

Caenorhabditis elegans sebagai Model Hewan Penelitian Biologi dan Biomedis

Rina Susilowati^{1*},
Adit Widodo Santoso¹,
Jasmine Sabini¹
Priastini Harumi

¹Departemen Biologi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Kristen Krida Wacana, Jakarta, Indonesia.

Abstrak

Caenorhabditis elegans adalah nematoda berukuran mikroskopis, dengan tubuh yang transparan, masa hidup yang pendek, kemampuan untuk membuahi diri sendiri, dan mudah untuk dibiakkan, telah digunakan sebagai model hewan penelitian dalam bidang molekuler, kedokteran, farmakologi, dan toksikologi. Selain itu, *C. elegans* adalah hewan pertama yang genomnya telah diurutkan secara lengkap dan memainkan peranan penting dalam pemahaman tentang apoptosis dan interferensi RNA. Penggunaan *C. elegans* sebagai model biologis dalam penilaian toksikologi lingkungan memungkinkan penentuan beberapa titik akhir. Beberapa diantaranya memanfaatkan efek pada fungsi biologis nematoda dan yang lainnya menggunakan penanda molekuler. Lebih lanjut, *C. elegans* telah memungkinkan penilaian efek neurotoksik untuk pestisida dan logam berat, karena nematoda ini memiliki sistem saraf yang sangat jelas. Secara keseluruhan, hampir setiap jenis racun yang diketahui telah diuji dengan model hewan ini. Dalam waktu dekat, pengetahuan yang tersedia tentang siklus hidup *C. elegans* akan memungkinkan lebih banyak penelitian tentang reproduksi, toksisitas transgenerasional untuk bahan kimia dan materi yang baru dikembangkan, dan merinci jalur pensinyalan yang terlibat dalam mekanisme toksisitas. *C. elegans* merupakan model hewan yang penting dalam penelitian yang dilakukan untuk mengidentifikasi dan memahami jalannya mesin dalam transportasi inti. Hal ini telah membantu menjelaskan jalur biokimia yang terlibat dalam penyakit, seperti obesitas, diabetes, dan penyakit Alzheimer. *C. elegans* merupakan model hewan yang sangat baik untuk mengamati penuaan (aging) karena rentang hidupnya yang pendek, kerentanannya terhadap stres oksidatif, dan kemiripannya dengan proses penuaan manusia.

Kata Kunci: biologi, biomedis, *Caenorhabditis elegans*, model hewan

Caenorhabditis elegans as an Animal Model for Biological and Biomedical Research

*Corresponding Author : Rina Priastini Susilowati

Corresponding Email : rina.susilowati@ukrida.ac.id

Submission date : November 22th, 2024

Revision date : December 3rd, 2024

Accepted date : December 12th, 2024

Published date : December 20th, 2024

Copyright (c) 2024 Rina Priastini Susilowati, Adit Widodo Santoso, Jasmine Harumi Sabini



This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.

Abstract

Caenorhabditis elegans is a microscopic nematode, with a transparent body, short life span, self-fertilization ability, and ease of culture, which has been used as an animal model for molecular research, medicine, pharmacology, and toxicology. In addition, *C. elegans* was the first animal to have its genome completely sequenced and has played a major role in understanding apoptosis and RNA interference. The use of *C. elegans* as a biological model in environmental toxicology assessments has allowed for the determination of several endpoints. Some of these utilize effects on the biological functions of the nematode and others use molecular markers. Furthermore, *C. elegans* has enabled the assessment of neurotoxic effects for pesticides and heavy metals, since this nematode has a very well-defined nervous system. Overall, almost every known toxin has been tested in this animal model. In the near future, the knowledge available about the life cycle of *C. elegans* will allow for more studies on reproduction, transgenerational toxicity for newly developed chemicals and materials, and detailing the signaling pathways involved in the mechanisms of toxicity. *C. elegans* is an important animal model for research into the identification and understanding of the machinery of nuclear transport. This has helped elucidate biochemical pathways involved in diseases such as obesity, diabetes, and Alzheimer's disease. *C. elegans* is an excellent animal model for studying aging because of its short lifespan, susceptibility to oxidative stress, and similarity to the human aging process.

