

DOI: 10.13376/j.cblls/2019011

文章编号: 1004-0374(2019)01-0074-06

模式生物秀丽隐杆线虫在肠道菌群研究中的应用

刘倩^{1,2}, 范誉川^{1,2}, 刘重慧^{1,2}, 魏涛^{1,2*}

(1 北京联合大学生物活性物质与功能食品北京市重点实验室, 北京 100191;

2 北京联合大学生物化学工程学院, 北京 100191)

摘要: 肠道菌群是人的重要组成部分, 在物质代谢、免疫应答等方面起着重要作用, 目前对其组成和功能研究已成为热点。模式生物秀丽隐杆线虫因其结构简单、生活周期短、便于制备无菌个体等特性, 在肠道菌群与机体共生关系及功能研究方面受到广泛应用。现就秀丽线虫在肠道菌群功能研究方面的应用进行综述。

关键词: 秀丽隐杆线虫; 肠道菌群; 宿主-肠道菌群共生关系

中图分类号: Q93-3; Q95-33; R378.2 **文献标志码:** A

Caenorhabditis elegans as a model to study the host-gut microbiota metabolic interactions

LIU Qian^{1,2}, FAN Yu-Chuan^{1,2}, LIU Chong-Hui^{1,2}, WEI Tao^{1,2*}

(1 Beijing Key Laboratory of Bioactive Substances and Functional Foods, Beijing Union University, Beijing 100191,

China; 2 College of Biochemical Engineering, Beijing Union University, Beijing 100191, China)

Abstract: The gut microbiota has been regarded as an indispensable organ in regard to its critical functions in substance metabolism, immune response, etc. Recently, the compositions and functions of gut microbiota have become hot research spots. The nematode *Caenorhabditis elegans* is widely used as a model system for studying host-microbiota interactions because of simple structure, short life span, easy to preparation of germ-free body and so on. Here, we summarize recent findings obtained with this model that demonstrate its utility in examining host-microbiota interactions.

Key words: *Caenorhabditis elegans*; gut microbiota; host-gut microbiota interaction

肠道菌群是人的重要组成部分, 在免疫调节、物质代谢、多种疾病的发生、机体衰老, 甚至人类行为、情绪及认知等心理学过程方面发挥着重要作用, 近年来的研究表明, 肠道中的微生物能够通过“微生物群-肠-脑轴”与大脑进行交流, 影响神经递质的合成与分泌。研究肠道菌群与机体的互作机制, 对于了解人类疾病发生机理、维护人体健康具有重要意义^[1-3]。

目前关于肠道菌群的研究依然存在较多困难, 其中关键的一个就是研究对象的选择。如果以人体肠道为研究对象, 虽然结果最为直观准确, 但存在样本采集困难, 样本间饮食习惯、个体遗传学差别较大等问题, 而如果以常见模式生物, 如小鼠和果

蝇为研究对象, 虽然与以人类肠道为对象相比, 实验可控性有所提高, 但仍存在不同研究者所使用的品系不同、遗传学差别较大、数据难以对比等问题^[4-7]。

与上述几种研究对象相比, 秀丽隐杆线虫(*Caenorhabditis elegans*)作为模式生物, 在研究肠道菌群与机体关系方面, 有着一定优势。本文就秀丽隐杆线虫在肠道菌群研究中的应用进行综述, 为

收稿日期: 2018-06-23; 修回日期: 2018-08-20

基金项目: 北京市教育委员会科技计划一般项目(KM-201811417003)

