

Artículo de revisión

Epigenética: la lectura entre líneas del código genético**Epigenetic: reading between the lines of the genetic code**

F.H. Campos-Casal*

Cátedra Biología del Desarrollo, Facultad de Agronomía y Zootecnia, Universidad Nacional de Tucumán. Av. Kirchner 1900, (4000), San Miguel de Tucumán, Tucumán, Argentina. *E-mail: fhccasal@gmail.com

Resumen

El concepto de epigenética ha evolucionado desde que Waddington lo definió como el estudio de los mecanismos causales que operan en la embriogénesis. Aunque es posible trazar una tipología de significados a través de su historia conceptual, la epigenética, ha modificado paulatinamente el enfoque de los problemas biológicos relacionados con el desarrollo, hacia los problemas vinculados con la biología evolutiva del desarrollo o *evo-devo*. Así, la oposición clásica entre epigénesis y preformación, como maneras de comprender la embriogénesis, es parte de la historia de la epigenética, y ha contribuido a su significado actual. En la actualidad, se considera que los estados epigenéticos o la regulación epigenética aluden a situaciones en las que varios estados de expresión génica pueden coexistir en condiciones ambientales similares, sin cambios significativos en la secuencia genómica. La modulación de los mecanismos epigenéticos permite, por definición, la alteración del fenotipo celular sin alterar el genotipo. Existen numerosas vías de control epigenéticas: metilación y acetilación de histonas, incorporación de variantes de histonas, remodelación del nucleosoma, metilación del ADN, organización de la cromatina de orden superior, interacciones cromosómicas e influencias del núcleo celular en la organización espacial de la cromatina. En conjunto, estas señales adicionales contribuyen a la remodelación dinámica de la cromatina bajo distintas opciones de desarrollo. Aunque toda la información genética está escrita en el ADN como un código de cuatro caracteres; la epigenética describe el arte de leer entre líneas.

Palabras clave: Biología del Desarrollo; Embriología; *Evo-devo*; Epigénesis; Herencia epigenética; Metilación del ADN; Modificación de histonas; Variantes de histonas.

Abstract

The concept of epigenetics has evolved since Waddington defined it as the study of the causal mechanisms operating in embryogenesis. Although it is possible to draw a typology of meanings through its conceptual history, epigenetics has gradually changed the approach to the biological problems related to development towards the problems associated with the *evo-devo*. Thus, the classic opposition between epigenesis and preformation as ways of understanding embryogenesis, is part of the history of epigenetics and has contributed to its current significance. At present, it is considered that epigenetic states and epigenetic regulation refer to situations in which the various levels of genetic expression can coexist in similar environmental conditions without significant changes in the genomic sequence. The modulation of the epigenetic mechanisms allows, by definition, the alteration of cell phenotype without altering the genotype. There are numerous epigenetic mechanisms of control: methylation and acetylation of histones, incorporation of histone variants, remodeling of nucleosomes, DNA methylation, chromatin organization of higher order, chromosomal interactions and the cell nucleus influence in the spatial organization of chromatin. Altogether, these additional signals contribute to the dynamic remodeling of chromatin under different development options. Although all genetic information is written in the DNA as a four-character code, epigenetics describes the art of reading between the lines.

Keywords: Developmental Biology; Embryology; *Evo-devo*; Epigenesis; Epigenetic inheritance; DNA methylation; Histone modification; Histone variant.

Una nueva perspectiva; desde la embriología descriptiva hacia la *evo-devo*.

En la década de 1960, “biología del desarrollo” se convirtió en el término dominante para describir investigaciones incluidas aisladamente bajo las rúbricas de embriología, crecimiento, morfología

y fisiología (Crowe *et al.*, 2015).

Aunque la transición hacia la biología del desarrollo fue marcada por la expansión en nuevos temas y formas de investigación, en la actualidad, este profuso campo de conocimiento ha promovido la confluencia y la integración de la embriología con la genética y la biología molecular (David-

son y Buzz, 2012). Los adelantos tecnológicos y conceptuales, abrieron un extenso campo de conocimiento en la descripción, análisis y explicación causal de los fenómenos subyacentes al desarrollo embrionario de plantas y animales (Gilbert, 2017).

En los últimos 50 años, la biología del desarrollo ha experimentado dramáticos avances cualitativos y cuantitativos. La primera fase de esta revolución, fue impulsada en la década de 1970, gracias a la producción y replicación del ADN recombinante (Jackson *et al.*, 1972; Mertz y Davis, 1972; Cohen *et al.*, 1973; Lobban y Kaiser, 1973). Estas nuevas tecnologías permitieron elucidar los mecanismos e instrucciones genéticas involucrados en la diversificación y especificación del fenotipo celular. En consecuencia, fue posible proponer factores de transcripción, factores parácrinos, y cascadas de señales relacionadas con los dos procesos más centrales de la biología del desarrollo: diferenciación e inducción celular (Serov y Serova, 2004; Gilbert, 2017).

Progresivamente, la biología del desarrollo incorporó metodologías y recursos propios de la bioinformática y genómica (Kitano, 2002; Marioni y Arendt, 2017; Wells y Wiley, 2018). Los recientes avances metodológicos, permitieron la completa caracterización del genoma (Fu *et al.*, 2015; Gawad *et al.*, 2016), transcriptoma (Zeisel *et al.*, 2015), y epigenoma (Smallwood *et al.*, 2014) de células individuales. En particular, la secuenciación de ARN monocatenario (scRNA-seq) ha sido ampliamente utilizada por proporcionar un perfil de expresión en células individuales (Hebenstreit, 2012; Kolodziejczyk *et al.*, 2015). De este modo, analizando el agrupamiento de genes, es posible identificar tipos de células particulares de una población celular heterogénea (Zeisel *et al.*, 2015; Baron *et al.*, 2016; Muraro *et al.*, 2016; Tasic *et al.*, 2016).

Los progresos en epigenética, epigenómica y biología de sistemas (Noble, 2011; Kesić, 2015; Orgogozo *et al.*, 2015) han desafiado la idea de que los sistemas vivos se pueden entender y explicar únicamente sobre la base de sus constituyentes básicos. Como nunca antes, investigadores experimentales y teóricos están trabajando en estrecha sinergia. En la actualidad, sería incompleto comprender la biología del desarrollo fuera de los ámbitos de la diferenciación celular, el cáncer, las enfermedades hereditarias, el metabolismo, la herencia, la evolución, el comportamiento e incluso la cultura (Trainor, 2018).

Más específicamente, estas áreas de estudio se están integrando cada vez más a través de la biología evolutiva del desarrollo o *evo-devo* (conjunción de análisis evolutivo, genético-molecular y embriológico comparado). Aunque el establecimiento de la *evo-devo* como disciplina autónoma y consolidada se originó en los años noventa (Olsson *et al.*, 2009; Love, 2009; Olsson *et al.*, 2010), su historia es marcadamente gradualista. Podríamos trazar sus orígenes a la tradición analógica que, ya en Grecia, estableció un paralelismo entre el desarrollo ontogenético y la organización de los seres vivos. La vinculación entre evolución y desarrollo se origina a partir de la embriología comparada del siglo XIX, con los trabajos de Étienne Geoffroy St.-Hilaire, Johann Friedrich Meckel (Panchen, 2001; Diogo *et al.*, 2017) y especialmente con los estudios de Karl Ernst von Baer y Ernst Haeckel (Brauckmann, 2012; Wikramanayake, 2013; Olsson *et al.*, 2017).

La relación entre ontogenia y filogenia ha sido durante mucho tiempo una pregunta intrigante en la embriología evolutiva y comparada (Arthur, 2002; Cracraft, 2005). La ley biogenética o de la recapitulación, enunciada por Ernst Haeckel (Olsson *et al.*, 2017), admite que la ontogenia sintetiza la filogenia; sin embargo, esta afirmación *sensu stricto* es evolutiva, no cuantitativa. Haeckel se basó en secuencias de desarrollo y trató la heterocronía como un desorden gradual en la secuencia filogenética original, causada por la adaptación embrionaria (Richardson y Keuck, 2002; Olsson *et al.*, 2017). Aunque la ontogenia y la filogenia tienen conexiones intrincadas, en la actualidad se acepta ampliamente que la embriogénesis no puede ser reducida a una repetición evolutiva elemental (Richardson y Keuck, 2002).

La ley biogenética de Haeckel ha sido revisada, reconociendo que la máxima conservación evolutiva, está asociada con las etapas iniciales del desarrollo. En efecto, estudios moleculares han demostrado intensas restricciones genómicas en esta fase de la embriogénesis, hallazgos que apoyarían la idea que el desarrollo inicial está menos abierto a innovaciones evolutivas (Roux y Robinson-Rechavi, 2008; Comte *et al.*, 2010; Irie y Kuratani, 2011). Este modelo aditivo y progresivo, se conoce como modelo en embudo (Figura 1) (Roux y Robinson-Rechavi, 2008; Comte *et al.*, 2010).

Investigaciones relacionadas con la expresión genética durante el desarrollo, aportarían una nueva perspectiva. En efecto, la reexaminación de las

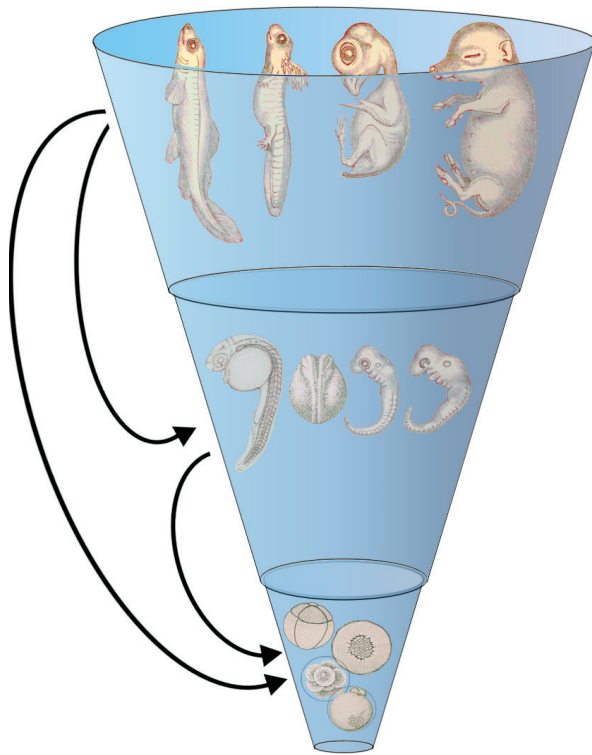


Figura 1. El modelo de embudo predice la conservación en la etapa embrionaria más temprana. Durante la embriogénesis, la diversidad aumenta de forma aditiva y progresiva. Este modelo propone que la viabilidad de alguna característica en cualquier etapa de la embriogénesis depende de una anterior (flechas). La embriogénesis procede de abajo hacia arriba, y representa la diversidad filogenética de los procesos de desarrollo, que se deducen de las similitudes morfológicas. Ilustración modificada de Irie y Kuratani (2011).

leyes embriológicas de von Baer (en particular, el tercer enunciado) sugiere que las mayores similitudes morfológicas de los embriones en vertebrados sobrevienen en los estadios de faríngrula (Kalinka y Tomancak, 2012; Abzhanov, 2013; Holland, 2015; Irie, 2017). Dicho estadio, propio del desarrollo intermedio, se caracteriza por la presencia de órganos como: arcos faríngeos, notocorda y tubo neural. Basados en estas consideraciones se propuso el modelo de reloj de arena (Figura 2) (Duboule, 1994; Raff, 1996).

Este modelo, establece que las máximas divergencias evolutivas son propias de las etapas iniciales y tardías de la embriogénesis, mientras que la fase entre ambas, corresponde a una instancia del desarrollo altamente conservada, designada período filotípico o filotipo (Duboule, 1994; Richardson, 1995; Irmeler *et al.*, 2004; Irie y Kuratani, 2014).

Se han propuesto dos hipótesis para fundamentar la conservación evolutiva asociada con el desa-

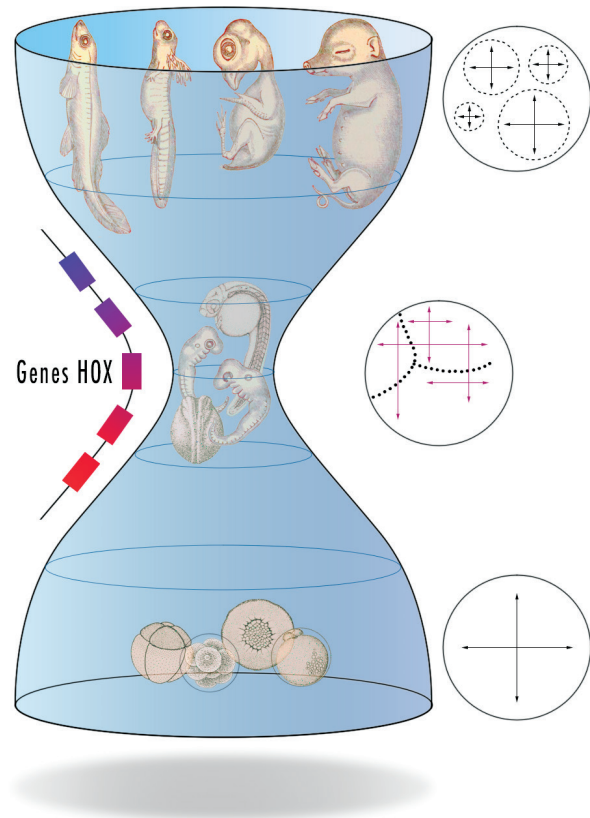


Figura 2. El modelo de reloj de arena predice la conservación de la etapa de organogénesis. Los círculos en el sector derecho del modelo indican las características generales inductivas de las señales observadas durante cada fase. Durante la etapa filotípica, representada por el estrechamiento del reloj de arena, se establece una red de señalización altamente intrincada que consta de señales inductivas, incluida la actividad de los genes Hox. La embriogénesis procede de abajo hacia arriba, y representa la diversidad filogenética de los procesos de desarrollo, que se deducen de las similitudes morfológicas. Ilustración modificada de Irie y Kuratani (2011).

rollo embrionario intermedio.

Una de ellas es la colinealidad espacial y temporal del grupo de genes Hox, cuya activación coincide con en la etapa filotípica propuesta en el modelo (Figura 2) (Irie y Kuratani, 2011; Holland, 2013; Casaca *et al.*, 2014; Soshnikova, 2014; Hrycaj y Wellik, 2016; Zhu *et al.*, 2017). Debido a que estos genes están involucrados en la organización del eje antero-posterior, su activación podría ser un rasgo altamente conservado entre los embriones de especies estrechamente relacionadas (Duboule, 1994; Crawford, 2003; Zhu *et al.*, 2017; Pascual-Anaya *et al.*, 2018).

La segunda hipótesis postula la extrema interdependencia de las intrincadas redes de señales inductivas tanto globales como locales durante el período filotípico (Rudolf, 1996; Zhu *et al.*, 2017; Pascual-Anaya *et al.*, 2018). En consecuencia, cualquier alteración en el desarrollo durante esta

fase aumentaría el riesgo de mortalidad embrionaria, y por lo tanto, conduciría a fortalecer la conservación evolutiva por eliminación de tales alteraciones.

La secuenciación del transcriptoma embrionario en seis especies de *Drosophila* (Kalinka *et al.*, 2010), permitió identificar la expresión génica más conservada, asociada con la extensión de la banda germinal, periodo que se considera clásicamente como la etapa filotípica de los insectos (Sander, 1983). Es decir, la expresión de genes que están activos durante la extensión de la banda germinal, es evolutivamente más estable que la de los genes activos en estadios del desarrollo más iniciales, y más tardíos.

Asimismo, el análisis de transcriptomas durante la ontogenia del pez cebra (*Danio rerio*), indica que en la etapa filotípica se expresa el conjunto de transcriptomas más antiguos, mientras que los grupos génicos evolutivamente recientes, lo hacen durante el desarrollo temprano y tardío; reflejando fielmente el modelo de reloj de arena de la divergencia morfológica (Domazet-Lošo *et al.*, 2007). En adición, datos similares obtenidos en moscas y nematodos, demuestran que este patrón se reproduce a través del reino animal. En efecto, mientras que un transcriptoma antiguo marca la fase filotípica, las diferencias filogenéticas en otras etapas ontogenéticas se correlacionan con la expresión de genes evolutivamente modernos (Domazet-Lošo y Tautz, 2008; Schep y Adryan, 2013; Šestak y Domazet-Lošo, 2015).

Numerosos estudios genómicos han apoyado la etapa filotípica en vertebrados (Kalinka *et al.*, 2010; Irie y Kuratani, 2011; Levin *et al.*, 2012; Wang *et al.*, 2013; Ninova *et al.*, 2014; Zaltsy Yanai 2017; Liu y Robinson-Rechavi, 2018) y en la planta *Arabidopsis thaliana* (Quint *et al.*, 2012; Drost *et al.*, 2015). Los perfiles temporales de expresión génica en el desarrollo para el ratón (*Mus musculus*), pollo (*Gallus gallus*), rana (*Xenopus laevis*) y pez cebra (*D. rerio*) revelaron que la expresión génica más conservada se manifiesta en la etapa de faringula (Irie y Kuratani, 2011; Tena *et al.*, 2014; Martínez-Morales, 2016). Aunque la determinación del estado filotípico a nivel de expresión génica revive algunas consideraciones de larga data entre ontogenia y evolución, no existe una aceptación consensuada del modelo (Irie, 2017; Uchida *et al.*, 2018).

Los modelos embudo y reloj de arena ilustran las fluctuaciones de la presión selectiva en el de-

sarrollo inicial de los vertebrados. A pesar de sus contribuciones, sería relevante descifrar las restricciones evolutivas que determinan el plan corporal básico del embrión en un contexto *evo-devo*.

Si el modelo de embudo fuera inequívoco, debería ser posible sintetizar el plan corporal de los vertebrados en componentes morfológicos simples, como los observados en los estadios iniciales del desarrollo embrionario. Debido a la dificultad de evaluar cuantitativamente las distancias evolutivas entre embriones de diferentes especies, la identificación de la etapa embrionaria más conservada sigue siendo controvertida (Hall, 1997; Roux y Robinson-Rechavi, 2008; Comte *et al.*, 2010). Por ejemplo, no parece haber acuerdos en la cuantificación de rasgos morfológicos cualitativamente diferentes, como somitas, arcos faríngeos, patrones de segmentación y gastrulación (Hall, 1997; Bininda-Emonds *et al.*, 2003).

Al revisar las comparaciones anatómicas subjetivas de la embriología clásica utilizando genómica cuantitativa, se ha revivido el concepto de la etapa filotípica con objetividad muy necesaria; en resumen, la etapa filotípica ve la expresión del conjunto de genes más antiguos, que se conservan al máximo en todas las especies (Kalinka *et al.*, 2010). Estos resultados enfatizan la idea de que los planes corporales de los animales surgieron utilizando nuevos genes reguladores, y de señalización en los inicios de la vida animal multicelular, y una vez establecidos, han permanecido constantes. Esta recién adquirida legitimidad molecular, sin embargo, no explica qué establece y mantiene el patrón del reloj de arena durante la ontogenia. Aunque se han reportado comparaciones cuantitativas en relación con la expresión de secuencias de genes específicos (Irie y Sehara-Fujisawa, 2007; Roux y Robinson-Rechavi, 2008; Comte *et al.*, 2010), ningún estudio ha tenido éxito en el análisis de la conservación de los perfiles de expresión génica entre diferentes grupos de vertebrados.

Un plan corporal es una organización particular de esbozos anatómicos. La primera especificación embrionaria de estos rudimentos, independientemente unos de otros, podría tomar diferentes caminos evolutivos. No obstante; el ensamblaje de estos elementos en un plan corporal funcional puede requerir una orquestación estrecha, y restringida de la expresión génica, reflejada en la cintura del reloj de arena. Una vez ajustados de manera coherente, los elementos conectados; crean una plataforma evolutiva estable para que un organismo

explore nuevas direcciones morfogenéticas dentro del ámbito del plan corporal establecido.

El análisis de transcriptomas y su correlación con estadios embrionarios altamente conservados revive las conexiones causales entre la ontogenia y la filogenia. La biología del desarrollo está regresando a la biología evolutiva, aportando evidencias adicionales que enlazan los procesos del desarrollo y las fuerzas selectivas de la evolución.

El origen del fenómeno epigenético

Es notable que en la literatura biológica actual, el uso de los términos epigénesis y epigenética haya crecido enormemente (Van Speybroeck *et al.*, 2002; Van de Vijver *et al.*, 2002; Costa y Frezza, 2015). Pocos términos científicos son tan polisemánticos como la palabra epigenética. El hecho que la epigénesis tenga una larga historia, no explica por completo la riqueza de los significados asociados con ella (Morange, 2002; Stotz y Griffiths, 2016; Nicoglou y Merlin, 2017).

Partiendo de la filosofía natural de Aristóteles, se muestra que la epigénesis recibió atención alterna desde el siglo XVII en adelante, ya que se introdujo como una expresión propia de la embriología neoclásica, opuesta, a la tradición preformacionista. Mientras que la preformación establecía que el desarrollo embrionario no es más que el despliegue del organismo ya existente, y estructurado en todos sus detalles dentro del esperma o el huevo; la epigénesis sostenía que el embrión se originaba por cambios graduales del cigoto. Aunque ambas tradiciones intentaron explicar la organización del desarrollo, los argumentos religiosos y metafísicos acerca de la concepción de la materia embrionaria, como activos o pasivos, determinaron el alcance de sus respectivas explicaciones.

De Generatione Animalium de Aristóteles puede considerarse uno de los primeros tratados sistemáticos sobre reproducción animal y embriología (Peck, 1943). Aunque el término epigénesis no se menciona ni una vez en la obra del filósofo griego (Goy, 2018), Aristóteles facilitó la conceptualización de la epigénesis: se forman diferentes órganos por una cascada de cambios de una masa indiferenciada, lo que lleva a un todo bien organizado. En otras palabras, a medida que el individuo se desarrolla, su materia continúa “una jerarquía de formas, donde un producto de una generación actúa como la materia para la formación del próximo nivel de organización” (Peck, 1943).

Estas nociones, se han discutido a través de la edad moderna hasta nuestros días dentro de las diversas teorías de la generación, y el estudio del proceso de la embriogénesis. ¿Cómo se desarrollan los seres vivos?; ¿En qué condiciones y en qué forma?; ¿Cuáles son los mecanismos de diferenciación que subyacen al desarrollo embrionario? A principios del siglo XX, estas preguntas eran el fondo común de la embriología y la nueva ciencia de la genética.

Aunque el debate entre preformación y epigénesis dio lugar a siglos de controversia, me centraré en los estudios de Conrad Hal Waddington y Jacob y Monod (Waddington, 1940; Waddington 1942; Jacob y Monod, 1961; Jacob, 1973). La propia síntesis de Waddington, favoreció el desarrollo de la disciplina biológica de la epigenética, (Van Speybroeck *et al.*, 2002b; Nicoglou y Merlin, 2017) mientras que los hallazgos de Jacob y Monod, permitieron desarrollar el concepto del programa genético (Morange, 2002; Peluffo, 2015).

Waddington utilizó explícitamente el término “epigenética” con una visión holística. En efecto, la ecuación de Waddington (Van Speybroeck *et al.*, 2002b; Nicoglou, 2018), incluyó en su formulación tanto a la genética como a la preformación, alejada de las reducciones “genocentristas”.

