

DOI: 10.13376/j.cbls/2015152

文章编号: 1004-0374(2015)09-1103-11

· 评述与综述 ·

秀丽线虫感觉功能研究进展

王 薇, 吴政星*

(华中科技大学生命科学与技术学院生物物理与生物化学教育部重点实验室, 武汉 430074)

摘 要: 秀丽线虫神经系统规模小、结构简单, 功能却很完备。线虫能够感受多种环境信号, 产生相应的行为反应, 使其运动到适宜的环境中。线虫的感觉及调控机制一直是神经生物学家的研究热点。综述了线虫机械感受、化学感受、温度感受、光感受、伤害性感受、氧气和二氧化碳感受以及湿度感受的最新研究进展, 为线虫感觉研究提供新的参考, 也为高等动物感觉研究提供有利借鉴。

关键词: 线虫; 机械感受; 化学感受; 温度感受; 光感受; 伤害性感受; 氧气和二氧化碳感受; 湿度感受
中图分类号: Q42; Q957; Q959.174 文献标志码: A

Research progress of sensory functions and mechanisms in *Caenorhabditis elegans*

WANG Wei, WU Zheng-Xing*

(Key Laboratory of Molecular Biophysics of the Ministry of Education, College of Life Science and Technology, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430074, China)

Abstract: The nervous system of the nematode *Caenorhabditis elegans* is well functional despite its smallness in size and simplicity in structure. The ability of perception of environmental cues makes *C. elegans* explore its environment and move to favorable surroundings. The sensory functions and mechanisms in *C. elegans* are always being the research focuses of neuroscientists. In this review, the recent progress of sensory study in *C. elegans* is summarized, including mechanosensation, chemosensation, thermosensation, light sensation, nociception, oxygen and dioxide sensation, and hygrosensation. This may provide insights on the sensory study into both *C. elegans* and higher animals.

Key words: *C. elegans*; mechanosensation; chemosensation; thermosensation; light sensation; nociception; oxygen and dioxide sensation; hygrosensation

高等动物的神经系统具有极其复杂的结构, 这对神经系统的功能研究带来了巨大的困难。尽管近年来科学家在小鼠和果蝇等模式生物的神经功能研究中取得了一系列进展, 神经元如何感知外界环境以及调节行为的具体机制仍然不是十分清楚。秀丽线虫是一种个体结构简单的模式生物, 具有易于饲养、生长周期短、遗传操作简单、基因背景及细胞谱系清楚等优点, 因此, 广泛应用于各个生物学领域的研究。线虫的神经系统虽然相对简单, 但却对机械感觉、化学物质、温度等外界刺激具有灵敏的感知及反应能力, 其神经系统的活动与高等动物具有高度相似性, 因此, 成为神经系统结构和功能研究的重

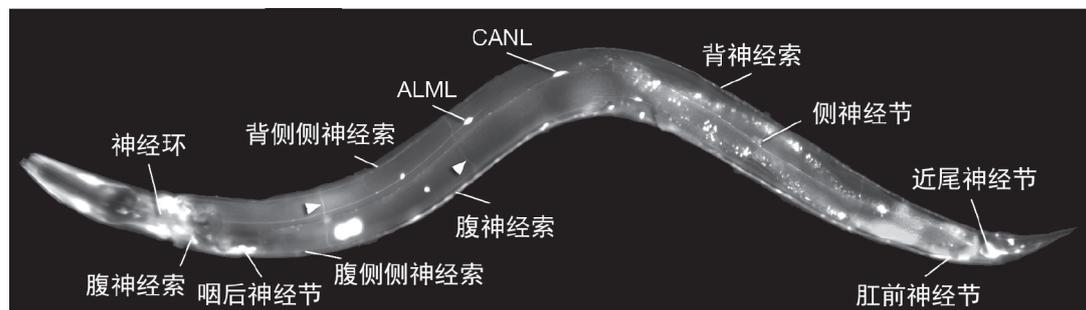
要工具。对线虫的神经调控和行为学的深入研究, 有助于我们了解高等生物更为复杂的神经功能。

雌雄同体线虫的神经系统由 302 个神经元构成, 它们按照特定的结构组成不同的头部和尾部神经节以及腹部神经索 (图 1)。尽管线虫的神经元结构简单, 但是它们相互连接形成一个复杂且精细的信息处理网络^[1-2]。线虫的神经元的分类是通过其解剖学特征来定义的, 基于电子显微镜的连续切片

收稿日期: 2015-05-19; 修回日期: 2015-06-25

基金项目: 国家自然科学基金项目(1103514)

*通信作者: E-mail: ibbwuzx@mail.hust.edu.cn



表达泛神经元报告基因 $unc-119::GFP$ 的转基因线虫, 左侧视图。神经元最集中的区域位于神经环附近的头部神经节, 包括咽后神经节和腹侧神经节, 其次为尾部神经节(图中为近尾神经节和肛前神经节左侧视图), 还有一些零散的神经元, 包括ALM、CAN神经元及其他少量神经元(侧神经节)沿身体侧边分布。纵向神经束沿身体腹侧、亚腹侧、体侧、亚背侧、背侧分布, 将神经元胞体与主要神经纤维网相连。神经环前方有些感觉器的神经延伸至鼻尖处。腹神经索运动神经元沿腹神经索零散分布, 并通过神经接索将突起延伸至背神经索(如图中三角所示)。

图1 线虫神经系统^[2]

图像, 可以将线虫神经元分为 118 类, 每一类神经元都有不同的位置、形态以及连接方式^[1,3]。线虫神经系统的连接包括约 600 个间隙连接、5 000 个化学突触连接以及 2 000 个神经肌肉接头。

线虫的神经元按照在神经回路中的功能可以分为 4 类: 感觉神经元、中间神经元、运动神经元以及多模式神经元。感觉神经元具有明显的感受器特征; 中间神经元接收输入的突触信息, 并能够将信号整合输出至其他神经元; 运动神经元与肌肉细胞形成突触联系并能支配特定的肌肉细胞; 多模式神经元是一类具有多种功能模式的神经元^[4-5]。

线虫能够感知外界环境并产生趋利避害的行为。它们能够感知的环境信号, 包括机械感觉、温度、水溶性及挥发性化学物质、有毒物质、渗透压、氧气、pH 值以及光线等, 这些信号是由 24 个感受器官以及一些独立的感觉神经元感受的^[6-7]。感受器神经元主要分为两类: 一类通过神经胶质细胞产生的开口将纤毛末端暴露于外界环境中, 一般负责感受化学物质; 另一类则没有明显的开口结构, 主要与机械感受相关^[1,6]。非感受器神经元也能执行一些感觉功能, 如氧气和机械感受。通过这些神经元的作用, 线虫能够感知外界环境的变化, 并通过改变其运动和方式找到合适的生存环境。

1 机械感受

野生的线虫生活在土壤中, 会持续地与土壤颗粒以及其他生物接触, 因此, 它们能够通过机械感觉神经元来调节其运动、觅食、产卵、咽部收缩抽动、排便和交配等行为。雌雄同体线虫有 30 个神经元

可能参与机械感受, 能够感受到的机械刺激包括身体轻触、鼻尖轻触、身体重击以及培养基震动, 此外, 还包括物体的质地、颗粒性质以及线虫的本体感受等。线虫的机械感受器和本体感受器根据其细胞骨架特征可以分为 3 类: (1) 有纤毛结构的感受器; (2) 包含微管蛋白原丝的触觉感受神经元(又称为 MT 细胞); (3) 突起包含未分化的细胞骨架以及非突触结构分支的神经元^[8-11]。

机械感受神经元是通过机械门控的离子通道产生电流来感受力的作用, 这些电信号再通过电突触或者化学突触传递给其他神经元。在秀丽线虫中, 目前已经得到鉴定的机械门控的离子通道分属两个蛋白亚家族: TRP 通道是由 6 个跨膜的 α 螺旋亚基组成的非选择性阳离子通道; 异源三聚体 DEG/ENaC 通道能够选择性通过钠离子以及钙离子^[12-14]。到目前为止, 经研究发现线虫的基因组可能包含 23 个 TRP 通道以及 28 个 DEG/ENaC 通道基因^[15]。

