Archive of SID

مروری

فصلنامه علمی- پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مازندران
سال پانزدهم شماره ۴۷ فصل تابستان سال ۱۳۸۴

گلوتاتیون ترانسفرازها و مقاومت به حشره‌کش‌ها در حشرات ناقل بیماری‌ها

احمد علی عنایتی(Ph.D.)*

چکیده

گلوتاتیون ترانسفرازها (GST) خانواده متنوعی از آنزیم‌ها هستند که در همه جانداران هوازی یافت می‌شوند. این آنزیم‌ها در خنثی‌سازی طیف وسیعی از مواد سمی درون زاد و برون زاد از جمله حشره‌کش‌ها نقش اساسی دارند. همچنین در نقل و انتقال داخل سلولی، تولید هورمون‌ها و محافظت در مقابل استرس‌های اکسیدانی موثر می‌باشند. توجه به GST حشرات اساسا به‌دلیل اهمیت آن‌ها در مقاومت به حشره‌کش‌ها بوده است. GSTها حشره‌کش‌ها را یا به‌وسیله تسهیل واکنش دهی‌دروکلری‌ناسی‌ون کاهشی و یا پیوند مواد سمی با گلوتاتیون احیاء شده، دگرگون می‌کنند که این موضوع باعث تولید متابولیت‌هایی می‌شود که حلالیت بیش‌تری در آب داشته و به‌راحتی دفع می‌شوند. به‌علاوه آن‌ها در دفع انواع رادیکال‌های سمی بدون اکسیژنی که در جریان فعالیت حشره‌کش‌ها به‌وجود می‌آیند، نقش دارند. با مشخص شدن ژنوم آنوفل گامبیه و مگس سرکه(دروزوفیلا ملانوگاستر) گستره کامل این خانواده از آنزیم‌ها در حشرات آشکار شد. در این مقاله مروری، جنبه‌های مختلف آنزیم‌های گلوتاتیون ترانسفراز و نقش آن‌ها در مقاومت به حشره‌کش‌ها به‌اختصار مورد بررسی قرار می‌گیرد

واژه های کلیدی : گلوتاتیون ترانسفرازها، مقاومت به حشره‌کش‌ها، حشرات

مقدمه

گلوتاتیون ترانسفرازها(GST) خانواده بزرگی از آنزیم‌های چند منظوره هستند که در خنثی سازی طیف وسیعی از مواد سمی خارجی از جمله حشره‌کش‌ها نقش دارند(۱). این آنزیم‌ها اساسا واکنش پیوند بین ترکیبات الکترون دوست با گروه تیول مولکول گلوتاتیون احیاء شده را تسهیل می‌کنند. این‌عمل‌معمولا قابلیت‌انحلال در آب و دفع‌شدن محصول واکنش را بیش‌تر می‌کند(۲-٤). به‌علاوه تعدادی ازآنزیم‌های‌گلوتاتیون ترانسفراز، واکنش دهیدروکلریناسیون را تسهیل می‌کنند که در آن گلوتاتیون احیاء شده به‌عنوان یک کونژوگه عمل نکرده بلکه نقش ی‌ک کوآنزی‌م را بازی می‌کند(۵). گلوتاتیون ترانسفرازها در همه‌گیری‌شناسی سرطان و مقاومت به داروه ابسیار مهم هستند(٦تا۱۰). لذا در پستانداران به خوبی مورد مطالعه قرارگرفتند. بسیاری از مطالعات انجام شده برگلوتاتیون ترانسفرازهای حشرات به نقش‌آن‌ها در تجزیه و خنثی‌سازی ترکیبات خارجی به ویژه حشره‌کش‌ها، سموم گیاهی و نیز اخیرا استرس‌های‌ناشی‌از اکسیدکننده‌هایی مثل حشره‌کش‌های پیرتروئید می‌پردازند(٤،۱۱ تا ۱۵).

* دکترای حشره‌شناسی پزشکی، عضو هیأت علمی(استادیار) دانشگاه علوم پزشکی مازندران ✉ ساری : یلومتر۱۸ جاده‌خزرآباد، دانشکده بهداشت و مرکز تحقیقات بهداشت محیط

تاریخ دریافت : ۱۳۸۳/۱۱/۱۳ تاریخ تصویب: ۱۳۸٤/۱/۲٤

www.SID.ir

Archive of SID

رده بندی و نامگذاری:

حداقل دو گروه بزرگ گلوتاتیون ترانسفراز وجود دارد که قرابت دوری با هم داشته و بر اساس موقعیت و قرار گرفتن آن‌ها در داخل سلول به‌نام‌های گلوتاتیون ترانسفراز میکروزومی و محلول خوانده می شوند. گروه سومی از ای‌ن آنزیم‌ها به‌نام رده کاپا در می‌توکندری‌ها و پراکسی‌زوم‌ها شناسای‌ی شده اند(۱۷،۱۶) که از نظر ساختار با گلوتاتی‌ون ترانسفرازهای می‌کروزومی و محلول در سی‌توپلاسم متفاوت هستند(۱۸). تاکنون هی‌چ آنزی‌می از ای‌ن رده در حشرات شناسای‌ی نشده است.

تنها یک ژن گلوتاتیون ترانسفراز میکروزومی در ژنوم مگس سرکه وجود دارد، در حالی‌که در ژنوم آنوفل گامبیه سه ژن شناسایی شده است(۱۹). گلوتاتیون ترانسفرازهای میکروزومی پروتئین‌های سه قسمتی و چسبیده به غشاء می‌باشند. اگر چه گلوتاتیون ترانسفرازهای میکروزومی با انواع محلول از نظر منشاء و ساختمان بسیار متفاوت هستند، آن‌ها یک نوع واکنش را تسهیل می کنند(۲۱،۲۰). گلوتاتیون ترانسفرازهای میکروزومی در متابولیسم حشره‌کش‌ها نقش چندانی ندارند، بنابراین در این مقاله بیش از این در مورد آن‌ها بحث نمی‌شود.

گلوتاتیون ترانسفرازهای محلول حشرات ابتداء بر اساس ترتیب خروج از روش‌های مختلف جداسازی و خالص سازی نظیر کروماتوگرافی و یا نقطه ایزوالکتریک شماره‌گذاری شدند(۲۳،۲۲). متعاقباًاز نظر ایمنی‌شناسی دو رده گلوتاتیون ترانسفراز در مگس‌های خانگی مورد شناسایی قرار گرفته و به‌نام‌های رده‌I و رده II خوانده شدند(٤). گلوتاتیون ترانسفرازهای رده‌II در همه حشرات به‌وسیله یک ژن تولید می‌شوند (۲٤تا۲٦). اگر چه بر اثر برش و دوزش‌های بعد از نسخه‌برداری، دو نسخه متفاوت از ژن بوجود می‌آید(۲۷). بر عکس رده II ، گلوتاتیون ترانسفرازهای رده‌I در حشرات به‌وسیله یک خانواده چند ژنی در آنوفل گامبیه، مگس سرکه و مگس خانگی کد می‌شوند(۲۹،۲۸،۱۹).

