

20 阳冬梅, 罗林儿, 阎凤鸣, 程会文, 周培爱. 科学通报, 1997, **42**(1): 81~84.

21 李绍文. 生态生物化学. 北京: 北京大学出版社. 2001.

22 Green T. R., Ryan C. A. *Science* 1972, **175**: 776~777.

23 Ryan C. A. *Biochemistry*, 1988, **27**: 8 879~8 883.

24 Hilder V. A., Gatehouse A. M. R., Sheeman S. E., Barker R. F., Boulter D. *Nature*, 1987, **330**: 160~163.

25 Baldwin I.T. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 1998, **95**: 8 113~8 118.

26 Baldwin I. T., Halitschke R., Kessler A., Schittko U. *Curr. Opin. Plant Biol.*, 2001, **4**: 351~358.

27 Tumlinson J. H., Turlings T. C. J., Lewis W. J. *Science*, 1990, **250**: 1 251~1 253.

28 Lindroth R. L. *Oecologia (Berl)*, 1989, **81**: 219.

29 Zangerl A. R. *Ecology*, 1993 **74**(1): 47~54.

30 王琛柱, 查利文, 杨奇华. 昆虫学报, 1997, **40**(增): 55~60.

31 Musser R. O., Hum-Musser S. M., Eichenseer H., Peiffer M., Gary E., *et al.* *Nature*, 2002, **416**: 599~600.

32 Li X., Schuler M. A., Berenbaum M. R. *Nature*, 2002, **419** (17): 712~715.

33 Bernays E. A. *BioScience* 1998 **48**: 35~44.

34 董钧锋, 张继红, 王琛柱. 昆虫学报, 2002, **45**(3): 296~300.

35 Zong N., Wang C. Z. *Planta*, 2007, DOI 10.1007/s00425~006~0459~x.

36 宗娜, 王琛柱. 科学通报, 2004, **49**(14): 1 380~1 385.

37 王琛柱, 董钧锋. 科学通报, 2000 **45**(20): 2 209~2 212.

38 Zhao X. C., Dong J.F., Tang Q. B., Yan Y. H., Gelbic I., *et al.* *Bull. Entomol. Res.*, 2005 **95**: 409~416.

39 王琛柱. 科学通报, 2006, **51**(21): 2 573~2 575.

40 Tang Q. B., Jiang J.W., Yan Y.H., van Ioon J. J. A., Wang C. Z. *Entomol. Exp. Appl.*, 2006, **118**: 221~228.

41 颜增光, 阎云花, 王琛柱. 科学通报, 2005, **50**(12): 1 220~1 227.

42 Yan Z.G., Wang C. Z. *Entomol. Exp. Appl.*, 2006, **118**: 87~96.

43 Yan Z.G., Wang C. Z. *Phytochemistry*, 2006, **67**: 34~42.

44 Quicke D. L. J. *Parasitic Wasps*. London: Chapman & Hall. 1997.

45 蒲蛰龙. 昆虫病理学. 广州: 广东科技出版社. 1994.

46 Yin L. H., Zhang C., Qin J. D., Wang C. Z. *Arch. Insect Biochem. Physiol.*, 2003, **52**(2): 104~113.

47 Zhang C., Wang C. Z. *DNA Sequence*, 2003, **14**(6): 413~419.

48 Tian S.P., Zhang J.H., Wang C. Z. J. *Insect Physiol.*, 2007 (in press)

49 Wang H. L., Zhao C. H., Wang C. Z. *Insect Biochem. Mol. Biol.*, 2005, **35**(6): 575~583.

50 Price P. W., Bouton C. E., Gross P., McPherson B. A., Thompson J.N., *et al.* *Annu. Rev. Ecol. Syst.*, 1980, **11**: 41~65.

51 Schwachtje J., Minchin P.E. H., Jahnke S., van Dongen J. T., Schittko U., *et al.* *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2006, **103**: 12 935~12 940.

