

Епигенетиката и значението ѝ за животновъдната наука и практика

Светлин Танчев*, Васил Николов

**Тракийски университет – Стара Загора*

Аграрен университет – Пловдив

*E- mail: svtanchev@uni-sz.bg

Резюме

Епигенетиката е един сравнително нов клон в генетиката, който изучава действието на гените и динамиката на генната експресия в зависимост от влиянието на факторите на средата, без да са възникнали мутационни промени в молекулата на ДНК. Съвременните изследвания върху епигенетичните механизми – метилиране на ДНК, възникване на хистонови модификации, ремоделиране на хроматин, регулиращо действие на некодиращите РНК-и и др. показват, че те играят важна роля в експресията на гените и по този начин оказват пряко или косвено влияние върху биологичните процеси и фенотипната проява на признаците през онтогенезиса. Освен това редица проучвания показват, че епигенетичните промени имат и трансгенерационен ефект. Епигенетиката разкрива, че наред с базисната геномна информация за устройството и функцията на организмите потомците получават от своите родители и епигенетична програма, която определя до голяма степен формирането на фенотипа. Докато информационната характеристика на генома обаче е относително постоянна, то информацията, кодирана в епигенома, може да бъде променяна (препрограмирана) многократно под влиянието на различни фактори на средата. В настоящата публикация, базирана на голям брой литературни източници, е представена научна информация за биологичната същност, постиженията, перспективите за развитие и значението на епигенетиката за животновъдната наука и практика.

Ключови думи: епигенетика, епигенетични механизми, трансгенерационно унаследяване, селскостопански животни.

Epigenetics and its Significance for Animal Science and Practice

Svetlin Tanchev*, Vasil Nikolov

**Trakia University – Stara Zagora*

Agrarian University – Plovdiv

*E- mail: svtanchev@uni-sz.bg

Citation: Tanchev, S., & Nikolov, V. (2019). Epigenetics and its Significance for Animal Science and Practice. *Zhivotnovadni Nauki*, 56(4), 29-49 (Bg).

Abstract

Epigenetics is a relatively new branch of genetics studying the activity of genes and gene expression dynamics under the influence of environmental factors occurring without mutation changes in DNA molecules. Contemporary studies on epigenetic mechanisms – DNA methylation, histone modifications, chromatin structure remodelling, regulation effect of non-coding RNAs etc. demonstrate

their essential role for gene expression and thus, their direct or indirect effects on biological processes and phenotypic expression of traits during the ontogenesis. What is more, several research reports have shown the transgenerational effect of epigenetic changes. Epigenetics reveals that apart the basic genomic information for the structure and functions of organisms, the progeny inherits also from parents an epigenetic programme which largely defines the phenotype formation. While the genome information characteristics are relatively constant, the information coded in the epigenome could be repeatedly altered (reprogrammed) by the various environmental factors. This manuscript, based on numerous literature sources, presents scientific information about the biological nature, progress and future prospects of epigenetics development in livestock science and practice.

Key words: epigenetics, epigenetic mechanisms, transgenerational inheritance, livestock species.

Въведение

Интензивното развитие на молекулярната биология и в частност на молекулярната генетика през последните 20 години разкри нови възможности пред животновъдната наука и практика. Наред с изучаване на геномните характеристики на отглежданите от човека видове животни се търсят молекулярни и генетични маркери, свързани с важни продуктивни признаци, които да се използват при прилагане на ефективни методи на селекция (De Koning, 2005; De Koning et al., 2009; Bouquet and Juga, 2013; Dekkers, 2012; Al-Samarrai and Al Kazaz, 2015). Многогодишните изследвания показваха, че ДНК маркерите дават информация само за една част от фенотипната проява на даден признак, дължаща се на строго генетичния характер на неговата биологична обусловеност. Остава неизвестна или слабо проучена една друга важна част от фенотипния сорт, възникващ вследствие влиянието на различни включително средови фактори върху степента и формата на реализация на генетичния потенциал. Между генотипа и фенотипа и свързването им един с друг се крие цял комплекс от процеси на развитие (Waddington, 1942, reprint 2012). С изучаването им се занимава един нов раздел в генетиката – епигенетика.

Според едно от най-често използваните класически определения (Riggs et al., 1996) епигенетиката изучава „митотично и / или

мейотично наследствено изменение на генната функция, което не може да бъде обяснено с промени в ДНК последователността. В този смисъл в процеса на развитието на епигенетиката е въведено и понятието епигеном. Епигеномът на клетката включва пълен набор от наличните в нея епигенетични промени, възникнали в резултат на метилиране на ДНК, хистонови модификации, ремоделиране на хроматин и др. (Rakyan et al., 2011). Докато геномът е относително стабилен, епигеномът е силно динамичен през целия живот на клетката или индивида и се управлява от сложни взаимодействия на генетични и екологични фактори (Bernstein et al., 2007). Важно е да бъде отбелязано, че епигенетичните промени може да имат и трансгенерационен характер. Обобщавайки всичко това, редица изследователи отбелязват, че една от причините за фенотипното вариране на важни продуктивни признаци при селскостопанските животни е действието на различни епигенетични механизми (Ibeagha-Awemu and Zhao, 2015; Triantaphyllopoulos et al., 2016).

Настоящата публикация, базирана на анализ на литературни източници, има за цел да представи научна информация за значението, постиженията и перспективите за развитие на епигенетиката в животновъдната наука и практика.

Исторически аспекти

Терминът „епигенетика“ е въведен от британския биолог и философ Конрад

Хал Уадингтън през 1940 г. в книгата му „Organisers & Genes“ (Zakian et al., 2012). Той е произведен на термина „епигенезис“ (epigenesis), използван за първи път от Аристотел (384–322) в разработената от него теория за развитието, представена в книгата му „On the generations of animals“ (Peck, 1979). Обсъждайки „механиката на развитието“ и необходимостта от търсенето на „причинно-следствените механизми“ за него в „The Epigenotype“ Waddington (1942) пише – „Можем да използваме името „епигенетика“ за такива изследвания, като по този начин подчертаваме тяхната връзка с концепциите, които са толкова благоприятни за класическата теория за епигенезата...“, „между генотипа и фенотипа и свързването им един с друг се крие цял комплекс от процеси на развитие. Удобно е да има име за този комплекс: „епигенотипът“ изглежда подходящ.“

Интензивните проучвания върху развитието на живите организми, започнали в края на Средновековието, довеждат до създаването на редица научни хипотези и теории, посветени на биологичната еволюция и влиянието на различни средови фактори върху формирането на биологичните признаци. Развитие на генетиката като самостоятелна наука след 1900 г. и въведената специфична терминология дават нов тласък в изучаването на взаимодействието генотип – среда – фенотип. Проблемът според Holliday (2006) е, че докато генетиката отбелязва бърз напредък, ембриолозите и биолозите на развитието използват методи и процедури, които не вземат предвид гените и генното действие. Заслугата на Уадингтън, който има познания и в двете области е, че е сред няколкото водещи биолози от средата на XX век (заедно с Ernst Haeckel (1902–1976), първият директор на ЮНЕСКО Julian Huxley (1987–1975) и др.), които осъзнават че генетиката и биологията на развитието са свързани и трябва да се обединят. Той използва гръцката дума „epigenesis“, теория на развитието, която предполага че ранният ембрион е недиференциран и го променя на епигенетика, като за Уадингтън епигенетиката не се различава съществено от ем-

бриологията (Holliday, 2006). „...развитието трябва да се разглежда като епигенетично“ – пише Уадингтън в „Introduction to Modern Genetics“ (1939). В същата книга авторът отбелязва: – „Би могло да се каже, че множеството организатори и организационната връзка, към която дадена част от тъканта ще бъде подложена по време на развитието, съставляват нейната епигенетична конституция или епигенотип; тогава появата на даден орган е продукт на генотипа и епигенотипа, реагиращ с външната среда.“

Така въвеждайки понятието „епигенотип“ Уадингтън акцентира върху гъвкавата връзка между фенотипа и генотипа (Deans and Maggert, 2015) и този термин се превръща в базис за формирането на една нова област на изследване, получила по-късно наименованието епигенетика (Jablonka and Lamb, 2002). Заедно с „гъвкавата връзка“, пластичността на генотипа, Уадингтън (Waddington, 1942 b) въвежда и понятието „канализираност“ за да подчертае и „твърдата“ връзка между генотипа и фенотипа при някои гени. Deans and Maggert (2015) отбелязват, че заедно двете концепции за пластичност и канализираност предполагат „разкъсване“ между генотипа и фенотипа и наличието на регулаторните процеси между двете, което е от основно значение за концепцията на Уадингтън за епигенетиката.

В процеса на развитие определението за предмета на епигенетиката претърпява различни промени. До 50-те години на миналия век в понятието „епигенетика“ са включвани всички „събития“ в процеса на развитието от оплождането на яйцеклетката до възрастния организъм, всички регулаторни процеси – от генетичния материал до крайния продукт (Zakian et al., 2012). Deans and Maggert (2015) отбелязват, че през последните години терминът „епигенетика“ се употребява в различни сфери, има различни значения, описва различни явления. Авторите посочват че към настоящия момент е налице ясно изразена дуалност на епигенетиката. „Епигенетиката на Waddington – пишат авторите – описва взаимодействието на генетични и цитоплаз-

мени елементи, които произвеждат проявяващи се фенотипове, а тези в биологичните науки, които се интересуват от взаимодействието ген–среда–фенотипна пластичност, използват термина в този смисъл. Дефиницията на Уодингтън се използва основно в областта на екологията и физиологията за описване на експресията във фенотипа, породена от околната среда. Работещите в областта на генетиката, занимаващи се с ДНК метилиране, състояния на хроматинова активност, хромозомно импринтиране, центромерна функция и т.н., използват предимно Холидейското понятие за епигенетика. Те се интересуват от това как моделите на експресията се запазват в различни клетки (митоза) и поколения (мейоза).“ По-нататък в нашето изложение ще говорим основно за епигенетиката в този аспект, поради което ще използваме определенията на Wu и Morris (2001), сходно с приведеното по-горе определение на Riggs et al., (1996) и на Deans and Maggert (2015).

Wu и Morris (2001) определят епигенетиката като „изучаване на промените в генната функция, които са митотично и / или мейотично наследствени и не водят до промяна в ДНК последователността.“ Авторите подчертават, че това определение е синтез от определенията, дадени от Холидей (Holliday, 1994). За да отделят хромозомозависимите от други регулаторни механизми на генната експресия Deans and Maggert (2015) дефинират епигенетиката като „изучаване на явленията и механизмите, които причиняват хромозомно свързани наследствени промени в генната експресия, но не са зависими от промени в ДНК последователността“. Молекулярна основа на епигенетиката е модифициране на генната активност, без да се засяга базовата структура на ДНК (Hamilton, 2011; Zakyau et al., 2012).

