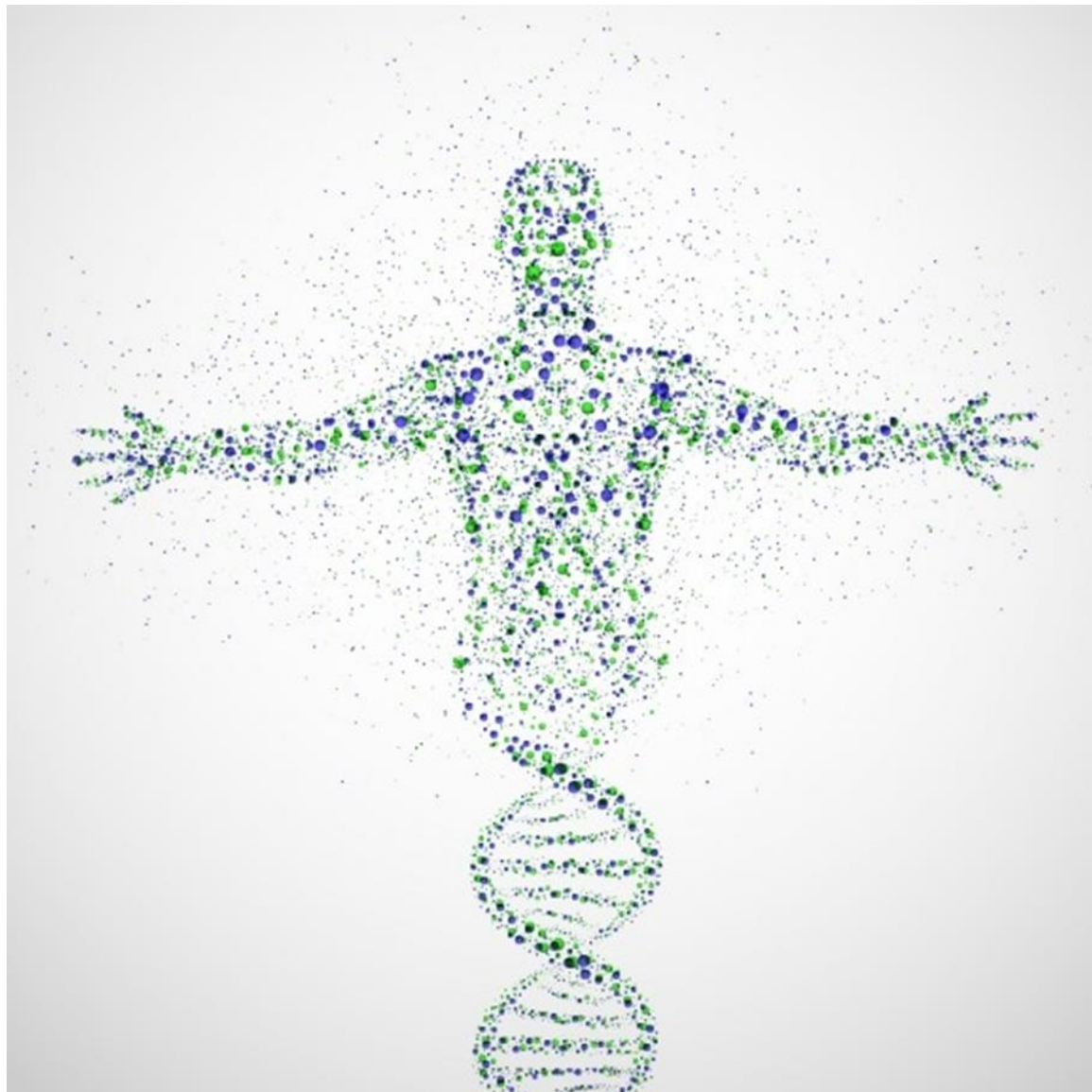




סודותיה של האפיגנטיקה מעל ומעבר לגנים

ד"ר רעות מטר (Ph.D)

למה חשוב להבין את האפיגנטיקה?

נוכל לשלוט בגנים שלנו.

להבין יותר לעמוק מחלות גנטיות.

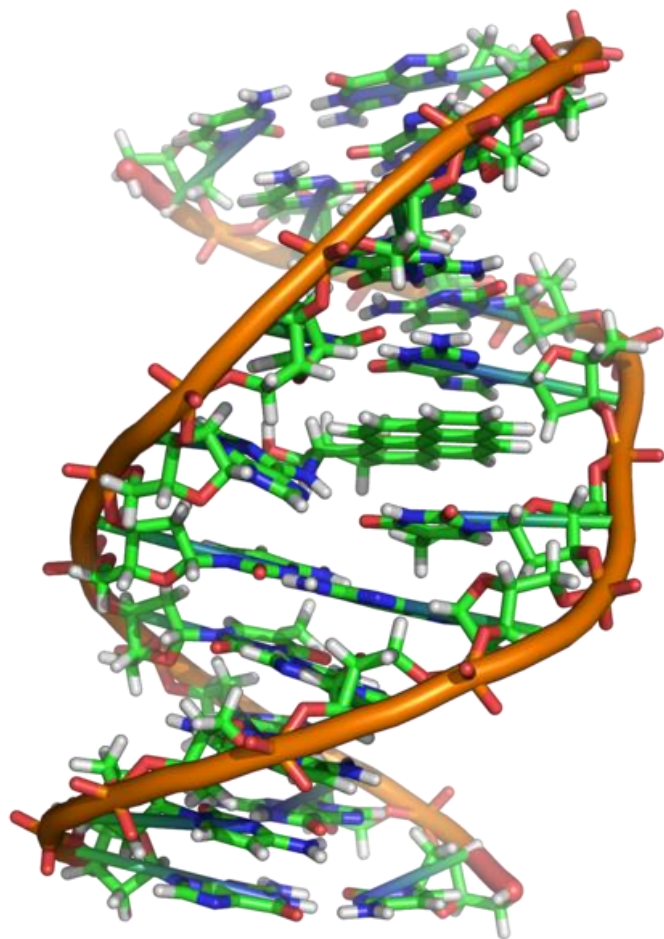
להשתיק גנים לא רצויים או לשפעל אחרים.

להבין את היחסים והקשרים בין אלמנטים שונים ב-DNA שלנו.

ככל שנבין ונשלוט נוכל להפוך תאים בריאים לכאלה שיחליפו אחרים פגועים.

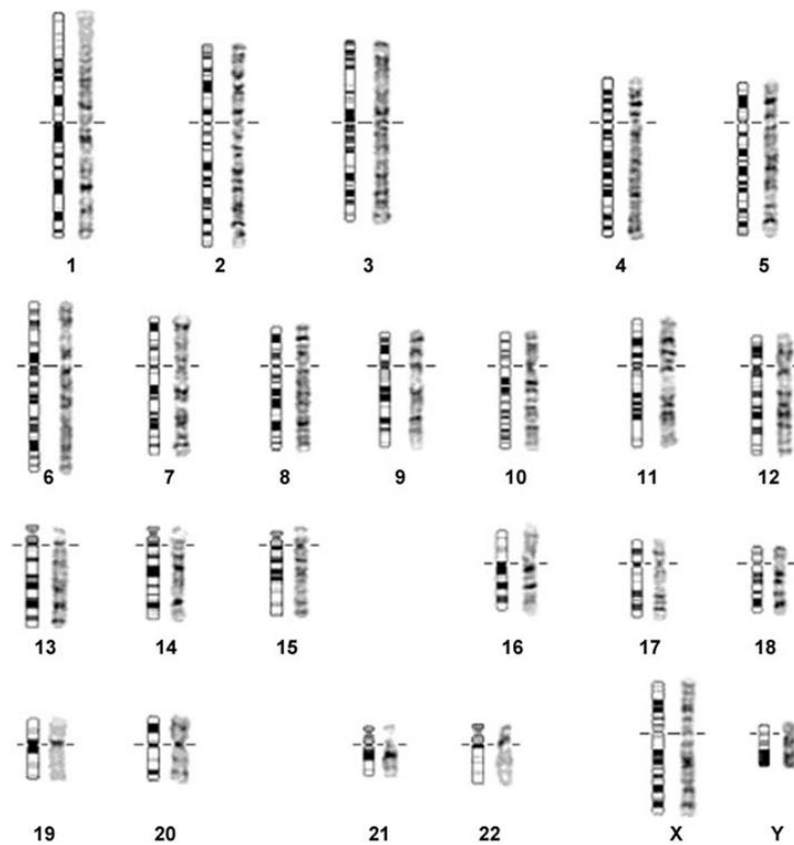
מה אנחנו יודעים על הגנים שלנו?

מהו גן? מהו DNA?



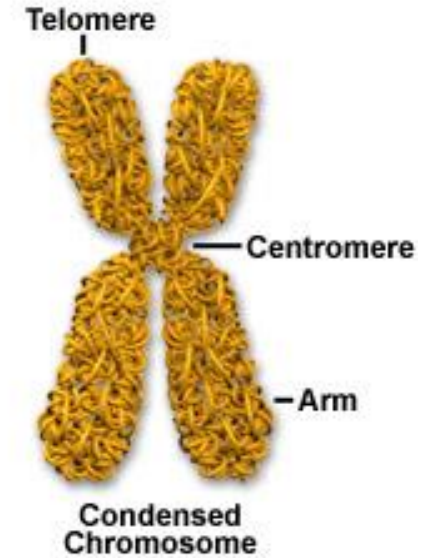
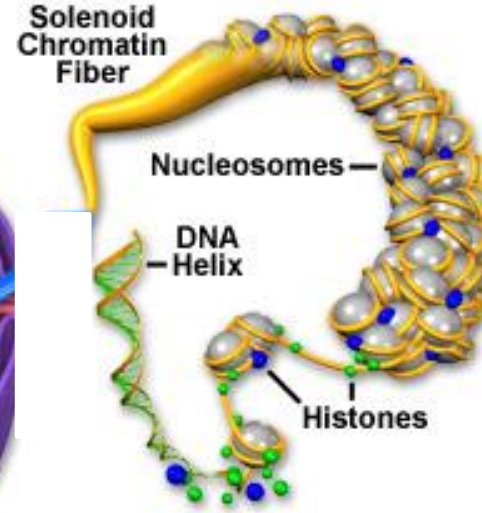
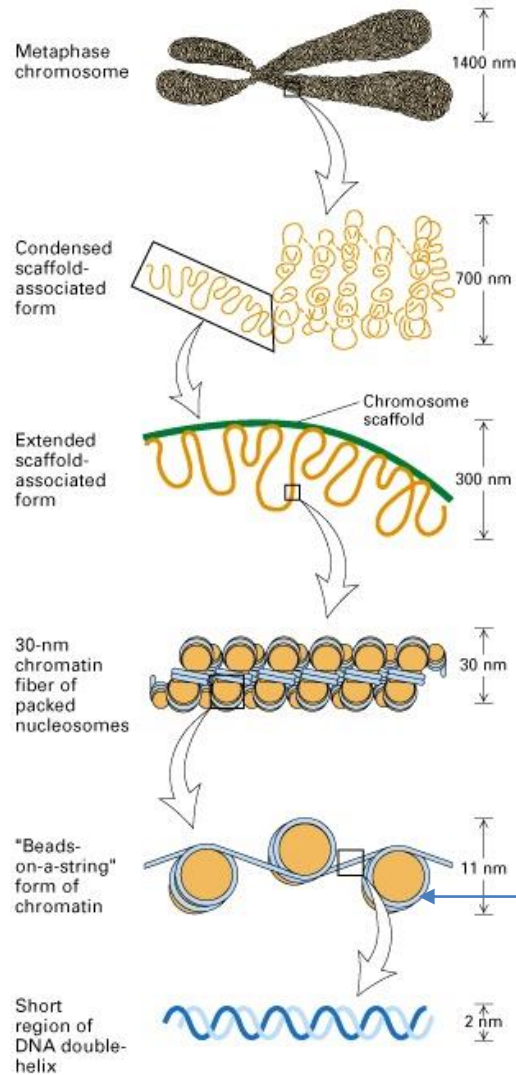
מודל הסליל הכפול

