

专 论 与 综 述

Reviews

甾醇载体蛋白 2 抑制剂的研究进展

陶 涛, 杜 馨*

(湖北工业大学生物工程与食品学院, 发酵工程教育部重点实验室, 工业发酵湖北省协同创新中心, 武汉 430068)

摘要 农业害虫对杀虫剂抗性的持续增加, 严重威胁着农业可持续发展和人类生存。高效、安全的新型农药的创制是有效控制害虫的重要保证。胆固醇是昆虫细胞膜和脂蛋白的重要组成成分, 是类固醇激素的合成前体。但昆虫本身缺乏合成胆固醇的关键酶, 无法从头合成胆固醇, 需要从植物中摄取。甾醇载体蛋白 2(SCP-2) 在昆虫转运胆固醇的过程中起着关键作用。SCP-2 可以作为筛选高效安全新农药的潜在靶标。本文就近几年筛选出的甾醇载体蛋白 2 抑制剂进行了总结。

关键词 甾醇载体蛋白 2; 害虫防治; 新农药创制; 筛选方法; 抑制剂

中图分类号: S 48 **文献标识码:** A **DOI:** 10.16688/j.zwbh.2018210

Research progress in sterol carrier protein-2 inhibitors

TAO Tao, DU Xin

(Hubei Collaborative Innovation Center for Industrial Fermentation; Key Laboratory of Fermentation Engineering, Ministry of Education; College of Biological Engineering and Food, Hubei University of Technology, Wuhan 430068, China)

Abstract The increasing resistance of agricultural pests to pesticides seriously threatens the sustainable development of agriculture and human survival. The research of new pesticides with high efficiency and safety ensures sustainable pest control. Cholesterol, an important component of insect cell membrane and lipoprotein, is a synthetic precursor of steroid hormones. However, insects can't synthesize cholesterol from scratch because of lacking the key enzyme, and need to take cholesterol from plants. Sterol carrier protein-2 (SCP-2) plays a key role in insect transport of cholesterol. SCP-2 can be used as a potential target for screening new pesticides with high efficiency and safety. This article summarized the sterol carrier protein-2 inhibitors screened out in recent years.

Key words sterol carrier protein 2; pest control; development of new pesticide; screening method; inhibitor

胆固醇作为类固醇激素的合成前体, 同时作为细胞膜和脂蛋白的重要组成成分, 在昆虫的生长、变态发育以及繁殖过程中起着重要作用。昆虫体内缺少从头合成胆固醇所需的羊毛甾醇合酶和鲨烯单氧化酶, 而哺乳动物可以通过甲羟戊酸途径从头合成胆固醇。已知的参与胆固醇转运的蛋白质有很多种, 其中甾醇载体蛋白 2(SCP-2) 蛋白作为重要的转运蛋白, 对昆虫体内类固醇激素的合成具有重要作用。阻断昆虫体内胆固醇的获取途径是研发新型杀虫剂的有效方向。

1 甾醇载体蛋白 2(SCP-2)

SCP-2, 一种非特异性的固醇转运蛋白, 是一类相对分子量较小的胆固醇、磷脂、脂肪酸、脂酰 CoA 等胞内转运蛋白^[1-4]。1980 年, Noland 等首次从小鼠肝脏中提取出 SCP-2 蛋白^[5], 发现其能够激活胆固醇水解酶, 以此来改变细胞膜内外胆固醇的浓度, 而且在体外培养组织系统中, SCP-2 能够影响胆固醇的运输。

SCP-2 在脊椎动物、昆虫、植物、微生物、软体动物中均有分布^[6-10]。黑腹果蝇 *Drosophila melano-*

收稿日期: 2018-05-18 修订日期: 2018-09-03

基金项目: 国家自然科学基金(31401807); 湖北工业大学博士启动基金(BSQD13002); 湖北工业大学教学研究项目(2015051)

