

TRANSZGENERÁCIÓS EPIGENEZIS

2017. 05. 02.

Dr. Tóth Sára

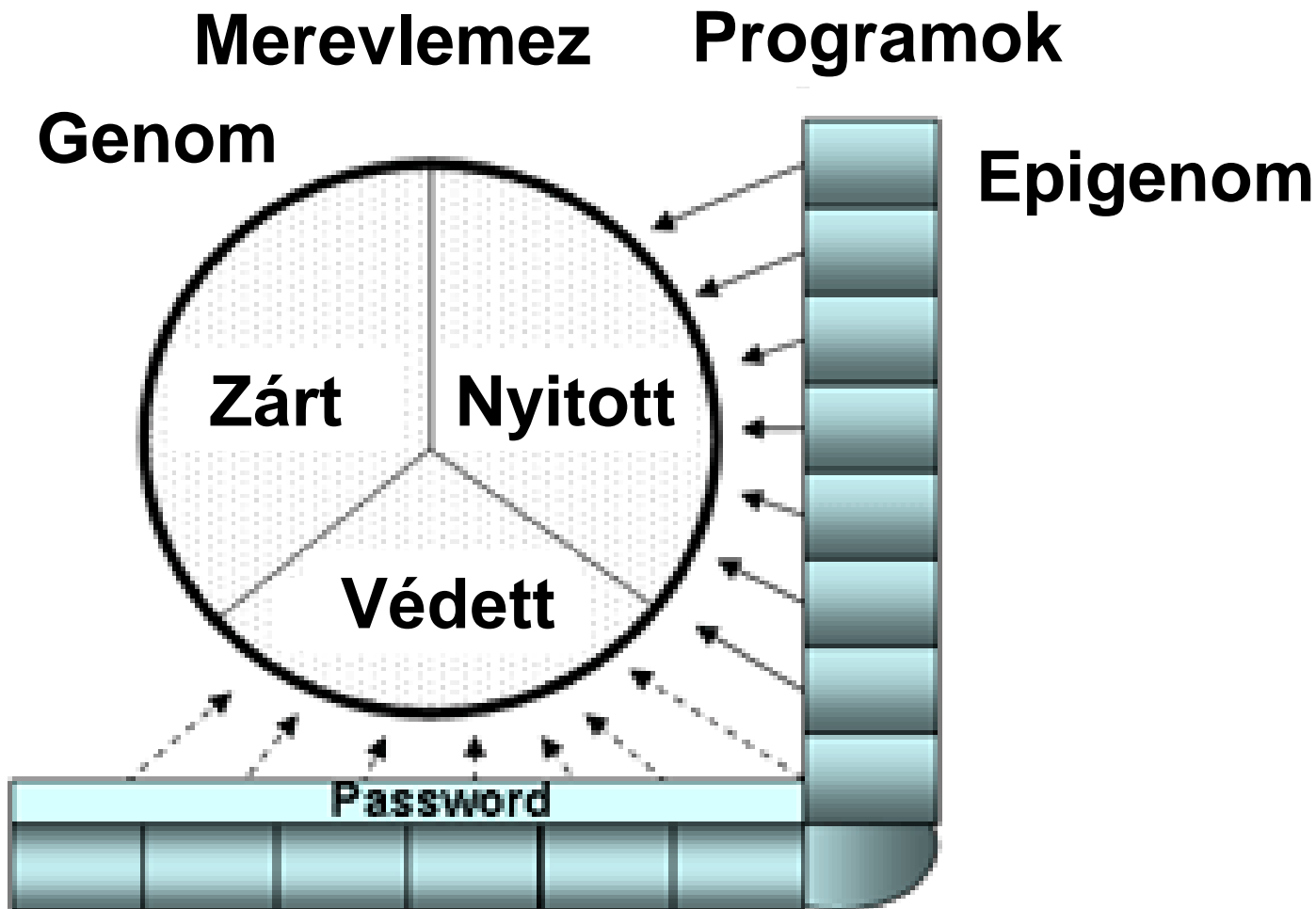
Semmelweis Egyetem

Genetikai, Sejt- és Immunbiológiai Intézet

EPIGENETIKA

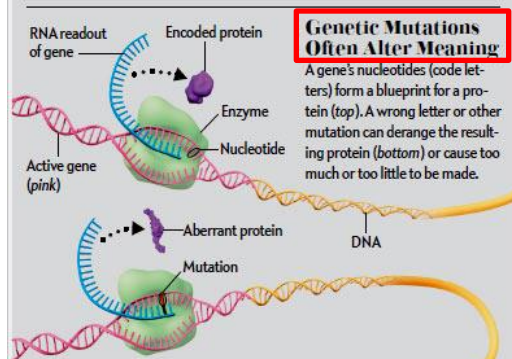
Olyan jelenségekkel foglalkozik, amelyek következtében anélkül nő a genom genetikai sokféleséget létrehozó képessége, hogy a DNS szekvenciája változna, azaz mutáció történne.

EPIGENETIKA, MINT SZOFTVER



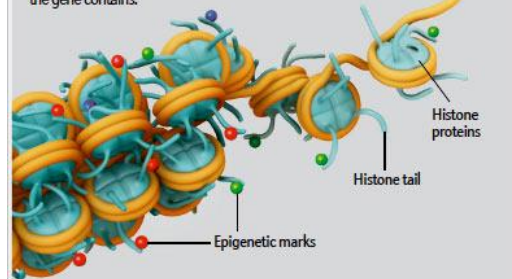
Genetics vs. Epigenetics

Many new insights into mental illness have come from studying epigenetic modifications of genes, which differ from genetic mutations (below). Both kinds of alterations can disturb the functioning of the brain and other tissues.

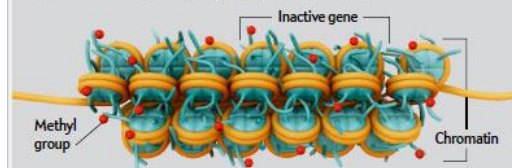


Epigenetic Changes Alter Activity

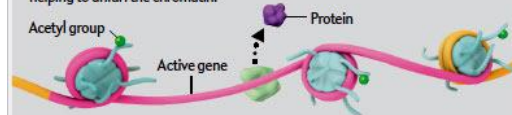
Chemical tags known as epigenetic marks sit atop genes, either on the DNA itself or on the histone proteins around which DNA is wrapped (below). Changes in the mix of these marks can alter a gene's behavior, turning the gene off, so that protein synthesis is inhibited, or turning it on—all without changing the information the gene contains.



Gene off: Some epigenetic marks inhibit genes by inducing tight folding of chromatin (DNA complexed with histones and other proteins) and thus keeping genes from being read; methyl groups sometimes play that role.



Gene on: Other marks, such as acetyl groups, tend to spur gene activity by helping to unfurl the chromatin.

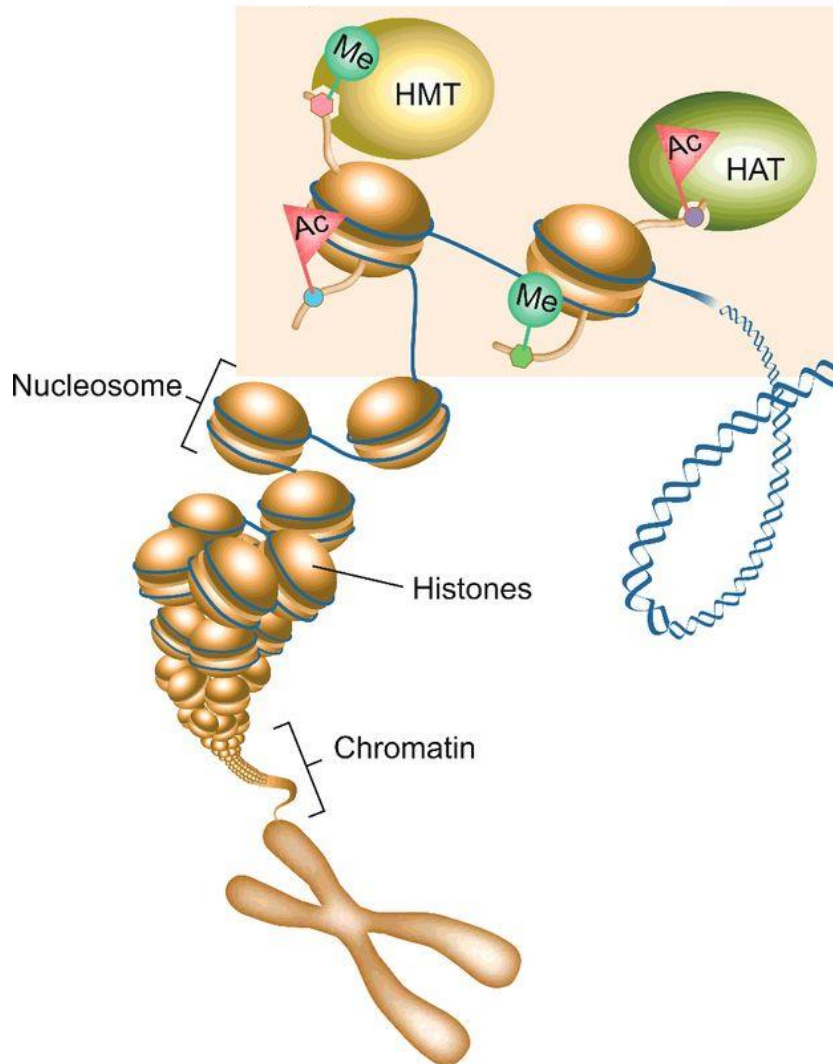


A mutációk gyakran a szekvencia értelmét változtatják meg

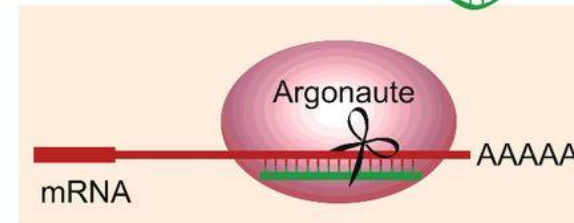
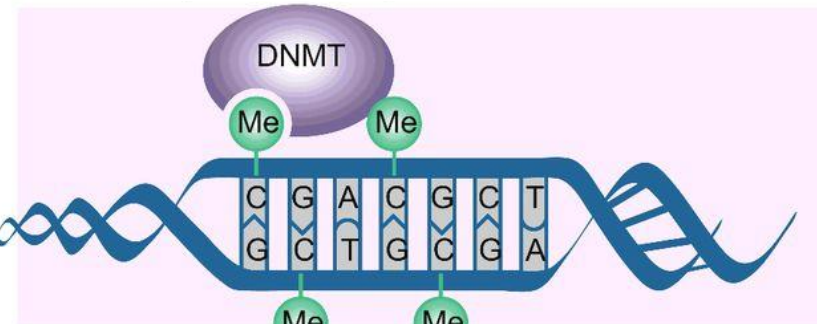
Az epigenetikai változások az aktivitást módosítják

A génexpresszió epigenetikai szabályozása

1) Hiszton módosulások



2) DNS metiláció

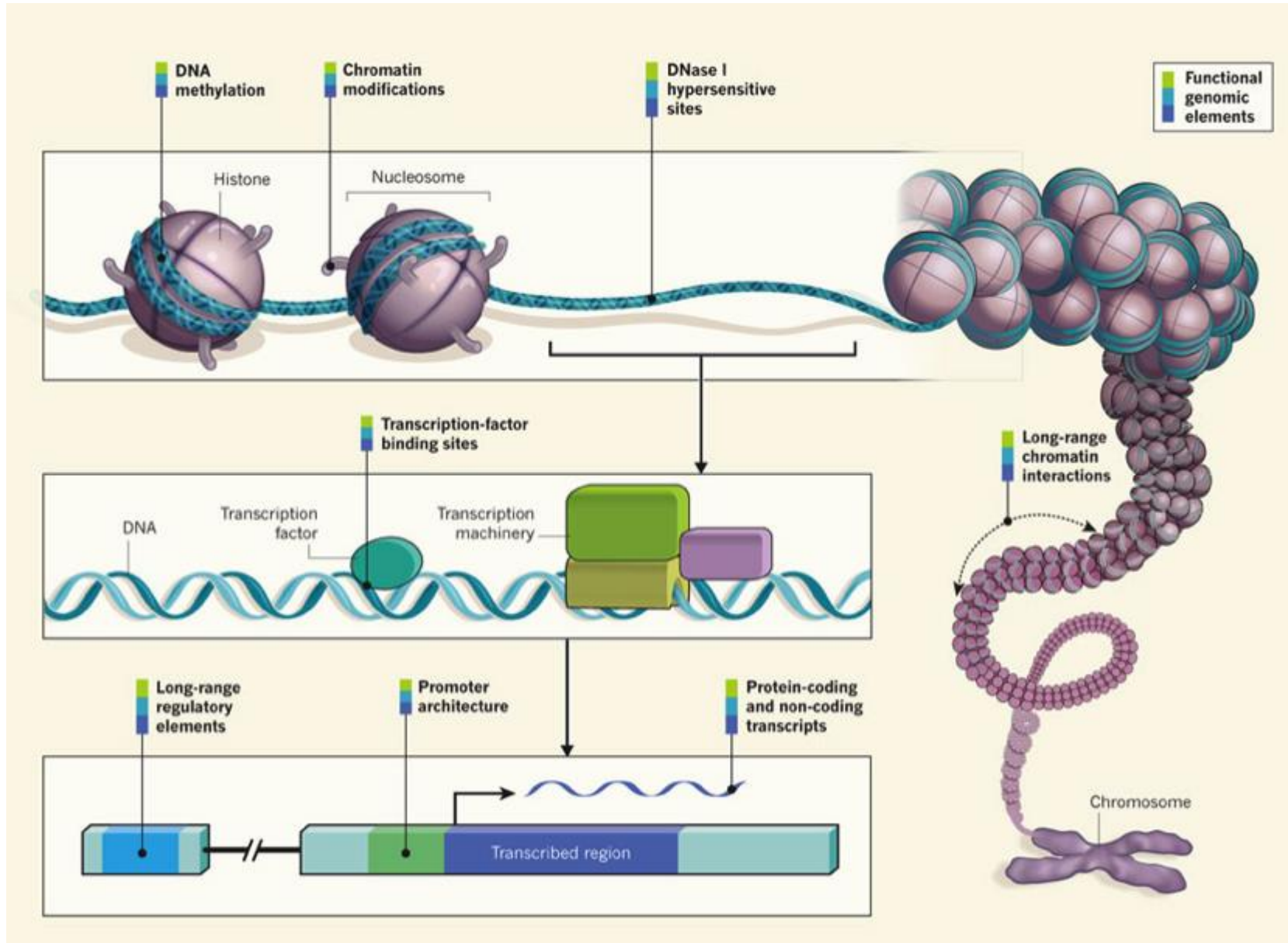


3) Nem kódoló RNS-ek

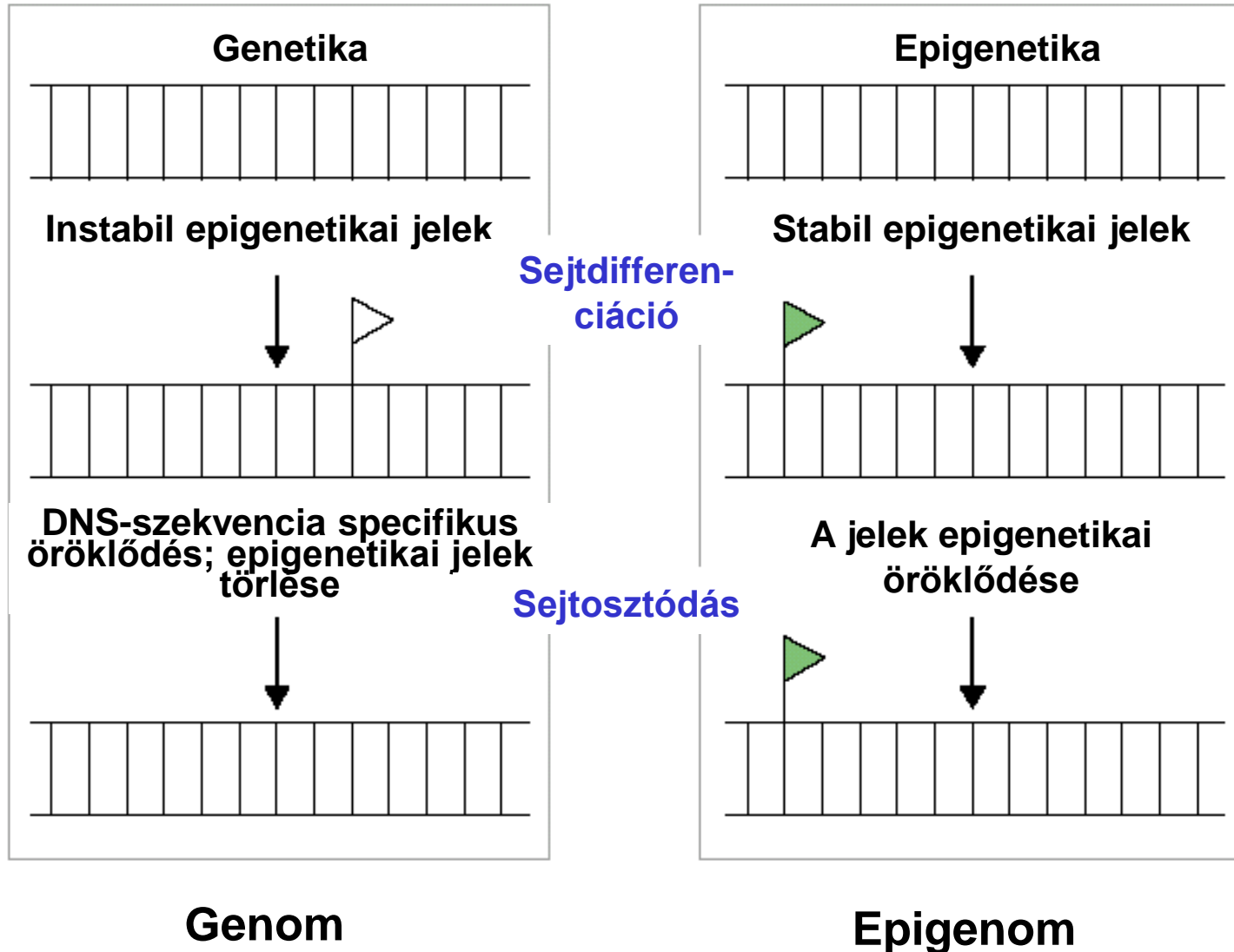
Epigenetika



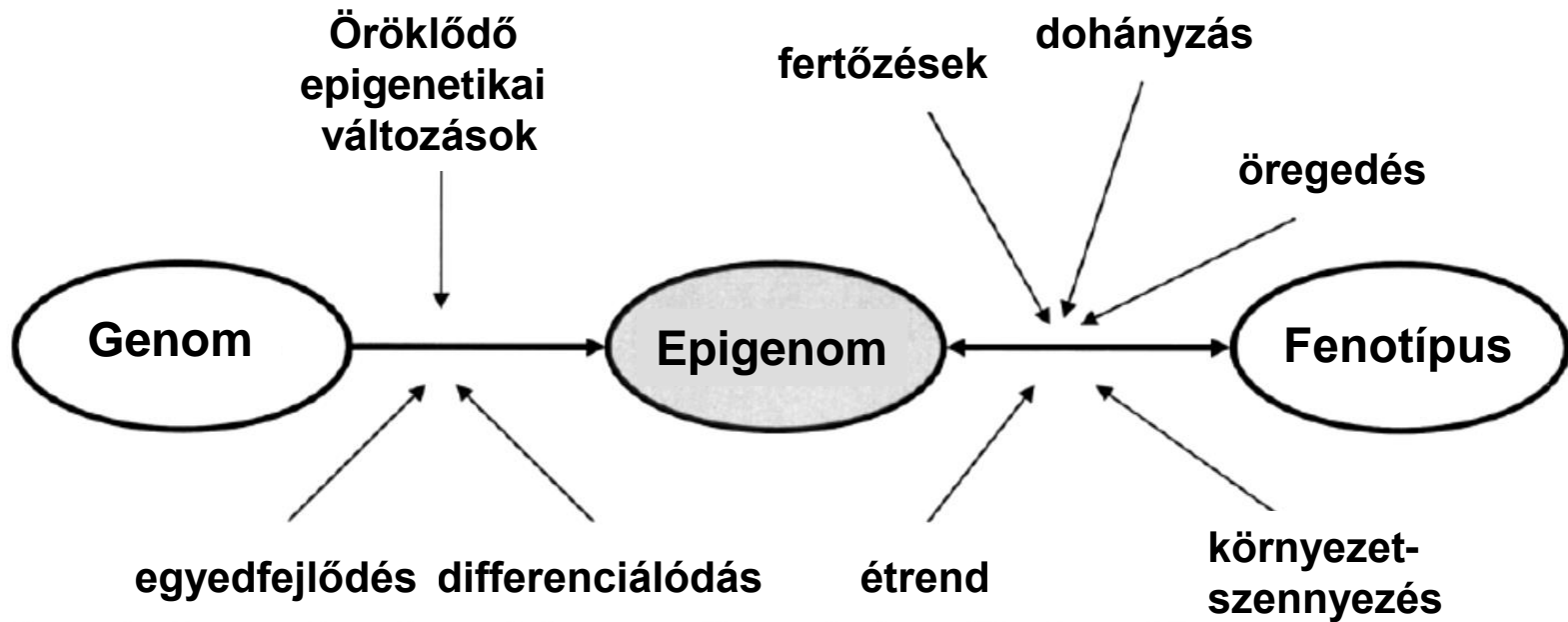
Gén expresszió szabályozás



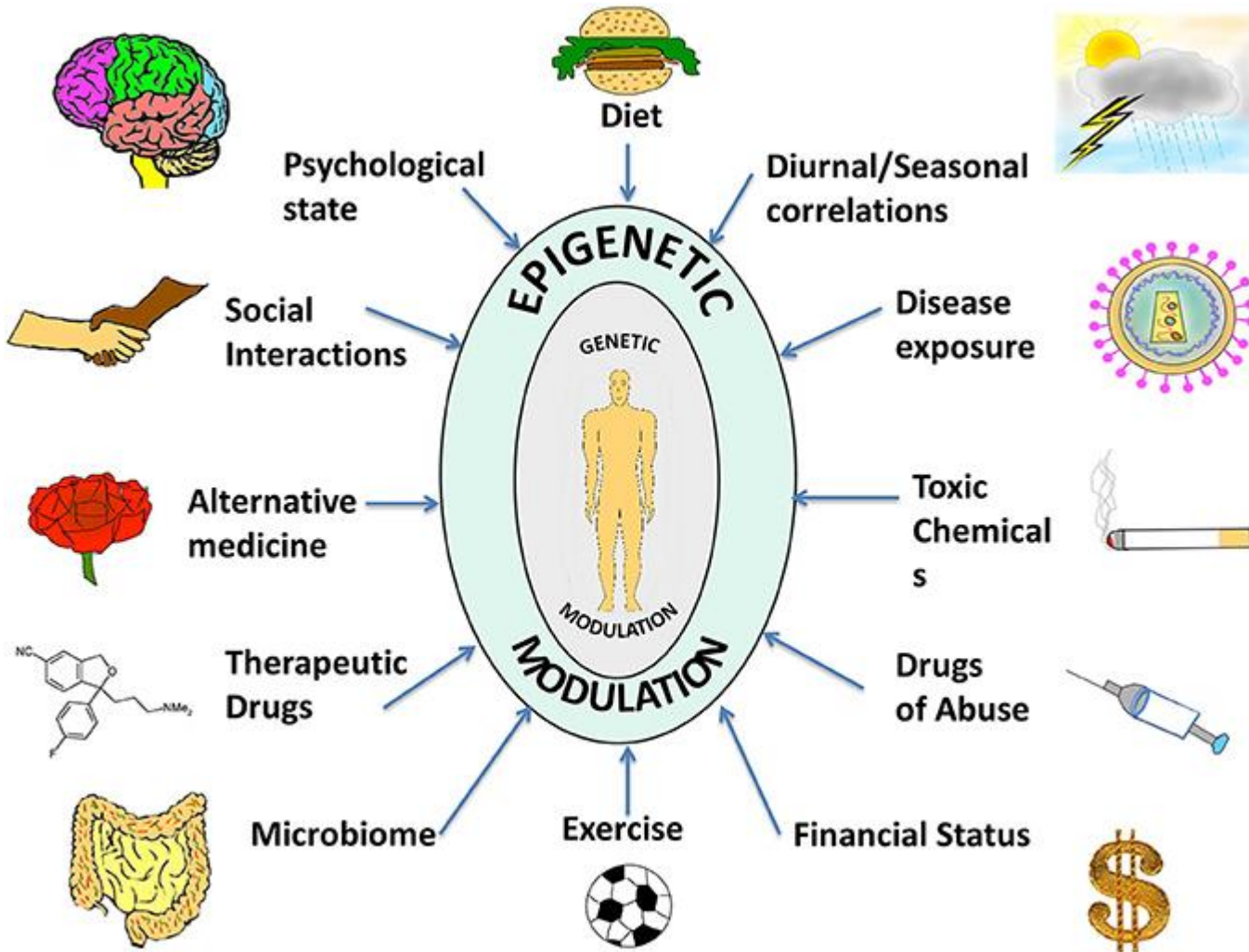
Genetika és epigenetika



A genetika, az epigenetika és a fenotípus kapcsolata



Az embert érintő epigenetikai hatások



Epigenetikai eltérések

Öröklött

Epimutáció

Szerzett/szomatikus

Étrend

Életkor

Nem

Gyógyszerek

Fertőzések

Stressz faktorok

Anyai utódgondozás

Transzkripciós változások



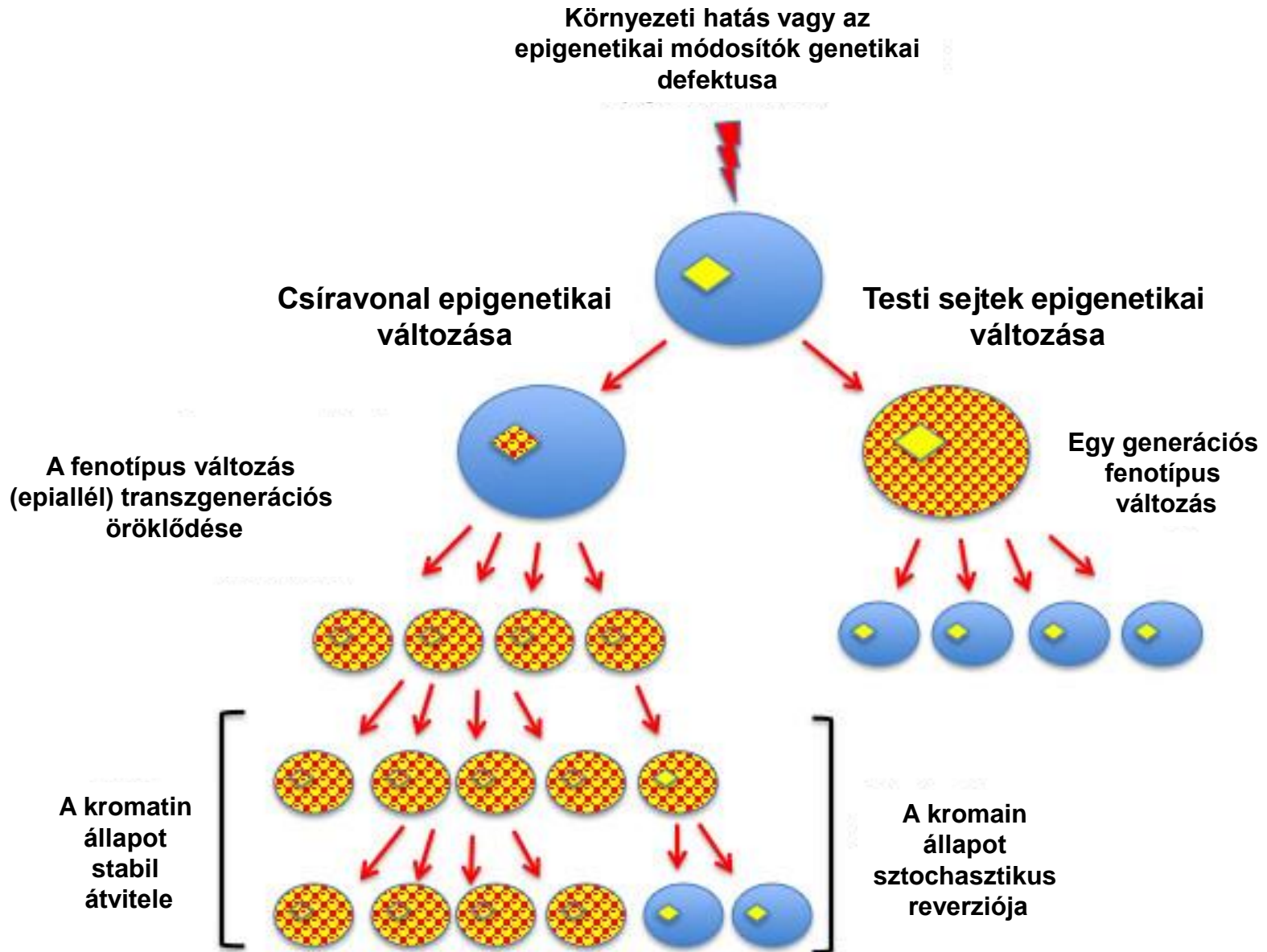
DNS metiláció

Hisztin módosulások

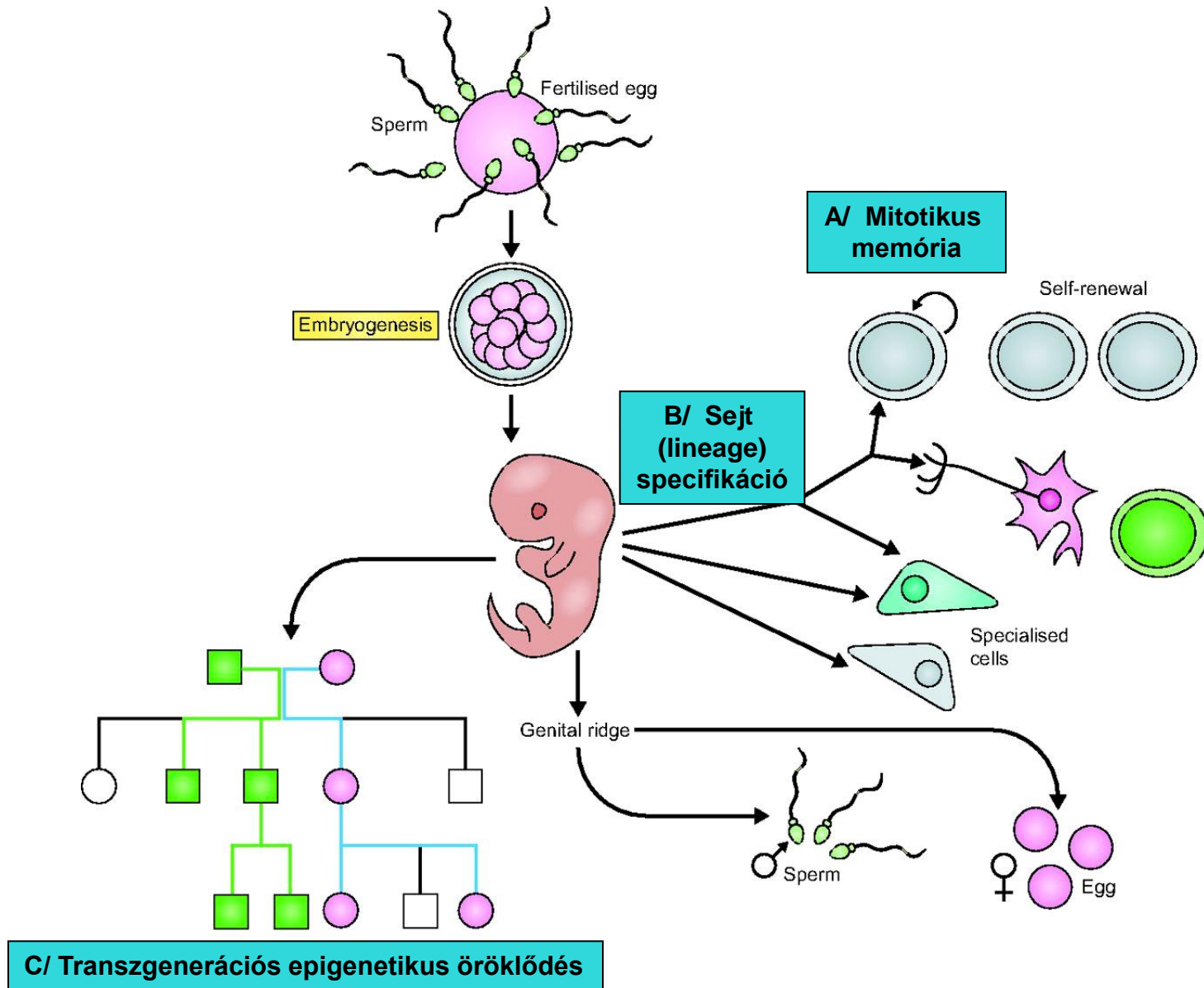
Nem-kódoló RNS-ek

Kromatin remodellezés

Transzgenerációs epigenetikai memória

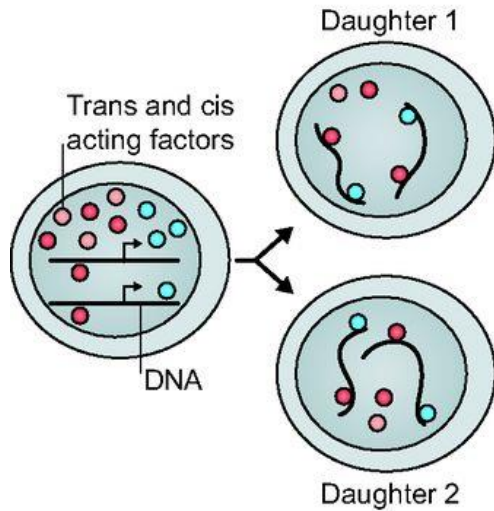


Az epigenetikai memória főbb kérdései

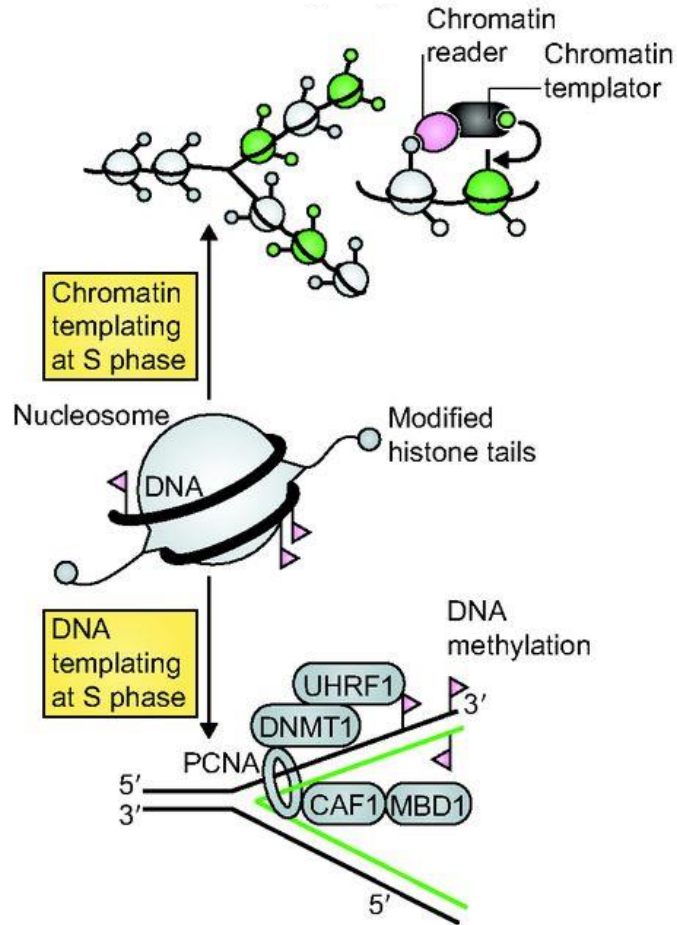


A géneexpresszió sejtosztódások során át történő átadásának lehetséges mechanizmusai

