

DOI: 10.13376/j.cbls/2020063

文章编号: 1004-0374(2020)05-0501-14

昆虫体内的酪胺: 合成、降解与生理功能

姜宏健¹, 张磊¹, 嵇保中^{1*}, 刘曙雯^{2*}, 熊佳新¹, 金明霞¹

(1 南方现代林业协同创新中心, 南京林业大学林学院, 南京 210037; 2 南京中山陵园管理局, 南京 210014)

摘要: 作为神经活性物质, 昆虫体内的酪胺 (tyramine, TA) 主要在酪胺能神经元中合成, 但也可在马氏管主细胞中合成。TA 在结合其受体发挥生理功能后, 可被突触前膜的转运体 (transporter) 转运回突触前膜重复利用。N-酰基化可能是昆虫体内 TA 降解的主要途径。目前, 昆虫体内发现的 TA 受体均属于 G 蛋白偶联受体, 通过与 Gi 或 Gq 结合导致 cAMP 或 (和) Ca²⁺ 水平的变化, 实现信号转导。此外, 果蝇神经系统内星型胶质细胞、瞬时感受器电位通道 Waterwitch (Wtrw) 以及多巴胺能神经元也参与 TA 的信号转导。TA 参与昆虫求偶与交配后行为的调节, 与章鱼胺 (octopamine, OA)、FMIRFamide 神经肽协同调节精子和卵的贮存和排放; 还参与调节马氏管排泄, 与多巴胺 (dopamine, DA) 协同调节蜜蜂工蜂的生殖分化, 与 OA 以相互拮抗的方式调节昆虫的运动。飞蝗群居型和散居型个体的分化也受 TA 和 OA 的协同调节。TA 还可以调节采集蜂资源利用与开发的平衡。现综述该领域相关研究进展并展望未来研究方向。

关键词: 昆虫; 酪胺; 合成与降解; 信号转导; 生理功能

中图分类号: Q965 **文献标志码:** A

Tyramine in insects: synthesis, degradation and physiological functions

JIANG Hong-Jian¹, ZHANG Lei¹, JI Bao-Zhong^{1*}, LIU Shu-Wen^{2*}, XIONG Jia-Xin¹, JIN Ming-Xia¹

(1 Co-Innovation Center for Sustainable Forestry in Southern China, College of Forestry, Nanjing Forestry University, Nanjing 210037, China; 2 the Administration Bureau of Dr. Sun Yat-sen's Mausoleum, Nanjing 210014, China)

Abstract: As a neuroactive substance in insects, tyramine (TA) is mainly synthesized in tyraminergetic neurons, in addition, it can also be synthesized in the principal cells of the Malpighian tubule. There is TA transshipment occurring after TA binding its receptor to perform physiological functions, it can be transported back to the presynaptic membrane by transporters. N-acylation may be the main catabolic pathway of insect TA. Currently, the TA receptors found in insects all belong to G-protein-coupled receptors, which transduce signals by binding Gi or Gq to change the level of cAMP or (and) Ca²⁺. Moreover, stellate glial cells, transient receptor potential channel Waterwitch (Wtrw) and dopaminergic neurons in *Drosophila* nervous system are also involved in TA signal transduction. TA is involved in the regulation of courtship and postmating behavior of insects, and cooperates with octopamine (OA) and FMIRFamide neuropeptides to regulate the storage and discharge of sperm and eggs. TA also takes part in the regulation of Malpighian tubule excretion, cooperates with dopamine (DA) to regulate the reproductive differentiation of worker bees, and regulates insect movement in a mutually antagonistic way with OA. The transformation between the gregarious and the solitary individuals in *Locusta* is also involved in the coordinated regulation of TA and OA. In addition, TA can also regulate the balance between resource utilization and development of foraging individuals in honeybee. In this article, the related research progress was reviewed and the future research direction was prospected.

Key words: insect; tyramine; synthesis and degradation; signal transduction; physiological functions

收稿日期: 2019-11-15; 修回日期: 2020-04-02

基金项目: 南京林业大学南方现代林业协同创新中心资助项目; 高等学校博士学科点专项科研基金项目(20123204110001); 江苏省自然科学基金项目(BK2012816); 南京市建委、中山陵园管理局资助项目(201409); 江苏省农业科技自主创新项目(CX (16)1005)

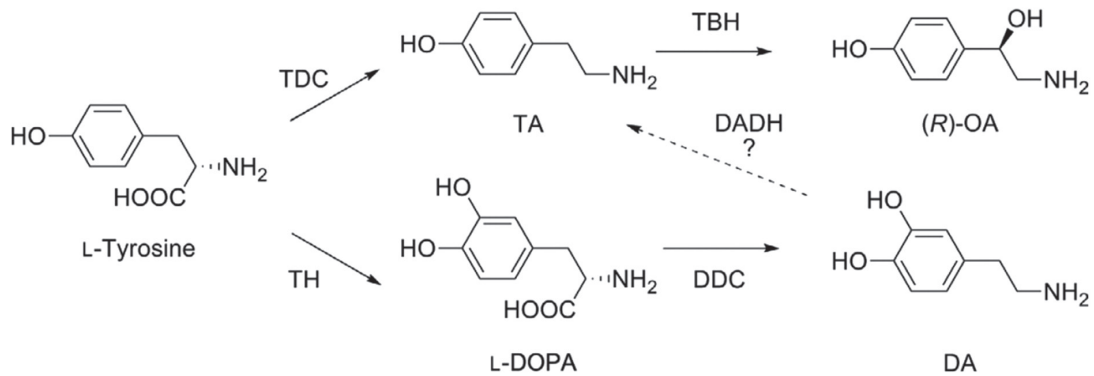
*通信作者: E-mail: jbz9885@njfu.edu.cn (嵇保中); liushuwen2006@163.com (刘曙雯)

酪胺 (tyramine, TA) 也称为 4- 羟基苯乙胺 (4-hydroxy-phenethylamin)、4-(2- 氨基乙基) 苯酚 [4-(2-aminoethyl) phenol], 最初从章鱼唾腺中鉴定获得^[1]。TA 在脊椎动物体内含量极微, 称为痕量胺。在昆虫等无脊椎动物体内, TA 作为神经递质、神经调质或神经激素, 在许多生理过程中发挥重要作用^[2-4]。受脊椎动物相关研究的影响, 最初人们只将 TA 作为章鱼胺 (octopamine, OA) 生物合成的前体化合物^[5-7], 但陆续有实验表明 TA 具有独立的生理功能^[8]。早期研究发现, TA 对糖原分解和海藻糖合成有抑制作用^[9], 可抑制 5- 羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT) 引起的东亚飞蝗 (*Locusta migratoria*) 前、后肠肌肉的收缩^[10]。进一步研究发现, *L. migratoria* 不同组织内 OA 与 TA 的含量存在明显差异, 神经组织内 OA 含量是 TA 的 3~7 倍, 肌肉组织内 TA 含量是 OA 的 2~9 倍^[5]。1990 年, 从黑腹果蝇 (*Drosophila melanogaster*) 体内克隆获得 TA 受体^[11]。据此, Roeder^[6] 于 1994 年提出, 昆虫神经组织内可能存在特定的酪胺能系统, TA 可能属于独立的神经活性物质。另有研究发现, *D. melanogaster* 酪氨酸脱羧酶 (tyrosine decarboxylase, TDC) 突变体 *inactive (iav)* 脑内 TA 含量下降, 对可卡因没有致敏作用。这种表型可以通过喂食 TA 加以挽救^[12]。在 *D. melanogaster* 幼虫神经肌肉连接点, TA 对兴奋连接电位的调节作用明显不同于 OA; 在 TA 受体基因 *TyrR* 突变体 *hono* 中, TA 的作用被消除, 而 OA 的作用没有变化, 表明该基因编码的受体是 TA 受体, 而不是 OA 受体。抗体免疫组织化学研究表明, *D. melanogaster* 幼虫中枢神经系统存在特异性酪胺神经元^[13]。2005 年, Alkema 等^[14] 从秀丽隐杆线虫 (*Caenorhabditis elegans*) 神经细胞中鉴定出 TDC 基因 (*tdc-1*) 和酪胺- β -羟化酶 (tyramine- β -hydroxylase, TBH) 基因 (*tbh-1*), 发现有些神经细胞只表达 *tdc-1* 而不表达 *tbh-1*, *tdc-1* 突变体和 *tbh-1* 突变体的行为缺陷也不相同; 因此, 作者认为在无脊椎动物, 甚至脊椎动物体内, TA 均可能作为真正的神经递质 (genuine neurotransmitter)。在上述研究的基础上, 2009 年, Lange^[2] 从神经活性物质的合成、释放、钝化、清除、靶标受体以及药理学等方面, 系统论述了昆虫体内 TA 作为独立神经活性物质的合理性。此外, 相关研究进一步发现了 TA 对昆虫生殖、排泄、品级分化等生理过程的调控作用, 并陆续鉴定了新的 TA 受体^[4,15-17]。昆虫生物胺研究因其在昆虫、人类神经科学以及药物开发等方面的重要性而备受关

注, TA 相关的研究资料也逐渐增加。我国昆虫毒理学家张宗炳教授的研究团队曾对 TA 在 DDT、溴氰菊酯、六六六等杀虫剂作用机制中的作用进行了系统研究, 发现 DDT、溴氰菊酯、六六六均能引起血淋巴中毒素的产生, 且毒素的主要成分为 TA^[18-20], 而 TA 含量的增高是 TDC 活性增加的结果。处理后 1 h, cAMP 含量也有增加^[21]。进一步的研究表明, cAMP 含量增加与 TA、OA 的产生和积累有关^[22]。而神经节苷脂对于 TA 对神经传导的破坏有一定保护作用, 至少可延迟其阻断的发生^[23]。研究还发现, 杀虫脒对拟除虫菊酯的增效机制可能是其抑制 TA 降解酶单胺氧化酶 (monoamineoxidase, MAO) 的结果^[24]。2010 年, 吴顺凡等^[25] 对 OA、TA 研究进展进行了系统评述。本文拟从 TA 的合成、释放与分解, 相关信号通路以及生理功能等方面, 系统介绍昆虫体内 TA 的研究情况。

