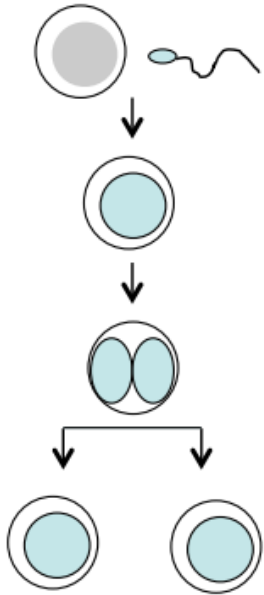


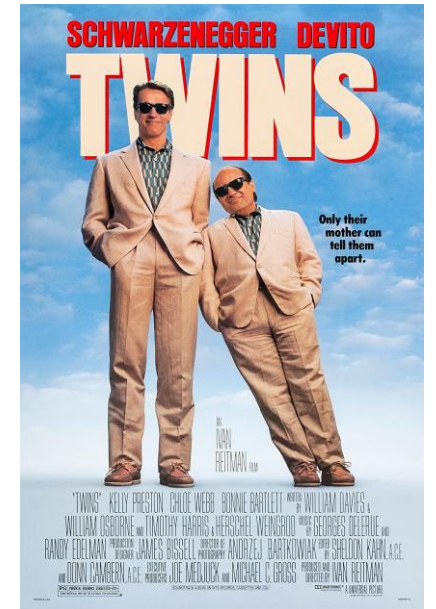
# Mechanismy regulace genové exprese na epigenetické úrovni

Vývojová genetika 2022

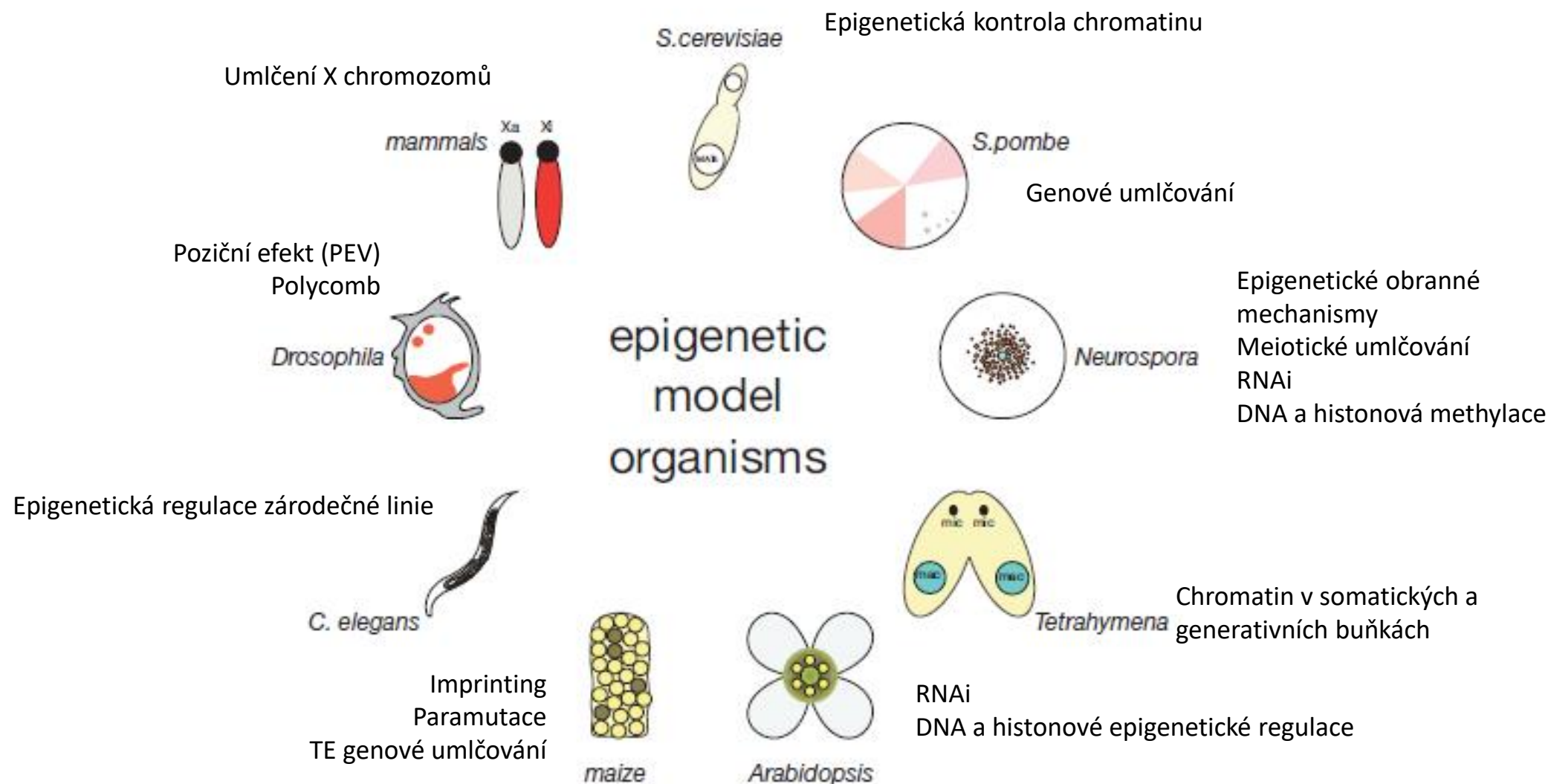
# Rozdílnost jednobuněčných dvojčat – mechanismus?



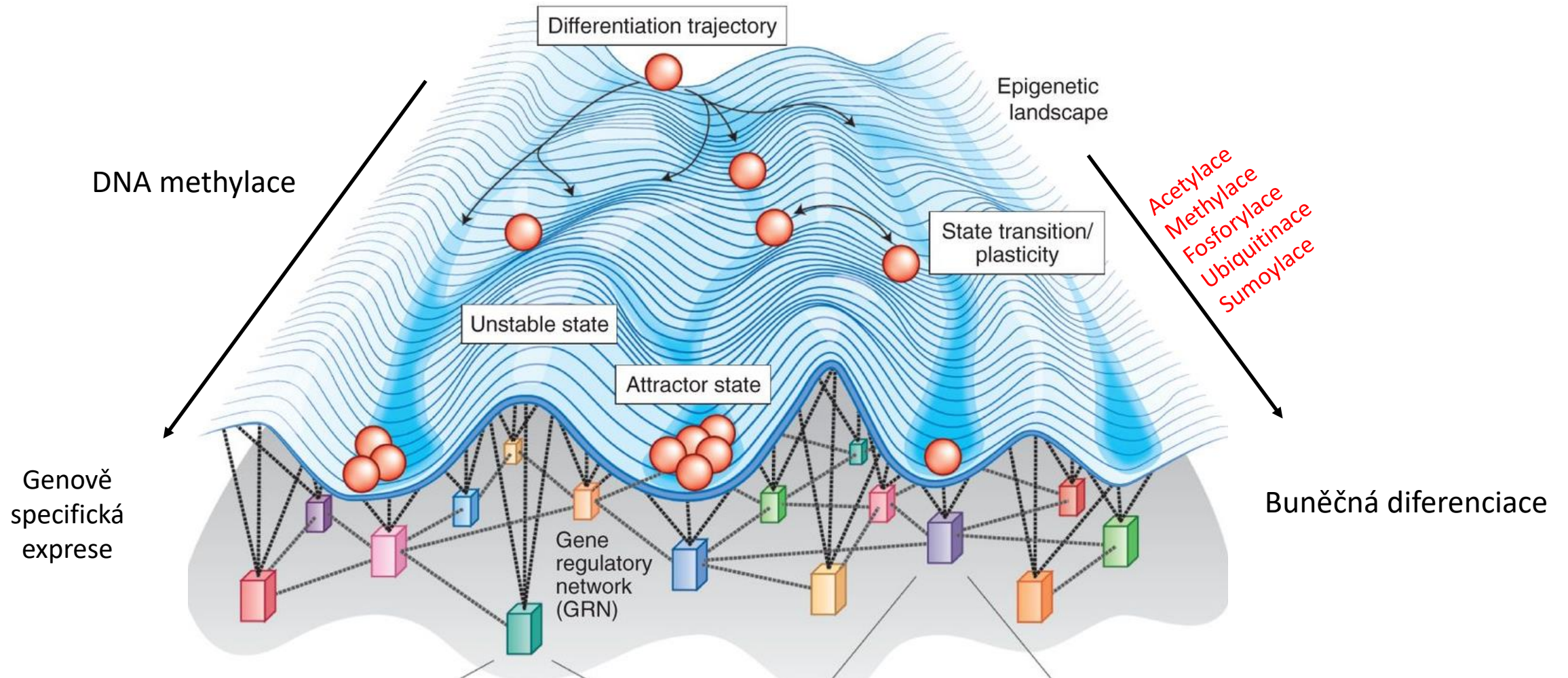
- Jednobuněčná dvojčata vznikají během ranného vývoje embrya (jeho rozdělením), jsou tvořeny tedy stejným genetickým materiálem (spermie i vajíčko)
- Často rozdíly ve vzhledu a vlastnostech (např. 30% výšky)
  - Jak? Genotyp x Fenotyp?
  - Proč? Prostředí?
- **Conrad Waddington**, 1942 – epigenetika (asimilace, krajinný model), vznik fenotypu(ů) na základě jednoho genotypu
- **Robin Holliday**, 1990 – časová a prostorová kontrola genové aktivity během vývoje komplexního organismu



# Modely ke studiu epigenetických jevů



# Epigenetická informace jako „epigenetický“ krajinný model





Gregor Mendel  
(1822-1884)

# EPIGENETICKÉ JEVY PŘEDSTAVUJÍ VÝJIMKY Z MENDELOVÝCH ZÁKONŮ

- Samostatnost alel. Genotyp je soubor samostatných genů určujících znaky. Každý je znak je určen dvojicí samostatných alel.
- Segregace alel. Princip NEZÁVISLÉ SEGREGACE ALEL : dvojice samostatných alel se při meióze rozcházejí a každá gameta dostává jednu z obou alel
- Nezávislá kombinace alel. (s výjimkou alel ve vazbě)
- IDENTITA RECIPROKÝCH KŘÍŽENÍ. (při vzájemném křížení homozygotních rodičů (P) vzniká první filiální generace (F1) potomků, kteří jsou genotypově i fenotypově jednotní.
- Zákon o štěpení v potomstvu hybridů.





Gregor Mendel  
(1822-1884)

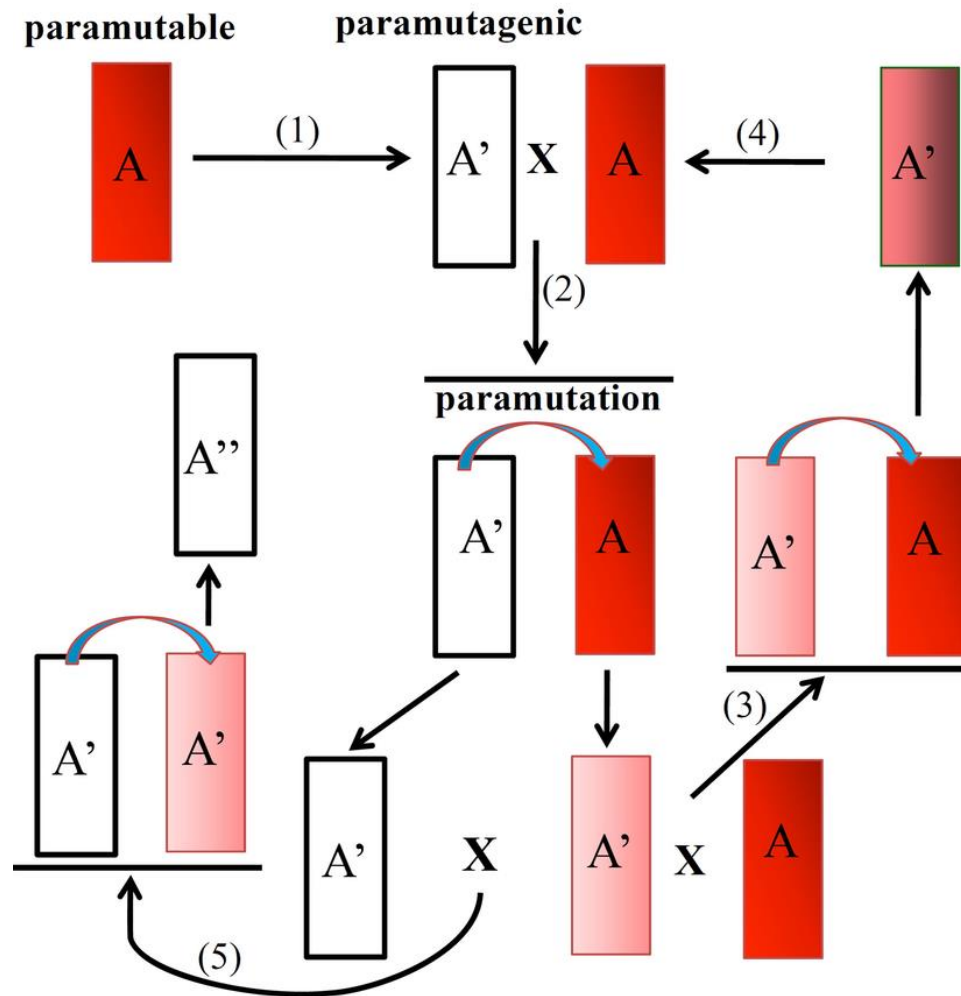
# EPIGENETICKÉ JEVY PŘEDSTAVUJÍ VÝJIMKY Z MENDELOVÝCH ZÁKONŮ

Alely se mohou podrobovat vzájemným interakcím, které mají za následek dědičnou změnu jejich exprese : PARAMUTACE, TRANSVEKCE

Některé genomy, chromosomy či lokusy jsou v průběhu gametogeneze sex-specificky reverzibilně modifikovány, což vede k jejich umlčení ve filiální generaci : PARENTÁLNÍ IMPRINTING

# Paramutace a její funkce

Paramutabilní alela – alela, která je exprimována



Paramutagenní alela – umlčená alela, která je schopna ovlivnit (umlčet) druhou alelu





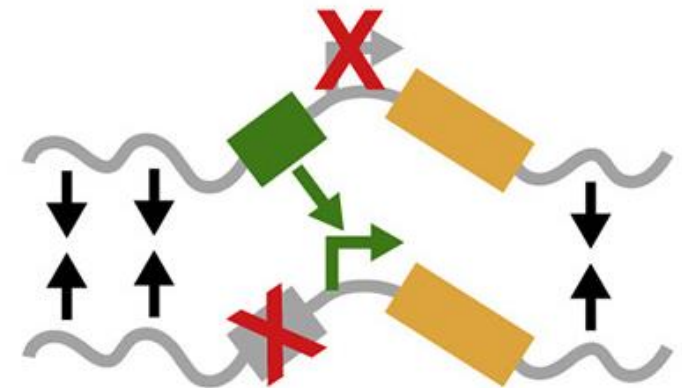
# Transvekce – funkce a definice

- Edward Butts Lewis
  - získal Nobelovu cenu 1995 za práci na modelu *Drosophila* a objevení transvekce na *bithorax* komplexu



"Operationally, transvection is occurring if **the phenotype of a given genotype can be altered solely by disruption of somatic (or meiotic) pairing**. Such disruption can generally be accomplished by introduction of a heterozygous rearrangement that disrupts pairing in the relevant region but has no position effect of its own on the phenotype"

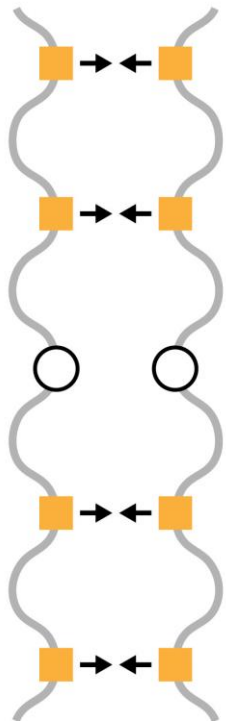
- Popsána u lidí, myší, rostlin, nematod, hmyzu a hub



Viets et al. 2019

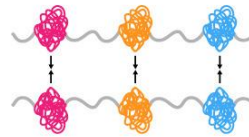
# Trasnvekce – molekulární mechanismus

Step 1: Pairing  
Physical proximity

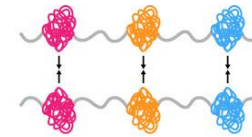


Constitutive pairing

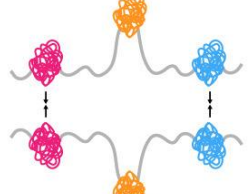
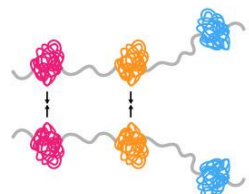
Cell type 1



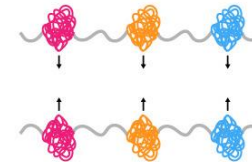
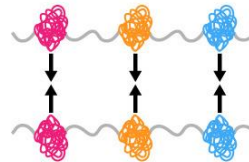
Cell type 2



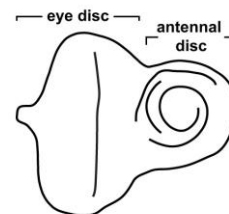
Cell-type-specific pairing



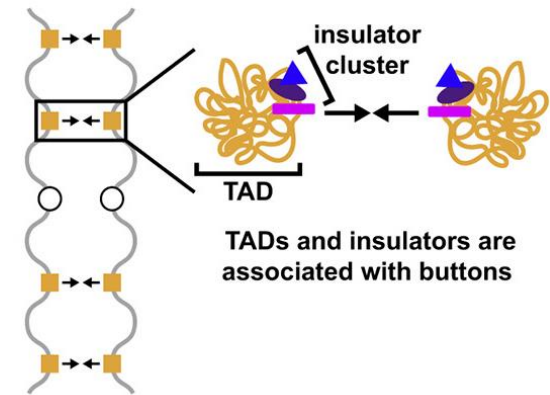
Strong vs. weak pairing cell types



Larva



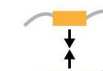
Button regions drive homologous chromosome pairing in *Drosophila*



Strong pairing cell type

Weak pairing cell type

Transgene:  
1 button

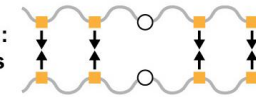


PAIRING

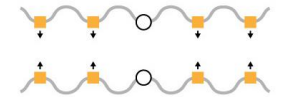


NO PAIRING

Chromosome:  
Many buttons



PAIRING



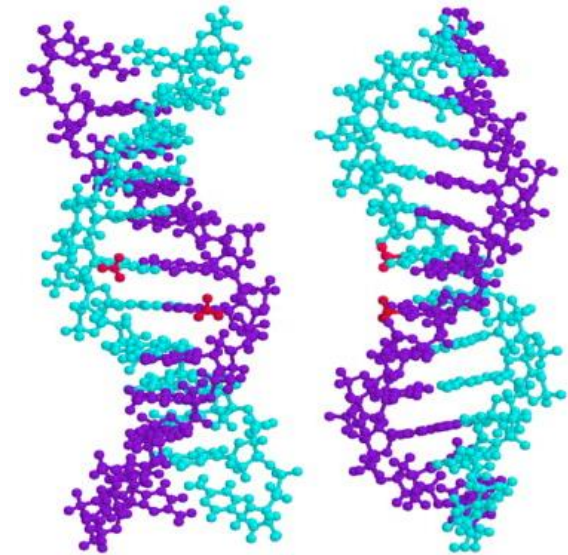
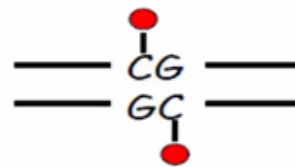
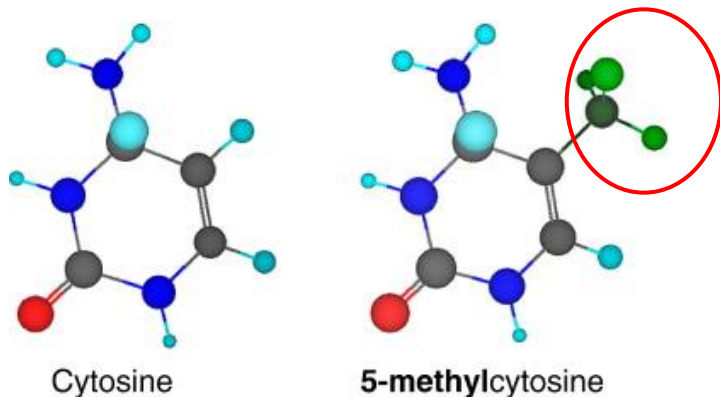
PAIRING