整合昆虫发育生物学和果蝇遗传学来研究昆虫发育与变态^{*}

李 胜^{**}

(中国科学院上海生命科学研究院 植物生理生态研究所 昆虫发育生物学和果蝇遗传实验室 上海 200032)

Synergism of insect developmental biology and *Drosophila* genetics for studying insect development and metamorphosis Li Sheng^{**} (*Insect Development Biology and Drosophila Genetics Laboratory, Institute of Plant Physiology and Ecology, Shanghai Institutes for Biological Sciences, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200032, China*)

Abstract Body size of mature animal (insect) is determined by two factors: growth duration and rate. Ecdysone and juvenile hormone coordinately regulate insect development and metamorphosis and eventually determine insect growth duration; while insulin, nutrition, and cell-contact signals modulate cell division, growth, differentiation, and death, and eventually determine insect growth rate. It was recently reported that ecdysone and insulin signals crosstalk with each other to control insect body size. Fat body and nutritional metabolism are key players to integrate these two signals. Scientists shall synergize insect developmental biology and *Drosophila* genetics, focus on the two factors growth duration and rate, point out nutritional metabolism and fat body, for the research purpose of insect development

^{*} 本文为《昆虫知识》编委会特邀稿件。

^{**}E-mail: shengl@sispe.ac.cn

收稿日期: 2007-01-22, 修回日期: 2007-02-01

and metamorphosis.

Key words insect body size, development, metamorphosis, growth duration, growth rate

摘 要 成熟动物(昆虫)个体大小主要由生长持续时间和生长速度 2 个因素所决定。蜕皮激素和保幼激素协同调控昆虫发育变态,并决定昆虫生长持续时间;胰岛素、营养和细胞接触抑制等生长死亡信号及其传导途径控制细胞分裂、长大、分化、死亡,并最终决定昆虫的生长速度。最近研究成果表明,蜕皮激素信号和胰岛素信号相互影响,对昆虫个体大小起决定性的作用;脂肪体和营养代谢把这 2 条信号传导途径整合起来。科学家将会整合昆虫发育生物学和果蝇遗传学,抓住生长持续时间和生长速率 2 个关键因素,并以营养代谢和脂肪体为切入点来研究昆虫的发育变态。

关键词 昆虫个体大小、发育、变态、生长持续时间、生长速度

现代生物学的蓬勃发展给昆虫科学和昆虫学家提出了更高的标准和要求;与此同时,也带来了更大的机遇和挑战。为了打破昆虫科学的发展瓶颈,昆虫学家试图运用和整合生理、生化、细胞、分子、遗传等学科的方法、技术和手段,以期取得昆虫学科本身的巨大突破,并力图突显昆虫学科在生物学领域中的重要地位。昆虫学家也不再局限于与害虫防治和益虫利用相关的研究,还以果蝇和家蚕等模式昆虫来探知与人体健康和疾病相关的生理现象和分子机制。本文将试述如何整合昆虫发育生物学和果蝇遗传学来研究昆虫发育变态,并就其研究现状对该领域的未来进行展望。

为了适应不同的生态环境和获取有限的食物来源,在生物进化过程中,昆虫的发育和变态不断演化,从而使昆虫得以最好地生存和繁衍,昆虫最终形成了陆地上种类最多和数量最大的生物种群。在昆虫的发育变态过程中,一些旧的组织器官死亡,一些新的组织器官形成,昆虫一生因此经历卵、幼虫、(蛹、)成虫等几个形态、结构、功能明显不同的发育时期。昆虫的发育和变态既是认识生物进化和自然演化的一个突破口,也是阐明细胞、组织、器官、个体的产生、生长和死亡分子机理的绝好材料。

成熟动物(昆虫)个体大小主要由生长持续时间和生长速度 2 个因素所决定。蜕皮激素(ecdysone, Ecd)和保幼激素(juvenile hormone, JH),以及调控 Ecd 和 JH 合成的神经肽如何协同调控昆虫发育变态,并决定昆虫生长持续时间是自 Wigglesworth 以来所有昆虫生理学家最

