

УДК 575.16

## ГЕНЕТИКА РАЗВИТИЯ

© 2014 г. Н.Р. Баттулин

Новосибирский национальный исследовательский государственный университет,  
Новосибирск, Россия;  
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт цитологии и генетики  
Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия,  
e-mail: battulin@bionet.nsc.ru

Поступила в редакцию 5 июня 2013 г. Принята к публикации 1 февраля 2014 г.

### ВВЕДЕНИЕ

Разнообразие жизни на Земле захватывает дух. Кадры подводной съемки кораллового рифа поражают воображение разнообразием форм, цветов и размеров животных. Еще больше удивляет то, что каждое из этих причудливых созданий возникает из одной единственной клетки – зиготы. Причем у зиготы морского ежа нет длинных иголок, а у зиготы большой белой акулы нет ужасной пасти, полной зубов. Эти признаки возникают позже в результате развития организма. Почему зигота морского ежа в конце концов превращается в шар с иголками, а зигота белой акулы – в самого опасного хищника морей? Как развивающийся эмбрион решает, с какой стороны у него будет голова, а с какой хвост? Где хранится план будущего организма? Все это вопросы, которыми занимается генетика развития. Одно из самых впечатляющих достижений генетики развития – это осознание того факта, что несмотря на огромное разнообразие форм животных генетические механизмы морфогенеза являются довольно консервативными.

### СИСТЕМА КООРДИНАТ ЭМБРИОНА

Все клетки организма содержат одинаковый набор генов и отличаются лишь набором активных и неактивных генов. А значит, основную задачу развития можно свести к тому, чтобы в конкретных отделах организма активировались нужные гены. Для этого клетки должны знать,

в какой части тела они находятся. Чтобы задать местоположение чего-либо, нам нужна система координат. Например, координаты г. Новосибирска на земном шаре можно задать так:  $55^\circ$  с. ш. и  $82^\circ$  в. д. В организме положение отдельных органов также можно задать с помощью системы координат относительно главных осей симметрии организма. Определение осей симметрии – одна из самых первых задач, с которой сталкивается эмбрион в процессе развития. Нужно решить, где в будущем сформируется голова, а где – хвост (переднезадняя ось), с какой стороны будет спина, с какой – живот (дорсовентральная ось). Оси симметрии эмбриона создают сетку координат, которая служит ориентиром для клеток. Удобно рассмотреть, как это происходит на примере эмбриона дрозофилы.

Основные оси симметрии у дрозофилы закладываются при формировании яйца. Еще до оплодотворения, во время созревания яйца в нем накапливаются транскрипты генов *bicoid* и *nanos*. Причем эти транскрипты не просто равномерно распределены по всему объему яйца, а локализуются строго специфично: РНК гена *bicoid* накапливается в переднем полюсе, РНК *nanos* – в заднем (рис. 1). Такая сегрегация осуществляется специальными белками, которые узнают специфические последовательности в РНК и по цитоскелету, «как по рельсам», доставляют транскрипты к нужному полюсу. У полюсов транскрипты закрепляются в актиновых филаментах. Позже, после оплодотворения, начинается трансляция накопленных транскриптов и в яйце появляются белки *bicoid*

