

توارث چند نسلی و انتقال بین نسل ها در مواجهه با مواد: اثرات الکل، افیون، کوکائین،

ماری جوانا و نیکوتین

چکیده

توارث فامیلی از سوء مصرف مواد از فاکتورهای ژنتیکی و محیطی ساخته شده است. به علاوه، تواری بین نسلی اپی ژنتیکی ممکن است ابزارهایی را فراهم کند که توسط آن استفاده از مواد توسط والدین می تواند نسل های مختلفی از زاده ها را تحت تاثیر قرار دهد. شواهد اخیر پیشنهاد می کند که مواجهه والدین با داروها تغییرات رفتاری، بیوشیمیایی و آناتومی عصبی را در نسل های بعدی ایجاد می کند. تمرکز این مطالعه بر این است که درباره این فنوتیپ های بین نسلی و چند نسلی در زاده های جانورانی بحث کند که در معرض سوء مصرف مواد بوده اند. به طور ویژه، تغییرات ناشی از مصرف الکل، افیون، کوکائین، ماری جوانا و نیکوتین مورد بحث قرار می گیرند. به علاوه، تغییرات اپی ژنتیکی ژنوم در نتیجه مصرف این داروها با جزئیات بحث می شوند. هم چنین پتانسیل آنها برای انتقال به نسل بعد مورد بررسی قرار می گیرند.

1. مقدمه.

مصرف مواد بر نواحی قشری مغز تاثیر می گذارد و منجر به تاثیر در سیستم پاداش دهی و اشتیاق، وابستگی دارویی، صرف نظر کردن از آن و جایگزینی در هر دو بخش اضطراب و حافظه یادگیری می شود. یافته های کلینیکی الگوهای خانوادگی از مصرف مواد و وابستگی به آن را ثبت کرده اند. مطالعات مربوط به ژنوم گسترده (GWAS) تعدادی از ژن ها، نواحی کروموزومی و وارسته های الی را معرفی کرده اند که مربوط به اعتیاد به مواد هستند. اگرچه همه اطلاعات توارثی در توالی DNA وجود ندارد. اخیرا جایگزینی های شیمیایی در ژنوم که مرتبط با تنوع در توالی

DNA نیست در ژنوم یافت شده اند که مربوط به مواجهه با مواد است و این تغییرات اپی ژنتیکی ممکن است مربوط به سوء مصرف مواد باشند و وابستگی بین نسل های فامیلی را نشان دهند. به طور ویژه، توالی های فنوتیپی مختلف از مواجهه دارویی در نسل های مختلف زاده‌ها شناسایی شده اند که مخالف مواجهه قبلی با مواد بوده اند و هیچ تنوع کروموزومی یا اللی را ایجاد نکرده اند. بنابراین، تغییرات اپی ژنتیکی می‌تواند مکانیسم می‌را فراهم کند که در آن پایداری شرایط دارویی مثل سوء مصرف مواد در هر دو نسل و در بین نسل‌ها وجود داشته باشد.

تمرکز این مطالعه بر این است که درباره تنوع های فنوتیپی (رفتار، شی‌می‌عصب و ساختار) در زاده هایی بحث کند که والدین و اجداد آن‌ها در مدل های حیوانی در مواجهه با مواد بوده اند. توارث تغییرات رفتاری می‌تواند به دستاوردهایی ختم شود که پاسخ مواد را اندازه گیری می‌کنند و حساسیت حیوانات به مواد را می‌سنجند. به علاوه، تغییرات اپی ژنتیکی تنظیم ژن در پاسخ یا بررسی اثرات سوء مصرف مواد بحث خواهند شد. در نهایت، انتقال تغییرات اپی ژنتیکی از طریق سلول های زایشی به عنوان مکانیسم می‌که ممکن است توارث بین نسل‌ها را رقم بزند مرور خواهد شد.

2. اپی ژنتیک

در تلاش برای تعیین تفاوت های وسیع با استفاده از اصطلاح اپی ژنتیک، Adrian Bird یک تعریف را مطرح کرد که در آن هم مکانیسم های شیمیایی هم برای توارث الزامی بودند. اپی ژنتیک سازگاری ساختاری نواحی کروموزومی است که می‌توانند حالت های فعالیت جایگزین شده تعیین شده یا منفردی را ایجاد کنند. بنابراین، این تغییرات کروموزومی می‌تواند ناگهانی باشد یا در طی زمان برای پاسخ به مواجهه با یک محرک ایجاد شود. اگرچه در غیاب سیگنال یا رخدادی که این تغییر را ایجاد کرده است، هم می‌تواند به ارث برسد. به علاوه، جایگزینی های شیمیایی ژنوم مربوط به اپی ژنوم است زمانی که در مرحله بسته بندی DNA اتفاق می‌افتد که می‌تواند تغییرات در عملکرد بیان ژن‌ها هم ایجاد کند. توارث اپی ژنتیکی با پایداری تغییراتی اتفاق می‌افتد که در نسل های مختلفی از تقسیم سلولی یا نسل های مختلف حیوانات به دست آمده اند.

تغییرات اپی ژنتیکی سلولی در پاسخ به محیط شامل بازآرایی کروماتین و متیلاسیون DNA است. توضیح بیشتر از این تغییرات در کادر ۱ آورده شده است.

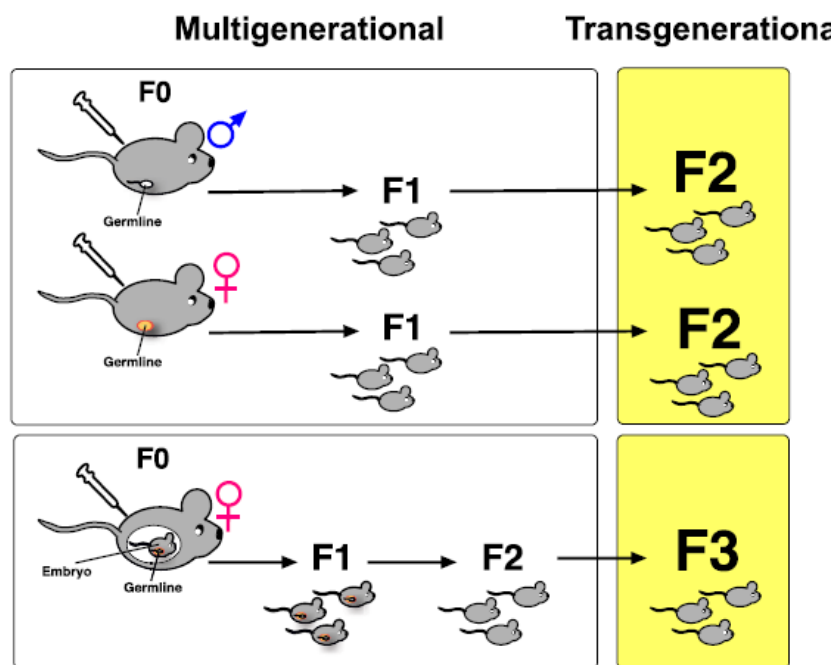
کادر ۱. تغییرات اپی ژنتیکی

- بازآرایی کروماتین و تغییرات هیستونی. کمپلکس های هیستونی دارای یک دم انتهایی آمینو (N) هستند که می تواند متحمل تغییرات شود. این تغییرات حالت DNA پیچیده شده در اطراف هیستون را متراکم تر یا رها تر می کند. تغییرات شامل استیلاسیون، متیلاسیون، فسفریلاسیون، یوبی کوئیلایسیون، SUMOylation است. اگرچه برای هدف این مطالعه، فقط استیلاسیون و متیلاسیون مورد بحث قرار می گیرند.
- استیلاسیون. استیلاسیون دم هیستونی کروماتین را رها می کند و به ژن ها اجازه بیان شدن می دهد. به عنوان مثال، استیلاسیون هیستون ۳ (AcH3) و استیلاسیون لیزین ۱۵ از هیستون ۳ (aceH3K14) هر دو مرتبط با رونویسی افزایش یافته از ژن های هدف هستند.
- متیلاسیون. متیلاسیون هیستون های توارث اپی ژنتیکی و تئوری های مربوط به آن برای انتقال تغییرات هیستونی از طریق که این تغییر را متحمل می شود. تری متیلاسیون هیستون ۳ لیزین ۴ (H3K4me3) سبب فعال شدن بیان ژن می شود در حالی که دی متیلاسیون هیستون ۳ لیزین ۹ (H3K9me2) مرتبط با یک ژن، موجب سرکوب ژن می شود.
- برای مرور کامل مکانیسم توارث اپی ژنتیکی و تئوری های مربوط به آن برای انتقال تغییرات هیستونی از طریق تقسیم DNA به مقاله زیر مراجعه کنید. (Martin and Zhang 2007)
- متیلاسیون DNA. متیلاسیون DNA نسخه برداری را با فعال کردن مستقیم ژنوم تنظیم می کند. در تحقیقات قبلی پیشنهاد شده است که حضور گروه های متیل، بیان ژن را سرکوب می کند اگرچه این موضوع همیشه اتفاق نمی افتد. DNA متیل ترانسفرازها (DNMTs) اضافه شدن گروه متیل را به نوکلئوتید سیتوزین کاتالیز می کنند که معمولا در کنار نوکلئوتید گوانین قرار دارد (CpG). گروه های متیل توسط S-آدنوزین متیونین (SAM) فراهم

می‌شوند. بنابراین اضافه شدن متیل به سیتوزین، سیتوزین را به 5- متیل سیتوزین تبدیل می‌کند. تنظیم ژن از طریق متیلاسیون DNA از طریق CpG هادر نواحی تنظلی می‌ژن‌ها (پروموتورها، افزاینده‌ها و عایق‌ها) فراهم می‌شود. شواهدی وجود دارد که بیان گروهی از RNA های کوچک غیر کد کننده که به نام miRNA شناخته می‌شوند، می‌توانند فنوتیپ را به نسل بعدی منتقل کنند. از آن جایی که miRNA هادر حضور استرس بیان می‌شوند، شواهدی وجود ندارند که اثرات مربوط به miRNA را در مواجهه با مواد در زاده‌ها نشان دهد. نسبتاً پیچیده است که مکانیسم‌ها برای توارث تعیین شود که بتواند رفتارهای جایگزین، پاسخ‌های بیوشیمیایی و مورفولوژی سلولی را در زاده‌هایی توضیح دهد که والدین F0 آن‌ها در معرض قرار گرفته بوده‌اند. بنابراین، هر تغییرات اپی ژنتیکی در رده مواد در بدن حیوانات ر معرض مورد توجه قرار می‌گیرد هم چنین شواهدی برای توارث نسلی تغییرات شیمیایی در ژنوم بررسی می‌شود.

3. اپی ژنتیک در طی نسل‌ها

توارث بین ژنی اپی ژنتیکی به عنوان توارث وابسته به سلول‌های زایشی از اطلاعات اپی ژنتیکی بین نسل‌ها تعریف می‌شود که در غیاب تاثیرات محیطی مستقیم اتفاق می‌افتد که منجر به تنوع فنوتیپی می‌شود. در عوض، فنوتیپ‌های چند نسلی از مواجهه مستقیم با مواد به وجود می‌آیند. بنابراین، اگر مواجهه با مواد در مردها یا زن‌های نسل F0 قبل از بارداری صورت بگیرد، سلول‌های زایشی که قرار است نسل F1 را بسازند هم در معرض قرار می‌گیرند. بنابراین، فنوتیپ‌های موجود در حیوانات F0 و F1 چند نسلی هستند و آن‌هایی که فقط در حیوانات F2 دیده می‌شوند به عنوان بین نسلی از حیوانات F2 و نسل اول شناخته می‌شوند که سلول‌هایی هستند که در معرض دارو قرار می‌گیرند. (شکل ۱، بالا).



شکل ۱. فنوتیپ های چند نسلی و بین نسلی که در نتیجه مواجهه با مواد به وجود می آیند. پارادایم مواجهه مادری یا پدری به عنوان مدلی برای توارث در جوندگان استفاده می شود. نرها و ماده های F0 در معرض مواد قرار می گیرند تا زاده های F1 را تولید کنند که دارای فنوتیپ چند نسلی هستند و زاده های F2 را با فنوتیپ بین نسلی تولید کنند (بالا). ماده های F0 در معرض مواد در طی بارداری زاده های F1 و F2 را با فنوتیپ چند نسلی و زاده های F3 را با فنوتیپ های بین نسلی ایجاد می کنند (پایین).

در عوض، اگر مادرهای F0 در طی بارداری در معرض مواد قرار بگیرند، سلول های سوماتیک و زایشی زاده های F1 مواجهه مستقیم با مواد را در از طریق رحم دریافت می کنند (شکل ۱، پایین). چون سلول های زایشی زاده های F1 در معرض مواد قرار می گیرند و زاده های F2 از این سلول های زایشی در معرض قرار می گیرند، بنابراین والدین F0، زاده های F1 و F2 همه در معرض مواد قرار می گیرند. در این مورد، فنوتیپ های F0، F1 و F2 چند نسلی هستند و فقط فنوتیپ مشاهده شده در نسل F3 و نسل های بعد از آن، بین نسلی هستند (شکل ۱).

4. تکامل گامت و برنامه ریزی دوباره

رخدادهای برنامه ریزی مجدد سلول های زایشی ممکن است مستقیماً توارث اپی ژنتیکی را در طی نسل هاتسهیل کند. برنامه ریزی مجدد متیلاسیون DNA در ژنوم گسترده در دو نقطه زمانی از تکامل اولیه جنین اتفاق می افتد.

هر دوی این رخداد‌های برنامه ریزی مجدد در موش‌ها به خوبی شناخته شده اند. اول، دمتیلاسیون DNA گسترده ژنوم بعد از باروری در زیگوت اتفاق می‌افتد تا متیلاسیون اپی ژنتیکی گامت‌ها را پاک کند تا توتی پوتنسی (توانایی تبدیل یک سلول زاینده به انواع مختلفی از سلول‌ها) سلولی را در جنین در حال رشد بهبود بخشد. اگرچه، در حال حاضر، اثر انگشت های ژنومی، متیلاسیون در ژن‌هایی مثل H19, Igf2 ناشناخته مانده اند. دوم، اکثریت رخداد‌های برنامه ریزی مجدد در سلول‌های زایشی رخ می‌دهند و متیلاسیون DNA در طی ژنوم از طریق فعالیت DNA متیل ترانسفرازها صورت می‌گیرد. در طی این دوره از برنامه ریزی مجدد، مواجهه با چالشی که می‌تواند فعالیت ماشین های اپی ژنتیکی را افزایش یا کاهش دهد ممکن است منجر به جایگزینی هایی در متیلاسیون DNA شود. برنامه ریزی مجدد جنینی پیشنهاد می‌کند که تغییرات اپی ژنتیکی در DNA که در مواجهه با مواد به وجود آمده اند را از بین می‌برد. اگرچه شواهدی وجود دارد که وجود متیلاسیون مانع از پاک شدن کامل این اثرات است. بهترین مثال شناخته شده در ژن‌های اثر انگشت است که متیلاسیون در آن‌ها در جنین در حال توسعه اتفاق می‌افتد. به علاوه، شواهد روبه رشدی وجود دارد که ژن‌های غیر ردیابی شده و عناصر ژنومی تکرار شونده از حذف کامل الگوهای متیلاسیون در طی رخداد‌های برنامه ریزی مجدد فرار می‌کنند. نگهداری الگوهای متیلاسیون ژنومی در اسپرم در والدین در معرض و مغز زاده‌ها ممکن است در نتیجه استرس های عمومی و مواجهه با مواد ایجاد شود.

