IranJPP
Iranian Journal of
Physiology and Pharmacology

مجله فیزیولوژی و فارماکولوژی ایران

سال ۱۴۰۰، دوره ۵، پیاپی ۱۵، صفحه ۲۴-۹

مقاله مروری

انتقال بین‌نسلی فنوتیپ‌های شناختی از تئوری لامارک تا مکانیسم‌های اپی‌ژنتیک

جواد ریاحی[۱]، بهروز عبدلی[۱*]، عباس حق‌پرست[۲*]

۱. گروه علوم رفتاری، شناختی و فناوری ورزش، دانشکده علوم ورزشی و تندرستی، دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ایران
۲. مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

دریافت: ۲۰ اردیبهشت ۱۴۰۰ پذیرش: ۶ تیر ۱۴۰۰

چکیده

این تفکر که توانایی انتقال حافظه کسب شده از طریق مکانیسم‌های غیرتحصیلی و غیرژنتیکی به نسل بعد وجود دارد، پس از ارائه شدن توسط لامارک مورد توجه عموم قرارگرفت. به طور گسترده پذیرفته شده است که تجربیات والدین اثرات قوی بر عملکردهای فیزیولوژیکی، متابولیکی و سلولی موجودات زنده داشته، که این اثرات از طریق اصلاحات اپی‌ژنتیک در میان نسل‌ها منتقل می‌شوند. اصلاحات اپی‌ژنتیک که مستعد تغییر در برابر شرایط محیطی هستند و به فرزندان منتقل می‌شوند شامل متیلاسیون DNA، اصلاح هیستون و RNAهای کدگذاری نشده کوچک هستند. درحال حاضر یکی از جذاب‌ترین موضوعات مورد بحث در زمینه انتقال اپی‌ژنتیک، انتقال فنوتیپ‌های حافظه و قابلیت‌های یادگیری و حافظه است. به‌ارث بردن ویژگی‌های اپی‌ژنتیک امکان انتقال اطلاعات سازگار و یا ناسازگار با محیط اجدادی را به فرزندانشان فراهم می‌کنند. نتایج مطالعات نشان می‌دهد که قرارگرفتن والدین در معرض محرک‌های محیطی پیش از لقاح منجر به تغییر در ظرفیت‌های شناختی فرزندانشان خواهد شد. جالب‌تر آنکه یادگیری تکالیف شناختی والدین منجر به بهبود فرآیند یادگیری در فرزندان شده و فرآیند تحکیم حافظه را تسهیل می‌نماید. سه فرآیند اپی‌ژنتیک عمده درگیر در یادگیری و تحکیم حافظه شامل متیلاسیون DNA، متیلاسیون هیستون و استیلاسیون هیستون است. این فرآیندها ویژگی‌های ژنوم یا تعاملات بین ژنوم و هسته هیستون را ویرایش کرده و تغییرات ساختاری را در کروماتین القاء می‌کنند و منجر به تغییرات رونویسی ژن‌های مختلف تاثیرگذار بر شکل‌گیری حافظه می‌شوند. انتقال این اصلاحات ایجاد شده در کروماتین از والدین به فرزندان منجر به تسهیل روند یادگیری و تحکیم حافظه فرزندان می‌شود.

واژه‌های کلیدی: انتقال بین‌نسلی، اصلاحات اپی‌ژنتیک، فنوتیپ‌های شناختی، حافظه، یادگیری

مقدمه

یکی از مهم‌ترین وظایف مغز توانایی آن در یادگیری تجربیات افراد جهت تعدیل رفتارهای آینده است [۱]. درواقع حافظه فرآیندی است که طی آن اطلاعات اکتسابی ذخیره شده[۱] و مجددا بازخوانی[۲] می‌شود [۲]. یادگیری رفتارهای گوناگون منجر به تغییر قدرت سیناپس‌ها می‌شود و دستکاری قدرت سیناپس‌ها اطلاعات ذخیره شده در حافظه را تغییر می‌دهد [۳]. برای اینکه یک تجربه بخشی از حافظه شود، باید تغییرات عملکردی و ساختاری پایداری ایجاد گردد که اثر[۳] آن تجربه در مغز باشد [۲]. مکانیسم‌های پیچیده‌ای در فرآیند یادگیری و حافظه نقش دارند که در نهایت منجر به تغییرات بیوشیمیایی، ساختاری و فیزیولوژیک در سیستم عصبی می‌شوند. شکل‌گیری و ذخیره‌سازی حافظه نیاز به فرآیندهای زیادی در سطح سلولی و مولکولی دارد و رد عصبی حافظه‌ای[۴] را می‌توان به عنوان یک اثر بیولوژیکی حافظه درنظر گرفت [۴]. سلول‌های حامل رد عصبی حافظه سلول‌های خاصی

[1] Storage
[2] Retrieve
[3] Memory trace
[4] Memory engram

* نویسندگان مسئول مکاتبات: behrouz.abdoli@gmail.com (ORCID ID: 0000-0001-6646-9854)
haghparast@yahoo.com (ORCID ID: 0000-0003-1084-180X)

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2028-02-14]

هستند که تغییرات شیمیایی و ساختاری ناشی از یادگیری را حفظ می‌کنند و اطلاعات را تا زمانی که براساس نشانه‌های مناسب بازیابی شوند حفظ می‌کنند [۴]. اساس عصبی شکل‌گیری و تحکیم حافظه فرآیند پلاستیسیته عصبی[5] است [۵]. تقویت سیناپسی[6] توسط مکانیسم‌های پلاستیسیته سیناپسی[7] منجر به شکل‌گیری ردهای عصبی حافظه و همچنین فعال‌سازی مجدد آن‌ها در هنگام فراخوانی حافظه می‌شود [۶]. در مطالعات متعددی نشان داده شده است که تقویت بلندمدت[8] مهمترین مکانیسم پلاستیسیته سیناپسی کشف شده برای یادگیری و شکل‌گیری حافظه است [۷].

وقوع تقویت بلندمدت (LTP) نیازمند بیان ژن[9] [۸] و سنتز پروتئین[10] [۹] در سلول پس سیناپسی[11] است. درواقع در میان فرآیندهای مختلف کنترل‌کننده شکل‌گیری و تحکیم حافظه، تنظیم بیان ژن بسیار مهم است [۱۰]. نحوه بیان ژن‌ها نیز بر عهده الگوهای اپی‌ژنتیک[12] است. سه فرآیند اپی‌ژنتیک عمده تنظیم حافظه متیلاسیون[13] DNA، متیلاسیون هیستون[14] و استیلاسیون هیستون[15] است [۱۰]. این فرآیندها ویژگی‌های ژنوم یا تعاملات بین ژنوم و هسته هیستون را ویرایش کرده و سپس تغییرات ساختاری را در کروماتین[16] القاء می‌کنند و منجر به تغییرات رونویسی ژن‌های مختلف تاثیرگذار بر شکل‌گیری حافظه می‌شوند [۱۰]. دراین زمینه، تحقیقات زیادی ایجاد تغییر نشانگر اپی‌ژنتیک[17] فعال درحین فرآیند یادگیری و شکل‌گیری حافظه را نشان داده‌اند [۱۱]. بنابراین مشخص است که حضور اطلاعات محیطی کسب شده جدید (مانند قرارگرفتن در معرض محرک محیطی جدید) از طریق بیان الگوهای اپی‌ژنتیکی متعدد منجر به القای LTP می‌شود. در واقع علاوه براینکه برای ایجاد رد عصبی حافظه نشانگرهای اپی‌ژنتیک تغییر می‌کنند، ظرفیت اپی‌ژنتیکی افراد نیز عامل تعیین کننده‌ای در میزان القای LTP و به دنبال آن یادگیری است.

[5] Neuroplasticity
[6] Synapse strength
[7] Synaptic plasticity
[8] Long-term potentiation- LTP
[9] Gene expression
[10] Protein synthesis
[11] Postsynaptic cells
[12] Epigenetic patterns
[13] Methylation DNA
[14] Histone methylation
[15] Histone acetylation
[16] Chromatin
[17] Epigenetic marker

باتوجه به اینکه مشخص است تعیین‌کننده‌های اپی‌ژنتیکی نقش بسیار عمده‌ای در پلاستیسیته عصبی به منظور شکل‌گیری حافظه و یادگیری دارند، آنچه بیش از وراثتی بودن ظرفیت‌های یادگیری مورد توجه محققین است، پاسخ به این سؤال است که آیا ویژگی‌های کسب شده در نسل قبل می‌توانند بر نسل‌های بعد تاثیرگذار باشند یا خیر؟ از آنجاکه فلسفه معروف لامارک[18] توارثی بودن صفات اکتسابی را مطرح کرده است، لذا توانایی محیط در تاثیرگذاری بر صفات به ارث برده شده از تغییر توالی‌های ژنتیکی موضوع بحث و جدل محققین است. شواهد نشان می‌دهد که تجربیات والدین ازجمله تغذیه، سموم محیطی، رفتارهای تربیتی و استرس اجتماعی می‌تواند اثرات قوی بر عملکردهای فیزیولوژیک، متابولیک و سلولی موجود زنده داشته باشد و در شرایط خاص این اثرات می‌توانند به نسل‌های بعد منتقل شوند [۱۲].

مطالعات گذشته نشان دادند که تجربیات محیطی والدین ازجمله قرار گرفتن در معرض سموم محیطی، رفتارهای تربیتی، استرس و ترس، در شکل‌گیری فنوتیپ[19] صفات فرزندان در چندین نسل نقش دارند [۱۳]. همچنین تعداد زیادی از مطالعات اخیر گزارش کرده‌اند که فنوتیپ کسب شده از محیط حیوانات می‌تواند به نسل بعد منتقل شود [۵، ۱۴، ۱۵]. درواقع به طور گسترده‌ای پذیرفته شده است که موجودات زنده در پاسخ به تغییرات محیطی، تغییرات فیزیولوژیک و رفتاری از خود نشان می‌دهند و مهم‌تر آنکه می‌توانند این تغییرات را به فرزندانشان منتقل کنند [۱۲]. در زمینه رفتاری می‌توان به این مثال توجه داشت که حیوانات جفت شدن یک نشانه حسی مانند یک بو با یک شوک دردناک به منظور تولید یک پاسخ شرطی شده خاص مانند اجتناب کردن را به سرعت یاد می‌گیرند و درحالی که چنین تجربه‌های ویژه‌ای اثرات قوی بر رفتار حیوانات دارد، تصور می‌شود که احتمال انتقال برخی از اطلاعات کسب شده به نسل‌های بعد نیز وجود دارد [۱۶]، تا جایی که شواهد نشان می‌دهد یادگیری حسی- حرکتی قبلی در والدین منجر به رفتارهای شرطی شده مشابه‌ای در فرزندانشان می‌شود [۱۶]. در این راستا نتایج تحقیق دیاز و ریسلر[20] (۲۰۱۴) نشان داد که رفتار ازجا پریدن در پاسخ به یک بو در فرزندان پدرانی که در معرض جفت‌شدن همان بو با یک شوک الکتریکی قرارگرفته

[18] G-B-Lamark
[19] Phenotypes
[20] Dias and Ressler

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2028-02-12]

بودند افزایش یافت [۱۵]. در مجموع بخش عمده‌ای از شواهد نشان می‌دهند که تجربیات محیطی نه تنها الگوهای عصبی- رفتاری[۲۱] افراد را تغییر می‌دهند، بلکه این امکان وجود دارد که بر نسل‌های بعد نیز اثرگذار باشند [۱۷].

