مجله ایمنی زیستی
دوره ۸، شماره ۱، بهار ۱۳۹۴

اپی‌ژنتیک و پدیده‌های مرتبط با آن

نرگس نظیفی[1*]، علی فروهرمهر[2]
[1]دانشجو دکتری دانشکده کشاورزی، گروه علوم دامی دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران
[2]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

محیط به دو صورت می‌تواند برروری ژنوم تاثیر داشته باشد، یکی مربوط به تاثیر محیط بر ساختار ژنوم است که شامل جهش‌های تک نکلئوتیدی 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 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 (٥٤).

واژه اپی‌ژنتیک، به فرآیندهای مختلفی اشاره دارد که

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-01]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1394.8.1.1.6]

اثر طولانی مدتی از الگوی بیان ژن بدون تغییر در توالی ژن دارد. کنترل فرآیند اپی‌ژنتیک، مربوط به متیلاسون 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 SNP (Single 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، ٦۳و ٦۷) 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 (۲و ٦۲). 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 نااریب 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 شناسایی شده از طریق GWAS کمتراز ٪۳۰ واریانس فنوتیپی می‌باشد. هر چند که این واریانس تا حدودی غیرقابل تخمین است، ولی فرض می‌شود که به ژنوتیپ بستگی ندارد (۳٦و ۳۷).

Langevin و Kelsey 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 (۲۰و ۵۳).

بنابراین در دوران تکنولوژی‌های پیشنهاد شده مربوط به امیکس EWAS (epigenome-wide association 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 (٤۷).

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.

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-01]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1394.8.1.1.6]

عوامل تغییر دهنده‌ی آرایش کروماتین

وجود هیستون‌ها سبب فشرده‌سازی دی.ان.ا کروموزومی می‌شوند. در سلول‌ها انواع پروتیین‌های هیستونی عبارتند از: H4, H3, H2B, H2A, H1 این پروتئین‌ها به صورت اکتامر می‌باشد که شامل دو کپی از هر هیستون می‌باشد (۸٤). 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 کپی‌هستند 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 ۲٦ 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 احتمالا از روی اینترون‌ها کد شده‌اند و ام.آر.ان.ای آن‌ها دارای دم پلیA 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	جوجه‌تیغی دریایی	بسته‌بندی کروماتین
H1t	موش	تغییر هیستونی
MacroH2A	مهره‌داران	غیرفعال شدن کرموزوم 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 کرموزومی
SpH2B	جوجه‌تیغی دریایی	بسته‌بندی کروماتین
CenH3	همه موجودات	شکل‌گیری کینه‌توکور
H3.3	همه موجودات	رونویسی

تغییرات هیستونی

عامل بعدی کنترل کننده‌ی تغییرات اپی‌ژنتیک، 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 انتهایN متحمل شوند که

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-01]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1394.8.1.1.6]

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 (۱٤). 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 اتصالی 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 رو نویسی می‌شود (۷۱و ۷۳). علاوه بر استیلاسیون، هیستون‌ها تغییرات قابل‌توجهی 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 شده‌ای می‌شود که این کمپلکس‌های تغییر شکل دهنده‌ی وابسته به ATP کروماتینی، نوکلئوزم 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 آرژنین آزاد در H3 و H4 در شکل منو، دی و تری متیله شده به وسیله متیل ترانسفرازهای هیستونی ویژه‌ای 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 صورتی‌که 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 (٥٦و ٦٦). 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 ١٦ و تری متیلاسیون لیزین ۲۰ در هیستون H4 است (٨٦). همچنین هایپر متیلاسیون پرموتور دی.ان.ا و توالی‌های کدکننده، مهم‌ترین فرآیند اپی‌ژنتیکی است که با غیر فعال کردن ژن‌های متوقف کننده تومور، در فرآیند پیشرفته شدن سرطان دخیل است (۸۷).

متیلاسیون

مهم‌ترین تغییر کووالانت دی.ان.ا مربوط به متیلاسیون

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-01]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1394.8.1.1.6]

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 (مناطقی غنی از CpG که پروموترها را احاطه کرده‌اند). ٪۶۰ پروموترهای 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. متیلاسون دی.ان.ا توسط فاکتورهای اختصاصی DNA methyle 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 متیلاسون 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 تقریبا ۳۰ میلیون CpG باشد که در ٪۹۰-۷۰ 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، رتروترنسپزون‌ها، تلومرازها و پری‌سنترومیک‌ها باعث کمک به حفظ پایداری ژنوم می‌شود. همچنین متیلاسیون سبب سرکوب شدن بخش‌های پنهانی ویروسی می‌شود که وارد دی.ان.ا شده‌اند (۱۶و ۳۵).

