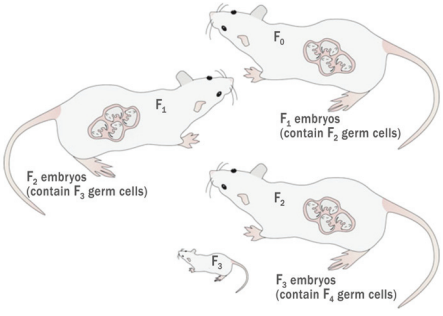
更多化学物质显示跨代表观遗传效应

假设早在你曾祖母怀孕的时候，就已经有喷气机燃料和合成农药，那么你可能遗传到不育症，成为家系中你所在那一支系的末代传人。如果跨代表观遗传生物标志这门科学不断发展，那么研究人员至少能够查出，导致你不孕不育的原因与你曾祖母接触那些化学品有关。这是华盛顿州立大学（Washington State University）生殖与环境表观遗传学教授Michael Skinner和他的同事从他们最新的一系列研究中得出的两个重要观点。

当一个基因的功能被各种不同的机制改变，即使它的DNA序列保持不便，也会发生表观遗传改变。跨代效应由母体暴露导致，并通过后继子代无直接暴露遗传。这种环境因素引起的效应在人、啮齿动物、鸟、鱼、昆虫、蠕虫、植物以及微生物体内都得以证实，在某些情况下甚至能延续几十代。

在目前的研究中，Skinner的团队对怀孕8~14天的雌性大鼠每日进行注射，这正是决定胚胎性腺的时期。研究人员把大鼠分别暴露于4类化学物质，每一类都有一个不同的信号传导系统：塑料混合物、农药混合物、二恶英（2,3,7,8-四氯二苯并-*p*-二恶英，TCDD）以及氢碳化合物产品（JP-8喷气机燃料）。



F_1胚胎（包含F_2生殖细胞）；F_2胚胎（包含F3生殖细胞）；F_3胚胎（包含F_4生殖细胞）当雌性大鼠（F_0）暴露于某一种试剂时，其胎儿（F_1）和第二代（F_2）也直接暴露于该试剂，F_2相当于在F1大鼠体内培育生殖细胞。F_3是不受直接暴露的第一代大鼠。

所选的化学物质代表了在军事和民用环境中人们经常暴露的物质。有证据证明跨代遗传效应与塑料添加剂双酚A和TCDD有关，但与其余的实验物质无关，Lisa Helbling Chadwick这样说到。她是美国国立环境卫生科学研究所(NIEHS)的科学家，工作范围涉及跨代表观遗传（NIEHS与美国国防部合作资助此项研究）。

研究中所使用的剂量（塑料混合物有2种剂量，另外两种暴露物各1种剂量）有意地比环境中通常所见剂量更高。“我们用锤子敲打（大鼠），这样可以看见什么才是终端，”Skinner说，此外他补充到，需要进行更多研究来确定实际的人类剂量、暴露途径、时间、混合物及其他因素的影响。另外一个未知数是低剂量的潜在内分泌干扰对表观遗传会有任何影响。

该团队评估了多种生殖系统效应，在第三代（F_3）大鼠身上发现许多具有统计学意义的结果。这四类化学物均显著降低了约30%~40%的原发性卵巢滤泡，可能导致生殖系统受损。与对照组相比，塑料混合物、JP-8和TCDD与雌性大鼠发情期提前2天启动有关（Skinner介绍大致相当于人类提前2年），导致雄性大鼠血清睾酮浓度下降50%~65%。这些物质也使雌性大鼠肛殖距指数上升约20%。较低剂量的塑料混合物使雄性大鼠的肛殖距指数提高了约15%左右。JP-8则导致精子细胞凋亡率上升20%左右。

该团队也确定了各类化学物质的精子表观遗传特异性DNA甲基化区域，认为这可能最终能够回溯具体化学物质的效果。

圣安东尼奥德克萨斯大学(University of Texas at San Antonio)的John McCarrey认为研究结果很具说服力。他研究表观遗传近约有30年，虽然未参与本次研究，但他与Skinner一直有合作。“[Skinner等]提供了原理论证，证明人们会获得这种缺陷，”McCarrey说。“而且他们还新增了些能够引发这些缺陷的化学物质。”然而，他也说其中的机制像一个“黑匣子”，使许多人对于这些效应是否会发生仍持怀疑态度。

Chadwick说NIEHS将考虑资助一些研究以填补这方面的知识空白，包括那些有助于界定可能引起这些效应的物质的研究，以及评估影响个体易感性变化的因素，如遗传差异。这样的研究是非常需要的，因为现代观点认为机体通常都会修补胎儿发育过程中出现的表观遗传问题，而所观察到的效应与这种观点并不吻合。这就表明有未知的或修正的机制在起作用。

范德堡大学（Vanderbilt University）妇产学助理教授Kaylon Bruner-Tran认为，这些发现和其他的发现足以推断出“其他的生物系统也会受相似的有毒物质暴露影响。”鉴于如上原因，以及可能导致这些效应的化学物质永远不会被全部排除，她直言有一个研究角度她非常感兴趣，就是营养会如何加重或减缓某一影响：“接下去的重要问题是——我们如何应对这些效应？”

Bob Weinhold，文学硕士，自1996年以来为众多杂志撰写环境卫生问题文章，是环境新闻记者协会（Society of Environmental Journalists）的会员。

译自*EHP* 120(6):A228 (2012)
翻译：汪 源

*欢迎浏览英文原文

原文链接

http://dx.doi.org/10.1289/ehp.120-a228

Walker and Gore (2011); doi:10.1038/mendo.2010.215.