

# Uspořádání genomu v jádře buňky

*Rozdělení genetických elementů v jádře pro různé typy buněk a různé živočišné druhy (radiální distribuce)*

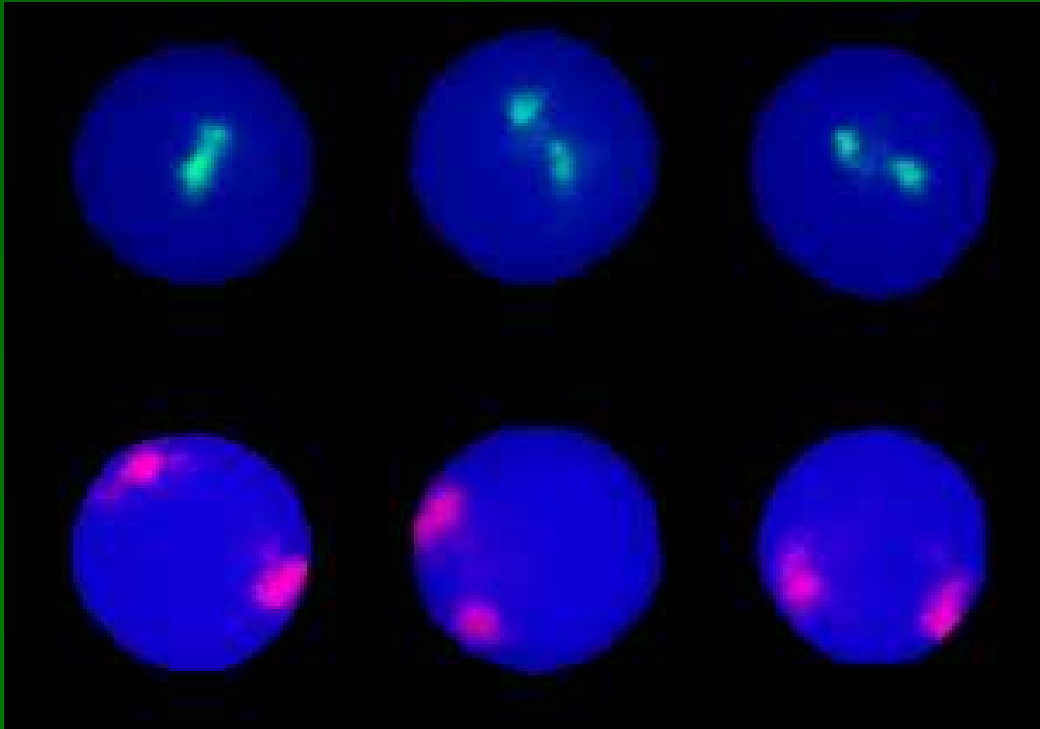
*Úhlové distribuce pro geny a CT - interpretace*

*Vzájemné vzdálenosti genetických elementů – výpočet a porovnání s experimentem*

*Vazba genetických elementů (CT) mezi sebou*

*Genom se příliš nehýbe*

## Polohy chromosomů v jádře se mohou lišit

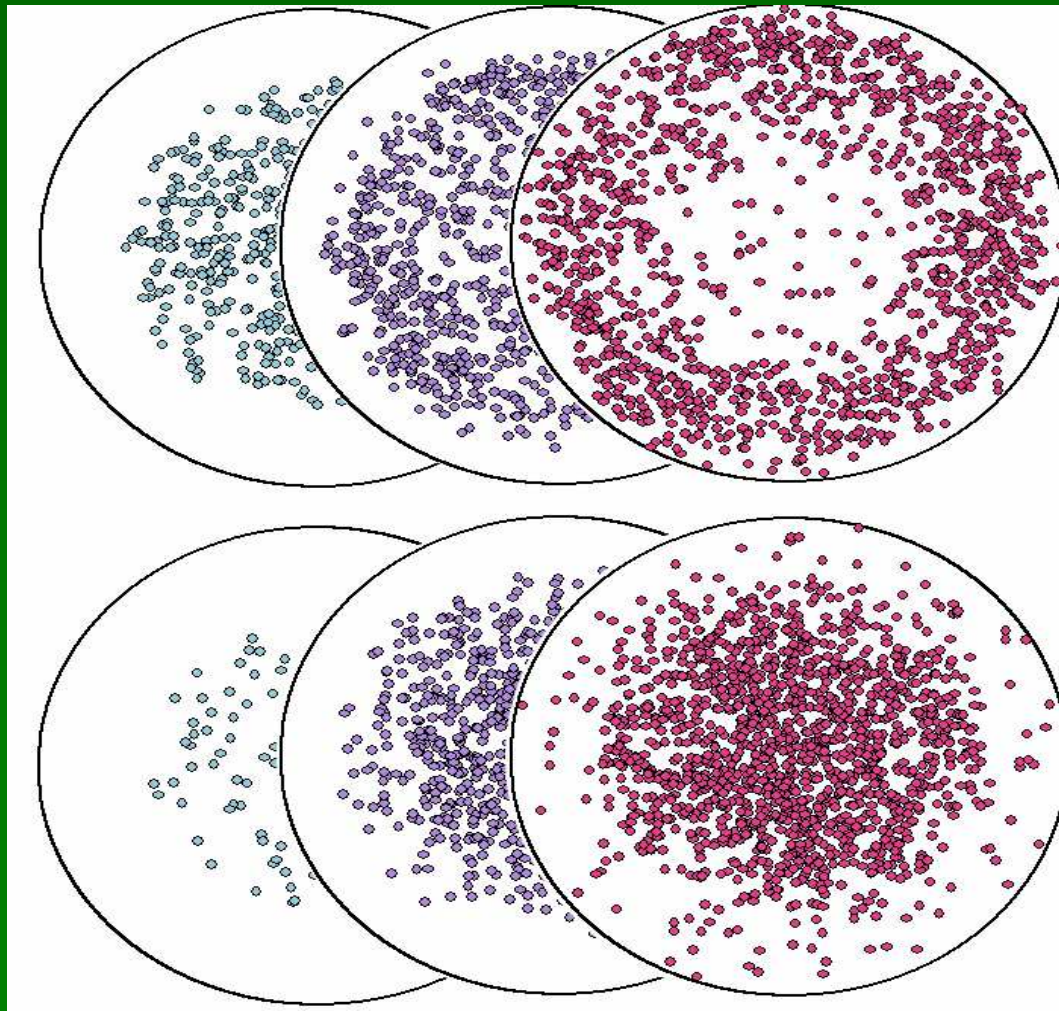


Chr. 22

Chr. 8

# Polohy genetických elementů v jádře

Řezy středem jádra z různých jader přeložené přes sebe pro dva geny (c-MYC a ABL)

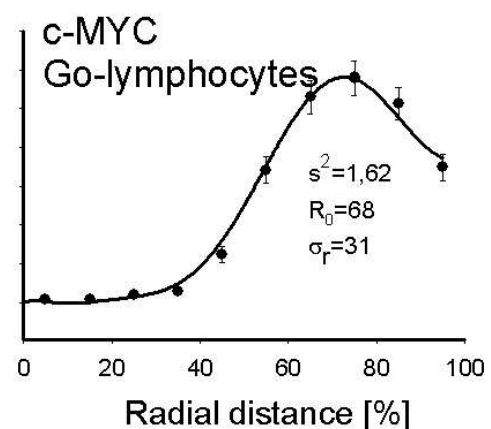
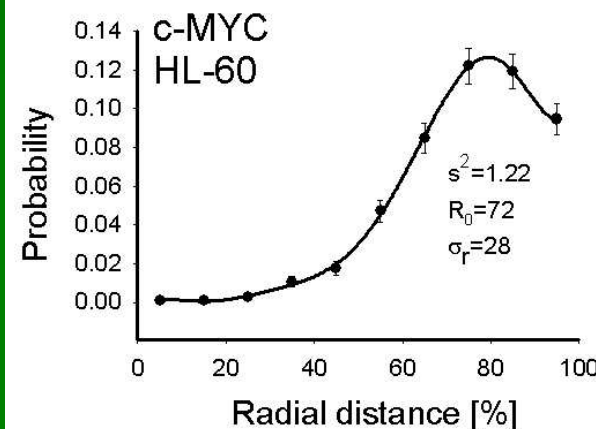
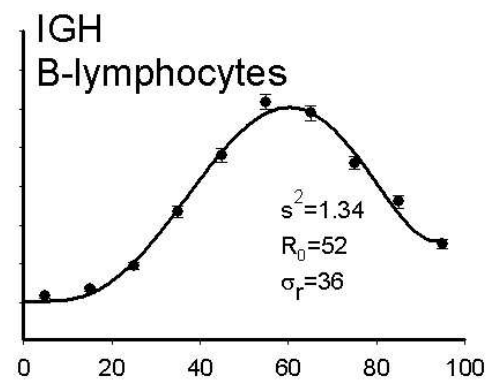
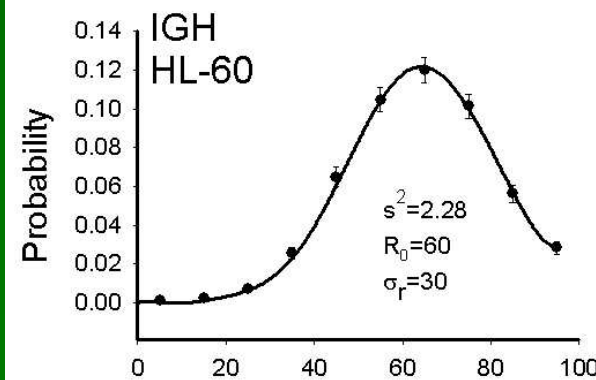
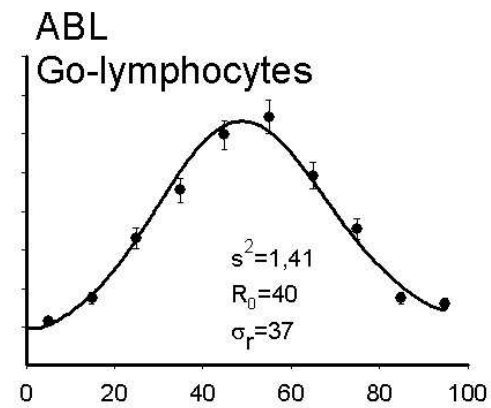
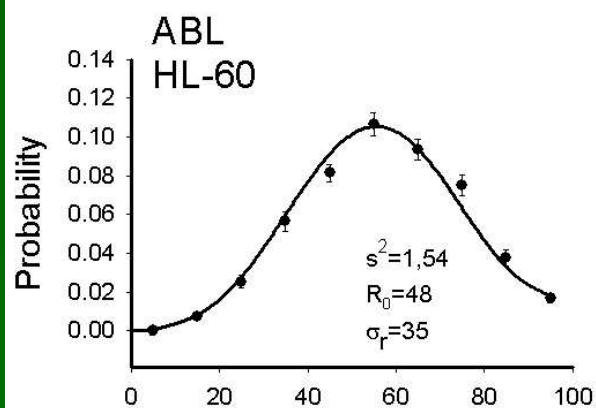


