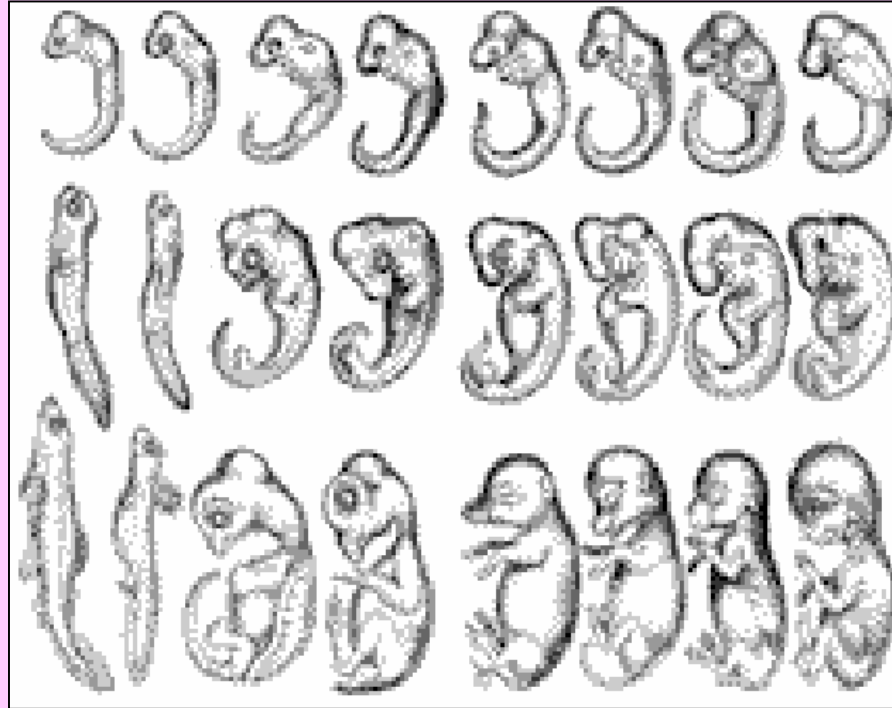
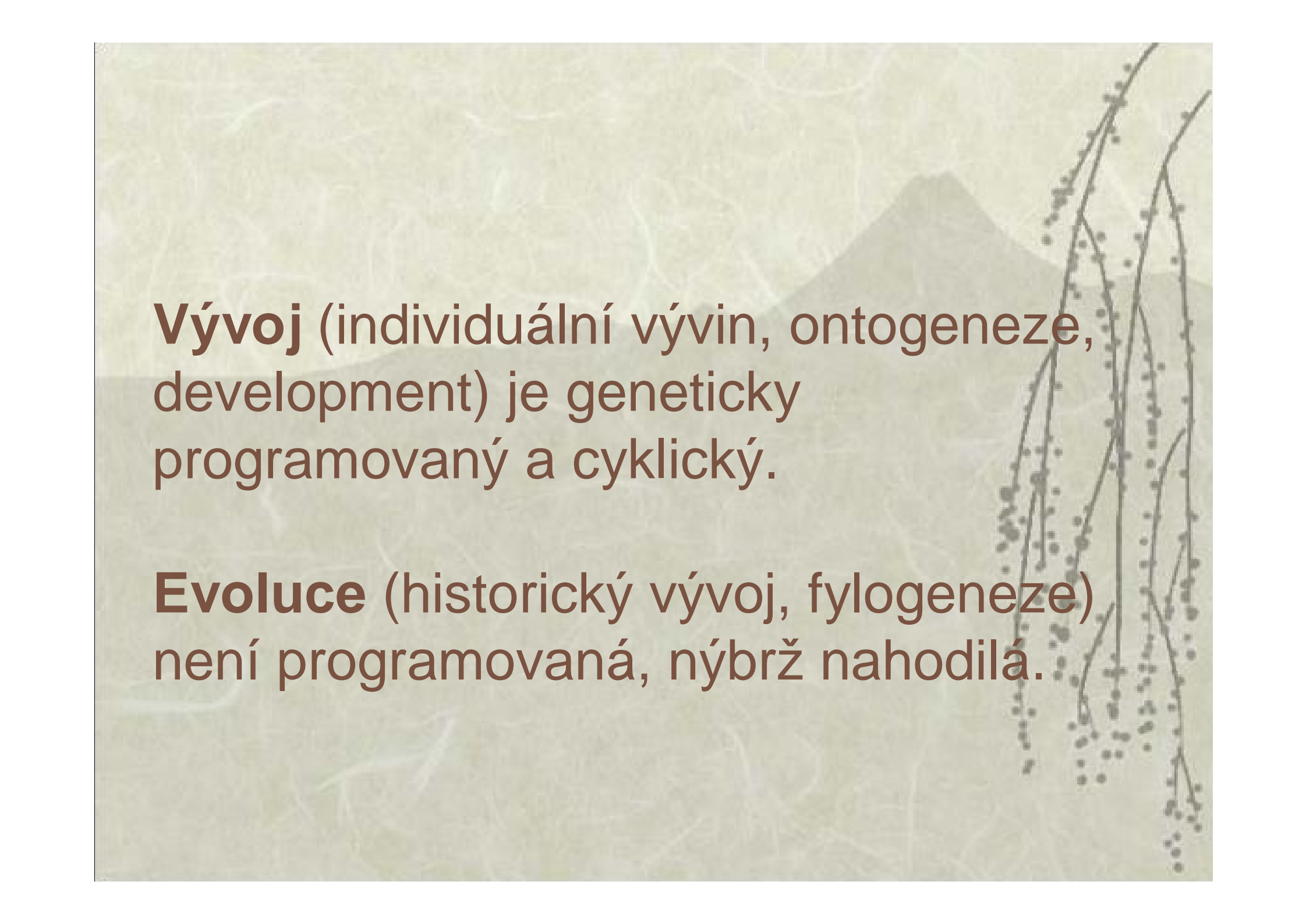


ONTOGENEZE A EVOLUCE

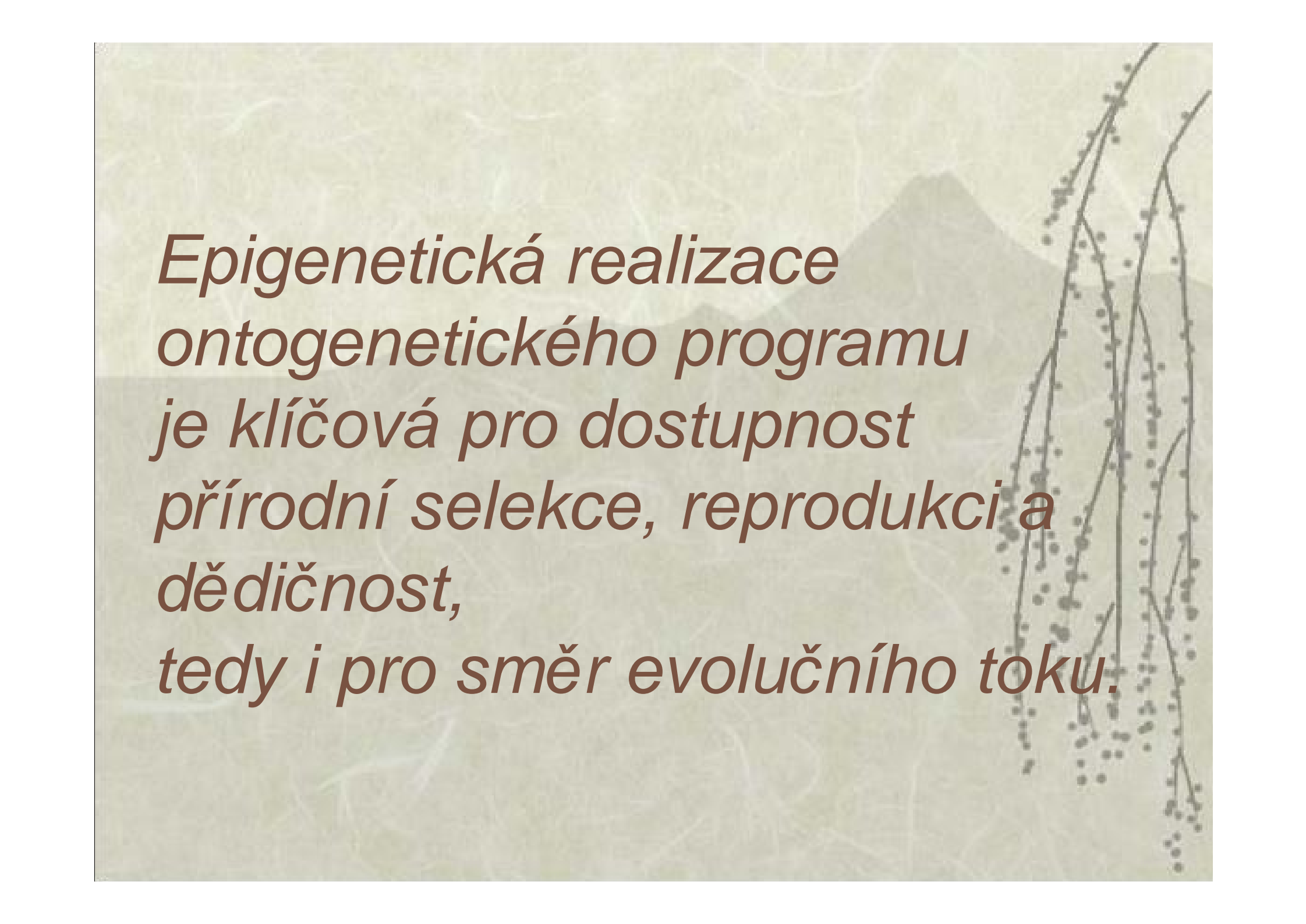


- heterotopní evoluce (homeotické mutace)
- heterochronní evoluce (heterochronní mutace)
- environmentální evoluce (adaptace na prostředí)

The background of the slide features a soft, muted landscape. On the right side, there is a silhouette of a mountain peak. In the foreground on the right, the dark, thin branches of a willow tree are visible, some with small, dark buds or leaves. The overall color palette is a mix of light beige, tan, and muted green, creating a calm and naturalistic atmosphere.

Vývoj (individuální vývin, ontogeneze, development) je geneticky programovaný a cyklický.

Evoluce (historický vývoj, fylogeneze) není programovaná, nýbrž nahodilá.

The background of the slide features a soft-focus landscape. On the right side, there are several thin, dark branches of a willow tree, likely a weeping willow, with small, dark buds or leaves. In the background, a range of mountains is visible under a hazy, light sky. The overall color palette is muted and naturalistic, with greens, browns, and greys.

*Epigenetická realizace
ontogenetického programu
je klíčová pro dostupnost
přírodní selekce, reprodukci a
dědičnost,
tedy i pro směr evolučního toku.*

Vývojové zákony

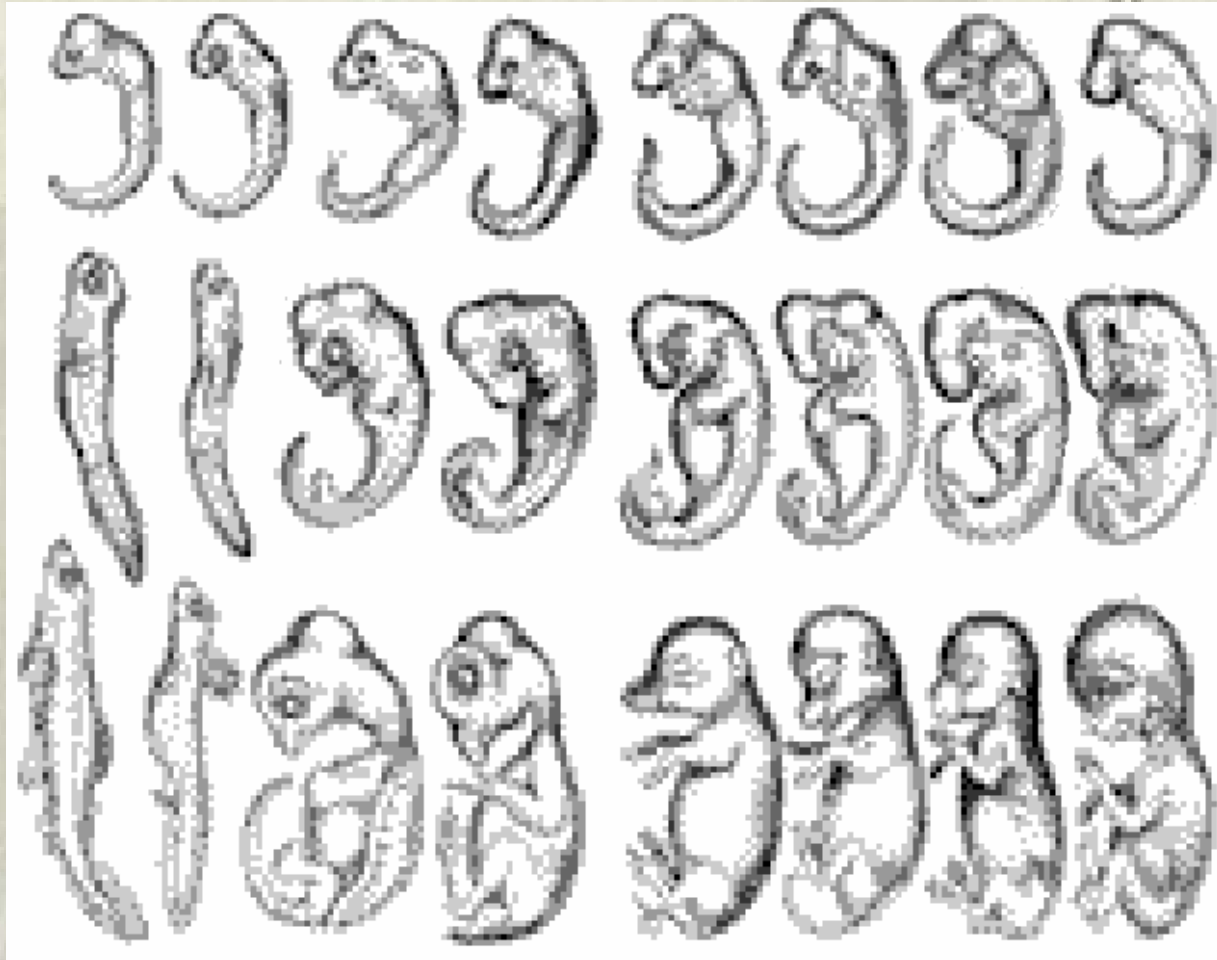
- ✓ Von Baerův zákon (1828):
“znaky vyskytující se u vyšší systematické skupiny se obvykle objeví ve vývinu dříve než znaky nižší skupiny”
- ✓ Haeckelův biogenetický zákon (1866):
“ontogeneze rekapituluje fylogenezu”

