

# Uloga metilacije DNA u embrionalnom razvoju životinja

---

Kranjčec, Marino

Undergraduate thesis / Završni rad

2009

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:217:542388>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2021-06-23**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of Faculty of Science - University of Zagreb](#)



**SVEU ILIŠTE U ZAGREBU  
PRIRODOSLOVNO – MATEMATI KI FAKULTET  
BIOLOŠKI ODSJEK**

**ULOGA METILACIJE DNA  
U  
EMBRIONALNOM RAZVOJU ŽIVOTINJA**

**ROLE OF DNA METHYLATION  
IN  
EMBRYONIC DEVELOPMENT OF ANIMALS**

**SEMINARSKI RAD**

Marino Kranj ec  
Preddiplomski studij molekularne biologije  
(Undergraduate Study of Molecular Biology)  
Mentor: prof. dr. sc. Gordana Lackovi -Venturin

Zagreb, 2009.

## SADRŽAJ

|   |    |
|---|----|
| 1. UVOD .....                                     | 2  |
| 2. DNA metilacija.....                            | 2  |
| 2.1. Obitelj DNA metiltransferaza.....            | 3  |
| 2.1.1. Dnmt3 i Dnmt1 obitelji.....                | 3  |
| 2.2. Represija transkripcije DNA metilacijom..... | 4  |
| 3. CpG otoci.....                                 | 5  |
| 4. Genomski „imprinting“ (Utisnuti geni).....     | 5  |
| 5. Inaktivacija X kromosoma.....                  | 7  |
| 6. Reprogramiranje u predimplantaciji.....        | 9  |
| 7. Reprogramiranje zametnih stanica (PGC-a).....  | 9  |
| 8. ZAKLJUČAK.....                                 | 9  |
| 9. LITERATURA .....                               | 10 |
| 10. SAŽETAK .....                                 | 11 |
| 11. SUMMARY .....                                 | 11 |

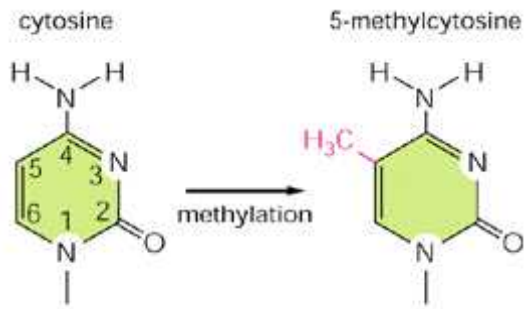
## 1. UVOD

Tijekom razvoja životinja, stanice i tkiva prolaze kroz različite oblike ekspresije gena. No kako uzorak transkripcije ostaje očuvan, te kako stanice nakon više krugova mitoze i dalje održavaju svoju diferenciranost? Smatra se da je to bitno regulirano epigenetskim modifikacijama kao što su DNA metilacija, modificiranje histonskih repova i modificiranje samog kromatina. Kod sisavaca, ovi i majinski genom prolaze specifično epigenetsko reprogramiranje tijekom predimplantacije. U tom procesu genom embrija prolazi kroz demetilaciju genoma naslijeđenu od roditelja. Ovaj genom se aktivno demetilira u roku od nekoliko sati nakon oplodnje, dok se majin genom počinje pasivno demetilirati kao odgovor ovisan o replikaciji nakon prve diobe zigote. Neke vrste ne zahtijevaju drastičnu demetilaciju za rani razvoj, najvjerojatnije zato što se prijelaz između majinske i embrionalne kontrole metilacije pojavljuje relativno kasno tijekom predimplantacije. Samu metilaciju obavljaju DNA metiltransferaze (Dnmts) koje obavljaju *de novo* metilaciju ili samo održavaju već uspostavljeni uzorak DNA metilacije.

## 2. DNA metilacija

Struktura DNA definirana je sparivanjem komplementarnih baza A-T i C-G, među kojima je citozinska baza koja nalikuju citozinu (C), sparuje se samo sa gvaninom (G) i na petom C-atomu nosi metilnu skupinu ( $-CH_3$ ), pa kažemo da je metilirana i naziva se 5-metilcitozin (Sl. 1.). Metilacija se provodi uz pomoć enzima DNA metiltransferaze (DNMT). 5mC pronađena je u molekulama DNA svih eukariota, a njegov položaj u molekuli DNA ograničen je samo na dinukleotidne sekvence CpG. No od ukupnog broja CpG sekvenci u genomu samo 60% istih sadrži 5-metilcitozina i te su sekvence metilirane. Nemetilirane sekvence obično dolaze u nakupinama od više 100-tina baza, a nazivamo ih CpG otocima (Alberts, The Cell 5th Edition).