* 通信作者 E-mail: 99023801@qq.com

gaster、埃及伊蚊 *Aedes aegypti*、棉贪夜蛾 *Spodoptera littoralis*、家蚕 *Bombyx mori*、斜纹夜蛾 *Spodoptera litura*、烟草天蛾 *Manduca sexta*、棉铃虫 *Helicoverpa armigera* 等昆虫的 SCP-2 基因都已经被克隆^[6,11-13]。对 SCP-2 的亚细胞定位研究发现,部分上述昆虫的 SCP-2 主要存在于中肠细胞中^[6,11-12,14-16]。SCP-2 与胆固醇结合的体外研究发现,SCP-2 在胆固醇摄取、细胞内运输、酯化和氧化中起作用。SCP-2 具有典型的外部亲水内部疏水结构,由 4~5 个 α 螺旋和 β 折叠围绕组成一个疏水腔,胆固醇、脂肪酸、植物甾醇等多种脂质可以与其结合。SCP-2 可以通过 C 端 α 螺旋的结构变化来实现脂质的结合和释放,且与不同底物具有不同的结合方式。

甾醇载体蛋白抑制剂主要通过竞争结合的方式抑制载体蛋白与脂质的结合。迄今为止,甾醇载体蛋白抑制剂的知识大部分集中在蚊子研究中。与埃及伊蚊 SCP-2 (AeSCP-2) 类似,脊椎动物 SCP-2 蛋白结合胆固醇和脂肪酸。同样地,AeSCP-2 和脊椎动物 SCP-2 的过表达都增加了细胞中胆固醇的量^[17]。虽然 SCP-2 抑制剂可以抑制 SCP-2 与胆固醇、脂肪酸、植物甾醇等的结合和转运的过程^[18-19],但脊椎动物 SCP-2 活性的降低并不影响小鼠的正常生命活动^[20-22],故埃及伊蚊 SCP-2 抑制剂 (AeSCPIs) 在正常脊椎动物细胞中几乎没有毒性,可以推断其在人体中无毒或毒性较低。将昆虫体内甾醇载体蛋白 2 作为靶标,阻断植物甾醇获取途径,是开发新杀虫剂的有效方法。

2 筛选抑制剂的方法

目前抑制剂筛选的方法主要分为实物筛选和虚拟筛选。实物筛选是通过带荧光标记的胆固醇和待筛抑制剂同时与 SCP-2 进行结合,通过对荧光物质的浓度变化进行检测,即可测得抑制剂的抑制效果。常用的有 NBD 胆固醇和免疫胶体金。

虚拟筛选的方法分为四种:(1)随机合成筛选法;(2)类同合成法;(3)天然活性物模拟法;(4)生物合理设计法^[23]。其中生物合理设计法是利用靶标在生物体内的关键生理生化作用,筛选设计合成影响靶标的化合物,再对其中潜在药物前体的结构进行不断优化来开发新农药。该方法具有针对性强、效率高的特点,在实际研究中被大量使用。随着生物信息学和高通量筛选技术的快速发展,通过计算

机进行药物筛选提供了一种更高效、安全、经济的方法。与实物筛选需要相应的仪器设备和试验时间长不同,虚拟筛选耗时短但需要大型的电脑或处理器来进行数据处理。在目前筛选抑制剂时,根据试验条件的不同可以选择不同的筛选方法。

3 已筛选出的 SCP-2 抑制剂

3.1 埃及伊蚊 SCP-2 抑制剂

Lan Que 课题组将纯化后的埃及伊蚊 SCP-2 (AeSCP-2)^[24],利用带有 NBD 荧光标记的胆固醇(简称 NBD 胆固醇)与胆固醇的竞争结合作用进行高通量筛选^[20],由于胆固醇的环状戊烷基团将其亲水的羟基包围,胆固醇呈疏水性,故 SCP 抑制剂 (SCPI) 的共同特征是它们相对疏水,分子量较小且接近于胆固醇。筛选出 5 种具有 SCPI 活性的化合物,测量得其对 AeSCP-2 的结合亲和力 SCPI-5 > SCPI-2 > SCPI-4 > SCPI-3 > SCPI-1^[20],并测定了每种化合物对 SCP-2 的半数抑制浓度 (IC₅₀) (见表 1)。生物活性测定表明,SCPI 对埃及伊蚊具有很高的致死率,对耐 Bt 蛋白的埃及伊蚊也有一定致死作用^[25],其中 SCPI-1 对多种蚊子和一些鳞翅目昆虫的幼虫都有致死效应^[26] (表 1)。

