



胰岛素信号调控昆虫生理功能的研究进展*

陈龙龙^{1**} 巩雨¹ 吕建华¹ 马卫华² 赵慧婷^{1***}

(1. 山西农业大学生命科学学院, 太谷 030801; 2. 山西农业大学园艺学院, 太谷 030801)

摘要 胰岛素 (Insulin, INS) 及胰岛素信号通路 (Insulin signaling pathway, IIS) 因其独特的降血糖功能而备受关注。随着研究的深入, 发现 IIS 不仅参与了哺乳动物众多生命活动, 在昆虫中也具有类似的胰岛素通路, IIS 对昆虫的生长、发育、繁殖、觅食和免疫等都存在调控作用。本文主要介绍了昆虫 IIS 的类型、IIS 通路成员[胰岛素样蛋白 (Insulin-like protein, ILP)、胰岛素受体 (Insulin receptor, InR) 和叉头状转录因子 O 家族 (Forked head transcription factor O, FoxO)]的结构、功能及其作用机制等; 阐述了 IIS 在昆虫不同生命活动, 如化学感受、寿命、免疫和表型可塑性中的作用机理。由于 IIS 在不同物种间具有保守性, 因此对昆虫 IIS 的研究不仅可为农业生产中昆虫的利用和治理提供理论依据, 也可为人类的发育调控、衰老抵抗和疾病治疗提供一定参考。

关键词 胰岛素; 昆虫; 化学感受; 衰老; 免疫; 表型可塑性

Progress in research on the regulation of insulin signaling in insect physiology

CHEN Long-Long^{1**} GONG Yu¹ LÜ Jian-Hua¹ MA Wei-Hua² ZHAO Hui-Ting^{1***}

(1. College of Life Sciences, Shanxi Agricultural University, Taigu 030801, China;

2. College of Horticulture, Shanxi Agricultural University, Taigu 030801, China)

Abstract Insulin (INS) and the insulin signaling pathway (IIS) have attracted considerable research interest due to their unique role in hypoglycemia. Recent progress has revealed that IIS not only regulates a variety of physiological activity in mammals but also has a similar role in insects. IIS plays a regulatory role in insect growth, development, reproduction, feeding, and immunity. This article introduces the types of IIS in insects, describes the structure and function of IIS related genes, and the insulin-like protein (ILP), insulin receptor (InR) and forkhead transcription factor O family (FoxO). The role of IIS in different aspects of insect life, such as chemoreception, life span, immunity, and phenotypic plasticity, are described. IIS regulates the life activities of insects by regulating the expression of related genes and influencing the activity of related functional proteins, thereby allowing insects to adapt to environmental changes. Due to the highly conserved nature of IIS among different species, the study of IIS not only provides a theoretical basis for the utilization and management of insects in agricultural production, but also provides information that may contribute to the regulation of human development, resistance to aging and disease treatment.

Key words insulin; insects; chemoreception; aging; immunity; phenotypic plasticity

胰岛素 (Insulin, INS) 降血糖功能的发现
改写了糖尿病治疗的历史, 也改变了无数糖尿病

患者的命运。自 1921 年 INS 被发现以来 (Banting
and Best, 1922), 科学家逐步意识到进食后会导

*资助项目 Supported project: 现代农业产业技术 (蜜蜂) 体系建设专项 (CARS-44-KXJ22)

**第一作者 First author, E-mail: cll14270@163.com

***通讯作者 Corresponding author, E-mail: zhaoting@126.com

收稿日期 Received: 2024-02-21; 接受日期 Accepted: 2024-07-10

致人体血糖水平升高,此时胰岛 β 细胞大量产生大量 INS,使血液中的糖类被肝细胞和肌肉细胞吸收,INS 发挥了降低血糖的重要作用。随着研究的深入,至今已发现 INS 及其相关途径在调控代谢综合征、2 型糖尿病、血脂异常、高尿酸血症、高血压、心脑血管病、多囊卵巢综合征、阿尔茨海默病及部分肿瘤等疾病中发挥了重要作用(Alageel *et al.*, 2023; Ito *et al.*, 2024; Seifi *et al.*, 2024; Wang *et al.*, 2024; Zhang *et al.*, 2024)。同时,人们发现 INS 超家族中的基因以及相关的胰岛素信号途径(Insulin signaling pathway, IIS)在不同生物类群中具有较高的保守性(Nässel and Vanden Broeck, 2016)。IIS 的激活通常是由 INS 与细胞表面的受体结合,激活相关蛋白激酶,引起靶蛋白磷酸化,使得信号由胞外传递入细胞,通过后续的级联反应调控不同的生命活动。不仅在脊椎动物中普遍存在,在腔肠动物、节肢动物、线形动物等无脊椎动物中也存在类似的激素和途径(Pierce *et al.*, 2001)。在无脊椎动物中,与 INS 相似的蛋白质激素被称为胰岛素样蛋白(Insulin-like protein, ILP),也称为类胰岛素。先前研究表明 IIS 对昆虫的调控与农业授粉(Cambron-Kopco *et al.*, 2022)、害虫防治和疾病传播(Wang *et al.*, 2019)等多个领域有关。因此目前对昆虫 IIS 的研究已成为热点,涉及到的昆虫有东方蜜蜂 *Apis cerana*、东方飞蝗 *Locusta migratoria*、桔小实蝇 *Bactrocera dorsalis*、冈比亚按蚊 *Anopheles gambiae* 和黑腹果蝇 *Drosophila melanogaster* 等(陈晓昂等, 2017)。研究发现 IIS 参与昆虫的化学感受、寿命、繁殖、免疫、新陈代谢等多项生命活动(Nässel *et al.*, 2015),对其内在调节机制也进行了一定的探索,例如 Maurya 等(2024)发现 IIS 介导的信号通路通过调节细胞凋亡因子控制半胱天冬酶活化的亚致死水平,导致巨噬细胞发育过程中的 DNA 链断裂,影响了机体免疫力。本文重点介绍了 IIS 对昆虫多项生命活动的调控及内在调节机制,旨在为农业生产、疾病传播和生命科学中的理论研究提供参考。

1 胰岛素信号途径及其相关基因

1.1 胰岛素信号通路(IIS)

哺乳动物和昆虫在 IIS 途径和基因方面中具有相似性,其通路主要包括两条途径,磷脂酰肌醇 3-激酶(Phosphoinositide 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B(Protein kinase B, PKB, 也称为 AKT)途径和丝裂原活化蛋白激酶(Mitogen-activated protein kinase, MAPK)途径。PI3K 途径与葡萄糖代谢、脂质和蛋白质合成有关。MAPK 途径则与细胞生长、存活和基因表达等生命活动有关(Géminard *et al.*, 2009)。MAPK 途径是胰岛素受体(Insulin receptor, InR)自身发生磷酸化,经过一系列反应激活具有丝氨酸/苏氨酸酶活性的 Raf(Rapidly accelerated fibrosarcoma)蛋白,从而激活有丝分裂原激活蛋白激酶系统。MAPK 还可催化细胞核中许多的反式作用因子,使得它们的丝氨酸/苏氨酸残基磷酸化,致使相关基因发生转录或被抑制,进而引发细胞内的一系列生理生化反应。途径的选择是由机体自身营养状态、生长发育阶段和外界环境等多种因素决定的。两条途径相互独立,但在一定条件下又可以被相互激活或抑制(Taniguchi *et al.*, 2006)。研究发现模式昆虫黑腹果蝇的 IIS 中存在与哺乳动物该通路功能类似的基因,如 ILP、InR、类胰岛素生长因子(Insulin-like growth factors, IGFs)、胰岛素受体底物(Insulin receptor substrate, CHICO/IRS)(Viola *et al.*, 2023)、磷酸肌醇依赖蛋白激酶(Phosphoinositide-dependent protein kinase, PDK)、PI3K、AKT 和叉头状转录因子 O 家族(Forked head transcription factor O, FoxO)(Hong *et al.*, 2012)等,表明昆虫 IIS 信号通路相关的调节机制与哺乳动物可能类似。