Metiliranost sveukupne DNA tijekom razvitka organizma pokazuje promjene karakteristične za određene faze razvitka, a i prije samoga početka postoje velike razlike. Jajna je stanica gotovo nemetilirana, dok spermij pokazuje izrazitu metilaciju. Dvije su osnovne vrste normalnih procesa DNA metilacije poznati u eukariotskim stanicama. Prva je *de novo* metilacija koja je uključena u rearanžman metilacijskog uzorka tijekom embriogeneze odnosno diferencijacijskih procesa stanica. Druga uloga metilacije u eukariotskim stanicama je održavanje metilacijskog uzorka koji se jednom uspostavi ([http://www.methods.info/Methods/DNA\\_methylation/Methylation\\_review.html](http://www.methods.info/Methods/DNA_methylation/Methylation_review.html)).



**Slika1.** Prikaz struktura citozina(C) i 5-metilcitozina (5-mC).Metilacija citozina se vrši na 5-om C atomu citozina (Alberts, The Cell 5th Edition).

## 2.1. Obitelj DNA metiltransferaza

DNA metilaciju provode DNA metiltransferaze (Dnmt) koje se mogu podijeliti u tri obitelji metiltransferaza, Dnmt1, Dnmt2 i Dnmt3. Prema srodstvenim odnosima me u lanovima obitelji Dnmt-a pretpostavke su da potječu od zajedničkog pretka prije razdvajanja životinjskog i biljnog svijeta. Od tri obitelji najbolje su istražene Dnmt1 i Dnmt3 obitelji, dok funkcija Dnmt2 nije u potpunosti razjašnjena. Dnmt1 i Dnmt3 obitelji su aktivne metiltransferaze, u kojima Dnmt1 obavlja održavanje metilacijskog uzorka tijekom stanične diobe, a Dnmt3 je uključena u procese *de novo* metilacije. Nova istraživanja na Dnmt2 obitelji pokazuju da djeluju kao metiltransferaze za vrlo specifične DNA sekvence (Swales i Spears, 2005).

### 2.1.1. Dnmt3 i Dnmt1 obitelji

Kako bi došlo do *de novo* metilacije genom mora obaviti demetilaciju, tj. uklanjanje postojećih uzoraka metilacije. Kao što je već navedeno, enzimi sposobni da obavljaju *de novo* metilaciju nemetilirane DNA pripadaju obitelji Dnmt3. Aktivne metiltransferaze ove obitelji su Dnmt3a i Dnmt3b, koje dijele visoki stupanj homologije. Treća metiltransferaza Dnmt3l dijeli homologiju s prethodnim dvjema metiltransferazama, ali joj fali katalitička domena za stavljanje metilne grupe na citozin (Swales i Spears, 2005). Istraživanja Dnmt3l na miševima pokazala su da iako nema aktivnu metiltransferaznu aktivnost Dnmt3l ima ulogu stimulatora *de novo* metilacije koju obavlja Dnmt3a. Također pokazalo se da je Dnmt3l potrebna za uspostavu utisnutih gena (genomic imprints), te djeluje kao posrednik u represiji transkripcije i interagiraju s histon deacilazom (<http://en.wikipedia.org/wiki/DNMT3L>).

U stanicama koje prolaze mitozu na već hemimetiliranu DNA dodaje se metilna grupa uz pomoć Dnmt1. Sami proces dodavanja metilne grupe na hemimetiliranu DNA naziva se održavanje metilacije. Dnmt1 su pronađene u svim somatskim stanicama i važne su za razvoj. Dnmt1 obitelji čine dvije metiltransferaze, Dnmt1p i Dnmt1o. Dnmt1p je pronađena u pahitenu spermatocita, dok se Dnmt1o može pronaći u oociti i predimlantacijskom embriju. Funkcionalni Dnmt1 proteini u embriju mogu se pronaći tek nakon sedmog dana razvoja (Swales i Spears, 2005).

