昆虫γ-氨基丁酸转运蛋白的研究进展

张一弛[1] 朱彬洲[2] 鲍 建[1] 汪 莹[1] 唐 涛[3] 赵春青[1*]

（1. 南京农业大学植物保护学院，南京 211800；2. 山东滨农科技有限公司，滨州 256600；
3. 湖南农业科学研究院植物保护研究所，长沙 410125）

摘要：γ-氨基丁酸（gamma-aminobutyric acid，GABA）是昆虫神经系统中主要的一种抑制性神经递质，其通过与GABA受体结合来传递细胞间抑制性神经信号。而GABA转运蛋白（GABA transporter，GAT）对GABA起着重要的调控作用。昆虫中GAT包括质膜GAT（plasma membrane GABA transporter，pmGAT）和囊泡GAT（vesicular GABA transporter，vGAT），这两种类型的GAT广泛分布于昆虫中枢神经系统中。pmGAT位于细胞质膜上，负责再摄取突触间隙的GABA；vGAT位于前突触内囊泡膜上，负责将胞质内GABA贮存于囊泡中以备释放。该文综述了近年来昆虫中pmGAT和vGAT的研究进展，重点围绕其分子结构、系统进化、空间分布、时空表达特征以及生理功能等方面进行阐述，为深入了解GABA能神经传递的分子基础及开发新型害虫防控靶标提供参考。

关键词：昆虫；γ-氨基丁酸；转运蛋白；质膜GAT；囊泡GAT

Research progress on γ-aminobutyric acid transporters in insect

Zhang Yichi[1] Zhu Binzhou[2] Bao Jian[1] Wang Ying[1] Tang Tao[3] Zhao Chunqing[1*]

（1. College of Plant Protection, Nanjing Agricultural University, Nanjing 211800, Jiangsu Province, China;
2. Shandong Binnong Technology Co., Ltd., Binzhou 256600, Shandong Province, China;
3. Institute of Plant Protection, Hunan Academy of Agricultural Sciences,
Changsha 410125, Hunan Province, China）

Abstract: Gamma-aminobutyric acid (GABA) is the primary inhibitory neurotransmitter in the insect nervous system, mediating inhibitory synaptic transmission through binding to GABA receptors. GABA transporters (GATs) play essential roles in regulating GABAergic neurotransmission. In insects, GATs include plasma membrane GABA transporters (pmGATs) and vesicular GABA transporters (vGATs), of which are widely distributed in the central nervous system. pmGATs are located to the plasma membrane and are responsible for the reuptake of GABA from the synaptic cleft, whereas vGATs are located to synaptic vesicle membranes within presynaptic terminals and mediate the uptake of cytoplasmic GABA into synaptic vesicles for subsequent release. This review summarizes recent advances in the study of insect pmGATs and vGATs, with emphasis on their molecular structures, phylogenetic relationships, spatial distribution, spatiotemporal expression patterns, and physiological functions. It aims to provide a reference for understanding the molecular basis of GABAergic neurotransmission and for identifying potential molecular targets for the development of novel pest control strategies.

Key words: insect; γ-aminobutyric acid; transporter; plasma membrane GABA transporter; vesicular GABA transporter

---

基金项目：西藏自治区科技计划项目（XZ202601ZY0034），2024年中国科协青年人才托举工程博士生专项计划项目（STID156-O-210-0000392-3），
江苏省研究生科研与实践创新计划项目（KYCX25_0984）

* 通信作者（Author for correspondence），E-mail：zcq@njau.edu.cn

收稿日期：2026-01-07

γ-氨基丁酸(gamma-aminobutyric acid,GABA)是昆虫神经系统中主要的抑制性神经递质,其通过与GABA受体结合来传递细胞间抑制性神经信号(Casida & Durkin,2015)。在抑制性神经信号的传递过程中,GABA的分泌和回收均需要GABA转运蛋白(GABA transporter,GAT)来完成。因此,GAT对GABA起着重要的调控作用。哺乳动物和昆虫均具有两类GAT,分别为质膜GABA转运蛋白(plasma membrane GABA transporter,pmGAT)和囊泡GABA转运蛋白(vesicular GABA transporter,vGAT)。vGAT位于突触前神经元的分泌型囊泡上,负责GABA的贮存和胞外分泌(Fei et al.,2010)。当GABA从突触前膜释放至突触间隙后,pmGAT通过主动转运将多余GABA清除与回收,从而终止GABA的抑制性信号作用(Kanner,2006)。在这多余GABA的清除过程中,哺乳动物采用神经元与星形胶质细胞协同分工的"双系统"进行回收,而昆虫则只由星形胶质细胞上的pmGAT进行回收。目前,关于哺乳动物GAT的研究进展已有相关报道(胡佳华等,2003),然而关于昆虫GAT的研究进展尚无报道。本研究将从昆虫GAT类型、结构、功能以及靶向昆虫GAT化合物等方面进行梳理总结,以期为了解GABA能神经传递的分子基础提供依据,为开发新型害虫防控靶标提供新视角。

1 昆虫中GAT的类型

1.1 昆虫中pmGAT

哺乳动物中编码pmGAT的基因有4种,分别为*pmGAT-1*、*pmGAT-2*、*pmGAT-3* 和 *pmGAT-4*/*BGT-1*,而昆虫中pmGAT均由单基因编码(表1)。昆虫的pmGAT与哺乳动物的pmGAT-1同源性最高(Martin & Krantz,2014),在氨基酸序列上与大鼠*Rattus norvegicus*的RnpmGAT-1的相似度为54%~86%(Mbungu et al.,1995;Neckameyer & Cooper,1998;Gao et al.,1999)。同目昆虫的pmGAT相似度最高,按目成簇。昆虫的pmGAT与哺乳动物的pmGAT并未聚为同一进化分支(图1),说明昆虫与哺乳动物的pmGAT在结构与生理功能上可能存在物种特异性,这为开发靶向害虫的高选择性pmGAT抑制剂提供了理论基础。

