



## 昆虫共生微生物在病虫害和疾病控制上的应用前景

魏炯<sup>1,2</sup>, 白亮<sup>1,3</sup>, 曲爽<sup>1</sup>, 王四宝<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>中国科学院植物生理生态研究所, 中国科学院昆虫发育与进化生物学重点实验室, 上海 200032

<sup>2</sup>中国科学院大学, 北京 100049

<sup>3</sup>同济大学生命科学与技术学院, 上海 200092

**摘要:** 昆虫与微生物之间的互利共生关系是自然界中一种常见的互作形式。昆虫的种类丰富多样并且在自然界中分布广泛, 在一定程度上得益于共生微生物的帮助。随着生物技术的不断发展, 越来越多的共生微生物和互利共生模式得以发现并深入研究。微生物不仅能够为昆虫的生长发育提供营养, 还能合成很多生物活性物质、调节宿主的免疫、对抗捕食者和抵御病原微生物感染, 成为宿主昆虫健康和适应的守护者。鉴于共生微生物与昆虫生理生态的密切联系, 以及昆虫对人类经济与健康的重要影响, 利用共生微生物对昆虫及虫媒病进行生物控制已经成为一个热点研究方向, 并展现了良好的应用前景。本文对昆虫共生微生物的多样性、生物学功能、与宿主相互作用机制及其在病虫害和虫媒病防治中的研究进展进行综述和展望。

**关键词:** 微生物组, 共生, 昆虫与微生物互作, 共生控制

昆虫是世界上分布最为广泛, 数量繁多, 种类也最为丰富的动物类群<sup>[1]</sup>。昆虫肠道也栖息着大量的微生物, 通过长期协同进化, 形成复杂而动态平衡的微生态系统, 在昆虫进化和适应上发挥不可替代的作用, 是宿主昆虫健康和适应的守护者。在以往观念中, 微生物往往扮演有害的反面角色, 科学研究也偏重于病原和寄生的角度。受限于共生微生物普遍无法体外培养, 昆虫共生

微生物的研究一直进展缓慢。近年来随着分子生物技术的快速发展, 高通量宏基因组测序和组学分析技术的出现, 为昆虫共生微生物的发现及其与昆虫互相作用的研究提供了有力工具。研究表明昆虫体内的微生物量超过了昆虫自身的细胞数, 生物量可达昆虫干重的 1%–10%, 从这个角度可以说昆虫其实是一个多物种的复合体<sup>[2]</sup>。昆虫为微生物提供了相对稳定的生存环境和营养资源,

基金项目: 国家自然科学基金(31472044, 31772534, 31701841, 31501703); 国家重点研发计划专项(2017YFD0200400, 2017YFD0201202)

\*通信作者。Tel/Fax: +86-21-54924339; E-mail: sbwang@sibs.ac.cn

收稿日期: 2018-02-04; 修回日期: 2018-03-31; 网络出版日期: 2018-04-11

同样共生微生物也参与了昆虫的绝大多数生命活动, 包括在营养匮乏的食性下提供必要的营养物质, 帮助其分解难以消化的食物成分, 调节免疫系统以抵抗病原菌和寄生虫, 分泌生物活性物质对抗捕食者和拟寄生天敌, 参与种内和种间信息传递, 影响宿主传播疾病的媒介能力, 甚至影响宿主的交配和生殖。因此, 一些科学家把共生微生物称为昆虫宿主的一个“多功能器官”, 在调节昆虫多种生理功能和维持肠道稳态等方面发挥着重要的作用。

昆虫与人类的生产生活密切相关, 因此昆虫共生微生物也在生物医药、农业和生态等方面展现出研究价值。许多模式昆虫为研究微生物与宿主的相互作用提供了良好的实验模型, 尤其是在免疫与代谢领域<sup>[3]</sup>。对于一些传播疾病的媒介昆虫, 共生微生物能影响宿主昆虫的媒介效能和发育时间<sup>[4-6]</sup>, 显示出共生微生物在疾病控制方面的应用潜力。农业害虫能造成大量的农业损失, 木食性昆虫对建筑的损害也很大, 但也有部分授粉昆虫有益于农业, 更有家蚕、蜜蜂等直接为人类创造经济价值, 不论益虫或害虫都会受到共生微生物的影响。此外, 昆虫及其共生微生物在自然生态系统中具有调节生物地化循环的重要作用, 如参与碳氮循环<sup>[7-8]</sup>。最近还有研究发现黄粉虫能够依靠肠道内的微小杆菌 *Exiguobacterium* sp. YT2 消化分解聚苯乙烯<sup>[9-10]</sup>, 为解决塑料污染问题提供了一种新思路。过去几十年间, 农业害虫和媒介昆虫的防治主要依赖化学杀虫剂, 然而化学杀虫剂对环境的污染和对生态系统其他生物的不利影响一直使其倍受诟病, 同时越来越多的害虫对杀虫剂产生了抗性并在种群内快速扩散, 严重影响了化学杀虫剂对害虫的控制效果。此外, 化学杀虫剂虽然能够控制害虫种群但却保留着生态空位, 一旦停用或产生抗性, 害虫会迅速恢复到

原来数量以填补空位。因此, 我们迫切需要开发新的害虫防治策略。鉴于共生微生物重要的生物学功能和在病虫害控制方面的应用潜力, 昆虫共生微生物的研究近年来受到广泛的关注, 目前已有许多研究成果展现出良好的应用前景。

## 1 共生微生物的多样性

共生的概念由 de Bary 于 1879 年首次提出<sup>[11]</sup>, 根据对宿主的影响可将共生关系分为三种(表 1): 互利共生(mutualism), 有利于宿主的生长; 偏利共生(commensalism), 对宿主生长没有影响; 寄生(parasitism), 不利于宿主的生长。按照微生物共生位置是否在宿主细胞内部, 又可以分为内共生(endosymbiosis)和外共生(ectosymbiosis)。而根据微生物与宿主之间相互依赖的程度可分为初生共生体(primary symbiont)和次生共生体(secondary symbiont), 其中初生共生体与宿主具有协同依赖性, 往往与宿主有着非常长的协同进化史, 并且能在种群内垂直传播。次生共生体与宿主联系在一起的时间则较短, 并且没有那么强的依赖性, 可以与宿主分开生存。

分离再培养是研究昆虫共生微生物的一个经典的方法, 但是昆虫体内的复杂环境无法在体外模拟。由于多数昆虫共生微生物都无法在体外进行培养, 因此长期以来昆虫共生微生物的多样性被严重低估了。随着分子生物技术的发展, 通

表 1. 微生物与昆虫关系的主要类型

Table 1. Interactions between microbes and their insect hosts

Type of symbiosis	Impact on the insects	Impact on the microbes
Mutualism	Benefit	Benefit
Commensalism	Unharmd	Benefit
Parasitism	Harmed	Benefit

