracia A, Schaack S, Shukla A, Tetreau G, Wang Y, Xiong GH, Traut W, Walsh TK, Worley KC, Wu D, Wu WB, Wu YQ, Zhang XF, Zou Z, Zucker H, Briscoe AD, Burmester T, Clem RJ, Feyereisen R, Grimmelikhuijzen CJP, Hamodrakas SJ, Hansson BS, Huguet E, Jermin LS, Lan Q, Lehman HK, Lorenzen M, Merzendorfer H, Michalopoulos I, Morton DB, Muthukrishnan S, Oakeshott JG, Palmer W, Park Y, Passarelli AL, Rozas J, Schwartz LM, Smith W, Southgate A, Vilcinskis A, Vogt R, Wang P, Werren J, Yu XQ, Zhou JJ, Brown SJ, Scherer SE, Richards S, Blissard GW. Multifaceted biological insights from a draft genome sequence of the tobacco hornworm moth, *Manduca sexta*. *Insect Biochem Mol Biol*, 2016, 76: 118–147. [DOI]
- [19] Christophides GK, Zdobnov E, Barillas-Mury C, Birney E, Blandin S, Blass C, Brey PT, Collins FH, Danielli A, Dimopoulos G, Hetru C, Hoa NT, Hoffmann JA, Kanzok SM, Letunic I, Levashina EA, Loukeris TG, Lycett G, Meister S, Michel K, Moita LF, Müller HM, Osta MA, Paskewitz SM, Reichhart JM, Rzhetsky A, Troxler L, Vernick KD, Vlachou D, Volz J, von Mering C, Xu JN, Zheng LB, Bork P, Kafatos FC. Immunity-related genes and gene families in *Anopheles gambiae*. *Science*, 2002, 298(5591): 159–165. [DOI]
- [20] Waterhouse RM, Kriventseva EV, Meister S, Xi ZY, Alvarez KS, Bartholomay LC, Barillas-Mury C, Bian GW, Blandin S, Christensen BM, Dong YM, Jiang HB, Kanost MR, Koutsos AC, Levashina EA, Li JY, Ligoxygakis P, Maccallum RM, Mayhew GF, Mendes A, Michel K, Osta MA, Paskewitz S, Shin SW, Vlachou D, Wang LH, Wei WQ, Zheng LB, Zou Z, Severson DW, Raikhel AS, Kafatos FC, Dimopoulos G, Zdobnov EM, Christophides GK. Evolutionary dynamics of immune-related genes and pathways in disease-vector mosquitoes. *Science*, 2007, 316(5832): 1738–1743. [DOI]
- [21] Cheng TC, Xia YQ, Xu PZ, Tan X, Fang T, Xiang ZH. Identification and comparative analysis of immune-related genes and signaling pathways in the silkworm, *Bombyx mori*. *Acta Entomol Sinica*, 2009, 52(3): 235–245. [DOI]
- [22] Evans JD, Aronstein K, Chen YP, Hetru C, Imler JL, Jiang H, Kanost M, Thompson GJ, Zou Z, Hultmark D. Immune pathways and defence mechanisms in honey bees *Apis mellifera*. *Insect Mol Biol*, 2006, 15(5): 645–656. [DOI]
- [23] Keehn NLP, Rolff J, Theopold U, Wheat CW. Insect antimicrobial defences: a brief history, recent findings, biases, and a way forward in evolutionary studies. *Advances in Insect Physiology*, 2017, 52: 1–33. [DOI]
- [24] Yin CL, Li MZ, He K, Ding SM, Guo DH, Xi Y, Li F. The progress of insect genomic research and the gene database. *J Environ Entomol*, 2017, 39(1): 1–18.
