

Генетика онтогенеза

Тотипотентность генома. Стабильность генома в ходе индивидуального развития. Эмбриональная программа развития: детерминация, дифференциация, межклеточные взаимодействия. Материнские и зиготические гены индивидуального развития.

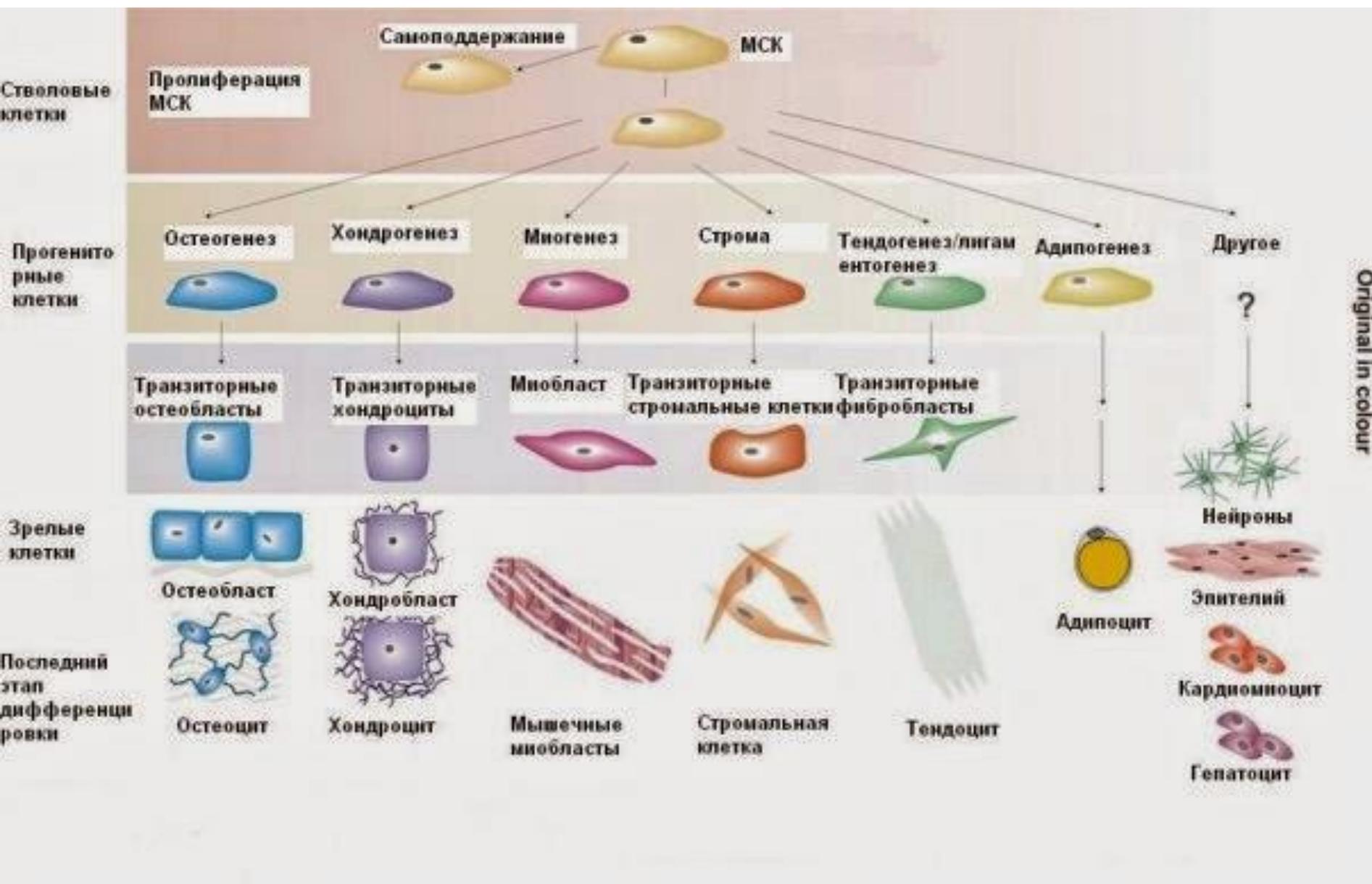
Гомейозисные гены. Гомейозисные мутации. Уровни регуляции экспрессии генов индивидуального развития.

Развитие многоклеточных организмов состоит из трёх взаимосвязанных процессов, протекающих одновременно:

1. **Роста** (накопления клеточной массы), происходящего путём митоза;
2. **Дифференцировки** генетически идентичных клеток в различающиеся по своим свойствам ткани;
3. Формирования из генетически и анатомически одинаковых наборов тканей различных органов (**органогенеза**).

Изучение этих процессов требует получения ответа на следующие фундаментальные вопросы:

1. **Что происходит с генетическим материалом при дифференцировке клеток?**
2. **Какие механизмы управляют дифференцировкой?**
3. **Каковы механизмы органогенеза?**



ГЕНЕТИКА ОНТОГЕНЕЗА

-раздел генетики, изучающий действие генов в онтогенезе

Индивидуальное развитие особи называется *онтогенезом*

Тотипотентность (totus - весь, целый и potenta - сила) свойство клеток реализовать генетическую информацию ядра до развития целого организма

Детерминация клетки – процесс получения клеткой программы дальнейшего развития. При этом по внешним признакам детерминированная клетка не отличима от других окружающих клеток. Детерминация всегда полностью обратима

Дифференцировка – процесс приобретения клеткой признаков и свойств, согласно полученной программы развития. Дифференцировка животных клеток, как правило, не обратима.

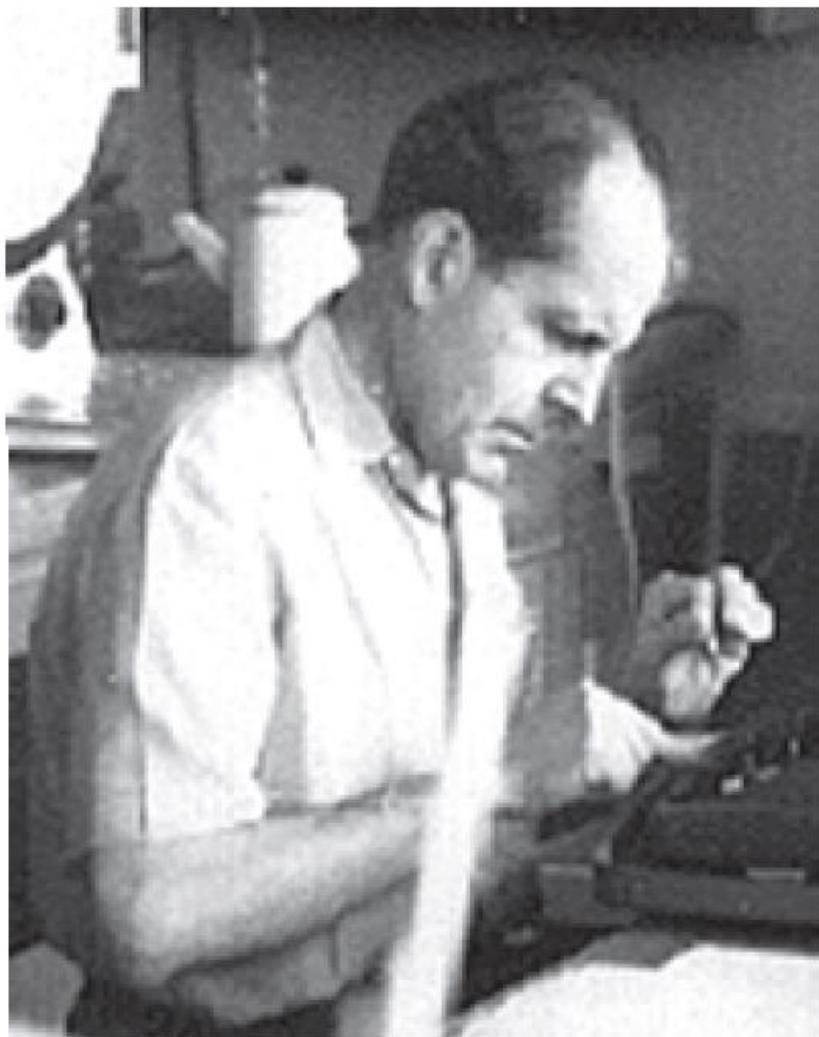
ТОТИПОТЕНТНОСТЬ ЯДРА ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ КЛЕТКИ

**Ядра дифференцированных клеток животных
содержат генетическую информацию о всём
организме**

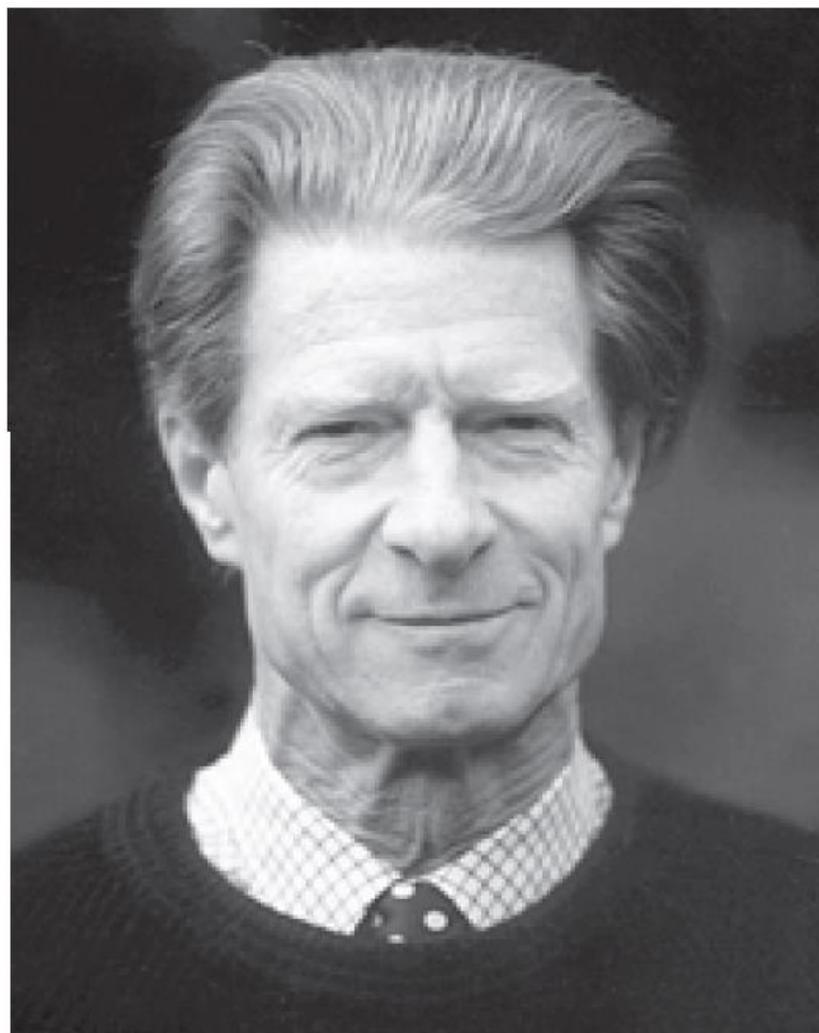
ОПЫТЫ ПО ТРАНСПЛАНТАЦИИ ЯДЕР

Первый опыт был в конце 40х – начале 50х годов. Георгий Викторович Лобашов разработал метод пересадки (трансплантации) ядер в яйцеклетку лягушки.

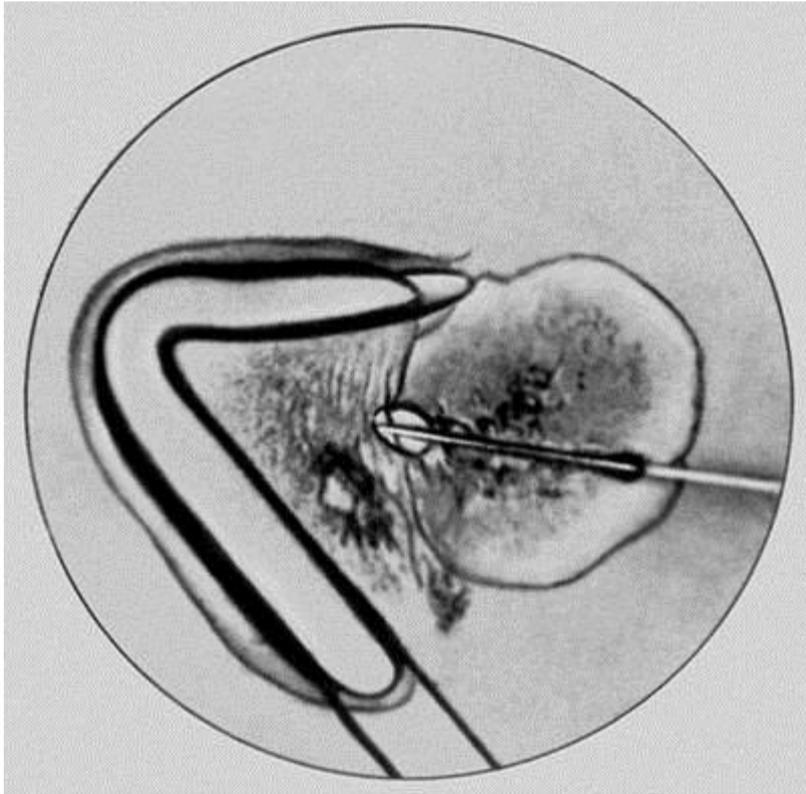
Бригс и Кинг разработали микрохирургический метод пересадки ядер эмбриональных клеток с помощью тонкой стеклянной пипетки в лишённые ядра клетки (энуклеированные клетки).



Георгий Викторович Лопашов
(р. 1912)



Джон Гёрдон
(р. 1933)

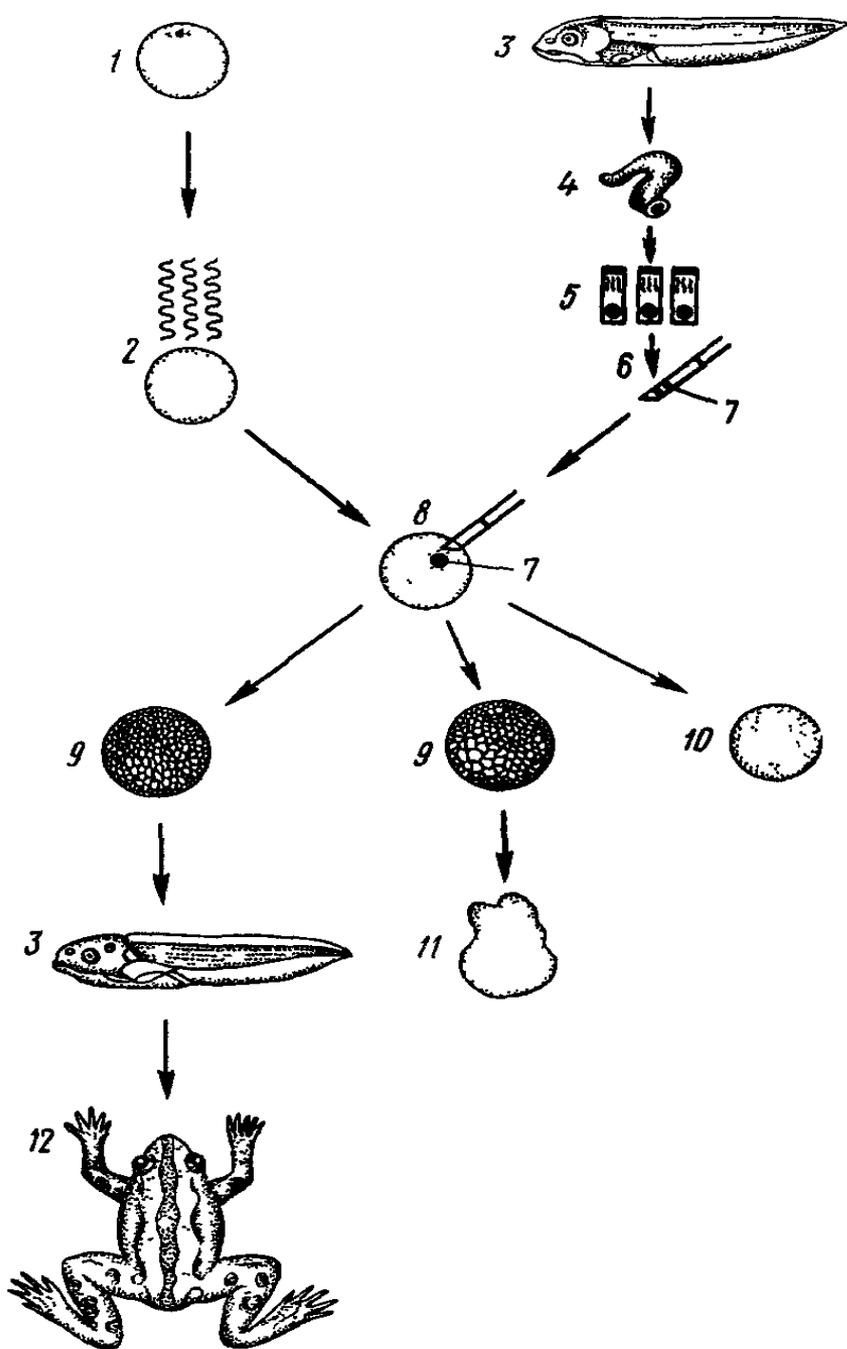


ОПЫТЫ ПО ТРАНСПЛАНТАЦИИ ЯДЕР

Пересадка ядер у амёб

**Пересадка
клеточного ядра**

Схема опыта Дж. Гёрдона, иллюстрирующая тотипотентность ядра дифференцированной клетки (эпителия кишечника) головастика лягушки *Xenopus laevis*



