化学信息——蛔甙（Ascarosides）研究进展*

白 茹[1, 2, 4**] 孟 洁[3**] 吴雅静[4] 周 娇[4] 石 娟[1, 2***] 赵莉蔺[4***]

（1. 北京林业大学林木有害生物防治北京市重点实验室，北京 100083； 2. 中法欧亚森林入侵生物联合实验室（北京林业大学），北京 100083；3. 太原学院园林科研所，太原 030032； 4. 中国科学院动物研究所农业虫鼠害治理研究国家重点实验室，北京 100101）

摘 要 生物体通过化学信息感知环境并调控自身行为和发育。一类小分子化合物——蛔甙（Ascarosides）的发现，使化学通讯的研究进入了一个全新的阶段。蛔甙的结构和功能多样，在线虫中广泛存在，能够调节线虫交配、滞育、觅食、聚集和扩散等多种行为。本文重点总结了蛔甙的结构和功能、生物合成与代谢、信息传递的研究进展，为后续开展化学信息调控理论研究、多物种互作研究和新型防治技术研究提供了参考。

关键词 化学信息；蛔甙；线虫；生物互作

Review of ascarosides: A class of components of nematode pheromones

BAI Ru[1, 2, 4**] MENG Jie[3**] WU Ya-Jing[4] ZHOU Jiao[4] SHI Juan[1, 2***] ZHAO Li-Lin[4***]

(1. Key Laboratory of Beijing for the Control of Forest Pests, Beijing Forestry University, Beijing 100083, China; 2. Sion-France Joint Laborary for Invasive Forest Pests in Eurasia, Beijing Forestry University, Beijing 100083, China; 3. Institute of Landscape, Taiyuan University, Taiyuan 030032, China; 4. State Key Laboratory of Integrated Management of Pest Insects and Rodents, Institute of Zoology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China)

Abstract Organisms utilize chemical signals to perceive their external environmental and regulate their behavior and development. The discovery of ascarosides; a class of small molecular compounds, has been a breakthrough in the study of nematode pheromones. Ascarosides are structurally and functionally diverse and occur widely in nematodes. They regulate a variety of behaviors, including mating, diapause, foraging, aggregation, and dispersal. This paper primarily summarizes the structure, function, biosynthesis, metabolism and signal transmission of ascarosides, thereby providing a reference for future research on chemical signal regulation theory, multi-species interactions, and the development of novel targeted drugs.

Key words chemical signal; ascarosides; nematoda; biological interaction

化学信息（Chemical signal）由生物体合成并释放到环境中，能够在生物种内或种间传递，调控个体间聚集、趋避等行为，诱导个体对环境变化（如温度变化、生理刺激或食物匮乏）做出反应（Karlson and Lüscher，1959；Nordlund and Lewis，1976；Dicke and Sabelis，1988；Leroy *et al.*，2011；Smart *et al.*，2014；Wyatt，2014；Evenden and Silk，2016；Wyatt and Tristram，2017）。线虫是一类低等无脊椎动物，在生态系统中占据着重要地位。自然条件下，线虫主要生存在土壤或动植物寄主中，其自身的听觉和视觉系统不发达，所以个体的生理行为和发育等信号传递主要依靠化学感受系统（Huettel，1986；Perry，1996）。蛔甙（Ascarosides）是线虫中一类重要的化学信息，“ascarosides”一词最初是在描述寄生蛔虫中发现的一种独特的脂类物质（Flury，1912）。1982年，科学家 Golden 和 Riddle 首次在秀丽隐杆线虫 *Caenorhabditis elegans* 中证实了诱导多尔（Dauer）虫态产生的化学信号（Golden and Riddle，1982），然而这种信号确切的化学结构

*资助项目 Supported projects：跨境/区域入侵物种联防联控技术集成及应用模式（2021YFC2600405）；国家自然科学基金面上项目（NSFC 31970466）；农业虫害鼠害综合治理研究国家重点实验室开放课题（IPM2111）；山西省高等学校科技创新项目（2022L586）

**共同第一作者 Co-first authors，E-mail：Bairu@bjfu.edu.cn；mengjie@tyu.edu.cn

***共同通讯作者 Co-corresponding authors，E-mail：BJshijuan@bjfu.edu.cn；zhaoll@ioz.ac.cn

收稿日期 Received：2022-11-30；接受日期 Accepted：2023-03-01

及性质在之后 20 多年里依然未知。直到 2005 年，Jeong 等首次在秀丽隐杆线虫中提取并鉴定出了能够诱导线虫滞育的蛔甙，并将其命名为 Daumone（Jeong *et al.*，2005），蛔甙的研究从此进入了一个全新的阶段。本文主要对蛔甙的种类与结构、生物学功能、合成与代谢及信号传递四个方面的研究进展进行了综述，并从蛔甙的研究现状、研究方向和生产应用等方面进行了展望。

1　蛔甙的种类与结构

蛔甙（Ascarosides）是由 3,6-双脱氧-L-甘露糖连接长度各异的脂肪酸侧链而形成的一类小分子化合物。根据结构的不同，可以将蛔甙分为两大类（图 1）：（1）(ω-1)-蛔甙 [(ω-1)-ascarosides]，即蛔糖连接在脂肪酸侧链的倒数第 2 个 C 上（ω-1）；（2）(ω)-蛔甙 [(ω)-ascarosides]，即蛔糖连接在脂肪酸侧链的最后一个 C（ω）上。在此基础上，对蛔糖或脂肪酸侧链进行修饰，如吲哚羧基蛔甙（Indole carboxy, icas）、羟基苯酰基蛔甙（Hydroxybenzoyl, hbas）、2-甲基-2-丁烯基蛔甙（2-methyl-2-butenoyl, mbas）等，形成了结构多样的蛔甙衍生物。

目前，蛔甙共有 3 种命名方式：（1）顺序命名法，根据蛔甙发现的先后顺序命名（如 ascr#1、2、3 等）；（2）旧命名法，即仅根据蛔甙的脂肪酸侧链的长度来命名（如 C3、C5、C6、C7 和 C9 等）；（3）结构命名法，即结合蛔甙的结构和脂肪酸侧链的长度命名（如 asc-ωC3、asc-C6-MK 和 asc-ΔC9 等）（Butcher *et al.*，2007；Ludewig and Schroeder，2013）。如 ascr#2，可以被称为“C6”，也可以被称为“asc-C6-MK”，它们都指的是一个带有末端为甲基酮（Methylketone）的 6 碳侧链的蛔甙。

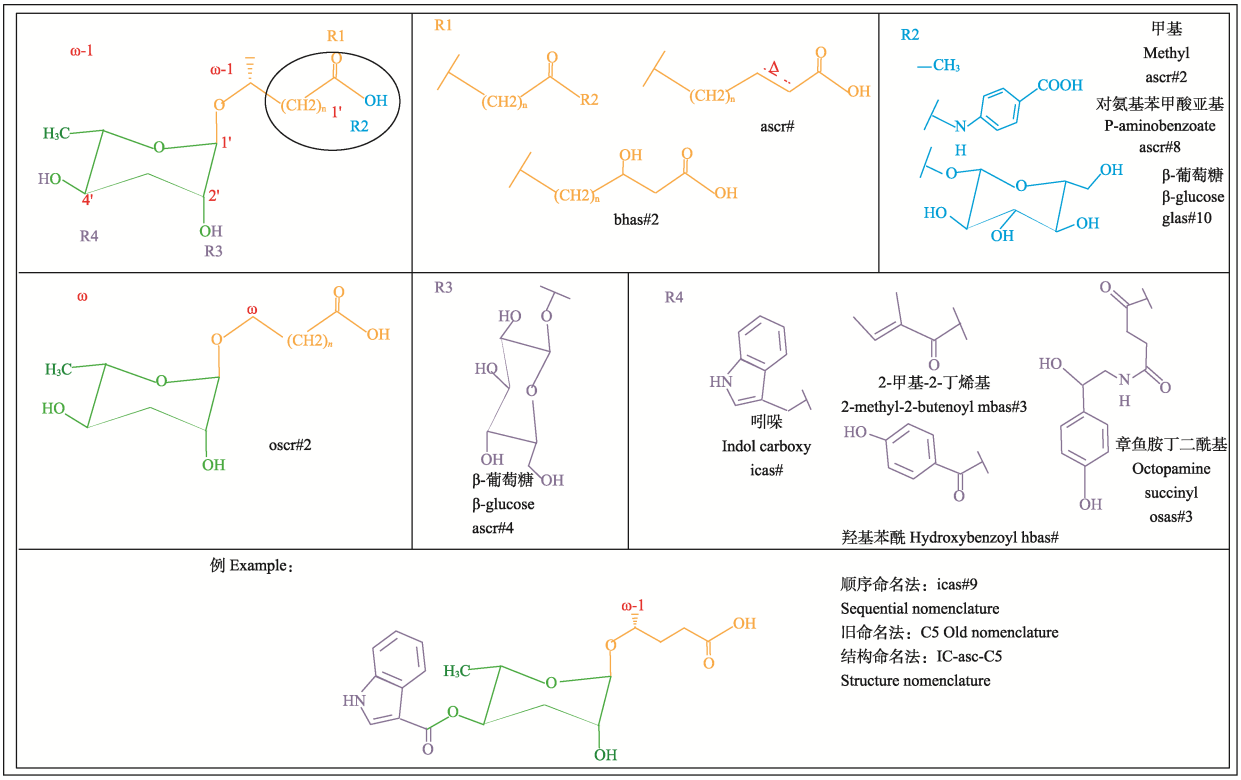


图 1　蛔甙结构及官能团

Fig. 1　Structure and functional groups of ascarosides

ω: 蛔糖连接在脂肪酸侧链的最后一个 C 上；ω-1: 蛔糖连接在脂肪酸侧链的倒数第 2 个 C 上；Δ: 不饱和碳键。

ω: Ascarylose is attached to the last C of the fatty acid side chain; ω-1: Ascarylose is attached to the penultimate C of the fatty acid side chain; Δ: Unsaturated carbon bonds.