尹传林, 李美珍, 贺康, 丁思敏, 郭殿豪, 席羽, 李飞. 昆虫基因组及数据库研究进展. *环境昆虫学报*, 2017, 39(1): 1–18. [DOI]
- [25] Imler JL. Overview of *Drosophila* immunity: a historical perspective. *Dev Comp Immunol*, 2014, 42(1): 3–15. [DOI]
- [26] Lee KA, Kim B, Bhin J, Kim DH, You H, Kim EK, Kim SH, Ryu JH, Hwang D, Lee WJ. Bacterial uracil modulates *Drosophila* DUOX-dependent gut immunity via hedgehog-induced signaling endosomes. *Cell Host Microbe*, 2015, 17(2): 191–204. [DOI]
- [27] Papanicolaou A, Schetelig MF, Arensburger P, Atkinson PW, Benoit JB, Bourtzis K, Castañera P, Cavanaugh JP, Chao H, Childers C, Curtil I, Dinh H, Doddapaneni H, Dolan A, Dugan S, Friedrich M, Gasperi G, Geib S, Georgakilas G, Gibbs RA, Giers SD, Gomulski LM, González-Guzmán M, Guillem-Amat A, Han Y, Hatzigeorgiou AG, Hernández-Crespo P, Hughes DS, Jones JW, Karagkouni D, Koskinioti P, Lee SL, Malacrida AR, Manni M, Mathiopoulos K, Meccariello A, Murali SC, Murphy TD, Muzny DM, Oberhofer G, Ortego F, Paraskevopoulou MD, Poelchau M, Qu JX, Reczko M, Robertson HM, Rosendale AJ, Rosselot AE, Saccone G, Salvemini M, Savini G, Schreiner P, Scolari F, Siciliano P, Sim SB, Tsiamis G, Ureña E, Vlachos IS, Werren JH, Wimmer EA, Worley KC, Zacharopoulou A, Richards S, Handler AM. The whole genome sequence of the Mediterranean fruit fly, *Ceratitis capitata* (Wiedemann), reveals insights into the biology and adaptive evolution of a highly invasive pest species. *Genome Biol*, 2016, 17(1): 192. [DOI]
- [28] Li XM, Meng K, Qiao JL, Liu H, Zhong CY, Liu QZ. Identification of *Aadnr1*, a novel gene related to innate immunity and apoptosis in *Aedes albopictus*. *Gene*, 2016, 587(1): 18–26. [DOI]
- [29] Lamiab O, Meignin C, Imler JL. WntD and diedel: two immunomodulatory cytokines in *Drosophila* immunity. *Fly*, 2016, 10(4): 187–194. [DOI]
- [30] Jang IH, Nam HJ, Lee W. CLIP-domain serine proteases in *Drosophila* innate immunity. *BMB Rep*, 2008, 41(2): 65–69. [DOI]

- 102–107. [DOI]
- [31] Zou Z, Evans JD, Lu ZQ, Zhao PC, Williams M, Sumathipala N, Hetru C, Hultmark D, Jiang HB. Comparative genomic analysis of the *Tribolium* immune system. *Genome Biol*, 2007, 8(8): R177. [DOI]
- [32] St Pierre SE, Ponting L, Stefancsik R, McQuilton P, Consortium FB. FlyBase 102—advanced approaches to interrogating FlyBase. *Nucleic Acids Res*, 2014, 42(D1): D780–D788. [DOI]
- [33] Zhang LL, Li L, Guo XM, Litman GW, Dishaw LJ, Zhang GF. Massive expansion and functional divergence of innate immune genes in a protostome. *Sci Rep*, 2015, 5: 8693. [DOI]
- [34] Kafatos F, Waterhouse R, Zdobnov E, Christophides G. Comparative genomics of insect immunity. In: Rolff J, Reynolds SE, eds. *Insect Infection and Immunity: Evolution, Ecology, and Mechanisms*. Washington, DC: Oxford University Press, 2009. [DOI]
- [35] Yi H, Chowdhury M, Huang YD, Yu XQ. Insect antimicrobial peptides and their applications. *Appl Microbiol Biot*, 2014, 98(13): 5807–5822. [DOI]
- [36] Wang Y, Jiang HB. Prophenoloxidase activation and antimicrobial peptide expression induced by the recombinant microbe binding protein of *Manduca sexta*. *Insect Biochem Mol Biol*, 2017, 83: 35–43. [DOI]
- [37] Dudzic JP, Dudzic S, Ueda R, Bergman CM, Lemaitre B. *Drosophila* innate immunity: regional and functional specialization of prophenoloxidases. *BMC Biology*, 2015, 13(1): 81. [DOI]
