

与蚊子的嗅觉斗智

新一代驱蚊剂

如果告诉你,世界上最危险的动物体重不过是2毫克左右,当它将人类作为猎物追捕时,其速度仅为每小时1英里。你会感到惊奇吗?其实不用惊奇,享有这样难以置信殊荣的动物就是被人认为微不足道的蚊子——这种看似不堪一击的生物通过叮咬使数以百万计的人感染上致命的疾病,如疟疾、登革热和西尼罗河脑炎。许多世纪来,人们通过涂抹驱虫剂防止蚊子在嗡嗡声中对人的攻击——最早有记录的驱蚊剂是大约公元前400年希罗多德记载的。然而这些驱蚊剂从未达到过真正理想的效果。即便像DEET(*N,N'*-二乙基-*n*-甲苯酰胺)这种世界上使用最广、最有效的驱蚊剂也有许多缺点:它需要频繁地涂抹到身体的所有暴露部位,但对包括中美洲疟疾的头号传播者——按蚊(*Anopheles albimanus*)在内的有些特别危险品种的蚊子却没有预防作用。

专家们说,如今越来越迫切需要更有效的驱蚊剂。根据世界卫生组织统计,全球性气候改变使蚊子的活动范围扩大,使数以百万的人增加了患病风险。美国疾病控制与预防中心

指出,登革热和西尼罗病毒正从发展中国家向美国蔓延,美国人对蚊子侵袭的忧虑在不断增加。



追踪气味:蚊子用其触角“闻”气味。

据各种估计全世界每年死于疟疾的人数在一百万到三百万间,而且疟疾在许多地区还在呈上升势头。这部分是因为蚊子携带的引起疟疾的疟原虫,正很快对现有治疗药物,如氯喹,产生抗药性的缘故。

许多专家认为好的驱蚊剂可有助于控制蚊子携带的疾病。这些新一代驱蚊剂必须能有效地对付传播疟疾的按蚊。它们还应该是廉价和无毒性

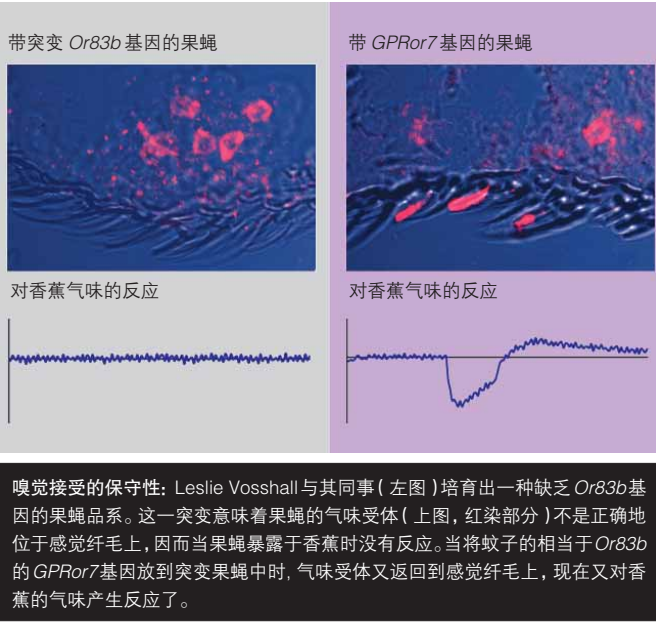
的,并能有效地持续足够长的时间,使人们在睡眠中最缺乏防御能力时得到保护。

这样的驱蚊剂从哪儿来呢?科学家们一直在说,从基因组学研究中将会找到答案。根据这一观点,对蚊子赖以感知周围环境的基因和蛋白质知识的了解,可以研究出直接干扰昆虫对人攻击的新型驱蚊剂。

着眼未来

今天有关蚊子基因组学的信息在迅速增加。设于巴黎巴士德研究所的国际按蚊基因组项目已经破译了非洲疟疾的主要传媒——冈比亚按蚊的基因组。在美国国立过敏性和感染性疾病研究所的资助下,现正对另一种能同时传播黄热病和登革热的埃及伊蚊(*Aedes aegypti*)的基因组进行测序。利用这些数据库,科学家们正在寻找控制包括嗅觉系统在内的蚊子感觉系统基因。