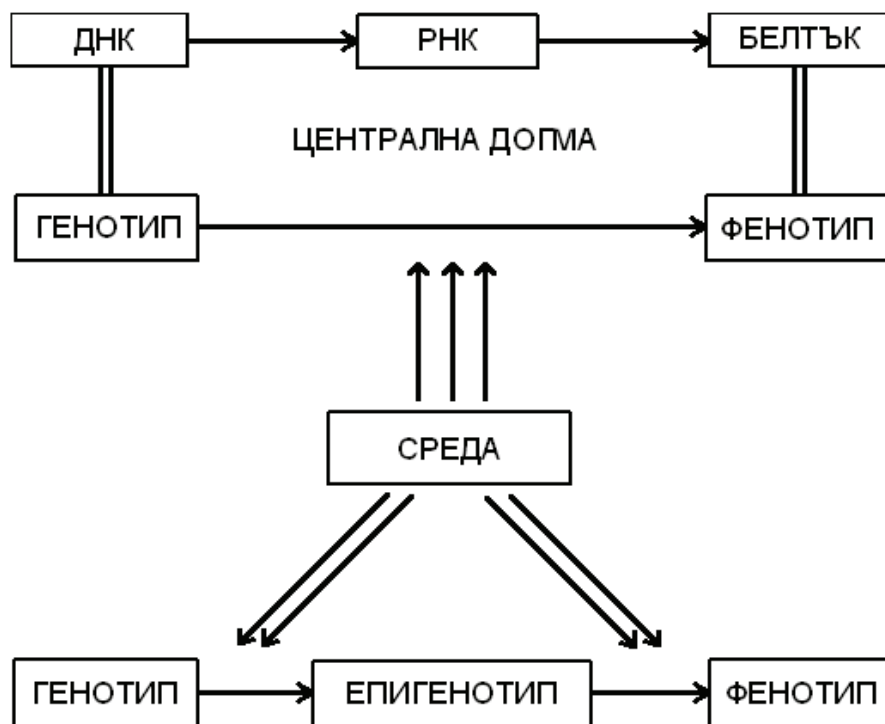
През последните 15 години в световен план интересът на учените към епигенетиката се засили значително. За това свидетелстват многобройни публикации, включително и такива, посветени на значението на епигенетичните промени за животновъдната наука и практика (Scott and Spielman,

2004; Kovalchuk, 2012; Harris, 2012; Chang et al., 2015; Thomson, 2016; Hu and Barrett, 2017). Силен тласък в развитието на епигенетиката дава молекулярната биология. Изминавайки исторически бавния и труден път на прогреса това научно направление достигна нови хоризонти – ерата на „омиксите“, където чрез прилагането на високи технологии и модерни молекулярнобиологични методи се развиват нови области на изследване като епигеномика, епитранскриптомика, епипроотемика и др.

Генетика и епигенетика

Какво в същност е новото, което предлага епигенетиката? Централната догма на молекулярната биология (и класическата генетика) определя пътя на реализацията на генетичната информация (фиг. 1.) На матричен принцип информацията от гените, представени в различни алелни състояния като част от молекулата на ДНК, кодирана чрез „четири букви от азбуката“ – АГТЦ (пуриновите бази аденин (А) и гуанин (Г), и пиримидиновите – тимин (Т) и цитозин (Ц), се предава на други четири букви – АГТУ ((У) урацил), подредени във веригата на РНК. Те, пак на матричен принцип, чрез определяне на подредбата на блокове от по три буквени съчетания (на транспортната РНК), определят как да се подредят аминокиселините и да се формира белтъчната верига – основата на живота на нашата планета. Процесът ДНК–РНК–Белтък е еднопосочен и необратим. По-късно са установени и други възможни транскрипции РНК–РНК–при вирусите, РНК–ДНК–ретровируси, ретротранспозони, които не променят същността на централната догма. Също така е установено, че реализацията на генотипа във фенотип зависи както от сложна мрежа от вътрелокусни и междулокусни взаимодействия, така и от влиянието на средата.

Хипотезата, че активността на много гени зависи от външни фактори е и централна хипотеза на епигенетиката (Zakyau et al., 2012). На практика епигенетиката не променя същността на класическата генетика. Тя обаче от-



Фиг. 1. Централната догма и нейната „епигенетична“ модификация
Fig. 1. Central dogma and its epigenetic modification

говоря на редица важни въпроси, свързани с механизмите за регулация на генното действие, които не може да бъдат осветени от нея. Какво е значението на факторите на средата и по какъв начин могат да променят копирането на матриците? Кой, кога и как дава сигнал за транскрипцията на един или друг ген? Защо при положение, че всички соматични клетки на индивида имат един и същ геном, в различните органи и тъкани се експресират съвсем различни гени? Как точно се случва клетъчната диференциация, водеща към органна специализация и т.н.

Обсъждайки откритата „химична природа“ на генетичния материал Nanney (1958) отбелязва: – „Този възглед за природата на генетичния материал придобива голяма сила от своята простота. Освен това той позволява по-ясно концептуално разграничаване между двата вида клетъчни системи за контрол. От една страна поддържането на „библиотека от специфики“, както проявена, така и не проявена, се осъществява чрез механизъм за ре-

пликация на шаблони, а от друга страна, спомагателни механизми с различни принципи на действие са включени в определянето кои специфичности трябва да бъдат експресирани. За опростяване на обсъждането на тези два вида системи те ще бъдат наричани „генетични системи“ и „епигенетични системи.“

Някои от основните белези на генотипа и предмета на изучаване на класическата генетика и епигенотипа и предмета на епигенетиката в тяхната диференциация и единна цялост са представени в табл. 1.

Епигенетиката разкрива, че наред с „базисната информация“ за устройството и функциите на организма (геном), индивидът получава от родителите и „инструкция за ползване“, програма (епигеном), по която да се реализира тази информация. Подобно на базисната информация, програмата за реализацията ѝ също се предава от поколение в поколение. За разлика от базисната информация обаче през онтогенезата епигенетичната програма може да бъде променяна многократно (веро-

ятно основно в зависимост от условията на средата). В този аспект реализацията на базисната информация многократно се препрограмира. Ако използваме терминологията на Нани (Nanney), с образуване на зиготата всеки индивид получава „библиотека“ с информация за своето развитие и „програма“, кога и в зависимост от какво, коя книга от тази библиотека да бъде отворена и прочетена.

Възможността за избор на „пътя“ през онтогенезата Уадингтън прекрасно илюстрира чрез „епигенетичния ландшафт“ (фиг. 2), а

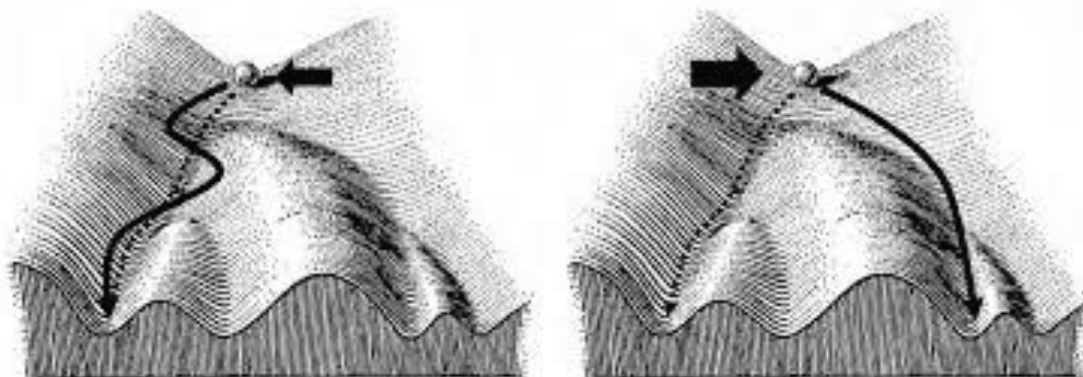
възможността за ремоделирането му, в частност превръщането на зрели клетки (mature cells) в стволови донесе на авторите на откритието Джон Гърдан и Шиния Яманака Нобелова награда по физиология и медицина (2012).

Механизми на епигенетично действие

Епигенетичните механизми са процеси, които водят до промени в експресията на ге-

Таблица 1. Основни белези на генотипа (класическата генетика) и епигенотипа (епигенетиката)
Table 1. Basic characteristics of the genotype (classical genetics) and the epigenotype (epigenetics)

Белези Characteristics	Генотип, класическа генетика Genotype, classical genetics	Епигенотип, епигенетика Epigenotype, epigenetics
Предмет	гени и функция на гените	регулация на генната експресия
Наследствена обусловеност	наследствено обусловени структури	наследствено обусловени механизми
Обхват	геномика, транскриптомика, протеомика, наследственост, изменчивост на наследствения материал, еволюция на наследствения материал и т.н	генната регулация – механизми за „включване“ и „изключване“ на гените; посттранскрипционни изменения; роля на околната среда за „включване“ и „изключване“ на гените и др.
Трансформация	изменение на първичната структура на ДНК	не засягат първичната структура на ДНК, транскрипционни или транслационни модификации
Действие	по принцип необратимо	по принцип обратимо
Унаследяване	стабилно в поколенията, неограничено дълго	нестабилно, кратковременно и дълговременно (3-4 поколения)



Фиг. 2. Епигенетичен ландшафт по Waddington (представен от Bernhard Horsthemke, 2013)

Fig. 2. The epigenetic landscape of Waddington (presented by Bernhard Horsthemke, 2013)

ните с последващи ефекти върху фенотипа, без да са настъпили мутационни промени в нуклеотидната последователност на молекулата на ДНК. Към настоящия момент са известни следните основни епигенетични механизми: метилиране на ДНК, модификация на хистоните, ремоделиране на хроматина, некодиращи РНК-и (Zakyan et al., 2012).

Метилирането на ДНК е форма на епигенетична модификация, свързана с добавяне на метилова група към 5' – позицията на цитозина във веригата на ДНК. В по-редки случаи на метилиране може да бъде подложен и аденина. Процесът на метилиране се катализира от ензими – ДНК метилтрансферази (DNMTs). Първите задълбочени изследвания върху ДНК метилирането и връзката му с клетъчната диференциация, клетъчната памет и генната експресия се провеждат през 70-те и 80-те години на миналия век (Holliday and Pugh, 1975; Riggs, 1975; Jones and Taylor, 1980; Bird et al., 1986).

По-новите изследвания чрез методите на молекулярната биология показват, че ДНК метилирането има отношение към стабилността на генома, което е от съществено значение за клетките на бозайниците в процеса на онтогенезиса (Ziller et al., 2011; Triantaphyllopoulos et al., 2016). Установено е, че ДНК метилирането в промоторите на гените обикновено е свързано с транскрипционно репресиране, докато хипометилирането им води до транскрипционно активиране (Ibeagha-Awemu and Zhao 2015).

Метилирането на ДНК е свързано с контролиране на репликацията, транскрипцията, репарацията на ДНК, рекомбинацията, транспозицията на гените, а също е механизъм за клетъчна и тъканна диференциация, дискриминация и репресия на гените (Shchuko et al., 2017).

Хистонови модификации. Молекулата на ДНК в еукариотната клетка е силно уплътнена и пакетирана в макромолекулен комплекс – хроматин. Той представлява сложен полинуклеопротеид, който освен ДНК включва

основно различни видове хистони, а също протамини и др.

