

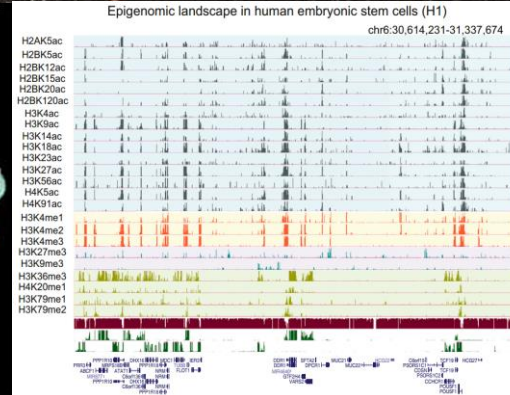
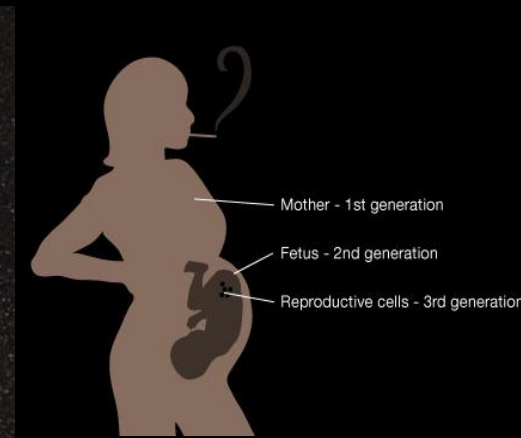
28 мая

16-00

Конференц-зал ИЦиГ

Публичная лекция Татьяны Колесниковой (ИМКБ СО РАН)

Эпигенетика. Новая парадигма?



Что такое эпигенетика?

Основная догма молекулярной биологии:

ДНК → РНК → БЕЛОК

Основная догма молекулярной биологии:



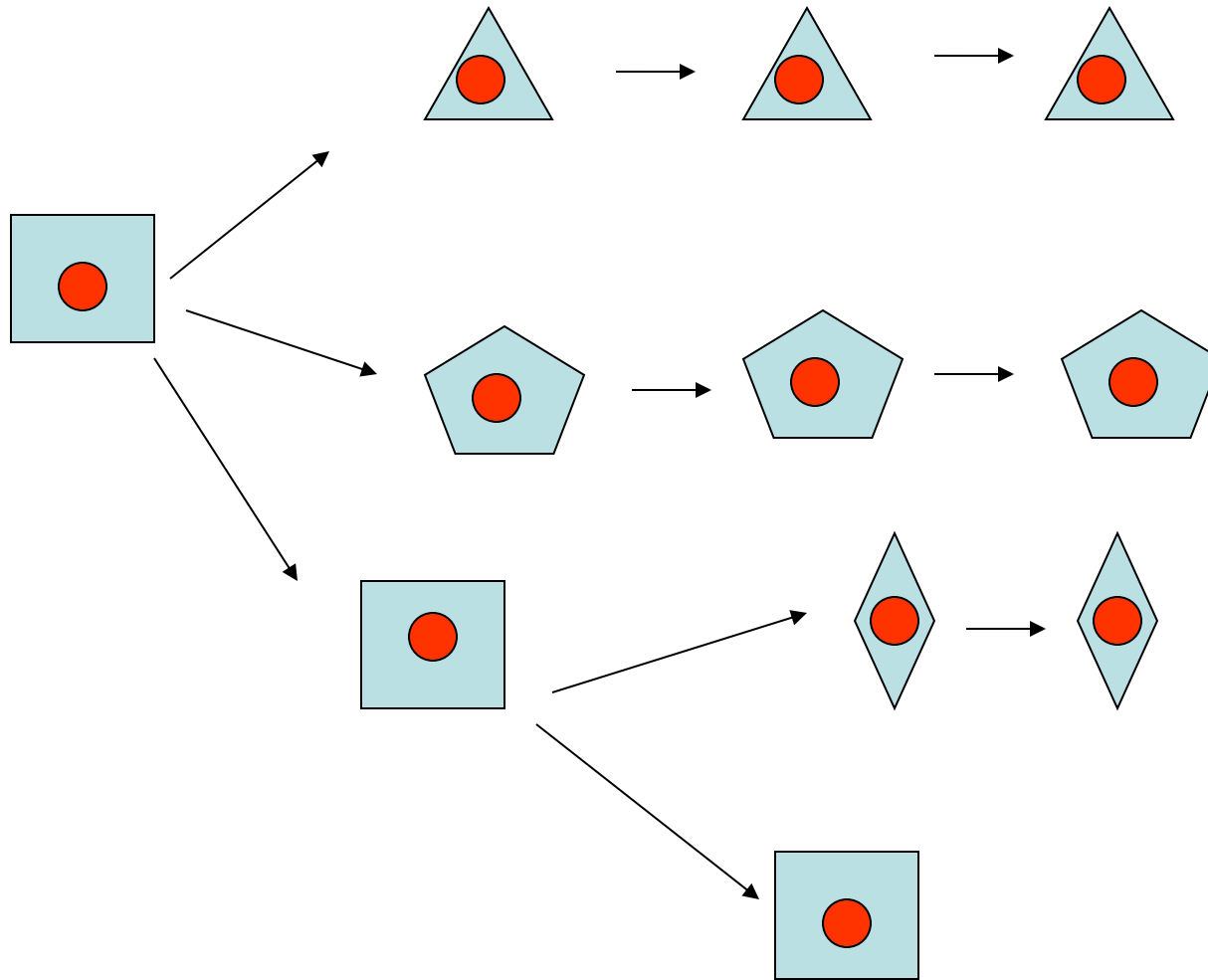
(согласно классической генетике)

ДНК ответственна за хранение, передачу и реализацию наследственной информации

То есть, в ДНК закодирована вся наследственная информация?

Одинаковый генотип – разные клеточные фенотипы

Клеточный фенотип может эпигенетически наследоваться



Сезонная изменчивость – окраска определяется условиями развития

Araschnia levana

Пестрокрыльница изменчивая

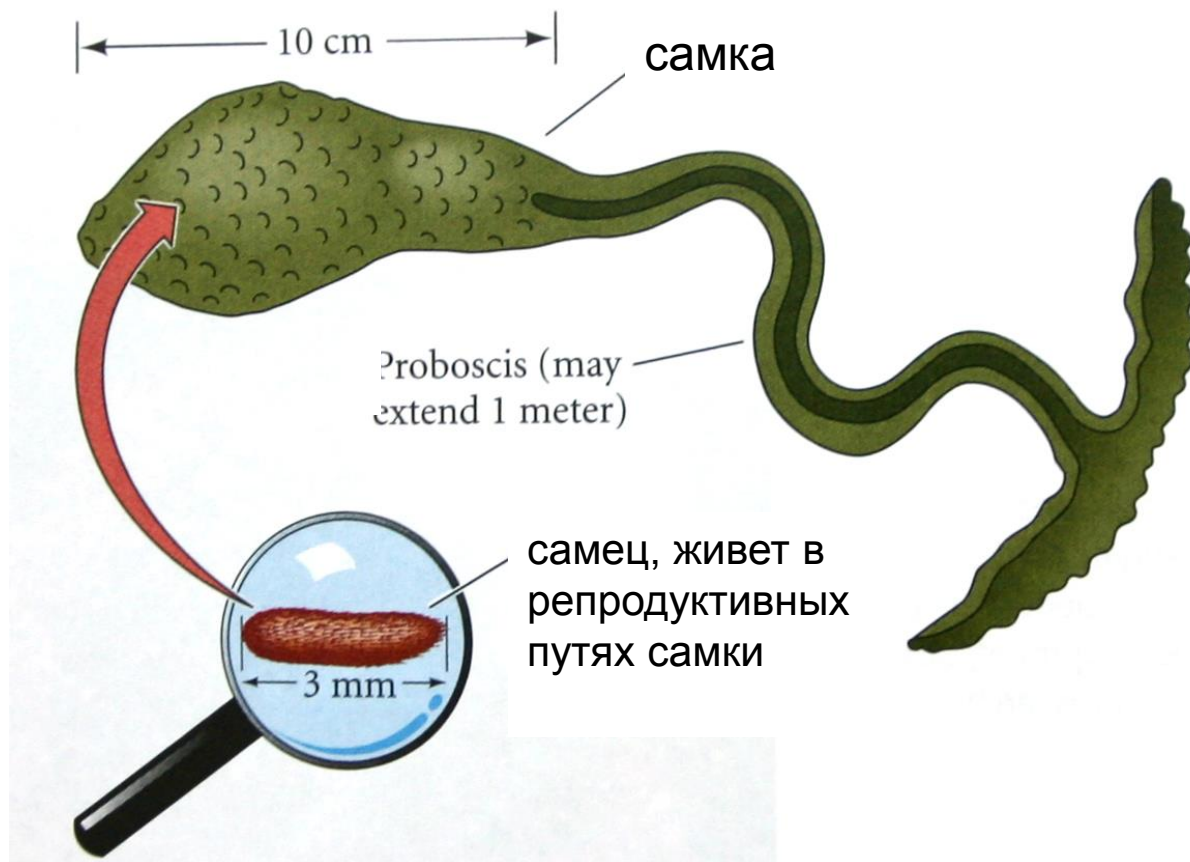


Весеннее поколение



Летнее поколение

Определение пола у *Bonnellia*



Что такое ЭПИГЕНЕТИКА?

В более общем смысле предметом эпигенетики являются явления, связанные с развитием различных фенотипов клеток или организмов на основе одного генотипа

В более узком смысле эпигенетика - раздел генетики, который изучает наследуемые изменения активности генов во время развития организма или деления клеток.

Эпигенетическое наследование – наследование паттерна экспрессии генов

(архитектуры ядра, центромеры, времени репликации...)

Множество явлений, объединяемых по сходству молекулярных механизмов

Митотически стабильные
молекулярные факторы и процессы
«around DNA», которые регулируют
активность генома, не влияя на
последовательность ДНК

Митотически стабильные
молекулярные факторы и процессы
«around DNA», которые регулируют
активность генома, не влияя на
последовательность ДНК

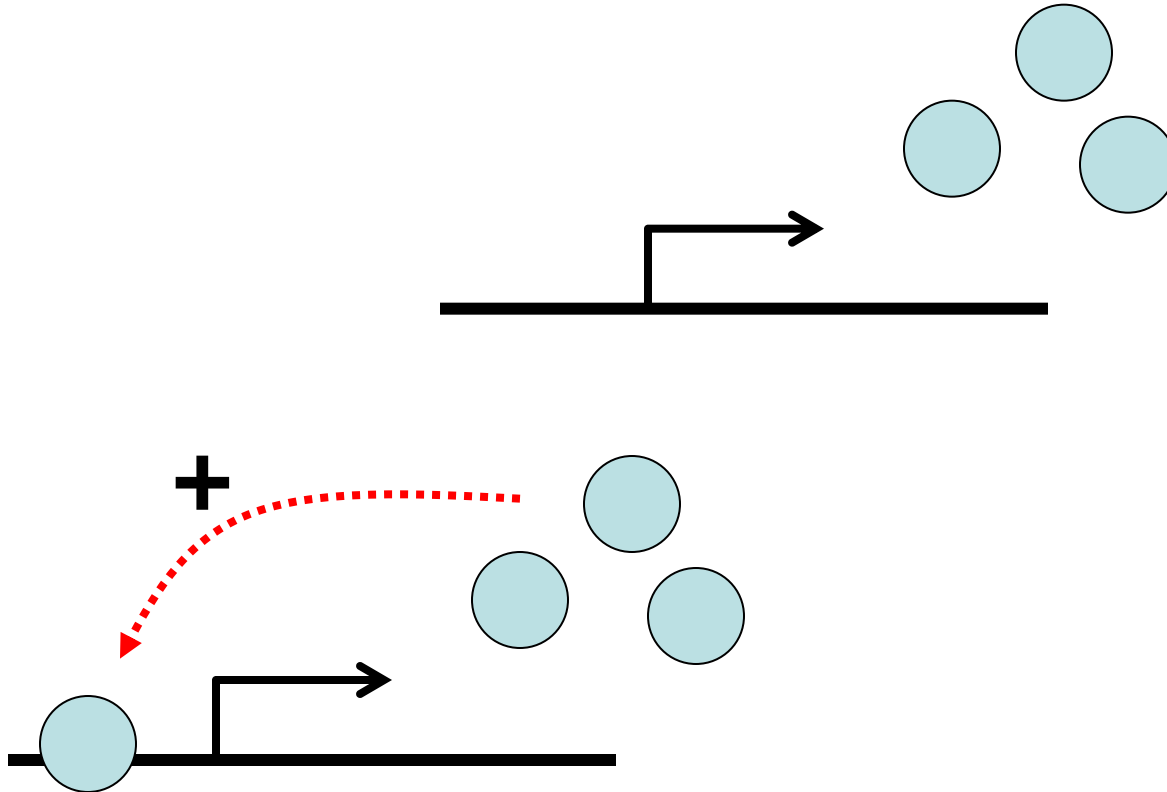
стабильно **во времени**
в клеточных поколениях

Как записана информация о дифференциальной экспрессии генов?

Как записана информация о дифференциальной экспрессии генов?

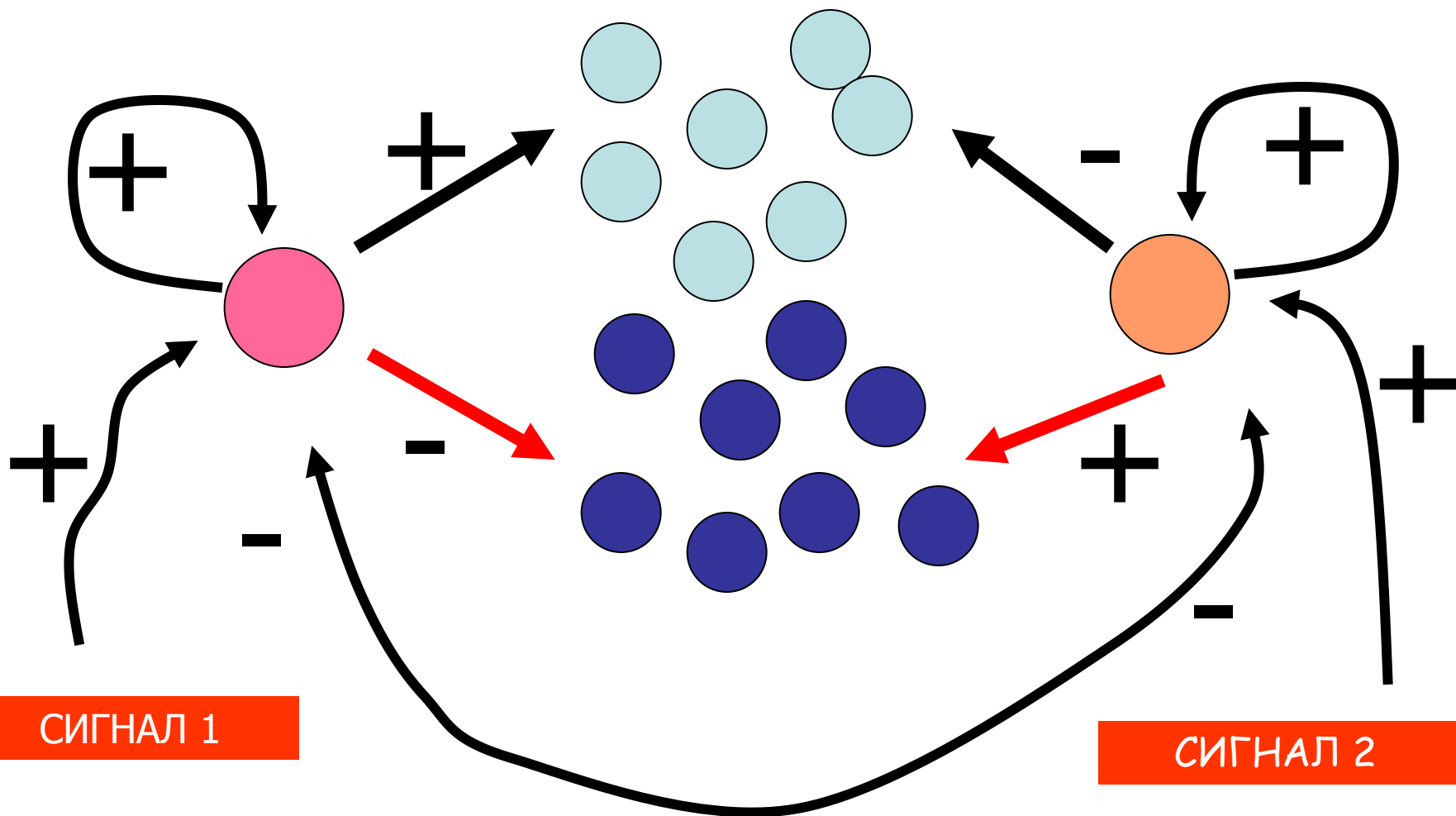
- -В ДНК закодированы белки – регуляторы, узнающие метки, записанные в последовательности ДНК, модификациях структуры хроматина
- - Метки в последовательности ДНК для узнавания специфическими факторами транскрипции и др. белками, метки для позиционирования нуклеосом

Петля положительной обратной связи позволяет поддерживать ген в активном состоянии



Положительная обратная связь

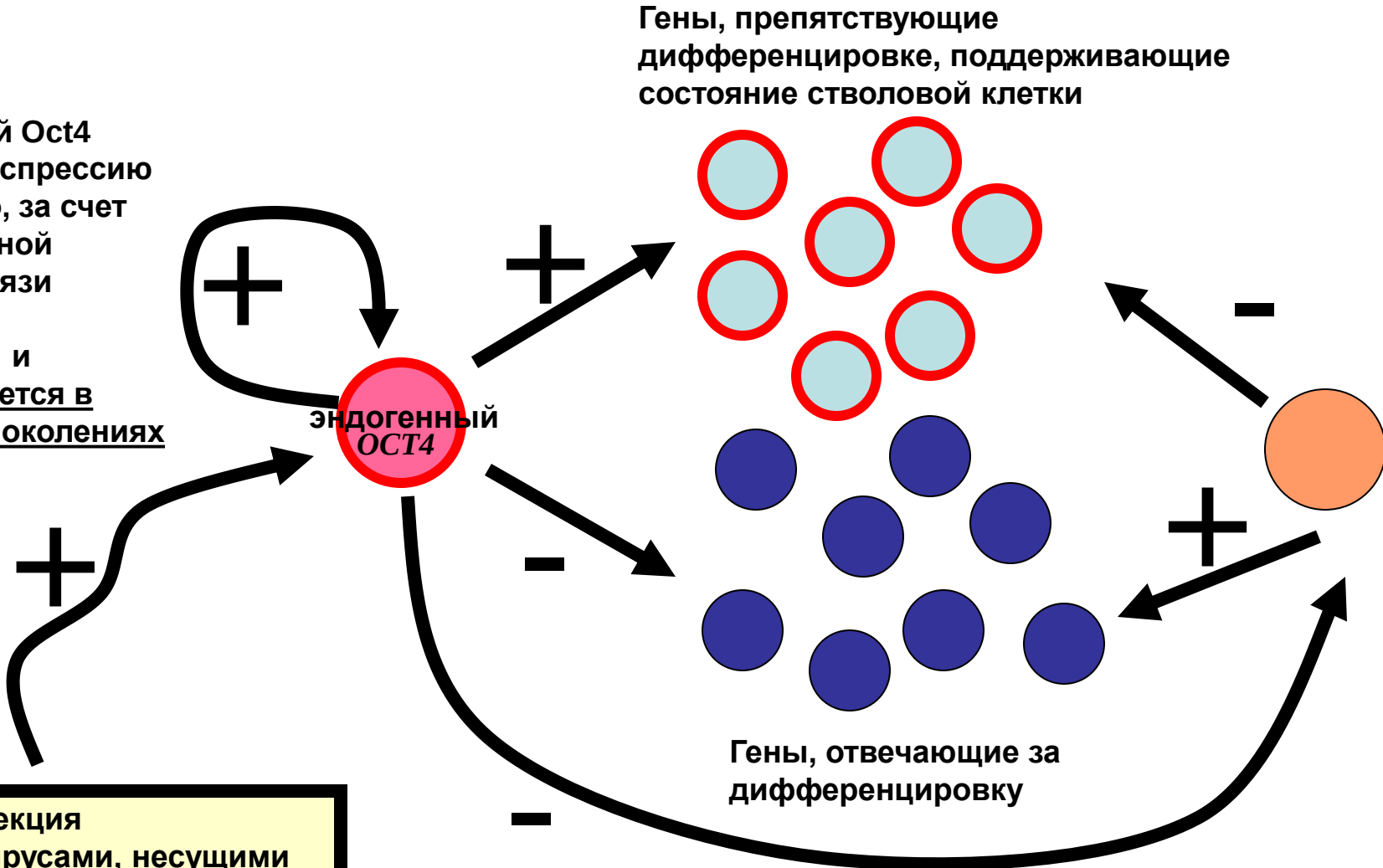
Генные сети. Контуры + и – обратных связей



Экспериментальное перепрограммирование соматической клетки в стволовую

Трансгенный Oct4 запускает экспрессию эндогенного, за счет положительной обратной связи экспрессия усиливается и поддерживается в клеточных поколениях

Трансфекция ретровирусами, несущими несколько трансгенов, в т.ч. Oct4, работающий постоянно



По: Takahashi, K. & Yamanaka, S. Cell (2006)
Wernig, M. et al. Nature (2007)

(Схема значительно упрощена)

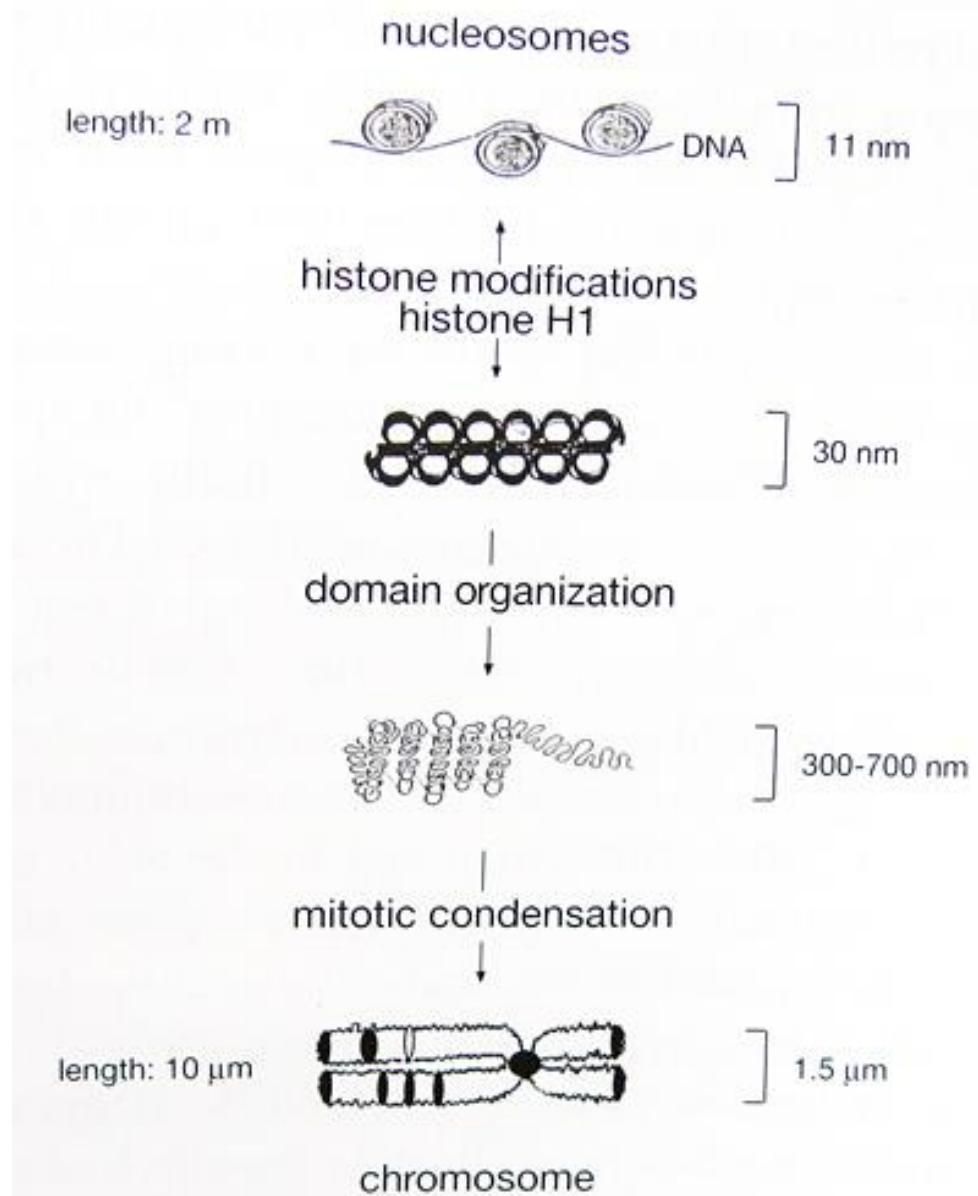
Как записана информация о дифференциальной экспрессии генов?