过高通量宏基因组测序分析, 我们才得以初步了解共生微生物的多样性。昆虫作为宿主, 从体壁到消化道和血腔及其他器官, 乃至细胞内都有微生物的踪影。昆虫的外骨骼体壁通常认为是阻挡微生物的一道物理屏障, 但也有微生物在表面附着。昆虫肠道是微生物定殖的主要场所, 肠道内的共生微生物具有最丰富的组成结构和最复杂的生物学功能。昆虫的唾液腺、卵巢和血腔是病毒和寄生虫侵染的主要器官, 从这些器官也能够分离到共生菌, 如朝井杆菌(*Asaia* sp.)能定殖于多种蚊子的唾液腺和生殖系统<sup>[12]</sup>。细胞内共生菌沃尔巴克氏体(*Wolbachia*)则能定殖在尖音库蚊和白纹伊蚊的头部、肌肉、马氏管、卵巢和精巢<sup>[13]</sup>。

共生微生物的种类包括细菌、真菌、古细菌、病毒和原生动物, 不同的昆虫其共生微生物也各不相同。原生生物在低等白蚁和以腐木为食的蟑螂中研究的最多, 它们主要通过群体中互相传播而存留在这些昆虫体内<sup>[14]</sup>。而真菌则在以木材或者腐殖质为食的昆虫肠道中较为常见, 它们可能在食物消化方面具有重要作用。产甲烷的古生菌大多存在于以木材或者腐殖质为食的甲壳虫和白蚁等昆虫中<sup>[15-16]</sup>。细菌则在几乎所有昆虫肠道内都有分布, 并且常常占据着最大的数量。即使是同种昆虫, 随着生长阶段和分布环境的不同其肠道微生物的结构也有差异。以研究较多的按蚊为例, 其肠道微生物主要来自于食物和水, 因此不同种群的按蚊肠道菌存在一定的差异。雌雄按蚊的食性不同, 雄蚊只吸食花蜜而雌蚊还会吸食血液, 不同的消化过程对肠道微生物意味着不同的选择压力和营养资源, 雄蚊高糖低 pH 的食性能够选择特定的菌群, 而雌蚊吸血后的肠道环境则趋向于具有溶血能力的细菌。此外, 吸血时雌蚊肠道温度的升高和活性氧胁迫的降低有利于细菌

的增殖<sup>[17]</sup>, 也会改变菌群的结构。按蚊在完全变态发育过程中, 幼虫孵化时携带少量继承来的共生菌, 以细菌和浮游生物为食的过程中又摄入环境中的菌群和蓝藻<sup>[18]</sup>, 而幼虫化蛹阶段和羽化阶段会各排出一次由围食膜包裹的胎粪<sup>[19]</sup>, 绝大多数肠道微生物以这种形式被排出, 因此幼虫阶段与成虫阶段肠道菌组成存在巨大差异。肠道菌群个体之间也相互影响和制约, 并在宿主的免疫生理作用下通常维持着一种稳态, 而当发生某种剧烈变化比如病原菌入侵时, 整个稳态被打破, 肠道菌群结构发生变化, 表现为菌群失调。细菌种间竞争实验显示, 体外培养的粘质沙雷氏菌(*Serratia marcescens*)能对鞘氨醇单胞菌(*Sphingomonas*)、伯克氏菌(*Burkholderia*)产生抑菌圈<sup>[20]</sup>。在沙漠飞蝗体内的共生菌的竞争定殖实验也表明, 当粘质沙雷氏菌缺失时, 肠道菌的多样性有一定的提高<sup>[21]</sup>。

## 2 共生微生物的功能

### 2.1 营养、代谢与行为

共生微生物与昆虫的相互作用包括营养上的互助(图 1)。昆虫在生态系统中分布非常广泛, 有些昆虫需要面对营养匮乏或难以消化的食物, 而共生微生物可以为宿主昆虫提供必需的营养物质或消化酶帮助宿主适应特殊的生存方式, 而微生物可以持续从宿主得到代谢产物作为营养来源。与宿主营养相关的微生物往往是初生共生体, 为宿主提供食物中得不到的营养物质, 包括氨基酸、维生素和辅酶因子等, 并帮助宿主完成氮、硫代谢<sup>[22-23]</sup>。这些内共生菌定殖于宿主特化的称为类菌体的细胞内<sup>[24]</sup>, 使宿主更稳定地控制共生菌的保留和传播。除了营养物质的代谢, 共

生微生物还能帮助昆虫代谢有毒物质。植物为了对抗昆虫的取食, 会向环境释放植物化感物质, 连同人类施用的杀虫剂都对昆虫有毒害作用。昆虫自身也有解毒机制, 如细胞色素 P450 单加氧酶、谷胱甘肽 S-转移酶和一些酯酶能氧化、分解有毒物质来解毒。最近的研究发现很多昆虫共生微生物也参与解毒过程。椿象通过从甘蔗田中获取能分解杀螟松的伯克氏菌而获得抗杀螟松抗性<sup>[25-26]</sup>。像这样从环境中摄入共生菌而获得解毒能力的方式与进化形成抗毒基因相比显然快得多, 也更容易在种群中扩散。昆虫共生微生物不仅为宿主昆虫提供必需的营养, 还帮助代谢毒素, 对昆虫适应多样化的生存环境起到了重要作用。另外, 共生菌在昆虫体内合成或分解产生的代谢物可以被宿主利用合成信息素或种间激素, 调节种群行为或影响其他物种<sup>[27]</sup>。沙漠飞蝗中肠共生细菌成团泛菌(*Pantoea agglomerans*)等能利用消化废弃物中的木质素派生物香草兰酸合成愈创木酚, 而愈创木酚是沙漠飞蝗聚集信息素的重要成分, 信息素从粪便挥发出来吸引更多蝗虫集群行动<sup>[21]</sup>。

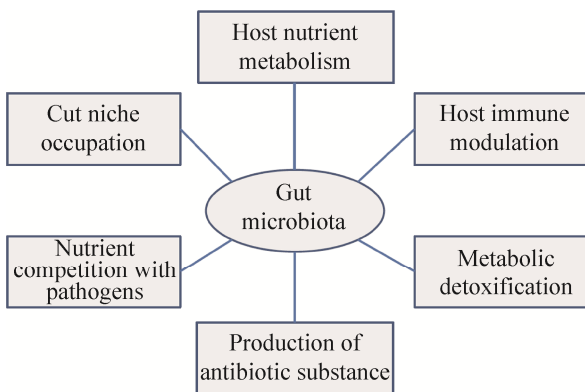


图 1. 昆虫肠道共生菌在宿主昆虫健康与感染中的功能  
Figure 1. Roles of the gut microbiota in insect health and infection.