蚊子依靠嗅觉帮助它们找到配偶、食物,当然也帮助它们找到提供血液大餐的来源。这一过程是高度特异的,如只有雌蚊才为血源所吸引,因为她们需要以血作为她们卵子的营养



品。(蚊子的大部分营养来自其它来源, 主要是植物的汁液)。蚊子的嗅觉也具有种属特异性。例如, 冈比亚按蚊喜欢叮咬人。“假如你呆在一间关满了奶牛的屋子里, 蚊子也会找到你并叮咬你,” Vanderbilt 大学生物学副教授 Zwiebel 说。因为这种品种的蚊子已经进化为专门攻击人类, 它们呆在室内, 这样可以容易找到人, 他补充道。

为了更好地理解蚊子的嗅觉分子生物学, 设想以下这一场景: 夏日里你睡在一间开着窗子的温暖屋子里。你的身体和寄居在你皮肤上的细菌散发出人类特有气味的分子。这些分子漂浮在空气中, 很快就传到了栖息在墙上的蚊子身边。位于蚊子触角上的气味结合蛋白 (OBPs) 立即就与这些分子相结合, 并将之向位于嗅神经原上的受体进行传送。气味-受体链在蚊子的神经系统中产生暗示, 告诉蚊子你在哪儿。不一会儿, 蚊子就已经停在你裸露的肩膀上开始大快朵颐了。

现在普遍认为 OBPs 是最有可能成为新一代驱蚊剂的对象之一。干扰这些蛋白质的化合物可能有阻断蚊子嗅觉的能力, 从而使蚊子不能发现人。“这真是一种独一无二的方法,” 洛克非勒大学神经遗传学和行为实验室负责人 Leslie Vosshall 说, “既然我们现在对昆虫嗅觉系统的工作基本原理已经了解得相当多了, 我们可以将研究的重点放在新型驱蚊剂研究上, 这些驱蚊剂对已知在嗅觉中起重要作用的蛋白有阻断作用。对于这种合乎推理的驱蚊剂设计方法, 我

们抱乐观态度, 它将发现比现有驱蚊剂更安全且更有效的新化合物。”

瞄准嗅觉蛋白

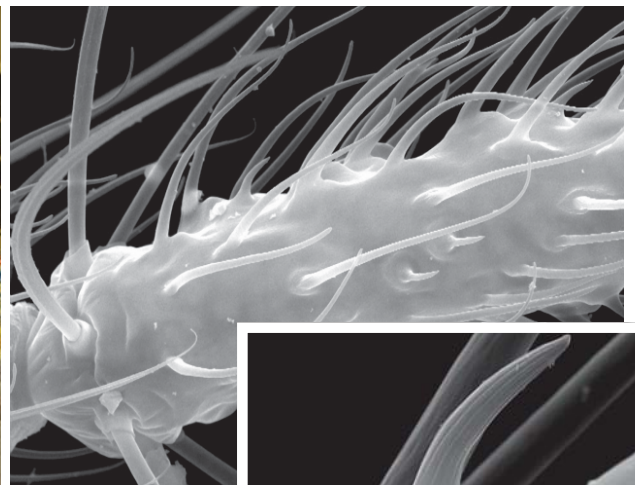
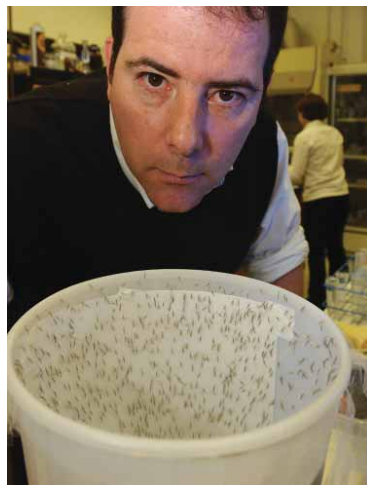
Vosshall 发现昆虫的许多种气味受体, 其功能均有赖于同一类“辅助受体”蛋白, 这种蛋白促使 OBP-气味复合物与受体结合。她用果蝇进行的研究表明, 在果蝇中名为 *Or83b* 的蛋白发生突变, 使昆虫的嗅觉完全丧失。她说, 这种蛋白在许多不同种类的昆虫中是高度保守的, 在蚊子中现称之为 *GPRor7* (曾被称为 *AgOR7*)。在 Vosshall 的最新研究中, 培育了一种缺乏

