

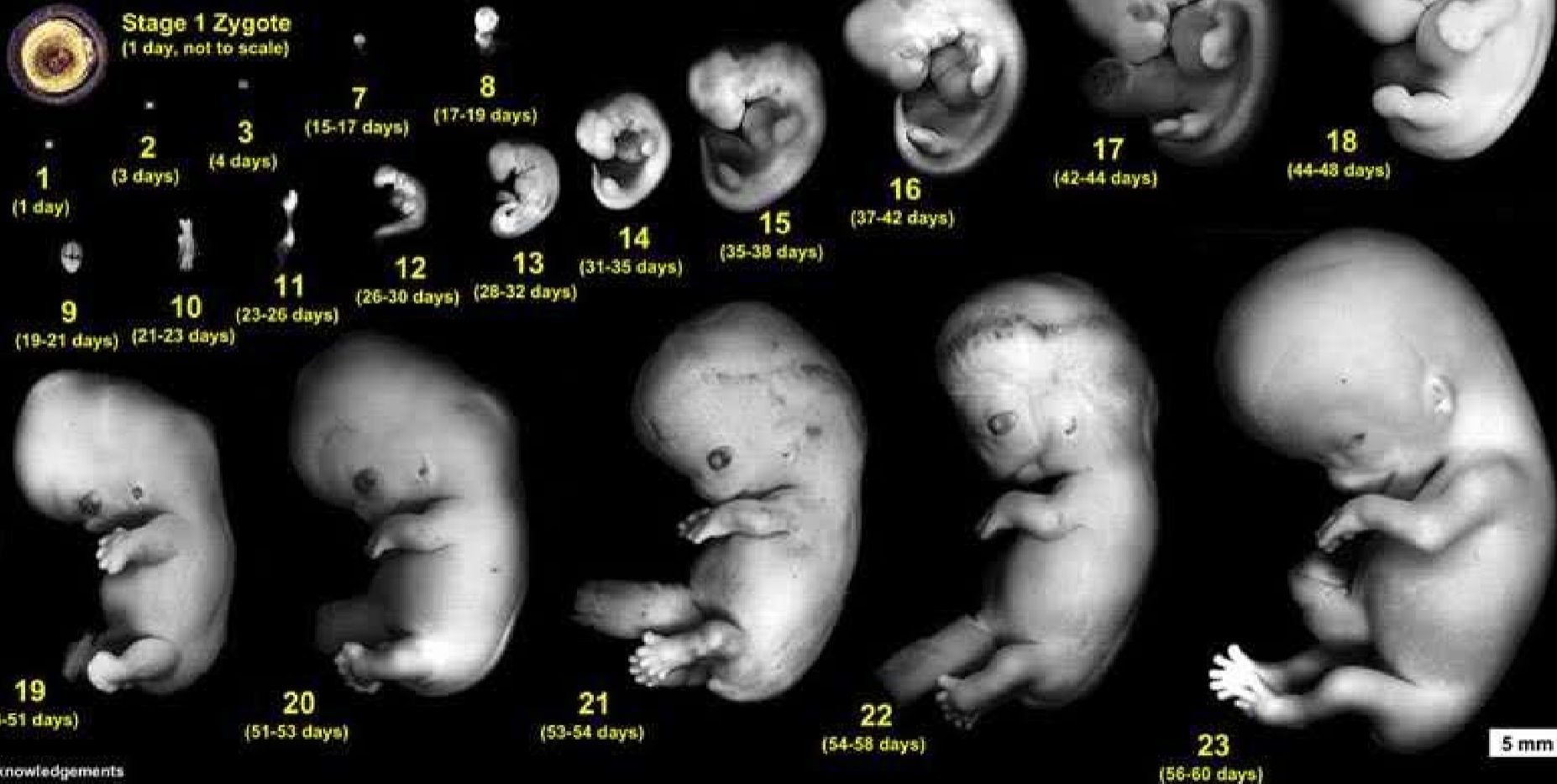
VÝVOJOVÁ GENETIKA



Přednášky: Wojta Hudzieczek, Václav Bačovský

Carnegie Stages of Human Development

Dr Mark Hill, Cell Biology Lab, School of Medical Sciences (Anatomy), UNSW

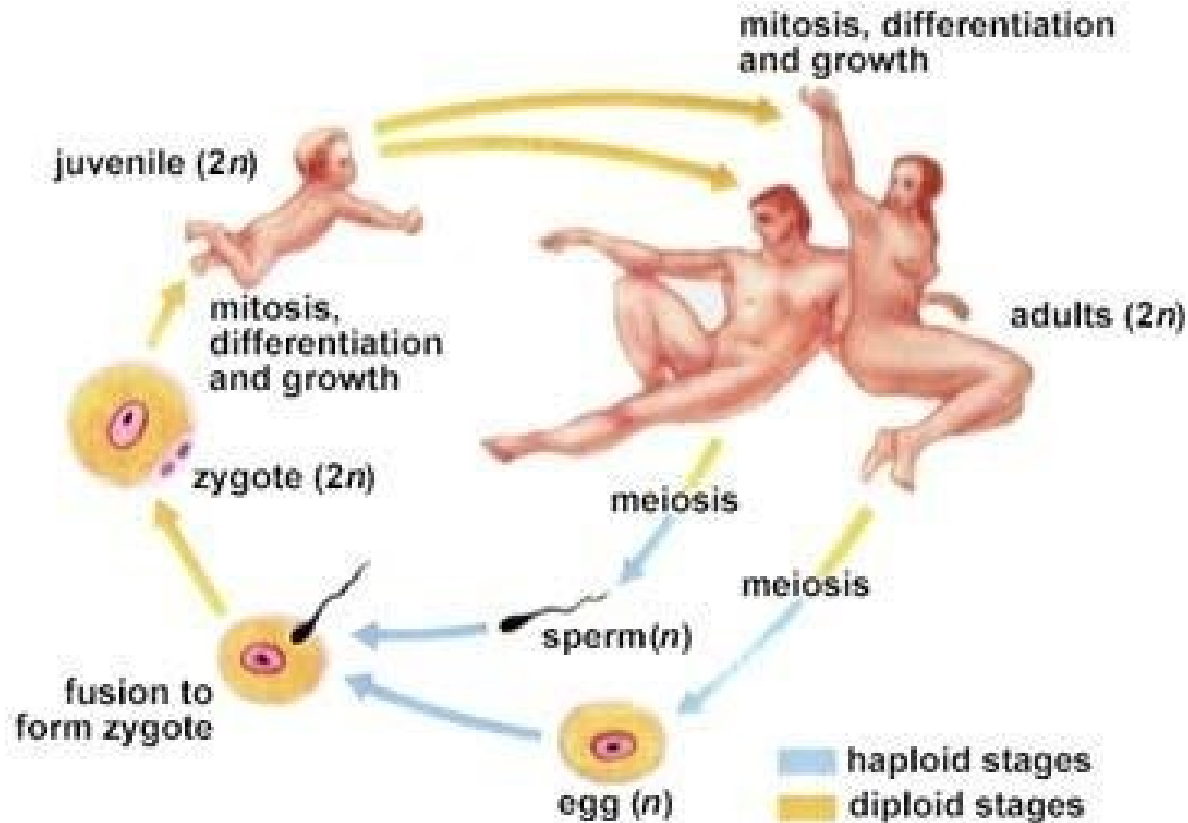


Acknowledgements

Special thanks to Dr S. J. DiMarzo and Prof. Kohel Shlota for allowing reproduction of their research images and material from the Kyoto Collection and Ms B. Hill for image preparation.

© M.A. Hill, 2004

VÝVOJOVÁ BIOLOGIE



Zygota – jedna buňka – základ celého organismu

SYLABUS

1 Obecné zákonitosti vývoje organizmů

1. Historie vývojové biologie, Základní procesy vývoje, Epigenetická tvorba tvarů
2. Modely tvorby biologických tvarů, Vznik uspořádání
3. Homeóza a homeotické geny
4. Modelové organizmy vývojové biologie a genetiky

Okruhy na zkoušku:

Mozaikový a regulativní typ vývoje, vývojové mapy buněčného osudu

Modely tvorby tvarů: poziční informace, reaktivně-difúzní modely

Lewis Wolpert: model francouzské a americké vlajky

Homeóza, homeotické geny, proteiny buněčné paměti

Jonathan Slack: zootyp a florityp, evoluce homeoboxových genů

Pravidlo kolinearit, homeodoména, geny řídící tvorbu celých orgánů

Regulační úlohy proteinů s chromodomény: transkripční represory a aktivátory

Homeotická transdeterminace, buněčná paměť

Proteiny skupiny Polycomb a trithorax: buněčná paměť

Heterochronní geny

Vztahy evoluce a ontogeneze

2 Živočišné modely

1. Dictyostelium, Hydra
2. Caenorhabditis elegans
3. Drosophila melanogaster
4. Lytechinus, Amphibia
5. Mammalia

Okruhy na zkoušku:

Genetická kaskáda řízení embryogeneze drozofily

Gastrulace: úloha, funkce, mechanismy

Protostomia: modely vývojové genetiky

Deuterostomia: modely vývojové biologie

Jednobuněčné modely vývojové biologie a genetiky

Charakteristika modelu sociálního prvoka: hlenka

Caenorhabditis: buněčné linie, heterochronní geny a apoptóza

Homeotické mutace u drozofily: bithorax a antennapedia

Systém zárodečných terčků drozofily, transdeterminace, regenerace

Embryogeneze drozofily: buněčné procesy

Charakteristika modelů obojživelníků: žáby a čolci

Klasické modely vývojové biologie: Echinodermata a Amphibia

Tvorba základního plánu končetiny u obratlovců

Savčí modely vývojové biologie

3 Rostlinné modely

1. Nižší rostliny
2. Krytosemenné rostliny, Angiospermophyta
3. Oplození, embryogeneze a tvorba semene
4. Geny řídící meristém, stonek, list a květy

Okruhy na zkoušku:

Charakteristika a evoluce volvociných systémů

Model post-transkripční regulace: Acetabularia

Rostlinné modely: Volvox, Acetabularia, Fucus, Marchantia,

Physcomitrella, Ceratopteris

Arabidopsis thaliana: model molekulární genetiky rostlin

Krytosemenné rostliny: genetické řízení embryogeneze

Vývoj rostlinné zygoty: vliv sporofytu, gametofytu a endospermu

Charakteristika pohlavního rozmnožování, gametofyt a sporofyt

Úloha gametofytu ve vývoji rostlin: gametofytické mutace

Fytomery, mapování osudu buněk vegetativního meristému

Genetická kaskáda květní indukce, řízení procesů kvetení

Úloha genů s MADS-boxem ve vývinu květů, kvartetový model

Homeoboxové geny u rostlin: struktura a funkce

Modulace rostlinného vývoje transgenozí, úloha růstových regulátorů

4 Determinace a vývoj pohlavnosti

1. Zárodečná dráha a tvorba pohlavních buněk
2. Mechanizmy determinace pohlaví
3. Kompenzace dávků genů

Okruhy na zkoušku:

Hlavní genetické dráhy pohlavní determinace u modelových živočichů

Molekulární mechanismy pohlavní determinace: drosofila a hlístice

Drosofila jako model determinace a realizace pohlavnosti

Mechanismy kompenzace dávků genů vázaných na chromosom X

Environmentální a epigenetická determinace pohlaví, arrhenotokie,

pseudoarrhenotokie

Determinace a evoluce pohlavnosti rostlin, pohlavní chromosomy

Zárodečná dráha a tvorba pohlavních buněk, úloha meristémů u rostlin

Pohlavní determinace u člověka, struktura a evoluce sex chromozomů

5 Epigenetické procesy

1. Úloha metylací DNA
2. Struktura chromatinu a acetylace histonů
3. Genomový imprinting, Jiné epigenetické jevy

Okruhy na zkoušku:

Epigenetika: definice, projevy, nemendelovská dědičnost

Mechanismy epigenetických procesů

Mechanismy genomového imprintingu

Modifikace nukleozomálních histonů a jejich úloha v řízení genové exprese

Metylace DNA a jejich biologické úlohy

Lidské choroby s epigenetickými aspekty

Teorie parentálního konfliktu

Apomixie, dvojitá oplození, genomový imprinting u rostlin

Conrad Waddington: epigenetická krajina, kanalizace,

asimilace

NeoLamarckismus: epigenetický přenos získané informace

„Epigenetické“ syndromy: Rettův, Russel-Silverův, Martin-

Bellův

Úloha maternálních genů, ooplasmatická segregace

Imprinting: Prader-Williův a Angelmanův syndrom

Beckwith-Wiedemannův syndrom (Wilmsův tumor) a úloha

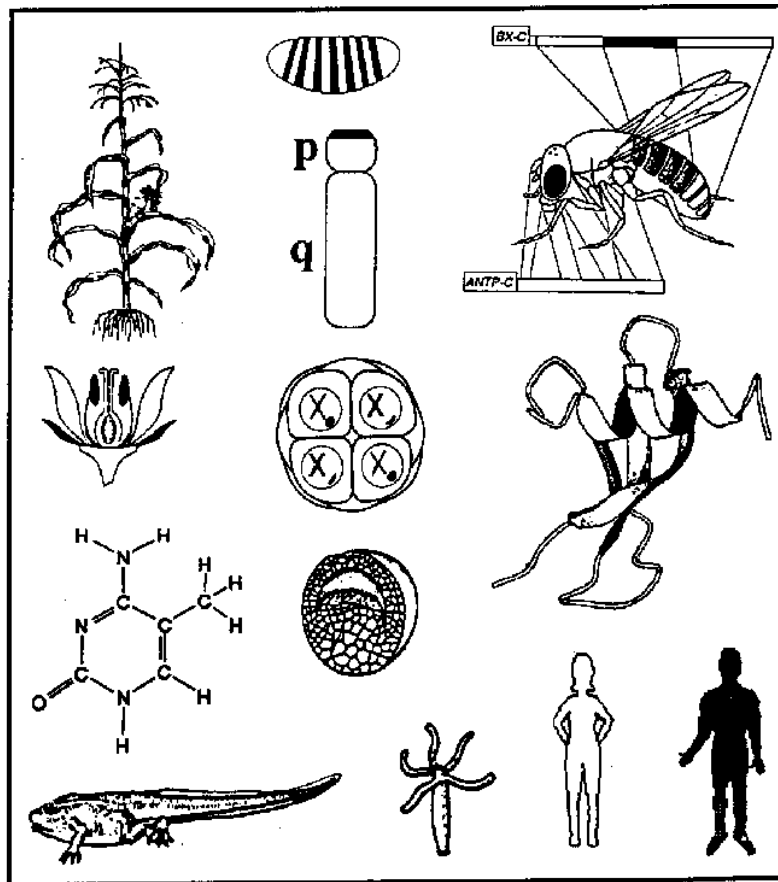
genu Medea u rostlin

Charakteristika rostlinného genu Medea

Epigenetická nestabilita: umlčování transpozonů

Nukleolární dominance, paramutace, poziční efekt,

fakultativní heterochromatin



Přehled vývojové biologie a genetiky

Boris Vyskot

*Vydal Ústav molekulární genetiky AV ČR v Praze, 1999
ISBN 80-902588-1-6*

Program přednášky

- **Úvod**
- **Historie vývojové biologie**
- **Obecné zákonitosti vývojových procesů**

VÝVOJOVÁ BIOLOGIE

- je multidisciplinárním přístupem ke studiu individuálního vývoje (**ontogeneze**) jako integrace **embryologie** s **cytologií** a chronologicky později i s **genetikou, molekulární biologií a bioinformatikou**
- **Embryologie** je definována jako popisné (deskriptivní) studium embryonálního vývoje
- **Cytologie** studuje buněčnou strukturu a funkci
- **Genetika** je vědou o dědičnosti
- **Molekulární biologie a bioinformatika** představuje především analytický přístup myšlenkový i metodický

Historické pozadí embryologie

- Deskriptivní embryologie - detailní analýzy vývojových událostí (*4. st. př.n.l. Aristoteles, mikroskopicky od 17. st. M. Malpighi, A. van Leewenhoek*)
- Komparativní embryologie – studium anatomických změn v průběhu vývoje odlišných organismů (*od 19. st. – E. von Baer, W. Haeckel, T. Boveri*)
- Experimentální embryologie – studium kauzálních faktorů či mechanismů vývoje postavením hypotéz a jejich testováním manipulací s embryi (*od 19. st. - W. Roux, H. Driesch, H. Spemann*)
- Molekulární embryologie – studium embryonálních procesů na molekulárně-genetické bázi (*od 2. pol. 20. st. – S. Brenner aj.*)

Modelové organismy

Modelové organismy

Jaké modelové organismy vývojové biologie znáte?



