

铝对大鼠脑部和 PC12 细胞中肥胖相关蛋白及脑源性神经营养因子表达的影响

徐萌彤，王甜甜，李文静，袁春满，宋静

山西医科大学公共卫生学院，山西 太原 030001

摘要：

[背景] RNA 化学修饰是表观遗传学领域新近研究的热点，但有关 RNA 化学修饰的研究在铝神经毒性的具体机制中尚未见报道。

[目的] 观察染铝对大鼠不同脑区及大鼠肾上腺髓质嗜铬细胞瘤分化细胞(PC12 细胞)内 6-甲基腺嘌呤(m^6A)去甲基化酶肥胖相关蛋白(FTO)和脑源性神经营养因子(BDNF)表达的影响。

[方法] 动物实验：健康雄性 SD 大鼠 24 只，按体重随机分为对照组(生理盐水)和 10、20、40 $\mu\text{mol}\cdot\text{kg}^{-1}$ 剂量组，每组 6 只，采用腹腔注射麦芽酚铝 [Al(mal)₃] 染毒，隔天注射，染毒 3 个月。细胞实验：分为对照组和 100、200、400 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 剂量组，Al(mal)₃ 染毒 PC12 细胞 24 h。染毒结束后，水迷宫实验检测大鼠学习记忆能力；水迷宫实验结束后，Western blotting 法测定大鼠皮质($n=6$)和海马区($n=6$)及 PC12 细胞($n=5$)的 FTO 及 BDNF 蛋白表达量。

[结果] 水迷宫实验结果显示，40 $\mu\text{mol}\cdot\text{kg}^{-1}$ Al(mal)₃ 组大鼠的逃避潜伏期在训练的第 3、4、5 天均比对照组、10 $\mu\text{mol}\cdot\text{kg}^{-1}$ 和 20 $\mu\text{mol}\cdot\text{kg}^{-1}$ Al(mal)₃ 组增加($P < 0.05$)，其目标象限停留时间也比对照组减少($P < 0.05$)，即染铝可造成大鼠学习记忆能力损害。Western blotting 结果显示：在皮质区，与对照组相比，染铝各组大鼠 FTO 及 BDNF 蛋白表达水平均降低($P < 0.05$)；在海马区，与对照组相比，20 $\mu\text{mol}\cdot\text{kg}^{-1}$ 和 40 $\mu\text{mol}\cdot\text{kg}^{-1}$ Al(mal)₃ 组 FTO 及 BDNF 蛋白表达水平降低($P < 0.05$)；在 PC12 细胞中，与对照组相比，染铝各组细胞 FTO 及 BDNF 蛋白表达水平均降低($P < 0.05$)。

[结论] 铝引起的学习记忆损害与 FTO 和 BDNF 蛋白表达同时降低有关，提示 m^6A 甲基化修饰可能参与其中。

关键词： 铝；去甲基化酶；肥胖相关蛋白；脑源性神经营养因子；学习记忆

Effects of aluminum on expressions of fat mass and obesity-associated protein and brain-derived neurotrophic factor in rat brain and PC12 cells XU Mengtong, WANG Tiantian, LI Wenjing, YUAN Chunman, SONG Jing (School of Public Health, Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030001, China)

Abstract:

[Background] Chemical modification of RNA is a recent hotspot in the field of epigenetics, but the specific mechanism of chemical modification of RNA in aluminum neurotoxicity has not been fully reported.

[Objective] To investigate the alterations of fat mass and obesity-associated protein (FTO), that demethylates N6-methyladenosine (m^6A), and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in different brain regions of rats and rat adrenal pheochromocytoma differentiated cells (PC12 cells) following aluminum exposure.

[Methods] Animal experiment: Twenty-four healthy male SD rats were randomly divided into a control group (normal saline) and 10, 20, and 40 $\mu\text{mol}\cdot\text{kg}^{-1}$ exposure groups according to body weight, with 6 rats in each group. Maltol aluminum [Al(mal)₃] was injected intraperitoneally every other day for 3 months. Cell experiment: PC12 cells were divided into a control group and 100, 200, and 400 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ exposure groups exposed to Al(mal)₃ for 24 h. After exposure, the learning and memory ability of rats was measured by water maze experiment, and the protein expression levels of FTO and BDNF in rat cortex ($n=6$) and hippocampus ($n=6$) samples as well as in PC12 cells ($n=5$) were determined by Western blotting.

