

环境毒物致线粒体动力学失衡对神经发生影响的研究进展

左真子, 熊贵娅, 常秀丽

摘要:

神经发生过程在人体内持续终生, 线粒体融合和分裂动态过程参与了神经干细胞自我更新和定向分化的多个阶段。线粒体作为环境毒物的主要靶标, 越来越多的证据表明环境毒物可通过损伤线粒体, 引起神经发生障碍进而导致神经系统疾病。本文着重从线粒体动力学的分子调控机制、线粒体动力学在神经发生过程中的作用及环境毒物干扰致线粒体动力学失衡影响神经发生等方面进行阐述。

关键词: 神经发生; 线粒体动力学; 环境毒物

引用: 左真子, 熊贵娅, 常秀丽. 环境毒物致线粒体动力学失衡对神经发生影响的研究进展[J]. 环境与职业医学, 2018, 35(11): 1051-1055, 1062. DOI: 10.13213/j.cnki.jeom.2018.18382

Advances on effects of mitochondrial dynamics imbalance induced by environmental toxicants on neurogenesis ZUO Zhen-zi, XIONG Gui-ya, CHANG Xiu-li (School of Public Health, Key Laboratory of Public Health Safety of Ministry of Education, WHO Collaborating Center for Occupational Health, Fudan University, Shanghai 200032, China). Address correspondence to CHANG Xiu-li, E-mail: xlchang@shmu.edu.cn • The authors declare they have no actual or potential competing financial interests.

Abstract:

Neurogenesis continues throughout life. The dynamic balance between mitochondria fission and fusion regulates self-renewal and differentiation of neural stem cells (NSCs). Environmental toxicants have been suggested to be involved in neurological disorders by damaging mitochondria which are the target of environmental toxicants. This review summarized the molecular mechanism of mitochondrial dynamics, their role in the process of neurogenesis, and the effects of mitochondrial dynamics imbalance induced by environmental toxicants on neurogenesis.

Keywords: neurogenesis; mitochondrial dynamics; environmental toxicant

Citation: ZUO Zhen-zi, XIONG Gui-ya, CHANG Xiu-li. Advances on effects of mitochondrial dynamics imbalance induced by environmental toxicants on neurogenesis[J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2018, 35(11): 1051-1055, 1062. DOI: 10.13213/j.cnki.jeom.2018.18382

线粒体被称为细胞的动力工厂, 是细胞代谢和信号传导网络的调控中心。正常生理情况下, 线粒体在整个细胞中形成一个高度连通的管状网络, 处于高度融合和分裂动态过程, 这一动态过程被称为线粒体动力学(mitochondrial dynamics)^[1]。线粒体形态的动态变化是保障线粒体功能的重要前提, 线粒体融合和分裂直接影响线粒体的新陈代谢、细胞的凋亡和坏死、自噬及迁移。当细胞经历新陈代谢或环境应激时, 线

粒体的网状结构可以通过动态的融合分裂迅速重建以应答细胞不同的能量需求^[2]。线粒体也可通过不间断地融合、分裂、运动、分布及自噬, 去除受损的线粒体, 维持着线粒体数量及质量的双重调控^[3]。线粒体融合与分裂的动态平衡破坏将导致线粒体形态的改变, 融合增强或分裂减弱会导致线粒体延长, 分裂增强或融合减弱则会导致线粒体碎片化^[1]。分裂与融合活动异常可引起线粒体膜电位降低, 最终经线粒体自噬作用清除, 而线粒体自噬降低可导致线粒体质量降低而诱导凋亡增加^[4-5]。由于线粒体结构的特殊性, 功能的多样性以及对外界物理、化学与生物刺激和损伤高度敏感性^[6], 越来越多的研究证明线粒体是化学物毒性作用的重要靶标^[7], 外源性刺激可通过多种机制扰动线粒体的分裂融合动态平衡^[2]。神经发生包括从

·作者声明本文无实际或潜在的利益冲突。

[基金项目] 国家自然科学基金项目(编号: 8177120714)