## 2.2. Represija transkripcije DNA metilacijom

Dva su glavna mehanizma po kojima metilacija DNA može spriječiti transkripciju gena. Prvi mehanizam je taj da metilna skupina 5-metilcitozina uzrokuje smetnje koje spriječavaju transkripcijskim faktorima vezanje na metiliranu DNA. Drugi mehanizam uključuje proteine koji imaju metil vezuju u domenu (MBD) kojom se vežu za metilne grupe na DNA. Danas su poznata tri takva proteina, MBD1, MBD3 i metil CpG-vezujući protein 2 (MeCP2). Obitelji MBD proteina pripada i MBD4 koji djeluje u popravku krivo sparenih baza. MBD1 i MeCP2 sadrže represijske domene transkripcije koje djeluju preko histon deacetilaza (HDAC). HDAC-i lokalno deaciliraju repove histona, koji pak rezultiraju remodeliranjem kromatina u kondenziraniju strukturu, heterokromatin koji je otporniji na transkripciju. MBD1 posreduje transkripcijskoj represiji tako što pronalazi i zapošljava histon metilaze koje su sposobne za vezanje HDAC-a, a MeCP2 veže korepresorski kompleks koji sadrži HDAC. MBD2 i MBD3 proteini su dijelovi velikog kompleksa proteina, MeCP1. MeCP1 kompleks veže se nespecifično na metiliranu DNA, a samo vezanje ovisi o MBD2 proteinu. Također MeCP1 kompleks veže metiliranu DNA manjim afinitetom nego MeCP2, što sugerira da je dugoročno represija transkripcije ovisna o vezanju MeCP2. Osim obitelji MBD proteina, u represiji transkripcije ovisne o metiliranosti DNA sudjeluje i protein nazvan Kaiso. Kaiso iako nije MBD protein, sposoban je vezati metiliranu DNA preko svojeg cink prsta (Swales i Spears, 2005).

Istraživanja provedena na vodozemcima pokazuju da je Kaiso važan dio u njihovom razvoju, jer samim blokiranjem translacije ovog proteina u vodozemaca je izazvala smrt. Uloga ovog proteina u sisavaca još nije određena, jer su uglavnom vršena na obitelji MBD proteina. Istraživanja na transgenim miševima kojima nedostaju MBD1 proteini pokazala su da nema neke promjene na fenotip, premda su na molekularnoj razini uočeni problemi živčanog sustava. Nedostatak MBD2, u *knockout* miševa ne utječe na vijabilnost, ali uočeni su drugi oblici ponašanja. Nedostatak MBD3 proteina izazvanih *null*

mutacijama su u embrija izazvala smrt. Mutacije vezane za MeCP2 proteine za posljedicu imaju nepravilnosti u razvoju živ anog sustava. Interakcije između u MDB proteina i MeCP2 proteina su možda i mogu e, premda su prva istraživanja koja su obuhvatila interakcije MBD2 i MeCP2 proteine pokazala da oni sudjeluju u odvojenim putevima regulacije transkripcijske represije (Swales i Spears, 2005).