Los argumentos que justifican esta nueva forma de percibir el desarrollo inicial, surgieron de las importantes contribuciones de Hans Spemann y su escuela al desarrollo de la embriología causal. En 1924, Hans Spemann y Hilde Mangold demostraron que el labio dorsal del blastoporo de la gástrula temprana de salamandra, transplantado a la zona ventral de un receptor similar, era capaz de coordinar el desarrollo de embriones duplicados, con un alto grado de organización (Spemann y Mangold, 1924).

Waddington observó un fenómeno semejante en aves, y postuló la existencia de un período de “competencia” referido al período de sensibilidad genética, en el cual, las células son susceptibles para responder a la inducción. Posteriormente, Waddington continuó sus estudios para esclarecer la naturaleza química del inductor mediante esfuerzos infructuosos que solo comenzaron a sugerir resultados en décadas recientes (Slack, 2005; Djabrayan *et al.*, 2012; Deplancke *et al.*, 2013; Charney *et al.*, 2017).

Desde la perspectiva de Waddington, la epigenética, propone el análisis causal del desarrollo mediante el estudio de los procesos, por los cuales,

el genotipo genera al fenotipo. El concepto fundamental de Waddington sobre la epigenénesis, perfectamente ejemplificado en el modelo del paisaje epigenético, resume la interacción entre el organismo en desarrollo, los genes y el ambiente. Así, quedan representadas las influencias ambientales y la expresión génica, dejando de lado la idea unidireccional del gen y sus productos de expresión.

El paisaje epigenético (Waddington, 1940) describe con carácter metafórico, el desarrollo embrionario, y en él se conjugan sistemas genéticos, interacciones reguladoras (Jablonka y Lamb, 2002) y procesos de “elección” o especificación celular (Slack, 2005).

El paisaje se describe como una superficie inclinada con cimas y valles divergentes, que representarían regiones con altas y bajas concentraciones de marcas epigenéticas (Figura 3). Al tiempo que el desarrollo progresa, las células indiferenciadas descienden por el cauce de los valles, hasta alcanzar un punto de bifurcación. Esta instancia de la embriogénesis, representaría la “elección” o especificación; en un linaje celular u otro, promovida por la participación de moléculas inductoras o genes homeóticos. Finalmente, las células finalizarían su recorrido al pie de las cimas como unidades maduras diferenciadas (Figura 3).

Considerando la inclinación del relieve accidentado,

una célula diferenciada es incapaz de volver hacia atrás. En otras palabras, habría adquirido una identidad epigenética celular irreversible. De esta manera, Waddington intentó condensar dos procesos descritos de manera diferente, pero que en su opinión resultaban similares. El primero, es el análisis de la secuencia de reacciones en respuesta a sustancias difusibles, que van desde el gen hasta el fenotipo establecido en el adulto. El segundo, es un sistema de ramificación, donde la presencia o ausencia de genes particulares, proceden a determinar qué camino evolutivo se debe seguir desde un cierto punto de divergencia (Waddington, 1940). No fue hasta el año 1942, cuando Waddington definió explícitamente la epigenética como el estudio de los mecanismos causales por el cual, los genes del genotipo producen efectos fenotípicos (Waddington, 1942). En otros términos, la epigenética es el estudio del epigenotipo; la sucesión de procesos que se ubican entre el genotipo y el fenotipo, y los conecta dinámicamente (Gilbert, 2012; Jablonka y Lamb, 2012; Waddington, 2012). En este contexto, Waddington supuso que este tipo de estudio requería la integración de lo que se puede ver del proceso de desarrollo; los fenotipos, a partir de los cuales los genetistas llegaron a conclusiones sobre los mecanismos de herencia y las unidades hereditarias. Así, la epige-

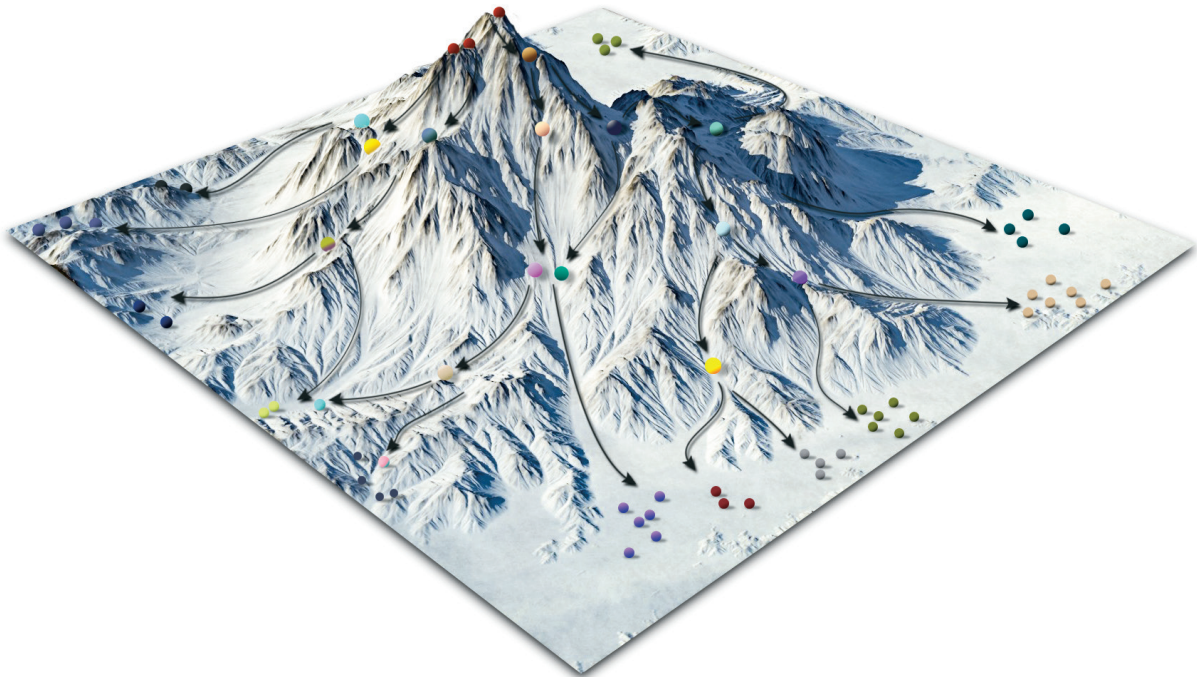


Figura 3. La ilustración muestra múltiples vías (flechas), más o menos canalizadas, que preexisten en el camino de la diferenciación celular. La fisonomía del paisaje epigenético está determinada por factores ontogenéticos muy diversos, incluyendo los genes. En la cima más elevada se localizan las células madre y cada estado de especificación epigenética se ilustra con un color diferente. En la base se observan pequeños grupos celulares característicos para cada tejido u órgano diferenciado. La imagen del renderizado 3D, fue utilizada de acuerdo a los términos de uso y servicios de <https://www.artstation.com>.

nética fue el intento de fusionar la embriología experimental, la genética, el desarrollo y la herencia, para explicar la construcción de los seres vivos en términos de las interacciones inductivas y genes (Wu y Morris, 2001; Waddington, 2012; Costa y Frezza, 2015; Nicoglou, 2018).

El modelo de Waddington sugeriría que la diferenciación celular es un proceso biológico estático, sin embargo, los mecanismos epigenéticos que se dan en una célula son altamente dinámicos y reversibles. El principio de la irreversibilidad quedó en entredicho cuando núcleos procedentes de células intestinales de un ejemplar adulto de *Xenopus laevis* fueron trasplantados en ovocitos enucleados de la misma especie (Gurdon *et al.*, 1958). Los resultados de Gurdon demostraron que el núcleo de una célula somática diferenciada, conservaba un carácter pluripotente, y era capaz de generar un organismo completo. No fue hasta 30 años después, en 1996, que se clonó el primer mamífero, la famosa oveja Dolly, (Campbell *et al.*, 1996) y con ello se establecieron los fundamentos teóricos y procedimentales para clonar otros mamíferos como ratones, perros y búfalos (Wakayama *et al.*, 1998; Kim *et al.*, 2017; Lu *et al.*, 2018).

En el año 2002, se demostró la generación de blastocitos de ratón y de células madre embrionarias derivadas del núcleo de linfocitos B y T. A partir de dichos blastocitos fue posible generar ratones que presentaban inmunoglobulinas o reorganización del receptor de células T en todos sus tejidos (Hochedlinger y Jaenisch, 2002). Este hallazgo, demostraba de manera inequívoca, que las células madre generadas, provenían exclusivamente de la célula somática utilizada y no de una posible población celular “contaminante” con características pluripotentes en las células donantes. Las investigaciones con heterocariones, resultado de la fusión entre células madre embrionarias y células somáticas, han representado un abordaje experimental que también ha contribuido en el concepto de la plasticidad celular (Jaenisch *et al.*, 2005; Niemann *et al.*, 2008; Patel y Hobert, 2017).

A principios de la década de 1960, François Jacob y Jacques Monod propusieron el modelo del operón; el primer modelo molecular de regulación de la actividad genética (Jacob y Monod, 1961). En armonía con el modelo, mecanismos análogos, revelarían las variaciones de la actividad génica exhibidas durante la diferenciación celular y el desarrollo embrionario (Buc, 2016). El modelo del operón tenía dos puntos de partida. El primero fue

el estudio de la lisogenia; la capacidad de un fago para permanecer en silencio como un “profago” en el cromosoma bacteriano, o para abandonar el cromosoma; replicarse y lisar la bacteria. El segundo fue el estudio de las enzimas “inducibles” (Judson, 1996). Después de una bienvenida entusiasta, surgieron importantes oposiciones. En efecto, para muchos embriólogos, las variaciones en la actividad de los genes durante el desarrollo embrionario son universales, afectando a cientos o miles de células simultáneamente. Aunque el modelo del operón podría explicar variaciones en la actividad genética en las etapas avanzadas de la diferenciación celular, otros mecanismos más globales; como las modificaciones epigenéticas, deberían ser responsables del mismo fenómeno en las primeras fases del desarrollo.

No estoy interesado en el modelo del operón *per se*, sino; en las preguntas que se hicieron en ese momento, el tipo de mecanismos que se buscaron y la naturaleza de los modelos que se proporcionaron.

Existe un vínculo indirecto y antagónico entre el modelo del operón y la epigenética. En la conclusión del artículo publicado en Journal of Molecular Biology presentando el modelo del operón (Jacob y Monod, 1961; Jacob, 1973), los autores utilizaron por primera vez el término programa genético. La noción de un programa genético, y en particular de un programa genético propio del desarrollo embrionario, fue severamente criticada. Para Jacob, el concepto de programa, era una solución a la contradicción entre preformación y epigénesis, y una forma de responder a las críticas hacia la genética, incluidas las planteadas inicialmente por Thomas Hunt Morgan (Allen, 1978). Como lo expresó Jacob, “hoy la biología ha terminado el viejo debate entre epigénesis y preformación al introducir el concepto de programa de desarrollo” (Jacob, 1973). Desde este punto de vista, el óvulo fertilizado no contiene una descripción completa del organismo futuro, como lo suponen los preformacionistas, sino más bien las instrucciones codificadas requeridas para producir sus estructuras moleculares y ponerlas en funcionamiento en el tiempo y el espacio. Dado que la palabra epigenética fue acuñada por Waddington como un derivado del concepto de epigénesis, tal como la propusieron Haeckel y von Baer, la noción de programa genético puede verse como la solución de los genetistas a las preguntas de Waddington sobre los mecanismos de acción de los genes durante el

desarrollo.

Así, el rol de las modificaciones epigenéticas, y la estructura de la cromatina en el control de la expresión génica durante la diferenciación celular y el desarrollo, comenzaron a ser investigados como reacción antagónica al modelo del operón y a la noción de programa genético. Los modelos epigenéticos vinculados con la diferenciación se crearon para comprender los mecanismos moleculares que regulan estos procesos (Morange, 1997). Esta breve descripción histórica plantea dos preguntas interrelacionadas ¿La investigación que subyace al modelo del operón está relacionada con fenómenos claramente epigenéticos? ¿Por qué los fenómenos epigenéticos que actualmente son ampliamente estudiados fueron considerados una alternativa al modelo del operón? (Morange, 2002). El modelo de operón fue elaborado para responder a una pregunta que había sido fundamental para la epigenética: cómo pueden las células (ya sean células bacterianas o eucariotas) expresar diferentes conjuntos de estos genes, dependiendo del ambiente o de las condiciones externas, adquiriendo así diferentes propiedades estables. Pero el modelo del operón, con todos sus componentes, incluida la teoría alostérica, y la noción de programa genético; no fue considerado una respuesta satisfactoria por muchos biólogos y la mayoría de los embriólogos. La razón se puede encontrar en los escritos de Waddington a finales de la década de 1960, que recibió con beneplácito el modelo de batería de genes de Britten y Davidson (1969). Este modelo explica el mecanismo que regula la expresión génica en los eucariotas, basado en la interacción física entre los productos de los genes reguladores y sus secuencias diana en los genes regulados. El modelo de Britten-Davidson aportaba por primera vez, firmes evidencias vinculadas a las principales modificaciones en la expresión de los genes durante la diferenciación celular y el desarrollo (Uller *et al.*, 2018). Ambos fenómenos son rasgos característicos de los organismos complejos, y no pueden explicarse mediante los mecanismos descritos para procariontes; organismos que carecen de una imbricada complejidad celular y tisular. Por lo tanto, desde la óptica ontogenética, parecía imposible para la mayoría de los embriólogos explicar la diferenciación y el desarrollo con el modelo del operón.

La idea de un programa genético, fue una extensión indebida de este mecanismo de reproducción de constituyentes macromoleculares para todo el

organismo. Esto deja mucho espacio para la epigenética; la posibilidad de que el medio ambiente modifique las características de los organismos vivos, y que estos cambios se transmitan a lo largo de generaciones. ¿La epigenética representa el futuro de la biología? ¿Son sus éxitos actuales las señales de advertencia de una próxima revolución en el conocimiento de la vida, y la entrada de la biología en una nueva era de su desarrollo? (Morange, 2005; Gayon *et al.*, 2015). La posibilidad de que los seres vivos sean alterados por el medio ambiente, y que estos cambios se transmitan durante la reproducción, no implica un retorno al Lamarckismo con la idea de que el motor de la evolución está en la capacidad interna de los organismos para adaptarse a su entorno. La herencia epigenética, como se la conoce hoy en día, afecta solo el nivel de expresión de los componentes macromoleculares y no su estructura. Una gran parte de la reproducción de las estructuras macromoleculares y la regulación de su expresión, escapan y siempre escapan de la epigenética: la epigenética nunca reemplazará la genética. La idea recurrente referida a la insuficiente información incluida en los genes para explicar la variabilidad en la reproducción de los seres vivos, es correcta, pero no implica que haya que buscar otro mecanismo igualmente sofisticado, para llenar este vacío.

Establecer reglas para los mecanismos epigenéticos es, sin duda, también un error. Aun, cuando los datos disponibles muestran la diversidad de los mecanismos epigenéticos involucrados, lo que se ha optimizado, es la reproducción de las características de un organismo, no el camino que conduce a él (Jablonka y Lamb, 2002; Morange, 2005).

Las otras letras del código genético

El nacimiento de un individuo plenamente formado, con tejidos y órganos funcionalmente diferentes, es uno de los mayores interrogantes en la biología del desarrollo. En parte, la solución de dicho enigma reside en el genoma del embrión, heredado de sus progenitores como ADN cromosómico. A pesar que todas las células de un organismo poseen idéntica información genética, existe una amplia diversidad celular que compone tejidos y órganos. Aunque todas las células comparten una fracción común del genoma para llevar a cabo funciones habituales como el anabolismo, catabolismo o reproducción; cada tipo celular emplea además, una parte genómica específica para

realizar tareas concretas. De esta manera, en una célula epitelial se activan genes; silenciados en las células musculares, y viceversa.

La elaboración del primer borrador de la secuencia del genoma humano (Venter *et al.*, 2001; International Human Genome Sequencing Consortium, 2001), inició una nueva era en la investigación genómica que influyó notablemente a la biología, la medicina y la sociedad (Green *et al.*, 2015). Sin embargo, los resultados han permitido interpretar, que aproximadamente el 1,5 por ciento del ADN secuenciado, corresponde a genes que codifican proteínas con función específica: estructural, enzimática, hormonal o inmunitaria. Conjuntamente con las incógnitas que planteaba la excesiva proporción de ADN falto de valor aparente, surgieron interrogantes relacionados a los mecanismos asociados con la utilización y el control de la información del genoma y su regulación.

En septiembre de 2003, el Instituto Nacional de Investigación del Genoma Humano de Estados Unidos (NHGRI) lanza el proyecto ENCODE (Enciclopedia de los elementos del ADN), cuyo objetivo fue descifrar el 98,5 por ciento del genoma cuya función se desconocía. El proyecto piloto, estableció protocolos para ampliar la cobertura del genoma, produciendo cuantía de datos como: genes codificantes de proteínas, unidades de transcripción, sitios de unión de proteínas, elementos de ADN conservados, características del ensamblaje y modificación de la cromatina y polimorfismos de un solo nucleótido (Birney, 2012; Ecker *et al.*, 2012; Qu y Fang, 2013). Uno de los hallazgos más notable de este proyecto, ha revelado que la gran proporción del genoma humano falto de genes, considerado “basura” evolutiva, incluye un amplio repertorio de elementos reguladores del genoma (The ENCODE Project Consortium, 2007; King *et al.*, 2007; Diehl y Boyle, 2016; Davis *et al.*, 2018). Proyectos similares a ENCODE se han extendido al estudio del genoma en otros vertebrados y procariontes (Furlong, 2005; Meysman *et al.*, 2013; Martínez-Morales, 2016; Tan *et al.*, 2016; Martínez-Carranza *et al.*, 2018; Yan y Hu, 2018).

En virtud de los ciclos de activación y desactivación génica durante el desarrollo embrionario, sería pertinente considerar si la existencia de un programa de desarrollo basado inequívocamente en los genes, explicaría la potencialidad de las células embrionarias para expresar la diversidad celular característica del adulto.

Establecidas las secuencias del genoma, la comprensión del control epigenético es el siguiente nivel para descifrar cómo la misma secuencia de ADN expresa diferencialmente la diversidad de linajes celulares y órganos.

Utilizado originalmente por Conrad Waddington para describir las interacciones entre los genes y su entorno (Waddington, 1942; Nicoglou, 2018), el término epigenética se utiliza en la actualidad para especificar los cambios hereditarios en la expresión génica que son independientes de la secuencia de nucleótidos. La epigenética puede definirse libremente como una situación en el que la misma secuencia de ADN se trata de manera diferente, y este tratamiento variable puede tener lugar a nivel de individuo, órgano, linaje celular o estado de diferenciación.

No cabe duda que la regulación epigenética es sustancial para descifrar la complejidad biológica de los seres vivos. A la par, desde la perspectiva *evo-devo* es inequívoco que la intrincada red de control epigenético se multiplica proporcionalmente con el tamaño del genoma (Mager y Bartolomei, 2005).

La metilación del ADN es una de las alteraciones epigenéticas ampliamente estudiada y es considerada como un mecanismo regulador muy conservado (Latham *et al.*, 2008; Sakaue *et al.*, 2010; Jones, 2012; Schübeler, 2015). En efecto, la metilación de la citosina en los dinucleótidos CpG (citosina y guanina separadas por un grupo fosfato; p) toma parte como un prevalente modificador epigenético involucrado en la regulación génica, el desarrollo y la carcinogénesis (Klose y Bird, 2006; Schneider *et al.*, 2016; Greenfield *et al.*, 2018; Yamashita *et al.*, 2018).

El hallazgo de la metilación del ADN surgió mientras se investigaban las interacciones entre enzimas y ADN en bacterias (Arber y Dussoix, 1962). En los años setenta ya se había observado que las enzimas de restricción o endonucleasas de restricción, reconocían de forma específica secuencias cortas de bases del ADN y lo cortaban por esos sitios (Roberts, 1976; Brooks, 1987). Estas enzimas pueden discriminar secuencias de nucleótidos alterados, ya que sólo son capaces de escindir los enlaces fosfodiéster entre bases no modificadas. Una de las alteraciones más comunes que afecta la actividad enzimática de las endonucleasas; es la metilación de la adenina y del carbono 5 de la citosina, con la subsecuente producción de 5-metilcitosina (5mC) (Nelson *et*

al., 1984; Kessler *et al.*, 1985; Kessler y Hölthke, 1986; Kessler y Manta, 1990; Cheng, 1995). En los tejidos adultos de mamíferos, los residuos de citosina se metilan a niveles entre 3,5 y 4,5 por ciento, dependiendo del tipo celular (Globisch *et al.*, 2010; Münzel *et al.*, 2010).

El hallazgo que la 5mC afecta severamente la interacción entre proteínas y ADN, demostró su función inhibitoria en la expresión génica. Existen abundantes evidencias que demuestran que la metilación de grupos CpG o islas CpG (regiones del ADN con gran concentración de pares citosina-guanina) dentro de los promotores genéticos o en regiones próximas a él, pueden silenciar la expresión génica, bloqueando la unión de los activadores transcripcionales o estimulando la unión de inhibidores (Bird, 2002; Jaenisch y Bird, 2003; Hudson y Buck-Koehntop, 2018).

En el genoma, la mayoría de los sitios CpG están metilados, a excepción de las islas CpG, donde se localizan aproximadamente el 70 por ciento de los promotores de los genes (Sandelin *et al.*, 2007). Mientras la metilación del ADN, representa de manera inherente, una alteración aparentemente pequeña en la firma molecular del genoma, la alteración epigenética desempeña un papel importante en la regulación de una serie de procesos celulares; tanto en condiciones normales como patológicas. En las primeras etapas de la embriogénesis, la metilación del ADN es esencial para regular la impronta genómica, la inactivación del cromosoma X y la diferenciación celular (Bartolomei y Ferguson-Smith, 2011; Bebbere *et al.*, 2018).

Perturbaciones en la regulación de los patrones de metilación del ADN se ha vinculado con diversas enfermedades del desarrollo neurológico, incluyendo el síndrome de Rett, X frágil e inmunodeficiencia, síndrome de inestabilidad centromérica y anomalías faciales (Robertson y Wolffe, 2000; Robertson, 2005; Christopher *et al.*, 2017).

En las células somáticas adultas de ratón, la metilación del ADN se produce normalmente en un contexto dinucleótido CpG. Aunque la metilación del ADN se produce principalmente en los sitios palindrómicos CpG en ambas cadenas de ADN, la metilación asimétrica en los sitios: CpA, CpT, y CpC, también ha sido comunicado (Jeong y Goodell, 2014; He y Ecker, 2015; Schübeler, 2015).

Se ha observado, que la metilación que no involucra los sitios CpG, es frecuente en las células madre embrionarias (Dodge *et al.*, 2002; Haines *et*

al., 2001; Lister *et al.*, 2009), durante el desarrollo neural (Lister *et al.*, 2013) y en las células progenitoras hematopoyéticas, particularmente en las secuencias CpApC (Kulis *et al.*, 2015). La identificación de las alteraciones en la metilación de las islas CpG está dilucidando, cada vez más, los procesos vinculados con la diferenciación de los tejidos normales y el desarrollo de enfermedades complejas como el cáncer (Jones y Takai, 2001; Horvath, 2013; Greenfield *et al.*, 2018; Yamashita *et al.*, 2018).

