Archiv

Agricultural Biotechnology Journal
p-ISSN 2228-6705
e-ISSN 2228-6500
Shahid Bahonar University of Kerman
Iranian Biotechnology Society

Role of epigenetics in regulating defense mechanisms

Mohammadreza Mohammadabadi

Professor, Department of Animal Science, Shahid Bahonar University of Kerman, Kerman, Iran. mrm@uk.ac.ir

Fatemeh Hasanzadeh Davarani

* Corresponding Author. Assistant Professor, Department of Plant Pathology, Rafsanjan Branch, Islamic Azad University, Rafsanjan, Iran, and Young Researchers and Elite Club, Rafsanjan Branch, Islamic Azad University, Rafsanjan, Iran. hasanzadeh.fatemeh1662@gmail.com

Abstract

Objective

Epigenetics contains studying inheritable genetic variations that affect on gene expression pattern, but these variations do not create because of changes in DNA sequence. In addition, organisms are resistant to pathogens through some molecular and cellular mechanisms. Thus, the purpose of this review was to overview interaction between epigenetics and defense system of organisms and highlight recent findings in epigenetic regulation of organism-microbe interaction with focusing on role of histone modifications and DNA methylation of host genome in resistance to disease and defense priming. Hence were discussed creating mechanisms of epigenetics regulations, role of DNA methylation in plant-microbe interaction, role of RNA-mediated DNA methylation in plant-microbe interaction, histone modifications, post-translational modifications of histones in plant-microbe interaction, role of epigenetics and microRNAs in animal health, epigenetic control of defense priming and transgenerational inheritance and epigenetic regulation in plant pathogenes and effects on pathogenesis.

Results

It was demonstrated that epigenetic inheritance can provide animals and plants with long-term and short-term mechanisms to adapt to specific environmental conditions. Reviewing results of performed studies by different researchers have provided clear

www.SID.ir

Archive of SID

evidence for the involvement of epigenetic mechanisms in transgenerational defense priming.

Conclusions

Moreover, more understanding of how epigenetic mechanisms contribute to animal and plant defence and how pathogens may counteract this reaction can provide new possibilities for novel production protection strategies.

Keywords: Epigenetics, Histone modifications, DNA methylation, Defense mechanisms

Citation: Mohammadabadi MR, Hasanzadeh Davarani F (2019) Role of epigenetics in regulating defense mechanisms. Agricultural Biotechnology Journal 11 (2), 143-172.

Agricultural Biotechnology Journal 11 (2), 143-172.
DOI: 10.22103/jab.2019.14344.1145
Received: February 20, 2019; Accepted: June 10, 2019
© Faculty of Agriculture and Technology Institute of Plant Production, Shahid Bahonar University of Kerman-Iranian Biotechnology Society

www.SID.ir

Archive of SID

نقش اپی‌ژنتیک در تنظیم مکانیسم‌های دفاعی

محمدرضا محمدآبادی
استاد، بخش علوم دامی، دانشگاه شهید باهنر کرمان، کرمان، ایران. mrm@uk.ac.ir

فاطمه حسن زاده داورانی
* نویسنده مسئول. استادیار، گروه بیماری شناسی گیاهی، واحد رفسنجان، دانشگاه آزاد اسلامی، رفسنجان، ایران و باشگاه پژوهشگران جوان و نخبگان، واحد رفسنجان، دانشگاه آزاد اسلامی، رفسنجان، ایران. hasanzadeh.fatemeh1662@gmail.com
تاریخ دریافت: ۱۳۹۷/۱۲/۲۵، تاریخ پذیرش: ۱۳۹۸/۰۳/۲۲

چکیده

هدف: اپی‌ژنتیک شامل تغییرات ژنتیکی قابل توارث است که بر الگوی بیان ژن‌ها تاثیر دارد، اما این تغییرات به دلیل تغییر در توالی DNA نمی‌باشند. به‌علاوه، موجودات از طریق برخی از مکانیسم‌های ملکولی و سلولی در مقابل عوامل بیماری‌زا مقاومت نشان می‌دهند. با توجه به نتایج مطالعات انجام شده به نظر می‌رسد که بین مکانیسم‌های اپی‌ژنتیکی و دفاعی ارتباط وجود داشته باشد. لذا، هدف تحقیق حاضر، بررسی چگونگی ارتباط اپی‌ژنتیک و سیستم دفاعی موجودات و ارائه جدیدترین پیشرفت‌ها در زمینهٔ مطالعات انجام شده بر روی تنظیم اپی‌ژنتیکی ارتباط موجود ـ میکروب (شامل باکتری و قارچ)، با تمرکز بر نقش تغییرات هیستون و متیلاسیون DNA ژنوم میزبان در مقاومت نسبت به بیماری و تجهیز سیستم دفاعی بود. بنابراین، مواردی از قبیل، مکانیسم‌های ایجاد کننده تنظیمات اپی‌ژنتیکی، نقش متیلاسیون DNA در اثر متقابل گیاه ـ میکروب، نقش متیلاسیون DNA بواسطه RNA در ارتباط گیاه ـ میکروب، تغییرات هیستونی، تغییرات هیستونی پس از ترجمه در اثرمتقابل گیاه ـ میکروب، نقش اپی‌ژنتیک و microRNAs در سلامت حیوان، کنترل اپی‌ژنتیکی تجهیز سیستم دفاعی و توارث فرا نسلی و تنظیم اپی ژنتیکی در عوامل بیماریزای گیاه و تاثیر آن بر بیماری‌زایی مورد بحث قرار گرفت.

نتایج: توارث اپی‌ژنتیکی می‌تواند جانوران یا گیاهانی را ایجاد کند که از طریق مکانیسم‌های بلند مدت و کوتاه مدت خود را با شرایط خاص محیطی تطبیق دهند. بررسی نتایج مطالعات انجام شده توسط پژوهش‌گران مختلف شواهدی گویا در مورد مشارکت مکانیسم‌های اپی‌ژنتیکی در تجهیز دفاع فرانسلی (transgenerational defense priming) فراهم ساخته است.

نتیجه‌گیری: درک بیشتر ما از نحوهٔ مشارکت مکانیسم‌های اپی‌ژنتیک در سیستم دفاعی جانور یا گیاه و نحوهٔ تعامل عوامل بیماری‌زا با این مکانیسم می‌تواند احتمالات جدیدی را برای استراتژی‌های نوین حفاظت از محصولات فراهم سازد.

واژه‌های کلیدی: اپی‌ژنتیک، تغییرات هیستونی، متیلاسیون DNA، مکانیسم‌های دفاعی

www.SID.ir

Archive of SID

مقدمه

اپی‌ژنتیک شامل تغییرات ژنتیکی قابل توارث است که بر الگوی بیان ژن‌ها تاثیر می‌گذارد، اما این تغییرات به دلیل تغییر در توالی DNA نمی‌باشند (Amiri Roudbar et al. 2015). به عبارت دیگر، فرایند دیگری در کنار توالی DNA قابل توارث است. عوامل موثر بر ایجاد مکانیسم‌های اپی‌ژنتیکی در ژنوم از قبیل متیلاسیون DNA[1]، بازآرایی نوکلئوزومی[2]، تغییرات هیستونی[3] و اتصال با واسطه RNA[4]، در تنظیم بسیاری از فرآیندهای بیولوژیکی مهم درون سلول نقش دارند (Amiri Roudbar et al. 2015). موجودات از طریق برخی از مکانیسم‌های ملکولی و سلولی در مقابل عوامل بیماری‌زا مقاومت نشان می‌دهند. در این راستا برنامه نویسی مجدد نسخه‌برداری ژنی میزبان، بخش اصلی دفاع موجود به محض تشخیص عامل بیماری‌زا می‌باشد (Amiri Roudbar et al. 2015). با توجه به نتایج مطالعات انجام شده به نظر می‌رسد که بین مکانیسم‌های اپی-ژنتیکی و دفاعی ارتباط وجود داشته باشد. لذا، هدف پژوهش حاضر، بررسی اثر متقابل اپی‌ژنتیک و سیستم دفاعی موجودات و ارائه جدیدترین پیشرفت‌ها در زمینهٔ مطالعات انجام شده بر روی تنظیم اپی‌ژنتیکی اثرات متقابل موجود-میکروب (شامل باکتری و قارچ)، با تمرکز بر نقش تغییرات هیستون و متیلاسیون DNA ژنوم میزبان، در مقاومت نسبت به بیماری و تجهیز سیستم دفاعی می‌باشد.

متیلاسیون و جزایر CpG

متیلاسیون DNA یک تغییر و اصلاح[5] مهم اپی‌ژنتیکی در سطح تنظیمات رونویسی[6] است که به طور قابل توجهی وابسته به جزایر CpG (مناطق غنی از سیتوزین و گوانین) می‌باشد (Du et al. 2012) . حدود ۵۰ درصد از ژن‌های انسانی در پروموتور خود دارای CGI (جزایر غنی از سیتوزین و گوانین) هستند و براساس الگوریتم‌های مختلف حدود ۱۵ تا ۳۵ درصد از CGI در پروموتور ژن‌ها قرار دارند. ارتباط بین متیلاسیون جزایر CpG مرتبط با پروموتور ژن‌ها و بیان ژن بسیار پیچیده است (Barazandeh et al. 2016a). مطالعات متعددی همبستگی بین متیلاسیون جزایر CpG مرتبط با پروموتور ژن‌ها و بیان ژن را منفی (Song et al. 2005) و برخی دیگر عدم همبستگی (Illingworth et al. 2008) را گزارش نموده‌اند. این تفاوت‌ها ممکن است به دلیل دینامیک و طبیعت پیچیده متیلاسیون در سیستم‌های سلولی باشد. مقایسه پروفایل متیلاسیون در دو لاین سلولی نشان داده که ژن‌های دارای سطح متیلاسیون کمتر در جزایر CpG مرتبط با پروموتورشان در بافت‌های بیشتری بیان شده و همچنین بیان قوی‌تری دارند و متیلاسیون جزایر CpG مرتبط با پروموتور ژن‌ها منجر به سرکوب بیان ژن می‌شود. کمترین

[1] DNA methylation
[2] Nucleosome remodeling
[3] Histone modification
[4] RNA-mediated targeting
[5] Modification
[6] Transcriptional regulation

Agricultural Biotechnology Journal; Printing ISSN: 2228-6705, Electronic ISSN: 2228-6500
www.SID.ir

Archive of SID

تراکم متیلاسیون در جزایر CpG واقع در پروموتور ژن‌ها است. اما، در بدنه ژن[1] ها تراکم متیلاسیون جزایر واقع در اینترون بیش‌تر از اگزون و UTRs[2] می‌باشد. جزایر CpG متیله شده به‌طور قابل ملاحظه‌ای در نواحی بین ژنی[3] توزیع شده و اکثراً دارای طول ۲۰۰ تا ۳۰۰ جفت باز هستند (Barazandeh et al. 2016b). به طور کلی، پروفایل کلی متیلاسیون در اکثر پستانداران و حتی پرندگان مشابه هم می‌باشد و به نظر می‌رسد که بین گونه‌های مختلف به صورت محافظت شده است (Barazandeh et al. 2016a). با توجه به این که متیلاسیون جزایر CpG در بیان ژن‌ها موثر است، لذا می‌تواند در بیان یا عدم بیان ژن‌های دخیل در مکانیسم دفاعی بدن هم دخیل باشد.

مکانیسم‌های ایجاد کننده تنظیمات اپی‌ژنتیکی

تغییرات ایجاد شده در DNA و هیستون‌ها توسط آنزیم‌های پیچیده تغییر دهنده کروماتینی، ایجاد و حذف می‌گردد. در حال حاضر، حداقل چهار نوع تغییر DNA و ۱۶ کلاس تغییرات هیستونی مشخص شده است (Amiri Roudbar et al. 2015). از بین تنظیمات اپی ژنتیکی، متیلاسیون DNA (۵ متیل سیتوزین یا 5mc) بیشتر مورد مطالعه قرار گرفته است. این تغییر کوالانسی موجب اضافه شدن گروه متیل به سیتوزین، معمولاً در دی‌نوکلئوتید CpG به وسیله دهنده گروه متیل یعنی S-آدنوزیل متیونین (SAM) می‌گردد، که قابل برگشت می‌باشد. در ژنوم سلول‌های فیبروبلاست[4] انسان، به طور کلی حدود ۴/۲۵٪ کل سیتوزین ژنوم و ۶۷/۷٪ CpGs متیله است، که ۹۹/۹۸٪ متیلاسیون در دی‌نوکلئوتیدهای CpGs صورت می‌گیرد. الگوهای متیلاسیون از فردی به فرد دیگر و از بافتی به بافت دیگر بسیار متفاوت بوده، و هر نوع سلول الگوی متیلاسیون خاص خود را دارا می‌باشد، برای مثال در سلول‌های بنیادی رویانی[5] (ES) انسان ۵/۸۳٪ سیتوزین و ۸۲/۷٪ CpGs متیله بوده، و ۲۵٪ متیلاسیون در جایگاه‌های غیر CpGs اتفاق می‌افتد (Crider et al. 2012). در سال ۲۰۰۹، با کشف تغییر ۵-هیدروکسی متیل سیتوزین[6] (5hmC) در DNA اولین پیشنهاد در خصوص متابولیسم 5mc (۵-متیل سیتوزین) ارائه گردید. با وجودی که اهمیت بیولوژیکی مشتقات اکسیداسیونی 5mc هنوز مشخص نشده، اما شواهد زیادی اهمیت این تغییرات را در تنظیم رونویسی نشان می‌دهند که عبارتند از: ۱) این تغییرات احتمالا" میانجی در فرآیندهای دمتیلاسیون فعال و غیر فعال[7] می‌باشند، ۲) آنها باعث افزایش یا کاهش اتصال دمین پروتئین‌های متصل شونده به CpG متیله[8] (MBD) مانند آنهایی که اثرات مقطعی یا کلی به وسیله بکارگیری تنظیم گران کروماتینی دارند، می‌گردند، ۳) نقشه‌یابی کل ژنومی 5hmC حالت توزیع فاصله‌ای در هر دو ناحیه ژن‌های فعال و غیر

[1] Gene body

[2] بخش رمزخوانی‌نشده (untranslated region)می‌تواند در یکی از دو سمت توالی رمز (coding sequence) جای داشته باشد. اگر در سمت پایانه ۵'ـ باشد، به آن بخش رمزخوانی‌نشده ۵'ـ یا چیدمان جلودار، و اگر در سمت پایانه ۳'ـ باشد، به آن بخش رمزخوانی‌نشده ۳'ـ یا چیدمان دنباله می‌گویند.

