

综述

以秀丽隐杆线虫作为人类疾病模型的研究进展

张楠^{1,2} 综述 李煜²,高婷²,李国君^{1,2} 审校

(1.首都医科大学公共卫生学院,北京 100069; 2.北京市疾病预防控制中心/北京市预防医学研究中心,北京市食物中毒诊断溯源技术重点实验室,北京 100013)

摘 要:随着医学研究的快速发展,秀丽隐杆线虫(*Caenorhabditis elegans*,简称*C. elegans*或秀丽线虫)作为一种模式生物越来越多地应用于人类疾病的研究中。本文综述该领域的研究进展。

关键词:秀丽隐杆线虫;人类疾病模型;研究进展

中图分类号:R155;R332 **文献标志码:**A **文章编号:**1004-8456(2014)04-0398-06

DOI:10.13590/j.cjfh.2014.04.024

The review of human disease model studies using *Caenorhabditis elegans*

ZHANG Nan, LI Yu, GAO Ting, LI Guo-jun

(School of Public Health, Capital Medical University, Beijing 100069, China)

Abstract: With the rapid development of medical research, the *Caenorhabditis elegans*, a model organism, are increasingly applied in the studies of human diseases. This paper reviews the research progress in this field.

Key words: *Caenorhabditis elegans*; human diseases models; research progress

秀丽隐杆线虫(*Caenorhabditis elegans*,简称*C. elegans*或秀丽线虫)结构简单,生长周期短,饲养方便,其基因与人类基因具有高度同源性,虫体透明便于观察,行为多样,目前被广泛应用于神经系统病变、衰老、肥胖和肌肉萎缩等多种人类疾病的研究中。

1 *C. elegans* 作为人类疾病模型的优势所在

人类疾病的动物模型(animal models of human diseases)是指医学研究中建立的具有人类疾病模拟表现的动物实验对象和相关材料^[1]。人类疾病的发生、发展过程复杂,仅从临床表现、尸体解剖所见,难以全面了解和阐述。但是在很多情况下,不能将人作为实验的对象,需要借助动物复制出类似人类的各种疾病及某些生命现象的模型进行研究,将结果外推到人,以便认识和预防疾病^[2]。

按产生原因可将人类疾病动物模型分为自发性动物模型(spontaneous animal model)、诱发性动物

模型(experimental animal model)、抗疾病型动物模型(negative animal model)和生物医学动物模型(biomedical animal model)^[2]。人类疾病动物模型具有可以避免用人体进行实验,简化、缩短研究周期,提供发病率较低的疾病材料,严格控制实验条件提高可比性,便于收集和分析,有助于全面认识疾病的本质等优势。同时,由于实验动物与人类存在种属差异使研究结果不能完全外推至人,并且从伦理学出发提出了实验动物 3R 原则,故近年来,一些新的、更有利于研究的模式实验动物在不断地被引入人类疾病模型的研究应用中^[3]。

1963 年,英国的 Brenner 首次发现了 *C. elegans* 成虫是研究发育生物学和神经生物学理想的模型动物。2002 年和 2006 年,以 *C. elegans* 为模型在器官发育及程序性细胞死亡基因调控机制和 RNA 干扰机制方面的研究成果获得了诺贝尔生理学或医学奖。经历了近半个世纪,*C. elegans* 已成为研究细胞凋亡、神经发育和学习记忆等多种复杂生命现象调控机制及环境化学品毒性评价的重要模式生物之一^[4-5]。

C. elegans 成虫体长 1 mm,身体半透明,以大肠杆菌 OP50 为食饵,生命周期 3 d;具有神经环和神经节、肠道、肌肉、皮下组织、排泄系统、免疫系统、性腺和子宫;具有完备的发育和解剖学特征和复杂的遗传学特征。在自然状态下雌雄同体 *C. elegans* 可以自我繁殖,因此繁殖迅速,这种自我繁殖能力

收稿日期:2013-12-06

基金项目:国家自然科学基金(81273108);首都卫生发展科研专项(首发 2011-1013-03);北京市卫生系统高层次卫生技术人才培养项目(2011)