Thiyagesan 等根据 AeSCP-2 的三维结构从 Argus Lab 小分子库中筛选出 133 种植物化学分子,再使用对接软件 Autodock 进行对接试验,筛选出了 2 种结合能最低 (panthenol, triterpenoid),且稳定的有效抑制剂^[27] (表 1)。Senthilraja 和 Kandasamy 根据 AeSCP-2 的三维结构,利用 Argus dock 在 13 种红树林衍生物中筛选出了 2 种结合能最低且与活性位点结合较好的抑制剂。这 2 种抑制剂对环境污染较小,成本低,且对蚊子幼虫的生长有一定的抑制作用^[28] (表 1)。

在植物源 SCP-2 抑制剂的研究中, α 倒捻子素是一种不溶于水但溶于戊烷、甲苯、石油醚等低极性有机溶剂的植物源物质,其作为埃及伊蚊 SCP-2 抑制剂,对多种蚊子的幼虫都具有致死效应^[29],半数致死剂量分别达到 4.8、52.14、1.14、9.38、7 $\mu\text{mol/L}$ ^[30] (表 1)。

姜黄素是提取自姜科或天南星科中的一些植物根茎中的一种化学成分,其本质为二酮类化合物,具有明显的疏水性。有报道发现姜黄素及其类似物对 AeSCP-2 活性有抑制作用,同时对幼虫有一定的致死效果^[31]。缩氧硫脲类药物对 AeSCP-2 的亲合力

也较高,具有较好的杀虫活性^[32](表 1)。

3.2 斜纹夜蛾 SCP-2 抑制剂

在鳞翅目斜纹夜蛾的研究中,通过虚拟筛选得到了 4 种斜纹夜蛾 SCP-2(SISCP-2)抑制剂,具有对 SISCP-2 的高亲和力,且在生物活性测定中发现对幼虫生长具有抑制作用^[33](表 1)。

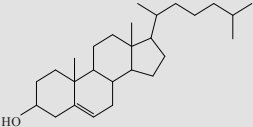
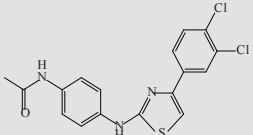
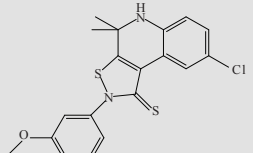
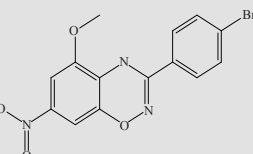
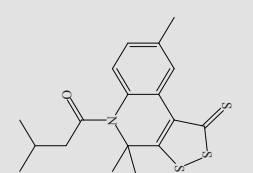
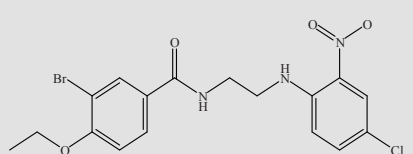
3.3 棉铃虫 SCP-2 抑制剂

通过高通量虚拟筛选从 218 780 种化合物中筛选出 9 种具有棉铃虫 SCP-2 抑制剂活性的化合物(H1、H7、H14、H19、H24、H28、H29、H37 和 H43)^[34],这些抑制剂在分子的一端或两端都有苯环或卤代苯环等疏水基团。在对这些抑制剂进行初步生物活性测定