Развитие взрослой особи из яйцеклетки, ядро которой заменено ядром из соматической клетки кишечного эпителия головастика

- 1 — неоплодотворенное яйцо,
- 2 — УФ-облучение,
- 3 — головастик,
- 4 — кишечник головастика,
- 5 — клетки кишечного эпителия,
- 6 — микропипетка,
- 7 — ядро эпителиальной клетки,
- 8 — яйцо реципиент,
- 9 — бластула,
- 10 — неделяющаяся клетка
- 11 — ненормальный эмбрион,
- 12 — взрослая лягушка

ТОТИПОТЕНТНОСТЬ ЯДРА ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ КЛЕТКИ

Следовательно, дробление и последующая дифференцировка не сопровождаются потерей или необратимыми изменениями ядерного материала

Взаимосвязь ядра и цитоплазмы

- Дифференцировка определяется взаимодействием между ядром и цитоплазмой, для которого характерен ряд особенностей, проявляющихся уже в яйцеклетке.
- Созревшие яйцеклетки имеют дифференциацию: полярность в виде неоднородности различных участков цитоплазмы и поверхностного, или кортикального, слоя (кортекса) у яйцеклеток с большим количеством желтка.
- Первые стадии развития эмбриона не зависят от действия генов и обусловлены строением цитоплазмы яйца (**ооплазмы**).
- Специфическая структура яйцеклетки перед началом дробления, завершающийся обособлением качественно различных участков **ооплазмы**, - **ооплазматическая сегрегация**.

Ооплазматическая сегрегация, или преформированность ооплазмы и кортикального слоя яйца, является результатом деятельности генотипа материнского организма в оогенезе

- В формировании яйца принимает участие весь набор генов диплоидного материнского организма.
- После мейоза в яйце сохраняется один геном, но **В цитоплазме и кортикальном слое остаются все материнские генные продукты**, которые и обеспечивают начальные этапы развития яйца.

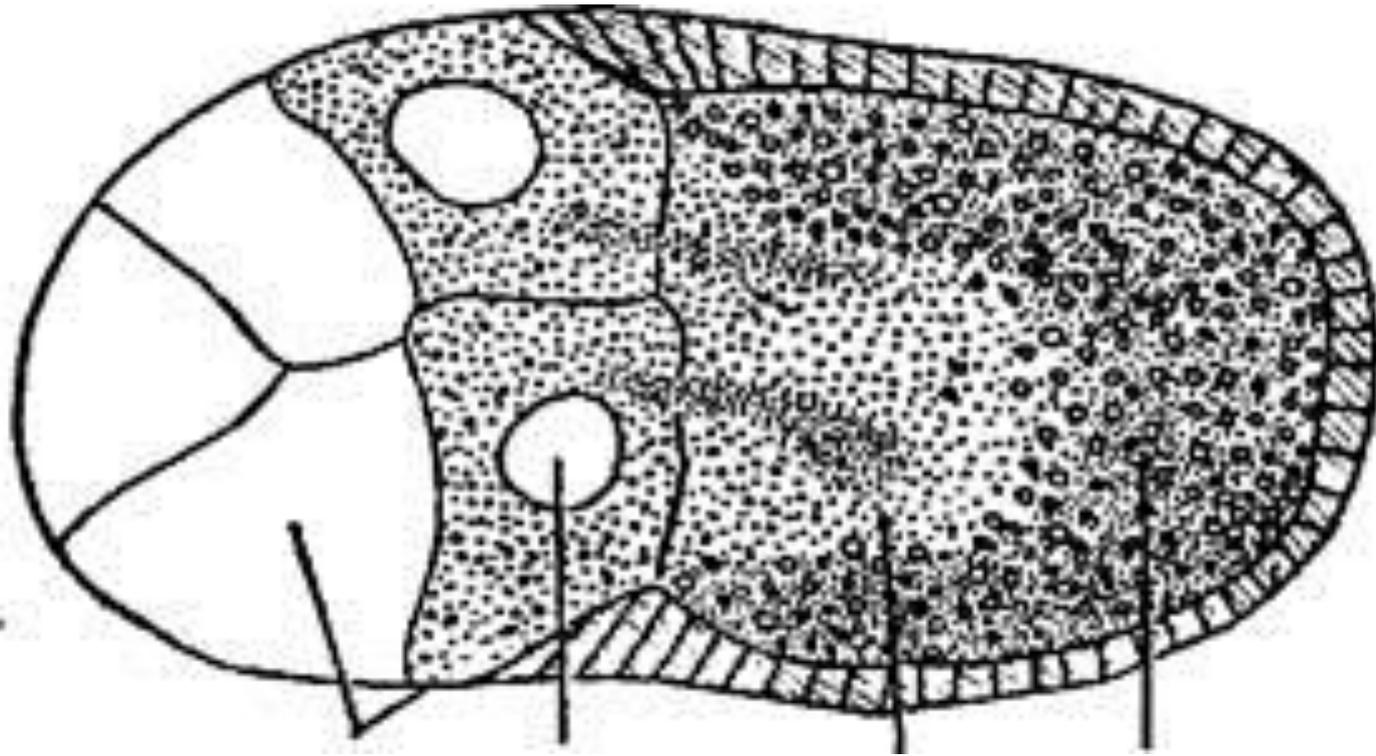
Начало онтогенеза может осуществляться за счет действия генных продуктов материнского генотипа, а затем уже начинает функционировать генотип зиготы

- Хорошим примером функционирования генных продуктов даже при отсутствии ядра являются безъядерные эритроциты млекопитающих

- накопление в цитоплазме информационной и рибосомой РНК, синтез которых контролируется ядерной ДНК
- в период оогенеза происходит интенсивный синтез рибосом и информационной РНК, что обеспечивает рост ооцитов, накопление в них желтка и ооплазматическую сегрегацию
- в созревших яйцеклетках полностью прекращается синтез информационной РНК, рибосом и белка
- рибосомы созревшего ооцита не активны, их активность восстанавливается после оплодотворения

Следовательно, в созревших яйцеклетках блокируется аппарат белкового синтеза, а после оплодотворения происходит его деблокирование

Таким образом, избыточное накопление в цитоплазме информационной и рибосомой РНК может обеспечивать какое-то время синтез специфических белков даже в отсутствие ДНК. При этом следует помнить, что некоторые органоиды клетки имеют собственные нуклеиновые кислоты (ДНК и РНК) и, по-видимому, так же способны кодировать и передавать информацию, как и ядерные нуклеиновые кислоты

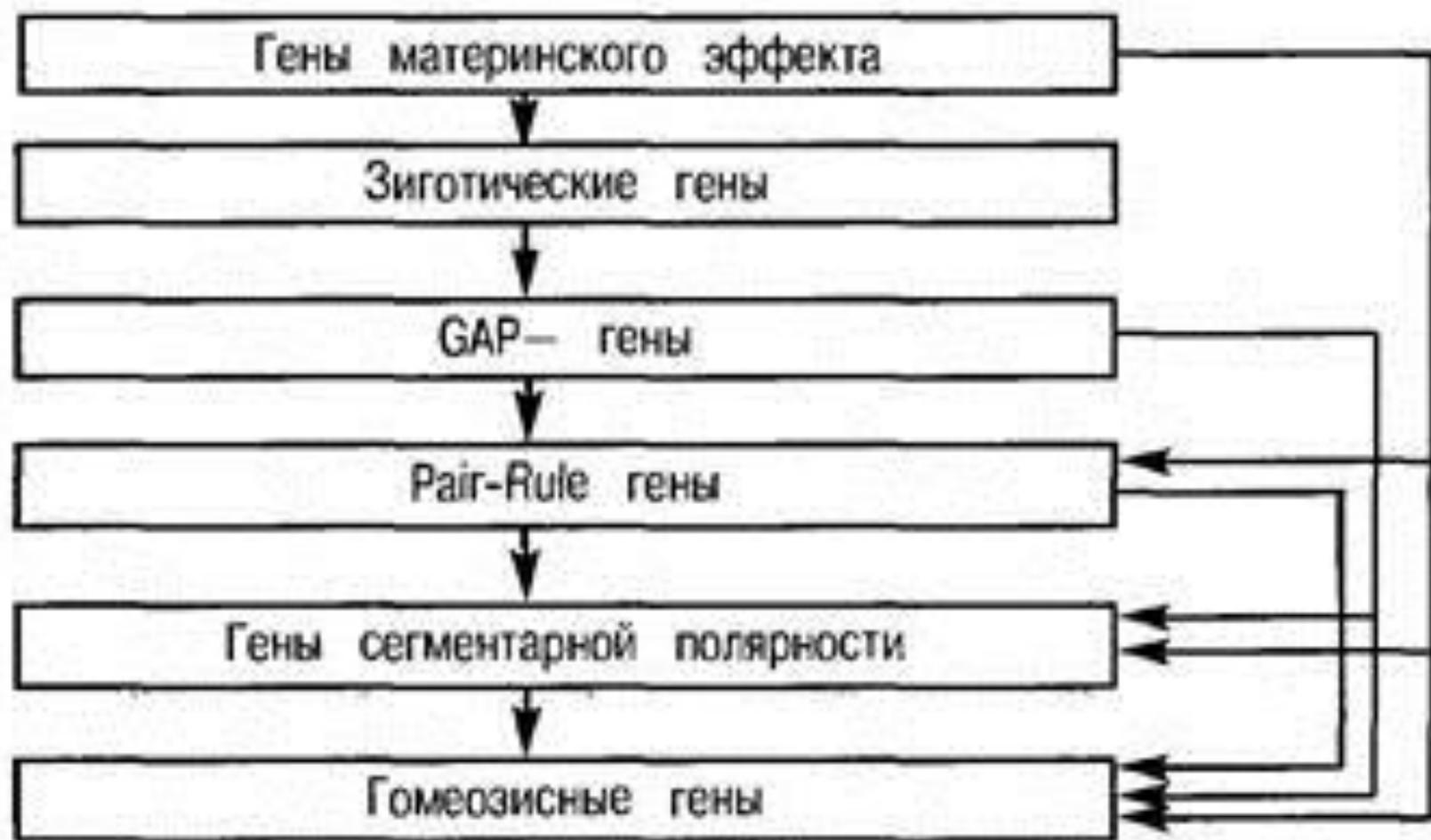


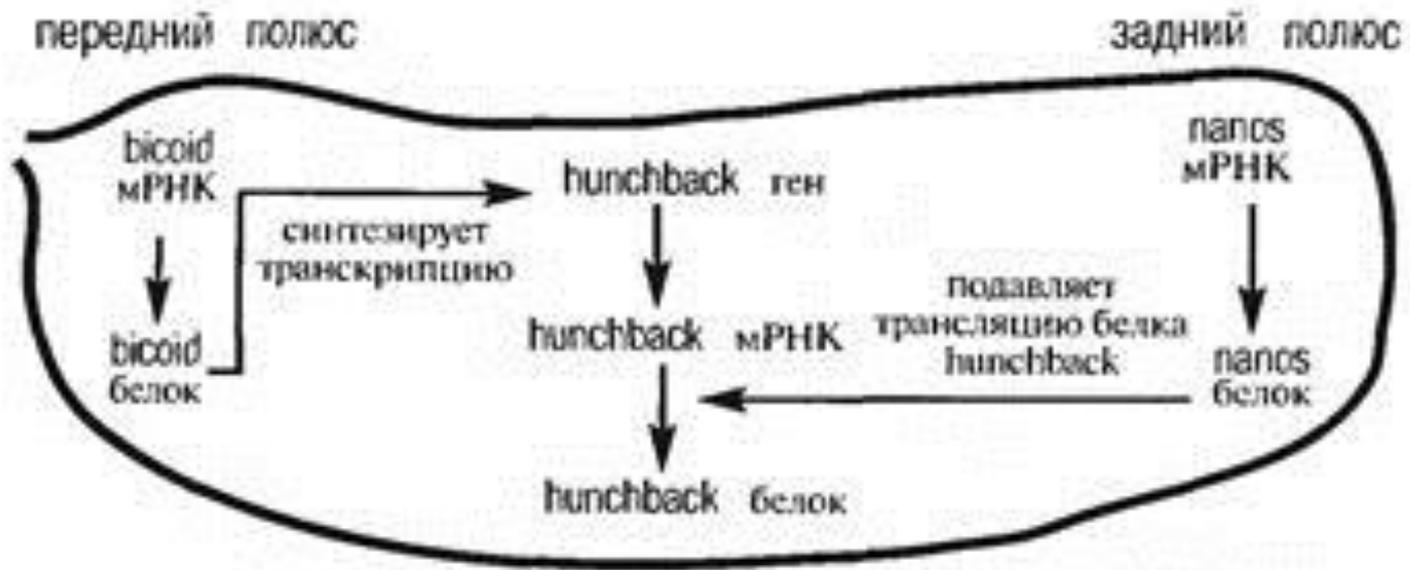
1 — питающие клетки, 2 — ядро, 3 — митохондрии, 4 — ооцит

«Миграция» клеточных органов — митохондрий из питающих клеток в яйцеклетку

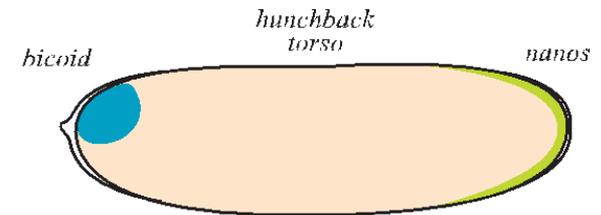
Детерминация развития

- Материнские гены (*nanos, bicoid, hunchback, torso*)
- Гены сегментации – зиготические гены (*gap, pair-rule, гены сегментной полярности*)
- Гомеозисные гены (транскрипционные факторы)





При созревании яйца в организме матери формируются четыре независимые системы: 1) передне-задний градиент белков (РНК) гена *bcd*; 2) градиент белка гена *nanos*, расположенного в задней части яйца и необходимого для развития брюшка мухи; 3) терминирующая система — градиент белка гена *torso*, расположенного на обоих полюсах яйца и необходимого для определения головной и хвостовой частей тела; 4) дорзо-вентральная система, которая зависит от активирования рецепторного белка, кодируемого геном *Toll* (часть из них показана на рис. 15.10).



