

## 秀丽隐杆线虫模型在记忆和遗忘行为研究中的运用

赵歆<sup>1,2§</sup>, 李鑫玉<sup>1§</sup>, 李明浩<sup>1</sup>, 周诗艺<sup>1</sup>, 邓雅琪<sup>1</sup>, 郑至远<sup>1</sup>, 邹伟<sup>1\*</sup>

1.昆明医科大学公共卫生学院, 昆明 650500;

2.西安市公共卫生中心, 西安 710299

**摘要:** 记忆是学习和掌握新知识的基础, 遗忘则有助于保持大脑记忆系统的高效性, 因此记忆与遗忘是大脑神经网络正常运作的重要组成部分。秀丽隐杆线虫生物体积小、生命周期短、易于识别单个神经元, 已成为神经科学和行为学领域研究的理想模型之一, 基于秀丽隐杆线虫模型的研究结合高等模式生物探索记忆和遗忘的机制将有助于揭示记忆和遗忘异常相关疾病的发生。综述了秀丽隐杆线虫广泛用于挥发性物质与病原菌的记忆与遗忘行为的分子机制研究, 以及转基因线虫在记忆与遗忘相关疾病中的应用, 旨在为后续记忆和遗忘的研究提供理论参考。

**关键词:** 秀丽隐杆线虫; 记忆; 遗忘行为; 分子机制

DOI: 10.19586/j.2095-2341.2023.0077

中图分类号: Q75, R338.64

文献标志码: A

## Application of *Caenorhabditis elegans* Model in the Study of Memory and Forgetting Behavior

ZHAO Xin<sup>1,2§</sup>, LI Xinyu<sup>1§</sup>, LI Minghao<sup>1</sup>, ZHOU Shiyi<sup>1</sup>, DENG Yaqi<sup>1</sup>, ZHENG Zhiyuan<sup>1</sup>, ZOU Wei<sup>1\*</sup>

1.School of Public Health, Kunming Medical University, Kunming 650500, China;

2.Xi'an Public Health Center, Xi'an 710299, China

**Abstract:** Memory is the basis of learning and mastering new knowledge, and forgetting helps to maintain the efficiency of the brain memory system, so memory and forgetting are important components of the normal operation of the brain neural network. With its small size, short life cycle, and easy recognition of single neurons, *Caenorhabditis elegans* has become one of the ideal models for neuroscience and behavioral research. Studies based on *C. elegans* model combined with higher model organisms to explore the mechanisms of memory and forgetting will help reveal the occurrence of diseases related to abnormal memory and forgetting. In this paper, we reviewed the molecular mechanism of memory and forgetting behavior of *C. elegans* widely used in volatile substances and pathogenic bacteria, and the application of transgenic *C. elegans* in memory and forgetting related diseases, so as to provide theoretical reference for subsequent research on memory and forgetting.

**Key words:** *Caenorhabditis elegans*; memory; forgetting behavior; molecular mechanism

根据存储信息的持续时间, 记忆被分为3类: 感觉(瞬时)记忆、短期记忆和长期记忆<sup>[1]</sup>。记忆印迹的形成取决于存储时记忆的性质和强度, 不同情景产生的记忆在不同大脑区域的网络中分层呈现, 且随着学习信息的强度和性质的变化, 记忆印迹会有增强或减弱的趋势<sup>[2]</sup>。遗忘是指信息随

时间的推移而退化, 或是无法检索到过往信息的现象<sup>[3]</sup>, 主要包括: 追溯干扰、提取诱导遗忘、被动记忆衰退<sup>[4]</sup>、主动或内在遗忘等类型<sup>[5]</sup>。遗忘因记忆方式不同也会有所不同<sup>[2]</sup>, 且人体记忆或遗忘功能的异常与神经退行性疾病密切相关, 例如遗忘型轻度功能认知障碍、短暂性全面遗忘症、阿尔

收稿日期: 2023-06-06; 接受日期: 2023-08-28

基金项目: 云南省基础研究计划(昆医联合专项)(202301AY070001-194)。

联系方式: §赵歆与李鑫玉为本文共同第一作者; 赵歆 E-mail: 798766529@qq.com; 李鑫玉 E-mail: xinyuliyx@163.com。