شواهد پژوهشی نشان می‌دهند که تجربیات والدین و اجداد در شرایط خاص می‌توانند از طریق اصلاحات اپی‌ژنتیک[۲۲] در میان نسل‌ها منتقل شوند [۱۲]. این اصلاحات اپی‌ژنتیک که مستعد تغییر در برابر شرایط محیطی هستند شامل متیلاسیون DNA، اصلاح هیستون[۲۳] و RNAهای کدگذاری نشده کوچک[۲۴] هستند [۱۲]. تغییرات اپی‌ژنتیک خاص، مانند متیلاسیون DNA [۱۸، ۱۹] ، اصلاح هیستون [۲۰، ۲۱] و RNA کدگذاری نشده [۲۲] از والدین به فرزندانشان منتقل می‌شوند. بنابراین به ارث بردن الگوهای اپی‌ژنتیک به موجودات زنده امکان می‌دهد که اطلاعات مرتبط با محیط اجداد به فرزندانشان منتقل شود [۱۲]. درحال حاضر یکی از مهمترین موضوعات مورد بحث در زمینه انتقال اپی‌ژنتیک ویژگی‌های کسب شده مربوط به حافظه‌های کسب شده و قابلیت‌های یادگیری و حافظه است.

در زمینه اثرات تجربیات والدین بر قابلیت‌های حافظه و یادگیری فرزندان مطالعات حیوانی گسترده‌ای انجام شده است [۱۷، ۲۳] و نتایج این مطالعات بر نقش غنی‌سازی محیط[۲۵] قبل از لقاح[۲۶] به قابلیت پلاستیسیته عصبی و میزان القاء LTP در فرزندان آن‌ها تاکید دارند. در جدول ۱ به خلاصه‌ای از تحقیقاتی که به بررسی انتقال بین‌نسلی قابلیت‌های شناختی از والدین به فرزندان پرداخته‌اند، اشاره شده است.

ژانگ[۲۷] و همکاران (۲۰۱۷) گزارش کردند تمرینات حافظه فضایی پدران منجر به بهبود عملکرد شناختی فضایی فرزندانشان شد. در این مطالعه مشخص شد که سطح بیان سیناپتوتاگمین۱[۲۸] در هیپوکامپ[۲۹] فرزندان پدران تمرین کرده افزایش یافت و همچنین تمرین پدران منجر به افزایش استیلاسیون هیستون پیش برنده SYT1 در هیپوکامپ پدران و همچنین فرزندان شد [۲۴]. در ادامه ریاحی و همکاران (۲۰۱۹) نشان دادند که یادگیری فضایی والدین پیش از لقاح منجر به تسهیل یادگیری فضایی و همچنین بهبود حافظه فضایی فرزندان می‌شود. همچنین نتایج ارزیابی‌های سلولی- مولکولی حاکی از افزایش بیان BDNF و فسفوریلاسیون ERK1/2 هیپوکامپی در فرزندان نر پدران تمرین کرده بود. میزان استیلاسیون H3K14 نیز در فرزندان نر پدران تمرین کرده بطور معنی‌داری افزایش یافت [۲۵]. ریاحی و همکاران (۲۰۲۱) در مطالعه دیگری نشان دادند که تمرین فضایی پیش از لقاح توسط پدران منجر به تسهیل روند تحکیم حافظه فضایی شده و فرآیند یادگیری فضایی را تسریع می‌نماید [۲۶].

شکل‌گیری حافظه و حفظ آن تحت کنترل فرآیندهای پیچیده تنظیم بیان ژن‌ها است که این تنظیمات توسط فرآیندهای اپی‌ژنتیک کنترل می‌شوند [۱۰]، در مقابل امکان انتقال تغییرات ایجاد شده در الگوهای اپی‌ژنتیک در اثر قرارگیری در شرایط محیطی به نسل‌های بعد وجود دارد، بنابراین این امکان وجود دارد که تغییرات ایجاد شده در اثر یادگیری یک تکلیف به نسل بعد منتقل شود.

تئوری لامارک[۳۰] و توسعه آن

این تفکر که توانایی انتقال حافظه کسب شده در مواجهه با شرایط متنوع محیطی از طریق مکانیسم‌های غیرتحصیلی[۳۱] و غیرژنتیکی[۳۲] به نسل بعد وجود دارد، پس از ارائه شدن توسط لامارک ابتدا مورد انتقاد شدید قرار گرفت، اما رفته رفته توجه عموم را به خود جلب کرد و محققان زیادی به تحقیق در این زمینه پرداختند. لامارک در قانون چهارم خود (ارثی بودن صفات اکتسابی) بیان کرد که هرآنچه در طول زندگی توسط افراد کسب شده، ردیابی شده و یا اینکه تغییر کرده است، حفظ می‌شود و از افرادی که این تغییرات را تجربه کرده‌اند به نسل‌های بعد منتقل می‌شوند. درمجموع قوانین لامارک با این عقیده شروع شد که ایجاد تغییر در محیط منجر به تغییر نیازهای موجودات زنده در محیط شده و این تغییر نیازها باعث تغییر در اندام‌ها و رفتار آن‌ها می‌شود و نتیجتاً تغییرات ایجاد شده در طول زندگی موجودات و همچنین در نسل‌های بعدی حفظ می‌شود [۲۷].

[21] Neurobehavioral profiles
[22] Epigenetic modifications
[23] Histone modification
[24] Small non-coding RNAs
[25] Environmental enrichment
[26] Fertilization
[27] Zhang
[28] Synaptotagmin1
[29] Hippocampus
[30] lamarckian theory
[31] Non-educational
[32] Non-genetic

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2028-02-14]

جدول ۱- خلاصه‌ای از نتایج تحقیقات در زمینه انتقال بین‌نسلی قابلیت‌های شناختی از والدین به فرزندان

نوع تجربیات والدین	جنسیت والدین	مدت زمان مداخله	جنسیت فرزندان	نتایج رفتاری فرزندان	نتایج ارزیابی زیربنایی عصبی	منبع
محیط غنی شده شناختی، اجتماعی و ورزشی	مادران	۱۴ روز و هر روز ۶ ساعت	نر و ماده	بهبود حافظه فرزندان	افزایش القای LTP فرزندان	آرای[۳۳] و همکاران (۲۰۰۹) [۲۸]
تمرین تردمیل	پدران	۶ هفته	نر	بهبود یادگیری و حافظه فضایی	افزایش بیان ژن و پروتئین‌های هیپوکامپی BDNF و reelin فرزندان	یان[۳۴] و همکاران (۲۰۱۳) [۲۹]
غنی‌سازی محیط	مادران	۶ هفته	نر و ماده	بهبود یادگیری حرکتی و اکتساب زودتر مهارت‌های حرکتی پیچیده	افزایش سطح نوروتروفین‌ها در جسم مخطط و مخچه فرزندان	کاپورالی[۳۵] و همکاران (۲۰۱۴) [۲۳]
تجربه جفت شدن محرک بویایی و شوک الکتریکی	پدران	۳ روز متوالی در هر روز ۵ بار به مدت ۱۰ ثانیه	نر	افزایش حساسیت رفتاری دو نسل F1 و F2 به بوی شرطی شده در والدین	تغییرات ساختاری در گیرنده‌های بویایی فرزندان اسپرم نرهای نسل F0 و F1 حامل نشانگرهای اپی‌ژنتیکی بود	دیاز و ریسلر (۲۰۱۴) [۱۵]
محیط غنی شده شناختی و حرکتی	مادران	۱۲ هفته	نر و ماده	بهبود قابلیت‌های شناختی در فرزندان ماده	-	زوئنا[۳۶] و همکاران (۲۰۱۶) [۳۰]
تمرینات فضایی	پدران	یک هفته	نر و ماده	بهبود عملکرد شناختی فضایی فرزندان	افزایش سطح بیان STY1 در هیپوکامپ فرزندان افزایش استیلاسیون هیستون پیش‌برنده STY1 در هیپوکامپ پدران و فرزندان و اسپرم پدران افزایش القای LTP فرزندان	ژانگ و همکاران (۲۰۱۷) [۲۴]
تمرینات فضایی	پدران و مادران	پنج روز	نر و ماده	بهبود یادگیری و شکل‌گیری حافظه فضایی فرزندان نر و ماده	افزایش بیان هیپوکامپی BDNF و ERK1/2 در فرزندان نر پدران تمرین کرده افزایش سطح فاکتور اپی‌ژنتیک H3K14 در هیپوکامپ فرزندان نر	ریاحی و همکاران (۲۰۱۹) [۲۵]
فعالیت‌بدنی	پدران	پنج روز در یک هفته	نر	بهبود توانایی‌های شناختی فرزندان	افزایش نوروژنز، فعالیت بیشتر سنتز سیترات و اصلاح الگوی بیان ژن‌های هیپوکامپی	مک‌گروی[۳۷] و همکاران (۲۰۱۹) [۳۱]
تمرینات فضایی	پدران	پنج روز	نر	تسریع یادگیری فضایی و بهبود حافظه فضایی	-	ریاحی و همکاران (۲۰۲۱) [۲۶]

[33] Arai
[34] Yin
[35] Caporali
[36] Zuena
[37] McGreevy

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2028-02-14]

امروزه پس از گذشت حدود دو قرن از ارائه نظریات لامارک نتایج تحقیقات نشان می‌دهد که عوامل محیطی ازجمله رژیم غذایی، استرس، مواد شیمیایی و سایر عوامل محیطی همانند عوامل روانی، جغرافیایی، سیاسی و یا اجتماعی از طریق ایجاد تغییرات جسمی و یا تغییر در سلول زایا[38] می‌توانند حداقل بر سه نسل شامل والدین (F0)، فرزندانشان (F1) و نوه‌هایشان (F2) تاثیرگذار باشد [۲۷].