[3] Intergenic regions

[4] Fibroblast

[5] Embryonic stem

[6] 5-hydroxymethylcytosine

[7] Passive

[8] Methyl binding domain

Agricultural Biotechnology Journal; Printing ISSN: 2228-6705, Electronic ISSN: 2228-6500
www.SID.ir

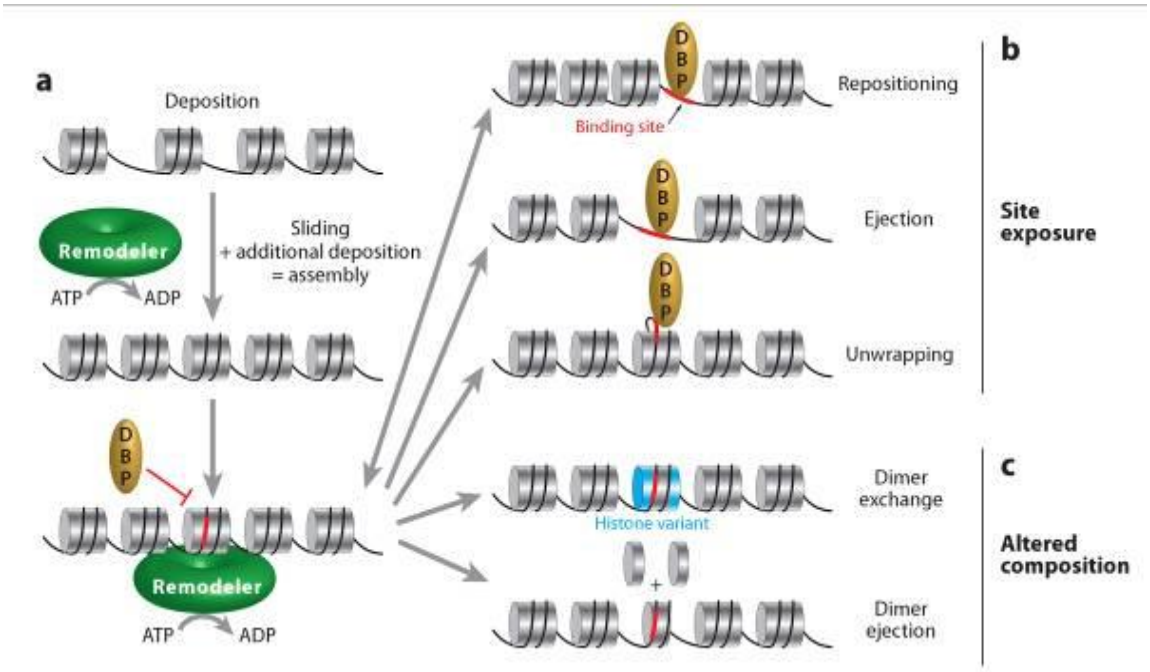
Archive of SID

فعال را نشان داده است (Dawson Mark and Kouzarides 2012). به تازگی، وجود ارتباط بین متیلاسیون DNA و مکانیسم تنظیمی مهم به نام پیرایش متفاوت[1] به دلیل حساسیت به متیلاسیون فاکتور متصل شونده به CCCTC[2] (CTCF) در جایگاه اتصالی، مشخص شده، که موجب پیچیده‌تر شدن هرچه بیشتر فهم مکانیسم‌های اپی ژنتیکی شده است. پروتئین CTCF نقش بسیار مهمی در تنظیمات مرتبط با متیلاسیون DNA ایفا می‌نماید، به طوری که وجود آن در بسیاری از تنظیمات اپی ژنتیکی ضروری می‌باشد (Mohammadabadi et al. 2013). تغییرات پس از ترجمه‌ای[3] (PTMs) هیستون‌ها می‌توانند دسترسی کروماتین و یا اتصال پروتئین‌های خاص (شناساگرهای PMTs)، مانند پروتئین‌های تغییر دهنده (بازآرایندهها[4]) یا ساختاری کروماتین و فاکتورهای رونویسی را تنظیم نمایند. این PTMs قادر هستند دو حالت کروماتینی متفاوت شامل، یوکروماتین[5] (فعال از نظر رونویسی) و هتروکروماتین[6] (غیر فعال از نظر رونویسی) را ایجاد نمایند (Waldmann and Schneider 2013). یکی دیگر از مکانیسم‌های مهم تنظیمات اپی‌ژنتیکی واریانت‌های هیستونی[7] بوده، که در شکل گیری ساختار کروماتین، تنظیم فرآیندهای مهم سلولی مانند تفرق کروموزوم‌ها و بیان ژن نقش مهمی دارند. واریانت‌های هیستونی، ممکن است دچار تغییرات پس از ترجمه‌ای مشابه با هیستون‌های مرکزی گردند. همچنین این هیستون‌ها می‌توانند الگوی بیان موقتی و مختص بافتی داشته باشند، و نقش حیاتی در نمو و فرآیندهای سلولی ایفا کنند. مکانیسم‌های اپی‌ژنتیکی با واسطه RNA غیر کد کننده[8] (ncRNA) نسبت به تغییرات هیستونی و متیلاسیون DNA کمتر شناخته شده‌اند. این ncRNAs را می‌توان بر اساس طول به دو دسته ncRNAs کوتاه (sncRNAs) با طولی کمتر از ۲۰۰ نوکلئوتید و ncRNAs بلند (lncRNAs) با طولی بیشتر از ۲۰۰ نوکلئوتید دسته بندی نمود. sncRNAs خود به سه زیر گروه شامل microRNAs (miRNAs)، RNAs تداخلی کوتاه[9] (siRNAs) و RNAs همراه با PIWI[10] (piRNAs) تقسیم می‌شوند. (Gibney and Nolan 2010). بازآرایی کروماتین از انرژی ATP برای تغییر حالت بسته‌بندی کروماتین استفاده می‌کند، که این عمل را به وسیله حرکت دادن، خارج سازی، یا جابجایی نوکلئوزوم انجام می‌دهد. بازآراینده‌ها با کمک دیگر فاکتورهای کروماتینی، بسته‌بندی و باز کردن قطعات DNA (مانند افزاینده‌ها، پروموتورها و توالی‌های شروع همانند سازی) که در فرآیندهای کروموزومی نقش دارند را تنظیم می‌نمایند (Mohammadabadi et al. 2016) (شکل ۱).

[1] Alternative splicing
[2] CCCTC-binding factor
[3] Post-translational modifications
[4] Remodelers
[5] Euchromatin
[6] Heterochromatin
[7] Histone variants
[8] Non-coding RNAs
[9] Short interfering RNAs
[10] PIWI-interacting RNAs

Agricultural Biotechnology Journal; Printing ISSN: 2228-6705, Electronic ISSN: 2228-6500
www.SID.ir

Archive of SID



شکل ۱. حالت‌های متفاوت حاصل از بازآرایی کروماتین. بازآراینده‌ها (سبز) می‌توانند از طریق جابجا کردن اکتامرهای هیستون، محلی برای قرار دادن اضافی فراهم نمایند (a). فعالیت بازآراینده‌ها بر روی چیدمان نوکلئوزوم موجب حالت‌های متفاوتی می‌گردد که می‌توان آنها را به دو گروه تقسیم نمود: (b) جایگاه در معرض، که این جایگاهی (قرمز) برای پروتئین‌های متصل شونده به DNA (DBP) بوده، که در ابتدا به وسیله هیستون اکتامر مسدود شده بود، ولی به وسیله سر خوردن نوکلئوزومی (تغییر جایگاهی)، یا اخراج نوکلئوزومی (خارج سازی)، یا باز کردن پیچش، قابل دسترس می‌گردد؛ و (c) ترکیب تغییر یافته، که در این حالت محتوای نوکلئوزوم به وسیله جایگزینی دایمری (جابجایی دایمر H2A-H2B با یک دایمر جایگزین که شامل هیستون متفاوت (آبی) می‌باشد) یا از طریق خروج دایمری، تغییر می‌یابد (Amiri Roudbar et al. 2015).

Figure 1. The different outcomes of chromatin remodeling. (a) **Remodelers (green) can assist in chromatin assembly by moving already deposited histone octamers, generating room for additional deposition.** (b) **Remodeler action on a nucleosome array results in various products that can be classified in two categories.** (c) **site exposure, in which a site (red) for a DNA-binding protein (DBP), initially occluded by the histone octamer, becomes accessible by nucleosomal sliding (repositioning), or nucleosomal eviction (ejection), or localized unwrapping, and altered composition, in which the nucleosome content is**

www.SID.ir

Archive of SID

modified by dimer replacement [exchange of H2A-H2B dimer with an alternative dimer containing a histone variant (blue)] or through dimer ejection.

نقش متیلاسیون DNA در اثر متقابل گیاه ـ میکروب

متیلاسیون نوکلئوتیدهای سیتوزین در DNA هسته، یک اصلاح و تغییر اپی‌ژنتیکی است که در انواع موجودات یوکاریوت، از جمله در گیاهان یافت می‌شود و لذا متیلاسیون سیتوزین می‌تواند در توالی‌های گوناگون، از قبیل CHH، CHG و CG رخ دهد (در اینجا H بیانگر A، C یا T است). متیلاسیون مجدد گیاه توسط متیل ترانسفراز ۲ دامین‌های بازآرایی شده[1] (DRM2) و از طریق یک مسیر مختص به گیاه موسوم به متیلاسیون DNA هدایت شده توسط RNA (به اختصار RdDM)، کاتالیز می‌گردد (Matzke and Mosher 2014). متیلاسیون در توالی‌های CHG و CG متقارن می‌تواند در طی همانندسازی DNA توسط DNA–متیل ترانسفراز ۱ (به اختصار MET1) (برای متیلاسیون CG) و کرومومتیلاز ۳ (به اختصار CMT3) (برای متیلاسیون CHG)، حفظ گردد. با این حال حفظ متیلاسیون در مجموعه CHH متقارن نیازمند حفظ و ماندگاری متیلاسیون توسط DRM2 و در طی هر سیکل سلولی می‌باشد (Matzke and Mosher, 2014)، به جز برای توالی‌های عنصر بلند قابل جابجایی[2] (TE) در نواحی بشدت تکراری ژنوم که در آن متیلاسیون CHH می‌تواند توسط CMT2 حفظ گردد (Zemach et al. 2013). تشخیص عامل بیماری‌زا باعث القای تغییراتی دینامیک در متیلاسیون DNA گیاه می‌شود. در مطالعه‌ای (Guseinov and Vanyushin 1975) تغییراتی در متیلاسیون سیتوزین گیاه میزبان در سطح بیوشیمیایی و در واکنش به عفونت عامل بیماریزا، گزارش شده است. در سطح ملکولی، تاثیر عفونت عامل بیماری‌زا بر الگوهای متیلاسیون DNA گیاه، اخیرا در چندین مطالعه مورد بررسی قرار گرفته است، مطالعاتی که عمدتاً بر چند مورد محدود از ژن‌های منتخب و نواحی ژنومی معین تمرکز کرده‌اند (Luna et al. 2012; Wang et al. 2013). در گیاه آرابیدوپسیس، عفونت ناشی از عامل بیماری‌زای خال زدگی باکتریایی[3] مربوط به گوجه فرنگی (نوع DC3000) منجر به متیلاسیون کمتر (هایپومتیلاسیون) DNA در انواع گوناگونی از توالی‌های ژنومی، از جمله تکرارهای پری‌سنترومریک و آتیلا رتروترانسپوزونی[4] شده است. هیپومتیلاسیون یافت شده در هر دوی سیتوزین‌های متقارن و غیر متقارن و در نبود همانندسازی DNA رخ داده است و این نشان می‌دهد که این اتفاق در نتیجهٔ یک فرآیند دی‌متیلاسیون فعال رخ می‌دهد (Zhu et al. 2016). هیپومتیلاسیون ژنوم گیاه که با واکنش دفاعی در ارتباط است می‌تواند ظهور ژن‌های دفاعی را تحت تاثیر قرار دهد. در گیاه آرابیدوپسیس، زیر واحد کمپلکس طویل کنندهٔ ۲ (به اختصار ELP2)[5] یک تنظیم کنندهٔ اپی ژنتیک است که برای برنامه نویسی مجدد سریع رونوشت ژنی دفاعی مورد نیاز است. این زیرواحد

[1] Domains rearranged methyltransferase 2
[2] Transposable element
[3] Pseudomonas syringae pv
[4] Athila retrotransposon
[5] Elongator complex subunit2

Agricultural Biotechnology Journal; Printing ISSN: 2228-6705, Electronic ISSN: 2228-6500
www.SID.ir