# DNA methylase

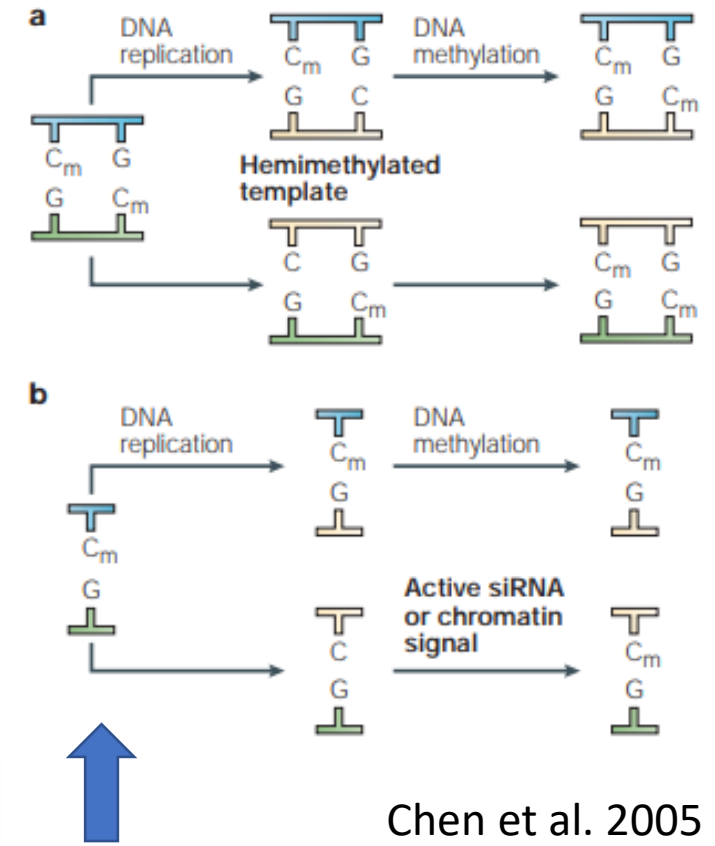
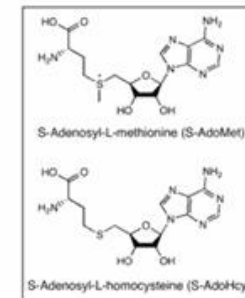
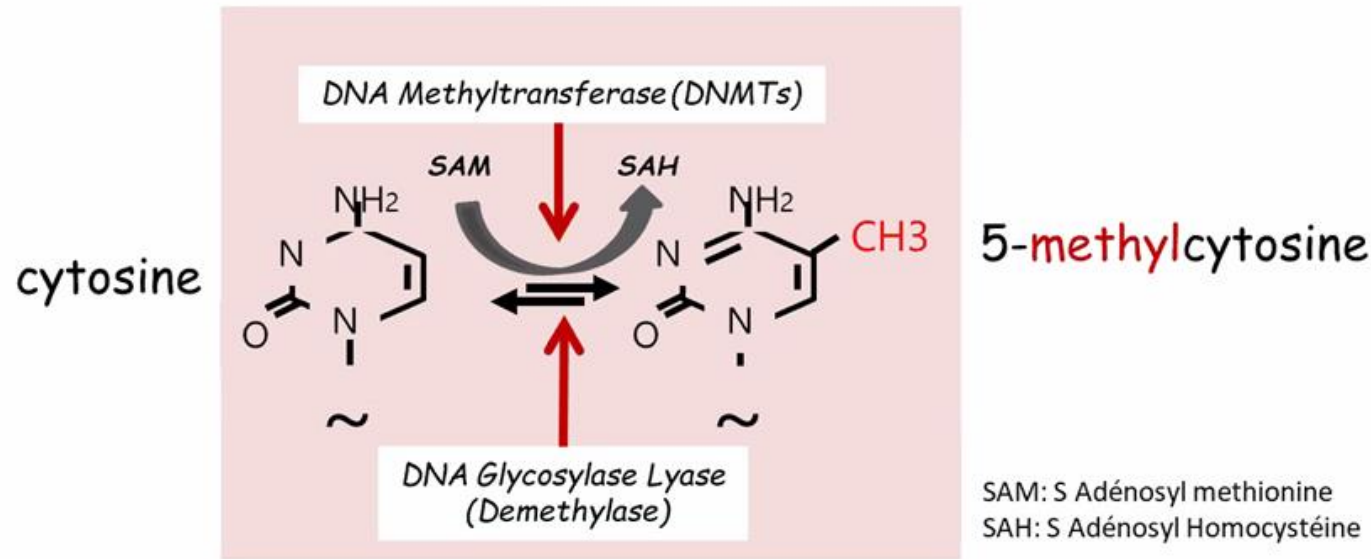


# Methylace DNA

- CH<sub>3</sub> skupiny jsou umístěny na velké jamce dsDNA
- Proteiny jako transkripční faktory, které se mohou vázat na DNA mají často kontakt právě ve velké jamce DNA



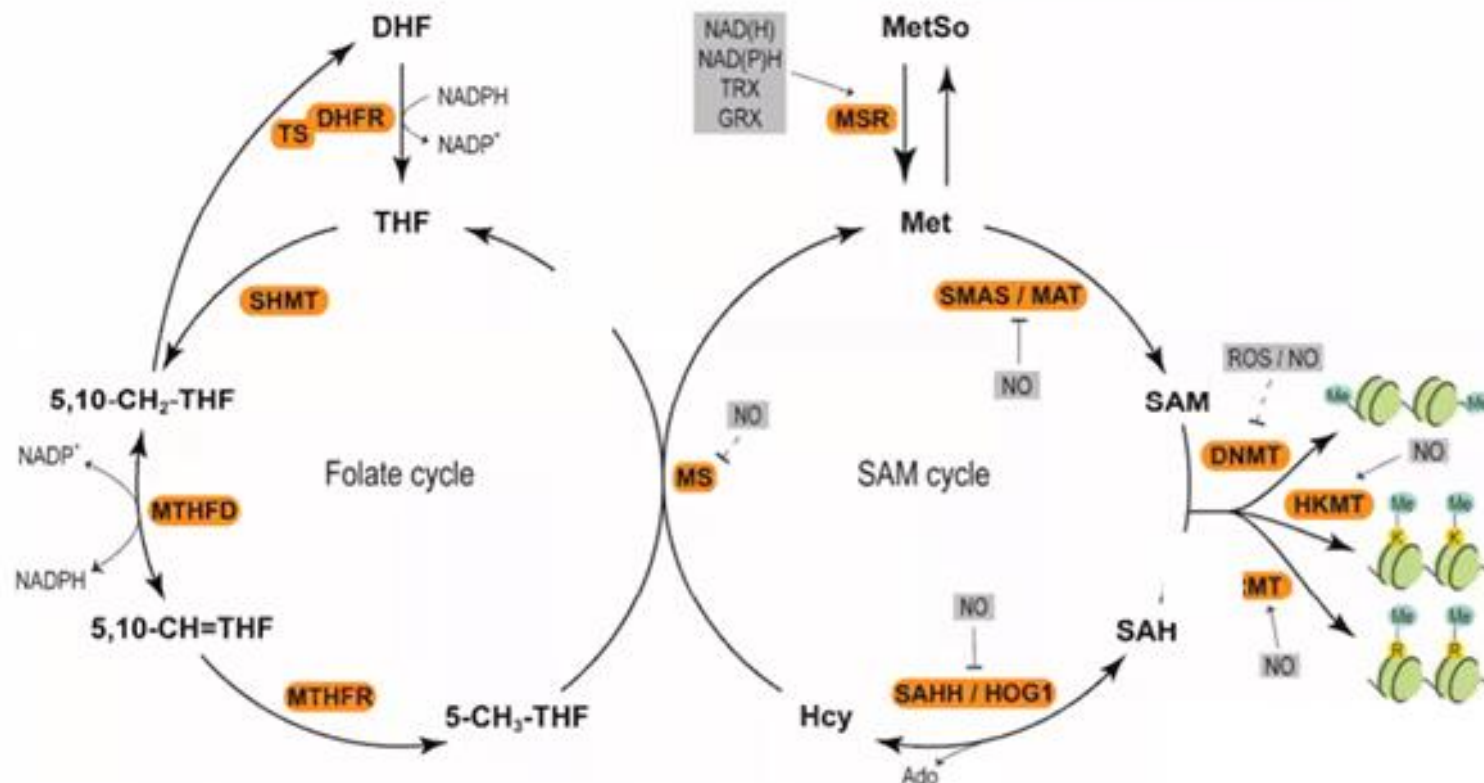
# Mechanismus DNA methylace – de novo methylace a udržovací methylace



De novo methylace, u živočichů DNMT3a  
Udržovací methylace, DNMT1



# Přímý vztah mezi metabolismem a DNA methylací (metabolom x epigenom)

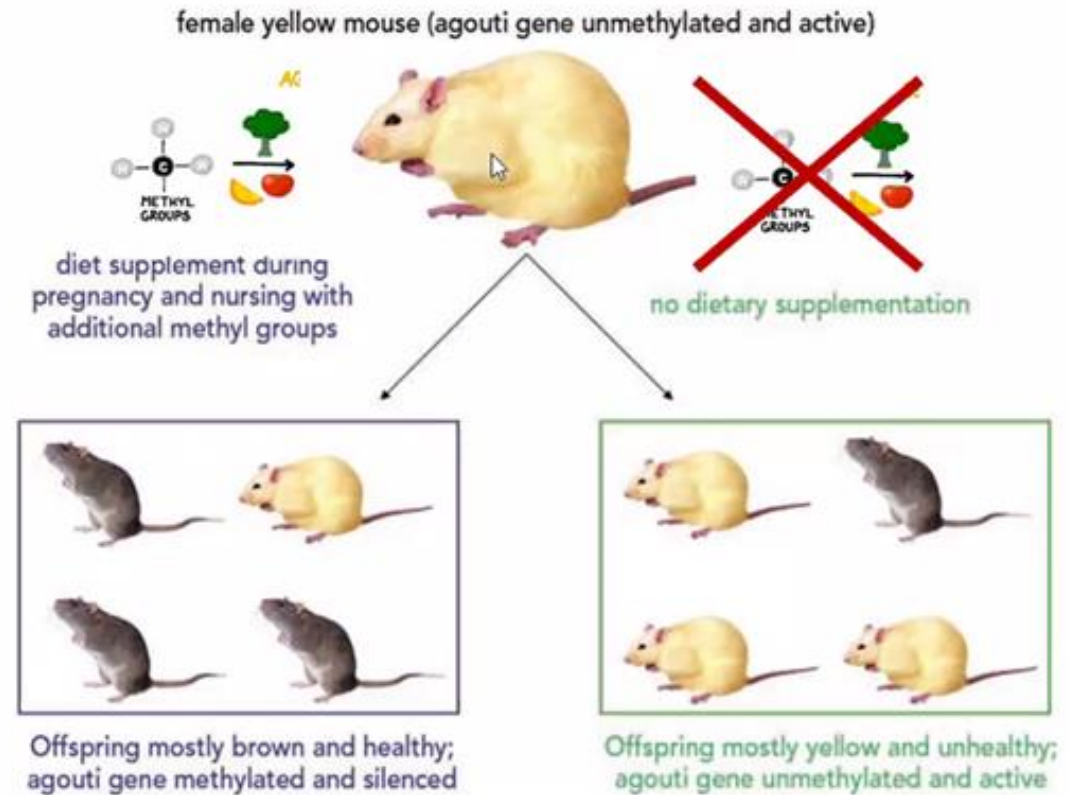
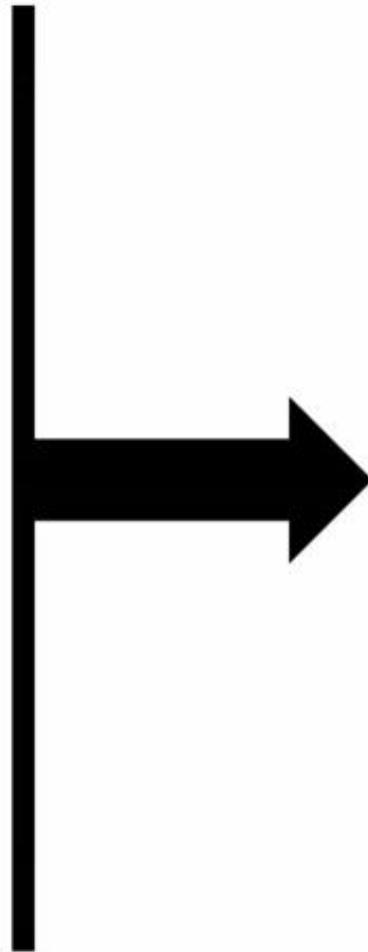
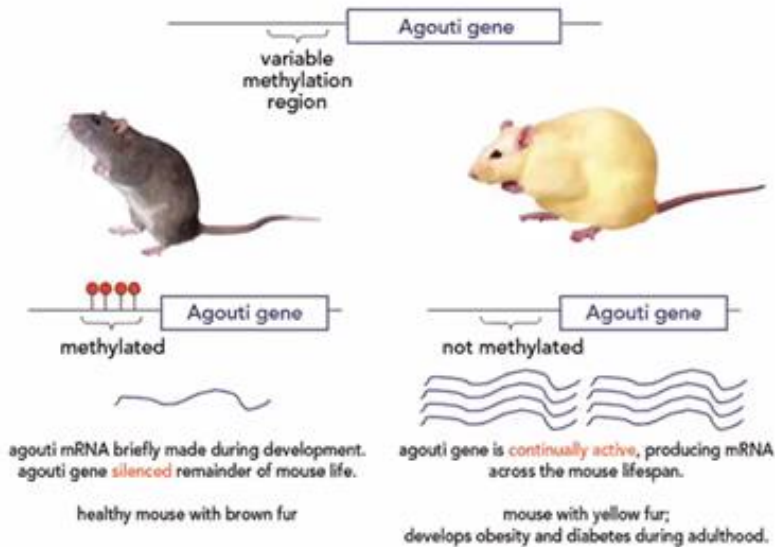
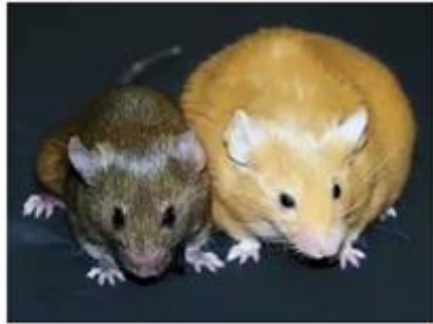


- SAM je prekurzor všech epigenetických modifikací vyžadující metylovou skupinu

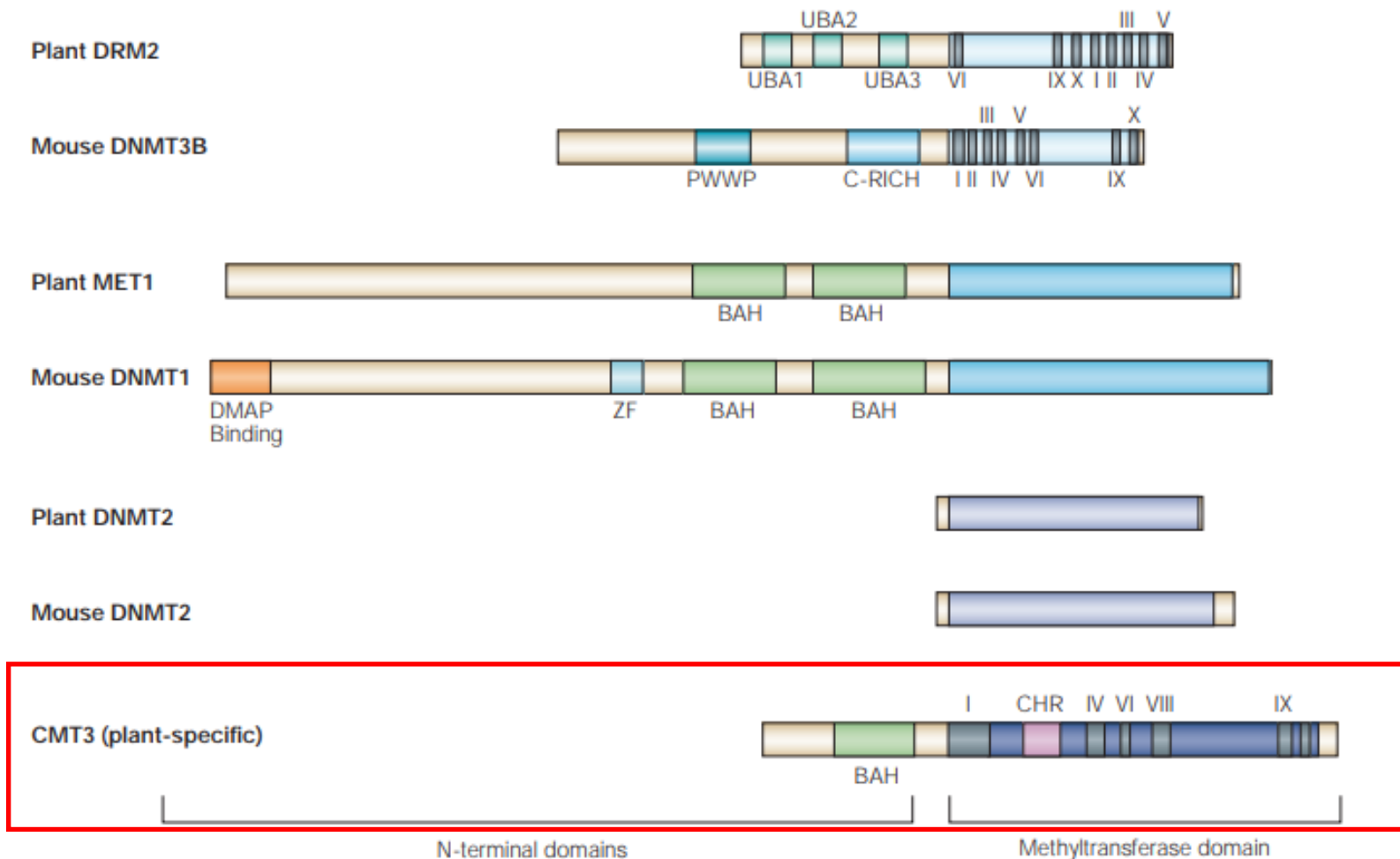
- DNA methylace
- Methylace lysinových residuí
- Methylace argininových residuí

SAM cyklus – cyklus produkující, „konzumující“ a regenerující SAM molekuly  
Folátový cyklus – produkce vitamínu B, regenerace DNA a genetického materiálu

# Důkaz vztahu mezi DNA methylací a metabolismem – *Agouti*



# Specifita DNA methyltransferáz – divergence rostlin a živočichů



- DOMAINS REARRANGED METHYLTRANSFERASE (DRM) – methylace CHH
- METHYLTRANSFERASE 1 (MET) – methylace CG
- **CHROMOMETHYLASE** (CMT) – methylace CG
- DNA methyl transferase (DNMT) – methylace CG(?)