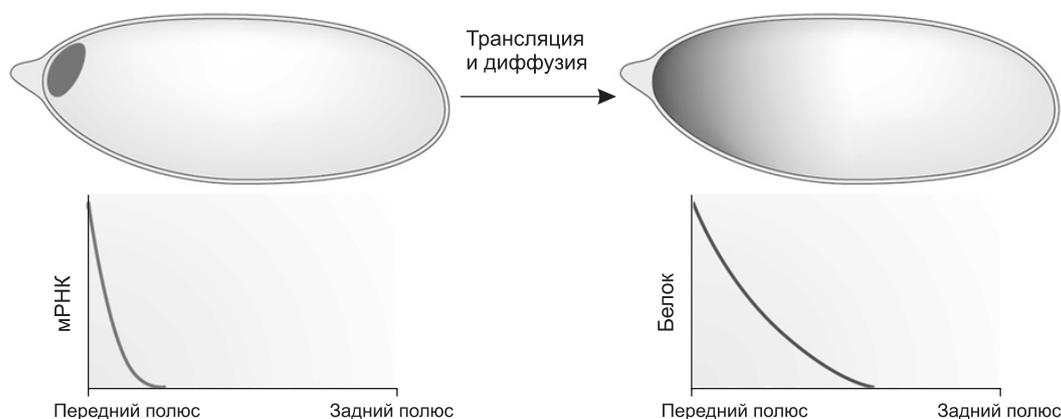
и *nanos*, но поскольку все молекулы РНК *bicoid* находились в переднем полюсе, то и максимальная концентрация белка *bicoid* наблюдается у переднего полюса, постепенно уменьшаясь по направлению к заднему полюсу. Так устанавливается градиент белка *bicoid* (рис. 1). Аналогично на противоположном полюсе формируется градиент белка *nanos*. Таким образом, в яйце создается первичная неоднородность, теперь любая клетка эмбриона по концентрации этих белков может узнать, на каком расстоянии от переднего и заднего полюса она находится. А значит, может решить, активировать ли ей программу развития головы или программу развития брюшка.

Здесь стоит сделать небольшое отступление. Как упоминалось выше, определение своего местоположения – одна из самых главных задач клетки во время развития. А определить свое положение можно, только измерив расстояние до какого-либо ориентира. Для измерения расстояния используются специальные приспособления, линейка для измерения чего-то небольшого, радары и эхолоты для больших расстояний. В любом случае для измерения расстояния между объектами нечто должно пересечь пространство между ними: это либо физическое тело (линейка), либо волна (при измерении эхолотом). В микроскопическом мире клеток характерные расстояния до ориентиров составляют сотни микрометров. Очевидно, клетки не могут пользоваться линейками, кроме того, в клетках нет рецепторов радио- или звуковых волн. Поэтому единственным доступным для клеток способом оценить расстояние является измерение концен-

**Морфоген** – сигнальное вещество, которое вырабатывается в строго определенных участках развивающегося организма и определяет путь развития окружающих клеток.

трации специфического вещества (морфогена), выделяемого ориентиром. Чем дальше клетка находится от источника градиента, тем меньше молекул морфогена достигает ее. Градиенты различных морфогенов на всем протяжении процесса развития служат источником информации о пространственном положении клеток в развивающемся эмбрионе.

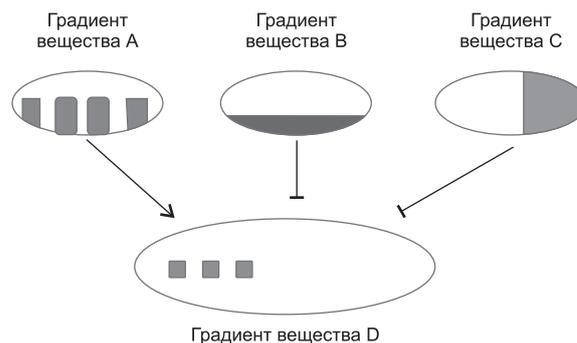
В реальности формирование двух разнонаправленных градиентов на полюсах – это лишь начало развертывания системы координат эмбриона. На основе этих градиентов устанавливаются новые градиенты, имеющие иное пространственное распределение. У дрозофилы в клетках, оказавшихся в передней половине эмбриона, высокая концентрация белка *bicoid* активирует экспрессию гена *hunchback*, формируя в эмбрионе еще один градиент. Кроме того, теперь все клетки передней половины эмбриона качественно отличаются от клеток задней половины по присутствию белка *hunchback*. Сформировавшиеся градиенты белков *bicoid*, *nanos*, *hunchback* и других служат основой для дальнейшей разметки эмбриона вдоль переднезадней оси. В результате работы генов раннего развития весь эмбрион оказывается разбит на сегменты, каждый из которых имеет уникальный набор активных генов. Этот набор



**Рис. 1.** Схема формирования градиента *bicoid* (с изменениями из: (Lipshitz, 2009. P. 509–512)).

служит своего рода адресом, позволяющим клетке понять, в какой части эмбриона она находится, и уже на основании этой информации реализовывать соответствующую программу развития.