1 TA 的合成、吸收和降解

昆虫体内的 TA 主要来源于 TDC 途径, 酪氨酸在 TDC 催化下脱羧形成 TA。形成的 TA 可在 TBH 作用下, 使乙基侧链 β 位碳原子羟化, 形成 OA。果蝇体内存在两种编码 TDC 的基因, *dTdc1* 和 *dTdc2*, 前者在马氏管 (Malpighian tubule) 的主细胞中表达, 后者在神经组织中表达^[15-16,26]。对马氏管的免疫组织化学研究表明, *dTdc1* 可在该组织中表达^[27]。*dTdc2* 是唯一在神经元中表达的 TDC 基因^[15]。在果蝇成虫马氏管中, *dTdc1* 的表达水平大约是 *dTdc2* 的 35 倍; 而且, 马氏管、嗉囊和后肠是 *dTdc1* 表达量最高的 3 种组织^[16]。*dTdc1* 在果蝇腹部和整个蝇体中最为丰富, 但 *dTdc2* RNA 在果蝇脑中的含量是 *dTdc1* 的 100 倍^[26]。昆虫体内可能还存在 TA 生源的多巴胺脱羟化酶 (dopamine dehydroxylase, DADH) 途径。酪氨酸在酪氨酸羟化酶 (tyrosine hydroxylase, TH) 作用下形成 3,4- 二羟苯丙氨酸 (DOPA), DOPA 在多巴脱羧酶 (DOPA decarboxylase, DDC) 作用下形成多巴胺 (dopamine, DA), DA 在 DADH 作用下脱去苯环上间位的羟基形成 TA。该途径也称为 TA 生源的补救途径 (salvage pathway), 可以在缺乏 TDC 的情况下合成 TA^[28-29]。昆虫体内是否存在 DADH 以完成 DA 向 TA 的转化, 以及补救途径的生理意义尚存疑问^[4,25,29], 也许对那些缺乏酪氨酸脱羧酶神经元 (酪胺能或章鱼胺能神经元) 而只有酪氨酸羟化酶神经元 (多巴胺能神经元) 的昆虫具有特别的意义^[4,29] (图 1)。

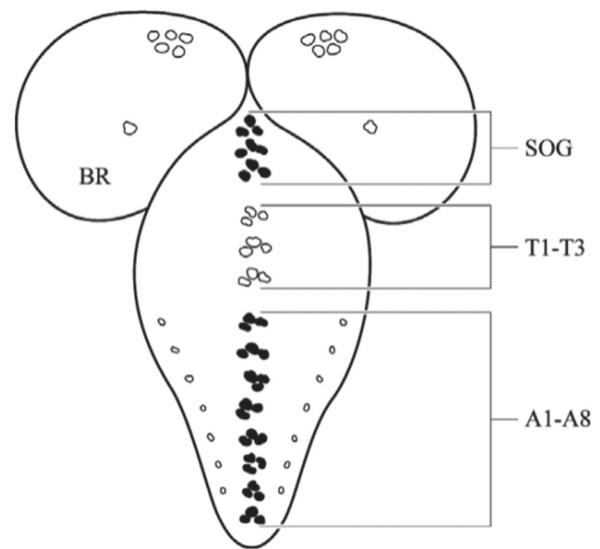


TDC: 酪氨酸脱羧酶; TBH: 酪胺-β-羟化酶; TH: 酪氨酸羟化酶; DDC: 多巴脱羧酶; DADH: 多巴胺脱羟基酶

图1 酪胺、章鱼胺、多巴胺的合成途径^[4]

TA 生物合成的细胞定位存在两种可能, 一种是合成细胞含有 TDC 和 TBH, 可以合成 TA 和 OA, TA 既是 OA 合成的前体化合物, 又能与 OA 一样释放作为神经活性物质; 另一种是合成细胞只含有 TDC, 只合成 TA 并释放作为神经活性物质, 而在含有 TDC 和 TBH 的合成细胞中 TA 只作为 OA 的前体化合物, 并不释放 TA 作为神经活性物质。1993 年, Downer 等^[5]用高效液相色谱偶联电化学检测器分析 *L. migratoria* 中枢神经系统和肌肉组织内 OA、TA 的含量, 发现不同部位的含量存在明显差异, 不同部位 OA/TA 的比值如下: 脑神经节 (6/9)、视叶 (5/5)、咽下神经节 (4/0)、胸神经索 (4/7)、腹神经索 (2/8)、后足肌 (0/11)、翅肌 (0/6)。说明中枢神经系统和肌肉组织中 OA、TA 的分布显著不对应。理论上, 只有同时含有 TDC 和 TBH 的神经元才能合成 OA, 这类神经元称为章鱼胺能神经元; 由于这类神经元中也含有 TA, 所以对抗 -TA、抗 -OA 抗血清均有免疫活性。只含有 TDC 的神经元, 由于缺乏 TBH, 只能合成 TA, 称为酪胺能神经元, 只对抗 -TA 抗血清产生免疫活性反应。基于上述原理, 应用免疫活性反应可以鉴定特异性酪胺能细胞是否存在。应用抗 -OA 和抗 -TA 抗血清, 研究 *D. melanogaster* 幼虫 OA 和 TA 免疫活性神经元的分布, 发现既有 TA 又有 OA 免疫活性的神经元细胞体位于咽下神经节和腹神经节, 只有 TA 免疫活性的神经元出现在脑腹面前方和背面、胸神经节以及腹神经节背侧面^[2,13,30](图 2)。

利用抗 -TA 抗血清从 *L. migratoria* 雌成虫第 7、第 8 腹神经节也鉴定出一些侧位的只含 TA 免疫活性的神经元^[2,31-32]。沙漠蝗 (*Schistocerca gregaria*) 成虫脑内有 10 组两侧对称的 TA 免疫活性神经元,



BR: 脑; SOG: 咽下神经节; T1-T3: 第1~3胸神经节; A1-A8: 第1~8腹部神经节

图2 黑腹果蝇幼虫中枢神经系统酪胺免疫活性神经元(空心圆圈)和酪胺、章鱼胺免疫活性神经元(黑色实心圆圈)^[2]

其中 4 组为单个, 6 组为成群的神经元; 此外, 另有 4 组对 TA 和 OA 均有免疫活性的章鱼胺能神经元。然而, 在腹神经索的各神经节中均存在酪胺能神经纤维。胸神经节的章鱼胺能神经元的 OA 免疫活性反应限于细胞体、曲张区和突触末端膨大部位, 而神经纤维突起部位则呈 TA 免疫活性反应。章鱼胺能神经元中 OA 和 TA 的分布与虫体的生理状态有关, 未受胁迫刺激时, 这些神经元呈 TA 免疫活性; 如果受到胁迫刺激, OA 的合成和释放得到促进, 则呈 TA 和 OA 双重免疫活性^[33]。试虫的胁迫生理状态可影响神经元的 TA、OA 免疫活性反应, 似乎对以前利用免疫活性反应对神经元进行鉴定的结果

提出了质疑。但通过针对 OA、TA、TDC 和 TBH 的免疫活性鉴定技术,对 *S. gregaria* 脑中央复合体神经元进行免疫染色的研究表明:每个半球有 33~36 个 TA 免疫染色神经元,OA 免疫染色存在于两侧支配中央体向上分化的神经纤维以及细胞体临近食道开口的一对神经元,TDC 的免疫染色综合体现了 TA 和 OA 的抗血清染色范围,TBH 的免疫染色则明显类似于 OA 免疫标记。实验结果为存在不同的酪胺能、章鱼胺能神经元提供了支持^[8]。通过免疫组织化学研究还发现,意大利蜜蜂 (*Apis mellifera* Ligustica) 脑内约有 160 个成簇的 TA 免疫活性神经元,这些神经元发出的神经纤维投射到视叶 (optic lobes)、触角叶 (antennal lobes)、原脑侧部 (lateral protocerebrum)、蘑菇体萼 (mushroom body calyces)、 γ -叶 (gamma lobes)、后脑 (tritocerebrum) 和咽下神经节 (subesophageal ganglion)^[34]。

细胞合成的 TA 需要释放到细胞体外以发挥生理作用,对 TA 释放的研究目前只有少量报道。1993 年,Downer 等^[5]报道, K^+ 可以诱导离体的 *L. migratoria* 脑组织释放 TA,而 Ca^{2+} 可使释放增强。利血平有刺激离体脑组织释放 TA 的效果。用高效液相色谱偶联电化学检测器检测 TA 免疫活性神经支配的 *L. migratoria* 中输卵管,发现 TA 含量达到约 1.40×10^{-10} mol/L。用高 K^+ 生理盐水离体培养中输卵管,5 min 后即可导致 TA 释放;去除生理盐水中的 Ca^{2+} 、 K^+ ,对 TA 释放的刺激效果消失;重新加入 Ca^{2+} ,可部分恢复 K^+ 的刺激效果。对输卵管神经进行电刺激也会导致 TA 的释放^[31]。*L. migratoria* 的受精囊受酪胺能神经元支配,对离体培养的受精囊进行电刺激也会导致 TA 的释放,这种释放也是 Ca^{2+} 依赖性的^[32]。应用新的特征性抗-酪胺受体 (AmTyr1) 抗体对 *A. mellifera* L. 的研究表明:脑触角叶内 AmTyr1 主要在嗅觉受体神经元突触前表达。在蘑菇体萼中,抗-AmTyr1 抗体被标记到单核投射神经元的突触前体。触角叶和蘑菇体萼中腹面不成对中间神经元中 TA/OA 的释放可能以嗅觉受体神经元和单核投射神经元的突触前体为靶标^[34]。

神经活性物质释放后,面临与受体结合进行信号转导、被转运蛋白吸收以及酶解失活等复杂作用。通过质膜转运体吸收是生物胺类神经活性物质主要的清除方式^[2,25]。1993 年,Downer 等^[5]首先报道了蝗虫神经中枢对 TA 的特异性吸收现象^[25],他们用含有 [³H]-TA 的生理盐水对 *L. migratoria* 脑组织