*通信作者: E-mail: weitao@buu.edu.cn

今后更加便利地开展肠道菌群与机体关系研究提供参考。

1 模式生物秀丽隐杆线虫

秀丽隐杆线虫是一种常见的小型土壤线虫,以细菌为食,生命周期约为3 d,平均寿命可达3周,其基本解剖构造包括1个口、咽、肠、性腺以及胶原蛋白层,成虫长度约为1 mm。秀丽隐杆线虫从受精卵开始,经过细胞分裂、增殖,形成较复杂的组织和器官。此外,线虫还能感知气味和味道,对光线和温度有反应,具有丰富的行为学特征,通身透明,便于在显微镜下对组织和细胞进行跟踪观察,为其应用提供了便利^[8-9]。早在1998年,秀丽隐杆线虫就已完成全基因组测序,分析结果表明,大约有42%的人类疾病基因可以在线虫中找到同源基因,其中包括阿尔茨海默病、青少年型帕金森病、脊髓性肌肉萎缩症等疾病^[10]。利用CRISPR基因编辑或RNA干扰等手段可以对线虫进行基因改造,构建一系列不同基因型的线虫品系,便于开展相关研究^[11]。目前,秀丽隐杆线虫作为一种模式生物,已在神经科学、不对称发育、细胞凋亡、机体衰老、毒理病理学以及药物筛选方面有广泛应用。除上述特点外,秀丽隐杆线虫以细菌为食,可以直接从周围环境中采食细菌,建立自己的肠道菌群环境,并且其繁殖方式很容易产生同源性后代,而通过收集、次氯酸盐漂洗虫卵等方式,也较容易制备无菌个体,将虫卵置于不同微生物环境中培养,就可以获得具有特定肠道菌群组成的个体,便于控制研究^[12]。同时,最重要的一点是,线虫不仅仅是以细菌为食物,和人类一样,它与自己的肠道微生物存在着共生关系,近年来的研究表明,肠道微生物对线虫的营养、发育、繁殖和寿命等都产生重要影响^[13]。秀丽隐杆线虫作为一种模式生物,将越来越广泛地应用于肠道菌群研究。

2 肠道菌群

伴随着胎儿出生,微生物开始在肠道内定殖,其种类和数量也随着年龄、饮食、生活习惯等发生改变。婴儿期进行母乳喂养,肠道微生物以双歧杆菌等为主,幼儿期随着饮食种类丰富,肠道微生物组成逐渐多样化,逐步形成与成人相似的肠道菌群结构^[14];成年人胃肠道菌群主要以细菌为主,约有一千种,主要属于厚壁菌门、拟杆菌门、放线菌门和变形菌门等,总数可达 10^{14} 个,数量是人体体细

胞总数的10倍^[15];而老年人肠道菌群与青年人相比,厚壁菌和双歧杆菌减少,拟杆菌和变形菌增多^[16-17]。

肠道菌群与宿主存在共生关系,不仅能够合成宿主所必需的某些代谢物,还能够介导外源性物质对宿主产生影响。在物质代谢方面,肠道菌群可以参与碳水化合物、含氮化合物、药物或药物前体等物质的代谢;在免疫调控和宿主防御方面,能够保护宿主免受肠道病原体的攻击,阻止病原菌定殖,调控T细胞分化,同时,还能够产生一些免疫调控因子,维持免疫系统动态平衡。此外,肠道菌群对大脑发育及人类行为也产生重要影响^[18-20]。肠道菌群失衡在肥胖、2型糖尿病、克罗恩病、肠易激综合征、结肠癌、孤独症、焦虑等疾病的发生过程中起着重要作用,近年来,随着对肠道菌群研究的深入,发现饮食调节、合理使用抗菌素、粪菌移植等手段对上述与肠道菌群相关的疾病具有较好的临床效果。目前,法国、加拿大、澳大利亚等已相继启动了多项针对肠道菌群的微生物组计划,研究肠道菌群在宿主健康与疾病中的重要作用,深入了解肠道菌群的调控机制^[21]。

3 秀丽隐杆线虫在肠道菌群药物代谢研究中的应用

肠道菌群在药物代谢及药效发挥方面起着重要作用,已知有包括心脏病药物地高辛、抗癌药物伊立替康、非甾体类抗炎药双氯芬酸等超过40种药物的代谢与肠道菌群有关。肠道菌群可以通过利用自身代谢产物干扰药物代谢、分泌各种酶类转化药物分子以及修饰肝脏和肠组织中与药物代谢相关的酶和基因等方式发挥作用,同时,一些药物也可以通过影响、改变肠道菌群代谢,间接对宿主发挥药效^[22]。