[Results] The results of water maze test showed that the escape latency of the 40 $\mu\text{mol}\cdot\text{kg}^{-1}$ Al(mal)₃ group was higher than those of the control group, the 10 $\mu\text{mol}\cdot\text{kg}^{-1}$ Al(mal)₃ group,



DOI [10.11836/JEOM21413](https://doi.org/10.11836/JEOM21413)

基金项目

山西省回国留学人员科研资助项目(2021-083)

作者简介

徐萌彤(1997—)，女，硕士生；
E-mail：1813206605@qq.com

通信作者

宋静，E-mail：sj4933749@126.com

伦理审批

已获取
利益冲突 无申报
收稿日期 2021-09-05
录用日期 2022-03-26

文章编号 2095-9982(2022)08-0908-05

中图分类号 R114

文献标志码 A

▶引用

徐萌彤, 王甜甜, 李文静, 等. 铝对大鼠脑部和 PC12 细胞中肥胖相关蛋白及脑源性神经营养因子表达的影响 [J]. 环境与职业医学, 2022, 39(8): 908-912.

▶本文链接

www.jeom.org/article/cn/10.11836/JEOM21413

Funding

This study was funded.

Correspondence to

SONG Jing, E-mail：sj4933749@126.com

Ethics approval

Obtained
Competing interests None declared

Received 2021-09-05

Accepted 2022-03-26

▶ To cite

XU Mengtong, WANG Tiantian, LI Wenjing, et al. Effects of aluminum on expressions of fat mass and obesity-associated protein and brain-derived neurotrophic factor in rat brain and PC12 cells[J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2022, 39(8): 908-912.

▶ Link to this article

www.jeom.org/article/en/10.11836/JEOM21413

and the $20 \mu\text{mol}\cdot\text{kg}^{-1}$ Al(mal)₃ group on day 3, 4, and 5 of training ($P < 0.05$). The retention time of the target quadrant of the $40 \mu\text{mol}\cdot\text{kg}^{-1}$ Al(mal)₃ group was also reduced compared with that of the control group ($P < 0.05$), indicating that aluminum exposure damaged the learning and memory ability of the rats. The Western blotting results showed that in the cortex, compared with the control group, the protein expression levels of FTO and BDNF in the aluminum treated groups were decreased ($P < 0.05$). In the hippocampus, compared with the control group, the protein expression levels of FTO and BDNF in the $20 \mu\text{mol}\cdot\text{kg}^{-1}$ and the $40 \mu\text{mol}\cdot\text{kg}^{-1}$ Al(mal)₃ groups were decreased ($P < 0.05$). In PC12 cells, compared with the control group, the protein expression levels of FTO and BDNF in the aluminum treated groups were decreased ($P < 0.05$).

[Conclusion] Aluminum-induced learning and memory impairment is related to a simultaneous reduction of FTO and BDNF protein expressions, suggesting that m⁶A methylation may be involved.

Keywords: aluminum; demethylase; fat mass and obesity-associated protein; brain-derived neurotrophic factor; learning and memory

铝(aluminum, Al)是自然界中最常见的金属元素之一,大量研究证实铝是一种确定的神经毒物,其对学习记忆等认知功能的影响尤为突出^[1]。铝致认知功能损害的重要机制,目前主要涉及DNA的甲基化修饰和组蛋白的翻译后修饰等表观遗传学机制^[2]。RNA化学修饰尤其6-甲基腺嘌呤(N6-methyladenosine, m⁶A)修饰是目前表观遗传学修饰研究领域的又一新兴热点^[3],但在铝神经毒性领域还未见报道。

