

EPIGENETIK: Genom, Umwelt, Vererbung

Prof. Dr. Johannes Bohacek
Molecular and Behavioral Neuroscience



UZH | ETH | Institut für Hirnforschung | Labor für Neuroepigenetik

Muddiest Points

Parental Conflict Hypothese

Was ist nun genau die Aussage der "parental conflicts" und "selfish genes" Abschnitte?

Selfish gene = gene centered view of evolution. Genes that provide the organism with a competitive survival advantage will be selected for by evolution (JB).

"The idea behind the kinship theory is that mothers can bear and raise offspring from multiple fathers; whereas all the offspring from one female are equally related to their mother, each father is only related to a subset of these offspring.

Hence, for optimal fitness for the father, it is advantageous for paternal genes in the fetus or infant to maximize acquisition of maternal resources, regardless of any detrimental effect to the mother or to other siblings. This is to ensure larger sized offspring, which will have a better chance of surviving to reproduce. By contrast, for optimal fitness for the mother, it is advantageous for maternal genes in the fetus or infant to be sparing in demands for maternal resources, so that the mother has a better chance of continuing to bear further offspring."

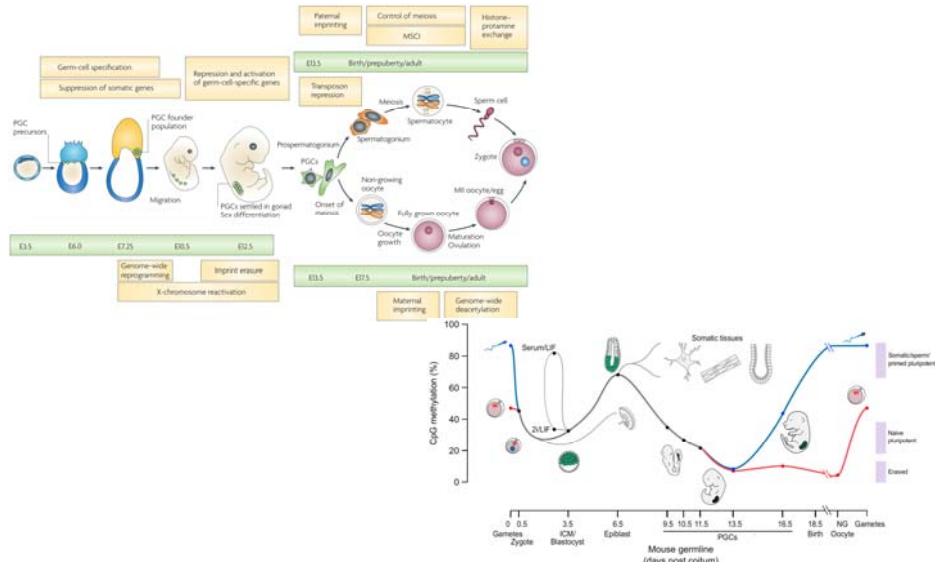
→ FROM Peters (2014) Nat Rev Gen

Die Erklärung bei der parental conflict hypothesis habe ich auch nicht ganz verstanden. Wie genau ist es für das selfish gene ein Vorteil, wenn es bei väterlicher Vererbung die mütterlichen Ressourcen stärker beansprucht als bei mütterlicher Vererbung? Und auf welche Weise kann ein Gen die mütterlichen Ressourcen überhaupt beanspruchen?

"The kinship theory proposes that there is a conflict between the 'interests' of maternal and paternal genes in a fetus or an infant at stages when it is reliant on the mother's resources for nutrition. By contrast, the coadaptation theory proposes that imprinted genes act coadaptively to optimize fetal development as well as maternal provisioning and nurturing. Theories for the evolution of imprinting remain under active debate and it seems probable that no one theory can account for the evolution of genomic imprinting at all imprinted loci" → FROM Peters (2014) Nat Rev Gen

Muddiest Points

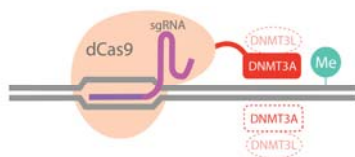
Es heisst dass die geschlechtsspezifische Reprogrammierung während der Entstehung der Keimzellen stattfindet. Laut der Parental Conflict Hypothese müsste diese dann immer vorteilhaft sein **für dasjenige Tier, welches die Keimzelle beiträgt**? Könnte dies so nachgewiesen werden? Wenn ja gibt es Beispiele?



Muddiest Points

Experimentelle Methoden zur Kontrolle spezifischer DNA Methylierung

Gibt es Mittel wie man im Labor gezielt epigenetische Veränderungen bei einem Versuchstier durchführen kann?



