



蚊虫微生物群系及其在蚊媒疾病防控中的研究进展

蒋永茂[†], 汪丽华[†], 胡文倩, 高涵, 王四宝^{*}

中国科学院分子植物科学卓越创新中心, 植物生理生态研究所, 中国科学院昆虫发育与进化生物学重点实验室, 上海 200032

[†] 同等贡献

^{*} 联系人, E-mail: sbwang@cemps.ac.cn

收稿日期: 2022-06-26; 接受日期: 2022-08-10; 网络发表日期: 2022-12-06

国家自然科学基金(批准号: 31830086, 32021001)资助

摘要 蚊虫体内外栖居着大量的微生物, 构成多样且动态的微生物群系(microbiome). 蚊虫微生物群系(mosquito microbiome)在蚊虫的营养、代谢、免疫等诸多生理功能上发挥着重要作用, 是蚊虫生长发育不可或缺的重要组成部分. 同时, 蚊虫微生物群系显著影响蚊媒病原体感染和传播, 在蚊媒疾病防控中具有重要的应用价值. 因此, 全面了解蚊虫生理以及蚊媒疾病传播不能忽视微生物群系的关键作用. 本文系统概述了蚊虫微生物群系的组成及其影响因素、微生物群系对宿主生理功能的影响与互作机制, 以及基于蚊虫微生物群系的蚊媒疾病阻断控制等方面的研究进展, 并对利用微生物群系防控蚊媒传染病的应用前景提出展望.

关键词 微生物群系, 蚊虫-微生物互作, 蚊媒传染病, 共生菌阻断策略

蚊虫是世界上最“致命”的动物. 根据世界卫生组织(World Health Organization, WHO)的报告, 蚊虫作为媒介既传播疟疾、丝虫病等寄生虫疾病, 也传播登革热、黄热病、寨卡和乙型脑炎等多种病毒性传染病. 其中, 以按蚊为媒介传播的疟疾是最严重的寄生虫传染病. 据WHO最新报告, 2020年全世界约一半人口面临疟疾感染风险, 约2.41亿人罹患疟疾, 共有62.7万人因疟疾丧生^[1]. 伊蚊传播的登革热是最严重的病毒性传染病, 据WHO统计显示, 登革热目前在全球100多个国家和地区流行, 超过20亿人生活在登革热流行区域, 每年超过1亿人罹患登革热, 但绝大部分的登革热患者为轻症和无症状^[2,3].

对于绝大部分蚊媒传染病, 目前尚无高效疫苗或特效药. 当前蚊媒防治主要依赖化学杀虫剂, 由此导致的蚊虫抗药性问题愈演愈烈^[1]. 此外, 蚊虫是自然界食物链的重要组成部分, 彻底消灭蚊虫既不现实也对生态环境有害. 近年来, 基于蚊虫微生物群系发展而来的共生菌阻断控制(symbiotic control)策略, 被认为是阻断蚊媒疾病传播的新型有效工具^[4]. 该策略通过抑制蚊虫体内病原体的发育和感染, 从而阻断病原体由蚊虫传播给人^[4]. 因此, 剖析蚊虫微生物群系对蚊虫生理和蚊媒病原感染传播的影响与作用机制, 对于今后开发利用该策略至关重要.

蚊虫体内外栖居种类繁多的微生物. 在不断变化

引用格式: 蒋永茂, 汪丽华, 胡文倩, 等. 蚊虫微生物群系及其在蚊媒疾病防控中的研究进展. 中国科学: 生命科学, 2023, 53: 637–646
Jiang Y M, Wang L H, Hu W Q, et al. Mosquito microbiome and its application in mosquito-borne diseases control (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2023, 53: 637–646, doi: 10.1360/SSV-2022-0093

的环境中, 蚊虫宿主为微生物群(microbiota, 是指生活在蚊虫体内和体表的营互生、共生或寄生的所有微生物的集合, 包括细菌、真菌、原生生物、病毒等)提供了良好的栖息环境, 使微生物群具有多样性和特异性。同时, 微生物群系(microbiome, 是指生活在蚊虫体内外的所有微生物及其遗传信息与互作关系)在蚊虫营养、代谢和免疫等多种生理功能上扮演重要角色, 如维持蚊虫肠道内稳态、促进肠道营养物质的消化、协调机体代谢、分泌重要功能的代谢产物、传导免疫应答的信号、防御病原微生物定植和入侵等^[4,5]。值得注意的是, 上述这些过程显著影响蚊虫传播蚊媒疾病的效能^[4]。因此, 微生物群系是蚊虫一个非常重要的“器官”, 蚊虫不是一个孤立的实体, 应该被认为是一个与微生物群系具有密切相互作用的复合体^[5]。

鉴于蚊虫微生物群系的重要功能及其在阻断蚊媒病原传播中的应用价值, 蚊虫微生物群系已成为国内外研究热点。通过研究蚊虫微生物群系在蚊虫生理功能中的作用, 特别是对蚊虫营养代谢、免疫调节、环境适应、蚊媒病原体感染传播等方面的影响, 将有利于揭示微生物群系与蚊虫和蚊媒病原体的共生互作和博弈对抗机制, 为开发蚊虫的绿色防控技术提供新策略。因此, 本文将对蚊虫微生物群系的研究进展进行总结, 重点围绕蚊虫微生物群系的多样性、生物学功能及其在蚊媒传染病防控中的应用前景进行综述, 并对未来研究提出展望。

1 蚊虫微生物群的组成及其影响因素

蚊虫属于完全变态类昆虫, 其生活史分为水生阶段(卵、幼虫、蛹)和陆生阶段(成虫)。在蚊虫的不同发育阶段, 其微生物群的组成和结构会受到多种生物或非生物因素的影响, 进而发生动态变化(图1)。由于蚊虫体表、肠道、生殖腺和唾液腺等组织器官理化性质的差异, 不同组织器官分布的微生物也不尽相同(图1)。

1.1 蚊虫不同生长阶段微生物群的多样性

蚊虫由卵生长发育为幼虫, 经历4次蜕皮, 最终羽化为成蚊。在每次蜕皮之后, 有些种类的微生物会被清除。有研究表明, 无论是冈比亚按蚊(*Anopheles gambiae*)还是埃及伊蚊(*Aedes aegypti*), 当蚊虫由蛹羽化成