- -Генные сети. Контуры + и – обратных связей

Как записана информация о дифференциальной экспрессии генов?

Состояние хроматина может определять уровень экспрессии генов и наследоваться в клеточных поколениях

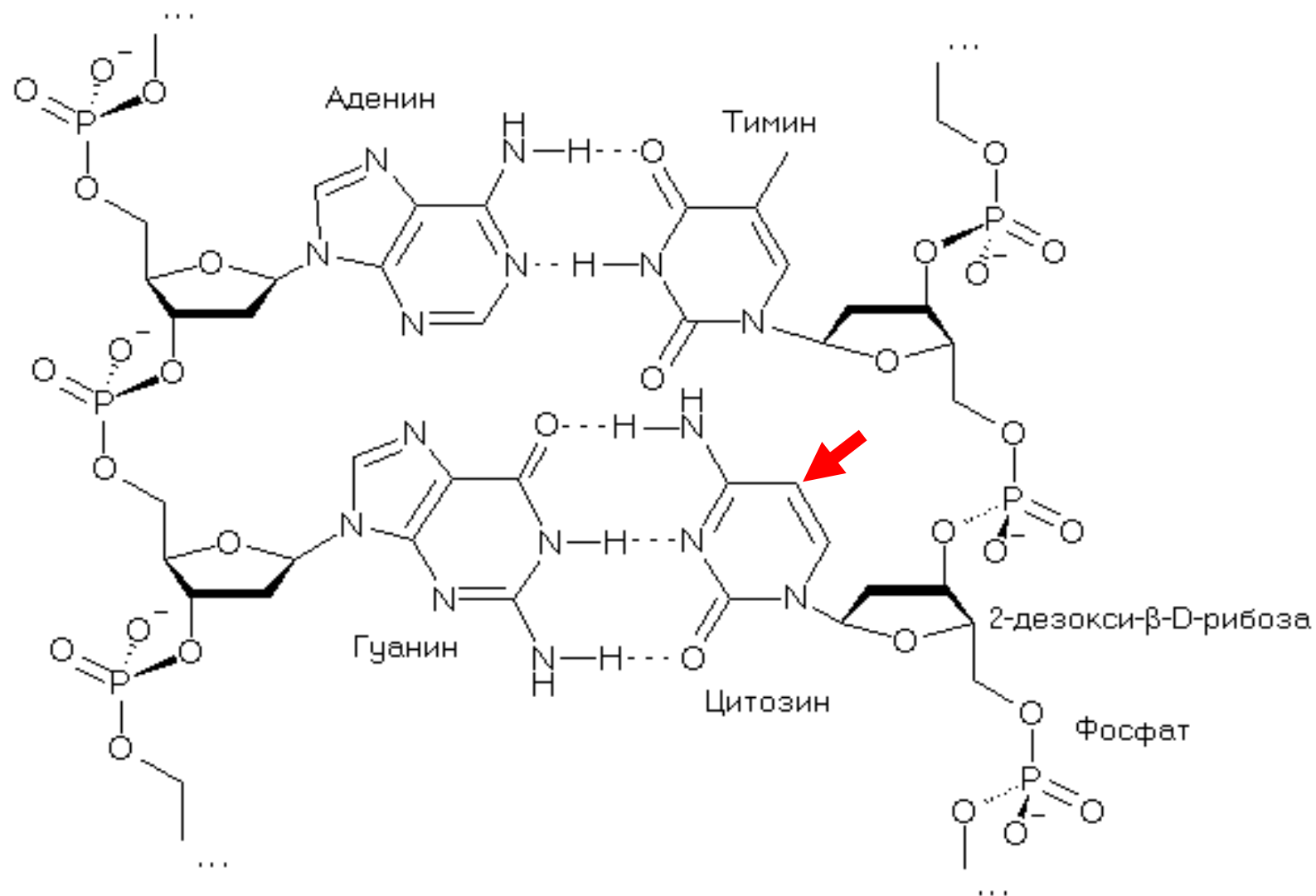
Уровни организации хроматина



Компоненты хроматина, участвующие в регуляции экспрессии генов

(которые принято связывать с эпигенетикой)

- Метилирование ДНК
- Ковалентные модификации гистонов
- Варианты гистонов



Структура нуклеосомы

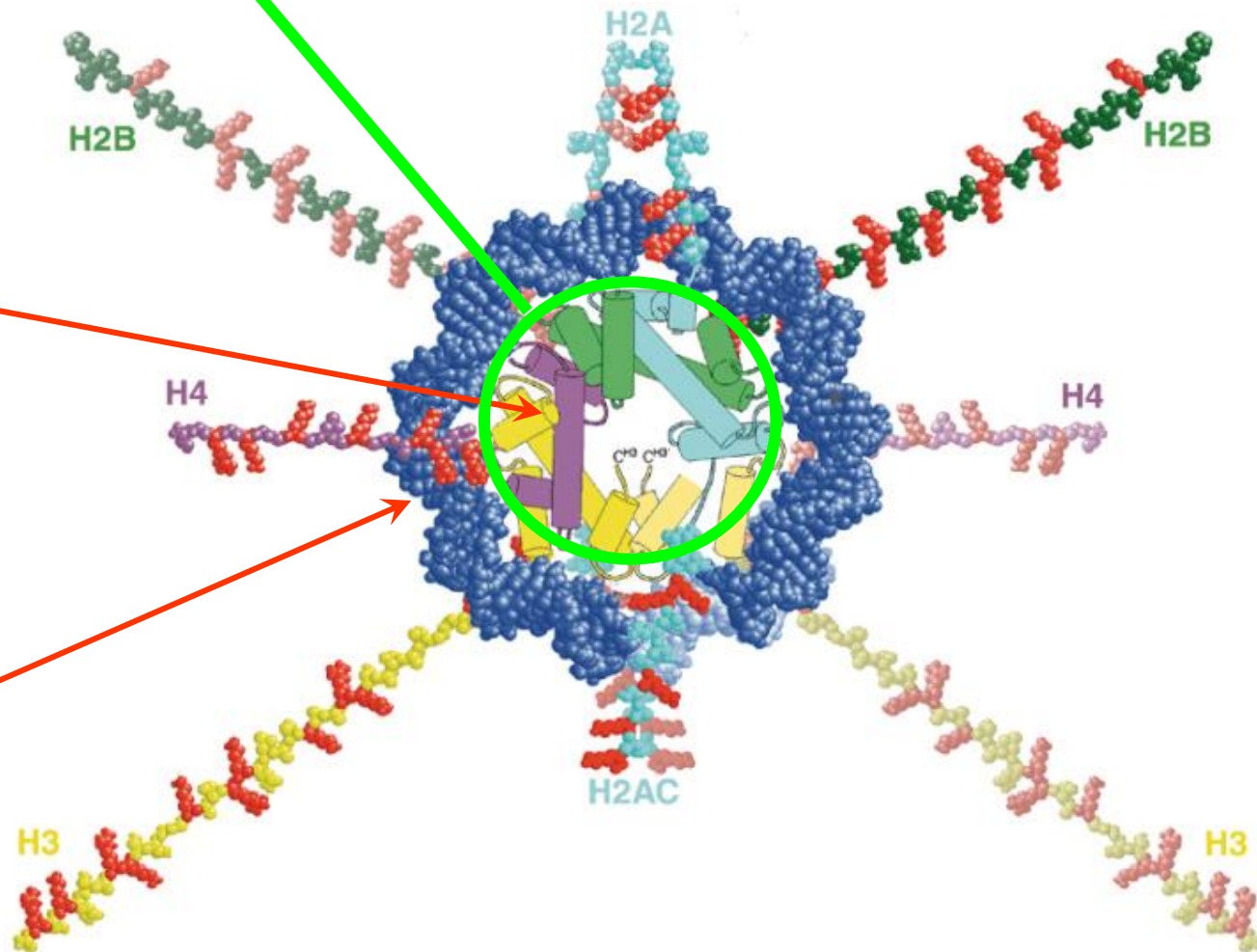
Нуклеосомный
кор

Гистоновый
октамер

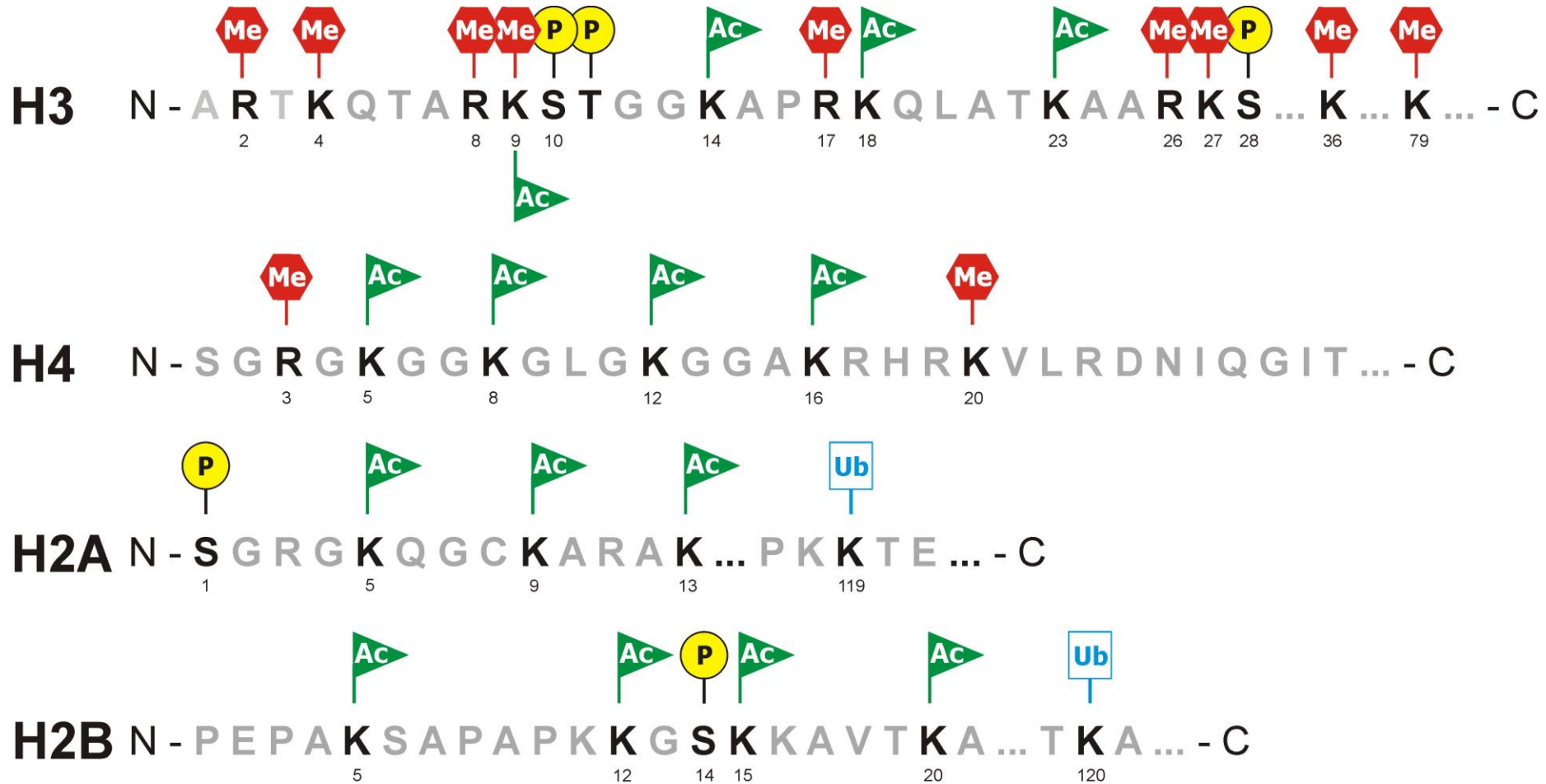
**2 x (H2A+H2B)
2 x (H3+H4)**

ДНК

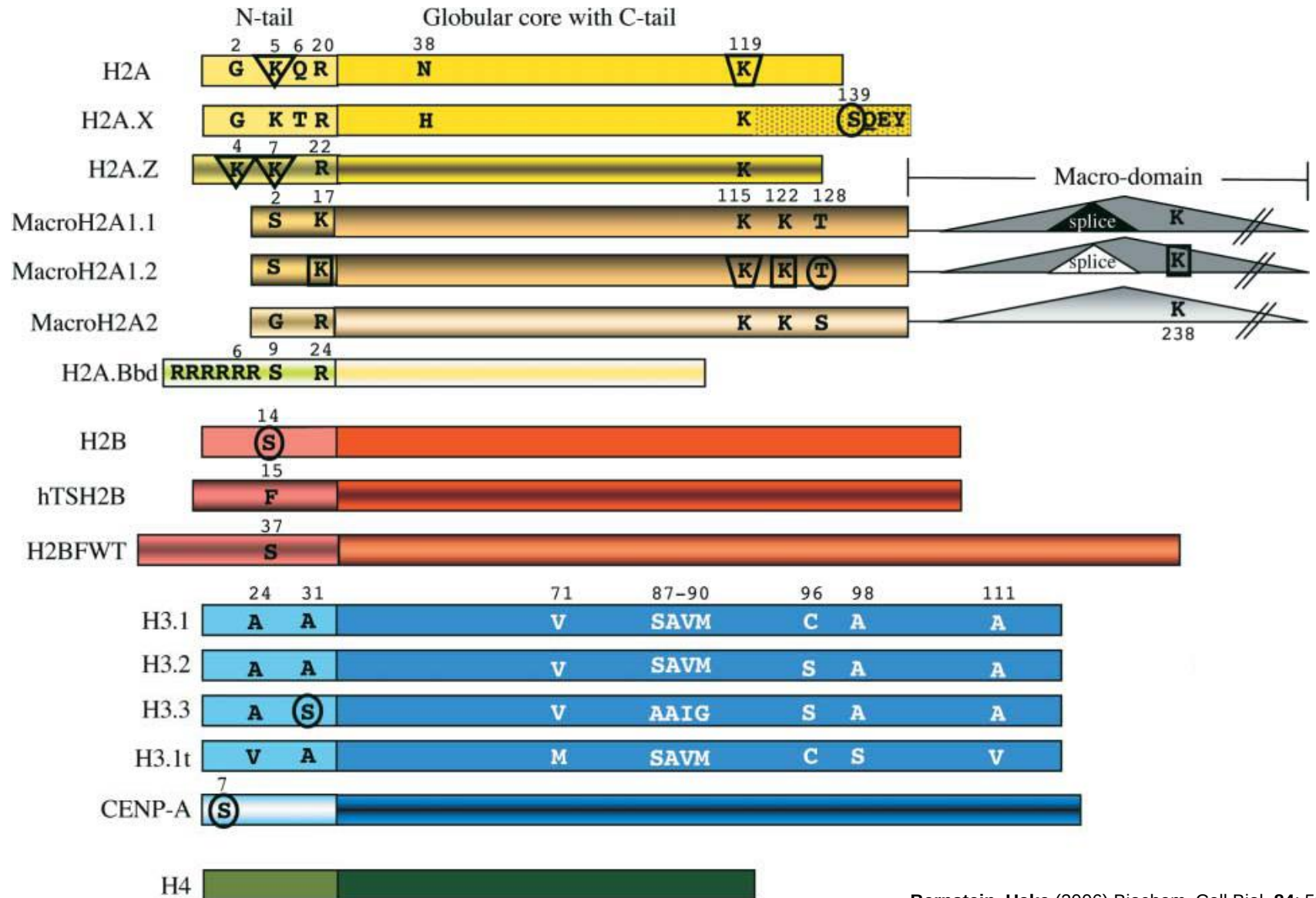
146 п.н.



Пост-трансляционные модификации гистонов



Разные варианты гистонов претерпевают различные ковалентные модификации



Bernstein, Hake (2006) Biochem. Cell Biol. 84: 505–517



Метилированный лизин



Ацетилированный лизин



Фосфорилированный серин

Компоненты хроматина, участвующие в регуляции экспрессии генов

(которые принято связывать с эпигенетикой)

● Метилирование ДНК

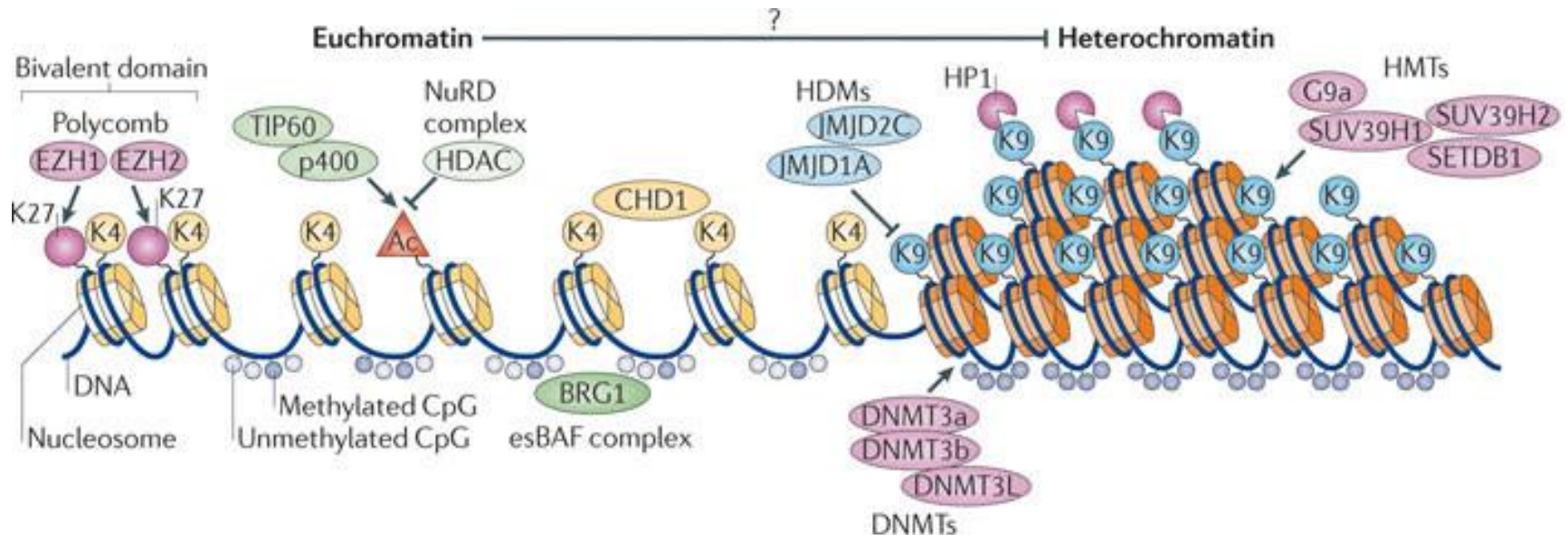
● Варианты гистонов

● Ковалентные модификации гистонов

Стабильность двойной
спирали ДНК

Стабильность
связывания нуклеосом

Молекулярные
метки



Компоненты хроматина, участвующие в регуляции экспрессии генов

(которые принято связывать с эпигенетикой)

● Метилирование ДНК

● Варианты гистонов

● Ковалентные модификации гистонов

Стабильность двойной
спирали ДНК

Стабильность
связывания нуклеосом

Молекулярные
метки

МОГУТ НАСЛЕДОВАТЬСЯ ПРИ РЕПЛИКАЦИИ ДНК И МИТОЗЕ!