作者简介:张楠 女 硕士生 研究方向为模式生物毒理学

E-mail:tyzhangnan@hotmail.com

通讯作者:李国君 女 研究员 研究方向为神经毒理与毒理蛋白质组学、模式生物毒理学 E-mail:gj20071@sina.com

非常有利于得到具有同一基因结构的纯合体。1998年人们已完成 *C. elegans* 基因组测序,其基因与人类基因的同源性达 40%^[6],2 466 个人类疾病基因中,有 533 个与 *C. elegans* 同源,人类已知的 17 条信号传导通路中有 12 条存在于线虫中。综上所述,以 *C. elegans* 为模型来模拟人类疾病是最简单直接和有效的建模手段之一。

2 *C. elegans* 模型在神经系统病变方面的应用和研究进展

雌雄同体的 *C. elegans* 有 302 个神经元,56 个胶质细胞,占全部细胞(959)的 1/3。*C. elegans* 的神经结构虽然简单,功能却很完善。根据形态不同可将 302 个神经元分为 118 种类型。根据功能可分为感觉神经元、中间神经元和运动神经元 3 种类型,共具有 5 000 个化学突触、600 个缝隙连接和 2 000 个神经肌肉接头。*C. elegans* 包含多种经典的神经递质如乙酰胆碱、多巴胺、5-羟色胺、谷氨酸、氨基丁酸和神经肽等。这些神经递质在神经元中的合成、储存和代谢等过程都与哺乳动物具有高度相似性。*C. elegans* 的大多数离子通道基因也与哺乳动物具有同源性,是研究神经系统疾病机制的良好在体模型。

表 1 *C. elegans* 的 AD 转基因模型

Table 1 Genetically modified models of AD in *C. elegans*

品系	转基因	表达	表型
CL2006	<i>unc-54/Aβ1-42</i>	结构型肌肉表达	进行性麻痹
CL2010	<i>unc-54/Aβ1-40</i>	结构型肌肉表达	无信号肽分裂
CL2109	<i>unc-54/Aβ dimer</i>	结构型肌肉表达	无淀粉样蛋白的形成
CL3115	<i>unc-54/Aβ Met³⁵ Cys</i>	结构型肌肉表达	无淀粉样蛋白的形成
CL4176	<i>myo-3/Aβ1-42</i>	诱导型肌肉表达	快速麻痹
CL2241	<i>snb-1/Aβ1-42</i>	诱导型神经元表达	野生型运动
CL2355	<i>snb-1/Aβ1-42</i>	诱导型神经元表达	趋化性降低;对 5-HT 高度敏感

Kraemer 等^[12]在 *C. elegans* 建立了在神经细胞特异性过表达人野生型和 FTDP (frontotemporal dementia with parkinsonism chromosome, 额颞叶痴呆和帕金森症)突变型(P301L 和 V337M)的 TAU 转基因模型,发现野生和突变 TAU 过表达都会导致运动不协调(UNC)表型的出现,用电子显微镜观察到在表达 V337M 突变体的 TAU 转基因 *C. elegans* 中,有随着年龄增长的不能溶解的 TAU 蛋白聚集^[13],还用 RNAi 技术筛选到 75 个可以增强突变表型的基因。

簇集蛋白(clusterin, CLU)广泛存在于人体各种体液中并在各种组织中表达,参与包括细胞死亡、免疫调节、细胞粘连和组织重塑等多种生物学过程^[14]。CLU 在细胞外可以通过细胞膜进入细胞浆内,发挥抗细胞坏死或抗凋亡机制,达到细胞保护作用,从而促进肿瘤生长^[15]。有研究表明^[16] CLU

2.1 阿尔茨海默病

阿尔茨海默病(Alzheimer’s disease, AD)是一种渐进性神经退行性疾病,目前公认的病理学特征是:细胞外老年斑沉淀和细胞内神经原纤维缠结。老年斑的主要成分是淀粉样前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)的酶裂解产物 β 淀粉样多肽(β -amyloid peptide, A β 1-42),神经原纤维缠结主要是由 Tau 蛋白表达增多和异常磷酸化所引起。

在 *C. elegans* 中建立的转基因模型有以下几种: Link 首先在 *C. elegans* 中建立 A β 模型^[7]。该实验室在 1995 年建立了转 A β 1-42 基因的模型 CL2006,这种模型是用肌肉细胞特异性启动子 *unc-54* 控制 A β 表达的转基因 *C. elegans*。CL2006 除了有细胞内 A β 沉积的出现外,还有进行性麻痹的表型,它并没有直接的 AD 的病理表现,主要被用于 A β 细胞毒性和沉积机制的研究。基于这个模型,Butterfield 等^[8]发现了 A β 细胞毒性与自由基氧化应激的相关性和热休克蛋白对 A β 细胞毒性的抑制作用,Boyd-Kimball 等^[9]发现了 16 种氧化形式的蛋白质,从而证实了在 A β 诱发的神经退行性病变的过程中有蛋白质氧化的参与。表 1 是目前已有的基于 *C. elegans* 建立的 A β 模型^[10-11]。