<https://www.menti.com/alp2z4ignakn>

Modelové organismy

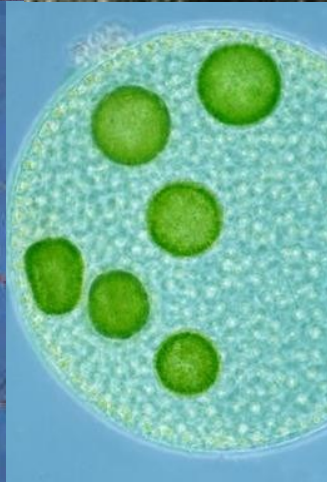
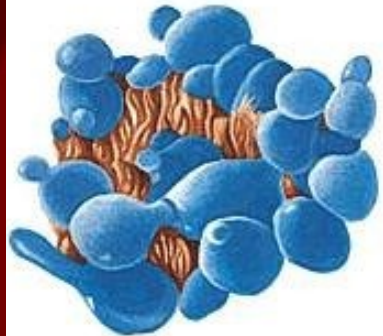
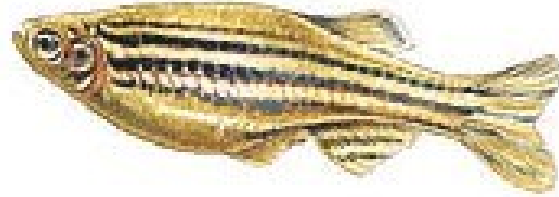
Jaké vlastnosti by modelový organismus měl mít?



menti.com -> "6520 8800"

<https://www.menti.com/alp2z4ignakn>

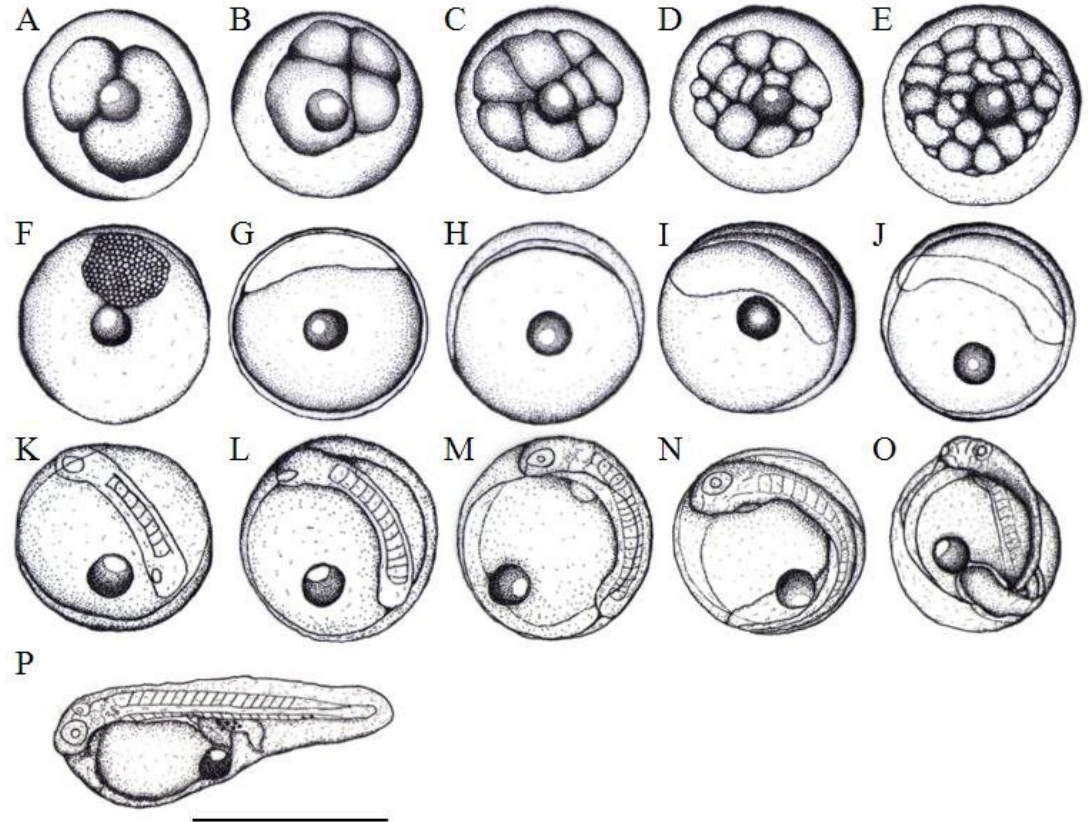
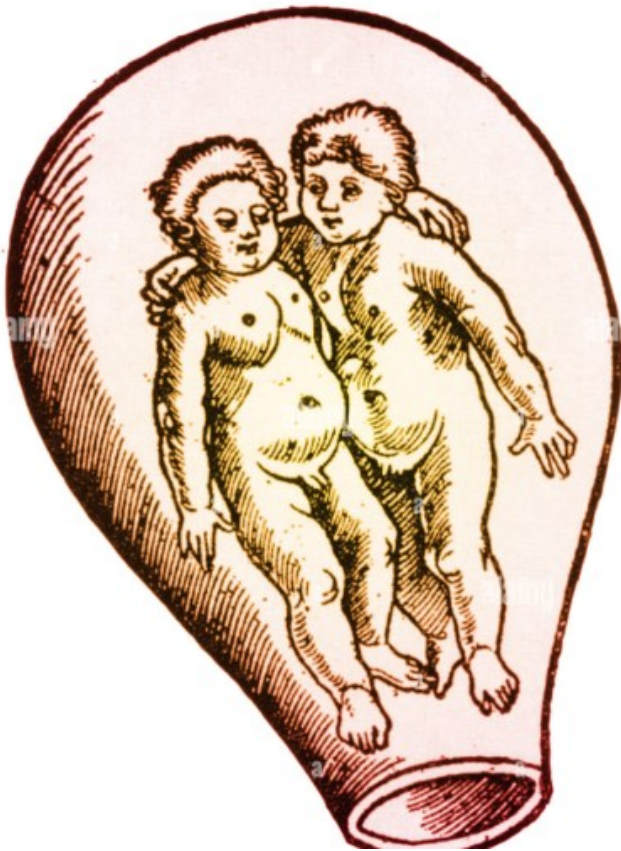
Modelové organismy



Historie vývojové biologie



Preformismus nebo epigeneze ?



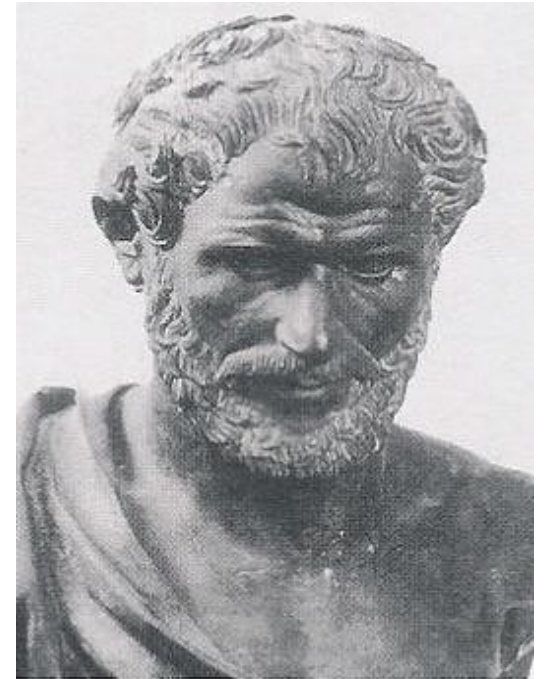
EPIGENEZE

**vysvětluje princip individuálního vývoje :
výsledný organismus není preformován,
nýbrž vzniká kreativně na základě
zděděné informace a vnitřních i vnějších
vlivů**

Aristoteles

(384-322 př.Kr.)

- první pozorování vývojové biologie (kuřecí vejce)
- napsal první učebnici reprodukční biologie
- otec teorií vitalismu a epigeneze
- představy o vzniku nových organismů : ze substrátu, pučením, hermafroditismem a bisexuální reprodukci



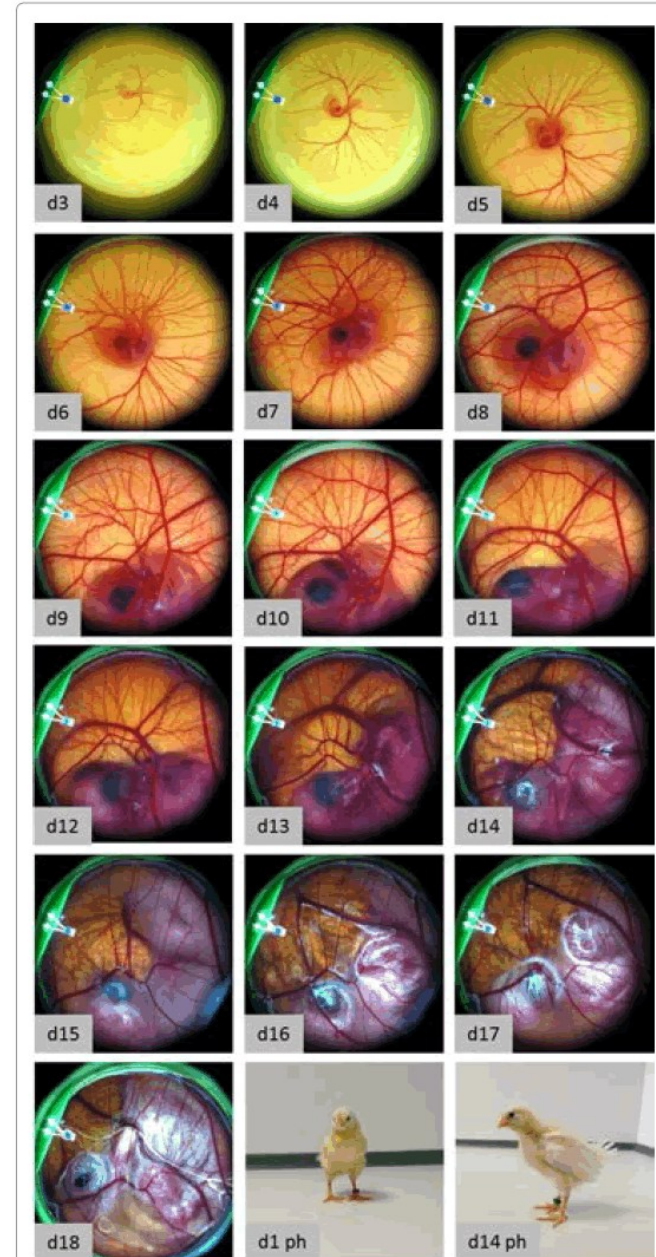
EPIGENEZE

**vysvětluje princip individuálního vývoje :
výsledný organismus není preformován,
nýbrž vzniká kreativně na základě
zděděné informace a vnitřních i vnějších
vlivů**

Aristoteles

(384-322 př.Kr.)

- první pozorování vývojové biologie (kuřecí vejce)
- napsal první učebnici reprodukční biologie
- otec teorií vitalismu a epigeneze
- představy o vzniku nových organismů : ze substrátu, pučením, hermafroditismem a bisexuální reprodukci



Preformismus a mechanicismus :

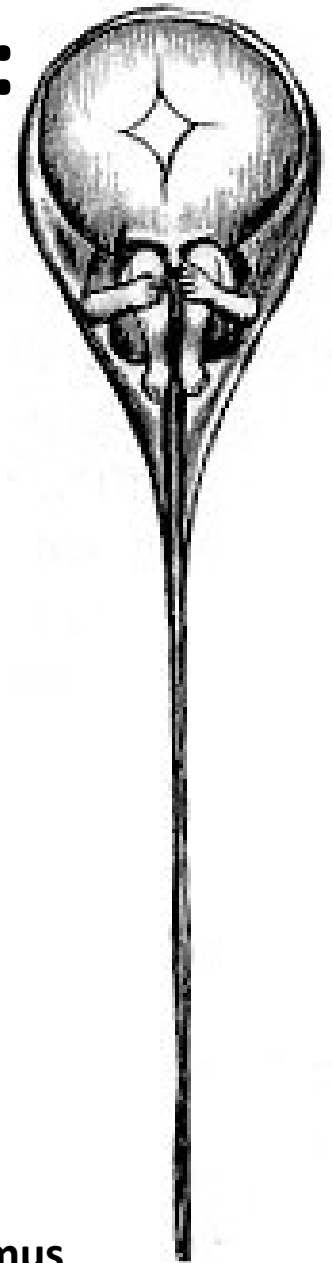
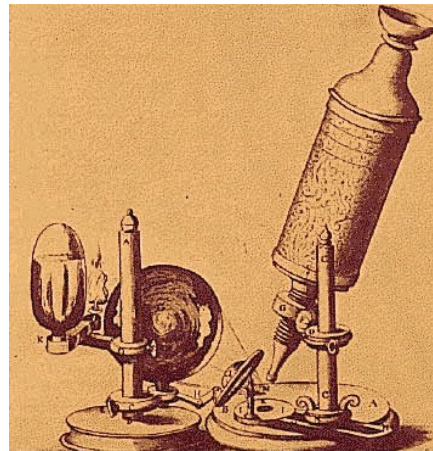
... lidský zárodek je již vybaven všemi orgány ...



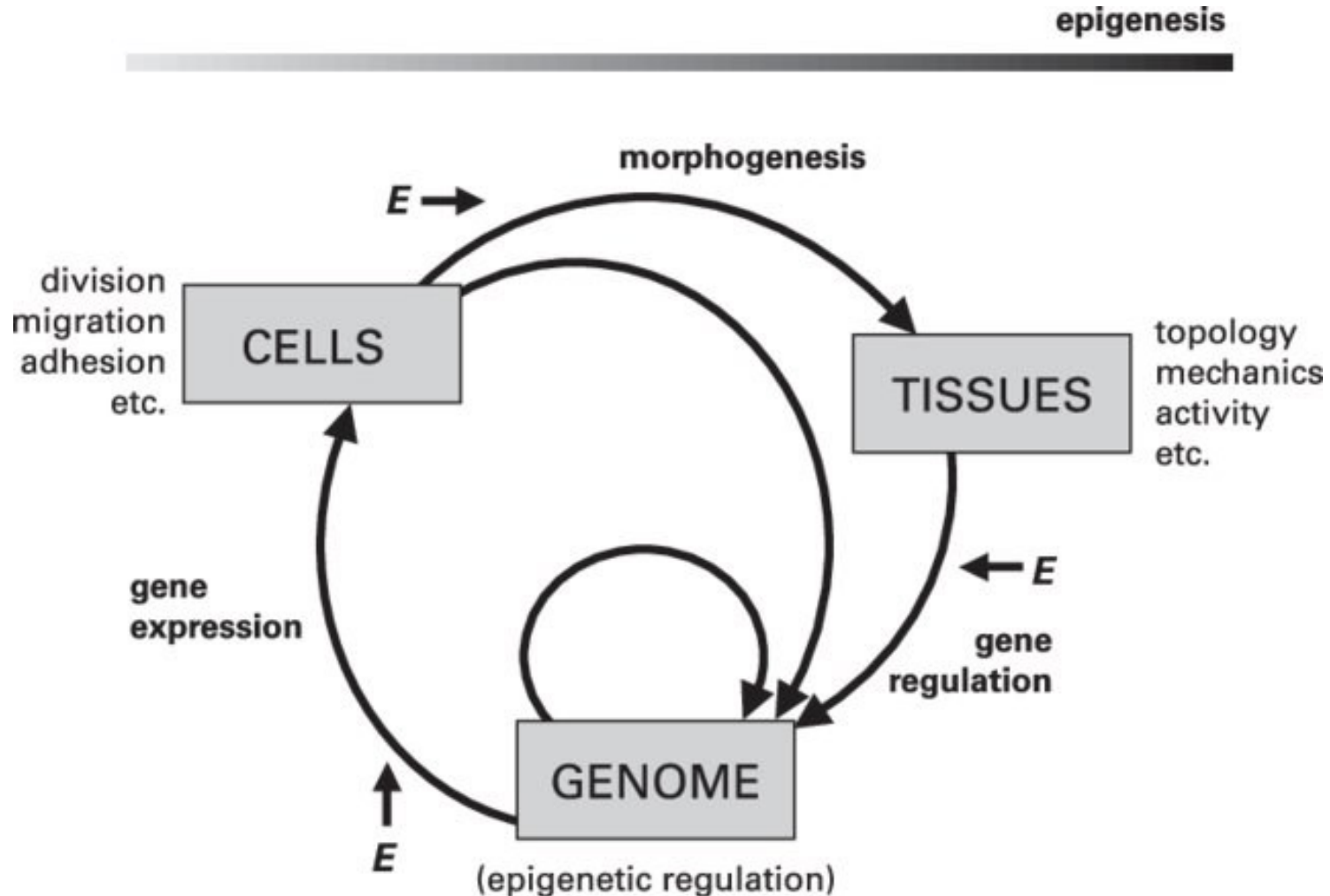
Marcello Malpighi (1 628 - 1 694) ... ovismus



Antoni van Leeuwenhoek (1 632 – 1 723) ... animalculismus



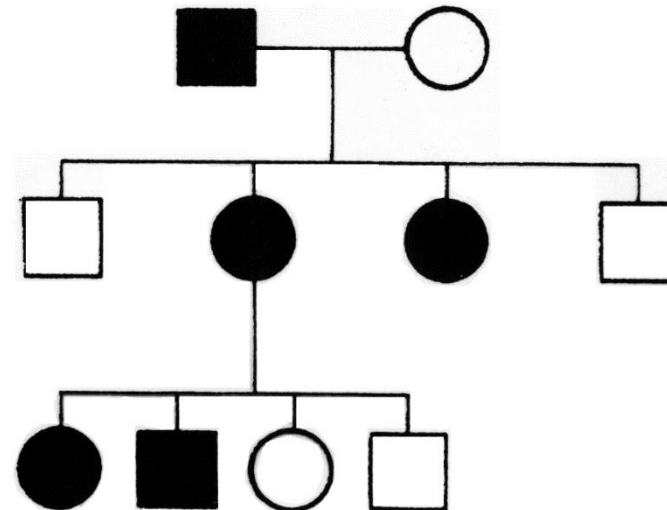
EPIGENEZE ... je kreativní syntéza nových tvarů s využitím zděděné informace a struktur



Pierre-Louis Moreau de Maupertuis (1698-1759)