表1 GAT的类别和命名

Table 1 Type and nomenclature of GAT

物种 Species	质膜GAT Plasma membrane GAT (pmGAT)	囊泡GAT Vesicular GAT (vGAT)	参考文献 Reference
小鼠 *Mus musculus*	MmpmGAT-1, MmpmGAT-2, MmpmGAT-3, MmpmGAT-4	MmVIAAT	Łuszczki et al., 2003; 2009; Liu et al., 2007
大鼠 *Rattus norvegicus*	RnpmGAT-1, RnpmGAT-2, RnpmGAT-3, RnBGT-1	RnvGAT	Soudijn & van Wijngaarden, 2000; Hu & Quick, 2008; Madsen et al., 2009
人 *Homo sapiens*	HspmGAT-1, HspmGAT-2, HspmGAT-3, HsBGT-1	HsvGAT	Nelson et al., 1990; 胡佳华等, 2003; Sałat & Kulig, 2011; 田恬等,2025
黑腹果蝇 *Drosophila melanogaster*	DmpmGAT	DmvGAT	Nelson et al., 1990; Hu et al., 2003; Sałat & Kulig, 2011; Tian et al., 2025 Neckameyer & Cooper, 1998; Martin & Krantz, 2014
家蚕 *Bombyx mori*	BmpmGAT	BmvGAT	Tsuchiya et al., 2021; Liu et al., 2025

BGT:甜菜碱/GABA转运蛋白;VIAAT:囊泡抑制性氨基酸转运蛋白。BGT: Betaine/GABA transporter; VIAAT: vesicular inhibitory amino acid transporter.

1.2 昆虫中vGAT

昆虫和哺乳动物中vGAT均为单基因编码(表1)。黑腹果蝇*Drosophila melanogaster*中DmvGAT与人中HsvGAT具有44%的同源性(Fei et al.,2010)。黑腹果蝇和其他昆虫(基因组或转录组预测得到)的vGAT与哺乳动物的vGAT并不位于同一进化分支(图2),表明昆虫与哺乳动物的vGAT在结构与生理功能上也存在物种特异性,这一点与pmGAT一致。

2 昆虫中GAT的结构

2.1 昆虫中pmGAT的结构

1995年,Mbungu et al.(1995)首次在烟草天蛾*Manduca sexta*中鉴定到*MspmGAT*,这也是第1个从昆虫中克隆的GAT基因。随后,Neckameyer & Cooper(1998)和Gao et al.(1999)分别在黑腹果蝇和粉纹夜蛾*Trichoplusia ni*中相继克隆到*DmpmGAT*

和 *TnpmGAT* 基因。Neckameyer & Cooper（1998）通过唾液腺染色体原位杂交试验发现，黑腹果蝇 *DmpmGAT* 位于第 4 号染色体的 102BC 区域附近，这与后续的全基因组测序位置一致。昆虫的 pmGAT 包含 547~671 个氨基酸残基。例如，黑腹果蝇 DmpmGAT 具有 12 个跨膜区，N 端和 C 端均位于胞内，属于 III 型膜蛋白（Gao et al., 1999; Thimgan et al., 2006）；DmpmGAT 共有 3 个糖基化位点，其中两个位于第 3 和第 4 跨膜区之间的胞外环上，1 个位于第 5 和第 6 跨膜区之间的胞外环上。

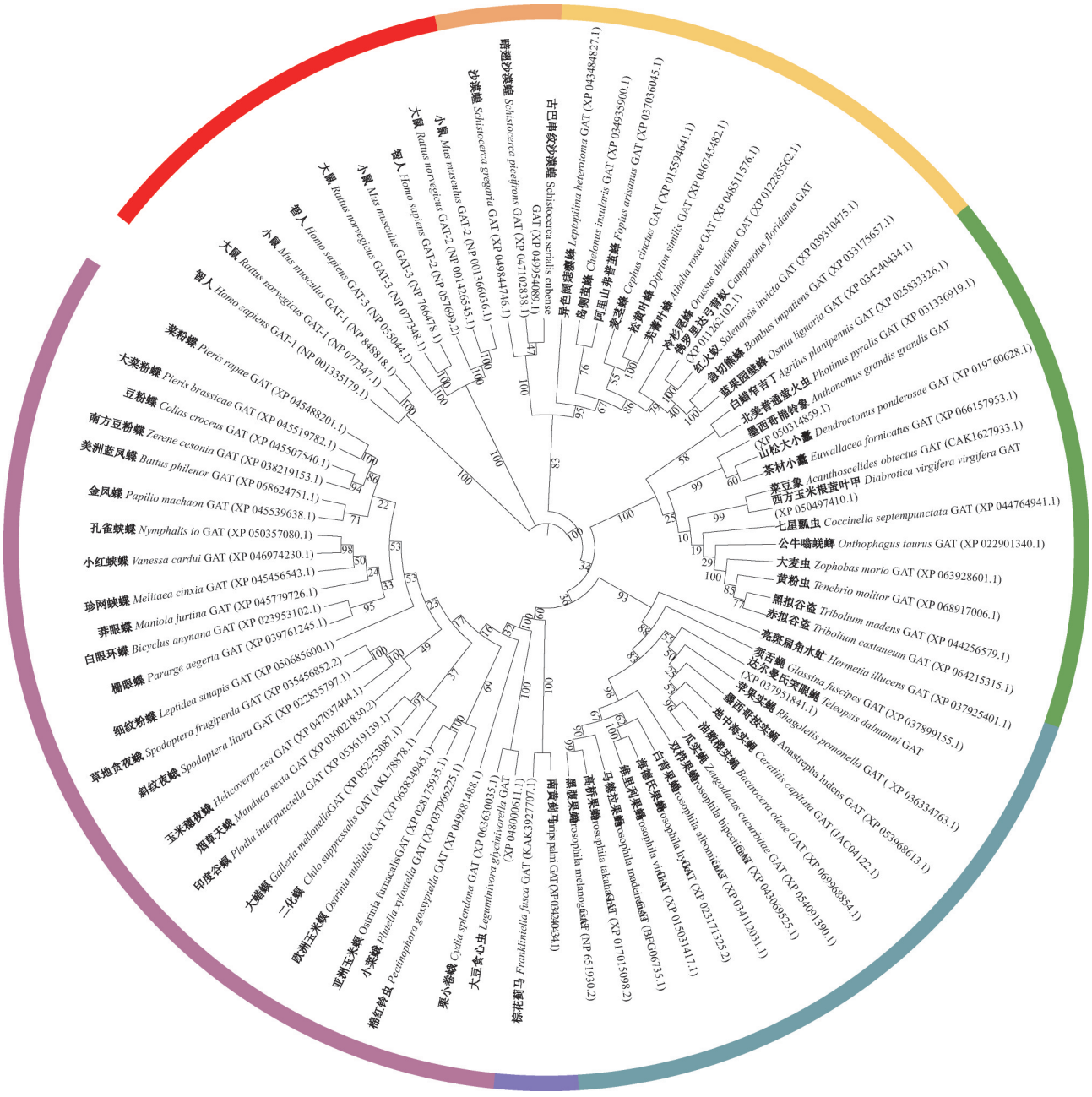


图 1　基于氨基酸序列采用邻接法构建不同目昆虫中 pmGAT 的系统发育树

Fig. 1　Neighbor-joining phylogenetic tree of insect pmGAT proteins based on amino acid sequences