Хистоновите белтъци са базисни протеини, които не са видово специфични. Молекулата на хистоните е изградена от един спирален глобуларен участък, от който излизат две неспирални нишки – опашки. Всички хистони съдържат голям процент положително заредени аминокиселини като аргинин, лизин и хистидин и по-малък – други, отрицателно натоварени аминокиселини. Доказано е, че глобуларната част заедно с опашките участват в регулацията на генната експерсия. Макар и по-малко като количество, нехистоновите белтъци се характеризират с голямо разнообразие и изразен специфичен афинитет към ДНК. Приема се, че те имат отношение към репликацията, транскрипцията, репарационните системи и други регулационни генетични механизми. Хистоновите и нехистоновите белтъци си взаимодействат, като изграждат общи белтъчни комплекси.

Изследванията върху молекулярното устройство на хроматина в структурата на еукариотните хромозоми показва, че основен техен градивен елемент са нуклеозомите. Всяка нуклеозома включва участък от молекулата на ДНК, който прави два оборота около протеинова капсула. Капсулата представлява октамер, в който присъстват два димера на хистоните H2A и H2B и един тетрамер на хистоните H3 и H4. При изграждането на нуклеозомната организация хистоновите молекули се свързват помежду си и с ДНК чрез своите опашки. Нуклеозомите са свързани една с друга с къси линкерни участъци от молекулата на ДНК и свързващия хистон H1. Това молекулярно устройство позволява на еукариотната хромозома да бъде изключително динамична в процеса на клетъчното делене (Triantaphyllopoulos et al., 2016).

Хроматинът съществува в две състояния – еухроматин и хетерохроматин. Еухроматинът има по-малка плътност и е свързан с процеси на активна транскрипция и генна експресия. В хетерохроматина най-често ге-

нната експресия е намалена или отсъства. Последният съдържа по-плътни опаковани участъци и се дели на конститутивен и факултативен. Конститутивният хетерохроматин съдържа главно често повтарящи се ДНК секвенции, характерни преди всичко за теломерите и центромерите на хромозомите. В тях не протича транскрипция, а по-скоро те играят ролята на геномен стабилизатор, който предотвратява пренареждане на гени между силно сходни нуклеотидни последователности. Във факултативният хетерохроматин протича транскрипция, но само в определени периоди от онтогенезиса на клетката или на еукариотния организъм като цяло. Често този тип хетерохроматин е локализиран в промоторните региони на гените (Oberdoerffer and Sinclair, 2007).

В рамките на посочените структурни особености хистоните и хроматина като цяло имат потенциала да кодират епигенетична информация. Например всеки един от четирите основни хистона (H2A, H2B, H3 и H4) може да бъде едновременно моделиран на различни места чрез процесите на ацетилиране, метилиране, фосфорилиране и др. Тези модификационни промени са в състояние да променят експресията на гените (Ibeagha-Awemu and Zhao, 2015; Triantaphyllopoulos et al., 2016)

Ремоделирането на хроматина представлява процес на динамични промени в архитектурата на хроматина, свързани с реструктуриране на нуклеозомите, което води до улесняване или затрудняване на регулаторното взаимодействие между хистоните и кондензираната ДНК (Ho and Crabtree, 2010; Martin and Cardoso, 2010). Освен че е в основата на транскрипционната регулация, ремоделирането на хроматина има важна регулаторна роля върху процеси като репликация, хромозомна сегрегация, апоптоза, развитие на плурипотентност и други (Ho and Crabtree, 2010). Ремоделирането на хроматина е свързано и с редица епигенетични ефекти в процеса на онтогенезиса на животните (Kim et al., 2002; Choi et al., 2015; Dumasia et al., 2017).

Некодиращи РНК-и.

Най-новите изследвания върху генома на бозайниците показват, че в процеса на епигенетични промени участват десетки хиляди РНК-транскрипти, които не кодират синтеза на протеини (Frías-Lasserre and Villagra, 2017). Тези некодиращи РНК-и (ncRNAs) условно са разделени на две групи. Първата, включва малки по размер РНК-и (mi RNAs, pi RNAs и si RNAs), чийто размери варират в границите 20–30 bp. Към втората група се отнасят дълги некодиращи РНК-и (lncRNAs), които обикновено имат дължина над 200 bp. Първоначално се е смятало, че всички те регулират генната експресия само на посттранскрипционно ниво, но най-новите изследвания показват, че некодиращите РНК-и, и особено дългите, са свързани с различните механизми за ремоделиране на хроматин, насочвайки действието им към специфични геномни локуси за промяна на ДНК метилирането или към промяна на хистоновия статус (Paschansky and Wahlestedt, 2014; Chen and Xue, 2016). Други проучвания показват, че некодиращите РНК-и имат отношение и към трансгенерационното унаследяване на различни епигенетични промени (Heard and Martinussen, 2016; Wei, 2014; Larriba and Mazo, 2016).

Епигенетично унаследяване

Едно от най-важните открития в епигенетиката е възможността за „унаследяване“ на епигенома. Анализирайки механизмите, обуславящи това все още недостатъчно проучено явление, изследователите обсъждат два варианта на предаване и запазване на възникналите епигенетични промени.

Първият касае епигенетични изменения, възникнали в соматичните клетки, които след многократни цикли на митотично делене се предават на следващите клетъчни генерации в рамките на индивида (Jablonka and Raz, 2009; Kovalchuk, 2012).

Вторият вариант се отнася до унаследяване на епигенетични изменения, възникнали

в гаметите и предадени след оплождането на потомството (Daxinger and Whitelaw, 2012; Wei et al., 2014, 2015).

Възникналите епигенетични маркери при бозайниците се изтриват (отстраняват) в два последователни етапа чрез деметилиране. Първото отстраняване е по време на мейозата, но е възможно някои изменения да възникнат *de novo*. След оплождането и ранната ембриогенеза протича вторият етап на деметилиране на генома, при който се очаква да бъдат изтрети всички останали маркери. Някои от епигенетичните изменения обаче могат да избегнат този процес на нулиране, което води до препрограмиране на генома в клетките на ембриона и промените може да бъдат предадени в следващото поколение. За да бъдат приети за трансгенерационни, определени епигенетични промени трябва да бъдат запазени повече от три поколения (Jablonka and Raz, 2009). Някои автори смятат, че различните генотипове имат различна податливост към метилиране (Coolen et al., 2010), докато други отбелязват, че потенциалната трансгенеративна роля на епигенетичните изменения се крие в енергийния статус на клетката (Wallace et al., 2008). Kovalchuk (2012) мисли, че не всички епигенетични промени имат трансгенерационна памет и не всички предизвикват трансгенерационни ефекти. Очаква се бъдещите изследвания на това явление да хвърлят повече светлина върху биологичната му същност и механизмите на трансгенерационно действие.

Епигенетични ефекти

Изследванията от последните десетилетия показват, че епигенетичните механизми участват в регулирането на всички биологични процеси в организма от оплождането до смъртта (Moosavi and Ardekani, 2016). Тези функционални механизми участват в реорганизацията на генома, което оказва влияние върху клетъчната диференциация, ранната ембриогенеза, гаметогенезата и др.

Епигенетична регулация на репродукцията

Репродуктивната способност на селскостопанските животни е един от най-важните биологични и стопански признаци. Според класическата генетична класификация те попадат в групата на количествените полигенни признаци, чиято фенотипна проява силно се влияе от въздействието на различни средови фактори. С развитието на молекулярната биология и епигенетиката стана възможно извършването на задълбочени проучвания върху генетичната обусловеност на репродуктивните признаци, регулацията на генното действие и влиянието на средата върху фенотипната им проява. Изследванията в това направление при животните и човека показват, че най-често епигенетичните модификации възникват по време на формирането на гаметите, зиготата, ембриона и фетуса (Güneş and Kulaç, 2013; Mc Swiggin and O'Doherty, 2018).

ДНК метилирането, хистоновите модификации и ремоделирането на хроматина са съществени регулатори както на ранната, така и на късната сперматогенеза и оогенеза (Nojadeh and Daghighagh, 2016). Както спомнахме, хиперметирането на ДНК е свързано с инактивиране (заглушаване) на генното действие, докато хипометирането способства генната експресия. В този смисъл хроматиновата организация на сперматозоидите и ооцитите е различна. ДНК на сперматозоидите е силно метилирана и плътно опакована, като хистоните до голяма степен са заместени от протамини. При ооцитите се наблюдава обратното – ниска степен на метилиране на ДНК и по-разхлабени хроматинови участъци (Messerschmidt et al., 2014; O'Doherty and Mc Gettigan, 2015; Bao and Bedford, 2016; Stewart et al., 2015; Hanna and Kelsey, 2017). Установено е, че относителното съотношение на ДНК метилирането в сперматозоидите спрямо ооцитите варира при различните видове (Triantaphyllopoulos et al., 2016).

Некодиращите РНК-и също играят важна роля в експресията на гените, детерминиращи репродуктивните процеси при животни-

те, включително гаметогенеза, функция на яйчниците, фоликулно развитие, полов цикъл, ембрионално и фетално развитие и др. (Hossain et al., 2009; Tripurani et al., 2010; Lian et al., 2012; Ibeagha-Awemu and Zhao, 2015).

Епигенетично регулиране на растежа и на развитието

Епигенетичните модификации при бозайниците играят важна роля в експресията на гени, които контролират растежа и развитието (Ibeagha-Awemu and Zhao, 2015).

Активирането на зиготния геном (ZGA) преминава в две последователни вълни – малка ZGA и голяма ZGA. Малката вълна се проявява през късния пронуклеус и е последвана от голямата вълна по време на двуклетъчен стадий на делене при мишки и четири–осем клетъчен стадий при хора (Lee et al., 2014; Abe et al., 2015). Епигенетичното препрограмиране на зиготата се базира на посочените по-горе епигенетични механизми. Този процес на зиготно развитие е силно динамичен и се характеризира с плътно координирани клетъчни и молекулярни събития, протичащи в рамките на няколко часа след оплождане (Fraser and Lin, 2016).

След преминаване на зиготния стадий и навлизане в стадий на ембрионално развитие гаметните маркери на метилиране се изтриват (деметилират) и се заменят с ембрионални епигенетични маркери, необходими за по-нататъшното развитие. Реметилирането, или по скоро *de-novo* метилирането, определя основния модел на метилиране в делящите се соматични клетки около времето на имплантиране.

Установено е, че съществуват изразени видови различия по отношение на метилирането и хистоновите модификации през периода на ембрионалното развитие. Например реметилирането при говедата и при мишките се извършва на етап на делене 8–16 клетки (Beaujean et al., 2004; Triantaphyllopoulos et al., 2016), докато при овцете този процес е различен както по отношение на модела, така и във времеви аспект (Beaujean et al., 2004).

Освен по време на ранното ембрионално развитие (Beaujean et al., 2004; Santangelo et

al., 2009), промените вследствие на метилирането настъпват и по-късно. Геномни изследвания върху ДНК метилирането в клетки на големия гръбен мускул (*Longissimus dorsi*) при ембриони и възрастни говеда показват, че съществува определена връзка между метилирането и генната експресия през различни етапи от онтогенезиса (Huang et al., 2014). Други изследвания върху клетки от мускули при овце (Couldrey et al., 2014) и клетки от мускули при свине на различна възраст (Jin et al., 2014) съобщават за динамични промени в метилирането на ДНК.