c-MYC

ABL

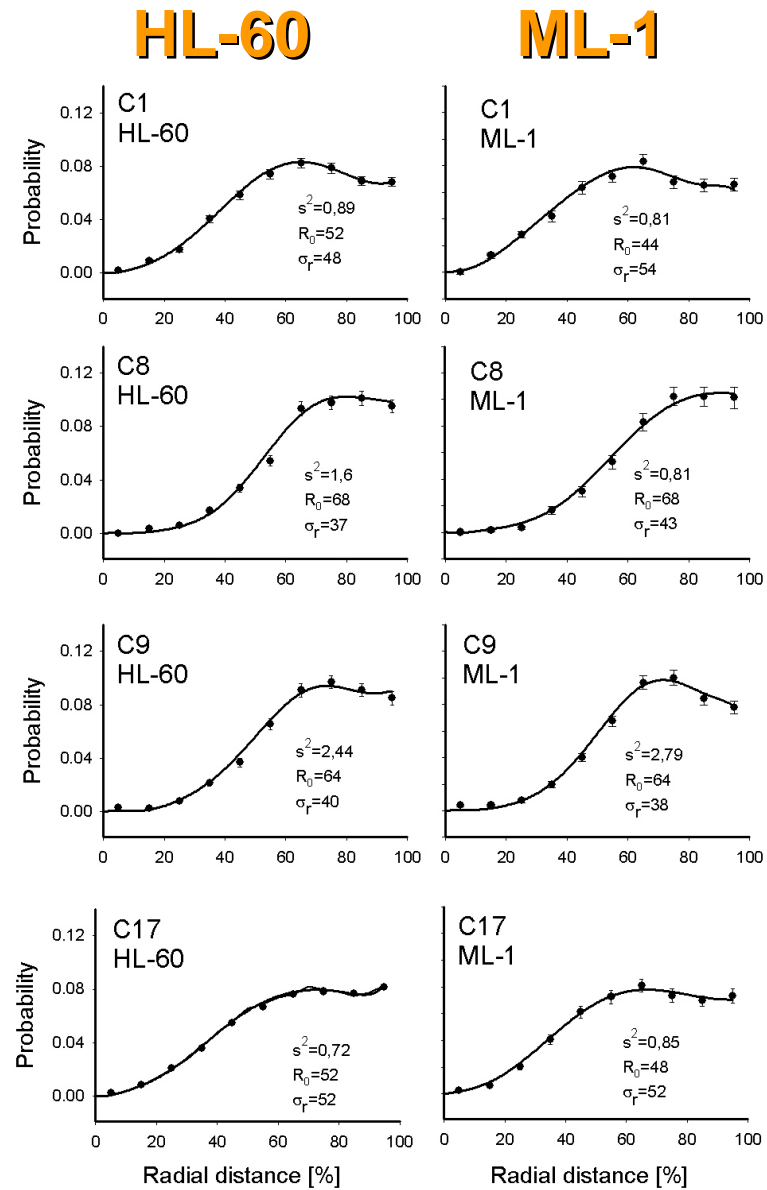
# Vzdálenosti genů od středu jádra

ABL, IGH a C-MYC v  
buňkách HL-60 a  
v  $G_0$  lymfocytech

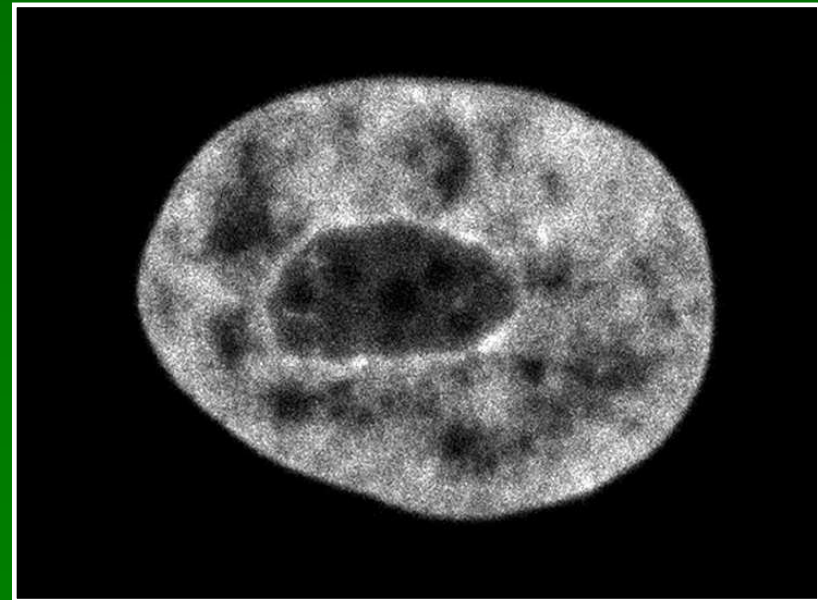
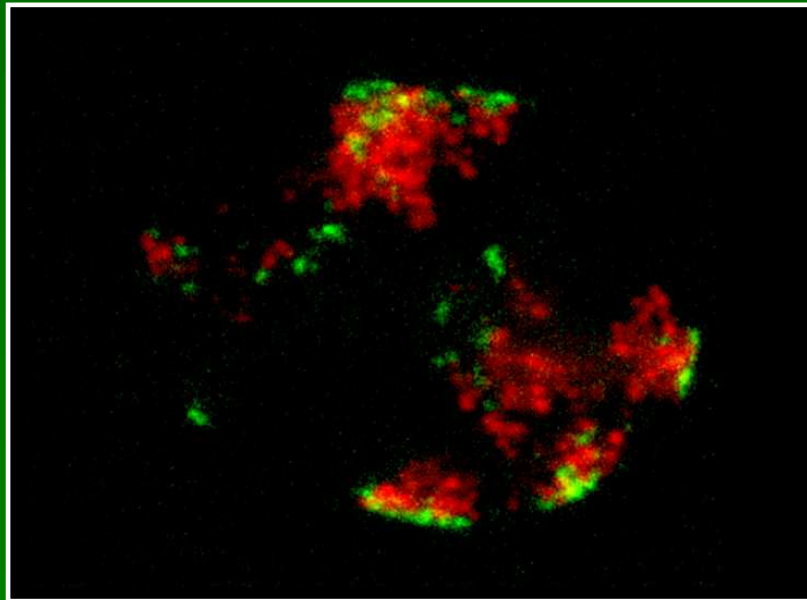


# Vzdálenosti centromer od středu jádra

Centromery 1, 8, 9  
a 17 v buňkách  
HL-60 a ML-1



Radiální uspořádání chromosomů v jádře (genově bohaté a časně se replikující oblasti (červeně) a genově chudé a pozdě replikující oblasti (zeleně))

