

# 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://urn.nsk.hr/um:nbn:hr:217:542388>

*Rights / Prava:* [In copyright/Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-05-13**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the 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 Kranjec  
Preddiplomski studij molekularne biologije  
(Undergraduate Study of Molecular Biology)  
Mentor: prof. dr. sc. Gordana Lacković-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

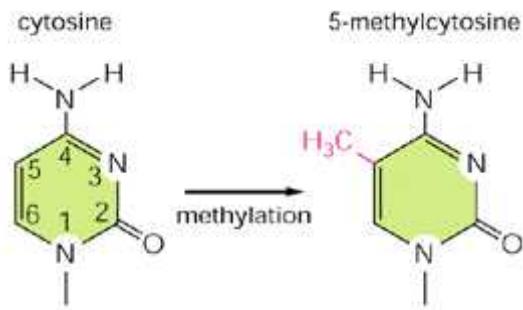
## 1. UVOD

Tijekom razvoja životinja, stanice i tkiva prolaze kroz različite oblike ekspresije gena. No kako uzorak transkripcije ostaje očuvan, te kako stanice nakon više krugova mitoza 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 naslijeđenog od roditelja. Ovaj genom se aktivno demetilira u roku od nekoliko sati nakon oplodnje, dok se majski genom po inicijativi 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 majskih i embrionalnih kontrola 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, međutim pronađena je baza koja nalikuje citozinu (C), sparuje se samo sa guaninom (G) i na petom C-atomu nosi metilnu skupinu (-CH<sub>3</sub>), pa kažemo da je metilirana i naziva se 5-metilcitozin (Sl. 1.). Metilacija se provodi uz pomoć enzima DNA metiltransferaze (DNMT). 5mC pronađen je u molekulama DNA svih eukariota, a njegov položaj u molekuli DNA ograničen je samo na dinukleotidne sekvene CpG. Od ukupnog broja CpG sekvenci u genomu samo 60% istih sadrži 5-metilcitozin i te su sekvene metilirane. Nemetilirane sekvene 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 karakteristike za određene faze razvitka, a i prije samoga postrojenja 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 među lanovima obitelji Dnmt-a pretpostavke su da potje u od zajedni kog pretka prije razdvajanja životinjskog i biljnog svijeta. Od tri obitelji najbolje su istražene Dnmt1 i Dnmt3 obitelji, dok funkcija Dnmt2 nije upotpunosti razjašnjena. Dnmt1 i Dnmt3 obitelji su aktivne metiltransferaze, u kojima Dnmt1 obavlja o uvanje metilacijskog uzorka tijekom stani ne diobe, a Dnmt3 je uključena u procese *de novo* metilacije. Nova istraživanja na Dnmt2 obitelji pokazuju da djeluju kao metiltransferaze za vrlo specifične DNA sekvene (Swales i Spears, 2005).

### 2.1.1. Dnmt3 i Dnmt1 obitelji

Kako bi došlo do *de novo* metilacije genom mora obaviti demetilaciju, tj. uklanjanje po etnih uzoraka metilacije. Kao što je već navedeno, enzimi sposobni da obave *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 prethodne dvije metiltransferaze, 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. Tako je pokazalo se da je Dnmt3l potrebna za uspostavu utisnutih gena (genomic imprints), te djeluje kao posrednik u represiji transkripcije interagirajući s histon deacitelazom (<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 obitelj ima dvije metiltransferaze, Dnmt1p i Dnmt1o. Dnmt1p je pronađena u pahitenu spermatocita, dok se Dnmt1o može pronađeni u oociti i predimplantacijskom embriju. Funkcionalni Dnmt1 proteini u embriju mogu se pronađeni i tek nakon sedmoga 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 vezujući domen (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 pripadaju 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 deaceliraju repove histona, koji pak rezultiraju remodeliranjem kromatina u kondenziranju 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. Tako je MeCP1 kompleks veže metiliranu DNA manjim afinitetom nego MeCP2, što sugerira da je dugoročna 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 izazvana smrt. Uloga ovog proteina u sisavaca još nije određena, jer su uglavnom vršena na obitelji MBD proteina. Istraživanja na transgeni maimunski miševima kojima nedostaju MBD1 proteini pokazala su da nema neke promjene na fenotip, premda su na molekularnoj razini uočeni problemi življanih sustava. Nedostatak MBD2, u *knockout* miševa ne utječe na vijabilnost, ali uočeni su druga ići 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 izme u MDB proteina i MeCP2 proteina su možda i moguće, premda su prva istraživanja koja su obuhvatila interakcije MBD2 i MeCP2 proteine pokazala da oni sudjeluju u odvojenim putevima regulacije transkripcionske represije (Swales i Spears, 2005).

