Pejouhesh dar Pezeshki (i.e., Research in Medicine) **Review Article**

The Quarterly Journal of School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences 2022; Vol. 46; No. 2

Epigenetic Alterations and Neuropsychiatric Disorders: A Review

Hamid Mostafavi Abdolmaleky[1*], Shabnam Nohesara[2]

1. Department of Genetics and Genomics, School of Medicine, Boston University, Boston, MA, USA.
2. Mental Health Research Center, Psychosocial Health Research Institute, Deparment of Psychiatry, School of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

Received: March 01, 2021; Accepted: December 01, 2021

Abstract

Many neurological and psychiatric disorders are not due to mutations in a specific gene; rather, they are attributed to dysregulation of genes' functions and signals that control their expression. Complex 'epigenetic' mechanisms regulate various gene activities with long-lasting effects within mature neurons and other cells of brain tissue.

The present study reviewed related investigations up to 2021 by searching keywords including epigenetics, DNA methylation, microRNA, RNA editing as well as psychiatric disorders, schizophrenia, autism and bipolar disorder in PubMed database. Among collected articles, the most relevant research articles related to the topic of this article were selected and reviewed.

Currently, at least four epigenetic mechanisms are known, that through altering DNA, RNA or histone codes, regulate genes' expression levels. Meanwhile, these epigenetic mechanisms themselves are under the influence of internal and environmental factors and may be dysfunctional secondary to malnutrition, contaminants, toxins, drugs, substances, infections, etc. Many studies have shown that various epigenetic aberrations are involved in the expression of genes involved in psychiatric disorders, such as schizophrenia, autism, and bipolar disorder. A comprehensive investigation on epigenetic alterations and the environmental factors that mediate these alterations can help to improve preventive and therapeutic strategies in neuropsychiatric diseases.

Keywords: Epigenetic; Psychiatry; DNA methylation; Histone; Schizophrenia; Autism.

Please cite this article as: Mostafavi Abdolmaleky H, Nohesara S. Epigenetic Alterations and Neuropsychiatric Disorders: A Review. Pejouhesh dar Pezeshki. 2022;46(2):98-115.

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-10]

[DOR: 20.1001.1.17355311.1401.46.2.3.7]

[*]**Corresponding Author:** Hamid Mostafavi Abdolmaleky; Email: hamostafavi@yahoo.com

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

پژوهش در پزشکی
فصلنامه علمی- پژوهشی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی- درمانی شهید بهشتی
مقاله مروری
دوره ۴۶، شماره ۲، سال ۱۴۰۱ شمسی، صفحات ۹۸ تا ۱۱۵

مروری بر نقش اپی‌ژنتیک در اختلال‌های عصبی و روان‌پزشکی

حمید مصطفوی عبدالملکی[1*]؛ شبنم نوحه‌سرا[2]

۱. گروه ژنتیک و ژنومیکس، دانشکده پزشکی، دانشگاه بوستون، بوستون، آمریکا.
۲. مرکز تحقیقات بهداشت روان، پژوهشکده پیشگیری از آسیب‌های اجتماعی، گروه روانپزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۱۲/۱۱ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۰۹/۱۰

خلاصه

بسیاری از اختلال‌های روان‌پزشکی و نورولوژیک به دلیل جهش در یک ژن خاص نیستند، بلکه ناشی از اختلال در تنظیم فعالیت ژن‌های مختلف و سیگنال‌هایی هستند که بیان آنها را کنترل می‌کنند. مکانیسم‌های اپی‌ژنتیک پیچیده‌ای در تنظیم بیان ژن‌های گوناگون اثر گذاشته و دارای اثر طولانی‌مدت بر نورون‌های بالغ و سایر سلول‌های بافت مغزی هستند. با توجه به این که تا به حال مقاله مروری در این مورد منتشر نشده بنابراین این مقاله تنظیم شد.

این مطالعه به صورت مروری انجام شد و پژوهش‌های مرتبط و انتشار یافته تا سال ۲۰۲۱ میلادی با استفاده از جست‌وجوی واژگان کلیدی از جمله اپی‌ژنتیک، متیلاسیون DNA، RNAهای کوچک، ویرایش RNA و نیزاختلال‌های روان‌پزشکی، اسکیزوفرنیا، اوتیسم، اختلال دو قطبی، در پایگاه پاب مد بررسی شد. از میان مقاله‌های جمع‌آوری شده، مقاله‌هایی که بیشترین ارتباط را با اهداف نگارش این مقاله داشتند، انتخاب و مطالعه شدند.

در حال حاضر حداقل چهار نوع مکانیزم تنظیمی اپی‌ژنتیکی شناسایی شده‌اند که از طریق ایجاد تغییرهایی روی اسیدهای نوکلئیک یا هیستون‌ها و همچنین RNA مقدار بیان ژن‌ها را تنظیم می‌کنند. با این‌حال این مکانیزم‌های اپی‌ژنتیکی خود نیز تحت تأثیر محیط درونی و بیرونی بوده و از سوءتغذیه، آلودگی‌ها، سموم، داروها، مواد، عفونت‌ها و سایر عوامل دچار اختلال کارکردی می‌شوند. مطالعه‌های زیادی نشان داده که اختلال‌های اپی‌ژنتیک گوناگونی روی بیان ژن‌های دخیل در بیماری‌های روان‌پزشکی مختلف مانند اسکیزوفرنی، اختلال دو قطبی و اوتیسم اثر دارند. بررسی جامع این اختلال‌های اپی ژنتیکی و عوامل محیطی مداخله‌گر احتمالاً نقش مهمی در پیشگیری و درمان این بیماری‌ها خواهد داشت.

واژگان کلیدی: اپی‌ژنتیک؛ روان‌پزشکی؛ متیلاسیون DNA، RNAهای کوچک؛ ویرایش RNA؛ هیستون؛ اسکیزوفرنیا؛ اختلال دوقطبی؛ اوتیسم

به این مقاله، به صورت زیر استناد کنید:

Mostafavi Abdolmaleky H, Nohesara S. Epigenetic Alterations and Neuropsychiatric Disorders: A Review. Pejouhesh dar Pezeshki. 2022;46(2):98-115.

[*] **نویسنده مسئول مکاتبات:** حمید مصطفوی عبدالملکی؛ آدرس پست الکترونیکی: hamostafavi@yahoo.com

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-10]
[DOR: 20.1001.1.17355311.1401.46.2.3.7]

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

مقدمه

واژه اپی‌ژنتیک (Epigenetic) برای نخستین بار توسط وادیگتون در سال ۱۹۳۹ مطرح شد تا معمای چگونگی برنامه‌ریزیِ یک سلول واحدِ بارور، برای تولید انواع سلول های گوناگون در تمایزِ بافتیِ موجودات پرسلولی را (در حالی که همه سلول‌های آن ژنتیک مشابهی دارند) تفسیر کند (۱). او هر سلول را به توپی تشبیه می‌کرد که از قله کوهی رها شود؛ بسته به اینکه به کدام سو برود و در چه دره ای بیفتد، سرنوشت متفاوتی خواهد داشت و ناچار خواهد بود که با اتخاذ تغییرهای اپی ژنتیک با آن شرایط تطبیق کند. البته در مطالعه‌های بعدی معلوم شد که فرآیندهای پیچیده اپی‌ژنتیک کارکردهای دیگری هم داشته و اختلال آنها در انواع سلول‌های سرطانی و اختلال‌های متابولیک نیز مشاهده می‌شود. در اوایل قرن جاری توجه دانشمندان علوم عصبی و به تدریج سایر رشته‌های طبی دیگر به نقش احتمالی آنها در بروز اختلال‌های روان‌پزشکی و نیز سایر بیماری‌های جسمی معطوف شد. امروزه چهار نوع فرایند یا مکانیزم درهم تنیده اپی‌ژنتیک، شامل متیلاسیون دی ان آ (DNA methylation) ، تنظیمات هیستونی (Histone Modifications)، ویرایش ار ان آ (RNA editing) و تداخل در ار ان آ (RNA interference) شناسایی شده، ولی پیش‌بینی می‌شود که مکانیزم‌های دیگری هم در سال‌های آینده شناسایی شوند. مکانیزم‌های اپی‌ژنتیک علاوه بر شرکت در برنامه‌ریزی‌های رشدی بدنی و مغزی، با عوامل متغیرِ ریز و کلان محیط (مانند هورمون‌ها، نروترانسمیترها، تغذیه، وضعیت‌های متابولیکی، تغییرهای آب و هوایی، آلوده‌کننده‌های محیطی، سموم، میکروب‌ها و ویروس‌ها) نیز در تعامل دائمی هستند تا به انطباق موجود به شرایط همیشه متغیر محیطی و در سنین مختلف کمک کنند(۲،۳).

مطالعه‌های جدید همچنین روشن کرده که مجموعه دارایی اپی‌ژنتیک یا همان اپی ژنوم (Epigenome) می‌تواند خاطره‌های محیطی را هم حفظ کرده که در مقیاس نسلی به کسب و انتقال نوعی تکامل لامارکی کمک می‌کنند (۴). در این مقاله مروری، ضمن معرفی انواع مکانیزم‌های تنظیمی اپی‌ژنتیکی فوق به نقش آنها در اختلال‌های عمده روان- عصبی اشاره‌ای خواهیم داشت.

روش کار

این مطالعه به صورت مروری انجام شد و پژوهش‌های مرتبط و انتشار یافته تا سال ۲۰۲۱ با استفاده از جست‌وجوی واژگان کلیدی از جمله اپی‌ژنتیک، متیلاسیون DNA، تغییرهای هیستونی(modifications), (histone تداخل در RNA (RNA Interference، ویرایش RNA (RNA editing) و همچنین اختلال‌های روان‌پزشکی شامل اسکیزوفرنیا، اوتیسم، اختلال دو قطبی، در پایگاه پاب مد (Pubmed) بررسی شده است. از میان مقاله‌های جمع‌آوری شده، مقاله‌هایی که بیشترین ارتباط را با اهداف نگارش این مقاله داشتند، انتخاب و مطالعه شده‌اند. در نهایت تعداد ۸۷ مقاله واجد شرایط انتخاب و نقد و بررسی شد.

یافته‌ها

متیلاسیون دی-ان-ا (DNA methylation):

متیلاسیون دنا (DNA) یکی از فرایندهای اپی‌ژنتیکی است که در آن یگ گروه متیل بر روی کربن پنجم بازآلی سیتوزین (که بدنبالشن باز گوانین آمده باشد) می‌نشیند. در مغز و در جنین وقوع این متیلاسیون در بازهای سیتوزینی که به دنبال‌شان باز آدنین می‌آید هم شایع است. سیتوزین‌های متیله هدف پروتئین‌هایی (مانند MBD1, MBD3, MBD4, MeCP2) خواهند بود که با اتصال به آنها از طریق سخت کردن کروماتین بیشتر بیان ژن را مهار می‌کنند، ولی در مواقعی (به خصوص وقتی روی توالی‌های ذی نقش در مهار بیان ژن می‌نشینند) ممکن‌است بیان ژن را افزایش دهند(۲).

