

## 昆蟲抗藥性之生化遺傳研究<sup>1</sup>

王 清 澄<sup>2</sup>

### 摘 要

昆蟲代謝性抗藥機制，在抗性品系裏被發現會由於染色體之變型而增加其抗藥程度。在有關構造基因所遷涉之部份，它是以基因重覆的方式來增加抗藥性酵素的產生。有些例子裏，抗藥性之增強，却是和染色體之倒置與移位有關。對於後者這種現象，調節基因之參入是十分可能的。由於異染色質位置之改變所引起的位置效應是這種假設的一個基本構想。

(關鍵字：代謝性抗藥，桃蚜，家蠅，基因重覆，染色體重組，位置效應)

### 緒 言

昆蟲抗藥性的研究，在人類大幅度地使用 DDT 後，逐漸受到重視。依照 Busvine 氏之分類<sup>(5)</sup>，這方面的研究工作，可大略分為：(一)抗藥性的偵測和估量。(二)抗藥性遺傳的探討。(三)初級的毒理方面的工作。(四)生物化學方面的研究。這四方面的研究工作，不約而同地均始自1940年代末期。但是當我們在40年後的今天回顧它們的進展，却發現程度各異，尤其是生化和遺傳方面之間的差異，更為明顯。

自從 Perry 等在 1950 年發現了家蠅 (*Musca domestica* L.) 抗 DDT 的主要機制：一種可以將 DDT 分解成 DDE 的「去氯化氫酵素 (DDT dehydrochlorinase, 簡稱 Deh)」<sup>(26)</sup>，接著三十年來，生物化學方面的研究工作，憑著許多精密的先進技術，諸如放射化學、色層分析等等，在抗藥性研究領域裡，造成了一枝獨秀的局面。繼而先後解決了多種殺蟲藥劑在「作用機制」(Mode of action) 和「抗性機制」(Resistance mechanism) 方面的若干問題。反觀遺傳方面的研究，自

Harrison 剔除抗藥研究領域內之「新拉馬克學說」(Neo-Lamarckism) 以來，已有三十寒暑<sup>(13)</sup>，但是探討這兩方面的研究成果，發現相差却甚遠。

遺傳方面的研究，在抗藥性領域裡，始終遲滯不進，主要是受兩個內在因素的限制。第一、研究的對象最好要有「隱性標記基因」(Recessive marker gene)。第二、研究的蟲隻，最好有一套較為簡單的「遺傳組成」(Genetic component)，就第一點來說，這種隱性標記，除了人工用放射線處理有時可以獲得外，多數是可遇不可求的。何況在今天不重視分類學，系統學的情形下，即使有現成的隱性標記擺在眼前，也很少人懂得加以應用。這便是第一個阻礙發展的因素。第二個因素是研究人員很少對實驗蟲隻的遺傳背景加以了解。另一方面，多數農業害蟲，染色體數目，動輒五、六十對，使研究者，望而生畏，惶論研究探討？一般而言，雙翅目、同翅目昆蟲和鞘翅類，遺傳組成較簡單，所以抗性遺傳的研究，多以這些生物作對象。此外，能同時符合這兩個條件的理想昆蟲便是果蠅 (*Drosophila* spp.

1. 中華植物保護學會民國六十九年年會專題演講講稿。

2. 臺灣植物保護中心農藥毒理組。

)。有關果蠅及其在遺傳方面的研究，發表的報告已不計其數，若以果蠅作為抗藥性的研究材料，條件應屬甚佳。但是，此蟲所具經濟價值不高，始終不受重視，因此果蠅抗藥性研究僅止于六〇年代，殊為可惜<sup>(16,17)</sup>。

早期在抗藥遺傳方面的研究，多數只是套用傳統的遺傳理論，來探測抗性基因的「連鎖群」(Linkage group)而已<sup>(38)</sup>。由這種方式產生出來的研究結果，若無進一步的加以詮釋或利用，對於抗藥性基本問題之解決，在實質上並無多大意義。1950年代末期，遺傳方面的研究工作，漸漸和生化的知識技術相結合<sup>(39)</sup>。生化方面的進展，大大地增加了遺傳研究上對問題的「分辨率」(Resolving power)。而生化方面的研究，利用遺傳學一百多年的深厚基礎，對問題的闡釋也變得較踏實，因為遺傳學畢竟是一門較為基礎的科學。這種現象，在翰進「棲群遺傳學」(Population genetics)的觀念後，表現得尤為明顯<sup>(11,12)</sup>。

本文擬就生化科技進展三十年來，有關抗藥性遺傳研究的成果，作一綜述，並闡述近年來抗藥機制的若干理論基礎。

### 抗 藥 機 制

由生化遺傳研究資料歸納，昆蟲的抗藥機

制，約可分為三類<sup>(23,28,29,30,32)</sup>：(一)降低殺蟲藥劑對昆蟲表皮之滲透速率；(二)改變「標的組織」(Target site)對藥劑的敏感性；(三)增加藥劑在蟲體內之代謝速率。

本文將以研究最多之家蠅為例(表一)，逐一介紹。

藥劑對蟲體表面的滲透速率，是決定藥效程度的一個重要因子。這種機制，可使藥劑無法達到標的組織，而不能對蟲隻產生毒效。其次，它也可使蟲體有充分的時間解除毒效。可是這類的機制，尚不十分清楚。一般而言，藥劑對昆蟲體表的滲透速率，是和藥物本身極性的程度有關。非極性的藥劑對昆蟲表皮之穿透率比極性藥劑大。這可能和表皮組織所含油脂成分對藥劑的親和力有關。生化研究的結果亦顯示出，具有此類機制的抗性昆蟲，表皮層裡，脂肪和蛋白質的含量比感性者為高<sup>(23,28)</sup>。在家蠅體上，這個抗性機制是由一對座落於第三對染色體上的隱性基因所操縱。這對基因有個名稱叫做「Pen」，代表「穿透」(Penetration)之意。單獨由這對基因存在所引起的抗性並不大，但是當它和其它類型的抗性基因聯合作用時，則會增加2—6倍的抗性，因此又稱其為一種「強化基因」(Intensifying gene)<sup>(15)</sup>。

表一、家蠅的抗藥機制及其遺傳基因

Table 1. Genetics and mechanisms of insecticide resistance in house fly

Resistance Mechanisms	Genetics
I. Decreased absorption	Chromosome III, recessive
II. Changes of target site	
cyclodiene resistance	Chromosome IV, semidominant
knock-down resistance	Chromosome III, recessive
altered acetylcholinesterase	Chromosome II, dominant
III. Metabolic resistance	
DDT-dehydrochlorinase	Chromosome II, semidominant
altered carboxyesterase	Chromosome II, semidominant
high glutathione transferase	Chromosome II, semidominant
high microsomal mixed-function oxidase	Chromosome II & V, semidominant