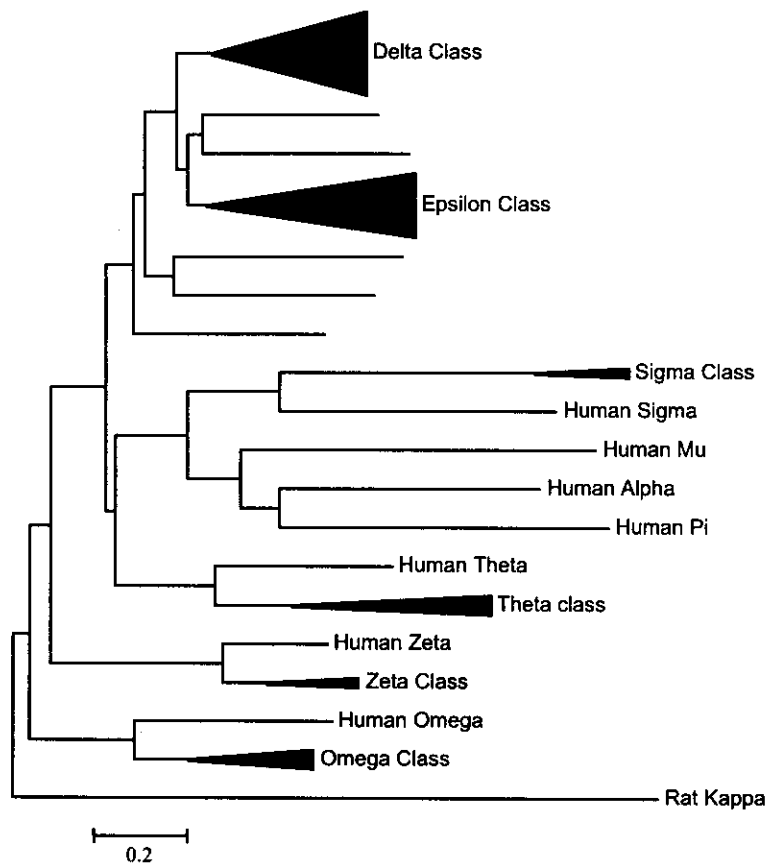
هم‌زمان با افزایش اطلاعات مربوط به ترتیب و توالی DNA در حشرات، GSTهای دیگری کشف شدند که به‌خوبی در رده‌های I و II گلوتاتیون ترانسفراز پستانداران قرار نمی گرفتند، بنابراین از حروف یونانی برای نام‌گذاری رده‌های این آنزیم‌ها استفاده شد(۳۰). مقایسه فیلوژنتیک ژن‌های گلوتاتیون ترانسفراز رده II حشرات و پستاندران نشان داد که رده II حشرات معادل رده سیگما می‌باشد که در گونه‌های بسیار متفاوتی از نماتدها تا پستانداران وجود دارند(۳۱). در مقابل، رده‌I GST مختص حشرات بوده و بر اساس راهنمای نام‌گذاری گلوتاتیون ترانسفرازها رده دلتا نامیده می شود. رده بزرگ دیگری از گلوتاتیون ترانسفرازها به‌نام رده اپسیلون نیز فقط در حشرات یافت می‌شود(۱۳). این‌دو رده از گلوتاتیون ترانسفرازها به‌طور مستقل در مگس سرکه و آنوفل گامبیه تکامل و گسترش پیدا کردند که این موضوع بیانگر نقش مهم این آنزیم‌ها در سازش این حشرات با بحران‌های زیستی می‌باشد(۱۹،۲۳).

عمده باقی‌مانده گلوتاتیون ترانسفرازهای محلول حشرات اعضاء رده های زتا ، تتاو امگا می باشند(۱۹،۳۳). درجه نسبتا بالای ثبات در ژن‌های گلوتاتیون ترانسفرازها درجاندران مختلف بیانگر این است که آن‌ها نقش بسیار مهمی در یک مسیر فیزیولوژیک ثابت و یکسان دارند. درمجموعه GSTهای محلول در سیتوپلاسم کشف شده آنوفل گامبیه سه ژن GSTu1, GSTu2و GSTu3 وجود دارد که به‌آسانی درردههای موجود قرار نمی‌گیرد. آن‌ها کم‌تراز ٤۰ درصد شباهت باسایرGSTهای حشرات‌داشته

www.SID.ir

Archive of SID

وبه‌طور فیزیکی ازژن سایراعضاءخانواده GST روی کروموزوم‌های پشه‌ها جدا هستند(۲۷). این ژن‌ها ممکن است رده جدیدی از GST را مشخص کند، ولی درحال حاضر به‌طور موقت به‌عنوان انواع رده‌بندی نشده (unclassified,u) نام گذاری‌شده اند. ارتباط فیلوژنتیک رده‌های مختلف گلوتاتیون‌ترانسفرازها در شکل شماره ۱ نشان داده شده است.



نمودار شماره ۱: درخت فیلوژنتیک نشان‌دهنده روابط بین نمایندگان رده های GST حشرات و پستانداران. ترتیب‌یابی اسیدهای امینه GST های محلول در سیتوپلاسم *Anopheles gambiae* و *Drosophila melanogaster* با نمایندگان های رده های مربوط به پستانداران به‌وسیله نرم‌افزار ClustalW هم‌تراز شده است.

رده بندی آنزیم‌های گلوتاتیون ترانسفراز در پستانداران مورد بازنگری قرار گرفت تا در بر گیرنده گلوتاتیون ترانسفرازهای حشرات نیز بشود(۳۰). بنابراین هر یک از ژن‌های گلوتاتیون ترانسفراز به‌نام گونه‌ای که از آن جداسازی شده است و نیز رده آنزیم نام‌گذاری می‌شود. شماره هایی نیز به آنها داده می شود که نشان دهنده ترتیب کشف آن‌ها است؛ به‌عنوان مثال AgGSTd12 دوازدهمین آنزیم آنوفل گامبیه از رده دلتا

www.SID.ir

Archive of SID

می باشد. انتشار رده‌های مختلف گلوتاتیون ترانسفراز در حشرات و سایر جانوران در جدول شماره ۱ خلاصه شده است.

