147. / 429–441.

MAGYAR ÁLLATORVOSOK LAPJA | 2025. JÚLIUS

https://doi.org/10.56385/magyallorv.2025.7.429-441

The relevance of epigenetic research in veterinary sciences Literature review

E. É. Lőrincz*
Zs. Wagenhoffer
P. Zenke

Állatorvostudományi Egyetem, Állattenyésztési, Takarmányozástani, és Laborállat-tudományi Intézet, H-1078 Budapest, István utca 2.

**e-mail: e.e.lorincz@gmail.com*

Az epigenetikai kutatások jelentősége az állatorvostudományban Irodalmi összefoglaló

Lőrincz Eszter Éva*, Wagenhoffer Zsombor, Zenke Petra

ÖSSZEFOGLALÁS

A genetikai vizsgálatok fontossága napjainkban az állatorvosi tudományokban megkérdőjelezhetetlen, ugyanakkor az epigenetikai kutatási irányok talán kevésbé ismertek ezen a területen. Mivel a környezet az epigenom változásain keresztül befolyásolja a génexpressziót, az ezen szinten végzett kutatások, vizsgálatok rengeteg értékes információval szolgálnak az állatok egészségügyi állapotáról, valamint fejlődési, viselkedési és termelési tulajdonságairól. Ebben az irodalmi áttekintésben a szerzők bemutatják az epigenetikai kutatások relevanciáját az állatorvostudományban, kiemelve alkalmazásukat a betegségek diagnosztizálásában és kezelésében; az állattenyésztés és állatjóllét területén; az asszisztált reprodukciós technológiákban, valamint az állatok kora és várható élettartamának vizsgálatában.

SUMMARY

The importance of genetic studies is now unquestionable in veterinary sciences, but epigenetic research directions are perhaps less known in this field. Epigenetics, meaning 'above genetics', refers to heritable and non-heritable changes in gene expression that occur without alterations in the DNA sequence itself. These changes are mediated by mechanisms such as DNA methylation, histone modification, and non-coding RNAs, which regulate how genes are turned on or off. Changes in the epigenome can alter any gene expression program and are therefore associated with a wide range of physiological states. The establishment and maintenance of epigenetic marks during gametogenesis and early embryogenesis play essential roles in the preservation of DNA integrity and stability, cell lineage specification, X chromosome inactivation (in female embryos), and monoallelic expression of imprinted genes. Together, these DNA control and regulation layers maintain cell identity and function by faithfully controlling the inheritance of cell-specific chromatin states and associated gene expression patterns.

In this review the authors explore the relevance of epigenetic research in veterinary medicine, highlighting its applications in disease diagnostics and treatment; animal breeding and welfare; assisted reproductive technologies, and aging and longevity.

It will take time for the discipline to fully unravel the complexities of the epigenome and how environmental and stochastic factors influence it. Nevertheless, epigenetics has the potential to revolutionize veterinary science by providing novel insights into new levels of regulation. From improving breeding practices to developing cancer therapies, epigenetic research can improve both animal welfare and productivity. Comparative epigenomics can reveal common mechanisms of disease between humans and animals, facilitating the development of cross-species therapies and preventive measures within the framework of One Health.

GENETIKA

AZ EPIGENETIKAI KUTATÁSOK JELENTŐSÉGE AZ ÁLLATORVOSTUDOMÁNYBAN

Az epigenetika jelentése „genetika feletti”, és a DNS, valamint a hiszton fehérjék kovalens és nem kovalens módosulásainak, ill. azoknak a mechanizmusoknak a tanulmányozására utal, amelyek révén ezek a módosítások befolyásolják a kromatin általános szerkezetét és működését. Ez a szabályozása négy elsődleges folyamatra épül, amelyek közé tartozik a DNS-metiláció, a hisztonmódosítások, a nem-kódoló RNS-ek és a kromatin-átrendeződés.

A DNS-metiláció a metilcsoport kovalens kapcsolása a citozin 5. pozíciójú szénatomjára, tipikusan a gének promóter régiójában elhelyezkedő CpG-helyeken, amely elnyomja a génexpressziót. Ez az egyetlen ismert epigenetikai módosítás, amely egyértelműen definiált mechanizmussal rendelkezik a mitotikus öröklődésnél. Ez a mechanizmus kulcsfontosságú az embrionális fejlődés és szöveti differenciálódás szempontjából, valamint alapvető szerepet játszik a transzpozonok elhallgattatásában, az X kromoszóma inaktivációjában és az imprinting kialakulásában [1, 2]. Ezeket a módosításokat az epigenetikai törlési mechanizmusok állítják vissza a csíravonal és a korai embrionális fejlődés során [3], így megakadályozva a DNS-metilációs mintázatok transzgenerációs öröklődését [4]. Ugyanakkor egyre több bizonyíték támasztja alá, hogy az egyedek környezeti hatások által kiváltott epigenetikai jeleket szerezhetnek, amelyek egyfajta transzgenerációs memóriát hoznak létre [5].

A legfontosabb epigenetikai módosulások
– a DNS-metiláció
– a hisztonmódosítások
– a nem-kódoló RNS-ek és
– a kromatin-átrendeződés

A hisztonok poszt-transzlációs módosításai, mint pl. az acetiláció, foszforiláció és metiláció, hatással vannak a kromatin szerkezetére és a gének hozzáférhetőségére. A hisztonmódosítási és a DNS-metilációs útvonalak kölcsönösen függenek egymástól, és „megerősítő” kölcsönhatásokat foglalnak magukban az érintett enzimek és kapcsolódó tényezők között [6, 7]. Bár a hisztonmódosítások elsősorban az átírást befolyásolják, mivel a kromatin mindenütt jelen van, ezek a módosítások az összes DNS-folyamatra hatással vannak, beleértve a DNS-javítást, replikációt és rekombinációt is [6].

A nem-kódoló RNS-ek (non-codingRNA, ncRNA), mint pl. a rövid és hosszú nem-kódoló RNS-ek a génexpressziót poszt-transzkripciósan szabályozzák [8, 9]. Ezek a mechanizmusok elengedhetetlenek a sejtdifferenciáció, az immunválasz és a környezeti változásokhoz való alkalmazkodása szempontjából.

A kromatinátalakítás a nukleoszómák újrapozicionálását vagy átrendeződését jelenti a kromatinban, hogy megkönnyítse vagy gátolja a közeli DNS hozzáférhetőségét. Ezt főként ATP-függő kromatinátalakító komplexek végzik, amelyek mozgatják, eltávolítják vagy átszervezik a nukleoszómákat [10, 11]. A kromatin dinamikus átalakítása epigenetikai szabályozó szerepet játszik számos kulcsfontosságú biológiai folyamatban, beleértve a petesejt DNS-replikációját és javítását, az apoptózist és az embrionális fejlődést [10].

Az epigenetikai módosulások képesek több generáción keresztül fennmaradni

Az epigenetikai módosulások direkt módon következnek be a változásoknak kitett egyedekben, ugyanakkor ezen mintázatok képesek több generáción keresztül fennmaradni, különösen, ha azok az embriófejlődésnél bekövetkező újraprogramozás során nem törlődnek megfelelően. Az intergenerációs átvitel két generáción keresztül történik, ahol az utódok közvetlenül öröklik a szülő kitettségének hatásait; a transzgenerációs öröklődés három vagy több generáción keresztül történik, ahol a szülő kitettsége biológiai hatásokat okoz az F2 vagy a későbbi generációkban [12].

TECHNOLÓGIÁK A DNS-METILÁCIÓ ELEMZÉSÉRE

A DNS-metilációt a metilcsoport és a citozin közötti erős, kovalens, szén-szén kötés határozza meg

Kémiai értelemben a DNS-metilációt a metilcsoport és a citozin közötti erős, kovalens, szén-szén kötés határozza meg, amely megkülönbözteti más epigenetikai módosításoktól. A DNS-nek ez a közvetlen kémiai módosítása elemezhető anélkül, hogy meg kellene őrizni a kapcsolódó molekulákat és struktúrákat.

Ezenkívül a DNS-metiláció egy nukleotid szintjén is kimutatható, így az epigenetikai jelek elemzésekor a lehető legnagyobb felbontást biztosítja. Elméletben a DNS-metiláció ugyanolyan stabil, mint maga a DNS, ezért kiváló alapot jelent az analitikai kimutatáshoz, valamint nagyban megkönnyíti a metilációs mintázatok megőrzését és korlátozza a tárolási hibákból adódó műtermékeket. A DNS-metiláció kimutatásának módszertani kihívásai abban rejlenek, hogy a metilcsoport viszonylag korlátozott biokémiai hatással bír, ennek ellenére számos módszert fejlesztettek ki a detektálására [13].