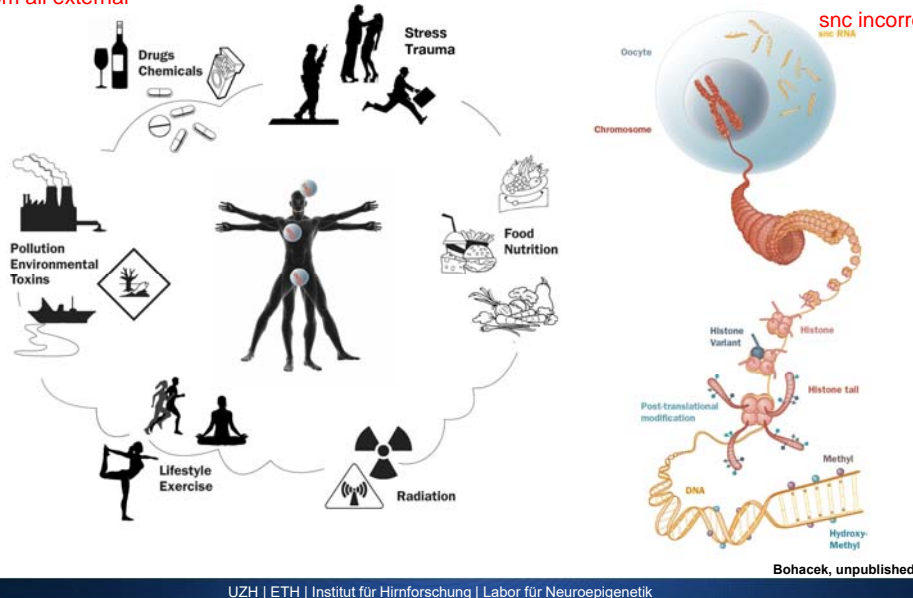
Ein Cas9-DNMT 3A Fusionsprotein in dem die Cas9 Nuklease Aktivität durch zielgerichtete Mutationen inaktiviert wurde kann durch eine entsprechende sgRNA an einer bestimmten DNA Sequenz platziert werden. Dadurch wird die benachbarte DNA Sequenz von dem gebundenen DNMT3A Protein bevorzugt methyliert.

principally, DNA is passed on to the next generation.

it was believed that gametic cells have some sort of barrier, protecting them from all external influences, but it's not.

Umwelteinflüsse können den epigenetischen Code verändern

Können diese Veränderungen vererbt werden?



if agouti gene is expressed, there is a bit of brown color at the beginning of the fur; only occurs somewhere at the beginning of the development of mice

cryptic promoter: a promoter that should have no function whatsoever ("silenced")

if the IAP is not methylated it is active, which leads to permanent activation of agouti gene

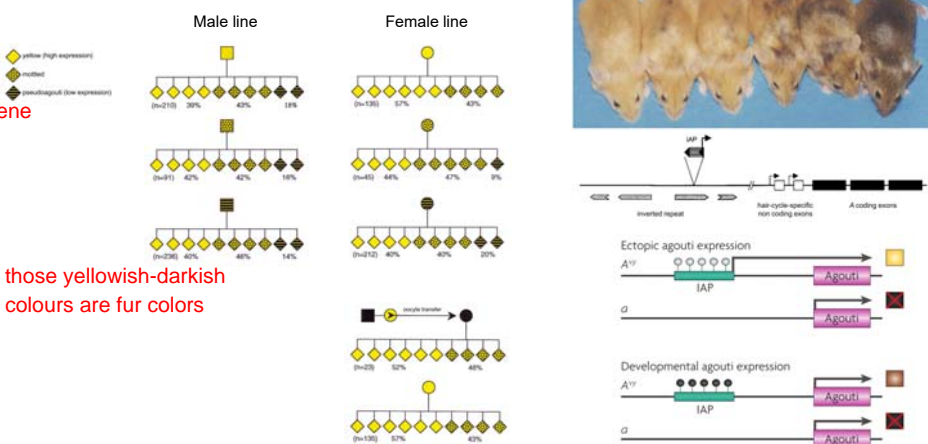
Umwelteinflüsse können den epigenetischen Code verändern

Können diese Veränderungen vererbt werden?

Epigenetic inheritance at the agouti locus in the mouse

Hugh D. Morgan¹, Heidi G.E. Sutherland², David I.K. Martin³ & Emma Whitelaw¹

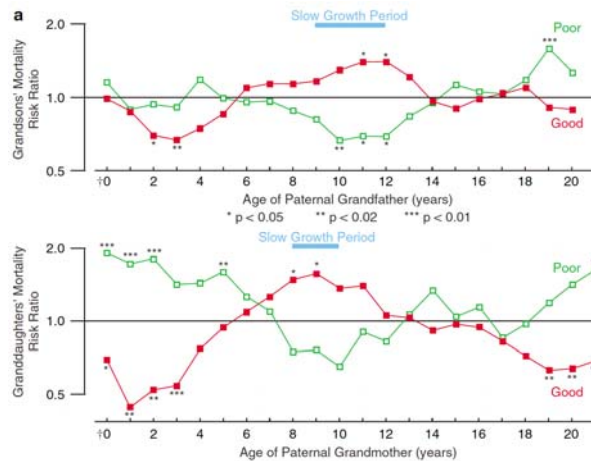
nature genetics • volume 23 • november 1999



reason why there was no in utero phenotypical influence: yellow mother mice was pregnant and embryo removed and implanted into a black mother. there was no blackish offspring, so there could not have been any in utero effect.

Umwelteinflüsse können den epigenetischen Code verändern Können diese Veränderungen vererbt werden?

Die Ernährungsgewohnheiten der Grosseltern beeinflussen die Lebenserwartung der Enkelkinder (Pembrey et al 2006)



UZH | ETH | Institut für Hirnforschung | Labor für Neuroepigenetik

undernourished grandmother influences the life expectancy positively of their granddaughters. analogously for grandfathers and grandsons.

Umwelteinflüsse können den epigenetischen Code verändern Können diese Veränderungen vererbt werden?



