

DOI: 10.7524/AJE.1673-5897.20220914003

李富萍, 黄清育. 环境污染诱导神经毒性的表观遗传机制研究进展[J]. 生态毒理学报, 2023, 18(1): 1-15

Li F P, Huang Q Y. Research progress on epigenetic mechanism of neurotoxicity induced by environmental pollutants [J]. Asian Journal of Ecotoxicology, 2023, 18(1): 1-15 (in Chinese)

环境污染诱导神经毒性的表观遗传机制研究进展

李富萍^{1,2,3}, 黄清育^{1,*}

1. 中国科学院城市环境研究所, 中国科学院城市环境与健康重点实验室, 厦门 361021

2. 中国科学院大学, 北京 100049

3. 福建农林大学生命科学学院, 福州 350028

收稿日期: 2022-09-14 录用日期: 2022-11-09

摘要: 表观遗传修饰与神经系统功能密切相关, 其在环境污染暴露致神经毒性中的作用机制已引起广泛关注。本文综述了重金属、有机污染物和空气颗粒物等典型环境污染对人体和模式生物表观遗传修饰(DNA 甲基化、组蛋白修饰和 ncRNA 等)和神经系统功能的影响, 指出环境污染可直接或(通过引起氧化胁迫)间接改变表观遗传修饰状态, 导致相关基因表达失调, 从而诱导一系列神经毒性, 并提出当前研究存在的局限性。建议未来针对污染物的神经毒性机制研究, 应着重关注组蛋白修饰和 ncRNA 以及不同类型表观遗传修饰之间的交互作用; 同时, 环境污染复合暴露导致神经毒性的表观遗传机制有待深入研究; 如何从表观遗传角度解释环境污染诱导神经毒性的年龄易感性及性别特异性也值得进一步探讨。

关键词: 环境污染; 表观遗传修饰; 神经毒性; 毒理机制

文章编号: 1673-5897(2023)1-001-15 中图分类号: X171.5 文献标识码: A

Research Progress on Epigenetic Mechanism of Neurotoxicity Induced by Environmental Pollutants

Li Fuping^{1,2,3}, Huang Qingyu^{1,*}

1. Key Laboratory of Urban Environment and Health, Institute of Urban Environment, Chinese Academy of Sciences, Xiamen 361021, China

2. University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China

3. College of Life Sciences, Fujian Agriculture and Forestry University, Fuzhou 350028, China

Received 14 September 2022 accepted 9 November 2022

Abstract: Studies have shown that environmental pollutants can enter the human body directly through drinking water, breathing, dermal contact or indirectly through the food chain, and can pose adverse effects on the central nervous system. Epigenetic modifications are closely related to the function of the nervous system, and their role in the neurotoxicity induced by environmental pollutant exposure has attracted much attention. This paper reviews the effects of typical environmental pollutants, such as heavy metals, organic pollutants and air particulate matters, on epigenetic modifications (DNA methylation, histone modifications, and ncRNAs) and neurological functions in hu-

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(22076179, 21677142); 福建省自然科学基金资助项目(2022J06033); 厦门市青年创新基金资助项目(3502Z20206091)

第一作者: 李富萍(1997—), 女, 硕士研究生, 研究方向为环境毒理学, E-mail: fpli@iue.ac.cn

* 通信作者(Corresponding author), E-mail: qyhuang@iue.ac.cn

mans and model organisms, and suggests that environmental pollutants can directly or indirectly (by causing oxidative stress) alter the status of epigenetic modifications, leading to dysregulation of relevant gene expression and thus inducing a series of neurotoxicity, such as neuronal apoptosis, learning and memory deficits and neurodegenerative diseases. The limitations of the current studies are also presented. It is suggested that future research on the neurotoxicity mechanisms of pollutants should pay more attention to histone modifications and ncRNAs, as well as the crosstalk between different epigenetic modifications. In addition, the epigenetic mechanisms involved in the neurotoxicity induced by combined exposure of various pollutants and the age susceptibility and sex specificity of neurotoxicity also deserve further investigation.

Keywords: environmental pollutants; epigenetic modifications; neurotoxicity; toxicological mechanisms

包括神经系统疾病在内的许多疾病都与环境因素密切相关。大量研究证实,暴露于环境污染物会导致神经炎症、氧化应激、线粒体功能障碍和神经元凋亡等,从而诱发一系列神经毒性和疾病。例如,大鼠长期暴露于铅(Pb)后,其海马中白细胞介素(IL)-1 β 和肿瘤坏死因子- α 水平上升,同时慢性胶质细胞活化并伴有炎症和神经退行性特征^[1]。斑马鱼在双酚 A(BPA)处理后,焦虑和恐惧反应异常,而这些行为改变可能源于其中枢神经系统中参与抗氧化防御机制的基因表达失调^[2]。此外,低剂量甲基汞可通过改变线粒体功能和引起 mtDNA 的氧化损伤诱导人类神经祖细胞凋亡^[3];而大鼠肾上腺髓质嗜铬瘤分化细胞(PC12)在经过 Mn₃O₄ 纳米颗粒暴露后,细胞活力降低,并通过引发氧化应激诱导细胞发生凋亡^[4]。

一般认为,大多数环境污染物主要改变生物体的表观基因组而非直接改变其 DNA 序列。表观遗传学是研究在不改变 DNA 序列情况下的基因表达的可遗传变化,其研究对象是表观基因组。表观基因组相对于基因组而言,不仅序列包含遗传信息,同时它们的修饰也记载遗传信息。表观基因组记录生物体 DNA 和组蛋白的一些改变或修饰,同时这些变化或修饰可以从亲本传给子代。表观遗传修饰包含 DNA 甲基化(DNA methylation)、组蛋白修饰(histone modification)和非编码 RNA(non-coding RNA, ncRNA)等,它们可以在外界环境的影响下改变基因组功能。

DNA 甲基化是 DNA 化学修饰的一种形式,指在 DNA 甲基化转移酶(如 *Dnmt1*、*Dnmt2*、*Dnmt3a* 和 *Dnmt3b* 等)的作用下,将一个甲基加到胞嘧啶上,并转化为 5-甲基胞嘧啶的一种修饰^[5]。这一过程通常是发生在 CpG 岛上,对生物的基因表达调控具有重要意义。DNA 甲基化参与调控许多细胞过程,包含

染色质结构、染色质重塑、X 染色体失活、基因组印记、染色体稳定性以及基因转录等等。一般情况下,基因启动子的高甲基化通常被认为可导致该基因的表达水平降低。相反,基因启动子的低甲基化则可激活基因表达。

组蛋白修饰主要是指发生在核心组蛋白 N 端氨基酸残基上的甲基化、乙酰化、磷酸化和泛素化等共价修饰^[6]。组蛋白修饰可以通过影响相邻核小体中不同组蛋白的接触或组蛋白与 DNA 的相互作用影响高阶染色质结构,使之变得松散或紧密,从而影响基因的转录水平^[7]。其中,组蛋白高乙酰化能够使染色质结构变松散,与转录激活有关。组蛋白乙酰化酶和组蛋白去乙酰化酶的作用维持了组蛋白乙酰化的动态平衡。但当外界环境发生改变时,这种稳态便会被破坏,从而使基因表达水平发生变化。组蛋白甲基化则是另一种重要的组蛋白修饰,在基因表达中同时具有激活和抑制的作用。组蛋白中不同位点赖氨酸残基上发生的甲基化具有不同的生物学功能。比如,组蛋白 H3K9 的甲基化通常导致基因沉默,而 H3K4 甲基化则与基因表达激活有关^[8]。

非编码 RNA 也在基因表达调控中发挥重要作用。根据非编码 RNA 的大小可以分为长链非编码 RNA(lncRNA)和短链非编码 RNA(sncRNA),常见的短链非编码 RNA 包括小干扰 RNA(siRNA)、微小 RNA(miRNA)等^[9]。其中 miRNA 可通过导致靶标 mRNA 的降解或翻译沉默调控基因表达,因而一般可使基因表达沉默。

大多数人类中枢神经系统疾病都与表观基因组的扰动有关^[10]。表观遗传修饰最典型的作用主要表现在神经细胞命运决定、突触、神经网络连接和可塑性以及跨代遗传等。例如,有研究表明,缺乏 *Dnmt1* 和 *Dnmt3a* 的小鼠 DNA 甲基化水平降低,海马 CA1 区域的可塑性发生改变,导致学习记忆功能受损^[11]。