A DNS-metiláció szintjének mérése bonyolult, mivel az emlősgenom körülbelül 30 millió potenciális CpG-szigetet tartalmaz, továbbá ez az epigenetikai módosítás nem változtatja meg a bázispárosodást, és elveszik a PCR-amplifikáció során [14]. Az elmúlt években a DNS-metilációs mintázatok elemzésére több módszert fejlesztettek ki, amelyek két csoportra oszthatók: teljes genomra kiterjedő és célzott analízisekre. A teljes genomra kiterjedő módszerek az egész genom DNS-metilációját vizsgálják (Epigenome Wide Assosiation Study, EWAS), míg a célzott módszerek bizonyos régiók (pl. jelölt gének régiói) vagy egyedi CpG-helyek metilációjára összpontosítanak [15].

A metilációs mintázat meghatározására több módszer létezik

Az egyik legmegbízhatóbb DNS-metilációelemzési módszer a nátrium-biszulfit azon képességén alapul, hogy metilációfüggő polimorfizmust indukál a DNS-szekvenciában [16]. A nátrium-biszulfit az érintetlen citozinokat uracillá deaminálja, míg a metilált citozinok védettek maradnak a deaminációval szemben. A következő PCR-reakció során az uracilok (amelyek az érintetlen citozinokból származnak) timinné alakulnak, míg a módosított citozinok megmaradnak citozinként. A metiláció detektálása ezután a biszulfit által okozott genetikai polimorfizmusokon alapul, és lehetővé teszi a metilációs jelek kvantitatív feltérképezését a PCR-amplifikált DNS-fragmenseken belül bázisszintű felbontásban. Ha ezt a munkafolyamatot teljesgenom-szekvenálási protokollokba integrálják, lehetővé válik a genomszintű metilációs térképek létrehozása. Az ehhez kapcsolódó módszert teljes genom biszulfit szekvenálásnak (whole genome bisulfite sequencing, WGBS) nevezik, és jelenleg ez képviseli a DNS-metiláció elemzésének arany standardját [17].

Egy másik lehetőség a mikroarray-alapú elemzés, amely szintén bázisszintű felbontást biztosíthat a célzott CpG-k „epitipizálására", amennyiben rendelkezésre áll az adott fajra megfelelő BeadChip. Egészen a közelmúltig ilyen metilációs array csak három modellfajhoz volt elérhetők: emberhez, patkányhoz és egérhez. A közelmúltban kifejlesztettek egy univerzális emlősmetilációs array-t, amely több, mint 200 emlősfajra annotáltak és kb. 36 ezer konzervált CpG-régiók vizsgálatára alkalmas [18]. A módszer erősségei, hogy olyan emlősfajok tesztelésére is alkalmazható, amelyeket még nem szekvenáltak, elősegíti az epigenetikus biomarkerek fejlesztését, és növeli annak valószínűségét, hogy az egyik fajban szerzett biológiai ismereteket alkalmazni lehessen más fajokban.

ÁLLATBETEGSÉGEK EPIGENETIKAI VONATKOZÁSAI

A haszonállat-betegségekkel kapcsolatba hozható epigenetikai módosulások jelentős kutatási területté váltak, mivel ezek az örökölhető változások befolyásolják az állatok immunválaszát és a betegségekkel szembeni érzékenységét [19, 20]. Ezen módosulások hatással vannak az immunsejtek fejlődésére és működésére, ami az állatokat fogékonyabbá teheti bizonyos betegségekre. Szarvasmarhában pl. a *Mycobacterium avium* ssp. *paratuberculosis* (MAP) fertőzésre való érzékenység összefüggésbe hozható a Toll-like receptort kódoló gén DNS-metilációs mintázatával [21]. Csirkében a Marek-betegséggel, valamint a madárleukózis-vírus (avian leukosis virus, ALV) okozta daganatokkal szembeni rezisztenciát specifikus DNS-szakaszok metiláció szintjéhez kötötték [22].

Az epigenetikai módosulások befolyásolják az állatok immunválaszát és a betegségekkel szembeni érzékenységét

AZ EPIGENETIKAI KUTATÁSOK JELENTŐSÉGE AZ ÁLLATORVOSTUDOMÁNYBAN

Az epigenetikai vizsgálatok kulcsfontosságúak az állatok daganatos megbetegedéseinek megértésében is, mivel betekintést nyújtanak a génexpresszió változásaiba. Az epigenetikai módosulások befolyásolhatják a tumorok kialakulását és progresszióját, így potenciális célpontokká válhatnak ezen betegségek diagnosztizálásában, kezelésében és megelőzésében. Kimutatták, hogy kutyák emlődaganatában a mikroRNS-expresszió mintázata jelentős különbségeket mutat a metasztatikus és nem metasztatikus tumorok között [23]. Lovak szarkoidózisában pedig a kisebb DNS-metilációs szint hozható összefüggésbe a tumor progressziójával [24]. Az epigenetikai terápiák ezért az aberráns epigenetikai változások visszafordítását és a normális génexpresszió helyreállítását célozzák.

Befolyásolhatják a daganatok kialakulását és progresszióját

Az epigenetikai markereket többféle módon lehet felhasználni a betegségekkel szembeni ellenálló képesség javítására. Biomarkerként való alkalmazásukkal megvalósítható a betegségekre való hajlam előrejelzése, a betegségek korai diagnosztizálása és a kezelés hatékonyságának monitorozása. Tenyésztési programokban az epigenetikai markerek felhasználhatók a betegségekkel szemben ellenállóbb állatok szelekciójára, így hosszú távon a betegségekkel szembeni rezisztencia javításához. Az epigenetikai markerek azonosítása segíthet a betegségeket elősegítő környezeti tényezők, pl. a stressz, a táplálkozás és a gazdálkodási gyakorlatok optimalizálásában, amelyet a következő fejezetekben tárgyalunk.

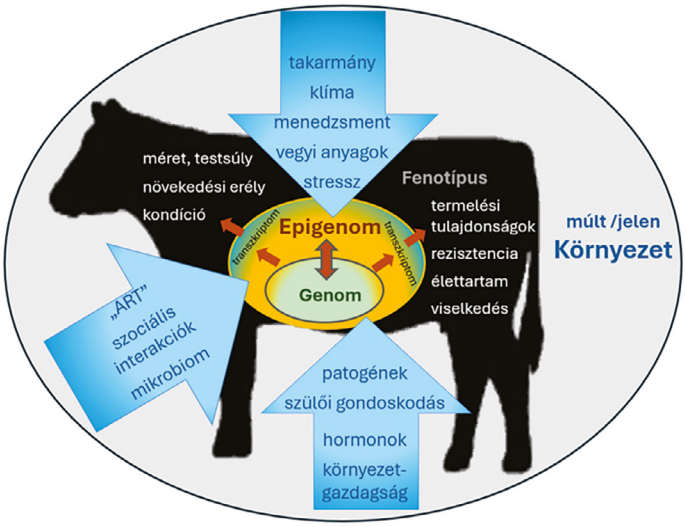
EPIGENETIKA AZ ÁLLATTENYÉSZTÉSBEN: TERMELÉSI TULAJDONSÁGOK ÉS ÁLLATJÓLLÉT

Az állattenyésztésben jelenleg főképp a DNS-ben található polimorfizmusok genotipizálásából szerzett molekuláris adatokat használják fel. Azonban, ha egy örökölt rendellenességet vagy fenotípusos jellemzőt epimutáció okoz, akkor ennek nyomát nem lehet megtalálni a DNS-szekvenciájában. Az "omik" technológiák előrehaladásával megkezdődtek a DNS-metiláció és a gén-környezet kölcsönhatások megértését célzó tanulmányok, és annak kutatása, hogy ez milyen mértékben befolyásolja a haszonállatok fenotípusos eredményeit [25]. Ezen hatások azonosítása nagy mértékben javíthatja a szelekciós gyakorlatot és a tenyészérték előrejelzésének pontosságát [26, 27].