2.2　昆虫中 vGAT 的结构

目前，在昆虫中仅有黑腹果蝇的 *vGAT* 基因功能被研究。与哺乳动物相同，黑腹果蝇中 DmvGAT 由单个基因编码（McIntire et al., 1997; Sagné et al., 1997）。黑腹果蝇中 DmvGAT 包含 556 个氨基酸残基，具有 11 个跨膜区，N 端位于膜内，C 端位于膜外，属于溶质载体 32 蛋白家族（solute carrier family 32, SLC32）。黑腹果蝇中 DmvGAT 共有 2 个预测的糖基化位点，分别位于第 1 跨膜区及第 7 和第 8 跨膜区之间的胞外环上。



图2 基于氨基酸序列采用邻接法构建不同目昆虫vGAT的系统发育树

Fig. 2 Neighbor-joining phylogenetic tree of insect vGAT proteins based on amino acid sequences

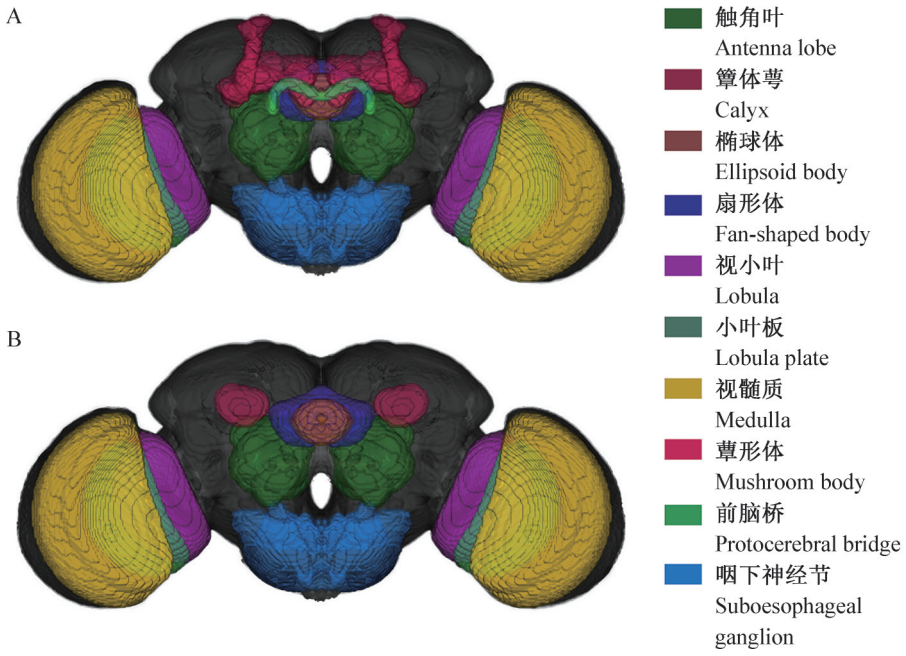
3 昆虫中GAT的分布与时空表达

3.1 昆虫中pmGAT的分布与时空表达

Neckameyer & Cooper.（1998）使用大鼠中RnpmGAT-1、RnpmGAT-2和RnpmGAT-3的抗体探究DmpmGAT在黑腹果蝇卵、幼虫和成虫中的分布情况，但这3种抗体呈现出3种不同的标记结果，因此无法用该方法测定DmpmGAT在黑腹果蝇体内的分布情况。而原位杂交结果表明*DmpmGAT*主要在黑腹果蝇的中枢神经系统中表达（Thimgan et al.，2006）。DmpmGAT主要分布于黑腹果蝇中枢神经系统的中央脑区、视叶、咽下神经节和腹神经索（图3-A）（Thimgan et al.，2006；Muthukumar et al.，2014）。与黑腹果蝇相似，Northern杂交结果表明*TnpmGAT*主要在粉纹夜蛾幼虫中枢神经系统中表达（Gao et al.，1999）。Umesh & Gill（2002）则首次合成了烟草天蛾MspmGAT的多克隆抗体，并利用免疫标记技术表明MspmGAT在烟草天蛾卵、幼虫和成虫的中枢神经系统中均有分布。MspmGAT在烟草天蛾成虫中枢神经系统中的分布特征与黑腹果蝇较一致，除

中央脑区、视叶、咽下神经节和腹神经索区域外，在侧前脑也有表达(Umesh & Gill，2002)。

*pmGAT*在哺乳动物的神经元与神经胶质细胞中均有表达(Conti et al.，1998；Takayama & Inoue，2005；Cho et al.，2022)。早期的原位杂交结果表明，*pmGAT*在黑腹果蝇和烟草天蛾成虫中枢神经系统的神经胶质细胞中表达，但无法明确其是否在胶质细胞中表达(Thimgan et al.，2006；Oland et al.，2010)。直至2014年，Muthukumar et al.(2014)和Stork et al.(2014)采用GAL4/UAS(galactose-responsive transcription factor 4/upstream activating sequence)基因表达调控系统利用DmpmGAT的多克隆抗体测得*DmpmGAT*在黑腹果蝇卵、幼虫、蛹和成虫星形胶质细胞的细胞膜上均有表达。*pmGAT*在烟草天蛾触角叶中表达的位置随发育阶段的变化而变化，其中在幼虫早期发育阶段，*MspmGAT*只在神经元中表达，到了成虫阶段，*MspmGAT*只在神经胶质细胞中表达(Oland et al.，2010)。在家蚕*Bombyx mori*蛹中期和成虫期，其脑中*BmpmGAT*的表达量显著高于其他发育阶段，且*BmpmGAT*的表达量从蛹中期至性成熟阶段呈上升趋势(Tang et al.，2016)。类似地，黑腹果蝇脑中*DmpmGAT*的表达量在蛹期的中后阶段开始逐渐升高，在化蛹后第3.5天达到最高值(Muthukumar et al.，2014)。



彩色部分为已知分布区域，灰色部分为尚未报道分布的区域。Colored areas indicate the known distribution, whereas gray areas indicate regions where expression has not been reported.

