

# اَشباحی روی ژن‌های ما

ترجمه: مهرگان روزبه

## اشاره

این نوشته دربارهٔ پژوهش‌هایی است که نقش عوامل محیطی فراژنی، مانند تغذیه را بر فعالیت ژن‌ها مورد بررسی قرار داده‌اند.

کلیدواژه‌ها: فراژنتیک، اپی‌ژنتیک، انتخاب طبیعی، نقش‌پذیری والدینی، متیلاسیون DNA، آسیمیلایون ژنتیک.

در حالی که گروه‌های دیگر ژن‌ها «خاموش» یا غیرفعال می‌مانند. همچنین، امروزه می‌دانیم که بسیاری از توالی‌های بی‌کد DNA (بی‌کد برای پروتئین‌سازی) در واقع ژن‌هایی هستند که فقط کدهای سنتز مولکول‌های RNA بی‌کد<sup>۱</sup> را دارند و به پروتئین ترجمه نمی‌شوند. بعضی از این مولکول‌های RNA بی‌کد که RNA های مداخله‌گر کوتاه<sup>۲</sup> نامیده می‌شوند، می‌توانند از ترجمه جلوگیری کنند، یا مولکول‌های RNA خاصی را تجزیه و نابود کنند (Geddes, 2007; Taubes, 2009).

افزوده شدن گروه متیل ( $CH_3$ ) به نوکلئوتیدهای DNA با کمک آنزیم‌های DNA متیل ترانسفراز<sup>۳</sup> به‌ویژه در مناطق پرموتر یا نزدیکی آنکه محل‌های شروع رونویسی هستند، رونویسی ژن را متوقف و افزوده شدن گروه استیل ( $COCH_3$ ) به پروتئین‌های هیستونی موجود در کروموزوم‌ها سبب تشدید رونویسی می‌شود. این گروه‌های متیل و استیل نشانه‌های فراژنتیک (اپی‌ژنتیک<sup>۴</sup>) نام دارند. باید توجه داشت که این نشانه‌ها توالی DNA را دچار جهش نمی‌کنند. در طول زندگی هر فرد الگوی نشانه‌گذاری فراژنتیک روی کروموزوم‌ها (فراژنوم<sup>۵</sup>) از زمانی به زمان دیگر و از نوع سلولی به نوعی دیگر متفاوت است. افزودن گروه متیل به یک ژن ممکن است مفید (مانند خاموشی پیش ژن سرطان‌زا<sup>۶</sup>) یا زیان‌آور (مانند غیرفعال کردن ژن سرکوب‌کنندهٔ تومور) باشد.

## وراثت صفات اکتسابی

طی چند روز نخست جایگزینی جنین در رحم، بسیاری از نشانه‌های فراژنتیکی که روی کروموزوم‌های والدینی انسان وجود داشته‌اند، از کروموزوم‌های جنین برداشته می‌شوند و به‌جای آن معمولاً، در میانهٔ دوران جنین الگوهای جدید فراژنتیک ایجاد می‌شوند.

دود باروت بوی جنگ به کشور گل می‌آورد. کارگران راه‌آهن هلند بی‌خبر از عقوبتی که در انتظار است، برای همبستگی با متفقین که در آن زمان در حال پیشروی بودند، دست به اعتصاب زدند اما از بخت بد حملهٔ متفقین شکست خورد و نازی‌های پیروزمند به تلافی این اقدام، منطقه را محاصره کردند، همهٔ راه‌ها را بر آنان بستند، مردم را در محاصرهٔ غذایی نگه داشتند و ورود غذا را به آنجا ممنوع کردند. در پی این محاصره و ممنوعیت که حدود یک‌سال به درازا کشید، حدود ۲۰۰۰۰ شهروند هلندی به ورطهٔ گرسنگی و قحطی درافتادند و بسیاری از آنان به کام مرگ کشانده شدند.