Az epigenetikai változások molekuláris kapcsolóként működve befolyásolják a génexpressziót

Az epigenetikai változások molekuláris kapcsolóként működve befolyásolják a génexpressziót, és elősegítik a fenotípusos plaszticitást a környezeti változásokra adott válaszként [28]. A haszonállatok az élettartamuk során számos tényezőnek vannak kitéve, amelyek kölcsönhatásba lépnek az epigenommal és az alapjául szolgáló genetikai konstitúcióval, meghatározva így a fenotípus kifejeződését *(Ábra)*. Ezen módosulások szerepet játszanak többek között a haszonállatok szaporodásának, növekedésének, termelékenységének, viselkedésének, élethosszának és egészségének modulálásában, és átadhatók az utódoknak [29–31]. Kimutatták, hogy a DNS-metiláció és a mikroRNS- (miRNA) szabályozás fontos szerepet játszik a tejtermelés és a húsminőség szabályozásában [32, 33]. Különbségek vannak a DNS-metiláció szintjében a nagy és a kis tejhozamú tejelő tehenek között [34], valamint kecskék számos tejtermeléssel kapcsolatos génjében a száraz és a laktációs időszakokban [35]. MikroRNS-ek szabályozzák a szarvasmarha laktációs görbéjét [36], továbbá a kecskékben fokozott metilációs szintet figyeltek meg néhány lipiddel kapcsolatos gén esetében [37]. Bárányokban és szarvasmarhában szintén differenciálisan metilált géneket találtak, amelyeket az izomfejlődés és a húsminőség változásaival hoztak összefüggésbe [38, 39]. Csirkében a fiatal és a késői tojásrakási időszakban lévő tyúkok DNS-metilációs profiljai eltérőek az intramuszkuláris zsírlerakódás és a vízmegkötő képesség tekintetében [40].

Az epigenetikai események különböző viselkedési jellemzőkkel is összefüggésbe hozhatók. Egyes gének epigenetikai szabályozásáról kiderült, hogy szerepet játszanak a félelem csökkentésében [41]. Egy másik, szintén egerekben végzett kísérlet



ÁBRA. *Környezeti faktorok hatása az epigenom módosulásain keresztül a génexpresszióra, ill. ennek következményeként az állat fenotípusos tulajdonságaira („ART": asszisztált reprodukciós technikák)*

FIGURE. *The effect of environmental factors on gene expression through epigenome modifications and, as a consequence, on the phenotypic characteristics of the animal ("ART": assisted reproductive techniques)*

alapján kimutatták, hogy az anyaállattól való elválasztás nemcsak megváltoztatja az érintett hímek csíravonalának DNS-metilációs profilját és a kedvezőtlen környezetekre adott viselkedési válaszát, hanem az utódaik agyi génexpressziója is megváltozik, még akkor is, ha azok normál körülmények között nevelkednek [42]. A viselkedés epigenetikailag közvetített transzgenerációs változásai csirkék esetében is megfigyelhetők, amelyeket a krónikus stressz [43], ill. a rövid korai szociális izolációs időszakok idézhetnek elő [44].

Az epigenetika az utóbbi időben jelentős figyelmet kapott a haltenyésztésben is

Az epigenetika az utóbbi időben jelentős figyelmet kapott a haltenyésztésben, ahol a környezet könnyebben manipulálható vagy gyakrabban lépnek fel természetes változások [45]. A halak nagyobb potenciált mutattak az epigenetikai öröklődés terén, mint a szárazföldi állatok [28], ezenkívül az epigenetikai hatások ígéretesek a betegségek előfordulásának csökkentésében, és potenciálisan megszüntethetik az antibiotikumok alkalmazásának szükségességét a kereskedelmi akvakultúrában [46]. A környezeti stresszorok, beleértve az éghajlati változásokat (hőstressz, hipoxia és a víz sótartalma), az antropogén hatásokat (növényvédő szerek, nyersolajszennyezés, táplálkozási hatások és nehézfémek), valamint az abiotikus tényezőket (fertőző betegségek), közvetlenül válthatnak ki epigenetikai módosulásokat a halaknál. Bár a kísérletek megerősítették, hogy a környezeti tényezők által okozott számos epigenetikai változás rugalmas (reverzibilis) választ mutat, néhányuk véglegesen integrálódhat a genomba, és elősegítheti a halak gyors transzgenerációs adaptációját. Ezek a környezeti tényezők azonban szabálytalan DNS-metilációs mintázatokat is okozhatnak olyan génekben, amelyek számos biológiai folyamatot befolyásolnak, így pl. hozzájárulhatnak egyes szervek működési zavarához, amelyek csökkent szaporodási képességet eredményezhetnek [45].

A „környezet gazdagítása" egy olyan további tényező, amely epigenetikai módosításokkal és az ezt követő viselkedési következményekkel jár. Ez a hatás szoros összefüggést mutat a kromatinmódosításokkal, különösen a hisztonacetilációval, valamint a dendritnövekedéssel és szinapszisképződéssel [47]. A stressz szintén epigenetikai és transzgenerációs hatásokat gyakorol az állatok viselkedésére.

A környezet és a stressz epigenetikai és transzgenerációs hatásokat gyakorol az állatok viselkedésére

Azok a csecsemők, akik prenatálisan anyai depressziónak vagy szorongásos hangulatnak voltak kitéve, fokozott DNS-metilációt mutatnak a glükokortikoid-receptor génjében, ami összefüggésbe hozható az enyhe stresszorra adott fokozott kortizolválasszal [48]. Az ilyen programozási hatások átadhatók az utódok következő generációinak, hajlamossá téve őket különböző betegségekre [49]. Ezek a felfedezések számos következménnyel bírnak az állatkísérletek, az állattartás és az állatjóllét területén és a jövőben segítséget nyújthatnak a tenyésztők számára, hogy optimalizálják az állattartási gyakorlatokat, amelyekkel növelhetik a termelékenységet és az állatok jólétét.

NUTRIGENOMIKA

Az étrend az egyik legfontosabb környezeti tényező, amely az epigenomon keresztül kölcsönhatásba lép az egyed genomjával, meghatározva annak növekedését, fejlődését és fenotípusos expresszióját. A klasszikus példák között szerepel, hogy azok az édesanyák, akik 1944-ben, a hollandiai éhínség idején voltak terhesek, olyan gyermekeknek, sőt unokáknak adtak életet, akiknél számos egészségügyi rendellenesség jelentkezett [50]. Hasonló mintázatot figyeltek meg juhok esetében is mint az embereknél, ahol a vemhes anyajuhok étrendje hatással volt a második generációs utódok testsúlyára is [51]. A vemhesség késői szakaszában bekövetkező alultápláltság juhoknál felnőttkori hyperthyreosist idéz elő, amely a pajzsmirigyhormon-szintézist és dejodinációt szabályozó gének megnövekedett expressziójával jár együtt [52]. Szarvasmarhában kimutatták, hogy az anyai alultápláltság a megtermékenyülés körüli időszakban, valamint a bikaborjak korai növekedési fázisában tapasztalt alultápláltság csökkenti a bikák posztnatális termékenységét [53].

Az étrend az egyik legfontosabb környezeti tényező, amely az epigenomon keresztül kölcsönhatásba lép az egyed genomjával

A táplálkozási változások globális DNS-metilációs és hisztonmódosulásokat idéznek elő állatokban, és beszámoltak egyes tápanyagok specifikus hatásairól a DNS-metilációra és a hisztonmódosulásokra [54]. Braunschweig és mtsai transzgenerációs epigenetikai választ vizsgáltak gazdasági haszonállatok esetében, különösen a „metiláló" mikroelemek étrendi hatásait nagy fehér sertések három generációjában [55]. Jelentős különbségeket találtak a génexpresszióban a csoportok között, valamint a DNS-metilációs profilokban az F2 generációban. Mikroelemek, mint pl. a cink, szintén kapcsolatba hozhatók epigenetikai változásokkal. A nagy cinktartalmú anyai étrend gyulladáscsökkentő hatást vált ki az utódcsibékben az A20 gén promóterének epigenetikai módosításai révén [56]. Kérődzőknél a metilcsoportdonorokat biztosító vitaminok – pl. B6, B12, folát és metionin – csökkentett mennyiségű étrendi hatásait vizsgálták a skót feketefejű anyajuhokban a vemhesség alatt [57]. Ezen anyajuhok utódainál magasabb vérnyomást, nagyobb hajlamot az elhízásra, valamint inzulinrezisztenciát figyeltek meg a kontrollcsoporthoz képest [52]. Egerekben pedig már azonosítottak egy epigenetikai kapcsolót, amely genetikailag azonos egereknél kiváltja, hogy azok sovány legyenek, vagy elhízzanak [58].