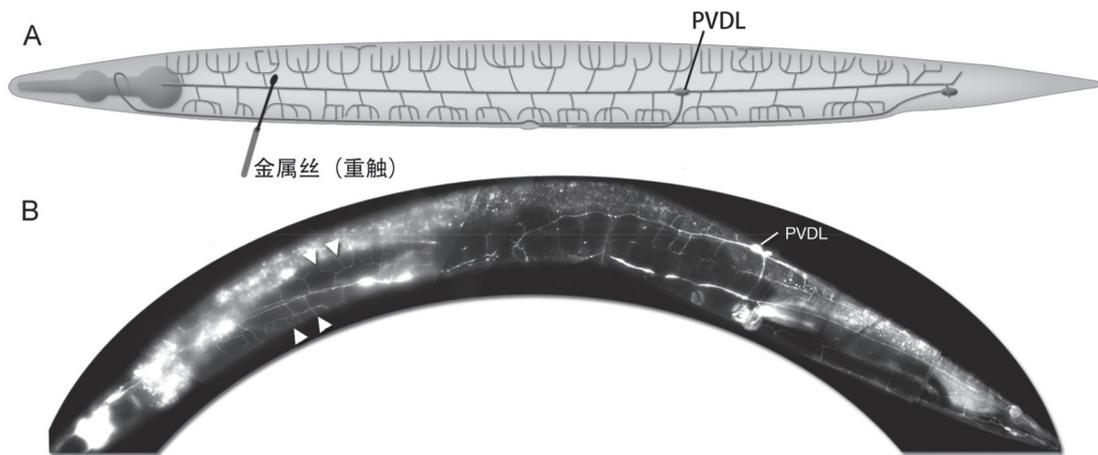
线虫感受机械刺激的机制比较复杂, 不同的刺激方式由不同的神经通路介导。用柔软的毛发对线虫身体的轻触刺激由 6 个感觉神经元感受, 其运动响应涉及到另外 6 个中间神经元和 69 个运动神经元^[10,16]。机械感受神经元由树突接收触觉刺激, 然后由轴突将信号传递至下游神经元。刺激线虫身体后半部分会使它们加速向前运动, 反之刺激其身体前半部分, 它们会产生后退运动, 这是由机械感觉神经元在身体的分布位置所决定的。ALM(前部外侧 MT 细胞)和 AVM(前部腹侧 MT 细胞)能够响应身体前部的机械刺激, 而 PLM(后部外侧 MT 细胞)和 PVM(后部腹侧 MT 细胞)则负责身体后部机械

刺激。触觉感受神经元突起的长度大约为 400~500 μm , 其内部充满相互交联成束的直径约为 30 nm、长度 10~20 μm 的微管蛋白原丝 (15-protofilament), 这些原丝随着线虫的发育而增加^[17-18]。微管蛋白二聚体 MEC-12 (α -tubulin) 以及 MEC-7 (β -tubulin) 共同组装形成这些原丝结构^[19]。

触觉感受神经元也能感受到敲击培养基造成的震动, 这种机械刺激是全身性的。培养基震动会造成线虫反向运动或者后退, 这说明其身体前部的机械感觉通路可能在全身性震动感受中起到主要的作用。L4 到成虫时期的线虫这种后退行为尤其明显,

可能是由于这个时期 AVM 在发育的过程中通过与 AVB 中间神经元形成的抑制性连接偶联到前部感觉神经通路^[20-22]。

线虫在缺失所有轻触感觉神经元的条件下, 仍然能够感受到身体的重触刺激^[20], 如使用铂丝按压线虫的身体。烧除 PVD 神经元可以消除这种行为, 说明 PVD 是重触感受的重要神经元, PVD 的突触后连接神经元为中间神经元 AVA 和 PVC^[23]。PVD 神经元沿着线虫体壁有丰富的突起分支, 从颈部到尾部, 覆盖了整个背部和腹部区域 (图 2)^[24]。最近的研究发现, ALM 也能参与重触感受^[25]。



(A)介导身体重触(PVD)和尾部重触(PVC)的神经元, 侧视图。(B)成虫PVD神经元腹侧侧视图, PVD神经元多处具呈短分支结构(箭头)。

图2 感受重触的感觉神经元^[2]

鼻尖的重触会导致线虫产生剧烈的后退反应, 这一过程主要依赖 3 类具有纤毛末端结构的神经元: FLP、ASH 和 OLQ^[26]。FLP 神经元与 PVD 神经元有相似且互补的分支结构, 并能与 ASH 神经元共同作用感受头部的重触刺激^[27-28], OLQ 可以增强机械性感受。鼻尖轻触会使线虫头部回缩并产生短暂的后退, 其头部的侧向摆动也会受到抑制, 这种行为主要是由 OLQ 和 IL1 介导的^[29]。IL1 和 OLQ 神经元通过突触连接到头部神经环运动神经元, 同时, IL1 也直接通过突触连接到头部肌肉。FLP 神经元也能感受鼻尖轻触并产生一个躲避反应, OLQ 和 CEP 能够促进这一反应, 并且 RIH 中间神经元能够整合这一感觉信号^[28]。

线虫能够感受到其所在的环境的质地, 这是由多巴胺能神经元 CEP、ADE 和 PDE 介导的^[30]。作

为嗅觉的补充, 区分不同质地的界面能够帮助线虫更快地找到环境中的食物。

线虫还能够感知自身的拉伸或者收缩, 一些没有突触、没有分支、形态上没有特化的神经元可能参与其本体感受刺激, 包括 A 型和 B 型运动神经元、PHC、一些咽部神经元以及雄虫尾部神经元^[31-32]。其中一些神经元可以感受线虫运动时身体的弯曲度, 并为肌肉的交替收缩提供反馈^[33]。DVA 神经元被证实具有本体感受的属性, 其对拉伸的敏感度是由 *trp-4* 膜通道传导的^[34]。烧除 PVD 神经元会导致线虫身体弯曲障碍, 因此, PVD 可能也参与本体感受^[27]。

2 化学感受

线虫对化学物质十分敏感, 能够探测和感受多种化学物质。在土壤中, 线虫通常生活在空气与水

的界面。由于在生存环境中,线虫同时接触液体化学物质和气体化学物质,使线虫具有既能够探测可溶性化学物质(化学和味觉感受),又能探测挥发性化学物质(气味和嗅觉感受)的特性。对水溶性化学物质,线虫的感受浓度精度能达到微摩尔数量级^[35];对气体分子,线虫的感受浓度精度能到达埃摩尔数量级^[36]。挥发性的分子通过扩散在空气中快速传播,而水溶性分子在土壤中扩散相对缓慢。因此,在线虫觅食过程中,水溶性化学物质主要在短距离范围起趋化作用,挥发性化学物质可在长距离范围起趋化作用。

趋化行为学实验,主要考察线虫能否在具有某种化学物质浓度梯度环境中沿浓度梯度运动。经筛选,已鉴定出线虫能够辨识的化学物质,包括盐、氨基酸、环核苷酸、维生素等水溶性化学分子,以及醇类、醛类、酮类、酯类、吡嗪类、噻唑类、芳香族等挥发性有机分子^[6,37]。