Keywords: animal model, biology, biomedicine, *Caenorhabditis elegans*

How to Cite

Susilowati RP, Santoso AW, Sabini JH. *Caenorhabditis elegans* as an Animal Model for Biological and Biomedical Research. *JMedScientiae*. 2024;3(3): 360-366. Available from: <https://ejournal.ukrida.ac.id/index.php/ms/article/view/3467> DOI: <https://doi.org/10.36452/JMedScientiae.v3i3.3467>

Pendahuluan

Kebutuhan akan model hewan untuk memperlihatkan gejala metabolik dan perkembangan penyakit terkait pada manusia telah menyebabkan eksploitasi beberapa spesies hewan, diantaranya yang telah banyak digunakan adalah hewan pengerat. Selama beberapa dekade terakhir, tikus telah menjadi model hewan penelitian terdepan yang sangat banyak digunakan di bidang biologi dan biomedis. Hal ini disebabkan karena peralatan genetika yang canggih, parameter diagnostik yang sesuai yang sebanding yang ada pada manusia, dan protokol standar untuk mengembangkan, mendiagnosis, dan mengobati sindrom metabolik. Namun, faktor-faktor yang secara nyata berbeda dari yang ada pada manusia, seperti kebutuhan makanan, gaya hidup, dan mikrobioma, telah memunculkan pemahaman baru tentang perlunya sistem model hewan alternatif yang dapat digunakan secara paralel.¹ Salah satu model hewan alternatif untuk penelitian biologi dan biomedis adalah *Caenorhabditis elegans*.

Caenorhabditis elegans adalah nematoda nonparasit yang memiliki banyak ciri-ciri yang salah satunya adalah mudah digunakan. Hal ini menyebabkan *C. elegans* menjadi model hewan yang penting dalam penelitian biologi dan biomedis, yang juga merupakan hewan pertama yang genomnya telah diurutkan secara lengkap.² Nematoda ini diusulkan sebagai model hewan oleh Sydney Brenner pada tahun 1965.³ Sejak saat itu, *C. elegans* telah digunakan dalam studi biologi sel, genetika dan neurobiologi eukarotik tingkat tinggi. Antara tahun 1970 dan 1980, garis keturunan sel cacing ini telah lengkap, mulai dari telur yang dibuahi hingga dewasa, dengan cara dikarakterisasi menggunakan ablasi laser dan sediaan mikroskopis.⁴

Penggunaan mikroskop elektron dan serangkaian potongan pada *C. elegans* memungkinkan rekonstruksi seluruh sistem saraf,⁵ bersama-sama dengan data genetik dan genomik yang dihasilkan pada tahun 1990-an.⁶ Selain itu, *C. elegans* telah menjadi alat yang ampuh untuk penemuan dan karakterisasi fungsional gen eukariotik.⁷ Banyak aspek *C. elegans* sebagai model hewan penelitian toksikologi yang telah ditinjau dalam artikel yang sangat bagus oleh Leung *et al.* (2008).⁸

Dalam penulisan artikel tinjauan kepustakaan ini disajikan pembaruan pada penggunaan *C. elegans* sebagai model penelitian yang meliputi ciri biologinya, manfaat penggunaannya sebagai model biologi, aplikasi pada pengobatan penyakit manusia, dan berbagai macam uji toksisitas.

Metodologi

Kajian literatur dilakukan dengan melakukan pencarian pada tiga *electronic database*, yaitu *Google Scholar*, *Pumed*, dan *MDPI*. Kata kunci yang digunakan adalah “*Caenorhabditis elegans*”, “*Animal model for research*”, and “*Biology and biomedicine research*”. Penapisan literatur dilakukan dengan menggunakan bentuk yang tersedia pada ketiga *database* tersebut, yaitu menggunakan jurnal penelitian sesuai dengan relevansinya. Selanjutnya, memilih kata-kata yang sesuai dengan kriteria yang dibutuhkan, yaitu jurnal atau artikel yang telah diterbitkan antara tahun 2014 sampai dengan tahun 2024, dapat diakses secara keseluruhan teksnya (*full paper*), yang tersedia dalam Bahasa Inggris dan Bahasa Indonesia.