Установено е, че в метаболизма, в експресията и супресията на гените през утробния и ранния следутробен период изключително важна роля играе геномният импринтинг (Jiang et al., 2007; Lambertini et al., 2008; Bartolomei, 2009; Plasschart and Bartolomei, 2014; Sinclair et al., 2016). Импринтингът (отпечатване, запаметяване) е епигенетичен процес, при който експресията на гена зависи от това, от кой родител е получен алелът.

Известно е, че в резултат на оплождането при формиране на зиготата при бозайниците се комбинират два хаплоидни набора хромозоми – по един от всеки родител. Следователно зиготата на бъдещия нов индивид притежава по две копия от всеки ген, които може да бъдат в различни алелни състояния и да определят различни алелни взаимодействия. Установено е, че една част сравнително малък брой гени от вече формирания генотип на ембриона имат специфична моноалелна експресия, която е резултат от запаметени (отпечатани) структурни и функционални състояния на същите алели в генотиповете на родителите. „Отпечатаните“ гени обикновено са включени в клъстери от 3 до 12 гена, но съществуват примери и за самостоятелно отпечатани гени (Edwards and Ferguson-Smith, 2007). Всеки клъстер или самостоятелен ген притежава дискретен контролен участък за запаметяване и управление на генната отпечатка, специфична за съответния изходен родител, базирана на ДНК метилиране или посттранслационни хистонови модификации.

От посоченото става ясно, че въздействието на различни фактори може да доведе до отклонение в метилирането и формирането на хроматина, както и до възникване на хистонови модификации. Това от своя страна може да бъде причина за нарушение през утробното и извън утробно развитие на бъдещите приплоди. Редица изследвания сочат, че изкуствени манипулации са причина за нарушения в препрограмирането на генетичната информация в клонираните ембриони (Bourc'his et al., 2001; Dean et al., 2001; Urrego et al., 2014; Ibeagha-Awemu and Zhao, 2015; Triantaphyllopoulos et al., 2016). Тези нарушения се дължат на неправилно метилиране и деметилиране (Dean et al., 2001; Yang et al., 2007) и на неправилно възникнали хистонови модификации (Santos et al., 2003; Maalouf et al., 2008; Triantaphyllopoulos et al., 2016).

Епигенетика, поведение и стрес

Въпреки познанията за наследствения характер на поведението на животните и силната му зависимост от факторите на средата изследванията в областта на епигенетиката показват, че съществена роля във формирането на поведенческите реакции на молекулярно ниво играят епигенетичните механизми (Ledón-Rettig et al., 2012). Промените в ДНК метилирането, модификацията на хистоните и изменение в структурата на хроматина променят генната експресия и респективно създават поведенческа вариабилност. Например промоторът на гена, отговорен за глюкокортикоидния рецептор (GR) в хипоталамуса на плъх, е диференциално метилиран в зависимост от това как майките са обгрижвали своите малки (Weaver et al., 2004). Потомците, получили повече грижи от майките си, след израстване били по-смели и с по-ниска степен на метилиране на промотора (GR), докато потомците на майките, полагали по-малко грижи, били по-тревожни и с по-висока степен на метилиране на този нуклеотиден участък от ДНК.

В друго проучване с плъхове Franclin et al. (2010), подлагат малките на периодично отделяне от майките им. По-късно, като

възрастни, тези плъхове развили депресивни синдроми и показали епигенетични промени в отделените от тях сперматозоиди. Подобни резултати за възникване на епигенетични промени в поведението на птици под влияние на средови фактори, съобщават Lindqvist et al. (2007), Houdelier et al. (2011), Goerlich et al. (2012), Nat et al. (2012).

Най-новите изследвания показват, че процесът на одомашняване на животните също се базира на епигенетични промени, довели до съществени различия в поведението на домашните животни и техните диви родственици (Jablonka, 2012; Jensen, 2015; Herbeck et al., 2016; Belteky et al., 2018).

Всъщност една голяма част от факторите на средата, които предизвикват епигенетични промени в поведението на животните играят ролята на стрес-фактори, оказващи в повечето случай негативно епигенетично влияние върху цялостното развитие на живия организъм. Нарушенията в условията на живот, включващи резки температурни разлики, лоши зоохигиенни параметри, неправилно и недоимъчно хранене, третиране с различни лекарствени и химични агенти, транспорт, нарушен здравен статус и неправилни манипулации в отношенията човек – животно, са стрес-фактори, които може да доведат до негативни епигенетични промени, свързани с намаляване на продуктивността на селскостопанските животни (Ibeagha-Awemu and Zhao 2015; Gonzales-Recio et al., 2015; Triantaphyllopoulos et al., 2016). Тези неблагоприятни ефекти – продукт на влиянието на стрес-фактори, често се дължат на нарушения в метилирането на ДНК, хистонови модификации и нарушение в действието на некодиращите РНК-и.

Влияние на храненето върху епигенетичната регулация

Епигенетични изследвания разкриват молекулярната същност на негативното влияние на неправилното хранене върху продуктивността на животните чрез регулацията на генното действие. Установено е, че определени хранителни вещества, биоактивни хра-

нителни компоненти, диети с високо и ниско съдържание на мазнини и белтъчини, калорични ограничения в храните, небалансирани нива на микро- и макроелементи в дажбите, попадане на токсични агенти в храните, нутритивни лекарствени средства и др. имат способността да променят епигенетичните маркери. Това, от своя страна, води до промени в клетъчните сигнални системи по време на растежа и развитието, което в някои случаи има трансгенерационен характер (Segura et al., 2013; Gueant et al., 2013; Ibeagha-Awemu and Zhao, 2015; Nowacka-Woszuk et al., 2018).

Витамин В-12, фолат, холин, бетаин и метионин са важни хранителни вещества, участващи в метаболизма на живия организъм, които могат да променят метилирането на ДНК и хистоните. Включването на В-витаминов комплекс, съдържащ фолат, при хранене на крави оказва влияние върху степента на метилиране (Jushem et al., 2012). Храненето на кучета с храна, съдържаща витамин В-комплекс води до положителен ефект върху метилирането и намалява риска от поява на диабет (Waterland et al., 2006). Мазните киселини в храните също може да предизвикат епигенетични промени (Waterland and Rached, 2006). Установено е, че липидите и липопротеиновите компоненти имат директна връзка със структурата на хроматина и експресията на гените (Zaina et al., 2005). Храненето на крави с дажби, включващи високо съдържание на царевичак, води до промяна в метилирането на специфични гени, участващи в синтезирането на мазнини и белтъчини в млечните тъкани на вимето (Dong et al., 2014). Изследванията на Huang et al. (2015) показват, че диета с недостатъчно ниво на протеин индуцира хиперметиране в чернодробните клетки на плъхове. Недохранването на овце в късна бременност причинява хипертироидизъм, свързан с повишена експресия на гени регулиращи синтезата на тиреоидния хормон (Johnsen et al., 2013). Ниско и много високо ниво на протеин в дажбите на бременни свине води до промени в епигенетичните маркери и експресията на ключови метаболит-

ни гени в потомството (Altmann et al., 2012, 2013; Cong et al., 2012).

Микроелементите в храната също имат отношение към епигенетичните промени. Например храненето на кокошки със смески с високо съдържание на цинк предизвиква противовъзпалителен ефект в тяхното потомство чрез епигенетични модификации (Li et al., 2015).

Хранителните вещества оказват въздействие и върху експресията на некодиращите РНК-и, които участват активно в епигенетичната регулация на генното действие при животните (Romeo et al., 2012; Li et al., 2014 a, b).

Ефектите от недохранването може да имат и трансгенерационен ефект. При недохранване на майките у приплодите се развива метаболитен синдром, който се определя като група от нарушения, включително затлъстяване, хипергликемия, хиперинсулинемия, хиперлипидемия, хипертония и инсулинова резистентност. Трансгенерационното въздействие на майчиното хранене е известно като фетално програмиране, което се определя от стабилни и наследствени изменения на генната експресия чрез ковалентни модификации на ДНК и хистони без промени в ДНК последователностите (Ji et al., 2016).

Горепосочените примери показват, че храненето на селскостопанските животни оказва съществено влияние върху епигенетичните процеси и фенотипната проява на продуктивните признаци. Това означава, че използването на подходящи фуражи и хранителни добавки както и прилагането на подходящи системи и технологии на хранене може да оказва влияние върху епигенетичната модулация на генната експресия за постигане на висока продуктивност в животновъдството (Chavate-Palmar et al., 2018.).

Епигенетична регулация на млечната продуктивност

Признаците, характеризиращи млечната продуктивност, са сред тези, чиято фенотипна проява силно се влияе и факторите на средата. Изследванията на молекулярно

ниво показват, че важна роля за млечната продуктивност играят епигенетичните маркери и промените, възникнали в следствие на метилиране, хистонови модификации (Singh et al., 2010, 2014), РНК-и (Melnik and Schmitz, 2017).

Епигенетичните фактори оказват влияние върху развитието на млечната жлеза както през ембрионалното развитие, така и по време на пубертета и бременността (Devinou and Rijnkels, 2010; Rijnkels et al., 2013; Ibeagha-Awemu and Zhao, 2015). Проучванията върху нивата на некодиращи РНК-и при лактиращи и нелактиращи крави (Li et al., 2012 a, 2014 a; Wang et al., 2012; Le Guillou et al., 2014; Yang et al., 2018) и при кози в сухостоеен период, ранна и късна лактация (Ji et al., 2012; Li et al., 2012 b), показват съществени различия по отношение на изследваните транскрипти в зависимост от физиологичното състояние на млечната жлеза през съответните периоди. В предишния раздел вече отбелязахме, че храненето оказва съществено влияние върху състоянието на епигенетичните маркери и фенотипната проява на млечната продуктивност. Посочените изследвания дават основания да се приеме, че епигенетичните промени имат отношение към регулиране на синтезата на мляко и млечните съставки. Остава решаването на друга важна задача, а именно как да се управляват епигенетичните фактори за да се постигне висока млечна продуктивност.

Епигенетика и здравен статус

За разлика от многобройните съобщения за включване на епигенетичните маркери при изследване на етиологията на различни заболявания при човека (Rakyan et al., 2011), научната информация за ролята на епигенетичните смущения при болестите по животните е ограничена (Triantaphyllopoulos et al., 2016). Въпреки това проучвания в това направление показват, че метилирането, хистоновите модификации и нивото на некодиращи РНК-и корелират с развитието на болестите при животните (Vanselow et al., 2006; He et al., 2012; Paibmesai et al., 2013; Wang

et al., 2013; Ibeagha-Awemu and Zhao, 2015). Други автори съобщават за връзка на епигенетичните маркери с имунитета на животните (Rowell and Wilson, 2009; Wilson et al., 2009; Doherty et al., 2013; Triantaphyllopoulos et al., 2016). Изследванията върху канцерогенезата показват, че аномалния епигенетичен статус е състояние характерно за раковите клетки (Dawson and Kouzarides, 2012; Triantaphyllopoulos et al., 2016).

Известно е, че болестите, причинени от различни агенти, включително бактерии, вируси и гъби, представляват голям проблем за животновъдната дейност, причиняващ огромни производствени загуби. Това налага наред с използването на стандартни ветеринарни методи за диагностика и лечение да се търсят възможности за епигенетичен контрол на здравословното състояние на животните (Ibeagha-Awemu and Zhao, 2015).

