

胡冬春, 徐富强, 刘旭, 等. 昆虫生长阻滞肽研究进展[J]. 江苏农业学报, 2023, 39(4): 1072-1079.

doi:10.3969/j.issn.1000-4440.2023.04.017

## 昆虫生长阻滞肽研究进展

胡冬春, 徐富强, 刘旭, 李树忠, 冯从经

(扬州大学植物保护学院, 江苏 扬州 225009)

**摘要:** 在长期进化中, 细胞因子在昆虫的环境适应、生长发育和免疫防御中发挥重要作用。昆虫生长阻滞肽 (Growth-blocking peptide, GBP) 是一种最初在黏虫 (*Pseudaletia separata*) 中发现的细胞因子, 能够延缓幼虫化蛹。近年来研究结果陆续证实 GBP 是一种双重生长调节因子, 通过影响胰岛素信号通路以调节昆虫生长发育, 调控昆虫的免疫和应激反应, 平衡体液免疫和细胞免疫。本文简要综述 GBP 参与调控昆虫免疫、生长与发育的功能, 并对未来相关的研究方向和应用进行了展望, 有助于了解 GBP 的生理功能及昆虫维持机体内稳态的分子机制。

**关键词:** 生长阻滞肽; 细胞因子; 生长发育; 免疫反应; 生理平衡

**中图分类号:** Q965 **文献标识码:** A **文章编号:** 1000-4440(2023)04-1072-08

## Research progress on insect growth-blocking peptide

HU Dong-chun, XU Fu-qiang, LIU Xu, LI Shu-zhong, FENG Cong-jing

(College of Plant Protection, Yangzhou University, Yangzhou 225009, China)

**Abstract:** Cytokines have played an important role in environmental adaptation, growth and development, and immune defense in insects over the long evolutionary period. Insect growth-blocking peptide (GBP) is a cytokine originally found in *Pseudaletia separata*, it can delay pupation of the larvae. Recent studies have verified that GBP is a kind of dual growth regulator, which regulates insect growth and development, insect immune and stress responses, and balances humoral and cellular immunity by affecting insulin signaling pathways. In this article, the functions of GBP involved in regulation of insect immunity, growth and development were reviewed, and the future research direction and application were prospected. The results are helpful for understanding the physiological functions of GBP and revealing the molecular mechanisms of insects to maintain the organism homeostasis.

**Key words:** growth-blocking peptide; cytokine; growth and development; immune response; physiological balance

在自然界中, 昆虫面对多种外源物侵染和环境胁迫。昆虫被具有致病性和感染性的病原微生物侵

染会引发免疫反应。环境 (如温度、辐射、重金属等) 的刺激也会影响昆虫的发育、免疫和行为等<sup>[1-3]</sup>。环境胁迫会导致昆虫体内的生理代谢发生紊乱, 而细胞作为生物体最基本的组成单位, 在免疫、应激和生理代谢过程中发挥着重要作用。细胞因子是一种传递细胞间信号的蛋白质, 几乎影响着昆虫所有的生理进程<sup>[4-5]</sup>。由于作用形式不同, 特定的细胞因子具有不同的功能, 如参与免疫调控、抵抗

收稿日期: 2022-11-02

基金项目: 国家自然科学基金项目 (32072417, 32202281)

作者简介: 胡冬春 (2000-), 男, 江苏靖江人, 硕士研究生, 研究方向为昆虫生理生化与分子生物学。(E-mail) hudongchunlol@163.com

通讯作者: 冯从经, (E-mail) fengcj@yzu.edu.cn

炎症、促进细胞增殖和分化、调节生长发育等<sup>[5]</sup>。

昆虫生长阻滞肽 (Growth-blocking peptide, GBP) 首次被发现于寄生蜂 (*Cotesia kariyai*) 寄生后黏虫 (*Pseudaletia separata*) 的血淋巴中, GBP 导致被寄生幼虫血淋巴中保幼激素酯酶 (*JHE*) 活性降低, 延缓了幼虫的生长发育<sup>[6]</sup>。近年来, GBP 在不同种类昆虫生长发育和免疫防御中的调控功能已被多次验证<sup>[7-9]</sup>。

## 1 GBP 及其同系物

GBP 是昆虫细胞因子的重要成员, 作为免疫反应的介质, 促进胁迫下的免疫应答, 也调控着昆虫的生长发育。将细胞因子 GBP 注射至黏虫的末龄幼虫中, 显著干扰了幼虫的正常发育<sup>[6,10]</sup>。随后的研究结果进一步证实 GBP 可参与体液免疫、诱导麻痹、血细胞扩散、心率加速等生理过程。然而, 目前仅在果蝇 (*Drosophila melanogaster*) 体内鉴定出 DmGBP (果蝇生长阻滞肽) 的唯一受体蛋白 Mthl10, 通过基因敲降确定了 GBP-Mthl10 在果蝇抵御环境胁迫过程中发挥重要的作用<sup>[11]</sup>。此外, 另一细胞因子应激反应肽 (Stress-responsive peptide, SRP) 被证明能够负反馈调节 GBP, 通过 RNAi 和注射 PsGBP (黏虫生长阻滞肽), 发现 SRP 可能是 GBP 下游的细胞因子, GBP 转录水平的变化能够调节黏虫血淋巴中 SRP 的浓度, 并通过减少觅食行为来诱导胁迫后的幼虫生长迟缓<sup>[8]</sup>。