Hungerwinter 1944/45

Unterernährung der Grossmutter während der Schwangerschaft führt zu einem reduzierten Geburtsgewicht des Kindes und zu Übergewicht bei neugeborenen Enkelkindern (Stein & Lumey 2000; Painter et al 2008)

Unterernährung bei trächtigen Ratten führt ebenso zu reduziertem Geburtsgewicht der ersten Generation, dann zu Diabetes-ähnlichen Symptomen in der zweiten und dritten Generation (Insulinresistenz, erhöhte Glukose- und Insulinlevels).

(Benyshek et al 2006; Jimenez-Chillaron et al 2009)



UZH | ETH | Institut für Hirnforschung | Labor für Neuroepigenetik

Umwelteinflüsse können den epigenetischen Code verändern Relevanz für Evolution?



Evolution basiert auf der Selektion von unterschiedlichen genetischen Varianten die einen Reproduktionsvorteil bringen.

Die evolutionäre Selektion funktioniert "langsam" und führt meist über viele Generationen zu einer besseren Anpassung des Organismus an seine Umwelt.

Der potenzielle Vorteil von **transgenerationaler epigenetischer Vererbung** wäre eine "schnelle Adaption".

→ Biologischer Informationstransfer bzgl. Umweltbedingungen von der Elterngeneration an die Nachkommen

→ Steht nicht im Konflikt mit der Evolutionstheorie, sondern erweitert lediglich das Konzept um weitere Prozesse



UZH | ETH | Institut für Hirnforschung | Labor für Neuroepigenetik

traditionally, evolution is based on natural selection that give an advantage for survival and reproduction.

But there is also a "quick adaption" that gives information about current enviromental situations - to the gametes in that case, the offspring will be already prepared for diffuclt times, such as low availability of food

Epigenetische Vererbung durch die Keimbahn Wo ist das Problem?