PI3K 途径是昆虫 IIS 中的主要途径(谢鹏飞等, 2018),涉及到多种物质。目前研究到的 PI3K 途径主要内容为(图 1):昆虫产生 ILP 通过血液循环运输到靶细胞,通过与靶细胞表面的胰岛素受体(Insulin receptor, InR)结合使 IRS 激活,IRS 与 PI3K 结合激活磷脂酰肌醇三磷酸

(Phosphatidyl inositol triphosphate, PIP3), 引起 PDK 和 AKT 的磷酸化作用, 从而激活下游的 FoxO 及结节性硬化复合物 (Tuberous sclerosis complex, TSC1/2)。FoxO 参与多种基因的转录表达; TSC1/2 可以作为雷帕霉素激酶靶蛋白 (Target of rapamycin, TOR) 生长调节的负调控因子, 在非磷酸化状态下能够抑制 TOR 的表达

(Hay and Sonenberg, 2004)。TOR 能够控制细胞营养生长, 作用机理是通过对起始因子 4E 结合蛋白 (Initiation factor 4E binding protein, 4EBP) 磷酸化, 抑制真核细胞起始因子 (Eukaryotic initiation factor 4e, eIF4E) 等生长刺激信号, 从而调节细胞的生长、增殖和凋亡 (Miron and Sonenberg, 2001)。

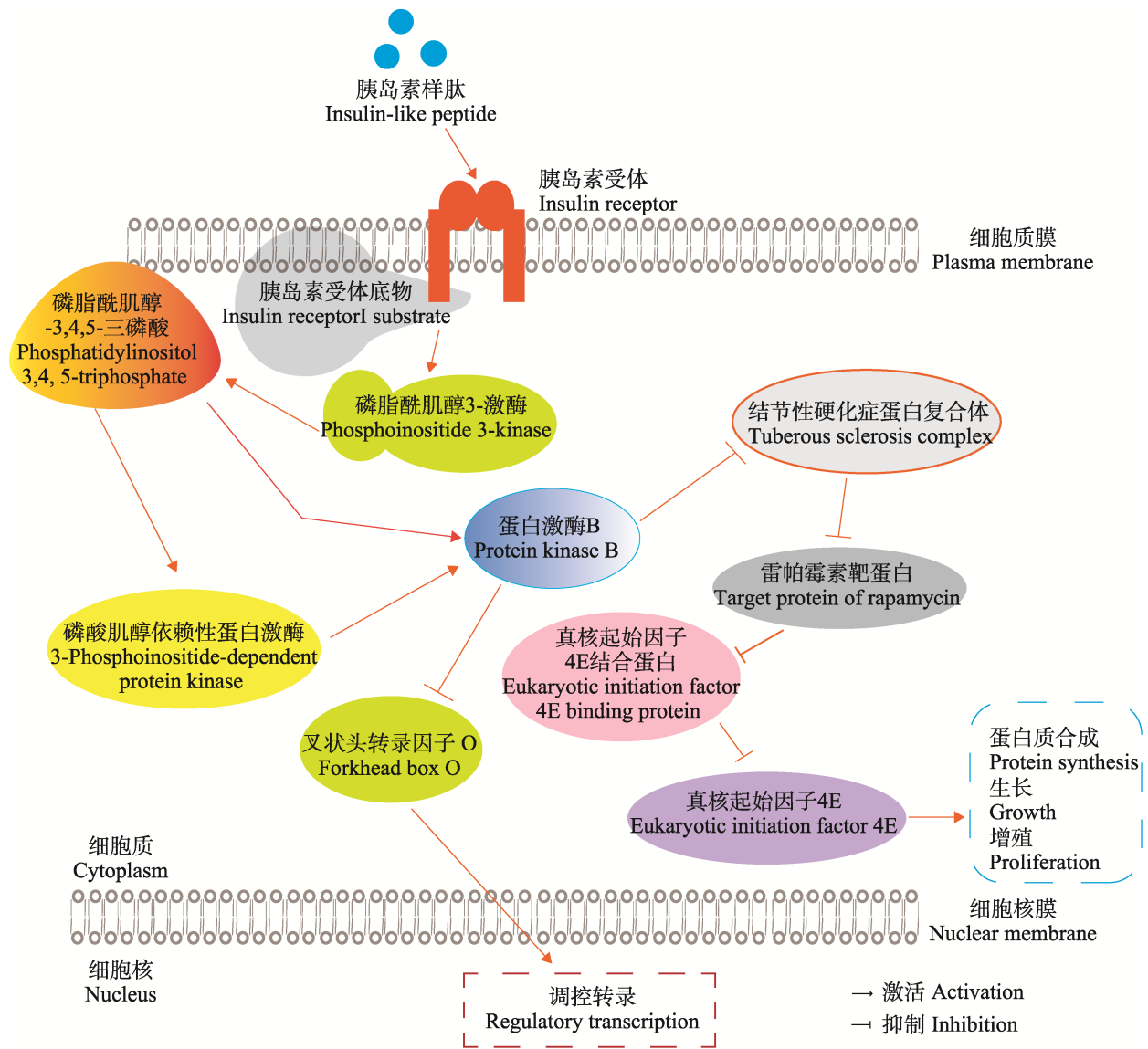


图1 昆虫中所涉及到的部分 PI3K 途径

Fig. 1 Partial PI3K pathway involved in insects

1.2 胰岛素样蛋白 (ILP)

人类 INS 的分子式为 $C_{256}H_{381}N_{65}O_{76}S_6$, 由 A、B 两条氨基酸肽链组成。A 链有 11 种 21 个

氨基酸, B 链有 15 种 30 个氨基酸, 共 16 种 51 个氨基酸组成。其中 A7(Cys)-B7(Cys)、A20(Cys)-B19(Cys) 4 个半胱氨酸中的羟基形成 2 个二硫键, 使 A、B 两链连接起来。此外, A

链中 A6(Cys)与 A11(Cys) 之间也存在一个二硫键(陈阳, 2008)。在高等动物体内胰岛素增强了糖原的合成: 胰岛素可以促进肝脏细胞和肌肉细胞将血糖转化为细胞内糖原, 供应细胞所需能量。动物体内存在 INS、IGF、性腺素(Gonadulin)和松弛肽(Relaxin)等类胰岛素超家族成员, 通过结合和激活相应受体, 控制机体新陈代谢、繁殖和血糖水平等多种生命途径(Veenstra, 2020; Leyria *et al.*, 2022)。

家蚕素(Bombyxin)是第一个从昆虫体内分离获得的 ILP(Nagasawa *et al.*, 1986)。ILP 与 INS 在结构与功能上具有较高的相似性。ILP 由多基因家族编码, 这些基因家族以组织和阶段特异性表达方式在神经和非神经器官中表达, 不同的 ILPs 涉及不同生命活动, 发挥不同的作用(Chowański *et al.*, 2021)。不同昆虫类胰岛素的合成部位多不相同, 且受昆虫发育时期影响。前人研究表明, 昆虫的脑、脂肪体、卵巢、唾液腺和中肠等组织均能表达类胰岛素, 其中脑部的中央神经分泌细胞(Medial neurosecretory cells, MNCs)是主要的合成场所(Veenstra, 2009; Antonova-Koch *et al.*, 2013)。由 MNCs 合成的类胰岛素经昆虫位于心侧体和咽侧体神经血液区、以及主动脉和肠等前端的轴突末端释放到循环系统中, 在循环中可以与 InR 结合, 或在血淋巴中被降解(Géminard *et al.*, 2009)。昆虫不同发育阶段的 MNCs 中多种 ILP 的表达水平不同, 表明存在多种调节因子调控 ILPs 的表达(Grönke *et al.*, 2010)。

1.3 胰岛素受体(InR)

InR 家族成员都是高度糖基化的大分子, 膜蛋白分子量约为 460 kD, 人 InR 由 1 382 个氨基酸组成(Chen *et al.*, 2005)。InR 是单跨膜结构, 作为受体型蛋白酪氨酸激酶家族中的一员, 分布在细胞膜表面。InR 结合配体后会发生二聚化和磷酸化, 其结构为包含 2 个膜外 α 亚基和 2 个通过二硫键链接的膜内 β 酪氨酸激酶亚基组成的四聚体膜蛋白。InR 的存在对 IIS 能否正常运行至关重要, 其作为“门户”决定着 INS 信号能否作用于靶细胞以及影响后续细胞中信号级联反

