

阿尔茨海默病的秀丽隐杆线虫模型及其应用

杨 平 *

(同济大学生命科学与技术学院模式生物技术开放实验室, 上海 200092)

摘要 秀丽隐杆线虫在遗传背景、研究手段上具有其独特的优势, 以它为模型的研究集中于生命科学和医学研究的多个领域, 阿尔茨海默病(AD)的研究也列于其中。虽然它神经系统结构简单, 但它神经元的功能和神经递质都与其他动物类似, 是研究神经退行性疾病机制的良好在体模型。本文就秀丽隐杆线虫在AD的研究进展进行了综述, 主要包括AD相关基因在秀丽隐杆线虫中的保守性、AD相关基因转基因模型及其在研究治疗AD药物上的应用。

关键词 秀丽隐杆线虫; 阿尔茨海默病; 记忆; 转基因模型

阿尔茨海默病(Alzheimer diseases, AD)是老年痴呆的主要类型, 1907年由巴伐利亚的神经病理学家阿尔茨海默(Alois Alzheimer)发现。随着人类生活水平的日益提高, 人类的平均寿命也在延长, 这种疾病的发病率逐年上升。联合国调查研究表明, 该病与60%的老龄人群相关, 全球2000年的AD患者为2 500万人, 预计2030年将达到6 300万人, 2050年将达到1.14亿人^[1]。AD是一种渐进性神经退行性疾病, 目前有3个公认的病理学特征: 大脑局部尤其是海马和皮层神经元退行性病变, 细胞内神经原纤维缠结和细胞外老年斑沉淀^[2,3]。有多种模式生物被应用于AD的研究, 秀丽隐杆线虫(*Caenorhabditis elegans*, *C. elegans*)也跻身其中, 并起着重要作用。

1 *C.elegans* 背景介绍

C.elegans 属于低等的无脊椎动物, 它身体透明, 有雌雄同体和雄虫两种性别特征, 在自然界中主要以雌雄同体为主。雌雄同体可自我繁殖, 也可与雄虫交配产生后代。对于野生型 *C.elegans* 株系 N2, 常温下雌雄同体自体繁育, 一生产蛋可达300个。蛋在常温下发育为成虫只需3天, 生命周期经历幼虫期(L1、L2、L3、L4)和成虫期, 逆境条件下还可进入dauer状态。它体型小, 成虫约1~2 mm, 能像细菌一样在-80℃冰箱长期保存, 便于实验室饲养和操作, 它有味觉和嗅觉, 并能感受光、接触、温度、化学物质、离子等刺激。*C.elegans* 的每个细胞的谱系都很清楚, 包括神经细胞, 它的神经系统结构简单, 雌雄同体成虫神经系统包含302个神经元和56个神经胶质细胞, 占体细胞数的37%以上, 雌雄同体神经

元至少有118种类型, 6 393个化学突触, 890个电突触(electrical junctions)和1 410个神经肌肉突触(neuromuscular junctions)^[4], 雄虫成虫包含383个神经元。*C.elegans* 神经元的结构简单, 只有一个或两个不分叉的突起, 形成或接受突触连结, 但其基本功能与其他动物相似, 并具有和其他动物类似的神经递质如: 乙酰胆碱、五羟色胺、多巴胺、谷氨酰胺等。利用生物信息学方法确定了在 *C.elegans* 近2万个基因中有60%~80%的基因与人类是保守的, 人们所了解的17个信号转导通路中有12个在 *C.elegans* 中是保守的, 如表1所示(根据文献^[4]做适当修改)。

C.elegans 也是在体研究单个神经元功能的良好模型。激光消融技术为单个神经元损伤提供了良好的工具, 目前应用这个方法已经对多个神经元进行了研究, 并用此方法把神经元按功能分成40种类型。在对AD或帕金森疾病等神经系统退变疾病的研究中, 我们可以针对特异性的神经元如乙酰胆碱能神经元、多巴胺能神经元进行损伤, 对损伤后的 *C.elegans* 行为学进行研究, 进而研究特异性神经元对该疾病所起的作用。