第二類型的抗藥機制，是由於「標的組織」的構造發生了變化，使其對藥劑的親和力降低，進而導致抗性的產生。此一類型的機制，目前發現的共有三種：(一)對 DDT 和類除蟲菊 (Pyrethroids) 的「擊昏效應」(Knockdown effect) 產生抗性。抗性產生的原因，可能是由於神經細胞的細胞膜，對藥劑的親和力降低之故，使藥劑無法破壞細胞膜對神經細胞內外鈉離子濃度之正常比例的維持。這個機制由第三對染色體上的一對隱性基因所控制<sup>(20, 21, 28)</sup>。(二)第二種有關標的組織的變化所引起的抗性，是針對「六環双烯」(Cyclodiene) 類殺蟲劑。這一個性狀是由第四對染色體上，一對隱性的基因所操縱<sup>(28, 30)</sup>。六環双烯類殺蟲劑的作用機制在於促進「神經聯會前之胞囊」(Presynaptic vesicles) 分泌「乙醯膽鹼」(Acetylcholine, 簡稱 ACh) 來增加神經元細胞之刺激和負荷，而導致死亡。在抗性昆蟲類，接受刺激的標的組織發生變化，使其對六環双烯類之作用不再敏感，以達到抗藥之目的<sup>(21, 28)</sup>。(三)第三種標的組織改變所引起的是對有機磷劑(簡稱 OP) 和氨基甲酸鹽的抗性。這兩種藥劑的標的物為「乙醯膽鹼脂酵素」(Acetylcholinesterase, 簡稱 ACh. E.)，ACh. E. 之作用是用來水解 ACh.，使 ACh. 不再具有神經元細胞間之傳導作用，於是神經在正常的搏動 (Impulse) 後，能回復到靜止期而休息，以準備接受下一個刺激。若是 ACh. E. 和藥劑結合後，ACh. 便喪失了水解的機會，連帶地，神經便一直處於一種緊張的狀態，最後疲乏至死。在抗性品系裡面，ACh. E. 變成了一種「轉化型」(Altered form)，轉化型仍能正常地水解 ACh.，解除神經細胞的壓力。但是其對 OP 和氨基甲酸鹽分子的親和力却大大地降低了，於是對這兩種藥劑產生抗性。控制這個特性的基因，在家蠅裡是位於第二對染色體上，和前面所介紹的抗性基因最不同的地方是，它是個顯性基因<sup>(23, 24, 28)</sup>。

最後要介紹的抗藥機制類型，是昆蟲藉著本身原已具有的代謝功能，來加速藥劑在體內分解的速率，儘早將之排出體外，以減少其在

蟲體內滯留的時間。因為這種方式乃是昆蟲利用本已具有之正常代謝機制，來分解進入體內之藥劑，故被冠以「代謝性抗藥機制」(Metabolic resistance) 之名。這一個過程，依據大多數毒理學者的觀點<sup>(6)</sup>，可以劃分為兩個階段。第一階段是在化學反應中，把一些親水性的「官能基」(Functional group)，導入這個侵入蟲體的藥物之構造中。這些反應，通常包括一些氧化、還原、水解以及「去氯化氫」(Dehydrochlorination) 之作用。然後在第二階段裡，這些產物再和一些溶解度較高的代謝物諸如：葡萄糖、巰氨基硫 (Glutathione) 或一些氨基酸結合，而成為更易於排出體外之最終代謝產物。

在家蠅裡，操縱這些機制的基因，幾乎全部座落于第二對染色體上，而且全部屬於「半顯性基因」(Semi-dominant gene)<sup>(18, 22, 25, 27, 28, 29, 30, 31, 36)</sup>。也有少數報告，顯示第五對染色體上的基因，對氧化酵素 (Microsomal mixed-function oxidase, 簡稱 MFO) 的生產有影響<sup>(23, 28, 38)</sup>。只是這個影響，縱使有，和第二對染色體所帶來的效應相比，仍是微不足道的。至於為什麼這些操縱「代謝性抗藥機制」的基因，均座落于第二對染色體上呢？這純粹是一種巧合？還是一群相關基因的連鎖？抑或根本就是由同一個「基因位點」(Gene locus) 來控制這些不同的抗性機制呢？本文將逐次詳加討論。

### 代謝性抗藥機制——更好的酵素？ 更多的酵素？

在前一段所介紹的三種抗藥機制類型裡，其中存在最為普遍的是「代謝性抗藥機制」。從昆蟲本身運作的經濟觀點來看，這些機制所需要的酵素，原已存在於昆蟲體內，而且似乎各有其正常的功能。利用它們來作為抗拒殺蟲劑之毒害，不失為一上策。因為除了一些較難「消化」的有機氯和六環双烯類外，對於 OP，氨基甲酸鹽和人工合成的類除蟲菊，昆蟲均可以此一機制產生抗性<sup>(6, 23, 28)</sup>。

然而昆蟲如何利用這一種機制來達到抗性效應的方式也並不一致。按理，具有抗性的昆

蟲，其所含的代謝酵素的活性，應比感性者高。而目前所發現的例子，絕大多數也是如此，但是有些蠅類中的「羧化酵素」(Aliesterase, 簡稱 Ali E)，情形則正好相反。在抗性品系裡 Ali E 的活性，反而比感性品系低。而除了這種機制外，供試昆蟲，並無其它抗性機制<sup>(23, 28, 32)</sup>。因此，代謝性抗藥機制即引起一個問題：這種抗性機制，到底是增加原有酵素的「量」來加強抗藥性呢？還是改變原有酵素的「質」來提高藥劑的親和力，就像上述的轉化型的 ACh. E. 呢？換句話說：抗性品系之優于感性品系是有「較多的解毒酵素」，還是有「較好的解毒酵素」呢？

一般而言，除了蠅類的 AliE 外，截至目前為止，所發現的這一類機制，都是以量的增加，即採取一種以多制寡的策略來產生抗性的。因此對於蠅類中 AliE 這個「例外」，便有一個理論來解釋，這個理論稱為「轉化型AliE」假說 (Altered AliE theory)。AliE 是可以對許多種 OP 產生水解作用的一種酵素，尤其是那些帶有「羧基」(-COOH) 的酯類。譬如「馬拉松」便是很好的例子。在幾乎所有已經測試的昆蟲裡，AliE 之活性像其它代謝酵素一樣，在抗性品系裡均較高。根據此一假說，在蠅類是操縱 AliE 正常生產的基因，發生了突變，這個新的突變基因，不再生產 AliE，而生產了另一個新的更有效的酵素來代謝 OP<sup>(20, 23)</sup>。

多數學者認為，這個新酵素可能是一種「磷酸化酵素」(Phosphatase)。磷酸化酵素與 OP 間之反應作用和 AliE 十分相似，均是一種「磷酸化作用」(Phosphorylation)。所不同的是磷酸化酵素在和 OP 分子作用後，可以很輕易地藉由「去磷酸化作用」(Desphosphorylation)，使酵素還原。但 AliE 則不同，一經和 OP 分子作用後，即無法再分解，以恢復酵素的活性，所以一分子的 AliE，只能代謝一分子的 OP，用完就沒有了<sup>(20)</sup>。故多數昆蟲，只得藉增加 AliE 的量來克服 OP 的毒性，以產生抗性。但是蠅類內之 AliE，一經轉化為磷酸化酵素，在代謝 OP 的過程中，可以一再使用，因此在某一範圍內，可繼