- [38] Hillyer JF. Insect immunology and hematopoiesis. *Dev Comp Immunol*, 2016, 58: 102–118. [DOI]
- [39] Mussabekova A, Daeflner L, Imler JL. Innate and intrinsic antiviral immunity in *Drosophila*. *Cell Mol Life Sci*, 2017, 74(11): 2039–2054. [DOI]
- [40] Viljakainen L. Evolutionary genetics of insect innate immunity. *Brief Funct Genomics*, 2015, 14(6): 407–412. [DOI]
- [41] Buchon N, Silverman N, Cherry S. Immunity in *Drosophila melanogaster*—from microbial recognition to whole-organism physiology. *Nat Rev Immunol*, 2014, 14(12): 796–810. [DOI]
- [42] Ghosh J, Lun CM, Majeske AJ, Sacchi S, Schrankel CS, Smith LC. Invertebrate immune diversity. *Dev Comp Immunol*, 2011, 35(9): 959–974. [DOI]
- [43] Sackton TB, Lazzaro BP, Schlenke TA, Evans JD, Hultmark D, Clark AG. Dynamic evolution of the innate immune system in *Drosophila*. *Nat Genet*, 2007, 39(12): 1461–1468. [DOI]
- [44] Xia XF, Yu LY, Xue MQ, Yu XQ, Vasseur L, Gurr GM, Baxter SW, Lin HL, Lin JH, You MS. Genome-wide characterization and expression profiling of immune genes in the diamondback moth, *Plutella xylostella* L. *Sci Rep*, 2015, 5: 9877. [DOI]
- [45] Bechsgaard J, Vanthournout B, Funch P, Vestbo S, Gibbs RA, Richards S, Sanggaard KW, Enghild JJ, Bilde T. Comparative genomic study of arachnid immune systems indicates loss of beta-1,3-glucanase-related proteins and the immune deficiency pathway. *J Evol Biol*, 2016, 29(2): 277–291. [DOI]
- [46] Werren JH, Richards S, Desjardins CA, Niehuis O, Gadau J, Colbourne JK, The Nasonia Genome Working Group. Functional and evolutionary insights from the genomes of three *Parasitoid nasonia* species. *Science*, 2010, 327(5963): 343–348. [DOI]
- [47] Xiao JH, Yue Z, Jia LY, Yang XH, Niu LH, Wang Z, Zhang P, Sun BF, He SM, Li Z, Xiong TL, Xin W, Gu HF, Wang B, Werren JH, Murphy RW, Wheeler D, Niu LM, Ma GC, Tang T, Bian SN, Wang NX, Yang CY, Wang N, Fu YG, Li WZ, Yi SV, Yang XY, Zhou Q, Lu CX, Xu CY, He LJ, Yu LL, Chen M, Zheng Y, Wang SW, Zhao S, Li YH, Yu YY, Qian XJ, Cai Y, Bian LL, Zhang S, Wang JY, Yin Y, Xiao H, Wang GH, Yu H, Wu WS, Cook JM, Wang J, Huang DW. Obligate mutualism within a host drives the extreme specialization of a fig wasp genome. *Genome Biol*, 2013, 14(12): R141. [DOI]
- [48] Kim JH, Min JS, Kang JS, Kwon DH, Yoon KS, Strycharz J, Koh YH, Pittendrigh BR, Clark JM, Lee SH. Comparison of the humoral and cellular immune responses between body and head lice following bacterial challenge. *Insect Biochem Mol Biol*, 2011, 41(5): 332–339. [DOI]
- [49] Otani S, Bos N, Yek SH. Transitional complexity of social insect immunity. *Front Ecol Evol*, 2016, 4: 69. [DOI]
- [50] Barribeau SM, Sadd BM, Du Plessis L, Brown MJ, Buechel SD, Cappelle K, Carolan JC, Christiaens O, Colgan TJ, Erler S, Evans J, Helbing S, Karaus E, Lattorff HM, Marxer M, Meeus I, Näpflin K, Niu J, Schmid-Hempel R, Smaghe G, Waterhouse RM, Yu N, Zdobnov EM, Schmid-Hempel P. A depauperate immune repertoire precedes evolution of sociality in bees. *Genome Biol*, 2015, 16: 83. [DOI]
- [51] López-Urbe MM, Sconiers WB, Frank SD, Dunn RR, Tapy DR. Reduced cellular immune response in social insect lineages. *Biol Lett*, 2016, 12(3): 20150984. [DOI]

- [52] Huang X, Huang YS, Zhang JY, Jiang MX. Interactions of various microbes in insects: a review. *Chin J Biol Control*, 2015, 31(6): 936–945.