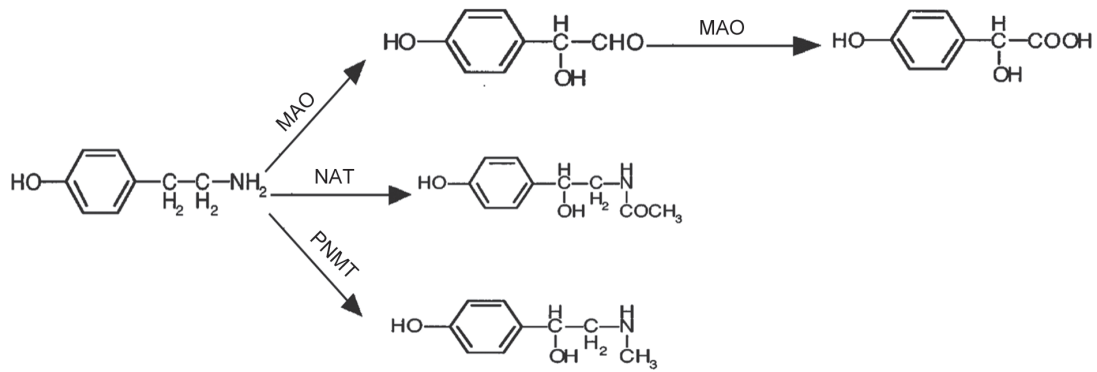
进行离体培养,并测定培养后的放射活性,证明脑组织有吸收 TA 的能力。不同供试药剂对上述 TA 吸收作用抑制效果的 IC_{50} (μ mol/L) 如下:利血平 (1) < TA (5) < 去甲丙咪嗪 (30) < 氯丙嗪 (35) < DA (47) < OA (100) < 5-HT (>100)、四苯喹啉 (>100)、丙咪嗪 (>100);即利血平、TA 高效,去甲丙咪嗪、氯丙嗪和 DA 显效,5-HT、四苯喹啉和丙咪嗪无效。在昆虫体内,DA、5-HT、OA 的转运体均已被发现^[35],而 TA 的特异性转运体尚未见报道。2002 年,Malutan 等^[36]从粉纹夜蛾 (*Trichoplusia ni*) 体内克隆获得 OA 转运体,该转运体约由 670 个氨基酸组成,与已克隆的单胺转运体具有很强的同源性。原位杂交表明,中枢神经系统内 OA 转运体基因与 TBH 基因共表达,说明其存在于章鱼胺能神经元中。在昆虫细胞系中表达该转运体时,其对 OA 和 TA 均有很高的亲和力。因为章鱼胺能神经元中含有 TA,如果 OA 和 TA 都被释放,OA 转运体则可能参与对 OA 和 TA 的摄取^[2,25,36]。另有研究报道,DA 转运体对 TA 也有中等程度的亲和力^[37]。基于上述研究,2002 年,Caveney 和 Donly^[35]认为即使 TA 是昆虫中枢神经系统内独立的神经递质,也不一定存在药理学性状不同的 TA 转运体,TA 可以招募 OA 或 DA 转运体完成转运。

TA 的分解包括 MAO 途径和 N-酰基转移酶 (N-acyl transferase, NAT) 途径 (图 3)。MAO 是脊椎动物体内 TA 的主要分解途径,在昆虫体内并不重要^[38-39],但在美洲蜚蠊 (*Periplaneta americana*) 马氏管组织内活性较高^[39]。研究还发现,杀虫脒对蜚蠊体内的 MAO 有显著的抑制作用,由此推断杀虫脒对拟除虫菊酯的增效机制在于杀虫脒抑制 MAO 后,可引起 TA 及 OA 的积累^[24]。N-酰基化是昆虫体内单胺分解的主要途径,N-乙酰转移酶 (N-acetyl transferase) 可以催化 TA 的 N-乙酰化,苯乙醇胺-N-甲基转移酶 (phenylethanolamine N-methyl transferase, PNMT) 则催化 TA 的 N-甲酰化^[38-39] (图 3)。

近期研究还发现,果蝇成虫胸、腹神经节的神经胶质细胞含有 TA 脱氢/还原酶 (Nazgul, Naz),参与 TA 的脱氨、降解^[40]。

2 TA的受体和信号转导

不同昆虫中已经鉴定出 3 类 TA 受体,分别为 TAR1、TAR2、TAR3。TAR1 是目前昆虫中发现最多的 TA 受体。由于早期研究中 TA 还只作为 OA 生物合成的前体,在此期间鉴定的 TA 受体多称为



MAO: 单胺氧化酶; NAT: N-酰基转移酶; PNMT: 苯乙醇胺-N-甲基转移酶

图3 酪胺的降解途径^[38]

OA/TA 受体或 OA 受体 (表 1)。昆虫体内首个 TA 受体是 1990 年从 *D. melanogaster* 中鉴定的 TAR1 受体, 该受体曾被鉴定为 OA 受体^[41], 同年又被鉴定为 TA 受体^[11]。之后, 从不同昆虫中鉴定出的 TA 受体逐渐增加。2014 年, Ohta 和 Ozoe^[4] 曾对已发现的 TA 受体进行总结, 之后又有增加 (表 1)。2005 年, Evans 和 Maqueira^[42] 首次将 OA/TA 受体从 OA 受体中单列; 之后, Farooqui^[27] 和 Wu 等^[43] 在对生物胺受体分类修订时, 明确列出 TAR1、TAR2 两类 TA 受体。目前, 将 TA 受体分为 3 类已成共识^[4,44-47]。TAR2 是 2005 年 Cazzamali 等^[48] 从 *D. melanogaster* 中发现的, 由 *CG7431* 基因编码; 该基因在中国仓鼠 (*Chinese hamster*) 卵巢细胞中表达后, 只被 TA 激活产生 Ca^{2+} 介导的生物发光信号, 与 β -苯乙胺 (β -phenylethylamine) 和其他生物胺或果蝇神经肽均无交叉反应。双极电压钳测试表明, 表达受体基因的非洲爪蟾 (*Xenopus laevis*) 卵母细胞只对 TA 产生反应, 形成内源 Ca^{2+} 依赖性 Cl^- 通道的内向离子流^[4,48]。第 2 个 TAR2 受体 BmTAR2 是 2009 年 Huang 等^[49] 从家蚕 (*Bombyx mori*) 中鉴定的, 他们用转染 *BmTAR2* 的 HEK-293 细胞进行 [³H]-TA 结合实验发现, BmTAR2 对 TA 的亲和力高于 OA、

DA、5-HT 两个数量级。TA 诱导细胞内 Ca^{2+} 浓度呈剂量依赖性增加, 而 OA 和 DA 只在 100 μ mol/L 以上才导致 Ca^{2+} 浓度增加^[4,49]。TAR3 的鉴定源于 Cazzamali 等^[48] 和 Bayliss 等^[50] 的工作。2005 年, Cazzamali 等^[48] 发现了果蝇编码 TA 受体的基因 *CG16766*, 但未进行细胞表达和功能测试。2013 年, Bayliss 等^[50] 通过转染 *C. hamster* 卵巢细胞发现, TA 和苯乙胺可以诱导细胞内 cAMP 水平呈剂量依赖性下降, 诱导细胞内 Ca^{2+} 水平升高。目前, *CG16766* 受体仅在果蝇中被发现。在 *C. hamster* 卵巢细胞和 *X. laevis* 卵母细胞表达 *CG16766* 受体后, 其呈较低的配体特异性, 多种生物胺, 如 OA、DA、去甲肾上腺素、肾上腺素, 均可使其内化, 从质膜转移至核周区域^[4,50]。2018 年, 张丽珍等^[51] 从中华蜜蜂 (*Apis cerana cerana*) 中克隆到 TA 受体基因 *Actyr1* 和 *Actyr2* 的全长 cDNA 序列; *Actyr1* 和 *Actyr2* 主要在脑蘑菇体凯尼恩细胞、触角叶周围的细胞以及侧前桥神经纤维网细胞表达, 推测其在调节学习和记忆中发挥重要作用。虫体内外环境均可影响 TA 受体基因的表达, 而饲料蛋白水平和饲养温度也可影响 *A. mellifera* 工蜂 *Amyr1* 的表达, 进而影响记忆力和归巢能力^[52-53]。

表1 从昆虫体内克隆获得的TA受体的功能及药理学特征

受体	报道的名称	G蛋白	信号转导	激动剂	拮抗剂	参考文献
酪胺TAR1受体						
意大利蜜蜂TAR1受体(<i>Apis</i> TAR1)	AmTYR1	Gi	cAMP↓	TA>OA	N/A	[54]
家蚕TAR1受体(<i>Bombyx</i> TAR1)	B96Bom	Gi	cAMP↓	cAMP: TA>OA; 结合: TA>>CDM>DMCDM	育亨宾和氯丙嗪>甲氧氯普胺和米安色林	[55-56]
二化螟TAR1受体(<i>Chilo</i> TAR1)	CsTyR1	Gi	cAMP↓	TA>OA; TA≥双甲脒>可乐定>>萘唑啉≥CDM	育亨宾>氯丙嗪≥吩妥拉明>米安色林	[57]

表1 从昆虫体内克隆获得的TA受体的功能及药理学特征(续)