A C G T



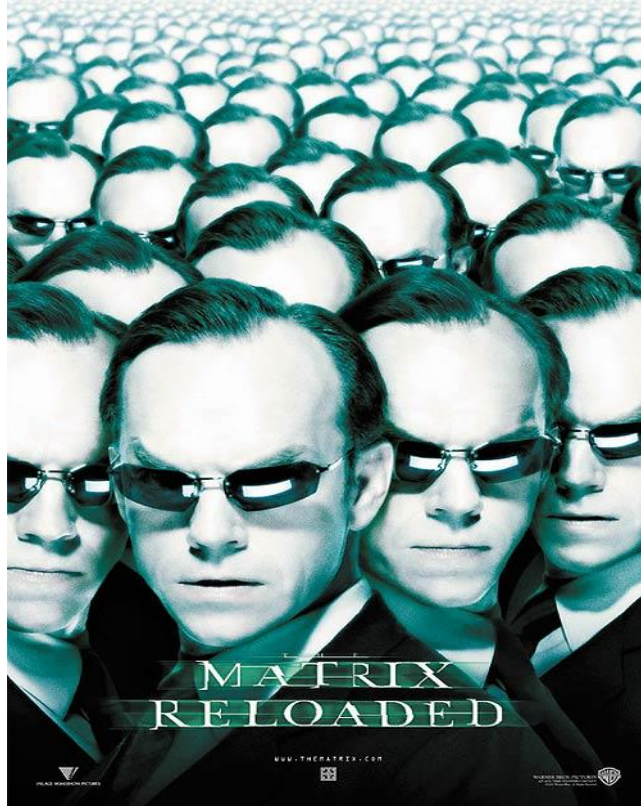
שפת ה DNA

הכרומוזום: מבנה דחוס של מולקולת דנ"א ארוזה בחלבונים



היסטונים

Precise



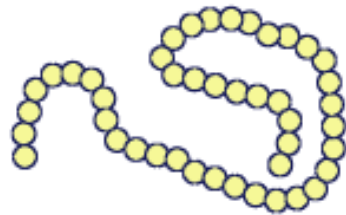
TGTTGGGGGTCCTGTAGCCTGTCAGCGAGTC
GGAGGACGAGGTCAATAAATATCCAAACCG
CCGAAGCGGGCGGAGCCGGCTGGGGCTCC
GAGAGCAGCGCAAGTGAGGAGGGGGGCG
CGGGATCCCCGAAAAAGCGGGTTTGGCAA
AGCAAATTTCCCGAGTAAGCAGGCAGAGATC
GC

Error

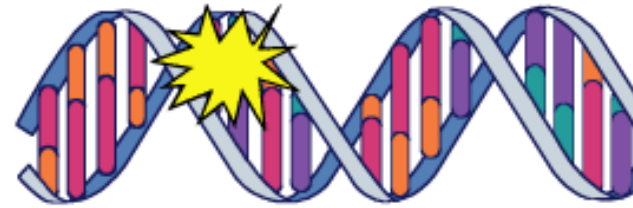


TGTTGGGGGTCCTGTAGCCTGTCAGCGAGTC
GGAGGACGAGGTGAATAAATATCCAAACCG
CCGAAGCGGGCGGAGCCGGCTGGGGCTCC
GAGAGCAGCGCAAGTGAGGTGGGGGGCG
CGGGATCCCCGAAAAAGCGGGTTTGGCAA
AGCAAATTTCCCGAGTAAGCAGGCAGAGATC
GC

מתי מוטציה\שינוי גורם למחלה?



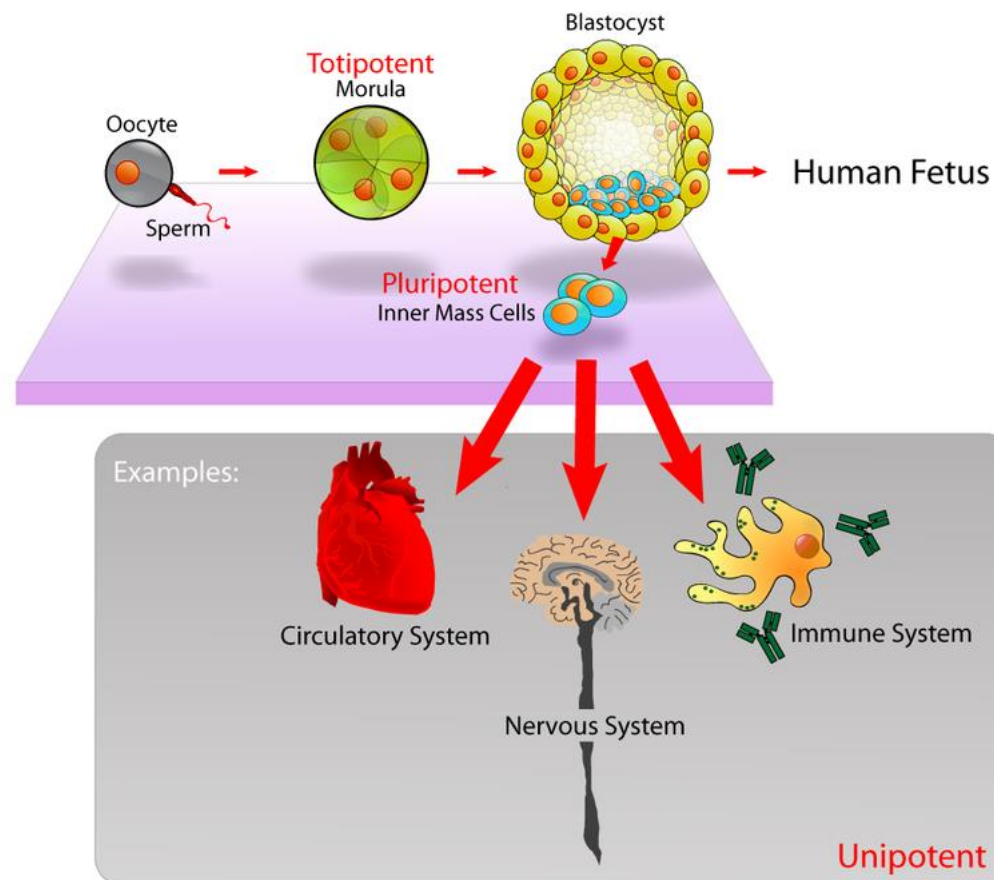
Functional protein



Nonfunctional or
missing protein

DNA repair- movie

אנחנו מורכבים מתאים שונים שהתחילו כולם מאותו זרע
וביצית- הכיצד הם שונים כל כך?



אפיגנטיקה



Epi = מעל, מעבר למה שמקודד ב DNA.
שינויים המשפיעים על פעילות הגנום אך לא משנים את הרצף

סימני הפיסוק במשפט

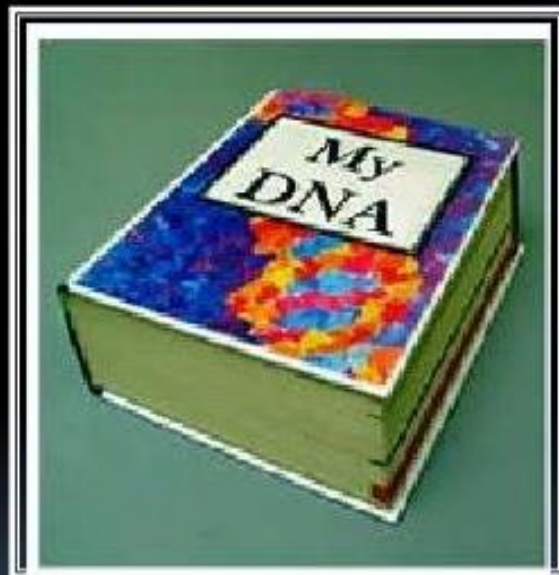
גנטיקה



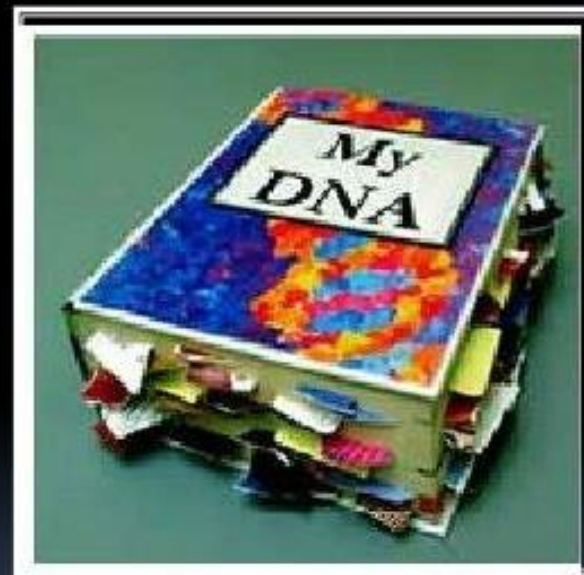
הורשת התכונות שלנו הרצף של ה DNA
החומר עצמו רצף המילים

רצף של מילים עם משמעות

GENETICS VERSUS EPIGENETICS



GENETICS

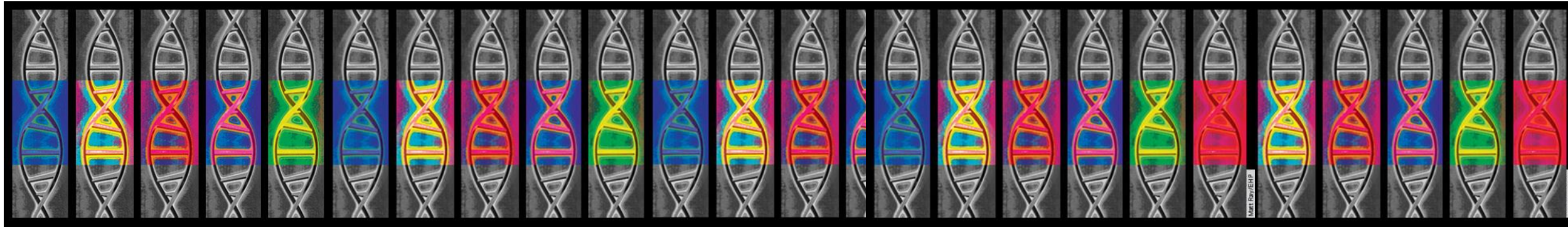


EPIGENETICS

קיימים שני מנגנונים שידועים היום באפיגנטיקה:

מתילציה- הוספת מתיל לאזור מסויים בגנום- סימון באמצעות "דגלון"

ושינויים בהיסטונים – חלבונים העוזרים באריזת ה DNA.





פרופ' ג'ון רובינזון. "היעילות הגבוהה של הדבורים נובעת מכך שהן יצורים חברתיים מאוד" צילום: אמיל סלמן

Markerweek

מה חשוב יותר: הגנים או הסביבה? האיש שפתר את החידה - בזכות הדבורים

פרופ' ג'ון רובינזון, שזכה בפרס וולף היוקרתי, חוקר את הקשר בין המבנה הגנטי של דבורי דבש לבין ההתנהגות שלהן: "כשמעבירים דבורים עדינות לכוורת אגרסיבית, הן נהפכות לאגרסיביות יותר,



ההבדל בין דבורה פועלת למלכה הוא במזון המלכות.
מלכות מקבלות את המזון העשיר כל ימי חייהן. מזון עשיר בחלבונים ובחומצות אמינו.