Распределение морфогенов по продольной оси яйца дрозофилы [Lawrence, 1992. P. 42]

Оплодотворенное яйцо
с двумя родительскими ядрами

Передний
конец яйца



Пронуклеус
самца (N)

Задний конец яйца

Пронуклеус
самки (N)

Полярная цитоплазма

Слияние родительских ядер
и образование зиготы



Ядро зиготы ($2N$)

Образование синцития в результате
9 последовательных делений ядер
в общей цитоплазме



Ядра мигрируют к стенкам яйца
и делятся еще 4 раза,
образуя однослойный мешок



Полярные клетки
(зачатки клеток
зародышевого пути)

Бластодерма из 4000 клеток.
Завершение образования клеточных
мембран



Гены сегментации

Gap-гены

Гены *pair-rule*

Гены сегментной полярности

Kruppel
knirp

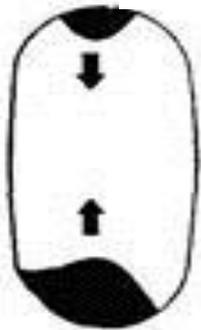
hairy
even-skipped
runt

engrailed
wingless
cubitus interruptus

giant
tailless
huckebein

fushi tarazu
odd-paired
odd-skipped
sloppy-paired
paired

hedgehog
fused
armadillo
patched
gooseberry

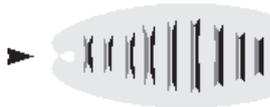


Материнские гены
устанавливают
передне-задние
градиенты

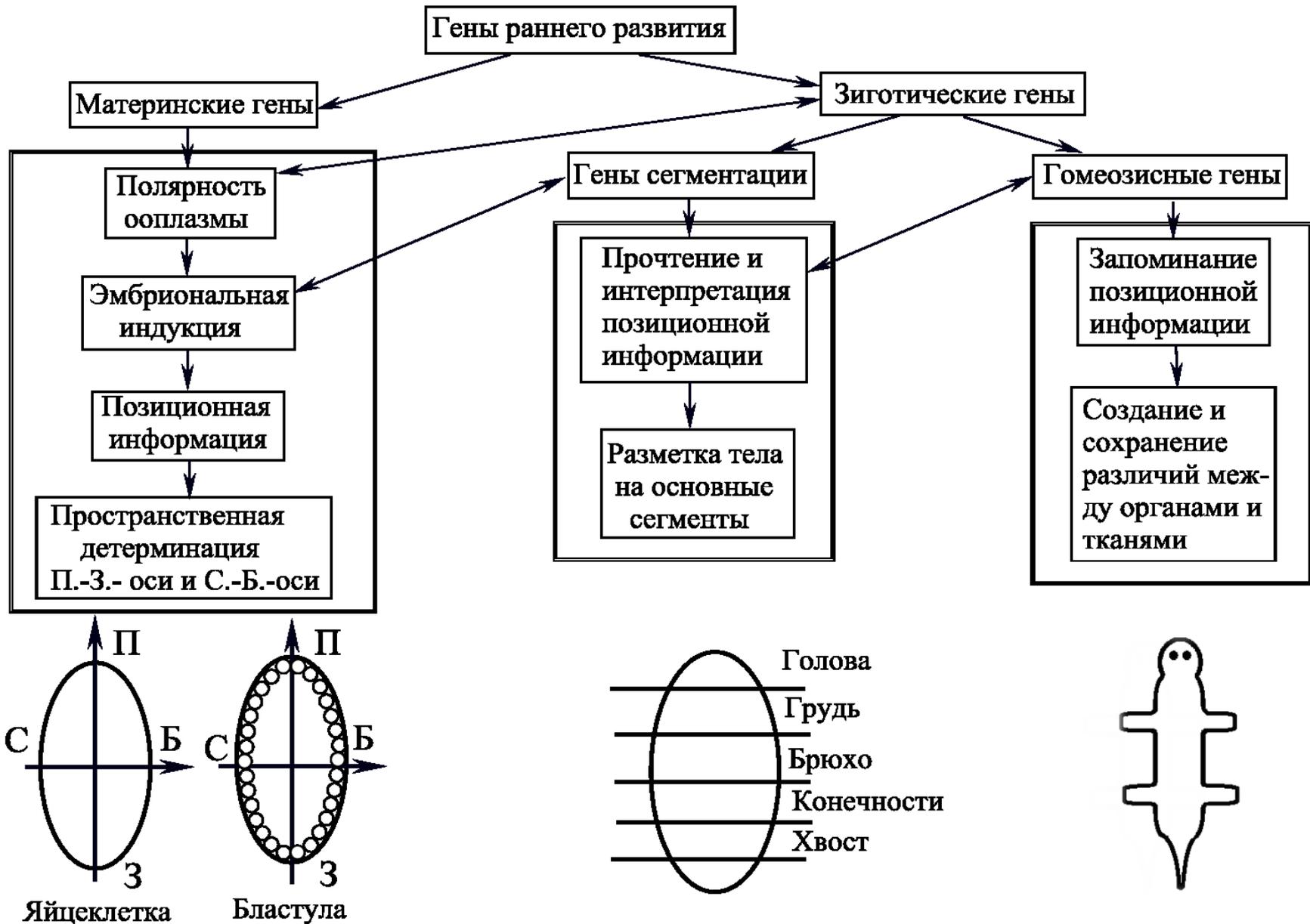
GAP— гены
определяют
4 широких
области яйца

Pair-Rule гены
детерминируют
7 полос
(пара сегментов
каждая)

Гены сегментар-
ной полярности
детерминируют
14 полос

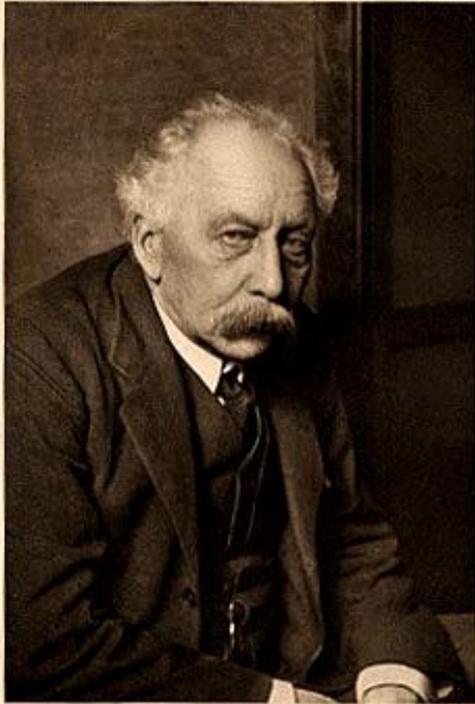
Ген	Нормальная личинка, место действия гена закрашено красным	Эффект мутации	Время экспрессии	
<i>Gap (Krüppel)</i>			Отсутствуют прилегающие сегменты	До 11 деления
<i>pair-rule (even-skipped)</i>			Потеря каждого второго сегмента	11–12 деления
Гены сегментации (<i>gooseberry</i>)			Сегменты заменены на зеркальные	13 деление

Типы генов сегментации у дрозофилы по их мутантному проявлению [Russell, 1998. P. 572]



Гомеозисные гены

- После сегментации и установления ориентации сегментов активируются так называемые гомеозисные гены.
- Различные их наборы активируются специфическими соотношениями концентраций белков.
- Продукты гомеозисных генов активируют другие гены, которые определяют сегмент-специфичные особенности. Глаза в норме возникают только на головном сегменте, а ноги – только на грудных сегментах.
- Нарушения в работе гомеозисных генов нарушают формирование структур тела и могут привести, например, к образованию глаз на лапках у мухи, или к тому, что вместо антенн на голову у нее вырастут ноги. У человека найдены мутации в гомеозисных генах, приводящие к недоразвитию зубов и к другим, более тяжелым нарушениям.
- У млекопитающих они называются **Нох** генами (гомеобокс-содержащими генами) и также кодируют белки, регулирующие транскрипции и определяющие структуры тела и их положение в передне-заднем направлении.



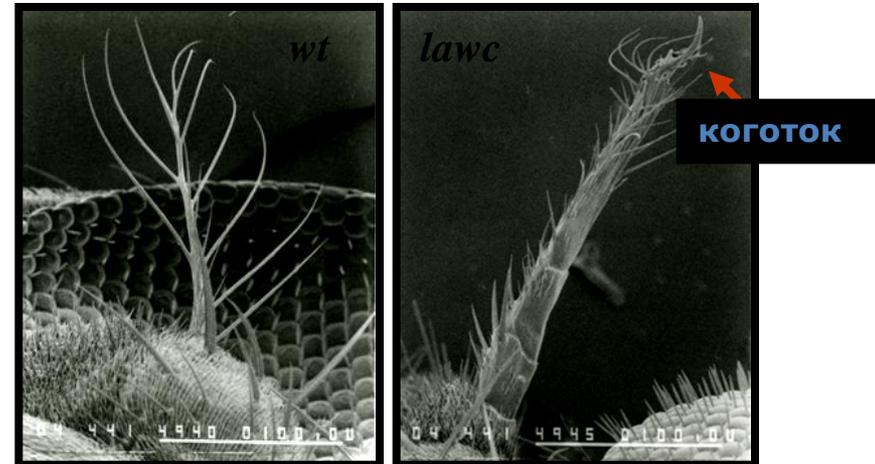
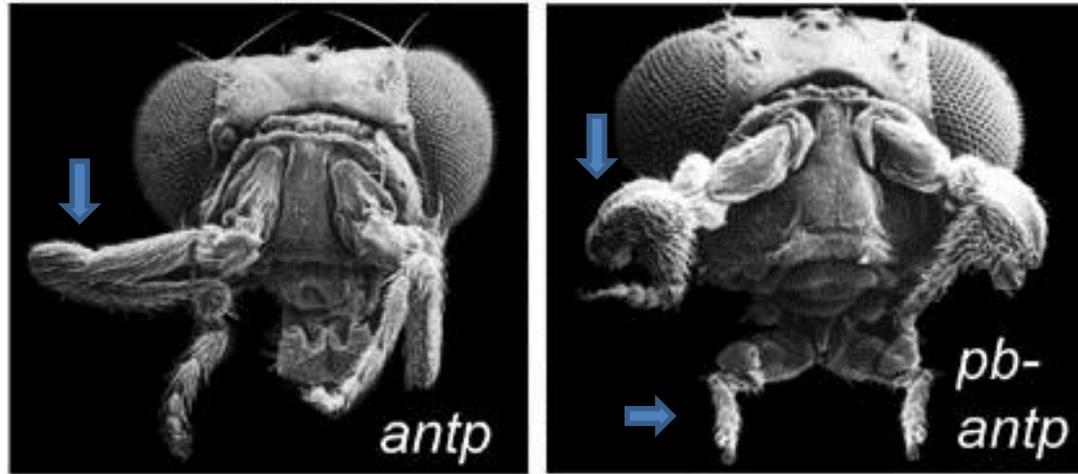
W. Bateson

Уильям Бэтсон
William Bateson
(1861-1926)

«Превращение антенны насекомого в ногу, глаза ракообразного - в антенну, лепестка – в тычинку и тому подобное – всё это примеры одного рода. Желательно и даже необходимо, чтобы такие изменения, состоящие в том, что один из членов ряда меристических структур принимает форму или приобретает признаки, свойственные другим членам ряда, были **выделены в особую группу явлений**... Поэтому я предлагаю... термин **гомеозис**..., поскольку главное здесь не в том, что произошло некое изменение, а в том, что **одно, изменившись приобрело сходство с чем-то другим**».

Уильям Бэтсон
«Материалы к изучению изменчивости»,
1894 г.

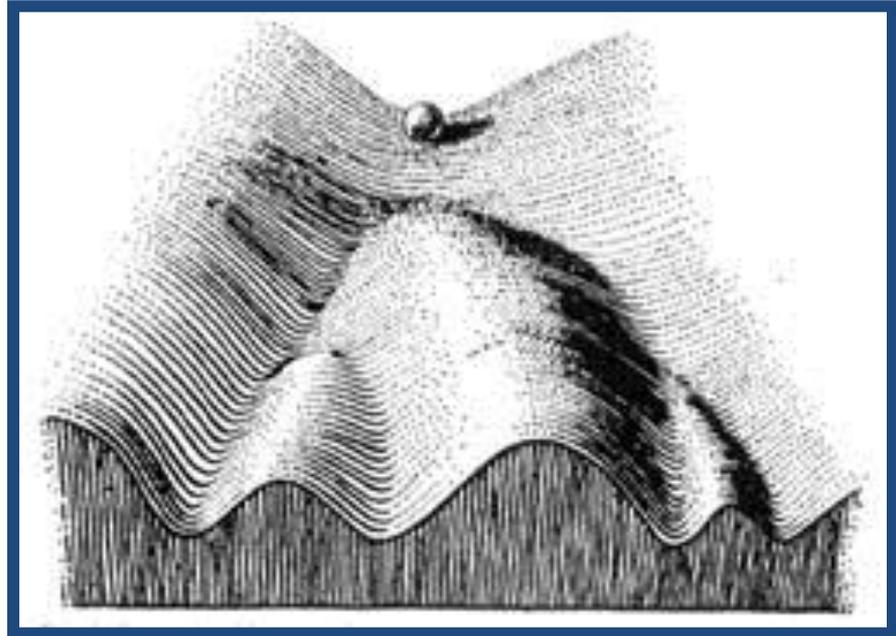
Фенотипическое проявление гомеозисных мутаций у *Drosophila*