جدول شماره ۱: خلاصه رده های GST در حشرات

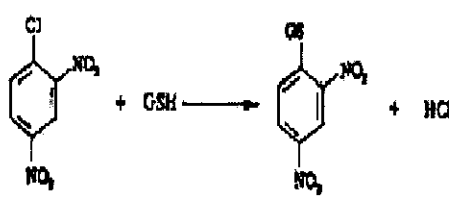
رده GST	انتشار	تعداد نسخه های مورد قبول در *A. gambiae*	تعداد نسخه های مورد قبول در *D. melanogaster*	مثال در سایر حشرات
Delta	فقط حشرات	۱۵	۱۱	*L. cuprina, M. domestica, N. lugens, C. varipennis*
Epsilon	فقط حشرات	۸	۱٤	*P. xylostella, M. sexta, M. domestica*
Omega	نماتودها حشرات پستانداران	۱	۵	
Theta	پستانداران حشرات گیاهان	۲	٤	
Sigma	نرمتان کرم‌ها پستانداران حشرات	۱	۱	*M. domestica, B. germanica, C. fumiferana, M. sexta*
Zeta	نماتودها حشرات پستانداران گیاهان	۱	۲	

ساختار آنزیم:

GSTهای محلول در سیتوپلاسم پروتئین‌های دو قسمتی یکسان یا غیر یکسان، دارای وزن مولکولی حدود ۲۵kDa می‌باشند. زنجیره پلی پپتیدی هر قسمت به صورت دو بخش تا می خورد که به‌وسیله یک ناحیه اتصال‌دهنده متغیر به‌هم متصل می‌شوند. ناحیه انتهای N آنزیم (اسید امینه ۱-۸۰) مرکب از چهار صفحه بتا و سه مارپیچ آلفا می‌باشد که ساختاری شبیه ناحیه احیاء کننده سولفور دارد که در اغلب پروتئین‌هایی که با GSH یا سیستئین پیوند می‌یابند، یافت می‌شود(۳٤).اغلب اسیدهای امینه ای که در این ناحیه قرار دارند در اتصال و پیوند با GSH نقش دارند. ناحیه بزرگ‌تر پایانه C از تعداد متغیری از مارپیچ آلفا تشکیل شده است. قسمت آب گریز و متغیر H که با مواد الکترون دوست، واکنش می‌دهد عمدتا از اسیدهای امینه این ناحیه تشکیل شده است. قسمت‌های فعال هربخش ازآنزیم به‌طور مستقل فعالیت می کنند وساختمان چهارم آن‌ها در فعالیتشان بسیار مهم است(۳۵).

نحوه عملکرد آنزیم GST:

در هر واکنش پیوند به‌وسیله GST، یک مولکول از گلوتاتیون احیاء شده (GSH) و یک مولکول از سوبسترای دوم که معمولا ترکیبی ((چربی دوست)) است، با هم ادغام شده و تشکیل یک تیواستر را می‌دهند برای انجام این واکنش‌ها ابتدا گروه تیول GSH فعال می‌شود و سپس به‌صورت یک ((هسته دوست)) به سوبسترای چربی دوست حمله می کند(۳،۳٦). این واکنش نقاط الکترون دوست ترکیبات چربی دوست را خنثی کرده و بدین وسیله تشکیلات سلولی نظیر اکسیژن و نیتروژن DNA را از حملات مواد هسته دوست محافظت می‌کند. واکنش پیوند بین GSH و سوبستر ای مدل ۱- کلرو ۲و٤ دی نیتروبنزن (CDNB) در شکل شماره ۲ نشان داده شده است.



شکل شماره ۲: واکنش پیوند بی‌ن ۱- کلرو ۲و٤ دی نی‌تروبنزن (CDNB) و گلوتاتی‌ون احی‌اء شده که به‌وسی‌له آنزی‌م GST تسهی‌ل می شود.

GSTها دارای تمایل و وابستگی شدید به GSH هستند و از آن‌جایی‌که این ماده با غلظت بالا در داخل سلول وجود دارد، می توان نتیجه گرفت که محل اتصال GSH در مولکول آنزیم GST دائما اشغال است. اسیدامینه محل فعال آنزیم در پایانه Nبا گروه سولفیدریل GSH واکنش داده و آن‌را فعال می‌سازد. در اغلب GSTهای پستانداران، اسیدامینه محل فعال یک

www.SID.ir

Archive of SID

تیروزین می‌باشد(۳۷). اما در GST رده های دلتا و اپسیلون در حشرات این نقش را اسید امینه سرین به عهده دارد(۳٤).

سازمان ژنی

تنوع واکنش‌هایی که به وسیله GSTها تسهیل می‌شود ناشی از سوبسترا ویژگی وسیع اغلب این آنزیم‌ها و طبیعت وسیع ابرخانواده GST می‌باشد. در حشرات، نسخه‌برداری ژن، به‌خصوص در رده‌های مختص حشرات دلتا و اپسیلون، باعث گسترش خانواده GST شده است. از آن‌جایی که جانشینی تعداد معدودی اسید امینه می‌تواند اثرات شگرفی بر سوبسترا ویژگی آنزیم‌ها داشته باشد(۳۸)، فرایند نسخه‌برداری، ایجاد تنوع و گزینش می‌تواند راز فهرست بلند واکنش‌هایی که به‌وسیله GSTها تسهیل می‌شوند را بازگو کند(۱۹).

تنوع افزون‌تر GSTها به‌وسیله برش و دوزش‌های متناوب در آنوفل‌ها و ترتیب‌های مجدد ژنتیکی که منجر به ادغام ژن‌ها در مگس خانگی می‌شود، به‌وجود می‌آید. دو ژن GST در آنوفل گامبیه به‌صورت متناوب برش و دوزش می‌شوند؛ بدین صورت که چهار پپتید مختلف با خواص کاتالیتیک متفاوت از ژن AgGSTD1 مربوط به رده دلتا به‌وجود می‌آیند(۳۹) و دو رونوشت دارای دو اگزون '۵ مشابه و دو اگزون '۳ متفاوت از یک ژن مربوط به رده سیگما به‌دست می‌آید(۲۷). ژنوم مگس خانگی شامل تعداد زیادی ژن‌های بدون اینترونی است که GSTهای رده دلتا را بوجود در می‌آورند که بعضی از آن‌ها به نظر می‌رسد که در اثر ادغام انتهاهای ۵ و ۳ ژن‌های GST رده دلتا به‌وجود آمده باشند. این موضوع مشخص نیست که آیا همه این ژن‌های GST پرتئین‌های عملیاتی تولید می‌کنند ولی به نظر می‌رسد که یک مکانیسم نوترکیب نادر، مسؤول تنوع GST ها در این گونه می‌باشد(۲۸).

تنظیم بیان ژن GST

در گونه‌های جانوری غیر حشره، اغلب آنزیم‌های GST در برابر محرک‌ها و عوامل محیطی مختلف در بافت‌ها و مراحل رشد مختلف به‌طور متفاوتی پاسخ می‌دهند و یا تظاهر می‌یابند. یک چنین طرح پیچیده‌ای از تنظیم بیان ژن در حشرات نیز مورد انتظار می‌باشد. دو مقاله مروری تأثیر رژیم‌های مختلف غذایی ،حشره‌کش‌ها و محرک‌های آزمایشگاهی را در بیان عمومی GST مورد بررسی قرار دادند(٤۱،٤۰)،اکنون که گستره کامل خانواده GST در آنوفل گامبیه و مگس سرکه مشخص شده است، مطالعات اختصاصی‌تری برای تعیین عوامل تنظیم کننده تک تک ژن‌های GST مورد نیاز است. در طول مراحل مختلف زندگی حشرات، سطوح و مقادیر فعالیت GST متفاوت است؛ به‌عنوان مثال در آئدس اجیپتی، مقدار کل فعالیت آنزیم با سوبستراهای 1-chloro 2,4 dinitrobenzene (CDNB) و dichloronitrobenzene (DCNB)در مراحل لاروی افزایش یافته در مرحله شفیرگی به حداکثر خود رسیده و در مرحله بلوغ با افزایش سن کاهش می‌یابد(٤۲). در یک مطالعه مقدماتی بر روی الگوی بیان GSTهای آنوفل گامبیه مشخص شده که رونوشت‌های همه ژن‌های GST به‌جز یکی، در بالغ یک روزه وجود دارد(۲۷).