ה DNA של פועלות ומלכות זהה. אז מה השוני שגורם להבדל בין המעמדות?

השוני הוא- התבטאות שונה של גנים

אנזים 3 DNA methyltransferase



בהפעלת האנזים בתקבלו דבורים
פועלות

בעיכוב האנזים בזחלי הדבורים
התקבלו מלכות

מתילציה= השתקה- חוסר ביטוי של גנים. למלכות הדבורים יש יותר פעילות של גנים מאחיותיהן הפועלות

וזה לא הכל.....



דבורה מטפלת



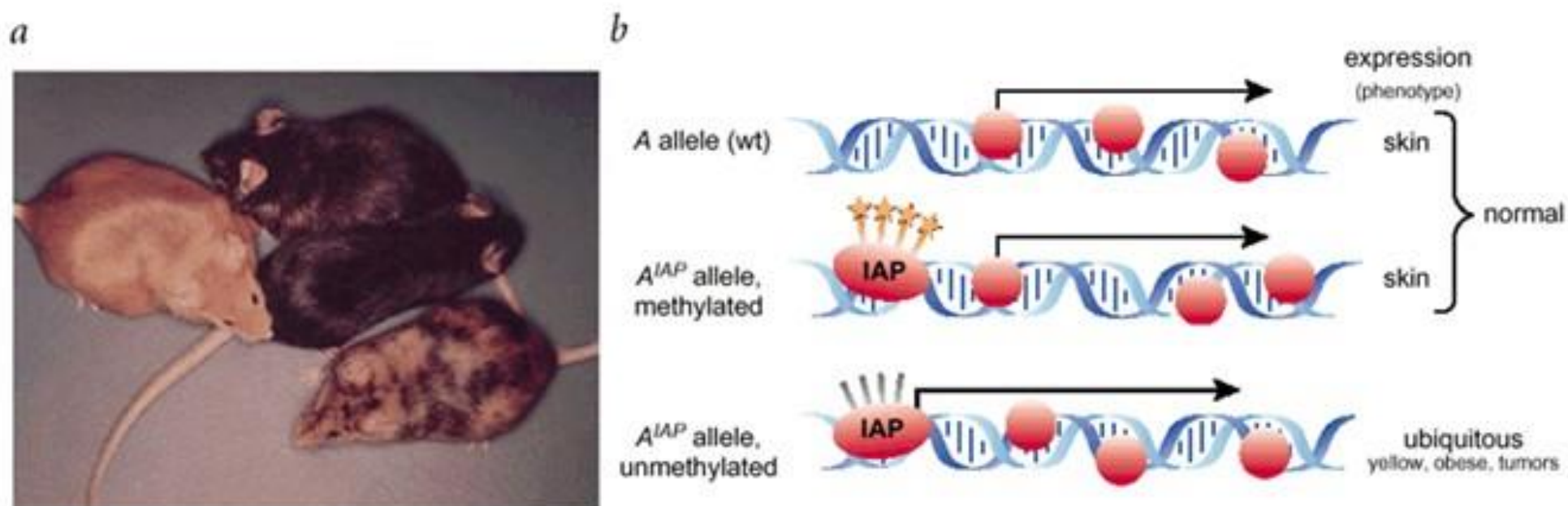
עמלת השדה

מה ההבדל?

סגירה (השתקה) או פתיחה (הפעלה) של 50 גנים שונים.

דוגמא נוספת להשפעת הסביבה על המתילציה.....

עכברי אגוטי



העשרת תזונת הנקבות בתוספי מזון: ויטמין 12B, חומצה פולית- זמן קצר לפני התעברותן- גורמת לצאצאים קטנים יותר וחומים יותר (פגיעים פחות לסרטן וסוכרת).

ללא מזון זה העכברים שמנים, פרוותם צהובה.

העכברים המנומרים מכילים מוזאיקה של תאים שחלקם מושתק הגן לשמננות ופרווה צהובה ובחלקם אינו מושתק. יכולת ההשתקה הזו הינה תורשתית ועוברת מדור לדור.

מחקר בתאומים מונוזיגוטיים. ככל שהתאומים נפרדו בגיל צעיר יותר וניהלו אורח חיים שונה כך ההבדלים האפיגנטיים ביניהם יהיו רבים יותר מבלי שה DNA שלהם ישתנה. לסביבה היתה השפעה גדולה על האפיגנטיקה.



Search

Journal home • Advance online publication • Letter • Abstract

Journal content

- Journal home
- Advance online publication**
- About ADP
- Current issue
- Archive
- Focuses and Supplements
- Press releases
- Free Association (blog)

Journal information

- Guide to authors
- Online submission
- Permissions
- For referees
- Free online issue
- Contact the journal
- Subscribe
- About this site

NPG services

- Authors & Referees
- Advertising

Letter abstract

Nature Genetics

Published online: 18 January 2009 | doi:10.1038/ng.286

DNA methylation profiles in monozygotic and dizygotic twins

Zachary A Kaminsky^{1,2}, Thomas Tang¹, Sun-Chong Wang^{1,2}, Carolyn Ptak^{1,2}, Gabriel H T Oh^{1,2}, Albert H C Wong^{1,2}, Laura A Feldcamp^{1,2}, Carl Virtanen³, Jonas Hallvarsson^{2,6}, Curt Tysk^{3,5}, Allan F McRae², Peter M Visscher², Grant W Montgomery², Irving I Gottesman², Nicholas G Martin² & Art Petronis^{1,2}

Twin studies have provided the basis for genetic and epidemiological studies in human complex traits^{1,2}. As epigenetic factors can contribute to phenotypic outcomes, we conducted a DNA methylation analysis in white blood cells (WBC), buccal epithelial cells and gut biopsies of 114 monozygotic (MZ) twins as well as WBC and buccal epithelial cells of 80 dizygotic (DZ) twins using 12K CpG island microarrays^{3,4}. Here we provide the first annotation of epigenetic metastability of ~6,000 unique genomic regions in MZ twins. An intraclass correlation (ICC)-based comparison of matched MZ and DZ twins showed significantly higher epigenetic difference in buccal cells of DZ co-twins ($P = 1.2 \times 10^{-294}$). Although such higher epigenetic discordance in DZ twins can result from DNA sequence differences, our *in silico* SNP analyses and animal studies favor the hypothesis that it is due to epigenomic differences in the zygotes, suggesting that molecular mechanisms of heritability may not be limited to DNA sequence differences.

