

EPIGENETSKE MODIFIKACIJE GENOMA SVINJE

Budimir, Kristina; Kralik, Gordana; Margeta, Vladimir

Source / Izvornik: **Poljoprivreda, 2013, 19, 76 - 80**

Journal article, Published version

Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:151:468887>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-22**



Sveučilište Josipa Jurja
Strossmayera u Osijeku

**Fakultet
agrobiotehničkih
znanosti Osijek**

Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Agrobiotechnical
Sciences Osijek - Repository of the Faculty of
Agrobiotechnical Sciences Osijek](#)



EPIGENETSKE MODIFIKACIJE GENOMA SVINJE

Kristina Budimir, Gordana Kralik, V. Margeta

Stručni članak
Professional paper

SAŽETAK

Epigenetika predstavlja novi način analize genoma, odnosno ekspresije gena koja se događa bez promjena DNA sekvence. Promjene koje se odvijaju zovemo epigenetskim modifikacijama, a uključuju posttranslacijske modifikacije histona i metilaciju DNA. Kemijske skupine koje se dodaju tijekom navedenih procesa na molekulu DNA dovode do njezine promjene te stvaraju epigenom. Posljedica toga je pojava imprintiranih gena u genomu. Genetski imprinting je epigenetska modifikacija tijekom koje se inaktivira jedan od naslijeđenih roditeljskih alela. Njegov se utjecaj očituje na proizvodnim i reproduktivnim svojstvima. Otkrivanje novih imprintiranih gena važno je zbog njihove konzervacije i razumijevanja njihove funkcije.

Ključne riječi: epigenetika, posttranslacijska modifikacija histona, metilacija DNA, imprintirani geni

UVOD

Početak epigenetskih istraživanja seže u razdoblje 1950. godine. André Lwoff, Jacques Monod i François Jacob provodili su istraživanja regulatornoga mehanizma mikroorganizama, tzv. model operona. U razdoblju od 1960. do 1970. godine objavljeno je samo tri članka koja su se odnosila na pojam epigenetike, dok je u razdoblju od 1993. do 1995. godine objavljeno njih 130 (Morange, 2002.). Primjeri epigenetskih modifikacija koje se događaju tijekom razdoblja razvoja gameta i embrija su genetski imprinting, inaktivacija X kromosoma, inaktivacija tkivno specifičnih promotora i promjena stabilnosti kromatina (Archer i sur., 2003.). Pojmom „epigenetika“ objašnjava se utjecaj okolišnih čimbenika na regulaciju genske ekspresije. Izučavaju se nasljedne varijacije ekspresije gena koje se odvijaju bez promjene DNA sekvence. Utjecaj okolišnih faktora na genotip može se vidjeti i do tri generacije unutar populacije. Najvažnije remodeliranje kromatina uključuje metilaciju DNA i acetilaciju histona (Yin i sur., 2012.). Govoreći o epigenetskim informacijama obično se govori o kemijskim modifikacijama citozina i hitonskih proteina. Regulirajući strukturu kromatina i dostupnost DNA, utjecaj tih modifikacija očituje se preko razvojnih faza kroz koje životinja prolazi te pojave bolesti koje se mogu javiti tijekom života jedinke (Bernstein i sur., 2007.).

Prvi imprintirani geni otkriveni su tijekom 1991. godine, a do danas je detektirano njih 22 u genomu svinje (Geneimprint, 2012.). Cilj je rada prikazati i obja-

sniti najvažnije epigenetske modifikacije molekule DNA te utjecaj imprintiranih gena u genomu svinje, koji se javljaju kao posljedica navedenih promjena.