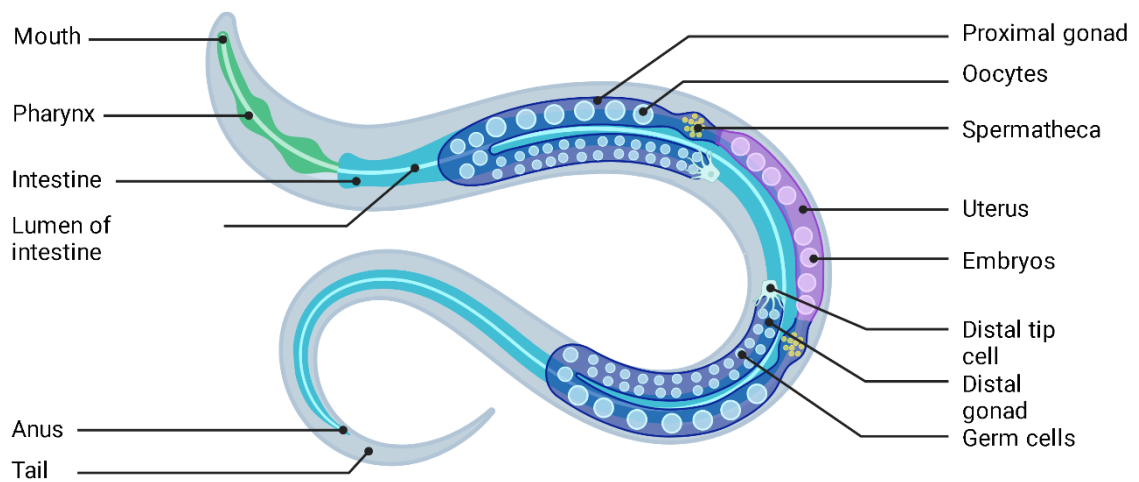
Ciri Biologi *C. elegans*

Tubuh *C. elegans* dewasa panjangnya sekitar 1 mm. Transparansi tubuhnya memungkinkan untuk melihat jenis sel di semua tahap perkembangan. *C. elegans* memiliki sistem saraf sederhana yang terdiri dari 302 neuron saat dewasa, dimana setiap neuron memiliki posisi yang unik.^{7,9} Sebagian besar *C. elegans* bersifat hermafrodit dengan dua ovarium, saluran telur, rongga untuk menyimpan sperma yang disebut spermatheca dan uterus.¹⁰ Hermafrodit menghasilkan sperma sebagai larva L4 dan oosit selama masa dewasa awal, bereproduksi dengan pembuahan sendiri, dan karena itu tidak dapat membuahi hermafrodit lainnya. *C. elegans* jantan yang muncul secara spontan dengan frekuensi kurang dari 0,3% dan mampu membuahi sendiri karena hermafrodit. Siklus reproduksi *C. elegans* berlangsung selama 2,5-4 hari pada suhu ruangan, dan biasanya memiliki masa hidup yang normal antara 12-20 hari.⁹

Perkembangan embrio mencapai puncaknya pada pembentukan larva L1 yang terdiri dari 550 sel, setelah 113 sel mati karena apoptosis. Setelah empat tahap larva, cacing

hermafrodit menjadi organisme dewasa dengan 959 inti sel (beberapa bersifat sensitif), 302 diantaranya adalah neuron. Jantan memiliki 1031 inti sel. Nematoda dewasa subur selama empat hari, dan dapat hidup dengan waktu tambahan selama 10 hingga 15 hari. Setiap hermafrodit dewasa bertelur antara 200 hingga 300 butir, dengan interval waktu sekitar 20 menit. Selanjutnya, waktu siklus bergantung pada suhu inkubasi.³ Reproduksi yang baik tidak mungkin terjadi bila kondisi lingkungan

tidak menguntungkan, seperti kekurangan pangan, suhu tinggi, atau kepadatan populasi yang tinggi. Dalam kondisi seperti itu, *C. elegans* dapat menghentikan perkembangannya dengan memasuki tahap L3 alternatif yang disebut “dauer” yang dapat bertahan hidup selama berbulan-bulan. Selama tahap ini, nematoda tidak makan dan kutikulanya lebih keras. Nematoda dapat memasuki kembali siklus kehidupan reproduksi pada L4 ketika kondisinya lebih menguntungkan.¹¹