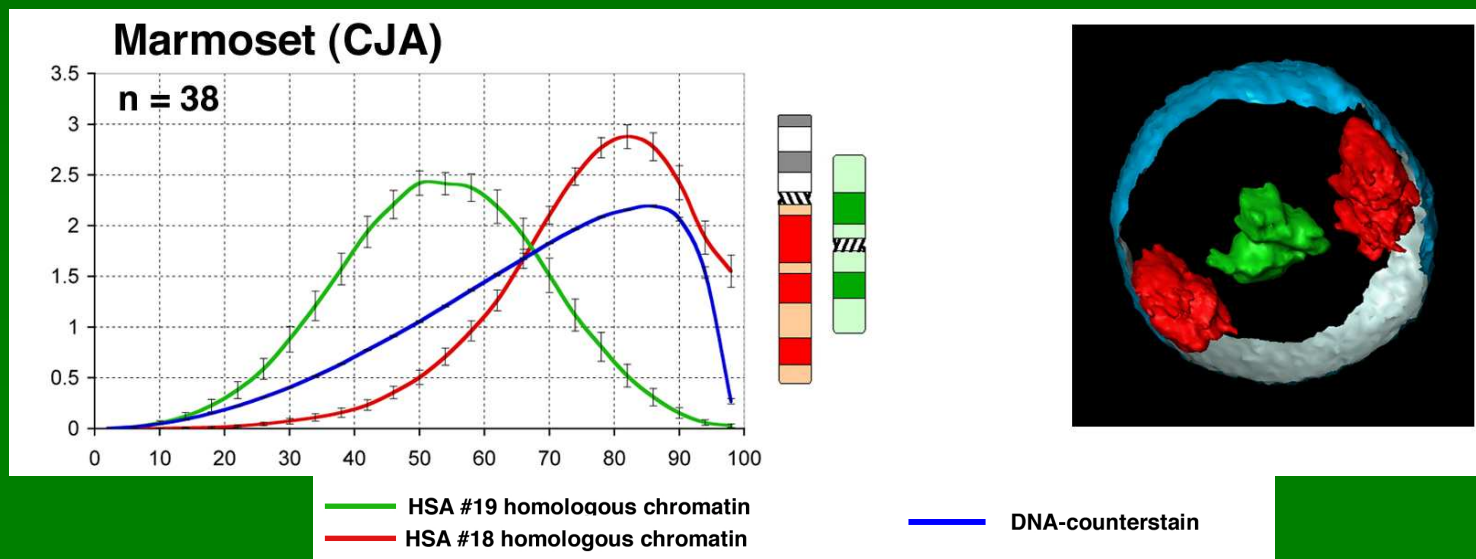
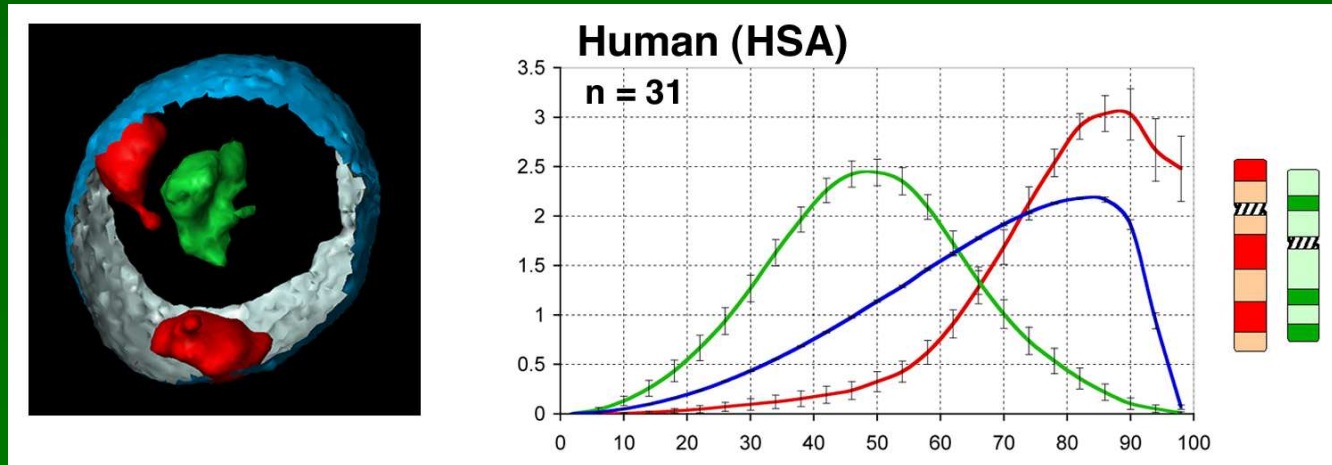


Two color replication labeling of SH-EP N14 cells with **Cy3-dUTP** and **FITC-dUTP**

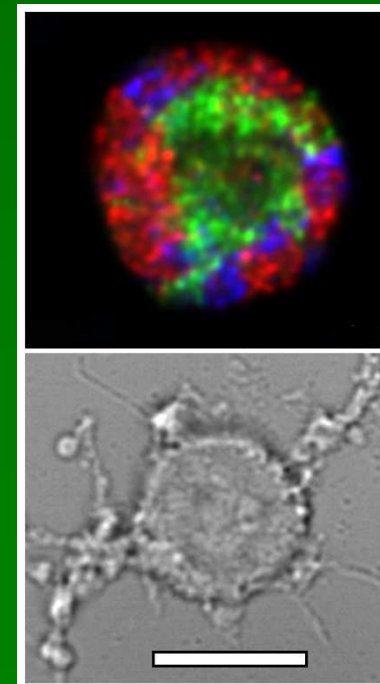
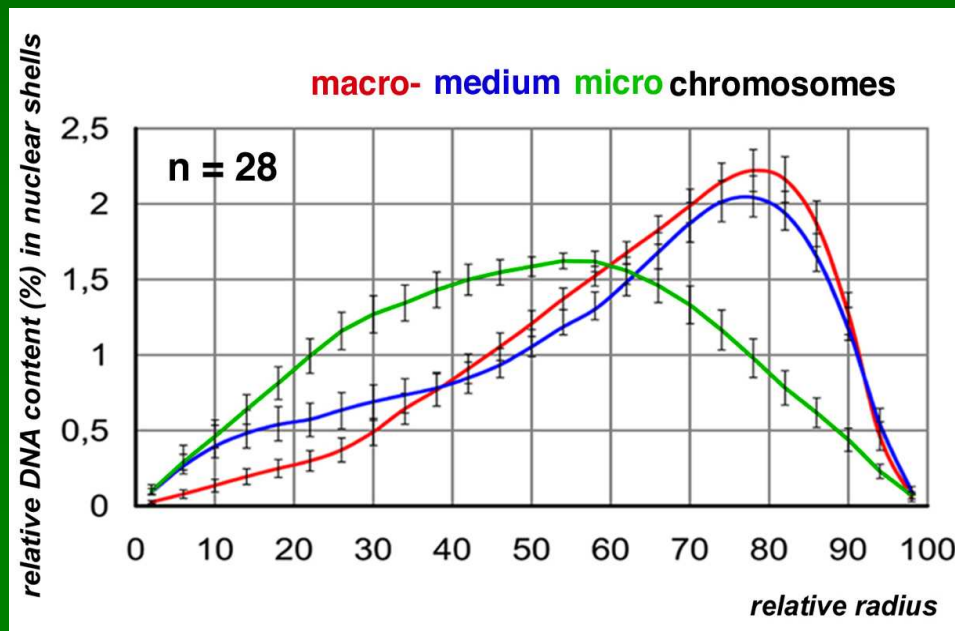
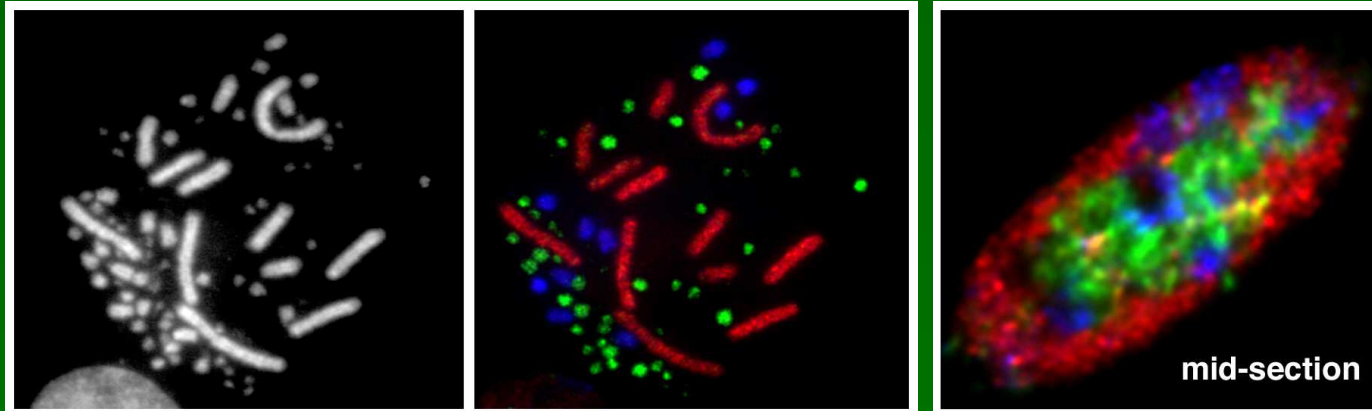
Schermelleh et a. (2001) *Chromosome Res.* 9:77-80



# Uspořádání chromatinu homologního k lidským chromosomům #18 a #19 se u lymfoidních buněk zachovalo v průběhu evoluce vyšších primátů



# Distribuce časně se replikujícího chromatinu microchromosomů a pozdně se replikujícího chromatinu makrochromosomů v interfázi kuřecích buněk a embryonálních fibroblastů a neuronů