## 2.2 免疫与保护

昆虫在自然环境中会面对多种多样的生存威胁, 包括各种病原、寄生虫和捕食者的攻击。在昆虫与这些威胁的对抗中, 共生菌发挥着不可或缺的作用。已有许多研究报道无菌处理的昆虫与对照组相比, 更易受到病原菌和寄生虫的感染<sup>[28-29]</sup>。这种共生菌抑制其他外来微生物定殖或增殖的现象称为定殖抗力(colonization resistance), 其机制可能有三点: 调控激活宿主先天免疫系统、竞争性营养消耗、通过物理隔离或代谢产物抑制其他微生物。其中研究最多的是共生微生物对免疫系统的影响, 有研究通过比较有共生菌的按蚊和除菌的按蚊的免疫基因表达谱发现, 共生菌的存在能激活按蚊的免疫系统, 上调很多免疫基因的表达水平, 其中包括 cecropin、defensin 和 gambicin 等抗菌肽<sup>[30]</sup>, 因此在按蚊遭遇病原微生物如疟原虫入侵时能有更高的免疫水平来抑制感染<sup>[31-32]</sup>。Chris 等从野外按蚊种群中分离到一株肠杆菌 *Esp\_Z*, 引入实验室按蚊种群后显著提高了对疟原虫感染的抗性, 而通过 RNAi 干扰按蚊 IMD 和 Toll 免疫通路发现该菌株对疟原虫的抑制作用并不依赖按蚊免疫系统, 进一步通过 Transwell 体外培养实验证实该菌株通过产生 ROS 活性氧直接抑制疟原虫的发育<sup>[32]</sup>。与此相反, 也有研究发现某些细菌如肠杆菌大量存在时, 有利于疟原虫感染<sup>[18]</sup>, 说明即使属于同一类细菌, 不同种或同种不同菌株的细菌对宿主的影响可能存在很大的差异。例如, Bando 等从野外分离到一株能抗疟但不能稳定共生的沙雷氏菌, 在实验室进行传代筛选后得到一株能稳定共生的突变株, 然而该菌株失去了抗疟能力<sup>[33]</sup>。昆虫共生菌的定殖抗力对病原真菌同样奏效, 豌豆蚜虫的一大天敌是虫霉目真菌

*Erynia*, 这种虫霉菌孢子沾染到蚜虫后会萌发并侵入体表, 随后菌丝生长填满整个体腔杀死蚜虫, 并产生大量新孢子。在一种内共生细菌 *Regiella insecticola* 存在的条件下, 蚜虫抗虫霉菌感染的能力提高至少 5 倍, 即使虫霉菌成功感染并杀死蚜虫, 其最终产生孢子数量也会受到严重影响而只能达到正常状况下的  $1/10^{[34]}$ , 因此共生菌 *R. insecticola* 保护的不仅仅是蚜虫个体, 还包括整个蚜虫群体。共生微生物对病毒也具有抑制作用, 果蝇 C 病毒(DCV)是一种无包膜 RNA 病毒, 对黑腹果蝇表现出高致病性和死亡率, 研究报道被细胞内共生菌沃尔巴克氏体(*Wolbachia*)定殖的果蝇能显著降低由 DCV 造成的死亡率, 同时去除 *Wolbachia* 的果蝇对 DCV 更加易感<sup>[35-36]</sup>。

共生微生物还能通过产生有毒代谢产物的方式保护宿主昆虫免于被捕食。豌豆蚜虫的另一大天敌是拟寄生蚜茧蜂 *Aphidius ervi*, 蚜茧蜂会在蚜虫身上产入单个卵, 幼虫孵化后从内部吞噬蚜虫并形成茧, 最终成虫羽化, 留下木乃伊一般的蚜虫。有趣的是蚜虫个体之间对拟寄生的敏感性有很大差别, 随后的研究发现差别来自于蚜虫体内某些共生菌的存在与否, 其中共生菌 *Hamiltonella defensa* 能产生毒素直接杀死蚜茧蜂的幼虫<sup>[37-38]</sup>。此外, 有研究报道白蚁体内的共生菌能产生甲烷可以防御蚂蚁等天敌的捕食<sup>[39]</sup>, 毒隐翅虫体内共生菌能产生一种聚酮类有毒物质呋毒素可以抵御狼蛛的捕食<sup>[40-41]</sup>。

有研究发现, 共生菌还可以通过保护“重要第三者”的方式间接保护昆虫宿主。切叶蚁与环柄菇科真菌的互作关系是共生关系研究的一个经典, 切叶蚁具有挑选并种植环柄菇科真菌使之作为食物来源的独特能力, 而环柄菇科真菌自身缺乏竞争能力, 数千年来蚂蚁和真菌为了生存而相互依

赖。当其他不能作为食物来源的真菌入侵并竞争抑制环柄菇科真菌时, 蚂蚁和真菌间的互利共生就会受到威胁。有趣的是, 切叶蚁体表的腺窝内携带一种放线菌属共生菌, 能够产生抗真菌物质杀死入侵病原真菌 *Escovopsis* spp.来保护环柄菇科真菌, 进而保护了蚂蚁宿主的生存<sup>[42-43]</sup>。

昆虫在自然环境中除了要面对各种天敌的威胁, 还要面对人类活动诸如农药杀虫剂大量使用所带来的生存压力和恶劣环境的影响。昆虫通过微生物获得解毒能力的现象已有不少报道, 日本科学家发现农场土壤中少量存在一种能降解杀虫剂扑灭松作为碳源的伯克氏菌, 豆科害虫点蜂缘蝽以及同属的椿象可在幼虫时期从土壤中获得这种共生菌。向农场施放扑灭松能使这种菌在土壤中大量富集, 并与点蜂缘蝽形成共生关系赋予其抗药性<sup>[25]</sup>。此外, 共生菌还能提高宿主抗逆能力, 有些共生菌能赋予蚜虫修复热损伤的能力, 使其在高温环境下有更高的存活率<sup>[44]</sup>。

共生微生物介导的保护是一个已经通过生态模型预测并且越来越多地被观察到的现象, 共生菌为宿主昆虫提供保护使得共生组合具有更大的竞争优势, 有利于共生关系稳定维持。

### 3 昆虫共生微生物的应用

昆虫与人类活动密切相关, 其中有很多是害虫或疾病传播媒介, 对农业造成巨大的经济损失, 甚至对人类健康构成严重威胁。如何高效而经济地控制病虫害和病媒的传播是现今科学界的一大挑战。过去一段时间, 化学杀虫剂的广泛使用, 一定程度上遏制了病虫害和虫媒疾病的传播。然而, 昆虫抗药性的广泛出现和对化学杀虫剂污染环境影响健康方面的忧虑加深, 迫使我们寻找新

的解决办法。生物控制和昆虫不育技术在昆虫防治上取得了一定的成果, 但还远远不够。最近的研究表明, 肠道共生菌在害虫和虫媒病的防控上具有很大的应用潜力, 并已取得了一定的进展。