Evolve a ontogeneze :

EVOLution and DEVelOpment



**Carl Ernst von Baer
(1792-1876)**



fylotypová stádia obratlovců

Baerovy zákony fylotypového stádia obratlovců

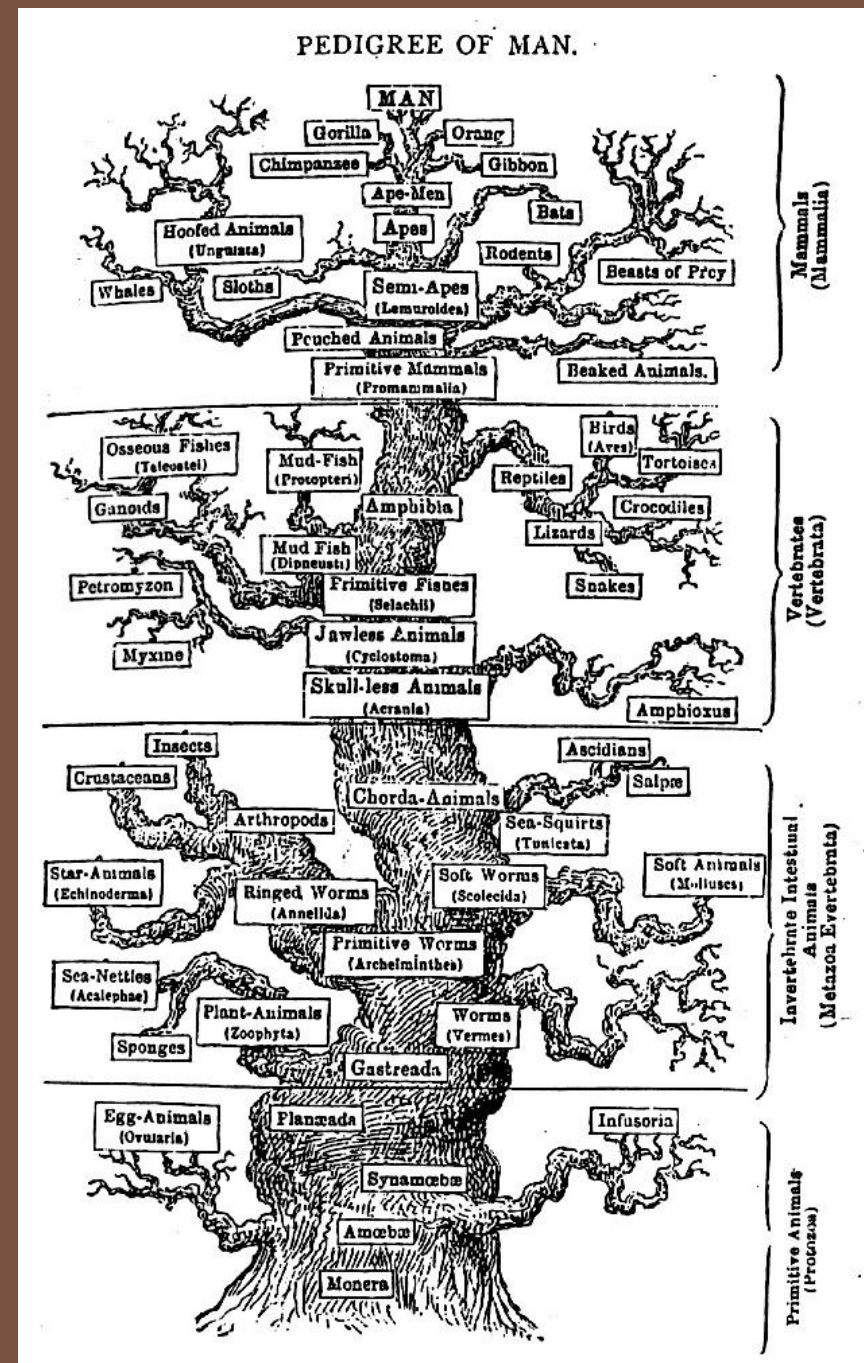
(1828)

- [1] Obecné znaky velké skupiny živočichů se v embryu vyskytují dříve než znaky specializované**
- [2] Méně obecné znaky se vyvíjejí ze znaků obecnějších, přičemž znaky velmi speciální se tvoří až ke konci embryogeneze**
- [3] Embrya odlišných druhů se od sebe v průběhu individuálního vývoje stále více a více odlišují**
- [4] Časně embryo evolučně vyššího živočišného druhu není podobné dospělci nižšího živočicha nýbrž jeho časnému embryu**



Ernst Haeckel
(1834 – 1919)

„ ONTOGENEZE
REKAPITULUJE
FYLOGENEZU „



Omezení biogenetického zákona

- ✓ Dospělé znaky předků jsou jen výjimečně časnými vývojovými stádii evolučních následovníků.
- ✓ Adaptace ve vývoji jsou stadium-specifické, odráží se ve výsledných fenotypech
- ✓ Ne všechny nové znaky vznikají prostřednictvím terminální adice

Richard B. Goldschmidt (~ 1935) :

**“... Evoluce spočívá ve zdědění změn
individuálního vývoje ...”**

funkční biologie = anatomie, genová exprese

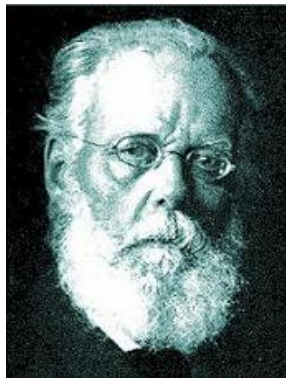
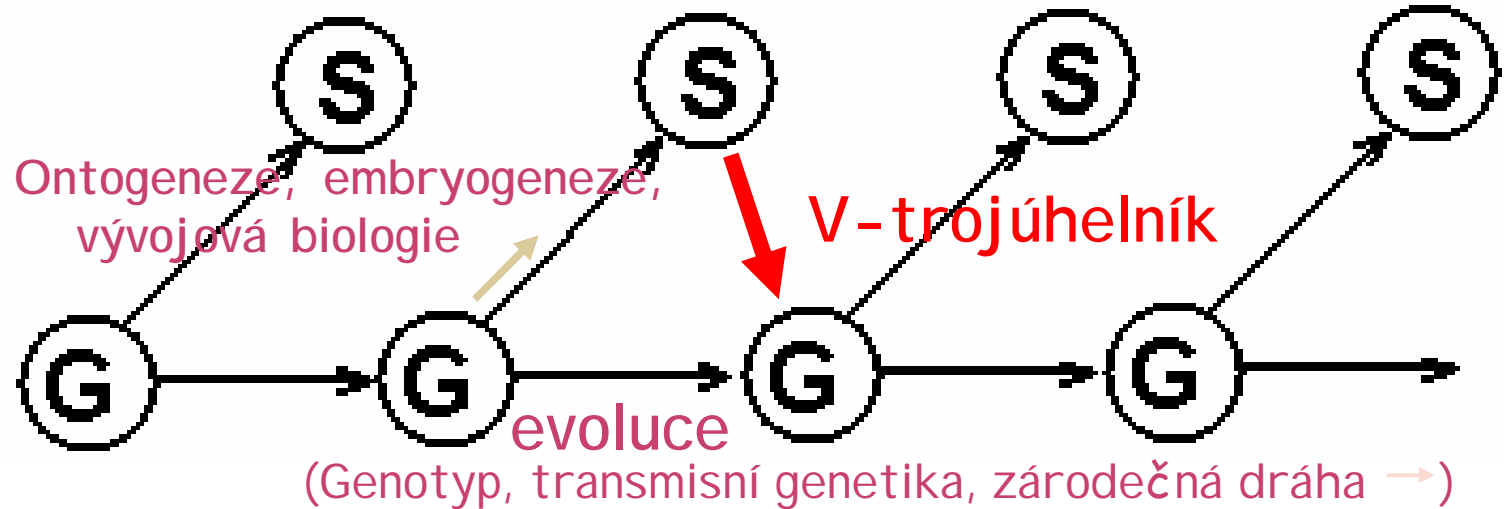
vývoj = změny funkční biologie / reálný čas

**evoluce = změny individuálního vývoje
/ historický čas**





Po selekci se dědí (přenáší) genotyp,
selekce se však realizuje na bázi fenotypu !
(Soma, fenotyp)



Weismann (1889): somatické změny získané v průběhu života vyšších živočichů neovlivňují reprodukční buňky či potomstvo (“Weismannova bariéra”).

Oocyte Generation in Adult Mammalian Ovaries by Putative Germ Cells in Bone Marrow and Peripheral Blood

Joshua Johnson,¹ Jessamyn Bagley,²
Malgorzata Skaznik-Wikiel,¹ Ho-Joon Lee,¹
Gregor B. Adams,³ Yuichi Niikura,¹
Katherine S. Tschudy,¹ Jacqueline Canning Tilly,¹
Maria L. Cortes,⁴ Randolph Forkert,³ Thomas Spitzer,⁵
John Iacomini,² David T. Scadden,³
and Jonathan L. Tilly^{1,*}

Boston, Massachusetts 02114

It has been suggested that germline stem cells maintain oogenesis in postnatal mouse ovaries. Here we show that adult mouse ovaries rapidly generate hundreds of oocytes, despite a small premeiotic germ cell pool. In considering the possibility of an extragonadal source of germ cells, we show expression of germline markers in bone marrow (BM). Further, BM transplantation restores oocyte production in wild-type mice sterilized by chemotherapy, as well as in ataxia telangiectasia-mutated gene-deficient mice, which are otherwise incapable of making oocytes. Donor-derived oocytes are also observed in female mice following peripheral blood transplantation. Although the fertilizability and developmental competency of the BM and peripheral blood-derived oocytes remain to be established, their morphology, enclosure within follicles, and expression of germ-cell- and oocyte-specific markers collectively support that these cells are bona fide oocytes. These results identify BM as a potential source of germ cells that could sustain oocyte production in adulthood.

Germline stem cells and follicular renewal in the postnatal mammalian ovary

NATURE | VOL 428 | 11 MARCH 2004 | www.nature.com/nature

Joshua Johnson*, **Jacqueline Canning***, **Tomoko Kaneko**, **James K. Pru** & **Jonathan L. Tilly**

Vincent Center for Reproductive Biology, Vincent Obstetrics and Gynecology Service, Massachusetts General Hospital, and Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Biology, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts 02114, USA

A basic doctrine of reproductive biology is that most mammalian females lose the capacity for germ-cell renewal during fetal life, such that a fixed reserve of germ cells (oocytes) enclosed within follicles is endowed at birth. Here we show that juvenile and adult mouse ovaries possess mitotically active germ cells that, based on rates of oocyte degeneration (atresia) and clearance, are needed to continuously replenish the follicle pool. Consistent with this, treatment of prepubertal female mice with the mitotic germ-cell toxicant busulphan eliminates the primordial follicle reserve by early adulthood without inducing atresia. Furthermore, we demonstrate cells expressing the meiotic entry marker synaptonemal complex protein 3 in juvenile and adult mouse ovaries. Wild-type ovaries grafted into transgenic female mice with ubiquitous expression of green fluorescent protein (GFP) become infiltrated with GFP-positive germ cells that form follicles. Collectively, these data establish the existence of proliferative germ cells that sustain oocyte and follicle production in the postnatal mammalian ovary.

R Pearl, WF Schoppe (1921), Zukerman (1951):

... *základní biologická doktrína* ... v průběhu života jedince nenastává zvýšení počtu primárních oocytů nad rámec těch, které byly vytvořeny při tvorbě vaječníku (končí narozením) ...

J Johnson et al. (2004):

... juvenilní i adultní vaječníky myši mají mitoticky aktivní zárodečné buňky ...

... chemoterapie eliminující zásoby folikulů může být překonána aktivací nových zárodečných buněk ...

... transplantace wt-ovarií do GFP-myši vede k infiltraci folikulů GFP-pozitivními zárodečnými buňkami ...

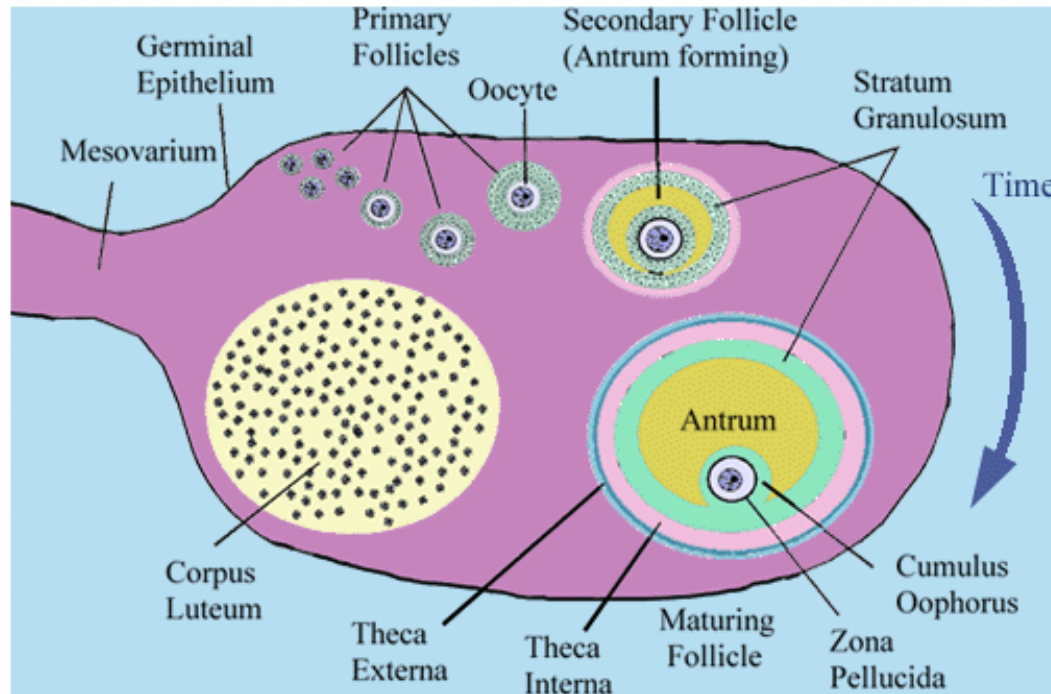
J Johnson et al. (2005):

... možnost extragonadálního zdroje zárodečných buněk – transplantace kostní dřeně nebo periferní krve (pluripotentní buňky) vedou ke vzniku oocytů donorového typu ...