مطالعه ای در زمینه اندازه‌گیری سطح بیان GST در مراحل مختلف زندگی آنوفل گامبیه به‌عمل نیامده است، ولی بر اساس مطالعات انجام شده در حشرات دیگرمی‌توان گمانه زنی کرد که‌سطوح آنزیم‌های مختلف‌درطول‌زندگی یک حشره تغییرات زیادی می‌کند،.به‌عنوان مثال GSTسیگما در کرم جوانه صنوبربانام علمی *Choristoneura fumiferana* درمرحله فعال و تغذیه‌کننده لاروی به رمقادیر خیلی‌کم بیان می‌یابد(٤۳).

www.SID.ir

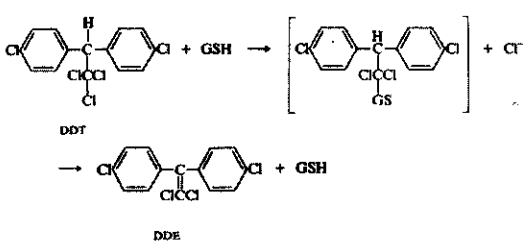
Archive of SID

مختلف‌درطول‌زندگی یک حشره تغییرات زیادی می‌کند،به‌عنوان مثال GSTسیگما در کرم جوانه صنوبربانام علمی *Choristoneura fumiferana* درمرحله فعال و تغذیه‌کننده لاروی به رمقادیر خیلی‌کم بیان می‌یابد(۴۳).

تغییرات سطح فعالیت GST در بافت‌های مختلف حشرات در گونه های مختلفی گزارش شده است. در مواردی که تفاوت در فعالیت در مورد تک تک آنزیم‌ها مشخص شده باشد، اطلاعات ذی قیمتی در مورد نقش GSTهای مختلف به‌دست می‌آید. بنابر این یافته که GSTهای رده سیگما در مگس‌های خانگی و مگس سرکه در عضلات غیر مستقیم پرواز و در ارتباط باتروپونین H قرار دارند، این فرضیه را مطرح می‌کند که این آنزیم‌ها نقش ساختمانی دارند نه نقش کاتالیتیکی . البته متعاقبا مشخص شد که این آنزیم‌ها نقش مهمی در خنثی‌سازی فشار ناشی از عوامل اکسیدکننده دارند(۴۴،۴۵). مقادیر بسیار بالای فعالیت GST در بافت چربی و روده میانی حشرات گزارش شده است. این‌دو بافت از مهم‌ترین مراکز خنثی‌سازی مواد سمی خارجی می‌باشند.

آنزیم‌های گلوتاتیون ترانسفراز و مقاومت به حشره‌کش‌ها

افزایش فعالیت آنزیم GST در مقاومت حشرات نسبت به اغلب گروه‌های عمده حشره‌کش‌ها و خنثی‌سازی اثرات سمی داروها نقش دارند(۱،۱۲،۱۵،۴۶تا۴۸). در اغلب موارد GST خاصی که باعث مقاومت به حشره‌کش می‌شود، جدا نشده است. ولی شواهد غیر مستقیم درگیری آن‌ها در مقاومت را با ثبات می رساند . این شواهد شامل افزایش فعالیت آنزیم بر روی سوبستراهای مدل در سوش مقاوم در مقایسه با سوش حساس می‌باشد. در مواردی که با جزئیات بیش‌تر مورد مطالعه قرار گرفت، نشان داده شده است که مقاومت ناشی از افزایش در مقادیر یک یا چند GST می باشد که این افزایش می‌تواند ناشی از تکثیر ژن و یا افزایش در شدت نسخه‌برداری از تعداد اولیه ژن باشد، در هر حال تغییر کیفی در آنزیم غیر محتمل است(۱۳،۴۹).دهیدروکلریناسیون، یک مکانیسم مهم خنثی‌سازی ددت می‌باشد که به‌وسیله آنزیم‌های GST تسهیل می‌شود(۵۰). مکانیسم پیشنهادی متابولیسم ددت به‌وسیله GST در شکل شماره ۳ آمده است. اگر چه کمپلکس GST با ددت یافت نشده است، این ماده به‌عنوان کوآنزیم نقش مهمی در این واکنش دارد. آنیون تیولات که در محل فعال آنزیم ایجاد می‌شود، یک اتم هیدروژن از مولکول ددت جدا می‌کند که این باعث از دست دادن یک اتم کلرمولکول ددت و در نهایت تبدیل آن به ددای (DDE) می‌شود. سایر حشره‌کش‌های کلره نظیر لیندان نیز به‌وسیله GST ها تجزیه و خنثی می‌شوند.



شکل شماره ۳: متابولیسم ددت و تبدیل آن به ددای بوسیله گلوتاتیون-اس-ترانسفراز. واکنش بنام ددت دهیدروکلریناسیون و آنزیم مربوطه تحت عنوان ددت دهیدروکلریناز که نوعی GST می‌باشد، معروف است.

افزایش شدت دهیدروکلریناسیون ددت در تعداد زیادی از گونه‌های حشرات نظیر مگس‌های خانگی ،آئدس اجیپتی، آنوفل گامبیه و آنوفل دیروس باعث ایجاد مقاومت به ددت شده است(۵۱). مقاومت به ددت و

www.SID.ir

Archive of SID

این حشره‌کش‌ها در سوش‌های مختلف می‌باشد(۵۲). دآلکیلا سیون حشره‌کش‌های فسفره ناشی از آنزیم‌های GST بخشی از مقاومت مگس‌های خانگی را به این حشره‌کش‌ها توجیه می‌کند(۵۳). مطالعه GST خالص شده از سوش‌های مقاوم به ددت و حشره‌کش‌های فسفره مگس خانگی نشان داد که ایزوفرم‌های متفاوتی که محصول ژن‌های مختلف می‌باشند مقاومت را ایجاد کرده‌اند(۱۱). فنوبار بیتال‌ها و حشره‌کش‌های کلره تولیدGST ها را در مگس‌های خانگی القاء می‌کنند. حشراتی که قبل از تماس با حشره‌کش‌های فسفره با این مواد القاء کننده تماس پیدا کرده‌اند تا حدود زیادی از خطر مرگ در امان مانده بودند(٤٦). تولید مقادیر زیاد GSTدر سوش Cornell مگس خانگی باعث ایجاد مقاومت به حشره‌کش‌های فسفره شده بود. مکانسیم این افزایش تولید آنزیم GST تکثیر ژن تشخیص داده شد چرا که یک قطعه ۱/٦ کیلو بازی EcoRI و یک قطعه ۸/٤ کیلو بازی PvuII در سوش مقاوم در مقایسه با سوش حساس تکثیر شده بودند(۱۲). فعالیت بالای GST در سوش Cornel مگس خانگی در ارتباط مستقیم با تولید بالای نسخه‌های mRNAی ژن MdGST1 بوده است(٤).