蚊后, 中肠超过90%的微生物被清除。这可能与两个因素有关, 其一是成蚊摄入含有抗微生物的水解酶的蜕皮液, 其二是蚊虫羽化后肠道内容物以蛹便的形式排出^[6]。以冈比亚按蚊为例, 其幼虫和孳生地的微生物多样性显著高于成蚊。有些来源于水体的菌群, 在各个时期的蚊虫的肠道内均有分布, 如假单胞菌属(*Pseudomonas*)、不动杆菌属(*Acinetobacter*)和芽孢杆菌属(*Bacillus*)等^[7]。与幼蚊相比, 成蚊生活环境显著改变, 成蚊肠道菌中变形菌门(*Proteobacteria*)占比增加, 而厚壁菌门(*Firmicutes*)占比降低, 蓝藻虽在幼虫中存在, 但未在成蚊中发现^[8]。

研究表明, 按蚊属(*Anopheles*)、库蚊属(*Culex*)和伊蚊属(*Aedes*)肠道微生物主要由变形菌门构成, 包含三大优势类群: α -变形菌门(α -*Proteobacteria*)、 β -变形菌门(β -*Proteobacteria*)和 γ -变形菌门(γ -*Proteobacteria*)^[9]。按蚊成蚊肠道微生物主要有沙雷菌属(*Serratia*)、丛毛单胞菌属(*Comamonas*)、肠杆菌属(*Enterobacter*)、产气单胞菌属(*Aeromonas*)、成团泛菌(*Pantoea*)、假单胞菌属(*Pseudomonas*)和朝井杆菌属(*Asaia*)等类群^[10]。鞘氨醇单胞菌(*Sphingomonas*)、铜杆菌(*Cupriavidus*)和志贺-埃希菌(*Escherichia-Shigella*)在伊蚊中常见^[11]。库蚊肠道微生物以葡萄球菌(*Staphylococcus*)、克雷伯菌(*Klebsiella*)和肠杆菌为主^[12]。

1.2 蚊虫不同器官的微生物分布

除了中肠, 微生物也在蚊虫其他器官或组织中定植。例如, 常见的肠道细菌朝井杆菌、沙雷氏菌和假单胞菌也定植于按蚊和伊蚊的唾液腺和/或生殖器官。对于蚊虫而言, 生殖器官和唾液腺是蚊虫繁殖和传播病原的重要器官。埃及伊蚊和白纹伊蚊(*Aedes albopictus*)生殖器官的菌群多样性高于肠道和唾液腺^[13], α -变形菌是伊蚊生殖器官中最主要的细菌菌群, 内共生菌沃尔巴克氏体(*Wolbachia*)是白纹伊蚊卵巢中主要微生物^[11,14]。 γ -变形菌是伊蚊唾液腺中常见的微生物, 主要包括沙雷氏菌属、埃希氏杆菌属(*Escherichia*)、志贺氏杆菌属、成团泛菌属、醋酸杆菌属(*Acetobacter*)和鞘氨醇单胞菌等^[13]。研究发现, 库态按蚊(*A. culicifacies*)唾液腺细菌多样性高于中肠, 而且特异性分布着绿菌门(*Chlorobi*)^[9]。有研究指出, 初羽化按蚊的卵巢和唾液腺中主要栖生丛毛单胞菌、不动杆菌属和假单胞菌属, 而肠道菌有丛毛单胞菌属、沙雷氏菌属、假

蚊虫微生物群多样性影响因素

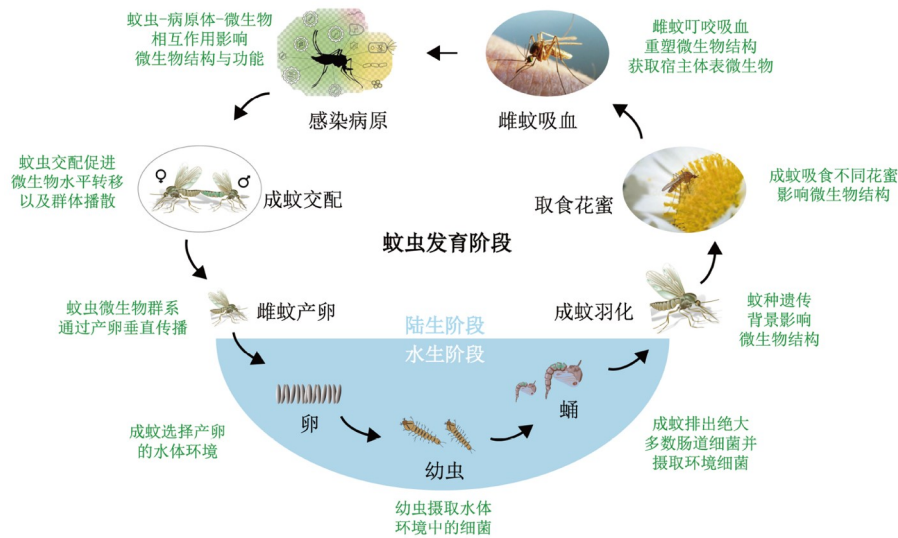


图 1 蚊虫微生物群多样性影响因素

Figure 1 Factors of influencing mosquito microflora diversity

单胞菌属、伯克氏菌属和短波单胞菌属(*Brevundimonas*)^[14]。不同器官中微生物菌群的组成具有一定的选择性,如生殖器官广泛分布着芽孢杆菌属、葡萄球菌属和假单胞菌属,这可能与蚊卵巢发育和产卵有关^[15,16]。

真菌也是蚊虫微生物群的重要成员^[17]。在蚊虫中肠、唾液腺和生殖器官中均有发现真菌的存在^[18]。蚊虫肠道真菌主要为酵母菌,如念珠菌(*Candida*)、毕赤酵母(*Pichia*)和属于丝状真菌的青霉菌(*Penicillium*),这三个属真菌已在按蚊和伊蚊中发现^[18,19]。蚊虫体表也栖居着大量微生物,主要包括细菌和真菌。蚊虫体表寄生真菌主要为雕蚀菌(*Coelomomyces*)、青霉菌、曲霉菌(*Aspergillus* sp)、白僵菌(*Beauveria*)、绿僵菌(*Metarhizium*)和念珠菌^[20]。蚊虫体表寄生真菌可分为非致病性和致病性两类,其中昆虫病原真菌白僵菌和绿僵菌在野外蚊虫体表少量存在时,一般不会感染致病。在真菌孢子含量和环境温湿度适宜的条件下,白僵菌和绿僵菌可通过体表侵染蚊虫并在血淋巴中增殖,最终导致蚊虫死亡^[21]。