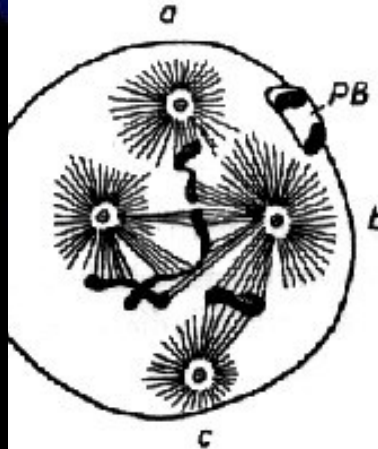
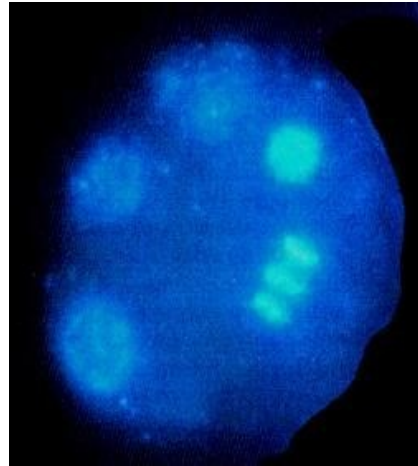


genealogickou analýzou polydaktylie
vyvrátil teorii preformismu



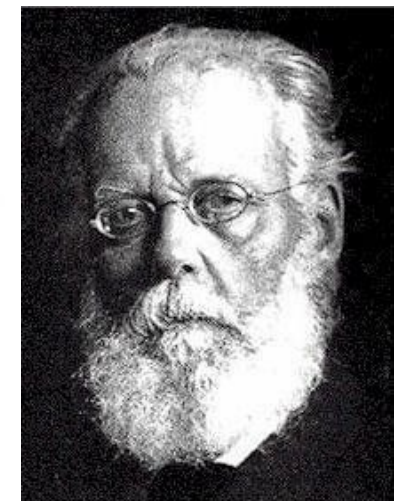
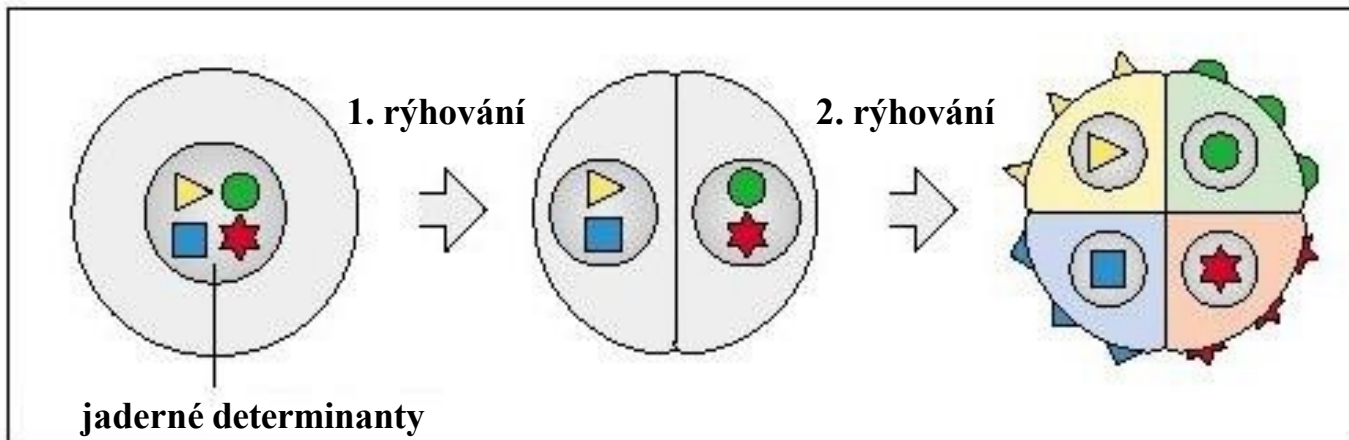
Joseph Koelreuter (2. pol. 18. století) :
hybridizací dvou druhů tabáku prokázal
význam obou rodičů v potomstvu

SOMATICKÁ A ZÁRODEČNÁ DRÁHA



Ascaris

Theodor Boveri (1862-1915)



Augustin Weizmann (1834-1914)

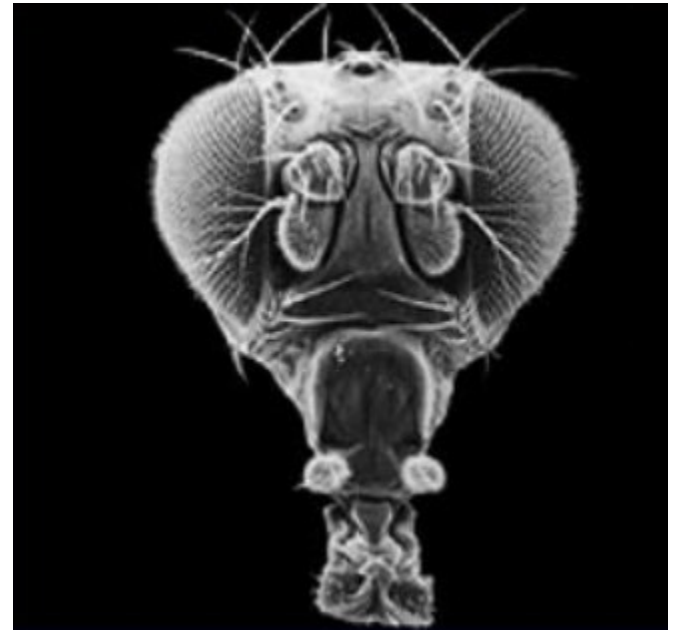


William Bateson
(1861-1926)

Materials for the Study of
Variation (1894)

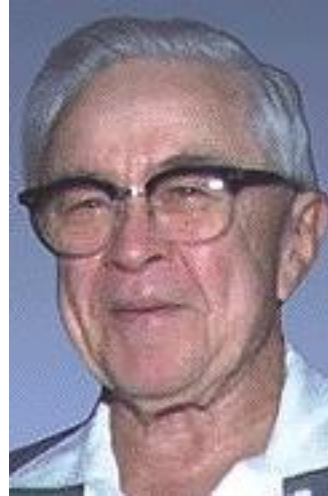
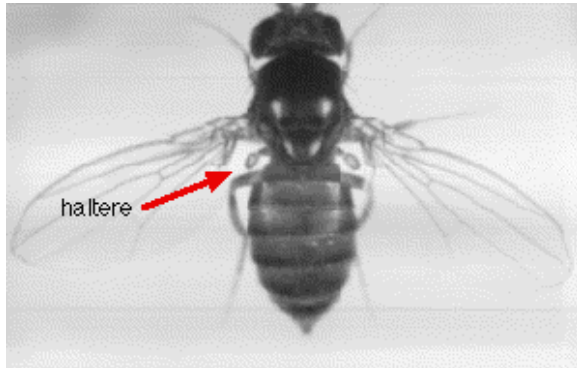
... HOMEOSIS is a particular type of
variation, in which one member
of a repeating series assumes
features that are normally
associated with a different number

...



HOMEOTICKÉ GENY

jeden z klíčů specifikace a diferenciacie



BITHORAX specifikuje třetí článek hrudi a zadeček: ztráta funkce – místo kyvadélek se tvoří druhý pár křídel
(*more anterior phenotype*)

embryo

dospělec



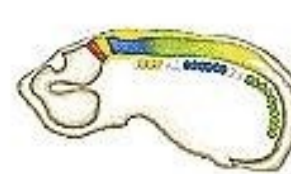
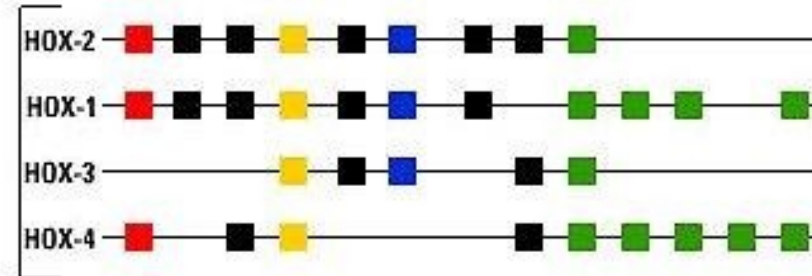
Antennapedia
komplex (anterior)

Bithorax komplex
(posterior)

moucha



myš



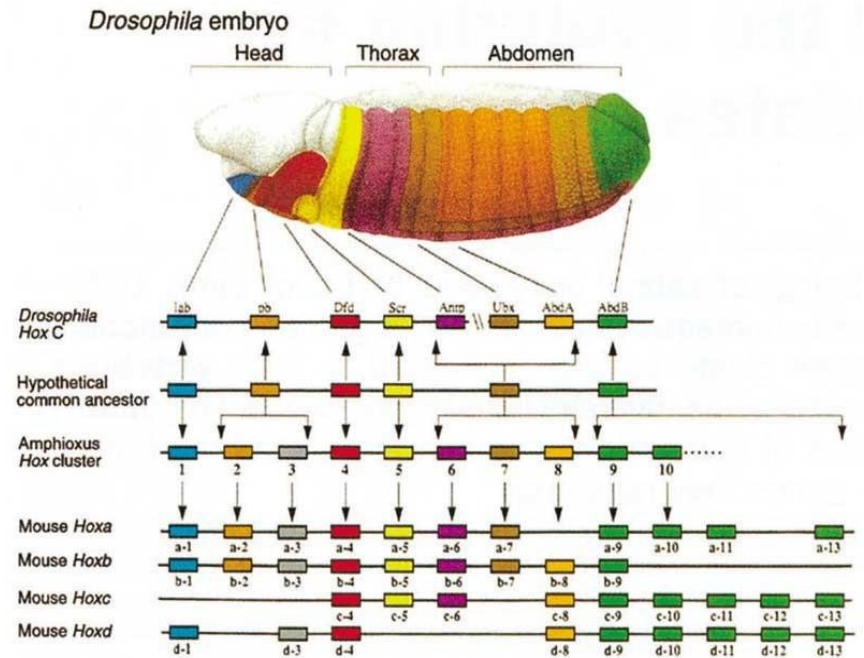
Edward Lewis (1963) : pravidlo
spacio-temporální kolinearity

HOMEOTICKÉ GENY

jeden z klíčů specifikace a diferenciacie



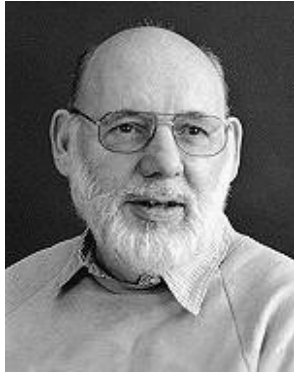
Antennapedia komplex
(anterior)



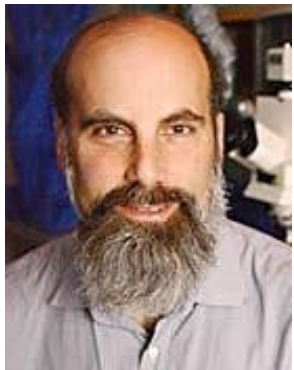
Mouse embryo



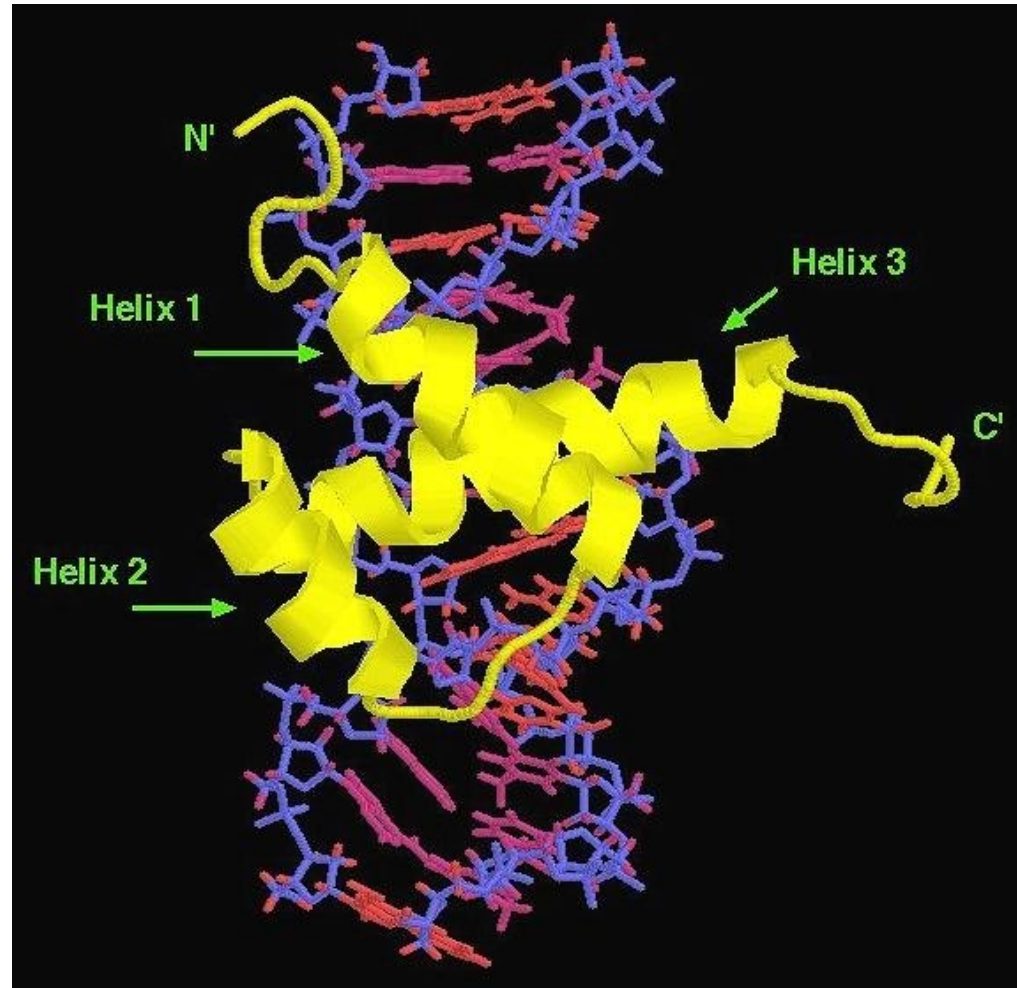
Objev homeoboxu (1982)



**Walter Gehring
(Basel)**

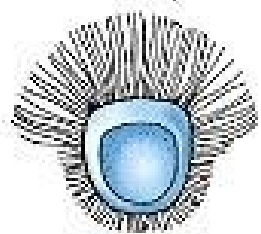
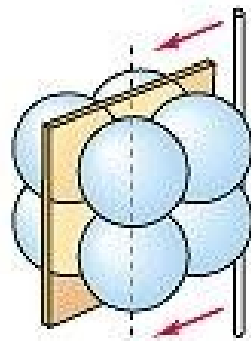
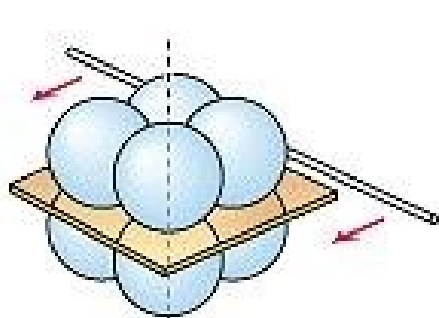
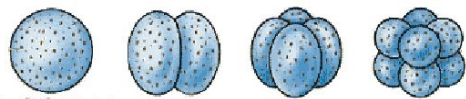


**Matthew Scott
(Stanford)**

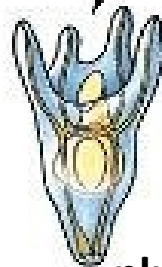
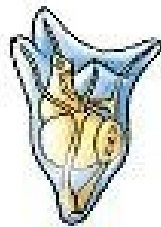


vazba homeodomény *Antennapedia* na DNA

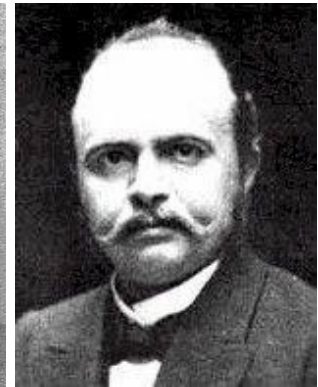
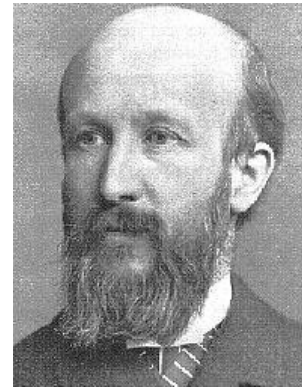
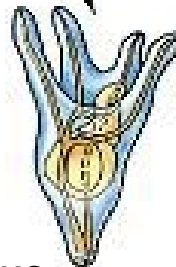
Mořská ježovka : historický model fertilizace, embryologie a buněčného klonování



dauerblastula



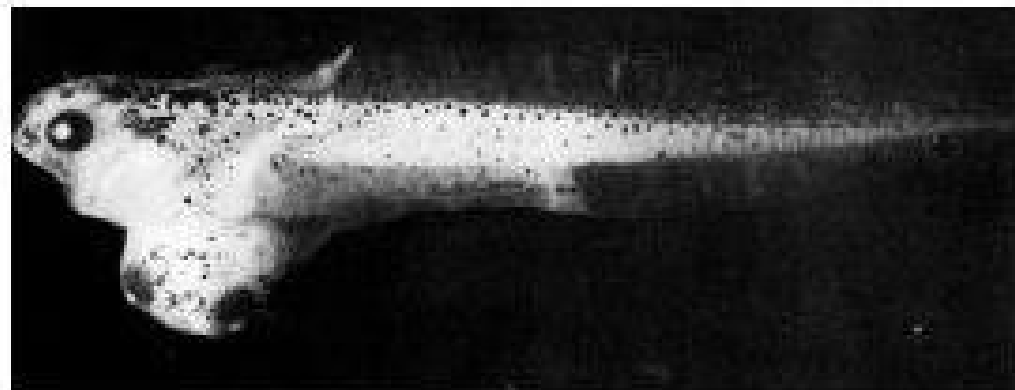
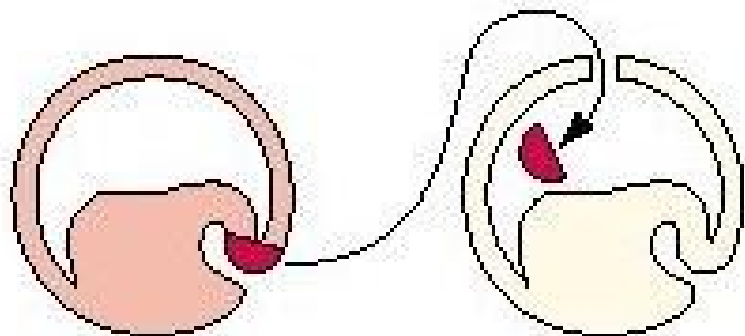
pluteus



Oscar Hertwig (1849-1922) Hans Driesch (1876-1941)



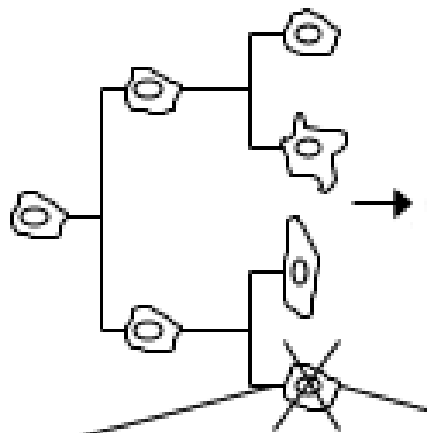
HISTORICKÉ KOŘENY VÝVOJOVÉ BIOLOGIE : *Hans Spemann a Hilde Mangoldová (1924)*