应的途径, InR 能激活 IIS 不同途径, 从而对机体代谢产生短期与长期影响(肖娟和任伟, 2020); InR 突变是终生胰岛素抵抗(Insulin resistance)的一个重要原因, InR 受影响后会与肥胖、2 型糖尿病(Diabetes mellitus type 2, T2DM)和阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)等疾病的产生有关(Gremlich *et al.*, 1995)。

除在埃及伊蚊 *Aedes aegypti* 中发现 ILP 不止与 InR 结合外(Wen *et al.*, 2010), 目前发现的昆虫 ILPs 对应的受体都是胰岛素相关家族受体, 如能与 ILP/IGF 结合的受体酪氨酸激酶(Receptor tyrosine kinase, RTK)以及能与松弛肽结合的 G 蛋白偶联受体(G-protein coupled receptors, GPCRs)。虽然昆虫 ILP 的数目较多且差异大, 但对应 InR 数量较少且统一。大多数昆虫中只存在 1 种或 2 种 InR, 只有少数昆虫具有两个以上 InR, 如棉蚜 *Aphis gossypii* 具有 11 种 InR(Jiang *et al.*, 2023)。

1.4 叉状头转录因子 O 家族(FoxO)

FoxO 是 FOX 基因家族中的一个亚族, FOX 家族所有成员均具有 110 个氨基酸的 DNA 结合区, 3 个螺旋形成螺旋-转角-螺旋(Helix-turn-helix)结构, 两侧各一个环状的“翼”, 即“forhead”区或“wing helix”区, 该区域大部分氨基酸序列高度保守。其 DNA 结合区大约跨越 15-17 bp, 呈非对称结构。几个主要 FOX 蛋白家族的第 3 个 α 螺旋识别 DNA 共有序列为 5'-TTGTTTAC-3', 其两侧的氨基酸残基与 DNA 的结合也有一定的特异性(Peter and Margit, 2002; Kim *et al.*, 2003), 在哺乳动物细胞中分别由 4 个截然不同的基因编码组成: *FoxO1*、*FoxO3*、*FoxO4* 和 *FoxO6*(Brikenkamp and Coffey, 2003; Jünger *et al.*, 2003)。晶体研究表明, FoxO 蛋白作为蛋白单体与染色质 DNA 上游调控区结合(Brent *et al.*, 2008)。FoxO 蛋白是 IIS 下游的主要转录效应子, 当 INS/IGF 信号传导增强时, FoxO 蛋白或 FoxO 直系同源物会经历 AKT 介导的磷酸化, 并从细胞核易位到细胞质, 从而调控靶基因表达(Accili and Arden, 2004), 这是 INS/IGF 调节细胞中 FoxO 蛋白活性的有效机制。FoxO 家族的所有成

员 (FoxO6 除外) 均经历胰岛素依赖性磷酸化和核排斥, FoxO 磷酸化失效会导致 FoxO 永久核定位, 从而导致 FoxO 活性和靶基因的表达不受控制。这是 IIS 信号传导缺陷的异常现象, 是造成包括癌症和糖尿病在内等疾病的发病因素之一 (Cifarelli *et al.*, 2012)。

在昆虫中, FoxO 也参与了某些基因的表达调控, 如 FoxO 通过介导核糖核酸内切酶 (Dicer1) 抑制果蝇的新陈代谢、抗应激性和寿命 (Th Burgering, 2008; Sánchez *et al.*, 2023); 调节家蚕 *Bombyx mori* 的保幼激素降解来控制家蚕生长和发育 (Zeng *et al.*, 2017); 参与褐飞虱 *Nilaparvata lugens* 发育时形态的分化, 增强其适应不利环境的能力 (Zhang *et al.*, 2023); 在昆虫免疫中参与产生不同的抗菌肽 (Antimicrobial peptide, AMP) 并维持肠道稳态 (Khan *et al.*, 2023)。因此 FoxO 作为关键转录因子, 可以通过多种信号途径参与昆虫的生理和病理过程。

2 IIS 对昆虫生理活动功能的调控

2.1 IIS 对昆虫寿命的影响

衰老作为影响寿命的重要因素, 其是指随生物年龄增长而出现的生理功能衰退现象。从单细胞酵母到有智慧的多细胞人类中都存在着衰老过程 (Gardner and Mangel, 1997)。抵抗衰老一直是一个经久不息的话题, 研究发现限制热量摄入可延长小鼠的寿命, 这成为衰老研究的一个里程碑, 其证明了衰老是可调控的 (McCay *et al.*, 1975)。胰岛素 INS/IGF-1 信号途径是第一个被证实能够影响衰老的途径 (Russo *et al.*, 2020)。1913 年首次报道了在实验室条件下对果蝇寿命的定量描述, 在试验中观察到并确切描述了两个自交系杂交时出现了明显的寿命延长, 自此关于昆虫寿命的研究便拉开了序幕 (Roscoe and Hyde, 1913)。与衰老有关的研究往往需要花费大量的时间, 一些昆虫具有生命周期短, 种群数量多, 体积小和等级分化明显等特点, 是研究衰老的良好材料。例如蚂蚁和蜜蜂这类具有等级分化的真社会性昆虫, 可以由染色体相同的受精卵通过改变发育环境, 发育成寿命相差数倍的个体 (Yan

et al., 2022)。先前的许多研究表明, 同一物种寿命的差异为研究衰老的调控过程提供了机遇, 非常适合于研究非遗传差异导致衰老的影响因素 (Johnson *et al.*, 2013; 张维等, 2023)。

繁殖与寿命两者通过 IIS 的进行相互协调, 繁殖与长寿通常在 IIS 上成相互拮抗的趋势, 即通常繁殖所需的 IIS 活性增加会导致大多数动物的寿命缩短 (Westendorp and Kirkwood, 1998; Tatar, 2011), 当通过饥饿处理果蝇降低其 IIS 的表达, 则会导致寿命的延长 (Tatar *et al.*, 2014)。然而, 蚁后与这种现象不符, 其作为整个蚁群中的繁殖承担者, 寿命远高于其他工蚁。为了研究内在机制, 对镰猛蚁属 *Harpegnathos* 蚂蚁的工蚁和蚁后的各组织基因表达量进行研究, 发现 ILPs 在蚁后大脑中的表达增加, 激活 IIS-MAPK 途径, 导致脂肪体内脂质合成和卵黄蛋白原 (Vitellogenin, Vg) 增加, 两者都被运输到卵巢中促进卵巢发育。同时, 在发育中的卵巢产生的胰岛素拮抗物 (Imp-L2 和 ALS) 会导致脂肪体中 IIS-AKT 途径被抑制 (Yan *et al.*, 2022), 使 FoxO 移动到细胞核激活某些长寿因子, 包括抗氧化酶基因和热激蛋白基因等, 使蚁后寿命延长 (Veech *et al.*, 2017)。FoxO 在哺乳动物和线虫中都被证明与寿命的调节有关, 当血糖含量过高时, 胰岛素的分泌会促进 IIS 的增强, FoxO 被磷酸化移动到细胞质, 长寿基因被抑制从而影响寿命 (Satoh *et al.*, 2013; Cordeiro *et al.*, 2020)。