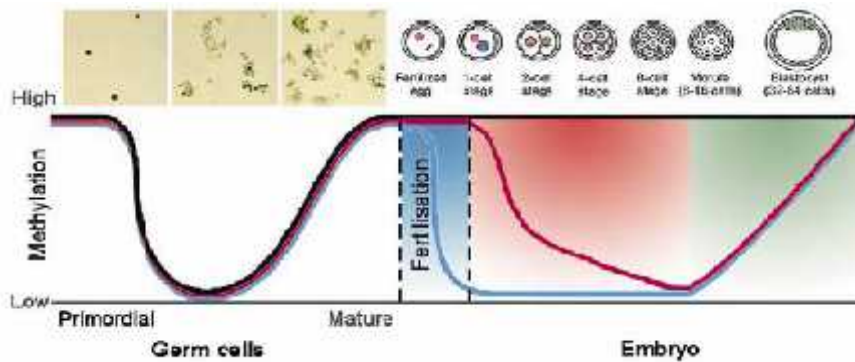
### 3. CpG otoci

Raspodjela CpG mjesta u genomu je vrlo bitna. Tijekom evolucijskih procesa udio CpG sekvence se smanjivao. Djelovanjem deaminacije na metilirane citizine, 5-metilcitozin prelazio je u timin smanjuju i udio citozina u genomu. Danas se je održao manji udio tih sekvenci u genomu, a u više od 70% tih sekvenci CpG citozin je metiliran. Takva mjesta su uglavnom u heterokromatinu koji se uglavnom sastoji od neprepisuju ih gena. Ostali dio genoma se sastoji od manjih sljedova CpG sekvenci (0.5-5 kb) koji se nazivaju CpG otoci, smješteni uglavnom u 5' regulatornom dijelu gena. Udio citozina i gvanina unutar CpG otoka je preko 60%. Mogu i razlog tako velikog udjela C+G je nemetiliranje tijekom evolucije organizama. Takvo stanje unutar DNA omogu uje dva obrazca regulacije aktivnosti gena, koli inom CpG sekvenci ili CpG otocima.. Geni koji sadrže CpG otoke unutar promotorskih regija, tzv. „housekeeping“ geni su mjesta velikog tkivno specifi nog prepisivanja gena i njihova aktivnost ovisi o metiliranosti CpG-a. Metilacija 5-citozina u CpG dinukleotidima je presudan za reguliranje vremenske, prostorne i specifi ne ekspresije gena u roditelja. DNA metilacija uspostavlja i održava neaktivan kromatin postranslacijskim modifikacijama histona na poziciji lizina ([http://www.methods.info/Methods/DNA\\_methylation/Methylation\\_reviw](http://www.methods.info/Methods/DNA_methylation/Methylation_reviw)).

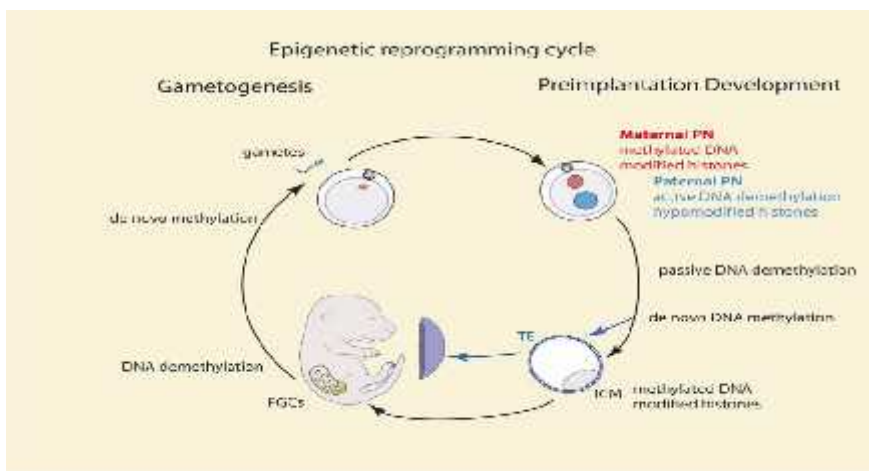
### 4. Genomski „*imprinting*“ (Utisnuti geni)

Genomski „*imprinting*“ svojstvo koje omogu uje razlikovanje o eve i maj ine genomske DNA. Razlikovanje njihovih genoma omogu uje metiliranost DNA. Primordijalne zametne stanice (PGC) za vrijeme razvoja u zrele gamete, spermije i jajne stanice prolaze demetilaciju i njihove razlike na bazi metiliranosti se gotovo potpuno izbrišu, tj. dolazi do njihovog reprogramiranja. Takva DNA je gotovo potpuno nemetilirana (Sl. 2.,3.,5.). Razvijanjem zrelih gameta, DNA prolazi kroz proces *de novo* metilacije (Sl. 3.). *De novo* metilacija stvara novi uzorak metiliranosti DNA. No unutar skupa gena nalaze se i odre eni geni koji se razli ito metiliraju, ovisno o tome da li e se gen naslijediti sa spermija ili jajne stanice. Takvi geni nazivaju se „genomic imprints“ (utisnuti geni), nisu podložni globalnoj demetilaciji nakon

oplodnje i njihova metiliranost je različita u mužjaka i ženki. Ove genspecifične metilacije mogu se primjetiti na kromosomima embrija pa se može odrediti da li je gen očev ili majin. Metilacija također određuje i aktivnost gena. Gen može biti aktivan ukoliko nije bio metiliran. Metilacijski otisak na DNA stvara dodatnu informaciju koja regulira prostorno i vremensku aktivnost gena (Gilbert, Developmental Biology 6th Edition).