# Uspořádání genomu v jádře buňky

*Rozdělení genetických elementů v jádře pro různé typy buněk a různé živočišné druhy (radiální distribuce)*

*Úhlové distribuce pro geny a CT - interpretace*

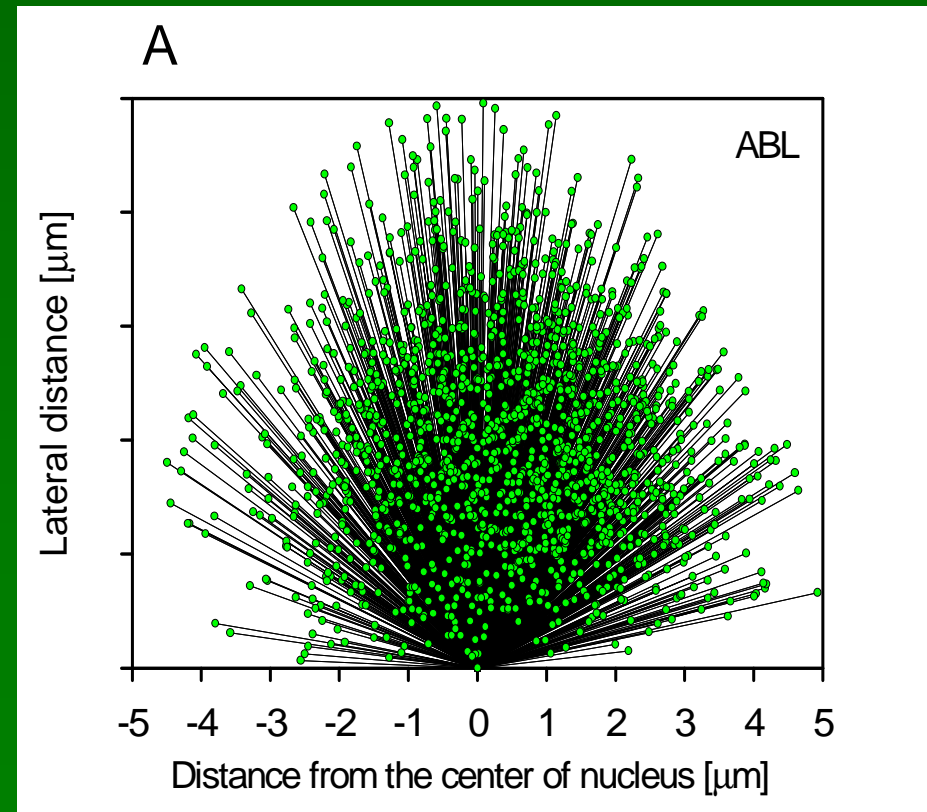
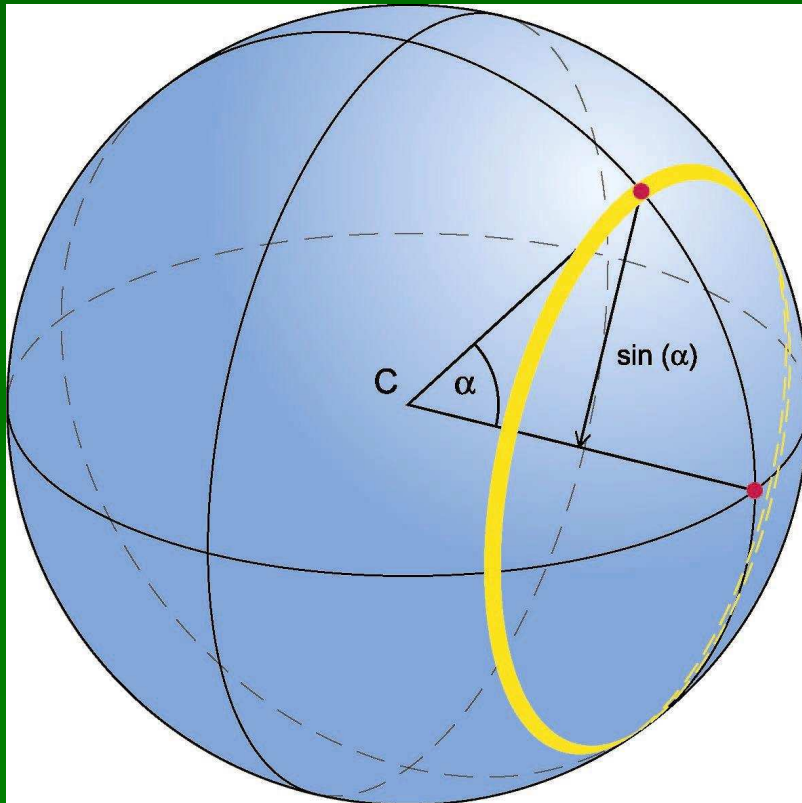
*Vzájemné vzdálenosti genetických elementů – výpočet a porovnání s experimentem*

*Vazba genetických elementů (CT) mezi sebou*

*Genom se příliš nehýbe*

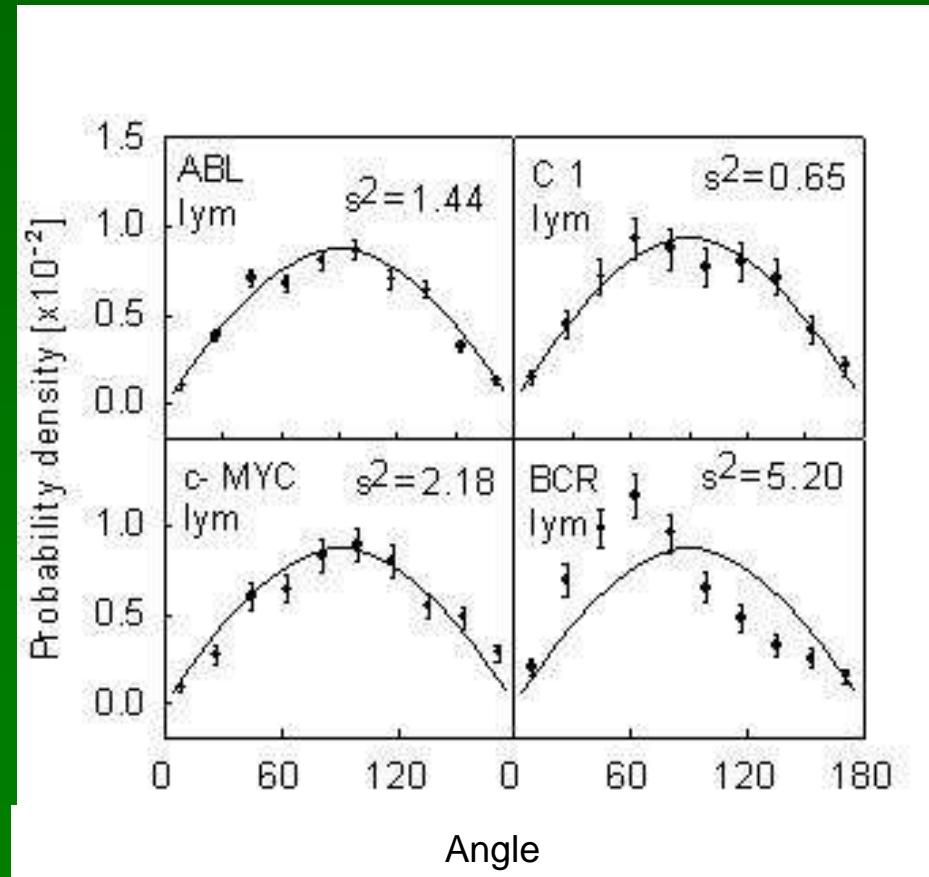
# Úhlové distribuce

Rozdělení úhlů mezi spojnicemi střed jádra – gen pro homologní dvojice genů. Jeden z genů dvojice leží na ose x, druhý je v ploše obrázku.