[作者简介] 左真子(1994—), 女, 硕士生; 研究方向: 神经发育毒性;
E-mail: 17211020019@fudan.edu.cn

[通信作者] 常秀丽, E-mail: xlchang@shmu.edu.cn

[作者单位] 复旦大学公共卫生学院, 教育部公共卫生重点实验室, WHO
职业卫生合作中心, 上海 200032

神经干细胞(neural stem cells, NSCs)增殖并经历均衡和不均衡的分裂成为定向干细胞,并逐渐向功能区域迁移、不断发生可塑性变化并与其他神经元建立突触联系从而产生神经功能的完整过程。研究发现此过程中神经干细胞的增殖、分化、突触发生和神经可塑性均与能量代谢密切相关,并受控于线粒体的分裂与融合^[8]。近来发现环境毒物可通过扰动线粒体的动力学稳态而影响神经发生。本文对线粒体分裂融合与神经发生的关系及环境毒物对这一过程的影响的进展进行阐述。

1 线粒体融合和分裂的分子机制

线粒体动力学不仅影响线粒体的形态,并且控制着线粒体的功能。真核细胞中,线粒体的融合和分裂协同进行,线粒体质量、分布、大小和运动性在一系列蛋白的精确调控下完成。

1.1 线粒体融合和分裂

线粒体融合和分裂的动态过程受一组大分子的GTP酶(guanosine triphosphatase, GTPases)调节。线粒体融合分为外膜融合和内膜融合两个过程,外膜融合与内膜融合相互协调,线粒体外膜融合主要受线粒体融合蛋白1、2(mitofusin1、2, Mfn1、2)的调节,而常染色体显性遗传性视神经因子-1(optic atrophy 1, Opa1)作为一种普遍表达的GTP酶,位于线粒体内膜,与Mfn1一起调控内膜的融合,Opa1同时调控线粒体嵴的发生与重塑^[8]。

在线粒体分裂过程中,多种蛋白起作用,其中动力相关蛋白1(dynamic related protein1, Drp1)与其接头蛋白共同调节线粒体的分裂。Drp1主要存在于胞浆中,以GTP依赖的方式在线粒体外膜上低聚并水解GTP以驱动线粒体碎裂^[9-10]。线粒体分裂时,Drp1发生磷酸化改变,在线粒体外膜锚定蛋白线粒体分裂因子(mitochondrial fission factor, Mff)的招募下,磷酸化Drp1从胞质中转定位到线粒体外膜上,裂变蛋白1(fission protein 1, Fis1)通过抑制线粒体延伸因子1(mitochondrial elongation factor 1, Mief1)的活性从而抑制其与Drp1的结合,并形成以断裂位点为中心的同心环状结构,即寡聚Drp1复合物,然后通过GTP酶水解作用发生构型改变,从而调控线粒体的分裂^[3-11]。

1.2 线粒体融合和分裂的调控

线粒体网络的可塑性和动力学使线粒体能够达到所有亚细胞区域,并通过分配钙、ATP和活性氧

(reactive oxygen species, ROS)来满足局部的需求,从而促进细胞内稳态的维持^[12]。细胞可通过线粒体融合提高ATP合成效率。线粒体倾向于被转运至高耗能区域融合,形成高度融合的网管状结构体。ROS水平调控着线粒体分裂融合相关蛋白。ROS可通过调控活性氧调制因子1(reactive oxygen species modulator 1, ROMO1)上对氧化还原敏感的第15和79位的半胱氨酸残基的状态来调节线粒体嵴的形态和线粒体融合^[13]。在小脑神经元模型中,ROS水平升高可增加Opa1的N-端的裂隙和K301氨基酸残基的去除,导致Opa1失活,引起线粒体分裂和功能障碍,以及细胞凋亡^[14]。此外,在体外神经元发育早期,Opa1缺失也可导致ROS的增加和核因子E2相关因子(nuclear factor E2 related factor2, Nrf2)的转定位,同时伴随着短暂的线粒体高度线性化和突触发生的启动^[15]。

