Advances in Cognitive Sciences
Vol 22, No. 4, Winter 2021
Research Article
Pages 56-64

Intergenerational effects of paternal spatial training before fertilization on the spatial learning process and motivation in male offspring

Javad Riyahi[1], Behrouz Abdoli[2*], Amir Haghparast[3]

1. PhD of Motor Behavior, Department of Cognitive and Behavioral Science and Technology in Sport, Faculty of Sport Sciences and Health, Shahid Beheshti University, Tehran, Iran
2. Associate Professor of Motor Behavior, Department of Cognitive and Behavioral Science and Technology in Sport, Faculty of Sport Sciences and Health, Shahid Beheshti University, Tehran, Iran
3. Doctor of Dental Surgery, School of Dentistry, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Recieved: 2 Oct. 2020 **Revised:** 6 Oct. 2020 **Accepted:** 7 Oct. 2020

Abstract

Introduction: Lamarck's idea of the ability to transfer memories acquired in the face of various environmental conditions through non-educational and non-genetic mechanisms to children has been extensively considered. Previous studies have shown that parents' environmental experiences, such as exposure to environmental toxins, educational behaviors, stress, and fear, may affect several generations' phenotypes. The inheritance of epigenetic patterns, including DNA methylation, histone modification, and non-coding RNA, to living organisms, allows the information related to the ancestral environment to be passed on to their offspring. Presently, the acquired traits related to learning and memory capabilities are among the essential issues in the field of epigenetic transmission. Considering that methylation DNA, histone methylation, and histone acetylation are three major epigenetic processes involved in the regulation of memory, which leads to modification of epigenetic patterns, and given the possibility of transmitting epigenetic symptoms from parents to offspring, it is anticipated that the phenotypes created in the learning process and memory formation in parents will be passed on to their children. It facilitates the learning process and memory formation of the offspring. Therefore, this study aimed at specifically analyzing whether Paternal learning of a spatial task before fertilization can impact the process of spatial learning in the male offspring.

Methods: In the present study, Wistar adult male rats (8 weeks old) were used at the beginning of the study. The first eight male rats were randomly divided into the two groups: spatial memory training group (n=4) and control group (n=4). The rats participated in the spatial memory training group in the Morris water maze Protocol, and the control group did not participate in any training. After the end of the training session, male rats of both groups mated with female rats that had not experienced any training. After the end of mating, pregnancy, birth, and lactation, four male offspring from each mother were randomly selected in each group, and in the two groups, paternal train (n=16), and paternal no-train (n=16) they were practicing Morris water maze within five days.

Results: Escape latency: A two-way ANOVA with repeated measures (2×12) (Group × Trial) showed that the main effect of trials ($F_{11, 330}=19.63$, $P\leq0.001$), the main effect of group ($F_{11, 30}=11.77$, $P\leq0.01$), and interactive effect of trials and group ($F_{111, 330}=1.98$, $P\leq0.032$) is significant. The post-hoc test results revealed that in trial five, there was a significant difference between the time to find the platform in the paternal train and paternal no-train groups, and male offspring of the paternal train group had better performance than others. Swimming speed: A two-way ANOVA with repeated measures (2×12) (Group×Trial) showed significant main effects of Trial ($F_{(11, 330)}=7.48$, $P<0.01$) and Group ($F_{(1, 30)}=4.52$, $P<0.05$), while the interaction Group×Trial ($F_{(11, 330)}= 0.69$, $P=0.74$) was not significant. The results showed that the swimming speed in the male offspring of trained fathers was higher than in the female offspring of not-trained fathers. Total distance swum: A two-way ANOVA with repeated measures (2×12) (Group×Trial) showed significant main effects of Trial ($F_{(11, 330)}=10.20$, $P<0.001$) and Group ($F_{(1, 30)}=7.14$, $P<0.05$), while the interaction Group×Trial ($F_{(11, 330)}=0.72$, $P=0.71$) was not significant. These data indicate that the male offspring of trained fathers' total distance swum was significantly shorter than that of male offspring of not-trained fathers. Probe phase: Twenty-four hours afterward, the animals were submitted to the spatial probe test, and the time spent in the target quadrant was calculated. Student's t-test showed a significant difference between groups ($t=2.99$, $df=30$, $P<0.01$). The results showed the longer time spent in the target quadrant displayed by the male offspring of trained fathers compared to the male offspring of not-trained fathers.

Conclusion: These findings indicate that paternal spatial training before fertilization improves the male offspring's spatial learning and memory consolidation process and motivation.

Keywords: Intergenerational effect, Paternal spatial training, Learning, Memory, Motivation

***Corresponding author:** Behrouz Abdoli, Associate Professor of Motor Behavior, Department of Cognitive and Behavioral Science and Technology in Sport, Faculty of Sport Sciences and Health, Shahid Beheshti University, Tehran, Iran
Email: Behrouz.abdoli@gmail.com

doi.org/10.30514/icss.22.4.56

www.SID.ir

مجله تازه‌های علوم شناختی
دوره ۲۲، شماره ۴، زمستان ۱۳۹۹
صفحات ۶۴-۵۶
مقاله پژوهشی

اثرات بین نسلی تمرین فضایی پدران پیش از لقاح بر فرآیند یادگیری فضایی و انگیزش فرزندان نر

جواد ریاحی[۱]، بهروز عبدلی[۲*]، امیر حق‌پرست[۳]

۱. دکتری رفتار حرکتی، گروه علوم رفتاری، شناختی و فناوری ورزش، دانشکده علوم ورزشی و تندرستی، دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ایران
۲. دانشیار رفتار حرکتی، گروه علوم رفتاری، شناختی و فناوری ورزش، دانشکده علوم ورزشی و تندرستی، دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ایران
۳. جراح دندانپزشک، دانشکده دندان پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