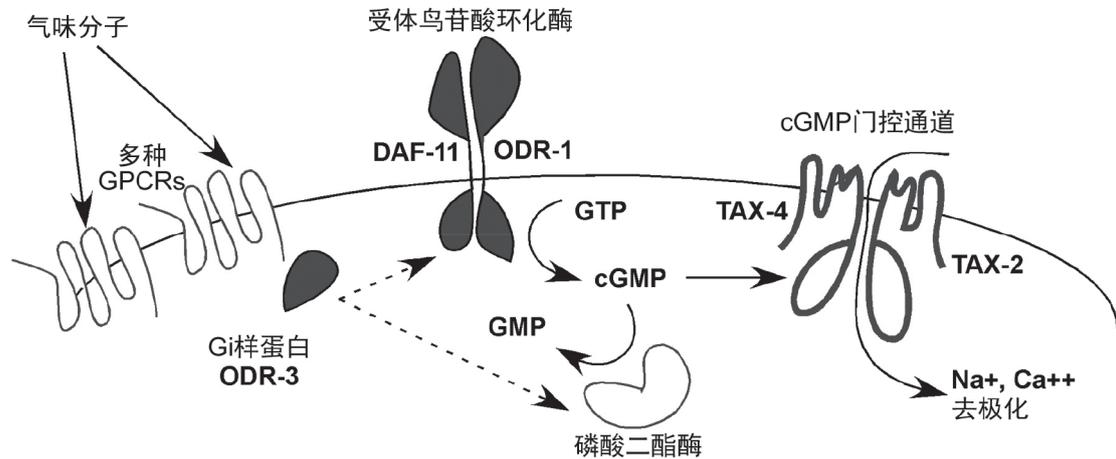
具有化学感受功能的神经元共14种(32个),呈左右对称结构,分别来自头感器(11对)、尾感器(2对)和内唇感觉器(6个)。这些化学感觉神经元(除AWA、AWB、AWC三对神经元外)通过感觉器的开口结构,直接将感觉纤毛暴露到外界环境中^[6]。头感器神经元ASE、ADF、ASG、ASI、ASK、ASJ主要感受水溶性吸引物质^[38-39];ASH神经元是主要的伤害性感觉神经元,能够感受多种排斥性化学物质(也包括挥发性化学物质),并且在这些刺激性感受中,ASH神经元还需要其他神经元ADL、ASE、ASK的辅助作用^[40-41]。头感器中另外3对神经元AWA、AWB、AWC,纤毛呈翼型嵌入鞘细胞,并不与外界直接相通^[42],起嗅觉感觉作用^[43]。两对尾感器神经元PHA、PHB在化学排斥行为中起调控作用^[41]。内唇感觉神经元IL2也被认为具有化学感觉作用^[44]。激光烧除实验证明,ASE神经元在感受吸引性水溶性化学物质中起主导作用^[38],ADF、ASG、ASI、ASK、ASJ神经元起辅助作用^[38-39]。ASE是一对在解剖结构上左右对称的神经元,但是ASEL和ASER却表达不同的化学受体基因,具有截然不同的功能^[45-47]。线虫基因组编码24个受体型鸟苷酸环化酶,大部分受体型鸟苷酸环化酶表达在不同类型感觉神经元中,调控不同的感觉行为^[48-51]。ASE神经元中表达11个受体鸟苷酸环化酶(以*gcy*命名),其中9个在ASEL和ASER中呈非对称表达:*gcy-6*、*gcy-7*、*gcy-14*、*gcy-20*在ASEL中表达;*gcy-1*、*gcy-3*、*gcy-4*、*gcy-5*、*gcy-22*在ASER中表

达^[52-53]。这些鸟苷酸环化酶在ASE神经元中作为离子受体起作用^[45,54],因此,赋予ASEL和ASER不同的感觉功能。在ASEL中,*gcy-6*负责Mg²⁺感受,*gcy-14*是Na⁺和Li⁺感受所必需的;在ASER中,*gcy-4*负责Br⁻和I⁻感受,*gcy-1*是K⁺感受所必需的^[45]。

在水溶性吸引剂浓度呈梯度分布的环境中,线虫采用“偏好性随机运动”和“急转”策略,最终到达吸引剂浓度最高处^[55-56]。这些策略基于线虫对吸引剂浓度的短时程记忆,通过比较浓度变化是升高还是降低,决定是保持运动方向或是调整运动方向。钙成像实验表明,盐离子浓度升高时,ASEL兴奋,抑制转向并促进向前运动;盐离子浓度下降时,ASER兴奋,使线虫转向频率增加^[46]。ASE神经元通过控制线虫的转向频率使线虫顺浓度梯度运动。在*tax-2*、*tax-4*、*egl-4*突变线虫中,ASE神经元钙信号消失^[46],且离子趋化性行为异常^[57-58],共同说明cGMP信号通路可能在ASE神经元中起信号转导作用。

在线虫嗅觉感受中,AWC和AWA神经元介导吸引性气味感受^[59];AWB神经元负责感受厌恶性气味,在长时程躲避行为中起重要作用^[60]。与ASE神经元类似,AWC的两个神经元的功能也有差异。化学感觉受体基因*str-2*随机表达在AWC左右侧神经元中,根据是否表达*str-2*基因,可以将AWC两侧神经元分为AWC^{ON}和AWC^{OFF},AWC^{OFF}中表达另一化学感觉受体基因*srsx-3*^[43,61-62]。AWC^{ON}感受丁酮,AWC^{OFF}感受戊二醇,AWC^{ON}和AWC^{OFF}均能感受苯甲醛和异戊醇。AWA神经元能够感受多种吸引性气味^[59]。正向遗传学筛选发现,吸引性气味双乙酰的受体为ODR-10,*odr-10*基因仅在AWA神经元表达,是一种G蛋白耦联受体(GPCR)^[63]。若将*odr-10*基因表达在AWB和AWC神经元中,也能赋予这两种神经元双乙酰敏感性。有意思的是,当*odr-10*表达在AWB神经元时,原本对线虫具有吸引作用的双乙酰变成了排斥剂^[60]; *odr-10*表达在AWC神经元时,双乙酰维持吸引作用^[43]。

化学感觉信号转导通常依赖于GPCR信号通路、cGMP信号通路以及TRPV通道^[6]。线虫基因组编码1000多种GPCR,据推测其中具有化学感受功能的受体可能超过500种^[6,64-67]。在GPCR信号通路中,G蛋白的下游可能是TAX-2/TAX-4组成的cGMP门控的离子通道(图3),或者是OSM-9/OCR-2组成的TRPV通道^[6,68]。除GPCR外,鸟苷酸环化酶和TRPV通道也能直接作为受体起作用^[6,52,69]。



可能的模型为: GPCR感受气体分子后, 激活Gi样蛋白ODR-3, 通过活化受体鸟苷酸环化酶ODR-1和DAF-11, 产生大量cGMP, 打开由TAX-4和TAX-2组成的cGMP门控通道, 使细胞去极化。同时, ODR-3还能调节磷酸二酯酶的活性, 使cGMP转化为GMP, 以调节胞内cGMP水平。

图3 AWC神经元探测气味的信号转导通路^[6]