متیلاسیون دنا یکی از مکانیزم‌های اپی‌ژنتیک عمده‌ای است که به واسطه آن گروهی از ژن‌ها در یک سلول یا بافت خاص خاموش و یا فعال شده و هویت تشریحی و عملکردی ان سلول یا بافت خاص را تعیین می‌کنند.

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-10]
[DOR: 20.1001.1.17355311.1401.46.2.3.7]

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

حک کردن (Imprinting) یا نشاندار کردن ژن‌های یک والد برای خاموش شدن، متوقف کردن فعالیت یک کروموزوم ایکس در سلول‌های ماده و خاموش کردن ژن‌های ویروس‌هایی که طی تکامل وارد ژنوم موجود شده‌اند از نقش‌های دیگرِ متیلاسیون دنا است(۲). حداقل ۲۰۰ ژن اتوزومال انسانی وجود دارند که تنها یک کپی پدری یا مادری آنها بیان می‌شود و کپی دوم توسط متیلاسیون دنا حک و یا نشاندار شده و غیر فعال می‌شود. همچنین چون در سلول‌های دختر (ماده) دو کروموزوم ایکس وجود دارد، متیلاسیون دنا ژن‌های یکی از آنها را متیله و غیرفعال می‌کند تا از بیان دو برابر نسبت به سلول‌های نر (که یک کرموزوم ایکس و یک کروموزون وای دارند) جلوگیری کند. این مهار کروموزوم ایکس در سلول‌های مختلف ظاهرا به طور اتفاقی رخ می‌دهد. به طوری که در بعضی سلول‌ها کروموزوم ایکس مادری و در بعضی دیگر، کروموزوم ایکسِ پدری خاموش می‌شود. بنابراین اگر کروموزوم‌های ایکس یک والد اشکال ژنتیکی داشته باشند، حدود نصف سلول‌های یک بافت مشخص از آن متاثر شده، ولی نصف دیگر که متعلق به والد دیگرند کارکرد عادی خواهند داشت (نوعی موزایسم کارکردی). نکته اینکه، به ندرت بعضی از ژن‌های حک شده پدری یا مادری و حتی ژن‌های کروموزم ایکس خاموش می‌توانند دوباره به طور نسبی فعال شده و به طور غیرعادی شروع به فعالیت کنند.

در مراحل اولیه جنینی متیلاسیون دنای سلول‌ها به طور کلی ملغی می‌شود تا امکان تولید انبوه سلول‌های تمایز نیافته با پتانسیل تمایزهای متنوع فراهم شود که در مراحل بعدی با به کارگیری متیلاسیون دنا و سایر مکانیزم‌های اپی‌ژنتیک متمایز می‌شوند و مقصد و کارکرد نهایی آنها تعیین می‌شود. اینگه چگونه سلول‌های فاقد متیلاسیون دنا دوباره الگوی متیلاسیون دنای سلول‌های مادری و پدری را به یاد می‌آورند و بازسازی می‌کنند، به طور دقیق شناخته نشده است. با این‌حال گرچه الگوهای متیلاسیون دنای به ارث رسیده در طول شکل‌گیری جنین به تدریج در سلول‌های متمایز شونده احیا می‌شوند؛ اما عوامل محیطی نیز بر آنها اثر می‌گذارند. در طول تکوین جنین در هر دقیقه ۲۵۰ هزار سلول تولید شده که متیلاسیون دقیق دنا در تعامل با سایر مکانیزم‌های اپی‌ژنتیکی مسئول تعیین هویت و مقصد بافتی آنهاست. هر گونه اختلال مانند کمبود گروه‌های متیل و یا اسید فولیک که در فرایند متیلاسیون نقش دارد، سبب اختلال در این روند شده و سلول‌های نسل بعدی آن سلول را نیز متاثر می‌سازد. بنابراین تغییرهای اپی‌ژنتیک در سطح بافتی می‌توانند حالت موزاییکی داشته باشند. نه تنها تأثیر این عوامل محیطی در حافظه سلولی باقی مانده و به نسل‌های بعدی سلولی منتقل می‌شود، بلکه شواهدی در دست هست که تغییرهای متیلاسیون دنا همانند جهش‌های ژنتیکی در کلیت موجود هم به ارث خواهند رسید، به خصوص اگر این تغییرها در اسپرم و یا تخمک هم عارض شده باشند (۴).

انواع مختلف آنزیم‌های متیل‌ترانسفراز (مانند DNMT1, DNMT3A, DNMT3B, DNMT3L) در اعمال متیلاسیون دنا دخالت دارند. بر خلاف باورهای قبلی، امروزه معلوم شده که انواع مختلف آنزیم‌های د-متیلترانسفراز (مانند IDH1, IDH2, IDH3A, IDH3B, IDH3G, TET1-3) هم وجود دارند که دنا متیله را به دنا هیدروکسی متیله تبدیل کرده که در نهایت به دنا غیر متیله یا همان دمتیله (Demethylated) تبدیل می‌شوند. جالب این‌جاست که خود هیدروکسی متیلاسیون، حتی پیش از اینکه به دمتیلاسیون منجر شود، سبب افزایش بیان ژن می‌شود (۵).

فراوانی هیدروکسی متیلاسیون به خصوص در سلول‌های نرونی با حدود ۵۰ درصد هیدروکسی متیلاسیون (۶) که در بزرگسالی به‌ندرت تقسیم می شوند، حائز اهمیت مضاعف است. در واقع آنزیم های دمتیلاز همراه با متیل ترانسفرازها به طور دینامیک در کار تنظیم دقیق مقدار متیلاسیون دنای ژن های مختلف بسته به شرایط محیط درونی و بیرونی هستند تا کارکرد نرون‌ها با تقاضای محیطی انطباق پیدا کند. به عبارت دیگر متیلاسیون

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-10]
[DOR: 20.1001.1.17355311.1401.46.2.3.7]

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

دنا و سایر مکانیزم های اپی ژنتیک می‌توانند تا حدی جبران‌کننده بدکاری‌های ژنتیکی باشند.

این تغییرات مقدار متیلاسیون در طول زندگی و در زمان‌های مختلف و شاید در فصل‌های مختلف در سلول‌های طولانی عمر نرونی اهمیت انطباقی بیشتری دارد. به طور مثال سن از عواملی‌است که بر وضعیت متیلاسیون دنا تأثیر می‌گذارد و طبق مطالعه‌های جامع با روند افزایش سن بسیاری از ژن‌ها در مغز انسان هیپرمتیله (مانند CDH22, NOS1, TLE1 & MAOA) و یا هیپومتیله (مانند SCGB3A2) می‌شوند (۷). همان‌طور که ذکر شد، متیلاسیون دنا اسپرم و تخمک هم به دنبال افزایش سن دچار تغییرهایی شده که به نسل بعدی منتقل شده و با اختلال رفتاری و تغییرهای فعالیت ژن‌های دخیل در اوتیسم و اسکیزوفرنیا همراه خواهد بود(۸).

عوامل موثر در متیلاسیون دنا (DNA Methylation) و تغییرهای آن در اختلال‌های روان‌پزشکی:

در حالی‌که اسیدآمینه متیونین، اسید فولیک و ویتامین ب ۱۲ از جمله عمده‌ترین بازیگران واکنش‌های متیلاسیون هستند، مشخص شده که کمبود اسید فولیک و ویتامین ب ۱۲ در دوران حاملگی موش‌های باردار با هیپومتیلاسیون عمومی مغز نوزادان آنها در زمان تولد همراه می‌شود. با برقراری رژیم طبیعی، این نوزادان در سه ماهگی دچار هیپرمتیلاسیون عمومی دنا می‌شوند، اما اضافه کردن اومگا-۳ به رژیم غذایی آنها توانسته متیلاسیون دنا را به حال طبیعی برگرداند. در مطالعه‌های دیگر، کلان پردازش (profiling) متیلاسیون ژن‌ها در موش‌ها معلوم کرده که اضافه کردن اسید فولیک به رژیم غذایی دوره حاملگی منجر به تغییرهای گسترده و وابسته به جنسیت در متیلاسیون سیتوزین‌ها در مغز نوزادان آنها شده که با تغییرهای بیان ژن‌های مربوطه نیز همراه است. این ژن‌ها شامل ژن‌های نشان‌دار شده (imprinted) دخیل در رشد مغز و ژن‌های مستعدکننده به اوتیسم نیز می‌شوند(۹،۱۰).

علاوه بر عوامل تغذیه‌ای، استرس در دوران حاملگی نیز الگوی اپی‌ژنتیک مغز جنین را متاثر می‌کند که تا دوران بزرگسالی ادامه می‌یابد. در خوکچه هندی استرس دوران حاملگی سبب کاهش بیان ژن بی دی ان اف (BDNF) می‌شود که با افزایش متیلاسیون اگزون چهارم این ژن و افزایش بیان بعضی از دنا متیل ترانسفرارها (DNMT1, DNMT3A) در امیگدالا و هیپوکامپوس نوزادان آنها هم در دوران شیرخواری و هم در بزرگسالی همراه است(۱۱). به علاوه استرس‌های پیش از تولد سبب کاهش متیلاسیون ژن هورمون آزادکننده کورتیکوتروپین می‌شود که که با افزایش پاسخ‌دهی محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-ادرنال به استرس‌های حاد و رفتارهای اضطراب‌آلود در دوران نوجوانی حیوان همراه است(۱۲). استرس محدودسازی مادر در دوران پیش از تولد هم منجر به افزایش متیلاسیون و هیدروکسی متیلاسیون در جزیره‌های پرسیتوزینی در ناحیه آغازگر (promoter) ژن‌های گابا دکربوکسیاز ۶۷ (GAD67) و ریلین (Reelin) در نوزادان آنها می‌شود که همراه با فنوتیپ‌ها و اندوفنوتیپ‌های شبه اسکیزوفرنیکی در دوران بزرگسالی آنها بوده که با داروهای ضدجنون کاهش می‌یابد (۱۳).