1.3 影响蚊虫微生物群组成的因素

蚊虫的卵、幼虫和蛹均生活在水生环境,主要以

细菌、原生动物和浮游生物为食,因而孳生地是影响幼蚊微生物组成的外在因素。自然环境中的光照、温度、pH、残留的抗生素和溶解的有机盐或无机盐等均是塑造蚊虫微生物多样性的重要因素^[13]。不同种类的蚊虫对孳生地有选择倾向性。按蚊偏好有阳光照耀的清澈水体,而伊蚊和库蚊则喜好含有丰富有机物的浑浊水体^[13]。肠道环境中的氧分子、水解酶类和酸碱度均会影响微生物的繁殖,但并非所有从环境摄入的微生物均能在蚊虫肠道内定植^[22]。此外,蚊虫微生物组成也会受到微生物之间相互作用的影响。如埃及伊蚊中的黏质沙雷氏菌(*Serratia marcescens*)能够抑制鞘氨醇单胞菌属和伯克氏菌属(*Burkholderia*)细菌的定植^[23]。

取食习性的差异是影响蚊虫微生物组成的重要因素。雄性成蚊以植物汁液和花蜜为食,雌性成蚊除了吸食植物汁液和花蜜,还会吸食脊椎动物的血液以便产卵。因此,蚊虫摄入食物的差异会引起蚊虫微生物群组成的变化。有研究指出,埃及伊蚊吸食糖水,憩室中的沙雷氏菌属或朝井杆菌属等细菌通过代谢降解糖分,酸化憩室从而能够对某些微生物群落进行筛选^[9]。同时,醋酸杆菌属、葡糖醋杆菌属(*Gluconacetobacter*)和朝井杆菌属等肠道菌主要来源于植物的果实和花卉

等, 其中铜绿假单胞菌在按蚊和伊蚊肠道内的定植与蚊虫取食糖类食物密切相关^[9,24], 气球菌科(*Aerococcaceae*)仅在吸食糖水的成蚊中发现^[25]。此外, 在斯氏按蚊(*A. stephensis*)中, 金黄杆菌属(*Chryseobacterium*)、假单胞菌属和沙雷氏菌属细菌主要出现在雌性成蚊的中肠^[26]。而雄性成蚊的肠道菌主要由厚壁菌门组成, 包括葡萄球菌、芽孢杆菌、类芽孢杆菌(*Paenibacillus*)和微球菌(*Micrococcus*)^[26]。

蚊虫吸食的宿主血液会显著影响雌蚊肠道微生物群结构组成, 宿主血液中的酶类和血液消化过程中产生的活性氧(reactive oxygen species, ROS)可能是影响菌群结构组成的重要因素。蚊虫吸血后, 沙雷氏菌属和肠杆菌属等细菌丰度显著增加^[23,27]。在埃及伊蚊中, 伊丽莎白菌属仅在吸糖水的雌蚊中发现^[28]; 在冈比亚按蚊中, 伊丽莎白菌在雌蚊吸血后显著下降^[29]。蚊虫吸血的同时, 有时疟原虫(*Plasmodium*)和蚊媒病毒(arbovirus)等病原体也会随之进入蚊虫肠道。感染寨卡病毒(ZIKA virus)的埃及伊蚊能够引起红杆菌科(*Rhodobacteraceae*)和除硫单胞菌科(*Desulfuromonadaceae*)的丰度变化^[30]。总而言之, 雌雄成蚊因具有不同的取食习性, 其肠道微生物群的组成差异较大。

除环境因素外, 不同遗传背景的蚊虫体内微生物组成也呈现出差异。研究表明, 在中肠组织中免疫活性增强的转基因冈比亚按蚊, 中肠和生殖器官中的微生物数量都降低了^[31]。有些蚊虫体内还含有细胞内共生菌, 如沃尔巴克氏体(*Wolbachia*)^[4]。沃尔巴克氏体在感染蚊虫生殖细胞时可以垂直传播。此外, 许多沃尔巴克氏体菌株通过诱导细胞质不相容(cytoplasmic incompatibility, CI)促进其在蚊虫种群内的散播。目前, 在野外蚊虫种群中, 已在淡色库蚊(*Culex pipiens*)、白纹伊蚊和冈比亚按蚊中发现沃尔巴克氏体^[12]。它存在于蚊虫的多个组织中, 包括生殖器官、唾液腺、头部、肌肉和马氏管^[32]。

2 蚊虫肠道微生物群系的主要功能

蚊虫与肠道微生物经过长期演化形成了复杂多样的互作关系, 蚊虫宿主塑造了微生物群系的多样性, 反过来微生物群系也深刻影响着蚊虫生理功能和病原物的感染和传播。

2.1 肠道微生物影响蚊虫生长发育和营养代谢

经长期协同演化, 蚊虫与微生物形成了相互依存和相互制约的互作关系。微生物对蚊虫维持正常的生长发育和营养代谢具有重要作用。研究发现, 无菌环境下, 蚊幼虫无法顺利存活, 除非引入活的内源性细菌^[33]。活菌或真核生物是埃及伊蚊幼虫发育到成蚊的必要微生物, 这可能与微生物在蚊虫肠道中诱导缺氧信号有关。研究表明中肠低氧环境的产生依赖于细菌来源的核黄素^[34,35]。核黄素还通过黄素腺嘌呤二核苷酸(flavin adenine dinucleotide, FAD)和黄素单核苷酸(flavin mononucleotide, FMN)影响蚊虫的呼吸代谢^[36]。此外, 在幼虫发育过程中, 细菌可能通过促进叶酸的生物合成或增加能量储存进而促进幼蚊的生长发育^[37]。

然而, 有些微生物会对蚊虫生长产生不利影响。Khampang等人^[38]从大劣按蚊(*A. dirus*)幼虫肠道中分离到栖水肠杆菌(*E. amnigenus*), 该菌能够定植于幼虫肠道, 并通过高表达cryIVB毒素导致蚊幼虫死亡。黏质沙雷氏菌(*Serratia marcescens*)NMCC46通过产生有毒代谢物灵菌红素毒害斯氏按蚊和埃及伊蚊的幼虫^[39]。此外, 童良琴等人^[40]发现一株可导致埃及伊蚊致死的色素细菌(*Chromobacterium*), 喂食该菌两天内埃及伊蚊死亡率达80%。色素细菌主要通过分泌未知蛋白破坏蚊中肠屏障影响其通透性, 促使大量肠道微生物进入蚊虫血淋巴, 加速蚊虫死亡^[40]。