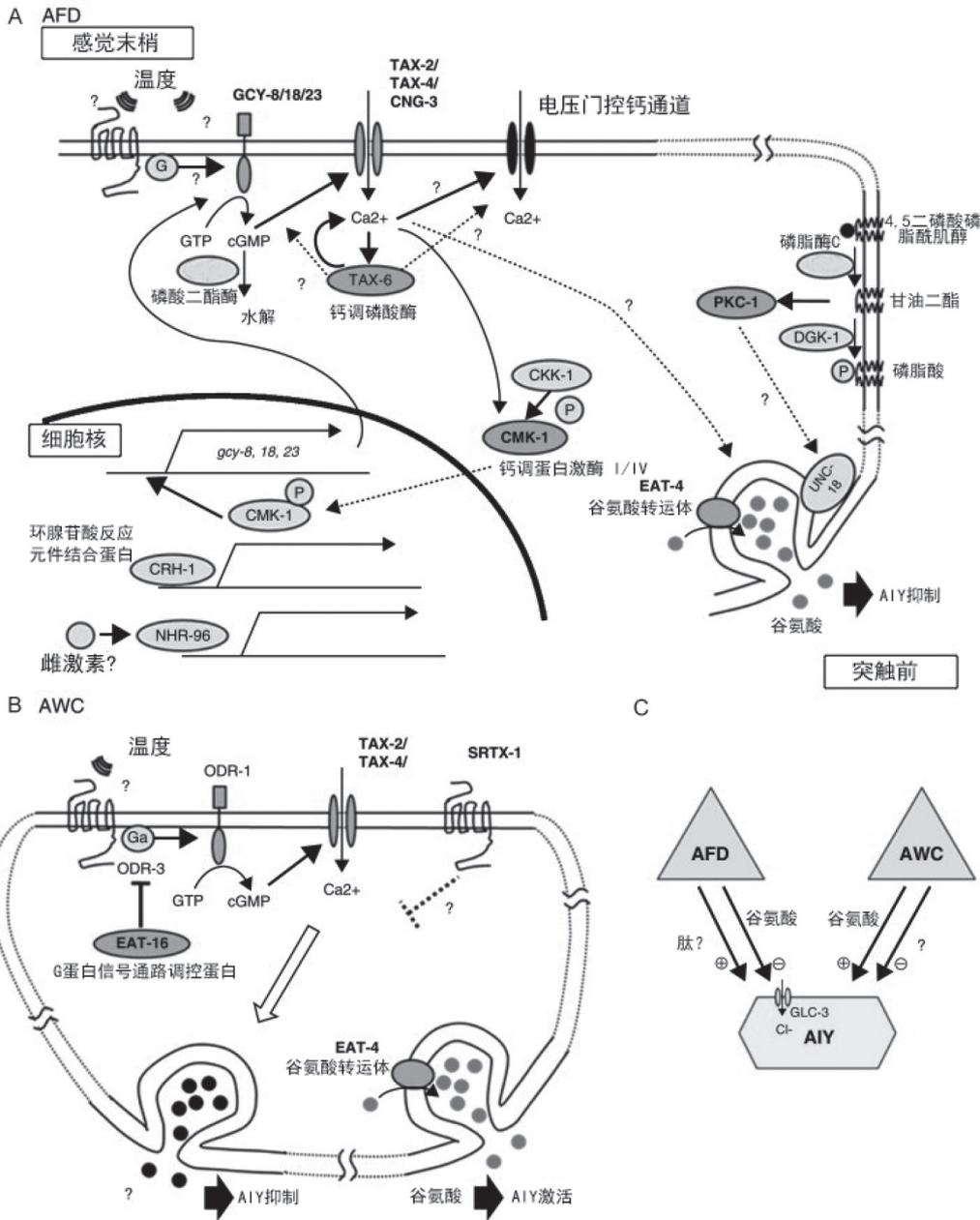
3 温度感受

线虫在 12~27 °C 范围内都可以生长和繁殖^[70], 线虫可以准确感知这一范围内的温度并且反应在其趋温行为上。将线虫在 15~25 °C 范围内的有食物的环境中培养, 当把它们转移到一个温度梯度的环境中时, 它们趋向于分布到其培养条件的温度环境。相反, 将线虫在一个温度中饥饿一段时间后放置到温度梯度中时, 它们则会避开饥饿时的温度^[37,70]。这种温度选择或者躲避行为具有可塑性, 可以通过与食物或者饥饿偶联培养来改变。通过趋温行为, 线虫可以避开不利的环境并且改变其在土壤的深度。线虫通过改变其转向的频率以及运动的距离迁移到其喜爱的温度区域, 一旦其到达喜好温度偏差 3 °C 范围内, 它们就可以通过不停的转动头部方向更加精确地找到最适温度 0.05 °C 的区域^[71-72]。

线虫一共有 3 种感受温度的神经元, 其中 AFD 起主要的温度感受作用, AWC 和 ASI 起辅助功能^[73-76]。AFD 神经元的树突末端具有复杂的刷状结构, 并且包埋于头感器鞘细胞中, AFD 神经元的缺失会导致温度感受障碍。AFD 神经元中与温度感受相关的分子包括: 钙调磷酸酶 TAX-6、3 个具有冗余功能的受体类型鸟苷酸环化酶 (GCY-8、GCY-18、GCY-23) 以及 cGMP 依赖的 TAX-2/TAX-4 阳离子通道。*tax-6* 突变的线虫喜好温度高的环境, 而 *acy-23;gcy-8;gcy-18* 三突变的线虫则表现为好冷或者无明显趋温性。在 AWC 神经元中, G 蛋白信号

通路以及 cGMP 依赖的 TAX-4 阳离子通道与温度感受相关。在目前的温度感受模型中, 下游的中间神经元 AIY 的信号是由感觉神经元 AFD 和 AWC 输入的, 并且感觉信号通过 EAT-4/VGLUT 依赖的谷氨酸能神经递质传导。AFD 输入的谷氨酸能信号通过激活谷氨酸门控的氯离子通道来抑制 AIY 神经元的兴奋, 促使线虫向低温的方向运动。反之, 从 AWC 输入的谷氨酸能信号激活 AIY 使线虫向高温方向运动^[74-75,77]。AIY 神经元缺失导致线虫喜好比培养温度更冷的环境, 而当烧除 AIY 的下游神经元 AIZ 时, 线虫则产生嗜热表型^[37](图 4)。

线虫同样能够对极冷或者极热的伤害性刺激作出反应, 如当将线虫暴露于 30 °C 会导致它们在几个小时之内停止产卵, 在回到正常温度之后则恢复产卵行为^[78-79]。线虫遇到极热刺激时会产生躲避反应^[80]。线虫身体中部的 PVD 神经元能够响应极冷刺激, 而头部的 AFD 和 FLP 以及尾部的 PHC 则响应极热刺激 (-35~38 °C)^[25]。线虫感受极热伤害性刺激的神经通路不同于普通的温度感受通路, 是由谷氨酸以及编码神经肽的基因 *flp-1* 调节的。线虫不同的神经元中, 有两个通道蛋白家族在伤害性温度刺激响应中起作用: TAX-2/TAX-4 环核苷酸门控通道 (CNG) 以及温度敏感的 TRP 通道 (TRPA、TRPM 以及 TRPV 离子通道家族)^[81]。当遇到极热刺激时, AFD 神经元中的 GCY-12 能够激活 cGMP 信号 (GCY-8/18/23 也能起到一定程度的激活作用), 进而激活 TAX-2 和 TAX-4 的功能; 在 FLP 和 PHC 神



(A) AFD 神经元中，温度刺激由感觉末梢的 GCY 或者其他未知受体直接感受，然后由被活化的 G 蛋白激活鸟苷酸环化酶 GCY-8、GCY-18 以及 GCY-23，使胞内 cGMP 浓度升高，打开 cGMP 门控通道 TAX-2/TAX-4/CNG-3，促使钙离子内流并最终导致 AFD 神经元去极化。此外，钙调磷酸酶 TAX-6 用于维持钙离子浓度；钙离子可以激活钙调蛋白激酶 CMK-1，继而促进 GCY 基因的转录；钙和 PKC-1 还可以调节胞吐作用。(B) AWC 神经元中，G 蛋白偶联受体 SRTX-1 可能会减慢温度感受的响应速度。G 蛋白 ODR-3 激活鸟苷酸环化酶 ODR-1，通过改变 cGMP 浓度调节 CNG 通道，G 蛋白 EAT-16 对 ODR-3 具有阻碍作用。(C) AFD 神经元通过释放谷氨酸，激活离子型谷氨酸受体 GLC-3 抑制 AIY 神经元的活性，产生嗜冷行为；而 AWC 神经元通过释放谷氨酸激活 AIY 神经元，产生嗜热行为。此外，AFD 神经元可能通过肽对 AIY 神经元产生兴奋性突触信号；AWC 神经元通过 G 蛋白信号通路对 AIY 神经元产生抑制性突触信号，SRTX-1 可使抑制性信号减弱。

图4 温度感受信号通路^[77]

神经元介导的伤害性温度刺激响应中，OCR-2 和 OSM-9 TRPV 通道形成的异源多聚体通道复合体能够在信号传输过程中起作用；PVD 对极冷刺激的响应则依赖于 TRPA-1 通道的功能^[25]。2014 年，

