



DOI:10.14188/j.ajsh.2022.01.001

细菌与秀丽隐杆线虫之间互作关系的研究进展

张春媚,陈树莓,秦 盛*

(江苏师范大学 生命科学学院,江苏 徐州 221116)

摘要: 秀丽隐杆线虫(*Caenorhabditis elegans*)以其个体小、易培养、生活周期短等优势成为生物发育、衰老、神经及免疫相关机制研究的模式生物。它在实验室培养时主要靠饲喂大肠杆菌 OP50,有报道,细菌及其代谢物对线虫的代谢、行为和寿命有至关重要的影响。因此,作为一个遗传模型,秀丽隐杆线虫可以帮助研究微生物与宿主相互作用的遗传基础。通过总结细菌在线虫生活史中重要作用及方式,为完善细菌-线虫模型、解析细菌-线虫相互作用的保守机理提供理论基础,并为该模型在其他物种(包括人类)治疗疾病的新策略提供新的见解。

关键词: 秀丽隐杆线虫;细菌;共生;感染

中图分类号: Q93

文献标志码: A

文章编号: 2096-3491(2022)01-0001-08

Research progress on the interaction between bacteria and *Caenorhabditis elegans*

ZHANG Chunmei, CHEN Shumei, QIN Sheng*

(School of Life Science, Jiangsu Normal University, Xuzhou 221116, Jiangsu, China)

Abstract: *Caenorhabditis elegans* has become a model organism for studying biological development, aging, neural and immune mechanisms due to its advantages of small size, easy culture and short life cycle. *E. coli* OP50 is its main food in laboratory, and it has been reported that bacteria and their metabolites have vital effects on its metabolism, behavior and lifespan. Therefore, as a genetic model, *C. elegans* can help to study the genetic basis of microbe-host interactions. By summarizing the important roles of bacteria in the life cycle of nematodes, this paper provides a theoretical basis for perfecting the bacterial-nematode model and analyzing the conservative mechanism of bacterial-nematode interactions, and also provides new insights into the potential development of new strategies for this model for the treating diseases in other species, including humans.

Key words: *Caenorhabditis elegans*; bacterium; symbiosis; infection

0 引言

秀丽隐杆线虫(*Caenorhabditis elegans*)作为模式生物在发育生物学、分子及细胞生物学领域的研究已有 50 多年的历史^[1]。线虫作为一种模式实验体

系,具有很多独特的优势,包括个体小、通体透明、生活周期短、繁衍迅速、易培养并具有一定的安全性等特点。一项研究显示,几乎人类 2/3 的蛋白在秀丽隐杆线虫中都有同源基因^[2]。

秀丽隐杆线虫生存在复杂的土壤环境中,尤其

收稿日期: 2021-10-07 修回日期: 2021-11-23 接受日期: 2021-11-25

作者简介: 张春媚(1984-),女,讲师,博士,主要从事微生物与线虫互作机理的研究。E-mail: chunmeizhang@jsnu.edu.cn

* 通讯联系人: 秦盛(1981-),男,教授,博士,主要从事植物内生菌资源与功能利用的研究。E-mail: shengqin@jsnu.edu.cn

基金项目: 国家自然科学基金(31900110);江苏高校“青蓝工程”项目(2019)

引用格式:张春媚,陈树莓,秦盛. 细菌与秀丽隐杆线虫之间互作关系的研究进展[J]. 生物资源, 2022, 44(1): 1-8.

Zhang C M, Chen S M, Qin S. Research progress on the interaction between bacteria and *Caenorhabditis elegans* [J]. Biotic Resources, 2022, 44(1): 1-8.

是细菌富集的环境,如腐烂的植被、腐烂的水果和堆肥,导致其长期暴露在致病性和非致病性的细菌中^[3]。细菌与线虫的互作方式主要有三种——细菌作为线虫的营养源、细菌对线虫的致病性以及细菌与线虫的共生。细菌的这些作用方式可能通过其产生的代谢物、诱导免疫反应或其他一些应激反应影响线虫发育、代谢、行为以及寿命^[4]。

近年来,秀丽隐杆线虫已作为病原菌宿主模型,在研究病原细菌致病的分子机制和宿主天然免疫方面并取得了一系列进展,并鉴定了相关病原菌及相应的毒力因子,阐明了宿主的免疫应答反应^[5,6];作为细菌与宿主共生模型,已鉴定出线虫肠道微生物的种类,以及部分肠道微生物在线虫生活史中的重要作用^[4,7]。

本文拟在描述线虫作为模式生物的研究史以及其在与细菌互作研究进展的基础上,完善线虫-细菌互作模型,结合目前实验室的科学方法和技术,为进一步揭示线虫-细菌互作机理、拓展该模型的应用领域提供可能与借鉴。

1 秀丽隐杆线虫的生物学特性及研究史

1.1 秀丽隐杆线虫的生物学特征

秀丽隐杆线虫成虫体长约1 mm,通体透明,有两种性别:雌雄同体和雄体。自然状态下线虫较多以雌雄同体的状态存在。雌雄同体的成虫由959个体细胞组成,而雄成虫是由1 090个体细胞组成,线虫在性成熟之后能够产下三百左右个不同表型的幼虫^[8]。秀丽隐杆线虫有5对常染色体和1对性染色体。雌雄同体可以自我繁殖,也可以与雄性交配繁殖,自我繁殖的大多是雌雄同体。线虫可以人为控制其繁殖方式,从而获得理想表型。秀丽隐杆线虫的突变体较多,很多表型在显微下都是清晰易见的,这也成为其作为模式生物广泛应用的优势之一。