肥胖相关蛋白(fat mass and obesity-associated protein, FTO)最早被定义为导致人类非单基因肥胖的遗传因子,然而目前大量研究表明,FTO除了和肥胖有关之外,它还是RNA m⁶A修饰的关键去甲基化酶^[4]。脑内FTO在大脑皮质及海马的表达量最多,在癫痫、抑郁症和神经退行性疾病的发生过程中发挥促进作用^[5-6]。另外,脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)主要由脑组织合成并大量存在于大脑皮质、海马等部位,参与学习、记忆、认知、感知和情绪调节等功能^[7-8]。目前研究表明BDNF可被去甲基化酶FTO修饰,并且这种m⁶A甲基化修饰与学习记忆功能调节有关^[9-10]。

鉴于去甲基化酶FTO与BDNF在m⁶A甲基化修饰方面的靶向关系及二者在学习记忆损害机制中的作用,本研究分别通过动物实验和细胞实验观察染铝对大鼠不同脑区及大鼠肾上腺髓质嗜铬细胞瘤分化细胞(pheochromocytoma cells, PC12细胞)中FTO和BDNF表达的影响,探讨FTO与BDNF是否与铝致学习记忆损害的机制有关,为后期的RNA甲基化修饰在铝神经毒性方面的研究提供基础。

1 对象与方法

1.1 实验对象

无特定病原体的2月龄健康雄性SD大鼠购自北京市海淀兴旺动物养殖场,许可证号:scxk(京)2017-0005。PC12细胞由厦门逸漠生物科技有限公司提供。

1.2 实验试剂与仪器

Universal Hood II凝胶成像仪(美国Bio-Rad公司),DYY-7C凝胶电泳仪(中国六一仪器厂),DMEM高糖培养基(中国海克隆生物化学有限公司),麦芽酚(美国Sigma公司),氯化铝(中国风船化学试剂),FTO、BDNF抗体(中国北京奥维亚生物技术有限公司),辣根过氧化物酶标记的山羊抗兔、抗鼠IgG(中国北京康为世纪生物科技有限公司)。

1.3 麦芽酚铝[Al(mal)₃]溶液配制

首先将麦芽酚溶解于0.1%(质量分数)的磷酸盐缓冲液中配成麦芽酚溶液,AlCl₃·6H₂O溶解于生理盐水中配成AlCl₃溶液。然后将AlCl₃溶液和麦芽酚溶液等体积混合,配成不同浓度的Al(mal)₃溶液。最后用10%(质量分数)的NaOH溶液将pH调至7.4,使用0.22μm的滤膜抽滤。

1.4 动物分组及染毒

健康雄性SD大鼠24只,体重(200±10)g,且适应环境一周。根据本课题组前期研究,10 μmol·kg⁻¹的染毒剂量是观察到有害作用的最低水平,40 μmol·kg⁻¹是不引起大鼠死亡的最大非致死剂量^[11],因此本实验确定Al(mal)₃的剂量为10、20、40 μmol·kg⁻¹。并按随机数字表法将大鼠分为对照组(生理盐水)和10、20、40 μmol·kg⁻¹剂量组,每组6只,隔天1 mL·kg⁻¹腹腔注射Al(mal)₃,共计3个月,期间定期称量体重,观察大鼠的一般状况。

1.5 Morris水迷宫实验检测大鼠学习记忆能力

将染毒3个月后的大鼠($n=6$)放入不含平台的水池中自由游泳2 min适应环境。第1—5天进行定位航行试验,第6天进行空间探索试验。

1.6 细胞培养和染毒

完全培养基由DMEM培养基、10%(体积分数)胎牛血清和1%(体积分数)双抗充分混匀,于37 °C、5% (体积分数)CO₂培养箱中,观察细胞生长状况。光镜下观察细胞密度达到40%~50%后进行染毒。Al(mal)₃染

毒剂量分别为 100、200、400 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ^[11]，染毒 24 h，实验重复 5 次。

1.7 Western blotting 法测定大鼠脑皮质、海马及 PC12 细胞内 FTO 和 BDNF 蛋白表达量

在水迷宫实验测完大鼠学习记忆能力后，将大鼠断头取皮质、海马，每只大鼠称取皮质和海马各 30 mg 置于 1.5 mL 离心管中，分别加入 100 μL 含蛋白酶抑制剂的裂解缓冲液，冰上超声粉碎 15 s，静置 30 min 后于 4 °C, 14 000×g，离心 10 min，收集上清，蛋白质定量试剂盒(BCA 法)定量蛋白浓度。