Archive of SID

به لحاظ ژنتیکی با «غیر ظاهر کنندهٔ ژن ۱ مرتبط با بیماری‌زایی» [1](NPR1) که NPR1 یک فعال کننده همکار[2] رونویسی ژنوم دفاعی گیاه است در تعامل است (Zhu et al. 2016). در ناحیهٔ پروموتر NPR1، متیلاسیون در هر سه مجموعه توالی (CHH، CHG و CG) رخ می‌دهد. به‌طور کلی، سطوح متیلاسیون DNA برای NPR1 در گیاهی با جهش ژنی ELP2 بالاتر از گیاهان نوع وحشی می‌باشد و این نشان می‌دهد که ELP2 تعدیل کننده و واسطهٔ سطوح پایه‌ای متیلاسیون DNA برای NPR1 است. به دنبال عفونت با P. syringae pv. Tomato DC3000/avrRpt2، سطوح متیلاسیون DNA در جایگاه-های CG و CHG مربوط به NPR1 به میزان قابل توجهی در گیاهان نوع وحشی کاهش پیدا کرده است، در حالی‌که در گیاه دارای جهش ژنی ELP2، نسبتا" بالا و پایدار مانده است. جهش ژنی ELP2، بدین ترتیب باعث انسداد و توقف تغییرات متیلاسیونی DNA در پاسخ به عامل بیماری‌زا در NPR1 شده و و در نتیجه به تاخیر افتادن القای ژن‌های دفاعی می‌شود و این نشان می‌دهد که برای ایجاد تغییرات در متیلاسیون DNA به واسطهٔ عامل بیماریزا در NPR1، به ELP2 نیاز است و این نقش مهمی را در تنظیم رونویسی ژن دفاعی گیاه ایفا می کند (Wang et al. 2013). در یک تحقیق، تغییرات گستردهٔ متیلاسیون DNA در گیاهان جهش یافته‌های معیوب و ناقص آرابیدوپسیس در خصوص حفظ متیلاسیون CG (به اختصار metl-3) یا متیلاسیون غیر CG (به اختصار ddc، یا cmt3-11، drm2-2 و drml-2) قبل و بعد از آلوده شدن به عفونت ناشی از عامل بیماری گیاهی خال زدگی باکتریایی گوجه فرنگی[3] بررسی شده است (Dowen et al. 2012). در مقایسه با گیاهان نوع وحشی، هر دو نوع جهش یافته مقاومت بیشتری نسبت به کلونی سازی باکتریال داشته و نتوانسته‌اند فنوتیپ دارای رنگ مشخصهٔ سبز مرتبط با عفونت بیماری‌زای قابل مقایسه را توسعه دهند. رشد باکتریال گونه‌های P. syringae pv. Tomato DC300-/avrPphB در موتاسیون‌های سه گانهٔ ddc و metl-3 هرچه بیشتر محدود شده است و این نشان می‌دهد که اتلاف متیلاسیون DNA در کل ژنوم باعث می‌شود مقاومت گیاه به باکتری افزایش پیدا کند. در اثر عفونت با باکتری گوجه فرنگی فوق الذکر، هر دو گیاه جهش یافته (موتاسیونی) تنظیمی متفاوت را برای بسیاری از ژن‌های پاسخگو در برابر عامل بیماری‌زا و در مقایسه با گیاهان نوع وحشی نشان داده‌اند و این بیان می‌دارد که تشخیص عفونت ناشی از باکتری مذکور شامل شبکه‌های رونوشت برداری ژنی است که با متیلاسیون DNA و برای فعال سازی یک واکنش دفاعی، در تعامل هستند. در کل، متیلاسیون DNA در کل ژنوم برای جایگاه‌های CHH، CHG و CG در گیاهان دچار عفونت (پنج روز بعد از عفونت [dpi]) و گیاهان غیر عفونی metl-3 یا ddc یکسان بوده است، اما متیلاسیون موضعی افتراقی و متفاوتی بطور اخص در نواحی غنی از ژن ژنوم رخ داده و این گویای آن است که الگوهای متیلاسیون پاسخگو نسبت به عامل بیماری‌زا در تنظیم ژن‌های دفاعی دخیل هستند (Dowen et al. 2012). در ضمن مشخص شده است که سطوح متیلاسیون افتراقی در جایگاههای CG و CHG به واسطهٔ P. syringae pv. Tomato مشابه گیاهانی بوده است که در معرض اسید سالیسیلیک (SA) قرار گرفته‌اند، در حالی‌که متیلاسیون CHH منحصر

[1] Nonexpressor of pathogenesis-related genes1
[2] Coactivator
[3] P. syringae pv. Tomato DC300

www.SID.ir

Archive of SID

به عفونت باکتری فوق الذکر بوده و این نشان دهندۀ نقش افتراقی این الگوی متیلاسیون آخر در بروز واکنش‌های دفاعی در گیاه است (Zhu et al. 2016). متیلاسیون سیتوزین در نواحی پروموتری[1]، نقش ممانعت‌کننده را در بیان ژن تعدیل کننده ایفا می کند؛ با این حال کاهش متیلاسیون DNA در پروموترها، لزوما منجر به افزایش بیان ژن نمی‌شود. Pib یک ژن مقاوم به بیماری ساق و برگ برنج و کاملا شناخته شده است که مربوط به نوکلئوتید متصل به جایگاه تکرار غنی از لوسین (NBS-LRR) این فوق خانواده[2] می‌باشد. سطح بیان Pib معمولا در گیاه غیر آلودۀ برنج پایین است و این به‌خاطر متیلاسیون سنگین CG در دو ناحیۀ حیاتی پروموتری Pib است. اما، با احتمال قوی بیماری ساق و برگ برنج که ناشی از عامل بیماری‌زای قارچی *Magnaporthe grisea* می‌باشد، احتمالا به مقاومت ناحیۀ پروموتری در برابر این عامل بیماری‌زا کمک می‌کند. جالب این‌که سطح متیلاسیون در دو ناحیۀ پروموتری حیاتی Pib تحت تاثیر عفونت *M. grisea* قرار نگرفته است. در واقع، دمتیلاسیون (متیل‌زدایی) جزئی[3] توسط 5-azacytidine باعث کاهش واقعی بیان Pib شده و مقاومت گیاه در برابر بیماری ساق و برگ برنج را به خطر می‌اندازد (Li et al. 2011). این نتیجه گویای آن است که متیلاسیون DNA در ناحیۀ پروموتری Pib، نقشی مثبت را در بیان Pib به واسطۀ M. grisea دارد. لذا، متیلاسیون DNA می‌تواند نقشی مثبت یا منفی را در تنظیم ظهور ژن‌های دفاعی گیاه ایفا کند.

نقش متیلاسیون DNA بواسطه RNA در اثرات متقابل گیاه ـ میکروب

متیلاسیون DNA بواسطه RNA (RdDM) یک مسیر متیلاسیون DNA مختص گیاه است که می‌تواند در تمامی قسمت‌های توالی ژنی، باعث ایجاد متیلاسیون سیتوزین شود (Zhu et al. 2016). در این مسیر، RNA پلیمراز ۴ (Pol IV)، که یک پلیمراز RNA وابسته به DNA مختص گیاه است، رونوشت‌هایی را ایجاد می‌کند که توسط RNA پلیمراز ۲ وابسته به RNA در رشتۀ دوبل RNA کپی می‌گردد که در ادامه توسط DICKEr-LIKE 3 در بیست و چهارمین RNA مداخله کنندۀ کوچک (siRNAها) پردازش می‌شود. یک رشته از این siRNAها به روی ARGONAUTE 4 (AGO4) بارگذاری می‌شود تا یک کمپلکس خاموش را به تحریک RNA تشکیل دهد که این کمپلکس از طریق توالی مکمل به رونوشت‌های غیر کدگذاری شدۀ طولانی در حال پیدایشی که توسط یک RNA پلیمراز دیگر مختص گیاه (Pol V) پدید آمده است، پیوند می خورد. کمپلکس Pol V در ادامه از سایر مولفه های پایین دستی RdDM، از قبیل DRM1 و DRM2 و نقص موجود در RNA استفاده می‌کند تا متیلاسیون DNA را به سمت موقعیت هدف در هسته هدایت کرده و باعث متیلاسیون DNA و خاموشی رونوشت برداری از کانون هدف گردد و آن را از نو پدید آورد (Matzke and Mosher, 2014). RdDM در وهلۀ نخست TEها و نواحی تکراری DNA در ژنوم را هدف می‌گیرد، اما می‌تواند ژنهای کد گذاری کنندۀ پروتئین را هم هدف قرار دهد. مولفه

[1] Promoter-regions
[2] Super family
[3] Partial demethylation

www.SID.ir

Archive of SID

های مسیر RdDM ظاهرا" نقش مهمی را در تنظیم واکنش گیاه به حملات عامل بیماری‌زا ایفا می‌کند. AGO4 یکی از مولفه-های کلیدی مسیر RdDM است و جهش یافته‌های آرابیدوپسیسago4 ، سطوح کاهش یافته‌ای از متیلاسیون DNA را در موقعیت‌های مختلف ژنوم خود، از جمله در TEها و نواحی تکراری DNA دارند. این جهش یافته‌ها، افزایش آسیب پذیری نسبت به عامل بیماری گیاهی خال زدگی باکتریایی گوجه فرنگی را نشان می‌دهند. برعکس، جهش یافته‌های منفرد NRPE1 (بزرگترین زیر واحد Pol V) و NRPD2 (دومین زیر واحد بزرگ برای هر دوی Pol IV و Pol V) و جهش یافته‌های دوبل NRPD1 (بزرگترین زیر واحد Pol IV) و NRPE1، که همگی آنها کارکرد Pol V خود را از دست داده‌اند، افزایش مقاومت در برابر بیماری ناشی از عامل بیماری گیاهی خال زدگی باکتریایی گوجه فرنگی را در مقایسه با گیاهان نوع وحشی نشان می‌دهند، در حالی‌که گیاهان جهش یافتهٔ منفرد nrpd1 هیچ گونه تغییر واکنشی را نشان نداده‌اند (Lopez et al. 2011). وقتی که جهش یافته‌ها در مراحل مختلف مسیر RdDM، از قبیل nrpd1، nrpd2، nrpe1، ago4، drd1، rdr2 و drm1drm2 دچار نقص شده و در معرض قارچ بیماری‌زای نکروتروفیک Botrytis cinerea و Plectosphaerella cucumerina قرار گرفتند، همگی به‌جز nrpd1 افزایش آسیب‌پذیری در برابر بیماری را از خود نشان دادند. افزایش آسیب پذیری نسبت به عامل بیماری‌زا قارچی Fusarium oxysporum را در جهش یافته‌های nrpe1 و ago4، اما نه در جهش یافته‌های nrpd1 هم مشاهده کرده‌اند (Le et al. 2014). عدم تاثیر جهش‌های ژنی Pol IV بر روی واکنش‌های گیاهی در بیماری‌زاهای باکتریایی و قارچی، جالب توجه است، زیرا بیانگر آن است که در عین حال که کمپلکس پایین دستی RdDM شامل Pol V، AGO4 و سایر فاکتورها برای ایمنی گیاه ضرورت دارند و بایستی وجود داشته باشند، اما می‌توان از مولفهٔ Pol IV چشم‌پوشی کرد. به شکلی بالقوه و احتمالی این می تواند بدان خاطر باشد که siRNAهای القا کنندهٔ RdDM از رونوشت‌های مستقل Pol IV، از قبیل آنهایی که توسط Pol V ایجاد شده‌اند به‌دست آمده‌اند (Lopez et al. 2011). مقایسه فنوتیپ‌های مشاهده شده در جهش یافتهٔ ago4 و گیاهان دارای نقص در Pol V در واکنش به P.syringae pv.tomato DC3000 می‌تواند نشان دهد که AGO4 اهدافی خارج از مسیر کانونی RdDM داشته باشد (Lopez et al. 2011). علاوه بر این، افزایش کلی مقاومت جهش یافته‌های دارای نقص Pol V و سایر جهش یافته‌های دارای نقص در متیلاسیون DNA نسبت به عامل بیماری‌زای بیوتروف P.syringae pv.tomato، در مقایسه با افزایش آسیب پذیری جهش یافته‌های دارای نقص Pol V نسبت به قارچ نکروتروفیک این احتمال را مطرح می‌سازد که شاید RdDM تاثیراتی معکوس بر رشد عامل بیماری‌زای بیوتروفیک و نکروتروفیک داشته باشد. شواهد اخیر گویای آن است که Pol IV در مقاومت گیاه در برابر *Agrobacterium tumefaciens* دخیل است. *Agrobacterium tumefaciens* عاملی باکتریایی است که باعث کاهش کارآیی و راندمان دگرگونی و تغییر گیاه می‌شود. Tumefaciens یک باکتری خاک زاد است که به شکلی گسترده در دگرگونی ژنتیکی گیاهان به‌کار گرفته می‌شود و این بخاطر توانایی آن جهت وارد کردن DNA ترانسفراز خود (T- DNA) در ژنوم گیاه میزبان است. کارآیی *Agrobacterium*