داروهای روانگردان هم سبب اختلال هایی در الگوهای شکل گرفته اپی‌ژنتیکی می‌شوند. برای مثال اگر موش‌های حامله به طور درازمدت در معرض متامفتامین باشند، تغییرهای متیلاسیون در هیپوکامپوس نوزادان آنها مشاهده می‌شود که همراه با تغییرهای رفتاری‌است (۱۴). به علاوه، کلان بررسی‌های متیلاسیونِ عمومی ژن‌ها (Whole genome DNA methylation analysis)روشن ساخته که متیلاسیون ده‌ها سیتوزین در حدود ۱۰ ژن در نوزاد مادرانی که در دوران حاملگی سیگار مصرف می‌کردند تغییر کرده است (۱۵،۱۶). علاوه بر این‌ها، افسردگیِ مادر، مقدار ویتامین‌ها و عناصر تغذیه‌ای در خون، وزن، دوران بارداری جنینی، رتبه و وزن تولد در تعامل با ساختار ژنتیکی بر متیلاسیون دنای سلول‌های خونی اولاد اثر می‌گذارند(۱۷). مطالعه‌های دیگر انسانی نیز نشان

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-10]
[DOR: 20.1001.1.17355311.1401.46.2.3.7]

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

داده که تغییرهای رژیم غذایی مادر به دلیل تغییرهای فصلی در دوران تخمک‌گذاری و روزهای اولیه بارداری هم بر الگوی متیلاسیون ژن‌های اولاد و کارکرد آنها اثر می‌گذارد (۱۸،۱۹). شاید به همین دلیل است که فصل تولد (که بیانگر زمان تخمک‌گذاری و لقاح است) با بروز سایکوپاتولوژی‌های خاص مانند اختلال تمرکز و بیماری دوقطبی و اسکیزوفرنیا ارتباط دارد(۲۰). با توجه به اینکه در مطالعه‌های جدید الگوی (پانل) خاصی از متیلاسیون‌دنای اسپرم پدر با بروز اوتیسم در اولاد رابطه دارد، این احتمال وجود دارد که این تغییرها به دلیل تأثیر عوامل مضر محیطی و یا فصلی بر ساختار اپی‌ژنتیک اسپرم باشد(۲۱).

در حالی‌که دوران جنینی با مهم‌ترین تغییرهای اپی‌ژنتیکی همراه است، در دوران کودکی و بزرگسالی هم تغییرهای عمده اپی‌ژنتیکی می‌تواند اتفاق بیفتد. مثلاً، مراقبت ناکافی مادرانه سبب تغییر متیلاسیون دنا در ژن گیرنده گلوکوکورتیکوییدها در هیپوکامپوس موش صحرایی شده که با تغییرهای رفتاری غیرانطباقی در بزرگسالی همراه است(۲۲). محرومیت مادری همچنین منجر به تغییرهای گسترده متیلاسیون دنا در قشر پیشانی مغز و نیز سلول‌های ایمنی می‌شود (۲۳). حتی شواهدی در دست است که نوع شیری که به نوزاد داده می شود بر چگونگی الگوی متیلاسیون عمومی ژن‌ها اثر می‌گذارد زیرا پتیدهای اوپیوئیدی (مخدری) شیر، به خصوص در شیر گاوی که حاوی مقدار زیادی از این پپتیدهاست، سبب الگوی متیلاسیون عمومی ژن‌ها شبیه آنچه با مصرف مورفین مشاهده می‌شود شده که منجر به تغییر بیان ژن‌های ذی‌نقش در هموستاز متیلاسیون و د-اوکسیداسیون (که بر متیلاسیون اثر می‌گذارد) می‌شود(۲۴). در مطالعه‌های انسانی وجود پرخاشگری در دوران کودکی هم سبب کاهش تولید سروتونین درکورتکس ناحیه اوربیتوفرونتال در بررسی‌های توموگرافیک (Positron Emission Tomography) در بزرگسالی شده که با تغییر متیلاسیون ناحیه آغازگر یا نواحی تنظیم‌گر ژن ترانسپورترِ سروتونین، بسیاری از سیتوکین‌های و عوامل نسخه‌برداری ژن‌ها (Transcription Factors) و صدها سیتوزین دیگر در سلول‌های خونی همراه است(۲۵). به علاوه مطالعه‌های مقایسه‌ای کل ژنوم با به کارگیری روش ایلومینا (که مقدار متیلاسیون ۴۵۰۰۰۰ سیتوزین ژن‌های مختلف را در هر فرد اندازه‌گیری می‌کند) نشان داد که مقدار متیلاسیون حدود ۲۸۰۰ سیتوزین در دنای استخراج شده از بزاق ۹۶ کودکی که به دلیل سوءرفتار والدین از آنها جدا شده بودند (در مقایسه با کودکان معمولی) تغییر کرده است(۲۶). این تغییرهای درازمدت متیلاسیون دنا در بررسی کلان ژنوم در هیپوکامپ افرادی که حوادث تروماتیک را در دوران کودکی یا نوجوانی تجربه کرده بودند هم مشاهده شد(۲۷). در حالی‌که این مطالعه تغییرهای متیلاسیون را در ۳۶۲ سیتوزین نشان داد (۲۴۸ مورد هیپرمتیله و ۱۱۴ مورد هیپومتیله) بیشترین تغییرها مربوط به ژن‌هایی بود که در نرم هنجاری (پلاستیسیته) سلولی و نرونی دخالت دارند. به خصوص ژن ای ال اس ۲ (ALS2) بیشترین تغییرها را نشان داد که با کاهش بیان ژن هم همراه بوده است. به علاوه یک بررسی تک-ژنی روی یک نمونه بزرگ ۴۸۶ موردی، هیپرمتیلاسیون یک ژن گیرنده گلوکوکورتیکوییدی (NR3C1) در سلول‌های خونی نوجوانانی که در کودکی تجربه‌های تروماتیک و زندگی پر استرسی داشتند را نشان داد (۲۸).

در دو دهه گذشته اختلال در متیلاسیون دنای ده‌ها ژن در مغز، خون یا دنای استخراج شده از بزاق بیماران دچار اختلال‌های مختلف روان‌پزشکی گزارش شده است(۲). بسیاری از این تغییرهای متیلاسیون در بیشتر از یک مطالعه و همچنین در بافت‌ها یا سلول‌های مختلفی مشاهده شده‌اند. مثلا، افزایش متیلاسیون ژن ریلین که برای نخستین بار در ناحیه پیش فرونتال مغز بیماران دچار اسکیزوفرنیا گزارش شده بود، در مطالعه‌های بعدی در نقاط دیگر مغز و همچنین در خون این بیماران گزارش شده است (۲۹،۳۲). همچنین کاهش متیلاسیون ژن کاته کولامین ترانسفراز متصل به غشا (MB-COMT) که در

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-10]
[DOR: 20.1001.1.17355311.1401.46.2.3.7]

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

ناحیه پیش فرونتال مغز بیماران دچار اسکیزوفرنیا و دوقطبی گزارش شده بود، در سلول‌های بزاقی این بیماران و همچنین خون بیماران دچار اسکیزوفرنیا مشاهده شده است(۳۳،۳۶).

گرچه سلول‌های خونی یا بزاقی بیانگرهای بهینه‌ای برای وضعیت سلول‌های مغزی در اختلال‌های روان‌پزشکی نیستند، مطالعه‌های کلان اپی‌ژنتیک (Whole Genome) اخیر یافته‌های پیشین در خصوص اینکه تعدادی از تغییرهای متیلاسیون سلول‌های مغزی در بافت‌های محیطی هم منعکس می‌شوند را تایید کرده است(۳۷). به علاوه یک مطالعه حیوانی هم نشان داده که تغییرهای متیلاسیون دنا در ژن FKBP5 که در بروز افسردگی ناشی از تجربه‌های تروماتیک دخالت دارد، نشانگر تغییرهای متیلاسیون ژن گلوکوکورتیکوییدها در مغز است(۳۸).

همان‌طور که در در جای دیگری به طور مفصل‌تر گزارش شده (۳۹) از جمله یافته‌های دیگر در زمینه متیلاسیون دنا می‌توان به موارد زیر اشاره کرد: کاهش متیلاسیون LINE-1، AluY A3، FAM63B در خون و IGF2 در نرون‌های بیماران دچار اسکیزوفرنیا و بیماری دوقطبی، کاهش متیلاسیون ژن‌های MMP9، CXCL1، GRIN2B، Nat8l در سلول‌های خونی بیماران اسکیزوفرنیک، کاهش متیلاسیون ژن OXTR در سلول‌های خونی بیماران دچار اسکیزوفرنیا و اوتیسم، کاهش متیلاسیون ژن‌های HTR4 در خون و ITGB7 درمغز بیماران دچار اوتیسم.

در حالی‌که اغلب مطالعه‌ها اشاره بر کاهش متیلاسیون دنا در بیماری‌های عمده روان‌پزشکی دارند، در مواردی افزایش متیلاسیون دنا هم گزارش شده است. به طور مثال: افزایش متیلاسیون ژن DLGAP2 و SLC1A2 به ترتیب در سلول‌های خونی بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیا و دوقطبی (۳۹)، افزایش متیلاسیون *DDR1*، *NTRK2* و *GRIN1* در سلول‌های مغزی بیماران دوقطبی (۴۰،۴۱)، افزایش متیلاسیون SH2B1، EYA3 و CCDC144NL به ترتیب در سلول‌های خونی، مخچه و مغزی بیماران دچار اوتیسم(۳۹). در مجموع با توجه به اینکه اغلب ژن‌های بالا و نیز توالی‌های LINE-1 و AluY A3، که درصد قابل توجهی از کل ژنوم انسان را تشکیل می‌دهند (مثلا در مورد LINE-1 حدود ۱۷درصد ژنوم) هم دچار هیپومتیلاسیون هستند، می‌توان نتیجه گرفت که هیپومتیلاسیون دنا نقش عمده‌تری را در اختلال‌های روان‌پزشکی بازی می‌کند.

این مشاهده‌ها همچنین اشاره دارند که عوامل محیطیِ ناشناخته بسیاری می‌توانند دارایی‌های اپی‌ژنتیکی موروثی را بازآرایی کرده که ممکن‌است در نهایت به بیماری منجر شوند. در حالی‌که تحقیق‌های گسترده‌ای برای شناخت عوامل محیطی ذی نقش در این تغییرها در جریان است، یافته‌های جدید همچنین اشاره دارند که حداقل بعضی از تغییرهای جدید در خاطره اپی‌ژنتیکی ثبت شده و به نسل‌های بعدی منتقل می‌شوند(۲،۴). بنابراین به این طریق، اختلال‌های اپی‌ژنتیکی هم مانند اختلال‌های ژنتیکی قابل انتقال هستند.

تغییرهای هیستونی (Histone Modifications) و تنظیم بیان ژن‌ها:

تغییرهای هیستونی در زمره مکانیسم‌های اپی‌ژنتیکی دیگری هستند که در تعامل با متیلاسیون دنا و همچنین شرایط محیطی خرد و کلان بر بیان ژن‌ها اثر می‌گذارند. به طور خلاصه، یک نوکلئوزوم که واحد ساختمانی کروماتین است، یک واحد هشت تایی (اکتامر) شامل پروتئین‌های مرکزی هیستون (شامل هیستون 2A، هیستون 2B، هیستون ۳ و ۴) به علاوه هیستون یک (که یک هیستون متصل‌کننده است) و یک زنجیره دنای ۱۴۷ جفت بازی است که دور هیستون مرکزی می‌پیچد. یک زنجیره دنای حدود ۵۰ جفت بازی هم دو نوکلئوزوم مجاور را به هم وصل می‌کند.

