

## اثر پذیری های ژنوم

منصور امیدی<sup>۱\*</sup>، نسیم زرین پنجه<sup>۲</sup>

۱- به ترتیب استاد و دانشجوی کارشناسی ارشد گروه زراعت و اصلاح نباتات،

پردیس کشاورزی و منابع طبیعی، دانشگاه تهران

\* نویسنده مسئول مکاتبات، پست الکترونیکی: momidi@ut.ac.ir

(تاریخ دریافت: ۸۹/۶/۲۴ - تاریخ پذیرش: ۸۹/۹/۱۶)

### چکیده

اثر محیط بر ژنوم را می توان از دو بعد "تأثیر محیط بر بیان ژن و تأثیر محیط بر ساختار ژن" مورد بررسی قرار داد. تأثیر محیط می تواند به صورت تغییر در ساختار ژنوم باشد که جهش نامیده می شود. این تغییر می تواند از یک نوکلئوتید تا بخش بزرگی از ژنوم را شامل شود. همچنین این تغییر می تواند در سلول های ریشی یا زایشی رخ دهد که دو نتیجه متفاوت را ممکن است در پی داشته باشد. عوامل فیزیکی و شیمیایی بسیار متنوعی در بروز این گونه جهش ها دخالت دارند که می توانند در بروز بیماری هایی همچون سرطان نقش داشته باشند. از طرفی تأثیر محیط بر تغییر بیان ژن در پاسخ به محرک های محیطی به دو صورت "عکس العمل محدود" و "عکس العمل پایدار" قابل تقسیم است. در مقابل وضعیت هایی وجود دارند که تغییرات ایجاد شده در بیان ژن توسط علائم محیطی برای مدت طولانی در غیاب عامل القایی در حافظه سلولی پایدار می مانند. این دسته از پاسخ ها تحت عنوان "تنظیم اپی ژنتیکی ژن" تقسیم بندی می شوند که می توانند در بروز صفات مختلف و پی آمدهای فردی و اجتماعی آن و نیز ویژگی های رفتاری موثر باشد. با توجه به ابعاد اپی ژنتیکی نقش محیط بسیار پر رنگ تر از گذشته جلوه می کند. در بعد گیاه، حیوان و ریزسازواره امکان ایجاد تغییرات ژنتیکی و محیطی فراهم است. در بعد انسان، فعلا فقط می توان به تغییرات محیط توجه نمود و ایجاد تغییرات ژنتیکی به چند بیماری محدود می شود. در بعد تأثیر محیط و اثرات اپی ژنتیکی شناخت بیشتر این اثرات ظرفیت های بسیار بالاتری را برای تأثیر گذاری بر فرد و اجتماع در اختیار قرار می دهد. بسیاری از بیماری های جسمی و روانی و نیز ویژگی های رفتاری در انسان منشا اپی ژنتیکی دارد. از جمله انوای سرطان، پارکینسون، آلزایمر، دیابت، آسم، اسکیزوفرنیا، افسردگی، اخلاق، فرهنگ، رفتارهای ضد اجتماعی و اعتیادها. اختلال در رابطه مادر و نوزاد مانند محرومیت از مادر و روابط عاطفی آن، رفتارها و شرایط بعد از زایمان و دوران بارداری یکسری تغییرات اپی ژنتیکی در نوزاد ایجاد می کند که این تغییرات تا پایان عمر ادامه می یابد و باعث بروز اختلالات روانی، رفتاری و اخلاقی، فرهنگی و تفکری می شود. وراثت رفتارهای بعد از زایمان مادر نسبت به نوزاد نیز منشا اپی ژنتیکی دارد. لذا با توجه به تأثیرات گسترده و عمیق اپی ژنتیکی می توان انتظار داشت با تغییر الگوهای رفتاری، اخلاقی، فرهنگی، اجتماعی، تغذیه ای، تفکری، سیاسی، اقتصادی، درمانی، ورزشی، هنجاری، ناهنجاری، دستاوردهای بهتری در اجتماع انسانی داشت.

### واژه های کلیدی

اپی ژنتیک،  
اخلاق،  
تفکر،  
رفتارها،  
ژنوم،  
محیط

## مقدمه

به کل محتوای ژنتیکی یک موجود که شامل مجموعه ژن های هسته، کلروپلاست و میتوکندری می باشد ژنوم آن موجود گفته می شود. محیط شامل تمام عوامل درونی و بیرونی وراثی ژنوم است که با تاثیر بر روی ساختار یا بیان ژن باعث می شود موجود نسبت به عامل محرک محیطی، پاسخ موقت و یا دائم دهد. بنابراین اثر محیط بر ژنوم در دو بعد اثر بر ساختار ژنوم و اثر بر بیان ژنوم قابل مطالعه و بررسی است.