图3　DmpmGAT(A)和DmvGAT(B)在黑腹果蝇成虫脑中的分布

Fig. 3　Distribution of DmpmGAT (A) and DmvGAT (B) in the adult brain of *Drosophila melanogaster*

3.2　昆虫中vGAT的分布与空间表达

黑腹果蝇中DmvGAT主要分布在中枢神经系统中(Romero-Calderón et al.，2007)。抗血清免疫标记结果表明DmvGAT分布在黑腹果蝇成虫脑的视叶、咽下神经节和一部分中央脑区中(Enell et al.，2007)，其中在中央脑区主要分布在蕈形体萼、触角叶的嗅小球、椭球体和扇形体中(图3-B)。抗体免疫标记结果再次验证DmvGAT分布在黑腹果蝇成虫脑部，与上述结果基本一致，同时明确DmvGAT主要分布在视叶区域髓质、小叶和小叶板的切线神经纤维中(Schäfer & Bicker，1986；Sinakevitch & Strausfeld，2004；Fei et al.，2010)。DmvGAT在视叶中神经元的分布具有特异性。例如，黑腹果蝇中枢神经系统的形态学分析结果显示，在视叶板层部分，DmvGAT可能分布在C2和C3神经元中(Enell et al.，2007；Kolodziejczyk et al.，2008)，在髓质的外层，DmvGAT则可能分布在跨髓细胞中(Sinakevitch & Strausfeld，2004；Fei et al.，2010)；Pankova & Borst(2016)通过转录组分析与免疫标记试验发现，DmvGAT在黑腹果蝇视叶区域的小叶板附近以及具有探测视觉运动功能的T4/T5神经元中也有分布。

4 昆虫中GAT的生理功能

4.1 昆虫中pmGAT的功能

4.1.1 pmGAT对昆虫GABA的转运功能

异源表达和转运试验结果显示，重组的昆虫pmGAT也能转运GABA，且在转运过程中表现出高亲和性与可饱和性，表明pmGAT以溶质载体的形式发挥转运作用（Bermudez et al.，1988；Mbungu et al.，1995；Gao et al.，1999）。和哺乳动物一样，昆虫中pmGAT对GABA的转运具有离子浓度依赖性，即胞外的Na^+和Cl^-的浓度变化均会影响其转运，其中Na^+浓度为主导因素。当Na^+被其他阳离子替换后，pmGAT对GABA的转运几乎被完全抑制（Mbungu et al.，1995；Gao et al.，1999；Leal & Neckameyer，2002）。

4.1.2 pmGAT对昆虫运动的影响

内源*pmGAT*的表达水平会影响黑腹果蝇的运动能力。例如，RNA干扰*DmpmGAT*表达后，黑腹果蝇幼虫和成虫均表现出运动协调性下降、爬行速度降低等缺陷（Stork et al.，2014）；而当黑腹果蝇中过表达*DmpmGAT*后，其攀爬能力下降的表型消失（Mazaud et al.，2019）。哺乳动物pmGAT抑制剂DL-2，4-二氨基丁酸（2，4-diaminobutyric acid，DABA）或3-哌啶甲酸处理后，黑腹果蝇幼虫和成虫行为上均会出现一系列的缺陷，其中幼虫表现为体壁收缩能力和口器伸缩能力下降，身体失衡以及对机械刺激的敏感性降低（Neckameyer & Cooper，1998；Leal et al.，2004）；成虫则表现为爬行能力下降，负向地性减弱（Leal & Neckameyer，2002）。而黑腹果蝇幼虫和成虫的这些行为缺陷均可通过摄入GABA受体拮抗剂荷包牡丹碱或木防己苦毒素来消除，因此，这些缺陷可能是由过量的GABA能神经传递所致（Leal & Neckameyer，2002；Leal et al.，2004）。

4.1.3 pmGAT对昆虫发育的影响

*DmpmGAT*对黑腹果蝇生长发育至关重要。敲除*DmpmGAT*会导致黑腹果蝇在卵期死亡，采用GAL4/UAS系统在*DmpmGAT*敲除纯合突变体中回补表达*DmpmGAT*后，黑腹果蝇可正常发育至成虫（Stork et al.，2014）。滞育是昆虫适应环境变化的一种重要手段，且具有母体效应，即雌性亲本生长环境的温度决定了其子代是否在卵期发生滞育。*pmGAT*在二化性家蚕品系的滞育过程中扮演着重要角色（Shiomi et al.，2015）。当雌性家蚕发育至蛹中期时，如果温度为25 ℃，其脑–咽下神经节复合体中*BmpmGAT*的表达量增加，从而促进滞育激素向血淋巴中释放，而此时正在发育中的卵巢对滞育激素较敏感，导致子代几乎全部在卵期滞育；如果温度为15 ℃，脑–咽下神经节复合体中*BmpmGAT*表达量显著降低，导致子代几乎不发生滞育（Tsuchiya et al.，2021）。

4.1.4 pmGAT对昆虫癫痫和睡眠的影响

机械刺激或热激后黑腹果蝇会出现明显的癫痫症状（Byers et al.，2021；Mituzaite et al.，2021；Fischer et al.，2022），因此黑腹果蝇是探索人类癫痫致病分子机制的理想模式生物（Ghosh et al.，2018；Yap et al.，2021；Manivannan et al.，2022）。黑腹果蝇中*DmpmGAT*对癫痫症状有重要的调控作用。例如，当黑腹果蝇成虫中枢神经系统中*DmpmGAT*表达量降低后，机械刺激诱导的癫痫症状减轻，从发作到恢复到正常状态所需的时间显著缩短（Muthukumar et al.，2014）；当黑腹果蝇成虫中枢神经系统的星形胶质细胞中过表达*DmpmGAT*则可减轻热激诱导的癫痫症状（Mazaud et al.，2019）；黑腹果蝇DmpmGAT的第288位氨基酸由丙氨酸突变为缬氨酸后可能会导致其功能受损，热激诱导后过表达突变型*DmpmGAT*的黑腹果蝇更容易出现癫痫症状（Kasture et al.，2022）。人类癫痫与HspmGAT-1的点突变有密切关联。在已报道的60种因HspmGAT-1点突变而引发的神经系统发育疾病中，有46种会引发癫痫（Fischer et al.，2022）。大部分与癫痫相关的HspmGAT-1点突变会导致蛋白质折叠错误，进而定位在错误的亚细胞位置上，最终导致GABA转运功能丧失（Kasture et al.，2022）。目前，关于HspmGAT-1突变的活体研究仅限于A288V位点。不过规律成簇的间隔短回文重复序列及其相关蛋白9（clustered regularly interspaced short palindromic repeat/CRISPR-associated protein 9，CRISPR/Cas9）技术为其在黑腹果蝇中功能研究提供了极大便利（Somers et al.，2015；Douris et al.，2016；Huang et al.，2020）。通过CRISPR/Cas9技术基因编辑手段向黑腹果蝇DmpmGAT中引入与HspmGAT-1同源的点突变，可以更直接、深入地探究pmGAT的结构与功能关系及其在癫痫致病机制中的作用。