Компоненты хроматина, участвующие в регуляции экспрессии генов

● -Некодирующие РНК

Малые некодирующие РНК (siRNA, miRNA, piRNA)
Длинные некодирующие РНК (lncDNA)

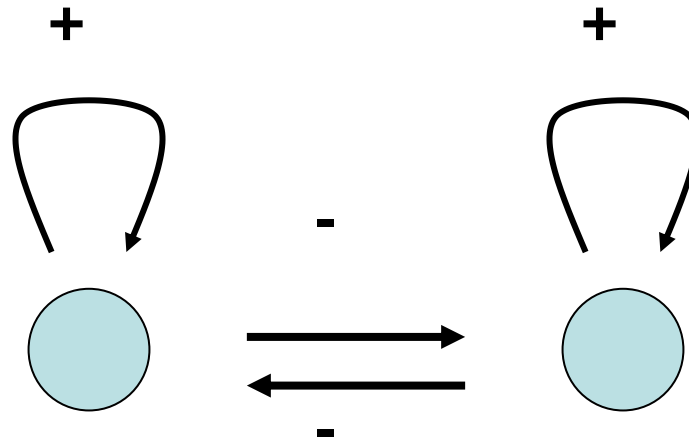
Зонды!

Обеспечивают направленное привлечение белковых комплексов

«История» открытия эпигенетических механизмов

Отрицательные обратные связи между двумя оперонами создают двухоперонный триггер — систему с двумя наследуемыми устойчивыми функциональными состояниями

Ф. Жакоб и Ж. Моно, 1961 год



Пример реального триггера - система управления репликацией у фага лямбда [Ратнер, 1975], а наследуемого состояния — лизогения. Выбор режима функционирования зависит от регуляторных молекул, циркулирующих в клетке.

1969г Гипотеза о роли метилирования ДНК в поддержании клеточной памяти

1975г Holliday and Pugh

Открыли пары рестриктаз, узнающие одни и те же последовательности ДНК в метилированном и неметилированном состоянии

например: **HpaII** **GCGC**
 MspI **GC*GC**

По различию в картине рестрикции можно было определить, метилирован ли участок ДНК

Открыли роль метилирования ДНК в инактивации X-хромосомы млекопитающих, геномном импринтинге

1988 X-chromosome inactivation and DNA methylation
1990s Imprinted genes, allelic expression and DNA methylation

До самого конца 20 века не знали других механизмов

1995 Histone modifications and chromatin structure

2000s Small non-coding RNAs

Начало 21 века

Прорыв, связанный с появлением НОВЫХ методов исследования!

Секвенирование геномов

Микрочипы

Тотальное картирование экспрессии генов

Тотальное картирование белков

И др.

Наступила эпоха эпигеномики

The ENCODE Project: ENCyclopedia Of DNA Elements

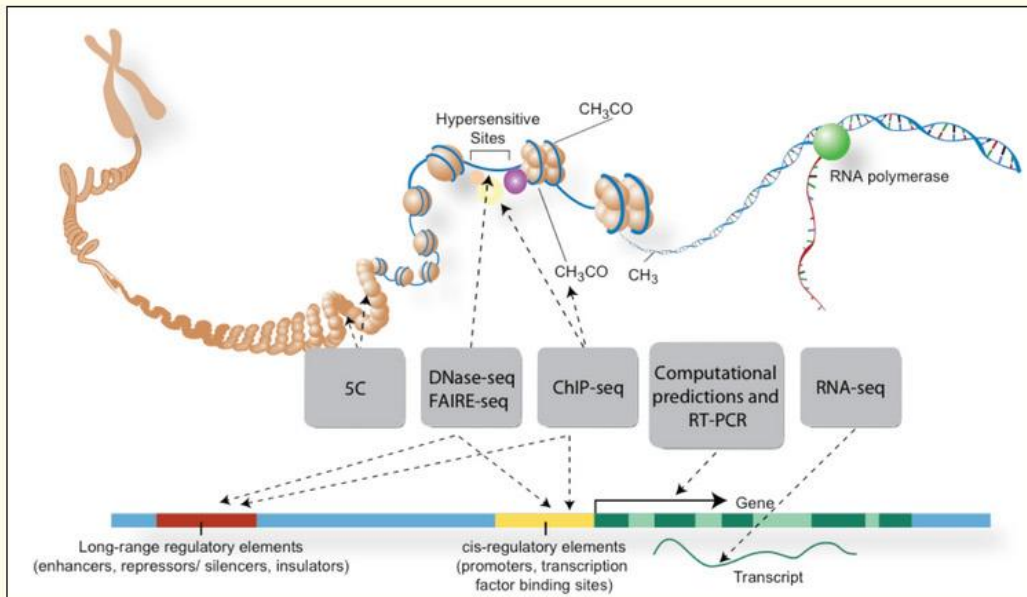


ENCODE Data Coordination Center at UCSC

[Home](#) - [Downloads](#) - [Data Policy](#) - [Help](#)

About ENCODE Data at UCSC

ENCODE investigators employ a variety of assays and methods to identify functional elements. The discovery and annotation of gene elements is accomplished primarily by sequencing RNA from genomics, integrative bioinformatic methods, and human curation. Regulatory elements are typically investigated through DNA hypersensitivity assays, assays of DNA methylation, and chromatin interactions with DNA, including modified histones and transcription factors, followed by sequencing (ChIP-Seq).



Credits: Darryl Leja (NHGRI), Ian Dunham (EBI)

To access the human ENCODE data, open the [Genome Browser](#), select the February 2009 assembly (GRCh37/hg19) or the March 2006 assembly (NCBI36/hg18) of the human genome, and ENCODE data can be found in the *Expression and Regulation* track groups, with a few in the *Mapping*, *Genes*, and *Variation* groups. Although most participating research groups have provided data from each research group are displayed by default. Click the hyperlinked name of a particular track to display a page containing configuration options and details about the methods used by the Browser [User's Guide](#) for further information about displaying tracks and navigating in the Genome Browser.

Data from the earlier ENCODE project pilot phase, which covered approximately 1% of the genome, are available on the March 2006 (NCBI36/hg18), May 2004 (NCBI35/hg17), and July 2003 (NCBI33/hg12) assemblies. The [ENCODE Pilot Project](#) web pages provide convenient browser access to these regions.



RESOURCES

modMine [23 22 21 20
19 18 17 16]
Browse Genomes
Public Data
TF Priority List
Protocols
Reagents NEWS
Quality Standards
Histone Mark Antibody
Validation
Fly scores
Related Software
Wiki [login]
Data Coordinating Center
Publication Policy
Data Submission [login]
Contact us
[Home](#)

PROJECTS

C. elegans
The Transcriptome
Chromatin Function
Histone Variants
Regulatory Elements
The 3' UTRome
D. melanogaster
The Transcriptome
Regulatory Elements
Chromosomal Proteins
Small and microRNAs
Origins of Replication
Comparative Genomics

EXTERNAL LINKS

modENCODE@NHGRI
FlyBase
WormBase
FlyMine
Fly Net

UCSC Genome Browser
PhastCons nematode

mod
ENCODE
InterMine

search modENCODE:

Use modMine to:

- browse experiments
- export gff files
- find features

Browse Genomes:



The National Human Genome Research Institute (NHGRI) model organism ENCyclopedia Of DNA Elements (modENCODE) Project will try to identify all of the sequence-based functional elements in the *Caenorhabditis elegans* and *Drosophila melanogaster* genomes.

The project is described in Nature 2009 Jun 18;459(7249):927-30. Unlocking the Secrets of the Genome. Please use this reference to cite the project. In December 2010, the modENCODE consortium published integrative analysis papers on its data, and summary pages of the data presented in those papers are available for both fly and worm.

modENCODE is run as a Research Network and data is publicly available, with some restrictions on its use for 9 months following publication (see our [Publication Policy](#)).

This site is maintained by the modENCODE Data Coordination Center.

For comments, problems, requests and general information about the project please contact us at our help desk.

UPDATE 2011-01-24: Affinity-purified rabbit polyclonal antibodies against 69 *C. elegans* proteins, generated by the Lieb modENCODE Project, are now available via [SDIX](#).

modENCODE data:

Quick search: e.g. eve, embryo, zen, allele, ced-9, chip-seq



modMine:
search, mine and download data from modENCODE



Browse *D. melanogaster* genome

[D. ananassae](#)
[D. mojavensis](#)
[D. pseudoobscura](#)
[D. simulans](#)
[D. virilis](#)
[D. yakuba](#)



Browse *C. elegans* genome



Comparative Genomics
[MAF fly alignments](#)
[MAF nematode alignments](#)



Download submissions
[Graphical Submission Filtering Tool](#)



Submit data

modENCODE Blog

modMine release 24

modMine release 24 Release 24 of modMine contains all the submissions validated by the end of June 2011. There are 1504 submissions, organised in 61 experiments which in turn are divided in 12 categories. New in this release - A new way of managing users' lists when transferring them from one release to the next [...]

mailing list

The mailing list announce@modencode.org will receive notification of any new posting to the modENCODE blog. If you wish to subscribe (or unsubscribe) please go to the page <http://mailman.modencode.org/mailman/listinfo/annou> and follow the instructions.

modMine release 23.1

The new modmine release 23.1 presents a new display for the expression heatmaps. The new display uses canvasXpress to perform clustering operations on the data. The new release is built on the same data of release 23.

RSSbox powered by [rssinclude.com](#)





Хромосомные домены

- Хромосомные территории
- Скоординированная экспрессия генов
- Скоординированная репликация

По каким характеристикам можно выделить хромосомные домены?

Набор модификаций гистонов

Набор негистоновых белков

Время репликации

Плотность генов

Плотность активно транскрибирующихся генов

Плотность повторяющихся последовательностей

Локализация в ядре

Границы (барьеры, конкуренция между противоположными ферментными активностями)

В итоге сформировалось представление, что регуляция экспрессии генов может осуществляться на разных уровнях

- **Некоторые гены регулируются только на уровне промотора**
- **Другим генам дополнительно необходимы энхансеры или сайленсеры**
- **Многие участки генома регулируются как единые протяженные домены хроматина. На этом уровне возможна эпигенетическая регуляция (эпигенетическое наследование состояния экспрессии)**

В этой регуляции участвуют

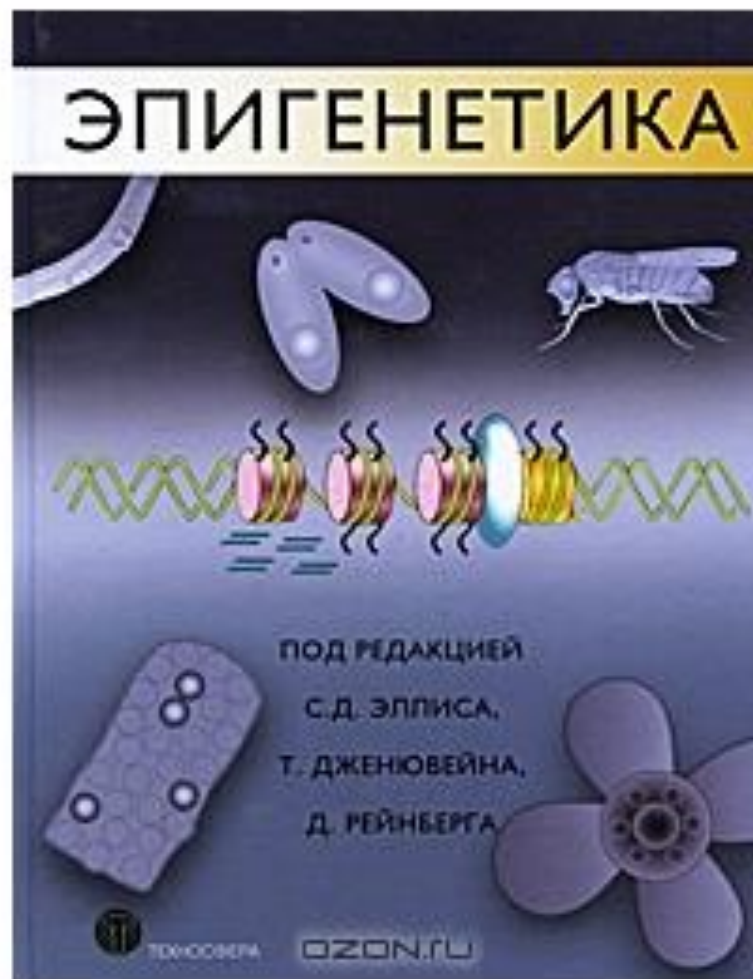
Варианты и модификации гистонов

Различные негистоновые белки хроматина

Пространственная организация ядра

Пространственно-временная организация репликации

Эпигенетика = хроматин?

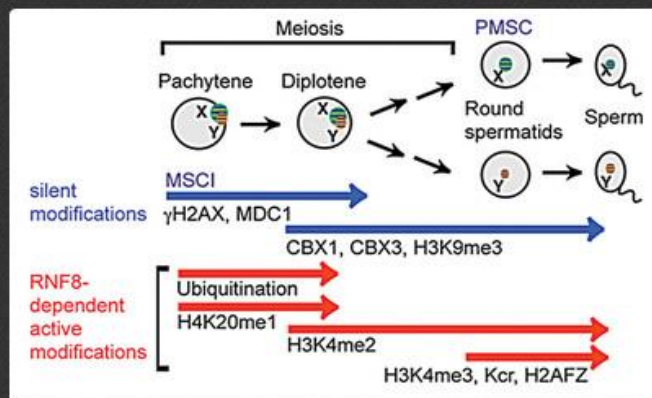




epigenetics

Mariel Esteller
Cancer Epigenetics and
Biology Program
Barcelona, Spain

Executive Editor
Barbara P Rattner
Landes Bioscience



The great escape: Active genes on inactive sex chromosomes and their evolutionary implications

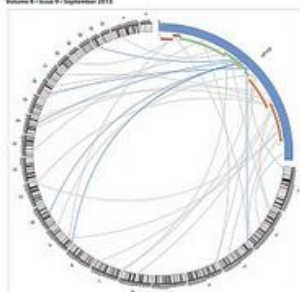
Epigenetics
Volume 8, Issue 9

Ho-Su Sin, Satoshi H Namekawa

CURRENT ISSUE

epigenetics

Editor in Chief
Mariel Esteller
Cancer Epigenetics and
Biology Program
Barcelona, Spain



September 2013

Volume 8, Issue 9

[View current issue](#)

About the cover image

Potential integration sites of HPV type 16 in the human genome and illustration of location of "integration site reads" in the HPV genome, representing the genomic region of the virus disrupted during the integration process. For more information...[Continue reading](#)

Share



Follow



[Home](#)

[Online First](#)

[About This Journal](#)

[Archive](#)

[Call For Papers](#)

[Contact](#)

[Editorial Board](#)

Log on



Journals

Gateways



Epigenetics & Chromatin

IMPACT
FACTOR
4.19

Search this journal

for

Go

[Advanced search](#)

Home

Articles

Authors

Reviewers

About this journal

My Epigenetics & Chromatin

Conference

Epigenetics & Chromatin is a peer-reviewed, open access, online journal, which publishes articles that provide novel insights into epigenetic inheritance and chromatin-based interactions.

Editors-in-Chief

Frank Grosveld, Erasmus University Medical Center

Steven Henikoff, Fred Hutchinson Cancer Research Center

[Editorial Board](#) | [Instructions for authors](#) | [FAQ](#)

Congratulations to BioMed Central's Molecular and Cellular Science Research Award Winners Jerome Jullien, Emmanuelle Szenker, Nigel Garrett, Genevieve Almouzni and John Gurdon



Corresponding Authors of **HIRA dependent H3.3 deposition is required for transcriptional reprogramming following nuclear transfer to Xenopus oocytes** *Epigenetics & Chromatin*

Submit a manuscript

Register

Sign up for article alerts

Contact us

Follow us on Twitter

Support

ADVERTISEMENT

Beyond the Genome 2013

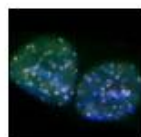
1-3 October 2013

Mission Bay Conference Center,
San Francisco, USA

Register

Articles

Latest Most viewed



Research [Open Access](#)

Target of rapamycin signaling regulates high mobility group protein association to chromatin, which functions to suppress necrotic cell death

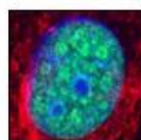
Chen H, Workman JJ, Tenga A and Larabee RN
Epigenetics & Chromatin 2013, **6**:29 (2 September 2013)



Research [Open Access](#)

Epigenetic coordination of signaling pathways during the epithelial-mesenchymal transition

Cieřlik M, Hoang SA, Baranova N, Chodaparambil S, Kumar M, Allison D, Xu X, Wamsley JJ et al.
Epigenetics & Chromatin 2013, **6**:28 (2 September 2013)



Research [Open Access](#) [Highly accessed](#)

Histone deacetylases 1 and 2 maintain S-phase chromatin and DNA replication fork progression

Bhaskara S, Jacques V, Rusche JR, Olson EN, Cairns BR and Chandrasekharan MB

Article collections

Non-coding RNA

Published: 3 June 2013

Last updated: 20 August 2013

[View all article collections](#)

Expedited peer review policy

Epigenetics & Chromatin recognises that scientifically sound, high quality manuscripts are often turned away from broad-scope "high-impact" journals based on the issue of "general interest." As a specialist journal, *Epigenetics & Chromatin* will consider rapid



Home	Browse Journals	Browse eBooks	Advanced Search	Contact Us
------	-----------------	---------------	-----------------	------------

Resources

[Register](#)
[For Authors](#)
[For Librarians](#)
[For Advertisers](#)
[eBooks](#)

Services

[Subscriptions/Pricing](#)
[Reprints](#)
[Advertising](#)
[Permission Requests](#)
[Press Releases/News](#)
[Help](#)

Downloads/Links

[Online Submission](#)
[2013 Catalogue](#)
[Library Recommendation](#)
[Future Science Group](#)

Epigenomics



[Aims & Scope](#)

[Calendar](#)

[Editorial Board Members](#)

[Indexing](#)

Impact Factor: 2.433 (2012)

Current Issue

[View Volume 5, Issue 4 \(2013\)](#)

Purchase:

[View pricing](#)

[RSS](#) [What is RSS?](#)

There are currently 24 issues available, published between October 2009 and August 2013.

Free denotes a free sample issue.

2013

Vol. 5, No. 4 **Current Issue**

Vol. 5, No. 3

Vol. 5, No. 2

Vol. 5, No. 1

2012

Vol. 4, No. 6

Vol. 4, No. 5

Vol. 4, No. 4

Vol. 4, No. 3

Vol. 4, No. 2

Vol. 4, No. 1

2011

2010

2009

Log on

 **BioMed Central**

Journals

Gateways


**CLINICAL
EPIGENETICS**

Search for
[Advanced search](#)
[Home](#) [Articles](#) [Authors](#) [Reviewers](#) [About this journal](#) [My Clinical Epigenetics](#)

Clinical Epigenetics, the official journal of the [Clinical Epigenetics Society](#), is an open access, peer-reviewed journal that encompasses all aspects of epigenetic principles and mechanisms, as well as reports on defects of epigenetic regulation, in relation to human disease, diagnosis and therapy. Epigenetic research in disease model organisms is particularly welcome.

Editor-in-Chief

Ulrich Mahlknecht, St Lukas Clinic, Solingen

[Editorial Board](#) | [Instructions for authors](#) | [FAQ](#)

Articles

[Latest](#) [Most viewed](#)

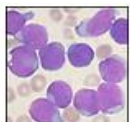
Research [Open Access](#)
Global differences in specific histone H3 methylation are associated with overweight and type 2 diabetes

Jufvas Å, Sjödin S, Lundqvist K, Amin R, Vener AV and Strålfors P

Clinical Epigenetics 2013, **5**:15 (3 September 2013)

Short report [Open Access](#)
Reduced expression of brain cannabinoid receptor 1 (Cnr1) is coupled with an increased complementary micro-RNA (miR-26b) in a mouse model of fetal alcohol spectrum disorders

Stringer RL, Laufer BI, Kleiber ML and Singh SM

Clinical Epigenetics 2013, **5**:14 (2 August 2013)

Research [Open Access](#)
The combination of valproic acid, all-trans retinoic acid and low-dose cytarabine as disease-stabilizing treatment in acute myeloid leukemia

Fredly H, Ersvæ E, Kittang AO, Tsykunova G, Gjertsen



Society information

...CLEPSO...
Clinical Epigenetics Society

The "Clinical Epigenetics Society" (CLEPSO) is a non-profit organization founded at Saarland University.