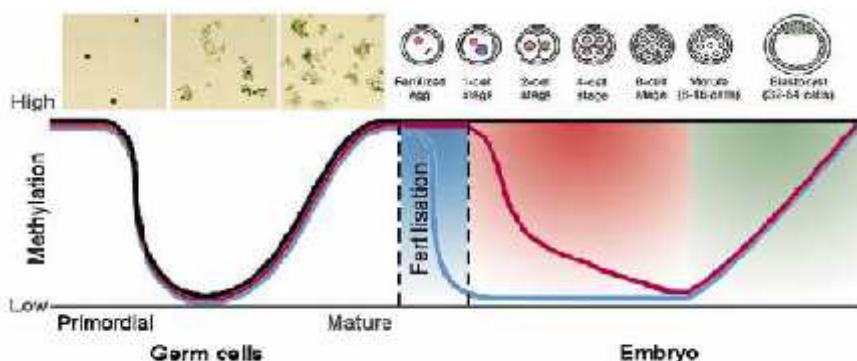
### 3. CpG otoci

Raspodjela CpG mesta u genomu je vrlo bitna. Tijekom evolucijskih procesa udio CpG sekvene se smanjivao. Djelovanjem deaminacije na metilirane citidine, 5-metilcitozin prelazio je u timin smanjujući 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 mesta su uglavnom u heterokromatinu koji se uglavnom sastoji od neprepisujućih 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%. Mogući razlog tako velikog udjela C+G je nemetiliranje tijekom evolucije organizama. Takvo stanje unutar DNA omoguće dva obrazca regulacije aktivnosti gena, količinom CpG sekvenci ili CpG otocima.. Geni koji sadrže CpG otoke unutar promotorskih regija, tzv. „housekeeping“ geni su mesta velikog tkivno specifičnog prepisivanja gena i njihova aktivnost ovisi o metiliranosti CpG-a. Metilacija 5-citozina u CpG dinukleotidima je presudan za reguliranje vremenske, prostorne i specifične ekspresije gena u roditelja. DNA metilacija uspostavlja i održava neaktivnu kromatin postranslacijskim modifikacijama histona na poziciji lizina ([http://www.methods.info/Methods/DNA\\_methylation/Methylation\\_review](http://www.methods.info/Methods/DNA_methylation/Methylation_review)).

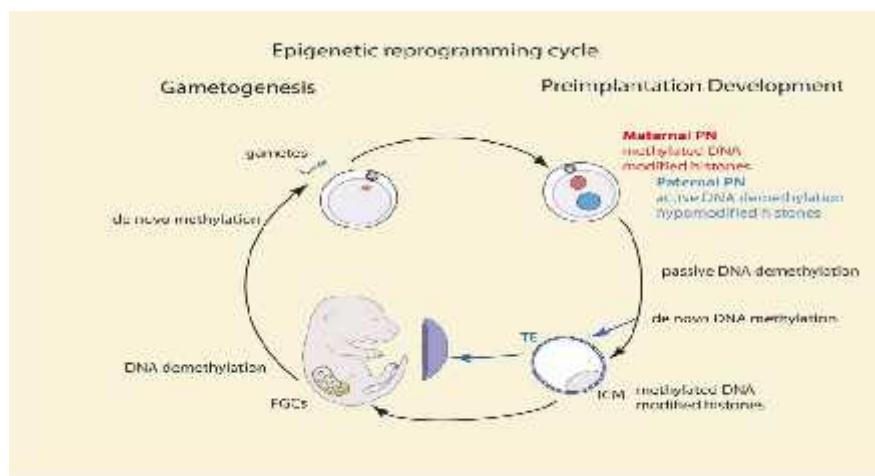
### 4. Genomski „imprinting“ (Uticnuti geni)

Genomski „imprinting“ svojstvo koje omogućuje razlikovanje očeva i majčine genomske DNA. Razlikovanje njihovih genoma omogućuje metiliranost DNA. Primordialne zmetne 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 određeni geni koji se razlikuju, ovisno o tome da li će se gen naslijediti sa spermijom ili jajne stanice. Takvi geni nazivaju se „genomic imprints“ (uticnuti geni), nisu podložni globalnoj demetilaciji nakon

oplodnje i njihova metiliranost je različita u mužjaka i ženki. Ove geni specifične metilacije mogu se primjetiti na kromosomima embrija pa se može odrediti da li je gen ovi ili majna. Metilacija takođe utječe na aktivnost gena. Geni su bitni aktivni ukoliko nije bio metiliran. Metilacijski otisak na DNA stvara dodatnu informaciju koja regulira prostorno i vremensku aktivnost gena (Gilbert, Developmental Biology 6th Edition).