EPIGENETIKA ÉS ASSZISZTÁLT REPRODUKCIÓS TECHNOLÓGIÁK

Az asszisztált reprodukciós technológiák (Assisted Reproductive Technologies, ART) alkalmazása a modern állattenyésztésben – főleg a szarvasmarha-ágazatban – fontos eszköz a tej- és hústermelés javítására.

A szarvasmarhasperma megfelelő minősége elengedhetetlen a sikeres mesterséges termékenyítéshez világszerte. A jobb spermiumminőségű bikák kiválasztását a sperma epigenomjának jellemzése alapján lehetne biztosítani, ehhez azonban az epigenetikai biomarkerek pontosabb azonosítására van szükség [59].

Mára az epigenom feltérképezése mellett annak szerkesztésére is intenzív kutatások folynak. Ennek célja az egyes gének kifejeződésének módosítása, amely potenciálisan biztonságosabb és rugalmasabb, mint a génszerkesztés (amely a tényleges DNS-szekvenciát változtatja meg). A kiválasztott lokuszok epigenomszerkesztése a hím csíravonalban is megvalósítható a kromatin, a DNS-metiláció, és a hisztonok módosításával [60–64], viszont a spermiumokban a hisztonokat nagyrészt protaminok helyettesítik [65]. Az epigenom szerkesztésének precíz és rutinszerű módon történő megvalósításához azonban még hosszú az út.

Az ART-k közül másik gyakori módszer az embriók *in vitro* előállítása (*in vitro* embrio production, IVP), azonban a mesterséges úton előállított embriók sok szempontból eltérnek az *in vivo* létrejött társaiktól. Az IVP embriók kisebb fejlődési képessége részben azokra a stresszhatásokra vezethető vissza, amelyeknek a gaméták és/vagy embriók ki vannak téve a folyamat során. Ide tartozik a petefészek hormonális stimulációja, a follikulusaspiráció, a petesejt érlelése hormonnal kiegészített közegben (*in vitro* maturation, IVM), a spermiumkezelés, a gaméták krioprezervációja és az embriók tenyésztése (*in vitro* culture, IVC). Egyes ART-k káros hatásai az embriók fejlődésére részben a gaméták és/vagy embriók fiziológiai epigenetikai profiljának megzavarásával magyarázhatók [66]. Ennek az az oka, hogy az emlősök petesejtje az oocyta érése során szerzi meg epigenomját, és kimutatták, hogy az ART-eljárások, mint pl. a szuperovuláció és az IVM, befolyásolják ezt [67]. Megtermékenyítés után a preimplantációs embrió genomja globális epigenetikai átrendeződésen megy keresztül, amelyről számos kutató kimutatta több emlős faj esetében, hogy érzékeny az ART-beavatkozásokra és körülményekre. A metilációs mintázatok megváltozása imprintálási hibákhoz vezethet [68], ill. a nagy utód szindrómához (large offspring syndrome, LOS), amely káros lehet mind az anyára, mind az utódokra, nem beszélve a termelőt érintő pénzügyi veszteségekről [69, 70]. Ezért az utóbbi években számos tanulmány célja lett a kromatin-módosító ágensek alkalmazása a gaméták és embriók *in vitro* tenyésztése (IVC) során [71–73]. Az *in vitro* érlelési protokollok szintén befolyásolják az embriók epigenetikai profilját, és kimutatták, hogy a ciklikus adenozin monofoszfát (cAMP) modulátorokkal való kiegészítés, valamint az IVM-kultúra meghosszabbítása pozitív hatással van az embriók minőségére a DNS-metilációs mintázatok tekintetében [74].

A különböző asszisztált reprodukciós technikák befolyásolják az embrió epigenetikai jellemzőit

Mivel az epigenetikai mechanizmusok kulcsfontosságúak az embrionális fejlődés és a szöveti differenciálódás során, ezen folyamatok zavara és az epigenetikai újraprogramozás hibái a klónozott állatokban is gyakran veleszületett rendellenességekhez vagy fejlődési zavarokhoz vezetnek. A DNS-metilációs állapot változásai jelentős hatással lehetnek a gének expressziójára a klónozott állatokban, és úgy vélik, hogy az epigenetikai rendellenességek különösen az imprintált génekre vannak hatással [75]. Tény, hogy a klónozott szarvasmarha-embriókkal végzett vizsgálatok arra utalnak, hogy a szomatikus sejtmag-transzferes (somatic cell nuclear transfer, SCNT) kísérletek többsége azért vall kudarcot, mert a klónozott preimplantációs embriók DNS-ében hypermetilációs változások történnek [76]. Bár a szomatikus klónozással született utódok többsége normális [77], néha kóros mellékhatások figyelhetők meg, amelyek látszólag az epigenetikai újraprogramozás hiányosságaira vagy hibáira vezethetők vissza [78]. Valójában az SCNT során igen nagymértékű epigenetikai újraprogramozás történik, amikor egy differenciált sejt expressziós profilját megszüntetik, és egy új, embrióspecifikus expressziós profil jön létre, amely az embrionális és magzati fejlődést irányítja [79]. Ehhez a folyamathoz kritikus a DNS-metiláció és a hisztonmódosítások, különös tekintettel az imprintált génekre, és feltételezhetően kulcsszerepe van kis, nem kódoló RNS-eknek és metilált, ill. nem metilált DNS-hez kötődő fehérjéknek [80]. Összességében a DNS metilációjának/demetilációjának kinetikája a klónozott embriókban a magátültetés után eltér a megtermékenyített embriókétól, ezért

ezeknek a folyamatoknak a megértése segíti a klónozási és ART-eredmények javítását.

Mára az epigenetikai állapotok egyedi sejtekben történő felmérése is lehetséges speciális szekvenálási és képalkotó technikák kidolgozásával [81]. Mikroszkópos epigenetikai vizualizációs eljárást (EVA) fejlesztettek ki a metilációs állapot és hisztonmódosulások kimutatására és mennyiségi meghatározására egyedi sejtekben, amelynek előnye, hogy pl. fejlődő embrióból vagy tumorszövetből vett biopszia esetén is alkalmazható [82].

EPIGENETIKAI ALAPÚ ÉLETKORBECSLÉS

Az öregedést az epigenetikai információ fokozatos változásai kísérik mind osztódó, mind a nem osztódó sejtekben és a modellorganizmusokon végzett vizsgálatok azt mutatják, hogy az epigenetikai változások nagy hatással vannak az öregedési folyamatra. Ezek a változások különböző szinteken jelentkeznek, beleértve a hisztonok poszt-transzlációs módosításait, valamint a nem kódoló RNS-ek megváltozott expresszióját [83]. Az öregedés során megváltozik a genetikai anyag helyenkénti hozzáférhetősége, amely abnormális génexpresszióhoz, a transzpozon elemek újraaktiválódásához és genominstabilitáshoz vezet. Bizonyos típusú epigenetikai információk szintén képesek transzgenerációs módon működni, így hatással lehetnek az utódok élettartamára.

Egyes DNS-metilációs változások előrejelzik az egyed biológiai életkorát

Az univerzális emlős-DNS-metilációs array kifejlesztése mintegy 36 ezer konzervált CpG-helyet foglal magában, amelyek előrejelzik a mintázott egyed kronológiai és biológiai életkorát [84, 85], ugyanis bizonyos lokuszoknál az életkorral összefüggő DNS-metilációs változások „órajellegűek," így kiszámíthatók. A DNS-metilációs profilokat az öregedés biomarkereinek, az úgynevezett „epigenetikai óráknak" a kifejlesztésére használták, amelyek nagy pontossággal jelzik előre a kronológiai életkort, és ígéretesek a biológiai életkor egészségi állapot mutatójaként való megállapítására. Mivel az epigenetika hidat képez a genomikus és környezeti információk között, sok epigenetikai változás érzékeny a környezeti hatásokra [86], ezért az epigenetikai óra létrehozása azon CpG-k megtalálásán alapul, amelyek metilációja kizárólag az életkortól, nem pedig külső hatásoktól függ. Az epigenetikai órákat először az emberi öregedés nyomonkövetésére hozták létre, de alapelveik evolúciósan konzerváltnak tűnnek. Azóta sikeresen kifejlesztették őket számos emlősfaj, különösen gerincesek, főként emlősök [87–90], de madarak, tengeri teknősök és halak vizsgálatára is [91–93]. Ez az információ nagyban segítheti az állattenyésztés irányítását és tenyésztési döntések meghozatalát, valamint segít megérteni, hogyan hat a természetes környezet az epigenetikai öregedési folyamatokra vadon élő fajokban [94].