The society has five main objectives:

- Promotion and support of scientific research projects and initiatives within the field of clinical epigenetics.
- Promotion of the scientific exchange amongst its members.
- Encouragement and support of relations to national and international societies within the area of clinical and translational research.
- Development of an international research and scientific network within

[Submit a manuscript](#)
[Register](#)
[Sign up for article alerts](#)
[Contact us](#)
[Follow BioMed Central](#)
[Support](#)

ADVERTISEMENT

Beyond the Genome 2013

1-3 October 2013

Mission Bay Conference Center,
San Francisco, USA

Provides an outstanding forum for the discussion

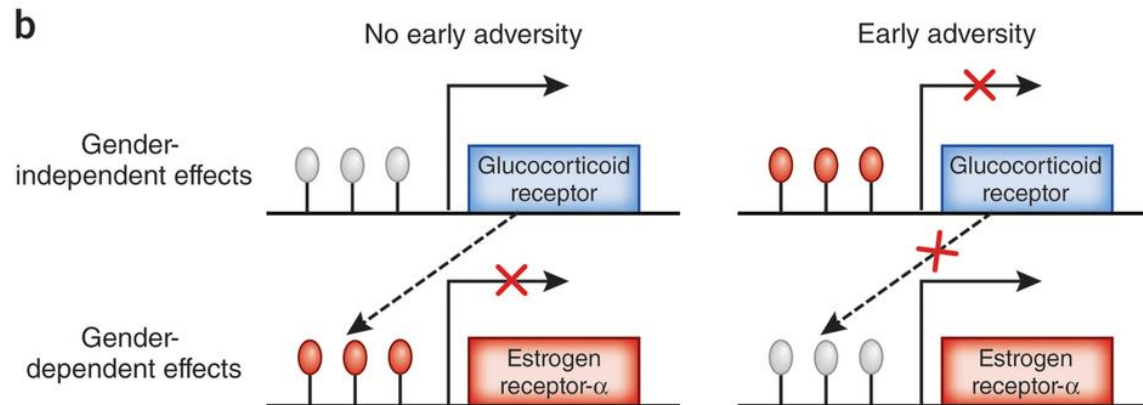
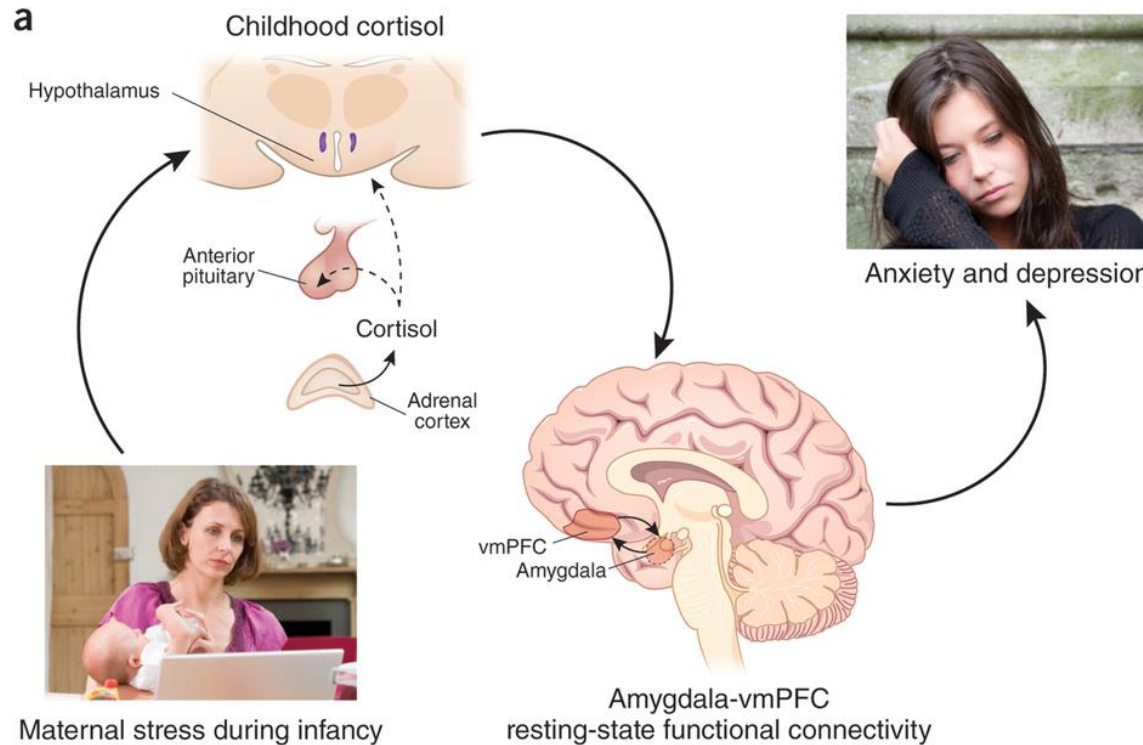
Of special interest are papers which cover the following subjects:

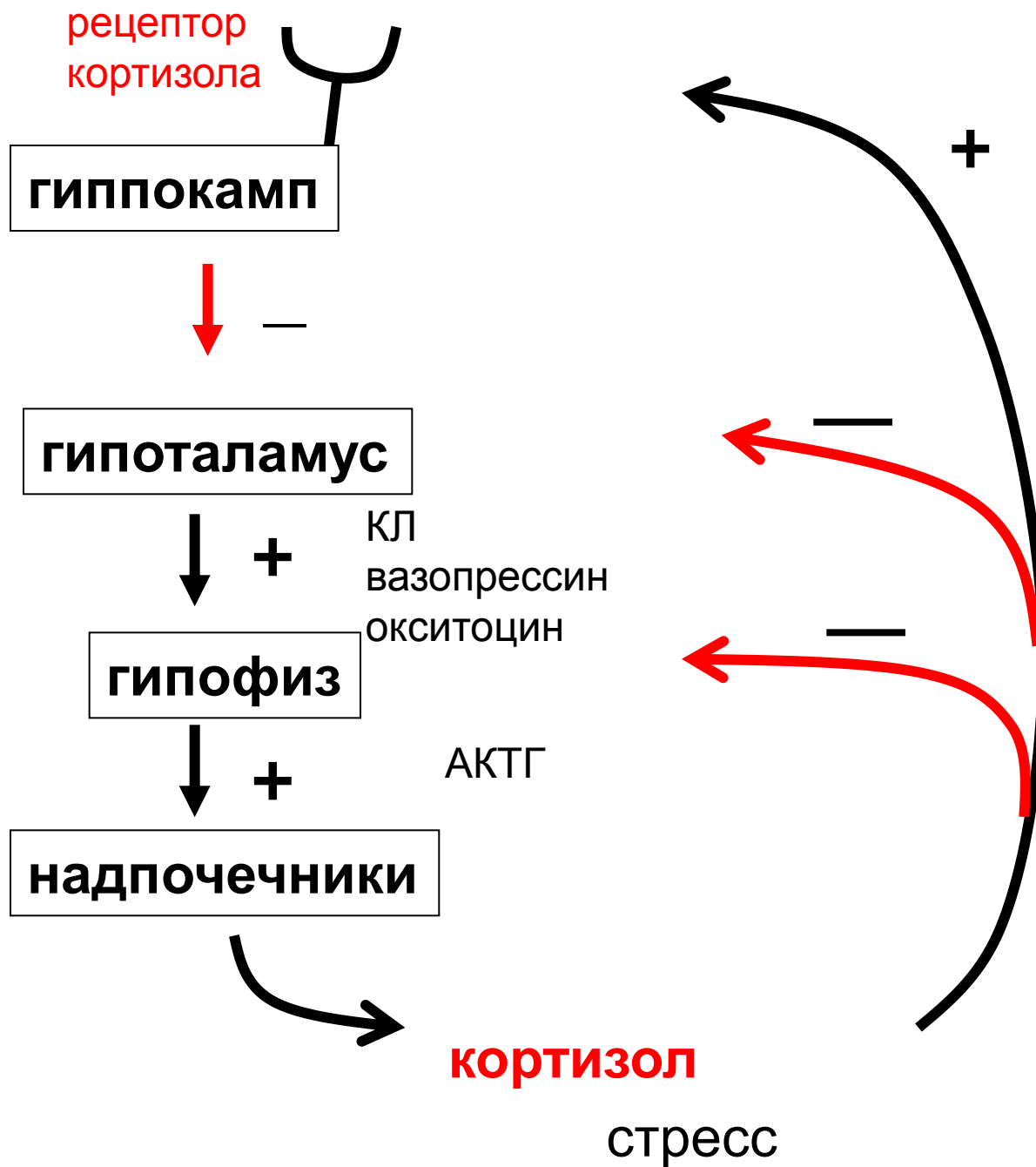
- 1) developmental studies that identify novel pathways or mechanisms by which changes in early development may either increase or decrease the risk of later ill health;
- 2) characterisation of epigenetic processes that respond to physiological changes in the environment during early life and how these directly relate to later disease;
- 3) how gender can affect an organisms response to an early life challenge;
- 4) new studies that challenge existing concepts and hypothesis within the developmental origins of adult health and disease.

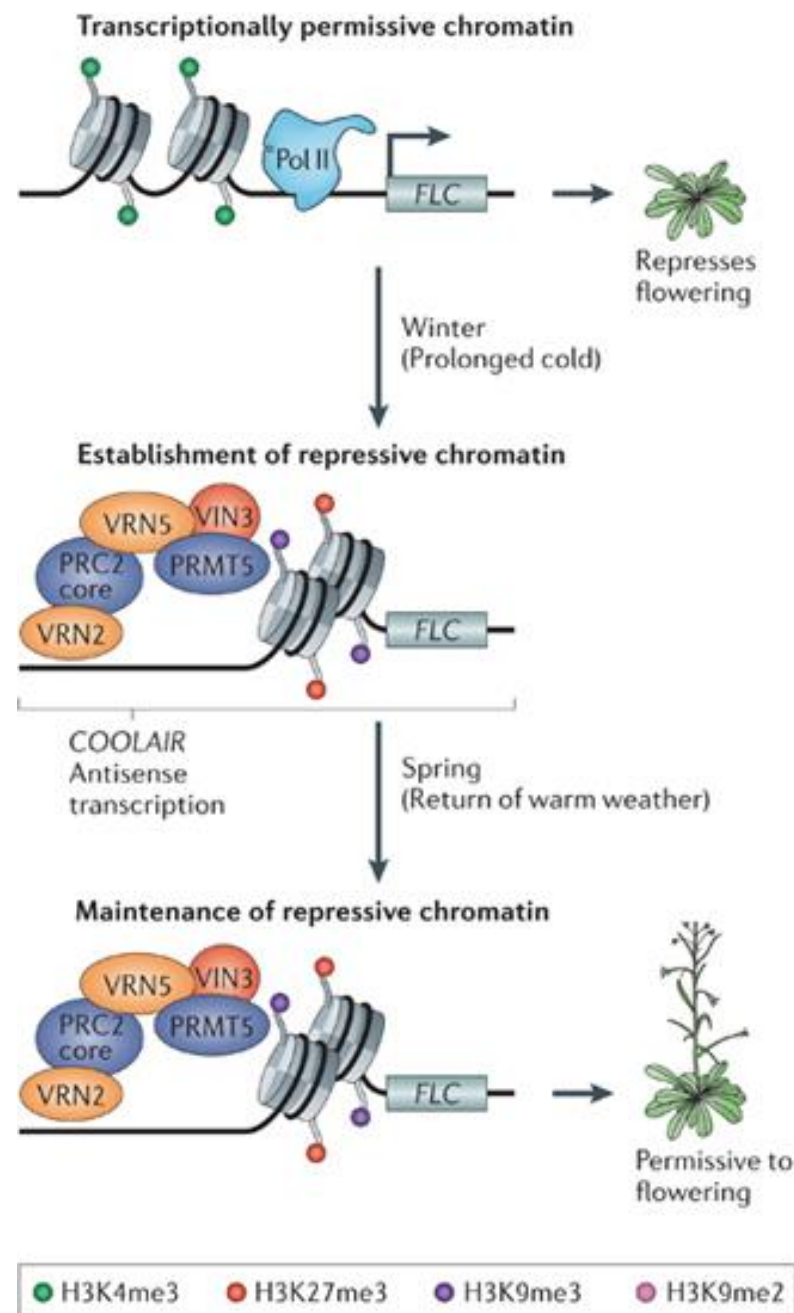
**изменение условий в раннем развитии –
изменение риска заболеваний в течение всей
жизни**

- Поиск новых примеров
- Характеристика эпигенетических механизмов, которые это обеспечивают

Biological pathways linking early life stress to later psychopathology







[Epigenetics and the environment: emerging patterns and implications.](#)

Feil R, Fraga MF. Nat Rev Genet. 2012 Jan 4;13(2):97-109



NATURE NEUROSCIENCE | BRIEF COMMUNICATION



Reversible switching between epigenetic states in honeybee behavioral subcastes

Brian R Herb, Florian Wolschin, Kasper D Hansen, Martin J Aryee, Ben Langmead, Rafael Irizarry, Gro V Amdam & Andrew P Feinberg

[Affiliations](#) | [Contributions](#) | [Corresponding authors](#)

Nature Neuroscience **15**, 1371–1373 (2012) | doi:10.1038/nn.3218

Received 02 July 2012 | Accepted 20 August 2012 | Published online 16 September 2012



Citation



Reprints



Rights & permissions



Article metrics

In honeybee societies, distinct caste phenotypes are created from the same genotype, suggesting a role for epigenetics in deriving these behaviorally different phenotypes. We found no differences in DNA methylation between irreversible worker and queen castes, but substantial differences between nurses and forager subcastes. Reverting foragers back to nurses reestablished methylation levels for a majority of genes and provides, to the best of our knowledge, the first evidence in any organism of reversible epigenetic changes associated with behavior.



D. F. Simola, C. Ye, N. S. Mutti, K. Dolezal, R. Bonasio, J. Liebig, D. Reinberg, S. L. Berger. **A chromatin link to caste identity in the carpenter ant *Camponotus floridanus*.** *Genome Research*, 2012;
DOI: [10.1101/gr.148361.112](https://doi.org/10.1101/gr.148361.112)

<http://www.sciencedaily.com/releases/2013/02/130213131839.htm>



ARTICLE PREVIEW

[view full access options](#) ▶

NATURE MEDICINE | REVIEW



日本語要約

Cancer epigenetics reaches mainstream oncology

Manuel Rodríguez-Paredes & Manel Esteller

[Affiliations](#) | [Corresponding author](#)

Nature Medicine 330–339 (2011) | doi:10.1038/nm.2305

Published online 07 March 2011



Citation



Reprints



Rights & permissions



Article metrics

Abstract

[Abstract](#) • [References](#) • [Author information](#)

Epigenetics is one of the most promising and expanding fields in the current biomedical research landscape. Since the inception of epigenetics in the 1940s, the discoveries regarding its implications in normal and disease biology have not stopped, compiling a vast amount of knowledge in the past decade. The field has moved from just one recognized marker, DNA methylation, to a variety of others, including a wide spectrum of histone modifications. From the methodological standpoint, the successful initial single gene candidate approaches have been complemented by the current comprehensive epigenomic approaches that allow the interrogation of genomes to search for translational applications in an unbiased manner. Most important, the discovery of mutations in the epigenetic machinery and the approval of the first epigenetic drugs for the treatment of subtypes of leukemias and lymphomas has been an eye-opener for many biomedical scientists and clinicians. Herein, we will summarize the progress in the field of cancer epigenetics research that has reached mainstream oncology in the development of new biomarkers of the disease and new pharmacological strategies.

**Возможно ли эпигенетическое
наследование через поколения?**

Возможно ли эпигенетическое наследование через поколения?

«протащить» эпигенетические маркеры через мейоз и оплодотворение

«запихать» эпигенетические маркеры в гаметы

метилирование ДНК в жизненном цикле млекопитающих

Распределение метилирования ДНК в геноме человека

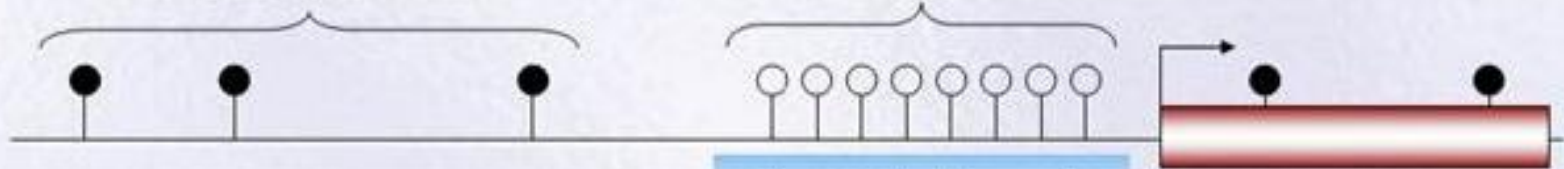
Methyl-Cytosine



В геноме человека метилировано:
4% цитозинов
70-80% CpG динуклеотидов

98% of the genome
1 CpG/100bp
majority methylated

<2% of the genome
1 CpG/10bp short stretches (~1000bp)
majority unmethylated



CpG островки

Methylated DNA from Zygote to Adult

Differentiated cells become more restricted in their potential

Zygote



Totipotent



Pluripotent



Multipotent



Unipotent

Differentiated Cells can Become Totipotent

Nuclear transplantation demonstrates nuclear equivalence

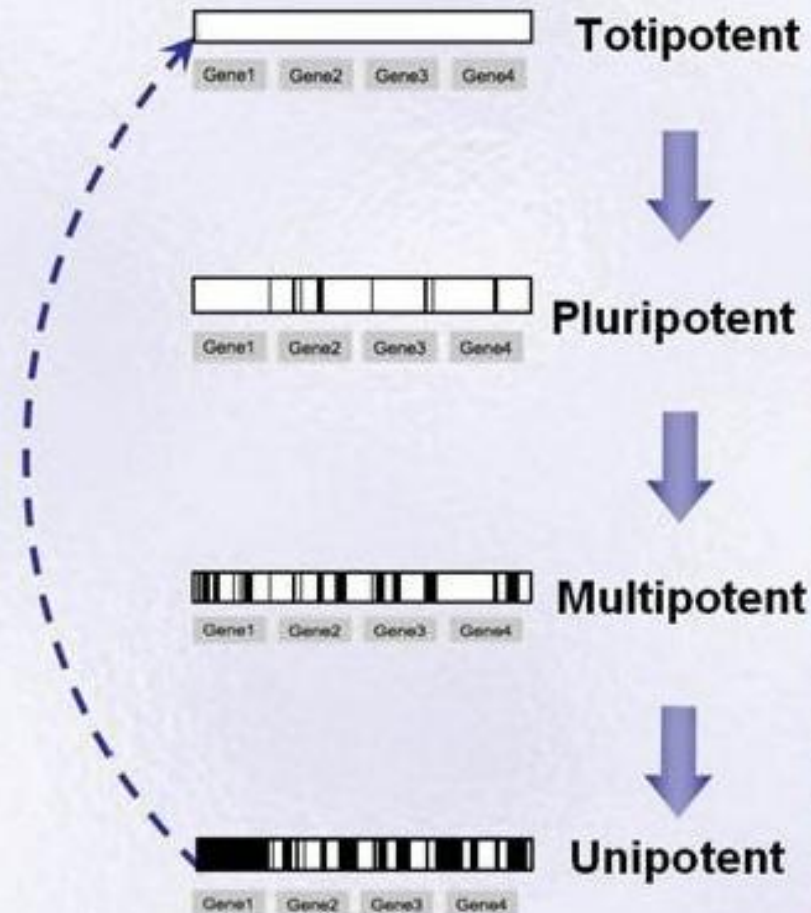


Briggs and King, 1952

Gurdon, 1960s

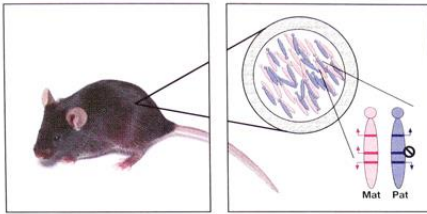
“Dolly”

**Differentiated cells maintain
the potential to generate
an entire organism**



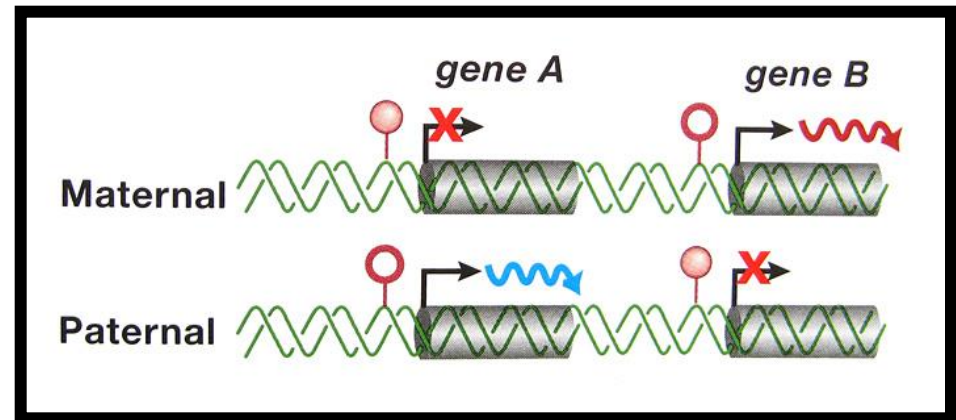
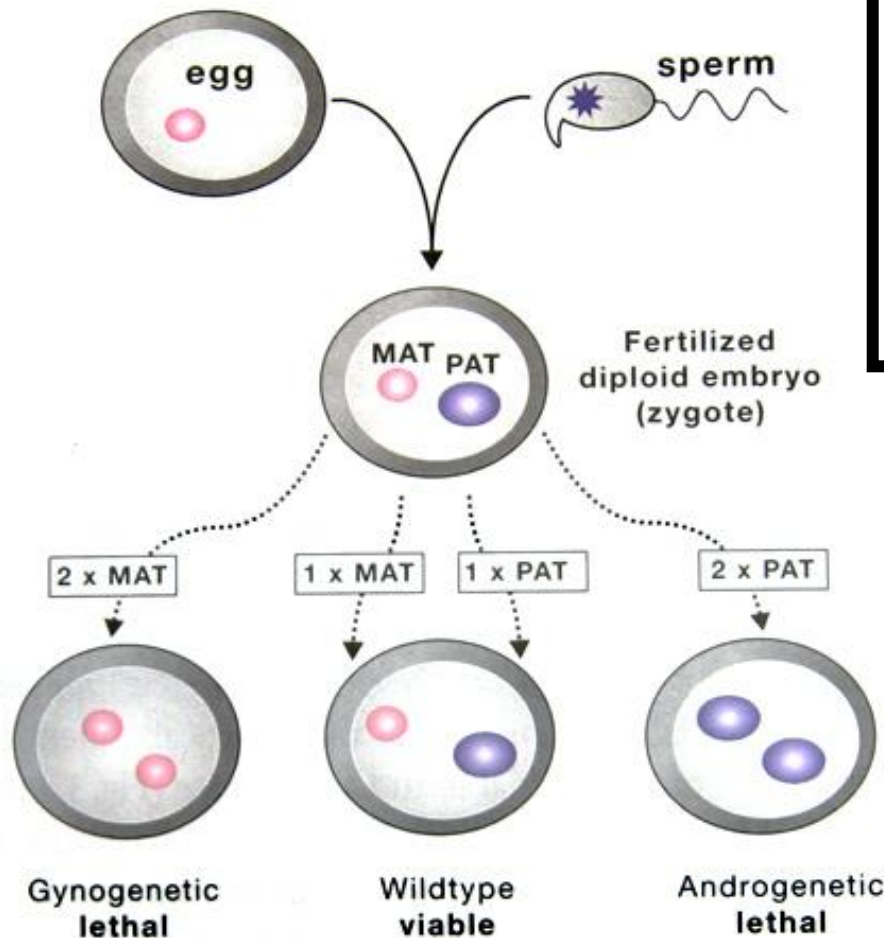
Геномный импринтинг

Что такое геномный импринтинг



Геномный импринтинг – генетический феномен, когда определенные гены экспрессируются только с аллеля, пришедшего от отца, другие – только от матери. Для человека как минимум 80 генов подвержены геномному импринтингу.