滞育与 IIS 也存在联系。在滞育期间, 动物变得长寿、抗应激、发育静止和停止繁殖, 滞育是动物对不利于生长或繁殖等外界条件的生理适应 (Karp, 2021)。研究发现一些昆虫也会出现阶段性滞育来适应变化的外界环境, 这期间昆虫的能量代谢转变, 需要依赖于自身丰富的脂质和糖储存, 因此 IIS 在整个滞育期保持动态变化, 以适应预期和意外的挑战 (Hutfilz, 2022)。黑腹果蝇滞育期间通过 Dilp8 抑制促前胸腺激素 (Prothoracico tropic hormone, PTTH) 的产生来延迟发育, 从而改变蜕皮激素 (Ecdysone) 的释放, 控制不同发育阶段的滞育特征, 同时 FoxO 在滞育期间被解除抑制, 而 FoxO 又能抑制促生长转录因子 (Mitogenic transcription

factor, Myc) 的表达, 从而阻碍昆虫发育 (Kubrak *et al.*, 2014)。

2.2 IIS 对昆虫表型可塑性的作用

表型可塑性 (Phenotypic plasticity) 是指在基因型相同的情况下因种群密度、营养供应、栖息环境和气候等不同外部条件影响而表现出的两个或者多个不同表型特征的现象, 在昆虫中较为常见 (Scheiner, 1993), 如蜣螂 *Catharsius molossus* 的角大小 (Moczek, 2005)、蝗虫 *Locusta migratoria* 的相变 (Wang and Kang, 2014) 和蝴蝶 *Bicyclus anynana* 的翅膀颜色等 (van der Burg and Reed, 2021)。这种特性使生物体能够在不断变化的环境中更好地生存和繁衍, 成为生物体多样化和进化创新的重要驱动力 (Moczek, 2010)。

蜜蜂的级型分化是由营养条件来决定的, 蜜蜂卵在出生 3 d 内由工蜂哺育蜂王浆, 而第 4 天的食物是蜂王浆还是蜂粮 (蜂蜜和花粉的混合物) 决定了其未来是否能变成蜂王, 不同的营养条件改变了 ILPs 的表达, 对发育关键阶段的意大利蜜蜂 *Apis mellifera ligustica* 蜂王和工蜂幼虫进行定量 PCR 分析表明, AmILP-1 和 AmILP-2 作为主要转录的 ILPs, 利用 AmILP1 dsRNA 处理蜜蜂幼虫降低了保幼激素水平, 将其敲除后发现卵巢形态减小, 说明 IIS 通过不同的营养条件参与了蜜蜂的级型分化 (Wang *et al.*, 2013)。褐飞虱是中国水稻的主要害虫之一, 它通过调节翅形形态来适应迁徙和繁殖两种状态的转换, 长翅飞虱的前翅和后翅完全发达, 这使得它们能够长距离飞行; 而短翅飞虱飞行能力差, 但繁殖力强 (周崇高等, 2014; Huang *et al.*, 2023)。研究其变化的内在机制发现, 褐飞虱中存在两类 InR 蛋白 (InR1 和 InR2) (Xu and Zhang, 2017), 具有很高的序列相似性和类似的结构域, 但在翅型发育中二者却具有相反的作用。InR1 通过激活 IIS 通路抑制 FoxO 蛋白的活性, 进而促进对长翅转换的偏向; 相反, InR2 是 InR1 的负调节因子和 FoxO 的激活剂, 敲低 *InR1* 或激活 FoxO 蛋白产生短翅 (Xu *et al.*, 2015)。FoxO 蛋白可直接与 IIS 下游的褐飞虱翅膀形成基因 *Nlvg* 的内含子区域结合来抑制表达; 当 FoxO 沉默时, *Nlvg* 基因

表达增强, 导致长翅发育 (Zhang *et al.*, 2021)。FoxO 蛋白也将伤口愈合与翅型发育联系起来, 褐飞虱幼虫阶段的损伤可诱导短翅形态的形成, 其中涉及到 FoxO 及其下游靶标 4EBP 的激活 (Lin *et al.*, 2016)。在关于东方飞蝗的研究中, 发现在蝗虫散居型转变成群居型的一个重要原因是食物缺乏, 类胰岛素下降导致 IIS 通路被抑制, 使 FoxO 蛋白移动到细胞核, 进而参与了蝗虫的型变 (Wyatt, 1997)。

对蚂蚁的级型转换 (Caste transition) 的研究有利于了解表型可塑性的内在机制。Zhang 和 Xi (2023) 研究发现, 雌激素受体 (Estrogen receptor, ER) 与 20-羟基蜕皮激素 (20-Hydroxyecdysone, 20E) 和 IIS/TOR 信号通路相互作用, 以调节蚂蚁的级型, FoxO 的沉默导致发育缺陷和死亡率增加。ERR 通过 IIS 信号通路调控 20E 的生物合成, 以控制蚂蚁发育和级型决定。此外, FoxO 在昆虫蜕皮、化蛹、成虫中均起着重要作用。先前的研究也表明 IIS 和 20E 信号通路在调节哺乳动物细胞大小, 细胞数量和器官发育方面起着重要作用 (Gao *et al.*, 2000), 在果蝇中也报道了类似的观察结果, 其中 FoxO 的突变体在从胚胎到成虫的所有阶段都显示出发育延迟 (Slack *et al.*, 2011)。

2.3 IIS 对昆虫化学感受功能的调节

昆虫化学通讯是指以信息化学物质作为媒介, 通过化学感受受体选择性接受, 通过信号转导使昆虫做出行为改变的通讯方式。作为昆虫最常见和最有效的通讯方式, 其内在感受机理一直是化学生态学研究的热点问题。目前昆虫化学感受受体按照功能主要包括嗅觉受体 (Olfactory receptors, ORs) 和味觉受体 (Gustatory receptors, GRs) 两大类 (杨慧等, 2008; 周巧玲等, 2021)。化学感受受体是昆虫接受化学通讯的工具, 传递各种化学信息从而使昆虫做出相应的行为反应, 如寻找合适的交配对象定位食物、产卵和躲避天敌等 (Pelosi *et al.*, 2018)。昆虫 ORs 主要集中在触角上表达, 也有一小部分分布于头部的附属器官如下颚须和下唇须等 (Kwon *et al.*, 2006)。昆虫触角能帮助昆虫对振动和偏转进行精细的检

测, 以及对磁性或化学刺激的非接触式感知, 这是哺乳动物皮肤所没有的能力 (Jiang *et al.*, 2024)。昆虫的 GRs 主要分布在触角、口器、足和产卵器上的味觉感器中 (Zhang *et al.*, 2010; de Brito Sanchez and Giurfa, 2011; Guo *et al.*, 2018)。昆虫利用嗅觉远距离接受空气中的各种气味分子, 利用味觉近距离地感受非挥发性化学物质 (Chapman, 2003; Li and Liberles, 2015)。

近年来研究表明, IIS 调控了一些昆虫化学感受相关基因的表达。在嗅觉方面, Chen 等 (2023) 发现桔小实蝇饥饿时触角对多种气味的反应会减弱, 试验还发现 *FoxO* 在触角中表达, 可通过与 ORs 的上游调控区结合来控制饥饿诱导的嗅觉改变, 从而使桔小实蝇能够动态调节对不同气味的化学感受敏感性。Lin 等 (2010a) 在秀丽隐杆线虫 *Caenorhabditis elegans* 饥饿时突变 *INS-1* 和 *DAF-2* (*FoxO* 的同源基因) 发现其对苯甲醛由引诱转变为趋避, 进一步研究表明 *DAF-2* 对嗅觉学习记忆的持久性和保真性起着重要的作用。在嗅觉神经传递上, Slankster 等 (2020) 和 Odell 等 (2022) 研究发现嗅觉感觉神经元 (Olfactory sensory neurons, OSN) 传递从 OR 接收来的嗅觉信号, IIS 和 γ -氨基丁酸 (GABA) 信号途径在 OSN 内相互作用, 能够影响 OSN 上嗅觉信息的传递, 进而导致昆虫嗅觉行为改变。此外, 某些 OSN 信号传递的下一级是触角叶上的投射神经元 (KS-LN), KS-LN 膜表面存在 InR 蛋白, 也受到 IIS 的调控, IIS 相关基因突变会导致昆虫行为发生改变 (Odell *et al.*, 2022)。

在味觉方面, 动物对食物的选择会随着内部营养状态和饮食条件的变化而变化。Mengoni Goñalons 等 (2016) 向西方蜜蜂 *Apis mellifera* 注射牛胰岛素后, 通过评估蜜蜂对浓度变化的蔗糖溶液的伸吻反应 (Proboscis extension response) 值, 从而估计个体对蔗糖反应阈值 (Sucrose reaction threshold) 作为味觉反应性的衡量标准, 研究发现 INS 对 2-3 日龄工蜂的味觉反应有明显增强, 对 5-10 日龄的工蜂影响很小或没有影响, 对 14 或 15 日龄工蜂有抑制作用。为了研究饮食诱导味觉调节的分子机制, Ganguly 等 (2021)