EPIGENETSKE MODIFIKACIJE DNA I HISTONA

DNA metilacija i modifikacija histona promjene su DNA kojima se mogu detektirati ekspimirani i skriveni učinci alela. Primjerice, metilacijom histona 3 dolazi do inaktivacije gena, dok je acetilirani oblik histona 3 povezan s aktiviranim regijama kromatina (Vrana, 2007.). Metilacija DNA jajnih stanica i spermija razlikuje se od onih u zametnim linijama. Ukoliko se epigenetske modifikacije dogode postnatalno, dovode do produženih učinaka na transkripciju gena (Jammes i sur., 2011.). Archer i sur. (2003.) navode istraživanje koje govori o epigenetskim varijacijama kod kloniranih svinja. Transferom jezgara somatskih stanica te stvaranjem transgenih svinja može doći do unošenja epigenetskih obilježja koja će rezultirati razvojem abnormalnosti kod nove generacije životinja.

Modifikacijama dolazi do nastanka različitoga genetskoga materijala nego što je to kod spermija ili jajne stanice. Uslijed transfera jezgre, stanica mora prepoznati novu jezgru kao funkcionalan genom te stvoriti specifične uvjete potrebne za diferencijaciju

*Kristina Budimir, mag.ing.agr. (kbudimir@pfos.hr), prof.dr.sc.dr.h.c.
Gordana Kralik, dr.sc. Vladimir Margeta – Sveučilište Josipa Jurja
Strossmayera u Osijeku, Poljoprivredni fakultet u Osijeku, Kralja Petra
Svačića 1d, 31000 Osijek*

i razvoj staničnih linija. Na obrasce metilacije kod kloniranih životinja utjecaj imaju epigenetsko stanje jezgre donora i procesi reprogramiranja. González-Recio (2012.) navodi istraživanje Jablonke i Raza (2009.), koji transgeneracijsku epigenetsku konzervaciju objašnjavaju gubitkom epigenetske memorije tijekom procesa mejoze. Konzervirana područja može se pronaći na samo nekoliko specifičnih lokusa u genomu. Utjecaj na fenotip očituje se zbog njihove manje transkripcijske aktivnosti (González-Recio, 2012.).

METILACIJA DNA

Najučestalija modifikacija je metilacija DNA, kojom se citozin konvertira u 5-metilcitozin (González-Recio, 2012.). Taj proces uključuje prijenos metilne grupe od S-adenozin-L-metionina do citozina i adenina pomoću DNA metiltransferaze. Metilacijom DNA dodaje se metilna grupa na peti ugljikov atom citozina. Proces se događa na mjestima gdje se parovi gvanina i citozna nalaze u velikome broju. Takva područja nazivamo CG otocima. CpG otoci najčešće su locirani na mjestima promotora. Razina metilacije i acetilacije u promotorskim regijama može poslužiti kao indikator genetske aktivnosti. Metilacija CpG otoka povezana je s genetskim imprintingom i deaktivacijom X kromosoma. Područje CpG otoka definirano je kao regija koja sadrži najmanje 200 baznih parova s 50% gvanina i citozina uz promatranu i očekivanu CpG frekvenciju od 0,6 (Bird, 2002., Bernstein i sur., 2007., Jang i sur., 2011., Lester i sur., 2011., Yin i sur., 2012.). Taj se proces gotovo isključivo događa na CpG mjestima u genomu. Samo je mali postotak metilacije utvrđen na mjestima koja ne sadržavaju citozin i guanin. Metilacija ostalih baza zabilježena je samo u genomu biljaka (Bernstein i sur., 2007.). Metilacija može na proces transkripcije djelovati izravno tako što će ometati vezanje transkripcijskih faktora i DNA, a može imati i neizravan utjecaj, kada će izazvati promjenu strukture kromatina i tako spriječiti daljnji tijek transkripcije (Pfeifer, 2000., Bernstein i sur., 2007.). Proces je povezan s genetskom ekspresijom, genetskim imprintingom, inaktivacijom X kromosoma, razvojem tumora i bolesti te određivanjem kromosomske strukture (Jang i sur., 2011.). Rasprostranjena je u intergenskim i ponavljajućim regijama. Regije u kojima je izražena metilacija ne pokazuju transkripcijsku aktivnost. U svim ispitanim imprintiranim domenama detektirane su male regije DNA, u kojima jedan od roditeljskih alela pokazuje veći postotak metilacije DNA u odnosu na drugi alel (Vrana, 2007.).