... schopnost fertilizace a dalšího vývoje oocytů odvozených z kostní dřeně či krve však dosud nebyla prokázána ...

A Schematic Drawing of the Ovary

The blue arrow follows the the ovarian follicles from their maturation (from primary follicles) to as they mature. The schematic is merely drawn this way to show all the stages of matu



Povedou tyto výsledky ke zpochybnění Weismannovy bariéry a umožní vysvětlení epigenetického (Lamarckova) dědění získaných znaků ?!?

Pozor! U samečků-živočichů základní biologická doktrína (princip reprodukční biologie) neplatí vůbec: samčí zárodečné buňky (spermatogonie) se mitoticky množí a jejich meiotické deriváty (spermie) obvykle vznikají až v dospělosti.

Transplantace pólové cytoplasmy může indukovat tvorbu zárodečné linie

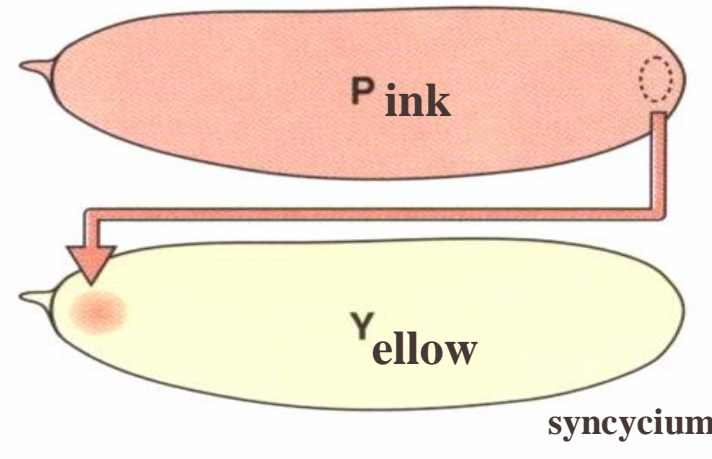
...

primordiální zárodečné buňky jsou prvními odlišnými, na posteriorním konci

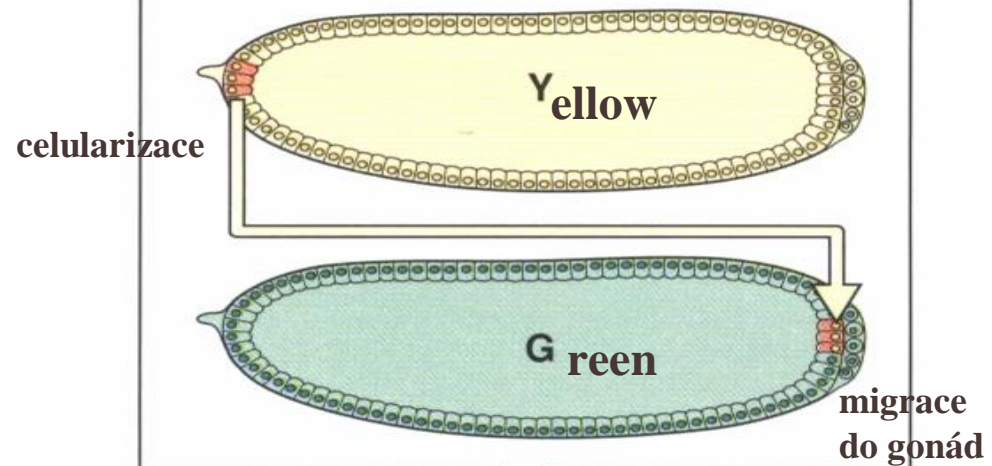
...

u drosofily, hlístice (granule P) a žab

cytoplasma posterioru oplozeného vajíčka přenesena do anterioru jiného

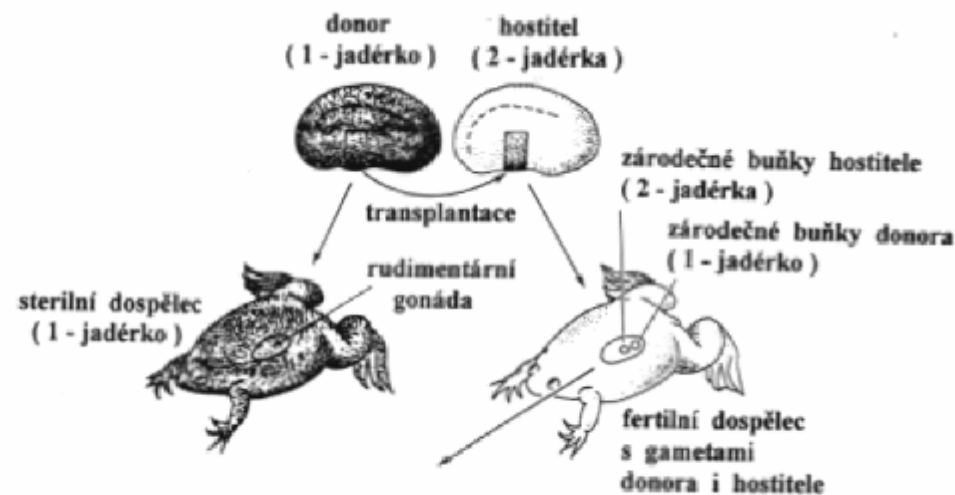


anteriorní buňky (s pólovou plasmou) přeneseny do jiného posterioru



moucha G vytváří zárodečné buňky s genotypem G a Y

Obr. 44. Demonstrace primordiálních zárodečných buněk v časném endodermu embrya žáby (podle Gilberta, 1988). Část ventrální tkáně neuruly, kde jsou přítomny prekuzory zárodečných buněk, mutantního donora (tvořícího ve svých jádrech pouze jediné jádérko) byla přenesena do recipienta divokého typu (se dvěma jádérky). Po operaci byly žáby donora sterilní, neboť zárodečné buňky byly odstraněny a neurula již není schopna si vytvořit nové. Hostitelská žába však byla fertilní a vytvářela meiózou gamety buď s žádným nebo jedním jádérkem (typ donora), nebo s jedním jádérkem (typ hostitele, tj. vlastní). Křížením této chimérické žáby s divokým typem vzniká potomstvo s jedním nebo dvěma jádérky (původní experimenty, Blackler 1966).



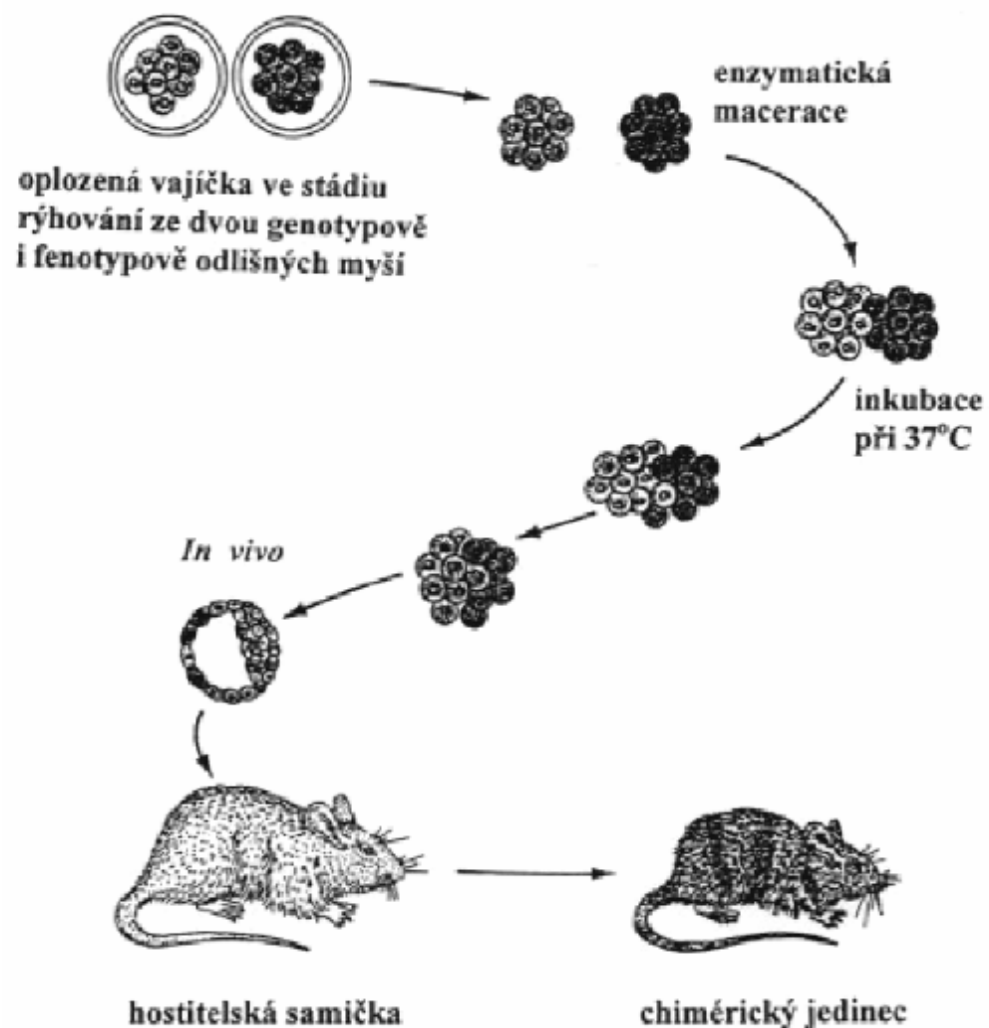
chimérická žába -	tkáň donora :	tkáň hostitele :
	meióza ↓	↓
	1 - jádérko	0 - jádérko
		1 - jádérko

potomstvo:

wild-type

partner → 1 - jádérko : 2 - jádérka 1 - jádérko 2 - jádérka
 gamety

Obr. 49. Konstrukce chimérické myši kombinací blastomer z odlišných jedinců (podle Müllera, 1997). Tento experiment vychází ze schopnosti regulace, tj. schopnosti části blastuly regenerovat po excizi zbývající části, a relativně pozdní diferenciace buněčných linií u savců. Blastocysty dvou odlišných myších linií byly zřezány zony pellucidy, fúzovány a produkt byl vnesen do dělohy pseudopregnantní samičky. Výsledný jedinec je genetickou mozaikou buněk obou výchozích linií.



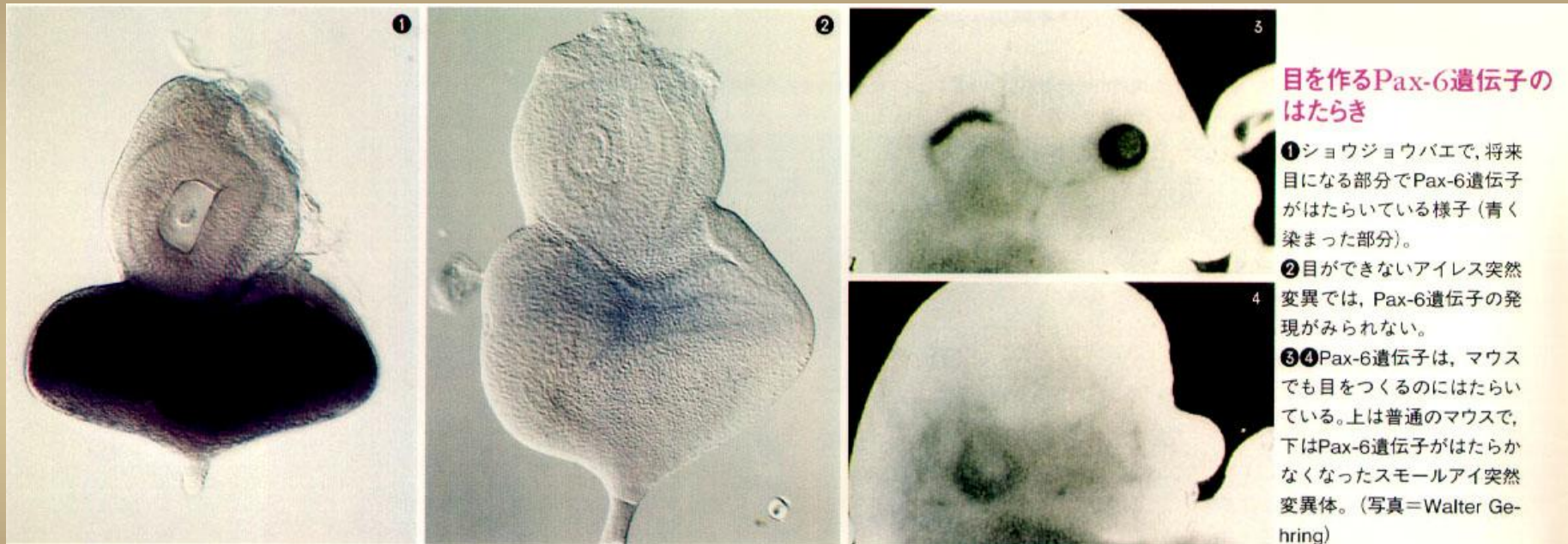
Redundance ve vývoji

- ✓ Mutace vývojových genů často vedou k neprůkaznému fenotypu.
- ✓ Toto je zřejmě způsobeno funkční redundancí genové exprese.
- ✓ Nejčastější typ redundance vzniká jako důsledek genové duplikace.