**Slika 2.** Reprogramiranje metilacije pri razvoju miša. Dijagram prikazuje razinu metilacije genoma u PGC-ima i u razvoju embrija. Crvena (majina) i plava (očeva) linija predstavljaju stupanj metiliranosti onih gena koji ne pripadaju utisnutim genima, dok su otisnuti geni predstavljeni crnom linijom (prilagođeno na temelju „F. Santos i W. Dean, 2004“).

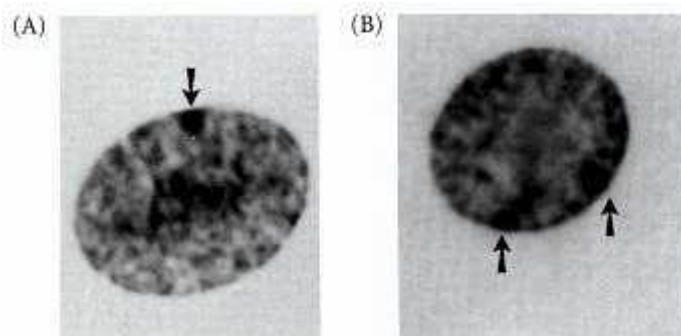


**Slika 3.** Ciklus epigenetskog reprogramiranja. Epigenetsko reprogramiranje se za vrijeme razvoja odvija u dvije faze, prva u gametogenezi i druga u predimplantaciji. Primordijalne zametne stanice (PGC) razvijaju se u zrele gamete tijekom duljeg vremenskog perioda. U tom vremenskom periodu genom PGC-a prolazi DNA demetilaciju između 11.5 i 12.5 dana. Nakon demetilacije prolaze *de novo* metilaciju i otkrivanje uzorka metiliranosti gena u sazrijevanju muških i ženskih gameta. Drugo reprogramiranje za vrijeme predimplantacije započinje oplodnjom. Genom embrija prolazi pasivnu demetilaciju u ranim ciklusima diobe prije blastulacije. *De novo* metilacija se poklapa s diferencijacijom prve dvije linije u stadiju blastule, unutarnje stanice ne mase (embrioblasta, ICM) koja je hipermetilirana u odnosu na trofoektoderm (trofoblast, TE). Njihova metilacija određuje daljnji metilacijski status njihovih derivata (Morgan, Santos, Green, Dean i Reik, 2005).