دریافت: ۱۳۹۹/۰۷/۱۱
اصلاح نهایی: ۱۳۹۹/۰۷/۱۵
پذیرش: ۱۳۹۹/۰۷/۱۶

واژه‌های کلیدی
انتقال بین نسلی
تمرین فضایی پدران
یادگیری
حافظه
انگیزش

نویسنده مسئول
بهروز عبدلی، دانشیار رفتار حرکتی، تهران، ولنجک، دانشگاه شهید بهشتی، دانشکده علوم ورزشی و تندرستی، گروه علوم رفتاری، شناختی و فناوری ورزش
ایمیل: Behrouz.abdoli@gmail.com

doi.org/10.30514/icss.22.4.56

چکیده

مقدمه: نتایج پژوهش‌های اخیر نشان داده است که آموزش فضایی والدین پیش از لقاح منجر به بهبود حافظه فضایی فرزندان می‌شود. اما، فرآیند یادگیری متاثر از تجربیات والدین در فرزندان مورد بررسی قرار نگرفته است. لذا تحقیق حاضر با هدف بررسی دقیق و کوشش به کوشش اثرات یادگیری یک تکلیف فضایی توسط پدران پیش از لقاح بر فرآیند یادگیری و شکل‌گیری حافظه در فرزندان نر از طریق تحلیل عملکرد فرزندان نر پدران آموزش دیده (یا آموزش ندیده) در تکلیف ماز آبی موریس انجام گرفت.

روش کار: در مطالعه حاضر، رت‌های نر ۸ هفته‌ای نژاد ویستار به دو گروه تمرین فضایی و بدون تمرین تقسیم شدند. گروه تمرین فضایی در ۵ روز متوالی در پروتکل ماز آبی موریس شرکت کرد اما گروه بدون تمرین در هیچ‌گونه برنامه آموزشی شرکت نکرد. پس از پایان پروتکل تمرین، رت‌های هر دو گروه با رت‌های ماده بالغ وارد مرحله جفت‌گیری شدند. پس از تولد فرزندان از هر گروه ۱۶ رت نر یک ماهه انتخاب و از طریق تکلیف ماز آبی موریس یادگیری و حافظه فضایی آنان مورد ارزیابی قرار گرفت.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که فرزندان نر پدران آموزش دیده به طور قابل توجهی زمان گریز کوتاه‌تر، سرعت شنا بالاتر و مسافت کلی شنا کردن کوتاه‌تری داشته و حافظه فضایی آنان نسبت به فرزندان نر پدران آموزش ندیده بهبود یافته بود.

نتیجه‌گیری: این یافته‌ها نشان می‌دهد که تمرینات فضایی پدران پیش از لقاح، یادگیری فضایی و روند تحکیم حافظه فرزندان نر را تسهیل می‌کند و همچنین می‌تواند منجر به بهبود انگیزش فرزندان در دستیابی به اهداف شود.

Citation: Riyahi J, Abdoli B, Haghparast A. Intergenerational effects of paternal spatial training before fertilization on the spatial learning process and motivation in male offspring. Advances in Cognitive Sciences. 2021;22(4):56-64.

مقدمه

این تفکر که توانایی انتقال حافظه کسب شده در مواجهه با شرایط مختلف محیطی توسط مکانیسم‌های غیرتربیتی و غیرژنتیکی به فرزندان وجود دارد، پس از ارائه توسط Lamarck مورد توجه عموم قرار گرفت (۱) و محققین زیادی در این زمینه مطالعاتی انجام دادند. مطالعات متعدد قبلی نشان دادند که تجربیات محیطی والدین از جمله قرار گرفتن در معرض سموم محیطی، رفتارهای تربیتی، استرس و ترس، در شکل‌گیری فنوتیپ صفات فرزندان در چندین نسل نقش دارند (۲). همچنین تعداد زیادی از مطالعات اخیر گزارش کرده‌اند که فنوتیپ کسب شده از محیط حیوانات می‌تواند به نسل بعد منتقل شود (۵-۳). در زمینه رفتاری می‌توان به این مثال توجه داشت که حیوانات

www.SID.ir

جفت شدن یک نشانه حسی مانند یک بو با یک شوک دردناک به منظور تولید یک پاسخ شرطی شده خاص مانند اجتناب کردن را به سرعت یاد می‌گیرند (۶). در حالی که چنین تجربه‌های ویژه‌ای اثرات قوی بر رفتار حیوانات دارد، تصور می‌شود که احتمال انتقال برخی از اطلاعات کسب شده به نسل‌های بعد نیز وجود دارد (۷)، تا جایی که شواهد اندکی نشان می‌دهد یادگیری حسی_حرکتی قبلی در والدین منجر به رفتارهای شرطی شده مشابه‌ای در فرزندانشان می‌شود (۷). در مجموع شواهد نشان می‌دهند که تجربیات محیطی نه تنها نیمرخ‌های عصبی_رفتاری افراد «که مستقیما قابل مشاهده هستند» را تغییر می‌دهند، بلکه این امکان وجود دارد که بر نسل‌های بعد نیز اثرگذار باشند (۱۰-۸).

در پی مطالعات متعددی که در زمینه به ارث بردن ویژگی‌های کسب شده والدین توسط فرزندان انجام شده است، شواهد نشان می‌دهند که تجربیات والدین و اجداد می‌توانند اثرات قوی بر عملکردهای فیزیولوژیکی، متابولیکی و سلولی موجودات زنده داشته باشد، که در شرایط خاص این اثرات می‌توانند از طریق اصلاحات اپی‌ژنتیک در میان نسل‌ها منتقل شوند (۱۱). اصلاحات اپی‌ژنتیک که مستعد تغییر در برابر شرایط محیطی هستند و از والدین به فرزندانشان منتقل می‌شوند شامل متیلاسیون DNA (۱۲، ۱۳)، اصلاح هیستون (۱۴) و RNAهای کدگذاری نشده کوچک (۱۵، ۱۶) هستند. بنابراین به ارث بردن الگوهای اپی‌ژنتیک به موجودات زنده این امکان را می‌دهد که اطلاعات مرتبط با محیط اجداد به فرزندانشان منتقل شود (۱۱).