Drp1作为线粒体分裂的关键调节因子调控着线粒体的形态、数量及质量,决定生理及多种应激条件下细胞的命运。Drp1的活性常常可通过转录后修饰来调节,可以通过磷酸化、S-亚硝基化、泛素化、O位乙酰氨基葡萄糖胺糖基化等来调节线粒体的分裂过程^[8-14]。一般来说,丝氨酸637位点(Ser⁶³⁷)磷酸化会抑制Drp1的活性,而Ser⁶¹⁶的磷酸化则会激活Drp1活性,一些特定的上游激酶也会影响Drp1功能。Ca²⁺/钙调素依赖性蛋白激酶Iα促进了Drp1 Ser⁶³⁷的磷酸化,并增加了将Drp1转位到线粒体的数量^[16]。而细胞周期蛋白AMP依赖型蛋白激酶(cyclin AMP-dependent protein kinase, PKA)可磷酸化Ser⁶³⁷,有效地抑制心肌缺血损伤模型中的Drp1活性^[17]。激酶A锚定蛋白1(A-kinase anchor protein 1, AKAP1)也可促进Drp1 Ser⁶³⁷的磷酸化,从而诱导线粒体延长,而Ser⁶³⁷的去磷酸化可激活Drp1使线粒体片段化,引起细胞程序性坏死^[18]。此外,ROS作为线粒体分裂的上游启动者,在这种情况下Drp1可以通过周期蛋白依赖性激酶1(cyclin-dependent kinase 1, CDK1)和蛋白激酶Cδ(protein kinases C δ, PKCδ)亚基介导的途径激活^[19]。氧化应激时,PKCδ可磷酸化Drp1 Ser⁵⁷⁹使线粒体过度分裂^[20]。此外,新近研究发现非受体酪氨酸激酶可介导Drp1 Tyr²⁶⁶、Tyr³⁶⁸和Tyr⁴⁴⁹磷酸化促进氧化应激诱导的线粒体分裂和神经元细胞死亡^[21]。

2 线粒体动力学与神经发生

研究发现,线粒体动力学能够通过协调一系列

基因的转录编程,调控干细胞的自我更新以及命运决定^[22-23]。NSCs中线粒体表现出独有的特征,在多能性状态下,NSCs主要依靠糖酵解提供能量,在其分化期间线粒体氧化磷酸化代谢能力逐渐增强,线粒体延长呈网状结构,耗氧量和ROS量增加^[23]。线粒体融合和裂变过程之间的平衡在线粒体能量调节中具有重要作用,通过影响糖酵解向氧化磷酸化代谢途径的转变调控NSCs多能性^[23]。线粒体动力学可通过改变ROS生成而调控NSCs的自我更新与分化^[23]。线粒体动力学失衡可以影响神经干细胞自我更新、迁移、分化、突触发生、神经可塑性等神经发生过程,从而引起一些疾病的发生^[21]。

2.1 线粒体动力学与神经干细胞的自我更新能力

研究显示,线粒体凋亡诱导因子(apoptosis inducing factor, AIF)缺失可引起线粒体片段化并伴随着线粒体嵴的异常,AIF缺失的干细胞在培养过程中无法形成神经球,引起非对称性分裂明显增多,而对称性分裂逐渐减少,导致神经干细胞自我更新异常而引起多种神经性疾病的发生^[24]。在敲除Mfn 1和Mfn 2的小鼠中线粒体产能与野生型并无明显差别,但是在敲除基因后3~4d后神经球数目减少,表明是NSCs中的线粒体片段化而不是细胞能量缺乏或线粒体功能障碍影响NSCs的自我更新能力^[21-25]。此外,对体外神经前体细胞进行培养并给予Drp1抑制剂Mdivi-1处理时,线粒体分裂减少,线粒体网络恢复可抑制ATP的减少,且5-溴脱氧尿嘧啶核苷(5-Bromo-2-deoxyuridine, BrdU)阳性细胞较对照组增多,结果表明细胞增殖明显增强^[26]。线粒体动力学可通过改变ROS介导的Nrf2表达异常而调控Notch通路抑制干细胞自我更新,促进未成熟的干细胞分化,导致干细胞早衰,使得干细胞池耗竭^[23]。

2.2 线粒体动力学与神经干细胞的迁移

研究表明NSCs迁移需要Drp1活性来维持有效的ATP合成,抑制Drp1蛋白可以阻止NSCs的迁移进而影响神经元的分化^[27]。这一过程主要是通过修饰细胞骨架结构来影响迁移,而细胞主要通过线粒体局部定位提供ATP,从而活化细胞使其骨架重构以达到迁移的目的。用Mdivi-1下调Drp1的表达,可以通过抑制线粒体的分裂影响ATP的生成从而导致NSCs的迁移发生改变^[27]。