Imprinti su u somatskim stanicama promijenjeni i održavaju se tijekom razvoja, dok one u spolnim stanicama treba izbrisati i zatim vratiti. Brisanje imprinta odnosi se na brisanje već postojećeg obrasca metilacije DNA te utiskivanjem novoga, naslijeđenoga od roditelja. Iz navedenoga zaključujemo da je ekspresija zavisna o naslijeđu, a ne strukturi DNA. Nakon oplodnje, metiliraju se parovi citozina i gvanina u stanicama, gdje će određeni geni biti ekspimirani (Pfeifer, 2000.). Neka

istraživanja pokazuju da su metilacijski imprinti prisutni te funkcionalni i prije brisanja (Reik i Walter, 2001.). U slučaju izostanka nekih od navedenih koraka dolazi do izostanka imprintinga te razvoja poremećaja. Metilacija DNA utječe na inaktivaciju gena. Ti su procesi modifikacije kromatinskih proteina dinamični i reverzibilni (Houdebine i sur., 2008.).

Metilacija DNA važna je zbog normalnoga staničnoga razvoja i održavanja stanica tijekom diferencijacije. Metilirani citozin može imati dvojako djelovanje na vezujuće proteine. Ono može spriječiti njihovo vezanje na DNA molekulu, kao što je to slučaj s vezanjem CTFC na lokusu H19, dok u drugome slučaju može potaknuti njihovo vezanje na DNA. Stupanj i brzina metilacije razlikuju se ovisno o razvojnome stadiju (Bernstein i sur., 2007.). Posljedica metilacije je inhibiranje transkripcije sprječavanjem vezanja transkripcijskih faktora na DNA ili olakšavanje vezanja proteina koji inhibiraju transkripciju. Formiranje kompaktnoga kromatina tijekom tih procesa onemogućuje vezanje transkripcijskih faktora i sprječava ekspresiju gena (Lester i sur., 2011., Yin i sur., 2012.). Metilacija je u kontrolnim regijama stabilna, no uočena je i varijabilnost toga procesa između različitih tipova stanica. Metilacija DNA kod prokariota uključuje procese popravka DNA te zaštite od strane DNA. Ona se može dogoditi na citozinu i adeninu, dok se kod eukariota odvija isključivo na citozinu (Weber i Schubeler, 2007.). Jedna od karakteristika metila je u tome što se razlikuje kod očevih i majčinih alela. Bird (2002.) navodi način na koji se metilacija DNA održava između različitih generacija stanica. Održavanje ovisi o semikonzervativnoj replikaciji DNA koja je prethodno metilirana. Enzimi koji kataliziraju metiliranje CpG otoka novoga lanca katalizirat će novu metilaciju na onim mjestima koja su u roditeljskim lancima bila metilirana. Tim načinom dolazi do prijenosa epigenetskih informacija između različitih generacija stanica. Postoji nekoliko metoda kojima se može ispitati metilacija citozina na specifičnim lokusima.

Bernstein i sur. (2007.) navode istraživanje Rakyana i sur. (2004.) koji koriste metodu disulfitnoga sekvenciranja. Primjenom metode disulfitnoga sekvenciranja otkrivene su razlike metiliranja CpG otoka kod svih do sada identificiranih imprintiranih gena. DNA je tretirana natrijevim disulfitom kako bi se nemetilirani citozin preveo u uracil. Provedenim sekvenciranjem nemetilirani citozin će se čitati kao timin, a metilirni citozin kao citozin. Tom je metodom analizirano 40 000 CpG otoka na različitim kromosomima i tkivima.