Nobelova cena 2002 za fyziologii a lékařství

za objevy genetické regulace
orgánového vývoje
a programované buněčné smrti
... na modelu *Caenorhabditis elegans*

Cell lineage (1090 cells)



Programmed cell death (131 cells)

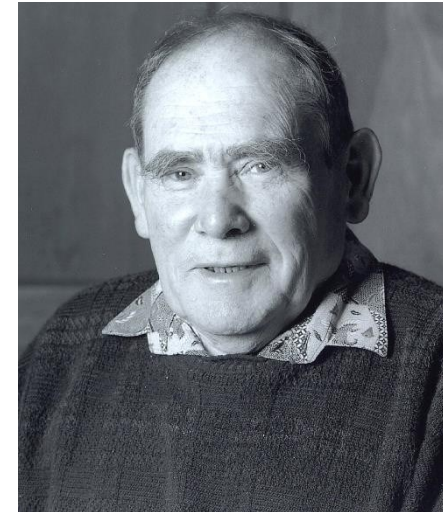


"death genes"



living cell

dead cell



Sydney Brenner
(1927, JAR)

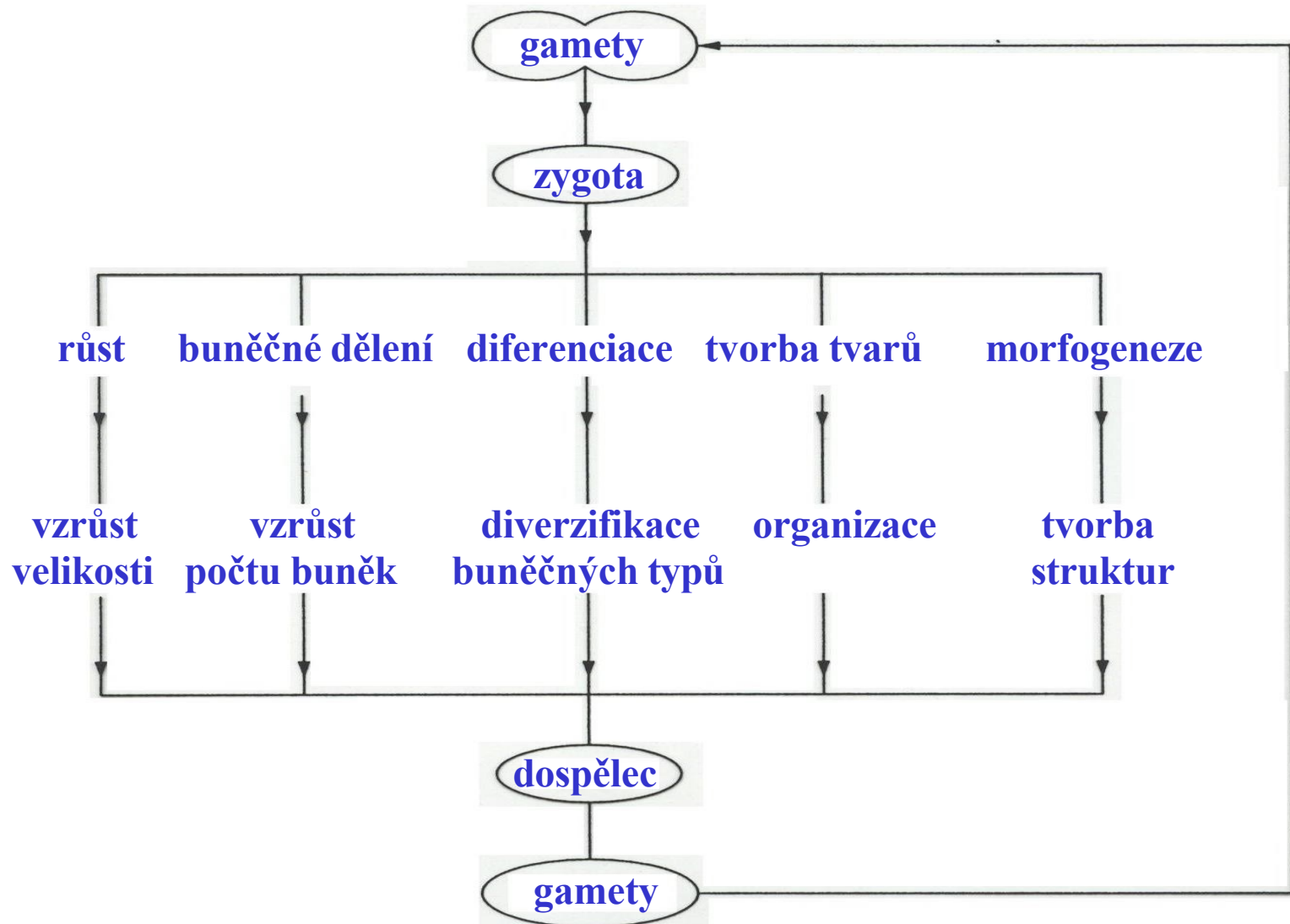


John Sulston
(1942, UK)



Robert Horvitz
(1947, USA)

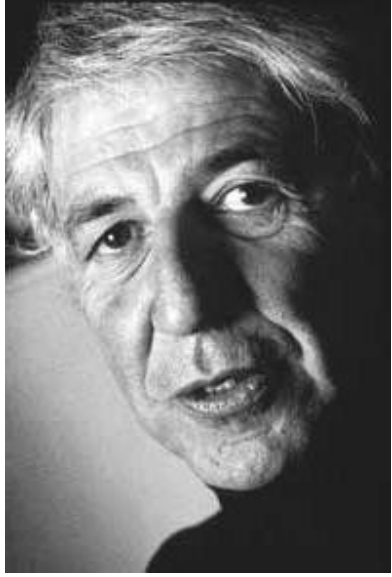
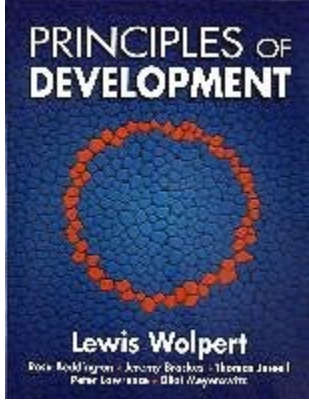
Přehled vývojových procesů



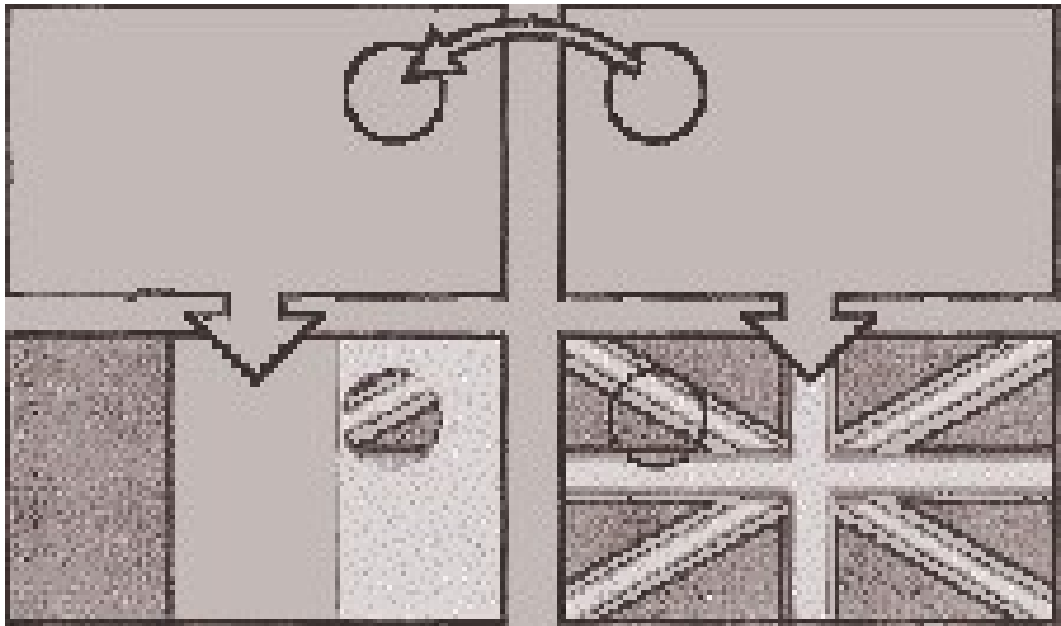
OBECNÉ VÝVOJOVÉ PRINCIPY

- **buněčná proliferace, tj. opakovaná buněčná dělení**
- **buněčná diferenciacce,
vyskytující se v definovaném prostorovém pořádku**
- **tvorba tvarů, různé buněčné typy se vyskytují
v definovaných tvarech**
- **vývoj je určován i buněčnými pohyby
a buněčnou migrací**
- **programovaná buněčná smrt je také důležitým
ontogenickým faktorem**

TEORIE POZIČNÍ INFORMACE : MODELY VLAJEK

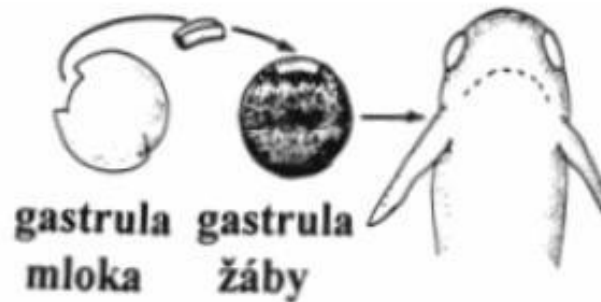
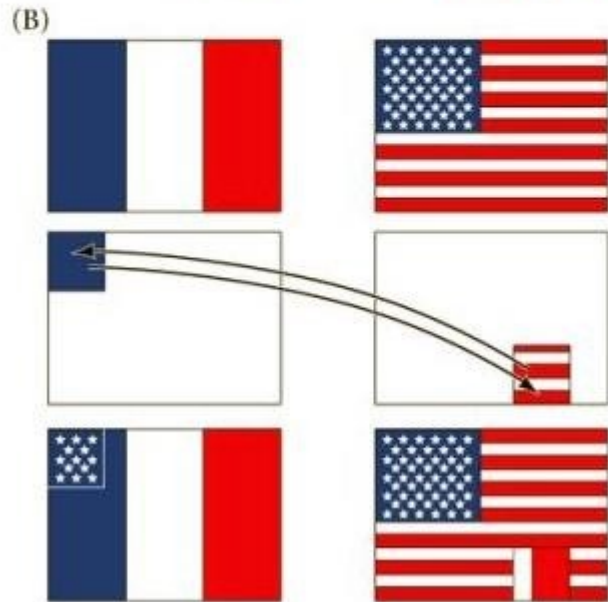
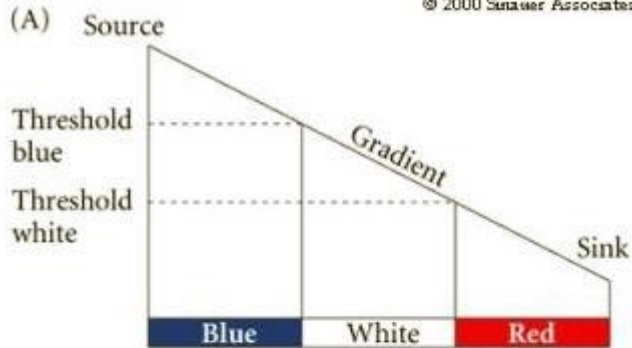


Lewis Wolpert
(*1929, London)

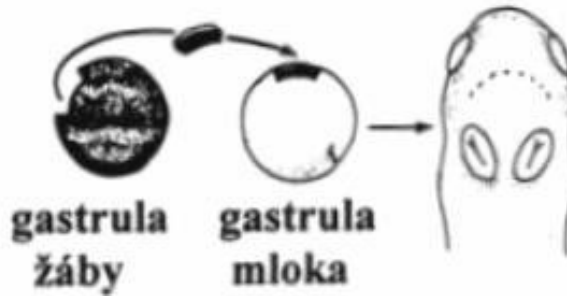


TEORIE POZIČNÍ INFORMACE : MODELY VLAJEK

© 2000 Sinauer Associates, Inc.

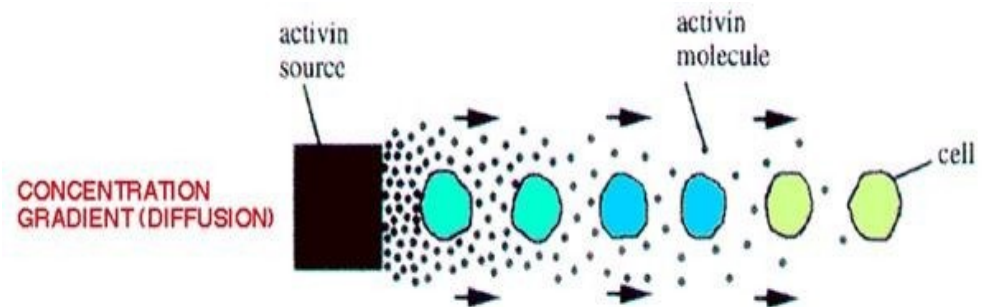
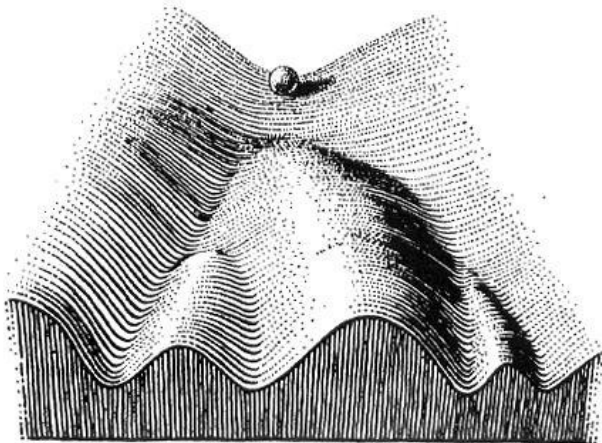
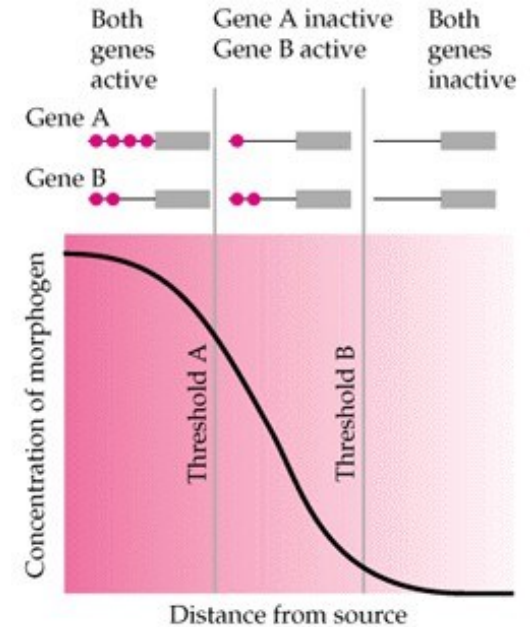
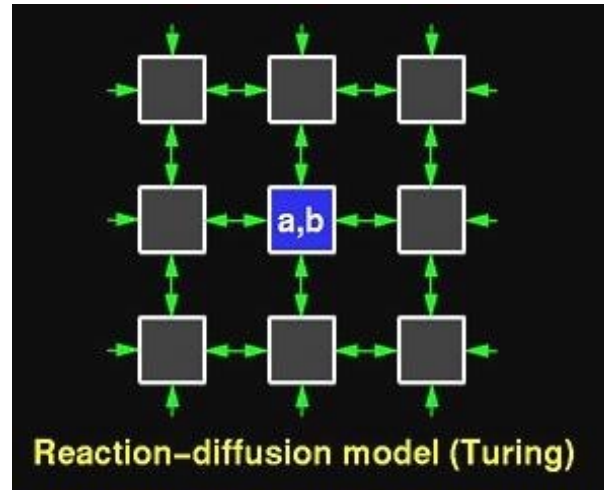
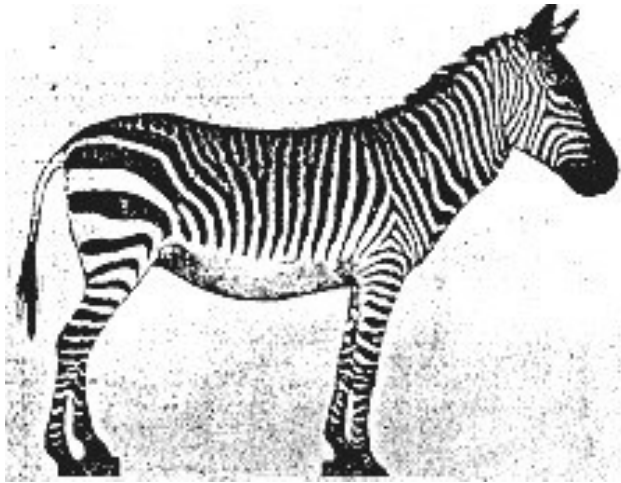


larva žáby
s mločími kyvadélky

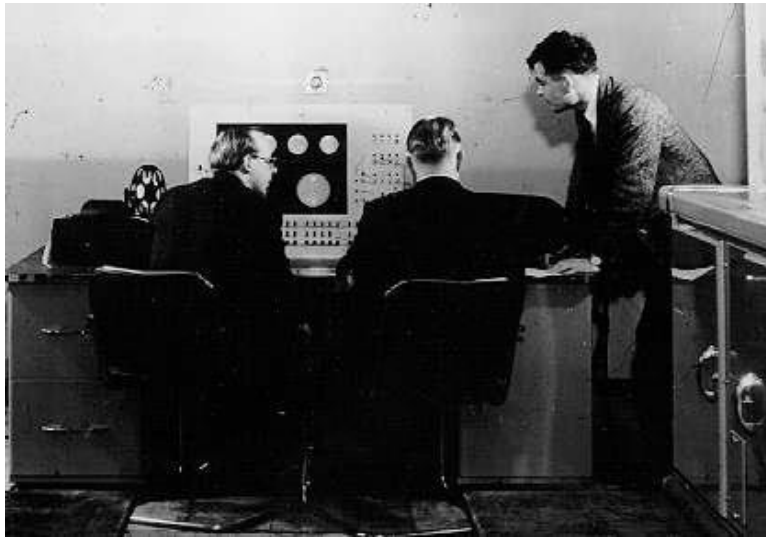
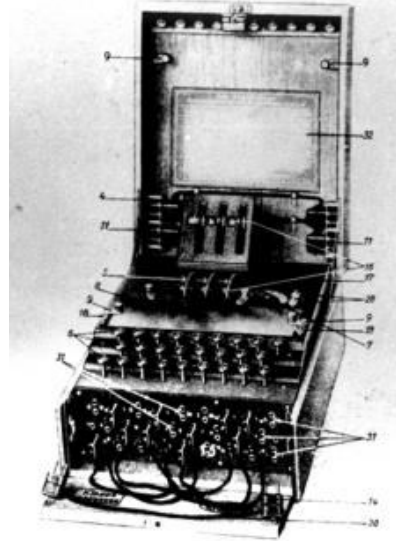


larva mloka
s žabími přísavkami

Modely diferenciace a vytváření tvarů



Alan Mathison Turing (London, 1912-1954)