اثر محیط بر ژنوم در بروز فنوتیپ

ویژگی های موجود زنده تمامی صفات کمی و کیفی را شامل می شود که در مجموع فنوتیپ را تشکیل می دهند که در ایجاد آنها ژنوتیپ، محیط، اثر متقابل ژنوتیپ و محیط و اپی ژنتیک نقش دارند. به عنوان مثال بسیاری از بیماری های جسمی و روانی در انسان از جمله مواردی هستند که هر چهار عامل فوق الذکر در ایجادشان نقش دارند.

اثر محیط بر ژنوم در بروز فنوتیپ صفات کیفی و کمی تفاوت دارد. در صفات کیفی یک یا تعداد اندکی ژن نقش دارند (مونوژنیک<sup>۱</sup> و اولیگوژنیک<sup>۲</sup>)، اثر ژن های منفرد بزرگ و محیط اثر اندکی بر آنها دارد. بیماری هایی چون تالاسمی، کمبود خونی داسی شکل، هموفیلی، فیبروزیس سیستیک و هانتینگتون از این قبیل هستند. ولی در مورد صفات کمی از آنجا که توسط تعداد زیادی ژن کنترل می شوند (پلی ژنیک<sup>۳</sup>) و اثر ژن های منفرد ناچیز و اثر محیط بر روی آنها زیاد است. قد و وزن انسان، شاخص های عملکرد محصولات زراعی و فراورده های دامی و بیماری هایی چون دیابت، چاقی، آسم و سرطان در این دسته قرار دارند. در بروز فنوتیپ یک صفت ژنوتیپ، محیط، اثر متقابل این دو و همچنین اپی ژنتیک نقش دارد. امروزه با کمک پیشرفت های علم ژنتیک مولکولی و استفاده از روش هایی چون ژنومیکس<sup>۴</sup>، پروتئومیکس<sup>۵</sup>، ترانسکریپتومیکس<sup>۶</sup>، فلوکسومیکس<sup>۷</sup> و

متابولومیکس<sup>۸</sup>، به راحتی می توان به رابطه بین ژنوتیپ و محیط و اثر محیط بر ژنوم پرداخت. اثر متقابل ژنوتیپ و محیط در بروز فنوتیپ به صورت چهار مدل قابل بررسی است که به عنوان مثال در مورد بیماری سرطان ریه نمایش داده می شود.

در مورد بسیاری از بیماری ها اثر متقابل و اپی ژنتیکی ژنوم و محیطی به اثبات رسیده است. به عنوان مثال در بیماری های قلبی و عروقی اثر متقابل و اپی ژنتیکی ژنوم و محیط چون کشیدن سیگار، نوشیدن مشروبات الکلی، فعالیت های فیزیکی و رژیم غذایی مشخص شده است (۱۲). بیماری ها و اختلالات روانی و ویژگی های رفتاری نیز از جمله صفات کمی و پیچیده ای هستند که در بروز آنها اثر متقابل و اپی ژنتیکی محیط و ژنوم مشخص شده است (۱۴).

اثر محیط بر ساختار ژنوم

هرگونه تغییر در رمز ژنتیکی ساختار DNA را جهش گویند و در موجودات پرسلولی، دو دسته جهش رخ می دهد. جهش های سوماتیکی<sup>۹</sup> که در بافت های سوماتیکی اتفاق می افتد و به گامت ها نمی رسد، این نوع جهش منشا برخی از سرطان ها می باشد. جهش در بافت های مولد سلول های جنسی<sup>۱۰</sup> که این نوع جهش می تواند به فرزندان نیز منتقل شود.

در یک تقسیم بندی دیگر جهش را به دو دسته یکی ناشی از جهش در یک ژن و دیگری حاصل از جهش در تعداد و ساختار کروموزوم قرار می دهند.

روش های زیادی برای گروه بندی جهش های ژنی وجود دارد، که بر اساس ماهیت مولکولی آنها و اثرات فنوتیپی حاصل به دو دسته جهش های حاصل از جابجایی<sup>۱۱</sup> یک باز در طول یک رشته DNA و جهش های حاصل از اضافه یا حذف<sup>۱۲</sup> یک یا چند نوکلئوتید در رشته DNA که منجر به تغییر قرائت آزاد<sup>۱۳</sup> ژن می شود، تقسیم بندی کرد.