از درون این رویداد تلخ که به «گرسنگی زمستانی»<sup>۱</sup> شهرت یافت، بدون آنکه کسی بخواهد، یافته‌های شیرینی نصیب بشریت شد. ژنتیک‌دانان مشاهده کردند که گرچه این قحطی بیش از یک‌سال دوام نیاورده اما آثار آن تا مدت‌ها بر نسل قحطی‌زدگان ادامه داشته است: شمار بسیاری از مادرانی که در زمان قحطی باردار بودند، نوزدانی به دنیا آوردند که به دیابت و بیماری‌های قلبی-عروقی دچار بودند. البته وجود تعداد زیادی نوزاد بیمار از مادران قحطی‌زده را می‌توان به آسانی توجیه کرد و علت را سوء تغذیهٔ مادران دانست اما آنچه شگفت به نظر می‌رسید، آن بود که این فرزندان بیمار که در رفاه و فراوانی غذا رشد کرده بودند، صاحب فرزندان کم‌وزن می‌شدند؛ یعنی اثرهای کمبود غذای یک نسل وراثتی شده و تا چند نسل متوالی ادامه داشته است.

می‌دانیم که سلول‌های حاصل از تقسیم سلول تخم همگی بار ژنتیک یکسان دارند اما به‌زودی تمایز آغاز می‌کنند و هر گروه از آنها بافت یا اندام خاصی را متمایز می‌کند. علت تمایز سلول‌ها آن است که در انواع مختلف سلول‌ها گروه‌های متفاوت ژنی «روشن» یا «فعال» می‌شوند و به RNA رونویسی و سرانجام به پروتئین ترجمه می‌شوند؛



اگرچه بسیاری از این الگوهای فراژنتیک وراثتی نیستند اما تعدادی اندکی از آنها ارثی می‌شوند. گاه الگوی متیلاسیون کروموزوم والدینی هنگام میوز نیز ادامه می‌یابد و به کروموزوم‌های نسل بعد و گاه تا چند نسل بعد منتقل می‌شود. چند مثال:

ایجاد خارهای دفاعی دافنی که در برابر صیادان در فرد ایجاد می‌شوند تا چند نسل ادامه می‌یابند.

تغییرهای فراژنتیک در نماتودها تا ۸۰ نسل ادامه می‌یابند (Watters, 2006).

اگر رت بارداری را در معرض قارچ‌کش وینکلوزولین<sup>۸</sup> و آفت‌کش متوکسی کلر<sup>۹</sup> قرار دهیم، زاده‌های نر آنها اسپرم‌هایی غیرعادی که نمی‌توانند به خوبی شنا کنند و عمر کوتاه دارند، تولید خواهند کرد. این صفت‌های اکتسابی تا چند

نسل در بسیاری از زاده‌های نر آنها وجود خواهد داشت (Ruvinsky, 2006).

اگر خوکچه‌های هندی باردار را در معرض داروی گلوکوکورتیکوئیدی بتامتازون (که برای شتاب بخشیدن به جنین نارس انسان مورد استفاده قرار می‌گیرد) قرار دهیم، ناهنجاری‌های فیزیولوژیک و رفتاری در زاده‌های آنها به وجود خواهد آمد. این ناهنجاری‌ها به ماده‌های نسل بعدی که در معرض این دارو قرار داشته‌اند، به ارث می‌رسد (Motluk, 2005).

نشانه‌های فراژنتیک روی DNA یا کروماتین گاه در پاسخ به عامل‌های محیطی مختلف یا الگوهای رفتاری تغییر می‌کنند و برخی از این نشانه‌ها از والدین به فرزندان منتقل و سبب وراثت صفات اکتسابی می‌شوند. مثلاً، غذایی که جانوران می‌خورند، ممکن است گاه بر فتوتیپ زاده‌های آنها اثر بگذارد. بدن موش مو زرد تمایل به چاقی و ابتلا به بیماری‌های کوتاه‌کننده عمر قرار دارد. اگر موش زرد ماده، غذای سرشار از مواد دهنده متیل، مانند فولیک اسید، ویتامین B<sub>۱۲</sub>، پیاز، سیر یا چغندر بخورد، زاده‌هایی لاغر و قهوه‌ای تولید خواهد کرد که عمر عادی دارند. تصور می‌رود که گروه‌های متیل موجود در غذای مادر به کروموزوم‌های جنین‌ها راه می‌یابند، به ژن‌های زرد متصل