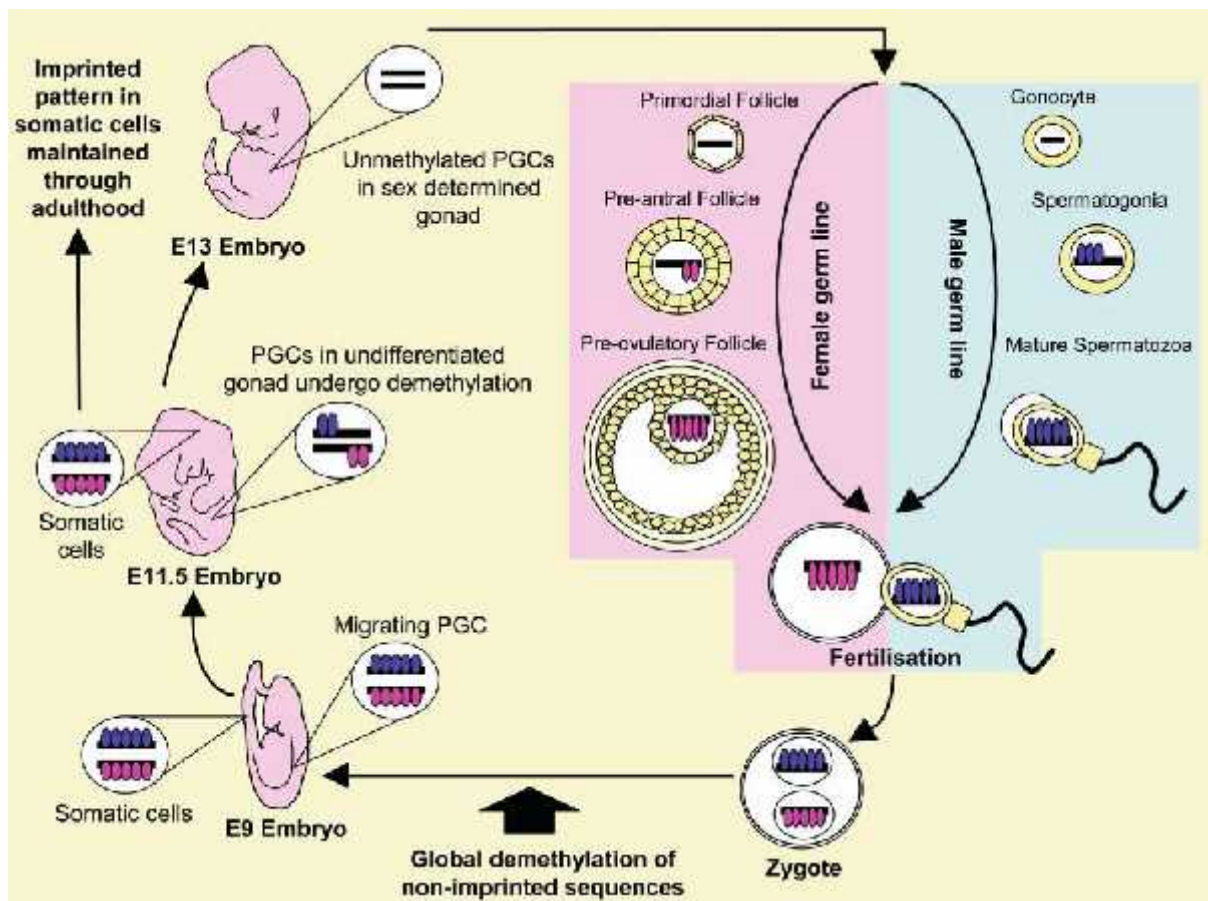


## 5. Inaktivacija X kromosoma

Ženke životinja uglavnom karakterizira posjedovanje dva X kromosoma, dok mužjaci imaju po jedan X i Y kromosom. U odnosu na Y kromosom, X kromosom se sastoji od tisuća gena o kojima ovisi aktivnost stanice. Iako ženke posjeduju dva takva kromosoma, u ženki i mužjaka količina genskih produkata je podjednaka. Razlog tome je tzv. *dosage compensation* prema kojoj jedan od ženkinih X kromosoma u sisavaca biva inaktiviran. Inaktivirani X kromosom se prepoznaje prema tome što je eukromatin preveden u kondenzirani heterokromatin, čineći tzv. Barr-ovo tijelo (Sl. 4.). Ako ne dođe do inaktivacije X kromosoma u rano embrionalno doba, ekspresija gena s oba X kromosoma opada i slijedi smrt stanice. Jedan X kromosom biva inaktiviran jedino u somatskim stanicama dok se u zametnim stanicama X kromosom ponovno aktivira prije nego što u mejozi kako bi u oocitama bili nemetilirani i aktivni prije oplodnje. Za svaku novu generaciju, slučajna inaktivacija X kromosoma se mora ponovno uspostaviti. No postoje i iznimke od potpunog metiliranja jednog X kromosoma. Postoje neki geni na oba X kromosoma koji izbjegavaju metiliranje i tako su aktivni i u aktivnom i inaktivnom X kromosomu. Iznimke su i XXY mužjaci nekih vrsta mačaka. Oni posjeduju osobine mužjaka određene njihovim Y kromosomom, s tim da im je krzno boje ženki koje uvjetuje jedan inaktivirani X kromosom. Zaključeno je da i kod XXY mužjaka jedan od X kromosoma biva inaktiviran (Gilbert, *Developmental Biology* 6th Ed). Mehanizmi regulacije inaktivacije još nisu potpuno jasni, ali pretpostavlja se da inaktivaciju metilacijom reguliraju dva RNA transkripta. To su transkripti XIST i TSIX. TSIX je *antisense* RNA i vrši negativnu regulaciju XIST RNA. XIST RNA interagira sa sekvencom na X kromosomu koja je nazvana X inaktivacijski centar (Xic), te zajedno čine XIST-Barr kompleks. Stvaranje kompleksa je vjerojatni signal za početak metilacije onog X kromosoma na kojem je nastao XIST-Barr kompleks (<http://en.wikipedia.org/wiki/X-inactivation>).