درحال‌حاضر چالش اصلی شناسایی مکانیسم‌های انتقال اطلاعات کسب شده از محیط یا تغییرات فیزیولوژیک صورت گرفته در اثر عوامل محیطی از نسلی به نسل بعد است. راه اصلی تحقیق در این زمینه شناسایی مناطقی از DNA است که در آن نشانگرهای اپی‌ژنتیک[39] مجددا برنامه‌ریزی شده[40] و اصلاح شوند. گزارش شده است که این مناطق پس از مواجهه با شرایط محیطی می‌توانند تغییرات مداومی در پیکربندی کروماتین[41] ایجاد کرده و آن را حفظ کنند و از این طریق از نسلی به نسل بعد منتقل شوند [۲۷].

انتقال بین‌نسلی صفات اکتسابی

موجودات زنده توانایی تغییر ویژگی‌های رفتاری و فیزیولوژیک خود به‌منظور انطباق با محیط را دارند و لذا صفات موجودات زنده پویا بوده و مدام درحال تغییر است، اما اینکه امکان انتقال این صفات بین نسل‌ها وجود دارد یا خیر، بیش از یک قرن موضوع بحث محققین است. تجارب کسب شده در محیط اجداد و والدین ازجمله تغذیه، سموم محیطی، رفتارهای پرورشی و استرس اجتماعی می‌توانند اثرات قوی بر عملکرد فیزیولوژیک، متابولیک و سلولی موجودات زنده داشته باشند و فنوتیپ‌های جدیدی برای موجودات زنده ایجاد کنند [۱۳]. نتایج مطالعات صورت گرفته نشان می‌دهند که در شرایطی خاص فنوتیپ‌های ایجاد شده از اثرات محیطی می‌توانند به نسل‌های بعد منتقل شوند [۱۲]. تاکنون تحقیقات متعددی در زمینه وراثت اپی‌ژنتیک[42] اثرات محیطی در سیستم‌های ضد ویروسی[43] و ایمنی[44] بدن [۳۲]، متابولیسم [۱۸، ۲۱]، باروری[45] [۲۰]، تهیج‌پذیری[46] [۳۳] و رفتاری [۲۴-۲۶] انجام شده و بطور گسترده پذیرفته شده است که موجودات زنده در پاسخ به شرایط محیطی تغییرات فیزیولوژیک و رفتاری از خود نشان می‌دهند و این امکان وجود دارد که تغییرات ایجاد شده را به نسل‌های بعد منتقل کنند. این انتقال از طریق اصلاح الگوهای اپی‌ژنتیک و انتقال این اصلاحات به نسل بعد صورت می‌گیرد.

مفهوم اپی‌ژنتیک در انتقال بین نسلی

حدود نیم قرن از ابداع مفهوم اپی‌ژنتیک می‌گذرد. اپی‌ژنتیک به تنظیم طولانی مدت و پایدار بیان ژن‌ها و عملکرد ناشی از فاکتورهای محیطی بدون تغییر در توالی DNA اشاره دارد [۱۲]. اصلاحات اپی‌ژنتیک شامل تغییرات شیمیایی کوالانسی[47] در DNA و هیستون و همچنین ایجاد RNAهای کدگذاری نشده از جمله RNAهای اخلالگر کوچک[48] (siRNA)، میکرو RNAها[49] (miRNA)، RNAهای متقابل[50] (piRNA) و RNAهای انتقالی[51] (tRNA) [۳۴، ۳۵] است. شواهد تحقیقی زیادی نشان می‌دهند که تغییرات اپی‌ژنتیک ایجاد شده ازجمله متیلاسیون DNA [۱۸، ۱۹]، اصلاح هیستون [۲۰، ۲۱، ۳۶]، RNAهای کوچک [۲۲، ۳۲] و میکرو RNAها [۳۳] می‌توانند از طریق سلول‌های جنسی[52] از والدین به فرزندانشان منتقل شوند. بنابراین به‌ارث بردن ویژگی‌های اپی‌ژنتیک این امکان را برای موجودات زنده فراهم می‌کند که اطلاعات سازگار و یا ناسازگار با محیط اجدادی را به فرزندانشان منتقل کنند [۱۲].

بر اساس تعداد نسل‌های بعدی که در معرض محیط مشابه برای تغییرات اپی‌ژنتیک قرارنگرفته‌اند اما صفات اکتسابی اجداد خود را نشان می‌دهند، سه مدل انتقال بین‌نسلی پیشنهاد شده است [۳۶]:

– اثرات بین‌نسلی[53]: انتقال اثرات محیطی والدین به فرزندانشان تنها در یک نسل (فقط در نسل F1) [۱۸، ۲۱].

[38] Germline
[39] Epigenetic marks
[40] Reprogramming
[41] Chromatin configuration
[42] Epigenetic inheritance
[43] Antiviral
[44] Immune
[45] Fertility
[46] Emotionality
[47] Covalent chemical modifications
[48] Small interfering RNA
[49] MicroRNA
[50] Piwi-interacting RNA
[51] Transfer RNA
[52] Germline
[53] Intergenerational effects

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2028-02-14]

– اثرات چند نسلی[54]: انتقال از والدین به فرزندان در دو نسل (از والدین و اجداد به نسل‌ها F1 و F2) [۱۵].
– اثرات دائمی[55]: اثراتی که در بیش از سه نسل مشاهده می‌شود [۳۲].

مکانیسم‌های زیربنایی وراثت اپی‌ژنتیک

تنظیم‌کننده‌های اپی‌ژنتیک مرتبط با تاثیر عوامل محیطی بر فاکتورهای فیزیولوژیک و رفتاری شامل متیلاسون DNA، اصلاحات هیستون و RNAهای کدگذاری نشده هستند [۳۷]. شواهد موجود نشان می‌دهند که انتقال این تنظیم‌کننده‌های اپی‌ژنتیک از والدین به فرزندان مکانیسم اصلی انتقال بین‌نسلی هستند. بنظر می‌رسد که در معرض شرایط محیطی و محرک‌های موجود الگوهای اپی‌ژنتیک دستخوش تغییراتی شده و این تغییرات در مرحله لقاح از والدین به فرزندان منتقل می‌شوند. انتقال الگوهای اپی‌ژنتیک منجر به بروز رفتارهای مشابه‌ای از فرزندان در مواجه با محرک‌ها و شرایط محیطی که والدینشان در معرض آن بوده‌اند، می‌شود. اما نکته بسیار مهم درمورد این مکانیسم آن است که، درحین انتقال طبیعی لایه زایا در گامت‌ها و جنین اولیه برنامه‌ریزی مجدد گسترده‌ای در اطلاعات اپی‌ژنتیک رخ می‌دهد [۳۸]. این عقیده نشان می‌دهد که توانایی برای تنظیم مجدد یک حالت ساده و عاری از نشانه‌های مضر ناشی از اثرات محیطی و ایجاد سلول تخم با قدرت کامل (به شکل اولیه) وجود دارد [۱۲]. درمقابل در پستانداران، اطلاعات اپی‌ژنتیکی که از دو مرحله برنامه‌ریزی مجدد (که پس از لقاح و درحین گامتوژنز در لایه زایا رخ می‌دهند) عبور کنند، نماینده وقوع یک انتقال بین‌نسلی محتمل از اطلاعات محیطی هستند [۳۹].

متیلاسیون DNA

در طول تکامل جانوارن، فرآیندهای مختلف تنظیم‌کننده اپی‌ژنتیک در مهره‌داران و بی‌مهرگان تخصصی شده‌اند. در پستانداران، متیلاسیون DNA عمدتا در نواحی CpG رخ می دهد (بطور خاص در موقعیت کربن شماره ۵ باز سیتوزین 5mC)، و یکی از مهم‌ترین تنظیم‌کنندگان اپی‌ژنتیک در سلول‌های پستانداران است [۴۰]. تشکیلات متیلاسیون[56] DNA در بین پستانداران نسبتا حفظ می‌شوند [۴۱]. با این‌حال حالت‌های متیلاسیون DNA ممکن است بین بافت‌ها مختلف و مراحل رشدی متفاوت باشد [۴۲] و می‌توانند مستقیماً توسط نشانه‌های محیطی تعدیل شوند [۱۲]. همچنین وراثت‌پذیری متیلاسیون DNA آن را به عنوان یک ویژگی جذاب در بررسی وراثت اپی‌ژنتیک معرفی کرده است. بطور ویژه، درطول تکثیر DNA، متیلاسیون DNA توالی‌های جدید CpG در سرتاسر یک CpG متیله شده از رشته والدین رخ می‌دهد، بنابراین نشان دهنده یک مکانیسم بیوشیمیایی برای تکثیر نشانگرهای اپی‌ژنتیک است [۴۳]. بخوبی روشن است که متیلاسیون DNA می‌تواند به عنوان یک نشانگر اپی‌ژنتیک وراثتی عمل کند [۱۲].

اصلاح هیستون

اصلاح پروتئین کروماتین از طریق اصلاح شیمیایی[57] هسیتون با استفاده از متیلاسیون [۴۴]، استیلاسیون [۴۵] و فسفوریلاسیون [۴۶] رخ می‌دهد. در تحقیقاتی نشان داده شده است که متیلاسیون‌های هیستون در وراثت فنوتیپ‌های کسب شده در گونه‌های مختلف نقش دارند [۲۰، ۲۱]. درمجموع نتایج تحقیقات نشان می‌دهند که اصلاح هیستون درکنار متیلاسیون DNA می‌توانند به عنوان حافظه اپی‌ژنتیکی عمل کرده و در انتقال بین‌نسلی فنوتیپ‌های کسب شده در یک نسل به نسل‌های آینده نقش داشته باشند [۱۲].