PC12 细胞蛋白的提取：-80 °C 冰箱中取出细胞样品，在 37 °C 水浴锅中快速解冻(此过程不超过 1 min)，解冻后 7 000 r·min⁻¹(离心半径为 8.4 cm)离心 1 min，控干水。向各剂量组中分别加入 70 μL 含蛋白酶抑制剂的裂解缓冲液，打散细胞团，混匀，冰上裂解 30 min 后于 4 °C, 14 000 r·min⁻¹(离心半径为 8.4 cm)离心 10 min，收集上清，用蛋白质定量试剂盒(BCA 法)定量蛋白浓度。

根据蛋白分子量配制相应浓度的分离胶、电泳电压和转膜条件，转膜后用 5%(质量分数)的脱脂奶粉在室温下进行封闭。加入相应蛋白的抗体(FTO, 1:2 000；GAPDH, 1:2 000；BDNF, 1:3 000； β -Tubulin, 1:3 000)，4 °C 孵育过夜。第 2 天与相应二抗(山羊抗鼠 IgG, 1:3 000；山羊抗兔 IgG, 1:3 000)37 °C 孵育 1.5 h 后成像。

1.8 统计学分析

采用 SPSS 22.0 进行数据处理，数据均用 $\bar{x}\pm s$ 表示，组间比较采用单因素方差分析；组间两两比较，若方差齐，采用 LSD 检验；若方差不齐，采用 Games-Howell 检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

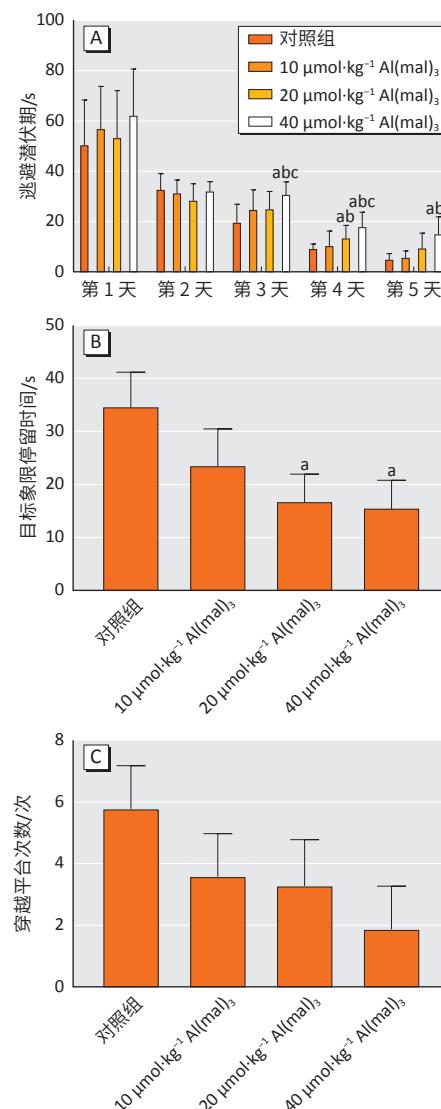
2.1 大鼠一般情况

腹腔注射染毒过程中，对照组大鼠毛发、饮食、精神状态及自由活动均正常，体重均随着喂养时间的增加而增长；40 $\mu\text{mol}\cdot\text{kg}^{-1}$ Al(mal)₃ 组大鼠出现不同程度的毛色欠佳和精神萎靡，体重增长缓慢，反应迟钝，活动量减少的现象；10、20 $\mu\text{mol}\cdot\text{kg}^{-1}$ Al(mal)₃ 组大鼠体重及精神状态无明显变化。染毒期间各组均未出现动物死亡现象。

2.2 染铝对大鼠学习记忆能力的影响

从图 1A 中可以看出，随着训练天数增加，各组大鼠逃避潜伏期逐渐缩短。第 3 天 40 $\mu\text{mol}\cdot\text{kg}^{-1}$ Al(mal)₃ 组逃避潜伏期高于对照组和 10、20 $\mu\text{mol}\cdot\text{kg}^{-1}$ Al(mal)₃