GBP 最早在鳞翅目昆虫中被发现, 但近年来研究结果表明在其他种类昆虫中也存在 GBP 同源物, 例如: 鞘翅目、双翅目、膜翅目及半翅目<sup>[12]</sup>。迄今, 已在至少 10 种鳞翅目昆虫中发现了 GBP 的同源肽, 它们具有不同的生物活性, 如: 诱导麻痹、细胞增殖、刺激浆细胞等<sup>[13-14]</sup>。这些 GBP 同源肽含有 23~25 个氨基酸残基, 序列同源性约为 70%~80%, 基于它们共同的 N 端序列谷氨酸-天冬酰胺-苯丙氨酸-(Glu-Asn-Phe-), 这些肽被称为 ENF 肽 (图 1)<sup>[13-16]</sup>。N 端的活性结构部分对 GBP 蛋白的功能至关重要, Ishii 等<sup>[17]</sup>合成了一种缺乏 N 端 ENF 残基的截短形式的麻痹肽 (Paralytic peptide, PP), 证实其缺乏诱导家蚕麻痹和肌肉收缩的能力。Aizawa 等<sup>[14]</sup>通过合成 GBP 的缺失和点突变体蛋白发现 N 端活性部分的特定残基能够影响 GBP 的生物活性, 如: 有丝分裂和浆血细胞扩散活性。对 PsGBP 及 BmPP (家

蚕麻痹肽) 蛋白的生长阻滞活性及核磁共振结构进行比对, 发现其  $\beta$ -turn 区域的结构差异造成 2 个肽不同的生物活性<sup>[18]</sup>。通过 GBP 及其同源肽的核磁共振波谱 (NMR) 分析推测这些细胞因子与哺乳动物的表皮生长因子 (EGF) 家族中的一个基序具有相似性<sup>[13]</sup>。目前, 尚未在人类体内发现 GBP 的同源物, 但有研究结果表明 DmGBP 与人类防御素 BD2 的序列、加工方式和通过 IP/Ca<sup>2+</sup> 级联信号的作用方式存在一定的相似性<sup>[19-22]</sup>。