雌蚊通过吸食脊椎动物的血液获得繁殖所必需的营养物质, 肠道菌在帮助雌蚊消化血液过程中发挥了重要作用。吸血后, 雌蚊肠道菌呈指数级增殖, 加速血餐的消化, 有助于雌蚊吸收血液中的营养物质, 而抗生素处理后的埃及伊蚊雌蚊血液消化速度显著降低^[41]。在冈比亚按蚊中, 按蚊伊丽莎白菌(*Elizabethkingia anophelis*)不仅分泌溶血酶促进红细胞消化, 还能抵御与血液消化有关的氧化应激^[42]。在淡色库蚊中, 芽孢杆菌属、链球菌属(*Streptococcus*)、葡萄球菌属、沙雷氏菌属、志贺氏菌属和不动杆菌属均能促进蚊虫对血餐的消化吸收, 进而提高蚊子产卵量和繁殖力^[16]。在埃及伊蚊中, 共生菌沙雷氏菌属和肠杆菌属细菌通过分泌溶血酶促进红细胞和蛋白的分解代谢, 进而促进雌蚊产卵^[41,43]。在白纹伊蚊肠道中, 鲍氏不动杆菌(*Acinetobacter baumannii*)和约氏不动杆菌(*Acinetobacter johnsonii*)可帮助蚊虫消化^[44]。

2.2 肠道微生物影响蚊虫的免疫功能

蚊虫肠道既是消化器官,也是“免疫器官”,在对抗病原体感染方面发挥着重要作用.研究表明,按蚊利用活性氧和抗菌肽维持肠道菌群内稳态^[45].同时肠道菌群对按蚊免疫系统和抵抗病原感染均具有重要影响,两者之间相互调节、相互制约,从而保证蚊虫正常生理功能.研究表明,按蚊在共生菌存在时,可上调表达天蚕素(cecropin)、防御素(defensin)和甘草素(gambicin)等抗菌肽基因,这暗示肠道菌的存在有助于按蚊抵御病原微生物入侵^[46].此外,内共生菌沃尔巴克氏体通过诱导增加活性氧的产生,帮助蚊虫抵抗病毒侵袭^[47].沃尔巴克氏体也可通过刺激埃及伊蚊产生活性氧进而激活Toll通路,从而帮助蚊虫抑制登革病毒(dengue virus)感染^[48].此外,沃尔巴克氏体还有助于伊蚊抵抗基孔肯雅病毒(chikungunya virus)和寨卡病毒的感染^[49,50].

2.3 肠道微生物对蚊媒病原体感染和传播的影响

蚊虫吸血后,其肠道微生物数量会快速增殖上千倍^[51,52].在中肠,肠道微生物与病原体彼此相邻,给肠道微生物作用于病原体提供了一个极佳的场所^[4,53].肠道微生物不仅会通过产生各种代谢产物直接与疟原虫发生作用,还会通过影响蚊虫生理代谢间接对病原体产生影响^[4].疟疾和登革热分别是最严重的寄生虫病和病毒病,研究肠道微生物对疟原虫和登革热病毒感染传播的影响具有十分重要的意义,也会对其他蚊媒疾病的研究提供借鉴.

一系列的研究表明,按蚊肠道微生物可以产生抗疟代谢产物直接抑制疟原虫的发育.2011年,Cirimotich等人^[46]报道肠杆菌(*Enterobacter*)Esp_Z可能通过产生活性氧杀伤疟原虫.2021年,Gao等人^[54]研究发现,肠道共生菌解脲沙雷氏菌(*Serratia ureilytica*)Su_YN1通过分泌抗疟蛋白脂肪酶AmLip杀灭疟原虫,首次为肠道共生菌拮抗疟原虫提供了直接的分子证据.Gao等人^[54]研究还发现同属不同种或同种不同菌株的肠道共生细菌在抗疟功能和作用机制上也存在显著差异.此外,肠道共生菌还能通过激活按蚊免疫,间接抵抗疟原虫侵袭.比如,黏质沙雷氏菌HB3^[55],Sm_YN3^[54]和Y1^[56]菌株均可通过激活按蚊的抗疟免疫反应来抑制疟原虫.此外,有研究表明,一株阴沟肠

杆菌(*Enterobacter cloacae*)可诱导按蚊中肠产生丝氨酸蛋白酶抑制剂SRPN6增强按蚊抗疟免疫反应来抑制疟原虫^[57].

白纹伊蚊和埃及伊蚊是登革病毒的传播媒介.研究表明,伊蚊肠道微生物显著影响登革病毒的感染和传播.一株色杆菌(*Chromobacterium* sp.)Panama通过分泌氨肽酶降解病毒包膜蛋白抑制登革病毒的侵袭^[58].另一株色杆菌Csp_P可通过激活伊蚊抗病毒免疫反应从而有效地抑制登革病毒^[59].

然而,也有研究报道,肠道微生物还可以促进病毒的侵袭.最近研究表明,黏质沙雷氏菌分泌的Enhancin蛋白通过降解伊蚊中肠黏蛋白(Mucin)增强了伊蚊对登革热病毒和寨卡病毒的易感性,从而辅助病毒感染^[60].此外,有研究指出,一株气味沙雷氏菌(*S. odorifera*)通过分泌多肽与蚊中肠表面的抗增殖蛋白分子结合从而促进登革病毒的侵袭^[61].后续研究发现,该菌还可通过分泌P40蛋白来抑制蚊虫免疫,从而增强基孔肯雅病毒感染^[62].这些结果表明,不同伊蚊肠道微生物对蚊媒病毒侵袭的影响具有多样性,更加凸显了不同肠道微生物功能的多样性和独特性.

3 蚊虫微生物在蚊媒疾病防控中的研究与应用

3.1 利用肠道微生物阻断蚊媒疾病传播

按蚊中肠是疟原虫有性生殖的场所,因此是狙杀疟原虫的关键战场.合成生物学的发展与微生物的研究融合出一种新的媒介疾病防控策略——Paratransgenesis,即通过对昆虫共生菌进行遗传改造,使其在宿主体内表达能抑制病原体的效应分子,助力宿主狙杀病原体,从而阻断蚊媒病原体感染和传播^[4,51].最早,研究者利用普通的大肠杆菌(*Escherichia coli*)作为底盘菌,通过基因工程表达抗疟原虫效应分子如单链免疫毒素蛋白或小肽用来阻止疟原虫在按蚊中肠内的发育,取得了一定的抑制效果^[63,64].然而,大肠杆菌不是蚊虫的共生菌,不能稳定定植于按蚊中肠.此外,使用单一效应分子易引起疟原虫产生抗性.为了解决这些问题,Wang等人^[53]将按蚊常见共生菌成团泛菌(*Pantoea agglomerans*)作为底盘共生菌,设计了一种策略使其同时分泌五种不同抗疟机制和作用靶点的抗疟效应分子,实现了对按蚊中肠内疟原虫高达98%的强烈