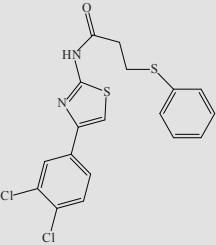
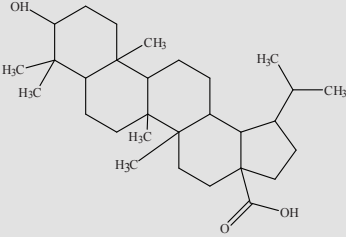
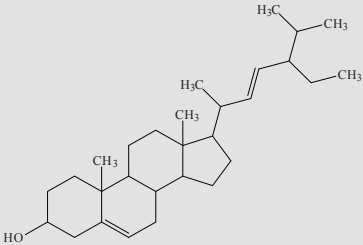
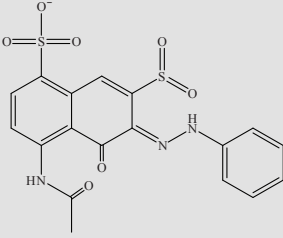
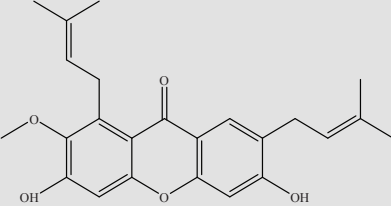
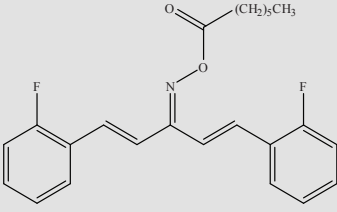
后选择其中 5 种(H1、H14、H7、H29 和 H19)进行深入测定,发现 5 种抑制剂在不同浓度下对幼虫的最高致死率分别达到 50%、54%、17%、33%和 48%(浓度分别为 625、125、625、25 $\mu\text{mol/L}$ 和 25 $\mu\text{mol/L}$)^[34]。经处理后的幼虫相较于对照组生长周期延迟 3~5 d,成虫的体重下降约 50%,产卵量也有不同程度的降低(20.5%~88.3%)。进一步对 H1 和 H14 进行生物测定结果表明,这两种化合物对棉铃虫幼虫的生长具有不同程度的抑制活性,且随着抑制剂浓度的增加,幼虫的平均体重下降。浓度为 125 $\mu\text{mol/L}$ 时第 7 天 H1 和 H14 处理组的死亡率分别为 46%和 50%(表 1)。

表 1 SCP-2 抑制剂及抑制效果

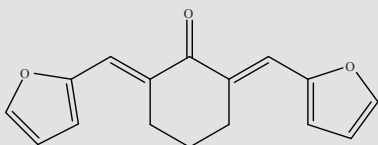
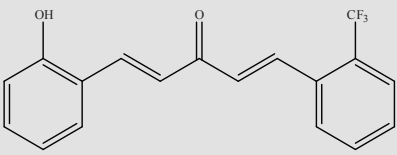
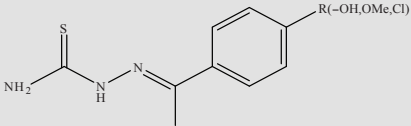
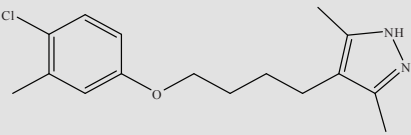
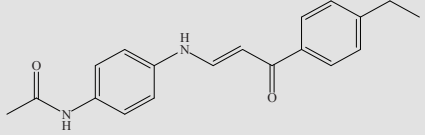
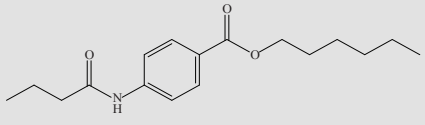
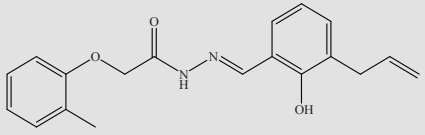
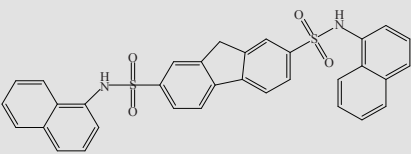
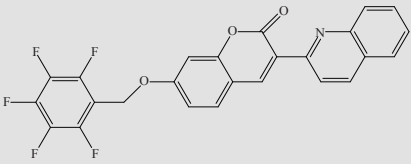
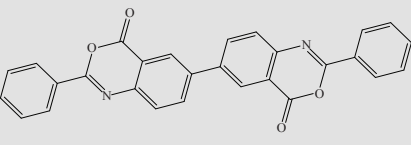
Table 1 Types and inhibitory effects of SCP-2 inhibitors