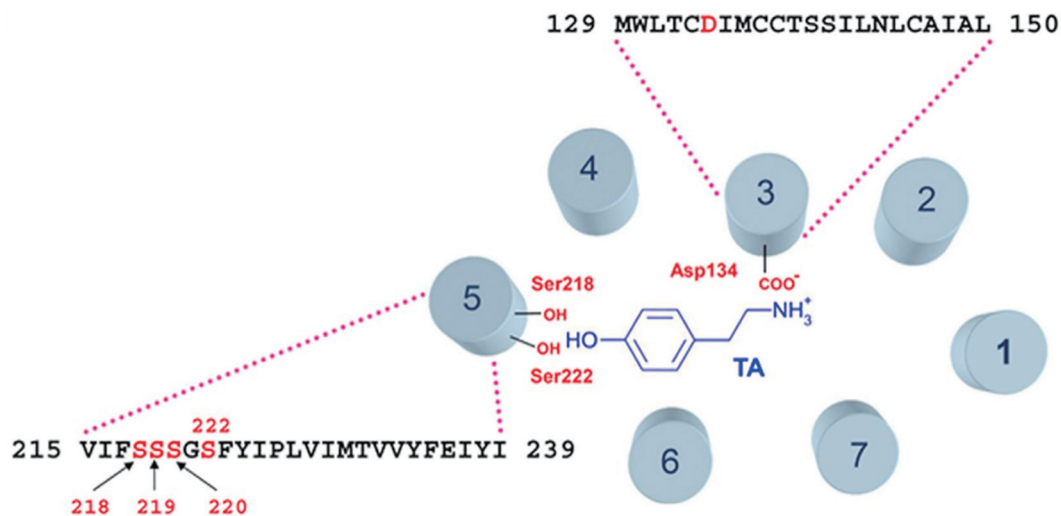
受体	报道的名称	G蛋白	信号转导	激动剂	拮抗剂	参考文献
果蝇TAR1受体 (<i>Drosophila</i> TAR1)	OA receptor	Gi	cAMP↓	cAMP: OA≥肾上腺素; 结合: 脱氧肾上腺素>可乐定 >OA>肾上腺素≥DA	cAMP: 育亨宾; 结合: 育亨宾≥氯丙嗪 >米安色林>酚妥拉明> 赛庚啶>甲氧氯普胺> 萘心安	[41]
果蝇TAR1受体 (<i>Drosophila</i> TAR1)	Tyr-dro	Gi	cAMP↓	cAMP: TA>OA; 结合: TA>可乐定>脱氧肾上腺 素>OA>DA>肾上腺素>去甲 肾上腺素	cAMP: 育亨宾; 结合: 育亨宾≥氯丙嗪> 酚妥拉明>米安色林> 赛庚啶	[11]
果蝇TAR1受体 (<i>Drosophila</i> TAR1)	OA/TA receptor	Gi、 Gq	cAMP↓, Ca ²⁺ ↑	cAMP: TA>脱氧肾上腺素 >OA; (R)-OA≈(S)-OA; Ca ²⁺ : OA>TA; 结合: DMCDM≥TA>双甲脒> 苯乙胺>脱氧肾上腺素>OA≥DA	结合: 育亨宾	[58]
黑腹果蝇TAR1受体 (<i>Drosophila</i> TAR1)	OctyR99AB	Gi	Ca ²⁺ ↑	OA≈TA; (R)-OA≈(S)-OA; OA>DA>苯乙胺≥脱氧肾上腺 素>去甲肾上腺素>肾上腺素	N/A	[59]
黑腹果蝇TAR1受体 (<i>Drosophila</i> TAR1)	TyrR	Gi、 Gq	cAMP↓, Ca ²⁺ ↑	cAMP: TA; <i>l</i> -香芹酮> α -松油 醇>香芹酚> <i>p</i> -伞花烃; 百里 香酚(cAMP↑); Ca ²⁺ : TA; 香芹酚>百里香酚> α -松油醇> <i>l</i> -香芹酮> <i>p</i> -伞花烃; 结合: TA≥OA>DA; 百里香 酚>香芹酚> α -松油醇> <i>l</i> -香芹 酮> <i>p</i> -伞花烃	结合: 育亨宾>酚妥拉明 >氯丙嗪>米安色林	[60]
烟芽夜蛾TAR1受体 (<i>Heliothis</i> TAR1)	K50Hel	Gi	cAMP↓	OA>>TA≥去甲肾上腺素	米安色林>育亨宾	[61]
东亚飞蝗TAR1受体 (<i>Locusta</i> TAR1)	Tyr-Loc	Gi	cAMP↓	cAMP: TA; 结合: TA>>萘啶>妥拉唑林 ≥OA>DA>肾上腺素	结合: 育亨宾>氯丙嗪> 米安色林≥酚妥拉明> 甲氧氯普胺	[62]
东亚飞蝗TAR1受体 (<i>Locusta</i> TAR1)	TyrLoc	Gi、 Gq	cAMP↓, Ca ²⁺ ↑	cAMP: TA>OA; Ca ²⁺ : TA>>OA	Ca ²⁺ : 育亨宾	[63]
美洲大蠊TAR1受体 (<i>Periplaneta</i> TAR1)	PeaTYR1	Gi	cAMP↓	TA>OA	育亨宾≥氯丙嗪>赛庚啶	[64]
长红猎蝽TAR1受体 (<i>Rhodnius</i> TAR1)	RhoprTyr1-R	Gq	Ca ²⁺ ↑	TA>>OA	育亨宾>苯氧苄胺	[45]
美洲大蠊TAR1受体 (<i>Periplaneta</i> TAR1)	PeaTAR1B	Gi	cAMP↓	/	育亨宾>米安色林; 氯丙嗪、赛庚啶、依匹 斯汀、酚妥拉明无效	[65]
小菜蛾TAR1受体 (<i>Plutella</i> TAR1)	PxTAR1	Gi	cAMP↓, Ca ²⁺ ↑	cAMP: TA>单甲脒>OA; Ca ²⁺ : 左旋香芹酮>TA>单甲脒 >OA	cAMP: 育亨宾>米安色 林; Ca ²⁺ : 育亨宾	[66]
酪胺TAR2受体						
家蚕TAR2受体 (<i>Bombyx</i> TAR2)	BmTAR2	Gq	Ca ²⁺ ↑	TA特异性(>>OA≥DA≥萘啶 >DMCDM、NC-5、可乐 定、妥拉唑林)	育亨宾>氯丙嗪>米安色林	[49]

表1 从昆虫体内克隆获得的TA受体的功能及药理学特征(续)

受体	报道的名称	G蛋白	信号转导	激动剂	拮抗剂	参考文献
黑腹果蝇TAR2受体 (<i>Drosophila</i> TAR2)	DrmTR、 CG7431	Gq	Ca ²⁺ ↑	Ca ²⁺ : TA特异性; 内化: TA特异性	N/A	[48-50]
二化螟TAR2受体 (<i>Chilo</i> TAR2)	CsTA2	Gq	Ca ²⁺ ↑	TA特异性	/	[67]
意大利蜜蜂TAR2受体 (<i>Apis</i> TAR2)	AmTAR2	非Gq	cAMP↑	TA>>OA	米安色林>育亨宾> 氯丙嗪>赛庚啶> 依匹斯汀>酚妥拉明	[46]
酪胺TAR3受体						
黑腹果蝇TAR3受体 (<i>Drosophila</i> TAR3)	CG16766	Gi、 Gq	cAMP↓, Ca ²⁺ ↑	cAMP: TA>妥拉唑林≥苯乙胺 >萘啶>OA>>可乐定 Ca ²⁺ : TA>苯乙胺>>DA>OA 内化: TA和其他生物胺	cAMP: 未发现(使用的 拮抗剂: 氯丙嗪、赛庚 啶、甲氧普胺、异丙 嗪、心得安、育亨宾、 酚妥拉明、米安色林)	[50]

TA 信号转导是通过与 TA 受体结合启动 TA 受体构象改变, 将信号传递给 G 蛋白, 进而启动相应的细胞反应^[68]。目前昆虫体内发现的生物胺受体均属于 G 蛋白偶联受体 (G protein-coupled receptors, GPCRs)。GPCRs 具有 7 段跨膜结构域 (TM1~7), N 端位于细胞膜外, 含有识别靶序列的糖基化侧链; C 端位于细胞膜内, 其尾部多肽的半胱氨酸残基是脂肪酸棕榈酰化反应的靶标, 可通过脂肪酸嵌入细胞膜, 稳定 GPCRs 的结构, 同时形成第 4 个细胞内环; 其他跨膜区域形成膜内外交替的 3 个细胞内环和 3 个细胞外环。根据哺乳动物肾上腺素受体研究资料分析, *B. mori* TA 受体 BmTAR1 的 TM3 段 134

位的天冬氨酸 (Asp¹³⁴) 可能是与 TA 质子化胺基形成离子对的位点, TM5 段的一些丝氨酸残基, 如 Ser²¹⁸、Ser²¹⁹、Ser²²⁰、Ser²²², 则与 TA 苯环上对位羟基形成氢键有关。用丙氨酸 (Ala) 取代 Asp¹³⁴, 可阻断受体与 TA 的特异性结合以及 TA 介导的 cAMP 水平降低。用 Ala 取代 Ser²¹⁸ 或 Ser²²² 虽然也能降低受体与 TA 的结合, 但 TA 介导的 cAMP 水平降低不受影响, 而丝氨酸和丙氨酸残基双突变的受体则丧失抑制 cAMP 水平的能力。但是, Ser²¹⁹、Ser²²⁰ 突变对受体与 TA 的互作或受体活化没有影响。说明 Asp¹³⁴、Ser²¹⁸、Ser²²² 对 BmTAR1 与 TA 结合有重要作用^[4] (图 4)。



1~7: BmTAR1第1~7跨膜区; TA: 酪胺; 3: Asp¹³⁴, 第3跨膜区的134位天冬氨酸残基; 5: Ser²¹⁸、Ser²²², 第5跨膜区的218位、222位丝氨酸残基

图4 酪胺与BmTAR1的结合位点示意^[4]

应用蛋白质结构预测工具 (I-TASSER) 构建米象 (*Sitophilus oryzae*) TA 受体 (SoTyrR) 结构模型并进行分子对接分析发现, TA 和 SoTyrR 的结合位点位于跨膜区 2、3、6、7 (TM2、3、6、7), 其中 TM3 的 114 位天冬氨酸 (Asp¹¹⁴) 和 TM7 的 427 位天冬酰胺 (Asn⁴²⁷) 与 TA 形成氢键^[68]。突变研究表明, TM3 的天冬氨酸在与配体胺基形成氢键、保持家蚕 *B. mori* TA 受体的配体特异性方面较为重要^[69]。

生物胺 GPCRs 活化的共性特征是细胞内第 2 信使物质 cAMP 和 Ca²⁺ 水平的变化, cAMP 和 Ca²⁺ 水平的上升或下降取决于所活化的 G 蛋白类型^[70]。就 TA 及其受体而言, 多数表现为 cAMP 水平的下降和 Ca²⁺ 水平的升高, 前者是由于活化 G_i 蛋白对 G_s 蛋白形成竞争性抑制, 从而限制了腺苷酸环化酶 (adenylyl cyclase, AC) 的活性和 cAMP 水平。Ca²⁺ 水平的升高则是通过对 G_q 蛋白的活化, 进而活化磷脂酶 C (phospholipase C, PLC), PLC 水解磷脂酰肌醇-4, 5-二磷酸盐, 形成肌醇 1,4,5-三磷酸 (IP3) 和二酰基甘油 (DAG), IP3 与内质网膜上的受体 (IP3-R) 结合, 开启配体门控 Ca²⁺ 通道, 内质网内的 Ca²⁺ 外流进入细胞质。DAG 和细胞内提高的 Ca²⁺ 水平活化蛋白激酶 C (PKC), PKC 进而使不同的靶标蛋白磷酸化。2017 年, Reim 等^[46] 发现 *A. mellifera* TAR2 受体在 flpTM 细胞异源表达时, 可引起细胞内 cAMP 水平的升高, 说明 TA 受体也存在活化 G_s 蛋白的信号转导途径: 即 TA 与受体结合导致 G_s 蛋白活化, 进而活化质膜上的 AC, 提高 cAMP 水平, 活化 cAMP 依赖性的蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA)。除了上述信号转导途径外, 有研究报道果蝇体内星形胶质细胞参与钙信号活性调节。从 Tdc2⁺ 神经元释放的 TA、OA 将信号传递给星形胶质细胞, 通过 OA/TA 受体和瞬时感受器电位 (transient receptor potential, TRP) 通道 Water witch (Wtrw), 调节下游的多巴胺能神经元。应用 TA 和 OA 可以沉默活体的多巴胺能神经元, 这种抑制需要星形胶质细胞的 OA/TA 受体及 TRP 通道参与。提高星形胶质细胞的 Ca²⁺ 信号可沉默多巴胺神经元活性, 该过程受星形胶质细胞胞吞功能和腺苷受体调节。对星形胶质细胞中 OA/TA 受体或 TRP 通道的选择性干扰将阻断星形胶质细胞的 Ca²⁺ 信号输送, 改变果蝇的趋化行为和惊吓反应^[71]。