Ohta 等^[82] 研究发现，ASJ 神经元本身能够感受温度，同时也可以通过胰岛素的分泌介导温度向其他组织的传递，例如可以导致肠细胞膜脂质成分的改变。

线虫的一些非神经元细胞也能参与温度感受, 如体壁肌肉细胞以及肠细胞可以通过热休克转录因子 HSF-1 传递温度信号^[83]。HSF-1 能够调节雌激素的合成, 因此, 其可能是通过核激素受体 NHR-96 来调节温度信号向 AFD 神经元的传递^[83]。线虫在低温下存活时间更长^[84], 但是, 2013 年, Xiao 等^[85]研究发现, 低温不仅能够降低线虫的化学反应, 而且能够激活其肠细胞上的 TRPA-1 通道, 引起钙离子流入, 进而通过 PKC-2 调节 DAF-16/FOXO 信号通路而延长其寿命。

4 光感受

线虫生活在黑暗的土壤环境中并没有专门的光感受器官, 但却能够对光刺激产生躲避反应, 这可能是线虫能够躲避致命的阳光刺激并维持在土壤中生活的原因^[86-87]。线虫能够对蓝紫光以及高能量的紫外线产生强烈的躲避反应。短波长的光对线虫运动的影响主要是通过两个关键的信号分子, 环腺苷酸 (cAMP) 以及二酰基甘油 (DAG)。缺乏这两种分子的线虫在环境光下表现为运动麻痹, 对重击刺激无反应, 但是短波长的光刺激却能够使它们恢复到正常的运动水平^[87]。线虫介导光感受的神经元包括 ASJ、AWB、ASK、ADL 以及 ASH。光刺激通过激活 cGMP 敏感的 CNG 通道使神经元产生去极化电流, 这种转导方式与哺乳动物类似^[86]。进一步研

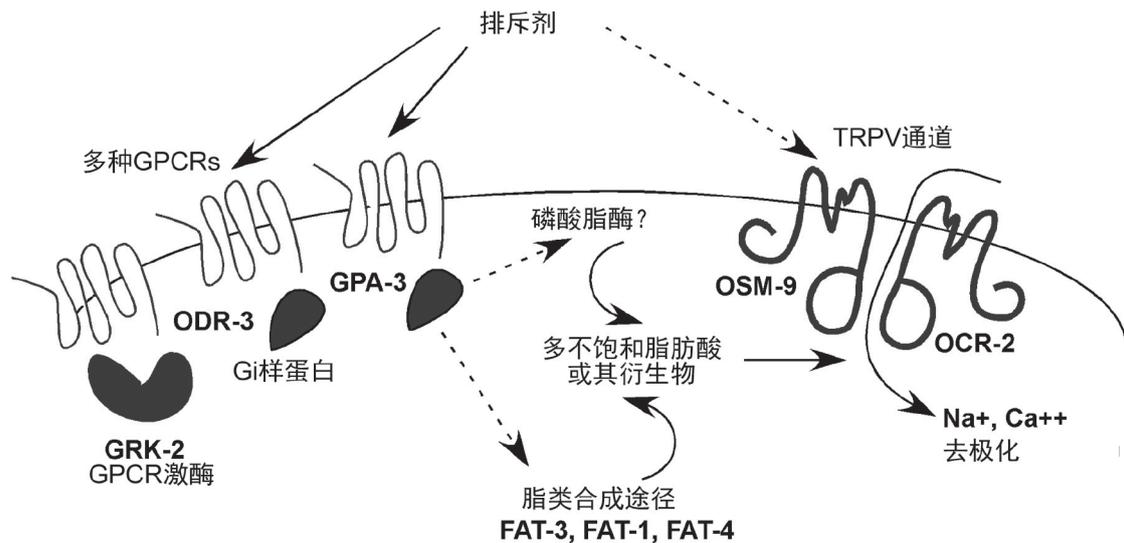
究表明, 光感受神经元 ASJ 通过一个 G 蛋白介导的过程传导光信号, 这一过程需要膜偶联的鸟苷酸环化酶 DAF-11。此外, 无脊椎动物味觉感受器家族的 LITE-1 通过 G 蛋白偶联的信号上调 cGMP 水平, 进而打开 CNG 通道, 最终激活光感受神经元^[87-88]。

5 伤害性感受

伤害性感受包括强烈的机械刺激、有毒化学物质、刺激性气味、重金属离子、高渗透压、酸性环境、极冷或极热环境以及短波长光刺激等^[89-90]。伤害性感受能使线虫躲避环境中有毒或者有害的刺激, 是保证其生存的基础。ASH 神经元是一种多能性伤害感受器, 其纤毛暴露于体外, 在受到机械刺激或伤害性化学刺激后, 可以产生不同强度和方式的谷氨酸释放, 促使下游中间神经元产生不同的行为效应^[91], 以此介导对伤害性刺激的快速躲避反应^[44,60,92]。ASH 神经元介导的行为都依赖于定位在感觉纤毛的 TRPV 通道蛋白 OSM-9 和 OCR-2^[68], TRPV 通道可被机械刺激、伤害性化学刺激、渗透压刺激激活, 但是其具体机理是直接激活还是作用于 GPCR 以及 G 蛋白下游仍存争议 (图 5)^[6]。

6 氧气和二氧化碳感受

线虫没有专门的呼吸系统, 它们的气体交换完全依赖扩散。线虫可以在 2%~21% 的氧气环境中维



可能的模型为: GPCR感受排斥剂, 激活Gi样蛋白ODR-3, 上调多不饱和脂肪酸的含量, 脂类的移动使OSM-9和OCR-2组成的TRPV通道打开, 细胞去极化。此外, GPCR激酶GRK-2可促进ASH神经元激活; ODR-3还具有活化磷酸脂酶的功能, 可下调多不饱和脂肪酸的含量; TRPV通道可被机械、化学、渗透压刺激直接激活, 这个过程可能需要OSM-10亚基的协助。

图5 伤害性感觉神经元ASH信号转导通路^[6]

持正常的新陈代谢,氧气需要扩散至其假体腔液中,并提供给身体各组织^[93]。在一个氧气梯度的环境中,线虫会避开太高或者太低的氧气环境并快速运动到氧气含量7%~14%的区域^[94-96]。野生状态的线虫生活在富含有机物的土壤层中,氧气含量随着微生物的代谢而改变,因此,氧含量对线虫来说可能一定程度上指示食物存在与否。氧气的感受由一些神经元网络完成,包括AQR、PQR、URX、SDQ、ALN、BDU、ADF以及ASH^[94,97]。AQR、PQR和URX沿着线虫身体长轴分布并与假体腔密切接触,可能负责感受假体腔内的液体的状态,包括其氧含量^[96]。AQR位于线虫身体右侧,PQR位于左侧,两者都有纤毛结构末端。AQR的末端直接暴露于假体腔,PQR的末端则由感受器槽细胞包裹并贴近假体腔,URX细胞的胞体位于假体腔。AQR、PQR、URX以及SDQ、BDU、ALN、PLN都能表达能结合氧气的可溶性鸟苷酸环化酶(sGC)。SDQ神经元在细胞谱系、形态以及神经连接等方面都和AQR、PQR比较相似。此外,伤害性感受神经元ADF和ASH也可能直接参与氧气感受。氧气感受神经元的信号汇集到中间神经元AVA,最终产生后退反应。高氧环境的躲避反应是由神经肽受体NPR-1、转化生长因子 β (TGF- β)相关蛋白DAF-7以及ADF产生的五羟色胺介导的,而低氧环境的躲避反应则可能不依赖这些分子途径^[97]。