Перспективи за приложение на епигенетичните изследвания в животновъдството

Полигенният характер и сложните генни взаимодействия, обуславящи количествените признаци, които са основни селекционни признаци в животновъдството, ги правят силно податливи на влиянието на средови фактори. Това наложи през последните години в математическите модели за оценка на развъдната стойност да бъде включена информация за молекулярни ДНК маркери, които имат отношение към генетичната обусловеност на признаци (Jonas and Koning, 2015; Samorè and Fontanesi, 2016; Mrode et al., 2019).

Геномните оценки и базираната на тяхна основа геномна селекция повишават ефективността на развъдната работа в животновъдството (Hayes et al., 2009; Dekker et al., 2010; Knol et al., 2016). Въпреки това Ibeagha-Awemu and Zhao (2015) отбелязват, че геномната оценка не отчита възможни промени в епигенома, които са в състояние да променят фенотипната проява на признака.

От представената по-горе научна информация става ясно, че епигенетичните модификации при животните оказват съществено влияние върху генната експресия и функционирането на генома като цяло. Това, от своя страна, води до значителни промени във фенотипната проява на признаците и отклонения от очакваните селекционни ефекти в животновъдството (Ibeagha-Awemu and Zhao, 2015).

Обсъждайки значението на епигенетичните изследвания за животновъдството Jammes et al. (2010) отбелязват, че прилагането на епигенетичен контрол може да доведе до по-точни оценки и прогнози и по-висока ефективност в развъдния процес. Резултатите от действието на епигенетичните регулаторни механизми трябва да бъдат точно анализирани, за да се прогнозира с по-висока точност и ефектите им върху биологичните и продуктивни признаци. На настоящия етап това са трудни и скъпи за изпълнение задачи, които в определена степен пораждават и скептицизъм, без, разбира се, да бъдат игнорирани перспективите за развитие на това ново научно направление (Gonzalez-Recio, 2012; Goddard and Whitelaw, 2014; Meirelles et al., 2014; Gonzalez-Recio et al., 2015; Moghadan et al., 2015).

Интегрираните проучвания върху експресията на гените чрез геномно картографиране на метилирането на ДНК и хистонови маркери постепенно се превръща в една нова перспектива за животновъдната наука (Triantaphyllopoulos et al., 2016). Важно е тези епигенетични методи на изследване да бъдат умело съчетани с вече разработените математически модели и натрупаните геномни бази данни за оценка на развъдната стойност на разплодните животни. От друга страна, чрез епигенетичните изследвания може да се търсят оптимални режими на хранене и отглеждане на животните, за да се избегнат неблагоприятни ефекти върху тяхното развитие и развитието на тяхното потомство (Feeney et al., 2014). Комбинираният подход на изследване и контрол ще помогне за създаването на една многомерна информаци-

онна матрица за обединяване на знанията и практическия опит в стремежа за повишаване на производителността в животновъдството (Triantaphyllopoulos et al., 2016).

Изследванията на епигенетичните ефекти при селскостопанските животни и влиянието им върху важни биологични и продуктивни признаци очертава и новите перспективи пред съвременното животновъдство, насочени към производството на качествени храни от животински произход с оглед опазването на човешкото здраве.

Заклучение

Обобщавайки основните моменти от информацията, представена в настоящата статия, можем да отбележим, че епигенетичните механизми, включващи метилиране на ДНК, хистонови модификации, ремоделиране на хроматин и действието на некодиращите РНК-и, играят важна роля в генната експресия и по този начин оказват директно или косвено влияние върху биологичните процеси и фенотипната проява на признаците. В перспектива напредъкът в развитието на геномните технологии и в частност на епигеномиката ще допринесат за обогатяване на познанията, относно взаимодействието генотип–епигенотип–среда, което е от съществено значение за животновъдството както в теоретичен, така и в практически аспект. Важно е обаче терминът „епигенетика“ да не бъде опорочен подобно на термина „екология“, каквато тенденция съществува.

ЛИТЕРАТУРА

Abe, N., Dror, I., Yang, L., Slattery, M., Zhou, T., Bussemaker, H. J., Rohs, R., & Mann, R. S. (2015) Deconvolving the recognition of DNA shape from sequence. *Cell*, 161, (2), 307-318. doi: 10.1016/j.cell.2015.02.008. Epub 2015 Apr 2.

Al-Samarai, F. R. & Al-Kazaz, A. A. (2015) Molecular markers: An introduction and applications. *European journal of molecular biotechnology*. 3: 118-130. DOI: 10.13187/ejmb.2015.9.118

- Altmann, S., Murani, E., Schwerin, M., Metges, C. C., Wimmers, K., & Ponsuksili, S.** (2012). Maternal dietary protein restriction and excess affects offspring gene expression and methylation of non-SMC subunits of condensin I in liver and skeletal muscle. *Epigenetics*, 7, (3): 239-252. doi: 10.4161/epi.7.3.19183.
- Altmann, S., Murani, E., Schwerin, M., Metges, C. C., Wimmers, K., & Ponsuksili, S.** (2013). Dietary protein restriction and excess of pregnant German Landrace sows induce changes in hepatic gene expression and promoter methylation of key metabolic genes in the offspring. *The Journal of nutritional biochemistry*. 24, (2): 484-495. doi: 10.1016/j.jnutbio.2012.01.011. Epub 2012 Jun 27.
- Antonello, J., Massault, C., Franch, R., Haley, C., Pellizzari, C., Bovo, G., Patarnello, T., de Koning, D.-J. & Bargelloni, L.** (2009). Estimates of heritability and genetic correlation for body length and resistance to fish pasteurellosis in the gilthead sea bream (*Sparus aurata* L.) *Aquaculture*, 298 (1-2): 29-35. DOI: 10.1016/j.aquaculture.2009.10.022
- Bao, J., & Bedford, M. T.** (2016). Epigenetic regulation of the histone-to-protamine transition during spermiogenesis. *Reproduction*, 151 (5):55-70. doi: 10.1530/REP-15-0562. Epub 2016 Feb 5.
- Bartolomei, M. S.** (2009) Genomic imprinting: employing and avoiding epigenetic processes. *Genes & development*, 23 (18): 2124–2133. doi: 10.1101/gad.1841409
- Beaujean, N., Taylor, J. E., McGarry, M., Gardner, J. O., Wilmut, I., Loi, P., Ptak, G., Galli, C., Lazzari, G., Bird, A., Young, L. E., & Meehan, R. R.** (2004) The effect of interspecific oocytes on demethylation of sperm DNA, *Proc Natl Acad Sci U S A.*, 101(20):7636-7640. DOI:10.1073/pnas.0400730101 Epub 2004 May 10.
- Bélteky, J., Agnvall, B., Bektic, L., Höglund, A., Jensen, P., & Guerrero-Bosagna, C.,** (2018) Epigenetics and early domestication: differences in hypothalamic DNA methylation between red junglefowl divergently selected for high or low fear of humans. *Genet Sel Evol.*;50(1):13. doi: 10.1186/s12711-018-0384-z.
- Bernstein B. E., Meissner A., & Lander E. S.,** (2007). The mammalian epigenome. *Cell*. 23;128(4):669-681. DOI:10.1016/j.cell.2007.01.033
- Bird, A. P.** (1986) CpG-rich islands and the function of DNA methylation. *Nature*, 321: 209–213.
- Bouquet, A., & Juga, J.** (2013) Integrating genomic selection into dairy cattle breeding programmes. *Animal*. 7(5): 705-13. doi: 10.1017/S1751731112002248. Epub 2012 Dec 3.
- Bourc'his, D., Xu, G. L., Lin, C. S., Bollman, B., & Bestor, T. H.** (2001) Dnmt3L and the establishment of maternal genomic imprints. *Science*, 294 (5551): 2536-2539. Epub 2001 Nov 22.
- Chang, G., Zhang, K., Xu, T., Jin, D., Guo J., Zhuang, S., & Shen, X.** (2015), Epigenetic mechanisms contribute to the expression of immune related genes in the livers of dairy cows fed a high concentrate diet. *PloS One*. 10(4) e0123942. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0123942>
- Chavatte-Palmer, P., Velazquez, M. A., Jammes, H., & Duranthon, V.** (2018). Epigenetics, developmental programming and nutrition in herbivores. *Animal*. 12(s2): 363-371. doi: 10.1017/S1751731118001337.
- Chen, J., & Xue, Y.** (2016). Emerging roles of non-coding RNAs in epigenetic regulation. *Sci China Life Sci*.59 (3):227-235. doi: 10.1007/s11427-016-5010-0.
- Choi, K., Batke, S., Szakal, B., Lowther, J., Hao, F., Sarangi, P., Branzei, D., Ulrich, H. D., & Zhao X.** (2015). Concerted and differential actions of two enzymatic domains underlie Rad5 contributions to DNA damage tolerance. *Nucleic Acids Res*. 43(5):2666-2677. doi: 10.1093/nar/gkv004.
- Cong, L., Zhou, R., Kuo, Y. C., Cunniff, M., & Zhang, F.** (2012). Comprehensive interrogation of natural TALE DNA-binding modules and transcriptional repressor domains. *Nature communications*, 24 3: 968. doi: 10.1038/ncomms1962.
- Coolen, M. W., Stirzaker, C., Song, J. Z., Statham, A. L., Kassir, Z., Moreno, C. S., A. Young, N., Varma, V., Speed, T. P., Cowley, M., Lacaze, P., Kaplan, W., Robinson, M. D., & Clark, S. J.** (2010). Consolidation of the cancer genome into domains of repressive chromatin by long-range epigenetic silencing (LRES) reduces transcriptional plasticity. *Nature cell biology*, 12 (3): 235-246. doi: 10.1038/ncb2023
- Couldrey, C., Brauning, R., Bracegirdle, J., Maclean, P., Henderson, H. V., & McEwan, J. C.** (2014). Genome-Wide DNA Methylation Patterns and Transcription Analysis in Sheep Muscle, *PloS One*. 9(7), e101853. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0101853>
- Dawson, M. A. & Kouzarides, T.** (2012). Cancer epigenetics: from mechanism to therapy. *Cell*, 150 (1), 12-27, doi: 10.1016/j.cell.2012.06.013.
- Daxinger, L., & Whitelaw, E.** (2012). Understanding transgenerational epigenetic inheritance via the gametes in mammals. *Nature Reviews Genetics*, 13 (3), 153-162. doi: 10.1038/nrg3188.
- De Koning, D. J., Carlborg, Ö., & Haley, C. S.** (2005). The genetic dissection of immune response using gene-expression studies and genome mapping. *Veterinary immunology and immunopathology*, 105(3-4), 343-352. DOI: 10.1016/j.vetimm.2005.02.007
- Dean, M., Hamon, Y., & Chimini, G.** (2001). The human ATP-binding cassette (ABC) transporter superfamily. *Journal of lipid research*, 42 (7), 1007-1017. DOI: 10.1101/gr.184901
- Deans, C., & Maggert, K. A.** (2015). What do you mean, "epigenetic"? *Genetics*, 199(4), 887-896. <https://doi.org/10.1534/genetics.114.173492>