DNA METILTRANSFERAZA

DNA metiltransferaza enzim je prisutan u svim zametnim linijama kod oba spola (Vrana, 2007.). Otkriveno je četiri različite DNA metiltransferaze (DNMT1, DNMT2, DNMT3a, DNMT3b). DNMT1 sudjeluje u replikaciji metiliranoga dijela DNA uzvojnice u novo sintetizirani lanac. DNMT3a i DNMT3b odgovorni su za *de novo* sintezu zato što mogu prepoznati neme-

tilirana CpG mjesta. *De novo* metilacija DNA vidljiva je u ranoj razvojnoj fazi embrija, ali i u spolnim stanicama. Taj proces moguć je i u somatskim stanicama tijekom kasnije razvojne faze. Metilacija *de novo* vidljiva je u ranoj razvojnoj fazi embrija, što je sukladno i najvećoj aktivnosti metiltransferaza DNMT3a i DNMT3b. Također sudjeluju u metilacijskim procesima zajedno s DNMT1 tijekom stanične proliferacije. Nedavno je pokazana uloga DNMT2 u procesu metilacije tRNA (Bird, 2002., Weber i Schubeler, 2007.). DNMT1 pokazuje dvije važne karakteristike, prva je njezina povezanost s replikacijskim rašljama, a druga snažni afinitet prema hemimetiliranoj DNA. Navedene karakteristike tog enzima ukazuju na činjenicu da jednom metilirana DNA takva nastoji ostati i u sljedećim generacijama stanica. Time se održava stabilnost imprinta tijekom staničnoga dijeljenja i diferencijacije (Pfeifer, 2000.). Sve regije genoma nemaju jednaki afinitet prema različitim DNA metiltransferazama. DNMT3B pokazuje afinitet metiliranja regija, koja pripadaju heterokromatinu (Bird, 2002.).

MODIFIKACIJE HISTONA

Nukleosomi su osnovne građevne jedinice kromatina. Modifikacije histona dovode do promjene pakiranja kromatina. Struktura kromatina razmotava se, čime se olakšava početak transkripcije, dok se uklanjanjem dodanih grupa geni inhibiraju. Čine ga oktameri histona oko kojih je namotana dvolančana DNA. Jezgra histona podložna je djelovanju više od 100 različitih posttranslacijskih modifikacija (Bernstein i sur., 2007., Lester i sur., 2011.). Modifikacije histona nazivamo histonskim kodom. Modifikacijama histonskih repova nastaju različiti uzorci histonskih modifikacija kojima se osigurava stabilni regulatorni kod za transkripcijsku aktivnost kromatina. Modifikacije su najučestalije na aminoterminalnim krajevima histona (Vrana, 2007., Yin i sur., 2012.). Metilacija lizina 4 histona 3 (H3K4) i lizina 36 histona 3 povezan je s transkribiranim kromatinom, dok je metilacija lizina 9 histona 3 (H3K9), lizina 27 histona 3 (H3K27) i lizina 20 histona 4 (H4K20) povezana s inhibiranjem transkripcije. Metilacija citozina jedina je poznata kovalentna modifikacija DNA kod sisavaca. Modifikacije histonskih proteina i citozina daju nasljedne informacije koje nisu kodirane u genetskim sekvencama (Bernstein i sur., 2007.). Ukoliko se dogodi deacetilacija histona H3 i H4, uslijedit će kondenzacija kromatina zbog nastanka interakcija slobodnih lizinskih ogranaka. Posljedica je toga procesa sprječavanje ekspresije gena (Yin i sur., 2012.).

MEHANIZAM GENETSKOG IMPRINTINGA

Mehanizam genetskog imprintinga i ekspresija jednog od roditeljskih alela uključuje nekoliko koraka (Pfeifer, 2000.). Prvi od njih je markiranje roditeljskih kromosoma, koji obuhvaća dva procesa, metilaciju DNA i posttranslacijsku modifikaciju histona. Ti se procesi događaju tijekom procesa gametogeneze. Posttranslacijska modifikacija histona uključuje metila-