續代謝。所以這是一種由實質上的變化所引起的抗藥性。

「質」的變化所引起的抗性，自遺傳的觀點來看，無疑的是由於「構造基因」(Structural gene) 產生了變化<sup>(23)</sup>，但是這個變化是否一定非牽涉到「突變」(Mutation) 不可呢？研究抗性的人，似乎多稱為突變。但是遺傳組成，在染色體層面 (Chromosome level) 上產生變化時，往往也會導致棲群適應性的改變<sup>(9)</sup>，這是值得注意的。

代謝性抗藥機制中「質」的變化，畢竟是一種例外，而非通則。因此，在實質上，有關「量的變化所引起的抗性」似乎更值得去探討。問題是，「質」的變化，是構造基因的變化，而「量」的變化，是否也像傳統理論所認為的<sup>(23)</sup>，是屬於「調節基因」(Regulatory gene) 的變化呢？

### 誰的變化引起了抗藥性——構造基因？ 調節基因？

這個問題，近年來始終是毒理學家爭議的問題。生物體中控制新陳代謝的基因，主要可以分為兩大類：構造基因和調節基因。構造基因是一種實質上控制著生物體蛋白質合成的基因。它控制的方式，是以它特異的核酸序列 (Specific nucleic acid sequence) 來轉錄 (Transcribing) mRNA。這個轉錄出來的 mRNA，帶著構造基因所賦予它的特殊訊息，到了細胞核外，依照指示，將一些氨基酸分子有計劃地排列串連起來，成了一個特定的蛋白質分子。一個構造基因所操縱而生成的蛋白質分子是一定的，不同的構造基因自然就產生不同的蛋白質分子，這就是為什麼有些學者認為解毒酵素，在「質」上的變化是由於構造基因的改變所引起的<sup>(10, 23, 35)</sup>。

調節基因的功能則是：調節構造基因運行的速率。它調整的方式是製造另一種蛋白質分子，稱為「抑制物」(Repressor)，去和構造基因前端之「操縱基因」(Operator gene) 結合。構造基因轉錄 mRNA 時，須要有「RNA 聚合酵素」(RNA polymerase) 的催化作用，而操縱基因為 RNA 聚合酵素

辨認構造基因的地方。當操縱子 (Operator) 和抑制物結合時，操縱子即失去了原有的特性，致使 RNA 聚合酵素無從辨認，因而轉錄作用也無法進行，蛋白質的合成隨之中斷，解毒酵素也就不再產生了<sup>(10,35)</sup>。

如果使用一種「誘導物」(Inducer)，例如麻醉劑中之Phenobarbital，或是某些殺蟲藥劑本身，來和抑制物結合，則抑制物再也無法藉著和操縱基因的結合來阻斷 RNA 聚合酵素轉錄構造基因的運行，於是 mRNA 得以製造，蛋白質的合成順利進行，解毒酵素也就源源而生。這種現象稱為「誘導作用」(Induction)。經過誘導作用的感性品系，解毒酵素的生產，常會激增數倍。而抗性品系，經誘導作用後，却往往沒有顯著的變化<sup>(30,31,30)</sup>。

傳統上的理論，一般認為：構造基因負責蛋白質合成中「質」的成分；而調節基因則操縱著「量」的調節<sup>(22)</sup>。這個二十年來幾乎被奉為金科玉律的假說，由於在抗性研究領域裡，科學從業者的努力，也開始受到挑戰。前半部的假設，至少到目前為止，尚無反證的實驗證據出現，至於「量」的增加，是否絕對是調節基因的變化，則似乎已無法通過現代日新月異之科技的考驗。

目前對抗藥機制，在生化遺傳的層面上來詮釋者，大抵上可分為兩個主流。那就是「基因重覆論」(Gene duplication) 和「染色體重組論」(Chromosome rearrangement)。這兩個假說的形成，基本上都是受到分子生物學在「原核生物」(Prokaryotes) 上所獲致成果的衝擊。當然，把原核生物上所建立的模式，套用在「真核生物」(Eukaryotes) 裡，觀念上、實質上，有許多地方難免引人非議。但是這些年來，在果蠅上所發現的事實，正逐一證明了，原核和真核生物在最基礎的層面上，有許多性質其實是十分相近的。加上這幾年來，抗藥性的研究在這方面積極的發展結果，所累積的數據，頗能簡明地為產生抗藥性的生化遺傳背景，畫出一個輪廓，日後在這方面研究的前景是十分令人鼓舞的。

## 基因重覆論——一種由構造基因的改變所引起的抗藥性

「昆蟲抗藥性的產生，是由于在抗性品系裡，負責製造解毒酵素的基因產生了重覆的現象，使解毒酵素的產量增加，而具有比感性品系更佳的解毒能力。」這種理論，早在1970年代初期，即有一些毒理學家提出<sup>(39)</sup>。但是1979年以前，在昆蟲上，一直缺乏有力的證據來支持這種說法。有趣的是：這個理論濫觴於俄勒岡州立大學在家蠅上所作的研究；但是爾後首先提供有力證據的研究却是來自英國的Rothamstead 對桃蚜 (*Myzus persicae* (Sulzer)) 所作的實驗。

所謂「基因重覆」是指：在同一染色體裡相同的基因出現了兩次以上。這個現象，也有人稱之為「縱列重覆」(Tandem duplication)，以別於細胞分裂過程中的「染色體複製」(Chromosome duplication)。基因重覆的成因，一般較為人們所接受的說法是：由於染色體在「交換」(Crossing over) 時，遺傳物質交換不均所引起的。因此交換完畢後，同源染色體 (Homologous chromosome) 中，有一對多了一個 (或一些) 基因，成為「重覆」(Duplication)，而另一對則少一個 (或一些) 基因，造成「缺失」(Deficiency 或 Deletion)<sup>(10,35)</sup>。

基因重覆在物種演化過程中所擔任的角色，多年來一直被廣泛而深入地加以討論。由於抗藥性的產生，也是演化的一種現象，所以基因重覆自然被從事抗性遺傳研究者所關心。在演化的過程中，基因重覆的確是很平常的現象。以生物個體內 DNA 的含量來說，隨著演化地位的漸高也逐漸增加。一般認為這是由于在較高等生物內，有較多的重覆基因之故<sup>(3)</sup>。因此這種現象，對一棲群，在其演化過程中，必有一定程度的意義。本文僅就與抗性發展有關的影響，分提供一個庇護所給產生突變的基因，將雜種優勢固定下來，及促進遺傳組成之多元化等三方面來討論：

提供一個庇護所給產生突變的基因 基因突變對絕大多數現存的生物個體都是不利的，

因為棲群或物種，對於現存環境的適應，乃是長時期演化的結果。擁有突變基因的個體，不能適應，往往導致該個體在未達生殖期時即死亡，或是倖存個體無法繁衍後代。所以產生的突變基因也跟隨個體之死亡而遭湮滅，無法在棲群的基因庫 (Gene pool) 裡保存下來。但是基因突變是造成物種歧異 (Diversity) 之最主要泉源，而物種之歧異又為物種演化的先決條件。因此，突變的基因一定有一個巧妙的機制將之保存下來。