На примере формирования переднезадней оси эмбриона дрозофилы можно проиллюстрировать, что все индивидуальное развитие организма может быть разбито на отдельные, очень простые, программы поведения клеток. Типичная программа выглядит следующим образом: «если концентрация вещества А в клетке равна X, то активируй ген В». Похожая программа активирует экспрессию гена *hunchback* в ответ на высокую концентрацию bicoid. Программы могут быть и более сложными, учитывающими градиенты сразу нескольких веществ, например: «если концентрация вещества А в клетке равна X, а вещества В и С отсутствуют, то активируй ген D». На рис. 2 представлен гипотетический пример реализации такой программы, в результате работы которой на основе градиентов трех веществ ген D активируется в трех областях в передней нижней четверти эмбриона. Если бы продукт этого гена запускал программу развития конечности, то наш гипотетический эмбрион развился бы в шестиногое животное, подобное муравью. Таким образом, с помощью относительно небольшого набора простых программ на основе нескольких неоднородностей, послуживших началом развертывания сети координат, в нашем примере из простого яйца развилось сложное шестиногое животное. Конечно, развитие любого реального животного намного сложнее, потому что одновременно реализуются сразу сотни и тысячи подобных программ поведения. Мы еще ничего не сказали о том, какова физическая основа программы развития, где записаны все эти тысячи программ поведения клетки? Ответ: конечно, в ДНК. Все эти инструкции представляют собой регуляторные элементы генов – энхансеры, сайленсеры, сайты посадки транскрипционных факторов в промоторных регионах гена и др. Например, в рассмотренном выше примере активация гена *hunchback* происходит потому, что в промоторном районе гена у *Drosophila melanogaster* имеется 7 сайтов посадки для белка bicoid. В случае, если в клетке присутствуют молекулы белка bicoid, они



Программа  
Если концентрация вещества А в клетке равна X,  
а вещества В и С отсутствуют,  
то активируй ген D

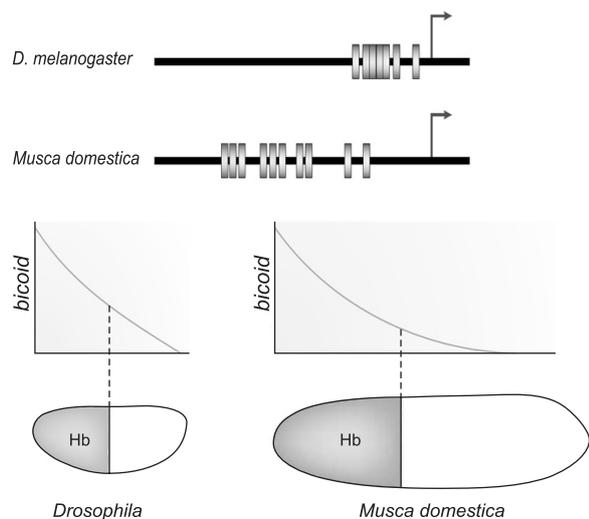
**Рис. 2.** Схема реализации типичной программы развития.

связываются с сайтами посадки в промоторе гена *hunchback* и активируют его экспрессию. У других двукрылых количество сайтов посадки для bicoid в промоторе может отличаться. Так, у *Musca domestica* их 10, поэтому ген *hunchback* *Musca domestica* активируется более низкими концентрациями белка bicoid. Такие различия в организации регуляторной части генов развития приводят к небольшому изменению всей программы развития, так как при одинаковом градиенте bicoid у *Musca domestica* зона активности гена *hunchback* оказывается шире, а значит, и градиенты, строящиеся на основе *hunchback*, также меняют свое пространственное расположение (рис. 3).

Таким образом, основной задачей генов раннего развития являются установка осей симметрии и определение границ сегментов эмбриона. Во что в конечном счете превратится тот или иной сегмент, определяет другая группа генов – Нох-гены.