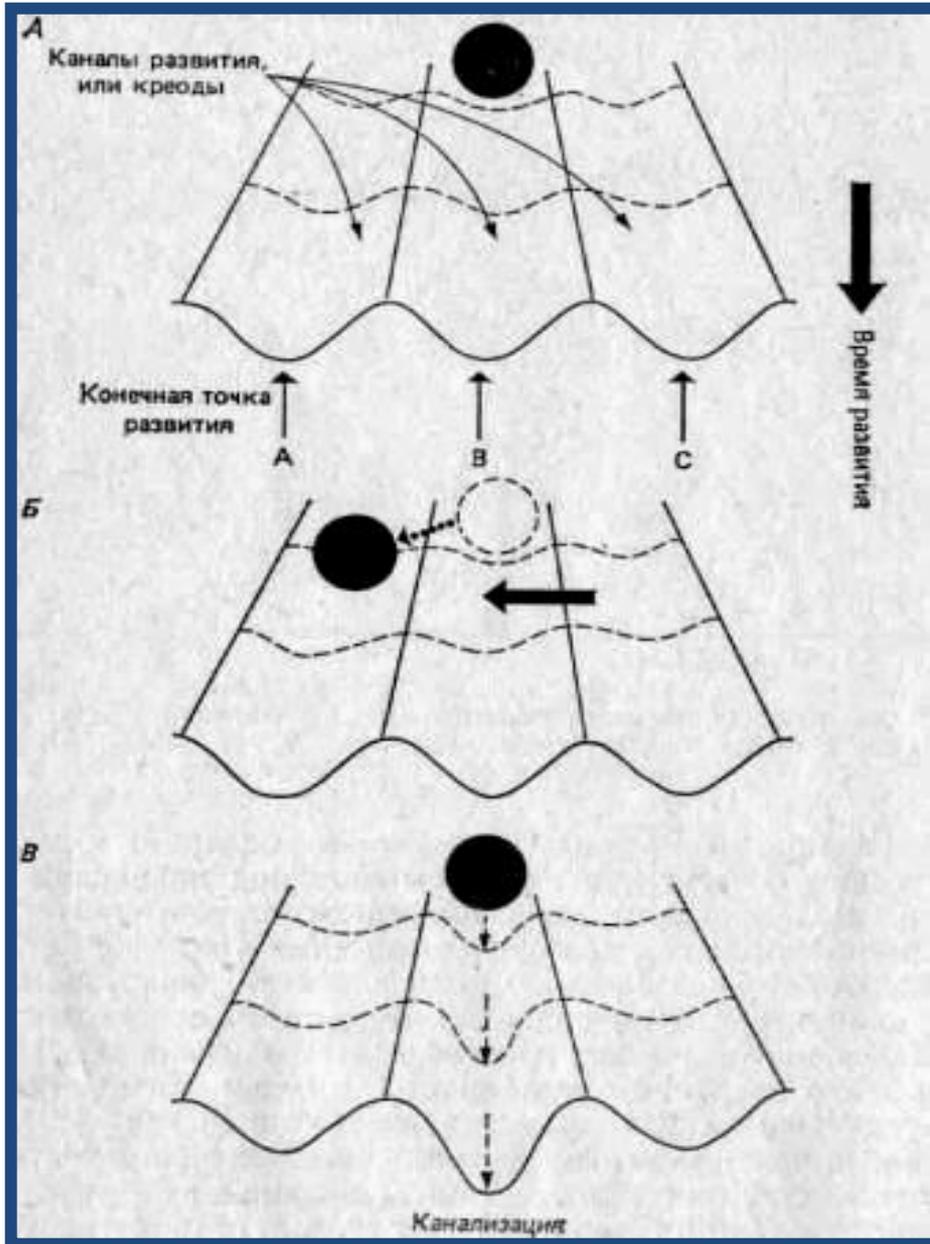
Теория эпигенетического ландшафта



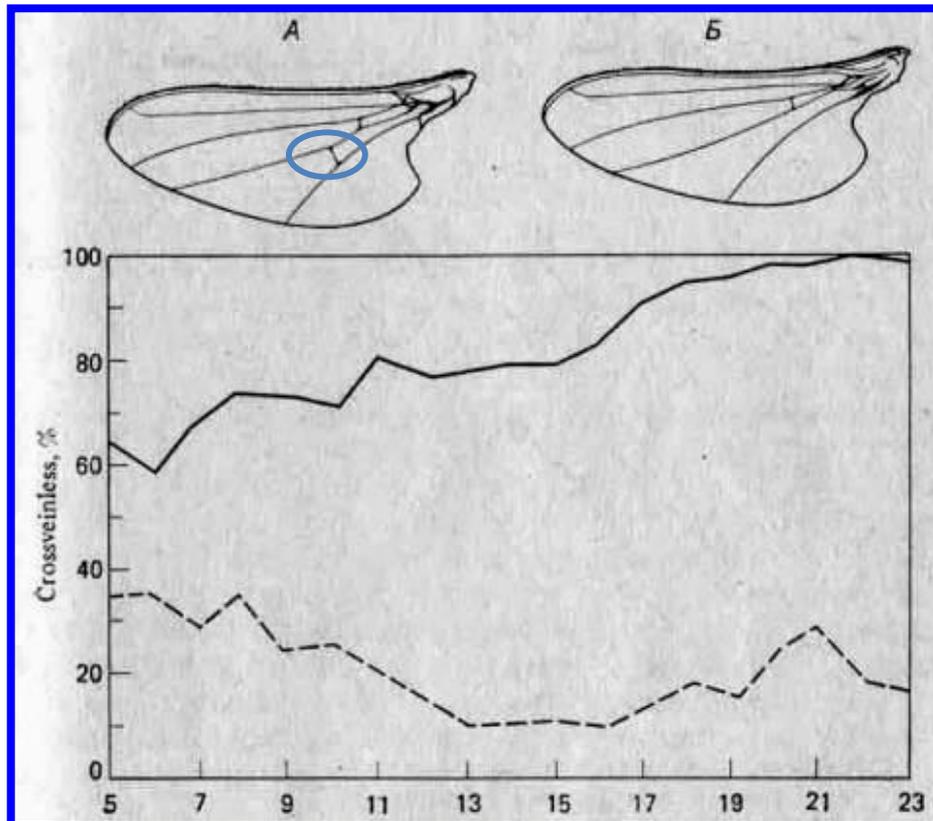
Конрад Уоддингтон
Conrad Hal Waddington
(1905 - 1975)



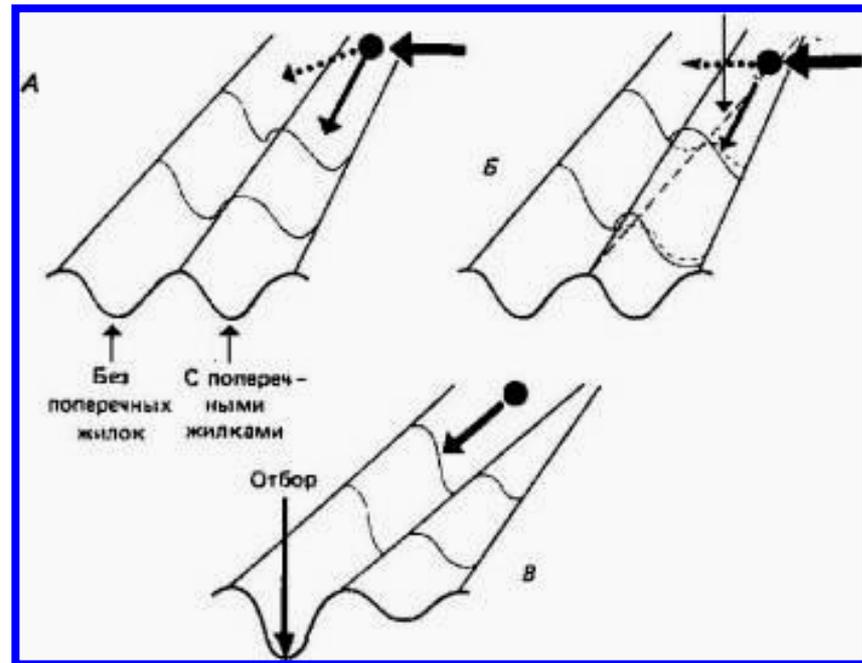
Модель развития, предложенная Уоддингтоном



- А. Мяч перемещается по каналу, или креоду, к некой конечной точке.
- Б. Возникающие в среде возмущения (черная горизонтальная стрелка) могут отклонить развитие, направив его к какой-то другой конечной точке.
- В. Отбор может углубить каналы и обеспечить преимущество одной конечной точки.

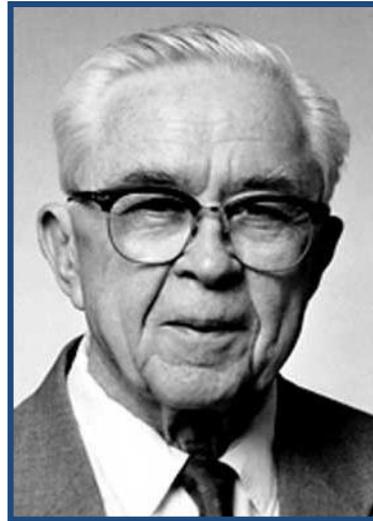


Развитие у дрозофилы крыльев без поперечной жилки (crossveinless) под действием теплового шока.



А. Тепловой шок (горизонтальная стрелка) отклоняет мячик, направляя его на траекторию crossveinless.
 Б. Отбор понижает высоту «хребта» между траекториями, облегчая отклонение.
 В. Состояние crossveinless становится нормальным, а действие отбора углубляет (канализирует) эту траекторию.

- [Эдвард Льюис](#) изучал гомеозисные гены, которые управляли развитием сегментов личинки в органы имаго.
- Льюис обнаружил **коллинеарность** во времени и пространстве между порядком генов в комплексе *bithorax* и структурой органов в сегментах.
- Исследователь получил Нобелевскую премию по медицине в 1995.

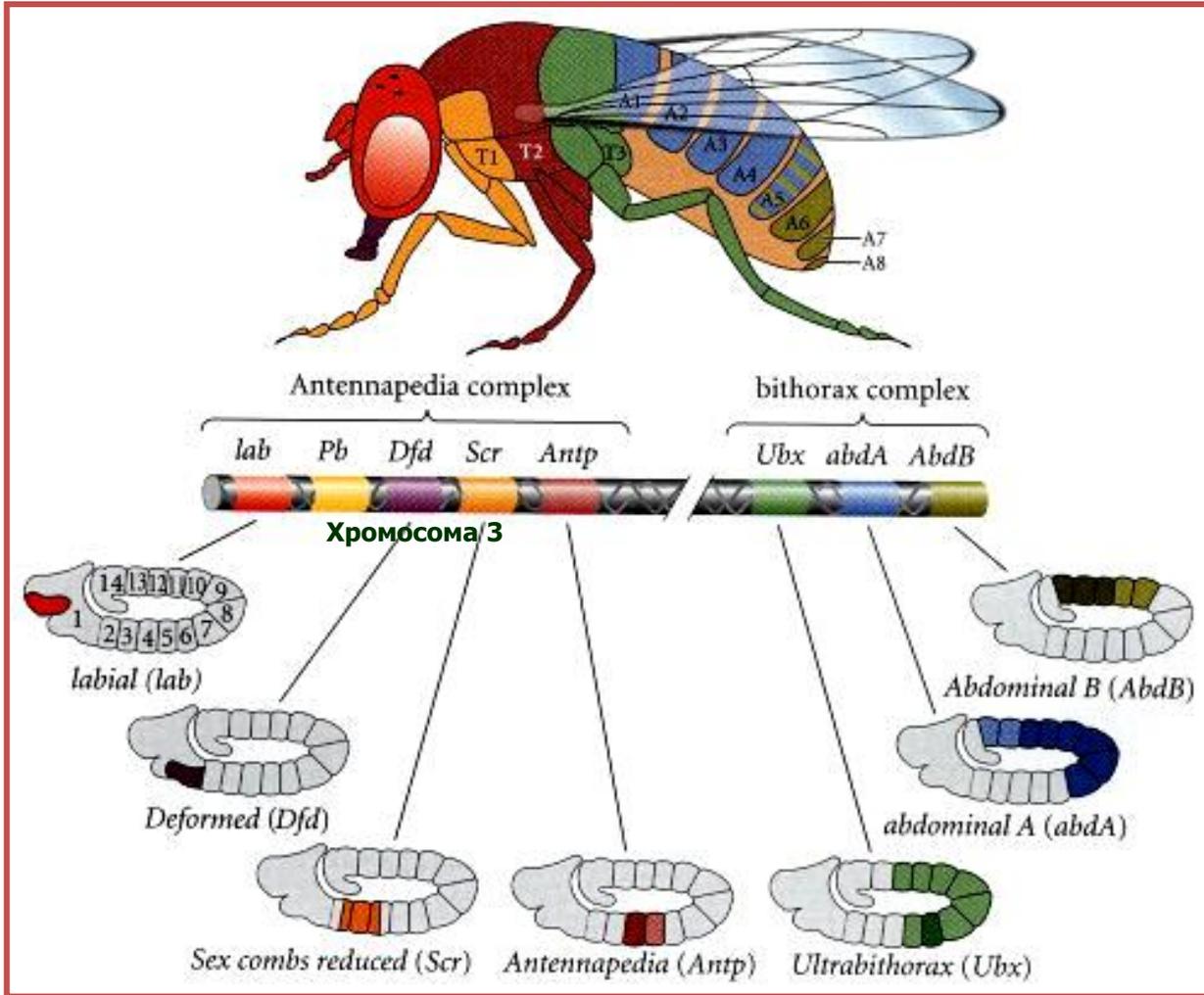


Эдвард Льюис
Edward B. Lewis
(1918 – 2004)



Томас Кауфман
Thomas C. Kaufman
Molecular and Genetic
Organization of The Antennapedia
Gene Complex of *Drosophila
melanogaster*

Региональная специфичность экспрессии гомеозисных генов *Antp-C* и *VX-C* - коллинеарность



Комплекс *Antennapedia* (5 генов у дрозофилы) - определяет развитие головы и передних торакальных сегментов

1. *labial*
2. *Proboscipedia*
3. *Deformed*
4. *Sex comb reduced*
5. *Antennapedia*

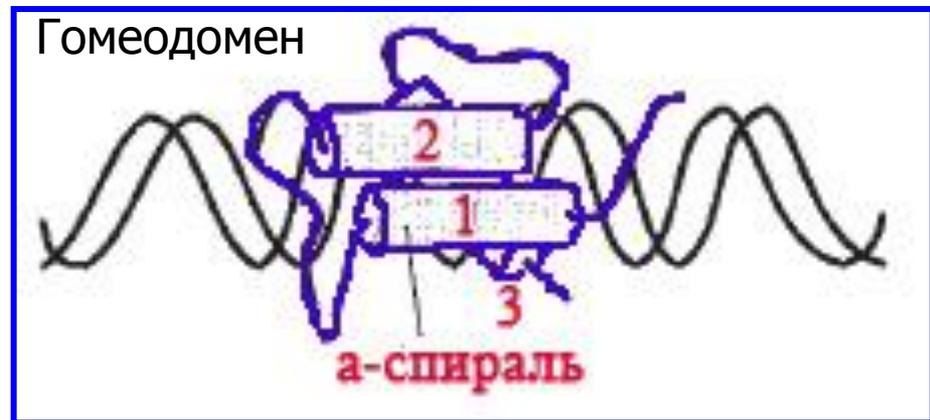
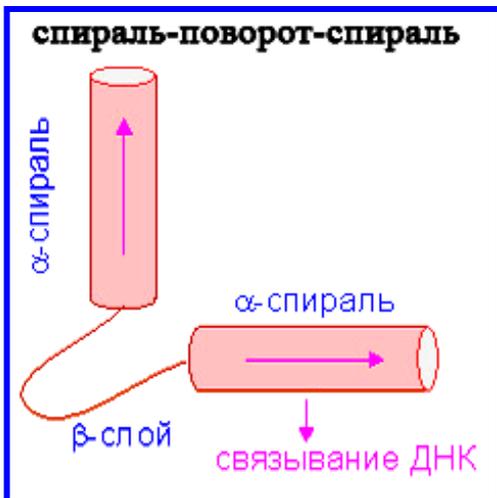
Комплекс *Bithorax* (3 гена) контролирует развитие задних торакальных и брюшных сегментов

1. *Ultrabithorax*
2. *abdominal A*
3. *Abdominal B*

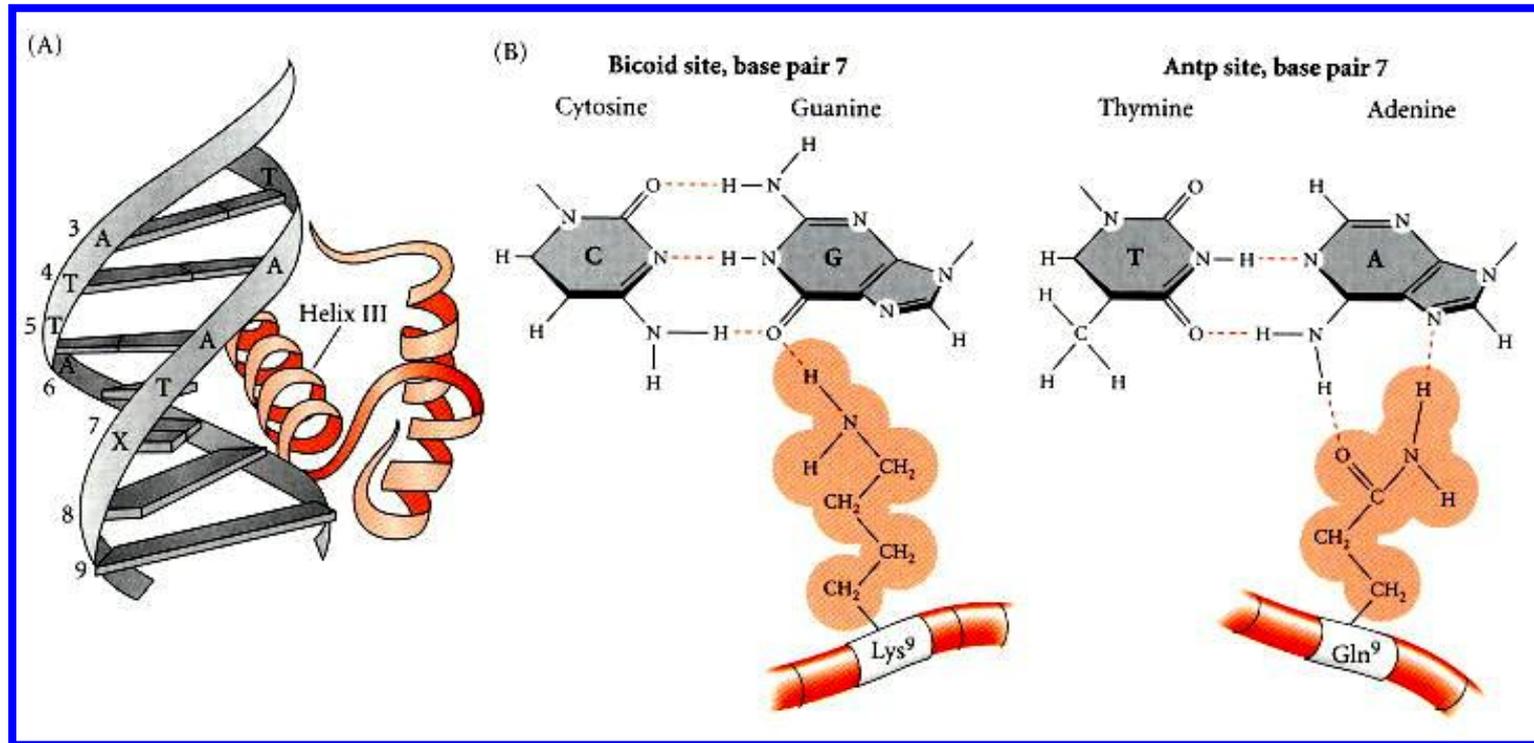
Порядок расположения гомеозисных генов соответствует порядку контролируемых ими сегментов тела.