自首个蛔甙 ascr#1 发现以来，多个研究团队对蛔甙结构进行了深入的研究。大多数发现的蛔甙是 (ω-1) 连接型的 [(ω-1)-functionalization]。Butcher 等（2007）使用活性成分靶向分离技术（Activity-guided fractionation approaches）从秀丽隐杆线虫中分离出了另外两种蛔甙，并将其命名为 ascr#2 和 ascr#3。Ascr#1、2、3 的双脱氧蛔糖基部分基本一致，其结构差异主要为脂肪酸侧链上的碳原子，ascr#1 含 7 个碳的侧链，ascr#2 侧链含 6 个碳原子，而 ascr#3 含 9 个碳的不饱和侧链。Pungaliya 等（2009）利用了二维核磁共振谱（2D NMR spectroscopy, DANS），能够痕量检测鉴定蛔甙结构。野生型秀丽隐杆线虫（N2）和信号缺陷突变体 *daf-22* 进行比较，发现野生型秀丽隐杆线虫可产生其它 2 种新蛔甙：ascr#6.1 和 ascr#7，其侧链分别含有 6 个和 7 个碳原子。目前仅在小杆科 Rhabditidae 的几种线虫中发现了(ω)连接型 [(ω)-functionalization]的蛔甙（如 oscr#9、oscr#10）（Choe *et al.*，2012b）（图 1）。

对蛔糖和脂肪酸侧链的修饰，产生了 200 余种结构多样的蛔甙衍生物（Reuss *et al.*，2012，2017）。吲哚式蛔甙（Icas）是研究较多的一类蛔甙衍生物，这类化合物含有一个独特的吲哚-3-羟基单元（如 icas#1、3、7、9 等），与蛔糖的 4′ 位置碳相连（Park *et al.*，2019）。生物活性引导分流法鉴定出了第一个吲哚类蛔甙，命名为 icas#9（Butcher *et al.*，2009）。通过核磁共振 HSQC、HSBC 谱比对野生型秀丽隐杆线虫（N2）和信号缺陷突变体 *daf-22* 代谢提取物，发现 N2 代谢物中含有大量 4′ C 被取代的吲哚衍生物，将其命名为 icas#3，与 ascr#3 具有相同的 9 碳不饱和侧链（Pungaliya *et al.*，2009）。同样，一些蛔甙衍生物也会包含其它官能团，例如蛔糖 4′ C 上的羟基苯酰（如 hbas#3）和 2-甲基-2-丁烯基（如 mbas#3）、蛔糖 2′ C 上的 β-葡萄糖（如 ascr#4）、脂肪酸侧链 1′ C 上的 β-葡萄糖（如 glas#10）’和对氨基苯甲酸亚基（如 ascr#8）等（Bartley *et al.*，1996；Edison，2009；Pugaliya *et al.*，2009；Von Reuss *et al.*，2012）。

高度多样化的线虫种类都可以产生蛔甙，如 ascr#9 被认为在昆虫寄生线虫和昆虫腐生线虫种类中十分保守（Choe *et al.*，2012b）。自由生活线虫、植物寄生线虫和动物寄生线虫大多数都可以产生两种或两种以上的蛔甙，但是蛔甙种类、化学结构和数量比例随物种、发育阶段和生活方式不同而有差异（Choe *et al.*，2012a，2012b；Kaplan *et al.*，2012；Noguez *et al.*，2012；Manosalva *et al.*，2015）。从松材线虫 *Bursaphelenchus xylophilus* 及其近缘种拟松材线虫 *Bursaphelenchus mucronatus* 中都检测出了 5 种主要的蛔甙成分，包括 ascr#9（asc-C5）、ascr#12（asc-C6）、asc-ΔC6、ascr#1（asc-C7）和 ascr#10（asc-C9），但是松材线虫中 ascr#9∶ascr#12 为 16∶1，而拟松材线虫中 ascr#9∶ascr#12 为 60∶1（Meng *et al.*，2020）。同时，与扩散型松材线虫相比，繁殖型松材线虫产生的短链蛔甙 asc-C3 和 ascr#7（asc-ΔC7）含量更高，而长链蛔甙 ascr#10（asc-C9）含量更低（杜永斌等，2021）。

不同的食物和环境条件，线虫产生的蛔甙种类、结构及含量也有差异。处在食物匮乏条件下的雌雄同体秀丽隐杆线虫会比食物充足时产生更多的 ascr#3（Kaplan *et al.*，2011）。在高温或缺少食物时，中链的聚集信息素会转变为诱导滞育的短链蛔甙，且部分蛔甙的含量也会随着温度的变化而变化，这体现了蛔甙在面对环境压力时结构和功能的灵活性（Zhang *et al.*，2015；Zhou *et al.*，2018；任万兰，2020）。

2　蛔甙的功能

不同的脂肪酸侧链会赋予蛔甙不同的功能。蛔甙可以单独或协同调节线虫的行为和生理活动（Von Reuss *et al.*，2012；Ludewig and Schroeder，2013）。蛔甙的功能多样化，诱导生物在压力条件下生存和互作交流。目前，已报道的蛔甙功能包括：调节线虫和昆虫等发育、趋向行为、种群扩散以及植物防御等。

蛔甙最初的功能研究与线虫滞育形成相关，大多数是高浓度诱导滞育形成。多尔阶段是秀丽隐杆线虫生长发育过程中的滞育阶段，具有脂肪

粒增多、抑制体长增长及生殖细胞发育延迟等特性（Fielenbach and Antebi，2008），对研究生物衰老和寿命延长过程有指导意义。秀丽隐杆线虫多尔形成与恢复和多种蛔甙信号密切相关。Gallo 和 Riddle（2009）发现 ascr#1 是诱导线虫进入多尔阶段的关键化合物；此外，ascr#5 可以与高浓度的 ascr#2 和 ascr#3 共同诱导多尔幼虫的形成（Butcher *et al.*，2008）。后期研究发现 ascr#4、ascr#6.1、ascr#8 和 icas#9 也参与了多尔幼虫的形成（Srinivasan *et al.*，2008；Butcher *et al.*，2009；Pungaliya *et al.*，2009）。大多数寄生线虫都存在一个类似多尔的侵染阶段。这一阶段在昆虫和动物寄生线虫中被称为感染期幼虫（Infective juvenile，IJ）或感染期 L_3（iL_3）。如蛔虫属线虫卵中的长链蛔甙，脂肪酸侧链碳原子数大于等于 29 个（图 2），能诱导蛔虫发育为滞育的 L3 龄幼虫（Edison，2009）。

与诱导多尔幼虫时的高浓度不同，大多数蛔甙在调控线虫行为和生理活动时以较低的浓度 Femtomolar 或 Picomolar 起作用，如种内识别、种间信息交流。蛔甙可在两只或小群体线虫种群的交流中起作用，成为性别识别的主要化感信号。线虫能通过这些信息素识别、吸引或排斥异性，从而调控种群的繁殖（Izrayelit *et al.*，2012）。雌雄同体线虫吸引雄性线虫主要由简单蛔甙（即仅含有蛔糖和脂肪酸侧链的蛔甙，简写为 ascr）完成。低浓度的 ascr#2、ascr#3 和 ascr#4 混合物可以协同发挥作用，在 pmol/L 浓度下对雄性线虫产生强烈的吸引（Simon and Sterberg，2002；Srinivasan *et al.*，2012）。雄性线虫吸引雌雄同体线虫由吲哚蛔甙实现。3 种吲哚蛔甙 icas#1、icas#3 和 icas#9 都能够对雌雄同体线虫产生吸引。其中，icas#3 和 icas#9 在 100 fmol/L 浓度下对雌雄同体线虫有更强的吸引作用（Srinivasan *et al.*，2012）。