www.SID.ir

Archive of SID

Tumefaciens در افزایش یک دگرگونی و تغییر شکل پایدار، در گیاه جهش یافتهٔ آرابیدوپسیس[1] دارای نقص Pol IV (یعنی در NRPD1)، آن‌هم در مقایسه با گیاهان نوع وحشی تا ۳/۵ برابر افزایش می یابد. علاوه بر این، نشان داده شده است که NRPD1 مستقیما با Agrobacterium T- DNA در نهال و گیاهان جوان تعامل دارد (Bilichak et al. 2014). این نتایج گویای آن است که Pol IV مستقیما در حفاظت از ژنوم گیاه در مقابل ورود Agrobacterium T-DNA، دخیل است. دمتیلاسیون DNA در پیش برنده‌های حاوی ترانسپوزون باعث افزایش مقاومت گیاه در برابر بیماری می‌شود. در گیاهانی فرآیند دمتیلاسیون DNA فعال است که گلیکوزیلاز DNA از خانوادهٔ دمتیلازهای DNA، کاتالیزور و تسریع کنندهٔ آن است (Zhu et al. 2016). چهار دمتیلاز DNA به نام‌های DME (DEMETER)، ROS1 (عامل مانع شوندهٔ Silencing 1) که با نام DML1 (شبه DME-1) هم شناخته می‌شود، DML2 و DML3 در گیاه آرابیدوپسیس شناسایی شده‌اند. این گلیکوزیلازهای DNA باعث خروج ۵–متیل سیتوزین و جایگزینی آن با یک سیتوزین غیر متیله، آن‌هم از طریق یک مکانیسم برش ـ ترمیم می‌شوند (Zhu et al. 2016). گمان می‌رودکه DME در وهلهٔ نخست در سلول مرکزی گامتوفیت[2] ماده پدیدار شود که برای بیان ژن‌های نشان گذاری شدهٔ مختص آلل مادری در سلول مرکزی و اندوسپرم لازم است (Bauer and Fischer 2011). عقیده بر این است که سه دمتیلاز دیگر آرابیدوپسیس مسئول تمامی فعالیت دمتیلاز صورت گرفته در بافت‌های سوماتیک می‌باشند، اما کارکردهای بیولوژیک آنها هنوز به خوبی درک و استنباط نشده است. از میان این سه مورد، ROS1، بیش از همه بروز و نمود پیدا کرده و نشان داده شده است که باعث سرکوبی خاموشی رونویسی ترانس ژن‌ها و ژن‌های درونزاد (اندوژنوس) می‌شود (Zhu et al. 2016). نشان داده شده که ros1 باعث افزایش آسیب پذیری نسبت به عامل بیماری‌زای گوجه فرنگی P. syringae می‌شود. جهش یافته‌های met1 و ddc که دارای نقص متیلاسیون هستند، افزایش مقاومت به عامل بیماری گیاهی خال زدگی باکتریایی گوجه فرنگی را نشان داده اند (Dowen et al. 2012) و جهش یافته‌هایی از قبیل ddc و met1 nrpd2 که در هر دوی مسیر RdDM و حفظ متیلاسیون CG یا CHG دچار آسیب شده‌اند، مقاومت بیشتری را نسبت به عامل بیماریزای فوق نشان داده‌اند (Yu et al. 2013) و این نشان می‌دهد که دمتیلاسیون DNA نقشی مثبتی را در مقاومت گیاه نسبت به بیماری ایفا می‌کند. اگرچه هیپومتیلاسیون پری سنترومریک گسترده‌ای در این جهش یافته‌ها و در واکنش به عامل بیماری‌زای بیماری گیاهی خال زدگی باکتریایی گوجه فرنگی مشاهده نشده است، اما تعداد زیادی از ژن‌های دفاعی گیاه در جاهایی قرار گرفته‌اند که در آنجا به دلیل عفونت ناشی از باکتری فوق الذکر، متیلاسیون افتراقی نشان داده شده است (Dowen et al. 2012). مطالعات نشان داده‌اند که متیلاسیون DNA در خاموشی رونویسی TEها و ژن‌های مجاور در هتروکروماتین و همچنین در تنظیم دینامیکی برخی ژن‌های ایمپرینت‌شده[3] نشان گذاری شده، سهیم است (Zhu et al. 2016). ثابت شده که جهش یافتهٔ سه گانهٔ دمتیلاز DNA (rdd) آمادگی بیشتری برای بیمار شدن در برابر عامل بیماری‌زای F. oxysporum نسبت به گیاهان Col-0

[1] *Arabidopsis*
[2] Gametophyte
[3] Imprinted

www.SID.ir

Archive of SID

نوع وحشی، دارد. در مجموع ۳۴۸ ژن بصورت افتراقی در rdd و در مقایسه با نوع وحشی بیان شده‌اند و نتایج گویای آن است که دمتیلازهای DNA برای تنظیم ژن مسئول استرس و برای حفظ بیان یا تنظیم مثبت این ژن‌ها توسط دمتیلازهای DNA و به منظور ایجاد مقاومت در برابر F. oxysporum ضروری می‌باشند (Le et al. 2014). در کل، این نتایج پیشنهاد می‌کند که عملکرد اولیهٔ دمتیلازهای DNA در گیاهان تنظیم بیان ژن‌های پاسخ به استرس با هدف‌گیری توالی‌های TE پروموتر می‌باشد.

تغییرات هیستونی

هیستون‌های مرکزی و اتصالی، بخش اصلی کروماتین را تشکیل می‌دهند. هیستون‌های مرکزی قادر به تغییرات پس از ترجمه، شامل استیلاسیون[۱]، متیلاسیون[۲]، فسفوریلاسیون[۳]، یوبیکویتیناسیون[۴]، سامیولاسیون[۵]، سیترولیناسیون[۶]، و ADP-ریبوزیلاسیون[۷] بوده، که بر روی برهم کنش و اتصال با DNA و پروتئین‌های هسته تاثیر می‌گذارند. متیلاسیون هیستون با اضافه شدن گروه‌های متیل به لایزین همراه است که ممکن است باعث خاموشی یا بیان ژن مرتبط با متیلاسیون لایزین شود (Mohammadabadi et al. 2016). یک خصوصیت ویژه PGCs افزایش متیلاسیون در H3-K27 و H3-K4 و همچنین کاهش متیلاسیون در H3-K9 است، که ساختار کروماتینی و الگوهای بیان ژن را مشخص می‌کنند. فسفوریلاسیون هیستون طی اسپرماتوژنز بسیار مهم بوده، و استیلاسیون هیستون بخش اصلی تغییرات در اووژنز می‌باشد. اووسیت‌های بالغ شده دارای میزان سطح استیلاسیون کمی بوده که، احتمالا در بیان ژن‌ها طی رشد و نمو اووسیت موثر می‌باشد. در اووسیت‌ها، هیستون H1 جای خود را به هیستون متفاوت مادری H1FOO (از خانواده H1، مخصوص تخمک) داده، که نقش مهمی در فشرده سازی کروماتینی و سرکوب بیان ژن دارد (Mohammadabadi et al. 2016). تغییرات هیستونی آشکاری در طی نمو رویان پیش از لانه‌گزینی در پیش هسته‌ی نر اتفاق می‌افتد. درست بعد از لقاح، پروتامین‌های[۸] موجود در کروماتین پدری به سرعت جای خود را به هیستون‌های استیله شده داده، که در مناطق H3K4، K9، یا K27 متیله نیستند. بعد از این جایگزینی، هیستون‌های متیله شده تنها در یکی از جایگاه‌های H3K4، K9، و K27 را به سختی می‌توان مشاهده کرد. در مقابل اتفاقات رخ داده در پیش هسته نر، کروماتین مادری هیستون‌های H3 متیله را در تمام طول نمو رویانی با خود حمل می‌کند (Mohammadabadi et al. 2016). به صورت خلاصه، تغییر در جنبه‌های مهم اپی ژنتیکی شامل متیلاسیون DNA، بازآرایی کروماتینی، و رونوشت‌های

[۱] Acetylation
[۲] Methylation
[۳] phosphorylation
[۴] ubiquitination
[۵] sumoylation
[۶] citrullination
[۷] ADP-ribosylation
[۸] protamines

Agricultural Biotechnology Journal; Printing ISSN: 2228-6705, Electronic ISSN: 2228-6500
www.SID.ir

Archive of SID

غیر کد کننده، بر روی زنده مانی گامت‌ها و رویان‌ها موثر است. درک هرچه بهتر از اپی‌ژنوم[۱] گامت‌ها و رویان‌ها ما را در شناخت شبکه‌های بیولوژیکی یاری کرده، که این شبکه‌ها نقش بسیار مهمی در بیماری‌ها و نمو داشته و در بهبود باروری و سلامت کمک می‌کنند.

تغییرات هیستونی پس از ترجمه در اثرمتقابل گیاه ـ میکروب

به‌طور کلی، کروماتین باز باعث افزایش دسترسی ژنوم به دستگاه رونویسی ژنی می‌شود و بدین ترتیب امکان وقوع رونوشت‌برداری از ژن‌ها را فراهم می‌سازد (Probst and Mittelsten Scheid 2015). استیلاسیون هیستون توسط هیستون استیل ترانسفرازها (HAT)، با فعال سازی رونویسی ژنی در ارتباط است، در حالی‌که استیلاسیون هیستونی توسط هیستون دی-استیلازها (HDA) منجر به توقف رونویسی ژنی می‌شود. بسته به اهداف، متیلاسیون یا یوبیکوئیتیلاسیون هیستونی و یا هر دو می‌توانند باعث فعال سازی یا توقف رونویسی ژنی شوند، برای مثال تری متیلاسیون لیزین ۴ در هیستون ۳ (H3K4me3) با فعال شدن رونویسی ژنی ارتباط دارد، در حالی‌که تری متیلاسیون هیستون ۳ لیزین ۲۷ (H3K27me3) متناظر با توقف رونویسی ژنی است. اگرچه مشارکت تغییر و اصلاح هیستونی در رشد و توسعهٔ گیاه به خوبی اثبات شده است (Liu et al. 2010)، اما نقش آنها در ایمنی گیاه، مطلبی نوظهور است.

متیلاسیون و دمتیلاسیون هیستون

الگوهای متیلاسیون هیستون توسط هیستون متیل ترانسفرازها (HMT) انجام می‌شود. اولین مثال از HMTها در واکنش ایمنی گیاه، مربوط به کار بر روی آرابیدوپسیس تری توراکس ۱ (ATX1 یا SDG27) است (Alvarez-Venegas et al. 2007). ATX1 یک پروتئین حوزهٔ SET از خانواده تری توراکس و با فعالیت هیستون متیل ترانسفراز است که باعث تنظیم توقف تعداد زیادی از ژن‌ها می‌شود. در گیاه جهش یافتهٔ ATX1، نسبت زیادی از ژن‌های مرتبط با دفاع، کاهش بیان ژنی را نشان می‌دهند از جمله تعدادی از ژن‌های مقاومت در برابر بیماری NBS-LRR و ژن‌های عامل رونویسی WRKY از قبیل WRKY70 که یک تنظیم کنندهٔکلیدی در تنظیم مسیرهای اسید جاسمونیک (JA) و آنتاگونیست SA مورد نیاز برای دفاع گیاه می‌باشد. در گیاهان آرابیدوپسیس، نبود اصلاح کنندهٔ کارکردی SNC1,9(MOS9) که با هیستون لیزین متیل ترانسفرازهای ATXR7 کار می‌کنند، سطوح H3K4me3 در پیش برنده‌های SNC1 و RPP4 کاهش می‌یابد. گیاهان جهش یافتهٔ ATXR7 از سطح بیان ژنی کمتری برای هر دوی SNC1 و RPP4 برخوردارند و نسبت به H. arabidopsidis آسیب پذیری بیشتری دارند و این نشان می‌دهد که ATXR7 در دفاع گیاه نسبت به عامل بیماری‌زا نقش دارد آنهم از طریق تنظیم

[۱] epigenome

Agricultural Biotechnology Journal; Printing ISSN: 2228-6705, Electronic ISSN: 2228-6500
www.SID.ir

Archive of SID

میزان بیان ژن‌های SNC1 و RPP4 توسط متیلاسیون H3K4 (Xia et al. 2013). دی و تری متیل ترانسفراز اصلی H3K36 در گیاه آرابیدوپسیس، یعنی SDG8، اخیرا برای دفاع گیاه در برابر P.syringae pv.tomato DC3000 ضروری تشخیص داده شده است (Palma et al. 2010). بیان ژنی و آنالیزهای رسوب ایمنی کروماتین (ChIP) نشان داده‌اند که SDG8 برای بیان ژن مقاومت (R) به‌نام LAZARUS 5 (به اختصار LAZ5) لازم است که این از طریق H3K36me3 کروماتین LAZ5 برای حفظ حالت فعال رونویسی ژنی به‌دست می‌آید. نشان داده شده است که SDG8 در دفاع گیاه نسبت به عوامل بیماری‌زای قارچی هم نقش دارد آن‌هم از طریق فعال‌سازی زیر مجموعه‌ای از ژن‌های درون یک یا هر دوی مسیرهای JA یا سیگنال دهی اتیلن (ET) به واسطهٔ H3K36me3 (Berr et al. 2010). میزان بیان SDG8 تا حد زیادی توسط عفونت با بیماری‌زاهای قارچی نکروتروفیک از قبیل Alternaria brassicicola و B. cinerea تحریک شده است، در حالی‌که از دست دادن کارکرد مذکور در گیاه جهش یافتهٔ SDG8-1 باعث کاهش مقاومت در برابر همان عوامل بیماری‌زا شده است. نقش SDG8 در تنظیم H3K36me3 توسط آنالیز اصلاح هیستون در کل ژنوم با استفاده از تعیین توالی ChIP تایید شده است (Li et al. 2015). ژن‌های هدف گیری شده توسط SDG8 برای فرآیندهای بیولوژیکی خاصی، از قبیل دفاع گیاه غنی سازی شده‌اند (Li et al. 2015). دو گروه پروتئینی، یعنی گروه دمتیلاز۱ مختص لیزین و گروه Jumonji C (jmjC) را در دمتیلاسیون هیستونی رزیدوی لیزین ۲۷ دخیل دانسته اند. JMJ705 یک ژن jmjC برنج است که دمتیلاز لیزین هیستون را کد گذاری می‌کند و به‌طور اخص H3K27me2/3 را معکوس می‌سازد و ژن‌های مسئول بیان ژنی بیوتیک (حیاتی) را هدف می گیرد (Li et al. 2013). ابتلا به عفونت و بیماری زنگار برنج توسط عامل بیماریزای Xanthomonas oryzae pv.oryzae باعث تحریک بیان JMJ705 می‌شود. گیاهان تراریختهٔ ژنتیکی برنج میزان بیان بیش از حد JMJ705 را دارند که باعث کاهش مقادیر H3K27me3 در برخی ژن‌های مرتبط با تنش اکسایشی، بیوسنتز JA و ژن‌های سیگنال دهندهٔ مرتبط با بیماری‌زایی از قبیل PR5 و PR10 شده است و این گیاهان مقاومت بیشتری را در برابر عامل بیماریزای فوق الذکر (زنگار برنج) از خود نشان داده‌اند. برعکس، گیاهان برنج جهش یافتهٔ jmj705 افزایش آسیب پذیری نسبت به این عامل بیماری‌زا را نشان داده‌اند (Li et al. 2013). این نتایج نشان می‌دهد که JMJ705 در دفاع در مقابل بیماری فعال بوده و ژن‌های دفاعی مربوطه را از طریق کاهش مقادیر H3K27me3 در این ژن‌ها، فعال می‌سازد.