对喂食不同糖浓度的果蝇进行不同组织的转录组分析, 发现果蝇在高糖饮食后对甜味的敏感度降低, 且果蝇类胰岛素 (*Dilp5*) 的表达在大脑中下调。这与先前关于高糖饮食的果蝇多巴胺与味觉的研究结果相似 (May *et al.*, 2020)。*Dilp5* 突变后的果蝇也表现出糖敏感度降低, 对 *Dilp5* 的受体 *InR* 干扰也有类似表现, 说明除神经元中的多巴胺与味觉有关外, *Dilp5* 所在的 IIS 也参与了果蝇对甜味敏感性的保持。

2.4 IIS 对昆虫免疫的调节

免疫被认为是生物对病原微生物、寄生虫、肿瘤, 以及异体移植物或自身的某些物质所产生的一切有利或不利的应答反应 (王国祥和龙梅, 2013)。不同于高等动物具有后天免疫体系, 昆虫的免疫系统中缺乏与获得性免疫相关的免疫物质, 因此无法形成特异性的抗原-抗体反应, 只能依靠肠道常驻微生物群的辅助和先天免疫系统来抵御外来病原物的入侵 (Bonnay *et al.*, 2013)。先天免疫过程需要调动大量能量, IIS 与能量代谢有关, 因此 IIS 在维持昆虫体内稳态和病原体防御中都是不可或缺的 (Hotamisligil, 2017)。

昆虫的两个主要免疫通路 Toll 信号转导通路和免疫缺陷 IMD 通路都与 IIS 存在相互作用关系。昆虫中 Toll 信号转导与脊椎动物中的 Toll 样信号转导同源 (Medzhitov, 2001), 革兰氏阳性细菌和真菌病原体主要激活 Toll 信号转导 (Buchon *et al.*, 2014)。研究发现激活黑腹果蝇脂肪体中的 Toll 信号会抑制 *Dilp6* 的合成, 导致 IIS 活性被抑制, 造成体型减小和甘油三酯 (Triacylglycerol) 的储存降低, 其目的是为了节约能量, 从而将大部分能量供应给新陈代谢以提高体温和相关免疫物质的合成来抵抗病原体的入侵 (DiAngelo *et al.*, 2009; Suzawa *et al.*, 2019)。IMD 通路主要负责调节肠道免疫, 与抗菌肽基因的合成有关, 参与调控内源性微生物群的反应 (Buchon *et al.*, 2009)。肠道中 IMD 信号受损已被证明会影响 IIS 信号传导活动, 肠道屏障缺陷会抑制 IIS 导致肠细胞和脂肪体中 *FoxO* 被过度激活, 进而脂质分解代谢增加, 最终昆虫因能量

消耗过快而死亡 (Pandey *et al.*, 2023)。当病原体入侵时, 脂肪体中的 Toll 和 IMD 免疫激活有利于中肠中的脂质积累, 与脂肪生成的基因表达增加, 有利于发光光杆状菌 *Photobacterium luminescens* 的存活和释放杀菌物质来协助昆虫免疫 (Harsh *et al.*, 2019)。JAK/STAT 信号通路在抵抗病毒侵染时发挥重要作用, Ahlers 等 (2019) 将 INS 注射进被病毒感染的果蝇和按蚊中, 发现 IIS 通过细胞外信号调节激酶 (Extracellular signal-regulated kinase) 激活 JAK/STAT 信号通路, 整合免疫反应抵抗果蝇和蚊子体内的病毒感染, 为控制蚊虫传染病的传播提供了方法。

病原体可通过群体内的社会关系网络实现个体之间传播, 因此社会性和群居性昆虫更容易受到病原体感染, 使其在短时间内大量死亡, 造成生态破坏和经济损失, 同时也为消灭害虫提供了便利 (Lamas *et al.*, 2023)。同时, 授粉昆虫在传播花粉时可能携带某些植物病毒进行传播, 导致农业生产受到损害 (Mhlanga *et al.*, 2024)。蜜蜂微孢子虫 *Nosema ceranae* 是一种寄生在蜜蜂肠道中的微小单细胞真菌, 可能会导致蜜蜂群体的崩溃。寄生微孢子虫的雄蜂飞行时间变短, 飞行速度变慢, 进食频率增加。寄生后释放物质导致 ILP 的表达在雄蜂中显著降低, 而 FoxO 的表达则显著升高, 从而抑制血糖进入细胞被利用, 便于孢子虫从寄主血液中吸收寄主营养, 对雄蜂的能量供应降低, 与 IMD 通路受损具有相似性 (Holt *et al.*, 2018)。

3 总结与展望

从上述 IIS 不同生理功能的调节作用来看, IIS 调控网络涉及昆虫众多生命活动, 参与了多个基因表达和蛋白激活的过程, 为探索影响昆虫生命的内在调节途径指明了方向。FoxO 是调控昆虫许多生命活动的重要转录因子 (Brent *et al.*, 2008), 是 IIS 发挥调节功能的重要中枢, 对 FoxO 的研究为探索 IIS 的功能提供了有效途径。随着科技的进步, 农业生产中对蜜蜂授粉和害虫防治要求更加环保和可持续, 而 IIS 在化学感受功能、免疫和表型可塑性的调控中影响了昆虫的觅食、

生存和发育, 可以作为今后的研究方向来探讨人为干预昆虫 IIS 在农业生产上的应用。在哺乳动物中, 由于 IIS 主要受血糖水平影响, 因此可以通过控制饮食这种较为简单的方法进行调节 (Chen *et al.*, 2023)。在过去的 10 余年里, 越来越多的证据表明, 昆虫 IIS 的研究可以模拟糖尿病和某些人类疾病的发病机制, 对人类某些疾病的治疗具有参考价值 (Graham and Pick, 2017)。同时, IIS 增强了昆虫对病毒的抵抗能力也为蚊媒传染病的防控和治疗提供了借鉴 (Ahlers *et al.*, 2019)。蚂蚁在寿命和繁殖权衡中受到 IIS 的调控, 最终发现两条 IIS 通路可被分别影响从而达到繁殖能力和寿命的兼顾 (Johnson *et al.*, 2013), 这为人类研究自身寿命内在机制提供了参考。

参考文献 (References)

- Accili D, Arden KC, 2004. FoxOs at the crossroads of cellular metabolism, differentiation, and transformation. *Cell*, 117(4): 421–426.
- Ahlers LRH, Trammell CE, Carrell GF, MacKinnon S, Torrevillas BK, Chow CY, Luckhart S, Goodman AG, 2019. Insulin potentiates JAK/STAT signaling to broadly inhibit flavivirus replication in insect vectors. *Cell Reports*, 29(7): 1946–1960.
- Alageel AA, Alshammary AF, Ali Khan I, 2023. Molecular role of non-exonic variants in CALPAIN 10 gene in polycystic ovarian syndrome in Saudi women. *Frontiers in Endocrinology*, 14: 1303747.
- Antonova-Koch Y, Riehle MA, Arik AJ, Brown MR, 2013. *Handbook of Biologically Active Peptides*. New York: Academic Press. 267–275.
- Banting FG, Best CH, 1922. The internal secretion of the pancreas. *Journal of Laboratory Medicine*, 7(5): 251–266.
- Birkenkamp KU, Coffey PJ, 2003. FOXO transcription factors as regulators of immune homeostasis: Molecules to die for? *Frontiers in Immunology*, 171(4): 1623–1629.
- Bonnay F, Cohen-Berros E, Hoffmann M, Kim SY, Boulianne GL, Hoffmann JA, Matt N, Reichhart JM, 2013. Big bang gene modulates gut immune tolerance in *Drosophila*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 110(8): 2957–2962.
- Brent MM, Anand R, Marmorstein R, 2008. Structural basis for DNA recognition by FoxO1 and its regulation by posttranslational modification. *Structure*, 16(9): 1407–1416.
- Buchon N, Broderick NA, Poidevin M, Pradervand S, Lemaitre B, 2009. *Drosophila* intestinal response to bacterial infection:

- Activation of host defense and stem cell proliferation. *Cell Host & Microbe*, 5(2): 200–211.
- Buchon N, Silverman N, Cherry S, 2014. Immunity in *Drosophila melanogaster*: From microbial recognition to whole-organism physiology. *Nature Reviews Immunology*, 14(12): 796–810.
- Cambron-Kopco LD, Yocum GD, Yeater KM, Greenlee KJ, 2022. Timing of diapause initiation and overwintering conditions alter gene expression profiles in *Megachile rotundata*. *Frontiers in Physiology*, 13: 844820.
- Chapman RF, 2003. Contact chemoreception in feeding by phytophagous insects. *Annual Review of Entomology*, 48: 455–484.
- Chen JC, Kuei C, Sutton SW, Bonaventure P, Nepomuceno D, Eriste E, Sillard R, Lovenberg TW, Liu CL, 2005. Pharmacological characterization of relaxin-3/INSL7 receptors GPCR135 and GPCR142 from different mammalian species. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 312(1): 83–95.
- Chen XA, Yao HW, Ye GY, 2017. Research advances on insulin-like peptides and their functions in insects. *Chinese Journal of Biological Control*, 33(5): 699–712. [陈晓昂, 姚洪渭, 叶恭银. 昆虫类胰岛素及其功能研究进展. 中国生物防治学报, 33(5): 699–712.]
- Chen Y, 2008. Expression, separation and purification of recombinant human insulin in *E. coli*. Master dissertation. Beijing: University of Chemical Technology. [陈阳, 2008. 重组人胰岛素在大肠杆菌中表达及分离纯化. 硕士学位论文. 北京: 北京化工大学.]
- Chen YY, Hong BE, Zhang YH, Chen XL, Zhang T, Zhong GH, Yi X, 2023. FoxO directly regulates the expression of odorant receptor genes to govern olfactory plasticity upon starvation in *Bactrocera dorsalis*. *Insect Biochemistry and Molecular Biology*, 153: 103907.
- Chowański S, Walkowiak-Nowicka K, Winkiel M, Marciniak P, Urbański A, Pacholska-Bogalska J, 2021. Insulin-like peptides and cross-talk with other factors in the regulation of insect metabolism. *Frontiers in Physiology*, 12: 701203.
- Cifarelli V, Lee S, Kim DH, Zhang T, Kamagate A, Slusher S, Bertera S, Luppi P, Trucco M, Dong HH, 2012. FOXO1 mediates the autocrine effect of endothelin-1 on endothelial cell survival. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 26(7): 1213–1224.
- Cordeiro LM, Machado ML, da Silva AF, Obetina Baptista FB, da Silveira TL, Soares FAA, Arantes LP, 2020. Rutin protects Huntington's disease through the insulin/IGF1 (IIS) signaling pathway and autophagy activity: Study in *Caenorhabditis elegans* model. *Food and Chemical Toxicology*, 141: 111323.
- de Brito Sanchez G, Giurfa M, 2011. A comparative analysis of neural taste processing in animals. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 366(1574): 2171–2180.
- DiAngelo JR, Bland ML, Bambina S, Cherry S, Birnbaum MJ, 2009. The immune response attenuates growth and nutrient storage in *Drosophila* by reducing insulin signaling. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(49): 20853–20858.
- Ganguly A, Dey M, Scott C, Duong VK, Arun Dahanukar A, 2021. Dietary macronutrient imbalances lead to compensatory changes in peripheral taste via independent signaling pathways. *Journal of Neuroscience*, 41(50): 10222–10246.
- Gao X, Neufeld TP, Pan D, 2000. *Drosophila* PTEN regulates cell growth and proliferation through PI3K-dependent and -independent pathways. *Developmental Biology*, 221(2): 404–418.
- Gardner SN, Mangel M, 1997. When can a clonal organism escape senescence? *American Naturalist*, 150(4): 462–490.
- Géminard C, Rulifson EJ, Léopold P, 2009. Remote control of insulin secretion by fat cells in *Drosophila*. *Cell Metabolism*, 10(3): 199–207.
- Graham P, Pick L, 2017. *Drosophila* as a model for diabetes and diseases of insulin resistance. *Current Topics in Developmental Biology*, 121: 397–419.
- Gremlich S, Porret A, Hani EH, Cherif D, Vionnet N, Froguel P, Thorens B, 1995. Cloning, functional expression, and chromosomal localization of the human pancreatic islet glucose-dependent insulinotropic polypeptide receptor. *Diabetes*, 44(10): 1202–1208.
- Grönke S, Clarke DF, Broughton S, Andrews TD, Partridge L, 2010. Molecular evolution and functional characterization of *Drosophila* insulin-like peptides. *PLoS Genetics*, 6(2): e1000857.
- Guo MB, Chen QY, Liu Y, Wang GR, Han ZJ, 2018. Chemoreception of mouthparts: Sensilla morphology and discovery of chemosensory genes in *Proboscis* and labial palps of adult *Helicoverpa armigera* (Lepidoptera: Noctuidae). *Frontiers in Physiology*, 9: 970.
- Harsh S, Heryanto C, Eleftherianos I, 2019. Intestinal lipid droplets as novel mediators of host-pathogen interaction in *Drosophila*. *Biology Open*, 8(7): bio039040.
- Hay N, Sonenberg N, 2004. Upstream and downstream of mTOR. *Genes & Development*, 18(16): 1926–1945.
- Holt HL, Villar G, Cheng WY, Song J, Grozinger CM, 2018. Molecular, physiological and behavioral responses of honey bee (*Apis mellifera*) drones to infection with microsporidian parasites. *Journal of Invertebrate Pathology*, 155: 14–24.
- Hong SH, Lee KS, Kwak SJ, Kim AK, Bai H, Jung MS, Kwon OY, Song WJ, Tatar M, Yu K, 2012. Minibrain/Dyrk1a regulates food intake through the Sir2-FOXO-sNPF/NPY pathway in