蛔甙还可以调控秀丽隐杆线虫的繁殖和发育。雌雄同体线虫分泌的信息素以 α,β-不饱和蛔甙 ascr#3 为主，而饱和 ascr#10 在雄性中大量分泌（Izrayelit *et al.*，2012）。雄性分泌的 ascr#10 能有效减少雌雄同体线虫在衰老时产生的畸形卵子（包括形态异常、染色体不分离以及有害等位基因外显率增加等）并降低胚胎致死率（Aprision *et al.*，2022）。

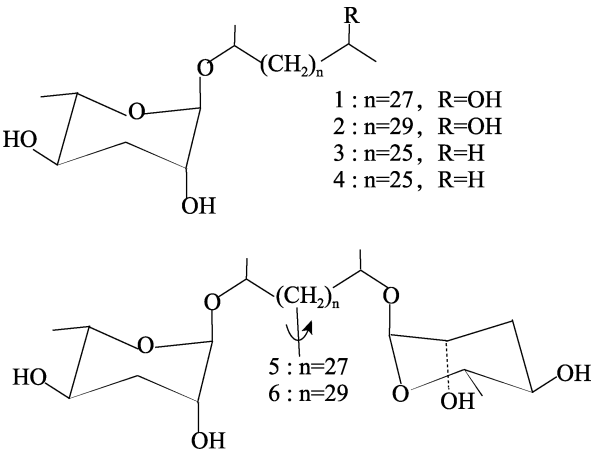


图 2 猪蛔虫卵的长链蛔甙结构（Bartley *et al.*，1996）
Fig. 2 Structures of long-chain ascarosides from the parasitic nematode *Ascaris suum* (Bartley *et al.*, 1996)

昆虫寄生线虫 *Steinernema carpocapsae* 和 *Heterorhabditis megidis* IJ 期分泌的 ascr#1、ascr#9、ascr#11、ascr#12 和 ascr#14 含量显著上升，且 IJs 在自身及其他昆虫寄生线虫分泌的代谢提取物中扩散速率明显高于水中，推测蛔甙能够促进线虫传播扩散（Hartley *et al.*，2019）。

在线虫与寄主植物互作中，蛔甙能作为防御信号诱导植物抵御病原危害。Ascr#18 是植物寄生线虫中一种进化保守的蛔甙。低浓度的 ascr#18 能够诱导拟南芥、番茄、马铃薯及大麦等植物产生标志性的防御反应，从而增强植物对病毒、真菌、细菌、卵菌和线虫等病原微生物的抵抗力（Manosalva *et al.*，2015；Klessig *et al.*，2019）。

蛔甙还调控植食性入侵线虫的侵染过程和共生生物间的互作。松材线虫中长链蛔甙可能是引起雌雄虫之间相互吸引的主要物质，雌雄虫之间以及交配前后产生的中长链蛔甙皆有不同（高梦鸽，2020）。同时，蛔甙在松材线虫的入侵前后功能不同。低浓度 ascr#9 能够促进中国株系的繁殖，抑制美国株系的繁殖（Zhao *et al.*，2020），这种由化学信号调控的繁殖可塑性（Pheromone-

regulative reproductive plasticity，PRRP）使松材线虫在入侵过程中克服小种群的瓶颈效应，具有更强的种群扩张和繁殖能力。此外，ascr#9、ascr#12 和 asc-ΔC6 在 25 ℃条件下能大幅增加松材线虫的静息率，从而调控线虫应对低温胁迫进入睡眠状态（杨永昌，2019）。蛔甙在入侵种松材线虫与本地种拟松材线虫的竞争替代中也发挥着重要作用。拟松材线虫可以通过分泌蛔甙（ascr#9 和 ascr#12）促进松材线虫的繁殖及雌虫体长增长，抑制自身体长，使松材线虫在竞争替代中占据优势，帮助其成功定殖（Meng *et al.*，2020）。有趣的是，媒介松墨天牛也可以产生蛔甙（ascr#1、ascr#7、ascr#3 和 ascr#10），这些蛔甙在冬季可以延迟松墨天牛化蛹。春季 L_{III} 线虫分泌蛔甙（ascr#9 和 asc-ΔC6）促进松墨天牛化蛹，刚羽化的松墨天牛成虫产生脂肪酸乙酯促使 L_{III} 线虫转变为 L_{IV} 线虫，同时分泌 ascr#10 吸引 L_{IV} 线虫进入松墨天牛气管，帮助其完成传播和侵染（Zhao *et al.*，2016）。这一新发现也为蛔甙在多物种互作方面的研究开辟了新的方向。此外，作为松材线虫主要食物来源的伴生真菌也能够感受并响应蛔甙信号。蛔甙可以促进松材线虫的中国本土伴生真菌 *Leptographium pini-densiflorae*（ascr#9 和 asc-ΔC6）和 *Sporothrix* sp. 1（asc-ΔC6 和 ascr#10）的生长。含有大量松材线虫的松墨天牛蛹室中 *L. pini-densiflorae* 也广泛存在，增加了松材线虫通过媒介天牛传播的可能性，促进了松材线虫-媒介松墨天牛-伴生真菌共生复合体的流行和侵染（Zhao *et al.*，2018）。

3　蛔甙的合成与代谢

蛔甙的生物合成一直是科学家们研究的热点。当多尔信息素在 1982 年首次被描述后，关于这类信息素是否由线虫产生的争论一直存在。而 Golden 和 Riddle 在 1985 年及 Srinivasan 等人在 2008 年的研究证明，蛔甙确实由线虫产生（Golden and Riddle，1985；Srinivasan *et al.*，2008；Olson *et al.*，2012）。蛔甙的主要合成场所是肠道（Butcher *et al.*，2009）。线虫通过自身体内的糖、脂肪及氨基酸等大分子物质合成蛔甙（Izrayelit *et al.*，2012；Srinivasan *et al.*，2012）。

蛔甙的生物合成是先产生过氧化物酶体 β-氧化的短脂肪酸侧链（Short-chain fatty acid, SCFA）部分和从头合成的蛔糖（简单的和修饰的）部分，并通过 UDP-UGT（尿苷二磷酸-葡萄糖醛酸基转移酶）偶联，产生成熟且有活性的蛔甙信号（Joo *et al.*，2009）。新的研究表明，线虫先合成了具有很长脂肪酸侧链（Very long-chain fatty acid, VLCFA）的蛔甙前体，然后通过过氧化物酶体的 β-氧化形成具有活性的蛔甙信号（Zagoriy *et al.*，2010；Izrayelit *et al.*，2013）。在不同线虫中都发现了极长链（29-33 个 C）蛔甙（Jezyk and Fairbairn，1967；Bartley *et al.*，1996；Zagoriy *et al.*，2010）。过氧化物酶体 β-氧化酶可以直接对蛔甙进行加工（Zhang *et al.*，2015）。中、长链蛔甙会在过氧化物酶体 β-氧化缺陷的线虫中积累（Butcher *et al.*，2009；Von Reuss *et al.*，2012；Izrayelit *et al.*，2013；高梦鸽，2020）。长脂肪酸侧链蛔甙的 β-氧化由 4 种酶调控，分别是酰基辅酶 A 氧化酶 ACOX、烯酰辅酶 A 水解酶 MAOC-1、(3R)-羟基辅酶 A 脱氢酶 DHS-28 和 3-酮酰基辅酶 A 硫解酶 DAF-22（Butcher *et al.*，2007）。β-氧化每循环一次，脂肪酸侧链减少两个碳原子。氧化酶 ACOXs 形成的同源或异源二聚体催化 α 和 β 之间的单键变双键，水解酶 MAOC-1 催化双键羟基化，脱氢酶 DHS-28 催化 β-羟烷基-COA 转化为 β-酮乙基-CO，最终在硫解酶 DAF-22 作用下完成一次 β-氧化循环（Reuss *et al.*，2012）（图 2）。ACOXs 是过氧化物酶体 β-氧化的第一个酶和限速酶，具有底物特异性（Joo *et al.*，2010；Von Reuss *et al.*，2012；Zhang *et al.*，2015）。秀丽隐杆线虫至少含有 7 个 ACOX 基因（*cel-acox-1.1* 到 *cel-acox-1.6*，*cel-acox-3*），ACOX-1.1 同源二聚体的特异性底物是具有 9 个 C 或更长侧链的蛔甙；ACOX-1.1/ACOX-3 异源二聚体的特异性底物是具有 7 个 C 或更短侧链的蛔甙；ACOX-1.2 同源二聚体则调控含有小于 5 个 C 侧链的(ω)-蛔甙（Zhang *et al.*，2015，2018）。在松墨天牛中，受寒冷胁迫上调的基因 miR-31-5p（一种 miRNA）