### 3.1 生物防治

除了化学合成杀虫剂, 自然界中本身就存在着一些天然杀虫剂。有些微生物能合成具有杀虫效应的蛋白, 如苏云金芽孢杆菌在形成芽孢时会在芽孢旁形成一颗菱形或双锥形的碱溶性蛋白晶体  $\delta$ -内毒素, 也称为伴孢晶体, 对 200 多种昆虫尤其是鳞翅目的幼虫具有毒杀作用, 被称为细菌杀虫剂。苏云金芽孢杆菌 *cry* 基因和 *cyt* 基因编码合成两种毒蛋白, 被昆虫摄入后能被肠道碱性环境分解为活性肽而激活毒性, 与昆虫肠道上皮细胞特异受体结合, 引起细胞膜穿孔损伤消化道, 影响昆虫取食而死亡<sup>[45]</sup>。球形芽孢杆菌能合成 Mtx 和 Bin 毒力蛋白高效杀伤按蚊幼虫<sup>[46]</sup>。这两类杀虫细菌已经通过野外实验, 在爆发疟疾的冈比亚和加纳有效地抑制了按蚊的种群数量, 是目前应用最为广泛和最有潜力的细菌杀虫剂, 已有多种商业化产品问世, 如 VALENT BIOSCIENCES 公司为不同疾病媒介提供的多种产品, 包括 Bti 水悬浮制剂 Vectobac 12AS, 以及 Bs 颗粒制剂 VectoLex WDG 等, 对冈比亚按蚊、斯氏按蚊以及库蚊属媒介幼蚊的控制具有一定的效果<sup>[47]</sup>。此外, 还衍生出许多转 Bt 基因农作物, 已经广泛种植。有研究显示昆虫肠道微生物参与了 Bt 毒蛋白对昆虫的杀伤作用, 无菌的昆虫对 Bt 毒性耐受更强, 其原因可能是 Bt 蛋白损伤肠上皮后, 肠道菌进入胸腔引起败血症加速昆虫死亡<sup>[48]</sup>。昆虫病原真菌如白僵菌、绿僵菌也是应用非常广泛且具有潜力的微生物杀虫剂, 他们能够专一地感染宿主昆虫, 而不

危害其他动植物, 也不会造成环境污染。但是, 病原真菌的生长速度相对缓慢以及杀虫周期较长, 这是影响真菌杀虫剂开发利用的一个主要限制因素。最近有研究发现昆虫肠道微生物能够提高白僵菌的杀蚊速度, 通过比较无菌的按蚊和正常按蚊在感染白僵菌后的存活时间, 发现含有正常肠道菌群的按蚊死亡速度明显高于无菌的按蚊<sup>[30]</sup>, 这提示我们在施放白僵菌时或许可以搭配一些肠道菌以提高杀虫速度。

### 3.2 共生微生物的定殖抗力

定殖抗力指共生微生物在宿主昆虫稳定定殖时, 能抵御外来病原菌和寄生虫的定殖和入侵。以传播疟疾的按蚊为例, 疟原虫通过按蚊吸血进入中肠, 需要在 24 h 内经历配子体、合子、动合子 3 个发育阶段, 随后侵入中肠细胞发育为卵囊最终释放孢子。而肠道菌的存在会严重影响疟原虫的发育, 如果用抗生素处理清除肠道菌, 按蚊将更易感染疟原虫<sup>[29]</sup>。有研究报道将分离的肠道细菌粘质沙雷氏菌、栖水肠杆菌、阴沟肠杆菌与感染间日疟的血一起饲喂淡色按蚊(*Anopheles albimanus*), 结果仅有 1% 的按蚊被疟原虫感染, 而无菌对照组感染率高达 71%<sup>[49]</sup>。除了肠道微生物, 昆虫细胞内共生菌 *Wolbachia* 也对多种病原微生物展现出抑制作用。自然条件下的蚊子中, 仅在尖音库蚊和少数种伊蚊体内发现有 *Wolbachia*。将 *Wolbachia* 引入埃及伊蚊(*Aedes aegypti*) 群体<sup>[50]</sup>, 有效地抑制了登革病毒的传播并缩短了宿主伊蚊的寿命<sup>[51]</sup>, 极大地减弱了埃及伊蚊传播疾病的媒介能力。随后又有研究发现 *Wolbachia* 还能抑制丝虫和寨卡病毒的传播<sup>[52-53]</sup>。最近中山大学和密歇根大学联合研究小组尝试通过显微注射技术将 *Wolbachia* 注入斯氏按蚊(*Anopheles stephensi*)

胚胎,最终成功得到感染 *Wolbachia* 的雌蚊,证实 *Wolbachia* 也能抑制疟原虫的感染<sup>[52]</sup>。除了对病原微生物的抑制作用,*Wolbachia* 最引人注目的特性是能够通过诱导胞质不相容性影响宿主的生殖。感染的雄性与未感染的雌性交配时,核融合失败导致受精早期中断,无法产生后代。胞质不相容性导致种群生育率降低但对于感染的雌性是一个生殖优势,因此有利于 *Wolbachia* 在整个种群的扩散和维持<sup>[54]</sup>。

### 3.3 转基因共生菌对抗虫媒病

与直接针对蚊子进行基因操作不同,转基因共生菌(paratransgenesis)通过对蚊子共生菌进行转基因操作,使其作为效应基因的表达载体对宿主蚊虫产生转基因效果。转基因共生菌技术是在转基因昆虫的基础上发展而来,与直接对昆虫做转基因相比,转基因共生菌更容易操纵、转基因株系易于扩大培养、易于在宿主种群内扩散、种属适应面广等诸多优点。这项技术的应用需要满足几个前提条件:(1) 可培养的共生菌;(2) 可用的遗传操作体系;(3) 合适的共生关系;(4) 合适的目的基因,不能对共生菌和宿主有不利影响;(5) 转基因共生菌易于引入宿主种群。以传播疟疾的按蚊为例,目前已经有报道分离到的能稳定共生或又能在按蚊种群内垂直传播的共生菌 *Serratia* AS1、*Pantoea*、*Asaia* SF2.1 都是很好的转基因表达载体<sup>[55-57]</sup>。抗疟效应基因的选择可以从多个方面考虑,大约可分四类:(1) 杀伤因子:包括宿主先天免疫系统的抗菌肽,如 defensins、gambicin、cecropins,以及能裂解疟原虫但对宿主无影响的外源蛋白如蝎毒素、C型凝集素、血管紧缩素 II、蛙皮素,人工合成的抗疟裂解小肽 Shiva1、Shiva3

和 gomesin<sup>[57-65]</sup>;(2) 阻断抑制因子:如 EPIP 在疟原虫入侵蚊子中肠的时候能阻止血纤维蛋白溶酶原结合到动合子的表面从而阻止疟原虫侵入蚊子中肠<sup>[66]</sup>。其他的阻断因子多为单链的单克隆抗体(scFvs),如 scFvs 4B7 能够结合到恶性疟原虫动合子表面蛋白 Pfs25 上,2A10 则能与恶性疟原虫的环孢子蛋白(CSP)特异性结合,scFv 1C3 能够特异性与恶性疟原虫分泌的几丁质酶 1 结合。单链的单克隆抗体虽然特异性很高,但也有一个致命的缺点,一旦病原物发生结合位点的基因突变,就会导致结合效率大大降低,对病原物起不到抑制阻断的目的;(3) 竞争抑制因子:对于疟原虫来说,要完成它在蚊子体内的发育阶段就必须穿透蚊子的中肠壁随后还要进入蚊子的唾液腺,在这个过程中疟原虫需要识别蚊子本身的一些受体,并与之结合,才能进行下一步的入侵过程<sup>[67-68]</sup>。竞争结合抑制因子正是基于这样的事实,产生一些与蚊子组织细胞受体相互作用的蛋白,提前占据受体的结合位点,阻止疟原虫的入侵。如 SM1(唾液腺的一个 12 个氨基酸的多肽),中肠肽 1(MP1)和中肠肽 2(MP2)属于结合类抑制因子,能够分别阻断动合子和孢子的入侵<sup>[69-70]</sup>。另外,一个磷脂酶 A2 突变体(mPLA2)可能是通过修饰改变蚊子中肠上皮细胞膜的性状来阻止动合子的入侵<sup>[57-59]</sup>;(4) 免疫调控因子:蚊子的免疫系统在抵抗疟原虫的过程中发挥重要的作用,因此充分激活蚊子自身免疫中的抗疟因子能有效杀灭疟原虫。吸血诱导表达的 Akt 是胰岛素信号通路里的一个重要信号分子,可以调控蚊子抵抗疟原虫的感染。同样,过表达 IMD 通路中的转录因子 Rel2 也能够上调蚊子的免疫反应抵抗疟原虫入侵<sup>[71]</sup>。近年来利用