1. Centre for Addiction and Mental Health, Toronto, Ontario M5T 1A8, Canada.

2. University of Toronto, Toronto, Ontario M5S 1A1, Canada.

3. Institute of Systems Biology and Bioinformatics, National Central University, Chungli 326, Taiwan.

4. University Health Network Microarray Centre, Toronto, Ontario M5G 1L7, Canada.

5. Division of Gastroenterology, Department of Medicine, 701 85 Örebro University Hospital, Örebro, Sweden.

6. School of Health and Medical Sciences, Örebro University, 701 85 Örebro, Sweden.

Subscribe to Nature Genetics

Subscribe

This issue

Table of contents

Previous abstract

Next abstract

Article tools

Full text

Download PDF

Send to a friend

Export citation

Rights and permissions

Order commercial reprints

Save this link

Article navigation

Abstract

Supplementary info

Search PubMed for

Zachary A Kaminsky

Thomas Tang

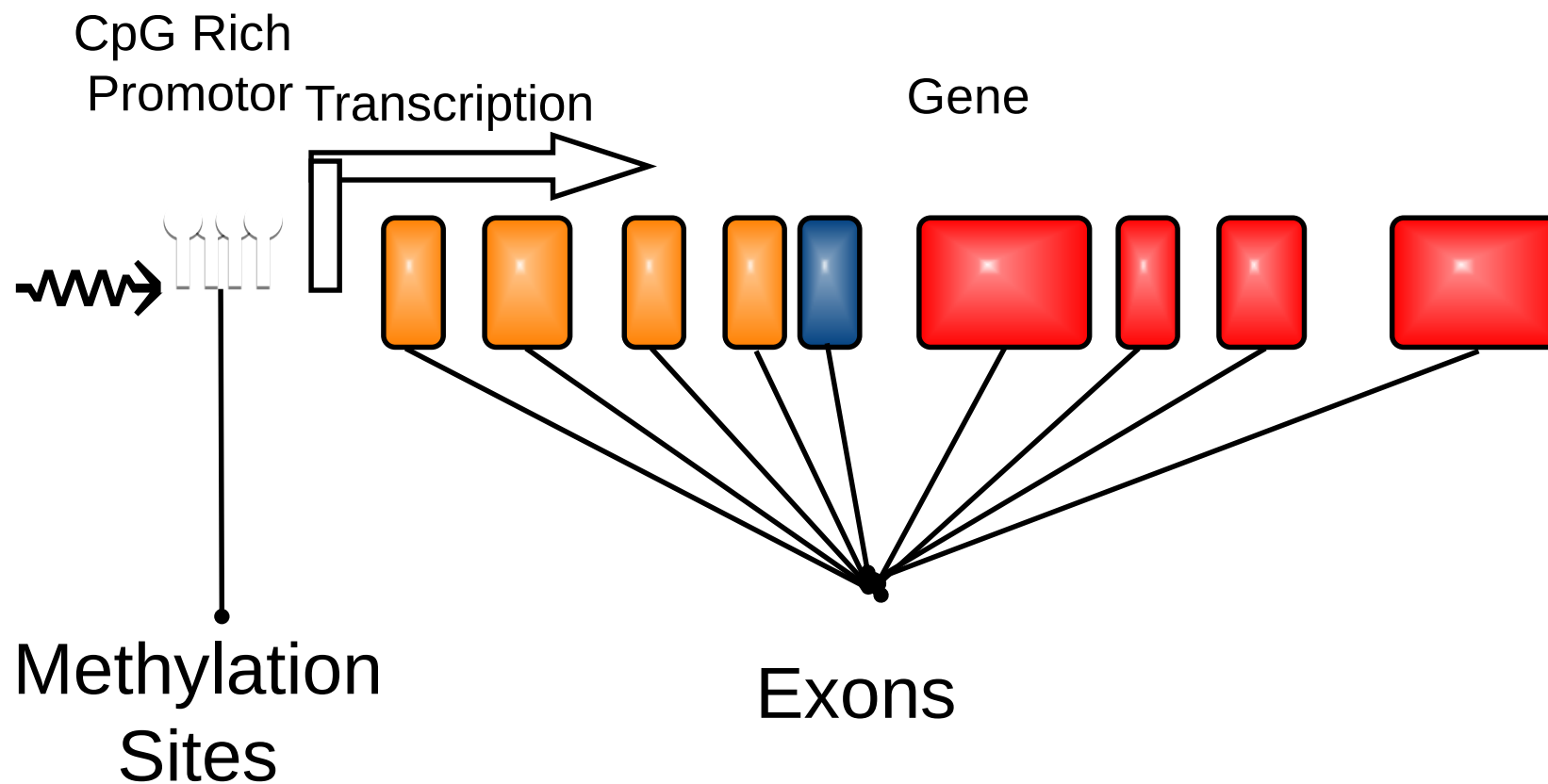
Sun-Chong Wang

Carolyn Ptak

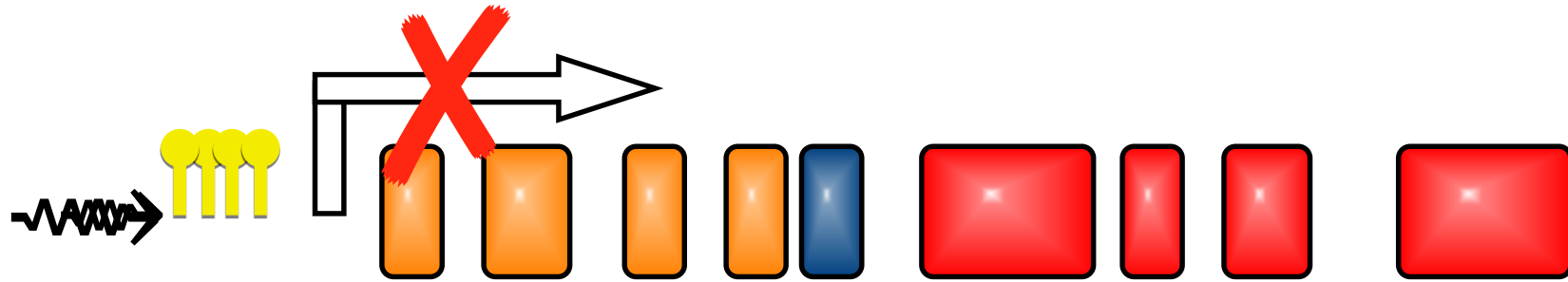
Gabriel H T Oh

Albert H C Wong

DNA Methylation

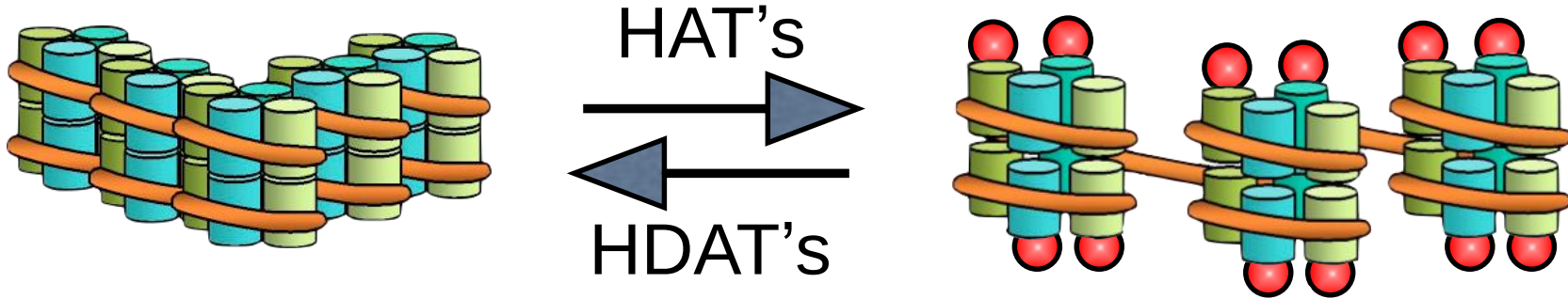


DNA Methylation



Gene Silencing

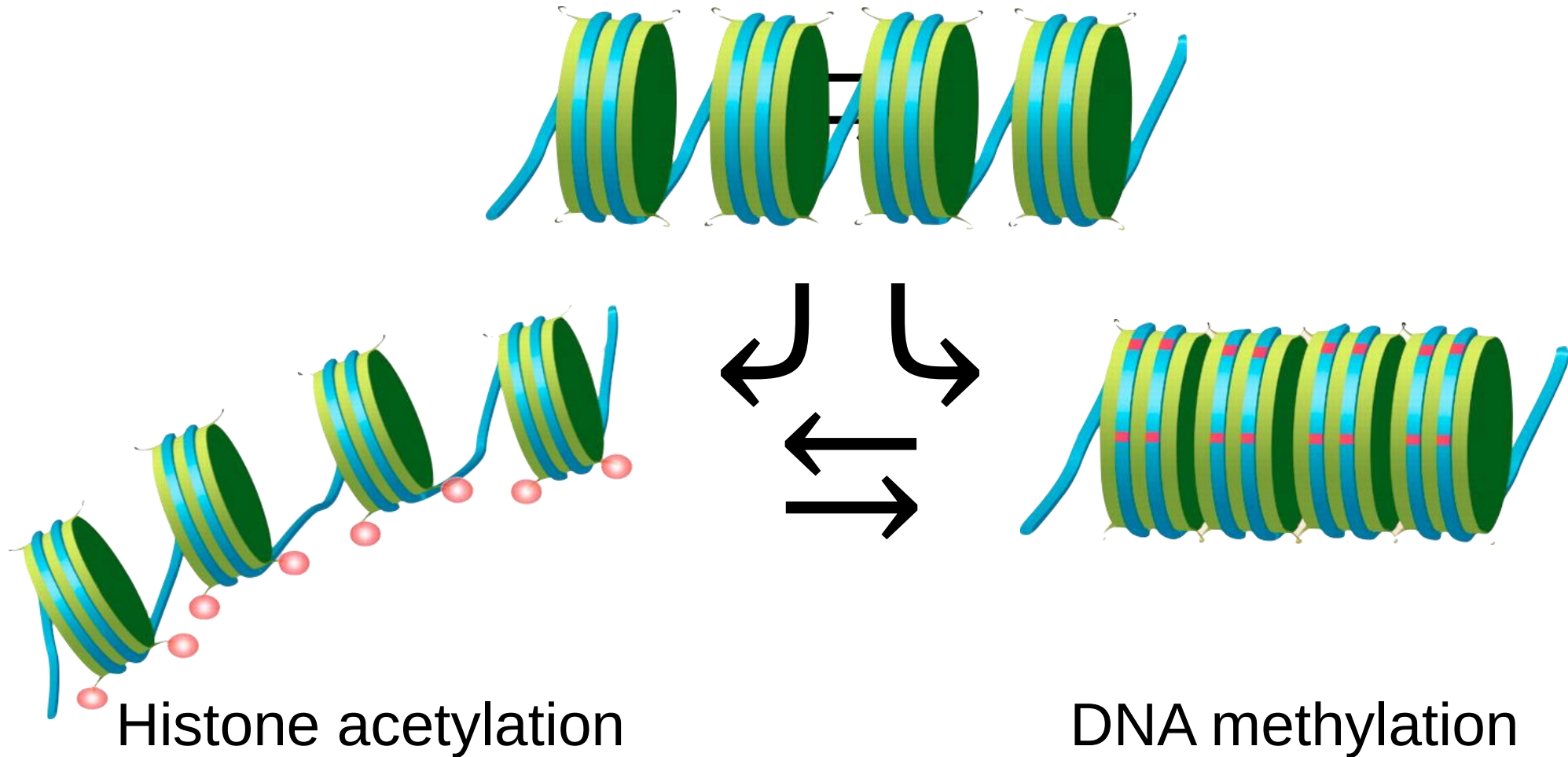
Histone Acetylation



Genes Inactive

Genes Expression

Acetylation-Methylation Interaction



האם טראומת ילדות יכולה להשפיע על התבטאות גנטית?



בבגרותם

התקשו לקבל החלטות בעת סכנה.
במצב מאיים לא נלחמו או נמלטו אלא נכנעו.

ניתקו גורי עכברים
מאימותיהם למשך שבועיים

עקבותיה של הטראומה ניתן למצוא בשני דורות אח"כ.
הגנים שהושפעו Crfr2 ו-Mecp2.



ובבני אדם....



מחקר על תאומים מונוזיגוטיים שאחד מהם סבל מברינות

מבחינה ביולוגית

מקודד לסרטונין
טרנספורטר

עודף מתילציות השתקת הגן

הגן SERT

מבחינה פסיכולוגית

בנוסף

קמצוץ של קורטיזול עוזר במצבים קשים.
כמות עודפת עלולה לגרום לקצרים פיזיולוגיים.
ההיחלשות של תגובת הקורטיזול למצבי דחק היא תגובה אפיגנטית להטרדה יומיומית.

כיצד?

רמת קורטיזול
"הורמון הדחק"

ז"א שלתקופה העוברית יש חשיבות....

החתמה

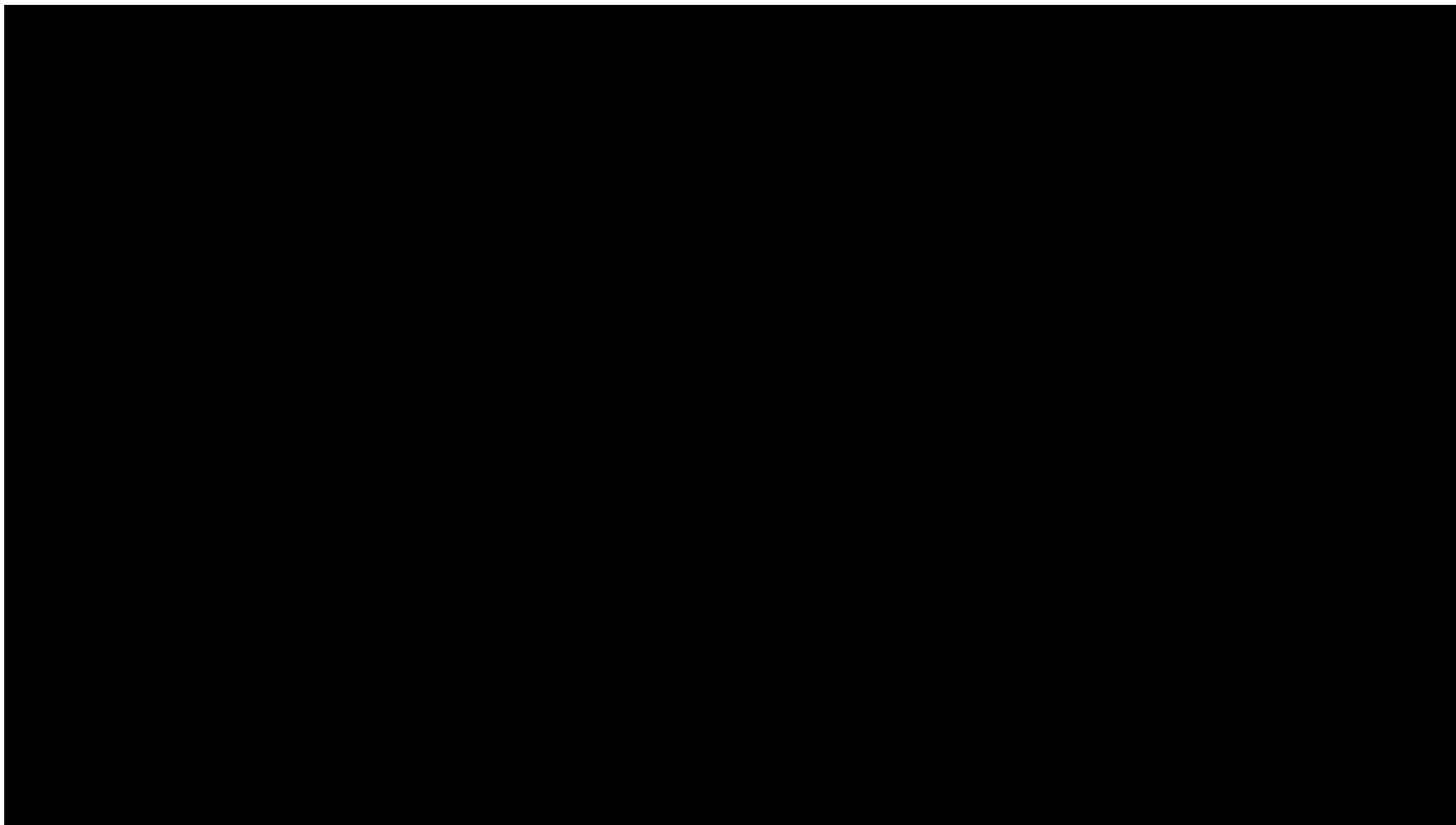
תופעה אפיגנטית המביאה לביטוי רק עותק אחד משני העותקים

שירשנו מהורינו.