می‌شوند و آنها را خاموش می‌کنند (Watters, 2006). حتی برخی رفتارهای مادری می‌توانند تغییرهای فراژنتیک را در زاده‌ها القا کنند. مثلاً اگر رت‌های ماده نوزدان خود را بلیسند و نوازش کنند، نوزادان شجاع و آرام خواهند بود. نوزدانی که مادر آنها را نلنسیده یا کم لیسیده است، عصبی و تاریکی‌دوست بار می‌آیند. هیپوکامپ بچه رت‌هایی که مادر آنها را به اندازه کافی لیسیده، بزرگ است. در این رت‌ها مقدار هورمون استرس کورتیزول کمتر ترشح می‌شود. الگوهای متیلاسیون سلول‌های هیپوکامپ در رت‌های لیسیده شده و لیسیده نشده متفاوت است. این سیگنال‌های فراژنتیک را می‌توان

**پژوهش‌ها نشان داده‌اند که ژنوم اثرهای محیطی خاص را به خاطر می‌سپارد و با خاموش کردن ژن‌ها فعالیت آنها را در سلول‌های بدن تنظیم می‌کند. تخمک و اسپرم هم از این اثرها برکنار نمی‌مانند و بدین وسیله محیط بر نسل‌های بعدی اثر می‌گذارد و آنها را دچار تغییر می‌کند**

در مغز رت‌های بالغ با تزریق داروی تریکوستاتین A<sup>۱۰</sup> معکوس کرد (Watters, 2006).

برای بسیاری از ژن‌های کدکننده پروتئین‌ها هم ال‌های مادری و هم ال‌های پدری هر ژن، معمولاً همزمان فعال یا غیرفعال می‌شوند اما گاه ال یکی از والدین فعال و ال دیگری غیرفعال است. این پدیده فراژنتیک «نقش‌پذیری والدینی» نامیده می‌شود (Jirtle &

Weidman, 2007). مثلاً ژن R در ذرت رنگ آلوورن دانه (لایه بیرونی آندوسپرم) را کنترل می‌کند. اگر والدۀ ماده RR و والد نر

در طول زندگی هر فرد الگوی نشانه‌گذاری فراژنتیک روی کروموزوم‌ها (فراژنوم<sup>۱۴</sup>) از زمانی به زمان دیگر و از نوع سلولی به نوعی دیگر متفاوت است. افزودن گروه متیل به یک ژن ممکن است مفید (مانند خاموشی پیش ژن سرطان<sup>۱۴</sup>) یا زیان آور (مانند غیرفعال کردن ژن سرکوب‌کنندهٔ تومور) باشد

IT باشد، دانهٔ هیبرید سرخ خواهد بود اما هیبرید حاصل از مادر IT و پدر RR، لکه‌دار خواهد بود. چون فقط بخشی از نسخهٔ مادری به علت پدیدهٔ فراژنتیک بیان می‌شود. افرادی که ژن غالب بیماری هانتینگتون را از پدر دریافت کرده‌اند، نشانگان را در دوران بلوغ نشان می‌دهند اما اگر از مادر دریافت کرده باشند، آن را در دوران میان‌سالی بروز می‌دهند. وزن پسران پدران که پیش از یازده سالگی سیگاری می‌شوند، سنگین‌تر از وزن پسران پدران است که دیرتر سیگاری می‌شوند، یا اصلاً سیگار نمی‌کشند. این امر بر دختران اثر ندارد (Pennisi, 2005).

احتمال بروز بیماری‌هایی مانند دیابت برای نوه‌های پسر مردانی که در دوران کودکی غذای بیشتری دریافت کرده‌اند، بیشتر از نوه‌های

نشانه‌های فراژنتیک روی DNA یا کروماتین گاه در پاسخ به عامل‌های محیطی مختلف یا الگوهای رفتاری تغییر می‌کنند و برخی از این نشانه‌ها از والدین به فرزندان منتقل و سبب وراثت صفات اکتسابی می‌شوند. مثلاً، غذایی که جانوران می‌خورند، ممکن است گاه بر فتوتیپ زاده‌های آنها اثر بگذارد

کسانی است که پدربزرگ‌ها یا مادربزرگ‌های آنان قطعی را از سر گذرانده‌اند. سلامت نوه‌های دختر فقط با تغذیهٔ مادربزرگ‌ها ارتباط دارد (Pennisi, 2005). یکی از بهترین مثال‌های گیاهی دربارهٔ متیلاسیون پایدار که در چند نسل منتقل می‌شود، در گل‌های غول‌آسای<sup>۱۱</sup> toadflax یافت می‌شود. لینه (۱۷۷۸-۱۷۰۷) تصور می‌کرد که این گیاه، گونهٔ جدیدی است. امروزه هنوز هم این گیاه در محلی که لینه آن را پیدا کرد، یافت می‌شود (Jablónka & Lamb, 2005). Jablonka and Raz (2009) حدود یکصد مثال از وراثت فراژنتیک

منتقل شده را فهرست کرده‌اند.