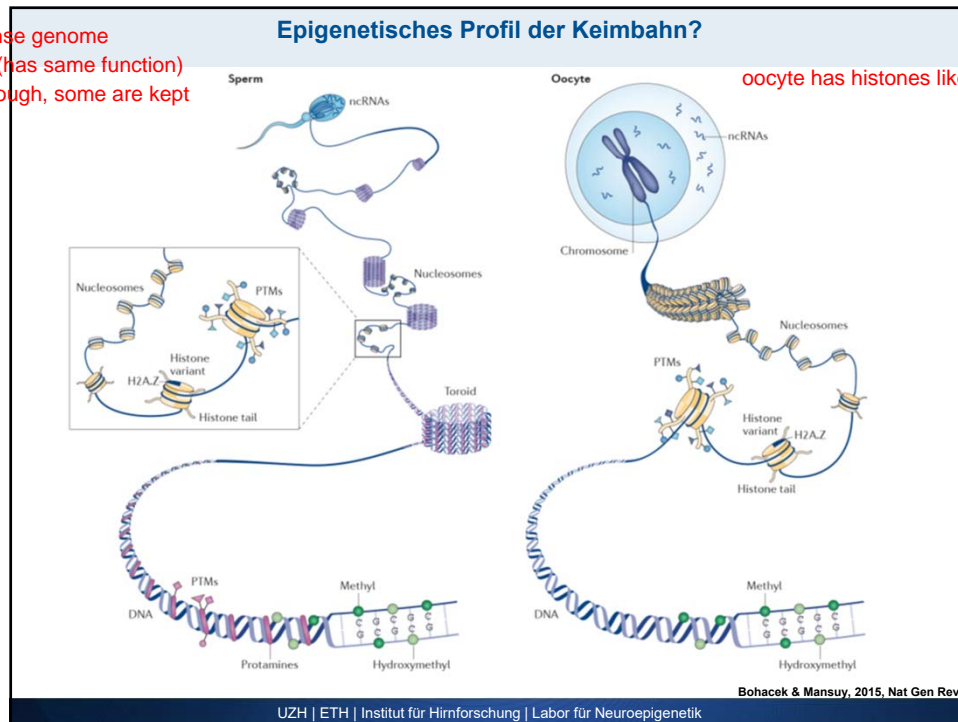
Umwelteinflüsse



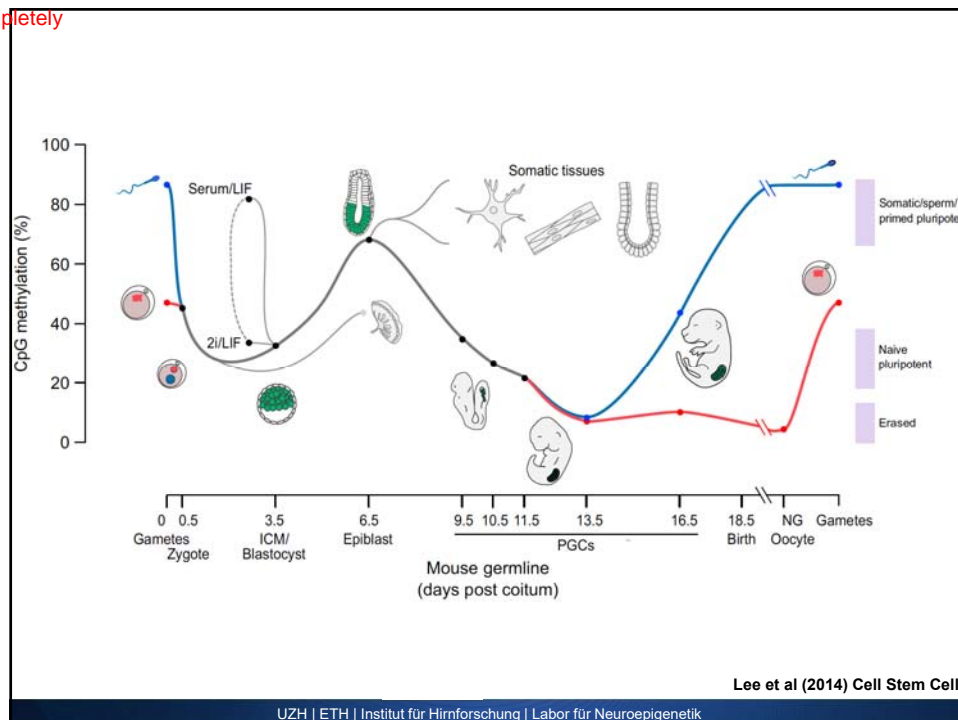
Veränderungen in den Nachkommen

UZH | ETH | Institut für Hirnforschung | Labor für Neuroepigenetik

sperm cells have extremely dense genome
 => no histones but protamines (has same function)
 not all histones are removed though, some are kept



in gametes, these cells are completely demethylated.-

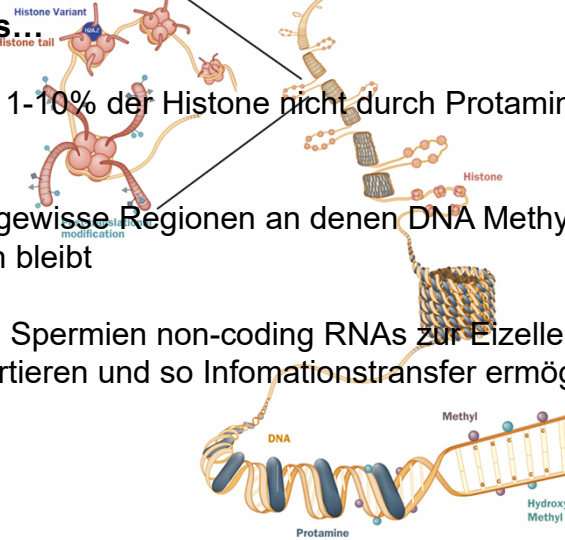


Epigenetische Vererbung durch die Keimbahn

Wo ist das Problem?

Allerdings...

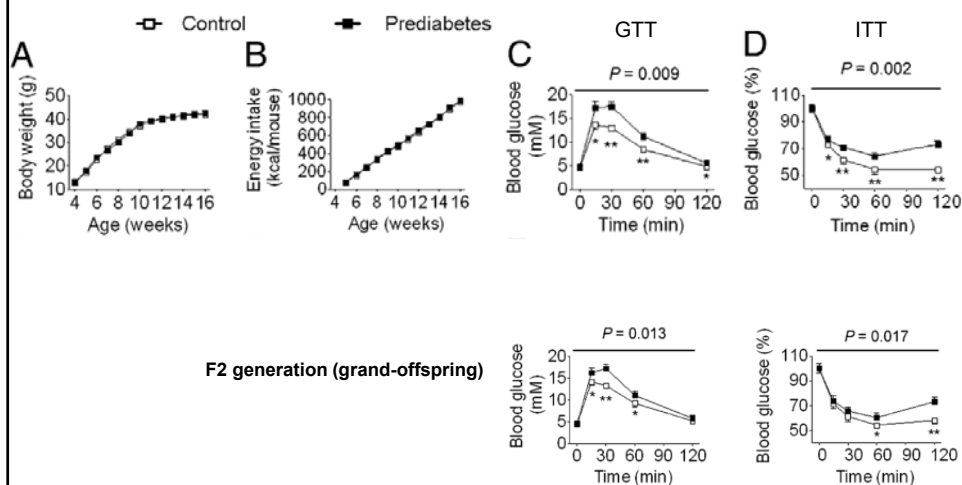
- werden 1-10% der Histone nicht durch Protamine ersetzt
- gibt es gewisse Regionen an denen DNA Methylierung erhalten bleibt
- Können Spermien non-coding RNAs zur Eizelle transportieren und so Informationstransfer ermöglichen



UZH | ETH | Institut für Hirnforschung | Labor für Neuroepigenetik

Können erworbene Veränderungen vererbt werden?

