

## اپیژنتیک و پدیده‌های مرتبط با آن

نرگس نظیفی<sup>۱\*</sup>، علی فروهرمهر<sup>۲</sup>

<sup>۱</sup>دانشجو دکتری دانشکده کشاورزی، گروه علوم دامی دانشگاه فرودسی مشهد، مشهد، ایران

<sup>۲</sup>استادیار دانشکده کشاورزی، گروه علوم دامی، دانشگاه لرستان، لرستان، ایران

narges.nazifi@gmail.com

### چکیده

ویژگی یک سلول به‌طور عمده، به الگوی بیان ژنی آن بستگی دارد. برخی از ژن‌ها برای فعالیت آینده سلول انتخاب می‌شوند، در صورتی که برخی از ژن‌ها از صلاحیت خارج و برای مدت زمان طولانی خاموش می‌شوند. در سلول‌های یوکاریوتی، الگوی بیان ژن حتی در غیاب عامل القایی پایدار باقی مانده و ثابت می‌ماند. فرآیندی که بدون تغییر در توالی نوکلئوتیدهای یک ژن، نحوه بروز ژن را تغییر می‌دهد، اپیژنتیک می‌نامند. بنابراین اپیژنتیک، مربوط به توارث میتوزی و یا میوزی تفاوت‌های بیان ژن، بدون تغییر در توالی DNA می‌باشد. مکانیسم‌های اپیژنتیکی، تمام فرآیندهای بیولوژیکی بدن موجودات را از زمان شکل‌گیری تا مرگ تنظیم می‌کند به عنوان مثال می‌توان به تنظیم فرآیندهای شکل‌گیری گامت‌ها، شکل‌گیری جنین، تمایز و رشد و نمو سلولی اشاره کرد. کلیدی‌ترین عوامل در تغییرات اپیژنتیکی، مربوط به تغییرات در عوامل تغییردهنده‌ی آرایش کروماتین، عوامل تغییردهنده‌ی هیستون‌ها، متیلاسیون دی.ان.ا، فعالیت آر.ان.اهای غیر کدکننده، که مهمترین آن‌ها آر.ان.اهای کوچک تنظیمی به نام میکرو آر.ان.ا و آر.ان.ا کوچک مداخله‌گر هستند، می‌باشد.

**کلمات کلیدی:** اپیژنتیک، متیلاسیون دی.ان.ا، کروماتین، تغییرات هیستونی، آر.ان.ای غیر کدکننده

### مقدمه

ایجاد شده در بیان ژن موثر از عوامل محیطی برای مدت طولانی در غیاب عامل القایی در حافظه سلول پایدار می‌ماند، که این دسته از تغییرات مربوط به تغییرات اپیژنتیکی می‌باشد. این تغییرات می‌توانند در بروز صفات مختلف و پی‌آمدهای فردی و اجتماعی آن و نیز ویژگی‌های رفتاری موثر باشد (۵۴).

واژه اپیژنتیک، به فرآیندهای مختلفی اشاره دارد که

محیط به دو صورت می‌تواند برروری ژنوم تاثیر داشته باشد، یکی مربوط به تاثیر محیط بر ساختار ژنوم است که شامل جهش‌های تک نوکلئوتیدی می‌باشد و دیگری مربوط به تاثیر محیط بر بیان ژن است. تاثیر محیط بر تغییر بیان ژن دو صورت "عکس‌العمل محدود" و "عکس‌العمل پایدار" قابل تقسیم است. برخی تغییرات

شناسایی شده از طریق GWAS کمتر از ۳۰٪ واریانس فنوتیپی می‌باشد. هر چند که این واریانس تا حدودی غیرقابل تخمین است، ولی فرض می‌شود که به ژنوتیپ بستگی ندارد (۳۶ و ۳۷).

Kelsey و Langevin در سال ۲۰۱۳ رویکرد جدیدی از GWAS که با تکنولوژی‌های مرتبط با امیکس در ارتباط است را برای مطالعات جامع با هدف شناختن فنوتیپ‌ها پیشنهاد دادند که هدفشان شناسایی تغییراتی ژنومی به غیر از تغییر در توالی دی.ان.ا. بود. بنابراین مطالعات اپی‌ژنتیکی، مربوط به شناسایی تغییرات سطح ژنوم است که می‌توان به عنوان مثال به تاثیر خشک‌سالی بر مادران باردار در انسان اشاره کرد. مادرانی که در دوران باردی و شیردهی تحت شرایط گرسنگی شدیدی قرار گرفته بودند، فرزندان و حتی نوه‌های آن‌ها پس از تولد دارای مشکلات سلامتی بودند که مشابه چنین الگویی در سایر پستانداران مانند گاو نیز مشاهده شده است (۲۰ و ۵۳).

بنابراین در دوران تکنولوژی‌های پیشنهاد شده مربوط به امیکس (epigenome-wide association EWAS studies) می‌تواند فاصله بین اطلاعات ژنومی و اطلاعات عملکردی را پر کند. در مقایسه با مطالعات ژنومی، EWAS موقعیت‌های اپی‌ژنتیکی را در لوکوس‌های مختلف شناسایی کرده و در نهایت ارتباط تغییرات اپی‌ژنتیکی را با صفات ازیابی می‌کند (۴۷).

از مهمترین عوامل کنترل اپی‌ژنتیک، مربوط به عوامل تغییردهنده‌ی آرایش کروماتین، متیلاسیون دی.ان.ا، تغییرات هیستونی ساختار هسته و آر.ان.ا. های غیر کدکننده می‌باشند که فرآیند رونویسی را تحت تاثیر قرار می‌دهد.

اثر طولانی مدتی از الگوی بیان ژن بدون تغییر در توالی ژن دارد. کنترل فرآیند اپی‌ژنتیک، مربوط به متیلاسیون دی.ان.ا، تغییرات هیستونی، تغییر وضعیت کروماتینی و میکروآر.ان.ا. می‌باشد. تمایز سلولی توسط مکانیسم‌های اپی‌ژنتیکی شروع و حفظ می‌شود. با وجود اینکه علائم اپی‌ژنتیکی در اوایل فرآیند نمو پدیدار می‌شوند، ولی می‌توانستند در طول زندگی فرد در پاسخ به تحریکات محیطی آداپته شوند و حتی می‌توانند سرمنشا بسیاری از بیماری‌ها و سرطان‌ها در اواخر زندگی افراد شوند (۸۲). مطالعات اولیه‌ی اپی‌ژنتیکی، مربوط به اوایل قرن ۲۰ می‌باشد که مکانیسم‌های فرآیند نمو جنینی را در زمینه بیولوژی رشد و نمو مورد مطالعه قرار داد (۸۳).

در حال حاضر مطالعات زیاد روی (Single SNP (Nucleotide Polymorphism) به منظور شناسایی فنوتیپ‌های مطلوب با هدف بهبود صفات مهمی نظیر راندمان غذایی، افزایش وزن و بهبود صفات مربوط به لاشه در دام انجام شده است (۷، ۶۳ و ۶۷) که منجر به پدیدار شدن زمینه جدیدی از مطالعات عملکردی به نامش GWAS (genome-wide association studie) شده است که این نوع مطالعات به کمک مارکرهای زیادی می‌تواند تفاوت‌های فنوتیپی بین حیوانات را توصیف کند (۲ و ۶۲). تکنولوژی‌های وسیع ژنومی که در سال‌های اخیر ظهور پیدا کرده‌اند، به سرعت جایگزین ژن‌های کاندیدا جهت رسیدن به اپیدمیولوژی ملکولی شده است و یک استراتژی ناریب و منظمی را در مطالعات اپی‌ژنتیکی در انسان پیشنهاد می‌کند. این استراتژی با GWAS لینک شده و بیش از ۸۰۰ واریانس ژنتیکی مرتبط با ۱۵۰ بیماری یا فنوتیپ را مشخص کرده است (۲۳). واریانس دی.ان.ا.