فعالیت ددت دهیدروکلرینازی وابسته به GST در سوش‌های متعددی از آنوفل اجیپتی مقاوم به ددت مشاهده شده است(٥٤،٥١تا٥٦). مکانیسم اصلی‌این مقاومت تولید بسیار بالای GST -1 در سوش‌های مقاوم آنوفل اجیپتی در مقایسه با سوش‌های حساس بوده است(٥٧). در یک سوش مقاوم به ددت آنوفل اجیپتی، دو نوع GST متفاوت از نظر ایمنی‌شناسی در مقادیر بالایی تولید می‌شوند(٥٨). افزایش بیان حداقل یکی از آن‌ها به‌وسیله جهش در یک ژن مهارکننده موقعیت (ترانس) در سوش مقاوم به ددت کنترل می‌شود(٤٩) اما ماهیت این ژن مشخص نشده است.

به‌طور مشابه در سوش‌های متعددی از پشه کولکس، با انجام مطالعات متابولسیم ددت مشخص شد که دهیدروکلریناسیون ددت وابسته به GST مکانسیم مقاومت به ددت است(٥٩-٦١). افزایش سطوح تولید GST در کولکس کوئین کوفاسیاتوس حداقل بخشی از مکانسیم مقاومت به ددت در این حشره را توجیه می‌کند(٦٢،٦٣).

در تعداد زیادی از گونه‌های پشه آنوفل، آنزیم‌های GST در مقاومت به حشره کش‌های ددت و فسفره نقش دارند(١١،٦٤،٦٥). مقاومت به ددت در مهم‌ترین ناقل مالاری‌ا در آفریقا *An. gambiae* ناشی از آنزیم‌های GST است. فعالیت ددت دهیدروکلرینازی آنزیم‌های GST خالص شده از این گونه نشان داده است که ۲۰ برابر مقاومت به ددت در سوش ZANDS به‌وسیله آنزیم‌های GST که به‌صورت کمی و کیفی تغییر کرده‌اند به‌وجود آمده است(٦٦). یک افزایش هشت برابری در فعالیت ددت دهیدروکلرینازی در آنزیم‌های GST خالص شده از حشرات مقاوم در مقای‌سه با حشرات حساس مشاهده شده است. فعالیت آنزیم با CDNB، DCNB و ددت برای هر GST نسبتا خالص‌سازی شده تعیین شد، ولی سوبسترا ویژگی متفاوتی مشاهده شده که نشان دهنده وجود ایزوآنزیم‌های مختلف می‌باشد(٢٣).

یکی از مکانیسم‌های مقاومت به ددت درآنوفل استفنسی *Anopheles stephensi* ایران و سایر کشورهای خاور میانه و شبه قاره هند نیز افزایش فعالیت GST می‌باشد(٦٧-٧٠).

ژن‌های GST متعدد دیگری از رده اپسیلون از یک سوش مقاوم به ددت آنوفل گامبیه به مقادیر زیاد بیان می‌شوند که یکی از آن‌ها به‌نام GSTe2 آنزیم GSTرا کند می‌کند که بیش‌تری‌ن مقدار دهید وکلریناسیون ددت را نشان می‌دهد(٣٨). نقشه‌برداری ژنتیکی ژن‌های مقاومت به ددت در آنوفل گامبیه نشان‌دهنده عوامل

www.SID.ir

Archive of SID

کنترلی سیس و ترانس در بیان مقادیر زیاد آنزیم‌های رده اپسیلون می‌باشد(۷۱).

آنزیم AdGST 1-1 از پشه آنوفل دیروس تایلند خالص‌سازی شد و خصوصیات آن مورد مطالعه قرار گرفت. ژن مربوطه سپس کلون و در E-coli بیان شد و خصوصیات آنزیم تولید شده تعیین گردید. این آنزیم دارای ٤ برابر فعالیت ددت دهیدوکلرینازی بیش‌تری نسبت به AdGST 1-6 خالص شده از آنوفل گامبیه مقاوم به ددت می‌باشد. پیشنهاد شده است که علاوه بر فعالیت ددت آزی این آنزیم‌ها،اگر آن‌ها در مقادیر بالا در حشرات ظهور یابند، ممکن است بتوانند از طریق (sequestration)، حشره کش‌های پیرتروئید و فسفره را مهار و خنثی کنند(۷۲،۷۳).

آنزیم‌های GST مسؤول موارد زیادی از مقاومت به حشره کش‌های فسفره نیز می‌باشند(٤٦). پیوند گلوتاتیون با حشره‌کش‌های فسفره منجر به خنثی‌سازی آن‌ها به دو روش می‌شود. در روش آلکیلاسیون، گلوتاتیون با گروه آلکیل مولکول حشره‌کش ترکیب می‌شود که در نتیجه در مگس خانگی مقاوم به حشره‌کش تتراکلروین فوس ،دمتیلاسیون اتفاق می‌افتد(٧٤). در مکانیسم دوم که دآریلاسیون می‌باشدو در خنثی سازی پاراتیون و متیل پاراتیون در بید پشت نقره‌ای نقش دارد، گلوتاتیون با گروه جدا شونده ترکیب می‌شود(۷۵). آنزیم‌های GST نو ترکیب از بید پشت نقره‌ای نقش این آنزیم‌ها را در متابولیسم حشره‌کش‌های فسفره نشان داده‌اند(٤٨،٧٦). نقش مستقیم آنزیم‌های GST در متابولیسم حشره‌کش‌ها پیروتروئید مشخص نشده است. اما آن‌ها با خنثی‌سازی محصولات پراکسیداسیون چربیها، القاء شده به‌وسیله حشره‌کش‌های پیرتروئید ممکن است در مقاومت به این حشره‌کش‌ها نقش داشته باشند(۱۵). یک آنزیم GST که از رده دلتا از یک گونه مقاوم به پیرتروئیدبرگخوار قهوه‌ای برنج ***Nilaparvata lugens*** کلون شد نشان داد که دارای فعالیت پراکسیدازی قوی بوده و تصور بر این است که این آنزیم در پیشگیری و یا بازسازی آسیب‌های ناشی از اکسیداسیون به‌وجود آمده به‌وسیله حشره‌کش‌های پیروتروئید نقش موثری داشته باشد(۷۷). مقادیر افزایش یافته آنزیم‌های GST در سایر گونه ها نیز ممکن است نقش مشابهی ایفاء کنند .آنزیم‌های GST با حشره‌کش‌های پیرترئید، اندرکنش نشان می‌دهند که از این پدیده می‌توان در تعیین مقادیر این حشره‌کش‌ها بر روی سطوح مختلف نظیر پشه بندهای آغشته به حشره‌کش استفاده کرد(۷۸-۸۱). ای‌ن آنزیم‌ها ممکن است به روش مهار مولکول‌های حشره‌کش تحت عنوان پدیده sequestration در مقاومت به آن‌ها موثر باشند(۸۲).