抑制效果。然而, 共生菌通过组成型表达抗疟效应因子可能会导致共生菌在肠道的适合度降低从而影响抗疟效果。最近, Shane等人^[65]通过对按蚊共生菌朝井杆菌进行遗传改造, 使其在血液诱导型启动子驱动表达抗疟效应分子蝎毒素蛋白(scorpine), 结果表明, 转基因工程细菌能更有效地定植在按蚊肠道, 并提高了对疟原虫的抑制效果。

如何利用肠道共生菌驱动抗疟效应分子有效扩散到蚊群中曾是该领域的“痛点”。2017年, Wang等人^[52]从按蚊卵巢中分离出一株新的沙雷氏菌AS1。研究发现, AS1既能通过蚊虫交配实现水平传播, 又能经卵实现垂直传播^[52]。研究表明, 在蚊群中只需引入5%的AS1定植的按蚊, 在一代内AS1即可散播到整个蚊群中, 实现在蚊群中代代相传。此外, 利用合成生物学技术将AS1改造成具有多种抗疟本领的“细菌战士”, 显著抑制按蚊肠道内的疟原虫, 从源头上有效控制疟原虫的感染和传播^[52]。

2021年, Gao等人^[54]报道从我国野外中华按蚊(*A. sinensis*)体内分离获得兼具天然抗疟和快速散播能力的肠道共生菌解脲沙雷氏菌Su_YN1。研究发现, Su_YN1通过分泌抗疟活性脂肪酶AmLip直接靶向裂解疟原虫, 具有强烈的天然抗疟活性。此外, Su_YN1在蚊群中兼具水平和垂直散播能力^[54]。这些特点意味着Su_YN1具有在疫区野外按蚊种群中快速散播并阻断多种疟原虫感染传播的潜能^[54]。该天然抗疟共生菌为从源头遏制疟疾流行提供了绿色防控新武器, 将有助推动利用共生菌阻断疟疾传播的防控策略走向应用实践。

相较于传统方法, 共生菌阻断策略具有多种优点。(i) 肠道共生菌稳定定植于蚊虫肠道, 具有持续跨代传播的能力, 克服了蚊种间生殖隔离的不利影响; (ii) 肠道共生菌不影响蚊虫吸血、生殖和寿命等多种生理功能, 对宿主没有“适合度代价”(fitness cost); (iii) 相较于转基因蚊, 对肠道共生菌进行基因改造简便易行; (iv) 肠道共生菌体外生产成本低廉, 便于在欠发达国家应用; (v) 该策略与当前蚊媒控制手段和蚊虫综合治理计划兼容性好。

3.2 利用虫生真菌控制病媒蚊虫

有别于细菌和病毒等杀虫微生物需要通过消化道侵染昆虫, 虫生真菌通过穿透体壁的入侵方式感染蚊

虫, 在对刺吸式口器的成蚊防治中具有独特优势, 能够同样有效地杀灭敏感蚊虫和抗药性蚊虫, 可显著降低蚊媒疾病的传播, 因而在蚊虫生物防治和阻断疾病传播上具有巨大的优势, 被认为是最有潜力的下一代微生物杀蚊剂之一^[21]。

球孢白僵菌和绿僵菌是害虫生物防治中应用较广的两类虫生真菌, 在适宜条件下可感染杀灭多种蚊虫^[66,67], 具有环境友好、长期宿存和持续控制害虫的优势。Lovett等人^[68]2019年在*Science*上报道, 通过对平沙绿僵菌(*M. pingshaense*)进行基因改造表达杀虫毒素(hybrid), 能显著增强真菌的杀蚊毒力, 并在西非布基纳法索的半现场环境中开展了应用测试。研究表明, 应用转基因真菌45天后, 蚊子种群数量减少了99%以上^[68]。此外, 还可结合Paratransgenesis策略构建表达抗疟效应分子转基因虫生真菌, 在感染蚊虫的同时杀灭蚊虫血腔内的疟原虫。Fang等人^[69]对金龟子绿僵菌通过基因工程改造, 使其表达SM1(一种阻止疟原虫动合子入侵按蚊中肠的合成小肽)和蝎毒素蛋白两种抗疟效应分子, 结果表明转基因真菌感染蚊虫后显著降低了蚊体内疟原虫子孢子的数量。

RNA沉默(RNA silencing or RNA interference, RNAi)是真核生物基因表达调控的保守机制。研究表明, small RNA(sRNA)在宿主-病原菌间进行双向传递, 并在受体细胞中发挥基因表达调控作用。病原菌在感染过程中释放类似microRNA(miRNA)的sRNA(miRNA)效应子, 并将其转运到宿主细胞中, 利用宿主RNAi系统干扰免疫途径, 抑制宿主免疫基因。同时, 宿主也将自身保守的miRNA递送到相互作用的病原菌细胞抑制致病基因的表达, 影响致病性。最近对不同植物和动物宿主及其相互作用的病原体的研究揭示了细胞外囊泡(extracellular vesicles, EVs)作为跨物种或跨界RNAi中sRNA交换的载体。Cui等人^[70]研究发现, 球孢白僵菌在感染蚊虫过程中上调表达一种microRNA-like RNA(bba-milR1), 通过囊泡运输将其转运到蚊虫细胞中, 并通过跨界RNAi(cross-kingdom RNAi)机制沉默蚊虫抗真菌免疫基因, 进而促进真菌感染的新机制。同样地, 蚊虫也可以将自身保守的miRNAs(Let-7和miR-100)递送到入侵的真菌细胞内, 沉默真菌毒力基因以抵御真菌感染^[71]。Lai等人^[72]研究揭示罗伯茨绿僵菌(*Metarhizium robertsii*)通过组蛋白修饰介导的信号通路KMT2-Cre1-Hyd4调控真菌侵染结构——

附着胞的发育分化进而促进真菌侵染的新机制。有趣的是, 杀虫真菌也可通过抑制肠道免疫来操纵肠道细菌协同杀蚊^[73]。以上表观遗传学研究不仅为虫生真菌与寄主昆虫相互作用提供新机制, 而且为高效杀蚊真菌遗传改良提供新的靶点和改造策略。

4 未来展望

迄今, 有关蚊虫微生物群系的多样性和功能等方面的研究已取得了一些进展, 相关研究表明蚊虫微生物群系在影响蚊虫营养、免疫、代谢及病原体感染和传播等多种生理功能上扮演重要角色。