癫痫与睡眠之间有密切联系，部分癫痫患者的症状只在睡眠时发作，同时睡眠不足会导致癫痫发作频率增加（Minecan et al.，2002；van Golde et al.，2011；Halász et al.，2019）。DmpmGAT在黑腹果蝇睡眠中也扮演着重要角色。例如，星形胶质细胞中pmGAT可通过调控节律神经元中的GABA信号通

路来影响黑腹果蝇睡眠（Chaturvedi et al.，2022）。与野生型黑腹果蝇相比，黑腹果蝇中DmpmGAT的N端截短的纯合突变体睡眠时间显著延长，睡眠深度显著提高；同时更剧烈的机械刺激才能使该纯合突变体从睡眠中醒来，且其醒来后，该纯合突变体重新进入睡眠所需的时间显著减少（Chaturvedi et al.，2022）。但该纯合突变体与DmpmGAT缺失型等位基因无法互补，因此被认为是DmpmGAT的亚效等位基因突变，仅保留了部分DmpmGAT的功能。

4.2 昆虫中vGAT的功能

4.2.1 vGAT对昆虫行为的影响

雄性黑腹果蝇间的打斗行为受环境、经验和内在分子机制的共同调控。在黑腹果蝇个体具备性经验的前提下，GABA能神经传递对雄性的打斗行为有重要的调控作用（Yuan et al.，2014）。例如，从d5-HT1B$^+$神经元突触前膜释放的GABA可以抑制这种打斗行为；而抑制d5-HT1B$^+$神经元中*DmvGAT*表达会激发雄性之间的打斗行为（Yuan et al.，2014）。黑腹果蝇中*mahogany*基因（GenBank登录号CG13646）编码的蛋白与DmvGAT同属SLC32蛋白家族（Gasnier，2004；Chowdhury et al.，2017）。值得注意的是，*mahogany*编码的蛋白可能也作为vGAT参与GABA的贮存与胞外分泌过程。*mahogany*表达下调后，雄性黑腹果蝇的打斗行为也被激发，变得更好斗，且攻击能力更强（Chowdhury et al.，2017）。

此外，GABA能信号通路在黑腹果蝇的视觉侦测过程中起重要作用。例如，当*DmvGAT*表达量降低后，黑腹果蝇成虫对视野中目标物体的定位能力显著下降（Fei et al.，2010）。

4.2.2 vGAT对昆虫发育的影响

vGAT在黑腹果蝇的生长发育过程中扮演着重要角色。在杂合状态下*DmvGAT*的突变体可以正常生长发育，但其纯合突变体在卵期死亡。使用GAL4/UAS系统在纯合突变体中对*DmvGAT*进行回补表达后，黑腹果蝇则可以正常成长并羽化（Fei et al.，2010）。未来可从神经解剖学、神经生理学等角度深入解析vGAT在昆虫发育过程中的作用。

5 昆虫中GAT的药理学功能

5.1 靶向GAT的化合物研究

到目前为止，已开发了多种靶向哺乳动物pmGAT或vGAT的抑制剂/化合物。其中pmGAT的抑制剂包括去甲槟榔次碱（Mbungu et al.，1995）、2-氨基环己甲酸（Gao et al.，1999）、3-哌啶甲酸（Leal & Neckameyer，2002）、DABA（Gao et al.，1999）、SKF-89976-A（Zafar & Jabeen，2020）、噻加宾（Madsen et al.，2011）、EF1502（Madsen et al.，2011）和NO-711（Xu et al.，2014）等；vGAT的抑制剂包括Bafilomycin A1（Harada et al.，1996）和Concanamycin A（Huss et al.，2002）等。pmGAT-1是重要的抗癫痫靶点，噻加宾通过阻断pmGAT-1功能来抑制突触间隙中GABA的清除，进而减少神经冲动，最终减轻癫痫症状（Madsen et al.，2009；Fischer et al.，2022；Zhu et al.，2023）。Zhu et al.（2023）通过冷冻电镜解析无底物、结合内源底物GABA、竞争性抑制剂3-哌啶甲酸和非竞争性抑制剂噻加宾4种不同状态下pmGAT-1的三维结构，发现氨基酸残基G65和Y140在HspmGAT-1与底物和抑制剂互作中发挥着重要作用，从而揭示了噻加宾对HspmGAT-1的抑制机制。1997年噻加宾就被批准作为辅助药物用于治疗癫痫（Madsen et al.，2011）。目前，关于靶向昆虫pmGAT或vGAT的抑制剂未见报道。

5.2 化合物对昆虫pmGAT功能的影响

昆虫中pmGAT的某些药理学特性与哺乳动物pmGAT相似。例如，抑制剂DABA在体外也可有效抑制昆虫pmGAT对GABA的转运（Mbungu et al.，1995；Gao et al.，1999；Leal & Neckameyer，2002）。但鳞翅目昆虫中pmGAT的某些药理学特性很独特，与哺乳动物pmGAT不同。例如，烟草天蛾MspmGAT和粉纹夜蛾TnpmGAT在体外对哺乳动物pmGAT抑制剂DABA敏感，但去甲槟榔次碱、2-氨基环己甲酸和3-哌啶甲酸在体外却不能抑制MspmGAT和TnpmGAT对GABA的转运。高浓度（1 000 μmol/L）3-哌啶甲酸在体外对MspmGAT和TnpmGAT也仅表现出微弱的抑制作用（Mbungu et al.，1995；Gao et al.，1999；Martin & Krantz，2014）。上述研究表明鳞翅目昆虫中pmGAT有望成为选择性杀虫剂的靶标（Gao et al.，1999）。