3 TA 的生理功能

3.1 对昆虫生殖的影响

TA 可以和 OA 协同调节果蝇、蝗虫等精子和

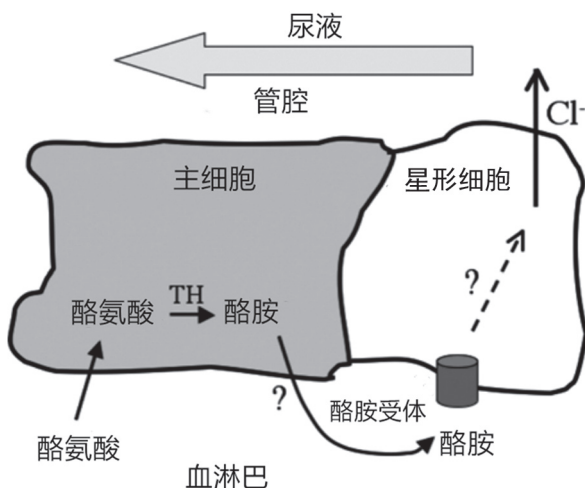
卵的贮存和排放。 *L. migratoria* 雌成虫受精囊不同部位均有 TA 免疫活性反应, 受精囊组织中 TA 含量比 OA 高。对产卵器神经进行电刺激, 可使受精囊 TA 释放量显著增加。OA 和 TA 均可增加受精囊收缩频率和基础紧张度, 并呈现剂量依赖性方式; 当 TA (10⁻⁷~10⁻⁴ mol/L) 与半数最大剂量 OA (5 × 10⁻⁷ mol/L) 共同使用时呈累加效应, 而使用更低剂量的 TA 时呈轻微协同效果^[32]。 *D. melanogaster* 体内有两类 TDC 基因 *dTdc1* 和 *dTdc2*, *dTdc1* 在非神经组织表达, *dTdc2* 在神经组织表达。*dTdc2* 突变体和 *TBH* 突变体雌虫均表现为不育, 但 *dTdc2* 突变体雌虫体内的卵可从卵巢进入输卵管, 但不能正常产出, *TBH* 突变体雌虫的卵则滞留在卵巢内。*Tdc2* 突变体的不育表型可通过操纵 *dTdc2* 表达部分挽救, 而操纵 *dTdc1* 表达则可获得完全挽救。以上结果说明, OA 和 TA 以及不同组织的 TA 之间的功能存在差异^[26]。 *D. melanogaster* 雌虫交配后精子贮存在受精囊和贮精囊内, 精子的释放受 TA 和 OA 调节。*dTdc2* 突变体 (*tdc2^{RO54}*) 和 *TBH* 突变体 (*tbh^{M18}*) 受精囊和贮精囊内滞留的精子数量均显著高于对照。*tbh^{M18}* 突变体雌虫 (缺乏 OA) 只影响受精囊内精子排放, *tdc2^{RO54}* 突变体雌虫 (缺乏 OA 和 TA) 受精囊和贮精囊内精子排放均受影响^[72]。TA 和 OA 都能降低长红猎蝽 (*Rhodnius prolixus*) 雌虫交配囊自发性收缩的频率, OA 可减少输卵管自发性收缩的幅度, 还能以剂量依赖性方式降低 FMIRFamide 神经肽诱导的收缩, 而 TA 只能减少 FMIRFamide 神经肽诱导的收缩^[73]。TA 还参与家蚕和果蝇生殖行为的调节。 *B. mori* 脑-咽下神经节复合体中的 TA 含量在交尾后显著增加。用 TA 注射处理雌虫, 8 h 后性信息素含量显著下降。离体条件下, TA 可抑制性信息素腺体产生性信息素^[74-75]。TA 可作为神经调质调控 *D. melanogaster* 的求偶行为。 *D. melanogaster* 脑次后头 (inferior posterior slope, IPS) 内影响求偶冲动的神经元受 TA 控制, 此过程与 DA 有关, 敲除 IPS 内求偶冲动神经元表达的 TA 受体可导致雄虫之间求偶活性显著提高^[15]。该研究克服了常用的直接干扰酪胺合成酶方法的缺陷, 鉴定出一组控制求偶行为、能够被 TA 特异性激活的神经元, 不仅证实 TA 在昆虫体内具有独立的生理功能, 也为药剂开发提供了潜在靶标。小菜蛾 (*Plutella xylostella*) TAR1 受体基因 (*Pxtar1*) 在雌、雄成虫头部的表达水平没有显著差异, 但其在雄虫胸部、生殖系统中的表达水平极显著高于雌虫。供试雄成虫交配高峰出现在

羽化后 3 日龄, 与羽化后 1 日龄相比, 羽化后 3 日龄雄性生殖系统 *Pxtar1* 表达下调。综合雌雄成虫以及不同日龄雄虫的表达特点, 推测 TAR1 对求偶活动可能有调节作用^[66]。

3.2 对昆虫马氏管排泄的调节

2003 年, Blumenthal^[76] 研究发现, TA 可调节 *D. melanogaster* 马氏管的排泄。他通过测量马氏管管上皮电位变化评价不同药剂对 Cl^- 输导的影响, 发现 TA、OA、DA 和酪氨酸均能刺激离体马氏管 Cl^- 的跨膜输导, TA 的效果最显著, 约为 OA、DA 的 10^3 倍, 酪氨酸的 10^4 倍。TDC 活性检测表明, 马氏管有利用酪氨酸合成 TA 的能力。用 TA 抗体进行免疫组织化学染色检测发现, 马氏管主细胞 (principal cell) 是 TA 的合成场所。TA 受体拮抗剂可以阻断 TA 的促进作用, 育亨宾 (yohimbine) 最有效, 其次为酚妥拉明 (phentolamine), 甲氧氯普胺 (metoclopramide) 较差。主细胞将摄取的酪氨酸合成 TA, 这些 TA 或从食物中摄取的 TA 活化星形细胞 (stellate cell) 膜上的 TA 受体, 促进 Cl^- 输导和尿液生成。上述过程将取食与排泄紧密偶联^[29,76] (图 5)。

TA 对排泄的促进作用受马氏管周围介质的渗透压调节。渗透压增加可导致马氏管对 TA 的反应敏感性下降, 渗透压减小则敏感性上升^[77]。TDC 非神经元亚型的基因 *Tdc1* 在马氏管主细胞内表达。*Tdc1* 突变体 *Tdc1⁰³³¹¹* 纯合表型的马氏管对酪氨酸没有明显的跨膜电位去极化或利尿反应, 但对 TA 保持正常的敏感性。TDC 神经元亚型基因 *Tdc2* 无义突变体对酪氨酸或 TA 的敏感性均无影响。为了



TH: 酪氨酸羟化酶

图5 酪胺对马氏管排泄的调节途径^[29,76]

测试 *Tdc1* 的表达对酪氨酸的敏感性, 研究人员使用 Gal4-UAS 系统对 *Tdc1* 表达进行细胞特异性挽救: 当 *Tdc1* 在主细胞内表达时, 经挽救可完全恢复对酪氨酸的敏感性, 而其在星形细胞内表达时没有挽救效果; 说明 TDC1 催化合成 TA 需要在主细胞内进行, 才能产生对酪氨酸的生理反应^[16]。*D. melanogaster* 马氏管组织内有 TA 和果蝇激肽 (drosokinin, DK) 两种利尿因子, 均作用于马氏管星形细胞, 可提高 Cl^- 跨上皮输导^[78]。质膜 Cl^- 通道由 *Clc-a* 编码, 在星形细胞专一性表达, 用于 DK 介导的利尿和 Cl^- 分流电导, 激肽对果蝇的利尿作用是通过 *Clc-a* 增强 Cl^- 输导完成的^[79]。TA 对星形细胞的作用涉及 TAR2 和 TAR3 的协同作用, 通过突变或 RNA 干扰 (RNAi) 敲除马氏管星形细胞 TAR2 基因, 可导致 TA 介导的去极化显著下降但并不消失, TAR3 基因突变或敲除则没有影响; 但同时删除两个基因, 则会使 TA 的效应消失。说明虽然 TAR2 涉及马氏管 TA 刺激的大部分反应, 但 TAR3 也涉及部分反应^[47]。TA 和 DK 利尿作用的信号转导可能通过作用于 PLC 提高细胞内 Ca^{2+} 水平, 经 IP3 受体导致 Cl^- 分流输导。同时使用 TA 和 DK 发现, 细胞内 Ca^{2+} 浓度没有相加和增效作用, 表明这两种信号途径可能独立发挥作用^[80]。用 cGMP 进行处理, *D. melanogaster* 马氏管对 TA、DK 的去极化反应显著下降, 而用 cAMP 处理则没有影响; 应用 RNAi 技术敲除星形细胞 PKG 基因构建突变体 *Pkg21D*, 其 TA、DK 的信号调节消失^[78]。以上研究表明, TA 和 DK 两种信号途径还可能涉及环一磷酸鸟苷 (cGMP) 和 cGMP 依赖性蛋白激酶 (PKG)。

3.3 对昆虫行为多型分化的调节

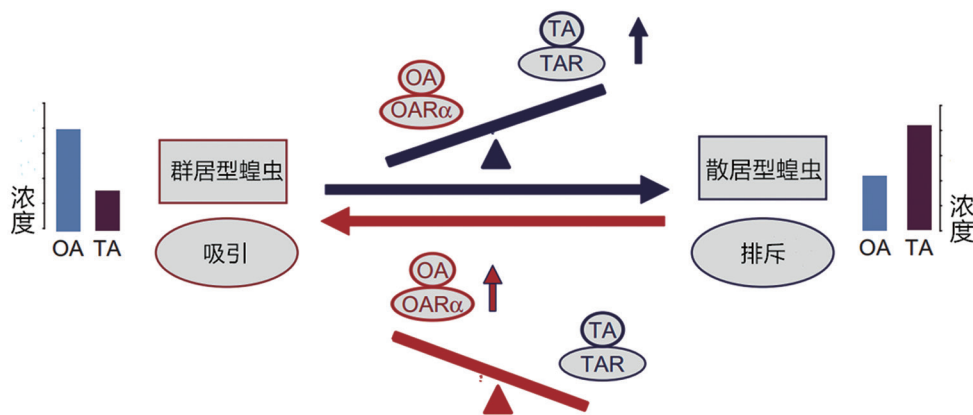
蜜蜂工蜂生殖分化的调节涉及 TA、DA 之间的协调作用。无王蜂群的工蜂脑内 TA 含量更高, N-乙酰酪胺含量更低。无王蜂群中生殖转化的工蜂个体脑内 TA 含量升高比 DA 含量升高出现的更早。无王蜂群通过工蜂转化形成中间生殖蜂 (intermediate reproductive workers), 进而形成正常蜂群, 之后中间生殖蜂脑内 TA 含量逐渐下降到正常工蜂水平。说明工蜂脑内 TA 含量受蜂群是否具有蜂王等环境因子调节^[81]。用 TA 注射或口服处理 10 日龄无王蜂群工蜂, 不但 TA 可被输送入脑, 还能提高脑内 DA 含量。TA 处理可使卵巢直径和卵母细胞内卵黄沉积明显增加^[82]。分别用含酪氨酸、蜂蜜、蜂王浆的蔗糖溶液口服处理无王蜂群内的工蜂发现, 与蜂