استیلاسیون هیستون و متیلاسیون اگرچه به خوبی متیلاسیون DNA توصیف نشده اند، ممکن است موضوع مکانیسم های اپی ژنتیکی تغییر کرده در معرض مواد باشند. اگرچه اکثریت هیستون‌ها با پروتامین‌ها در طی اسپرم زایی جایگزین می‌شوند، همه هیستون‌ها حذف نمی‌شوند و نگهداری DNA اسپرم‌ها درون هیستون‌ها هم در انسان‌ها و هم در موش‌ها دیده شده است. به علاوه، نگهداری متیلاسیون DNA در اسپرم ممکن است مربوط به DNA همراه با اسپرم‌ها باشد. تقویت هیستون های پیچیده به DNA اسپرم در جایگاه لوکوس ردیابی شده و ژن های مهم تکاملی در جنین به صورت متیله شده باقی می‌مانند.

متغیرهای هیستونی هم مثل حضور هیستون متیل ترانسفرازها در اووسیت های بالغ شناسایی شده اند و متیلاسیون و استیلاسیون افتراقی در تکامل اووسیت‌ها دیده می‌شوند. به علاوه، هیستون های تعیین شده در اووسیت‌ها می‌توانند

در بین نسل‌ها منتقل شوند. بنابراین محتوای ژنومی در اسپرم و اووسیت همراه با تغییرات شیمیایی، حامل‌های بالقوه ای برای اطلاعات اپی‌ژنتیکی هستند.

5. توارث مواجهه با مواد

سوء مصرف مواد با محتوای ژنتیکی تحت تاثیر قرار می‌گیرد که در آن توارث پذیری در محدوده 45-79% تخمین زده می‌شود. افرادی با تاریخچه فامیلی از سوء مصرف مواد به میزان 6-8 برابر افزایش بیشتری را در سوء مصرف مواد نشان می‌دهند که پیشنهاد می‌شود که ناهنجاری‌های سوء مصرف مواد به صورت فامیلی منتقل می‌شود. توارث پذیری سوء مصرف مواد بسته به نوع مواد تغییر می‌کند اگرچه چند شکلی در بیان ژن‌ها و عملکرد آن‌ها مرتبط با میزان حساسیت به دریافت دارو و میزان آزادسازی آن بعد از مصرف مواد است.

چون ژنتیک نقشی در متغیرهای آغاز و پیشرفت مواد بازی می‌کند، پیشرفت در فاکتورهای ژنتیکی تعیین کننده که مسئول خطرات اعتیاد هستند در بیشتر دسته‌های مواد شدید است. ارتباط سایر فاکتورها که در حساسیت به مواد دخیل هستند باید برای ناهنجاری شیوع مصرف مواد بررسی شود. در حقیقت، علاوه بر اطلاعات ژنتیکی که در توالی DNA حمل می‌شود، زاده‌ها اطلاعات اپی‌ژنتیکی را از والدین در شکل تغییرات شیمیایی DNA و هیستون‌های وابسته به آن‌ها دریافت می‌کنند. این تغییرات می‌توانند به طور قابل ملاحظه‌ای بیان ژن‌ها را جایگزین کنند. در بخش بعدی، ما اثرات اپی‌ژنتیکی خاصی را مورد بحث قرار می‌دهیم که با توارث فنوتیپ‌های چند نسلی و بین نسلی از هر دسته مواد مرتبط هستند.

۵.۱. الکل

اثرات الکل به صورت مستقیم از طریق سیستم انتقال دهنده عصبی ایجاد می‌شود. الکل به صورت مستقیم سیگنال گلوتامات را در پذیرنده N-متیل-D-آسپاراتات کاهش می‌دهد و سیگنال دهی پذیرنده گاما آمینو بوتیریک اسید (GABA) را در پذیرنده‌های آن افزایش می‌دهد. به علاوه الکل باعث افزایش دوپامین و آزاد شدن افیون می‌شود. تغییرات ژنتیکی در GABRA2، ژن کد کننده زیر واحد آلفا ۲ در پذیرنده GABA2 با وابستگی انسان به الکل و پاسخ به الکل در حیوانات مرتبط است. به علاوه، پلی مرفیسم در الکل دهیدروژناز و آلدئید دهیدروژناز

مرتبط با مصرف الکل است، هر دوی ژن‌ها آنزیم‌هایی را کد می‌کنند که مسئول متابولیسم الکل هستند. جالب است که تفاوت در الکل دهیدروژناز و پذیرنده دوپامین یا ژن‌های انتقال دهنده دوپامین به صورت اپی‌ستاتیک بر وابستگی به الکل تاثیر می‌گذارد. در نهایت، شواهدی وجود دارد که بیان می‌کند تنوع ژنتیکی در سروتونین، افیون‌ها و سایر سیستم‌های کنترل شونده توسط انتقال دهنده‌های عصبی می‌تواند بر مصرف الکل تاثیر بگذارد.

گزارش‌های کلینیکی شواهدی را درباره رفتارهای به ارث رسیده از مصرف مواد گزارش کرده‌اند که در آن افرادی که مادرانی داشته‌اند که الکل مصرف می‌کرده‌اند مورد بررسی قرار گرفته‌اند. نوشیدن گاه‌گاهی در هر دو والد و مصرف سنگین در پدران مرتبط با مصرف زود هنگام الکل در زاده‌ها و مقدار الکل مصرف شده توسط آن‌هاست. توارث پذیری وابستگی به الکل به خوبی در محدوده 40-70% تخمین زده شده است. بنابراین، ژنتیک بعضی ولی نه همه پاسخ شیمیایی عصبی به الکل را توضیح می‌دهد.

اثرات رفتاری الکل بر تکامل جنین به خوبی در نتیجه استفاده والدین بررسی شده است. به طور ویژه، مادران F0 که در دوران بارداری در معرض الکل هستند، نوزادانی با نقص در تکامل عصبی به دنیا می‌آورند و پدران در معرض F0 نسل‌های مختلفی از زاده‌ها را تولید می‌کنند که مبتلا به نقایص تکاملی و فیزیولوژیکی هستند. مدل‌های توارثی در حیوانات تغییراتی را در رفتار پاداش‌دهی، سیگنال‌های شیمیایی عصبی و ریخت‌شناسی مغزی در زاده‌های F1 از پدران F0 نشان داده‌اند که در معرض الکل بوده‌اند (جدول ۱ خلاصه‌ای از این موارد را ارائه می‌دهد). اگرچه، تاکنون هیچ مطالعه‌ای اثرات شیمیایی عصبی مواجهه با الکل در مادران را قبل از بارداری بر روی زاده‌ها نشان نداده است.

	Drug	F0 exposure	Generation affected	Sex of offspring affected	Phenotype	Species	Source
Behavior	Alcohol	Paternal	F1	Both	Increased sensitivity to amphetamine	Rat	Abel, 1993
		Paternal	F1	Male	Reduced alcohol intake and increased behavioral response to alcohol	Mouse	Fingersh and Homanics, 2014
		Paternal	F1	Both	Decreased fear and increased aggression	Mouse	Meek et al., 2007
		Paternal	F1	Male	Decreased attention and increased impulsivity	Mouse	Kim et al., 2014
		Paternal	F1	Both	Enhanced passive avoidance learning and deficits in T-maze	Mouse	Abel and Lee, 1988
		Paternal	F1	Female	Deficits in passive avoidance learning	Rat	Abel and Tan, 1988
		Paternal	F1	Both	Deficits in radial arm maze learning	Rat	Wozniak et al., 1991
		Paternal	F1	Male	Hyperactivity attenuated by physostigmine treatment	Rat	Abel, 1994
	Morphine	Maternal	F1	Both	Increased morphine sensitization (locomotor)	Rat	Byrnes, 2005
		Maternal	F1, F2	Male	Decreased locomotor response to D1/D2 agonist	Rat	Byrnes et al., 2013
	Cocaine	Paternal	F1	Male	Resilience to cocaine self-administration	Rat	Vassoler et al., 2013b
		Maternal	F1	Male	Increased sensitivity to cocaine	Rat	Sasaki et al., 2014
		Paternal	F1	Female	Learning deficits	Mouse	He et al., 2006
		Paternal	F1	Both	Increase in depression-like phenotype, no change in anxiety or learning and memory	Mouse	Killinger et al., 2012
CB1/CB2 agonist (WIN 55, 212-12)	Maternal	F1	Male	Increased morphine CPP	Rat	Byrnes et al., 2012	
Δ9-THC	Maternal	F1	Female	Increased morphine sensitization (locomotor)	Rat	Vassoler et al., 2013a	
	Both parents exposed and mated together	F1	Both	Increased heroin self-administration and enhanced heroin withdrawal	Rat	Szutorisz et al., 2014	
Nicotine	Maternal	F1, F2, F3	Both	Hyperactive, decreased attention	Mouse	Zhu et al., 2014	
Neurochemical	Alcohol	Paternal	F1	Both	Decreased DAT in cortex and striatum	Mouse	Kim et al., 2014
		Paternal	F1	Male	Decreased beta-endorphin in hypothalamus	Rat	Cicero et al., 1990
		Maternal	F1, F2, F3	Both	Decreased POMC expression in arcuate nucleus	Rat	Govorko et al., 2012
	Morphine	Paternal	F1	Female	Increased beta-endorphin in hypothalamus	Rat	Cicero et al., 1991
		Maternal	F1	Male	Increased kappa-opioid receptor in response to D1/D2 agonist in nucleus accumbens	Rat	Byrnes et al., 2013
		Maternal	F1, F2	Male	Increased D2 receptor in response to D1/D2 agonist in nucleus accumbens	Rat	Byrnes et al., 2013
	Cocaine	Maternal	F1, F2	Male	Decreased quinpirole induced corticosterone	Rat	Byrnes et al., 2013
		Maternal	F1	Male	Increased D1 receptor in medial prefrontal cortex	Rat	Sasaki et al., 2014
	Δ9-THC	Maternal	F1	Female	Increased Oprm1 in nucleus accumbens	Rat	Vassoler et al., 2013a
		Both parents exposed and mated together	F1	Both	Decreased expression of cannabinoid, dopamine, and glutamate receptors, reduced NMDA binding and enhanced LTD in the dorsal striatum	Rat	Szutorisz et al., 2014
	Structural Physiological	Alcohol	Paternal	F1	Both	Cortical thickening	Rat
Paternal			F1	Both	No change in pyramidal cells of hippocampus	Rat	Zajac et al., 1989
Morphine		Paternal	F1	Both	Decreased hippocampal LTP	Rat	Sarkaki et al., 2008
		Maternal	F1	Both	Decreased hippocampal LTD	Rat	Sarkaki et al., 2008
		Paternal	F2	Both	Decreased synaptophysin	Rat	Vyssotski et al., 2011

جدول ۱. فنوتیپ های چند نسلی و بین نسلی از مواجهه والدین F0 با مواد

۵.۱.۱. تغییرات رفتاری، شیمیایی عصبی، ساختاری در زاده های حاصل از والدین در معرض الکل

مواجهه والدین با الکل پاداش دهی را تحت تاثیر قرار می دهد و رفتارهای مستقیم را در زاده های ایجاد می کند. به طور ویژه، وقتی پدران F0 در معرض الکل قرار بگیرند، زاده های نر F1 افزایش حساسیت به آمفتامین و الکل را نشان می دهند. چون آمفتامین و الکل، سیگنال های دوپامین را در مسیرهای مزولیمبیک ایجاد می کنند، این نتایج تحت تاثیر الکل تغییرات عملکردی را در پاسخ عصبی دوپامین در طی نسل های ایجاد می کند. اگرچه، پدران F0 در معرض الکل به نظر می رسد که فنوتیپ های مختلفی را به دخترها و پسرهایشان عطا می کنند. پدرهای در معرض الکل در نسل F0 زاده های ماده F1 را با افزایش حساسیت نسبت به آمفتامین و نه الکل ایجاد می کنند.

علاوه بر پاسخ به مواد مخدر، رفتارهای شناختی دخیل در سوء مصرف مواد و وابستگی در زاده های F1 حاصل از پدران F0 در معرض الکل مورد بررسی قرار گرفته است. ترس کمتر و تهاجم بیشتر در موش های F1 از پدران F0 در معرض الکل حاد قبل از آمیزش مشاهده شده است. به علاوه، پدران F0 در معرض الکل زاده های F1 را تولید می کنند که در تمرکز مشکل دارند و عکس العمل دهی زیاد دارند. آموزش و حافظه در حیوانات F1 به صورت متفاوتی با مواجهه الکل F0 تحت تاثیر قرار می گیرد بر مبنای این موضوع که مهارت های شناختی و سویه های مختلف حیوانی مورد بررسی قرار گرفته اند. موش های نر F0 در مواجهه با الکل، زاده های F1 را تولید می کنند که اجتناب از یادگیری در آن ها افزایش یافته است. اگرچه، نقص یادگیری در موش ها و رت هادر زاده های F1 دیده می شوند که از پدرهای در معرض الکل در نسل F0 ایجاد شده اند و می توانند در یادگیری فضایی هم مشکلاتی را ایجاد کنند.

الکل هم چنین می تواند تغییراتی را در زاده هادر سیستم های انتقال دهنده عصبی مختلف ایجاد کند که شامل دوپامین، استیل کولین و افیون هاستند. پدران در معرض الکل زاده های F1 نر را با میزان بیان کاهش یافته از انتقال دهنده دوپامین (DAT) در قشر مخ و لایه های آن تولید می کنند. هم چنین فعالیت بیش از حد در زاده های نر F1 حاصل از پدران F0 در معرض الکل با افزایش سطوح بیان شده در استیل کولین دیده می شود که این امر از طریق به کار گیری مهار کننده کولین استراز به نام فیتواستیگمین رخ می دهد. به علاوه، مواجهه با الکل در موش های نر F0 در طی بلوغ، بتا اندورفین را کاهش می دهند که یک لیگاند درون ژنی اولیه برای پذیرنده های افیون است که در هیپوتالاموس زاده های نر F1 وجود دارد و ماده های F0 در معرض الکل در طی بارداری، نرهای F1 را با POMC کاهش یافته، تولید می کنند. ژنی که برای بتا اندورفین و ملانوکورتین کد می کند و بیان آن در هسته رخ می دهد. به علاوه، این اثر به زاده های F2 و F3 هم از طریق والدین منتقل می شوند. سیگنال دهی اندوکرین از هیپوتالاموس برای پاسخ به استرس ضروری است و نقش مهمی در اکتساب اعتیاد به مواد دارند. بنابراین، این تغییر در انتقال دهنده های عصبی می توانند آسیب پذیری بین نسلی و چند نسلی را در برابر استفاده های مواد ایجاد کنند که این اثر در زاده های حاصل از پدران در معرض الکل دیده می شود.