由于绝大多数共生微生物不易在体外培养, 同时蚊虫微生物群多样性研究仍缺乏统一的研究方法、分析策略和评价体系, 这些极大地影响了对蚊虫共生微生物的发现和研究的。此外, 典型的蚊虫肠道微生物包含几十种微生物, 每种肠道微生物又可能包含多种不同生物学功能的亚种和菌株, 这种复杂的菌群结构需要对肠道微生物进行深层次的认知。因此, 未来亟需加强对蚊虫肠道微生物体外分离培养和基于生物信息学的肠道菌群结构和功能分析的研究, 有助于更加深入地探明蚊虫微生物群系的结构多样性与具体的功能机制。

当前的研究进展为我们打开了一扇大门, 但鉴于

蚊虫种类及其生活习性的复杂和多样性, 目前, 对蚊虫微生物群内部互作关系、蚊虫微生物群与宿主或病原体, 以及蚊虫微生物群系的功能依旧知之甚少。举例来说, 蚊虫区分共生菌和致病菌的分子基础是什么? 蚊虫是通过什么机制维持共生菌并抵抗致病菌? 肠道共生菌稳定定植与肠道免疫稳态调节的分子机制? 这些都是领域内重要的科学问题。虽然哺乳动物和模式动物果蝇(*Drosophila melanogaster*)的肠道微生物研究如火如荼, 然而基于不同生物系统固有的系统性差异以及蚊虫吸血这一特质, 模式生物的研究结果不能套用, 一些行之有效的分析策略和研究方法也会在蚊虫中“水土不服”。未来, 亟需建立一套科学高效的方法学和生物研究方法, 为蚊虫肠道微生物领域的研究提供更为有效的手段。加强蚊虫微生物群系研究, 不但将拓展对蚊虫肠道菌群的认知, 也有利于从中挖掘宝贵的微生物和基因资源用于媒介疾病的控制。

基于共生微生物的媒介疾病防控策略当前在实验室阶段大放异彩, 但该策略在半野外或野外环境下的效果依旧未知。此外, 在实际应用前, 仍有一些挑战需要应对。举例来说, 如何将共生微生物更有效地投放到野外种群? 共生微生物在野外蚊种群中的扩散效率如何? 共生微生物对野外媒介疾病的阻断效能如何? 共生微生物在野外环境的生态安全性评估等, 这些都是未来研究的重点。

参考文献

- 1 WHO. World Malaria Report 2021. Geneva: World Health Organization. 2021
- 2 Marimuthu P, Ravinder J R. Trends in clinical trials of dengue vaccine. *Perspect Clin Res*, 2016, 7: 161–164
- 3 Torresi J, Ebert G, Pellegrini M. Vaccines licensed and in clinical trials for the prevention of dengue. *Hum Vaccines Immunother*, 2017, 13: 1059–1072
- 4 Gao H, Cui C, Wang L, et al. Mosquito microbiota and implications for disease control. *Trends Parasitol*, 2020, 36: 98–111
- 5 Guégan M, Zouache K, Démichel C, et al. The mosquito holobiont: fresh insight into mosquito-microbiota interactions. *Microbiome*, 2018, 6: 49
- 6 Moll R M, Romoser W S, Modrzakowski M C, et al. Meconial peritrophic membranes and the fate of midgut bacteria during mosquito (Diptera: Culicidae) metamorphosis. *J Med Entomol*, 2001, 38: 29–32
- 7 Cansado-Utrilla C, Zhao S Y, McCall P J, et al. The microbiome and mosquito vectorial capacity: rich potential for discovery and translation. *Microbiome*, 2021, 9: 111
- 8 Vázquez-Martínez M G, Rodríguez M H, Arredondo-Jiménez J I, et al. Cyanobacteria associated with *Anopheles albimanus* (Diptera: Culicidae) larval habitats in Southern Mexico. *J Med Entomol*, 2002, 39: 825–832
- 9 Minard G, Mavingui P, Moro C V. Diversity and function of bacterial microbiota in the mosquito holobiont. *Parasites Vectors*, 2013, 6: 146
- 10 Gendrin M, Christophides G. The *Anopheles* mosquito microbiota and their impact on pathogen transmission. In: Manguin S, ed. *Anopheles Mosquitoes-New Insights into Malaria Vectors*. London: IntechOpen, 2013. 525–548