خلاصه :

پیشرفت در ژنتیک و بیوشیمی، پیچیدگی خانواده GSTحشرات را مشخص کرد. عمل اختصاصی بعضی از آنزیم‌های GST به‌ویژه نقش آن‌ها در خنثی‌سازی مواد خارجی تعیین شد ولی سئوالات بی‌شماری است که باید در مورد سوبستراهای درون‌زاد این آنزیم‌ها دانسته شود. کشف الگوی دقیق بیان هر ژن و مطالعات آزمایشگاهی آن‌ها ممکن است سرنخ‌هایی از عمل آن‌ها به‌دست دهد.

فهرست منابع

1.. Salinas, A.E. and M.G. Wong, *Glutathione S-Transferases* - **A *Review.*** ***Current Medicinal Chemistry,*** 1999; **6**: p. 279-309.

www.SID.ir

Archive of SID

2. Habig, W.H., M.J. Pabst, and W.B. Jakoby, *Glutathione S-Transferases.* The ***Journal of Biological Chemistry***, 1974; **249**: 7130-7139.

3. Chasseaud, L.F., The role of glutathione and glutathione S-transferases in the metabolism of chemical carcinogens and other electrophilic agents. ***Advances in Cancer Research***, 1979; 29: 175-274.

4. Fournier, D., J.M. Bride, M. Poire, Insect glutathione S-transferases. Biochemical characteristics of the major forms from houseflies susceptible and resistant to insecticides. ***Journal of Biological Chemistry,*** 1992. **267**: p. 1840-1845.

5. Clark, A.G., N.A. Shamaan, W.C. Dauterman, Characterization of multiple glutathione transferases from the housefly, Musca domestica (L). ***Pesticide Biochemistry and Physiology,*** 1984; **22**: 51-59.

6. Hayes, J.D. and D.J. Pulford, The glutathione S-transferase supergene family - Regulation of GST and the contribution of the isoenzymes to cancer chemoprotection and drug resistance. ***Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology***, 1995; 30:. 445-600.

7. Hayes, J.D. and C.R. Wolf, Molecular mechanisms of drug resistance. ***Biochemical Journal***, 1990; 272:. 281-295.

8. Morrow, C.S. and K.H. Cowan, Glutathione S-transferases and drug resistance. ***Cancer cells,*** 1990; 2:. 15-22.

9. Tanner, B., J.G. Hengstler, B. Dietrich, Glutathione, glutathione S-transferase alpha and pi, and aldehyde dehydrogenase content in relationship to drug resistance in ovarian cancer. ***Gynecologic Oncology***, 1997; 65: 54-62.

10. Tew, K.D., Glutathione-associated enzymes in anticancer drug resistance. ***Cancer Research***, 1994; 54:. 4313-4320.

11. Clark, A.G., N.A. Shamaan, M.D. Sinclair, Insecticide metabolism by multiple glutathione S-transferases in two strains of the house fly, Musca domestica (L). ***Pesticide Biochemistry and Physiology***, 1986; 25:. 169-175.

12. Wang, J.Y., S. McCommas, and M. Syvanen, Molecular cloning of a glutathione S-transferase overproduced in an insecticide-resistant strain of the housefly (Musca domestica). ***Mol Gen Genet***, 1991; 227(2): 260-6.

13. Ranson, H., L. Rossiter, F. Ortelli, Identification of a novel class of insect glutathione S-transferases involved in resistance to DDT in the malaria vector Anopheles gambiae. ***Biochem J,*** 2001; **359**(Pt 2): 295-304.

14. Sawicki, R., S.P. Singh, A.K. Mondal, et al., Cloning, expression and biochemical characterization of one Epsilon-class (GST-3) and ten Delta-

www.SID.ir

Archive of SID

class (GST-1) glutathione S-transferases from Drosophila melanogaster, and identification of additional nine members of the Epsilon class. ***Biochem J.***, 2003; **370**(1): 661-669.

15. Vontas, J.G., G.J. Small, and J. Hemingway, Glutathione S-transferases as antioxidant defence agents confer pyrethroid resistance in Nilaparvata lugens. ***Biochem J,*** 2001. **357**(Pt 1):. 65-72.
16. Morel, F., C. Rauch, E. Petit, Gene and protein characterization of the human glutathione S-transferase kappa and evidence for a peroxisomal localization. ***J Biol Chem***, 2004. **279**: p. 16246-16253.
17. Lander, J.E., J.F. Parsons, C.L. Rife, Parallel evolutionary pathways for glutathione transferases: structure and mechanisms of the mitochondrial class kappa enzyme rGSTK1-*1*. ***Biochemistry***, 2004; **43**:. 252-261.
18. Robinson, A., G.A. Huttley, H.S. Booth, Modeling and bioinformatics studies of the human Kappa-class glutathione transferase predict a novel third glutathione transferase family with similarity to prokaryotic 2-hydroxychromene-2-carboxylate isomerases. ***Biochem J***, 2004; **379**:. 541-552.
19. Ranson, H., C. Claudianos, F. Ortelli, Evolution of supergene families associated with insecticide resistance. ***Science***, 2002. **298**(5591): p. 179-81.
20. Gakuta, T. and A. Toshiro, Disruption of the Microsomal glutathione S-transferase-like gene reduces life span of Drosophila melanogaster. ***Gene***, 2000; **253**: 179-187.
21. Prabhu, K.S., P.V. Reddy, G. Gmpricht, Microsomal glutathione S-transferase A1-1 with glutathione peroxidase activity from sheep liver: molecular cloning, expression and characterization. ***Biochem. J.***, 2001; **360**: 345–354.
22. Clark, A.G., G.L. Dick, S.M. Martindale, Glutathione S-transferases from the New Zealand grass grub, Costelytra zealandica. ***Insect Biochemistry,*** 1985; **15**:. 35-44.
23. Prapanthadara, L., J. Hemingway, and A.J. Ketterman, Partial purification and characterization of glutathione S-transferase involved in DDT resistance from the mosquito Anopheles gambiae. ***Pesticide Biochemistry and Physiology***, 1993; **47**: 119-133.
24. Reiss, R.A. and A.A. James, A glutathione S-transferase gene of the vector mosquito, Anopheles gambiae. ***Insect Molecular Biology***, 1993; **2**: 25-32.
25. Beall, C., C. Fyrberg, S. Song, Isolation of a Drosophila gene encoding glutathione S-transferase. ***Biochemical Genetics***, 1992. **30**: p. 515-527.
26. Synder, M.J., J.K. Walding, and R. Feyereisen, Glutathione S-transferases from larval Manduca sexta midgut:

www.SID.ir

Archive of SID

sequense of two cDNAs and enzyme induction. ***Insect Biochem Mol Biol***, 1995; **25**: 455-465.