Or83b 基因, 从而也没嗅觉的果蝇品系。这一结果本身就颇为引人注目, 而以下发现则更令人称奇: 当她用从蚊子中得到的 *GPRor7* 基因替换丢失的 *Or83b* 基因时, 果蝇的嗅觉系统又恢复正常。这意味着即使蚊子和果蝇早在 2 亿 5 千万年前就已经在进化上分道扬镳了, *GPRor7* 还是能替代 *Or83b*。

根据以上发现, Vosshall 提出将 *GPRor7* 作为驱蚊剂的可能目标。她说, 剔除这一蛋白, 蚊子就不能闻到包括人在内的任何气味。她的这一发现发表在 2005 年 2 月 22 日的《现代生物学》(Current Biology) 杂志上。

Zwiebel 及其同事正在采取不同的研究战略。不同于针对调节蚊子整个嗅觉的单个蛋白, 他将研究目标定位在与人气味结合的嗅觉蛋白上。Zwiebel 发表在 2004 年 1 月《自然》杂志上文章的结果表明, 冈比亚按蚊的一种嗅觉受体, 名为 *Or1* 的蛋白很容易与人汗液中发现的约 300 种化合物之一的 4- 甲基苯酚结合。而且 *Or1* 受体仅见于雌蚊, 这进一步证明了昆虫嗅觉机器的复杂特异性。

如今, Zwiebel 及其同事正在努力确定其它的人特异性气味, 目的是制造出使这些气味同时失效的驱蚊剂。这一方法使蚊子对驱蚊剂产生耐药性的可能性减少, 他说。“4 到 5 个受体同时出现耐药性突变几乎是不可能的, 这些突变不会有可能会进到蚊子群体中,” 他解释道, “我们真正想得到的是剥夺嗅觉行为化合物的工具箱,” 他补



这是叮咬你的蚊子的纤毛吗? 雌性按蚊的触角 (右上图及插图) 竖起着各种嗅觉感觉器的刚毛用于搜寻猎物, 飞行定向和产卵。Laurence Zwiebel (左上图与蚊子在一起) 正将人特异嗅觉受体基因打靶到这些蚊子身上

充道,“这可能使我们能精确地配制用于特定地理区域的驱蚊剂混合物,这些地区可能有不同的蚊子群体而它们的嗅觉机制也不同。”

将来的驱蚊剂将会另辟蹊径,因为可将它们纳入到定时散发活性成分到空气中的释放系统中。因此,没有必要将驱蚊剂用在身体上,而使整个生活空间得到保护。这对于防止那些喜欢室内环境和叮咬睡眠中的人的蚊子,尤其是冈比亚按蚊是很重要的。

初步探索

专家们同意没有一种新驱蚊剂会是治理蚊子的万能妙药。哈佛大学公共卫生学校的热带公共卫生教授、《蚊子:自然史上人类的顽敌》(*Mosquito: A Natural History of Our Most Persistent and Deadly Foe*)一书的作者Andrew Spielman提出,所有的驱蚊剂都碰到这样一个难题:在一个用驱蚊剂保护的人身上碰了壁的蚊子会更大量地蜂拥到另一未受保护的人身上。“决定疾病传播的是叮咬率,”他解释道,“假如一半人群受到

所有蚊子的叮咬,那么这些人以及靠叮咬这些人而生的蚊子都会因为受到可怕的感染而灭绝了。”但是Spielman也承认驱蚊剂能起很大的作用,“我只是不能肯定谁最受益于驱蚊剂。”他说。

对于这个问题,Zwiebel的回答是卫生官员必须采取措施以保证每个人都受到保护。“这是我们必须接受的一项挑战,”他说,“我们必须确保这些产品到随处可得,并且在经济上负担得起。”

说到底,新型驱蚊剂只是控制蚊子的宏伟战略的一个组成部分,Spielman说这一战略还必须

包括良好的环境治理,改善居住条件和普及使用经杀虫剂处理过的蚊帐。很难说哪一个精心设计的驱蚊剂先出现。是Vosshall所提出的可定位于一种蛋白的驱蚊剂呢,还是如Zwiebel所说的必须针对几种蛋白的驱蚊剂?“不管怎么说,”Zwiebel说,“每个人都会按良好的愿望提出自己的设计,结果如何,我们将拭目以待。”

—Charles W. Schmidt

译自 *EHP* 113:A468-A471 (2005)