Heterotopní evoluce

- ✓ Změny pozice (topologie), ve které jsou znaky exprimovány v průběhu vývoje
- ✓ Heterotopie může vytvářet nové morfologie odlišné od drah, které vyvábí formy předků
- ✓ Heterotopie je zvýrazněna prostorem, nikoli časem
- ✓ Halder et al. (1995) indukovali extra-oči na křídlech, nohách a tykadlech *Drosophila* ektopickou expresí "eyeless" cDNA

PAX6/Eyeless exprese v muších a myších očních základech



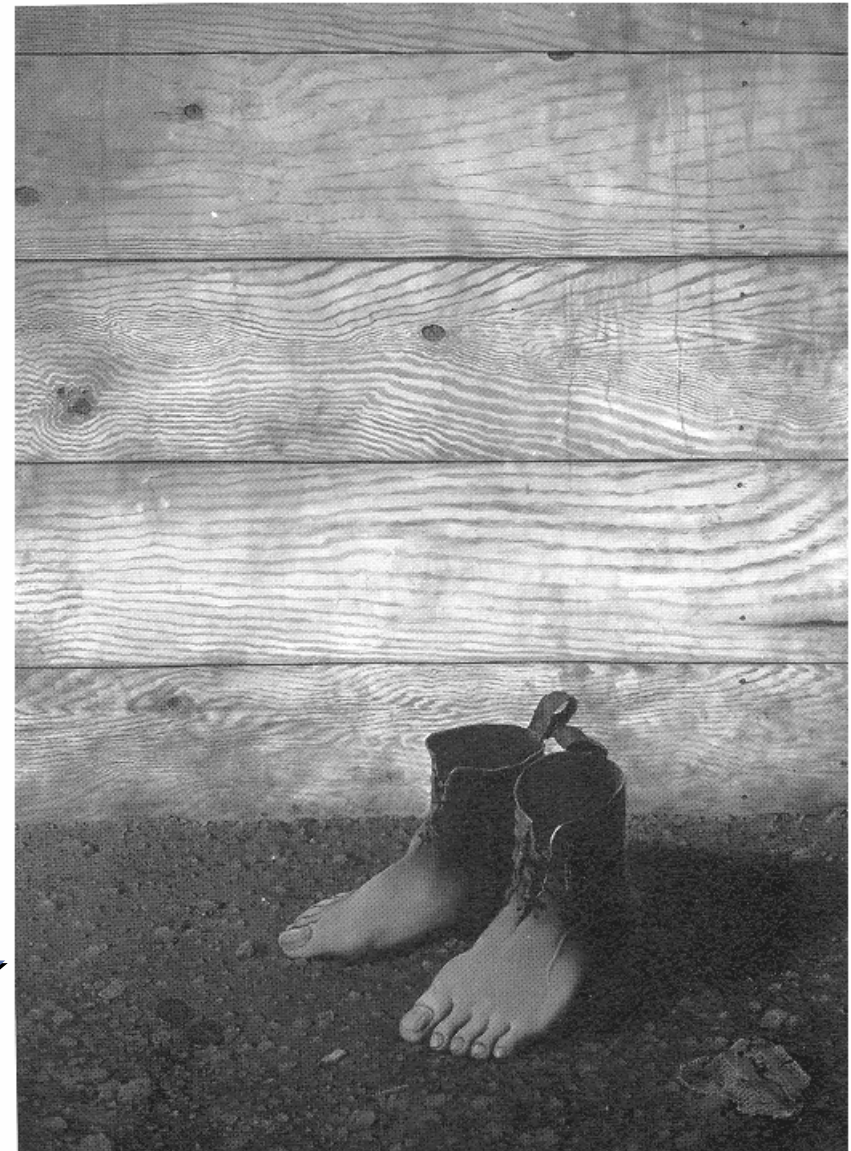


William Bateson

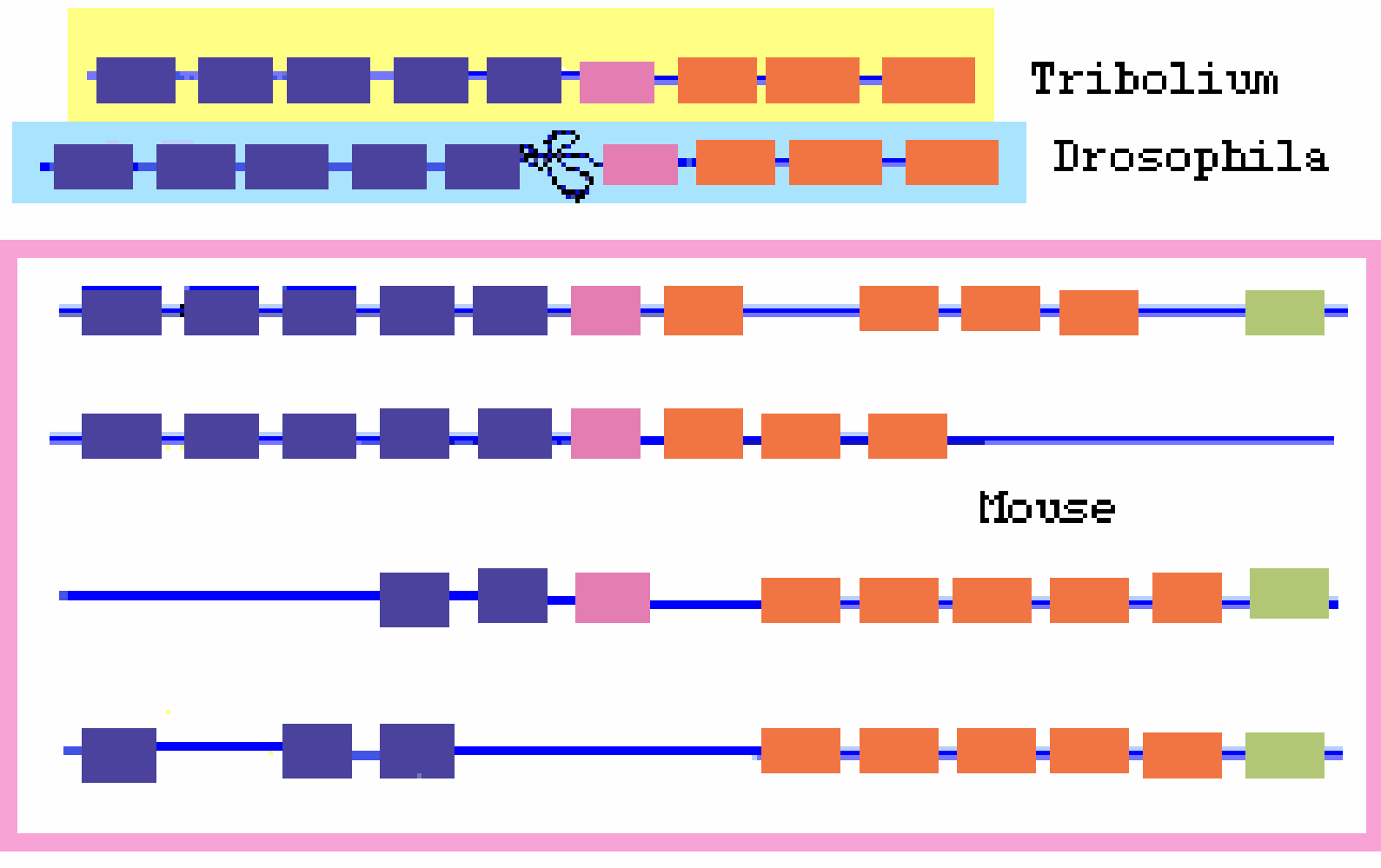
(1861-1926)

***Materials for the Study of
Variation (1894)***

***... HOMEÓZA je zvláštním
typem variability, kdy jeden
člen opakující se série přebírá
rysy, které se normálně vyvíjejí
u jiného člena série ...***



Homeotické geny dávají vznik sériově homologním strukturám

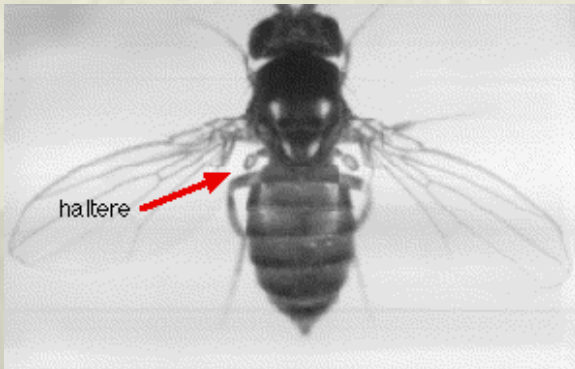


HOMEOTICKÉ GENY

jeden z klíčů specifikace a diferenciacce

embryo

dospělec



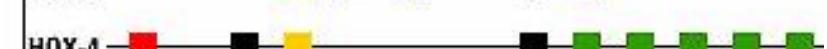
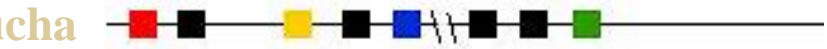
BITHORAX specifikuje třetí článek hrudi a zadeček: ztráta funkce – místo kyvadélek se tvoří druhý pár křídel (více anteriorní fenotyp)



Antennapedia komplex (anterior)

Bithorax komplex (posterior)

moucha



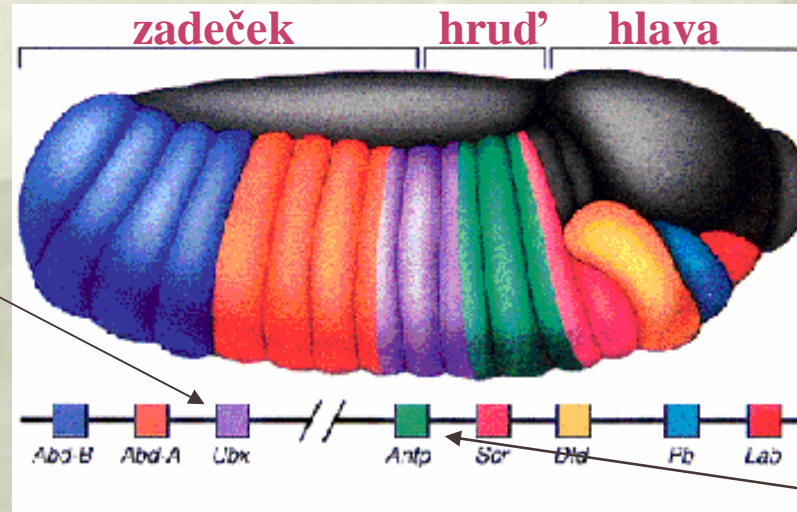
myš



Edward Lewis (1963) : pravidlo spacio-temporální kolinearity

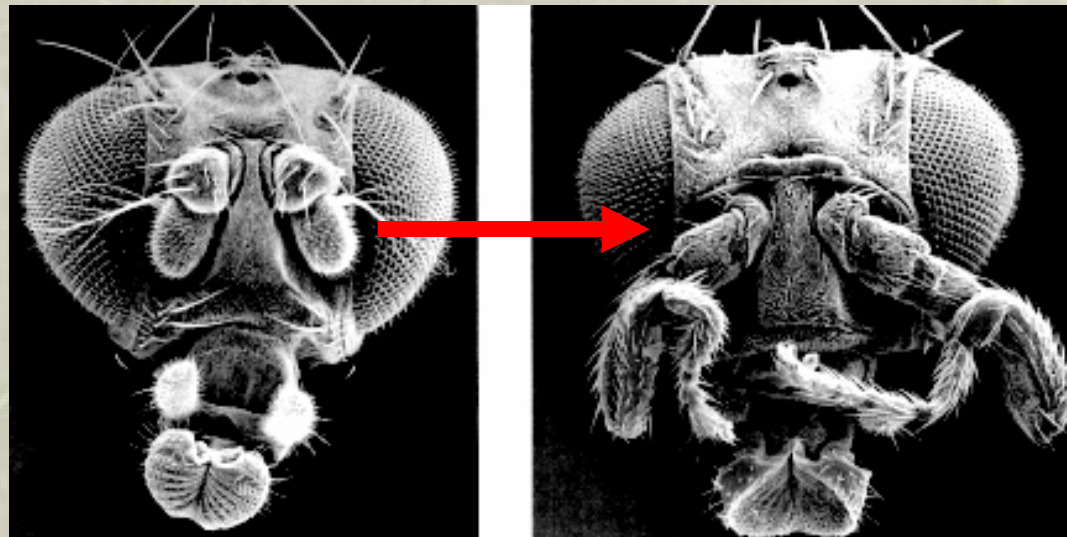
ANTENNAPEDIA specifikuje mesothorax:
jeho ektopická „dominantní“ exprese vyvolává tvorbu
nohou na hlavě (více posteriorní fenotyp)