黄旭, 黄韵姍, 张静宇, 蒋明星. 昆虫体内不同微生物间互作关系的研究进展. *中国生物防治学报*, 2015, 31(6): 936–945. [DOI]
- [53] Douglas AE. Multiorganismal insects: diversity and function of resident microorganisms. *Annu Rev Entomol*, 2015, 60(1): 17–34. [DOI]
- [54] Rosales C. Cellular and molecular mechanisms of insect immunity. Croatia: InTech, 2017. [DOI]
- [55] Tsakas S, Marmaras VJ. Insect immunity and its signaling: an overview. *Invert Surviv J*, 2010, 7(2): 228–238. [DOI]
- [56] Vanha-Aho LM, Valanne S, Rämetsä M. Cytokines in *Drosophila* immunity. *Immunol Lett*, 2016, 170: 42–51. [DOI]
- [57] Werner T, Liu G, Kang DW, Ekengren S, Steiner H, Hultmark D. A family of peptidoglycan recognition proteins in the fruit fly *Drosophila melanogaster*. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, 97(25): 13772–13777. [DOI]
- [58] Montaña AM, Tsujino F, Takahata N, Satta Y. Evolutionary origin of peptidoglycan recognition proteins in vertebrate innate immune system. *BMC Evol Biol*, 2011, 11(1): 79. [DOI]
- [59] Cao XL, He Y, Hu YX, Wang Y, Chen YR, Bryant B, Clem RJ, Schwartz LM, Blissard G, Jiang HB. The immune signaling pathways of *Manduca sexta*. *Insect Biochem Mol Biol*, 2015, 62: 64–74. [DOI]
- [60] Palmer WJ, Jiggins FM. Comparative genomics reveals the origins and diversity of arthropod immune systems. *Mol Biol Evol*, 2015, 32(8): 2111–2129. [DOI]
- [61] Kurata S. Extracellular and intracellular pathogen recognition by *Drosophila* PGRP-LE and PGRP-LC. *Int Immunol*, 2010, 22(3): 143–148. [DOI]
- [62] Myllymäki H, Valanne S, Rämetsä M. The *Drosophila* imd signaling pathway. *J Immunol*, 2014, 192(8): 3455–3462. [DOI]
- [63] Ramirez JL, Dimopoulos G. The Toll immune signaling pathway control conserved anti-dengue defenses across diverse *Ae. aegypti* strains and against multiple dengue virus serotypes. *Dev Comp Immunol*, 2010, 34(6): 625–629. [DOI]
- [64] Cirimotich CM, Dong YM, Garver LS, Sim S, Dimopoulos G. Mosquito immune defenses against *Plasmodium* infection. *Dev Comp Immunol*, 2010, 34(4): 387–395. [DOI]
- [65] Lindsay SA, Wasserman SA. Conventional and non-conventional *Drosophila* Toll signaling. *Dev Comp Immunol*, 2014, 42(1): 16–24. [DOI]
- [66] Tauszig S, Jouanguy E, Hoffmann JA, Imler JL. Toll-related receptors and the control of antimicrobial peptide expression in *Drosophila*. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, 97(19): 10520–10525. [DOI]
- [67] Liu JS, Smagghe G, Swevers L. Transcriptional response of *BmToll9-1* and RNAi machinery genes to exogenous dsRNA in the midgut of *Bombyx mori*. *J Insect Physiol*, 2013, 59(6): 646–654. [DOI]
- [68] Wu S, Zhang XF, Chen XM, Cao PS, Beerntsen BT, Ling EJ. BmToll9, an arthropod conservative Toll, is likely involved in the local gut immune response in the silkworm, *Bombyx mori*. *Dev Comp Immunol*, 2010, 34(2): 93–96. [DOI]
- [69] Liao WL, Bu XL, Jiang WY, Liu JS. Influence of lipopolysaccharide on the expression of the Toll-like receptor gene *BmToll9-2* in larval *Bombyx mori*. *Acta Entomol Sin*, 2017, 60(4): 372–378.