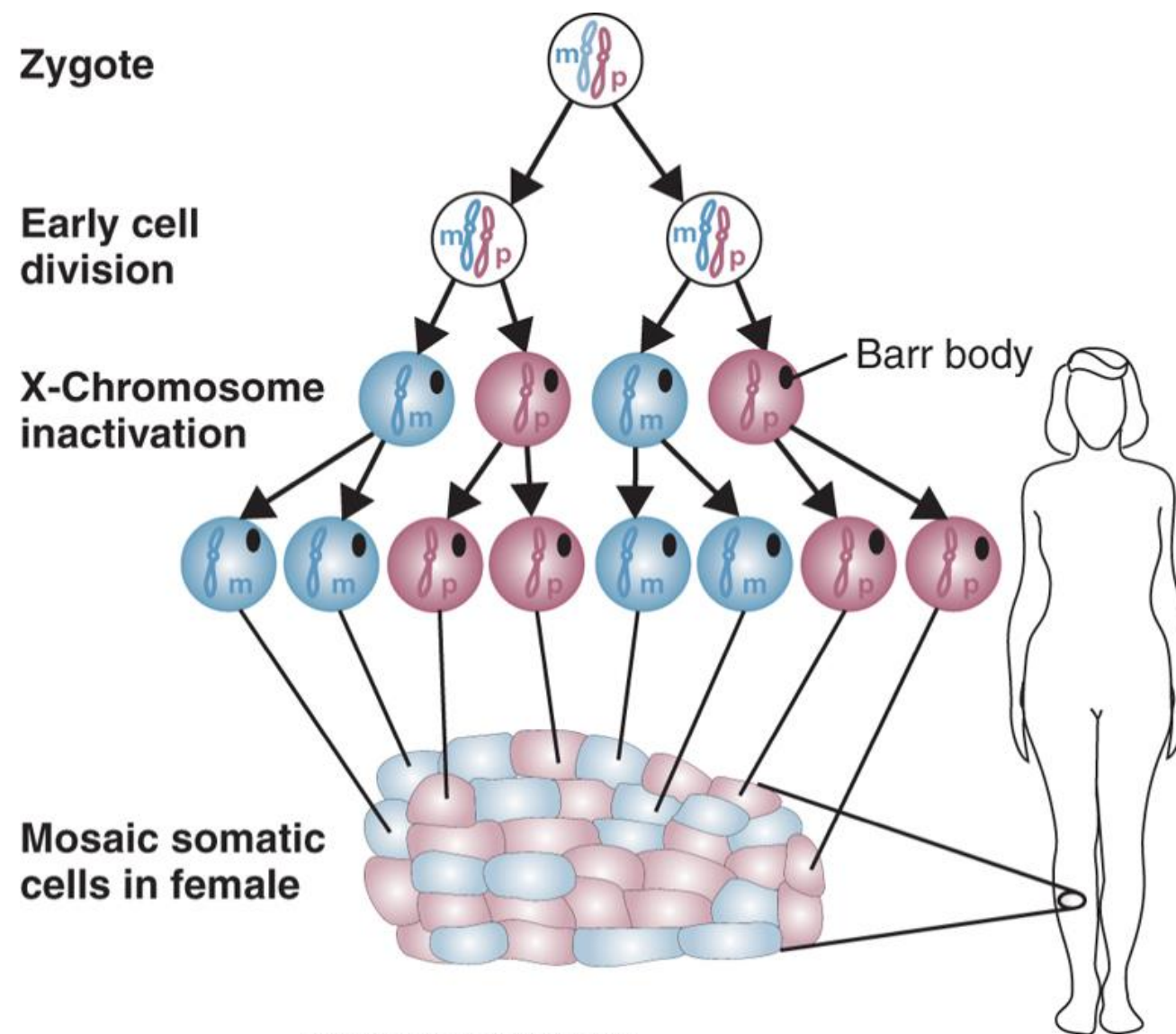
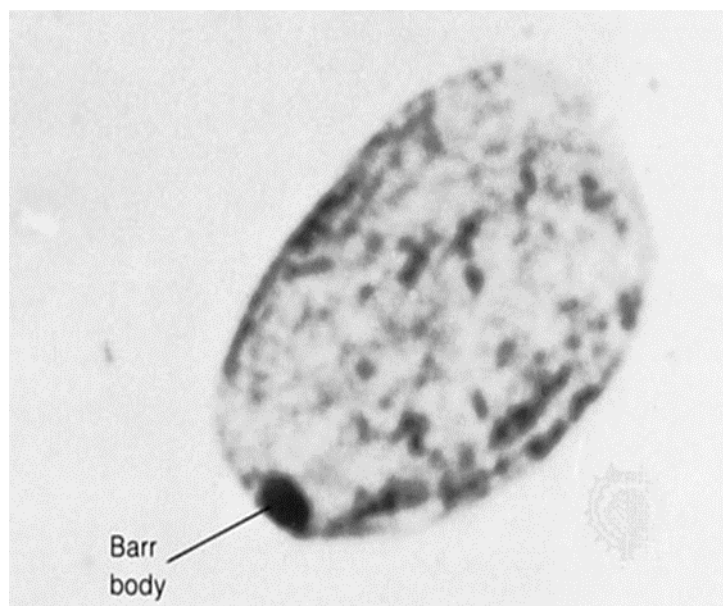
ההורשה היא בתלות מההורה המוריש.

הביטוי יהיה רק מהעותק האבהי או רק מהעותק האמהי.

סיכום עד עכשיו...



כרומוזום X המושקע אצל נשים (Barr body)



דוגמא להשתקה



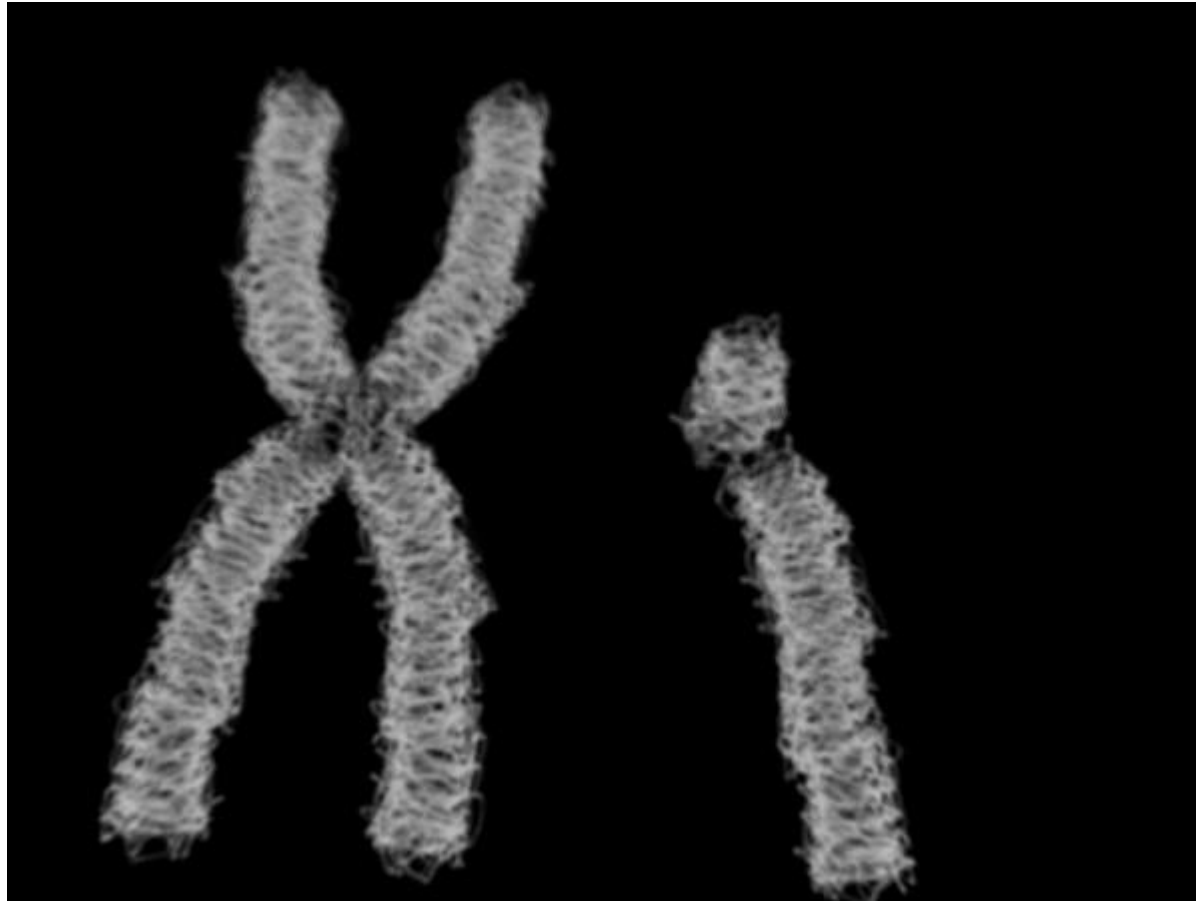
נקבת החתול tri-color מבטאת 3 פנוטיפים
לצבע הפרווה:

1- צבע לבן בשל גנים רצסיביים - לא שייך
להורשה הנ"ל.

2- צבע כתום אלל על כרומוזום X

3- צבע שחור אלל אחר של אותו גן גם כן על
כרומוזום X.

ומה עם כרומוזום Y?



20 גנים על כרומוזום Y ו- 1000 גנים על X.



מדליית כסף נלקחה מהאתלטית ההודית סנטי סוונאדריאן בת ה-25 (בתמונה למעלה משמאל ובתמונה הימנית - באמצע עם המדליה). האתלטית זכתה במקום השני בגמר 800 מטרים במשחקי אסיה שהתקיימו בדוחה בדצמבר 2006.
המדליה נלקחה ממנה לאחר בדיקה שגילתה כי בתאיה יש כרומוזום Y

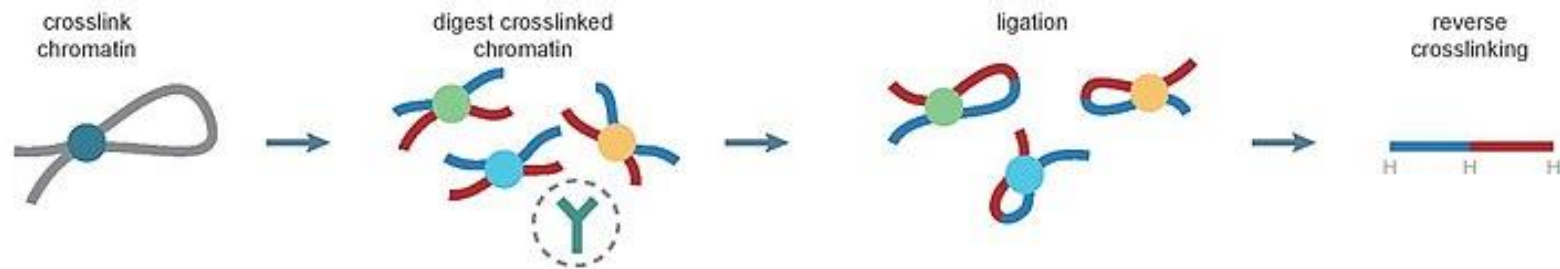
בשנת 1999 הוועד האולימפי פסק כי אין לחייב ביצוע בדיקות גנטיות בשל בעיות אלו, אך עדיין קיימים ועדי ספורט שעורכים אותן, וגם בוועד האולימפי הן נערכות מדי פעם, לאחר תלונה של מתחרה או משקיף. במקרה של האתלטית ההודית התעורר חשד בשל מבנה גוף בעל מאפיינים גבריים.