- Dekker, F. J., Rocks, O., Vartak, N., Menninger, S., Hedberg, C., Balamurugan, R., Wetzel, S., Renner, S., Gerauer, M., Schölermann, B., Rusch, M., Kramer, J. W., Rauh, D., Coates, G. W., Brunsveld, L., Bastiaens, P. I. H., & Waldmann H.** (2010). Small-molecule inhibition of APT1 affects Ras localization and signaling. *Nature chemical biology*, 6(6), 449-459.
- Dekkers, B. J., Willems, L., Bassel, G. W., van Bolderen-Veldkamp, R. P., Ligterink, W., Hilhorst, H. W., & Bentsink, L.** (2012). Identification of reference genes for RT-qPCR expression analysis in Arabidopsis and tomato seeds. *Plant and Cell Physiology*, 53(1), 28-37. doi: 10.1093/pcp/pcr113
- Devinoy, E., & Rijnkels, M.** (2010). Epigenetics in mammary gland biology and cancer. *Journal of mammary gland biology and neoplasia*, 15 (1), 1-4. <https://doi.org/10.1007/s10911-010-9171-3>
- Doherty, R., O., Farrelly, C., & Meade, K. G.** (2013). Epigenetic regulation of the innate immune response to LPS in bovine peripheral blood mononuclear cells (PBMC). *Veterinary Immunology and Immunopathology* 154 (3-4), 102-110. doi: 10.1016/j.vetimm.2013.05.004
- Dong, H., Wang, S., Jia, Y., Ni, Y., Zhang, Y., Zhuang, S., Shen, X. & Zhao, R.** (2013). Long-term effects of subacute ruminal acidosis (SARA) on milk quality and hepatic gene expression in lactating goats fed a high-concentrate diet. *PLoS One*, 8(12), e82850. doi: 10.1371/journal.pone.0082850
- Dumasia, K., Kumar, A., Deshpande, S., & Bala-sinor, N. H.** (2017). Estrogen signaling, through estrogen receptor β , regulates DNA methylation and its machinery in male germ line in adult rats. *Epigenetics*, 12(6), 476-483. doi: 10.1080/15592294.2017.1309489
- Edwards C. A., & Ferguson-Smith A.** (2007). Mechanisms regulating imprinted genes in clusters. *Current opinion in cell biology*, 19(3), 281-289. DOI:10.1016/j.ceb.2007.04.013
- Feeney, A., Nilsson, E., & Skinner, M. K.** (2014). Epigenetics and transgenerational inheritance in domesticated farm animals. *Journal of animal science and biotechnology*, 5 (1), 48. doi:10.1186/2049-1891-5-48
- Franklin, T. B., Russig, H., Weiss, I. C., Gräff, J., Linder, N., Michalon, A., Vizi, S., & Mansuy, I. M.** (2010). Epigenetic transmission of the impact of early stress across generations. *Biological psychiatry*, 68 (5), 408-415. doi: 10.1016/j.biopsych.2010.05.036
- Fraser, R., & Lin, C. J.** (2016). Epigenetic reprogramming of the zygote in mice and men: on your marks, get set, go!. *Reproduction*, 152 (6), 211-222. DOI:10.1530/REP-16-0376
- Frias-Lasserre, D., & Villagra, C. A.** (2017). The importance of ncRNAs as epigenetic mechanisms in phenotypic variation and organic evolution. *Frontiers in microbiology*, 8, 2483 doi: 10.3389/fmicb.2017.02483
- Goddard, M. E., & Whitelaw, E.** (2014). The use of epigenetic phenomena for the improvement of sheep and cattle. *Frontiers in genetics*, 5, 247. doi: 10.3389/fgene.2014.00247
- Goerlich, V. C., Nätt, D., Elfving, M., Macdonald, B., & Jensen, P.** (2012). Transgenerational effects of early experience on behavioral, hormonal and gene expression responses to acute stress in the precocial chicken. *Hormones and behavior*, 61(5), 711-718. doi: 10.1016/j.yhbeh.2012.03.006. Epub 2012 Mar 23.
- González-Recio, O.** (2012). Epigenetics: a new challenge in the post-genomic era of livestock. *Frontiers in genetics*, 2, 106. doi: 10.3389/fgene.2011.00106
- González-Recio, O., Toro, M. A., & Bach, A.** (2015). Past, present and future of epigenetics applied to livestock breeding. *Frontiers in genetics*, 6, 305. Published online 2015 Sep 28. doi: 10.3389/fgene.2015.00305
- Guéant, J. L., Namour, F., Guéant-Rodriguez, R. M., & Daval, J. L.** (2013). Folate and fetal programming: a play in epigenomics?. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 24(6), 279-289. doi: 10.1016/j.tem.2013.01.010. Epub 2013 Mar 6.
- Güneş, S., & Kulaç, T.** (2013). The role of epigenetics in spermatogenesis. *Turkish journal of urology*, 39(3), 181-187 doi: 10.5152/tud.2013.037
- Hamilton, J. P.** (2011). Epigenetics: principles and practice. *Digestive diseases*, 29(2), 130-135 doi: 10.1159/000323874. Epub 2011 Jul 5.
- Hanna, C. W., & Kelsey, G.** (2017). Genomic imprinting beyond DNA methylation: a role for maternal histones. *Genome biology*, 18(1), 177. <https://doi.org/10.1186/s13059-017-1317-9>
- Harris C.** (2012). Animal Models in Epigenetic Research: Institutional Animal Care and Use Committee Considerations across the Lifespan, *ILAR Journal*, 53(3-4):370-376. doi: 10.1093/ilar.53.3-4.370.
- Hayes, B. J., Bowman, P. J., Chamberlain, A. C., Verbyla, K., & Goddard, M. E.** (2009). Accuracy of genomic breeding values in multi-breed dairy cattle populations. *Genetics Selection Evolution*, 41(1), 51. <https://doi.org/10.1186/1297-9686-41-51>
- He, Y. F., Li, B. Z., Li, Z., Liu, P., Wang, Y., Tang, Q., Ding, J., Jia, Y., Chen, Z., Li, L., Sun, Y., Li, X., Dai, Q., Song, C.X., Zhang, K., He, C., & Xu, G.L.** (2011). Tet-mediated formation of 5-carboxylcytosine and its excision by TDG in mammalian DNA. *Science*, 333 (6047), 1303-1307, doi: 10.1126/science.1210944. Epub 2011 Aug 4.
- Heard, E., & Martienssen, R.** (2016). Transgenerational Epigenetic Inheritance: Myths and Mechanisms, *Cell press*, 157 (1), 95-109, doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.02.045>

- Herbeck, Y. E., Gulevich, R. G., Shepeleva, D. V., & Grinevich, V. V.** (2016). Oxytocin: co-evolution of human and domesticated animals. *Vavilov J. Genet. Breed.* 20 (2), 220–227. <https://doi.org/10.18699/VJ16.145>
- Ho, L., & Crabtree, G.R.** (2010). Chromatin remodeling during development. *Nature.* 28;463(7280):474-484. doi: 10.1038/nature08911..
- Holliday, R., & Pugh, J. E.** (1975). DNA modification mechanisms and gene activity during development, *Science.* ;187 (4173):226-232.
- Holliday, R.** (1994). Epigenetics – an Ovarium. *Developmental Genetics.* 15 (6) 453-457. DOI: 10.1002/dvg.1020150602.
- Holliday, R.** (2006) Epigenetics: A Historical Overview. *Epigenetics,* 1 (2), 76-80, DOI: 10.4161/epi.1.2.2762
- Hossain, M. M., Ghanem, N., Hoelker, M., Rings, F., Phatsara, C., Tholen, E., Schellander, K., & Tesfaye, D.** (2009). Identification and characterization of miRNAs expressed in the bovine ovary. *BMC Genomics,* 10(1), 443. doi: 10.1186/1471-2164-10-443.
- Houdelier, C., Lumineau, S., Bertin, A., Guibert, F., De Margerie, E., Augery, M., & Richard-Yris, M. A.** (2011). Development of fearfulness in birds: genetic factors modulate non-genetic maternal influences. *PLoS One,* 6(1), <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0014604>
- Hu J., & Barrett R. D. H.** (2017), Epigenetics in natural animal populations, *Journal of evolutionary biology,* 30(9), 1612-1632. doi: 10.1111/jeb.13130. Epub 2017 Jul 20.
- Huang, R., Xu, Y., Wan, W., Shou, X., Qian, J., You, Z., Liu, B., Chang, C., Zhou, T., Lippincott-Schwartz, J., & Liu, W.** (2015). Deacetylation of nuclear LC3 drives autophagy initiation under starvation. *Molecular cell,* 57 (3), 456-466. doi: 10.1016/j.molcel.2014.12.013. Epub 2015 Jan 15.
- Huang, Y. Z., Zhan, Z. Y., Sun, Y. J., Cao, X. K., Li, M. X., Wang, J., Lan X. Y., Lei C. Z., Zhang C. L., & Chen, H.** (2014). Intragenic DNA methylation status down-regulates bovine IGF2 gene expression in different developmental stages. *Gene,* 534(2), 356-361. doi: 10.1016/j.gene.2013.09.111. Epub 2013 Oct 16.
- Ibeagha-Awemu E. M., & Zhao, X.** (2015). Epigenetic marks: regulators of livestock phenotypes and conceivable sources of missing variation in livestock improvement programs, *Frontiers in genetics,* 6, 302-304. doi: 10.3389/fgene.2015.00302
- Jablonka, E.** (2012). Epigenetic variations in heredity and evolution. *Clinical Pharmacology & Therapeutics,* 92(6), 683-688. doi:10.1038/clpt.2012.158
- Jablonka, E., & Lamb, M. J.** (2002) The Changing Concept of Epigenetics, *Annals of the New York Academy of Sciences,* 981(1), 82-96. DOI:10.1111/j.1749-6632.2002.tb04913.x
- Jablonka, E., & Raz, G.** (2009). Transgenerational epigenetic inheritance: prevalence, mechanisms, and implications for the study of heredity and evolution. *The Quarterly review of biology,* 84(2), 131-176.
- Jammes, H., & Renard, J. P.** (2010). Epigénétique et construction du phénotype, un enjeu pour les productions animales?. *Prod. Anim.,* 23 (1), 23-42.
- Jensen, P.** (2015). Adding ‘epi-’ to behaviour genetics: implications for animal domestication. *Journal of Experimental Biology,* 218(1), 32-40.
- Ji, J., Ng, S. H., Sharma, V., Neculai, D., Hussein, S., Sam, M., Trinh, Q., Church, G.M., McPherson, J. D., Nagy, A., & Batada, N. N.** (2012). Elevated coding mutation rate during the reprogramming of human somatic cells into induced pluripotent stem cells. *Stem cells,* 30(3), 435-440. doi: 10.1002/stem.1011.
- Ji, Y., Wu, Z., Dai, Z., Sun, K., Wang, J., & Wu, G.** (2016). Nutritional epigenetics with a focus on amino acids: implications for the development and treatment of metabolic syndrome. *The Journal of nutritional biochemistry,* 27, 1-8. doi: 10.1016/j.jnutbio.2015.08.003. Epub 2015 Aug 10.
- Jiang, L., Jobst, P., Lai, L., Samuel, M., Ayares, D., Prather, R. S., & Tian, X. C.** (2007). Expression levels of growth-regulating imprinted genes in cloned piglets. *Cloning Stem Cells* 9, 97–106. DOI: 10.1089/clo.2006.0041
- Jin, L., Jiang, Z., Xia, Y., Chen, L., Wang, H., Bai, L., Xie, Y., Liu, Y., Li, W., Zhong, B., Shen, J., Jiang, A., Zhu, L., Wang, J., Li, X., & Li, M.** (2014). Genome-wide DNA methylation changes in skeletal muscle between young and middle-aged pigs. *BMC Genomics,* 15(1), 653. doi: 10.1186/1471-2164-15-653.
- Johnsen, L., Kongsted, A. H., & Nielsen, M. O.** (2013). Prenatal undernutrition and postnatal overnutrition alter thyroid hormone axis function in sheep. *J Endocrinol;*216 (13):389–402. doi: 10.1530/JOE-12-0389. Print 2013 Mar.
- Jonas, E., & de Koning, D. J.** (2015) Genomic selection needs to be carefully assessed to meet specific requirements in livestock breeding programs. *Frontiers in genetics,* 6, 49. doi: 10.3389/fgene.2015.00049
- Jones, P. A., & Taylor, S. M.** (1980), Cellular differentiation, cytidine analogs and DNA methylation, *Cell.,* 20(1):85-93. DOI:10.1016/0092-8674(80)90237-8
- Jushem, S. O., Robinson, P. H., & Evans E.** (2012) A fat based rumen protection technology ruminally delivers a b vitamin complex to impact performanc of mutiparous Holstein cows. *Animal feed science and technology,* 174 (1-2), 68-78 <https://doi.org/10.1016/j.anifeedsci.2012.03.004>
- Kim, Y. O., Suzuki, T., & Taniguchi, A.** (2002). A New Species in the Genus *Cyrtostrombidium* (Ciliophora, Oligotrichia, Oligotrichida)+ its Morphology, Seasonal