Гомеобокс и гомеодомен

- Гомеобокс-содержащие гены определяются по наличию характерной последовательности ДНК длиной **183 п.н.** - гомеобокса, кодирующей относительно консервативный участок белка длиной **61 а.о.** - гомеодомен.
- Анализ третичной структуры гомеодоменов показал, что они образуют структуру типа "спираль-поворот-спираль" (helix-turn-helix), в которой за альфа-спиральным участком следует бета-структура с последующим еще одним альфа-спиральным участком.
- Гомеодомен-содержащие белки обнаружены у всех изученных эукариот, от дрожжей до человека.

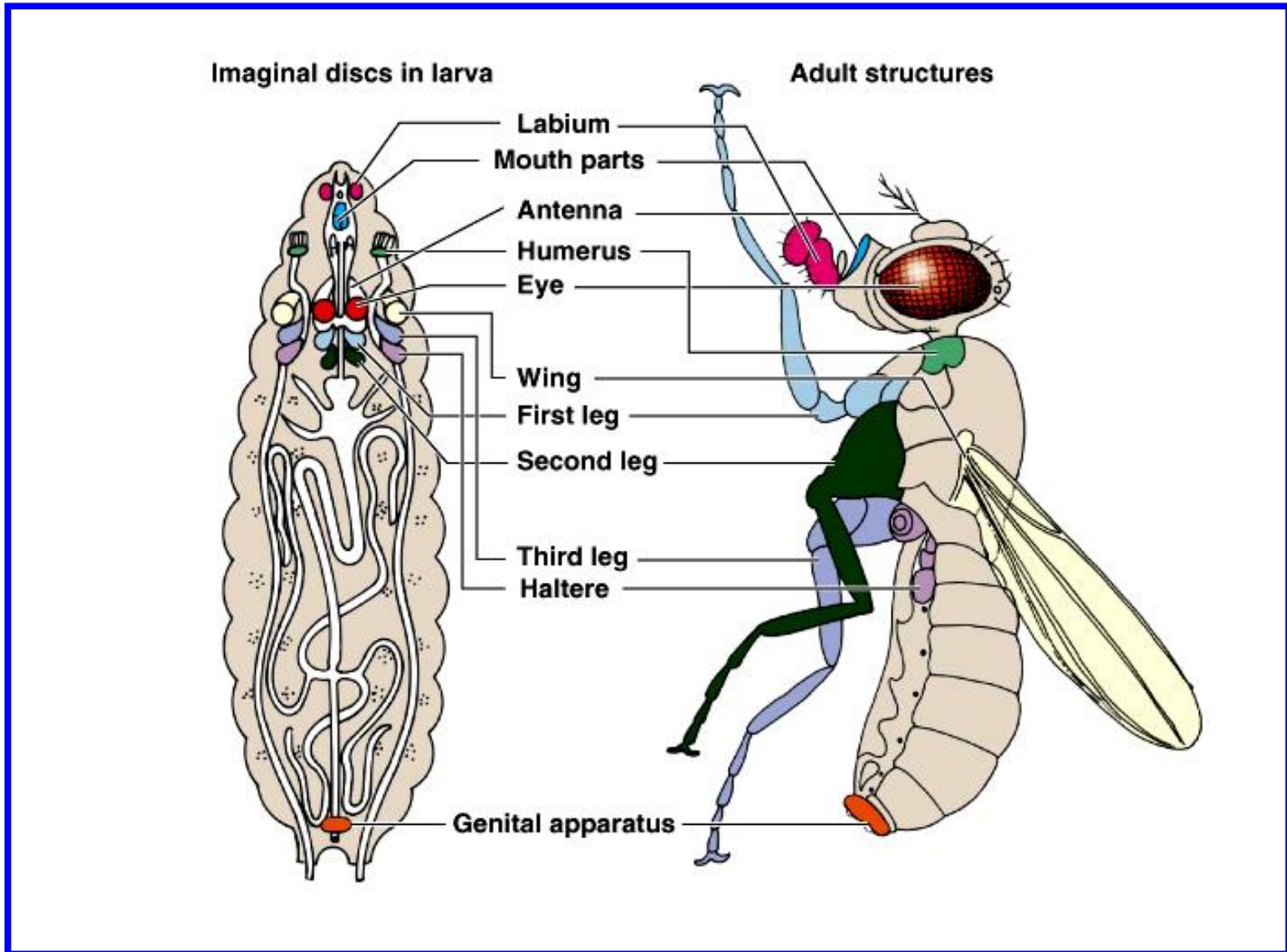


Взаимодействия между ДНК и гомеодоменом

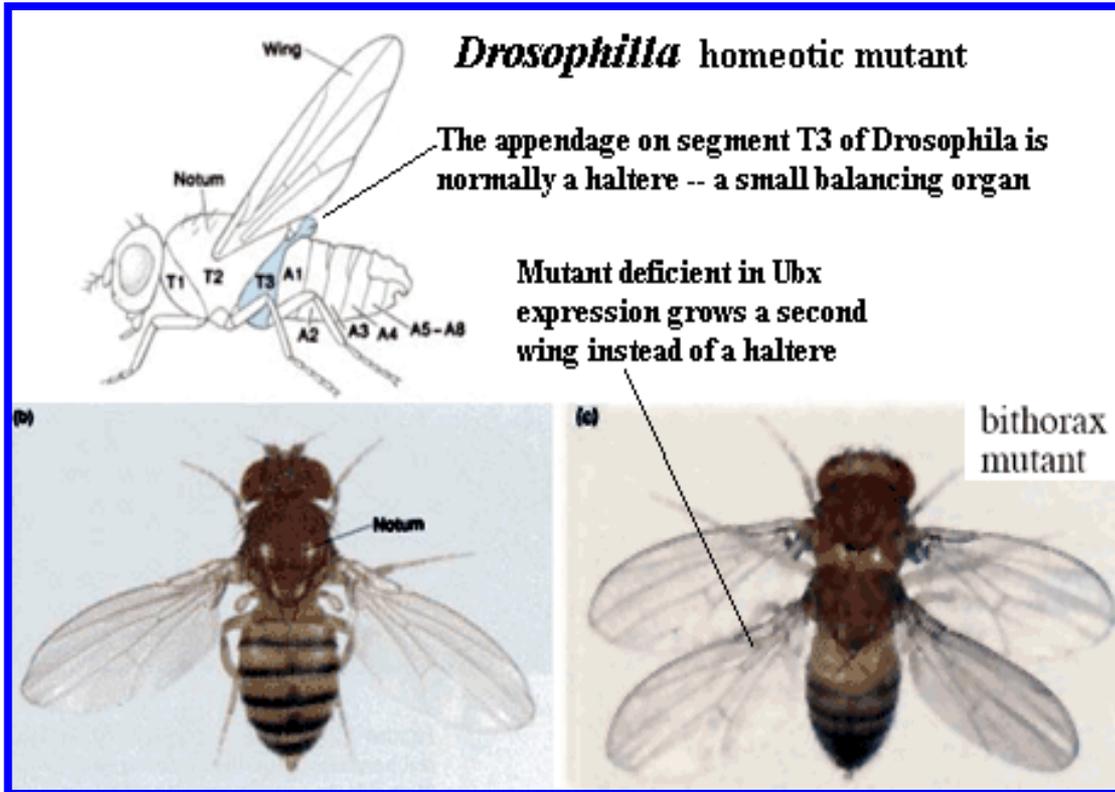


- (A) Последовательность гомеодомена располагается внутри большого желоба ДНК;
- (B) Предполагаемый контакт **лизина**, принадлежащего **гомеодомену** белка **Bicoid**, и пары оснований **CG**, входящей в состав его сайта узнавания, и контакт **глутамина**, принадлежащего **гомодомену** белка **Antennapedia**, и пары оснований **TA**, входящей в состав его сайта узнавания. В обоих случаях **девятая** амк спирали гомеодомена связывается с парой оснований, следующей за последовательностью **TAAT**.

Имагинальные диски позиционированы в отношении сегментов личинки, что объясняет корреляцию позиций сегментов личинки и взрослой мухи



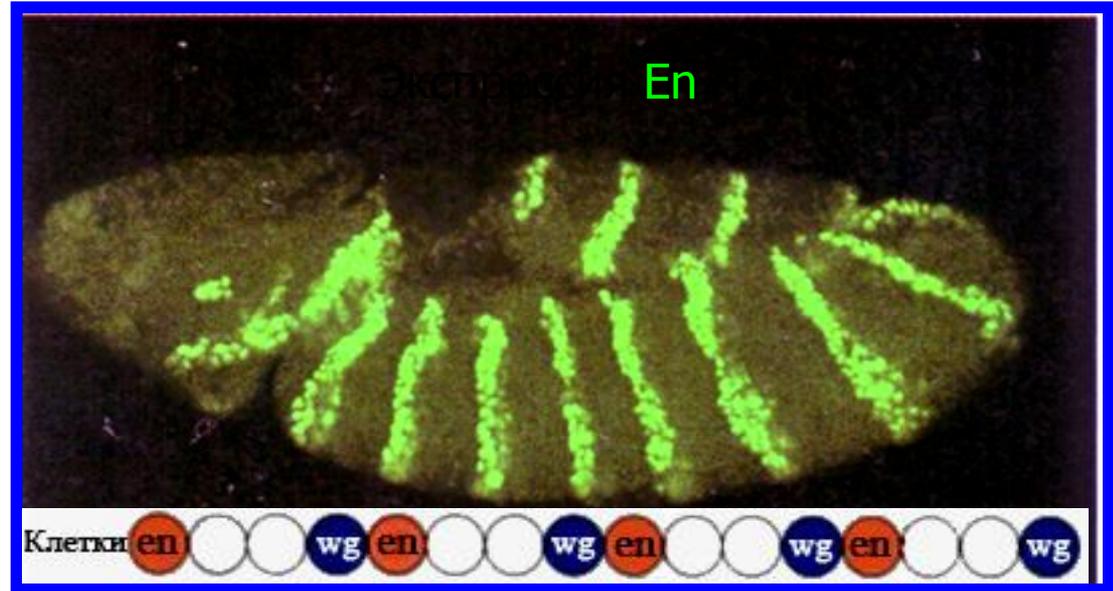
Фенотипическое проявление мутаций в локусе *Ubx* у *Drosophila*



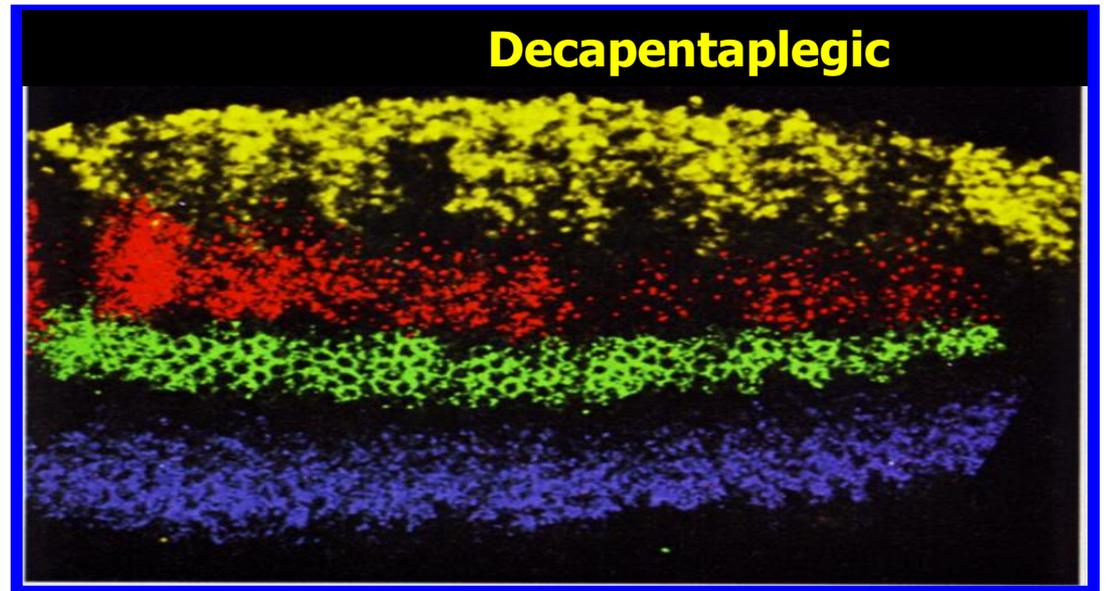
Постериорно функционирующие гомеозисные гены действуют через свои белковые продукты как **репрессоры** гомеозисных генов, активирующихся в более антериорных парасегментах.

Для формирования закладок крыловых и ножных имагинальных дисков необходима экспрессия двух сигнальных молекул:

- 1) гена сегментной полярности **wingless**
- 2) гена **decapentaplegic (dpp)**



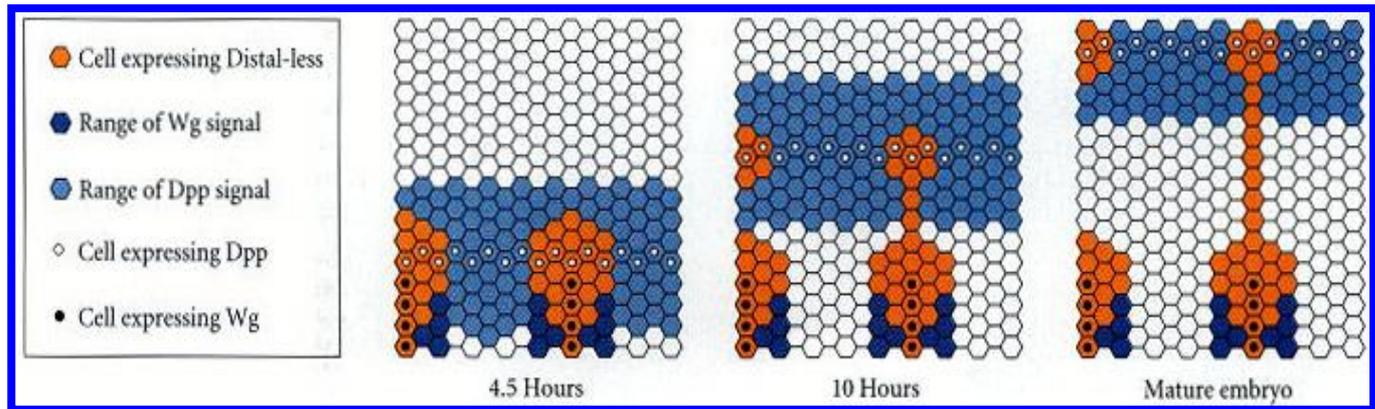
Wg и **DPP** создают условия для экспрессии гена **Distal-less**, которая определяет закладки будущих конечностей.