علاوه بر فنوتیپ های شیمیایی عصبی و رفتاری، پدران F0 در مواجهه با الکل، زاده های F1 را با ریخت شناسی مغز جایگزین شده تولید می کنند. ضخامت قشر در زاده های F1 از پدران F0 در معرض الکل قبل از آمیزش یا در طی آن ایجاد شده اند. به طور ویژه، جایگزینی در ضخامت قشر در بخش 1 و 5 مخ دیده می شود. لایه ۱ پروژه هایی از سلول های هرمی از سایر لایه های قشری هستند و لایه ۵ دارای سلول های هرمی است. متعاقباً، اثرات ساختاری در این لایه هاپیشنهاد می کند که جایگزینی در تراکم سلول های هرمی و ساختار قشر دیده می شود. اگرچه، در مطالعات دیگر، هیچ تفاوتی در تراکم سلول های هرمی در نواحی CA1 و CA3 در هیپوکاموس زاده های به دست آمده از والدین F0 در معرض الکل دیده نشده است. بنابراین، مطالعات بیشتر باید انجام شود تا تغییر در مورفولوژی عصبی در زاده های F1 از پدران F0 در معرض الکل تعیین شود.

۵.۱.۲. مواجهه با الکل و تغییرات اپی ژنوم

مواجهه با الکل طیف وسیعی از تغییرات اپی ژنتیکی و تغییرات در بیان ژن های مرتبط در مغز را در نواحی پاداش دهنده ایجاد می کند. تغییرات اپی ژنتیکی در نسل F0 حیوانات در معرض الکل تعیین می شود. به علاوه، شواهدی برای تغییرات اپی ژنتیکی چند نسلی و بین نسلی در حیوانات مورد بحث قرار گرفته است. استفاده مزم از الکل در ترانسپوزون های تکرار شونده بلند مدت از طریق تغییر در متیلاسیون اتفاق می افتد. ترانسپوزون های LTR عناصر متحرک (TEs) هستند که معمولاً در حضور متیلاسیون DNA خاموش می شوند و به صورت فزاینده ای در تنظیم های اپی ژنومی تاثیر می گذارند. جالب است که نشانگرها متیلاسیون در TEs در گامت‌های پایدار هستند و به صورت جدی در توارث تاثیر می گذارند. به علاوه، استفاده مزم از الکل، شبکه هایی از بیان ژن را به صورت بالا دستی تنظیم می کنند که از توالی های ژنی غنی از تکرارهای GC تشکیل شده اند و شبکه های بیان ژنی را به صورت پایین دستی بیان می کنند که از تکرارهای کم GC ساخته شده اند. ژن های غنی از GC شامل انتقال های همسو هستند که به صورت ویژه انتقال های گلوتاماتی را انجام می دهند که در نواحی قشری مخ افراد الکلی به صورت بالادستی تنظیم می شوند. الکل فعالیت DNA متیل ترانسفراز ۱ را کاهش می دهد که گروه متیل را برای باقی مانده های نوکلئوتید فراهم می کند که مکانیسم احتمالی برای این تنظیم را فراهم می کند.

اگرچه، الکل ممکن است متیلاسیون احیاشده را از طریق تنظیم چرخه های دهنده متیل فراهم کند. موش های در معرض اتانول مزمن تولید کمتری از SAM دارند که دهنده متیل است و هیپومتیلاسیون را در ژنوم کامل در کبد فراهم می کنند. اگرچه اثرات مشابهی در نوروها یا گامت هایافت شده است، الکل تغییرات متیلاسیون را از طریق سیگنال های مشابه ایجاد می کند.

ژن های ردیابی شده به صورت ویژه به تغییرات اپی ژنتیکی ایجاد شده توسط الکل آسیب پذیر هستند. دمتیلاسیون در جایگاه ردیابی ژن H19 در گامت های نرهای الکلی شناسایی می شود. به علاوه، تغییرات در متیلاسیون H19 در مدل های جوندگانی از مواجهه با الکل چند نسلی اتفاق می افتد. به طور ویژه، مادرهای F0 در معرض الکل در طی بارداری، زاده های نر F1 را با متیلاسیون در جایگاه CpGs در H19 در اسپرمها و زاده های نر دارای متیلاسیون کاهش یافته در H19 در مغز تولید می کنند. هیپومتیلاسیون در H19 جایگزینی هایی را در الگوهای انگشت گذاری شدید ایجاد می کند که معمولا از متیلاسیون کامل در طی مراحل بازبانی تکاملی جلوگیری می کند. در حالی که این موضوع تایید می کند که انتقال متیلاسیون از اسپرم F1 به سلول های سوماتیک F2 در زادهها صورت می گیرد، مطالعات ثانویه نشان می دهد که هیپومتیلاسیون در H19 در زاده های F1 اتفاق می افتد اما هیچ جایگزینی در اسپرم های در معرض الکل حاصل از پدران F0 اتفاق نمی افتد.

الکل متیلاسیون DNA را در ژن های بدون انگشت نگاری افزایش یا کاهش می دهد اما توارث اپی ژنتیکی چند نسلی و بین نسلی در این تغییرات دیده می شود. مواجهه با الکل در زاده های F0 متیلاسیون را در فاکتورهای عصبی متکی به مغز (BDNF) کاهش می دهد که یکی از آنها پروموتور IV اگزون در اسپرم نرهای در معرض است. این کاهش در متیلاسیون هم چنین در پروموتور IV اگزون در ناحیه VTA در زاده های F1 دیده می شود. متعاقبا، ارتباط با کاهش در متیلاسیون BDNF، افزایش در رونویسی از اگزون IV در VTA دیده می شود. در عوض، متیلاسیون افزایش یافته در ناحیه پروموتور DAT و mRNA و بیان پروتئین کاهش یافته از رونوشت های دوپامین در قشر مخ و استراتیوم زاده های F1 حاصل از پدران F0 در معرض الکل اتفاق می افتد. کاهش مرتبط با الکل در DNMT1 با تنظیم وابسته به الکل در LTRs و نواحی متراکم CpG بررسی شده است و به نظر می رسد که

مرتبط با هیپومتیلاسیون DAT در قشر مخ و استراتیوم زاده های F1 است. در نهایت، ماده های F0 در معرض الکل در طی دوران بارداری، زاده های F1 و F2 و F3 را تولید می کنند که متیلاسیون POMC در آن هادر هسته افزایش یافته است. جالب است که اسپرم های F1 هم چنین افزایش را در متیلاسیون POMC ایجاد می کنند. بنابراین الکل تغییرات افتراقی متیلاسیون را بسته به ژن هدف ایجاد می کنند.

الکل می تواند بازآرایی کروماتین را حیوانات در معرض از طریق متیلاسیون هیستون و استیلاسیون انجام دهد. تنظیم بالادستی ژن های غنی از GC همراه با مواجهه با الکل با افزایش در سطوح تری متیلاسیون هیستون ۳ در لیزین ۴ در پروموتور ژن های یکسان در یک نسل همراه است. به علاوه، بعضی از ژن هایی که به صورت بالادستی تری متیلاسیون را در هیستون ۳ ایجاد می کنند، H3K4me3 را افزایش می دهند. این موضوع پیشنهاد می کند که یک افزایش بین متیلاسیون DNA مرتبط با الکل و بازآرایی کروماتین وجود دارد. علاوه بر تغییرات متیلاسیون در هیستون، استیلاسیون هیستون در ژنوم گسترده در نتیجه مصرف الکل افزایش می یابد. در مدل موش های معتاد به الکل، فعالیت کاهش یافته داستیلازی هیستون و افزایش در هیستون های H3 و H4 در آمیگدالا دیده می شود. بنابراین الکل ممکن است بیان ژن هارا از طریق متیلاسیون هیستون و استیلاسیون درون حیوانات در معرض تغییر دهد اگرچه بر خلاف متیلاسیون DNA، هیچ مطالعه ای صورت نگرفته است که تعیین کند آیا این تغییرات در زاده هاهم دیده می شوند یا خیر.

۵.۱.۳. گامت ها و اثرات الکل

مواجهه با الکل در تولید مثل پستانداران هم در نرها و هم در ماده ها آسیب زننده است. اووسیت حساس به اثرات الکل است، فعالیت پاتوژنی در اووسیت های غرق شده در الکل از طریق نوسان های درون سلولی یون های کلسیم آزاد اتفاق می افتد. بنابراین، در حیوانات ماده، استفاده از الکل در دوران بلوغ تاثیر می گذارد و می تواند چرخه قاعدگی را تخریب کند و عملکردهای تولید مثلی را تغییر دهد. به علاوه، مصرف مداوم الکل اثرات مخربی بر هورمون های تولید مثلی نر و کیفیت اسپرم هادارد. در حالی که اثرات مستقیم الکل بر بیان ژن های گامتی مشخص نشده است، مواجهه

مستقیم یا غیر مستقیم گامت با الکل، باروری را کاهش می‌دهد. بنابراین، تعیین شده است که گامت‌هاپذیرنده اثرات مواجهه با الکل هستند.

۵.۲. افیون ها

مواد مخدری مثل مورفین و هروئین ضد دردهایی قوی هستند که بر روی عضوی عمل می‌کنند که به پذیرنده های متصل به پروتئین δ , κ , μ , G_i الحاق شده اند. پذیرنده های افیونی از طریق سیستم عصبی مرکزی توزیع می‌شوند و ویژگی های ضد درد و سرخوشی را در این گروه از داروها ایجاد می‌کنند. آسیب پذیری ژنتیکی برای سوء مصرف این مواد مخدر بین 43% و 60% است. بیشترین مطالعات ژنتیکی انجام شده درباره چند شکلی نوکلئوتید منفرد A118G در ژن پذیرنده افیون μ به نام OPRM1 بوده است. ارتباط پیچیده ای بین چند شکلی A118G و شیوع سوء مصرف مواد در بیماران وجود دارد. اگرچه، ژنتیک به طور کامل نمی‌تواند توارث فنوتیپ های جایگزین شده در نسل های مختلف زاده های حاصل از مواجهه اولیه با دارو را توضیح دهد. کارهای اخیر نشان داده اند که پاسخ جایگزین شده به مورفین به زاده های حاصل از والدین در معرض، قابل انتقال است. تغییرات فیزیولوژیکی و ساختاری در مغز زاده های والدین در معرض مورفین هم شناسایی شده اند.

۵.۲.۱. تغییرات رفتاری، عصب شیمیایی و ساختاری در زاده های حاصل از والدین در معرض مواد مخدر

مواجهه با مواد مخدر در والدین F0 پاسخ زاده‌ها را به مصرف دارو تغییر می‌دهد. موش های ماده F0 در معرض مورفین در طی دوران بلوغ منجر به تولد زاده هایی می‌شوند که تکامل تغییر یافته ای را از حساسیت به میزان مورفین و دوپامین نشان می‌دهند. هم زاده‌های نر و هم زاده های ماده F1 از موش های ماده F0 که قبل از بارداری در معرض مورفین بوده اند به میزان قابل توجهی فعالیت را در جایگاه های حساسیت به مورفین نشان می‌دهند. به علاوه، زاده های نر F1 حساسیت به جایگاه تضعیف شده را نسبت به پذیرنده ۱ و ۲ دوپامین نشان می‌دهند. جالب است که این فنوتیپ از طریق خط مادری به موش های ماده F1 به دست آمده از موش های F0 در معرض مورفین انتقال می‌یابد که هم چنین می‌تواند زاده های ماده ای تولید کند که حساسیت جایگاهی تضعیف شده ای به کوئین پیروول D1/D2 نشان می‌دهند.

سازگاری عصبی در سیگنال دهی دوپامین ممکن است توضیح دهد که چگونه پاسخ به چالش های مواد در زاده های نر و ماده F1 با زاده های F2 حاصل از مادران در معرض F0 تفاوت می کند. مادران F0 در معرض مورفین زاده های نر F1 را با بیان mRNA پذیرنده D2 افزایش یافته در هسته تولید می کنند. تغییرات مشابه در زاده های نر F2 از مادران F1 یافت شده است که خود این مادران از مادران F0 تولید شده اند که در معرض مورفین بوده اند. بنابراین، پاسخ دوپامین براساس تاریخچه فامیلی والدین و پاسخ زاده ها به این مواجهه شکل می گیرد و این تغییرات در برابر مواجهه با مواد مخدر می توانند الگوهای اعتیاد به مواد را ایجاد کنند.

سیستم مخدری درون زنی هم چنین زاده های F1 حاصل از نرها و ماده های در معرض مورفین در نسل F0 را هم تغییر می دهند. به طور ویژه، پدران در معرض مورفین، زاده های ماده F1 را با میزان بیشتری بتا اندورفین در هیپوتالاموس و سطوح افزایش یافته ای از کورتیکوستروئول هادر سرم در گردش تولید می کنند. تغییرات مشابهی در نسل های بعدی هم دیده می شود. مادرهای در معرض مورفین در نسل F0 زاده های نر F1 و F2 را تولید می کنند که دارای میزان کمتری کورتیکوستروئول القا شده توسط کوئین پیروول هستند. دوپامین و برهم کنش های مخدری هم چنین در زاده هایی که حاصل از مادران F0 در معرض مواد هم اتفاق می افتند. موش های ماده F0 در معرض مورفین در دوران بلوغ، زاده های نر F1 را با بیان mRNA پذیرنده مواد مخدر در kappa به میزان افزایش یافته تولید می کنند که در مواجهه مداوم بر D1/D2 هم تاثیر می گذارند. بنابراین، اثرات چند نسلی و بین نسلی مواجهه با مورفین می تواند به صورت تغییراتی در سازگاری عصبی با مواد مخدر در پاسخ به مواجهه با D1/D2 در زاده ها خود را نشان دهد.