## "نظیفی و فروهرمهر، اپی ژنتیک و پدیده‌های مرتبط با آن"

### عوامل تغییر دهنده‌ی آرایش کروماتین

وجود هیستون‌ها سبب فشرده‌سازی دی.ان.ا. کروموزومی می‌شوند. در سلول‌ها انواع پروتئین‌های هیستونی عبارتند از: H4, H3, H2B, H2A, H1 این پروتئین‌ها به صورت اکتامر می‌باشد که شامل دو کپی از هر هیستون می‌باشد (۸۴). انتهای آن هسته‌های هیستونی در ارتباط با ساختار نوکلئوزوم نیستند، ولی در عوض در فعل و انفعالات نوکلئوزوم و پروتئین‌ها شرکت می‌کنند. دم‌های هیستونی می‌توانند دچار تغییرات پس از ترجمه شوند مانند استیل‌اسیون، متیل‌اسیون، فسفریلاسیون شدن. ژن‌هایی که پروتئین‌های هیستونی را کد می‌کنند، ژن‌هایی با چندین کپی هستند که در ابتدا در طی فاز S چرخه سلولی بیان می‌شوند، در حالی که ژن‌های مربوط

واریته‌های هیستونی به صورت تک کپی هستند و بیان آن‌ها فقط مربوط به فاز S نمی‌باشد، بلکه در کل چرخه سلولی بیان می‌شوند. در ام.آر.ان.ا هیستون‌ها تنها ام.آر.ان.ا یوکاریوتی است که دم پلی A ندارد و به جای آن یک توالی به شدت محافظت شده‌ی ۲۶ نوکلئوتیدی دارد که شامل یک loop16-stem نوکلئوتیدی می‌باشد. از عوامل مهم تنظیم کننده‌ی ساختار کروماتین در سلول‌ها، جایگزینی پروتئین‌های هیستونی توسط واریته‌های آن‌ها است. این واریته‌های هیستونی احتمالاً از روی اینترون‌ها کد شده‌اند و ام.آر.ان.ای آن‌ها دارای دم پلی A می‌باشد (۵۹). این واریته‌ها سبب اختلاف در بیان یا سرکوب‌سازی بیان ژن می‌شود (جدول ۱)

جدول ۱- واریته‌های مختلف هیستونی و عملکرد آن‌ها (۲۷)

واریته	گونه	عملکرد
H10	موش	سرکوب شدن ترجمه
H5	جوجه	سرکوب شدن ترجمه
SpH1	جوجه تیغی دریایی	بسته‌بندی کروماتین
H1t	موش	تغییر هیستونی
MacroH2A	مهره‌داران	غیرفعال شدن کروموزوم X
H2ABbd	مهره‌داران	فعال‌سازی ترجمه
H2A.X	همه موجودات	نوترکیبی، سرکوب شدن ترجمه، تعمیر دی.ان.ا
H2A.Z	همه موجودات	فعال‌سازی و سرکوبی ترجمه، افتراق کروموزومی
SpH2B	جوجه تیغی دریایی	بسته‌بندی کروماتین
CenH3	همه موجودات	شکل‌گیری کینه‌توکور
H3.3	همه موجودات	رونویسی

### تغییرات هیستونی

عامل بعدی کنترل کننده‌ی تغییرات اپی ژنتیک، مربوط به تغییرات هیستونی ملکول دی.ان.ا می‌باشد.

هیستون‌ها پروتئین‌هایی هستند که دی.ان.ا را درون کروماتین احاطه کرده‌اند و می‌توانند تغییرات پس از رونویسی را در ناحیه‌ی دم انتهای N متحمل شوند که

شده‌ای می‌شود که این کمپلکس‌های تغییر شکل دهنده‌ی وابسته به ATP کروماتینی، نوکلئوزوم را تغییر می‌دهند و اجازه می‌دهند که فاکتورهای رونویسی و فاکتورهای شروع رونویسی در دسترس توالی دی.ان.ا قرار بگیرند (۳۸). متیلاسیون لیزین و آرژینین آزاد در H3 و H4 در شکل منو، دی و تری متیله شده به وسیله متیل ترانسفرازهای هیستونی ویژه‌ی انجام می‌گیرد. بسته به موقعیت و نوع هیستون، الگوی متیل‌گذاری، نتایج رونویسی متفاوتی را نشان می‌دهد. به عنوان مثال نتیجه متیلاسیون H3K9 و H3K20 شکل‌گیری هتروکروماتین و سرکوبی رونویسی است. در صورتی که متیلاسیون H3K4 و H3K36 در ارتباط با مناطق فعال رونویسی می‌باشد (۸۵). استیلاسیون هیستونی در چهارمین اسید آمینه لیزین واقع در هیستون سه، دو یا سه گروه متیل داشته باشد (H3K4me2, H3K4me3)، معمولا باعث فعال‌سازی ژنی می‌شوند. در صورتی که H3K9me2/3 و H3K27me3 سبب سرکوب شدن رونویسی از ژن می‌شود (۵۶ و ۶۶). آنزیم‌های تغییر دهنده‌ی کروماتین که شامل تغییرات الگوهای هیستونی و متیلاسیون دی.ان.ا هستند، به عنوان نشانه‌ای از بیماری در انسان به شمار می‌آیند. به عنوان مثال یکی از شایع‌ترین دلایل ایجاد سرطان در عدم استیلاسیون در لیزین ۱۶ و تری متیلاسیون لیزین ۲۰ در هیستون H4 است (۸۶). همچنین هایپر متیلاسیون پرموتور دی.ان.ا و توالی‌های کدکننده، مهم‌ترین فرآیند اپی‌ژنتیکی است که با غیر فعال کردن ژن‌های متوقف‌کننده تومور، در فرآیند پیشرفته شدن سرطان دخیل است (۸۷).

#### متیلاسیون

مهم‌ترین تغییر کووالانت دی.ان.ا مربوط به متیلاسیون

این تغییرات شامل استیلاسون، متیلاسیون، فسفوریلاسیون و ADP ریبولوزیلاسیون است که مهم‌ترین آن‌ها استیلاسیون می‌باشد (۳۲). در پستانداران، فعال شدن یا سرکوب شدن بیان ژن‌ها توسط بازسازی کروماتین، توسط آنزیم‌ها تغییردهنده هیستونی و یا کمپلکس تغییر دهنده کروماتین وابسته به ADP صورت می‌گیرد. فاکتورهای انتقال دهنده استیل به اسید آمینه لیزین موجود در پروتئین هیستون‌ها (KATs) و فاکتورهای دی‌استیله کردن هیستون‌ها (HDACs) که استیلاسیون برگشت‌پذیر هیستون‌های را کاتالیز می‌کنند، شناخته شده‌ترین و قابل فهم‌ترین آنزیم‌های تغییر دهنده هیستونی هستند که در ارتباط با مکانیسم‌های جذب و تنظیم عناصر ژن‌ها و نقش آن‌ها در رونویسی هستند. فاکتورهای فعال کننده رونویسی به طور همزمان با KATs فعال می‌شوند و در حالی که فاکتورهای سرکوب‌سازی رونویسی با فعالیت HDACs شروع به کار می‌کنند (۱۴). استیلاسیون لیزین‌های آزاد توسط فاکتورهای انتقال دهنده استیل به هیستون (HACs) انجام می‌گیرد و سبب می‌شود که چگالی کروماتین کم شود و کروماتین بیشتر در دسترس پروتئین‌های اتصال قرار بگیرد و در نهایت فرآیند رونویسی افزایش پیدا کند. این در حالی است که دی‌استیلاسیون هیستون‌ها چگالی کروماتین را بالا می‌برد و سبب سرکوب شدن رونویسی می‌شود (۷۱ و ۷۳). علاوه بر استیلاسیون، هیستون‌ها تغییرات قابل توجهی را پس از ترجمه (PTMs) متحمل می‌شوند که شامل متیلاسیون، ADP ریبولوزیلاسیون و فسفوریلاسیون می‌باشد (۳۲). فعالیت‌های کینازهای هیستونی و پروتئین فسفاتازهای هیستونی، باعث به وجود آمدن هیستون‌های فسفوریله

## "نظیفی و فروهرمهر، اپی ژنتیک و پدیده‌های مرتبط با آن"

پایداری ژنوم می‌شود. همچنین متیلاسیون سبب سرکوب شدن بخش‌های پنهانی ویروسی می‌شود که وارد دی.ان.ا شده‌اند (۱۶ و ۳۵).