1.1 AD相关基因在 *C.elegans* 中的保守性及功能

从目前的研究结果看, 与AD相关基因主要是APP、PS、TAU、ApoE4。

在 *C.elegans* 中, 与APP同源的基因是 *apl-1*, 它是APP家族的分支^[5], 但是缺乏形成老年斑的主要成

收稿日期: 2009-04-07 接受日期: 2009-12-21

国家高技术研究发展计划(863计划)(No.2008AA02Z126)和国家自然科学基金(No.30670438)资助项目

* 通讯作者。Tel: 021-65985591, Fax: 021-65982429, E-mail: 405p_yang@tongji.edu.cn

Table 1 Signal transduction pathways conserved in nematodes and vertebrates

Pathways involved in early development	
(1)	Wnt pathway via β -catenin
(2)	Receptor serine/threonine kinase pathway
(3)	Receptor tyrosine kinase pathway
(4)	Notch-delta pathway
(5)	Receptor-linked cytoplasmic tyrosine kinase pathway
Pathways involved in later development	
(6)	Apoptosis pathway
(7)	Receptor-protein tyrosine phosphatase pathway
Pathways involved in the physiological function of differentiated cells of the fetus, juvenile, and adult	
(8)	G-protein-coupled receptor pathway
(9)	Integrin pathway
(10)	Cadherin pathway
(11)	Gap junction pathway
(12)	Ligand-gated cation channel pathway

分 A β 的序列, *apl-1* 表达在多个组织, 缺失该基因导致几个发育过程的混乱, 包括蜕皮和形态发生, 对幼虫造成致命性伤害, 过表达该基因也导致了高比例致死的表型^[6, 7]。最近在 *C.elegans* 中的研究表明, *apl-1* 的表达受 microRNA 的调控, 包括 *let-7* 家族的 microRNAs 和 *let-7* 靶向的异时性基因(heterochronic genes) *hbl-1*、*lin-41* 和 *lin-42*, 调节发生在转录水平上, 而 *apl-1* 的表达能够上调末期幼虫 *hbl-1*、*lin-41*、*lin-42* 的表达^[7]。暗示 APP 基因可能在不同组织、不同时间的表达水平都是有差异的, 也就是说 APP 的表达水平可能与不同组织和年龄相关, 并且参与其他基因的调控。

在 *C.elegans* 中, 与 PS1 和 PS2 同源的基因是 *sel-12*^[8] 和 *hop-1*^[9], *spe-4* 也被认为是 PS 家族的成员^[10]。突变 *sel-12* 产生产卵缺陷, 这种缺陷能够被 *lin-12*/*glp-1* 的突变所抑制, *lin-12*/*glp-1* 在 *C.elegans* 中的信号路径与人类的 notch 路径类似, 并且这种突变造成的缺陷能够被人的 PS 基因所补偿, 而 notch 路径可能参与 AD 的发生^[8, 11]。

sel-12 突变所产生的产卵缺陷也能被神经元限制性沉默因子(neuron restrictive silencer factor/RE1-silencing transcription factor, NRSF/REST)类似的同源基因 *spr-3* 或 *spr-4* 的突变所抑制, 具体的作用机制目前还不清楚^[12]。已经发现了至少 5 个能抑制 *sel-12* 突变所引起的产卵缺陷的基因, 除了 *spr-3*、*spr-4*, 还有 *spr-1*、*spr-2*、*spr-5*^[13]。

在 *C.elegans* 中, 与 TAU 同源的基因是 *ptl-1*, 去除 *ptl-1* 并没有导致可以观察到的表型^[14, 15], 在小鼠中敲除 TAU 的基因后只是在细胞上发现了细微的缺陷,

一些轴突微管稳定性降低^[16], 可能是由于这个基因的功能在蛋白质水平上有对应的补偿吧!