RNAهای کدگذاری نشده کوچک

تغییر نشانگرهای اپی‌ژنتیک در سلول‌های جنسی پس از قرارگیری در معرض طیف وسیعی از محرک‌های محیطی گزارش شده است، با این حال مدارک قطعی برای دخالت مستقیم در انتقال بین‌نسلی اطلاعات تنها برای RNA وجود دارد [۱۲]. درپی مطالعات گذشته [۳۴، ۳۵] مشخص شده است که RNAها در انتقال فنوتیپ‌های کسب شده به نسل بعد نقش دارند. miRNAها و siRNAها دو نوع از RNAهای کدگذاری نشده کوچک هستند که در انتقال میراث اپی‌ژنتیک ناشی از محیط والدین به فرزندانشان نقش دارند [۳۲]. علاوه بر این، اخیرا گزارش شده است که قطعات RNA کوچک مشتق شده از tRNA در اسپرم نشان دهنده یک فاکتور اپی‌ژنتیک

[54] Multigenerational effects
[55] Transgenerational effects
[56] Methylation machinery
[57] Chemical modification

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2028-01-14]

پدری است و در انتقال بین‌نسلی اختلالات متابولیکی ناشی از رژیم غذایی با چربی بالا و پروتئین کم پدران به فرزندانشان نقش دارند [۳۴، ۳۵]. درمجموع مشخص است که RNAهای کدگذاری نشده کوچک در انتقال بین‌نسلی فنوتیپ‌های کسب شده نقش داشته و بعنوان فاکتورهای اپی‌ژنتیک موثر مورد توجه محققین این حوزه هستند.

وراثت اپی‌ژنتیکی در گونه‌های مختلف

اولین مثال از وراثت اپی‌ژنتیک در تحقیقی بر روی گیاهان گزارش شد و بطور ویژه مشخص است که وراثت صفات اکتسابی از طریق تنظیم اپی‌ژنتیک در گیاهان رخ می‌دهد [۴۷]. پس از آن در تحقیقات متنوع نشان داده شد که وراثت اپی‌ژنتیک در صفاتی همچون پاسخ‌های سیستم ایمنی و ضد ویروسی، باروری، متابولیسم، صفات عاطفی، طول عمر، ارائه محرک‌های بویایی در موقعیت‌های ترس از بو و همچنین قرارگیری در معرض محیط‌های غنی شده در گونه‌های مختلف ازجمله کرم‌ها، مگس سرکه، ماهی، جوندگان و انسان رخ می‌دهد [۱۲].

پستانداران به متیلاسیون DNA، اصلاحات هیستون و همچنین RNAهای کدگذاری نشده برای تنظیمات اپی‌ژنتیک نیاز دارند، لذا در زمینه وراثت اپی‌ژنتیک تحقیقات متعددی بر روی جوندگان انجام شده است. در مورد انتقال بین‌نسلی فنوتیپ‌های کسب شده در انسان نیز شواهدی وجود دارد. اطلاعات اپیدمیولوژیکال[58] انسان، ازجمله اطلاعات موجود در زمینه قرارگیری والدین و اجداد در معرض اختلالات محیطی و تغذیه‌ای در اوایل زندگی از انتقال غیر ژنتیکی فنوتیپ‌های تغییر یافته به نسل‌های بعد حمایت می‌کنند [۱۲]. به عنوان مثال پمبری[59] و همکاران (۲۰۱۴) گزارش کردند که در انسان بین سابقه قرارگیری در معرض قحطی پدران یا مادران با وزن کم تولد[60]، افزایش خطر چاقی[61]، اختلال در هموستاز[62] گلوکز و لیپیدها، کاهش عملکرد کلیه[63] و اختلالات خلقی[64] فرزندانشان ارتباط وجود دارد [۴۸]. اما با توجه به مشکلات موجود در جمع‌آوری اطلاعات در آزمودنی‌های انسانی به علت طولانی بودن زمان نسل‌گیری، انتخاب نمونه تحقیق مناسب، نگهداری اطلاعات ثبت شده و رعایت اخلاق پژوهشی، تحقیق در زمینه وراثت اپی‌ژنتیک بسیار دشوار است و لذا مکانیسم‌های زیربنایی انتقال بین‌نسلی فنوتیپ‌های ناشی از عوامل محیطی در انسان تا حد زیادی ناشناخته مانده است.

اثرات بین‌نسلی عوامل محیطی بر پلاستیسیته سیناپسی، یادگیری و حافظه

یکی از هیجان‌انگیزترین نمونه‌های وراثت اپی‌ژنتیک، انتقال بین‌نسلی فنوتیپ‌های کسب شده‌ای است که منجر به افزایش پلاستیسیته سیناپسی و بهبود شکل‌گیری حافظه می‌شود [۵]. یک گزارش مختصر حدود ۳۴ سال پیش برای اولین بار بیان کرد که بهبود یادگیری و حافظه کسب شده ناشی از تعامل با محیط را می‌توان به فرزندان انتقال داد. بطور ویژه در این تحقیق نشان داد شد که قرارگیری مادران باردار در معرض محیط غنی‌شده نه تنها منجر به بهبود عملکرد آن‌ها در اجرای یک ماز (الگوی مارپیچ- یک تکلیف فضایی) شد، بلکه توانایی فرزندانشان را در اجرای همان تکلیف ارتقاء داد [۴۹]. یک مطالعه قدیمی دیگر نشان داد حتی زمانی که قرارگیری در معرض محیط غنی شده قبل از دوران بارداری رخ‌دهد نیز توانایی یادگیری فرزندان افزایش می‌یابد [۵۰]. این نتایج حاکی از آن بود که اثرات عوامل محیطی به نسل بعد منتقل شده و منجر به بهبود یادگیری و حافظه می‌شود. مطالعات بعدی نشان دادند که قرارگیری موش‌های دو هفته‌ای در معرض محیط غنی شده با فعال کردن مسیر سیگنالینگ NMDA receptor/cAMP/p38 MAP kinase منجر به افزایش پلاستیسیته سیناپسی شد. این مسیر سیگنالینگ منجر به افزایش LTP و حافظه ترس شرطی شده در موش‌های نرمال و همچنین بهبود LTP تخریب شده و توانایی یادگیری در موش‌های معیوب Ras-GRF شد. نکته قابل توجه آن است که فرزندان متولد شده از این موش‌ها نیز افزایش پلاستیسیته سیناپسی و بهبود یادگیری و حافظه را نشان دادند، حتی زمانی که در معرض محیط غنی‌شده قرار نگرفتند، که این بهبود به دلیل فعال شدن همان مسیر سیگنالینگ NMDA receptor/cAMP/p38 MAP kinase که در زمان قرارگیری والدین در معرض محیط غنی شده فعال شده بود، رخ

[58] Epidemiological
[59] Pembrey
[60] Low birth mass
[61] Obesity
[62] Homeostasis
[63] Renal
[64] Mood disorder

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2028-02-12]

داد [۲۸]. اثرات تجربیات والدین بر قابلیت‌های حافظه و یادگیری فرزندان در مطالعات دیگری ازجمله یان و همکاران (۲۰۱۳)، کاپورالی و همکاران (۲۰۱۴) و کوتولی[65] و همکاران (۲۰۱۸) نیز مورد بررسی قرارگرفته است [۱۷، ۲۳، ۲۹]. نتایج این مطالعات نشان می‌دهد که غنی‌سازی محیط والدین قبل از لقاح منجر به بهبود قابلیت پلاستیسیته عصبی و میزان القاء LTP در فرزندان می‌شود. همچنین ژانگ و همکاران (۲۰۱۷) و ریاحی و همکاران [۲۰۱۹، ۲۰۲۱] در تحقیقات خود نشان دادند که شرکت والدین در تمرینات فضایی منجر به بهبود قابلیت شناختی–فضایی و یادگیری فضایی فرزندان خواهد شد [۲۴]. ریاحی و همکاران (۲۰۱۹) نشان دادند که افزایش بیان BDNF و فوسفوریلاسیون ERK1/2 در هیپوکامپ فرزندان نر پس از شرکت در تمرینات فضایی تحت کنترل فاکتور اپی‌ژنتیک H3K14 رخ می‌دهد [۲۵]. این نتایج نشان می‌دهد که اصلاحات اپی‌ژنتیک ناشی از تجربیات محیطی والدین به فرزندان منتقل شده و رفتارهای نسل‌های آینده را تحت تاثیر قرار می‌دهد. درمجموع مشخص است که امکان انتقال بین‌نسلی قابلیت‌های مربوط به یادگیری و حافظه از والدین به فرزندان وجود دارد که البته در این بین ملاحظاتی همچون جنسیت و میزان قرارگیری در معرض محرک‌های محیطی بسیار تعیین‌کننده خواهد بود.

مکانیسم‌های اپی‌ژنتیک شکل‌گیری و تحکیم حافظه

پلاستیسیته عصبی شامل مکانیسم‌های پیچیده‌ای در فرآیند یادگیری و حافظه است که منجر به تغییرات بیوشیمیایی، ساختاری و فیزیولوژیکی در سطح سیناپس‌ها و شبکه عصبی می‌گردد. پدیده تسهیل سیناپسی[66]، تقویت بلندمدت (LTP) و تضعیف بلندمدت[67] (LTD) از اساسی‌ترین مکانیسم‌های درگیر در پلاستیسیته سیناپسی، شکل‌گیری و تحکیم حافظه هستند [۵۱]. در این بین در مطالعات متعددی نشان داده شده است که تقویت بلندمدت (LTP) مهمترین مکانیسم کشف شده برای یادگیری و شکل‌گیری حافظه است [۷].

پدیده تقویت بلندمدت پاسخ‌های پس سیناپسی ناشی از اعمال تحریکات فرکانس بالا است. طی فرآیند LTP قدرت اتصالات سیناپسی و کارایی سیناپسی[68] افزایش می‌یابد [۵۲]. وقوع LTP نیازمند بیان ژن [۸] و سنتز پروتئین [۹] در سلول پس سیناپسی است. درواقع در میان فرآیندهای مختلف کنترل‌کننده شکل‌گیری و تحکیم حافظه، تنظیم بیان ژن بسیار مهم است [۱۰]. نحوه بیان ژن‌ها نیز بر عهده الگوهای اپی‌ژنتیک است.