死亡域相关蛋白是一组组蛋白伴侣,它通过促进 H3.3 加载和转录结合到神经元基因相关的染色质中响应神经元去极化,从而导致基因转录激活^[12]。miRNAs、Piwi 互作 RNA(piRNAs)和 lncRNA 都参与调节突触的形成和功能。miR-339-5p 靶向调节 BACE1,导致 BACE1 在阿尔茨海默症(AD)患者脑中的表达水平降低^[13]。此外,许多研究已经聚焦于不同的表观遗传因子如何协调神经干细胞的自我更新和维持、谱系限制及神经元和胶质成熟等方面^[14]。

目前关于环境污染物诱导神经毒性的机制研究也逐渐深入。随着表观遗传学研究技术的不断发展,表观遗传修饰在环境污染物暴露导致神经毒性中的作用机制研究日益受到重视^[15-16]。本文主要综述了典型环境污染物(金属、有机污染物和空气颗粒物等)暴露诱导神经系统毒性的表观遗传学机制(DNA 甲基化、组蛋白修饰和非编码 RNA)相关研究。

1 环境污染物暴露诱导神经毒性的表观遗传机制 (Epigenetic mechanism of neurotoxicity induced by environmental pollutants exposure)

1.1 重金属

1.1.1 铝(Al)

有研究探讨了 Al 电解工人认知功能与 DNA 甲基化的关系。结果表明,简易精神状态检查得分和全基因组 DNA 甲基化水平随血清 Al 浓度的升高而降低,轻度认知障碍(MCI)发病风险增加,并且 MCI 与 DNA 甲基化显著负相关^[17]。另一项研究表明,淀粉样前体蛋白(APP)基因启动子 DNA 甲基化水平的降低可能与工人血清 Al 水平的升高有关^[18]。此外,在动物模型中也有相同的发现,雄性大鼠暴露于 AlCl₃ 后,海马组织中 APP 启动子 DNA 甲基化水平降低,APP、A β 含量升高^[19],从而增加 AD 患病风险。小鼠在 AlCl₃ 暴露后,海马中 MBDs、DnMTs 和 MeCPb 表达水平降低导致 APP 基因的低甲基化和 A β 沉积^[20],成为 AD 发展的潜在风险因素。报道显示,大鼠暴露于麦芽酸铝后,脑组织的全基因组 DNA 甲基化水平降低,并导致学习记忆功能障碍^[21]。

组蛋白修饰也与 Al 诱导的神经毒性密切相关。有研究表明,职业 Al 暴露可通过提高组蛋白 H3 的甲基化修饰(尤其 H3K27me3 和 H3K9me2)水平,抑制学习记忆相关蛋白 BDNF 和 EGR1 的表达,从而影响学习记忆功能^[22]。此外,Al 暴露可上调组蛋白

去乙酰化酶 6 (HDAC6)的表达,下调 BDNF 启动子的 H3K9 和 H4K12 乙酰化,最终抑制 BDNF 表达,导致大鼠空间学习记忆能力减弱^[23]。低强度脉冲超声(LIPUS)则可通过恢复组蛋白乙酰化和 BDNF 表达,使受损的认知功能得到改善^[23]。

1.1.2 砷(As)

As 暴露和表观遗传修饰之间的一个可能联系在于其生物转化,即通过共用染色质重塑所需的甲基供体 S-腺苷甲硫氨酸 (S-adenosyl methionine, SAM)对 DNA 甲基化产生影响^[24]。随着大鼠脑皮质和海马组织中总 As 浓度增加,DNA 甲基转移酶(DNMTs)和去甲基化酶(TETs)表达下调,导致脑组织中 DNA 甲基化/去甲基化过程显著受到抑制,且这种变化呈剂量依赖性^[25]。同时,As 可以破坏氧化/抗氧化平衡,并通过 TCA 循环和 α -酮戊二酸(α -KG)途径进一步抑制 TETs 的表达,从而导致 DNA 甲基化/去甲基化破坏,诱导大鼠学习记忆功能损伤^[25]。

发育阶段暴露于低水平 As 可导致组蛋白 H3K9ac 和 H3K4me3 在成年雌性小鼠中水平下降,但在雌性小鼠中上升,最终导致小鼠齿状回海马神经发生障碍,并出现抑郁样症状^[26]。母鼠在妊娠期持续 As 暴露后,子代小鼠的空间、情景记忆功能受到损害,这可能是由于小鼠皮质和海马组织 H3K9 的低乙酰化^[27]。

流行病学调查和实验研究表明,miRNA 在 As 暴露中也发挥着重要作用,同时可能对认知功能产生影响。As 可通过上调 miR-219,靶向降低 CaMK II 水平,诱导学习和记忆障碍^[28]。同时 NMDA 受体亚基 2(NR2)和记忆相关蛋白 *c-Fos* 和 *c-Jun* 可通过抑制 miR-219 而上调,从而改善 As 诱导的海马结构损害和学习记忆损伤^[28]。

1.1.3 锰(Mn)

有研究测定了 201 名电焊工人血液中的 NOS2 外显子 1 的 DNA 甲基化水平,发现该位点的低甲基化促进了该基因的表达,从而诱导神经炎症的发生,增加帕金森病(PD)的发病风险^[29]。人神经母细胞瘤细胞(SH-SY5Y)经慢性 Mn 暴露后,*Parkin* 和 *PINK1* 这 2 个基因均发生高甲基化,基因活性降低,也可能加剧 PD 发病风险^[30]。酪氨酸羟化酶(TH)在多巴胺的生物合成中起着至关重要的作用。Mn 暴露可导致 TH 的 DNA 甲基化水平升高,基因表达水平下降,从而抑制多巴胺生物合成^[30]。此外,SH-

SY5Y 细胞在慢性 Mn 暴露后,通过诱导高甲基化下调了 PINK1-PARK2 表达,表明 Mn 可能通过表观遗传调控导致神经细胞线粒体功能障碍^[30]。由于表观遗传修饰变化是可遗传的,小鼠在 Mn 暴露后,其子代海马中一些参与分化过程的基因如 *Mid1*、*Nr2f1* 和 *Atpla3* 等发生高甲基化,致使多巴胺能中间神经元数量减少,海马神经发生持续中断^[31]。还有研究表明,产前 Mn 暴露可能通过表观遗传机制影响胎儿神经发育。分析胎盘的全基因组甲基化,发现 713 个 CpG 位点甲基化与 Mn 暴露有关,其中 5 个差异甲基化位点位于神经发育相关基因中^[32]。

PC12 和 SH-SY5Y 细胞暴露于 $MnCl_2$ 后,HDAC3 和 HDAC4 表达水平显著增加,同时 HAT 水平下降,导致 H3 和 H4 乙酰化水平下调,从而诱导细胞凋亡,而 HAT 抑制剂处理后则可以缓解 Mn 诱导的细胞活力下降以及凋亡^[33]。

1.1.4 铅(Pb)

研究发现,雌性小鼠在孕前、孕中和哺乳期持续 Pb 暴露后,其子代小鼠海马体中 MECP2 水平显著下降,DNMT1 水平显著增加,同时在皮质中发现 DNMT1、DNMT3a 和 MECP2 的表达显著增加,此外,子代雌鼠皮质中的糖皮质激素受体基因(*Nr3c1*)甲基化也发生显著改变,这可能会给小鼠海马和皮质功能以及认知功能造成不利影响^[34]。有趣的是,围产期 Pb 暴露与出生后早期 Pb 暴露对小鼠海马中 DNA 甲基化相关酶的影响有所不同。与对照组相比,*Dnmt1* 只有在出生后早期 Pb 暴露的雄鼠存在显著差异,*Dnmt3a* 在围产期暴露雄鼠和出生后早期暴露雌鼠都显著降低,雌鼠 MeCP2 表达水平显著降低,可能会导致多种认知障碍疾病^[35]。此外,Pb 暴露还可能通过 DNA 高甲基化下调神经分化相关基因表达,从而促进神经退行性过程^[36]。早期 Pb 暴露(出生 1~21 d)会导致 DNMT1 活性降低,改变参与 AD 通路的 APP 和 β 分泌酶 1(*bace1*)基因的甲基化水平,导致 APP 的过表达,以及生命后期 $A\beta$ 水平的增加,增加晚年 AD 发病风险^[37]。