到目前为止, 并没有在 *C.elegans* 中发现 ApoE4 的同源基因。

1.2 *C.elegans* 的记忆行为及神经机制

C.elegans 具有记忆的物质基础, 已经成为揭示记忆复杂行为的理想研究模型之一。目前研究 *C.elegans* 记忆形式的模型有三种: 对温度感知的记忆、对化学物质感知的记忆以及对于机械刺激感知的记忆。与记忆相关的神经元包括 AFD、AIY、AIZ 等, AFD 是感觉神经元, AIZ 是中间神经元, 它主要是在突触后与 AIY 协同作用。AIY 也是中间神经元, 它释放乙酰胆碱。AD 病人脑内乙酰胆碱能神经元异常^[17], 乙酰胆碱的缺失导致 AD 患者认知功能下降, 在 AD 早期就表现为记忆能力丧失。在对机械刺激感知的 *C.elegans* 记忆研究中, 短时程、中时程与长时程记忆均得到了系统的分析。其中短时程与中时程记忆可能定位于感觉神经元的前突触, 而长时程记忆可能定位于中间神经元的后突触^[18]。

在 *C.elegans* 上有关记忆的研究更多地集中在对培养温度的记忆上。温度作为生物生活的环境影响着新陈代谢和行为, 通过激光消融特定神经元观测对行为的影响, 进而确定趋温性的简单的神经环路。目前研究的对温度记忆的环路模式图如图 1 (根据文献^[19]作适当修改)所示。

AIY 神经元接到的突触输入来自 AFD 和 AWC 神经元, AIY 被认为在趋向温暖温度中起作用, AIZ 被认为是在趋向于寒冷温度中起作用, RIA 整合 AIY 和 AIZ 的突触信号, 被认为是控制着 *C.elegans* 迁移到适

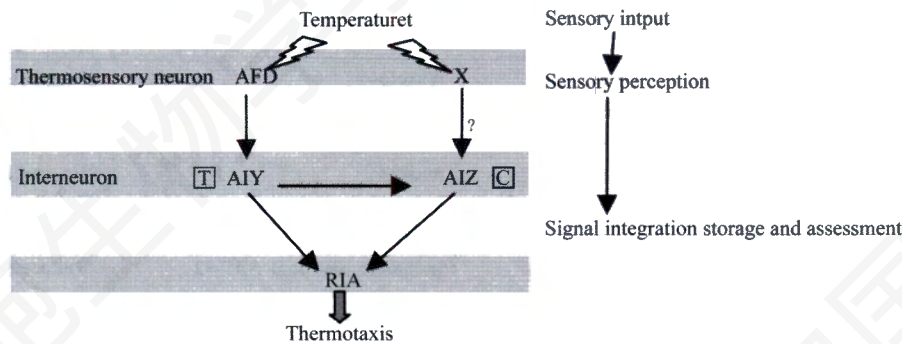


Fig.1 A neural circuit model controlling thermotaxis^[19]

Temperature is sensed by AFD and an unidentified “X” sensory neuron. The activated AIY-RIA circuit accelerates the movement to a temperature higher than the cultivation temperature (thermophilic drive or “T”), the activated AIZ-RIA circuit accelerates the movement to a temperature lower than the cultivation temperature (cryophilic drive or “C”), and the RIA interneuron integrates thermal signaling of “T” and “C”.