اگرچه مدت طولانی است که نیاز به رونویسی ژن و بیان پروتئین‌ها برای شکل‌گیری حافظه روشن شده است، اما تا همین اواخر مشخص نشده بود که مکانیسم‌های اپی‌ژنتیکی در کنترل بیان ژن‌های که منجر به ذخیره‌سازی حافظه می‌شوند، نقش دارند [۵۳]. امروزه به‌خوبی مشخص شده است که بیان ژن‌ها و بدنبال آن سنتز پروتئین‌ها تا حد زیادی توسط مکانیسم های اپی‌ژنتیک در سطح کروماتین کنترل می‌شود [۵۴]. سه فرآیند اپی‌ژنتیک عمده درگیر در تنظیم حافظه شامل متیلاسیون[69] DNA، متیلاسیون هیستون[70] و استیلاسیون هیستون[71] است [۱۰]. این فرآیندها ویژگی‌های ژنوم یا تعاملات بین ژنوم و هسته هیستون را ویرایش کرده و سپس تغییرات ساختاری را در کروماتین[72] القاء می‌کنند و منجر به تغییرات رونویسی ژن‌های مختلف تاثیرگذار بر شکل‌گیری حافظه می‌شوند [۱۰]. ساختار کروماتین پویا است و دقیقاً فرآیندهای سلولی، از جمله بیان ژن را کنترل می‌کند [۵۵]. تحقیقات زیادی تغییر نشانگر اپی‌ژنتیک[73] فعال درحین فرآیند یادگیری و حافظه را نشان داده‌اند [۱۱]. مکانیسم‌های اپی‌ژنتیک باعث فشردگی[74] و رهایی[75] DNA پیچیده شده اطراف هسته‌های هیستون شده که این دو عمل به‌ترتیب منجر به سرکوب و فعال‌سازی رونویسی می‌شوند [۱۰]. امروزه نتایج تحقیقات متعددی [۲۴، ۵۶، ۵۷] از این ایده که تغییرات اپی‌ژنتیک ازجمله متیلاسیون DNA، متیلاسیون هیستون و استیلاسیون هیستون نشان دهنده رد طولانی مدت حافظه هستند، حمایت می‌کنند.

[65] Cutuli
[66] Synaptic facilitation
[67] Long-term depression

[68] Synaptic efficacy
[69] Methylation DNA
[70] Histone methylation
[71] Histone acetylation
[72] Chromatin
[73] Epigenetic marker
[74] Condense
[75] Relaxed

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2028-02-14]

متیلاسیون DNA

مشخص شده است که متیلاسیون DNA در سیتوزین‌های[76] پایه نوکلئوتیدی که در کنار گوانین[77] قرار دارند رخ می‌دهد و انتقال وضعیت کروماتین را تنظیم می‌کند. درحین متیلاسیون DNA، DNMTs[78] به اتصال کووالانسی یک گروه متیل به سیتوزین کمک می‌کند [۵۸]. متیلاسیون DNA معمولا از طریق مهار اتصال فاکتورهای رونویسی به محل اتصال خود منجر به سرکوبی رونویسی شده و از بیان ژن‌ها جلوگیری می‌کند. درواقع متیلاسیون DNA اغلب به عنوان یک تغییر مهارکننده مادام‌العمر[79] که منجر به خاموش شدن ژن[80] می‌شود، درنظر گرفته می‌شود [۱۰]. در زمینه نقش متیلاسیون DNA در فرآیند شکل‌گیری حافظه شواهد زیادی مبنی بر تنظیم متیلاسیون DNA ازطریق فعالیت‌های عصبی وابسته به تجربه وجود دارد. در این زمینه تحقیقات اولیه‌ای که بر نقش متیلاسیون DNA در حافظه وابسته به هیپوکامپ تاکید کرده‌اند، نشان دادند که فعال شدن عصبی باعث تغییرات کافی در متیلاسیون DNA ژن‌های مرتبط با حافظه می‌شود [۱۰]. خاموش کردن متیلاسیون DNA در فراخوانی حافظه کسب شده نیز موثر است و خاموش کردن متیلاسیون DNA در قشر کمربندی قدامی[81] ۳۰ روز پس از تشکیل حافظه منجر به اختلال در حافظه بلندمدت شد [۵۷]. در مجموع نتایج تحقیقات [۵۶، ۵۹] حاکی از وجود نقش بسیار مهم متیلاسیون و دی‌متیلاسیون DNA در شکل‌گیری حافظه و همچنین انزوال حافظه هستند. شواهد اخیر نشان می‌دهند که متیلاسیون DNA در خاموش‌کردن بیان ژن‌های تقویت‌کننده حافظه، مانند PP1 دخیل است و احتمالا متیلاسیون DNA از طریق تعامل و ایجاد تغییر در سطح استیلاسیون هیستون منجر به تنظیم حافظه می‌شود [۵۹]. شواهد و مدارک به وضوح نشان می دهند که شکل‌گیری حافظه نیازمند هایپرمتیلاسیون[82] ژن‌های بازدارنده حافظه و هیپومتیلاسیون[83] ژن‌های تقویت‌کننده حافظه است. بنابراین، متیلاسیون DNA در فرآیندهای حافظه بصورت پویا تنظیم می‌شود [۶۰].

[76] Cytosines
[77] Guanine
[78] DNA methyltransferase
[79] Lifelong inhibitory change
[80] Gene silencing
[81] Anterior cingulate cortex
[82] Hypermethylation
[83] Hypomethylation

متیلاسیون هیستون

علاوه بر متیلاسیون DNA تغییرات هیستون برای ساختار هیستون و تنظیم بیان ژن بسیار مهم و حائز اهمیت است [۶۱]. تعامل تنگاتنگ بین پروتئین‌های هیستون و DNA فعالیت کروماتین را تنظیم کرده و اجازه نمی‌دهد که کروماتین در وضعیت نامطلوبی از بیان رونویسی قرارگیرد [۱۰]. هیستون‌ها تحت تاثیر اصلاحاتی شامل متیلاسیون، استیلاسیون و فسفوریلاسیون قرار گرفته که منجر به تغییر خصوصیات اتصالی آن‌ها می‌شود [۶۲]. استیلاسیون هیستون نیازمند آنزیم هیستون استیل‌ترانسفراز است که غالباً با فعال‌سازی رونویسی همراه است، زیرا هیستون‌های استیله شده به عنوان مکان‌های اتصال پیش‌برنده‌های رونویسی عمل می‌کنند. فسفوریلاسیون هیستون نیز با فعال‌سازی رونویسی مرتبط است، اما متیلاسیون هیستون هم فعال‌سازی و هم سرکوب رونویسی را تحت تاثیر قرار می‌دهد [۶۳]. در تحقیقات متعددی بر نقش و اهمیت اصلاحات هیستون در شکل‌گیری، تحکیم و یادآوری حافظه تاکید شده است [۶۴]. این الگوهای اصلاح هیستون منجر به تغییر ساختار کروماتین و تعامل آن با بیان ژن‌ها شده و از این طریق بر فرآیندهای حافظه اثرگذار هستند [۱۰].

همانطور که اشاره شده یکی از تنظیم‌کننده‌های مهم ساختار کروماتین متیلاسیون هیستون است. اگرچه به‌طور معمول تصور می‌شود که متیلاسیون هیستون به عنوان خاموش‌کننده رونویسی عمل می‌کند، اما باید توجه داشت که متیلاسیون هیستون می‌تواند فعال‌سازی رونویسی را نیز القا کند [۱۰]. به عنوان مثال متیلاسیون لیزین[84] ۹ هیستون ۳ (H3K9) با سرکوب رونویسی مرتبط است، درحالیکه متیلاسیون لیزین ۴ هیستون ۳ (H3K4) با فعال‌سازی رونویسی ارتباط دارد [۶۵]. نتایج تحقیقات نشان داد که فعال‌سازی رونویسی [۶۵] و سرکوب رونویسی [۶۵] از طریق متیلاسیون هیستون هر دو برای شکل‌گیری حافظه ضروری هستند. متیلاسیون هیستون توسط آنزیم‌های به نام هیستون متیل‌ترانسفراز[85] و هیستون دمتیلاز[86] کنترل می شود و نقش پر اهمیتی در شکل‌گیری حافظه ایفا می‌کند [۱۰].

[84] Lysine
[85] Histone methyltransferases
[86] Histone demethylases

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2028-02-14]

استیلاسیون هیستون

در میان انواع مختلف مکانیسم‌های اصلاح هیستون که مکانیسم زیربنایی کنترل و تنظیم شکل‌گیری حافظه است، استیلاسیون هیستون بخوبی شناسایی شده و بیشتر مورد مطالعه قرارگرفته است [۶۶]. در ابتدا اینگونه تصور می‌شد که استیله‌شدن هیستون منجر به خنثی‌سازی بار[87] در نوکلئوزوم شده و ازاین طریق باعث تسهیل رونویسی می‌شود [۶۷]، اما مطالعات بعدی نشان دادند که شناسایی یک لیزین استیله شده توسط رونویسی پروتئین‌ها بسیار مهم‌تر از تغییر در بار خود است [۶۸]. استیلاسیون هیستون سریع و برگشت‌پذیر است و توسط آنزیم‌های هیستون استیلاز[88] [۱۹] و هیستون دی‌استیلاز[89] (HDAC) کنترل می‌شود. مدت طولانی است که نیاز به سنتز پروتئین‌ها برای تشکیل حافظه بلندمدت شناخته شده است [۶۹] و همچنین مشخص است که دوره‌های زمانی حساسی برای سنتز پروتئین‌ها پس از یادگیری وجود دارد [۷۰]، بنابراین روشن است که یک محدودیت زمانی بسیار مهم برای وقوع بیان ژن‌ها به‌منظور تحکیم حافظه وجود دارد. شواهد تحقیقی نشان می‌دهند به همان اندازه که بیان ژن‌ها در دوره زمانی حساس مهم است، استیلاسیون هیستون نیز برای تداوم حافظه بلندمدت مهم است [۱۰]. ازجمله این شواهد می‌توان به نتایج تحقیق لوانسون[90] و همکاران (۲۰۰۴) و وکسی و همکاران (۲۰۰۷) اشاره کرد که نشان دادند مهارکننده‌های HDAC مانند تیروزین[91] A و سدیم بوتیرات[92] (NaBu) LTP را در هیپوکامپ افزایش داده و منجر به بهبود تحکیم حافظه شدند [۶۳]. استیله شدن هیستون در مکان‌های مختلف لیزین در درون هیستون رخ می‌دهد [۷۱]، بنابراین، این امکان وجود دارد که اشکال مختلف یادگیری الگوهای مختلف استیله شدن را در پروموتورهای ژن خاص القا کنند. پیش‌برنده BDNF یک فاکتور شناخته شده است که می‌تواند به تغییرات استیلاسیون هیستون پس از یادگیری پاسخ دهد. بردی و همکاران [۷۲] نشان دادند که ترس شرطی شده منجر به الگوی خاصی از استیله شدن هیستون‌های H3 و H4 در اطراف پروموتورهای BDNF می‌شود. همچنین یافته‌های موجود در زمینه حافظه نشان می‌دهد که مهار دی‌استیلاسیون هیستون باعث تقویت حافظه می‌شود [۶۳] و درمجموع نتایج حاکی از نقش پر اهمیت استیلاسیون هیستون در فرآیند شکل‌گیری و تحکیم حافظه است [۱۰]، به نحوی که درحین یادگیری و شکل‌گیری حافظه استیلاسیون هیستون رخ داده و به موجب آن ساختار کرماتین اصلاح می‌شود [۶۳].