A közelmúltban specifikusan emlősökre kidolgozott metilációs chip lehetővé teszi a metiláció "epitipizálását" [95]. Caulton és mtsai ennek alkalmazásával epigenomszintű asszociációs vizsgálatot (Epigenom Wide Assosiation Study, EWAS) végzett négy kulcsfontosságú kérődzőfajnál (szarvas, szarvasmarha, kecske és juh) és az öregedési folyamattal összefüggésbe hozható lokuszokat azonosítottak [96]. Az epigenetikai órák felhasználhatók a tenyészprogramokban a hosszú élettartamú állatok kiválasztására, ugyanis azok az állatok, amelyeknek a biológiai életkora kisebb a kronológiai életkoruknál, valószínűleg egészségesebbek és hosszabb élettartamúak. A haszonállatokból származó metilációs adatok növekvő elérhetősége már lehetővé teszi összetett DNS-metilációs biomarkerek kifejlesztését [97]. Ezen epigenetikai biomarkereket különösen ígéretesnek tartják a modern mezőgazdasági gyakorlatban és az állatjóllét mérésére [98]. DNS-metilációs órát brojlertyúkok esetében is kifejlesztettek [13], amely gyorsult öregedést mutatott a szisztémás gyulladás kísérleti kiváltása során. Mivel epigenetikai életkor felgyorsulása összefüggésben áll a stresszel, az epigenetikai órák ezért felhasználhatók a stresszel szemben ellenállóbb állatok azonosítására.

Az epigenetikai órák felhasználhatók a hosszú élettartamú állatok kiválasztására

Ezek a fajspecifikus epigenetikai órák azonban csak egy adott fajra alkalmazhatók. Horvath és mtsai olyan epigenetikai órákat fejlesztettek ki, amelyek kutyákra/emberekre, ill. lovakra/emberekre egyaránt használhatók. Ezek a konzervált DNS-szakaszokra kifejlesztett órák megalapozzák annak valószínűségét, hogy egy adott fajban az epigenetikai életkort visszafordító beavatkozások hasonló hatást fejtenek ki egy másik fajban is. Ez már az anti-aging kutatások területe, ahol ideális esetben az modellfajoknak hasonló emberi jellemzőkkel kell rendelkezniük a méret, a genetikai sokféleség és a közös környezet tekintetében. A kutyák ezeknek a kritériumoknak nagy részét teljesítik, egyedi lehetőséget kínálva az új anti-aging kutatásokhoz emellett jelentős igény van kutyák egészség monitorozó eszközeinek fejlesztésére [99].

Epigenetikai órákat kifejlesztettek az európai homárban [100] és egy fenyőfajban [101], ami arra utal, hogy az életkortól függő DNS-metilációs változások univerzális jelenségek lehetnek az eukariótákban. Nemrégiben egy több fajra kiterjedő epigenetikai órát is létrehoztak, amely nyolc fogascet és delfinfaj életkorát képes meghatározni [102]. Jelenleg az emlősökre kidolgozott univerzális órát 185 emlősfajra tesztelték, amely pontosan (átlagos korreláció > 0,91) képes megjósolni az életkort különböző szövettípusokból, ami szintén az öregedés evolúciósan konzervált fejlődési folyamatát igazolja [103].

KIHÍVÁSOK ÉS JÖVŐBELI IRÁNYOK

Az epigenom változásai bármilyen génexpressziós programot képesek megváltoztatni, így számos fiziológiai állapottal összefüggenek. Még időbe telik, míg a tudományág képes lesz felfedni az epigenom bonyolultságait, és azt, hogy hogyan befolyásolják azt teljes egészében a környezeti és sztochasztikus tényezők. Mindazonáltal az epigenetika forradalmasítani képes az állatorvosi tudományokat, hiszen újszerű betekintést nyújt a szabályozás új szintjeibe. A tenyésztési gyakorlatok fejlesztésétől a rákterápiák kidolgozásáig az epigenetikai kutatások mind az állatok jólétét, mind a termelékenységet javíthatják. A komparatív epigenomika feltárhatja az ember és az állatok közötti betegségek közös mechanizmusait, elősegítve a fajok közötti terápiák és megelőző intézkedések kidolgozását az Egy Egészség (One Health) keretrendszerében. Ugyanakkor ezen kutatások az állatorvostudományban kihívásokkal néznek szembe [5]. A referencia-epigenomikai adatbázisok hiánya az állatorvosi fajok esetében korlátozott az emberekhez és a modell organizmusokhoz képest, amelynek oka a technikai korlátokban keresendő. A jelenleg igen költséges teljesgenom-epitipizálásához fejlett laborpark és megfelelő szakemberek szükségesek, melyek korlátozzák a széles körű alkalmazást. Ahogy azonban az epigenetikai módosításokról szóló ismereteink bővülnek és a technológiai fejlődés révén várhatóan a vizsgálatok költségei csökkennek, azok alkalmazása is növekedni fog az állatorvostudományban, hozzájárulva a sikeresebb tenyésztői munka és az állatjóllét megvalósulásához.

A komparatív epigenomika feltárhatja az ember és az állatok közötti betegségek közös mechanizmusait

IRODALOM

1. Jones, PA, Takai D (2001) The role of DNA methylation in mammalian epigenetics. Science 293:1068–1070. https://doi.org/10.1126/science.1063852

2. Bird A (2002) DNA methylation patterns and epigenetic memory. Genes Dev 16:6–21. https://doi.org/10.1101/gad.947102

3. Iurlaro M, Von Meyenn F, Reik W (2017) DNA methylation homeostasis in human and mouse development. Curr Opin Genet Dev 43:101–109. https://doi.org/10.1016/j.gde.2016.12.007

4. Heard E, Martienssen RA (2014) Transgenerational epigenetic inheritance: Myths and mechanisms. Cell 157:95–109. https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.02.045

5. Triantaphyllopoulos K, Ikonomopoulos I, Bannister AJ, Telford EA, Grigoriadis A, Nott A (2016) Epigenetics and inheritance of phenotype variation in livestock. Epigenetics Chromatin 9:6. https://doi.org/10.1186/s13072-016-0059-5

6. Bannister AJ, Kouzarides T (2011) Regulation of chromatin by histone modifications. Cell Res 21:381–395. https://doi.org/10.1038/cr.2011.22

7. Cedar H, Bergman Y (2009) Linking DNA methylation and histone modification: Patterns and paradigms. Nat Rev Genet 10:295–304. https://doi.org/10.1038/nrg2540

8. Mattick JS, Amaral PP, Dinger ME, Mercer TR, Mehler MF (2009) RNA regulation of epigenetic processes. BioEssays 31:51–59. https://doi.org/10.1002/bies.080099

9. Bassett AR, Akhtar A, Barlow DP, Bird AP, Brockdorff N, Duboule D, Ekwall K, Gasser SM, He L, Heyer J, Jenuwein T, Kouzarides T, O'Neill L, O'Malley BW, Pollard SM, Schübeler D (2014) Considerations when investigating lncRNA function in vivo. eLife 3:e03058. https://doi.org/10.7554/eLife.03058

10. Ho L, Crabtree GR (2010) Chromatin remodelling during development. Nature 463:474–484. https://doi.org/10.1038/nature08911

11. Martin DM (2010) Chromatin remodeling in development and disease: Focus on CHD7. PLoS Genet 6:e1001010. https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1001010

12. Fitz-James MH, Cavalli G (2022) Molecular mechanisms of transgenerational epigenetic inheritance. Nat Rev Genet 23:325–341. https://doi.org/10.1038/s41576-022-00457-y

13. Raddatz G, Arsenault RJ, Aylward B, Whelan R, Bohl F, Lyko F (2021) A chicken DNA methylation clock for the prediction of broiler health. Commun Biol 4:76. https://doi.org/10.1038/s42003-020-01608-7

14. Caulton A, Dodds KG, Mcrae KM, Couldrey C, Horvath S, Clarke SM (2021) Development of epigenetic clocks for key ruminant species. Genes 13:96. https://doi.org/10.3390/genes13010096

15. Haluskova L, Janczyk P, Baryshnikova N, Janacek J, Holste J, Kolarova M (2021) DNA methylation studies in cattle. J Appl Genet 62:121–136. https://doi.org/10.1007/s13353-020-00604-1