小鼠早期 Pb 暴露后,大脑皮层中与基因激活相关的组蛋白 H3K9ac 和 H3K4me2 水平下降,而与基因活性抑制相关的 H3K27me3 蛋白水平上升^[38],这可能增加神经退行性疾病的患病风险。

靶向 AD 相关蛋白的 miRNA 也会受到 Pb 的影响。生命早期 Pb 暴露显著影响海马中 6 个靶向神经毒性蛋白的 miRNA 表达。其中,miR-106b(靶向

APP mRNA)和 miR-124(靶向 SP1 mRNA)减少,这可能会导致晚年神经毒性蛋白的过度表达,增加 AD 的发病风险^[39]。

1.1.5 汞(Hg)

有研究表明,产前 Hg 暴露水平与 *PON1* 基因的低甲基化水平相关,这可能导致了儿童期男孩的认知功能障碍^[40]。除此之外,Hg 暴露后,斑马鱼中长链非编码 RNA *Malat1* 可被特异性上调 10 倍以上,*Malat1* 在斑马鱼胚胎的脑区、眼睛和脊索中高度表达,并改变神经发育相关基因表达模式,导致斑马鱼幼体的神经行为障碍^[41]。

由于大脑对甲基汞(MeHg)具有很强的亲和力,它可以通过中性氨基酸转运系统 I 与 L-半胱氨酸的复合物穿过血脑屏障并分布到大脑的各个区域^[42],使大脑功能受到不同程度的损害。

越来越多的研究表明,MeHg 诱导的神经系统疾病与 DNA 甲基化有关。大鼠胚胎皮质神经干细胞(NSCs)暴露于低剂量 MeHg 后,整体 DNA 甲基化水平下降,细胞周期调节因子 *p16* 和 *p21* 表达上升,导致细胞周期阻滞,并且这些变化在无 MeHg 暴露的传代细胞中也可观察到^[43]。

胎儿脑源性永生细胞(LUHMES)暴露于 MeHg 后,TH 基因启动子的组蛋白 H3K27me3 显著增加,TH 水平降低,从而抑制多巴胺的生物合成^[44]。此外,MeHg 显著下调了小鼠海马中 BDNF 启动子的 H3 乙酰化并上调 H3K27me3,同时 DNA 甲基化也显著上调,导致 BDNF 基因表达抑制,小鼠出现抑郁行为^[45]。

人类神经祖细胞 ReNcell CX 对 MeHg 高度敏感。研究结果显示,低剂量 MeHg 可通过降低 miR-25 的水平、上调 *p53* 以及线粒体发生相关基因的表达,进而可能损害细胞线粒体功能^[46]。

1.1.6 其他重金属

铜(Cu)暴露与神经系统中 DNA 甲基化、组蛋白修饰之间的联系尚未被发现。但有研究发现,Cu 暴露可能会导致某些 miRNA 水平的变化。miR-187、miR-128、miR-138、miR-183 和 miR-7a 已经被证明在嗅觉系统中特异性表达,特别是 miR-183 家族成员在斑马鱼的神经感觉器官中大量表达。有研究结果显示,斑马鱼经 Cu 暴露后,其侧线嗅觉感觉细胞中 miR-183 表达水平显著下降,嗅觉上皮细胞凋亡增加,感觉神经元丢失,最终可能导致斑马鱼嗅觉障碍^[47]。

镍(Ni)处理的原代培养海马神经元中可以观察到细胞树突的复杂性降低,同时组蛋白乙酰化受到了抑制^[48]。此外,Ni暴露后的小鼠海马组织组蛋白低乙酰化,海马树突复杂性下降,并且学习记忆能力受损^[48]。神经细胞(Neuro-2a)在Ni暴露下,miR-210过表达并导致 ISCU1/2 表达水平下调,miR-210抑制剂则可缓解Ni诱导的 ISCU1/2 下调^[49]。ISCU1/2负责线粒体呼吸和能量产生^[50],其表达下调可能影响细胞的线粒体功能。

铅和镉联合暴露则通过上调组蛋白去乙酰化酶 HDAC2 表达,降低大鼠海马组织的组蛋白乙酰化水平,最终降低大鼠海马树突棘密度,损害大鼠的学习记忆能力^[51]。

1.2 有机物

1.2.1 多环芳烃(PAHs)

一项流行病学研究发现,产前 PAHs 暴露与 LINE1 DNA 甲基化负相关,而 LINE1 甲基化与儿童智商显著正相关,但 LINE1 并未直接介导 PAHs 暴露与智商之间的关联^[52]。

苯并(a)芘(B[a]P)是一种常见的 PAHs。由于其亲脂性,B[a]P 及其代谢产物可以穿过血脑屏障,到达脑组织,引起中枢神经系统损伤^[53]。斑马鱼暴露于 B[a]P 后,DNA 甲基转移酶表达普遍降低,整体 DNA 甲基化水平下降,斑马鱼现表现出社会焦虑样行为,并且 F2 代成年斑马鱼也存在此现象^[54],这可能与表观遗传修饰的跨代遗传有关。此外,B[a]P 暴露后,大鼠海马中 miRNA 水平下降,而 DNA 甲基化和 lncRNA 水平显著上调,其中差异甲基化基因涉及通路大部分与学习记忆相关,最终导致大鼠的学习记忆功能障碍^[55]。而小鼠暴露于 B[a]P 后,可通过 DNA 高甲基化下调 NR2B^[56]、BDNF^[57] 基因的转录水平,致使小鼠出现短期记忆缺陷、焦虑样行为及认知和行为障碍。在体外实验中也发现,海马神经元细胞 HT22 经 B[a]P 暴露后,BDNF 基因启动子的 DNA 甲基化水平上升,基因转录水平下降,从而诱导细胞肿胀及炎症发生^[57]。

1.2.2 双酚 A(BPA)

有研究观察到,产前 BPA 暴露后,低 APGAR (神经发育疾病风险增加的预测因子)与 BPA 诱导的 *Grin2b* 高甲基化有关^[58]。此外,BPA 暴露会导致雌性大鼠后代海马体中的 BDNF 基因启动子高度甲基化,下调其基因转录水平,从而影响大鼠的空间学习记忆功能^[59]。另一研究发现,子代大鼠海马组织

中的 *Fkbp5* 基因高甲基化也与母本 BPA 暴露有关,并因此对子代大鼠的应激反应产生不良影响^[60]。

围产期的小鼠暴露于 BPA 后,其子代雄鼠的空间记忆能力受到损伤,同时伴随着大脑皮质和海马的 DNA 甲基化减少以及组蛋白 H3 乙酰化增加^[61]。氯化钾协同转运蛋白 2 (KCC2)参与维持细胞内氯化物的平衡,负责从成熟神经元中转运出氯化物^[62]。有研究发现,经 BPA 暴露后,小鼠大脑皮层神经元中组蛋白乙酰化水平下降,*Kcc2* 基因的表达受到了抑制和延迟,从而导致皮质神经网络受损^[63]。

1.2.3 农药

Neuro-2a 细胞用百草枯处理后,通过 ROS 上调 DNA 甲基化,降低与细胞增殖、迁移与凋亡相关的 miR-17-5p 表达水平,进而促进细胞凋亡^[64]。此外,N27 多巴胺能神经元细胞暴露于百草枯后,PKC δ 蛋白水解增强,同时细胞中 HDAC 蛋白水平显著下降、组蛋白 H3 乙酰化增加^[65]。PKC δ 蛋白水解活化是细胞死亡的关键标志之一。因此,百草枯可通过提高组蛋白乙酰化水平,增强 PKC δ 水解活化,从而诱导神经元细胞凋亡^[65]。

研究表明,氯菊酯暴露导致斑马鱼整体游泳活动迟发性降低、焦虑,这可能是由于 DNA 高甲基化诱导的谷氨酸活性相关基因(如 *fmr1*、*pnocb* 等)的下调所导致,并且该表观遗传变化所导致的神经行为改变具有跨代遗传效应^[66]。