Схематическая модель закладки ножных и крыловых структур в эмбриогенезе *Drosophila*

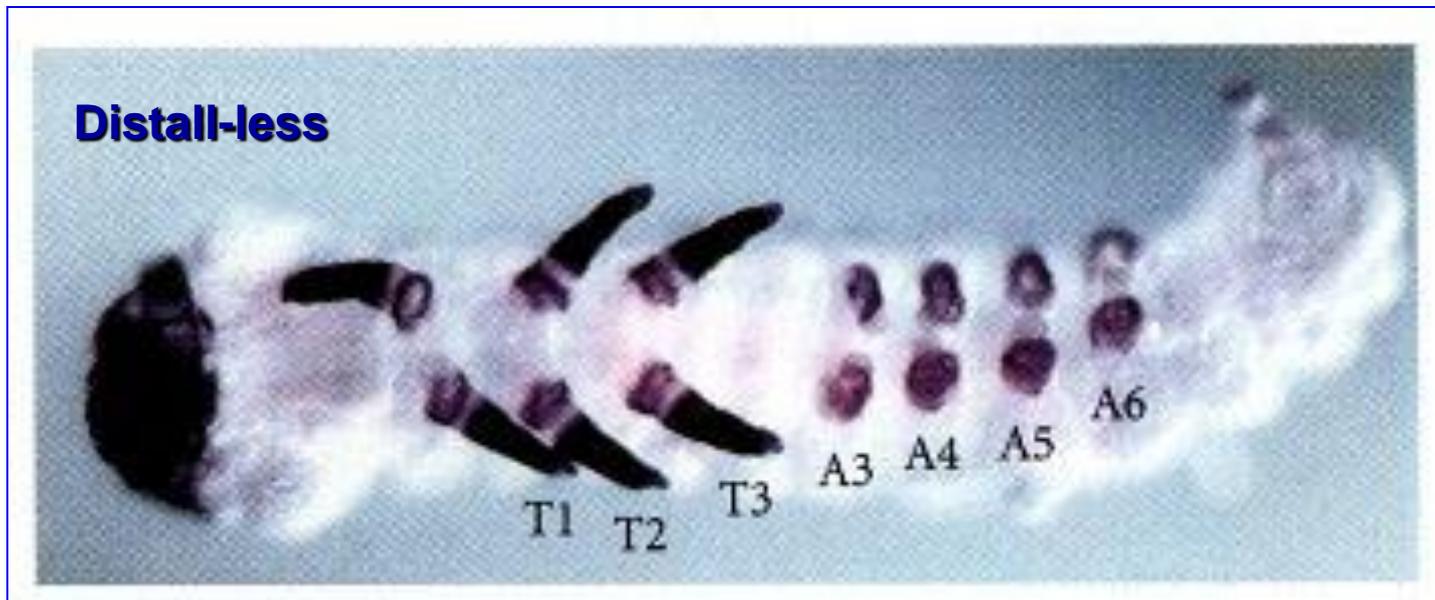


Steve Cohen



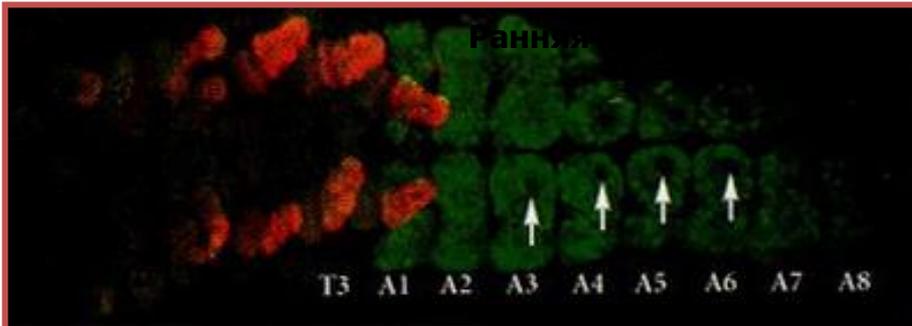
[Steve Cohen](#) с коллегами в 1993 году показал, что ноги и крылья происходят из одних и тех же клеток – предшественников имагинальных дисков, которые специфицируются на перекрёстке полосы A/P экспрессии белка **Wingless (Wg)** и горизонтальной полосы клеток, экспрессирующих белок **Decapentaplegic (Dpp)**. Исходно диск формируется в перекрестье этих секреторных доменов. Именно эти клетки и только они экспрессируют белок **Distal-less**. **Dpp-секретирующие клетки** мигрируют дорсально, захватив с собой часть клеток будущих имагинальных дисков. Дорсальные клетки диска формируют крыловой, а оставшиеся внизу – ножной диск.

Экспрессия не гомеозисного консервативного гена *Distal-less* важна для образования конечностей у насекомых, в том числе и для образования **ЛОЖНЫХ НОГ** у личинки бабочки павлиний глаз

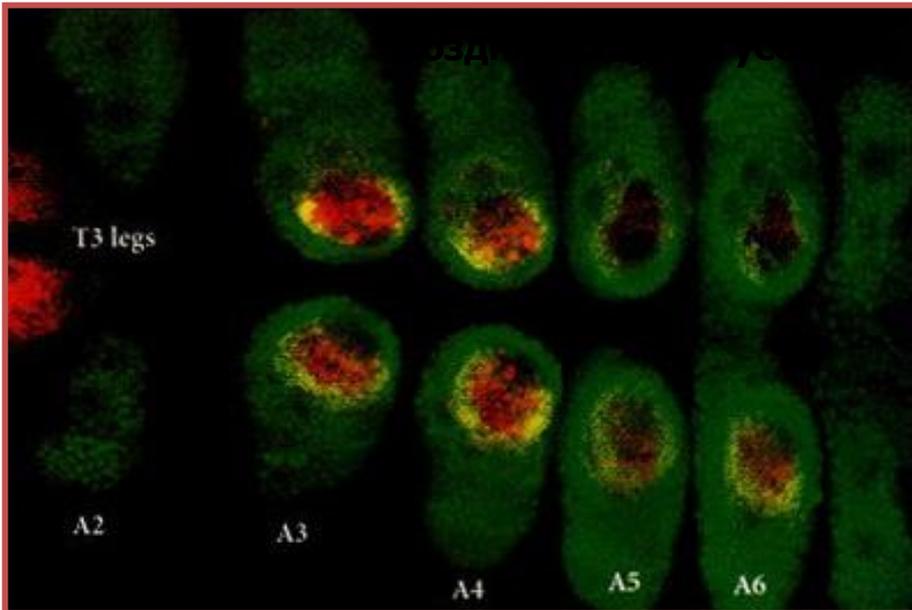


Grace Panganiban, Lisa Nagy and Sean B Carroll. The role of the *Distal-less* gene in the development and evolution of insect limbs
// *Current Biology*, Volume 4, Issue 8, 671-675, 1 August **1994**

Экспрессия *abdominal A*, *Ultrabithorax* и *Distal-less* – генов в грудных и брюшных сегментах гусеницы бабочки



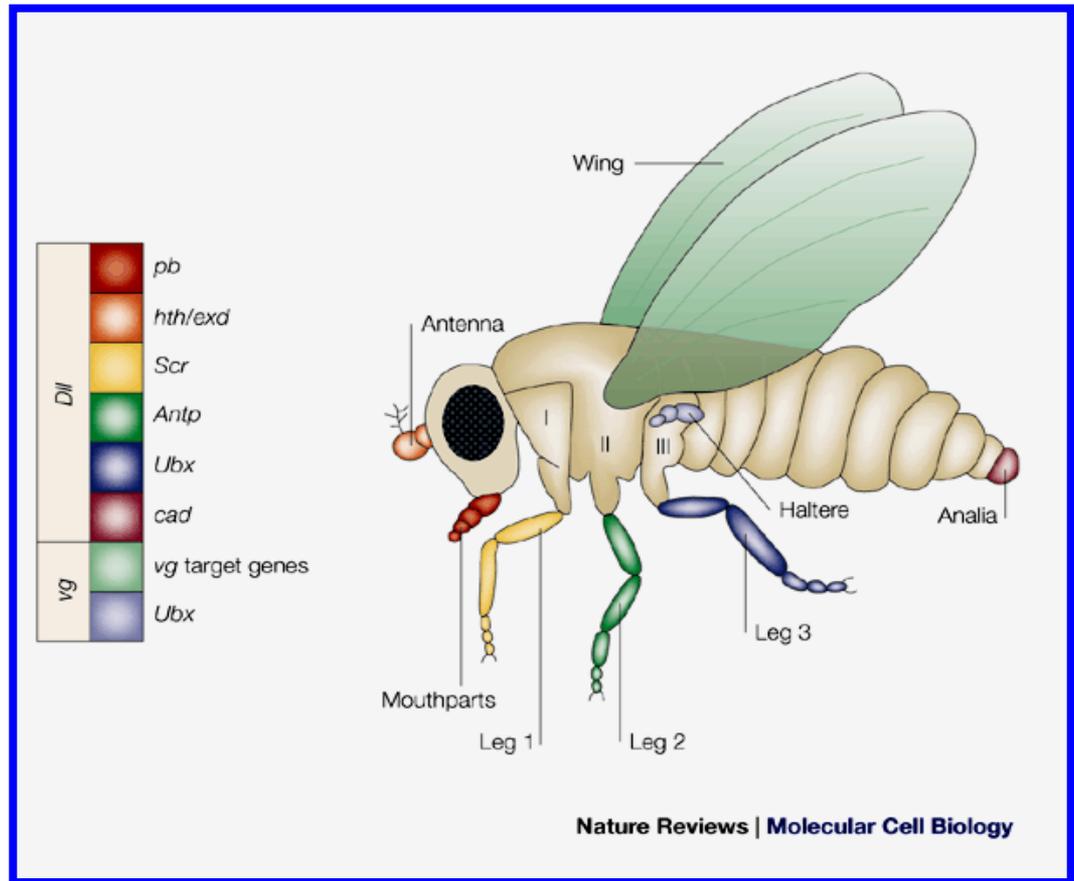
- Отсутствие экспрессии гомеозисных генов *abdA* и *Ubx* позволяет гену *Distal-less* экспрессироваться в брюшных сегментах личинки бабочки и способствовать формированию ложных ног.



- Подавление экспрессии *AbdA* и *Ubx* в ряде мест на брюшных сегментах критично для эволюции личиночных форм высших насекомых.

Гены-реализаторы

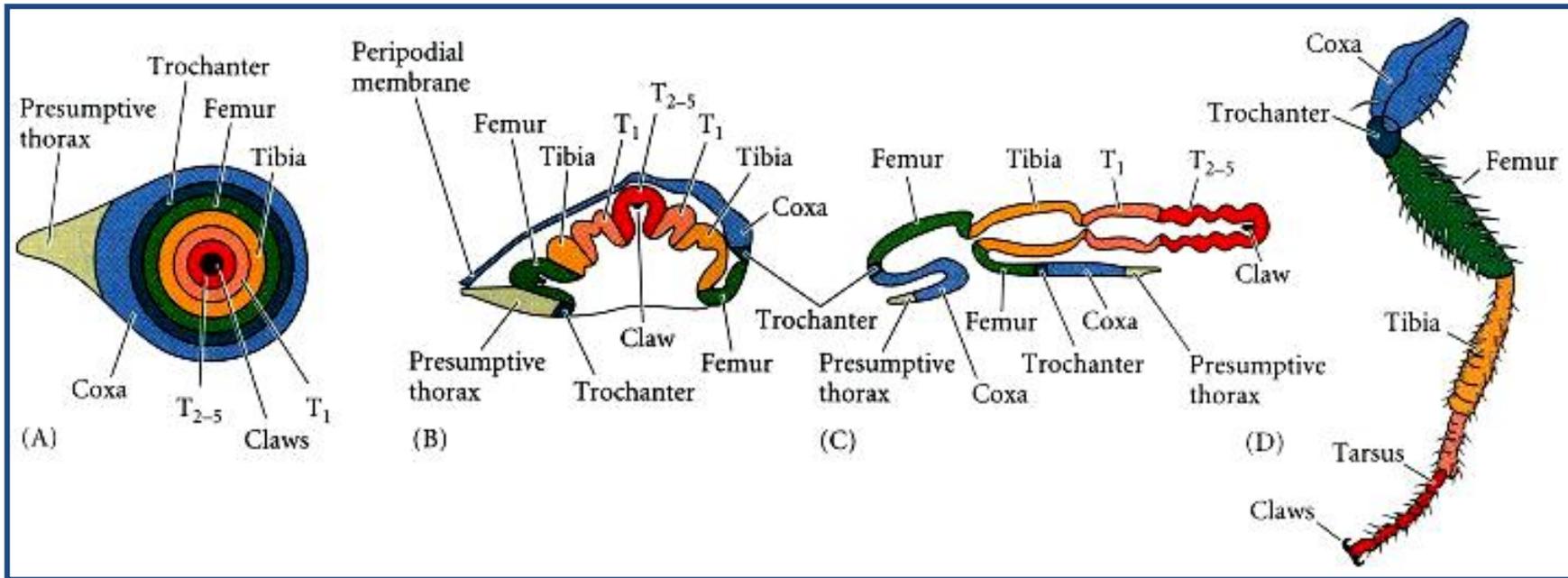
- *homothorax* и *eyeless* – нужны для формирования **антенны** и **глаза**. Репрессируются **Antp** (*Antennapedia*)
- *Vestigial* – нужен для формирования **крыла**. Репрессируется **Ubx** (*Ultrabithorax*)
- *Distal-less* – нужен для формирования **ног**. Репрессируется **Ubx** (*Ultrabithorax*)



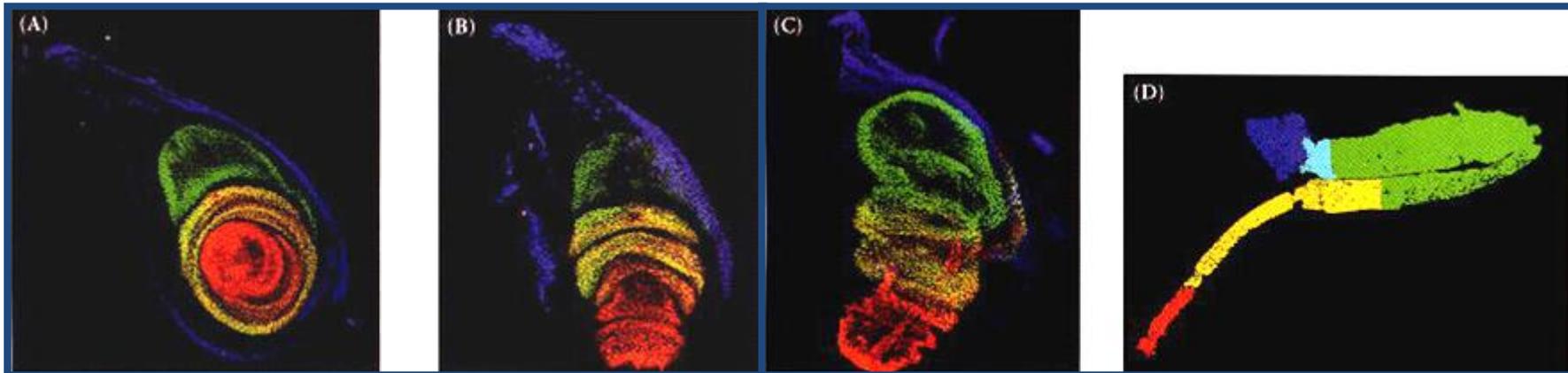
В **вентральных** областях экспрессия гена *Distal-less* (*Dll*), поддерживается гомеозисными генами (*proboscipedia* (*pb*), *homothorax* (*hth*)/ *extradenticle* (*exd*), *Sex combs reduced* (*Scr*), *Antennapedia* (*Antp*), *Ultrabithorax* (*Ubx*) и *caudal* (*cad*)) и определяет развитие соответствующих структур.

За развитие двух **дорсальных** структур – **крыльев** и **гальтеров** отвечает ген *vestigial* (*vg*), а *Ubx* отвечает только за **гальтеры**. Экспрессии гомеозисных генов в крыле не наблюдается. За его развитие отвечает только *vg*.