یکی از فاکتورهای اپی‌ژنتیک که نقش آن در فرآیند شکل‌گیری حافظه به خوبی مورد مطالعه قرار گرفته است لیزین ۱۴ هیستون ۳ (H3K14) است. H3K14 یک پروتئین از خانواده هیستون‌ها است که نقش موثری در فرآیند تحکیم حافظه دارد. نتایج تحقیقات نشان می‌دهد که سطح استیلاسیون H3K14 در هیپوکامپ رت‌ها پس از تمرین افزایش می‌یابد [۶۳]. لوانسون و همکاران (۲۰۰۴) گزارش کردند که سطح استیلاسیون H3K14 در ناحیه CA1 هیپوکامپ یک ساعت پس از شرکت در تکلیف ترس شرطی شده افزایش می‌یابد [۶۳]. همچنین نتایج مشابه‌ای پس از تمرین تکلیف ماز آبی موریس مشاهده شده است و در تحقیق ژانگ و همکاران (۲۰۱۷) نشان داده شد که پس از تمرین MWM میزان استیلاسیون H3K14 پیش‌برنده SYT1 در هیپوکامپ رت‌های بالغ افزایش یافت [۲۴].

نقش RNAهای کدگذاری نشده در انتقال بین‌نسلی یادگیری و حافظه

همانطور که اشاره شده مکانیسم‌های متعددی در انتقال بین‌نسلی فنوتیپ‌های کسب شده از والدین به فرزندان نقش دارند و مشخص شده است که انتقال RNAها یکی از فرآیندهای موثر در این انتقال است. miRNAها و siRNAها دو نوع از RNAهای کدگذاری نشده کوچک هستند که در انتقال میراث اپی‌ژنتیک ناشی از محیط والدین به فرزندانشان نقش دارند [۳۲]. اگرچه در مطالعات صورت گرفته در زمینه انتقال بین نسلی حافظه کمتر از RNAها یاد شده است اما شواهدی نیز وجود دارد که نشان می‌دهد تغییرات ایجاد شده در RNAها در خلال قرارگیری در معرض محرک‌های محیطی و تمرینات جسمانی و شناختی به نسل بعد منتقل شده و منجر به بهود فرآیند شناختی، القای LTP و بهبود حافظه فرزندان می‌شود.

[87] Charge neutralization
[88] Histone deacetylase
[89] Histone deacetylase
[90] Levenson
[91] Tyrosine
[92] Sodium butyrate

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2028-02-12]

شواهد گسترده‌ای نشان می‌دهند که RNA در گامت‌ها نقش بسیار مهمی ایفا می‌کنند و انتقال RNAها از طریق گامت به نسل‌های بعد می‌تواند فرآیند انتقال بین‌نسلی فنوتیپ‌ها را تسهیل کند. گزارشات قبلی ارتباط بین RNA اسپرم و وراثت بین‌نسلی فنوتیپ‌ها را نشان داده‌اند و دراین بین گزارشاتی مبنی بر نقش RNAهای کدگذاری نشده کوچک در انتقال بین‌نسلی قابلیت‌های یادگیری و حافظه وجود دارد. گاپ[93] و همکاران (۲۰۱۴) گزارش کردند که میزان القای LTP در فرزندان ۳ تا ۴ ماهه پدرانی که به مدت ۱۰ هفته به تمرینات شناختی پرداختند افزایش یافت و نشان دادند که در این انتقال بین نسلی miRs منفرد در اسپرم موش‌های که تحت تاثیر محرک محیطی قرار گرفته و فنوتیپ را به نسل بعد انتقال داده‌اند تغییر کرد [۳۳]. علاوه بر این، شواهد دیگری وجود دارد که نشان می‌دهد دستکاری سطح miRs در گامت‌ها والدین می‌تواند فنوتیپ فرزندان را تغییر دهد [۷۳، ۷۴] و همچنین مشخص است که miRs نقش بسیار مهمی در پلاستیسته سیناپسی ایفا می‌کنند. در این راستا بنیتو و همکاران (۲۰۱۸) نشان دادند که miRs در انتقال بین نسلی فنوتیپ‌های که منجر به افزایش LTP می‌شود نقش دارند. miRs بر عملکرد سیناپسی و رفتار یادگیری در موش‌ها تأثیرگذار بوده و در رشد مغز نقش دارند. بنیتو و همکاران (۲۰۱۸) با این استدلال که miRs اسپرم والدین در واکنش به تمرین افزایش یافت، بیان داشتند که احتمالا miR212/132 در انتقال بین‌نسلی فنوتیپ‌های والدین که منجر به افزایش LTP در فرزندانشان می‌شود، نقش دارند. در این تحقیق نتیجه‌گیری شد که شرکت والدین در تمرینات مختلف پیش از لقاح منجر به افزایش LTP در فرزندان شده و یکی از عوامل موثر در انتقال فنوتیپ‌های مربوط به پلاستیسته سیناپسی و بهبود فرآیند شناختی حافظه انتقال miRs از والدین به فرزندان است. در بررسی صورت گرفته مشخص شد که نمرات آزمون‌های حافظه هیپوکامپی در فرزندان متولد شده از والدین تمرین کرده و یا RNA جداشده از موش‌های که در معرض تمرین قرار گرفته‌اند به مراتب بالاتر از دیگران بود. این نتایج تاکید کرد که وراثت بین نسلی فنوتیپ‌های ناشی از تمرینات والدین از طریق تغییراتی در RNAهای اسپرم رخ می‌دهد [۷۵].

بنابراین مشخص است که علاوه بر تغییر نشانه‌های اپی‌ژنتیک شکل‌گیری حافظه، انتقال تغییرات ایجاد شده در RNAهای کدگذاری نشده کوچک ناشی از شرکت والدین در تمرینات شناختی به فرزندانشان نیز در انتقال بین‌نسلی حافظه نقش دارد. اما نکته مهم آن است که نمی‌توان از انتقال RNAهای کدگذاری نشده کوچک به نسل‌های بعد به عنوان تنها مکانیسم کنترل کننده انتقال بین‌نسلی حافظه یاد کرد. چرا که به عنوان مثال مشخص شد است مهار miR212/132 در RNA اسپرم موش‌های تمرین کرده انتقال بین‌نسلی فنوتیپ‌هایی که منجر به بهبود حافظه و عملکرد یادگیری در آزمون‌های رفتاری می‌شد را مسدود نکرد. این نتایج نشان داد که احتمالاً مکانیسم‌های مشابه‌ای از جمله متیلاسیون و استیلاسیون هیستون و متیلاسیون DNA و یا سایر RNAهای کدگذاری نشده کوچک در این انتقال بین نسلی نقش دارند. در مجموع مشخص است که در بحث انتقال بین‌نسلی حافظه و قابلیت‌های یادگیری به راحتی نمی‌توان از نقش RNAهای کدگذاری نشده کوچک صرفنظر کرد و این فاکتورهای موثر حتما باید مورد توجه محققین باشند.

نتیجه‌گیری

اگرچه مطالعه در زمینه انتقال بین‌نسلی فنوتیپ‌های حاصل از تعامل فرد با محیط به نسل‌های آینده از حوزه‌های نوظهور علمی محسوب می‌شود، اما باتوجه به جذابیت این مبحث مطالعات گسترده‌ای در این زمینه انجام شده است. مرور مطالعات حوزه انتقال بین‌نسلی به خوبی نشان می‌دهد که امکان انتقال بین‌نسلی فنوتیپ‌های حاصل از فرآیند پاسخ به محرک‌های محیطی توسط والدین به فرزندانشان از طریق انتقال اصلاحات اپی‌ژنتیک وجود دارد. تغییرات اپی‌ژنتیک ایجاد شده ازجمله متیلاسیون DNA، اصلاح هیستون، RNAهای کوچک و میکرو RNAها می‌توانند از طریق germline از والدین به فرزندانشان منتقل شوند. بنابراین به‌ارث بردن ویژگی‌های اپی‌ژنتیک این امکان را برای موجودات زنده فراهم می‌کند که اطلاعات سازگار و یا ناسازگار با محیط اجدادی را به فرزندانشان منتقل کنند. در این بین یکی از جذاب‌ترین موضوعات مورد بحث محققین مربوط به انتقال بین‌نسلی قابلیت‌های شناختی و حافظه از والدین به فرزندان است. نتایج مطالعات در این زمینه نشان می‌دهد که قرارگرفتن والدین پیش از لقاح در معرض محرک‌های محیطی منجر به تغییر در

[93] Gapp

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2028-02-12]

ظرفیت‌های شناختی فرزندانشان خواهد شد. جالب‌تر آنکه مشخص شده است یادگیری تکالیف شناختی در والدین منجر به تسهیل فرآیند یادگیری در فرزندان شده و فرآیند تحکیم حافظه را تسهیل می‌نماید. باتوجه به اینکه نقش فرآیندهای اپی‌ژنتیک در یادگیری و تحکیم حافظه بسیار پر رنگ است، لذا دور از ذهن نیست که انتقال نشانگرهای اپی‌ژنتیک مرتبط با حافظه ایجاد شده به نسل‌های بعد شرایط انتقال بین‌نسلی حافظه را فراهم نماید. سه فرآیند اپی‌ژنتیک عمده درگیر در یادگیری و تحکیم حافظه شامل متیلاسیون DNA، متیلاسیون هیستون و استیلاسیون هیستون است. این فرآیندها ویژگی‌های ژنوم یا تعاملات بین ژنوم و هسته هیستون را ویرایش کرده و سپس تغییرات ساختاری را در کروماتین القاء می‌کنند و منجر به تغییرات رونویسی ژن‌های مختلف تاثیرگذار بر شکل‌گیری حافظه می‌شوند. انتقال این اصلاحات ایجاد شده در کروماتین به فرزندان منجر به تسهیل روند یادگیری و تحکیم حافظه می‌شود. بااین حال باید توجه داشت که اگرچه تاکنون پیشرفت‌های خوبی در حوزه انتقال بین‌نسلی حافظه صورت گرفته است اما همچنان باید با احتیاط در این زمینه صحبت کرد و به دنبال بررسی عواملی همچون نقش جنسیت، نوع تکلیف، میزان قرارگیری والدین در معرض محرک‌های محیطی و توالی نسل‌های که تحت تاثیر این انتقال قرار می‌گیرند، بود تا اطلاعات در این زمینه تکمیل شود.