در حال حاضر یکی از مهم‌ترین موضوعات مورد بحث در زمینه انتقال اپی‌ژنتیک ویژگی‌های کسب شده مربوط به حافظه‌های کسب شده و قابلیت‌های یادگیری و حافظه است. آن چه امروزه به عنوان اساس عصبی شکل‌گیری و تحکیم حافظه ناشی از یادگیری شناخته شده است فرآیند انعطاف‌پذیری عصبی است (۵). در مطالعات متعددی نشان داده شده است که تقویت بلند مدت (Long-term potentiation (LTP)) مهم‌ترین مکانیسم کشف شده برای انعطاف‌پذیری سیناپسی، یادگیری و شکل‌گیری حافظه است (۱۷، ۱۸). وقوع LTP نیازمند بیان ژن (۱۹) و سنتز پروتئین (۲۰) در سلول پس‌سیناپسی است. در واقع در میان فرآیندهای مختلف کنترل‌کننده شکل‌گیری حافظه و تحکیم حافظه، تنظیم بیان ژن بسیار مهم است. نحوه بیان ژن‌ها نیز بر عهده الگوهای اپی‌ژنتیک است.

مطالعات قبلی (۲۱، ۲۲) نشان می‌دهند که تمرینات فضایی والدین پیش از لقاح می‌تواند منجر به تسهیل یادگیری و حافظه در فرزندان شود. بنابراین می‌توان تغییرات ناشی از یادگیری یک تکلیف خاص را به نسل بعد انتقال داد و روند یادگیری آن تکلیف را در فرزندان تسهیل کرد. با این حال هنوز جزئیاتی در زمینه فرآیند یادگیری فضایی و مولفه‌های آن همچون حافظه کوتاه و بلند مدت، تحکیم حافظه و راهبردهای جهت‌یابی (Navigational strategies)، در فرزندان ارائه نشده است. نتایج تحقیق اخیر نشان داده است که آموزش فضایی والدین پیش از لقاح منجر به بهبود حافظه فضایی فرزندانشان می‌شود، اما نکته بسیار جالب توجه این بود که نتایج نشان داد انتقال از پدران به فرزندان نر آنها رخ داد و نه به فرزندان ماده (۲۱). این نتایج نشان داد که تمرینات فضایی پدران پیش از لقاح می‌تواند منجر به تسهیل یادگیری و حافظه فضایی در فرزندان نر شود.

بر این اساس تحقیق حاضر با هدف بررسی دقیق و کوشش به کوشش اثرات یادگیری یک تکلیف فضایی توسط پدران پیش از لقاح بر فرآیند یادگیری و شکل‌گیری حافظه در فرزندان نر از طریق تحلیل عملکرد فرزندان نر پدران آموزش دیده (یا آموزش ندیده) در تکلیف ماز آبی موریس ((Morris Water Maze (MWM)) انجام گرفت.

روش کار

حیوانات

به منظور اجرای پژوهش حاضر ابتدا ۸ سر رت نر بالغ نژاد ویستار (هشت هفته‌ای) از مرکز تحقیقات علوم اعصاب دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تهیه شد و به صورت تصادفی به دو گروه تمرین فضایی (۴ رت) و گروه بدون تمرین (۴ رت) تقسیم شدند. پس از پایان مرحله تمرین رت‌های نر با رت‌های ماده معمولی (بدون هیچ‌گونه تجربه و آموزشی) وارد مرحله جفت‌گیری شدند و بعد از اتمام مراحل بارداری، تولد و شیردهی، رت‌های متولد شده از مادران جدا شده و تعداد ۳۲ سر رت نر چهار هفته‌ای (۱۶ رت نر از گروه پدران تمرین کرده و ۱۶ رت نر از گروه پدران تمرین نکرده) به عنوان نمونه آماری تحقیق انتخاب شد. رت‌ها در تمامی مراحل پژوهش در قفس‌های معمولی از جنس پلی‌کربنات در محیطی کنترل شده با دمای ۲±۲۲ درجه سانتی‌گراد، میزان رطوبت ۴±۵۵ درصد، چرخه روشنایی_تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت (شروع روشنایی از ۷ صبح) و دسترسی آزاد به غذا و آب نگهداری شدند. تمامی آزمایش‌های انجام شده در این تحقیق با دستورالعمل‌های مربوط به مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی موسسه ملی سلامت (National Institute of Health) تطابق داشت.

تمرین فضایی پدران و جفت‌گیری

به منظور اجرای تحقیق حاضر ابتدا ۸ سر رت نر بالغ نژاد ویستار (هشت

www.SID.ir

هفته‌ای) به صورت تصادفی به دو گروه تمرین فضایی (۴ رت) و گروه بدون تمرین (۴ رت) تقسیم شدند. پس از گذشت سه روز آشنایی با شرایط نگهداری، رت‌های گروه تمرین فضایی در ۵ روز پیاپی به تمرین فضایی با استفاده از تکلیف ماز آبی موریس پرداختند و برای جستجوی سکوی پنهان در آب تمرین کردند. پس از پایان پروتکل تمرین فضایی، رت‌ها به مدت ۵ روز بدون هیچ‌گونه تمرینی نگهداری شدند و سپس رت‌های نر با رت‌های ماده (بدون هیچ‌گونه تجربه و آموزشی) جهت جفت‌گیری به مدت ۵ روز کنار یکدیگر قرار گرفتند.

پس از پایان مرحله جفت‌گیری رت‌های نر جدا شده و از روند تحقیق حذف شدند، اما رت‌های ماده در طول دوران بارداری (۲۲روز)، زایمان و از شیر گرفتن فرزندان (۲۱روز) در قفس‌های استاندارد نگهداری شدند. سه هفته بعد از تولد فرزندان (پایان دوران شیرخوارگی) رت‌های نر متولد شده از مادران جدا شده و در قفس‌های جداگانه نگهداری شدند، مادران نیز از روند تحقیق حذف شدند. پس از یک هفته با توجه به اهداف تحقیق از بین فرزندان نر متولد شده در هر یک از گروه‌ها، ۱۶رت نر چهار هفته‌ای انتخاب و جهت بررسی اثرات بین نسلی تمرین فضایی پدران بر فرآیند یادگیری و حافظه فضایی فرزندان نر، در پروتکل ماز آبی موریس شرکت کردند.