Gambar 1. Anatomi *Caenorhabditis elegans*

Manfaat *C. elegans* sebagai Model Biologi

C. elegans digunakan sebagai model dalam penelitian genetik karena ciri-cirinya yang praktis. Transparansi tubuhnya memungkinkan protein transgenik yang menyatu dengan penanda fluoresensi terlihat pada *C. elegans* hidup dalam percobaan *in vivo*.⁹ Waktu generasinya pendek (4 hari), dan terjadi melalui pembuahan sendiri, sehingga dapat dipastikan reproduksinya yang cepat di laboratorium,¹² karena setiap hermafrodit dewasa menghasilkan 200-300 keturunan.¹³

Performa *C. elegans* yang luar biasa sebagai model dalam genetika telah menghasilkan pengembangan banyak alat dan sumber daya, termasuk ribuan mutan yang telah dikarakterisasi dan pustaka interferensi RNA yang berguna untuk membungkam ekspresi gen.^{9,13} Interferensi RNA (RNAi) pada *C. elegans* relatif sederhana, oleh karena itu pembungkaman gen sering digunakan untuk membedah jalur pensinyalan.¹⁴

C. elegans telah digunakan dalam penelitian toksikologi, dari tingkat sel hingga tubuh hewan secara utuh atau keseluruhan.¹² *C. elegans* dapat dibiakkan atau dikultur di laboratorium dalam media pertumbuhan nematoda (*nematode growth medium*, NGM), yang mengandung NaCl, agar, pepton, kolesterol, K_3PO_4 , KH_2PO_4 , K_2HPO_4 , dan $MgSO_4$. Medium biakan lain yang sesuai adalah agar K, yang juga mengandung KCl.¹⁵ Cacing dipelihara dalam inkubator pada suhu 20°C dan bakteri *Escherichia coli* OP50 digunakan sebagai sumber makanan.⁹ Medium agar K yang dibuat dengan KCl dan NaCl adalah cairan yang digunakan untuk memindahkan cacing ke dalam cawan yang bersih dan digunakan untuk melakukan *bioassays*.¹⁶

Applikasi *C. elegans* pada Pengobatan

C. elegans merupakan model hewan yang penting dalam penelitian yang dilakukan

untuk mengidentifikasi dan memahami jalannya mesin dalam transportasi inti.¹⁴ Hal ini telah membantu menjelaskan jalur biokimia yang terlibat dalam penyakit, seperti obesitas,^{17,18} diabetes,^{19,20} dan penyakit Alzheimer.^{21,22} *C. elegans* merupakan model hewan yang sangat baik untuk mengamati penuaan (*aging*) karena rentang hidupnya yang pendek, kerentanannya terhadap stres oksidatif, dan kemiripannya dengan proses penuaan manusia.^{23,24} Nematoda ini juga telah digunakan untuk mengidentifikasi jalur biokimia dan mekanisme kerja obat baru, terutama antihelmintik.^{22,25,26}

Aplikasi *C. elegans* pada Uji Toksisitas

C. elegans dapat digunakan sebagai model hewan untuk menilai sebagian besar racun yang diketahui. Beberapa penelitian yang telah dilakukan terkait dengan toksisitas materi lingkungan, logam, pestisida, nanopartikel, dan bahan kimia lainnya.

C. elegans telah digunakan sebagai model untuk menilai toksisitas sampel lingkungan seperti tanah, lumpur, dan sedimen sungai. Sedimen sungai Donau, Rhine dan Elbe di Jerman dipelajari dengan menganalisis perubahan dalam profil ekspresi gen menggunakan DNA *microarray* dari seluruh genom. Pada saat yang sama, reproduksi dan kerusakan DNA dievaluasi dengan menggunakan teknik uji Comet.²⁷ Dalam sebuah penelitiandi Jerman tentang toksisitas tanah yang terkontaminasi, digunakan strain Bristol N2 tipe liar untuk mengevaluasi kesuburan, pertumbuhan, dan reproduksi.²⁸ Ekstrak organik dari tanah yang terkontaminasi di Spanyol dievaluasi dengan menggunakan transgenik galur *C. elegans* yang membawa gen reporter *Green Fluorescent Protein* (GFP) yang digerakkan oleh urutan promoter dari lima gen yang berhubungan dengan stres, yaitu: *hsp-16.2*, *gpx6*, *hsp-6*, *gst-1*, dan *cyp3A9*, yang memungkinkan identifikasi mekanisme toksisitas.²⁹ Ekstrak air dari tanah yang sama dievaluasi menggunakan 24 strain reporter transgenik GFP yang serupa, mnghubungkan data yang ada dengan konsentrasi logam yang ada di dalam tanah.³⁰