=Specifická pouze pro rostliny

# Methylace cytosinu se liší u eukaryotických genomů

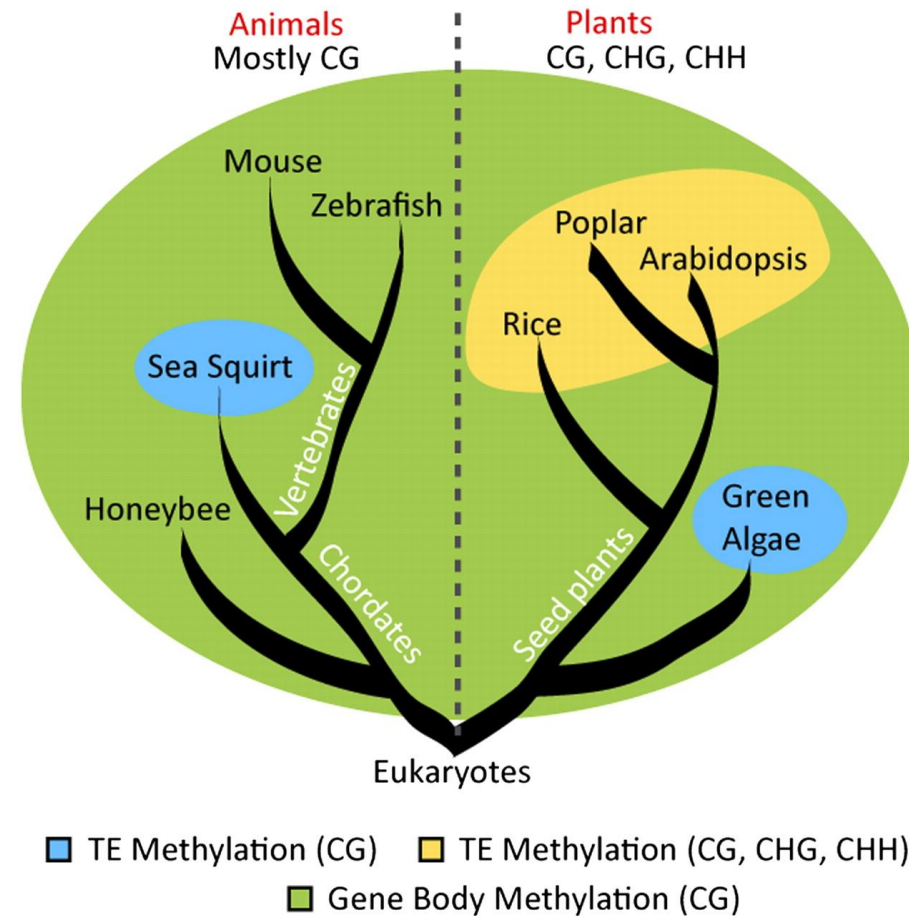
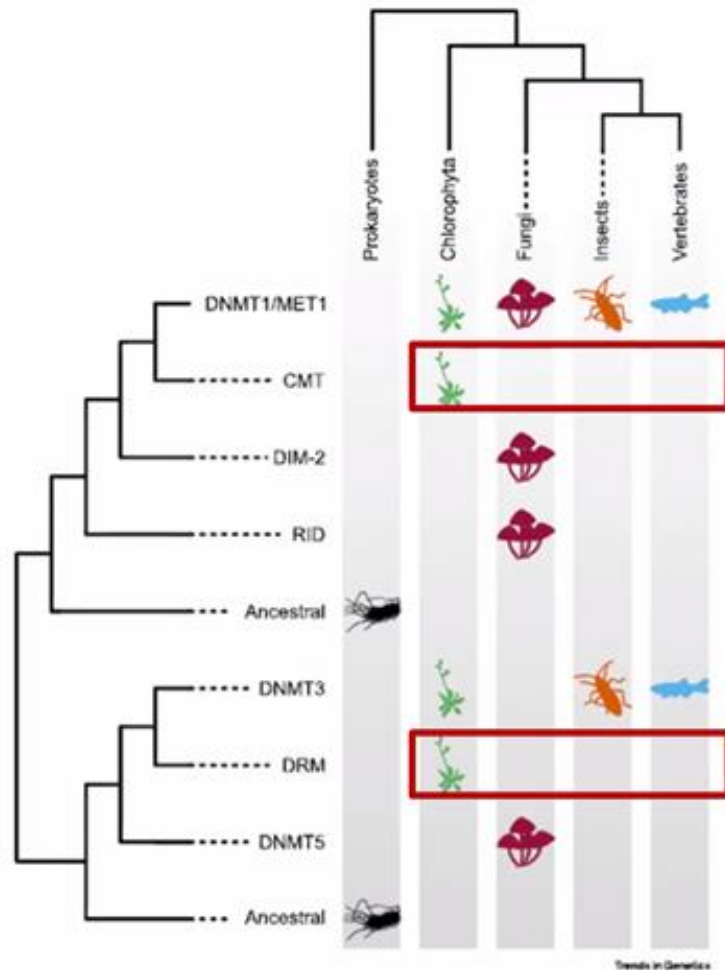
		DNA methylation		
		Described		
Bacteria	<i>E. coli</i>	Yes	M-R systems	
			<i>De novo</i>	Maintenance
Fungi	<i>N. crassa</i>	Yes	Dim2	Dim2
	<i>S. pombe</i>	No	–	–
Protazoa	<i>T. brucei</i>	Yes	–	–
Animals	Nematodes			
	<i>C. elegance</i>	No	–	–
	Insects			
	<i>A. mellifera</i>	Yes	Dnmt3	Dnmt1.1 Uhrf1
	Metazoa			
	<i>D. melanogaster</i>	No	–	–
	Mammals			
	<i>M. musculus</i>	Yes	Dnmt3a Dnmt3b Dnmt3l	Dnmt1 Uhrf1
Plants	<i>A. thaliana</i>	Yes	Drm2	Met1 Vim1,2,3 Cmt3 Drm2

→ Nedetekovatelná 5mC methylace, výskyt na cytosinu 38 tRNA-Asp a tRNA-Glu

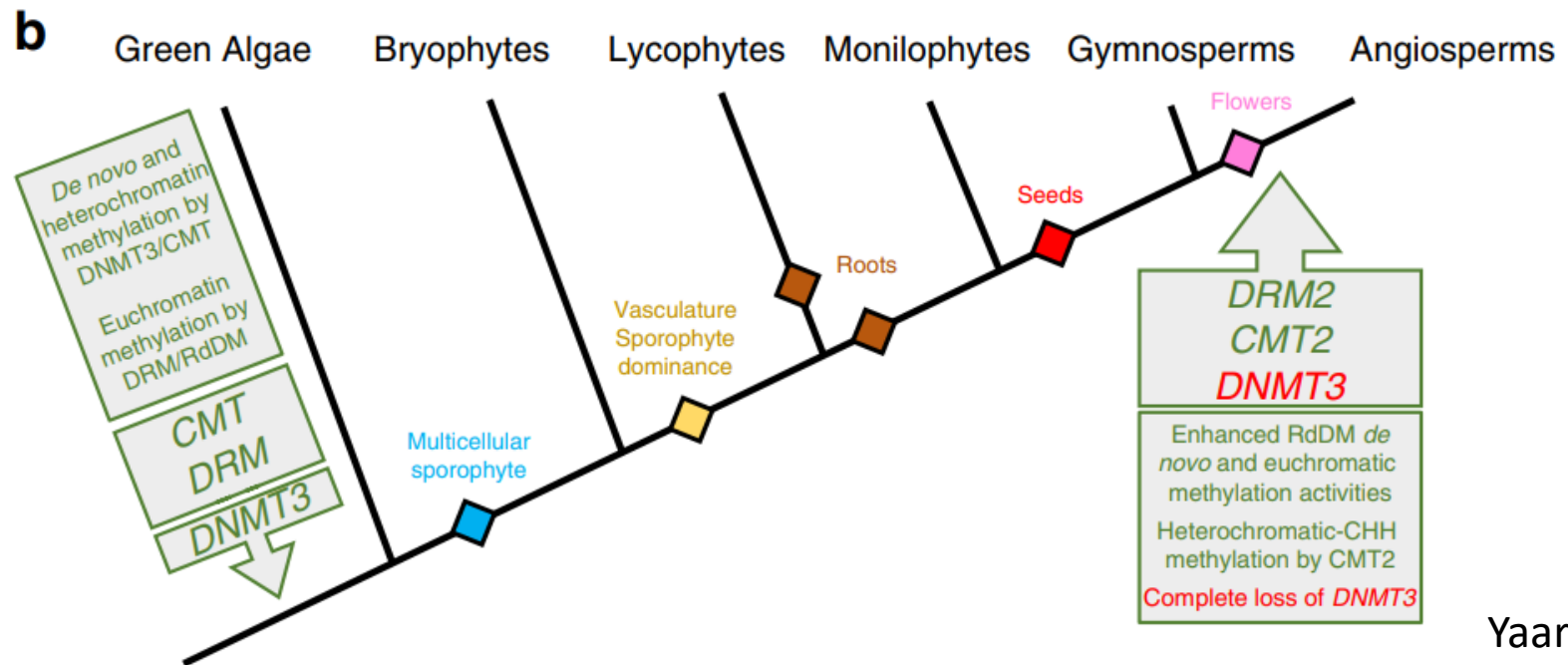
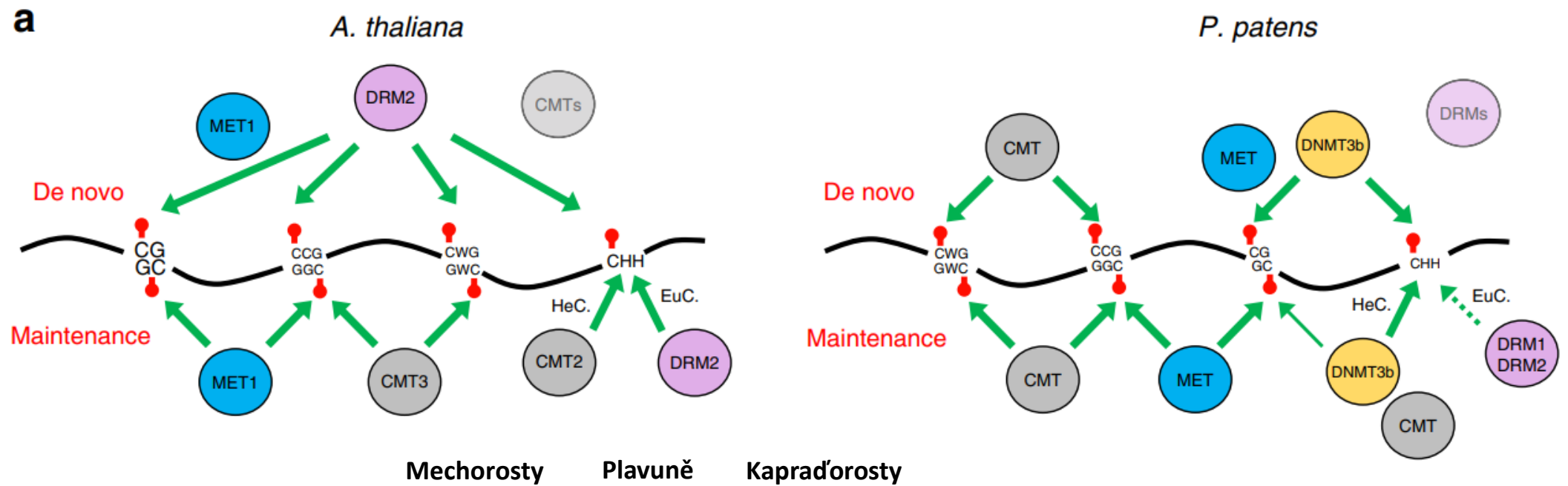
→ Nedetekovatelná 5mC methylace, výskyt 6mA

→ Ortholog TET enzymů, pouze malé procento genomu (0.01%)

# Evoluce DNA methyltransferáz u rostlin a živočichů

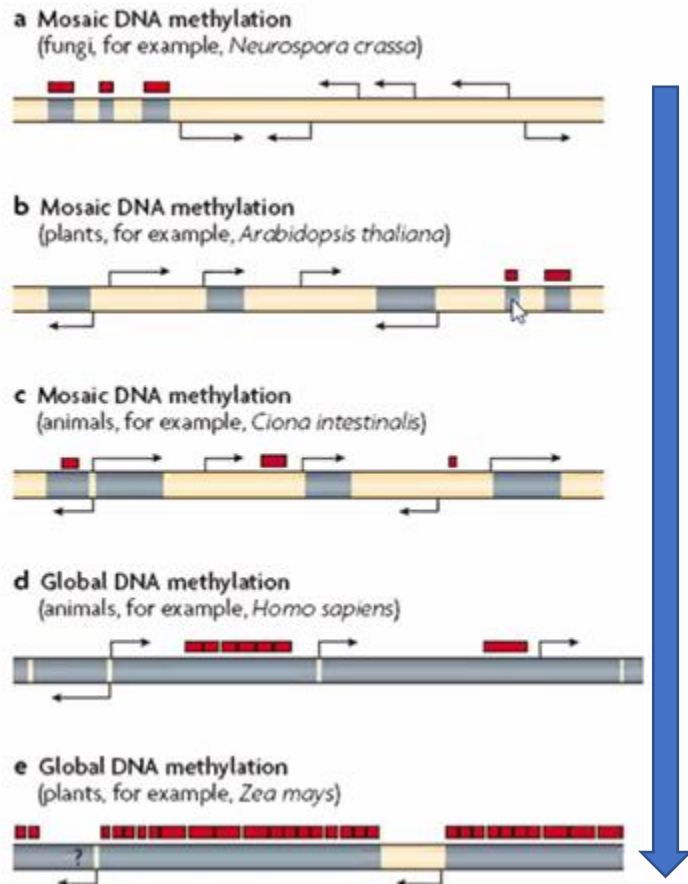






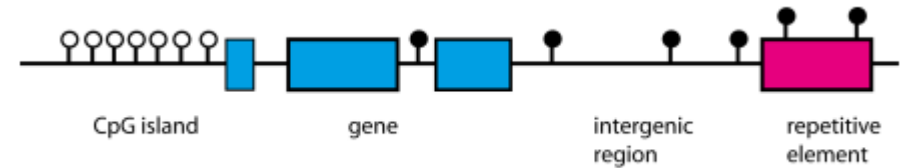
- Komplexita 5mC regulace a epxrese se liší mezi vyššími a nižšími rostlinami
- Ztráta DNMT3 a duplikace CMT a DRM genů pro CG methylaci

# Rozdíly DNA methylace koreluje se strukturou genomů a jejich velikostí



Množství repetit

Genomově  
specifická  
methylace  
(např. X  
inaktivace)

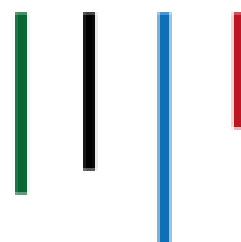


- CpG ostrůvky – většinou nemethylovány (u rostlin v malé míře)
- Mezigenové oblasti – většinou methylovány
- Repetitivní oblasti – většinou methylovány

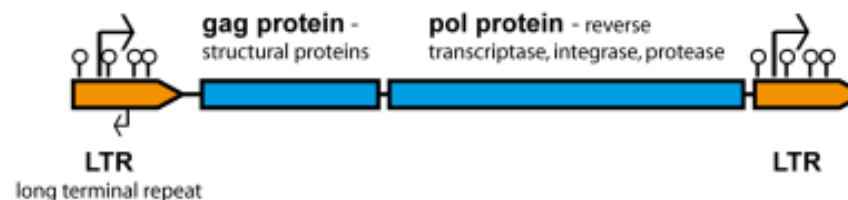
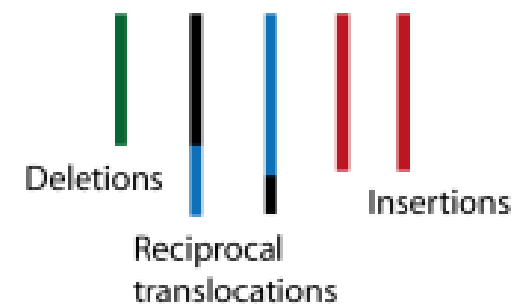
# Udržení genomové integrity

- Dnmt1 linie vykazují vysokou genomovou instabilitu
- Umlčení nejenom repetitivních elementů, ale i kryptických promotorů a alternativních míst sestřihu
- **Mutace v místě repetic (meC = T) jako prevence transpozice**
- **Umlčení repetic a jejich transkripční interference**
- **Potlačení ilegitimní rekombinace**

normal karyotype

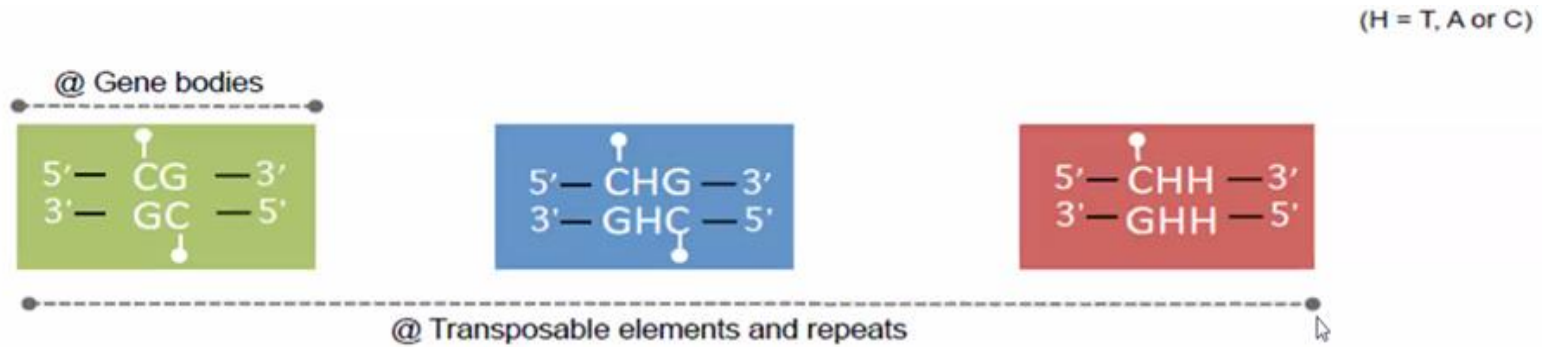


abnormal karyotype due to genomic instability

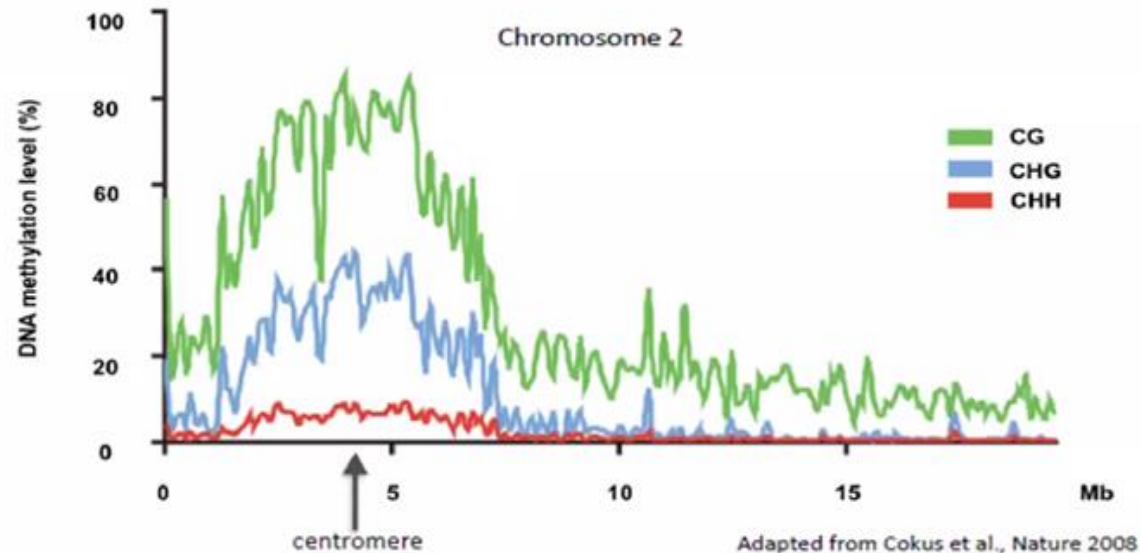


„Genome defense model“ – DNA methylace je mutagenní, proto musí mít pozitivní vliv na stabilitu (prof. Timothy Bestro)

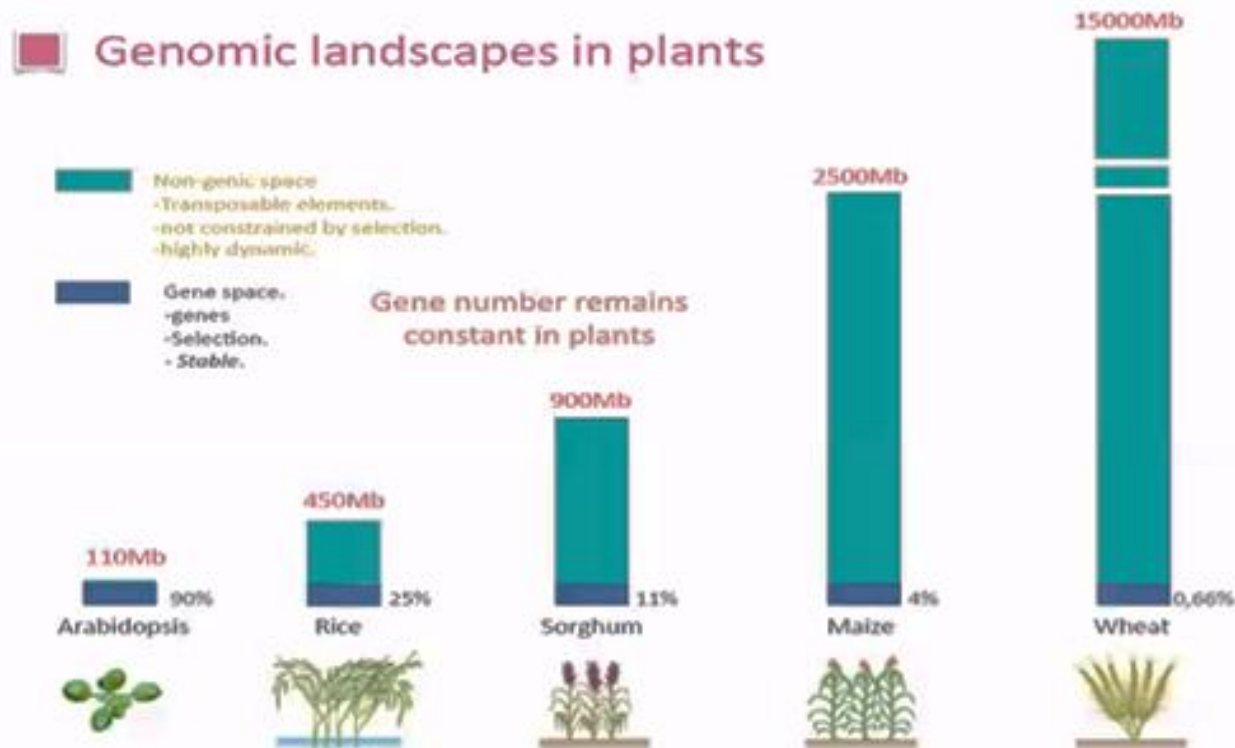
# DNA methylation se liší mezi geny a transpozony