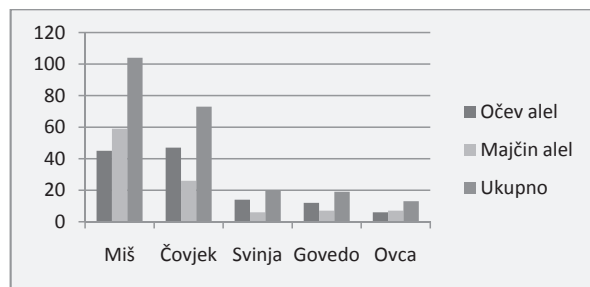
ciju, acetilaciju, deacetilaciju i fosforilaciju. Histonska transacetilaza katalizira proces acetilacije lizinskih ostataka na N terminalnome dijelu histona. Posljedica je navedenoga procesa otvorena struktura kromatina i lakša transkripcija gena. Metiltransferaza katalizira proces metilacije. Proces se događa na lizinskim i argininskim ostacima. Procesom fosforilacije povećava se transkripcijska aktivnost, a taj oblik modifikacije histona moguć je samo na ograncima serina. Drugi je čimbenik uspješnoga genetskoga imprintinga stabilnost i održivost promjena genetskoga materijala nakon oplodnje. Treći faktor uključuje prepoznavanje roditeljske oznake, što rezultira monoalelnom ekspresijom gena. Imprinte koji su prisutni u zametnim linijama te su se održali nakon diferencijacije nužno je moći pročitati. To je složeni mehanizam koji uključuje promjenu metilacije ili kromatinskih imprinta diferencijalne genske ekspresije. Obično su imprintirani geni grupirani u klustere, koji uključuju interakcije između susjednih gena i njihovih kontrolnih sekvenci. 80% detektiranih imprintiranih gena nalazi se u klasterima (Jammes i sur., 2011.).

Postoji nekoliko nedostataka genetskog imprintinga. On je moguć u samo nekim tkivima i tijekom određene faze razvoja. Osim toga, genetski imprinting ne mora biti potpun (Vrana, 2007.). Mehanizam genetskog imprintinga objašnjen je hipotezom roditeljskoga konflikta. Navedena hipoteza objašnjava način djelovanja alela naslijeđenih od oca i majke. Očevi aleli djeluju na posteljicu kako bi poboljšali razvoj i fitnes potomaka na štetu majke, dok geni koji su izraženi preko majke djeluju ograničavajuće na rast, kako bi dugoročno očuvali resurse za reproduktivnu sposobnost.

IMPRINTIRANI GENI I NJIHOVA POJAVA U GENOMU SVINJE

Imprintirani geni funkcionalno su haploidi (Fowden i sur., 2011.). Nisu podložni Mendelovome načinu nasljeđivanja te dolaze u klasterima u kojima su izraženi aleli naslijeđeni od oca i majke. Da bi jedan od roditeljskih alela bio ekspimiran, nužno je odvijanje tri koraka. Prvi je markiranje, odnosno imprintiranje roditeljskih kromosoma. Ono se odvija za vrijeme gametogeneze ili prije nastanka jezgre, dok su roditeljski kromosomi još odvojeni. Drugi korak odnosi se na održivost imprinta koji se pojavio. Treći je korak prepoznavanje imprinta, što rezultira monoalelnom ekspresijom. Zadnji korak koji je specifičan za zametne stanice je brisanje i ponovno stavljanje imprinta. U slučaju izostanka jednog od koraka javljaju se poremećaji ili bolesti (Pfeifer, 2000.).

Osnovu određivanja broja imprintiranih gena predstavlja transkripcijska jedinica. Ona predstavlja grupu transkripata iste jezgre gena, koja ne mora nužno odgovarati i regijama odgovornima za kodiranje proteina. Morison i sur. (2005.) navode nedostatak određivanja brojnosti tim načinom. Nedostatak je to što jedna transkripcijska jedinica može uključivati više funkcionalno različitih komponenti.



Grafikon 1. Grafički prikaz odnosa brojnosti imprintiranih gena (Geneimprint, 2012.)