一般認為新突變的基因之得以倖存，主要是靠「異型接合性」(Heterozygosity) 中，顯性基因的涵蓋，所以能夠避過環境的選汰壓力。但是這種機制所保存下來的突變基因，基本上必須是個隱性基因。而在昆蟲中，有關抗藥性的基因，並非均為隱性。控制 ACh. E. 轉化的基因就是個顯性基因<sup>(21)</sup>，此外，代謝性抗藥機制裡，所有控制的基因，均非隱性<sup>(23, 28, 33)</sup>。如果單靠異型結合性這種特性，這些基因如何能保存下來，直等到三十年前人類開始大量使用殺蟲藥劑時才發揮它們的作用呢？

作為保存突變基因的機制而言，基因重覆要比異型接合性理想多了，如果在基因重覆作用裡，一個基因被複製了好幾個「拷貝」(Copy)，則這些拷貝基因中，萬一有一個發生了突變，不論它是顯性或是隱性，也不致於影響整個生物體太大。因為本來的「原版基因」，或是其它未產生突變的拷貝基因，仍能控制蛋白質之生成，生物體依舊可以運行正常的生理功能。在這種狀況下，這個新突變的基因，便有很大的機會逃過環境的選汰壓力。所以基因重覆這個作用，等於替突變基因提供了一個庇護所，讓它們躲過環境選汰壓力的風暴。攜帶這個新突變基因的個體才能够存活下來，有機會繁殖後代。如此，這個新的基因也才有機會被保存 (Fixing) 在棲群的基因庫 (Gene pool) 裏。

藉著這樣的機制，基因重覆日積月累地替棲群的基因庫，貯下了一些本來早該被淘汰的突變基因，而成為日後該棲群演化的泉源之一。這個現象，也同時能部份解釋有些品系

，在實驗室裡，經過藥劑選汰的抗性品系，縱使在純系選拔 (true-breeding) 的狀況下，若無持續的藥劑選汰，抗藥性便有「鬆弛」(relaxing) 的現象。最近的報告指出，桃蚜經單一孤雌生殖之雌蟲純系選拔的品系，抗藥性的表現在子代中的變異竟然很大<sup>(1,4)</sup>，這和基因重覆之作用也許有關連。

**將雜種優勢固定下來** 雜種優勢 (Heterosis 或 Heterozygote advantage)，是異型結合子 (Heterozygote) 之表現型 (Phenotype) 優於同型結合子之表現型的現象。產生基因重覆的動力之一是染色體之「不均等交換」(Unequal crossing over)。在不均等交換中，如果將兩個造成雜種優勢的「等位基因」(Allele)，嵌進同一條染色體上，成為兩個新的縱列基因位點，則原先由「異質」(Heterozygosity) 所引起的雜種優勢，由於等位基因成了一連鎖群 (Linkage group)，就被固定下來。在細胞進行減數分裂時，除非染色體產生交換，否則再也不會被分開。有時縱使產生交換，由於這兩個基因縱列緊靠，他們被染色體交換而分開的機會非常小。而擁有這種性質之重覆基因的個體，由於在這方面之形質優於其它個體，逐漸就先形成一個「亞棲群」。如果一個操縱抗藥性機制的基因是屬於超顯性 (Superdominance)，則經過這種基因重覆所產生的後代，自然也成為一支抗性的新品系，而有別於棲群中其它感性的個體。

**促進遺傳組成之多元化** 生物體在發育過程中，對每一個「拷貝基因」的使用，不論是方式或者是時間，都不可能完全一致。因此環境選汰壓力所加之於原版基因和每一個拷貝基因的程度往往也不相同。由於這種差異，每個基因演化的方向和速度也不相同。這種差異在起初時也許很小，但是隨著時間加長，也就慢慢地顯著起來。

如果產生重覆的這個基因，本來是操縱某一解毒酵素的生產。經過這個作用所產生的「拷貝基因」，也是具有相同的功能。起初他們所產生出來的解毒酵素，不論是功能或構造都是一樣的。但經過演化後，由於他們所接受的

選汰壓力不盡相同，慢慢地，產生出來的解毒酵素，雖然所擔任的功能仍然一樣，但構造上，在不影響正常生理進行的許可範圍內，便可產生變異。有人對於「等酵素」(Isozyme)之生成，認為便是這種機制所造成的。另外在昆蟲體上所分出之「羧化酵素」，常常不只一種，其為 Esterase 之功能固一，但常在許多其他的性能上顯出歧異，比如他們對於接受殺蟲藥劑的抑制力，反應就不同，有些為抗性，有些則為感性。像這些「羧化酵素」間對殺蟲藥親和力之不同，極可能是由這種機制所造成的，因此，基因重覆這種作用，亦可經此而造成抗性和感性品系之差異。

雖然從演化的理論觀點來看，基因重覆對抗藥性遺傳至少可以經由上述三種方式產生影響。但是實際的研究，並沒有找到這樣完整的記錄。第一個有關的報告是由 Needham 和 Sawicki 在1970年提出<sup>(19)</sup>。他們指出桃蚜的抗藥性和其體內所含「羧酯酵素」(Esterase)的活性呈正相關。這種活性的增加是由于其中一個單一的酵素所引起的，稱為「E 4 酵素」。E 4 在抗性品系裡所產生的變化，是一種「量」的改變，而非「質」的變異<sup>(7)</sup>。由此可以初步斷定，這種抗藥性可能並不是由「構造基因」的突變所引起的。

爾後，Devonshire 和 Sawicki<sup>(8)</sup>，取了七個抗性程度不同的桃蚜品系，來測量其 E 4 酵素的活性。結果發現 E 4 的量在七個品系中，隨著抗性程度之增高，呈幾何級數的方式上升。其平均的公比值為 1.91，約接近于 '2' 之值。換言之，E 4 酵素之量在所測試的七個品系中，自抗性最弱的到抗性最強的品系，呈 1, 2, 4, 8, 16, 32和64倍之幾何數列上升(見表二)。他們進一步指出，這種現象顯示了桃蚜抗性之產生和其增加，是由于操縱 E 4 酵素之構造基因，產生了縱列重覆之故。因此，在感性品系裡，生產 E 4 酵素的構造基因只有一個原版基因。隨著重覆作用，基因的拷貝數增加，E 4 酵素的產量也上升，於是抗藥性程度也漸次增加。

這種由基因重覆所造成的抗性有兩個特性<sup>(2,8)</sup>：(一)抗性呈一種不穩定狀態，尤其是具

表二、七個抗性程度不同之蚜蟲品系及其 E 4 酵素活性<sup>(8)</sup>

Table 2. Activities of the Insecticide-hydrolyzing esterase, E4, in seven aphid variants<sup>(8)</sup>

Strains <sup>a)</sup>	E4 Enzyme (pmol. E4/mg aphid)
USIL	0.37±0.20
240N	0.85±0.18
MSIG	1.78±0.75
French R	4.80±0.60
TIV	6.70±0.70
Pir R	11.80±1.20
G6	24.70±0.20

a). Level of resistance increases as strain go descendingly.