阿霉素是一种被广泛使用的抗肿瘤药物,它可以通过造成DNA嵌入、烷基化和交联产生自由基,以及干扰DNA解旋酶和拓扑异构酶II等方式抑制肿瘤细胞和细菌的增殖^[23]。也正是由于其作用机制,阿霉素对正常组织和器官也存在较强的积蓄毒性,因此,其在临床上的使用受到较大限制。摄入的阿霉素有40%~50%通过粪便排出体外,会在胃肠道中引起细胞和组织损伤。Yan等^[24]从健康人体肠道中筛选获得了多株在体外厌氧条件下,具有降解阿霉素能力的菌株,然后以秀丽隐杆线虫为模式生物,研究了这些菌株在体内厌氧条件下对阿霉素的脱毒效果。实验结果表明,摄入上述菌株能够显著降低

阿霉素对线虫的毒性, 延长线虫寿命, 该研究对于减轻阿霉素及相关蒽环霉素抗癌药物的副作用具有重要意义。

二甲双胍是一种被广泛使用的处方药物, 主要用于2型糖尿病的治疗。此外, 它在改善非酒精性脂肪肝、治疗多囊卵巢综合征、降低帕金森病患者患二型糖尿病风险、降低糖尿病患者的肿瘤风险等方面也具有潜在应用^[25-27]。但到目前为止, 二甲双胍许多有益作用的机理尚不明确, 有一些研究者认为, 二甲双胍可能是通过作用于肠道菌群来影响、改变人体的代谢与生理活动, 从而发挥上述有益作用。Cabreiro等^[28]以秀丽隐杆线虫为模式生物, 饲喂大肠杆菌, 研究了二甲双胍对线虫寿命的影响。结果表明, 二甲双胍能够显著延长线虫寿命, 而这种作用主要通过改变细菌的叶酸和蛋氨酸代谢来实现。

许多药物的代谢和药效发挥是通过肠道菌群完成的, 那么一些药物在使用过程中表现出的个体差异性, 也可能与肠道菌群相关。氟尿嘧啶类药物是结直肠癌化疗中最常用的一类药物, 在世界范围内被广泛使用, 但到目前为止, 对于氟尿嘧啶类药物的用量和用法仍然没有统一标准。近年来的一些研究报道中指出, 氟尿嘧啶类药物的个体差异性可能与人类胸腺嘧啶核苷酸合成酶、二氢嘧啶脱氢酶、亚甲基四氢叶酸还原酶以及胞嘧啶脱氢酶的基因多态性有关^[29]; 此外, 研究结果还表明, 其个体差异性与患者的饮食习惯、所处地理位置等因素也有关系, 而饮食习惯与地理位置也是决定肠道菌群组成的重要因素, 再结合结直肠癌的发病部位在生理位置上与肠道菌群相近, 一些研究者开始考虑, 常用的结直肠癌化疗药物可能会与肠道菌群发生相互作用, 而这些药物的药效个体差异性也可能与肠道菌群有关。目前, 国际上已有一些团队对肠道菌群与药物个体差异性的关系开展了部分研究。其中, 美国马萨诸塞大学医学院的García-González等^[30]以秀丽隐杆线虫为模式生物, 饲喂*E. coli* Keio 突变菌株及丛毛单胞菌突变菌株, 比对饲喂不同菌株后线虫对5-FU、FUDR、CPT等氟尿嘧啶类药物的敏感性, 发现大肠杆菌中有一些关键基因对于线虫药物敏感性有重要影响, 而这些关键基因主要涉及大肠杆菌的核苷酸代谢, 再结合其他实验结果, 最终推测出5-FU和FUDR并不是通过造成胸腺嘧啶饥饿或DNA损伤直接作用于线虫, 而是通过影响细菌的核苷酸代谢, 间接发挥细胞毒性作用。伦敦大学的Scott等^[31]同样利用饲喂*E. coli* Keio 突变菌株

的方式, 从基因角度推测药物对线虫的作用机理, 并对某些靶向代谢物进行了分析, 他们发现, 对线虫药物敏感性有显著影响的关键基因主要涉及大肠杆菌维生素B6、B9以及核苷酸的代谢。