廖文丽, 卜晓玲, 江婉仪, 刘吉升. 脂多糖对家蚕幼虫 Toll 样受体基因 BmToll9-2 表达的影响. *昆虫学报*, 2017, 60(4): 372–378. [DOI]
- [70] Tanaka H, Yamakawa M. Regulation of the innate immune responses in the silkworm, *Bombyx mori*. *Invertebr Surviv J*, 2011, 8(1): 59–69. [DOI]
- [71] Georgel P, Naitza S, Kappler C, Ferrandon D, Zachary D, Swimmer C, Kopczynski C, Duyk G, Reichhart JM, Hoffmann JA. *Drosophila* immune deficiency (IMD) is a death domain protein that activates antibacterial defense and can promote apoptosis. *Dev cell*, 2001, 1(4): 503–514. [DOI]
- [72] Liu LD, Roberts AA, Ganz T. By IL-1 signaling, monocyte-derived cells dramatically enhance the epidermal antimicrobial response to lipopolysaccharide. *J Immunol*, 2003, 170(1): 575–580. [DOI]
- [73] Hoffmann JA. The immune response of *Drosophila*. *Nature*, 2003, 426(6962): 33–38. [DOI]
- [74] Kim T, Kim YJ. Overview of innate immunity in *Drosophila*. *J Biochem Mol Biol*, 2005, 38(2): 121–127. [DOI]
- [75] Watson FL, Püttmann-Holgado R, Thomas F, Lamar DL, Hughes M, Kondo M, Rebel VI, Schmucker D. Extensive diversity of IG-superfamily proteins in the immune system of insects. *Science*, 2005, 309(5742): 1874–1878. [DOI]
- [76] Deshaies RJ, Joazeiro CA. RING domain E3 ubiquitin

- ligases. *Annual Rev Biochem*, 2009, 78(1): 399–434. [DOI]
- [77] O'Shea JJ, Gadina M, Schreiber RD. Cytokine signaling in 2002: new surprises in the JAK/STAT pathway. *Cell*, 2002, 109(2): S121–S131. [DOI]
- [78] Myllymäki H, Rämet M. JAK/STAT Pathway in *Drosophila* immunity. *Scand J Immunol*, 2014, 79(6): 377–385. [DOI]
- [79] Jupatanakul N, Sim S, Angleró-Rodríguez YI, Souza-Neto J, Das S, Poti KE, Rossi SL, Bergren N, Vasilakis N, Dimopoulos G. Engineered *Aedes aegypti* JAK/STAT pathway-mediated immunity to dengue virus. *PLoS Negl Trop Dis*, 2017, 11(1): e0005187. [DOI]
- [80] Arbouzova NI, Zeidler MP. JAK/STAT signalling in *Drosophila*: insights into conserved regulatory and cellular functions. *Development*, 2006, 133(14): 2605–2616. [DOI]
- [81] Peng JK, Cao GL, Qian Y, Zhang XL, Ma HY, He L, Xue RY, Gong CL. Cloning and sequence analysis of JAK/STAT pathway related major genes of silkworm (*Bombyx mori*). *Sci Agric Sin*, 2012, 45(17): 3592–3601.