2.3 线粒体动力学与神经干细胞的分化

神经干细胞的分化涉及线粒体代谢的协同激活,

神经干细胞在静止状态主要以乳糖代谢供能为主,而转向分化后则由氧化磷酸化供能,代谢激活伴随着线粒体融合增强。研究发现,Drp1可通过调控线粒体分裂调节ATP生成从而调控NSCs增殖和分化^[28]。在诱导侧脑室下区(subventricular zone, SVZ)神经干细胞分化过程中,Mdivi-1干预可以促进线粒体呈相互连通的管状分布,进而促使神经干细胞向星形胶质细胞分化^[26]。有研究发现ROS水平改变可调节线粒体功能,从而影响神经前体细胞的分化,短期适量的ROS刺激可以增加神经前体细胞分化成神经元和少突胶质细胞,而由线粒体产生的过量ROS会导致细胞损伤并诱导细胞凋亡^[26-29]。

2.4 线粒体动力学与突触发生

线粒体在树突中正常分布是树突形成必不可少的条件。研究发现,Opa1的下调导致呼吸链复合物I、III和IV的蛋白水平降低,影响了膜结合的呼吸复合物或超复合物蛋白的稳定性和完整性,促进氧化代谢的改变,也可使突触蛋白量减少,突触成熟受损,减少突触和树突棘的数量^[30]。Drp1上调,树突线粒体数量增加,线粒体功能增强,突触密度增加,故正常的突触密度和活性依赖性突触的形成主要取决于树突中线粒体的适当分布和功能^[15, 31]。

3 环境毒物导致线粒体动力学失衡对神经发生的影响

线粒体动力学受多种因素影响,如衰老^[24]、化学损伤(如使用抗氧化剂或化学治疗)、电离辐射以及病毒感染^[32]等。已有研究发现线粒体功能失调是几种神经退行性疾病的早期特征^[33]。神经病理学的临床研究表明,线粒体质量控制和形状调节异常会导致常见的神经退行性疾病如阿尔兹海默症等。受损线粒体积聚和线粒体动力学失衡引起的突触线粒体功能缺陷是神经退行性病变的潜在原因。线粒体动力学对于突触形成、突触活性调节和神经元存活至关重要^[33]。神经退行性疾病通常伴随ROS和Ca²⁺失调,导致线粒体动力学失衡^[2]。狄氏剂是帕金森病发展的潜在环境危险因素之一,通过氧化应激诱导多巴胺能细胞凋亡,狄氏剂对线粒体的作用主要包括增加ROS产生和导致线粒体动力学失衡引起线粒体介导的细胞凋亡^[34]。此外,最近研究发现,狄氏剂能够影响参与呼吸链的18种蛋白,进一步佐证了这种农药对线粒体功能的影响^[35]。最近的一项研究表明,锰(Mn)可诱导融合蛋白Opa1水平的显著降低以及Drp1表达的增加,Mn也

可导致 Drp1 易位引起线粒体的丰度增加,提示线粒体分裂增加^[36];当 Drp1 被抑制时,可以阻止 Mn 诱导的细胞凋亡^[36]。此外,有研究显示,使用鱼藤酮处理原代皮质神经元 2h,可抑制 Mfn2,上调 Drp1 或 Fis1 促进线粒体分裂,引起神经元损伤^[37]。

神经发生受到体内外多种因素调节,长期暴露于一些环境毒物会影响线粒体分裂融合蛋白等,导致线粒体动力学失衡,干扰神经发生^[38-43]。研究发现,在神经发生的关键期,如妊娠期、哺乳期以及成年期,长期接触双酚 A 可抑制海马神经发生和髓鞘的潜能,导致神经退化和学习记忆能力受损^[38]。进一步研究发现双酚 A 抑制神经干细胞的增殖和分化与上调 Drp1 所导致的线粒体分裂增强有关^[39]。人干细胞暴露于具有神经发育毒性的有机磷农药毒死蜱可引起线粒体融合蛋白 Mfn1 下调,诱导线粒体分裂,导致线粒体动力学失衡,抑制线粒体产生能量从而降低细胞内 ATP 水平,激活细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)并通过下调配对盒基因 6(paired box protein 6, PAX6)阻止神经诱导分化,进而导致神经系统疾病的发生^[40-41]。内分泌干扰物有机锡化物中的三丁基锡具有包括神经毒性在内的多种毒性,三丁基锡可下调 Mfn1 的表达而抑制线粒体融合,产生点状的线粒体片段,导致线粒体碎片化,抑制能量的产生从而抑制神经发生^[42]。吡螨胺和哒螨灵两种农药通过促进多巴胺能细胞线粒体分裂,损伤线粒体的结构和功能,产生过多的 ROS,造成多巴胺能细胞氧化损伤,引起多巴胺能细胞能量缺陷从而导致神经发生受损,诱导神经系统疾病的发生^[43]。