ماز آبی موریس (MWM)

در این تحقیق برای تمرین فضایی والدین و همچنین ارزیابی یادگیری و حافظه فضایی فرزندان از ماز آبی موریس با یک استخر دایره‌ای با دیوارهای سیاه رنگ (۴۵×۶۰×۱۵۰) که با آب کدر ۲۳ درجه سانتی‌گرادی پر شده بود استفاده شد. سطح استخر به چهار ربع شمال غرب، جنوب غرب، شمال شرق و جنوب شرق تقسیم شد و یک سکو با قطر ۱۱ سانتی‌متر که تنها راه فرار رت‌ها از آب بود به نحوی که برای حیوانات قابل مشاهده نباشد ۲ سانتی‌متر پایین‌تر از سطح آب در یکی از ربع‌ها قرارداده شد. این استخر در اتاقی با پرده‌های تیره و دارای تصاویری مختلفی روی دیوار که به عنوان نشانه‌های فضایی استفاده می‌شدند، قرار داشت. این نشانه‌ها در طول زمان تحقیق ثابت ماندند و مکان قرارگیری آنها تغییر نکرد. یک دوربین CCD (ساخت شرکت پاناسونیک، ژاپن) بالای ماز نصب شده بود و تمام حرکات و مسیر شنای رت‌ها را ضبط می‌کرد. این دوربین به رایانه‌ای مجهز به نرم‌افزار EthoVision (ورژن XT7، نولدوس، هلند) جهت آنالیز خودکار رفتار رت‌ها و ذخیرسازی آن متصل بود.

بر اساس مطالعات گذشته پروتکل MWM در ۵ روز پیاپی شامل یک روز خوگیری (Habituation)، ۳ روز تمرین (Training) و یک روز آزمون کاوش (Probe session) اجرا شد (۲۱).

۲۴ ساعت قبل از شروع جلسات تمرین به منظور کاهش استرس و سازگاری با محیط رت‌ها به مدت ۶۰ ثانیه در استخر بدون سکو شنا کردند.

مرحله تمرین شامل یک بلوک ۴ کوششی در هر روز با فاصله زمانی استراحت ۱۰ دقیقه‌ای بین کوشش‌ها بود، که در سه روز پیاپی و مجموعا ۱۲ کوشش انجام شد (۲۱). در سه روز تمرینی رت‌ها به صورت تصادفی از ۴ ربع مشخص شده طی ۴ کوشش تمرینی رها شدند به نحوی که مکان رها شدن رت در استخر در هر کوشش متفاوت بود. سکو در تمام کوشش‌های تمرینی و برای تمام گروه‌ها در مرکز رب جنوب شرقی قرار داشت. در هر کوشش رت‌ها ۶۰ ثانیه فرصت برای شنا و پیداکردن سکو داشتند و در غیر این صورت پس از ۶۰ ثانیه نرم‌افزار به طور خودکار ضبط را متوقف می‌کرد و رت توسط آزمون‌گر به روی سکو هدایت می‌شد. رت‌ها پس از قرارگیری روی سکو به مدت ۳۰ ثانیه بر روی آن می‌ماندند و به جستجو نشانه‌های فضایی موجود در محیط می‌پرداختند. در تمامی کوشش‌های تمرینی زمان رسیدن به سکو (زمان گریز)، سرعت شنا کردن و مجموع مسافت طی شده از طریق نرم‌افزار EthoVision محاسبه می‌شد.

۲۴ ساعت پس از جلسه سوم تمرین، رت‌ها در آزمون کاوش فضایی شرکت کردند. در این آزمون سکو از استخر خارج شد و رت‌ها از ربع مقابل مکانی که سکو در آن قرار داشت درون آب رها شدند و به مدت ۶۰ ثانیه به جستجوی سکو پرداختند. پس از ۶۰ ثانیه به طور خودکار ضبط حرکات متوقف و زمان صرف شده در ربع هدف (در جلسات تمرین سکو در آن قرار داشت) توسط نرم‌افزار محاسبه شد.

روش‌های تحلیل آماری

در تحقیق حاضر جهت رسم نمودارها از نرم‌افزار GraphPad Prism 6 استفاده شد و تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار STATISTICA-12 انجام گرفت. در ابتدا به منظور بررسی توزیع داده‌ها و همچنین تجانس واریانس‌ها به ترتیب از آزمون‌های کولموگروف_اسمیرنوف و آزمون لوین استفاده شد. زمان گریز، سرعت شنا کردن و مجموع مسافت طی شده از طریق آزمون تحلیل واریانس دو راهه با اندازه‌گیری مکرر (۲×۱۲) (کوشش×گروه) و آزمون تعقیبی بونفرونی مورد بررسی قرارگرفت. برای تحلیل داده‌های جمع‌آوری شده در آزمون کاوش از آزمون t مستقل استفاده شد. داده‌ها به صورت Mean±SEM گزارش شدند و شاخص معناداری آماری P<۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