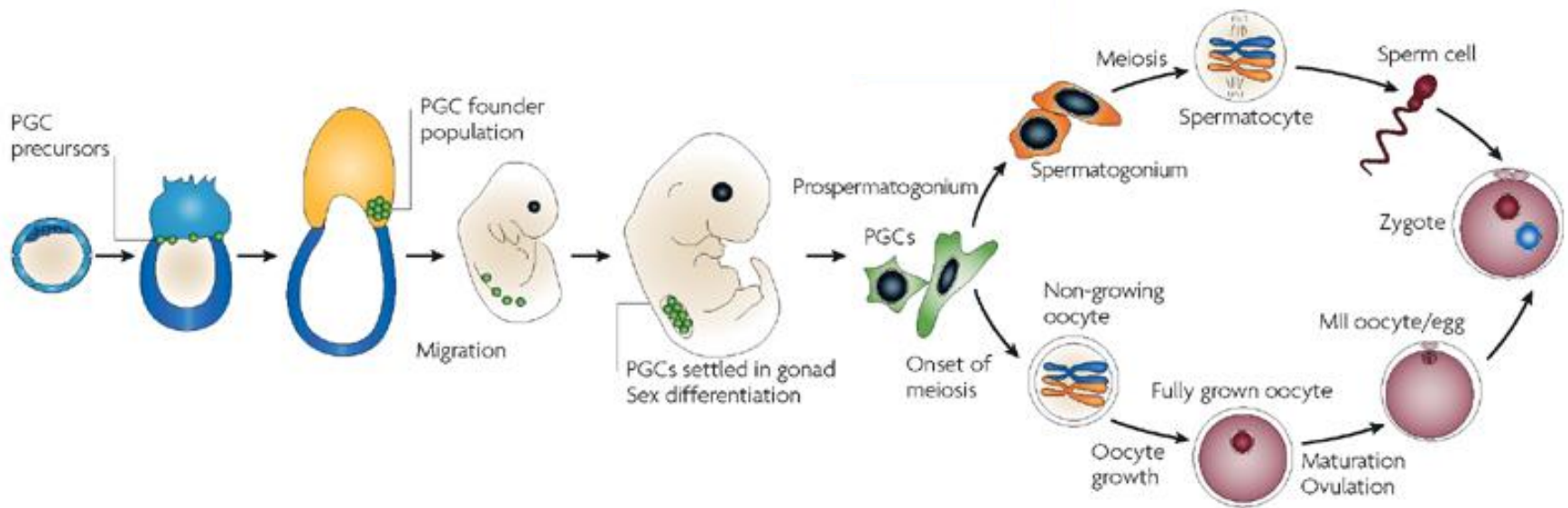
Genomic Imprinting in Mammals



СОМАТИЧЕСКИЕ КЛЕТКИ И КЛЕТКИ ЗАРОДЫШЕВОГО ПУТИ

ОТЦОВСКИЙ
ИМПРИНТИНГ

ЗАМЕНА ГИСТОНОВ
НА ПРОТАМИНЫ



«СТИРАНИЕ»
МЕТОК
ИМПРИНТИНГА
В КЛЕТКАХ
ЗАРОДЫШЕВОГО
ПУТИ

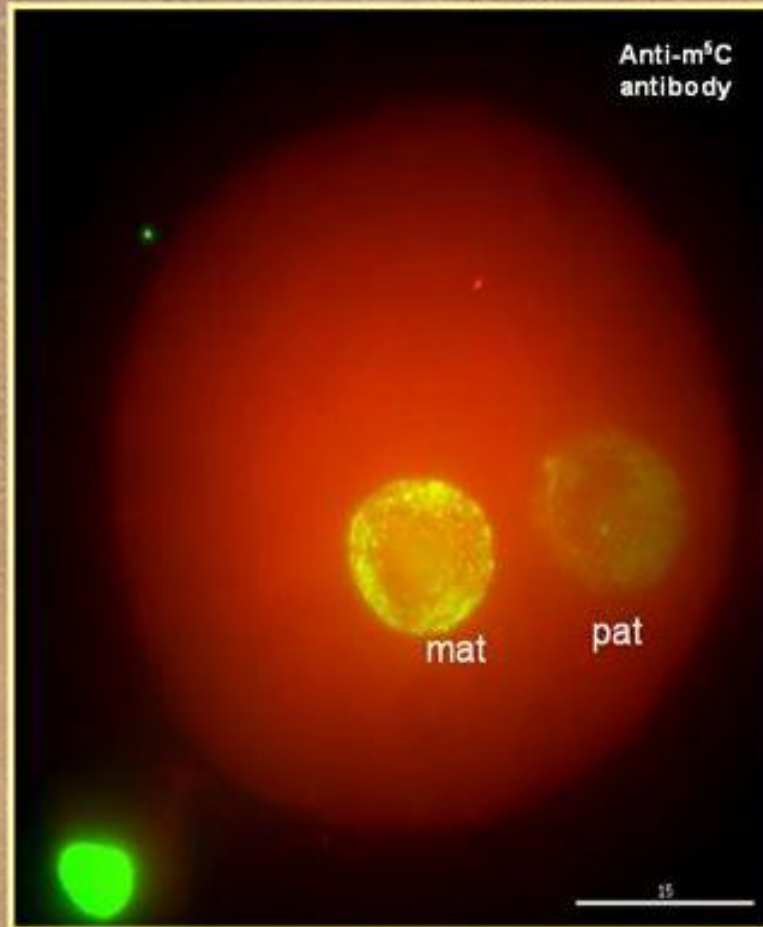
МАТЕРИНСКИЙ
ИМПРИНТИНГ

ДЕАЦЕТИЛИРОВАНИЕ
ГИСТОНОВ

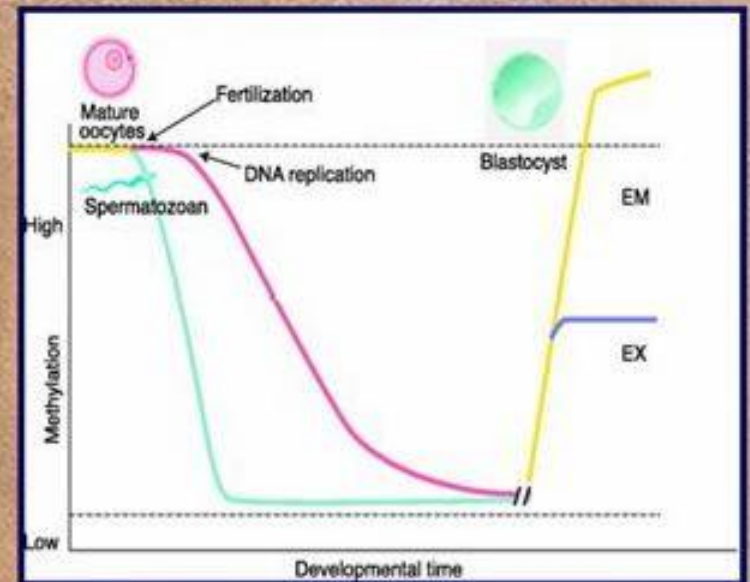
Nature Reviews | Genetics

Demethylation of the Paternal Genome

De-methylation of the paternal pronucleus in the one-cell embryo of mouse

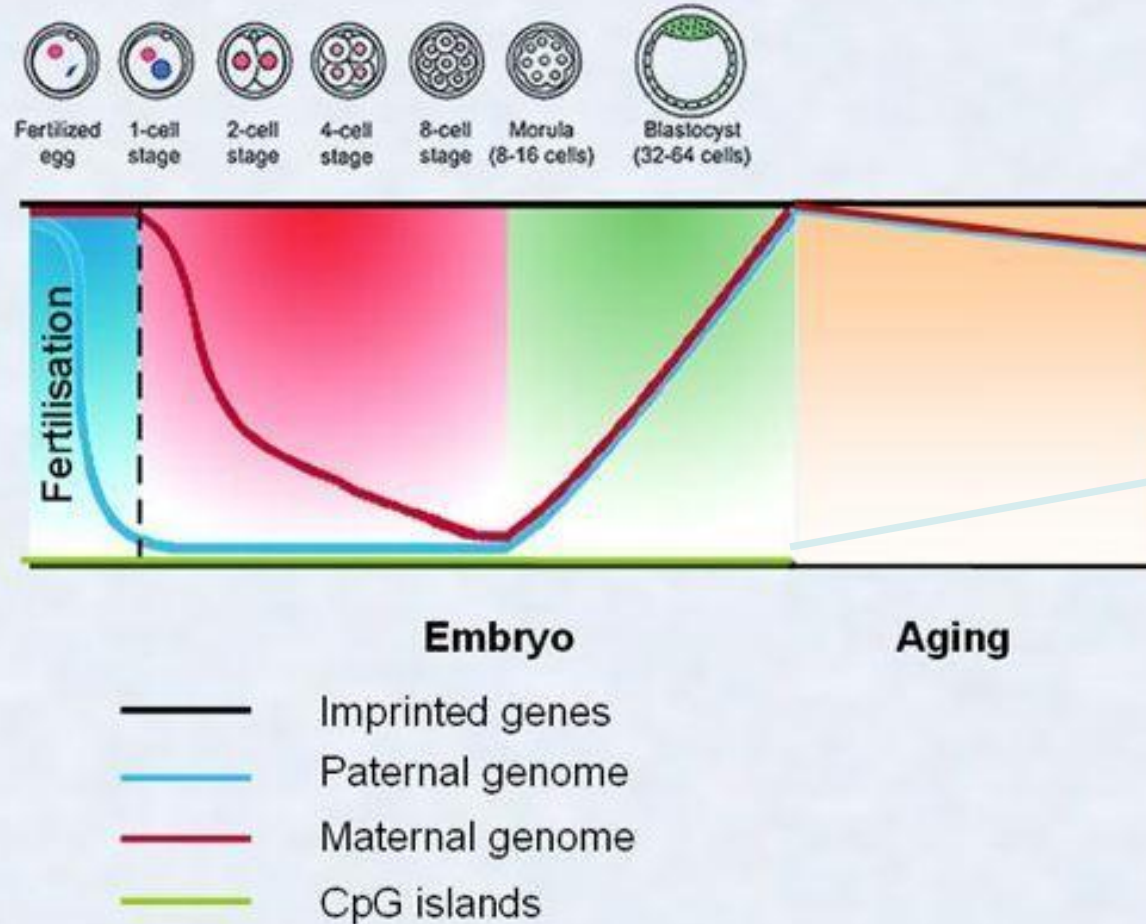


Материнский пронуклеус защищен от прямого деметилирования ДНК



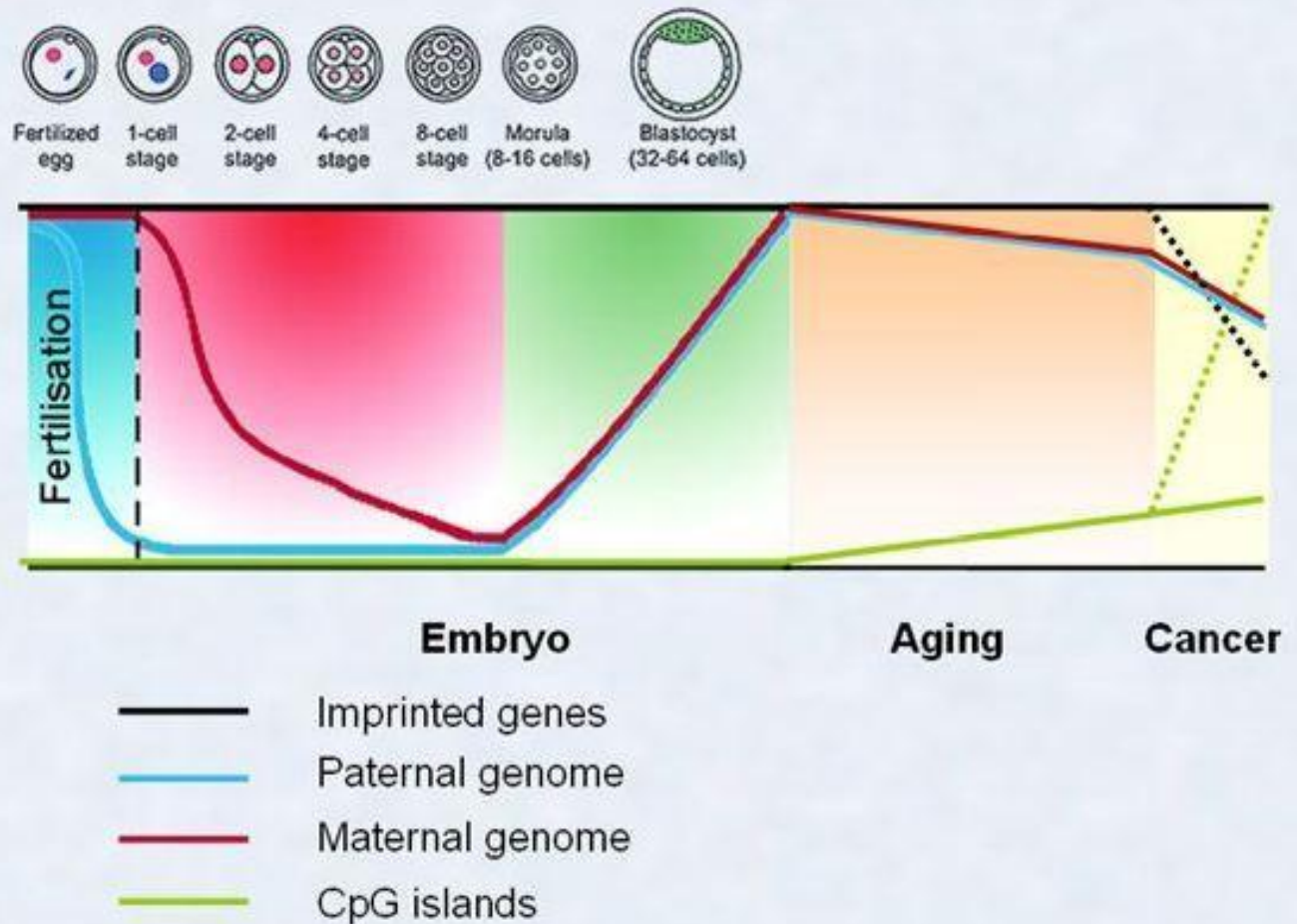
Methylation Changes During Development

Reprogramming the DNA methylome



Methylation Changes During Development

Reprogramming the DNA methylome

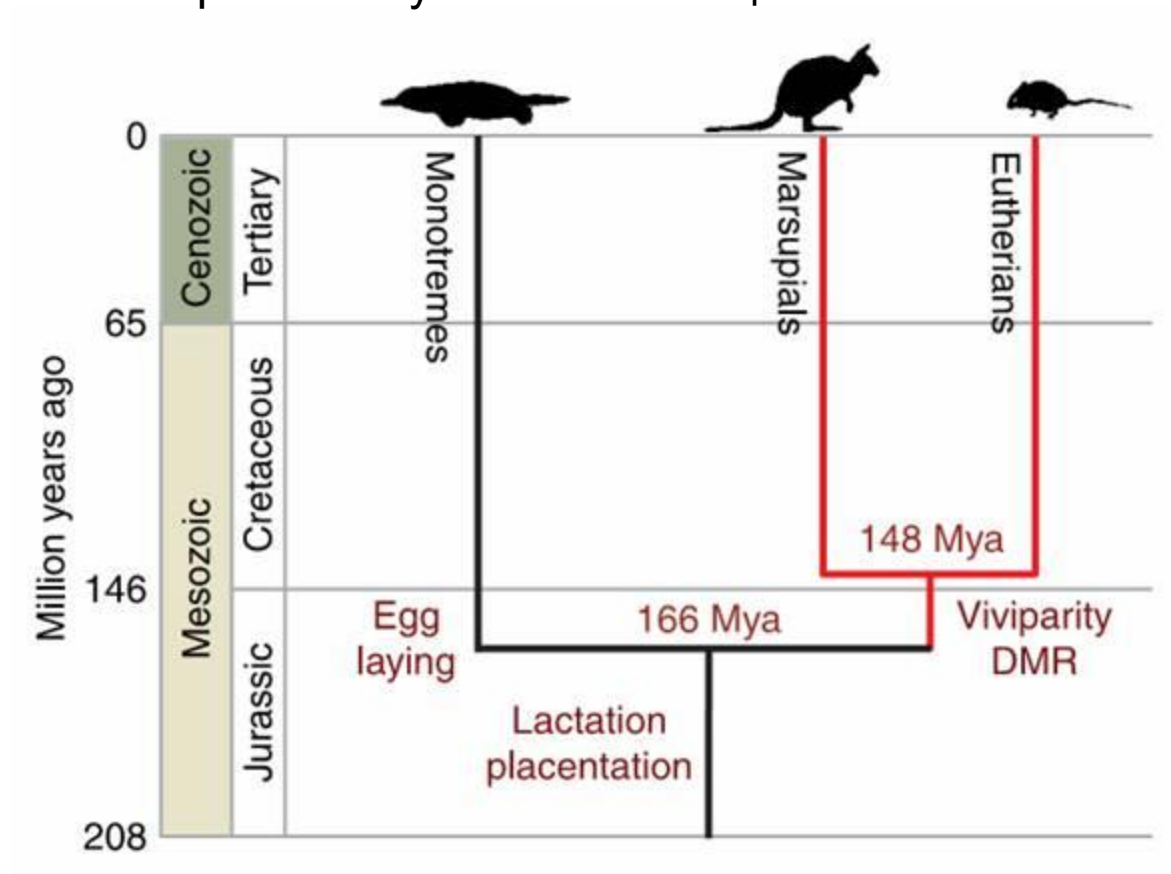


Вывод:

Существуют эпигенетические метки, которые не стираются в зиготе!

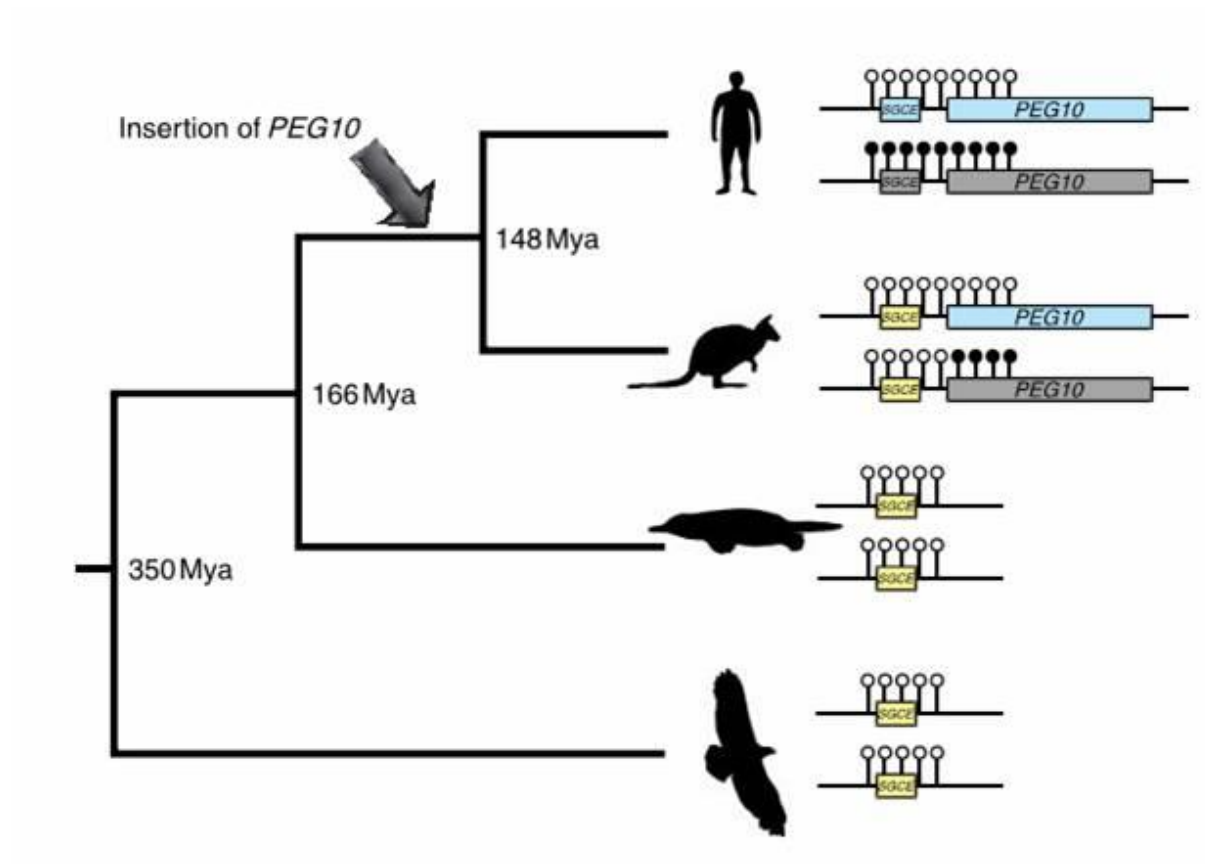
И снова о геномном импринтинге...

Эволюционное древо, иллюстрирующее время и особенности, связанные с возникновением импринтинга у млекопитающих



Красная линия указывает на наличие импринтированных аллелей, черная – отсутствие к настоящему моменту данных о существовании импринтинга [Renfree et al., 2008].

Эволюция импринтинга в локусе *PEG10*.



Черные линии с кружками на концах показывают метилирование ДНК в районах CpG, серые боксы – инактивированный аллель. [Renfree et al., 2008].