4 秀丽隐杆线虫在肠道菌群代谢合成其他物质研究中的应用

半胱氨酸在细胞氧化还原稳态和信号转导中起重要作用, 其分解代谢后会产生许多重要的代谢产物, 如牛磺酸、硫酸盐及硫化物等。结肠中含有许多微生物能够将半胱氨酸分解为硫化物, 如果硫化物一直堆积, 则高浓度的硫化物可能会引起溃疡性结肠炎和结直肠癌, 而正常人体结肠并没有上述疾病发生, 这说明在正常人体结肠组织中可能存在硫化物脱毒方式, 能够有效降低硫化物对肠道的毒害。秀丽隐杆线虫可以作为研究该脱毒机理的有效工具, 有研究通过饲喂能高效分解半胱氨酸的大肠杆菌, 建立秀丽隐杆线虫硫化物毒性模型, 发现过量硫化物会影响线虫内质网和线粒体蛋白氧化折叠, 硫化物毒性受氧自由基调节, 利用抗氧化剂对线虫进行前处理能够提高线虫对硫化物的耐受性^[32]。

除分解代谢外, 肠道菌群还能合成许多人体必需的微量元素。微量元素是指包括维生素、辅酶因子以及矿物质等在内的与人体生长代谢密切相关的一类必需营养物质, 其来源主要包括日常饮食摄入及肠道菌群合成。考虑到生命周期、内源复杂性、研究费用等问题, 想要系统研究某一微量元素对人类和其他哺乳动物的作用及机理是非常困难的, 而秀丽隐杆线虫由于其独特的习性, 在研究微量元素生理作用方面更加易于操作, 便捷有效^[33]。叶酸是一种常见的水溶性B族维生素, 在氨基酸和核酸代谢中起着重要作用, 主要通过饮食、药物补充及肠道菌群合成摄入。叶酸的转运主要通过叶酸载体(reduced folate carrier, RFC)实现, 目前对于RFC的研究多限于细胞水平。秀丽隐杆线虫中存在与RFC功能相似的叶酸运输蛋白FOLT-1, 两者都能转运叶酸及其衍生物, 都受发育调控, 并且功能都会受到某些药物的抑制, 因此, 秀丽隐杆线虫可以从动物整体水平上为叶酸摄取相关研究提供合适的模型^[34-35]。

5 秀丽隐杆线虫在肠道菌群对宿主衰老和寿命影响研究中的应用

越来越多的研究表明, 肠道菌群与宿主的衰老

和寿命紧密相关,老年人肠道菌群组成与年轻人相比发生了较大改变,通过饮食、服用补充剂等方式调节肠道菌群组成能够改善老年人的健康状态^[36-37]。然而,目前关于肠道菌群与宿主衰老和寿命之间关系的研究多局限于微生物组成、分类及宏基因组分析,而对于其细胞和分子机制方面的研究较少,这在一定程度上是由于哺乳动物饮食、生活方式的多样性,肠道菌群的复杂性,以及现有技术的局限性等。

秀丽隐杆线虫肠道与高等动物肠道功能相似,并且线虫的肠道上皮细胞在发生衰老时具有一些明显的形态学变化,如细胞核丢失、肠道形状和大小发生改变、微绒毛缺失等,易于研究观察;此外,线虫在衰老过程中还能产生一些表明机体衰老的生物标志物,能够在保证线虫存活的前提下进行定量检测^[38-39]。在肠道菌群与线虫衰老和寿命机理研究方面,一部分研究者认为,线虫寿命与肠道细菌的大量积累相关,通过饲喂死细菌或者利用卡那霉素处理线虫等方式能够阻止或减缓细菌在肠道的积累,从而延长线虫寿命^[40-42];但在2016年,Virk等^[43]发现,这种关系存在个体差异,有许多衰老线虫体内并没有发生细菌堆积,说明细菌积累与线虫寿命缩短之间似乎并不存在必然联系,细菌堆积并不是线虫发生衰老的普遍因素。因此,单纯从细菌堆积角度研究机理并不全面,应该结合细菌表型等因素从分子角度进行深入探索。在这方面,许多研究通过饲喂大肠杆菌突变株的方式,筛选获得了一系列对线虫寿命具有重要影响的关键基因,如饲喂辅酶Q营养缺陷型的大肠杆菌能够延长线虫寿命^[44];通过抑制大肠杆菌叶酸合成途径能够延长线虫寿命,而上调或下调线虫的叶酸水平其寿命没有明显变化,这说明是大肠杆菌叶酸合成途径而不是叶酸本身含量对线虫寿命产生影响^[43,45];Han等^[46]以秀丽隐杆线虫为模型,通过饲喂多株大肠杆菌突变菌株,筛选获得了多个与线虫寿命、肿瘤发生及β淀粉样蛋白聚集相关的基因。上述结果说明,肠道菌群表型与宿主寿命密切相关,而秀丽隐杆线虫模型在快速识别与宿主衰老和寿命相关基因及分子机制研究方面表现出良好的有效性和便利性。