转基因共生菌阻断疟疾传播的研究取得重要进展, Wang 等以按蚊常见共生细菌成团泛菌为模型, 借助大肠杆菌溶血素分泌系统(HlyA)合成 SM1、Scorpine 或(EPIP)<sub>4</sub> 等抗疟效应分子, 能在多种按蚊体内有效抑制多种疟原虫, 显示该策略在抗疟上具有通用性<sup>[57]</sup>。最近, 研究团队发现了一株能通过雄蚊交配和雌蚊产卵进行横向和垂直传播的共生细菌 *Serratia* AS1, 可在多种按蚊种群中快速散播和持续跨代传播; 通过基因工程改造使 AS1 分泌表达多种抗疟活性分子, 能在按蚊体内高效特异地抑制或杀灭恶性疟原虫, 使按蚊成为无效疟疾媒介。该研究解决了如何将抗疟菌株快速扩散到整个蚊群的关键难题, 为从源头上对抗疟疾传播提供有应用前景的新“武器”<sup>[56]</sup>。除此之外, 转基因共生菌在抑制其他虫媒病的研究中也取得进展。美洲锥虫病由长红猎蝽传播的克氏锥虫引起, 科学家通过改造猎蝽共生菌 *Rhodococcus rhodnii* 表达 cecropin A, 对克氏锥虫有良好的抑制效果<sup>[72]</sup>。类似的策略也用于控制非洲昏睡病的研究, 研究人员对布氏锥虫的传播媒介采采蝇的肠道菌 *Sodalis glossinidius* 进行了基因工程改造, 使其表达抗菌肽 *attacin*, 也取得了良好的效果。除了人类虫媒病, 很多植物病原也是由昆虫传播, 因此, 转基因共生菌在植物虫媒病害的防控上也具有广阔的应用前景, 如葡萄皮尔斯病是由玻璃翅叶蝉携带的叶缘焦枯菌(*Xylella fastidiosa*)引起, 有望通过改造叶蝉共生菌 *Alcaligenes* sp.来控制皮尔斯病的传播<sup>[73]</sup>。另外, 在白蚁防治方面也有转基因共生菌的应用, 基于白蚁对木质纤维素的消化依赖于肠道原生生物分泌的消化酶, 研究人员改造了一株酵母使其表达特异性裂解原生生物的小肽并引入白蚁群体, 导

致白蚁肠道内辅助消化的原生生物死亡, 白蚁因营养摄取不足而大量死亡<sup>[74]</sup>。

## 4 总结和展望

共生是自然界广泛存在的一种互作形式, 正是由于共生微生物对宿主的重要作用, 这种关系才一直稳定而广泛地存在着。高通量测序技术的发展和运用为我们理解昆虫与肠道微生物的相互作用提供了巨大帮助, 昆虫肠道微生物的多样性和生物学功能等方面的研究已取得一些重要进展, 为病虫害和疾病的控制提供了新思路。现代分子遗传技术也为我们提供了足够的工具去改造微生物以操纵其在宿主体内的组成和功能, 使得很多病虫害及疾病控制的设想有了实现的可能。但目前对于共生微生物与宿主昆虫之间复杂的相互关系以及共生微生物在昆虫各种生理活动中所起的具体作用和分子机制尚知之甚少。我们在研究中也逐渐发现, 共生微生物与宿主免疫系统、外来病原、环境变化、营养摄入, 甚至共生微生物种群之间都相互影响与相互适应, 形成一张复杂的网络。常规研究方法中简化模型选取单一变量的思路在研究共生微生物系统时存在一定的局限性。基于高通量测序技术, 宏基因组学、转录组学、蛋白组学、代谢组学和微生物组学等多组学的快速发展, 将为研究整个互作网络提供宏观视角。微观分子操作结合宏观分析, 能更准确地研究与理解昆虫与微生物之间的互作关系, 也有助于发展更好的病虫害控制方法。不论是利用共生菌自身的特性, 还是通过转基因赋予共生菌特殊的能力去对抗病原物, 在控制病虫害和阻断虫媒病的传播上都呈现出重要的应用前景。