\*通信作者 邹伟 E-mail: zouwei@kmmu.edu.cn

茨海默症(alzheimer disease, AD)等<sup>[6]</sup>。

人类神经系统是由860亿个神经元组合而成的复杂神经网络,这使得直接研究人类神经系统十分困难,因此借助简单的动物模型可降低实验难度和成本,为后期研究打下基础。秀丽隐杆线虫是只有302个神经元和约7000个突触的1 mm长的透明微小生物,因其生命周期短、在世界各地的土壤中分布广泛、易于识别单个神经元等优点,被认为是生命科学领域高效科学研究的模式生物。例如,在AD研究领域,通过转基因秀丽隐杆线虫模型概括了载脂蛋白E(apolipoprotein, ApoE)多态性对神经退行性变的影响<sup>[7]</sup>;通过调节线虫模型体内的金属水平,评估治疗阿尔茨海默病药物开发的可行性<sup>[8]</sup>。本文综述了秀丽隐杆线虫在记忆和遗忘行为研究中的应用进展,以期对记忆和遗忘相关研究提供理论参考。

## 1 记忆和遗忘行为的不可或缺性

大脑中的神经元和神经网络通过对外界信息的编码、存储和检索,形成了记忆系统。记忆的生理基础包括神经元之间的突触连接和神经元内部的信号传递。通过记忆,大脑将过去的经验和知识应用到当前的情境中,以便更好地理解 and 适应环境,做出正确选择和决策,避免重复犯错<sup>[9-10]</sup>。此外,记忆也是学习和掌握新知识的基础,大脑将新信息与已有知识进行联系,形成更全面的认知框架。而遗忘则有助于保持大脑记忆系统的高效性,其生理基础包括神经元之间的突触调整和神经元内部的代谢过程。大脑存储的信息量巨大,若不及时清理和过滤无效信息,则会造成记忆系统的过度负担,因此遗忘是记忆系统正常运作的重要组成部分。通过遗忘,大脑可清理和过滤不必要的信息,促进知识和技能的更新,使得记忆系统更加高效。同时,遗忘还有助于减少过去经历的负面情绪和压力,从而改善心理健康<sup>[11]</sup>。

遗忘是一种自然过程,而遗忘症(amnesia)是一种病理性失忆<sup>[12]</sup>。海马系统或间脑中线区损伤与顺行性遗忘症和逆行性遗忘症相关,如颅内外伤、中风、大脑缺氧、脑炎病毒、阿尔茨海默症、科

萨科夫综合症等疾病<sup>[13-14]</sup>,它们对大脑中的神经元和神经网络造成损伤或干扰,从而导致记忆和遗忘行为异常。对于老年人而言,随着年龄的增长和生理变化,记忆和遗忘行为会更加容易受到影响。当然,人类的记忆和遗忘行为也会受到其他多种因素的影响,例如情绪、睡眠、营养、学习、视觉、听觉等。因此,保持良好的生活习惯和环境对于维持良好的记忆和遗忘行为至关重要。总之,记忆和遗忘是人类认知能力的重要组成部分,具有不可或缺的生理和心理意义。

## 2 秀丽隐杆线虫是记忆和遗忘行为研究的高效科学模型

秀丽隐杆线虫是一种在自然界中广泛存在的无脊椎动物,有雌雄同体和雄性两性之分,雌雄同体可以自我繁殖或与雄性交配产生后代。雌雄同体的线虫成虫包含302个神经元和56个神经胶质细胞,雄性成虫包含383个神经元<sup>[15]</sup>。通过生物信息学方法发现线虫近2万个基因中有60%~80%与人类高度保守<sup>[16]</sup>。线虫可根据其环境信号选择进入2个不同的发育阶段:繁殖周期和扩散周期。线虫在适宜的生活环境中,会选择进入生殖周期,并分4个阶段发育为成虫,即L1、L2、L3和L4<sup>[17]</sup>。随着环境恶化,线虫会改变自身的发育模式,停止发育,进入dauer状态。在不受干扰的情况下,大部分时间线虫在平坦的琼脂表面以 $0.5 \text{ mm} \cdot \text{s}^{-1}$ 的速度沿背侧-腹侧正弦曲线体弯曲向前爬行<sup>[18]</sup>。秀丽隐杆线虫因其体积小、生命周期短、透明度高等特点,成为神经科学和行为学领域研究的理想模型之一。

在自然界中,动物保留着有用的信息以形成短期和长期记忆。然而,当环境刺激改变或与大脑中现有的记忆不一致时,就会启动遗忘行为以规避过时或无关记忆的干扰。因此,遗忘有利于动物适应不断变化的环境<sup>[19]</sup>。研究发现秀丽隐杆线虫能对气味、病原菌产生记忆,也可形成遗忘行为,然而大量的研究都集中在记忆行为的形成上,关于遗忘的研究还处于初级阶段。遗忘可被学习程序激活,两者拥有相似的生物学过程和分子途径<sup>[20]</sup>。同时,秀丽隐杆线虫的基因组和神经系统