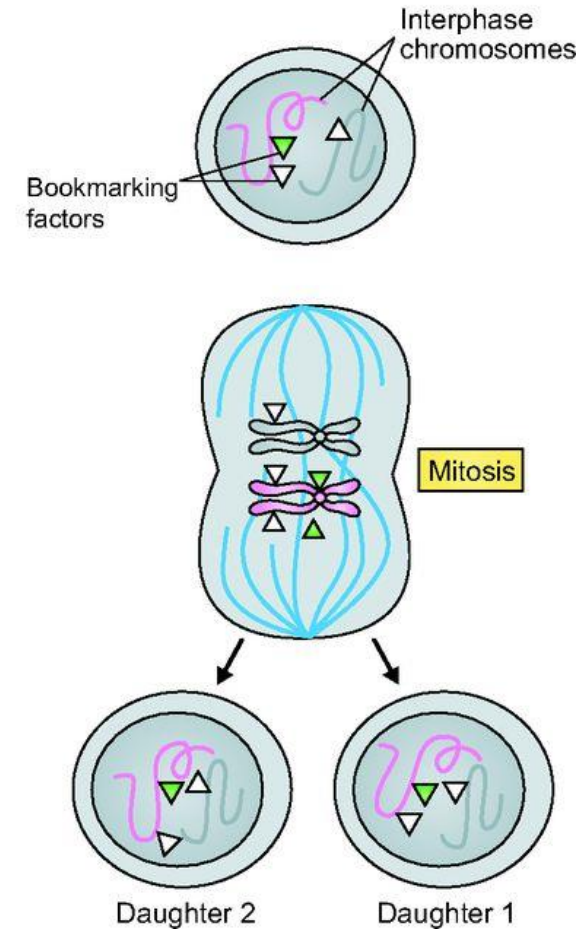
A/ Transzkripciósfaktorok és ncRNS-ek általi géneexpresszió átadás



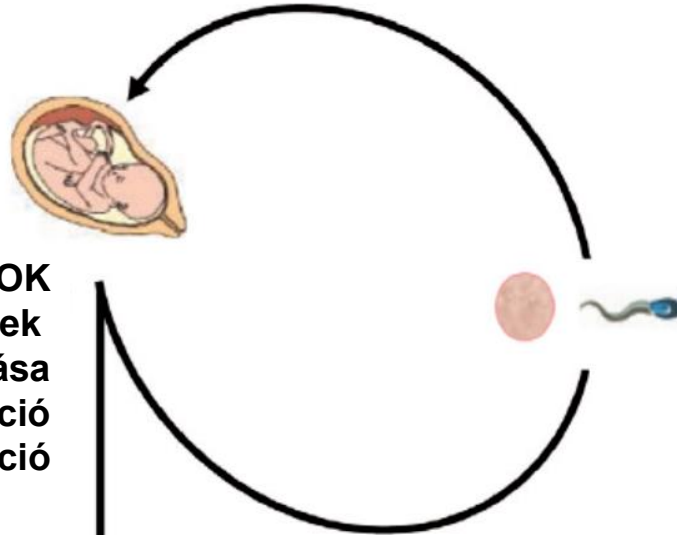
B/ Templátként szolgáló DNS és kromatin



C/ Bookmarking



Epigenetikai változások és következményeik



SZOMATIKUS VÁLTOZÁSOK

- Epigenetikai jelek sztochasztikus kialakulása
- Környezet indukálta epimutáció
- Véletlenszerű, kor-függő epimutáció

- VÁLTOZÁSOK A CSÍRAVONALBAN
- Csírasejtek epimutációi
- A szülői mintázat (pl. metilációs) nem teljes kitörlődése

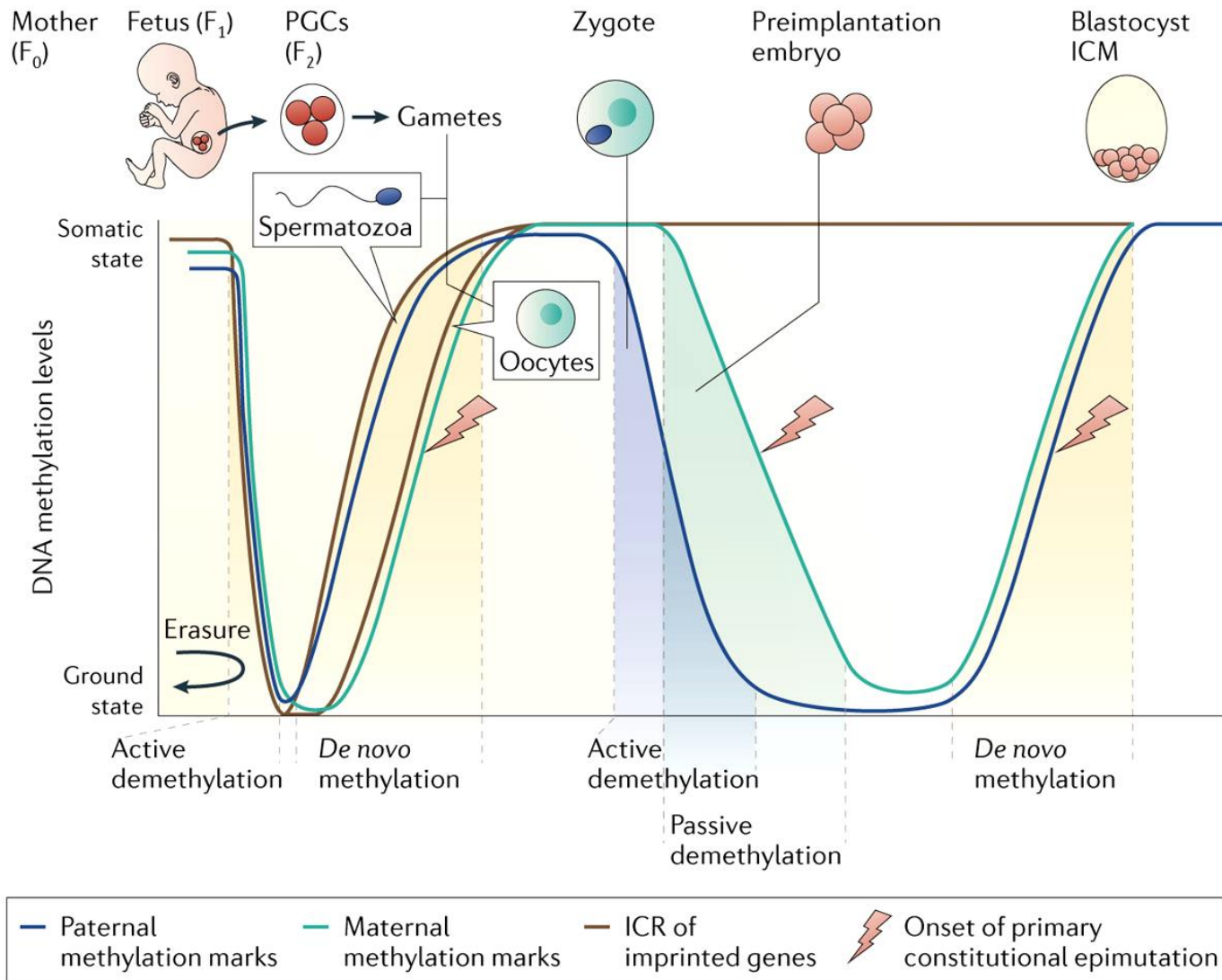
**Transzgenerációs
epigenetikai öröklődés**



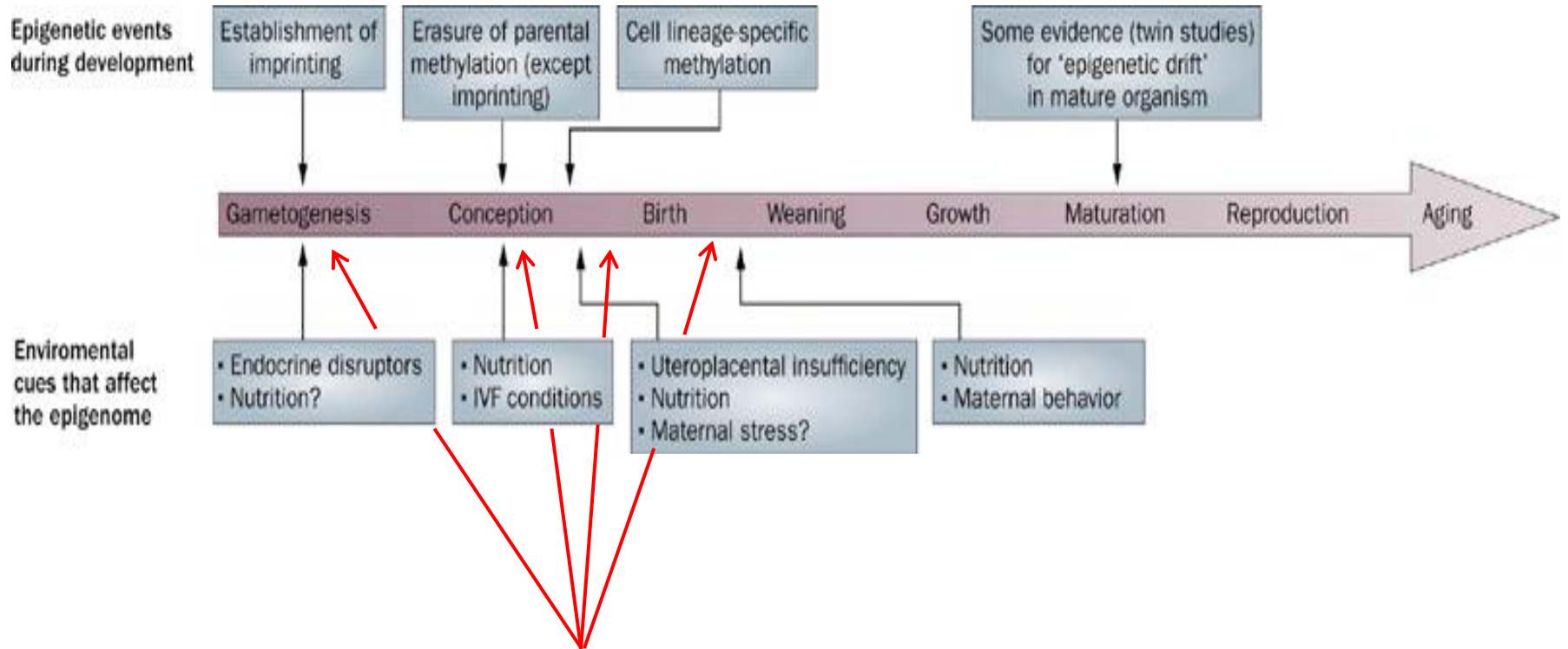
**Epigenetikai variációk
egy generáción belül**



A korai egyedfejlődés alatti epigenetikai reprogrammozás: a konstitutív epimutációk kialakulása és letörlődése

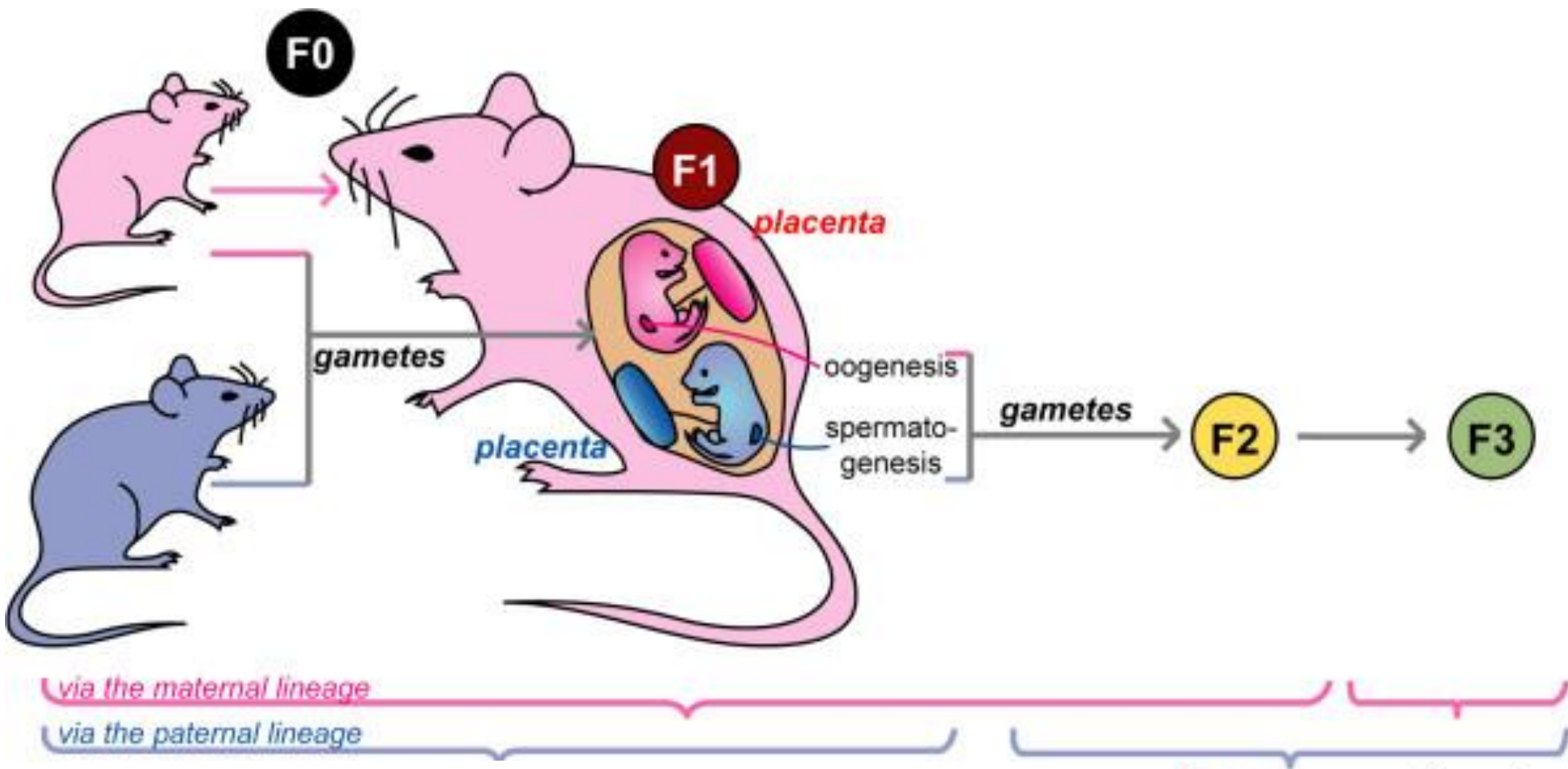


Az epigenom élethossziglan érzékeny a környezeti hatásokra



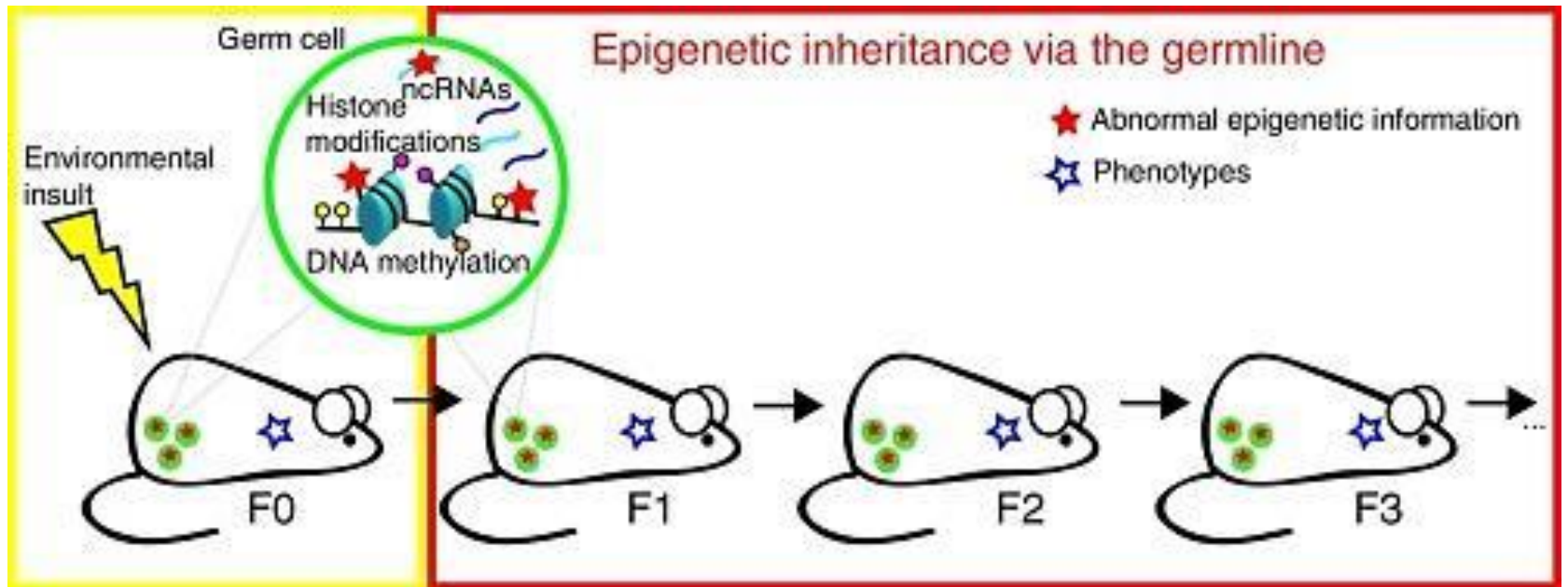
De vannak különösen érzékeny időszakok

Multigenerációs vagy transzgenerációs-e az epigenetikai hatás?

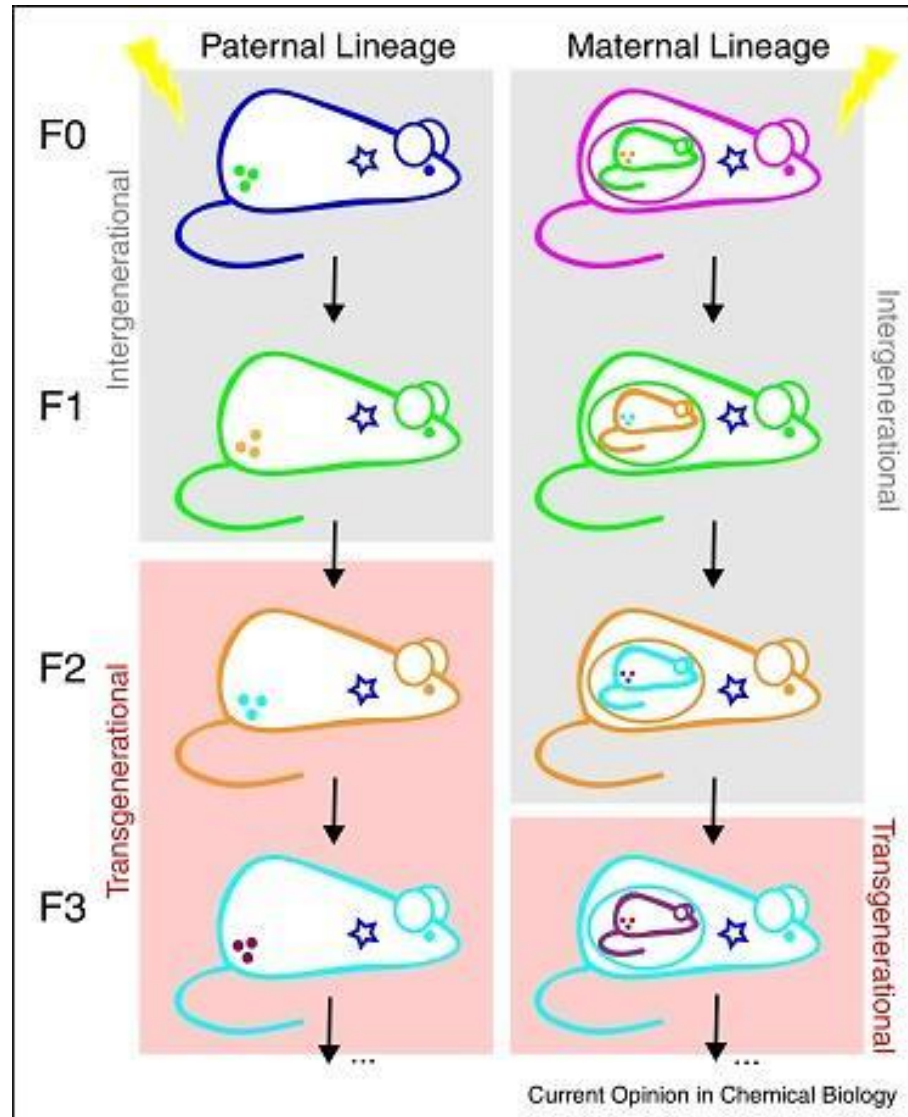


Multigenerációs expozíció
endogén, exogén környezeti hatások
kritikus periódusok

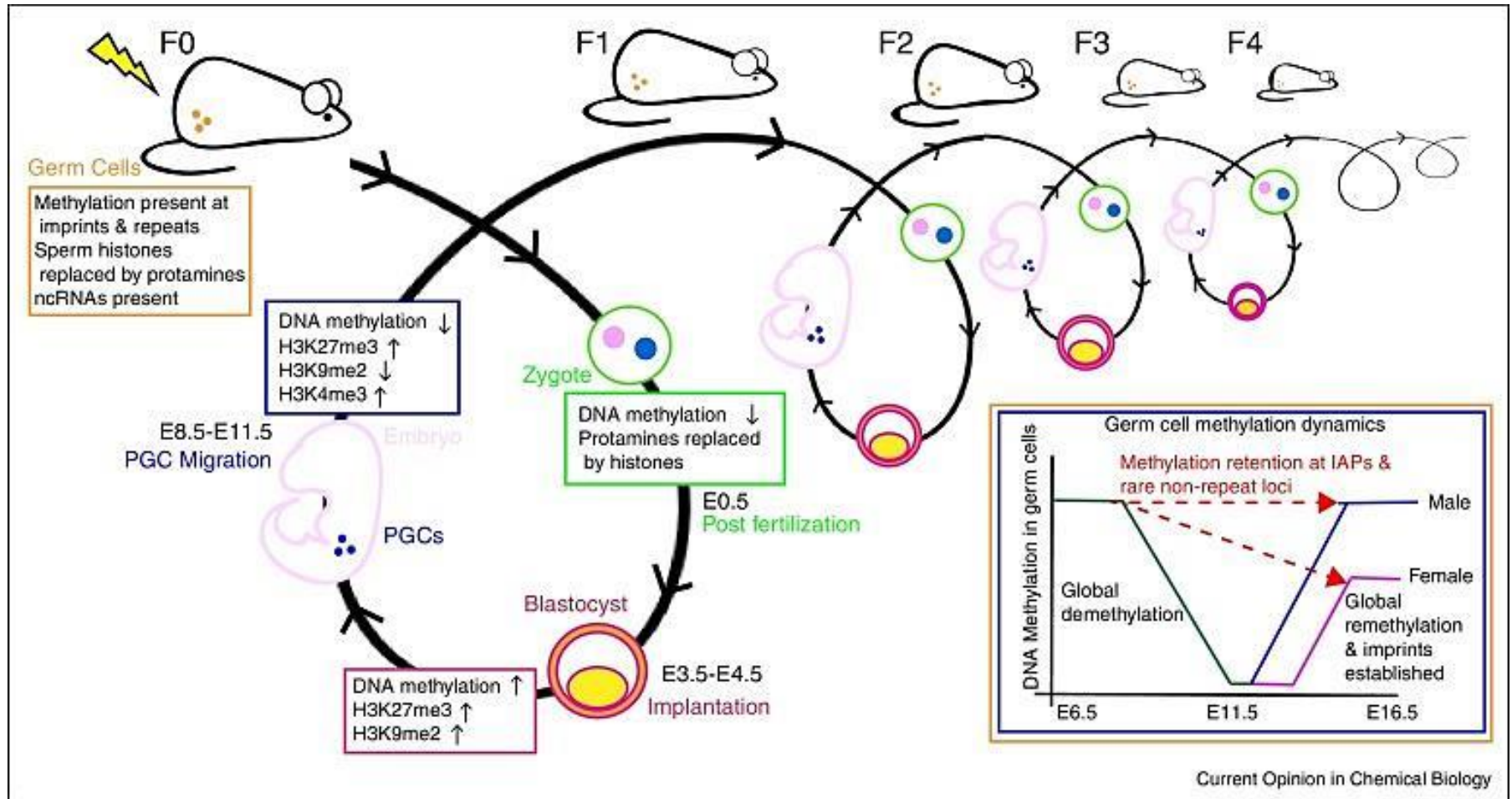
Transzgenerációs
fenotípus?



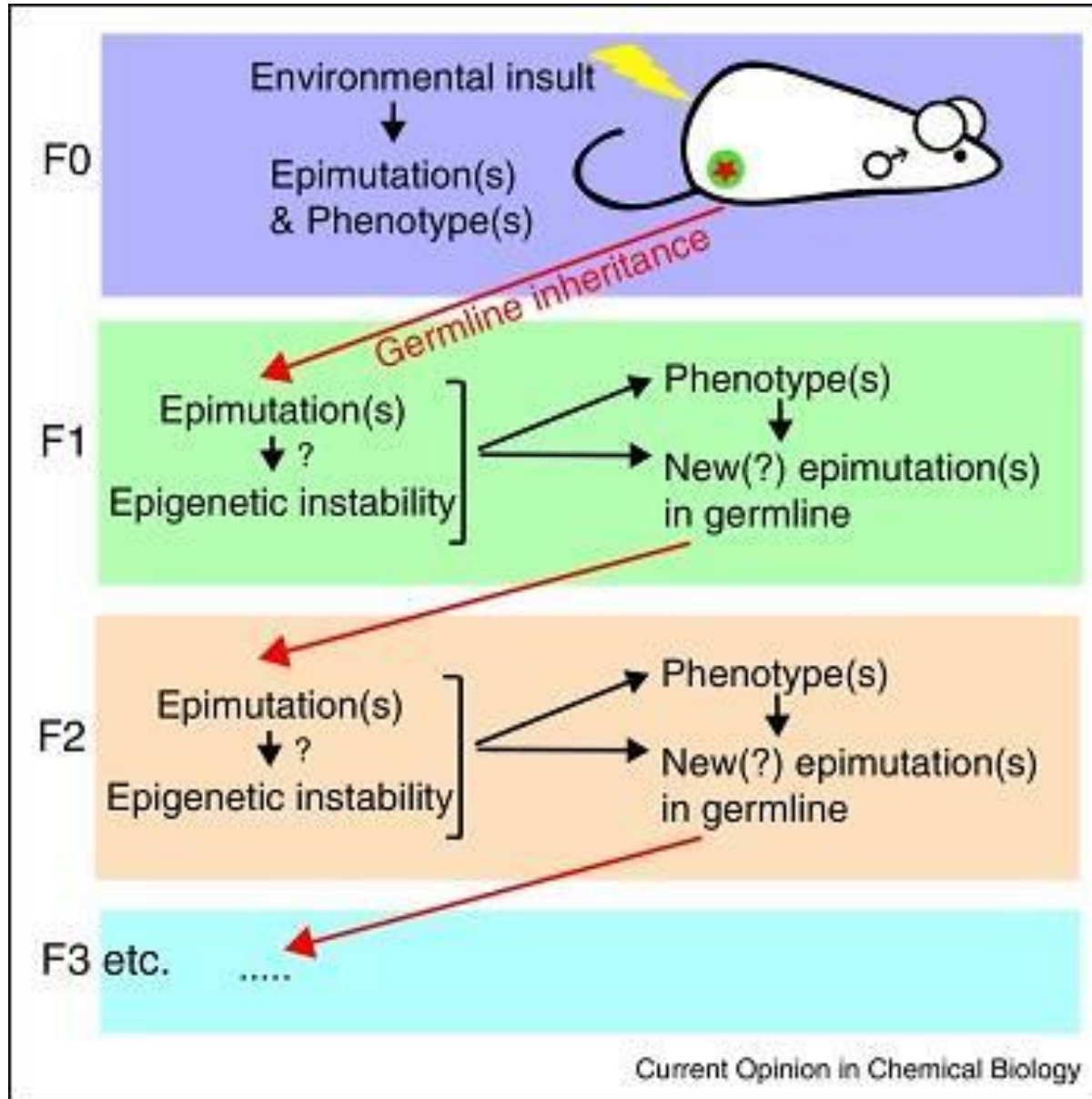
Aapai és az anyai transzgenerációs epigenetikai öröklődés összehasonlítása



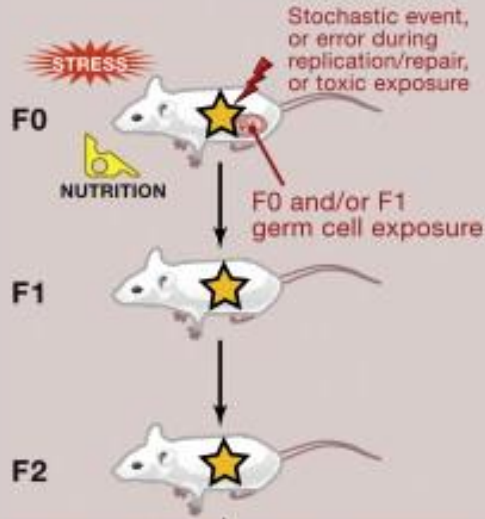
Az emlősökben az örökölt epigenetikai információnak el kell kerülnie a reprogramozást mind a csírasejtekben , mind pedig a korai embrionális fejlődés során



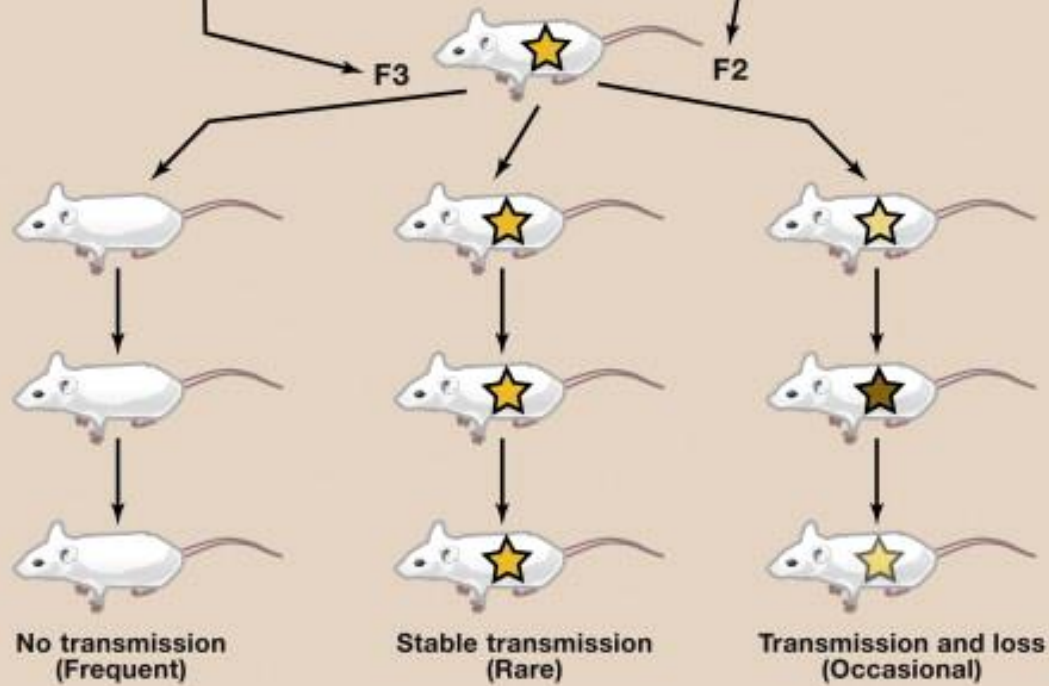
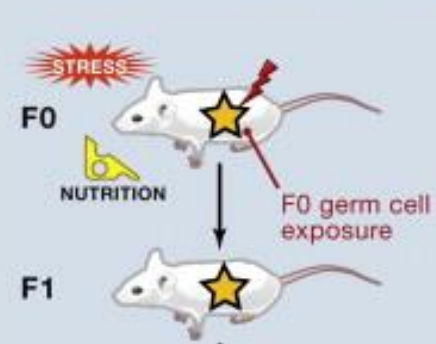
Minden egyes generációban keletkezhetnek új epimutációk



**Intergenerational
Future F1 in utero exposure**

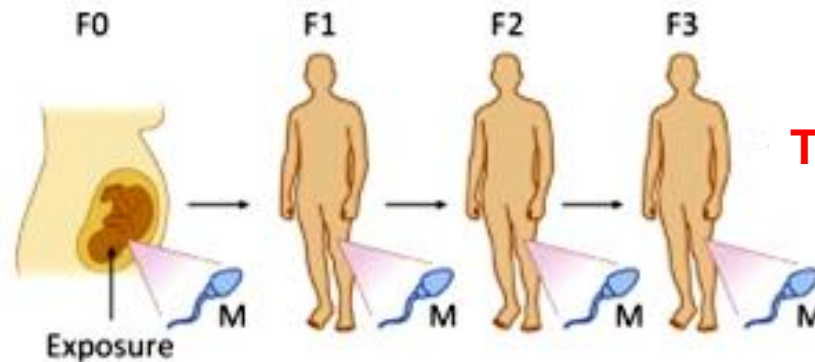
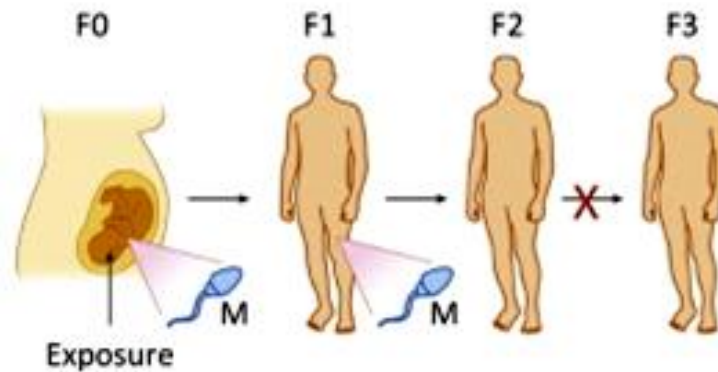
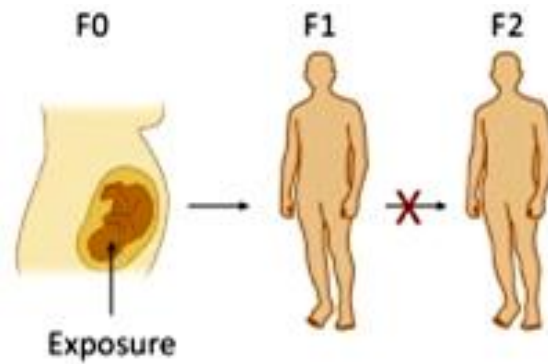


**Intergenerational
Inheritance via the male germ line**

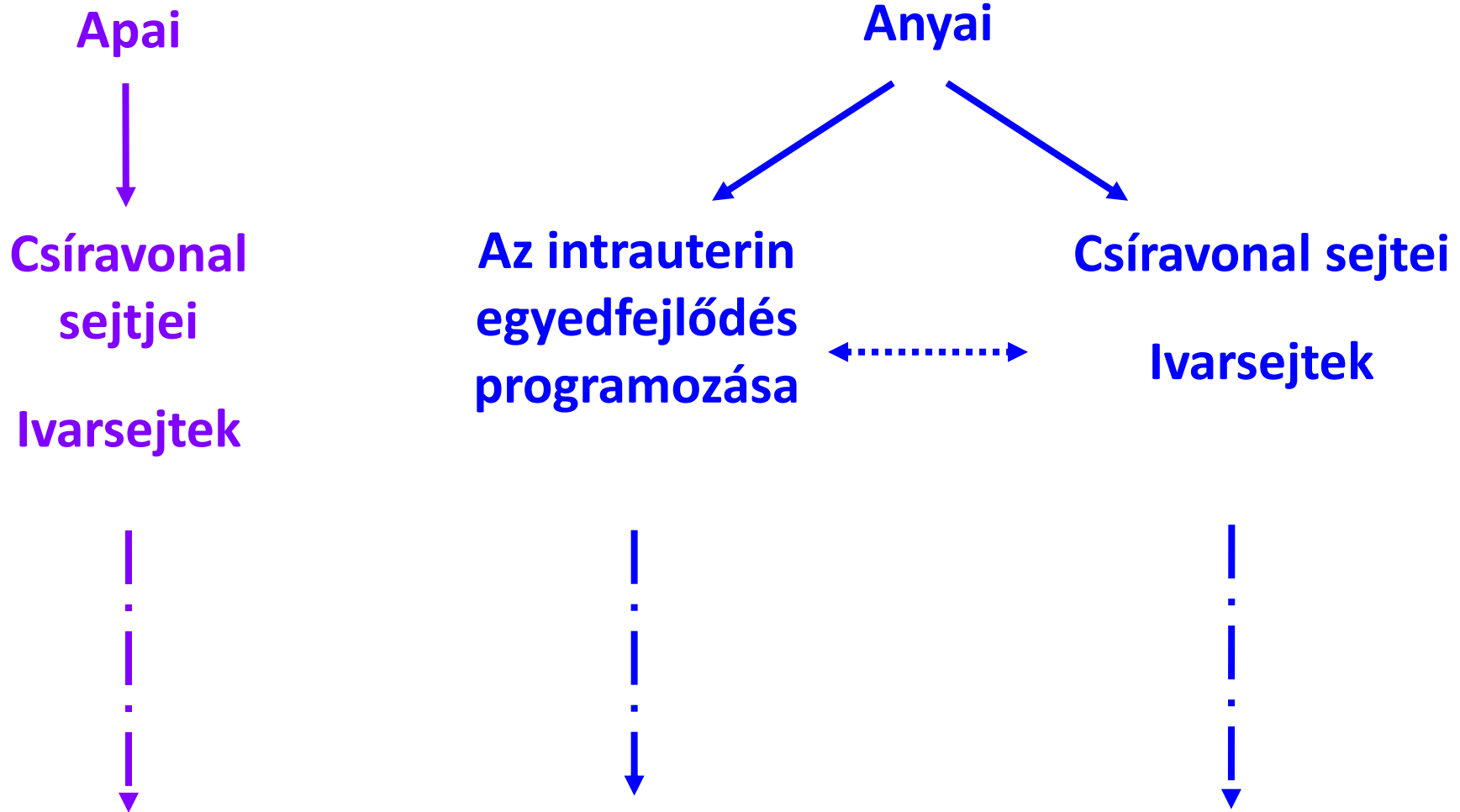


Transgenerational effects after F3 (mother exposed) or F2 (father exposed)