- 彭景琨, 曹广力, 钱莹, 张晓丽, 马焕艳, 何蕾, 薛仁宇, 贡成良. 家蚕 JAK/STAT 信号通路相关基因克隆与分析. *中国农业科学*, 2012, 45(17): 3592–3601. [DOI]
- [82] Hombría JC, Brown S. The fertile field of *Drosophila* Jak/STAT signalling. *Curr Biol*, 2002, 12(16): R569–R575. [DOI]
- [83] Harrison DA, Mccoon PE, Binari R, Gilman M, Perrimon N. *Drosophila unpaired* encodes a secreted protein that activates the JAK signaling pathway. *Genes Dev*, 1998, 12(20): 3252–3263. [DOI]
- [84] Cooney RN. Suppressors of cytokine signaling (SOCS): inhibitors of the JAK/STAT pathway. *Shock*, 2002, 17(2): 83–90. [DOI]
- [85] Kingsolver MB, Huang ZJ, Hardy RW. Insect antiviral innate immunity: pathways, effectors, and connections. *J Mol Biol*, 2013, 425(24): 4921–4936. [DOI]
- [86] Souza-Neto JA, Sim S, Dimopoulos G. An Evolutionary conserved function of the JAK-STAT pathway in anti-dengue defense. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106(42): 17841–17846. [DOI]
- [87] Garver LS, De Almeida Oliveira G, Barillas-Mury C. The JNK pathway is a key mediator of *Anopheles gambiae* antiparasitoid immunity. *PLoS Pathog*, 2013, 9(9): e1003622. [DOI]
- [88] Stronach B. Dissecting JNK signaling, one KKKinase at a time. *Dev Dyn*, 2005, 232(3): 575–584. [DOI]
- [89] Horton AA, Wang B, Camp L, Price MS, Arshi A, Nagy M, Nadler SA, Faeder JR, Luckhart S. The mitogen-activated protein kinome from *Anopheles gambiae*: identification, phylogeny and functional characterization of the ERK, JNK and p38 MAP kinases. *BMC Genomics*, 2011, 12: 574. [DOI]
- [90] Dubovskiy IM, Kryukova NA, Glupov VV, Ratcliffe NA. Encapsulation and nodulation in insects. *Inverteb Surv J*, 2016, 13: 229–246. [DOI]
- [91] Williams MJ. *Drosophila* hemopoiesis and cellular immunity. *J Immunol*, 2007, 178(8): 4711–4716. [DOI]
- [92] Nazario-Toole AE, Wu LP. Phagocytosis in insect immunity. *Adv Insect Physiol*, 2017, 52: 35–82. [DOI]
- [93] Lanot R, Zachary D, Holder F, Meister M. Postembryonic hematopoiesis in *Drosophila*. *Dev Biol*, 2001, 230(2): 243–257. [DOI]
- [94] Wang CX. Immune pattern of PGRP and cecropin genes in *Bombyx mori* midgut and fatbody. *J Shanxi Agric Univ (Nat Sci Ed)*, 2014, 34(2): 109–113.