Bithorax



Antennapedia

wt

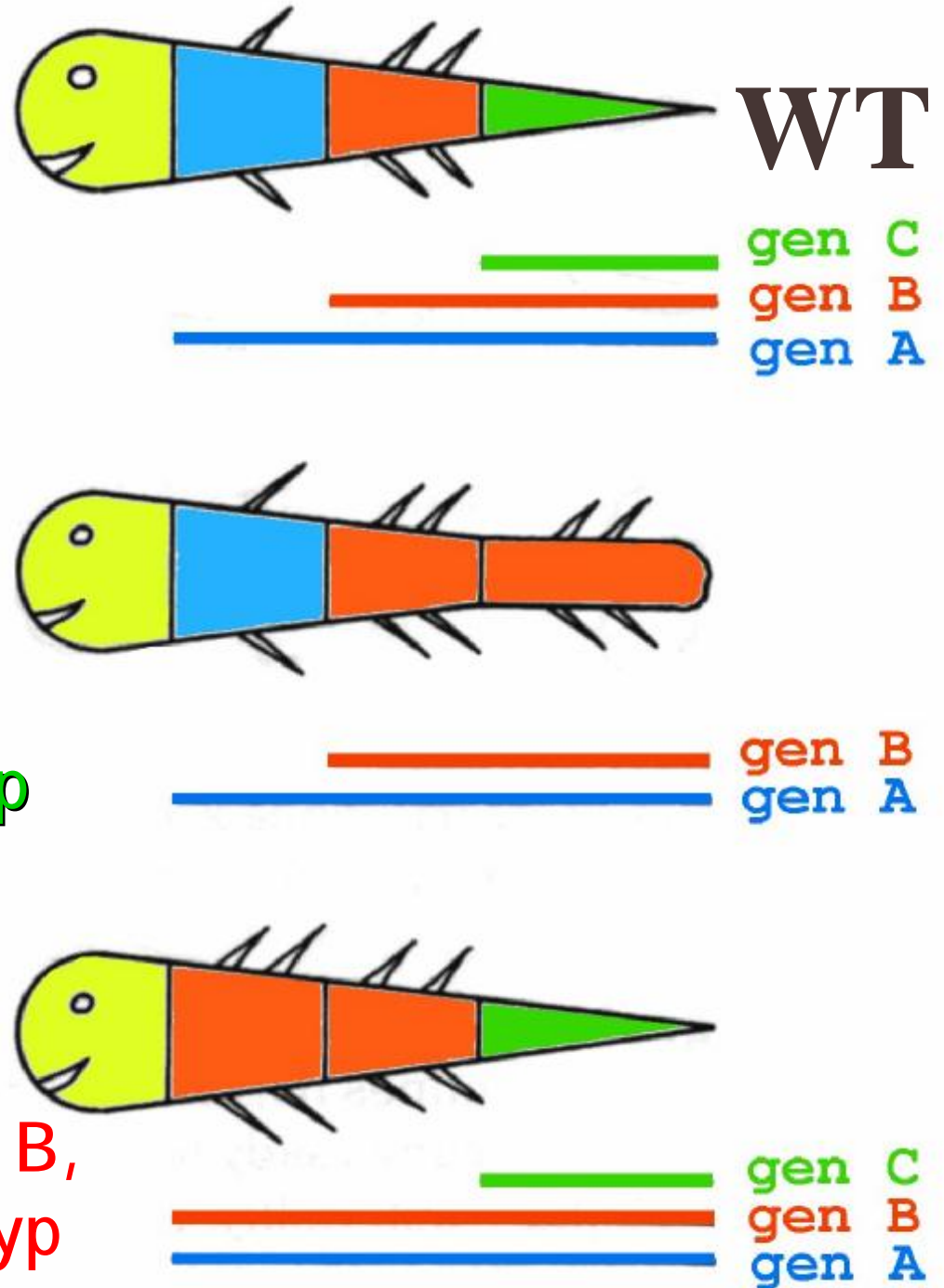


mutant

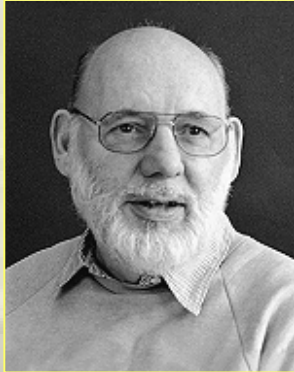
Homeotické geny
řídí anteriorně -
posteriorní
specifikaci těla

mutace :
ztráta funkce genu C,
„více anteriorní“ fenotyp

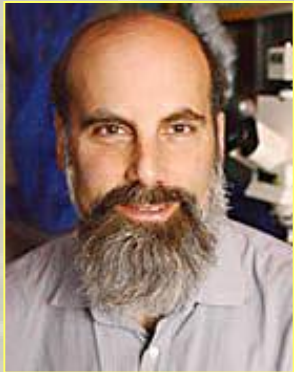
mutace :
ektopická exprese genu B,
„více posteriorní“ fenotyp



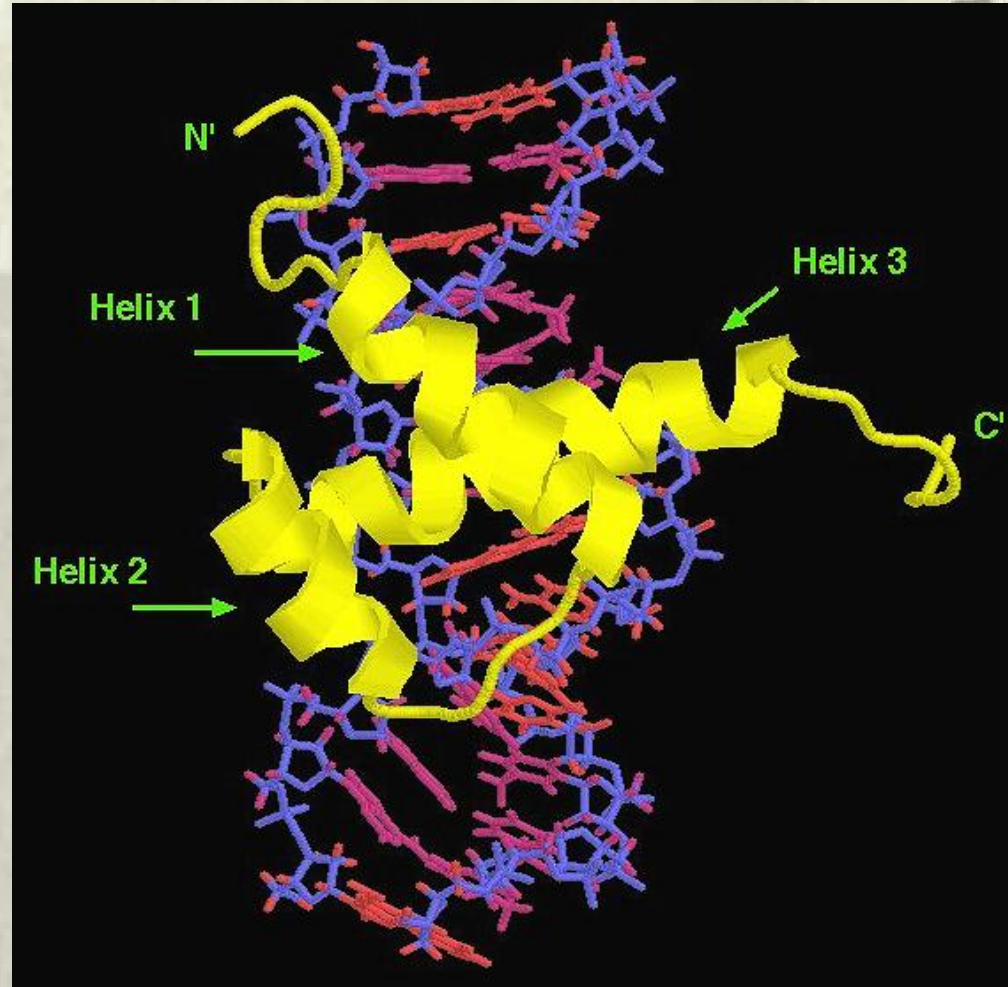
Objev homeoboxu (1982)



Walter Gehring
(Basel)

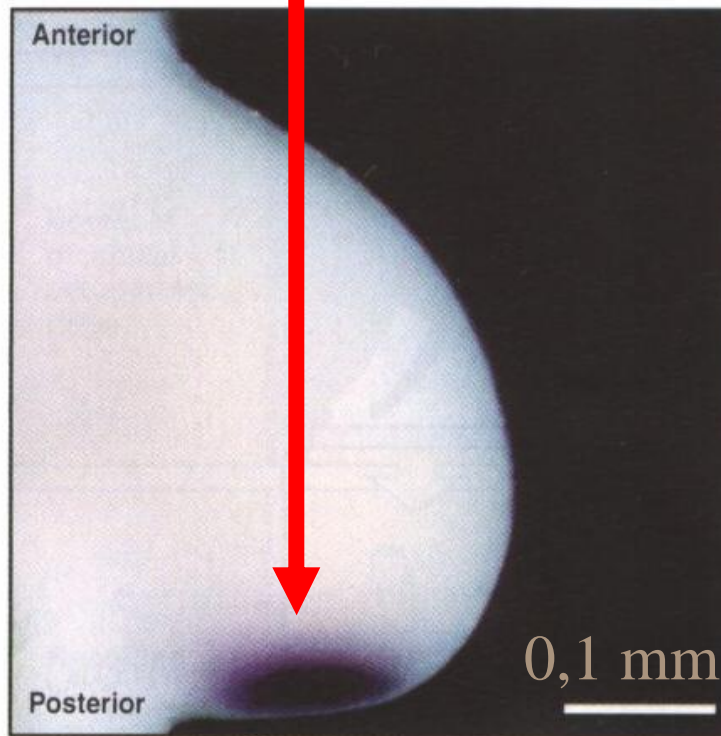


Matthew Scott
(Stanford)

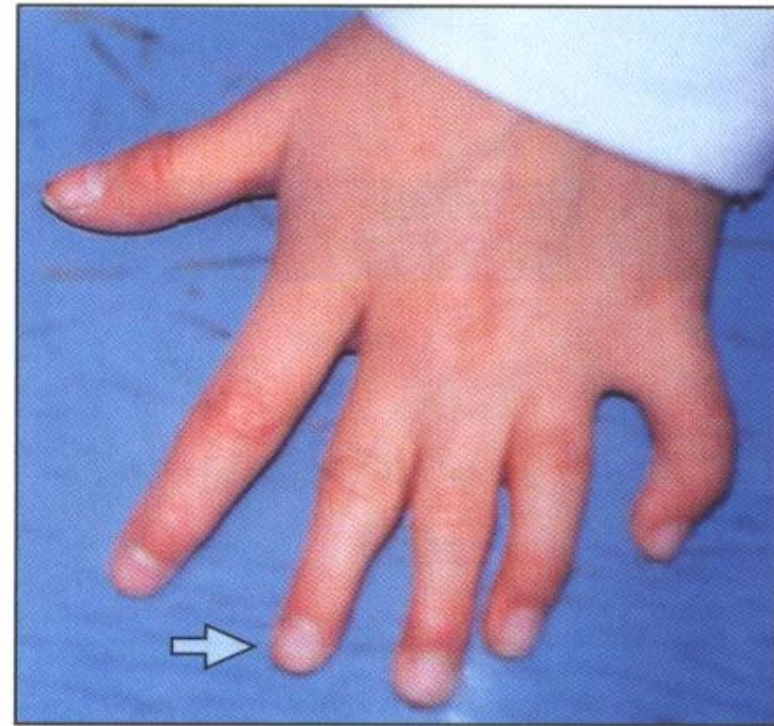


vazba homeodomény Antennapedia na DNA

Polarizační oblast pupene specifikuje končetinu podél antero-posteriorní osy
exprese genu *Sonic hedgehog* na posteriorním konci pupene poskytuje poziční signál podél A-P osy



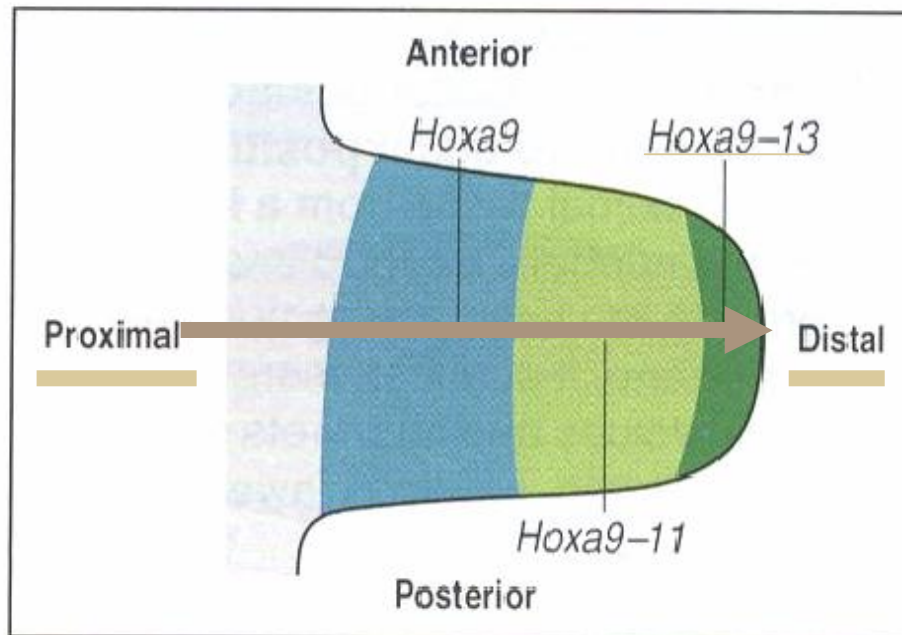
pupen kuřecí končetiny



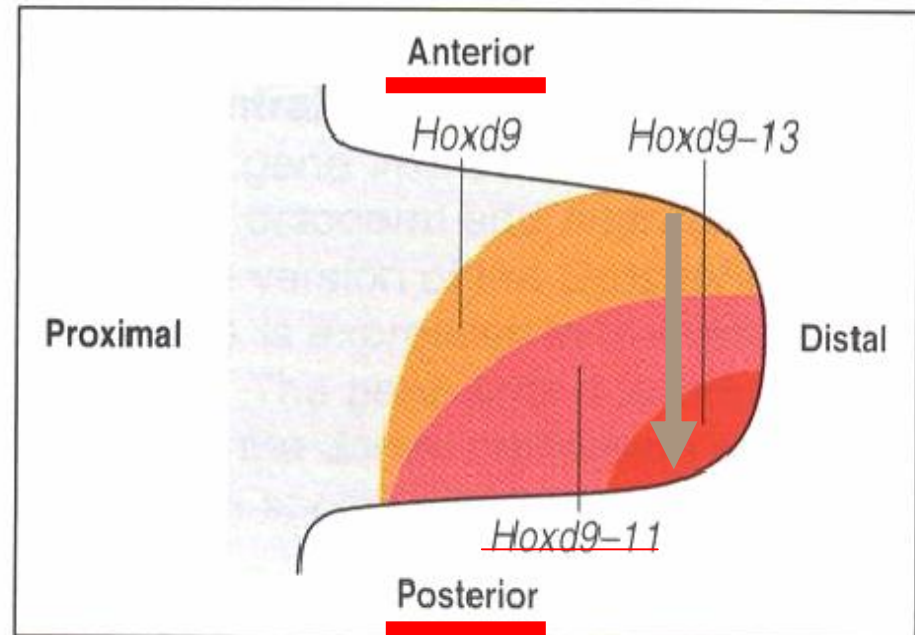
polydaktylie u člověka

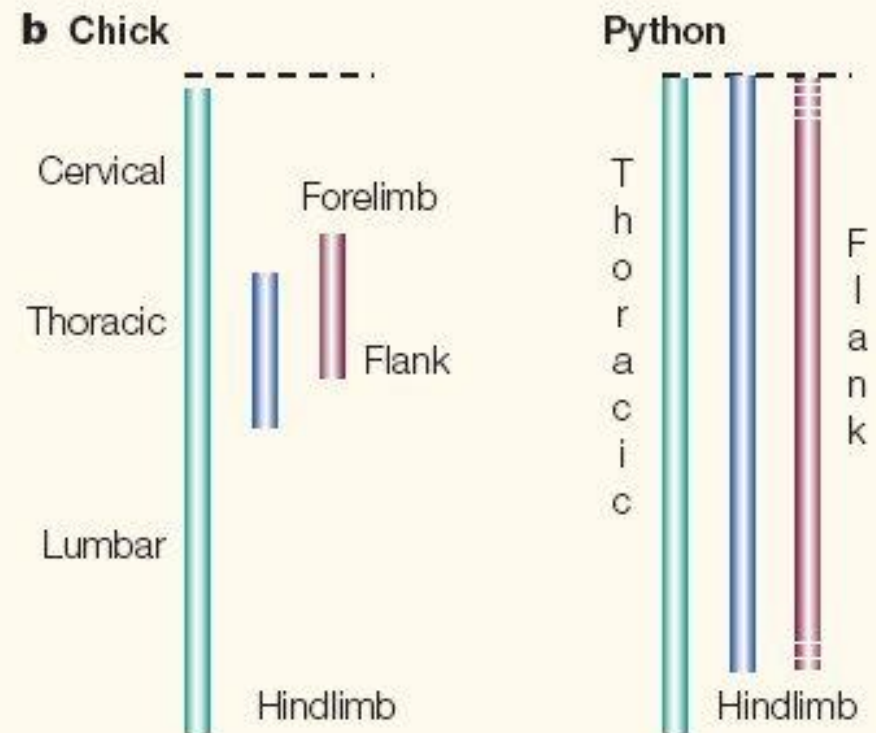
Exprese homeotických genů v pupenu křídla kuřete