的多态性被认为与 AD 的发病密切相关。过表达 CLU 的转基因 *C. elegans* 的寿命与正常对照组相比缩短了 2.65 d,缩短比值为 17.8%,提示 CLU 具有明显的毒性作用。

2.2 帕金森氏病

帕金森氏病(Parkinson’s disease, PD)是一种黑质纹状体系统多巴胺神经功能受损所致的多巴胺和乙酰胆碱平衡失调的慢性疾病。其主要病理特征是黑质纹状体多巴胺能神经元减少和细胞内路易体(Lewy body)的出现。*C. elegans* 有 8 个多巴胺能神经元,包括两对 CEPs (cephalic cells)、一对 ADEs (anteriordeirids)和一对 PDEs (posteriordeirids)^[17]。在 *C. elegans* 中已经成功制备了化学药物等所致的多巴胺能神经元损伤模型和转基因模型。与家族型 PD 相关的基因组区域定位的单基

因 *PARK1* (α -synuclein), *PARK2* (*PARKIN*), *PARK5* (*UCHL1*), *PARK6* (*PINK1*), *PARK7* (*DJ1*), *PARK8* (*DARDARIN/LRRK2*)和 *PARK9*(*ATP13A2*) 在*C. elegans* 中均有表达^[18]。

2.2.1 化学损伤模型

早在1982年,就有研究表明1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine,MPTP)作用于人类可产生酷似PD的症状、进行性过程和病理变化。MPTP进入体内通过血脑屏障在神经胶质细胞中单胺氧化酶的作用下转化为有效成分1-甲基-4-苯基吡啶离子(1-methyl-4-pehnylpyridine,MPP⁺),对中枢黑质多巴胺能神经元选择性破坏,从而诱导PD发生,是诱导PD模型的有效药物。*C. elegans*暴露于MPTP/MPP⁺可导致其出现活动度减弱、多巴胺能神经元变性等表型。给予PD的治疗药物如麦角乙脞、阿朴吗啡后,*C. elegans*的以上表型得到明显改善。基于MPTP模拟的PD模型,已被用于大规模的抑制MPTP神经毒性药物的筛选^[19]和PD致病机制的研究。

2.2.2 转基因模型

α -synuclein是一种位于突触前末梢的蛋白,是遗传性和散发性帕金森病的特征性包涵体——路易小体的主要成分。 α -synuclein基因突变或者遗传改变可导致帕金森病。大量研究揭示 α -synuclein参与了神经元的变性过程。人类 α -synuclein基因过表达能够引起*C. elegans*多巴胺能神经元CEPs、ADEs和PDEs的减少, α -synuclein突变基因的转基因*C. elegans*中多巴胺含量明显降低,当给予药物多巴胺后,*C. elegans*因多巴胺含量减少引起的觅食障碍的表型得到明显改善。在这一模型中, α -synuclein的磷酸化伴随着*C. elegans*的老化而出现(9d以后)^[20]。对 α -synuclein突变基因的过表达株系进行微阵列分析结果表明,蛋白酶体和线粒体蛋白参与 α -synuclein引起的神经退行性病变过程^[21]。

*LRRK2*基因是帕金森病重要的易感基因。*LRRK2*基因编码的蛋白具有蛋白激酶和GTP酶活性,并可作为支架蛋白为多蛋白信号复合体聚集提供平台。*LRRK2*基因变异具有种族的特异性,*G2385R*和*R1628P*是二个东亚人群的特异性位点,有研究表明^[22]*G2385R*的变异同中国东南地区福建汉族人群散发性PD发病密切相关,可增加PD的发病风险。CHEN等^[23]构建了多巴胺能神经元表达人野生型*LRRK2*基因和两个多巴胺相关的突变基因*R1441C*和*G2019S*。该转基因*C. elegans*有进行性神经退化、运动功能障碍和多巴胺神经递质缺失等多巴胺方面的病理学特征,对于外源多巴胺治疗