**Slika 4.** Barr-ovo tijelo (preuzeto Gilbert, 6th Edition)



**Slika 5.** Ciklusi demetilacija tijekom razvoja. Kod maj inskog (rozo) i o inskog genoma (plavo) utisnuti geni (*genomic imprints*) su uspostavljeni tijekom sazrijevanja spermija i jajnih stanica kako bi se u zreloom spermiju i jajnoj stanici nalazio ispravan uzorak DNA metilacije u genomu. Nakon oplodnje (žuto), oba roditeljska genoma prolaze globalnu demetilaciju sekvenci koje ne pripadaju utisnutim genima, dok su utisnuti geni zaštićeni od tog procesa. Tijekom ranog razvoja u embriju otisnuti geni somatskim i primordijalnim zametnim stanicama (PGC) zadržavaju roditeljski uzorak. Od E11.5 PGC-i počinju prolaziti kroz proces demetilacije u kojoj im se izbrisu naslijeđeni roditeljski uzorak, dok somatske stanice embrija i dalje održavaju roditeljski uzorak metilacije kroz razvoj embrija te u odrasloj dobi. Proces PGC demetilacije se završi do E13. (Swales i Spears, 2005)

## 6. Reprogramiranje u predimplantaciji

Reprogramiranje u predimplantaciji događa se između oplodnje i formiranja blastociste. Nakon oplodnje događa se nagli pad metiliranosti DNA koja je pripadala spermiju. Taj proces demetilacije odvija se u odsutnosti od transkripcije i DNA replikaciju te predstavlja aktivnu demetilaciju. Dalje tijekom brazdanja postepeno se smanjuje metiliranost genoma embrija sve do faze morule. Ovaj pad u metilaciji se događa kao rezultat nedostatka primarnih Dnmt1 metiltransferaza za vrijeme replikacije DNA, a proces za kojega se to događa se naziva pasivna demetilacija. No sva DNA molekula se ne demetilira tijekom demetilacije, već neki dijelovi DNA ostaju metilirani. To su tzv. utisnuti geni (*genomic imprints*) koji ostaju

metilirani. Pokretanje *de novo* metilacija javlja se nakon petog stani nog ciklusa i poklapa se s prvim diferencijacijama stanica embrija. Osnivanje dviju stani nih linija, unutarnje stani ne mase (embrioblasta, ICM) i trofoektoderma (trofoblast,TE) stvara zna ajnu asimetriju u embriju (Sl. 3.). Unutrašnja stani na masa, iz koje se razvijaju sva tkiva embrija postaje hipermetilirana, dok trofoblast iz kojeg proizlazi ve ina struktura posteljice je manje metiliran. Jedne od najvažnijih stanica koje proizlaze iz ICM-a su primordijalne zametne stanice koje se razvijaju u zrele gamete i zaokružuju ciklus epigenetskog reprogramiranja (Santos i Dean, 2004.).

## 7. Reprogramiranje zametnih stanica (PGC-a)

Primordijalne zametne (germinativne) stanice (PGC) nastaju iz stanica epiblasta i prve se izdižu sa posteriorne strane primitivne pruge odakle se sele u genitalni nabor. U ženki PGC-i ulaze u mejotsko mirovanje u profazi mejoze 1, dok su u mužjaka PGC-i u mirovanju do ro enja kada se nastavlja mitozu. Rani PGC-i dok ne do u do genitalnog nabora posjeduju metilacijskih uzorak jednak ostalim stanicama embrija. Me utim, ti epigenetski biljezi u zametnim stanicama se brišu nakon što zametne stanice do u do genitalnog nabora. U tom razdoblju dolazi i do ekspresije utisnutih gena koji su ina e utišani metilacijom. Demetilacija zametnih stanica zbiva se izme u E11.5 i E12.5 (Sl. 5.) Zbog ve eg gubitka metiliranosti u samo nekoliko stani nih ciklusa, te uz prisutnost Dnmt1 proteina demetilacija je aktivan proces. Nakon demetilacije slijedi *de novo* metilacija kojom se uspostavlja novi uzorak metiliranosti gena spermija i jajne stanice (Sl. 5.) te se uspostavlja nova metiliranost utisnutih gena (Morgan, Santos, Green, Dean i Reik, 2005).