Di lingkungan, *C. elegans* sebagai nematoda yang hidup bebas, terpapar berbagai pestisida yang digunakan dalam pertanian serta limbah organik persisten yang dapat mencemari

tanah dalam jangka waktu lama.³⁰ Karena banyak pestisida bersifat neurotoksik, maka sistem saraf *C. elegans* yang terstruktur sederhana dan baik adalah alat yang sesuai untuk menilai neurotoksisitas yang disebabkan oleh bahan kimia ini.³¹⁻³⁸

Eksresi fluoresensi oleh gen reporter GFP telah digunakan untuk mempelajari toksisitas pestisida seperti *Glifosat*, *Paraquat*, *Endosulfan*, *Cypermethrin*, *Carbendazim*, *Chlorpyrifos*, *Diuron*, *Rotenone*, *DDT*, *Deltamethrin*, dan *Dichlorvos*.³⁰ Dalam laporan lain, penggunaan *Chlorpyrifos* telah diamati dan meskipun tidak menyebabkan kerusakan DNA yang parah, namun dapat menghambat pertumbuhan galur yang kekurangan *xpa-1*, dimana mekanisme perbaikan eksisi nukleotidanya menjadi kurang.³⁹ Penggunaan herbisida *Glyphosate* dan fungisida *Dithiocarbamate* menyebabkan kematian dan kerusakan neurologis pada *C. elegans*. Kerusakan neuronal akibat paparan pestisida ini dapat dipastikan dengan menggunakan galur transgenik F25B3,3::GFP.³⁵ Efek penggunaan *Paraquat*, *Diquat*, dan *Parathion* secara luas dievaluasi dengan menggunakan *COPAS Biosort*, dimana *Paraquat* menunjukkan toksisitas tertinggi.⁴⁰ Aktivitas asetilkolinesterase pestisida juga telah dievaluasi pada nematoda yang terpapar *Fenitrothion* dan *Monocrotophos*.^{13,36} Penelitian dengan menggunakan biosida *Tributiltin* menyebabkan apoptosis sel pada *C. elegans* melalui pemutusan untai ganda DNA (*double-strand breaks*, DSB).⁴¹ Sedangkan penggunaan biosida jenis *Tributiltin* klorida menyebabkan tingginya kemandulan dan kematian embrio melalui DSB dan aktivasi titik pemeriksaan di garis keturunan.⁴² Protein insektisida seperti *cry*, yang digunakan dalam jagung transgenik telah diamati dan menunjukkan efek penghambatan pada reproduksi *C. elegans* berdasarkan dosis yang diberikan.⁴³

Logam, khususnya yang disebut logam berat, merupakan salah satu kelompok racun lingkungan yang paling penting, dan masuk ke ekosistem dari sumber-sumber seperti kilang minyak, pertambangan, dan limbah industri, yang menyebabkan perubahan sistem kehidupan yang parah. Kelompok ini telah menjadi salah satu yang paling banyak dipelajari menggunakan *C. elegans* sebagai

model biologi. Efek dari logam yang berbeda seperti Ag, As, Cr, Cd, Cu, Hg, Mn, Pb, Ni, dan Zn telah dipelajari untuk beberapa titik akhir seperti kematian,¹⁶ umur, kesuburan, autofluoresensi intestinal, ekspresi GFP, perubahan morfologi,⁴⁴⁻⁴⁶ kerusakan neuron, neurodegenerasi, kehilangan neuron, dan degradasi akson.⁴⁷⁻⁴⁹ Di sisi lain, paparan Zn, Cd, Hg, Cu, Fe, Cr, dan As juga telah diteliti menggunakan strain reporter transgenik GFP.⁵⁰