和发病机制的研究有重要意义^[24]。

2.3 缺血缺氧性脑损伤

持续低氧可在数分钟之内导致哺乳动物神经元和肌肉组织严重损伤,引发中风、心脏病等并伴随细胞死亡。*C. elegans*的低氧应答通路和人类的相关通路之间具有高度的保守性,低氧也可引发细胞损伤和死亡,启动一系列相关反应,从而适应低氧环境并对更严重的缺氧损伤起保护作用。

2.3.1 转基因模型

脑红蛋白(neuroglobin,Ngb)是新近发现的氧结合珠蛋白超家族成员,表达于神经系统,具有抗氧化损伤作用。利用*C. elegans*野生型和缺氧突变株对Ngb的研究证明,Ngb能清除ROS,其作用机制有可能是作为信号转导通路中的调控因子^[25]。

2.3.2 低氧应答模型

对于*C. elegans*而言,只要有充足的食物,即使氧浓度降到2%时也能够维持机体的正常代谢。当氧浓度低到1%时,*C. elegans*的机体代谢率才会下降为正常的50%,而此时*C. elegans*仍然能够发育和繁衍后代。当氧浓度在0.25%~1%之间时,*C. elegans*的低氧应答通路被激活,在近乎无氧环境下进入休眠状态。*C. elegans*的这种适应能力可使其尽可能减少外界环境对机体的损害,也提示了一些研究低氧损伤的思路

低氧应答主要有低氧诱导因子介导和非低氧诱导因子介导两种途径:低氧诱导因子(hypoxia-inducible factor,*hif-1*)是动物体内低氧适应性调节的重要调控因子。JIANG等研究报道^[26]*C. elegans*的*hif-1*基因是哺乳动物*hif-1*亚基的同源基因,*hif-1*功能缺失突变株系可导致*C. elegans*不具有抗低氧损伤能力,具体表现在当氧浓度为1%时该种突变体的胚胎致死率是野生型的10倍。

Scott等^[27]在严重低氧环境或暴露于钠离子叠氮化合物的实验条件下进行*C. elegans*的突变体筛选,鉴别出两个抗缺氧损伤的突变体。对突变体的基因进行研究发现,3个变异等位基因表达人类同源蛋白胰岛素/胰岛素样受体DAF-2,影响其配体结合或细胞内酪氨酸激酶功能域,进而产生抗缺氧损伤效应。此外,*C. elegans*的小热休克蛋白HSP-16也参与低氧应答。HONG等^[28]利用*hif-1*功能丧失的突变株系发现*C. elegans*的小热休克蛋白HSP-16参与低氧应答。

2.4 成瘾性疾病

成瘾性疾病是复杂的社会、心理和基因遗传因素综合作用的结果。利用*C. elegans*可以揭示成瘾性疾病涉及到的分子水平和神经环路等调控的行

为学反应,以及精神心理活动等的分子和细胞机制。*C. elegans* 长期或短期暴露于酒精或尼古丁的培养基中会出现与哺乳动物类似的行为学变化:急性应答(acute response)、耐受性(tolerance)、戒断症状(withdrawal)和敏化性(sensitization)^[29]。

利用突变体筛选技术筛选 *C. elegans* 对酒精耐受性的表现型,鉴定到钙活性 BK 钾离子通道 *slo-1* 基因功能丧失变异体具有酒精耐受性。*slo-1* 过表达转基因株系可见 SLO-1 通道活性增强,*C. elegans* 表现为类似酒精中毒的表型。利用酒精对 *C. elegans* 的一种简单的学习行为模式——盐离子味觉可塑性的影响,发现了酒精可以干扰 *C. elegans* 味觉可塑性的形成,酒精通过复合胺信号途径作用,参与调控的有复合胺途径的关键基因,如 *tph-1*、*ser-4*、*ser-7*,以及一个下游的 G 蛋白 *gpa-3*^[30]。

C. elegans 急性和长期暴露于含有尼古丁的培养皿,可见依赖性、耐受性表现和戒断症状,利用乙酰胆碱受体突变株系 *acr-1* 的研究证明 *C. elegans* 对尼古丁的应答反应机制与哺乳动物一致^[31]。Waggoner 等^[32] 利用 *C. elegans* 的排卵行为,揭示蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC) 依赖性信号通路通过调节尼古丁受体的合成和降解促进机体对尼古丁的适应性。