## НОХ-ГЕНЫ

Для многих животных характерна сегментированность тела. Наиболее яркий пример – это дождевые черви, тело которых состоит из множества почти одинаковых сегментов. У других животных, таких как насекомые, сегменты тела сильно дифференцированы и отличаются друг от друга по строению. Голова насекомых образуется из нескольких сегментов, которые несут элементы ротового аппарата и антен-



**Рис. 3.** Схема промотора гена *hunchback*.

Прямоугольниками обозначены сайты посадки *bicoid* в промоторе. Большое число сайтов посадки в промоторе *Musca domestica* приводит к активации гена низкими концентрациями *bicoid* (модифицировано из: (Simpson, 2002. P. 907–917)).

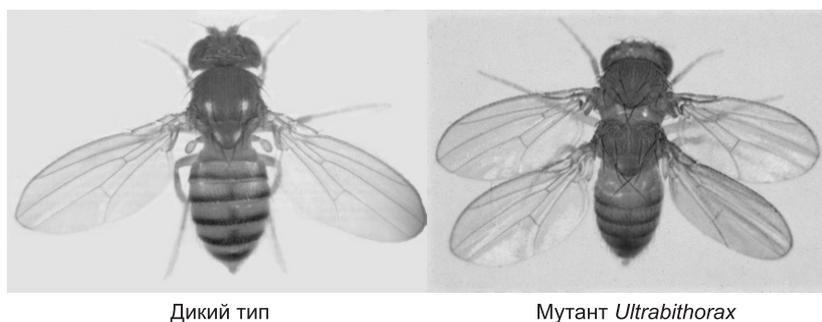
ны, затем следует один торакальный сегмент с парой ножек и два торакальных сегмента с ножками и крыльями, далее следуют брюшные сегменты совсем без конечностей. Расшифровка генетических механизмов контроля развития отдельных сегментов началась с обнаружения у дрозофил мутаций, превращающих одну часть тела в другую. Такие мутации были названы гомеозисными. Классическим примером гомеозисной мутации является превращение третьего торакального сегмента, несущего жужжальца, в дополнительный второй торакальный сегмент с еще одной парой крыльев у мутантов *Ultrabithorax* (рис. 4). Типичным свойством гомеозисных трансформаций является изменение развития

**Нох-гены** – группа генов, кодирующих гомеодоменсодержащие транскрипционные факторы. Нох-гены играют важную роль в формировании переднезадней оси тела всех билатерально симметричных животных.

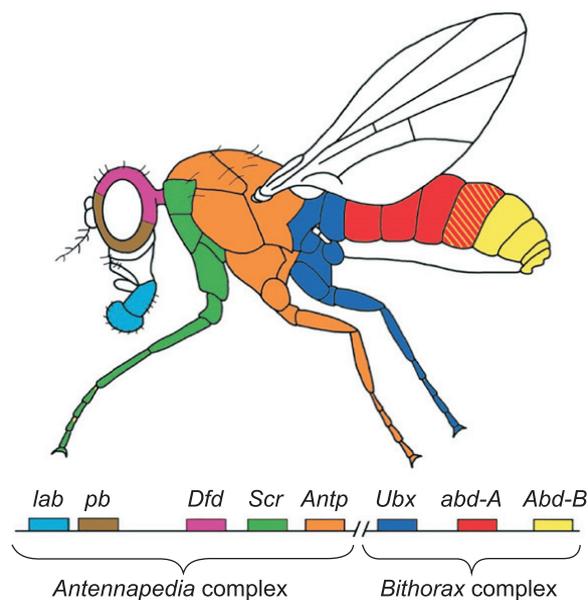
**Гомеозисная мутация** – мутация в гене, приводящая к трансформации одной части тела в другую.

целого сегмента по типу развития впереди лежащего сегмента.