C57BL/6 小鼠发育过程中暴露于狄氏剂,可导致其脑黑质中 *Nr4a2* 和 *Lmx1b* 等多巴胺能神经元发育相关基因的 DNA 甲基化水平改变,从而导致多巴胺能神经元进行性退化,增加 PD 发病风险^[67]。组蛋白修饰在狄氏剂诱导的神经细胞死亡中发挥重要作用。中脑多巴胺能神经元细胞暴露于狄氏剂,可诱导组蛋白 H3 和 H4 的高度乙酰化,并导致 cAMP 反应元件结合蛋白的积累和蛋白激酶 PKC δ 的水解活化,进而促进细胞凋亡^[68]。

体外实验发现,分化前阿特拉津暴露会诱发 SH-SY5Y 细胞一系列的表型改变,例如突触数量以及长度发生变化,同时伴随着表观遗传基因组的变化,如 DNA 甲基化增加,H3K9me3 和 H3K27me3 的减少。这些表观遗传修饰变化可能破坏了组成性异染色质的形成,并导致 SNCA 表达上调,增加 PD 风险^[69]。

1.2.4 其他有机物

多氯联苯暴露后,大鼠小脑和大脑皮层甲基化

水平下调,并诱导小脑和大脑皮层发生 DNA 损伤^[70]。SK-N-SH 细胞经全氟辛烷磺酸(PFOS)暴露后,BDNF 基因启动子的 DNA 甲基化水平及 miRNA-16、miRNA-22 和 miRNA-30a-5p 均上升,BDNF 转录水平下降,最终导致细胞缩小、活力下降^[71]。

另外,挥发性有机物(VOCs)复合暴露导致 MALAT1 lncRNA 显著减少,同时 8 个基因因 DNA 超甲基化而显著下调,其中包含 CNTNAP3、SULT4A1、CLIP2、CACNG8、WNT7B、GLS2、TP73 和 FMR1 等基因,这些基因的下调可能导致突触、树突棘的数量和密度降低,以及运动、学习记忆能力受损^[72]。

1.3 空气颗粒物

少量研究表明,表观遗传调控在空气颗粒物暴露诱导的神经毒性中发挥重要作用。人体和动物模型研究发现,空气颗粒物暴露引起的脑组织中 H3K9me2/3 降低可能导致基因组不稳定、DNA 损

伤及 APP 基因的转录上调,从而增加 AD 发病风险^[73]。在另一研究中也发现,空气细颗粒物可通过提高 SH-SY5Y 细胞的 DNA 甲基化水平,抑制突触相关基因的转录表达,增加自闭症的发病几率^[74]。焊接烟雾暴露后,大鼠全脑组织的 DNA 甲基化水平升高,端粒长度增加,神经退化标志蛋白表达上调,提示表观遗传变化、端粒长度与神经退行性改变之间的可能联系^[75]。

2 结论与展望(Conclusion and prospect)

环境污染物可通过引起各种表观遗传修饰的改变而诱导神经毒性(表 1)。基于现有的研究结果,我们发现环境污染物可以直接或通过氧化胁迫等其他机制间接引起表观遗传机制改变,进而导致神经系统功能相关基因表达失调,最终诱导神经毒性(图 1)。然而,目前该领域研究仍存在一定的局限性。

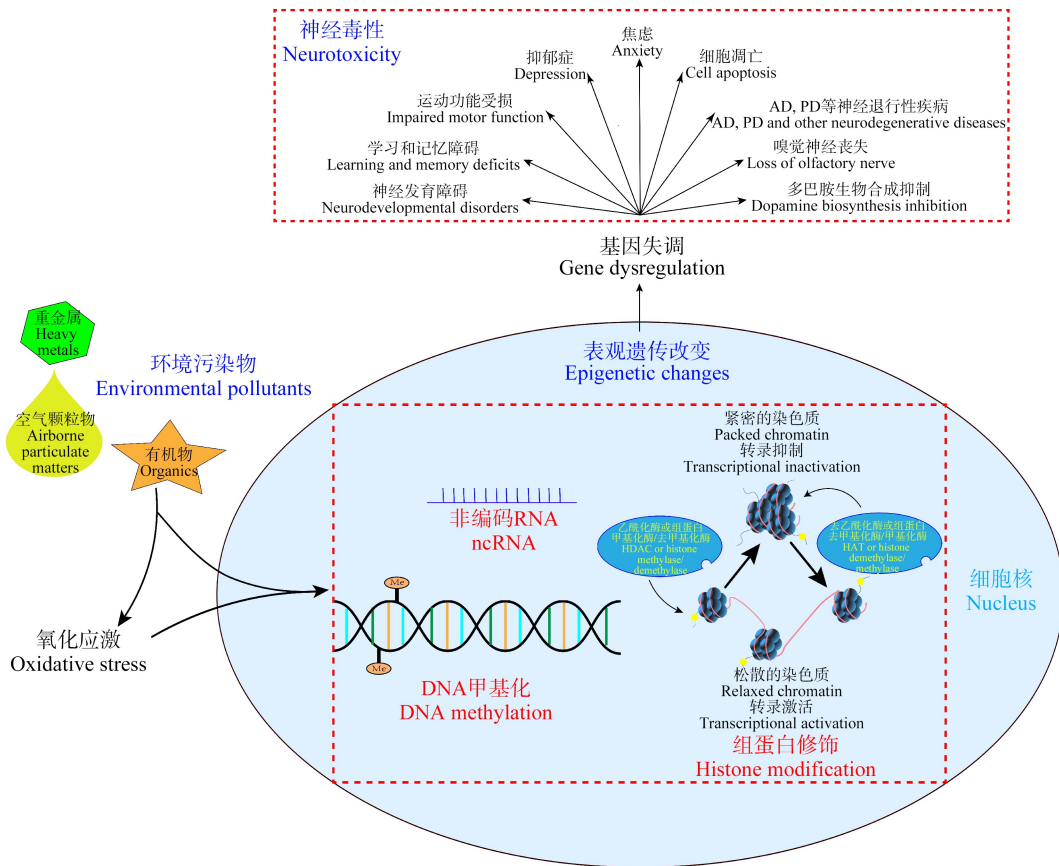


图 1 环境污染物诱导神经毒性的表观遗传机制示意图

注:AD 表示阿尔茨海默病,PD 表示帕金森病。

Fig. 1 Proposed epigenetic mechanism of neurotoxicity induced by environmental pollutants

Note: AD stands for Alzheimer Disease, and PD stands for Parkinson Disease.

表 1 环境污染物对表观遗传修饰的影响及其神经毒性效应
Table 1 Effects of environmental pollutants on epigenetic modifications and their neurotoxic effects

环境污染物 Environmental pollutants	研究对象 Subjects	表观遗传改变 Epigenetic changes	靶基因/蛋白质 Target genes/Proteins	神经毒性 Neurotoxicity	参考文献 References
重金属 Heavy metals					
铝 Al	人体血清 Human serum	↓ DNA 甲基化 ↓ DNA methylation	全基因组 Genome-wide	认知障碍 Cognitive impairment	[17]
	大鼠海马组织 Rat hippocampus	↓ DNA 甲基化 ↓ DNA methylation	↑ APP	阿尔茨海默病 Alzheimer Disease	[18]
	小鼠海马组织 Rat hippocampus	↓ DNA 甲基化 ↓ DNA methylation	↑ APP	阿尔茨海默病 Alzheimer Disease	[19]
	小鼠海马组织 Mouse hippocampus	↓ DNA 甲基化 ↓ DNA methylation	全基因组 Genome-wide	记忆和认知缺陷 Memory and cognitive deficits	[20]
	大鼠脑组织 Rat brain tissue	↓ DNA 甲基化 ↓ DNA methylation	全基因组 Genome-wide	学习记忆功能损伤 Impairment of learning and memory function	[21]
	人体血清 Human serum	↑ H3K27me3 ↑ H3K9me2	↓ BDNF, ↓ EGRI	学习记忆功能损伤 Impairment of learning and memory function	[22]
	大鼠海马组织 Rat hippocampus	↓ H3K9ac ↓ H4K12ac	↓ BDNF	学习记忆功能损伤 Impairment of learning and memory function	[23]
	大鼠皮质、海马组织 Rat cortex and hippocampus	↓ DNA 甲基化 ↓ DNA methylation	全基因组 Genome-wide	学习记忆功能损伤 Impairment of learning and memory function	[25]
	雌性小鼠海马齿状回组织 Female mice hippocampal dentate gyrus	↓ H3K9ac ↓ H3K4me3	全基因组 Genome-wide	海马神经元功能障碍、抑郁症 Hippocampal neuronal dysfunction and depression	[26]
	雄性小鼠海马齿状回组织 Male mice hippocampal dentate gyrus	↑ H3K9ac ↑ H3K4me3	全基因组 Genome-wide	空间和情景记忆能力损伤 Impairment of spatial and episodic memory	[27]
小鼠皮质、海马组织 Mouse cortex and hippocampus	↓ H3K9ac	全基因组 Genome-wide	学习记忆障碍以及突触损伤 Learning and memory impairment and synaptic damage	[28]	
砷 As	小鼠海马组织 Mouse hippocampus	↑ miR-219	↓ CaMK II		