当的温度^[19]。在研究中发现嗅觉神经元 AWC 对温度的反应强烈,应用钙成像测试 AWC 是否回应温度的变化,发现在增加温度或降低温度时钙离子出现在了 AWC 神经元的集结,同时也测试了其他的两个感觉神经元 ASE 和 ASH,它们只有很小的反应。AWC-AIY 也被证明与嗅觉行为反应有关^[19]。这个简单的温度环路是被特定的基因调控着的,例如 *eat-16* 对于 AWC 的趋温性是必须的^[19], *tax-6* 对 AIZ 神经元的活性起着负调控的作用, *tax-6* 突变体的 *C.elegans* AIZ 神经元的活性增强,引起 *C.elegans* 在 AIZ-RIA 趋温环路上的障碍,导致了 *C.elegans* 爬到更热的温度上去了^[20]。温度钙传感蛋白(neuronal calcium sensor-1, NCS-1)参与调控温度感知的长时程记忆^[21]。在 *C.elegans* 中 *PS1/sel-12* 和 *PS2/hop-1* 功能缺失突变体表现出温度记忆障碍,该障碍是由乙酰胆碱能中间神经元(AIY)的形态和功能异常引起的。并且发现人源的野生型 PS1 或 PS2 能够拯救 *sel-12* 功能缺失导致的胆碱能中间神经元的形态和功能的异常,而变异型的 PS1 则没有这个作用。这些结果表明早老素(presenilin)在维持神经细胞形态和功能方面在进化上是保守的。在 *PS1/sel-12* 突变体中,只发现了乙酰胆碱能中间神经元(AIY)的形态和功能异常,没有观察到其他神经元的形态异常^[22]。

2 AD 的 *C.elegans* 模型及研究进展

目前在 *C.elegans* 中建立的转基因模型主要有 A β 模型和 tau 模型。

2.1 A β 模型

A β 是 APP 经 β 分泌物和 γ 分泌物剪切后形成的,它在 AD 脑内异常释放和沉积,形成老年斑(SP)^[23]。随着研究的深入,越来越多证据表明 A β 在 AD 发生、发展中起到主导作用。*C.elegans* 由于没有 β -分泌物类似基因,转人的 APP 基因不能产生 A β ,所以目前建立的模型主要是转 A β 基因。首先在 *C.elegans* 中建立模型的是 Link^[24],他们实验室在 1995 年建立了转 A β 1-42 基因的模型 CL2006,这种模型的 *C.elegans* 在两天左右出现了表型。它是用肌肉细胞特异性启动子 *unc-54* 控制 A β 的表达的转基因 *C.elegans*, CL2006 除了出现在细胞内的 A β 沉积外,还有进行性麻痹的表型。它并没有直接的 AD 的病理表现,主要被用于研究 A β 细胞毒性和沉积机制的研究,这个模型还用于 A β 氨基酸替换的研究,研究发现将 35 位 Met 替换成 Cys 后,妨碍了淀粉质的形成和毒性损伤,这个结果暗示了个别氨基酸在淀粉质的形成过程起着重要作用,35 位 Met 对于 A β 1-42 氧自由基的产生和蛋白斑的形成上起着关键性作用^[25]。Link 等^[26]通过基因芯片技术发现在过表达 A β 的转基因 AD 模型 CL4176 中有 67 个基因下调 270 个基因上调。对 AD 病人死后脑组织提取的 RNA 进行 RT-PCR,验证在 *C.elegans* 所筛选到的人同源基因的表达情况,发现 aB 晶状体蛋白基因(CRYAB)和肿瘤坏死因子诱导蛋白(TNFAIP1)基因在 AD 病人中的表达确实提高。在表达 A β 1-42 的转基因 *C.elegans* 的神经元和突触小体中,发现了蛋白质氧化和脂质过氧化反应,Boyd-Kimball 等^[27]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

Table 2 The genetically modified models of AD in *C.elegans*

Strain	Transgene	Expression	Phenotype notes
CL2006	unc-54/A β 1-42 constitutive	muscle	Progressive paralysis
CL2010	unc-54/A β 1-40 constitutive	muscle	No SP cleavage
CL2109	unc-54/A β dimer constitutive	muscle	No amyloid formation
CL3115	unc-54/A β Met 35 Cys constitutive	muscle	No amyloid formation
CL4176	myo-3/A β 1-42	Inducible muscle	Rapid paralysis
CL2241	snb-1/A β 1-42	Inducible neuronal	Wt movement
CL2355	snb-1/A β 1-42	Inducible neuronal A β 1-42	Reduced chemotaxis
			Hypersensitive to 5-HT