6 展望

现有研究已明确昆虫GAT主要包括pmGAT与vGAT，二者在结构、分布与功能上高度分化，且进化上表现出显著的物种特异性。pmGAT主要介导GABA的再摄取，参与运动、滞育、睡眠及癫痫等多种生理过程的调控；vGAT则负责GABA的贮存与释放，在视觉处理、社会行为及发育中发挥着关键作用。药理学分析显示，昆虫中GAT尤其是鳞翅目中pmGAT具有不同于哺乳动物pmGAT的药理学特

性,具备开发为选择性杀虫剂靶标的潜力(侯学文等,2001)。但关于昆虫GAT的大多数功能研究尚集中于黑腹果蝇等模式昆虫,关于农业害虫的研究仍非常薄弱;关于vGAT的研究明显滞后于pmGAT,其在昆虫视觉及复杂社会行为中的具体调控网络尚不清晰;pmGAT在神经系统疾病模型中的机制有待深入。未来应在跨物种比较基础上,结合结构生物学、基因编辑与神经行为学技术,重点阐释GAT在害虫生长发育、视觉导航及神经调控中的作用(陈敏等,2015;边磊和陈宗懋,2025),并着力发掘其作为绿色防控靶标的潜在价值。

参 考 文 献(References)

Bermudez I, Botham RP, Beadle DJ, 1988. High- and low-affinity uptake of amino acid transmitters in cultured neurones and muscle cells of the cockroach, *Periplaneta americana*[J]. Insect Biochemistry, 18(3): 249–262

Bian L, Chen ZM, 2025. Research and development of physical control technologies for tea pests and future prospects[J]. Journal of Plant Protection, 52(5): 1045–1056 (in Chinese) [边磊, 陈宗懋, 2025. 茶树害虫物理防控技术的研发与展望[J]. 植物保护学报, 52(5): 1045–1056]

Byers N, Hahm ET, Tsunoda S, 2021. Slo2/K_{Na} channels in *Drosophila* protect against spontaneous and induced seizure-like behavior associated with an increased persistent Na^+ current[J]. The Journal of Neuroscience, 41(43): 9047–9063

Casida JE, Durkin KA, 2015. Novel GABA receptor pesticide targets[J]. Pesticide Biochemistry and Physiology, 121: 22–30

Chaturvedi R, Stork T, Yuan CY, Freeman MR, Emery P, 2022. Astrocytic GABA transporter controls sleep by modulating GABAergic signaling in *Drosophila* circadian neurons[J]. Current Biology, 32(9): 1895–1908

Chen M, Wang D, Shen J, 2015. Strategies and progress in genetic control of insect pests[J]. Journal of Plant Protection, 42(1): 1–9 (in Chinese) [陈敏, 王丹, 沈杰, 2015. 害虫遗传学控制策略与进展[J]. 植物保护学报, 42(1): 1–9]

Cho FS, Vainchtein ID, Voskobiynyk Y, Morningstar AR, Aparicio F, Higashikubo B, Ciesielska A, Broekaart DWM, Anink JJ, van Vliet EA, et al., 2022. Enhancing GAT-3 in thalamic astrocytes promotes resilience to brain injury in rodents[J]. Science Translational Medicine, 14(652): eabj4310

Chowdhury B, Chan YB, Kravitz EA, 2017. Putative transmembrane transporter modulates higher-level aggression in *Drosophila*[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 114(9): 2373–2378

Conti F, Melone M, de Biasi S, Minelli A, Brecha NC, Ducati A, 1998. Neuronal and glial localization of GAT-1, a high-affinity gamma-aminobutyric acid plasma membrane transporter, in human cerebral cortex: with a note on its distribution in monkey cortex[J]. Journal of Comparative Neurology, 396(1): 51–63

Douris V, Steinbach D, Panteleri R, Livadaras I, Pickett JA, van Leeuwen T, Nauen R, Vontas J, 2016. Resistance mutation conserved between insects and mites unravels the benzoylurea insecticide mode of action on chitin biosynthesis[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 113(51): 14692-14697

Enell L, Hamasaka Y, Kolodziejczyk A, Nässel DR, 2007. Gamma-Aminobutyric acid (GABA) signaling components in *Drosophila*: immunocytochemical localization of GABA (B) receptors in relation to the GABA (A) receptor subunit RDL and a vesicular GABA transporter[J]. Journal of Comparative Neurology, 505(1): 18–31

Fei H, Chow DM, Chen A, Romero-Calderón R, Ong WS, Ackerson LC, Maidment NT, Simpson JH, Frye MA, Krantz DE, 2010. Mutation of the *Drosophila* vesicular GABA transporter disrupts visual figure detection[J]. Journal of Experimental Biology, 213 (Pt10): 1717–1730

Fischer FP, Kasture AS, Hummel T, Sucic S, 2022. Molecular and clinical repercussions of GABA transporter 1 variants gone amiss: links to epilepsy and developmental spectrum disorders[J]. Frontiers in Molecular Biosciences, 9: 834498

Gao XJ, McLean H, Caveney S, Donly C, 1999. Molecular cloning and functional characterization of a gaba transporter from the CNS of the cabbage looper, *Trichoplusia ni*[J]. Insect Biochemistry and Molecular Biology, 29(7): 609–623

Gasnier B, 2004. The SLC32 transporter, a key protein for the synaptic release of inhibitory amino acids[J]. Pflügers Archiv, 447(5): 756–759

Ghosh SG, Becker K, Huang H, Dixon-Salazar T, Chai GL, Salpietro V, Al-Gazali L, Waisfisz Q, Wang HC, Vaux KK, et al., 2018. Biallelic mutations in ADPRHL2, encoding ADP-ribosylhydrolase 3, lead to a degenerative pediatric stress-induced epileptic *Ataxia* syndrome[J]. The American Journal of Human Genetics, 103(3): 431–439

Halász P, Bódizs R, Ujma PP, Fabó D, Szűcs A, 2019. Strong relationship between NREM sleep, epilepsy and plastic functions: a conceptual review on the neurophysiology background[J]. Epilepsy Research, 150: 95–105

Harada M, Sakisaka S, Yoshitake M, Kin M, Ohishi M, Shakado S, Mimura Y, Noguchi K, Sata M, Tanikawa K, 1996. Bafilomycin A1, a specific inhibitor of vacuolar-type H^+-ATPases, inhibits the receptor-mediated endocytosis of asialoglycoproteins in isolated rat hepatocytes[J]. Journal of Hepatology, 24(5): 594–603