参 考 读 物

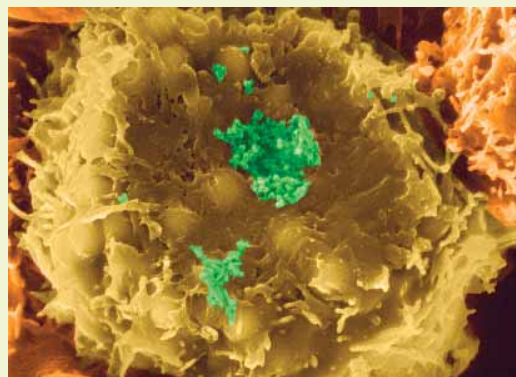
- Jones WD, Nguyen TA, Kloss B, Lee KJ, Vosshall LB. 2005. Functional conservation of an insect odorant receptor gene across 250 million years of evolution. *Curr Biol* 15(4):R119-R121.
- Justice RW, Biessmann H, Walter MF, Dimitratos SD, Woods DF. 2003. Genomics spawns novel approaches to mosquito control. *BioEssays* 25:1011-1020.
- Spielman A, D'Antonio M. 2001. *Mosquito: A Natural History of Our Most Persistent and Deadly Foe*. New York, NY: Hyperion Books.

新人类逆转录病毒

在全球人类中,逆转录病毒也称为人类T淋巴细胞病毒(HTLVs),它有两种类型HTLV-1和HTLV-2。基因证据显示它们是从猿T淋巴细胞演变而来,而且每种类型加上不同的亚型,都是独立演变的。现在,在中非的人群中又发现两种新的人T淋巴细胞病毒(HTLV)。

至少有2200万人感染了HTLV-1或HTLV-2,在一些地区甚至呈流行态势。HTLV-1感染人群中,大约有2~5%发展为成人T细胞白血病。HTLV-1还能导致神经疾病的发生,称之为热带痉挛下肢轻瘫/HTLV-1相关的脊髓病。HTLV-2致病性较弱,但被认为可引起类似的神经疾病,而且能增加机会感染的易感性。

William Switzer,美国疾病预防控制中心(CDC)的一位研究员,和他的同事们对来自喀麦隆的高危人群中的HTLV株进行测序,据称他们通过打猎、屠宰或喂养灵长类小动物而接触非人类灵长类动物组织。这个研究发现了一些先前不为人知的HTLV-1的亚型,大部分都和非人类的灵长类动物有关。该小组还发现两人携带先前未知的HTLV病毒型。一个携带HTLV-3,与非人类灵长类病毒STLV-3相似;另一个携带HTLV-4,从基因上说不同于任何一种已知的人类或其他灵长类动物病毒。该发



跨越种群的入侵者: T淋巴细胞受到T淋巴细胞病毒(HTLV)的感染,它能导致白血病。这种病毒被认为能够跨越种群,从猿感染到人类。

现发表在2005年5月31日的《国家科学院院报》(*Proceedings of the National Academy of Sciences*)上。

Switzers认为,HTLV-4与其他HTLVs很不相同,这个病毒可能侵入人类已有很长时间。也有可能灵长类动物也同样感染了这种病毒,只是我们尚不知晓。Switzers说:“我们正在相同地区对灵长类动物进行筛查,看看我们是否能找到答案。”

由法国巴斯德研究所致癌病毒的流行病学和病理生理学组的主任Antoine Gessain带领一个课题小组最近也发现了人类中HTLV-3的一种亚型,但是与Switzer的研究小组发现的亚型不同,Switzer认为这是多重独立性,跨种族传播的一个例子,Switzer说。Gessain发现的HTLV-3株与曾经报导过的红顶白眉猴感染的病毒株极为相似,说明它是最近才交叉传

播到人类。Gessain的发现发表在2005年5月9日的《逆转录病毒学》(*Retrovirology*)。

逆转录病毒极少能够跨种族传播,但是目前人类和非人类间发现如此相似的病毒株说明这并不是一个罕见的事。SUNY Upstate医学院的医学教授Bernard Poiesz说,可能良性的逆转录病毒能经常从非人类传播到人类,只是由于我们没有生病,因此没有察觉。他说:“但是每过一段时间,病毒会出现,我们可能无法应对。”

—Melissa Lee Phillips

译自 *EHP* 113:A810 (2005)