有極高抗性的品系。若不是在藥劑持續的選汰下，高抗性很容易就會降低。(二)在七個品系中，抗性最強的前三個品系，均有染色體「移位」(Translocation)的現象，移位的現象是發生于第一和第三對染色體之間。有人認為「移位」可以促進「縱列重覆」之生成。但有人却持不同的觀點<sup>(1,2,8)</sup>。然而其對抗藥性發展之重要性，逐漸受人重視則為不爭之事實，這點本文將在以後加以討論。

### 染色體重組論——一種由調節基因的改變所引起的抗藥性

另一派說法，對於抗藥性肇因之詮釋，著重於染色體的重組。染色體重組，有時又稱「染色體變型」(Chromosomal aberration)。通常包括：缺失、重覆、倒置(Inversion)和移位<sup>(10,35)</sup>。除了缺失外，其餘三種都發現對昆蟲抗藥性的遺傳會造成某一程度的影響。前節所介紹的重覆現象，由于是強調單一基因造成重覆的現象，而且其作用於抗藥性發展之機制和本節所要介紹者不同，因此將之分開。本節所要討論的是「倒置」和「移位」對抗藥性發展的影響。

染色體重組發生的最原始原因，是由於染色體本身先產生斷裂(Breakage)。染色體的

斷裂處有多許未配對之有機鹼(Organic base)，這些組成核酸的鹼基，由于有一些氫鍵在染色體斷裂後，便成爲一種未結合之狀態，因此十分具有「粘性」(Sticky)，很容易再結合。如果和原來之斷裂口再結合，則天衣無縫，和未斷裂前之形態，功能一樣。但是如果這段斷裂的染色體，轉而「粘」到同一染色體的其它部位或是其它染色體上時，就產生了「移位」的現象。如果染色體之斷裂，同時發生在兩個地方，而斷裂的這段染色體，掉個頭，再和原染色體重新結合，則就染色體之外表形態看起來，雖然和原染色體一模一樣，但這一段染色體上，基因排列的次序，則和原染色體正好相反，這種現象，稱爲「倒置」。

染色體的移位，可由染色體組形(Karyotype)之鑑定加以判別。移位後的染色體在長度上，和正常的染色體有顯著的不同。如果是一種交互移位(Reciprocal translocation)，則減數分裂時，亦可看出一種特殊方式的配對。而染色體的倒置，亦可經由減數分裂時的特殊配對方式來驗明，在細胞學上亦有其它之證據可以用來鑑定倒置之發生，但是通常在有標記基因的狀況下，可以採用測交方式(Test cross)，如果反交子代的交換率(Crossing over percentage of backcross progeny)，較正常者爲低，則往往可視爲是產生倒置的一種表徵。因爲染色體倒置後，若倒置的這一段，不含著絲點(Centromere)，則倒置的這一段染色體內所含的基因間之交換，會受到抑制<sup>(10,35)</sup>。

**染色體移位與抗性遺傳** 染色體移位對昆蟲抗藥性遺傳具有影響之報告，首見於對桃蚜的研究上。Blackman 等人<sup>(2)</sup>，分析採自世界各地的桃蚜品系，發現第一和第三對染色體間之移位，對於桃蚜有機磷劑的抗性，有顯著的影響。具有移位現象的品系，最高的抗性比(Resistance ratio)，可超過100倍，而不具移位的品系裡，最高只能增加兩倍的抗性。

在桃蚜裡，和有機磷抗性程度有正相關的E 4 醇素和移位也有關係。具有染色體移位的品系，E 4 醇素的活性顯著地高於不具移位的品系<sup>(2,8)</sup>。這個現象，有人認爲是染色體的移

位促進了構造基因的重覆作用，因此使E 4 醇素的產量和桃蚜的抗性增加<sup>(8)</sup>。但是這種「由于染色體移位而造成基因重覆之增加」，在理論上找不出根據，只是一種推測而已。另一種說法，認爲染色體的移位使異染色質(Heterochromatin)因而藉著位置的改變，挪近了其與抗性基因間之距離，從而對抗性基因產生了一定程度之作用<sup>(2)</sup>。後者的說法，則是有其它事實理論作根據的<sup>(14)</sup>。

「異染色質」，是用以區別「正染色質」(Euchromatin)的一個名詞。這兩個名詞的來源是由于細胞核經染色後，在光學顯微鏡下觀察時，染色體有些部分染得顏色很深，稱爲異染色質部分。其餘部分染得較淺，是爲正染色質區域。這個差異，可能是由于遺傳物質之捲得緊密或鬆散程度不同的關係，在正染色質部分，甚至有打開(unraveling)之現象，但是在其它方面，如在DNA的複製過程裡，異染色質部分進行得比正染色質部分慢。此外，他們之間所存在最重要的差異，要算是有效基因之存在與否了，依照傳統的遺傳觀點，異染色質區域是沒有基因存在的，所有有效之基因均座落于正染色質區<sup>(10,35)</sup>。

至於異染色質的功能究竟爲何，討論的書籍、文獻已很多，在此不再贅述。本文只對其中一個和抗藥性有關的現象加以討論。異染色質對位於正染色質上之基因，有抑制其正常功能的現象。其抑制的程度和兩者之間的距離有關，呈一種「擴散效應」(Spreading effect)。兩者距離越近時，正染色質上的基因所受到的抑制作用越大。因此，一個位於正染色體上之基因，若是由於染色體移位之故，使其和異染色質的距離縮短到此一異染色質可以對其產生作用的範圍，則正染色質上之基因的功能就會發生變化。這種現象稱爲一種「位置效應」(Position effect)，因爲這是由于基因與異染色質的相對位置改變後所產生的效應。這種現象，在果蠅中早已屢見不鮮，不過和抗藥性似無任何關連，在桃蚜的抗藥性遺傳研究所作的假設，不過是一種推論而已，但是這種推論，後來却間接地從家蠅的研究上獲得證明。

在日本，這種證據是來自對家蠅性別決定

因子的調查所提供的。正常的家蠅，性別的決定來自性染色體的組成。含有Y染色體者，即成為雄性，否則即為雌蟲。換言之，正常情形下性染色體的組成為XY者為雄蟲，XX者為雌蟲。爾後生態調查亦逐漸發現了具有XX染色體組成之雄蟲，是由於體染色體 (Autosome) 上含有雄性決定因子 (Male-determinating factor) 而造成的。通常最常見者為第二和第三對染色體。這種現象，目前已經知道是由于Y染色體移位至體染色體所造成的<sup>(37,38)</sup>。

根據 Shono 之報告<sup>(34)</sup>，OP的使用，在日本不但增加了家蠅的抗藥性，而且還連帶地助長了雄性決定因子在族群內增長的趨勢。在長年使用OP的地方，棲群內性別的決定漸漸由體染色體上之因子來取代，換言之，大多數抗有機磷的品系，都有染色體移位的現象——從Y染色體移至體染色體。這一點和桃蚜所發現者不謀而合，而在桃蚜無法解釋的問題——染色體移位如何增加抗性——亦可因此而得到較滿意的答覆。