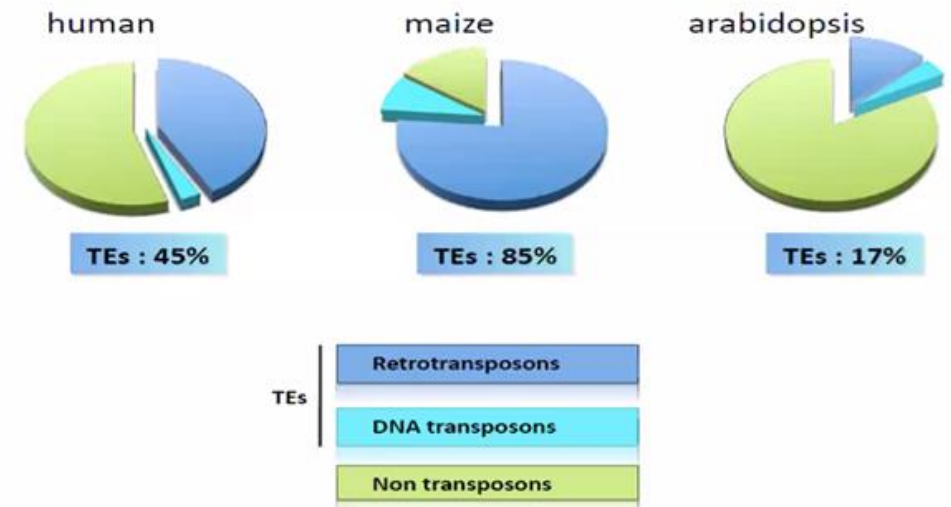
Arabidopsis leaves



# Rozdíly DNA methylace koreluje se strukturou genomů a jejich velikostí



Umlčení repetitivní DNA = stabilita genomu a potlačení škodlivých inzercí

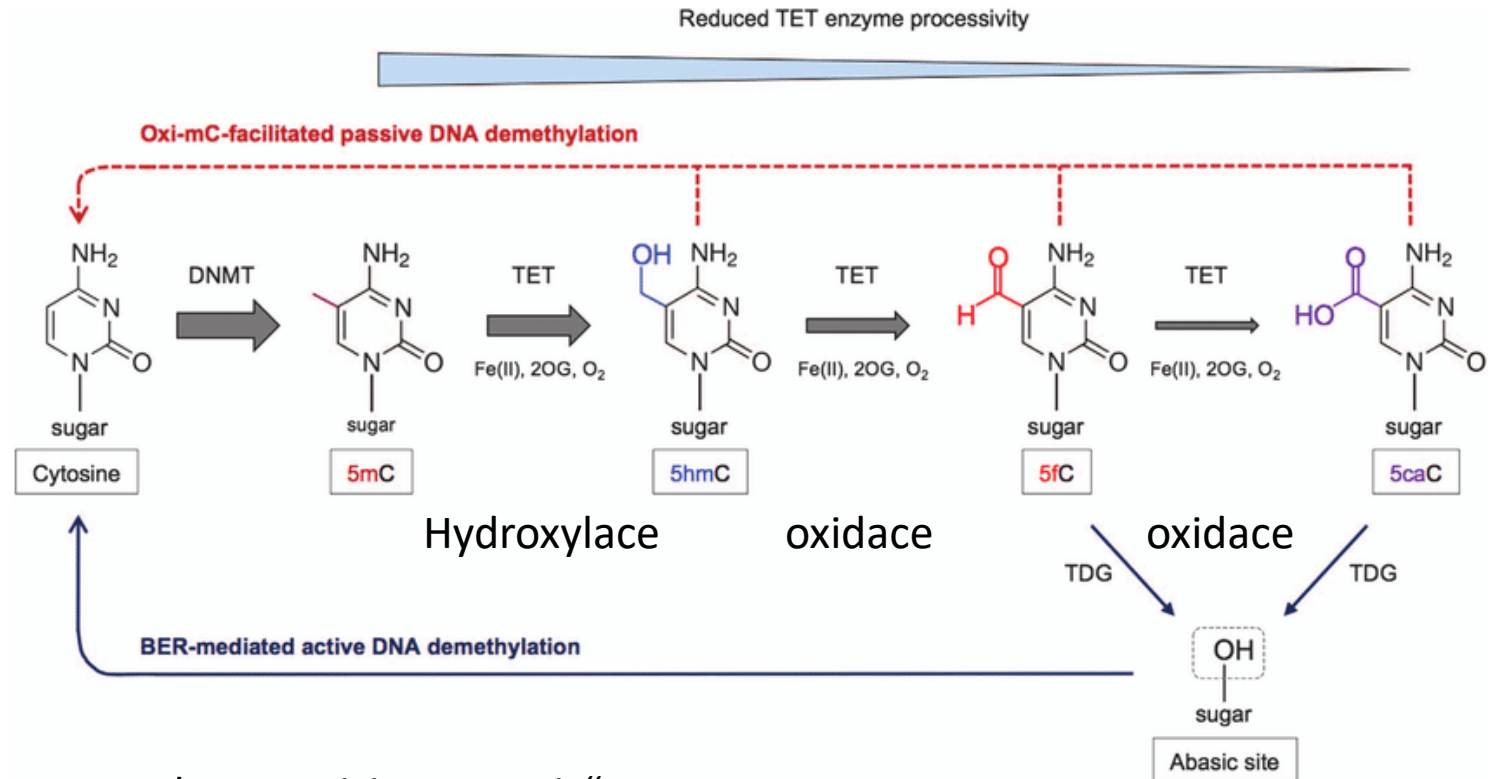


- S větší procentem repetitivní DNA roste úměrně množství inaktivního chromatinu (dříve fakultativní heterochromatin) a tím se mění i chromozomální distribuce epigenetických značek



# DNA demethylace (TET – methylcytosin dioxygenáza)

- Pasivní DNA demethylace
  - Rozvolnění „hustoty“ methylace s každým buněčným dělením (nízká aktivita DNMT1)
- Aktivní DNA demethylace
  - -C-C vazba je velmi silná, odstranění přes intermediáty, používající různé systémy (TET enzymy – rodina 10 enzymů)
  - Především ve vyvíjejících se embryích a zárodečných buňkách, rakovinné buňky, mozkové buňky
    - 5hmC
    - 5fC (→BER)
    - 5caC (→BER)
- U rostlin MEDEA, ROS1 (TET orthology prozatím neposáány, ALE! Modifikace se v genomu vyskytují-jiné enzymatické dráhy?)

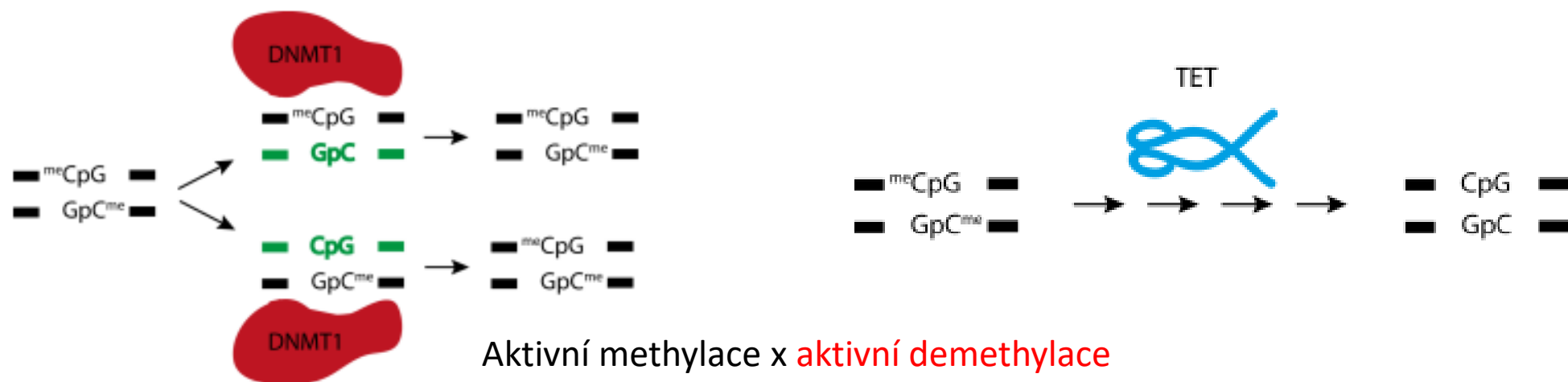


BER – „base excision repair“

TDG – „thymine DNA glycosylase“

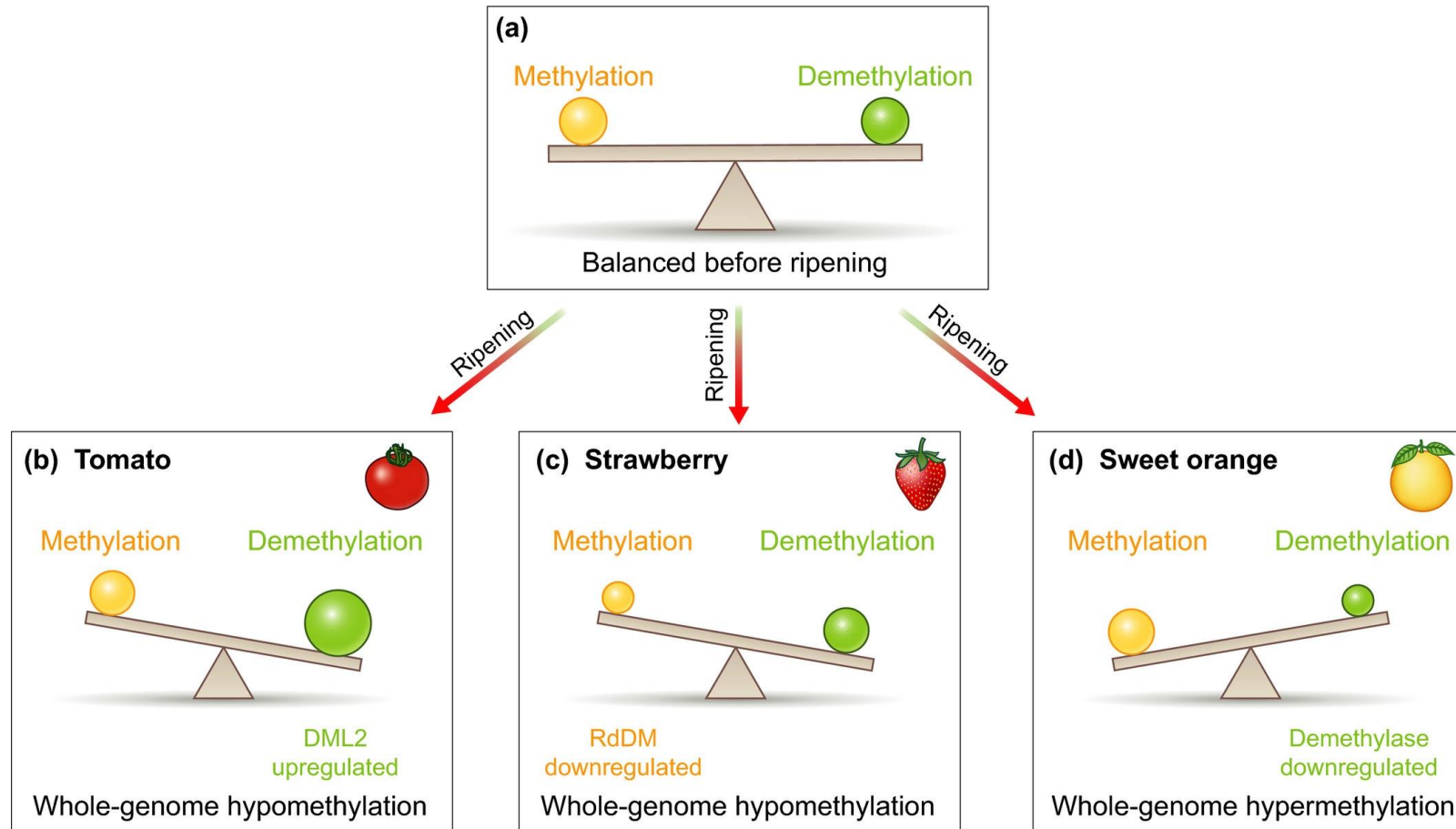
AID – „activation induced deaminase“ nebo APOBEC (5mC → T+thymine glycosylase MB4 → BER)

# Proč je DNA methylace dědičná?



- DNA methylace je dědičná, protože DNMT1 rozpoznává hemi-methylovanou DNA na obou řetězcích
- TET enzymy jsou specificky demethylovány pouze během specifického období během vývoje

# Úloha DNA methylace ve významných procesech a rozdílná úloha v podobných orgánech u rostlin



# X inaktivace jako příklad mitotické dědičnosti DNA methylace

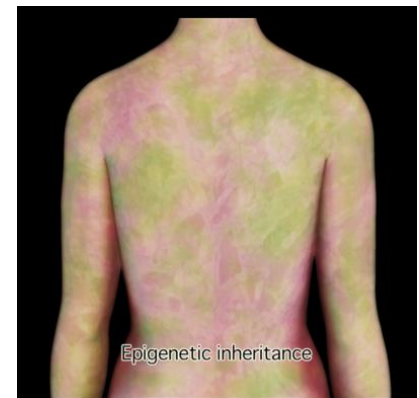
- X inaktivace je epigenetický mechanismus dávkové kompenzace u savců (samci a i samice mají stejnou dávku genové exprese X chromozomu)
- Během vývoje dochází k náhodné X inaktivaci v období gastrulace v embryu, tento jev je posléze předáván do dceřiných buněk



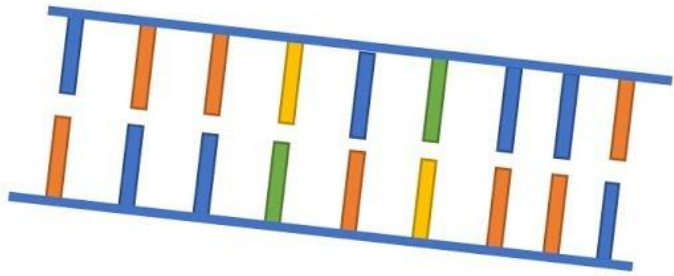
Female XX



Male XY



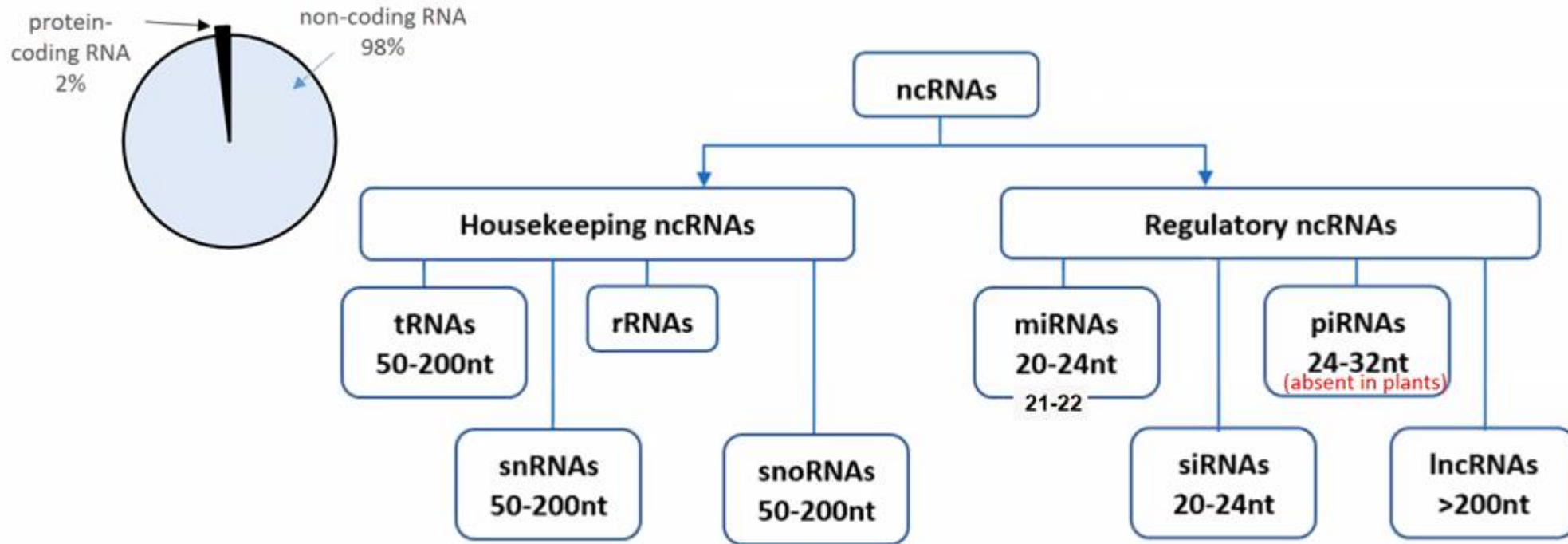
# RNAi



# RNA interference



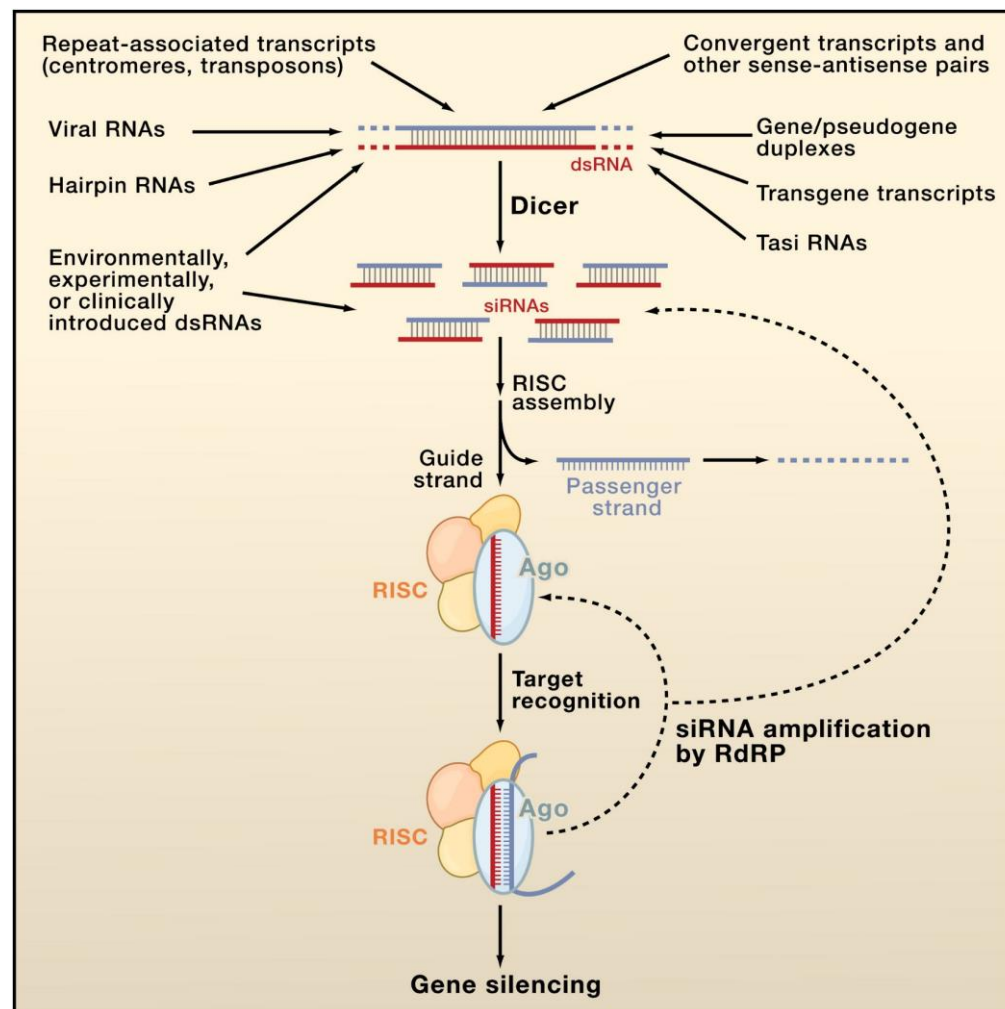
# Výskyt a diverzita malých RNA



**Figure 1.** Classification of non-coding RNAs (ncRNAs). Housekeeping ncRNAs include; tRNAs-transfer RNAs, snRNAs-small nuclear RNAs, rRNAs-ribosomal RNAs, snoRNAs-small nucleolar RNAs. The regulatory ncRNAs consist of miRNAs-microRNAs, siRNAs-short interfering RNAs, piRNAs-piwi-interacting RNAs, and lncRNAs-long non-coding RNAs.