<sup>8</sup> Metabolomics

<sup>9</sup> Somatic mutation

<sup>10</sup> Germinal mutation

<sup>11</sup> Substitution

<sup>12</sup> Insertion or deletion

<sup>13</sup> Open reading frameshift

<sup>1</sup> Monogenic

<sup>2</sup> Oligogenic

<sup>3</sup> Polygenic

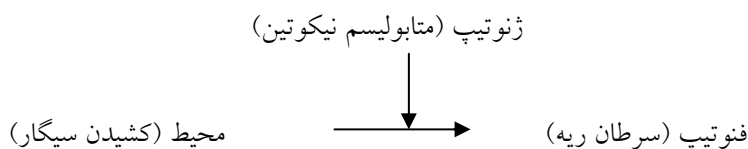
<sup>4</sup> Genomics

<sup>5</sup> Proteomics

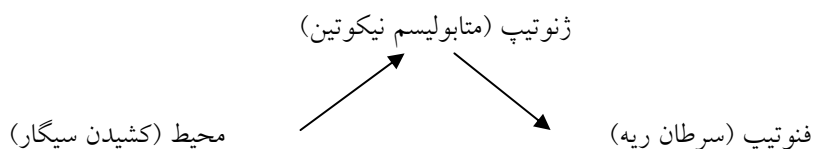
<sup>6</sup> Transcriptomics

<sup>7</sup> Fluxomics

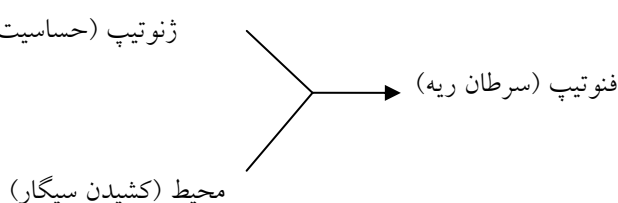
مدل ۱- ژنوتیپ عامل محیطی را تشدید می کند.



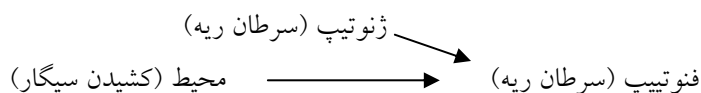
مدل ۲- محیط ژنوتیپ را تشدید می کند.



مدل ۳- هم ژنوتیپ و هم محیط مورد نیازند.



مدل ۴- اثر ترکیبی ژنوتیپ و محیط بیشتر از اثر جداگانه هر کدام است.



باشد. تغییر در تعداد کروموزوم نیز به دو دسته یوپلوئیدی<sup>۲۰</sup>: پدیده ای که در آن تعداد دسته های کروموزومی یا یک ژنوم در موجود تغییر می کند، مانند پلی پلوئیدی و آنیوپلوئیدی<sup>۲۱</sup>: پدیده ای که در آن تعداد کروموزوم های فرد تغییر می کند، مانند سندروم داون<sup>۲۲</sup>، سندروم پاتائو<sup>۲۳</sup>، سندروم ادوارز<sup>۲۴</sup>، سندروم ترنر<sup>۲۵</sup> و سندروم کلاین فلتز<sup>۲۶</sup> در انسان تقسیم بندی می شود.

زمانیکه تغییر ایجاد شده قسمت بزرگی از یک کروموزوم را در برگیرد جهش کروموزومی نامیده می شود و شامل تغییر در ساختمان و تعداد کروموزوم می باشد. تغییر در ساختمان کروموزوم به صورت دو برابر شدن قسمتی از کروموزوم<sup>۱۴</sup>، نقص کروموزومی<sup>۱۵</sup>، واورنگی یا معکوس شدن قطعه ای از کروموزوم<sup>۱۶</sup> که خود شامل واورنگی با سانترومر<sup>۱۷</sup> و بدون سانترومر<sup>۱۸</sup> است و همینطور جابجایی یا مبادله قطعات دو کروموزوم غیر همتا<sup>۱۹</sup> می -

<sup>20</sup> Euploidy

<sup>21</sup> Aneuploidy

<sup>22</sup> Down syndrome

<sup>23</sup> Patau syndrome

<sup>24</sup> Edwards syndrome

<sup>25</sup> Turner syndrome

<sup>26</sup> Klinefelter syndrome

<sup>14</sup> Duplication

<sup>15</sup> Deletion

<sup>16</sup> Inversion

<sup>17</sup> Pericentric inversion

<sup>18</sup> Paracentric inversion

<sup>19</sup> Translocation

امکان را فراهم آورده است که بتوان تغییرات ایجاد شده در کل ژنوم در پاسخ به علائم محیطی را به صورت یک روند در سطوح mRNA بررسی کرد. بسیاری از تغییرات ایجاد شده در بیان ژن سریع و موقتی بوده و در غیاب علامت محیطی مربوطه به سرعت از بین می‌روند مانند پاسخ تدافعی حیوانات در برابر خطر و بسته شدن روزنه‌ها در پاسخ به تنش‌های حرارتی و خشکی. در مقابل وضعیت‌هایی نیز وجود دارند که علائم محیطی تغییراتی را در بیان ژن ایجاد می‌کنند که برای مدت زمان طولانی در غیاب علامت محیطی دوام می‌آورند. این قبیل موارد می‌توانند به عنوان مثال‌هایی از تنظیم اپی ژنتیکی ژن در نظر گرفته شوند که در ادامه به طور جامع‌تر بدان پرداخته می‌شود (۱ و ۷).