انتهای آمینی (N- terminal) هر پروتئین هسته مرکزی هیستون‌ها دارای زنجیره‌ای از اسیدآمینه‌هاست که به آن دم یا دنباله هیستون‌ها می‌گویند. این اسیدآمینه‌ها می‌توانند استیله، متیله، فسفریله و... شوند. این تغییرها بار الکتریکی پروتئین‌های هیستونی و چسبندگی دنا به هیستون را تغییر داده و بنابراین

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-10]
[DOR: 20.1001.1.17355311.1401.46.2.3.7]

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

دسترسی عوامل نسخه‌برداری به دنای ژن مربوطه را کم و زیاد کرده که در نهایت بر مقدار بیان ژن اثر می‌گذارند. تغییرهای دنباله‌های هیستونی به واسطه آنزیم‌های متعددی انجام می‌شوند که خود تحت تأثیر عوامل درونی و بیرونی مانند هورمون‌ها، نروترانسمیترها، داروها و استرس عمل می‌کنند(۴۲).

در سلول‌هال بالغ تمایز یافته استیلاسیون اسیدآمینه لایزین (Lysine که با حرف K مشخص می‌شود) در هیستون ۳ و نیز استیلاسیون لیزین‌های دیگر در سایر هیستون‌ها (که به واسطه عمل آنزیم‌های استیل ترانسفراز مختلف اعمال می‌شوند) بیشتر با افزایش بیان ژن همراهند. از طرف دیگر الغای استیلاسیون (د-استیالاسیون) لایزین‌ها به واسطه آنزیم‌های د-استیل ترانسفراز گوناگون سبب کاهش بیان ژن می‌شود. داروهایی مانند والپروات که در روان‌پزشکی به طور رایج مصرف می‌شوند در واقع مهارکننده عمل آنزیم‌های د-استیل ترانسفراز بوده و بیان ژن‌هایی که با این مکانیزم اپی‌ژنتیک تنظیم می‌شوند را افزایش می‌دهند.

متیلاسیون هیستون‌ها هم بسته به اینکه روی کدام اسیدآمینه دم هیستونی نشسته باشند، می‌توانند بیان ژن مربوطه را زیاد یا کم کنند. این اسیدآمینه‌ها می‌توانند با یک یا دو و یا سه گروه متیل‌متیله شوند که انعطاف‌پذیری بیشتر در عملکرد تنظیمی هیستون‌ها را سبب می‌شوند. برای مثال تک یا سه متیله‌شدن (mono or trimethylation) لایزین شماره چهار هیستون سوم (H3K4me1 and H3K4me3) و یا سه متیله‌شدن لایزین ۳۶ همین هیستون که به طور معمول به ترتیب در نواحی شروع نسخه‌برداری و بدنه ژن‌ها دیده می‌شوند سبب بیان بیشتر ژن مربوطه می‌شوند(۴۳،۴۴). جالب است بدانیم که گرچه سه-متیله شدن لایزین نهم هیستون ۳ (H3K9me3) در نواحی آغازگر ژن‌ها سبب مهار بیان ژن‌ها می‌شود، اما وجود همین تغییر در بدنه ژن‌ها، بیان ژن‌ها را افزایش می‌دهد. به علاوه، در حالی‌که تک-متیلاسیون و سه-متیلاسیون لایزین ۲۷ هیستون-۳ (H3K27me1 and H3K27me3)که بیشتر به ترتیب در نواحی افزایش دهنده (Enhancer) و آغازگر ژن‌ها دیده می‌شوند، تک-متیلاسیون سبب افزایش، ولی سه-متیلاسیون سبب کاهش بیان ژن مربوطه می‌شود. دو-متیله شدن اسیدآمینه آرژینین هیستون ۳ و ۴ می‌توانند غیرقرینه (اسیمتریک) و یا قرینه (سیمتریک) باشند که به ترتیب سبب افزایش یا کاهش بیان ژن مربوطه می‌شوند. این تغییرها در ترکیب با سه-متیلاسیون لایزین نهم هیستون ۳ و استیلاسیون هیستون‌ها و همچنین حالت متیلاسیون دنا نیمرخ نسخه‌برداری ژن‌ها و هویت کارکردی سلول‌ها یا بافت‌ها را تعیین می‌کنند، در حالی‌که همه از یک سلول واحد با ژنتیک مشابه مشتق شده‌اند (۴۲،۴۵).

تغییرهای هیستونی همچنین حالت فضایی و پیچاپیچی کروموزوم‌ها را رقم زده که امکان تماس فیزیکی ناحیه آغازگر ژن‌ها را با نواحی تنظیم‌گر انتهای ژن (مانند تقویت‌کننده‌ها و یا مهارکننده‌ها) برای تنظیم دقیق بیان ژن‌ها ایجاد می‌کنند(۴۶).

انواع دیگر تغییرهای هیستونی مانند فسفریلاسیون، سومویلاسیون، یوبیکوئیلاسیون، افمیلاسیون و ندیلاسیون (phosphorylation, sumoylation, ubiquitylation (Ufmylation, NEDDylation هم بر فعالیت ژن‌ها اثر می‌گذارند. به طور مثال فسفوریلاسیون اسیدآمینه های ترئونین ۳ و ۱۱ و سرین ۱۰ یا ۲۸ هیستون ۳ و همچنین سرین ۱۴ هیستون 2B و سرین یک هیستون 2A و هیستون ۴ سبب افزایش بیان ژن مربوطه می‌شوند (۴۷). علاوه بر تغییرهای بالا، هیستون‌ها می‌توانند در یک یا چند اسیدآمینه در مقایسه با آنچه که ساختمان شناخته شده آنهاست متفاوت باشند که این خود بر نسخه‌برداری ژن‌ها اثر می‌گذارد.

در اسپرم که تمرکز و درهم‌شدگی بیشتری برای جاشدن تمامی مواد ژنتیکی در سر اسپرماتوزویید ضروری‌است، پروتامین که یک پروتئین کوچک‌تری است به طور عمده جانشین هیستون می‌شود. با این‌حال بعد از باروری تخمک، پروتئین‌های هیستونی با مکانیزم ناشناخته‌ای در کروموزوم‌های پدری دوباره شکل می‌گیرند. این موضوع ممکن‌است با به کارگیری ماشین آنزیمی

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-10]
[DOR: 20.1001.1.17355311.1401.46.2.3.7]

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

یا سایر عوامل سلول مادری، رناهای (RNA) اسپرماتوزویید و مقدار اندک هیستون‌هایی که در کروماتین اسپرماتوزویید باقی مانده‌اند، انجام گیرد. گرچه متیلاسیون دنا در تخمک بارور شده هم به طور عمده ملغی و محو می‌شود، شواهدی وجود دارد که بازآرایی کدهای اپی‌ژنتیکی ممکن‌است تحت تأثیر متیلاسیون باقی‌مانده دنا، ساختمان سه بعدی دنای ژنومیک و همچنین رناهای کوچک و غیر کدکننده باشند. با این‌حال طبق شواهد موجود ممکن‌است که عوامل محیطی و خارج سلولی نیز در بازآرایی کدهای اپی ژنتیک دخالت کنند (۲).

اختلال‌های استیلاسیون و متیلاسیون هیستون‌ها در بیماری‌های روان‌پزشکی

مطالعه‌های بسیاری بر تغییر کدهای هیستونی در اختلال‌های روان‌پزشکی اشاره دارند. یکی از نخستین مطالعه‌ها در این زمینه تغییر فراساختاری کروماتین در نوتروفیل‌های بیمارن اسکیزوفرنیک را مطرح کرد. جالب توجه اینکه پیموزاید (که یک داروی بلوک‌کننده اختصاصی گیرنده دوپامینی تیپ دو است) توانسته بود افزایش هیستون‌های پر ارژینین در اسکیزوفرنیا را بهبود بخشد(۴۸). مطالعه‌های بعدی اختلال در بیان ژن هیستون د-استیلاز-۳ را در کورتکس گیجگاهی و بسیاری دیگر از ژن‌های ذی نقش در فعالیت هیستون‌ها را در خون بیماران اسکیزوفرنیک نشان داد (۴۹،۵۰).

در حالی‌که که والپروات یک داروی مهارکننده غیراختصاصی آنزیم‌های هیستون د-استیلاز است، افزایش بیان ژن هیستون د-استیلار-۱ نیز در قسمت فرونتال مغز بیماران اسکیزوفرنیک گزارش شده است (۵۱). قابل توجه اینکه در مطالعه‌های حیوانی افزایش بیان این ژن (با کاربرد ادنوویروس‌های کدکننده آن) سبب بروز علایم شبه اسکیزوفرنیک شده که با مصرف داروهای ضد جنون کاهش می‌یابد (۵۲).

در مطالعه‌های انسانی دیگر یک مطالعه ژنتیکی گسترده روی ۶۰ هزار نفر نشان داد که مجموعه ژن‌های ذی نقش در پردازش تغییرهای هیستونی بیشترین رابطه را با بیماری‌زایی اختلال‌های عمده روان‌پزشکی دارند(۵۳). یک بررسی جدیدتر با تمرکز بر جهش‌های ژنتیکی نواحی آغازگر و تقویت کننده ژن‌هایی که با اختلال اسکیزوفرنیا ارتباط دارند، معلوم ساخت که تک-متیلاسیون و سه-متیلاسیونِ لایزینِ چهارم هیستون سه و نیز تک-متیلاسیونِ لایزین ۲۷ و سه-متیلاسیونِ لایزینِ ۳۶ هیستون سه در بروز اسکیزوفرنیا نقش دارند (۵۴).

افزایش متیلاسیون دوگانه لایزین نهم هیستون سوم (که یک کد هیستونی مهاری‌است) در سلول‌های خونی و مغزی بیماران دچار اسکیزوفرنیا هم گزارش شده که با کاهش سن شروع بیماری همراه است(۵۵،۵۶). همچنین کاهش متیلاسیون لایزین چهارم هیستون سوم در ناحیه آغازگر ژن گابا دکربوکسیلاز-یک (GAD1) در منطقه پیش فرونتال مغزِ این بیماران نشان داده شده که با کاهش بیان ژن همراا ست. مطالعه‌های تکمیلی در موش‌ها نشان داد که کلوزاپین سبب افزایش مقدار این متیلاسیون در قشر مغز می‌شود (۵۷).

در مطالعه دیگر افزایش بیان ژن EZH1 که یک آنزیم متیل ترانسفراز دخیل در متیلاسیون لایزین بیست و هفتم هیستون سوم را کد می‌کند، در مغز بیماران اسکیزوفرنیک گزارش شده است. بررسی اثر داروهای کلوزاپین و هالوپریدول در مغز موش‌ها نشان داد که این داروها سبب کاهش بیان این ژن می‌شوند (۵۸).