Többgenerációs öröklődési módok



Átviteli utak



F0

Epigenetikai programozó hatás

Nőnemű utód

Hímnemű utód

F1 fenotípus

F1 fenotípus

Csíravonal
epigenetikai
mintázat

Szomatikus
epigenetikai
mintázat

Intrauterin
környezet

Csíravonal
epigenetikai
átvitel

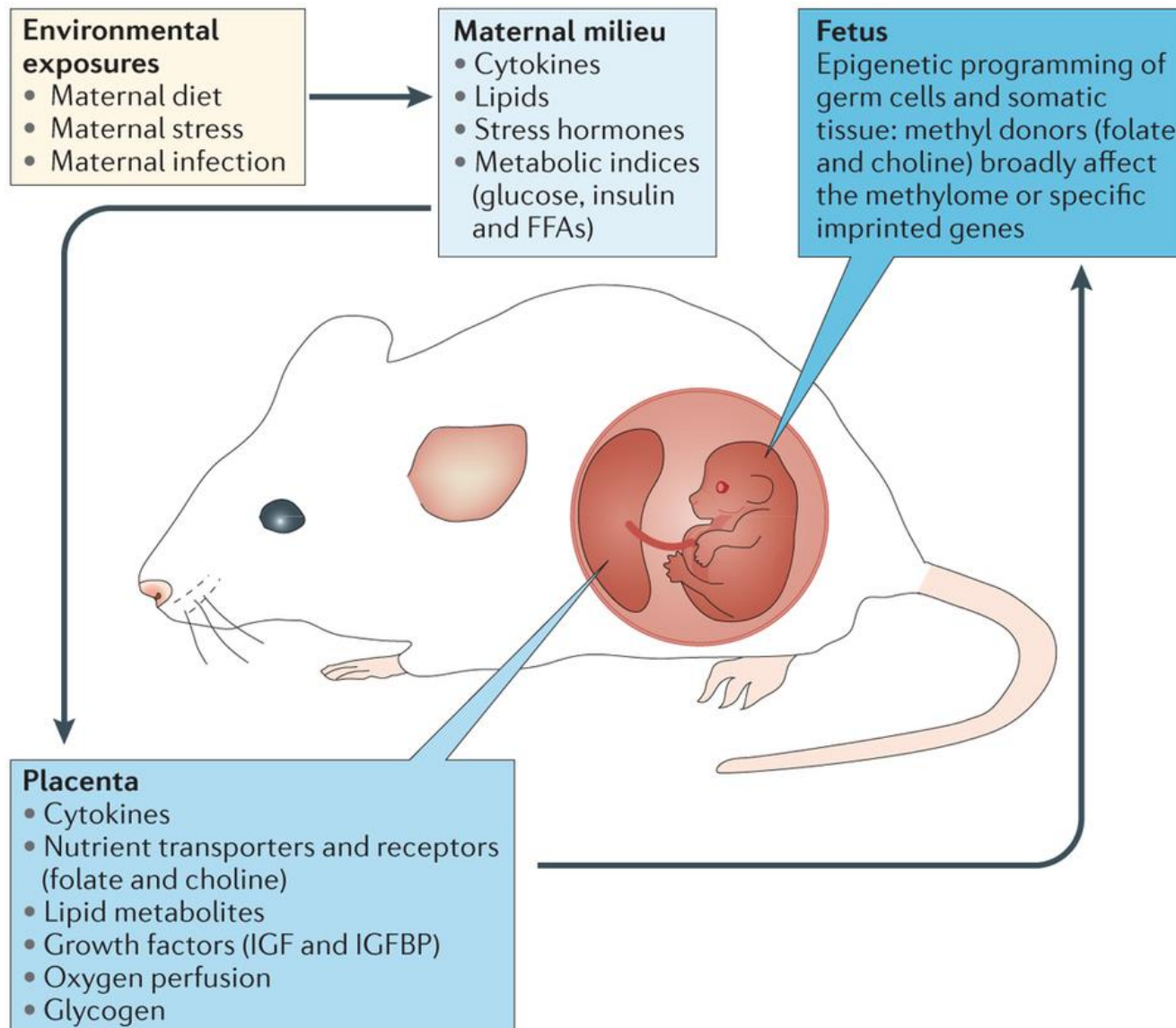
ncRNS-ek,
prion,
vírus

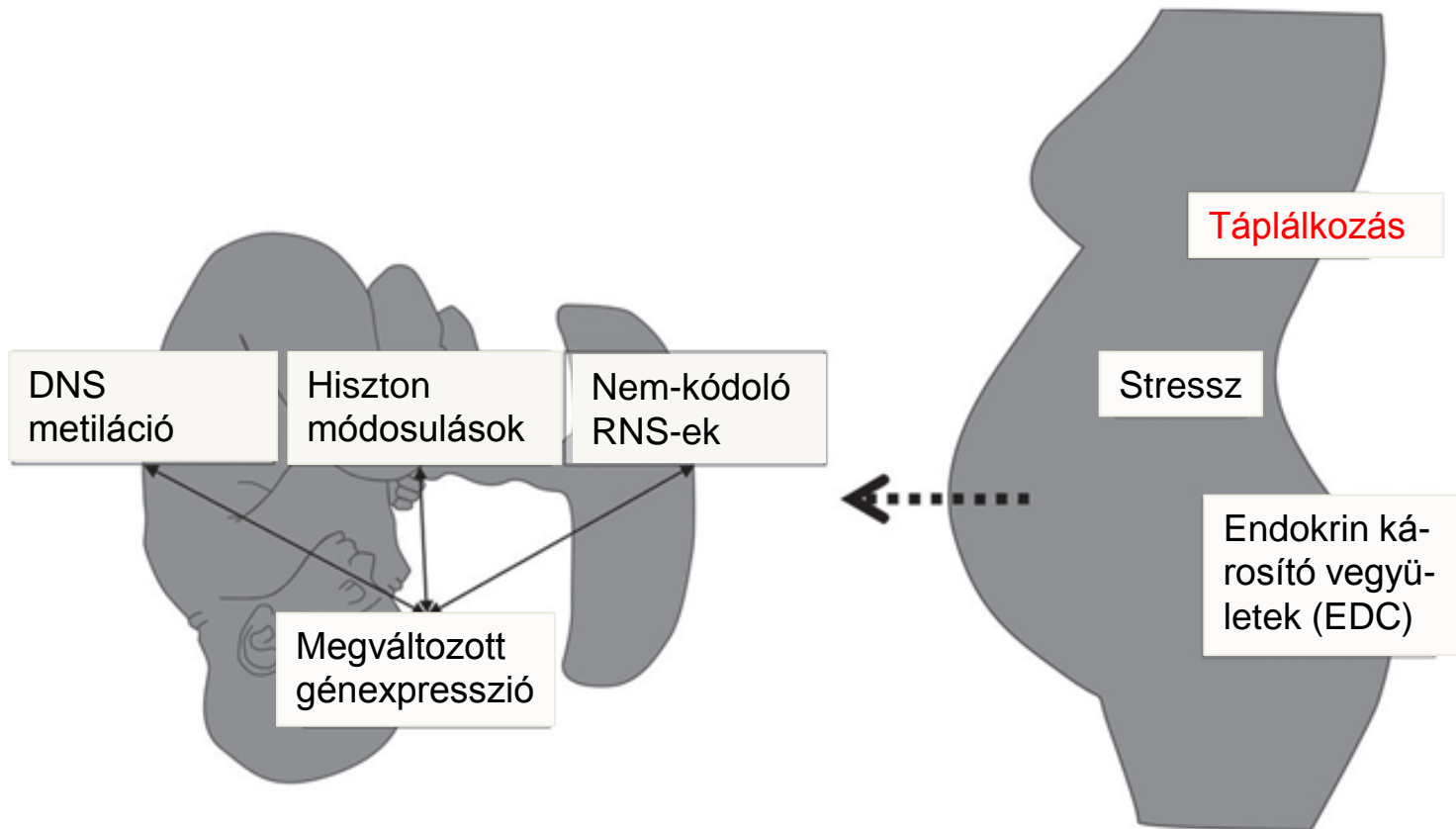
F2 fenotípus

F2 fenotípus

Transzgenerációs átvitel a következő generációkra

Terhesség alatti komplex kölcsönhatások az anyai milieu, a placenta és a magzat között





KÖVETKEZMÉNYEK

Magzat

- Növekedési visszamaradás
- Anyagcsere változások
- Mégváltozott idegrendszeri fejlődés
- Módosult hormonális rendszer

Placenta

- Abnormális invázió
- Tökéletlen vascularizáció
- Mégváltozott sejtdifferenciálódás
- Gyenge növekedés

Anya

- Preeclampsia
- Terhességi cukorbetegség
- Ismétlődő vetélések

Nem csak a terhesség időszaka számít

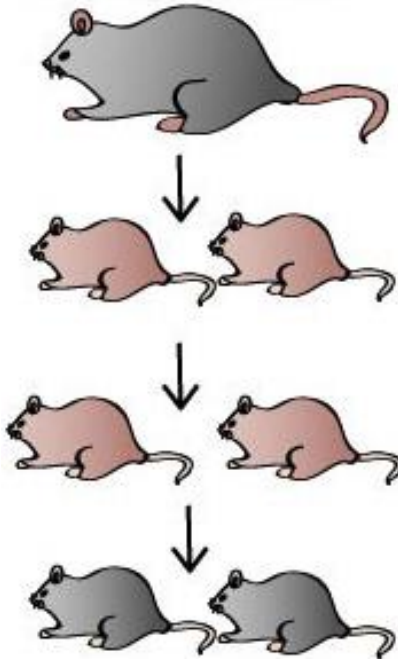
Korlátozott fehérjebevitel a terhesség alatt

Korlátozott fehérjebevitel a terhesség és a szoptatás alatt

Csökkentett fehérjetartalmú étrend a terhesség alatt

Feltételezett mechanizmus: megváltozott metiláció, ami a gének megváltozott expressziójához vezet

Magas szisztolés vérnyomás és csökkent nefron szám; feltehetően magas vérnyomásra hajlamosít

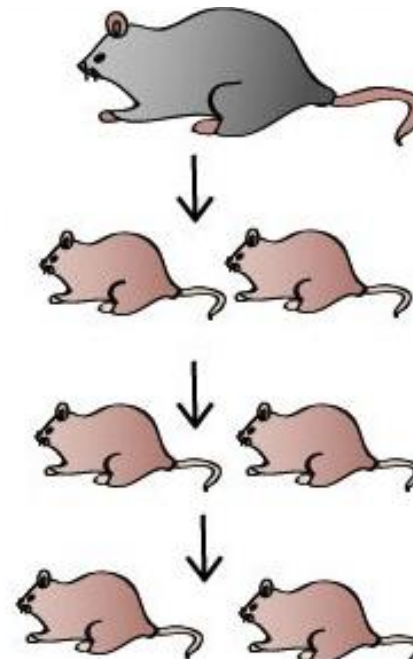


F0 Generation

F1 Generation - normal diet

F2 Generation - normal diet

F3 Generation - normal diet



Csökkentett fehérjetartalmú étrend a terhesség és a szoptatás alatt

Feltételezett mechanizmus: megváltozott metiláció, ami a glükóz metabolizmusban érintett gének megváltozott expressziójához vezet

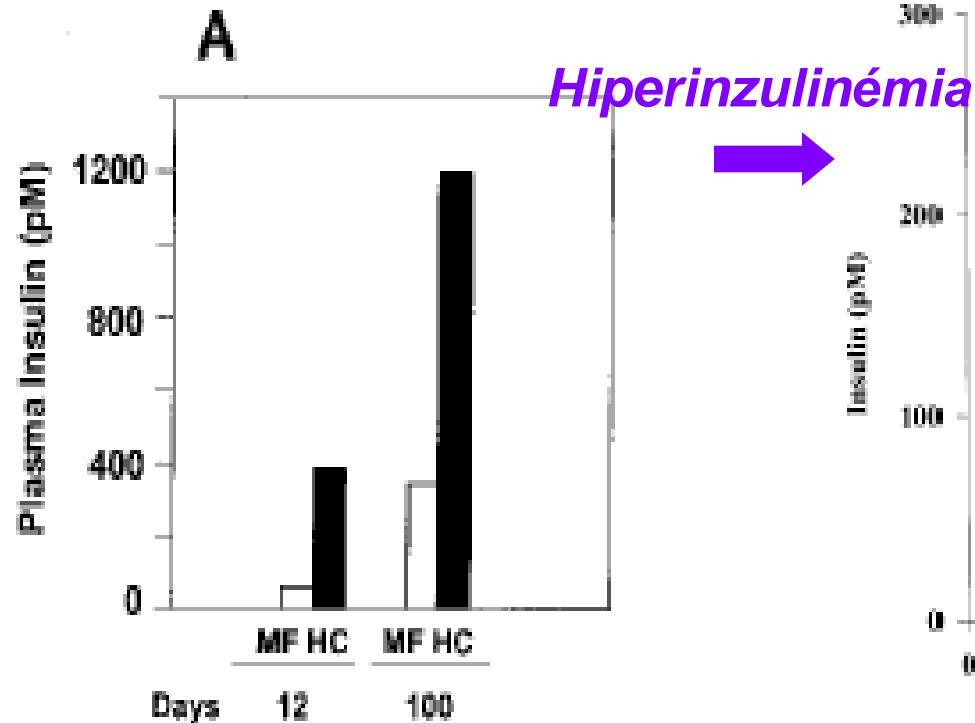
Megváltozott glükóz anyagcsere; hajlamosíthat a cukorbetegségre

Anyai hatás

Terhesség alatti – születés utáni - laktációs

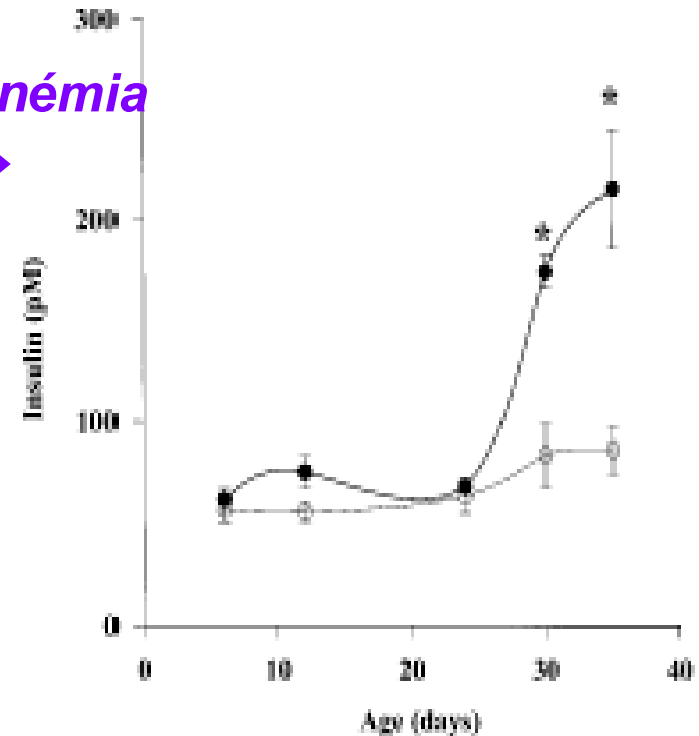
F0 generáció

Szénhidrát-dús diéta a szoptatás alatt



F1 generáció

Kontroll diéta (HC anya)

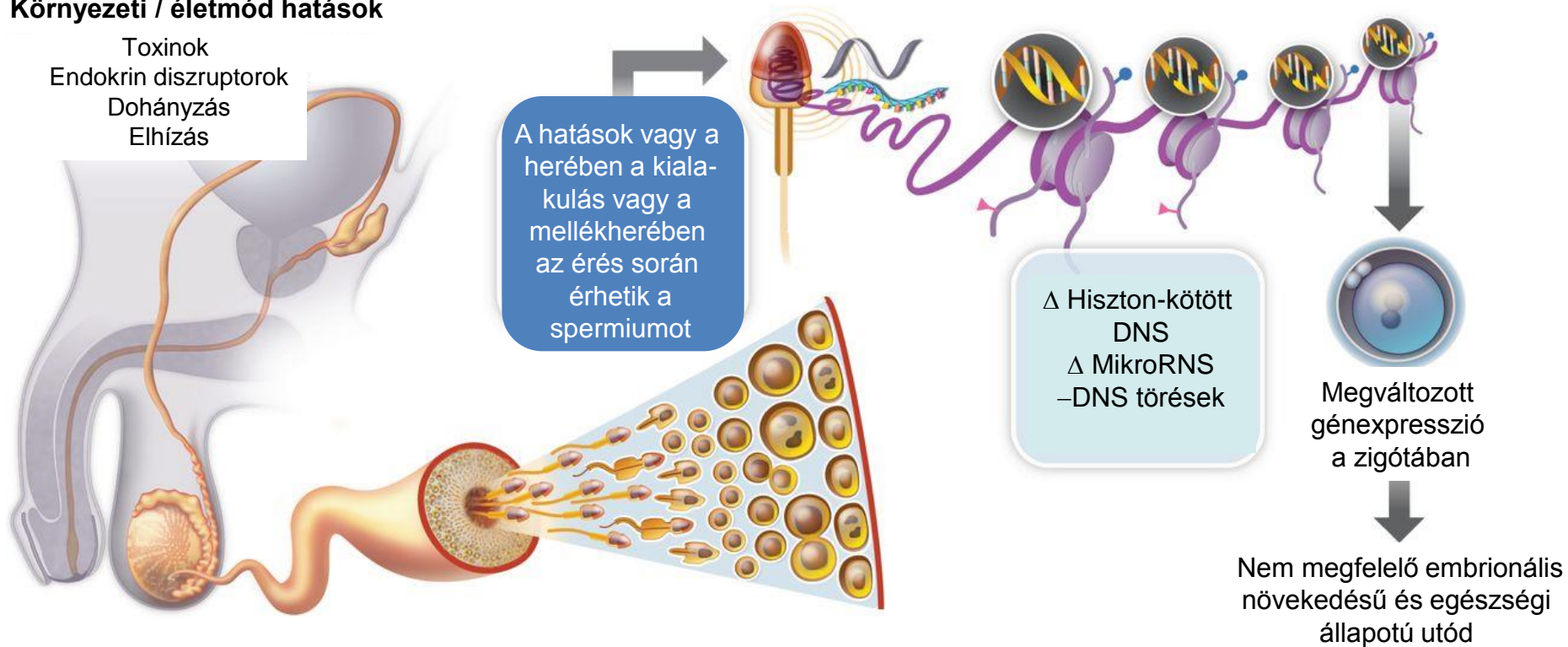


(Srinivasan et al Diabetes 2003)

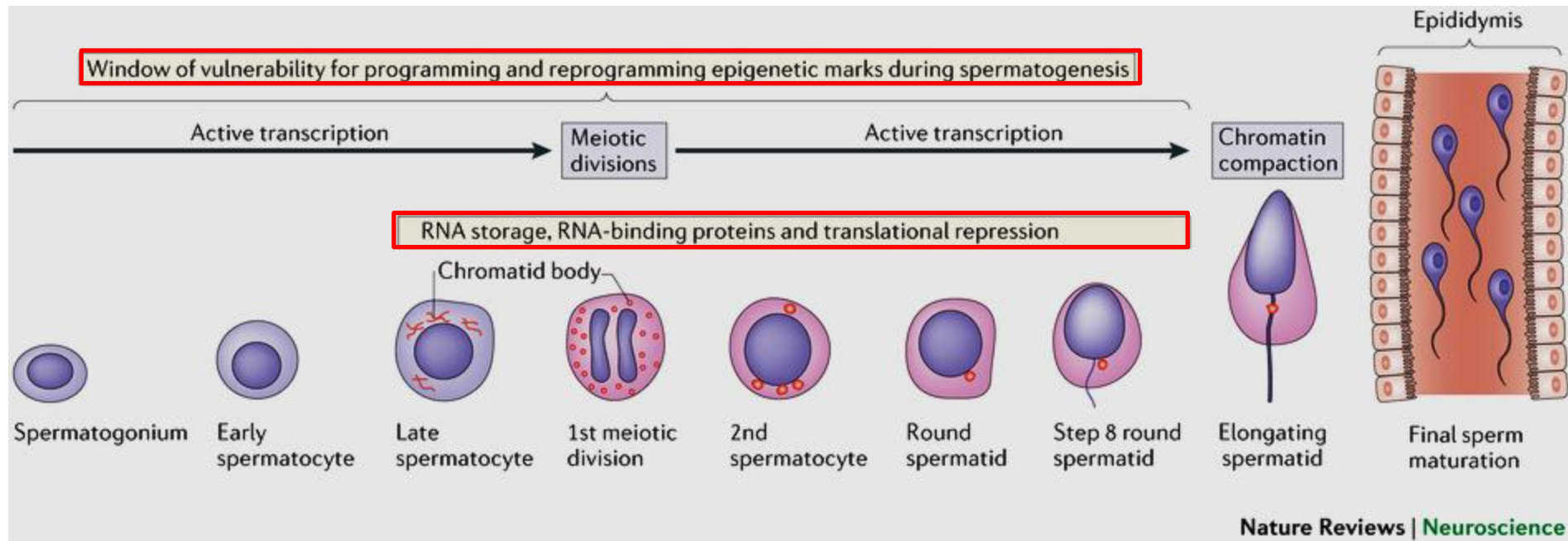
A környezet hatása az apai epigenomra

Környezeti / életmód hatások

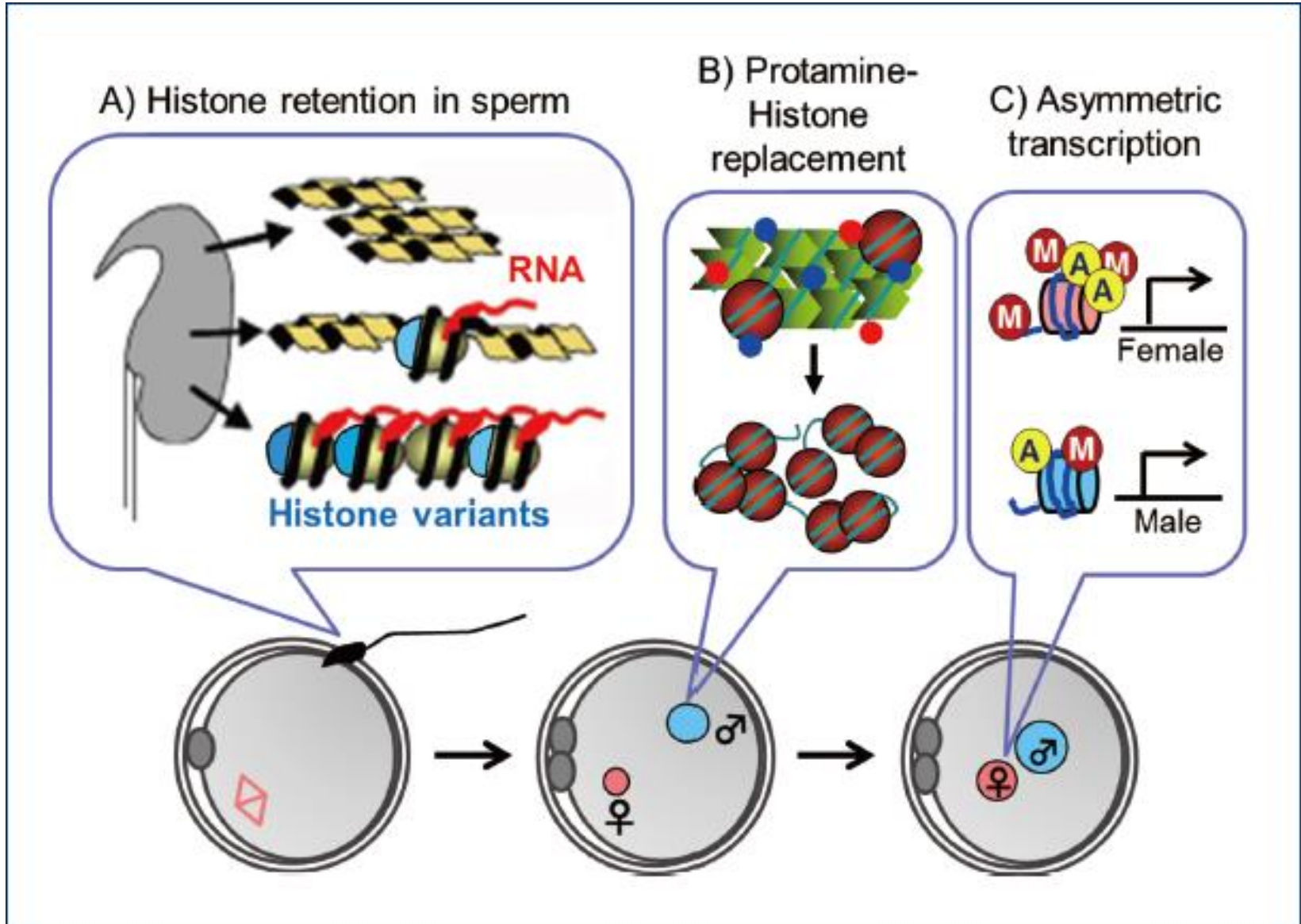
Toxinok
Endokrin diszruptorok
Dohányzás
Elhízás



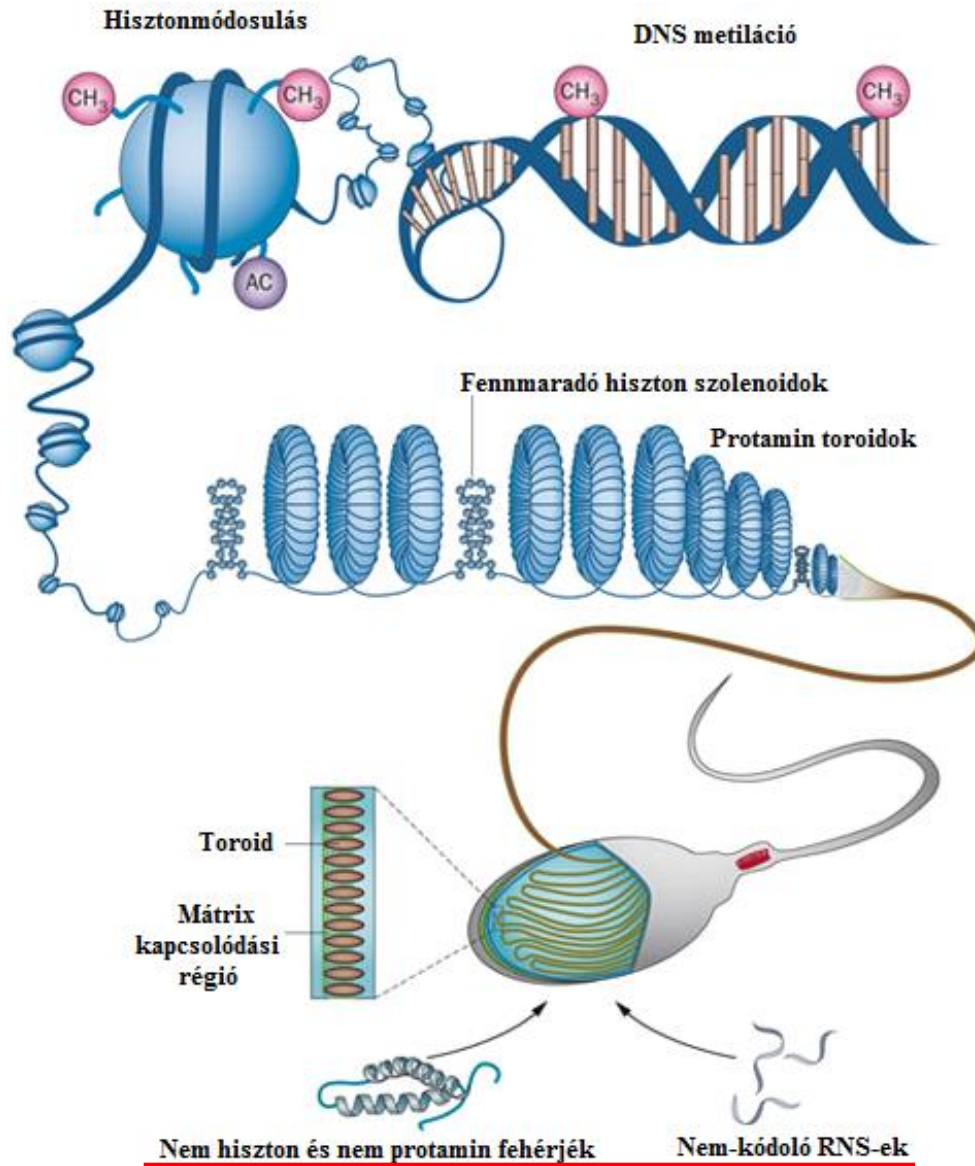
A környezet általi reprogrammozás kritikus szakaszai a spermatogenezis alatt



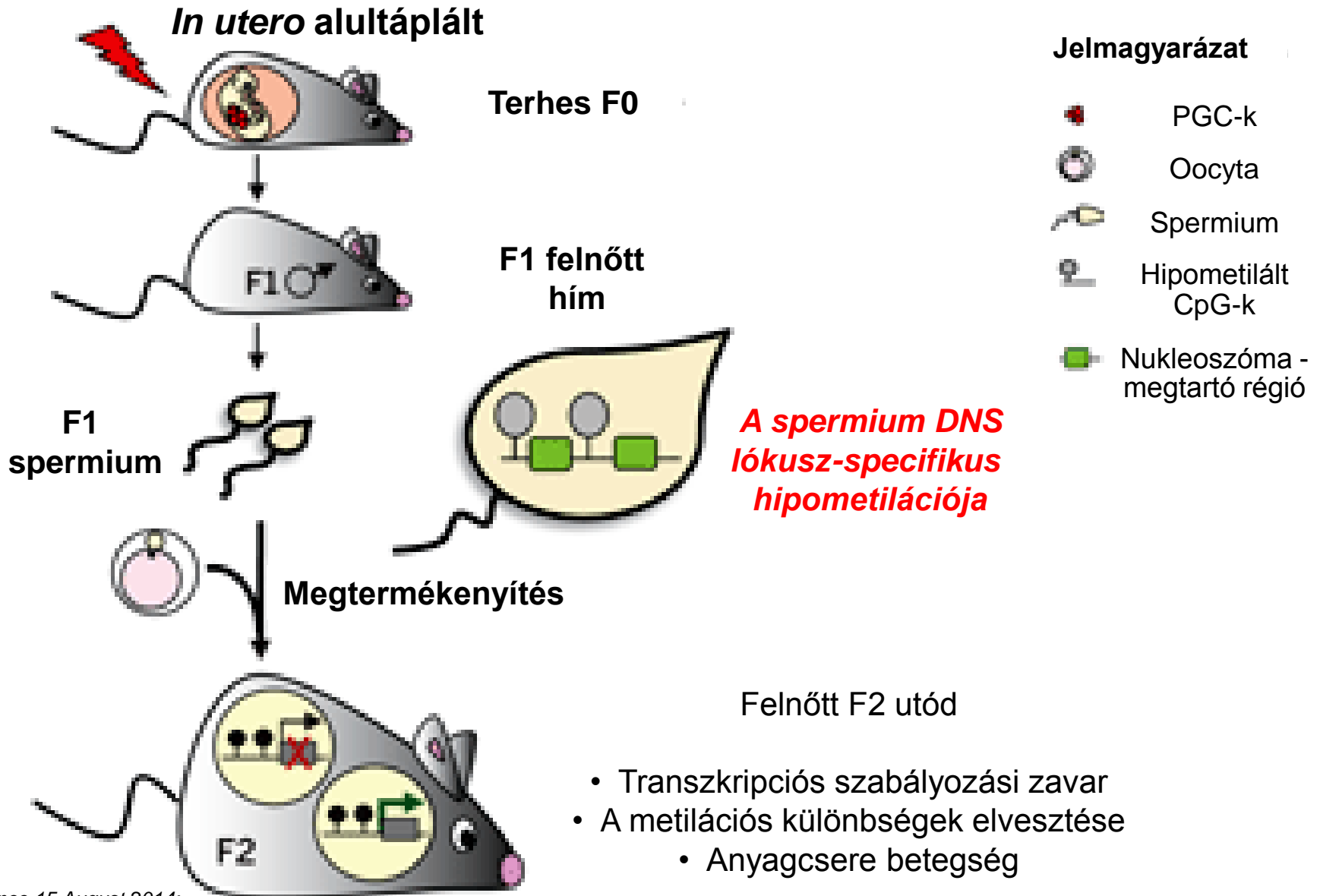
Spermium epigenetika



Spermium epigenetika

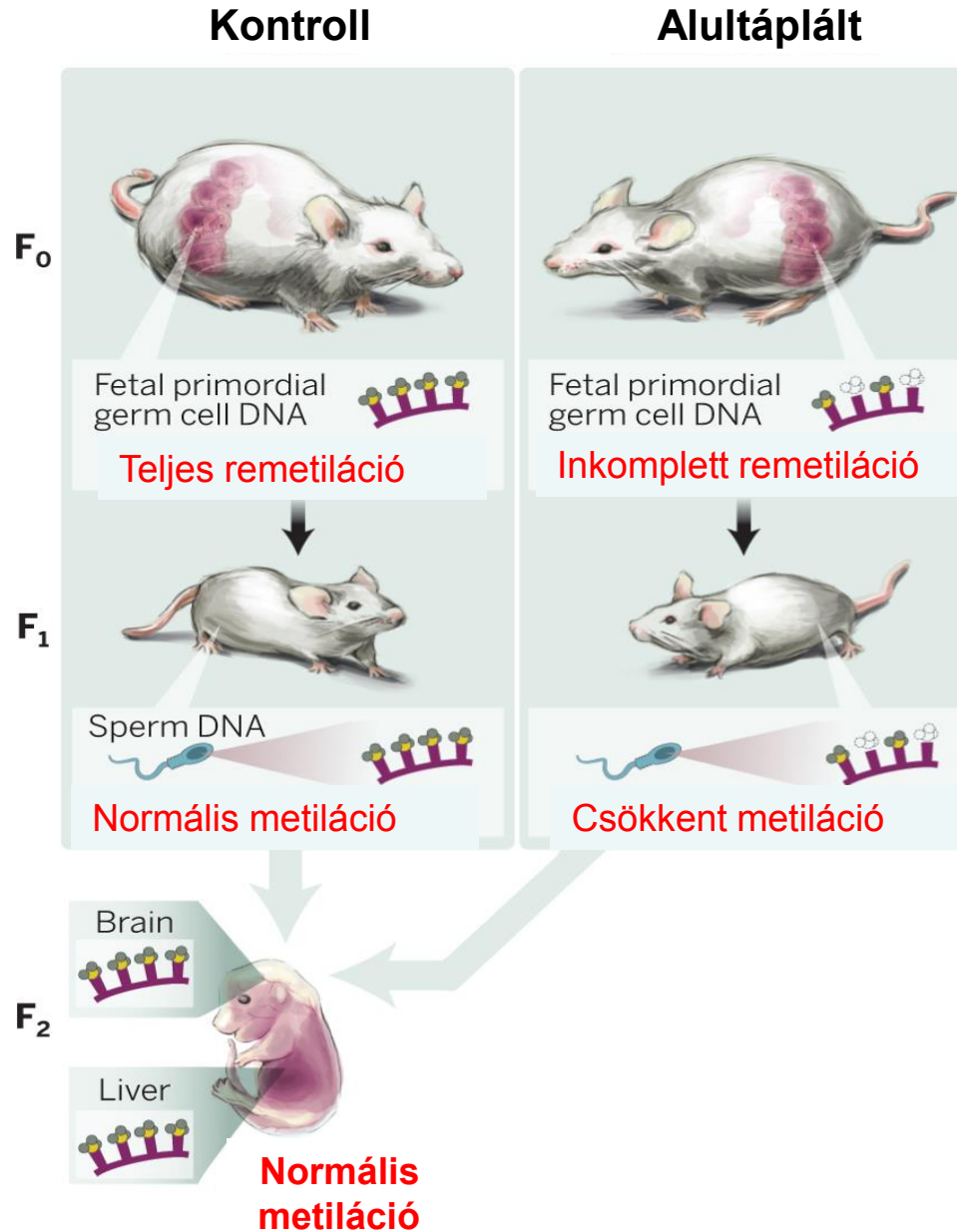


A méhen belüli alultápláltság megváltoztatja a felnőtt csírasejt metilomját

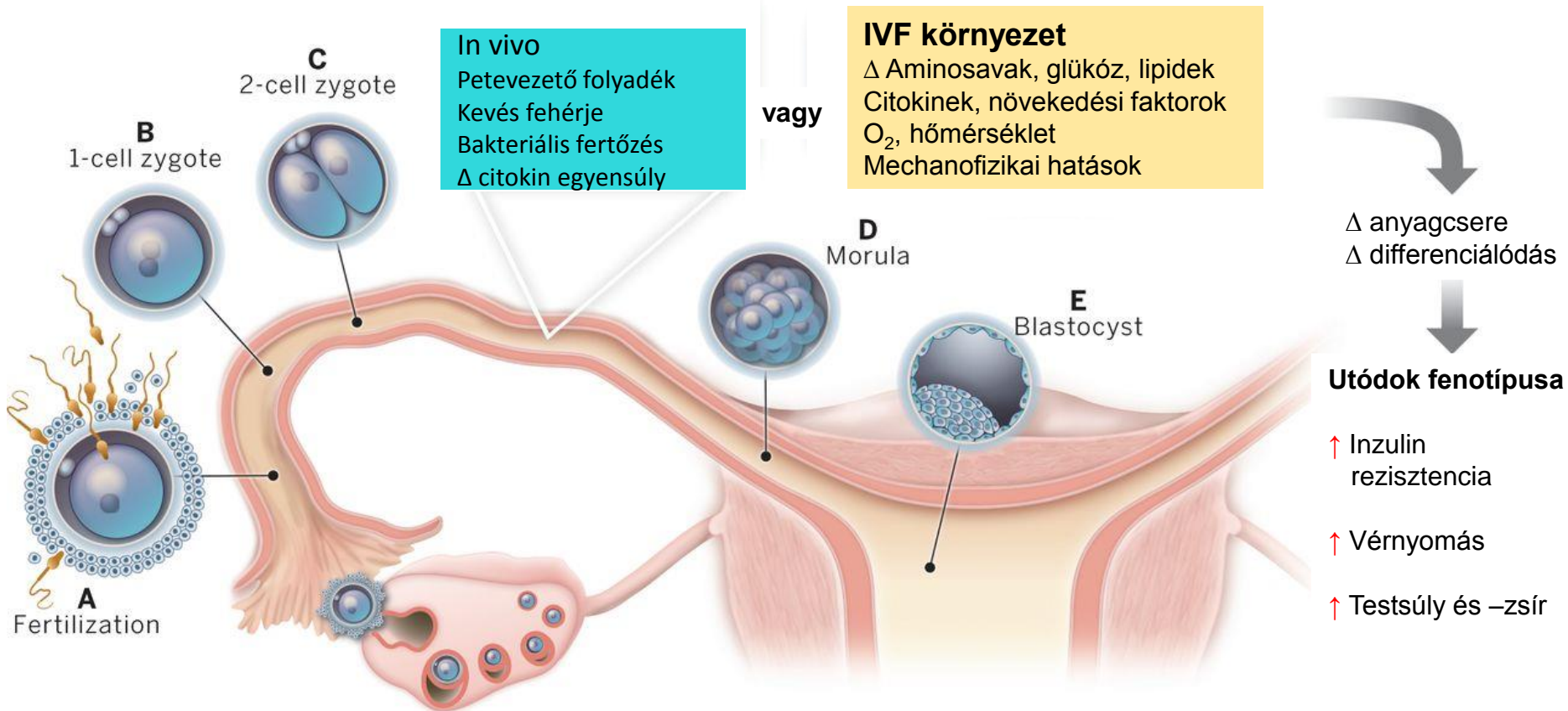


- Transzkripciós szabályozási zavar
- A metilációs különbségek elvesztése
 - Anyagcsere betegség