因為Y染色體上所含的有效基因非常少，大部分是由異染色質所組成。所以移位所產生的副作用——OP的抗性——可能是由Y染色體移位所帶來的位置效應，Y染色體上之異染色質，對抗性基因產生了抑制作用，而造成了抗藥性，但是何以抗性基因受到抑制後，却造成了高抗藥性呢？唯一合理的解釋是，受到抑制的基因，可能不是構造基因。

雖然目前仍然無法全盤瞭解染色體移位對抗性的影響，但其所具的正面作用，看起來是相當可靠的，否則，就無從解釋孤雌生殖的桃蚜，為何有高比例的「異型移位」 (Heterozygous translocation) 個體存在？這的確可能是由於藥劑選汰所造成的結果。

**染色體倒置與抗性遺傳** 本節所討論的理論是依據作者在過去三年在美國德州農工大學教授 Dr. F. W. Plapp, Jr. 之指導下所作的實驗為本。起初，我們連續對10個不同品系的家蠅展開調查，發現在抗性品系裡，第二對染色體上，普遍存在著染色體倒置，而感性品系裡則完全沒有這個現象。根據傳統的遺傳理論，染色體倒置，可以加強倒置的這段染色體

上基因群之連鎖性，因為如果倒置的這段染色體，沒有著絲點包括在內，則減數分裂時，倒置和未倒置的染色體間之配對，便會對該段染色體之交換，產生抑制作用。生物體常藉著這種作用，將一些功能相關的基因，連鎖起來成為一個基因群，而加強它們對新陳代謝的運作功能，所以同一種生物，常可以發現染色體倒置頻率高者，對於環境的適應力高於頻率低的棲群，因此這也是一種向環境適應所產生的結果<sup>(9)</sup>。

若干不同的報告均指出，家蠅在代謝抗性機制中，包括羧化酵素，去氯化氫酵素，氧化酵素和移轉酵素，儘管作用功能不同，但操縱它們的基因，竟多落于第二對染色體上，而且這些抗性基因的染色體輿圖位置 (Chromosome map position) 或位點 (Locus) 均十分靠近，因此起初以為抗性品系裡，第二對染色體上的倒置，對這些基因可能具有連鎖作用，使這些作用不同的抗性基因，可以保持在一起，以發揮更大的效能<sup>(9)</sup>。

但是十分意外地，我們所測得的抗性基因的位點却沒有一個是座落於染色體的倒置區內。也就是說，第二對染色體上的倒置所產生的加強連鎖之效應，根本影響不到抗性基因，那麼，這個倒置是如何增強抗藥性的？也許有人認為染色體的倒置和抗藥性遺傳根本無關，只是一種巧合而已！

為了進一步澄清這一點，首先我們在細胞學上找到了確切的證據。抗性和感性昆蟲交配後的第一子代，其第二對染色體恒定地呈現「異型倒置」 (Heterozygous inversion) 所特有的徵象——一個捲曲的大圈。第二步，我們在1978年年底，合成了八個抗性亞品系 (Resistance substrain)。這八個亞品系均自抗性母系繼承了第二條染色體上之抗性基因，但只有其中四個品系，同時獲得了第二條染色體上倒置的那一段。其餘四個品系，第二條染色體上，基因排列的順序和感性品系相同。這八個品系經一段時期的藥劑選汰後，其中含有抗性基因而不具染色體倒置的四個品系，有三個存活之後代生殖力過低，無法育成一健康的品系。存活下來之一品系，在藥劑選汰壓力下

，抗性程度比感性母系只增加了三倍。反觀另外四個既具有抗性基因，又獲有染色體倒置的四個品系，不但情況十分健康，而且抗性程度比之抗性母系有過之而無不及。其抗性比，分別為感性母系之13、17、40和大於50倍，這個結果，重新肯定了染色體倒置與抗藥性遺傳的關係。單單只擁有抗性基因的個體，抗性倍數增加的幅度十分有限。必須要加上染色體倒置的加強，才能使抗性達到高峯<sup>(28, 29, 40)</sup>。

但是染色體倒置到底帶來了什麼呢？既然抗性基因是位於倒置區域之外，傳統的理论便無法對這個現象作類似的解釋了。唯一可能的是染色體倒置和移位一樣，為抗性基因帶來了「位置效應」。所不同的是，在這裡，是同一染色體上之異染色質被拉近了抗性基因，而非來自其它染色體的異染色質移位之故。

如果這種「位置效應產生抗性」的說法成立了，下一個問題便是：位置效應所作用的是什麼基因？構造基因？抑是調節基因？

### 調節基因參與抗藥性遺傳的一些證據

以生物體本身的經濟觀點來看，如果不是由調節基因來操縱其它構造基因的功能，實在很難想像，生物體如何能處理這麼繁複的代謝系統。大家都相信調節基因一定也存在于高等生物的。像細菌這種簡單的生物都須要有調節基因來操縱其代謝的進行，更何況是構造更複雜的高等生物呢？但是問題在於：我們如何去辨認所遇到的是一個構造基因或是調節基因呢？以前人們一直認為，由傳統的測交方式，根本不可能測出調節基因的存在。後來Oppenorth<sup>(23)</sup>曾認為：「酵素的質若發生改變，便是構造基因產生突變，若是量發生改變，則應是調節基因產生突變。」他的推論大體上是正確的。但是後半句所描述的情形也有例外，因為量的變化也可能是構造基因產生變化之故，這一點，本文在前面曾加以討論過了。

就所累積的資料，我們仍不敢十分明確地認為本文前面所涉及之基因一定是調節基因，但是有一些證據對於這種說法却提供了一些有力的輔證：

**抗性基因的共同位點** 為什麼操縱代謝抗

性機制的基因在家蠅身上，除了極少數外，多數報告均發現其座落于第二對染色體上？而且位點 (Loci) 間的距離，又那麼近？這種情形，在別的昆蟲身上也發生過，在一連串由不同科學家所作果蠅的幼蟲抗藥試驗裡，控制抗 DDT、BHC、有機磷和氨基甲酸鹽的基因均落于同一染色體——也是第二對染色體！而且來自不同的報告裡，對不同抗性基因位點之偵測，數值均落于 63—67 之間<sup>(16, 17, 23, 31)</sup>，因此有人認為，根本就是同一個位點基因在控制著上述四種不同的藥劑抗性，這種情形可能嗎？假如這一個基因是調節基因，那就可能！假如是構造基因，就不可能。因為從本文前半部所描寫的兩種基因的功能來看，由一個構造基因來控制這麼多機制完全不同的抗性，是不太合邏輯。如果由一個調節基因，共同地來管制這些構造不同的基因，在經濟上、在效率上，都是合乎演化原則的。在家蠅裏，代謝抗性基因之位點，距離沒有像在家蠅裡那麼靠近，但是他們的分佈也不是零零散散的。報導它們位點的文獻主要分為兩個集團，一個集團述說抗性基因的位點離一個隱性標記——「ar」很近；另一個集團則認為抗性基因的位點永遠是距離「ar」約30個染色體與圖單位<sup>(30, 31)</sup>。依我們現在的看法，控制代謝抗性基因的位點，亦可能只有一個，其所以在各個研究報告間無法像果蠅那樣接近一致，主要是有的品系有染色體倒置，有的品系沒有。而且染色體斷裂的位置在品系間也不一致，換句話說，倒置的大小不一。因此，由這一點看來，我們在10個品系裏，所測到的基因，根本就是同一個位點——一個共同的調節基因的位點！