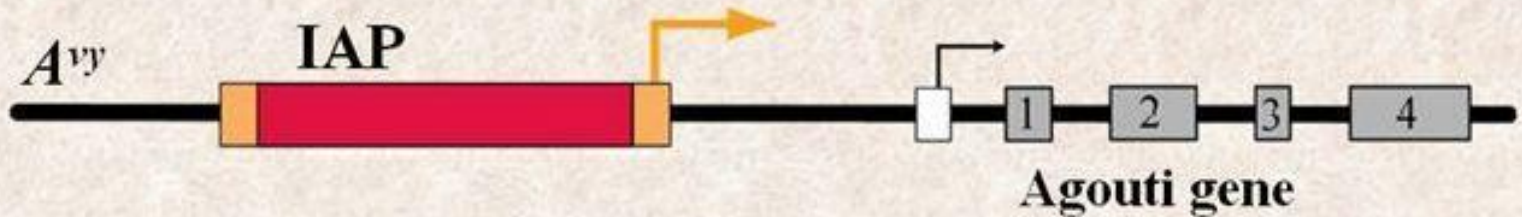
Наследование ON или OFF состояния гена в течение нескольких поколений организмов у многоклеточных



Метилирование ДНК в области промотора гена может передаваться следующему поколению

Agouti Genes in Mice

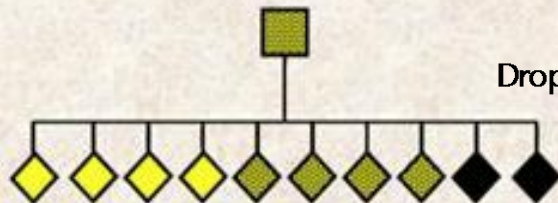
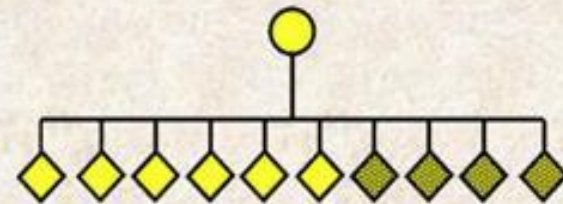
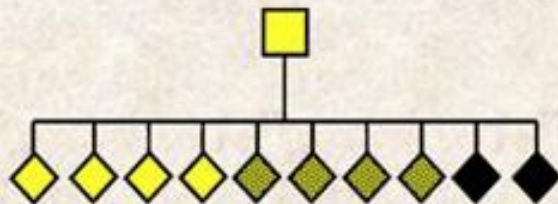
Agouti viable yellow (A^{vy})



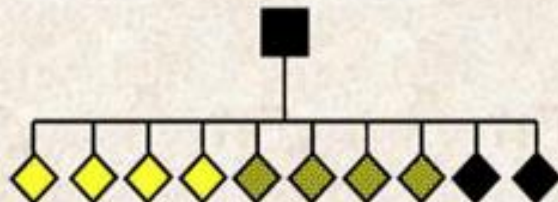
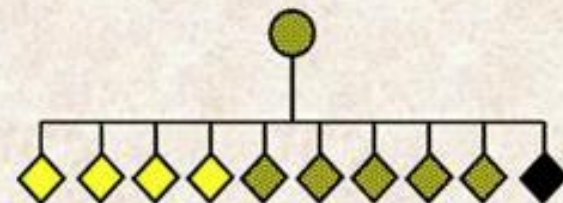
Transgenerational epigenetic inheritance at A^{vy}

Paternal

Maternal

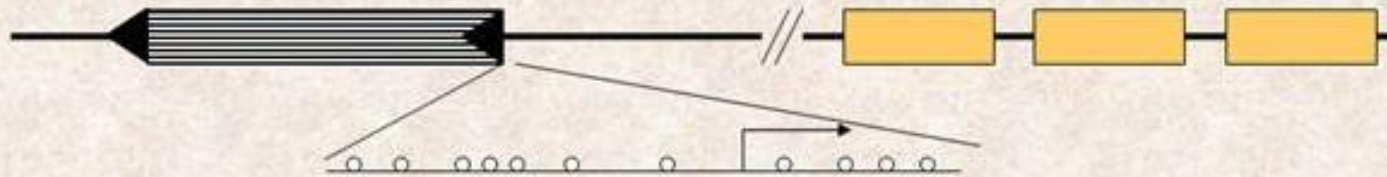


Dropbox 2.0.26.exe



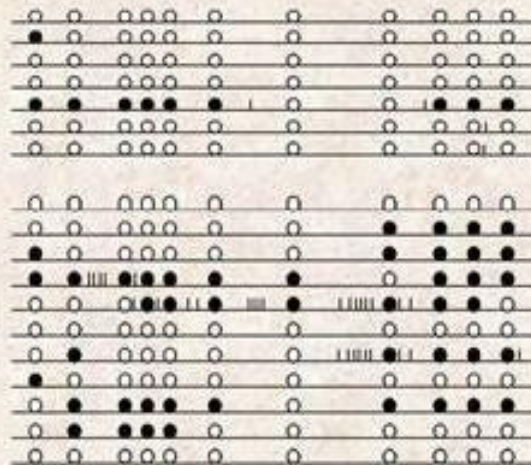
Morgan et al. (1999) *Nature Genetics*, 23:314-318

Methylation at the *A^{vy}* allele in sperm - bisulfite sequencing



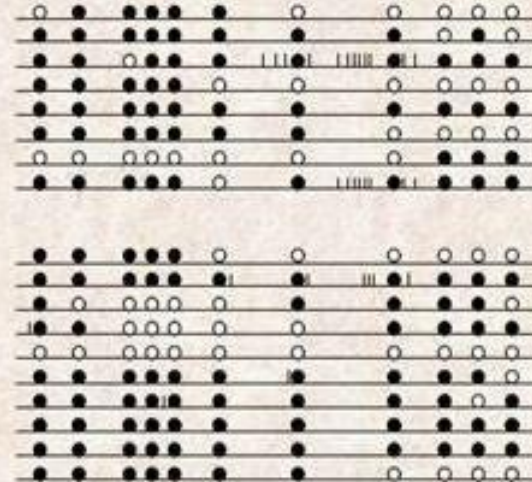
Yellow

27%
mCpG



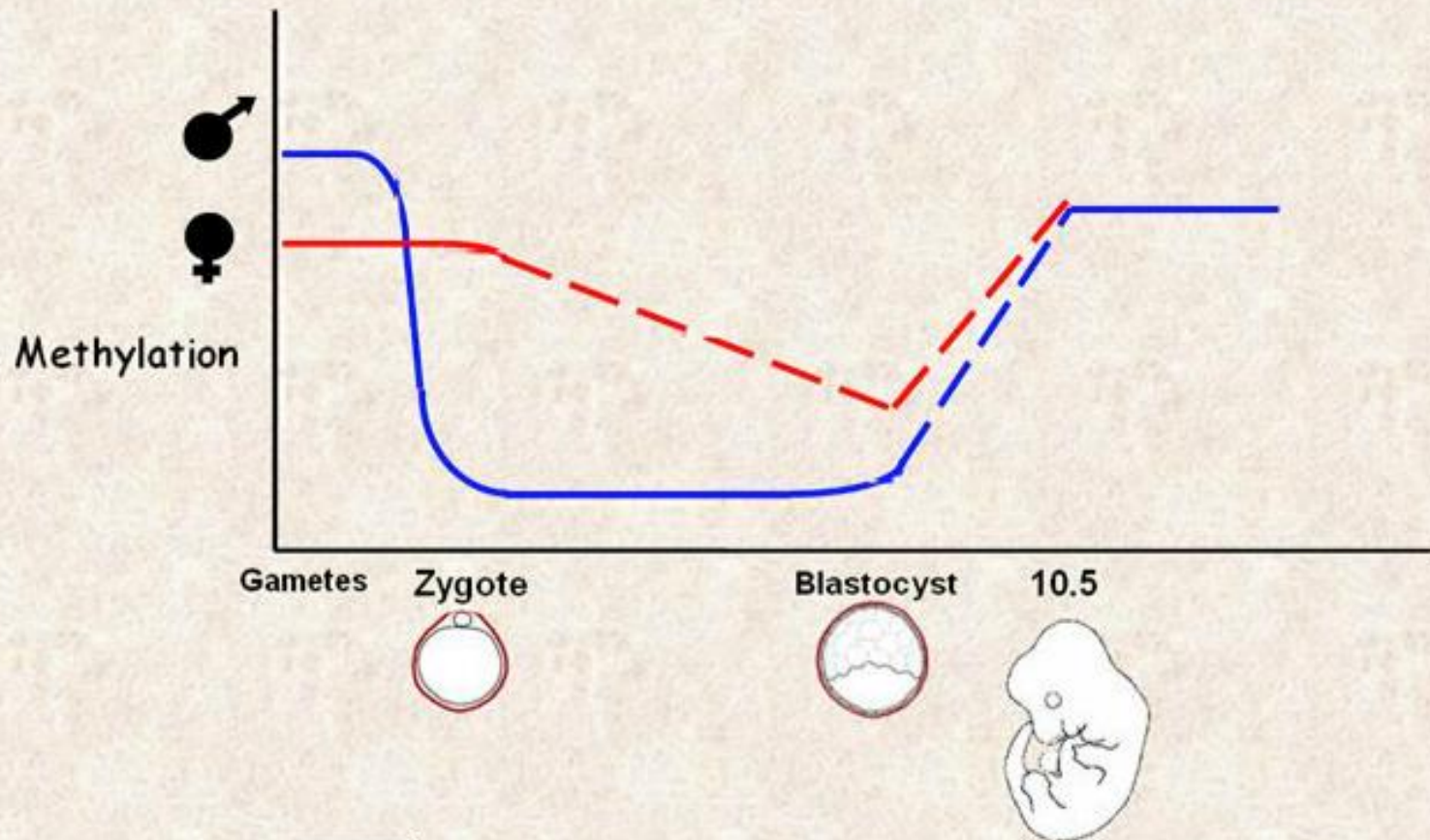
Pseudoagouti

69%
mCpG



A^{vy} allele

is reprogrammed in early development

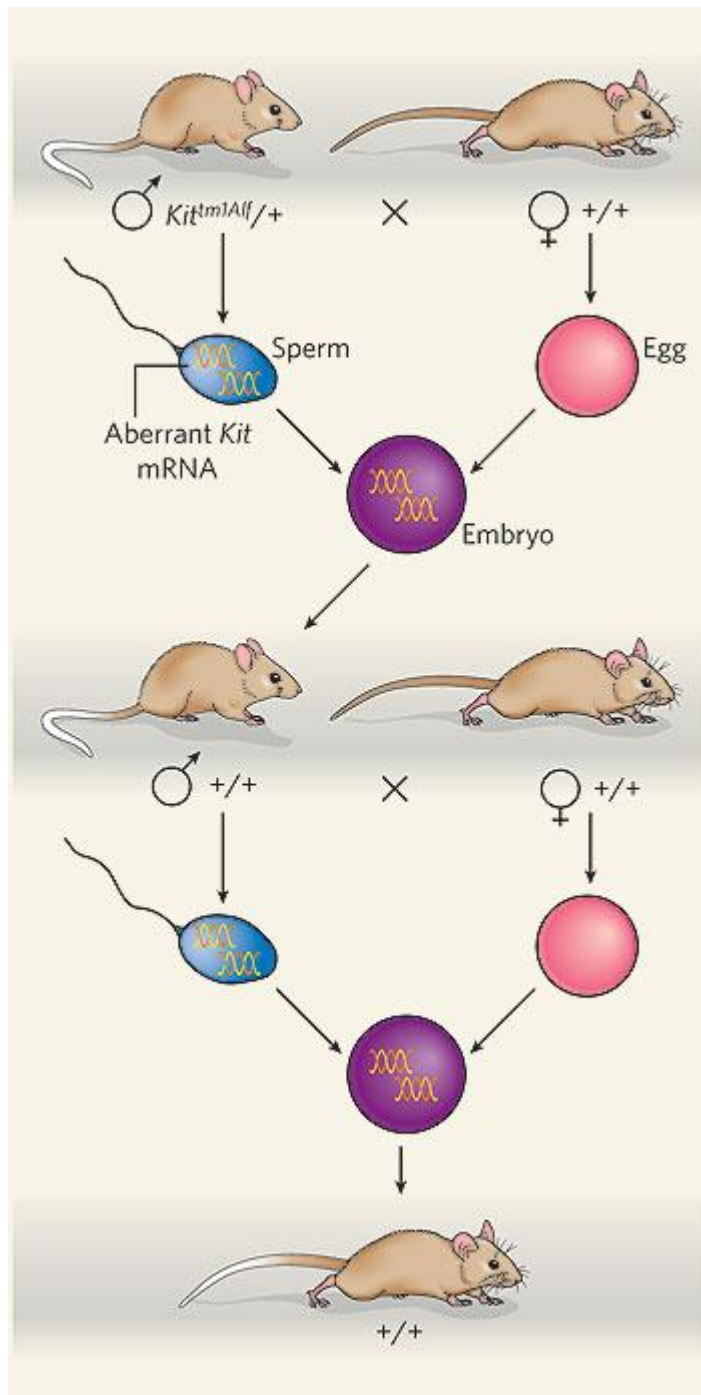




The tail-kink phenotype correlates with the methylation state at the Axin^{Fu} allele

Transgenerational inheritance of epigenetic states at the murine Axin(Fu) allele occurs after maternal and paternal transmission.

Rakyan VK, Chong S, Champ ME, Cuthbert PC, Morgan HD, Luu KV, Whitelaw E.
Proc Natl Acad Sci U S A. **2003** Mar 4;100(5):2538-43



Model for paramutation
at *Kit* as proposed by
Rassoulzadegan *et al.*[1](#).

[RNA-mediated non-mendelian
inheritance of an epigenetic change in the
mouse.](#)

Rassoulzadegan M, Grandjean V,
Gounon P, Vincent S, Gillot I, Cuzin F.
Nature. 2006 May 25;441(7092):469-74.

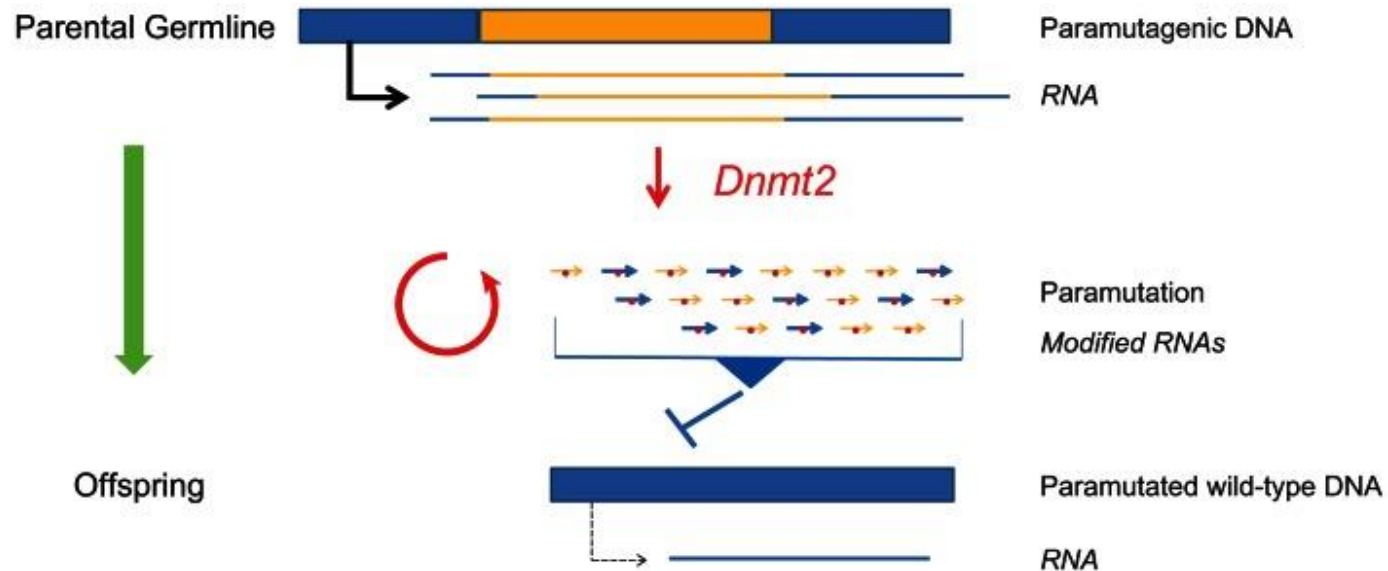
From the following article:
[Genetics: Paramutable possibilities](#)

Paul D. Soloway
Nature **441**, 413-414(25 May 2006)
doi:10.1038/441413a

[PLoS Genet.](#) 2013 May;9(5):e1003498. doi: 10.1371/journal.pgen.1003498. Epub 2013 May 23.

RNA-mediated epigenetic heredity requires the cytosine methyltransferase Dnmt2.

[Kiani J](#), [Grandjean V](#), [Liebers R](#), [Tuorto F](#), [Ghanbarian H](#), [Lyko F](#), [Cuzin F](#), [Rassoulzadegan M](#).



[From Paramutation to Paradigm](#)

[PLoS Genet.](#) 2013 May;9(5):e1003537.

Вывод:

Существуют различные механизмы «протащить» эпигенетические метки через мейоз и стадию зиготы!

**Можно ли «записать» в гаметах
информацию о благоприобретенных
признаках?**

Parental olfactory experience influences behavior and neural structure in subsequent generations

Brian G Dias^{1,2} & Kerry J Ressler¹⁻³

Using olfactory molecular specificity, we examined the inheritance of parental traumatic exposure, a phenomenon that has been frequently observed, but not understood. We subjected F0 mice to odor fear conditioning before conception and found that subsequently conceived F1 and F2 generations had an increased behavioral sensitivity to the F0-conditioned odor, but not to other odors. When an odor (acetophenone) that activates a known odorant receptor (*Olf151*) was used to condition F0 mice, the behavioral sensitivity of the F1 and F2 generations to acetophenone was complemented by an enhanced neuroanatomical representation of the *Olf151* pathway. Bisulfite sequencing of sperm DNA from conditioned F0 males and F1 naive offspring revealed CpG hypomethylation in the *Olf151* gene. In addition, *in vitro* fertilization, F2 inheritance and cross-fostering revealed that these transgenerational effects are inherited via parental gametes. Our findings provide a framework for addressing how environmental information may be inherited transgenerationally at behavioral, neuroanatomical and epigenetic levels.

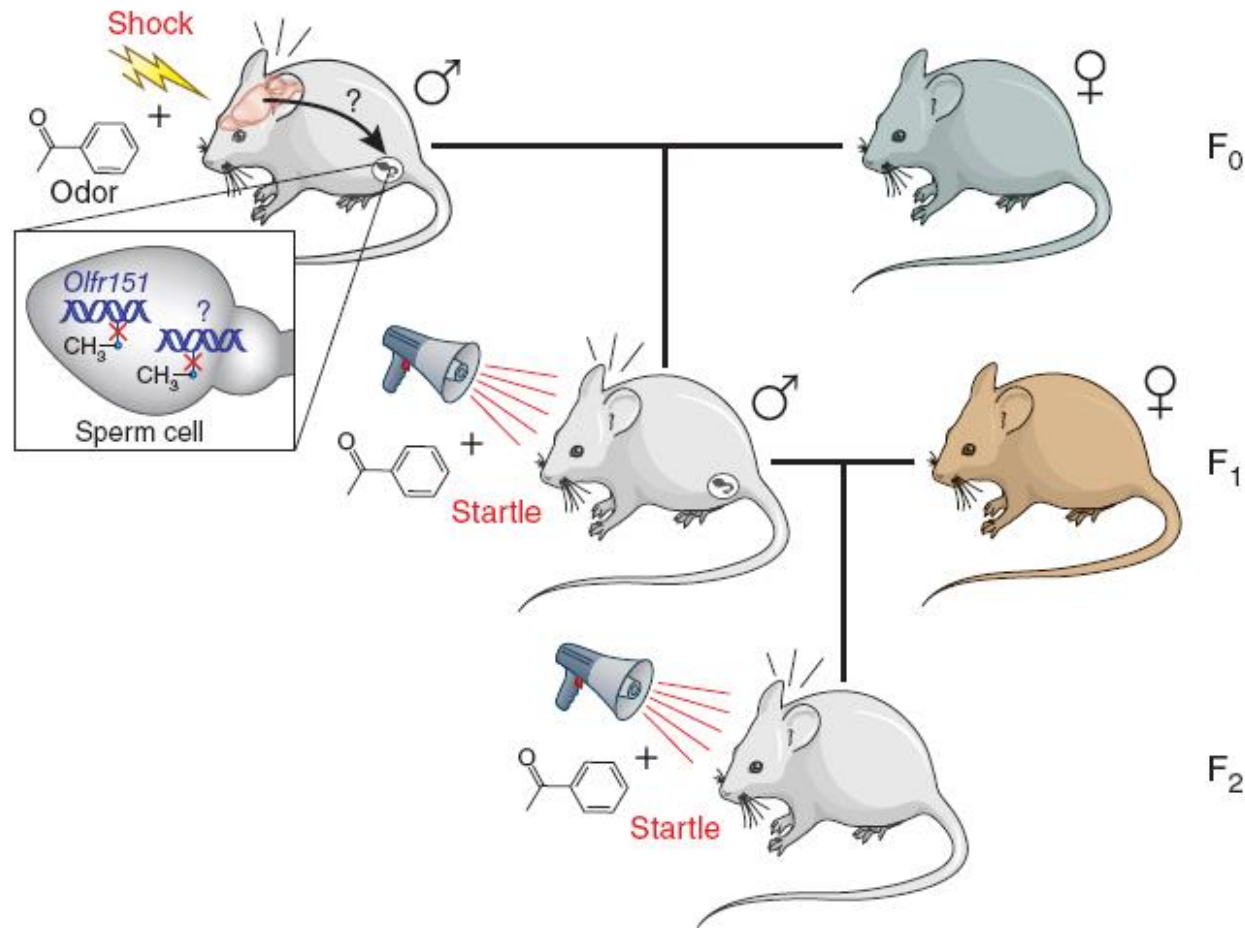
NATURE NEUROSCIENCE VOLUME 17 | NUMBER 1 | JANUARY 2014

¹Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Emory University School of Medicine, Atlanta, Georgia, USA. ²Yerkes National Primate Research Center, Atlanta, Georgia, USA. ³Howard Hughes Medical Institute, Chevy Chase, Maryland, USA. Correspondence should be addressed to B.G.D. (bdias@emory.edu) or K.J.R. (kressle@emory.edu).

Lamarck revisited: epigenetic inheritance of ancestral odor fear conditioning

Moshe Szyf

A study shows that when mice are taught to fear an odor, both their offspring and the next generation are born fearing it. The gene for an olfactory receptor activated by the odor is specifically demethylated in the germ line and the olfactory circuits for detecting the odor are enhanced.