1.2 秀丽隐杆线虫的研究史

对营自由生活线虫的研究开始于线虫的采集和形态观察阶段,这个阶段起始于17世纪显微镜的出现,显微镜的发明者安东尼·范·列文虎克在陈年葡萄酒中观察到线虫,并将其描述为“形状像小鳗鱼的小生物”^[1]。在1900年,Maupas已经把线虫作为其在繁殖领域相关研究的参照^[1]。在线虫研究史的第一阶段,研究者旨在物种的描述和分类,同时也提供一些关于它们栖息地的信息,大多数研究集中在对许多不同物种的比较。

1900年,由于线虫的群体繁殖为“r-选择”,Maupas将其命名为*Rhabditis elegans*^[1]。1952年,Osche

把它置于*Caenorhabditis*亚属,后期Dougherty将其命名为*Caenorhabditis elegans*(其中Caeno意为recent; rhabditis意为rod; elegans意为nice)^[1]。

1963年,Sydney Brenner指出:“今后分子生物学的任务,是深入地探讨生命科学的其他领域,特别是发育和神经系统”。在此背景下,Brenner着手寻找一种具有生活周期短、个体小、容易繁殖的后生动物,1963年10月,他从Dougherty实验室获得了线虫Bristol品系,并开展以线虫为模式生物的发育学研究^[1]。

实验室中广泛使用N2 Bristol品系,由Staniland从英格兰布里斯托(Bristol)附近的蘑菇堆肥中分离,1965年被定为参考种N2^[1]。对秀丽线虫的早期研究工作,主要集中在解剖、营养、生理和生殖等方面。线虫胚胎发育过程中的细胞分裂分化以及细胞的衰老凋亡都具有高度的程序性,也便于对其进行遗传学分析。

1974年Brenner的论文“The Genetics of *Caenorhabditis elegans*”发表时,其通过甲基磺酸乙酯(EMS)诱变一共获得300多个线虫突变体,表型涉及行为、运动和形态结构等方面,这使秀丽线虫作为模式生物的优越性也越发明显^[1,9],线虫遗传学中心(Caenorhabditis Genetics Center, CGC)保存了大量的线虫突变体,WormBase数据库提供了线虫的遗传学、基因组学和生物学的相关信息,为线虫的遗传学分析提供了有力的资源保障。

1988年作为人类基因组测序的项目之一,秀丽隐杆线虫的全部序列完成测定,基因组序列全长 9.7×10^4 kb,大约编码19 000个基因,其中约有40%的基因与人类的相似。至此,人们对秀丽隐杆线虫细胞的起源已经完全清楚,为确定基因如何影响细胞的发育提供了一个重要的研究工具^[10]。同年Fire建立了线虫RNA干扰技术^[11],该技术可以使特定的基因沉默,即通过反向遗传学研究特定基因的功能,这项技术在生命科学的许多领域得到应用。Brenner, Sulston和Horvitz因在线虫的遗传与发育方面的成就,获得2002年诺贝尔医学或生理学奖。2006年Fire和Mello因建立了线虫RNA干扰技术,而获得诺贝尔医学或生理学奖。线虫全基因组测序的完成和RNA干扰技术的建立,为线虫在遗传学及分子生物学领域的研究提供了重要的理论基础及技术支撑^[1]。

线虫在神经生物学领域同样发挥了重要的作用,线虫具备结构简单但功能完善的神经系统,在雌雄同体的线虫中,共有302个神经元,构成了“小世

界网络”^[12]。2020年,线虫神经系统理论框架的建立,系统地推断出有助于形成和维持神经元之间的突触和隙缝连接的遗传规则,进一步推动了线虫神经系统蓝图构建^[13]。

基于线虫操作的便利性及其与人体发育及免疫途径的相似性,线虫已被广泛用于许多与人类相似的生理过程的研究中,包括利用秀丽隐杆线虫作为模式生物评价药物活性以及研究人体抵抗病原菌的免疫应答机理等^[14]。同时,线虫也成为了研究微生物与宿主相互作用复杂性的有力工具,通过将两种有机体可用的大量遗传工具与深度表型分析方法相结合,有可能发现微生物与其宿主之间复杂关系中的关键效应因子,而线虫则成为研究微生物与宿主相互作用的有价值的生物传感器工具^[15]。

近年来,随着人们对线虫研究的日益深入,秀丽隐杆线虫以其独特的优势成为生物学家借以了解更多基本生命现象的优良工具,也让秀丽隐杆线虫发挥出了极大的生物学意义,可以说秀丽隐杆线虫已成为当代生命科学研究中的一个重要的模式生物。