تغییرات فیزیولوژیکی در زاده های حاصل از والدین در معرض مورفین هم مورد بررسی قرار گرفته اند. تغییرات در ارتجاع سیناپسی هیپوکاموسی در زاده های F1 در ماده ها و نرها در معرض F0 دیده می شود که با هم آمیزش کرده اند. ارتجاع پذیری سیناپسی برای فرآیندهای یادگیری و حافظه ضروری است و چون رفتارهایی مثل مصرف مواد هم یادگیری است، بنابراین اهمیت این نکته آشکار می شود. نفوذ بلند مدت و کاهش بلند مدت به ترتیب افزایش و کاهش را در شدت سیناپس هانشان می دهند. LTP کاهش یافته در هیپوکاموس زاده های F1 حاصل از

پدران تیمار شده با مورفین در F0 دیده می‌شوند. در عوض، مادران در معرض مورفین در F0 زاده های F1 را تولید می‌کنند که LTD در هیپوکاموس آن‌ها کاهش یافته است اما LTP هیپوکاموسی آن‌ها دقیق است. این یافته‌ها پیشنهاد می‌کند که تغییرات فیزیولوژیکی ناشی از مورفین منجر به ارتجاع پذیری سیناپسی ناقصی در هیپوکاموس زاده های F1 می‌شود.

در نهایت، اثرات بین نسلی بر مورفولوژی سلولی با استفاده از مواجهه با مورفین مشخص شده است و پیشنهاد می‌شود که استفاده از مورفین والدی می‌تواند ساختارهای عصبی را تغییر دهد. سیناپتوپسین کاهش یافته در مغز زاده های F2 دیده می‌شود که از موش های نر F0 در معرض مورفین حاصل شده اند. همان طور که بیان سیناپتوپسین با تراکم انتهای عصبی مرتبط است، ارتباطات سیناپسی کاهش یافته در مغز موش های نر F2 از پدرانی دیده می‌شود که در F0 در معرض مورفین قرار گرفته اند.

در کنار هم این مطالعات نشان می‌دهد که مواجهه با مورفین می‌تواند بر رفتار، سیگنال های بیوشیمیایی، ارتجاع پذیری سیناپسی و ساختار عصبی در طول نسل های مختلف تاثیر بگذارد. در حالی که اثرات رفتاری و بیوشیمیایی در نسل F1 دیده می‌شود، توزیع تغییرات در مورفولوژی سلولی به دست آمده از زاده های F2 توارث بین نسلی را در مواجهه با مورفین نشان می‌دهد.

۵.۲.۲. مواجهه با مورفین و تغییرات اپی ژنوم

تاکنون هیچ تغییر شناخته شده ای برای اپی ژنوم شناخته نشده است که بتواند توارث بین نسلی را در مواجهه با مورفین توضیح دهد. اگرچه گزارش هایی از تغییرات اپی ژنتیک وجود دارد که مواجهه با مورفین را درون یک نسل توضیح می‌دهد. به عنوان مثال، تغییرات هیستون در NAC و سایر نواحی مغزی در معرض مورفین در جانوران اندازه گیری شده است. استفاده از مورفین و حساسیت به آن در موش‌ها در مواجهه مداوم با مورفین با سطوح کلی دمتیلایسون هیستون ۳ لیزین ۹ در NAC تعیین شده است. چون H3k9me2 به طور کلی مرتبط با مهار رونویسی است، نتایج H3k9me2 کاهش یافته، منجر به بیان ژن افزایش یافته می‌شود و این بیان ژن ممکن است تحت تاثیر اثرات ناشی از مورفین باشد.

متیلاسیون هیستون در رتروترانسپورتازهای هسته های درون جایگاهی بلند (LINE-1) در NAC در موش هادر نتیجه تزریق مورفین به این نواحی کاهش می‌یابد. عناصر LINE-1 توالی های DNA تکراری هستند که بخش بزرگی از DNA ژنومی هستند (20%). حرکت، ادغام و تنظیم این عناصر در بخش های مختلفی از نواحی مغزی شناسایی شده اند و تغییراتی در بیان LINE-1 از طریق مکانیسم های اپی ژنتیکی در اعتیاد دارویی در بدن مصرف کننده دیده می‌شود. جالب است که حرکت درون ژنی و بیان از طریق آزاد شدن اپی ژنتیکی از خاموش شدن ژن می‌تواند تغییرات اپی ژنومی ویژه ای را در توارث بین نسلی ایجاد کند. درحالی که بیان LINE-1 مرتبط با مصرف مورفین در سلول های سوماتیک است، هنوز ناشناخته است اگر بیان LINE-1 در سلول های زایشی F0 در والدین در معرض مورفین رخ دهد، این موضوع در مغز و گامت های زاده های F1 یا در نسل های بعدی باقی می‌ماند.

استیلاسیون هیستون هم چنین در پاسخ به مواجهه با مورفین رخ می‌دهد. در موش ها، مواجهه با مورفین استیلاسیون H3 لیزین ۱۴ را در NAC و آمیگدالای جانبی افزایش می‌دهد، ناحیه ای که به صورت حیاتی در ارتباط با محرک و پاسخ به آن است. استیلاسیون هیستون مرتبط با فعال شدن رونویسی است. در حالی که چنین تغییراتی در یک نسل دیده می‌شوند، هیچ شاهدهی مبنی بر استیلاسیون هیستون در زاده های ایجاد شده از والدین در معرض مورفین به دست نیامده است.

علاوه بر تغییرات متیلاسیون و استیلاسیون هیستون ها، مواجهه با مورفین، تغییرات متیلاسیون را در DNA به صورت مستقیم القا می‌کنند. مورفین استرس اکسیداتیو سلولی را ایجاد می‌کند و اهدای گروه های متیل را از طریق آنتی اکسیدان های گلوکوتایون و دهنده گروه متیل SAM انجام می‌دهد. متعاقباً، چون حالت احیایی سلول هابر رخ دادهای متیلاسیون تاثیر می‌گذارد، تغییرات متیلاسیون DNA می‌تواند در نتیجه مواجهه با مورفین به وجود بیاید. فقط چون به نظر می‌رسد که LINE-1 نسبت به تغییرات متیلاسیون هیستون در مواجهه با مورفین، آسیب پذیر به نظر می‌رسد، عناصر متحرک در متیلاسیون بعد از استفاده از مورفین با کاهش روبرو می‌شوند. هیپومتیلاسیون در رتروترانسپوزون های LINE-1 در لوکوسیت های مصرف کننده های مداوم هرئوئین و در رده های سلول های عصبی دیده می‌شود. متعاقباً، بیان mRNA مربوط به LINE-1 افزایش می‌یابد. در عوض،

متیلاسیون CpG افزایش یافته در لنفوسیت ها، خون و اسپرم مصرف کننده های هروئین در ناحیه پرموتوری ژن OPRM1 گزارش شده است. بنابراین، مصرف مورفین می تواند منجر به افزایش و کاهش متیلاسیون DNA در حالت وابسته به ژن در مصرف کننده های انفرادی شود. تاکنون هیچ مطالعه ای انجام نشده است که نشان دهد آیا تغییرات شیمیایی به زاده توارث می یابند یا خیر.

۵.۲.۳. گامت ها و پذیرنده های مواد مخدر

جایابی پذیرنده های افیونی μ به صورت بیان درون ژنی از بتا اندورفین در تولید مثل نرها عمل می کنند و پیشنهاد می شود که گامت های والدی مربوط به مواد مخدر درون ژنی و خارج ژنی است. پذیرنده های افیونی μ ، δ و κ در اووسیت های یافت می شوند، بیشتر مربوط به بلوغ اووسیت های باشند. بنابراین، حضور پذیرنده های مواد مخدر یا گامت ها فقط کاربرد اصلی و تکامل را تحت نظر قرار ن می دهند. اما ممکن است توارث بین نسلی را تحت تاثیر قرار دهند.

۵.۳. کوکائین

کوکائین، دوپامین را با اتصال به انتقال دهنده های دوپامین و مهار باز جذب دوپامین در سلول های پیش سیناپسی افزایش می دهد. افزایش ناشی از دوپامین در NAC مرتبط با اثرات محرک کوکائین است. کوکائین براساس مطالعات انجام شده به میزان 44% به ارث می رسد. تفاوت های بین فردی مثل سیگنال های پایه دوپامین و تنوع های الی در ژن های حاوی دینورفین و دوپامین بتا هیدوکسیلاز (DBH) با خطرات مصرف و سوء مصرف کوکائین مرتبط هستند. اگرچه، همان طور که ژنتیک به میزان کمتر از 50% توارث پذیری را برای استفاده کوکائین مطرح می کند، سایر فاکتورهای مرتبط با استفاده کوکائین و سوء مصرف آن در طی نسل ها هستند. تحقیقات اخیر اثرات چند نسلی را بر رفتار و سیگنال دهی عصب شیمیایی تعیین کرده اند و مصرف همراه کوکائین را در مطالعات جانوری مورد بررسی قرار داده اند (جدول ۱).

۵.۳.۱. تغییرات رفتاری و عصب شیمیایی در زاده های والدین در معرض کوکائین

مواجهه درون رحمی با کوکائین به خوبی مورد مطالعه قرار گرفته است. در حیوانات در معرض کوکائین، زاده‌ها تفاوت‌های رفتاری، بیوشیمیایی و ساختاری را در مغز نشان می‌دهند. از آن جایی که در حال حاضر هیچ گزارشی درباره توارث بین نسلی در مواجهه با کوکائین وجود ندارد، شواهدی برای اثرات چند نسلی به دست آمده است.

مطالعات تجربی بر روی والدین F0 در معرض کوکائین تغییراتی را در رفتار زاده‌های نر F1 نشان داده است. به عنوان مثال، زاده‌های نر F1 از پدران در معرض کوکائین F0 محرک‌های کمتری را نشان دادند. موش‌های نر تمایل به مصرف را به میزان کمتری نشان دادند و شدت مصرف در آن‌ها کمتر بوده است در حالی که زاده‌های ماده تاثیری نگرفته‌اند. به علاوه، زاده‌های F1 نر از مادرانی که F0 هستند و قبل از بارداری در معرض کوکائین بوده‌اند، حساسیت بیشتری به اثرات روانی مصرف کوکائین دارند. اگرچه، نتایج متضادی هم برای رفتارهایی گزارش شده است که ممکن است بر سوء مصرف مواد در زاده‌های حاصل از والدین در معرض کوکائین تاثیر بگذارد و بعضی از آن‌ها ممکن است در زاده‌های F1 ماده از پدران F0 در معرض کوکائین به وجود آمده باشند. در حالی که سایرین هیچ گزارشی را از اثرات یادگیری در زاده‌های نر یا ماده F1 از والدین F0 در معرض کوکائین نشان نداده‌اند. در حالی که این نتایج بعضی از اثرات چند نسلی را از مواجهه با کوکائین نشان می‌دهد، ارزیابی این فنوتیپ‌ها در نسل F2، توارث پذیری بین نسلی را تعیین خواهد کرد.

علاوه بر تغییرات در رفتار، تغییراتی در سیستم‌های انتقال دهنده عصبی هم در زاده‌های F1 از مادران F0 در معرض کوکائین مشاهده شده است. به طور ویژه، مادران F0 در معرض کوکائین زاده‌های نر F1 را با بیان پذیرنده D1 افزایش یافته را در قشر فوق پیشانی میانی (mPFC) تولید می‌کنند. چون افزایش در تعداد پذیرنده‌های دوپامین در mPFC می‌تواند سبب پاسخ افزایش یافته به کوکائین شود و این اتفاق به جهت توانایی این پذیرنده‌ها برای فعال کردن مسیر دوپامین در قشر میانی و فعالیت در پذیرنده‌های D1 اتفاق می‌افتد، پاسخ‌های روانی به مصرف کوکائین در جوندگان مشاهده می‌شود.

۵.۳.۲. مواجهه با کوکائین و تغییر در اپی ژنوم

تغییرات چند نسلی در استیلاسیون هیستون ۳ معمولاً با بازآرایی کروماتین مرتبط است و رونویسی افزایش یافته از ژن های هدف در پاسخ به مواجهه با کوکائین تعیین شده است. پدران F0 که مصرف کننده کوکائین هستند، AcH3 افزایش یافته ای را در بیضه‌ها تولید می‌کنند و ارتباط AcH3 با اگزون IV در BDNF در اسپرم‌ها بیشتر می‌شود. زاده های F1 از این پدران هم چنین، ارتباط افزایش یافته ای از AcH3 را با اگزون IV در BDNF و رونویسی بیشتر از BDNF را در mPFC نشان می‌دهند. BDNF و ارتباطات آن از طریق بازآرایی کروماتین در مواجهه مداوم و نسلی با کوکائین مشاهده شده است. تضادهای عملکردی BDNF افزایش یافته در زاده های نر F1 از پدران در معرض کوکائین F0 میزان مصرف خود به خودی کوکائین را نسبت به حیوانات شاهد نشان می‌دهد. بنابراین تغییرات اپی ژنتیکی می‌تواند بین نسل‌ها اتفاق بیفتد و پیشنهاد می‌شود که بازآرایی کروماتین در پاسخ به مصرف مواد ممکن است مکانیسم مهمی از توارث و پاسخ به کوکائین باشد. شواهد بیشتری نشان می‌دهد که استفاده از مواد ممکن است در یک مسیر اپی ژنتیکی خاصی استفاده شود. مثل مورفین، مواجهه مستقیم با کوکائین در موش ها، H3K9me2 را در NAc کاهش می‌دهند و این تغییرات اثرات کوکائین و ارتجاع پذیری سلولی را القا می‌کنند. اگرچه، توارث بین نسلی و چند نسلی برای این تغییرات بررسی نشده است.

ماشین های اپی ژنومی به ویژه پروتئین های متصل شونده به متیل CpG و متیل ترانسفراز 3a DNA درون یک نسل در نتیجه مواجهه با کوکائین تغییر می‌کنند. بیان افزایش یافته از MeCP2 بعد از مصرف کوکائین یافت می‌شود. MePC2 به عنوان یک مهار کننده یا فعال کننده رونویسی عمل می‌کند، زمانی که به ناحیه پروموتور ژن هدف متصل می‌شود. MePC2 در یادگیری و حافظه نقش دارد و بنابراین ممکن است در رفتارهای سوء مصرف مواد تاثیر داشته باشد. کوکائین MeCP2 را تحریک می‌کند و هم چنین رونویسی از دو RNA های کوچک غیر کد کننده را مهار می‌کند که به نام های miR-212 و miR-312 شناخته می‌شوند. رونویسی کاهش یافته از این miRNA ها، BDNF را از مهار رونویسی miRNA رها می‌کنند که منجر به افزایش در BDNF می‌شود که می‌تواند در ارتباط با مصرف کوکائین دیده شود.

متیلاسیون DNA می‌تواند در نتیجه مواجهه با کوکائین از طریق تنظیم متیل ترانسفراز 3a در DNA دستخوش تغییر شود. در حالی که DNMT3 پاسخ به کوکائین را تنظیم می‌کند، هم چنین مهم است که متیلاسیون از نو تغییر یافته در بسیاری از نواحی متفاوت متیله شده در ژن های ردیابی شده والدین و برخی از عناصر تکرار شونده در تکامل سلول های زایشی نر رخ دهد. به عنوان مثال، DNMT3 مسئول متیلاسیون ژن های ردیابی شده H19 و عناصر تکرار شونده LINE-1 است. مشابه با مورفین، کوکائین سطوحی از گلوکاتینون آنتی اکسیدان را تغییر می‌دهد که می‌تواند منجر به متیلاسیون ردیابی شده ژنوم شود. بنابراین، کوکائین تغییراتی را در فعالیت مولکول های مسئول برای حالت متیلاسیون DNA ایجاد می‌کند. اگرچه، این موضوع باید تعیین شود که آیا این تغییرات در F1 و نسل های بعدی زاده‌ها هم اتفاق می‌افتد.