- 11 Mancini M V, Damiani C, Accoti A, et al. Estimating bacteria diversity in different organs of nine species of mosquito by next generation sequencing. *BMC Microbiol*, 2018, 18: 126
- 12 Wilke A B B, Marrelli M T. Paratransgenesis: a promising new strategy for mosquito vector control. *Parasites Vectors*, 2015, 8: 342
- 13 Scolari F, Casiraghi M, Bonizzoni M. *Aedes* spp. and their microbiota: a review. *Front Microbiol*, 2019, 10: 2036
- 14 Tchioffo M T, Boissière A, Abate L, et al. Dynamics of bacterial community composition in the malaria mosquito's epithelia. *Front Microbiol*, 2016, 6: 1500
- 15 Seenivasagan T, Vijayaraghavan R. Oviposition pheromones in haematophagous insects. *Vitam Horm*, 2010, 83: 597–630
- 16 Fouda M A, Hassan M I, Al-Daly A G, et al. Effect of midgut bacteria of *Culex pipiens* L. on digestion and reproduction. *J Egypt Soc Parasitol*, 2001, 31: 767–780
- 17 Pérez J C. Fungi of the human gut microbiota: roles and significance. *Int J Med Microbiol*, 2021, 311: 151490
- 18 Ricci I, Damiani C, Capone A, et al. Mosquito/microbiota interactions: from complex relationships to biotechnological perspectives. *Curr Opin Microbiol*, 2012, 15: 278–284
- 19 Romoli O, Gendrin M. The tripartite interactions between the mosquito, its microbiota and *Plasmodium*. *Parasites Vectors*, 2018, 11: 200
- 20 Tawidian P, Rhodes V L, Michel K. Mosquito-fungus interactions and antifungal immunity. *Insect Biochem Mol Biol*, 2019, 111: 103182
- 21 Wang C, Wang S. Insect pathogenic fungi: genomics, molecular interactions, and genetic improvements. *Annu Rev Entomol*, 2017, 62: 73–90
- 22 Gimonneau G, Tchioffo M T, Abate L, et al. Composition of *Anopheles coluzzii* and *Anopheles gambiae* microbiota from larval to adult stages. *Infect Genet Evol*, 2014, 28: 715–724
- 23 Terenius O, Lindh J M, Eriksson-Gonzales K, et al. Midgut bacterial dynamics in *Aedes aegypti*. *FEMS Microbiol Ecol*, 2012, 80: 556–565
- 24 Crotti E, Rizzi A, Chouaia B, et al. Acetic acid bacteria, newly emerging symbionts of insects. *Appl Environ Microbiol*, 2010, 76: 6963–6970
- 25 Yadav K K, Datta S, Naglot A, et al. Diversity of cultivable midgut microbiota at different stages of the asian tiger mosquito, *Aedes albopictus* from Tezpur, India. *PLoS ONE*, 2016, 11: e0167409
- 26 Rani A, Sharma A, Rajagopal R, et al. Bacterial diversity analysis of larvae and adult midgut microflora using culture-dependent and culture-independent methods in lab-reared and field-collected *Anopheles stephensi*-an Asian malarial vector. *BMC Microbiol*, 2009, 9: 96
- 27 Coon K L, Brown M R, Strand M R. Gut bacteria differentially affect egg production in the anautogenous mosquito *Aedes aegypti* and facultatively autogenous mosquito *Aedes atropalpus* (Diptera: Culicidae). *Parasites Vectors*, 2016, 9: 375
- 28 David M R, Santos L M B D, Vicente A C P, et al. Effects of environment, dietary regime and ageing on the dengue vector microbiota: evidence of a core microbiota throughout *Aedes aegypti* lifespan. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 2016, 111: 577–587
- 29 Wang Y, Gilbreath T M, Kukutla P, et al. Dynamic gut microbiome across life history of the malaria mosquito *Anopheles gambiae* in Kenya. *PLoS ONE*, 2011, 6: e24767
- 30 Villegas L E M, Campolina T B, Barnabe N R, et al. Zika virus infection modulates the bacterial diversity associated with *Aedes aegypti* as revealed by metagenomic analysis. *PLoS ONE*, 2018, 13: e0190352
- 31 Pike A, Dong Y, Dizaji N B, et al. Changes in the microbiota cause genetically modified *Anopheles* to spread in a population. *Science*, 2017, 357: 1396–1399
- 32 Jupatanakul N, Sim S, Dimopoulos G. The insect microbiome modulates vector competence for arboviruses. *Viruses*, 2014, 6: 4294–4313
- 33 Coon K L, Vogel K J, Brown M R, et al. Mosquitoes rely on their gut microbiota for development. *Mol Ecol*, 2014, 23: 2727–2739
- 34 Coon K L, Valzania L, McKinney D A, et al. Bacteria-mediated hypoxia functions as a signal for mosquito development. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, 114: E5362–E5369
- 35 Valzania L, Coon K L, Vogel K J, et al. Hypoxia-induced transcription factor signaling is essential for larval growth of the mosquito *Aedes aegypti*. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, 115: 457–465
- 36 Wang Y, Eum J H, Harrison R E, et al. Riboflavin instability is a key factor underlying the requirement of a gut microbiota for mosquito development. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2021, 118: e2101080118
- 37 Romoli O, Schönbeck J C, Hapfelmeier S, et al. Production of germ-free mosquitoes via transient colonisation allows stage-specific investigation of host-microbiota interactions. *Nat Commun*, 2021, 12: 942
- 38 Khampang P, Chungjatupornchai W, Luxananil P, et al. Efficient expression of mosquito-larvicidal proteins in a gram-negative bacterium capable of recolonization in the guts of *Anopheles dirus* larva. *Appl Microbiol Biotechnol*, 1999, 51: 79–84
- 39 Patil C D, Patil S V, Salunke B K, et al. Prodigiosin produced by *Serratia marcescens* NMCC46 as a mosquito larvicidal agent against *Aedes*

- aegypti* and *Anopheles stephensi*. *Parasitol Res*, 2011, 109: 1179–1187
- 40 Tong L Q, Cai Z, Xiao X P, et al. Discovery and mechanistic study of an *Aedes aegypti* lethal bacteria *Chromobacterium* (in Chinese). *Sci Sin-Vitae*, 2021, 51: 83–90 [童良琴, 蔡珍, 肖小平, 等. 一种导致伊蚊死亡的色素细菌的发现及致死机制的研究. 中国科学: 生命科学, 2021, 51: 83–90]
 - 41 Gaio A O, Gusmão D S, Santos A V, et al. Contribution of midgut bacteria to blood digestion and egg production in *Aedes aegypti* (diptera: culicidae) (L.). *Parasites Vectors*, 2011, 4: 105
 - 42 Kukutla P, Lindberg B G, Pei D, et al. Insights from the genome annotation of *Elizabethkingia anopheles* from the malaria vector *Anopheles gambiae*. *PLoS ONE*, 2014, 9: e97715
 - 43 Gusmão D S, Santos A V, Marini D C, et al. Culture-dependent and culture-independent characterization of microorganisms associated with *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) (L.) and dynamics of bacterial colonization in the midgut. *Acta Tropica*, 2010, 115: 275–281
 - 44 Minard G, Tran F H, Raharimalala F N, et al. Prevalence, genomic and metabolic profiles of *Acinetobacter* and *Asaia* associated with field-caught *Aedes albopictus* from Madagascar. *FEMS Microbiol Ecol*, 2013, 83: 63–73
 - 45 Kumar S, Molina-Cruz A, Gupta L, et al. A peroxidase/dual oxidase system modulates midgut epithelial immunity in *Anopheles gambiae*. *Science*, 2010, 327: 1644–1648
 - 46 Cirimotich C M, Dong Y, Clayton A M, et al. Natural microbe-mediated refractoriness to *Plasmodium* infection in *Anopheles gambiae*. *Science*, 2011, 332: 855–858
 - 47 Brennan L J, Keddie B A, Braig H R, et al. The endosymbiont *Wolbachia pipiensis* induces the expression of host antioxidant proteins in an *Aedes albopictus* cell line. *PLoS ONE*, 2008, 3: e2083
 - 48 Pan X, Zhou G, Wu J, et al. *Wolbachia* induces reactive oxygen species (ROS)-dependent activation of the Toll pathway to control dengue virus in the mosquito *Aedes aegypti*. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109: E23–E31
 - 49 Aliota M T, Walker E C, Uribe Yepes A, et al. The wMel strain of *Wolbachia* reduces transmission of chikungunya virus in *Aedes aegypti*. *PLoS Negl Trop Dis*, 2016, 10: e0004677
 - 50 Dutra H L C, Rocha M N, Dias F B S, et al. *Wolbachia* blocks currently circulating Zika virus isolates in Brazilian *Aedes aegypti* mosquitoes. *Cell Host Microbe*, 2016, 19: 771–774
 - 51 Wang S, Jacobs-Lorena M. Genetic approaches to interfere with malaria transmission by vector mosquitoes. *Trends Biotechnol*, 2013, 31: 185–193
 - 52 Wang S, Dos-Santos A L A, Huang W, et al. Driving mosquito refractoriness to *Plasmodium falciparum* with engineered symbiotic bacteria. *Science*, 2017, 357: 1399–1402
 - 53 Wang S, Ghosh A K, Bongio N, et al. Fighting malaria with engineered symbiotic bacteria from vector mosquitoes. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109: 12734–12739
 - 54 Gao H, Bai L, Jiang Y, et al. A natural symbiotic bacterium drives mosquito refractoriness to *Plasmodium* infection via secretion of an antimalarial lipase. *Nat Microbiol*, 2021, 6: 806–817
 - 55 Bando H, Okado K, Guelbeogo W M, et al. Intra-specific diversity of *Serratia marcescens* in *Anopheles* mosquito midgut defines *Plasmodium* transmission capacity. *Sci Rep*, 2013, 3: 1641
 - 56 Bai L, Wang L, Vega-Rodríguez J, et al. A gut symbiotic bacterium *serratia marcescens* renders mosquito resistance to *Plasmodium* infection through activation of mosquito immune responses. *Front Microbiol*, 2019, 10: 1580
 - 57 Eappen A G, Smith R C, Jacobs-Lorena M. *Enterobacter*-activated mosquito immune responses to *Plasmodium* involve activation of SRPN6 in *Anopheles stephensi*. *PLoS ONE*, 2013, 8: e62937
 - 58 Saraiva R G, Fang J, Kang S, et al. Aminopeptidase secreted by *Chromobacterium* sp. Panama inhibits dengue virus infection by degrading the E protein. *PLoS Negl Trop Dis*, 2018, 12: e0006443
 - 59 Ramirez J L, Short S M, Bahia A C, et al. *Chromobacterium* Csp_P reduces malaria and dengue infection in vector mosquitoes and has entomopathogenic and in vitro anti-pathogen activities. *PLoS Pathog*, 2014, 10: e1004398
 - 60 Wu P, Sun P, Nie K, et al. A gut commensal bacterium promotes mosquito permissiveness to arboviruses. *Cell Host Microbe*, 2019, 25: 101–112. e5
 - 61 Apte-Deshpande A, Paingankar M, Gokhale M D, et al. *Serratia odorifera* a midgut inhabitant of *Aedes aegypti* mosquito enhances its susceptibility to dengue-2 virus. *PLoS ONE*, 2012, 7: e40401