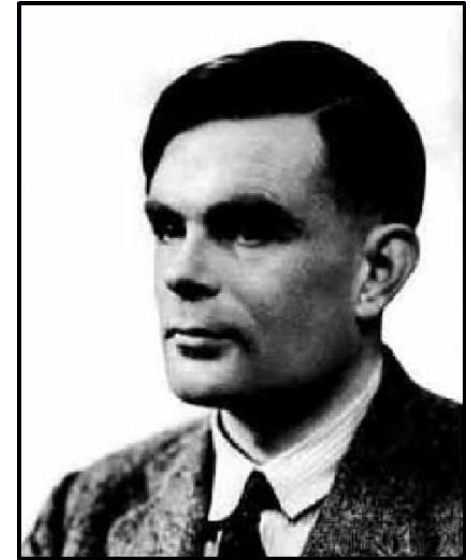
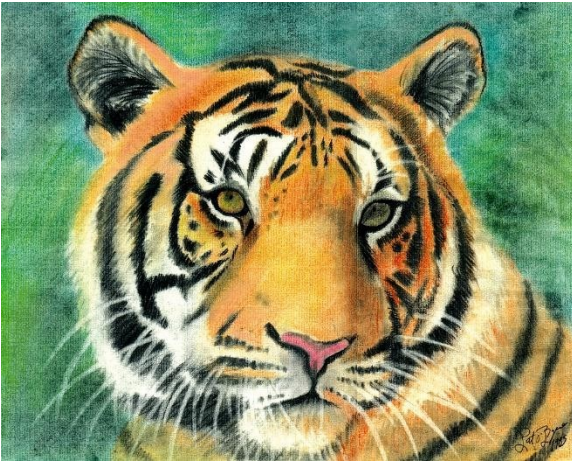


The Chemical Basis of Morphogenesis (1952)

Jak vznikají barevné skvrny na zvířatech ?

modelování procesů morfogeneze

Alan Turing, 1952



Morfogeny :
aktivátor a inhibitor,
reakce a difúze

Misionáři

$$A \cos q_1 x + B \cos q_2 x + D = U$$

Kanibalé

$$A' \cos q_1 x + B' \cos q_2 x + D' = V$$

Osudy kanibalů (pozitivní aktivátor) a misionářů na bicyklech (negativní inhibitor) – v omezeném prostoru vznikají enklávy kanibalů či misionářů, vznik uspořádání tvarů z původně homogenního pole



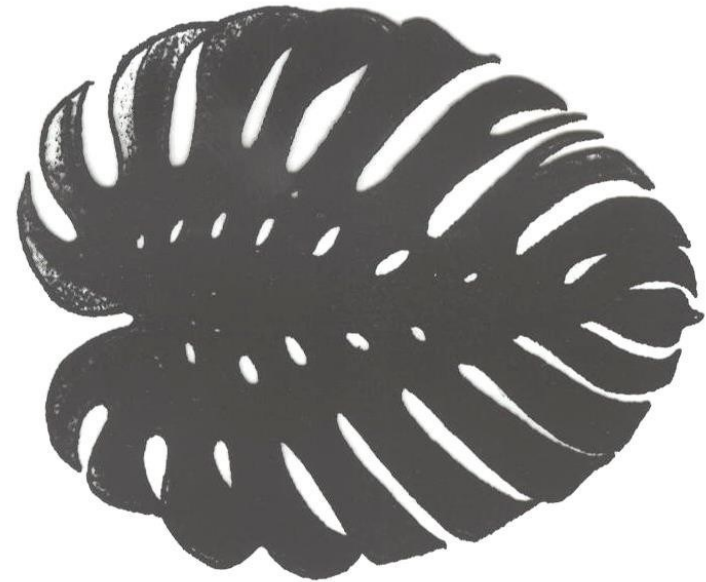
reakce a difúze



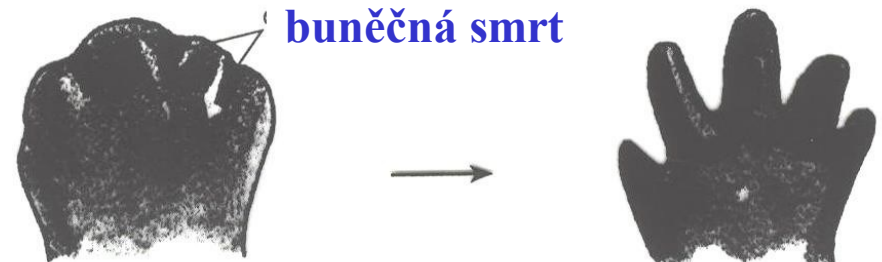
APOPTÓZA

programovaná
buněčná
smrt

jako morfogenní nástroj
tvorby tvarů
(*pattern formation*)



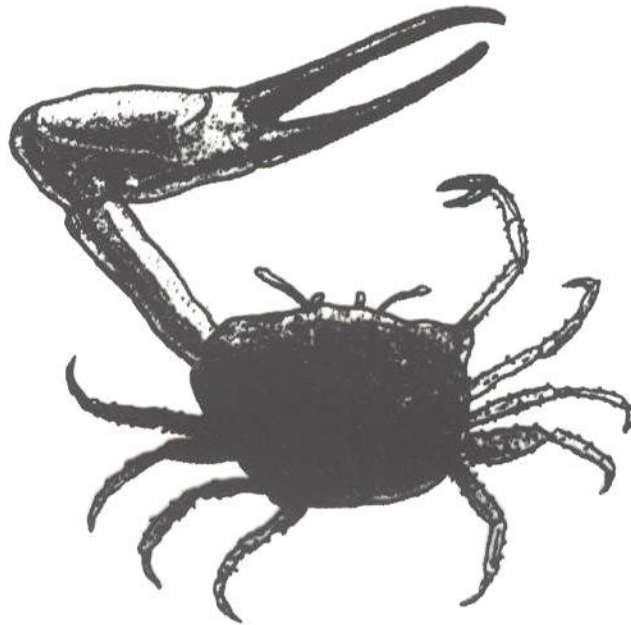
vývoj končetiny obratlovců a separace prstů



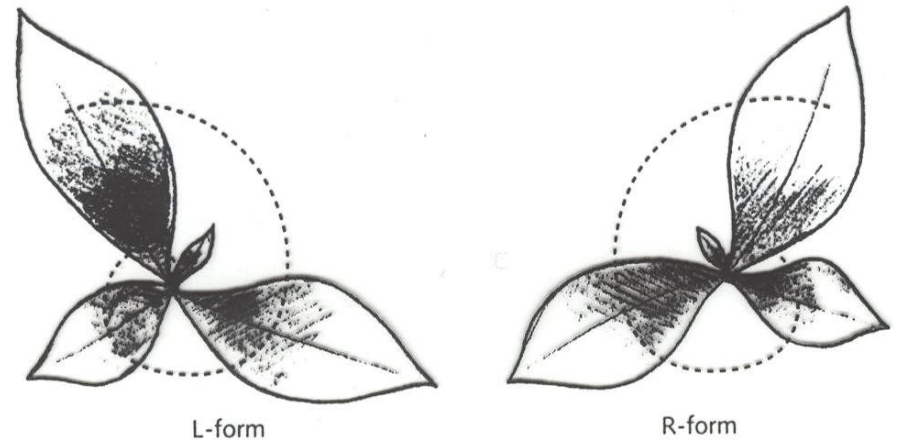
Princip zákonitosti a nahodilosti ve vývojové biologii

Mají růstové pohyby zákonitý nebo náhodný směr ?

Je levo-pravo-stranná asymetrie dána pouze environmentálně ?



(Ne) náhodná asymetrie vývinu listů a květů



50 : 50

selfing (tabák)

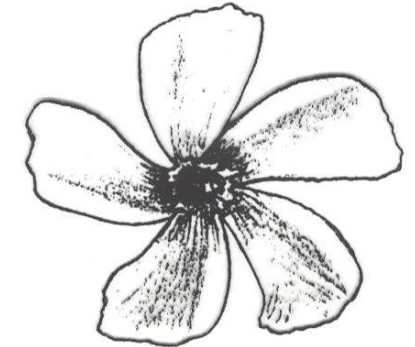
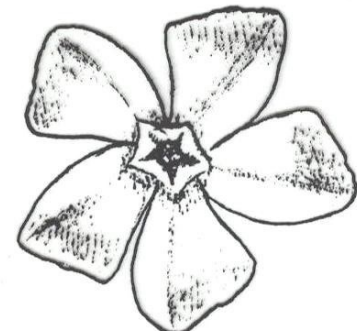
**směr otáčivosti
je náhodný !**

50 : 50

50 : 50

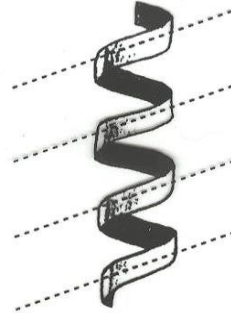
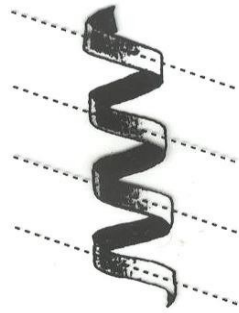
**brčál
(L, anticlockwise)**

**oleandr
(R, clockwise)**



směr otáčivosti není náhodný !

Růstové pohyby vedou k zákonitému spirálnímu uspořádání



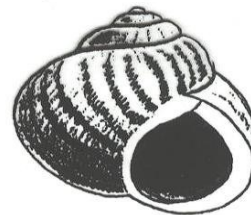
levotočivá (L) pravotočivá (R)
šroubovice



chmel (L)
(anticlockwise)



svlačec (R)
(clockwise)

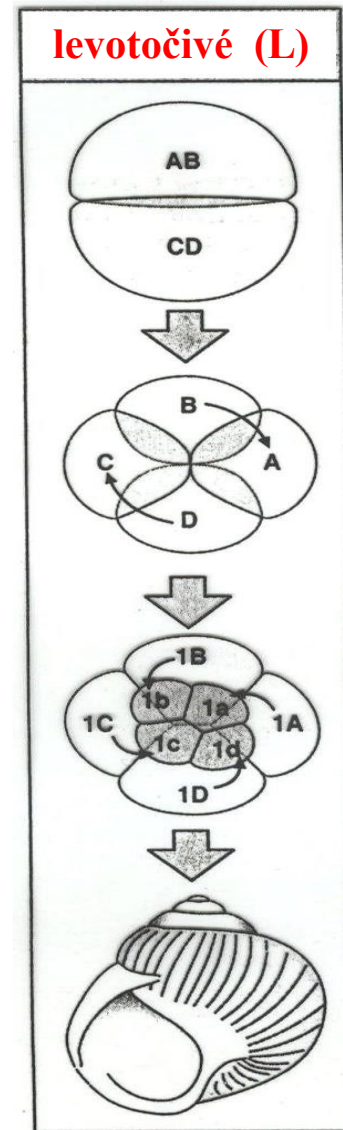
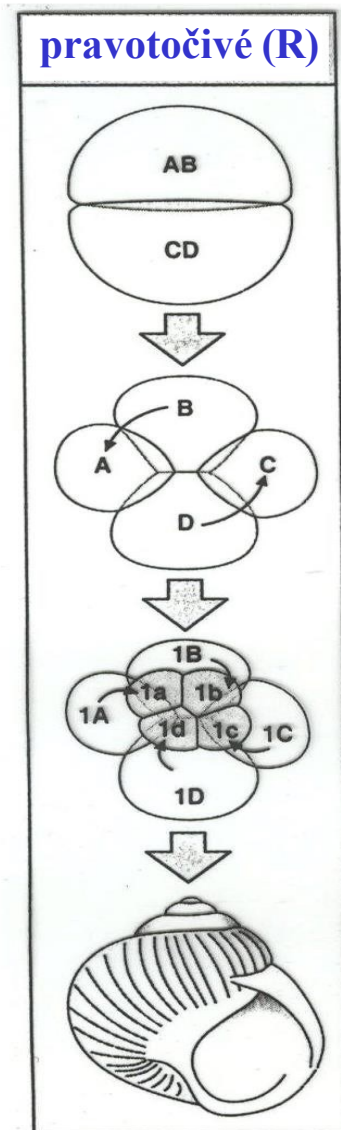


Směr otáčivosti ulity měkkýšů odpovídá maternálně determinovanému rýhování

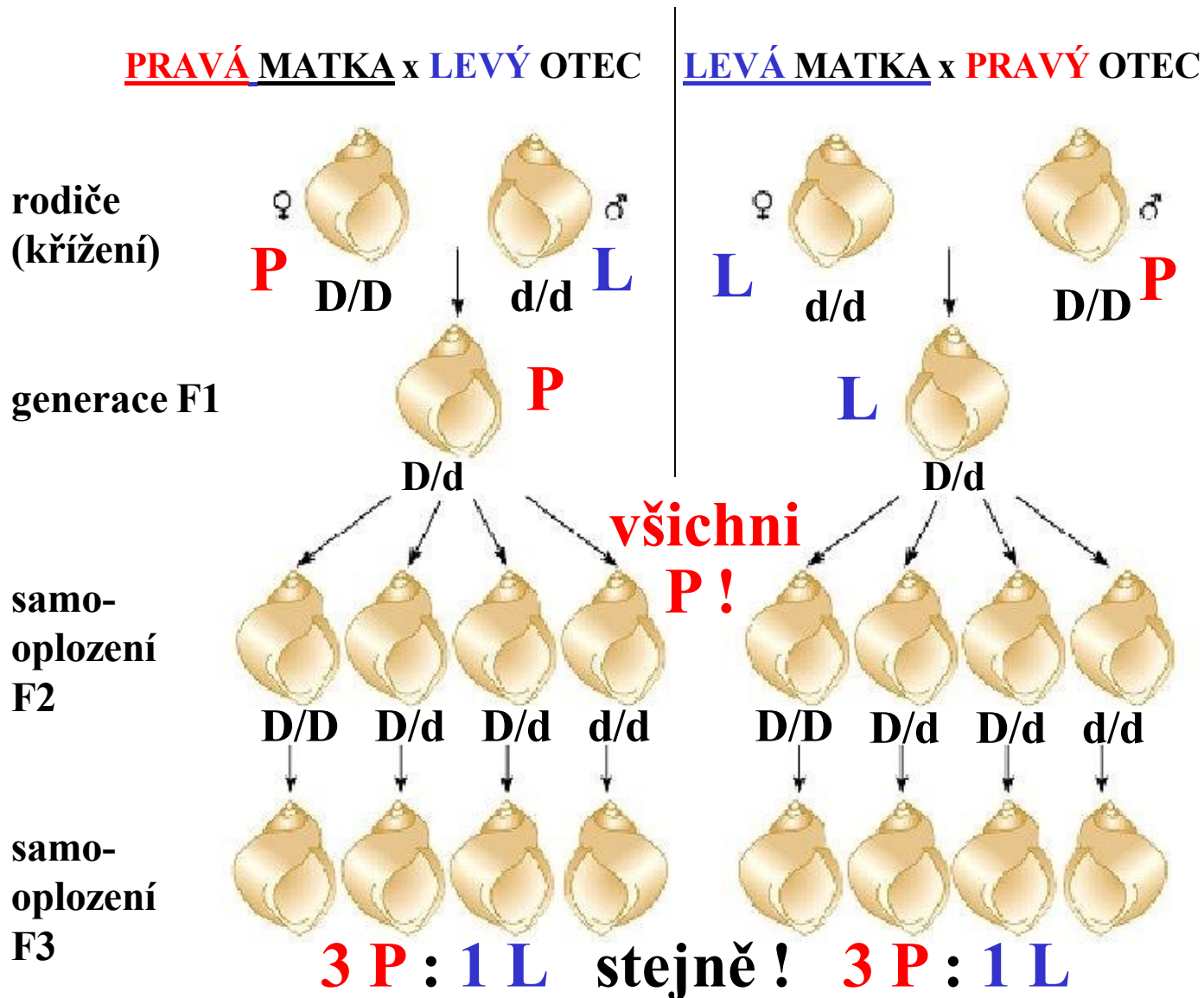
- směr otáčení je způsoben posunem čtyř animálních (1 a-d) blastomer vůči čtyřem vegetálním blastomerám (1 A-D)

- pravotočivost je dominantní nad levotočivostí

- injekce cytoplazmy R-formy do rýhujícího se vajíčka L-formy vede ke změně otáčení L → R



Cytoplazma oocyty rozhoduje o směru otáčení ulity měkkýšů: „pravotočivý“ faktor je dominantní