6 秀丽隐杆线虫在微生物益生作用评价中的应用

一般情况下,肠道菌群与宿主、外部环境保持着一个平衡状态,而在衰老、饮食结构不合理、过

量服用抗生素等某些情况下,这种平衡就会被打破,造成肠道菌群失调,进而可能引发多种疾病。适量摄入某些益生菌或益生元,对于增殖有益菌、改善菌群失调具有一定效果。

筛选具有良好益生性能的菌株,开发优质益生菌产品,一直以来都是微生物应用研究中的热点。考虑到人类及其他哺乳动物肠道菌群的复杂性和不可控因素的多样性,秀丽隐杆线虫作为评价微生物益生作用的体内模型,更加有效、便利。Zanni等^[47]以秀丽隐杆线虫为模型,饲喂德氏乳杆菌保加利亚亚种和乳酸亚种,分析了菌株对线虫寿命、幼虫发育、后代数目影响以及在线虫肠道中定殖量,结合代谢组学和蛋白质组学分析,一定程度上对菌株益生性能进行了评价。发酵食品是人类日常饮食的重要组成部分,一般是由多种微生物混合发酵完成,其中最具代表性的一类就是乳酸菌,许多商业用乳酸菌株就是从传统发酵食品中筛选获得的,但并不是所有的食源性乳酸菌都具有良好的益生性能,Zanni等^[48]对一种传统奶酪中的乳酸菌进行培养,并用混合乳酸菌株饲喂秀丽隐杆线虫,结果表明,饲喂食源性乳酸菌群的线虫与饲喂大肠杆菌或鼠李糖乳杆菌的线虫相比,寿命明显缩短,后代数量减少,并且还在线虫体内观察到大量的脂肪滴聚集,同时,与肥胖表型相关的*nhr-49*、*pept-1*和*tub-1*等基因的表达量也明显上升,说明该乳酸菌群在线虫模型中并不具有良好的益生性。结合各种组学手段,秀丽隐杆线虫可以作为研究菌株体内益生性能的有力工具。

7 展望

目前对于肠道菌群的研究重点,已从了解肠道菌群结构向研究肠道菌群功能转变,而秀丽隐杆线虫由于其肠道功能与高等动物功能相似、遗传背景清晰、结构简单、生活周期短、便于制备无菌个体等特性,可作为肠道菌群功能研究的重要模式生物,并且随着高通量测序、宏基因组测序、代谢组学、蛋白质组学等新技术和新方法的发展及应用,秀丽隐杆线虫在研究肠道菌群与宿主关系、机理探索等方面将有着更为广泛的应用;但同时也应注意到,以秀丽隐杆线虫为模式生物研究人类肠道菌群还存在很多的局限性,例如线虫肠道中定殖微生物数量过少、线虫与人类种属差异太大等。因此,在具体研究中,要结合实验内容和目的,判断是否可以选选择秀丽隐杆线虫为模式生物,必要时需选择其他高

等模式生物进行进一步验证,从而使研究结果更为合理准确。

[参 考 文 献]