آر.ان.اهای غیر کدکننده

با وجود این‌که فقط ٪۱/۲ از ژنوم انسان پروتئین کد می‌کند، ولی بخش بزرگی از این ژنوم قابل ترجمه است. تقریبا ٪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 اینترونی ژن‌های کدکننده پروتئین به وجود می‌آید. ولی بخش اعظمی از آن مربوط به ژن‌های آنتی سنس کدکننده پروتئین هستند (۳۹و ۷۴). در طی سال‌های اخیر، آر.ان.اهای غیر کدکننده شناخته شده‌اند که به دو گروه بلند و کوتاه طبقه بندی شدند. آر.ان.ا های 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.ا های غیر کدکننده کوچک شامل آر.ان.ا هسته‌ای (اس.ان.آر.ان.ا) که عمل Splicing را به عهده دارند، آر.ان.ا هستکی (اس.ان.اُ.آر.ان.ا) که در تغییرات آر.آر.ان.ا فعالیت دارند و میکروآر.ان‌ها و آر.ان.اهای کوچک مداخله‌گر که مهمترین و شناخته شده‌ترین آر.ان.اهای غیر کدکننده هستند (۴۳).

آر.ان.اهای کوچک هستکی

به‌طور کلی اس.ان.اُ.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.اُ.آر.ان.اها از اینترون‌های ژن‌های کد کننده‌ی پروتئین و ژن‌های کدکننده غیرپروتئینی مشتق

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-01]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1394.8.1.1.6]

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

میکروآر.ان.اها وآر.ان.ای کوچک مداخله‌گر

یکی دیگر از طبقه‌بندی‌های آر.ان.ای 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.ای کوچک مداخله‌گر که به اس.آی آر.ان.ا ها معروف می‌باشند (۸۹). منشا میکرو آر.ان.ا مربوط به ساختارهای کوتاه پیشروی سنجاق‌سری می‌باشد که توالی‌های شبیه خودش را مورد هدف قرار می‌دهد و سبب سرکوبی فرآیند ترجمه می‌شود (۱و ۳). میکروآر.ان.اها از طریق جفت شدن ناکامل فقط با ٦ 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 (٤٠). 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 گلایسین و تریپتوفان 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 (۱۷و 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 تقریبا یک سوم پروتئین‌های کدکننده پروتئین در انسان توسط میکروآر.ان.اها کنترل می‌شود (۷۰). میکروآر.ان.اها توسط آر.ان.ا پلی‌مراز II سنتز می‌شود، سپس پلی‌آدنیله شده و کلاهک‌گذاری می‌شود (۹۵).

اس.آی.آر.ان.ا از آر.ان.ای 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 (۱و 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 (۳و ۲۲). در حالی‌که 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، اگزون‌های کد کننده پروتئینی و رونوشت‌های غیر کدکننده پروتئینی به وجود می‌آید (٤٤). 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 (۵و ٤٤)، 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 (۲٦)،

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-01]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1394.8.1.1.6]

همچنین پروفایل میکروآر.ان.ا می‌تواند به عنوان یک ابزار تشخیصی دقیق در طبقه‌بندی سرطان‌ها مورد استفاده قرار گیرد (۹و ٤۲). در فرآیند تولید میکروآر.ان.ا، دو آنزیم دخالت دارند: آنزیم Dorsha که مسئول تولید میکروآر.ان.ا اولیه در هسته است (٤۰) 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 پستاندارن، داری شباهت بالایی هستند. این قضیه در مورد سایر میکروآر.ان.اها نیز صادق می‌باشد (٤۰). توالی هدف میکروآر.ان.ا در پستاندارن حفاظت شده است. تخریب آنزیم DicerI در موش، سبب مرگ زود هنگام در زمان نمو می‌شود. همچنین جنین-های که فاقد آنزیم DicerI هستند، سلول‌های ساقه ندارند (۷٤).

مطالعات نشان داده‌اند که در سلول‌های اندوکرین پانکراتین، با ممانعت از فعالیت miR-375 ترشح انسولین افزایش می‌یابد، در حالی‌که بیان بالای miR-375، ترشح انسولین را سرکوب می‌کند (۹٦) و یا با کاهش سطح miR-143، از تمایز بافت چربی جلوگیری می‌شود (۹۷). محققین پیشنهاد می‌کنند که احتمالا miR- 67 کلون شده از سلول‌های پانکراتین، نمو پانکراس اندوکرین را تنظیم می‌کنند (۹٦).

از نقش‌های بیولوژیکی آر.ان.ا های 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 II بعد از شوک حرارتی می‌شود (۹٤).