Подробное изучение последовательностей гомеозисных генов (т. е. тех генов, мутации которых вызывают гомеозисные трансформации) дрозофилы позволило выявить их общие черты. Оказалось, что все они кодируют транскрипционные факторы – белки, регулирующие активность других генов. И все они содержат гомеодомен – последовательность, кодирующую специфический ДНК-связывающий домен (гомеодомен). По этому признаку гомеозисные гены объединили в группу Нох-генов. Каждый Нох-ген имеет свою зону ответственности. Например, ген *Ultrabithorax* активен в третьем торакальном сегменте и во всех брюшных. Ген *Antennapedia* активен во втором торакальном сегменте и во всех последующих сегментах. Таким образом, можно сказать, что *Antennapedia* отвечает за дифференцировку второго торакального сегмента, а *Ultrabithorax* – за дифференцировку третьего торакального сегмента. Всего в геноме дрозофилы было обнаружено 8 Нох-генов, причем они объединены в два генных комплекса (рис. 5). Комплекс *Antennapedia* содержит 5 генов, ответственных за развитие



**Рис. 4.** Гомеозисная мутация *Ultrabithorax* у дрозофилы.



**Рис. 5.** Нох-гены дрозофилы и их зоны ответственности.

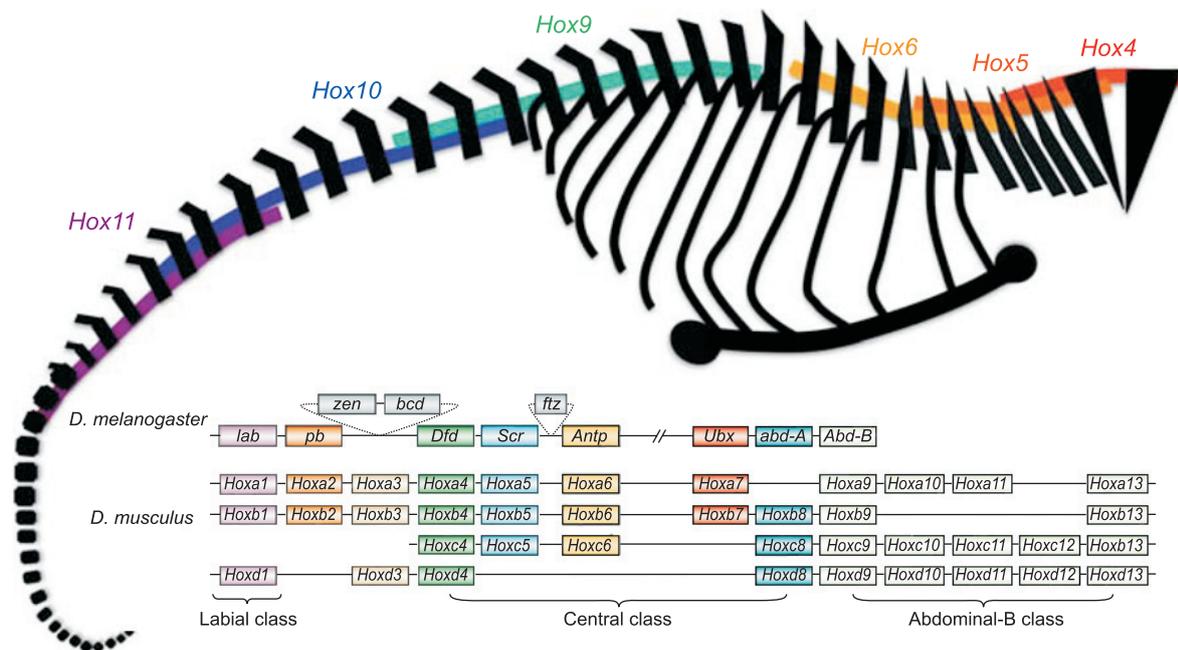
головных и торакальных сегментов; комплекс *Bithorax* содержит 3 гена, ответственных за развитие последнего торакального и брюшных сегментов. Это удивительно, но порядок генов в комплексах совпадает с последовательностью их экспрессии в сегментах эмбриона. Это свойство Нох-генов было названо коллинеарностью. Стремление Нох-генов быть поблизости друг от друга сейчас объясняется существованием сложной системы регуляции координированной экспрессии генов. В эту систему входят сегмент-специфичные энхансеры, граничные элементы, инсуляторы и другие *cis*-регуляторные элементы, располагающиеся в межгенных районах комплексов Нох-генов.