野生环境下,线虫生活在富含腐殖质的地方,这些地方二氧化碳的浓度变化很大。与其他动物类似,高浓度的二氧化碳对线虫是有害的,如损害肌肉组织、降低生育力以及减慢发育^[98-100],因此,当二氧化碳浓度高于0.5%时,线虫显示出强烈的躲避反应。线虫主要的二氧化碳感受神经元是AFD、BAG和ASE^[101]。AFD和BAG中二氧化碳感受器是TAX-2/TAX-4组成的CNG通道,在BAG中还包括非典型可溶性鸟苷酸环化酶。二氧化碳浓度增高时,AFD神经元会产生一个先降后升的钙信号,而当二氧化碳浓度降低时则会产生一个钙信号峰值。BAG和ASE都会被二氧化碳激活并且在高二氧化碳情况下持续兴奋。二氧化碳感受的其他调节因素还包括线虫的生理状态、神经肽Y受体、NPR-1以及钙调磷酸酶亚基TAX-6和CNB-1。

7 湿度感受

水分对动物的生存至关重要,很多动物都存在与湿度感受相关的行为,但是湿度感受的分子机制

仍然不是十分清楚。最近的研究表明,线虫在正常培养条件下对湿度没有明显的选择性,但是饥饿的线虫对湿度表现出很强的偏好性,它们可以区分每毫米0.03%的相对湿度变化^[102]。细胞特异性的烧除以及回复实验证明,线虫对湿度的感受需要机械感觉途径与温度感受途径的偶联。机械感觉途径需要FLP神经元中一个保守的DEG/ENaC/ASIC机械感受复合体的参与。由于湿度水平影响线虫角质层的水合作用,因此,线虫可能通过表皮下的FLP神经元树突分支感受角质层的拉伸度来区分湿度。温度感受途径需要AFD神经元的cGMP门控通道。由于湿度水平会造成蒸发吸热,因此AFD可能通过温度变化来区分湿度。因此,线虫可能是通过整合机械感觉与温度感受来感受湿度的,这种感受策略在昆虫或者人类中是保守的^[102]。

8 总结与展望

尽管线虫主要的感觉通路已经被找到,感觉信号与行为之间偶联的具体机制仍然需要进一步探索。目前的研究方法还存在一些弊端,如遗传筛选可能会遗漏部分具有冗余功能或者多效性的基因。未来具有挑战性的工作包括:明确所有特异性感觉的相关基因;感觉神经元、中间神经元与行为之间的信息转导整合机制;有纤毛和无纤毛神经元在信号转导网络中的差异;感受分子如何与不同类型的GPCR作用、如何打开离子通道;感觉信息学习与记忆、行为可塑性之间的关联等等。

动物的行为来自其神经回路、生活环境以及经验学习三者之间的相互影响,动物如何探测环境、响应环境刺激一直都是研究热点。秀丽线虫只有302个神经元,却能显示出相当复杂的行为方式。得益于神经元的形态以及突触联系已经比较清楚,线虫已经成为一个比较理想的神经生物学研究的模式生物。尽管线虫的神经系统极为简单,但是它的很多基因以及信号通路与哺乳动物相似。在线虫中可以很方便地操作单独的基因或者单个神经元的活性,这为科学家研究神经元之间信号的传递以及动物行为的调节方式提供了极大的便利。未来对于线虫神经系统机理的进一步探索将使我们对高等生物复杂的神经网络有更好的认识。

[参 考 文 献]

- [1] White JG, Southgate E, Thomson JN, et al. The structure of the nervous system of the nematode *Caenorhabditis elegans*. Philos Trans R Soc Lond B: Biol Sci, 1986,

- 314(1165): 1-340
- [2] Altun Z, Hall D. Nervous system, general description [EB/OL]. New York: WormAtlas, 2011(2013-06-19). <http://www.wormatlas.org/hermaphrodite/nervous/Neuroframeset.html>
- [3] Jarrell TA, Wang Y, Bloniarz AE, et al. The connectome of a decision-making neural network. *Science*, 2012, 337(6093): 437-44
- [4] Chen BL, Hall DH, Chklovskii DB. Wiring optimization can relate neuronal structure and function. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103(12): 4723-8
- [5] Hall DH, Lints R, Altun Z. Nematode neurons: anatomy and anatomical methods in *Caenorhabditis elegans*. *Int Rev Neurobiol*, 2006, 69: 1-35
- [6] Bargmann CI. Chemosensation in *C. elegans* [EB/OL]. The *C. elegans* Research Community: WormBook, 2006(2006-10-25). http://www.wormbook.org/chapters/www_chemosensation/chemosensation.html
- [7] Bergamasco C, Bazzicalupo P. Chemical sensitivity in *Caenorhabditis elegans*. *Cell Mol Life Sci*, 2006, 63(13): 1510-22
- [8] Herman RK. Touch sensation in *Caenorhabditis elegans*. *Bioessays*, 1996, 18(3): 199-206
- [9] Syntichaki P, Tavernarakis N. Genetic models of mechanotransduction: the nematode *Caenorhabditis elegans*. *Physiol Rev*, 2004, 84(4): 1097-153
- [10] Goodman MB. Mechanosensation [EB/OL]. The *C. elegans* Research Community: WormBook, 2006(2006-01-06). http://www.wormbook.org/chapters/www_mechanosensation/mechanosensation.html
- [11] O'Hagan R, Chalfie M. Mechanosensation in *Caenorhabditis elegans*. *Int Rev Neurobiol*, 2006, 69: 169-203
- [12] Arnadottir J, Chalfie M. Eukaryotic mechanosensitive channels. *Annu Rev Biophys*, 2010, 39: 111-37
- [13] Bounoutas A, Chalfie M. Touch sensitivity in *Caenorhabditis elegans*. *Pflugers Arch*, 2007, 454(5): 691-702
- [14] Kahn-Kirby AH, Bargmann CI. TRP channels in *C. elegans*. *Annu Rev Physiol*, 2006, 68: 719-36
- [15] Goodman MB, Schwarz EM. Transducing touch in *Caenorhabditis elegans*. *Annu Rev Physiol*, 2003, 65: 429-52
- [16] Chalfie M, Sulston JE, White JG, et al. The neural circuit for touch sensitivity in *Caenorhabditis elegans*. *J Neurosci*, 1985, 5(4): 956-64
- [17] Chalfie M, Thomson JN. Structural and functional diversity in the neuronal microtubules of *Caenorhabditis elegans*. *J Cell Biol*, 1982, 93(1): 15-23
- [18] Chalfie M, Thomson JN. Organization of neuronal microtubules in the nematode *Caenorhabditis elegans*. *J Cell Biol*, 1979, 82(1): 278-89
- [19] Fukushige T, Siddiqui ZK, Chou M, et al. MEC-12, an α -tubulin required for touch sensitivity in *C. elegans*. *J Cell Sci*, 1999, 112 (Pt 3): 395-403
- [20] Chalfie M, Sulston J. Developmental genetics of the mechanosensory neurons of *Caenorhabditis elegans*. *Dev Biol*, 1981, 82(2): 358-70
- [21] Walthall WW, Chalfie M. Cell-cell interactions in the guidance of late-developing neurons in *Caenorhabditis elegans*. *Science*, 1988, 239(4840): 643-5
- [22] Chiba CM, Rankin CH. A developmental analysis of spontaneous and reflexive reversals in the nematode *Caenorhabditis elegans*. *J Neurobiol*, 1990, 21(4): 543-54
- [23] Way JC, Chalfie M. The *mec-3* gene of *Caenorhabditis elegans* requires its own product for maintained expression and is expressed in three neuronal cell types. *Genes Dev*, 1989, 3(12A): 1823-33
- [24] Halevi S, McKay J, Palfreyman M, et al. The *C. elegans ric-3* gene is required for maturation of nicotinic acetylcholine receptors. *EMBO J*, 2002, 21(5): 1012-20
- [25] Chatzigeorgiou M, Yoo S, Watson JD, et al. Specific roles for DEG/ENaC and TRP channels in touch and thermosensation in *C. elegans* nociceptors. *Nat Neurosci*, 2010, 13(7): 861-8
- [26] Kaplan JM, Horvitz HR. A dual mechanosensory and chemosensory neuron in *Caenorhabditis elegans*. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1993, 90(6): 2227-31
- [27] Albeg A, Smith CJ, Chatzigeorgiou M, et al. *C. elegans* multi-dendritic sensory neurons: morphology and function. *Mol Cell Neurosci*, 2011, 46(1): 308-17
- [28] Chatzigeorgiou M, Schafer WR. Lateral facilitation between primary mechanosensory neurons controls nose touch perception in *C. elegans*. *Neuron*, 2011, 70(2): 299-309
- [29] Hart AC, Sims S, Kaplan JM. Synaptic code for sensory modalities revealed by *C. elegans* GLR-1 glutamate receptor. *Nature*, 1995, 378(6552): 82-5
- [30] Sawin ER, Ranganathan R, Horvitz HR. *C. elegans* locomotory rate is modulated by the environment through a dopaminergic pathway and by experience through a serotonergic pathway. *Neuron*, 2000, 26(3): 619-31
- [31] Hall DH, Russell RL. The posterior nervous system of the nematode *Caenorhabditis elegans*: serial reconstruction of identified neurons and complete pattern of synaptic interactions. *J Neurosci*, 1991, 11(1): 1-22
- [32] Sulston JE, Albertson DG, Thomson JN. The *Caenorhabditis elegans* male: postembryonic development of nongonadal structures. *Dev Biol*, 1980, 78(2): 542-76
- [33] Tavernarakis N, Shreffler W, Wang S, et al. *unc-8*, a DEG/ENaC family member, encodes a subunit of a candidate mechanically gated channel that modulates *C. elegans* locomotion. *Neuron*, 1997, 18(1): 107-19
- [34] Li W, Feng Z, Sternberg PW, et al. A *C. elegans* stretch receptor neuron revealed by a mechanosensitive TRP channel homologue. *Nature*, 2006, 440(7084): 684-7
- [35] Ward S. Chemotaxis by the nematode *Caenorhabditis elegans*: identification of attractants and analysis of the response by use of mutants. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1973, 70(3): 817-21
- [36] Terrill WF, Dusenbery DB. Threshold chemosensitivity and hypothetical chemoreceptor function of the nematode *Caenorhabditis elegans*. *J Chem Ecol*, 1996, 22(8): 1463-75
- [37] Mori I. Genetics of chemotaxis and thermotaxis in the nematode *Caenorhabditis elegans*. *Annu Rev Genet*, 1999,