پدیده‌های مرتبط با اپی‌ژنتیک

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

غیرفعال شدن کروموزوم X

درسال ۱۹٦۱ ماری لیون پیشنهاد داد که در هر سلول انسانی، فقط یکی از دو کرومزوم 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 کرومزوم 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 کرومزوم 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 حالی‌که هر دو X در طول فاز اوژنز (oogensis) فعال هستند (۱۸). غیر فعال‌سازی از یک مکانی واقع بر کروموزم X شروع می‌شود و در نهایت در کل کروموزوم پخش می‌شود. یک قطعه کوتاهی در کرومزوم X شناسایی شده که تحت عنوان مرکز غیر فعال‌سازی (X inactivation centre) نام‌گذاری شده و برای غیر فعال شدن کروموزوم X، ضروری

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-01]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1394.8.1.1.6]

می‌باشد. ژنی تحت عنوان XIST (X inactive specific transcript) در ناحیه XIC نقشه‌یابی شده است که در ارتباط با شروع غیر فعال‌سازی، عمل می‌کند که این ژن فقط در کروموزوم غیر فعال بیان می‌شود (۸). این ژن تولید آر.ان.اهایی می‌کند که فاقد چارچوب خوانش باز معنی‌داری هستند و کروموزوم X غیرفعال را کاملا می‌پوشانند. ژن XIST احتمالا در میان لوکوس‌هایی قرار دارد که تولید آر.ان.اهایی می‌کنند که هیچ‌گاه به پروتئین ترجمه نمی‌شوند (۱۸). بیشتر جزایر CpG که در مجاورت ژن‌های غیر فعال و نشانه‌گذاری شده قرار گرفته‌اند متیله هستند، چرا که متیلاسیون جزایر CpG، سبب سرکوب شدن رونویسی از ژن می‌شود. مهمترین نقش متیلاسیون در کنترل بیان ژن XIST است. آنالیز متیلاسیون کلاسترهای کوچک در جزایر CpG پروموتر ژن XIST نشان می‌دهد که آلل‌های خاموش روی کروموزوم X فعال متیله هستند، در حالی‌که آلل‌های کروموزوم غیرفعال هایپومتیله هستند (٤٥). متیلاسیون را می‌توان به عنوان یک فاکتور کلیدی برای روشن یا خاموش کردن ژن XIST و به عنوان یک نشانه‌ای برای نگهداری پایدار ژن XIST برشمرد (۱۸).

به طورکلی نرخ استیلاسون بالا در ارتباط با بیان ژن است و نرخ استیلاسیون پایین نیز در ارتباط با خاموش‌سازی ژن می‌باشد. مطالعات به کمک سرم حاوی فلورسنت نشان داده است که کروموزوم X غیرفعال، در ناحیه هیستون‌های H2A و H3 و H4 سطح پایینی از استیلاسیون را دارند (۲۸). دی‌استیلاسون هیستون‌ها به عنوان شروع کننده غیرفعال شدن کروموزوم X نیست، چرا که بیان ژن XIST و شروع خاموش شدن، دو روز قبل از دی‌استیلاسیون H4 کروموزوم X اتفاق می‌افتد (۱۸).

پدیده نشانه‌گذاری ژنومی (Genomic imprinting)

نقش گذاری، پدیده‌ای است که یک ژن یا ناحیه‌ای از کروموزوم با توجه به منشا والد، بیان متفاوتی از خود نشان می‌دهد. در واقع اختلاف بروز بین آلل به ارث رسیده از پدر و آلل به ارث رسیده از مادر ناشی از نقش‌پذیری ژن می‌باشد. پدیده نشانه‌گذاری، معمولا نادر است، اما نقش بسیار مهمی در ژنوم پستانداران ایفا می‌کند. این پدیده باعث بیان تنها یکی از آلل‌های مربوط به والدین می‌شود و کپی دیگر ژن خاموش می‌ماند و هیچ گونه رونویسی از آن صورت نمی‌پذیرد. در واقع نقش‌گذاری ژنتیکی باعث می‌شود ژن‌ها بسته به منشا پدری یا مادری‌شان بیان یا سرکوب شوند (۵۷). عدم تعادل در ژنوم شرکت کننده پدری و ماردی در نتاج، برای اولین بار در سال ۱۹۸٤ شناسایی شد (۵۱و ٦٨). یکی از مهمترین نشانه‌های نشانه‌گذاری 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 می‌شود، که این دو ویژگی آنزیم باعث می‌شود که متیلاسیون دی.ان.ا در طی فرآیند تقسیم سلولی و تمایز حفظ شود (٦). به عنوان مثال قوی‌ترین معیارهای نشانه‌گذاری ژنومی در سه ژن H19، IGF2R و Snrpn شناسایی شده است (٦٩و ٧٦). محققان به کمک آنزیم‌های محدود کننده حساس به CpG یا توالی‌یابی بی‌سولفیدی توانسته‌اند که اختلافات متیلاسیون CpG که منشا والدینی دارند را شناسایی کنند (٤١و ٦٥). ژن H19 یک مولکول آر.ان.ا که ترجمه نمی‌شود را رمز می‌کند و در هر دو گونه‌ی انسان و موش آلل مادری بیان می‌شود و آلل پدری