续表 I

Environmental pollutants	研究对象 Subjects	表观遗传改变 Epigenetic changes	靶基因/蛋白质 Target genes/Proteins	神经毒性 Neurotoxicity	参考文献 References
	人体血清 Human serum	↓ DNA 甲基化 ↓ DNA methylation	↑ NOS2 ↓ <i>Parkin</i> ↓ <i>PINK</i> ↓ <i>TH</i> ↓ <i>PINK1-PARK2</i>	神经炎症 Neuroinflammation	[29]
	SH-SY5Y 细胞 SH-SY5Y cells	↑ DNA 甲基化 ↑ DNA methylation	↓ <i>Parkin</i> ↓ <i>PINK</i> ↓ <i>TH</i> ↓ <i>PINK1-PARK2</i>	帕金森病 Parkinson's Disease 多巴胺生物合成减少 Reduced dopamine biosynthesis 线粒体功能障碍 Mitochondrial dysfunction	[30]
锰 Mn	小鼠脑组织 Mouse brain tissue	↑ DNA 甲基化 ↑ DNA methylation	↓ <i>Mid1</i> ↓ <i>Nr2f1</i> ↓ <i>Atp1a3</i>	海马神经发生持续中断, 多巴胺能中间神经元数量减少 Sustained disruption of hippocampal neurogenesis and decreased numbers of dopaminergic interneurons	[31]
	PC21 细胞、SH-SY5Y 细胞 PC21 cells and SH-SY5Y cells	↓ H3ac ↓ H4ac	全基因组 Genome-wide	细胞凋亡 Cell apoptosis	[33]
	小鼠皮质组织 Mouse cortical tissue	↑ DNA 甲基化 ↑ DNA methylation	↓ NR3C1	认知功能障碍 Cognitive dysfunction	[34]
	小鼠额叶皮层组织 Mouse frontal cortex tissue	↑ DNA 甲基化 ↑ DNA methylation	↓ 神经分化相关基因 ↓ Genes involved in neural differentiation	促进神经退化 Promote neurodegeneration	[36]
铅 Pb	小鼠皮质组织 Mouse cortical tissue	↓ DNA 甲基化 ↓ DNA methylation	↑ APP	阿尔茨海默症 Alzheimer Disease	[37]
	小鼠皮质组织 Mouse cortical tissue	↓ H2K9ac ↓ H3K4me2 ↑ H3K27me3	全基因组 Genome-wide	阿尔茨海默症 Alzheimer Disease	[38]
	小鼠脑组织 Mouse brain tissue	↓ miR-106b ↓ miR-124	↑ APP ↑ SPI	阿尔茨海默症 Alzheimer Disease	[39]
	人体血清 Human serum	↑ DNA 甲基化 ↑ DNA methylation	↓ <i>PONI</i>	认知障碍 Cognitive dysfunction	[40]
汞 Hg	斑马鱼 Zebrafish	↑ Malat1	/	神经发育异常 Neurodevelopmental disorder	[41]
	NSC 细胞 NSC cells	↓ DNA 甲基化 ↓ DNA methylation	↑ <i>P16</i> ↑ <i>P21</i>	细胞周期阻滞 Cell cycle arrest	[43]
	LUHMES 细胞 LUHMES cells	↑ H3K27me3	↓ <i>TH</i>	细胞周期阻滞;多巴胺生物合成受抑制 Cell cycle arrest; Inhibition of dopamine biosynthesis	[44]

续表 I

Environmental pollutants	研究对象 Subjects	表观遗传改变 Epigenetic changes	靶基因/蛋白质 Target genes/Proteins	神经毒性 Neurotoxicity	参考文献 References
汞 Hg	小鼠海马组织 Mouse hippocampus	↑ DNA 甲基化 ↑ DNA methylation ↓ H3ac ↑ H3K27me3	↓ BDNF ↑ P53	抑郁 Depression	[45]
	ReNcell CX 细胞 ReNcell CX cells	↓ miR-25	↑ 线粒体生成相关基因 ↑ Genes involved in mitochondrial production	线粒体功能受损 Impaired mitochondrial function	[46]
铜 Cu	斑马鱼嗅觉系统 Zebrafish olfactory system	↑ miR-183	/	嗅觉神经元丢失 Olfactory neuron loss	[47]
	海马神经元细胞、小鼠海马组织 Hippocampal neuron cells and mouse hippocampal tissue	↓ 组蛋白乙酰化 ↓ Histone acetylation	全基因组 Genome-wide	树突复杂性下降, 海马结构变化, 学习记忆功能障碍 Decreased complexity of dendrites, changes in hippocampal structure, learning and memory dysfunction	[48]
其他重金属 Other metals	Neuro-2a 细胞 Neuro-2a cells	↑ miR-210	↓ ISCU1/2	神经细胞线粒体功能障碍 Mitochondrial dysfunction in nerve cells	[49]
	大鼠海马组织 Rat hippocampus	↓ H3ac ↓ H4ac	全基因组 Genome-wide	学习记忆功能障碍 Learning and memory dysfunction	[51]
有机物 Organics					
多环芳烃 PAHs	脐带血 Cord blood	↑ DNA 甲基化 ↑ DNA methylation	全基因组 Genome-wide	儿童神经发育异常 Neurodevelopmental abnormalities in children	[52]
	斑马鱼及其子代 Zebrafish and their offspring	↓ DNA 甲基化 ↓ DNA methylation ↓ miRNA ↑ DNA 甲基化 ↑ DNA methylation	全基因组 Genome-wide /	焦虑 Anxiety 学习记忆功能受损 Impaired learning and memory function	[54] [55]
多环芳烃 PAHs	大鼠海马组织 Rat hippocampus	↑ lncRNA ↑ DNA 甲基化 ↑ DNA methylation	全基因组 Genome-wide	短期记忆缺陷和焦虑样行为 Short-term memory deficits and anxiety-like behaviors	[56]
	小鼠皮质、海马组织 Mouse cortex and hippocampus	↑ DNA 甲基化 ↑ DNA methylation	↓ NR2B	认知和行为障碍 Cognitive and behavioral disorders	[57]
苯并(a)芘 B[a]P	小鼠脑组织 Mouse brain tissue	↑ DNA 甲基化 ↑ DNA methylation	↓ BDNF	细胞肿胀和炎症 Cell swelling and inflammation	[57]
	HT22 细胞 HT22 cells	↑ DNA 甲基化 ↑ DNA methylation	↓ BDNF		[57]