### آر.ان.اهای غیر کدکننده

با وجود این که فقط ۱/۲٪ از ژنوم انسان پروتئین کد می‌کند، ولی بخش بزرگی از این ژنوم قابل ترجمه است. تقریباً ۹۸٪ قطعات رونویسی شده در پستانداران، مربوط به آر.ان.اهایی هستند که کدکننده پروتئین نیستند (Non coding RNA) یا از قسمتی از اینترون‌های ژن‌های کدکننده پروتئین حاصل می‌شود و یا از نواحی اگزونی و ایترونی ژن‌های کدکننده پروتئین به وجود می‌آید. ولی بخش اعظمی از آن مربوط به ژن‌های آنتی سنس کدکننده پروتئین هستند (۳۹ و ۷۴). در طی سال‌های اخیر، آر.ان.اهای غیر کدکننده شناخته شده‌اند که به دو گروه بلند و کوتاه طبقه بندی شدند. آر.ان.اهای غیر کدکننده بلند شامل تی.آر.ان.ا و آر.آر.ان.ا هستند که در رابطه با ترجمه ام.آر.ان.ا عمل می‌کنند و آر.ان.اهای غیر کدکننده کوچک شامل آر.ان.ا هسته‌ای (اس.ان.آر.ان.ا) که عمل Splicing را به عهده دارند، آر.ان.ا هستگی (اس.ان.آر.ان.ا) که در تغییرات آر.ان.ا فعالیت دارند و میکروآر.ان.اها و آر.ان.اهای کوچک مداخله‌گر که مهمترین و شناخته شده‌ترین آر.ان.اهای غیر کدکننده هستند (۴۳).

### آر.ان.اهای کوچک هستگی

به‌طور کلی اس.ان.آر.ان.اها ۳۰۰-۶۰ نوکلئوتید طول دارد و علاوه بر سیر تکاملی ریبوزوم، ام.آر.ان.ا و اس.ان.آر.ان.ا را تحت تاثیر قرار می‌دهد (۲۹ و ۸۰). در پستانداران اس.ان.آر.ان.اها از اینترون‌های ژن‌های کدکننده پروتئین و ژن‌های کدکننده غیرپروتئینی مشتق

دی.ان.ا در دی‌نکلئوتید CpG است که در ارتباط با خاموش شدن ژن‌ها است و اغلب در مناطق غنی از CpG حادث می‌شود. این مناطق، به جزایر CpG معروف هستند (مناطق غنی از CpG که پروموتورها را احاطه کرده‌اند). ۶۰٪ پروموتورهای ژن‌های کدکننده پروتئین‌ها، جزایر CpG را دارند (۱۶). متیلاسیون دی.ان.ا یک نشانه‌گذاری پایدار، قابل توارث و قابل برگشت است که در ارتباط با سرکوب‌سازی رونویسی می‌باشد. متیلاسیون دی.ان.ا توسط فاکتورهای اختصاصی DNA methyl transferase انجام می‌شود که گروه متیل را از دهنده S متیل آدنوزیل متیونین، به موقعیت ۵' حلقه سیتوزین انتقال می‌دهند (جایی که سیتوزین در موقعیت بالادست باز گوانین در توالی دی.ان.ا قرار گرفته است). در پستانداران سه نوع DNMT وجود دارد: DNMT1، DNMT 3a، DNMT 3b. دو نوع آخر می‌توانند گروه متیل را به مناطقی از CG که متیل ندارند، انتقال دهند. در صورتی که نوع اول، مربوط به حفظ الگوی متیل‌گذاری دی.ان.ا در طول تکثیر دی.ان.ا می‌باشد. بنابراین متیلاسیون دی.ان.ا، طی فرآیند میتوز حفظ می‌شود و پایدار نیز می‌ماند (۸۸). سرکوب‌سازی فرآیند رونویسی توسط متیلاسیون دی.ان.ا را می‌توان به عنوان بخشی از نتایج متیلاسیون دانست، چرا که تخمین زده می‌شود که ژنوم انسان حاوی تقریباً ۳۰ میلیون CpG باشد که در ۷۰-۹۰٪ آن‌ها متیلاسیون تحت شرایط نرمالی اتفاق می‌افتد (۵۰). علاوه بر سرکوب‌سازی رونویسی توسط متیلاسیون CpGها در مناطق خارج از جزایر CG، به خصوص آن‌هایی که در داخل توالی‌های تکراری دی.ان.ا، رتروترانسپوزون‌ها، تلومرازاها و پری‌سترومیک‌ها باعث کمک به حفظ

می‌شود (۷۰). میکروآر.ان.اها توسط آر.ان.ا پلی‌مراز II سنتز می‌شود، سپس پلی‌آدنیل شده و کلاهیک‌گذاری می‌شود (۹۵).

اس.آی.آر.ان.ا از آر.ان.اهای دو رشته‌ای به وجود می‌آید که توالی‌های هومولوگی را در جایگاه‌های ژنی یکسان مورد هدف قرار می‌دهند و با تخریب جایگاه سبب خاموش شدن ژن می‌شوند (او و ۳). میکروآر.ان.اها و اس.آی.آر.ان.اها، هر دو سبب سرکوب شدن رونویسی و تخریب شدن آر.ان.ا هدف می‌شود، با این تفاوت که میکروآر.ان.اها در فرآیندهای نموی در حیوانات و گیاهان دخیل می‌باشند (۳ و ۲۲). در حالی که در مورد اس.آی.آر.ان.اها حدس زده می‌شود که در دفاع، آنتی‌ویروسی بدن و سیستم تخریب ترانسپوزون فعالیت می‌کنند (۹۰). میکروآر.ان.اها توسط آر.ان.ا پلی‌مراز II از اینترون‌ها، آگزون‌های کد کننده پروتئینی و رونوشت‌های غیر کدکننده پروتئینی به وجود می‌آید (۴۴). تحقیقات نشان داده‌اند که میکروآر.ان.اها در در فرآیندهای نموی مانند کنترل زمانی نمو، تکثیر سلولی، سرنوشت سلول‌های عصبی، متابولیسم چربی و تعیین الگوی چپی و یا راستی بودن (۵ و ۴۴)، بیان ژن‌های عصبی (۳۱)، فرآیند تکامل مغز (۱۹)، تمایز ماهیچه (۵۲) و تقسیم کردن سلول‌های ساقه جنینی (۹۱)، دخالت دارند. هر نوع تغییر در بیان، توالی و یا تغییر در مکان اتصال میکروآر.ان.ا می‌تواند سر منشا بسیاری از بیماری‌های ژنتیکی در انسان باشد. به‌عنوان مثال تغییر در توالی مکان اتصال میکروآر.ان.ا (miR-) (189) در ژن *SLITRK1*، سبب بروز بیماری سندروم Touretts می‌شود (۹۲). بیان میکروآر.ان.اها در سلول‌های سرطانی دچار اختلال می‌شود (۲۶)،

می‌شوند. فعالیت اس.آی.آر.ان.اها در نمو، تمایز بافتی و نشانه‌گذاری (imprinting) مشاهده شده است (۱۱).

### میکروآر.ان.اها و آر.ان.اهای کوچک مداخله‌گر

یکی دیگر از طبقه‌بندی‌های آر.ان.اهای کوچک تنظیمی در پستانداران و گیاهان مولکول‌هایی به طول ۲۱-۲۵ نوکلئوتید طول می‌باشند که میکروآر.ان.ا نام دارند و گروه دیگر نیز مربوط به آر.ان.اهای کوچک مداخله‌گر که به اس.آی.آر.ان.اها معروف می‌باشند (۸۹). منشا میکروآر.ان.ا مربوط به ساختارهای کوتاه پیشروی سنجاق‌سری می‌باشد که توالی‌های شبیه خودش را مورد هدف قرار می‌دهد و سبب سرکوبی فرآیند ترجمه می‌شود (او و ۳). میکروآر.ان.اها از طریق جفت شدن ناکامل فقط با ۶ یا ۸ نوکلئوتید با ام.آر.ان.ا هدف فرآیند ترجمه را متوقف می‌کنند و اگر جفت شدن میکروآر.ان.ا به توالی هدف به‌صورت کامل باشد، سبب می‌شود که ام.آر.ان.اها تخریب شوند (۴۰). فعالیت میکروآر.ان.اها توسط کمپلکس miRISC (miRNA-induced silencing complexes) انجام می‌شود که این کمپلکس شامل میکروآر.ان.ا، پروتئین‌های خانواده‌ی Argonaute (AGO) و پروتئین‌های خانواده‌ی GW182 (دارای توالی‌های تکراری از اسید آمینه گلايسين و تريپتوفان هستند) که مجموع این کمپلکس پروتئینی و ام.آر.ان.ا در پی‌بادی‌ها (P bodies) حضور دارند و تنظیم بیان پروتئین‌ها را بر عهده دارند (۱۷ و ۵۵). میکروآر.ان.اها هم به ناحیه کدکننده و هم به 5'UTR ژن متصل می‌شوند. ولی مکان‌های واقع شده در ناحیه کدکننده، نسبت به 5'UTR ژن قدرت کمتری دارند (۱۵). تخمین زده می‌شود که تقریباً یک سوم پروتئین‌های کدکننده پروتئین در انسان توسط میکروآر.ان.اها کنترل

## "نظیفی و فروهرمهر، اپی ژنتیک و پدیده‌های مرتبط با آن"

II بعد از شوک حرارتی می‌شود (۹۴).