3 *C. elegans* 在脂肪代谢疾病方面的研究进展

C. elegans 中保守存在有许多在哺乳动物体内的核心代谢途径:脂肪酸合成、脂肪链的延伸、线粒体中 β -过氧化物酶体系作用下的脂肪酸氧化、糖酵解、葡萄糖及氨基酸的代谢。此外,一些代谢旁路在 *C. elegans* 体内也与哺乳动物有很大相似性,诸如脂肪和糖的转运、核激素受体的结合蛋白的转录调节、神经内分泌胰岛素的调节等。*C. elegans* 体内脂肪代谢相关的基因及信号通路有:血清素通路、胰岛素通路和寿命相关的 DAF-2/转化生长因子 TGF- β 通路。负责 *C. elegans* 脂肪调控的基因 *sbp-1* 与 *nhr-49* 与哺乳动物调控脂肪代谢的重要蛋白固醇元件结合蛋白 SREBP 家族同源相关。但是,*C. elegans* 自身不能合成胆固醇、没有中胚层衍生的脂肪细胞、缺乏瘦素等关键的哺乳动物脂肪调控元素、不依赖必需氨基酸的摄取。尽管如此,对 *C. elegans* 的脂肪进行标记非常简单,脂肪颗粒的定量也较方便,因而 *C. elegans* 可以作为研究脂肪积累调控机制的良好模型。

有研究表明咖啡因^[33]、罗勒水提物^[34]和重金属暴露^[35]对 *C. elegans* 的脂肪代谢和累积有影响,也有研究证明^[36] *C. elegans* 纤毛结构和温度感知可

能参与脂肪积累的感知调控。

4 *C. elegans* 在肌肉萎缩症方面的研究进展

研究发现^[37] *C. elegans* 的 *dys-1* 基因编码抗肌萎缩蛋白(Dystrophin),其 N 端与细胞内肌动蛋白纤维(F-actin)相连,C 端与一组蛋白质相连,从而形成一个被称为抗肌萎缩蛋白-糖蛋白(dystrophin-glycoprotein complex, DGC)的跨膜复合物,可以维持细胞稳定性,起到生物转换器作用,将力学刺激转变为生物反应。*C. elegans* 的 *dys-1* 基因与导致人肌肉萎缩症(DMD)的肌萎缩蛋白基因同源,人类的抗肌萎缩蛋白缺失会导致整个 DGC 消失,并与肌萎缩发生相关。但是在线虫,仅 *dys-1* 基因突变并不会导致肌结构的明显改变。*C. elegans* 在太空飞行后,从形态学观察出现了肌萎缩,并有 *dys-1* 表达明显上调,同时有与之协同作用的 *hlh-1*, *myo-3*, *unc-54* 和 *egl-19* 基因表达下调^[38]。利用 *C. elegans* 模型在旋转细胞培养系统(rotating cell culture system, RCCS)模拟微重力进行研究,发现 *C. elegans dys-1* 基因表达明显上升,*hlh-1*, *myo-3*, *unc-54* 和 *egl-19* 均有下降,而且 Western blotting 检测发现 *C. elegans* 肌球蛋白(myosin A)显著流失,进一步确证了微重力性肌萎缩的发生^[37]。

5 *C. elegans* 在致病病原菌方面的研究进展

有研究报告^[39],*C. elegans* 对许多哺乳动物的病原菌敏感,对哺乳动物致病的毒力因子可同样作用于 *C. elegans*,*C. elegans* 能模拟一些常见的病原菌致病机制。*C. elegans* 不具备适应性免疫反应,其固有免疫可分为组成型和可诱导型两类,前者包括防御素(defensins)、抗菌肽和致密的角质(cuticle)。当 *C. elegans* 遇到病原菌侵袭时,外源凝集素、水解酶、组蛋白等效应分子也上调表达。研究证明,免疫反应受控于几条相互关联的信号调节系统:p38 MAPK 信号途径、TGF- β 信号途径、胰岛素信号途径和 ERK MAPK 胞外激酶信号途径。