组(均 $P<0.05$)；第 4 天 20 $\mu\text{mol}\cdot\text{kg}^{-1}$ Al(mal)₃ 组的逃避潜伏期高于对照组和 10 $\mu\text{mol}\cdot\text{kg}^{-1}$ Al(mal)₃ 组($P<0.05$)；第 4、5 天 40 $\mu\text{mol}\cdot\text{kg}^{-1}$ Al(mal)₃ 组的逃避潜伏期高于对照组和 10、20 $\mu\text{mol}\cdot\text{kg}^{-1}$ Al(mal)₃ 组($P<0.05$)。从图 1B 中可以看出，大鼠目标象限停留时间各组间差异有统计学意义($P<0.05$)，20 $\mu\text{mol}\cdot\text{kg}^{-1}$ 、40 $\mu\text{mol}\cdot\text{kg}^{-1}$ Al(mal)₃ 组的大鼠目标象限停留时间明显少于对照组($P<0.05$)。而大鼠穿越平台次数在各剂量组之间差异无统计学意义($P>0.05$)，见图 1C。



[注] a: 与对照组相比, $P<0.05$; b: 与 10 $\mu\text{mol}\cdot\text{kg}^{-1}$ Al(mal)₃ 组相比, $P<0.05$; c: 与 20 $\mu\text{mol}\cdot\text{kg}^{-1}$ Al(mal)₃ 组相比, $P<0.05$ 。

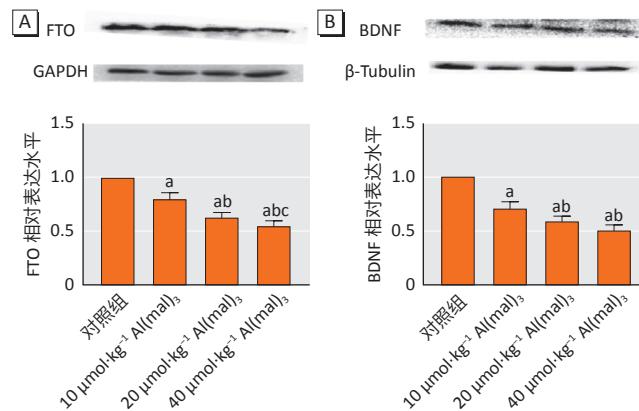
图 1 水迷宫实验中染铝大鼠逃避潜伏期(A)、目标象限停留时间(B)和穿越平台次数(C)(n=6)

Figure 1 Escape latency (A), retention time in target quadrant (B), and times of crossing platform (C) of water maze test in rats exposed to aluminum at different concentrations (n=6)

2.3 染铝对大鼠脑皮质区 FTO 和 BDNF 蛋白表达量的影响

从图 2 中可以看出：大鼠脑皮质 FTO、BDNF 蛋白

表达量均随着染毒剂量的升高而逐渐降低。10、20、40 $\mu\text{mol}\cdot\text{kg}^{-1}$ Al(mal)₃ 组的 FTO、BDNF 蛋白表达量低于对照组($P < 0.05$)；与 10 $\mu\text{mol}\cdot\text{kg}^{-1}$ Al(mal)₃ 组相比，20、40 $\mu\text{mol}\cdot\text{kg}^{-1}$ Al(mal)₃ 组的 FTO、BDNF 蛋白表达量降低，差异有统计学意义($P < 0.05$)；此外，与 20 $\mu\text{mol}\cdot\text{kg}^{-1}$ Al(mal)₃ 组相比，40 $\mu\text{mol}\cdot\text{kg}^{-1}$ Al(mal)₃ 组 FTO 相对表达水平降低，差异也具有统计学意义($P < 0.05$)。



[注] a: 与对照组相比, $P < 0.05$; b: 与 10 $\mu\text{mol}\cdot\text{kg}^{-1}$ Al(mal)₃ 组相比, $P < 0.05$; c: 与 20 $\mu\text{mol}\cdot\text{kg}^{-1}$ Al(mal)₃ 组相比, $P < 0.05$ 。