2 秀丽隐杆线虫与细菌的互作关系

生物体都是生存于复杂的生态环境网络中,不断地与其他生物体接触,这些生态环境网络中存在着生物间的各种关系,包括食物-捕食关系、宿主-寄生关系,竞争关系和共生关系等^[16]。细菌被认为是多细胞生物学各领域的关键角色,而细菌与其宿主之间的关系也是经久不衰的研究课题^[17,18]。线虫的天然生活环境是土壤,在土壤环境中,线虫与多种生物并存,例如细菌、真菌以及病毒等,基于线虫自身的优势,使其成为研究生物与细菌互作关系的优秀模式生物,研究线虫与细菌之间的关系已成为一个有趣的课题,并吸引了学者的广泛关注。秀丽隐杆线虫与细菌的相互作用方式主要有三个方面:细菌作为线虫获得食物的来源,即为食物-捕食关系;细菌与线虫互惠共栖,即共生关系;细菌作为线虫的病原体,即宿主-病原体关系^[19](图1)。

2.1 细菌——线虫的食物来源

秀丽隐杆线虫主要生活在潮湿的温带地区,虽被认为是土壤线虫,但是在微生物较密集的地方更容易被发现,比如腐烂的水果和蔬菜中,因为这些地方含有丰富的细菌作为其食物来源^[20,21]。早在几十年前,线虫就可以在实验室条件下,在培养基上依赖营养缺陷型的大肠杆菌(*Escherichia coli* OP50)作为食物而生长^[12,16]。标准的食物性大肠杆菌无法在线虫肠道内定殖(老化的线虫除外)^[22]。大肠杆菌

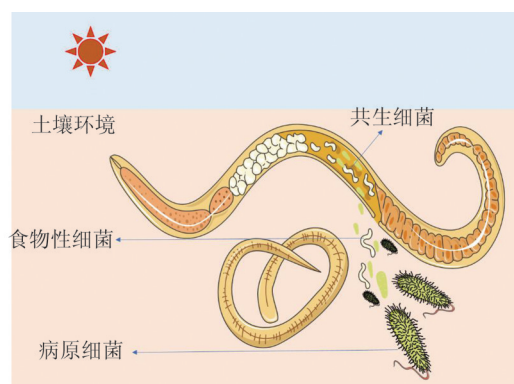


图1 自然界中线虫与细菌互作的三种方式

Fig. 1 Three modes of interaction between nematodes and bacteria in nature

OP50是尿嘧啶缺陷型,是秀丽隐杆线虫实验室培养的良好食物源^[16]。除了大肠杆菌OP50,实验室饲养线虫的菌株还有HT115、DA837、HB101等^[23]。细菌作为线虫食物,在线虫的整个生命周期中具有重要作用^[24]。秀丽线虫与单一细菌(例如大肠杆菌)之间的联系,可作为一个简化的模型,在分子水平上研究宿主与微生物之间相互作用,从而可确定微生物因素对宿主应答过程的影响。

2.2 细菌与线虫共生——线虫微生物组

2.2.1 线虫微生物与宿主关系

越来越多的研究表明,肠道菌群与疾病的发生发展密切相关,肠道微生态研究也得到全世界研究学者的关注。由于哺乳动物实验模型具有复杂性、临床数据采集干扰因素多、药物筛选成本高、研究周期长等缺点,秀丽隐杆线虫则以其独特的优势成为研究微生物与宿主相互作用的最佳模式动物之一。在实验室中,线虫以大肠杆菌为食,除此之外,其他一些细菌种类也是线虫较佳的食物来源,这些细菌可以与线虫共生,即组成了线虫的微生物组。

线虫可以在无菌的培养基上存活,但是在这样的条件下,线虫发育缓慢,繁殖能力低^[23]。线虫在没有肠道微生物存在的条件下,可以依赖摄取大肠杆菌OP50而进行繁殖,如果将线虫饲养在菌体已被热解或已被抗生素杀死的平板上,线虫的发育阶段将会停滞^[22]。这些研究说明线虫的正常发育,依赖于宿主与活的细菌之间相互作用,即使是无法在其体内定殖的大肠杆菌。

线虫体内的细菌可通过吸收环境中的一些化合物转化为线虫可用的物质分子,一些非病原细菌产生的代谢产物可以保护线虫免受病原菌的侵染^[23~25]。与线虫共生的这些细菌,主要存在于线虫的表皮或肠道中,其表皮的细菌多与其栖居的环境

类似,这些共生菌可能被蜗牛、等足类动物、多足类动物、唇形目动物等动物媒介分散^[20,26]。

线虫喜生存于腐烂的作物及瓜果中,是否其肠道中的细菌与其所处的环境一致呢?在线虫的自然栖居地中,存在较多的是变形菌(*Proteobacteria*),拟杆菌(*Bacteroidetes*),厚壁菌(*Firmicutes*)和放线菌(*Actinobacteria*)^[16,27,28]。在所有生境中,肠杆菌科(*Enterobacteriaceae*)的成员最为丰富,其他 γ -变形菌科(包括黄单胞菌科、假单胞菌科)以及一些 α -变形菌、厚壁菌和细菌类的成员则略少,秀丽隐杆线虫的生存环境与其肠道中的细菌存在较少相关性^[22]。Dirksen 和 Samuel 等通过评估了不同基质(无脊椎动物媒介,腐烂的苹果和堆肥)和不同地点的线虫微生物群落的组成^[16,26],利用 Miseq 16S rRNA 基因分型,在秀丽隐杆线虫中发现了大量的变形杆菌(肠道细菌)、鞘氨醇单胞菌(*Sphingomonas*)、苍白杆菌(*Ochrobactrum*)、嗜狭窄营养单胞菌(*Stenotrophomonas*)和假单胞菌(*Pseudomonas*),这与相应底物的细菌组成不完全相同,该研究也显示了线虫微生物的组成除了环境,也受线虫发育阶段和其基因型的影响^[27,29,30]。