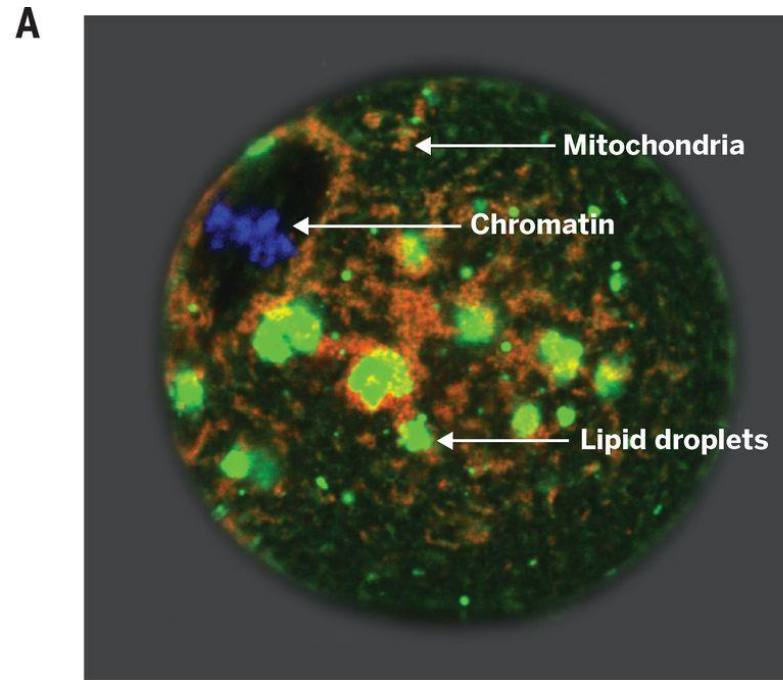
A DNS metiláció önmagában nem elég a transzgenerációs fenotípus létrehozásához



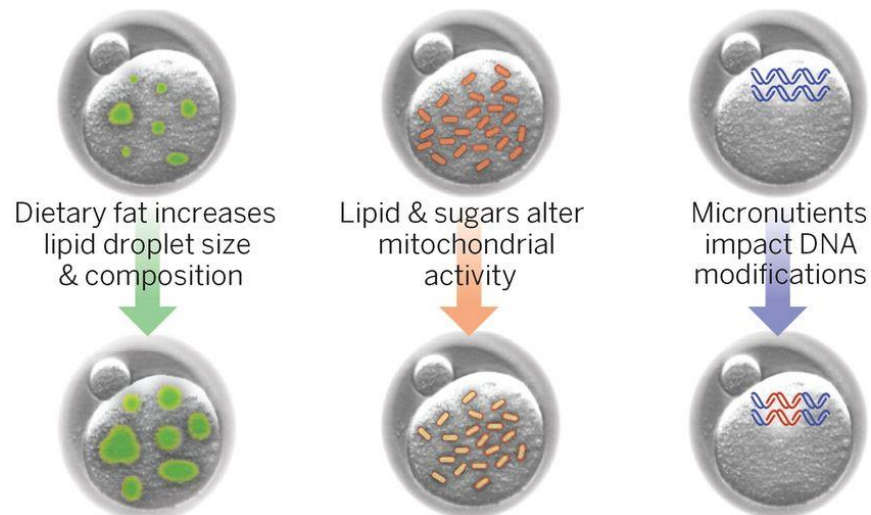
A környezet hatása az embriogenezisre



Anyai táplálkozás befolyásolja petesejt tartalékképzését

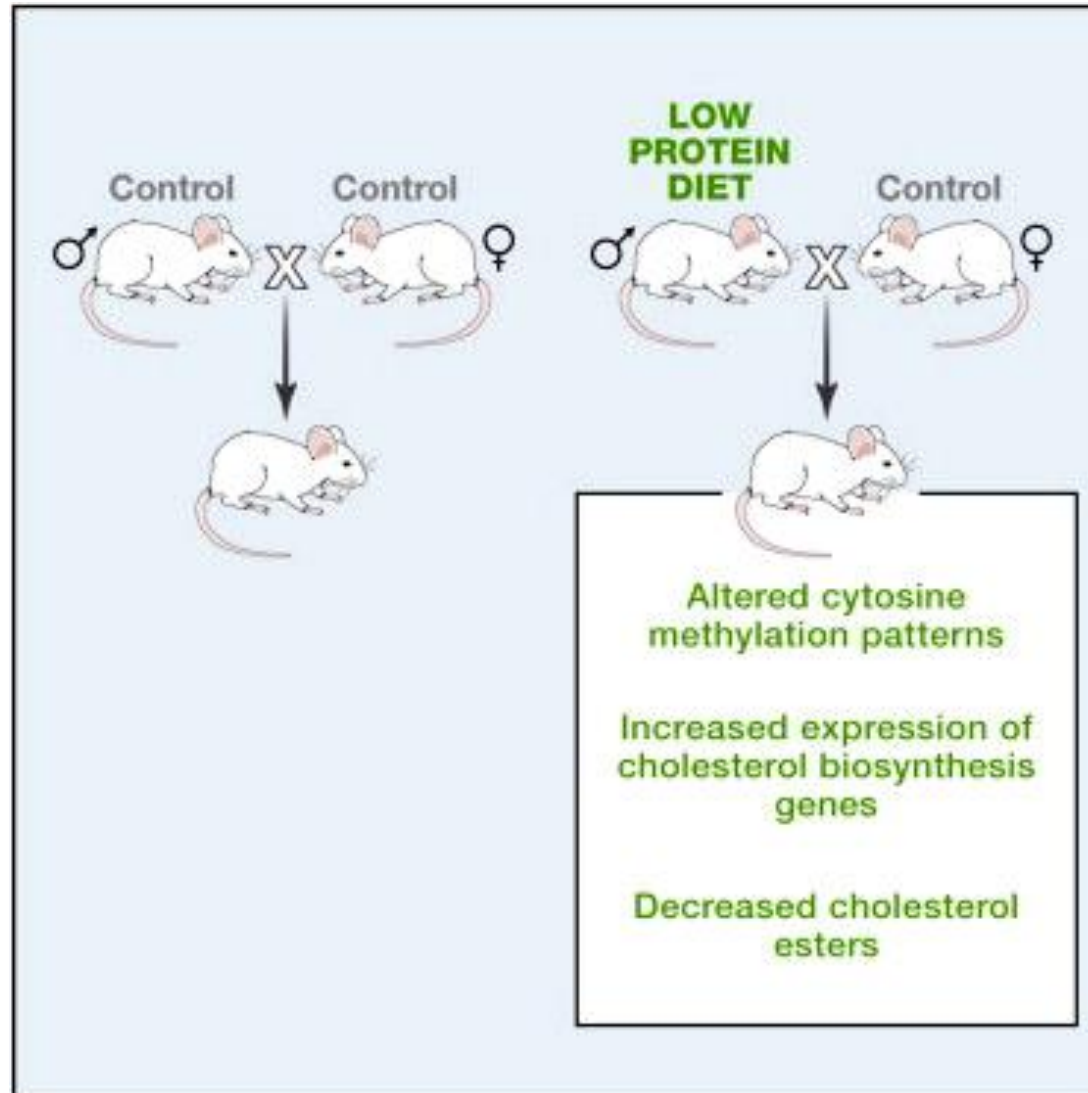


B Megváltozott étrend, gyulladás, toxinok



A metabolikus génexpresszió apai eredetű, transzgenerációs, környezeti, reprogramozása

Alacsony fehérjetartalmú apai diéta



Néhány bizonyíték az étrend, mint epigenetikai környezeti hatás szerepére

Humán

- The Dutch hunger winter 1944-45
- Svéd vizsgálat: nagyszülői alultápláltság (1890-1905) és az unokák T2D és CVD morbiditásának és mortalitásának kapcsolata

Állat (Egér/Patkány)

- Aguti yellow mutáns egér: diéta függő obezitás, tumorképzés, szőrzetszín
- Patkány: diéta függő hiperinzulinémia az utódokban

Exposure to famine		
In late gestation	In mid gestation	In early gestation
Glucose intolerance	Glucose intolerance	Glucose intolerance
	Microalbuminuria	Atherogenic lipid profile
	Obstructive airways disease	Altered blood coagulation
		Obesity (women only)
		Stress sensitivity
		Coronary heart disease
		Breast cancer



AZ ÉHSÉG TELE. THE DUTCH HUNGER WINTER 1944-1945



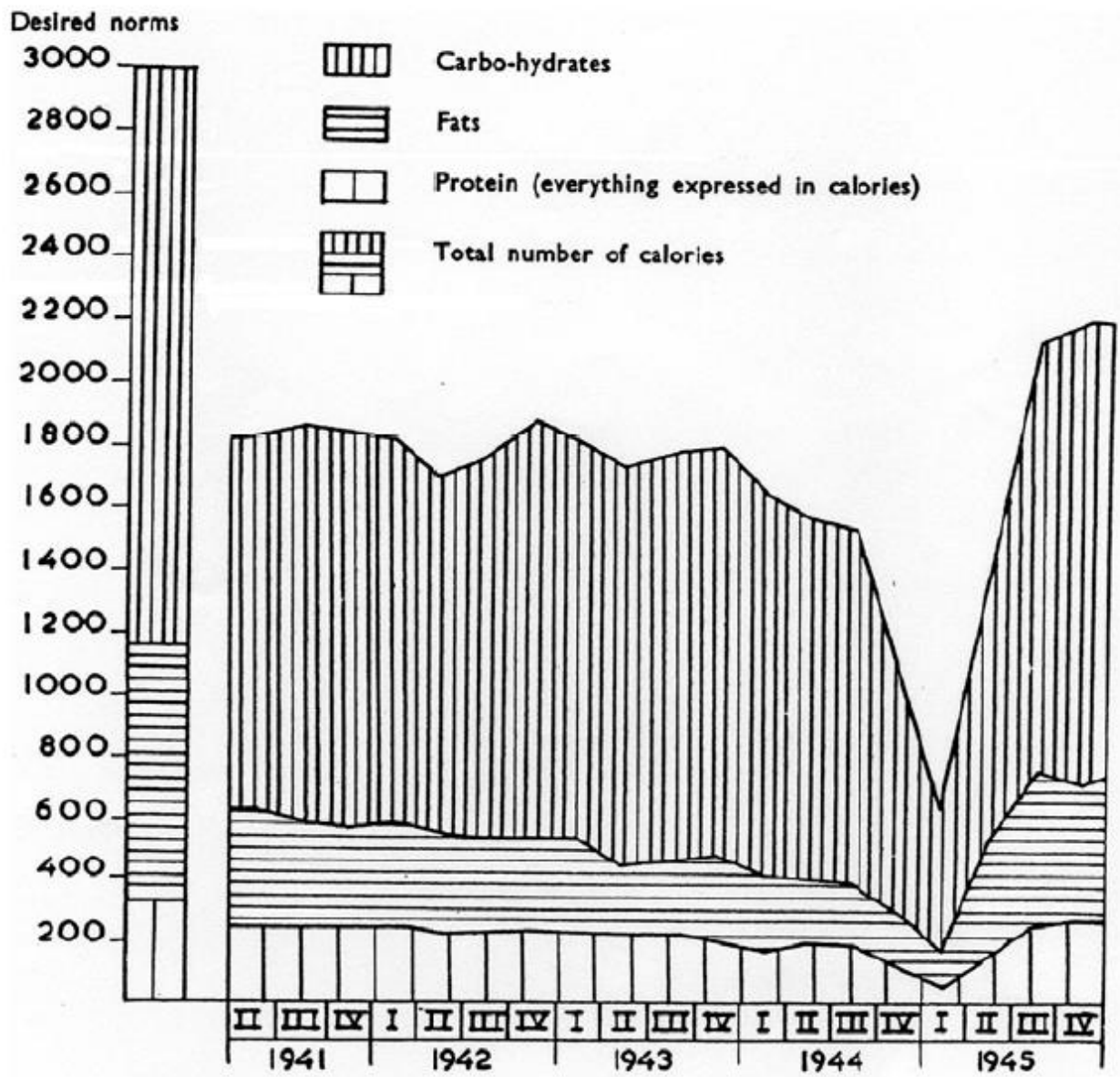


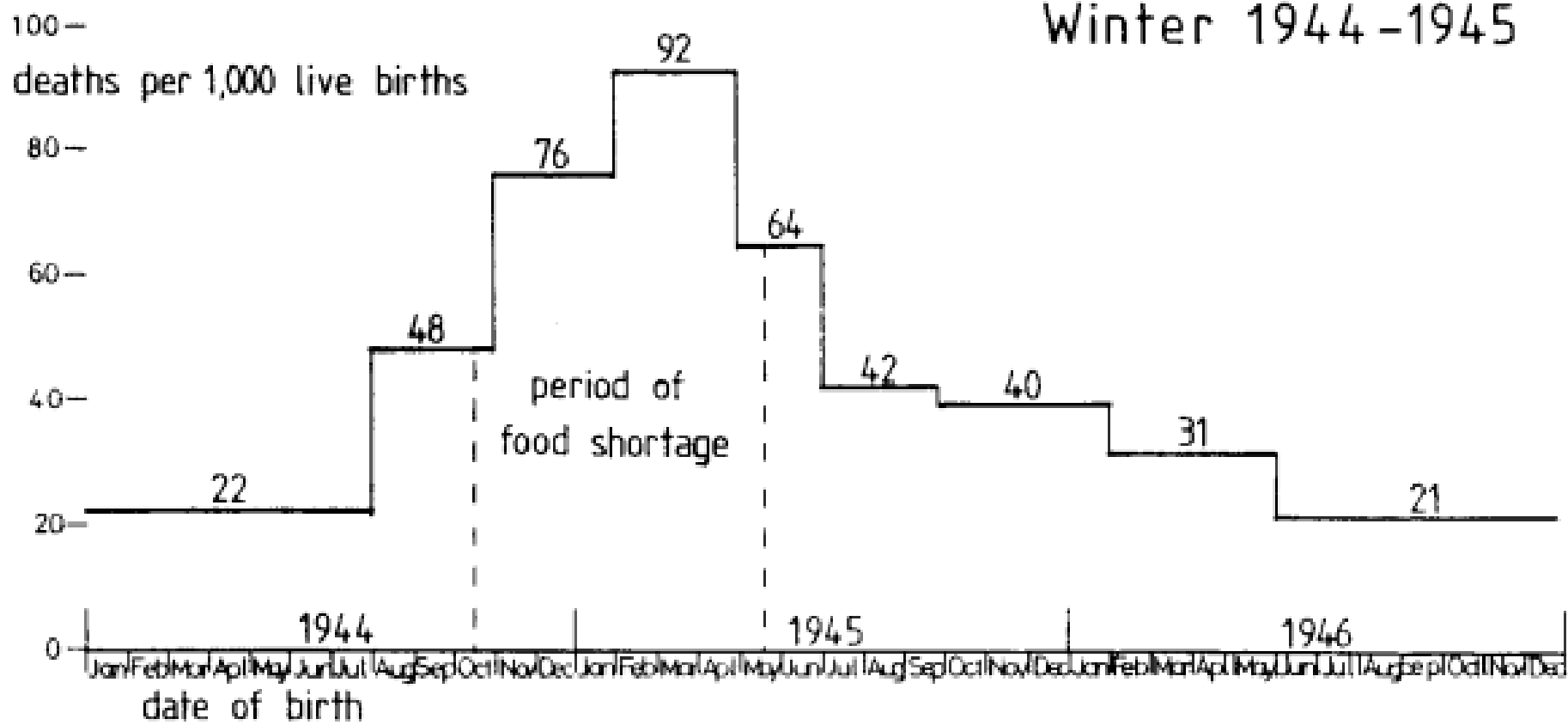
Figure 2. Distributed food rations (calories/day) for the Western Netherlands, 1941-1945 [10].

The Dutch Hunger Winter 1944-1945

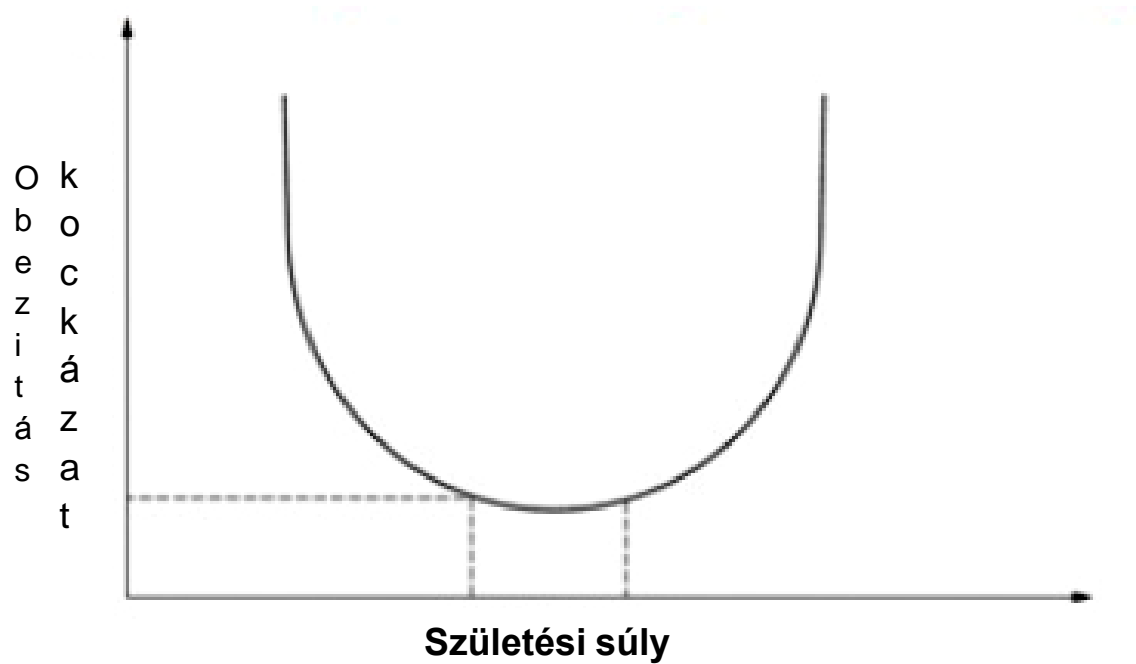


Infant deaths under one year of age through Dutch Hunger

Winter 1944-1945



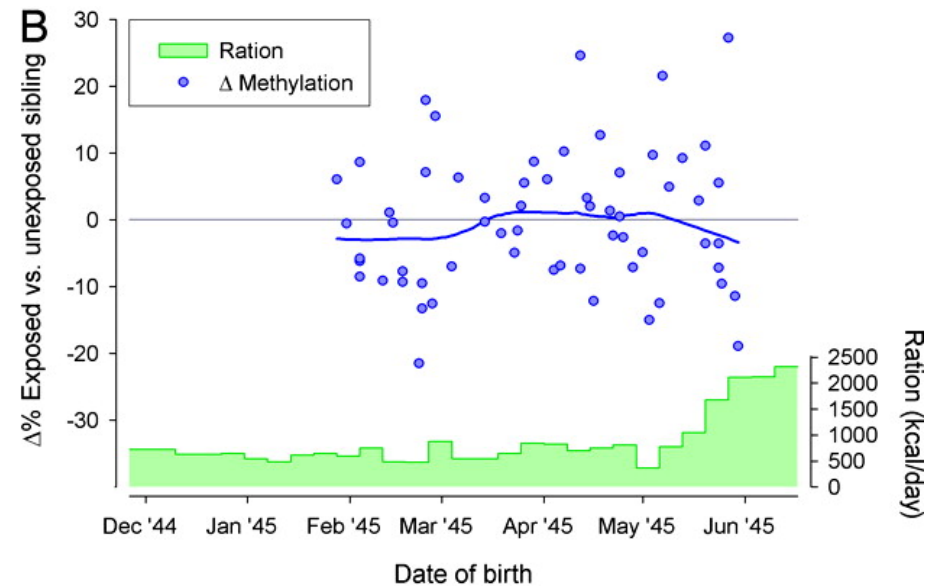
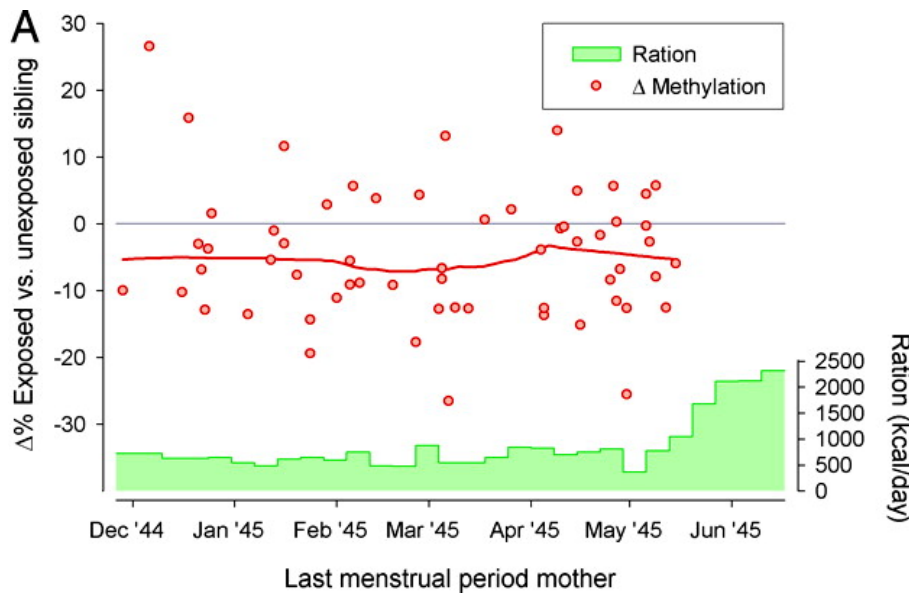
AZ OBEZITÁS PROGRAMOZÁSA



Emberi és állatmodell bizonyítékok

**AZ OBEZITÁS KOCKÁZATA MIND TÚL KICSI,
MIND PEDIG TÚL NAGY SZÜLETÉSI SÚLY ESETÉN EMELKEDETT**

Különbség az IGF2 DMR metilációja a születés előtt az éhínségnek kitett egyének és az azonos nemű testvérük között

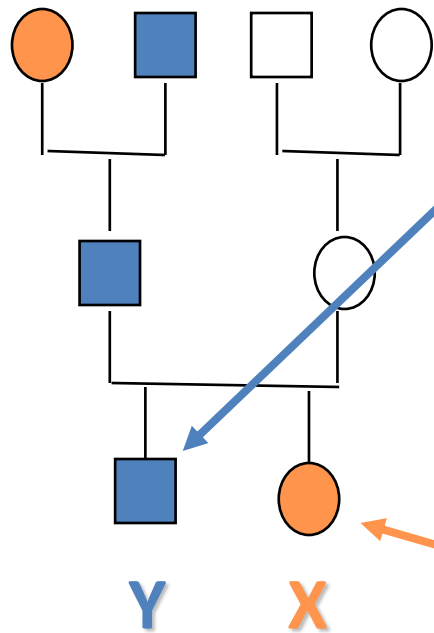


Hipometilált

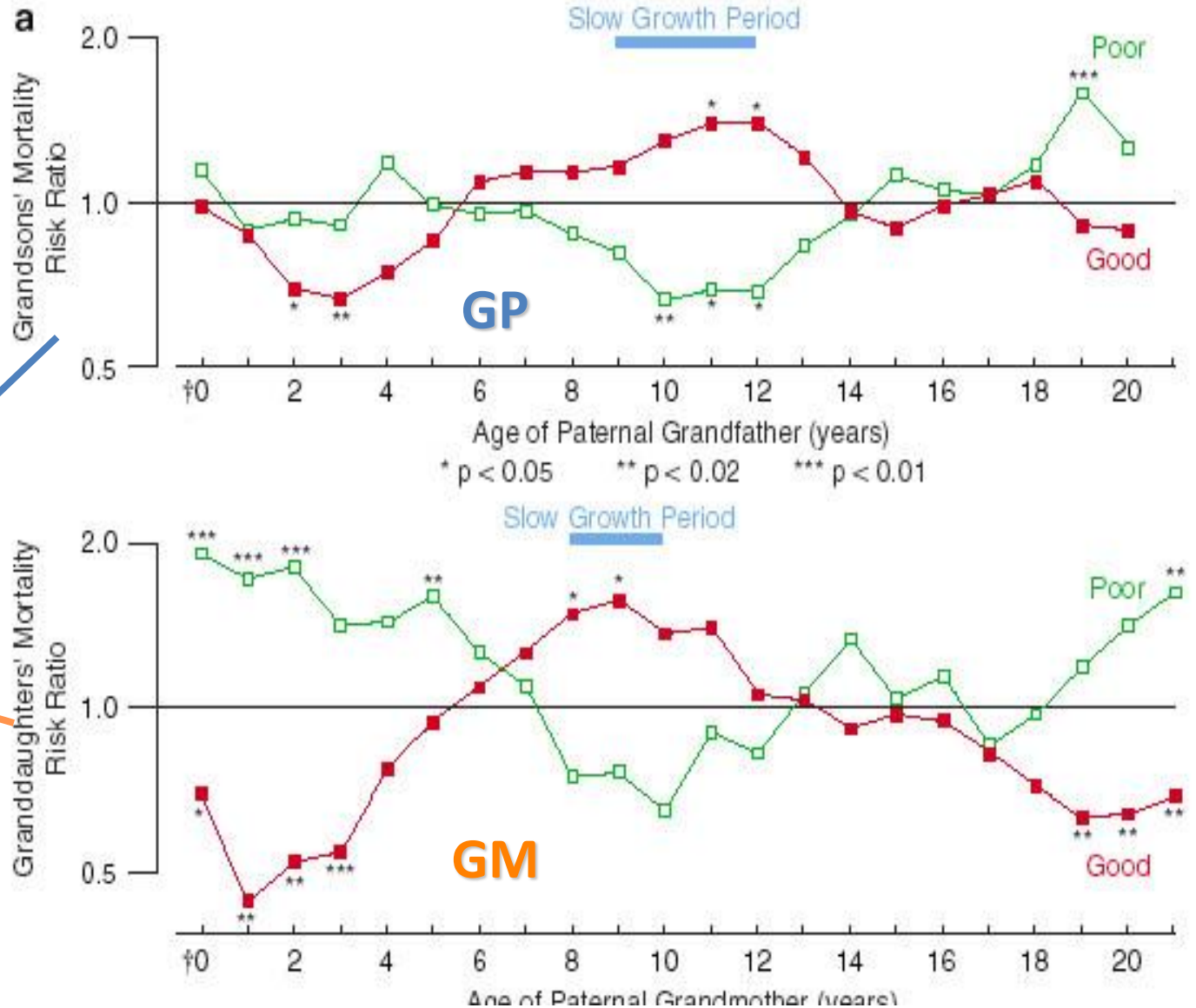
IGF2 DMR = inzulinszerű növekedési faktor 2 differenciáltan metilált régió

T2D mortalitás : csak az apai nagyszülők !

XX XY

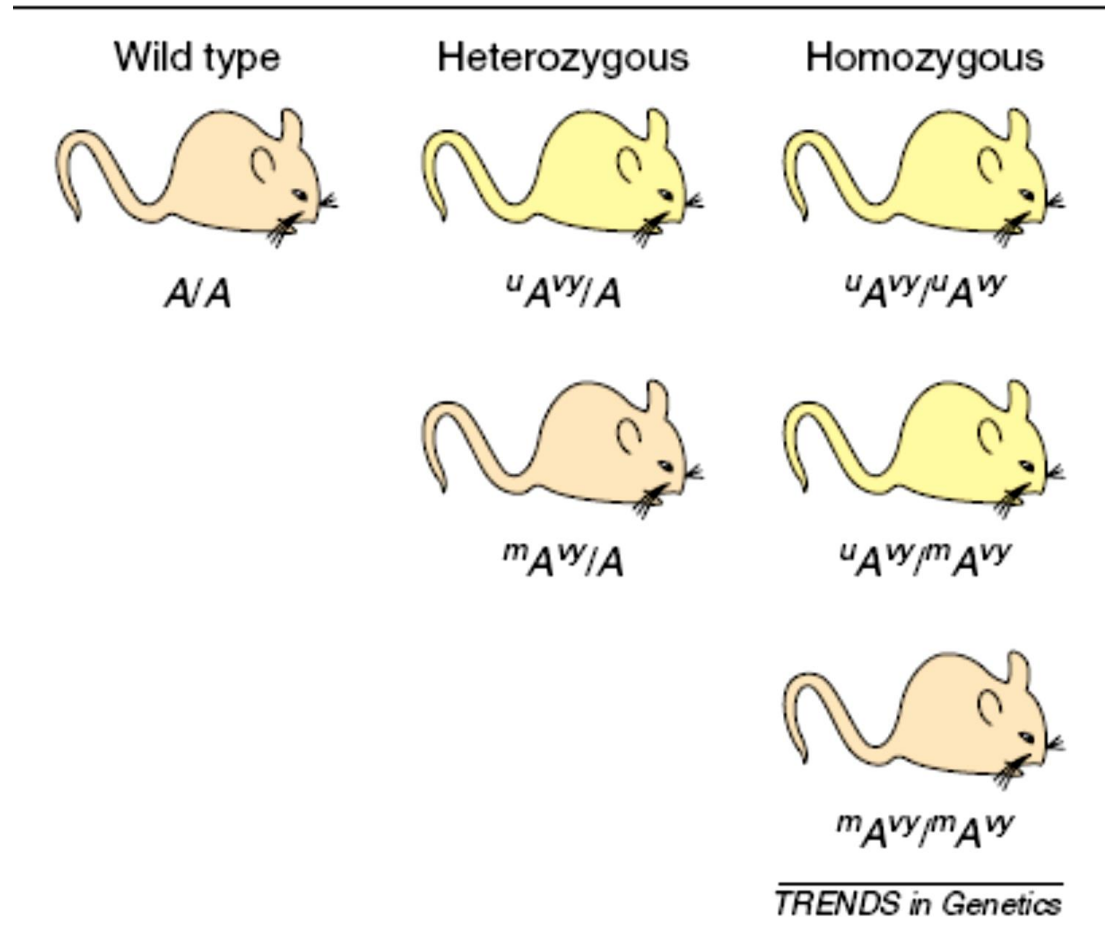


(Kaati et al 2002;
Pembrey et al, 2005)



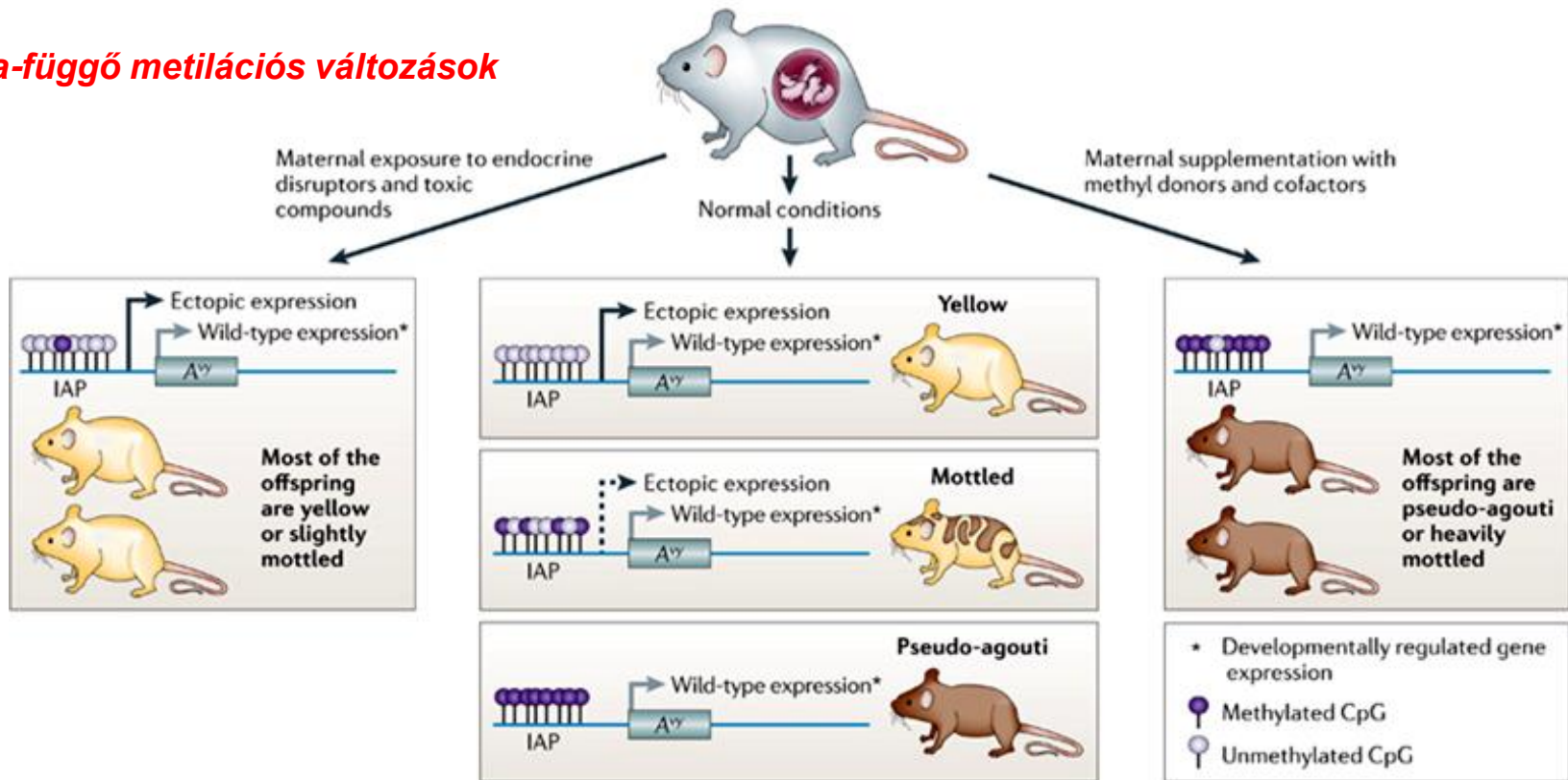
Az aguti egérmodell

Fig. 1. The epigenetic state determines the relative dominance of metastable epialleles. Wild-type mice are (A/A) at the *agouti* locus and have an agouti coat. Heterozygous (A^{vy}/A) mice are yellow if they have an unmethylated A^{vy} allele ($^uA^{vy}$), and in this case the activity of A^{vy} is dominant over A . Heterozygous mice that are agouti carry a methylated A^{vy} allele ($^mA^{vy}$), which is effectively a revertant to wild-type and is therefore no longer dominant to A . Homozygous mice with yellow coats can carry two unmethylated A^{vy} alleles ($^uA^{vy}/^uA^{vy}$) or one unmethylated and one methylated A^{vy} allele ($^uA^{vy}/^mA^{vy}$). In the latter case, the unmethylated A^{vy} allele, is dominant over the methylated A^{vy} allele. Homozygous mice with two methylated A^{vy} alleles ($^mA^{vy}/^mA^{vy}$) are agouti.