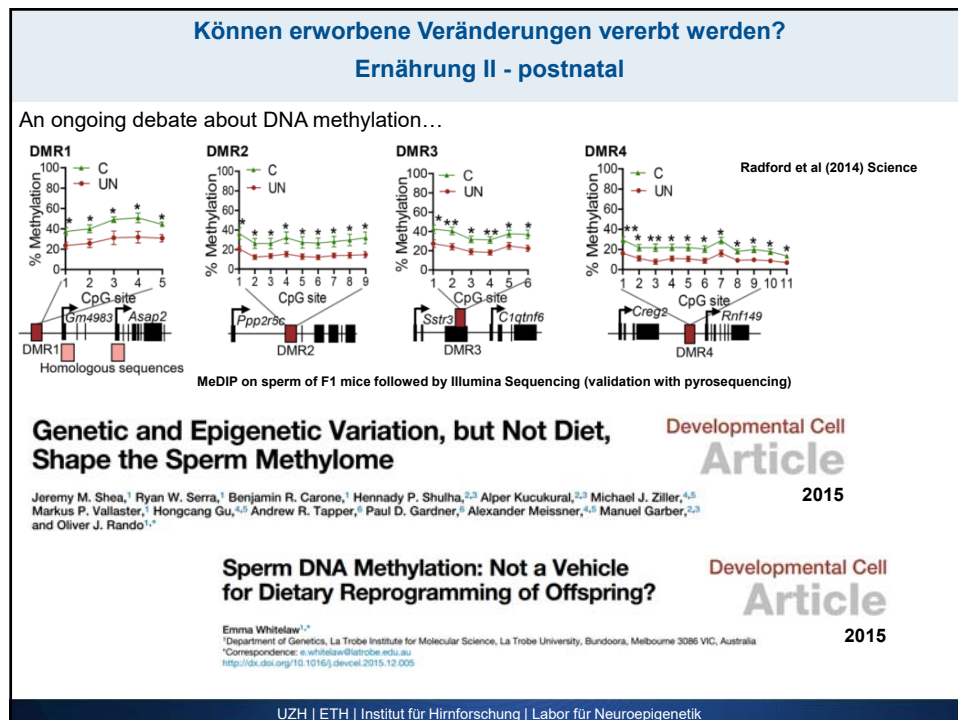
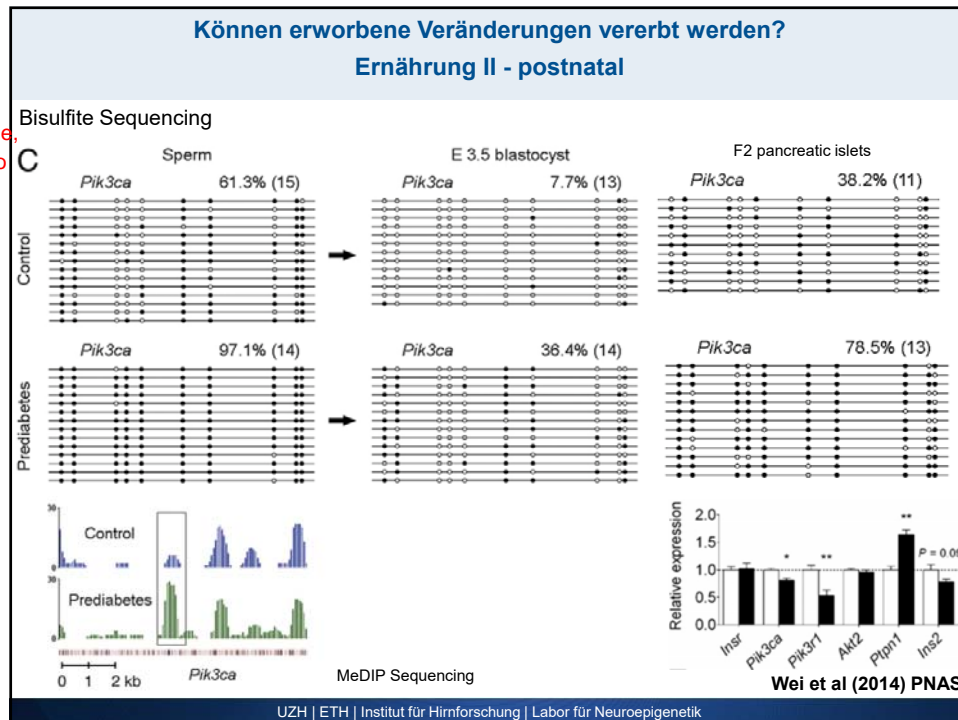
Ernährung II - postnatal



Wei et al (2014) PNAS

UZH | ETH | Institut für Hirnforschung | Labor für Neuroepigenetik

in these cases, we observed isogenic mice. despite their identical genome, epigenetic differences lead to these findings.





Können erworbene Veränderungen vererbt werden?
Psychische Belastungen?

In Menschen können wir keine Kausalität testen (z.B. Depression)

Besteht ein erhöhtes Risiko an Depression zu erkranken, weil die Mutter genetische Risikofaktoren an das Kind weitergibt, oder weil sie das Kind aufgrund ihrer Erkrankung anders grosszieht? Oder eine Kombination von beiden?

UZH | ETH | Institut für Hirnforschung | Labor für Neuroepigenetik

Mausmodell - können Mäuse psychisch erkranken!?

deleted - videos

Psychische Erkrankungen beim Menschen setzen sich meist aus vielen (messbaren) Verhaltensveränderungen zusammen – Beispiel Depression:

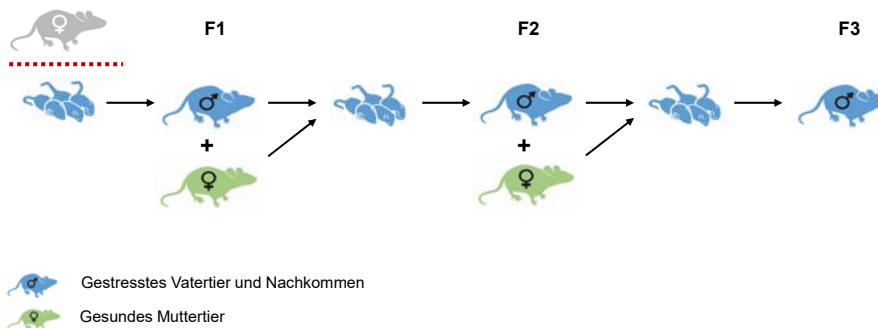
Hilflosigkeit / passive "Coping-Strategien"
 Reduzierte soziale Interaktion
 Anhedonie (Unfähigkeit Freude/Lust zu empfinden)
 Reduzierte Aktivität

UZH | ETH | Institut für Hirnforschung | Labor für Neuroepigenetik

Können erworbene Veränderungen vererbt werden? Psychische Belastungen?