Последовательность элонгации ножного имагинального диска *Drosophila*



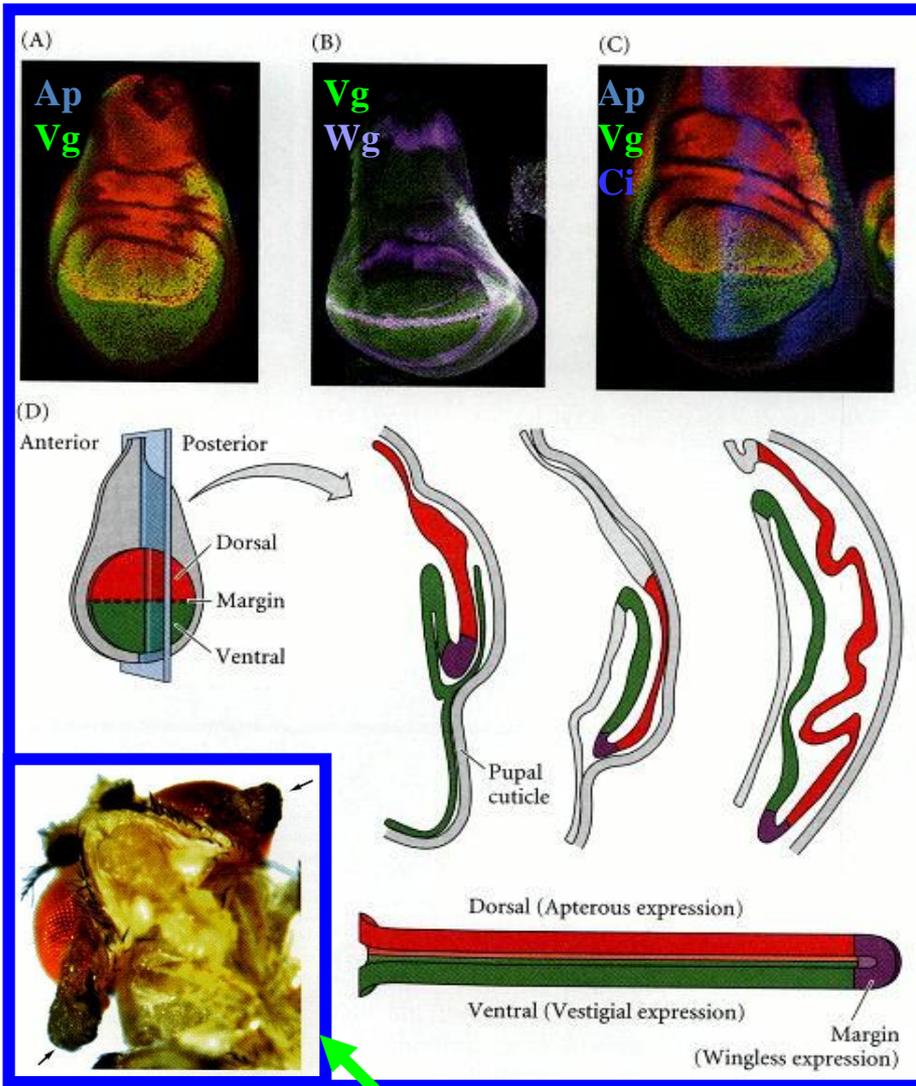
Паттерн экспрессии генов *homothorax*, *dachshund* и *Distal-less* в ножном диске



Основные регуляторные гены в развитии усиков и ног насекомых

Гены	Тип кодируемого белка	Презумптивная область определения
<i>extradenticle</i>	Гомеодомен	Проксимальный компартмент, отвечающий коксоподиту
<i>homothorax</i>	Гомеодомен	То же
<i>theashirt</i>	Цинковые пальцы	
<i>distalless</i>	Гомеодомен	Дистальный компартмент
<i>dachshund</i>		3-й членик усиков, срединный компартмент ног
<i>aristaless</i>	Гомеодомен	Дистальная часть аристы, претарзус и коготки
<i>BarH</i>	Гомеодомен	Ариста с 2-го членика, лапки
<i>bric-a-brac</i>	ВТВ/POZ-домен	1-2-й членики аристы, 1-4-й членики лапок (расчленение)
<i>spalt</i>	Цинковые пальцы	2-3-й членики усиков
<i>spineless</i>	Спираль-петля-спираль	3-й членик усиков-аристы, лапки (расчленение)
<i>atonal</i>	Спираль-петля-спираль	2-й членик усиков

Морфогены, определяющие развитие крыла: *Vestigial*, *Apterous*, *Wingless*, *Cubitus interruptus*



(A) Будущая вентральная поверхность крыла окрашена антителами к белку **Vestigial** (зелёный), а будущая дорсальная поверхность окрашена антителами к белку **Apterous** (красный). В жёлтой области они стыкуются и перекрываются.

(B) Белок **Wingless** (пурпурный) синтезируется на этом стыке, определяя край крыла.

(C) Белок **Apterous** (красный), белок **Vestigial** (зелёный) и белок **Cubitus interruptus** (синий) (индуцируется Dpp) разделяет передний и задний компартменты.

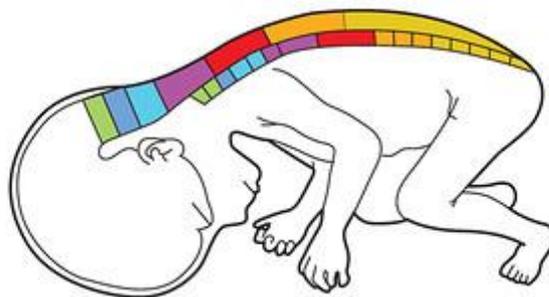
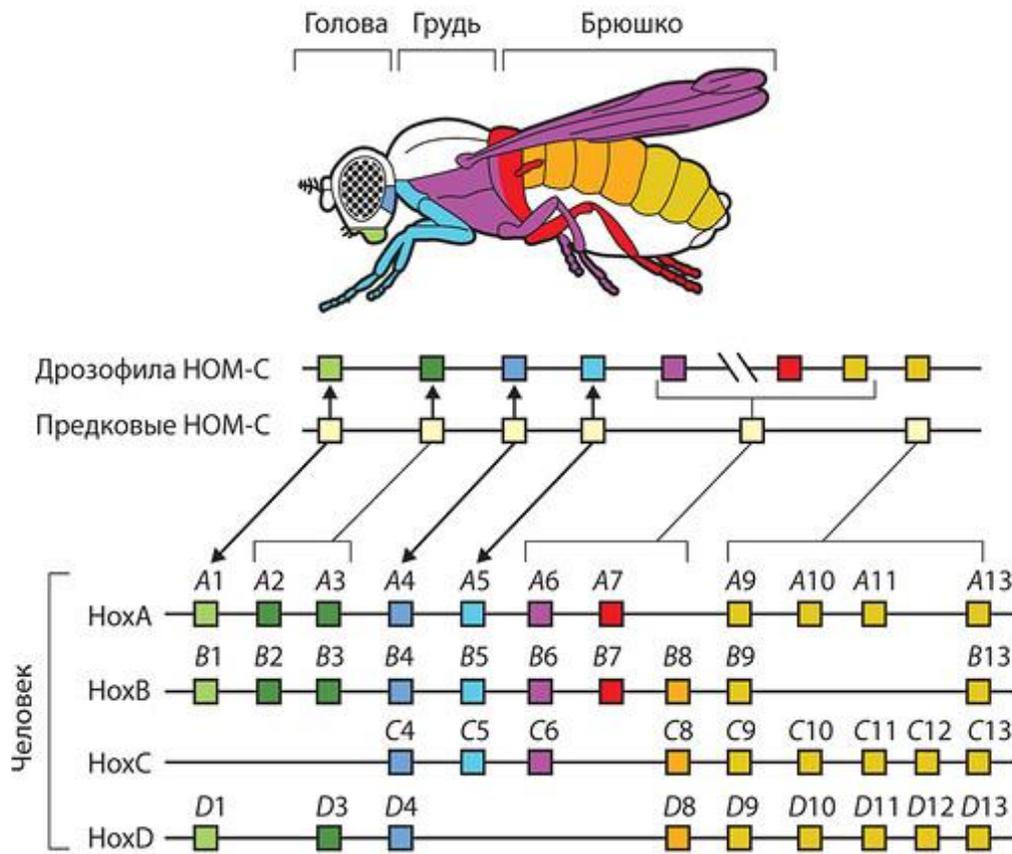
(D) Дорсальный и вентральный компартменты крылового диска складываются, формируя двухслойную крыловую пластинку.

Мисэкспрессия *vestigial*

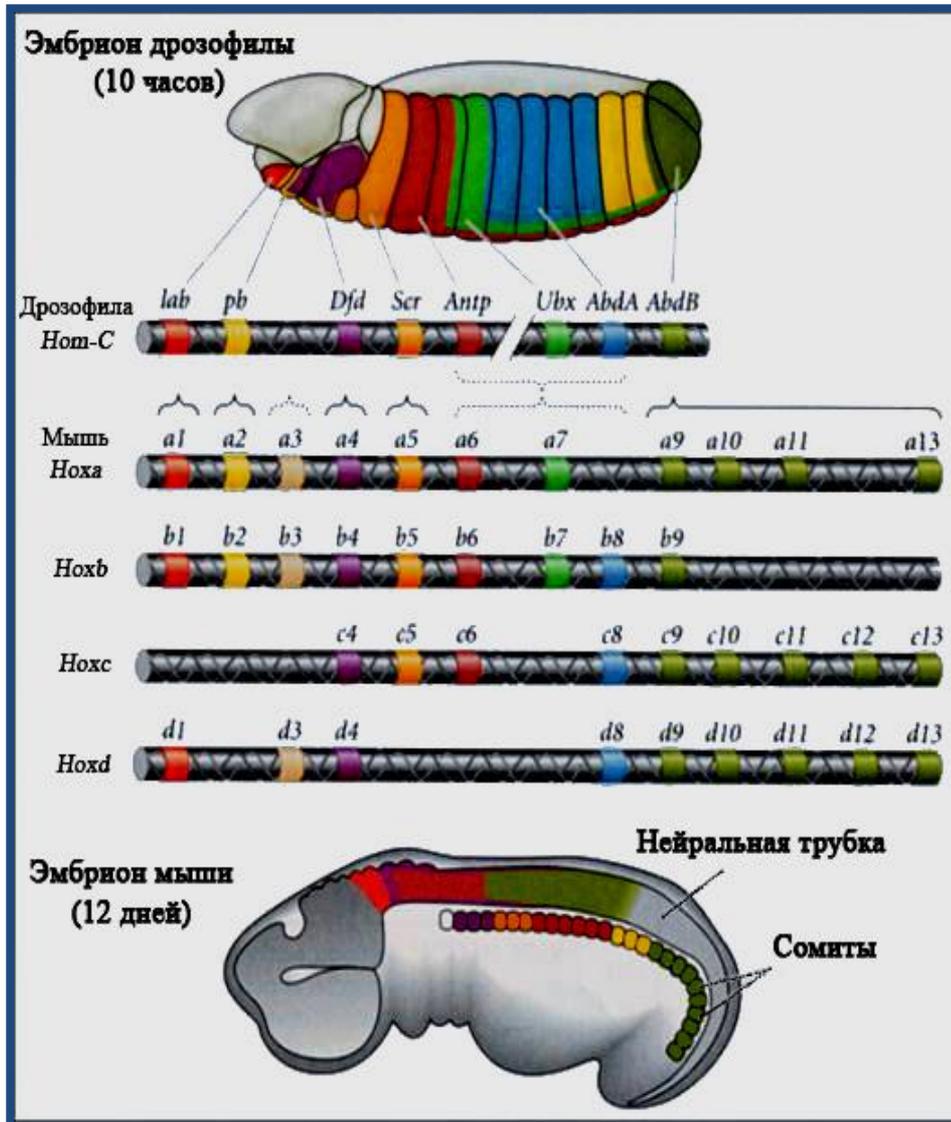
Эволюционный консерватизм гомеозисных селекторных генов

- После того, как были открыты и изучены гомео-гены дрозофилы, сходные гены были найдены у всех других животных от нематоды до человека.
- Они были называны **Нох** генами (гомеобокс-содержащими генами). Кодируют белки, регулирующие транскрипцию и определяющие структуры тела и их положение в передне-заднем направлении.
- У беспозвоночных и ланцетника один кластер гомеобокс-содержащих генов, у миноги три кластера, у тетрапод, включая млекопитающих, четыре кластера.

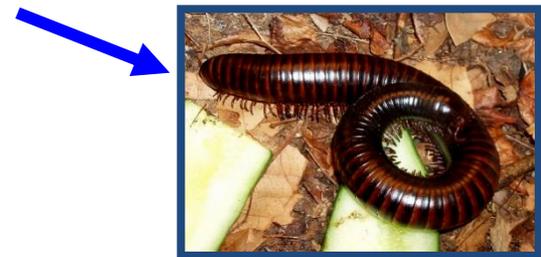
УПОРЯДОЧЕННОЕ РАСПОЛОЖЕНИЕ – «ОТ ГОЛОВЫ К ХВОСТУ» – ГОМЕОЗИСНЫЕ ГЕНЫ, ЗА НЕМНОГОЧИСЛЕННЫМИ ИСКЛЮЧЕНИЯМИ, СОХРАНЯЮТ У ВСЕХ ЖИВОТНЫХ.



Эволюционный консерватизм организации и специфичности транскрипции комплексов гомеозисных генов

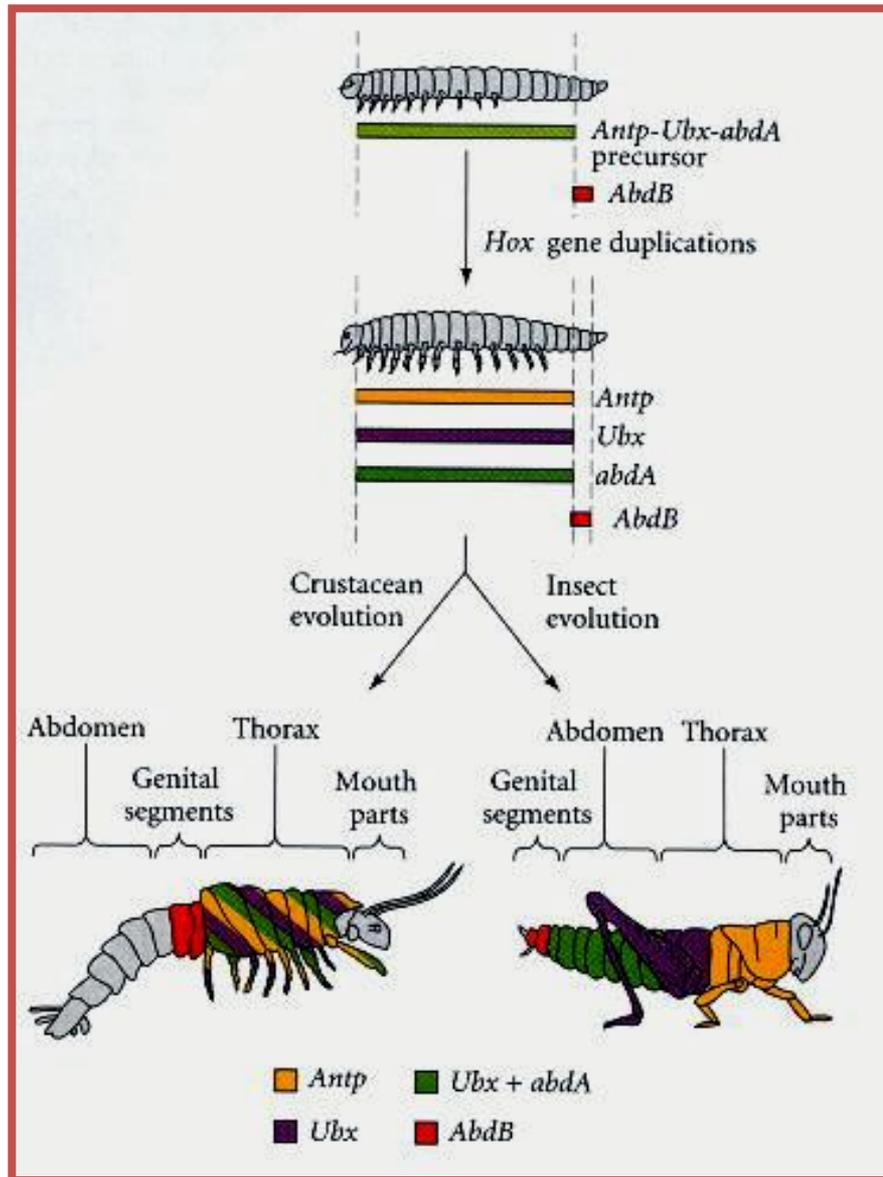


Позвоночные имеют **четыре** набора паралогов генов: **Ноха**, **Нохb**, **Нохс**, и **Нохd**. Эти кластеры паралогов образовались в результате двух **дупликаций**. Первая дупликация произошла до момента разделения **Стрекающих** или **книдарии** (кишечнополостные) **Cnidaria** — **Bilateria**, вторая — во время эволюции рыб. Полоски одного цвета представляют собой гены, которые произошли от одного предкового гена **Ecdysozoa** (первичноротых).