- Drosophila* and mammals. *PLoS Genetics*, 8(8): e1002857.
- Hotamisligil GS, 2017. Inflammation, metaflammation and immunometabolic disorders. *Nature*, 542(7640): 177–185.
- Huang HJ, Zhang JL, Zhang CX, 2023. Insight into phenotypic plasticity in planthoppers. *Current Opinion in Insect Science*, 59: 101106.
- Huttilz C, 2022. Endocrine regulation of lifespan in insect diapause. *Frontiers in Physiology*, 13: 825057.
- Ito Y, Takeda S, Nakajima T, Oyama A, Takeshita H, Miki K, Takami Y, Takeya Y, Shimamura M, Rakugi H, Morishita R, 2024. High-fat diet-induced diabetic conditions exacerbate cognitive impairment in a mouse model of alzheimer's disease via a specific tau phosphorylation pattern. *Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*, 11(1): 138–148.
- Jiang CP, Xu HH, Yang L, Liu JQ, Li Y, Takei K, Xu WT, 2024. Neuromorphic antennal sensory system. *Nature Communications*, 15(1): 2109.
- Jiang WL, Nasir M, Zhao CC, 2023. Variation of insulin-related peptides accompanying the differentiation of *Aphis gossypii* biotypes and their expression profiles. *Ecology and Evolution*, 13(7): e10306.
- Johnson SC, Rabinovitch PS, Kaeberlein M, 2013. mTOR is a key modulator of ageing and age-related disease. *Nature*, 493(7432): 338–345.
- Jünger MA, Rintelen F, Stocker H, Wasserman JD, Véghe M, Radimerski T, Greenberg ME, Hafen E, 2003. The *Drosophila* forkhead transcription factor FOXO mediates the reduction in cell number associated with reduced insulin signaling. *Journal of Biological Chemistry*, 2(3): 20.
- Kim UB, Paul JC, 2003. FoxO transcription factors as regulators of immune homeostasis: Molecules to die for? *The Journal of Immunology*, 171(4): 1623–1629.
- Karp X, 2021. Hormonal regulation of diapause and development in nematodes, insects, and fishes. *Frontiers in Ecology and Evolution*, 9: 735924.
- Khan SA, Kojour MAM, Han YS, 2023. Recent trends in insect gut immunity. *Frontiers in Immunology*, 14: 1272143.
- Kubrak OI, Kučerová L, Theopold U, Nässel DR, 2014. The sleeping beauty: How reproductive diapause affects hormone signaling, metabolism, immune response and somatic maintenance in *Drosophila melanogaster*. *PLoS ONE*, 9: e113051.
- Kwon HW, Lu T, Rützler M, Zwiebel LJ, 2006. Olfactory responses in a gustatory organ of the malaria vector mosquito *Anopheles gambiae*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103(36): 13526–13531.
- Lamas ZS, Solmaz S, Ryabov EV, Mowery J, Heermann M, Sonenshine D, Evans JD, Hawthorne DJ, 2023. Promiscuous feeding on multiple adult honey bee hosts amplifies the vectorial capacity of *Varroa destructor*. *PLoS Pathogens*, 19(1): e1011061.
- Leyria J, Philip R, Orchard I, Lange AB, 2022. Gonadulin: A newly discovered insulin-like peptide involved in ovulation and oviposition in *Rhodnius prolixus*, a vector of Chagas disease. *Insect Biochemistry and Molecular Biology*, 150: 103848.
- Li Q, Liberles SD, 2015. Aversion and attraction through olfaction. *Current Biology*, 25(3): R120–R129.
- Lin CHA, Tomioka M, Pereira S, Sellings L, Iino Y, van der Kooy D, 2010. Insulin signaling plays a dual role in *Caenorhabditis elegans* memory acquisition and memory retrieval. *Journal of Neuroscience*, 30(23): 8001–8011.
- Lin XD, Yao Y, Wang B, Lavine MD, Lavine LC, 2016. FOXO links wing form polyphenism and wound healing in the brown planthopper, *Nilaparvata lugens*. *European Journal of Entomology*, 70: 24–31.
- Maurya D, Rai G, Mandal D, Mondal BC, 2024. Transient caspase-mediated activation of caspase-activated DNase causes DNA damage required for phagocytic macrophage differentiation. *Cell Reports*, 43(5): 114251.
- May CE, Rosander J, Gottfried J, Dennis E, Dus M, 2020. Dietary sugar inhibits satiation by decreasing the central processing of sweet taste. *eLife*, 9: e54530.
- McCay CM, Maynard LA, Sperling G, Barnes LL, 1975. Retarded growth, life span, ultimate body size and age changes in the albino rat after feeding diets restricted in calories. *Nutrition Reviews*, 33(8): 241–243.
- Medzhitov R, 2001. Toll-like receptors and innate immunity. *Nature Reviews Immunology*, 1(2): 135–145.
- Mengoni Goñalons C, Guiraud M, de Brito Sanchez MG, Farina WM, 2016. Insulin effects on honeybee appetitive behaviour. *Journal of Experimental Biology*, 219(Pt 19): 3003–3008.
- Mhlhanga NM, Pate AE, Arinaitwe W, Carr JP, Murphy AM, 2024. Reduction in vertical transmission rate of bean common mosaic virus in bee-pollinated common bean plants. *Virology Journal*, 21(1): 147.
- Miron M, Sonenberg N, 2001. Regulation of translation via TOR signaling: Insights from *Drosophila melanogaster*. *Journal of Nutrition*, 131(11): 2988S–2993S.
- Moczek AP, 2005. The evolution and development of novel traits, or how beetles got their horns. *BioScience*, 55(11): 937.
- Moczek AP, 2010. Phenotypic plasticity and diversity in insects. *Philosophical Transactions of the Royal Society B-Biological Sciences*, 365(1540): 593–603.
- Nagasawa H, Kataoka H, Isogai A, Tamura S, Suzuki A, Mizoguchi A, Fujiwara Y, Suzuki A, Takahashi SY, Ishizaki H, 1986. Amino acid sequence of a prothoracicotropic hormone of the silkworm

- Bombyx mori*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 83(16): 5840–5843.
- Nässel DR, Vanden Broeck J, 2016. Insulin/IGF signaling in *Drosophila* and other insects: Factors that regulate production, release and post-release action of the insulin-like peptides. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 73(2): 271–290.
- Nässel DR, Liu YT, Luo JN, 2015. Insulin/IGF signaling and its regulation in *Drosophila*. *General and Comparative Endocrinology*, 221: 255–266.
- Odell SR, Clark D, Zito N, Jain R, Gong H, Warnock K, Carrion-Lopez R, Maixner C, Prieto-Godino L, Mathew D, 2022. Internal state affects local neuron function in an early sensory processing center to shape olfactory behavior in *Drosophila* larvae. *Scientific Reports*, 12(1): 15767.
- Page Jr RE, Erber J, Fondrk MK, 1998. The effect of genotype on response thresholds to sucrose and foraging behavior of honey bees (*Apis mellifera* L.). *Journal of Comparative Physiology A*, 182(4): 489–500.
- Pandey A, Galeone A, Han SY, Story BA, Consonni G, Mueller WF, Steinmetz LM, Vaccari T, Jafar-Nejad H, 2023. Gut barrier defects, intestinal immune hyperactivation and enhanced lipid catabolism drive lethality in NGLY1-deficient *Drosophila*. *Nature Communications*, 14(1): 5667.
- Pelosi P, Iovinella I, Zhu J, Wang GR, Dani FR, 2018. Beyond chemoreception: Diverse tasks of soluble olfactory proteins in insects. *Biological Reviews of the Cambridge Philosophical Society*, 93(1): 184–200.
- Peter C, Margit M, 2002. Forkhead transcription factors: Key players in development and metabolism. *Developmental Biology*, 250(1): 1–23.
- Pierce SB, Costa M, Wisotzkey R, Devadhar S, Homburger SA, Buchman AR, Ferguson KC, Heller J, Platt DM, Pasquinelli AA, Liu LX, Doberstein SK, Ruvkun G, 2001. Regulation of DAF-2 receptor signaling by human insulin and ins-1, a member of the unusually large and diverse *C. elegans* insulin gene family. *Genes & Development*, 15(6): 672–686.
- Roscoe R, Hyde, 1913. Inheritance of the length of life in *Drosophila ampelophila*. *Scientific Reports*, 23: 113–123.
- Russo GL, Spagnuolo C, Russo M, Tedesco I, Moccia S, Cervellera C, 2020. Mechanisms of aging and potential role of selected polyphenols in extending healthspan. *Biochemical Pharmacology*, 173: 113719.
- Sánchez JA, Ingaramo MC, Gervé MP, Thomas MG, Boccaccio GL, Dekanty A, 2023. FOXO-mediated repression of Dicer1 regulates metabolism, stress resistance, and longevity in *Drosophila*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 120(15): e2216539120.
- Satoh A, Brace CS, Rensing N, Cliften P, Wozniak DF, Herzog ED, Yamada KA, Imai SI, 2013. Sirt1 extends life span and delays aging in mice through the regulation of Nk2 homeobox 1 in the DMH and LH. *Cell Metabolism*, 18(3): 416–430.
- Scheiner SM, 1993. Plasticity as a selectable trait: Reply to via. *American Naturalist*, 142(2): 371–373.
- Seifi N, Nosrati M, Koochackpoor G, Aghasizadeh M, Bahari H, Namdar HB, Afkhami N, Darban RA, Azarian F, Ferns GA, Ghayour-Mobarhan M, 2024. The association between hyperuricemia and insulin resistance surrogates, dietary- and lifestyle insulin resistance indices in an Iranian population: MASHAD cohort study. *Journal of Nutrition*, 23(1): 5.
- Slack C, Giannakou ME, Foley A, Goss M, Partridge L, 2011. dFOXO-independent effects of reduced insulin-like signaling in *Drosophila*. *Aging Cell*, 10(5): 735–748.
- Slankster E, Kollala S, Baria D, Dailey-Krempel B, Jain R, Odell SR, Mathew D, 2020. Mechanism underlying starvation-dependent modulation of olfactory behavior in *Drosophila* larva. *Scientific Reports*, 10(1): 3119.
- Suzawa M, Muhammad NM, Joseph BS, Bland ML, 2019. The toll signaling pathway targets the insulin-like peptide Dilp6 to inhibit growth in *Drosophila*. *Cell Reports*, 28(6): 1439–1446.
- Taniguchi CM, Emanuelli B, Kahn CR, 2006. Critical nodes in signalling pathways: Insights into insulin action. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 7(2): 85–96.
- Tatar M, 2011. The plate half-full: Status of research on the mechanisms of dietary restriction in *Drosophila melanogaster*. *Experimental Gerontology*, 46(5): 363–368.
- Tatar M, Post S, Yu K, 2014. Nutrient control of *Drosophila* longevity. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 25(10): 509–517.
- Th Burgering BM, 2008. A brief introduction to FOXOlogy. *Oncogene*, 27(16): 2258–2262.
- van der Burg KR, Reed RD, 2021. Seasonal plasticity: How do butterfly wing pattern traits evolve environmental responsiveness? *Current Opinion in Microbiology*, 69: 82–87.
- Veech RL, Bradshaw PC, Clarke K, Curtis W, Pawlosky R, King MT, 2017. Ketone bodies mimic the life span extending properties of caloric restriction. *IUBMB Life*, 69(5): 305–314.
- Veenstra JA, 2009. Peptidergic paracrine and endocrine cells in the midgut of the fruit fly maggot. *Cell and Tissue Research*, 336(2): 309–323.
- Veenstra JA, 2020. Arthropod IGF, relaxin and gonadulin, putative orthologs of *Drosophila* insulin-like peptides 6, 7 and 8, likely originated from an ancient gene triplication. *PeerJ*, 8: e9534.
- Viola CM, Frittmann O, Jenkins HT, Shafi T, De Meyts P, Brzozowski AM, 2023. Structural conservation of insulin/IGF signalling axis at the insulin receptors level in *Drosophila* and