استیلاسیون و استیل‌زدایی هیستون

فعالیت‌های آنتاگونیستی (مخالف هم) HATها و HDAها تعیین کنندهٔ میزان استیلاسیون رزیدوهای لیزین بر روی دنباله‌های هیستون است. استیلاسیون را به‌عنوان شاخصی از ژن‌های رونوشت برداری شدهٔ فعال می‌دانند، در حالی‌که HDAها هم می‌توانند با فعال سازی رونویسی ژنی ارتباط داشته باشند. HDAهای گیاه را می‌توان در چهار خانوادهٔ RPD3, HDA1,

www.SID.ir

Archive of SID

SIR2, HD2 دسته بندی کرد. در این میان، HD2 منحصر به گیاهان است. شواهد گویای آن است که HDAها می‌توانند واکنش‌های دفاعی در برابر عوامل بیماری‌زای گیاهی را پیش ببرند و گسترش دهند. در گیاه آرابیدوپسیس، دو ژن خیلی مشابه، یعنی ژن‌های HDA6 و HDA19 استیلاسیون نوع RPD3 و HDA1، توسط مسیر JA یا ET یا هر دوی این مسیرها و توسط پیش مادهٔ ۱-آمینوسیکلوپروپان-۱-اسید کربوکسیلیک تحریک کرده‌اند، در حالی‌که در سایر ژن‌های HDA شبیه RPD3 (برای مثال، HDA5، HDA8، HDA9 و HDA14) چنین اتفاقی رخ نداده است (Zhou et al. 2005). بیان بیش از حد HDA19 منجر به افزایش بیان فاکتور واکنش اتیلن۱ (یا ERF1) می‌شود که این ژن در مسیرهای سیگنال‌دهی JA/ET وارد شده و مقاومت گیاه در برابر Alternaria brassicicola را افزایش می‌دهد. در ضمن، چند ژن PR تحریک شده توسط مسیر JA/ET هم در انواع ترانس ژنیک دارای بیان بیش از حد HDA19 با تنظیم افزایشی و در انواع خاموش شدهٔ HDA19 با تنظیم کاهشی مواجه شده‌اند (Zhou et al. 2005). به همین شکل انواع دارای نقص HDA6 با بیان کاهش یافتهٔ ژن‌های پاسخگو به مسیر JA (از قبیل PDF1.2a, VSP2, JIN1, ERF1) مواجه شده‌اند هرچند که هیچ اطلاعی در مورد حالت‌های استیلاسیون هیستون ژن‌های مورد بررسی که به‌صورت افتراقی ظاهر شده‌اند، در دست نیست (Wu et al. 2008). SA یک نقش سیگنال دهی مهم را در تثبیت مقاومت گیاه در برابر عوامل بیماریزای بیوتروفیک از قبیل عامل بیماری گیاهی خال زدگی باکتریایی گوجه فرنگی و نیز در فعال سازی مقاومت سیستمیک اکتسابی (SAR) ایفا می‌کند. مسیر SA همچنین تحت کنترل تغییرات و اصلاحات هیستون می‌باشد. HDA19 در توقف واکنش‌های دفاعی تحت وساطت SA در گیاه آرابیدوپسیس هم دخیل است و از دست رفتن فعالیت HDA19 باعث افزایش بیان بسیاری از ژن‌های پاسخگوی SA پایین دستی از قبیل PR1, PR4, PR5 می‌شود. از دست رفتن فعالیت HDA19 همچنین باعث افزایش محتوای SA و بیان ژن‌های مورد نیاز برای انباشت SA می‌شود و در نتیجه باعث افزایش مقاومت گیاه به P.syringae pv.tomato DC3000 می‌گردد (Choi et al. 2012). آنالیز بیان ژن‌های PR1 و PR2 در نوع وحشی و جهش یافتهٔ آرابیدوپسیس یعنی hda19 که دارای نقص بیوسنتز SA هستند، نشان می‌دهد که DHA19 تحت شرایط بدون چالش، باعث حفظ سطح پایه و اندک بیان ژن‌های دفاعی، آنهم با تغییر کروماتین و بردن آن به حالت توقف، اما برای اطمینان از القای ژن دفاعی، بدون تحریک بیش از حد در طی حملهٔ عامل بیماریزا می‌شود. بنابراین، HDA19 یک مولفهٔ تنظیم کنندهٔکلیدی در دفاع گیاه بوده و در پیشگیری از فعال سازی غیر ضروری یا تحریک بیش از حد خود مخرب واکنش دفاعی، کمک می‌کند (Choi et al. 2012). به دنبال حملهٔ عامل بیماریزا، احتمالا در کمپلکس‌های متفاوت چند پروتئینی، HDA19 می‌تواند از طریق فعالیت دی استیلاز هیستون خود و در توقف چند تنظیم کنندهٔ منفی سیستم دفاعی، شرکت داشته باشد و منجر به فعال سازی واکنش‌های ایمنی در گیاه شود. شواهد بیشتری برای مشارکت کنترل اصلاح هیستونی در مسیر SA و در نتیجه افزایش مقاومت در برابر بیماری را می‌توان در هیبریدهای F_1 (نسل اول) آرابیدوپسیس مشاهده کرد که در آن مقادیر استیلاسیون H3 هیستون در پیش برنده‌های ژن‌های کلیدی بیوسنتز SA (یعنی PAD4, EDS1) در هیبریدهای نسل اول افزایش یافته و در آنها مقاومت به عامل بیماری گیاهی خال زدگی باکتریایی گوجه فرنگی هم افزایش پیدا

www.SID.ir

Archive of SID

می‌کند. یک تنظیم افزایشی توام برای بیان PAD4 و EDS1 و افزایش انباشتگی SA در هیبریدهای نسل اول آلوده به عامل بیماری گیاهی خال زدگی باکتریایی گوجه فرنگی را در مقایسه با گیاهان والد، مشاهده کرده‌اند (Yang et al. 2015). ELP3 یک زیر واحد کاتالیزوری کمپلکس طولانی‌تر است و از یک دامین HAT در انتهای C و یک واحد تکراری غنی از سیستئین در انتهای N برخوردار است که تداعی بخش یک دامین آهن ـ گوگرد شعاعی S ـ آدنوسیل متیونین است. هر دوی این حوزه‌ها برای کارکرد ELP3 در ایمنی گیاه ضروری هستند و ELP3 دارای فعالیت ذاتی HAT است و می‌تواند تمامی چهار نوع هیستون را استیلاسیون کند (De Fraia et al. 2013). گیاهان جهش یافتهٔ فاقد کارکرد ELP3، تاخیری در القای تمامی ۹ ژن دفاعی بررسی شده از جمله، WRKY18، PR5 و PR1 را بعد از آزمایش مسیر SA یا آغشتن به عامل بیماری گیاهی خال زدگی باکتریایی گوجه فرنگی نشان داده‌اند (De Fraia et al. 2013). همانند ELP3، ELP2 هم در دفاع گیاه نقش داشته و با NPR1، که یک فعال کنندهٔ توام و کلیدی رونویسی ژنی سیستم ایمنی گیاه است، در تعامل است (Wang et al. 2013). همچنین ELP2 یک نقش تنظیمی را در هر دوی متیلاسیون DNA و اصلاح هیستون نشان داده است. در گیاهان جهش یافتهٔ ELP2، سطح H3K9/14ac هیستون در NPR1, PR2, PR5, EDS1, PAD4 نسبت به گیاهان نوع وحشی پایین تر بوده است هرچند که پدیده‌ای مشابه در مورد PR1 مشاهده نشده است (Wang et al. 2013). این کاهش استیلاسیون هیستون تا حدودی می‌تواند به تاخیر افتادن یا کاهش القای ژن‌های دفاعی در گیاه جهش یافتهٔ ELP2 را توضیح دهد. در مقایسه با سایر تنظیم کننده های اپی ژنتیک، ELP2 منحصر به فرد است چرا که هر دوی مقادیر کلی استیلاسیون هیستون و متیلاسیون DNA در کل ژنوم را تنظیم می‌کند. واکنش به تاخیر افتادهٔ رونویسی ژنی در گیاه جهش یافتهٔ ELP2 نسبت به عفونت عامل بیماریزا احتمالا نتیجهٔ تغییر ساختار کروماتین در اثر کاهش مقدار استیلاسیون هیستون و یا تغییر نمایهٔ متیلاسیون DNA در کل ژنوم است (Wang et al. 2013). مطالعات اخیر همچنین نشان داده اند که HDA6 و MET1 مستقیما با هم در تعامل بوده و با هم در خاموش سازی هتروکروماتین در یک موقعیت معین و هدایت شده، دخیل هستند (Liu et al. 2012). بیان بیش از حد HDT701 در برنج ترا ریخته (ترانس ژنیک) منجر به کاهش مقادیر H4ac و افزایش آسیب پذیری در برابر عامل بیماری‌زای برنج یعنی Magnaporthe oryzae و X.oryzae pv.oryzae می‌شود که به ترتیب باعث بیماری تورم برنج و زنگار باکتریال برنج می‌شوند. در مقابل، خاموشی HDT701 باعث افزایش مقدار H4ac و افزایش مقاومت در برابر هر دو عامل بیماری‌زای فوق الذکر می‌شود که احتمالا به دلیل افزایش مقدار رونویسی ژن‌های دفاعی مربوطه است (Ding et al. 2012). عوامل بیماری‌زای قارچی هم همانطور که می‌دانیم باعث تولید بازدارنده‌های HAD می‌شوند از قبیل HC toxin و depudecin. Depudecin تولید شده توسط Alternaria brassicicola مانع از فعالیت HAD در محیط آزمایشگاه و در محیط طبیعی می‌شود، هرچند که گونه‌های Alternaria brassicicola دارای نقص depudecin همچنان بیماری‌زایی خود را در آرابیدوپسیس حفظ می کنند (Wight et al. 2009). در مقابل، HC toxin تولید شده توسط Cochliobolus carbonum برای بیماری‌زا بودن در ذرت لازم است و احتمالا با ایجاد تداخل در بیان ژن‌های لازم برای بلوغ سیستم دفاعی کارآمد ذرت در برابر C. carbonum عمل

Agricultural Biotechnology Journal; Printing ISSN: 2228-6705, Electronic ISSN: 2228-6500
www.SID.ir

Archive of SID

می‌کند یعنی از طریق ممانعت از فعالیت HAD. با این حال میزان دستکاری مستقیم عوامل بیماری‌زای مختلف در رونویسی ژنی سلول میزبان از طریق تغییر مقادیر استیلاسیون هیستون، مطلبی است که همچنان نیازمند بررسی‌های بیشتری است.

یوبیکوئیتیناسیون هیستون

یوبیکوئیتیناسیون پروتئین، یک مکانیسم تنظیمی شایع است که طیفی از فرآیندهای سلولی را کنترل می‌کند. دو نوع یوبیکوئیتیناسیون پروتئینی از قبیل مونو یوبیکوئیتیناسیون و پلی یوبیکوئیتیناسیون توصیف شده‌اند. مونو یوبیکوئیتیناسیون هیستون H2B (به اختصار H2Bub)، عمدتا با فعالیت رونویسی ژنی در ارتباط است و در گیاه آرابیدوپسیس، H2Bub توسط دو لیگاز یوبیکوئیتین E3 یعنی HUB1 و HUB2 انجام می‌شود. جهش یافته‌های HUB1 (که فاقد کارکرد این عامل هستند)، افزایش آسیب پذیری در برابر قارچ‌های بیماری‌زای نکروتروفیک B. cinerea و Alternaria brassicicola را از خود نشان داده‌اند، در حالی‌که بیان بیش از حد ژن‌های HUB1 به معنای مقاومت در برابر B. cinerea می‌باشد (Dhawan et al. 2009). با وجود تغییر آشکار واکنش به B.cinerea در این گیاهان جهش یافته، بیان PDF1.2a به عنوان شاخص دفاعی مسیر JA، در هیچ یک از این زمینه ها دستخوش تغییر نشده و این نشان می‌دهد که HUB1 بصورت مستقل از مسیر JA عمل می‌کند. مطالعات نشان داده که HUB1 و HUB2 بیان ژن‌های R از قبیل SNC1 و RPP4 را تنظیم می‌کنند. HUB1 مستقیما پیکربندی کروماتین را در موقعیت SNC1/RPP4 تنظیم می‌کند و در نتیجه ظهور هر دو ژن و سایر اعضا در این دستهٔ ژنی R را تنظیم می‌کند. از دست رفتن کارکرد HUB1 یا HUB2 باعث کاهش تنظیم افزایشی SNC1 به دنبال ابتلا به عفونت عامل بیماری گیاهی خال زدگی باکتریایی گوجه فرنگی می‌شود. SNC1 به دنبال ابتلا به عفونت ناشی از عامل بیماری‌زای فوق الذکر، باعث تنظیم افزایشی می‌شود. SNC1 در گیاه نوع وحشی بعد از ابتلای آن به عفونت فوق، تنظیم افزایشی ملایمی را باعث می‌شود که با افزایش مقادیر مونو یوبیکوئیتیناسیون H2B در محل SNC1 توام می‌گردد و این نشان می‌دهد که بیان تلقینی SNC1 بعد از عفونت، به HUB1 و HUB2 بستگی دارد (Zou et al. 2014). با این حال واکنش به P. syringae pv.omato DC3000 در گیاهان hub1 و hub1 hub2 نسبت به گیاهان نوع وحشی تغییری پیدا نکرده است (Zou et al. 2014)، هرچند که این امکان هست که HUB1 در مقاومت نسبت به H. arabidopsidis نقش داشته باشد زیرا RPP4 باعث مقاومت در ایزوله‌های این عامل بیماری‌زا شده است (Xia et al. 2013). بیان SNC1 می‌تواند توسط هر دوی H3K4me3 و مونویوبیکوئیتیناسیون H2B تنظیم شده باشد و این دو اصلاح می توانند با هم در تعامل باشند (Zou et al. 2014). جالب است تعیین شود که آیا یک تغییر به تغییر دیگری در موقعیت SNC1 وابسته است یا خیر، هرچند که نشان داده شده که تغییرات و

www.SID.ir

Archive of SID

اصلاحات H2B هیستونی به واسطهٔ HUB1، مستقل از متیلاسیون DNA، H3K4me2 و H3K4me3 می‌باشد. در واکنش به سم Verticillium dahliae (Vd) دو گیاه جهش یافتهٔ hub1 و hub2 کاهش تولید H_2O_2 ناشی از سم مذکور، مرگ سلولی و القای ژن دفاعی را در مقایسه با گیاهان نوع وحشی آرابیدوپسیس نشان داده‌اند (Hu et al. 2014). مطالعات دیگر نشان داده‌اند که HUB2 یک تنظیم کنندهٔ مثبت برای ژن‌هایی است که فسفاتازهای تیروزین را کد گذاری می‌کنند، از قبیل AtPTP1 (فسفاتاز ۱ پروتئین تیروزین) و AtPFE-DSP5 (فسفاتاز ۵ با ویژگی دوبل غیر معمول قارچ و گیاه). به‌نظر می‌رسد فسفریلاسیون پروتئین تیروزین به واسطهٔ HUB2 نقشی حیاتی را در تنظیم میکروتوبول‌های قشری (MT) ایفا می‌کند چرا که گیاهان جهش یافتهٔ hub2 از دی پلیمریزاسیون MT ضعیف تری برخوردارند (Hu et al. 2014).