بررسی جامع نواحی آغازگر نسخه‌برداری ژن‌ها (که با متیلاسیون سه‌گانه لایزین چهارم هیستون سه مشخص می‌شود) هم تغییرهای هیستونی در ژن‌های ذی‌نقش در استرس‌های اکسیداتیو، تحرک سلولی و مجموعه ژن‌های عمده تطابق بافتی (Major histocompatibility) را از جمله مهم‌ترین تغییرها در نرون‌های پیش‌فرونتال بیماران دچار اسکیزوفرنیا تشخیص داد(۵۹).

ویراستاری رنا (RNA editing):

ویراستاری رنا امکان سرهم‌بندی رناهایی که از دنا نسخه‌برداری شده‌اند را از طریق جابه‌جایی، حذف، کاشت و... فراهم می‌کند تا

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-10]
[DOR: 20.1001.1.17355311.1401.46.2.3.7]

گونه‌های (Variants) مختلف یک پروتئین را در بافت‌ها و سلول‌های مختلف ایجاد کند. توضیح اینکه هر رنایی بعد از نسخه برداری ویرایش شده و قطعه‌هایی از آن به نام اینترون بریده و جدا شده و قطعه‌های دیگر که به آنها اگزون می‌گویند به هم وصل شده که به سیتوپلاسم می‌روند و در پروتئین‌سازی شرکت می‌کنند. درحالی‌که به این پدیده ویرایش رنا می‌گویند، بیش از ۱۰۰ میلیون جایگاه ویرایشی در ژنوم انسان وجود دارد(۶۰). مکانیزم‌های هدایت‌کننده ویرایش رنا که با به کارگیری د-آمیناسیون ادنوزین به اینوزین انجام می‌شود هنوز به طور دقیق شناخته نشده‌اند. با این‌حال شواهدی وجود دارد که انواع دیگر مکانیزم‌های اپیژنتیک، به خصوص رناهای غیر کدکننده، نقش قابل توجهی در ویرایش رنا بازی می‌کنند. این تغییر اپی‌ژنتیک به خصوص در مغز اهمیت ویژه‌ای دارد زیرا که فعالیت نرونی هم بر آن اثر می‌گذارد(۶۱). به علاوه، در حالی‌که مغز رناهای طولانی‌تری را نسبت به سایر بافت‌ها نسخه‌برداری می‌کند، (به خصوص در مورد ژن‌های مربوط به ترانسپورترها و کانال‌های یونی)، طول اضافی این رناهای مغزی دارای تعداد زیادی عناصر پاسخ‌دهنده به رناهای کوچک مهارکننده است که در بیان متوازن و هماهنگ ژن‌ها نقش دارند (۶۲).

گونه‌های (واریان‌های) مختلف گیرنده‌های گلوتامات، سروتونین و گابا که به‌واسطه ویرایش رنا در انسان تولید می‌شوند فعالیت‌ها و پاسخ دارویی متفاوتی دارند. برای مثال حدود دو جین ایزوفرم متفاوت، با ویرایش‌های جایگزین در مورد رنای گیرنده سروتونینی تیپ ۲-سی (HTR2C) شناخته شده که گونه‌های بیشتر ویرایش شده آن (که گیرنده پرفعالیت تری را کد می‌کنند) در مغز بیمارانی که خودکشی کرده‌اند بیشتر از گروه کنترل نسخه‌برداری می‌شوند (۶۳). به علاوه، درحالی‌که بیان ژن ادنوزین دامیناز-۲ (ADAR2) که خود در ویراستاری رنا دخالت دارد، در مغز بیماران اسکیزوفرنیک و دوقطبی کاهش یافته است، فعالیت‌های کارکردی آن مشخص کرده که موش‌هایی که ناک‌اوت هتروزیگوت (Heterozygous knock out) آن را دارند، تغییرهایی در ویرایش گیرنده سروتونینی فوق و همچنین گیرنده گلوتاماتی امپا (AMPA) نشان می‌دهند. موش‌های هوموزیگوت فوق هم به دلیل بروز تشنج، که ناشی از افزایش نفوذپذیری گیرنده‌های امپاست می‌میرند، که این خود به دلیل کاهش ویراستاری جایگاه‌های خاصی از رنای ژن GRIA2 (که یکی از اجزای این گیرنده گلوتاماتیست) است(۶۴).

تغییرهای ویراستاری گیرنده سروتونینی فوق و همچنین سایر ژن‌های اجزای گیرنده گلوتامات (مانند GRIK2, GRIA4) و افزایش عمومی دو برابری گونه‌های ویراستاری شده سایر ژن‌های سیناپسی در مغز بیماران دچار اوتیسم هم مشاهده شده است(۶۵). قابل توجه اینکه، استرس‌های اوایل زندگی مانند جدایی فرزند از مادر در موش‌ها هم سبب افزایش ویراستاری گیرنده سروتونینی فوق شده که تا بزرگسالی ادامه یافته، اما با مصرف طولانی‌مدت فلوکستین در نوجوانی تصحیح می‌شود(۶۶). همچنین شواهدی وجود دارد که دو داروی ضدافسردگی فلوکستین و دزیپرامین سبب تغییر ویراستاری زیر واحد GluR3 (subunit) گیرنده گلوتامات شده و هالوپریدول هم سبب تغییر ویراستاری گیرنده سروتونینی فوق در موش صحرایی می‌شود(۶۷). از طرف دیگر، فنسیکلیدین (یک ماده توهم‌زا) می‌تواند سبب کاهش ویراستاری زیر واحدهای خاص گیرنده گلوتامات (GluR2 and GluR3) همراه با کاهش بیان آنها در کورتس‌فرونتال موش صحرایی شود (۶۸).

به طور کلی، در حالی‌که این مطالعه‌ها اهمیت ویراستاری رنا را در بیماری‌ها نشان می‌دهند، شواهد موجود دلالت می‌کنند که آزمایش‌های دارویی که روی اشکال/گونه‌های مختلف یک پروتئین یا گیرنده در سلول‌های خونی (که اغلب برای بررسی میزان اتصال داروها به کار می‌روند) انجام می‌شود، ممکن‌است شاهد خوبی برای بیان چگونگی عمل آنها در گونه های خاص مغزی نباشند. بنابراین طراحی داروهای ضدجنون و ضد افسردگی‌های جدیدی که روی گونه‌های خاص گیرنده‌ها، کانال‌های یونی یا آنزیم‌های در نواحی مشخص مغز عمل کنند،

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-10]
[DOR: 20.1001.1.17355311.1401.46.2.3.7]
This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

می‌توانند به دلیل اثر اختصاصی‌تر با تأثیرهای بیشتر و عوارض کمتری همراه باشند. نکته جالب اینکه شواهد جدید دلالت بر این دارند که ویراستاری گیرنده‌های نروترانسمیتری در نواحی مختلف مغز هم متفاوتند. بنابراین شاید بتوان در آینده‌ای نه چندان دور داروهایی با اثر اختصاصی در نواحی یا هسته‌های خاص مغزی طراحی کرد.

تداخل در رنا (RNA Interference):

رناهای کوچک غیرکدکننده (Small non-coding RNAs) از جمله مهم‌ترین تنظیم‌گرهای اپی‌ژنتیکی دیگری هستند که در دهه گذشته کشف شدند. این‌ها شامل بیش از ۲۰۰۰ رنای کوچک با اندازه‌ای بین ۱۸-۲۵ باز الی هستند که به رناهای نسخه‌برداری شده چسبیده و با مهار عمل یا تخریب آنها سبب توقف پروتئین‌سازی می‌شوند. قابل ذکر اینکه هر رنای کوچک می‌تواند صدها ژن متفاوت را مورد هدف قرار داده و هر ژن هم می‌تواند هدف چندین رنای کوچک باشد. این رناهای کوچک حتی از طریق خون به بافت‌های دیگر رفته و بر بیان ژن‌ها در آنها اثر می‌گذارند (۲). مطالعه‌های متعددی شواهد محکم برای اختلال تنظیمی ده‌ها رنای کوچک در خون و یا مغز بیماران روان‌پزشکی ارائه داده‌اند. برای مثال کاهش بیان رناهای کوچکِ (miR-24, miR-26b, miR-92 ۹۲-ایی و ۳۰-ب، ۲۶، ۲۴ miR-30e, در کورتکس لب پیشانی مغز بیماران دچار اسکیزوفرنیا گزارش شده است(۲). افزایش تولید و بیان رناهای شماره ۱۵-آ، ۱۵-ب، ۱۰۷ و ۱۹۵ (miR-15a, miR15-b, miR-107, miR-195)که ژن‌های متعدد ذی‌نقش در اختلال‌های روان‌پزشکی (مانند BDNF، ریلین، نرورگولین، گیرنده دوپامین تیپ یک و...) را مورد هدف قرار می‌دهند هم در کورتکس پشتی-جانبی لب پیش فرونتال و شکنج گیجگاهی (تمپورال) فوقانی در مغز بیماران دچار اسکیزوفرنیا گزارش شده است(۶۹).

در میان رناهای کوچک گوناگون ذی‌نقش در اختلال‌های روان‌پزشکی، افزایش بیان رنای کوچک ۱۸۱-ب (miR-181b) که با کاهش بیان ژن‌های VSNL1 و GRIA2 در کورتکس گیجگاهی بیماران دچار اسکیزوفرنیا همراه است (۷۰) ممکن‌است نقش برجسته‌تری داشته باشد. در سلول‌های تحت کشت هم این رنای کوچک سبب مهار رناهای ذکر شده بالا می‌شود. بسیاری از ژن‌های گلوتامینرژیک و سروتونینرژیک دیگر هم از زمره هدف‌های پیش‌بینی شده این رنای کوچک هستند. در حالی‌که مقدار این رنای کوچک در اسکیزوفرنیا افزایش یافته (۷۱)، مطالعه‌های جدیدتر نشان دادند که بیان آن با داروهای آنتی سایکوتیک کاهش یافته و در ضمن علایم منفی بیماران هم بهبود نشان می‌دهد(۷۲). نکته مهم اینکه، این رنای کوچک از جمله رناهای کوچکی‌است که از طریق گردش خون هم عمل کرده و در سرم بیماران دچار اسکیزوفرنیا افزایش یافته است. بنابراین شاید بتوان آن‌را به عنوان یک بیوماکر محیطی و آیینه‌ای از مغز غیرقابل دسترس برای بررسی حالت‌های بالینی و اثر داروها تلقی کرد. مطالعه‌های جدیدتر تعداد دیگری از رناهای کوچک ذی‌نقش در اختلال‌های روان‌پزشکی را معرفی کرده‌اند که بعضی از آنها در بیشتر از یک مطالعه مورد گزارش بوده‌اند. از میان آنها به نظر می‌رسد که رنای‌کوچک miR-29, miR125, miR-223, miR320a&b, miR-451a, miR-193 نقش برجسته‌تری در اسکیزوفرنیا و اختلال‌های خلقی یا اوتیسم داشته باشند(۷۳،۷۷). در یک مطالعه سلول‌های خونی، در حالی‌که بیان miR-195 در بیماران اسکیزوفرنیکی که دارو مصرف نمی‌کرده‌اند نسبت به گروه کنترل متفاوت نبوده، اما کاهش بیان ان به دنبال مصرف دو ماهه کلوزاپین همراه با بهبودی علایم مثبت و منفی بیماری بوده است(۷۸). با این‌حال مطالعه دیگری افزایش آن را که همراه با کاهش مقدار بیان و پروتئین BDNF است در سلول‌های خونی این بیماران گزارش کرده است (۷۹). به تازگی افزایش بیان miR-137, miR-34b, miR-34c در سلول‌های خونی افراد دچار اسکیزوفرنیای زود آغاز و بستگان درجه اول‌شان هم گزارش شده است(۸۰). به علاوه اختلال بیان miR-500a-5p, miR-197-5p و نیز miR-

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-10]
[DOR: 20.1001.1.17355311.1401.46.2.3.7]

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

424-5p, miR-664a-3p (به خصوص دو مورد اول) در سرم بیماران دچار اوتیسم مورد تاکید قرار گرفته است(۸۱). در جای دیگر لیست کامل‌تری از رناهای کوچک ذی‌نقش در اختلال‌های روان‌پزشکی ارائه شده است(۳۹).