蛋白质氧化的参与。用神经细胞特异性启动子控制A β 表达的转基因*C.elegans*虽然有细胞内A β 的沉积,但没有可观察到的总体的运动方面的表型。理论上在神经细胞过表达毒性A β 的模型更接近AD。Luo等^[28]在*C.elegans*模型中的研究证明了寡聚A β 比聚集的A β 在AD的发病上更具危险性。表2是目前在*C.elegans*建立的A β 模型^[29,30]。

2.2 tau 模型

AD的一个重要的病理特征是神经纤维缠结,这主要是由于TAU表达增多和异常磷酸化引起的。其对AD病理过程发生有重要作用,常被用于临床AD的检测。

Kraemer等^[31]在*C.elegans*建立了在神经细胞特异性过表达人野生型和FTDP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,定量分析表明突变tau过表达*C.elegans*表型更显著,tau的过表达可观察到神经变性和磷酸化形式的TAU沉积。在Brandta等^[32]的研究中也见到了转野生型tau的*C.elegans*出现高度磷酸化和UNC的表型。Kraemer等^[33]用电子显微镜观察到在表达V337M突变体TAU的转基因*C.elegans*中,有随着年龄增长的不能溶解的TAU的聚集。他们利用上述模型在全基因组范围内用RNAi技术筛选到75个可以增强突变表型的基因。Miyasaka等^[34]在*C.elegans*中建立了在触觉神经细胞特异性过表达人的野生型和突变型tau的转基因模型,发现过表达野生型TAU的*C.elegans*有轻微的触觉反应性下降,而过表达突变型TAU的*C.elegans*则表现明显的触觉反应迟钝,研究发现在触觉神经元胞体和神经突起有TAU的沉积。Kraemer等^[35]还利用正向遗传学筛选的方法,发现新基因*sut-1*的突变可以减弱突变型TAU过表达所引起的神经变性、TAU沉积和UNC的表型,暗示SUT-1可能参与突变型TAU细胞毒性的调节。在Brandta等^[32]所研究的

PHP (pseudohyperphosphorylated)TAU模拟AD的*C.elegans*模型中发现,PHP TAU引起了运动神经的缺陷,主要是由于影响轴突的生长和延伸产生的,这个研究结果暗示TAU可能与神经可塑性有关。

3 在AD治疗上的研究

银杏叶提取物在美国的中药销售中居于顶尖水平^[36],EGb761便是其中的一种。EGb761主要用于老年血管性痴呆、记忆力减退的治疗。大量证据显示EGb761对神经具有保护作用,但是其具体的作用机制却知之甚少。目前在*C.elegans*上的研究主要集中在EGb761上。Luo等^[37]实验室致力于EGb761对AD的治疗是否有影响及影响机制的研究上,他们应用*C.elegans*转基因A β 模型,在体证明了EGb761具有抑制A β 聚集和活性氧生成的作用,减少了细胞内的自由基。*hsp16-2*表达水平也降低了。EGb761使野生型*C.elegans*平均寿命增长8%,纯化EGb761的组成成分类黄酮桉柳素(flavonoid tamarixetin)能使该*C.elegans*的寿命延长25%,抗氧化能力(acute oxidative)和热应激(thermal stress)能力也各增加25%和33%^[38]。早衰的*mev-1*突变体*C.elegans*喂食了EGb761后,抗氧化能力和热应激能力各提高33%和11%^[38]。从以上的研究中可以看出,EGb761减轻A β 对*C.elegans*的毒性,增强了*C.elegans*的抗氧化系统。从他们的研究中确信了EGb761具有潜在的治疗和预防AD作用。在A β 表达的转基因*C.elegans*中*hsp-16*的表达是上调的^[25],将该*C.elegans*模型的*hap-16*基因用GFP标记后,喂食EGb761,在体观察到*hsp-16*在生物体内的表达受到了明显抑制^[39]。Luo等^[28]研究表明,EGb761能够延缓转基因*C.elegans* CL2006运动能力的下降,推迟麻痹的表型,降低A β 的聚集,它的作用并不是单纯的影响A β 聚集,而是提供了更多的保护活动。