- 王传旭. PGRP 和 Cecropin 基因在家蚕中肠和脂肪体中的免疫模式研究. *山西农业大学学报(自然科学版)*, 2014, 34(2): 109–113. [DOI]
- [95] King JG, Hillyer JF. Infection-induced interaction between the mosquito circulatory and immune systems. *PLoS Pathog*, 2012, 8(11): e1003058. [DOI]
- [96] Levashina EA, Moita LF, Blandin S, Vriend G, Lagueux M, Kafatos FC. Conserved role of a complement-like protein in phagocytosis revealed by dsRNA knockout in cultured cells of the mosquito, *Anopheles gambiae*. *Cell*, 2001, 104(5): 709–718. [DOI]
- [97] Li CZ, Li HY, Xiao B, Chen YG, Wang S, Li K, Yin B, Li SD, He JG. Identification and functional analysis of a TEP gene from a crustacean reveals its transcriptional regulation mediated by NF- κ B and JNK pathways and its broad protective roles against multiple pathogens. *Dev Comp Immunol*, 2017, 70: 45–58. [DOI]
- [98] Stroschein-Stevenson SL, Foley E, O'Farrell PH, Johnson AD. Identification of *Drosophila* gene products required for phagocytosis of *Candida albicans*. *PLoS Biol*, 2005, 4(1): e4. [DOI]
- [99] Moita LF, Wang-Sattler R, Michel K, Zimmermann T, Blandin S, Levashina EA, Kafatos FC. *In vivo* identification of novel regulators and conserved pathways of phagocytosis in *A. gambiae*. *Immunity*, 2005, 23(1): 65–73. [DOI]
- [100] Li FJ, Li YJ, Li WL. Research of Hemolin—an insect

- immune defense molecular. *Life Sci Res*, 2012, 16(1): 90–94.
- 李凤娟, 李亚洁, 李文利. 昆虫免疫防御分子 Hemolin 的研究进展. *生命科学研究*, 2012, 16(1): 90–94. [\[DOI\]](#)
- [101] Parsons B, Foley E. Cellular immune defenses of *Drosophila melanogaster*. *Dev Comp Immunol*, 2016, 58: 95–101. [\[DOI\]](#)
- [102] Strand MR. The insect cellular immune response. *Insect Sci*, 2008, 15(1): 1–14. [\[DOI\]](#)
- [103] Wu S, Ling EJ. Phagocytosis, nodulation and encapsulation in cellular immune responses in insects. *Acta Entomol Sin*, 2009, 52(7): 791–798.
- 吴姗, 凌尔军. 昆虫细胞免疫反应中的吞噬、集结和包囊作用. *昆虫学报*, 2009, 52(7): 791–798. [\[DOI\]](#)
- [104] Marmaras VJ, Lampropoulou M. Regulators and signaling in insect haemocyte immunity. *Cell Signal*, 2009, 21(2): 186–195. [\[DOI\]](#)
- [105] Neyen C, Bretscher AJ, Binggeli O, Lemaitre B. Methods to study *Drosophila* immunity. *Methods*, 2014, 68(1): 116–128. [\[DOI\]](#)
- [106] Jiang L, Zhao P, Cheng TC, Sun Q, Peng ZW, Dang YH, Wu XW, Wang GH, Jin SK, Lin P, Xia QY. A transgenic animal with antiviral properties that might inhibit multiple stages of infection. *Ant Res*, 2013, 98(2): 171–173. [\[DOI\]](#)
- [107] Liu F, Huang WR, Wu K, Qiu ZY, Huang Y, Ling EJ. Exploiting innate immunity for biological pest control. *Adv Insect Physiol*, 2017, 52: 199–230. [\[DOI\]](#)
- [108] Stokes BA, Yadav S, Shokal U, Smith LC, Eleftherianos I. Bacterial and fungal pattern recognition receptors in homologous innate signaling pathways of insects and mammals. *Front Microbiol*, 2015, 6: 19. [\[DOI\]](#)
- [109] 吕鸿声. 昆虫免疫学原理. 上海: 上海科学技术出版社, 2008: 206–313. [\[DOI\]](#)
- [110] Gardiner CM, Mills KHG. The cells that mediate innate immune memory and their functional significance in inflammatory and infectious diseases. *Semin Immunol*, 2016, 28(4): 343–350. [\[DOI\]](#)
- [111] Coustau C, Kurtz J, Moret Y. A novel mechanism of immune memory unveiled at the invertebrate-parasite interface. *Trends Parasitol*, 2016, 32(5): 353–355. [\[DOI\]](#)

(责任编辑: 于黎)