علاوه بر رناهای کوچک، گروه دیگری از رناهای تنظیم‌کننده فعالیت ژن‌ها وجود دارد که به آنها رناهای غیر کدکننده بلند (Long non-coding RNAs) گفته می‌شود. طول این رناهای غیرکدکننده بلند حدود ۲۰۰ نوکلوتید بوده و ده‌ها هزار نوع آن تاکنون شناسایی شده است. مطالعه‌های گسترده‌ای برای بررسی تأثیرهای آنها در بیماری‌های انسانی در جریان بوده و گزارش‌هایی در مورد نقش آنها در اختلال‌های روان‌پزشکی نیز رو به افزایش است (۸۲).

بحث

در حالی‌که در دهه اول قرن جاری تنها چند مطالعه کوچک در باره تغییرهای اپی‌ژنتیک در اختلال‌های روان‌پزشکی وجود داشته، در یک دهه گذشته شاهد انفجاری از مطالعه‌های بکر در این زمینه بوده‌ایم. در حال حاضر نقش اختلال در متیلاسیون دنای ژن‌های RELN, DTNBP1, MB-COMT, HTR2A, PPP3CC, DNMT1 و افزایش بیان ژن رناهای کوچک مورد اشاره بالا و همچنین miR-34a و miR-181b به نظر می‌رسد که بیشتر از همه در اختلال‌های روان‌پزشکی تایید شده‌اند. با این‌حال همانند جهش‌های ژنتیکی، هیچ‌کدام از این اختلال‌های اپی‌ژنتیکی به‌خودی‌خود نقش منحصر بفردی در بروز اختلال‌های عمده روان‌پزشکی نداشته‌اند. مهم‌تر اینکه دلایل این تغییرهای اپی‌ژنتیکی هم هنوز بررسی دقیق نشده است. در حالی‌که این ابهام‌ها فعلا کاربرد بالینی آنها را محدود می‌کند، هر روز بیشتر از قبل معلوم می‌شود که شاید به جای جست‌وجوی یک یا چند تغییر ژنتیک یا اپی ژنتیک مشخص، باید به دنبال یافتن مجموعه‌ای (پانلی) از بازیگران اساسی یا رهواره (Pathway) عمده‌ای بود تا بتوان به راهکارهای پیشگیرانه، تشخیصی یا درمانی برای این بیماری‌های توان‌گیر دست یافت. با این‌حال باید توجه داشت که هر بافت و هر سلول ساختار اپی ژنتیکی مخصوص به‌خود را دارد. بنابراین طبیعی است که یافته‌های متفاوت اپی‌ژنتیکی محققان مختلف به دلیل کار روی سلول‌های متفاوت باشد. مثلا قابل انتظار خواهد بود که الگوی اپی‌ژنتیکی سلول‌های خونی و بزاقی در مقایسه با نواحی مختلف مغز (مانند لب پیشانی و گیجگاهی و یا نواحی دیگر) متفاوت باشد. حتی یک ناحیه مشخص مغزی نیز دارای سلول‌های متفاوتی با ساختار اپی‌ژنتیکی خاص خود است. در واقع نه تنها سلول‌های شش‌لایه مختلف قشر مغز مشخصات متفاوتی دارند، بلکه نیمی از آنها را سلول‌های نرونی و نیمی دیگر را استروسیت‌ها و میکروگلیاها تشکیل می‌دهند (۸۳). بنابراین، این موضوع یکی از دلایل عمده در مشکل توافق‌پذیری در مطالعه‌های اپی‌ژنتیکی و همچنین بیان ژن‌هاست.

ابداع روش‌های نوینی که قادرند با کاربرد آنتی بادی‌های متصل به اتم‌های آهن سلول‌های مشخصی را که دارای آنتی‌ژن اختصاصی هستند با کمک آهنربا از سلول‌های دیگر جدا کنند (مثلا نرون‌ها را از استروسیت‌ها) توانسته‌اند راهی برای حل مشکلات فوق پیدا کنند(۸۴). به علاوه ابداع تکنیک‌های کلان پژوه جدید (مانند توالی‌یابی نسل جدید دنا و رنا) بنیادهای اساسی برای دستیابی به نماوارهای (profiles) بنیادی بافت‌های متاثر از بیماری‌ها و همچنین نمونه‌های محیطی (که آیینه‌ای از مغز بوده تا به عنوان بیومارکر تشخیصی و درمانی به کار روند) را فراهم کرده است. بنابراین یک استراتژی متمرکز بر آنالیز عمیق‌تری که همه تغییرهایت ژنتیک و اپی‌ژنتیک را پوشش دهد و همراهی آن با مطالعه‌های تکمیلی کارکردی، ممکن‌است راهکارهای تشخیصی و درمانی بهتری را در زمانی نزدیک فراهم آورد.

موضوع دیگری که سبب تأخیر در یافتن و توافق‌پذیری در اختلال‌های اپی‌ژنتیکی مشخص در اختلال‌های اعصاب و روان شده است، رویکرد سندرومی در طبقه‌بندی این بیماری‌هاست. مثلاً اختلال اسکیزوفرنیا دارای زیرگونه‌های متفاوتی مانند

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-10]
[DOR: 20.1001.1.17355311.1401.46.2.3.7]

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

پارانوئید، کاتاتونیک، هبه فرنیک و نامتمایز است که از آغاز علامت‌شناسی مختلفی دارند. بعید نیست که این‌ها بیماری‌های متفاوتی باشند، گرچه در نهایت همه آنها به فرم نامتمایز نزدیک می‌شوند. این موضوع در مورد بیماری اوتیسم یا به عبارت دقیق‌تر اختلال‌های طیف اوتیسم نیز صادق است. همچنین یک بیمار در اختلال دوقطبی می‌تواند در فاز مانیا، افسرده و یا مرکب باشد که به طور طبیعی بر خلاف ساختار ژنتیکی، وضعیت اپی‌ژنتیکی متفاوتی خواهند داشت. به علاوه خود اختلال دو قطبی می‌تواند حداقل به تیپ یک یا دو تقسیم‌بندی شود که احتمالاً نمایانگر دو بیماری متفاوتند. بنابراین مخلوط کردن تمامی این زیرگونه‌های متفاوت تحت عنوان یک اختلال (مثلا اسکیزوفرنیا) که در اغلب تحقیق‌ها مشاهده می‌شود، سبب پراکندگی یافته‌ها و حتی رقیق شدن تفاوت‌ها در مقایسه آماری با گروه کنترل می‌شود. در این زمینه محققان امیدوارند که مطالعه‌های دقیق‌تر بتوانند به بازنگری طبقه‌بندی‌های تشخیصی (که مبتنی بر یافته‌های بیولوژیک باشند) کمک کنند.

با وجود این واقعیت که تغییرهای کلیدی اپی‌ژنتیکی مربوط به اختلال‌های روان‌پزشکی هنوز پیدا نشده‌اند، مطالعه‌های متعددی معلوم کرده که بسیاری از داروهای روان‌پزشکی از طریق تعاملات اپی‌ژنتیکی عمل می‌کنند(۲). در حالی‌که پیگیری مطالعه‌هایی روی تعاملات دارویی برای یافتن ژن‌ها و مدارهایی که در اختلال‌های روان‌پزشکی متاثر شده‌اند اهمیت دارد، فهم بهتر تأثیر اپی‌ژنتیک داروها به طراحی داروهای جدید اپی‌ژنتیکی هم کمک می‌کند.

نکته دیگر اینکه تا همین اواخر به موضوع رساندن داروهای اپی‌ژنتیک به بافت‌های دچار اختلال یا جایگاه‌های تنظیم‌کننده فعالیت ژن‌ها کمتر پرداخته شده بود. اما گونه‌های جدید تکنولوژی‌های ویرایش ژن‌ها ممکن‌است راهی برای تغییرهای اپی‌ژنتیکی در جایگاه های خاص ژن‌های ذی‌نقش در هر اختلال کارکردی را ارائه دهند.

ارسال تنظیم‌گرهای اپی‌ژنتیک به هسته‌های عصبی یا مدارهای خاص نیز با فعال‌سازی همزمان آنها با الکتروشوک یا تحریک مغناطیسی که با افزایش سوخت و ساز (متابولیسم) و جریان خون (که با افزایش دریافت داروها همراه است) شاید امکان‌پذیر شود. با این‌حال، گرچه نشان داده شده که فعالیت‌های نرونی ناشی از الکتروشوک تغییردهنده‌های اپی‌ژنتیکی نیرومندی در مغز بالغ هستند، در مورد تحریک‌های مغناطیسی شواهد تجربی چنین تأثیری، نیازمند تأییدهای بیشتر در سال‌های آینده است.

به طور طبیعی، علاوه بر رویکردهای درمانی، اقدام‌های پیشگیرانه برای کاهش مواجهه به مواد مضر محیطی که بر تعاملات اپی‌ژنتیکی اثر می‌گذارند نیز اهمیت دارد. در این زمینه یافته‌های جدید نشان می‌دهند که علاوه بر سموم و آلوده‌کننده‌ها (موادی مانند پلاستیک‌ها و ارسنیک) میکروب‌های محیطی و گوارشی هم ممکن است نقش قابل‌توجهی در بروز بیماری‌های پیچیده روان‌پزشکی داشته باشند. در حالی‌که هزاران گونه میکروبی، قارچی و ویروسی در سطح و داخل بدن ما زندگی می‌کنند و تعداد جمعی آنها ۱۰ برابر سلول‌های ما و تعداد مجموعی ژن‌های آنها ۱۰۰ برابر ژن‌های ماست، مطالعه‌های جدید نشان داده که مجموعه میکروب‌های گوارش (میکروبیوم گوارشی) نقش بسیار مهمی در وضعیت متابولیسم و اپی‌ژنتیکی انسان دارد(۳). این موضوع با کشف رابطه بین میکروب‌های مسلط دستگاه گوارش و چگونگی متیلوم دنای خونی (که با کمک تکنولوژی توالی‌یابی عمقی صورت گرفته‌اند) مورد حمایت بیشتر قرار گرفته است (۸۵).