现有研究提示,病原菌的毒力因子和宿主的被诱导的固有免疫反应是致病的主要原因。已知许多人类的致病菌同样也感染 *C. elegans*,但是致病菌感染 *C. elegans* 和人的机制是否相同尚有待研究。以金黄葡萄球菌为对象进行研究,该致病菌已知的毒力因子密度感应系统的 *agr*、全面调节因子 *sarA*、溶血因子 *hla* 等基因缺陷型菌株对 *C. elegans* 的致死性明显降低,从宿主方面来看,*C. elegans* 固有免疫信号途径 p38 MAPK 的缺陷突变体 *esp-2* 和 *esp-8* 对金黄葡萄球菌表现出更高的易感性,这与金黄葡

萄球菌对哺乳动物的主要致病机制一致。除此之外,已有多种人类致病的革兰氏阴性菌、革兰氏阳性菌和真菌被证明 *C. elegans* 敏感^[39]。

6 *C. elegans* 在衰老方面的研究进展

利用 *C. elegans* 研究衰老现象和与老化相关的疾病已经有近 30 年的历史。*C. elegans* 生命周期较短,使其成为衰老研究和抗衰老药物筛选的理想模型。以 *C. elegans* 作为模式生物的衰老研究已经较为深入和系统,目前认为 *C. elegans* 衰老的生理与分子调控机制涉及 3 个调节系统:胰岛素(IGF-1)信号通路、进食限制延缓衰老的调节系统和线粒体呼吸链^[40]。也有研究表明^[41],应激反应和金属硫蛋白与衰老过程密切相关。

6.1 胰岛素(IGF-1)信号通路模型

C. elegans 暴露于多种重金属、微囊藻毒素和表面活性剂等环境因素后,研究其作用机制发现,胰岛素信号通过 Forkhead 家族转录因子 DAF-16 蛋白发挥着核心调控功能^[41]。DAF-2 作为胰岛素受体同源物定位于细胞膜上,它与胞外类似胰岛素配体结合后,导致 PI3K 催化亚基同源物 AGE-1 活化,后者产生第二信使进一步激活下游 AKT/PKB 同源物丝氨酸/苏氨酸激酶 AKT-1、AKT-2,磷酸化 Forkhead 家族转录因子 DAF-16,从而抑制 DAF-16 进入细胞核发挥转录调节功能,而 DAF-16 可以影响一大批调节代谢、抗菌、抗胁迫基因表达,进而延长成虫寿命。*daf-2*、*age-1* 突变可提高 DAF-16 活性而使成虫寿命达野生型两倍多,引入 *daf-16* 的突变,将使 *daf-2*、*age-1* 突变体的寿命缩短到 *daf-16* 单突变体的水平。

6.2 进食限制模型

进食限制(dietary restriction, DR)是指在保证不过度饥饿前提下减少进食量。通过减少细菌的喂饲量,或使用因神经或肌肉受损而有进食缺陷的突变体(如 *eat* 系列突变体)的方法已被广泛应用,其寿命延长的效果得到肯定,另有方法是在无细菌的液体培养基中进行培养,该方法是否行之有效还有待证明。目前, *eat* 系列突变体基因(*eat-1*、*eat-2*、*eat-3*、*eat-6*、*eat-13*、*eat-18*)、*sir-21* 突变体基因和涉及物质能量代谢基因(*nac-2*、*nac-3* 与 *nhx-2*)等基因在 DR 介导的长寿进程中的调控机制已有研究^[42]。

6.3 线粒体呼吸链模型

C. elegans 中线粒体的活动和活性氧(reactive oxygen species, ROS)水平是影响衰老的重要因素。研究发现在一些影响线粒体功能的突变体中氧化磷酸化水平较低, *C. elegans* 寿命缩短、氧化损伤增强而氧化损伤耐受性降低,通过药物在发育早期抑制线粒

体 ATP 合成可延长 *C. elegans* 的寿命。这表明:线粒体呼吸链对 *C. elegans* 衰老有调控作用,且线粒体呼吸链似乎只在 *C. elegans* 发育早期发挥作用^[43]。

7 结语

在许多生物信号途径中, *C. elegans* 与人类之间都具有保守性。因此,通过对 *C. elegans* 的研究可以更好地了解许多人类疾病的病理机制。自从 *C. elegans* 应用于调控程序性细胞死亡的研究开始,这种神奇的小生物就不断被应用于生命科学研究的各个方面,并取得了巨大的成就。