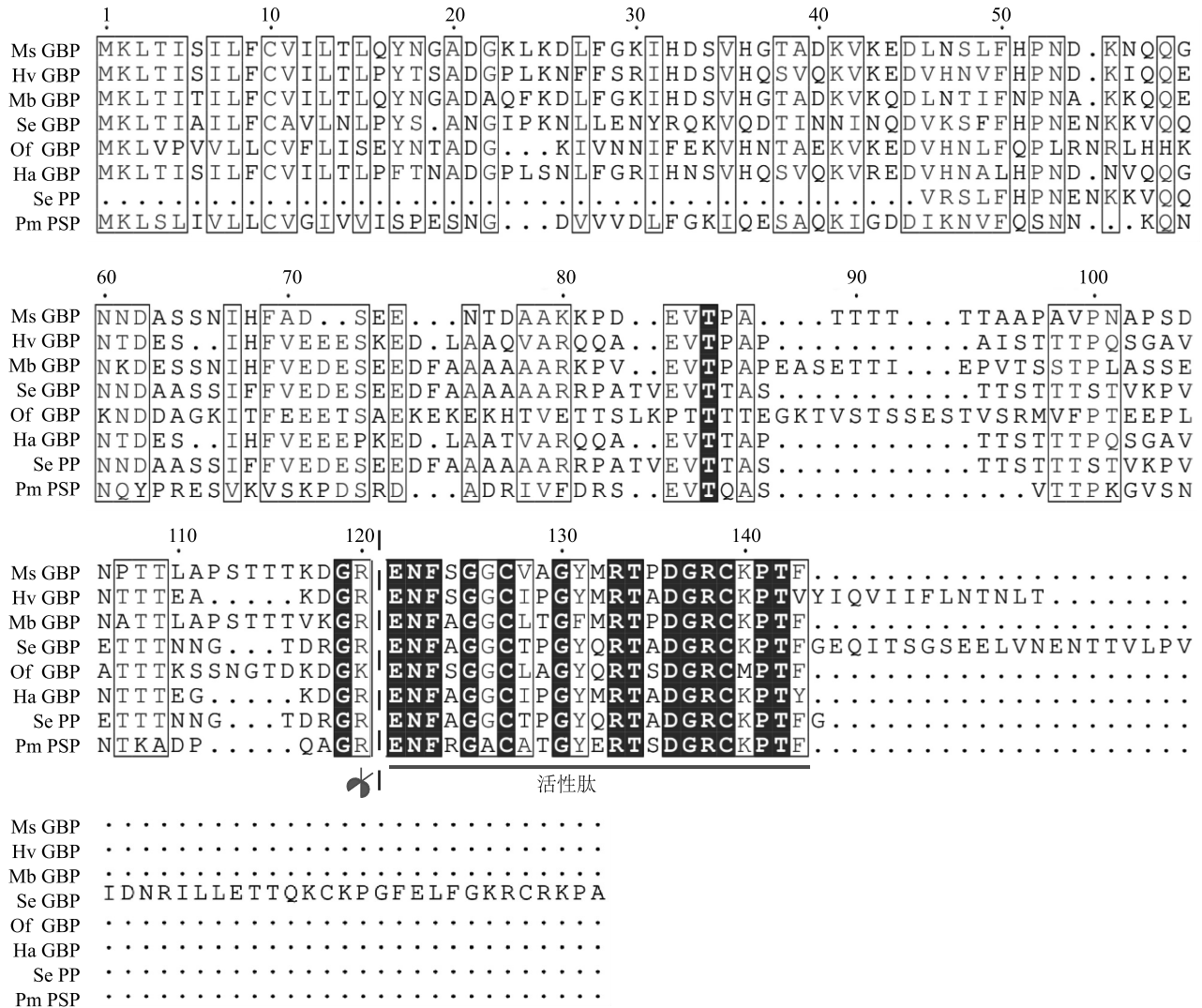
## 2 GBP 影响昆虫的生长发育

GBP 对昆虫生长的调控与激素相关。GBP 通过抑制 *JHE* 活性来延缓昆虫生长, 但其抑制昆虫血淋巴中 *JHE* 活性的机制尚不清楚<sup>[6,23]</sup>。Noguchi 等<sup>[24-25]</sup>发现在黏虫幼虫体内 PsGBP 能够显著调节多巴胺的水平。多巴胺在昆虫的生长周期中能够调控激素的合成, 从而影响昆虫的发育过程<sup>[26-28]</sup>, 因此推测 PsGBP 可通过调节多巴胺的表达水平来影响昆虫的生长。为了进一步研究 GBP 的功能, 以果蝇作为模式生物进行 GBP 调节生长机制的研究。Tsuzuki 等<sup>[7]</sup>克隆并鉴定得到黑腹果蝇 (*D. melanogaster*) 的 GBP 同系物 *DmGBP1* (CG15917), 该基因编码含有 118 个氨基酸的蛋白质, 与鳞翅目昆虫 GBP 的一级结构相似。对 *DmGBP1* 进行 RNAi 敲降以及过表达试验, 结果发现 DmGBP 由脂肪体合成, 分泌至血淋巴中, 作用于雷帕霉素靶蛋白 (TOR) 信号传导途径的下游分子, 刺激细胞产生和分泌胰岛素样肽 (Insulin-like peptides, ILP), 并增加大脑中胰岛素样肽生长因子的信号活性, 促进营养生长<sup>[29]</sup>, 由此可推测 GBP 通过干预胰岛素通路来调节生长代谢。Meschi 等<sup>[30]</sup>也发现 GBP 与胰岛素通路及营养生长有密切关系, GBP 是表皮生长因子受体 (Epidermal growth factor receptor, EGFR) 的一种非典型配体, 由脂肪体合成的 GBP 激活 EGFR 后, 作用于胰岛素合成细胞 (Insulin-producing cells, IPC) 和连接神经元 (IPC-connecting neurons, ICN), 可减轻 ICN 介导的 IPC 功能抑制, 从而间接促进 IPC 分泌 ILP, 促进营养生长。DmGBP 由脂肪体产生, 通过血淋巴长距离转移至大脑, 但尚不清楚其作用于 ICN 的分子机制与途径。

有研究结果表明, DmGBP 在胚胎发生过程中发挥重要的作用。在果蝇胚胎发育早期, DmGBP 将双

侧叶融合在一起,促进了其前脑结构的形成<sup>[31]</sup>。已知 *Dfd* 转录表达能够促进幼虫头部上颌形态形成<sup>[32]</sup>,而在黏虫中利用 RNAi 敲降 *Dfd* 表达的研究

结果显示 *Dfd* 能够间接或直接调控 *DmGBP* 的表达水平,这些结果间接表明 GBP 可能参与昆虫的胚胎发育<sup>[31,33]</sup>。



黑色部分表示 8 个序列完全相同的部分,方框部分表示保守部分,虚线为水解酶切割位点。MsGBP:黏虫生长阻滞肽(GenBank 登录号:AAB35742.1);HvGBP:绿棉铃虫生长阻滞肽(GenBank 登录号:ACR78449.1);MbGBP:甘蓝夜蛾生长阻滞肽(GenBank 登录号:BAD20461.1);SeGBP:甜菜夜蛾生长阻滞肽(GenBank 登录号:AG002159.1);OfGBP:亚洲玉米螟生长阻滞肽(GenBank 登录号:QWX20072.1);HaGBP:棉铃虫生长阻滞肽(GenBank 登录号:AUB45120.1);SePP:甜菜夜蛾麻痹肽(GenBank 登录号:AEK12768.1);PmPSP:燕凤尾蝶浆细胞延展肽(GenBank 登录号:KPJ16907.1)。

图 1 昆虫生长阻滞肽(GBP)家族成员与其他 ENF 肽的氨基酸序列比对

Fig.1 Amino acid sequence alignment between growth-blocking peptide (GBP) family members and other ENF peptides

在其他昆虫的发育过程中,GBP 也扮演着十分重要的角色。蜕皮和变态是全变态昆虫的典型发育特征。如鳞翅目昆虫甜菜夜蛾(*Spodoptera exigua*)完成其生活史需要经历卵、幼虫、蛹和成虫 4 个阶段,由保幼激素(JH)和蜕皮激素(MH)调控其发育