Simpulan

Caenorhabditis elegans merupakan model hewan penelitian yang sesuai untuk bidang biologi dan biomedis, khususnya untuk kajian toksikologi. Hal ini disebabkan karena tubuhnya yang transparan, siklus hidupnya yang pendek, pembuahan yang mudah, pemeliharaan yang ekonomis di laboratorium, jumlah keturunan yang banyak, dan manipulasi genetik yang mudah. Penggunaan cacing jenis ini memungkinkan pemahaman jalur biokimia yang diaktifkan oleh racun di lingkungan, sehingga memungkinkan penelitian di tahap pertumbuhan, kesuburan, reproduksi, pergerakan, bahkan kematian. Selain itu, nematoda transgenik ini memungkinkan untuk mempelajari perubahan langsung dalam ekspresi gen yang disebabkan oleh racun atau campurannya.

Daftar Pustaka

1. Santoro MM. Zebrafish as a model to explore cell metabolism. *Trends Endocrinol Metab.* 2014;25:546-554.
2. Tejeda-Benitez L, Olivero-Verbel J. *Caenorhabditis elegans*, a biological model for research in toxicology. *Reviews of Environmental Contamination and Toxicology.* 2016;237:1-36.
3. Garcia-Sancho M. From the genetic to the computer program: the historicity of 'data' and 'computation' in the investigations on the nematode worm *C. elegans* (1963–1998). *Stud Hist Philos Biol Biomed Sci C.* 2012;43(1):16–28.
4. Sulston J, Schierenberg E, White J, Thomson J. The embryonic cell lineage of the nematode *Caenorhabditis elegans*. *Dev Biol.* 1983;100:64–119.
5. White JG, Southgate E, Thomson JN, Brenner S. The structure of the nervous system of the nematode *Caenorhabditis elegans*. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 1986;314(1165):1–340.
6. Coulson A, Kozono Y, Lutterbach B, Shownkeen R, Sulston J, Waterston R. YACs and the *C. elegans* genome. *Bioessays.* 1991;13:413–417.
7. Dimitriadi M, Hart A. Neurodegenerative disorders: insights from the nematode *Caenorhabditis elegans*. *Neurobiol Dis.* 2010;40(1):4–11.
8. Leung M, Williams P, Benedetto A, Au C, Helmcke K, Aschner M, Meyer J. *Caenorhabditis elegans*: an emerging model in biomedical and environmental toxicology. *Toxicol Sci.* 2008;106(1):5–28.
9. Giles A, Rankin C. Behavioral and genetic characterization of habituation using *Caenorhabditis elegans*. *Neurobiol Learn Mem.* 2009;92(2):139–146.
10. L'Hernault S. The genetics and cell biology of spermatogenesis in the nematode *Caenorhabditis elegans*. *Mol Cell Endocrinol.* 2009;306(1–2):59–65.
11. Wang D, Wang Y, Shen L. Confirmation of combinational effects of calcium with other metals in a paper recycling mill effluent on nematode lifespan with toxicity identification evaluation method. *J Environ Sci.* 2010b;22(5):731–737.
12. Zhuang Z, Zhao Y, Wu Q, Li M, Liu H, Sun L, Gao W, Wang D. Adverse effects from clenbuterol and ractopamine on nematode *Caenorhabditis elegans* and the underlying mechanism. *PLoS One.* 2014;9(1):e85482.
13. Megalou E, Tavernarakis N. Autophagy in *Caenorhabditis elegans*. *BBA Mol Cell Res.* 2009;1793(9):1444–1451.
14. Adam SA. The nuclear transport machinery in *Caenorhabditis elegans*: a central role in morphogenesis. *Semin Cell Dev Biol.* 2009;20(5):576–581.
15. Meyer J, Lord C, Yang X, Turner E, Badireddy A, Marinakos S, Chilkoti A, Wiesner M, Auffan M. Intracellular uptake and associated toxicity of silver nanoparticles in *Caenorhabditis elegans*. *Aquat Toxicol.* 2010;100(2):140–150.
16. Williams P, Dusenbery D. Aquatic toxicity testing using the nematode, *Caenorhabditis elegans*. *Environ Toxicol Chem.* 1990;9(10):1285–1290.
17. Finley J, Sandlin C, Holliday D, Keenan M, Prinyawiwatkul W, Zheng J. Legumes reduced intestinal fat deposition in the