### پدیده‌های مرتبط با اپی ژنتیک

از مهمترین پدیده‌های مرتبط با اپی ژنتیک می‌توان به غیر فعال شدن کروموزوم X، تنظیم الگوی بیان ژن در سلول‌های بنیادی و نشانه‌گذاری یا imprinting اشاره داشت.

### غیرفعال شدن کروموزوم X

در سال ۱۹۶۱ ماری لیون پیشنهاد داد که در هر سلول انسانی، فقط یکی از دو کروموزوم X فعال است و دیگری به صورت یک جسم غیرفعال لکه‌گذاری شده‌ی تیره به نام sex کروماتین یا جسم باردار است (۸۱). با بررسی سلول‌های سوماتیک جنین موش در اوایل دوره رویانی مشاهده کردند که هر دو کروموزوم X فعال است ولی در اواخر دوره مورولا و یا اوایل دوره بلاستوسیت شروع پدیده غیرفعال‌سازی کروموزوم X را مشاهده کردند. این فرآیند شامل عدم تکثیر همزمان در کروموزوم X، بیان ژنی متفاوت و شکل‌گیری sex کروماتین بود و در نهایت در زمان گاسترولاسیون XCI در اپی‌بلاست به وقوع پیوست. برخلاف سلول‌های سوماتیک که XCI پایدار هستند، در جرم‌لاین‌ها (اورگان‌های چند سلولی که حاوی مواد ژنتیکی هستند و در نهایت تولید نتاج می‌کنند)، یک X در طی فاز اوگونی (oogonial) غیر فعال است، در حالی که هر دو X در طول فاز اوژنژ (oogenesis) فعال هستند (۱۸). غیر فعال‌سازی از یک مکانی واقع بر کروموزوم X شروع می‌شود و در نهایت در کل کروموزوم پخش می‌شود. یک قطعه کوتاهی در کروموزوم X شناسایی شده که تحت عنوان مرکز غیر فعال‌سازی (X inactivation centre) نام‌گذاری شده و برای غیر فعال شدن کروموزوم X، ضروری

همچنین پروفایل میکروآر.ان.ا می‌تواند به عنوان یک ابزار تشخیصی دقیق در طبقه‌بندی سرطان‌ها مورد استفاده قرار گیرد (۹ و ۴۲). در فرآیند تولید میکروآر.ان.ا، دو آنزیم دخالت دارند: آنزیم Dorsha که مسئول تولید میکروآر.ان.ا اولیه در هسته است (۴۰) و پس از خارج شدن از هسته آنزیم DicerI تولید میکروآر.ان.ا بالغ می‌کند. ولی در فرآیند تولید اس.آی.آر.ان.اها فقط به آنزیم DicerI نیاز است (۳). اولین میکروآر.ان.ا‌هایی که کشف شدند، lin-4 و let-7 می‌باشند که نشان داده شده که در بیشتر گونه‌ها از جمله پستانداران، داری شباهت بالایی هستند. این قضیه در مورد سایر میکروآر.ان.اها نیز صادق می‌باشد (۴۰). توالی هدف میکروآر.ان.ا در پستانداران حفاظت شده است. تخریب آنزیم DicerI در موش، سبب مرگ زود هنگام در زمان نمو می‌شود. همچنین جنین‌های که فاقد آنزیم DicerI هستند، سلول‌های ساقه ندارند (۷۴).

مطالعات نشان داده‌اند که در سلول‌های اندوکراین پانکراتین، با ممانعت از فعالیت miR-375 ترشح انسولین افزایش می‌یابد، در حالی که بیان بالای miR-375 ترشح انسولین را سرکوب می‌کند (۹۶) و یا با کاهش سطح miR-143، از تمایز بافت چربی جلوگیری می‌شود (۹۷). محققین پیشنهاد می‌کنند که احتمالاً miR-67 کلون شده از سلول‌های پانکراتین، نمو پانکراس اندوکراین را تنظیم می‌کنند (۹۶).

از نقش‌های بیولوژیکی آر.ان.ا‌های غیر کدکننده، می‌توان به نقش آن‌ها در استرس‌های حرارتی پرداخت. به عنوان مثال رونوشت‌هایی از آر.ان.ا غیر کدکننده B2 که حاصل فعالیت آر.ان.ا پلی‌مراز III هستند که باعث سرکوب شدن فعالیت آر.ان.ا پلی‌مراز

دی استیلاسیون H4 کروموزوم X اتفاق می افتد (۱۸).  
**پدیده نشانه گذاری ژنومی (Genomic imprinting)**  
نقش گذاری، پدیده ای است که یک ژن یا ناحیه ای از کروموزوم با توجه به منشا والد، بیان متفاوتی از خود نشان می دهد. در واقع اختلاف بروز بین آلل به ارث رسیده از پدر و آلل به ارث رسیده از مادر ناشی از نقش پذیری ژن می باشد. پدیده نشانه گذاری، معمولا نادر است، اما نقش بسیار مهمی در ژنوم پستانداران ایفا می کند. این پدیده باعث بیان تنها یکی از آلل های مربوط به والدین می شود و کپی دیگر ژن خاموش می ماند و هیچ گونه رونویسی از آن صورت نمی پذیرد. در واقع نقش گذاری ژنتیکی باعث می شود ژن ها بسته به منشا پدری یا مادری شان بیان یا سرکوب شوند (۵۷). عدم تعادل در ژنوم شرکت کننده پدری و مادری در نتاج، برای اولین بار در سال ۱۹۸۴ شناسایی شد (۵۱ و ۶۸). یکی از مهمترین نشانه های نشانه گذاری ژنومی، متیلاسیون CpG توسط آنزیم DNMT1 است که این آنزیم در چنگال همانندسازی دی.ان.ا فعالیت کرده و سبب متیله شدن دی.ان.ا نیمه متیله شده می شود، که این دو ویژگی آنزیم باعث می شود که متیلاسیون دی.ان.ا در طی فرآیند تقسیم سلولی و تمایز حفظ شود (۶). به عنوان مثال قوی ترین معیارهای نشانه گذاری ژنومی در سه ژن H19، IGF2R، و Snrpn شناسایی شده است (۶۹) و (۷۶). محققان به کمک آنزیم های محدود کننده حساس به CpG یا توالی یابی بی سولفیدی توانسته اند که اختلافات متیلاسیون CpG که منشا والدینی دارند را شناسایی کنند (۴۱ و ۶۵). ژن H19 یک مولکول آر.ان.ا که ترجمه نمی شود را رمز می کند و در هر دو گونه ای انسان و موش آلل مادری بیان می شود و آلل پدری

می باشد. ژنی تحت عنوان X inactive XIST (specific transcript) در ناحیه XIC نقشه یابی شده است که در ارتباط با شروع غیر فعال سازی، عمل می کند که این ژن فقط در کروموزوم غیر فعال بیان می شود (۸). این ژن تولید آر.ان.اهایی می کند که فاقد چارچوب خوانش باز معنی داری هستند و کروموزوم X غیرفعال را کاملا می پوشانند. ژن XIST احتمالا در میان لوکوس هایی قرار دارد که تولید آر.ان.اهایی می کنند که هیچ گاه به پروتئین ترجمه نمی شوند (۱۸). بیشتر جزایر CpG که در مجاورت ژن های غیر فعال و نشانه گذاری شده قرار گرفته اند متیله هستند، چرا که متیلاسیون جزایر CpG، سبب سرکوب شدن رونویسی از ژن می شود. مهمترین نقش متیلاسیون در کنترل بیان ژن XIST است. آنالیز متیلاسیون کلاسترهای کوچک در جزایر CpG پروموتور ژن XIST نشان می دهد که آلل های خاموش روی کروموزوم X فعال متیله هستند، در حالی که آلل های کروموزوم غیرفعال هایپومتیله هستند (۴۵). متیلاسیون را می توان به عنوان یک فاکتور کلیدی برای روشن یا خاموش کردن ژن XIST و به عنوان یک نشانه ای برای نگهداری پایدار ژن XIST برشمرد (۱۸).