Katie Vicari

Информация к размышлению:

гены обонятельных рецепторов - это почти 10% генома у млекопитающих

ARTICLE PREVIEW

[view full access options](#) ▶

NATURE NEUROSCIENCE | BRIEF COMMUNICATION



Implication of sperm RNAs in transgenerational inheritance of the effects of early trauma in mice

Katharina Gapp, Ali Jawaid, Peter Sarkies, Johannes Bohacek, Pawel Pelczar, Julien Prados, Laurent Farinelli, Eric Miska & Isabelle M Mansuy

[Affiliations](#) | [Contributions](#) | [Corresponding author](#)

Nature Neuroscience (2014) | doi:10.1038/nn.3695

Received 19 January 2014 | Accepted 11 March 2014 | Published online 13 April 2014



Citation



Reprints

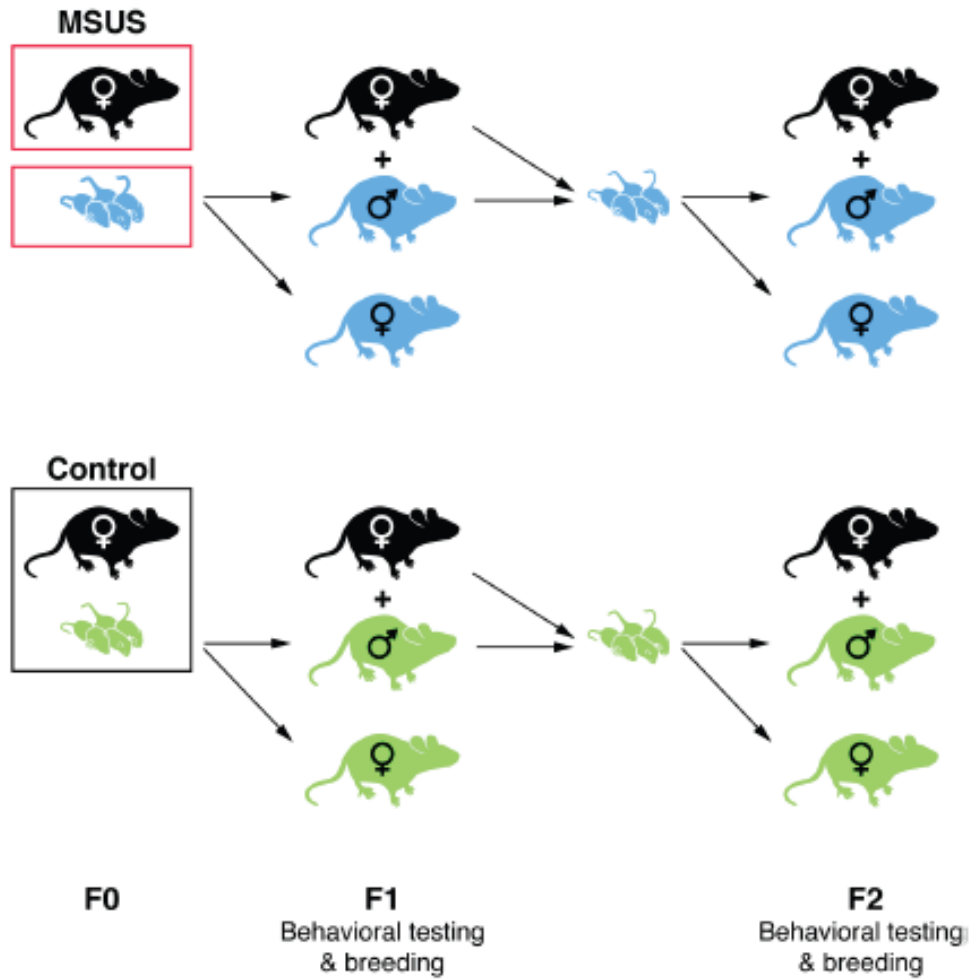


Rights & permissions



Article metrics

Small non-coding RNAs (sncRNAs) are potential vectors at the interface between genes and environment. We found that traumatic stress in early life altered mouse microRNA (miRNA) expression, and behavioral and metabolic responses in the progeny. Injection of sperm RNAs from traumatized males into fertilized wild-type oocytes reproduced the behavioral and metabolic alterations in the resulting offspring.



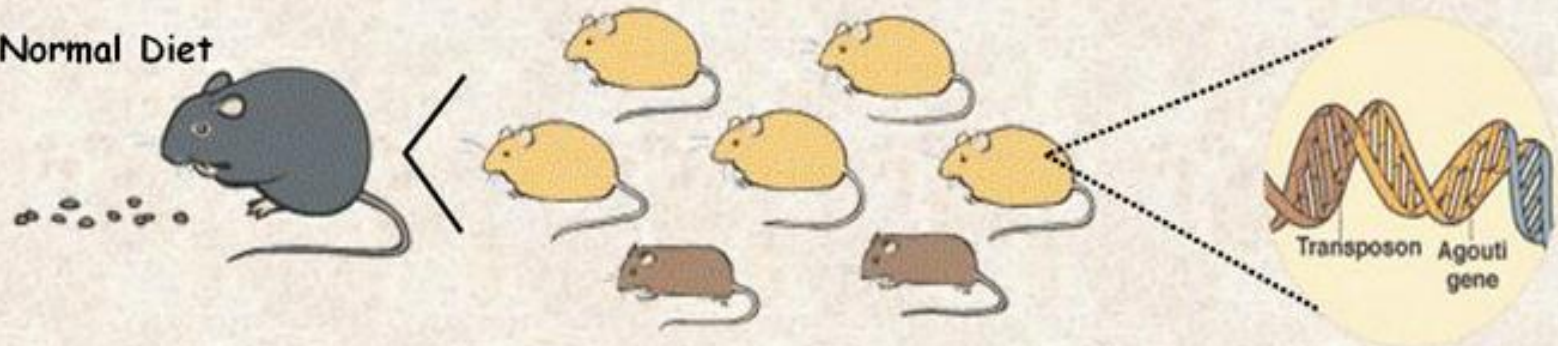
Experimental design for MSUS treatment and breeding

Что мы едим и эпигенетическое наследование в поколениях

Can environment influence these processes?

They are what she ate...

Normal Diet



Modified Diet

Adding vitamin
B12, folic acid
choline and
betaine



Source: Waterland & Jirtle, Mol Cell Biol (2003)
Also Wolff & Cooney, FASEB J (1998)

Голландская голодная зима 1944-1945



Calorie consumption dropped from 2,000 to 500 per day for 4.5 million.

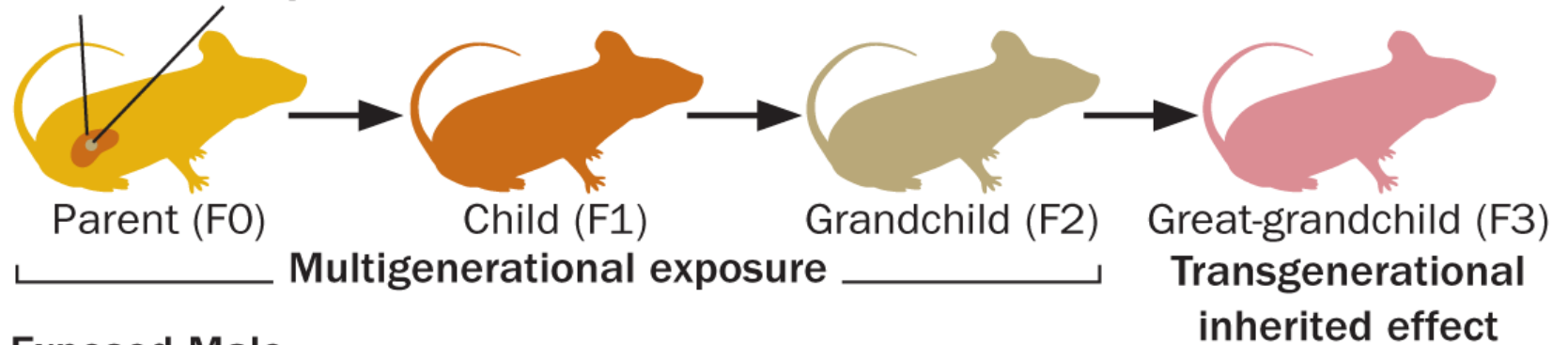
Children born or raised in this time were small, short in stature and had many diseases including, edema, anemia, diabetes and depression.

The Dutch Famine Birth Cohort study showed that women living during this time had children 20-30 years later with the same problems despite being conceived and born during a normal dietary state.

Environmental exposures vs. inherited changes in multiple generations

Exposed Female

F1 fetus F2 germ line



Exposed Male

F1 germ line

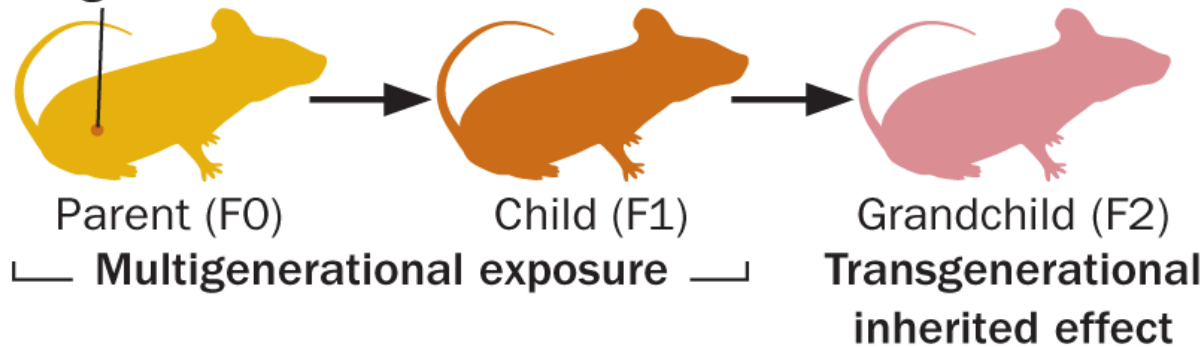


Table 3. Epigenetic transgenerational events

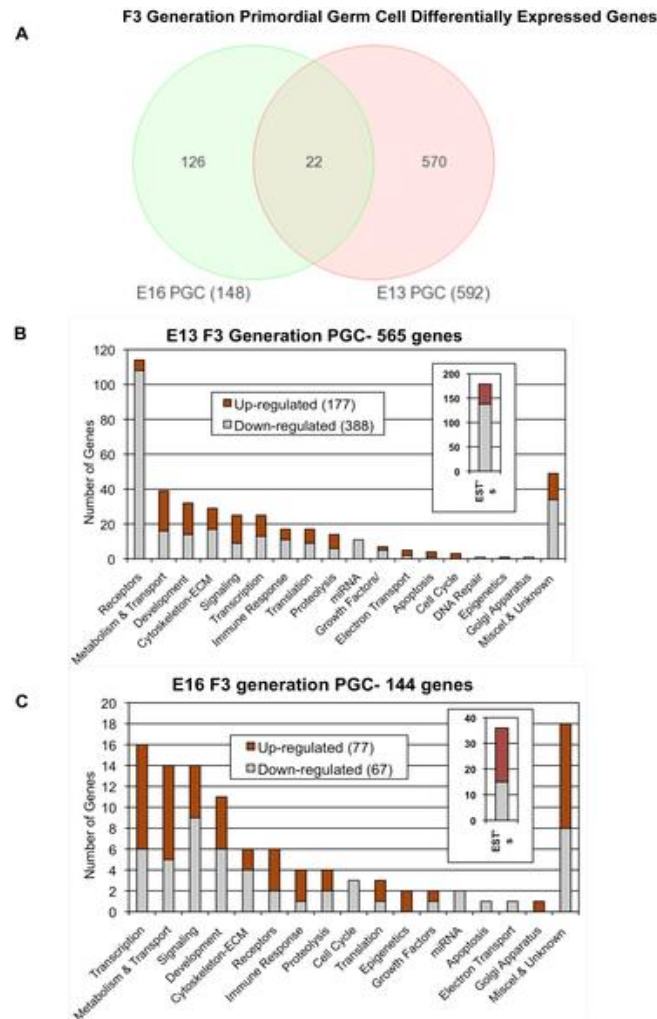
Epigenetic transgenerational event, environmental factor and generation	Reference
Paramutation in maize	[118]
Modification of plant color (F1–F2)	
Paramutation in <i>Arabidopsis</i> (F1–F4)	[91]
Epigenetic (paramutation) non-mendelian change in mouse (F1–F6)	[92,93]
Vinclozolin-induced epigenetic transgenerational adult-onset disease in rat (F1–F4)	[33,86]
BPA-induced transgenerational testicular abnormality (F1–F3)	[89]
Transgenerational promotion of long term potentiation (F1–F2) by altered environment	[95]
Stress-induced behavior alterations (F0–F2)	[96]
Nutrition-induced transgenerational obesity in mice (F1–F3)	[61]
Transgenerational response in longevity to nutrition (F0–F2)	[94]
Gender bias in multiple sclerosis following epigenetic changes in HLA class III risk haplotypes (F1–F2)	[98]
Tumor susceptibility in <i>Drosophila</i> (F1–F3)	[119]
Stem cell culture-induced adult-onset disease (F0–F4)	[99]

Michael K. Skinner, Mohan Manikkam and Carlos Guerrero-Bosagna

Epigenetic transgenerational actions of environmental factors in disease etiology

Trends in Endocrinology and Metabolism. 2010. Vol.21 No.4

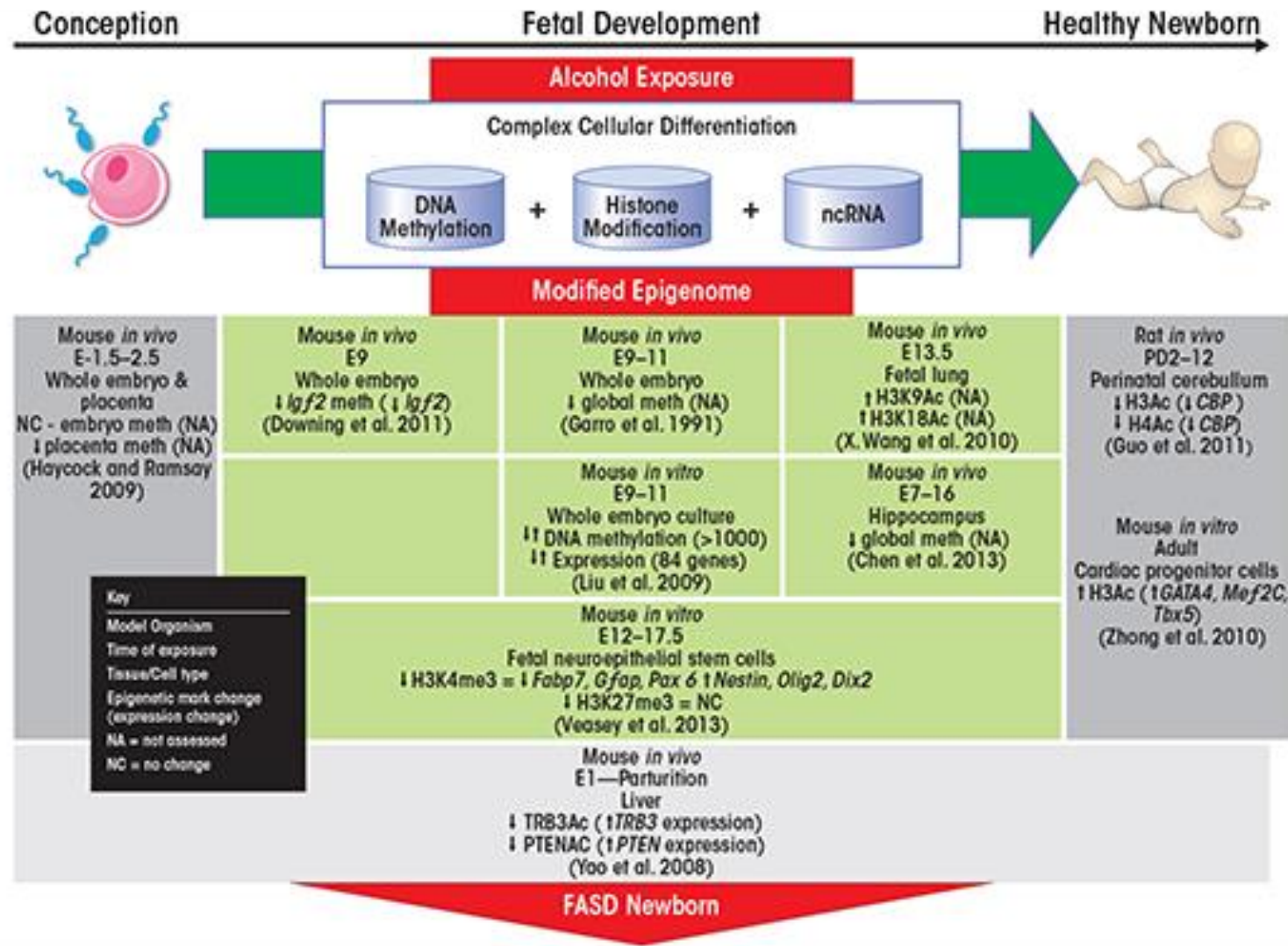
- Figure 1. Genes with mRNA expression levels significantly different between control and vinclozolin lineage F3 generation germ cells at E13 and E16.



Skinner MK, Haque CG-BM, Nilsson E, Bhandari R, et al. (2013) Environmentally Induced Transgenerational Epigenetic Reprogramming of Primordial Germ Cells and the Subsequent Germ Line. PLoS ONE 8(7): e66318. doi:10.1371/journal.pone.0066318

<http://www.plosone.org/article/info:doi/10.1371/journal.pone.0066318>

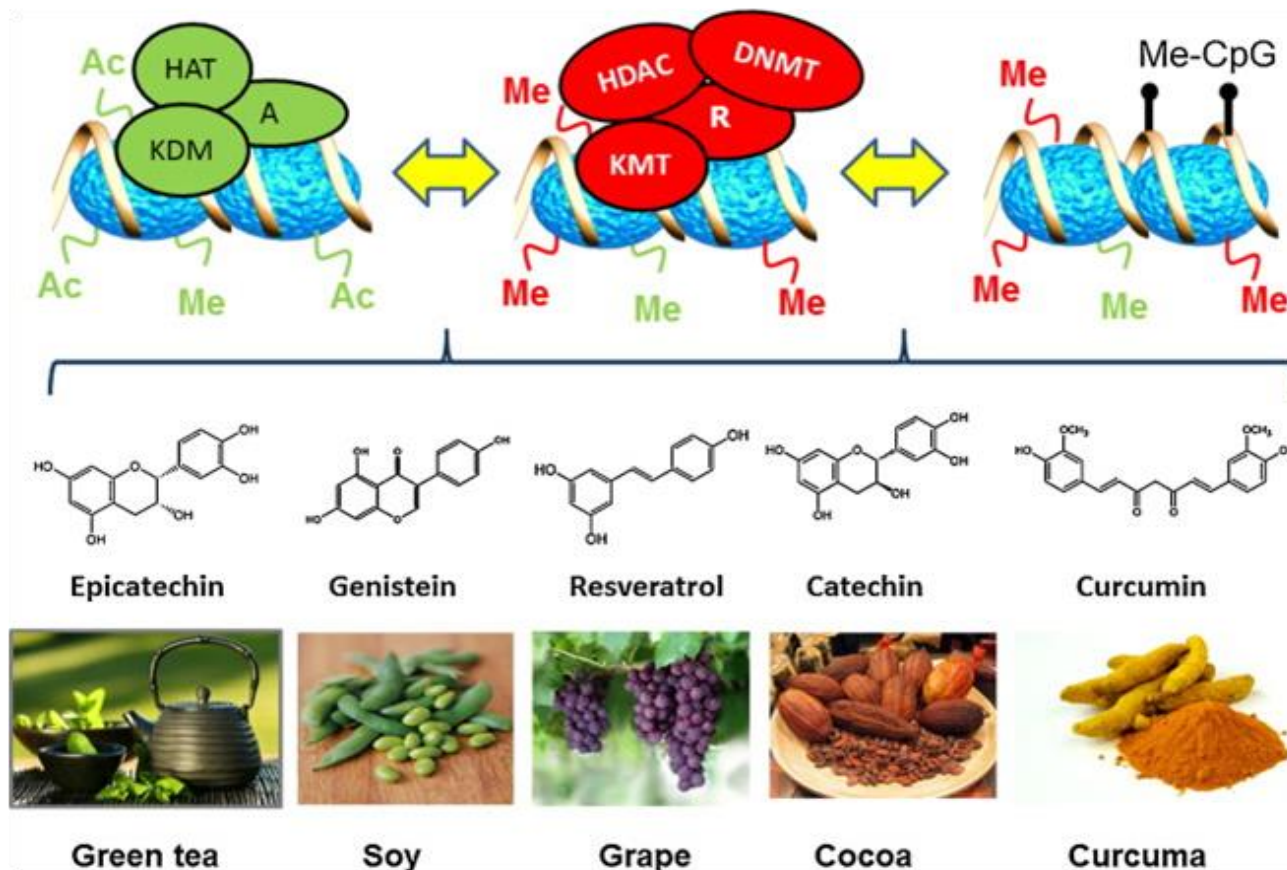
In Utero Alcohol Exposure, Epigenetic Changes, and Their Consequences



Compound	Species	Ontogenic stage	Epigenetic alteration	Tissues or cell types affected	Phenotypic alterations	Refs
Tobacco smoke	Human	Adult life	Locus-specific DNA methylation and histone modifications; chromatin remodelling machinery	Lung, blood	Lung cancer?	60,61,143
Particulate air pollution	Human, Mouse	Adult life	DNA methylation	Blood, sperm	Unknown	54,69
Asbestos	Human	Adult life	DNA methylation	Pleural tissues	Susceptibility to different diseases	57
Bisphenol A (BPA)	Mouse	Embryonic development	Locus-specific DNA methylation	Systemic	Coat colour distribution of agouti viable yellow (A ^y) mice	99
Diethylstilbestrol (DES)	Mouse	Embryonic development	DNA methylation	Gonads	Male sexual function	144,145
Metal ions (such as chromium, cadmium, nickel, arsenic and methylmercury)	Multiple species	Embryonic development, adult life	DNA methylation; histone modifications (for nickel)	Multiple tissues	Increased susceptibility to diseases such as cancer	Reviewed in REFS 146,147
Vinclozolin	Mouse, rat	Embryonic development	DNA methylation	Male germ cells	Altered gonad development and spermatogenesis in the male offspring	81,82
Methoxychlor	Mouse	Embryonic development, adult life	DNA methylation	Male germ cells	Altered male reproductive system	84
Silica	Human	Adult life	DNA methylation	Blood	Silicosis	148
Benzene	Human	Adult life	DNA methylation	Blood	Increased risk of AML	55
Di- and trichloroacetic acid, trichloroethylene	Mouse	Adult life	Locus-specific DNA methylation	Liver	Increased risk of hepatic cancer	Reviewed in REF. 147

AML, acute myeloid leukaemia

You can control your level of cellular stress and remodel your epigenome for health and longevity at the Dinner Table



<http://www.anti-agingfirewalls.com/2012/12/11/multifactorial-hormesis-the-theory-and-practice-of-maintaining-health-and-longevity/>

Multifactorial hormesis – the theory and practice of maintaining health and longevity

Posted on [11. December 2012](#) by [Vincent Giuliano](#)

By Vince Giuliano and James P Watson



Wiki Loves Monuments: Photograph a monument, help Wikipedia and win!