秀丽隐杆线虫宿主特异性和生态多样性已被描述^[30,31]。根据功能评价和 16S rRNA 基因深度测序数据,结果显示,与其生存环境中的微生物相比,线虫肠道微生物组表现出不同的、较少的微生物多样性,主要由肠杆菌、黄单胞菌(*Xanthomonadaceae*)和假单胞菌科组成^[30,31]。Michael Shapira 的研究也显示了同样的结果,线虫肠道微生物的类群与线虫的遗传学特征有着密切的关系^[22]。与人工实验室培养的线虫相比较,这些细菌大部分(尤其是肠道细菌)是秀丽隐杆线虫生长和代谢的主要营养来源^[29,31]。

以上研究显示,线虫肠道微生物有肠杆菌、鞘氨醇单胞菌、苍白杆菌、嗜狭窄营养单胞菌、假单胞菌和黄单胞菌,其中肠杆菌和假单胞菌为线虫肠道细菌的优势菌群。线虫肠道微生物多样性与其生境不同,而不同来源的线虫体内保守菌群并不存在明显的差异^[30]。

2.2.2 线虫肠道细菌代谢对线虫的影响

宿主与肠道微生物的相互作用是研究高级生物的基础,而线虫已成为研究宿主-微生物相互作用机理的模型^[21]。肠道微生物代谢对宿主的生长发育有重要的意义,线虫的肠道与人体肠道在形态与功能上具有相似性,使得其肠道微生物的研究成为关注的焦点。有研究显示,线虫食用细菌的种类与线虫的生长、繁殖、脂肪代谢和寿命密切相关。线虫的衰

老过程伴随着肠道细菌的大量积累,肠道细菌的增殖失控,可引起宿主的免疫反应。

大肠杆菌可以影响线虫发育和生理,但是不同的菌株通过激活宿主信号,不同程度地影响了线虫脂肪的贮存水平和模式^[32]。不同的大肠杆菌菌株和突变体也可以调节线虫的生活史特征,包括寿命、发育或繁殖时间^[33]。

为了探究单一细菌对线虫生长发育的影响,研究者利用大肠杆菌突变文库加以检测,通过对线虫喂食不同的突变体,从而研究线虫生长发育状况及寿命,结果显示在 4 000 个细菌的基因中,29 个基因缺失时会延长线虫寿命,说明细菌的生长、代谢影响宿主线虫的寿命^[34]。饮食限制与线虫的寿命也有密切的关系,如在固体培养条件下间断性地剥夺饮食(转移到无菌培养基上)^[24],或在液体培养基中限制食物菌的量,可延长线虫的平均寿命^[24]。由大肠杆菌产生的活性氧也显示出调节蠕虫生活史的特征,细菌突变增加活性氧的产生并激活了宿主的应激反应,延缓了线粒体的发育,而增加活性氧解毒的突变则阻止了这种反应^[35]。

线虫以丛毛单胞菌属(*Comamonas*)为食物菌(大肠杆菌 OP50 喂养的线虫表现为维生素 B₁₂ 缺失),肠道微生物给线虫提供生长所需的维生素 B₁₂^[24]。有研究显示,外源添加 50 mmol/L 二甲双胍使线虫寿命延长 36%,但是在无菌条件下培养,这种作用消失甚至宿主寿命缩短^[24]。这是由于线虫本身不能合成叶酸,二甲双胍被线虫肠道细菌利用,并产生叶酸,从而满足了线虫所需,这说明线虫微生物对线虫吸收营养物质有着重要意义^[24]。

2.3 细菌——线虫的病原微生物

秀丽隐杆线虫生活在一个复杂的生态系统中,环境中的细菌除了可以作为食物,也可能成为线虫的敌人——病原菌,如绿脓杆菌(*Pseudomonas aeruginosa*)、巨大芽胞杆菌(*Bacillus magaterium*)和金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*),这些菌株可以通过产生次级代谢产物,如毒素,迅速杀死线虫,或通过定殖在秀丽隐杆线虫的肠道,持续感染导致线虫慢性死亡^[22]。

不同的细菌会以不同的方式侵染或毒杀线虫。一般来说,秀丽隐杆线虫的细菌致病机制有两种主要的、不相互排斥的机制。一种是通过分泌代谢产物,另一种是在线虫肠腔直接定殖^[22]。这两种方式是相互渗透的,部分病菌会先定殖于线虫肠腔内,再分泌毒素,毒杀线虫。已经报道了两种通过病原体杀死线虫的方式,包括快速杀死和慢速杀死。在高

渗透浓度培养基上生长的细菌产生的毒素介导了“快速杀灭”模式,由细胞产生的胞外毒素直接作用于线虫而实现的。而在肠腔内生长的细菌则主要呈现“慢速杀灭”模式^[22]。