Graph 1. Graphical representation of relations between number of imprinted genes (Geneimprint, 2012)

GNAS kompleks predstavlja jezgru genetskih informacija iz kojih se transkribiraju tri imprintirana proteina različite funkcije. Najveći broj tih jedinica otkriveno je u genomu čovjeka i miša. Kod sisavaca je utvrđeno 83 transkripcijske jedinice, kod čovjeka 41, dok je kod miša pronađeno njih 71. Imprintirane jedinice detektirane su u 27 kromosomskih regija, od kojih je njih 13 u obliku klastera. Čimbenici koji utječu na uvjete prije implantacije imaju važnu ulogu u određivanju obrazaca ekspresije imprintiranih gena u placenti. To se odnosi na kulturu embrija i njihov transfer, superovulaciju, *in vitro* oplodnju i kloniranje uz korištenje somatskih i embrionalnih zametnih stanica. Postoji povezanost između čimbenika koji određuju uvjete pri ranome embrionalnom razvoju i dostupnost nutrijenata i faktora rasta (Fowden i sur., 2011.). Bischoff i sur. (2009.) navode dva pristupa analizi imprintiranih gena, a to su ekspresija i fenotipsko profiliranje partenogenih fetusa te analiza imprintinga pirosekvenciranjem. Procesom alternativnog izrezivanja nastaju različiti funkcionalni proteini, čije sekvence mogu biti definirane s više od jednoga gena, što stvara problem pri detektiranju imprintiranih gena (Spencer, 2009.).

Epigenetski kontrolni mehanizmi i asinkrona DNA replikacija povezuju se s imprintiranim genima te mogu imati utjecaj na velike regije genoma. Asinkrona replikacija DNA može se pronaći u svim slučajevima monoalelne ekspresije gena (Gimelbrant i Chess, 2006.). Pitanja na koja treba dati odgovor su koliki je udio metilirane DNA u ukupnoj fenotipskoj varijanci te koliko će dugo metilirana DNA imati utjecaj na sljedeće generacije (González-Recio, 2012.). Aktivnost gena ovisi o prisutnosti tzv. induktora. Proces transkripcije te komunikacija gena i induktora ovisi o konformaciji kromatina. Metilacijom i acetilacijom kromatin poprima različite konformacije, koje mogu biti otvorene ili zatvorene (Houdebine i sur., 2008.). Fowden i sur. (2011.) navode da u slučaju smanjenja količine nutrijenata majke dolazi do promjene ekspresije imprintiranih gena. Imprintirani geni imaju utjecaj na proizvodnja i reproduktivna svojstva svinja. To se odnosi na debljinu leđne slanine, rast i tjelesnu težinu.

ZAKLJUČAK

Rad prikazuje najvažnije epigenetske modifikacije genoma koje utječu na genotip svinja. Od važnijih epigenetskih modifikacija su genetski imprinting, inaktivacija X kromosoma i tkivno specifičnih promotora te promjena stabilnosti kromatina. Modifikacije koje dovode do nastanka epigenoma su metilacija DNA i posttranslacijska modifikacija histona. Detekcija imprintiranih gena pomoću različitih metoda analize koje tek treba razviti omogućit će njihovo bolje iskorištavanje i poboljšanje poželjnih svojstava svinja.