历程。已有研究结果证明,用从杆状病毒侵染的昆虫细胞中纯化得到的 SeGBP(甜菜夜蛾生长阻滞肽)注射甜菜夜蛾幼虫,可导致其生长延缓、化蛹时间延长且虫体质量显著降低;同时,蜕皮甾酮可上调 *SeGBP* 的表达,而保幼激素类似物下调 *SeGBP* 的表



达,说明 SeGBP 在保幼激素和蜕皮甾酮的调控下作为一种生长因子调控甜菜夜蛾的发育进程<sup>[34]</sup>。此外,Duressa 等<sup>[16]</sup>利用质谱法及生物测定法,分离鉴定了蝗虫(*Locusta migratoria*)体内 GBP 的同系物,在注射 10~100 pmol 的蝗虫 GBP 后,40%~50% 的成虫延迟了蜕皮。

在昆虫体内 GBP 的表达量时刻动态地变化着。适量的 GBP 表达水平会促进昆虫免疫应答和生长发育,但过量的 GBP 则导致幼虫形态异常,甚至死亡<sup>[35]</sup>。有研究结果表明,高浓度的 GBP 能够显著降低黏虫幼虫的生长速度<sup>[36]</sup>,并且以浓度依赖的方式导致家蚕(*Bombyx mori*)四龄幼虫麻痹和死亡<sup>[18]</sup>。同时,将 BmGBP(家蚕生长阻滞肽)注射至饥饿处理的四龄家蚕幼虫中,会导致其前肠极度肿胀,而未经饥饿处理的幼虫也出现同样的表征,并且引起前肠区域内食物堆积,这可能是由于高浓度的 BmGBP 紊乱了肠道的神经调节功能所致<sup>[35]</sup>,BmGBP 可能通过影响肠道生理功能来延缓幼虫生长。

### 3 GBP 影响昆虫免疫

在复杂生境下,昆虫依赖天然免疫系统防御病原微生物的侵袭并维持机体免疫内稳态。昆虫天然免疫主要由细胞免疫及体液免疫组成,抗菌肽是昆虫体液免疫的主要效应分子<sup>[37-38]</sup>。果蝇在感染黏质沙雷氏菌(*Serratia marcescens*)及受到温度胁迫、机械损伤胁迫后,脂肪体中的 *DmGBP* 基因以及抗菌肽编码基因被显著上调表达;单独 RNAi 干扰 *DmGBP* 导致抗菌肽表达量降低,而利用 hs-Gal4/UAS-GBP 体系过表达 *DmGBP* 会导致抗菌肽的表达量上升。上述研究结果证明外来细菌入侵和环境的物理胁迫都会导致 *DmGBP* 表达量上升,从而促进应激源诱导的抗菌肽表达<sup>[7]</sup>。另外,GBP 同系物已经被证明在果蝇中发挥细胞因子的作用,能够促进一氧化氮的产生并诱导一氧化氮合酶的表达,调节免疫应激反应,进而防御外来病原物的侵袭<sup>[17]</sup>。

在细胞试验中,从黑腹果蝇体内分离得到的 *DmGBP* 会促进血细胞扩散,这与在蝗虫体内注射 GBP 而导致血细胞扩散性增加的结果一致<sup>[7,16]</sup>。进一步的研究结果表明,*DmGBP* 还在昆虫体内发挥调节体液免疫和细胞免疫的作用。*DmGBP* 通过磷脂酶 C/ $\text{Ca}^{2+}$  信号级联作用,介导血小板衍生生长因子和血管内皮生长因子受体同源物的分泌,从而级联

放大细胞外信号,调节蛋白质激酶来抑制抗菌肽的合成,即抑制体液免疫,促进血细胞扩散,调控细胞免疫<sup>[39]</sup>。使用蛋白质免疫印记和免疫荧光染色并结合分子生物学试验发现,SeGBP 可与球孢白僵菌(*Beauveria bassiana*)的细胞壁结合,且在抗菌活性测定中发现 SeGBP 能够杀死球孢白僵菌,表明 GBP 及其同系物可能在昆虫体内具有类似抗菌肽的功能以抵御细菌入侵<sup>[34]</sup>。

### 4 GBP 对昆虫其他生理活动的调控

通过靶向筛选编码膜蛋白基因的 dsRNA 文库,Sung 等<sup>[11]</sup>鉴定到 G 蛋白偶联受体 Mthl10 是 *DmGBP* 的膜受体。通过敲降 Mthl10,显著降低了果蝇对外界胁迫(如低温、细菌感染等)的防御和抵抗能力。但 *DmGBP* 与其受体 Mthl10 的结合不仅可以抵御外界胁迫,对于自身机体损伤的修复也同样发挥重要作用。有研究结果表明,*DmGBP* 会参与细胞对伤口的修复,GBP 作为 Mthl10 的配体,与 Mthl10 结合后激活下游  $\text{Ca}^{2+}$  的释放,进一步促进伤口修复和免疫反应<sup>[40]</sup>。*DmGBP* 诱导的  $\text{Ca}^{2+}$  浓度增加还会导致多巴脱羧酶和酪氨酸羟化酶的特异性表达,从而影响黏虫幼虫表皮黑色素和多巴胺的合成<sup>[9,41]</sup>。