A környezet által indukált epigenetikai fenotípusok

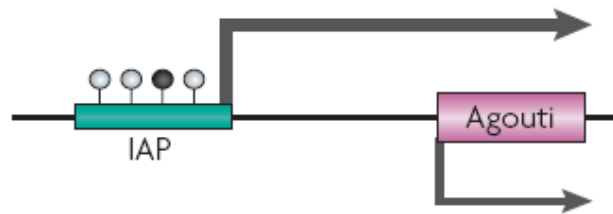
Diéta-függő metilációs változások



Nature Reviews | Genetics

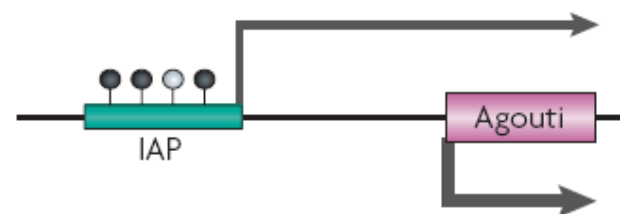
c Agouti expression

Unsupplemented mother



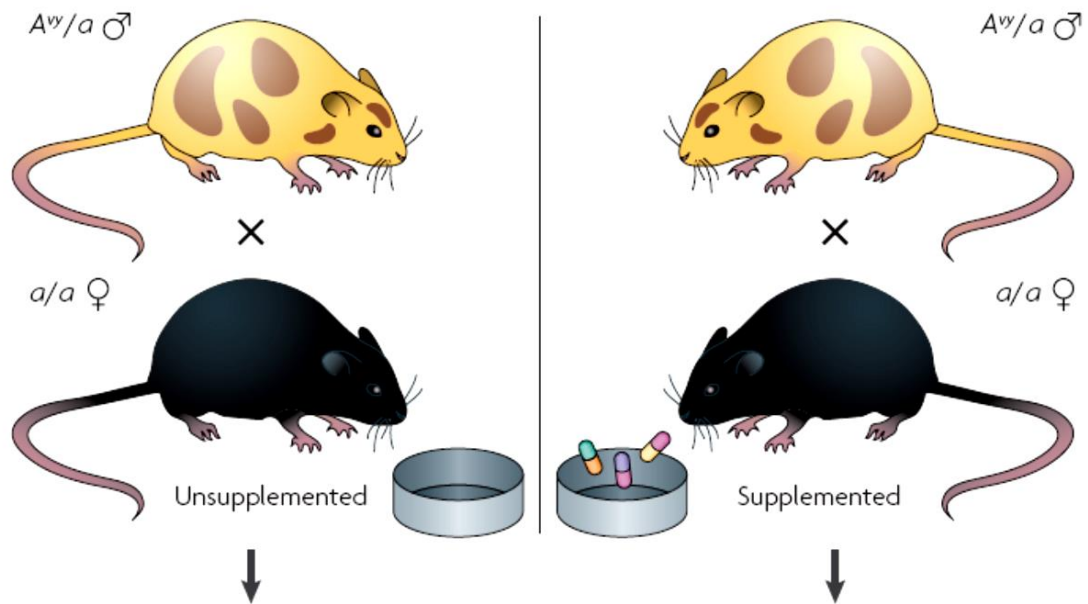
Ectopic agouti expression

Supplemented mother

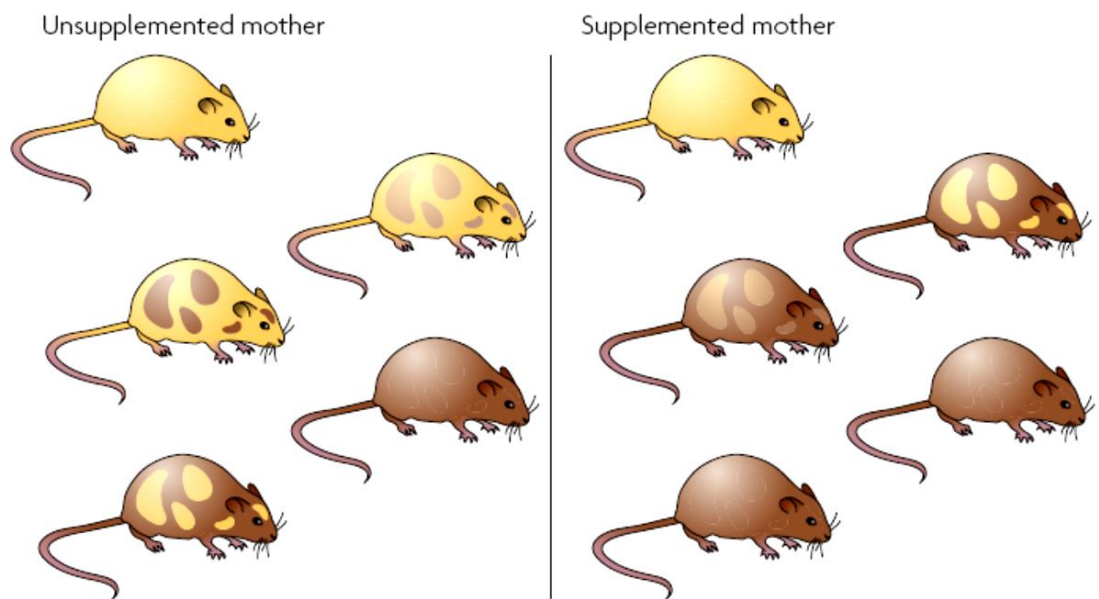


Developmental agouti expression

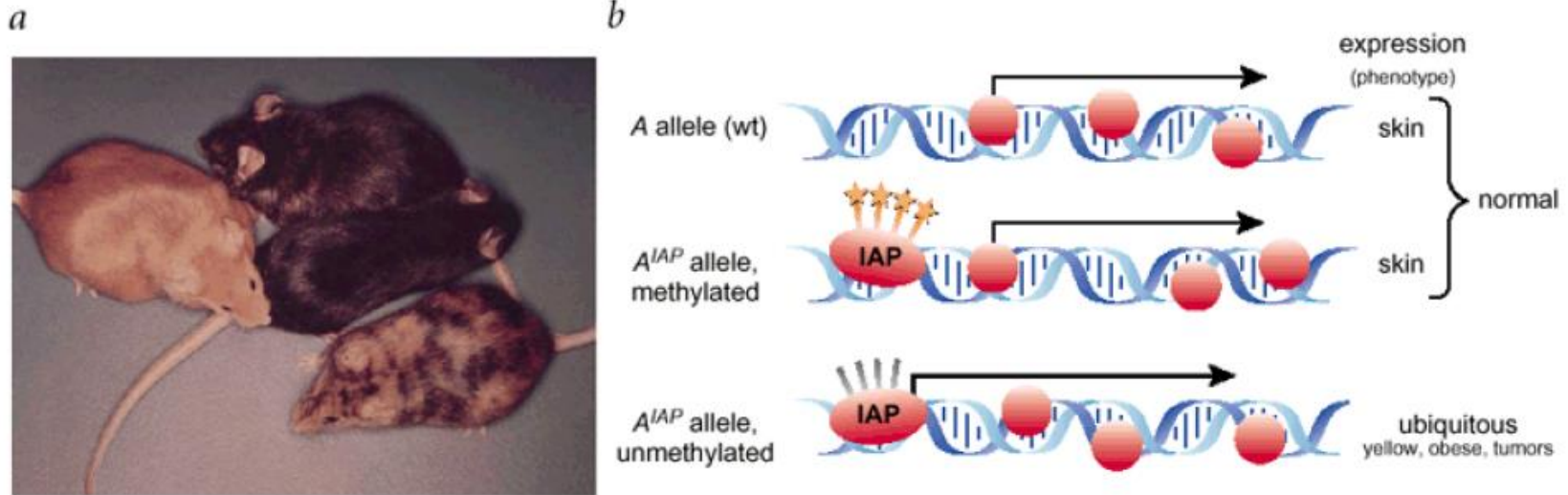
a Dietary supplementation during pregnancy



b A^y/a offspring

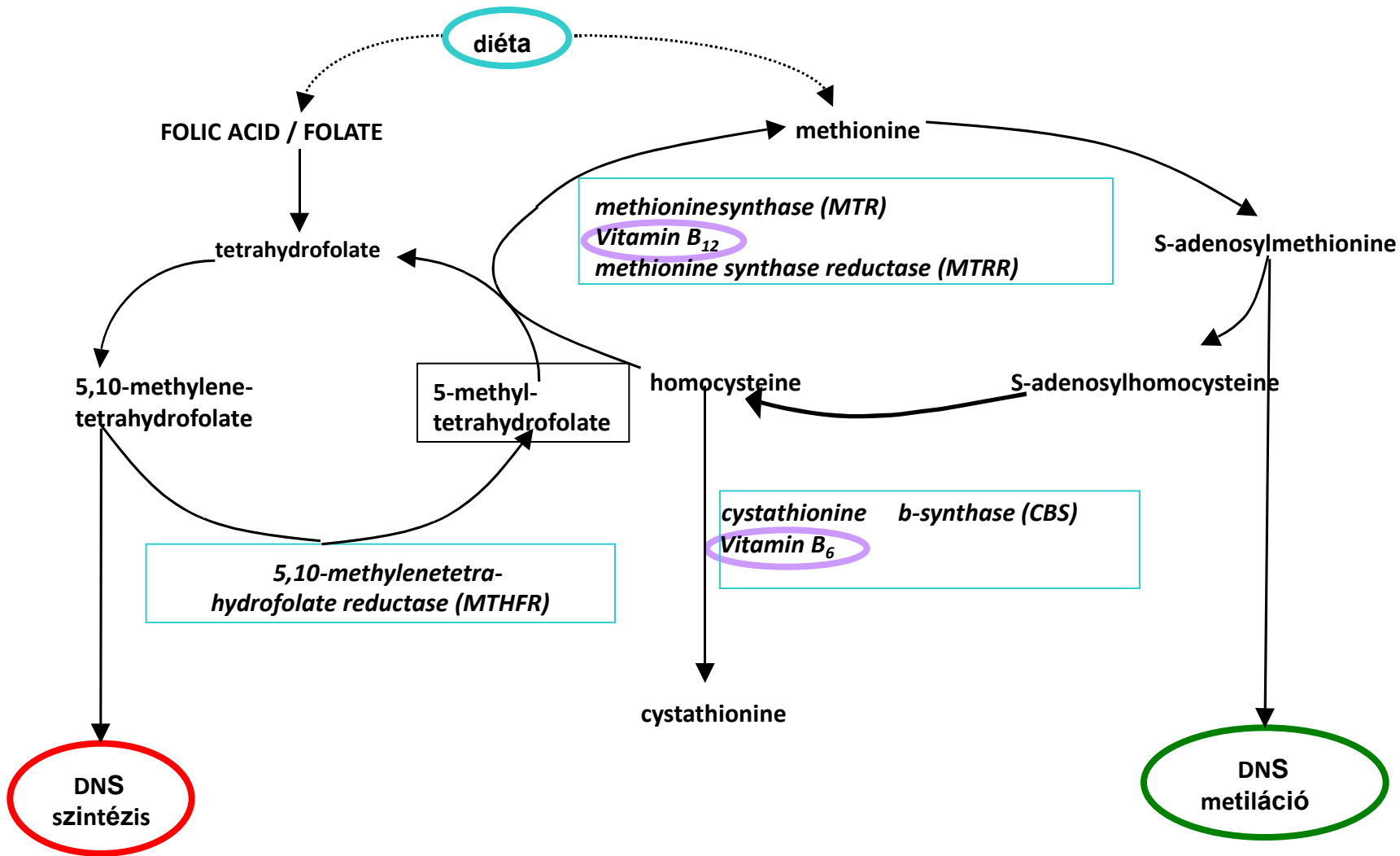


Diéta és epigenetika



A hipometilált IAP agouti allél ektópiásan túlexpresszál, ezzel sárga szőrzetszínhez, obezitáshoz és fokozott tumor hajlamhoz vezet

A metil-donorokban gazdag étrend helyreállítja normális fenotípust!



A metabolitok és a transzkripció kapcsolata a DNS metilációval és a poszt-transzlációs hiszton módosulásokkal

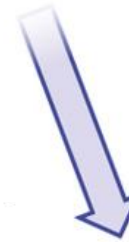
Táplálkozás és anyagcsere



Metabolitok
SAM, FAD, NAD⁺, acetyl-CoA,
β-OHB, ATP, O-GlcNAc



Az enzimaktivitás
kofaktorai vagy
modulátorai

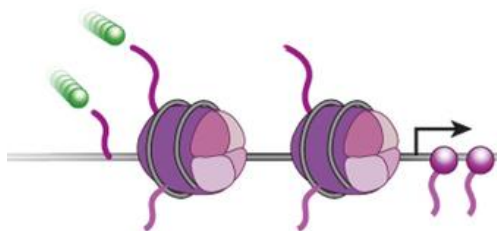


„Írók” /writers
DNMT-k, HMT-k, KAT-ok,
kinázok, OGT

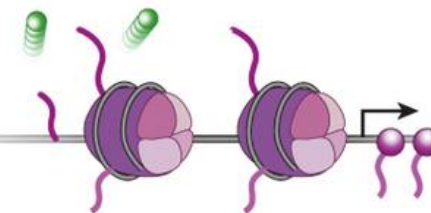
„Törlők”/erasers,
TET-ek, KDM-k, HDAC-k,
foszfatázok, OGA



Kapcsolódás

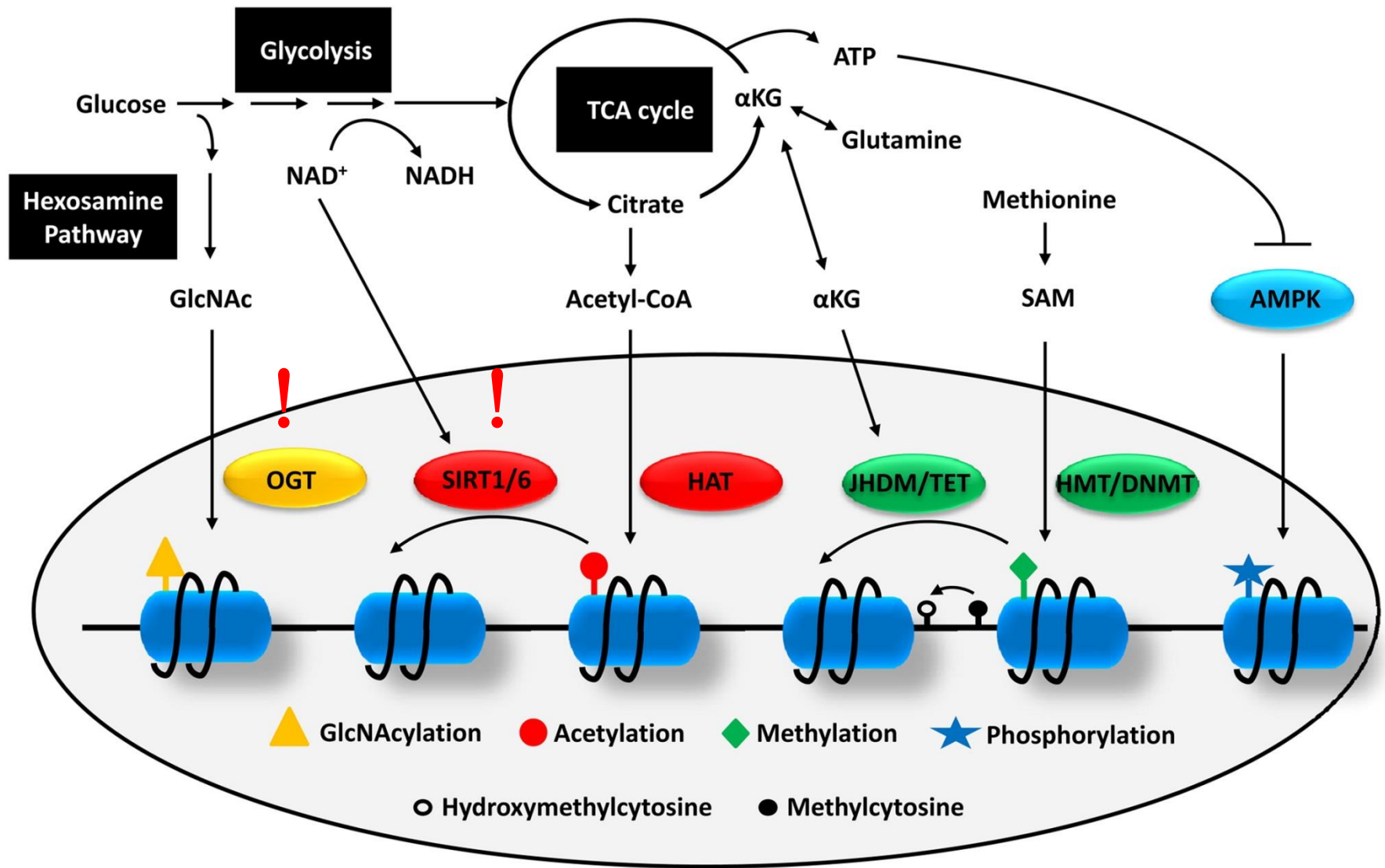


Eltávolítás



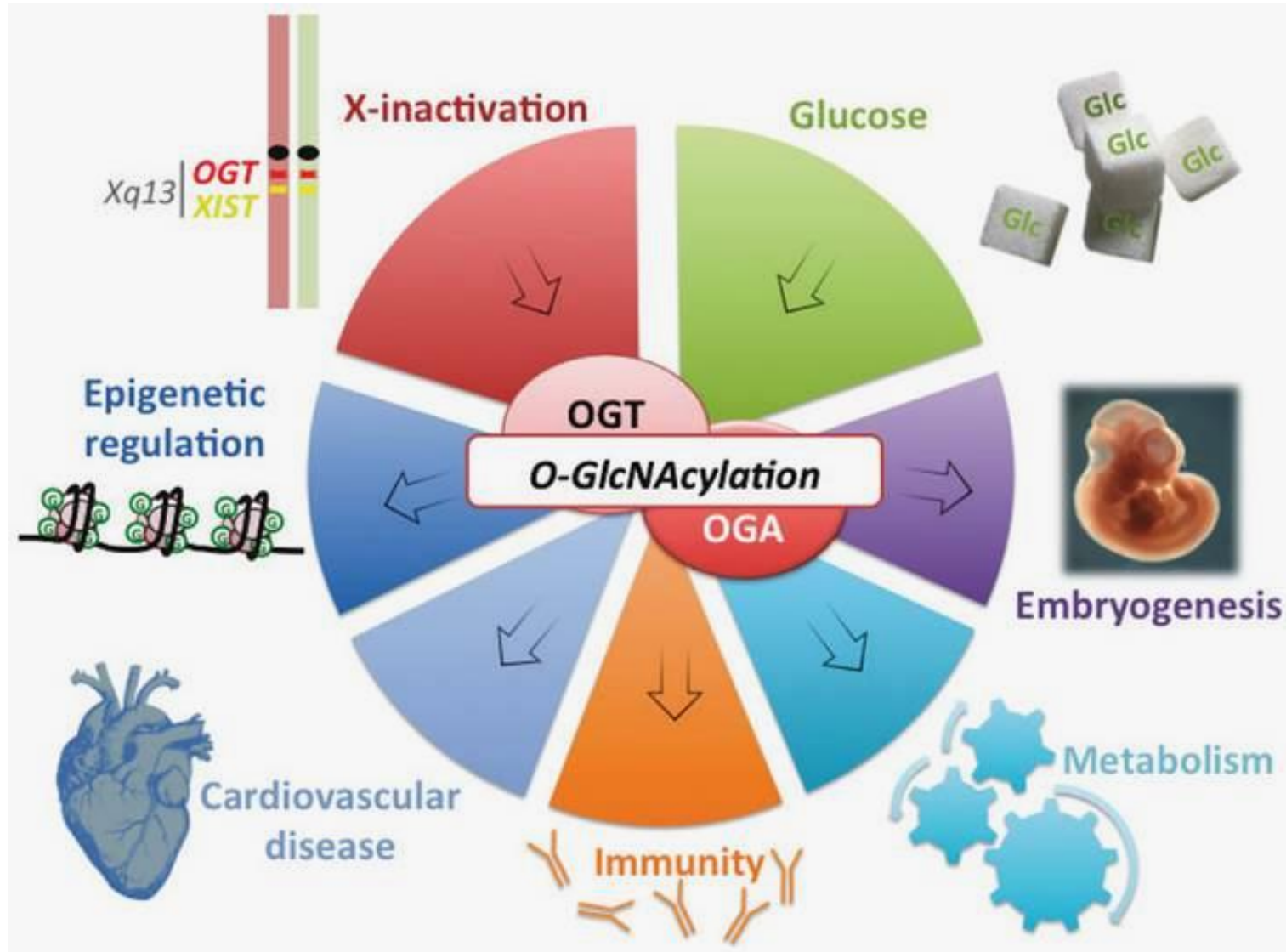
Homeosztatis transzkripció
válasz

Az anyagcsere és az epigenetika közötti pábrészed



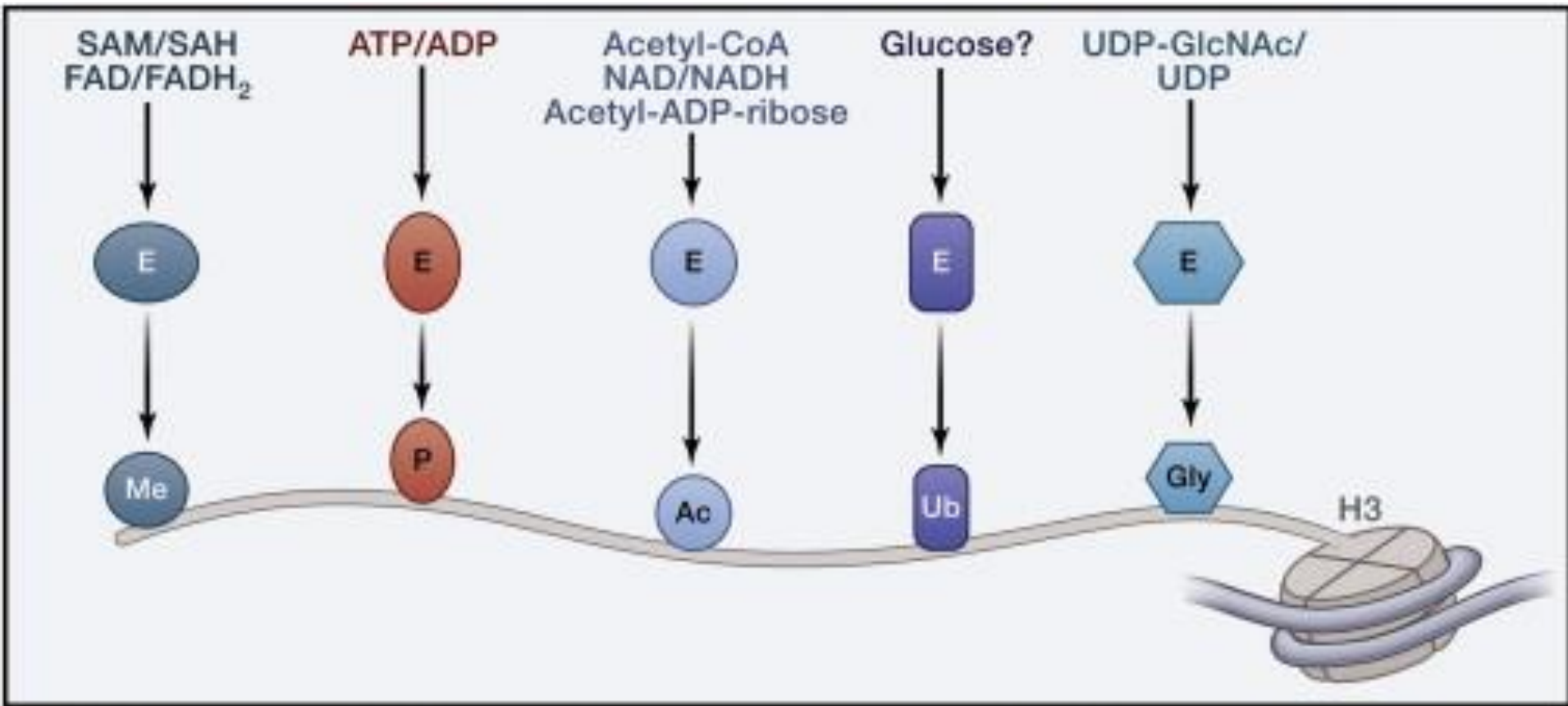
OGT = O-GlcNAc transzferáz
 SIRT1/6 = sirtuin = hiszton deacetiláz
 HAT = hiszton acetil-transzferáz
 HMT/DNMT = hiszton/DNS metil-transzferáz
 JHDM/TET = hiszton/DNS demetiláz

Az OGT egy olyan jelentős epigenetikus szabályozó, amely összekötheti az anyagcsere és a betegségre való hajlam epigenetikai szabályozását az X-kromoszómához kötött géndózissal



O-GlcNAc transzferáz (OGT) O-GlcNAc-áz (OGA),

A kromatin remodellező enzimek „érezékelik” a sejtanyagcsere változásait



Folát
Fólsav
B6 és B12 vitamin
Kolin
Betain,
Alkohol

DNS és hiszton metiláció

Étrendi összetevők

Táplálkozás és epigenezis

Kalóriadús diéta



Alacsony NAD⁺/NADH arány



SIRT1 (hiszton deacetiláz) gátlás
Acetilált hiszton (H4K16 és H3K9)

Aktív transzkripció

Kalória megvonás



Magas NAD⁺/NADH arány
+ Resveratrol (fenolok)?



Aktív SIRT1
Gátolt transzkripció
Anyagcserével kapcsolatos
fenotípusok

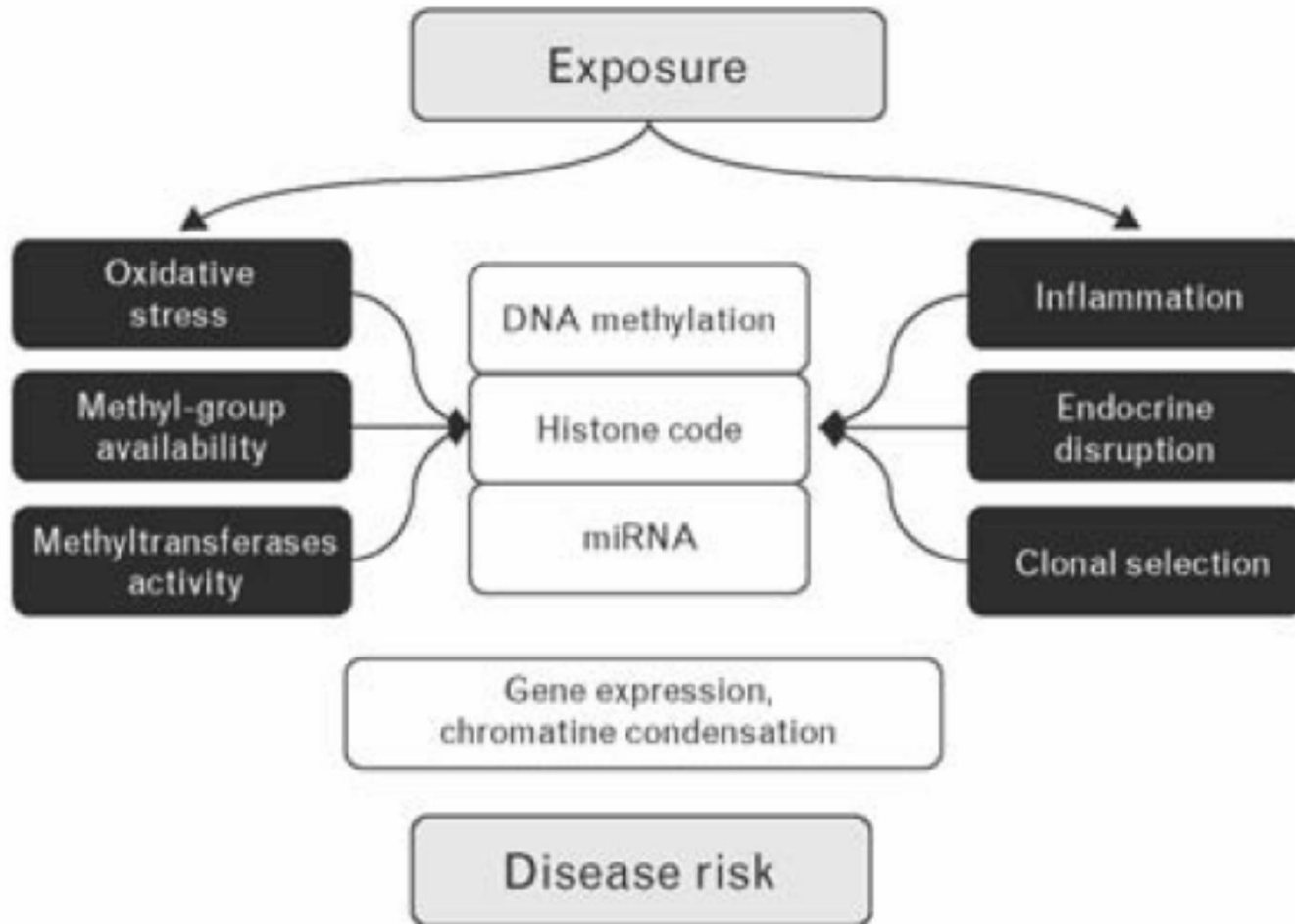
A táplálkozás epigenetikai szerepe fiziológiás és patológiás folyamatokban

	Nutrient or diet	Epigenetic mechanism	References
Embryonic development	Folate	DNA methylation, imprinting	(8,9)
	Choline	DNA methylation	(13)
	Protein restriction	DNA methylation, histone modifications	(19,20)
Stem cell	Alcohol	DNA methylation	(25)
	Butyrate	Histone acetylation, DNA methylation	(45)
Aging	Retinoic acid	PRC	(64)
	Folate	DNA methylation	(6,7)
Immune function	Calorie restriction	Histone acetylation	(36,37)
	Folate	DNA methylation	(7)
Cancer	Methyl-deficient diet	Histone modification, microRNA	(51,67)
	Genistein	DNA methylation, microRNA	(16,18,72)
	(-)-Epigallocatechin-3-gallate	DNA methylation, PRC	(14,65)
	Curcumin	microRNA	(73,74)
Obesity, insulin resistance	High-fat diet	DNA methylation, microRNA	(24,70)
	Methyl-deficient diet	DNA methylation	(9)
Inflammation	Curcumin	Histone acetylation	(47)
	Resveratrol	Histone acetylation	(40,41)
	AdoMet	Histone methylation	(48)
	Methyl-deficient diet	microRNA	(68)
Neurocognition	Choline	DNA methylation, histone methylation	(13,50)

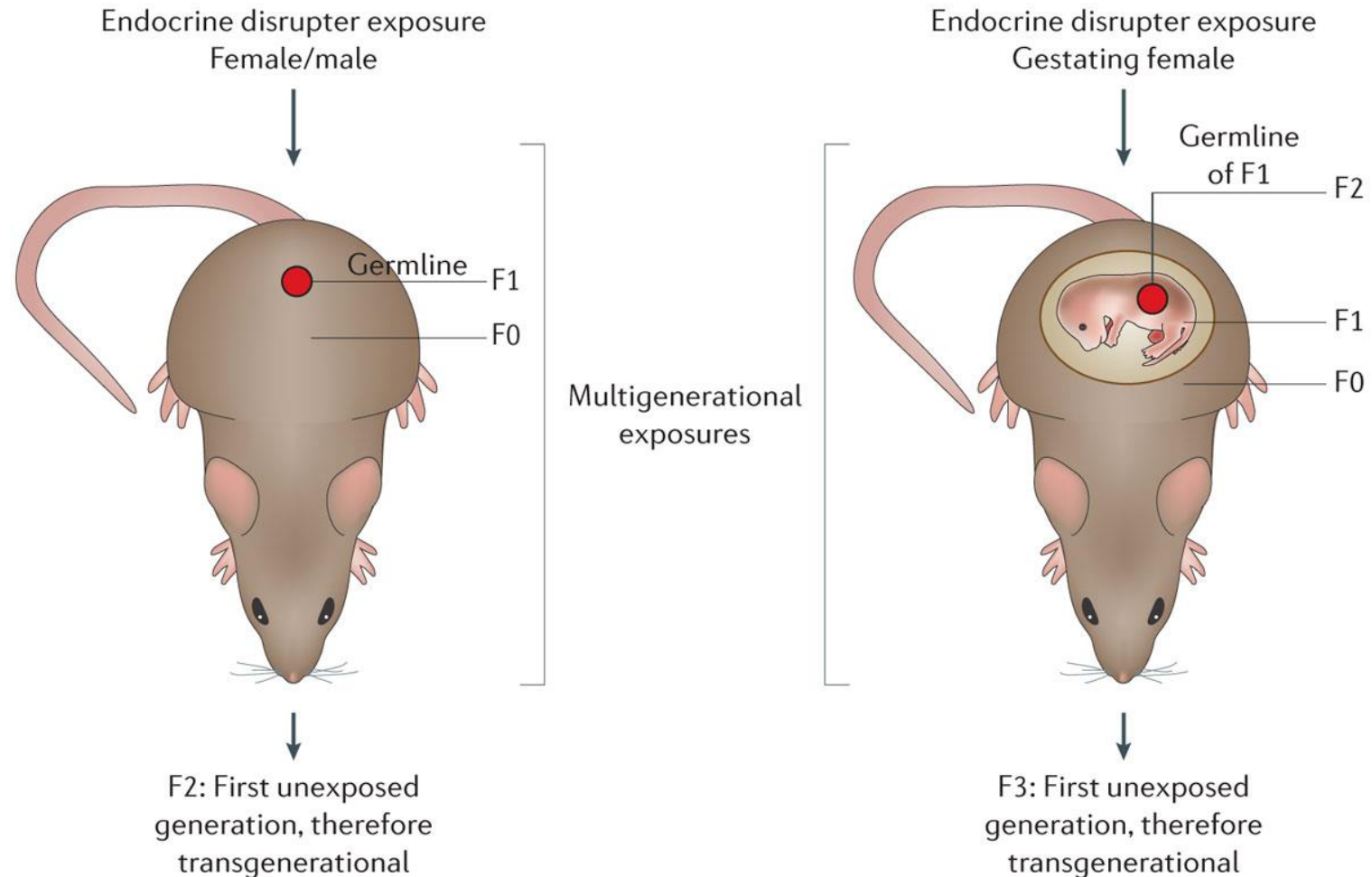
A tápanyagok hatással lehetnek az imprintingre