نقش اپی ژنتیک و microRNAs در سلامت حیوان

microRNAs و اپی‌ژنتیک دو زمینه مطالعاتی مهم هستند و افراد زیادی در این زمینه به آنها علاقه‌مند می‌باشند. در ابتدا روی روابط آنها با بیماری‌هایی از قبیل سرطان تمرکز شده است. microRNAs، گروهی از ملکول‌های کوچک‌اند (تقریبا ۲۲ نوکلئوتید طول دارند) که بیان ژن هدف را در سطح بعد از رونویسی تنظیم می‌کنند. نحوه بیان microRNAs با سلامتی و وضعیت بیمار ارتباط دارد، به همین دلیل استفاده از آنها به عنوان ابزار مهمی در تشخیص بیماری‌ها در نظر گرفته می‌شود. متیلاسیون DNA و تغییرات هیستونی، دو جنبه مهم از اپی‌ژنتیک می‌باشند که تاثیر زیادی روی رونویسی ژن دارند. به طور کلی تحقیقات نشان داده‌اند که هایپرمتیلاسیون[۱] DNA، بیان ژن را در سلول‌های سرطانی خاموش می‌کند، اما هایپومتیلاسیون[۲] موجب فعال شدن آنکوژن[۳] در سلول‌های سرطانی می‌شود. هر دو این فرآیندها (بیان microRNAs و متیلاسیون DNA) به شدت در بدن انسان و حیوانات تنظیم می‌شوند، زیرا با تغییرات کوچک در همئوستازی، در نهایت فیزیولوژی فرد تغییر می‌کند. اگر چه تنظیم بیان microRNA و حفظ اپی ژنتیک کاملاً مشخص نیست، اما شواهد نشان می‌دهد که اثرات دو طرفه اپی‌ژنتیک و microRNAs بر یکدیگر وجود دارند. به این صورت که microRNAs مکانیسم‌های اپی‌ژنتیکی را مورد هدف قرار داده، و تنظیمات اپی‌ژنتیکی نیز تولید و سنتز microRNAs را تنظیم می‌کنند. تغییرات برگشت پذیر اپی ژنتیک همراه با کنترل اپی ژنتیکی microRNAs، احتمالاً مسیر جدیدی را برای تشخیص و درمان بیماری‌ها ایجاد خواهند کرد. متیلاسیون DNA و miRNA، با یکدیگر جهت کنترل گسترش سرطان فعالیت می‌کند. لاین‌های سلول سرطانی سازمان یافته از گسترش گره لنفاوی حاصل از سرطان‌های متفاوت، با عامل دمتیلاسیون (5-aza-CdR) تیمار شدند، ۵۷ تا از microRNAs، حداقل به میزان دو برابر بر اساس تیمار افزایش بیان داشتند و ۲۷ تا از این‌ها در جایگاه های CPG قرار گرفتند. بعد از مقایسه کردن سطوح

[۱] Hypermethylation

[۲] Hypomethylation

[۳] Oncogene

Agricultural Biotechnology Journal; Printing ISSN: 2228-6705, Electronic ISSN: 2228-6500
www.SID.ir

Archive of SID

متیلاسیون miRNA-DNA در بافت‌های متفاوت، جهت مشخص کردن بافت ویژه متیلاسیون DNA، miR-34b/c، miR-148a و miR-9-1/2/3 به عنوان microRNAsی داوطلب در سرکوب کردن گسترش سرطان شناخته شدند. این microRNAs در بافت‌های نرمال غیر متیله، اما در تومورها به شدت متیله شده بودند (Mohammadabadi et al. 2016). در حالی که تجزیه کروماتین با استفاده از روش ایمونوپریسیپیتاسیون[۱]، نشان داد که ژنهای miRNA متیله شده در جایگاه CPG، از نظر نشانگرهای کروماتین فعال، مانند هیستون H3 استیله شده و لیزین شماره ۴، سه بار متیله شده در هیستون ۳ (H3K4Me3) تهی بودند. تیمار بازدارنده متیلاسیون DNA، وابستگی miRNA را با نشانگرهای هیستون فعال تقویت کرد. تنها تیمار دارویی بازدارنده HDAC (هیستون داستیلازها)[۲]، قادر به بیان دوباره این microRNAs نبود. اتصال عملکردی بین microRNAs و گسترش سرطان با تشخیص نسخه‌های هدف miRNA، از قبیل CDK6، c-MYC، E2F3 و TGIF2 که بیان آنها در تومورهای به عنوان پیش سرطان افزایش یافته است بوجود آمد و بیان بیش از حد miRNA، تولید سرطان را در لوله آزمایش و در شرایط بدن تحریک کرد. این نتایج، این مطلب را که بعضی از microRNAs از اهداف تنظیم اپی‌ژنتیک هستند و نقش کلیدی در توسعه سرطان دارند را بیشتر تائید کرد. به عبارت دیگر، miRNA یک تنظیم‌گر ضروری اپی‌ژنتیک است و این تنظیم از طریق آنزیم‌های ضروری متیلاسیون DNA و تغییرات هیستون بوسیله microRNAs، وساطت می‌شوند. همان‌طور که قبلاً اشاره شد، سه عضو از خانواده miRNA-29(miR-29a/b/c)، با نواحی کدکننده آنزیم DNMT3a/b، جهت کنترل منفی تولید پروتئین اثر متقابل دارد. این خانواده miRNA، در نمونه‌های بیماران با سرطان شش سرکوب شده بود و به صورت معکوسی با افزایش بیان آنزیم DNMT3a/b همبستگی داشت. بیان اجباری miR-29a/b/c، الگوهای متیلاسیون نرمالی را در لاین‌های سلول سرطان شش بازسازی کرد، و بیان FHIT و WWOX در هر جایی که ژنهای سرکوب کننده تومور در سلول‌های سرطانی خاموش شده بودند، دوباره فعال گردیدند (Mohammadabadi et al. 2016).

کنترل اپی ژنتیکی تجهیز سیستم دفاعی و توارث فرا نسلی (transgenerational inheritance)

تجهیز سیستم دفاعی (defense priming): منظور از تجهیز در اینجا یک حالت فیزیولوژیک القا شده است که به گیاه این امکان را می‌دهد تا با سرعت و کارآیی بیشتری نسبت به تنش‌های زیستی و غیر زیستی واکنش نشان دهد (Conrath, 2011). گیاهان تجهیز شده، فعال سازی سریع‌تر و قوی‌تر واکنش‌های دفاعی را در برابر عوامل بیماری‌زا نشان می‌دهند. در اکثر مطالعات، تجهیز سیستم دفاعی را بعد از یک بار استفاده از فعال کنندهٔ تجهیز، مشاهده کرده‌اند هرچند که چندین آزمایش کوتاه مدت برای تجهیز از کارآیی بیشتری برخوردار بوده است (Singh et al. 2014). در مقایسه با حجم وسیعی از

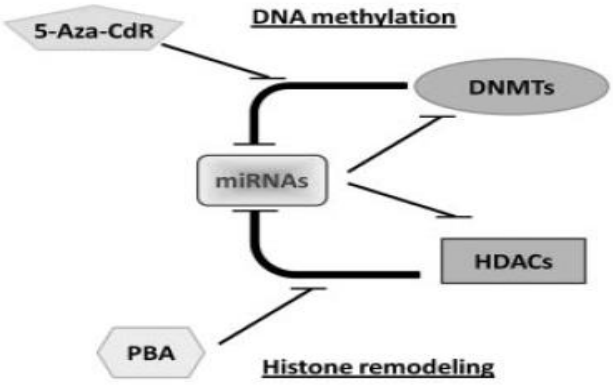
[۱] Immunoprecipitation- : تکنیکی است که بوسیله آن پروتئین آنتی ژن در محلول را به وسیله آنتی بادی مختص به آن پروتئین رسوب می‌دهند (مترجم).

[۲] Histone deacetylases (HDAC)

Agricultural Biotechnology Journal; Printing ISSN: 2228-6705, Electronic ISSN: 2228-6500
www.SID.ir

Archive of SID

اطلاعات مربوط به پدیدهٔ تجهیز دفاعی، اطلاعات کمی در مورد مبنای ملکولی آن در دست است. انباشت کینئازهای پروتئینی فعال شده توسط میتوژن در حال کمون (خوابیده)، اصلاحات و تغییرات ملکولی مسیرهای متابولیسم اولیه، و تغییرات کروماتین، همگی در تجهیز سیستم دفاعی گیاه دخیل بوده اند (Conrath, 2011).



شکل ۲. رابطه بین اپی‌ژنتیک و **miRNA**. **microRNAs**، اهداف و تنظیم کننده‌های مکانیسم اپی‌ژنتیک می‌باشند. رونویسی **miRNA**، توسط وضعیت متیلاسیون **CpG** و معماری‌های کروماتین، نزدیک به **Tss**[1](جایگاه شروع رونویسی) کنترل می-شود. **DNA** متیل ترانسفرازها و هیستون داستیلازها اهداف **microRNAs** هستند. دمتیلاسیون **DNA** یا بازدارنده‌های **HDAC**، **microRNAs**ی غیر نرمال و الگوهای بیان **mRNA** را در شرایط لوله آزمایش دفع کردند (**Mohammadabadi et al. 2016**).

Figure 2. Epigenetics and miRNAs. miRNAs are targets and regulators of epigenetic mechasnims. miRNA transcription is controlled by the CpG methylation status and chromatin architectures near the TSS. DNA methyltransferases and histone deacetylases are targets of miRNAs. The DNA demethylation or HDAC inhibitors revert the abnormal miRNA and mRNA expression patterns in vitro.

نشان داده شده که تنش‌های غیر زیستی از قبیل گرما، سرما و یا شوری به همان نسبت در افزایش مقاومت گیاه آرابیدوپسیس در برابر عامل بیماری گیاهی خال زدگی باکتریایی گوجه فرنگی موثرند و بیانگر این است که افزایش مقاومت در برابر یک نوع تنش می‌تواند توسط قرارگیری پیشین در معرض تنش‌های دیگر تلقین شده باشد و ثابت می‌کند که تنش‌های محیطی متفاوت می‌توانند با یک مکانیسم ملکولی مشترک باعث تجهیز سیستم دفاعی گیاه شوند (Singh et al. 2014). مطالعات اولیه نشان می دهد که پیکربندی‌های هیستونی H3K4me3 دیده شده در PR1 و THI 1.2، پیش برنده‌هایی هستند که می‌توانند نوکلئوزوم‌ها را در حالت اصلاح شدهٔ فعال در حین آماده سازی برای تغییرات سریع در رونویسی در زمان تنش، حفظ

[1] Transcription Start Site

www.SID.ir

Archive of SID

کنند. مکانیسم ملکولی دقیقی که منجر به انباشته شدن H3K4me3 در ژن‌های تجهیز شده می‌گردد آنهم بدون رونویسی فعال، هنوز مشخص نیست، اما کروماتین باز مشخصهٔ H3K4me3 می‌تواند جایگاه‌های دسترسی را برای دستگاه رونویسی ژنی و برای تسهیل بیان سریع و بیشتر ژن‌های مرتبط با دفاع تجهیز شده در اثر ابتلا به عفونت عامل بیماری‌زا، فراهم سازد (Jaskiewicz et al. 2011). این فرضیه توسط غنی‌تر شدن RNA پلیمراز II در پیش برنده‌های ژن‌های شاخص PTI یعنی FRK1, WRKY53 و NHL10 در گیاهان مواجه شده با تنش‌های گرما، سرما یا شوری، اما نه قبل از مواجهه با عفونت ناشی از عامل بیماری گیاهی خال زدگی باکتریایی گوجه فرنگی پشتیبانی شده است. تغییرات کروماتین ظاهرا" به‌عنوان حافظه‌ای برای تجهیز سیستمیک سیستم ایمنی گیاه و نیز برای تجهیز فرا نسلی SAR عمل می‌کند. دو متیل ترانسفراز لیزین هیستون یعنی SDG8 و ATX1 هم در واکنش‌های حافظه‌ای در برابر تنش‌های مکانیکی تکراری ژن TCH3 حساس به لمس و ژن‌های واکنش در برابر تنش دهیدراسیون در آرابیدوپسیس شناسایی شده‌اند (Cazzonelli et al. 2014). لذا، استیلاسیون و متیلاسیون هیستون در اثبات یک زمینهٔ آسان و مجاز کروماتین که رونویسی ژن‌های دفاعی را به دنبال دارد، حائز اهمیت است. مطالعات بیشتری لازم است تا بتوان دینامیک و پویایی اصلاحات هیستونی در طی عفونت بیماری‌زا را اثبات کرد و آنزیم‌های دخیل در این فرآیند را شناسایی نمود.