在*C.elegans*中也进行了氯喹羟嗪(Clioquinol)对

减缓衰老的作用机制的研究, 主要是降低线粒体酶 CLK-1(COQ7)的活性, 在小鼠中也做了同类实验^[40]。

4 小结与展望

C.elegans 常温下的寿命只有 2~3 周, 以细菌为食, 便于遗传学研究, 但它没有呼吸系统, 只有简单的循环系统, 所以在疾病机制的研究上受到一定限制。目前 AD 在 *C.elegans* 上的研究主要集中在淀粉斑毒性、A β 序列中关键的氨基酸、药物机制等的研究上。*C.elegans* 虽然属于低等的无脊椎动物, 但是它在生命科学领域的贡献是有目共睹的, 它成就了 5 位诺贝尔奖得主, 并宣称 *C.elegans* 开启了人类疾病机制之门, 所以这种模式生物在神经退行性疾病的研究上有着极其广阔的应用前景, 我们拭目以待。

感谢同济大学生命科学与技术学院费俭教授在文章写作中给予的指导

参考文献 (References)

- Loncarević N, Mehmedika-Sulić E, Alajbegović A, Kucukalić A. The neurologist role in diagnostics and therapy of the Alzheimer's disease. *Med Arh* 2005; 59(2): 106-9.
- Mattson MP. Pathways towards and away from Alzheimer's disease. *Nature* 2004; 430(7000): 631-9.
- Hardy J, Selkoe DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science* 2002; 297(5580): 353-6.
- Leung MC, Williams PL, Benedetto A, Au C, Helmcke KJ, Aschner M, *et al.* *Caenorhabditis elegans*: an emerging model in biomedical and environmental toxicology. *Toxicol Sci* 2008; 106(1): 5-28.
- Coulson EJ, Paliga K, Beyreuther K, Masters CL. What the evolution of the amyloid protein precursor supergene family tells us about its function. *Neurochem Int* 2000; 36(3): 175-84.
- Hornsten A, Lieberthal J, Fadia S, Malins R, Ha L, Xu X, *et al.* APL-1, a *Caenorhabditis elegans* protein related to the human beta-amyloid precursor protein, is essential for viability. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104(6): 1971-6.
- Niwa R, Zhou F, Li C, Slack FJ. The expression of the Alzheimer's amyloid precursor protein-like gene is regulated by developmental timing microRNAs and their targets in *Caenorhabditis elegans*. *Dev Biol* 2008; 315(2): 418-25.
- Levitan D, Greenwald I. Facilitation of lin-12-mediated signaling by sel-12, a *Caenorhabditis elegans* S182 Alzheimer's disease gene. *Nature* 1995; 377(6547): 351-4.
- Li X, Greenwald I. HOP-1, a *Caenorhabditis elegans* presenilin, appears to be functionally redundant with SEL-12 presenilin and to facilitate LIN-12 and GLP-1 signaling. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94(22): 12204-9.
- Arduengo PM, Appleberry OK, Chuang P, L'Hernault SW. The presenilin protein family member SPE-4 localizes to an ER/Golgi derived organelle and is required for proper cytoplasmic partitioning during *Caenorhabditis elegans* spermatogenesis. *J Cell Sci* 1998; 111(24): 3645-54.
- Levitan D, Doyle TG, Brousseau D, Lee MK, Thinakaran G, Slunt HH, *et al.* Assessment of normal and mutant human presenilin function in *Caenorhabditis elegans*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93(25): 14940-4.