NUTRIENT	FOOD ORIGIN	EPIGENETIC ROLE
Methionine	Sesame seeds, brazil nuts, fish, peppers, spinach	SAM synthesis /S-adenosylmethionine/
Folic Acid	Leafy vegetables, sunflower seeds, baker's yeast, liver	Methionine synthesis
Vitamin B12	Meat, liver, shellfish, milk	Methionine synthesis
Vitamin B6	Meats, whole grain products, vegetables, nuts	Methionine synthesis
SAM-e (SAM)	Popular dietary supplement pill, unstable in food	Enzymes transfer methyl groups from SAM directly to the DNA
Choline	Egg yolks, liver, soy, cooked beef, chicken, veal and turkey	Methyl donor to SAM
Betaine	Wheat, spinach, shellfish, and sugar beets	Break down the toxic byproducts of SAM synthesis
Resveratrol	Red wine (shown in lab mice)	Removes acetyl groups from histones, improving health
Genistein	Soy, soy products	Increased methylation, cancer prevention, unknown mechanism
Sulforaphane	Broccoli	Increased histone acetylation turning on anti-cancer genes
Butyrate	A compound produced in the intestine when dietary fiber is fermented	Increased histone acetylation turning on 'protective' genes
Diallyl sulphide (DADS)	Garlic	Increased histone acetylation turning on anti-cancer genes

Environmental epigenetics



Endokrin-károsító vegyületek (endocrine disruptor chemicals =EDC) indukálta transzgenerációs epigenetikai öröklődés



Gestating mother exposed to an endocrine disruptor (sex-determination period)

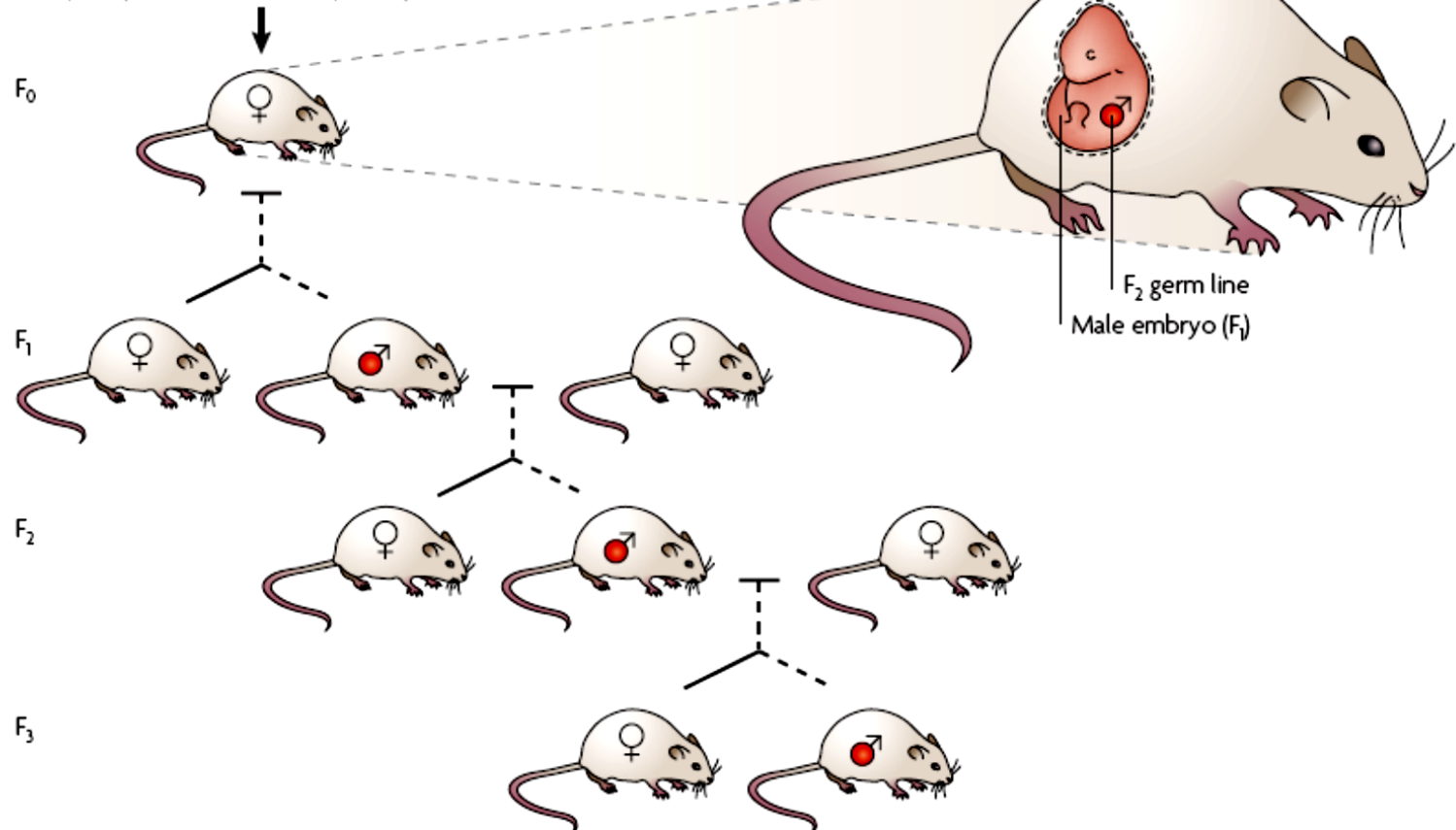
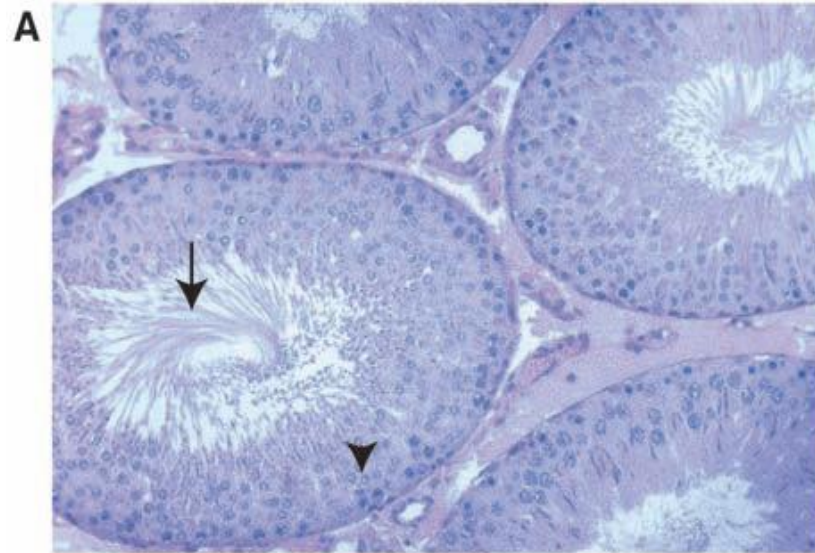


Figure 5 | **Germline transmission of epigenetically regulated transgenerational phenotypes.** In a gestating mother, there is multiple-generation exposure of the F₀ female, the F₁ embryo and the F₂ generation germ line to environmental factors. The transgenerational transmission of disease phenotypes through the male germ line (labelled red) is indicated. Both male and female offspring develop disease, but the transgenerational phenotype is transmitted only paternally after exposure to vinclozolin⁹⁶.

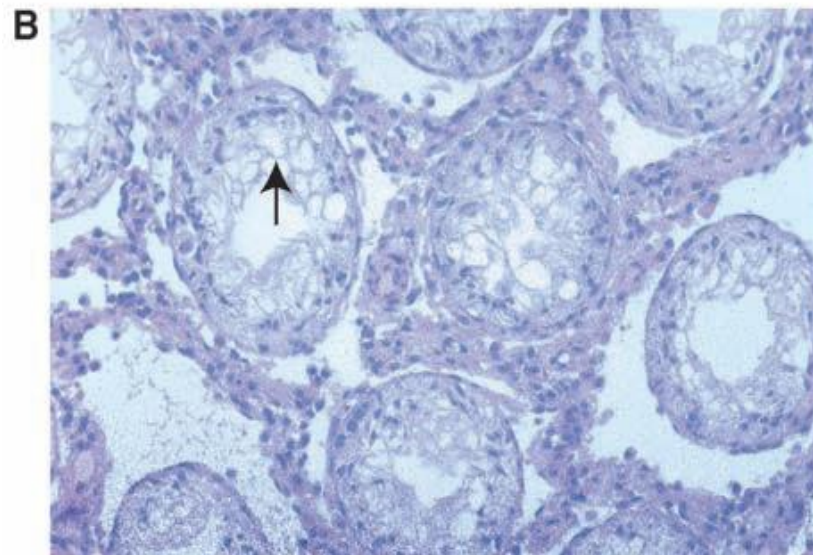
Vinclozolin kezelt F0 terhes anyák hím utódainak **transzgenerációs** fenotípusa

Kontroll



A herecsatornák
szöveti képe

F3 generáció



Férfi ágon, 4 generáción át érvényesülő hatások

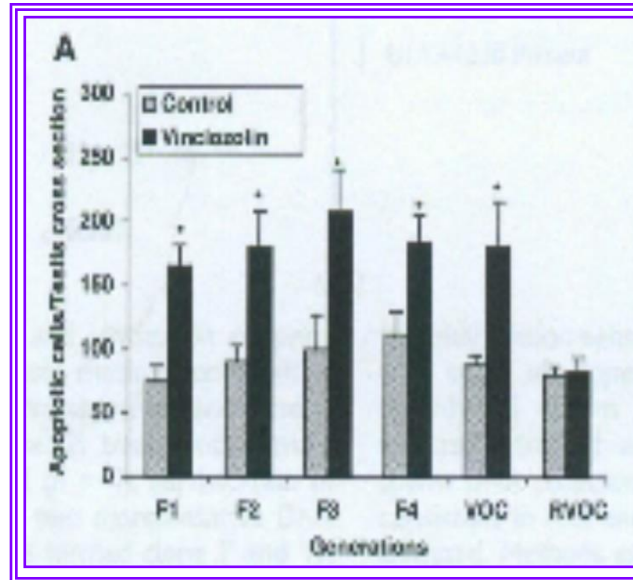
„Endocrine disruptor”-ok
& fertilitás:

Apoptózis

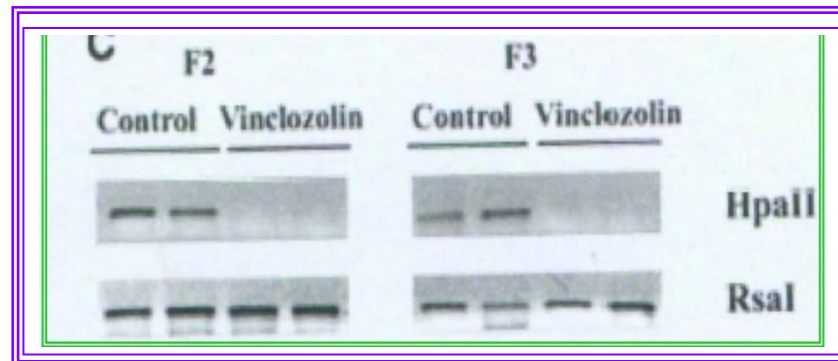
Spermium

- szám

- mozgékonyág



Metiláció :
25 szekvencia



Vinclozolin = anti-androgén

(Anway et al Science 2005)

DES= diethyl-stilböstrol katasztrófa

1945-1971

Medscape®

www.medscape.com

"Really?"

Yes

desPLEX®

to prevent ABORTION, MISCARRIAGE and
PREMATURE LABOR

*recommended for routine prophylaxis
in ALL pregnancies . . .*

96 per cent live delivery with **desPLEX**

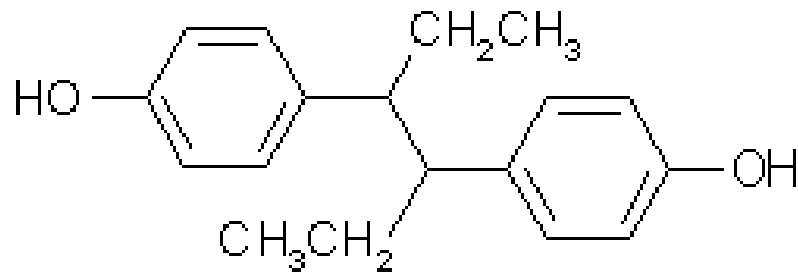
in one series of 1200 patients²—

— bigger and stronger babies, too.^{1,3}

No gastric or other side effects with **desPLEX**

— in either high or low dosage^{1,4,5}



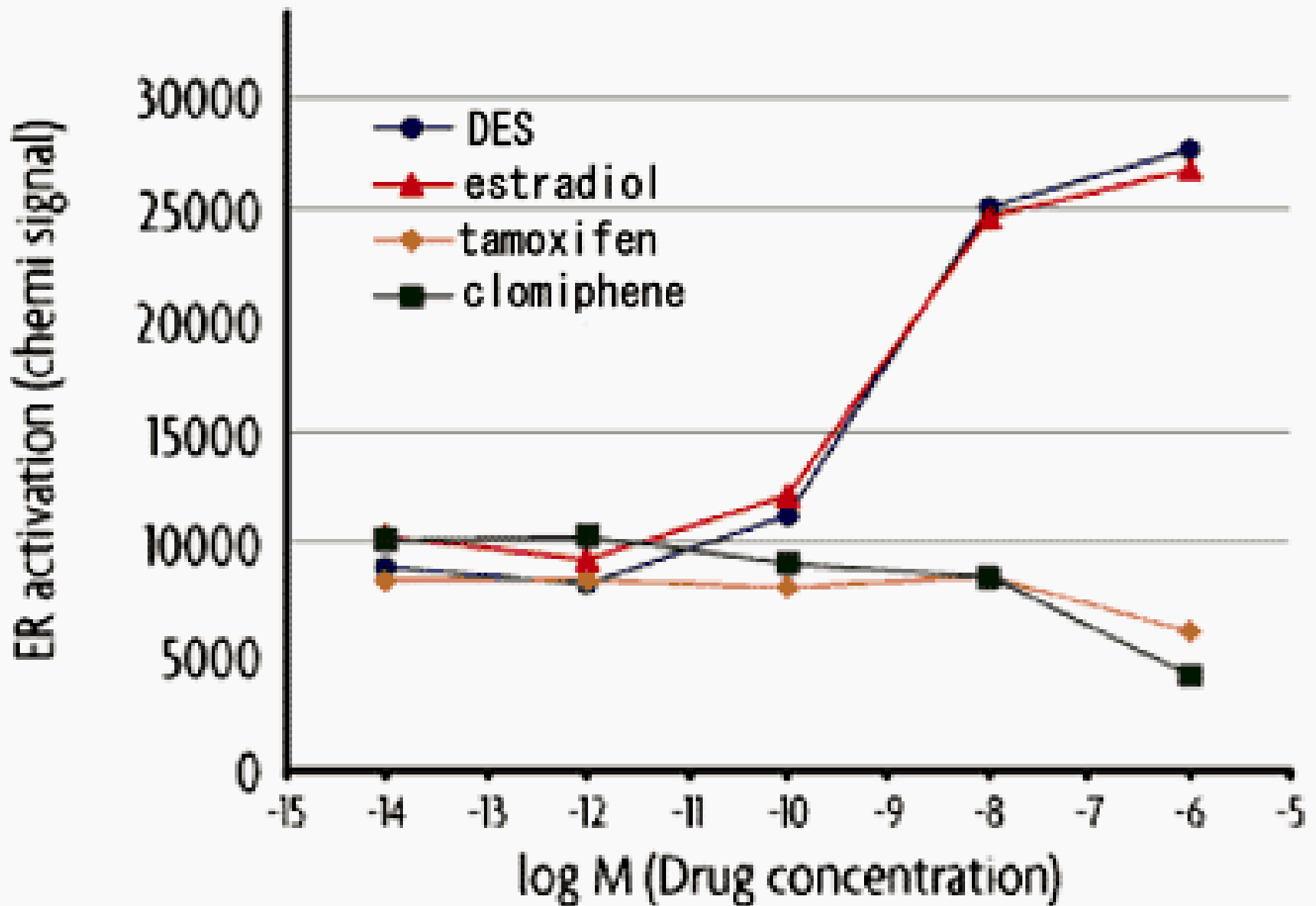


4,4'-(1,2-diethyl-1,2,ethene-diyl)bisphenol
diethylstilbestrol
DES

HO

17- β -Estradiol

Ösztrogénreceptor aktiváció ösztrogénnel, -analóggal, és anti-ösztrogénekkal való kezelés után



Az anyai DES kezelés következményei a lány utódokban

1. Hüvelyrák vagy méhnyakrák (adenocarcinoma)
2. A méh és a hüvely fejlődési rendellenességei, amelyek:
 - Sterilitáshoz (meddőség)
 - Spontán vetéléshez
 - Koraszüléshez
 - Halva születéshez
 - Méhen kívüli terhességhez vezethetnek

DES és az emlőtumor

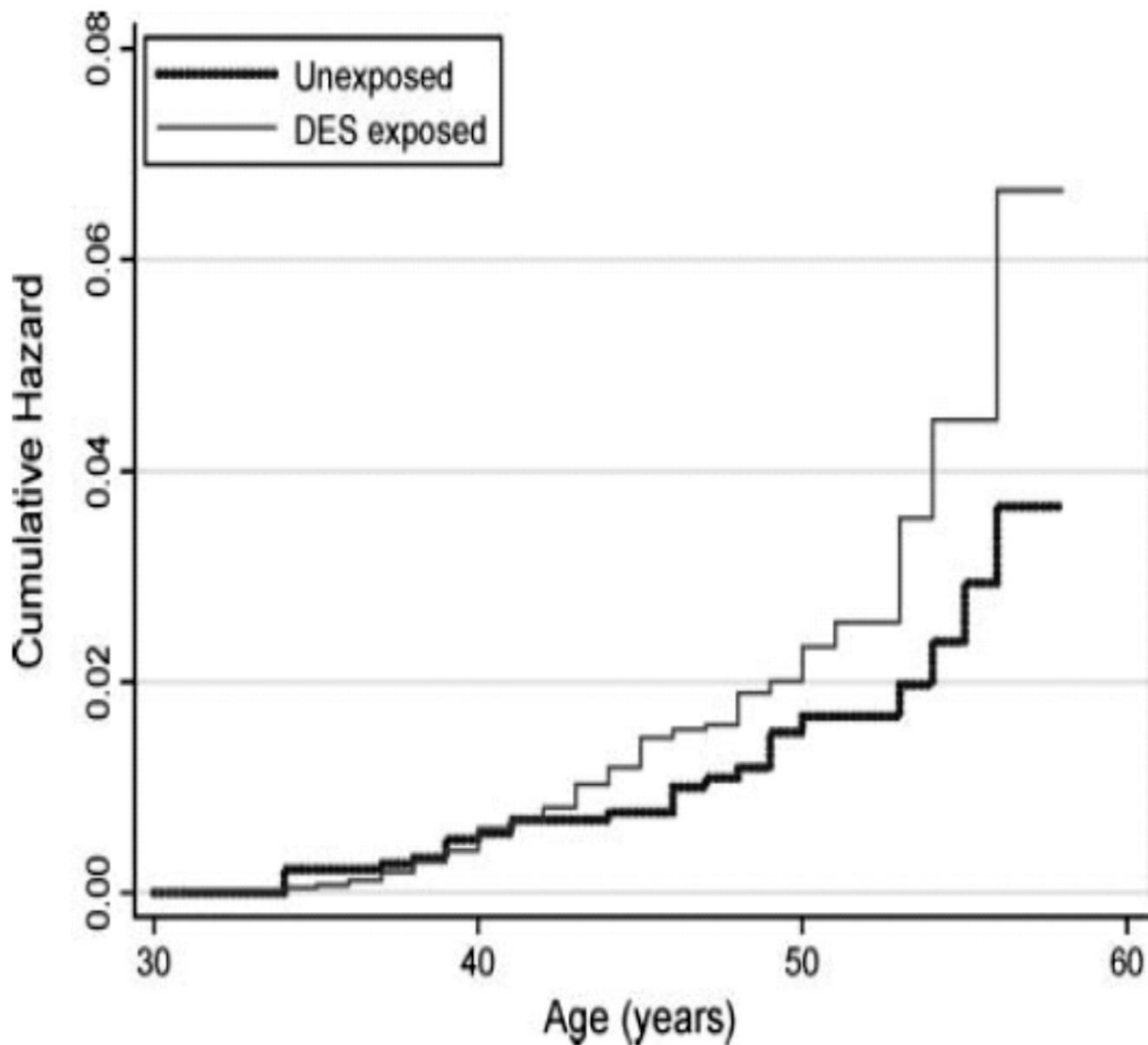
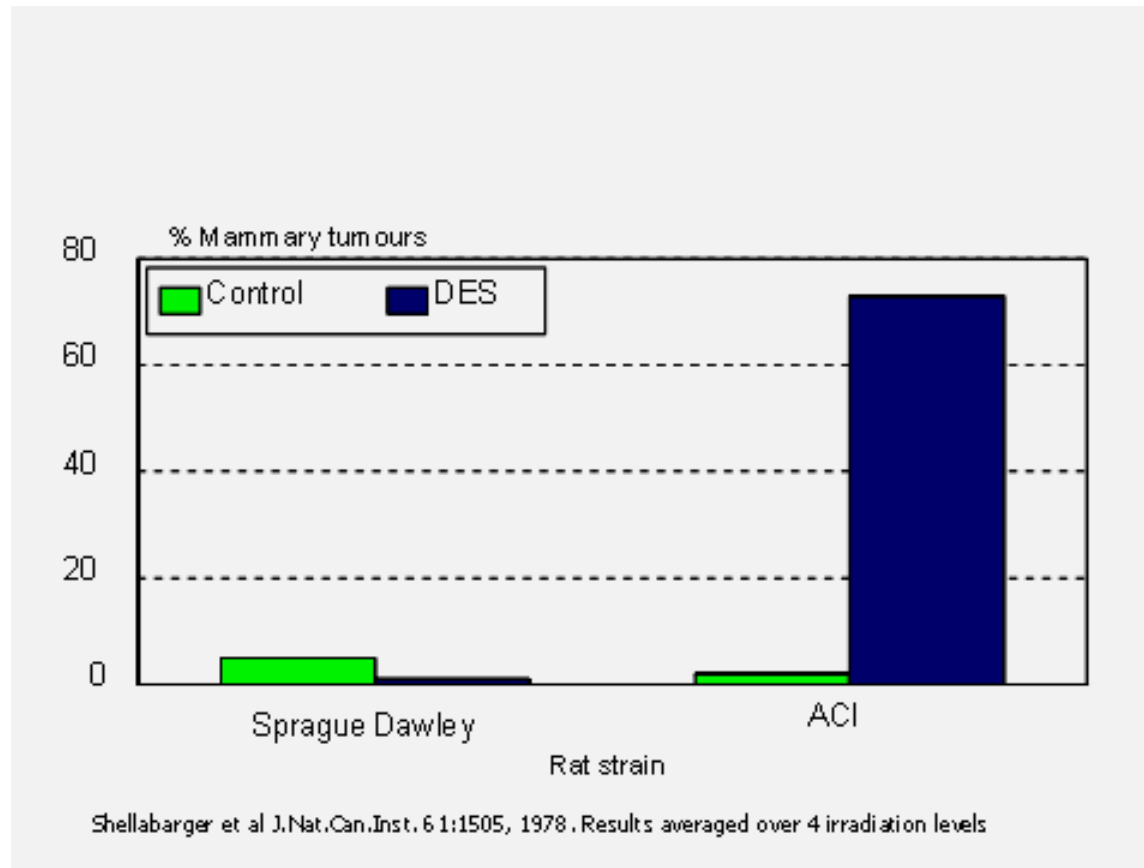


Figure 1. Cumulative hazard plots for prenatal DES exposure in relation to risk of breast cancer.

DES és az emlőtumor

A genetikai háttér szerepe



A különböző élőlények, illetve egyazon faj különböző alfajai/fajtái/törzsei **eltérő érzékenyséűek**

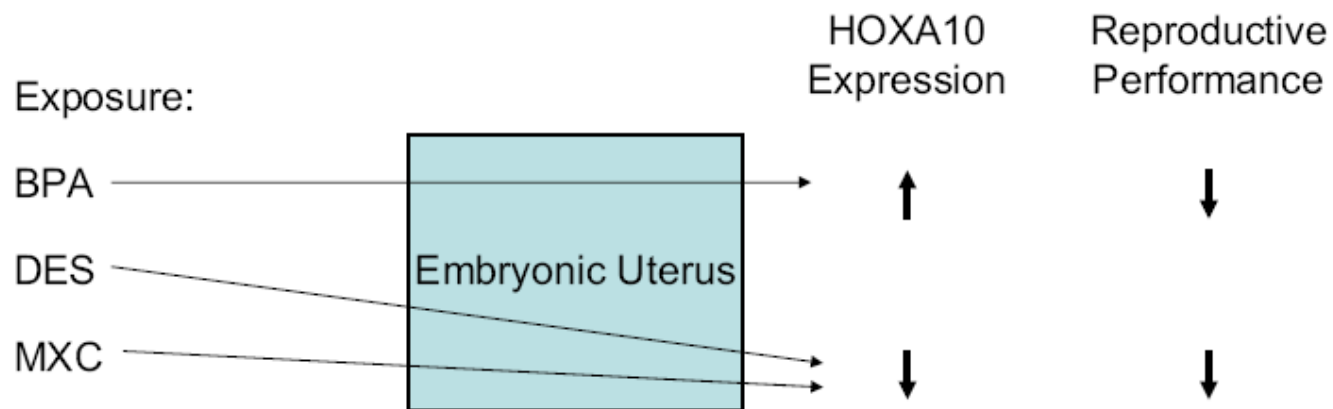
EDC-k által az egyedfejlődés során átprogramozott gének

Gene	Tissue or organ	Exposure	Reprogrammed phenotype	Refs
HOXA10	Uterus	BPA	Hypomethylation and constitutive expression	39,41
		DES	Hypermethylation and reduced expression	
PDE4D4	Prostate	BPA	Elevated expression	40
LTF	Uterus	DES	Elevated expression	33,37
FOS	Uterus	DES	Elevated expression	37,38
HMG5	Uterus	DES or genistein	Elevated expression	32
S100G	Uterus	DES	Hyper-responsiveness to oestrogen	42,43
GRIA2	Uterus	DES	Hyper-responsiveness to oestrogen	42,43
GDF10	Uterus	DES	Hyper-responsiveness to oestrogen	42,43
MMP3	Uterus	DES	Hyper-responsiveness to oestrogen	42,43

BPA, bisphenol A; DES, diethylstilbestrol; *GDF10*, growth differentiation factor 10; *GRIA2*, glutamate receptor ionotropic AMPA2; *HMG5*, high-mobility group nucleosome-binding domain 5; *HOXA10*, homeobox A10; *LTF*, lactotransferrin; *MMP3*, matrix metalloproteinase 3; *PDE4D4*, phosphodiesterase 4D variant 4; *S100G*, S100 calcium-binding protein G.

FIGURE 1

Exposure to various xenoestrogens alters HOXA10 gene expression in the developing reproductive tract. These exposures lead to permanent alteration of gene expression in the adult. BPA, bisphenol A; DES, diethylstilbestrol; MXC, methoxychlor.



Taylor. Endocrine disruption of uterine HOX genes. Fertil Steril 2008.

Példák a transzgenerációs epigenetikai öröklődésre

Environmentally induced transgenerational inheritance

Reference

Vinclozolin induced epigenetic transgenerational adult onset disease in rats (F1–F4)

[Anway et al. \(2005\)](#)

Transgenerational response in longevity to nutrition (F0–F2)

[Kaati et al. \(2007\)](#)

Tumor susceptibility in *Drosophila* (F1–F3)

[Xing et al. \(2007\)](#)

Nutrition induced transgenerational obesity in mice (F1–F3)

[Waterland et al. \(2008\)](#)

BPA-induced transgenerational testicular abnormality (F1–F3)

[Salian et al. \(2009\)](#)

Stem cell culture induced adult onset disease (F0–F4)

[Lee et al. \(2009\)](#)

Dioxin induced transgenerational uterine abnormality (F1–F4)

[Bruner-Tran and Osteen \(2010\)](#)

Stress induced behavior alterations (F0–F2)

[Matthews and Phillips \(2010\)](#)

Transgenerational glucose intolerance (F0–F2)

[Pentinat et al. \(2010\)](#)

Transgenerational effects of morphine or thyroxine on hippocampus, birth weight and behavior (F0–F3)

[Vyssotski \(2011\)](#)

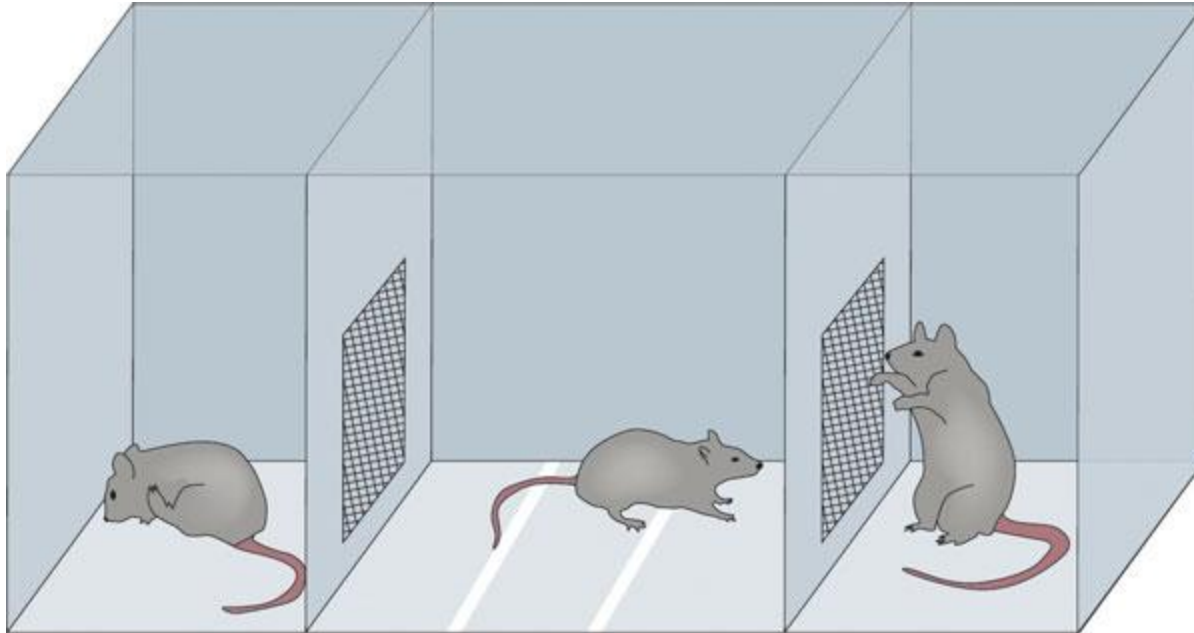
Transgenerational effects of chemotherapy in mice (F0–F6)

[Kujjo et al. \(2011\)](#)

Transgenerational effects of obesity on female body size (F0–F3)

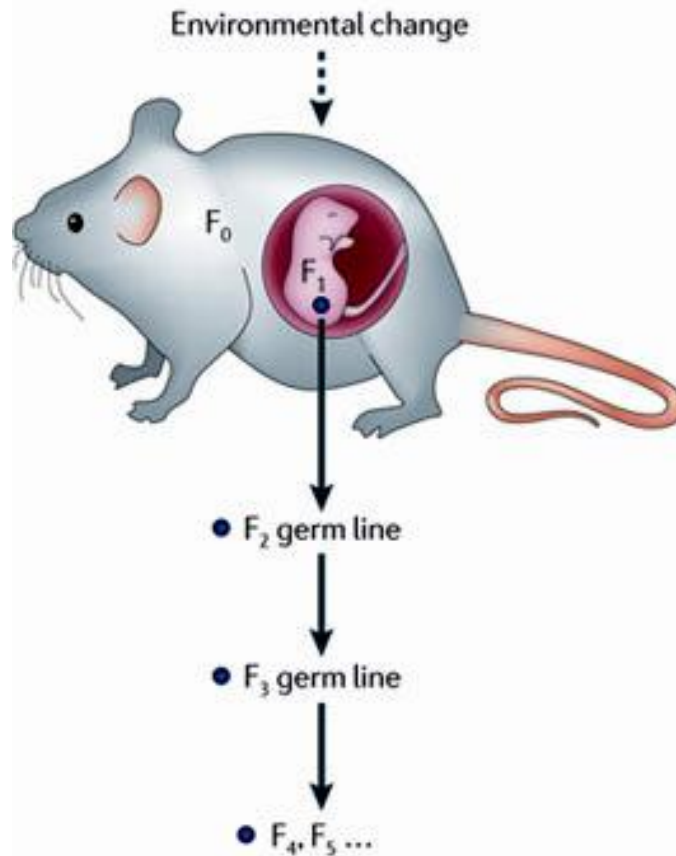
[Dunn and Bale \(2011\)](#)