4 展望

线粒体融合和分裂是细胞器质量控制和多种细胞功能的核心,这种形态的动态转换控制着细胞的命运。线粒体是多种细胞的主要能量转换位点。细胞的新陈代谢状态决定了线粒体的大小、形状、功能和定位。神经干细胞作为一类具有自我更新和多向分化潜能的干细胞,它的线粒体表现出独有的特征,通过线粒体分裂融合动态转换和能量代谢状态来调控其“干性”特征及功能。神经发生由神经干/祖细胞的增殖、分化、迁移以及新生神经元整合到现有的神经回路中等一系列生物学事件构成,过程十分复杂且调控精确。线粒体动力学在神经发生过程中至关重要,而线粒体动力学作为一个精密而又复杂的过程易受外界

因素影响,环境毒物尤其是神经毒物,是否可通过扰动线粒体动力学从而影响神经发生引起神经系统疾病?环境毒物如何在时间、空间上影响神经干细胞中复杂的线粒体动力学调控信号通路?线粒体分裂融合的调节蛋白,如 Drp1 转录后修饰等调控途径是否可作为环境毒物所致的神经系统疾病预防和治疗靶点?解决这些问题尚需要深入全面地探讨环境毒物扰动线粒体动力学致神经发生异常的精确机制。

参考文献

- [1] KHACHO M, SLACK RS. Mitochondrial dynamics in the regulation of neurogenesis: from development to the adult brain[J]. *Dev Dyn*, 2018, 241(1): 47-53.
- [2] EISNER V, PICARD M, HAJNÓCZKY G. Mitochondrial dynamics in adaptive and maladaptive cellular stress responses[J]. *Nat Cell Biol*, 2018, 20(7): 755-765.
- [3] YOULE RJ, VAN DER BLIEK AM. Mitochondrial fission, fusion, and stress[J]. *Science*, 2012, 337(6098): 1062-1065.
- [4] ZHAO J, LENDAHL U, NISTÉR M. Regulation of mitochondrial dynamics: convergences and divergences between yeast and vertebrates[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2013, 70(6): 951-976.
- [5] CAVALLUCCI V, BISICCHIA E, CENCIONI MT, et al. Acute focal brain damage alters mitochondrial dynamics and autophagy in axotomized neurons[J]. *Cell Death Dis*, 2014, 5(11): e1545.
- [6] MEYER JN, LEUTHNER TC, LUZ AL. Mitochondrial fusion, fission, and mitochondrial toxicity[J]. *Toxicology*, 2017, 391: 42-53.
- [7] MEYER JN, HARTMAN JH, MELLO DF. Mitochondrial toxicity[J]. *Toxicol Sci*, 2018, 162(1): 15-23.
- [8] ALMEIDA AS, VIEIRA HLA. Role of cell metabolism and mitochondrial function during adult neurogenesis[J]. *Neurochem Res*, 2017, 42(6): 1787-1794.
- [9] BASU K, LAJOIE D, AUMENTADO-ARMSTRONG T, et al. Molecular mechanism of assembly studied in vitro by cryo-electron microscopy[J]. *PLoS One*, 2017, 12(6): e0179397.
- [10] RAMACHANDRAN R. Mitochondrial dynamics: the dynamin superfamily and execution by collusion[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2018, 76: 201-212.
- [11] ISHIHARA T, KOHNO H, ISHIHARA N. Physiological roles of mitochondrial fission in cultured cells and mouse development