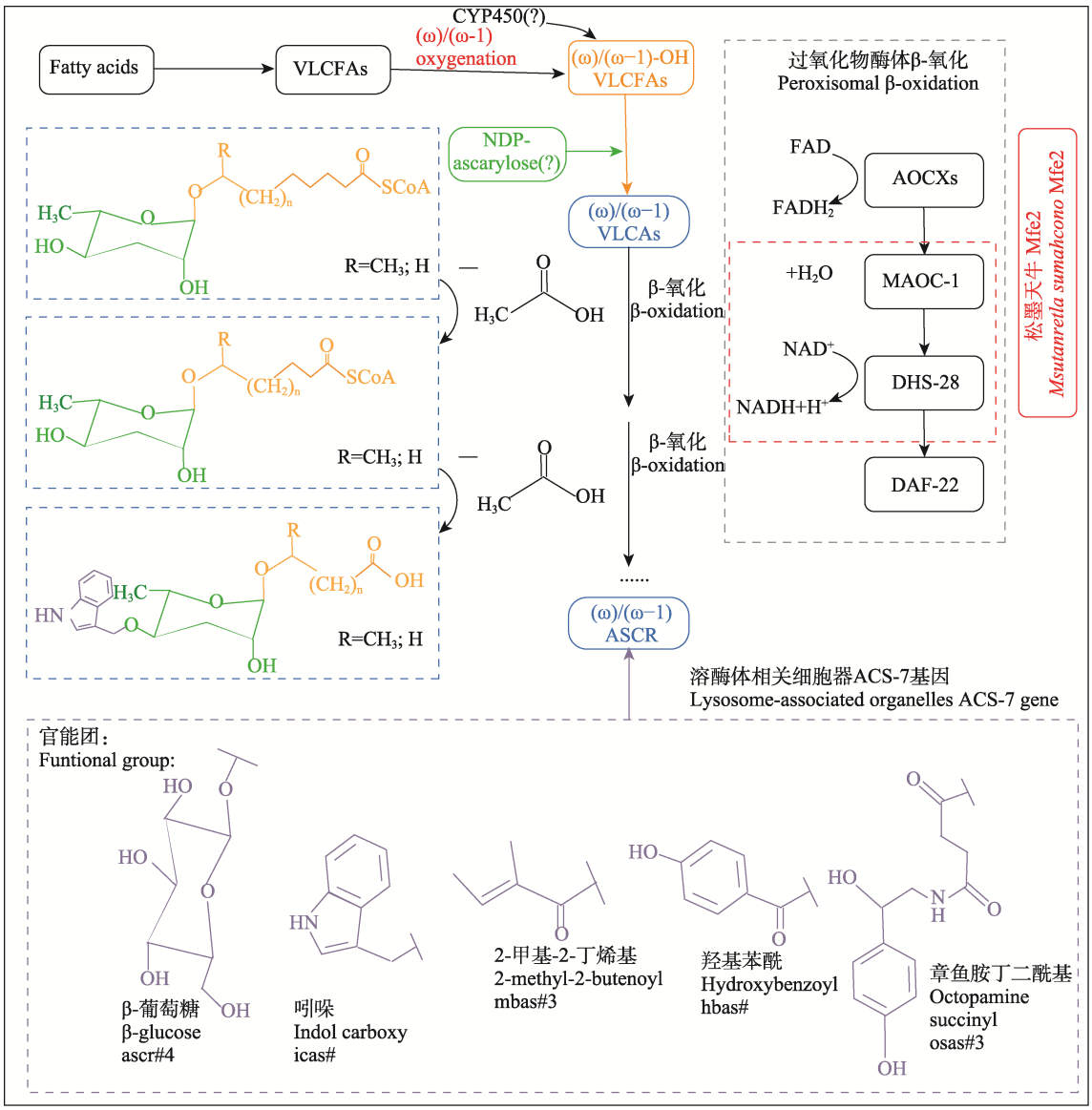


图 3　蛔甙合成及代谢过程

Fig. 3　The ascr pheromone biosynthetic and metabolic pathway

Fatty acid: 脂肪酸；VLCFA: 长链脂肪酸；CYP450: 细胞色素 P450；(ω)/(ω-1)-oxygenation: (ω)(ω-1)氧化；NDP-ascarylose: 激活态 NDP-蛔糖；VLCAs: 长链蛔甙；ASCR: 成熟且有活性的蛔甙；Mfe2: 过氧化物酶体多功能酶，同时执行 MAOC-1 和 DHS-28 两个酶的功能。

VLCFA: Very long-chain fatty acids; CYP450: Cytochrome P450; (ω)/(ω-1)-oxygenation; NDP-ascarylose: Activated state NDP ascarose; VLCAs: Very long-chain ascrs; ASCR: Mature and active ascariside; Mfe2: Peroxisomal multifunctional enzyme that performs the functions of both MAOC-1 and DHS-28 enzymes.

通过负调控 ACOX-1 缩短蛔甙脂肪酸侧链促进 ascr#10（asc-C9）的产生（Zhang *et al.*，2020）。松墨天牛的 Mfe2 是一种双功能酶，同时执行了 MAOC-1 和 DHS-28 的功能（柳小龙等，2018）。在真菌、果蝇、人等物种中都发现了这种双功能酶（Qin *et al.*，1997，2000；Pierce *et al.*，2010）。

目前，蛔甙的生物合成途径尚有许多步骤未被阐明，包括长链蛔甙前体的来源及蛔甙衍生物官能团的组装等。据推测，长链脂肪酸的(ω-1)-或(ω)-位置被一种未知的细胞色素 P450 羟基化。羟基化的长链脂肪酸与激活态 NDP-蛔糖连接，形成了长链蛔甙前体（Butcher，2017）。但 NDP-

蛔糖的生物合成途径尚不清楚。不同官能团（如脂质、氨基酸、神经递质及核苷酸等）对蛔甙的修饰形成了蛔甙衍生物的多样性。溶酶体相关细胞器在蛔糖 4′位置的修饰中至关重要。定位于溶酶体相关细胞器的酰基辅酶 A 合成酶 ACS-7 是 ascr#9 蛔糖 4′位置修饰形成 icas#9 和 osas#9 的关键基因（Panda *et al.*，2017）（图 2）。

一种由植物寄生线虫产生的蛔甙信息素 ascr#18 可以被植物迅速代谢为短链蛔甙（如 ascr#1 和 ascr#9 等），作为化学信号调节植物和线虫的相互作用，增强植物对其它病原菌的抵抗力（Murli *et al.*，2020）。与线虫和其它动物类似，植物中 ascr#18 的代谢也是通过过氧化物酶体 β-氧化进行的。ACOXs 催化植物过氧化物酶体 β-氧化循环的第一步。在拟南芥中，ACX1 和 ACX5 参与了 ascr#18 的代谢。

过氧化物酶体 β-氧化在动植物中高度保守，在蛔甙的合成与代谢中发挥着重要的作用。对蛔甙合成与代谢途径的研究有助于深入理解蛔甙的功能，为动植物线虫病害的防治提供参考。

4　蛔甙的信号传递

线虫主要通过化感神经元感知环境信号，调控线虫的发育和行为（Ludewig and Schroeder，2013）。秀丽隐杆线虫基因组编码了大量的 G 蛋白偶联受体（GPCRs），大多数仅在或主要在化感神经元中表达（Bargmann，2006）。线虫主要通过头部的 ADF、ASG、ASK、ASI、ASJ 和 ADL 等多种化感神经元感知蛔甙。每个神经元都可以表达一种或多种 GPCRs 介导线虫对蛔甙的识别，与 TGF-β、insulin/IGF-1 和血清素等保守信号通路偶联，调控线虫滞育、繁殖及聚集等行为。

神经元及 GPCRs 的多样性是识别不同蛔甙信号的基础。G 蛋白偶联受体 SRBC-64 和 SRBC-66 在 ASK 神经元中表达，与 ascr#1-3 结合，降低神经元中钙离子浓度，促进线虫多尔形成（Kim *et al.*，2009）。G 蛋白偶联受体 SRG-36 和 SRG-37 是 ascr#5 的特异性受体，在神经元 ASI 中传递多尔信号（McGrath *et al.*，2011）。G 蛋白偶联受体 DAF-37 和 DAF-38 可以形成异源二聚体响应蛔甙信息素（ascr#2、ascr#3 和 ascr#5）（Park *et al.*，2012）。DAF-37 在 ASI 神经元中表达调控 ascr#2 介导的多尔形成，在 ASK 神经元中表达调控成虫的行为（Park *et al.*，2012）。