Landman (1991) چند مثال از کارهای خود را به‌عنوان «وراثت صفات اکتسابی» معرفی کرده است، چون از این الگوهای

آزمایشی پیروی می‌کنند:

موجودات زنده یا سلول‌های کشت داده شده‌ای که در محیط‌های خاص کشت داده شده باشند، به‌طور مختصر در معرض تیمارهای شیمیایی یا فیزیکی قرار دارند که در شرایطی از رشد جلوگیری می‌کنند یا مانع رشد می‌شوند و بنابراین باعث انتخاب جهش یافته‌ها می‌شوند. همه یا بیشتر سلول‌ها یا موجودات تیمار شده پس از تیمار و بازگرداندن به محیط اصلی صفات جدیدی را به نسل‌های بعدی منتقل می‌کنند.

لندمن ادعا کرده است که حداقل سه سازوکار سبب وراثت اکتسابی می‌شوند. در جاندارانی که سلول‌های هسته‌دار دارند، وراثت اکتسابی شامل تغییر ژن‌های کروموزومی (جهش) نمی‌شود اما ممکن است باعث این موارد شوند:

پایداری وراثتی بیان ژن‌ها بدون هیچ‌گونه تغییر در توالی نوکلئیک اسید (وراثت خارج هسته‌ای، مانند وراثت وضعیت بدون دیواره در *Bacillus subtilis* نگهداری و وضعیت القایی اپران *lac* در *Escherichia coli*);

تناوب در تعویض و جانشینی‌ها در DNA، مثلاً افزودن یا برداشتن گروه‌های متیل یا گلوکوزیل (وراثت فراهسته‌ای);

وراثت هسته‌ای و انتقال افقی یا جانبی ژن‌ها که پس از افزودن شدن عناصر دارای نوکلئیک اسید مانند پلاسمیدها یا ویروس‌ها به ژنوم یا به سیتوپلاسم جاندار روی می‌دهند.

### آسیمیلایون ژنتیک

حداقل دو سازوکار برای وراثتی شدن صفات اکتسابی وجود دارد. یکی از آنها را که شرح دادیم، برچسب‌های متیلی فراژنتیک‌اند که به برخی از مناطق DNA افزوده می‌شوند و می‌توانند از یک نسل به نسل بعد منتقل شوند. نوع دیگر وراثتی شدن صفات اکتسابی فرایند آسیمیلایون ژنتیک است. طی فرایند آسیمیلایون ژنتیک صفتی فتوتیپی که فقط در پاسخ تحت تأثیر محیط غیرعادی بروز می‌کند طی یکی از فرایندهای انتخاب بر ژنوتیپ مسلط می‌شود و بدین ترتیب حتی در نبود تأثیرهای محیطی نیز بروز می‌کنند (King, 1968). بررسی مگس‌های سرکه در جمعیت‌های وحشی نشان داده است که بسیاری از صفات آنها تنوع فتوتیپی اندک دارند، حتی اگر جمعیت از لحاظ ژنتیک تنوع بسیاری داشته باشد. مگس‌های غیرعادی (جهش یافته) که «بدون تقاطع رگ‌ها<sup>۱۲</sup>» هستند، در بال‌های خود تقاطع‌های رنگی ظریفی دارند. اگر مگس‌های عادی (وحشی) را در مرحلهٔ شفیرگی به مدت چند ساعت در معرض دمای بالای غیرعادی قرار دهیم، حدود ۴۰ درصد از آنها فتوتیپ



فقدان تقاطع رگ را نشان می‌دهند. اگر فقط به مگس‌های بدون تقاطع رگ اجازه زادآوری بدهیم، فراوانی صفت فقدان تقاطع رگ طی

برای بسیاری از ژن‌های کدکننده پروتئین‌ها هم ال‌های مادری و هم ال‌های پدری هر ژن معمولاً همزمان فعال یا غیرفعال می‌شوند اما گاه ال یکی از والدین فعال و ال دیگری غیرفعال است. این پدیده فراژنتیک «نقش‌پذیری والدینی» نامیده می‌شود