抑制剂 Inhibitor	结构 Structure	筛选方法 Screening method	作用物种 Target species	IC ₅₀ /LC ₅₀ ($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)
胆固醇 Cholesterol		—	—	0.113/—
SCPI-1 ^[20]		NBD 胆固醇 竞争法 (高通量筛选)	埃及伊蚊 <i>Aedes aegypti</i> 冈比亚按蚊 <i>Anopheles gambiae</i> 库蚊 <i>Culex</i> 尖音库蚊 <i>Culex pipiens</i> 致倦库蚊 <i>Culex quinquefasciatus</i> 刺扰伊蚊 <i>Aedes vexans</i> 烟草天蛾 <i>Manduca sexta</i> 棉铃虫 <i>Helicoverpa armigera</i>	0.347/4.8 —/14.1 —/14.9 —/5.2 —/1.7 —/38.7 2.2/0, 22($\text{ng}\cdot\text{mg}^{-1}$) 0.73/2.55
SCPI-2 ^[20]			埃及伊蚊 <i>Aedes aegypti</i> 致倦库蚊 <i>Culex pipiens</i> 烟草天蛾 <i>Manduca sexta</i>	0.059/10.6 —/0.3 —/0.013($\text{ng}\cdot\text{mg}^{-1}$)
SCPI-3 ^[20]			埃及伊蚊 <i>Aedes aegypti</i> 烟草天蛾 <i>Manduca sexta</i>	0.159/12.3 —/15($\text{ng}\cdot\text{mg}^{-1}$)
SCPI-4 ^[20]			埃及伊蚊 <i>Aedes aegypti</i> 烟草天蛾 <i>Manduca sexta</i>	0.065/21.8 —/—
SCPI-5 ^[20]			埃及伊蚊 <i>Aedes aegypti</i> 烟草天蛾 <i>Manduca sexta</i>	0.042/19.4 —/15($\text{ng}\cdot\text{mg}^{-1}$)

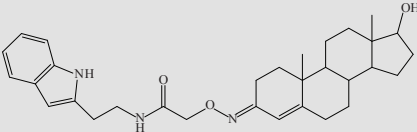
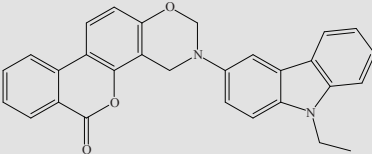
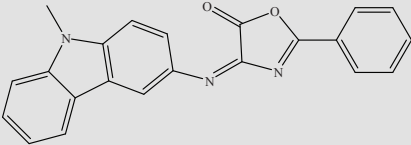
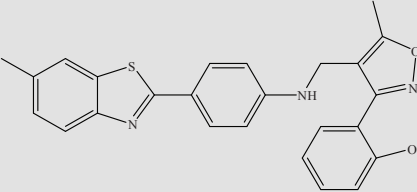
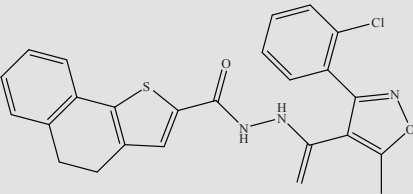
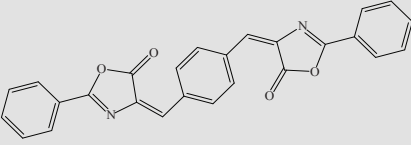
续表 1 Table 1(Continued)

抑制剂 Inhibitor	结构 Structure	筛选方法 Screening method	作用物种 Target species	IC ₅₀ /LC ₅₀ (μmol•L ⁻¹)
Panthenol ^[27]		虚拟筛选	埃及伊蚊 <i>Aedes aegypti</i>	—/—
Triterpenoid ^[27]			埃及伊蚊 <i>Aedes aegypti</i>	—/—
Stigmasterol ^[28]		红树林 衍生物 (虚拟筛选)	埃及伊蚊 <i>Aedes aegypti</i>	—/—
Lignin ^[28]			埃及伊蚊 <i>Aedes aegypti</i>	—/—
α-倒捻子素 ^[29] α-mangostin		—	埃及伊蚊 <i>Aedes aegypti</i> 冈比亚按蚊 <i>Anopheles gambiae</i> 尖音库蚊 <i>Culex pipiens</i> 斯氏按蚊 <i>Anopheles stephensi</i> 致倦库蚊 <i>Culex quinquefasciatus</i> 棉铃虫 <i>Helicoverpa armigera</i>	—/2.2(μg•mL ⁻¹) —/2.9(μg•mL ⁻¹) —/0.84(μg•mL ⁻¹) —/1.9(μg•mL ⁻¹) —/1.6(μg•mL ⁻¹) 0.76/51.6
姜黄素 类似物 ^[31] Curcumin analogues		随机筛选	埃及伊蚊 <i>Aedes aegypti</i>	—/27.90