La metilación del ADN es un proceso enzimático y termodinámico en extremo organizado. El origen y estabilidad de los patrones de metilación y demetilación en la división celular es el resultado de la actividad enzimática de las DNMT (ADN metiltransferasa) que intervienen en procesos de metilación de mantenimiento y *de novo* respectivamente (Bestor, 2000; Jurkowska y Jeltsch, 2016; Gowher y Jeltsch, 2018).

Al duplicarse el ADN metilado en ambos dinucleótidos complementarios CpG/GpC, se produce un patrón de metilación semiconservativo. Por acción de la DNMT, se restituye el patrón de metilación original en las dos moléculas de ADN hemimetilados.

Los patrones de metilación locales y globales en el genoma de los vertebrados se establecen principalmente por una familia de ADN metiltransferasas: DNMT1, DNMT3A y DNMT3B. En particular, la DNMT1 participa en el mantenimiento del patrón de metilación preexistente. En efecto, se ha observado que esta DNMT posee una preferencia entre 5 a 30 veces mayor por sustratos hemimetilados, hecho que ha permitido asociarla con el mantenimiento de los patrones de metilación (Araujo *et al.*, 1988; Fu *et al.*, 2014; Patil *et al.*, 2014). Esta enzima se expresa en los tejidos somáticos, y su principal actividad se aprecia durante la replicación del ADN, interactuando con la PCNA (antígeno nuclear de células en proliferación, sintetizada al inicio de la fase G₁ y en el período S del ciclo celular), proteína que permite el anclaje de la ADN polimerasa a la horquilla de replicación (Chuang *et al.*, 1997; Hishiki *et al.*, 2009; De March *et al.*, 2017).

Por otra parte, se ha demostrado que las metiltransferasas DNMT3A y DNMT3B carecen de preferencias por sitios hemimetilados y participan activamente en la generación *de novo* de los patrones de metilación del ADN durante el desarrollo de las células germinales y en la fase embrionaria

temprana (Hsieh, 1999; Bestor, 2000). A diferencia de DNMT1; DNMT3A y DNMT3B catalizan la metilación en sitios no-CpG.

Recientemente, se ha descubierto un mecanismo regulador novedoso en las DNMT; los últimos datos estructurales y funcionales, manifiestan que la actividad catalítica de las tres enzimas se encuentran bajo un control alostérico estricto de sus dominios N-terminales con funciones autoinhibitorias (Jeltsch y Jurkowska, 2014; Jeltsch y Jurkowska, 2016).

Este mecanismo ofrece numerosas posibilidades para la regulación precisa de las DNMT mediante el control de la unión y la liberación de los dominios autoinhibitorios mediante factores proteicos, ARN no codificantes o mediante modificaciones postraduccionales de las DNMT (Jeltsch y Jurkowska, 2016; Rajavelu *et al.*, 2018).

La metilación del ADN puede afectar a la transcripción de genes de dos maneras (Razin y Cedar, 1991; Kass *et al.*, 1997a; Rottach *et al.*, 2009). Por una parte, la metilación impide la unión de proteínas transcripcionales al gen (Kass *et al.*, 1997b; Choy *et al.*, 2010; Morgan y Marioni, 2018) mediante la introducción de perturbaciones locales en la estructura del ADN, así como la exposición de un borde hidrofóbico en el surco mayor del ADN (Lazarovici *et al.*, 2013; Dantas Machado *et al.*, 2014). Estas alteraciones combinadas, afectan la afinidad de los factores de transcripción a los sitios de reconocimiento, que conlleva a la inhibición transcripcional (Iguchi-Ariaga y Schaffner, 1989; Gaston y Fried, 1995). Alternativamente, estas modificaciones pueden facilitar el reclutamiento de proteínas que tienen selectividad preferencial por los sitios CpG metilados, denominadas MBD (proteínas con dominio de unión a metil-CpG) (Hendrich y Bird, 1998; Hendrich *et al.*, 1999; Jiang *et al.*, 2002; Seiler *et al.*, 2018). Hay evidencias que sugieren que las MBD reclutan proteínas adicionales al *locus*, como las histonas desacetilasas y otras proteínas de remodelación de la cromatina que pueden modificar las histonas (Zwijnenburg *et al.*, 2010; Lyu *et al.*, 2018), promoviendo la formación de heterocromatina (Yoon *et al.*, 2003).

En virtud de esta capacidad, la función intermediaria de las MBD es esencial en la regulación génica. Existe un interés significativo en discernir cómo estas proteínas, seleccionan e interpretan las señales de metilación del ADN, y en su potencial aplicación como nuevas dianas terapéuticas. De

hecho, se ha demostrado que el agotamiento de MBD en células cancerosas puede reactivar la actividad transcripcional de promotores reprimidos, sin alterar el estado de metilación (Fukushige *et al.*, 2008; Lopes *et al.*, 2008). Esto implica, que la metilación del ADN sería necesaria, pero no suficiente, para provocar el silenciamiento del gen.

En los mamíferos, el patrón de la metilación del ADN no se establece solo por las DNMT, sino también, por reacciones de demetilación pasiva y activa (Jeltsch, 2002). La demetilación pasiva se produce, cuando una segunda ronda de replicación de ADN se lleva a cabo antes de que se haya completado la metilación de mantenimiento. En este caso, una de las hebras hijas se halla hemimetilada y la cadena complementaria, demetilada. Por lo tanto, la demetilación pasiva es un proceso lento que requiere aproximadamente 5 ciclos de replicación para reducir el nivel de metilación a menos del 5 por ciento (Wolffe *et al.*, 1999; Loenen, 2006). En contraste, la demetilación activa del ADN puede involucrar una o varias vías enzimáticas (Zhu, 2009; Guo *et al.*, 2014) que incluyen: reparación directa por escisión de base (BER) de 5mC mediante ADN glicosilasas, procesos combinados de desaminación y reparación del ADN mediante acciones concertadas de citosina desaminasas y timina ADN glicosilasa (TDG) y dioxigenasas de translocación diez once (TET) (Kohli y Zhang, 2013; Wu y Zhang, 2014). Esta familia de ADN dioxigenasas puede oxidar 5mC en 5-hidroximetilcitosina (5hmC), 5-formilcitosina (5fC) y 5-carboxilcitosina (5caC) con la subsecuente eliminación de 5fC y 5caC mediante la TDG.

Las enzimas TET se expresan principalmente en el desarrollo temprano y en células de la línea germinal, pero también están presentes en etapas más tardías del desarrollo, lo que indica que la demetilación del ADN es permanente, y debe ser contrarrestada por la actividad de metilación de las DNMT. La demetilación activa agrega otra herramienta poderosa a la regulación de la metilación del ADN, apoyando la idea que el efecto de regulación de las demetilinasas es igualmente importante en el establecimiento, y mantenimiento de los patrones de metilación del ADN. Existe una evidencia creciente vinculada con la dinámica de metilación en *loci* específicos (Métivier *et al.*, 2008; Stevenson y Prendergast, 2013; Jeltsch y Jurkowska, 2014) y se ha propuesto que la hidroximetilación del ADN mediante las TET perservaría las islas CpG en estado no metilado al contrarrestar la

metilación estocástica del ADN (Williams *et al.*, 2011; Jeltsch y Jurkowska, 2014).

Recientemente, se ha demostrado que las DNMT3A y DNMT3B podrían funcionar como ADN deshidroximetilasas en condiciones oxidativas en ausencia del co-sustrato S-adenosilmetionina (SAM) (Chen *et al.*, 2012; Liutkeviciute *et al.*, 2014). Más interesante aún, las DNMT en células de humanos y ratón, cultivadas *in vitro*, podrían actuar como ADN demetiladoras mediante la eliminación directa del grupo metilo de 5mC en condiciones no reductoras y en presencia de ión Ca^{2+} (Chen *et al.*, 2013; Chatterjee *et al.*, 2018).

La regulación epigenética, se representa comúnmente como un proceso jerárquicamente organizado, desde modificaciones químicas en las bases del ADN, cambios postraduccionales de las histonas e incorporación de variantes de histonas específicas a la topología nuclear global (Ng *et al.*, 2002; Murr, 2010; Tikhodeyev, 2018). Si bien, los datos emergentes sugieren que los procesos epigenéticos individuales están profundamente interconectados, tal estructura representa un esquema organizativo conveniente para discutir los avances clave (Allis y Jenuwein, 2016; Soshnev *et al.*, 2018).

En el núcleo de una célula, el genoma eucariota está condensado en estructuras de orden superior o cromatina. La unidad fundamental de repetición de la cromatina es el nucleosoma; pequeñas unidades de geometría discoidal compuestas por histonas y ADN (Arents *et al.*, 1991; Khorasanizadeh, 2004). De acuerdo a las propiedades funcionales, y estructurales que las histonas desempeñan en el nucleosoma, podemos distinguir: histonas del cuerpo central o *core* y las de enlace o *linkers*. A la primera pertenecen las familias H2A, H2B, H3 y H4, agrupadas en octámeros formados por dos copias de cada familia (Kornberg y Lorch, 1999). La histona H1 completa el nucleosoma, y permite la condensación de esta unidad fundamental que son visibles como cromosomas durante la metafase de la división celular. Gracias a la espectrometría de masas, y al uso de anticuerpos específicos, se han descrito al menos ocho modificaciones diferentes de histonas localizadas en más de 60 aminoácidos distintos. Estas modificaciones son dinámicas y reversibles, subordinadas a las condiciones de señalización dentro de la célula (Kouzarides, 2007; Tyler, 2016; Talbert y Henikoff, 2017).

Aunque la estructura cristalina del nucleosoma ha proporcionado información sobre las inte-

racciones que controlan su estructura (Battistini *et al.*, 2010; Ohno *et al.*, 2018), poco se conoce sobre cómo se establecen y mantienen los dominios funcionales de la cromatina (Kuznetsova y Sheval, 2016; Blossey y Schiessel, 2018). La organización precisa de la cromatina es crítica para muchos procesos celulares como: la transcripción, replicación, reparación, recombinación y segregación cromosómica (Talbert y Henikoff, 2017).

La estructura del núcleo de las histonas es esencialmente un dominio globular (Lugery Richmond, 1998), solo el extremo amino, altamente conservado, se presenta como cadenas flexibles en la superficie del nucleosoma; dianas de modificaciones epigenéticas (Spotswood y Turner, 2002; Clayton *et al.*, 2006; Horikoshi, 2013). En efecto, los cambios dinámicos en la estructura de la cromatina están influenciados directamente por modificaciones post-traduccionales en aminoácidos específicos de estas colas (Luger y Richmond, 1998; Cosgrove y Wolberger, 2005; Koyama y Kurumizaka, 2017).

Tales modificaciones incluyen la acetilación de residuos específicos de lisina por histona acetiltransferasas (HAT), la metilación de la lisina y residuos de arginina por histona metiltransferasas (HMT), y la fosforilación de grupos serina específicos por histona quinasa (HK) (Crichton *et al.*, 2014; Ziegler-Birling *et al.*, 2016; Völker-Albert *et al.*, 2018).

Estas modificaciones covalentes (Figura 4), pueden alterar la interacción de la cola de las histonas con el ADN o con proteínas asociadas a la cromatina, necesarias para la regulación transcripcional, la condensación de la cromatina, y el ensamblaje de la mitosis (Rea *et al.*, 2000; Strahl y Allis, 2000; Turner, 2000; Verdone *et al.*, 2005). Otras modificaciones de histonas (Figura 4) incluyen la unión de ubiquitina (Ub), pequeños modificadores de tipo ubiquitina (SUMO) y unidades de poli ADP-ribosa polimerasa (PARP). Además, las enzimas responsables de la escisión de marcadores epigenéticos modificadores de las histonas, como las histonas desacetilasas (HDAC), histonas fosfatasa (PP), hidrolasas de ubiquitina (Ubps) y poli ADP-ribosa glicohidrolasas (PARG), también han sido identificadas. (Cheung *et al.*, 2000; Smith y Shilatifard, 2010; Hai y Christianson, 2016).

Particularmente, en la histona H3, se demostró que sus modificaciones postraduccionales están estrechamente relacionados con eventos celulares fundamentales como la activación y represión de

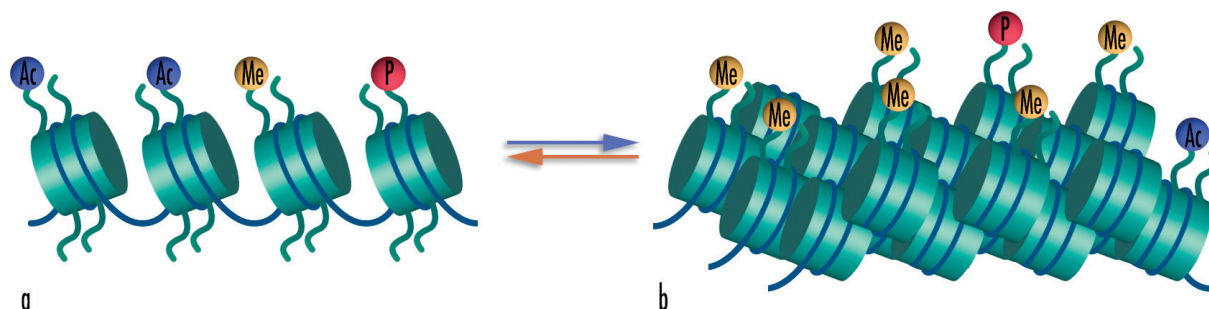


Figura 4. Las modificaciones covalentes de las colas de las histonas canónicas como: acetilación (Ac), metilación (Me) y fosforilación (P), regulan la interacción de estas proteínas básicas con el ADN subyacente. Tales transformaciones pueden ser interdependientes, y generan numerosas combinaciones en cualquier nucleosoma. Las cualidades distintivas de la cromatina de orden superior, como los dominios euromáticos (a) o heterocromáticos (b), son en gran medida dependientes de las concentraciones locales y la combinación diferencial de los nucleosomas modificados.

la transcripción (Grunstein, 1997; Fukuda *et al.*, 2006; Pan *et al.*, 2018). En general, la acetilación de la lisina 14 en la histona H3 (H3-K14), fosforilación de la serina 10 (H3-S10) y la metilación de la lisina 4 en la histona H3 (H3-K4) inducen la activación de la transcripción. Por el contrario, la represión de ciertos genes está vinculada a la deacetilación de H3-K14 y la metilación de H3-K9 (Chen *et al.*, 1999; Schreiber y Bernstein, 2002; Manning y Manning, 2018). En muchos casos, estas modificaciones se afectan mutuamente para generar patrones específicos de regulación.

De estas observaciones surgió la hipótesis del código de histonas. Así, las modificaciones de los extremos N-terminales afectarían de forma específica las interacciones con otras proteínas asociadas a la cromatina, a la vez vinculadas con el control del ciclo celular, la replicación y reparación del ADN (Strahl y Allis, 2000; Nakayama *et al.*, 2001; du Preez y Patterton, 2013; Prakash y Fournier, 2018).

Aun, cuando las histonas cumplen con los requisitos estructurales del ADN, elucidar la lectura y escritura del código de histonas es un importante punto de partida para comprender los fenómenos que estructuran la diferenciación celular en estados normales y alterados.

Existen dos mecanismos generales, a través de los cuales; las modificaciones de histonas se traducen en una función celular determinada. Por una parte, la eliminación o relajación de las uniones entre histonas y ADN promueve el estado de laxitud característico de la euromatina (Figura 5). En contraste, otro mecanismo, relacionado con esta modificación de la cromatina, recluta proteínas no histónicas a la molécula de ADN.

Las proteínas no histónicas se unen a estas modificaciones mediante dominios específicos. La metilación de las histonas puede ser reconocida

por cromodominios, por dominios PHD (plant homeodomain); dominios Tudor y dominios MBT (malignant-brain-tumor). Así, la acetilación de histonas es reconocida por bromodominios y la fosforilación es reconocida por dominios de la familia de proteínas 14-3-3 (Margueron *et al.*, 2005; Pray-Grant *et al.*, 2005; Kim *et al.*, 2006; Matthews *et al.*, 2007; Morinière *et al.*, 2009; Biswas y Rao, 2018).

La acetilación de las histonas, es una de las modificaciones epigenéticas que tiene lugar en los grupos amino de residuos de lisina (Gallinari *et al.*, 2007; Voss y Thomas, 2018) y está involucrada en el control transcripcional y en la reparación del ADN (Zhao *et al.*, 2008; Xu *et al.*, 2009; Wang y Higgins, 2013; Kelly *et al.*, 2018). Por el contrario, la deacetilación está asociada con la condición compacta de la cromatina y el silenciamiento transcripcional. En las células eucariotas la mayor parte del genoma está conformado por cromatina inactiva cuyas histonas exhiben hipoacetilación.

La acetilación de la lisina, tiene efectos sobre la cromatina en diferentes grados. Por una parte, la acetilación neutraliza la carga positiva del grupo amino de la lisina, hecho que debilita las interacciones entre histona y ADN, aumentando en consecuencia, la accesibilidad de factores de transcripción y otras proteínas al ADN nucleosómico (Koprinarova *et al.*, 2016; Benton *et al.*, 2017). Asimismo, la acetilación es reconocida por proteínas portadoras de un dominio específico, el bromodominio (Ruthenburg *et al.*, 2007; Berendsen y Denu, 2008; Wapenaar y Dekker, 2016). Estas proteínas pueden ser factores de transcripción o proteínas ATP dependiente, asociadas con el remodelaje de la cromatina. En la mayoría de los metazoarios, los principales residuos donde se produce la acetilación corresponden a las lisinas H3-K9, K14, K18 y K23 y las lisinas H4-K5, K8,

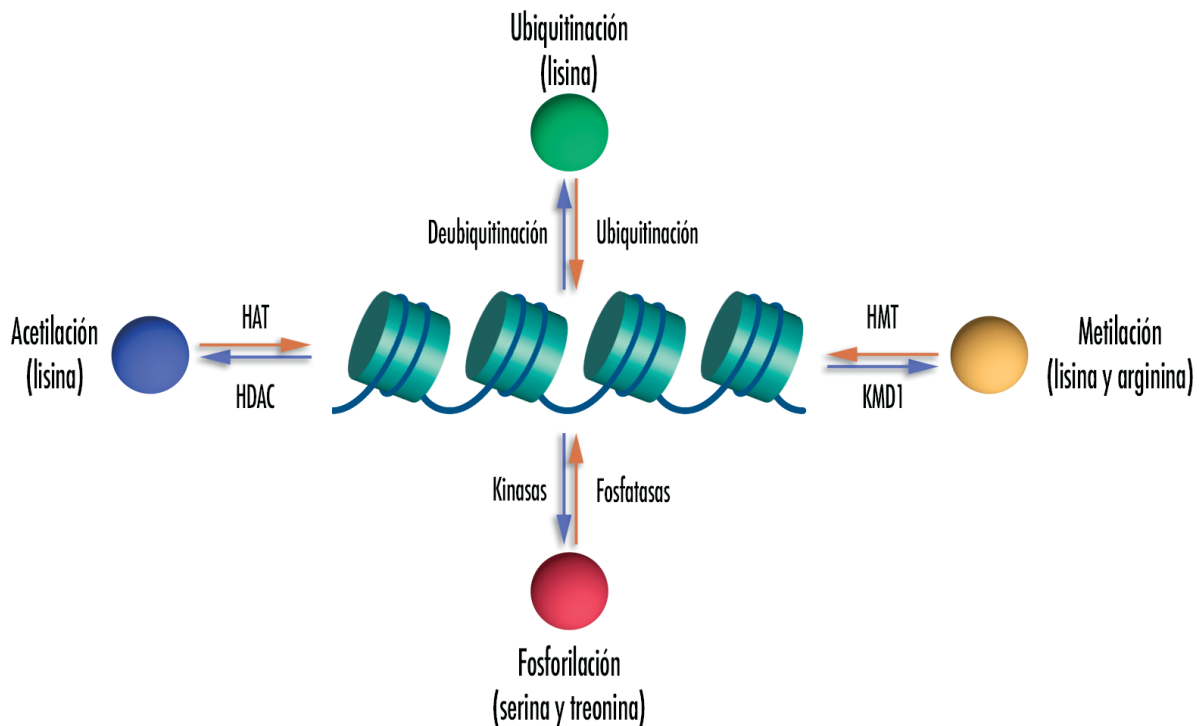


Figura 5. Marcas epigenéticas en las histonas canónicas. HAT (Histona acetiltransferasa), HDAC (Histona deacetilasa), HMT (Histona metiltransferasa), KMD1 (Lisina histona demetilasa).

K12 y K16 respectivamente (Wapenaar y Dekker, 2016; Pelletier *et al.*, 2017). La acetilación de las histonas H3 y H4 posee funciones diferentes. Mientras que la acetilación de la H3 estaría implicada en la regulación de la expresión génica, la acetilación de la histona H4 depende del estadio del ciclo celular. Así, se ha observado que la acetilación de H4 es más abundante en fase S, hecho que vincula a esta proteína con la incorporación de histonas al ADN recién replicado, y con la organización de la cromatina (Howe *et al.*, 2001; Agrícola *et al.*, 2006; Kurat *et al.*, 2014). Tales hallazgos, coinciden con los análisis que señalan que la histona H3 posee mayor densidad en el número de modificaciones post-traduccionales, y de variantes de histonas que la H4 (Margueron *et al.*, 2005; Weaver *et al.*, 2018).

La H4-K16 es el residuo con más frecuencia de acetilación (40 a 60 por ciento) en las células de mamífero; tal modificación está ligada a un estado transcripcional activo (Scher *et al.*, 2007) y es el primero de los 4 residuos de lisina de la cola N terminal de H4 en ser acetilado, seguido de la K12 y K5/K8. La acetilación de H4-K16 (AcH4-K16) está implicada en la regulación de la topología del ADN (Chiani *et al.*, 2006; Crampton *et al.*, 2008; Thurtle-Schmidt *et al.*, 2016) y en la inhibición del empaquetamiento de los nucleosomas o fibra

de 30 nm (Shogren-Knaak *et al.*, 2006; Li y Zhu, 2015). La acetilación de la K16H4 está comprometida con el estado laxo y activo de la cromatina y con la acetilación de K12H4, K9H3, K11H2B, K16H2B y 3meK4H3 (Kurdistani *et al.*, 2004; Pham *et al.*, 2007; Cui y Shi, 2016). Debido a la facultad de relajar las uniones entre histona y ADN, la acetilación de K16H4 también se ha asociado a la reparación del ADN, ya que facilita la unión al ADN de las proteínas de reparación (Gupta *et al.*, 2005; Yu *et al.*, 2005; Udayakumar *et al.*, 2015). La acetilación de las histonas es un proceso reversible y altamente dinámico mediado por dos clases de enzimas con actividades opuestas, las acetiltransferasas de histonas (HATs) y las deacetilasas de histonas (HDACs) (Gray y Ekström, 2001; Zhang *et al.*, 2017; Neureiter y Kiesslich, 2018), particularmente características por el alto grado de conservación evolutivo de insectos a humanos (Grozinger y Schreiber, 2002).