חשוב לדעת שמעולם לא הוכח שלפרטים אלה יש בכלל יתרון ספורטיבי על נשים.

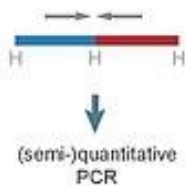
שינויים במרחב הגנומי



Chromosome Conformation Technologies

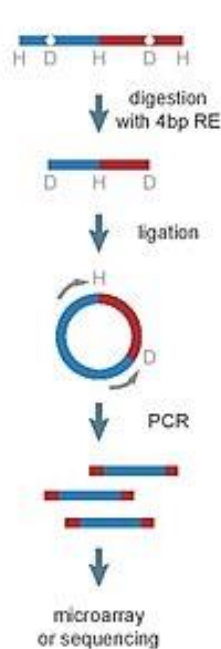


3C



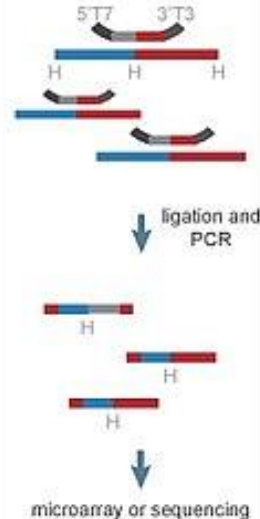
one vs one

4C



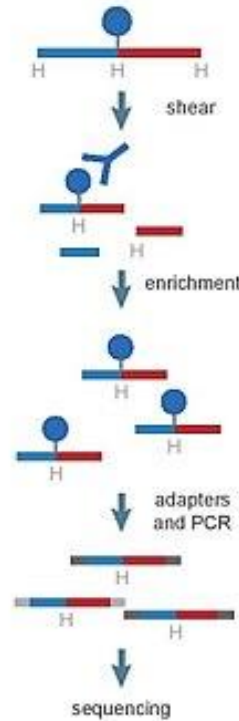
one vs all

5C



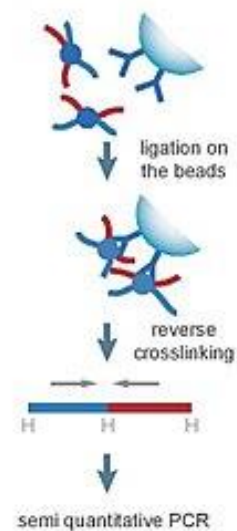
many vs many

Hi-C



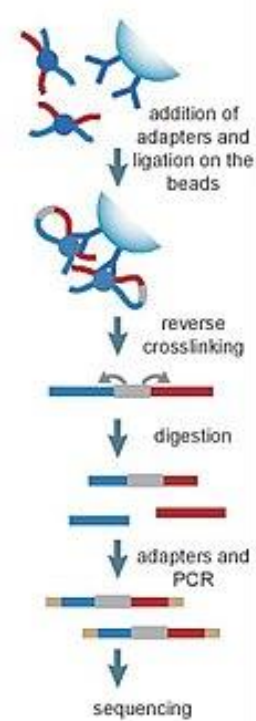
all vs all

ChIP-loop



one vs one

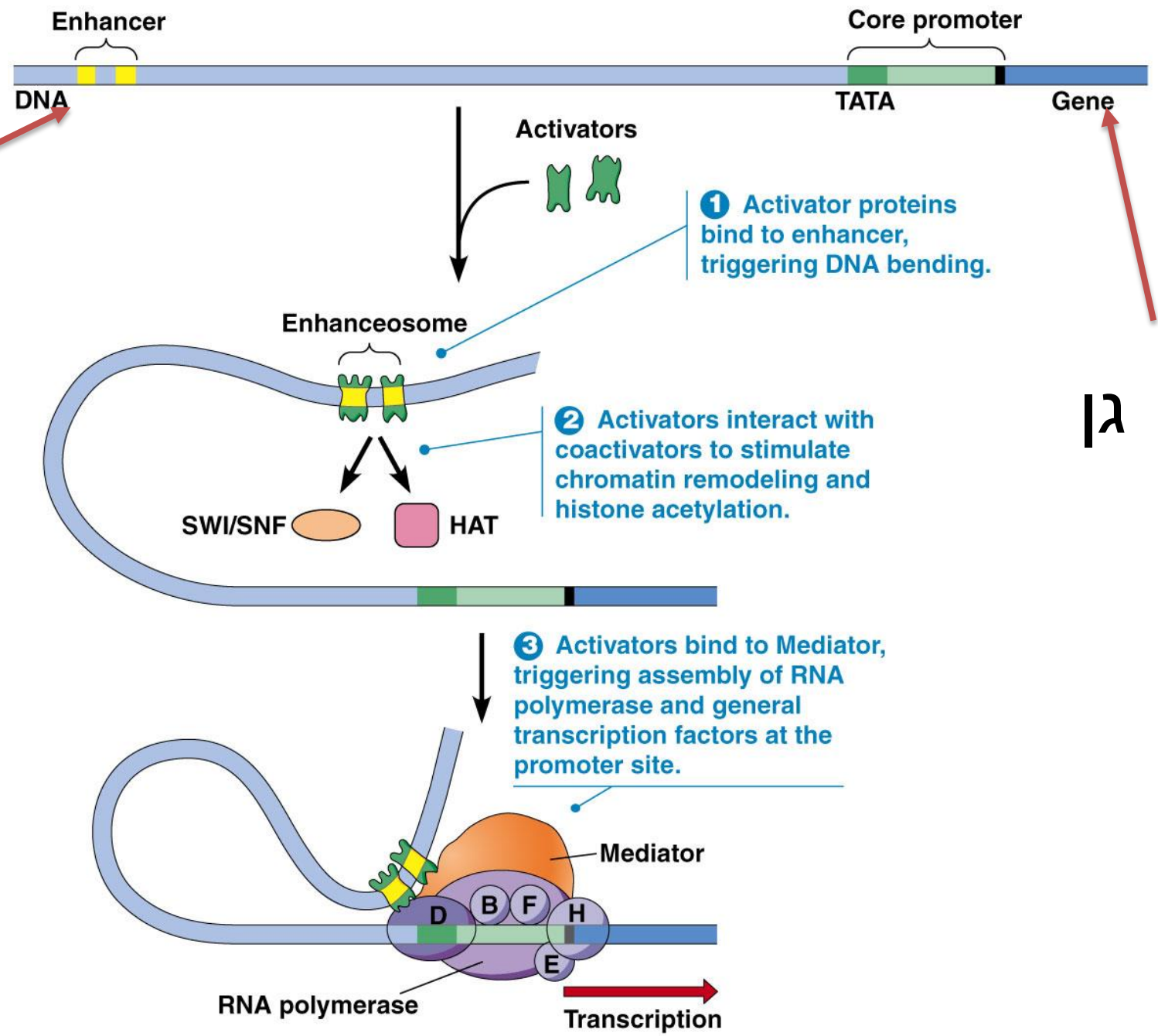
ChIA-PET



all vs all

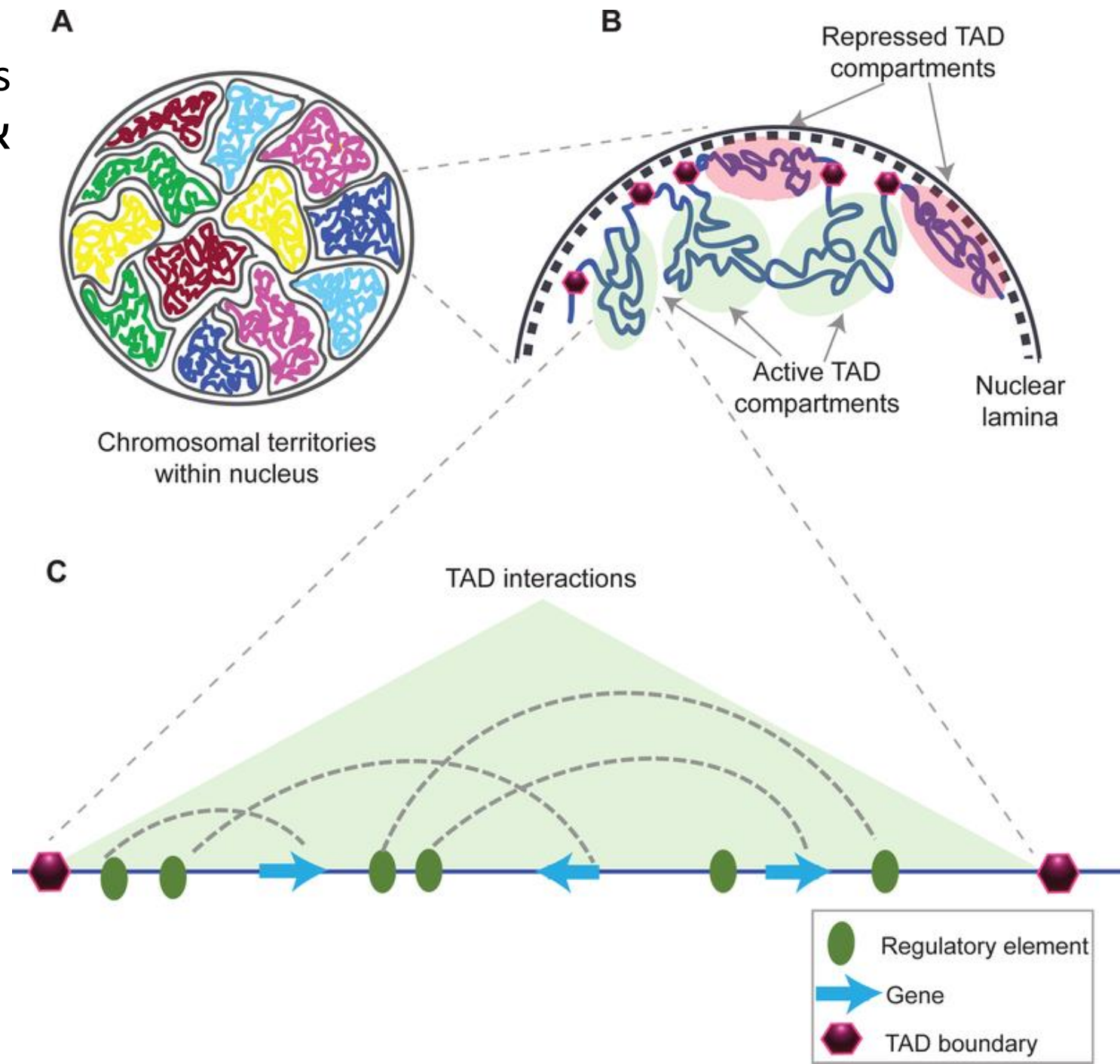
אנהנסרים = מאקטבים תרגום של חלבונים

אנהנסר

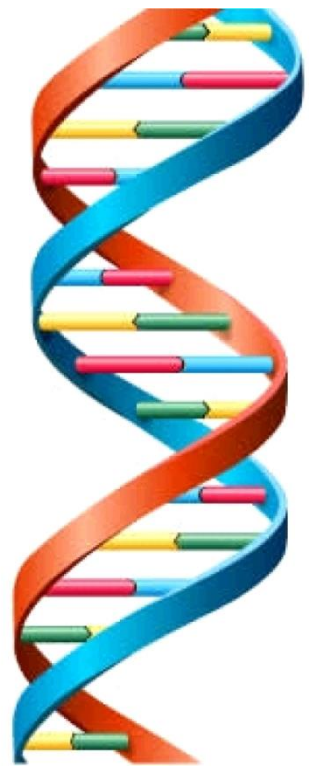


ג

TAD= topologically associating domains
אזורים ב DNA שמדברים אחד עם השני

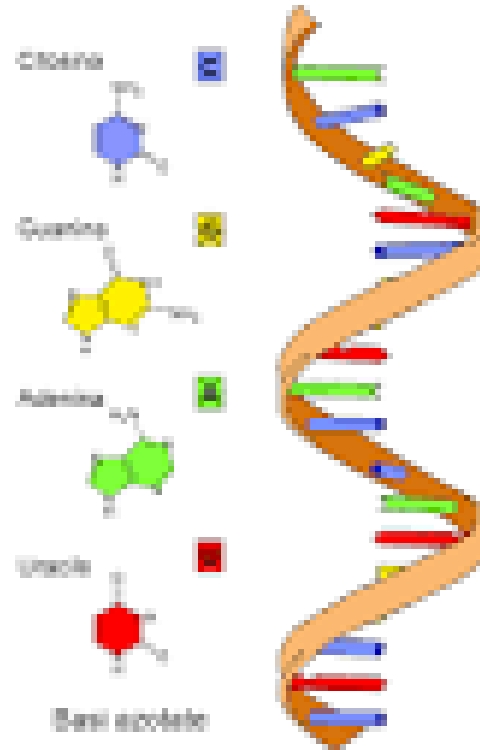


וזה לא הכל....
לא כל החומר שנמצא ב DNA מקודד לגנים....
מה עוד יש?



DNA

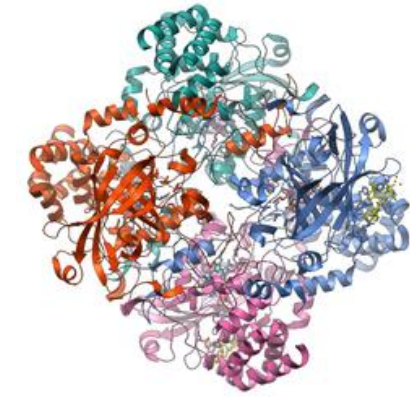
A
T
C
G



RNA

RNA שליח

noncoding RNA לא מקודד



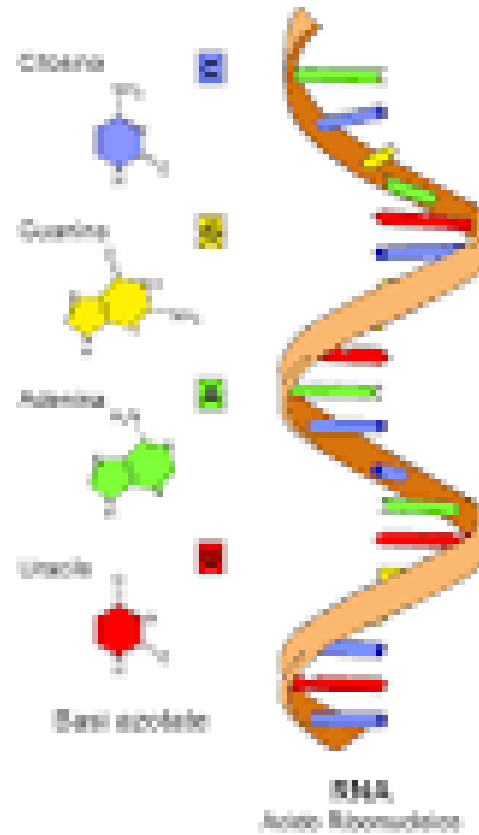
חלבון

RNA מעכב
RNA ריבוזומלי
RNA טרנספר

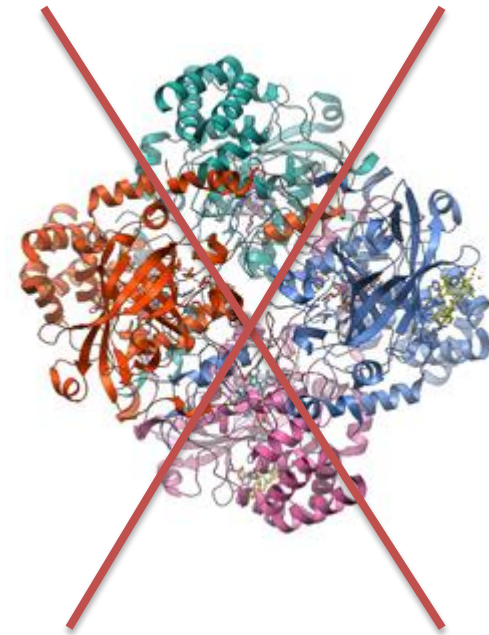
לדוגמא RNAi או RNA אינטרפירנס... כיצד הוא פועל?