سپاسگزاری

نویسندگان بر خود واجب دانسته که از تمامی اساتید و دانشجویان تحصیلات تکمیلی دانشکده علوم ورزشی و تندرسی دانشگاه شهید بهشتی که در جمع‌آوری مطالب این مقاله مروری ما را یاری کردند، تشکر نماید. همچنین از مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران، جهت فراهم نمودن امکانت و همچنین کمک به انجام این مطالعه تشکر می‌کنیم. در پایان از انجمن علوم و فنون شناختی (CSTC) و محققین آزمایشگاه نوروفیزیولوژی تجربی و رفتاری، موسسه سانتا لوسیا، رم، ایتالیا برای همکاری در انجام این مطالعه تشکر می‌کنیم.

ملاحظات مالی

پژوهش حاضر هیچگونه حمایت مالی دریافت نکرده است.

تعارض در منافع

نویسندگان این مقاله تعارض در منافع ندارند.

نقش نویسندگان

ج.ر.: طراحی و نگارش مقاله؛ ب.ع و ع.ج.: نظارت و ویرایش.

فهرست منابع

[1] Mansvelder HD, Verhoog MB, Goriounova NA, Synaptic plasticity in human cortical circuits: cellular mechanisms of learning and memory in the human brain? ***Curr Opin Neurobiol*** 54 (2019) 186-193.

[2] Forehand CJ, ***The action potential, synaptic transmission, and maintenance of nerve function.*** In: Rhoades RA, Bell DR, eds, Medical Physiology: Principles for Clinical Medicine. Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business, 2009: 38-64.

[3] Whitlock JR, Heynen AJ, Shuler MG, Bear MF, Learning induces long-term potentiation in the hippocampus. ***Science*** 313 (2006) 1093-1097.

[4] Tonegawa S, Pignatelli M, Roy DS, Ryan TJ, Memory engram storage and retrieval. ***Curr Opin Neurobiol*** 35 (2015) 101-109.

[5] Arai JA, Feig, LA, Long-lasting and transgenerational effects of an environmental enrichment on memory formation. ***Brain Res Bull*** 85 (2011) 30-35.

[6] Ryan TJ, Roy DS, Pignatelli M, Arons A, Tonegawa S, Engram cells retain memory under retrograde amnesia. ***Science*** 348 (2015) 1007-1013.

[7] Hunt DL, Castillo PE, Synaptic plasticity of NMDA receptors: mechanisms and functional implications. ***Curr Opin Neurobiol*** 22 (2012) 496-508.

[8] Frey U, Frey S, Schollmeier F, Krug M, Influence of actinomycin D, a RNA synthesis inhibitor, on long-term potentiation in rat hippocampal neurons in vivo and in vitro. ***J Physiol*** 490 (1996) 703-711.

[9] Frey U, Krug M, Reymann KG, Matthies H, Anisomycin, an inhibitor of protein synthesis, blocks late phases of LTP phenomena in the hippocampal CA1 region in vitro. ***Brain Res*** 452 (1988) 57-65.

[10] Kim S, Kaang BK, Epigenetic regulation and chromatin remodeling in learning and memory. ***Exp Mol Med*** 49 (2017) e281-e281.

[11] Peixoto L, Abel T, The role of histone acetylation in memory formation and cognitive impairments. ***Neuropsychopharmacology*** 38 (2013) 62-76.

[12] Wang Y, Liu H, Sun Z, Lamarck rises from his grave:

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2028-02-14]

parental environment-induced epigenetic inheritance in model organisms and humans. ***Biol Rev*** 92 (2017) 2084-2111.

[13] Lim JP, Brunet A, Bridging the transgenerational gap with epigenetic memory. ***Trends Genet*** 29 (2013) 176-186.

[14] Azadi M, Azizi H, Haghparast A, Paternal exposure to morphine during adolescence induces reward-resistant phenotype to morphine in male offspring. ***Brain Res Bull*** 147 (2019) 124-132.

[15] Dias BG, Ressler KJ, Parental olfactory experience influences behavior and neural structure in subsequent generations. ***Nat Neurosci*** 17 (2014) 89-96.

[16] Williams ZM, Transgenerational influence of sensorimotor training on offspring behavior and its neural basis in Drosophila. ***Neurobiol Learn Mem*** 131 (2016) 166-175.

[17] Cutuli D, Berretta E, Laricchiuta D, Caporali P, Gelfo F, Petrosini L, Pre-reproductive parental enriching experiences influence progeny's developmental trajectories. ***Front Behav Neurosci*** 12 (2018) 254.

[18] Carone BR, Fauquier L, Habib N, Shea JM, Hart CE, Li R, Bock C, Li C, Gu H, Zamore PD, Paternally induced transgenerational environmental reprogramming of metabolic gene expression in mammals. ***Cell*** 143 (2010) 1084-1096.

[19] Wei Y, Yang C-R, , Wei YP, Zhao ZA, Hou Y, Schatten H, Sun Q-Y, Paternally induced transgenerational inheritance of susceptibility to diabetes in mammals. ***Proc Natl Acad Sci USA*** 111 (2014) 1873-1878.

[20] Katz DJ, Edwards TM, Reinke V, Kelly WG, A C. elegans LSD1 demethylase contributes to germline immortality by reprogramming epigenetic memory. ***Cell*** 137 (2009) 308-320.

[21] Öst A, Lempradl A, Casas E, , Weigert M, Tiko T, Deniz M, Pantano L, Boenisch U, Itskov PM, Stoeckius M, Paternal diet defines offspring chromatin state and intergenerational obesity. ***Cell*** 159 (2014) 1352-1364.

[22] Houri-Ze'evi L, Korem Y, Sheftel H, Faigenbloom L, Toker IA, Dagan Y, Awad L, Degani L, Alon U, Rechavi O, A tunable mechanism determines the duration of the transgenerational small RNA inheritance in C. elegans. ***Cell*** 165 (2016) 88-99.

[23] Caporali, P, Cutuli D, Gelfo F, Laricchiuta D, Foti F, De Bartolo P, Mancini L, Angelucci F, Petrosini L, Pre-reproductive maternal enrichment influences offspring developmental trajectories: motor behavior and neurotrophin expression. ***Front Behav Neurosci*** 8 (2014) 195.

[24] Arai JA, Li S, Hartley DM, Feig LA, Transgenerational rescue of a genetic defect in long-term potentiation and memory formation by juvenile enrichment. ***J Neurosci*** 29 (2009) 1496-1502.

[25] Yin M, Wang W, Sun J, Liu S, Liu X, Niu Y, Yuan H, Yang F, Fu L, Paternal treadmill exercise enhances spatial learning and memory related to hippocampus among male offspring. ***Behav Brain Res*** 253 (2013) 297-304.

[26] Zuena AR, Zinni M, Giuli C, Cinque C, Alemà GS, Giuliani A, Catalani A, Casolini P, Cozzolino R, Maternal exposure to environmental enrichment before and during gestation influences behaviour of rat offspring in a sex-specific manner. ***Physiol Behav*** 163 (2016) 274-287.

[27] Zhang S, Li X, Wang Z, Liu Y, Gao Y, Tan L, Liu E, Zhou Q, Xu C, Wang X, Paternal spatial training enhances offspring's cognitive performance and synaptic plasticity in wild-type but not improve memory deficit in Alzheimer's mice. ***Sci Rep*** 7 (2017) 1-11.

[28] Riyahi J, Abdoli B, Haghparast A, Petrosini L, Intergenerational effect of parental spatial training on offspring learning: Evidence for sex differences in memory function. ***Brain Res Bull*** 153 (2019) 314-323.

[29] McGreevy KR, Tezanos P, Ferreiro-Villar I, Pallé A, Moreno-Serrano M, Esteve-Codina A, Lamas-Toranzo I, Bermejo-Álvarez P, Fernández-Punzano J, Martín-Montalvo A, Intergenerational transmission of the positive effects of physical exercise on brain and cognition. ***Proc Natl Acad Sci USA*** 116 (2019) 10103-10112.

[30] Riyahi J, Abdoli B, Haghparast A, Intergenerational effects of paternal spatial training before fertilization on the spatial learning process and motivation in male offspring. ***J Adv Cogn Sci*** 22 (2021) 56-64.

[31] Junien C, Panchenko P, Fneich S, Pirola L, Chriett S, Amarger V, Kaeffer B, Parnet P, Torrisani J, Jimenez FB, Epigenetics in transgenerational responses to environmental impacts: from facts and gaps. ***Med Sci (Paris)*** 32 (2016) 35-44.

[32] Rechavi O, Minevich G, Hobert O, Transgenerational inheritance of an acquired small RNA-based antiviral response in C. elegans. ***Cell*** 147 (2011) 1248-1256.

[33] Gapp K, Jawaid A, Sarkies P, Bohacek J, Pelczar P, Prados J, Farinelli L, Miska E, Mansuy IM, Implication of sperm RNAs in transgenerational inheritance of the effects of early trauma in mice. ***Nat Neurosci*** 17 (2014) 667-669.

[34] Chen Q, Yan M, Cao Z, Li X, Zhang Y, Shi J, Feng Gh, Peng H, Zhang X, Zhang Y, Sperm tsRNAs contribute to intergenerational inheritance of an acquired metabolic disorder. ***Science*** 351 (2016) 397-400.

[35] Sharma U, Conine CC, Shea JM, Boskovic A, Derr AG, Bing XY, Belleannee C, Kucukural A, Serra RW, Sun F, Biogenesis and function of tRNA fragments during sperm maturation and fertilization in mammals. ***Science*** 351 (2016) 391-396.

[36] Siklenka K, Erkek S, Godmann M, Lambrot R, McGraw S, Lafleur C, Cohen T, Xia J, Suderman M, Hallett M, Disruption of histone methylation in developing sperm impairs offspring health transgenerationally. ***Science*** 350 (2015).