## 参考文献

- [1] Basset Y, Cizek L, Cuenoud P, Didham RK, Guilhaumon F, Missa O, Novotny V, Odegaard F, Roslin T, Schmidl J, Tishechkin AK, Winchester NN, Roubik DW, Aberlenc HP, Bail J, Barrios H, Bridle JR, Castano-Meneses G, Corbara B, Curletti G, Duarte da Rocha W, de Bakker D, Delabie JHC, Dejean A, Fagan LL, Floren A, Kitching RL, Medianero E, Miller SE, Gama de Oliveira E, Orivel J, Pollet M, Rapp M, Ribeiro SP, Roisin Y, Schmidt JB, Sorensen L, Leponce M. Arthropod diversity in a tropical forest. *Science*, 2012, 338(6113): 1481–1484.
- [2] Douglas AE. Multiorganismal Insects: diversity and function of resident microorganisms. *Annual Review of Entomology*, 2015, 60(1): 17–34.
- [3] Lemaitre B, Hoffmann J. The host defense of *Drosophila melanogaster*. *Annual Review of Immunology*, 2007, 25(1): 697–743.
- [4] Chouaia B, Rossi P, Epis S, Mosca M, Ricci I, Damiani C, Ulissi U, Crotti E, Daffonchio D, Bandi C, Favia G. Delayed larval development in *Anopheles* mosquitoes deprived of *Asaia* bacterial symbionts. *BMC Microbiology*, 2012, 12(S1): S2.
- [5] McMeniman CJ, Lane RV, Cass BN, Fong AWC, Sidhu M, Wang YF, O'Neill SL. Stable introduction of a life-shortening *Wolbachia* infection into the mosquito *Aedes aegypti*. *Science*, 2009, 323(5910): 141–144.
- [6] Ricci I, Valzano M, Ulissi U, Epis S, Cappelli A, Favia G. Symbiotic control of mosquito borne disease. *Pathogens and Global Health*, 2012, 106(7): 380–385.
- [7] Fierer N, Strickland MS, Liptzin D, Bradford MA, Cleveland CC. Global patterns in belowground communities. *Ecology Letters*, 2009, 12(11): 1238–1249.
- [8] Fox-Dobbs K, Doak DF, Brody AK, Palmer TM. Termites create spatial structure and govern ecosystem function by affecting N<sub>2</sub> fixation in an East African savanna. *Ecology*, 2010, 91(5): 1296–1307.
- [9] Yang Y, Yang J, Wu WM, Zhao J, Song YL, Gao LC, Yang RF, Jiang L. Biodegradation and mineralization of polystyrene by plastic-eating mealworms: Part 1. Chemical and physical characterization and isotopic tests. *Environmental Science & Technology*, 2015, 49(20): 12080–12086.
- [10] Yang Y, Yang J, Wu WM, Zhao J, Song YL, Gao LC, Yang RF, Jiang L. Biodegradation and mineralization of polystyrene by plastic-eating mealworms: Part 2. Role of gut microorganisms. *Environmental Science & Technology*, 2015, 49(20): 12087–12093.
- [11] Oulhen N, Schulz BJ, Carrier TJ. English translation of Heinrich Anton de Bary's 1878 speech, 'Die Erscheinung der Symbiose' ('De la symbiose'). *Symbiosis*, 2016, 69(3): 131–139.
- [12] Favia G, Ricci I, Damiani C, Raddadi N, Crotti E, Marzorati M, Rizzi A, Urso R, Brusetti L, Borin S, Mora D, Scuppa P, Pasqualini L, Clementi E, Genchi M, Corona S, Negri I, Grandi G, Alma A, Kramer L, Esposito F, Bandi C, Sacchi L, Daffonchio D. Bacteria of the genus *Asaia* stably associate with *Anopheles stephensi*, an Asian malarial mosquito vector. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2007, 104(21): 9047–9051.
- [13] Dobson SL, Bourtzis K, Braig HR, Jones BF, Zhou WG, Rousset F, O'Neill SL. *Wolbachia* infections are distributed throughout insect somatic and germ line tissues. *Insect Biochemistry and Molecular Biology*, 1999, 29(2): 153–160.
- [14] Hongoh Y. Diversity and genomes of uncultured microbial symbionts in the termite gut. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 2010, 74(6): 1145–1151.
- [15] Egert M, Wagner B, Lemke T, Brune A, Friedrich MW. Microbial community structure in midgut and hindgut of the humus-feeding larva of *Pachnoda ephippiata* (Coleoptera: Scarabaeidae). *Applied and Environmental Microbiology*, 2003, 69(11): 6659–6668.
- [16] Lemke T, Stingl U, Egert M, Friedrich MW, Brune A. Physicochemical conditions and microbial activities in the highly alkaline gut of the humus-feeding larva of *Pachnoda ephippiata* (Coleoptera: Scarabaeidae). *Applied and Environmental Microbiology*, 2003, 69(11): 6650–6658.
- [17] Gaio Analiz de O, Gusmão DS, Santos AV, Berbert-Molina MA, Pimenta PFP, Lemos FJA. Contribution of midgut bacteria to blood digestion and egg production in *Aedes aegypti* (diptera: culicidae) (L.). *Parasites & Vectors*, 2011, 4(1): 105.
- [18] Wang Y, Gilbreath TM III, Kukutla P, Yan GY, Xu JN. Dynamic gut microbiome across life history of the malaria mosquito *Anopheles gambiae* in Kenya. *PLoS One*, 2011, 6(9): 1–6.

- e24767.
- [19] Moncayo AC, Lerdthusnee K, Leon R, Robich RM, Romoser WS. Meconial peritrophic matrix structure, formation, and meconial degeneration in mosquito pupae/pharate adults: histological and ultrastructural aspects. *Journal of Medical Entomology*, 2005, 42(6): 939–944.
- [20] Terenius O, Lindh JM, Eriksson-Gonzales K, Bussi re L, Laugen AT, Bergquist H, Titanji K, Faye I. Midgut bacterial dynamics in *Aedes aegypti*. *FEMS Microbiology Ecology*, 2012, 80(3): 556–565.
- [21] Dillon R, Charnley K. Mutualism between the desert locust *Schistocerca gregaria* and its gut microbiota. *Research in Microbiology*, 2002, 153(8): 503–509.
- [22] Moran NA, Plague GR, Sandström JP, Wilcox JL. A genomic perspective on nutrient provisioning by bacterial symbionts of insects. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2003, 100(Suppl 2): 14543–14548.
- [23] Zientz E, Dandekar T, Gross R. Metabolic interdependence of obligate intracellular bacteria and their insect hosts. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 2004, 68(4): 745–770.
- [24] Baumann P. Biology of bacteriocyte-associated endosymbionts of plant sap-sucking insects. *Annual Review of Microbiology*, 2005, 59(1): 155–189.
- [25] Kikuchi Y, Hayatsu M, Hosokawa T, Nagayama A, Tago K, Fukatsu T. Symbiont-mediated insecticide resistance. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2012, 109(22): 8618–8622.
- [26] Kikuchi Y, Hosokawa T, Fukatsu T. An ancient but promiscuous host-symbiont association between *Burkholderia* gut symbionts and their heteropteran hosts. *ISME Journal*, 2011, 5(3): 446–460.
- [27] Ezenwa VO, Gerardo NM, Inouye DW, Medina M, Xavier JB. Animal behavior and the microbiome. *Science*, 2012, 338(6104): 198–199.
- [28] Dillon RJ, Vennard CT, Buckling A, Charnley AK. Diversity of locust gut bacteria protects against pathogen invasion. *Ecology Letters*, 2005, 8(12): 1291–1298.
- [29] Dong YM, Manfredini F, Dimopoulos G. Implication of the mosquito midgut microbiota in the defense against malaria parasites. *PLoS Pathogens*, 2009, 5(5): e1000423.
- [30] Wei G, Lai YL, Wang GD, Chen H, Li F, Wang SB. Insect pathogenic fungus interacts with the gut microbiota to accelerate mosquito mortality. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2017, 114(23): 5994–5999.
- [31] Carissimo G, Pondeville E, McFarlane M, Dietrich I, Mitri C, Bischoff E, Antoniewski C, Bourgouin C, Failloux AB, Kohl A, Vernick KD. Antiviral immunity of *Anopheles gambiae* is highly compartmentalized, with distinct roles for RNA interference and gut microbiota. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2015, 112(2): E176–E185.
- [32] Cirimotich CM, Dong YM, Clayton AM, Sandiford SL, Souza-Neto JA, Mulenga M, Dimopoulos G. Natural microbe-mediated refractoriness to *Plasmodium* infection in *Anopheles gambiae*. *Science*, 2011, 332(6031): 855–858.
- [33] Bando H, Okado K, Guelbeogo WM, Badolo A, Aonuma H, Nelson B, Fukumoto S, Xuan XN, Sagnon N, Kanuka H. Intra-specific diversity of *Serratia marcescens* in *Anopheles* mosquito midgut defines *Plasmodium* transmission capacity. *Scientific Reports*, 2013, 3(4): 1641.
- [34] Scarborough CL, Ferrari J, Godfray HCJ. Aphid protected from pathogen by endosymbiont. *Science*, 2005, 310(5755): 1781.
- [35] Hedges LM, Brownlie JC, O'Neill SL, Johnson KN. *Wolbachia* and virus protection in insects. *Science*, 2008, 322(5902): 702.
- [36] Teixeira L, Ferreira  , Ashburner M. The bacterial symbiont *Wolbachia* induces resistance to RNA viral infections in *Drosophila melanogaster*. *PLoS Biology*, 2008, 6(12): e1000002.
- [37] Oliver KM, Moran NA, Hunter MS. Variation in resistance to parasitism in aphids is due to symbionts not host genotype. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2005, 102(36): 12795–12800.
- [38] Oliver KM, Russell JA, Moran NA, Hunter MS. Facultative bacterial symbionts in aphids confer resistance to parasitic wasps. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2003, 100(4): 1803–1807.
- [39] Rasmussen RA, Khalil MAK. Global production of methane by termites. *Nature*, 1983, 301(5902): 700–702.
- [40] Kellner RL. Molecular identification of an endosymbiotic