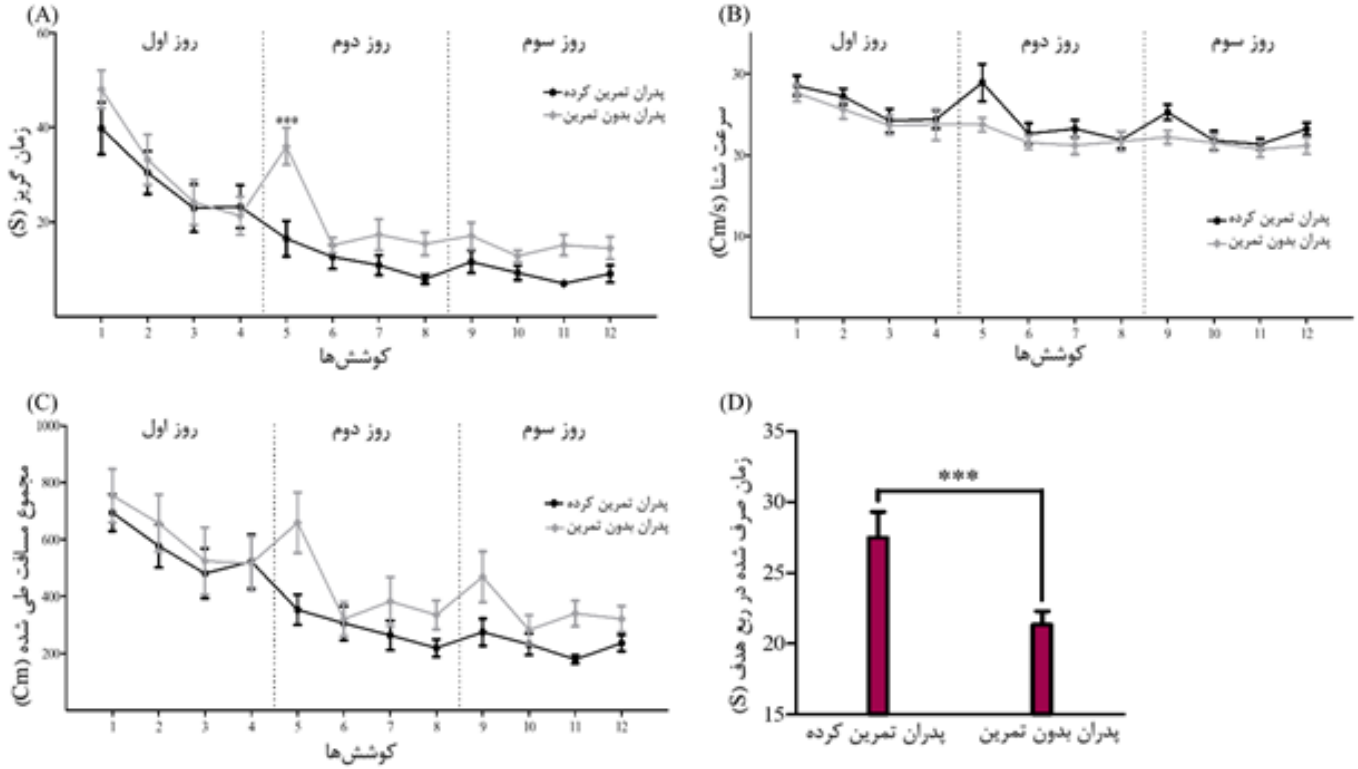
www.SID.ir

یافته‌ها

جهت بررسی تاثیر تمرین فضایی پدران بر فرآیند یادگیری فضایی فرزندان نر، زمان گریز، سرعت شنا کردن، مجموع مسافت طی شده و درصد زمان سپری شده در ربع هدف در پروتکل ماز آبی موریس که به صورت ۴ کوشش در هر روز و سه روز متوالی اجرا شد (مجموعا ۱۲ کوشش) مورد بررسی قرار گرفت.

زمان گریز

نتایج آزمون تحلیل واریانس دو راهه با اندازه‌گیری مکرر (۱۲×۲) (کوشش×گروه) نشان داد که اثر اصلی کوشش‌های تمرینی (P= ۰/۰۰۱، F(۱۱، ۳۳۰)=۱۹/۶۳)، اثر اصلی گروه (P=۰/۰۱، F(۱، ۳۰)=۱۱/۷۷) و همچنین اثر تعاملی کوشش‌ها در گروه (P=۰/۰۳۲، F(۱۱، ۳۳۰)=۱/۹۸) معنادار است. با توجه به نتایج آزمون تعقیبی بونفرونی قابل ذکر است که در کوشش‌های تمرینی ابتدایی هر دو گروه زمان‌های گریز یکسانی را نشان داده و تفاوت معناداری بین دو گروه مشاهده نشد، اما در اولین کوشش از روز دوم (کوشش ۵) تفاوت زمان گریز بین دو گروه معنادار شد (P<۰/۰۰۱) و در ادامه در کوشش‌های بعدی این تفاوت از بین رفت (شکل ۱-A).



شکل ۱، اثرات بین نسلی تمرین فضایی پدران پیش از لقاح بر فرآیند یادگیری و حافظه فضایی و انگیزش فرزندان نر. (A): در کوشش‌های ابتدایی، هر دو گروه زمان گریز یکسانی را به نمایش گذاشتند اما در کوشش اول روز دوم (کوشش ۵) تفاوت معناداری بین دو گروه مشاهده شد. (B): تمرین فضایی پدران پیش از لقاح سرعت شنا کردن فرزندان نر خود در رسیدن به سکو را افزایش داد. (C): تمرین فضایی پدران پیش از لقاح طول مسافت شنا کردن فرزندان نر خود در رسیدن به سکو را کاهش داد. (D): تمرین فضایی پدران پیش از لقاح حافظه فضایی فرزندان نر را بهبود داد. داده‌ها به صورت Mean±SEM گزارش ارائه شده‌اند. ***P<۰/۰۰۱

سرعت شنا

نتایج آزمون تحلیل واریانس دو راهه با اندازه‌گیری مکرر (۱۲×۲) (کوشش×گروه) نشان داد که اثر اصلی کوشش‌های تمرینی (P=۰/۰۰۱، F(۱۱، ۳۳۰)=۷/۴۸) و اثر اصلی گروه (P=۰/۰۴۲، F(۱، ۳۰)=۴/۵۲) معنادار است، در حالی که اثر تعاملی کوشش‌ها در گروه (P=۰/۷۴۳، F(۱۱، ۳۳۰)=۰/۶۹) معنادار نیست. این نتایج نشان داد که سرعت شنای فرزندان نر پدران تمرین کرده بیشتر از فرزندان نر پدران تمرین نکرده است (شکل ۱-B).

مجموع مسافت طی شده

نتایج آزمون تحلیل واریانس دو راهه با اندازه‌گیری مکرر (۱۲×۲) (کوشش×گروه) نشان داد که اثر اصلی کوشش‌های تمرینی (P=۰/۰۰۱، F(۱۱، ۳۳۰)=۱۰/۲۰) و اثر اصلی گروه (P=۰/۰۱۲، F(۱، ۳۰)=۷/۱۴) معنادار است، در حالی که اثر تعاملی کوشش‌ها در گروه (P=۰/۷۱

www.SID.ir

$F(11، 330)=0/72$، معنادار نیست. نتایج نشان داد که کل مسافت طی شده توسط فرزندان نر پدران تمرین کرده به طور معناداری کمتر از فرزندان نر پدران تمرین نکرده است (شکل ۱-C).