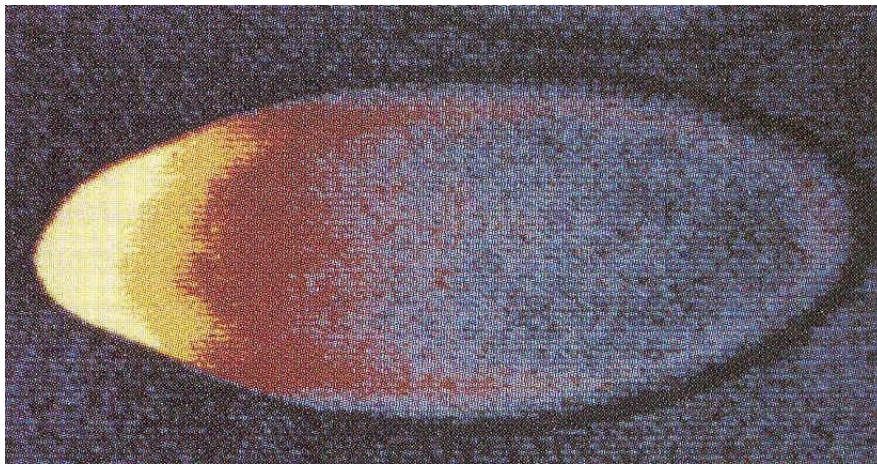


Alfred Sturtevant
(*Limnaea* : 1923)



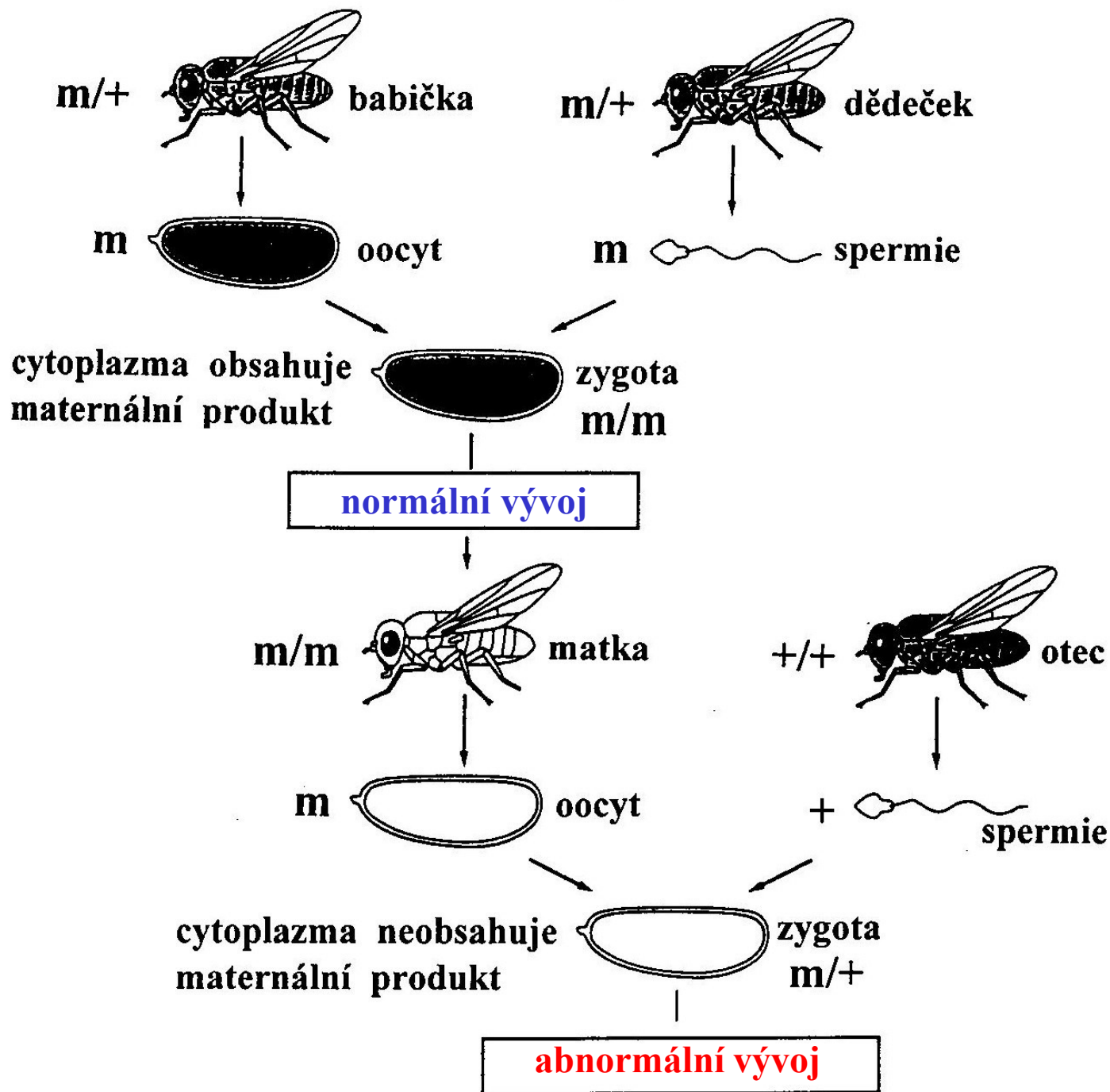
Úlohy genů s maternálním účinkem

vajíčko drosofily s gradientem mRNA

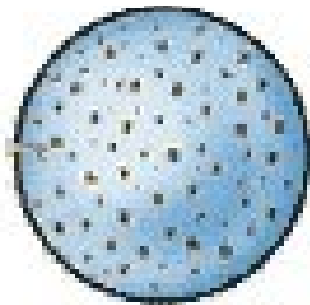


- geny odpovědné za iniciaci antero-posteriorní a dorso-ventrální polarizaci ambrya
- *Bicoid* mRNA je rozpoznávána v cytoskeletu svou 3` UTR v „budoucí“ anterorní oblasti vajíčka
- *Nanos* mRNA je rozpoznávána svou 3` UTR v „budoucí“ posteriorní oblasti vajíčka
- *Hunchback* a *caudal* mRNA jsou rozpoznávány v různých oblastech embrya

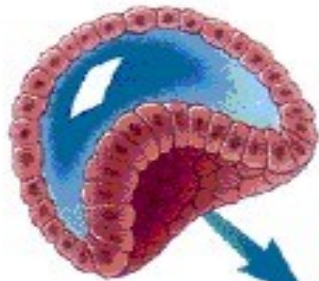
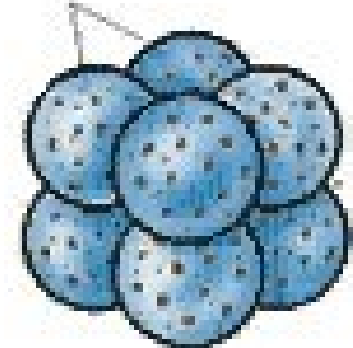
Dědičnost genů s maternálním účinkem



Klíčová stádia časně embryogeneze živočišných druhů

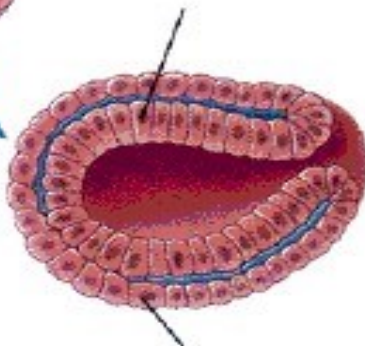


rýhování, tvorba blastomer, blastula



endoderm

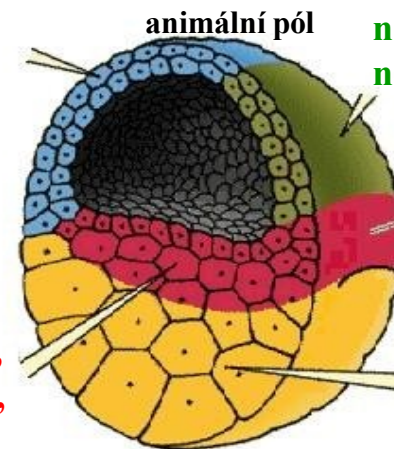
gastrulace
tvorba
zárodečných
listů



ektoderm

ektoderm :
pokožka

mezoderm :
svaly, vazivo,
ledviny, krev,
gonády



neurální destička :
nervový systém

notochord

blastopor

endoderm :
střevo, játra, plíce

vegetální pól

osudová mapa blastuly

Základní stádia ontogeneze obojživelníků

oplozené
vajíčko

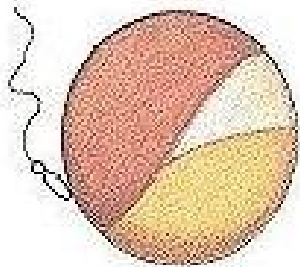
2-buněčné stádium
(90 min)

midblastula
(4tis. buněk, 7 h)

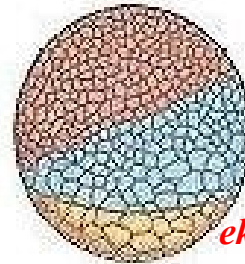
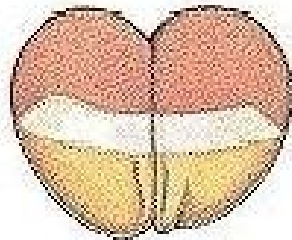
časná gastrula
(20tis. buněk, 9h)

pozdní gastrula
(12h)

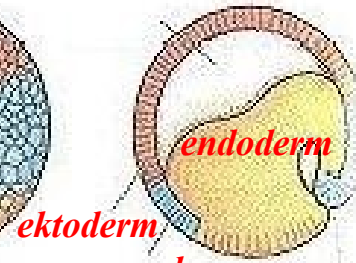
animální pól



vegetální pól



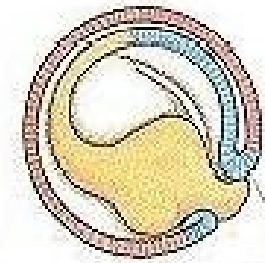
blastocoel



ektoderm

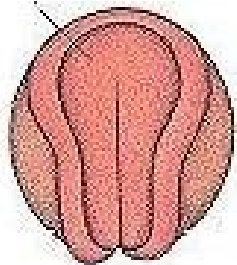
mesoderm

blastopor



blastopor

*neurální
destička*



*neurální
destička*

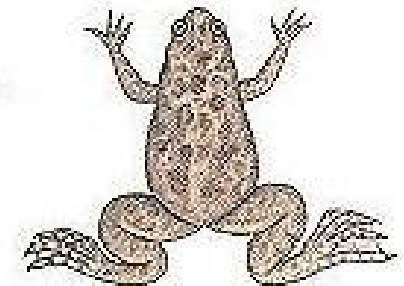
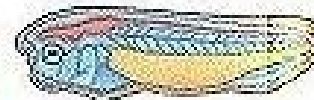


střevo

*uzavírající se
neurální destička*



střevo



časná neurula

časná neurula

pozdní neurula

vylíhnutý pulec

dospělá žába

(150tis. buněk, 20h) (500tis. buněk, 3d)

(12 měsíců)

Epigenetická tvorba tvarů v průběhu vývoje

(i) úloha vnějších (fyzikálních) faktorů

(ii) pozice maternálních determinant → mozaikový vývoj

- asymetrický transport cytoplazmatických determinant z maternálního vaječnicku

- ooplazmatická segregace (proces třídění a vnitřní strukturalizace po oplození)

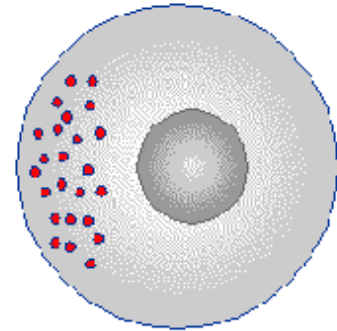
(iii) buněčné interakce (*concerted behaviour*) → regulativní vývoj

komunikace buněk s okolními buňkami vede ke koordinované tvorbě struktur a tvarů

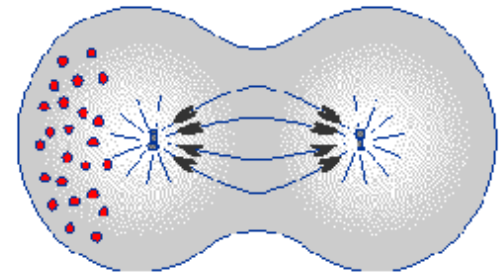
Mozaikový vývoj nastává, když se organismus vyvíjí, jako kdyby jeho blastomery tvořily prvky skládačky (*puzzle*), každý s prederminovaným osudem.

Mozaikový vývoj se uskutečňuje prostřednictvím asymetricky lokalizovaných cytoplasmatických determinant.

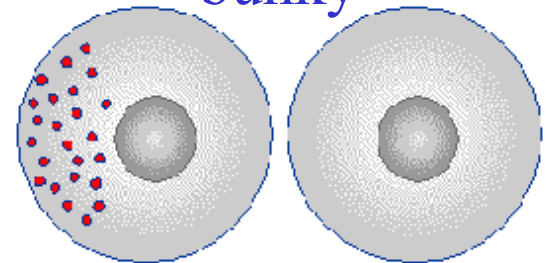
asymetrická lokace



dělení buňky



odlišné dceřinné buňky

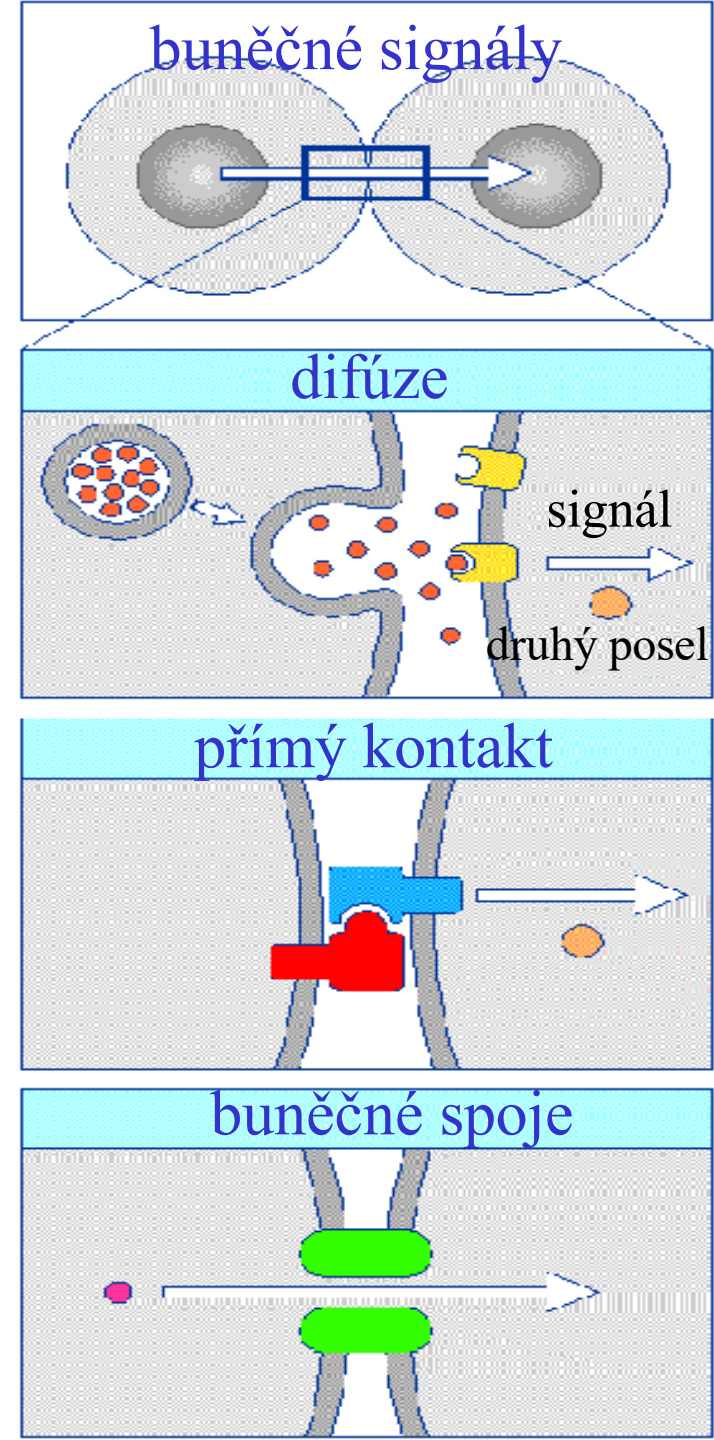


Regulativní vývoj -
osud blastomer je flexibilní,
závisí na lokaci buněk,
organismus je schopen
kompenzovat ztrátu či
dislokaci blastomer.



Mezibuněčná komunikace je základem **embryonální indukce** : jedna buňka dává instrukce jiné buňce k dosažení určitého vývojového osudu.