اگرچه مقدار کمی درباره تغییرات بین نسلی در متیلاسیون DNA در نتیجه مواجهه با کوکائین منتشر شده است، متیلاسیون DNA در زاده های F1 در نتیجه مواجهه درون رحمی با کوکائین دستخوش تغییر شده است. مادرهای F0 در معرض کوکائین در طی بارداری، زاده های F1 را با الگوهای کلی تغییر کرده از متیلاسیون DNA هیپوکاموسی را تولید می‌کنند. این تغییرات به نظر می‌رسد که به صورت قابل ملاحظه ای کارآمد هستند چون آن‌ها در نتیجه تغییرات اساسی در رونویسی از ژن‌ها به وجود آمده اند.

۵.۳.۳. اثرات کوکائین بر گامت ها

بیضه‌ها حاوی جایگاه های پذیرنده دارای تمایل بالا برای کوکائین هستند. اضافی آن‌ها به تعداد محدود در مغز وجود دارد. به علاوه، حضور پروتئین DAT در اسپرم هم شناسایی شده است و سیگنال دهی دوپامین تحت تاثیر زنده ماندن، حرکت و ظرفیت اسپرم قرار می‌گیرد. جالب است که کوکائین متصل به اسپرم انسان در سطوح اندکی به مدت ۲۴ ساعت باقی می‌ماند. و تاریخچه ای برای انتقال کوکائین از طریق نوزادان خوک‌ها در اسپرم به تخمک وجود دارد. اگرچه حضور کوکائین در اوایل جنینی، آسیب زنده شناخته شده است، بیشتر به نظر می‌رسد که فرآیند انتقال فنوتیپ مرتبط با مواجهه با کوکائین در پدران F0 به زاده های F1 از طریق مکانیسم های اپی ژنتیکی قبلا بحث شده است. بنابراین، تغییرات در متیلاسیون DNA و حالت کروماتین در اسپرم می‌تواند یک مکانیسم مهم برای

توارث بین نسلی از نتایج رفتاری در مواجهه با کوکائین است. تاکنون، مشخص نشده است که اووسیت‌ها جایگاه‌های اتصال برای کوکائین دارند و بنابراین، هیچ اثرات مربوط به مادری از مواجهه با کوکائین ثبت نشده است که مرتبط با مکانیسم‌های غیر مستقیم درون اووسیت است.

۵.۴. ماری جوانا

جزء فعال در ماری جوانا، Δ^9 = تتراهیدروکانابینول (Δ^9 -THC) است که مسئول اثرات بیولوژیکی مواد است. Δ^9 -THC متصل می‌شود و پذیرنده‌های نوع ۱ و ۲ نوع کانابینوئیدی متصل به Gi را از طریق سیستم عصبی مرکزی فعال می‌کند. متا آنالیز از آغاز کانابیس و کانابیس مختل در بین دوقلوها استفاده شده است که پیشنهاد می‌کند که توارث آغازین کانابیس در حدود 40-48% است و استفاده مختل شده مداوم بسته به جنس به میزان 51-59% است. اگرچه، ارتباطات ژنتیکی بالاتر برای کانابیس در مطالعات دوقلوهای ماده مورد بررسی قرار گرفته است. وارسته‌های چند شکلی در ژن‌هایی که برای پذیرنده‌های کانابینوئیدی کد می‌کنند (CNR1) در ماری جوانا در طی دوره‌های پرهیز دیده شده‌اند. به علاوه، تنوع‌های چند شکلی در CYP2C9 که عضوی از خانواده سیتوکروم‌های آنزیمی مسئول متابولیسم Δ^9 -THC است، منجر به متابولیت‌های فعال‌تر و حساسیت بیشتر به اثرات مخرب ماری جوانا می‌شوند. مشاهدات کلینیکی که اخیراً انجام شده است، برهم‌کنش‌هایی را بین ژنتیک و اپی‌ژنتیک پیشنهاد می‌کنند که مسئول تغییرات ناشی از مصرف ماری جوانا است. در هموزیگوت‌های بالغ برای COT، پلی‌مرفیسم والین ۱۰۸ متیونین ۱۵۸، متیلاسیون در پروموتور این ژن‌ها با خطر کمتری از مصرف ماری جوانا همراه است. متیلاسیون بیشتر در پروموتور COMT بین آنزیم را کاهش می‌دهد. به علاوه ژنوتیپ متیونین/متیونین هموزیگوت مرتبط با فعالیت آنزیمی کاهش یافته است. در کنار هم این تغییرات منجر به تجزیه کاهش یافته از سوبستراهای COMT مثل دوپامین می‌شود. بنابراین، افرادی با هایپرمتیلاسیون و پلی‌مرفیسم سطوح دوپامین افزایش یافته‌ای دارند. متعاقباً، دوپامین کمتر در مغز منجر به سیستم پاداش دهی تضعیف شده‌ای می‌شود که در بخش خوشی خود را نشان می‌دهد. فرض می‌شود که استفاده از مواد در تلاش با کاهش این حالت خوشی غیر مطلوب است. بنابراین، افراد دارای هایپرمتیلاسیون در Met/Met ممکن است به جهت افزایش دوپامین نسبت به سوء مصرف مواد،

آسیب پذیری کمتری داشته باشند. درحالی که برهم کنش های ژنتیکی بعضی از خطرات استفاده از ماری جوانا را توضیح می دهند، سایر فاکتورها هم باید در مصرف افراد تاثیر داشته باشند. اخیراً، اثرات چند نسلی مواجهه با کانابینوئیدها در افراد تعیین شده است (جدول ۱).

۵.۴.۱. تغییرات رفتاری و عصب شیمیایی در زاده های حاصل از والدین در معرض کانابینوئید

سیستم های مخدری و کانابینوئیدهای درونی به طور نزدیکی با مواجهه با کانابینوئید بر هم کنش دارند که می توانند حساسیت های جانبی را برای اثرات مواد مخدر در نوروں های دوپامینرژیک ایجاد کنند. تاکنون، مطالعات فقط این موضوع را تعیین کرده اند که نتیجه مواجهه با کانابینوئید در پاسخ به مورفین در زاده ها خود را نشان می دهد. پاسخ به مصرف مورفین در زاده های F1 از مادران در معرض پذیرنده های CB1/CB2 در WIN 55, 212-2 دستخوش تغییر می شود. به طور ویژه، مادران F0 در معرض WIN 55,212-2 در طی بلوغ، زاده های نری را تولید می کنند که حضور شرطی مورفین در آن ها افزایش یافته است و هم چنین زاده های ماده ای که حساسیت جایگاهی به مورفین در آن ها افزایش یافته است. بنابراین، پاسخ و مصرف مواد در زاده های F1 از WIN 55,212-2 در مادران در معرض دیده می شود. به علاوه، موش های نر و ماده در معرض $\Delta 9$ -THC و سپس آمیزش یافته، زاده های F1 را تولید می کنند که انگیزه افزایش یافته ای از مصرف هروئین را در کنار رفتارهای پرهیزکارانه در طی دوره های ترک نشان می دهند. بنابراین، درحالی که حساسیت بین کانابینوئیدها و مواد مخدر در مصرف کننده ها شناسایی شده است، مطالعات بحث شده در بالا مثال های اولیه ای از حساسیت جانبی به کانابینوئیدها و مواد مخدر در یک نسل برای مصرف، پاسخ به مواد و مصرف خود سرانه مواد هستند. این نتایج پیشنهاد می کنند که اثرات چند نسلی استفاده از کانابوئیدها پاسخ به مورفین و هروئین رخ داده در CB1/CB2 یا $\Delta 9$ -THC را جایگزین می کنند. اگرچه، هیچ داده ای وجود ندارد که این فنوتیپ ها را در نسل F1 نشان دهد. به علاوه، هیچ مطالعه ای اثرات زاده های F1 و F2 حاصل از F0 را در نتیجه مواجهه با کانابینوئید نشان نداده است.

تغییرات چند نسلی در بیان ژن و انتقال دهنده های عصبی در نتیجه مواجهه با کانابینوئید مورد بررسی قرار گرفته اند. ماده های F0 در معرض CB1 زاده های ماده F1 را با بیان افزایش یافته از Oprm1 در NAc نشان می دهند.

موش های نر و ماده در معرض $\Delta 9$ -THC و سپس آمیزش یافته با هم زاده هایی را با بیان کاهش یافته از پذیرنده های کانابوئیدی، دوپامین و گلوتامات، اتصال NMDA کاهش یافته و LTD افزایش یافته در استراتیوم پشتی تولید می کنند. آنالیزهای بیشتر از این سیستم‌ها مورد نیاز است تا تعیین کند هر یک از این فنوتیپ‌ها به نسل های بعدی به ارث می‌رسند یا خیر.

۵.۴.۲. مواجهه با کانابوئید و تغییرات اپی ژنوم

تاکنون هیچ شواهدی از تغییرات بین نسلی و چند نسلی در نتیجه مواجهه با ماری جوانا به دست نیامده است. اگرچه، فعالیت فوری ژن های اولیه FosB در نتیجه مصرف $\Delta 9$ -THC بررسی شده است. فعالیت FosB در نتیجه کوکائین مرتبط با استیلایسیون افزایش یافته در هیستون ۴ در ناحیه پروموتور است و $\Delta 9$ -THC ممکن است بازآرایی کروماتینی مشابه و فعالیت ژنی مشابهی را ایجاد کند. در حقیقت، $\Delta 9$ -THC سبب تغییرات وسیع در ژنوم در متیلایسیون هیستون می‌شود. اگرچه سایر تغییرات مثل استیلایسیون هنوز به طور کامل مشخص نشده است. تغییرات در متیلایسیون DNA بعد از مواجهه با ماری جوانا مورد بررسی قرار نگرفته است.

۵.۴.۳. گامت‌ها و پذیرنده های کانابینوئید

پذیرنده های CB1 و کانابینوئیدهای درونی در تخمدان‌ها و لایه های درونی رحم بیان می‌شوند. سیگنال دهی کانابینوئیدهای درونی در بلوغ اووسیت ها، تخمک گذاری و سیگنال های بارداری خود را نشان می‌دهد. به علاوه، جایگیری پذیرنده های کانابینوئید در بیضه‌ها و اسپرم مشخص شده اند. به علاوه، مصرف آنالوگ های آناندیماید در مسیر زنده ماندن سلول PI3K/Akt در اسپرم تغییراتی ایجاد می‌کنند. مطالعات بیشتر مورد نیاز است تا تعیین کند که تغییرات اپی ژنتیک مستقیم و غیر مستقیم ایجاد شده در گامت‌ها به واسطه ماری جوانا چه چیزهایی هستند.

۵.۵. نیکوتین

نیکوتین جزء فعال در تنباکو و مسئول تجربیات مثبتی است که در ارتباط با مصرف تنباکو ایجاد می‌شود. نیکوتین به پذیرنده های استیل کولین نیکوتینی (nAChRs) متصل می‌شود که کانال های یونی دارای دروازه های لیگاندی پنج وجهی هستند. ارتباط نسبی تاثیر ژنتیکی به میزان 44% برای مصرف کنندگان اولیه نیکوتین و 75% برای

مصرف کنندگان شدید نیکوتین است. کار بر روی GWAS همانند تحقیقات حیوانی نشان می‌دهد که سیستم های انتقال دهنده مختلف ممکن است نقشی در مشابهت مصرف نیکوتین و وابستگی به آن نشان دهد. تغییرات ژنتیکی در پذیرنده های ۲ و ۴ دوپامین با رفتار سیگار کشیدن مرتبط است. به علاوه، تغییر ژنتیکی در ژن انتقال دهنده دوپامین، SLC6A3 مرتبط با رفتار سیگار کشیدن است و به عنوان رفتار برهم کنشی اپی ستاتیک اختصاصی الل با بیان الل DRD2 شناخته می‌شود. تنوع های اللی در ژن هایی که نوراپی نفرین و سروتونین را تنظیم می‌کنند در نتیجه مصرف نیکوتین، تحت تاثیر قرار گرفته اند. به علاوه، تغییرات پلی مرفیک در ژن هایی که برای استیل کولین ترانسفراز کد می‌کنند، مشابه با آنزیم های اولیه ای هستند پذیرنده نیکوتین CYP2A6 و خوشه های ژنی کد کننده برای زیرواحدهای پذیرنده استیل کولین را کد می‌کنند. که مرتبط با حساسیت به نیکوتین، مصرف تنباکو و موفقیت برای مصرف هستند. اگرچه، مطالعات مرتبط پیشنهاد کرده است که پیش بینی های ژنی برای کمتر از نی می‌از آغاز کننده های استعمال و سه چهارم از افراد وابسته به نیکوتین اتفاق افتاده است. بنابراین، فاکتورهای محیطی مثل تغییرات اپی ژنتیکی ممکن است به عنوان خطراتی در نظر گرفته شوند. شواهد اخیر نشان داده است که توارث بین نسلی در رفتار و تغییرات عصب شیمیایی چند نسلی در مواجهه والدین با نیکوتین اتفاق می‌افتد (جدول ۱).

۵.۵.۱. تغییرات رفتاری و عصب شیمیایی در زاده های حاصل از والدین در معرض نیکوتین

در حالی که هیچ مطالعه ای درباره پاسخ به مواد و رفتار تشویقی در زاده های F1 یا F2 حاصل از والدین در معرض نیکوتین دیده نشده است، شواهدی وجود دارند که نشان می‌دهند، مواجهه با نیکوتین می‌تواند سبب تغییرات چند نسلی در شناخت در نتیجه مصرف دوپامین شود. Zhu و همکارانش نشان دادند که زاده های نر و ماده F1 از مادران F0 در معرض نیکوتین در طی دوران بارداری با توجه کمتری و بیش فعالی روبرو هستند. به علاوه، این فنوتیپ به زاده های F2 و F3 از طریق مادر منتقل می‌شود. بیش فعالی در زاده های F2 با افزایش دوپامین القا شده با متیل فنیدات تضعیف می‌شود. بنابراین تاثیر حالت هیپودوپامینی به عنوان مکانیسمی است که در آن، زاده‌ها به نیکوتین پاسخ می‌دهند. بنابراین، مواجهه مادری F0 با نیکوتین در طی بارداری تغییرات بین نسلی را در

رفتار و تغییرات چند نسلی را در سیگنال دهی دوپامین ایجاد می‌کند. مطالعات تغییرات عصب شیمیایی بیشتری را در نتیجه مواجهه با نیکوتین انجام داده اند اگرچه فقط تعداد کمی از زاده‌ها از مادران F0 به دست می‌آیند که در طی بارداری در مواجهه با نیکوتین بوده اند. تاکنون، هیچ تغییر عصب شیمیایی در حیوانات در نتیجه تماس مستقیم با نیکوتین به ثبت نرسیده است.