16. Laird PW (2010) Principles and challenges of genome-wide DNA methylation analysis. Nat Rev Genet 11:191–203. https://doi.org/10.1038/nrg2732

17. Lister R, Ecker JR (2009) Finding the fifth base: Genome-wide sequencing of cytosine methylation. Genome Res 19:959–966. https://doi.org/10.1101/gr.083451.108

18. Arneson D, Dabbah A, Miao L, Wang Q, Huang M, Xie S, Zhang X (2022) A mammalian methylation array for profiling methylation levels at conserved sequences. Nat Commun 13:783. https://doi.org/10.1038/s41467-022-21900-2

19. Baloch AR, Feugang JM, Rodríguez-Osorio N (2023) Editorial: Genomic and epigenomic applications in animal and veterinary sciences. Front Vet Sci 10:1167079. https://doi.org/10.3389/fvets.2023.1167079

20. Klibaner-Schiff S, Simonin EM, Akdis CA, Cheong A, Johnson MM, Karagas MR, Kirsh S, Kline O, Mazumdar M, Oken E, Sampath V, Vogler N, Wang X, Nadeau KC (2024) Environmental exposures influence multigenerational epigenetic transmission. Clin Epigenetics 16:145. https://doi.org/10.1186/s13148-024-01762-3

21. Pinedo PJ, Buergelt CD, Donovan GA, Melendez P, Morel L, Wu R (2009) Candidate gene polymorphisms (BoIFNG, TLR4, SLC11A1) as risk factors for paratuberculosis infection in cattle. Prev Vet Med 91:189–196. https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2009.05.006

22. Yu Y, Zhang H, Byerly MS, Bacon LD, Porter TE, Liu GE, Chen J (2009) Alternative splicing variants and DNA methylation status of BDNF in inbred chicken lines. Brain Res 1269:1–10. https://doi.org/10.1016/j.brainres.2009.02.067

23. Borges BDN (2022) Epigenetic alterations in canine mammary cancer. Genet Mol Biol 45:e20220131. https://doi.org/10.1590/1678-4685-GMB-2022-0131

24. Semik-Gurgul E, Szmatoła T, Gurgul A, Pawlina-Tyszko K, Gałuszka A, Pędziwiatr R, Witkowski M, Ząbek T (2023) Methylome and transcriptome data integration reveals aberrantly regulated genes in equine sarcoids. Biochimie 213:100–113. https://doi.org/10.1016/j.biochi.2023.05.008

25. Ibeagha-Awemu EM, Kiefer H, McKay S, Liu GE (2022) Genomic and epigenomic perspectives of cattle and buffalo adaptation to tropical environments. Front Genet 13:942747. https://doi.org/10.3389/fgene.2022.942747

26. González-Recio O (2012) Genomic selection in livestock: Methods and applications. Livest Sci 138:1–12. https://doi.org/10.1016/j.livsci.2010.12.008

27. Triantaphyllopoulos KA, Ikonomopoulos I, Bannister AJ (2016) Epigenetics and inheritance of phenotype variation in livestock. Epigenetics Chromatin 9:31. https://doi.org/10.1186/s13072-016-0081-5

28. Makvandi-Nejad S, Moghadam H (2023) Genetics and epigenetics in aquaculture breeding. In Epigenetics in Aquaculture. eds. Piferrer F, Wang H-P pp 439–449. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-822517-2.00039-4

29. Ibeagha-Awemu EM, Yu Y (2021) Consequence of epigenetic processes on animal health and productivity: Is additional level of regulation of relevance? Anim Front 11:48–56. https://doi.org/10.1093/af/vfab057

30. Halušková J, Holečková B, Staničová J (2021) DNA methylation studies in cattle. J Appl Genet 62:121–136 https://doi.org/10.1007/s13353-020-00604-1

31. Klibaner-Schiff E, Simonin EM, Akdis CA, Cheong A, Johnson MM, Karagas MR, Kirsh S, Kline O, Mazumdar M, Oken E, Sampath V, Vogler N, Wang X, Nadeau KC (2024) Environmental exposures influence multigenerational epigenetic transmission. Clin Epigenetics 16:9. https://doi.org/10.1186/s13148-024-01762-3

32. Zhang M, Yan FB, Li F, Jiang KR, Li DH, Han RL, Li ZJ, Jiang RR, Liu XJ, Kang XT, Wang ZL (2017) Genome-wide DNA methylation profiles reveal novel candidate genes associated with meat quality at different age stages in hens. Sci Rep 7:45564. https://doi.org/10.1038/srep45564

33. Zhang X, Zhang S, Ma L, Jiang E, Xu H, Chen R, Yang Q, Chen H, Li Z, Lan X (2017b) Reduced representation bisulfite sequencing (RRBS) of dairy goat mammary glands reveals DNA methylation profiles of integrated genome-wide and critical milk-related genes. Oncotarget 8:115326–115344. https://doi.org/10.18632/oncotarget.23260

34. Dechow CD, Liu WS (2018) DNA methylation patterns in peripheral blood mononuclear cells from Holstein cattle with variable milk yield. BMC Genomics 19:744. https://doi.org/10.1186/s12864-018-5124-9

35. Zhang L (2017) Differential expression of genes related to milk production in goats during dry and lactation periods. J Dairy Sci 100:9578–9587.

36. Do TD, Nguyen TT, Lee SH (2017) MicroRNAs regulate the lactation curve in dairy cattle. J Dairy Sci 100:9365–9374. https://doi.org/10.3168/jds.2017-13056

37. Wang L, Li J, Zhang Y (2017) DNA methylation profiles of lipid-related genes in goats. J Anim Sci Biotechnol 8:58. https://doi.org/10.1186/s40104-017-0194-1

38. Fan Y, Liang Y, Deng K, Zhang Z, Zhang G, Zhang Y, Wang F (2020) Analysis of DNA methylation profiles during sheep skeletal muscle development using whole-genome bisulfite sequencing. BMC Genomics 21:327. https://doi.org/10.1186/s12864-020-6751-5

39. Chen Z, Chu S, Xu X, Jiang J, Wang W, Shen H, Li M, Zhang H, Mao Y, Yang Z (2019) Analysis of longissimus muscle quality characteristics and associations with DNA methylation status in cattle. Genes Genomics 41:1147–1163. https://doi.org/10.1007/s13258-019-00844-4

40. Zhang Y, Zhang J, Li H (2020) Differential DNA methylation profiles between young and late laying hens associated with intramuscular fat deposition and water-holding capacity. Poultry Sci 99:6828–6836. https://doi.org/10.1016/j.psj.2020.09.042

41. Bredy TW, Wu H, Crego C, Zellhoefer J, Sun YE, Barad M (2007) Histone modifications around individual BDNF gene promoters in prefrontal cortex are associated with extinction of conditioned fear. Learn Mem 14:268–276. https://doi.org/10.1101/lm.500907

42. Anier K, Malinovskaja K, Pruus K, Aonurm-Helm A, Zharkovsky A, Kalda A (2014) Maternal separation is associated with DNA methylation and behavioural changes in adult rats. Eur Neuropsychopharmacol 24:459–468. https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2013.07.012

43. Goerlich VC, Nätt D, Elfwing 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. Horm Behav 61:711–718. https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2012.03.006

44. Korte SM, Koolhaas JM, Wingfield JC, McEwen BS (2005) The Darwinian concept of stress: Benefits of allostasis and costs of allostatic load and the trade-offs in health and disease. Neurosci Biobehav Rev 29:3–38. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2004.08.009

45. Abdelnour S, Makvandi-Nejad S, Moghadam H (2024) Environmental epigenetics: Exploring phenotypic plasticity and transgenerational adaptation in fish. Environ Res 252:118799. https://doi.org/10.1016/j.envres.2024.118799

46. Fukushima HS, Takeda H, Nakamura R (2023) Incomplete erasure of histone marks during epigenetic reprogramming in medaka early development. Genome Res 33:572–586. https://doi.org/10.1101/gr.277577.122

47. Fischer A, Sananbenesi F, Wang X, Dobbin M, Tsai L-H (2007) Recovery of learning and memory is associated with chromatin remodelling. Nature 447:178–182. https://doi.org/10.1038/nature05772

48. Oberlander TF, Grunau R, Mayes L, Riggs W, Rurak D, Papsdorf M, Hall LM, Stewart DE (2008) Hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis function in 3-month old infants with prenatal selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) antidepressant exposure. Early Hum Dev 84:689–697. https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2008.06.008