**染色體倒置的共同效應** 在前面我們已列舉了許多證據，證明了染色體倒置的確和家蠅抗藥性遺傳有關。同時亦提供了其間作用的可能機制。但是我們所不了解的是，一個相同的染色體倒置如何能提高這麼多不同性質的抗性？在藥劑方面至少包括有機氯、OP 和氨基甲酸鹽類；在抗性機制方面則包括：羧化酵素、去氯化氫酵素、氧化酵素和轉化酵素<sup>(28, 30, 31)</sup>。如果這些抗性機制不是由一個共同的調節基因來管制調整，一個染色體的倒置如何能如此

有效地來改變他們作用的機制呢？所以我們推測：在家蠅裡，代謝抗性是由一個共同的調節基因來統籌管制的，這個調節基因是位于第二對染色體上，其正常的位點，距離隱性標記「ar」十分接近，經倒置的作用，改變了其性質而造成抗性的提高。

**酵素誘導效應** 在我們所測試的品系裡，感性和抗性所呈的酵素活性截然分為兩種不同的類型，感性品系的酵素活性比抗性低很多。但是一經誘導物誘導後，感性品系的酵素活性增大的幅度比抗性品系高很多。經過誘導後的抗性品系，酵素活性的增加，有時幾乎看不出來，但在感性品系裡，其倍數至少可增加3倍，最高有超過8倍者。這種現象，正說明了抗性和感性品系之間的差異主要是在於調節基因的變化<sup>(30,31)</sup>。

在感性品系裡，調節基因的功能正常，可以製造抑制物，從而對生產抗藥酵素的構造基因作有效的管制，因此在一般正常情形下，抗性酵素的活性並不高。但是如果以誘導物質加以誘導，酵素活性便會大大地增加，這是因為誘導物質可以和調節基因所生產的抑制物結合，這樣一來抑制物無法再管制構造基因，構造基因便可全力生產解毒酵素<sup>(31)</sup>。

在抗性品系裡，調節基因的功能由于異染色質之接近而受到抑制，便無法生產抑制物，構造基因在這種毫無管制的狀況下，酵素的生產便一直保持著活躍的狀態，但是正因為如此，在加入誘導物質後，所產生的改變也不大，所以誘導後的差異並不顯著<sup>(30)</sup>。

另外有關抗藥性之酵素誘導 (Enzyme induction) 尚有一特殊現象，即同一誘導物質可以誘導多種不同的酵素，稱為「共同誘導」(Coordinative induction)<sup>(30)</sup>。假如不是有一個共同的調節基因在主宰這個機制，如何能由一共同誘導物質來誘導不同的解毒酵素呢？

## 結 語

昆蟲對農藥產生抗性，基本上是一種遺傳方面的變化，它必須是一種可以由親代傳到子代的性狀，否則，頂多只是屬於個體間在生理

上的一種差異罷了。所以對抗藥性的探討，如果不以遺傳的研究作為最終依歸，是無法對整個抗性的問題有一個通盤的瞭解的。

抗藥性的產生，眾所公認的是由于藥劑選汰的結果，而一向大家均認為最基礎的原動力是由于基因突變所造成，但是「基因突變」並不是抗性研究領域裡的萬靈丹。在生態遺傳的研究已經這麼發達的今天，如果一些有關抗性的現象都要硬套到它頭上去，是十分可笑的。

抗藥性的發生是一種生物向所生存的環境妥協的結果，追根究底而言，是生物對生態環境適應 (Adaptation) 的現象。適應的原動力，並不一定都來自基因突變 (Point mutation)。許多染色體層面以上的變化，都可造成這些結果，所以抗藥性方面的研究，在生物化學的研究，這樣獨霸一面了二十年以後，不但應逐漸走向遺傳方面的探討，以彌補過去的缺失，而且更應從以往局限于實驗室狹小的眼光擴大到整個生態領域的層面。族群遺傳和一些基本生物學的介入是不可避免的。也唯有這樣，我們才能擺脫以往純粹藥劑選汰式的工作，漸漸真正地進入問題的核心。

## 謝 辭

本文承蒙本中心執行長謝豐國博士、昆蟲組組長陳秋男博士費心校正，賜予許多寶貴意見；完成後又經本實驗室蔡英珠小姐幾度繕寫謄稿，在此特地致最大謝意。

## 引 用 文 獻

1. Baker, J. P. 1977. Assessment of the potential for and development of organophosphorous resistance in field populations of *Myzus persicae*. Ann. Appl. Biol. 86: 1-9.
2. Blackman, R. L., H. Takada and K. Kawakami. 1978. Chromosomal rearrangement involved in insecticide resistance of *Myzus persicae*. Nature 271:450-452.
3. Britten, R. J. and E. H. Davidson. 1971. Repetitive and non-repetitive DNA sequences and a speculation on the origins of evolutionary novelty. Quart. Rev. Biol. 46:111-138.