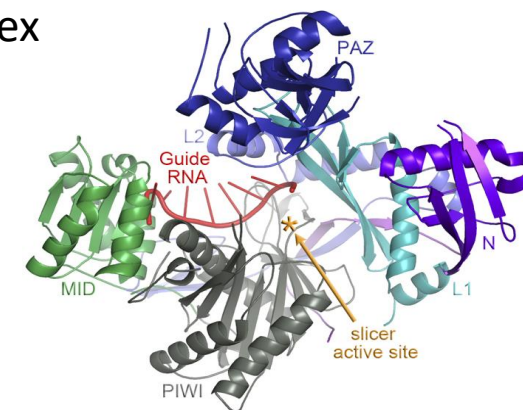
# Klíčové momenty RNAi a genového umlčování

- Prekurzor - dsRNA
- Štěpení proteinovým komplexem DICER nebo DICER-like
- Sestavení RISC komplexu, vazba sRNA ARGONAUTE proteiny
- Vazba RISC na základě homologie
- Umlčení



## RISC komplex

- PAZ
- PIWI
- AGO
- sRNA



# Původ a rozdíl siRNA vs. miRNA

## • siRNA

- Deriváty nezávislé na genomu (obsaženy vzácně)- mRNA, transponovatelné elementy, viry
- Vznik z dlouhých molekul RNA a jejich prodloužených sekund. RNA struktur
- Nespecifická produkce siRNA molekul (nespecifický prekurzor)
- Konzervativní oblasti poměrně vzácné, siRNA „auto-silencing“ efekt

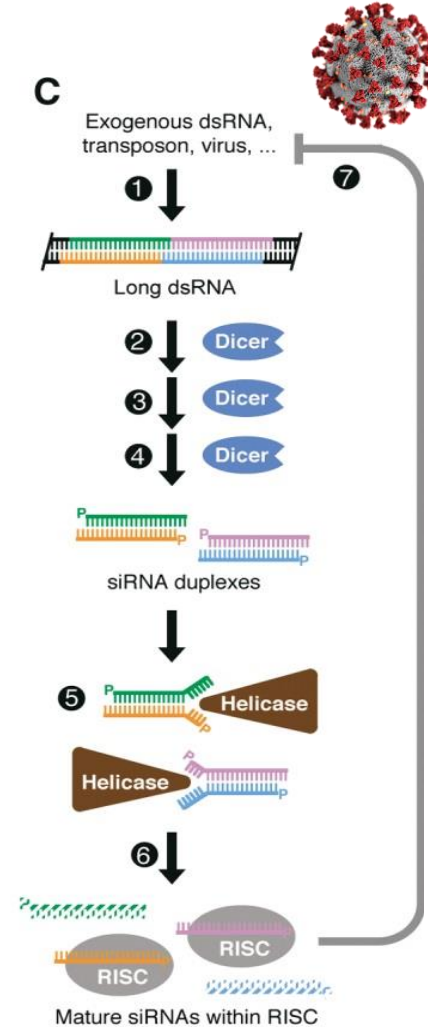
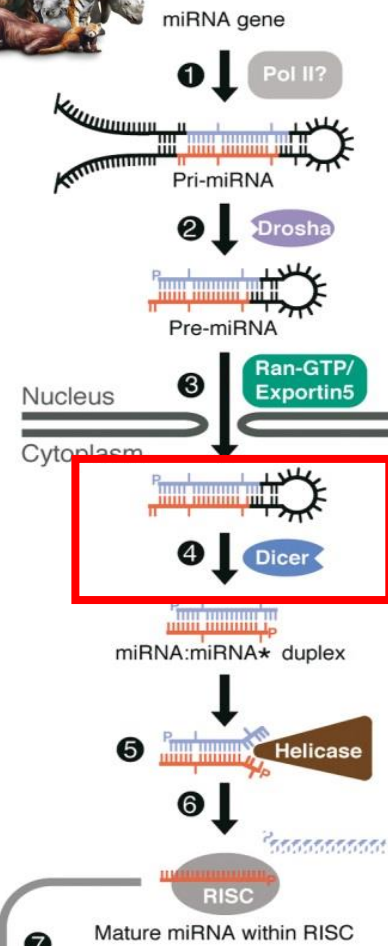
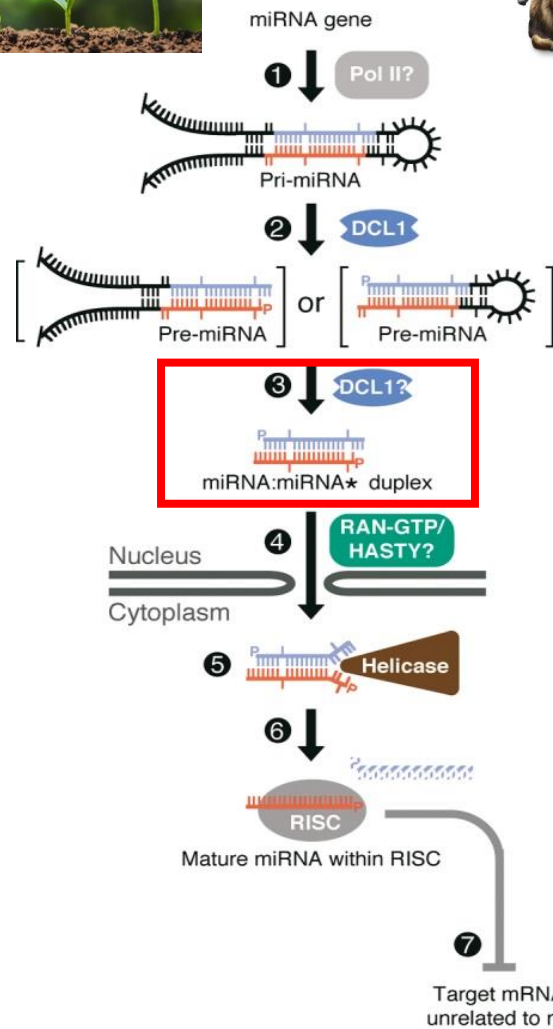
## • miRNA

- Deriváty genomické RNA (obsaženy v genomu)
- Vznik z lokálních transkribovaných sekund. RNA struktur (vlásenka)
- Syntéza miRNA:miRNA duplexů
- Konzervativní genové oblasti příbuzných organismů
- miRNA „hetero-silencing“ efekt

# Biogeneze miRNA

- Autonomní miRNA zahrnují ve svých produktech elementy potřebné pro regulaci a iniciaci transkripce
- Ostatní miRNA jsou závislé na svých pri-mRNA, u kterých probíhá „parazitický“ proces
- Syntézy nových krátkých úseků katalyzovány RNA polymerázou II a III
- Většina miRNA katalyzovaných pol RNA II a rovněž většina živočišných miRNA nemá typický signál pro polyadenylaci

# Základní rozdíl syntézy miRNA u rostlin a živočichů







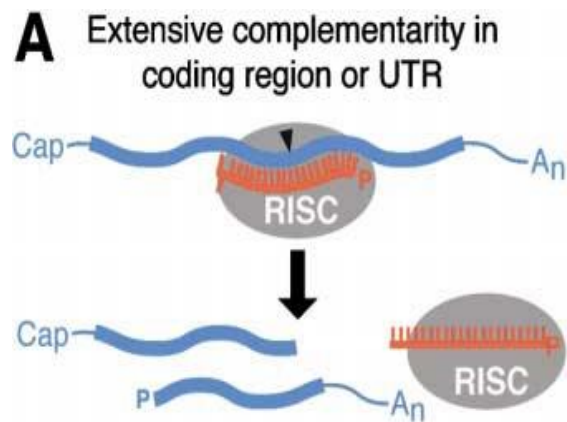


# Specifikace exprese miRNA

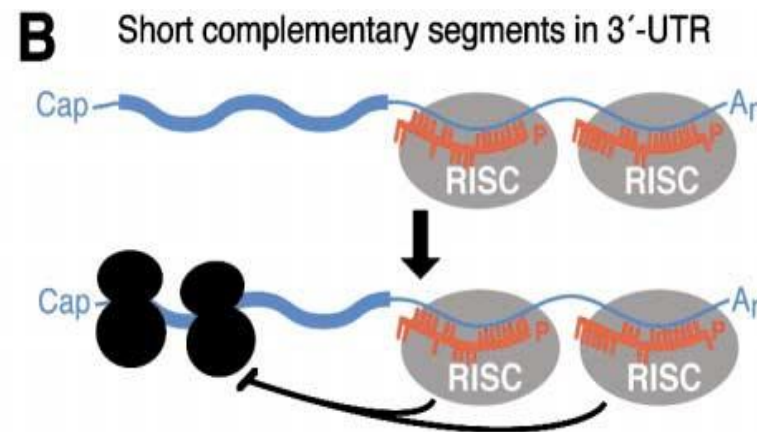
- Různé hladiny regulace genové exprese miRNA zajišťující dokonalý systém kontroly de-novo vzniklých transkripčních jednotek
- Zavislá na druhu buňky, momentální úlohy a vývojového stádia
- Počet jednotlivých miRNA v daném stavu buňky ovlivněn mírou exprese daného lokusu a tvorby pri-/pre-mRNA (50 000 molekul miR-2, miR-52 x 800 molekul miR-124)
- Vysoká x nízká úroveň exprese na počet buněk (vysoká exprese důsledkem specializace pouze několika málo buněk, nízká produkce na úrovni např. celého organismu)

# Molekulární mechanismus funkce RISC - dvě cesty regulace genové exprese

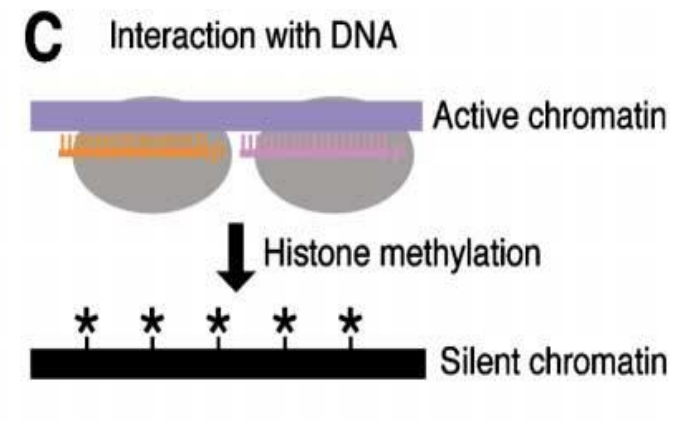
- Na úrovni mRNA – RISC komplex a štěpení RNA nebo regulace na úrovni translace (neúplná komplementarita)
- Na úrovni DNA – methylace DNA, inaktivace chromatinu



mRNA specifické štěpení

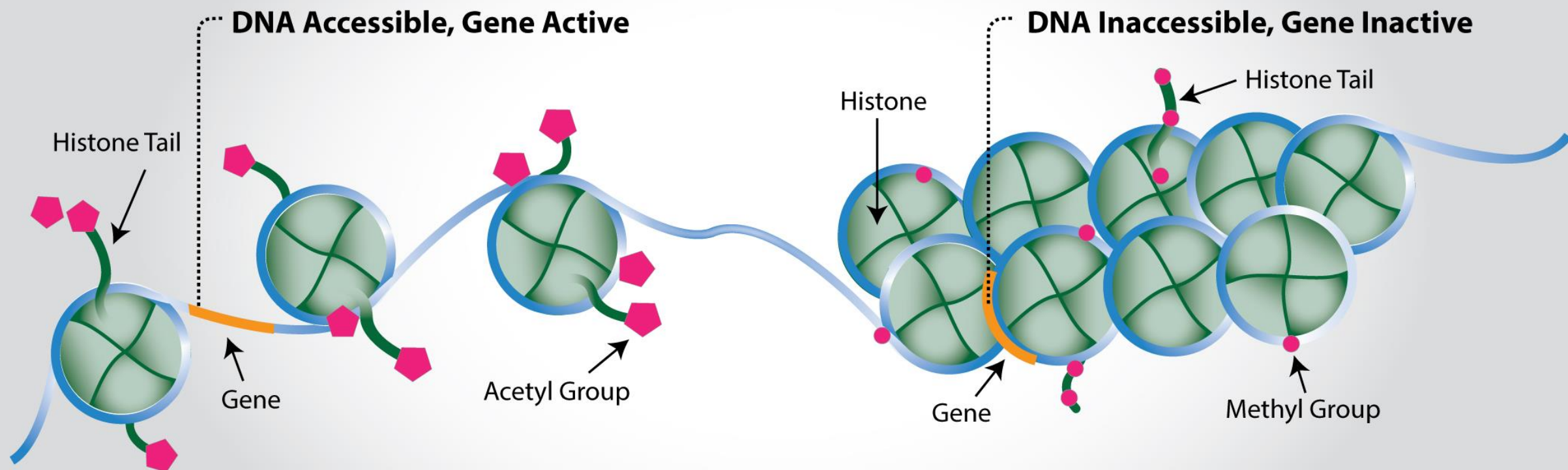


regulace na úrovni translace

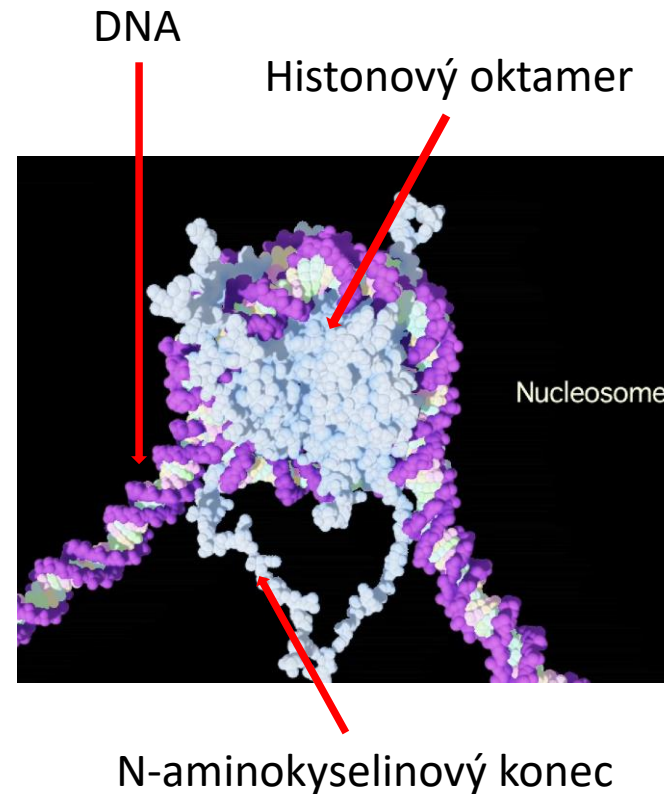
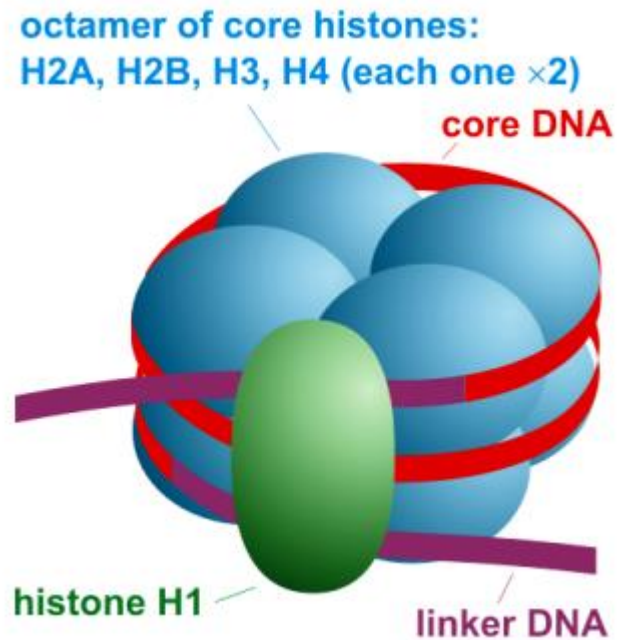


vazba na DNA (methylace)

# Histonové modifikace

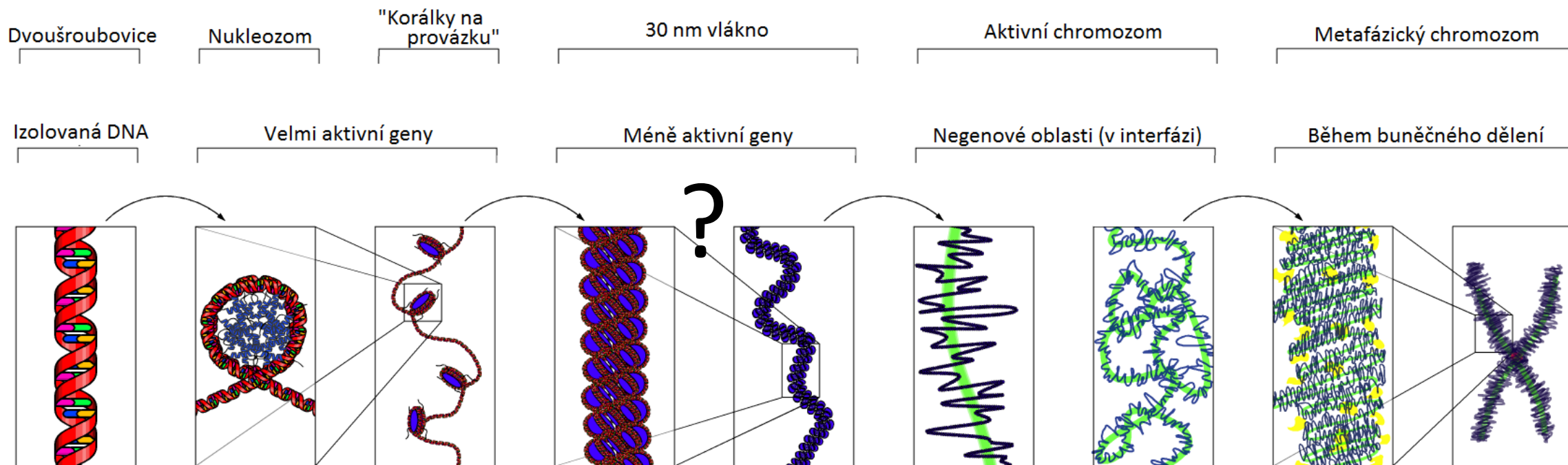


# Chromatin a DNA - struktura



- DNA+histony (H2A, H2B, H3, H4)= chromatin
- Chromatin umožňuje svinutí DNA do jádra
- Vyšší organizace chromatinu ovlivňuje regulaci genové exprese a přístupnost transkripčních nebo DNA reparačních proteinů

# Vyšší organizace chromatinu

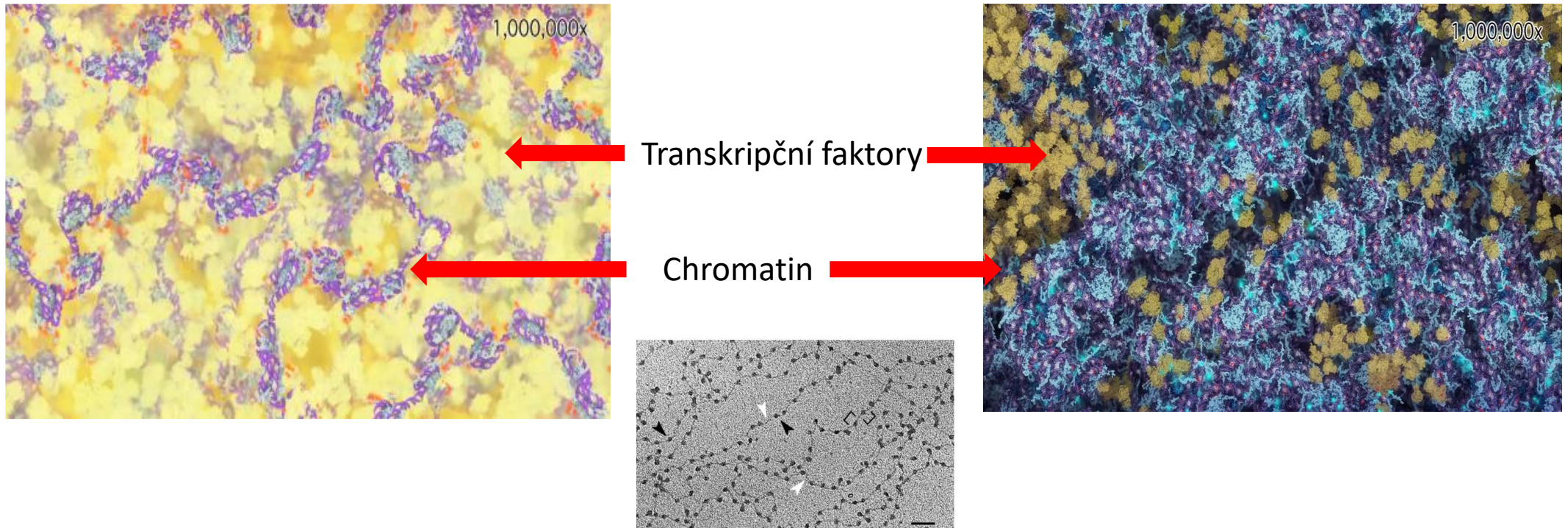


Vyšší organizace chromozomu závisí kromě dalších faktorů na kontaktech H1



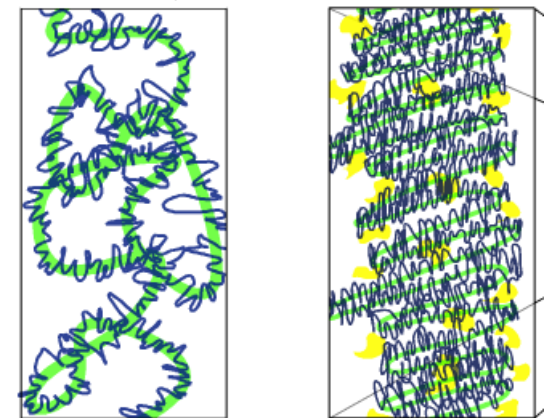
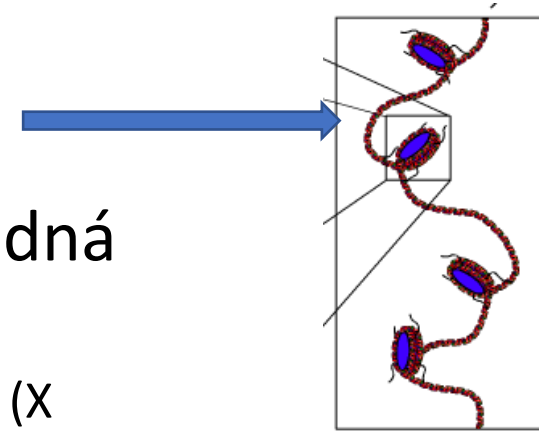
# Struktura chromatinu ovlivňuje transkripci

- Více sbalený chromatin – DNA je méně přístupná transkripčním faktorům
- Volný chromatin – DNA je dostupná pro transkripční faktory = genová exprese



# Heterochromatin vs. euchromatin

- Euchromatin – otevřený, méně kondenzovaný
- Heterochromatin – kondenzovaný, nízká nebo žádná genová exprese
  - Fakultativní – liší se na typu buňky nebo časové organizace (X inaktivace, specifické geny aj.)
  - Konstitutivní – kondenzovaný chromatin ve všech buňkách
    - Centromery, telomery, část Y chromozomu
- Genové umlčování, udržení integrity genomu (5mC, represivní histonové modifikace)
  - Centromery, telomery, část Y chromozomu

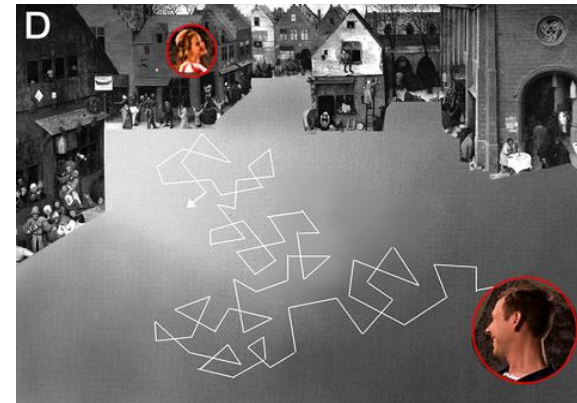
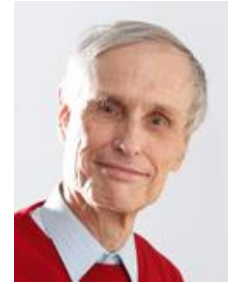


→Nedostatečná nomenklatura z hlediska epigenetiky a významu jednotlivých modifikací!