۵.۵.۲. مواجهه با نیکوتین و تغییرات اپی ژنوم

اپی ژنوم به تغییر توسط مواجهه با نیکوتین آسیب پذیر است. الگوهای متیلاسیون DNA کلی در لوکوسیت‌ها بین زاده های حاصل از مصرف کنندگان سیگار و پدران غیر سیگاری مشابه است، در حالی که تفاوت هایی در متیلاسیون وجود دارد اگر زاده‌ها حاصل از پدران سیگاری یا غیر سیگاری باشند. به علاوه، تغییرهای القا شده با نیکوتین در متیلاسیون DNA در ژن های مختلفی که در معرض سوء مصرف مواد بوده اند شناسایی شده اند. به عنوان مثال، مواجهه با نیکوتین در ارتباط با تغییرات متیلاسیون DNA در ژن های کد کننده مونوآمین اکسیداز (MAOA)A است. یک آنزیم کلیدی در متابولیسم دوپامین و سایر مونوآمین ها. متیلاسیون کاهش یافته در پروموتور MAOA در خون و لنفوبلاست های افراد سیگاری دیده می‌شود. این تغییر ممکن است به صورت مکانیسمی مهم باشد. در این باره Zhu و همکارانش نشان دادند که هیپومتیلاسیون القا شده توسط نیکوتین در MAOA، سنتز دوپامین در جنین های درون رحم در معرض نیکوتین را کاهش می‌دهد. مصرف نیکوتین به صورت مزمن افزایشی را در بیان DNMT1 رقم می‌زند که منجر به متیلاسیون گلوتامات دهیدروژناز و کاهش GAD67 mRNA می‌شود. متعاقباً، تغییر در GAD67 mRNA می‌تواند بر سیگنال های GABA قشری تاثیر بگذارد. به علاوه، شواهد مبنی بر متیلاسیون و بیان GAD67 ژنی که در فنوتیپ بیماران شیزوفرنی مهم است، با مصرف مداوم نیکوتین در ارتباط است و پیشنهاد می‌شود که این رخداد بین ناهنجاری های مربوط به اعتیاد به سیگار می‌تواند به صورت اپی ژنتیکی تحت تاثیر قرار بگیرد. جالب است که متیلاسیون DNA با مواجهه چند نسلی با نیکوتین در ارتباط است. مادران F0 در معرض نیکوتین در طی بارداری، زاده های F1 را با میزان متیلاسیون بالاتر در BDNF خون تولید می‌کنند و mRNA مربوط به BDNF و پروتئین مربوط به قشر جلویی کاهش پیدا کرده

است. همان طور که قبلا بحث شده است، کاهش در سطوح یا فعالیت BDNF در مصرف خود به خودی مواد مثل کوکائین، متیل فنیدات و الکل هم تاثیر دارد.

علاوه بر تغییرات در متیلاسیون DNA، نیکوتین می‌تواند کروماتین را هم از طریق تغییرات هیستونی دستخوش تغییر کند. با ادامه مصرف نیکوتین در موش‌ها، افزایشی در استیلاسیون هیستون H3 در استراتیوم و کاهشی در H3K9me2 در ناحیه پروموتور ژن هدف اتفاق افتاده است. در کنار هم، این مطالعات پیشنهاد می‌کنند که نیکوتین نشانه‌های اپی ژنتیکی هیستون را کاهش می‌دهند که می‌تواند آغازی برای حالت ژنومیکی محدود باشد که به صورت نرمال در ژن‌هایی بیان می‌شود که رونویسی را افزایش داده‌اند.

۵.۵.۳. گامت‌ها و پذیرنده نیکوتینی

افزایش مرتبط با نیکوتین در تولید کلسترول، تری گلیسیرید، فسفولیپید و اسیدهای چرب آزاد در بیضه‌های می‌تواند با مصرف مکامل آمین علیه nAChR مهار می‌شود که به نظر می‌رسد برای هر دو ماده در بیضه‌ها، اتصال به جایگاه‌های اتصال اتفاق می‌افتد. در حقیقت، زیرواحد mRNA که از nAChR پنج ضلعی تشکیل شده است، در اسپرم بیان می‌شود. بنابراین، nAChRs عملکردی در اسپرم یافت شده است. تیغ‌های ایجاد شده با استیل کولین در کلسیم از طریق پذیرنده‌های همومری آلفا ۷ در سر اسپرم و در طی واکنش آکروزومی ایجاد می‌شوند. در نهایت، نیکوتین همانند عمل بر nAChRs اثرات مخربی بر زنده ماندن اسپرم دارد. سیگار کشیدن مادری مرتبط با ناباروری زاده‌های نر از طریق سمیت گنادها است. در حالی که به خوبی تعیین شده است که مواجهه با نیکوتین، چالش‌های تولید مثلی را در ماده‌ها و جنین در مراحل اولیه تکامل ایجاد می‌کند، اتصال به نیکوتین در اووسیت‌ها تعیین نشده است چون توارث از طریق زده مادری ممکن است منجر به اثرات غیر مستقی می‌در مواجهه با نیکوتین شود.

6. نتیجه‌گیری و چشم‌انداز

علیرغم این ایده که تجربیات والدی می‌تواند بر زاده‌هایی که جدید نیستند، تاثیر بگذارد، یک دانش درباره تغییرات وابسته به مواد مخدر بر روی اپی ژنوم ممکن است راهی را برای تعیین مکانیسم‌های توارث بین نسلی در اعتیاد به

مواد ایجاد کند. در حالی که استرس و رژیم به عنوان چالش های محیطی تعریف شده است که می تواند بر رفتار و فیزیولوژی زاده های آینده تاثیر بگذارد، سوء مصرف می تواند به طور مستقیم برای آینده مشابهی مورد بررسی قرار بگیرد. مثال های مختلفی از توارث بین نسلی در انواع مختلف مواد گزارش شده است، اگرچه نقایصی در مطالعات هم وجود دارد که توارث بین نسلی را در فنوتیپ های حاصل از F0 که در معرض سوء مصرف مواد بوده اند را مورد بررسی قرار می دهد (جدول ۱). تاکنون، فنوتیپ های بین نسلی فقط در نتیجه مواجهه والدین با مورفین، الکل، نیکوتین گزارش شده اند.

این مقاله مروری تغییرات در رفتار، سیگنال های عصب شیمیایی و ساختارهای سلولی مشاهده شده در زاده های F1 و F2 از والدین در معرض مواد را مورد بررسی قرار داده است. در حالی که بعضی از مطالعات، توارث اپی ژنتیکی متاثر از این فنوتیپ ها را نشان می دهند، توارث بین نسلی اپی ژنتیکی به میزان کمی شناخته شده است. به علاوه، تغییر در اپی ژنوم در پاسخ به مواجهه با مواد برای توارث اپی ژنتیکی بین نسلی در مواجهه با دارو مورد بررسی قرار گرفته است. در حالی که ایفاگرهای مشابهی وجود دارند که به صورت اپی ژنتیکی در مواجهه با مواد تغییر می کنند مثل BDNF و DNMT1 یک شبکه اپی ژنومی پیچیده ممکن است به صورت منفرد با رده های مختلفی از سوء مصرف مواد تحت تاثیر قرار بگیرد. تغییرات جدید شناخته شده در اپی ژنوم در پاسخ به مواد به انتخاب ژن های کاندیدا برای بررسی در نسل های بعدی کمک می کند. توارث این تغییرات در می تواند تعیین شود و ویژگی های مربوط به رخداد های تغییرات ژنتیکی در زاده های می تواند تعیین شود.

در تحقیقات ترجمه شده، مواجهه با مواد و تنظیم اپی ژنتیکی ژنوم، نسبتاً پیچیده است. مطالعات حیوانی کنترل دقیق را فراتر از سطح محیط زیست و متغیرهای مواجهه با مواد فراهم می کنند. بنابراین، این مطالعات می تواند بهترین شواهد را برای حضور توارث بین نسلی و چند نسلی در سوء مصرف مواد و مکانیسم های اپی ژنتیکی محتمل را فراهم کند که ممکن است این فنوتیپ ها را به وجود آورد. بنابراین، مطالعات بعدی در تعریف تغییرات اپی ژنتیکی عملکردی در نتیجه مصرف مواد در سلول های سوماتیک و زایشی در حیوانات F0، F1 و F2 حاصل از والدین در معرض، ضروری است.

هدف مطالعه اخیر در توارث مواد به صورت بین نسلی بر مشاهدات گسترده ای از فنوتیپ های رفتاری نسل های F2 و F3 و آنالیزهای مولکولی تمرکز می کند که شامل مغز زاده ها و گامت های والدی است. با پیشرفت در تکنولوژی هایی برای ارزیابی تغییرات اپی ژنتیکی در ژنوم، حوزه سوء مصرف مواد و توارث پیشرفت کرده است. کارهای بعدی ممکن است آغاز کند تا آسیب پذیری افراد به توارث اپی ژنومی را در مواجهه با سوء مصرف مواد تعیین کند و شواهدی را برای مکانیسم های ژنومی تنظیم کننده ژنومی در طی مواجهه با مواد فراهم کند.

References

- Abel, E.L., 1993. Paternal alcohol exposure and hyperactivity in rat offspring: effects of amphetamine. *Neurotoxicol. Teratol.* 15, 445–449.
- Abel, E.L., 1994. Effects of physostigmine on male offspring sired by alcohol-treated fathers. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 18, 648–652.
- Abel, E.L., Lee, J.A., 1988. Paternal alcohol exposure affects offspring behavior but not body or organ weights in mice. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 12, 349–355.
- Abel, E.L., Tan, S.E., 1988. Effects of paternal alcohol consumption on pregnancy outcome in rats. *Neurotoxicol. Teratol.* 10, 187–192.
- Agirregoitia, E., Peralta, L., Mendoza, R., Expósito, A., Ereño, E.D., Matorras, R., Agirregoitia, N., 2012. Expression and localization of opioid receptors during the maturation of human oocytes. *Reprod. Biomed. Online* 24, 550–557.
- Agrawal, A., Lynskey, M.T., 2006. The genetic epidemiology of cannabis use, abuse and dependence. *Addiction* 101, 801–812.
- Agrawal, A., Lynskey, M.T., 2008. Are there genetic influences on addiction: evidence from family, adoption and twin studies. *Addiction* 103, 1069–1081.
- Albrizio, M., Guaricci, A.C., Calamita, G., Zarrilli, A., Minoia, P., 2006. Expression and immunolocalization of the mu-opioid receptor in human sperm cells. *Fertil. Steril.* 86, 1776–1779.

- Aquila, S., Guido, C., Santoro, A., Perrotta, I., Laezza, C., Bifulco, M., Sebastiano, A., 2010. Human sperm anatomy: ultrastructural localization of the cannabinoid1 receptor and a potential role of anandamide in sperm survival and acrosome reaction. *Anat. Rec. Hob.* 293, 298–309.
- Bari, M., 2011. The manifold actions of endocannabinoids on female and male reproductive events. *Front. Biosci.* 16, 498.
- Bartolomei, M.S., 2009. Genomic imprinting: employing and avoiding epigenetic processes. *Genes Dev.* 23, 2124–2133.
- Battista, N., Meccariello, R., Cobellis, G., Fasano, S., Di Tommaso, M., Pirazzi, V., Konje, J.C., Pierantoni, R., Maccarrone, M., 2012. The role of endocannabinoids in gonadal function and fertility along the evolutionary axis. *Mol. Cell. Endocrinol.* 355, 1–14.
- Bench, G.S., Friz, A.M., Corzett, M.H., Morse, D.H., Balhorn, R., 1996. DNA and total protamine masses in individual sperm from fertile mammalian subjects. *Cytometry* 23, 263–271.
- Benowitz, N.L., 1999. Nicotine addiction. *Prim. Care Clin. Office Pract.* 26, 611–631.
- Bird, A., 2002. DNA methylation patterns and epigenetic memory. *Genes Dev.* 16, 6–21.
- Bird, A., 2007. Perceptions of epigenetics. *Nature* 447, 396–398.
- Bray, C., Son, J.-H., Kumar, P., Meizel, S., 2005. Mice deficient in CHRNA7, a subunit of the nicotinic acetylcholine receptor, produce sperm with impaired motility. *Biol. Reprod.* 73, 807–814.
- Byrnes, E.M., 2005. Transgenerational consequences of adolescent morphine exposure in female rats: effects on anxiety-like behaviors and morphine sensitization in adult offspring. *Psychopharmacology* 182, 537–544.
- Byrnes, J.J., Johnson, N.L., Schenk, M.E., Byrnes, E.M., 2012. Cannabinoid exposure in adolescent female rats induces transgenerational effects on morphine conditioned place preference in male offspring. *J. Psychopharmacol.* 26, 1348–1354.
- Byrnes, J.J., Johnson, N.L., Carini, L.M., Byrnes, E.M., 2013. Multigenerational effects of adolescent morphine exposure on dopamine D2 receptor function. *Psychopharmacology* 227, 263–272.
- Cadet, J.L., Brannock, C., Jayanthi, S., Krasnova, I.N., 2014. Transcriptional and epigenetic substrates of methamphetamine addiction and withdrawal: evidence from a long-access self-administration model in the rat. *Mol. Neurobiol.* 1–22.
- Cadoni, C., Pisanu, A., Solinas, M., Acquas, E., Chiara, G., 2001. Behavioural sensitization after repeated exposure to Δ^9 -tetrahydrocannabinol and cross-sensitization with morphine. *Psychopharmacology* 158, 259–266.
- Chahrour, M., Jung, S.Y., Shaw, C., Zhou, X., Wong, S.T.C., Qin, J., Zoghbi, H.Y., 2008. MeCP2, a key contributor to neurological disease, activates and represses transcription. *Science* 320, 1224–1229.
- Chase, K.A., Sharma, R.P., 2013. Nicotine induces chromatin remodelling through decreases in the methyltransferases GLP, G9a, Setdb1 and levels of H3K9me2. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 16, 1129–1138.
- Chorbov, V.M., Todorov, A.A., Lynskey, M.T., Cicero, T.J., 2011. Elevated levels of DNA methylation at the OPRM1 promoter in blood and sperm from male opioid addicts. *J. Opioid. Manag.* 7, 258–264.
- Cicero, T.J., Adams, M.L., Giordano, A., Miller, B.T., O'connor, L., Nock, B., 1991. Influence of morphine exposure during adolescence on the sexual maturation of male rats and the development of their offspring. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 256, 1086–1093.
- Cicero, T.J., Adams, M.L., O'connor, L., Nock, B., Meyer, E.R., Wozniak, D., 1990. Influence of chronic alcohol administration on representative indices of puberty and sexual maturation in male rats and the development of their progeny. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 255, 707–715.
- Cone, E.J., Kato, K., Hillsgrove, M., 1996. Cocaine excretion in the semen of drug users. *J. Anal. Toxicol.* 20, 139–140.
- Cuthbertson, K.S., 1983. Parthenogenetic activation of mouse oocytes in vitro with ethanol and benzyl alcohol. *J. Exp. Zool.* 226, 311–314.
- Daxinger, L., Whitelaw, E., 2012. Understanding transgenerational epigenetic inheritance via the gametes in mammals. *Nat. Rev. Genet.* 13, 153–162.
- Demers, C.H., Bogdan, R., Agrawal, A., 2014. The genetics, neurogenetics and pharmacogenetics of addiction. *Curr. Behav. Neurosci. Rep.* 1, 33–44.
- Dick, D.M., Agrawal, A., 2008. The genetics of alcohol and other drug dependence. *Alcohol Res. Health* 31, 111–118.