2.3.1 细菌侵染介导的“慢杀”模式

一些细菌通过口腔、肛门和角质层等不同途径进入和定殖在线虫的肠道内,形成生物膜、群体感应和毒力因子的作用导致线虫的缓慢死亡。使用不同的机制,有效地杀死秀丽线虫。耶尔森菌(*Yersinia bacteria*)通过附着和在其消化道和角质层(特别是头部)形成生物膜从而感染秀丽隐杆线虫^[36],并分泌一种杀虫毒素,而基因 *tcaA* 对于该菌杀线虫的毒性是必需的^[37]。粪肠球菌(*Enterococcus faecalis*)在肠道定殖后对秀丽隐杆线虫的缓慢杀灭过程,同样地伴随着群体感应基因的缺失,例如 *fsrb* 导致杀灭特性的丧失,但具有与野生菌株相同的定殖效率^[38]。类似地,一些细菌种类使用细胞外丝氨酸蛋白酶作为毒力因子,这涉及到它在肠道定植后的缓慢毒杀^[39]。2010年发表在《美国国家科学院院刊》上的一篇论文报道了云南大学张克勤教授提出的一种新的杀死线虫的机制——木马机制^[40,41]。从土壤中分离出的杀线虫芽胞杆菌(*Bacillus nematocida*) B16 可以产生 2-庚酮,吸引秀丽隐杆线虫吞噬细菌本身。B16 菌株在线虫肠道中定殖,产生胞外蛋白酶破坏线虫肠道,从而杀死线虫^[40,41]。苏云金芽胞杆菌(*Bacillus thuringiensis*)产生一种造孔的晶体毒素,即 cry5b,它对秀丽隐杆线虫的肠道造成损害^[42]。甲状腺芽胞杆菌产生的致孔毒素会在线虫的肠膜上穿孔,引起肠道膨胀和动物死亡^[43]。沙雷氏菌感染也被认为是通过分泌溶血毒素杀死线虫的^[44]。产脓链球菌及其他链球菌可合成过氧化氢,足以杀死受其感染的线虫^[45]。许多产毒细菌也通过肠腔定殖对秀丽隐杆线虫产生致病作用。生防假单胞菌(*Pseudomonas protegens*) Pf-5 菌株产生 FitD 蛋白导致线虫肠道绒毛变薄和脱落,从而破坏线虫的体壁以达到毒杀线虫的作用^[46]。相比之下,李斯特菌似乎不会产生任何毒素,只通过在线虫肠道中的积聚而导致线虫死亡^[47]。

2.3.2 毒素介导的“快杀模式”

根据培养条件,假单胞菌对秀丽隐杆线虫的快速杀伤可能是由一种扩散毒素导致的,如绿脓菌素,一种在高渗透性培养基中产生的次级代谢产物。该物质是通过在富含氰化物的培养基中生产氰化物,导致线虫咽部抽吸停止或阻断呼吸电子传递链,从而麻痹线虫,使其在 2 h 内死亡^[48]。苏云金芽胞杆菌

产生一种晶体蛋白,即 Cry6Aa,通过坏死信号途径导致线虫溶酶体裂解^[49]。绿针假单胞菌(*Pseudomonas chlororaphis*) PA23 产生的硝吡咯菌素和氰化氢具有杀线虫活性^[50,51]。本课题组发现,绿针假单胞菌 SPS-41 通过产生挥发性物质——辛酸乙酯,导致线虫在短时间内死亡^[52,53],病原菌毒杀线虫的模式往往没有明显的分界,除以上几种典型方式,还包括其他一些素力因子及侵染方式,比如:无色杆菌(*Leucobacter chromiireducens*)通过定殖在线虫的生殖道,形成生物膜从而导致对线虫的致命侵染^[54];洋葱伯克氏菌(*Burkholderia cenocepacia*)对线虫的毒杀作用则是通过 QS(Quorum sensing)群体感应体系介导的^[55];磷酸镰孢菌(*Fictibacillus phosphorivorans*) G25-29 则是通过降解线虫体壁或是卵的甲壳素从而发挥其杀线虫的作用^[56]。

秀丽隐杆线虫生活在一个复杂的生态系统中,许多研究报告显示,在不同的环境中寻找细菌食物时,线虫会遇到不同种类病原细菌,而线虫有能力感知和响应环境刺激,从而采取一些主动措施远离这些有害因素。因此,研究细菌与线虫互作关系对线虫的生存至关重要。

3 结语与展望

秀丽隐杆线虫生活于复杂的环境中,线虫栖居环境中的细菌多样性为研究微生物与宿主的相互作用打开了新的大门。近年来有关线虫-微生物互作的报道越来越多,主要集中于研究线虫的免疫反应、抗微生物特性以及细菌侵染线虫的方式与途径,然而线虫作为研究宿主-微生物互作的模式生物仍具有极大开发潜力。秀丽隐杆线虫可作为研究病原菌致病机理的模式生物。环境中的病原菌通过多种途径侵染人体,从而触发机体的免疫途径。人类 2/3 的蛋白在秀丽隐杆线虫中都有同源基因,而相关的免疫途径也较为相似,因此,深入研究病原菌侵染线虫机理以及线虫免疫应答途径,可以为后期针对靶点开发研制药物提供理论基础。