较为简单,易于进行基因工程和神经活动观察,也是其被广泛应用的原因之一。其中,嗅觉适应的遗忘模型被广泛使用,这是一种非联想学习的行为可塑性,在这种模型中,预先暴露在二乙酰气味中的动物比野生的动物表现出更弱的化学吸引力<sup>[21]</sup>。基于上述特性,秀丽隐杆线虫适合用作记忆和遗忘行为研究的高效科学模型。

### 3 秀丽隐杆线虫广泛运用于记忆研究

非联想性和联想性学习行为是线虫具有的2种学习行为。其中,非联想性学习行为是指线虫对单一刺激(如化学刺激)作出反应<sup>[22]</sup>;联想性学习行为则是线虫对化学物质做出趋向性行为,包括对化学物质的喜爱和厌恶。这种行为的产生主要包括以下几种不同学习形式:味觉与嗅觉学习、厌恶性学习、场合环境学习等,而学习形式不同测定方法也不尽相同<sup>[23]</sup>。

#### 3.1 秀丽隐杆线虫对挥发性物质趋化的记忆

秀丽隐杆线虫的主要嗅觉器官是头部的双侧对称成对感觉器,11个化学感觉神经元将具纤毛末端的前突扩展到每个成对感觉器<sup>[24]</sup>,线虫对50种挥发性有机化合物表现出吸引或排斥反应<sup>[25]</sup>。不同对的嗅觉感觉神经元通常会引起不同的反应,其中AWA和AWC神经元感知吸引性气味,而ASH、ADL和AWB神经元感知排斥性气味<sup>[24]</sup>。例如,二乙酰主要由AWA神经元感知,异戊醇主要由AWC神经元感知。

线虫对气味的学习可以分为正向和负向2种类型。其中,对二乙酰的学习属于负向学习,当线虫初次暴露于二乙酰气味时会被吸引,然而再次将其预暴露于不含食物的二乙酰气味时,这种吸引力就会减弱,表明线虫对二乙酰形成了记忆。随后,将线虫置于去除二乙酰的状态下4 h,线虫会再次被二乙酰气味吸引。这种对化学物质的嗅觉降低是记忆的获得,嗅觉的恢复是记忆的遗忘<sup>[26]</sup>。据此建立线虫负向记忆检测模型,将同步化后生长至成年期线虫置于不含食物的二乙酰稀释液中进行60~90 min训练,训练结束后与对照组(不做训练)同时进行趋化实验(趋化平板一端加二乙酰,另一端加入二乙酰溶解物乙醇)和偏好测

试,结果发现二乙酰预暴露组趋化指数降低,这表明线虫产生负向联想性学习,线虫可通过TIR-1/JNK-1途径诱导AWC细胞释放遗忘信号至AWA细胞,从而加快二乙酰记忆的形成<sup>[26]</sup>。此外,线虫对丁酮的学习属于正向学习<sup>[27]</sup>,将饥饿线虫置于含10%的丁酮中训练,线虫再次感知丁酮,吸引力会增强。据此构建线虫正向记忆检测模型,训练结束后与对照组同时在偏好板上检测秀丽隐杆线虫对丁酮的偏好指数,发现丁酮预暴露组趋化指数升高,表明线虫产生正向联想性学习。两种记忆检测模型在秀丽隐杆线虫记忆机制的探索中得到广泛运用。

秀丽隐杆线虫表达一种假定的腺苷酸环化酶,称为ACY-1,正常情况下蠕虫在一次条件反射后30 min(短期)和1 h(中期)表现出丁酮学习记忆,这种表型在*acy-1*突变体中减弱,*kin-2*突变体也显示丁酮学习的中期(1 h后条件反射)记忆受损,但短期记忆没有受损,可能是因为ACY-1生成的cAMP通过激活KIN-2促进了丁酮食欲学习的中期记忆<sup>[28]</sup>。