4. Bunting, S. and H.F. Van Emden. 1980. Rapid response to selection for increased esterase activity on small populations of apomictic clone of *Myzus persicae*. *Nature* 285:502-503.
5. Busvine, J. R. 1973. Progress in research on resistance in arthropods. *Pestic. Sci.* 4:491-499.
6. Dauterman, W.C. and E. Hodgson. 1978. Detoxication Mechanisms in Insects, in *Biochemistry of Insects*. (M. Rockstein ed.), p. 541-577. Academic Press, Inc., New York, U. S. A.
7. Devonshire, A.L. 1977. The properties of a carboxylesterase from the peach-potato aphid, *Myzus persicae* (Sulz.), and its role in conferring insecticide resistance. *Biochem. J.* 167:675-683.
8. Devonshire, A.L. and R. M. Sawicki. 1975. The importance of the decreased susceptibility of acetylcholinesterase in the resistance to organophosphorous insecticides in *Proc. 3rd Internat. Congr. Pestic. Chemists.* p. 441-446. Helsinki, Finland.
9. Dobzhansky, T. 1970. *Genetics of the Evolutionary Process*, 505 pp. Columbia University Press, New York, U. S. A.
10. Gardner, E. J. 1975. *Principles of Genetics*. 5th ed., 622 pp. John Wiley & Sons, Inc., New York, U. S. A.
11. Georghiou, G. P. and C. E. Taylor. 1977. Genetic and biological influences in the evolution of insecticide resistance. *J. Econ. Entomol.* 70: 319-323.
12. Georghiou, G.P. and C. E. Taylor. 1977. Operational influences in the evolution of insecticide resistance. *J. Econ. Entomol.* 70:653-658.
13. Harrison, C.M. 1951. Inheritance of resistance to DDT in the housefly, *Musca domestica* L. *Nature*, 167:855.
14. Hisey, B. N., J. N. Thompson, Jr. and R. C. Woodruff. 1979. Position effect influencing alcohol dehydrogenase activity in *Drosophila melanogaster*. *Experientia* 35:591-592.
15. Hoyer, R. F. and F.W. Plapp, Jr. 1968. Insecticide resistance in the housefly: Identification of a gene that confers resistance to organotin insecticides and acts as an intensifier of parathion resistance. *J. Econ. Entomol.* 61:1269-1276.
16. Kikkawa, H. 1964. Genetical studies on the resistance to parathion in *Drosophila melanogaster*. II. Induction of a resistance gene from its susceptible allele. *Botyu-kagaku* 29: 37-41.
17. Kikkawa, H. 1964. The genetic studies on the resistance to sevin in *Drosophila melanogaster*. *Botyu-Kagaku* 29:42-46.
18. Motoyama, N., W. C. Dauterman, and F.W. Plapp, Jr. 1977. Genetic studies on glutathione-dependent reactions in resistant strains of the house fly, *Musca domestica* L. *Pestic Biochem. Physiol.* 7:443-450.
19. Needham, P. H. and R. M. Sawicki 1971. Diagnosis of resistance to organophosphorous insecticides in *Myzus persicae* (Sulz). *Nature* 230: 125-126.
20. O'Brien, R. D. 1967. *Insecticides: Action and Metabolism*, 332 pp. Academic Press, Inc., New York, U. S. A.
21. O'Brien, R. D. 1978. *The Biochemistry of Toxic Action of Insecticides*, in *Biochemistry of Insects*, (M. Rockstein ed.). p. 518-539. Academic Press, Inc., New York, U. S. A.
22. Oppenoorth, F. J. 1967. Two types of sesamex-suppressible resistance in the housefly. *Entomol. Exp. Appl.* 10:75-86
23. Oppenoorth, F. J. and W. Welling. 1976. *Biochemistry and Physiology of Resistance, in Insecticide Biochemistry and Physiology*, (C. F. Wilkinson, ed.). p. 507-551. Plenum Press, New York, U. S. A.
24. Oppenoorth, F. J., H. J. Smitsaert, W. Welling, L. J. T. van der Pas and K. T. Hitman. 1977. Insensitive

- acetylcholinesterase, high glutathione-S-transferase, and hydrolytic activity as resistance factors in a tetrachlorvinphos-resistant strain of house flies. *Pestic. Biochem. Physiol.* 7:34-47.
25. Oppenoorth, F. J., L. J. T. van der Pas, and N. W. H. Houx. 1979. Glutathione-S-transferase, and hydrolytic activity as resistance factors in a tetrachlorvinphos-resistant strain of house-flies. *Pestic. Biochem. Physiol.* 9:176-188.
  26. Perry, A. S. and W. M. Hoskins, 1950. The detoxification of DDT by resistant houseflies and inhibition of this process by piperonyl cyclonene. *Science* 111:600.
  27. Plapp, F. W. Jr. 1970. On the Molecular Biology of Insecticide Resistance, *in* *Biochemical Toxicology of Insecticides* (R. D. O'Brien and I. Yamamoto, ed.). p.179-192. Academic Press, Inc., New York, U. S. A.
  28. Plapp, F. W. Jr. 1976. Biochemical Genetics of Insecticide Resistance. *Ann. Rev. Entomol.* 21:179-197.
  29. Plapp, F. W. Jr. and T. C. Wang. 1978. Genetics of resistance to organophosphate insecticides and DDT in the house fly. *Proceeding of Entomological Society of America meetings, Houston, Texas, U. S. A.*
  30. Plapp, F. W. Jr. and T. C. Wang. 1979. Genetics origins of insecticide resistance. *in* *Pest Resistance to Pesticides: Challenges and Prospects* (G. Georghiou, ed.), Plenum Press, New York, U. S. A. (in press).
  31. Plapp, F. W. Jr. and T. C. Wang. 1980. Genetics of metabolic resistance to insecticides in the house fly: evidence for the role of a major regulatory gene. XVI Internat. Cong. Entomol., Kyoto, Japan.
  32. Sawicki, R. M. 1979 Resistance of insects to insecticides. *SPAN* 22: 50-52.
  33. Sawicki, R. M. and A. W. Farnham 1967. Genetics of resistance in the SKA strain of *Musca domestica*. II. Isolation of the dominant factors of resistance to diazinon. *Entomol. Exp. Appl.* 10:363-376.
  34. Shono, T. 1980. Organophosphate-resistant in Japan and their mechanism of resistance. XVI Internat. Cong. Entomol, Kyoto, Japan.
  35. Strickberger, M. W. 1976. *Genetics*, 2nd ed., 914 pp. MacMillan Publ. Co., Inc., New York, U. S. A.
  36. Tsukamoto, M. 1969. Biochemical genetics of insecticide resistance in the house fly. *Res. Rev.* 25:289-314.
  37. Tsukamoto, M. and R. Suzuki 1966. Genetic analysis of diazinon-resistance in the house fly. *Botyu-Kagaku* 31:1-14
  38. Tsukamoto, M. 1979. Methods of Genetic Analysis in Studies of Insecticide Resistance, *in* *Pest Resistance to Pesticides: Challenges and Prospects*. (G. Georghiou, ed.), Plenum Press, New York. U. S. A. (in press).
  39. Walker, C. R. and L. C. Terriere. 1970. Induction of microsomal oxidases by dieldrin in *Musca domestica*. *Entomol. Exp. Appl.* 13:260-274.
  40. Wang, T. C. and F. W. Plapp. Jr. 1980. Genetic studies on the location of a chromosome II gene conferring resistance to parathion in the house fly. *J. Econ. Entomol.* 73:200-203.

**BIOCHEMICAL GENETICS OF INSECTICIDE RESISTANCE<sup>1</sup>**Tsing Cheng Wang<sup>2</sup>

Enzymatic mechanisms conferring metabolic resistance in insect were found to be greatly enforced by chromosome aberration in resistant strains. Structural gene involved was thought to increase the resistant level by way of gene duplication. In the cases where resistance were found strongly correlated with chromosome inversion and translocation, a possible role of a major

regulatory gene for resistance was suggested. Position effect caused by the approach of heterochromatin through chromosome rearrangement was brought forward to explain the phenomena.

(Key words: Metabolic resistance, *Myzus persicae* (Sulzer), *Musca domestica* L., gene duplication, chromosome rearrangement, position effect).

- 
1. Invited paper presented at 1980 Annual Meeting of the Plant Protection Society of the Republic of China, Taipei, Taiwan, Republic of China, December 12-12, 1980.
  2. Pesticide Toxicology Division, Plant Protection Center, Taiwan. Wufeng, Taichung, Taiwan 431, Republic of China.