Nutrieepigenomics

From Wikipedia, the free encyclopedia

Nutrieepigenomics is the study of food [nutrients](#) and their effects on human health through [epigenetic](#) modifications. There is now considerable evidence that nutritional imbalances during [gestation](#) and [lactation](#) are linked to [non-communicable diseases](#), such as [obesity](#), [cardiovascular disease](#), [diabetes](#), [hypertension](#), and [cancer](#). If metabolic disturbances occur during critical time windows of development, the resulting epigenetic alterations can lead to permanent changes in tissue and organ structure or function and predispose individuals to disease.^[1]

Contents [hide]

- 1 Overview
- 2 Nutrieepigenomics and Development
 - 2.1 Prenatal
 - 2.1.1 Low Birth Weight
 - 2.1.2 Obesity
 - 2.1.3 Folate
 - 2.2 Perinatal
 - 2.2.1 Bone Health
 - 2.2.2 Neurodevelopment
 - 2.2.3 Type-1 Diabetes
 - 2.3 Adulthood
- 3 Transgenerational effects
- 4 Models used in nutrieepigenomic studies
- 5 Future directions
- 6 Notes

Overview [edit source | edit beta]

[Epigenetics](#) relates to heritable changes in gene function that occur independently of alterations in primary [DNA](#) sequence. Two major epigenetic mechanisms implicated in nutrieepigenomics are [DNA methylation](#) and [histone](#) modification. DNA methylation in [gene promoter](#) regions usually results in gene silencing and influences gene expression. While this form of gene silencing is extremely important in development and cellular differentiation, aberrant DNA methylation can be detrimental and has been linked to various disease processes, such as cancer.^[2] The methyl groups used in DNA methylation are often derived from dietary sources, such as [folate](#) and [choline](#), and explains why diet can have a significant impact on methylation patterns and gene expression.^[3] Gene silencing can also be reinforced through the recruitment of [histone deacetylases](#) to decrease transcriptional activation. Conversely, [histone acetylation](#) induces transcriptional activation to increase gene expression. Dietary components can influence these epigenetic events, thereby altering gene expression and disturbing functions such as appetite control, metabolic balance and fuel utilization.^[1]

Вывод:

Есть примеры наследования как минимум одному-двум поколениям потенциально адаптивных признаков, таких как:

- Важность данного запаха
- Доступность ресурсов (особенности метаболизма)
- Необходимость быть готовым к стрессу

Если приобретенные признаки могут передаваться следующим поколениям при помощи эпигенетических механизмов, как это влияет на наши представления об эволюции?

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ

Изменения первичной структуры ДНК

Как правило необратимые (мутации)

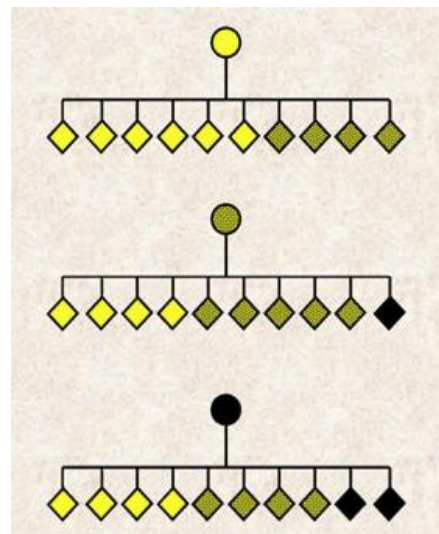
Стабильно наследуемые

ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ

Как правило обратимые

Не затрагивают изменений первичной структуры ДНК

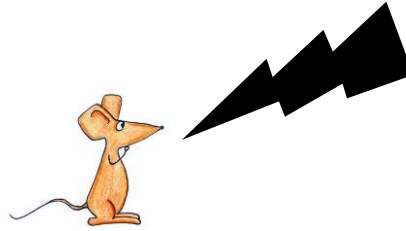
Передача в следующие поколения, когда она наблюдается, носит вероятностный характер!



Помним, что линия изогенна!

Однократное воздействие фактора

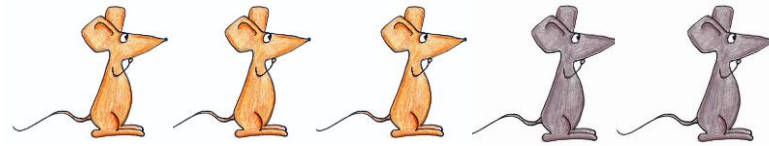
F0



F1



F2

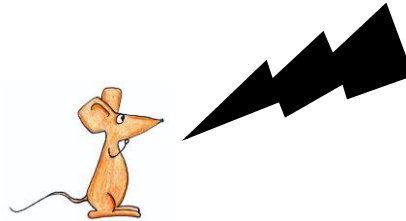


F3

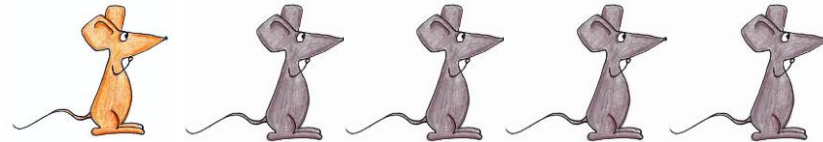


Постоянное воздействие фактора

F0



F1



F2

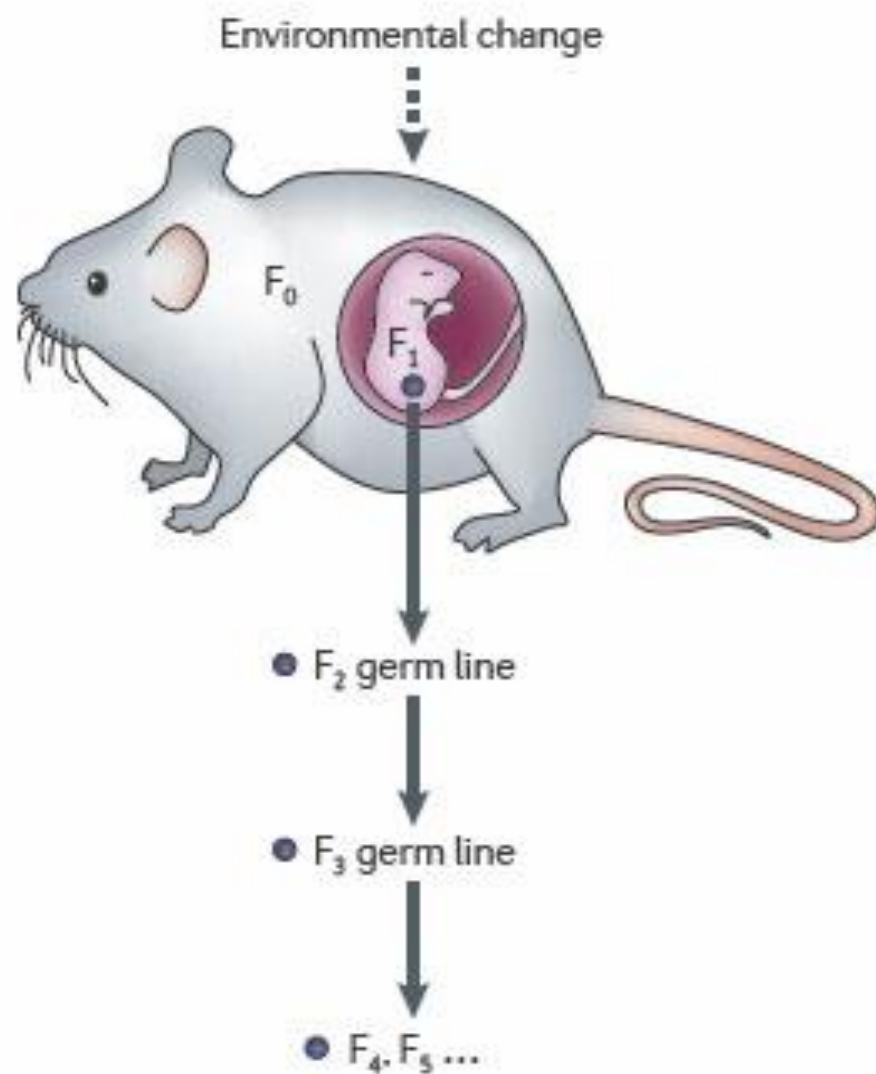


F3

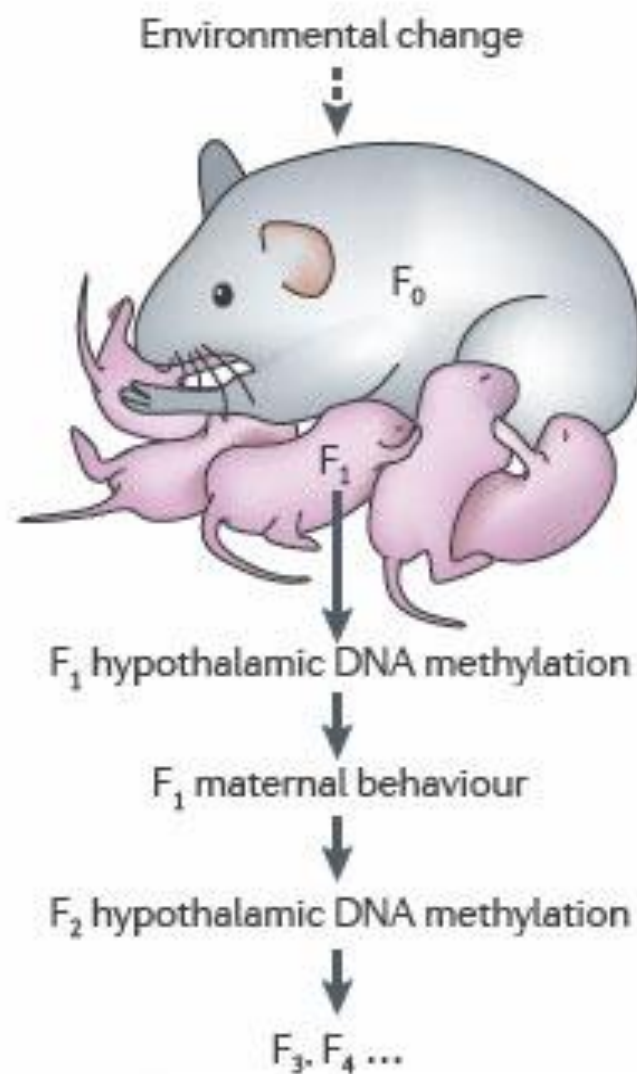


Постоянный «отбор» даже изогенной линии

a Germline inheritance



b Experience-dependent inheritance

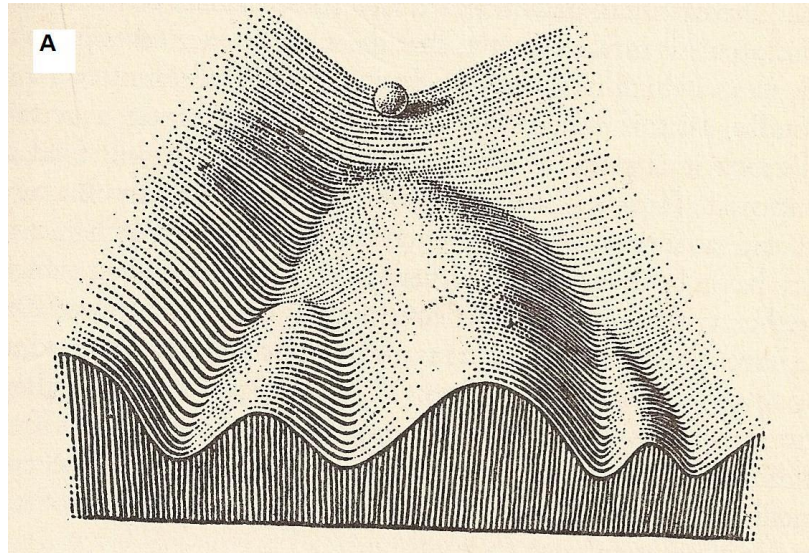


Стабильность фенотипа

Экспрессия мобильных элементов

Устойчивость развития

Итак, что же такое «эпигенетика»?

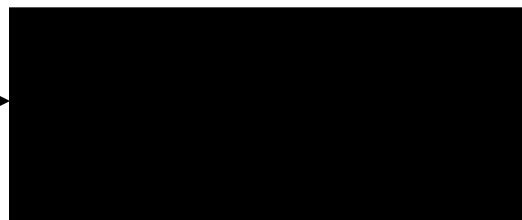


«Несколько лет назад (в **1947** г.) я ввел термин *эпигенетика*, производя его от аристотелевского «эпигенеза» — слова, которое почти вышло из употребления,— и предложил называть эпигенетикой ветвь биологии, изучающую причинные взаимодействия между генами и их продуктами, образующими фенотип.

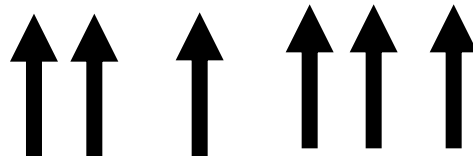
К.Х.УОДДИНГТОН. ОСНОВНЫЕ БИОЛОГИЧЕСКИЕ КОНЦЕПЦИИ

В кн.: На пути к теоретической биологии. I. Прологомены. — М.: Мир, 1970. С. 11–38.

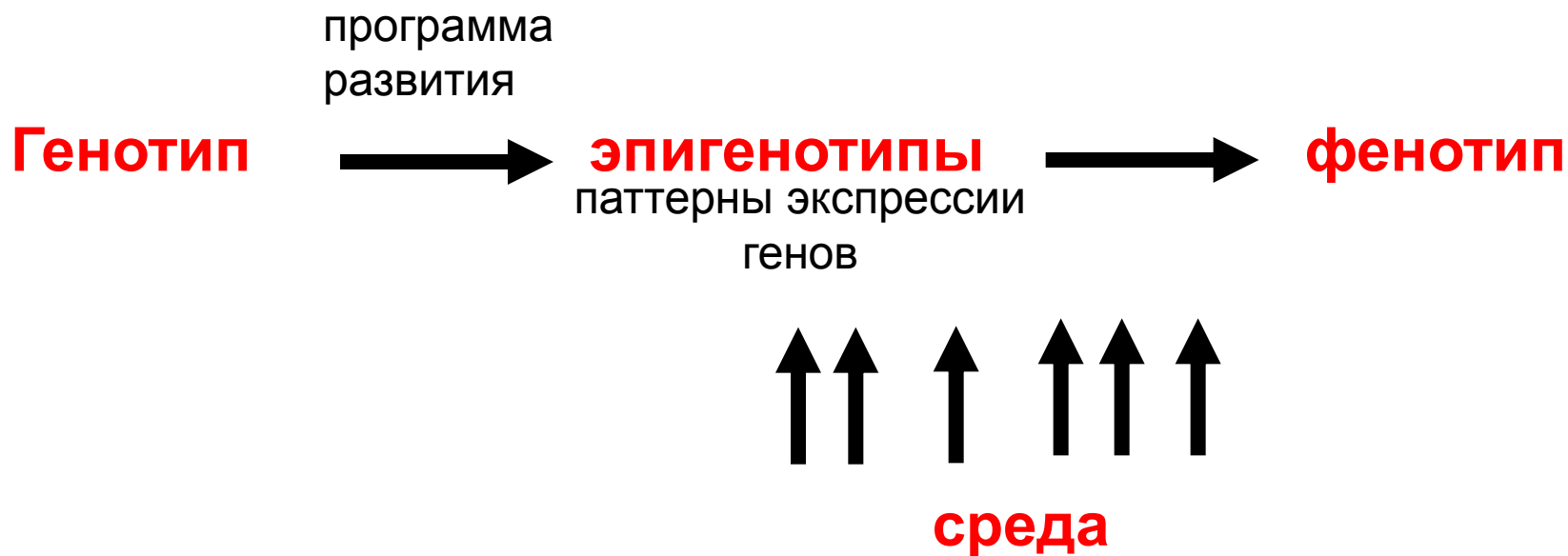
Генотип



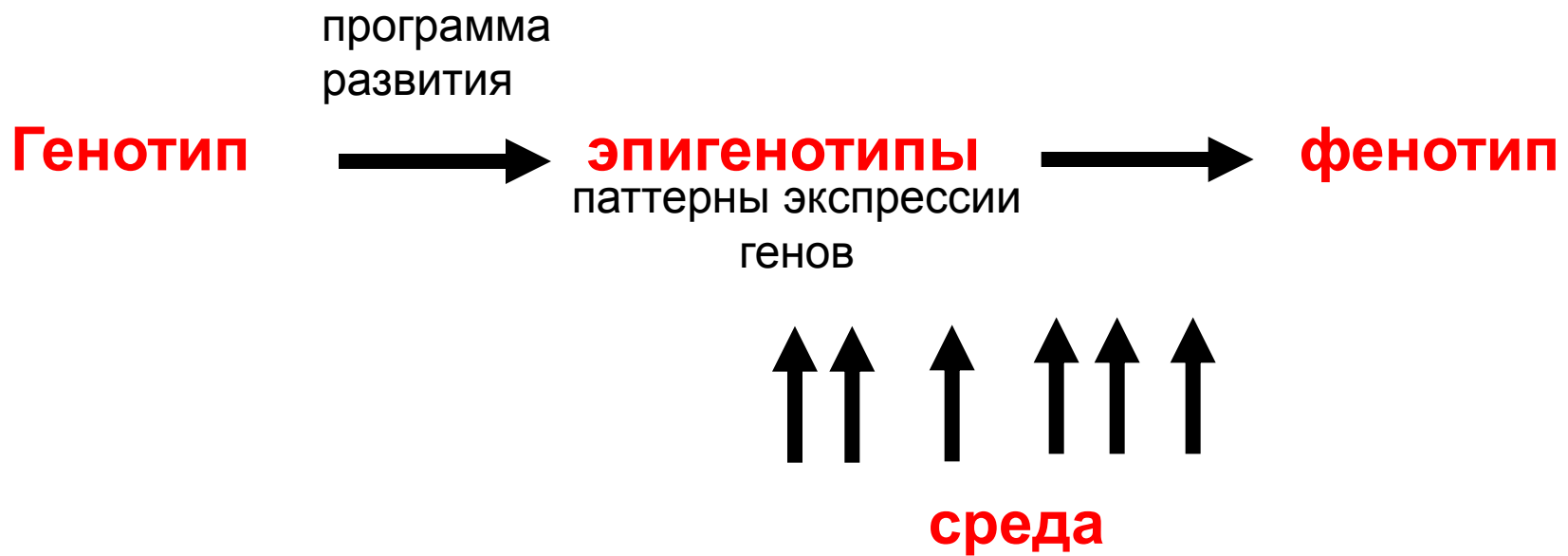
фенотип



среда

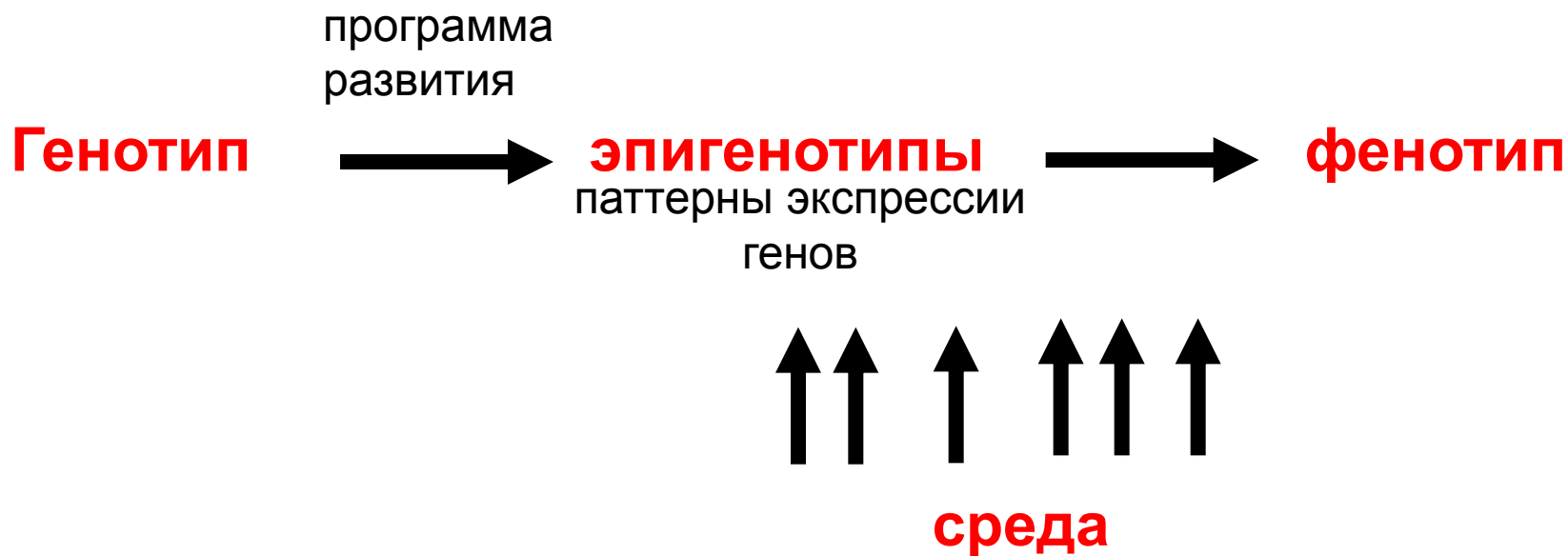


Свойство эпигенотипа - стабильность



«Память» на разных уровнях

Клеточный уровень	наследование состояния дифференцировки
Внутриклеточный уровень	наследование центромеры, архитектуры ядра и др.
Организменный уровень	наследование особенностей метаболизма, память
Трансгенерационное наследование	



«Память» на разных уровнях

Клеточный уровень

Внутриклеточный уровень

Организменный уровень

Трансгенерационное наследование

Эпигенетические
механизмы регуляции
экспрессии генов!

Что бы мы не ели, что бы мы не делали – могут произойти изменения в активности генов и, в некоторых случаях, они могут наследоваться

Мы вышли на язык генов, говоря о памяти, о поведении

Открыты механизмы, потенциально способные объяснить явления, в которые официальная наука ранее не верила

Наука переходит на язык эпигенетики?



Твердый переплет

Эпигенетика. Как современная биология переписывает наши представления о генетике, заболеваниях и наследственности

ID 8122350

Автор: Несса Кэри

Языки: Русский

Издательство: Феникс

Серия: Живая линия

ISBN 978-5-222-18837-8; 2012 г.

Дополнительные характеристики ▲

Страниц	352 стр.
Формат	84x108/32 (130x205 мм)
Тираж	3000 экз.
Переплет	Твердый переплет
Форматы книжных изданий	

Гарантия низкой цены:

278⁴⁰ руб.

В КОРЗИНУ 🛒

Под заказ
Вес 377 г

Поступит на склад через 10 дней
после оформления заказа