续表 I

Environmental pollutants	研究对象 Subjects	表观遗传改变 Epigenetic changes	靶基因/蛋白质 Target genes/Proteins	神经毒性 Neurotoxicity	参考文献 References	
双酚 A BPA	尿液 Urine	↑ DNA 甲基化 ↑ DNA methylation	↓ GRIN2B	神经发育疾病风险增加 Increased risk of neurodevelopmental disorders	[58]	
	大鼠海马组织 Rat hippocampus	↑ DNA 甲基化 ↑ DNA methylation	↓ BDNF	学习记忆功能障碍 Learning and memory dysfunction	[59]	
	小鼠皮质、海马组织 Mouse cortex and hippocampus	↑ DNA 甲基化 ↑ DNA methylation	↓ <i>Fkbp5</i>	应激反应障碍 Stress response disorder	[60]	
		↓ DNA 甲基化 ↓ DNA methylation	全基因组 Genome-wide	记忆损伤 Memory impairment	[61]	
		↑ H3ac				
		↓ H3ac	↓ <i>Kcc2</i>	皮质神经网络受损 Cortical neural networks were damaged	[63]	
		↓ H4ac				
	百草枯 Paraquat	Neuro-2a 细胞 Neuro-2a cells	↑ DNA 甲基化 ↑ DNA methylation	↓ miR-17-5p	细胞凋亡 Cell apoptosis	[64]
		N27 细胞 N27 cells	↑ H3ac	↑ PKC δ 水解活化 ↑ PKC δ hydrolytic activation	细胞凋亡 Cell apoptosis	[65]
	氯菊酯 Permethrin	斑马鱼及其子代 Zebrafish and their offspring	↑ DNA 甲基化 ↑ DNA methylation	↓ <i>fmr1</i> ↓ <i>pnocb</i>	运动缺陷, 焦虑 Motor deficits and anxiety	[66]
农药 Pesticides	雌性小鼠中脑黑质组织 Female mice midbrain nigra organization	↓ DNA 甲基化 ↓ DNA methylation	↑ <i>Nr4a2</i>	多巴胺能神经元进行性退化, PD Progressive degeneration of dopaminergic neurons, PD	[67]	
	雄性小鼠中脑黑质组织 Male mice midbrain nigra organization	↑ DNA 甲基化 ↑ DNA methylation	↓ <i>Lmx1b</i>			
	PC12 细胞 PC12 cells	↑ H3ac ↑ H4ac	↑ PKC δ 水解活化 ↑ PKC δ hydrolytic activation	细胞凋亡 Cell apoptosis	[68]	
	阿拉特津 Atrazine	SH-SY5Y 细胞 SH-SY5Y cells	↑ DNA 甲基化 ↑ DNA methylation ↓ H3K9me3 ↓ H3K27me3	全基因组 Genome-wide	突触数量和长度变化, PD Changes in number and length of synapses and PD	[69]

续表 I

Environmental pollutants	研究对象 Subjects	表观遗传改变 Epigenetic changes	靶基因/蛋白质 Target genes/Proteins	神经毒性 Neurotoxicity	参考文献 References
多氯联苯 PCBs	大鼠小脑和大脑皮层 Mouse cerebellum and cerebral cortex	↑ DNA 甲基化 ↑ DNA methylation	全基因组 Genome-wide	DNA 损伤 DNA damage	[70]
全氟辛烷磺酸 PFOS	SK-N-SH 细胞 SH-N-SH cells	↑ DNA 甲基化 ↑ DNA methylation ↑ miRNA-1 ↑ miRNA-22 ↑ miRNA-30a-5p	↓ BDNF	细胞缩小, 活力降低 Cells shrink and become less active	[71]
挥发性有机物 VOCs	人体血清 Human serum	↑ DNA 甲基化 ↑ DNA methylation	↓ CNTNAP3 ↓ SULT4A1 ↓ CLIP2 ↓ CACNG8 ↓ WNT7B ↓ GLS2 ↓ TP73 ↓ FMRI	运动、学习记忆能力受损 Impaired motor, learning and memory abilities	[72]
空气颗粒物 Airborne particulate matters					
颗粒物 Particulate matters	人体/小鼠脑组织 Human/mouse brain tissue	↓ H3K9me2/3	↑ APP	AD	[73]
细颗粒物 Fine particulate matters	SH-SY5Y 细胞 SH-SY5Y cells	↑ DNA 甲基化 ↑ DNA methylation	↓ 突触相关基因 ↓ Synaptic related gene	自闭症 Autism	[74]
焊接烟雾 Welding smoke	大鼠脑组织 Mouse brain tissue	↑ DNA 甲基化 ↑ DNA methylation	全基因组 Genome-wide	神经退行性疾病 Neurodegenerative disease	[75]

其一,目前大多数研究都主要集中于 DNA 甲基化在环境污染物诱导神经毒性中的作用,而组蛋白修饰和 ncRNA 的相关研究还较少。因此,进一步探究这 2 种修饰在环境污染物暴露导致神经毒性中的作用,可加深我们对于相关表观遗传机制的理解。此外,目前的研究更多的是关注污染物对单一修饰的影响,而对于不同类型表观遗传机制之间的相互作用值得进一步研究。其二,人类处于一个复杂的环境中,同时暴露于各种污染物且浓度不一。但大多数研究均着眼于单一污染物通过表观遗传机制诱导神经毒性,极少关注混合暴露的毒性机制。因此,污染物联合暴露引起神经毒性的表观遗传机制研究亟待开展。其三,越来越多的研究证据表明,环境污染物可通过诱导神经炎症、氧化应激、内质网应激、线粒体功能障碍、髓鞘破坏和血脑屏障结构改变等途径引起神经毒性^[76]。因此,进一步探讨这些生理变化与表观遗传信息改变之间的关系有望为环境污染物的神经毒性机制研究提供新思路。最后,年龄和性别似乎是环境污染物诱导神经毒性的易感窗口。例如,相较于青壮年,幼儿或老年这 2 个阶段似乎更容易受到外界环境压力干扰^[77-78];此外,环境污染物的神经毒性作用可能存在性别特异性^[79-81]。因此,从表观遗传的角度解释环境污染物诱导神经毒性的年龄易感性以及性别特异性也是未来的研究新方向。

通信作者简介:黄清育(1983—),男,博士,研究员,主要研究方向为环境毒理学。

参考文献(References):

- [1] Struzynska L, Dabrowska-Bouta B, Koza K, et al. Inflammation-like glial response in lead-exposed immature rat brain [J]. *Toxicological Sciences*, 2007, 95(1): 156-162
- [2] Salahinejad A, Attaran A, Naderi M, et al. Chronic exposure to bisphenol S induces oxidative stress, abnormal anxiety, and fear responses in adult zebrafish (*Danio rerio*) [J]. *The Science of the Total Environment*, 2021, 750: 141633
- [3] Wang X J, Yan M L, Zhao L N, et al. Low-dose methylmercury-induced apoptosis and mitochondrial DNA mutation in human embryonic neural progenitor cells [J]. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2016, 2016: 5137042
- [4] Chen X, Wu G Z, Zhang Z, et al. Neurotoxicity of Mn₃O₄ nanoparticles: Apoptosis and dopaminergic neurons damage pathway [J]. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 2020, 188: 109909
- [5] Qureshi I A, Mehler M F. Epigenetic mechanisms underlying nervous system diseases [J]. *Handbook of Clinical Neurology*, 2018, 147: 43-58
- [6] Lennartsson A, Ekwall K. Histone modification patterns and epigenetic codes [J]. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2009, 1790(9): 863-868
- [7] Strahl B D, David Allis C. The language of covalent histone modifications [J]. *Nature*, 2000, 403(6765): 41-45
- [8] Zhang Y J, Sun Z X, Jia J Q, et al. Overview of histone modification [J]. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 2021, 1283: 1-16
- [9] Mattick J S, Makunin I V. Non-coding RNA [J]. *Human Molecular Genetics*, 2006, 15(1): R17-R29
- [10] Qureshi I A, Mehler M F. Impact of nuclear organization and dynamics on epigenetic regulation in the central nervous system: Implications for neurological disease states [J]. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2010, 1204(Suppl.): E20-E37
- [11] Feng J, Zhou Y, Campbell S L, et al. Dnmt1 and Dnmt3a maintain DNA methylation and regulate synaptic function in adult forebrain neurons [J]. *Nature Neuroscience*, 2010, 13(4): 423-430
- [12] Michod D, Bartesaghi S, Khelifi A, et al. Calcium-dependent dephosphorylation of the histone chaperone DAXX regulates H3.3 loading and transcription upon neuronal activation [J]. *Neuron*, 2012, 74(1): 122-135
- [13] Long J M, Ray B, Lahiri D K. MicroRNA-339-5p down-regulates protein expression of β -site amyloid precursor protein-cleaving enzyme 1 (BACE1) in human primary brain cultures and is reduced in brain tissue specimens of Alzheimer disease subjects [J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 2014, 289(8): 5184-5198
- [14] MuhChyi C, Juliandi B, Matsuda T, et al. Epigenetic regulation of neural stem cell fate during corticogenesis [J]. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 2013, 31(6): 424-433
- [15] Ijomone O M, Ijomone O K, Iroegbu J D, et al. Epigenetic influence of environmentally neurotoxic metals [J]. *Neurotoxicology*, 2020, 81: 51-65
- [16] Yu G X, Guo Z K, Li H Y. Analyses of epigenetic modification in environmental pollutants-induced neurotoxicity [J]. *Methods in Molecular Biology*, 2021, 2326: 123-141
- [17] Yang X J, Yuan Y Z, Lu X T, et al. The relationship between cognitive impairment and global DNA methylation decrease among aluminum potroom workers [J]. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 2015, 57