Hox-a geny jsou exprimovány
podél proximo-distální osy :
Hox-a 13 je nejdistanější



Hox-d geny jsou exprimovány
podél antero-posteriorní osy :
Hox-d 13 je nezadnější





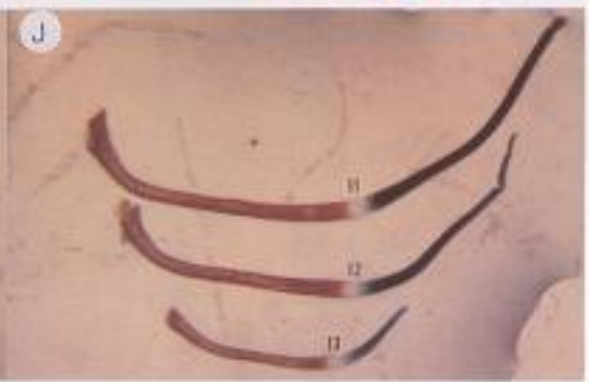
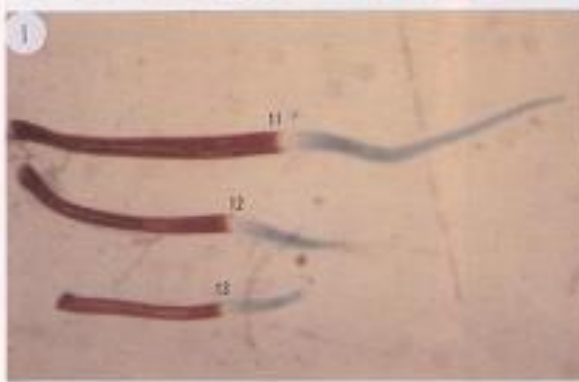
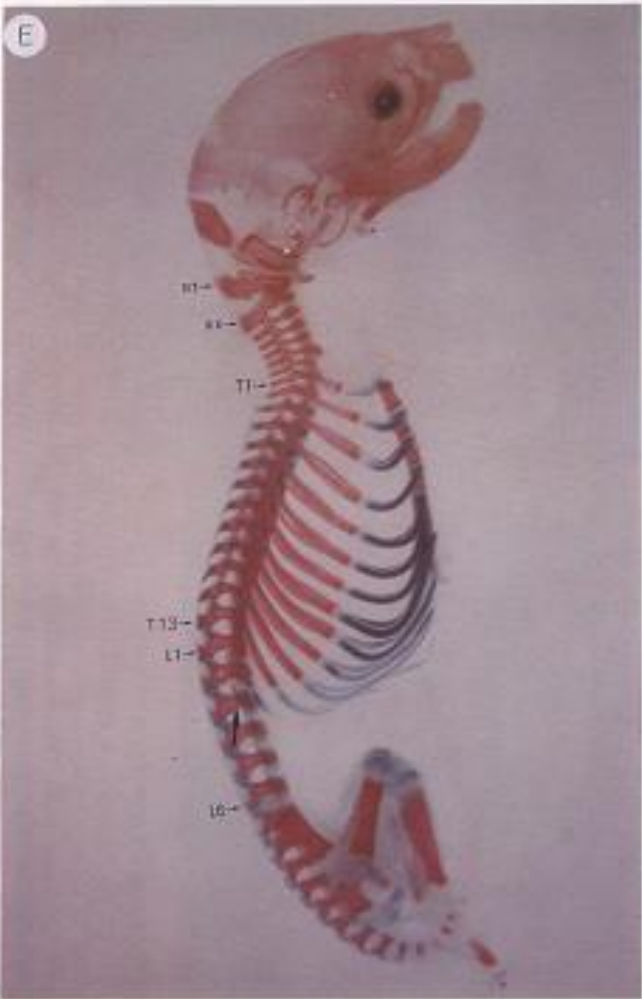
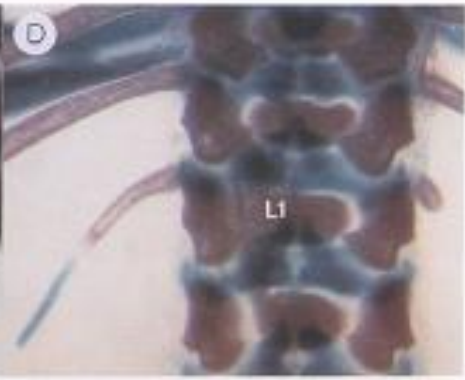
Hox gene expression in the evolution of snakes — a dramatic modification of the vertebrate body axis. **a** | The skeleton of a python embryo stained with Alcian blue (cartilage) and Alizarin red (bone). **b** | Schematic diagram comparing domains of *Hox* gene expression in chick and snake embryos: *HoxB5*, green; *HoxC8*, blue; *HoxC6*, red. *Hox* genes are involved in the regionalization of the lateral plate mesoderm into forelimb, flank and hindlimb, to specify limb position. The expansion of *HoxC8* and *HoxC6* domains in python correlates with the expansion of thoracic identity and can account for the absence of forelimbs

Evolve homeotických (selektorových) genů

- ✓ vysoký stupeň podobnosti mezi geny skupin *Antennapedia* a *Bithorax*, duplikace
- ✓ všechny obsahují homeobox, 180 bp
- ✓ kódují 60-amino-kyselinovou homeodoménu, která se váže k DNA
- ✓ příbuzné geny nalezeny i u všech jiných živočichů, člověka i rostlin

Mouellic et al.: Homeosis in the mouse induced by a null mutation in the *Hox-3.1* gene. – Cell 69, 251, 1992

- nahrazení kódující sekvence genu *Hox3.1* signálním genem *lacZ* homologní rekombinací v kultivovaných embryonálních kmenových buňkách
- gen rezistence k neomycinu zajišťuje selekci homologních rekombinantů
- *lacZ* gen je reportérový – detekuje místa exprese *Hox3.1* v heterozygotních myších *Hox3.1 +/-* (... hybridizace s mRNA či imunobarvení)
- homozygotní stav *Hox3.1 -/-* je semiletální, několik segmentů kostry je transformováno jako více-anteriorní (podobně u drosofily loss-of-function, mutace Bithorax)
- 8. pár žeber je spojen s hrudní kostí a tvorba 14. páru na bederním obratli





Forelimb Phenotype in *Hox-3.1* Mutant Mice

The mouse on the left has a *Hox-3.1*^{+/-} genotype. The mouse on the right, whose fingers are clenched, has a *Hox-3.1*^{-/-} genotype.

Chicken hindlimb



Duck hindlimb



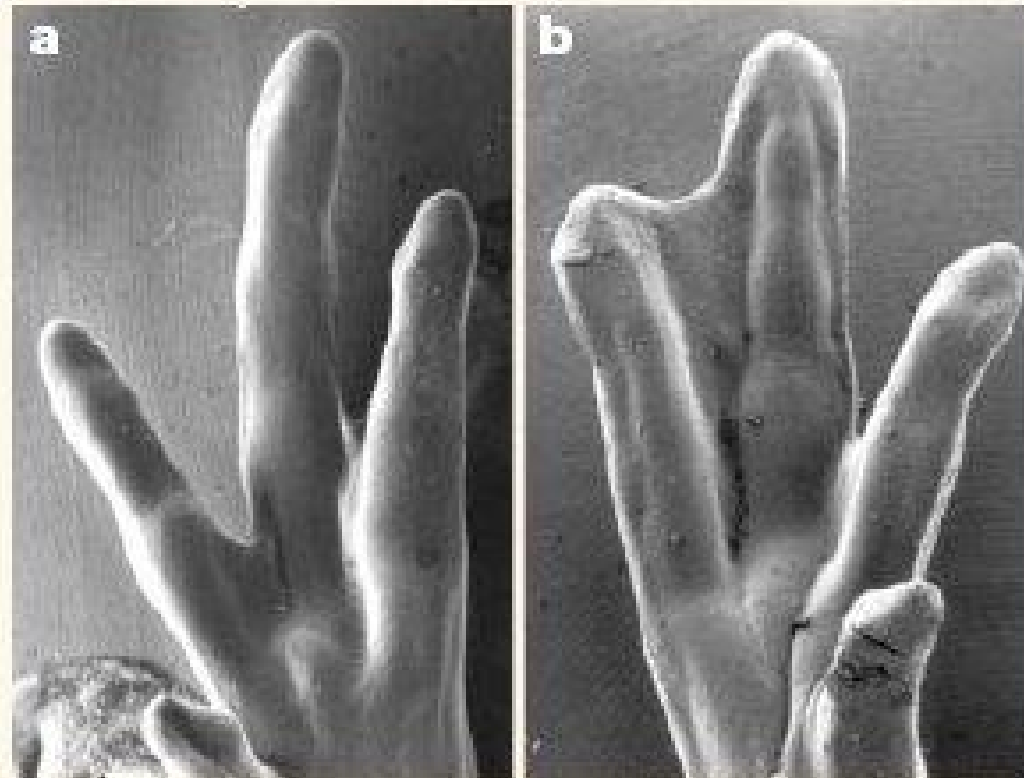
BMP

Gremlin

Apoptosis

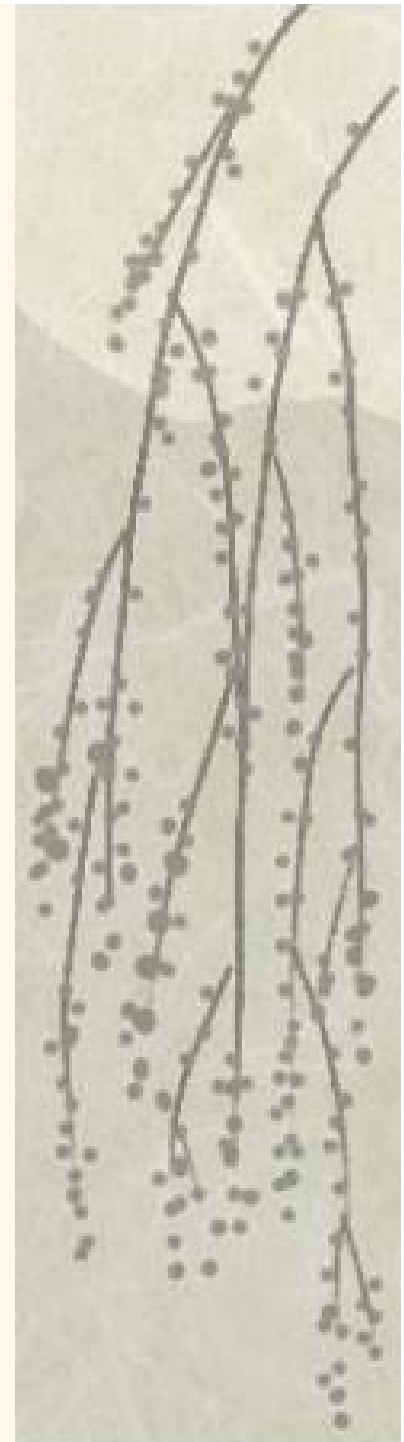
Newborn

Regulation of chicken limb apoptosis by BMPs. Autopods of chicken feet (top) and duck feet (bottom) at similar stages. The *in situ* hybridizations show that while bone morphogenetic proteins (BMPs) are expressed in both the chicken and duck hindlimb webbing, the duck hindlimb also shows expression of *gremlin* in the webbing (arrows). Gremlin is an inhibitor of BMPs. The pattern of cell death (shown by neutral red dye accumulation) becomes distinctly different in the two types of webbing.