F1 was stressed, several hours per day leading to psychic damage.
 then, it is paired with a female: F2 generation had normal upbringing and was not experiencing stress, but they exerted the same or very similar behaviour like the stressed father, even though there was never behavioural interaction with father.
 same is true for F3 generation.

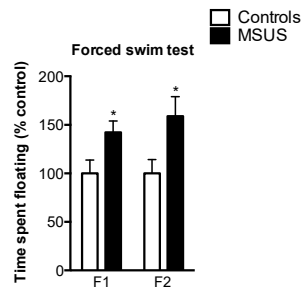
Mausmodell



UZH | ETH | Institut für Hirnforschung | Labor für Neuroepigenetik

Können erworbene Veränderungen vererbt werden? Psychische Belastungen?

Forced Swim Test



STRESS in der
frühen Kindheit

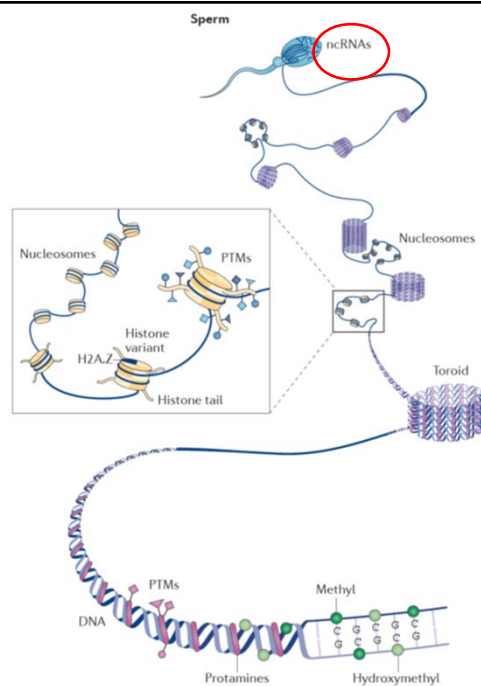


**Verhaltens
Veränderungen in
den Nachkommen**

Franklin et al (2010) Biol Psych
Bohacek et al (2015) Mol Psych
Gapp et al (2014) Nat Neurosci

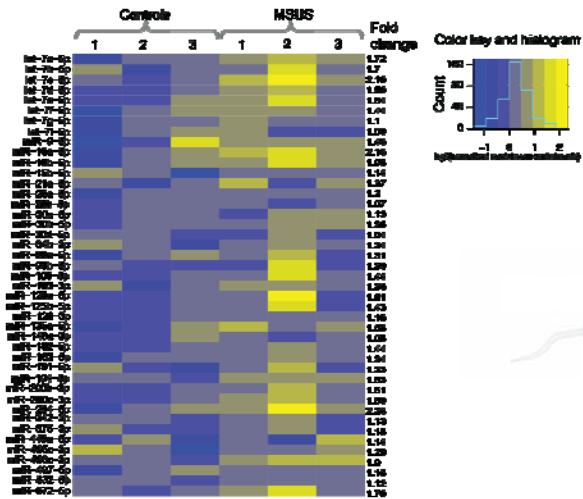
UZH | ETH | Institut für Hirnforschung | Labor für Neuroepigenetik

RNA can influence stress
behaviour etc.
environmental factors can
influence RNAs in sperm cells,
leading to epigenetic
consequences.



UZH | ETH | Institut für Hirnforschung | Labor für Neuroepigenetik

Können erworbene Veränderungen vererbt werden? Psychische Belastungen?



Gapp et al (2014) Nat Neurosci

UZH | ETH | Institut für Hirnforschung | Labor für Neuroepigenetik



UZH | ETH | Institut für Hirnforschung | Labor für Neuroepigenetik

Injektion von Sperma RNA in befruchtete Eizellen...

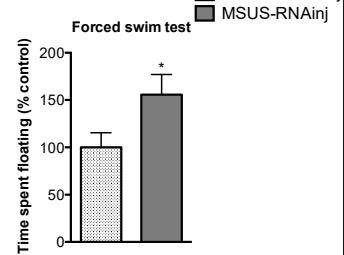
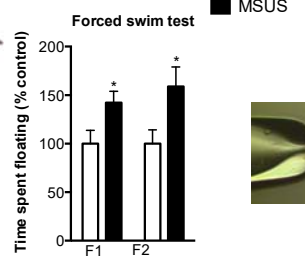


Gapp et al (2014) Nat Neurosci

UZH | ETH | Institut für Hirnforschung | Labor für Neuroepigenetik

Können erworbene Veränderungen vererbt werden? Psychische Belastungen?

Forced Swim Test



Gapp et al (2014) Nat Neurosci

UZH | ETH | Institut für Hirnforschung | Labor für Neuroepigenetik

Können erworbene Veränderungen vererbt werden? Psychische Belastungen?