به طور کلی نرخ استیلاسیون بالا در ارتباط با بیان ژن است و نرخ استیلاسیون پایین نیز در ارتباط با خاموش سازی ژن می باشد. مطالعات به کمک سرم حاوی فلورسنت نشان داده است که کروموزوم X غیرفعال، در ناحیه هیستون های H2A و H3 و H4 سطح پایینی از استیلاسیون را دارند (۲۸). دی استیلاسیون هیستون ها به عنوان شروع کننده غیرفعال شدن کروموزوم X نیست، چرا که بیان ژن XIST و شروع خاموش شدن، دو روز قبل از

## "نظیفی و فروهرمهر، اپی ژنتیک و پدیده‌های مرتبط با آن"

پروموتورها، حاوی CG بالایی هستند (HCP) که چنین پروموتورهایی یا مربوط به ژن‌های Housekeeping هستند و یا ژن‌های کلیدی مربوط به نمو. در بیشتر سلول‌های EST، HCPها مربوط به H3K4me3 و H3K27me3 می‌باشند. Housekeeping ژن‌ها در سلول‌های ES بیان بسیار بالایی دارند، در حالی که ژن‌های کلیدی مربوط به نمو سلول‌های ES خاموش هستند و وجود H3K4me3 و عدم حضور H3K9me3 را می‌توان به عنوان نشانه‌ای از متیلاسیون دی.ان.ا در سلول‌های ES پذیرفت (۴۹). پروتئین‌های Polycomb (PcG) و پروتئین‌های گروه trithorax (TrxG/MLL) به ترتیب متیلاسیون H3K27 و H3K4 را کاتالیز می‌کنند. در سلول‌های پرتوان ES پروتئین PcG به عنوان خاموشگر رونویسی به شمار می‌آید. فعالیت سرکوب-سازی PcG با واسطه دو کمپلکس سرکوب‌سازی Polycomb (PRC1 و PRC2)، سبب خاموش شدن بخش بزرگی از ژن‌های مهم نمو و تمایز می‌شود. کمپلکس چند پروتئینی PRC2 باعث تری‌متیلاسیون H3K27 می‌شود و در ادامه با فعالیت PRC1، H2A یوبی‌کوئین گذاری می‌شود (۳۴).

### توارث تغییرات اپی ژنتیکی

در تواریت تغییرات اپی ژنتیکی از طریق میتوز که تکثیر نیمه حفاظتی است و الگوی متیلاسیون فقط در رشته دی.ان.ا ماردی به ارث می‌رسد، پروتئین NP95 متصل به دی.ان.ا متیله شده سبب شروع به کار DNMT1 می‌شود و DNMT1 بازهای رشته دی.ان.ا دختری را بر اساس باز مکمل در رشته مادری متیله می‌کند (۶۴). مطالعات نشان داده است که تخریب پروتئین NP95 در سلول‌های ساقه‌ی جنین موجب عدم تواریت میتوزی تغییرات اپی ژنتیکی می‌شود (۲۱). زمانی که

خاموش یا تقریباً خاموش است (۴). در انسان و سایر پستانداران مانند موش و خوک در جنین منحصراً کپی پدری ژن فاکتور رشد شبه انسولینی Igf2 فعال و کپی مادری این ژن به علت نقش‌گذاری غیرفعال است. ولی در ژن گیرنده فاکتور رشد شبه انسولینی، نسخه فعال مربوط به الل مادری می‌باشد. لی و همکاران در سال ۱۹۹۳ بیان سه ژن نشانه گذاری شده‌ی H19، Igf2 و Igfr2 را در مدل موش موتانت با کمبود آنزیم Dnmt1 مورد مطالعه قرار دادند و گزارش کردند که آلل خاموش پدری ژن H19 زمانی که در محیط عاری از آنزیم Dnmt1 قرار می‌گیرد فعال می‌شود و H19 به صورت دوآلی بیان می‌شود، در صورتی که آلل فعال پدری ژن Igf2 و مادری ژن Igfr2 سرکوب می‌شود. بنابراین متیلاسیون دی.ان.ا در کنترل بیان آلل‌های پدری و مادری ژن‌های نشانه‌گذاری شده ضروری به شمار می‌آید (۴۱).

### سلول‌های بنیادین

مطالعات اخیر گزارش کرده‌اند که توزیع اپی ژنتیکی سلول‌های ساقه نیز یکی از منابع سرطان است (۹۳). سلول‌های ساقه جنینی (ES) برای اولین بار از توده سلولی درونی (ICM) بلاستوسیت در حال رشد موش ایزوله شد. ICM سلول‌های پرتوانی هستند که قابلیت نوسازی خود را دارند و می‌توانند به هر سه لایه جنینی تمایز پیدا کنند. مطالعات وسیع ژنومی مرتبط با متیلاسیون دی.ان.ا و ساختار کروماتین در سلول‌های ساقه جنینی پرتوان و جنین‌های تمایز یافته آن‌ها، پیشنهاد می‌کند که ماهیت سلولی، مربوط به شرایط اپی ژنتیکی سلول می‌باشد. در سلول‌های ES متیلاسیون دی‌نوکلئوتید CG و متیلاسیون هیستونی، دارای همبستگی هستند (۴۶). در ژنوم انسان، اکثر

رشته‌های دی.ان.ا در ارتباط با کمپلکس‌های هیستونی باشند، آنزیم‌های HDACs نیز شروع به کار می‌کنند تا تغییرات هستونی را نیز مشابه به منشا اصلی بازسازی کنند (۵۸). در ارتباط با توارث بین نسلی در تغییرات اپی‌ژنتیکی، فرآیند رشد و نمو جنین نشان می‌دهد که متیلاسیون دی.ان.ا و تغییرات هیستونی تا حد زیادی وجود دارد. میکروآر.ان.ا باقی‌مانده در سلول، کمپلکس DNMT3a/3b را بکار می‌گیرد تا نشانه‌های اپی‌ژنوم را احیا کند (۷۲ و ۶۰). مطالعات روی جنین موش در مرحله لانه‌گزینی در رحم نشان داده است که همزمان با پاک‌سازی گروه متیل از توالی دی.ان.ا، توارث اپی‌ژنتیکی هم اتفاق می‌افتد که این عمل به صورت کامل توسط مولکول‌های آر.ان.ای که به توارث رسیده‌اند انجام می‌شود (۶۰). کمپلکس آر.ان.ای القاگر خاموش‌سازی رونوشت‌ها از اس.آی.آر.ان.ا تشکیل شده است که به کمک آر.ان.ا پلی‌مراز II، از توالی تکراری موجود در نواحی سانترومری تولید شده است. این وقایع در طی فاز S چرخه سلولی، زمانی که ساختار غیرمجاز هتروکروماتینی بعد از تکثیر سلولی شروع به محو شدن می‌کند، اتفاق می‌افتد. بنابراین آر.ان.ا.آی می‌تواند ماهیت هتروکروماتین را بعد از بعد از تکثیر دی.ان.ا در هر سیکل حفظ کند (۱۳ و ۳۳).