- humans. *Nature Communications*, 14(1): 6271.
- Wang GX, Long M, 2013. Animal immune mechanism and technical requirements to follow. *China Animal Health*, 15(11): 57–58, 60. [王国祥, 龙梅, 2013. 动物免疫机理及遵循的技术要求. 中国动物保健, 15(11): 57–58, 60.]
- Wang SH, Liu XJ, Xia ZY, Xie GQ, Tang B, Wang SG, 2019. Transcriptome analysis of the molecular mechanism underlying immunity- and reproduction trade-off in *Locusta migratoria* infected by *Micrococcus luteus*. *PLoS ONE*, 14(8): e0211605.
- Wang XH, Kang L, 2014. Molecular mechanisms of phase change in locusts. *Annual Review of Entomology*, 59: 225–244.
- Wang X, Liu XM, Zhao J, Chen MY, Wang LD, 2024. Construction of a nomogram-based prediction model for the risk of diabetic kidney disease in T2DM. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 17: 215–225.
- Wang Y, Azevedo SV, Hartfelder K, Amdam GV, 2013. Insulin-like peptides (AmILP1 and AmILP2) differentially affect female caste development in the honey bee (*Apis mellifera* L.). *Journal of Experimental Biology*, 216(Pt 23): 4347–4357.
- Wen ZM, Gulia M, Clark KD, Dhara A, Crim JW, Strand MR, Brown MR, 2010. Two insulin-like peptide family members from the mosquito *Aedes aegypti* exhibit differential biological and receptor binding activities. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 328(1/2): 47–55.
- Westendorp RG, Kirkwood TB, 1998. Human longevity at the cost of reproductive success. *Nature*, 396(6713): 743–746.
- Wyatt GR, 1997. Juvenile hormone in insect reproduction-A paradox? *European Journal of Entomology*, 94(3): 323–333.
- Xiao J, Ren W, 2020. Research progress of insulin resistance and abnormal insulin signaling pathway. *Journal of Modern Medicine & Health*, 36(21): 3463–3466. [肖娟, 任伟, 2020. 胰岛素抵抗与胰岛素信号通路异常研究进展. 现代医药卫生, 36(21): 3463–3466.]
- Xie PF, Li ZH, Huang Q, Wu JC, Liu JL, 2018. Research progress on the physiological function of insulin in insects. *Journal of Environmental Entomology*, 40(4): 834–839. [谢鹏飞, 李正辉, 黄茜, 吴进才, 刘井兰, 2018. 昆虫胰岛素生理功能的研究进展. 环境昆虫学报, 40(4): 834–839.]
- Xu HJ, Xue J, Lu B, Zhang XC, Zhuo JC, He SF, Ma XF, Jiang YQ, Fan HW, Xu JY, Ye YX, Pan PL, Li Q, Bao YY, Nijhout HF, Zhang CX, 2015. Two insulin receptors determine alternative wing morphs in planthoppers. *Nature*, 519(7544): 464–467.
- Xu HJ, Zhang CX, 2017. Insulin receptors and wing dimorphism in rice planthoppers. *Philosophical Transactions of the Royal Society B-biological Sciences*, 372(1713): 20150489.
- Yan H, Opachaloemphan C, Carmona-Aldana F, Mancini G, Mlejnek J, Descostes N, Sieriebriennikov B, Leibholz A, Zhou XF, Ding L, Traficante M, Desplan C, Reinberg D, 2022. Insulin signaling in the long-lived reproductive caste of ants. *Science*, 377(6610): 1092–1099.
- Yang H, Yan SC, Peng L, 2008. Chemosensilla and chemical sensory mechanisms in Lepidoptera. *Acta Entomologica Sinica*, 51(2): 204–215. [杨慧, 严善春, 彭璐, 2008. 鳞翅目昆虫化学感受器及其感受机理新进展. 昆虫学报, 51(2): 204–215.]
- Zeng BS, Huang YP, Xu J, Shiotsuki T, Bai H, Palli SR, Huang YP, Tan AJ, 2017. The FOXO transcription factor controls insect growth and development by regulating juvenile hormone degradation in the silkworm, *Bombyx mori*. *Journal of Biological Chemistry*, 292(28): 11659–11669.
- Zhang JJ, Xi GS, 2023. Estrogen-related receptor functions via the 20-hydroxyecdysone and IIS/TOR signaling pathways to regulate the development and morphology changes of ant *Polyrhachis vicina* Roger (Hymenoptera, Formicidae). *General and Comparative Endocrinology*, 344: 114373.
- Zhang JL, Fu SJ, Chen SJ, Chen HH, Liu YL, Liu XY, Xu HJ, 2021. Vestigial mediates the effect of insulin signaling pathway on wing-morph switching in planthoppers. *PLoS Genetics*, 17(2): e1009312.
- Zhang JL, Liu KL, Cai XY, Liu XY, Xu HJ, 2023. FoxO is required for optimal fitness of the migratory brown planthopper, *Nilaparvata lugens* (Hemiptera: Delphacidae). *Insect Science*, 30(5): 1352–1362.
- Zhang LL, Vella A, Nair KS, Jensen MD, 2024. Characteristics of normal weight insulin-resistant adults with unfavorable health outcomes. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*, Doi:10.1089/met.2023.0154.
- Zhang W, Wang HF, Xu BH, 2023. Overview of the main molecular mechanisms of biological aging. *Biotechnology Progress*, 13(2): 228–233. [张维, 王红芳, 胥保华, 生物衰老的主要分子机制概述. 生物技术进展, 13(2): 228–233.]
- Zhang YF, van Loon JJA, Wang CZ, 2010. Tarsal taste neuron activity and proboscis extension reflex in response to sugars and amino acids in *Helicoverpa armigera* (Hubner). *Journal of Experimental Biology*, 213(Pt 16): 2889–2895.
- Zhou CG, Feng YL, Lu CF, Hao PY, 2014. Research progress on wing type differentiation of rice planthopper. *Hubei Agricultural Sciences*, 53(17): 3985–3990. [周崇高, 冯娅琳, 陆潮峰, 郝培应, 2014. 稻飞虱翅型分化的研究进展. 湖北农业科学, 53(17): 3985–3990.]
- Zhou QL, Jia JF, Li ZY, 2021. Research progress of insect chemoreceptor proteins and their functions. *Heilongjiang Agricultural Sciences*, 12: 114–123. [周巧玲, 滑金锋, 李宗芸, 2021. 昆虫化学感受蛋白及其功能研究进展. 黑龙江农业科学, 12: 114–123.]