البته ممکن است برخی از صفات اکتسابی سازگارکننده نباشند اما باید دانست که فقط صفات سازگارکننده وراثتی می‌توانند مانند جهش یافته‌های تصادفی از طریق انتخاب طبیعی در نسل‌های متمادی جمعیت باقی بمانند. تأثیرهای تغییر فراژنتیک DNA یا کروماتین اگرچه اغلب وراثتی نیست اما گاه بین چند نسل منتقل می‌شوند و می‌تواند یکی از منابع متنوع زیستی به‌شمار آیند. (Pigliucci 2006) معتقد است که افراد تنوع یافته فراژنتیک وراثتی می‌تواند با همتهای ژنتیک خود تعامل داشته باشند و تنوع فتوتیپی لازم برای انتخاب طبیعی را تقویت کنند.

#### پی‌نوشت

1. Hongerwinter ("Hunger winter)
2. Marcus Pembrey
3. Overkalix
4. noncoding RNA (ncRNA) molecules
5. short interfering RNA" or (siRNA)
6. DNA methyltransferases
7. epigenetic tags or marks
8. epigenome
۹. ژنی عادی غیربیماری‌زا که ممکن است بر اثر جهش به ژن سرطان‌زا تبدیل شود.
10. vinclozolin
11. methoxychlor
12. trichostatin A
13. Linaria vulgaris
14. Crossvenless

#### منابع

1. The American Biology Teacher, Vol. 73, No. 2, pages 86- 89. ISSN 0002-7685, electronic ISSN 1938-4211. ©2011 by National Association of Biology Teachers.
2. Henderson, M., 50Genetic Ideas You Really Need to Know, Quercus Publishing Plc. 2008, London.

کتر از ۲۰ نسل به ۹۰ درصد می‌رسد. گرچه در نسل ۱۴ برخی از مگس‌ها حتی در نبود شوک گرمایی صفت فقدان تقاطع رگ را نشان می‌دهند. از زادآوری این مگس‌های بدن تقاطع رگ که شوک ندیده‌اند در محیط عادی سویه‌هایی که به‌وجود می‌آید که در آنها صفت فقدان تقاطع رگ ۱۰۰ درصد است (Waddington, 1953). بنابراین، صفت فقدان تقاطع رگ که در اصل اکتسابی بوده است آسیمیلایون ژنتیک انجام می‌دهد و در محیط‌های عادی (بدون شوک گرمایی) هم بروز می‌کند. این آزمایش نشان می‌دهد که قرار دادن موجودی زنده در معرض عاملی غیرعادی در محیط تنوع ژنتیک صفتی پنهان را حتی بدون محرک محیطی که در ابتدا برای تولید آن لازم بوده، آشکار می‌کند. (Suzuki & Nijhout, 2006) و (Palmer 2004) پنج مثال درباره آسیمیلایون ژنتیک ذکر کرده و نتیجه گرفته‌اند که این فرایند

احتمال بروز بیماری‌هایی مانند دیابت برای نوه‌های پسر مردانی که در دوران کودکی غذای بیشتری دریافت کرده‌اند، بیشتر از نوه‌های کسانی است که پدر بزرگ‌ها یا مادر بزرگ‌های آنان قحطی را از سر گذرانده‌اند. سلامت نوه‌های دختر فقط با تغذیه مادر بزرگ‌ها ارتباط دارند

باید بسیار بیشتر از آنچه اکنون می‌دانیم، گسترش داشته باشد. توان تکاملی جمعیت به تنوع ژنتیک وراثتی آن بستگی دارد تا انتخاب طبیعی بتواند ترکیبات ژنی سازگارکننده را انتخاب و تکثیر کند. کراسینگ‌اور که در تقسیم میوز بین ژن‌های پیوسته روی می‌دهد و فرایند جور شدن مستقل ژن‌های کروموزوم‌های هم‌تا و انتقال آنها به گامت‌ها نیروی اصلی تولید بسیاری از ترکیب‌های ژنی جدید در جمعیت‌هاست و جهش ژن‌ها نیز منبع نهایی بیشتر تنوع ژنتیک وراثتی است.