蜜处理(对照)相比,酪氨酸和蜂王浆处理均可提高工蜂脑内 DA、TA 及其代谢产物的含量;此外,蜂王浆处理还可提高工蜂脑内酪氨酸的含量,而酪氨酸处理还抑制工蜂的出巢行为,促进卵巢发育。说明在无王蜂群工蜂生殖分化过程中,营养和脑内 DA、TA 存在某种协调机制^[83]。采用配对处理,1 头供试蜜蜂口服 TA 或 OA,另一头口服糖水,结果表明,TA 可增强卵巢发育,促进杜氏腺(Dufour's gland)中酯类和上颚腺中蜂王信息素成分 9-羟基-(E)-2-癸烯酸(9HDA)的产生,促进工蜂生殖地位的确立;OA 不能增强卵巢发育并促进杜氏腺中的酯类产生,但可促进上颚腺中工蜂信息素主要成分 10-羟基-2-癸烯酸(10HDA)的产生;由于 10HDA 含量升高是护理工蜂的特征,因而认为 TA 处理可诱导生殖分化,OA 处理则可诱导采集蜂(foragers)和护理蜂(nurses)之间的分化^[84]。

飞蝗存在群居型和散居型个体,两类个体之间能够可逆性转化,转化是通过个体间吸引或排斥进而发生聚集和独栖行为实现的。在拥挤时,散居型个体可改变其对聚集性挥发物的喜好,而群居型个体隔离期间则会回避它们的挥发物。聚集和排斥行为受 OA 和 TA 调节。群居型蝗虫的 OA 受体(OAR α)信号控制吸引反应,散居型个体中 TA 受体(TAR)信号介导排斥反应。群居型个体脑内 OA 水平高于散居型个体,TA 注射处理可诱导嗅觉行为反应从吸引向排斥转变。散居型个体脑内 TA 水平高于群居型个体,OA 注射处理诱导嗅觉行为反应从排斥向吸引转变。从受体的角度而言,散居个体中 OAR α 的活化可引起排斥到吸引行为的改变,群居型个体 TA 信号的加强将导致从吸引到排斥行为的

改变。即 TA/TAR 和 OA/OAR α 协同调节蝗虫的行为可塑性,分别介导吸引和排斥行为,影响“型”的分化^[17,85](图 6)。

也有实验表明 TA 可以提高蜜蜂的味觉感受。胸部注射 TA 处理能显著增强蜜蜂对蔗糖溶液的伸喙反应^[86]。蜜蜂个体间许多行为差别,包括味觉反应、社会组织和学习行为,均与脑内的 TA 信号直接相关。采集蜂比护理蜂味觉反应更强、奖赏性学习表现更优,脑内 TA 含量和 TAR 的 mRNA 表达水平也有差别^[87]。味觉反应的调节还涉及脂肪体的作用。采集蜂脂肪体内 TAR 的 mRNA 表达水平较高,通过药剂处理提高脂肪体 TA 水平可以增强采集蜂的味觉反应,但对护理蜂没有影响。Scheiner 等^[88]认为脂肪体内 TA 信号通过改变味觉反应,进而在调节劳动分化过程中发挥作用。采集蜂个体间还存在进一步的劳动分化,有些个体只采集花粉,有些只采集花蜜。这种分化也受 TA 信号调节。蜜蜂 TA 受体(AmTYR1)基因有两个可变剪接 *Amyr1* 和 *Amyr1 Δ II*,采粉个体咽下神经节中 *Amyr1* 的 mRNA 表达水平高于采蜜个体,说明采粉或者采蜜可能受咽下神经节特定受体亚型调节^[89]。潜伏抑制(latent inhibition, LI)是一种学习行为,也是脑过滤信息的机制。如果一个刺激被反复呈现而未强化(前呈现),那么这种前呈现将干扰随后涉及该刺激的学习任务,该刺激就会被忽视^[90-91]。昆虫的 LI 行为在蜜蜂和果蝇中已有报道^[92-93]。蜜蜂的采集蜂分为侦察蜂(scouts)和招募蜂(recruits),前者负责发现蜜粉资源,然后将信息通过摇摆舞(waggle dance)传递给巢内个体,吸引招募蜂从事采集工作。上述任务分工与不同个体的 LI 高低有关,而 LI 的



OA: 章鱼胺; OAR α : 章鱼胺 α 受体; TA: 酪胺; TAR: 酪胺受体

图6 酪胺和章鱼胺调节飞蝗“型”分化的跷跷板模型^[85]

强弱可能受 TA 调节。侦察蜂的 LI 比招募蜂更强, 其脑内 TA 水平明显高于招募蜂^[91]。以上研究结果表明, 蜜蜂体内 TA 水平越高, LI 越强。

3.4 对昆虫运动的影响

OA 和 TA 以相互拮抗的方式调节昆虫的运动, OA 一般表现为加强, TA 则表现为减弱。果蝇 TAR 基因突变体 *honoka* 表型与野生型没有明显差别, 但有活动过度现象^[29,94]。用 OA、TA 注射处理工蜂, OA 可增加飞行, TA 则降低飞行^[95]。OA 和 TA 对果蝇幼虫运动的拮抗式调节与营养状态有关。营养状态可以影响 OA 和 TA 的生物合成, 调节其中枢神经系统中的水平, 进而影响运动性。饱食可以提高 TA 含量, TA 释放进入中枢神经系统后, 通过 TA^{honoka} 受体活化和减少 L-型钙流, 降低运动神经元对兴奋性胆碱能输入的反应, 导致取食后运动下降。饥饿时, TBH 水平提高, 进而提高 OA 的含量, 通过 OA 能神经元调节神经肌肉突触的结构可塑性, 产生促进运动的效果^[96]。与 OA 或 TA 的含量相比, 两者之间的平衡对维持正常运动行为更为重要。Saraswati 等^[97]发现, TBH 突变体 (*Tβh^{MI8}*) 果蝇幼虫体内 TA 水平升高而 OA 水平下降, 有严重的运动缺陷, 停顿时比野生型个体花费更长时间, 显示其速度和线性易位能力的下降。给这些突变体幼虫喂食 OA, 可以部分挽救表型缺陷。喂食 OA 和 TA 受体抑制剂育亨宾, 可以提高挽救效果。他们还发现, TDC 突变体 (*iav^N*) 幼虫体内 OA、TA 水平均下降, 但运动缺陷不严重, 喂食 OA 或 TA 对运动只有轻微的改善作用^[97]。也有研究发现, 降解代谢影响 TA 含量, 进而影响运动行为。果蝇成虫胸、腹神经节的神经胶质细胞含有 TA 脱氢/还原酶 (Naz), 参与果蝇飞行的控制。应用 RNAi 敲除胶质细胞 *Naz*, 使 *Naz* 蛋白降至免疫印迹检测水平之下, 可导致飞行持续期下降, 产生类似于 TA 含量增加所导致的运动行为表型。由于 *Naz* 减少导致飞行运动神经髓内 TA 增加所出现的表型, 可通过阻断 TA 受体进行挽救, 表明 TA 具有作用于中枢神经回路调节飞行运动行为的能力, 这种调控通过胶质细胞对中枢运动神经网络中 TA 的吸收, 使其在 *Naz* 作用下脱氢、降解, 从而调节中枢神经系统中 TA 含量得以实现^[40]。TA 对蚂蚁运动的协调还影响其与关联物种的关系。在霾灰蝶 (*Maculinea arion*)、红蚁 (*Myrmica scabrinodis*)、牛至 (*Origanum vulgare*) 组成的共生系统中, 蚂蚁和植物相互作用释放挥发性萜类化合物香芹酚, 孕卵的 *M. arion* 雌虫据此定位产

卵场所。*M. scabrinodis* 与 *O. vulgare* 间的联系则通过 *O. vulgare* 释放的萜类化合物影响 *M. scabrinodis* 行为来维持; *M. scabrinodis* 脑内 DA、TA 含量与工蚁活动能力正相关, *O. vulgare* 挥发物的混合物通过改变 *M. scabrinodis* 脑内胺能调节影响运动能力, 增强 *M. scabrinodis* 工蚁的攻击性, 使 *O. vulgare* 获得保护^[98]。

4 结语

TA 的研究经历了发现 (结构鉴定)、OA 生物合成前体、独立神经活性物质、生理功能及作用机理探索等过程, TA 可以在神经细胞和非神经组织细胞内合成释放, 并发挥生理功能; TA 在昆虫体内的生理功能涉及味觉感受、排泄、生殖、品级 (型) 和行为分化、运动等许多生理过程。目前昆虫体内发现的 TA 受体均属于 G 蛋白偶联受体, 其中多数对腺苷环化酶及靶标细胞内 cAMP 水平有抑制作用。但近期也发现, 蜜蜂 TAR2 受体在 flpTM 细胞异源表达时, 可引起细胞内 cAMP 水平升高^[46]。在信号转导方面, 除 G_i、G_s、G_q 以及 Ca²⁺ 途径外, 还发现果蝇体内星形胶质细胞参与钙信号活性调节。神经元释放的 TA、OA 将信号传递给星形胶质细胞, 通过 OA/TA 受体和 TRP 通道, 调节下游的多巴胺能神经元, 即 OA/TA 受体、TRP 通道、多巴胺能神经元途径。此外, 在 *C. elegans* 中鉴定出 TA 门控 Cl 通道 LGC-55, 表明除经典的 G 蛋白偶联途径外, TA 的信号转导还存在其他途径^[99-100], 但昆虫体内是否存在 TA 门控 Cl 通道还需要研究证实。总体上, 昆虫 TA 研究虽然取得了较大进展, 但仍处于初期阶段, 许多未知领域还有待开拓, 昆虫 TA 所涉及的生理过程和范畴应该比目前更加广阔。昆虫体内的 TA 承担 OA 生物合成前体和独立神经活性物质双重功能。虽然特异性酪胺神经元、受体以及生理功能研究均已获得实验支持, 但两种角色之间的关系以及边界远未清晰, TA 合成的细胞定位、释放、吸收以及降解等基本问题也需要进一步研究以明确相关机制。应用基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱 (matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry, MALDI-TOF MS) 可对 *D. melanogaster* 脑内 OA、TA 含量进行单细胞检测, OA、TA 的检测限可分别达到 1.0、2.5 fmol/μL^[101], 检测技术的进步无疑将促进基础问题的探索。而这些研究不仅涉及昆虫生命活动的基础理论问题, 更与新型药剂开发密切相关, 可以通过提供新的作用靶标或途径促