# Synapse epigenetických modifikací a organizace chromatinu

- Thomas a Christoph Cremer – 2020 „ functional nuclear organization depends on still unexplored movements of genes and regulatory sequences between ANC and INC“



ANC – aktivní jaderné komponenty

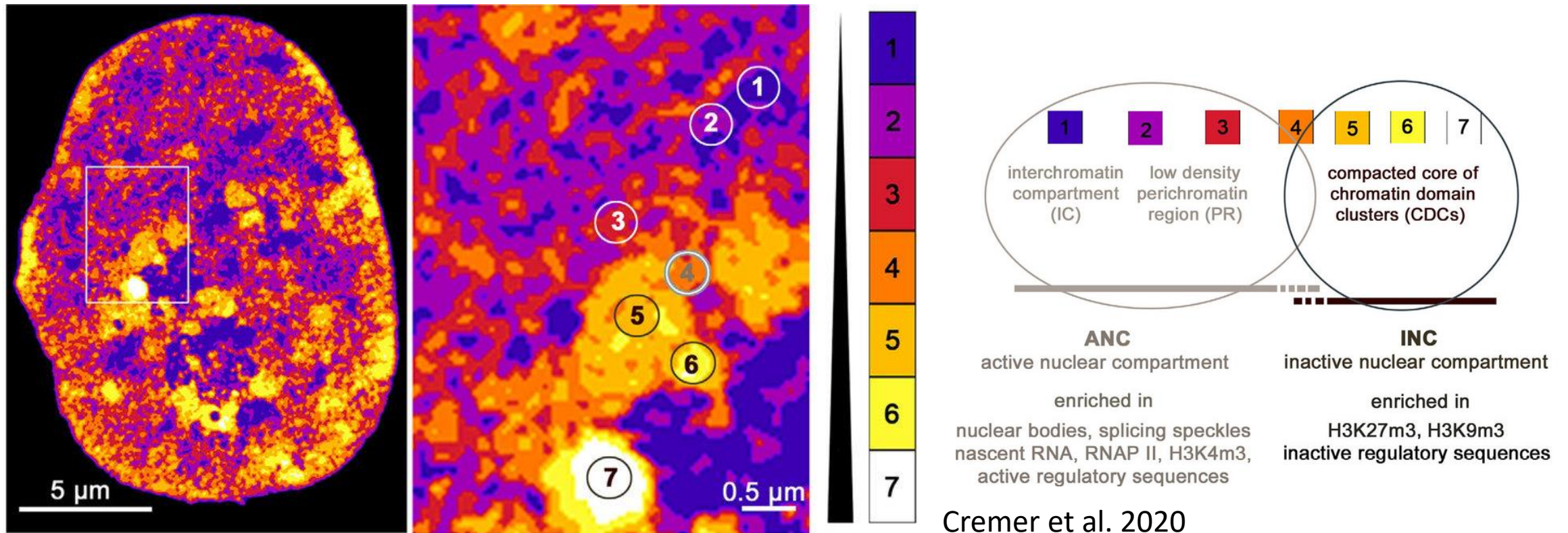


INC – inaktivní jaderné komponenty

Cremer et al. 2020

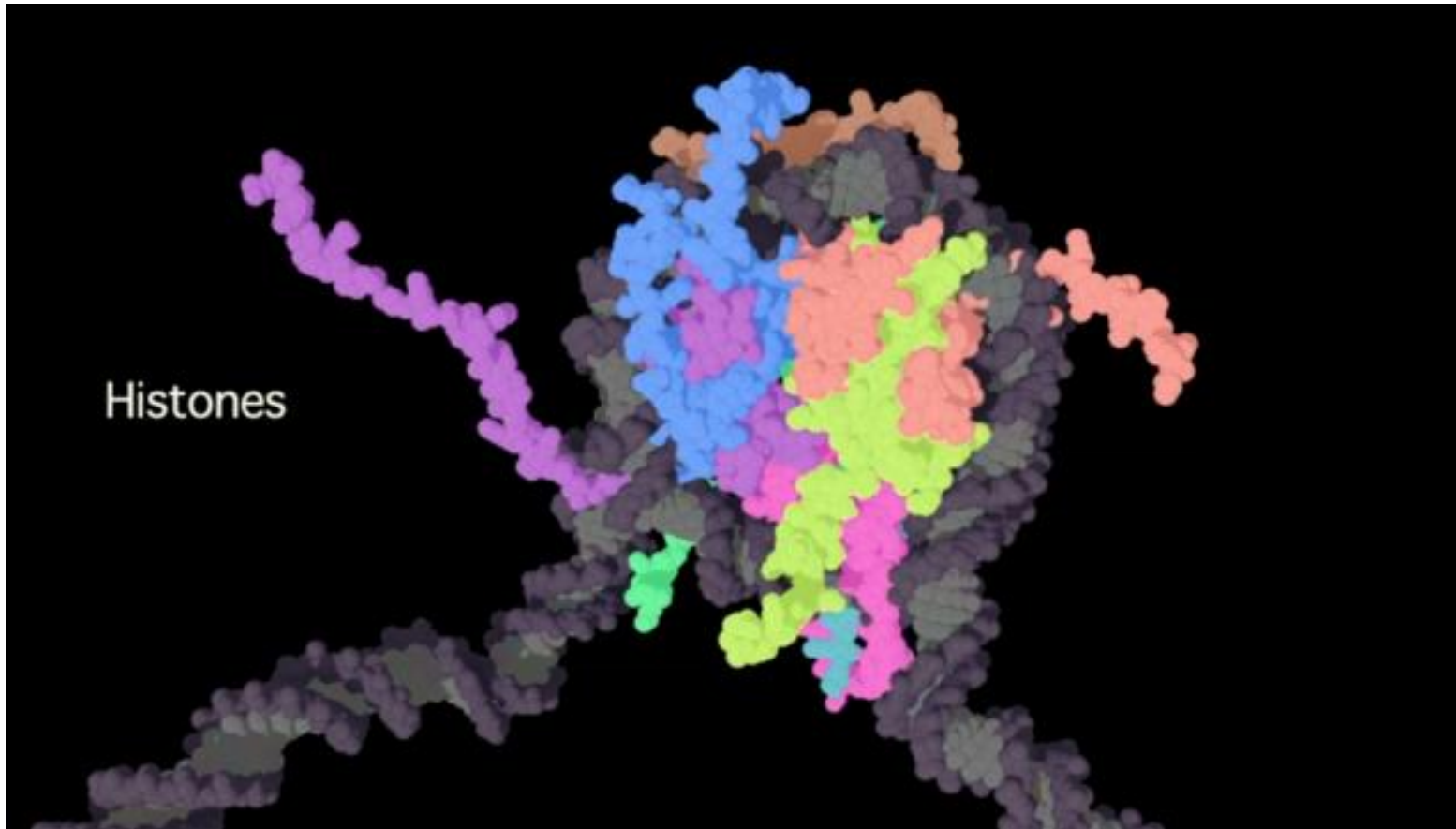


# Vztah mezi organizací chromatinu a epigenetickými modifikacemi



- 3D rekonstrukce DAPI barvených jader a intezita ve vztahu k aktivním a represivním modifikacím

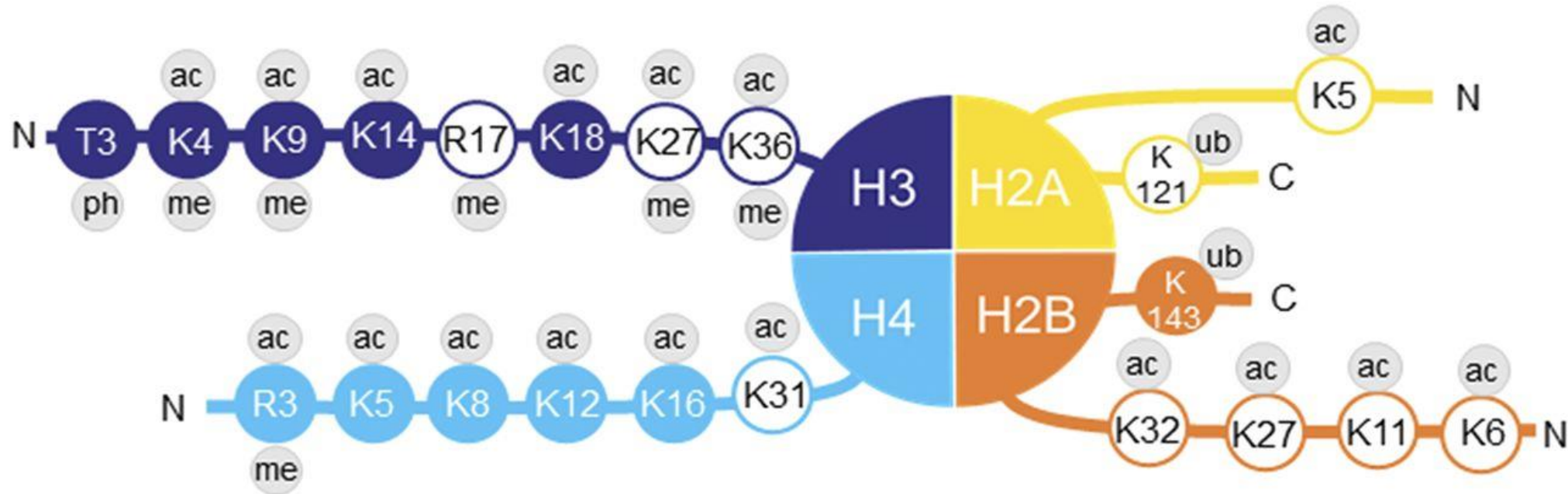
# Úloha histonových modifikací



- Většina modifikací na N-terminálních koncích
- Více než 50 AA může být modifikováno, více než jedním typem modifikace (me1/me2/me3)
- Převážně H3, H4 (nejvíce prostudovány), méně H2A a H2B
- Kombinace umocněny **kombinatoriální komplexitou = histonový kód**

The Walter and Elizabeth Hall Institute of Medical Research

# Histonové modifikace tvoří významnou část genové regulační dráhy



## Active marks

Histone acetylations, H2Bub  
H3K4me3, H3K36me2/3

## Repressive marks

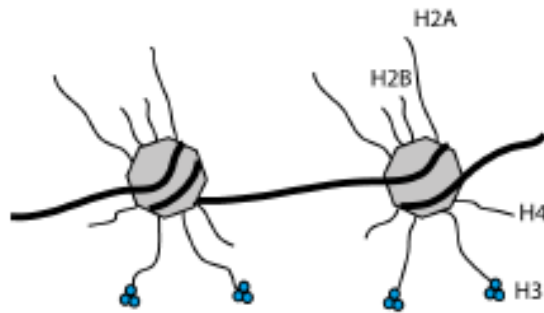
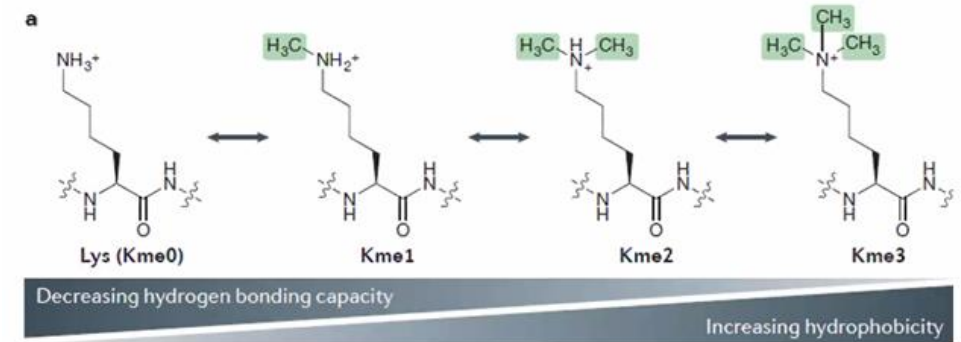
H3K9me2/3, H3K27me3, H3T3ph,  
H2Aub, symmetric H4R3



Druhově specifická funkce a distribuce a

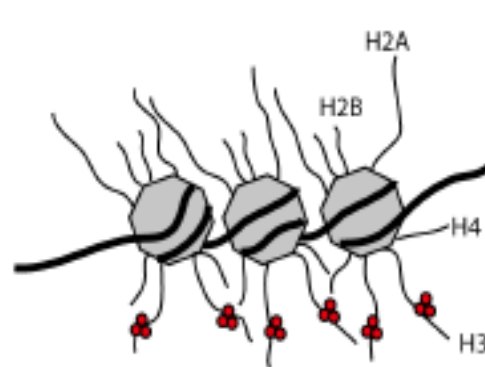


# Histone (lysine) methylation



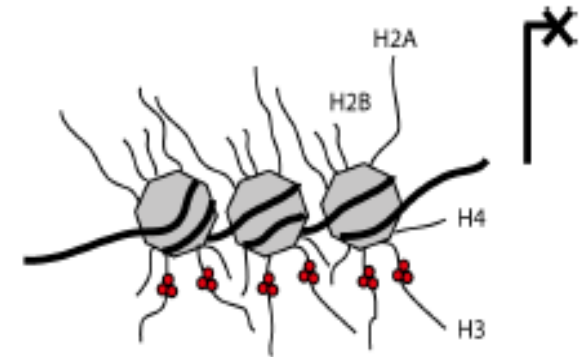
## H3K4me

- aktivní modifikace
- Promotorová oblast a exony



## H3K9me

- Inaktivující modifikace
- v genových oblastech nebo konstitutivní heterochromatin



## H3K27me

- Inaktivující modifikace,
- V genových oblastech nebo konstitutivní heterochromatin
- H3K27me3 důležitá pro regulace vývojových genů u rostlin i živočichů

# Methylace H3 závisí na velikosti genomu a druhové diverzitě

## H3K4me

=všechny kombinace mají u rostlin i živočichů většinou aktivující charakter

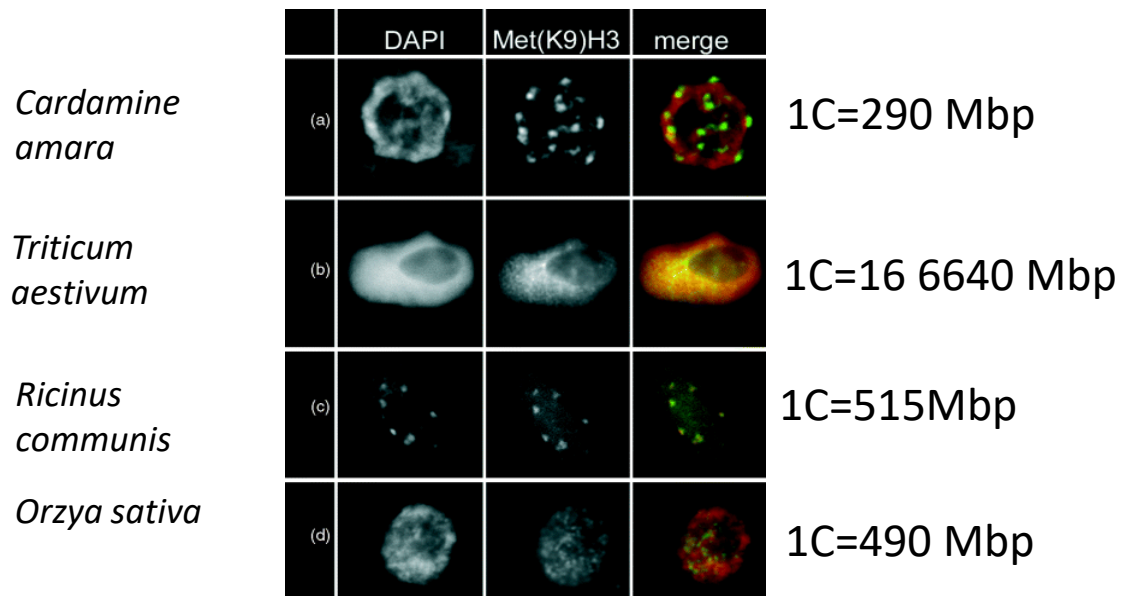
## H3K9me1, H3K9me2,

## H3K27me1

=značky inaktivního chromatinu


## H3K27me2/me3


=druhově specifické, spíše inaktivující charakter



Houban et. al. 2003

Small genome plant

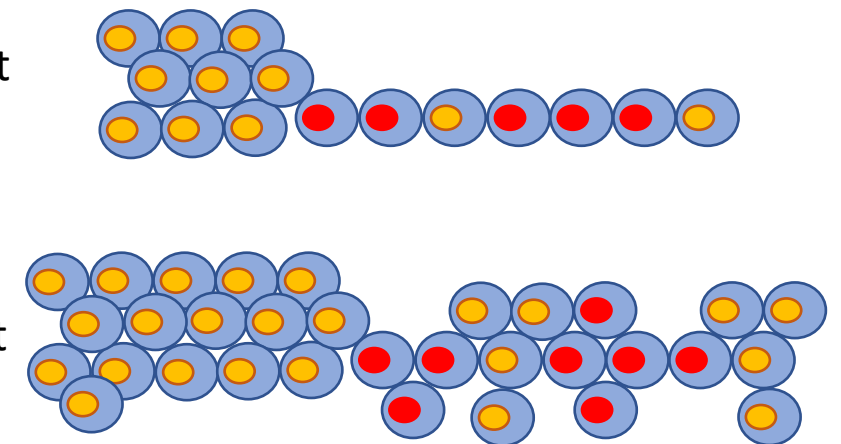
 H3K4me

 H3K9me

Large genome plant

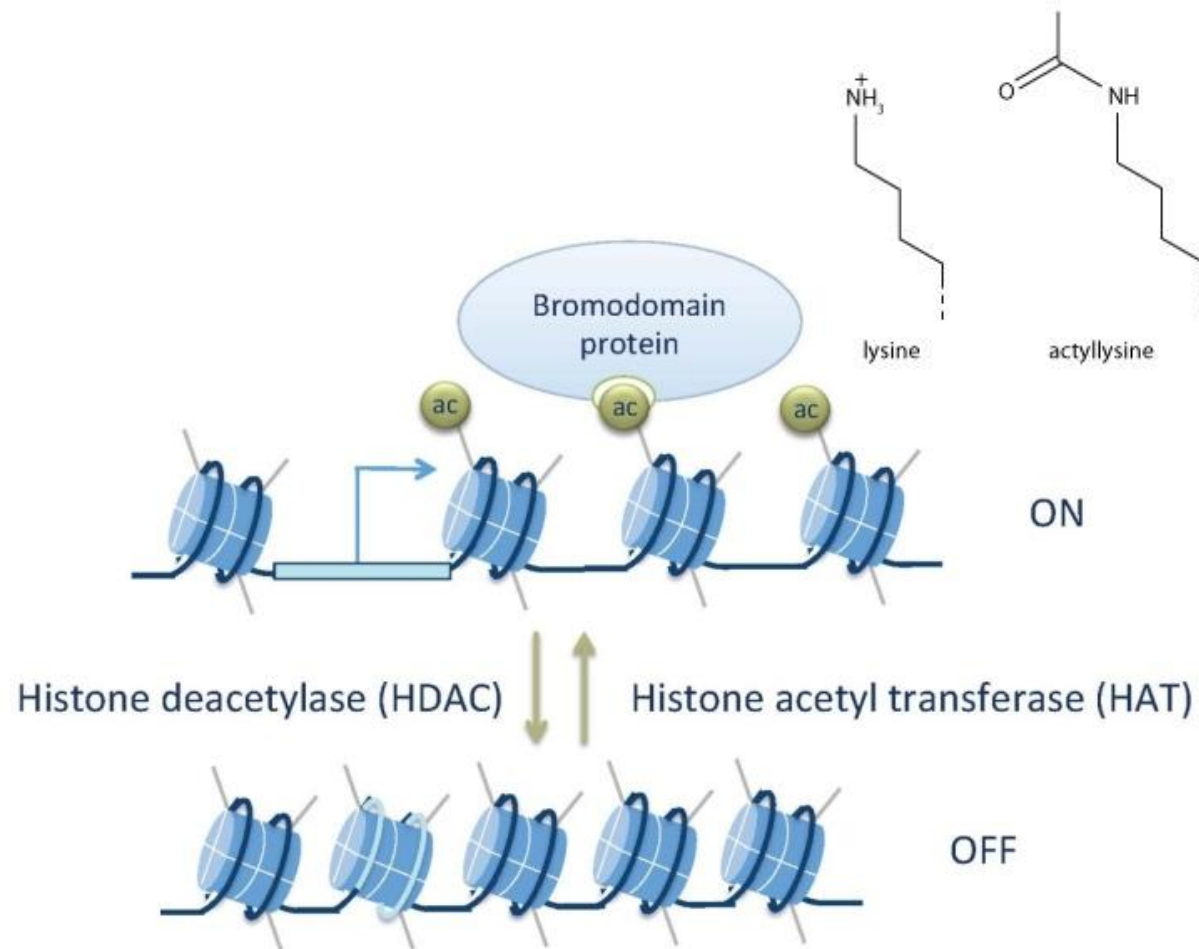
heterochromatin

euchromatin



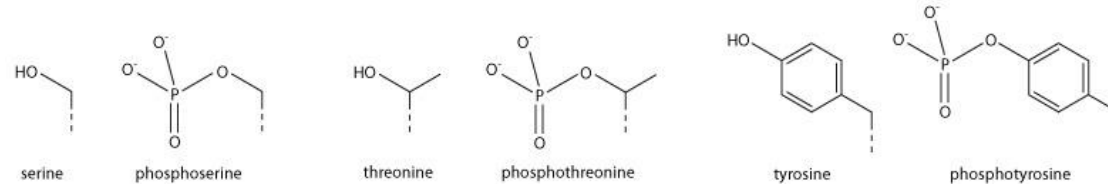
•Velikost genomu >500 Mb vede ke změně distribuce aktivních a represivních modifikací!