- Doehring, A., Oertel, B.G., Sittl, R., Lötsch, J., 2013. Chronic opioid use is associated with increased DNA methylation correlating with increased clinical pain. *Pain* 154, 15–23.
- Emanuele, M.A., Wezeman, F., Emanuele, N.V., 2002. Alcohol's effects on female reproductive function. *Alcohol Res. Health*.
- Enoch, M.A., Goldman, D., 1999. Genetics of alcoholism and substance abuse. *Psychiatric Clin. N. Am.* 22, 289–299.
- Everitt, B.J., Parkinson, J.A., Olmstead, M.C., Arroyo, M., Robledo, P., Robbins, T.W., 1999. Associative processes in addiction and reward. The role of amygdala-ventral striatal subsystems. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 877, 412–438.
- Feng, J., Nestler, E.J., 2010. MeCP2 and drug addiction. *Nat. Neurosci.* 13, 1039–1041.
- Finegersh, A., Homanics, G.E., 2014. Paternal alcohol exposure reduces alcohol drinking and increases behavioral sensitivity to alcohol selectively in male offspring. *PLoS ONE* 9, e99078.
- Franklin, T.B., Russig, H., Weiss, I.C., Gräff, J., Linder, N., Michalon, A., Vizi, S., Mansuy, I.M., 2010. Epigenetic transmission of the impact of early stress across generations. *Biol. Psychiatry* 68, 408–415.
- Friedler, G., 1996. Paternal exposures: impact on reproductive and developmental outcome. An overview. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 55, 691–700.
- Fürst, Z., Riba, P., Al-Khrasani, M., 2013. New approach to the neurobiological mechanisms of addiction. *Neuropsychopharmacol. Hung* 15, 189–205.
- Gapp, K., Jawaid, A., Sarkies, P., Bohacek, J., Pelczar, P., Prados, J., Farinelli, L., Miska, E., Mansuy, I.M., 2014. Implication of sperm RNAs in transgenerational inheritance of the effects of early trauma in mice. *Nat. Neurosci.* 17, 667–669.
- Gatewood, J.M., Cook, G.R., Balhorn, R., Bradbury, E.M., Schmid, C.W., 1987. Sequence-specific packaging of DNA in human sperm chromatin. *Science* 236, 962–964.
- Gaydos, L.J., Wang, W., Strome, S., 2014. Gene repression. H3K27me and PRC2 transmit a memory of repression across generations and during development. *Science* 345, 1515–1518.
- Ghezzi, A., Krishnan, H.R., Lew, L., Prado III, F.J., Ong, D.S., Atkinson, N.S., 2013. Alcohol-induced histone acetylation reveals a gene network involved in alcohol tolerance. *PLoS Genet.* 9, e1003986.
- Goldman, D., Oroszi, G., Ducci, F., 2005. The genetics of addictions: uncovering the genes. *Nat. Rev. Genet.* 6, 521–532.
- Govorko, D., Bekdash, R.A., Zhang, C., Sarkar, D.K., 2012. Male germline transmits fetal alcohol adverse effect on hypothalamic proopiomelanocortin gene across generations. *Biol. Psychiatry* 72, 378–388.
- Hammoud, S., Liu, L., Carrell, D.T., 2009. Protamine ratio and the level of histone retention in sperm selected from a density gradient preparation. *Andrologia* 41, 88–94.
- He, F., Lidow, I.A., Lidow, M.S., 2006. Consequences of paternal cocaine exposure in mice. *Neurotoxicol. Teratol.* 28, 198–209.
- Hillemecher, T., Frieling, H., Moskau, S., Muschler, M.A.N., Semmler, A., Kornhuber, J., Klockgether, T., Bleich, S., Linnebank, M., 2008. Global DNA methylation is influenced by smoking behaviour. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 18, 295–298.
- Ho, M.K., Goldman, D., Heinz, A., Kaprio, J., Kreek, M.J., Li, M.D., Munafò, M.R., Tyndale, R.F., 2010. Breaking barriers in the genomics and pharmacogenetics of drug addiction. *Clin. Pharmacol. Ther.* 88, 779–791.
- Host, L., Dietrich, J.-B., Carouge, D., Aunis, D., Zwiller, J., 2011. Cocaine self-administration alters the expression of chromatin-remodelling proteins; modulation by histone deacetylase inhibition. *J. Psychopharmacol. Oxf.* 25, 222–229.
- Hughes, V., 2014. Epigenetics: the sins of the father. *Nature* 507, 22–24.
- Hyman, S.E., Malenka, R.C., Nestler, E.J., 2006. Neural mechanisms of addiction: the role of reward-related learning and memory. *Annu. Rev. Neurosci.* 29, 565–598.
- Im, H.-I., Hollander, J.A., Bali, P., Kenny, P.J., 2010. MeCP2 controls BDNF expression and cocaine intake through homeostatic interactions with microRNA-212. *Nat. Neurosci.* 13, 1120–1127.
- Jamerson, P.A., Wulser, M.J., Kimler, B.F., 2004. Neurobehavioral effects in rat pups whose sires were exposed to alcohol. *Brain Res. Dev. Brain Res.* 149, 103–111.
- Jeanblanc, J., Logrip, M.L., Janak, P.H., Ron, D., 2012. BDNF-mediated regulation of ethanol consumption requires the activation of the MAP kinase pathway and protein synthesis. *Eur. J. Neurosci.* 37, 607–612.
- Kato, Y., Kaneda, M., Hata, K., Kumaki, K., Hisano, M., Kohara, Y., Okano, M., Li, E., Nozaki, M., Sasaki, H., 2007. Role of the Dnmt3 family in de novo methylation of imprinted and repetitive sequences during male germ cell development in the mouse. *Hum. Mol. Genet.* 16, 2272–2280.
- Kavitharaj, N.K., Vijayammal, P.L., 1998. Nicotine administration induced changes in the gonadal functions in male rats. *Pharmacology* 58, 2–7.
- Nielsen, D.A., Yufarov, V., Hamon, S., Jackson, C., Ho, A., Ott, J., Kreek, M.J., 2008. Increased OPRM1 DNA methylation in lymphocytes of methadone-maintained former heroin addicts. *Neuropsychopharmacology* 34, 867–873.
- Nieratschker, V., Batra, A., Fallgatter, A.J., 2013. Genetics and epigenetics of alcohol dependence. *Gene*.
- Novikova, S.I., He, F., Bai, J., Cutrufello, N.J., Lidow, M.S., 2008. Maternal cocaine administration in mice alters DNA methylation and gene expression in hippocampal neurons of neonatal and prepubertal offspring. *PLoS ONE*.
- Omotoso, G.O., Ibitolu, J.O., Femi-Akinlosotu, O.M., Akinola, O.B., Enaibe, B.U., 2013.