Existen diferentes mecanismos de regulación de la expresión génica promovidos por las HDACs. En primer lugar, la deacetilación intensifica las interacciones iónicas entre histonas y ADN, produciendo una estructura de la cromatina más compacta inaccesible a la maquinaria de transcripción. De la misma manera, las HDACs participan activamente en la regulación génica

mediante la interacción directa con factores de transcripción (Konstantinopoulos *et al.*, 2007; Zhang *et al.*, 2017; Neureiter y Kiesslich, 2018) o por actividad catalítica sobre sustratos no histónicos comprometidos con funciones de homeostasis, diferenciación y apoptosis (Robertson *et al.*, 2000; Minucci y Pelicci, 2006; Halsall y Turner, 2016).

Una de las interacciones mejor conocidas entre HDACs y proteínas no histónicas es la interacción de HDACs y ADN metilado mediante proteínas con un dominio de unión metil-CpG (MBD). Las proteínas MBD reclutan complejos que implican HDACs a promotores hipermetilados como mecanismo de represión génica (Jones *et al.*, 1998; Huang *et al.*, 2011; Zhang *et al.*, 2017). Las HDACs, también pueden interactuar con otras proteínas modificadoras epigenéticas, tales como metiltransferasas del ADN. Se ha observado que células tumorales deficientes en DNMT1 tienen incrementados los niveles de H3 acetilada y disminuidos los de H3 metilada. Estos cambios se asocian con una pérdida de interacción de HDACs y proteína de heterocromatina 1 (HP1) con la histona H3 (Espada *et al.*, 2004; Zhang y Xu, 2017; Hervouet *et al.*, 2018).

Otro evento epigenético asociado a la modificación de las histonas es la metilación de esta familia de proteínas (Figura 4). Numerosas histona metiltransferasas (HMT) han sido identificadas, y las interacciones con histonas específicas han sido asimismo caracterizadas (Kouzarides, 2002; Sims *et al.*, 2003; Zhang *et al.*, 2012). La metilación tiene lugar en residuos de lisina que pueden ser mono, di o trimetiladas, y mono o dimetiladas en los residuos de arginina. La histona H3 exhibe la mayor tasa de metilación y se lleva a cabo en K4, K9, K27, K36, K79 y en la histona H4 en K20. En adición, la metilación de la arginina tiene lugar dentro de las colas de histona H3 en R2, R8, R17, R26 e histona H4 en R3 (Lu *et al.*, 2009; Cruz *et al.*, 2018).

A diferencia de la acetilación y la fosforilación, la metilación no altera la carga global de las colas de histonas, lo que podría convertirla en un modificador epigenético de larga duración, ligada a la conformación de la cromatina (Jenuwein y Allis, 2001; Vaissière *et al.*, 2008; Wang *et al.*, 2018). Sin embargo, con el aumento de la metilación se eleva la basicidad, hidrofobicidad y una marcada influencia en la afinidad por moléculas aniónicas como el ADN (Baxter y Byvoet, 1975). Las HMT muestran una notable especificidad para un

determinado residuo de una histona en particular, y las numerosas evidencias sugieren que esto podría tener un significado funcional en la transcripción (Hampsey y Reinberg, 2003; Turner, 2003; Mellor, 2008; Workman, 2016). La metilación de las histonas (Figura 4) está relacionada con: los procesos de regulación de la transcripción génica, respuesta al daño genético y la formación de heterocromatina. Similar a la acetilación, la metilación de las histonas modula la interacción entre el ADN y las proteínas asociadas con la cromatina. Esta coacción, modifica la estructura y funciones del nucleosoma, y en última instancia, ajusta el genoma a diferentes procesos biológicos (Jenuwein, 2006; Rice y Allis, 2001; Madakashira y Sadler, 2017).

Todas las histonas pueden ser fosforiladas *in vivo* en asociación con la remodelación de la cromatina durante la transcripción y la reparación del ADN. Con la participación de quinasas específicas, la fosforilación de histonas se produce en los residuos de treonina y serina (Figura 4), y ha sido vinculada en el control transcripcional y mitótico. La fosforilación de las histonas H1 y H3 participa en la regulación transcripcional (Strelkov y Davie, 2002; Healy *et al.*, 2012), y en la mitosis (Nowak y Corces, 2004; Wang y Higgins, 2013; Kelpsch y Tootle, 2018). En particular, la fosforilación de la histona H1 incrementa la tasa de disociación de la cromatina *in vivo*, favoreciendo así la transcripción génica (García *et al.*, 2006; Izzo y Schneider, 2016).

Los niveles de fosforilación de H1 son bajos en la fase G1, pero aumentan progresivamente durante el ciclo celular, manifestando niveles elevados de fosforilación, coincidentes, con la máxima condensación cromosómica en la mitosis y meiosis (Wang *et al.*, 2017; Gaysinskaya *et al.*, 2018). La fosforilación de la Ser10 de la histona H3, está mediada por las quinasas de la familia aurora (Aurora A y B en mamíferos) y han sido asociadas con genes transcripcionalmente activos (Warnock *et al.*, 2008; Nikonova *et al.*, 2013; Hobson *et al.*, 2015).

Todas las histonas están sujetas a numerosas modificaciones covalentes, la mayoría de las cuales, se producen en las colas de histonas. En un entorno experimental controlado, es posible modificar las histonas en numerosos sitios por metilación, acetilación o fosforilación (Figura 4). Aunque estas modificaciones son relativamente pequeñas, otras, más dramáticas como la monoubiquitilación, su-

moilación, y ADP-ribosilación (Wang *et al.*, 2018; Joung *et al.*, 2018; Bartlett *et al.*, 2018) son posibles. Aunque los cambios en diferentes histonas tienen roles conocidos en la replicación, el ensamblaje de la cromatina, transcripción, empalme y reparación del ADN, existe un amplio campo de investigación dirigido a caracterizar las modificaciones específicas e identificar sus funciones.

Las proteínas de la cromatina son dinámicas y una histona puede ser cambiada por una variante dentro de su propia clase (Cheung y Lau, 2005). Además de las histonas canónicas, las variantes de histonas, pueden incorporarse a los nucleosomas para conferir funciones especializadas en regiones genómicas específicas. Tales funciones incluyen procesos tan diversos como la transcripción, la segregación de cromosomas, reparación y recombinación de ADN, remodelación de cromatina o empaquetamiento de ADN durante la espermiogénesis (Talbert y Henikoff, 2010). Se han identificado variantes para todas las histonas excepto la histona H4. La mayoría de las variantes tienen diferencias significativas en las colas N y C-terminales. En un extremo, macroH2A es casi tres veces más grande que la H2A convencional y contiene una gran cola C-terminal que no está relacionada con ninguna otra histona (Gibbs y Kriwacki, 2018). En el otro extremo del espectro, la H3 canónica (también conocido como H3.1) difiere de la variante H3.3 en solo cuatro posiciones de aminoácidos: tres en el núcleo de histonas y una en la cola N-terminal (Maze *et al.*, 2014).

La histona H2A tiene el mayor número de variantes identificadas y debido a su estratégica posición en el nucleosoma, es adecuada para alterar dramáticamente la relación del nucleosoma con el ADN. La macro H2A es una histona variante característica de los eucariotas superiores y se localiza en el cromosoma X inactivo de las hembras, manteniendo por lo tanto, el estado de represión transcripcional (Changolkar y Pehrson, 2006). Asimismo, ha sido demostrado que la macro H2A puede activar o reprimir la expresión de genes que no están localizados en el cromosoma X (Gamble *et al.*, 2010). La macro H2A también se ha observado en otras regiones heterocromáticas facultativas; como el pericentrómero, el cuerpo XY de espermatozoides y heterocromatina relacionada con la senescencia (Gamble *et al.*, 2010). La variante H2A.Z se asocia con cromatina activa e inactiva respectivamente (Cheung y Lau, 2005).

El núcleo de los eucariotas es un complejo me-

dio ambiente tridimensional, donde el control efectivo del genoma depende no sólo del ordenamiento lineal de los elementos regulatorios, sino también de su organización espacial (Dekker y Misteli, 2015; Serizay y Ahringer, 2018).

La modulación de la transcripción acontece, al menos en parte, gracias a la proximidad de los elementos reguladores y promotores genéticos (Cubebñas-Potts y Corces, 2015; Dekker y Misteli, 2015). Ello incluye, dominios cromosómicos asociados topológicamente y elegantes bucles de ADN que vinculan promotores de genes con potenciadores distantes (Cubebñas-Potts y Corces, 2015). Tales interacciones son esenciales en el desarrollo, y en las respuestas a estímulos medioambientales en eucariotas, incluidos levaduras, gusanos, plantas, moscas y mamíferos (Apostolou *et al.*, 2013; Li *et al.*, 2015; Lupiáñez *et al.*, 2015).

Además de estas interacciones dentro de la misma molécula de ADN, existen asociaciones que involucran a cromosomas diferentes. En efecto, este mecanismo epigenético ha sido puesto en primer plano en los últimos años: alteraciones en la actividad génica inducida por interacciones entre diferentes cromosomas (Cubebñas-Potts y Corces, 2015; Dekker y Misteli, 2015; Li *et al.*, 2015; Rowley y Corces, 2016).

Por ejemplo, las interacciones transcromosómicas son cruciales para la expresión apropiada de un solo gen olfativo entre los aproximadamente 1300 existentes dentro del genoma del ratón (Lomvardas *et al.*, 2006; Clowney *et al.*, 2012) y para la inactivación del cromosoma X en hembras de la misma especie (Bacher *et al.*, 2006; Zhang *et al.*, 2007). Curiosamente, un gran número de las interacciones intercromosómicas han sido caracterizadas en células del sistema inmunológico. Tanto en ratón como células T humanas; se demostró, que el *locus* del factor de crecimiento tipo 2 (Igf2) de la insulina, interactúa con numerosos *loci* en diferentes cromosomas (Ling *et al.*, 2006; Zhao *et al.*, 2006). También, en las células T de ratón, una región reguladora en el cromosoma 11 (la región de control del *locus* T helper 2; LCR) se vincula con los *loci* que codifican la citocina interferón gamma (Ifng) en el cromosoma 10 (Spilianakis *et al.*, 2005) e interleucina 17 (IL-17) en el cromosoma 1 (Kim *et al.*, 2014). Ha sido demostrado que en las células progenitoras de los linfocitos B de ratón, la interacción entre el *locus* de la cadena pesada de la inmunoglobulina (Igh) en el cromosoma 12 y el *locus* de la inmunoglobulina de cadena lige-

ra (Igf) en el cromosoma 6 es importante para el reordenamiento del *locus* que codifica la cadena pesada (Hewit *et al.*, 2008).

Existen numerosas publicaciones documentando la colocalización nuclear de dominios en dos cromosomas diferentes (Spilianakis *et al.*, 2005; Bacher *et al.*, 2006; Lomvardas *et al.*, 2006). El descubrimiento de las interacciones intercromosómicas resalta un posible rol de la arquitectura nuclear en la regulación epigenética. Los dominios cromosómicos pueden ser secuestrados a un subcompartimiento del núcleo, que actúa como centro que coordina el silenciamiento génico o su activación (Bolzer *et al.*, 2005; Cremer *et al.*, 2006).

Como resultado de los diferentes niveles de compactación, segmentos cromosómicos particulares, adoptan una organización topográfica compleja dentro de su territorio cromosómico (Edelmann *et al.*, 2001; Maya-Mendoza y Jackson, 2017; Voldgorn *et al.*, 2015). La distribución intranuclear de segmentos cromosómicos, polarizada en regiones ricas y pobres en genes, ha demostrado ser un principio conservado en la organización nuclear de los vertebrados (Berchtold *et al.*, 2011; Tanabe *et al.*, 2002; Cremer *et al.*, 2003). En efecto, las regiones ricas en genes tienden a estar orientadas hacia el interior del núcleo, mientras que las regiones pobres en genes propenden a localizarse en la periferia (Foster y Bridger, 2005; Uhler y Shivanhankar, 2017).

Aunque los cromosomas están organizados como distintos territorios en el núcleo interfásico, la evidencia obtenida a partir de diversos modelos biológicos, utilizando técnicas que van desde la genética clásica a las herramientas moleculares, han revelado que los cromosomas son estructuras dinámicas, y que las regiones cromosómicas individuales pueden ser reubicadas con respecto a estructuras nucleares, y a otras regiones cromosómicas. También hay evidencia creciente que este reposicionamiento de regiones genómicas en el espacio nuclear es importante para la regulación de la expresión génica (Gasser, 2002; Ramamurthy *et al.*, 2018; Taheri *et al.*, 2018).

Los genomas eucariotas están organizados espacialmente en el núcleo por localizaciones cromosómicas específicas, contactos intercromosómicos e interacción con estructuras nucleares. Esta organización espacial se observa en numerosos metazoarios y coopera con la expresión genética y la diferenciación celular. Se ha sugerido que la disposición del genoma dentro del núcleo es un

carácter evolutivo conservado, y probablemente, desempeña una función adaptativa. Tanto las proteínas de unión al ADN como los cambios en la estructura de la cromatina influyen en el posicionamiento de los genes y dominios superiores en el interior del núcleo (Brickner, 2016). Esto advierte que la organización espacial del genoma se puede codificar genéticamente, aunque también implica cambios potenciales en la estructura de la cromatina, arbitrados por mecanismos no genéticos.

Naturaleza epigenética

En conjunto, la secuenciación del genoma humano y la amplia variedad de datos obtenidos en el contexto del proyecto ENCODE han sacado a la luz información trascendente que va desde la redefinición del concepto del gen hasta el entendimiento causal de numerosas enfermedades con soporte genético. Aunque ENCODE se ha focalizado en definir las secuencias funcionales del genoma, el nuevo proyecto AHEAD (Proyecto Internacional del Epigenoma Humano) definiría los patrones de regulación epigenética, que ocurren en esas secuencias, en diferentes estados celulares (The American Association for Cancer Research Human Epigenome Task Force & European Union, Network of Excellence, Scientific Advisory Board, 2008).

En un organismo multicelular, hay muchos epigenomas potenciales que definen cada tipo de célula y reflejan los entornos actuales y pasados de las células individuales. La programación epigenética, puede incluso, preceder a la elección del linaje y amplificar las señales del entorno. Un objetivo importante de AHEAD sería mapear el epigenoma en tejidos normales y compararlos con los estados de enfermedad.

Como hemos señalado, la herencia y el ambiente convergen para dar forma a la materia viviente. Sin embargo, es posible observar en poblaciones genéticamente homogéneas variaciones con marcado carácter epigenético: no existen dos individuos que presenten las mismas experiencias o trayectoria de desarrollo.

De los mecanismos epigenéticos mencionados, varios de ellos están asociados con el origen de diversas neoplasias. La metilación *de novo* del ADN es un mecanismo de regulación ordinario durante el crecimiento normal. No obstante, la hipermetilación de los oncogenes conlleva al desarrollo del proceso tumoral (Chmielecki y Meyerson, 2014;

Koch, 2017). Se ha sugerido, que el silenciamiento epigenético del cáncer por inactivación de genes, podría ser tan frecuente como las mutaciones (Tomasi *et al.*, 2006; Ali *et al.*, 2017).

La metilación de zonas originalmente no metilables (islas CpG), que corresponden a regiones promotoras de genes supresores de tumores, genes inhibidores de cinasas dependientes de ciclina o a genes involucrados en la reparación de ADN, está directamente asociada con el origen y progresión de tumores, como los cánceres colorrectales esporádicos y las neoplasias intraepiteliales precursoras del cáncer de próstata (Nowacka-Zawisza y Wiśnik, 2017; Hong, 2018).

Otro mecanismo epigenético relacionado con patologías similares y otros síndromes, depende del estado de compactación de la cromatina, que refleja su capacidad para regular la metilación del ADN, replicación, recombinación, reparación y expresión genética (Nebbioso *et al.*, 2018). En humanos se ha postulado que las distorsiones en el remodelaje de la cromatina durante la embriogénesis estaría asociada con la “memoria molecular” que predispone a padecer enfermedades en etapas adultas (Šviković y Sale, 2017; Horsthemke, 2018; Norouzitallab *et al.*, 2018).

Asimismo, los mecanismos de acetilación y deacetilación de histonas se encuentran estrechamente relacionados con el cáncer y otras displasias. La actividad anormal de las deacetilasas de histonas reprime la transcripción, ya que se ven alteradas las funciones normales de los genes que controlan el ciclo celular, la apoptosis, la reparación de ADN y la función del proteosoma (Biswas y Rao, 2018).

En roedores, se ha observado que embriones expuestos a malnutrición *in utero* durante períodos críticos del desarrollo; incrementan el riesgo de dolencias crónicas en generaciones posteriores (Jimenez-Chillaron *et al.*, 2009; Hanafi *et al.*, 2016). La hipótesis del origen fetal de las enfermedades, constituye un paradigma en el modo de comprender algunas dolencias, y propone que los trastornos asociadas con la edad avanzada (enfermedades cardíacas, obesidad, diabetes, esquizofrenia, depresión), pueden tener su origen en la edad pediátrica (Charles *et al.*, 2016; Lea *et al.*, 2018).

Los mecanismos subyacentes a los programas de expresión genética a largo plazo implican modificaciones químicas de histonas y ADN. Estas modificaciones regulan la configuración del ADN en la cromatina; controlando las tasas de inicia-

ción en la transcripción (Kass *et al.*, 1997a,b), alargamiento y empalme (Shukla *et al.*, 2011). Por lo tanto, las modificaciones epigenéticas pueden controlar el estado estacionario de la expresión génica, y definir qué genes serán sensibles a las señales fisiológicas desencadenadas por diferentes estímulos.

Además, la programación epigenética también puede cebar genes e inducirlos en respuesta a estímulos transitorios en un momento posterior. Quizás, el mejor ejemplo documentado de este tipo de epigenética, es la programación de la respuesta génica a corticosteroides, que pueden ser epigenéticamente preparada para responder a ráfagas transitorias de estas hormonas en respuesta a estímulos, como el estrés, en cualquier momento posterior de la vida (Thomassin *et al.*, 2001; Lu *et al.*, 2014).

Los mecanismos epigenéticos revisten una enorme importancia en la consecución de la identidad celular, ya que a partir de un único genoma, un individuo puede poseer una extensa variedad de fenotipos celulares, cada uno con un perfil de expresión génica propio. Tales cambios resultan, por tanto, vitales durante el desarrollo embrionario, y permiten incorporar las variaciones de las condiciones ambientales en cambios de expresión genética estables.

Si el ambiente es capaz de suscitar cambios en la actividad genética a largo plazo (generacional y transgeneracional), sin alterar la codificación natural del ADN, sería oportuno tomar en consideración incluir la herencia epigenética en el concepto clásico de evolución. El efecto más importante de las marcas epigenéticas, y quizá la razón misma de su existencia, podría ser el de aumentar considerablemente el número de variantes individuales en una población. Posteriormente, la selección natural elegiría los mejores adaptados para reproducirse y perpetuarse, junto con su genoma y epigenoma.

Por defecto, esta afirmación compromete la reproducción sexual, y más ampliamente; al proceso por el cual un organismo sexualmente maduro comienza su diferenciación como macho o hembra. Los mecanismos de determinación sexual son notablemente variables, a pesar de su importancia en la reproducción y la supervivencia de las especies (Capel, 2017). Los mecanismos de determinación sexual en vertebrados incluyen determinación del sexo genotípica (GSD), determinación del sexo dependiente de la temperatura (TSD) o una com-

binación de ambos (Mei y Gui, 2015).

En TSD, la temperatura es competente sólo durante un segmento del desarrollo, referido como período termosensible (TSP), que determina irreversiblemente el sexo gonadal (Valenzuela y Lance, 2004). La TSD ha sido identificada en peces (Li *et al.*, 2018), anfibios (Sarre *et al.*, 2011), y reptiles (Holleley *et al.*, 2015).

Independientemente del sistema utilizado para la determinación del sexo, en vertebrados no mamíferos; la conversión de andrógeno a estrógeno determina si el primordio gonadal se diferencia sexualmente en testículo u ovario (Navarro-Martín *et al.*, 2011). Esta proporción de esteroides sexuales depende de la actividad de la enzima aromataasa, Cyp19a, el producto del gen *cyp19a*, que irreversiblemente convierte los andrógenos en estrógenos. Además, en vertebrados ectotérmicos los efectos de la temperatura ambiental en la determinación sexual están mediados por cambios en la expresión de *cyp19a*. Así, en reptiles con TSD, la exposición a temperaturas que promueven hembras; está asociado con el aumento de la Cyp19a gonadal, mientras que la exposición a temperaturas que promueven la diferenciación masculina se asocia con la supresión *cyp19a* (Pieau y Dorizzi, 2004; Ramsey y Crews, 2009).

En todas las especies de peces analizadas hasta ahora, es notable, que las temperaturas elevadas promueven la diferenciación sexual de machos (Ospina-Álvarez y Piferrer, 2008). Los efectos de masculinización, son causados por la inhibición de la expresión de *cyp19a* y la consecuente actividad enzimática (Van Nes y Andersen, 2006; D’Cotta *et al.*, 2001).

Independientemente del grupo animal y el mecanismo determinante del sexo, la regulación *cyp19a* es un elemento clave en la TSD de vertebrados. Desafortunadamente, el mecanismo molecular por el cual la temperatura afecta a *cyp19a* ha permanecido esquivo (Valenzuela y Lance, 2004; Lance, 2009). En un ámbito más global, este tópico es relevante; ya que la identificación de las señales ambientales, y los mecanismos de su percepción y transducción, son un foco central de la investigación *evo-devo* (Sultan, 2007).

Las diferencias en la determinación sexual son establecidas inicialmente mediante patrones de metilación diferenciales en el ADN nuclear de hembras y machos. Se ha postulado que la regulación epigenética por metilación del ADN de cuatro enzimas esteroidogénicas, son el eslabón perdido;

entre la genética, el medio ambiente y las funciones endocrinas (Zhang y Ho, 2011). En adición, la regulación epigenética no solo afecta a las enzimas involucradas en la vía esteroidogénica, sino también, de algunos factores de transcripción, y receptores nucleares relacionados con la biosíntesis y acción de los esteroides (Martinez-Arguelles y Papadopoulos, 2010). En mamíferos, la proteína Cyp19 expresa especificidad tisular, y es regulada por diferentes promotores específicos (Simpson, 2004). Este mecanismo de regulación epigenético del gen *cyp19* en mamíferos ha sido demostrado en humanos, vacas, ovejas, y búfalo (Knower *et al.*, 2010; Fürbass *et al.*, 2008; Vanselow *et al.*, 2008; Monga *et al.*, 2011).

En el pez *Cynoglossus semilaevis* también se ha señalado el efecto de la metilación. La comparación de los patrones de metilación en machos y hembras, exhiben diferencias a nivel de la expresión de genes específicos de la determinación sexual, como el gen *dmrt1* (gen regulador de la actividad de las células de Sertoli). Cuando hembras fueron revertidas a pseudomachos por exposición a temperatura elevadas, las células gonadales expresaron marcadores epigenéticos, típicos de machos. Aún más, los descendientes del cruzamiento entre hembras salvajes y pseudomachos retuvieron los marcadores epigenéticos en sus células germinales, y aproximadamente el 90 por ciento invirtieron el sexo espontáneamente, en ausencia de influencia térmica. Estos resultados sugieren el restablecimiento de las marcas epigenéticas heredadas, y la anulación del genotipo femenino (Shao *et al.*, 2014). Patrones de metilación vinculados con la TSD también ha sido observado en el lenguado (*Paralichthys olivaceus*) (Fan *et al.*, 2017).