- 62 Apte-Deshpande A D, Paingankar M S, Gokhale M D, et al. *Serratia odorifera* mediated enhancement in susceptibility of *Aedes aegypti* for chikungunya virus. *Indian J Med Res*, 2014, 139: 762–768
- 63 Yoshida S, Ioka D, Matsuoka H, et al. Bacteria expressing single-chain immunotoxin inhibit malaria parasite development in mosquitoes. *Mol Biochem Parasitol*, 2001, 113: 89–96
- 64 Riehle M A, Moreira C K, Lampe D, et al. Using bacteria to express and display anti-*Plasmodium* molecules in the mosquito midgut. *Int J Parasitol*, 2007, 37: 595–603
- 65 Shane J L, Grogan C L, Cwalina C, et al. Blood meal-induced inhibition of vector-borne disease by transgenic microbiota. *Nat Commun*, 2018, 9: 4127
- 66 Bukhari T, Takken W, Koenraadt C J M. Development of *Metarhizium anisopliae* and *Beauveria bassiana* formulations for control of malaria mosquito larvae. *Parasites Vectors*, 2011, 4: 23
- 67 Scholte E J, Ng'habi K, Kihonda J, et al. An entomopathogenic fungus for control of adult African malaria mosquitoes. *Science*, 2005, 308: 1641–1642
- 68 Lovett B, Bilgo E, Millogo S A, et al. Transgenic *Metarhizium* rapidly kills mosquitoes in a malaria-endemic region of Burkina Faso. *Science*, 2019, 364: 894–897
- 69 Fang W, Vega-Rodríguez J, Ghosh A K, et al. Development of transgenic fungi that kill human malaria parasites in mosquitoes. *Science*, 2011, 331: 1074–1077
- 70 Cui C, Wang Y, Liu J, et al. A fungal pathogen deploys a small silencing RNA that attenuates mosquito immunity and facilitates infection. *Nat Commun*, 2019, 10: 4298
- 71 Wang Y, Cui C, Wang G, et al. Insects defend against fungal infection by employing microRNAs to silence virulence-related genes. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2021, 118: e2023802118
- 72 Lai Y, Cao X, Chen J, et al. Coordinated regulation of infection-related morphogenesis by the KMT2-Cre1-Hyd4 regulatory pathway to facilitate fungal infection. *Sci Adv*, 2020, 6: eaaz1659
- 73 Wei G, Lai Y, Wang G, et al. Insect pathogenic fungus interacts with the gut microbiota to accelerate mosquito mortality. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, 114: 5994–5999

Mosquito microbiome and its application in mosquito-borne diseases control

JIANG Yong-Mao, WANG Li-Hua, HU Wen-Qian, GAO Han & WANG Si-Bao

Key Laboratory of Insect Developmental and Evolutionary Biology, Institute of Plant Physiology and Ecology, Center for Excellence in Molecular Plant Sciences, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200032, China

Mosquitoes are physically colonized by a complex population of microbes, which constitute a diverse and dynamic microbiome. Mosquito microbiome plays an important role in mosquito physiological functions including nutrition, metabolism, and immunity, and is indispensable for mosquito development and propagation. Meanwhile, the mosquito microbiome significantly affects the infection and transmission of mosquito-borne pathogens, thus has important application potential in the prevention and control of mosquito-borne diseases. Therefore, a comprehensive understanding of mosquito physiology and mosquito-borne diseases transmission cannot ignore the critical role of the microbiome. This review summarizes the advances of mosquito microbiome and its influencing factors, the influence of gut microbiome on host physiology and mechanisms underlying gut microbiota-host-pathogen interactions in mosquitoes. We also provide an overview on the use of microbiome in the prevention and control of mosquito-borne diseases. Finally, directions for future work are discussed.

gut microbiome, mosquito-microbe interaction, mosquito-borne diseases, symbiotic control

doi: [10.1360/SSV-2022-0093](https://doi.org/10.1360/SSV-2022-0093)