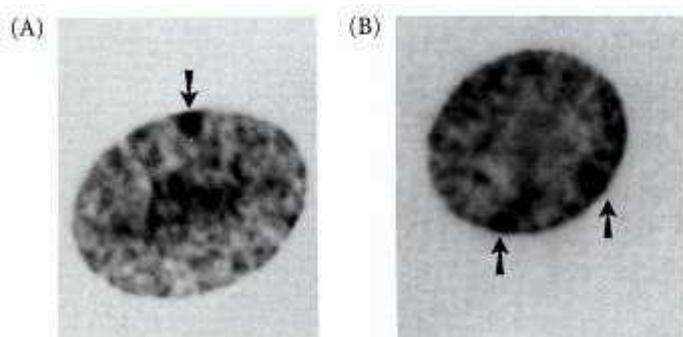
**Slika 2.** Reprogramiranje metilacije pri razvoju miša. Dijagram prikazuje razinu metilacije genoma u PGC-ima i u razvoju embrija. Crvena (majna) i plava (očišćena) linija predstavljaju stupanj metiliranosti onih gena koji ne pripadaju utisnutim genima, dok su otisnuti geni predstavljeni crnom linijom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



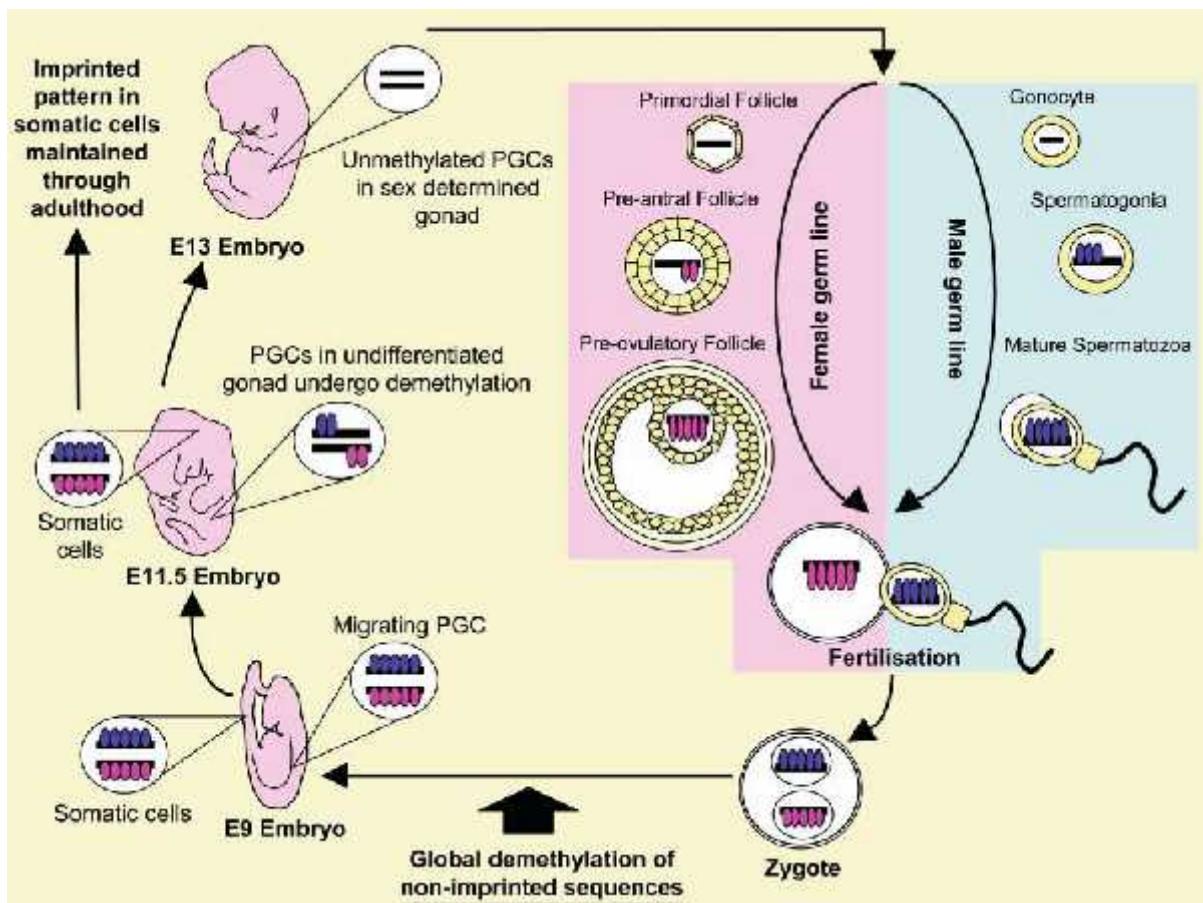
**Slika 3.** Ciklus epigenetskog reprogramiranja. Epigenetsko reprogramiranje se za vrijeme razvoja odvija u dvije faze, prva u gametogenezi i druga u predimplantaciji. Primordijalne zametne stanice (PGC) razvijaju se u zrele gamete tijekom duljeg vremenskog perioda. U tom vremenskom periodu genom PGC-a prolazi DNA demetilaciju između 11.5 i 12.5 dana. Nakon demetilacije prolaze *de novo* metilaciju i očuvanje uzorka metiliranosti gena u sazrijevanju muških i ženskih gameta. Drugo reprogramiranje za vrijeme predimplantacije započinje u oplodnjaju. 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 (embrioblast, ICM) koja je hipermetilirana u odnosu na trofoblast (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 mužaku koli ina genskih produkata je podjednaka. Razlog tome je tzv. *dosage compensation* prema kojoj jedan od ženkih X kromosoma u sisavaca biva inaktiviran. Inaktivirani X kromosom se prepozna prema tome što je eukromatin preveden u kondenzirani heterokromatin, i ne i tzv. Barr-ovo tijelo (Sl. 4.). Ako nedostaje 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 zmetnim stanicama X kromosom ponovno aktivira prije nego što u u mejozu kako bi u oocitama bili nemetilirani i aktivni prije oplodnje. Za svaku novu generaciju, slajanja 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 marmota. Oni posjeduju osobine mužjaka određenih Y kromosomom, s time 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 metilacijim 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 formira 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 zreloj 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 zašti eni od tog procesa. Tijekom ranog razvoja u embriju otisnuti geni somatskim i primordijalnim zametnim stanicama (PGC) zadržavaju roditeljski uzorak. Od E11.5 PGC-i po inju prolaziti kroz proces demetilacije u kojoj im se izbrišu naslike eni roditeljski uzorak, dok somatske stanice embrija i dalje održavaju roditeljskih uzorak metilacije kroz razvoj embrija te u odrasloj dobi. Proces PGC demetilacije se završi do E13. (Swales i Spears, 2005)