En adición, la demetilasa KDM6B del residuo de lisina 27 de la histona H3 (H3K27) regula TSD en la tortuga *Trachemys scripta* (Ge *et al.*, 2018), proporcionando así una valiosa información del mecanismo epigenético vinculado con la determinación sexual por la temperatura y los patrones de metilación de las histonas. En adición, se ha revelado que KDM6B en mutantes *knockdown* (procedimiento por el cual un organismo es genéticamente modificado para tener una expresión reducida de uno o más genes) exhiben reversión sexual de macho a hembra en más del 80 por ciento de los embriones a 26 °C, una temperatura en la que los descendientes de tipo salvaje se convierten en machos. Estos hallazgos sugieren que la demetilasa KDM6B es un regulador epigenético que

juega un papel crítico en la determinación sexual de machos en *Trachemys scripta* (Ge *et al.*, 2018).

La importancia de la temperatura como modulador de numerosos procesos biológicos ha sido reconocido por mucho tiempo. En virtud de los marcados cambios ecológicos, existe una mayor urgencia para entender cómo las fluctuaciones térmicas actuales y futuras afectarán a los fenotipos de los seres vivos, y sus respuestas fisiológicas. La temperatura afecta a todos los organismos hasta cierto punto, pero los vertebrados ectotérmicos, y en particular aquellos que dependen de la temperatura para determinar el sexo, se consideran altamente vulnerables a los efectos potencialmente perjudiciales del cambio climático global (Bowden y Paitz, 2018).

Las alteraciones en la biósfera nos permiten distinguir la intrincada red que enlaza átomos y ecosistemas. Desde la óptica *evo-devo*, una vez alcanzado el nivel celular, la mayoría de los organismos han desarrollado la multicelularidad agregativa a través de la unión, una a otra, de células genéticamente distintas, para conformar una entidad fenotípicamente heterogénea. Sin embargo, este escenario no sería posible sin el acuerdo cooperativo funcional de sus partes, y la cooperación requiere coordinación. Existen varios mecanismos para alcanzar esta armonía: comunicación, jerarquías, división de trabajo e interacción con otros miembros de la comunidad. Un esquema similar se reproduce en las sociedades y se manifiesta en el comportamiento de sus integrantes (Spain y Harms, 2014; Tronick y Hunter, 2016).

La abeja de la miel (género *Apis*) es uno de los organismos utilizado como modelo para el estudio molecular de la vida social.

La especie mejor investigada es *Apis mellifera*; en cuyas colonias se distinguen tres tipos diferentes de castas, cada una con funciones particulares. La feromona mandibular de la miel (QMP), es la feromona que desempeña una función sobresaliente en la regulación social de las abejas, ya que evita la reproducción de las obreras, inhibiendo el desarrollo de sus ovarios (Rangel *et al.*, 2016; Ronai *et al.*, 2016; Yusuf *et al.*, 2018). Así, la regulación social implica modificaciones en la respuesta génica cerebral, como reacción a estímulos comunitarios. Mediante el análisis bioinformático y la secuenciación del genoma de la abeja de la miel, fue posible caracterizar un patrón de metilación conformado por DNMT activas (Wang *et al.*, 2006; Herb *et al.*, 2018), ortólogas a las descrip-

tas en los vertebrados (Bestor, 2000; Jurkowska y Jeltsch, 2016; Gowher y Jeltsch, 2018).

En la actualidad, ya se cuenta con la secuenciación del genoma de *A. mellifera* (McAfee *et al.*, 2016), el siguiente reto es el estudio epigenético para entender con profundidad la regulación génica de su comportamiento social.

Recientemente, se ha demostrado que la inhibición de la metiltransferasa DNMT3 en larvas produce un efecto similar a la alimentación con jalea real, de manera que la mayoría de las larvas se desarrollan como reinas (Wojciechowski *et al.*, 2018). Estos hallazgos demostrarían que la epigenética enlaza ambiente con genética, y puede explicar la acción del estilo de vida, como la nutrición, sobre los genes.

Tradicionalmente, los genetistas moleculares han estudiado el genoma, es decir, el ADN. Esto ha incluido su secuenciación; con la identificación de promotores, potenciadores, intrones, exones y mutaciones.

Durante los últimos 10 a 15 años, ha quedado claro que el estudio del ADN “desnudo” impuso limitaciones importantes para comprender la regulación de los genes, y que el ADN; debe estudiarse junto con su columna vertebral de proteínas. Esta nueva visión, ha demostrado que la cromatina es una molécula dinámica, y que los cambios en la metilación del ADN, en las colas de las histonas, su localización, densidad, si están acetiladas, metiladas, fosforiladas y/o ubiquitinadas, favorece el equilibrio de la expresión génica y su control. De manera análoga al ADN, las proteínas relacionadas con la cromatina y el patrón de metilación generalmente se heredan sin cambios de una célula a sus descendientes. Así, el capítulo de la embriogénesis principia una nueva lectura, línea a línea; incluidas las marcas epigenéticas.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido realizado con el apoyo del PIUNT 26/A605. Secretaría de Ciencia, Arte e Innovación Tecnológica. Universidad Nacional de Tucumán.

Mi particular gratitud al Doctor Patxi Cruz Ibañez por la traducción del resumen.

Referencias bibliográficas

Abzhanov A. (2013). von Baer's law for the ages: lost and found principles of developmental evolution.

- Trends in Genetics 29 (12): 712-722.
- Agricola E., Verdone L., Di Mauro E., Caserta M. (2006). H4 acetylation does not replace H3 acetylation in chromatin remodelling and transcription activation of Adrl-dependent genes. *Molecular Microbiology* 62 (5): 1433-1446.
- Ali M.A., Matboli M., Tarek M., Reda M., Kamal K.M., Nouh M., Ashry A.M., El-Bab A.F., Mesalam H.A., Shafei A.E., Abdel-Rahman O. (2017). Epigenetic regulation of immune checkpoints: another target for cancer immunotherapy?. *Immunotherapy* 9 (1): 99-108.
- Allen G.E. (1978). *The Man and His Science*. Princeton, NJ: Princeton University Press, EEUU.
- Allis C.D., Jenuwein T. (2016). The molecular hallmarks of epigenetic control. *Nature Reviews in Genetics* 17 (8): 487-500.
- Apostolou E., Ferrari F., Walsh R.M., Bar-Nur O., Stadtfeld M., Cheloufi S., Stuart H.T., Polo J.M., Ohsumi T.K., Borowsky M.L., Kharchenko P.V., Park P.J., Hochedlinger K. (2013). Genome-wide chromatin interactions of the Nanog locus in pluripotency, differentiation, and reprogramming. *Cell Stem Cell* 12 (6): 699-712.
- Araujo F.D., Knox J.D., Szyf M., Price G.B., Zannis-Hadjopoulos M. (1988). Concurrent replication and methylation at mammalian origins of replication. *Molecular Cell Biology* 18 (6): 3475-3482.
- Arber W., Dussoix D. (1962). Host specificity of DNA produced by *Escherichia coli*. I. Host controlled modification of bacteriophage lambda. *Journal of Molecular Biology* 5: 18-36.
- Arents G., Burlingame R.W., Wang B.C., Love W.E., Moudrianakis E.N. (1991). The nucleosomal core histone octamer at 3.1 Å resolution: a tripartite protein assembly and a left-handed superhelix. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 88 (22): 10148-10152.
- Arthur W. (2002). The emerging conceptual framework of evolutionary developmental biology. *Nature* 415 (6873): 757-64.
- Bacher C.P., Guggiari M., Brors B., Augui S., Clerc P., Avner P., Eils R., Heard E. (2006). Transient colocalization of X-inactivation centres accompanies the initiation of X inactivation. *Nature Cell Biology* 8 (3): 293-299.
- Baron M., Veres A., Wolock S.L., Faust A.L., Gaujoux R., Vetere A., Ryu J.H., Wagner B.K., Shen-Orr S.S., Klein A.M., Melton D.A., Yanai I. (2016). A single-cell transcriptomic map of the human and mouse pancreas reveals inter-and intra-cell population structure. *Cell Systems* 3 (4): 346-360.
- Bartlett E., Bonfiglio J.J., Prokhorova E., Colby T., Zobel F., Ahel I., Matic I. (2018). Interplay of histone marks with serine ADP-ribosylation. *Cell Reports* 24 (13): 3488-3502.e5.
- Bartolomei M.S., Ferguson-Smith A.C. (2011). Mammalian genomic imprinting. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology* 3 (7). pii: a002592.
- Battistini F., Hunter C.A., Gardiner E.J., Packer M.J. (2010). Structural mechanics of DNA wrapping in the nucleosome. *Journal of Molecular Biology* 396 (2): 264-279.
- Baxter C.S., Byvoet P. (1975). CMR studies of protein modification. Progressive decrease in charge density at the epsilon-amino function of lysine with increasing methyl substitution. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 64 (2): 514-518.
- Bebbere D., Mossa F., Paula-Lopes F., O'Doherty A. (2018). Special Issue: "Environmentally induced epigenetic variation during germ cell and embryo development: a programming perspective". *Molecular Reproduction and Development* DOI: 10.1002/mrd.23077.
- Benton C.B., Fiskus W., Bhalla K.N. (2017). Targeting histone acetylation: readers and writers in leukemia and cancer. *Cancer Journal* 23 (5): 286-291.
- Berchtold D., Fesser S., Bachmann G., Kaiser A., Eilert J.C., Frohns F., Sadoni N., Muck J., Kremmer E., Eick D., Layer P.G., Zink D. (2011). Nuclei of chicken neurons in tissues and three-dimensional cell cultures are organized into distinct radial zones. *Chromosome Research* 19 (2): 165-182.
- Berndsen C.E., Denu J.M. (2008). Catalysis and substrate selection by histone/protein lysine acetyltransferases. *Current Opinion in Structural Biology* 18 (6): 682-689.
- Bestor T.H. (2000). The DNA methyltransferases of mammals. *Human Molecular Genetics* 9 (16): 2395-2402.
- Bininda-Emonds O.R., Jeffery J.E., Richardson M.K. (2003). Inverting the hourglass: quantitative evidence against the phylotypic vertebrate development. *Proceedings Biological Sciences* 270 (1513): 341-346.
- Bird A. (2002). DNA methylation patterns and epigenetic memory. *Genes & Development* 16 (1): 6-21.
- Birney E. (2012). Lessons for big-data projects. *Nature* 489 (7414): 49-51.
- Biswas S., Rao C.M. (2018). Epigenetic tools (The Writers, The Readers and The Erasers) and their implications in cancer therapy. *European Journal of Pharmacology* 837: 8-24.
- Blossey R., Schiessel H. (2018). The Latest Twists in Chromatin Remodeling. *Biophysics Journal* 114 (10): 2255-2261.
- Bolzer A., Kreth G., Solovei I., Koehler D., Saracoglu K., Fauth C., Müller S., Eils R., Cremer C., Speicher M.R., Cremer T. (2005). Three-dimensional maps of all chromosomes in human male fibroblast nuclei and prometaphase rosettes. *PLOS Biology* 3 (5): e157.
- Bowden R.M., Paitz R.T. (2018). Temperature fluctuations and maternal estrogens as critical factors for understanding temperature-dependent sex determi-

- nation in nature. *Journal of Experimental Zoology. A Ecological and Integrative Physiology* 329 (4-5): 177-184.
- Brauckman S. (2012). Karl Ernst von Baer (1792-1876) and evolution. *The International Journal of Developmental Biology* 56 (9): 653-660.
- Brickner J. (2016). Genetic and epigenetic control of the spatial organization of the genome. *Molecular Biology of the Cell* 28 (3): 364-369.
- Britten R.J., Davidson E.H. (1969). Gene regulation for higher cells: a theory. *Science* 165 (3891): 349-357.
- Brooks J.E. (1987). Properties and uses of restriction endonucleases. *Methods in Enzymology* 152: 113-129.
- Buc H. (2016). François Jacob, André Lwoff and Jacques Monod, fifty years after the Nobel Prize. *Research in Microbiology* 167 (3): 155-158.
- Campbell K.H.S., McWhir J., Ritchie W.A., Wilmut I. (1996). Sheep cloned by nuclear transfer from a cultured cellline. *Nature* 380 (6569): 64-66.
- Capel B. (2017). Vertebrate sex determination: evolutionary plasticity of a fundamental switch. *Nature Reviews. Genetics* 18 (11): 675-689.
- Casaca A., Santos A.C., Mallo M. (2014). Controlling Hox gene expression and activity to build the vertebrate axial skeleton. *Developmental Dynamics* 243 (1): 24-36.
- Changolkar L.N., Pehrson J.R. (2006). MacroH2A1 histone variants are depleted on active genes but concentrated on the inactive X chromosome. *Molecular and Cell Biology* 26 (12): 4410-20.
- Charles M.A., Delpierre C., Bréant B. (2016). Developmental origin of health and adult diseases (DOHAD): evolution of a concept over three decades. *Medicine Sciences (Paris)* 32 (1): 15-20.
- Charney R.M., Paraiso K.D., Blitz I.L., Cho K.W.Y. (2017). A gene regulatory program controlling early *Xenopus* mesendoderm formation: Network conservation and motifs. *Seminars in Cell & Developmental Biology* 66: 12-24.
- Chatterjee B., Lin M.H., Chen C.C., Peng K.L., Wu M.S., Tseng M.C., Chen Y.J., Shen C.J. (2018). Active DNA demethylation by DNMT3A and DNMT3B *in vitro* and of methylated episomal DNA in transiently transfected cells. *BBA Gene Regulatory Mechanisms* 1861 (11): 1048-1061.
- Chen C.C., Wang K.Y., Shen C.K. (2012). The mammalian de novo DNA methyltransferases DNMT3A and DNMT3B are also DNA 5-hydroxymethylcytosine dehydroxymethylases. *The Journal of Biological Chemistry* 287 (40): 33116-33121.
- Chen C.C., Wang K.Y., Shen C.K. (2013). DNA 5-methylcytosine demethylation activities of the mammalian DNA methyltransferases. *The Journal of Biological Chemistry* 288 (13): 9084-9091.
- Chen D., Ma H., Hong H., Koh S.S., Huang S.M., Schurter B.T., Aswad D.W., Stallcup M.R. (1999). Regulation of transcription by a protein methyltransferase. *Science* 284 (5423): 2174-2177.
- Cheng X. (1995). Structure and function of DNA methyltransferases. *Annual Review of Biophysics and Biomolecular Structure* 24: 293-318.
- Cheung P., Allis C.D., Sassone-Corsi P. (2000). Signaling to chromatin through histone modifications. *Cell* 103 (2): 263-271.
- Cheung P., Lau P. (2005). Epigenetic regulation by histone methylation and histone variants. *Molecular Endocrinology* 19 (3): 563-573.
- Chiani F., Di Felice F., Camilloni G. (2006). SIR2 modifies histone H4-K16 acetylation and affects superhelicity in the ARS region of plasmid chromatin in *Saccharomyces cerevisiae*. *Nucleic Acids Research* 34 (19): 5426-5437.
- Choy M.K., Movassagh M., Goh H.G., Bennett M., Down T., Foo R. (2010). Genome-wide conserved consensus transcription factor binding motifs are hyper-methylated. *BMC Genomics* 11 (1): 519.
- Chmielecki J., Meyerson M. (2014). DNA sequencing of cancer: what have we learned?. *Annual Review of Medicine* 65: 63-79.
- Christopher M.A., Kyle S.M., Katz D.J. (2017). Neuroepigenetic mechanisms in disease. *Epigenetics Chromatin* 10 (1): 47.
- Chuang L.S., Ian H.I., Koh T.W., Ng H.H., Xu G., Li B.F. (1997). Human DNA-(cytosine-5) methyltransferase-PCNA complex as a target for p21WAF1. *Science* 277 (5334): 1996-2000.
- Clayton A.L., Hazzalin C.A., Mahadevan L.C. (2006). Enhanced histone acetylation and transcription: a dynamic perspective. *Molecular Cell* 23 (3): 289-296.
- Clowney E.J., LeGros M.A., Mosley C.P., Clowney F.G., Markenskoff-Papadimitriou E.C., Myllys M., Barnea G., Larabell C.A., Lomvardas S. (2012). Nuclear aggregation of olfactory receptor genes governs their monogenic expression. *Cell* 151 (4): 724-737.
- Cohen S., Chang A., Boyer H., Helling R. (1973). Construction of biologically functional bacterial plasmids *in vitro*. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 70 (11): 3240-3244.
- Comte A., Roux J., Robinson-Rechavi M. (2010). Molecular signaling in zebra fish development and the vertebrate phylotypic period. *Evolution & Development* 12 (2): 144-156.
- Cosgrove M.S., Wolberger C. (2005). How does the histone code work?. *Biochemistry and Cell Biology* 83 (4): 468-476.
- Costa R., Frezza G. (2015). Crossovers between epigenesis and epigenetics. A multicenter approach to the history of epigenetics (1901-1975). *Medicina Nei Secoli Arte E Scienza* 27 (1): 905-942.
- Cracraft J. (2005). Phylogeny and evo-devo: characters, homology, and the historical analysis of the evolution of development. *Zoology (Jena)* 108 (4): 345-356.
- Crampton A., Chang F., Pappas D.L. Jr, Frisch R.L.,

- Weinreich M. (2008). An ARS element inhibits DNA replication through a SIR2-dependent mechanism. *Molecular Cell* 30 (2): 156-166.
- Crawford M. (2003). Hox genes as synchronized temporal regulators: implications for morphological innovation. *Journal of Experimental Zoology. Part B Molecular and Developmental Evolution* 295 (1): 1-11.
- Cremer M., Küpper K., Wagler B., Wizelman L., von Hase J., Weiland Y., Kreja L., Diebold J., Speicher M.R., Cremer T. (2003). Inheritance of gene density-related higher order chromatin arrangements in normal and tumor cell nuclei. *The Journal of Cell Biology* 162 (5): 809-820.
- Cremer T., Cremer M., Dietzel S., Müller S., Solovei I., Fakan S. (2006). Chromosome territories--a functional nuclear landscape. *Current Opinion in Cell Biology* 18 (3): 307-316.
- Crichton J.H., Playfoot C.J., Adams I.R. (2014) The role of chromatin modifications in progression through mouse meiotic prophase. *Journal of Genetics and Genomics* 41 (3): 97-106.
- Crowe N., Dietrich M.R., Alomepe B.S., Antrim A.F., ByneSim B.L., He Y. (2015). The diversification of developmental biology. *Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences* 53: 1-15.
- Cruz C., Della Rosa M., Krueger C., Gao Q., Horkai D., King M., Field L., Houseley J. (2018). Tri-methylation of histone H3 lysine 4 facilitates gene expression in ageing cells. *Elife* 7: e34081.
- Cubeñas-Potts C., Corces V.G. (2015). Architectural proteins, transcription, and the three-dimensional organization of the genome. *FEBS Letters* 589 (20): 2923-2930.
- Cui X.J., Shi C.X. (2016). Combinations of histone modifications for pattern genes. *Acta Biotheoretica* 64 (2): 121-132.
- D'Cotta H., Fostier A., Guiguen Y., Govoroun M., Barroiller J.F. (2001). Aromatase plays a key role during normal and temperature-induced sex differentiation of *Tilapia Oreochromis niloticus*. *Molecular Reproduction and Development* 59 (3): 265-276.
- Dantas Machado A.C., Zhou T., Rao S., Goel P., Rastogi C., Lazarovici A., Bussemaker H.J., Rohs R. (2014). Evolving insights on how cytosine methylation affects protein-DNA binding. *Briefings in Functional Genomics* 14 (1): 61-73.
- Davidson L.A., Buzz B. (2012). Making waves: the rise and fall and rise of quantitative developmental biology. *Development* 139 (17): 3065-3069.
- Davis C.A., Hitz B.C., Sloan C.A., Chan E.T., Davidson J.M., Gabdank I., Hilton J.A., Jain K., Baymurov U.K., Narayanan A.K., Onate K.C., Graham K., Miyasato S.R., Dreszer T.R., Strattan J.S., Jolanki O., Tanaka F.Y., Cherry J.M. (2018). The Encyclopedia of DNA elements (ENCODE): data portal update. *Nucleic Acids Research* 46 (D1): D794-D801.
- De March M., Merino N., Barrera-Vilarmau S., Crehuet R., Onesti S., Blanco F.J., De Biasio A. (2017). Structural basis of human PCNA sliding on DNA. *Nature Communications* 8: 13935.
- Dekker J., Misteli T. (2015). Long-Range Chromatin Interactions. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology* 7 (10): a019356.
- Deplancke B., Papatsenko D., Shvartsman S.Y. (2013). Context-dependent transcriptional interpretation of mitogen activated protein kinase signaling in the *Drosophila* embryo. *Chaos* 23 (2): 025105.
- Diehl A.G., Boyle A.P. (2016). Deciphering ENCODE. *Trends in Genetics* 32 (4): 238-249.
- Diogo R., Guinard G., Diaz R.E. Jr. (2017). Dinosaurs, chameleons, humans, and evo-devo path: Linking Étienne Geoffroy's teratology, Waddington's homeorhesis, Alberch's logic of "Monsters," and Goldschmidt Hopeful "Monsters". *Journal of Experimental Zoology. Part B Molecular and Developmental Evolution* 328 (3): 207-229.
- Djabrayan N.J., Dudley N.R., Sommermann E.M., Rothman J.H. (2012). Essential role for Notch signaling in restricting developmental plasticity. *Genes & Development* 26 (21): 2386-2391.
- Dodge J.E., Ramsahoye B.H., Wo Z.G., Okano M., Li E. (2002). De novo methylation of MMLV provirus in embryonic stem cells: CpG versus non-CpG methylation. *Gene* 289 (1-2): 41-48.
- Domazet-Lošo T., Brajković J., Tautz D. (2007). A phylostratigraphy approach to uncover the genomic history of major adaptations in metazoan lineages. *Trends in Genetics* 23 (11): 533-539.
- Domazet-Lošo T., Tautz D. (2008). An ancient evolutionary origin of genes associated with human genetic diseases. *Molecular Biology and Evolution* 25 (12): 2699-2707.
- Drost H.G., Gabel A., Grosse I., Quint M., (2015). Evidence for active maintenance of phylotranscriptomic hourglass patterns in animal and plant embryogenesis. *Molecular Biology and Evolution* 32 (5): 1221-1231.
- Duboule D. (1994). Temporal colinearity and the phylotypic progression: a basis for the stability of a vertebrate Bauplan and the evolution of morphologies through heterochrony. *Development (Supplement)* 135-142.
- du Preez L.L., Patterton H.G. (2013). Secondary structures of the core histone N-terminal tails: their role in regulating chromatin structure. *Sub-cellular Biochemistry* 61: 37-55.
- Ecker J.R., Bickmore W.A., Barroso I., Pritchard J.K., Gilad Y., Segal E. (2012). Genomics: ENCODE explained. *Nature* 489 (7414): 52-55.
- Edelmann P., Bornfleth H., Zink D., Cremer T., Cremer C. (2001). Morphology and dynamics of chromosome territories in living cells. *Biochimica et Biophysica*