[37] Tsankova N, Renthal W, Kumar A, Nestler EJ, Epigenetic regulation in psychiatric disorders. ***Focus*** 8 (2010) 435-448.

[38] Messerschmidt DM, Knowles BB, Solter D, DNA methylation dynamics during epigenetic

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2028-01-14]

reprogramming in the germline and preimplantation embryos. ***Genes Dev*** 28 (2014) 812-828.
[39] Seisenberger S, Peat JR, Reik W, Conceptual links between DNA methylation reprogramming in the early embryo and primordial germ cells. ***Curr Opin Cell Biol*** 25 (2013) 281-288.
[40] Bird A, DNA methylation patterns and epigenetic memory. ***Genes Dev*** 16 (2002) 6-21.
[41] Hernando-Herraez I, Garcia-Perez R, Sharp AJ, Marques-Bonet T, DNA methylation: insights into human evolution. ***PLoS Genet*** 11 (2015) e1005661.
[42] Hannum G, Guinney J, Zhao L, Zhang L, Hughes G, Sadda S, Klotzle B, Bibikova M, Fan JB, Gao Y, Genome-wide methylation profiles reveal quantitative views of human aging rates. ***Mol Cell*** 49 (2013) 359-367.
[43] Law JA, Jacobsen SE, Establishing, maintaining and modifying DNA methylation patterns in plants and animals. ***Nat Rev Genet*** 11 (2010) 204-220.
[44] Jenuwein T, Re-SET-ting heterochromatin by histone methyltransferases. ***Trends Cell Biol*** 11 (2001) 266-273.
[45] Wade PA, Pruss D, Wolffe AP, Histone acetylation: chromatin in action. ***Trends Biochem Sci*** 22 (1997) 128-132.
[46] Rossetto D, Avvakumov N, Côté J, Histone phosphorylation: a chromatin modification involved in diverse nuclear events. ***Epigenetics*** 7 (2012) 1098-1108.
[47] Heard E, Martienssen RA, Transgenerational epigenetic inheritance: myths and mechanisms. ***Cell*** 157 (2014) 95-109.
[48] Pembrey M, Saffery R, Bygren LO, Human transgenerational responses to early-life experience: potential impact on development, health and biomedical research. ***J Med Genet*** 51 (2014) 563-572.
[49] Kiyono S, Seo M, Shibagaki M, Inouye M, Facilitative effects of maternal environmental enrichment on maze learning in rat offspring. ***Physiol Behav*** 34 (1985) 431-435.
[50] Dell P, Rose F, Transfer of effects from environmentally enriched and impoverished female rats to future offspring. ***Physiol Behav*** 39 (1987) 187-190.
[51] Nithianantharajah J, Hannan AJ, Enriched environments, experience-dependent plasticity and disorders of the nervous system. ***Nat Rev Neurosci*** 7 (2006) 697-709.
[52] Volianskis A, France G, Jensen MS, Bortolotto ZA, Jane DE, Collingridge GL, Long-term potentiation and the role of N-methyl-D-aspartate receptors. ***Brain Res*** 1621 (2015) 5-16.
[53] Estevez MA, Abel T, ***Epigenetic mechanisms of memory consolidation in brain behavior and epigenetics.*** In: Sassone-Gorsi P, Christen Y, eds, Epigenetics, Brain and Behavior. Springer, 2011: 267-285.
[54] Reul JM, Collins A, Gutièrrez-Mecinas M, ***Epigenetic mechanisms in memory formation.*** In: Sassone-Gorsi P, Christen Y, eds, Epigenetics, Brain and Behavior. Springer, 2011: 287-300.
[55] Felsenfeld G, Groudine M, Controlling the double helix. ***Nature*** 421 (2003) 448-453.
[56] Miller CA, Sweatt JD, Covalent modification of DNA regulates memory formation. ***Neuron*** 53 (2007) 857-869.
[57] Miller CA, Gavin CF, White JA, Parrish RR, Honasoge A, Yancey CR, Rivera IM, Rubio MD, Rumbaugh G, Sweatt JD, Cortical DNA methylation maintains remote memory. ***Nat Neurosci*** 13 (2010) 664-666.
[58] Yu NK, Baek SH, Kaang BK, DNA methylation-mediated control of learning and memory. ***Mol Brain*** 4 (2011) 1-9.
[59] Zovkic IB, Guzman-Karlsson MC, Sweatt JD, Epigenetic regulation of memory formation and maintenance. ***Learn Mem*** 20 (2013) 61-74.
[60] Day JJ, Sweatt JD, DNA methylation and memory formation. ***Nat Neurosci*** 13 (2010) 1319-1323.
[61] Inaba H, Tsukagoshi A, Kida S, PARP-1 activity is required for the reconsolidation and extinction of contextual fear memory. ***Mol Brain*** 8 (2015) 1-15.
[62] Doerks T, Copley RR, Schultz J, Ponting CP, Bork P, Systematic identification of novel protein domain families associated with nuclear functions. ***Genome Res*** 12 (2002) 47-56.
[63] Levenson JM, O'Riordan KJ, Brown KD, Trinh MA, Molfese DL, Sweatt JD, Regulation of histone acetylation during memory formation in the hippocampus. ***J Biolo Chem*** 279 (2004) 40545-40559.
[64] Gräff J, Woldemichael BT, Berchtold D, Dewarrat G, Mansuy IM, Dynamic histone marks in the hippocampus and cortex facilitate memory consolidation. ***Nat Commun*** 3 (2012) 1-8.
[65] Vermeulen M, Mulder KW, Denissov S, Pijnappel WP, van Schaik FM, Varier RA, Baltissen MP, Stunnenberg HG, Mann M, Timmers HTM, Selective anchoring of TFIID to nucleosomes by trimethylation of histone H3 lysine 4. ***Cell*** 131 (2007) 58-69.
[66] Poplawski SG, Abel T, ***The role of histone acetylation in long-term memory storage.*** In: Sassone-Gorsi P, Christen Y, eds, Epigenetics, Brain and Behavior. Springer, 2012: 71-80.
[67] Hong L, Schroth G, Matthews H, Yau P, Bradbury E, Studies of the DNA binding properties of histone H4 amino terminus. Thermal denaturation studies reveal that acetylation markedly reduces the binding constant of the H4 "tail" to DNA. ***J Biol Chem*** 268 (1993) 305-314.
[68] Bottomley MJ, Structures of protein domains that create or recognize histone modifications. ***EMBO Rep*** 5 (2004) 464-469.
[69] Jarome TJ, Helmstetter FJ, Protein degradation and protein synthesis in long-term memory formation. ***Front Mol Neurosci*** 7 (2014) 61.
[70] Igaz LM, Vianna MR, Medina JH, Izquierdo I, Two time periods of hippocampal mRNA synthesis are required for memory consolidation of fear-motivated

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2028-01-14]

learning. ***J Neurosci*** 22 (2002) 6781-6789.

[71] Roth SY, Denu JM, Allis CD, Histone acetyltransferases. ***Ann Rev Biochem*** 70 (2001) 81-120.

[72] Bredy TW, Wu H, Crego C, Zellhoefer J, Sun YE, Barad M, Histone modifications around individual BDNF gene promoters in prefrontal cortex are associated with extinction of conditioned fear. ***Learn Mem*** 14 (2007) 268-276.

[73] Rassoulzadegan M, Grandjean V, Gounon P, Vincent C, Gillot I, Cuzin F, RNA-mediated non-mendelian inheritance of an epigenetic change in the mouse. ***Nature*** 441 (2006) 469-474.

[74] Rodgers AB, Morgan CP, Leu NA, Bale TL, Transgenerational epigenetic programming via sperm microRNA recapitulates effects of paternal stress. ***Proc Natl Acad Sci USA*** 112 (2015) 13699-13704.

[75] 75. Benito E, Kerimoglu C, Ramachandran B, Pena-Centeno T, Jain G, Stilling RM, Islam MR, Capece V, Zhou Q, Edbauer D, RNA-dependent intergenerational inheritance of enhanced synaptic plasticity after environmental enrichment. ***Cell Rep*** 23 (2018) 546-554.

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2028-01-14]

Review paper

Intergenerational transfer of cognitive phenotypes from Lamarck theory to epigenetic mechanisms

Javad Riyahi [1], Behrouz Abdoli [1*], Abbas Haghparast [2*]

1. Department of Cognitive and Behavioral Science and Technology in Sport, Faculty of Sport Sciences and Health, Shahid Beheshti University, Tehran, Iran
2. Neuroscience Research Center, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical sciences, Tehran, Iran

Received: 10 May 2021 Accepted: 27 June 2021

Abstract

The notion that non-genetic and non-cultural mechanisms can transmit the memory of exposure to diverse environmental conditions to subsequent generations has excited considerable interest and has brought the Lamarck's idea back into the limelight. It is widely accepted that the environmental experiences of parents have strong effects on the physiological, metabolic, and cellular functions of living organisms, which are transmitted through epigenetic modifications to the next generations. The epigenetic modifications prone to change in environmental conditions and transmitted to next generations include DNA methylation, histone modification, and small non-coding RNAs. Currently, one of the most exciting topics in the field of epigenetic transmission is the transfer of memory phenotypes and learning and memory capabilities. Inheriting epigenetic traits allows living organisms to transmit compatible or incompatible information with the ancestral environment to their offspring. Studies showed that exposure to environmental stimuli by parents before fertilization would lead to changes in their children's cognitive capacities. Interestingly, learning cognitive tasks in parents improved the learning and facilitated memory consolidation in offspring. The methylation DNA, histone methylation and histone acetylation are three major epigenetic processes involved in the regulation of learning and memory consolidation. These processes modify genome features or interactions between the genome and the histone nucleus, and then induce structural changes in chromatin, leading to transcriptional changes in various genes that affect memory formation. The transfer of these chromatin modifications from parents to offspring facilitates the offspring learning process and memory consolidation.

Keywords: Intergenerational transfer, Epigenetic modifications, Cognitive phenotypes, Memory, Learning

Please cite this article as follows:

Riyahi J, Abdoli B, Haghparast A, Intergenerational transfer of cognitive phenotypes from Lamarck theory to epigenetic mechanisms. ***Iran J Physiol Pharmacol*** 5 (2021) 9-24.

*Corresponding authors:
behrouz.abdoli@gmail.com (ORCID ID: 0000-0001-6646-9854)
haghparast@yahoo.com (ORCID ID: 0000-0003-1084-180X)

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2028-02-14]