LITERATURA

1. Archer G.S., Dindot S., Friend T.H., Walker S., Zaunbrecher G., Lawhorn B., Piedrahita J.A. (2003): Hierarchical Phenotypic and Epigenetic Variation in Cloned Swine. *Biology of reproduction*. 69: 430-436.
2. Bernstein B.E., Meissner A., Lander E.S. (2007): The Mammalian Epigenome. *Cell*. 128(4): 669-681.
3. Bird A. (2002): DNA methylation patterns and epigenetic memory. *Genes & development*. 16: 6-21.
4. Geneimprint. 2012. Dostupno na: www.geneimprint.com
5. Bischoff S.R., Tsai S., Hardison N., Motsinger-Reif A.A., Freking B.A., Nonneman D., Rohrer G., Piedrahita J.A. (2009): Characterization of Conserved and Nonconserved Imprinted Genes in Swine. *Biology of reproduction*. 81: 906-920.
6. Fawden A.L., Coan P.M., Angiolini E., Burton G.J., Constancia M. (2011): Imprinted genes and the epigenetic regulation of placental phenotype. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*. 106: 281-288.
7. Gimelbrant A.A., Chess A. (2006): An epigenetic state associated with areas of gene duplication. *Genome Res*. 16: 723-729.
8. González-Recio O. (2012): Epigenetics: a new challenge in the post-genomic era of livestock. *Frontiers in genetic*. 106(2): 1-4.
9. Houdebine L.M., Dinnyes A., Banati D., Kleiner J., Carlander D. (2008): Animal cloning for food: epigenetics, health, welfare and food safety aspects. *Trends in Food Science & Technology*. 19: 88-95.
10. Jammes, H., Junien, C., Pascal, C.P. (2011): Epigenetic control of development and expression of quantitative traits. *Reproduction, Fertility and Development*. 23: 64-74.
11. Jang C., Zhang M., Niu W., Yang R., Zhang Y., Qiu Z., Sun B., Zhao Z. (2011): Analysis of DNA Methylation in Various Swine Tissues. *PLoS ONE*. 6(1): 1-9.
12. Lester B.M., Tronick E., Nestler E., Abel T., Kosofski B., Kuzawa C.W., Marsit C.J., Maze I., Meaney M.J., Monteggia L.M., Reul J.M.H.M., Skuse D.H., Sweatt J.D., Wood M.A. (2011): Behavioral epigenetics. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1226: 14-33.
13. Moore T., Haig D. (1991): Genomic imprinting in mammalian development: a parental tug-of-war. *Trends in Genetic*. 7(2): 45-49.

14. Morange M. (2002): The Relations between Genetics and Epigenetics. A Historical Point of View. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 981: 50-60.
15. Morison I.M., Ramsay J.P., Spencer H.G. (2005): A census of mammalian imprinting. *Trends in Genetics.* 21(8): 457-65.
16. Pfeifer, K. 2000. Mechanisms of Genomic Imprinting. *Am. J. Hum. Genet.*, 67, 777-787.
17. Reik W., Walter J. (2001): Genomic imprinting: parental influence on the genome. *Nat. Rev. Genet.* 2(1): 21-32.
18. Spencer, H. G. (2009): Effects of genomic imprinting on quantitative traits. *Genetica.* 136(2): 285-293.
19. Vrana P.B. (2007): Genomic imprinting as a mechanism of reproductive isolation in mammals. *Journal of mammalogy.* 88(1): 5-23.
20. Weber M., Schubeler D. (2007): Genomic patterns of DNA methylation: targets and function of an epigenetic mark. *Current opinion in cell biology.* 19: 273-280.
21. Yin Z., Kong Q.R., Zhao Z.P., Wu M.L., Mu Y.S., Hu K., Liu Z.H. (2012): Position effect variegation and epigenetic modification of a transgene in a pig model. *Genetics and molecular research.* 11(1): 355-369.

EPIGENETIC MODIFICATIONS OF SWINE GENOME

SUMMARY

Epigenetics is represents a new way of genome analysis, respectively gene expression that occurs without DNA sequence change. Changes that occur are epigenetic modifications and they include post-translational histone modification and DNA methylation. Chemical groups that are added on DNA molecule cause changes in DNA and create epigenome. The consequence of that is appearance of imprinted genes in genome. Genetic imprinting is epigenetic modification in which one of inherited alleles inactivates. Its influence can be seen on productive and reproductive traits. Discovering new imprinted genes is important because of their conservation and understanding their function.

Key-words: *epigenetics, post translation histone modification, DNA methylation, imprinted genes*

(Primljeno 12. veljače 2013.; prihvaćeno 14. svibnja 2013. - Received on 12 February 2013; accepted on 14 May 2013)