# Rozdělení úhlů gen-střed-gen

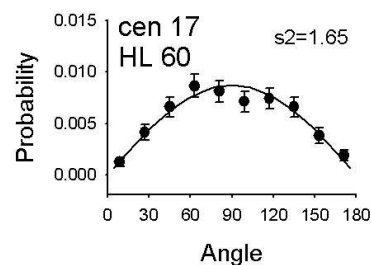
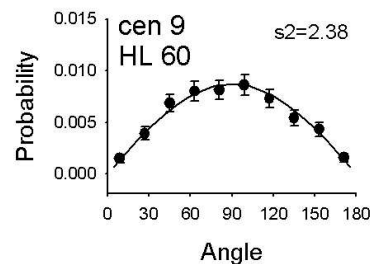
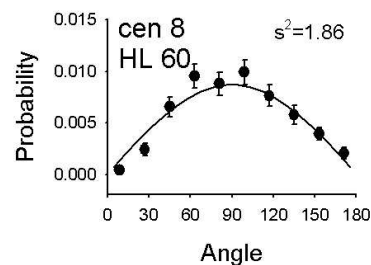
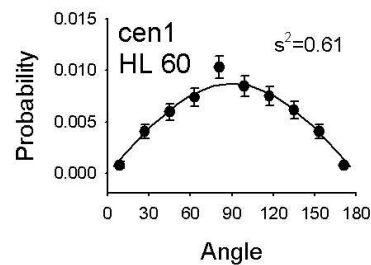
Geny ABL, c-MYC, BCR,  
centromera C1 v buňkách  
Go-lymfocytů



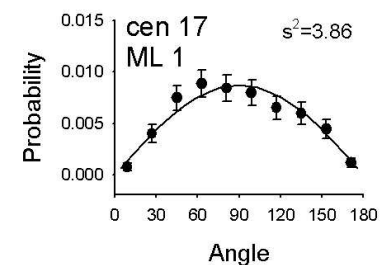
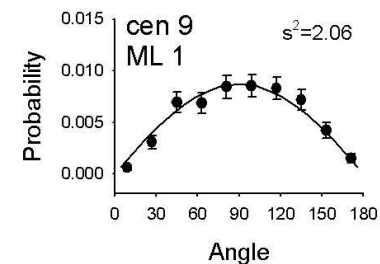
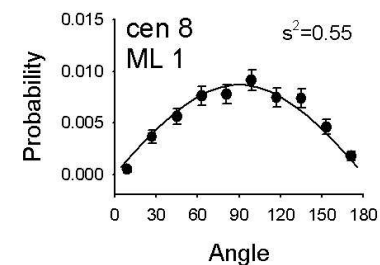
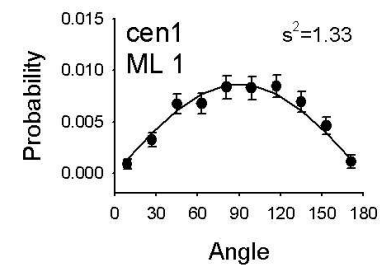
# Úhly mezi spojnicemi střed jádra – centromera pro homologní centromery

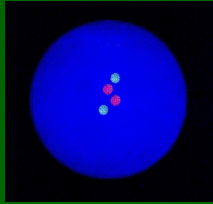
Centromery 1, 8, 9  
a 17 v buňkách  
HL-60 a ML-1

## HL-60



## ML-1

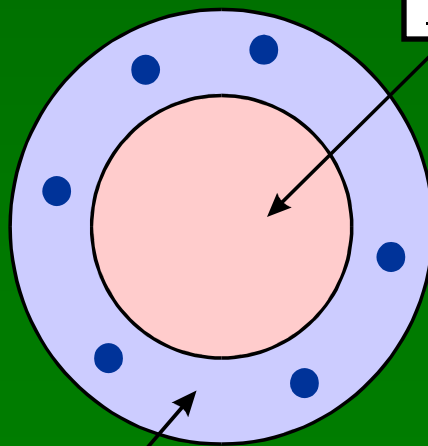




# Kompartmentalizace jádra

## Interfázní jádro

## Metafázní chromosom



### Vnitřní kompartment

Časně se replikuje  
Transkripčně aktivní  
DNA sekvence R-bandů

### Periferní kompartment

Pozdě se replikuje  
Transkripčně neaktivní  
DNA sekvence G- a C-bandů

### G-bandy

Geny jsou neaktivní  
v průběhu interfáze

Pozdě se replikují  
během S-fáze

### C-bandy

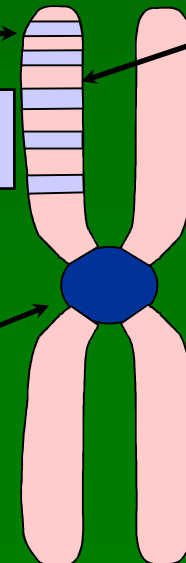
Nejsou geny

Pozdě se replikují

### R-bandy

Mnoho genů je  
aktivních

Časně se replikují  
během S-fáze



# Uspořádání genomu v jádře buňky

*Rozdělení genetických elementů v jádře pro různé typy buněk a různé živočišné druhy (radiální distribuce)*

*Úhlové distribuce pro geny a CT - interpretace*

*Vzájemné vzdálenosti genetických elementů – výpočet a porovnání s experimentem*

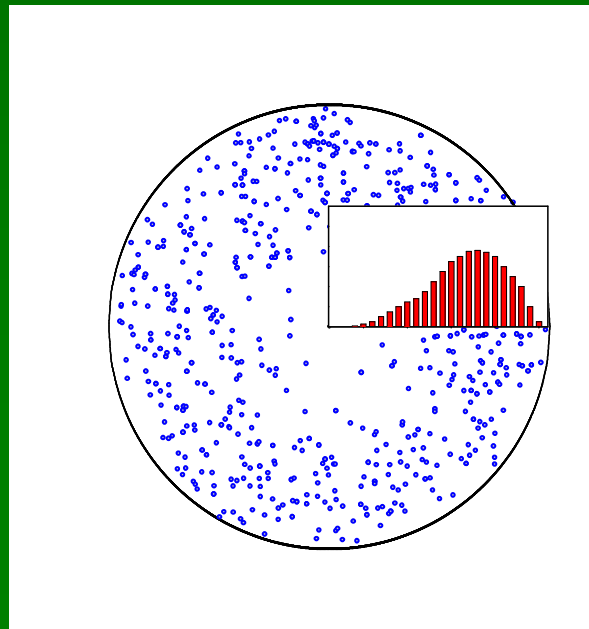
*Vazba genetických elementů (CT) mezi sebou*

*Genom se příliš nehýbe*

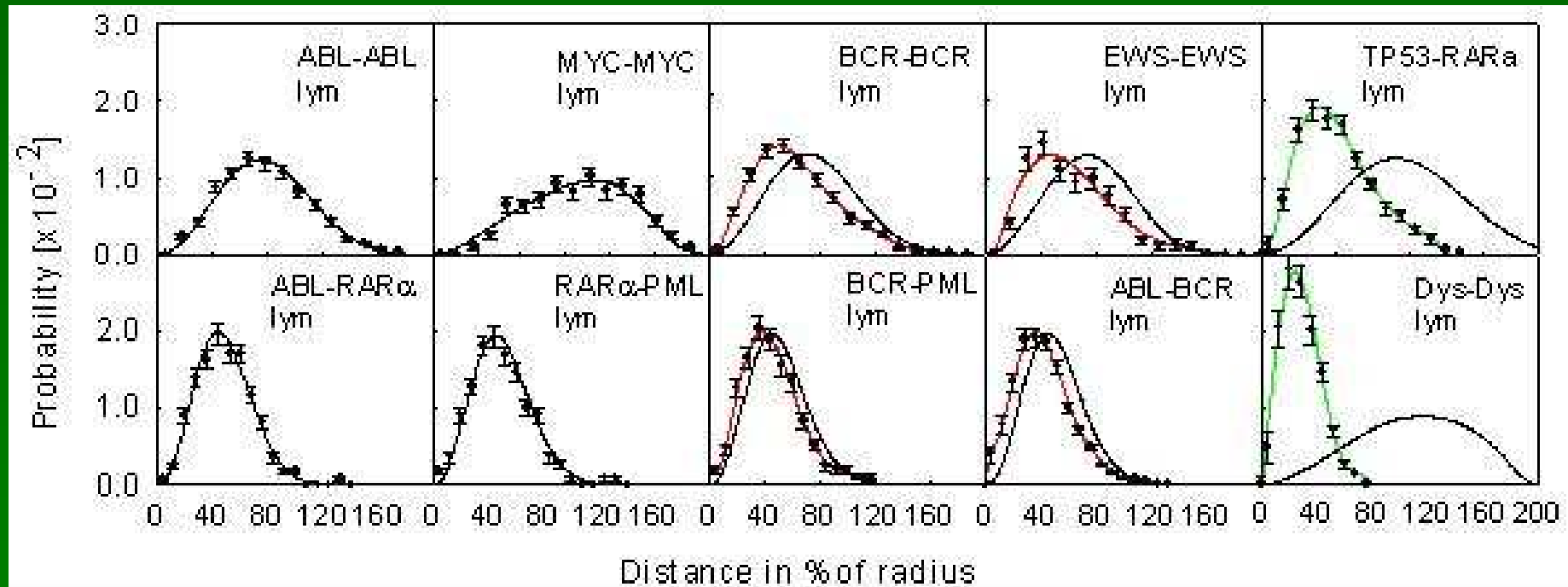


## Model rotační symetrie (Blood, 89, 4537-4545, 1997)

Rozdělení vzdáleností mezi homologními i heterologními geny lze předpovědět na základě modelu rotační symetrie jádra, který je založen na předpokladu náhodných úhlových distribucí genetických lokusů. Výpočet je založen na Monte-Carlo simulaci radiálních rozdělání.