#### 3.2 秀丽隐杆线虫对病原菌的记忆

当病原细菌侵染秀丽隐杆线虫后,线虫会通过增强免疫和增加逃避行为以应对病原菌侵染<sup>[29]</sup>,同时对病原菌产生记忆并遗传给后代<sup>[30]</sup>。有趣的是,在实验条件下,相较于大肠杆菌食物OP50,秀丽隐杆线虫表现出对铜绿假单胞菌PA14气味的偏爱,并被其吸引。然而,将线虫置于含有PA14病原细菌的平板中训练4 h后,线虫再次嗅到PA14气味时产生厌恶反应<sup>[31]</sup>,进一步研究发现线虫AWC神经元的神经肽NLP-1、Gα ODR-3受体和AWB神经元的神经肽NLP-9、NPR-1受体协同作用调控线虫对病原细菌气味的偏好行为<sup>[32]</sup>。线虫对病原细菌PA14记忆的形成依赖于ADF神经元中合成的血清素,线虫感知PA14后促进血清素的合成,并与AIZ/AIY神经元受体MOD-1结合促进记忆的形成<sup>[33]</sup>。TIR-1-NSY-1-SEK-1信号通路在线虫的不同组织中功能不同,肠道中该通路调控免疫,而神经元中则通过作用于血清素途径上游调控病原学习行为<sup>[34]</sup>。此外,近年来研究发现秀丽隐杆线虫暴露于PA14后,肠道中负向调节厌恶学习行为的信号分子INS-11表达增加,这依赖于MAPK激

酶 NSY1、SEK-1 和 PMK-1 在肠道中的表达, MAPK 通路可能在 PA14 的免疫反应中促进 INS-11 的表达, 从而以依赖血清素的方式促进学习<sup>[35]</sup>。

此外, 经典免疫基因 *pmk-1* 突变引起的先天免疫缺陷促进了线虫的逃避行为, 当秀丽隐杆线虫对抗细菌感染时, 一旦先天免疫受到损害, 逃避的防御策略可通过 HECW-1/NPR-1 模块增强逃离病原菌, 提示神经回路中的 GPCR 可能接收来自免疫系统的输入, 整合这两个系统以更好地适应不利环境<sup>[36]</sup>。然而, 当秀丽隐杆线虫细胞核心代谢通路受损后, 被激活的 JNK/MAPK 途径将应激信号传递至神经系统, 并输入至 ADF 神经元, 以促进血清素表达和病原逃避行为<sup>[37]</sup>。

#### 4 秀丽隐杆线虫广泛运用于遗忘行为研究

目前, 解释遗忘机制的概念有 2 种, 分别是消退和干涉。消退模型认为遗忘是随着时间记忆衰减的结果, 而干涉模型则认为遗忘的发生受其他记忆印记的竞争。对于动物来说, 避免超过大脑的存储容量和防止新旧记忆之间的干扰十分重要<sup>[38]</sup>。尽管记忆获取和巩固的行为已经被广泛研究, 但其潜在的机制在很大程度上仍然不清楚<sup>[39]</sup>。在线虫对二乙酰的嗅觉适应研究中发现, TIR-1/JNK-1 通路促进 AWC 神经元向 AWA 神经元分泌遗忘信号并加速遗忘<sup>[26]</sup>, 该通路下游的膜蛋白 MACO-1、受体酪氨酸激酶 SCD-2 及其可能的配体 HEN-1 参与了遗忘行为调控。其中, MACO-1 和 SCD-2 通过平行通路调节 AWA 感觉神经元气味诱发的  $Ca^{2+}$  反应, 从而促进遗忘<sup>[40]</sup>。

此外, 在氯化钠培养基中, 处于饥饿状态的线虫会对氯化钠产生逃避行为, 这种记忆只能维持 1 h 左右。在 AWA 神经元中, Arp2/3 是肌动蛋白成核的关键调控因子, MSI-1 结合到肌动蛋白调控蛋白复合体 Arp2/3 的 3 个 mRNA 复合体上, 通过负调控下游转录因子 ARX-1、ARX-2 和 ARX-3, 进而抑制 Arp2/3 复合体的形成。在肌动蛋白骨架形成过程中, Arp2/3 成核蛋白与加帽蛋白共同作用形成细胞骨架分支, 如果 Arp2/3 复合物不产生, 细胞骨架形成也会受阻, 导致记忆囊泡减少, 线虫记忆衰退, 记忆消退的线虫会对盐离子产生