秀丽隐杆线虫可作为药物评价的模式生物。秀丽隐杆线虫与人类基因具有高度同源性,因此可以通过检测观察药物对线虫的影响,从而评价药物效果。目前该领域较多使用的是野生型 N2 线虫,后期可针对不同的线虫突变株进行筛选,从而获得响应药物作用的相关基因,构建更为完善的药物筛选模型。肠道微生物对宿主的发育、健康和寿命发挥着至关重要的作用。秀丽隐杆线虫在肠道微生物组中的模式作用,更新了我们对线虫与环境微生物互作

关系的理解。在人们健康意识不断增强的前提下,以线虫作为益生菌研究的重要模型,为深入研究人体肠道微生态平衡,解析肠道微生物组与宿主的互作机理提供理论支撑。高通量测序技术日益普及,为肠道微生态研究提供了有利工具。结合新一代高通量组学技术的应用,模式生物秀丽隐杆线虫将在肠道微生态与疾病发生发展关系、与宿主的相互调控网络,以及基于肠道微生物为对象的疾病防控药物研究等方面将发挥不可替代的作用。

除此之外,线虫完善的神经系统也成为研究人类神经系统疾病的优秀模型,深入研究神经信号的传导途径并阐明其感知应答机理,为攻克人类神经系统疾病(如帕金森综合征)提供至关重要的理论依据,并与药物筛选评价模型共同形成完善的治疗评价体系。同时,秀丽隐杆线虫与细菌互作模型也成为筛选植物寄生线虫生防菌、解析生防机制的有效模型。在今后的研究中,细菌毒力因子与宿主应答机理将会成为研究的焦点,更注重细菌因子在激活线虫信号传导中的作用,而线虫的独特优势,如培养周期短、基因组背景清晰、遗传学操作成熟等都奠定了线虫不可替代的模式作用。利用这个模型,可以加速遗传因素(在宿主体内,也在其共生体内)、环境多样性、微生物间相互作用,从而深入了解微生物与宿主互作过程中生理变化和在进化适应中的作用。

参考文献

- [1] Nigon V M, Félix M A. History of research on *C. elegans* and other free-living nematodes as model organisms [J]. WormBook, 2017: 1-84.
- [2] Sonnhammer E L, Durbin R. Analysis of protein domain families in *Caenorhabditis elegans* [J]. Genomics, 1997, 46 (2): 200-216.
- [3] Kaplan F, Badri D V, Zachariah C, et al. Bacterial attraction and quorum sensing inhibition in *Caenorhabditis elegans* exudates [J]. J Chem Ecol, 2009, 35 (8): 878-892.
- [4] Donato V, Ayala F R, Cogliati S, et al. *Bacillus subtilis* biofilm extends *Caenorhabditis elegans* longevity through downregulation of the insulin-like signalling pathway [J]. Nat Commun, 2017, 8: 14332.
- [5] Cohen L B, Troemel E R. Microbial pathogenesis and host defense in the nematode *C. elegans* [J]. Curr Opin Microbiol, 2015, 23: 94-101.
- [6] Liu Y, Sun J. Detection of pathogens and regulation of immunity by the *Caenorhabditis elegans* nervous system [J]. mBio, 2021, 12(2): e02301-20.
- [7] Radeke L J, Herman M A. Take a walk to the wild side of *Caenorhabditis elegans* - pathogen interactions [J]. Microbiol Mol Biol Rev, 2021, 85(2): e00146-20.
- [8] 唐晓丽, 杨依, 刘悦, 等. 秀丽隐杆线虫模型在阿尔茨海默病研究中的应用[J]. 中国药理学通报, 2020, 36 (3): 317-321.
- Tang X L, Yang Y, Liu Y, et al. Research progress of Alzheimer's disease *Caenorhabditis elegans* models [J]. Chin Pharmacol Bull, 2020, 36(3): 317-321.
- [9] Brenner S. The genetics of *Caenorhabditis elegans* [J]. Genetics, 1974, 77(1): 71-94.
- [10] 翟中和, 王喜忠, 丁明孝. 细胞生物学[M]. 北京: 高等教育出版社, 2011.
- Zhai Z H, Wang X Z, Ding M X. Cell biology [M]. Beijing: Higher education press, 2011.
- [11] Mello C, Fire A. Chapter 19 DNA transformation [M]// *Caenorhabditis elegans*: modern biological analysis of an organism. Amsterdam: Elsevier, 1995: 451-482.
- [12] Zhang C, Yan J, Chen Y, et al. The olfactory signal transduction for attractive odorants in *Caenorhabditis elegans* [J]. Biotechnol Adv, 2014, 32(2): 290-295.
- [13] Kovács I A, Barabási D L, Barabási A L. Uncovering the genetic blueprint of the *C. elegans* nervous system [J]. PNAS, 2020, 117(52): 33570-33577.
- [14] 邵会涵, 段琼璐, 温馨, 等. 秀丽隐杆线虫在中药活性评价及作用机制中的应用与展望[J]. 上海医药, 2021, 42(15): 86-89.
- Shao H H, Duan Q L, Wen X, et al. Application and prospect of *Caenorhabditis elegans* in activity evaluation and mechanism of traditional Chinese medicine [J]. Shanghai Med Pharm J, 2021, 42(15): 86-89.
- [15] Backes C, Martinez-Martinez D, Cabreiro F. *C. elegans*: a biosensor for host-microbe interactions [J]. Lab Anim (NY), 2021, 50(5): 127-135.
- [16] Samuel B S, Rowedder H, Braendle C, et al. *Caenorhabditis elegans* responses to bacteria from its natural habitats [J]. PNAS, 2016, 113(27): E3941-E3949.
- [17] Goodrich J K, Davenport E R, Waters J L, et al. Cross-species comparisons of host genetic associations with the microbiome [J]. Science, 2016, 352(6285): 532-535.
- [18] Arora T, Bäckhed F. The gut microbiota and metabolic disease: current understanding and future perspectives [J]. J Intern Med, 2016, 280(4): 339-349.
- [19] Cabreiro F, Gems D. Worms need microbes too: microbiota, health and aging in *Caenorhabditis elegans* [J]. EMBO Mol Med, 2013, 5(9): 1300-1310.
- [20] Pees B, Johnke J, Möhl M, et al. Microbes to -go: slugs as source for *Caenorhabditis elegans* microbiota ac-