- Caenorhabditis elegans* model system. *J Funct Foods*. 2013;5(3): 1487–1493.
18. MacNeil L, Watson E, Arda HF, Zhu LJ, Walhout A. Diet-induced developmental acceleration independent of TOR and insulin in *C. elegans*. *Cell*. 2013;153(1):240–252.
 19. Estevez AO, Morgan KL, Szewczyk NJ, Gems D, Estevez M. The neurodegenerative effects of selenium are inhibited by FOXO and PINK1/PTEN regulation of insulin/insulin-like growth factor signaling in *Caenorhabditis elegans*. *NeuroToxicology*. 2014;41:28–43.
 20. Shi Y, Liao V, Pan T. Monascin from red mold dioscorea as a novel antidiabetic and antioxidative stress agent in rats and *Caenorhabditis elegans*. *Free Radic Biol Med*. 2012;52(1):109–117.
 21. Diomede L, Di Fede G, Romeo M, Bagnati R, Ghidoni R, Fiordaliso F, Salio M, Rossi A, Catania M, Paterlini A, Benussi L, Bastone A, Stravalaci M, Gobbi M, Tagliavini F, Salmona M. Expression of A2V-mutated A β in *Caenorhabditis elegans* results in oligomer formation and toxicity. *Neurobiol Dis*. 2014;62:521–532.
 22. Lublin AL, Link CD. Alzheimer's disease drug discovery: in vivo screening using *Caenorhabditis elegans* as a model for β -amyloid peptide-induced toxicity. *Drug Discov Today Technol*. 2013;10(1):e115–e119.
 23. Chatterjee I, Ibanez C, Vijay P, Singaravelu G, Baldi C, Bair J, Ng S, Smolyanskaya A, Driscoll M, Singson A. Dramatic fertility decline in aging *C. elegans* males is associated with mating execution deficits rather than diminished sperm quality. *Exp Gerontol*. 2013;48(1):1156–1166.
 24. Pang S, Curran S. Adaptive capacity to bacterial diet modulates aging in *C. elegans*. *Cell Metab*. 2014;19(2):221–231.
 25. Kumarasingha R, Palombo EA, Bhave M, Yeo TC, Lim DS, Tu CL, Shaw JM, Boag PR. Enhancing a search for traditional medicinal plants with anthelmintic action by using wild type and stress reporter *Caenorhabditis elegans* strains as screening tools. *Int J Parasitol*. 2014;44(5): 291–298.
 26. Wu H, Zhao Y, Guo Y, Xu L, Zhao B. Significant longevity-extending effects of a tetrapeptide from maize on *C. elegans* under stress. *Food Chem*. 2012b;130(2):254–260.
 27. Menzel R, Swain SC, Hoess S, Claus E, Menzel S, Steinberg S, Reifferscheid G, Stürzenbaum S. Gene expression profiling to characterize sediment toxicity – a pilot study using *C. elegans* whole genome microarrays. *BMC Genomics*. 2009;10(160):1–15.
 28. Höss S, Haitzer M, Traunspurger W, Steinberg C. Growth and fertility of *C. elegans* (nematoda) in unpolluted freshwater sediments: response to particle size distribution and organic content. *Environ Toxicol Chem*. 2009b;18(12):2921–2925.
 29. Anbalagan C, Lafayette I, Antoniou-Kourounioti M, Gutierrez C, Martin JR, Chowdhuri DK, De Pomerai DI. Transgenic nematodes as biosensors for metal stress in soil pore water samples. *Ecotoxicology*. 2012;21(2):439–455.
 30. Anbalagan C, Lafayette I, Antoniou-Kourounioti M, Gutierrez C, Martin JR, Chowdhuri DK, De Pomerai DI. Use of transgenic GFP reporter strains of the nematode *C. elegans* to investigate the patterns of stress responses induced by pesticides and by organic extracts from agricultural soils. *Ecotoxicology*. 2013;22(1):72–85.
 31. Gomez J, Svendsen C, Lister L, Martin H, Hodson M, Spurgeon D. Measuring and modelling mixture toxicity of imidacloprid and thiacloprid on *C. elegans* and *Eisenia fetida*. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2009;72(1):71–79.
 32. Leelaja B, Rajini P. Impact of phosphine exposure on development in *Caenorhabditis elegans*: involvement of oxidative stress and the role of glutathione. *Pest Biochem Physiol*. 2012;104(1):38–43.
 33. Leelaja BC, Rajini PS. Biochemical and physiological responses in *C. elegans* exposed to sublethal concentrations of the organophosphorus insecticide, monocrotophos. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2013;94(1):8–13.
 34. Lewis J, Gehman E, Baer C, Jackson D. Alterations in gene expression in *C. elegans* associated with organophosphate pesticide intoxication and recovery. *BMC Genomics*. 2013;14:291.
 35. Negga R, Rudd D, Davis N, Justice A, Hatfield H, Valente A, Fields A, Fitsanakis V.