- [1] Boulangé CL, Neves AL, Chillou J, et al. Impact of the gut microbiota on inflammation, obesity, and metabolic disease. *Genome Med*, 2016, 8: 42
- [2] Berg M, Zhou XY, Shapira M. Host-specific functional significance of *Caenorhabditis* gut commensals. *Front Microbiol*, 2016, 7: 1622
- [3] Cryan JF, O'Mahony SM. The microbiome-gut-brain axis: from bowel to behavior. *Neurogastroenterol Motil*, 2011, 23: 187-92
- [4] Goodrich JK, Waters JL, Poole AC, et al. Human genetics shape the gut microbiome. *Cell*, 2014, 159: 789-99
- [5] Carmody RN, Gerber GK, Luevano JM Jr, et al. Diet dominates host genotype in shaping the murine gut microbiota. *Cell Host Microbe*, 2015, 17: 72-84
- [6] Chaston JM, Newell PD, Douglas AE. Metagenome-wide association of microbial determinants of host phenotype in *Drosophila melanogaster*. *MBio*, 2014, 5: e01631-14
- [7] Wong AC, Chaston JM, Douglas AE. The inconstant gut microbiota of *Drosophila* species revealed by 16S rRNA gene analysis. *ISME J*, 2013, 7: 1922-32
- [8] Riddle DL, Blumenthal T, Meyer B, et al. *C. elegans* II [M]. New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1997
- [9] 张楠. 以秀丽隐杆线虫作为人类疾病模型的研究进展. *中国食品卫生杂志*, 2014, 26: 398-403
- [10] Markaki M, Tavernarakis N. Modeling human diseases in *Caenorhabditis elegans*. *Biotechnol J*, 2010, 5: 1261-76
- [11] Zhang J, Holdorf AD, Walhout AJ. *C. elegans* and its bacterial diet as a model for systems-level understanding of host-microbiota interactions. *Curr Opin Biotechnol*, 2017, 46: 74-80
- [12] Berg M, Stenuit B, Ho J, et al. Assembly of the *Caenorhabditis elegans* gut microbiota from diverse soil microbial environments. *ISME J*, 2016, 10: 1998-2009
- [13] Watson E, Macneil LT, Ritter AD, et al. Interspecies systems biology uncovers metabolites affecting *C. elegans* gene expression and life history traits. *Cell*, 2014, 156: 759-70
- [14] Praveen P, Jordan F, Priami C, et al. The role of breast-feeding in infant immune system: a systems perspective on the intestinal microbiome. *Microbiome*, 2015, 3: 41
- [15] Lin L, Zhang J. Role of intestinal microbiota and metabolites on gut homeostasis and human diseases. *BMC Immunol*, 2017, 18: 2
- [16] Duncan SH, Flint HJ. Probiotics and prebiotics and health in ageing populations. *Maturitas*, 2013, 75: 44-50
- [17] Voreades N, Kozil A, Weir TL. Diet and the development of the human intestinal microbiome. *Front Microbiol*, 2014, 5: 494
- [18] Davila AM, Blachier F, Gotteland M, et al. Intestinal luminal nitrogen metabolism: role of the gut microbiota and consequences for the host. *Pharmacol Res*, 2013, 68: 95-107
- [19] Hooper LV, Littman DR, Macpherson AJ. Interactions between the microbiota and the immune system. *Science*, 2012, 336: 1268-73
- [20] Wang Y, Kasper LH. The role of microbiome in central nervous system disorders. *Brain Behav Immun*, 2014, 38: 1-12
- [21] Jeffery IB, O'Toole PW. Diet-microbiota interactions and their implications for healthy living. *Nutrients*, 2013, 5: 234-52
- [22] Li H, He J, Jia W. The influence of gut microbiota on drug metabolism and toxicity. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2016, 12: 31-40
- [23] Gewirtz DA. A critical evaluation of the mechanisms of action proposed for the antitumor effects of the anthracycline antibiotics adriamycin and daunorubicin. *Biochem Pharmacol*, 1999, 57: 727-41
- [24] Yan A, Culp E, Perry J, et al. Transformation of the anticancer drug doxorubicin in the human gut microbiome. *ACS Infect Dis*, 2018, 4: 68-76
- [25] Zarghani SS, Abbaszadeh S, Alizadeh M, et al. The effect of metformin combined with calcium-vitamin D3 against diet-induced nonalcoholic fatty liver disease. *Adv Pharm Bull*, 2018, 8: 97-105
- [26] Di Pietro M, Parborell F, Irusta G, et al. Metformin regulates ovarian angiogenesis and follicular development in a female polycystic ovary syndrome rat model. *Endocrinology*, 2015, 156: 1453-63
- [27] Wahlqvist ML, Lee MS, Hsu CC, et al. Metformin-inclusive sulfonylurea therapy reduces the risk of Parkinson's disease occurring with type 2 diabetes in a Taiwanese population cohort. *Parkinsonism Relat Disord*, 2012, 18: 753-8
- [28] Cabreiro F, Au C, Leung KY, et al. Metformin retards aging in *C. elegans* by altering microbial folate and methionine metabolism. *Cell*, 2013, 153: 228-39
- [29] Offer SM, Diasio RB. Is it finally time for a personalized medicine approach for fluorouracil-based therapies? *J Clin Oncol*, 2016, 34: 205-7
- [30] García-González AP, Ritter AD, Shrestha S, et al. Bacterial metabolism affects the *C. elegans* response to cancer chemotherapeutics. *Cell*, 2017, 169: 431-41
- [31] Scott TA, Quintaneiro LM, Norvaisas P, et al. Host-microbe co-metabolism dictates cancer drug efficacy in *C. elegans*. *Cell*, 2017, 169: 442-56
- [32] Livshits L, Chatterjee AK, Karbani N, et al. Mechanisms of defense against products of cysteine catabolism in the nematode *Caenorhabditis elegans*. *Free Radic Biol Med*, 2017, 104: 346-59
- [33] Yilmaz LS, Walhout AJ. Worms, bacteria, and micronutrients: an elegant model of our diet. *Trends Genet*, 2014, 30: 496-503
- [34] Balamurugan K, Ashokkumar B, Moussaif M, et al. Cloning and functional characterization of a folate transporter from the nematode *Caenorhabditis elegans*. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2007, 293: C670-81
- [35] Balamurugan K, Said HM. Ontogenic regulation of folate