Transgenerational epigenetic programming via sperm microRNA recapitulates effects of paternal stress

Ali B. Rodgers, Christopher P. Morgan, N. Adrian Leu, and Tracy L. Bale¹

Department of Biomedical Sciences, School of Veterinary Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA 19104

Edited by Bruce S. McEwen, The Rockefeller University, New York, NY, and approved September 11, 2015 (received for review April 28, 2015)

Epigenetic signatures in germ cells, *PNAS* | November 3, 2015 | vol. 112 | no. 44 | 13699–13704
parental environment and shaping
uniquely positioned to mediate to

Sperm tsRNAs contribute to intergenerational inheritance of an acquired metabolic disorder

Qi Chen,^{1,2,*} Menghong Yan,^{2,†} Zhonghong Cao,^{1,2,†} Xin Li,^{1,†} Yunfang Zhang,^{1,2,†}
Junchao Shi,^{1,2,†} Gui-hai Feng,¹ Hongying Peng,^{1,2} Xudong Zhang,^{1,2} Ying Zhang,¹
Jingjing Qian,^{1,2} Enkui Duan,^{1,2} Qiwei Zhai,^{2,*} Qi Zhou^{1,2}

www.nature.com/scientificreports

SCIENCE sciencemag.org
22 JANUARY 2016 • VOL 351 ISSUE 6271

SCIENTIFIC REPORTS

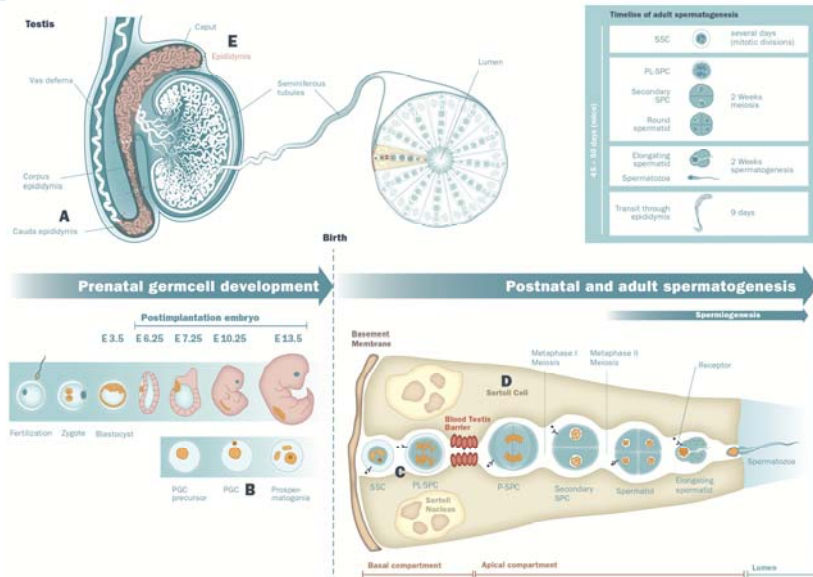
OPEN RNA-mediated paternal heredity of diet-induced obesity and metabolic disorders

Valérie Grandjean^{1,2,†}, Sandra Fourré², Diana Andrea Fernandes De Abreu¹,
Marie-Alex Deriège^{1,2,†}, Jean-Jacques Remy² & Minoo Rassoulzadegan^{1,2,†}

Received 08 June 2015
Accepted 14 November 2015
Published 14 December 2015

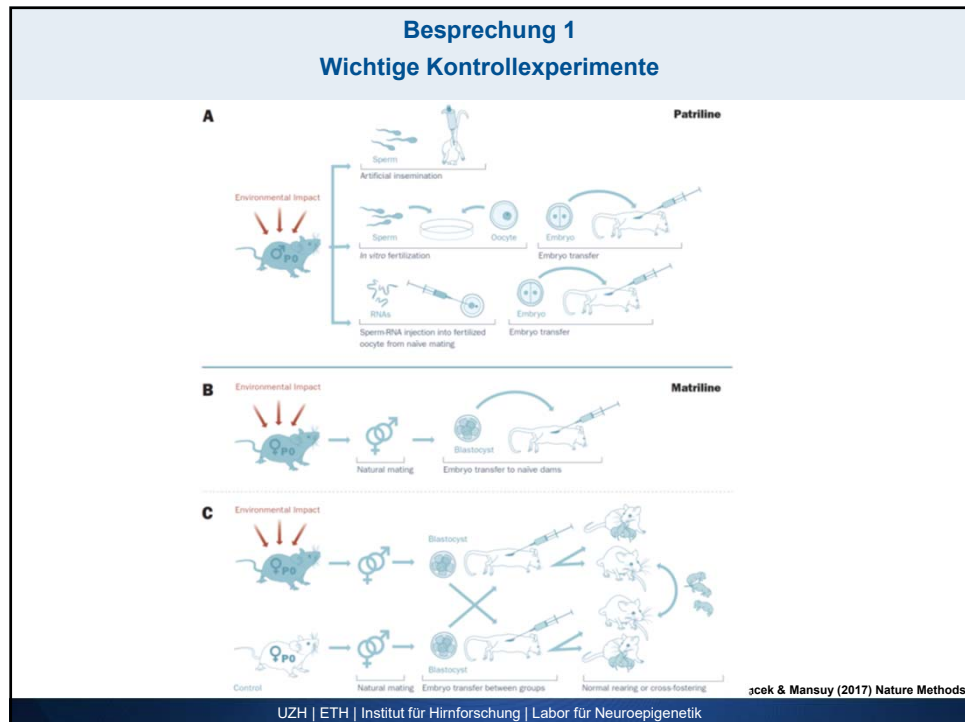
Die brennenden Fragen:

- 1) Wie/wann werden die epigenetischen Veränderungen in Keimzellen etabliert?
- 2) Wie können diese Veränderungen die Nachkommen spezifisch beeinflussen (tissue-specificity)?