为关心的发育生物学问题。而胰岛素(insulin)、营养和细胞接触抑制等生长死亡信号及其传导途径控制细胞分裂、长大、分化、死亡,并最终决定生长速度是近年来果蝇遗传学家力图攻破的科学难题。最近研究成果表明,调控昆虫生长发育时间和生长速度的信号传导途径相互作用,Ecd 和胰岛素共同决定昆虫的个体大小^[1~3]。除了 Ecd 和胰岛素信号途径彼此之间的直接作用以外,糖、脂肪、蛋白质等营养代谢途径把 Ecd 和胰岛素这 2 条重要的信号传导途径整合起来,并最终决定昆虫的个体大小;其中,脂肪体是决定昆虫个体大小的关键器官^[4~7]。为了探求昆虫个体大小调控的科学奥秘,科学家们把昆虫发育生物学和果蝇遗传学整合起来,抓住生长持续时间和生长速度 2 个关键因素,并以营养代谢和脂肪体发育变态为切入点,可望获得重大突破。

昆虫的发育变态主要是由 Ecd 和 JH 共同调控的,长期以来只被昆虫生理学家所研究。Ecd 决定蜕皮间期的长短并诱导老旧组织器官的程序化死亡;JH 则协同 Ecd 的分子作用并决定蜕皮的性质。Ecd 和 JH 一起决定昆虫生长持续时间,所涉及的生理事件包括生长、蜕皮、幼虫发育、变态、生殖、成虫寿命等^[8,9]。Ecd 的分子作用机制已经研究得相当透彻:Ecd 与受体复合物 EcR/USP 结合后,级联启动激素受体和一系列转录因子如 E75A, E75B, E74A, E74B, HR3, HR4, FTZ-F1, Broad-Complex 的表达^[10]。一方面,这些转录因子的表达进一步启动大量蜕皮直接相关基因的表达^[11,12];另一方面,它们

诱导细胞凋亡和细胞内噬相关基因的表达,或者提高这些蛋白质的活性^[13]。但由于保幼激素受体(juvenile hormone receptor, JHR)从未被成功鉴定,几十年来,人们对JH的分子作用机制也就知之甚少^[14~17]。

与所有动物一样,昆虫的个体大小主要是由生长死亡信号所调控的。有很多果蝇遗传学家研究果蝇个体大小的精细调控,但直到最近才有昆虫生理学家介入这个研究领域。个体大小由器官大小所决定,器官大小又由细胞的大小和数目所决定,细胞数目则决定于细胞分裂和死亡2个因素。细胞生长和死亡由细胞外信号和细胞内信号所共同控制(图1)。昆虫细胞外信号包括:激素和神经肽(如:Ecd,JH,胰岛素,AKH,PTTH/PTSH,AT/AST,滞育激素),形态发生素(如:Hedgehog,Wingless,DPP),营养信号(如:葡萄糖、脂肪酸、氨基酸、铁),生长因子

(如:成神经细胞生长因子),神经递质和生物胺(如:多巴胺、5-羟色胺),细胞通讯(主要是细胞接触抑制)等等^[18~21]。可以把昆虫细胞内信号分为三大部分:与胰岛素有关的生长信号传导途径 Insulin-TSC-TOR, Insulin-PI3K-AKT, Insulin-Ras-MAPK, Myc-cyclin/CDK, Amino acid-TSC-TOR^[22~26](Li *et al.*, in preparation);与蜕皮激素相关的死亡信号传导途径 Ecd-EcR/USP-下游转录因子,E74,E75,Broad 等下游转录因子调控的 Reaper/grim/hid 等凋亡诱导因子、与细胞凋亡相关的 Caspase、与细胞内噬相关的 Atg^[5,11,13,27~29];细胞接触抑制信号传导途径 Fat-Hippo-Warts-Yorkie(通称 Hippo pathway)^[30~33]。在激素、营养、细胞通讯等条件合适的情况下,细胞长大并且数目增多;在不合适的情况下,则出现细胞死亡;而在大多数正常情况下,细胞停留在G0期,既不分裂也不死亡^[34]。