- ca Acta 1551 (1): M29-39.
- Espada J., Ballestar E., Fraga M.F., Villar-Garea A., Juarranz A., Stockert J.C., Robertson K.D., Fuks F., Esteller M. (2004). Human DNA methyltransferase 1 is required for maintenance of the histone H3 modification pattern. *The Journal of Biological Chemistry* 279 (35): 37175-37184.
- Fan Z., Zou Y., Jiao S., Tan X., Wu Z., Liang D., Zhang P., You F. (2017). Significant association of *cyp19a* promoter methylation with environmental factors and gonadal differentiation in olive flounder *Paralichthys olivaceus*. *Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Molecular & Integrative Physiology* 208: 70-79.
- Foster H.A., Bridger J.M. (2005). The genome and the nucleus: a marriage made by evolution. Genome organisation and nuclear architecture. *Chromosoma* 114 (4): 212-229.
- Fournier D. (2018). Evidence for the implication of the histone code in building the genome structure. *Biosystems* 164: 49-59.
- Fu H., Besnard E., Desprat R., Ryan M., Kahli M., Lemaitre J.M., Aladjem M.I. (2014). Mapping replication origin sequences in eukaryotic chromosomes. *Current Protocols in Cell Biology* 65: 22.20.1-17.
- Fu Y., Li C., Lu S., Zhou W., Tang F., Xie X.S., Huang Y. (2015). Uniform and accurate single-cell sequencing based on emulsion whole-genome amplification. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 112 (38): 11923-11928.
- Furlong R.F. (2005). Insights into vertebrate evolution from the chicken genome sequence. *Genome Biology* 6 (2): 207.
- Fürbass R., Selimyan R., Vanselow J. (2008). DNA methylation and chromatin accessibility of the proximal *Cyp19* promoter region 1.5/2 correlate with expression levels in sheep placentomes. *Molecular Reproduction and Development* 75 (1): 1-7.
- Fukuda H., Sano N., Muto S., Horikoshi M. (2006). Simple histone acetylation plays a complex role in the regulation of gene expression. *Briefings in Functional Genomic & Proteomic* 5 (3): 190-208.
- Fukushige S., Kondo E., Horii A. (2008). Methyl-CpG targeted transcriptional activation allows re-expression of tumor suppressor genes in human cancer cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 377 (2): 600-605.
- Gallinari P., Di Marco S., Jones P., Pallaoro M., Steinkühler C. (2007). HDACs, histone deacetylation and gene transcription: from molecular biology to cancer therapeutics. *Cell Research* 17 (3): 195-211.
- Gamble M.J., Frizzell K.M., Yang C., Krishnakumar R., Kraus W.L. (2010). The histone variant macroH2A1 marks repressed autosomal chromatin, but protects a subset of its target genes from silencing. *Genes & Development* 24 (1): 21-32.
- Garcia B.A., Joshi S., Thomas C.E., Chitta R.K., Diaz R.L., Busby S.A., Andrews P.C., Ogorzalek Loo R.R., Shabanowitz J., Kelleher N.L., Mizzen C.A., Allis C.D., Hunt D.F. (2006). Comprehensive phosphoprotein analysis of linker histone H1 from *Tetrahymena thermophila*. *Molecular & Cellular Proteomics* 5 (9): 1593-1609.
- Gasser S.M. (2002). Visualizing chromatin dynamics in interphase nuclei. *Science* 296 (5572): 1412-1416.
- Gaston K., Fried M. (1995). CpG methylation has differential effects on the binding of YY1 and ETS proteins to the bi-directional promoter of the Surf-1 and Surf-2 genes. *Nucleic Acids Research* 23 (6): 901-909.
- Gawad C., Koh W., Quake S.R. (2016). Single-cell genome sequencing: current state of the science. *Nature Reviews Genetics* 17 (3): 175-188.
- Gayon J., Gros F., Morange M. (2015). Jacques Monod: fifty years after - foreword. *Comptes Rendus Biologies* 338 (6): 369-371.
- Gaysinskaya V., Miller B.F., De Luca C., van der Heijden G.W., Hansen K.D., Bortvin A. (2018). Transient reduction of DNA methylation at the onset of meiosis in male mice. *Epigenetics Chromatin* 11 (1): 15.
- Ge C., Ye J., Weber C., Sun W., Zhang H., Zhou Y., Cai C., Qian G., Capel B. (2018). The histone demethylase KDM6B regulates temperature-dependent sex determination in a turtle species. *Science* 360 (6389): 645-648.
- Gibbs E.B., Kriwacki R.W. (2018). Linker histones as liquid-like glue for chromatin. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. pii: 201816936.
- Gilbert S.F. (2012). Commentary: 'The epigenotype' by C.H. Waddington. *International Journal of Epidemiology* 41 (1): 20-23.
- Gilbert S.F. (2017). Developmental biology, the stem cell of biological disciplines. *PLOS Biology* 15 (12): e2003691.
- Globisch D., Münzel M., Müller M., Michalakis S., Wagner M., Koch S., Brückl T., Biel M., Carell T. (2010). Tissue distribution of 5-hydroxymethylcytosine and search for active demethylation intermediates. *PloS one* 5 (12): e15367.
- Gowher H., Jeltsch A. (2018). Mammalian DNA methyltransferases: new discoveries and open questions. *Biochemical Society Transactions* 46 (5): 1191-1202.
- Goy I. (2018). Was Aristotle the "father" of the epigenesis doctrine. *History and Philosophy of the Life Sciences* 40 (2): 28.
- Gray S.G., Ekström T.J. (2001). The human histone deacetylase family. *Experimental Cell Research* 262 (2): 75-83.
- Green E.D., Watson J.D., Collins F.S. (2015). Human Genome Project: Twenty-five years of big biology. *Nature* 526 (7571): 29-31.
- Greenfield R., Tabib A., Keshet I., Moss J., Sabag O., Goren A., Cedar H. (2018). Role of transcription

- complexes in the formation of the basal methylation pattern in early development. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 115 (41): 10387-10391.
- Grozinger C.M., Schreiber S.L. (2002). Deacetylase enzymes: biological functions and the use of small-molecule inhibitors. *Chemistry & Biology* 9 (1): 3-16.
- Grunstein M. (1997). Histone acetylation in chromatin structure and transcription. *Nature* 389 (6649): 349-352.
- Guo F., Li X., Liang D., Li T., Zhu P., Guo H., Wu X., Wen L., Gu T.P., Hu B., Walsh C.P., Li J., Tang F., Xu G.L. (2014). Active and passive demethylation of male and female pronuclear DNA in the mammalian zygote. *Cell Stem Cell* 15 (4): 447-459.
- Gupta A., Sharma G.G., Young C.S., Agarwal M., Smith E.R., Paull T.T., Lucchesi J.C., Khanna K.K., Ludwig T., Pandita T.K. (2005). Involvement of human MOF in ATM function. *Molecular and Cellular Biology* 25 (12): 5292-5305.
- Gurdon J.B., Elsdale T.R., Fischberg M. (1958). Sexually mature individuals of *Xenopus laevis* from the transplantation of single somatic nuclei. *Nature* 182 (4627): 64-65.
- Haines T.R., Rodenhiser D.I., Ainsworth P.J. (2001). Allele-Specific Non-CpG Methylation of the *Nf1* Gene during Early Mouse Development. *Developmental Biology* 240 (2): 585-598.
- Halsall J.A., Turner B.M. (2016). Histone deacetylase inhibitors for cancer therapy: An evolutionarily ancient resistance response may explain their limited success. *Bioessays* 38 (11): 1102-1110.
- Hall B.K. (1997). Phylotypic stage or phantom: is there a highly conserved embryonic vertebrates?. *Trends in Ecology & Evolution* 12 (12): 461-463.
- Hampsey M., Reinberg D. (2003). Tails of intrigue: phosphorylation of RNA polymerase II mediates histone methylation. *Cell* 113 (4): 429-432.
- Hanafi M.Y., Abdelkhalik T.M., Saad M.I., Saleh M.M., Haiba M.M., Kamel M.A. (2016). Diabetes-induced perturbations are subject to intergenerational transmission through maternal line. *Journal of Physiology and Biochemistry* 72 (2): 315-326.
- Hai Y., Christianson D.W. (2016). Histone deacetylase 6 structure and molecular basis of catalysis and inhibition. *Nature Chemical Biology* 12 (9): 741-747.
- He Y., Ecker J.R. (2015). Non-CG methylation in the human genome. *Annual Review of Genomics and Human Genetics* 16: 55-77.
- Healy S., Khan P., He S., Davie J.R. (2012). Histone H3 phosphorylation, immediate-early gene expression, and the nucleosomal response: a historical perspective. *Biochemistry and Cell Biology* 90 (1): 39-54.
- Hebenstreit D. (2012). Methods, Challenges and Potentials of Single Cell RNA-seq. *Biology* 1 (3): 658-667.
- Hendrich B., Bird A. (1998). Identification and characterization of a family of mammalian methyl-CpG binding proteins. *Molecular Cell Biology* 18 (11): 6538-6547.
- Hendrich B., Abbott C., McQueen H., Chambers D., Cross S., Bird A. (1999). Genomic structure and chromosomal mapping of the murine and human Mbd1, Mbd2, Mbd3, and Mbd4 genes. *Mammalian Genome* 10 (9): 906-912.
- Herb B.R., Shook M.S., Fields C.J., Robinson G.E. (2018). Defense against territorial intrusion is associated with DNA methylation changes in the honey bee brain. *BMC Genomics* 19 (1): 216.
- Hervouet E., Peixoto P., Delage-Mourroux R., Boyer-Guittaut M., Cartron P.F. (2018). Specific or not specific recruitment of DNMTs for DNA methylation, an epigenetic dilemma. *Clinical Epigenetics* 10: 17.
- Hewitt S.L., Farmer D., Marszalek K., Cadera E., Liang H.E., Xu Y., Schlissel M.S., Skok J.A. (2008). Association between the Igk and Igh immunoglobulin loci mediated by the 3' Igk enhancer induces 'decontraction' of the Igh locus in pre-B cells. *Nature Immunology* 9 (4): 396-404.
- Hishiki A., Hashimoto H., Hanafusa T., Kamei K., Ohashi E., Shimizu T., Ohmori H., Sato M. (2009). Structural basis for novel interactions between human translesion synthesis polymerases and proliferating cell nuclear antigen. *The Journal of Biological Chemistry* 284 (16): 10552-10560.
- Hobson A., Draney C., Stratford A., Becker T.C., Lu D., Arlotto M., Tessem J.S. (2015). Aurora Kinase A is critical for the Nkx6.1 mediated β -cell proliferation pathway. *Islets* 7 (1): e1027854.
- Hochedlinger K., Jaenisch R. (2002). Monoclonal mice generated by nuclear transfer from mature B and T donor cells. *Nature* 415 (6875): 1035-1038.
- Holland L.Z. (2015). Genomics, evolution and development of amphioxus and tunicates: the Goldilocks principle. *Journal of Experimental Zoology. Part B Molecular and Developmental Evolution* 324 (4): 342-352.
- Holland P.W. (2013). Evolution of homeobox genes. *Wiley Interdisciplinary Reviews. Developmental Biology* 2 (1): 31-45.
- Holleley C.E., O'Meally D., Sarre S.D., Marshall Graves J.A., Ezaz T., Matsubara K., Azad B., Zhang X., Georges A. (2015). Sex reversal triggers the rapid transition from genetic to temperature-dependent sex. *Nature* 523 (7558): 79-82.
- Hong S.N. (2018). Genetic and epigenetic alterations of colorectal cancer. *Intestinal Research* 16 (3): 327-337.
- Horikoshi M. (2013). Histone acetylation: from code to web and router via intrinsically disordered regions. *Current Pharmaceutical Design* 19 (28): 5019-5042.
- Horsthemke B. (2018). A critical view on transgenerational epigenetic inheritance in humans. *Nature*

- Communications 9 (1): 2973.
- Horvath S. (2013). DNA methylation age of human tissues and cell types. *Genome Biology* 14 (10): R115.
- Howe L., Auston D., Grant P., John S., Cook R.G., Workman J.L., Pillus L. (2001). Histone H3 specific acetyltransferases are essential for cell cycle progression. *Genes & Development* 15 (23): 3144-3154.
- Hrycaj S.M., Wellik D.M. (2016). Hox genes and evolution. *F1000 Research* 5 F1000 Faculty Rev-859.
- Hsieh C.L. (1999). *In vivo* activity of murine de novo methyltransferases, Dnmt3a and Dnmt3b. *Molecular and Cellular Biology* 19 (12): 8211-8218.
- Huang Y., Shaw P.G., Davidson N.E. (2011). Inhibition of histone deacetylases. *Methods in Molecular Biology* 791: 297-311.
- Hudson N.O., Buck-Koehntop B.A. (2018). Zinc Finger Readers of Methylated DNA. *Molecules* 23 (10): pii: E2555. DOI: 10.3390/molecules23102555.
- Iguchi-Ariaga S.M.M., Schaffner W. (1989). CpG methylation of the cAMP-responsive enhancer/promoter sequence TGACGTCA abolishes specific factor binding as well as transcriptional activation. *Genes & Development* 3 (5): 612-619.
- International Human Genome Sequencing Consortium. (2001). Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 409 (6822): 860-921.
- Irie N. (2017). Remaining questions related to the hour-glass model in vertebrate evolution. *Current Opinion in Genetics and Development* 45: 103-107.
- Irie N., Kuratani S. (2011). Comparative transcriptome analysis reveals vertebrate phylotypic period during organogenesis. *Nature Communications* 2: 248.
- Irie N., Kuratani S. (2014). The developmental hour-glass model: a predictor of the basic body plan?. *Development* 141 (24): 4649-4655.
- Irie N., Sehara-Fujisawa A. (2007). The vertebrate phylotypic stage and an early bilaterian-related stage in mouse embryogenesis defined by genomic information. *BMC Biology* 5:1.
- Irmiler I., Schmidt K., Starck J.M. (2004). Developmental variability during early embryonic development of zebra fish, *Danio rerio*. *Journal of Experimental Zoology Part B: Molecular and Developmental Evolution* 302 (5): 446-457.
- Izzo A., Schneider R. (2016). The role of linker histone H1 modifications in the regulation of gene expression and chromatin dynamics. *Biochimica et Biophysica Acta* 1859 (3): 486-495.
- Jaenisch R., Bird A. (2003). Epigenetic regulation of gene expression: how the genome integrates intrinsic and environmental signals. *Nature Genetics* 33: 245-254.
- Jaenisch R., Hochedlinger K., Eggan K. (2005). Nuclear cloning, epigenetic reprogramming and cellular differentiation. *Novartis Foundation Symposium* 265: 107.
- Jablonka E., Lamb M.J. (2002). The changing concept of epigenetics. *Annals of the New York Academy of Sciences* 981: 82-96.
- Jablonka E., Lamb M.J. (2012). Commentary: The epigenotype--a dynamic network view of development. *International Journal of Epidemiology* 1 (1): 16-20.
- Jackson D., Symons R., Berg P. (1972). Biochemical method for inserting new genetic information into DNA of Simian Virus 40: Circular SV40 DNA molecules containing lambda phage genes and the galactose operon of *Escherichia coli*. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 69 (10): 2904-2909.
- Jacob F., Monod J. (1961). Genetic regulatory mechanisms in the synthesis of proteins. *Journal of Molecular Biology* 3: 318-356.
- Jacob F. (1973). *The Logic of Life: A History of Heredity*. New York: Pantheon Books, EEUU.
- Jeltsch A. (2002). Beyond Watson and Crick: DNA methylation and molecular enzymology of DNA methyltransferases. *ChemBioChem* 3 (4): 274-293.
- Jeltsch A., Jurkowska R.Z. (2014). New concepts in DNA methylation. *Trends in Biochemical Sciences* 39 (7): 310-318.
- Jeltsch A., Jurkowska R.Z. (2016). Allosteric control of mammalian DNA methyltransferases - a new regulatory paradigm. *Nucleic Acids Research* 44 (18): 8556-8575.
- Jenuwein T., Allis C.D. (2001). Translating the histone code. *Science* 293 (5532): 1074-1080.
- Jenuwein T. (2006). The epigenetic magic of histone lysine methylation. *The FEBS Journal* 273 (14): 3121-3135.
- Jeong M., Goodell M.A. (2014). New answers to old questions from genome-wide maps of DNA methylation in hematopoietic cells. *Experimental Hematology* 42 (8): 609-617.
- Jiang C.L., Jin S.G., Lee D.H., Lan Z.J., Xu X., O'Connor T.R., Szabó P.E., Mann J.R., Cooney A.J., Pfeifer G.P. (2002). MBD3L1 and MBD3L2, two new proteins homologous to the methyl-CpG-binding proteins MBD2 and MBD3: characterization of MBD3L1 as a testis-specific transcriptional repressor. *Genomics* 80 (6): 621-629.
- Jimenez-Chillaron J.C., Isganaitis E., Charalambous M., Gesta S., Pentinat-Pelegrin T., Faucette R.R., Otis J.P., Chow A., Diaz R., Ferguson-Smith A., Patti M.E. (2009). Intergenerational transmission of glucose intolerance and obesity by in utero undernutrition in mice. *Diabetes* 58 (2): 460-468.
- Jones P.A., Takai D. (2001). The role of DNA methylation in mammalian epigenetics. *Science* 293 (5532): 1068-1070.
- Jones P.A. (2012). Functions of DNA methylation: islands, start sites, gene bodies and beyond. *Nature Reviews Genetics* 13 (7): 484-492.
- Jones P.L., Veenstra G.J., Wade P.A., Vermaak D., Kass S.U., Landsberger N., Strouboulis J., Wolffe A.P.

- (1998). Methylated DNA and MeCP2 recruit histone deacetylase to repress transcription. *Nature Genetics* 19 (2): 187-191.
- Joung H., Kwon S., Kim K.H., Lee Y.G., Shin S., Kwon D.H., Lee Y.U., Kook T., Choe N., Kim J.C., Kim Y.K., Eom G.H., Kook H. (2018). Sumoylation of histone deacetylase 1 regulates MyoD signaling during myogenesis. *Experimental & Molecular Medicine* 50 (1): e427.
- Judson H.F. (1996). *The Eighth Day of Creation: The Makers of the Revolution in Biology*. Cold Spring Harbor Laboratory Press, EEUU.
- Jurkowska R.Z., Jeltsch A. (2016). Enzymology of Mammalian DNA Methyltransferases. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 945: 87-122.
- Kalinka A.T., Varga K.M., Gerrard D.T., Preibisch S., Corcoran D.L., Jarrells J., Ohler U., Bergman C.M., Tomancak P. (2010). Gene expression divergence recapitulates the developmental hourglass model. *Nature* 468 (7325): 811-814.
- Kalinka A.T., Tomancak P. (2012). The evolution of early animal embryos: conservation or divergence?. *Trends in Ecology & Evolution* 27 (7): 385-93.
- Kass S.U., Landsberger N., Wolffe A.P. (1997a). DNA methylation directs a time-dependent repression of transcription initiation. *Current Biology* 7 (3): 157-165.
- Kass S.U., Pruss D., Wolffe A.P. (1997b). How does DNA methylation repress transcription?. *Trends in Genetics* 13 (11): 444-449.
- Kelly R.D.W., Chandru A., Watson P.J., Song Y., Blades M., Robertson N.S., Jamieson A.G., Schwabe J.W.R., Cowley S.M. (2018). Histone deacetylase (HDAC) 1 and 2 complexes regulate both histone acetylation and crotonylation *in vivo*. *Scientific Reports* 8 (1): 14690. DOI: 10.1038/s41598-018-32927-32929.
- Kelpsch D.J., Tootle T.L. (2018). Nuclear actin: from discovery to function. *Anatomical Record* DOI: 10.1002/ar.23959.
- Kesić S. (2015). Systems biology, emergence and anti-reductionism. *Saudi Journal of Biological Sciences* 23 (5): 584-591.
- Kessler C., Neumaier P.S., Wolf W. (1985). Recognition sequences of restriction endonucleases and methylases--a review. *Gene* 33 (1): 1-102.
- Kessler C., Hölte H.J. (1986). Specificity of restriction endonucleases and methylases--a review *Gene* 47 (1): 1-153.
- Kessler C., Manta V. (1990). Specificity of restriction endonucleases and DNA modification methyltransferases a review (Edition 3). *Gene* 92 (1-2): 1-248.
- Khorasanizadeh S. (2004). The nucleosome: from genomic organization to genomic regulation. *Cell*: 116 (2): 259-272.
- Kim J., Daniel J., Espejo A., Lake A., Krishna M., Xia L., Zhang Y., Bedford M.T. (2006). Tudor, MBT and chromo domains gauge the degree of lysine methylation. *EMBO Reports* 7 (4): 397-403.
- Kim L.K., Esplugues E., Zorca C.E., Parisi F., Kluger Y., Kim T.H., Galjart N.J., Flavell R.A. (2014). Oct-1 regulates IL-17 expression by directing interchromosomal associations in conjunction with CTCF in T cells. *Molecular Cell* 54 (1): 56-66.
- Kim M.J., Oh H.J., Kim A.G., Nugraha Setyawan E.M., Choi Y.B., Lee S.H., Petersen-Jones S.M., Ko C.J., Lee B.C. (2017). Birth of clones of the world's first cloned dog. *Scientific Reports* 7 (1): 15235.
- King D.C., Taylor J., Zhang Y., Cheng Y., Lawson H.A., Martin J., ENCODE groups for Transcriptional Regulation and Multispecies Sequence Analysis, Chiaromonte F., Miller W., Hardison R.C. (2007). Finding cis-regulatory elements using comparative genomics: some lessons from ENCODE data. *Genome Research* 17 (6): 775-786.
- Kitano H. (2002). *Systems Biology: A Brief Overview*. *Science* 295 (5560): 1662-1664.
- Klose R.J., Bird A.P. (2006). Genomic DNA methylation: the mark and its mediators. *Trends in Biochemical Science* 31 (2): 89-97.
- Koch L. (2017). Cancer genetics: A 3D view of genome rearrangements. *Nature Reviews. Genetics* 18 (8): 456.
- Kohli R.M., Zhang Y. (2013). TET enzymes, TDG and the dynamics of DNA demethylation. *Nature* 502 (7472): 472-479.
- Knower K.C., To S.Q., Simpson E.R., Clyne C.D. (2010). Epigenetic mechanisms regulating CYP19 transcription in human breast adipose fibroblasts. *Molecular and cellular endocrinology* 321 (2): 123-130.
- Kolodziejczyk A.A., Kim J.K., Svensson V., Marioni John C., Teichmann S.A. (2015). The technology and biology of single-cell RNA sequencing. *Molecular Cell* 58 (4): 610-620.
- Konstantinopoulos P.A., Karamouzis M.V., Papavassiliou A.G. (2007). Focus on acetylation: the role of histone deacetylase inhibitors in cancer therapy and beyond. *Expert Opinion on Investigational Drugs* 16 (5): 569-571.
- Koprinarova M., Schnekenburger M., Diederich M. (2016). Role of histone acetylation in cell cycle regulation. *Current Topics in Medicinal Chemistry* 16 (7): 732-744.
- Kornberg R.D., Lorch Y. (1999). Twenty-five years of the nucleosome, fundamental particle of the eukaryote chromosome. *Cell* 98 (3): 285-294.
- Kouzarides T. (2002). Histone methylation in transcriptional control. *Current Opinion in Genetics & Development* 12 (2): 198-209.
- Kouzarides T. (2007). Chromatin modifications and their function. *Cell* 128 (4): 693-705.
- Koyama M., Kurumizaka H. (2017). Structural diversity of the nucleosome. *Journal of Biochemistry* 163 (2): 85-95.