- Lakowski B, Eimer S, Göbel C, Böttcher A, Wagler B, Baumeister R. Two suppressors of sel-12 encode C2H2 zinc-finger proteins that regulate presenilin transcription in *Caenorhabditis elegans*. *Development* 2003; 130(10): 2117-28.
- Lakowski B, Roelens I, Jacob S. CoREST-Like complexes regulate chromatin modification and neuronal gene expression. *J Mol Neurosci* 2006; 29(3): 227-39.
- Goedert M, Baur CP, Ahringer J, Jakes R, Hasegawa M, Spillantini MG, *et al.* PTL-1, a microtubule-associated protein with tau-like repeats from the nematode *Caenorhabditis elegans*. *J Cell Sci* 1996; 109(11): 2661-72.
- McDermott JB, Aamodt S, Aamodt E. pti-1, a *Caenorhabditis elegans* gene whose products are homologous to the tau microtubule-associated proteins. *Biochemistry* 1996; 35(29): 9415-23.
- Harada A, Oguchi K, Okabe S, Kuno J, Terada S, Ohshima T, *et al.* Altered microtubule organization in small-calibre axons of mice lacking tau protein. *Nature* 1994; 369(6480): 488-91.
- Bowen DM, Smith CB, White P, Davison AN. Neurotransmitter-related enzymes and indices of hypoxia in senile dementia and other abiotrophies. *Brain* 1976; 99(3): 459-96.
- Ye HY, Ye BP, Wang DY. Molecular control of memory in nematode *Caenorhabditis elegans*. *Neurosci Bull* 2008; 24(1): 49-55.
- Kuhara A, Okumura M, Kimata T, Tanizawa Y, Takano R, Kimura KD, *et al.* Temperature sensing by an olfactory neuron in a circuit controlling behavior of *C.elegans*. *Science* 2008; 320(5877): 803-7.
- Kuhara A, Mori I. Molecular physiology of the neural circuit for calcineurin dependent associative learning in *Caenorhabditis elegans*. *J Neurosci* 2006; 26(37): 9355-64.
- Gomez M, De Castro E, Guarín E, Sasakura H, Kuhara A, Mori I, *et al.* Ca²⁺ signaling via the neuronal calcium sensor-1 regulates associative learning and memory in *C. elegans*. *Neuron* 2001; 30(1): 241-8.
- Wittenburg N, Eimer S, Lakowski B, Röhrig S, Rudolph C, Baumeister R. Presenilin is required for proper morphology and function of neurons in *C. elegans*. *Nature* 2000; 406(6793): 306-9.
- Walsh DM, Minogue AM, Sala Frigerio C, Fadeeva JV, Wasco W, Selkoe DJ. The APP family of proteins: similarities and differences. *Biochem Soc Trans* 2007; 35(Pt 2): 416-20.
- Link CD. Expression of human beta-amyloid peptide in transgenic *Caenorhabditis elegans*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92(20): 9368-72.
- Fay DS, Fluet A, Johnson CJ, Link CD. *In vivo* aggregation of beta-amyloid peptide variants. *J Neurochem* 1998; 71(4): 1616-25.
- Link CD, Taft A, Kapulkin V, Duke K, Kim S, Fei Q, *et al.* Gene expression analysis in a transgenic *Caenorhabditis elegans* Alzheimer's disease model. *Neurobiol Aging* 2003; 24(3): 397-413.
- Boyd-Kimball D, Poon HF, Lynn BC, Cai J, Pierce WM Jr,