49. Morgan CP, Bale TL (2011) Early prenatal stress epigenetically programs dysmasculinization in second-generation offspring via the paternal lineage. J Neurosci 31:11748–11755. https://doi.org/10.1523/jneurosci.1887-11.2011

50. Heijmans BT, Tobi EW, Stein AD, Putter H, Blauw GJ, Susser ES, Slagboom PE, Lumey LH (2008) Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans. Proc Natl Acad Sci 105:17046–17049. https://doi.org/10.1073/pnas.0806560105

51. Nijland MJ, Ford SP, Nathanielsz PW (2008) Prenatal origins of adult disease. Current Opinion in Obstetrics and Gynecology 20:132–138. https://doi.org/10.1097/GCO.0b013e3282f76753

52. Johnsen L, Kongsted AH, Nielsen MO (2013) Prenatal undernutrition and postnatal overnutrition alter thyroid hormone axis function in sheep. J Endocrinol 216:389–402. https://doi.org/10.1530/joe-12-0389

53. Sethi R, Dhindsa S, Upadhyay RC, Shukla SK, Kaur P, Kumar S (2022) New dimensions on maternal and prepubertal nutritional disruption on bull fertility: A review. Anim Reprod Sci 243:107151. https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2022.107151

54. Triantaphyllopoulos KA, Ikonomopoulos I, Bannister AJ (2016) Epigenetics and inheritance of phenotype variation in livestock. Epigenetics Chromatin 9:31. https://doi.org/10.1186/s13072-016-0081-5

55. Braunschweig M, Jagannathan V, Gutzwiller A, Bee G (2012) Investigations on transgenerational epigenetic response down the male line in F2 pigs. PLoS ONE 7:e30583. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0030583

56. Li C, Guo S, Gao J, Guo Y, Du E, Lv Z, Wu J, He Y (2015) Maternal high-zinc diet attenuates intestinal inflammation by reducing DNA methylation and elevating H3K9 acetylation in the A20 promoter of offspring chicks. J Nutr Biochem 26:173–183. https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2014.10.005

57. Sinclair KD, Allegrucci C, Singh R, Gardner DS, Sebastian S, Bispham J, Lillycrop KA (2007) DNA methylation, insulin resistance, and blood pressure in offspring determined by maternal periconceptional B vitamin and methionine status. Proc Natl Acad Sci USA 104:19351–19356. https://doi.org/10.1073/pnas.0707258104

58. Dalgaard K, Landgraf K, Heyne S, Lempradl A, Longinotto J, Gossens K, Ruf M, Orthofer M, Strogantsev R, Selvaraj M, Lu T T-H, Casas E, Teperino R, Surani MA, Zvetkova I, Rimmington D, Tung YCL, Lam B, Larder R, Yeo GSH, O'Rahilly S, Vavouri T, Whitelaw E, Penninger JM, Jenuwein T, Cheung C-L, Ferguson-Smith AC, Coll AP, Körner A, Pospisilik JA (2016) Trim28 haploinsufficiency triggers bi-stable epigenetic obesity. Cell 164:353–364. https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.12.025

59. Wang X, Li W, Feng X, Li J, Liu GE, Fang L, Yu Y (2023) Harnessing male germline epigenomics for the genetic improvement in cattle. J Anim Sci Biotechnol 14:76. https://doi.org/10.1186/s40104-023-00874-9

60. Kungulovski G, Jeltsch A (2016) Epigenome editing: State of the art, concepts, and perspectives. Trends Genet 32:101–113. https://doi.org/10.1016/j.tig.2015.12.001

61. Liu XS, Wu H, Ji X, Stelzer Y, Wu X, Czauderna S, Shu J, Dadon D, Young RA, Jaenisch R (2016) Editing DNA methylation in the mammalian genome. Cell 167:233–247.e17. https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.08.056

62. Huang YH, Su J, Lei Y, Brunetti L, Gundry MC, Zhang X, Liu Q, Saha S, Liu Z (2017) DNA epigenome editing using CRISPR-Cas SunTag-directed DNMT3A. Genome Biology 18:176. https://doi.org/10.1186/s13059-017-1306-z

63. Gjaltema RAF, Rots MG (2020) Advances of epigenetic editing. Curr Opin Chem Biol 57:75–81. https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2020.04.020

64. Nakamura M, Gao Y, Dominguez AA, Qi LS (2021) CRISPR technologies for precise epigenome editing. Nat Cell Biol 23:11–22. https://doi.org/10.1038/s41556-020-00620-7

65. Wang T, Gao H, Li W, Liu C (2019) Essential Role of Histone Replacement and Modifications in Male Fertility. Front Genet 10:962. https://doi.org/10.3389/fgene.2019.00962

66. Urrego D, Rodriguez-Osorio N, Niemann H (2014) Epigenetic disorders and altered gene expression after use of Assisted Reproductive Technologies in domestic cattle. Epigenetics 9:803–815. https://doi.org/10.4161/epi.28711

67. Niemann H, Carnwath JW, Herrmann D, Wieczorek G, Lemme E, Lucas-Hahn A, Olek S (2010) DNA methylation patterns reflect epigenetic reprogramming in bovine embryos. Cellular Reprogramming, 12(1), 33–42. https://doi.org/10.1089/cell.2009.0063

68. Katari S, Turan N, Bibikova M, Erinle O, Chalian R, Foster M, McCune B (2009) DNA methylation and gene expression differences in children conceived in vitro or in vivo. Hum Mol Genet 18:3769–3778. https://doi.org/10.1093/hmg/ddp319

69. Oliveira CS, Saraiva NZ, De Souza MM, Tetzner TAD, De Lima MR, Garcia JM (2010) Effects of histone hyperacetylation on the preimplantation development of male and female bovine embryos. Reprod Fertil Dev 22:1041–1048. https://doi.org/10.1071/rd09238

70. Chen Z, Robbins KM, Wells KD, Rivera RM (2013) Large offspring syndrome: a bovine model for the human loss-of-imprinting overgrowth syndrome Beckwith-Wiedemann. Epigenetics 8:591–601. https://doi.org/10.4161/epi.24655

71. Ikeda S, Tatemizo A, Iwamoto D, Taniguchi S, Hoshino Y, Amano T, Matsumoto K, Hosoi Y, Iritani A, Saeki K (2009) Enhancement of histone acetylation by trichostatin A during in vitro fertilization of bovine oocytes affects cell number of the inner cell mass of the resulting blastocysts. Zygote 17:209–215. https://doi.org/10.1017/S0967199409005279

72. Jin Y-X, Zhao M-H, Zheng Z, Kwon J-S, Lee S-K, Cui X-S, Kim N-H (2017) Histone deacetylase inhibitor trichostatin A affects porcine oocyte maturation in vitro. J Reprod Dev 26:806–816. https://doi.org/10.1071/RD13013

73. Rivera RM (2020) Consequences of assisted reproductive techniques on the embryonic epigenome in cattle. Reprod Fertil Dev 32:65–81. https://doi.org/10.1071/RD19276

74. Bernal SM, Heinzmann J, Herrmann D, Timmermann B, Baulain U, Grobfeld R, Diederich M, Lucas-Hahn A, Niemann H (2015) Effects of different oocyte retrieval and in vitro maturation systems on bovine embryo development and quality. Zygote 23:367–377. https://doi.org/10.1017/s0967199413000658

75. Young LE, Fairburn HR (2000) Improving the safety of embryo technologies: Possible role of genomic imprinting. Theriogenology 53:627–648. https://doi.org/10.1016/s0093-691x(99)00263-0

76. Enright BP, Sung LY, Chang CC, Yang X, Tian XC (2005) Methylation and acetylation characteristics of cloned bovine embryos from donor cells treated with 5-aza-20-deoxycytidine. Biol Reprod 72:944–948. https://doi.org/10.1095/biolreprod.104.033225

77. Lanza RP, Cibelli JB, Faber D, Sweeney RW, Henderson B, Nevala W, West MD, Schatten G (2001) Cloned cattle can be healthy and normal. Science 294:1893–1894. https://doi.org/10.1126/science.1063440

78. Zhang, L., Lu, Q., & Chang, C. (2020). Epigenetics in health and disease. In Epigenetics in Allergy and Autoimmunity. Springer. pp 1–18. https://doi.org/10.1007/978-981-15-3449-2_1