- quisition [J]. *Environ Microbiol*, 2021, 23(11): 6721-6733.
- [21] Kumar A, Baruah A, Tomioka M, *et al.* *Caenorhabditis elegans*: a model to understand host-microbe interactions [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2020, 77(7): 1229-1249.
- [22] Shapira M. Host-microbiota interactions in *Caenorhabditis elegans* and their significance [J]. *Curr Opin Microbiol*, 2017, 38: 142-147.
- [23] Clark L C, Hodgkin J. Commensals, probiotics and pathogens in the *Caenorhabditis elegans* model [J]. *Cell Microbiol*, 2014, 16(1): 27-38.
- [24] 刘倩, 范誉川, 刘重慧, 等. 模式生物秀丽隐杆线虫在肠道菌群研究中的应用[J]. *生命科学*, 2019, 31(1): 74-79.
- Liu Q, Fan Y C, Liu C H, *et al.* *Caenorhabditis elegans* as a model to study the host-gut microbiota metabolic interactions [J]. *Chin Bull Life Sci*, 2019, 31(1): 74-79.
- [25] Clark L C, Hodgkin J. *Caenorhabditis* microbiota: worm guts get populated [J]. *BMC Biol*, 2016, 14: 37.
- [26] Khan F, Jain S, Oloketuyi S F. Bacteria and bacterial products: foe and friends to *Caenorhabditis elegans* [J]. *Microbiol Res*, 2018, 215: 102-113.
- [27] Dirksen P, Marsh S A, Braker I, *et al.* The native microbiome of the nematode *Caenorhabditis elegans*: gateway to a new host-microbiome model [J]. *BMC Biol*, 2016, 14: 38.
- [28] Dirksen P, Assié A, Zimmermann J, *et al.* CeMbio - the *Caenorhabditis elegans* microbiome resource [J]. *G3 (Bethesda)*, 2020, 10(9): 3025-3039.
- [29] Zhang F, Berg M, Dierking K, *et al.* *Caenorhabditis elegans* as a model for microbiome research [J]. *Front Microbiol*, 2017, 8: 485.
- [30] Johnke J, Dirksen P, Schulenburg H. Community assembly of the native *C. elegans* microbiome is influenced by time, substrate and individual bacterial taxa [J]. *Environ Microbiol*, 2020, 22(4): 1265-1279.
- [31] Berg M, Stenuit B, Ho J, *et al.* Assembly of the *Caenorhabditis elegans* gut microbiota from diverse soil microbial environments [J]. *Isme J*, 2016, 10(8): 1998-2009.
- [32] Kissoyan K A B, Drechsler M, Stange E L, *et al.* Natural *C. elegans* microbiota protects against infection via production of a cyclic lipopeptide of the viscosin group [J]. *Curr Biol*, 2019, 29(6): 1030-1037.
- [33] Khanna A, Kumar J, Vargas M A, *et al.* A genome-wide screen of bacterial mutants that enhance dauer formation in *C. elegans* [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 38764.
- [34] Han B, Sivaramakrishnan P, Lin C J, *et al.* Microbial genetic composition tunes host longevity [J]. *Cell*, 2017, 169(7): 1249-1262.
- [35] Govindan J A, Jayamani E, Zhang X R, *et al.* Dialogue between *E. coli* free radical pathways and the mitochondria of *C. elegans* [J]. *PNAS*, 2015, 112(40): 12456-12461.
- [36] Tan L, Darby C. A movable surface: formation of *Yersinia* sp. biofilms on motile *Caenorhabditis elegans* [J]. *J Bacteriol*, 2004, 186(15): 5087-5092.
- [37] Styer K L, Hopkins G W, Bartra S S, *et al.* *Yersinia pestis* kills *Caenorhabditis elegans* by a biofilm-independent process that involves novel virulence factors [J]. *EMBO Rep*, 2005, 6(10): 992-997.
- [38] Garsin D A, Sifri C D, Mylonakis E, *et al.* A simple model host for identifying Gram-positive virulence factors [J]. *PNAS*, 2001, 98(19): 10892-10897.
- [39] Ju S, Lin J, Zheng J, *et al.* *Alcaligenes faecalis* ZD02, a novel nematocidal bacterium with an extracellular serine protease virulence factor [J]. *Appl Environ Microbiol*, 2016, 82(7): 2112-2120.
- [40] Niu Q H, Huang X W, Zhang L, *et al.* A Trojan horse mechanism of bacterial pathogenesis against nematodes [J]. *PNAS*, 2010, 107(38): 16631-16636.
- [41] 梁连铭, 邹成钢, 张克勤. 微生物与线虫互作分子机制研究进展[J]. *中国科学: 生命科学*, 2019, 49(11): 1508-1519.
- Liang L M, Zou C G, Zhang K Q. Advances in the molecular mechanisms of the microbe-nematode interaction [J]. *Sci Sin Vitae*, 2019, 49(11): 1508-1519.
- [42] Marroquin L D, Elyassnia D, Griffiths J S, *et al.* *Bacillus thuringiensis* (Bt) toxin susceptibility and isolation of resistance mutants in the nematode *Caenorhabditis elegans* [J]. *Genetics*, 2000, 155(4): 1693-1699.
- [43] Los F C, Kao C Y, Smitham J, *et al.* RAB-5- and RAB-11-dependent vesicle-trafficking pathways are required for plasma membrane repair after attack by bacterial pore-forming toxin [J]. *Cell Host Microbe*, 2011, 9(2): 147-157.
- [44] Kurz C L, Chauvet S, Andrès E, *et al.* Virulence factors of the human opportunistic pathogen *Serratia marcescens* identified by *in vivo* screening [J]. *EMBO J*, 2003, 22(7): 1451-1460.
- [45] Bolm M, Jansen W T, Schnabel R, *et al.* Hydrogen peroxide-mediated killing of *Caenorhabditis elegans*: a common feature of different streptococcal species [J]. *Infect Immun*, 2004, 72(2): 1192-1194.
- [46] 娄志英, 王云鹏, 袁启明, 等. 生防假单胞菌 Pf-5 对秀丽隐杆线虫的毒性及其作用机制[J]. *南京农业大学学报*, 2019, 42(5): 827-834.