27. Ding, Y., F. Ortelli, L.C. Rossiter, The Anopheles gambiae glutathione transferase supergene family: annotation, phylogeny and expression profiles. ***BMC Genomics***, 2003; **4**(1): 35.
28. Zhou, Z.H. and M. Syvanen, A complex glutathione transferase gene family in the housefly Musca domestica. ***Mol Gen Genet***, 1997; **256**: 187-194.
29. Toung, Y.-P.S., T. Hsieh, and C.-P.D. Tu, The glutathione S-transferase D genes: a divergently organized, intronless gene family in Drosophila melanogaster. ***Journal of Biological Chemistry***, 1993; **268**: 9737-9746.
30. Chelvanayagam, G., M.W. Parker, and P.G. Board, Fly fishing for GSTs: a unified nomenclature for mammalian and insect glutathione transferases. ***Chem. Biol. Interact.***, 2001; **133**: 256-260.
31. Agianian, B., P.A. Tucker, A. Schouten, Structure of a Drosophila sigma class glutathione S-transferase reveals a novel active site topography suited for lipid peroxidation products. ***J Mol Biol***, 2003; **326**(1): 151-65.
32. Enayati, A.A., H. Ranson, and J. Hemingway, Insect glutathione transferases and insecticide resistance. ***Insect Mol Biol***, 2005; **14**(1): 3-8.
33. Board, P.G., R.T. Baker, G. Chelvanayagam, Zeta, a novel class of glutathione transferase in a range of species from plants to humans. ***Biochem. J.***, 1997; **328**: 929-935.
34. Sheehan, D., G. Meade, V.M. Foley, Structure, function and evolution of glutathione transferases: implications for classification of non-mammalian members of an ancient enzyme superfamily. ***Biochem. J.***, 2001; **360**: 1-16.
35. Mannervik, B., The isoenzymes of glutathione transferase. ***Advances in Enzymology***, 1985; **57**: 357.
36. Habig, W.H. and W.B. Jakoby, Glutathione S-transferases (rat and human). ***Methods Enzymol***, 1981; **77**: 218-31.
37. Wilce, M.C., S.C. Feil, P.G. Board, Crystallization and preliminary X-ray diffraction studies of a glutathione S-transferase from the Australian sheep blowfly, Lucilia cuprina. ***Journal of Molecular Biology***, 1994; **236**: 1407-1409.
38. Ortelli, F., L.C. Rossiter, J. Vontas, Heterologous expression of four glutathione transferase genes genetically linked to a major insecticide-resistance locus from the malaria vector Anopheles gambiae. ***Biochem. J.***, 2003. 373: p. 957–963.
39. Ranson, H., F.H. Collins, and J. Hemingway, The role of alternative mRNA splicing in generating heterogeneity within the Anopheles gambiae class I glutathione S-transferase

www.SID.ir

Archive of SID

family. ***Proceedings Of The National Acadamy Of Sciences Of The United States Of America***, 1998; **95**: 14284-14289.

40. Clark, A.G., The comparative enzymology of the glutathione S-transferases from non-vertabrate organisms. ***Comparative Biochemistry and physiology,*** 1989. **92**: p. 419-446.

41. Yu, S.J., Insect Gutathione S-Transferases. ***Zoological Studies***, 1996; **35**(1): 9-19.

42. Hazelton, G.A. and C.A. Laing, Glutathione S-transferase activities in the yellow-fever mosquito [Aedes aegypti (Loisville)] during growth and aging. ***Biochemical Journal***, 1983; **210**: 281-287.

43. Feng, Q.L., K.G. Davey, A.S.D. Pang, Glutathione S-transferase from the spruce budworm, Chorstoneura fumiferana: identification, characterization, localization, cDNA cloning and expression. ***Insect Biochem Mol Biol,*** 1999; **29**: 779-793.

44. Franciosa, H. and J.B. Berge, Glutathione S-transferases in housefly (Musca domestica): location of GST-1 and GST-2 families. ***Insect Biochemistry and Molecular Biology,*** 1995; **25**: 311-317.

45. Clayton, J.D., R.M. Cripps, J.C. Sparrow, et al., Interaction of troponin-H and glutathione S-transferase-2 in the indirect flight muscles of Drosophila melanogaster. ***Muscle Res Cell Motil,*** 1998. **19**(2): p. 117-27.

46. Hayes, J.D. and C.R. Wolf, Role of glutathione transferase in drug resistance, in Glutathione conjugation: ***mechanisms and biological significance,*** H. Sies and B. Ketterer, Editors.London: Academic Press itd. 1988: 315-355.

47. Prapanthadara, L.A. and A.J. Ketterman, Qualitative and quantitative changes in glutathione s- transferases in the mosquito anopheles gambiae confer ddt- resistance. ***Biochemical Society Transactions,*** 1993; **21**: 304S.

48. Huang, H.S., N.T. Hu, Y.E. Yao, Molecular cloning and heterologous expression of a glutathione S- transferase involved in insecticide resistance from the diamondback moth, Plutella xylostella. ***Insect Biochemistry and Molecular Biology,*** 1998; **28**: 651-658.

49. Grant, D.F. and B.D. Hammock, Genetic and molecular evidence for a trans-acting regulatory locus controlling glutathione S-transferase-2 expression in Aedes aegypti. ***Molecular and General Genetics,*** 1992; **234**: 169-176.

50. Clark, A.G. and N.A. Shamaan, Evidence that DDT-dehydrochlorinase from the house fly is a glutathione S-transferase. ***Pesticide Biochemistry and Physiology***, 1984; **22**: 249-261.

51. Kimura,T. and A.W.A. Brown, DDT-dehydrochlorinase in Aedes aegypti. ***Journal of Economic Entomology***, 1964; **57**: 710-716.

www.SID.ir

Archive of SID

52. Motoyama, N. and W.C. Dauterman, Interstrain comparison of glutathione-dependent reactions in *susceptible and resistant houseflies.* Pesticide ***Biochemistry and Physiology,*** 1975; **5**: 489-495.

53. Oppenoorth, F.J., H.R. Smissaert, W. Welling, Insensitive acetylcholinesterase, high glutathione S-transferase, and hydrolytic activity as resistance factors in a tetrachlorvinphos-resistant strain of housefly. ***Pesticide Biochemistry and Physiology***, 1977; 7: 34-47.

54. Hooper, G.H.S., Gas-liquid chromatography analysis of DDT metabolism in Aedes aegypti. ***Journal of Economic Entomology,*** 1968; 61: 858-859.