# Acetylace lysinových reziduí

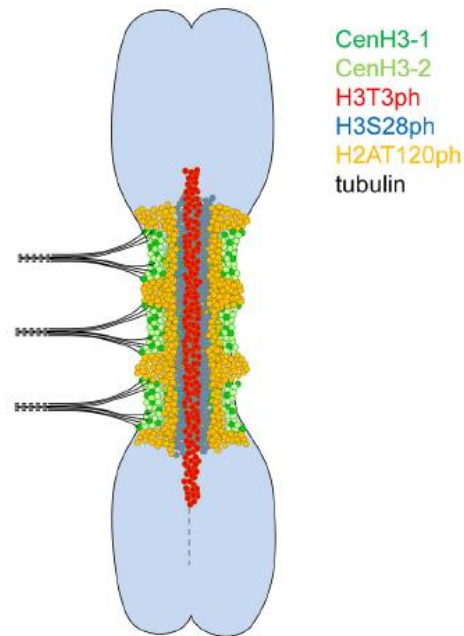


- Koreluje spíše s genovou aktivitou (např. H3K9ac)
- Redukuje pozitivní náboj histonových aminokyselin = DNA je více dostupná pro další enzymy
- **Spekulativní jako epigenetická modifikace, spíše chromatinová modifikace**
- **Některé ac-skupiny postrádají mitotickou dědičnost, závislé na např. na cirkadiánní rytmu**
- **Velice proměnlivé**

# Fosforylace serinu, threoninu a tyrosinu



- Nejvíce prostudovaná modifikace, z hlediska centromer
- V závislosti na umístění=rozličná funkce
- **Závislá na buněčné cyklu, důležitá pro kondenzaci chromatinu**



Neumann *et. al.* 2016

- **H3S10ph(+H3S28ph)**
- **V oblasti pericentromer** (opak u živočichů - H3T3ph and H3T11ph)
- **H3At108(120)ph**
- **Vnitřní část centromery**

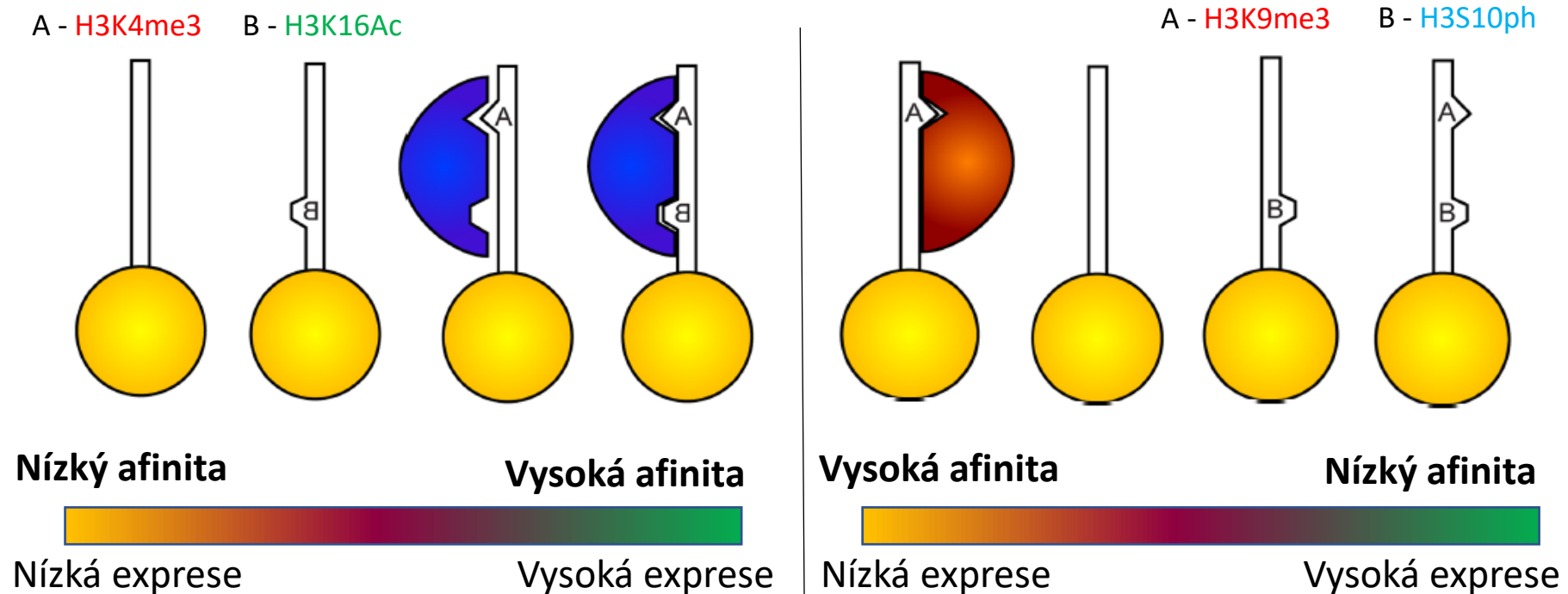


Fuchs *et. al.* 2012

# Diverzita histonových modifikací a jejich funkce

Histone modification	Which residues?	Functions
Methylation (me, mono, di or tri me)	Lysines (K) and Arginines (R)	Transcription, Repair (K)
Acetylation (ac)	K	Transcription, Repair, Replication, Condensation
Ubiquitination (ub)	K	Transcription
Sumoylation (su)	K	Transcription
ADP-ribosylation	Glutamate (E)	Transcription
Phosphorylation (Ph)	Serine (S) and Threonine (T)	Transcription, Repair, Condensation
Citrullination (Cit)	R converts to Cit	Transcription

# Molekulární evidence kombinatoriální komplexity



**BPTF**  
(„Nucleosome-remodeling factor subunit“)

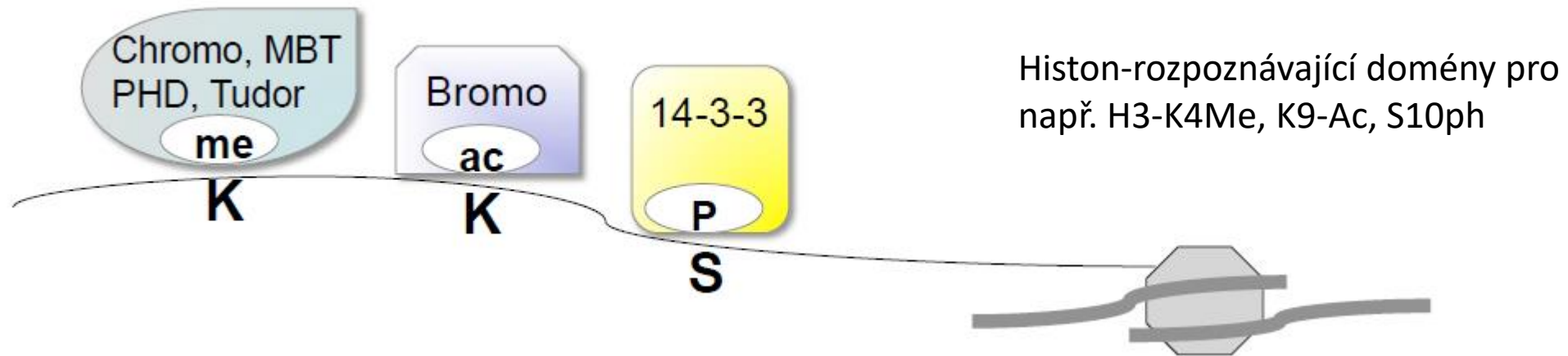
**HP1**  
(heterochromatin protein, důležitý pro vazbu DNMT1)

Rando 2012

**U Arabidopsis, CMT3 (CHH methylace) se preferenčně váže k dimeru H3K9me3H3K27m3.**

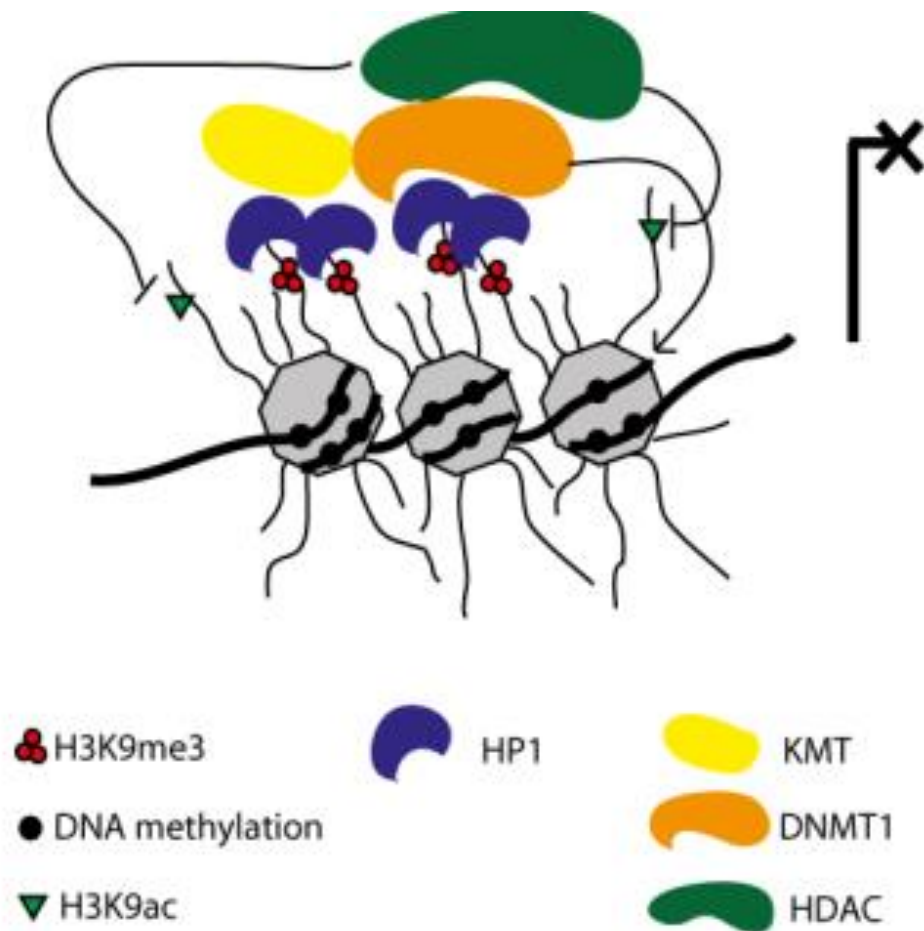


# Histon-rozpoznávající domény histon-methylace, -acetylace a -fosforylace



- Příklady proteinů obsahující chromodoménu
  - CHD1 – ATP-chromatinový remodeler
  - HP1 – protein typický pro inaktivní heterochromatin, vazba DNMT1
  - CBX2 – část PrC proteinu, ubiquitinace H2AK119

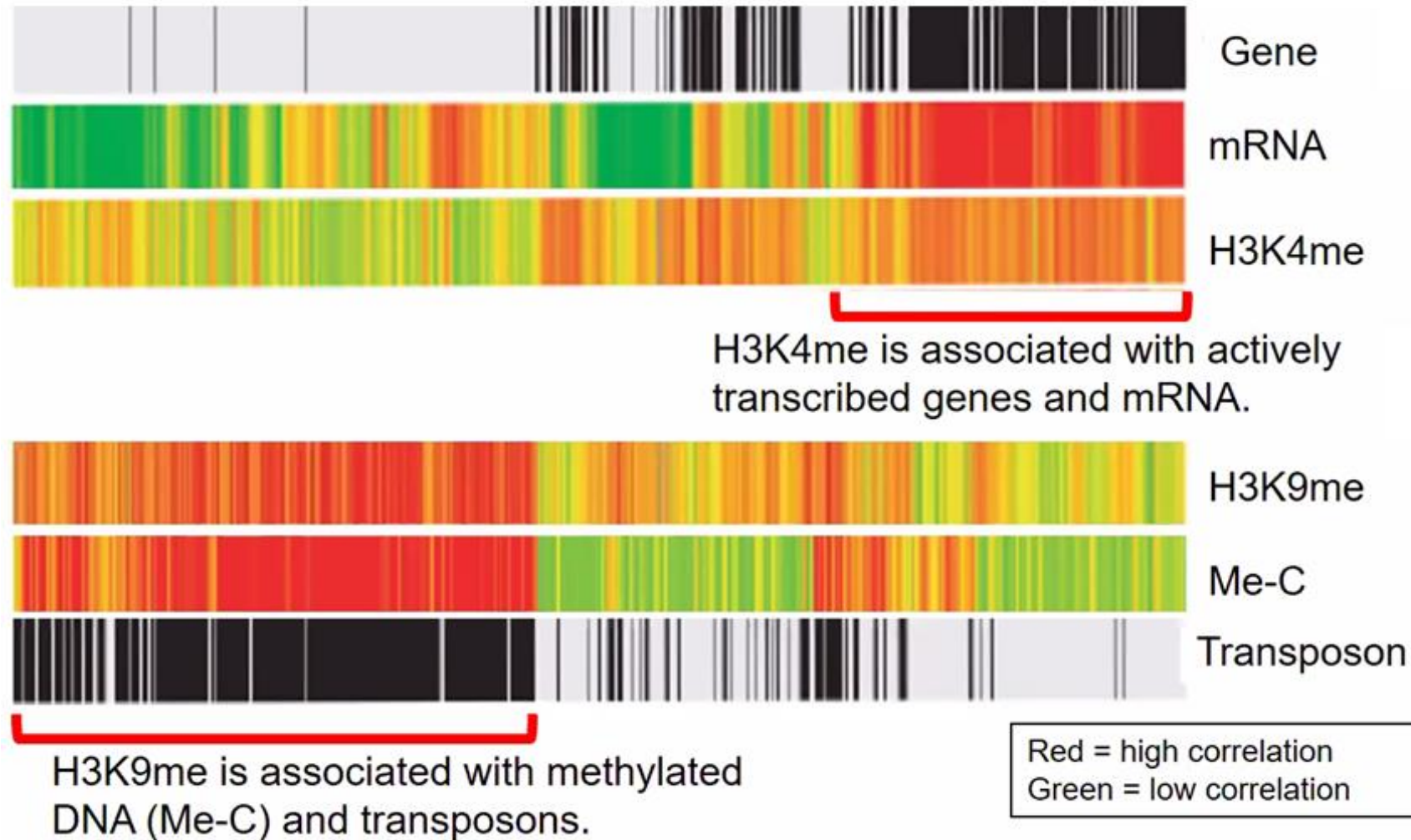
# Neznámá hierarchie jednotlivých faktorů



- HP1 vazba na H3K9me3
- HP1 vazba s DNMT
- HP1 vazba HMT a šíření H3K9me3
- DNMT může vázat HDAC

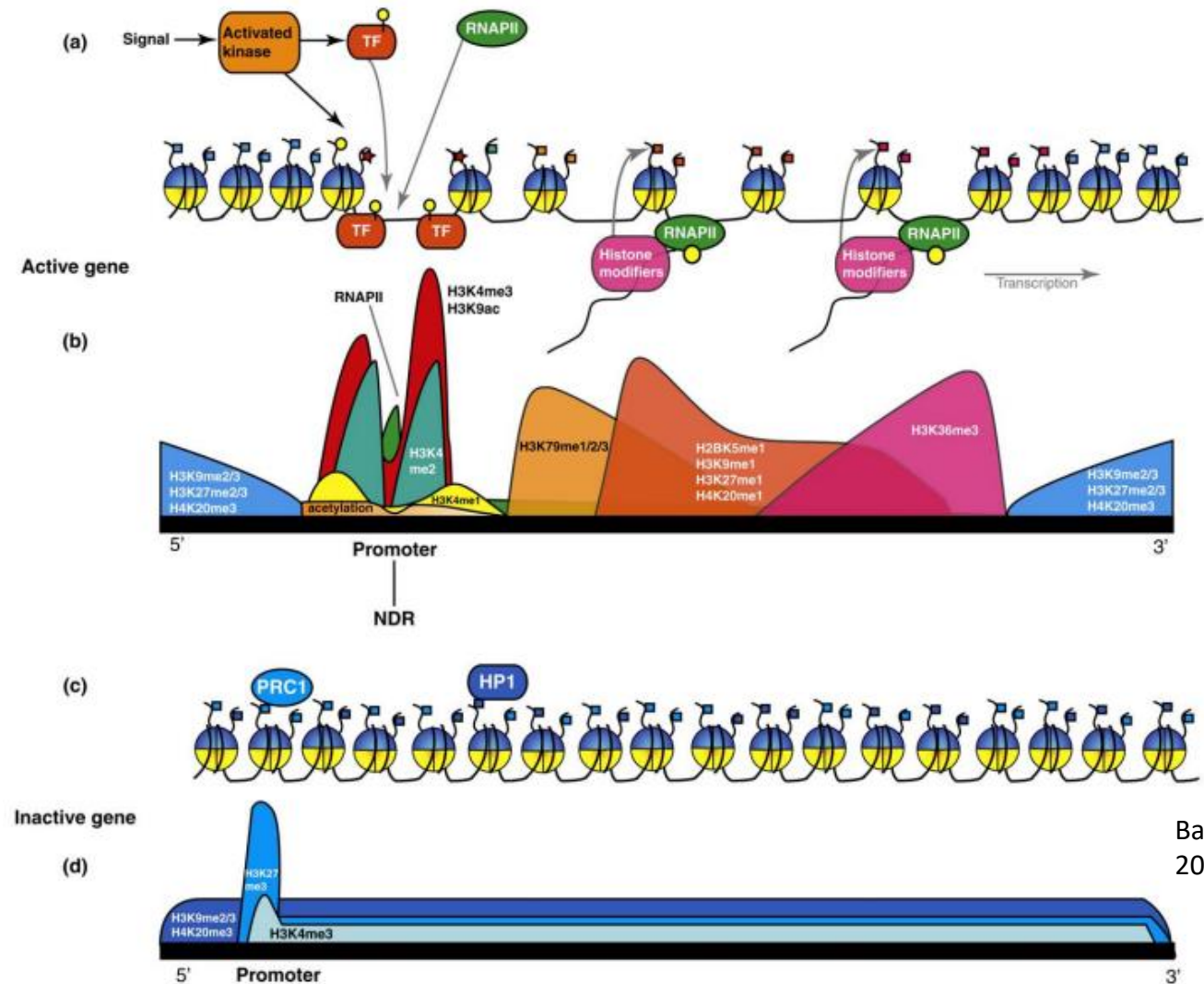
=není jasné, které elementy jsou na vyšší regulační úrovni