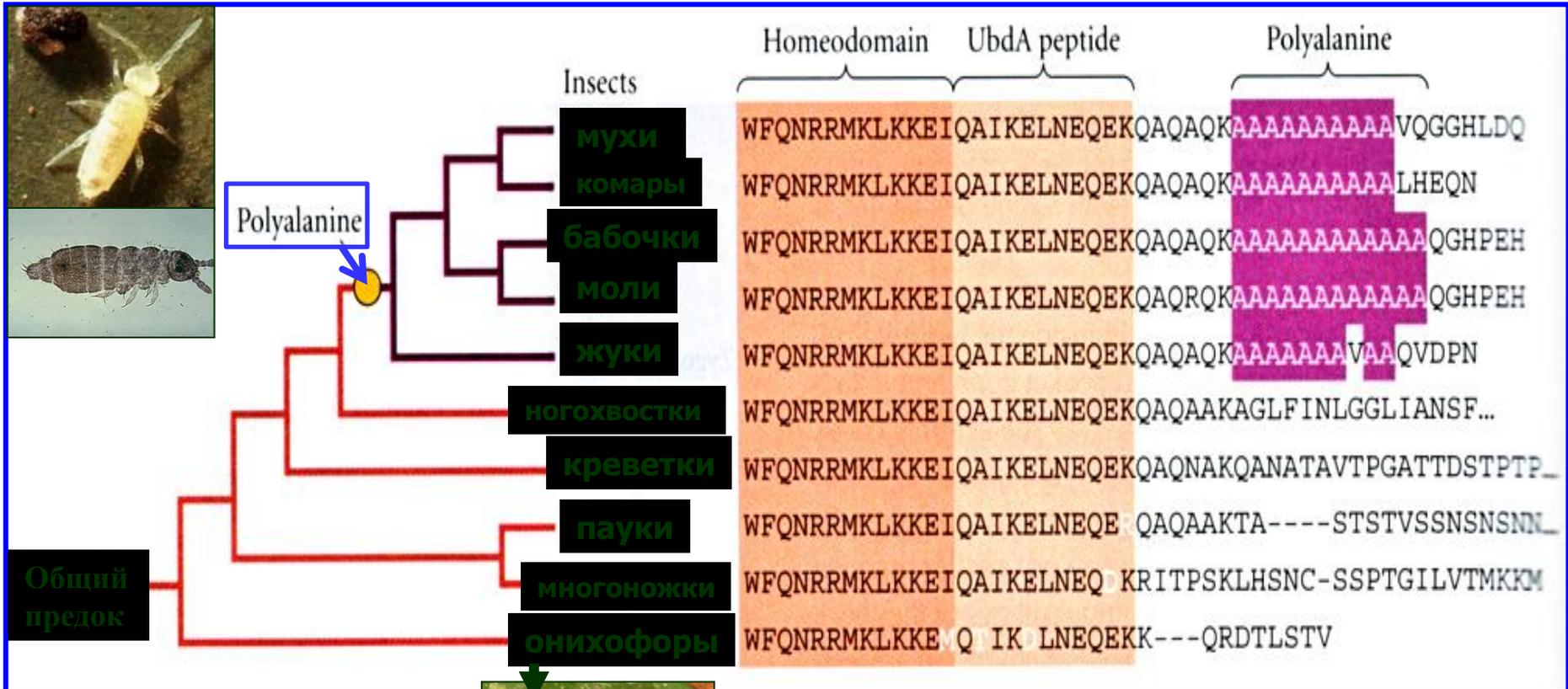
Многоножка

Паттерн экспрессии гомеозисных генов обеспечивает разнообразие форм у членистоногих



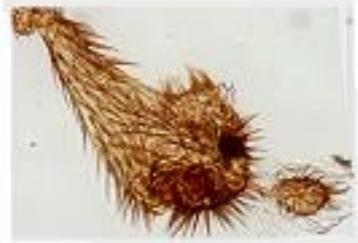
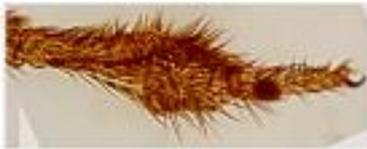
Если у насекомых доменная экспрессия Нох-генов разделяет тело на торакс и abdomen, то у ракообразных экспрессия этих доменов совпадает, формируя торакс. Показана гипотетическая модель дивергенции насекомых и ракообразных из общего предка. Гены *Antennapedia*, *Ultrabithorax* и *abdominal A* у предка были одинаковы и произошли в результате дупликации одного гена дальнего предка членистоногих. По палеонтологическим данным древние членистоногие из среднего кембрия имели идентичные торакальные сегменты, схожие с современными ракообразными.

Полиаланиновый участок белка **UBX** ингибирует транскрипцию *Distal-less*-гена в абдоминальных сегментах насекомых



Модуляция экспрессии гена *spineless* – мишень белка *Distal-less* – приводит к разнообразию форм конечностей у дрозофилы

Нога дрозофилы дикого типа



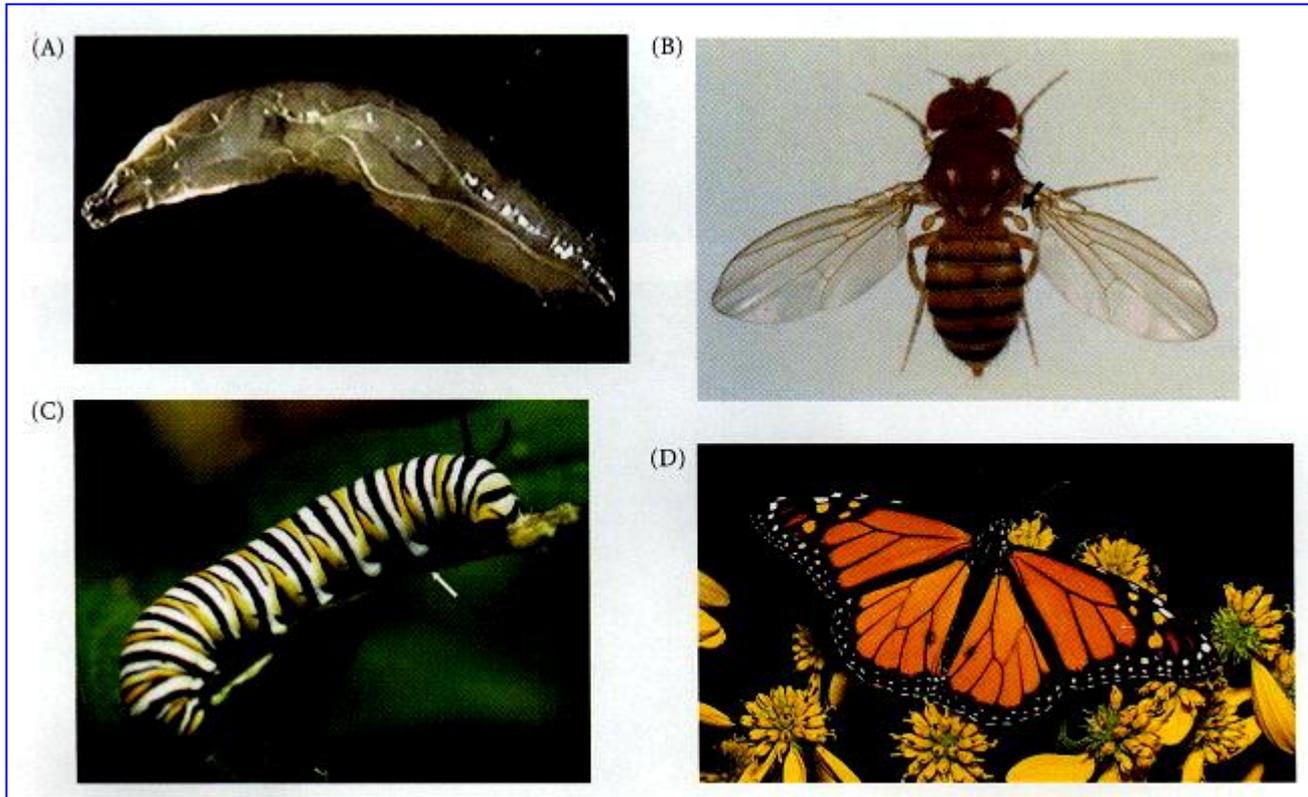
Пухоед



Чешуйница

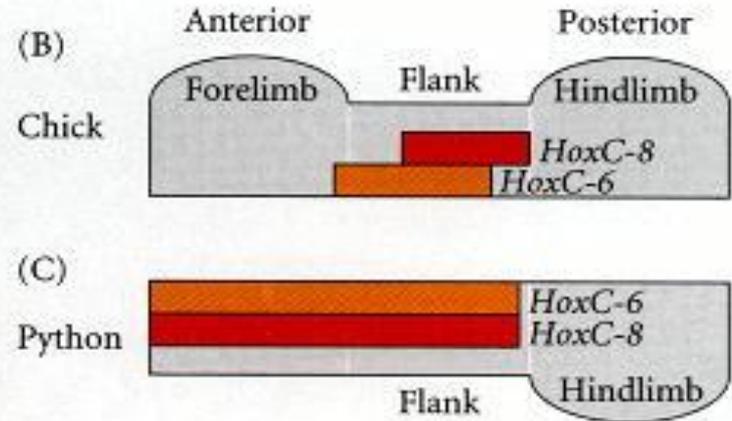
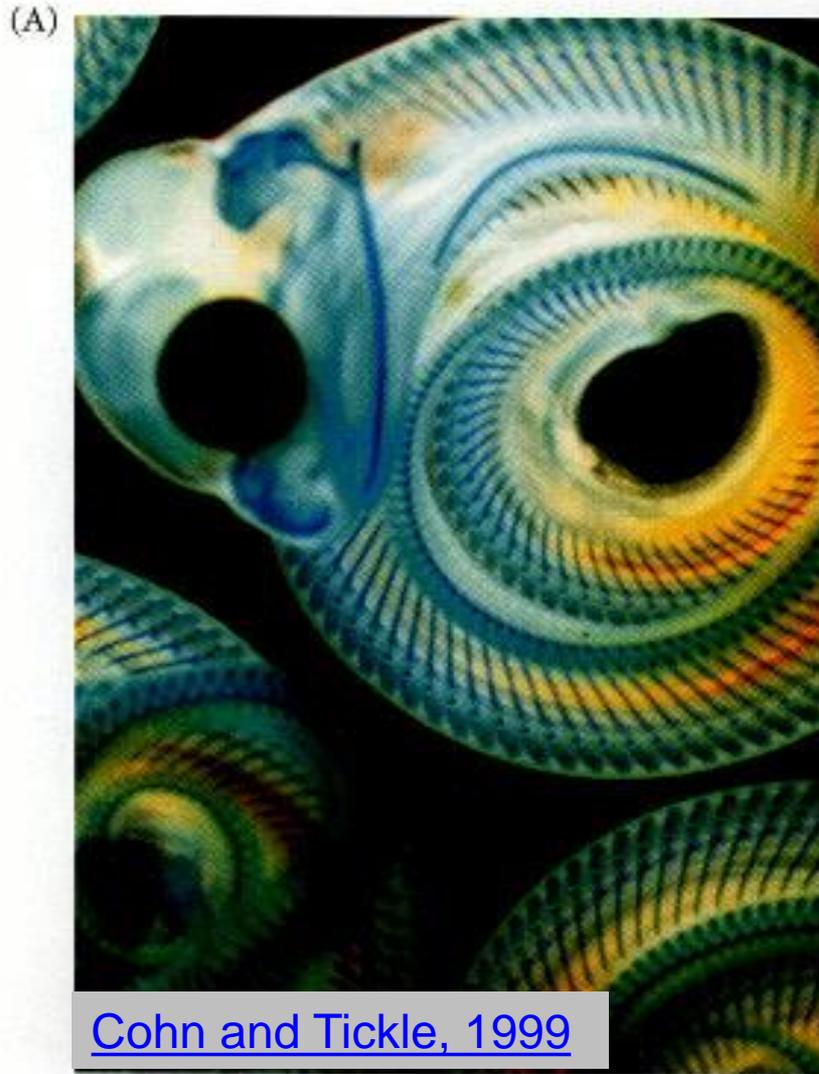


Различия в морфологии личинок и имаго дрозофилы и бабочки определяется различиями в экспрессии гомеозисных генов и наличием их генов-мишеней



Предполагаемая макроэволюционная роль гомеозисных мутаций - мутация одного или группы Hom-C генов может привести к образованию (утрате) пары крыльев или проног.

Почему у змей нет ног?

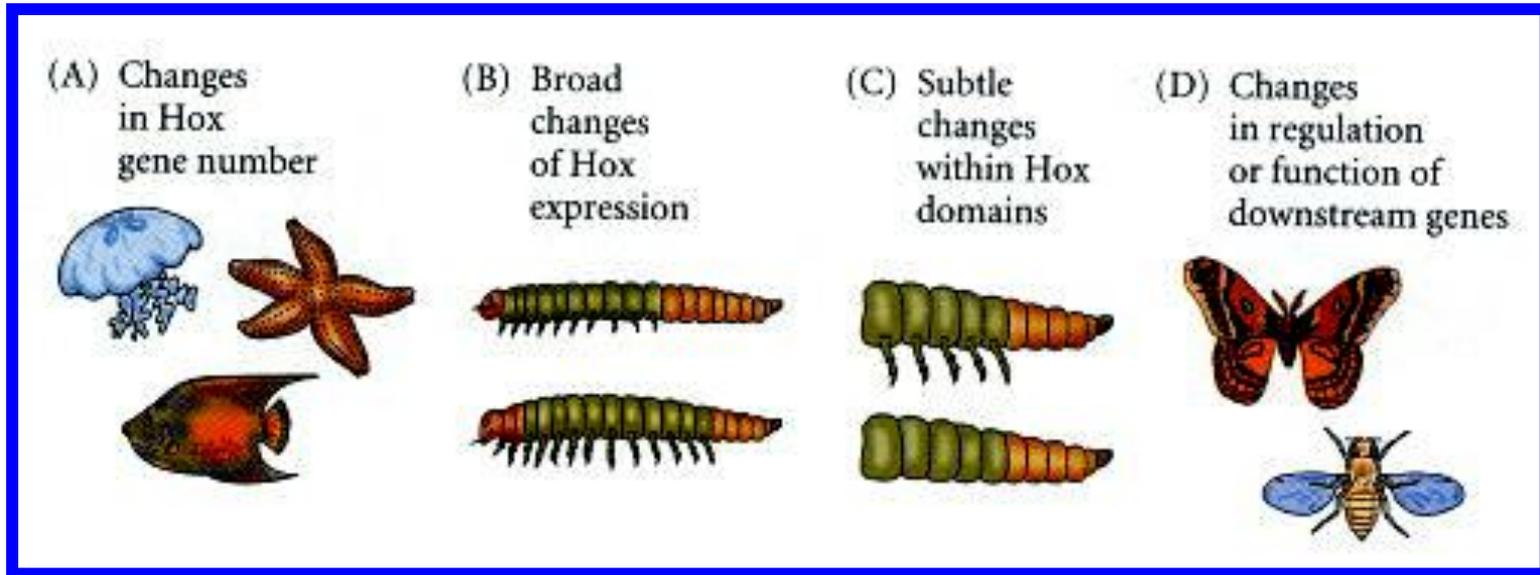


Скелет змеи, окрашенный алциановым синим (A).

Экспрессия Нох у цыплёнка (B) и питона (C).

sonic hedgehog нужен в мезенхиме зачатка задних конечностей для поляризации ноги, и для формирования апикального эктодермального гребня.

Один из результатов изменений гомеозисных генов – ЭВОЛЮЦИЯ ВИДОВ



- (A) Изменение числа генов Нох коррелирует с развитием эволюционных типов: с увеличением числа генов Нох усложняется морфология.
- (B) Изменение границ экспрессии Нох-генов позволяет увеличивать число однородных сегментов тела.
- (C) Более тонкие внутренние изменения экспрессии Нох-генов в регионе создают частные различия у разных групп животных, например, проноги у гусениц (личинок чешуекрылых), которых нет у личинок мух (двукрылых).
- (D) Изменения в регуляции генов-мишеней генами Нох вызывает формирование различных структур из гомологичного сегмента у разных видов, например, формирование гальтеров у двукрылых вместо задних крыльев у чешуекрылых.

Лимфатические клетки **374**
Эндотелиальные клетки **1031**
Слюнная железа **17**
Щитовидная железа **584**
Околощитовидная железа **46**
Гладкая мускулатура **127**
Молочная железа **696**
Поджелудочная железа **1094**
Селезенка **1094**
Надпочечники **658**
Желчный пузырь **788**
Большой сальник **163**
Тонкий кишечник **297**
Плацента **1290**
Простата **1283**
Скелетная мышца **735**
Белые кровяные
клетки **2164**

Мозг **3195**
Глаз **547**
Кость **904**
Жировая ткань **581**
Тимус **261**
Пищевод **76**
Легкие **1887**
Сердце **1195**
Печень **2091**
Эритроцит **8**
Тромбоцит **22**
Толстый
кишечник **879**
Почка **712**
Яичник **504**
Семенник **370**
Матка **1859**
Кожа **620**
Эмбрион **1989**
Яичко **1232**
Синовиальная
оболочка **813**

Число генов, вовлеченных в развитие и функционирование органов и тканей человека
[Сойфер, 1998]

Спасибо за внимание!