#### ارتباط اپی‌ژنتیک و بیماری‌ها

امروزه بیماری‌های زیادی را به بی‌نظمی در فرآیندهای اپی‌ژنتیکی نسبت داده‌اند به عنوان مثال بیماری سندرم

پرادروییلی و آنجلمن مربوط به یک بی‌نظمی در فرآیند نشانه‌گذاری می‌باشد. دیابت ملی‌توس نوع ۲ یا بیماری عروق قلبی در اواخر دوره زندگی، مربوط به محیط رحمی مادر و محیط زندگی اولیه فرد است. از عوامل بعدی موثر در این بیماری‌ها را می‌توان به سوء تغذیه، دود تنباکو و جیره‌های حاوی سدیم بالا اشاره کرد (۷۵). مطالعات روی موش‌ها نشان داد که مادرانی که در دوران بارداری، جیره‌های حاوی گروه‌های دهنده متیل بالایی مصرف کردند، فرزندان‌شان بیشتر دچار تنگی نفس می‌شدند (۷۸). اعتیاد، افسردگی و جنون از پیش‌آمدهایی هستند که در ارتباط با وقایع اپی‌ژنتیکی به شمار می‌آیند (۷۷). تغییر در الگوی متیلاسیون، به وضوح در سلول‌های سرطانی مشاهده می‌شود، چرا که هایپرمتیلاسیون جزایر CpG در ارتباط با ژن‌های سرکوب‌کننده‌ی تومور می‌باشد و هایپومتیلاسیون نیز مربوط به بی‌ثباتی ژنتیکی است (۳۵) که مصرف عناصری مانند کادیوم، نیکل، آرسنیک، همچنین حضور در معرض پرتوهای UV و یا مواد عفونی و آلوده (مانند هلیکوباکترها)، مصرف بالای الکل، کمبود فولات در غذای مصرفی و کهولت سن می‌توانند علل وقوع این فرآیندهای اپی‌ژنتیکی باشند (۲۴). آلودگی‌های شدید، پروفایل متیلاسیون دی.ان.ا را تغییر می‌دهد که می‌توان عواقب آن را در بیان بیش از حد ژن ایتترلوکین ۶ در ارتباط با بیان بالای DNMT1 دانست (۴۸ و ۲۵).

References

فهرست منابع

- 1- **Ambros V. (2004).** The functions of animal microRNAs. *Nature*, 431, 350–355.
- 2- **Barendse W., Reverter A., Bunch R.J., Harrison B.E, Barris W., Thomas M.B. (2007).** A validated whole-genome association study of efficient food conversion in cattle. *Genetics* 176, 1893–1905.
- 3- **Bartel D.P. (2004).** MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell*, 116, 281–297.
- 4- **Bartolomei M.S., Zemel S., Tilghman S.M . (1991).** Parental imprinting of the mouse H19 gene. *Nature* 351(6322): 153-155.
- 5- **Berezikov E., Plasterk R.H. (2005).** Camels and zebrafish, viruses and cancer: a microRNA up date. *Hum. Mol. Genet.*, 14 (Suppl. 2), R183–R190.
- 6- **Bestor T.H., Verdine G.L. (1994).** DNA methyltransferases. *Curr Opin Cell Biol* 6:380–389.
- 7- **Bolormaa S., Hayes B.J., Savin. K., Hawken R., Barendse W., Arthur P.F., Herd R.M., Goddard M.E. (2011).** Genome-wide association studies for feedlot and growth traits in cattle. *J. Anim. Sci.* 89, 1684–1697.
- 8- **Brown C.J., Ballabio A., Rupert J.L., Lafreniere R.G., Grompe M., Tonlorenzi R., Willard H.F. (1991).** A gene from the region of the human inactivation center is expressed exclusively from the inactive X chromosome. *Nature* 349: 38–44.
- 9- **Calin G.A., Ferracin M., Cimmino A., Di Leva G., Shimizu M., Wojcik S.E., Iorio M.V., Visone R., Sever N.I., Fabbri M., Iuliano R., Palumbo T., Pichiorri F., Roldo C., Garzon R., Sevignani C., Rassenti L., Alder H., Volinia S., Liu C.G., Kipps T.J., Negrini M., Croce C.M. (2005).** A microRNA signature associated with prognosis and progression in chronic lymphocytic leukemia. *N. Engl. J. Med.*, 353, 1793–1801.
- 10- **Cao L., Shitara H., Horii T., Nagao Y., Imai H., Abe K., Hara T., Hayashi J. I., Yonekawa H. (2007).** The mitochondrial bottleneck occurs without reduction of mtDNA content in female mouse germ cells. *Nat. Genet.* 39, 386–390.
- 11- **Cavaille J., Buiting K., Kiefmann M., Lalande M., Brannan C.I., Horsthemke B., Bachellerie J.P., Brosius J., Huttenhofer A. (2000).** Identification of brain-specific and imprinted small nucleolar RNA genes exhibiting an unusual genomic organization. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 97, 14311–14316.
- 12- **Cavaille J., Seitz H., Paulsen M., Ferguson-Smith A.C., Bachellerie J.P. (2002).** Identification of tandemly repeated C/D snoRNA genes at the imprinted human 14q32 domain reminiscent of those at the Prader-Willi/ Angelman syndrome region. *Hum. Mol. Genet.*, 11, 1527–1538.
- 13- **Chen E.S., Zhang K., Nicolas E., Cam H.P., Zofall M., Grewal S.I. (2008).** Cell cycle control of centromeric repeat transcription and heterochromatin assembly. *Nature* 451: 734–737
- 14- **Davie J.R., Moniwa M. (2000).** Control of chromatin remodeling. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 10:303–325.
- 15- **Easow G., Teleman AA., Cohen S.M. (2007).** Isolation of microRNA targets by miRNP immunopurification. *RNA* 13:1198–204
- 16- **Ehrlich M. (2002).** DNA hypomethylation, cancer, the immunodeficiency, centromeric region instability, facial anomalies syndrome and chromosomal rearrangements. *J Nutr* 132:2424S–2429S
- 17- **Eulalio A., Huntzinger E., Izaurralde E. (2008).** Getting to the root of miRNA-mediated gene

silencing. *Cell* 132:9–14

- 18- Gartler S.M., Goldman M. A. (2001).** X-Chromosome Inactivation. eLS, John Wiley & Sons, Ltd.
- 19- Giraldez A.J., Cinalli R.M., Glasner M.E., Enright A.J., Thomson J.M., Baskerville S., Hammond S.M., Bartel D.P., Schier A.F. (2005).** MicroRNAs regulate brain morphogenesis in zebrafish. *Science*, 308, 833–838.
- 20- González-Recio O., Ugarte E., Bach A. (2012).** Trans-generational effect of maternal lactation during pregnancy: a Holstein cow model. *PLoS One* 7, e51816.
- 21- Handel A. E., Ebers G. C., Ramagopalan S.V. (2010).** Epigenetics: molecular mechanisms and implications for disease. *Trends Mol Med* 16(1): 7-16.
- 22- He L., Hannon G.J. (2004).** MicroRNAs: small RNAs with a big role in gene regulation. *Nat. Rev. Genet.*, 5, 522–531.
- 23- Hindorff L.A., Sethupathy P., Junkins H.A., Ramos E.M., Mehta J.P., Collins F.S., Manolio T.A. (2009).** Potential etiologic and functional implications of genome-wide association loci for human diseases and traits. *Proc Natl Acad Sci USA* 106:9362–9367.
- 24- Herceg Z. (2007).** Epigenetics and cancer: Towards an evaluation of the impact of environmental and dietary factors. *Mutagenesis* 22:91–103.
- 25- Hodge D.R., Peng B., Cherry J.C., Hurt E.M., Fox S.D., Kelley J.A., Munroe D.J., Farrar W.L. (2005).** Interleukin 6 supports the maintenance of p53 tumor suppressor gene promoter methylation. *Cancer Res* 65:4673–4682.
- 26- Jiang J., Lee E.J., Gusev Y., Schmittgen T.D. (2005).** Real-time expression profiling of microRNA precursors in human cancer cell lines. *Nucleic Acids Res.*, 33, 5394–5403.
- 27- Kamakaka R.T., Biggins S. (2005).** "Histone variants: deviants?" *Genes Dev* 19(3): 295-310.
- 28- Keohane A.M., Lavender J.S., O'Neill L.P., Turner BM. (1998).** Histone acetylation and X inactivation. *Developmental Genetics* 22: 65–73. Lyon MF (1961) Gene action in the X-chromosome of the mouse (*Mus musculus* L). *Nature* 190: 372–373.
- 29- Kishore S., Stamm S. (2006).** The snoRNA HBII-52 regulates alternative splicing of the serotonin receptor 2C. *Science*, 311, 230–232. 65.
- 30- Sazani P., Kole R. (2003).** Therapeutic potential of antisense oligonucleotides as modulators of alternative splicing. *J. Clin. Invest.*, 112, 481–486.
- 31- Klein M.E., Impey S., Goodman R.H. (2005).** Role reversal: the regulation of neuronal gene expression by microRNAs. *Curr. Opin. Neurobiol.*, 15, 507–513.
- 32- Kouzarides T. (2007).** Chromatin modifications and their function. *Cell* 128:693–705.
- 33- Kloc A., Zaratiegui M., Nora E., Martienssen R. (2008).** RNA interference guides histone modification during the S phase of chromosomal replication. *Curr Biol* 18: 490–495
- 34- Ku M., Koche R.P., Rheinbay E., Mendenhall E.M., Endoh M., Mikkelsen T.S., Presser A., Nusbaum C., Xie X., Chi A.S., Adli M., Kasif S., Ptaszek L.M., Cowan C.A., Lander E.S., Koseki H., Bernstein B.E. (2008).** Genomewide analysis of PRC1 and PRC2 occupancy identifies two classes of bivalent domains. *PLoS Genet* 4: e1000242.
- 35- Kulis M., Esteller M., (2010).** DNA methylation and cancer. *Adv Genet* 70:27–56.
- 36- Lander E.S. (2011).** Initial impact of the sequencing of the human genome. *Nature* 470:187–197.
- 37- Langevin S.M., Kelsey K.T. (2013).** The fate is not always written in the genes: epigenomics in epidemiologic studies. *Environ. Mol. Mutagen.* 54, 533–541.