遗忘行为<sup>[41]</sup>。肌动蛋白的动态平衡依赖于各种保守的肌动蛋白相关蛋白和调节信号分子的协调作用, 包括小 G 蛋白。小 G 蛋白在神经系统的神经细胞和神经胶质细胞中高度表达, 可分为 Ras、Rho、Rab、Arf 和 Ran 5 个主要亚群。Rho 家族作为一个分子开关, 调节细胞的生长、黏附、运动、细胞周期、基因转录、信号转导等行为。其中, 最著名的成员包括 RAC1、CDC42 和 RhoA, 它们可以直接作用于肌动蛋白等相关蛋白, 从而影响肌动蛋白聚合。因此, Rho 家族 G 蛋白在肌动蛋白细胞骨架介导的突触可塑性中具有重要作用。然而, 目前的研究表明, 另一种 Rho 鸟苷三磷酸酶 RAC-2, 促进秀丽隐杆线虫遗忘的发生, 而不依赖于肌动蛋白的动态<sup>[21]</sup>。多条信号途径参与调控秀丽隐杆线虫对挥发性物质的遗忘行为, 但对参与病原细菌遗忘行为调控的信号通路并不明确。

#### 5 展望

秀丽隐杆线虫记忆与遗忘机制因其所处环境不同也有所不同, 秀丽隐杆线虫通常表现出对高盐浓度的吸引力, 例如通过饥饿与盐配对, 诱导线虫的联想学习, 则低盐(条件刺激)和饥饿条件下的线虫则会表现出对高盐环境的逃避, 这种行为将其称为“盐厌恶”。秀丽隐杆线虫表达 CKK-1/CaMK 激酶 1 和 CMK-1/CaMKI/IV 这两对与学习有关的蛋白, *cmk-1* 和 *ckk-1* 突变线虫均会表现出盐厌恶学习受损<sup>[42]</sup>。此外, 秀丽隐杆线虫能够适应 3.6%~21.0% 的  $O_2$  浓度, 当在低氧( $O_2$  浓度 < 1%) 的环境中培养几个小时后, 线虫会重置它们所偏好的氧气环境, 一种非典型的  $O_2$  结合可溶性鸟苷酸环化酶 GCY-35 和 GCY-36 会被激活, 从而使 AQR、PQR 和 URX 神经元去极化, 启动先前不活动的  $O_2$  传感器, 使得线虫能够在低  $O_2$  环境中编码先前在低  $O_2$  中培养的记忆<sup>[43]</sup>。尽管记忆获取和巩固的行为已经被广泛研究, 但遗忘的机制在很大程度上仍然不清楚<sup>[39]</sup>。除了以挥发性气味(二乙酰等)为记忆刺激信号探讨记忆和遗忘的机制外, 还可借助转录组/蛋白组的研究方法筛选记忆或遗忘的信号通路, 例如以病原细菌铜绿假单胞菌 PA14 为刺激信号, 探索调控线虫对病原菌

PA14 遗忘行为的新通路。此外,还可利用秀丽隐杆线虫为化合物筛选模型,在给予线虫特定的化合物刺激后,若其记忆或遗忘速度显著变化,则表明该化合物可能与线虫的记忆或遗忘过程有关<sup>[44]</sup>,为治疗记忆障碍和其他神经系统疾病提供了新的思路 and 方向。

秀丽隐杆线虫神经系统中存在着复杂的记忆和遗忘过程,基因工程方法可以用来探究这些过程中所涉及的基因和分子机制。其中,CRISPR/Cas9 技术在线虫基因突变株构建过程中发挥重要作用,该方法是一种利用 CRISPR 系统和 Cas9 蛋白质实现对基因组进行编辑的方法<sup>[45]</sup>。编码 Cas9 蛋白和 sgRNA (guide RNA) 的基因被导入细胞中,精准编辑目标基因。sgRNA 具有与编辑基因目标序列互补的区域促进与靶基因结合。在细胞内,形成 CRISPR sgRNA 和 Cas9 蛋白组成的复合体,并与基因靶位点结合,Cas9 蛋白的两个核酸酶活性位点分别切割靶序列的两条核酸链,使得双链断裂。一般通过非同源末端进行断裂双链的修复,该过程会删除或改变连接发生部位的核苷酸,从而达到基因敲除的目的。此外,存在与目标序列相同且包含所需变化序列的重组供片段时,同源重组时会改变断裂部位的序列,以匹配供体 DNA 序列,从而实现对基因的精准编辑<sup>[46]</sup>。在秀丽隐杆线虫中,CRISPR/Cas9 技术可以用来实现基因组编辑,实现线虫基因敲除、荧光蛋白标记、标签融合,从而研究基因在记忆和遗忘过程中线虫领域的重要科学问题。RNAi 技术也是一项重要的基因编辑技术,其可以通过喂食表达 RNAi 细菌,降解靶向基因的 mRNA,从而实现对基因表达的抑制,该技术具有稳定性、高效性、靶基因位点的高选择性等突出优势,为转基因工程研究提供了光明前景<sup>[47]</sup>。在线虫中, RNAi 技术被广泛应用于研究记忆和遗忘过程中所涉及的基因<sup>[48]</sup>。化学遗传学技术是一种利用化学小分子来调控基因表达的方法。在秀丽隐杆线虫中,化学遗传学技术可以用来控制神经元的兴奋或抑制,从而实现对记忆和遗忘过程中的神经元活动的调控。例如,可以通过化学小分子来调控离子通道的活性,从而实现对神经元兴奋或抑制的调控<sup>[49]</sup>。