尽管 *C. elegans* 拥有很多优点,但是不可否认, *C. elegans* 体系在人类疾病研究中仍存在缺陷。例如, *C. elegans* 没有心脏、获得性免疫系统、呼吸系统等,一些分子途径在 *C. elegans* 体系中不存在, *C. elegans* 与人类种属差异很大,无法模拟或不能完全模拟人类疾病的病理过程。因此,要求在利用 *C. elegans* 模型时,通过周密的实验方案设计、尽量克服其潜在缺陷,并严谨确证 *C. elegans* 疾病模型和人类生理病理是否具有 consistency。

参考文献

- [1] 崔淑芳,陈学进. 实验动物学[M]. 4 版. 上海:第二军医大学出版社,2013:275.
- [2] 李凤奎,王纯耀. 实验动物与动物实验方法学[M]. 郑州:郑州大学出版社,2007:78.
- [3] 程树军,焦红. 实验动物替代方法原理与应用[M]. 北京:科技出版社,2010:15-17.
- [4] LI Y, GAO S, JING H M, et al. Correlation of chemical acute toxicity between the nematode and the rodent[J]. Toxicology Research, 2013, 2:403-412.
- [5] 杨可欣,李煜,李国君,等. 基于秀丽隐杆线虫的化学品毒性评估技术研究进展. 环境与健康杂志. 2013, 30(4):366-370.
- [6] Harris T W, CHEN N, Cunningham F, et al. WormBase: a multi-species resource for nematode biology and genomics[J]. Nucleic Acids Res, 2004, 32(Database issue):411-417.
- [7] Link C D. Expression of human beta-amyloid peptide in transgenic *Caenorhabditis elegans*[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1995, 92(20):9368-9372.
- [8] Drake J, Link C D, Butterfield D A. Oxidative stress precedes fibrillar deposition of Alzheimer's disease amyloid β -peptide (1-42) in a transgenic *Caenorhabditis elegans* model[J]. Neurobiology of Aging, 2003, 24:415-420.
- [9] BoydKimball D, Castegna A, Sultana R, et al. Proteomic identification of proteins oxidized by Ah(1-42) in synaptosomes: implications for Alzheimer's disease[J]. Brain Research, 2005, 1044(2):206-215.
- [10] Link C D. *C. elegans*: models of age-associated neurodegenerative diseases: lessons from transgenic worm models of Alzheimer's disease[J]. Exp Gerontol, 2006, 41(10):1007-1013.
- [11] WU Y, WU Z, Butko P, et al. Amyloid-beta-induced pathological

behaviors are suppressed by Ginkgo biloba extract EGb 761 and ginkgolides in transgenic *Caenorhabditis elegans* [J]. J Neuroscience, 2006, 26(50):13102-13113.

[12] 杨平. 阿尔茨海默病的秀丽隐杆线虫模型及其应用[J]. 中国细胞生物学学报, 2010, 32(1): 37-42.

[13] Kraemer B C, Burgess J K, CHEN J H, et al. Molecular pathways that influence human tau-induced pathology in *Caenorhabditis elegans* [J]. Hum Mol Genet, 2006, 15(9):1483-1496.

[14] 徐亮, 张瑾. Clusterin 在乳腺癌研究中的进展[J]. 中华乳腺病杂志, 2009, 3(6): 659-664.

[15] 张建举, 于跃利, 杜颖. Clusterin 在肿瘤中的研究进展[J]. 内蒙古医学杂志, 2011, 43(4): 445-447.

[16] 郭文苑, 卢锡林, 吴琪. 转基因过表达 Clusterin 对秀丽线虫毒性作用的研究[J]. 新医学, 2012, 43(6): 382-385.

[17] Richard N, Serge P. Parkinson's disease: molecular and therapeutic insights from model systems [M]. Elsevier Academic Press, 2008: 348-359.

[18] 李煜, 敬海明, 李国君. 秀丽隐杆线虫神经毒理学研究进展[J]. 中国公共卫生, 2013, 29(4): 622-624.

[19] Braungart E, Gerlach M, Riederer P, et al. *Caenorhabditis elegans* MPP⁺ model of Parkinson's disease for high-throughput drug screenings[J]. Neurodegener Dis, 2004, 1(4-5): 175-183.

[20] Lakso M, Vartiainen S, Moilanen A M, et al. Dopaminergic neuronal loss and motor deficits in *Caenorhabditis elegans* overexpressing human alpha-synuclein [J]. J Neurochem, 2003, 86(1): 165-172.

[21] Kuwahara T, Koyama A, Gengyo-Ando K, et al. Familial Parkinson mutant alpha-synuclein causes dopamine neuron dysfunction in transgenic *Caenorhabditis elegans* [J]. J Biol Chem, 2006, 281(1): 334-340.