مرحله کاوش

به منظور بررسی حافظه فضایی ۲۴ ساعت پس از جلسه سوم تمرین، رت‌ها در آزمون کاوش فضایی شرکت کردند و زمان صرف شده در ربع هدف که در جلسات تمرین سکو در آن قرار داشت، محاسبه شد. نتایج آزمون t مستقل نشان داد که تفاوت معناداری بین زمان صرف شده در ربع هدف در دو گروه وجود دارد ($t=2/99، df=30، P=0/007$) و گروه فرزندان نر پدران تمرین کرده در آزمون کاوش فضایی عملکرد بهتری داشتند و زمان طولانی‌تری در ربع هدف صرف کردند (شکل ۱-D).

به طور کلی مرور نتایج نشان می‌دهد که در فرزندان نر پدران تمرین کرده یادگیری فضایی بهبود یافت به نحوی که به طور معناداری زمان گریز کمتر، سرعت شنای بیشتر و مسافت طی شده کمتری را جهت رسیدن به سکو نشان دادند و همچنین تحکیم حافظه بهتری داشتند و در آزمون کاوش زمان طولانی‌تری در مقایسه با فرزندان نر پدران تمرین نکرده در ربع هدف صرف کردند.

بحث

اگرچه در چندین مطالعه نشان داده شده است که تجارب محیطی والدین مانند فعالیت‌های بدنی و یا شناختی پیش از لقاح بر ویژگی‌های پلاستیسیته عصبی تاثیرگذار بوده و القای هیپوکامپی LTP در فرزندان را افزایش می‌دهد (۸، ۲۸-۲۳)، اما در تحقیقات معدودی اثرات بین نسلی فرآیند یادگیری یک تکلیف ویژه از والدین به فرزندان بررسی شده است. Zhang و همکاران (۲۰۱۷) برای اولین بار نشان داد که تمرین فضایی پدران عملکرد شناختی فرزندان را بهبود بخشید و انتقال سیناپسی در فرزندان پدران تمرین کرده نیز بهبود یافت (۲۲). مطالعه اخیر نیز نشان داد که آموزش فضایی والدین پیش از لقاح منجر به بهبود یادگیری و حافظه فضایی فرزندان می‌شود، به نحوی که این انتقال بین نسلی از پدران به فرزندان نر و از مادران به فرزندان ماده رخ می‌دهد (۲۱). با این حال، هنوز اثرات بین نسلی تمرین پدران و یا مادران قبل از لقاح بر فرآیند یادگیری فضایی فرزندان نر و ماده آنان به خوبی روشن نشده است. از این رو تحقیق حاضر با استفاده از تکلیف ماز آبی موریس به طور خاص به بررسی تاثیر یادگیری یک تکلیف فضایی توسط پدران پیش از لقاح بر مولفه‌های مختلف فرآیند یادگیری فضایی فرزندان نر پرداخت.

نتایج ماز آبی موریس نشان داد فارغ از این که پدران از نظر فضایی آموزش دیده‌اند یا خیر، فرزندان نر هر دو گروه از پدران تکلیف ماز آبی موریس را با نمایش سطح عملکرد و صرف زمان یکسان برای یافتن سکو پنهان در کوشش‌های روز اول آغاز کردند. اما در کوشش ۵ فرزندان پدران تمرین کرده زمان گریز بسیار کمتری نسبت به گروه فرزندان پدران تمرین نکرده نشان دادند و در واقع بسیار سریع‌تر سکوی پنهان را یافتند. همچنین نتایج نشان داد که فرزندان پدران تمرین کرده به طور معناداری مسافت کمتری را برای رسیدن به سکوی پنهان شنا کردند. نتایج کسب شده در آزمون کاوش فضایی نیز حاکی از صرف زمان بیشتر در ربع هدف توسط گروه فرزندان پدران تمرین کرده نسبت به گروه فرزندان پدران تمرین نکرده بود که نشان از تاثیر تمرین فضایی پدران بر بهبود حافظه فضایی فرزندان نر دارد. جمع‌بندی این نتایج نشان می‌دهد که آموزش فضایی پدران پیش از لقاح منجر به تسهیل فرآیند یادگیری و همچنین بهبود حافظه فضایی فرزندان نر می‌شود. در واقع، کاهش زمان گریز برای رسیدن به سکو (در مرحله تمرین) و صرف زمان بیشتر در ربع هدف (در مرحله کاوش فضایی) نشان‌دهنده اکتساب راهبردهای جهت‌یابی منطبق‌تر است. این یافته‌ها کاملا متناسب با نتایج کسب شده گذشته است که نشان می‌دهند توانایی جهت‌یابی فرزندان نر تحت تاثیر قرارگیری والدین در محیط غنی شده است (۲۷).

اطلاعات فضایی جدید که از محیط کسب می‌شوند به تدریج به حافظه بلند مدت منتقل می‌شوند (۲۹)، که این اطلاعات برای تحکیم شدن در حافظه به زمان نیاز دارند (۲۹). LTP مطالعه شده‌ترین شکل پلاستیسیته سیناپسی است و از طرف دیگر بیشترین ارتباط را با ذخیره‌سازی حافظه دارد (۳۰). مکانیسم‌های سلولی و مولکولی LTP نهایتا منجر به القاء پلاستیسیته سیناپسی و شکل‌گیری حافظه و یادگیری می‌شود. طی فرآیند LTP قدرت اتصالات سیناپسی و کارایی سیناپسی افزایش می‌یابد (۳۱). وقوع LTP نیازمند بیان ژن (۱۹) و سنتز پروتئین (۲۰) در سلول پس‌سیناپسی است. توجه به این نکته اهمیت دارد که LTP شامل مراحل مشخصی است که هر یک شامل مکانیسم‌های مختلف مولکولی هستند. فاز اولیه LTP (E-LTP) که ۲ الی ۳ ساعت طول می‌کشد مستقل از سنتز پروتئین‌های جدید است، در حالی که LTP تاخیری (L-LTP)، که چندین ساعت در شرایط آزمایشگاهی و هفته‌ها یا ماه‌ها در بدن ادامه دارد، نیازمند سنتز پروتئین‌های جدید است. بنابراین، کاملا واضح است که فرآیند تحکیم حافظه فضایی به زمان نیاز دارد و شواهد نشان می‌دهد که آموزش فضایی پدران پیش از لقاح می‌تواند فرآیند تحکیم حافظه فضایی در فرزندان نر را تسهیل کند.