## Vzdálenosti mezi homologními a heterologními genetickými elementy



# Uspořádání genomu v jádře buňky

*Rozdělení genetických elementů v jádře pro různé typy buněk a různé živočišné druhy (radiální distribuce)*

*Úhlové distribuce pro geny a CT - interpretace*

*Vzájemné vzdálenosti genetických elementů – výpočet a porovnání s experimentem*

*Vazba genetických elementů (CT) mezi sebou*

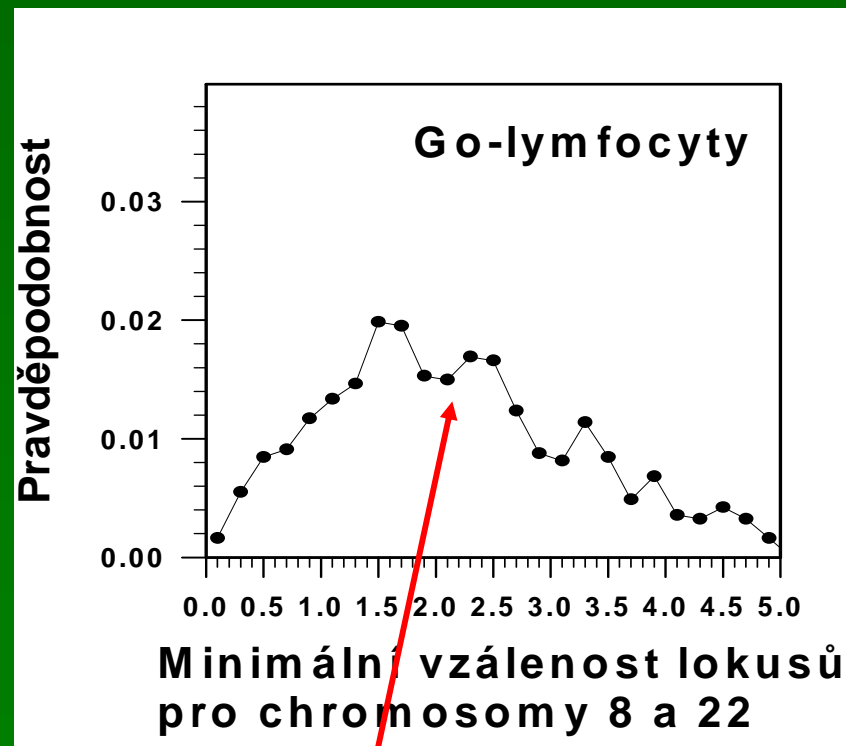
*Genom se příliš nehýbe*

# Polohy dvou genů na chromosomech 9 a 22



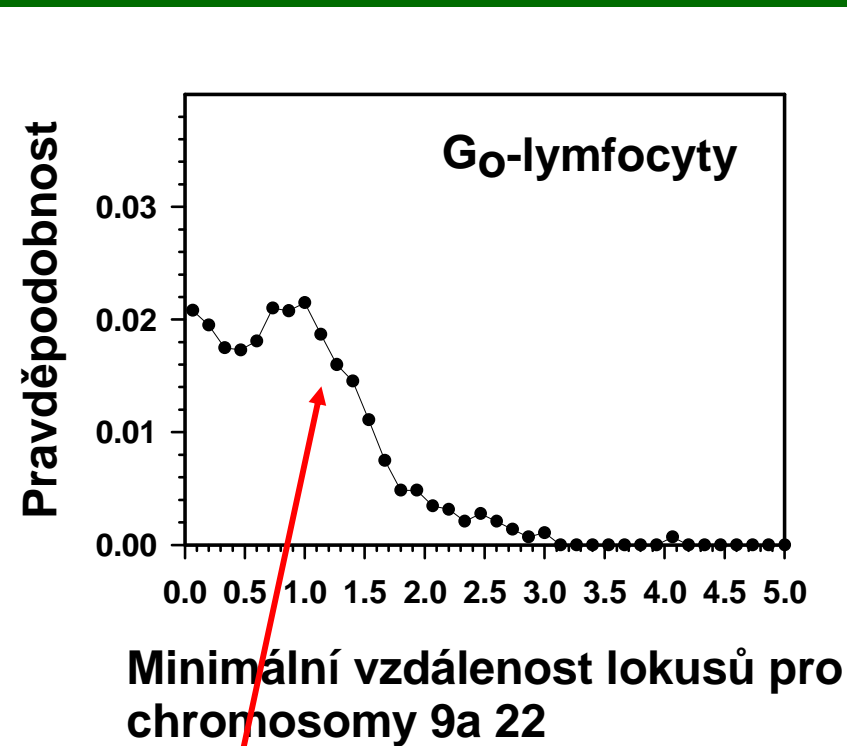
# Vzdálenosti dvou genů na heterologních chromosomech