#### اثر محیط بر بیان اپی ژنتیکی ژنوم

مکانیزم تغییر بیان ژن توسط سیگنال‌های محیطی بیرونی و درونی بدون تغییر در ساختمان ژن که برای مدت زمان طولانی در غیاب علامت محیطی مربوطه همچنان ادامه می‌یابد اپی ژنتیک نامیده می‌شود. بنابراین تقریباً تمام سلول‌های بدن یک موجود زنده پرسلولی ژنوتیپ یکسان و فنوتیپ متفاوت دارد و بیشتر این تفاوت ناشی از اپی ژنتیک می‌باشد. تغییرات اپی ژنتیکی ایجاد شده پس از حذف عامل محیطی از بین نمی‌روند بلکه تا پایان زندگی موجود زنده از طریق تقسیمات میتوزی ادامه می‌یابند و این چیزی است که حافظه سلولی نامیده می‌شود. یعنی موجود زنده خاطره تغییر ایجاد شده را تا پایان زندگی به یاد می‌آورد. از طرفی در برخی موارد تغییرات اپی ژنتیکی ایجاد شده از طریق تقسیمات میوزی به نسل بعد نیز منتقل می‌شود (۹).

کلمه اپی ژنتیک اولین بار برای توصیف فرایند تمایز سلولی طی نمو به کار برده شد. طی نمو جنین مگس سرکه<sup>۲۸</sup> علائم درونی که خود کوتاه مدت هستند یک الگوی بیان برای ژن‌های تعادل بدنی<sup>۲۹</sup> ایجاد می‌کنند که به صورت اپی ژنتیکی ادامه می‌یابد و باعث تعیین هویت بخش‌های مختلف بدن مگس سرکه می‌گردد (۷).

در بین انواع جهش‌ها فقط آنهایی که به نسل بعد منتقل می‌شوند در ایجاد تنوع و تکامل نقش دارند که در این بین وارونگی با سانترومر و پلی‌پلوئیدی اهمیت بسزایی دارند. حدود یک سوم نهان‌دانگان پلی‌پلوئید هستند. بسیاری از محصولات مهم زراعی و نیز میوه‌ها و گیاهان زینتی موجود از قبیل گندم نان (هگزاپلوئید) یولاف، پنبه، سیب زمینی (تتراپلوئید) توت فرنگی (اکتاپلوئید) پلی‌پلوئیدند (۳ و ۲).

عوامل محیطی در افزایش نرخ جهش تاثیر دارند و شامل عوامل فیزیکی چون اشعه فرابنفش، ایکس، آلفا، گاما و عوامل شیمیایی مانند آنالوگ‌های بازی چون ۵- برومو اوراسیل، ۲- امینو پورین، مواد آلیکلات کننده چون اتیل متان سولفونات، اتیل اتان سولفونات و رنگ‌های آکریدین چون ۲ و ۸- دی امینو آکریدین می‌باشند (۳).

#### اثر محیط بر بیان ژنوم

برای اکثر موجودات زنده توانایی درک و پاسخ مناسب نسبت به علائم محیطی برای بقا امری حیاتی است. علائم محیطی به اشکال مختلفی وجود دارند که به دو دسته بیرونی و درونی و همینطور منظم و نامنظم قابل تقسیم‌بندی می‌باشند. علائمی که توسط تغییرات فصلی ایجاد می‌گردند به دلیل منظم و قابل پیش‌بینی بودن اغلب نقش عمده‌ای را در تعیین رفتار و استراتژی زندگی موجودات زنده ایفا می‌کنند. زمستان خوابی و مهاجرت در حیوانات و تنظیم زمان گلدهی در بسیاری از گونه‌های گیاهی مثال‌هایی از پاسخ به علائم محیطی منظم هستند. علائم محیطی از قبیل تنش‌های شدید حرارتی و برودتی، سیل و حمله بیماری‌ها که اغلب سریع و غیر مترقبه اتفاق می‌افتند، نامنظم و نابهنجارند و موجودات زنده در برخورد با این گونه علائم جهت تضمین بقا خود بایستی مسیرهای پاسخی با همان سرعت داشته باشند. در فرایند تکامل موجوداتی انتخاب می‌شوند که قادر به درک و پاسخ مناسب به دامنه وسیعی از تغییرات محیطی منظم و نامنظم را داشته‌اند.

مثال‌های زیادی از تغییرات در بیان ژن وجود دارند که در پاسخ به تغییرات محیطی اتفاق می‌افتند. ورود تکنولوژی ریزآرایه<sup>۲۷</sup> این

<sup>27</sup> Microarray technology

<sup>28</sup> Drosophila

<sup>29</sup> Homeotic genes

در حالیکه سلول‌های بنیادی جنینی می‌توانند به انواع سلول‌های بدنی تمایز یابند، سلول‌های بنیادی بافت‌های رویشی ظرفیت تمایز محدود دارند. ایجاد نقش‌های اپی ژنتیکی ژنوم در سلول‌های بنیادی و تمایز یافته نشان داده است که چگونه اپی ژنتیک در نحوه بیان ژن‌ها در این سلول‌ها مؤثر است (۵).