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-01]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1394.8.1.1.6]

خاموش یا تقریبا خاموش است (٤). در انسان و سایر پستانداران مانند موش و خوک در جنین منحصرا کپی پدری ژن فاکتور رشد شبه انسولینی lgf2 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 دوآللی بیان می‌شود، درصورتی که آلل فعال پدری ژن Igf2 و مادری ژن Igfr2 سرکوب می‌شود. بنابراین متیلاسون دی.ان.ا در کنترل بیان آلل‌های پدری و مادری ژن‌های نشانه‌گذاری شده ضروری به شمار می‌آید (٤١).

سلول‌های بنیادین

مطالعات اخیر گزارش کرده‌اند که توزیع اپی‌ژنتیکی 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 اپی‌ژنتیکی سلول می‌باشد. در سلول‌های ES متیلاسیون دی‌نوکلئوتید CG و متیلاسیون هیستونی، دارای همبستگی هستند (٤٦). در ژنوم انسان، اکثر پروموترها، حاوی CG بالایی هستند (HCP) که چنین پروموترهایی 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 H3K4me و عدم حضور H3K9me را می‌توان به عنوان نشانه‌ای از متیلاسون دی.ان.ا در سلوهای ES پذیرفت (٤٩). پروتئین‌های Polycomb (PcG) و پروتئین‌های گروه trithorax (TrxG/MLL) به‌ترتیب متیلاسیون H3K27 و H3K4 را کاتالیز می‌کنند. در سلول‌های پرتوان ES پروتئین PcG به عنوان خاموشگر رونویسی به شمار می‌آید. فعالیت سرکوب‌سازی PcG باواسطه 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 (٣٤).

توارث تغییرات اپی‌ژنتیکی

در توارث تغییرات اپی‌ژنتیکی 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 به‌کار DNMT1 می‌شود و DNMT1 بازهای رشته دی.ان.ا دختری را بر اساس باز مکمل در رشته مادری متیله می‌کند (٦٤). مطالعات نشان داده است که تخریب پروتئین NP95 در سلول‌های ساقه‌ی جنین موجب عدم توارث میتوزی تغییرات اپی‌ژنتیکی می‌شود (۲۱). زمانی که

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-01]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1394.8.1.1.6]

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 درسلول، کمپلکس DNMT3a/3b را بکار می‌گیرد تا نشانه‌های اپی‌ژنوم را احیا کند (۷۲و ٦۰). مطالعات روی جنین موش در مرحله لانه گزینی 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 (٦۰). 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 (۱۳و 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 نوع۲ 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 دهندی 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 سرکوب کننده‌ی 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 (۲٤). آلودگی‌های شدید، پروفایل متیلاسیون دی.ان.ا را تغییر می‌دهد که می‌توان عواقب آن را در بیان بیش از حد ژن اینترلوکین ٦ در ارتباط با بیان بالای DNMT1 دانست (٤۸و ۲۵).

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-01]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1394.8.1.1.6]

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

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-01]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1394.8.1.1.6]

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 promotermethylation. 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 RP., Rheinbay E., Mendenhall EM., Endoh M., Mikkelsen TS., Presser A., Nusbaum C., Xie X., Chi AS., Adli M., Kasif S., Ptaszek LM., Cowan CA., Lander ES., Koseki H., Bernstein BE. (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 ES. (2011). Initial impact of the sequencing of the human genome. Nature 470:187–197.

37- Langevin SM., Kelsey KT. (2013). The fate is not always written in the genes: epigenomics in epidemiologic studies. Environ. Mol. Mutagen. 54, 533–541.

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-01]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1394.8.1.1.6]

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). Genomewidemaps 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.

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-01]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1394.8.1.1.6]

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., McDaneld 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.,

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-01]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1394.8.1.1.6]

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 psychiatricdisorders. 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 methyldonors 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-β 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,

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-01]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1394.8.1.1.6]

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[1*], Ali Forouharmehr[2]

[1]PhD student, Animal Genetics and Breeding, Department of Animal Science, Faculty of Agriculture, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran

[2] 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

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-01]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1394.8.1.1.6]