进新型药剂的研发^[4,102]。其中,对TA受体及其活化机制、信号转导途径等的探索,将进一步深化昆虫TA研究,并为新型药剂开发带来新的机遇。

[参 考 文 献]

- [1] Erspamer V. Active substances in the posterior salivary glands of octopoda. II. Tyramine and octopamine (oxyoctopamine). *Acta Pharmacol Toxicol*, 1948, 4: 224-47
- [2] Lange AB. Tyramine: from octopamine precursor to neuroactive chemical in insects. *Gen Comp Endocr*, 2009, 162: 18-26
- [3] Thamm M, Scholl C, Reim T, et al. Neuronal distribution of tyramine and the tyramine receptor AmTAR1 in the honeybee brain. *J Comp Neurol*, 2017, 525: 2615-31
- [4] Ohta H, Ozoe Y. Molecular signalling, pharmacology, and physiology of octopamine and tyramine receptors as potential insect pest control targets. *Adv Insect Physiol*, 2014, 46: 73-166
- [5] Downer RGH, Hiripi L, Juhos S. Characterization of the tyramineric system in the central nervous system of the locust, *Locusta migratoria migratoides*. *Neurochem Res*, 1993, 18: 1245-8
- [6] Roeder T. Biogenic amines and their receptors in insects. *Comp Biochem Physiol*, 1994, 107: 1-12
- [7] Hiripi L, Juho S, Downer RGH. Characterization of tyramine and octopamine receptors in the insect (*Locusta migratoria migratorioides*) brain. *Brain Res*, 1994, 633: 119-26
- [8] Homberg U, Seyfarth J, Binkle U, et al. Identification of distinct tyramineric and octopaminergic neurons innervating the central complex of the desert locust, *Schistocerca gregaria*. *J Comp Neurol*, 2013, 521: 2025-41
- [9] Downer RGH. Trehalose production in isolated fat body of the american cockroach, *Periplaneta americana*. *Comp Biochem Physiol C*, 1979, 62: 31-4
- [10] Huddart H, Oldfield AC. Spontaneous activity of foregut and hindgut visceral muscle of the locust, *Locusta migratoria*—II. The effect of biogenic amines. *Comp Biochem Physiol C*, 1982, 73: 303-11
- [11] Saudou F, Amlaiky N, Plassat JL, et al. Cloning and characterization of a *Drosophila* tyramine receptor. *EMBO J*, 1990, 9: 3611-7
- [12] McClung C, Hirsh J. The trace amine tyramine is essential for sensitization to cocaine in *Drosophila*. *Curr Biol*, 1999, 9: 853-60
- [13] Nagaya Y, Kutsukake M, Chigusa S, et al. A trace amine, tyramine, functions as a neuromodulator in *Drosophila melanogaster*. *Neurosci Lett*, 2002, 329: 324-8
- [14] Alkema MJ, Melissa HE, Niels R, et al. Tyramine functions independently of octopamine in the *Caenorhabditis elegans* nervous system. *Neuron*, 2005, 46: 247-60
- [15] Huang J, Liu W, Qi YX, et al. Neuromodulation of courtship drive through tyramine-responsive neurons in the *Drosophila* brain. *Curr Biol*, 2016, 26: 2246-56
- [16] Blumenthal EM. Isoform- and cell-specific function of tyrosine decarboxylase in the *Drosophila* Malpighian tubule. *J Exp Biol*, 2009, 212: 3802-9
- [17] Ma ZY, Guo XJ, Lei H, et al. Octopamine and tyramine respectively regulate attractive and repulsive behavior in locust phase changes. *Sci Rep*, 2015, 5: 8036
- [18] 罗远, 倪逸声, 张宗炳. DDT对美洲蜚蠊L-酪氨酸脱羧酶的诱导作用(I). *科学通报*, 1983, 14: 66
- [19] 张宗炳, 吴士雄, 金恒亮. 昆虫神经毒素的研究: 酪胺为DDT麻痹的蜚蠊血淋巴毒素. *昆虫学报*, 1984, 27: 15-22
- [20] 罗远, 倪逸声, 张宗炳. 昆虫神经毒素的研究: DDT对美洲蜚蠊L-酪氨酸脱羧酶的诱导作用. *昆虫学报*, 1985, 28: 241-8
- [21] 罗远, 张宗炳. 溴氰菊酯中毒引起家蝇神经系统环腺苷酸(cAMP)含量的改变. *昆虫学报*, 1987, 30: 8-12
- [22] 马燕, 张宗炳. 神经毒性杀虫药剂对家蝇头部环腺苷酸含量的影响. *昆虫学报*, 1989, 32: 393-8
- [23] 高平, 张宗炳. 神经节苷脂对酪胺的保护作用及与酪胺的结合. *科学通报*, 1987, 38: 1264-7
- [24] 唐小丽, 倪逸声, 张宗炳. 单胺氧化酶的抑制作为杀虫剂对溴氰菊酯的增效作用. *昆虫学报*, 1987, 30: 246-52
- [25] 吴顺凡, 郭建洋, 黄佳, 等. 昆虫体内章鱼胺和酪胺的研究进展. *昆虫学报*, 2010, 53: 1157-66
- [26] Cole SH, Carney GE, McClung CA, et al. Two functional but noncomplementing *Drosophila* tyrosine decarboxylase genes: distinct roles for neural tyramine and octopamine in female fertility. *J Biol Chem*, 2005, 280: 14948-55
- [27] Farooqui T. Review of octopamine in insect nervous systems. *Open Access Insect Physiol*, 2012, 4: 1-17
- [28] Roeder T. Octopamine in invertebrates. *Prog Neurobiol*, 1999, 59: 533-61
- [29] Roeder T. Tyramine and octopamine: ruling behavior and metabolism. *Annu Rev Entomol*, 2005, 50: 447-77
- [30] Monastirioti M, Gorczyca M, Jürgen R, et al. Octopamine immunoreactivity in the fruit fly *Drosophila melanogaster*. *J Comp Neurol*, 1995, 356: 275-87
- [31] Donini A, Lange AB. Evidence for a possible neurotransmitter/neuromodulator role of tyramine on the locust oviducts. *J Insect Physiol*, 2004, 50: 351-61
- [32] Silva R, Lange AB. Tyramine as a possible neurotransmitter/neuromodulator at the spermatheca of the African migratory locust, *Locusta migratoria*. *J Insect Physiol*, 2008, 54: 1306-13
- [33] Kononenko NL, Wolfenberg H, Pflüger HJ. Tyramine as an independent transmitter and a precursor of octopamine in the locust central nervous system: an immunocytochemical study. *J Comp Neurol*, 2009, 512: 433-52
- [34] Sinakevitch IT, Daskalova SM, Smith BH. The biogenic amine tyramine and its receptor (AmTyr1) in olfactory neuropils in the honeybee (*Apis mellifera*) brain. *Front Syst Neurosci*, 2017, 11: 77
- [35] Caveney S, Donly BC. Neurotransmitter transporters in the insect nervous system. *Adv Insect Physiol*, 2002, 29: 55-149
- [36] Malutan T, McLean H, Caveney S, et al. A high-affinity octopamine transporter cloned from the central nervous system of cabbage looper *Trichoplusia ni*. *Insect Biochem Mol Biol*, 2002, 32: 343-57