ژنوم یوکاریوت‌ها به صورت کروماتین در هسته سلول قرار دارد. این سازمان‌دهی هم جهت فشردگی DNA و هم برای بیان مناسب ژن‌ها حیاتی است. طی مراحل اولیه نمو جنین، بسته‌بندی ژنومی علائم متنوعی را دریافت می‌کند که منجر به الگوهای بیان ژن‌های خاص نوع سلول می‌گردد. این فرایند منجر به تمایز سلول‌ها می‌گردد. تغییرات بیانی خاص به وجود آمده در ژن‌ها طی فرایند تمایز بایستی در سراسر زندگی موجود زنده استمرار یابد. تغییرات اپی ژنتیکی مسئول مکانیزم تنظیمی وابسته به کروماتین هستند و نقش کلیدی در حفظ و استمرار تغییرات ایجاد شده در بیان ژن را بر عهده دارد (۱۶).

پاسخ به ورنالیزاسیون در بسیاری از گونه‌های گیاهی از جمله مثال‌های تنظیم اپی ژنتیکی بیان ژن می‌باشد که علامت محیطی القایی بر خلاف فرایند نمو در مگس سرکه در اصل بیرونی است نه درونی. ورنالیزاسیون به معنای تحریک گل‌دهی از طریق القا بیان ژن‌های مسیر ورنالیزاسیون توسط عامل محیطی سرما می‌باشد که تا پایان عمر گیاه از طریق تقسیمات میتوزی استمرار می‌یابد (۷).

بسیاری از بیماری‌های جسمی و روانی و نیز ویژگی‌های رفتاری در انسان منشا اپی ژنتیکی دارد. از جمله انواع سرطان، پارکینسون، آلزایمر، دیابت، آسم، اسکیزوفرنیا، افسردگی، اخلاق، فرهنگ، رفتارهای ضد اجتماعی و اعتیاد به الکل، سیگار و مواد مخدر.

تغییرات اپی ژنتیکی تقریباً در هر مرحله از پیشرفت سرطان قابل مشاهده است. متیلاسیون بسیار کم DNA (هیپومتیلاسیون) در آغاز عدم ثبات کروموزوم نقش دارد. یک سلول بدخیم می‌تواند ۲۰ تا ۶۰ درصد از یک سلول معمولی میزان کمتری متیلاسیون ژنومی داشته باشد. محققان در حال ارزیابی علائم اپی ژنتیکی به عنوان وسیله‌ای جهت تشخیص زود هنگام سرطان و پیش‌بینی روش‌های معالجه هستند (۱۰ و ۱۱ و ۱۵ و ۱۷).

اختلال در رابطه مادر و نوزاد مانند محرومیت از مادر و روابط عاطفی آن یکسری تغییرات اپی ژنتیکی در نوزاد ایجاد می‌کند که این تغییرات تا پایان عمر ادامه می‌یابد و باعث بروز اختلالات روانی، رفتاری و اخلاقی می‌شود. وراثت رفتارهای بعد از زایمان مادر نسبت به نوزاد نیز منشا اپی ژنتیکی دارد. بنابراین عوامل محیطی چون مراقبت‌ها و محبت‌های والدین در دوران نوزادی یعنی در مراحل اولیه زندگی شرایط اقتصادی، اجتماعی، اخلاقی، فرهنگی، می‌توانند در الگوهای اپی ژنتیکی تأثیرگذار باشند و در نهایت در سلامت روانی او نقش داشته باشند (۴ و ۸ و ۱۳).

نتایج بدست آمده از تحقیقات نشان داده است که فرایند پیری خاص مکانیزم‌های اپی ژنتیکی است. دوقلوهای یکسان در مراحل اولیه زندگی به علت شباهت زیاد قابل تشخیص از هم نیستند. اما با گذشت زمان تفاوت‌های اساسی در علائم اپی ژنتیکی از خود نشان می‌دهند. آزمایشات نشان داده‌اند که با گذشت عمر سلول متیلاسیون DNA کاهش می‌یابد (۶).