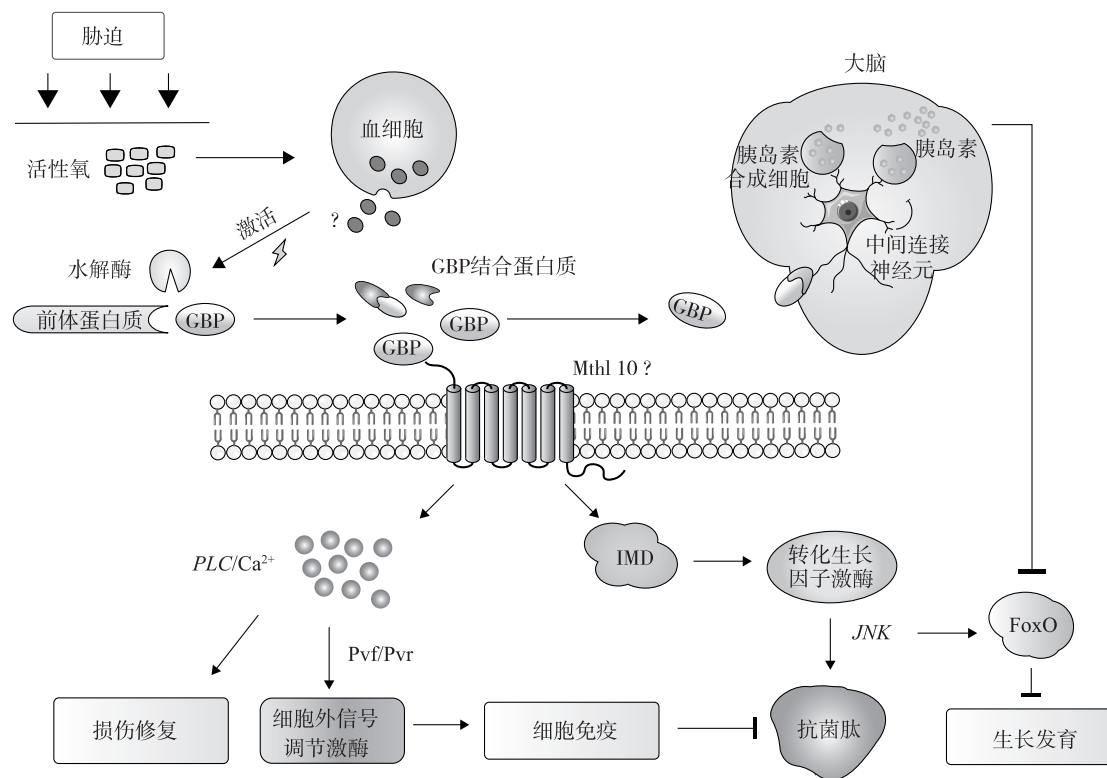
杆状病毒是一类大分子的双链 DNA 病毒,仅感染节肢动物,尤其是鳞翅目昆虫,而对非靶标生物无害<sup>[42]</sup>。利用转基因技术,将 *SeGBP* 的 cDNA 序列和蜜蜂蜂毒信号肽融合,插入杆状病毒转移载体 pBacPAK8 中,成功在杆状病毒 AcNPV 中表达 SeGBP,侵染草地贪夜蛾卵巢细胞(Sf9)后导致细胞活力显著降低。免疫荧光染色定位 SeGBP 位于 Sf9 的细胞质中,与野生型 AcNPV 侵染 Sf9 相比,重组 AcNPV 显著诱导了 Sf9 细胞凋亡<sup>[43]</sup>。

### 5 GBPs 参与的信号通路

在果蝇这一模式动物中,GBP 信号通路研究得较为清楚。当果蝇受到外源刺激时,可通过血淋巴中的活性氧刺激血细胞细胞质中的  $\text{Ca}^{2+}$  浓度上升,释放出一种未知的、相对分子质量大小约为 50 000 的激活因子来激活 *DmGBP* 水解蛋白,从而将脂肪体中 ProGBP 的 N-端活性肽部分水解而激活,激活后的 *DmGBP* 与其受体结合,通过免疫缺陷(IMD)通路中的转化生长因子激酶下游分支,激活 c-Jun 氨基末端激酶信号通路,促进抗菌肽的表达,并通过

激活细胞外信号调节激酶信号通路,调节细胞免疫反应。当果蝇在正常的环境下生长时,雷帕霉素靶蛋白(Target of rapamycin,TOR)能够感知营养状态,

使适量的 DmGBP 通过血淋巴长距离转移至大脑,促进胰岛素的分泌,从而促进生长(图 2)<sup>[11,29,39-40,44-45]</sup>。



GBP:生长阻滞肽;PLC:磷脂酶 C;Pvf:血小板衍生生长因子;Pvr:血管内皮生长因子受体;JNK:c-Jun 氨基末端激酶;IMD:免疫缺陷;Mthl 10:GBP 受体;FoxO:叉头盒蛋白 O。

图 2 生长阻滞肽 (GBP) 参与昆虫生理调控的工作模型

Fig.2 Working model of growth-blocking peptide (GBP) participating in insect physiological regulation