## 8. ZAKLJU AK

DNA metilacija je važan segment u razvoju embrija. Demetilacijom nakon oplodnje dolazi do velike transkripcije proteina u stanicama embrija koje omogu uju rast embrija i aktivnost transkripcijskih faktora koji reguliraju pravilnu diferencijaciju stanica, stvaranje unutarnje mase stanica i trofoblasta iz kojih nastaju sva tkiva (ektoderm, mezoderm i endoderm) tijekom razvoja. Tako er je bitno i reprogramiranje primordijalnih zametnih stanica u kojima se briše metilacijski uzorak roditelja i stvara se novi sazrijevanjem spermija i jajne stanice, ime se zatvara ciklus reprogramiranja stanica u embriju.

## 9. LITERATURA

Alberts B., Johnson A., Lewis J., Raff M., Roberts K., Walter P., 2008. Molecular Biology of THE CELL, 5th Edition. U: The Pattern of DNA Methylation Can Be Inherited When Vertebrate Cells Divide, Garland science, Taylor & Francis Group, LLC, New York, pp 467- 477.

Gilbert S. F. 2000. Developmental Biology, 6th Edition. U: Methylation Pattern and the Control of Transcription, SINAUER ASSOCIATES, INC., Sunderland, Massachusetts, pp 104-110.

Morgan H. D., Santos F., Green K., Dean W., Reik W., 2005. Epigenetic reprogramming in mammals. Human Molecular Genetics, Vol. **14**, Review Issue **1**, 47-58.

Santos F., Dean W., 2004. Epigenetic reprogramming during early development in mammals. Reproduction **127**, 643-651.

Swales A. K. E., Spears N., 2005. Genomic imprinting and reproduction. Reproduction **130**, 389-399.

<http://en.wikipedia.org/wiki/DNMT3L>

<http://en.wikipedia.org/wiki/X-inactivation>

[www.methods.info/Methods/DNA\\_methylation/Methylation\\_review.html](http://www.methods.info/Methods/DNA_methylation/Methylation_review.html)

## 10. SAŽETAK

Tijekom razvoja životinja, njihove stanice i tkiva prolaze kroz različite oblike ekspresije gena. Ekspresija gena u životinja je regulirana metiliranjem njihove genomske DNA molekule. Nakon oplodnje dolazi do pada metiliranosti DNA, a procesi u kojem se to događa se nazivaju aktivna i pasivna demetilacija. Ponovno metiliranje DNA molekule obavljaju enzimi koji se nazivaju DNA metiltransferaze (Dnmt). DNA metiltransferaze se mogu podijeliti u tri proteinske obitelji, a njihova uloga je *de novo* metilacija i održavanje postojećeg metilacijskog uzorka koji je naslijeđen od roditelja.

U ovom radu iznesene su neke od osnovnih uloga metilacije DNA u embrionalnom razvoju životinja. DNA metilacija sudjeluje u procesima kao što su reprogramiranje embrija u predimplantaciji, reprogramiranje primordijalnih zametnih stanica, regulacija transkripcije metilacijom, genomski „imprinting“ i u inaktivaciji jednog od dva X kromosoma. Pravilna regulacija ovih procesa metilacijom DNA pridonosi zdravom razvoju samog embrija, dok nepravilnosti u nekom od ovih procesa mogu pridonijeti razvoju tumora ili nepravilnostima u živčanom sustavu životinja.

## 11. SUMMARY

During animal development, their cells and tissues undergo various forms of gene expression. Gene expression in animals is regulated by methylating their genomic DNA. After fertilization occurs the fall in DNA methylation pattern, processes by which this happens are called active and passive demethylation. New methylation of DNA molecules perform enzymes called DNA methyltransferases (Dnmt's). DNA methyltransferases can be divided into three protein families, and their role is to perform *de novo* methylation and maintenance of the existing methylation pattern that is inherited from parents.

This paper work is presenting some of the fundamental roles of DNA methylation in the embryonic development of animals. DNA methylation participates in processes such as embryo preimplantation reprogramming, reprogramming of the primordial germ cells, methylation based regulation of transcription, genomic imprinting and inactivation one of the two X chromosomes. Proper regulation of these processes by DNA methylation contributes to the healthy development of the embryo, while irregularities in some of these processes may contribute to the development of tumors or irregularities in the animal nervous system.