线虫聚集、排斥、两性识别和长久记忆的建立等都需要不同的神经元单独或协同发挥作用。吲哚蛔甙（如 icas#1、icas#3 和 icas#9）诱导的聚集行为需要 ASK 神经元和下游 AIA 神经元的参与（Srinivasan *et al.*，2012）。蛔甙受体基因的表达位置也会影响蛔甙对线虫行为的调控。受体 SRX-44 在 ADL 或 ASJ 神经元中的表达决定了 icas#9 对线虫探索行为的促进或抑制（Greene *et al.*，2016）。此外，ascr#10 和 ascr#3 都参与了线虫的性别识别。Ascr#3 在雌雄同体线虫中含量更高，对 ascr#3 的响应主要依赖于 cGMP 门控通道和 ASJ、AWB、AWC 神经元的活性；ascr#10 在雄性线虫中含量更高，对 ascr#10 的响应需要 ADL 神经元中 TRPV 通路和 ASI 神经元 daf-7 信号（Aprison and Ruvinsky，2017）。孵化后短暂接触 ascr#3 的雌雄同体线虫进入成虫期后，表现出对 ascr#3 更强的回避作用，表明线虫建立了长久性记忆。神经元 ADL 和 SMB 间突触联接活性的改变是线虫早期对 ascr#3 记忆的关键（Myeongjin *et al.*，2017）。

TGF-β 和 insulin/IGF-1 通路参与了线虫滞育虫态多尔的形成。在食物充足、蛔甙信号浓度低等有利条件下，环境信号与 GPCRs 结合，启动鸟苷酸环化酶途径，将神经元细胞内 GTP 转化为 cGMP。cGMP-门控离子通道（cGMP-gated ion channel）打开，细胞去极化引发 Ca^{2+} 和 Na^{+} 内流。化感神经元分泌 lnsulin 和 TGF-β 信号分子启动相应的信号通路，共同调控 *daf-9* 表达完成激素 DA（Dafachronic acid）的生物合成。DA 与 DAF-12 结合促进线虫繁殖。在食物匮乏、蛔甙信息素浓度高等不利条件下，低浓度的 cGMP 抑制 lnsulin 和 TGF-β 信号分子产生，*daf-9* 基因不表达，无法合成 DA。DAF-12 与抑制子 DIN-1/CoR 结合，促进滞育虫态多尔的形成（Fielenbach and Antebi，2008）（图 4）。此外，DAF-37 参与

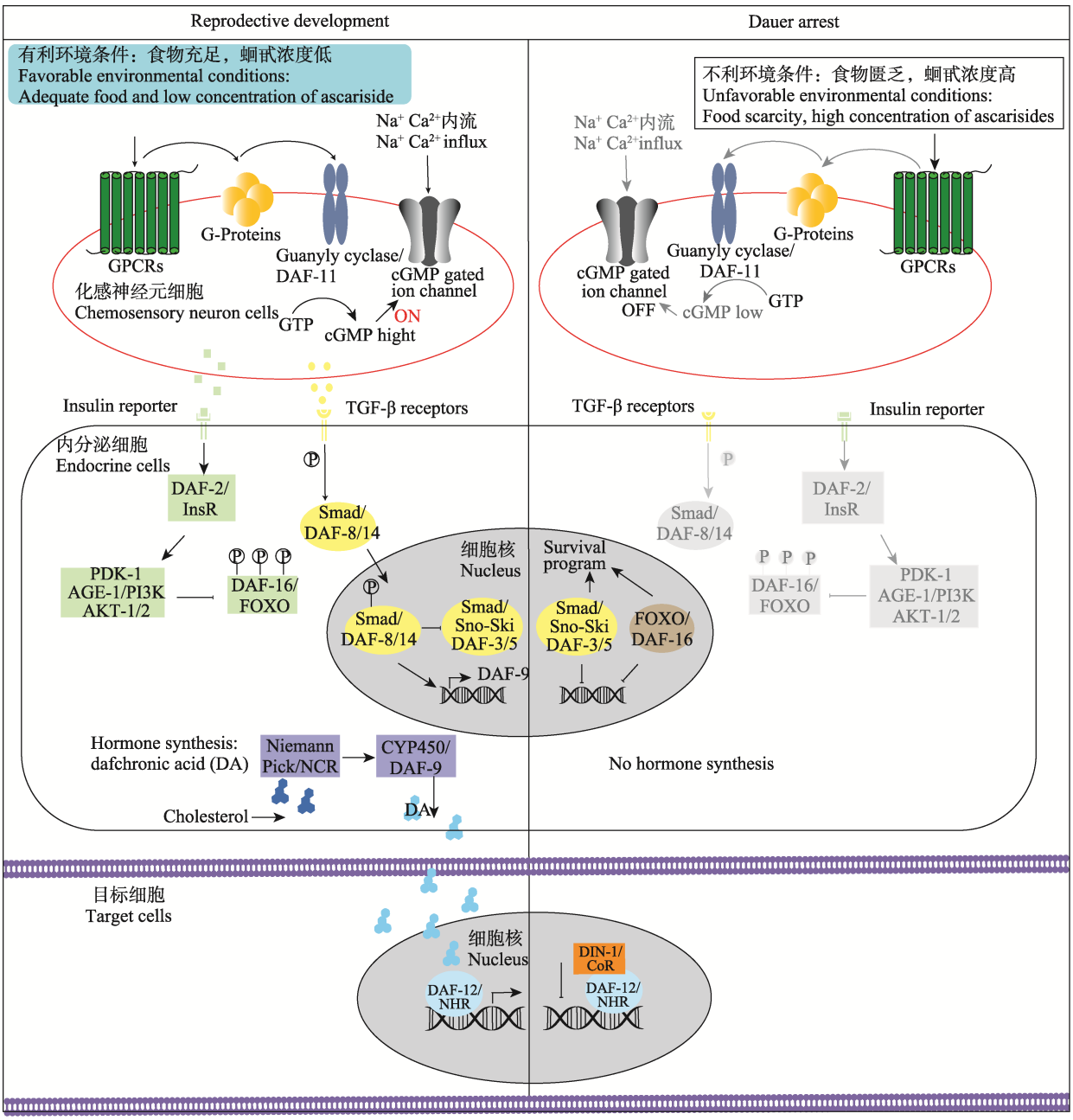


图 4　蛔甙的信号传导过程（仿 Fielenbach and Antebi，2008）

Fig. 4　The signaling process of ascarosides (modified from Fielenbach and Antebi, 2008)

GPCRs: G 蛋白偶联受体；G-protenins: G 蛋白；cGMP-gated ion channel: cGMP 门控离子通道；Guanyly cyclase: 鸟苷酸环化酶（该图根据 Fielenbach and Antebi，2008 原作重新绘制）。

GPCRs: G protein-coupled receptors; G-protenins; cGMP-gated ion channel: Cyclic guanosine (The drawing is redrawn from the original Fielenbach and Antebi, 2008) monophosphate-gated ion channel; Guanyly cyclase.

蛔甙（ascr#2）介导的寿命延长过程（Ascr-mediated increases of lifespan, AMILS）（Ludewig *et al.*, 2013）。AMILS 与调控多尔形成的 insulin/IGF-1 通路不同，主要依赖于 sirtuins SIR-2.1 的信号通路，可以在不降低繁殖力和摄食率的基础上增加线虫的寿命。

蛔甙信号可以在动植物寄主中传递，引发寄主生理和行为的变化。植物细胞感知寄生线虫分泌的蛔甙信息素，激活茉莉酸（JA）和水杨酸（SA）等信号通路，诱发自身免疫反应抵御病

原的危害（Manosalva *et al.*，2015）。Ascr#18 处理拟南芥后，茉莉酸和水杨酸生物合成和响应通路的相关基因（*LOX2*、*AOS*、*PDF1.2* 和 *PR1*）显著上调（Ning *et al.*，2020）。茉莉酸和水杨酸信号通路的激活，为蛔甙作为植物免疫诱导剂在植物保护中的应用提供了可能。

由此可见，蛔甙在线虫和植物中的信息传递可通过多种神经元及信号通路协同作用。然而，其在动物寄主中的信号传递过程还有待进一步研究。

5　总结与展望

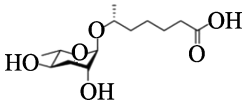
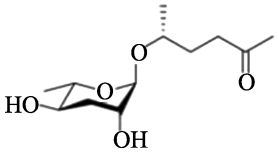
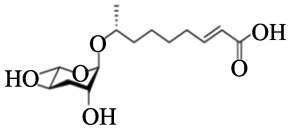
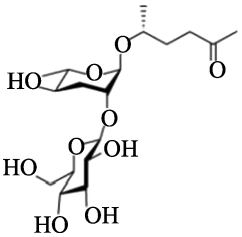
蛔甙是线虫中一类重要的小分子信号物质，调控线虫及动植物寄主的生理和行为。自第一种蛔甙 ascr#1 发现以来，科学家们进行了广泛而深入的研究（表 1），但是目前蛔甙的研究仍有许多问题亟待解决。