GBP 在血淋巴中的浓度由 GBP 结合蛋白 (GBP-binding protein, GBP-BP) 调控。Matsumoto 等<sup>[46]</sup>发现 PsGBP 激活细胞免疫反应后,类绛色细胞在 PsGBP 刺激下裂解释放 PsGBP-BP,该蛋白质能够显著降低血淋巴中 PsGBP 的浓度。后续的试验结果证明这一调节反应可能是由昆虫蜕皮激素调控,Zhuo 等<sup>[47]</sup>使用 20 羟基蜕皮酮 (20E) 处理棉铃虫 (*Helicoverpa armigera*) 后,由类绛色细胞释放的 HaGBP-BP 通过其 N 端结合并清除血浆中的 HaGBP,从而抑制了 HaGBP 诱导的浆血细胞扩散和包裹作用,有利于昆虫迅速实现从细胞免疫到体液免疫的转变。这一负反馈调节似乎再次验证了 GBP 在平衡昆虫细胞免疫和体液免疫中起到至关重要的作用。

## 6 展望

关于 GBP 的功能和调控机制尚有诸多未解之谜。GBP 是一种双重生长调节因子,在高浓度时抑制幼虫生长,在低浓度时促进细胞增殖<sup>[36]</sup>。通过敲除与过表达试验,Koyama 等<sup>[29]</sup>验证了 GBP 在果蝇体内产生作用具有剂量依赖性,证明适度表达量下的 GBP 可能对昆虫的生长有积极作用。但在昆虫体内,是何物质调控 GBP 及通过什么途径维持 GBP 的平衡仍需要更进一步的研究。

哺乳动物中,脂肪组织与中枢神经系统的信息交流在维持机体稳态中发挥重要的作用。在发生慢性炎症时,往往会产生错误的能量存储和信号转导。最新的研究结果揭示了神经元介导的哺

乳动物大脑与脂肪组织间的连接与通信是保持内稳态的关键因素<sup>[48]</sup>。而在昆虫体内,激活免疫反应需要庞大的能量供应,因此需要减少非免疫组织代谢的信号传导与能量分配<sup>[49]</sup>。目前,已有研究结果表明昆虫免疫反应和生长代谢之间平衡的相关分子机制。果蝇在进行免疫应激反应时,体内的 Toll 信号途径会抑制胰岛素信号,从而降低营养存储和生长代谢,以增强对外源胁迫的抵抗性和适应性<sup>[50]</sup>。由脂肪体产生的细胞因子 GBP 能够激活免疫反应,也可传递至大脑中促进胰岛素的合成,从而促进生长。研究 GBP 权衡这 2 种存在能量分配的生理过程的分子机制,分析机体如何调控 GBP 进行组织间的转运与分布,或许会为揭示昆虫体内“脂肪体-大脑”的组织间通信交流、生物适应环境胁迫的机制提供新思路。

GBP 与寄生体系密切相关<sup>[6]</sup>。被内寄生蜂 (*C. kariyai*) 寄生后的黏虫 (*P. separata*) 神经节中 GBP 的表达量比未寄生幼虫高 2~3 倍<sup>[51]</sup>。有研究表明,在寄生或注射多分 DNA 病毒 (Polydnavirus, PDV) 后,黏虫幼虫脂肪体中的 ProGBP 与 GBP 加工酶的活性水平显著提高<sup>[36]</sup>。寄生蜂通过寄生因子调控寄主昆虫免疫与发育已被多次验证<sup>[52]</sup>。在功能上,GBP 参与的生理调节反应与寄生因子相近,主要包括抑制或延缓寄主昆虫发育,调节其免疫反应等。推测 GBP 可能被寄生蜂的寄生因子调控,从而改变寄主昆虫体内的免疫与代谢水平,为寄生蜂子代创造最佳生长发育环境。深入研究 GBP 与寄生物及宿主昆虫之间的联系,并结合“以虫治虫”的方法,可有助于开发出针对害虫防治的植保新技术。