Az EDC-k még az F3 generációban is hatással vannak a párválasztásra

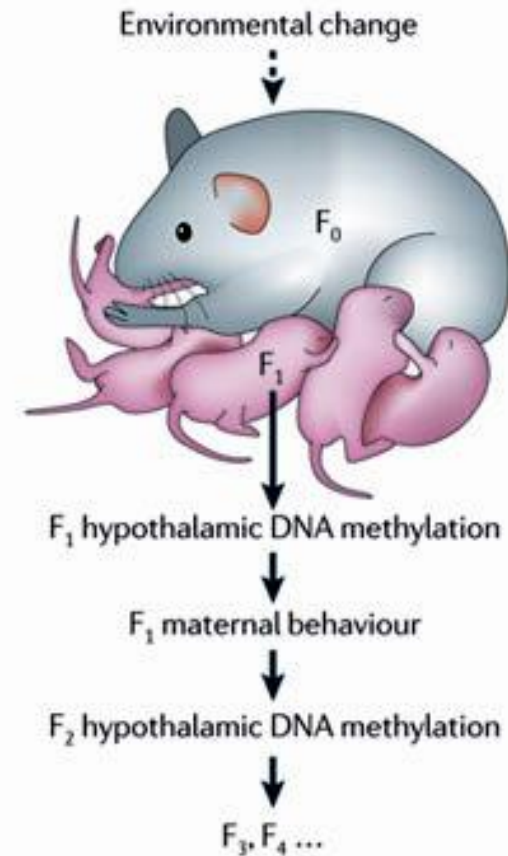


A transzgenerációs epigenetikus öröklődés alternatív lehetőségei

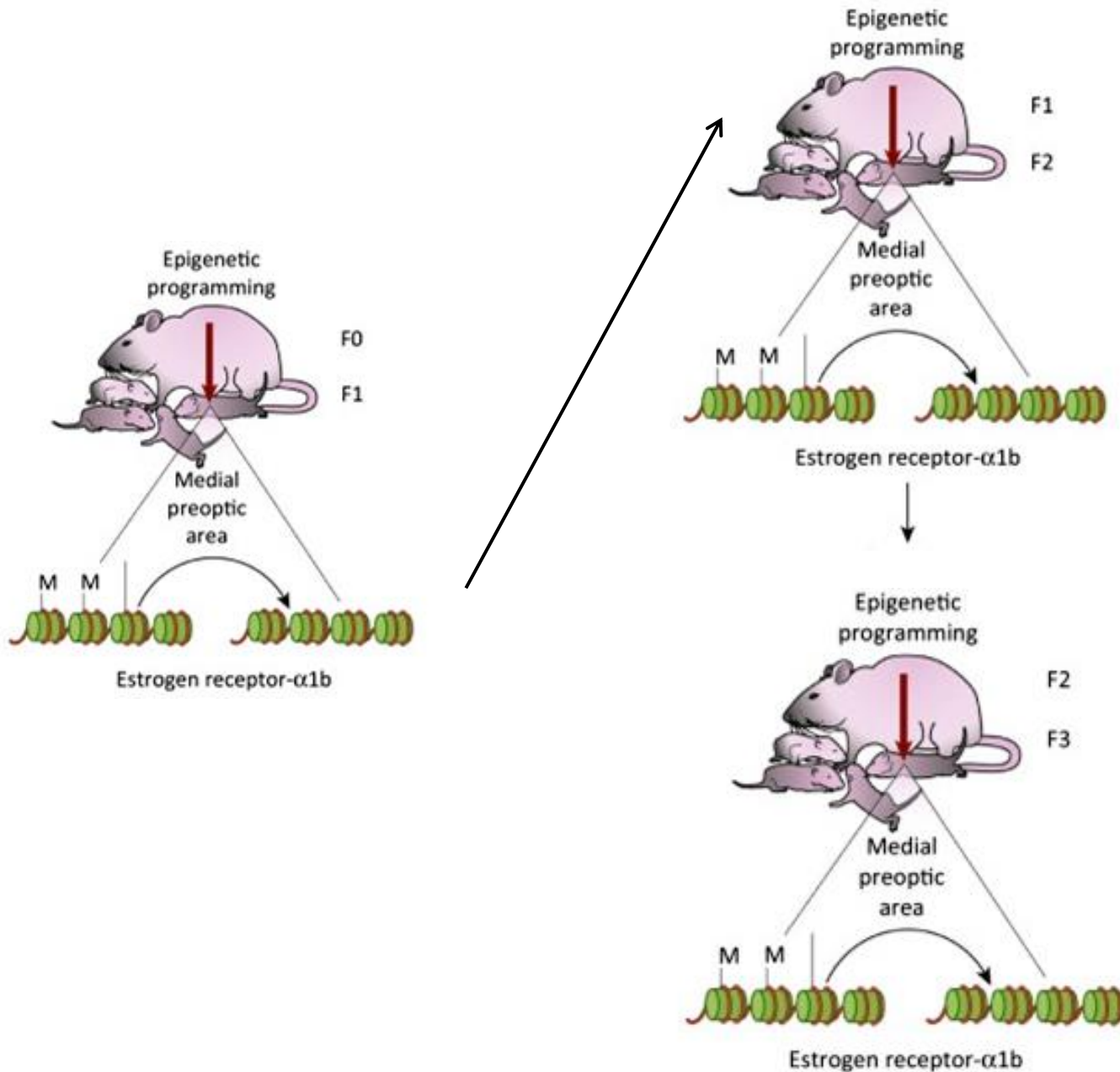
a Germline inheritance



b Experience-dependent inheritance

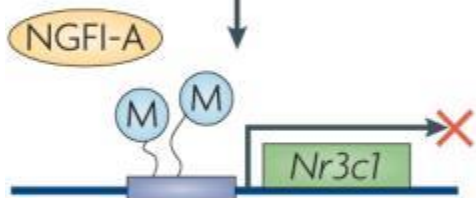
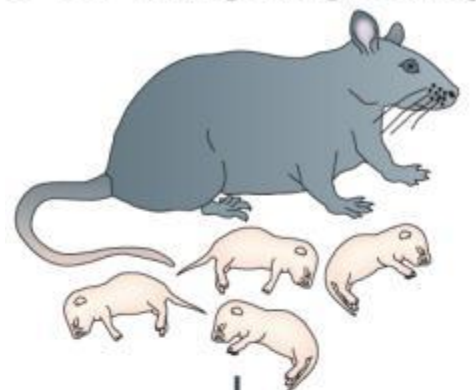


Ivarsejt-független többgenerációs átvitel



Az anyai utódgondozás minőségének szerepe

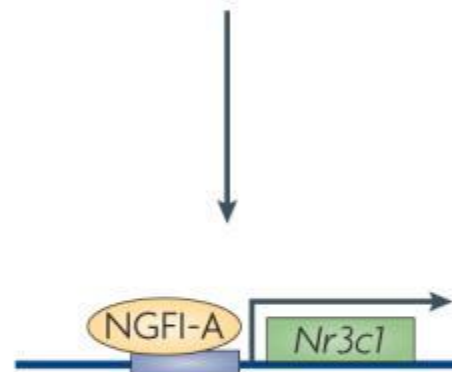
a Low licking and grooming



↓ GR expression

High corticosterone levels
High anxiety
Low licking or grooming

b High licking and grooming

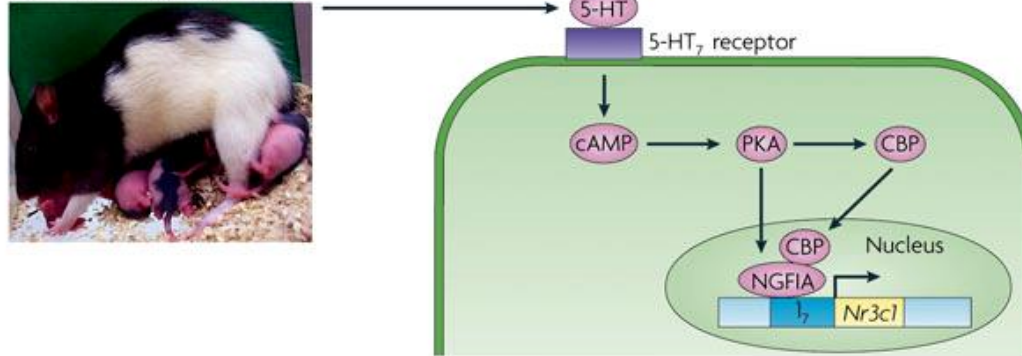


↑ GR expression

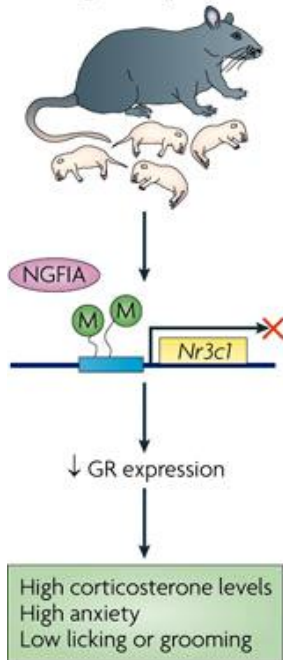
Low corticosterone levels
Low anxiety
High licking or grooming

A hipotalamusz–hipofízis–mellékvese tengely szülői szabályozása

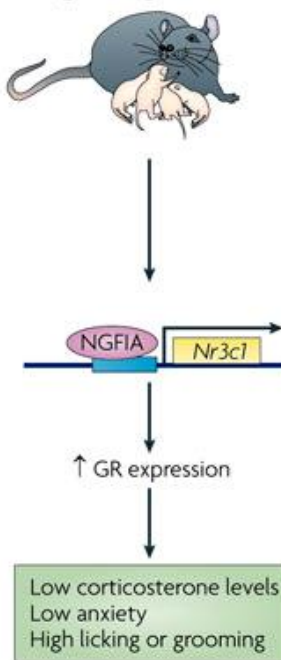
a Tactile stimulation
(maternal licking and grooming)



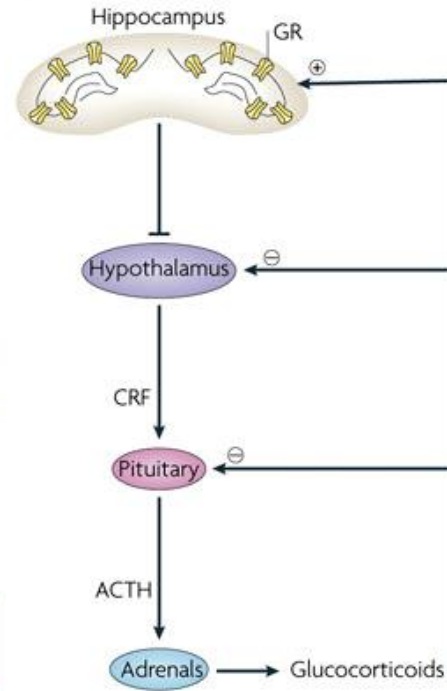
b Low maternal licking and grooming



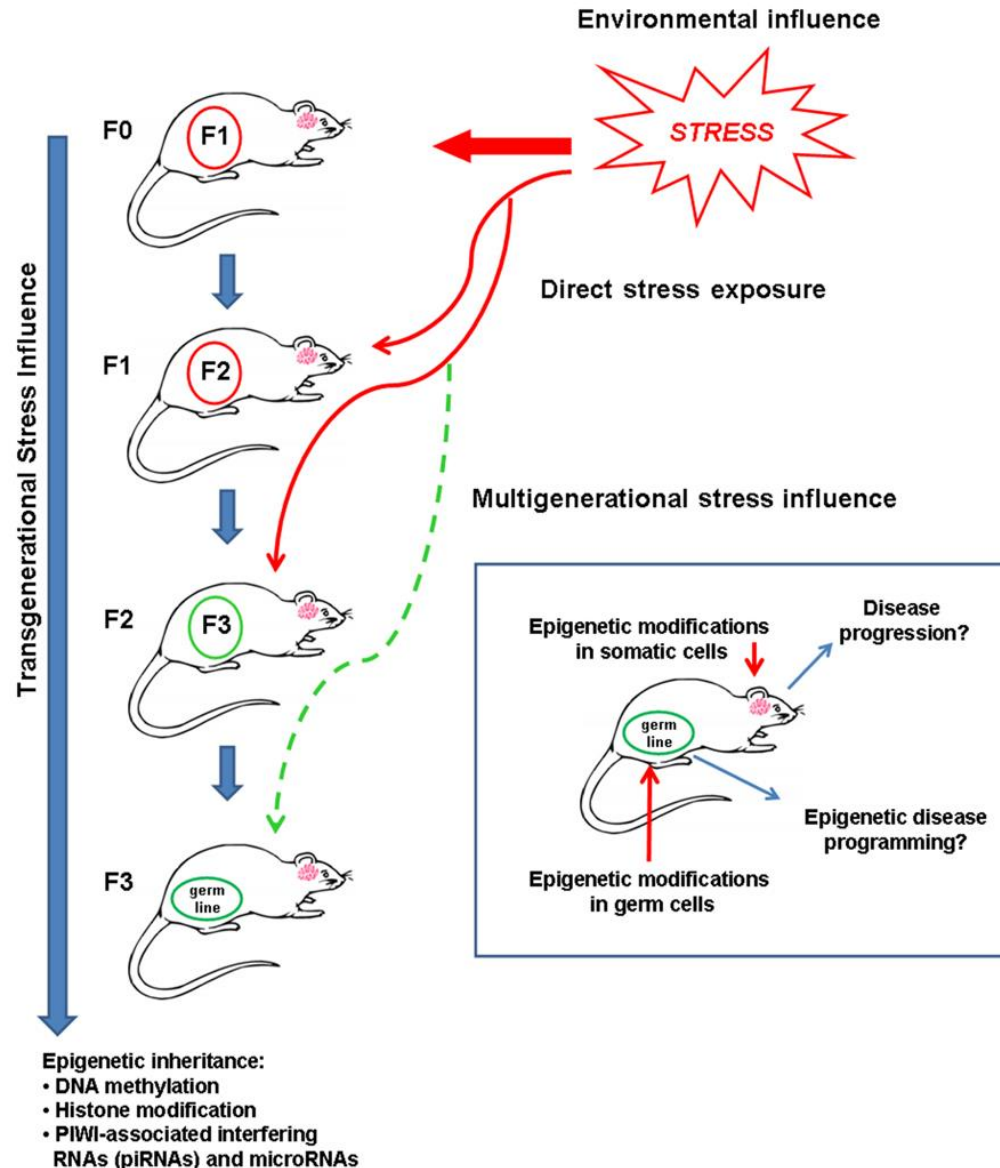
High licking maternal and grooming



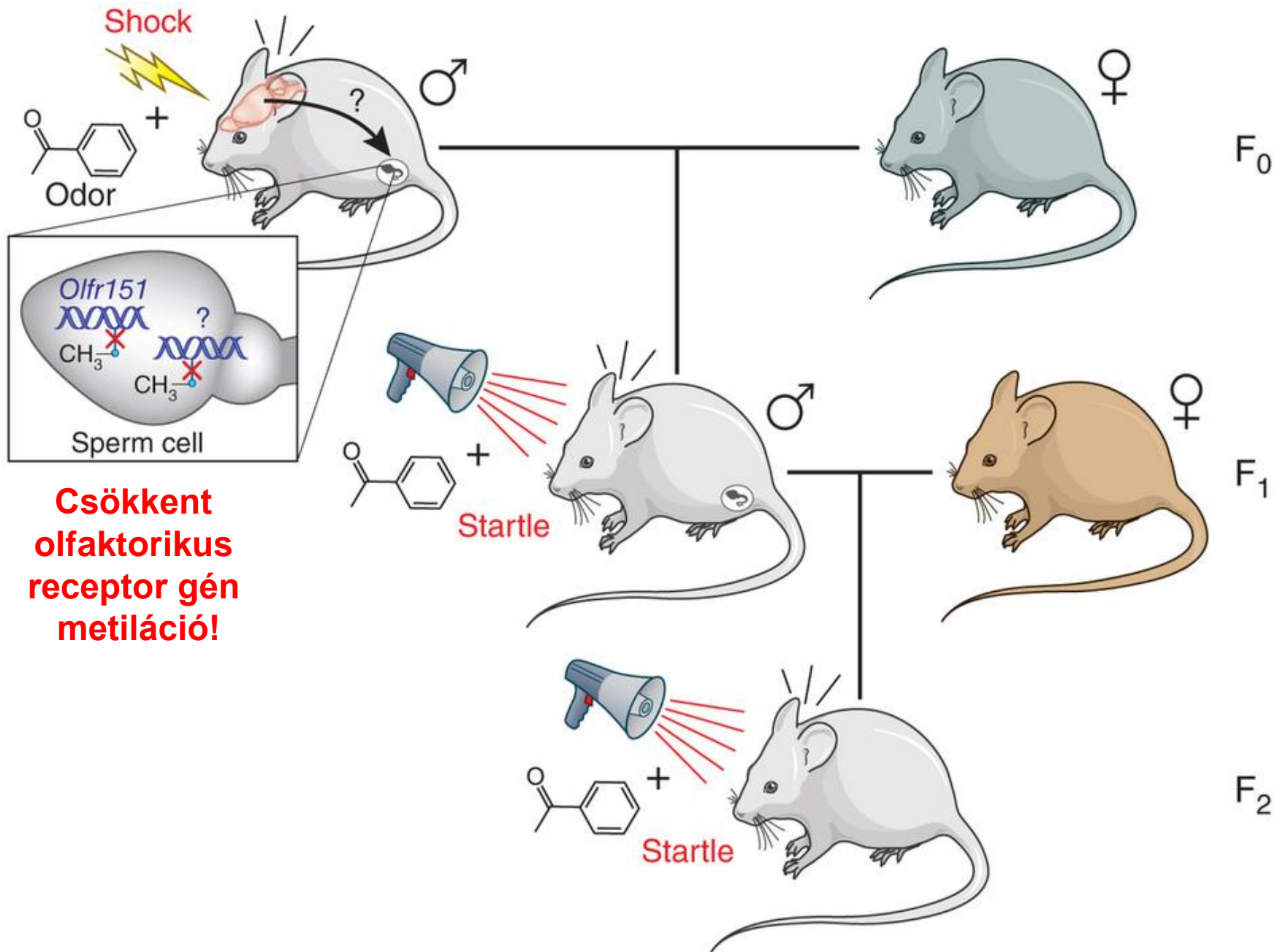
c



A környezeti hatások, stressz által kiváltott epigenetikus memória olyan fenotípust eredményezhet, amely befolyásolhatja a betegség-kockázatot

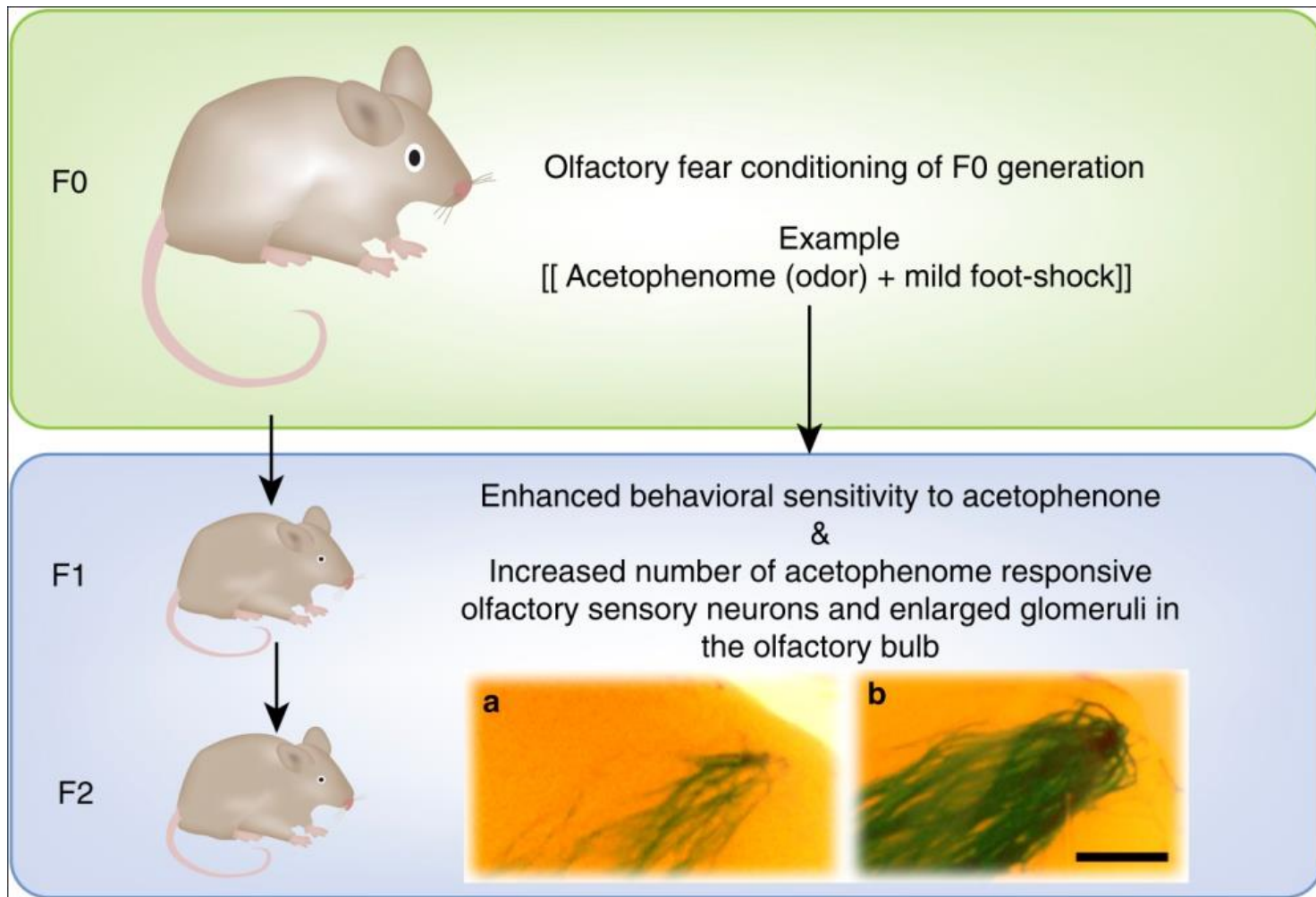


A szag-kondicionált félelem epigenetikai öröklődése

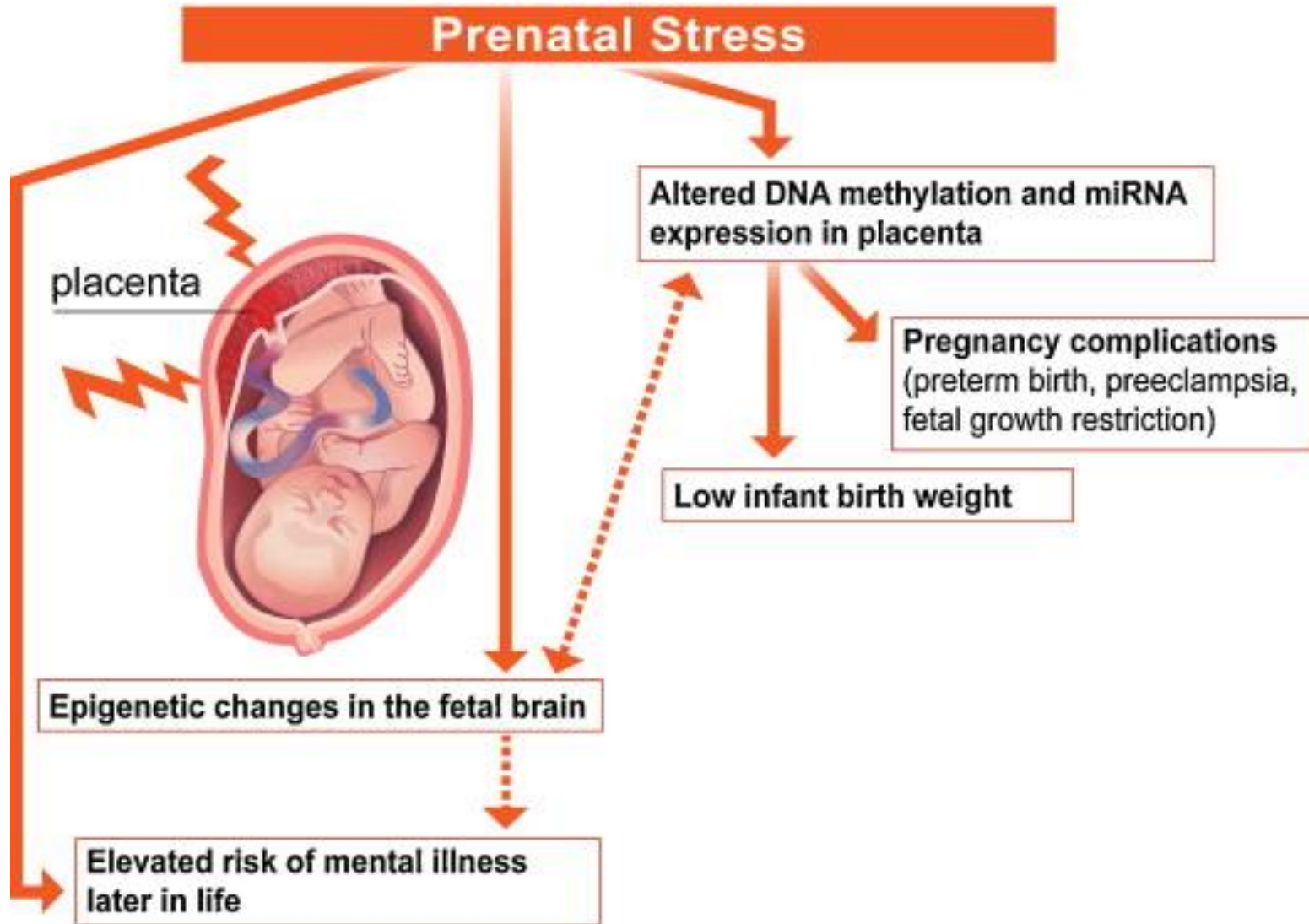


**Csökkent
olfaktorikus
receptor gén
metiláció!**

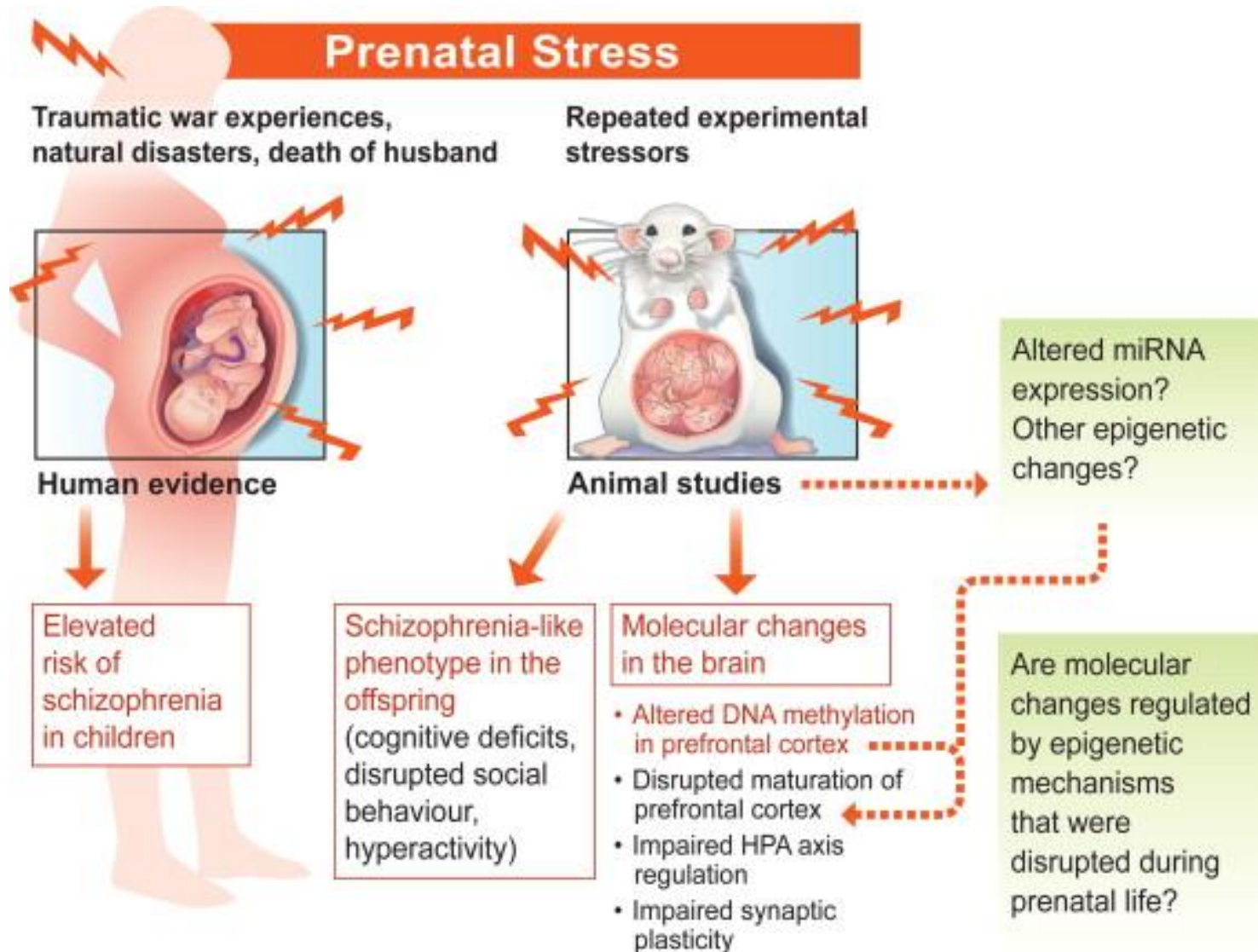
A megváltozott szagérzékenység transzgenerációs öröklődése és neuroanatómiája



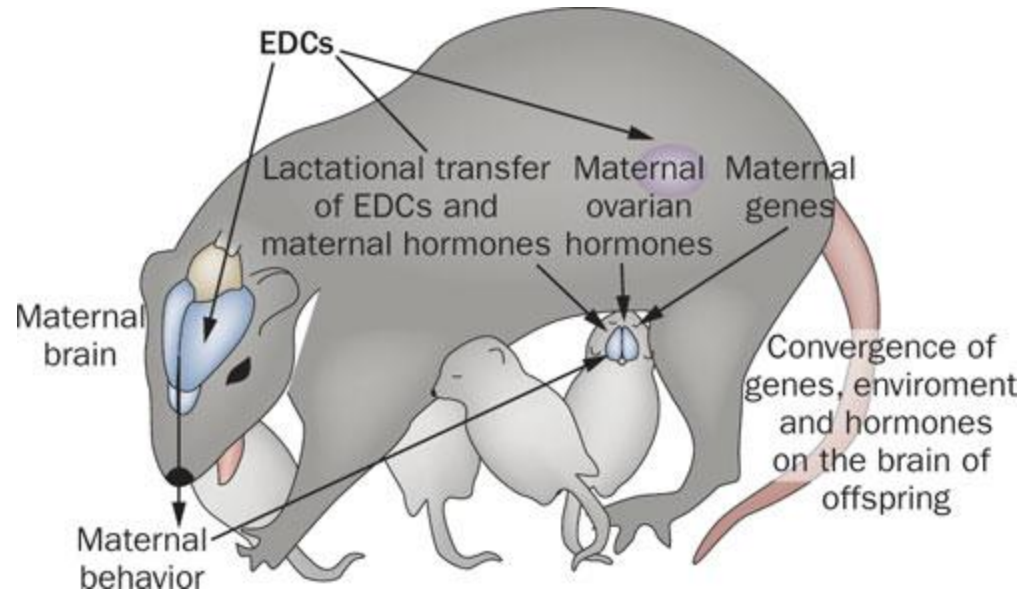
A prenatális stressz és a mentális egészség kapcsolata

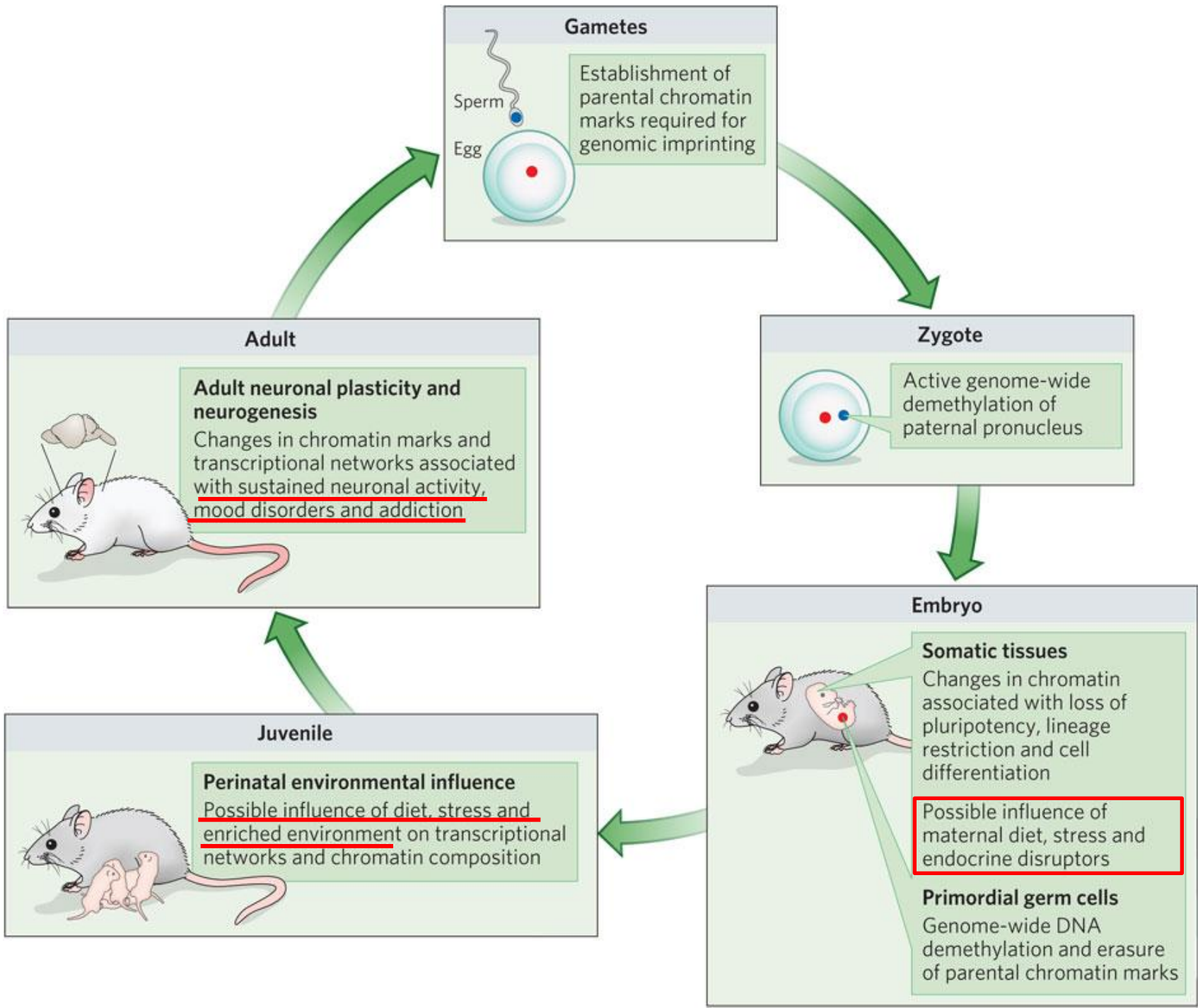


A prenatális stressz hatására fokozott a schizofrenia kialakulásának kockázata

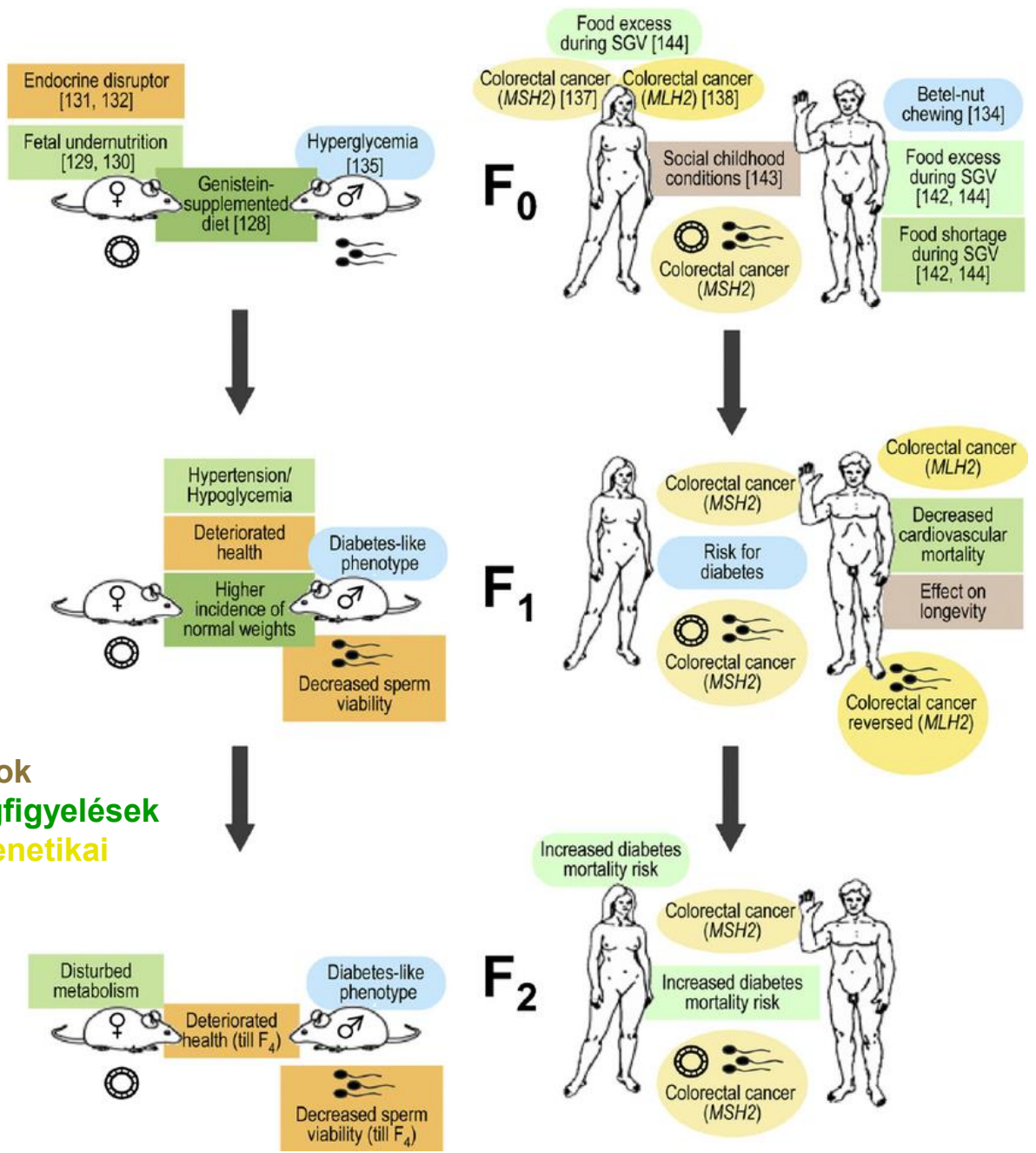


Kontextus-függő epigenetikus hatásátvitel





Betegség-asszociált transzgenerációs epigenetikai öröklődés



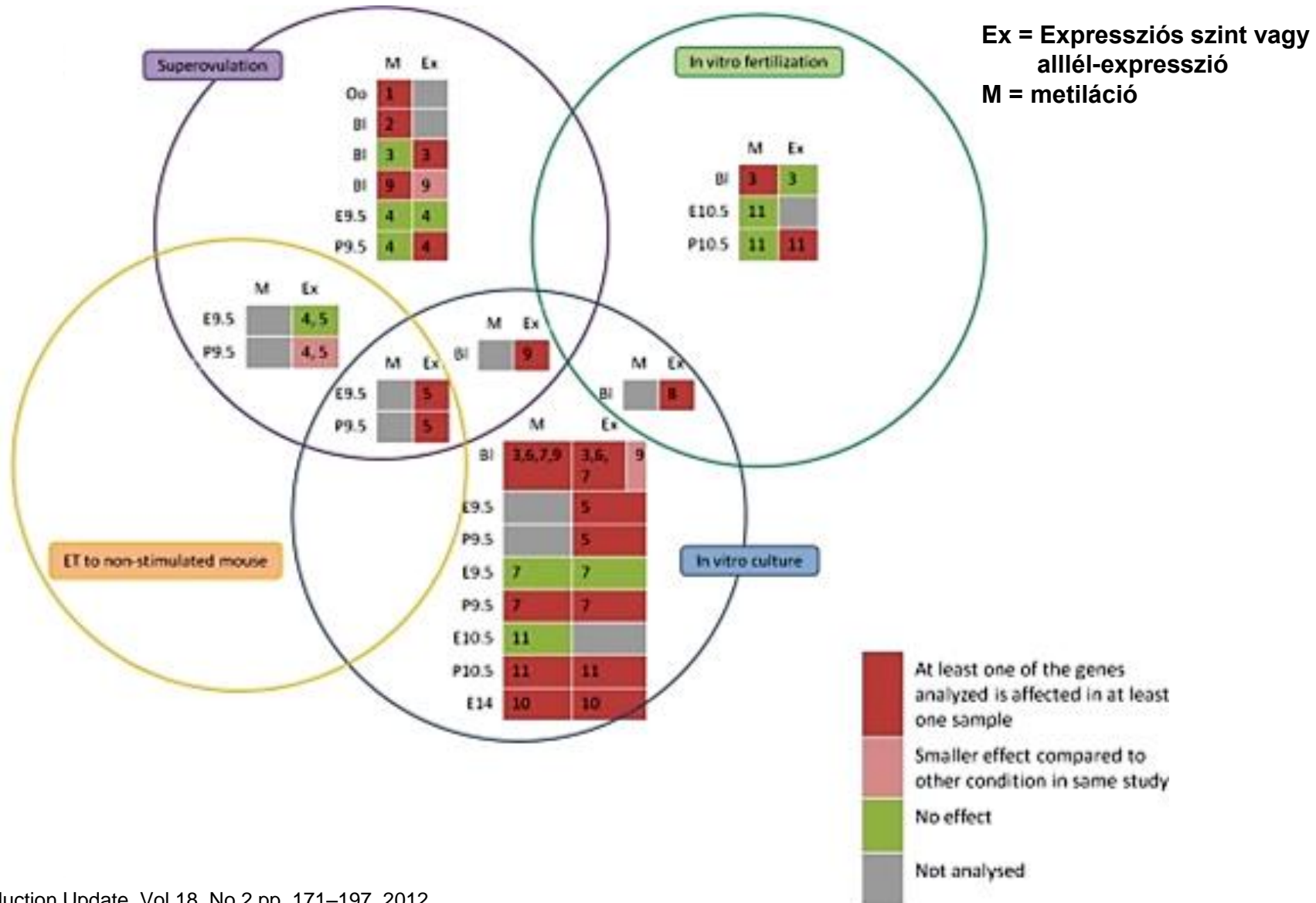
Kék = glikémia-asszociált fenotípusok
Barna = gyermekkorai társadalmi hatások
Zöld = táplálkozással kapcsolatos megfigyelések
Sárga és Narancssárga = egyéb detektált epigenetikai módosulások