- bacterium associated with pederin biosynthesis in *Paederus sabaesus* (Coleoptera: Staphylinidae). *Insect Biochemistry and Molecular Biology*, 2002, 32(4): 389–395.
- [41] Kellner RLL. What is the basis of pederin polymorphism in *Paederus riparius* rove beetles? The endosymbiotic hypothesis. *Entomologia Experimentalis et Applicata*, 1999, 93(1): 41–49.
- [42] Currie CR, Wong B, Stuart AE, Schultz TR, Rehner SA, Mueller UG, Sung GH, Spatafora JW, Straus NA. Ancient tripartite coevolution in the attine ant-microbe symbiosis. *Science*, 2003, 299(5605): 386–388.
- [43] Oh DC, Poulsen M, Currie CR, Clardy J. Dentigerumycin: a bacterial mediator of an ant-fungus symbiosis. *Nature Chemical Biology*, 2009, 5(6): 391–393.
- [44] Russell JA, Moran NA. Costs and benefits of symbiont infection in aphids: variation among symbionts and across temperatures. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, 2006, 273(1586): 603–610.
- [45] Bravo A, Gill SS, Soberón M. Mode of action of *Bacillus thuringiensis* Cry and Cyt toxins and their potential for insect control. *Toxicon*, 2007, 49(4): 423–435.
- [46] Berry C. The bacterium, *Lysinibacillus sphaericus*, as an insect pathogen. *Journal of Invertebrate Pathology*, 2012, 109(1): 1–10.
- [47] Osborn FR, Herrera MJ, Gómez CJ, Salazar A. Comparison of two commercial formulations of *Bacillus thuringiensis* var. israelensis for the control of *Anopheles aquasalis* (Diptera: Culicidae) at three salt concentrations. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 2007, 102(1): 69–72.
- [48] Caccia S, di Lelio I, la Storia A, Marinelli A, Varricchio P, Franzetti E, Banyuls N, Tettamanti G, Casartelli M, Giordana B, Ferré J, Gigliotti S, Ercolini D, Pennacchio F. Midgut microbiota and host immunocompetence underlie *Bacillus thuringiensis* killing mechanism. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2016, 113(34): 9486–9491.
- [49] Gonzalez-Ceron L, Santillan F, Rodriguez MH, Mendez D, Hernandez-Avila JE. Bacteria in midguts of field-collected *Anopheles albimanus* block *Plasmodium vivax* sporogonic development. *Journal of Medical Entomology*, 2003, 40(3): 371–374.
- [50] Hoffmann AA, Montgomery BL, Popovici J, Iturbe-Ormaetxe I, Johnson PH, Muzzi F, Greenfield M, Durkan M, Leong YS, Dong Y, Cook H, Axford J, Callahan AG, Kenny N, Omodei C, McGraw EA, Ryan PA, Ritchie SA, Turelli M, O'Neill SL. Successful establishment of *Wolbachia* in *Aedes* populations to suppress dengue transmission. *Nature*, 2011, 476(7361): 454–457.
- [51] Kambris Z, Cook PE, Phuc HK, Sinkins SP. Immune activation by life-shortening *Wolbachia* and reduced filarial competence in mosquitoes. *Science*, 2009, 326(5949): 134–136.
- [52] Dutra HLC, Rocha MN, Dias FBS, Mansur SB, Caragata EP, Moreira LA. *Wolbachia* blocks currently circulating Zika virus isolates in Brazilian *Aedes aegypti* mosquitoes. *Cell Host & Microbe*, 2016, 19(6): 771–774.
- [53] Ferri E, Bain O, Barbuto M, Martin C, Lo N, Uni S, Landmann F, Baccei SG, Guerrero R, de Souza Lima S, Bandi C, Wanji S, Diagne M, Casiraghi M. New insights into the evolution of *Wolbachia* infections in filarial nematodes inferred from a large range of screened species. *PLoS One*, 2011, 6(6): e20843.
- [54] McGraw EA, O'Neill SL. *Wolbachia pipientis*: intracellular infection and pathogenesis in *Drosophila*. *Current Opinion in Microbiology*, 2004, 7(1): 67–70.
- [55] Bongio NJ, Lampe DJ. Inhibition of *Plasmodium berghei* development in mosquitoes by effector proteins secreted from *Asaia* sp. bacteria using a novel native secretion signal. *PLoS One*, 2015, 10(12): e0143541.
- [56] Wang SB, Dos-Santos ALA, Huang W, Liu KC, Oshaghi MA, Wei G, Agre P, Jacobs-Lorena M. Driving mosquito refractoriness to *Plasmodium falciparum* with engineered symbiotic bacteria. *Science*, 2017, 357(6358): 1399–1402.
- [57] Wang S, Ghosh AK, Bongio N, Stebbings KA, Lampe DJ, Jacobs-Lorena M. Fighting malaria with engineered symbiotic bacteria from vector mosquitoes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2012, 109(31): 12734–12739.
- [58] Gwadz RW, Kaslow D, Lee JY, Maloy WL, Zasloff M, Miller LH. Effects of magainins and cecropins on the sporogonic development of malaria parasites in mosquitoes. *Infection & Immunity*, 1989, 57(9): 2628–2633.
- [59] Kim W, Koo H, Richman AM, Seeley D, Vizioli J, Klocko AD, O'Brochta DA. Ectopic expression of a cecropin transgene in the human malaria vector mosquito *Anopheles gambiae*