## 参考文献:

- [1] XU J X, YANG H Y, WU J C. Effects of elevated solar UV-B radiation on herbivorous insects [J]. Chinese Journal of Ecology, 2006, 25(7): 845-850.
- [2] 付伟利,杜移珍,张敏. 镉胁迫对昆虫的毒性效应及昆虫防御机制的研究进展 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2015, 29(6): 1001-1006.
- [3] 王晓迪,冀顺霞,申晓娜,等. 温度胁迫下昆虫表观遗传机制的研究进展 [J]. 中国生物防治学报, 2021, 37(3): 598-608.
- [4] DINARELLO C A. Historical insights into cytokines [J]. European Journal Immunology, 2007, 37(S1): 34-45.
- [5] VANHA-AHO L M, VALANNE S, RÄMET M. Cytokines in *Drosophila* immunity [J]. Immunology Letters, 2016, 170: 42-51.
- [6] HAYAKAWA Y. Juvenile hormone esterase activity repressive factor in the plasma of parasitized insect larvae [J]. Biological Chemistry, 1990, 265(19): 10813-10816.
- [7] TSUZUKI S, OCHIAI M, MATSUMOTO H, et al. *Drosophila* growth-blocking peptide-like factor mediates acute immune reactions during infectious and non-infectious stress [J]. Scientific Reports, 2012, 2(1): 1-10.
- [8] MATSUMURA T, NAKANO F, MATSUMOTO H, et al. Identification of a cytokine combination that protects insects from stress [J]. Insect Biochemistry and Molecular Biology, 2018, 97: 19-30.
- [9] ZHANG Y C, HE J, ZHANG Y X, et al. Insect cytokine growth-blocking peptide may regulate density-dependent phase trait of cuticular melanization in the larval armyworm, *Mythimna separate* [J]. Journal of Asia-Pacific Entomology, 2020, 23(2): 498-503.
- [10] HAYAKAWA Y. Growth-blocking peptide: an insect biogenic peptide that prevents the onset of metamorphosis [J]. Journal of Insect Physiology, 1995, 41(1): 1-6.
- [11] SUNG E J, RYUDA M, MATSUMOTO H, et al. Cytokine signaling through *Drosophila* Mthl10 ties lifespan to environmental stress [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2017, 114(52): 13786-13791.
- [12] MATSUMOTO H, TSUZUKI S, DATE-ITO A, et al. Characteristics common to a cytokine family spanning five orders of insects [J]. Insect Biochemistry and Molecular Biology, 2012, 42(6): 446-454.
- [13] STRAND M R, HAYAKAWA Y, CLARK K D, et al. Plasmacyte spreading peptide (PSP1) and growth blocking peptide (GBP) are multifunctional homologs [J]. Insect Physiology, 2000, 46(5): 817-824.
- [14] AIZAWA T, HAYAKAWA Y, OHNISHI A, et al. Structure and activity of the insect cytokine growth-blocking peptide [J]. Journal of Biological Chemistry, 2001, 276(34): 31813-31818.
- [15] CLARK K D, VOLKMAN B F, THOETKIATTIKUL H, et al. Alanine-scanning mutagenesis of plasmacyte spreading peptide identifies critical residues for biological activity [J]. Journal of Biological Chemistry, 2001, 276(21): 18491-18496.
- [16] DURESSA T F, BOONENB K, HAYAKAWA Y, et al. Identification and functional characterization of a novel locust peptide belonging to the family of insect growth blocking peptides [J]. Peptides, 2015, 74: 23-32.
- [17] ISHII K, ADACHI T, HAMAMOTO H, et al. Insect cytokine paralytic peptide activates innate immunity via nitric oxide production in the silkworm *Bombyx mori* [J]. Developmental and Comparative Immunology, 2013, 39(3): 147-153.
- [18] MIURA K, KAMIMURA M, AIZAWA T, et al. Solution structure of paralytic peptide of silkworm, *Bombyx mori* [J]. Peptides, 2002, 23(12): 2111-2116.
- [19] NIYONSABA F, USHIO H, NAKANO N, et al. Antimicrobial peptides human beta-defensins stimulate epidermal keratinocyte