DNA



RNA



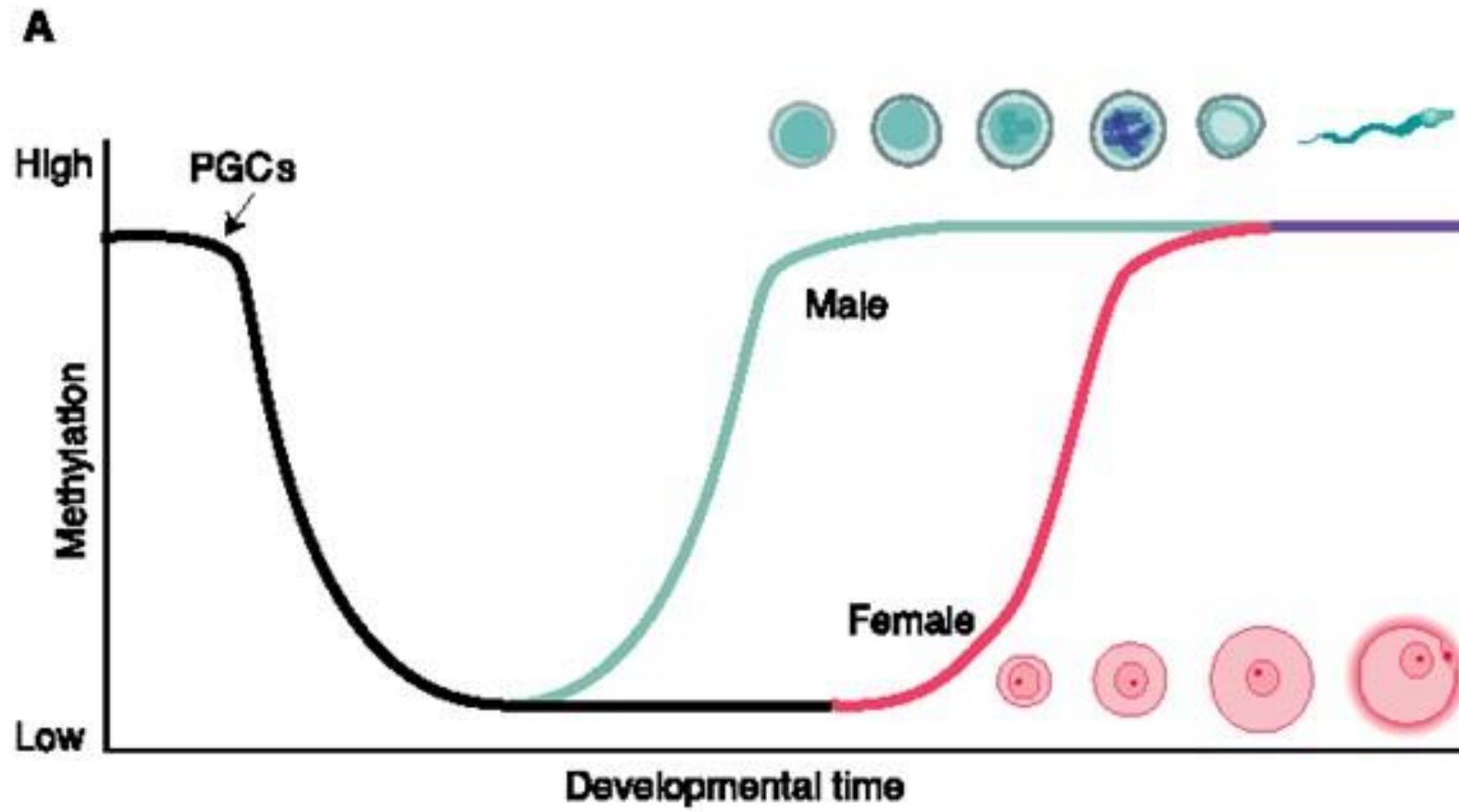
חלבון



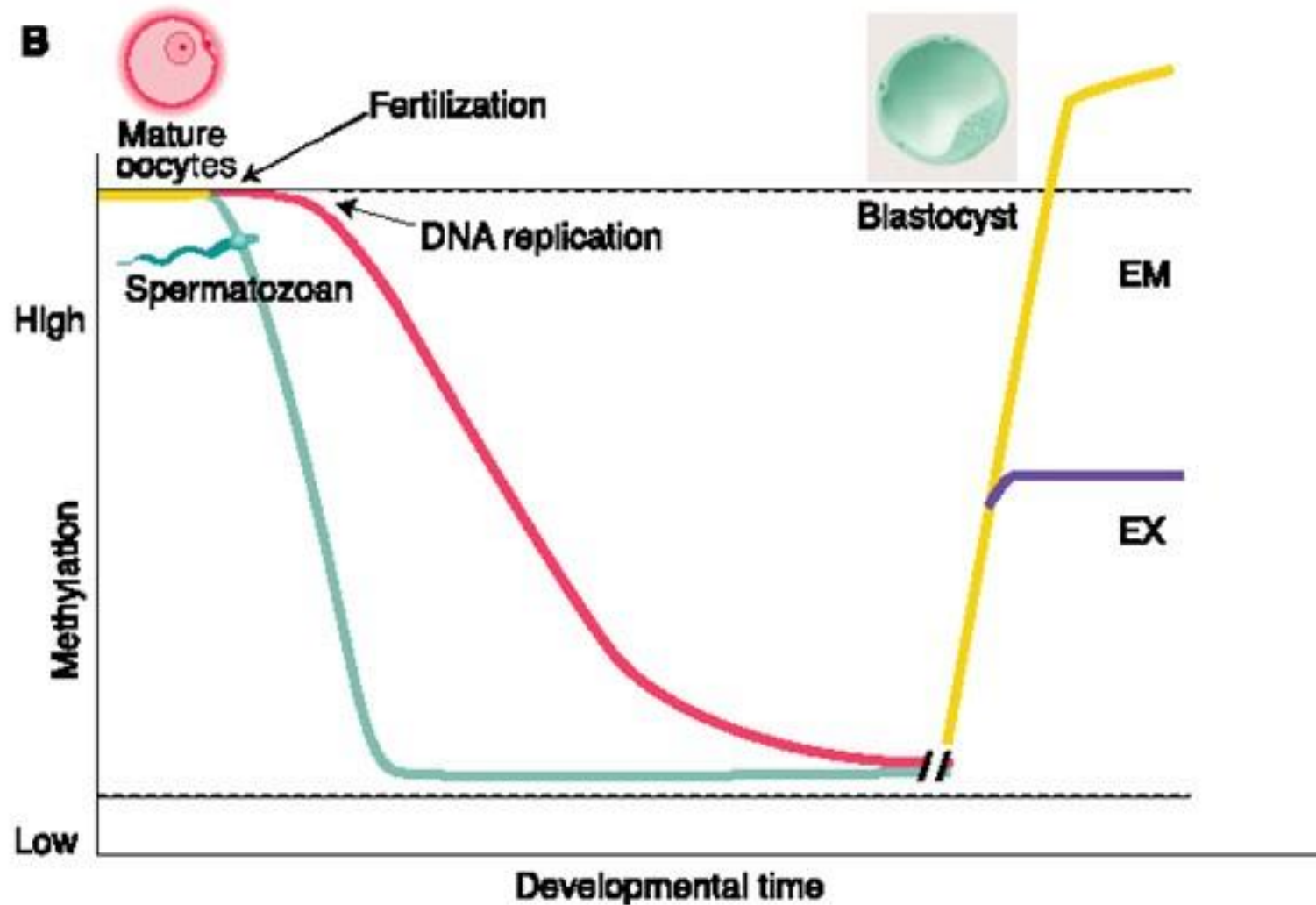
Produced with exclusive support from



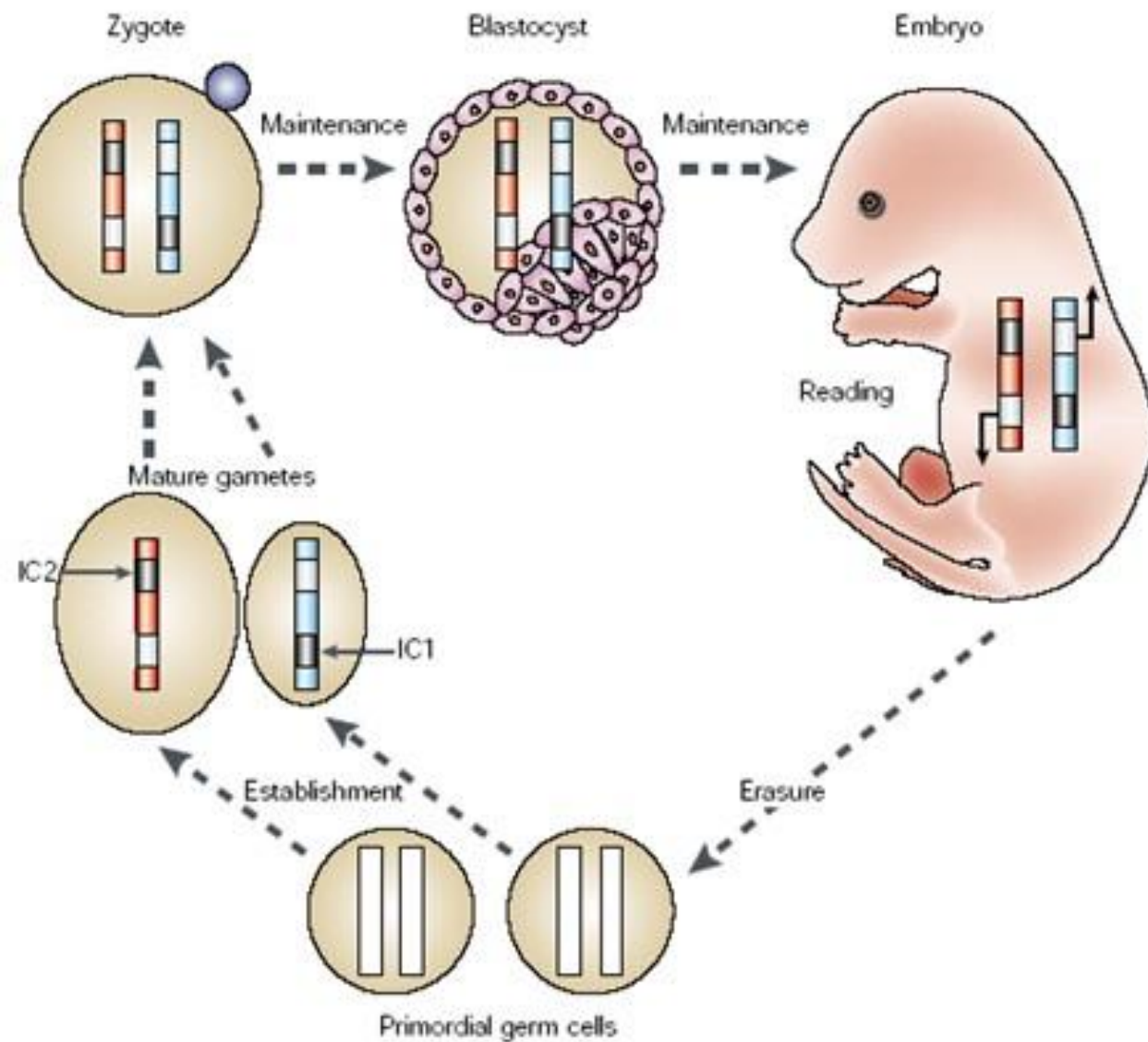
דפוס ההחתמה נקבע במהלך היווצרות הזרע והביצית



לאחר ההפריה - דה מתילציה



החתמה במהלך ההתפתחות



מה המטרה של החתמה?

פרדוקס- השתקה של עותק אחד יוצרת חולשה כשיש מחלות רצסיביות (נחבאות).

רוב הגנים המושתקים משפיעים על גדילה של השלייה וגדילה עוברית. כנראה יש מאבק גנטי על משאביה של האם.

האינטרס של האם- לחלק משאביה בין הצאצאים השונים.
האינטרס של האב- לאם יכולים להיות צאצאים ממספר זכרים. לכן יש להגדיל את המשאבים שצאצאיו יקבלו גם על חשבון האם וצאצאיה העתידיים.

האם – דיכוי גנים **המעודדים** גדילה עוברית

האב- דיכוי גנים **המעכבים** גדילה עוברית

ביצית לא מופרית המתחילה התפתחות באופן ספונטני יכולה להתפתח לגידול סרטני (טרטומה). לכן יש צורך להקטין את הסיכוי לכך. השתקה של גנים המעודדים גדילה בשלבים מוקדמים של ההתפתחות והפעלה של גנים מעכבי גדילה יעזרו להשגת המטרה.