- (Diptera: Culicidae): effects on susceptibility to *Plasmodium*. *Journal of Medical Entomology*, 2004, 41(3): 447–455.
- [60] Kokoza V, Ahmed A, Woon Shin S, Okafor N, Zou Z, Raikhel AS. Blocking of *Plasmodium* transmission by cooperative action of Cecropin A and Defensin A in transgenic *Aedes aegypti* mosquitoes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2010, 107(18): 8111–8116.
- [61] Maciel C, de Oliveira Junior VX, Fázio MA, Nacif-Pimenta R, Miranda A, Pimenta PFP, Capurro ML. Anti-plasmodium activity of angiotensin II and related synthetic peptides. *PLoS One*, 2008, 3(9): e3296.
- [62] Moreira CK, Rodrigues FG, Ghosh A, Varotti FDP, Miranda A, Daffre S, Jacobs-Lorena M, Moreira LA. Effect of the antimicrobial peptide gomesin against different life stages of *Plasmodium* spp. *Experimental Parasitology*, 2007, 116(4): 346–353.
- [63] Moreira LA, Ito J, Ghosh A, Devenport M, Zieler H, Abraham EG, Crisanti A, Nolan T, Catteruccia F, Jacobs-Lorena M. Bee venom phospholipase inhibits malaria parasite development in transgenic mosquitoes. *The Journal of Biological Chemistry*, 2002, 277(43): 40839–40843.
- [64] Possani LD, Zurita M, Delepierre M, Hernández FH, Rodríguez MH. From noxiustoxin to Shiva-3, a peptide toxic to the sporogonic development of *Plasmodium berghei*. *Toxicon*, 1998, 36(11): 1683–1692.
- [65] Vizioli J, Bulet P, Hoffmann JA, Kafatos FC, Muller HM, Dimopoulos G. Gambicin: a novel immune responsive antimicrobial peptide from the malaria vector *Anopheles gambiae*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2001, 98(22): 12630–12635.
- [66] Ghosh AK, Coppens I, Gårdsvoll H, Ploug M, Jacobs-Lorena M. *Plasmodium* ookinetes coopt mammalian plasminogen to invade the mosquito midgut. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2011, 108(41): 17153–17158.
- [67] Ghosh AK, Devenport M, Jethwaney D, Kalume DE, Pandey A, Anderson VE, Sultan AA, Kumar N, Jacobs-Lorena M. Malaria parasite invasion of the mosquito salivary gland requires interaction between the *Plasmodium* TRAP and the *Anopheles* saglin proteins. *PLoS Pathogens*, 2009, 5(1): e1000265.
- [68] Vega-Rodríguez J, Ghosh AK, Kanzok SM, Dinglasan RR, Wang SB, Bongio NJ, Kalume DE, Miura K, Long CA, Pandey A, Jacobs-Lorena M. Multiple pathways for *Plasmodium* ookinete invasion of the mosquito midgut. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2014, 111(4): E492–E500.
- [69] Fang WG, Vega-Rodríguez J, Ghosh AK, Jacobs-Lorena M, Kang A, St. Leger RJ. Development of transgenic fungi that kill human malaria parasites in mosquitoes. *Science*, 2011, 331(6020): 1074–1077.
- [70] Ghosh AK, Ribolla PEM, Jacobs-Lorena M. Targeting *Plasmodium* ligands on mosquito salivary glands and midgut with a phage display peptide library. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2001, 98(23): 13278–13281.
- [71] Dong YM, Das S, Cirimotich C, Souza-Neto JA, McLean KJ, Dimopoulos G. Engineered *Anopheles* immunity to *Plasmodium* infection. *PLoS Pathogens*, 2011, 7(12): e1002458.
- [72] Beard CB, Mason PW, Aksoy S, Tesh RB, Richards FF. Transformation of an insect symbiont and expression of a foreign gene in the Chagas' disease vector *Rhodnius prolixus*. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 1992, 46(2): 195–200.
- [73] Bextine B, Lauzon C, Potter S, Lampe D, Miller TA. Delivery of a genetically marked *Alcaligenes* sp. to the glassy-winged sharpshooter for use in a paratransgenic control strategy. *Current Microbiology*, 2004, 48(5): 327–331.
- [74] Sethi A, Delatte J, Foil L, Husseneder C. Protozoacidal Trojan-Horse: use of a ligand-lytic peptide for selective destruction of symbiotic protozoa within termite guts. *PLoS One*, 2014, 9(9): e106199.

# Insect microbiome and their potential application in the insect pest and vector-borne disease control

Ge Wei<sup>1,2</sup>, Liang Bai<sup>1,3</sup>, Shuang Qu<sup>1</sup>, Sibao Wang<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup> Key Laboratory of Insect Developmental and Evolutionary Biology, Institute of Plant Physiology and Ecology, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200032, China

<sup>2</sup> University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China

<sup>3</sup> School of Life Science and Technology, Tongji University, Shanghai 200092, China

**Abstract:** Insect-microbe symbiosis is a common type of interaction in nature. Insects are the most diverse and abundant group of species with a wide range of distribution. The evolutionary success of insects and their diversification into a wide range of ecological niches are partly due to the beneficial interaction with their associated microbiome. With the development and application of omics, numbers of symbionts have been discovered and novel symbiotic relationships were revealed. Symbionts play important roles on insect hosts in many ways, including provision of nutrients, production of bioactive components, modulation of host immune homeostasis, protection from predators and pathogens. Therefore, symbionts serve as guardian of the insect health and adaptation. Considering the important relationship of insect symbionts and hosts, insect symbionts have become promising in the development of novel tools for the biological control of insect pests, and blocking the transmission of insect-borne diseases. In this paper, we provide an overview on diversity of insect symbionts, the latest advance in the understanding of biological functions of insect symbionts, interactions between insect hosts and symbionts, and the novel strategies for the control of insect pest and vector-borne diseases. Finally, we will discuss the directions for future study.

**Keywords:** microbiome, symbiosis, insect-microbe interaction, symbiotic control

(本文责编: 张晓丽)

Supported by the National Natural Science Foundation of China (31472044, 31772534, 31701841, 31501703 ) and by the National Key Research and Development Program (2017YFD0200400, 2017YFD0201202)

\*Corresponding author. Tel/Fax: +86-21-54924339; E-mail: sbwang@sibs.ac.cn

Received: 4 February 2018; Revised: 31 March 2018; Published online: 11 April 2018



**王四宝**, 中科院上海植物生理生态所研究员, 博士生导师, 研究组组长。中科院“百人计划”终期评估优秀获得者, 上海市“浦江人才”。2007年博士毕业于中科院上海生命科学研究院; 曾先后在美国马里兰大学昆虫学系和美国约翰霍普金斯大学分子微生物与免疫学系从事博士后研究。王四宝研究员长期从事多学科交叉研究, 主要研究昆虫与微生物相互作用。近年在媒介昆虫微生物组及与宿主和病原互作研究中取得重要进展, 以通讯作者或第一作者在 *Science*、*PNAS* (3篇)、*PLoS Pathogens*、*Trends in Biotechnology* 等重要学术期刊上发表论文。目前担任中国菌物学会副秘书长、中国菌物学会菌物组学专业委员会主任, 中国昆虫学会昆虫微生物组学专业委员会副主任、昆虫比较免疫与互作专业委员会副主任。兼任国际杂志 *Frontier in Microbiology* 和 *Infectious Diseases and*

*Translational Medicine* 的副编辑。