图 2 染铝对各组大鼠脑皮质 FTO (A)、BDNF (B) 蛋白表达量的影响 ($n=6$)

Figure 2 Effects of aluminum exposure at different concentrations on FTO (A) and BDNF (B) protein expression levels in cerebral cortex of rats ($n=6$)

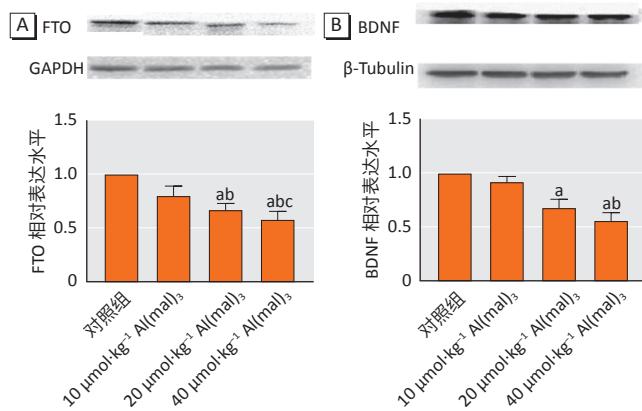
2.4 染铝对大鼠脑海马区 FTO 和 BDNF 蛋白表达量的影响

图 3 可见：大鼠脑海马 FTO、BDNF 蛋白表达量呈现随着染毒剂量的升高而逐渐降低的趋势。与对照组和 10 $\mu\text{mol}\cdot\text{kg}^{-1}$ Al(mal)₃ 组分别相比，20、40 $\mu\text{mol}\cdot\text{kg}^{-1}$ Al(mal)₃ 组 FTO 蛋白表达量降低，差异均具统计学意义($P < 0.05$)；与 20 $\mu\text{mol}\cdot\text{kg}^{-1}$ Al(mal)₃ 组相比，40 $\mu\text{mol}\cdot\text{kg}^{-1}$ Al(mal)₃ 组的 FTO 蛋白表达量降低，差异也具有统计学意义($P < 0.05$)。20、40 $\mu\text{mol}\cdot\text{kg}^{-1}$ Al(mal)₃ 组的 BDNF 表达量与对照组相比降低，其差异有统计学意义($P < 0.05$)；与 10 $\mu\text{mol}\cdot\text{kg}^{-1}$ Al(mal)₃ 组相比，40 $\mu\text{mol}\cdot\text{kg}^{-1}$ Al(mal)₃ 组 BDNF 蛋白相对表达水平也降低，差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

2.5 染铝对 PC12 细胞 FTO 和 BDNF 蛋白表达的影响

从图 4 中可看出：染铝对 PC12 细胞 FTO、BDNF 蛋白表达量随着染毒剂量的升高而降低。与对照组相比，100、200、400 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ Al(mal)₃ 组的 FTO、BDNF 蛋白表达量降低具有统计学意义($P < 0.05$)；与 100 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ Al(mal)₃ 组相比，200、400 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ Al(mal)₃ 组的 FTO 蛋白表达量降低，400 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ Al(mal)₃ 组的 BDNF 蛋白表达量也降低，差异均具有统计学意义($P < 0.05$)；

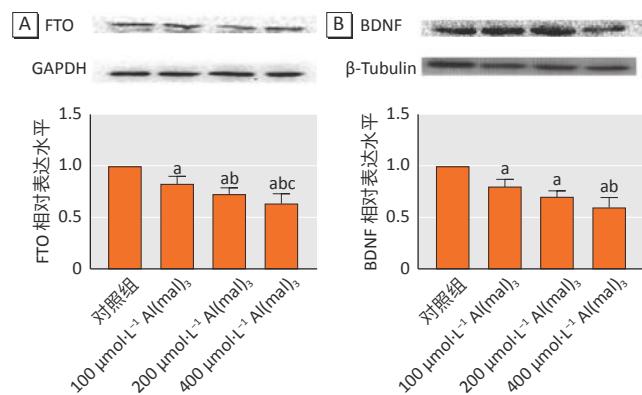
此外，与 200 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ Al(mal)₃ 组相比，400 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ Al(mal)₃ 组的 FTO 表达量降低有统计学意义($P < 0.05$)。