- Exposure to Mn/Zn ethylene-bis-dithiocarbamate and glyphosate pesticides leads to neurodegeneration in *Caenorhabditis elegans*. *Neuro Toxicology*. 2011;32(3):331–341.
36. Roh J, Choi J. Cyp35a2 gene expression is involved in toxicity of fenitrothion in the soil nematode *Caenorhabditis elegans*. *Chemosphere*. 2011;84(10):1356–1361.
 37. Shashikumar S, Rajini P. Cypermethrin elicited responses in heat shock protein and feeding in *Caenorhabditis elegans*. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2010;73(5):1057–1062.
 38. Meyer D, Williams P. Toxicity testing of neurotoxic pesticides in *Caenorhabditis elegans*. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*. 2014;17(5):284–306.
 39. Leung M, Goldstone J, Boyd W, Freedman J, Meyer J. *Caenorhabditis elegans* generates biologically relevant levels of genotoxic metabolites from Aflatoxin B1 but not benzo[a]pyrene in vivo. *Toxicol Sci*. 2010;118(2):444–453.
 40. Boyd W, McBride S, Rice J, Snyder D, Freedman J. A high-throughput method for assessing chemical toxicity using a *C. elegans* reproduction assay. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2010;245(2):153–159.
 41. Wang Y, Wang S, Luo X, Yang Y, Jian F, Wang X, Xie L. The roles of DNA damagedependent signals and MAPK cascades in tributyltin-induced germline apoptosis in *Caenorhabditis elegans*. *Chemosphere*. 2014a;108:231–238.
 42. Cheng Z, Tian H, Chu H, Wu J, Li Y, Wang Y. The effect of tributyltin chloride on *Caenorhabditis elegans* germline is mediated by a conserved DNA damage checkpoint pathway. *Toxicol Lett*. 2014;225(3):413–421.
 43. Höss S, Menzel R, Gessler F, Nguyen H, Jehle J, Traunspurger W. Effects of insecticidal crystal proteins (cry proteins) produced by genetically modified maize (Bt maize) on the nematode *Caenorhabditis elegans*. *Environ Pollut*. 2013;178:147–151.
 44. Shen L, Xiao J, Ye H, Wang D. Toxicity evaluation in nematode *C. elegans* after chronic metal exposure. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2009;28(1):125–132.
 45. Rudel D, Douglas CD, Huffnagle IM, Besser JM, Ingersoll CG. Assaying environmental nickel toxicity using model nematodes. *PLoS One*. 2013;8(10):e77079.
 46. Hunt P, Olejnik N, Sprando R. Toxicity ranking of heavy metals with screening method using adult *Caenorhabditis elegans* and propidium iodide replicates toxicity ranking in rat. *Food Chem Toxicol*. 2012;50(9):3280–3290.
 47. Du M, Wang D. The neurotoxic effects of heavy metal exposure on GABAergic nervous system in nematode *Caenorhabditis elegans*. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2009;27(3):314–320.
 48. Xing X, Guo Y, Wang D. Using the larvae nematode *C. elegans* to evaluate neurobehavioral toxicity to metallic salts. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2009a;72(7):1819–1823.
 49. Xing X, Du M, Xu M, Rui Q, Wang D. Exposure to metals induces morphological and functional alteration of AFD neurons in nematode *Caenorhabditis elegans*. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2009b;28(1):104–110.
 50. De Pomerai D, Anbalagan C, Lafayette I, Rajagopalan D, Loose M, Haque M, King J. High-throughput analysis of multiple stress pathways using GFP reporters in *C. elegans*. *Environ Toxicol*. 2010;132:177–187.