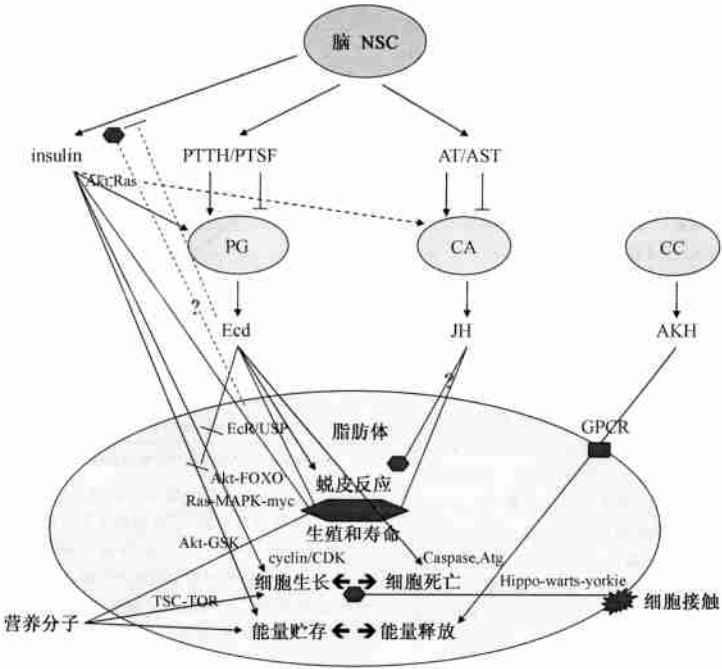


图1 细胞内和细胞外信号对昆虫细胞生长和死亡的调控

在细胞内信号传导途径中起关键作用的是一些癌基因(oncogene)和抑癌基因(tumor suppressor)。一方面,这些基因一定量的mRNA表达和蛋白质活性是细胞正常分裂和死亡所必

需的,它们在DNA修饰、转录、翻译和翻译后(尤其是磷酸化调控)等多个水平上对其它基因进行精细调控;另一方面,这些基因的mRNA表达和蛋白质活性又被激素、营养、细胞通讯等细

胞外和细胞内信号所精细调控。然而,遗传和环境引起的癌基因 mRNA 过量表达和蛋白质活性过高,或者抑癌基因的 mRNA 表达和蛋白质活性过低和丧失,都可能造成肿瘤的产生和癌症的形成;相反,癌基因的 mRNA 表达和蛋白质活性过低和丧失,以及抑癌基因的 mRNA 过量表达和蛋白质活性过高,却可能导致细胞、器官和个体的凋谢和死亡^[35~37]。概而言之,细胞生长和死亡是由细胞外和细胞内信号共同形成的一个复杂信号网络所精细调控的;细胞的生长死亡又最终通过影响昆虫的生长速度来改变昆虫的发育与变态。

把昆虫发育生物学与果蝇遗传学研究技术和方法进行整合的办法主要有 2 种:(1)把果蝇遗传学研究技术和方法用在家蚕发育生物学研究中;(2)以果蝇为模式动物研究昆虫发育变态。传统的昆虫生理和发育生物学研究难以深入,主要是 2 个重要方法的缺乏:离体水平上的细胞培养和活体水平上的分子遗传操作。我们实验室已经建立,并将倚重以下 3 个重要的技术平台:细胞培养、转基因家蚕、果蝇遗传。我们力求结合生理、细胞、生化、分子、遗传等不同学科的方法和技术,以家蚕和果蝇作为模式昆虫,与我国研究昆虫发育变态的科学家并肩作战,与不同研究背景的科学家通力合作,系统全面地研究昆虫的发育变态,并重点阐述激素、营养、细胞接触信号调控昆虫发育变态的分子机制。