55. Rathor, H.R. and R.J. Wood, In-vivo and in-vitro studies on DDT uptake and metabolism in susceptible and resistant strains of the mosquito Aedes aegypti L. ***Pesticide Science***, 1981; 12: 255-264.

56. Rathor, H.R. and R.J. Wood, Inheritance of DDT dehydrochlorination and of a mechanism restricting uptake of DDT in the mosquito Aedes aegypti. ***Genome***, 1987; 29: 357-360.

57. Grant, D.F. and F. Matsumura, Glutathione S-transferase-1 in Aedes aegypti larvae. Purification and properties. ***Insect Biochemistry***, 1988; 18: 615-622.

58. Grant, D.F., Evolution of glutathione S-transferase subunits in Culicidae and related Nematocera: Electrophoretic and immunological evidence for conserved enzyme structure and expression. ***Insect Biochemistry,*** 1991; 21: 435-445.

59. Kimura, T., J.R. Duffy, and A.W.A. Brown, Dehydrochlorination and DDT-resistance in Culex mosquitoes. ***Bulletin of the World Health Organization***, 1965. **32**: p. 557-561.

60. Hooper, G.H.S., Metabolism of insecticides by Culex pipiens quinquefasciatus I. In vivo metabolism of DDT by larvae. ***Journal of Economic Entomology***, 1967; **61**: 490-493.

61. Kalra, R.L., A.S. Perry, and J.W. Miles, Studies on the mechanism of DDT resistance in Culex pipiens fatigans. ***Bulletin of the World Health Organization,*** 1967; **37**: 651-656.

62. Amin, A.M. and J. Hemingway, Preliminary investigation of the mechanisms of DDT and pyrethroid resistance in Culex quinquefasciatus Say (Diptera:Culicidae) from Saudi Arabia. ***Bulletin of Entomological Research,*** 1989; **79**: 361-366.

63. Kasai, S., I.S. Weerasinghe, and T. Shono, P450 Monooxygenases Are an Important Mechanism of Permethrin Resistance in Culex qunquefasctiatus Say Larvae. ***Arch.Insect Biochem.& Physiol.,*** 1998; **37**:47-56.

64. Motoyama, N. and W.C. Dauterman, Genetic studies on glutathione-dependent

www.SID.ir

Archive of SID

reactions in resistant strains of the house fly, Musca domestica L. ***Pesticide Biochemistry and Physiology***, 1977; 7: 443-450.

65. Hemingway, J., J. Miyamoto, and P.R.J. Herath, A possible novel link between organophosphorus and DDT insecticide resistance genes in Anopheles: supporting evidence from fenitrothion metabolism studies. ***Pesticide Biochemistry and Physiology***, 1991; **39**: 49-56.

66. Prapanthadara, L., J. Hemingway, and A.J. Ketterman, DDT-resistance in Anopheles gambiae Giles from Zanzibar Tanzania, based on increased DDT-dehydrochlorinase activity of glutathione S-transferases. ***Bulletin of Entomological Research,*** 1995; **85**: 267-274.

67. Enayati, A.A., Cross resistance between DDT and permethrin in Anophles stephensi from Iran, 1992, Tarbiat Modarress University, ***Faculty of Medicine: Tehran.*** 213.

68. Enayati, A.A. and H. Ladonni, Mechanism of DDT and permethrin resistance in Anopheles stephensi from Bandar-Abbas, Iran. ***MJMS***, 1997; **6**(13): 31-37.

69. Enayati, A.A., H. Vatandoost, H. Ladonni, Molecular evidence for a kdr-like pyrethroid resistance mechanism in the malaria vector mosquito Anopheles stephensi. ***Medical and Veterinary Entomology,*** 2003; **17**: 138–144.

70. Ladonni, H., Genetics and biochemistry of insecticide resistance in Anopheles stephensi, in ***School of Tropical Medicine.*** 1988; Liverpool: Liverpool.

71. Ranson, H., B. Jensen, X. Wang, Genetic mapping of two loci affecting DDT resistance in the malaria vector, Anopheles gambiae. ***Insect Mol.Biol.,*** 2000; **6**: 499-507.

72. Prapanthadara, L., S. Koottathep, N. Promtet, Purification and characterization of a major glutathione S-transferase from the mosquito Anopheles dirus (Species B). In***sect Biochemistry and Molecular Biology,*** 1996; **26**: 277-285.

73. Prapanthadara, L., H. Ranson, P. Somboon, Cloning, expression and characterization of an insect class I glutathione S-transferase from Anopheles dirus species B. ***Insect Biochem Mol Biol,*** 1998; **28**(5-6): 321-9.

74. Oppenoorth, F.J., L.J.T. Van der Pas, and N.W.H. Houx, Glutathione S-transferase and hydrolytic activity in a tetrachlorvinphos-resistant strain of housefly and their influence on resistance. ***Pesticide Biochemistry and Physiology,*** 1979; **11**: 176-188.

75. Chiang, F.-M. and C.-N. Sun, Glutathione transferase isozymes of diamondback moth larvae and their role in the degradation of some

www.SID.ir

Archive of SID

organophosphorus insecticides. ***Pesticide Biochemistry and Physiology,*** 1993. **45**: p. 7-14.

76. Wei, S.H., A.G. Clark, and M. Syvanen, Identification and cloning of a key insecticide-metabolizing glutathione S-transferase (MdGST-6A) from a hyper insecticide-resistant strain of the housefly Musca domestica. ***Insect Biochem Mol Biol,*** 2001. **31**(12): p. 1145-53.

77. Vontas, J.G., G.J. Small, D.C. Nikou, Purification, molecular cloning and heterologous expression of a glutathione S-transferase involved in insecticide resistance from the rice brown planthopper, Nilaparvata lugens. ***Biochem J,*** 2002; **362**(Pt 2): 329-37.

78. Enayati, A.A., Residue Analysis On And Efficacy Of Pyrethroid-Impregneted Bednets Against Resistant Anopheles, in ***Liverpool School of Tropical Medicine.*** 2002; Liverpool: Liverpool

79. Enayati, A.A., J.G. Vontas, G.J. Small, Quantification of pyrethroid insecticides from treated bednets using a mosquito recombinant glutathione S-transferase. ***Med Vet Entomol,*** 2001; **15**(1):58-63.

80. Erlanger, T.E., A.A. Enayati, J. Hemingway, Field issues related to effectiveness of insecticide-treated nets in Tanzania. ***Med Vet Entomol,*** 2004; 18: 153-160.

81. Enayati, A.A., L. Lengeler, T. Erlanger, Field evaluation of a recombinant glutathione S-transferase-based pyrethroid quantification assay. ***Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene,*** 2005; In press.

82. Kostaropoulos, I., A.I. Papadopoulos, A. Metaxakis, Glutathione S-transferase in the defence against pyrethroids in insects. ***Insect Biochem Mol Biol,*** 2001. **31**(4-5):313 9

www.SID.ir