## 6. Reprogramiranje u preimplantaciji

Reprogramiranje u preimplantaciji doga a se izme u oplodnje i formiranja blastociste. Nakon oplodnje doga a 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 doga a kao rezultat nedostatka primarnih Dnmt1 metiltransferaza za vrijeme replikacije DNA, a proces za kojega se to doga a se naziva pasivna demetilacija. No sva DNA molekula se ne e demetilirati tijekom demetilacije, ve e dijelovi DNA ostati 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 značajnu asimetriju u embriju (Sl. 3.). Unutrašnja stani na masa, iz koje se razvijaju sva tkiva embrija postaje hipermetilirana, dok trofoblast iz kojeg proizlazi većina 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 dobro enja kada se nastavlja mitoza. Rani PGC-i dok ne dođu do genitalnog nabora posjeduju metilacijskih uzorak jednak ostalim stanicama embrija. Međutim, ti epigenetski biljezi u zametnim stanicama se brišu nakon što zametne stanice dođu do genitalnog nabora. U tom razdoblju dolazi i do ekspresije utisnutih gena koji su bili utišani metilacijom. Demetilacija zametnih stanica zbiva se između E11.5 i E12.5 (Sl. 5.) Zbog velikog gubitka metiliranosti u samo nekoliko stanih ciklusa, te uz prisutnost Dnmt1 proteina demetilacija je aktivni 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. ZAKLJUČAK

DNA metilacija je važan segment u razvoju embrija. Demetilacijom nakon oplodnje dolazi do velike transkripcije proteina u stanicama embrija koje omogućuju 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. Također 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 preimplantaciji, reprogramiranje primordijalnih zmetnih stanica, regulacija transkripcije metilacijom, genomske „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 životinji.

## 11. SUMMARY

During animal development, their cells and tissues undergoing 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.