续表 1 Table 1(Continued)

抑制剂 Inhibitor	结构 Structure	筛选方法 Screening method	作用物种 Target species	IC ₅₀ /LC ₅₀ (μmol•L ⁻¹)
姜黄素 类似物 ^[31] Curcumin analogues		随机筛选	埃及伊蚊 <i>Aedes aegypti</i>	—/20.07
			埃及伊蚊 <i>Aedes aegypti</i>	—/17.29
缩氧硫脲类药 Thiosemicarbazones ^[32]		3D-QSAR	埃及伊蚊 <i>Aedes aegypti</i>	—/4.1
AG-664/ 14117324 ^[33]		1,8-ANS (虚拟筛选)		2.58/—
AH-487/ 41731687 ^[33]			斜纹夜蛾 <i>Spodoptera litura</i>	4.30/—
AG-205/ 36813059 ^[33]				23.88/—
AG-205/ 07775053 ^[33]				8.632/—
H1 ^[34]		高通量 虚拟筛选	棉铃虫 <i>Helicoverpa armigera</i>	—/125 μmol/L 时 47%
H7 ^[34]			棉铃虫 <i>Helicoverpa armigera</i>	—/—
H14 ^[34]			棉铃虫 <i>Helicoverpa armigera</i>	—/125 μmol/L 时 43%

续表 1 Table 1(Continued)

抑制剂 Inhibitor	结构 Structure	筛选方法 Screening method	作用物种 Target species	IC ₅₀ /LC ₅₀ (μmol·L ⁻¹)
H19 ^[34]		高通量 虚拟筛选	棉铃虫 <i>Helicoverpa armigera</i>	—/—
H24 ^[34]			棉铃虫 <i>Helicoverpa armigera</i>	—/—
H28 ^[34]			棉铃虫 <i>Helicoverpa armigera</i>	—/—
H29 ^[34]			棉铃虫 <i>Helicoverpa armigera</i>	—/—
H31 ^[34]			棉铃虫 <i>Helicoverpa armigera</i>	—/—
H43 ^[34]			棉铃虫 <i>Helicoverpa armigera</i>	—/—

4 总结与展望

由于传统农药在使用中产生的一系列问题,新型杀虫剂成为更符合人类发展的新选择。通过抑制 SCP-2 来达到杀虫的目的是研发新型杀虫剂的有效途径。目前大量研究都集中于蚊子中,但由于不同昆虫的 SCP-2 结构存在一定的差异,所以对于其他害虫 SCP-2 抑制剂的研究还有待加强。筛选新的 SCP-2 抑制剂,需要根据不同物种的 SCP-2 进行活性位点的分析,找到其活性氨基酸残基,同时还需要考虑蛋白质的变构效应,应当使用与配体结合后 SCP-2 的构象进行对接分析。结合亲和力的影响因素包括静电作用、溶剂化作用与反溶剂化作用、受体配体本身的分子结构改变等。运用适当的评价方法

对结合亲和力进行评价后选出候选抑制剂。目前已筛选出来的抑制剂对昆虫生长、变态发育和繁殖都表现出一定的抑制作用。在动物细胞试验中,部分抑制剂对小鼠无毒害作用但其对环境 and 人体的影响还未经过验证。在确定对环境 and 人体无明显影响后,还要对其成药性进行研究,直至形成杀虫剂产品。综上所述,在新型杀虫剂领域,基于 SCP-2 抑制剂的新型杀虫剂研究具有巨大空间和潜力。

参考文献

[1] JANSEN M, OHSAKI Y, REGA L R, et al. Role of ORPs in sterol transport from plasma membrane to ER and lipid droplets in mammalian cells [J]. Traffic, 2011, 12(2): 218–231.
[2] GRASELLI E, VOCI A, CANESI L, et al. 3,5-diiodo-L-thyronine modifies the lipid droplet composition in a model of hepatosteatosis [J]. Journal of Lipid Research, 2015, 56(12): 3115–3125.