جالب توجه اینکه، درحالی‌که رژیم غذایی میکروبیوم گوارشی را مورد تأثیر قرار می‌دهد، یک رژیم پرچربی سبب افزایش تبدیل کولین (یک منبع بزرگ گروه متیل که در غذاهایی مانند اسفناج فراوان است) به متیلامین توسط میکروب‌های گوارشی می‌شود که به کمبود گروه‌های ضروری متیل برای واکنش‌های متیلاسیون منجر می‌شود(۸۶). بنابراین، برقراری توازن میکروبی دستگاه گوارش با پروبیوتیک‌ها یا یک رژیم غذایی مناسب

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-10]

[DOR: 20.1001.1.17355311.1401.46.2.3.7]

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

ممکن‌است به پیشگیری یا بازآرایی اختلال‌های اپی‌ژنتیک (مانند ژن‌های پیش‌التهابی در اسکیزوفرنیا یا اوتیسم) و سندرم‌های متابولیک همراه با آن در اختلال‌های روان‌پزشکی کمک کنند. نکته قابل ذکر اینکه مطالعه‌های مبتنی بر PCR مشخص کرده که دستگاه گوارش نوزادان در بدو تولد استریل نبوده و میکروبیوم گوارشی مادر در دوران حاملگی از طریق گردش خون به دستگاه گوارش جنینی رسیده و در آنجا لانه‌گزینی می‌کند (۸۷). بنابراین تأثیر مستقیم آنها پیش از تولد آغاز شده و چه بسا بخشی از هم‌ابتلایی دو قلوهای یک تخمکی به بیماری‌های روان‌پزشکی به دلیل همین میکروبیوم مشترک (نه فقط ژنتیک مشترک) باشد.

تعارض منافع

نویسندگان، تعارض منافعی را گزارش نکرده‌اند.

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-10]

[DOR: 20.1001.1.17355311.1401.46.2.3.7]

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

References

1. Waddington CH. Introduction To Modern Genetics. George Allon and Unwin, London, UK (1939).

2. Abdolmaleky HM, Zhou JR, Thiagalingam S. An update on the epigenetics of psychotic diseases and autism. Epigenomics. 7(3):427-49 (2015).

3. Alam R, Abdolmaleky HM, Zhou JR. Microbiome, inflammation, epigenetic alterations, and mental diseases. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. 174(6):651-660 (2017).

4. Singh S, Li SS. Epigenetic effects of environmental chemicals bisphenol A and phthalates. Int J Mol Sci. 13(8):10143-53 (2012).

5. Wu H, Zhang Y. Mechanisms and functions of Tet protein-mediated 5-methylcytosine oxidation. Genes Dev. 25(23):2436-2452 (2011).

6. Song CX, Szulwach KE, Fu Y, et al. Selective chemical labeling reveals the genome-wide distribution of 5-hydroxymethylcytosine. Nat. Biotechnol. 29(1), 68–72 (2011).

7. Numata S, Ye T, Hyde TM, et al. DNA methylation signatures in development and aging of the human prefrontal cortex. Am. J. Hum. Genet. 90(2), 260–272 (2012).

8. Milekic MH, Xin Y, O'Donnell A, et al. Age-related sperm DNA methylation changes are transmitted to offspring and associated with abnormal behavior and dysregulated gene expression. Mol. Psychiatry doi:10.1038/mp.2014.84 (2014) (Epub ahead of print).

9. Sable P, Randhir K, Kale A, Chavan-Gautam P, Joshi S. Maternal micronutrients and brain global methylation patterns in the offspring. Nutr. Neurosci. 18(1), 30–36 (2013).

10. Barua S, Kuizon S, Chadman KK, Flory MJ, Brown WT, Junaid MA. Single-base resolution of mouse offspring brain methylome reveals epigenome modifications caused by gestational folic acid. Epigenetics Chromatin 7(1), 3 (2014).

11. Boersma GJ, Lee RS, Cordner ZA, et al. Prenatal stress decreases Bdnf expression and increases methylation of Bdnf exon IV in rats. Epigenetics 9(3), 437–447 (2014).

12. Xu L, Sun Y, Gao L, Cai YY, Shi SX. Prenatal restraint stress is associated with demethylation of corticotrophin releasing hormone (CRH) promoter and enhances CRH transcriptional responses to stress in adolescent rats. Neurochem. Res. 39(7), 1193–1198 (2014).

13. Matrisciano F, Tueting P, Dalal I, et al. Epigenetic modifications of GABAergic interneurons are associated with the schizophrenia-like phenotype induced by prenatal stress in mice. Neuropharmacology 68, 184–194 (2013).

14. Itzhak Y, Ergui I, Young JI. Long-term parental methamphetamine exposure of mice influences behavior and hippocampal DNA methylation of the offspring. Mol. Psychiatry 20(2), 232–239 (2014).

15. Joubert BR, Haberg SE, Bell DA et al. Maternal smoking and DNA methylation in newborns: in utero effect or epigenetic inheritance? Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 23(6), 1007–1017 (2014).

16. Joubert BR, Haberg SE, Nilsen RM, et al. 450K epigenomewide scan identifies differential DNA methylation in newborns related to maternal smoking during pregnancy. Environ. Health Perspect. 120(10), 1425–1431 (2012).

17. Engel SM, Joubert BR, Wu MC, et al. Neonatal genomewide methylation patterns in relation to birth weight in the Norwegian Mother and Child Cohort. Am. J. Epidemiol. 179(7), 834–842 (2014).

18. Dominguez-Salas P, Moore SE, Baker MS, et al. Maternal nutrition at conception modulates DNA methylation of human metastable epialleles. Nat. Commun. 5, 3746 (2014).

19. Waterland RA, Kellermayer R, Laritsky E, et al. Season of conception in rural gambia affects DNA methylation at putative human metastable epialleles. PLoS Genet. 6(12), e1001252 (2010).

20. Escott-Price V, Smith DJ, Kendall K, et al. Polygenic risk for schizophrenia and season of birth within the UK Biobank cohort. Psychological medicine. 2019;49(15):2499-504.

21. Denomme MM, Haywood ME, Parks JC, Schoolcraft WB, Katz-Jaffe MG. The inherited methylome landscape is directly altered with paternal aging and associated with offspring neurodevelopmental disorders. Aging Cell. 19(8):e13178 (2020).

22. Weaver IC, Cervoni N, Champagne FA, et al. Epigenetic programming by maternal behavior. Nat. Neurosci. 7(8), 847–854 (2004).

23. Provencal N, Suderman MJ, Guillemin C et al. The signature of maternal rearing in the methylome in

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-10]

[DOR: 20.1001.1.17355311.1401.46.2.3.7]

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

rhesus macaque prefrontal cortex and T cells. J. Neurosci. 32(44), 15626–15642 (2012).

24. Trivedi MS, Shah JS, Al-Mughairy S et al. Food-derived opioid peptides inhibit cysteine uptake with redox and epigenetic consequences. J. Nutr Biochem. 25(10), 1011–1118 (2014).

25. Wang D, Szyf M, Benkelfat C, et al. Peripheral SLC6A4 DNA methylation is associated with in vivo measures of human brain serotonin synthesis and childhood physical aggression. PLoS ONE 7(6), e39501 (2012).

26. Yang BZ, Zhang H, Ge W et al. Child abuse and epigenetic mechanisms of disease risk. Am. J. Prev. Med. 44(2), 101–107 (2013).

27. Labonte B, Suderman M, Maussion G, et al. Genome-wide epigenetic regulation by early-life trauma. Arch. Gen. Psychiatry 69(7), 722–731 (2012).

28. Van Der Knaap LJ, Riese H, Hudziak JJ, et al. Glucocorticoid receptor gene (NR3C1) methylation following stressful events between birth and adolescence. The TRAILS study. Transl. Psychiatry 4, e381 (2014).

29. Abdolmaleky HM, Cheng KH, Russo A, et al. Hypermethylation of the reelin (RELN) promoter in the brain of schizophrenic patients: a preliminary report. Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet. 134B(1), 60–66 (2005).

30. Grayson DR, Jia X, Chen Y, et al. Reelin promoter hypermethylation in schizophrenia. Proc. Natl Acad. Sci. USA 102(26), 9341–9346 (2005). Aberg KA, Mcclay JL, Nerella S, et al. Methylome-wide association study of schizophrenia: identifying blood biomarker signatures of environmental insults. JAMA Psychiatry 71(3), 255–264 (2014).

31. Aberg KA, Mcclay JL, Nerella ,S et al. Methylome-wide association study of schizophrenia: identifying blood biomarker signatures of environmental insults. JAMA Psychiatry 71(3), 255–264 (2014).

32. Nabil Fikri RM, Norlelawati AT, Nour El-Huda AR, et al. Reelin (RELN) DNA methylation in the peripheral blood of schizophrenia. J Psychiatr Res. 88:28-37 (2017).

33. Abdolmaleky HM, Cheng KH, Faraone SV, et al.: Hypomethylation of MB-COMT promoter is a major risk factor for schizophrenia and bipolar disorder. Hum. Mol. Genet. 15(21), 3132–3145 (2006).

34. Nohesara S, Ghadirivasfi M, Mostafavi S, et al. DNA hypomethylation of MB-COMT promoter in the DNA derived from saliva in schizophrenia and bipolar disorder. J. Psychiatr. Res. 45(11), 1432–1438 (2011).

35. Walton E, Liu J, Hass J, et al. MB-COMT promoter DNA methylation is associated with working-memory processing in schizophrenia patients and healthy controls. Epigenetics. 9(8):1101-7 (2014).

36. Nour El Huda AR, Norsidah KZ, Nabil Fikri MR, Hanisah MN, Kartini A, Norlelawati AT. DNA methylation of membrane-bound catechol-O-methyltransferase in Malaysian schizophrenia patients. Psychiatry Clin Neurosci. 72(4):266-279 (2018).

37. Walton E, Hass J, Liu J, Roffman JL, et al. Correspondence of DNA Methylation Between Blood and Brain Tissue and Its Application to Schizophrenia Research. Schizophr Bull. 42(2):406-14 (2016).

۳۸38. Zimmermann P, Bruckl T, Nocon A, et al. Interaction of FKBP5 gene variants and adverse life events in predicting depression onset: results from a 10-year prospective community study. Am. J. Psychiatry 168(10), 1107–1116 (2011).

39. Abdolmaleky HM, Zhou JR, Thiagalingam S. Cataloging recent advances in epigenetic alterations in major mental disorders and autism. Epigenomics. 13(15):1231-1245 (2021).

40. Garcia-Ruiz B, de Moura MC, Muntané G, et al. DDR1 methylation is associated with bipolar disorder and the isoform expression and methylation of myelin genes. Epigenomics. 13(11):845-858 (2021).