- (7): 713-717
- [18] Yang X J, Yuan Y Z, Niu Q. Association between serum aluminium level and methylation of amyloid precursor protein gene in workers engaged in aluminium electrolysis [J]. *Chinese Journal of Industrial Hygiene and Occupational Diseases*, 2016, 34(4): 255-258
- [19] Yang X J, Yuan Y Z, Niu Q. Effects of aluminium chloride on the methylation of app in hippocampal of rats [J]. *Journal of Hygiene Research*, 2016, 45(3): 345-349, 355
- [20] Ikram M F, Farhat S M, Mahboob A, et al. Expression of DnMTs and MBDs in AlCl₃-induced neurotoxicity mouse model [J]. *Biological Trace Element Research*, 2021, 199(9): 3433-3444
- [21] Yuan Y Z, Yang X J, Ren P, et al. Research of aluminum to the cognitive ability and genome-wide methylation in rats [J]. *Journal of Hygiene Research*, 2015, 44(3): 359-363
- [22] Pan B L, Zhou Y, Li H, et al. Relationship between occupational aluminium exposure and histone lysine modification through methylation [J]. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology: Organ of the Society for Minerals and Trace Elements (GMS)*, 2020, 61: 126551
- [23] Li J, Zhang D D, Wang C Q, et al. Protective effects of low-intensity pulsed ultrasound on aluminum overload-induced cerebral damage through epigenetic regulation of brain-derived neurotrophic factor expression [J]. *Bioscience Reports*, 2019, 39(1): BSR20181185
- [24] Lin S, Shi Q, Nix F B, et al. A novel S-adenosyl-L-methionine: Arsenic(III) methyltransferase from rat liver cytosol [J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 2002, 277(13): 10795-10803
- [25] Du X Y, Tian M P, Wang X X, et al. Cortex and hippocampus DNA epigenetic response to a long-term arsenic exposure via drinking water [J]. *Environmental Pollution*, 2018, 234: 590-600
- [26] Tyler C R, Hafez A K, Solomon E R, et al. Developmental exposure to 50 parts-per-billion arsenic influences histone modifications and associated epigenetic machinery in a region- and sex-specific manner in the adult mouse brain [J]. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 2015, 288(1): 40-51
- [27] Cronican A A, Fitz N F, Carter A, et al. Genome-wide alteration of histone H3K9 acetylation pattern in mouse offspring prenatally exposed to arsenic [J]. *PLoS One*, 2013, 8(2): e53478
- [28] Wang D J, Wang X D, Liu X F, et al. Inhibition of miR-219 alleviates arsenic-induced learning and memory impairments and synaptic damage through up-regulating CaMK II in the hippocampus [J]. *Neurochemical Research*, 2018, 43(4): 948-958
- [29] Searles Nielsen S, Checkoway H, Criswell S R, et al. Inducible nitric oxide synthase gene methylation and Parkinsonism in manganese-exposed welders [J]. *Parkinsonism & Related Disorders*, 2015, 21(4): 355-360
- [30] Tarale P, Sivanesan S, Daiwile A P, et al. Global DNA methylation profiling of manganese-exposed human neuroblastoma SH-SY₅Y cells reveals epigenetic alterations in Parkinson's disease-associated genes [J]. *Archives of Toxicology*, 2017, 91(7): 2629-2641
- [31] Wang L Y, Shiraki A, Itahashi M, et al. Aberration in epigenetic gene regulation in hippocampal neurogenesis by developmental exposure to manganese chloride in mice [J]. *Toxicological Sciences*, 2013, 136(1): 154-165
- [32] Maccani J Z J, Koestler D C, Houseman E A, et al. DNA methylation changes in the placenta are associated with fetal manganese exposure [J]. *Reproductive Toxicology*, 2015, 57: 43-49
- [33] Guo Z K, Zhang Z P, Wang Q Q, et al. Manganese chloride induces histone acetylation changes in neuronal cells: Its role in manganese-induced damage [J]. *Neurotoxicology*, 2018, 65: 255-263
- [34] Sobolewski M, Varma G, Adams B, et al. Developmental lead exposure and prenatal stress result in sex-specific reprogramming of adult stress physiology and epigenetic profiles in brain [J]. *Toxicological Sciences*, 2018, 163(2): 478-489
- [35] Schneider J S, Kidd S K, Anderson D W. Influence of developmental lead exposure on expression of DNA methyltransferases and methyl cytosine-binding proteins in hippocampus [J]. *Toxicology Letters*, 2013, 217(1): 75-81
- [36] Dosunmu R, Alashwal H, Zawia N H. Genome-wide expression and methylation profiling in the aged rodent brain due to early-life Pb exposure and its relevance to aging [J]. *Mechanisms of Ageing and Development*, 2012, 133(6): 435-443
- [37] Basha M R, Wei W, Bakheet S A, et al. The fetal basis of amyloidogenesis: Exposure to lead and latent overexpression of amyloid precursor protein and beta-amyloid in the aging brain [J]. *The Journal of Neuroscience*, 2005, 25(4): 823-829
- [38] Eid A, Bihagi S W, Ranehan W E, et al. Developmental lead exposure and lifespan alterations in epigenetic regulators and their correspondence to biomarkers of Alzheimer's disease [J]. *Alzheimer's & Dementia*, 2016, 2: 123-131
- [39] Masoud A M, Bihagi S W, Machan J T, et al. Early-life