- Klein JB, *et al.* Proteomic identification of proteins specifically oxidized in *Caenorhabditis elegans* expressing human A β (1-42): implications for Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2006; 27(9): 1239-49.
- 28 Luo Y. Alzheimer's disease, the nematode *Caenorhabditis elegans*, and ginkgo biloba leaf extract. *Life Sci* 2006; 78(18): 2066-72.
- 29 Link CD. *C. elegans* models of age-associated neurodegenerative diseases: lessons from transgenic worm models of Alzheimer's disease. *Exp Gerontol* 2006; 41(10): 1007-13.
- 30 Wu Y, Wu Z, Butko P, Christen Y, Lambert MP, Klein WL, *et al.* Amyloid-beta-induced pathological behaviors are suppressed by Ginkgo biloba extract EGb 761 and ginkgolides in transgenic *Caenorhabditis elegans*. *J Neurosci* 2006; 26(50): 13102-13.
- 31 Kraemer BC, Zhang B, Leverenz JB, Thomas JH, Trojanowski JQ, Schellenberg GD. Neurodegeneration and defective neurotransmission in a *Caenorhabditis elegans* model of tauopathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100(17): 9980-5.
- 32 Brandt R, Gergou A, Wacker I, Fath T, Hutter H. A *Caenorhabditis elegans* model of tau hyperphosphorylation: induction of developmental defects by transgenic overexpression of Alzheimer's disease-like modified tau. *Neurobiol Aging* 2009; 30(1): 22-33.
- 33 Kraemer BC, Burgess JK, Chen JH, Thomas JH, Schellenberg GD. Molecular pathways that influence human tau-induced pathology in *Caenorhabditis elegans*. *Hum Mol Genet* 2006; 15(9): 1483-96.
- 34 Miyasaka T, Ding Z, Gengyo-Ando K, Oue M, Yamaguchi H, Mitani S, *et al.* Progressive neurodegeneration in *C. elegans* model of tauopathy. *Neurobiol Dis* 2005; 20(2): 372-83.
- 35 Kraemer BC, Schellenberg GD. SUT-1 enables tau-induced neurotoxicity in *C. elegans*. *Hum Mol Genet* 2007; 16(16): 1959-71.
- 36 Ernst E. The risk-benefit profile of commonly used herbal therapies: Ginkgo, St. John's Wort, Ginseng, Echinacea, Saw Palmetto, and Kava. *Ann Intern Med* 2002; 136(1): 42-53.
- 37 Smith JV, Luo Y. elevation of oxidative free radicals in Alzheimer's disease models can be attenuated by Ginkgo biloba extract EGb 761. *J Alzheimers Dis* 2003; 5(4): 287-300.
- 38 Wu Z, Smith JV, Paramasivam V, Butko P, Khan I, Cypser JR *et al.* Ginkgo biloba extract EGb 761 increases stress resistance and extends life span of *Caenorhabditis elegans*. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 2002; 48(6): 725-31.
- 39 Strayer A, Wu Z, Christen Y, Link CD, Luo Y. Expression of the small heat-shock protein Hsp16-2 in *Caenorhabditis elegans* is suppressed by Ginkgo biloba extract EGb 761. *FASEB J* 2003; 17(15): 2305-7.
- 40 Wang Y, Branicky R, Stepanyan Z, Carroll M, Guimond MP, Hihi A, *et al.* The anti-neurodegeneration drug clioquinol inhibits the aging-associated protein CLK-1. *J Biol Chem* 2009; 284(1): 314-23.

The Applications of *Caenorhabditis elegans* in Alzheimer Diseases Research

Ping Yang*

(School of Life Sciences and Technology, Tongji University, Shanghai 200092, China)

Abstract *Caenorhabditis elegans* (*C. elegans*) is an important model organism for biology and medicine research because it is simple, easy to deal with and many human disease related genes could be found in it. The structure of the nervous system in *C. elegans* is very simple, whereas its neuronal cell types and corresponding neurotransmitters resemble that in mammals. Thus *C. elegans* is one of the good kinds of models *in vivo* for the research of neurodegenerative disease including Alzheimer disease. This article reviewed the progress of the applications of *C. elegans* as a model in Alzheimer diseases research.

Key words *Caenorhabditis elegans*; Alzheimer diseases; memory; transgenic animal models

Received: April 7, 2009¹ Accepted: December 21, 2009

This work was supported by the National High Technology Research and Development Program of China (863 Program) (No. 2008AA02Z126) and the National Natural Science Foundation of China (No.30670438)

*Corresponding author. Tel: 86-21-65985591, Fax: 86-21-65982429, E-mail: 405p_yang@tongji.edu.cn