首先，蛔甙家族庞大，仅有少数成员受到关注，还有大量蛔甙有待发现。基于 LC-MS/MS 和核磁共振比较代谢组学的发展，促进了新蛔甙的发现。但是线虫体内许多信息素和激素的含量极低，需要培养大量线虫才能对新蛔甙进行完整的结构表征。这一定程度上阻碍了蛔甙研究领域的发展。其次，蛔甙生物合成途径的几个关键步骤尚不清楚。例如极长脂肪酸侧链（VLCFAs）和激活态 NDP-蛔糖如何生成，蛔甙衍生物中修饰基团如何添加等。最后，许多蛔甙的具体生物学功能尚不清楚。蛔甙生物合成的研究和受体识别有助于明确蛔甙的具体功能。蛔甙的信号传递途径及调控机制十分复杂，还需要进一步的探索。

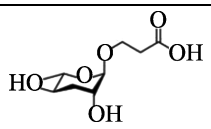
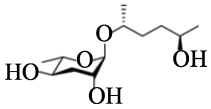
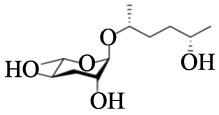
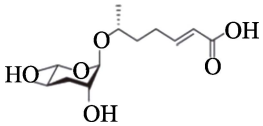
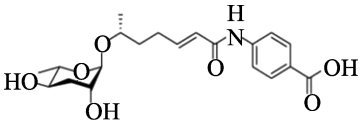
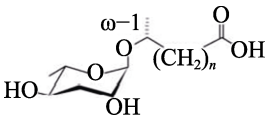
线虫和昆虫都可以在特殊情况下产生蛔甙，调节行为发育。对蛔甙的研究有助于了解动植物寄生线虫与寄主间的相互作用，为研发动植物病害新型防控技术提供理论依据。例如建立基于对

表 1　ascarosides 结构及功能

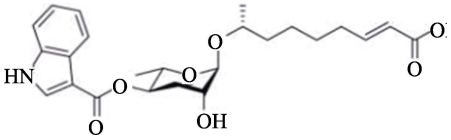
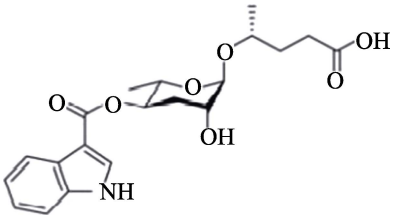
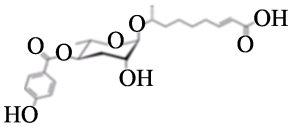
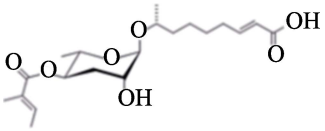
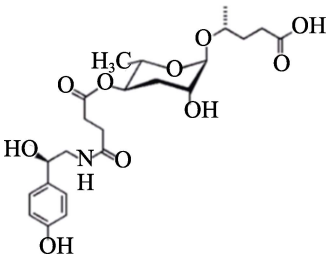
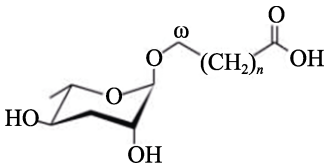
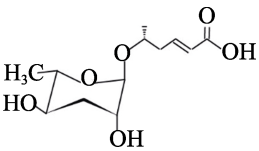
Table 1　Structure and function of ascarosides

名称 Name	其他命名法 Other name	化学结构式 Chemical structure	n	感受器 Receptor	功能 Function
ascr#1	ascaroside C7 asc-C7			SRBC-64 SRBC-66	诱导多尔形成，延迟天牛化蛹 Dauer inducing activity, delaying pupation in longhorn beetle
ascr#2	ascaroside C6 asc-C6-MK			DAF-37 DAF-38 SRBC-64 SRBC-66	诱导多尔形成，调控成虫行为，吸引雄性，寿命延长 Dauer-inducing activity, regulation of adult behavior, male attraction, extending life span
ascr#3	ascaroside C9/ asc-△C9			DAF-37 DAF-38 SRBC-64 SRBC-66	诱导多尔形成，吸引雄性，与食物条件相关，延迟天牛化蛹 Dauer-inducing activity, male attraction, foraging activity, delaying pupation in longhorn beetle
ascr#4					诱导多尔形成，吸引雄性 Dauer-inducing activity, male attraction

续表 1 (Table 1 continued)

名称 Name	其他命名法 Other name	化学结构式 Chemical structure	n	感受器 Receptor	功能 Function
ascr#5	ascaroside C3/ asc-ωC3			DAF-37 DAF-38 SRG-36 SRG-37	诱导多尔形成，逃避行为 Dauer-inducing activity, evasion behavior
ascr#6.1					诱导多尔形成 Dauer inducing activity
ascr#6.2					
ascr#7	asc-ΔC7				延迟天牛化蛹 Delaying pupation in longhorn beetle
ascr#8	asc-ΔC7-PABA				诱导多尔形成，吸引雄性 Dauer-inducing activity, male attraction
ascr#9	asc-C5		2		促进天牛化蛹，Bx/Bm 繁殖、雌虫体长、休眠，促进伴生真菌生长 Promoting pupation in longhorn beetle, Bx/Bm reproduction, female body length, dormancy, promoting the growth of associated fungi
ascr#10	asc-C9		6		改善卵缺陷,降低胚胎致死率,延迟天牛化蛹,吸引 L_{IV} 线虫进入天牛气管 促进伴生真菌生长 Improving egg defects and reduce embryo mortality, delaying pupation in longhorn beetle, attracting L_{IV} nematodes to the trachea of longhorn beetle, promoting the growth of associated fungi
ascr#12	asc-C6		3		Bx/Bm 繁殖、雌虫体长、休眠 Bx/Bm reproduction, female body length, dormancy
ascr#14			5		
ascr#18			8		诱导植物抵御病原 Inducing plants to resist pathogens
ascr#22			10		

续表 1 (Table 1 continued)

名称 Name	其他命名法 Other name	化学结构式 Chemical structure	n	感受器 Receptor	功能 Function
icas#3					聚集行为，吸引雌雄同体 Aggregation, hermaphrodite attraction
icas#9	indolecarboxy ascaroside C5/ ascaroside C5/ IC-asc-C5			SRX-44	诱导多尔形成，吸引雌雄同体，聚集行为，影响线虫探索行为 Dauer-inducing activity, hermaphrodite attraction, aggregation, hermaphrodite attraction, influencing nematode exploration behavior
hbas#3					吸引雌雄同体 Hermaphrodite attention
mbas#3					逃避行为 Evasion behavior
osas#3					逃避行为 Evasion behavior
oscr#9 oscr#10 oscr#18			3 7 9		
	asc-ΔC6				Bx 休眠，促进天牛化蛹，促进本土真菌生长 Bx dormancy, promoting pupation in longhorn beetle, promoting the growth of native fungi

n: 侧链骨架碳原子数 Number of side chain backbone C atoms.

物种特异性蛔甙识别的信息素干扰法，干扰寄生线虫的繁殖和生存；开发基于蛔甙信息素的植物免疫诱导剂，提高蛔甙在农林业经济和环境可持续方面的潜在利用价值等。综上，蛔甙信息素的研究尚有广阔前景，围绕蛔甙开展生物个体发育、种群发展和有害生物防治的研究具有重要意义。

参考文献 (References)

Aprison EZ, Ruvinsky I, 2017. Counteracting ascarosides act through distinct neurons to determine the sexual identity of *C.*

elegans pheromones. *Current Biology*, 27(17): 2589–2599.

Bargmann CI, 2006. Chemosensation in *C. elegans*. WormBook: The online review of *C. elegans* biology. http://doi.org/10.1895/wormbook.1.123.1.

Bartley JP, Bennett EA, Darben PA, 1996. Structure of the ascarosides from *Ascaris suum*. *Journal of Natural Products*, 59(10): 921–926.

Butcher RA, Fujita M, Schroeder FC, Clardy J, 2007. Small-molecule pheromones that control dauer development in *Caenorhabditis elegans*. *Nature Chemical Biology*, 3(7): 420–422.

Butcher RA, Ragains JR, Kim E, Clardy J, 2008. A potent dauer pheromone component in *Caenorhabditis elegans* that acts synergistically with other components. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 105(38): 14288–14292.

Butcher RA, Ragains JR, Li W, Ruvkun G, Clardy J, Mak HY, 2009. Biosynthesis of the *Caenorhabditis elegans* dauer pheromone. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(6): 1875–1879.

Butcher RA, 2017. Small-molecule pheromones and hormones controlling nematode development. *Nature Chemical Biology*, 13(6): 577–586.