تنظیم اپی ژنتیک تجهیز دفاعی فرانسلی (transgenerational defense priming)

اکثر مطالعات انجام شده بر روی تجهیز دفاعی (**defense priming**)، با استفاده از گیاهان یکسان انجام شده‌اند تا بتوان میزان مقاومت در برابر بیماری را قبل و بعد از انجام تجهیز، مقایسه کرد. در واقع چند دهه قبل مشخص شده است که نسل بعدی گیاهان توتون والد (Nicotiana tabacum) آلوده به ویروس موزائیک توتون، افزایش مقاومت را در مقایسه با نسل‌های گیاهان غیر آلوده، نشان می‌دهند. این پدیده که با نام مقاومت القا شدهٔ فرا نسلی یا تجهیز دفاع فرا نسلی شناخته می‌شود اخیرا"، آن هم با افزایش مقاومت در نسل گیاهان مورد تهاجم بیماری‌زاهای غیر ویروسی یا گیاه خواران نشان داده شده است (Balmer et al. 2015). تاثیرات تجهیز محدود به دفاع گیاه نمی‌شود و ثابت شده که افزایش مقادیر انباشت هومولوگ‌های DNA ژنومی می‌تواند حداقل تا چهار نسل از گیاهان قرار گرفته در معرض تابش نور فرابنفش یا در معرض flagellin، که یک پروتئین باکتریال می‌باشد و در حوزهٔ flg22 به‌صورت بیولوژیک تشخیص داده می‌شود، باقی بماند. وقتی که گیاه توسط P.syringae pv.tomato DC3000 یا ایزوله‌های بیماری‌زای H. arabidopsidis آزمایش شد، نسل بعدی گیاهان آرابیدوپسیس، که قبلا به چالش کشیده شده‌اند، افزایش مقاومت به بیماری و افزایش شدید ظهور ژن‌های مرتبط با سیستم دفاعی را که در مسیر سیگنال دهی SA شرکت دارند در مقایسه با نسل بعدی گیاهانی که به این آلودگی‌ها دچار نشده بودند، نشان دادند. وقتی که گیاهان آرابیدوپسیس تجهیز شدهٔ فرا نسلی را در معرض آزمایشات تجهیزی بیشتری قرار دادند، نسل‌های بعدی آنها حتی فنوتیپ‌های

www.SID.ir

Archive of SID

تجهیز شدهٔ قویتری را بروز دادند و این نشان می‌دهد که این گیاهان می‌توانند افزایش حساسیت به پدیده‌های تجهیز کننده را ارث ببرند (Slaughter et al. 2011). این نتایج نشان می‌دهد که حالت تجهیز شدهٔ گیاهان می‌تواند به نسل‌های بعدی آنها انتقال یابد و باعث بهبود حفاظت از آنها در برابر حملات عوامل بیماری‌زا شود. مشارکت مکانیسم‌های اپی‌ژنتیک در تجهیز دفاع فرا نسلی در مطالعات دیگری نیز پیشنهاد شده اند، مطالعاتی که نشان می‌دهند گیاهان جهش یافتهٔ آرابیدوپسیس دارای نقص متیلاسیون DNA، از گیاهان تجهیز شده تقلید کرده و ظهور ژن دفاعی را بروز داده و فنوتیپی مقاوم به بیماری را آشکار می‌سازند (Lopez et al. 2011). گیاهان جهش یافتهٔ ddc و همچنین نسل گیاهان ddc دچار عفونت P.syringae pv.tomato DC3000، افزایش مقاومت در برابر عامل بیماری‌زای باکتریال مذکور و افزایش آسیب‌پذیری در برابر عامل بیماری‌زای نکروتروفیک قارچی Alternaria brassicicola را در مقایسه با گیاهان نوع وحشی، نشان داده‌اند. این مشاهدات گویای آن است که مقاومت فرانسلی در برابر P. Syringae pv. Tomato DC3000 شامل هیپومتیلاسیون DNA در جایگاه‌های غیر CG می‌باشد. در مجموع، نتایج بیان می‌دارند که RdDM و متیلاسیون غیر CG نقشی حیاتی را در تجهیز فرانسلی دفاع وابسته به هر دوی JA و SA ایفا می‌کنند. در حالی‌که این مطالعات می‌گویند فاکتورهای RdDM در توارث فرانسلی تجهیز دفاعی سهیم هستند، حالت تجهیزی یک ژن اغلب با تغییری در اصلاح هیستونی آن ارتباط دارد نه با متیلاسیون DNA. پیش برنده‌های ژنهای PR1, WRKY6 و WRKY53 وادار شده توسط SA در نسل گیاهان تجهیز شده، افزایش H3K9ac را داشته‌اند که یک تغییر کروماتینی مرتبط با حالت مجاز رونویسی ژنی است. برعکس، پیش برندهٔ ژن PDF1.2 وادار شده توسط JA تغییری را در مقادیر H3K9ac نشان نداده، اما مقدار H3K27me3 آن بالا رفته است، تغییری که با توقف رونویسی ژن در ارتباط است (Luna et al. 2012). به همین شکل نسل گیاهان تجهیز شده، افزایش القای ژن‌های PR1, WRKY6, WRKY53, WRKY70 توسط مسیر SA و کاهش القای ژن‌های PDF1.2 و VSP2 توسط مسیر JA را نشان داده‌اند. این گیاهان همچنین افزایش حساسیت و آسیب‌پذیری در برابر قارچ نکروتروفیک Alternaria brassicicola را نشان داده‌اند (Luna et al. 2012). جالب این‌که گیاهان جهش یافتهٔ nrpd2 و nrpe1 دارای نقص دفاعی Pol V که تقلیدی از گیاهان آرابیدوپسیس نوع وحشی تجهیز شده همراه با افزایش مقاومت در برابر عامل بیماری گیاهی خال زدگی باکتریایی گوجه فرنگی و افزایش القای PR1 می‌باشند، غنی شدن H3K9ac کروماتینی فعال و اصلاحات H3K4me3 را در پیش برندهٔ PR1، نه در اثر باقی مانده از متیلاسیون DNA نشان داده‌اند. بنابراین نتایج مذکور بیانگر وجود یک ارتباط مستقیم بین RdDM و اصلاحات هیستونی در کنترل توارث فرانسلی تجهیز دفاعی می‌باشد.

تنظیم اپی ژنتیکی در عوامل بیماری‌زای گیاهی و تاثیر آن بر بیماری‌زایی

www.SID.ir

Archive of SID

همانند گیاهان، متیلاسیون DNA و اصلاحات هیستونی می‌توانند مکانیسم‌های اپی‌ژنتیکی مهمی برای تنظیم رشد عوامل بیماری‌زای گیاهی باشند (Jeon et al. 2015). تعداد فزاینده‌ای از شواهد و مدارک بیانگر آن هستند که مکانیسم‌های اپی‌ژنتیک از سوی عوامل بیماری‌زا هم برای گسترش بیماری در حین بروز عفونت، به‌کار گرفته می‌شوند. تغییرات و اصلاحات اپی‌ژنتیکی ژن‌های مجری غیر بیماری‌زا در بیماری‌زاهای گیاهی، به‌عنوان روشی جهت گریز از سیستم تشخیصی گیاه، پیشنهاد شده است (Gijzen et al. 2014). با وجود اهمیت مولفه‌های اپی‌ژنتیک در تعاملات میان میزبان ـ عامل بیماری‌زا، نقش این گونه مکانیسم‌ها در بیماری‌زاهای گیاهی همچنان خیلی مورد توجه قرار نگرفته است. در قارچ بیماری‌زای گیاهی Fusarium fujikuroi، عامل بروز بیماری bakanae در برنج، یعنی دی استیلاسیون هیستون ظاهرا در تنظیم بیوسنتز متابولیت‌های ثانویه از قبیل فیتوکرومون‌ها، رنگدانه‌ها و مایکوتوکسین‌ها نقش ایفا می‌کند که اینها برای بیماری‌زا شدن قارچ حائز اهمیت هستند. حذف دو ژن رمز گذاری کنندۀ HAD (یعنی FfHDA1 و FfHDA2) منجر به تغییراتی در بیوسنتز متابولیت و از دست رفتن ظرفیت قارچ برای ایجاد بیماری bakanae در برنج (به واسطۀ القای جیبرلینی) شده است. در ضمن، گیاه جهش یافتۀ ffhda1 ظهور افتراقی چند دسته از ژنهای متابولیت ثانویه را نشان داده است و این دسته‌های ژنی، تغییرات قابل توجهی را در حالت استیلاسیون خود در مقایسه با F. fujikuroi نوع وحشی نشان داده‌اند (Studt et al. 2013). این مشاهدات بیانگر آن هستند که ژن‌های HAD با کنترل میزان استیلاسیون و بدین ترتیب با کنترل فعالیت رونویسی ژن‌های مسئول بیوسنتز متابولیت ثانویه، متابولیسم ثانویه را تنظیم می‌کنند. گونه های C. carbonum که یک قارچ بیماری‌زای ذرت است، با یک ژن رمز گذاری کنندۀ دی استیلاز هیستون جهش یافته بنام DHC1، کاهش قابل توجهی در بیماری‌زایی را نشان داده که می‌تواند ناشی از کاهش کارآیی قارچ در نفوذ آن در اپیدرمیس برگ ذرت باشد و این بخاطر تنظیم کاهشی فعالیت دی پلیمراز برون سلولی قارچ است. به همین شکل مشخص شده است که FTL1 که یک جزء از کمپلکس SET3 می‌باشد در Fusarium graminearum به‌عنوان دی استیلاز هیستون عمل می‌کند و این برای آماده‌سازی و بیماری‌زایی این عامل بیماری‌زا در گندم و جو لازم است و این‌که Tig1 به‌عنوان یک اُرتولوگ FTL1 قارچ زنگار برنج یعنی Magnaporthe oryzae، برای رشد M. oryzae در داخل سلول‌های میزبان ضروری است (Ding et al. 2010). برای قارچ بیماری‌زای Rhynchosporium commune، که باعث ایجاد بیماری تاول برگ‌های جو می‌شود، استیلاسیون هیستون جهت بیماری‌زایی این قارچ هم حائز اهمیت است. وقتی که ژن PFP1 عامل بیماری-زای R. commune که یک زیر واحد از کمپلکس HAT را کد گذاری می‌کند، دچار جهش شود، این قارچ به یک عامل غیر بیماری‌زا تبدیل می‌گردد (Siersleben et al. 2014). عامل بیماری‌زای اوماسیتی Phytophthora ramorum بیش از یکصد گونۀ شناخته شدۀ میزبان را دارا می‌باشد. تنوع ژنتیکی این عامل بیماری‌زا در جنگل‌های کالیفرنیا بینهایت پایین است، اما موارد جداسازی شدۀ این عامل بیماری‌زا، تغییرات فنوتیپی گسترده‌ای را در مورفولوژی کلونی، توالی کلونی و بیماری‌زایی نشان می‌دهند. تغییر فنوتیپی مشاهده شده در میان انواع مختلف ایزوله‌های P. ramorum با گونه‌های میزبان در ارتباط بوده است که این براساس کشت میکروبی اثبات شده است. اکثر موارد جداسازی شده از درختان بلوط ساحلی کالیفرنیا (Quercus agrifolia)،

Agricultural Biotechnology Journal; Printing ISSN: 2228-6705, Electronic ISSN: 2228-6500
www.SID.ir

Archive of SID

عدم توقف TEها و تنظیم کاهشی هومولوگ‌های عامل چنگوله شدگی برگ (CRN) را نشان داده‌اند که گروهی شناخته شده از ژن‌های دخیل در بیماری‌زایی می‌باشند و منجر به کاهش بقای گونهٔ ایزوله شده می‌گردند. در مقابل، ظهور CRN تا حد زیادی در Phytophthora ramorum جدا سازی شده از درختان برگ بوی کالیفرنیا (Umbellularia californica) تنظیم افزایشی را نشان داده‌اند. از آنجا که بلوط یک میزبان غیر ترا ریختی پایانی برای P. ramorum است، این نتایج نشان می‌دهند که تعاملات میان بلوط میزبان و P. ramorum باعث آغاز یک تنش فیزیولوژیک در عامل بیماری‌زا می‌شود که منجر به قطع روند خاموشی TE شده و لذا فعال سازی TEها را متوقف می‌کند (Kasuga et al. 2012). TEها معمولا هدف اصلی مکانیسم‌های اپی-ژنتیکی خاموشی ژنی هستند و لذا معقول است بگوییم که این مکانیسم‌های اپی‌ژنتیکی می‌توانند برخی تفاوت‌های فنوتیپی موجود میان Phytophthora ramorumهای جدا سازی شده از گیاهان میزبان متفاوت را کنترل کنند.

نتیجه گیری

مطالعات انجام شده در طی دههٔ‌گذشته به وضوح نقش مکانیسم‌های ژنتیکی را در تعاملات جانور یا گیاه ـ عامل بیماریزا اثبات کرده‌اند. متیلاسیون و دمتیلاسیون DNA و انواع گوناگون اصلاحات هیستونی، همگی در کنترل واکنش‌های دفاعی و سلامت جانوران و گیاهان نمود پیدا کرده و خود را نشان داده‌اند. این مکانیسم‌ها می‌توانند بصورت مستقل و یا بصورت همراه با هم در تنظیم فعالیت رونویسی ژن‌های دفاعی شرکت کنند هرچند که اطلاعات کمی در مورد دینامیک و پویایی تعاملات میان انواع مختلف مکانیسم‌های اپی‌ژنتیک در طی بروز واکنش‌های گیاهان و جانوران در برابر بیماری در اختیار داریم. دانش ما در مورد نقش مکانیسم‌های اپی‌ژنتیک در طی تعاملات میان جاندار ـ میکروب، در حال حاضر چند پاره است و تا حد زیادی متکی بر چند هدف محدود ژن‌های اپی ژنتیک است. آنالیز گستردهٔ ژنومی تغییرات در متیلاسیون DNA میزبان و اصلاحات هیستونی آن همراه با تغییراتی در بیان ژن‌ها در طی تعاملات گوناگون جانور یا گیاه ـ میکروب، احتمالا می‌تواند درک بهتری از تنظیم اپی‌ژنتیکی دفاع جانور یا گیاه در برابر بیماری‌ها فراهم سازد. تحلیل‌های مشابهی بر روی ژنوم عامل بیماریزا و پیش برنده‌های رونویسی ژنی هم می‌تواند به تفصیل و تبیین اصلاحات و تغییرات اپی‌ژنتیکی یاری دهندهٔ تطبیق جانور یا گیاه با محیط اطراف و عوامل بیماری‌زا، کمک کند. پیشرفت‌های اخیر در فناوری‌های پر بازده تعیین توالی در حال حاضر امکان انجام چنین تحلیل‌هایی را فراهم می‌سازد. توارث اپی‌ژنتیکی می‌تواند جانوران یا گیاهانی را فراهم سازد که ابزارهای بلند مدت و کوتاه مدتی را برای تطبیق خود با شرایط خاص محیطی دارند. نتایج مطالعات انجام شده شواهدی گویا در مورد مشارکت مکانیسم‌های اپی‌ژنتیکی در تجهیز دفاع فرا نسلی فراهم ساخته است. این پدیده به‌شدت مورد توجه قرار گرفته است، زیرا تجهیز دفاع جانور یا گیاه می‌تواند با مزایای مربوط به تناسب آن تداخل ایجاد کند که معمولا هزینه بالایی را در نبود عوامل بیماری‌زا ایجاد می‌کنند. با این حال تجهیز سیستم‌های دفاعی فرا نسلی تنها در چند مورد محدود و با استفاده از گیاهان مدل به نمایش گذاشته شده است. گذشته از مطالعات اپی‌ژنتیکی با