#### مکانیزم مولکولی اپی ژنتیک

ساختار مواد وراثتی در هسته سلول (کروماتین) متشکل از DNA و پروتئین می‌باشد. پروتئین‌هایی که با DNA ترکیب می‌شوند، بیشتر از نوع پروتئین‌هایی بازی به ویژه هیستون‌ها و پروتئین‌های اسیدی و همچنین فسفوپروتئین‌ها هستند. حداقل ۵ نوع مختلف از پروتئین‌های هیستونی به نام‌های H1, H2A, H2B, H3 و H4 از راه جداسازی کروماتوگرافی شناسایی شدند. هیستون H3 و H4 بسیار محافظت شده، و در بسیاری از موجودات زنده دارای هویت مشخص‌اند. H2A و H2B تا اندازه‌ای متغیرند درحالی که هیستون H1 بسیار متغیر است. هیستون H1 به نسبت ناهمگن و پیوند آن به کروماتین (درمقایسه با سایر هیستون‌ها) ضعیف‌تر است، به همین دلیل راحت‌تر جدا می‌شود. همچنین تحت تأثیر تغییرات پس از ترجمه قرار می‌گیرد، که برای ایفای نقش آن در فشردگی کروموزوم‌ها ضروری است. از نظر شیمیایی در هر واحد وزنی کروماتین، مقادیر مساوی DNA و پروتئین‌های هیستونی شرکت دارند. پیوستگی بین هیستون‌ها و DNA، در شکل فضایی و نقش آنها در تنظیم عمل ژن‌ها، فرایند همانندسازی و بسته‌بندی کروماتین (در ساختمان کروموزوم) بسیار مؤثر است. هیستون‌ها از

در مرحله بعدی از مکانیزم اپی ژنتیکی خاموشی ژن (شکل ۲) پروتئین های  $HP1^{30}$  به نواحی متیله شده هیستون می چسبند و پروتئین های  $LSD1^{31}$  که خود باعث تغییرات هیستونی می گردند به هیستون می چسبند.

در مرحله بعدی (شکل ۳)  $HP1$  و  $LSD1$  DNA متیلازهایی چون  $DNMT3a/DNMT3b$  را جهت متیله کردن سیتوزین دی نوکلئوتیدهای نواحی راه انداز بالادست ژن را به کار می گیرند که منجر به کاهش اتصال فاکتورهای رونویسی به نواحی راه انداز شده و در نتیجه باعث کاهش بیان ژن می گردند.

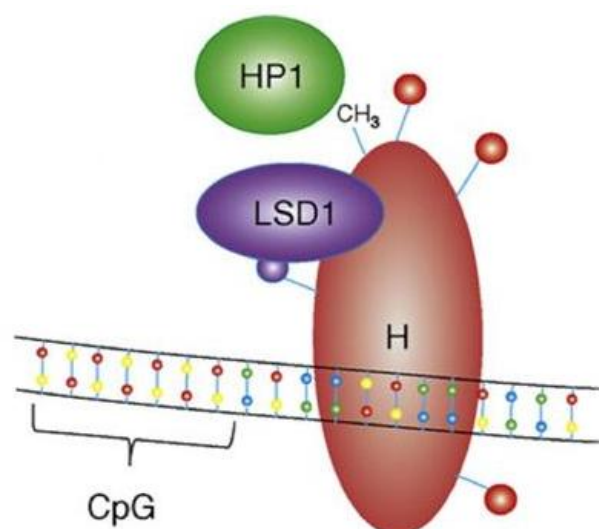
در مرحله آخر (شکل ۴)  $MBP^{32}$  ها به نواحی DNA متیله شده می چسبند و تشکیل مجموعه هایی با هیستون داستیلازها  $HDAC^{33}$  می دهند که باعث داستیله شدن هیستون و خاموشی ژن می گردد.