Hou XW, Xie JJ, Zeng XN, Xu HH, Zhao SH, 2001. Application of biotechnology in research and development of botanical insecticide[J]. Journal of Plant Protection, 28(1): 77–82 (in Chinese) [侯学文, 谢建军, 曾鑫年, 徐汉虹, 赵善欢, 2001. 生物技术在植物性杀虫剂研究开发中的应用[J]. 植物保护学报, 28(1): 77–82]

Hu J, Quick MW, 2008. Substrate-mediated regulation of gamma-aminobutyric acid transporter 1 in rat brain[J]. Neuropharmacology, 54(2): 309–318

Hu JH, Fei J, Guo LH, 2003. Structure, function and regulation of γ-aminobutyric acid (GABA) transporter[J]. Chinese Journal of Cell Biology, 25(3): 129–133 (in Chinese) [胡佳华, 费俭, 郭礼和, 2003. γ-氨基丁酸(GABA)转运蛋白的结构、功能和调控[J]. 细胞生物学杂志, 25(3): 129–133]

Huang JM, Rao C, Wang S, He LF, Zhao SQ, Zhou LQ, Zhao YX, Yang FX, Gao CF, Wu SF. 2020. Multiple target-site mutations occurring in lepidopterans confer resistance to diamide insecticides. Insect Biochemistry and Molecular Biology, 121: 103367

Huss M, Ingenhorst G, König S, Gaßel M, Dröse S, Zeeck A, Altendorf K, Wieczorek H, 2002. Concanamycin A, the specific inhibitor of V-ATPases, binds to the vo subunit c[J]. Journal of Biological Chemistry, 277(43): 40544–40548

Kanner BI, 2006. Structure and function of sodium-coupled GABA and glutamate transporters[J]. Journal of Membrane Biology, 213(2): 89–100

Kasture AS, Fischer FP, Kunert L, Burger ML, Burgstaller AC, El-Kasaby A, Hummel T, Sucic S, 2022. *Drosophila melanogaster* as a model for unraveling unique molecular features of epilepsy elicited by human GABA transporter 1 variants[J]. Frontiers in Neuroscience, 16: 1074427

Kolodziejczyk A, Sun XJ, Meinertzhagen IA, Nässel DR, 2008. Glutamate, GABA and acetylcholine signaling components in the lamina of the *Drosophila* visual system[J]. PLoS ONE, 3(5): e2110

Leal SM, Kumar N, Neckameyer WS, 2004. GABAergic modulation of motor-driven behaviors in juvenile *Drosophila* and evidence for a nonbehavioral role for GABA transport[J]. Journal of Neurobiology, 61(2): 189–208

Leal SM, Neckameyer WS, 2002. Pharmacological evidence for GABAergic regulation of specific behaviors in *Drosophila melanogaster*[J]. Journal of Neurobiology, 50(3): 245–261

Liu GX, Cai GQ, Cai YQ, Sheng ZJ, Jiang J, Mei ZT, Wang ZG, Guo LH, Fei J, 2007. Reduced anxiety and depression-like behaviors in mice lacking GABA transporter subtype 1[J]. Neuropsychopharmacology, 32(7): 1531–1539

Liu ZY, Idris NFB, Liu LL, Hou CP, Yang CY, Zhan CY, Liang SB, Shen JH, Lu KP, Hu H, et al., 2025. *BmSV2A* and *BmSV2B* are involved in regulating GABAergic neuron-related gene expression in the silkworm, *Bombyx mori*[J]. Insects, 16(3): 251

Łuszczki JJ, Kołacz A, Wojda E, Czuczwar M, Przesmycki K, Czuczwar SJ, 2009. Synergistic interaction of gabapentin with tiagabine in the hot-plate test in mice: an isobolographic analysis[J]. Pharmacological Reports, 61(3): 459–467

Łuszczki JJ, Świąder M, Parada-Turska J, Czuczwar SJ, 2003. Tiagabine synergistically interacts with gabapentin in the electroconvulsive threshold test in mice[J]. Neuropsychopharmacology, 28(10): 1817–1830

Madsen KK, Clausen RP, Larsson OM, Krogsgaard-Larsen P, Schousboe A, White HS, 2009. Synaptic and extrasynaptic GABA transporters as targets for anti-epileptic drugs[J]. Journal of Neurochemistry, 109(S1): 139–144

Madsen KK, Ebert B, Clausen RP, Krogsgaard-Larsen P, Schousboe A, White HS, 2011. Selective GABA transporter inhibitors tiagabine and EF1502 exhibit mechanistic differences in their ability to modulate the *Ataxia* and anticonvulsant action of the extrasynaptic GABAA receptor agonist gaboxadol[J]. The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 338(1): 214–219

Manivannan SN, Roovers J, Smal N, Myers CT, Turkdogan D, Roelens F, Kanca O, Chung HL, Scholz T, Hermann K, et al., 2022. *De novo* FZR1 loss-of-function variants cause developmental and epileptic encephalopathies[J]. Brain, 145(5): 1684–1697

Martin CA, Krantz DE, 2014. *Drosophila melanogaster* as a genetic model system to study neurotransmitter transporters[J]. Neurochemistry International, 73: 71–88

Mazaud D, Kottler B, Gonçalves-Pimentel C, Proelss S, Tüchler N, Deneubourg C, Yuasa Y, Diebold C, Jungbluth H, Lai EC, et al., 2019. Transcriptional regulation of the glutamate/GABA/glutamine cycle in adult glia controls motor activity and seizures in *Drosophila*[J]. Journal of Neuroscience, 39(27): 5269–5283

Mbungu D, Ross LS, Gill SS, 1995. Cloning, functional expression, and pharmacology of a GABA transporter from *Manduca sexta*[J]. Archives of Biochemistry and Biophysics, 318(2): 489–497

McIntire SL, Reimer RJ, Schuske K, Edwards RH, Jorgensen EM, 1997. Identification and characterization of the vesicular GABA transporter[J]. Nature, 389(6653): 870–876

Minecan D, Natarajan A, Marzec M, Malow B, 2002. Relationship of epileptic seizures to sleep stage and sleep depth[J]. Sleep, 25(8): 56–61

Mituzaite J, Petersen R, Claridge-Chang A, Baines RA, 2021. Characterization of seizure induction methods in *Drosophila*[J]. eNeuro, 8(4): ENEURO.0079-ENEURO.0021.2021