- 33: 399-422
- [38] Bargmann CI, Horvitz HR. Chemosensory neurons with overlapping functions direct chemotaxis to multiple chemicals in *C. elegans*. *Neuron*, 1991, 7(5): 729-42
- [39] Kaufman A, Keinan A, Meilijson I, et al. Quantitative analysis of genetic and neuronal multi-perturbation experiments. *PLoS Comput Biol*, 2005, 1(6): e64
- [40] Sambongi Y, Nagae T, Liu Y, et al. Sensing of cadmium and copper ions by externally exposed ADL, ASE, and ASH neurons elicits avoidance response in *Caenorhabditis elegans*. *Neuroreport*, 1999, 10(4): 753-7
- [41] Hilliard MA, Bargmann CI, Bazzicalupo P. *C. elegans* responds to chemical repellents by integrating sensory inputs from the head and the tail. *Curr Biol*, 2002, 12(9): 730-4
- [42] Ward S, Thomson N, White JG, et al. Electron microscopical reconstruction of the anterior sensory anatomy of the nematode *Caenorhabditis elegans*. *J Comp Neurol*, 1975, 160(3): 313-37
- [43] Wes PD, Bargmann CI. *C. elegans* odour discrimination requires asymmetric diversity in olfactory neurons. *Nature*, 2001, 410(6829): 698-701
- [44] Perkins LA, Hedgecock EM, Thomson JN, et al. Mutant sensory cilia in the nematode *Caenorhabditis elegans*. *Dev Biol*, 1986, 117(2): 456-87
- [45] Ortiz CO, Faumont S, Takayama J, et al. Lateralized gustatory behavior of *C. elegans* is controlled by specific receptor-type guanylyl cyclases. *Curr Biol*, 2009, 19(12): 996-1004
- [46] Suzuki H, Thiele TR, Faumont S, et al. Functional asymmetry in *Caenorhabditis elegans* taste neurons and its computational role in chemotaxis. *Nature*, 2008, 454(7200): 114-7
- [47] Pierce-Shimomura JT, Faumont S, Gaston MR, et al. The homeobox gene *lim-6* is required for distinct chemosensory representations in *C. elegans*. *Nature*, 2001, 410(6829): 694-8
- [48] Birnby DA, Link EM, Vowels JJ, et al. A transmembrane guanylyl cyclase (DAF-11) and Hsp90 (DAF-21) regulate a common set of chemosensory behaviors in *caenorhabditis elegans*. *Genetics*, 2000, 155(1): 85-104
- [49] L'Etoile ND, Bargmann CI. Olfaction and odor discrimination are mediated by the *C. elegans* guanylyl cyclase ODR-1. *Neuron*, 2000, 25(3): 575-86
- [50] Murayama T, Maruyama IN. Decision making in *C. elegans* chemotaxis to alkaline pH: competition between two sensory neurons, ASEL and ASH. *Commun Integr Biol*, 2013, 6(6): e26633
- [51] Smith ES, Martinez-Velazquez L, Ringstad N. A chemoreceptor that detects molecular carbon dioxide. *J Biol Chem*, 2013, 288(52): 37071-81
- [52] Ortiz CO, Etchberger JF, Posy SL, et al. Searching for neuronal left/right asymmetry: genomewide analysis of nematode receptor-type guanylyl cyclases. *Genetics*, 2006, 173(1): 131-49
- [53] Hobert O. Development of left/right asymmetry in the *Caenorhabditis elegans* nervous system: from zygote to postmitotic neuron. *Genesis*, 2014, 52(6): 528-43
- [54] Smith HK, Luo L, O'Halloran D, et al. Defining specificity determinants of cGMP mediated gustatory sensory transduction in *Caenorhabditis elegans*. *Genetics*, 2013, 194(4): 885-901
- [55] Pierce-Shimomura JT, Morse TM, Lockery SR. The fundamental role of pirouettes in *Caenorhabditis elegans* chemotaxis. *J Neurosci*, 1999, 19(21): 9557-69
- [56] Pierce-Shimomura JT, Dores M, Lockery SR. Analysis of the effects of turning bias on chemotaxis in *C. elegans*. *J Exp Biol*, 2005, 208(Pt 24): 4727-33
- [57] Coburn CM, Bargmann CI. A putative cyclic nucleotide-gated channel is required for sensory development and function in *C. elegans*. *Neuron*, 1996, 17(4): 695-706
- [58] Komatsu H, Mori I, Rhee JS, et al. Mutations in a cyclic nucleotide-gated channel lead to abnormal thermosensation and chemosensation in *C. elegans*. *Neuron*, 1996, 17(4): 707-18
- [59] Bargmann CI, Hartweg E, Horvitz HR. Odorant-selective genes and neurons mediate olfaction in *C. elegans*. *Cell*, 1993, 74(3): 515-27
- [60] Troemel ER, Kimmel BE, Bargmann CI. Reprogramming chemotaxis responses: sensory neurons define olfactory preferences in *C. elegans*. *Cell*, 1997, 91(2): 161-9
- [61] Troemel ER, Sagasti A, Bargmann CI. Lateral signaling mediated by axon contact and calcium entry regulates asymmetric odorant receptor expression in *C. elegans*. *Cell*, 1999, 99(4): 387-98
- [62] Hsieh YW, Alqadah A, Chuang CF. Asymmetric neural development in the *Caenorhabditis elegans* olfactory system. *Genesis*, 2014, 52(6): 544-54
- [63] Sengupta P, Chou JH, Bargmann CI. *odr-10* encodes a seven transmembrane domain olfactory receptor required for responses to the odorant diacetyl. *Cell*, 1996, 84(6): 899-909
- [64] Chen N, Pai S, Zhao Z, et al. Identification of a nematode chemosensory gene family. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102(1): 146-51
- [65] Colosimo ME, Brown A, Mukhopadhyay S, et al. Identification of thermosensory and olfactory neuron-specific genes via expression profiling of single neuron types. *Curr Biol*, 2004, 14(24): 2245-51
- [66] McCarroll SA, Li H, Bargmann CI. Identification of transcriptional regulatory elements in chemosensory receptor genes by probabilistic segmentation. *Curr Biol*, 2005, 15(4): 347-52
- [67] Troemel ER, Chou JH, Dwyer ND, et al. Divergent seven transmembrane receptors are candidate chemosensory receptors in *C. elegans*. *Cell*, 1995, 83(2): 207-18
- [68] Tobin D, Madsen D, Kahn-Kirby A, et al. Combinatorial expression of TRPV channel proteins defines their sensory functions and subcellular localization in *C. elegans* neurons. *Neuron*, 2002, 35(2): 307-18
- [69] Cheung BH, Arellano-Carbajal F, Rybicki I, et al. Soluble guanylate cyclases act in neurons exposed to the body fluid to promote *C. elegans* aggregation behavior. *Curr Biol*, 2004, 14(12): 1105-11