- Kulis M., Merkel A., Heath S., Queirós A.C., Ronald P., Schuyler R.P., Castellano G., Beekman R., Raineri E., Esteve A., Clot G., Verdaguer-Dot N., Duran-Ferrer M., Russiñol N., Vilarrasa-Blasi R., Ecker S., Pancaldi V., Rico D., Agueda L., Blanc J., Richardson D., Clarke L., Datta A., Pascual M., Agirre X., Prosper F., Alignani D., Paiva B., Caron G., Fest T., Marcus O., Muench M.O., Fomin M.E., Lee S., Wiemels J.L., Valencia A., Gut M., Flicek P., Hendrik G., Stunnenberg H.G., Siebert R., Küppers R., Gut I.G., Campo E., Martín-Subero J.I. (2015). Whole-genome fingerprint of the DNA methylome during human B-cell differentiation. *Nature Genetics* 47 (7): 746-756.
- Kurat C.F., Lambert J.P., Petschnigg J., Friesen H., Pawson T., Rosebrock A., Gingras A.C., Fillingham J., Andrews B. (2014). Cell cycle-regulated oscillator coordinates core histone gene transcription through histone acetylation. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 111 (39): 14124-14129.
- Kurdistani S.K., Tavazoie S., Grunstein M. (2004). Mapping global histone acetylation patterns to gene expression. *Cell* 117 (6): 721-733.
- Kuznetsova M.A., Sheval E.V. (2016). Chromatin fibers: from classical descriptions to modern interpretation. *Cell Biology International* 40 (11): 1140-1151.
- Lance V.A. (2009). Is regulation of aromatase expression in reptiles the key to understanding temperature-dependent sex determination?. *Journal of Experimental Zoology. Part A Ecological Genetics and Physiology* 311 (5): 314-322.
- Latham T., Gilbert N., Ramsahoye B. (2008). DNA methylation in mouse embryonic stem cells and development. *Cell and Tissue Research* 331 (1): 31-55.
- Lazarovici A., Zhou T., Shafer A., Dantas Machado A.C., Riley T.R., Sandstrom R., Sabo P.J., Lu Y., Rohs R., Stamatoyannopoulos J.A. (2013). Probing DNA shape and methylation state on a genomic scale with DNase I. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 110 (16): 6376-6381.
- Lea A.J., Tung J., Archie E., Alberts S.C. (2018). Developmental plasticity research in evolution and human health: Response to commentaries. *Evolution Medicine and Public Health* 2017 (1): 201-205.
- Levin M., Hashimshony T., Wagner F., Yanai I. (2012). Developmental milestones punctuate gene expression in the *Caenorhabditis* embryo. *Developmental Cell* 22 (5): 1101-1108.
- Li L., Lyu X., Hou C., Takenaka N., Nguyen H.Q., Ong C.T., Cubeñas-Potts C., Hu M., Lei E.P., Bosco G., Qin Z.S., Corces V.G. (2015). Widespread rearrangement of 3D chromatin organization underlies polycomb-mediated stress-induced silencing. *Molecular Cell* 58 (2): 216-231.
- Li X.Y., Liu X.L., Zhu Y.J., Zhang J., Ding M., Wang M.T., Wang Z.W., Li Z., Zhang X.J., Zhou L., *et al.* (2018). Origin and transition of sex determination mechanisms in a gynogenetic hexaploid fish. *Heredit* DOI: 10.1038/s41437-017-0049-7.
- Ling J.Q., Li T., Hu J.F., Vu T.H., Chen H.L., Qiu X.W., Cherry A.M., Hoffman A.R. (2006). CTCF mediates interchromosomal colocalization between *Igf2/H19* and *Wsb1/Nf1*. *Science* 312 (5771): 269-272.
- Liu J., Robinson-Rechavi M. (2018). Developmental constraints on genome evolution in four bilaterian model species. *Genome Biology and Evolution* 10 (9): 2266-2277.
- Li G., Zhu P. (2015). Structure and organization of chromatin fiber in the nucleus. *FEBS Letters* 589 (20 Pt A): 2893-2904.
- Lister R., Pelizzola M., Dowen R.H. (2009). Human DNA methylomes at base resolution show widespread epigenomic differences. *Nature* 462 (7271): 315-322.
- Lister R., Mukamel E.A., Nery J.R., Urich M., Puddifoot C.A., Johnson N.D., Lucero J., Huang Y., Dwork A.J., Schultz M.D., Yu M., Tonti-Filippini J., Heyn H., Hu S., Wu J.C., Rao A., Esteller M., He C., Haghghi F.G., Sejnowski T.J., Behrens M.M., Ecker J.R. (2013). Global epigenomic reconfiguration during mammalian brain development. *Science* 341 (6146): 1237905.
- Liutkeviciute Z., Kriukiene E., Licyte J., Rudyte M., Urbanaviciute G., Klimasauskas S. (2014). Direct decarboxylation of 5-carboxylcytosine by DNA C5-methyltransferases. *Journal of the American Chemical Society* 136 (16): 5884-5887.
- Lobban P., Kaiser A. (1973). Enzymatic end-to-end joining of DNA molecules. *Journal of Molecular Biology* 78 (3): 453-471.
- Loenen W.A. (2006). S-adenosylmethionine: jack of all trades and master of everything?. *Biochemical Society Transactions* 34 (2): 330-333.
- Lomvardas S., Barnea G., Pisapia D.J., Mendelsohn M., Kirkland J., Axel R. (2006). Interchromosomal interactions and olfactory receptor choice. *Cell* 126 (2): 403-413.
- Lopes E.C., Valls E., Figueroa M.E., Mazur A., Meng F.G., Chiosis G., Laird P.W., Schreiber-Agus N., Grealia J.M., Prokhortchouk E., Melnick A. (2008). Kaiso contributes to DNA methylation-dependent silencing of tumor suppressor genes in colon cancer cell lines. *Cancer Research* 68 (18): 7258-7263.
- Love A.C. (2009). Marine invertebrates, model organisms, and the modern synthesis: epistemic values, evo-devo, and exclusion. *Theory in Biosciences* 128 (1): 19-42.
- Lu A., Zougman A., Pudelko M., Bebenek M., Ziolkowski P., Mann M., Wiśniewski J.R. (2009). Mapping of lysine monomethylation of linker histones in human breast and its cancer. *Journal of Proteome Research* 8 (9): 4207-4215.
- Lu F., Luo C., Li N., Liu Q., Wei Y., Deng H., Wang X., Li X., Jiang J., Deng Y., Shi D. (2018). Efficient

- generation of transgenic buffalos (*Bubalus bubalis*) by nuclear transfer of fetal fibroblasts expressing enhanced green fluorescent protein. *Scientific Reports* 8 (1): 6967.
- Lu Y., Loh Y.H., Li H., Cesana M., Ficarro S.B., Parikh J.R., Salomonis N., Toh C.X., Andreadis S.T., Luckey C.J., Collins J.J., Daley G.Q., Marto J.A. (2014). Alternative splicing of MBD2 supports self-renewal in human pluripotent stem cells. *Cell Stem Cell* 15 (1): 92-101.
- Luger K., Richmond T.J. (1998). The histone tails of the nucleosome. *Current Opinion in Genetics & Development* 8 (2): 140-146.
- Lupiáñez D.G., Kraft K., Heinrich V., Krawitz P., Brancati F., Klopocki E., Horn D., Kayserili H., Opitz J.M., Laxova R., Santos-Simarro F., Gilbert-Dussardier B., Wittler L., Borschiwer M., Haas S.A., Osterwalder M., Franke M., Timmermann B., Hecht J., Spielmann M., Visel A., Mundlos S. (2015). Disruptions of topological chromatin domains cause pathogenic rewiring of gene-enhancer interactions. *Cell* 161 (5): 1012-1025.
- Lyu G., Zhang C., Ling T., Liu R., Zong L., Guan Y., Huang X., Sun L., Zhang L., Li C., Nie Y., Tao W. (2018). Genome and epigenome analysis of monozygotic twins discordant for congenital heart disease. *BMC Genomics* 19 (1): 428. DOI 10.1186/s12864-018-4814-7.
- McAfee A., Harpur B.A., Michaud S., Beavis R.C., Kent C.F., Zayed A., Foster L.J. (2016). Toward an Upgraded Honey Bee (*Apis mellifera* L.) Genome Annotation Using Proteogenomics. *Journal of Proteome Research* 15 (2): 411-421.
- Madakashira B.P., Sadler K.C. (2017). DNA Methylation, Nuclear Organization, and Cancer. *Front in Genetics* 8: 76.
- Mager J., Bartolomei M.S. (2005). Strategies for dissecting epigenetic mechanisms in the mouse. *Nature Genetics* 37 (11): 1194-1200.
- Manning L.R., Manning J.M. (2018). Contributions to nucleosome dynamics in chromatin from interactive propagation of phosphorylation/acetylation and inducible histone lysine basicities. *Protein Science* 27 (3): 662-671.
- Margueron R.P., Trojer P., Reinberg D. (2005). The key to development: interpreting the histone code?. *Current Opinions in Genetics Development* 15 (2): 163-176.
- Marioni J.C., Arendt D. (2017). How single-cell genomics is changing evolutionary and developmental Biology. *Annual Review of Cell and Developmental Biology* 33: 537-553.
- Martínez-Arguëlles D.B., Papadopoulos V. (2010). Epigenetic regulation of the expression of genes involved in steroid hormone biosynthesis and action. *Steroids* 75 (5): 467-476.
- Martínez-Carranza E., Barajas H., Alcaraz L.D., Ser-vín-González L., Ponce-Soto G.Y., Soberón-Chávez G. (2018). Variability of Bacterial Essential Genes Among Closely Related Bacteria: The Case of *Escherichia coli*. *Frontiers in Microbiology* 9: 2330. DOI: 10.3389/fmicb.2018.01059
- Martínez-Morales J.R. (2016). Toward understanding the evolution of vertebrate gene regulatory networks: comparative genomics and epigenomic approaches. *Briefings in Functional Genomics* 15 (4): 315-321.
- Matthews A.G., Kuo A.J., Ramón-Maiques S., Han S., Champagne K.S., Ivanov D., Gallardo M., Carney D., Cheung P., Ciccone D.N., Walter K.L., Utz P.J., Shi Y., Kutateladze T.G., Yang W., Gozani O., Oettinger M.A. (2007). RAG2 PHD finger couples histone H3 lysine 4 trimethylation with V(D)J recombination. *Nature* 450 (7172): 1106-1110.
- Maya-Mendoza A., Jackson D.A. (2017). Labeling DNA replication foci to visualize chromosome territories *in vivo*. *Current Protocols in Cell Biology* 75: 22.21.1-22.21.16.
- Maze I., Noh K.M., Soshnev A.A., Allis C.D. (2014). Every amino acid matters: essential contributions of histone variants to mammalian development and disease. *Nature Reviews. Genetics* 15 (4): 259-271.
- Mellor J. (2008). On your MARKS, get SET, METHYLATE!. *Nature Cell Biology* 10 (11): 1249-1250.
- Mei J., Gui J.F. (2015). Genetic basis and biotechnological manipulation of sexual dimorphism and sex determination in fish. *Science China Life Sciences* 58: 124-136.
- Métivier R., Gallais R., Tiffocche C., Le Péron C., Jurkowska R.Z., Carmouche R.P., Ibberson D., Barath P., Demay F., Reid G., Benes V., Jeltsch A., Gannon F., Salbert G. (2008). Cyclical DNA methylation of a transcriptionally active promoter. *Nature* 452 (7183): 45-50.
- Mertz J.E., Davis R.W. (1972). Cleavage of DNA by R1 restriction endonuclease generates cohesive ends. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 69 (11): 3370-3374.
- Meysman P., Sánchez-Rodríguez A., Fu Q., Marchal K., Engelen K. (2013). Expression divergence between *Escherichia coli* and *Salmonella enterica* serovar Typhimurium reflects their lifestyles. *Molecular Biology and Evolution* 30 (6): 1302-1314.
- Minucci S., Pelicci P.G. (2006). Histone deacetylase inhibitors and the promise of epigenetic (and more) treatments for cancer. *Nature Reviews Cancer* 6 (1): 38-51.
- Monga R., Ghai S., Datta T.K., Singh D. (2011). Tissue-specific promoter methylation and histone modifications regulate *CYP19* gene expression during folliculogenesis and luteinization in buffalo ovary. *General and Comparative Endocrinology* 173 (1): 205-215.
- Morange M. (1997). The transformation of molecular biology on contact with higher organisms, 1960-

- 1980: from a molecular description to a molecular explanation. *History and Philosophy of the Life Sciences* 19 (3): 369-393.
- Morange M. (2002). The relations between genetics and epigenetics: A historical point of view. *Annals of the New York Academy of Sciences* 981 (1): 50-60.
- Morange M. (2005). Quelle place pour l'épigénétique?. *Medecine/Sciences* 4 (21): 367-369.
- Morgan M.D., Marioni J.C. (2018). CpG island composition differences are a source of gene expression noise indicative of promoter responsiveness. *Genome Biology* 19 (1): 81. DOI: 10.1186/s13059-018-1461-x.
- Morinière J., Rousseaux S., Steuerwald U., Soler-López M., Curtet S., Vitte A.L., Govin J., Gaucher J., Sadoul K., Hart D.J., Krijgsveld J., Khochbin S., Müller C.W., Petosa C. (2009). Cooperative binding of two acetylation marks on a histone tail by a single bromodomain. *Nature* 461 (7264): 664-668.
- Münzel M., Globisch D., Brückl T., Wagner M., Welz-miller V., Michalakakis S., Müller M., Biel M., Carell T. (2010). Quantification of the sixth DNA base hydroxymethylcytosine in the brain. *Angewandte Chemie* 49 (31): 5375-5377.
- Muraro M.J., Dharmadhikari G., Grun D., Groen N., Dielen T., Jansen E., van Gurp L., Engelse M.A., Carlotti F., de Koning E.J., van Oudenaarden A. (2016). A single-cell transcriptome atlas of the human pancreas. *Cell Systems* 3 (4): 385-394.
- Murr R. (2010). Interplay between different epigenetic modifications and mechanisms. *Advances in Genetics* 70: 101-141.
- Nakayama J., Rice J.C., Strahl B.D., Allis C.D., Grewal S.I. (2001). Role of histone H3 lysine 9 methylation in epigenetic control of heterochromatin assembly. *Science* 292 (5514): 110-113.
- Navarro-Martín L., Viñas J., Ribas L., Díaz N., Gutiérrez A., Di Croce L., Piferrer F. (2011). DNA methylation of the gonadal aromatase (*cyp19a*) promoter is involved in temperature-dependent sex ratio shifts in the European sea bass. *PLOS Genetics* 7 (12): e1002447.
- Nebbioso A., Tambaro F.P., Dell'Aversana C., Altucci L. (2018). Cancer epigenetics: Moving forward. *PLOS Genetics* 14 (6): e1007362.
- Nelson M., Christ C., Schildkraut I. (1984). Alteration of apparent restriction endonuclease recognition specificities by DNA methylases. *Nucleic Acids Research* 12 (13): 5165-5173.
- Neureiter D., Kiesslich T. (2018). Histone deacetylases inhibition: a potential diagnostic and therapeutic target for cancers-reply. *Human Pathology* 71: 167-168.
- Ng H.H., Feng Q., Wang H., Erdjument-Bromage H., Tempst P., Zhang Y., Struhl K. (2002). Lysine methylation within the globular domain of histone H3 by Dot1 is important for telomeric silencing and Sir protein association. *Genes & Development* 16 (12): 1518-1527.
- Nicoglou A., Merlin F. (2017). Epigenetics: A way to bridge the gap between biological fields. *Studies in History and Philosophy of Science Part C: Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences* 66: 73-82.
- Nicoglou A. (2018). Waddington's epigenetics or the pictorial meetings of development and genetics. *History and Philosophy of the Life Science* 40 (4): 61.
- Niemann H., Tian X.C., King W.A., Lee R.S. (2008). Epigenetic reprogramming in embryonic and foetal development upon somatic cell nuclear transfer cloning. *Reproduction* 135 (2): 151-163.
- Nikonova A.S., Astsaturov I., Serebriiskii I.G., Dunbrack R.L. Jr, Golemis E.A. (2013). Aurora A kinase (AURKA) in normal and pathological cell division. *Cell and Molecular Life Sciences* 70 (4): 661-687.
- Ninova M., Ronshaugen M., Griffiths-Jones S. (2014). Conserved temporal patterns of microRNA expression in *Drosophila* support a developmental hour-glass model. *Genome Biology and Evolution* 6 (9): 2459-2467.
- Noble D. (2011). Differential and integral views of genetics in computational systems biology. *Interface Focus* 1 (1): 7-15.
- Norouzitallab P., Baruah K., Vanrompay D., Bossier P. (2018). Can epigenetics translate environmental cues into phenotypes?. *The Science of Total Environment* 647: 1281-1293.
- Nowak S.J., Corces V.G. (2004). Phosphorylation of histone H3: a balancing act between chromosome condensation and transcriptional activation. *Trends in Genetics* 20 (4): 214-220.
- Nowacka-Zawisza M., Wiśnik E. (2017). DNA methylation and histone modifications as epigenetic regulation in prostate cancer. *Oncology Reports* 38 (5): 2587-2596.
- Ohno M., Priest D.G., Taniguchi Y. (2018). Nucleosome-level 3D organization of the genome. *Biochemical Society Transactions* 46 (3): 491-501.
- Olsson L., Höbfeld U., Breidbach O. (2009). Preface. Between Ernst Haeckel and the homeobox: the role of developmental biology in explaining evolution. *Theory in Biosciences* 128 (1): 1-5.
- Olsson L., Levit G.S., Höbfeld U. (2010). Evolutionary developmental biology: its concepts and history with a focus on Russian and German contributions. *Naturwissenschaften* 97 (11): 951-969.
- Olsson L., Levit G.S., Höbfeld U. (2017). The "Biogenetic Law" in zoology: from Ernst Haeckel's formulation to current approaches. *Theory in Biosciences* 136 (1-2): 19-29.
- Orgogozo V., Morizot B., Martin A. (2015). The differential view of genotype-phenotype relationships. *Frontiers in Genetics* 6: 179.
- Ospina-Álvarez N., Piferrer F. (2008). Temperature-dependent sex determination in fish. Prevalence, exis-

- tence of a single sex ratio response pattern, and possible effects on climate change. *PloS one* 3 (7): e2837.
- Pan Z., Wang M., Ye Z., Zhang S., Xu X. (2018). Global analysis of histone lysine acetylation and proteomic changes in EC109 cells treated with the histone deacetylase inhibitor FK228. *Oncology Letters* 15 (5): 7973-7980.
- Panchen A.L. (2001). Étienne Geoffroy St.-Hilaire: father of “evo-devo”? *Evolution & Development* 3 (1): 41-46.
- Patel T., Hobert O. (2017). Coordinated control of terminal differentiation and restriction of cellular plasticity. *Elife* 6: e24100.
- Pascual-Anaya J., Sato I., Sugahara F., Higuchi S., Paps J., Ren Y., Takagi W., Ruiz-Villalba A., Ota K.G., Wang W., Kuratani S. (2018). Hagfish and lamprey Hox genes reveal conservation of temporal colinearity in vertebrates. *Nature Ecology & Evolution* 2 (5): 859-866.
- Patil V., Ward R.L., Hesson L.B. (2014). The evidence for functional non-CpG methylation in mammalian cells. *Epigenetics* 9 (6): 823-828.
- Peck A.L. (1943). *Aristotle, Generation of Animals*. Translated by A.L. Peck M.A., Ph.D. Fellow of Christ's College, Cambridge, and University Lecturer in Classics, EEUU.
- Peluffo A.E. (2015). The “Genetic Program”: Behind the genesis of an influential metaphor. *Genetics* 200 (3): 685-696.
- Pelletier N., Grégoire S., Yang X.J. (2017). Assays for acetylation and other acylations of lysine residues. *Current Protocols in Protein Science* 87: 14.11.1-14.11.18.
- Pham H., Ferrari R., Cokus S.J., Kurdistani S.K., Pellegrini M. (2007). Modeling the regulatory network of histone acetylation in *Saccharomyces cerevisiae*. *Molecular System Biology* 3: 153.
- Prakash K., Fournier D. (2018). Evidence for the implication of the histone code in building the genome structure. *Biosystems* 164: 49-59.
- Pieau C., Dorizzi M. (2004). Oestrogens and temperature-dependent sex determination in reptiles: all is in the gonads. *Journal of Endocrinology* 181 (3): 367-377.
- Pray-Grant M.G., Daniel J.A., Schieltz D., Yates J.R., Grant P.A. (2005). Chd1 chromodomain links histone H3 methylation with SAGA- and SLIK-dependent acetylation. *Nature* 433 (7024): 434-438.
- Qu H., Fang X. (2013). A brief review on the human encyclopedia of DNA elements (ENCODE) Project. *Genomics, Proteomics & Bioinformatics* 11 (3): 135-141.
- Quint M., Drost H.G., Gabel A., Ullrich K.K., Bönn M., Grosse I. (2012). A transcriptomic hourglass in plant embryogenesis. *Nature* 490 (7418): 98-101.
- Raff R.A. (1996). *The Shape of Life: Genes, Development and the Evolution of Animal*. The University of Chicago Press, EEUU.
- Rajavelu A., Lungu C., Emperle M., Dukatz M., Bröhm A., Broche J., Hanelt I., Parsa E., Schiffers S., Karnik R., Meissner A., Carell T., Rathert P., Jurkowska R.Z., Jeltsch A. (2018). Chromatin-dependent allosteric regulation of DNMT3A activity by MeCP2. *Nucleic Acids Research* 46 (17): 9044-9056.
- Ramamurthy B., Cohen S., Canales M., Coffman F.D. (2018). Three-dimensional cellular raman analysis: evidence of highly ordered lipids within cell nuclei. *The Journal of Histochemistry and Cytochemistry* 22155418794125.
- Ramsey M., Crews D. (2009). Steroid signaling and temperature-dependent sex determination. Reviewing the evidence for early action of estrogen during ovarian determination in turtles. *Seminars in Cell & Developmental Biology* 20 (3): 283-292.
- Rangel J., Böröczky K., Schal C., Tarpay D.R. (2016). Honey bee (*Apis mellifera*) queen reproductive potential affects queen mandibular gland pheromone composition and worker retinue response. *PloS one* 11 (6): e0156027.
- Razin A., Cedar H. (1991). DNA methylation and gene expression. *Microbiological Reviews* 55 (3): 451-458.
- Rea S., Eisenhaber F., O'Carroll D., Strahl B.D., Sun Z.W., Schmid M., Opravil S., Mechtler K., Ponting C.P., Allis C.D., Jenuwein T. (2000). Regulation of chromatin structure by site-specific histone H3 methyltransferases. *Nature* 406 (6796): 593-599.
- Rice J.C., Allis C.D. (2001). Histone methylation versus histone acetylation: new insights into epigenetic regulation. *Current Opinion in Cell Biology* 13 (3): 263-273.
- Richardson M.K. (1995). Heterochrony and the phylogenetic period. *Developmental Biology* 172 (2): 412-442.
- Richardson M.K., Keuck G. (2002). Haeckel's ABC of evolution and development. *Biological Reviews of the Cambridge Philosophical Society* 77 (4): 495-528.
- Roberts R.J. (1976). Restriction endonucleases. *CRC Critical Reviews in Biochemistry* 4 (2): 123-164.
- Robertson K.D., Ait-Si-Ali S., Yokochi T., Wade P.A., Jones P.L., Wolffe A.P. (2000). DNMT1 forms a complex with Rb, E2F1 and HDAC1 and represses transcription from E2F-responsive promoters. *Nature Genetics* 25 (3): 338-342.
- Robertson K.D., Wolffe A.P. (2000). DNA methylation in health and disease. *Nature Reviews Genetics* 1 (1): 11-19.
- Robertson K.D. (2005). DNA methylation and human disease. *Nature Reviews Genetics* 6 (8): 587-610.
- Ronai L., Oldroyd B.P., Vergoz V. (2016). Queen pheromone regulates programmed cell death in the honey bee worker ovary. *Insect Molecular Biology* 25 (5): 646-652.