Choe A, Chuman T, Von Reuss SH, Dossey AT, Yim JJ, Ajredini R, Kolawa AA, Kaplan F, Alborn HT, Teal PEA, Schroeder FC, Sternberg PW, Edison AS, 2012a. Sex-specific mating pheromones in the nematode *Panagrellus redivivus*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109(51): 20949–20954.

Choe A, von Reuss SH, Kogan D, Gasser RB, Platzer EG, Schroeder FC, Sternberg PW, 2012b. Ascaroside signaling is widely conserved among nematodes. *Current Biology*, 22(9): 772–780.

Dicke M, Sabelis MW, 1988. Infochemical terminology: Based on cost-benefit analysis rather than origin of compounds? *Functional Ecology*, 2(2): 131–139.

Du YB, Ning J, Zang C, Zhou J, Huang CY, Fan JT, Zhao LL, 2021. The difference in expression of developmental pathways and ascarosides content of *Bursaphelenchus xylophilus*. *Acta Phytopathologica Sinica*, 51(6): 898–911. [杜永斌, 宁静, 张驰, 周娇, 黄晨颖, 樊建庭, 赵莉蔺, 2021. 松材线虫不同虫态发育通路表达与蛔甙成分差异. 植物病理学报, 51(6): 898–911.]

Edison AS, 2009. *Caenorhabditis elegans* pheromones regulate multiple complex behaviors. *Current Opinion in Neurobiology*, 19(4): 378–388.

Evenden ML, Silk PJ, 2016. The influence of Canadian research on semiochemical-based management of forest insect pests in Canada. *The Canadian Entomologist*, 148(S1): S170–S209.

Fielenbach N, Antebi A, 2008. *C. elegans* dauer formation and the molecular basis of plasticity. *Genes & Development*, 22(16): 2149–2165.

Flury, F, 1912. Chemistry and Toxicology of Ascarides. *The American Journal of the Medical Sciences*, 114(3): 441.

Gallo M, Riddle DL, 2009. Effects of a *Caenorhabditis elegans* dauer pheromone ascaroside on physiology and signal transduction pathways. *Journal of Chemical Ecology*, 35(2): 272–279.

Gao MG, 2020. The sexual attraction and selection mechanism during mating process of *Bursaphelenchus xylophilus*. Doctoral dissertation. Beijing: Chinese Academy of Forestry.[高梦鸽, 2020. 松材线虫交配过程中的两性吸引和选择机制. 博士学位论文. 北京: 中国林业科学研究院.]

Golden JW, Riddle DL, 1982. A pheromone influences larval development in the nematode *Caenorhabditis elegans*. *Science*, 218(4572): 578–580.

Golden JW, Riddle DL, 1985. A gene affecting production of the *Caenorhabditis elegans* dauer-inducing pheromone. *Molecular and General Genetics MGG*, 198(3): 534–536.

Greene JS, Dobosiewicz M, Butcher RA, McGrath PT, Bargmann CI, 2016. Regulatory changes in two chemoreceptor genes contribute to a *Caenorhabditis elegans* QTL for foraging behavior. *eLife*, 5: e21454.

Hartley CJ, Lillis PE, Owens RA, Griffin CT, 2019. Infective juveniles of entomopathogenic nematodes (*Steinernema* and *Heterorhabditis*) secrete ascarosides and respond to interspecific dispersal signals. *Journal of Invertebrate Pathology*, 168: 107257.

Huettel RN, 1986. Chemical communicators in nematodes. *Journal of Nematology*, 18(1): 3.

Izrayelit Y, Srinivasan J, Campbell SL, Jo Y, von Reuss SH, Genoff MC, Sternberg PW, Schroeder FC, 2012. Targeted metabolomics reveals a male pheromone and sex-specific ascaroside biosynthesis in *Caenorhabditis elegans*. *ACS Chemical Biology*, 7(8): 1321–1325.

Izrayelit Y, Robinette SL, Bose N, von Reuss SH, Schroeder FC, 2013. 2D NMR-based metabolomics uncovers interactions between conserved biochemical pathways in the model organism *Caenorhabditis elegans*. *ACS Chemical Biology*, 8(2): 314–319.

Jeong PY, Jung M, Yim YH, Kim H, Park M, Hong E, Lee W, Kim YH, Kim K, Paik YK, 2005. Chemical structure and biological activity of the *Caenorhabditis elegans* dauer-inducing pheromone. *Nature*, 433(7025): 541–545.

Jezyk PF, Fairbairn D, 1967. Ascarosides and ascaroside esters in Ascaris lumbricoides (Nematoda). *Comparative Biochemistry and Physiology*, 23(3): 691–705.

Joo HJ, Kim KY, Yim YH, Jin YX, Kim H, Kim MY, Paik YK, 2010. Contribution of the peroxisomal acox gene to the dynamic balance of daumone production in *Caenorhabditis elegans*. *The Journal of Biological Chemistry*, 285(38): 29319–29325.

Joo HJ, Yim YH, Jeong PY, Jin YX, Lee JE, Kim H, Jeong SK, Chitwood DJ, Paik YK, 2009. *Caenorhabditis elegans* utilizes dauer pheromone biosynthesis to dispose of toxic peroxisomal

fatty acids for cellular homoeostasis. *The Biochemical Journal*, 422(1): 61–71.

Kaplan F, Srinivasan J, Mahanti P, Ajredini R, Durak O, Nimalendran R, Sternberg PW, Teal PE, Schroeder FC, Edison AS, Alborn HT, 2011. Ascaroside expression in *Caenorhabditis elegans* is strongly dependent on diet and developmental stage. *PLoS ONE*, 6(3): 1–7.

Kaplan F, Alborn HT, Von Reuss SH, Ajredini R, Ali JG, Akyazi F, Stelinski LL, Edison AS, Schroeder FC, Teal PE, 2012. Interspecific nematode signals regulate dispersal behavior. *PLoS ONE*, 7(6): e38735.

Karlson P, Lüscher M, 1959. Pheromones': A new term for a class of biologically active substances. *Nature*, 183(4653): 55–56.

Klessig DF, Manohar M, Baby S, Koch A, Danquah WB, Luna E, Park HJ, Kolkman JM, Turgeon BG, Nelson R, Leach JE, Williamson VM, Kogel KH, Kachroo A, Frank C, 2019. Nematode ascaroside enhances resistance in a broad spectrum of plant–pathogen systems. *Journal of Phytopathology*, 167(5): 265–272.

Kim K, Sato K, Shibuya M, Zeiger DM, Butcher RA, Ragains JR, Clardy J, Touhara K, Sengupta P, 2009. Two chemoreceptors mediate developmental effects of dauer pheromone in *C. elegans*. *Science*, 326(5955): 994–998.

Leroy PD, Sabri A, Verheggen FJ, Francis F, Thonart P, Haubruge E, 2011. The semiochemically mediated interactions between bacteria and insects. *Chemoecology*, 21(3): 113–122.

Liu XL, Zhang B, Tian HK, Ning J, Wang HX, Zhao LL, 2018. Cloning，prokaryotic expression and expression profiling of Mfe2 from the Japanese sawyer beetle, *Monochamus alternatus* (Coleoptera:Cerambycidae). *Acta Entomologica Sinica*, 61(3): 282–291. [柳小龙，张宾，田浩楷，宁静，王海香，赵莉蔺，2018. 松墨天牛 Mfe2 基因的克隆、原核表达和表达谱分析. 昆虫学报, 61(3):282–291.]

Ludewig AH, Schroeder FC, 2013. Ascaroside signaling in *C. elegans*. WormBook: The Online Review of *C. elegans* Biology. http://doi.org/10.1895/wormbook.1.155.1.

Ludewig AH, Izrayelit Y, Park D, Malik RU, Zimmermann A, Mahanti P, Fox BW, Bethke A, Doering F, Riddle DL, Schroeder FC, 2013. Pheromone sensing regulates *Caenorhabditis elegans* lifespan and stress resistance via the deacetylase SIR-2.1. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 110(14): 5522–5527.

Manosalva P, Manohar M, von Reuss SH, Chen SY, Koch A, Kaplan F, Choe A, Micikas RJ, Wang XH, Kogel KH, Sternberg PW, Williamson VM, Schroeder FC, Klessig DF, 2015. Conserved nematode signalling molecules elicit plant defenses and pathogen resistance. *Nature Communications*, 6(1): 7795.

McGrath PT, Xu, Y, Ailion M, Garrison JL, Butcher RA, Bargmann CI, 2011. Parallel evolution of domesticated *Caenorhabditis* species targets pheromone receptor genes. *Nature*, 477(7364): 321–325.

Meng J, Jacob DW, Ren WL, Zhao LL, Sun JH, 2020. Species displacement facilitated by ascarosides between two sympatric sibling species: A native and invasive nematode. *Journal of Pest Science*, 93(6): 1059–1071.