Cycle and Resting Stage. *Journal of Eukaryotic Microbiology*, 49(4), 338-343. <https://doi.org/10.1111/j.1550-7408.2002.tb00380.x>

Knol, E. F., Nielsen, B., & Knap, P. W. (2016) Genomic selection in commercial pig breeding. *Animal Frontiers*, 6, (1): 15-22, <https://doi.org/10.2527/af.2016-0003>

Kovalchuk, I. (2012). Transgenerational epigenetic inheritance in animals. *Frontiers in genetics*, 3, 76. doi: 10.3389/fgene.2012.00076

Lambertini, L., Diplas, A. I., Lee, M. J., Sperling, R., Chen, J., & Wetmur, J., (2008). A sensitive functional assay reveals frequent loss of genomic imprinting in human placenta. *Epigenetics*, 3(5):261-269. Epub 2008 Sep 7. DOI:10.4161/epi.3.5.6755

Larriba, E., & Del Mazo, J. (2016). Role of non-coding RNAs in the transgenerational epigenetic transmission of the effects of reprotoxicants. *International journal of molecular sciences*, 17(4), 452. doi: 10.3390/ijms17040452.

Le Guillou, S., Marthey, S., Laloë, D., Laubier, J., Mobuchon, L., Leroux, C., & Le Provost, F. (2014). Characterisation and comparison of lactating mouse and bovine mammary gland miRNomes. *PLoS one*, 9(3), <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0091938>

Ledón-Rettig, C. C., Richards, C. L., & Martin, L. B., (2012). Epigenetics for behavioral ecologists. *Behavioral Ecology*, 24(2), 311-324. <https://doi.org/10.1093/beheco/ars145>

Lee, E. C., Liang, Q., Ali, H., Bayliss, L., Beasley, A., Bloomfield-Gerdes, T., Bonoli, L., Brown, R., Campbell, J., Carpenter, A., Chalk, S., Davis, A., England, N., Fane-Dremucheva, A., Franz, B., Germaschewski, V., Holmes, H., Holmes, S., Kirby, I., Kosmac, M., Legent, A., Lui, H., Manin, A., O'Leary, S., Paterson, J., Sciarrillo, R., Speak, A., Spensberger, D., Tuffery, L., Waddell, N., Wang, W., Wells, S., Wong, V., Wood, A., Owen, M. J., Friedrich, G. A., Bradley, A. (2014) Complete humanization of the mouse immunoglobulin loci enables efficient therapeutic antibody discovery. *Nature biotechnology*, 32 (4):356-363. doi: 10.1038/nbt.2825. Epub 2014 Mar 16.

Li, P., Tao, Z., & Dean, C. (2015) Phenotypic evolution through variation in splicing of the noncoding RNA COOLAIR. *Genes & development*, 29 (7):696-701. doi: 10.1101/gad.258814.115. Epub 2015 Mar 24.

Li, Z., Liu, H., Jin, X., Lo, L., & Liu, J. (2012a). Expression profiles of microRNAs from lactating and non-lactating bovine mammary glands and identification of miRNA related to lactation. *BMC Genomics*. 2012; 13: 731. doi: 10.1186/1471-2164-13-731

Li, Z., Lan, X., Guo, W., Sun, J., Huang, Y., Wang, J., Huang, T., Lei, C., Fang, X., Hong C., & Chen, H. (2012b). Comparative transcriptome profiling of dairy goat microRNAs from dry period and peak lactation mam-

mary gland tissues. *Plos one*, 7(12), doi: 10.1371/journal.pone.0052388. Epub 2012 Dec 26.

Lian, C., Sun, B., Niu, S., Yang, R., Liu, B., Lu, C., Meng, J., Qiu, Z., Zhang, L., & Zhao, Z. (2012). A comparative profile of the microRNA transcriptome in immature and mature porcine testes using Solexa deep sequencing. *The FEBS journal*, 279(6), 964-975. doi: 10.1111/j.1742-4658.2012.08480.x. Epub 2012 Feb 10.

Lindqvist, C., Janczak, A. M., Nätt, D., Baranowska, I., Lindqvist, N., Wichman, A., Lundeberg, J., Lindberg, J., Torjesen, P., & Jensen, P. (2007). Transmission of stress-induced learning impairment and associated brain gene expression from parents to offspring in chickens. *PLoS one*, 2(4), <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0000364>

Maalouf, W. E., Alberio, R., & Campbell, K. H. (2008). Differential acetylation of histone H4 lysine during development of in vitro fertilized, cloned and parthenogenetically activated bovine embryos. *Epigenetics* 3 (4), 199–209. DOI:10.4161/epi.3.4.6497

Martin, R. M., & Cardoso, M. C. (2010). Chromatin condensation modulates access and binding of nuclear proteins. *The FASEB Journal*, 24(4), 1066-1072. doi: 10.1096/fj.08-128959.

Mc Swiggin, H. M., & O'Doherty, A. M. (2018). Epigenetic reprogramming during spermatogenesis and male factor infertility. *Reproduction*, 156(2), R9-R21. doi: 10.1530/REP-18-0009.

Meirelles, F. V., Bressan, F. F., Smith, L. C., Perecin, F., Chiaratti, M. R., & Ferraz, J. B. S. (2014). Cytoplasmic inheritance, epigenetics and reprogramming DNA as tools in animal breeding. *Livestock Science*, 166, 199-205.

Melnik, B. C., & Schmitz, G. (2017) MicroRNAs: Milk's epigenetic regulators. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 31 (4):427-442. doi: 10.1016/j.beem.2017.10.003.

Messerschmidt, D. M., Knowles, B. B., & Solter, D. (2014). DNA methylation dynamics during epigenetic reprogramming in the germline and preimplantation embryos. *Genes & development*, 28(8), 812-828. doi:10.1101/gad.234294.113

Moghadam, H., Mørkøre, T., & Robinson, N. (2015). Epigenetics—potential for programming fish for aquaculture? *Journal of Marine Science and Engineering*, 3(2), 175-192

Moosavi, A., & Ardekani, A. M. (2016) Role of Epigenetics in Biology and Human Diseases *Iranian biomedical journal*, 20(5),: 246–258. doi: 10.22045/ibj.2016.01

Mrode R, Ojango, J. M. K., Okeyo, A. M., & Mwacharo, J. M. (2019) Genomic Selection and Use of Molecular Tools in Breeding Programs for Indigenous and Crossbred Cattle in Developing Countries: Current

Status and Future Prospects. *Frontiers in genetics*, 9:694. doi:10.3389/fgene.2018.00694

Nanney, D. L. (1958). Epigenetic control systems. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 44(7), 712-717. <https://www.pnas.org/content/pnas/44/7/712.full.pdf>

Nätt, D., Rubin, C. J., Wright, D., Johnsson, M., Beltéky, J., Andersson, L., & Jensen, P. (2012). Heritable genome-wide variation of gene expression and promoter methylation between wild and domesticated chickens. *BMC Genomics*, 13(1), 59. <https://doi.org/10.1186/1471-2164-13-59>

Nojadeh, J. N., & Daghighagh, H. (2016). Change of epigenetic modification and human reproduction. *Asian Pacific Journal of Reproduction*, 5(1), 10-13. <https://doi.org/10.1016/j.apjr.2015.12.002> <https://doi.org/10.1016/j.apjr.2015.12.002>

Nowacka-Wosuzuk, J., Szczerbal, I., Malinowska, A. M., & Chmurzynska, A. (2018). Transgenerational effects of prenatal restricted diet on gene expression and histone modifications in the rat. *PloS one*, 13(2), doi: 10.1371/journal.pone.0193464.

O' Doherty, A. M., & McGettigan, P. A. (2015). Epigenetic processes in the male germline. *Reproduction, Fertility and Development*, 27(5), 725-738. doi: 10.1071/RD14167.

Oberdoerffer, P., & Sinclair, D. A. (2007). The role of nuclear architecture in genomic instability and ageing. *Nature reviews Molecular cell biology*, 8 (9):692-702. DOI:10.1038/nrm2238

Paibomesai, M., Hussey, B., Nino-Soto, M., & Mallard, B. A. (2013). Effects of parturition and dexamethasone on DNA methylation patterns of IFN- γ and IL-4 promoters in CD4⁺ T-lymphocytes of Holstein dairy cows. *Canadian Journal of Veterinary Research*, 77(1), 54-62.

Peck, A. L., (1979). Aristotle: Generation of animals. Harvard University Press, Cambridge, MA: 688 pp. ISBN 9780674994034

Peschansky, V. J., & Wahlestedt, C. (2014). Non-coding RNAs as direct and indirect modulators of epigenetic regulation. *Epigenetics*, 9(1), 3-12. doi: 10.4161/epi.27473.

Plasschaert, R. N., & Bartolomei, M. S. (2014). Genomic imprinting in development, growth, behavior and stem cells. *Development 141* (9), 1805-1813. doi: 10.1242/dev.101428.

Rakyan, V. K., Down, T. A., Balding, D. J., Beck, S. (2011). Epigenome-wide association studies for common human diseases. *Nature Reviews Genetics*, 12 (8), 529-541. doi: 10.1038/nrg3000.