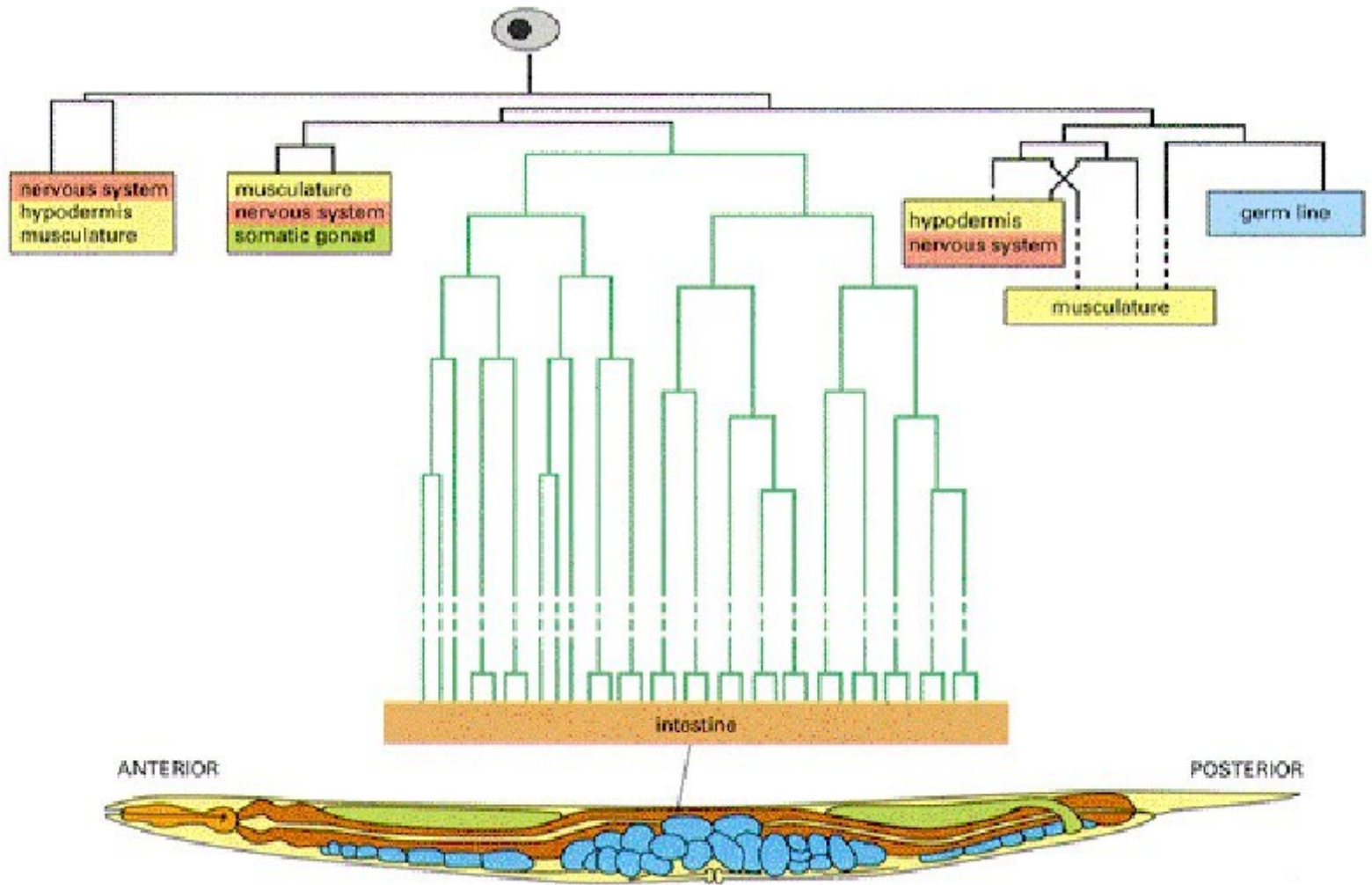
Komunikace mezi buňkami může být dosaženo difúzibilními signály, přímým kontaktem mezi membránovými proteiny nebo tranzientními póry.



**Mozaikový vývoj se odehrává buněčně-autonomně;
regulativní vývoj je buněčně-interaktivní.**

**Prakticky všechny organismy se vyvíjejí za kombinace
mozaikového a regulativního typu vývoje.**

Typ determinace :	buněčně autonomní	buněčně interaktivní
Mechanismus :	morfogenní determinanty	indukce
Typ vývoje :	mozaikový	regulativní

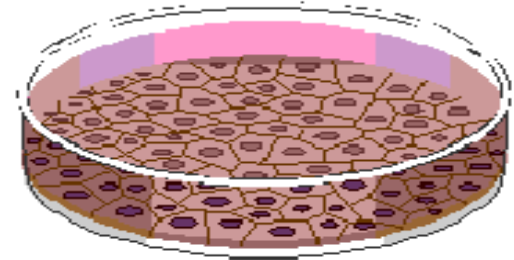


Invariantní schéma buněčného dělení: dospělec má vždy 959 buněk.

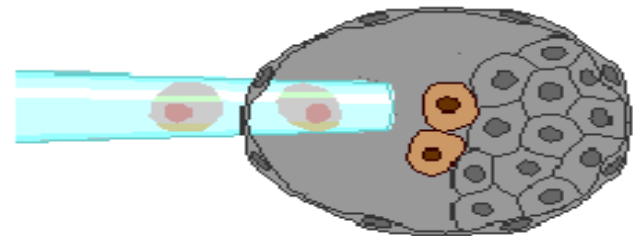
Savčí embryonální buňky vykazují flexibilitu ve výběru osudu (buněčného fenotypu) podle potřeb embrya.

Tvorba chimér a monozygotických dvojčat je jasnou demonstrací regulativního typu vývoje.

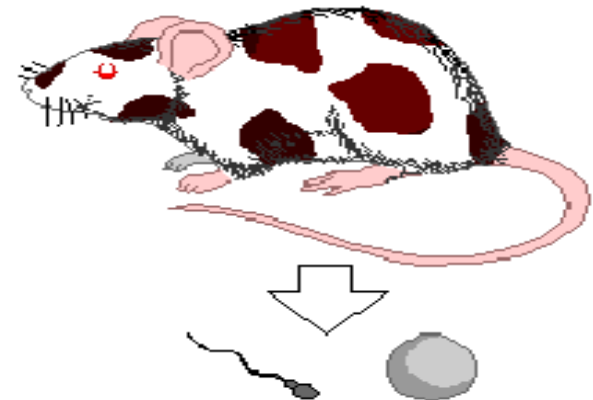
ES buňky s žádanou mutací



injekce do blastocysty



chiméra může předávat mutaci



... je také finálním krokem
při konstrukci geneticky
modifikované myši.

Vývojový osud, schopnosti a určení (*fate, potency, and determination*)



Vývojový osud, schopnosti a určení (*fate, potency, and determination*)

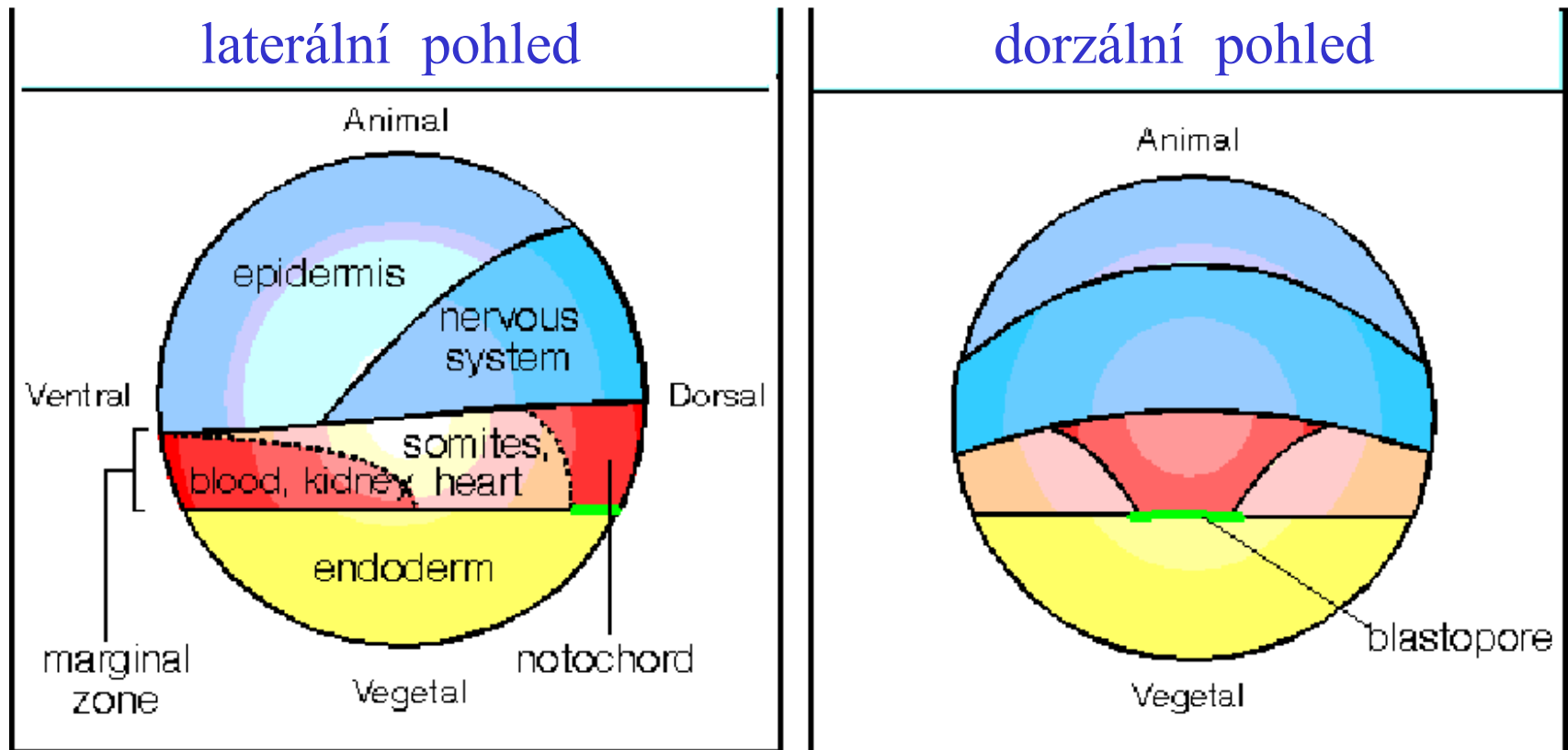
Buněčný osud se vztahuje ke strukturám, které se „normálně“ vytvoří z embryonální buňky.

Schopnost jsou všechny možné vývojové osudy určité buňky ve specifickém stádiu vývoje organismu.

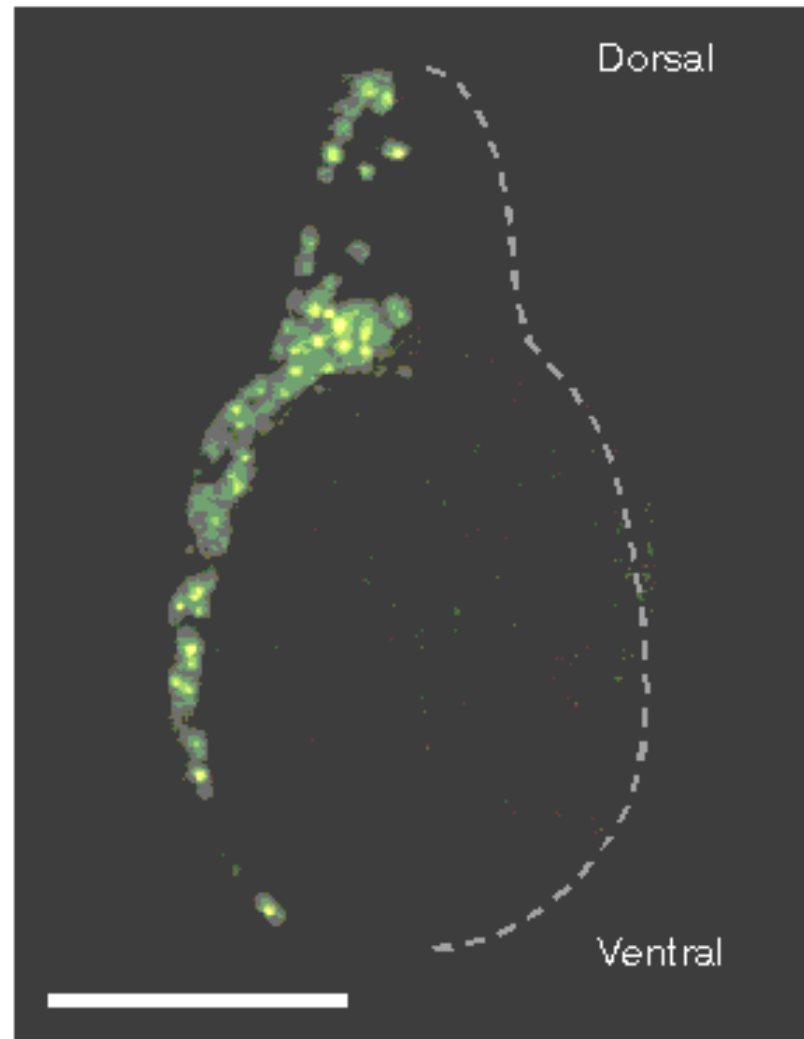
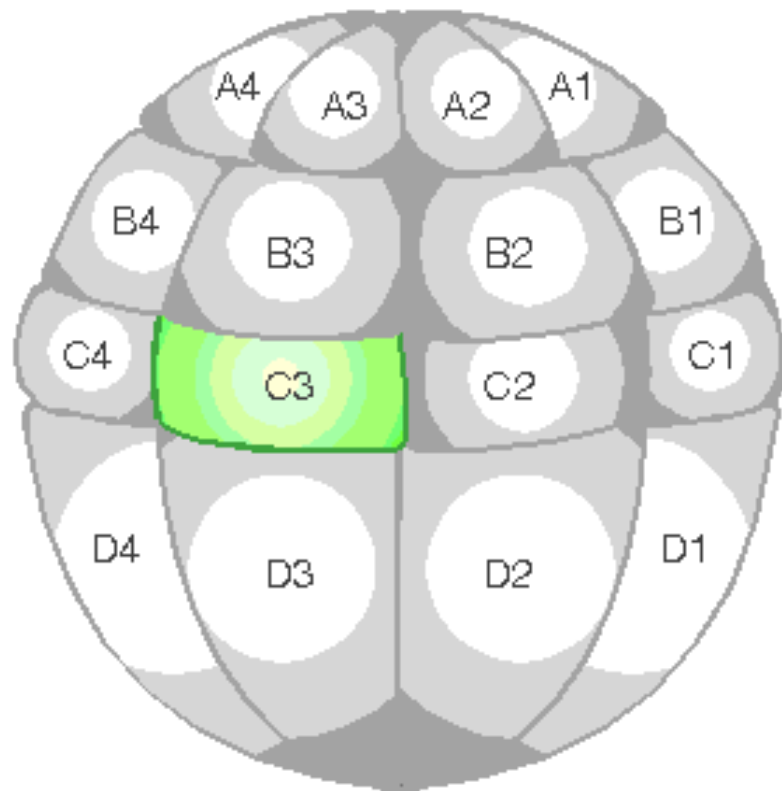
Schopnost je totožná s osudem pro buněčně autonomní mechanismus determinace (*tj.* mozaikový vývoj).

Schopnost „překonává“ osud u buněčně interaktivních mechanismů determinace (*tj.* regulativní vývoj).

„Osudová“ mapa ukazuje pozice (*locations*) a výsledné tkáně (*derivatives*) embryonálních buněk.



„Osudové“ mapy mají (alespoň) určitý stupeň přesnosti pouze u organismů, které vykazují mozaikový typ vývoje.



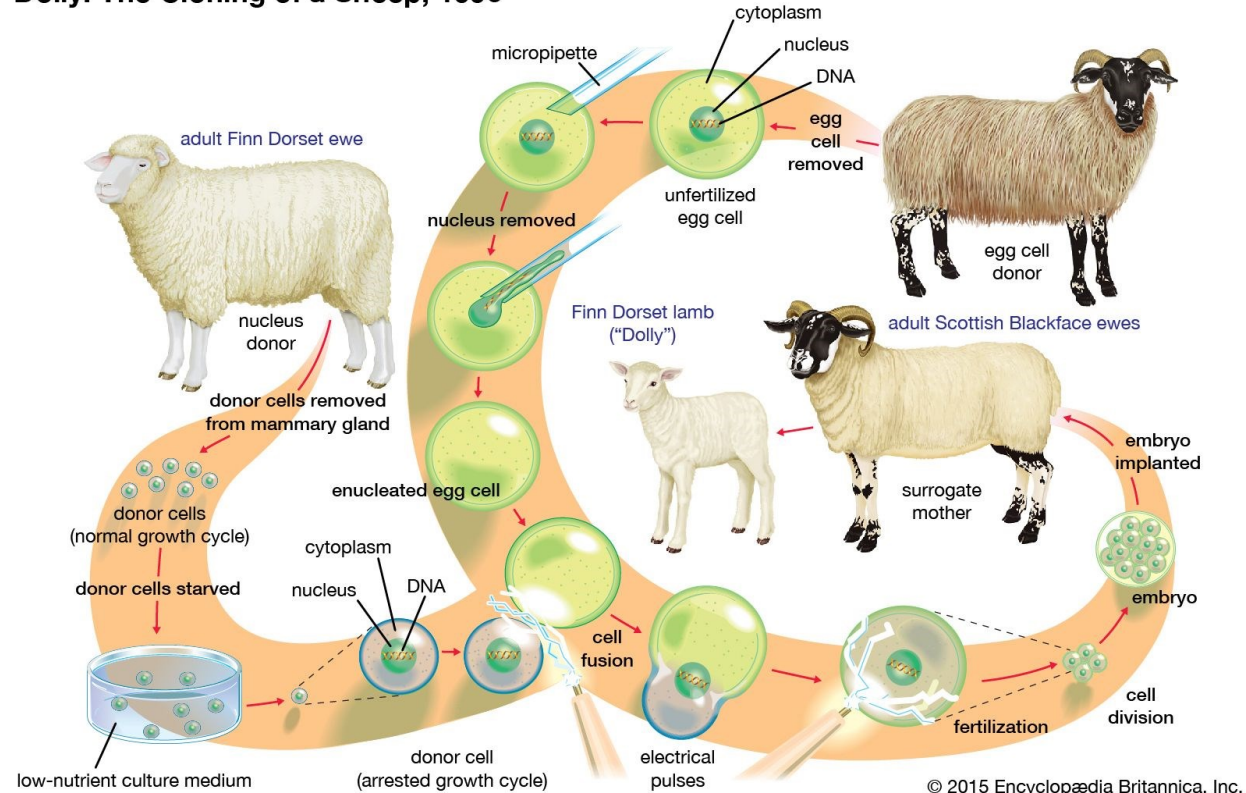
Blastomera *Xenopus* C3 dává vznik mezodermálním buňkám podél jedné strany pozdního embrya (*tailbud stage*).

Schopnost je v průběhu vývoje stále omezována. Když se schopnost buňky již rovná jejímu osudu, buňka je vývojově určena (determinována).

Základní typy vývojových schopností : totipotence, pluripotence a determinace (unipotence).