- [J]. *Ann New York Acad Sci*, 2015, 1350: 77-81.
- [12] VAN DER BLIEK A M, SHEN Q, KAWAJIRI S. Mechanisms of mitochondrial fission and fusion[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2013, 5(6): a011072.
- [13] NORTON M, NG ACH, BAIRD S, et al. ROMO1 is an essential redox-dependent regulator of mitochondrial dynamics[J]. *Sci Signal*, 2014, 7(310): a10.
- [14] GRAY JJ, ZOMMER AE, BOUCHARD RJ, et al. N-terminal cleavage of the mitochondrial fusion GTPase OPA1 occurs via a caspase-independent mechanism in cerebellar granule neurons exposed to oxidative or nitrosative stress[J]. *Brain Res*, 2013, 149: 28-43.
- [15] BERTHOLET A M, MILLET A M, GUILLERMIN O, et al. OPA1 loss of function affects in vitro neuronal maturation[J]. *Brain*, 2013, 136(5): 1518-1533.
- [16] HAN X J, LU Y F, LI S A, et al. CaM kinase I α -induced phosphorylation of regulates mitochondrial morphology[J]. *J Cell Biol*, 2008, 182(3): 573-585.
- [17] KIM H, SCIMIA M C, WILKINSON D, et al. Fine-tuning of Fis1 availability by AKAP121/Siah2 regulates mitochondrial adaptation to hypoxia[J]. *Mol Cell*, 2011, 44(4): 532-544.
- [18] WANG Z, JIANG H, CHEN S, et al. The mitochondrial phosphatase PGAM5 functions at the convergence point of multiple necrotic death pathways[J]. *Cell*, 2012, 148(1-2): 228-243.
- [19] ZAJA I, BAI X, LIU Y, et al. Cdk1, PKC δ and calcineurin-mediated pathway contributes to mitochondrial fission-induced cardiomyocyte death[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 453(4): 710-721.
- [20] QI X, DISATNIK M H, SHEN N, et al. Aberrant mitochondrial fission in neurons induced by protein kinase C δ under oxidative stress conditions in vivo[J]. *Mol Biol Cell*, 2011, 22(2): 256-265.
- [21] ZHOU L, ZHANG Q, ZHANG P, et al. C-Abl-mediated phosphorylation promotes oxidative stress-induced mitochondrial fragmentation and neuronal cell death[J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(10): e3117.
- [22] STOLL E A, CHEUNG W, MIKHEEV A M, et al. Aging neural progenitor cells have decreased mitochondrial content and lower oxidative metabolism[J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(44): 38592-38601.
- [23] KHACHO M, CLARK A, SVOBODA D S, et al. Mitochondrial dynamics impacts stem cell identity and fate decisions by regulating a nuclear transcriptional program[J]. *Cell Stem Cell*, 2016, 19(2): 232-247.
- [24] KHACHO M, CLARK A, SVOBODA D S, et al. Mitochondrial dysfunction underlies cognitive defects as a result of neural stem cell depletion and impaired neurogenesis[J]. *Hum Mol Genet*, 2017, 26(17): 3327-3341.
- [25] OLGUÍN-ALBUERNE M, MORÁN J. Redox signaling mechanisms in nervous system development[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2018, 28(18): 1603-1625.
- [26] GOTHIE J D, SÉBILLOT A, LUONGO C, et al. Adult neural stem cell fate is determined by thyroid hormone activation of mitochondrial metabolism[J]. *Mol Metab*, 2017, 6(11): 1551-1561.
- [27] AGARWAL S, YADAV A, TIWARI S K, et al. Dynamin-related protein 1 inhibition mitigates bisphenol a-mediated alterations in mitochondrial dynamics and neural stem cell proliferation and differentiation[J]. *Biol Chem*, 2016, 291(31): 15923-15939.
- [28] KIM H J, SHAKER M R, CHO B, et al. Dynamin-related protein 1 controls the migration and neuronal differentiation of subventricular zone-derived neural progenitor cells[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 15962.
- [29] ITOH K, NAKAMURA K, IJIMA M, et al. Mitochondrial dynamics in neurodegeneration[J]. *Trends Cell Biol*, 2013, 23(2): 64-71.
- [30] LEE H C, WEI Y H. Mitochondrial biogenesis and mitochondrial DNA maintenance of mammalian cells under oxidative stress[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2005, 37(4): 822-834.
- [31] WANG X, SU B, LEE H G, et al. Impaired balance of mitochondrial fission and fusion in alzheimer's disease[J]. *J Neurosci*, 2009, 29(28): 9090-9103.
- [32] JEŽEK J, COOPER K F, STRICH R. Reactive oxygen species and mitochondrial dynamics: the yin and yang of mitochondrial dysfunction and cancer progression[J]. *Antioxidants*, 2018, 7(1): 13.
- [33] YU S B, PEKKURNAZ G. Mechanisms orchestrating mitochondrial dynamics for energy homeostasis[J]. *J Mol Biol*, 2018, 430(21): 3922-3941.
- [34] KITAZAWA M, ANANTHARAM V, KANTHASAMY A G. Dieldrin induces apoptosis by promoting caspase-3-dependent proteolytic cleavage of protein kinase C δ in dopaminergic cells:

- [38] JOSEPH P, LEI YX, ONG TM. Up-regulation of expression of translation factors-a novel molecular mechanism for cadmium carcinogenesis[J]. *Mol Cell Biochem*, 2004, 255(1/2): 93-101.
- [39] WEI L, LEI YX, WU L, et al. Alterations in the expression of translation factors as molecular markers in cadmium-exposed workers[J]. *Biomarkers*, 2012, 17(1): 78-84.
- [40] LU Q, LEI YX, HE CC, et al. Blood translation elongation factor-1 δ is a novel marker for cadmium exposure[J]. *Int J Mol Sci*, 2013, 14(3): 5182-5197.
- [41] CHANG X, JIN T, CHEN L, et al. Metallothionein I isoform mRNA expression in peripheral lymphocytes as a biomarker for occupational cadmium exposure[J]. *Exp Biol Med*, 2009, 234(6): 666-672.
- [42] RAUDENSKA M, GUMULEC J, PODLAHA O, et al. Metallothionein polymorphisms in pathological processes[J]. *Metallomics*, 2014, 6(1): 55-68.
- [43] MIKOWSKA M, DZIUBLIŃSKA B, ŚWIERGOSZ-KOWALEWSKA R. Variation of Metallothionein I and II Gene expression in the bank vole (*Clethrionomys glareolus*) under environmental zinc and cadmium exposure[J]. *Arch Environ Contam Toxicol*, 2018, 75(1): 66-74.
- [44] ADAMS SV, BARRICK B, CHRISTOPHER EP, et al. Genetic variation in metallothionein and metal-regulatory transcription factor 1 in relation to urinary cadmium, copper, and zinc[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2015, 289(3): 381-388.
- (收稿日期: 2018-05-13; 录用日期: 2018-08-22)
(英文编辑: 汪源; 编辑: 王晓宇; 校对: 陈非儿)

(上接第1055页)

- relevance to oxidative stress and dopaminergic degeneration[J]. *Neuroscience*, 2003, 119(4): 945-964.
- [35] HELLEY MP, PINNELL J, SPORTELLI C, et al. Mitochondria: a common target for genetic mutations and environmental toxicants in parkinson's disease[J]. *Front Genet*, 2017, 8: 177.
- [36] ALAIMO A, GOROJOD RM, BEAUQUIS J. Deregulation of mitochondria-shaping proteins opa-1 and drp-1 in manganese-induced apoptosis[J]. *PLoS One*, 2014, 9(3): e91848.
- [37] BARSOUM MJ, YUAN H, GERENCSEK AA, et al. Nitric oxide-induced mitochondrial fission is regulated by dynamin-related GTPases in neurons[J]. *EMBO J*, 2006, 25(16): 3900-3911.
- [38] TIWARI SK, AGARWAL S, SETH B, et al. Inhibitory effects of Bisphenol-a on neural stem cells proliferation and differentiation in the rat brain are dependent on wnt/ β -catenin Pathway[J]. *Mol Neurobiol*, 2015, 52(3): 1735-1757.
- [39] TIWARI SK, AGARWAL S, TRIPATHI A, et al. Bisphenol-a mediated inhibition of hippocampal neurogenesis attenuated by curcumin via canonical wnt pathway[J]. *Mol Neurobiol*, 2016, 53(5): 3010-3029.
- [40] VALENTI D, DE BARI L, DE FILIPPIS B, et al. Mitochondrial dysfunction as a central actor in intellectual disability-related diseases: an overview of Down syndrome, autism, Fragile X and Rett syndrome[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2014, 46(2): 202-217.
- [41] YAMADA S, KUBO Y, YAMAZAKI D, et al. Chlorpyrifos inhibits neural induction via Mfn1-mediated mitochondrial dysfunction in human induced pluripotent stem cells[J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 40925.
- [42] YAMADA S, ASANAGI M, HIRATA N, et al. Tributyltin induces mitochondrial fission through Mfn1 degradation in human induced pluripotent stem cells[J]. *Toxicol in Vitro*, 2016, 34: 257-263.
- [43] CHARLI A, JIN H, ANANTHARAM V, et al. Alterations in mitochondrial dynamics induced by tebufenpyrad and pyridaben in a dopaminergic neuronal cell culture model[J]. *NeuroToxicology*, 2016, 53: 302-313.
- (收稿日期: 2018-06-08; 录用日期: 2018-09-21)
(英文编辑: 汪源; 编辑: 陈姣; 校对: 邱丹萍)