Muthukumar AK, Stork T, Freeman MR, 2014. Activity-dependent regulation of astrocyte GAT levels during synaptogenesis[J]. Nature Neuroscience, 17(10): 1340–1350

Neckameyer WS, Cooper RL, 1998. GABA transporters in *Drosophila melanogaster*: molecular cloning, behavior, and physiology[J]. Invertebrate Neuroscience, 3(4): 279–294

Nelson H, Mandiyan S, Nelson N, 1990. Cloning of the human brain GABA transporter[J]. FEBS Letters, 269(1): 181–184

Oland LA, Gibson NJ, Tolbert LP, 2010. Localization of a GABA transporter to glial cells in the developing and adult olfactory pathway of the moth *Manduca sexta*[J]. Journal of Comparative Neurology, 518(6): 815–838

Pankova K, Borst A, 2016. RNA-seq transcriptome analysis of direction-selective T4/T5 neurons in *Drosophila*[J]. PLoS ONE, 11(9): e0163986

Romero-Calderón R, Shome RM, Simon AF, Daniels RW, DiAntonio A, Krantz DE, 2007. A screen for neurotransmitter transporters expressed in the visual system of *Drosophila melanogaster* identifies three novel genes[J]. Developmental Neurobiology, 67(5): 550–569

Sagné C, El Mestikawy S, Isambert MF, Hamon M, Henry JP, Giros B, Gasnier B, 1997. Cloning of a functional vesicular GABA and gly-

cine transporter by screening of genome databases[J]. FEBS Letters, 417(2): 177–183

Sałat K, Kulig K, 2011. GABA transporters as targets for new drugs[J]. Future Medicinal Chemistry, 3(2): 211–222

Schäfer S, Bicker G, 1986. Common projection areas of 5-HT- and GABA-like immunoreactive fibers in the visual system of the honeybee[J]. Brain Research, 380(2): 368–370

Shiomi K, Takasu Y, Kunii M, Tsuchiya R, Mukaida M, Kobayashi M, Sezutsu H, Ichida Takahama M, Mizoguchi A, 2015. Disruption of diapause induction by TALEN-based gene mutagenesis in relation to a unique neuropeptide signaling pathway in *Bombyx*[J]. Scientific Reports, 5: 15566

Sinakevitch I, Strausfeld NJ, 2004. Chemical neuroanatomy of the fly's movement detection pathway[J]. The Journal of Comparative Neurology, 468(1): 6–23

Somers J, Nguyen J, Lumb C, Batterham P, Perry T, 2015. *In vivo* functional analysis of the *Drosophila melanogaster* nicotinic acetylcholine receptor Dα6 using the insecticide spinosad[J]. Insect Biochemistry and Molecular Biology, 64: 116–127

Soudijn W, van Wijngaarden I, 2000. The GABA transporter and its inhibitors[J]. Current Medicinal Chemistry, 7(10): 1063–1079

Stork T, Sheehan A, Tasdemir-Yilmaz OE, Freeman MR, 2014. Neuron-glia interactions through the heartless FGF receptor signaling pathway mediate morphogenesis of *Drosophila* astrocytes[J]. Neuron, 83(2): 388–403

Takayama C, Inoue Y, 2005. Developmental expression of GABA transporter-1 and 3 during formation of the GABAergic synapses in the mouse cerebellar cortex[J]. Developmental Brain Research, 158(1/2): 41–49

Tang X, Liu HW, Chen QM, Wang X, Xiong Y, Zhao P, 2016. Genome-wide identification, characterization and expression analysis of the solute carrier 6 gene family in silkworm (*Bombyx mori*)[J]. International Journal of Molecular Sciences, 17(10): 1675

Thimgan MS, Berg JS, Stuart AE, 2006. Comparative sequence analysis and tissue localization of members of the SLC6 family of transporters in adult *Drosophila melanogaster*[J]. Journal of Experimental Biology, 209(Pt 17): 3383–3404

Tian T, Sun Q, Yuan P, Zhu W, 2025. Research progress on gamma-aminobutyric acid transporters in central nervous system diseases[J]. Journal of Clinical Anesthesiology, 41(5): 526–530 (in Chinese) [田恬, 孙强, 袁鹏, 朱伟, 2025. γ-氨基丁酸转运体在中枢神经系统疾病中的研究进展[J]. 临床麻醉学杂志, 41(5): 526–530]

Tsuchiya R, Kaneshima A, Kobayashi M, Yamazaki M, Takasu Y, Sezutsu H, Tanaka Y, Mizoguchi A, Shiomi K, 2021. Maternal GABAergic and GnRH/corazonin pathway modulates egg diapause phenotype of the silkworm *Bombyx mori*[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 118(1): e2020028118

Umesh A, Gill SS, 2002. Immunocytochemical localization of a *Manduca sexta* γ-aminobutyric acid transporter[J]. Journal of Comparative Neurology, 448(4): 388–398

van Golde EGA, Gutter T, de Weerd AW, 2011. Sleep disturbances in people with epilepsy; prevalence, impact and treatment[J]. Sleep Medicine Reviews, 15(6): 357–368

Xu XH, Qiu MH, Dong H, Qu WM, Urade Y, Huang ZL, 2014. GABA transporter-1 inhibitor NO-711 alters the EEG power spectra and enhances non-rapid eye movement sleep during the active phase in mice[J]. European Neuropsychopharmacology, 24(4): 585–594

Yap ZY, Efthymiou S, Seiffert S, Vargas Parra K, Lee S, Nasca A, Maroofian R, Schrauwen I, Pendziwiat M, Jung S, et al, 2021. Biallelic variants in OGDHL cause a neurodevelopmental spectrum disease featuring epilepsy, hearing loss, visual impairment, and *Ataxia*[J]. American Journal of Human Genetics, 108(12): 2368–2384

Yuan Q, Song YQ, Yang CH, Jan LY, Jan YN, 2014. Female contact modulates male aggression *via* a sexually dimorphic GABAergic circuit in *Drosophila*[J]. Nature Neuroscience, 17(1): 81–88

Zafar S, Jabeen I, 2020. Molecular dynamic simulations to probe stereoselectivity of tiagabine binding with human GAT1[J]. Molecules, 25(20): 4745

Zhu AQ, Huang JH, Kong F, Tan JX, Lei JL, Yuan YF, Yan CY, 2023. Molecular basis for substrate recognition and transport of human GABA transporter GAT1[J]. Nature Structural & Molecular Biology, 30(7): 1012–1022

（责任编辑：张俊芳）