- transport across rat jejunal brush-border membrane. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2003, 285: G1068-73
- [36] Heintz C, Mair W. You are what you host: microbiome modulation of the aging process. *Cell*, 2014, 156: 408-11
- [37] Claesson MJ, Jeffery IB, Conde S, et al. Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. *Nature*, 2012, 488: 178-84
- [38] McGee MD, Weber D, Day N, et al. Loss of intestinal nuclei and intestinal integrity in aging *C. elegans*. *Aging Cell*, 2011, 10: 699-710
- [39] Clark R, Walker DW. Role of gut microbiota in aging-related health decline: insights from invertebrate models. *Cell Mol Life Sci*, 2018, 75: 93-101
- [40] Garigan D, Hsu AL, Fraser AG, et al. Genetic analysis of tissue aging in *Caenorhabditis elegans*: a role for heat-shock factor and bacterial proliferation. *Genetics*, 2002, 161: 1101-12
- [41] Gomez F, Monsalve GC, Tse V, et al. Delayed accumulation of intestinal coliform bacteria enhances life span and stress resistance in *Caenorhabditis elegans* fed respiratory deficient *E. coli*. *BMC Microbiol*, 2012, 12: 300
- [42] Gems D, Riddle DL. Genetic, behavioral and environmental determinants of male longevity in *Caenorhabditis elegans*. *Genetics*, 2000, 154: 1597-610
- [43] Virk B, Jia J, Maynard CA, et al. Folate acts in *E. coli* to accelerate *C. elegans* aging independently of bacterial biosynthesis. *Cell Rep*, 2016, 14: 1611-20
- [44] Larsen PL, Clarke CF. Extension of life-span in *Caenorhabditis elegans* by a diet lacking coenzyme Q. *Science*, 2002, 295: 120-3
- [45] Virk B, Correia G, Dixon DP, et al. Excessive folate synthesis limits lifespan in the *C. elegans*: *E. coli* aging model. *BMC Biol*, 2012, 10: 67
- [46] Han B, Sivaramakrishnan P, Lin CJ, et al. Microbial genetic composition tunes host longevity. *Cell*, 2017, 169: 1249-62
- [47] Zanni E, Schifano E, Motta S, et al. Combination of metabolomic and proteomic analysis revealed different features among *Lactobacillus delbrueckii* subspecies *bulgaricus* and *lactis* strains while *in vivo* testing in the model organism *Caenorhabditis elegans* highlighted probiotic properties. *Front Microbiol*, 2017, 8: 1206
- [48] Zanni E, Laudenzi C, Schifano E, et al. Impact of a complex food microbiota on energy metabolism in the model organism *Caenorhabditis elegans*. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 621709