- sis [J]. Cellular Physiology & Biochemistry, 2014, 33(2): 344 - 356.
- [3] ATSHAVES B P, MARTIN G G, HOSTETLER H A, et al. Liver fatty acid-binding protein and obesity [J]. Journal of Nutritional Biochemistry, 2010, 21(11): 1015 - 1032.
 - [4] 张丽丽, 郭兴荣, 冯启理, 等. 昆虫固醇转运蛋白的结构与功能 [J]. 昆虫学报, 2011, 54(4): 457 - 466.
 - [5] SCALLEN T J, SCHUSTER M W, DHAR A K. Evidence for a noncatalytic carrier protein in cholesterol biosynthesis [J]. Journal of Biological Chemistry, 1971, 246(1): 224 - 230.
 - [6] KIM M S, LAN Q. Sterol carrier protein-x gene and effects of sterol carrier protein-2 inhibitors on lipid uptake in *Manduca sexta* [J]. BMC Physiology, 2010, 10(1): 9.
 - [7] ALBERT W G P D, KRISKA T. Binding and cytotoxic trafficking of cholesterol hydroperoxides by sterol carrier protein-2 [M]. Springer New York, 2015.
 - [8] WHITE H D. Pathobiology of troponin elevations: do elevations occur with myocardial ischemia as well as necrosis? [J]. Journal of the American College of Cardiology, 2011, 57(24): 2406 - 2408.
 - [9] MILLER W L, BOSE H S. Early steps in steroidogenesis: intracellular cholesterol trafficking [J]. Journal of Lipid Research, 2011, 52(12): 2111 - 2115.
 - [10] FAUST J E, VERMA A, PENG C, et al. An inventory of peroxisomal proteins and pathways in *Drosophila melanogaster* [J]. Traffic, 2012, 13(10): 1378 - 1392.
 - [11] LIU Lin, ZHENG Sichuan, GUO Xingrong, et al. The sterol carrier protein 2/3-oxoacyl-CoA thiolase (SCPx) is involved in cholesterol uptake in the midgut of *Spodoptera litura*: gene cloning, expression, localization and functional analyses [J]. BMC Molecular Biology, 2009, 10(1): 102.
 - [12] DU Xin, MA Haihao, ZHANG Xin, et al. Characterization of the sterol carrier protein-x/sterol carrier protein-2 gene in the cotton bollworm, *Helicoverpa armigera* [J]. Journal of Insect Physiology, 2012, 58(11): 1413 - 1423.
 - [13] MA Haihao, MA Yuemin, LIU Xuehui, et al. NMR structure and function of *Helicoverpa armigera* sterol carrier protein-2, an important insecticidal target from the cotton bollworm [J]. Scientific Reports, 2015, 5: 18186. DOI: 10.1038/srep18186.
 - [14] GONG Jing, HOU Yong, ZHA Xingfu, et al. Molecular cloning and characterization of *Bombyx mori* sterol carrier protein x/sterol carrier protein 2 (SCPx/SCP2) gene [J]. DNA Sequence the Journal of DNA Sequencing & Mapping, 2006, 17(5): 326 - 333.
 - [15] REDDY M N, ANTONY B, GRACE T, et al. Identification and screening of expression sequence tags (EST) of pheromone gland FAR in *Helicoverpa armigera* female moth species [C]// Swadeshi Science Congress, 2012.
 - [16] LIANG L N, ZHANG L L, ZENG B J, et al. Transcription factor CAAT/enhancer-binding protein is involved in regulation of expression of sterol carrier protein x in *Spodoptera litura* [J]. Insect Molecular Biology, 2015, 24(5): 551 - 560.
 - [17] LAN Q, MASSEY R J. Subcellular localization of the mosquito sterol carrier protein-2 and sterol carrier protein-x [J]. Journal of Lipid Research, 2004, 45(8): 1468 - 1474.
 - [18] TERAJO J. Cholesterol hydroperoxides and their degradation mechanism [J]. Sub-cellular Biochemistry, 2014, 77(77): 83.