- 38- Langst G., Becker PB. (2004). Nucleosome remodeling: One mechanism, many phenomena? *Biochim Biophys Acta* 1677:58–63.
- 39- Lavorgna G., Dahary D., Lehner B., Sorek R., Sanderson CM., Casari G. (2004). In search of antisense. *Trends Biochem. Sci.*, 29, 88–94.
- 40- Lee Y., Jeon K., Lee JT., Kim S., Kim VN. (2002). MicroRNA maturation: stepwise processing and subcellular localization. *EMBO J.* 21, 4663–4670.
- 41- Li E., Beard C., Jaenisch R. (1993). Role for DNA methylation in genomic imprinting. *Nature* 366:362–365
- 42- Lu C., Tej SS., Luo S., Haudenschild CD., Meyers BC., Green PJ. (2005). Elucidation of the small RNA component of the transcriptome. *Science*, 309, 1567–1569.
- 43- Mattick J S., Makunin I V. (2006). "Non-coding RNA." *Hum Mol Genet* (1): R17-29.
- 44- Mattick J.S., Makunin IV. (2005). Small regulatory RNAs in mammals. *Hum. Mol. Genet.*, 14, R121–R132.
- 45- McDonald LE., Paterson CA., Kay GF. (1998). Bisulfite genomic sequencing-derived methylation profile of the Xist gene throughout early mouse development. *Genomics* 54: 379–386.
- 46- Meissner A., Mikkelsen TS., Gu H., Wernig M., Hanna J., Sivachenko A., Zhang X., Bernstein BE., Nusbaum C., Jaffe DB., Gnirke A., Jaenisch R., Lander ES. (2008). Genome-scale DNA methylation maps of pluripotent and differentiated cells. *Nature* 454:766–770.
- 47- Michels KB., Binder AM., Dedeurwaerder S., Epstein CB., Greally JM., Gut I., Houseman EA., Izzi B., Kelsey KT., Meissner A., Milosavljevic A., Siegmund KD., Bock C., Irizarry RA. (2013). Recommendations for the design and analysis of epigenome-wide association studies. *Nat. Methods* 10, 949–955.
- 48- Meng F., Wehbe-Janek H., Henson R., Smith H., Patel T. (2008). Epigenetic regulation of microRNA-370 by interleukin-6 in malignant human cholangiocytes. *Oncogene* 27:378–386.
- 49- Mikkelsen TS., Ku M., Jaffe DB., Issac B., Lieberman E., Giannoukos G., Alvarez P., Brockman W., Kim TK., Koche RP., Lee W., Mendenhall E., O'Donovan A., Presser A., Russ C., Xie X., Meissner A., Wernig M., Jaenisch R., Nusbaum C., Lander ES., Bernstein BE. (2007). Genomewide maps of chromatin state in pluripotent and lineage-committed cells. *Nature* 448:553–560.
- 50- Miranda TB., Jones PA. (2007). DNA methylation: The nuts and bolts of repression. *J Cell Physiol* 213:384–390.
- 51- McGrath J., Solter D. (1984). Completion of mouse embryogenesis requires both the maternal and paternal genomes. *Cell* 37:179–183
- 52- Naguibneva I., Ameyar-Zazoua M., Polesskaya A., Ait-Si-Ali S., Groisman R., Souidi M., Cuvellier S., Harel-Bellan, A. (2006). microRNA miR-181 targets the homeobox protein Hox-A11 during mammalian myoblast differentiation. *Nat. Cell Biol.*, 8, 278–284.
- 53- Nijland MJ., Ford SP., Nathanielsz PW. (2008). Prenatal origins of adult disease. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 20, 132–138.
- 54- Omidi M., Zarinpanje N. (2010). Genom imprinting. *Genetic Novin J* V5: no 3, 5-12. (In Farsi with English abstract)
- 55- Parker R., Sheth U. (2007). P bodies and the control of mRNA translation and degradation. *Mol. Cell* 25:635–46
- 56- Peterson CL., Laniel MA. (2004). Histones and histone modifications. *Curr Biol* 14: R546– R551.

- 57- Pfeifer K. (2000). Mechanisms of Genomic Imprinting. *The American Journal of Human Genetics* 67(4): 777-787.
- 58- Probst AV., Dunleavy E., Almouzni G. (2009). Epigenetic inheritance during the cell cycle. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 10, 192-206
- 59- Old RW., Woodland HR. (1984). Histone genes: Not so simple after all. *Cell* 38: 624 – 626.
- 60- Rassoulzadegan M., Grandjean V., Gounon P., Vincent S., Gillot I., Cuzin F. (2006). RNA-mediated non-mendelian inheritance of an epigenetic change in the mouse. *Nature* 441, 469-474
- 61- Robinson PJ., An W., Routh A., Martino F., Chapman L., Roeder RG., Rhodes D. (2008). 30 nm chromatin fibre decompaction requires both H4-K16 acetylation and linker histone eviction. *J Mol Biol* 381:816-825.
- 62- Rolf MM., Taylor JF., Schnabel RD., McKay SD., McClure MC., Northcutt SL., Kerley MS., Weaber RL. (2012). Genome-wide association analysis for feed efficiency in Angus cattle. *Anim. Genet.* 43, 367-374.
- 63- Santana MH., Utsunomiya YT., Neves HH., Gomes RC, Garcia JF., Fukumasu H., Silva SL., Oliveira Junior GA., Alexandre PA., Leme PR., Brassaloti RA., Coutinho LL., Lopes TG., Meirelles FV., Eler JP., Ferraz JB. (2014). Genome-wide association analysis of feed intake and residual feed intake in Nellore cattle. *BMC Genet.* 15 (21).
- 64- Sharif J., Muto M., Takebayashi S., Suetake I., Iwamatsu A., Endo TA., Shinga J., Mizutani-Koseki Y., Toyoda T., Okamura K., Tajima S., Mitsuya K., Okano M., Koseki H. (2007). The SRA protein Np95 mediates epigenetic inheritance by recruiting Dnmt1 to methylated DNA. *Nature* 450, 908-912
- 65- Shemer R, Birger Y., Riggs AD, Razin A. (1997). Structure of the imprinted mouse Snrpn gene and establishment of its parental-specific methylation pattern. *Proc Natl Acad Sci USA* 94:10267-10272
- 66- Sims RJ III., Reinberg D. (2006). Histone H3 Lys 4 methylation: Caught in a bind? *Genes Dev* 20:2779-2786.
- 67- Snelling WM., Allan MF., Keele JW., Kuehn LA., McDanel T., Smith T PL., Sonstegard TS., Thallman RM., Bennett GL. (2010). Genomewide association study of growth in crossbred beef cattle. *J. Anim. Sci.* 88, 837-848.
- 68- Surani MA., Barton SC., Norris ML. (1984). Development of reconstituted eggs suggests imprinting of the genome during gametogenesis. *Nature* 308:548-550
- 69- Stoger R., Kubicka P., Liu C-G., Kafri T., Razin A., Cedar H., Barlow DP. (1993). Maternal-specific methylation of the imprinted mouse Igf2r locus identifies the expressed locus as carrying the imprinting signal. *Cell* 73:61-71
- 70- Tomari Y., Du T., Zamore PD. (2007). Sorting of Drosophila small silencing RNAs. *Cell* 130:299-308
- 71- Tse C., Sera T., Wolffe AP., Hansen JC. (1998). Disruption of higher order folding by core histone acetylation dramatically enhances transcription of nucleosomal arrays by RNAPolymerase III. *Mol Cell Biol* 18:4629-4638.
- 72- Wagner KD., Wagner N., Ghanbarian H., Grandjean V., Gounon P., Cuzin F., Rassoulzadegan M. (2008). RNA induction and inheritance of epigenetic cardiac hypertrophy in the mouse. *Dev. Cell* 14, 962-969
- 73- Wang X., He C., Moore SC, Ausio J. (2001). Effects of histone acetylation on the solubility and folding of the chromatin fiber. *J Biol Chem* 276:12764-12768.
- 74- Yelin R., Dahary D., Sorek R., Levanon EY., Goldstein O., Shoshan A., Diber A., Biton S.,