Bohacek & Mansuy (2017) Nature Methods

side note: female mice will be a better mother to its offspring when she liked the father.
female mice will be a worse mother to its offspring when she did not like the father that much (forced mating).



Besprechung 2

Spermien älterer Väter... wir planen ein Experiment

Spermien älterer Väter: Epigenetische Veränderungen möglich

UZH | ETH | Institut für Hirnforschung | Labor für Neuroepigenetik

Besprechung 2

Spermien älterer Väter... wir planen ein Experiment

Hypothese: Nachkommen von älteren Vätern haben psychische Störungen

• ...

Wie testen wir die psychische Störungen (Modellorganismus?)

: Maus

Wie testen wir unsere Hypothese?

: mehrere Tests ansetzen, jüngere (control group) und ältere (experimental group) Väter nehmen und künstlich befruchten.

Problem: lange Wartezeit: Lösung: Inzuchtlinie oder einfach bestellen.

Zur Epigenetik: ...

side note: Künstliche Befruchtung klappt fast nie mit alten Mäuser.

Side note: a hypothesis can also be wrong of course.

In any case, only one experiment in that case would not be enough. Perhaps at least two different or more exp.

The complicated Agouti viable-yellow mouse (A^{vy})

Nature Genetics **23**, 314 - 318 (1999)
doi:10.1038/15490

Epigenetic inheritance at the agouti locus in the mouse

Hugh D. Morgan, Heidi G.E. Sutherland, David I.K. Martin & Emma Whitelaw

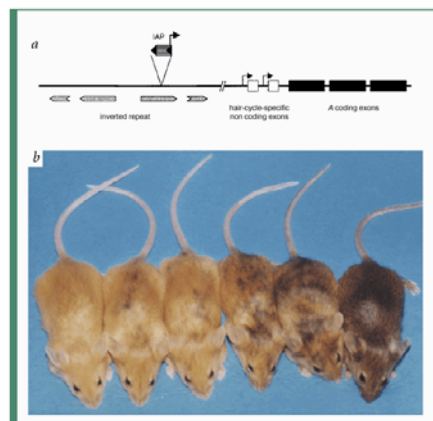
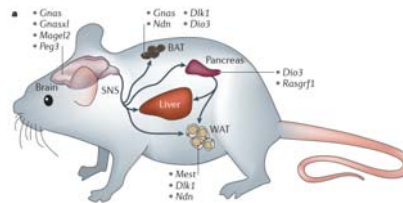


Figure 1. The A^{vy} allele: map of the A locus and range of phenotypes in isogenic A^{vy} mice.
a, A^{vy} has an IAP (subtype ΔL , striped box) inserted in the pseudogenon IA of the locus, with the direction of transcription from the LTR (arrowhead) opposite to that of the A promoters. Hair cycle-specific non-coding exons (open boxes), coding exons (filled boxes) and an interrupted inverted repeat (grey bar arrow) are indicated. The locus is not shown to scale (100 kb separates the insertion site and hair cycle-specific promoters). Transcription originating in a cryptic promoter (arrowhead) in the 3' LTR of the IAP in the A^{vy} allele results in constitutive expression of agouti in multiple tissues (2,3,5,25). b, Isogenic C57BL/6 A^{vy}/a mice show a continuum of phenotypes ranging from completely yellow, through degrees of yellow/white mottling, to completely agouti (termed pseudoagouti) because the mice are isogenic with fully yellow mice and not genetically agouti. The extent of the yellow coat colour correlates closely with adult body weight. Yellow mice have panlobular agouti expression driven by the inserted IAP. Mottled mice are mosaics of cells that have or lack ectopic expression driven by the IAP. Pseudoagouti mice lack expression from the cryptic promoter, so that A is regulated by its hair-cycle promoters, and these mice have the wild-type coat colour and normal body weight (2,3).

Genomic imprinting (Genprägung) Parental Conflict Hypothesis



Kinship theory

The kinship theory (also known as the parental conflict hypothesis) proposes that there is a conflict between the 'interests' of maternal and paternal genes in a fetus or an infant at stages when it is reliant on the mother's resources for nutrition¹¹. The idea behind the kinship theory is that mothers can bear and raise offspring from multiple fathers; whereas all the offspring from one female are equally related to their mother, each father is only related to a subset of these offspring. It is postulated that this difference in relatedness gives rise to different interests of paternal and maternal genomes in the offspring. Hence, for optimal fitness for the father, it is advantageous for paternal genes in the fetus or infant to maximize acquisition of maternal resources, regardless of any detrimental effect to the mother or to other siblings. This is to ensure larger sized offspring, which will have a better chance of surviving to reproduce. By contrast, for optimal fitness for the mother, it is advantageous for maternal genes in the fetus or infant to be sparing in demands for maternal resources, so that the mother has a better chance of continuing to bear further offspring. This theory accords with the finding that many paternally expressed genes enhance growth, whereas many maternally expressed genes repress growth, and this may apply to adult phenotypes such as maternal care and social behaviour¹²⁰.