- [70] Hedgecock EM, Russell RL. Normal and mutant thermotaxis in the nematode *Caenorhabditis elegans*. Proc Natl Acad Sci USA, 1975, 72(10): 4061-5
- [71] Ryu WS, Samuel AD. Thermotaxis in *Caenorhabditis elegans* analyzed by measuring responses to defined thermal stimuli. J Neurosci, 2002, 22(13): 5727-33
- [72] de Bono M, Maricq AV. Neuronal substrates of complex behaviors in *C. elegans*. Annu Rev Neurosci, 2005, 28: 451-501
- [73] Mori I, Ohshima Y. Neural regulation of thermotaxis in *Caenorhabditis elegans*. Nature, 1995, 376(6538): 344-8
- [74] Kuhara A, Okumura M, Kimata T, et al. Temperature sensing by an olfactory neuron in a circuit controlling behavior of *C. elegans*. Science, 2008, 320(5877): 803-7
- [75] Ohnishi N, Kuhara A, Nakamura F, et al. Bidirectional regulation of thermotaxis by glutamate transmissions in *Caenorhabditis elegans*. EMBO J, 2011, 30(7): 1376-88
- [76] Beverly M, Anbil S, Sengupta P. Degeneracy and neuro-modulation among thermosensory neurons contribute to robust thermosensory behaviors in *Caenorhabditis elegans*. J Neurosci, 2011, 31(32): 11718-27
- [77] Aoki I, Mori I. Molecular biology of thermosensory transduction in *C. elegans*. Curr Opin Neurobiol, 2015, 34: 117-124
- [78] Lithgow GJ, White TM, Melov S, et al. Thermotolerance and extended life-span conferred by single-gene mutations and induced by thermal stress. Proc Natl Acad Sci USA, 1995, 92(16): 7540-4
- [79] Aprison EZ, Ruvinsky I. Balanced trade-offs between alternative strategies shape the response of *C. elegans* reproduction to chronic heat stress. PLoS One, 2014, 9(8): e105513
- [80] Liu S, Schulze E, Baumeister R. Temperature- and touch-sensitive neurons couple CNG and TRPV channel activities to control heat avoidance in *Caenorhabditis elegans*. PLoS One, 2012, 7(3): e32360
- [81] Hall DH, Treinin M. How does morphology relate to function in sensory arbors? Trends Neurosci, 2011, 34(9): 443-51
- [82] Ohta A, Ujisawa T, Sonoda S, et al. Light and pheromone-sensing neurons regulates cold habituation through insulin signalling in *Caenorhabditis elegans*. Nat Commun, 2014, 5: 4412
- [83] Sugi T, Nishida Y, Mori I. Regulation of behavioral plasticity by systemic temperature signaling in *Caenorhabditis elegans*. Nat Neurosci, 2011, 14(8): 984-92
- [84] Conti B. Considerations on temperature, longevity and aging. Cell Mol Life Sci, 2008, 65(11): 1626-30
- [85] Xiao R, Zhang B, Dong Y, et al. A genetic program promotes *C. elegans* longevity at cold temperatures via a thermosensitive TRP channel. Cell, 2013, 152(4): 806-17
- [86] Ward A, Liu J, Feng Z, et al. Light-sensitive neurons and channels mediate phototaxis in *C. elegans*. Nat Neurosci, 2008, 11(8): 916-22
- [87] Edwards SL, Charlie NK, Milfort MC, et al. A novel molecular solution for ultraviolet light detection in *Caenorhabditis elegans*. PLoS Biol, 2008, 6(8): e198
- [88] Liu J, Ward A, Gao J, et al. *C. elegans* phototransduction requires a G protein-dependent cGMP pathway and a taste receptor homolog. Nat Neurosci, 2010, 13(6): 715-22
- [89] Culotti JG, Russell RL. Osmotic avoidance defective mutants of the nematode *Caenorhabditis elegans*. Genetics, 1978, 90(2): 243-56
- [90] Tobin DM, Bargmann CI. Invertebrate nociception: behaviors, neurons and molecules. J Neurobiol, 2004, 61(1): 161-74
- [91] Mellem JE, Brockie PJ, Zheng Y, et al. Decoding of polymodal sensory stimuli by postsynaptic glutamate receptors in *C. elegans*. Neuron, 2002, 36(5): 933-44
- [92] Hart AC, Kass J, Shapiro JE, et al. Distinct signaling pathways mediate touch and osmosensory responses in a polymodal sensory neuron. J Neurosci, 1999, 19(6): 1952-8
- [93] Van Voorhies WA, Ward S. Broad oxygen tolerance in the nematode *Caenorhabditis elegans*. J Exp Biol, 2000, 203(Pt 16): 2467-78
- [94] Gray JM, Karow DS, Lu H, et al. Oxygen sensation and social feeding mediated by a *C. elegans* guanylate cyclase homologue. Nature, 2004, 430(6997): 317-22
- [95] Cheung BH, Cohen M, Rogers C, et al. Experience-dependent modulation of *C. elegans* behavior by ambient oxygen. Curr Biol, 2005, 15(10): 905-17
- [96] Rogers C, Persson A, Cheung B, et al. Behavioral motifs and neural pathways coordinating O₂ responses and aggregation in *C. elegans*. Curr Biol, 2006, 16(7): 649-59
- [97] Chang AJ, Chronis N, Karow DS, et al. A distributed chemosensory circuit for oxygen preference in *C. elegans*. PLoS Biol, 2006, 4(9): e274
- [98] Bretscher AJ, Busch KE, de Bono M. A carbon dioxide avoidance behavior is integrated with responses to ambient oxygen and food in *Caenorhabditis elegans*. Proc Natl Acad Sci USA, 2008, 105(23): 8044-9
- [99] Hallem EA, Sternberg PW. Acute carbon dioxide avoidance in *Caenorhabditis elegans*. Proc Natl Acad Sci USA, 2008, 105(23): 8038-43
- [100] Sharabi K, Hurwitz A, Simon AJ, et al. Elevated CO₂ levels affect development, motility, and fertility and extend life span in *Caenorhabditis elegans*. Proc Natl Acad Sci USA, 2009, 106(10): 4024-9
- [101] Bretscher AJ, Kodama-Namba E, Busch KE, et al. Temperature, oxygen, and salt-sensing neurons in *C. elegans* are carbon dioxide sensors that control avoidance behavior. Neuron, 2011, 69(6): 1099-113
- [102] Russell J, Vidal-Gadea AG, Makay A, et al. Humidity sensation requires both mechanosensory and thermosensory pathways in *Caenorhabditis elegans*. Proc Natl Acad Sci USA, 2014, 111(22): 8269-74