- Lou Z Y, Wang Y P, Yuan Q M, *et al.* Toxicity and nematocidal mechanism of *Pseudomonas protegens* Pf-5 against *Caenorhabditis elegans* [J]. J Nanjing Agric Univ, 2019, 42(5): 827-834.
- [47] Thomsen L E, Slutz S S, Tan M W, *et al.* *Caenorhabditis elegans* is a model host for *Listeria monocytogenes* [J]. Appl Environ Microbiol, 2006, 72(2): 1700-1701.
- [48] Tan M W, Rahme L G, Sternberg J A, *et al.* *Pseudomonas aeruginosa* killing of *Caenorhabditis elegans* used to identify *P. aeruginosa* virulence factors [J]. PNAS, 1999, 96(5): 2408-2413.
- [49] Zhang F J, Peng D H, Cheng C S, *et al.* *Bacillus thuringiensis* crystal protein Cry6Aa triggers *Caenorhabditis elegans* necrosis pathway mediated by aspartic protease (ASP - 1) [J]. PLoS Pathog, 2016, 12(1): e1005389.
- [50] Nandi M, Selin C, Brasinga A K, *et al.* Pyrrolnitrin and hydrogen cyanide production by *Pseudomonas chlororaphis* strain PA23 exhibits nematocidal and repellent activity against *Caenorhabditis elegans* [J]. PLoS One, 2015, 10(4): e0123184.
- [51] 张春媚, 徐明洁, 李雪威, 等. 绿针假单胞菌的研究进展及农业应用潜力[J]. 微生物学报, 2022, 62(1): 1-12.
- Zhang C M, Xu M J, Li X W, *et al.* Recent research advances and application potential in agriculture of *Pseudomonas chlororaphis* [J]. Acta Microbiol Sin, 2022, 62(1): 1-12.
- [52] Zhang C M, Xu M J, Gong Y, *et al.* Identification and characterization of nematocidal activity of organic volatiles from a *Pseudomonad* rhizobacterium [J]. Rhizosphere, 2020, 16: 100244.
- [53] Zhang C M, Xu M J, Li X W, *et al.* Complete genome sequence of the biocontrol agent *Pseudomonas chlororaphis* subsp. *aureofaciens* SPS-41 [J]. Mol Plant Microbe Interact, 2021, 34(7): 839-841.
- [54] Muir R E, Tan M W. Virulence of *Leucobacter chromiireducens* subsp. *solipictus* to *Caenorhabditis elegans*: characterization of a novel host-pathogen interaction [J]. Appl Environ Microbiol, 2008, 74(13): 4185-4198.
- [55] Köthe M, Antl M, Huber B, *et al.* Killing of *Caenorhabditis elegans* by *Burkholderia cepacia* is controlled by the cep quorum-sensing system [J]. Cell Microbiol, 2003, 5(5): 343-351.
- [56] Zheng Z Q, Zheng J S, Liu H L, *et al.* Complete genome sequence of *Fictibacillus phosphorivorans* G25-29, a strain toxic to *Nematodes* [J]. J Biotechnol, 2016, 239: 20-22.

□

(编辑: 杨晓翠)