Riggs, A. D. (1975). X inactivation, differentiation, and DNA methylation. *Cytogenetic and Genome Research*, 14(1), 9-25. DOI: 10.1159/000130315

Riggs, A. D., Martienssen, R. A. & Russo, V. E. A. (1996) Epigenetic Mechanisms of Gene Regulation. Introduction. *Cold Spring Harbour, NY : Cold Spring Harbour Laboratory Press, 1-4.* <https://trove.nla.gov.au/version/27736760>

Rijnkels, M., Freeman-Zadrowski, C., Hernandez, J., Potluri, V., Wang, L., Li, W., & Lemay, D. G. (2013). Epigenetic modifications unlock the milk protein gene loci during mouse mammary gland development and differentiation. *PloS one*, 8(1), <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0053270>

Romeo, Y., Zhang, X., & Roux, P. P. (2012). Regulation and function of the RSK family of protein kinases. *Biochemical Journal*, 441(2), 553-569. doi: 10.1042/BJ20110289.

Rowell, E., & Wilson, C. B. (2009). Programming perpetual T helper cell plasticity. *Immunity*, 30(1), 7-9, doi: 10.1016/j.immuni.2008.12.012.

Samorè, A. B., & Fontanesi, L. (2016) Genomic selection in pigs: state of the art and perspectives. *Italian Journal of Animal Science*, 15(2): 211-232, DOI:10.1080/1828051X.2016.1172034

Santangelo, P. J., Lifland, A. W., Curt, P., Sasaki, Y., Bassell, G. J., Lindquist, M. E., & Crowe Jr, J. E. (2009). Single molecule-sensitive probes for imaging RNA in live cells. *Nature methods*, 6(5), 347-349.

Santos, F., Zakhartchenko, V., Stojkovic, M., Peters, A., Jenuwein, T., Wolf, E., ... & Dean, W. (2003). Epigenetic marking correlates with developmental potential in cloned bovine preimplantation embryos. *Current Biology*, 13(13), 1116-1121. [https://doi.org/10.1016/S0960-9822\(03\)00419-6](https://doi.org/10.1016/S0960-9822(03)00419-6)

Scott, R. J., & Spielman, M. (2004). Epigenetics: Imprinting in plants and mammals—the same but different?. *Current Biology*, 14(5), R201-R203. DOI: 10.1016/j.cub.2004.02.022

Segura, M. F., Fontanals-Cirera, B., Gaziel-Sovran, A., Guijarro, M. V., Hanniford, D., Zhang, G., González-Gomez, P., Morante, M., Jubierre, L., Zhang, W., Darvishian, F., Ohlmeyer, M., Osman, I., Zhou M. M., & Hernando, E. (2013). BRD4 sustains melanoma proliferation and represents a new target for epigenetic therapy. *Cancer research*, 73(20), 6264-6276. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-13-0122-T.

Shchuko A. G., Veselova A. A., Yurieva T. N., Volkova N. V., Shabanov G. A., Rybchenko A. A., & Pochtarenko T. V. (2017) Epigenetics and methods of its Realirzation. *Siberian Science. Medical Journal*, 37 (4) 26:36.

Sinclair, K. D., Rutherford, K. M., Wallace, J. M., Brameld, J. M., Stöger, R., Alberio, R., Sweetman, D., Gardner, D. S., Perry, V. E., Adam, C. L., Ashworth, C. J., Robinson, J. E., & Dwyer, C. M. (2016) Epigenetics

and developmental programming of welfare and production traits in farm animals. *Reproduction, Fertility and Development*, 28(10), 1443-1478. doi: 10.1071/RD16102.

Singh, P., Yekondi, S., Chen, P. W., Tsai, C. H., Yu, C. W., Wu, K., & Zimmerli, L. (2014) Environmental history modulates Arabidopsis pattern-triggered immunity in a HISTONE ACETYLTRANSFERASE1-dependent manner. *The Plant Cell*, 26(6), 2676-2688. DOI: 10.1105/tpc.114.123356

Singh, R. K., Mishra, S. K., & Kumar, N. (2010). Optimization of culture conditions for amylase production by thermophilic *Bacillus* sp. in submerged fermentation. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, 1(4), 867-876.

Stewart, K. R., Veselovska, L., Kim, J., Huang, J., Saadeh, H., Tomizawa, S. I., Smallwood, S. A., Chen, T., & Kelsey, G. (2015). Dynamic changes in histone modifications precede de novo DNA methylation in oocytes. *Genes & development*, 29(23), 2449-2462. doi: 10.1101/gad.271353.115. Epub 2015 Nov 19.

Thomson, J. M. (2016). Impacts of environment on gene expression and epigenetic modification in grazing animals. *Journal of Animal Science*, 94 (6), 63–73. <https://doi.org/10.2527/jas.2016-0556>

Triantaphyllopoulos, K. A., Ikonomopoulos, I., & Bannister, A. J. (2016) Epigenetics and inheritance of phenotype variation in livestock. *Epigenetics & chromatin*, 9 (1): 31. <https://doi.org/10.1186/s13072-016-0081-5>

Tripurani, S. K., Xiao, C., Salem, M., & Yao, J. (2010) Cloning and analysis of fetal ovary microRNAs in cattle. *Animal reproduction science*, 120 (1-4): 16-22. doi: 10.1016/j.anireprosci.2010.03.001.

Urrego, D., Tomczak, A. P., Zahed, F., Stühmer, W., & Pardo, L. A. (2014) Potassium channels in cell cycle and cell proliferation. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 369 (1638), <https://doi.org/10.1098/rstb.2013.0094>.

Vanselow, J., Yang, W., Herrmann, J., Zerbe, H., Schuberth, H., Petzl, J., W., & Seyfert H. M. (2006) DNA-remethylation around a STAT5-binding enhancer in the α S1-casein promoter is associated with abrupt shutdown of α S1-casein synthesis during acute mastitis. *Journal of molecular endocrinology*, 37 (3): 463-477. DOI:10.1677/jme.1.02131

Waddington C. H. (1939). Introduction to Modern Genetics. New York, The Macmillan company: Allen and Unwin 1939, p. 155- 156 <https://archive.org/details/introductiontomo00wadd/page/18>

Waddington, C. H. (1942a) The epigenotype. *Endeavour*, 1: 18-20.

Waddington, C. H. (1942b) Canalization of development and the inheritance of acquired characters. *Nature*, 150: 563–565.

Wallace, C., & Fan, W. (2010). Energetics, epigenetics, mitochondrial genetics. *Mitochondrion*. 10(1):12-31. doi: 10.1016/j.mito.2009.09.006.

Wang, J. J., Wu, Z. L., Li, D. F., Dindot, S. V., Satterfield, M. C., Bazer, F. W., & Wu, G. (2012) Nutrition, epigenetics, and metabolic syndrome. *Antioxid Redox Signal*, 17(2):282-301. doi: 10.1089/ars.2011.4381.

Wang, X., Gu, Z., & Jiang, H. (2013) MicroRNAs in farm animals. *Animal*, 7(10): 1567-1575. doi: 10.1017/S1751731113001183.

Waterland, R. A., & Rached, M. T. (2006) Developmental establishment of epigenotype: a role for dietary fatty acids?. *Scandinavian Journal of Food and Nutrition*, 50(2): 21-26. DOI: <https://doi.org/10.3402/fnr.v50i0.1572>

Waterland, R. A., Lin, J. R., Smith, C. A., & Jirtle, R. L. (2006) Post-weaning diet affects genomic imprinting at the insulin-like growth factor 2 (Igf2) locus. *Human molecular genetics*. 15(5): 705-716. DOI:10.1093/hmg/ddi484

Weaver, I. C., Cervoni, N., Champagne, F. A., D'Alessio, A. C., Sharma, S., Seckl, J. R., Dymov, S., Szyf, M., & Meaney, M. J. (2004) Epigenetic programming by maternal behavior. *Nature neuroscience*, 7 (8): 847-854.

Wei, Y., Schatten, H., & Sun, Q. Y. (2015) Environmental epigenetic inheritance through gametes and implications for human reproduction. *Human reproduction update*, 21 (2): 194-208.

Wei, Y., Yang, C. R., Wei, Y. P., Zhao, Z. A., Hou, Y., Schatten, H., & Sun, Q. Y. (2014) Paternally induced transgenerational inheritance of susceptibility to diabetes in mammals. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 111 (5): 1873-1878.

Wu C., & Morris, J. R. (2001) Genes, Genetics, and Epigenetics: A Correspondence. *Science*, 293 (5532): 1103-1105, DOI: 10.1126/science.293.5532.1103.

Wilson, C. B., Rowell, E., & Sekimata, M. (2009) Epigenetic control of T-helper-cell differentiation. *Nature reviews immunology*, 9 (2), 91-105. doi: 10.1038/nri2487.

Yang, B., Jiao, B., Ge, W., Zhang, X., Wang, S., Zhao, H., & Wang, X. (2018) Transcriptome sequencing to detect the potential role of long non-coding RNAs in bovine mammary gland during the dry and lactation period. *BMC Genomics*. 2018; 19: 605. doi: 10.1186/s12864-018-4974-5

Yang, J., Yang, S., Beaujean, N., Niu, Y., He, X., Xie, Y., Tang, X., Wang, L., Zhou, Q., & Ji, W. (2007) Epigenetic marks in cloned rhesus monkey embryos: comparison with counterparts produced in vitro. *Biology of reproduction*, 76 (1): 36-42. DOI:10.1095/biolreprod.106.051383

Zaina, S., Døssing, K. B., Lindholm, M. W., & Lund, G. (2005). Chromatin modification by lipids and

lipoprotein components: an initiating event in atherogenesis?. *Current opinion in lipidology*, 16 (5): 549-553.

Zakyan, S. M., Artemov, G. N., Baranov, V. S., Belyakin, S. N., Brushesova, V. V., Vanyushin, B. F., Vasko-E. A., Galkin, A. P., Gorchakov, A. A., Grigorjeva, E. V., Green, I. R., Demakova, O. V., Dementjeva, E. B., Elisafenko, E. A., Efimova, O. A., Zarkov, D. O., Zaharova, I. S., Zenkova, M. A., Ivankina, E. A., Inge-Veshtomov, S. G., Kisilova, E. A., Kolesnikov, N., Kolesnikova, T. D., Korotkova, A. M., Koryakov, D. E., Kuznetsova, T. V., Mazurok, H. A., Malahova, A. A., Medvedev, S. P., Natalion, P. B., Pavlova, S. V., Pendina, A. A., Pokushalov, E. A., Rubel, A. A., Sopova, Y. V.,

Sorokin, M. A., Sterniy, V. N., Trofimova, I. L., Usov, K. E., Fedorova, I. D., Fedorova, N. B., Chadov, B. F., Chadova, E. W., Chernolovskaya, E. L., & Shevchenko, A. I. (2012). Epigenetics, (2012). Siberian Branch of the Russian Academy of Sciencesq, In-th cytology and genetics [et al.].—Novosibirsk: SO RAN, 592 c. (RU)

Ziller, M. J., Müller, F., Liao, J., Zhang, Y., Gu, H., Bock, C., Boyle, P., Epstein, C. B., Bernstein, B. E., Lengauer, T., Gnirke, A., & Meissner, A. (2011) Genomic distribution and inter-sample variation of non-CpG methylation across human cell types. *PLoS genetics*, 7 (12), e1002389. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1002389>