Murli M, Francisco TC, Chen SY, Zhang YK, Anshu K, Williamson VM, Wang XH, Klessig DF, Schroeder FC, 2020. Plant metabolism of nematode pheromones mediates plant-nematode interactions. *Nature Communications*, 11(1): 208.

Myeongjin H, Leesun R, Maria CO, Jinmahn K, A Reum J, Satya C, Yang HH, Kea JL, Rebecca AB, Hongsoo C, Piali S, Sarah EH, Kyuhyung K, 2017. Early pheromone experience modifies a synaptic activity to influence adult pheromone responses of *C. elegans*. *Current Biology*, 27(20): 3168–3177.

Ning S, Zhang L, Ma JJ, Chen L, Zeng GY, Yang C, Zhou YJ, Guo XL, Deng X, 2020. Modular and scalable synthesis of nematode pheromone ascarosides: Implications in eliciting plant defense response. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 18(26): 4956–4961.

Noguez JH, Conner ES, Zhou Y, Ciche TA, Ragains JR, Butcher RA, 2012. A novel ascaroside controls the parasitic life cycle of the entomopathogenic nematode *Heterorhabditis bacteriophora*. *ACS Chemical Biology*, 7(6): 916–966.

Nordlund DA, Lewis WJ, 1976. Terminology of chemical releasing stimuli in intraspecific and interspecific interactions. *Journal of Chemical Ecology*, 2(2): 211–220.

Olson SK, Greenan G, Desai A, Müller-RT, Oegema K, 2012. Hierarchical assembly of the eggshell and permeability barrier in *C. elegans*. *The Journal of Cell Biology*, 198(4): 731–748.

Panda O, Akagi AE, Artyukhin AB, Judkins JC, Le HH, Mahanti P, Cohen SM, Sternberg PW, Schroeder FC, 2017. Biosynthesis of Modular Ascarosides in *C. elegans*. *Angewandte Chemie (International ed. in English)*, 129(17): 4807–4811.

Park D, O'Doherty I, Somvanshi RK, Bethke A, Schroeder FC, Kumar U, Riddle DL, 2012. Interaction of structure-specific and promiscuous G-protein-coupled receptors mediates small-molecule signaling in *Caenorhabditis elegans*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109(25): 9917–9922.

Park JY, Joo HJ, Park S, Paik YK, 2019. Ascaroside pheromones: Chemical biology and pleiotropic neuronal functions. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(16): 3898.

Perry RN, 1996. Chemoreception in plant parasitic nematodes. *Annual Review of Phytopathology*, 34: 181–199.

Pierce SB, Walsh T, Chisholm KM, Lee MK, Thornton AM, Fiumara A, Opitz JM, Levy-Lahad E, Klevit RE, King MC, 2010. Mutations in the DBP-deficiency protein HSD17B4 cause ovarian

dysgenesis, hearing loss, and ataxia of perrault syndrome. *The American Journal of Human Genetics*, 87(2): 282–288.

Pungaliya C, Srinivasan J, Fox BW, Malik RU, Ludewig AH, Sternberg PW, Schroeder FC, 2009. A shortcut to identifying small molecule signals that regulate behavior and development in *Caenorhabditis elegans*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(19): 7708–7713.

Qin YM, Poutanen MH, Helander HM, Kvist AP, Siivari KM, Schmitz W, Conzelmann E, Hellman U, Hiltunen JK, 1997. Peroxisomal multifunctional enzyme of β-oxidation metabolizing D-3-hydroxyacyl CoA esters in rat liver: Molecular cloning, expression and characterization. *The Journal of Biological Chemistry*, 321(1): 21–28.

Qin YM, Haapalainen AM, Kilpelauomo SH, Marttila MS, Koski MK, Glumoff T, Novikov DK, Hiltunen JK, 2000. Human peroxisomal multifunctional enzyme type 2. *The Journal of Biological Chemistry*, 275(7): 4965–4972.

Ren WL, 2020. Effects of temperature and ascarosides on the fertility and heat resistance of pine wood nematode from China and USA. Master dissertation. Fujian: Fujian Agriculture and Forestry University. [任万兰, 2020. 温度和蛔甙信息素对松材线虫中美种群繁殖特性和耐热性的影响. 硕士学位论文. 福建: 福建农林大学.]

Reuss SV, Bose N, Srinivasan J, Yim JJ, Judkins JC, Sternberg PW, Schroeder FC, 2012. Comparative metabolomics reveals biogenesis of ascarosides, a modular library of small-molecule signals in *C. elegans*. *Journal of the American Chemical Society*, 134(3): 1817–1824.

Reuss SH, Dolke F, Dong C, 2017. Ascaroside profiling of *Caenorhabditis elegans* using gas chromatography-electron ionization mass spectrometry. *Analytical Chemistry*, 89(19): 10570–10577.

Simon JM, Sternberg PW, 2002. Evidence of a mate-finding cue in the hermaphrodite nematode *Caenorhabditis elegans*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 99(3): 1598–1603.

Smart LE, Aradottir GI, Bruce T, 2014. Role of Semiochemicals in Integrated Pest Management. Washington: Integrated Pest Management. 93–109.

Srinivasan J, Kaplan F, Ajredini R, Zachariah C, Alborn HT, Teal PE, Malik RU, Edison AS, Sternberg PW, Schroeder FC, 2008. A blend of small molecules regulates both mating and development in *Caenorhabditis elegans*. *Nature*, 454(7208): 1115–1118.

Srinivasan J, von Reuss SH, Bose N, Zaslaver A, Mahanti P, Ho MC, O'Doherty OG, Edison AS, Sternberg PW, Schroeder FC, 2012. A modular library of small molecule signals regulates social behaviors in *Caenorhabditis elegans*. *PLoS Biology*, 10(1): 1–14.

Von Reuss SH, Bose N, Srinivasan J, Yim JJ, Judkins JC, Sternberg PW, Schroeder FC, 2012. Comparative metabolomics reveals biogenesis of ascarosides, a modular library of small-molecule signals in *C. elegans*. *Journal of the American Chemical Society*, 134(3): 1817–1824.

Wyatt TD, 2014. Pheromones and Animal Behavior: Chemical Signals and Signatures. Cambridge: Cambridge University Press. 1–376.

Wyatt TD, Tristram D, 2017. Pheromones. *Current Biology*, 27(15): 739–743.

Yang YC, 2019. Effects of low temperature and ascarosides on the sleep-inducing in *Bursaphelenchus xylophilus*. Master dissertation. ‘Jinzhong: Shanxi Agricultural University. [杨永昌, 2019. 低温及其信息素蛔甙对松材线虫睡眠的影响. 硕士学位论文. 晋中: 山西农业大学.]

Zagoriy V, Matyash V, Kurzchalia T, 2010. Long-Chain O-Ascarosyl-alkanediols are constitutive components of *Caenorhabditis elegans* but do not induce dauer larva formation. *Chemistry & Biodiversity*, 7(8): 2016–2022.

Zhang B, Zhao LL, Ning J, Wickham JD, Tian HK, Zhang XM, Yang ML, Wang XM, Sun JH, 2020. miR-31-5p regulates cold acclimation of the wood-boring beetle *Monochamus alternatus* via ascaroside signaling. *BMC Biology*, 18(1): 1–17.

Zhang X, Feng L, Chinta S, Singh P, Wang Y, Nunnery JK, Butcher RA, 2015. Acyl-CoA oxidase complexes control the chemical message produced by *Caenorhabditis elegans*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 112(13): 3955–3960.

Zhang XX, Wang YT, Perez DH, Jones Lipinski RA, Butcher RA, 2018. Acyl-CoA oxidases fine-tune the production of Ascaroside pheromones with specific side chain lengths. *ACS Chemical Biology*, 13(4): 1048–1056.

Zhao LL, Zhang XX, Wei YN, Zhou J, Zhang W, Qin PJ, Chinta S, Kong XB, Liu YP, Yu HY, Hu SN, Zou Z, Butcher RA, Sun JH, 2016. Ascarosides coordinate the dispersal of a plant-parasitic nematode with the metamorphosis of its vector beetle. *Nature Communications*, 7(1): 12341.

Zhao LL, Ahmad F, Lu M, Zhang W, Wickham JD, Sun JH, 2018. Ascarosides promote the prevalence of ophiostomatoid fungi and an invasive pathogenic nematode, *Bursaphelenchus xylophilus*. *Journal of Chemical Ecology*, 44(7/8): 701–710.

Zhao MP, Wickham JD, Zhao LL, Sun JH, 2020. Major ascaroside pheromone component asc-C5 influences reproductive plasticity among isolates of the invasive species pinewood nematode. *Integrative Zoology*, 16(6): 893–907.

Zhou Y, Wang Y, Zhang X, Bhar S, Jones Lipinski RA, Han J, Feng L, Butcher RA, 2018. Biosynthetic tailoring of existing ascaroside pheromones alters their biological function in *C. elegans*. *eLife*, 7: e33286.