- migration, proliferation and production of proinflammatory cytokines and chemokines [J]. *Journal of Invest Dermatol*, 2007, 127(3): 594-604.
- [20] NINOMIYA Y, KURAKAKE M, ODA Y, et al. Insect cytokine growth-blocking peptide signaling cascades regulate two separate groups of target genes [J]. *FEBS Journal*, 2008, 275(5): 894-902.
- [21] ZHOU Y X, WU S L, WANG H C, et al. Activation of PLC by an endogenous cytokine (GBP) in *Drosophila* S3 cells and its application as a model for studying inositol phosphate signalling through ITPK1 [J]. *Biochemical Journal*, 2012, 448(2): 273-283.
- [22] SHAFEE T M, LAY F T, PHAN T K, et al. Convergent evolution of defensin sequence, structure and function [J]. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 2017, 74(4): 663-682.
- [23] HAYAKAWA Y. A putative new juvenile peptide hormone in lepidopteran insects [J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 1992, 185(3): 1141-1147.
- [24] NOGUCHI H, TSUZUKI S, TANAKA K, et al. Isolation and characterization of a dopa decarboxylase cDNA and the induction of its expression by an insect cytokine, growth-blocking peptide in *Pseudaletia separate* [J]. *Insect Biochemistry and Molecular Biology*, 2003, 33(2): 209-217.
- [25] HAYAKAWA Y. Insect cytokine growth-blocking peptide (GBP) regulates insect development [J]. *Applied Entomology and Zoology*, 2006, 41(4): 545-554.
- [26] MARTÍNEZ-RAMÍREZ A C, FERRÉ J, SILVA F J. Catecholamines in *Drosophila melanogaster*: DOPA and dopamine accumulation during development [J]. *Insect Biochemistry and Molecular Biology*, 1992, 22(5): 491-494.
- [27] GRANGER N A, MACDONALD J D, MENOLD M, et al. Evidence of a stimulatory effect of cyclic AMP on corpus allatum activity in *Manduca sexta* [J]. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 1994, 103(1/2): 73-80.
- [28] GRANGER N A, STURGIS S L, EBERSOHL R, et al. Dopaminergic control of corpora allata activity in the larval tobacco hornworm, *Manduca sexta* [J]. *Archives of Insect Biochemistry and Physiology*, 2010, 32(3/4): 449-466.
- [29] KOYAMA T, MIRTH C K. Growth-blocking peptides as nutrition-sensitive signals for insulin secretion and body size regulation [J]. *PLoS Biology*, 2016, 14(2): e1002392.
- [30] MESCHI E, LÉOPOLD P, DELANOUE R. An EGF-responsive neural circuit couples insulin secretion with nutrition in *Drosophila* [J]. *Developmental Cell*, 2019, 48(1): 76-86.
- [31] TSUZUKI S, SEKIGUCHI S, HAYAKAWA Y. Regulation of growth-blocking peptide expression during embryogenesis of the cabbage armyworm [J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2005, 335(4): 1078-1084.
- [32] HIRTH F, HARTMANN B, REICHERT H. Homeotic gene action in embryonic brain development of *Drosophila* [J]. *Development (Cambridge)*, 1998, 125(9): 1579-1589.
- [33] TSUZUKI S, SEKIGUCHI S, KAMIMURA M, et al. A cytokine secreted from the suboesophageal body is essential for morphogenesis of the insect head [J]. *Mechanisms of Development*, 2005, 122(2): 189-197.
- [34] WAN H, LEE K S, KIM B Y, et al. Developmental regulation and antifungal activity of a growth-blocking peptide from the beet armyworm *Spodoptera exigua* [J]. *Developmental and Comparative Immunology*, 2013, 41(2): 240-247.
- [35] ZOU F M, LEE K S, WAN H, et al. Morphological abnormalities and lethality in silkworm (*Bombyx mori*) larvae treated with high concentrations of insect growth-blocking peptide [J]. *Journal of Asia-Pacific Entomology*, 2014, 17(1): 93-97.
- [36] HAYAKAWA Y, OHNISHI A, ENDO Y. Mechanism of parasitism-induced elevation of haemolymph growth-blocking peptide levels in host insect larvae (*Pseudaletia separate*) [J]. *Journal of Insect Physiology*, 1998, 44(9): 859-866.
- [37] LEMAITRE B, NICOLAS E, MICHAUT L, et al. The dorsoventral regulatory gene cassette spätzle/Toll/cactus controls the potent antifungal response in *Drosophila* adults [J]. *Cell*, 1996, 86(6): 973-983.
- [38] CHEN K K, WANG X Y, WEI X Y, et al. Nitric oxide-induced calcineurin A mediates antimicrobial peptide production through the IMD pathway [J]. *Frontiers in Immunology*, 2022, 13: 905419.
- [39] TSUZUKI S, MATSUMOTO H, FURIHATA S, et al. Switching between humoral and cellular immune responses in *Drosophila* is guided by the cytokine GBP [J]. *Nature Communication*, 2014, 18(5): 4628.
- [40] O'CONNOR J T, STEVENS A C, SHANNON E K, et al. Proteolytic activation of growth-blocking peptides triggers calcium responses through the GPCR Mthl10 during epithelial wound detection [J]. *Developmental Cell*, 2021, 56(15): 2160-2175.
- [41] NINOMIYA Y, HAYAKAWA Y. Insect cytokine, growth-blocking peptide, is a primary regulator of melanin-synthesis enzymes in armyworm larval cuticle [J]. *FEBS Journal*, 2007, 274(7): 1768-1777.
- [42] JEHL J A, BLISSARD G W, BONNING B C, et al. On the classification and nomenclature of baculoviruses: a proposal for revision [J]. *Archives of Virology*, 2006, 151(7): 1257-1266.
- [43] WAN H, ZHANG Y S, ZHAO X, et al. Enhancing the insecticidal activity of recombinant baculovirus by expressing a growth-blocking peptide from the beet armyworm *Spodoptera exigua* [J]. *Journal of Asia-Pacific Entomology*, 2015, 18(3): 535-539.
- [44] HOFFMANN J. The immune response of *Drosophila* [J]. *Nature*, 2003, 426(6962): 33-38.
- [45] MATSUMOTO H, OCHIAI M, IMAI E, et al. Stress-derived reactive oxygen species enable hemocytes to release activator of growth blocking peptide (GBP) processing enzyme [J]. *Journal of Insect Physiology*, 2021, 131: 104225.
- [46] MATSUMOTO Y, ODA Y, URYU M, et al. Insect cytokine

- growth-blocking peptide triggers a termination system of cellular immunity by inducing its binding protein [J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2003, 278(40): 38579.
- [47] ZHUO X R, CHEN L, WANG G J, et al. 20-Hydroxyecdysone promotes release of GBP-binding protein from oenocytoids to suppress hemocytic encapsulation [J]. *Insect Biochemistry and Molecular Biology*, 2018, 92: 53-64.
- [48] WANG Y, LEUNG V H, ZHANG Y X, et al. The role of somatosensory innervation of adipose tissues [J]. *Nature*, 2022, 609(7927): 569-574.
- [49] DOLEZAL T, KREJCOVA G, BAJGAR A, et al. Molecular regulations of metabolism during immune response in insects [J]. *Insect Biochemistry and Molecular Biology*, 2019, 109: 31-42.
- [50] DIANGELO J R, BLAND M L, BAMBINA S, et al. The immune response attenuates growth and nutrient storage in *Drosophila* by reducing insulin signaling [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2019, 106(49): 20853-20858.
- [51] HAYAKAWA Y, OHNISHI A, MIZOGUCHI A, et al. Distribution of growth-blocking peptide in the insect central nervous tissue [J]. *Cell and Tissue Research*, 2000, 300(3): 459-464.
- [52] 叶恭银, 胡建, 朱家颖, 等. 寄生蜂调控寄主害虫免疫与发育机理的研究新进展 [J]. *应用昆虫学报*, 2019, 56(3): 382-400.

(责任编辑:陈海霞)