[注] a: 与对照组相比, $P < 0.05$; b: 与 10 $\mu\text{mol}\cdot\text{kg}^{-1}$ Al(mal)₃ 组相比, $P < 0.05$; c: 与 20 $\mu\text{mol}\cdot\text{kg}^{-1}$ Al(mal)₃ 组相比, $P < 0.05$ 。

图 3 染铝对各组大鼠脑海马 FTO (A)、BDNF (B) 蛋白表达量的影响 ($n=6$)

Figure 3 Effects of aluminum exposure at different concentrations on FTO (A) and BDNF (B) protein expression levels in hippocampus of rats ($n=6$)



[注] a: 与对照组相比, $P < 0.05$; b: 与 100 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ Al(mal)₃ 组相比, $P < 0.05$; c: 与 200 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ Al(mal)₃ 组相比, $P < 0.05$ 。

图 4 染铝对各组 PC12 细胞 FTO (A)、BDNF (B) 蛋白表达量的影响 ($n=5$)

Figure 4 Effects of aluminum exposure at different concentrations on protein expression levels of FTO (A) and BDNF (B) in PC12 cells ($n=5$)

3 讨论

铝是一种在生活及生产中广泛应用的金属元素，进入人体后，在大脑海马、皮质等敏感区域蓄积并产生神经毒性作用^[12]。大量研究证明，铝作为以学习记忆能力减退为主要症状的神经退行性疾病的重要危害因素，与阿尔茨海默病、肌萎缩性脊髓侧索硬化症及帕金森综合征等认知功能障碍疾病紧密相关^[13-14]。以往的人群流行病学研究和动物实验均表明铝对神经系统会产生毒性作用，尤其对学习记忆损害的程度较为突出^[15]。本研究水迷宫结果显示，染铝后大鼠学

习记忆能力降低,与过去研究一致,但具体机制不明。

以往研究显示,铝致认知功能损害的重要机制,主要涉及DNA的甲基化修饰和组蛋白的翻译后修饰等表观遗传学机制^[2]。RNA化学修饰尤其m⁶A修饰目前是表观遗传学修饰研究领域的又一新兴热点。RNA甲基化修饰约占RNA修饰的60%以上,其中,m⁶A即腺嘌呤核苷N6位置发生甲基化修饰,是真核细胞最为普遍、丰度最高的RNA修饰^[16]。m⁶A修饰在大脑中广泛存在,很多与神经发育和神经紊乱相关的基因对应的mRNA大多含有m⁶A修饰,并且其在生物体学习和记忆方面具有重要调控作用^[17-18]。FTO作为主要的m⁶A去甲基化酶,通过调节其下游基因特定m⁶A位点的甲基化水平而调控其mRNA的结构、剪接、稳定性和翻译效率等从而影响基因的表达^[5]。本研究中,随着染铝剂量的增加,海马和皮质中的FTO蛋白表达量降低,同时在细胞水平也得出一致结果,由此推断m⁶A去甲基化酶FTO可能参与铝致学习记忆损害的机制,提示m⁶A甲基化这种RNA修饰机制可能参与其中。

脑源性神经营养因子是调节神经元再生的关键,BDNF在促进学习和记忆以及改善神经退行性疾病中发挥重要作用。近期对BDNF/TrkB(原肌球蛋白受体激酶)通路的研究结果显示:将小鼠m⁶A去甲基化酶FTO敲除后,其大脑海马细胞形态和功能发生改变,行为学检测结果发现小鼠学习记忆和空间记忆能力下降,同时其海马BDNF/TrkB通路关键分子蛋白表达降低^[3-10],即BDNF可被去甲基化酶FTO修饰,参与到学习记忆损害机制之中。本研究动物实验和细胞实验的结果均显示,随着染铝剂量的增加,BDNF在皮质区、海马区和PC12细胞中的蛋白表达量呈降低趋势,表现出与FTO在相同部位相同的变化趋势。提示FTO与BDNF可能有靶向关系,并与铝致学习记忆损害机制有关,去甲基化酶FTO介导BDNF的m⁶A修饰机制可作为今后铝神经毒性的研究方向。