Imprinting és az aszisztált reprodukív technológiák (ART)

- Aszisztált reprodukív technológiák
in vitro fertilizáció,
intra-citoplazmatikus spermium injekció
és ooplasm donáció,

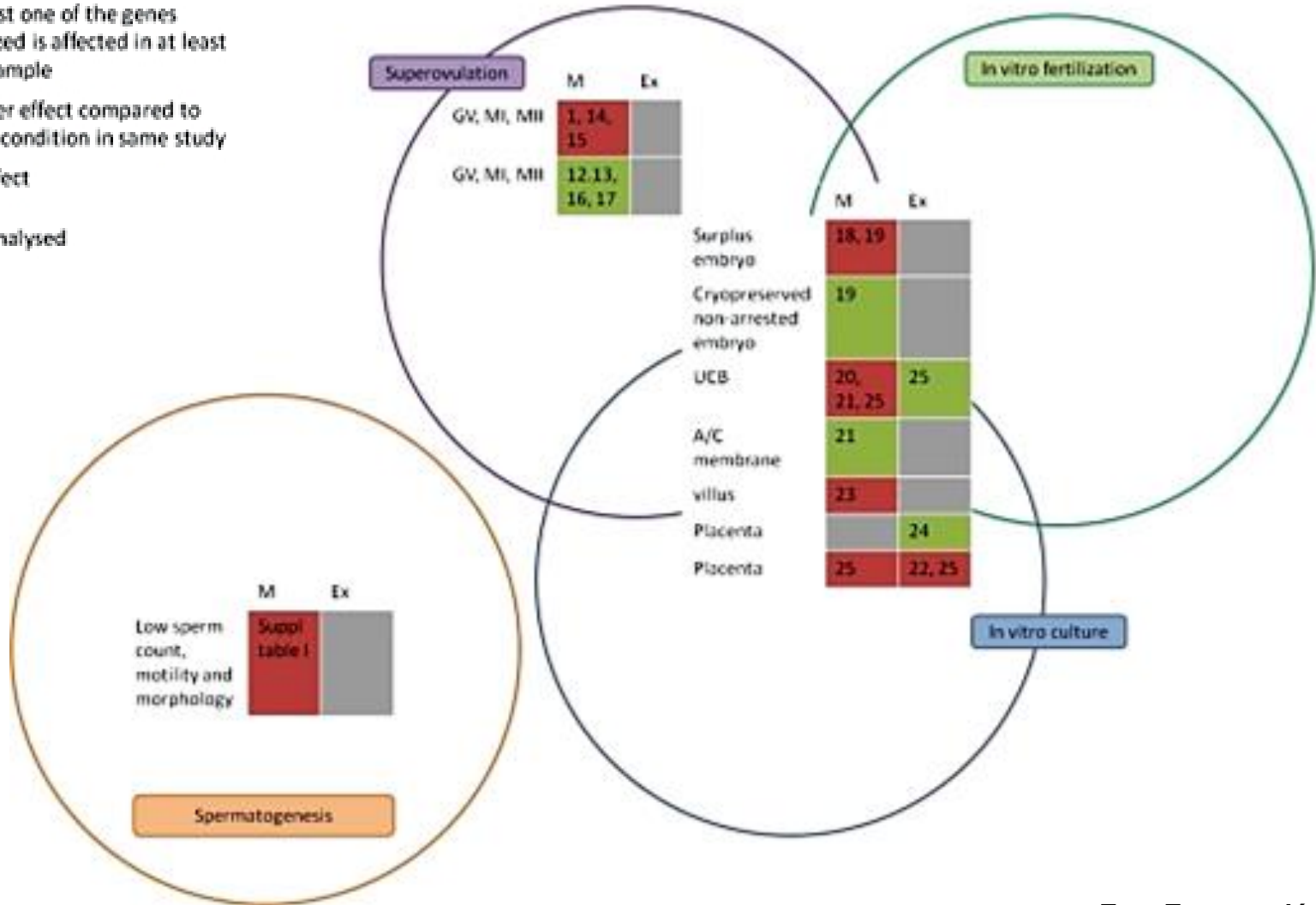
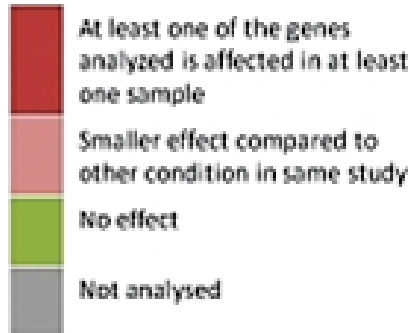
megzavarhatják a szabályos fenntartó imprintinget és imprinting hibákhoz vezethetnek.

Az ART hatása az imprintált gének metilációjára és expressziójára EGÉR



Az ART hatása az imprintált gének metilációjára és expressziójára

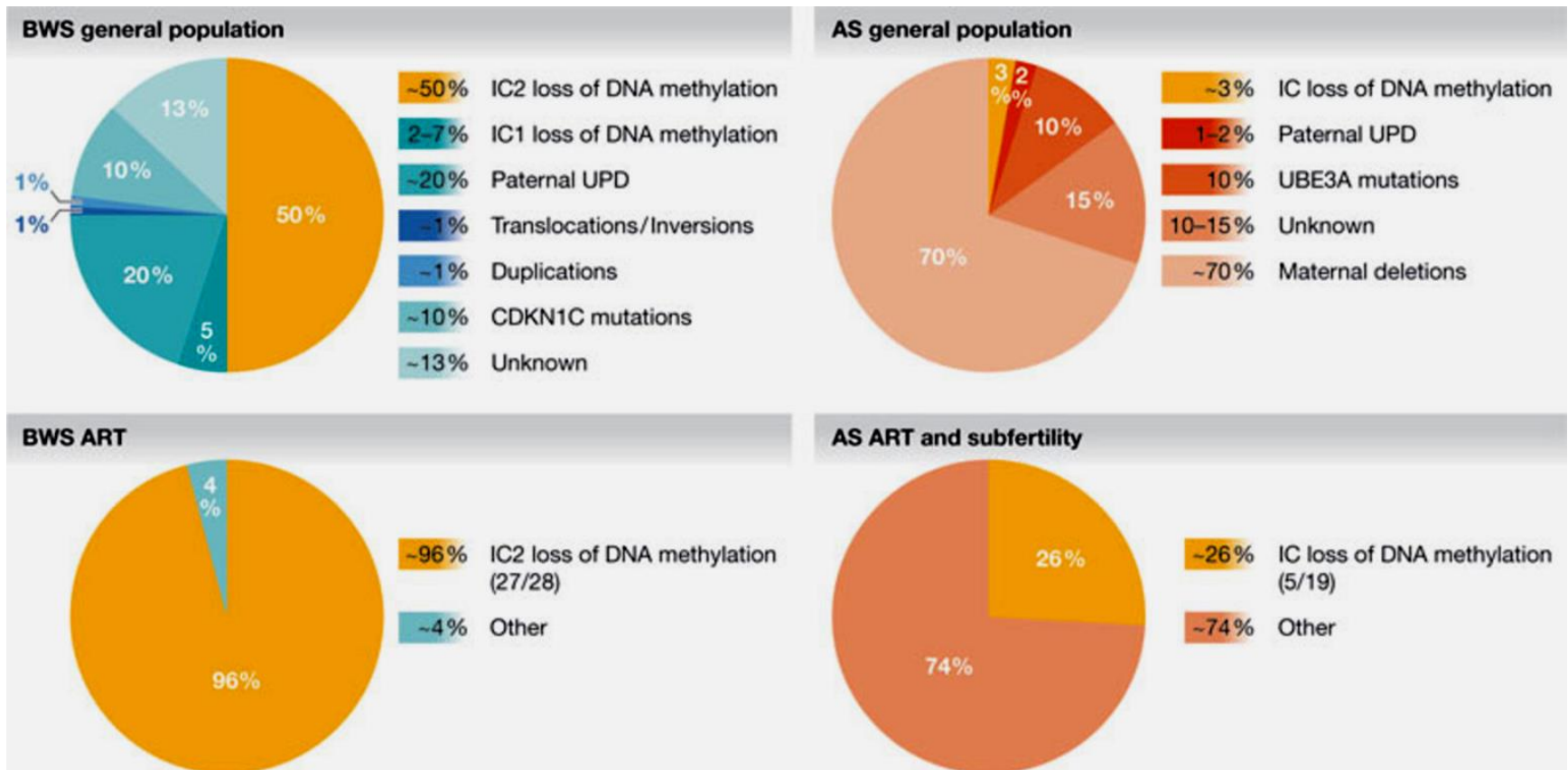
EMBER



Ex = Expressziós szint vagy allél-expresszió

M = metiláció

Az imprinting hiba mint a BWS- és Angelman-szindrómákat okozó változás gyakoribb ART esetekben



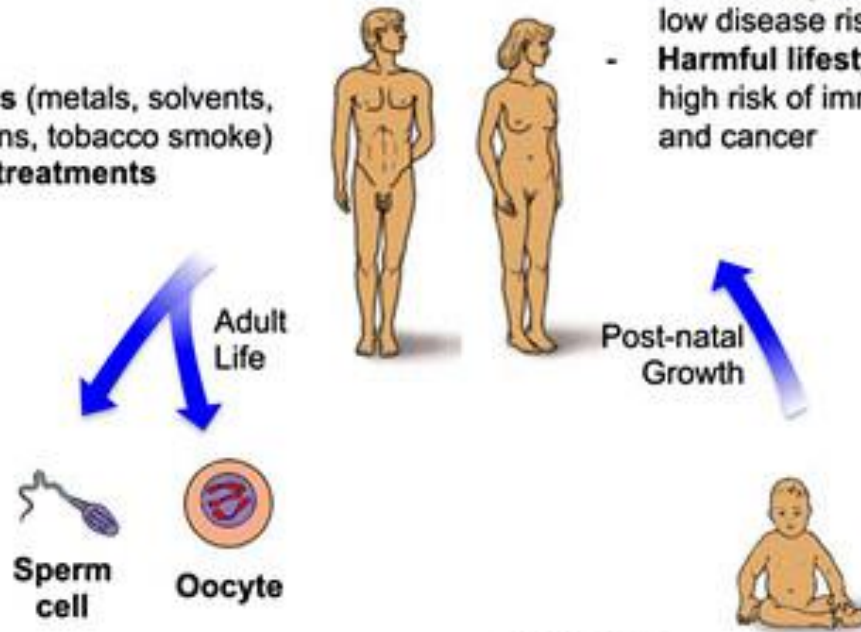
Az emberi egyedfejlődést befolyásoló epigenetikai tényezők

Az epigenetikai programra ható tényezők

- Diet regimens
- Stress
- Nutrition status
- Exposure to toxins (metals, solvents, air pollutants, dioxins, tobacco smoke)
- Pharmacological treatments

Az epigenetikai módosulások fenotípusos következményei

- Safe lifestyle → Delayed ageing, low disease risk
- Harmful lifestyle → Accelerated ageing, high risk of immune disorders, infertility and cancer



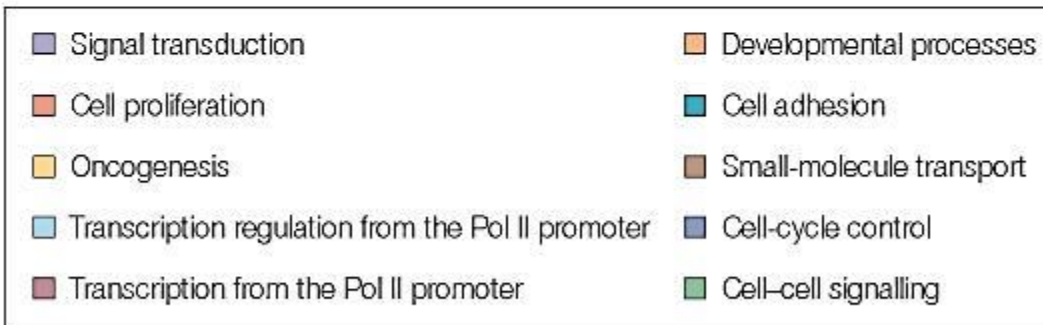
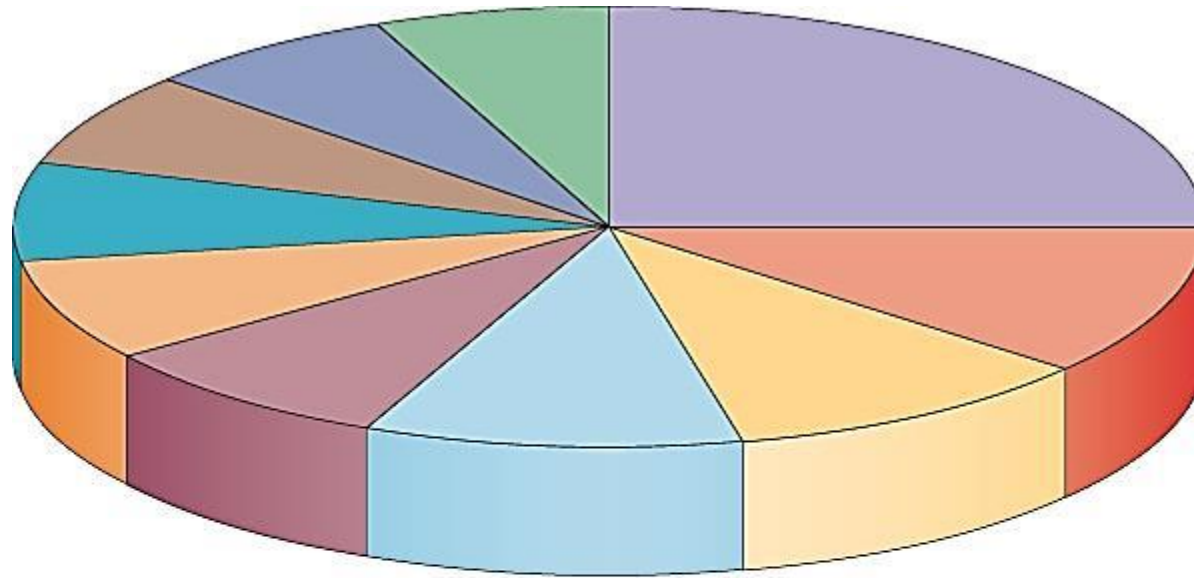
A transzgenerációs átvittelt befolyásoló tényezők

- Epigenetic reprogramming
PGCs → gametes
Zygote/ES cell methylome
 - Gamete-carried determinants
DNA/histone methylation pattern
- Sperm RNA pool
Transmission through extracellular vesicles

Az újszülöttekre gyakorolt hatások

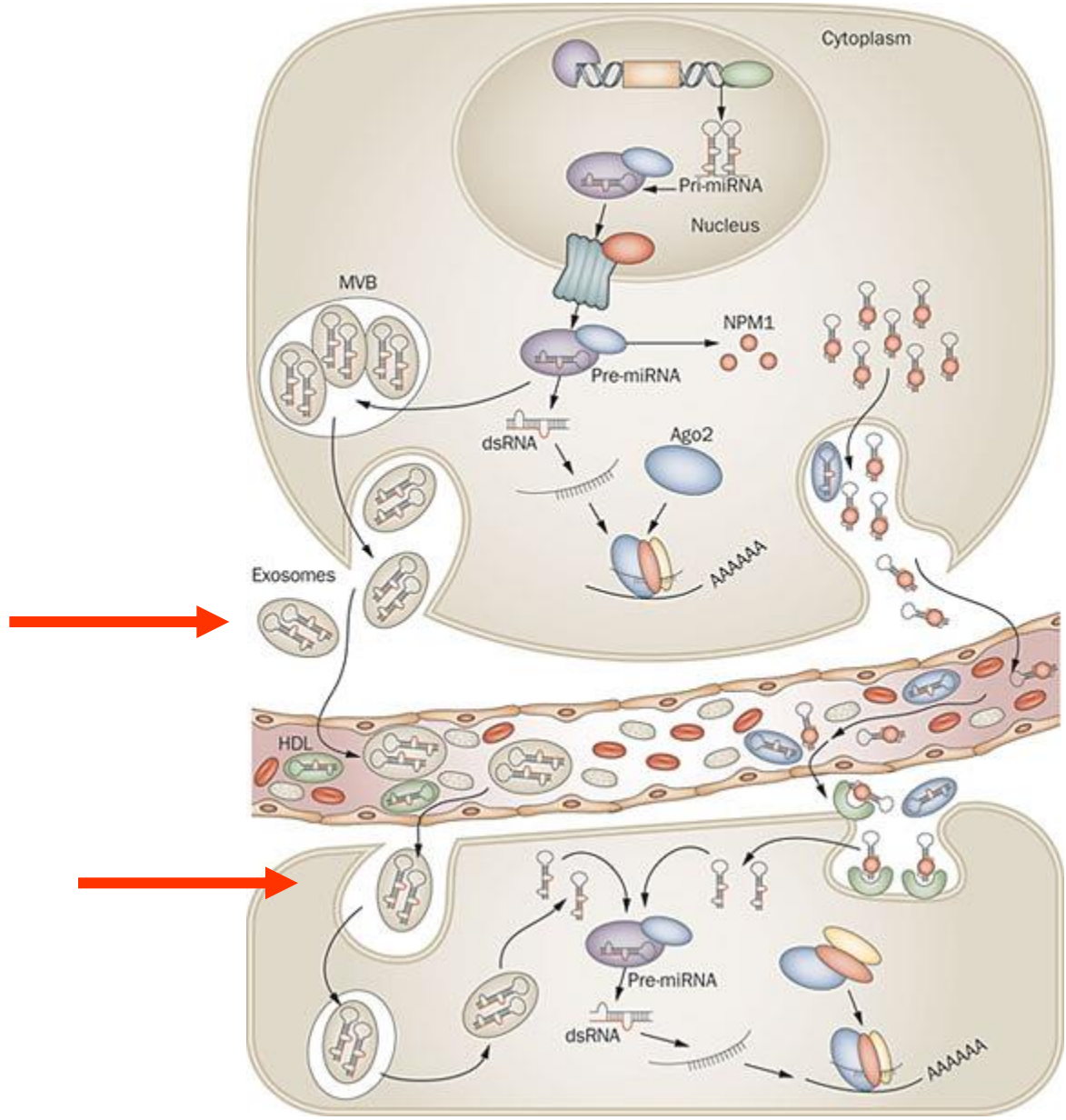
- Safe gestation → Normal development
- Harmful gestation → Increased risk of metabolic diseases, growth anomalies, altered fertility, diabetes type II, cancer, neural disorders

Biológiai folyamatok, amelyekben a spermium RNS részt vesz

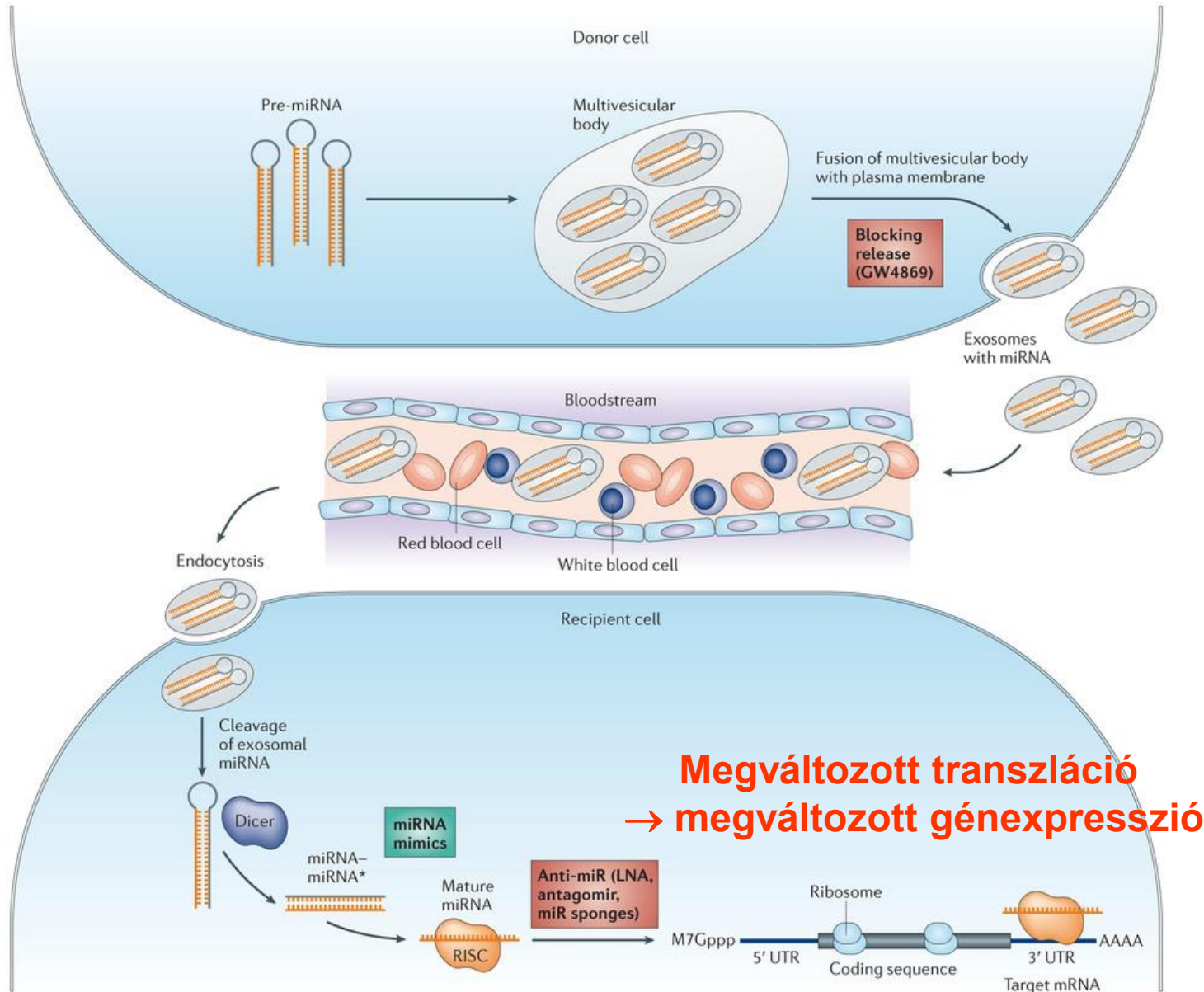


Copyright © 2005 Nature Publishing Group
Nature Reviews | Genetics

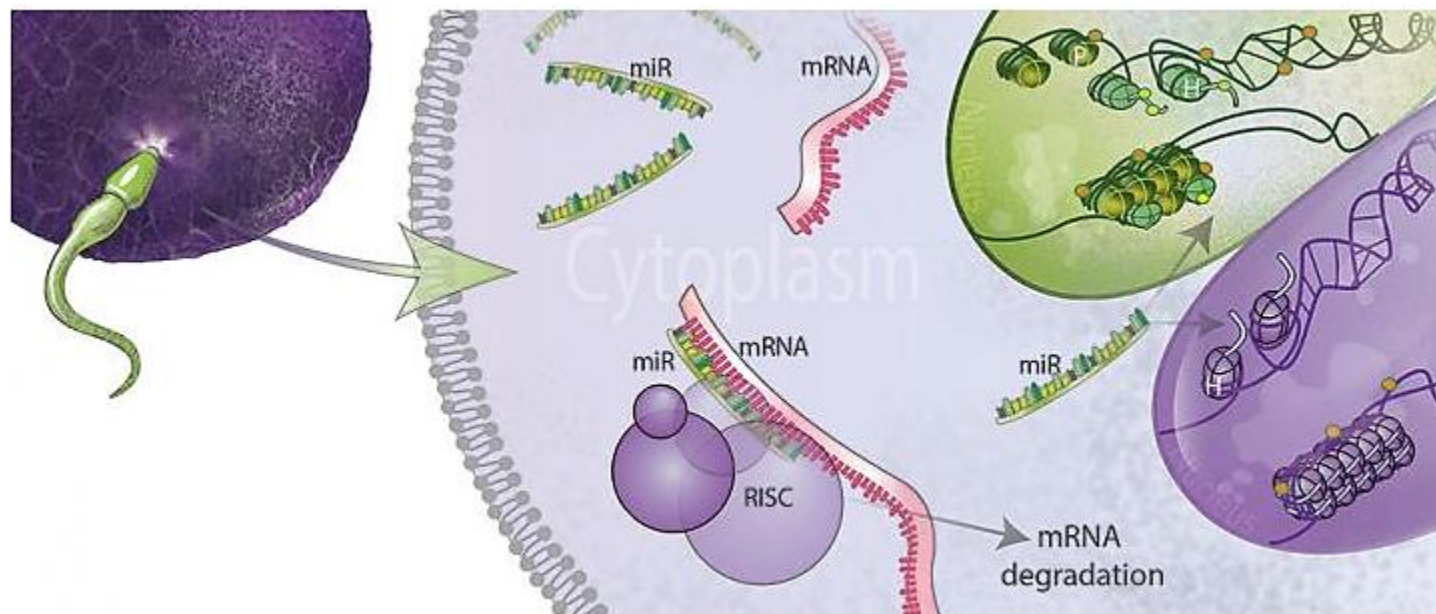
A keringő miRNS-ek biogenezeze és hatásmechanizmusa



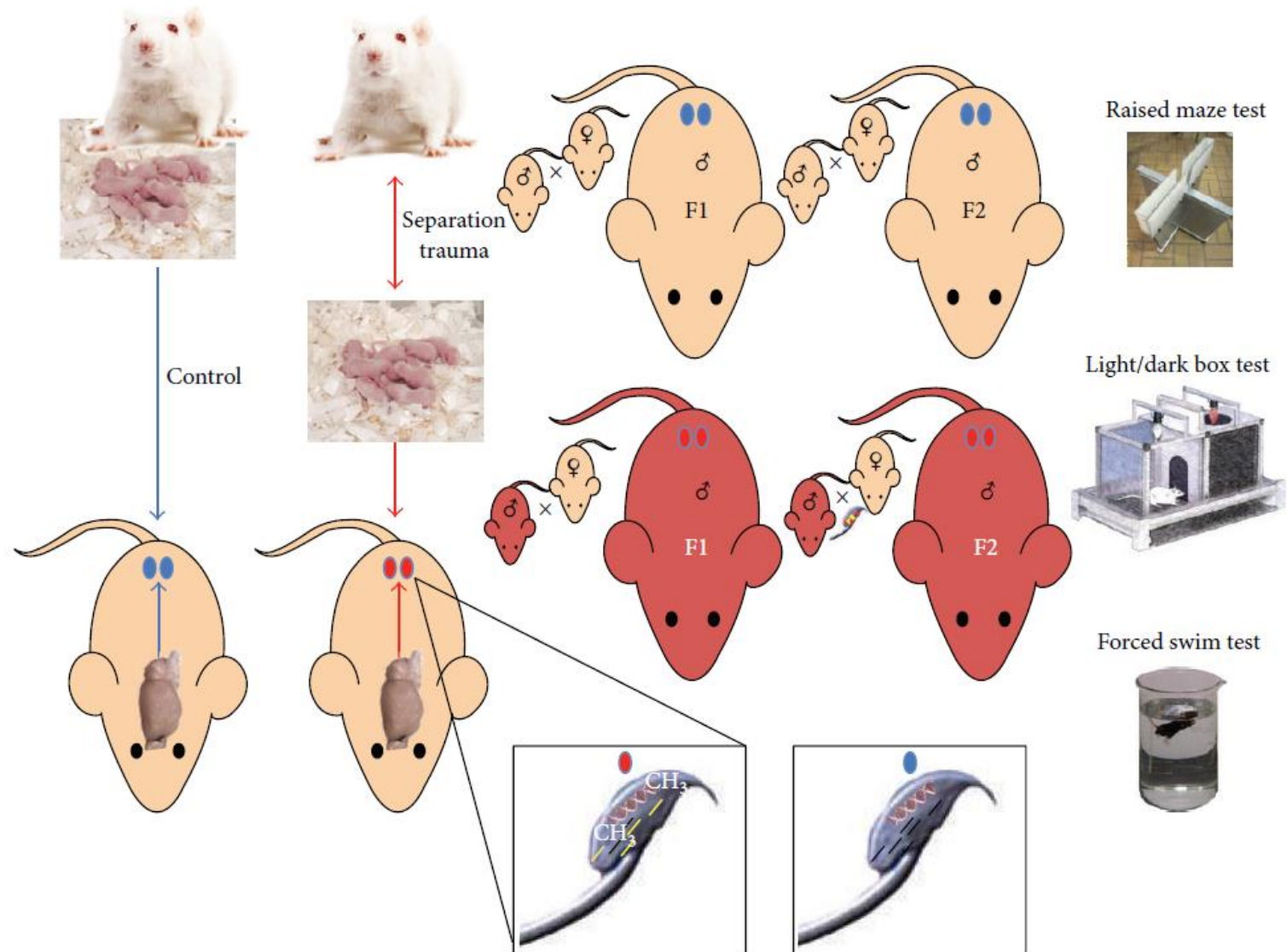
A miRNS-ek „exokrin” funkciója

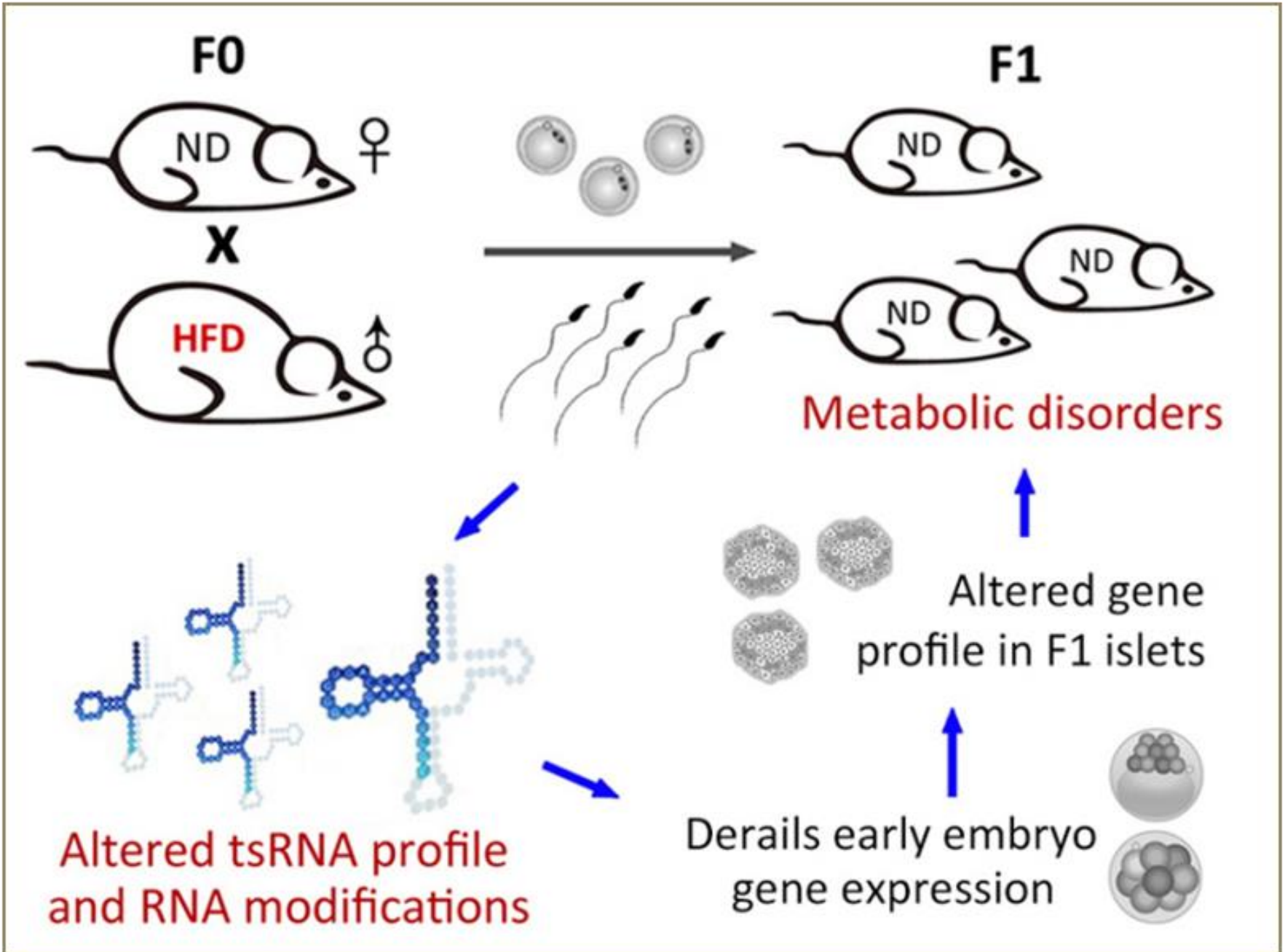


A stresszelt apák befolyással lehetnek az utódok idegrendszeri fejlődésére a spermiumok mikroRNSei által



Mercurium-RNS közvetített transzgenerációs epigenetikai öröklődés





ND= normális étrend

HFD = zsírdús étrend

Extracelluláris vezikulák általi spermium-spermium és spermium-női szervezet kommunikáció



Oocyte



Male 1 sperm



Male 2 sperm



EVs containing regulatory RNAs