<sup>30</sup> Heterochromatin protein1

<sup>31</sup> Lysine specific demethylase1

<sup>32</sup> Methyl-CpG-binding protein

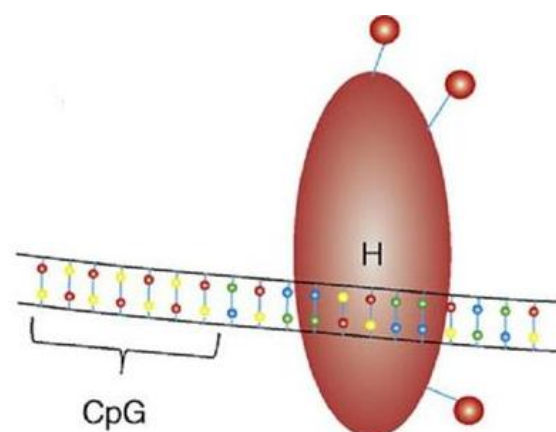
<sup>33</sup> Histone deacetylase



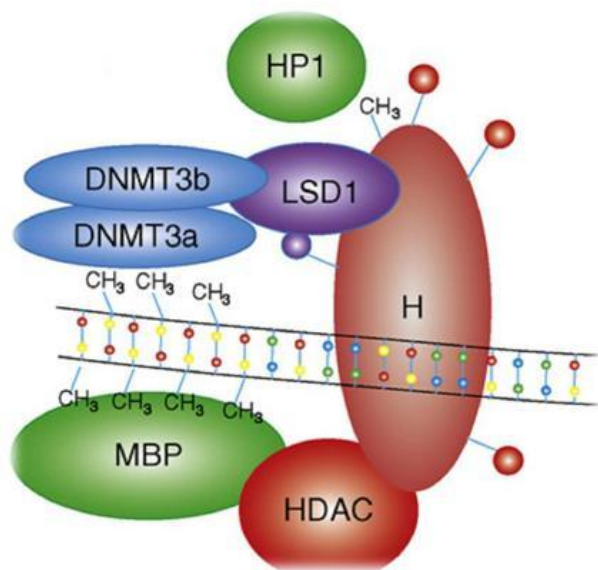
شکل ۲- ایجاد تغییرات هیستونی

نظر شیمیایی دچار تغییراتی از قبیل استیل گذاری و فسفر گذاری می شوند. این تغییرات ممکن است موجب تنوع و توسعه تاخوردگی در ساختمان کروماتین بشوند. همچنین فعل و انفعالات میان پروتئین های هیستونی و غیر هیستونی نیز احتمالاً بر ساختمان کروماتین تاثیر می گذارند، این تغییرات و تصرفات طی فرایندهای همانندسازی و نسخه برداری صورت می گیرد. فسفریلاسیون و برخی تغییرات دیگر نیز برای ورود و ادامه فرایندی چون میتوز ضروری و حائز اهمیت هستند (۲).

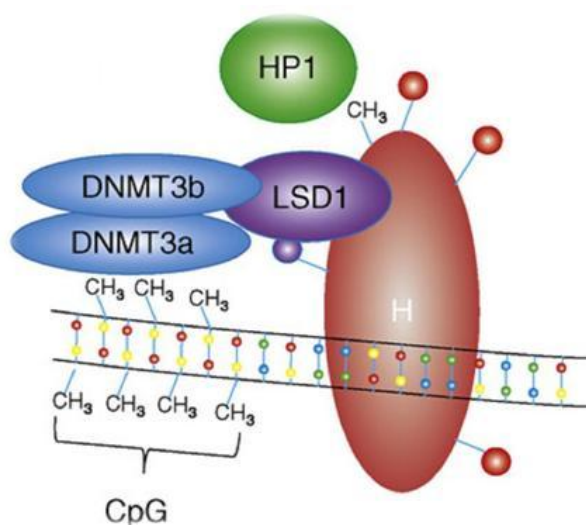
مکانیزم مولکولی اپی ژنتیک به دو صورت متیلاسیون DNA و تغییرات هیستونی شامل متیلاسیون، استیلاسیون و فسفریلاسیون انجام می پذیرد و شایان ذکر است که تغییرات هیستونی و متیلاسیون DNA هر دو در تعامل با یکدیگر در خاموشی و بیان ژن نقش ایفا می کنند. مدل ساده شده مکانیزم مولکولی اپی ژنتیکی دخیل در خاموشی ژن در شکل های ۱ تا ۴ نشان داده شده است. شکل ۱ کروماتین در وضعیت فعال را نشان می دهد که هیستون توسط هیستون استیلازها، استیله شده است. و دی نوکلئوتیدهای CG در نواحی راه انداز بالادست ژن دست نخورده و بدون تغییر هستند.



شکل ۱- کروماتین در وضعیت قبل از خاموشی اپی ژنتیکی ژن



شکل ۴- تعامل متیله شدن DNA و تغییرات هیستونی در ایجاد خاموشی اپی ژنتیکی ژن



شکل ۳- متیله شدن DNA

محیط بتواند بر آن اثر بگذارد. بنابراین اساس ژنوم و ژنتیک به قوت خود باقی است و آنرا به عنوان یک لوح محفوظ یا ژنتیک همیشه در پیش رو داریم با توجه به ابعاد و گستردگی اپی ژنتیک نقش محیط بسیار پر رنگ تر از گذشته جلوه می کند. حال با توجه به این که تغییرات محیطی به خوبی قابل دسترسی و وصول هستند در بعد گیاه، جانور و ریز سازواره و در بعد انسان می توان به آن پرداخت.

در بعد گیاه، حیوان و ریز سازواره با توجه به دسترسی گسترده و قابل اجرا به تغییر ژنوم از طریق بیوتکنولوژی ظرفیت بسیار بالاتری پیش روی بشر باز است. چون با بررسی اثرات مختلف ابعاد محیط و اثرات اپی ژنتیک، موجودات تراریخته توانمندی بسیار بالاتری را می توانند در اختیار بشر قرار دهند. ولی تاکید بر بررسی دقیق تر محیط و دستیابی به اثرات اپی ژنتیک هر تراریختگی اثر بخشی و پایداری کار را بیشتر می کند.