秀丽隐杆线虫具有一个完全测序和注释良好

的基因组,拥有编码超过 65% 的人类疾病同源基因,其遗传修饰可以很容易地诱导人类致病蛋白的表达<sup>[50]</sup>。转基因技术编辑后的秀丽隐杆线虫模型如今已被广泛应用于神经退行性疾病的研究。例如在 A $\beta$  线虫模型 CL2006 中筛选出阿魏酸、姜黄素和橄榄苦苷苷元等可作为 AD 治疗的候选药物,在 CL2337 转基因线虫中研究发现银杏提取物 EGb761 可以延长线虫寿命和延迟麻痹<sup>[51]</sup>。随着线虫记忆和遗忘行为检测模型的建立、RNAi 技术和 CRISPR/Cas9 技术的普及,完全实现了对线虫基因的定点编辑,从而使得对线虫记忆和遗忘分子机制研究更为高效。秀丽隐杆线虫模型在记忆与遗忘中的研究为相关疾病的发病机制提供了理论依据,加速人们对基因功能和重要生命过程规律的深入解析,并大大促进与线虫紧密关联的人类健康、产业经济和生态环境等领域的发展<sup>[52]</sup>。秀丽隐杆线虫作为研究记忆和遗忘的动物模型也具有局限性,仅有的 302 个神经元无法与人脑中 860 亿个神经元相提并论<sup>[53]</sup>。因此,对于更为复杂的记忆和遗忘行为病理机制的探索需结合其他高等生物模型的研究来实现。

## 参 考 文 献

- [1] ATKINSON R C, SHIFFRIN R M. Human memory: a proposed system and its control processes[M]// Psychology of Learning and Motivation. Amsterdam: Elsevier, 1968: 89-195.
- [2] ANDERMANE N, JOENSEN B H, HORNER A J. Forgetting across a hierarchy of episodic representations[J]. Curr. Opin. Neurobiol., 2021, 67: 50-57.
- [3] 周启心,毛榕榕,徐林.令人烦恼的记忆[J].生命科学,2014, 26(6):610-619.
- [4] FRANKLAND P W, KÖHLER S, JOSSELYN S A. Hippocampal neurogenesis and forgetting[J]. Trends Neurosci., 2013, 36(9): 497-503.
- [5] DAVIS R L, ZHONG Y. The biology of forgetting-a perspective[J]. Neuron, 2017, 95(3): 490-503.
- [6] 张亚,田绍文.遗忘的神经机制及其与神经系统疾病的相关性[J].中国生物化学与分子生物学报,2021,37(2):169-175.
- [7] GRIFFIN E F, SCOPEL S E, STEPHEN C A, et al. ApoE-associated modulation of neuroprotection from A $\beta$ -mediated neurodegeneration in transgenic *Caenorhabditis elegans*[J/OL]. Dis. Model. Mech., 2019, 12(2): dmm037218[2019-02-15]. https://doi:10.1242/dmm.037218.
- [8] PRETSCH D, ROLLINGER J M, SCHMID A, et al. Prolongation of metallothionein induction combats A $\beta$  and  $\alpha$ -synuclein