## Chromosomy 8 a 22



Typické pro řadu dvojic genů a buněčných typů

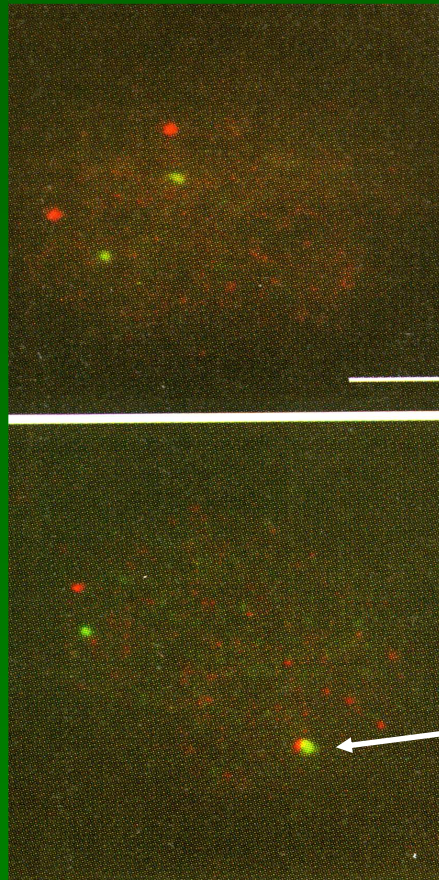
## Chromosomy 9 a 22



ABL a BCR geny v Go-lymfocytech

# Vazba mezi genetickými lokusy

**Geny RET a H4  
v buňkách štítné  
žlázy**



**Vazba mezi geny**



# Uspořádání genomu v jádře buňky

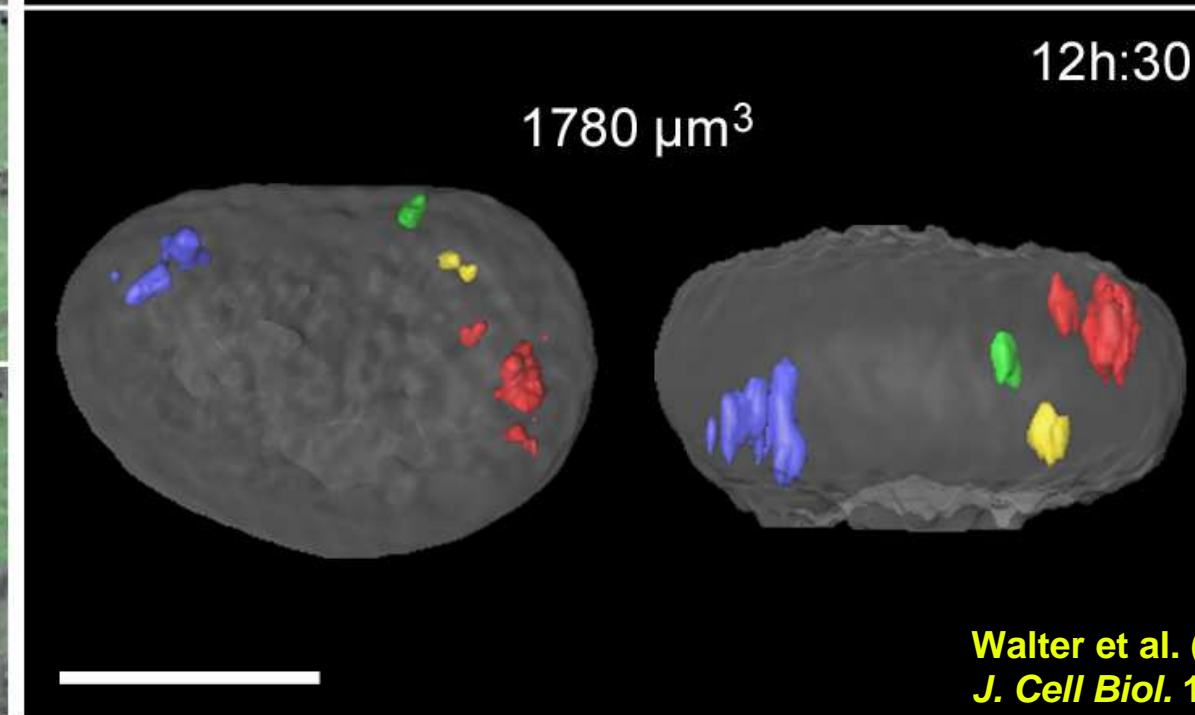
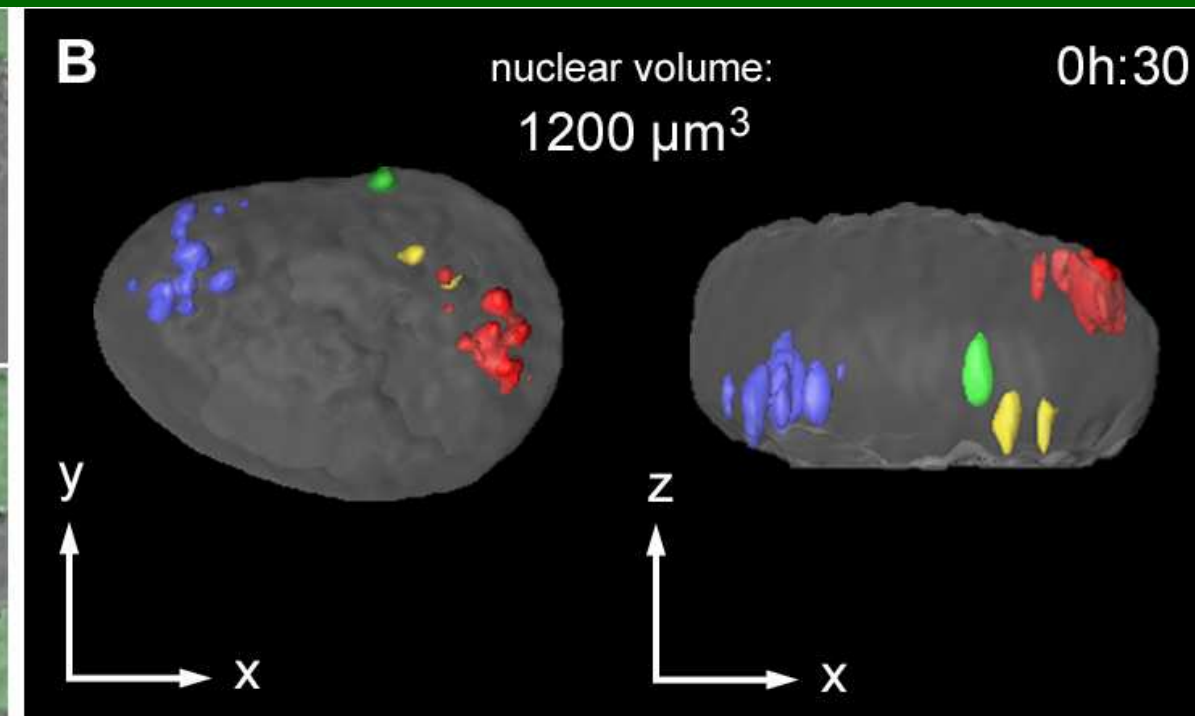
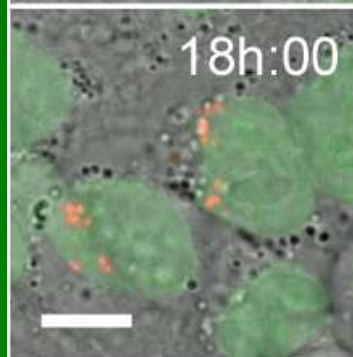
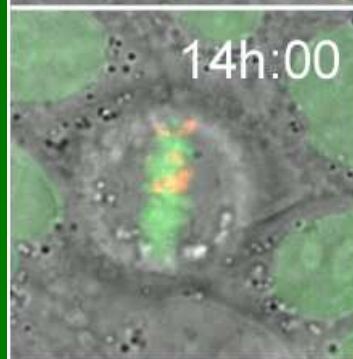
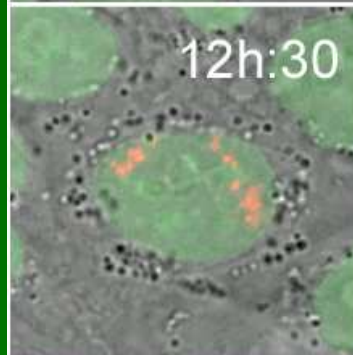
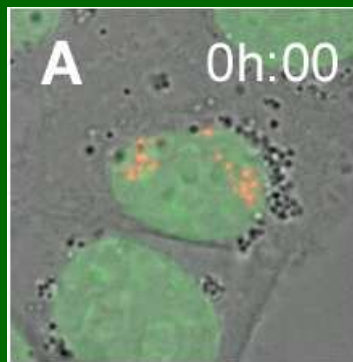
*Rozdělení genetických elementů v jádře*

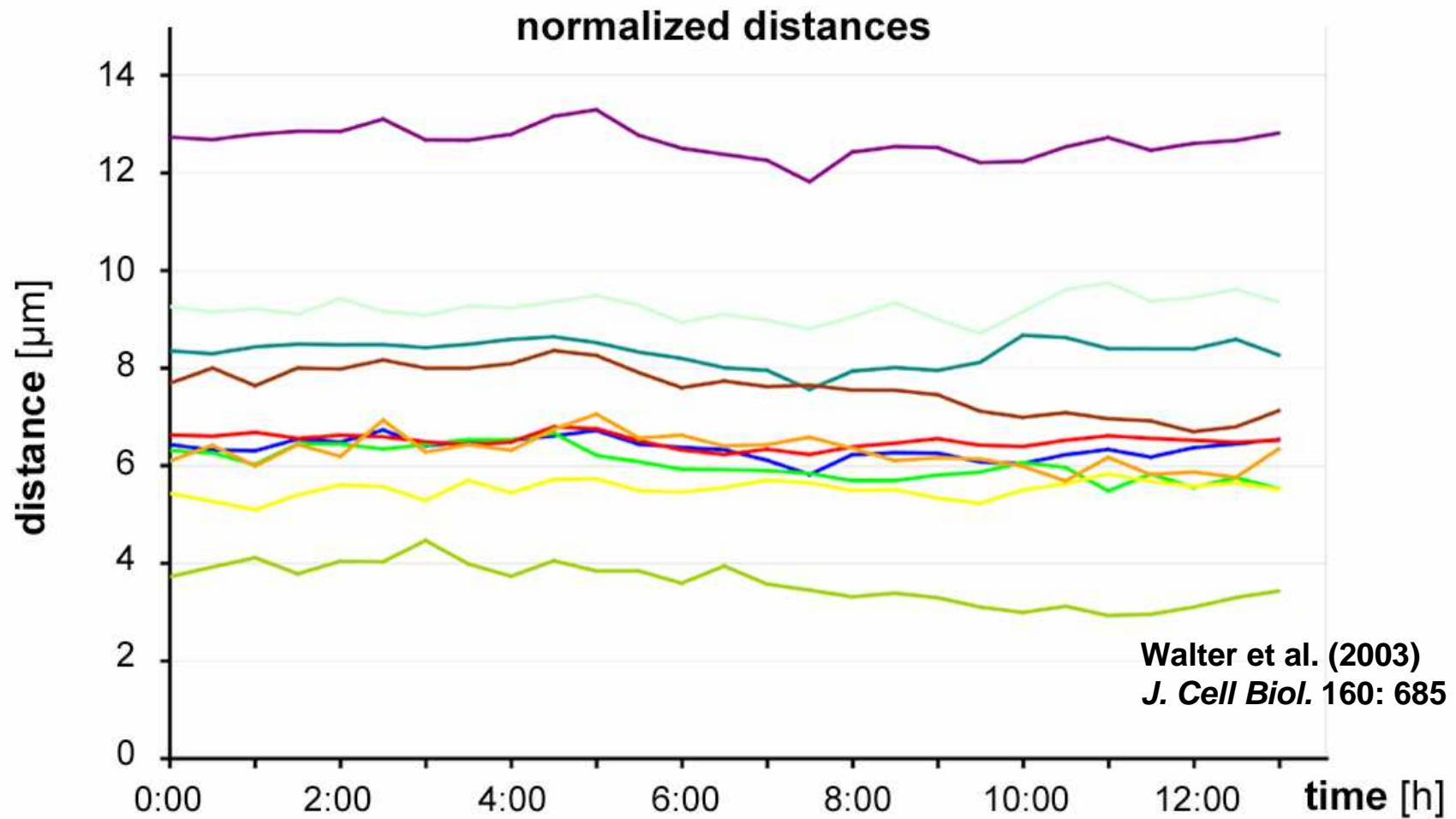
*Radiální distribuce, hustota provděpodobnosti*

*Úhlové distribuce pro geny a CT - interpretace*

*Vzájemné vzdálenosti genetických elementů –  
výpočet a porovnání s experimentem*