- exposure to lead (Pb) alters the expression of microRNA that target proteins associated with Alzheimer's disease [J]. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2016, 51(4): 1257-1264
- [40] Cardenas A, Rifas-Shiman S L, Agha G, et al. Persistent DNA methylation changes associated with prenatal mercury exposure and cognitive performance during childhood [J]. *Scientific Reports*, 2017, 7(1): 288
- [41] Cao M X, Song F, Yang X, et al. Identification of potential long noncoding RNA biomarker of mercury compounds in zebrafish embryos [J]. *Chemical Research in Toxicology*, 2019, 32(5): 878-886
- [42] Ke T, Gonçalves F M, Gonçalves C L, et al. Post-translational modifications in MeHg-induced neurotoxicity [J]. *Biochimica et Biophysica Acta Molecular Basis of Disease*, 2019, 1865(8): 2068-2081
- [43] Bose R, Onishchenko N, Edoff K, et al. Inherited effects of low-dose exposure to methylmercury in neural stem cells [J]. *Toxicological Sciences*, 2012, 130(2): 383-390
- [44] Go S, Kurita H, Matsumoto K, et al. Methylmercury causes epigenetic suppression of the tyrosine hydroxylase gene in an *in vitro* neuronal differentiation model [J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2018, 502(4): 435-441
- [45] Onishchenko N, Karpova N, Sabri F, et al. Long-lasting depression-like behavior and epigenetic changes of *BDNF* gene expression induced by perinatal exposure to methylmercury [J]. *Journal of Neurochemistry*, 2008, 106(3): 1378-1387
- [46] Wang X J, Yan M L, Zhao L N, et al. Low-dose methylmercury-induced genes regulate mitochondrial biogenesis via miR-25 in immortalized human embryonic neural progenitor cells [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2016, 17(12): 2058
- [47] Wang L, Bammler T K, Beyer R P, et al. Copper-induced deregulation of microRNA expression in the zebrafish olfactory system [J]. *Environmental Science & Technology*, 2013, 47(13): 7466-7474
- [48] Zhou C, Liu M Y, Mei X, et al. Histone hypoacetylation contributes to neurotoxicity induced by chronic nickel exposure *in vivo* and *in vitro* [J]. *Science of the Total Environment*, 2021, 783: 147014
- [49] He M, Lu Y, Xu S, et al. MiRNA-210 modulates a nickel-induced cellular energy metabolism shift by repressing the iron-sulfur cluster assembly proteins ISCU_{1/2} in Neuro-2a cells [J]. *Cell Death & Disease*, 2014, 5(2): e1090
- [50] Tong W H, Rouault T A. Functions of mitochondrial ISCU and cytosolic ISCU in mammalian iron-sulfur cluster biogenesis and iron homeostasis [J]. *Cell Metabolism*, 2006, 3(3): 199-210
- [51] Zhou R Q, Zhao J, Li D Y, et al. Combined exposure of lead and cadmium leads to the aggravated neurotoxicity through regulating the expression of histone deacetylase 2 [J]. *Chemosphere*, 2020, 252: 126589
- [52] Lee J, Kalia V, Perera F, et al. Prenatal airborne polycyclic aromatic hydrocarbon exposure, LINE1 methylation and child development in a Chinese cohort [J]. *Environment International*, 2017, 99: 315-320
- [53] Chepelev N L, Moffat I D, Bowers W J, et al. Neurotoxicity may be an overlooked consequence of benzo[a]pyrene exposure that is relevant to human health risk assessment [J]. *Mutation Research Reviews in Mutation Research*, 2015, 764: 64-89
- [54] Knecht A L, Truong L, Marvel S W, et al. Transgenerational inheritance of neurobehavioral and physiological deficits from developmental exposure to benzo[a]pyrene in zebrafish [J]. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 2017, 329: 148-157
- [55] Wang J, Li C L, Tu B J, et al. Integrated epigenetics, transcriptomics, and metabolomics to analyze the mechanisms of benzo[a]pyrene neurotoxicity in the hippocampus [J]. *Toxicological Sciences*, 2018, 166(1): 65-81
- [56] Zhang W P, Tian F J, Zheng J P, et al. Chronic administration of benzo(a)pyrene induces memory impairment and anxiety-like behavior and increases of NR2B DNA methylation [J]. *PLoS One*, 2016, 11(2): e0149574
- [57] Li Y Y, Cao J J, Hao Z S, et al. Aspirin ameliorates the cognition impairment in mice following benzo[a]pyrene treatment via down-regulating BDNF IV methylation [J]. *Neurotoxicology*, 2022, 89: 20-30
- [58] Alavian-Ghavanini A, Lin P I, Lind P M, et al. Prenatal bisphenol A exposure is linked to epigenetic changes in glutamate receptor subunit gene *Grin2b* in female rats and humans [J]. *Scientific Reports*, 2018, 8(1): 11315
- [59] Cheong A, Johnson S A, Howald E C, et al. Gene expression and DNA methylation changes in the hypothalamus and hippocampus of adult rats developmentally exposed to bisphenol A or ethinyl estradiol: A CLARITY-BPA consortium study [J]. *Epigenetics*, 2018, 13(7): 704-720
- [60] Kitraki E, Nalvarte I, Alavian-Ghavanini A, et al. Developmental exposure to bisphenol A alters expression and DNA methylation of *Fkbp5*, an important regulator of the stress response [J]. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 2015, 417: 191-199
- [61] Kumar D, Thakur M K. Effect of perinatal exposure to bisphenol-A on DNA methylation and histone acetylation in

- cerebral cortex and hippocampus of postnatal male mice [J]. *The Journal of Toxicological Sciences*, 2017, 42(3): 281-289
- [62] Bortone D, Polleux F. KCC₂ expression promotes the termination of cortical interneuron migration in a voltage-sensitive calcium-dependent manner [J]. *Neuron*, 2009, 62(1): 53-71
- [63] Yeo M, Berglund K, Hanna M, et al. Bisphenol A delays the perinatal chloride shift in cortical neurons by epigenetic effects on the Kcc2 promoter [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2013, 110(11): 4315-4320
- [64] Zhan Y T, Guo Z K, Zheng F L, et al. Reactive oxygen species regulate miR-17-5p expression via DNA methylation in paraquat-induced nerve cell damage [J]. *Environmental Toxicology*, 2020, 35(12): 1364-1373
- [65] Song C, Kanthasamy A, Jin H, et al. Paraquat induces epigenetic changes by promoting histone acetylation in cell culture models of dopaminergic degeneration [J]. *Neurotoxicology*, 2011, 32(5): 586-595
- [66] Blanc M, Antczak P, Cousin X, et al. The insecticide permethrin induces transgenerational behavioral changes linked to transcriptomic and epigenetic alterations in zebrafish (*Danio rerio*) [J]. *The Science of the Total Environment*, 2021, 779: 146404
- [67] Kochmanski J, VanOeveren S E, Patterson J R, et al. Developmental dieldrin exposure alters DNA methylation at genes related to dopaminergic neuron development and Parkinson's disease in mouse midbrain [J]. *Toxicological Sciences*, 2019, 169(2): 593-607
- [68] Song C, Kanthasamy A, Anantharam V, et al. Environmental neurotoxic pesticide increases histone acetylation to promote apoptosis in dopaminergic neuronal cells: Relevance to epigenetic mechanisms of neurodegeneration [J]. *Molecular Pharmacology*, 2010, 77(4): 621-632
- [69] Xie J K, Lin L, Sánchez O F, et al. Pre-differentiation exposure to low-dose of atrazine results in persistent phenotypic changes in human neuronal cell lines [J]. *Environmental Pollution*, 2021, 271: 116379
- [70] Doğan H O, Alçiğir M E. Assessment of epigenetic changes and oxidative DNA damage in rat pups exposed to polychlorinated biphenyls and the protective effect of curcumin in the prenatal period [J]. *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology*, 2019, 30(3). doi: 10.1515/jbcp-2018-0182
- [71] Guo X X, He Q Z, Li W, et al. Brain-derived neurotrophic factor mediated perfluorooctane sulfonate induced neurotoxicity via epigenetics regulation in SK-N-SH cells [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2017, 18(4): 893
- [72] Yu S Y, Koh E J, Kim S H, et al. Integrated analysis of multi-omics data on epigenetic changes caused by combined exposure to environmental hazards [J]. *Environmental Toxicology*, 2021, 36(6): 1001-1010
- [73] Calderón-Garcidueñas L, Herrera-Soto A, Jury N, et al. Reduced repressive epigenetic marks, increased DNA damage and Alzheimer's disease hallmarks in the brain of humans and mice exposed to particulate urban air pollution [J]. *Environmental Research*, 2020, 183: 109226
- [74] Wei H Y, Liang F, Meng G, et al. Redox/methylation mediated abnormal DNA methylation as regulators of ambient fine particulate matter-induced neurodevelopment related impairment in human neuronal cells [J]. *Scientific Reports*, 2016, 6: 33402
- [75] Shoeb M, Mustafa G M, Kodali V K, et al. A possible relationship between telomere length and markers of neurodegeneration in rat brain after welding fume inhalation exposure [J]. *Environmental Research*, 2020, 180: 108900
- [76] Iqbal A, Ahmed M, Ahmad S, et al. Environmental neurotoxic pollutants: Review [J]. *Environmental Science and Pollution Research*, 2020, 27(33): 41175-41198
- [77] Oh J, Schmidt R J, Tancredi D, et al. Prenatal exposure to per- and polyfluoroalkyl substances and cognitive development in infancy and toddlerhood [J]. *Environmental Research*, 2021, 196: 110939
- [78] Przybyla J, Houseman E A, Smit E, et al. A path analysis of multiple neurotoxic chemicals and cognitive functioning in older US adults (NHANES 1999-2002) [J]. *Environmental Health*, 2017, 16(1): 19
- [79] Gade M, Comfort N, Re D B. Sex-specific neurotoxic effects of heavy metal pollutants: Epidemiological, experimental evidence and candidate mechanisms [J]. *Environmental Research*, 2021, 201: 111558
- [80] Venerosi A, Ricceri L, Tait S, et al. Sex dimorphic behaviors as markers of neuroendocrine disruption by environmental chemicals: The case of chlorpyrifos [J]. *Neurotoxicology*, 2012, 33(6): 1420-1426
- [81] Zhang L B, Liu Y, Chen H G, et al. Transcriptome analysis reveals sex-specific alterations in gonads of green mussel exposed to organophosphorus insecticide triazophos [J]. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology*, 2022, 257: 109333 ◆