[22] 蔡江萍. 帕金森病 LRRK2 基因多态性的研究[D]. 福州: 福建医科大学, 2010.

[23] CHEN Y, Rabih E K. LRRK2-mediated neurodegeneration and dysfunction of dopaminergic neurons in a *Caenorhabditis elegans* model of Parkinson's disease [J]. Neurobiology of Disease, 2010, 40(1): 73-81.

[24] 朱淼, 李莎, 刘志培, 等. 神经退行性疾病线虫模型的相关综述[J]. 黑龙江八一农垦大学学报, 2013, 25(1): 50-53.

[25] 石锦平. 利用秀丽线虫研究脑红蛋白的抗氧化损伤作用及细胞骨架蛋白的缺氧应答机制[D]. 合肥: 安徽医科大学, 2011.

[26] JIANG H, GUO R, Powell-Coffman J A. The *Caenorhabditis elegans* *hif-1* gene encodes a bHLH-PAS protein that is required for adaptation to hypoxia [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2001, 98(14): 7916-7921.

[27] Scott B A, Avidan M S, Crowder C M. Regulation of hypoxic death in *C. elegans* by the insulin/IGF receptor homolog DAF-2 [J]. Science, 2002(296): 2388-2391.

[28] HONG M, Kwon J Y, Shim J, et al. Differential hypoxia response of hsp-16 genes in the nematode [J]. J Mol Biol, 2004, 344(2): 369-381.

[29] 任长虹, 张成岗. 秀丽隐杆线虫在神经科学研究中的应用[J]. 军事医学科学院院刊, 2008(6): 575-578.

[30] 王莹. 酒精对线虫作用的分子机理及神经元功能成像研究[D]. 武汉: 华中科技大学, 2010.

[31] FENG Z, LI W, Ward A, et al. A *C. elegans* model of nicotine-dependent behavior: regulation by TRP-family channels [J]. Cell, 2006, 127(3): 621-633.

[32] Waggoner L E, Dickinson K A, Poole D S, et al. Long-term nicotine adaptation in *Caenorhabditis elegans* involves PKC-dependent changes in nicotinic receptor abundance [J]. J Neurosci, 2000, 20(23): 8802-8811.

[33] 师思. 咖啡因对秀丽新杆线虫脂肪代谢的影响[D]. 长春: 吉林大学, 2012.

[34] 屈长青, 徐林丽, 陆娟, 等. 罗勒水提物对秀丽隐杆线虫脂肪沉积的影响[J]. 中国生化药物杂志, 2012, 33(2): 165-166.

[35] WU Q L, DU M, WANG D Y. The altered fat storage can be observed in metal exposed nematode *Caenorhabditis elegans* [J]. Journal of Southeast University: Medical Science Edition, 2010, 29(1): 17-23.

[36] 许雪梅. 秀丽线虫脂肪积累的感知调控[D]. 南京: 东南大学, 2008.

[37] 王驰, 桑晨. 模拟微重力下秀丽隐杆线虫的力学感知和肌萎缩的发生机制——太空飞行线虫试验地面平行对照研究部分[J]. 生物化学与生物物理进展, 2008, 35(11): 1298-1304.

[38] CHI W, CHEN S, Higashibata A, et al. Changes of muscle-related genes and proteins after spaceflight in *Caenorhabditis elegans* [J]. Progress in Biochemistry and Biophysics, 2008, 35(10): 1195-1201.

[39] 贾熙华, 曹诚. 秀丽隐杆线虫在固有免疫和病原菌致病机制研究领域的进展[J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2009, 29(3): 283-288.

[40] Antebi A. Genetics of aging in *Caenorhabditis elegans* [J]. PLoS Genetics, 2007, 3(9): e129.

[41] 武秋立, 王大勇. 环境暴露致秀丽线虫衰老毒性及相关作用机制研究进展[J]. 环境污染与防治, 2011, 33(10): 73-78.

[42] Libina N, Berman J R, Kenyon C. Tissue-specific activities of *C. elegans* DAF-16 in the regulation of lifespan [J]. Cell, 2003, 115(4): 489-502.

[43] 沈露露, 王大勇. 秀丽线虫衰老调控的生理与分子机制[J]. 生理科学进展, 2009, 40(1): 75-78.