参考文献

- [1] MCLACHLAN DR C, BERGERON C, ALEXANDROV PN, et al. Aluminum in neurological and neurodegenerative disease[J]. *Mol Neurobiol*, 2019, 56(2): 1531-1538.
- [2] ALUNNI A, BALLY-CUIF L. A comparative view of regenerative neurogenesis in vertebrates[J]. *Development*, 2016, 143(5): 741-753.
- [3] LI L, ZANG L, ZHANG F, et al. Fat mass and obesity-associated (FTO) protein regulates adult neurogenesis[J]. *Hum Mol Genet*, 2017, 26(13): 2398-2411.
- [4] GERKEN T, GIRARD CA, TUNG YC L, et al. The obesity-associated *FTO* gene encodes a 2-oxoglutarate-dependent nucleic acid demethylase[J]. *Science*, 2007, 318(5855): 1469-1472.
- [5] ENGEL M, CHEN A. The emerging role of mRNA methylation in normal and pathological behavior[J]. *Genes Brain Behav*, 2018, 17(3): e12428.
- [6] JIA G, FU Y, ZHAO X, et al. N6-methyladenosine in nuclear RNA is a major substrate of the obesity-associated FTO[J]. *Nat Chem Biol*, 2011, 7(12): 885-887.
- [7] NINAN I. Synaptic regulation of affective behaviors: role of BDNF[J]. *Neuropharmacology*, 2014, 76: 684-695.
- [8] AUTRY AE, MONTEGGIA LM. Brain-derived neurotrophic factor and neuropsychiatric disorders[J]. *Pharmacol Rev*, 2012, 64(2): 238-258.
- [9] RASK-ANDERSEN M, ALMÉN MS, OLAUSEN HR, et al. Functional coupling analysis suggests link between the obesity gene FTO and the BDNF-NTRK2 signaling pathway[J]. *BMC Neurosci*, 2011, 12: 117.
- [10] SPYCHALA A, RÜTHER U. FTO affects hippocampal function by regulation of BDNF processing[J]. *PLoS One*, 2019, 14(2): e0211937.
- [11] 高婷. 蛋白棕榈酰化修饰在铝抑制AMPA受体运输中的作用[D]. 太原: 山西医科大学, 2020.
- GAO T. The role of protein palmitoylation in the inhibition of AMPA receptor trafficking by aluminum [D]. Taiyuan: Shanxi Medical University, 2020.
- [12] KUMAR V, GILL KD. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in aluminium neurotoxicity and its amelioration: a review[J]. *Neurotoxicology*, 2014, 41: 154-166.
- [13] KANDIMALLA R, VALLAMKONDU J, CORGIAT EB, et al. Understanding aspects of aluminum exposure in Alzheimer's disease development[J]. *Brain Pathol*, 2016, 26(2): 139-154.
- [14] WANG Z, WEI X, YANG J, et al. Chronic exposure to aluminum and risk of Alzheimer's disease: A meta-analysis[J]. *Neurosci Lett*, 2016, 610: 200-206.
- [15] YANG X, YUAN Y, LU X, et al. The relationship between cognitive impairment and global DNA methylation decrease among aluminum potroom workers [J]. *J Occup Environ Med*, 2015, 57(7): 713-717.
- [16] YUE Y, LIU J, HE C. RNA N⁶-methyladenosine methylation in posttranscriptional gene expression regulation[J]. *Genes Dev*, 2015, 29(13): 1343-1355.
- [17] JUNG Y, GOLDMAN D. Role of RNA modifications in brain and behavior[J]. *Genes Brain Behav*, 2018, 17(3): e12444.
- [18] KRÜTTNER S, CARONI P. m⁶A-epitranscriptome modulates memory strength[J]. *Cell Res*, 2019, 29(1): 4-5.

(英文编辑:汪源;责任编辑:陈姣,丁瑾瑜)