www.SID.ir

بر اساس مبانی نظری موجود در زمینه انتقال بین نسلی و همچنین نتایج مطالعات قبلی (۲۱، ۲۲) می‌توان بیان کرد که این فرآیند از طریق انتقال الگوهای اپی‌ژنتیک مرتبط به فنوتیپ‌های حاصل از آموزش فضایی والدین به فرزندان رخ می‌دهد.

در تحقیق حاضر سرعت شنا در آزمون MWM نیز مورد ارزیابی قرار گرفت و نتایج نشان داد که تمرین فضایی پدران منجر به افزایش سرعت شنا در فرزندان نر می‌شود. اگرچه افزایش سرعت شنا شاخص مناسبی برای تائید بهبود حافظه نیست، اما افزایش سرعت شنا در فرزندان نر پدران تمرین کرده می‌توان نشان دهد که آموزش فضایی پدران جنبه انگیزشی فرزندان را نیز بهبود می‌بخشد.

Lubbers و همکاران (۲۰۰۷) با استفاده از پارامترهای مختلف دو جنبه یادگیری ماز آبی موریس را جدا کردند: ۱) پردازش اطلاعات و ۲) انگیزش. پردازش اطلاعات از طریق بررسی زمان گریز برای رسیدن به سکو و یا با استفاده از بررسی زمان صرف شده در ربع هدف اندازه‌گیری می‌شود. اما جنبه‌های انگیزشی را می‌توان با استفاده از پارامترهای که تحت‌تاثیر مولفه‌های فضایی نیستند اندازه‌گیری کرد، مانند متوسط سرعت شنا کردن و یا انگیزش برای رسیدن به پاداش (سکو)، که مشخص است مستقل از مولفه‌های ماز آبی موریس هستند (۳۲). نتایج تحقیق حاضر نشان می‌دهد که افزایش سرعت شنا در فرزندان نر پدران تمرین کرده، مستقل از یادگیری فضایی، ممکن است نمایانگر انگیزش افزایش یافته برای رسیدن به سکو باشد. اگرچه این امکان وجود دارد که افزایش انگیزش منجر به بهبود یادگیری و حافظه فضایی در فرزندان شود.

نتیجه گیری

در مجموع نتایج تحقیق حاضر نشان داد که تمرین فضایی پدران پیش از لقاح می‌توان منجر به تسهیل روند تحکیم حافظه فضایی شده و فرآیند یادگیری فضایی را تسریع نماید. این امکان از طریق انتقال فنوتیپ‌های کسب شده در حین تمرین فضایی از پدران به فرزندانشان وجود دارد. همچنین در این تحقیق بر مولفه انگیزش نیز توجه شد و نتایج نشان داد که تجربیات پدران ممکن است انگیزش فرزندان در دستیابی به اهداف را بهبود داده و از این طریق منجر به بهبود فرآیند یادگیری و حافظه شود، که البته تائید این فرضیه نیاز به انجام تحقیقات گسترده‌تری دارد.

تشکر و قدردانی

نویسندگان بر خود واجب دانسته که از مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران، جهت فراهم نمودن امکانات و همچنین کمک به انجام این مطالعه تشکر کنند. همچنین از انجمن علوم و فنون شناختی (CSTC) و محققین آزمایشگاه نوروفیزیولوژی تجربی و رفتاری، موسسه Santa Lucia، رم، ایتالیا برای همکاری در انجام این مطالعه تشکر می‌کنیم.

ملاحظات اخلاقی

در پژوهش حاضر تمامی ملاحظات اخلاقی مورد توجه قرار گرفته و اصول اخلاقی پژوهش بر حیوانات آزمایشگاهی رعایت شد. تمام آزمایش‌های این مطالعه مطابق با دستورالعمل‌های مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی انستیتوی ملی بهداشت (National Institute of Health) انجام گرفت و توسط کمیته تحقیق و اخلاق دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران تأیید شده است.

تعارض منافع

نویسندگان اعلام می‌دارند که در تحقیق حاضر هیچ‌گونه تضاد منافعی وجود ندارد. همچنین این تحقیق هیچ‌گونه کمک مالی خاصی از نهادهای تأمین مالی در بخش‌های عمومی، تجاری یا غیرانتفاعی دریافت نکرده است.

References

1. Junien C, Panchenko P, Fneich S, Pirola L, Chriett S, Amarger V, et al. Epigenetics in transgenerational responses to environmental impacts: From facts and gaps. Médecine/Sciences. 2016;32(1):35-44.

2. Lim JP, Brunet A. Bridging the transgenerational gap with epigenetic memory. *Trends in Genetics*. 2013;29(3):176-186.

3. Azadi M, Azizi H, Haghparast A. Paternal exposure to morphine during adolescence induces reward-resistant phenotype to morphine in male offspring. *Brain Research Bulletin*. 2019;147:124-132.

4. Dias BG, Ressler KJ. Parental olfactory experience influences behavior and neural structure in subsequent generations. *Nature*

www.SID.ir

Neuroscience. 2014;17(1):89-96.

5. Arai JA, Feig LA. Long-lasting and transgenerational effects of an environmental enrichment on memory formation. *Brain Research Bulletin*. 2011;85(1-2):30-35.