41. Bundo M, Ueda J, Nakachi Y, Kasai K, Kato T, Iwamoto K. Decreased DNA methylation at promoters and gene-specific neuronal hypermethylation in the prefrontal cortex of patients with bipolar disorder. Mol Psychiatry. Online ahead of print (2021).

42. Abdolmaleky, HM., and Thiagalingam S. Pathogenic Histone Modifications in Schizophrenia Are Targets for Therapy. In Epigenetics in Psychiatry, DimitriosAvramopoulos, Dennis R Grayson, Jacob Peedicayil (Eds). Elsevier and Academic Press, London, UK. 2nd Edition (2021).

43. Jarome TJ, Lubin FD. Histone lysine methylation: critical regulator of memory and behavior. Rev. Neurosci. 24(4), 375–387 (2013).

44. Shilatifard A. Molecular implementation and physiological roles for histone H3 lysine 4 (H3K4) methylation. Curr. Opin. Cell Biol. 20(3), 341–348 (2008).

45. Rosenfeld JA, Wang Z, Schones DE, Zhao K, Desalle R, Zhang MQ. Determination of enriched

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-10]

[DOR: 20.1001.1.17355311.1401.46.2.3.7]

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

histone modifications in non-genic portions of the human genome. BMC Genomics 10, 143 (2009).

46. Miele A, Dekker J. Long-range chromosomal interactions and gene regulation. Mol. Biosyst. 4(11), 1046–1057 (2008).

47. Kouzarides T. Chromatin modifications and their function. Cell 128(4), 693–705 (2007).

48. Stefanis C, Issidorides M. Histochemical changes in the blood cells of schizophrenic patients under pimozide treatment. Biological psychiatry. 1976;11(1):53-68.

49. Glatt SJ, Stone WS, Nossova N, Liew CC, Seidman LJ, Tsuang MT. Similarities and differences in peripheral blood gene-expression signatures of individuals with schizophrenia and their first-degree biological relatives. Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr Genet. 156B(8), 869–887 (2011).

50. Sanders AR, Goring HH, Duan J, et al. Transcriptome study of differential expression in schizophrenia. Hum. Mol. Genet. 22(24), 5001–5014 (2013).

51. Sharma RP, Grayson DR, Gavin DP. Histone deactylase 1 expression is increased in the prefrontal cortex of schizophrenia subjects: analysis of the National Brain Databank microarray collection. Schizophr. Res. 98(1–3), 111–117 (2008).

52. Jakovcevski M, Bharadwaj R, Straubhaar J, Gao G, Gavin DP, Jakovcevski I, Mitchell AC, Akbarian S. Prefrontal cortical dysfunction after overexpression of histone deacetylase1. Biol Psychiatry. 74:696-705 (2013).

53. Network and Pathway Analysis Subgroup of the Psychiatric Genomics Consortium. Psychiatric genome-wide association study analyses implicate neuronal, immune and histone pathways. Nat Neurosci. 18:199-209 (2015).

54. Niu HM, Yang P, Chen HH, Hao RH, Dong SS, Yao S, Chen XF, Yan H, Zhang YJ, Chen YX, Jiang F, Yang TL, Guo Y.Niu HM, et al. Comprehensive functional annotation of susceptibility SNPs prioritized 10 genes for schizophrenia. Transl Psychiatry. 9(1):56 (2019).

55. Chase KA, Gavin DP, Guidotti A, Sharma RP. Histone methylation at H3K9: evidence for a restrictive epigenome in schizophrenia. Schizophr. Res. 149(1–3), 15–20 (2013).

56. Gavin DP, Rosen C, Chase K, Grayson DR, Tun N, Sharma RP. Dimethylated lysine 9 of histone 3 is elevated in schizophrenia and exhibits a divergent response to histone deacetylase inhibitors in lymphocyte cultures. J. Psychiatry Neurosci. 34(3), 232–237 (2009).

57. Huang HS, Matevossian A, Whittle C et al. Prefrontal dysfunction in schizophrenia involves mixed-lineage leukemia 1-regulated histone methylation at GABAergic gene promoters. J. Neurosci. 27(42), 11254–11262 (2007).

58. Johnstone AL, O'Reilly JJ, Patel AJ, et al. EZH1 is an antipsychotic-sensitive epigenetic modulator of social and motivational behavior that is dysregulated in schizophrenia. Neurobiol Dis. 119:149-158 (2018).

59. Mokhtari R, Lachman HM. The major histocompatibility complex (MHC) in schizophrenia: a review. Journal of clinical & cellular immunology. 2016;7(6).

60. Bazak L, Haviv A, Barak M, et al. A-to-I RNA editing occurs at over a hundred million genomic sites, located in a majority of human genes. Genome Res. 24(3), 365–376 (2014).

61. Sanjana NE, Levanon EY, Hueske EA, Ambrose JM, Li JB. Activity-dependent A-to-I RNA editing in rat cortical neurons. Genetics 192(1), 281–287 (2012).

62. Wehrspaun CC, Ponting CP, Marques AC. Brain-expressed 3'UTR extensions strengthen miRNA cross-talk between ion channel/transporter encoding mRNAs. Front. Genet. 5, 41 (2014).

63. Di Narzo AF, Kozlenkov A, Roussos P, et al. A unique gene expression signature associated with serotonin 2C receptor RNA editing in the prefrontal cortex and altered in suicide. Hum. Mol. Genet. 23(18), 4801–4813 (2014).

64. Kubota-Sakashita M, Iwamoto K, Bundo M, Kato T. A role of ADAR2 and RNA editing of glutamate receptors in mood disorders and schizophrenia. Mol. Brain 7, 5 (2014).

65. Eran A, Li JB, Vatalaro K, et al. Comparative RNA editing in autistic and neurotypical cerebella. Mol. Psychiatry 18(9), 1041–1048 (2013).

66. Bhansali P, Dunning J, Singer SE, David L, Schmauss C. Early life stress alters adult serotonin 2C receptor pre-mRNA editing and expression of the alpha subunit of the heterotrimeric G-protein G q. J. Neurosci. 27(6), 1467–1473 (2007).

67. Sodhi MS, Airey DC, Lambert W, Burnet PW, Harrison PJ, Sanders-Bush E. A rapid new assay to detect RNA editing reveals antipsychotic-induced changes in serotonin-2C transcripts. Mol. Pharmacol. 68(3), 711–719 (2005).

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-10]

[DOR: 20.1001.1.17355311.1401.46.2.3.7]

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

68. Barbon A, Fumagalli F, La Via L et al. Chronic phencyclidine administration reduces the expression and editing of specific glutamate receptors in rat prefrontal cortex. Exp. Neurol. 208(1), 54–62 (2007).

69. Beveridge NJ, Gardiner E, Carroll AP, Tooney PA, Cairns MJ. Schizophrenia is associated with an increase in cortical microRNA biogenesis. Mol. Psychiatry 15(12), 1176–1189 (2010).

70. Beveridge NJ, Tooney PA, Carroll AP, et al. Dysregulation of miRNA 181b in the temporal cortex in schizophrenia. Hum. Mol. Genet. 17(8), 1156–1168 (2008).

71. Song HT, Sun XY, Zhang L, et al. A preliminary analysis of association between the down-regulation of microRNA181b expression and symptomatology improvement in schizophrenia patients before and after antipsychotic treatment. J. Psychiatr. Res. 54, 134–140 (2014).

72. Gou M, Pan S, Tong J, et al. Effects of microRNA-181b-5p on cognitive deficits in first-episode patients with schizophrenia: Mediated by BCL-2. J Psychiatr Res. 136:358-365 (2021).

73. Amoah SK, Rodriguez BA, Logothetis CN, et al. Exosomal secretion of a psychosis-altered miRNA that regulates glutamate receptor expression is affected by antipsychotics. Neuropsychopharmacology. 45(4):656-665 (2020).

74. Zhao Z, Jinde S, Koike S, et al. Altered expression of microRNA-223 in the plasma of patients with first-episode schizophrenia and its possible relation to neuronal migration-related genes. Transl Psychiatry. 9(1):289 (2019).

75. Wang Y, Wang J, Guo T et al. Screening of schizophrenia associated miRNAs and the regulation of miR-320a-3p on integrin β1. Medicine (Baltimore). 98(8):e14332 (2019).

76. Tabano S, Caldiroli A, Terrasi A, et al. A miRNome analysis of drug-free manic psychotic bipolar patients versus healthy controls.Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 270(7):893-900 (2020).

77. Pagan C, Goubran-Botros H, Delorme R, et al. Disruption of melatonin synthesis is associated with impaired 14-3-3 and miR-451 levels in patients with autism spectrum disorders. Sci Rep. 7(1):2096 (2017).

78. Huang X, Bao C, Lv Q, et al. MicroRNA-195 predicts olanzapine response in drug-free patients with schizophrenia: A prospective cohort study. J Psychopharmacol. 35(1):23-30 (2021).

79. Pan S, Feng W, Li Y, et al. The microRNA-195 - BDNF pathway and cognitive deficits in schizophrenia patients with minimal antipsychotic medication exposure. Transl Psychiatry. 11(1):117 (2021).

80. Chen BY, Lin JJ, Lu MK, Tan HP, Jang FL, Lin SH. Neurodevelopment regulators miR-137 and miR-34 family as biomarkers for early and adult onset schizophrenia. NPJ Schizophr. 7(1):35 (2021).

81. Kichukova T, Petrov V, Popov N, Minchev D, Naimov S, Minkov I, Vachev T. Identification of serum microRNA signatures associated with autism spectrum disorder as promising candidate biomarkers. Heliyon. 7(7):e07462 (2021).

82. Zuo L, Tan Y, Wang Z, et al. Long non-coding RNAs in psychiatric disorders. Psychiatric genetics. 26(3):109 (2016).

83. von Bartheld CS, Bahney J, Herculano-Houzel S. The search for true numbers of neurons and glial cells in the human brain: A review of 150 years of cell counting. J Comp Neurol. 524(18):3865-3895 (2016).

84. Girdhar K, Hoffman GE, Jiang Y, et al. Cell-specific histone modification maps in the human frontal lobe link schizophrenia risk to the neuronal epigenome. Nat Neurosci. 21:1126-36 (2018).

85. Kumar H, Lund R, Laiho A, et al. Gut microbiota as an epigenetic regulator: pilot study based on whole-genome methylation analysis. mBio. 5(6):e02113-14 (2014).

86. Ji B, Jens Nielsen J. New insight into the gut microbiome through metagenomics. Adv. Genomics Genet. 5, 77–91 (2015).

87. Collado MC, Rautava S, Aakko J, Isolauri E, Salminen S. Human gut colonisation may be initiated in utero by distinct microbial communities in the placenta and amniotic fluid. *Sci. Rep*. 6:23129 (2016).

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-10]

[DOR: 20.1001.1.17355311.1401.46.2.3.7]

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.