www.SID.ir

Archive of SID

استفاده از ژن‌های ساده، روش‌های گسترده‌ای در سطح ژنومی، برای مطالعه متیلوم[۱] و تغییرات هیستون کل ژنوم انسان، در سال-های اخیر توسعه یافته‌اند. در سال‌های اخیر نقشه متیلوم بعضی از سرطان‌ها و نقشه‌های تغییرات هیستون در لنفوسیت‌های انسان، رمزگشایی شده‌اند. با وجود این، هیچ نوع پروژه‌ی اپی‌ژنتیکی که در برگیرنده کل ژنوم باشد، هنوز در حیوانات اهلی آغاز نشده است. پس از اتمام برخی از توالی‌های ژنومی گاو، گوسفند، خوک و طیور، مطالعات تغییرات اپی‌ژنتیکی در کل ژنوم حیوانات اهلی آغاز می‌گردد. همچنین لازم است مطالعاتی جامع بر روی ثبات بلند مدت و چند نسلی تجهیز سیستم دفاعی انجام شود و کاربرد کلی این مکانیسم‌های دفاعی را برای سایر سیستم‌های بیماری‌زا نیز باید تعیین کرد. در ضمن، درک بیشتر ما از نحوهٔ مشارکت مکانیسم‌های اپی ژنتیک در دفاع جانور یا گیاه و نحوهٔ تعامل عوامل بیماری‌زا با این واکنش می‌تواند احتمالات جدیدی را برای استراتژی‌های نوین حفاظت از محصولات فراهم سازد.

منابع

امیری رودبار محمود، محمدآبادی محمدرضا، سلمانی وحید (۱۳۹۴) اپیژنتیک :چالشی جدید پیشروی اصلاح نژاد دام. مجله ژنتیک در هزاره سوم ۱۲(۴)، ۳۷۳۶-۳۷۵۱.

محمدآبادی محمدرضا، امیری رودبار محمود، عادل دوست حمیده (۱۳۹۲) پروتئین اتصالی CTCF و تنظیمات اپی‌ژنتیکی ژنوم. مجله بیوتکنولوژی کشاورزی ۵(۳)، ۱۱۹-۱۴۲.

محمدآبادی محمدرضا، حسن زاده فاطمه، امیری رودبار محمود و همکاران (۱۳۹۵) اپی‌ژنتیک حیوانات اهلی. انتشارات دانشگاه آزاد اسلامی، کرمان، ایران. ۳۳۰ صفحه.

References

Alvarez-Venegas R, Abdallat AA, Guo M et al. (2007) Epigenetic control of a transcription factor at the cross section of two antagonistic pathways. Epigenet 2, 106-113.

Amiri Roudbar M, Mohammadabadi MR, Salmani V (2015) Epigenetics: a new challenge in animal breeding. Genet 3rd millennium 12, 3900-3914 (In Persian).

Balmer A, Pastor V, Gamir J et al. (2015) The ‘prime-ome’: towards a holistic approach to priming. Trend Plant Sci 20, 443-452.

Barazandeh A, Mohammadabadi MR, Ghaderi-Zefrehei M, Nezamabadipour H (2016a) Predicting CpG Islands and Their Relationship with Genomic Feature in Cattle by Hidden Markov Model Algorithm. Iran J Appl Anim Sci 6, 571-579.

[۱] Methylome: مجموعه ای از تغیرات متیلاسیون اسیدهای نوکلئیک در ژنوم ارگانیسم یا در یک سلول خاص

www.SID.ir

Barazandeh A, Mohammadabadi MR, Ghaderi-Zefrehei M, Nezamabadipour H (2016b) Genome-wide analysis of CpG islands in some livestock genomes and their relationship with genomic features. Czech J Anim Sci 61, 487–495.

Bauer MJ, Fischer RL (2011) Genome demethylation and imprinting in the endosperm. Current Opinion Plant Biol 14, 162-167.

Berr A, McCallum EJ, Alioua A et al. (2010) Arabidopsis histone methyltransferase SET DOMAIN GROUP8 mediates induction of the jasmonate/ethylene pathway genesin plantdefense response to necrotrophic fungi. Plant Physiol 154, 1403-1414.

Bilichak A, Yao Y, Kovalchuk I (2014) Transient down-regulation of the RNA silencing machinery increases efficiency of Agrobacterium-mediated transformation of Arabidopsis. Plant Biotechnol J 12, 590-600.

Cazzonelli CI, Nisar N, Roberts AC et al. (2014) A chromatin modifying enzyme, SDG8, is involved in morphological, gene expression, and epigenetic responses to mechanical stimulation. Front Plant Sci 5, 533-536.

Choi SM, Song HR, Han SK et al. (2012) HDA19 is required for the repression of salicylic acid biosynthesis and salicylic acid-mediated defense responses in Arabidopsis. Plant J 71, 135-146.

Conrath U (2011) Molecular aspects of defence priming. Trends in plant science 16: 524-531.

Crider KS, Yang TP, Berry RJ (2012) Folate and DNA methylation: A review of molecular mechanisms and the evidence for folate's role. Adv Nutr 3, 21-38.

Dawson Mark A, Kouzarides T (2012) Cancer epigenetics: From mechanism to therapy. Cell 150, 12-27.

DeFraia CT, Wang Y, Yao J, Mou Z (2013) Elongator subunit 3 positively regulates plant immunity through its histone acetyltransferase and radical S-adenosylmethionine domains. BMC Plant Biol 13, 102-107.

Dhawan R, Luo H, Foerster AM et al. (2009) Histone monoubiquitination interacts with a subunit of the mediator complex and regulates defense against necrotrophic fungal pathogens in Arabidopsis. The Plant Cell 21, 1000-1019.

Ding SL, Liu W, Iliuk A et al. (2010) The tig1 histone deacetylase complex regulates infectious growth in the rice blast fungus Magnaporthe oryzae. The Plant Cell 22, 2495-2508.

Ding Y, Fromm M, Avramova Z (2012) Multiple exposures to drought'train'transcriptional responses in Arabidopsis. Nat Commun 3, 740-744.

Dowen RH, Pelizzola M, Schmitz RJ et al. (2012) Widespread dynamic DNA methylation in response to biotic stress. Proc Natl Acad Sci USA. 109, E2183-E2191.

www.SID.ir

Archive of SID

Du X, Han L, Guo AY, Zhao Z (2012) Features of methylation and gene expression in the promoter-associated CpG islands using human methylome data. Comp Funct Genom 59, 8987-5994.

Gibney ER, Nolan CM (2010) Epigenetics and gene expression. Heredity (Edinb) 105, 4-13.

Gijzen M, Ishmael C, Shrestha SD (2014) Epigenetic control of effectors in plant pathogens. Front Plant Sci 5, 638-639.

Guseinov VA, Vanyushin BF (1975) Content and localisation of 5-methylcytosine in DNA of healthy and wilt-infected cotton plants. Biochem Biophys Acta 395, 229-238.

Hu M, Pei BL, Zhang LF, Li YZ (2014). Histone H2B monoubiquitination is involved in regulating the dynamics of microtubules during the defense response to Verticillium dahliae toxins in Arabidopsis. Plant Physiol 164, 1857-1865.

Illingworth R, Kerr A, DeSousa D et al. (2008) A novel CpG island set identifies tissue-specific methylation at developmental gene loci. PLOS Biol 6, e22.

Jaskiewicz M, Conrath U, Peterhänsel C (2011) Chromatin modification acts as a memory for systemic acquired resistance in the plant stress response. EMBO Rep 12, 50-55.

Jeon J, Choi J, Lee GW et al. (2015). Genome-wide profiling of DNA methylation provides insights into epigenetic regulation of fungal development in a plant pathogenic fungus, Magnaporthe oryzae. Sci Rep 5, 8567-8568.

Kasuga T, Kozanitas M, Bui M et al (2012) Phenotypic diversification is associated with host-induced transposon derepression in the sudden oak death pathogen Phytophthora ramorum. PLoS One 7, e34728.

Le TN, Schumann U, Smith NA et al. (2014) DNA demethylase target promoter transposable elements to positively regulate stress responsive genes in Arabidopsis. Genom Biol 15, 458-459.

Li Y, Mukherjee I, Thum KE et al. (2015) The histone methyltransferase SDG8 mediates the epigenetic modification of light and carbon responsive genes in plants. Genom Biol 16, 79-83.

Li Y, Xia Q, Kou H et al. (2011) Induced Pib expression and resistance to Magnaporthe grisea are compromised by cytosine demethylation at critical promoter regions in rice. J Integr Plant Biol 53, 814-823.

Liu C, Lu F, Cui X, Cao X (2010) Histone methylation in higher plants. Annu Rev Plant Biol 61, 395-420.

Liu X, Yu CW, Duan J et al. (2012) HDA6 directly interacts with DNA methyltransferase MET1 and maintains transposable element silencing in Arabidopsis. Plant Physiol 158, 119-129.

www.SID.ir

Archive of SID

Lopez A, Ramirez V, Garcia-Andrade J et al. (2011) The RNA silencing enzyme RNA polymerase v is required for plant immunity. PLoS Genet 7, e1002434.

Luna E, Bruce TJ, Roberts MR et al. (2012) Next-generation systemic acquired resistance. Plant Physiol 158, 844-853.

Matzke MA, Mosher RA (2014) RNA-directed DNA methylation: An epigenetic pathway of increasing complexity. Nat Rev Genet 15, 394-408.

Mohammadabadi MR, Amiri-Roudbar M, Adeldust H (2013) CTCF binding protein and epigenetic regulations of genome. Agric Biotechnolo J 5, 119-142 (In Persian).

Mohammadabadi MR, Hasanzadeh F, Amiri M et al. (2016) Livestock Epigenetics. Islamic Azad University Press, Kerman, Iran, pp. 330 (In Persian).

Palma K, Thorgrimsen S, Malinovsky FG et al. (2010) Autoimmunity in Arabidopsis Acd11 is mediated by epigenetic regulation of an immune receptor. PLoS Pathogenet 6, e1001137.

Probst AV, Mittelsten Scheid O (2015) Stress-induced structural changes in plant chromatin. Curr Opin Cell Biol 27, 8-16.

Siersleben, S, Penselin D, Wenzel C et al. (2014) PFP1, a gene encoding an Epc-N domain-containing protein, is essential for pathogenicity of the barley pathogen Rhynchosporium commune. Eukaryot Cell 13, 1026-1035.

Singh V, Roy S, Singh D, Nandi AK (2014) Arabidopsis flowering locus D influences systemic-acquired-resistance-induced expression and histone modifications of WRKY genes. J Biosci 39, 119-126.

Slaughter A, Daniel X, Flors V et al. (2011) Descendants of primed Arabidopsis plants exhibit resistance to biotic stress. Plant Physiol 6, 111-117.

Song F, Smith JF, Kimura MT et al. (2005) Association of tissue-specific differentially methylated regions TDMs. with differential gene expression. Proc Nat Acad Sci USA. 102, 3336–3341.

Studt L, Schmidt FJ, Jahn L et al. (2013). Two histone deacetylases, FfHda1 and FfHda2, are important for Fusarium fujikuroi secondary metabolism and virulence. Appl Environ Microbiol 79, 7719-7734.

Waldmann T, Schneider R (2013) Targeting histone modifications-epigenetics in cancer. Curr Opin Cell Biol 25, 184-189.

Wang Y, An C, Zhang X et al. (2013) The Arabidopsis elongator complex subunit2 epigenetically regulates plant immune responses. Plant cell 25, 762-776.

Wight WD, Kim KH, Lawrence CB, Walton JD (2009) Biosynthesis and role in virulence of the histone deacetylase inhibitor depudecin from Alternaria brassicicola. Mol Plant Microbe Interac 22, 1258-1267.

www.SID.ir

Archive of SID

Wu K, Zhang L, Zhou C et al. (2008) HDA6 is required for jasmonate response, senescence and flowering in Arabidopsis. J Exp Bot 59, 225-234.

Xia S, Cheng YT, Huang S et al. (2013) Regulation of transcription of nucleotide-binding leucine-rich repeat-encoding genes SNC1 and RPP4 via H3K4 trimethylation. Plant Physiol 162, 1694-1705.

Yang L, Li B, Zheng XY et al. (2015) Salicylic acid biosynthesis is enhanced and contributes to increased biotrophic pathogen resistance in Arabidopsis hybrids. Nat Commun 6, 7309.

Yu A, Lepere G, Jay F et al. (2013) Dynamics and biological relevance of DNA demethylation in Arabidopsis antibacterial defense. Proc Nat Acad Sci USA. 110, 2389-2394.

Zematch A, Kim MY, Hsieh PH et al. (2013) The Arabidopsis nucleosome remodeler DDM1 allows DNA methyltransferase to access H1-containing heterochromatin. Cell 153, 193-205.

Zhou C, Zhang L, Duan J et al. (2005) Histone deacetylase19 is involved in jasmonic acid and ethylene signaling of pathogen response in Arabidopsis. Plant Cell 17, 1196-1204.

Zhu QH, Shan WX, Ayliffe MA, Wang MB (2016) Epigenetic mechanisms: An emerging player in plant-microbe interactions. Mol Plant Microb Interac 29, 187-196.

Zou B, Yang DL, Shi Z et al. (2014) Monoubiquitination of histone 2B at the disease resistance gene locus regulates its expression and impacts immune responses in Arabidopsis. Plant Physiol 165, 309-318.

Agricultural Biotechnology Journal; Printing ISSN: 2228-6705, Electronic ISSN: 2228-6500
www.SID.ir