- [37] Pörzgen P, Park SK, Hirsh J, et al. The antidepressant-sensitive dopamine transporter in *Drosophila melanogaster*: a primordial carrier for catecholamines. *Mol Pharmacol*, 2001, 59: 83-95
- [38] Roeder T, Seifert M, Kähler C, et al. Tyramine and octopamine: antagonistic modulators of behavior and metabolism. *Arch Insect Biochem*, 2003, 54: 1-13
- [39] Robertson HA, Juorio AV. Octopamine and some related noncatecholic amines in invertebrate nervous systems. *Int Rev Neurobiol*, 1976, 19: 173-224
- [40] Ryglewski S, Duch C, Altenhein B. Tyramine actions on *Drosophila* flight behavior are affected by a glial dehydrogenase/reductase. *Front Syst Neurosci*, 2017, 11: 68
- [41] Arakawa S, Gocayne JD, McCombie WR, et al. Cloning, localization, and permanent expression of a *Drosophila* octopamine receptor. *Neuron*, 1990, 2: 343-54
- [42] Evans PD, Maqueira B. Insect octopamine receptors: a new classification scheme based on studies of cloned *Drosophila* G-protein coupled receptors. *Invert Neurosci*, 2005, 5: 111-8
- [43] Wu SF, Xu G, Qi YX, et al. Two splicing variants of a novel family of octopamine receptors with different signaling properties. *J Neurochem*, 2014, 129: 37-47
- [44] El-Kholy S, Stephano F, Li Y, et al. Expression analysis of octopamine and tyramine receptors in *Drosophila*. *Cell Tissue Res*, 2015, 361: 669-84
- [45] Hana S, Lange AB. Cloning and functional characterization of Oct β 2-receptor and Tyr1-receptor in the chagas disease vector, *Rhodnius prolixus*. *Front Physiol*, 2017, 8: 744
- [46] Reim T, Balfanz S, Baumann A, et al. AmTAR2: functional characterization of a honeybee tyramine receptor stimulating adenylyl cyclase activity. *Insect Biochem Mol Biol*, 2017, 80: 91-100
- [47] Zhang H, Blumenthal EM. Identification of multiple functional receptors for tyramine on an insect secretory epithelium. *Sci Rep*, 2017, 7: 168
- [48] Cazzamali G, Klaerke DA, Grimmelikhuijzen CJ. A new family of insect tyramine receptors. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 338: 1189-96
- [49] Huang J, Ohta H, Inoue N, et al. Molecular cloning and pharmacological characterization of a *Bombyx mori* tyramine receptor selectively coupled to intracellular calcium mobilization. *Insect Biochem Mol Biol*, 2009, 39: 842-9
- [50] Bayliss A, Roselli G, Evans PD. A comparison of the signalling properties of two tyramine receptors from *Drosophila*. *J Neurochem*, 2013, 125: 37-48
- [51] 张丽珍, 张永, 胡景华, 等. 中华蜜蜂酪胺受体基因克隆及表达分析. *遗传*, 2018, 40: 155-61
- [52] 袁安, 郭亚惠, 吴小波, 等. 饲料蛋白质水平对意大利蜜蜂归巢能力及记忆相关基因表达的影响. *动物营养学报*, 2016, 28: 296-302
- [53] 袁安, 郭亚惠, 黄晓, 等. 发育温度对蜜蜂归巢能力及记忆相关基因表达的影响. *应用昆虫学报*, 2016, 53: 1261-6
- [54] Blenau W, Balfanz S, Baumann A. Amtyr1: characterization of a gene from honeybee (*Apis mellifera*) brain encoding a functional tyramine receptor. *J Neurochem*, 2000, 74: 900-8
- [55] Ohta H, Utsumi T, Ozoe Y. B96Bom encodes a *Bombyx mori* tyramine receptor negatively coupled to adenylate cyclase. *Insect Mol Biol*, 2003, 12: 217-23
- [56] Ozoe Y, Ohta H, Nagai I, et al. Expression of a *Bombyx mori* tyramine receptor in HEK-293 cells and action of a formamidine insecticide [M]/Clark JM, Ohkawa H. New discoveries in agrochemicals. American Chemical Society: Washington DC, 2004: 183-90
- [57] Wu SF, Huang J, Ye GY. Molecular cloning and pharmacological characterisation of a tyramine receptor from the rice stem borer, *Chilo suppressalis* (Walker). *Pest Manag Sci*, 2013, 69: 126-34
- [58] Robb S, Cheek TR, Hannan FL, et al. Agonist-specific coupling of a cloned *Drosophila* octopamine/tyramine receptor to multiple second messenger systems. *EMBO J*, 1994, 13: 1325-30
- [59] Reale V, Hannan F, Midgley JM, et al. The expression of a cloned *Drosophila* octopamine/tyramine receptor in *Xenopus* oocytes. *Brain Res*, 1997, 769: 309-20
- [60] Enan EE. Molecular response of *Drosophila melanogaster* tyramine receptor cascade to plant essential oils. *Insect Biochem Mol Biol*, 2005, 35: 309-21
- [61] Nickischrosenegk EV, Krieger J, Kubick S, et al. Cloning of biogenic amine receptors from moths (*Bombyx mori* and *Heliothis virescens*). *Insect Biochem Mol Biol*, 1996, 26: 817-27
- [62] Broeck JV, Vulsteke V, Huybrechts RD, et al. Characterization of a cloned locust tyramine receptor cDNA by functional expression in permanently transformed *Drosophila* S2 cells. *J Neurochem*, 1995, 64: 2387-95
- [63] Poels J, Suner MM, Needham M, et al. Functional expression of a locust tyramine receptor in murine erythroleukaemia cells. *Insect Mol Biol*, 2001, 10: 541-8
- [64] Rotte C, Krach C, Balfanz S, et al. Molecular characterization and localization of the first tyramine receptor of the American cockroach (*Periplaneta americana*). *Neuroscience*, 2009, 162: 1120-33
- [65] Blenau W, Balfanz S, Baumann A. PeaTAR1B: characterization of a second type 1 tyramine receptor of the american cockroach, *Periplaneta americana*. *Int J Mol Sci*, 2017, 18: 2279
- [66] Ma H, Huang Q, Lai X, et al. Pharmacological properties of the type 1 tyramine receptor in the diamondback moth, *Plutella xylostella*. *Int J Mol Sci*, 2019, 20: E2953
- [67] Wu SF, Xu G, Ye GY. Characterization of a tyramine receptor type 2 from hemocytes of rice stem borer, *Chilo suppressalis*. *J Insect Physiol*, 2015, 75: 39-46
- [68] Braza MKE, Gazmen JDN, Yu ET, et al. Ligand-induced conformational dynamics of a tyramine receptor from *Sitophilus oryzae*. *Sci Rep*, 2019, 9: 16275
- [69] Ohta H, Utsumi T, Ozoe Y. Amino acid residues involved in interaction with tyramine in the *Bombyx mori* tyramine receptor. *Insect Mol Biol*, 2004, 13: 531-8
- [70] Blenau W, Baumann A. Molecular and pharmacological properties of insect biogenic amine receptors: lessons from *Drosophila melanogaster* and *Apis mellifera*. *Arch Insect Biochem*, 2001, 48: 13-38

- [71] Ma Z, Stork T, Bergles DE, et al. Neuromodulators signal through astrocytes to alter neural circuit activity and behavior. *Nature*, 2016, 539: 428-32
- [72] Avila FW, Bloch Qazi MC, Rubinstein CD, et al. A requirement for the neuromodulators octopamine and tyramine in *Drosophila melanogaster* female sperm storage. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109: 4562-7
- [73] Hana S, Lange AB. Octopamine and tyramine regulate the activity of reproductive visceral muscles in the adult female blood-feeding bug, *Rhodnius prolixus*. *J Exp Biol*, 2017, 220: jeb.156307
- [74] Hirashima A, Yamaji H, Yoshizawa T, et al. Effect of tyramine and stress on sex-pheromone production in the pre- and post-mating silkworm moth, *Bombyx mori*. *J Insect Physiol*, 2007, 53: 1242-9
- [75] Hirashima A. Regulation of bombykol production by tyramine and octopamine in *Bombyx mori*. *J Pestic Sci*, 2008, 33: 21-3
- [76] Blumenthal EM. Regulation of chloride permeability by endogenously produced tyramine in the *Drosophila* Malpighian tubule. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2003, 284: C718-28
- [77] Blumenthal EM. Modulation of tyramine signaling by osmolality in an insect secretory epithelium. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2005, 289: C1261-7
- [78] Ruka KA, Miller AP, Blumenthal EM. Inhibition of diuretic stimulation of an insect secretory epithelium by a cGMP-dependent protein kinase. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2013, 304: F1210-6
- [79] Cabrero P, Terhaz S, Romero MF, et al. Chloride channels in stellate cells are essential for uniquely high secretion rates in neuropeptide stimulated *Drosophila* diuresis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111: 14301-6
- [80] Cabrero P, Richmond L, Nitabach M, et al. A biogenic amine and a neuropeptide act identically: tyramine signals through calcium in *Drosophila* tubule stellate cells. *P Roy Soc Lond B Biol*, 2013, 280: 20122943
- [81] Sasaki K, Nagao T. Brain tyramine and reproductive states of workers in honeybees. *J Insect Physiol*, 2002, 48: 1075-85
- [82] Sasaki K, Harano KI. Potential effects of tyramine on the transition to reproductive workers in honeybees (*Apis mellifera* L.). *Physiol Entomol*, 2007, 32: 194-8
- [83] Matsuyama S, Nagao T, Sasaki K. Consumption of tyrosine in royal jelly increases brain levels of dopamine and tyramine and promotes transition from normal to reproductive workers in queenless honey bee colonies. *Gen Comp Endocr*, 2015, 211: 1-8
- [84] Salomon M, Malka O, Meer RK. The role of tyramine and octopamine in the regulation of reproduction in queenless worker honeybees. *Naturwissenschaften*, 2012, 99: 123-31
- [85] Ma ZY, Guo XJ, Kang L. Octopamine and tyramine signaling in locusts: relevance to olfactory decision-making[M]//Farooqui T, Farooqui AA. Trace amines and neurological disorders: potential mechanisms and risk factors. Oxford: Academic Press, 2016: 221-34
- [86] Scheiner R, Pluckhahn S, Oney B, et al. Behavioural pharmacology of octopamine, tyramine and dopamine in honeybees. *Behav Brain Res*, 2002, 136: 545-53
- [87] Scheiner R, Reim T, Søvik E, et al. Learning, gustatory responsiveness and tyramine differences across nurse and forager honeybees. *J Exp Biol*, 2017, 220: 1443-50
- [88] Scheiner R, Entler BV, Barron AB, et al. The effects of fat body tyramine level on gustatory responsiveness of honeybees (*Apis mellifera*) differ between behavioral castes. *Front Syst Neurosci*, 2017, 11: 55
- [89] Scheiner R, Kulikovskaja L, Thamm M. The honey bee tyramine receptor AmTYR1 and division of foraging labor. *J Exp Biol*, 2014, 217: 1215-7
- [90] 金曠, 王玮文, 孟庆轩, 等. 不同发育阶段社会隔离对成年大鼠潜伏抑制的影响. *北京大学学报(自然科学版)*, 2009, 45: 350-4
- [91] Cook CN, Mosqueiro T, Brent CS, et al. Individual differences in learning and biogenic amine levels influence the behavioural division between foraging honeybee scouts and recruits. *J Anim Ecol*, 2018, 88: 236-46
- [92] Chandra SBC, Hosier JS, Smith BH. Heritable variation for latent inhibition and its correlation with reversal learning in honeybees (*Apis mellifera*). *J Comp Psychol*, 2000, 114: 86-97
- [93] Sudhakaran IP, Holohan EE, Osman S, et al. Plasticity of recurrent inhibition in the *Drosophila* antennal lobe. *J Neurosci*, 2012, 32: 7225-31
- [94] Kutsukake M, Komatsu A, Yamamoto D, et al. A tyramine receptor gene mutation causes a defective olfactory behavior in *Drosophila melanogaster*. *Gene*, 2000, 245: 31-42
- [95] Fussneckera BL, Smitha BH, Mustard JA. Octopamine and tyramine influence the behavioral profile of locomotor activity in the honeybee (*Apis mellifera*). *J Insect Physiol*, 2006, 52: 1083-92
- [96] Schützler N, Girwert C, Hügli I, et al. Tyramine action on motoneuron excitability and adaptable tyramine/octopamine ratios adjust *Drosophila* locomotion to nutritional state. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, 116: 3805-10
- [97] Saraswati S, Fox LE, Soll DR, et al. Tyramine and octopamine have opposite effects on the locomotion of *Drosophila* larvae. *J Neurobiol*, 2004, 58: 425-41
- [98] Mannino G, Abdi G, Maffei ME, et al. Origanum vulgare terpenoids modulate *Myrmica scabrinodis* brain biogenic amines and ant behaviour. *PLoS One*, 2018, 13: e0209047
- [99] Branicky R, Schafer WR. Tyramine: a new receptor and a new role at the synapse. *Neuron*, 2009, 62: 458-60
- [100] Pirri JK, McPherson AD, Donnelly JL, et al. A tyramine-gated chloride channel coordinates distinct motor programs of a *Caenorhabditis elegans* escape response. *Neuron*, 2009, 62: 526-38
- [101] Diesner M, Neupert S. Quantification of biogenic amines from individual GFP-labeled *Drosophila* cells by MALDI-TOF mass spectrometry. *Anal Chem*, 2018, 90: 8035-43
- [102] Gross AD, Temeyer KB, Day TA, et al. Interaction of plant essential oil terpenoids with the southern cattle tick tyramine receptor: a potential biopesticide target. *Chem Biol Interact*, 2017, 263: 1-6