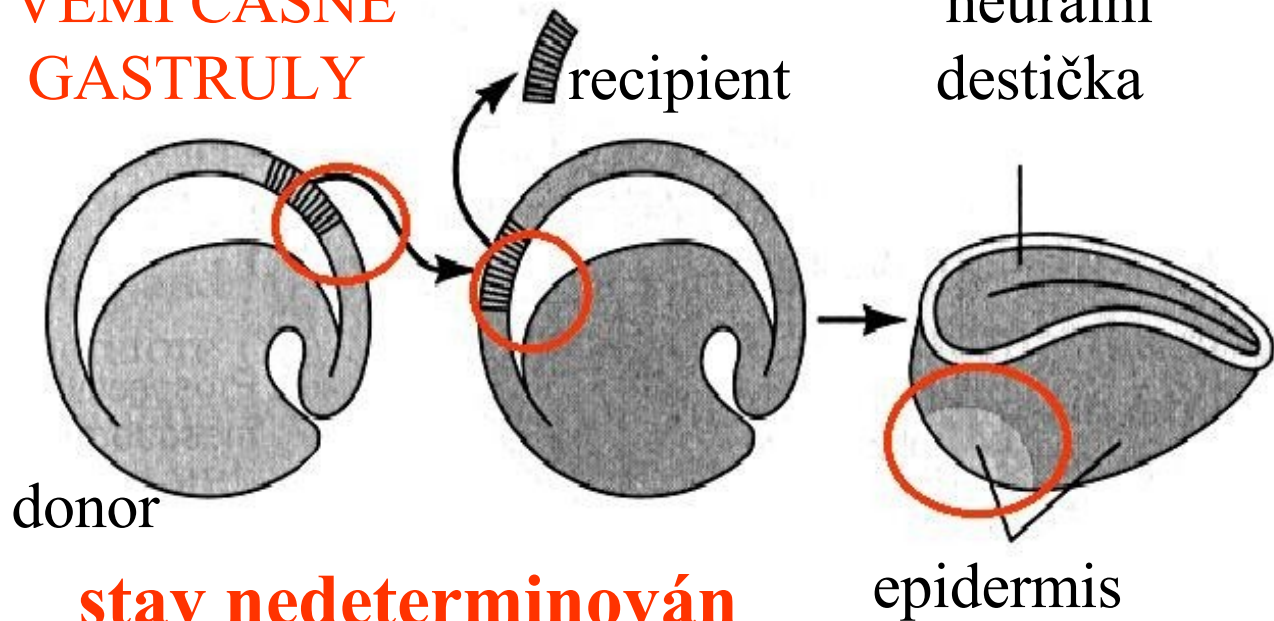
Pochopení vývojových schopností a určení má zásadní význam pro klonování savců.

Dolly: The Cloning of a Sheep, 1996



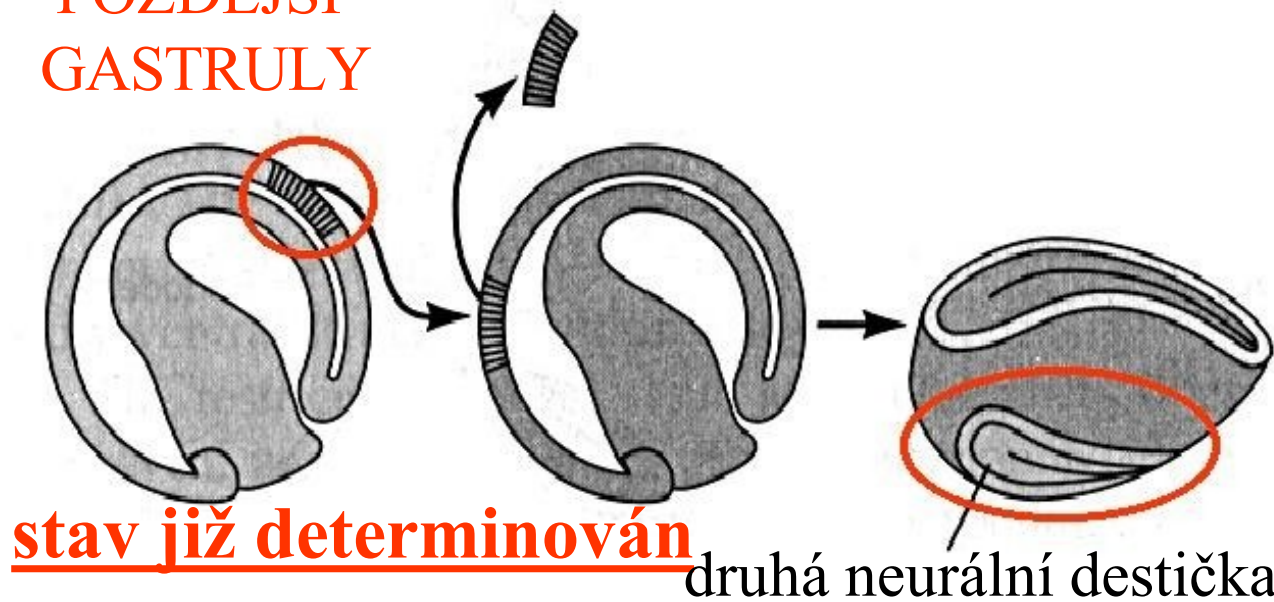
**progresivní
determinace v
embryogenezi
obojživelníků**

**VELMI ČASNÉ
GASTRULY**



stav nedeterminován

**POZDĚJŠÍ
GASTRULY**



stav již determinován

druhá neurální destička

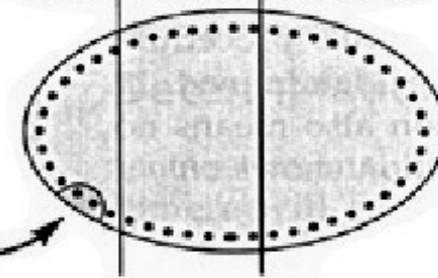
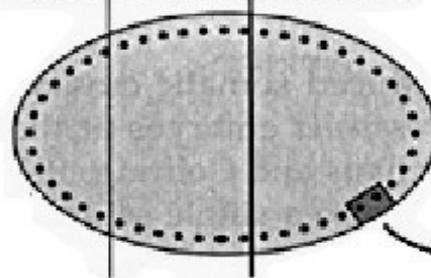
donor :
genotyp A

recipient :
genotyp B

osudová
mapa

Head T1 T2 T3 A1 ... A8

Head T1 T2 T3 A1 ... A8



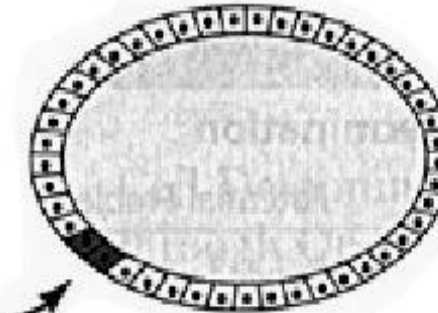
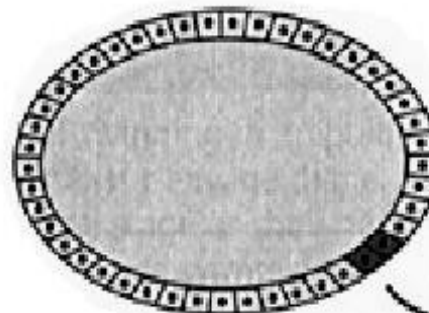
Syncytiální
blastoderm:

časné stádium
není
determinované

n o r m á l n í v ý v o j

Buněčný
blastoderm :

pozdější
stádium je
determinované



ablace buněk
způsobí defekt v A5

ektopická exprese
„genů A5“ na hlavě

Buněčná paměť je schopnost buňky “pamatovat si” svou vývojovou (ontogenetickou) historii.

Buněčná paměť je základem k založení stabilních „vzorců“ genové exprese příslušné pro daný buněčný typ.

Buněčná paměť je stabilní.

Buněčná paměť se podrobuje determinaci.

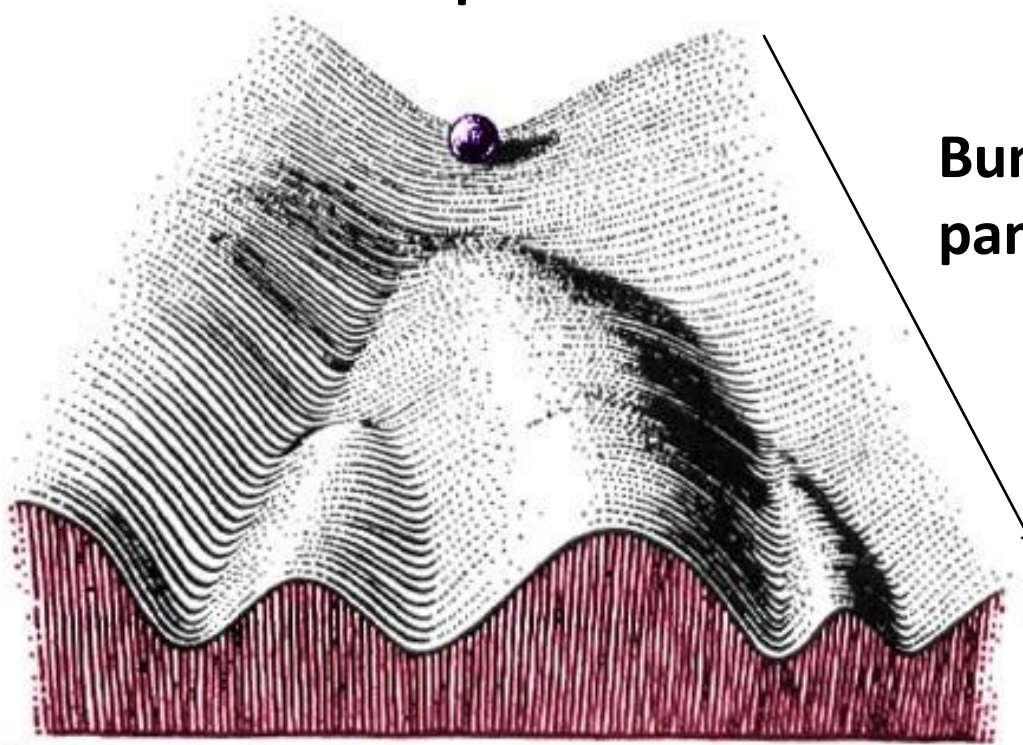
Mechanismy buněčné paměti (metylace DNA, modifikace histonů, modelování chromatinu) nejsou zcela objasněny.

Epigenetická krajina – model diferenciace buňek (kanalizace)



Schopnost

Buněčná
paměť



Osud

Epigenetická krajina – model diferenciacie buniek (kanalizace)

Developmental potential

Totipotent

Zygote

Pluripotent

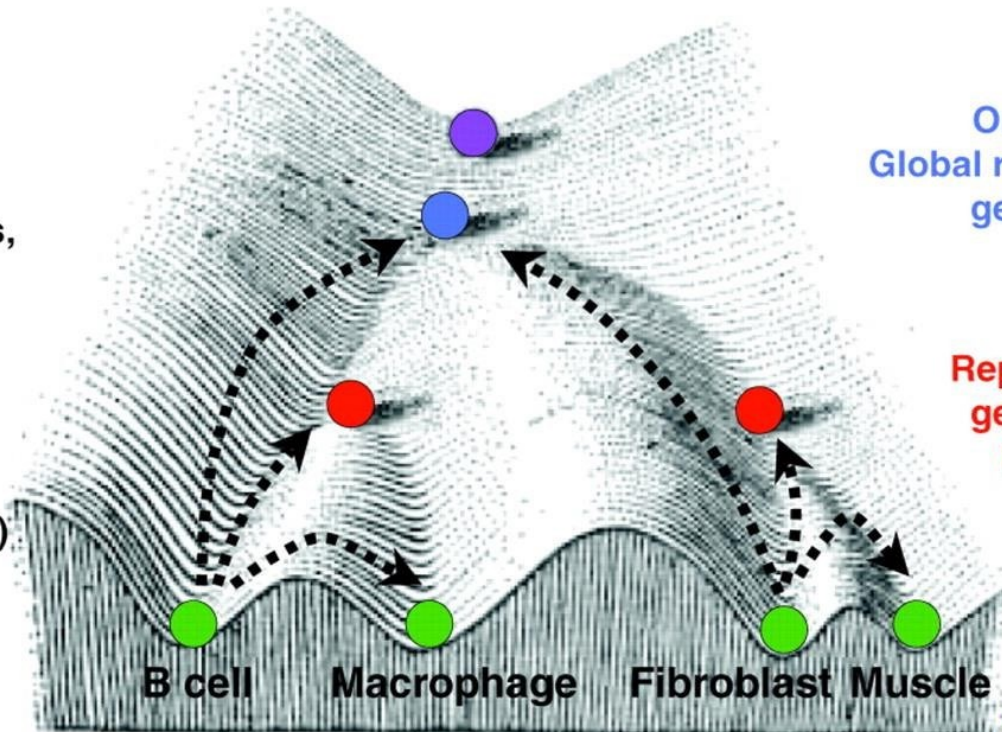
ICM/ES cells, EG cells, EC cells, mGS cells
iPS cells

Multipotent

Adult stem cells
(partially reprogrammed cells?)

Unipotent

Differentiated cell types



Epigenetic status

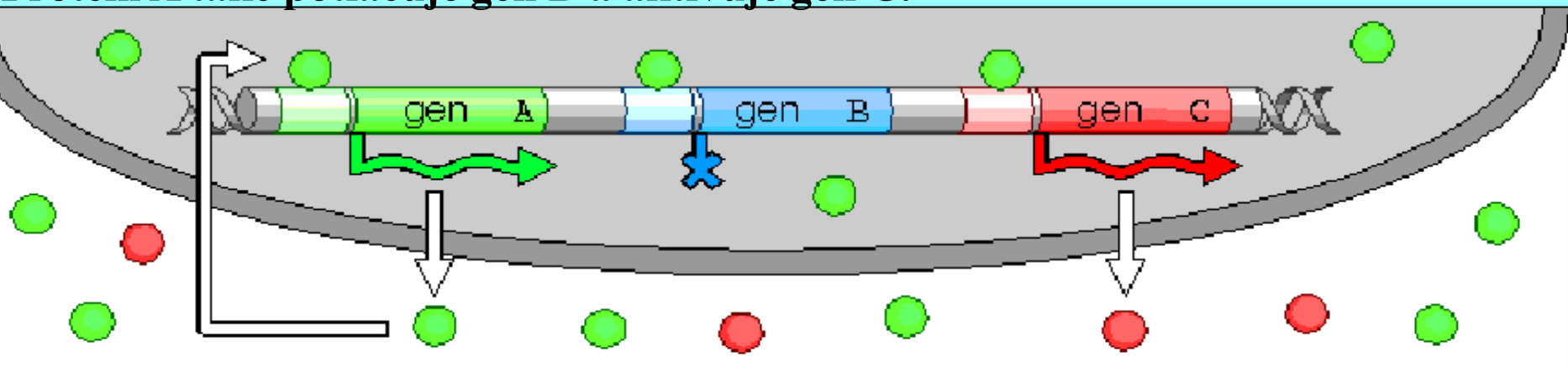
Global DNA demethylation

Only active X chromosomes;
Global repression of differentiation genes by Polycomb proteins;
Promoter hypomethylation

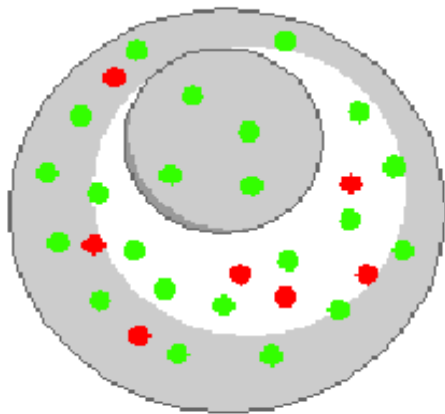
X inactivation;
Repression of lineage-specific genes by Polycomb proteins;
Promoter hypermethylation

X inactivation;
Derepression of Polycomb silenced lineage genes;
Promoter hypermethylation

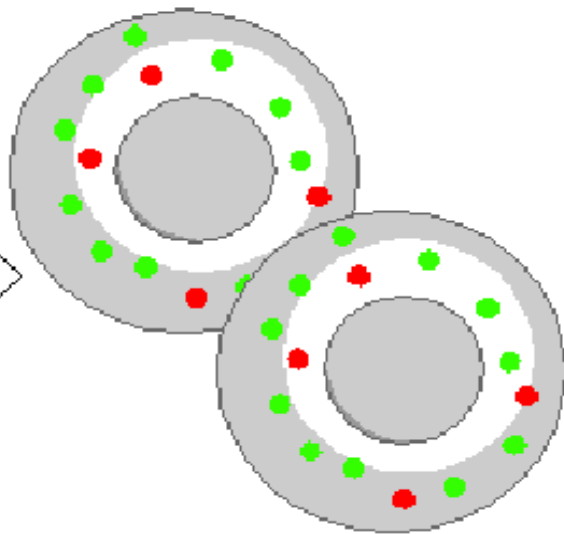
**Protein A vstupuje do jádra a zpětnovazebně aktivuje sám sebe.
Protein A také potlačuje gen B a aktivuje gen C.**



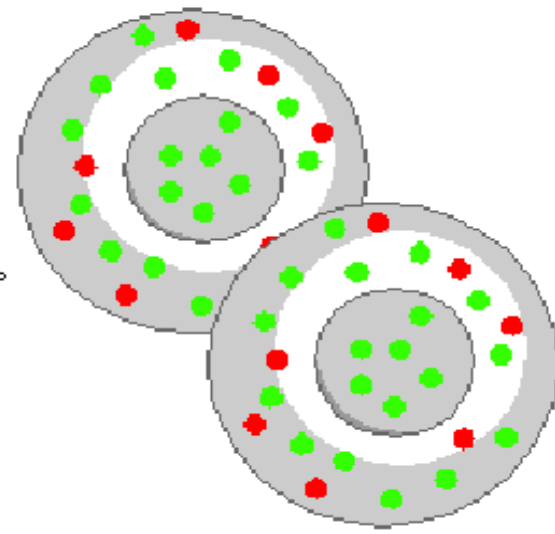
transkripce genu A,
represe B, aktivace C



po buněčném dělení
není žádný gen aktivní



A vstupuje do jádra a
vznikne původní stav



Determinace (určení vývojového osudu) buňky je řízena strukturálními změnami chromatinu

Stabilní změny chromatinové struktury jsou generovány kovalentními modifikacemi histonů a DNA (a nekovalentní vazbou řady proteinů k chromatinu) : klíčový mechanismus determinace.

Modifikace zahrnují především (enzymaticky řízené) metylace, acetylace a fosforylace.

Postreplikativní „udržovací“ metylace DNA nabízí optimální variantu přenosu epigenetické informace (o genové expresi) při buněčném dělení.