- Rottach A., Leonhardt H., Spada F. (2009). DNA methylation-mediated epigenetic control. *Journal of Cellular Biochemistry* 108 (1): 43-51.
- Roux J., Robinson-Rechavi M. (2008). Developmental constraints on vertebrate genome evolution. *PLOS-Genetics* 4 (12): e1000311.
- Rowley M.J., Corces V.G. (2016). The three-dimensional genome: principles and roles of long-distance interactions. *Current Opinion in Cell Biology* 40: 8-14.
- Rudolf A.R. (1996). *The Shape of Life: Genes, Development, and the Evolution of Animal Form*. University of Chicago Press, EEUU.
- Ruthenburg A.J., Li H., Patel D.J., Allis C.D. (2007). Multivalent engagement of chromatin modifications by linked binding modules. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 8 (12): 983-994.
- Sakaue M., Ohta H., Kumaki Y., Oda M., Sakaide Y., Matsuoka C., Yamagiwa A., Niwa H., Wakayama T., Okano M. (2010). DNA methylation is dispensable for the growth and survival of the extraembryonic lineages. *Current Biology* 20 (16): 1452-1457.
- Sandelin A., Carninci P., Lenhard B., Ponjavic J., Hayashizaki Y., Hume D.A. (2007). Mammalian RNA polymerase II core promoters: Insights from genome-wide studies. *Nature Reviews Genetics* 8 (6): 424-436.
- Sander K. (1983). The evolution of patterning mechanisms: gleanings from insect embryogenesis and spermatogenesis. *Development and Evolution: the sixth Symposium of the British Society for Developmental Biology*. Goodwin B.C., Holder N. Wylie, C.C. (Eds). Cambridge University Press, EEUU. Pp. 137-159.
- Sarre S.D., Ezaz T., Georges A. (2011). Transitions between sex-determining systems in reptiles and amphibians. *Annual Review of Genomics and Human Genetics* 12: 391-406.
- Seiler C.L., Fernandez J., Koerperich Z., Andersen M.P., Kotandeniya D, Nguyen M.E., Sham Y.Y, Tretyakova N.Y. (2018). Maintenance DNA methyltransferase activity in the presence of oxidized forms of 5-methylcytosine: structural basis for ten eleven translocation-mediated DNA demethylation. *Biochemistry* 57 (42): 6061-6069.
- Serizay J., Ahringer J. (2018). Genome organization at different scales: Nature, formation and function. *Current Opinion in Cell Biology* 52: 145-153.
- Serov O., Serova I. (2004). Genes and chromosomes: Control of development. *Anais da Academia Brasileira de Ciências* 76 (3): 529-540.
- Šestak M.S., Domazet-Lošo T. (2015). Phylostratigraphic profiles in zebrafish uncover chordate origins of the vertebrate brain. *Molecular Biology and Evolution* 32 (2): 299-312.
- Schep A.N., Adryan B. (2013). A comparative analysis of transcription factor expression during metazoan embryonic development. *PloS one* 8: e66826.
- Schneider E., Dittrich M., Böck J., Nanda I., Müller T., Seidmann L., Tralau T., Galetzka D., El Hajj N., Haaf T. (2016). CpG sites with continuously increasing or decreasing methylation from early to late human fetal brain development. *Gene* 592 (1): 110-118.
- Scher M.B., Vaquero A., Reinberg D. (2007). SirT3 is a nuclear NAD⁺-dependent histone deacetylase that translocates to the mitochondria upon cellular stress. *Genes & Development* 21 (8): 920-928.
- Schreiber S.L., Bernstein B.E. (2002). Signaling network model of chromatin. *Cell* 111 (6): 771-778.
- Schübeler D. (2015). Function and information content of DNA methylation. *Nature* 517 (7534): 321-326.
- Shao C., Li Q., Chen S., Zhang P., Lian J., Hu Q., Sun B., Jin L., Liu S., Wang Z., Zhao H., Jin Z., Liang Z., Li Y., Zheng Q., Zhang Y., Wang J., Zhang G. (2014). Epigenetic modification and inheritance in sexual reversal of fish. *Genome Research* 24 (4): 604-615.
- Shogren-Knaak M., Ishii H, Sun J.M., Pazin M.J., Davie J.R., Peterson C.L. (2006). Histone H4-K16 acetylation controls chromatin structure and protein interactions. *Science* 311 (5762): 844-847.
- Shukla S., Kavak E., Gregory M., Imashimizu M., Shu-tinoski B., Kashlev M., Oberdoerffer P., Sandberg R., Oberdoerffer S. (2011). CTCF-promoted RNA polymerase II pausing links DNA methylation to splicing. *Nature* 479 (7371): 74-79.
- Simpson E.R. (2004). Aromatase: biologic relevance of tissue-specific expression. *Seminars in Reproductive Medicine* 22 (1): 11-24.
- Sims R.J. 3rd., Nishioka K., Reinberg D. (2003). Histone lysine methylation: A signature for chromatin function. *Trends in Genetics* 19 (11): 629-639.
- Slack J.M.W. (2005). *Essential Developmental Biolgy*. Blackwell Editors, Gran Bretaña.
- Smallwood S.A., Lee H.J., Angermueller C., Krueger F., Saadeh H., Peat J., Andrews S.R., Stegle O., Reik W., Kelsey G. (2014). Single-cell genome-wide bisulfite sequencing for assessing epigenetic heterogeneity. *Nature Methods* 11 (8): 817-820.
- Smith E., Shilatifard A. (2010). The chromatin signaling pathway: Diverse mechanisms of recruitment of histone-modifying enzymes and varied biological outcomes. *Molecular Cell* 40 (5): 689-701.
- Soshnev A.A., Josefowicz S.Z., Allis C.D. (2018). Greater than the sum of parts: Complexity of the dynamic epigenome *Molecular Cell* 69 (3): 533.
- Soshnikova N. (2014). Hox genes regulation in vertebrates. *Developmental Dynamics* 243 (1): 49-58.
- Spain S.M, Harms P.D. (2014). A sociogenomic perspective on neuroscience in organizational behavior. *Frontier in Human Neuroscience* 8: 84.
- Spemann H., Mangold H. (1924). Induction of embryonic primordia by implantation of organizers from a different species. *Wilhelm Roux's archives of Developmental Biology* 100: 599-638.
- Spilianakis C.G., Lalioti M.D., Town T., Lee G.R.,

- Flavell R.A. (2005). Interchromosomal associations between alternatively expressed loci. *Nature* 435 (7042): 637-645.
- Spotswood H.T., Turner B.M. (2002). An increasingly complex code. *The Journal of Clinical Investigation* 110 (5): 577-582.
- Stevenson T.J., Prendergast B.J. (2013). Reversible DNA methylation regulates seasonal photoperiodic time measurement. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 110 (41): 16651-16656.
- Stotz K., Griffiths P. (2016). Epigenetics: ambiguities and implications. *History and Philosophy of the Life Sciences* 38 (4): 22.
- Strahl B.D., Allis C.D. (2000). The language of covalent histone modifications. *Nature* 2000 403 (6765): 41-45.
- Strelkov I.S., Davie J.R. (2002). Ser-10 phosphorylation of histone H3 and immediate early gene expression in oncogene-transformed mouse fibroblasts. *Cancer Research* 62 (1): 75-78.
- Sultan S.E. (2007). Development in context: the timely emergence of eco-devo. *Trends in Ecology & Evolution* 22 (11): 575-582.
- Šviković S., Sale J.E. (2017). The Effects of Replication Stress on S Phase Histone Management and Epigenetic Memory. *Journal of Molecular Biology* 429 (13): 2011-2029.
- Talbert P.B., Henikoff S. (2010). Histone variants--ancient wrap artists of the epigenome. *Nature Reviews. Molecular Cell Biology* 11 (4): 264-275.
- Talbert P.B., Henikoff S. (2017). Histone variants on the move: substrates for chromatin dynamics. *Nature Reviews. Molecular Cell Biology* 18 (2): 115-126.
- Taheri F., Isbilir B., Müller G., Krieger J.W., Chirico G., Langowski J., Tóth K. (2018). Random motion of chromatin is influenced by lamin a interconnections. *Biophysical Journal* 114 (10): 2465-2472.
- Tan H., Onichtchouk D., Winata C. (2016). DANIO-CODE: Toward an Encyclopedia of DNA Elements in Zebrafish. *Zebrafish* 13 (1): 54-60.
- Tanabe H., Müller S., Neusser M., von Hase J., Calcagno E., Cremer M., Solovei I., Cremer C., Cremer T. (2002). Evolutionary conservation of chromosome territory arrangements in cell nuclei from higher primates. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 99 (7): 4424-4429.
- Tasic B., Menon V., Nguyen T.N., Kim T.K., Jarsky T., Yao Z., Levi B., Gray L.T., Sorensen S.A., Dolbeare T., Bertagnolli D., Goldy J., Shapovalova N., Parry S., Lee C., Smith K., Bernard A., Madisen L., Sunkin S.M., Hawrylycz M., Koch C., Zeng H. (2016). Adult mouse cortical cell taxonomy revealed by single cell transcriptomics. *Nature Neuroscience* 19 (2): 335-346.
- Tena J.J., González-Aguilera C., Fernández-Miñán A., Vázquez-Marín J., Parra-Acero H., Cross J.W., Rigby P.W., Carvajal J.J., Wittbrodt J., Gómez-Skarmeta J.L., Martínez-Morales J.R. (2014). Comparative epigenomics in distantly related teleost species identifies conserved cis-regulatory nodes active during the vertebrate phylotypic period. *Genome Research* 24 (7): 1075-85.
- The American Association for Cancer Research Human Epigenome Task Force & European Union, Network of Excellence, Scientific Advisory Board (2008). Moving AHEAD with an international human epigenome Project. *Nature* 454 (7205): 711-715.
- The ENCODE Project Consortium (2007). Identification and analysis of functional elements in 1% of the human genome by the ENCODE pilot Project. *Nature* 447 (7146): 799-816.
- Thomassin H., Flavin M., Espinás M.L., Grange T. (2001). Glucocorticoid-induced DNA demethylation and gene memory during development. *The EMBO Journal* 20 (8): 1974-1983.
- Thurtle-Schmidt D.M., Dodson A.E., Rine J. (2016). Histone deacetylases with antagonistic roles in *Saccharomyces cerevisiae* heterochromatin formation. *Genetics* 204 (1): 177-190.
- Tikhodeyev O.N. (2018). The mechanisms of epigenetic inheritance: how diverse are they?. *Biological Reviews of the Cambridge Philosophical Society* 93 (4): 1987-2005.
- Tomasi T.B., Magner W.J., Khan A.N. (2006). Epigenetic regulation of immune escape genes in cancer. *Cancer Immunology, Immunotherapy* 55 (10): 1159-84.
- Trainor P.A. (2018). Developmental biology - more dynamic than ever!. *Developmental Dynamics* 247 (1): 8-9.
- Tronick E., Hunter R.G. (2016). Waddington, dynamic systems, and epigenetics. *Frontiers in Behavioral Neuroscience* 10: 107.
- Turner B.M. (2000). Histone acetylation and an epigenetic code. *Bioessays* 22 (9): 836-845.
- Turner B.M. (2003). Memorable transcription. *Nature Cell Biology* 5 (5): 390-393.
- Tyler J.K. (2016). Nucleosomes find their place in life. *Trends in Genetics* 32 (11): 689-690.
- Uchida Y., Uesaka M., Yamamoto T., Takeda H., Irie N. (2018). Embryonic lethality is not sufficient to explain hourglass-like conservation of vertebrate embryos. *Evodevo* 9: 7.
- Udayakumar D., Horikoshi N., Mishra L., Hunt C., Pandita T.K. (2015). Detecting ATM-dependent chromatin modification in DNA damage response. *Methods in Molecular Biology* 1288: 317-336.
- Uhler C., Shivashankar G.V. (2017). Chromosome intermingling: Mechanical hotspots for genome regulation. *Trends in Cellular Biology* 27 (11): 810-819.
- Uller T., Moczek A.P., Watson R.A., Brakefield P.M., Laland K.N. (2018). Developmental bias and evolution: A regulatory network perspective. *Genetics* 209 (4): 949-966.

- Vaissière T., Sawan C., Herceg Z. (2008). Epigenetic interplay between histone modifications and DNA methylation in gene silencing. *Mutation Research* 659 (1-2): 40-48.
- Valenzuela N., Lance V. (2004). Temperature-dependent sex determination in vertebrates. Washington: Smithsonian Books, EEUU.
- Van de Vijver G., Van Speybroeck L., de Waele D. (2002a). Epigenetics: A challenge for genetics, evolution, and development?. *Annals of the New York Academy of Sciences* 981: 1-6.
- Van Nes S., Andersen O. (2006). Temperature effects on sex determination and ontogenetic gene expression of the aromatases *cyp19a* and *cyp19b*, and the estrogen receptors *esr1* and *esr2* in Atlantic halibut (*Hippoglossus hippoglossus*). *Molecular Reproduction and Development* 73 (12): 1481-1490.
- Van Speybroeck L., de Waele D., Van de Vijver G. (2002b). Theories in early embryology close connections between epigenesis, preformationism, and self-organization. *Annals of the New York Academy of Sciences* 981: 7-49.
- Vanselow J., Selimyan R., Fürbass R. (2008). DNA methylation of placenta-specific *Cyp19* promoters of cattle and sheep. *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes* 116 (7): 437-442.
- Venter J.C., Adams M.D., Myers E.W., Li P.W., Mural R.J., Sutton G.G., Smith H.O., Yandell M., Evans C.A., Holt R.A., Gocayne J.D., Amanatides P., Ballew R.M., Huson D.H., *et al.*, (2001). The sequence of the human genome. *Science* 291 (5507): 1304-1351.
- Verdone L., Caserta M., Di Mauro E. (2005). Role of histone acetylation in the control of gene expression. *Biochemical Cell Biology* 83 (3): 344-353.
- Voldgorn Y.I., Adilgereeva E.P., Nekrasov E.D., Lavrov A.V. (2015). Cultivation and differentiation change nuclear localization of chromosome centromeres in human mesenchymal stem cells. *PLoS one* 10 (3): e0118350.
- Völker-Albert M.C., Schmidt A., Forne I., Imhof A. (2018). Analysis of histone modifications by mass spectrometry. *Current Protocols in Protein Science*. 92 (1): e54.
- Voss A.K., Thomas T. (2018). Histone lysine and genomic targets of histone acetyltransferases in mammals. *Bioessays* 40 (10): e1800078.
- Waddington C.H. (1940). *Organisers and Genes*. Cambridge University Press, EEUU.
- Waddington C.H. (1942). Canalization of development and the inheritance of acquired characters. *Nature* 150 (3811): 563-565.
- Waddington C.H. (2012). The epigenotype. 1942. *International Journal of Epidemiology* 41 (1): 10-13.
- Wakayama T, Perry A.C., Zuccotti F.M., Johnson K.R., Yanagimachi R. (1998). Full-term development of mice from enucleated oocytes injected with cumulus cell nuclei. *Nature* 394 (6691): 369-374.
- Wang F., Higgins J.M.G. (2013). Histone modifications and mitosis: countermarks, landmarks, and book-marks. *Trends in Cell Biology* 23 (4): 175-184.
- Wang J., Qiu Z., Wu Y. (2018). Ubiquitin Regulation: The Histone Modifying Enzyme's Story. *Cells* 7 (9): 118.
- Wang L., Xu Z., Khawar M.B., Liu C., Li W. (2017). The histone codes for meiosis. *Reproduction* 154 (3): R65-R79.
- Wang Y., Jorda M., Jones P.L., Maleszka R., Ling X., Robertson H.M., Mizzen C.A., Peinado M.A., Robinson G.E. (2006). Functional CpG methylation system in a social insect. *Science* 314 (5799): 645-657.
- Wang Y., Yuan Q., Xie L. (2018). Histone Modifications in Aging: The underlying mechanisms and implications. *Current Stem Cell Research & Therapy* 13 (2): 125-135.
- Wang Z., Pascual-Anaya J., Zadissa A., Li W., Niimura Y., Huang Z., Li C., White S., Xiong Z., Fang D., Wang B., Ming Y., Chen Y., Zheng Y., Kuraku S., Pignatelli M., Herrero J., Beal K., Nozawa M., Li Q., Wang J., Zhang H., Yu L., Shigenobu S., Wang J., Liu J., Flicek P., Searle S., Wang J., Kuratani S., Yin Y., Aken B., Zhang G., Irie N. (2013). The draft genomes of soft-shell turtle and green sea turtle yield insights into the development and evolution of the turtle-specific body plan. *Nature Genetics* 45 (6): 701-706.
- Wapenaar H., Dekker F.J. (2016). Histone acetyltransferases: challenges in targeting bi-substrate enzymes. *Clinical Epigenetics* 8: 59.
- Wells A., Willey H.S. (2018). A system perspective of heterocellular signaling. *Essays in Biochemistry* 62 (4): 607-617.
- Warnock L.J., Adamson R., Lynch C.J., Milner J. (2008). Crosstalk between site-specific modifications on p53 and histone H3. *Oncogene* 27 (11): 1639-1644.
- Weaver T.M., Morrison E.A., Musselman C.A. (2018). Reading more than histones: The prevalence of nucleic acid binding among reader domains. *Molecules* 23 (10): 2614.
- Williams K., Christensen J., Helin K. (2011). DNA methylation: TET proteins-guardians of CpG islands?. *EMBO Reports* 13 (1): 28-35.
- Wikramanayake A.H. (2013). Heads or Tails?. Karl Ernst von Baer, Robert Remak, and characterization of the primary axis in animal eggs. *Molecular Reproduction and Development* 80 (2): i.
- Wojciechowski M., Lowe R., Maleszka J., Conn D., Maleszka R., Hurd P.J. (2018). Phenotypically distinct female castes in honey bees are defined by alternative chromatin states during larval development. *Genome Research* 28 (10): 1532-1542.
- Wolffe A.P., Jones P.L., Wade P.A. (1999). DNA demethylation. *Proceedings of the National Academy*

- of Sciences USA 96 (11): 5894-5896.
- Workman J.L. (2016). It takes teamwork to modify chromatin. *Science* 351 (6274): 667.
- Wu C.T., Morris J.R. (2001). Genes, genetics, and epigenetics: a correspondence. *Science* 293 (5532): 1103-1105.
- Wu H., Zhang Y. (2014). Reversing DNA methylation: mechanisms, genomics, and biological functions. *Cell* 156 (1-2): 45-68.
- Xu D., Bai J., Duan Q., Costa M., Dai W. (2009). Covalent modifications of histones during mitosis and meiosis. *Cell Cycle* 8 (22): 3688-3694.
- Yamashita K., Hosoda K., Nishizawa N., Katoh H., Watanabe M. (2018). Epigenetic biomarkers of promoter DNA methylation in the new era of cancer treatment. *Cancer Science* DOI: 10.1111/cas.13812.
- Yang Z., Hu F. (2018). Investigation of gene evolution in vertebrate genome reveals novel insights into spine study. *Gene* 679: 360-368.
- Yoon H.G., Chan D.W., Reynolds A.B., Qin J., Wong J. (2003). N-CoR mediates DNA methylation-dependent repression through a methyl CpG binding protein Kaiso. *Molecular Cell* 12 (3): 723-734.
- Yu Y., Teng Y., Liu H., Reed S.H., Waters R. (2005). UV irradiation stimulates histone acetylation and chromatin remodeling at a repressed yeast locus. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 102 (24): 8650-8655.
- Yusuf A.A., Crewe R.M., Pirk C.W.W. (2018). Turning workers into false queens: the role of exogenous pheromones in regulating reproduction in worker honey bees. *The Journal of Experimental Biology* 221 (13): jeb175505.
- Zalts H., Yanai I. (2017). Developmental constraints shape the evolution of the nematode mid-developmental transition. *Nature Ecology & Evolution* 1 (5): 113.
- Zeisel A., Munoz-Manchado A.B., Codeluppi S., Lonnerberg P., La Manno G., Juréus A., Marques S., Munguba H., He L., Betsholtz C., Rolny C., Castelo-Branco G., Hjerling-Leffler J., Linnarsson S. (2015). Brain structure. Cell types in the mouse cortex and hippocampus revealed by single-cell RNA-seq. *Science* 347 (6226): 1138-1142.
- Zhao W., Kruse J.P., Tang Y., Jung S.Y., Qin J., Gu W. (2008). Negative regulation of the deacetylase SIRT1 by DBC1. *Nature* 451 (7178): 587-590.
- Zhang H., Shang Y.P., Chen H.Y., Li J. (2017). Histone deacetylases function as novel potential therapeutic targets for cancer. *Hepatology Research* 47 (2): 149-159.
- Zhang L.F., Huynh K.D., Lee J.T. (2007). Perinucleolar targeting of the inactive X during S phase: evidence for a role in the maintenance of silencing. *Cell* 129 (4): 693-706.
- Zhang X., Ho S.M. (2011). Epigenetics meets endocrinology. *Journal of Molecular Endocrinology* 46 (1): R11-32.
- Zhang X., Wen H., Shi X. (2012). Lysine methylation: beyond histones. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica (Shanghai)* 44 (1): 14-27.
- Zhang W., Xu J. (2017). DNA methyltransferases and their roles in tumorigenesis. *Biomarker Research* 5: 1.
- Zhao Z., Tavoosidana G., Sjolinder M., Gondor A., Mariano P., Wang S., Kanduri C., Lezcano M., Sandhu K.S., Singh U., Pant V., Tiwari V., Kurukuti S., Ohlsson R. (2006). Circular chromosome conformation capture (4C) uncovers extensive networks of epigenetically regulated intra- and interchromosomal interactions. *Nature Genetics* 38 (11): 1341-1347.
- Zhu J.K. (2009). Active DNA demethylation mediated by DNA glycosylases. *Annual Review of Genetics* 43: 143-166.
- Zhu K., Spaink H.P., Durston A.J. (2017). Collinear Hox-Hox interactions are involved in patterning the vertebrate anteroposterior (A-P) axis. *PloS one* 12 (4): e0175287.
- Ziegler-Birling C., Daujat S., Schneider R., Torres-Padilla M.E. (2016). Dynamics of histone H3 acetylation in the nucleosome core during mouse pre-implantation development. *Epigenetics* 11 (8): 553-562.
- Zwijnenburg P.J., Meijers-Heijboer H., Boomsma D.I. (2010). Identical but not the same: the value of discordant monozygotic twins in genetic research. *American Journal of Medical Genetics Part B Neuropsychiatric Genetics* 153B (6): 1134-1149.