# Histonové modifikace jsou odlišně distribuovány mezi geny a TEs



# Distribuce histonových modifikací v genových oblastech

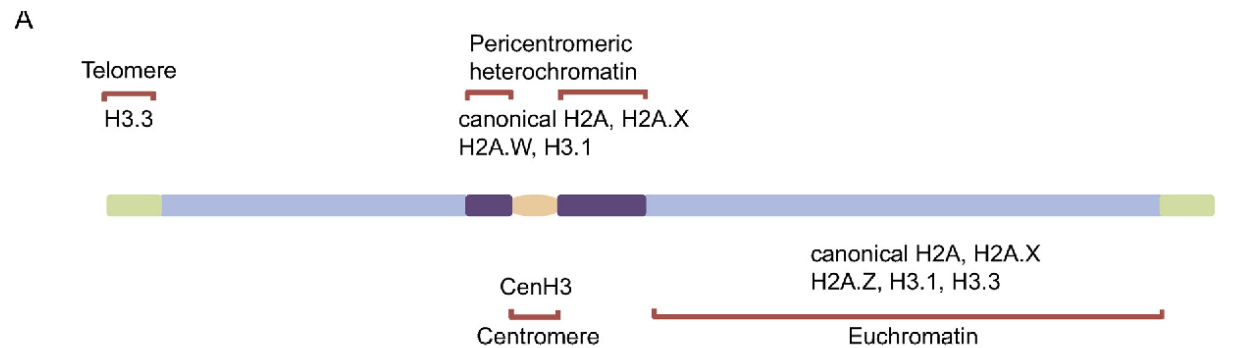
- H3K27me3 – modifikace typická pro genovou inaktivitu (vývojově důležité geny)
- H3K4me2/me3 a H3K9ac – značky typické pro genovou expresi a aktivitu (promotor)
- H3K36me3 – značka typická pro genovou expresi (exony)



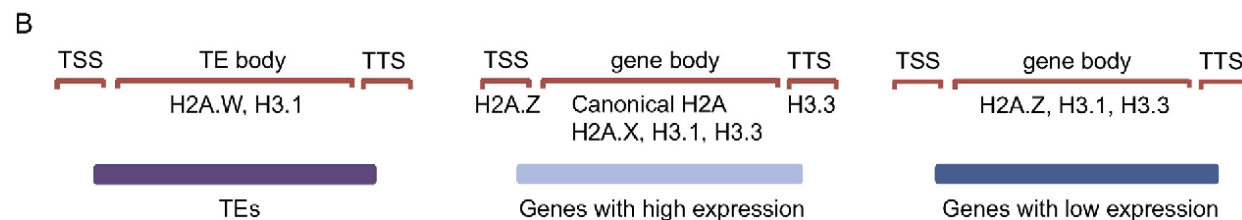
Bart et al.  
2010

# Diverzita histonových variant a změna struktury chromatinu

- Různé varianty H2A, H3, H4
- Každá varianta obsahuje specifické AA, mění jejich funkci
  - Zvýšená stabilita
  - Výskyt AA, které mohou být modifikovány
  - Úloha v reparačních mechanismech, funkce centromer



➔ Euchromatin vs. Heterochromatin vs. centromere

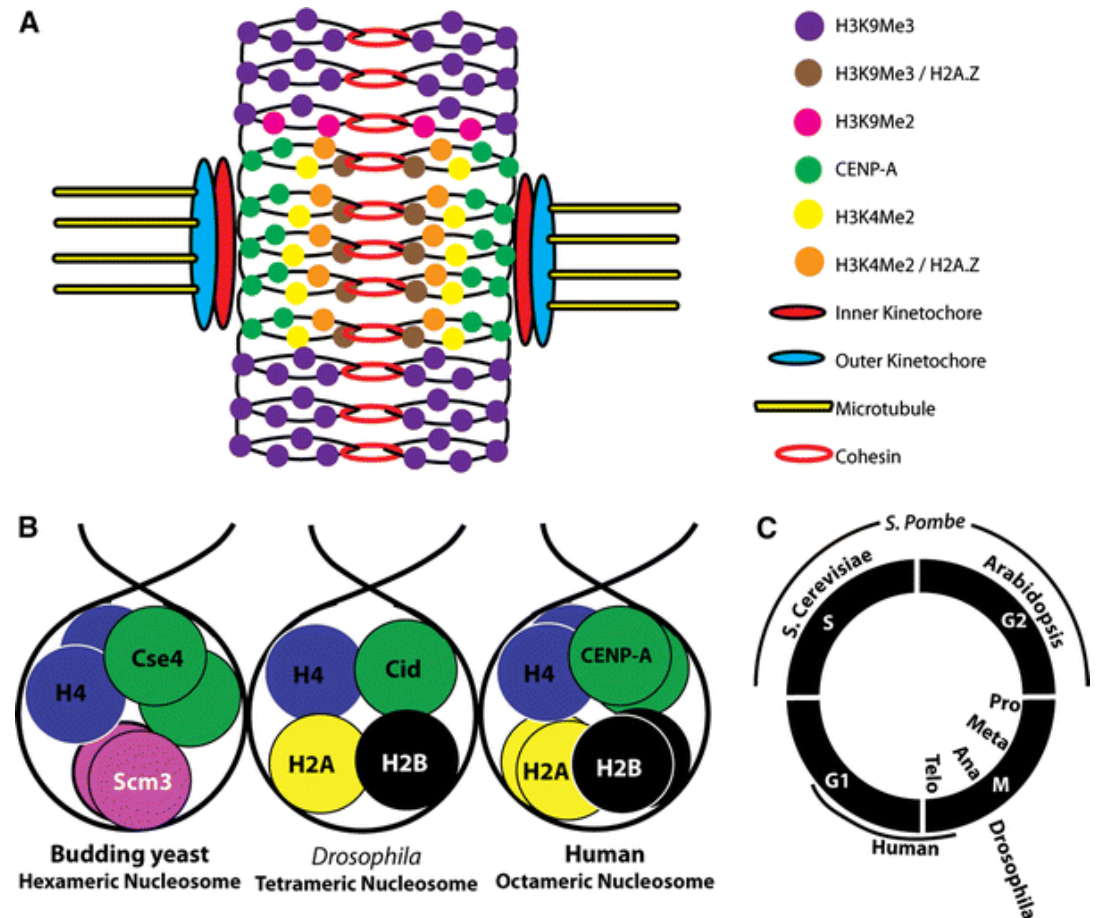


➔ Rozdíl genů a repetitivní

# Identita centromery a její funkce

- Pro většinu eukaryotických genomů je centromera definována chromatinovými a epigenetickými značkami
  - Aktivita centromery definována zejména H3-specifickou variantou (CENH3, Cse4, CENP-A)
- Historicky definována jako konstitutivní heterochromatin, dnes zejména aktivní a represivní modifikace s jasnou hierarchií

=centromerické satelity částečně nutné pro vazbu histonové varianty, druhově specifická DNA sekvence (speciace?)

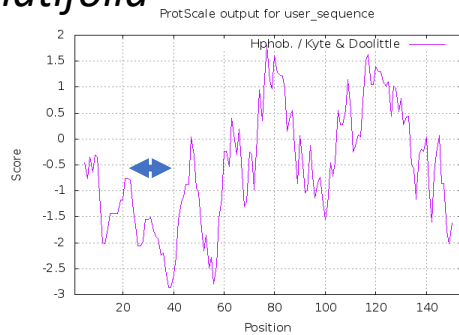




# Funkční diferenciacie centromerické histonové varianty

- Největší variability centromerického histonu v AA N-terminálním konci

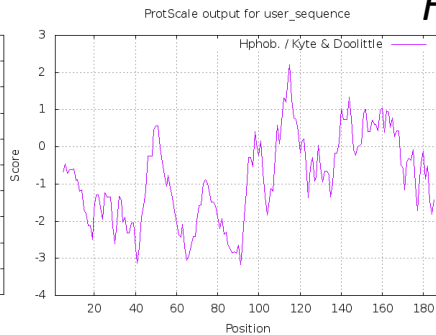
*S. latifolia*



Consensus  
Identity

1. A thaliana sp|Q8RVQ9|HTR12\_ARATH
2. Beta vulgaris subsp. vulgaris tr|A0A0J8BDX6|A0A0J8BDX6\_BETVU
3. Brassica napus tr|E2IPK9|E2IPK9\_BRANA
4. Brassica oleracea tr|D1MH57|D1MH57\_BRAOL
5. Cicer arietinum tr|X5GE29|X5GE29\_CICAR
6. Clipboard Contents
7. Daucus carota tr|A0A068CMC2|A0A068CMC2\_DAUCA
8. Hordeum vulgare subsp. vulgare tr|G1APU3|G1APU3\_HORVW
9. Lathyrus sativus tr|A0A0D3QLT7|A0A0D3QLT7\_LATSA
10. Melilotus albus tr|A0A0D3QLV6|A0A0D3QLV6\_MELAB
11. Oryza sativa subsp. japonica tr|Q6T367|Q6T367\_ORYSJ
12. S latifolia FMHP01017919 - ORF 1 (frame 1) translation
13. Secale cereale tr|A0A2I6RN92|A0A2I6RN92\_SECCE
14. V u subsp. sesquipedalis LC490907-1|BBM60645.1|148|Vigna
15. V u subsp. sesquipedalis LC490908-1|BBM60646.1|143|Vigna
16. Vicia peregrina tr|A0A0E3KS29|A0A0E3KS29\_9FABA
17. Vigna u subsp. unguiculata LC490905-1|BBM60643.1|148|Vigna
18. Vigna u subsp. unguiculata LC490906-1|BBM60644.1|143|Vigna
19. Vigna unguiculata LC490903-1|BBM60641.1|158|Vigna
20. Vigna unguiculata LC490904-1|BBM60642.1|153|Vigna

*H. lupulus*



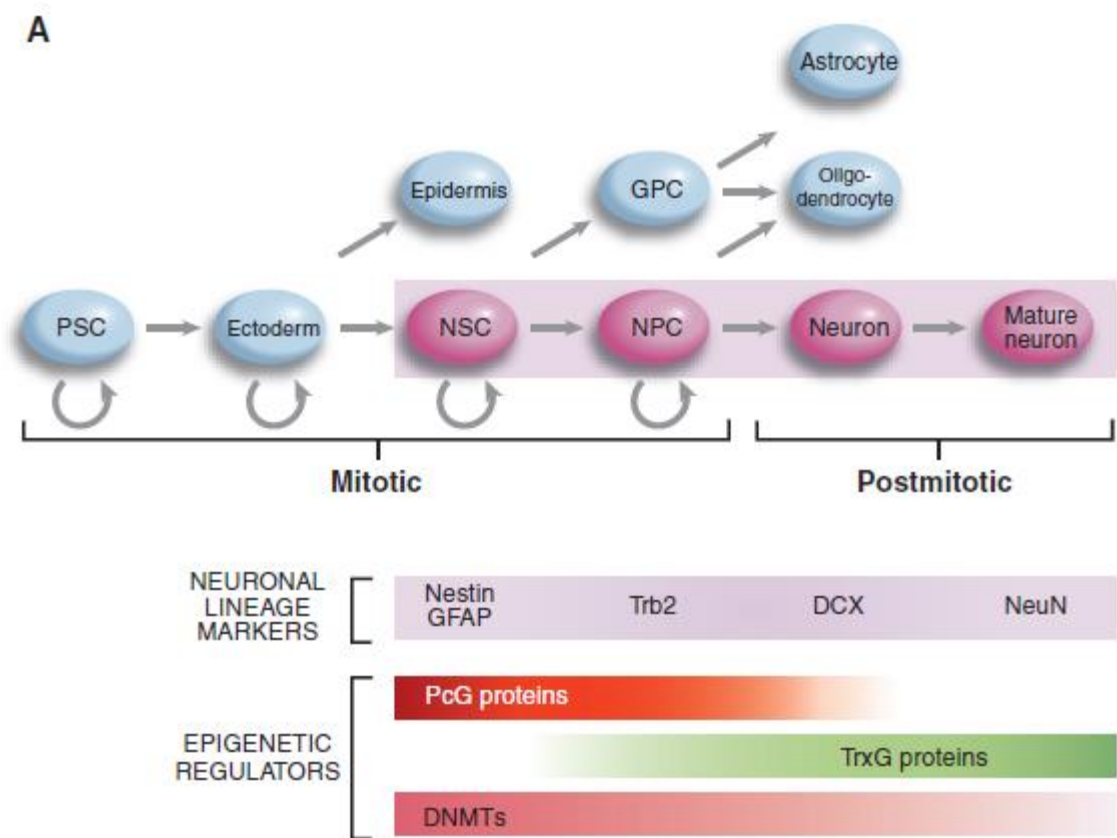
AA-specific CENH3 N-konec

AA konzervovaná doména



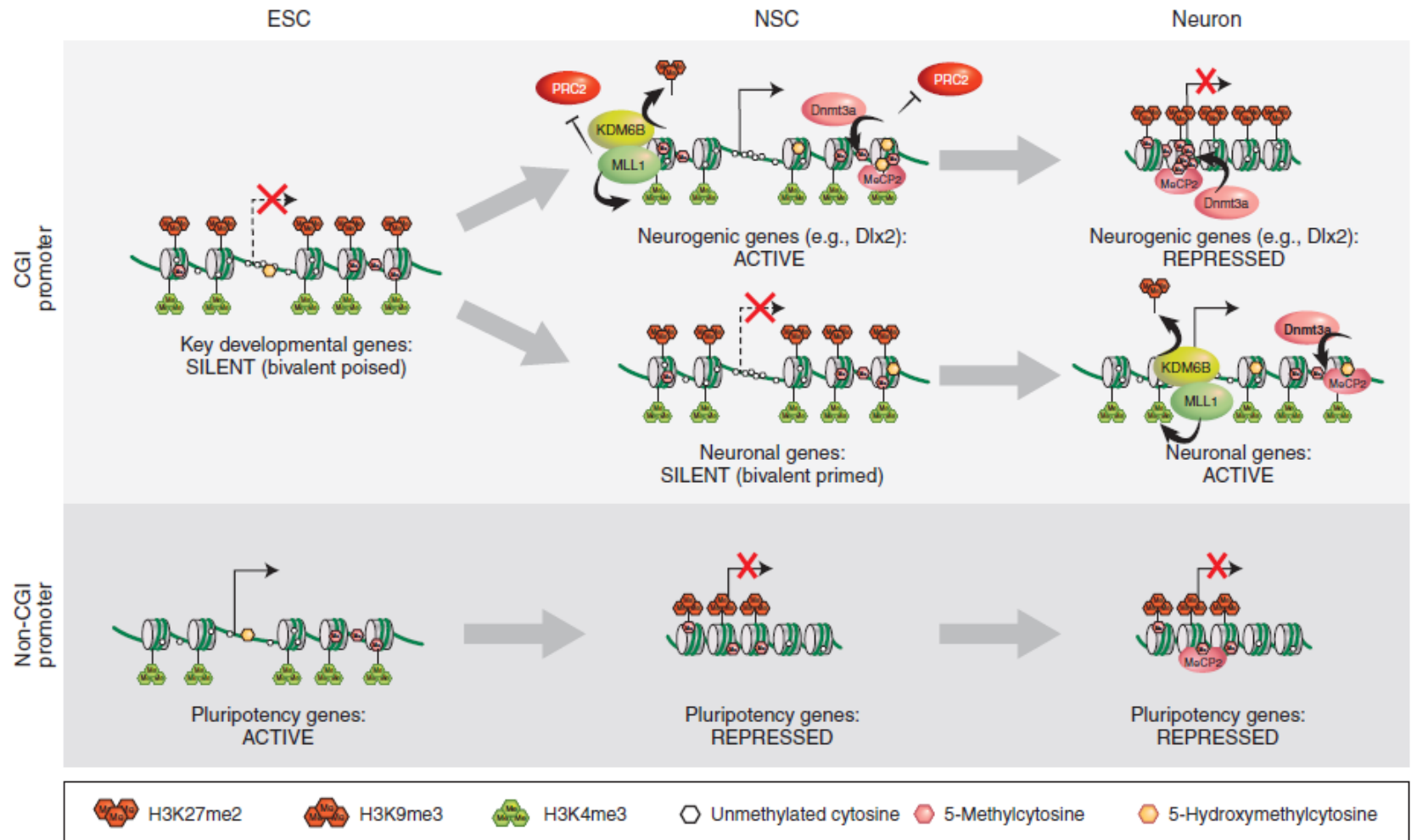
# Epigenetika a neurogeneze

- Determinující faktory jsou regulovány mozaikou epigenetických modifikací
  - Methylace genu před promotorem (Dlx2) chrání gen před PcG umlčováním,
  - Úloha TrxG přes bivalentní metylaci H3K4me3K27me3, odstranění H3K27me3 aktivuje genovou oblast



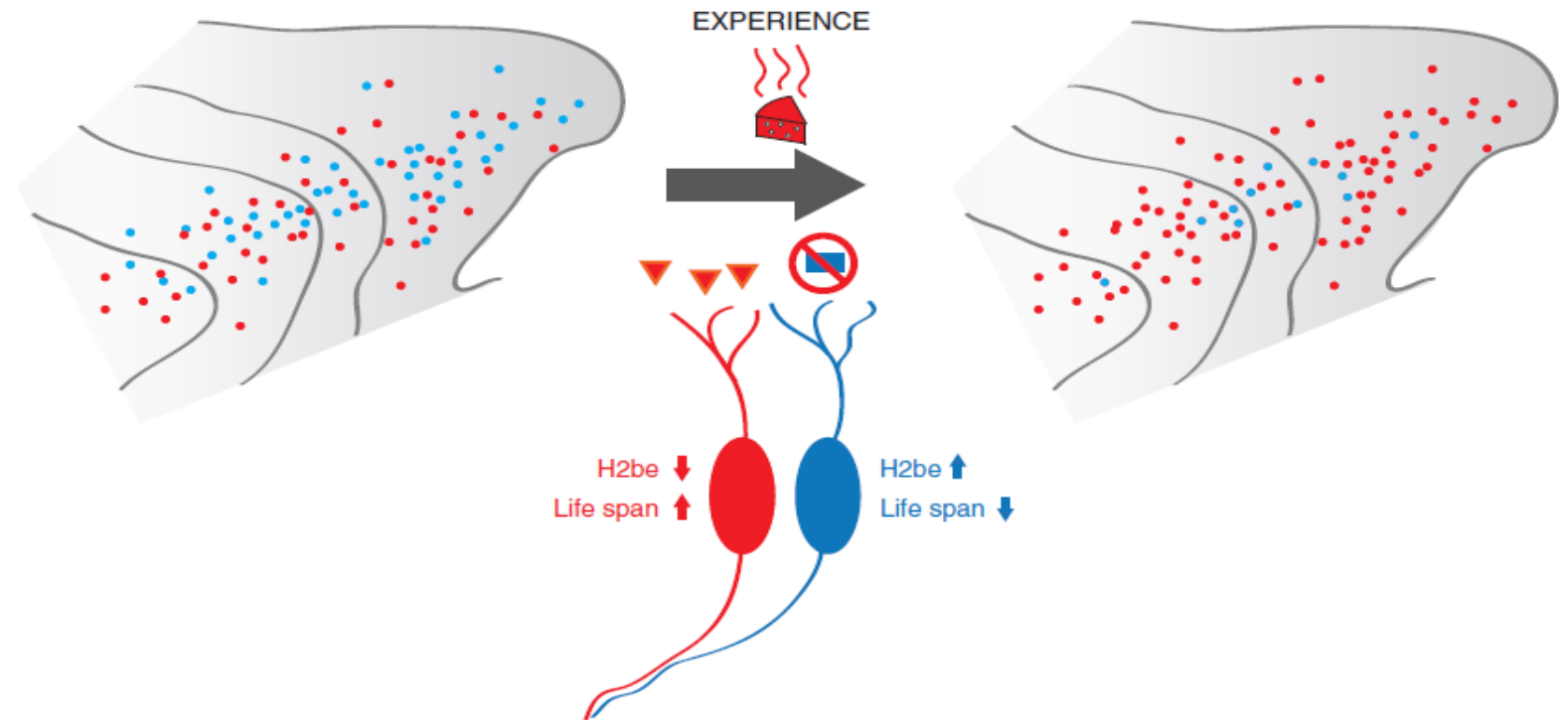
# Epigenetika a neurogeneze

- **meCpG se vyskytují na „house-keeping“ genech v neurogeních buňkách**, během ranného vývoje jsou umlčeny H3K4me3K27me3
- **Neurogení geny umlčeny během determinace přes inaktivující modifikace (H3K9me)**
- **Neuronální geny uvolněny v pozdním vývoji nebo finální determinaci** (geny nutné pro finální funkci-odstranění H3K27me3 x H3K4me3 zůstává a aktivuje)
- ESC nemají meCpG v promotorech, aktivní faktory během ranného vývoje, umlčeny během determinace



# Úloha histonové varianty H2be při dozrávání feromon-detekujících chemoreceptorů

- Olfaktorické neurony jsou smyslové buňky v nose vnímající pachy a čich (v membráně neuronů jsou čichové receptory citlivé na pachy)-umístěné v olfaktorickém epitelium v čichové sliznici
- **H2be se liší 5 AA od H2b (není methylován/acetylován na K5)**
- Aktivace neuronů vede ke snížení exprese H2be a prodlužuje životnost (aktivované buňky mají nízkou hladinu exprese této histonové varianty)
- **H2be mimo jiné aktivuje apoptózu a tedy determinuje životnost neuronů**



Děkuji za pozornost!