در بعد انسان، چشم انداز فعلی در ایجاد تغییرات ژنتیکی از طریق روش های جدید فقط در ابعاد محدودی از جمله بیماری ها قابل بحث است. ولی نقش ژنتیک در صفات مختلف فردی و اجتماعی انسان نیز مشخص شده است. در بعد تاثیر محیط و اثرات اپی ژنتیکی شناخت بیشتر این اثرات ظرفیت های بسیار بالاتری را برای تاثیر گذاری بر فرد و اجتماع در اختیار قرار می دهد. بدین

وراثت تغییرات اپی ژنتیکی ایجاد شده نیز به دو صورت می باشد. وراثت میتوزی که باعث حفظ و استمرار تغییرات اپی ژنتیکی ایجاد شده تا پایان زندگی موجود زنده می شود که حافظه سلولی نامیده می شود. در وراثت میتوزی نقش DNA متیل ترانسفرازها و هیستون داستیلازها بسیار پررنگ است.

وراثت میوزی که در این حالت تغییرات اپی ژنتیکی ایجاد شده به نسل بعد منتقل می شود. در وراثت میوزی <sup>۳۴</sup>miRNA نقش ایفا می کنند و می توانند وضعیت اپی ژنتیکی را به نسل بعد منتقل کنند. miRNA عوامل ثانویه دخیل در ترجمه هستند که معمولاً باعث خاموشی و یا کاهش بیان ژن می شوند. اینها خطی، کوتاه و معمولاً به طول ۲۲ نوکلئوتید می باشند و حدود ۱۰۰۰ نوع از آنها در انسان شناخته شده است. در حین تقسیم میوز miRNA ها به سلول تخم منتقل شده و وضعیت اپی ژنتیکی را از نسل قبل به نسل بعد منتقل می کند (۱ و ۹).

نتیجه گیری

هر موجود زنده حاصل جبر ژنتیک و جبر محیط است. نقش ژنوم به عنوان ظرفیت معین که از نسل قبل به صورت حفظ شده و مشخص انتقال می یابد سرجای باقی است. در هر صورت باید به این نکته توجه داشت که باید ظرفیت ژنتیکی وجود داشته باشد تا

<sup>34</sup> Micro RNA

16. Vasanthi D , Mishra RK(2008)Epigenetic regulation of genes during development: A conserved theme from flies to mammals. *Journal of genetics and genomes*, 35:413-429.
17. Zawia N H, Lahiri D K, Cardozo-Pelaez F(2009) Epigenetics, oxidative stress, and Alzheimer disease. *Free Radical Biology & Medicine*. ppt:1241-1247.

صورت که می توان انتظار داشت با تغییر الگوهای رفتاری، اخلاقی، فرهنگی، اجتماعی، تغذیه ای، تفکری، سیاسی، اقتصادی، درمانی، ورزشی، هنجاری، ناهنجاری، دستاوردهای بهتری در اجتماع انسانی داشت (۱).

## منابع

۱. امید م (۱۳۸۹) اثر محیط بر ژنوم ها، یازدهمین کنگره ژنتیک ایران، بخش مقالات عمومی.
۲. امید م و ایزدی دربند ع (۱۳۸۸) ژنتیک، انتشارات دانشگاه تهران.
۳. یزدی صمدی ب و سید طباطبائی ب (۱۳۸۳) اصول ژنتیک، انتشارات دانشگاه تهران.
4. Champagne F A ,Curley J P(2009) Epigenetic mechanisms mediating the long-term effects of maternal care on development. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 33 :593–600.
5. Collas P(2009) Epigenetic states in stem cells. *Biochimica et Biophysica Acta* 1790:900–905.
6. Calvanese V, Ester Lara E, Arnold Kahn A, Fraga M F(2009)The role of epigenetics. *Ageing Research Reviews* 8 :268–276.
7. Doyle M R and Amasino R M(2009) Epigenetic modulation by environmental factors. *Epigenetics* 3:397-410.
8. Frances A ,Champagne F A(2008) Epigenetic mechanisms and the transgenerational effects of maternal care. *Frontiers in Neuroendocrinology* 29 : 386–397.
9. Handel A E, Ebers G C, ramagopalan S V(2009)Epigenetics: molecular mechanisms and implications for disease. *Cell* 16(1):7-16.
10. Hewagama A Richardson B(2009) The genetics and epigenetics of autoimmune diseases. *Journal of Autoimmunity*. 33:3-11.
11. Jones PA, Baylin SB (2007). The epigenomics of cancer. *Cell* 128:683-92.
12. Jose M. Ordovas , E. Shyong Tai(2009) Gene–Environment Interactions: Where are we and where should we be Going? pp:2-19. ISBN: 978-0-12-374125-7.
13. McGowan P O, Moshe Szyf M(2010)The epigenetics of social adversity in early life: Implications for mental health outcomes. *Neurobiology of Disease* .1-7.
14. Neiderhiser J M(2001).Understanding the roles of genome and envirome: methods in genetic epidemiology. *British journal of psychiatry*, 178(40):12-17.
15. Schumacher A Petronis A(2006) Epigenetics of Complex Diseases: From General Theory to Laboratory Experiments. *CTMI* 310:81–115.