- toxicity in aged transgenic *Caenorhabditis elegans*[J/OL]. *Sci. Rep.*, 2020, 10(1): 11707[2020-7-10]. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-68561-7>.
- [9] 罗盛,陈姚静,张占军. 老年人记忆衰退的神经生物学基础研究进展[J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2022, 21(12): 910-913.
- [10] 王庆磊,陈艳梅,张继川. 主动遗忘的细胞分子机制研究进展[J]. *基因组学与应用生物学*, 2021, 40(S4): 3863-3869.
- [11] 张亚,田绍文. 遗忘的神经机制及其与神经系统疾病的相关性[J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2021, 37(2): 169-175.
- [12] VAN DER KOLK B A, FISLER R. Dissociation and the fragmentary nature of traumatic memories: overview and exploratory study[J]. *J. Trauma. Stress*, 1995, 8(4): 505-525.
- [13] 彭江,刘强. 老年遗忘型轻度认知功能障碍对情节记忆影响[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2018, 18(67): 43.
- [14] 张莹,田升军,李志强,等. 阿尔茨海默病与遗忘型轻度认知功能障碍患者的记忆损害[J]. *中国老年学杂志*, 2016, 36(8): 1869-1870.
- [15] SCHAFER W R. Neurophysiological methods in *C. elegans*: an introduction[J]. *WormBook*, 2006: 1-4.
- [16] LEUNG M C, WILLIAMS P L, BENEDETTO A, et al. *Caenorhabditis elegans*: an emerging model in biomedical and environmental toxicology[J]. *Toxicol. Sci. Off. J. Soc. Toxicol.*, 2008, 106(1): 5-28.
- [17] GRANATO E T, ZIEGENHAIN C, MARVIG R L, et al. Low spatial structure and selection against secreted virulence factors attenuates pathogenicity in *Pseudomonas aeruginosa*[J]. *ISME J.*, 2018, 12(12): 2907-2918.
- [18] GRAY J M, HILL J J, BARGMANN C I. A circuit for navigation in *Caenorhabditis elegans*[J]. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2005, 102(9): 3184-3191.
- [19] WIXTED J T. The psychology and neuroscience of forgetting[J]. *Annu. Rev. Psychol.*, 2004, 55: 235-269.
- [20] CASTILLO DÍAZ F, CAFFINO L, FUMAGALLI F. Bidirectional role of dopamine in learning and memory-active forgetting[J]. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 2021, 131: 953-963.
- [21] BAI H, HUANG H, ZHAO N, et al. Small G protein RAC-2 regulates forgetting via the JNK-1 signalling pathway in *Caenorhabditis elegans*[J]. *Eur. J. Neurosci.*, 2022, 56(12): 6162-6173.
- [22] 赵娜,任长虹,刘虎岐,等. 秀丽隐杆线虫学习行为研究方法[J]. *西北农林科技大学学报(自然科学版)*, 2009, 37(11): 55-61.
- [23] YE H Y, YE B P, WANG D Y. Learning and learning choice in the nematode *Caenorhabditis elegans*[J]. *Neurosci. Bull.*, 2006, 22(6): 355-360.
- [24] HAR A C, CHAO M Y. *The neurobiology of olfaction*[M]. Boca Raton: CRC Press/Taylor Francis Group, 2010.
- [25] BARGMANN C I, HARTWIEG E, HORVITZ H R. Odorant-selective genes and neurons mediate olfaction in *C. elegans*[J]. *Cell*, 1993, 74(3): 515-527.
- [26] INOUE A, SAWATARI E, HISAMOTO N, et al. Forgetting in *C. elegans* is accelerated by neuronal communication via the TIR-1/JNK-1 pathway[J]. *Cell Rep.*, 2013, 3(3): 808-819.
- [27] KAUFFMAN A L, ASHRAF J M, CORCES-ZIMMEMAN M R, et al. Insulin signaling and dietary restriction differentially influence the decline of learning and memory with age[J/OL]. *PLoS Biol.*, 2010, 8(5): e1000372[2010-05-18]. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1000372>.
- [28] RAHMANI A, CHEW Y L. Investigating the molecular mechanisms of learning and memory using *Caenorhabditis elegans*[J]. *J. Neurochem.*, 2021, 159(3): 417-451.
- [29] GOURGOU E, ADIGA K, GOETTEMÖLLER A, et al. *Caenorhabditis elegans* learning in a structured maze is a multisensory behavior[J/OL]. *IScience.*, 2021, 24(4): 102284[2021-04-23]. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2021.102284>.
- [30] PEREIRA A G, GRACIDA X, KAGIAS K, et al. *C. elegans* aversive olfactory learning generates diverse intergenerational effects[J]. *J. Neurogenet.*, 2020, 34(3-4): 378-388.
- [31] MOORE R S, KALETSKY R, MURPHY C T. Protocol for transgenerational learned pathogen avoidance behavior assays in *Caenorhabditis elegans*[J/OL]. *STAR Protoc.*, 2021, 2(1): 100384[2021-03-10]. <https://doi.org/10.1016/j.xpro.2021.100384>.
- [32] HARRIS G, SHEN Y, HA H, et al. Dissecting the signaling mechanisms underlying recognition and preference of food odors[J]. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.*, 2014, 34(28): 9389-9403.
- [33] ZHANG Y, LU H, BARGMANN C I. Pathogenic bacteria induce aversive olfactory learning in *Caenorhabditis elegans*[J]. *Nature*, 2005, 438(7065): 179-184.
- [34] SHIVERS R P, KOOISTRA T, CHU S W, et al. Tissue-specific activities of an immune signaling module regulate physiological responses to pathogenic and nutritional bacteria in *C. elegans*[J]. *Cell Host Microbe*, 2009, 6(4): 321-330.
- [35] LEE K, MYLONAKIS E. An intestine-derived neuropeptide controls avoidance behavior in *Caenorhabditis elegans*[J]. *Cell Rep.*, 2017, 20(10): 2501-2512.
- [36] BAI H, ZOU W, ZHOU W, et al. Deficiency of innate immunity against *Pseudomonas aeruginosa* enhances behavioral avoidance via the HECW-1/NPR-1 module in *Caenorhabditis elegans*[J/OL]. *Infect. Immun.*, 2021, 89(10): e0006721[2021-09-16]. <https://doi.org/10.1128/IAI.00067-21>.
- [37] MELO J A, RUVKUN G. Inactivation of conserved *C. elegans* genes engages pathogen- and xenobiotic-associated defenses[J]. *Cell*, 2012, 149(2): 452-466.
- [38] KRAEMER P J, GOLDING J M. Adaptive forgetting in animals[J]. *Psychon. Bull. Rev.*, 1997, 4(4): 480-491.
- [39] KANDEL E R, DUDAI Y, MAYFORD M R. The molecular and systems biology of memory[J]. *Cell*, 2014, 157(1): 163-186.
- [40] KITAZONO T, HARA-KUGE S, MATSUDA O, et al. Multiple signaling pathways coordinately regulate forgetting of olfactory adaptation through control of sensory responses in *Caenorhabditis elegans*[J]. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.*, 2017, 37(42): 10240-10251.