 - [19] SRINIVASAN R, NATARAJAN D, SHIVAKUMAR M S, et al. Bioassay guided isolation of mosquito larvicidal compound from acetone leaf extract of *Elaeagnus indica* Servett Bull and its in-silico study [J]. Industrial Crops & Products, 2015, 76(11): 394 - 401.
 - [20] KIM M S, WESSELY V, LAN Q. Identification of mosquito sterol carrier protein-2 inhibitors [J]. Journal of Lipid Research, 2005, 46(4): 650 - 657.
 - [21] BAES M, VAN VELDHoven P P. Hepatic dysfunction in peroxisomal disorders [J]. Biochimica et Biophysica Acta, 2016, 1863(5): 956 - 970.
 - [22] SAHADEVAN S, THOLEN E, GRO E-BRINKHAUS C, et al. Identification of gene co-expression clusters in liver tissues from multiple porcine populations with high and low backfat androstenone phenotype [J]. BMC Genetics, 2015, 16(1): 21.
 - [23] 陈万义. 新农药的研发: 方法·进展 [M]. 北京: 化学工业出版社, 2007.
 - [24] MONCECCHI D, MURPHY E J, PROWS D R, et al. Sterol carrier protein-2 expression in mouse L-cell fibroblasts alters cholesterol uptake [J]. Biochimica et Biophysica Acta, 1996, 1302(2): 110 - 116.
 - [25] LI Ting, LAN Q, Liu Nannan. Larvicidal activity of mosquito sterol carrier protein-2 inhibitors to the insecticide-resistant mosquito *Culex quinquefasciatus* (Diptera: Culicidae) [J]. Journal of Medical Entomology, 2009, 46(6): 1430 - 1435.
 - [26] LARSON R T, WESSELY V, JIANG Z, et al. Larvicidal activity of sterol carrier protein-2 inhibitor in four species of mosquitoes [J]. Journal of Medical Entomology, 2008, 45(3): 439 - 444.
 - [27] KUMAR R B, SHANMUGAPRIYA B, THIYAGESAN K, et al. A search for mosquito larvicidal compounds by blocking the sterol carrying protein, AeSCP-2, through computational screening and docking strategies [J]. Pharmacognosy Research, 2010, 2(4): 247.
 - [28] SENTHIL R P, KATHIRESAN K. Computational selection of mangrove-derived compounds as mosquito larvicides by blocking the sterol carrying protein, AeSCP-2 [J]. Journal of the American Mosquito Control Association, 2011: 1 - 6.
 - [29] LAN Q, MADISON W I, KIM M S, et al. Use of α -mangostin as a mosquito larvicide; US7981438B2 [P]. US. 2011.
 - [30] LARSON R T, LORCH J M, PRIDGEON J W, et al. The biological activity of α -mangostin, a larvicidal botanic mosquito sterol carrier protein-2 inhibitor [J]. Journal of Medical Entomology, 2010, 47(2): 249 - 257.
 - [31] ANSTROM D M, ZHOU X, KALK C N, et al. Mosquitocidal properties of natural product compounds isolated from chinese herbs and synthetic analogs of curcumin [J]. Journal of Medical Entomology, 2012, 49(2): 350 - 355.
 - [32] DA S J, NAVARRO D M, DA S A, et al. Thiosemicarbazones as *Aedes aegypti* larvicidal [J]. European Journal of Medicinal Chemistry, 2015, 100: 162 - 175.
 - [33] 张丽丽, 乔利, 梁丽宁, 等. SCP-2 基因的表达调控研究进展 [J]. 信阳师范学院学报: 自然科学版, 2016, 29(2): 299 - 303.
 - [34] CAI Jun, DU Xin, WANG Changgao, et al. Identification of potential *Helicoverpa armigera* (Lepidoptera: Noctuidae) sterol carrier protein-2 inhibitors through high-throughput virtual screening [J]. Journal of Economic Entomology, 2017, 110(4): 1779.