6. Akalal DB, Wilson CF, Zong L, Tanaka NK, Ito K, Davis RL. Roles for Drosophila mushroom body neurons in olfactory learning and memory. *Learning & Memory*. 2006;13(5):659-668.

7. Williams ZM. Transgenerational influence of sensorimotor training on offspring behavior and its neural basis in Drosophila. *Neurobiology of Learning and Memory*. 2016;131:166-175.

8. Cutuli D, Berretta E, Laricchiuta D, Caporali P, Gelfo F, Petrosini L. Pre-reproductive parental enriching experiences influence progeny's developmental trajectories. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*. 2018;12:254.

9. Weaver IC, Korgan AC, Lee K, Wheeler RV, Hundert AS, Goguen D. Stress and the emerging roles of chromatin remodeling in signal integration and stable transmission of reversible phenotypes. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*. 2017;11:41.

10. Thayer ZM, Kuzawa CW. Biological memories of past environments: Epigenetic pathways to health disparities. *Epigenetics*. 2011;6(7):798-803.

11. Wang Y, Liu H, Sun Z. Lamarck rises from his grave: parental environment-induced epigenetic inheritance in model organisms and humans. *Biological Reviews*. 2017;92(4):2084-2111.

12. Radford EJ, Ito M, Shi H, Corish JA, Yamazawa K, Isganaitis E, et al. In utero undernourishment perturbs the adult sperm methylome and intergenerational metabolism. *Science*. 2014;345(6198):1255903.

13. Wei Y, Yang CR, Wei YP, Zhao ZA, Hou Y, Schatten H, et al. Paternally induced transgenerational inheritance of susceptibility to diabetes in mammals. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2014;111(5):1873-1878.

14. Siklenka K, Erkek S, Godmann M, Lambrot R, McGraw S, Lafleur C, et al. Disruption of histone methylation in developing sperm impairs offspring health transgenerationally. *Science*. 2015;350(6261):aab2006.

15. He J, Chen Q, Wei Y, Jiang F, Yang M, Hao S, et al. MicroRNA-276 promotes egg-hatching synchrony by up-regulating brm in locusts. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2016;113(3):584-589.

16. Houri-Ze'evi L, Korem Y, Sheftel H, Faigenbloom L, Toker IA, Dagan Y, et al. A tunable mechanism determines the duration of the transgenerational small RNA inheritance in C. elegans. *Cell*. 2016;165(1):88-99.

17. Hunt DL, Castillo PE. Synaptic plasticity of NMDA receptors: Mechanisms and functional implications. *Current Opinion in Neurobiology*. 2012;22(3):496-508.

18. Malenka RC, Bear MF. LTP and LTD: An embarrassment of riches. *Neuron*. 2004;44(1):5-21.

19. Frey U, Frey S, Schollmeier F, Krug M. Influence of actinomycin D, a RNA synthesis inhibitor, on long-term potentiation in rat hippocampal neurons in vivo and in vitro. *The Journal of Physiology*. 1996;490(3):703-711.

20. Frey U, Krug M, Reymann KG, Matthies H. Anisomycin, an inhibitor of protein synthesis, blocks late phases of LTP phenomena in the hippocampal CA1 region in vitro. *Brain Research*. 1988;452(1-2):57-65.

21. Riyahi J, Abdoli B, Haghparast A, Petrosini L. Intergenerational effect of parental spatial training on offspring learning: Evidence for sex differences in memory function. *Brain Research Bulletin*. 2019;153:314-323.

22. Zhang S, Li X, Wang Z, Liu Y, Gao Y, Tan L, et al. Paternal spatial training enhances offspring's cognitive performance and synaptic plasticity in wild-type but not improve memory deficit in Alzheimer's mice. *Scientific Reports*. 2017;7(1):1521.

23. Cutuli D, Berretta E, Pasqualini G, De Bartolo P, Caporali P, Laricchiuta D, et al. Influence of pre-reproductive maternal enrichment on coping response to stress and expression of c-Fos and glucocorticoid receptors in adolescent offspring. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*. 2017;11:73.

24. Arai JA, Li S, Hartley DM, Feig LA. Transgenerational rescue of a genetic defect in long-term potentiation and memory

www.SID.ir

formation by juvenile enrichment. *Journal of Neuroscience*. 2009;29(5):1496-1502.

25. Caporali P, Cutuli D, Gelfo F, Laricchiuta D, Foti F, De Bartolo P, et al. Pre-reproductive maternal enrichment influences offspring developmental trajectories: Motor behavior and neurotrophin expression. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*. 2014;8:195.

26. Cutuli D, Berretta E, Caporali P, Sampedro-Piquero P, De Bartolo P, Laricchiuta D, et al. Effects of pre-reproductive maternal enrichment on maternal care, offspring's play behavior and oxytocinergic neurons. *Neuropharmacology*. 2019;145:99-113.

27. Cutuli D, Caporali P, Gelfo F, Angelucci F, Laricchiuta D, Foti F, et al. Pre-reproductive maternal enrichment influences rat maternal care and offspring developmental trajectories: Behavioral performances and neuroplasticity correlates. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*. 2015;9:66.

28. Yin MM, Wang W, Sun J, Liu S, Liu XL, Niu YM, et al. Paternal treadmill exercise enhances spatial learning and memory related to hippocampus among male offspring. *Behavioural Brain Research*. 2013;253:297-304.

29. Santini E, Huynh TN, Klann E. Mechanisms of translation control underlying long-lasting synaptic plasticity and the consolidation of long-term memory. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*. 2014;122:131-167.

30. Abraham WC, Jones OD, Glanzman DL. Is plasticity of synapses the mechanism of long-term memory storage?. *NPJ Sience of Learning*. 2019;4(1):1-10.

31. Volianskis A, France G, Jensen MS, Bortolotto ZA, Jane DE, Collingridge GL. Long-term potentiation and the role of N-methyl-D-aspartate receptors. *Brain Research*. 2015;1621:5-16.

32. Lubbers ME, Van Den Bos R, Spruijt BM. Mu opioid receptor knockout mice in the Morris Water Maze: A learning or motivation deficit?. *Behavioural Brain Research*. 2007;180(1):107-111.

www.SID.ir