79. Niemann H (2016) Epigenetic reprogramming in mammalian species after SCNT-based cloning. Theriogenology 86:80–90. https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2016.04.021

80. Law JA, Jacobsen SE (2010) Establishing, maintaining and modifying DNA methylation patterns in plants and animals. Nat Rev Genet 11:204–220. https://doi.org/10.1038/nrg2719

81. Clark SJ, Argelaguet R, Kapourani CA, Stubbs TM, Lee HJ, Alda-Catalinas C, Krueger F, Sanguinetti G, Kelsey G, Marioni JC, Stegle O, Reik W (2018) scNMT-seq enables joint profiling of chromatin accessibility DNA methylation and transcription in single cells. Nat Commun 9:781. https://doi.org/10.1038/s41467-018-03149-4

82. Kint S, Van Criekinge W, Vandekerckhove L, De Vos WH, Bomsztyk K, Krause DS, Denisenko O (2021) Single cell epigenetic visualization assay. Nucleic Acids Res 49:e43. https://doi.org/10.1093/nar/gkab009

83. Pal S, Tyler JK (2016) Epigenetics and aging. Sci Adv 2:e1600584. https://doi.org/10.1126/sciadv.1600584

84. Arneson A, Haghani A, Thompson MJ, Pellegrini M, Kwon SB, Vu H, Maciejewski E, Yao M, Li CZ, Lu AT, Morselli M, Rubbi L, Barnes B, Hansen KD, Zhou W, Breeze CE, Ernst J, Horvath S (2022) A mammalian methylation array for profiling methylation levels at conserved sequences. Nat Commun 13:783. https://doi.org/10.1038/s41467-022-28355-z

85. Horvath S (2013) DNA methylation age of human tissues and cell types. Genome Biol 14:3156. https://doi.org/10.1186/gb-2013-14-10-r115

86. O'Dea RE, Noble DWA, Johnson SL, Hesselson D, Nakagawa S (2016) The role of non-genetic inheritance in evolutionary rescue: Epigenetic buffering, heritable bet hedging, and epigenetic traps. Environ Epigenet 2:dvv014. https://doi.org/10.1093/eep/dvv014

87. Raj K, Szladovits B, Haghani A, Zoller JA, Li CZ, Black P, Maddox D, Robeck TR, Horvath S (2021) Epigenetic clock and methylation studies in cats. GeroScience 43:2363–2378. https://doi.org/10.1007/s11357-021-00445-8

88. Larison B, Pinho GM, Haghani A, Zoller JA, Li CZ, Finno CJ, Farrell C, Kaelin CB, Barsh GS, Wooding B, Robeck TR, Maddox D, Pellegrini M, Horvath S (2021) Epigenetic models developed for plains zebras predict age in domestic horses and endangered equids. Commun Biol 4:1412. https://doi.org/10.1038/s42003-021-02935-z

89. Prado NA, Brown JL, Zoller JA, Haghani A, Yao M, Bagryanova LR, Campana MG, Maldonado JE, Raj K, Schmitt D, Robeck TR, Horvath S (2021) Epigenetic clock and methylation studies in elephants. Aging Cell 20:e13414. https://doi.org/10.1111/acel.13414

90. Wilkinson GS, Adams DM, Haghani A, Lu AT, Zoller J, Breeze CE, Arnold BD, Ball HC, Carter GG, Cooper LN, Dechmann DKN, Devanna P, Fasel NJ, Galazyuk AV, Günther L, Hurme E, Jones G, Knörnschild M, Lattenkamp EZ, Li CZ, Mayer F, Reinhardt JA, Medellin RA, Nagy M, Pope B, Power ML, Ransome RD, Teeling EC, Vernes SC, Zamora-Mejías D, Zhang J, Faure PA, Greville LJ, Herrera M LG, Flores-Martínez JJ, Horvath S (2021) DNA methylation predicts age and provides insight into exceptional longevity of bats. Nat Commun 12:1615. https://doi.org/10.1038/s41467-021-21900-2

91. De Paoli-Iseppi R, Deagle BE, Polanowski AM, McMahon CR, Dickinson JL, Hindell MA, Jarman SN (2019) Age estimation in a long-lived seabird (Ardenna tenuirostris) using DNA methylation-based biomarkers. Mol Ecol Resour 19:411–425. https://doi.org/10.1111/1755-0998.12981

92. Mayne B, Mustin W, Baboolal V, Casella F, Ballorain K, Barret M, Vanderklift MA, Tucker AD, Korbie D, Jarman S, Berry O (2022) Age prediction of green turtles with an epigenetic clock. Mol Ecol Resour 22:2275–2284. https://doi.org/10.1111/1755-0998.13621

93. Piferrer F, Anastasiadi D (2023) Age estimation in fishes using epigenetic clocks: Applications to fisheries management and conservation biology. Front Marine Sci 10:1062151. https://doi.org/10.3389/fmars.2023.1062151

94. Lemaître J-F, Rey B, Gaillard J-M, Régis C, Gilot-Fromont E, Débias F, Duhayer J, Pardonnet S, Pellerin M, Haghani A, Zoller JA, Li CZ, Horvath S (2022) DNA methylation as a tool to explore ageing in wild roe deer populations. Mol Ecol Res 22:1879–1891. https://doi.org/10.1111/1755-0998.13533

95. Arneson A, Haghani A, Thompson MJ, Pellegrini M, Kwon SB, Vu H, Maciejewski E, Yao M, Li CZ, Lu AT, Morselli M, Rubbi L, Barnes B, Hansen KD, Zhou W, Breeze CE, Ernst J, Horvath S (2022) A mammalian methylation array for profiling methylation levels at conserved sequences. Nat Commun 13:387. https://doi.org/10.1038/s41467-022-28355-z

96. Caulton JL, Dodds KG, McRae KM, Couldrey C, Horvath S, Clarke SM (2021) Development of epigenetic clocks for key ruminant species. Genes 13:96. https://doi.org/10.3390/genes13010096

97. Clarke S, Caulton A, Mcrae K, Brauning R, Couldrey C, Dodds K (2021) Beyond the genome: A perspective on the use of DNA methylation profiles as a tool for the livestock industry. Anim Front 11:90–94. https://doi.org/10.1093/af/vfab060

98. Whelan R, Tönges S, Böhl F, Lyko F (2023) Epigenetic biomarkers for animal welfare monitoring. Front Vet Sci 9:1107843. https://doi.org/10.3389/fvets.2022.1107843

99. Horvath S, Haghani A, Peng S, Hales EN, Zoller JA, Raj K, Larison B, Robeck TR, Petersen JL, Bellone RR, Finno CJ (2022a) DNA methylation aging and transcriptomic studies in horses. Nat Commun 13:40. https://doi.org/10.1038/s41467-021-27754-y

100. Fairfield EA, Richardson DS, Daniels CL, Butler CL, Bell E, Taylor MI (2021) Ageing European lobsters (Homarus gammarus) using DNA methylation of evolutionarily conserved ribosomal DNA. Evol Appl 14:2305–2318. https://doi.org/10.1111/eva.13296.

101. Gardner ST, Bertucci EM, Sutton R, Horcher A, Aubrey D, Parrott BB (2022) Development of DNA methylation-based epigenetic age predictors in loblolly pine (Pinus taeda). Mol Ecol Resour 23:131–144. https://doi.org/10.1111/1755-0998.13698

102. Robeck TR, Fei Z, Lu AT, Haghani A, Jourdain E, Zoller JA, Li CZ, Steinman KJ, DiRocco S, Schmitt T, Osborn S, Van Bonn B, Katsumata E, Mergl J, Almunia J, Rodriguez M, Haulena M, Dold C, Horvath S (2021) Multi-species and multi-tissue methylation clocks for age estimation in toothed whales and dolphins. Commun Biol 4:642. https://doi.org/10.1038/s42003-021-02179-x

103. Lu AT, Fei Z, Haghani A, Robeck TR, Zoller JA, Li CZ, Lowe R, Yan Q, Zhang J, Vu H, Ablaeva VA, Acosta-Rodriguez DM, Adams J, Almunia A, Aloysius R, Ardehali R, Arneson A, Baker CS, Banks G, Belov K, Bennett NC, Black P, Blumstein DT, Bors EK, ... Horvath S (2023) Universal DNA methylation age across mammalian tissues. Nature Aging 3:1144–1166. https://doi.org/10.1038/s43587-023-00462-6

Közlésre érk.: 2025. ápr. 17.