- [41] HADZISELIMOVIC N, VUKOJEVIC V, PETER F, *et al.*. Forgetting is regulated via Musashi-mediated translational control of the Arp2/3 complex[J]. *Cell*, 2014, 156(6): 1153-1166.
- [42] LIM J P, FEHLAUER H, DAS A, *et al.*. Loss of CaMKII function disrupts salt aversive learning in *C. elegans*[J]. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.*, 2018, 38(27): 6114-6129.
- [43] CHEUNG B H, COHEN M, ROGERS C, *et al.*. Experience-dependent modulation of *C. elegans* behavior by ambient oxygen[J]. *Curr. Biol.*, 2005, 15(10): 905-917.
- [44] 王凤娟,方亚影,吴宿慧,等.东莨菪碱诱导秀丽线虫痴呆模型的特点探析[J].*中药药理与临床*,2021,37(1):207-211.
- [45] 杨洋,王凤林,刘德,等.CRISPR-Cas9技术在植物次生代谢物生产中的研究进展[J].*生物技术进展*,2022,12(6):806-816.
- [46] LIANG P, XU Y, ZHANG X, *et al.*. CRISPR/Cas9-mediated gene editing in human trippronuclear zygotes[J]. *Protein Cell*, 2015, 6(5): 363-372.
- [47] 黄春蒙,朱鹏宇,王智,等.基于RNAi技术的转基因植物研究进展[J].*生物技术进展*,2020,10(1):1-9.
- [48] 解啸,成飞雪,程菊娥,等.RNAi在植物寄生线虫中的研究及应用[J].*基因组学与应用生物学*,2015,34(5):1087-1091.
- [49] MUIRHEAD C S, SRINIVASAN J. Small molecule signals mediate social behaviors in *C. elegans*[J]. *J. Neurogenet.*, 2020, 34(3-4): 395-403.
- [50] GRIFFIN E F, CALDWELL K A, CALDWELL G A. Genetic and pharmacological discovery for Alzheimer's disease using *Caenorhabditis elegans*[J]. *ACS Chem. Neurosci.*, 2017, 8(12): 2596-2606.
- [51] 薛晓利,张建琴,宋少娟,等.秀丽隐杆线虫衰老与衰老相关神经退行性疾病模型及药物筛选研究进展[J].*中国药理学与毒理学杂志*,2017,31(5):429-438.
- [52] 曹绪文,张留所.CRISPR/Cas9基因编辑技术在线虫中的应用进展和展望[J].*中国科学:生命科学*,2018,48(5):513-520.
- [53] YEMINI E, LIN A, NEJATBAKHS A, *et al.*. NeuroPAL: a multicolor atlas for whole-brain neuronal identification in *C. elegans*[J]. *Cell*, 2021, 184(1): 272-288.