- Tamir Y., Khosravi R., Nemzer S., Pinner E., Walach S., Bernstein J., Savitsky K., Rotman G. (2003). Widespread occurrence of antisense transcription in the human genome. *Nat. Biotechnol.*, 21, 379–386.
- 75- Tremblay J., Hamet P. (2008). Impact of genetic and epigenetic factors from early life to later disease. *Metabolism* 57: S27–S31.
- 76- Tremblay KD., Saam JR., Ingram RS., Tilghman SM., Bartolomei MS. (1995). A paternal-specific methylation imprint marks the alleles of the mouse H19 gene. *Nat Genet* 9:407–413
- 77- Tsankova N., Renthal W., Kumar A., Nestler EJ. (2007). Epigenetic regulation in psychiatric disorders. *Nat Rev Neurosci* 8:355–367
- 78- Hollingsworth JW., Maruoka S., Boon K., Garantziotis S., Li Z., Tomfohr J., Bailey N., Potts EN., Whitehead G., Brass DM., Schwartz DA. (2008). In utero supplementation with methyl donors enhances allergic airway disease in mice. *J Clin Invest* 118:3462–3469.
- 79- Herceg Z. (2007). Epigenetics and cancer: Towards an evaluation of the impact of environmental and dietary factors. *Mutagenesis* 22:91–103.
- 80- Bachellerie J.P., Cavaille J., Huttenhofer A. (2002). The expanding snoRNA world. *Biochimie* 84, 775–790.
- 81- Lyon MF (1961). Gene action in the X-chromosome of the mouse (*Mus musculus* L). *Nature* 190: 372–373.
- 82- Delcuve, G.P., Rastegar, M. and Davie, J.R., (2009). Epigenetic control. *Journal of cellular physiology*, 219(2), pp.243-250.
- 83- Waddington, C.H., (1942). Canalization of development and the inheritance of acquired characters. *Nature*, 150(3811), p.563.
- 84- McBryant, S.J., Park, Y.J., Abernathy, S.M., Laybourn, P.J., Nyborg, J.K. and Luger, K., (2003). Preferential binding of the histone (H3-H4) 2 tetramer by NAP1 is mediated by the amino-terminal histone tails. *Journal of Biological Chemistry*, 278(45), pp.44574-44583.
- 85- Barski, A., Cuddapah, S., Cui, K., Roh, T.Y., Schones, D.E., Wang, Z., Wei, G., Chepelev, I. and Zhao, K., (2007). High-resolution profiling of histone methylations in the human genome. *Cell*, 129(4), pp.823-837.
- 86- Fraga, M.F., Ballestar, E., Paz, M.F., Ropero, S., Setien, F., Ballestar, M.L., Heine-Suñer, D., Cigudosa, J.C., Urioste, M., Benitez, J. and Boix-Chornet, M., (2005). Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 102(30), pp.10604-10609.
- 87- Jones, P.A. and Baylin, S.B., (2002). The fundamental role of epigenetic events in cancer. *Nature reviews genetics*, 3(6), p.415.
- 88- Pradhan, A.K. and Zhang, H.L., (1997). Radiation damping of autoionizing resonances. *Journal of Physics B: Atomic, Molecular and Optical Physics*, 30(17), p. L571.
- 89- Shi, Y. and Massagué, J., (2003). Mechanisms of TGF- $\beta$  signaling from cell membrane to the nucleus. *cell*, 113(6), pp.685-700.
- 90- Hunter, C.P., (2000). Gene silencing: shrinking the black box of RNAi. *Current Biology*, 10(4), pp. R137-R140.
- 91- Hatfield, S.D., Shcherbata, H.R., Fischer, K.A., Nakahara, K., Carthew, R.W. and Ruohola-Baker, H., (2005). Stem cell division is regulated by the microRNA pathway. *Nature*, 435(7044), p.974.
- 92- Abelson, J.F., Kwan, K.Y., O'Roak, B.J., Baek, D.Y., Stillman, A.A., Morgan, T.M., Mathews,

- C.A., Pauls, D.L., Rašin, M.R., Gunel, M. and Davis, N.R., (2005). Sequence variants in SLITRK1 are associated with Tourette's syndrome. *Science*, 310(5746), pp.317-320.
- 93- Feinberg, A.P., Ohlsson, R. and Henikoff, S., (2006). The epigenetic progenitor origin of human cancer. *Nature reviews genetics*, 7(1), p.21.
- 94- Espinoza, C.A., Allen, T.A., Hieb, A.R., Kugel, J.F. and Goodrich, J.A., (2004). B2 RNA binds directly to RNA polymerase II to repress transcript synthesis. *Nature Structural and Molecular Biology*, 11(9), p.822.
- 95- Lee, Y., Kim, M., Han, J., Yeom, K.H., Lee, S., Baek, S.H. and Kim, V.N., (2004). MicroRNA genes are transcribed by RNA polymerase II. *The EMBO journal*, 23(20), pp.4051-4060.
- 96- Poy, M.N., Eliasson, L., Krutzfeldt, J., Kuwajima, S., Ma, X., Macdonald, P.E., Pfeffer, S., Tuschl, T., Rajewsky, N., Rorsman, P. and Stoffel, M., (2004). A pancreatic islet-specific microRNA regulates insulin secretion. *Nature*, 432(7014), p.226.
- 97- Esau, C., Kang, X., Peralta, E., Hanson, E., Marcusson, E.G., Ravichandran, L.V., Sun, Y., Koo, S., Perera, R.J., Jain, R. and Dean, N.M., (2004). MicroRNA-143 regulates adipocyte differentiation. *Journal of Biological Chemistry*, 279(50), pp.52361-52365.

## Epigenetic and its phenomenon

Narges Nazifi<sup>1\*</sup>, Ali Forouharmehr<sup>2</sup>

<sup>1</sup>PhD student, Animal Genetics and Breeding, Department of Animal Science, Faculty of Agriculture, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran

<sup>2</sup> Associate Professor, Animal Genetics and Breeding, Department of Animal Science, Faculty of Agriculture Lorestan University, Lorestan, Iran

narges.nazifi@gmail.com

### Abstract

Gene expression, regulates cell properties. While some genes candidate for cell activity, the others repressed for long time. Eukaryote cell remind Gene expression pattern even in absence induction agent. Epigenetic refer a term encompassing every mechanism that results in heritable changes to gene expression without affecting the DNA sequence. Epigenetic mechanism consists of biological process from the zygosis till death, such as gametogenesis, Embryo formation, cell development and diffraction. The most major epigenetic control related to Chromatin rearrangement, Histone modification, DNA methylation, non-coding RNA activity.

**Keywords:** Epigenetic, DNA methylation, Chromatin rearrangement, Histone modification, non-coding RNA