参 考 文 献

- Colombani J., Bianchini L., Layalle S., Pondeville E., Dauphin-Villemant C., *et al. Science*, 2005, **310**: 667~670.
- Caldwell P. E., Walkiewicz M., Stem M. *Curr. Biol.*, 2005, **15**: 1 785~1 795.
- Mirth C., Truman J. W., Riddiford L. M. *Curr. Biol.*, 2005, **15**: 1 796~1 807.
- Colombani J., Raisin S., Pantalacci S., Radimerski T., Montagne J., *et al. Cell* 2003 **114**: 739~749.
- King-Jones K., Thummel C. S. *Science*, 2005, **310**: 630~631.
- Shingleton A. W. *Curr. Biol.*, 2005, **15**: 1825~827.
- Omme M. H., Leesters S. J. *Cell Metab.*, 2005, **2**: 277~278.
- Gilbert L. I., Granger N. A., Roe R. M. *Insect Biochem. Mol. Biol.*, 2000, **30**: 617~644.
- Truman J. W., Riddiford L. M. *Annu. Rev. Entomol.*, 2002, **47**: 467~500.
- King-Jones K., Thummel C. S. *Nat. Rev. Genet.*, 2005, **6**: 311~323.
- Gilbert L. I., Warren J. T. *Vitam. Horm.*, 2005, **73**: 31~57.
- Berger E. M., Dubrovsky E. B. *Vitam. Horm.*, 2005, **73**: 175~215.
- Yin V. P., Thummel C. S. *Semin. Cell Dev. Biol.*, 2005, **16**: 237~243.
- Wheeler D. E., Nijhout H. F. *BioEssays*, 2003, **25**: 994~1 001.
- Li S., Fakelba P., Kuricanchan I., Virson S. B., Borst D. W., *et al. J. Insect Physiol.*, 2003, **49**: 1 021~1 030.
- Dubrovsky, E. B. *Trends Endocrinol. Metab.*, 2005, **16**: 6~11.
- Truman J. W., Hinuma K., Allee J. P., Macwhinnie S. G., Champlin D. T., *et al. Science*, 2006 **312**: 1 385~1 388.
- Stem D. *Curr. Biol.*, 2003, **13**: R267~269.
- Nijhout H. F. *Dev. Biol.*, 2003, **261**: 1~9.
- Neufeld T. P. *Mech. Dev.*, 2003, **120**: 1 283~1 296.
- Jorgensen P., Tyers M. *Curr. Biol.*, 2004, **14**(23): 1 014~1 027.
- Pan D., Dong J., Zhang Y., Gao X. *Trends Cell Biol.*, 2004, **14**: 78~85.
- Partridge L., Piper M. D., Mair W. *Mech. Ageing Dev.*, 2005, **126**: 938~950.
- Avruch J., Lin Y., Long X., Murthy S., Ortiz-Vega S. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.*, 2005, **8**: 67~72.
- Wu Q., Brown M. R. *Annu. Rev. Entomol.*, 2006, **51**: 1~24.
- Puig O., Tjian R. *Cell Cycle* 2006 **5**: 503~505.
- Riddiford L. M., Charbas P., Truman J. W. *Vitam. Horm.*, 2000, **60**: 1~73.
- Thummel C. S. *Insect Biochem. Mol. Biol.*, 2000 **32**: 113~120.
- Scott R. C., Schuldiner O., Neufeld T. P. *Dev. Cell* 2004, **7**: 167~178.
- Xu T., Wang W., Zhang S., Stewart R. A., Yu W. *Development*, 1995 **121**: 1 053~1 063.
- Wu S., Huang J., Dong J., Pan D. *Cell* 2003, **114**: 445~456.
- Huang J., Wu S., Barrera J., Matthews K., Pan D. *Cell*, 2005, **122**: 421~434.
- Edgar B. A. *Cell*, 2006, **124**: 267~273.
- Lum J. J., Baer D. E., Kong M., Harris M. H., Li C., *et al., Cell* 2005 **120**: 237~248.
- Munger K. *Cancer Invest*, 2002, **20**: 71~81.
- Vidal M., Cagan R. L. *Curr. Opin. Genet. Dev.*, 2006, **16** (1): 10~16.
- Hanrahan I. K., Bikler D. *Annu. Rev. Genet.*, 2006, **40**: 335~361.