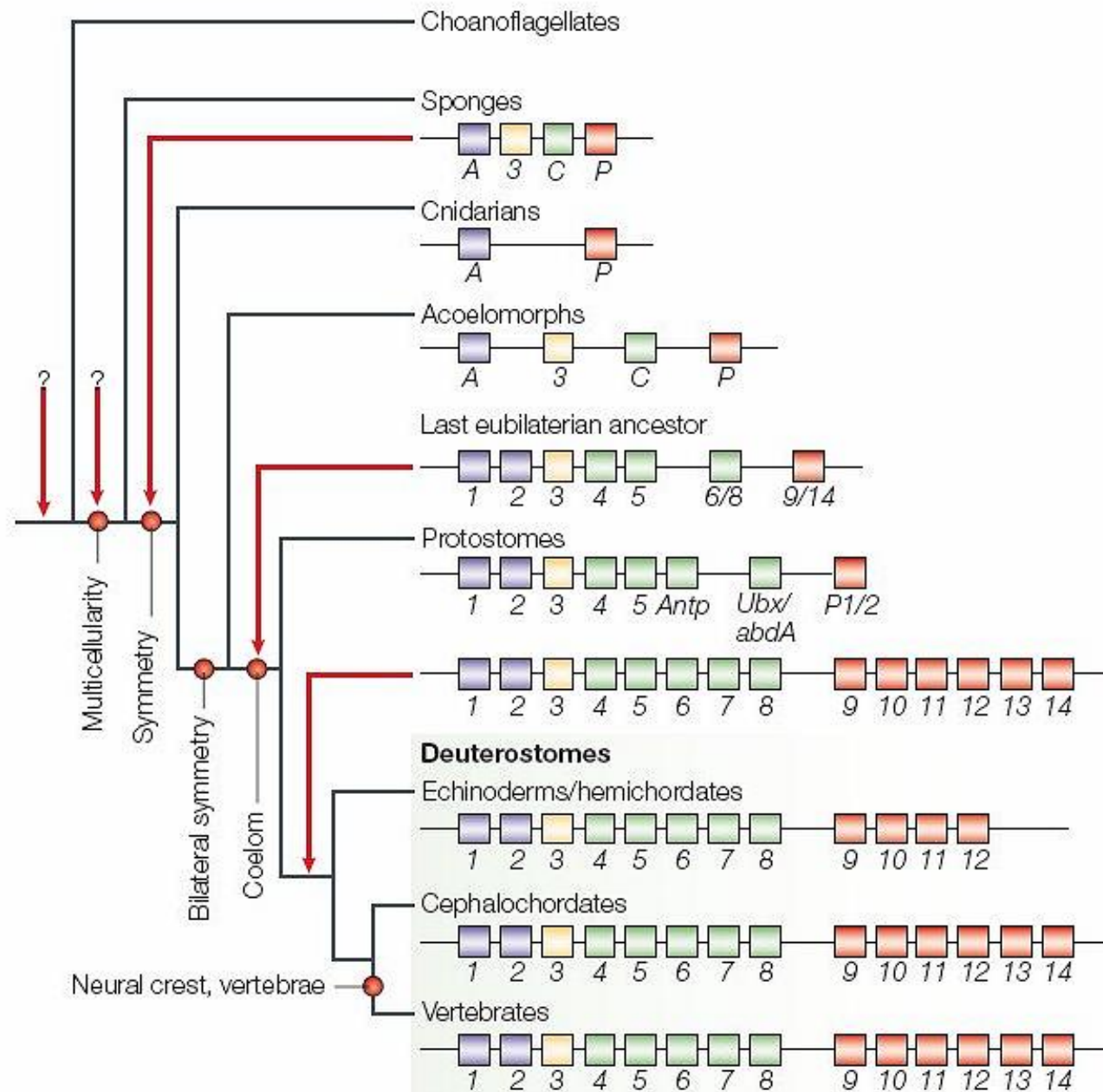
Inhibition of cell death by inhibiting BMP.

a) Control chicken hindlimbs have extensive apoptosis in the space between the digits, leading to the absence of webbing. **b)** When beads soaked with Gremlin protein, an inhibitor of bone morphogenetic protein (BMP), are placed into the interdigital mesoderm, the webbing persists and generates a duck-like foot.



Box 1 | Evolution of the Hox cluster during metazoan evolution

During evolution, large MACRO EVOLUTIONARY EVENTS markedly altered the metazoan body plan and gave rise to the morphological diversity and complexity of current phyla⁷⁸. The cladogram shows the main metazoan groups and the associated body-plan transitions (indicated by red circles). The closest unicellular relatives of metazoans were the choanoflagellates⁶¹; the question marks indicate uncertainty about the Hox gene complement in these evolutionary positions. The first body-plan transition in metazoans was the origin of radial symmetry, which gave rise, in the first instance, to cnidarians. The origin of bilaterality involved the generation of two body axes (anteroposterior and dorsoventral), the endomesoderm, and a nervous system that was



Homeoboxové genové shluky u metazoí

jsou staré asi 1 miliardu let, prostorová/časová kolinearita částečně zachována, poprvé se vyskytují na evolučním přechodu Cnidaria/Bilateria, souvislost se vznikem tří zárodečných listů

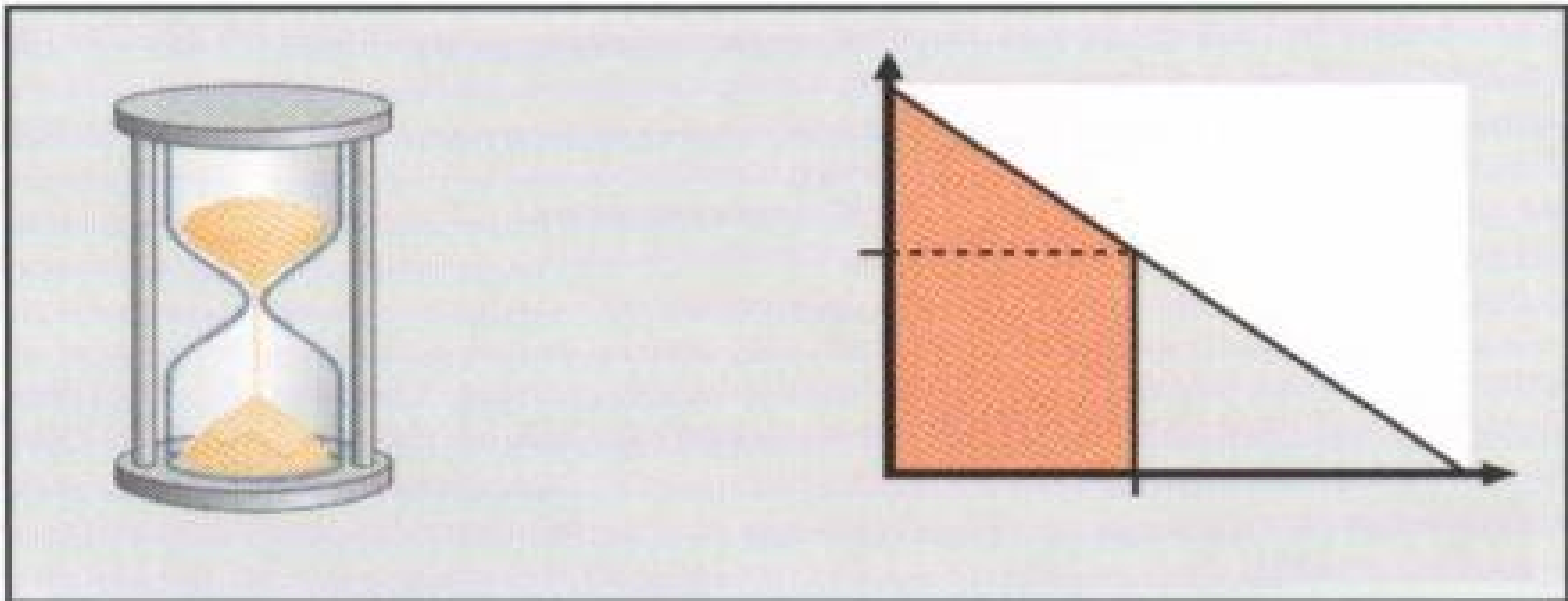
MEGACLUSTER (ancestrální ProtoHox)

se postupně amplifikoval a divergoval ve tři skupiny genů

- (a) **Hox-shluk**: Lewis 1978; 5+3 geny u drosofily, 39 genů ve 4 shlucích u savců), působí především v **ektodermu**
- (b) **ParaHox-shluk**: Brooke, Garcia, Holland 1998; je pouze u obratlovců, blízký Hox-shluku, řídí vývin **endodermu**
- (c) **NK-shluk**: Kim-Niremberg 1989; 4 geny u drosofily, též u obratlovců, řídí hlavně vývin **mesodermu**

Časování vývojových procesů,
zapínání a vypínání genů v závislosti
na koncentraci a čase, prahové hodnoty

HETEROCHRONNÍ GENY



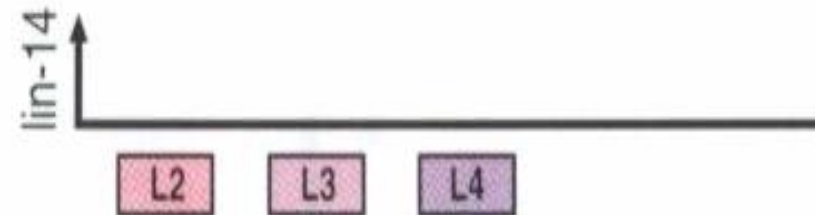
HETEROCHRONNÍ MUTACE

model řízení časového vývoje larvy hlístice C-elegans

specifická stádia larválního vývoje jsou určována hladinou proteinu lin-14

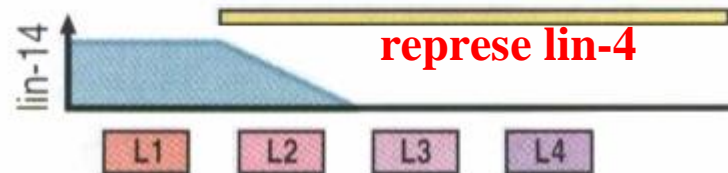


lin-14 mutace, „ztráta“ funkce

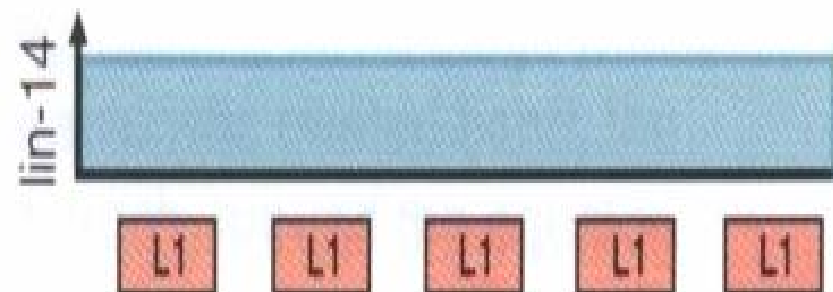


časový gradient lin-14 je výsledkem transkripční represe lin-14 proteinem lin-4, začínající při časném vývoji larvy

standardní typ



lin-14 mutace, „získání“ funkce, nebo „ztráta“ lin-4 funkce



Heterochonie

- ✓ Evoluční změny v rychlosti nebo časování vývojových událostí dávají vznik novým adultním fenotypům
- ✓ Odlišné rychlosti růstu různých částí těla během vývoje organismu jsou podstatou allometrických vztahů
- ✓ Heterochonie tvoří zjevnou asociaci mezi ontogenezou a fylogenezou

Heterochronická evoluce

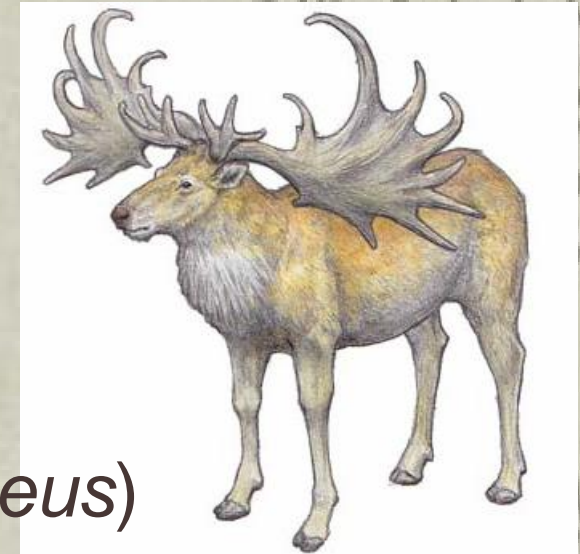
- ✓ Pedomorfie: je způsobena redukcí rychlosti vývoje znaku, což vede k juvenilním charakteristikám adultního potomstva jedince (vývin nastává časně = progeneze, nebo relativní redukce rychlosti nástupu jednoho znaku relativně k jinému = neotenie)
- ✓ Peramorfie: je způsobena zvýšením rychlosti vývoje znaku vedoucího ke zvýrazněnému znaku adultního potomstva (prodloužení růstové fáze = hypermorfóza)

Heterochronní evoluce

- ✓ Pedomorfie: neotenie u axolotla (*Ambystoma mexicanum*), kde juvenilní žábry jsou zachovány až do dospělosti



- ✓ Peramorfie: vzrůst velikosti paroží u irského losa (*Megaloceros giganteus*)





Polymorphism in the development of horns in the male dung beetle, *Onthophagus taurus*.
a | Small horns, produced by males below threshold size. **b** | Fully developed horns in a male over threshold size.