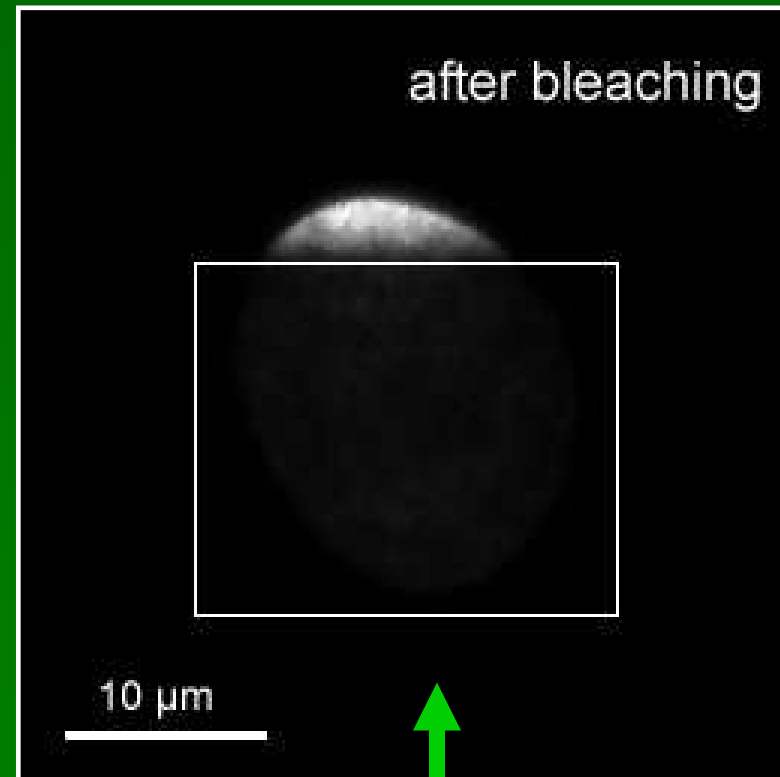
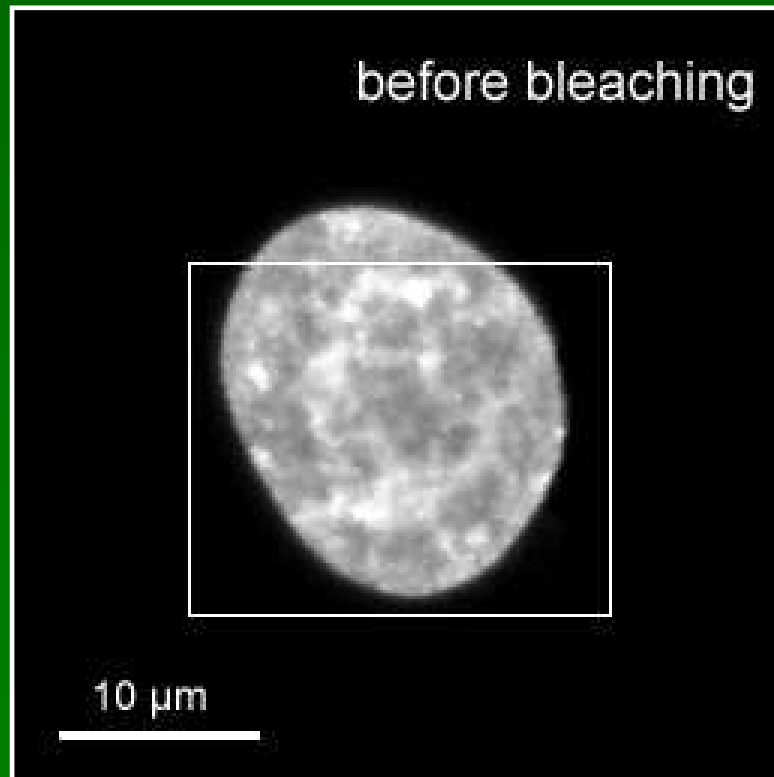
*Genom se příliš nehýbe, ke změnám dochází v  
mitóze*





		$\Delta(\text{max-min}) [\mu\text{m}]$			$\Delta(\text{max-min}) [\mu\text{m}]$
— CT 1 - CN	0.91		— CT 1 - CT 2	1.11	
— CT 2 - CN	1.19	mean $\pm$ SD	— CT 3 - CT 1	1.04	
— CT 3 - CN	0.73	<b><math>0.85 \pm 0.27</math></b>	— CT 3 - CT 2	1.54	mean $\pm$ SD
— CT 4 - CN	0.57		— CT 4 - CT 1	1.48	<b><math>1.37 \pm 0.25</math></b>
			— CT 4 - CT 2	1.66	
			— CT 4 - CT 3	1.37	

## HeLa buňky stabilně exprimující H2B-GFP

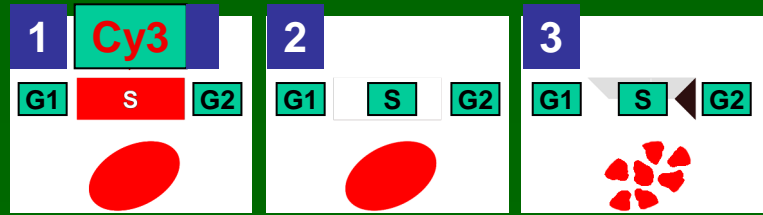


Walter et al. (2003)  
*J. Cell Biol.* 160: 685



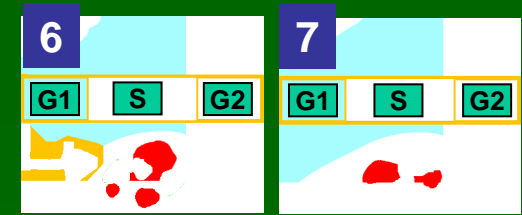
Jak se bude chovat nevysvícený  
chromatin v průběhu cyklu ?

Cell cycles:

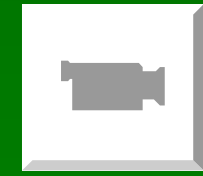
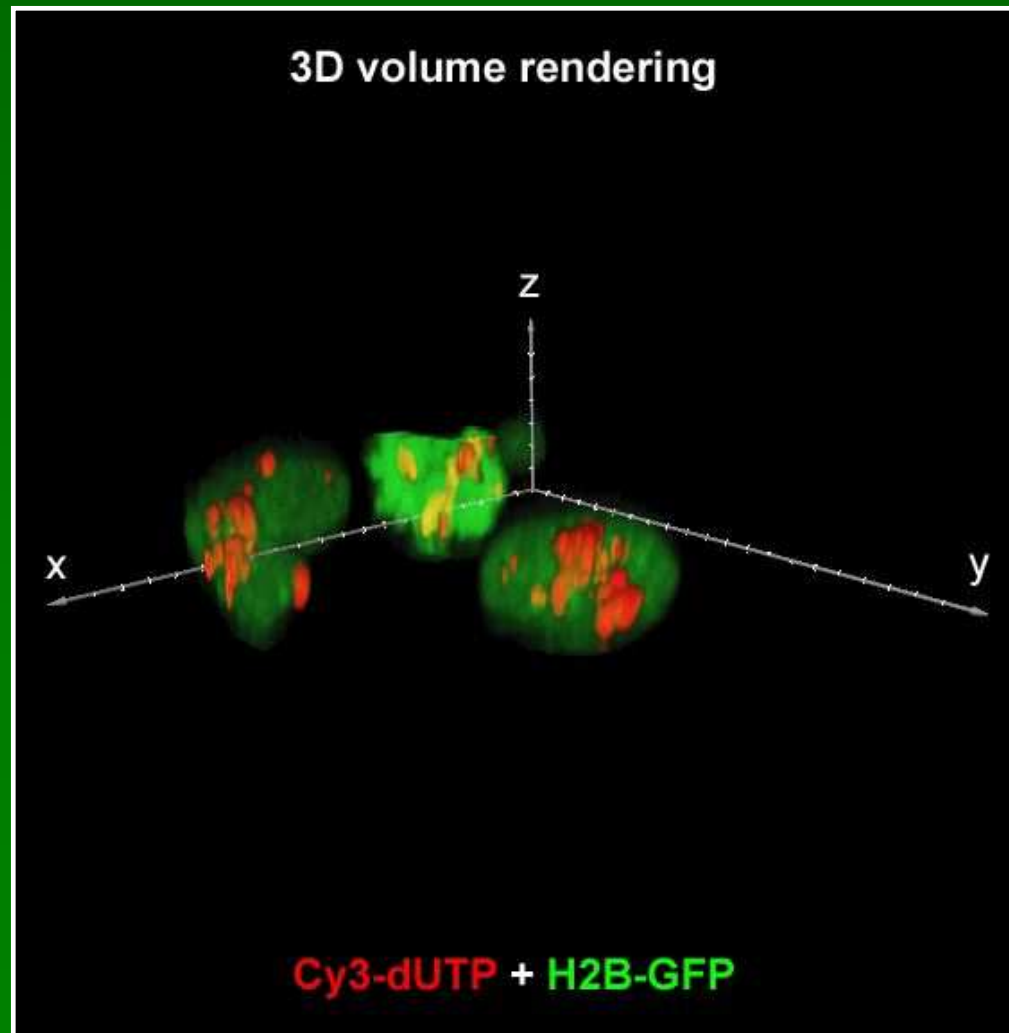


*Labeling scheme*

• • • • •



*Observation period*



Walter et al. (2003)  
*J. Cell Biol.* 160: 685

# Struktura lidského genomu

## Závěry:

- 1) Genetické elementy v jádrech lidských buněčných linií jsou lokalizovány přednostně v radiálních vzdálenostech jež jsou specifické pro daný element; chromosomová teritoria tudíž vykazují radiálně závislou vnitřní strukturu
- 2) Nenáhodné radiální uspořádání je podobné u různých typů buněk a zachovalo se i v průběhu vývoje vyšších primátů a pravděpodobně i v průběhu delší evoluce
- 3) Genetické elementy různých chromosomů jsou lokalizovány nezávisle na sobě, a proto jsou chromosomová teritoria v jádrech buněk lokalizována nezávisle (tj náhodně) jedno na druhém
- 4) Genetické elementy a tím i CT mohou být vázány k sobě; frakce buněk s vázanými elementy se může lišit v závislosti na typu buněk
- 5) Chromatin je v interfázi málo pohyblivý (vazba k matrici?, málo prostoru), CT nemění vzájemné polohy, ty se mohou měnit v mitóze.