- Kendler, K.S., Prescott, C.A., 1998. Cannabis use, abuse, and dependence in a population-based sample of female twins. *Am. J. Psychiatry* 155, 1016–1022.
- Kendler, K.S., Jacobson, K.C., Prescott, C.A., Neale, M.C., 2003. Specificity of genetic and environmental risk factors for use and abuse/dependence of cannabis, cocaine, hallucinogens, sedatives, stimulants, and opiates in male twins. *Am. J. Psychiatry* 160, 687–695.
- Killingier, C.E., Robinson, S., Stanwood, G.D., 2012. Subtle biobehavioral effects produced by paternal cocaine exposure. *Synapse* 66, 902–908.
- Kim, P., Choi, C.S., Park, J.H., Joo, S.H., Kim, S.Y., Ko, H.M., Kim, K.C., Jeon, S.J., Park, S.H., Han, S.-H., et al., 2014. Chronic exposure to ethanol of male mice before mating produces attention deficit hyperactivity disorder-like phenotype along with epigenetic dysregulation of dopamine transporter expression in mouse offspring. *J. Neurosci.* Res. 92, 658–670.
- Knezovich, J.G., Ramsay, M., 2012. The effect of preconception paternal alcohol exposure on epigenetic remodeling of the h19 and rasgrf1 imprinting control regions in mouse offspring. *Epigenomics* Epigenetics.
- Koob, G.F., Volkow, N.D., 2009. Neurocircuitry of addiction. *Neuro-psychopharmacology* 35, 217–238.
- Kreek, M.J., Nielsen, D.A., LaForge, K.S., 2004. Genes associated with addiction. *Neuromol. Med.* 5, 85–108.
- Kumar, A., Choi, K.-H., Renthall, W., Tsankova, N.M., Theobald, D.E.H., Truong, H.-T., Russo, S.J., LaPlant, Q., Sasaki, T.S., Whistler, K.N., et al., 2005. Chromatin remodeling is a key mechanism underlying cocaine-induced plasticity in striatum. *Neuron* 48, 303–314.
- Kumar, P., Meisel, S., 2005. Nicotinic acetylcholine receptor subunits and associated proteins in human sperm. *J. Biol. Chem.* 280, 25928–25935.
- LaForge, K.S., Yufurov, V., Kreek, M.J., 2000. Opioid receptor and peptide gene polymorphisms: potential implications for addictions. *Eur. J. Pharmacol.* 410, 249–268.
- Lam, M.K.-P., Homewood, J., Taylor, A.J., Mazurski, E.J., 2000. Second generation effects of maternal alcohol consumption during pregnancy in rats. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biological Psychiatry* 24, 619–631.
- Lane, N., Dean, W., Erhardt, S., Hajkova, P., Surani, A., Walter, J., Reik, W., 2003. Resistance of IAPs to methylation reprogramming may provide a mechanism for epigenetic inheritance in the mouse. *Genesis* 35, 88–93.
- LaPlant, Q., Vialou, V., Covington, H.E., Dumitriu, D., Feng, J., Warren, B.L., Maze, I., Dietz, D.M., Watts, E.L., Iñiguez, S.D., et al., 2010. Dnmt3a regulates emotional behavior and spine plasticity in the nucleus accumbens. *Nat. Neurosci.* 13, 1137–1143.
- Lee, Y.W., Hennig, B., Fiala, M., Kim, K.S., Toborek, M., 2001. Cocaine activates redox-regulated transcription factors and induces TNF- α expression in human brain endothelial cells. *Brain Res.* 920, 125–133.
- Lerman, C., Berrettini, W., 2003. Elucidating the role of genetic factors in smoking behavior and nicotine dependence. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 118B, 48–54.
- Levine, A., Huang, Y., Drisaldi, B., Griffin, E.A., Pollak, D.D., Xu, S., Yin, D., Schaffran, C., Kandel, D.B., Kandel, E.R., 2011. Molecular mechanism for a gateway drug: epigenetic changes initiated by nicotine prime gene expression by cocaine. *Sci. Transl. Med.* 3, 107ra109–107ra109.
- Lu, S.C., Mato, J.M., 2005. Role of methionine adenosyltransferase and S-adenosylmethionine in alcohol-associated liver cancer. *Alcohol* 35, 227–234.
- Markou, A., Koob, G.F., 1991. Postcocaine anhedonia. An animal model of cocaine withdrawal. *Neuropsychopharmacology* 4, 17–26.
- Martin, C., Zhang, Y., 2007. Mechanisms of epigenetic inheritance. *Curr. Opin. Cell Biol.* 19, 266–272.
- Maze, I., Nestler, E.J., 2011. The epigenetic landscape of addiction. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1216, 99–113.
- Maze, I., Covington, H.E., Dietz, D.M., LaPlant, Q., Renthall, W., Russo, S.J., Mechanic, M., Mouzon, E., Neve, R.L., Haggarty, S.J., et al., 2010. Essential role of the histone methyltransferase G9a in cocaine-induced plasticity. *Science* 327, 213–216.
- Maze, I., Feng, J., Wilkinson, M.B., Sun, H., Shen, L., Nestler, E.J., 2011. Cocaine dynamically regulates heterochromatin and repetitive element unsilencing in nucleus accumbens. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 108, 3035–3040.
- McGowan, P.O., Meaney, M.J., Szyf, M., 2008. Diet and the epigenetic (re)programming of phenotypic differences in behavior. *Brain Res.* 1237, 12–24.
- Meek, L.R., Myren, K., Sturm, J., Burau, D., 2007. Acute paternal alcohol use affects offspring development and adult behavior. *Physiol. Behav.* 91, 154–160.
- Merikangas, K.R., Stolar, M., Stevens, D.E., Goulet, J., Preisig, M.A., Fenton, B., Zhang, H., O'Malley, S.S., Rounsaville, B.J., 1998. Familial transmission of substance use disorders. *Arch. Gen. Psychiatry* 55, 973–979.
- Mulé, S.J., Misra, A.L., 1977. Cocaine: Distribution and Metabolism in Animals.
- Muthusami, K.R., Chinnaswamy, P., 2005. Effect of chronic alcoholism on male fertility hormones and semen quality. *Fertil. Steril.* 84, 919–924.
- Nielsen, D.A., Utrankar, A., Reyes, J.A., Simons, D.D., Kosten, T.R., 2012. Epigenetics of drug abuse: predisposition or response. *Pharmacogenomics* 13, 1149–1160.
- Skinner, M.K., 2008. What is an epigenetic transgenerational phenotype? *Reprod. Toxicol.* 25, 2–6.
- Skinner, M.K., 2011. Environmental epigenetic transgenerational inheritance and somatic epigenetic mitotic stability. *Epigenetics* 6, 838–842.
- Slotkin, R.K., Martienssen, R., 2007. Transposable elements and the epigenetic regulation of the genome. *Nat. Rev. Genet.* 8, 272–285.
- Steketee, J.D., Kalivas, P.W., 2011. Drug Wanting: behavioral sensitization and relapse to drug-seeking behavior. *Pharmacol. Rev.* 63, 348–365.
- Stouder, C., Sommi, E., Paoloni-Giacobino, A., 2011. Prenatal exposure to ethanol: a specific effect on the H19 gene in sperm. *Reprod. Toxicol.* 31, 507–512.
- Morphological and neurohistological changes in adolescent rats administered with nicotine during intrauterine life. *Niger. J. Physiol. Sci.* 28, 147–151.
- Orozco, L.D., Rubbi, L., Martin, L.J., Fang, F., Hormozdiari, F., Che, N., Smith, A.D., Lusic, A.J., Pellegrini, M., 2014. Intergenerational genomic DNA methylation patterns in mouse hybrid strains. *Genome Biol.* 15, R68.
- Ouko, L.A., Shantikumar, K., Knezovich, J., Haycock, P., Schnugh, D.J., Ramsay, M., 2009. Effect of alcohol consumption on CpG methylation in the differentially methylated regions of H19 and IG-DMR in male Gametes—implications for fetal alcohol spectrum disorders. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 33, 1615–1627.
- Pandey, S.C., Ugale, R., Zhang, H., Tang, L., Prakash, A., 2008. Brain chromatin remodeling: a novel mechanism of alcoholism. *J. Neurosci.* 28, 3729–3737.
- Philibert, R.A., Beach, S.R.H., Gunter, T.D., Brody, G.H., Madan, A., Gerrard, M., 2010. The effect of smoking on MAOA promoter methylation in DNA prepared from lymphoblasts and whole blood. *Am. J. Med. Genet. Part B: Neuropsychiatric Genet.* 153B, 619–628.
- Pistis, M., Perra, S., Pillolla, G., Melis, M., Muntoni, A.L., Gessa, G.L., 2004. Adolescent exposure to cannabinoids induces long-lasting changes in the response to drugs of abuse of rat midbrain dopamine neurons. *Bps* 56, 86–94.
- Ponomarev, I., Wang, S., Zhang, L., Harris, R.A., Mayfield, R.D., 2012. Gene co-expression networks in human brain identify epigenetic modifications in alcohol dependence. *J. Neurosci.* 32, 1884–1897.
- Porcella, A., Gessa, G.L., Pani, L., 1998. Delta9-tetrahydrocannabinol increases sequence-specific AP-1 DNA-binding activity and Fos-related antigens in the rat brain. *Eur. J. Neurosci.* 10, 1743–1751.
- Prak, E.T., Kazazian, H.H., 2000. Mobile elements and the human genome. *Nat. Rev. Genet.* 1, 134–144.
- Pray, L., 2008. Transposons, or jumping genes: not junk DNA. *Nat. Educ.* 1, 32.
- Ramírez, A.R., Castro, M.A., Angulo, C., Ramió, L., Rivera, M.M., Torres, M., Rigau, T., Rodríguez-Gil, J.E., Concha, I.I., 2009. The presence and function of dopamine type 2 receptors in boar sperm: a possible role for dopamine in viability, capacitation, and modulation of sperm motility. *Biol. Reprod.* 80, 753–761.
- Rassoulzadegan, M., Grandjean, V., Gounon, P., Vincent, S., Gillot, I., Cuzin, F., 2006. RNA-mediated non-mendelian inheritance of an epigenetic change in the mouse. *Nature* 441, 469–474.
- Ratcliffe, J.M., Gladen, B.C., Wilcox, A.J., Herbst, A.L., 1992. Does early exposure to maternal smoking affect future fertility in adult males? *Reprod. Toxicol.* 6, 297–307.
- Ray, R., Mitra, N., Baldwin, D., Guo, M., Patterson, F., Heitjan, D.F., Jepson, C., Wilety, E.P., Wei, J., Payne, T., et al., 2010. Convergent evidence that choline acetyltransferase gene variation is associated with prospective smoking cessation and nicotine dependence. *Neuropsychopharmacology* 35, 1374–1382.
- Rice, J.C., Allis, C.D., 2001. Gene regulation: Code of silence. *Nature* 414, 258–261.
- Robison, A.J., Nestler, E.J., 2011. Transcriptional and epigenetic mechanisms of addiction. *Nat. Rev. Neurosci.* 12, 623–637.
- Rodgers, A.B., Morgan, C.P., Bronson, S.L., Revello, S., Bale, T.L., 2013. Paternal stress exposure alters sperm microRNA content and reprograms offspring HPA stress axis regulation. *J. Neurosci.* 33, 9003–9012.
- Sachse-Seeboth, C., Pfeil, J., Sehr, D., Meineke, I., Tzvetkov, M., Bruns, E., Poser, W., Vormfelde, S.V., Brockmüller, J., 2008. Interindividual variation in the pharmacokinetics of Δ^9 -tetrahydrocannabinol as related to genetic polymorphisms in CYP2C9. *Clin. Pharmacol. Ther.* 85, 273–276.
- Sadri-Vakili, K., Kumaresan, V., Schmidt, H.D., Famous, K.R., Chawla, P., Vassoler, F.M., Overland, R.P., Xia, E., Bass, C.E., Terwilliger, E.F., et al., 2010. Cocaine-induced chromatin remodeling increases brain-derived neurotrophic factor transcription in the rat medial prefrontal cortex, which alters the reinforcing efficacy of cocaine. *J. Neurosci.* 30, 11735–11744.
- Sarkaki, A., Assaei, R., Motamedi, F., Badavi, M., 2008. Effect of parental morphine addiction on hippocampal long-term potentiation in rats offspring. *Behav. Brain Res.* 186, 72–77.
- Sasaki, A., Constantinof, A., Pan, P., 2014. Cocaine exposure prior to pregnancy alters the psychomotor response to cocaine and transcriptional regulation of the dopamine D1 receptor in adult male offspring. *Behav. Brain Res.* 265, 163–170.
- Satta, R., Maloku, E., Zhubi, A., Pibiri, F., Hajos, M., Costa, E., Guidotti, A., 2008. Nicotine decreases DNA methyltransferase 1 expression and glutamic acid decarboxylase 67 promoter methylation in GABAergic interneurons. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 105, 16356–16361.
- Schuel, H., Burkman, L.J., Lippes, J., Crickard, K., Forester, E., Piomelli, D., Giuffrida, A., 2002. N-Acylethanolamines in human reproductive fluids. *Chem. Phys. Lipids* 121, 211–227.
- Sheng, J., Lv, Z.G., Wang, L., Zhou, Y., Hui, B., 2011. Histone H3 phosphoacetylation is critical for heroin-induced place preference. *NeuroReport* 22, 575.
- Singer, T., McConnell, M.J., Marchetto, M.C.N., Coufal, N.G., Gage, F.H., 2010. LINE-1 retrotransposons: mediators of somatic variation in neuronal genomes? *Trends Neurosci.* 33, 345–354.
- maternal drinking patterns within two-partner families on the initiation and development of adolescent drinking. *Addict. Behav.* 37, 1248–1256.
- Verweij, K.J.H., Zietsch, B.P., Lynskey, M.T., Medland, S.E., Neale, M.C., Martin, N.G., Boomsma, D.I., Vink, J.M., 2010. Genetic and environmental influences on cannabis use initiation and problematic use: a meta-analysis of twin studies. *Addiction* 105, 417–430.
- Vink, J.M., Willemssen, G., Boomsma, D.I., 2005. Heritability of smoking initiation and nicotine dependence. *Behav. Genet.* 35, 397–406.
- Volkow, N.D., Wang, G.-J., Fowler, J.S., Logan, J., Gatley, S.J., Gifford, A., Hitzemann, R., Ding, Y.-S., Pappas, N., 1999. Prediction of reinforcing responses to psychosti-

- Sun, H., Maze, I., Dietz, D.M., Scobie, K.N., Kennedy, P.J., Damez-Werno, D., Neve, R.L., Zachariou, V., Shen, L., Nestler, E.J., 2012. Morphine epigenomically regulates behavior through alterations in histone H3 lysine 9 dimethylation in the nucleus accumbens. *J. Neurosci.* 32, 17454–17464.
- Sweet, F., Murdock, G.L., 1987. Affinity labeling of hormone-specific proteins. *Endocr. Rev.* 8, 154–184.
- Szutorisz, H., DiNieri, J.A., Sweet, E., Egervari, G., Michaelides, M., Carter, J.M., Ren, Y., Miller, M.L., Blitzer, R.D., Hurd, Y.L., 2014. Parental THC exposure leads to compulsive heroin-seeking and altered striatal synaptic plasticity in the subsequent generation. *Neuropsychopharmacology* 39, 1315–1323.
- Toledo Rodriguez, M., Lotfipour, S., Leonard, G., Perron, M., Richer, L., Veillette, S., Pausova, Z., Paus, T., 2010. Maternal smoking during pregnancy is associated with epigenetic modifications of the brain-derived neurotrophic factor-6 exon in adolescent offspring. *Am. J. Med. Genet. Part B: Neuropsychiatric Genet.* 153B, 1350–1354.
- Trivedi, M., Shah, J., Hodgson, N., Byun, H.-M., Deth, R., 2014. Morphine induces redox-based changes in global DNA methylation and retrotransposon transcription by inhibition of excitatory amino acid transporter type 3-mediated cysteine uptake. *Mol. Pharmacol.* 85, 747–757.
- Tsuang, M.T., Lyons, M.J., Eisen, S.A., Goldberg, J., True, W., Lin, N., Meyer, J.M., Toomey, R., Faraone, S.V., Eaves, L., 1996. Genetic influences on DSM-III-R drug abuse and dependence: a study of 3,372 twin pairs. *Am. J. Med. Genet.* 67, 473–477.
- Tsuang, M.T., Bar, J.L., Harley, R.M., Lyons, M.J., 2001. The Harvard twin study of substance abuse: what we have learned. *Harv. Rev. Psychiatry* 9, 267–279.
- Tsuang, M.T., Lyons, M.J., Meyer, J.M., Doyle, T., Eisen, S.A., Goldberg, J., True, W., Lin, N., Toomey, R., Eaves, L., 1998. Co-occurrence of abuse of different drugs in Men: the role of drug-specific and Shared Vulnerabilities. *Arch. Gen. Psychiatry* 55, 967–972.
- van der Knaap, L.J., Schaefer, J.M., Franken, I.H.A., Verhulst, F.C., van Oort, F.V.A., Riese, H., 2014. Catechol-O-methyltransferase gene methylation and substance use in adolescents: the TRAILS study. *Genes. Brain Behav.* (n/a–n/a).
- Vassoler, F.M., Byrnes, E.M., Pierce, R.C., 2014. The impact of exposure to addictive drugs on future generations: physiological and behavioral effects. *Neuropharmacology* 76, 269–275.
- Vassoler, F.M., Johnson, N.L., Byrnes, E.M., 2013a. Female adolescent exposure to cannabinoids causes transgenerational effects on morphine sensitization in female offspring in the absence of in utero exposure. *J. Psychopharmacol. Oxf.* 27, 1015–1022.
- Vassoler, F.M., White, S.L., Schmidt, H.D., Sadri-Vakili, G., Pierce, R.C., 2013b. Epigenetic inheritance of a cocaine-resistance phenotype. *Nat. Neurosci.* 16, 42–47.
- Vermeulen-Smit, E., Koning, I.M., Verdurmen, J.E.E., Van der Vorst, H., Engels, R.C.M.E., Vollebergh, W.A.M., 2012. The influence of paternal and maternal mutagens in humans by brain dopamine D2 receptor levels. *Am. J. Psychiatry* 156, 1440–1443.
- Volkow, N.D., Wang, G.-J., Fowler, J.S., Tomasi, D., Telang, F., Baler, R., 2010. Addiction: decreased reward sensitivity and increased expectation sensitivity conspire to overwhelm the brain's control circuit. *Bioessays* 32, 748–755.
- Vyssotski, D.L., 2011. Transgenerational epigenetic compensation. *Evolocus*.
- Wang, X., Gao, W., Ma, X., Wang, X., Song, C., Huang, X., Liu, H., 2014a. Dot1L mediated histone H3 lysine 79 methylation is essential to meiosis progression in mouse oocytes. *Neuro Endocrinol. Lett.* 35, 523–530.
- Wang, Y., Lai, J., Cui, H., Zhu, Y., Zhao, Bin, Wang, W., Wei, S., 2014b. Inhibition of histone deacetylase in the basolateral amygdala facilitates morphine context-associated memory formation in rats. *J. Mol. Neurosci.* 1–10.
- Whitelaw, E., Morgan, H.D., Sutherland, H.G.E., Martin, D.I.K., 1999. Epigenetic inheritance at the agouti locus in the mouse. *Nat. Genet.* 23, 314–318.
- Wise, R.A., 1998. Wise: Drug-activation of Brain Reward Pathways – Google Scholar (Drug and alcohol dependence).
- Wozniak, D.F., Cicero, T.J., Kettinger III, L., Meyer, E.R., 1991. Paternal alcohol consumption in the rat impairs spatial learning performance in male offspring. *Psychopharmacology* 105, 289–302.
- Wykes, S.M., Krawetz, S.A., 2003. The structural organization of sperm chromatin. *J. Biol. Chem.* 278, 29471–29477.
- Xu, M., Hu, X.-T., Cooper, D.C., Moratalla, R., Graybiel, A.M., White, F.J., Tonegawa, S., 1994. Elimination of cocaine-induced hyperactivity and dopamine-mediated neurophysiological effects in dopamine D1 receptor mutant mice. *Cell* 79, 945–955.
- Yang, X., Hegde, V.L., Rao, R., Zhang, J., Nagarkatti, P.S., Nagarkatti, M., 2014. Histone modifications are associated with $\Delta 9$ -tetrahydrocannabinol-mediated alterations in antigen-specific T cell responses. *J. Biol. Chem.* 289, 18707–18718.
- Yazigi, R.A., Odem, R.R., Polakoski, K.L., 1991. Demonstration of specific binding of cocaine to human spermatozoa. *Jama* 266, 1956–1959.
- Yochum, C., Doherty-Lyon, S., Hoffman, C., Hossain, M.M., Zelikoff, J.T., Richardson, J.R., 2014. Prenatal cigarette smoke exposure causes hyperactivity and aggressive behavior: role of altered catecholamines and BDNF. *Exp. Neurol.* 254, 145–152.
- Zajac, C., Ivery, E., Abel, E., 1989. Hippocampal morphology in paternally alcohol-exposed offspring of Long-Evans rats. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 13, 383.
- Zhu, J., Lee, K.P., Spencer, T.J., Biederman, J., Bhide, P.G., 2014. Transgenerational transmission of hyperactivity in a mouse model of ADHD. *J. Neurosci.* 34, 2768–2773.
- Zhu, J., Zhang, X., Xu, Y., Spencer, T.J., Biederman, J., Bhide, P.G., 2012. Prenatal nicotine exposure mouse model showing hyperactivity, reduced cingulate cortex volume, reduced dopamine turnover, and responsiveness to oral methylphenidate treatment. *J. Neurosci.* 32, 9410–9418.