מקרים כאלה יהיו שפירים ולא יפלשו לרקמות אחרות.

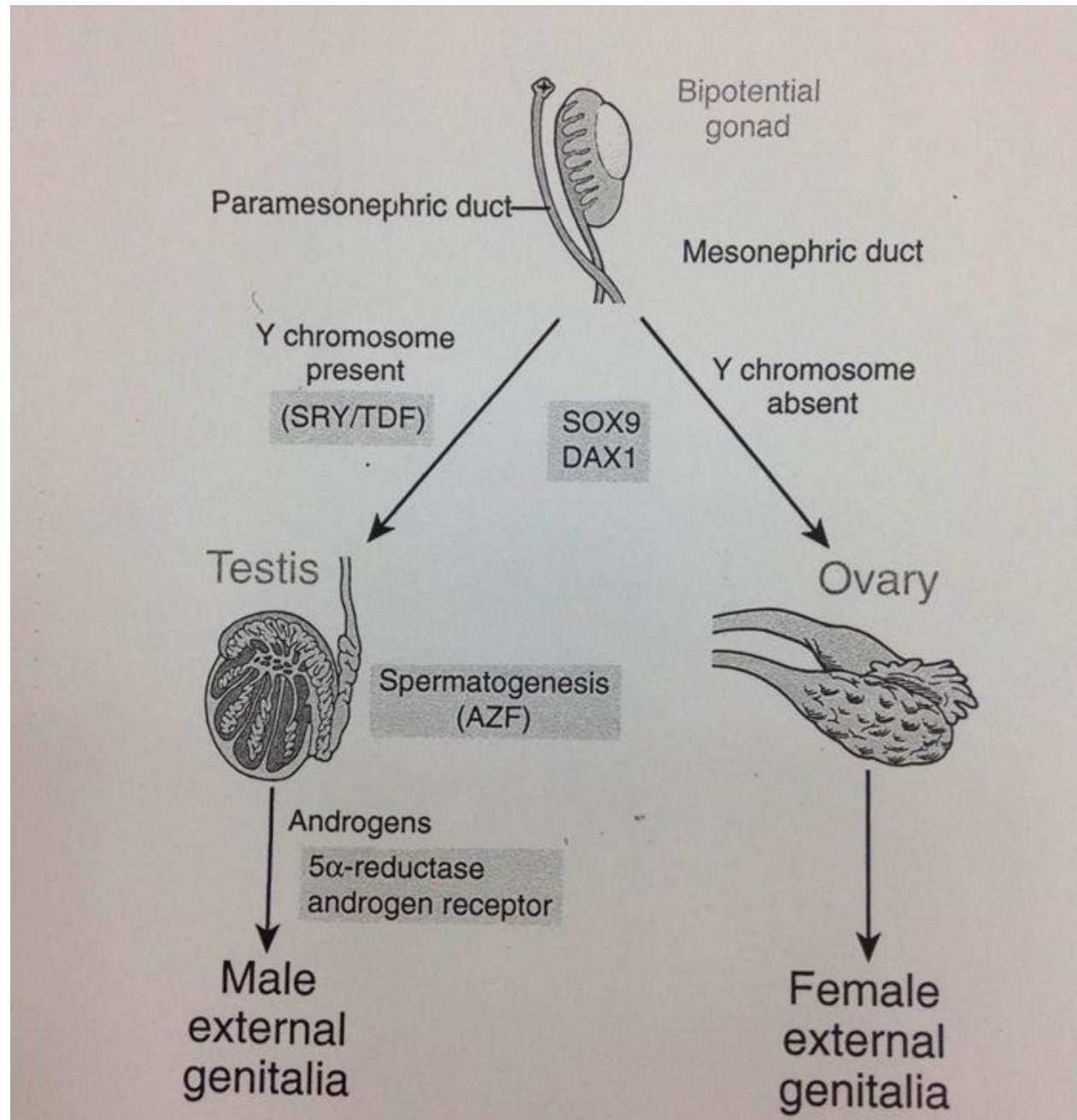
לאחר ההפריה כדי שהעובר יוכל לגדול- יש לספק מהאב את הגנים מעודדי הגדילה ולהוריד את ביטוי הגנים מעכבי הגדילה.



אוגוסט 2009 אליפות העולם באתלטיקה. זוכה האצנית
הדרום אפריקאית קסטר סמניה במדליית זהב.



כיצד זה קורה?



כרומוזום Y הוא הקובע את הזויג. היעדר כרומוזום Y או פגיעה בתפקודו יגררו, כברירת מחדל, התפתחות של נקבה.

יכולה להיות גם וריאציה נוספת של רצף תקין של גן (SRX) אך הפגיעה הגנטית היא באתר אחר, למשל פגיעה באתר המקודד לרצפטורים של ההורמונים הגבריים. במקרה זה הגנוטיפ יהיה XY (זכר) אך הפנוטיפ - נקבה. במקרה זה יהיה יצור והפרשה של טסטוסטרון מבלוטות המין אך בשל מחסור בקולטנים שלו בגוף ובמוח- ההתפתחות החיצונית תהיה לנקבה, ללא איברי מין גבריים חיצוניים, אך גם ללא איברי מין פנימיים נשיים.