PROGERIE (progeneze) předčasné stárnutí u člověka

Obvykle single-genové mutace jsou odpovědné za senescentní fenotypy, které imitují normativní stárnutí

- impakt na určitý (jediný) orgán či tkáň (unimodální progeroidní syndromy), př. Alzheimer**
- impakt na mnohé orgány a tkáně (segmentační progeroidní syndromy), př. Hutchinson-Gilford, Werner**



NIH SeniorHealth

● [Main Menu](#)

● [Site Index](#)

- [Alzheimer's Disease Defined](#)
- [Causes and Risk Factors](#)
- [Symptoms and Diagnosis](#)
- [Treatments and Research](#)
- [Frequently Asked Questions](#)
- [MedlinePlus for More Information](#)
- [Printer-friendly version](#)



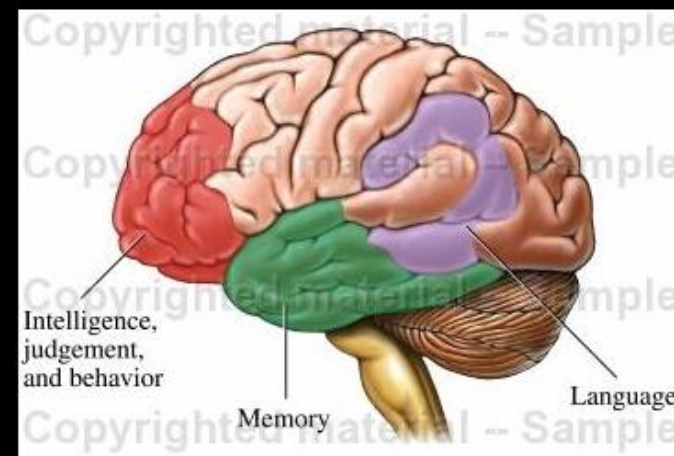
Dr. Alois Alzheimer
(1864-1915, Mnichov)

Alzheimer's Disease

Alzheimer's Disease Defined

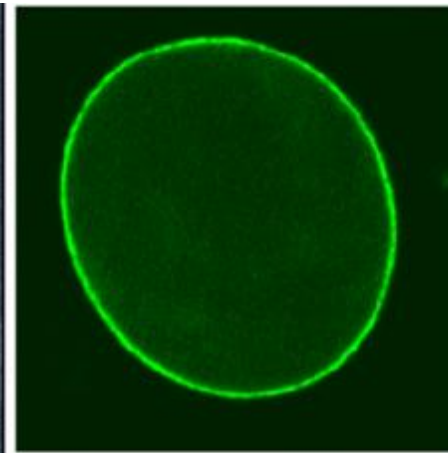
Dementia is a brain disorder that seriously affects a person's ability to carry out daily activities. Alzheimer's disease is the most common form of dementia among older people. It involves the parts of the brain that control thought, memory, and language. Every day scientists learn more, but right now the causes of Alzheimer's disease are still unknown, and there is no cure.

← Areas of the Brain Affected by Alzheimer's Disease

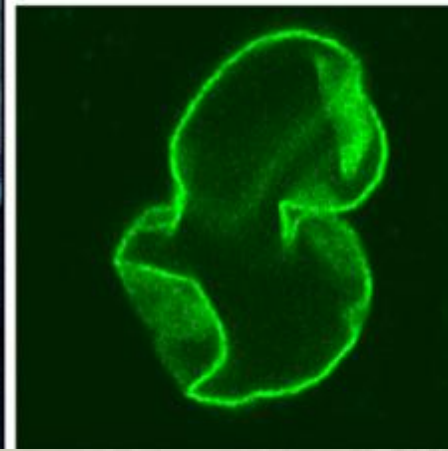


[Enlarge](#)

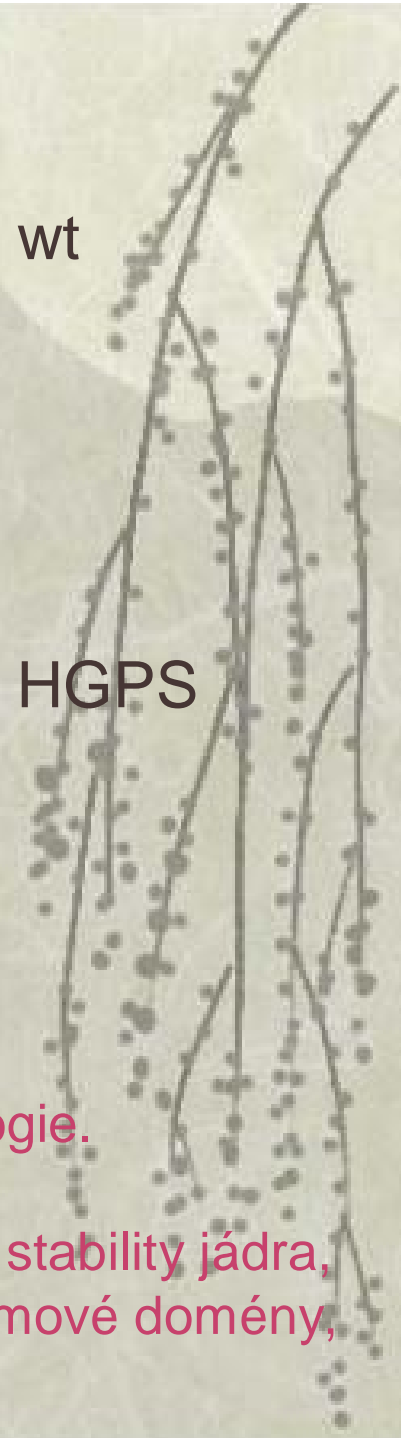
[Share](#)



wt



HGPS



Hutchinson-Gilfordův progeria-syndrom

je onemocnění dětí způsobené mutací proteinu významného pro architekturu jádra: aberantní morfologie.

Filamenty u periferie jádra odpovídají za udržování struktury a stability jádra, ochrana před mechanickým stresem. Lamina též udržují genomové domény, regulační funkce v expresi.

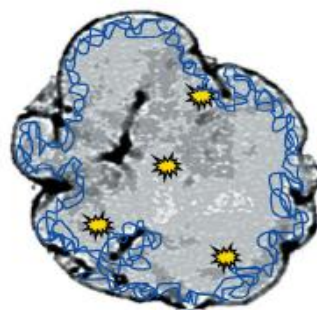
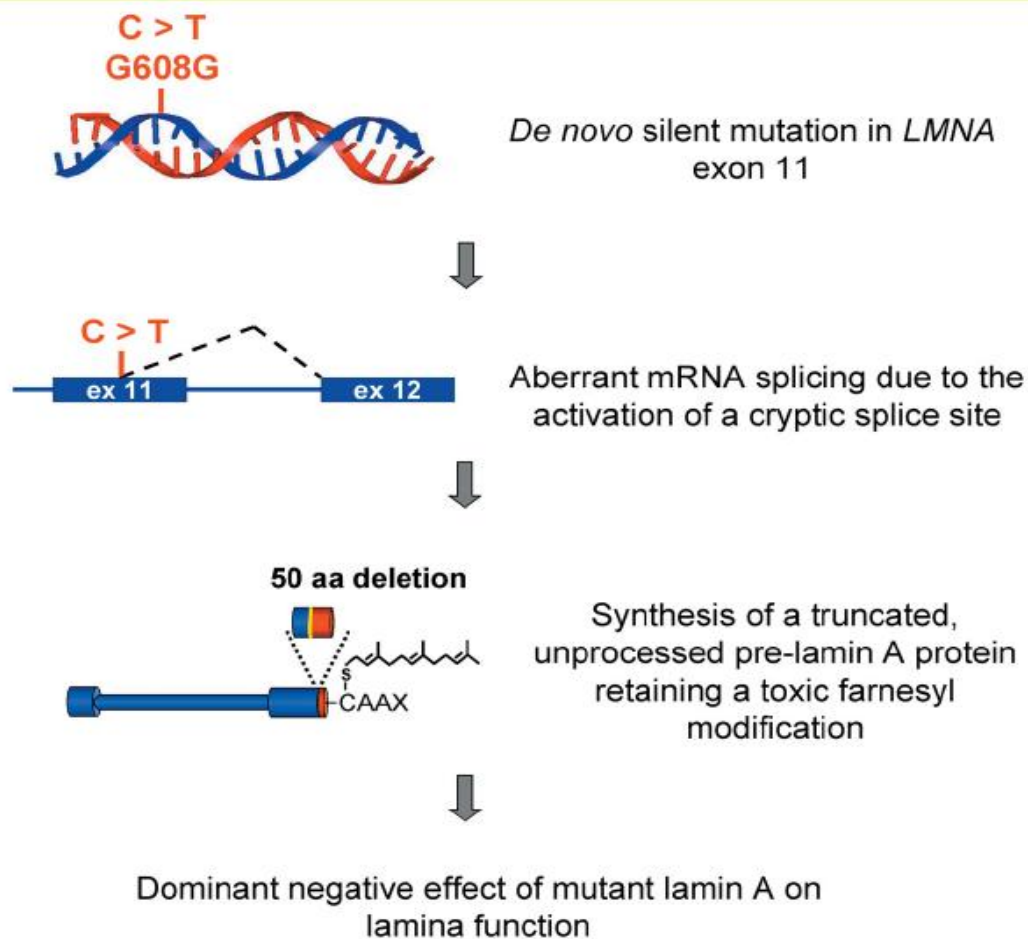
Spontánní bodová mutace
v kodonu 608 genu kódu-
jícího protein lamin A

Silentní aa-mutace aktivuje
kryptické místo sestřihu RNA

Mutantní protein progerin
postrádá 50aa na C-konci

Mění se jeho post-translační
modifikace

Progerie u člověka i myši,
scvrklá jádra,
defektní reparace DNA,
genomová nestabilita



- Nuclear morphological abnormalities
- Disorganization of heterochromatin
- Defective repair of DNA damage and increased genomic instability

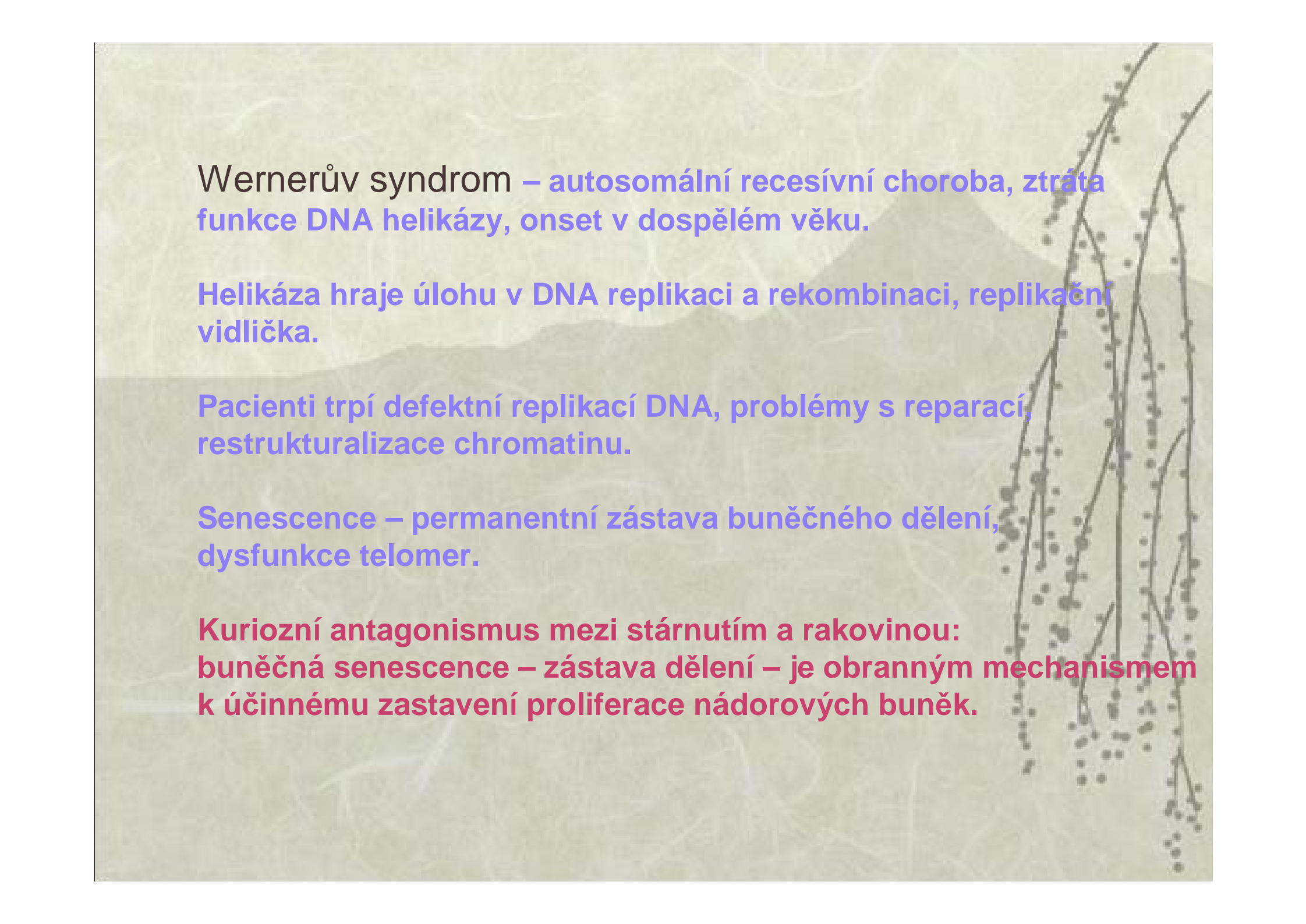
DOI: 10.1371/journal.pbio.0030395.g001

The Molecular Basis of Nuclear Defects in HGPS



Figure 1. Photographs of a Female Patient with the Werner Syndrome, the Prototypic Segmental Progeroid Syndrome

The patient had multiple cardinal signs of the classical form of the disease, including bilateral cataracts, characteristic dermatological pathology, short stature, premature graying and thinning of scalp hair, and parental consanguinity (she was the product of a second cousin marriage). She also had type 2 diabetes mellitus, hypogonadism (with menopause at age 35 years), osteoporosis, flat feet, and a characteristic high-pitched, squeaky voice. Cytogenetic studies revealed minor mosaicisms for autosomal translocations, deletions, and aneuploidy involving the X chromosome, initially raising the question of a mosaic Turner syndrome (Jaramillo et al., 1985), but consistent with the more general cytogenetic instability and cell selection reported in such patients (Salk et al., 1981a, 1981b). The patient died at the age of 61 of unreported causes. The International Registry of Werner Syndrome (<http://www.pathology.washington.edu/research/werner/registry/frame2.html>) determined that this patient was homozygous for a previously described large genomic deletion involving exons 19–23 of the *WRN* gene. (A) Age ~13 (growth had ceased at age 12); (B) Age 21; (C) Age 56. Photographs are courtesy of the patient's spouse, with informed consent of the patient.



Wernerův syndrom – autosomální recesivní choroba, ztráta funkce DNA helikázy, onset v dospělém věku.

Helikáza hraje úlohu v DNA replikaci a rekombinaci, replikační vidlička.

Pacienti trpí defektní replikací DNA, problémy s reparací, restrukturalizace chromatinu.

Senescence – permanentní zástava buněčného dělení, dysfunkce telomer.

Kuriozní antagonismus mezi stárnutím a rakovinou: buněčná senescence – zástava dělení – je obranným mechanismem k účinnému zastavení proliferace nádorových buněk.