Удивительно, но Нох-гены были обнаружены у всех животных, от кишечнополостных до человека. Но за что отвечают Нох-гены у млекопитающих? На первый взгляд, млекопитающих трудно назвать сегментированными животными. Тем не менее для примера вспомним наш позвоночник. Он состоит из 32–34 повторяющихся элементов – позвонков, причем в разных отделах позвоночника позвонки разные: в шейном отделе позвонки небольшие, в грудном несут ребра, поясничные позвонки самые крупные, а в крестцовом отделе позвонки срастаются. Одна из задач Нох-генов позвоночных – дифференцировка позвонков. Однако эта регуляция

намного сложнее, чем регуляция идентичности сегментов мух, поскольку у млекопитающих 39 Нох-генов, объединенных в 4 комплекса (*HoxA*, *HoxB*, *HoxC*, *HoxD*), которые возникли из единого предкового комплекса в результате двух полногеномных дупликаций в ходе эволюции ветви позвоночных. В состав каждого из комплексов входит от 9 до 11 Нох-генов. Гомологичные гены, находящиеся в разных комплексах, называются паралогами (рис. 6). В отличие от мух, у которых развитие конкретного сегмента контролируется одним Нох-геном, у позвоночных развитие сегмента контролируется 2, а в некоторых случаях – 4 паралогами. Но, как и у дрозофилы, Нох-гены позвоночных проявляют свойство коллинеарности, т. е. за развитие передних отделов позвоночника отвечают гены, находящиеся в начале комплекса. Например, ген *HoxC5* экспрессируется в последнем шейном позвонке, а ген *HoxC6* – в первом грудном.

Из-за наличия в геноме позвоночных сразу 4 комплексов Нох-генов гомеозисные мутации у них – большая редкость, в случае мутации одного из генов остальные паралоги компенсируют нехватку. Например, у мышей ген *HoxA3* экспрессируется в первом шейном позвонке и маркирует границу череп–шея. Делеция *HoxA3* несколько изменяет форму позвонка, но никак не сказывается на соединении черепа с позвонком. У *HoxA3* есть паралог – ген *HoxD3*. Делеция *HoxD3* приводит к более серьезным последствиям: первый шейный позвонок частично срывается с основанием черепа. Если же одновременно удалить гены *HoxA3* и *HoxD3*, то первый шейный позвонок вообще не формируется, а ткань, из которой он должен был возникнуть, входит в состав основания черепа. То есть происходит типичная гомеозисная трансформация, и сегмент развивается по типу впереди лежащего сегмента.

Нох-гены позвоночных не только задействованы в развитии осевого скелета, но также участвуют в спецификации других сегментированных структур тела. Конечности млекопитающих состоят из нескольких сегментов. Например, рука человека состоит из проксимального отдела – плеча, состоящего из одной кости, далее следуют кости предплечья, запястье, пясть и фаланги пальцев. Нох-гены участвуют в спецификации разных сегментов



**Рис. 6.** Нох-гены мыши и зоны их экспрессии в осевом скелете (в модификации из: (Wellik, 2009. P. 257–278; Pearson *et al.*, 2005. P. 893–904)).

конечности. Так, *HoxD13* отвечает за развитие пальцев и пясти, *HoxD12* – запястья, *HoxD11* – предплечья, *HoxD10* – плеча. И опять наблюдается коллинеарность действия Нох-генов: чем дистальнее отдел, тем более далеким членом кластера контролируется его развитие.

Еще один пример участия Нох-генов в спецификации сегментов тела – это дифференцировка ромбомеров ромбовидного мозга. У взрослых из ромбомеров развиваются следующие отделы мозга: продолговатый мозг, мост и мозжечок. В эмбриональном развитии ромбомеры возникают как серия из 8 одинаковых утолщений позади среднего мозга. Клетки каждого из ромбомеров дают начало разным ганглиям и нейронным пучкам. В спецификации ромбомеров участвуют самые первые гены в кластерах. Так, ромбомер R2 размечается геном *HoxA2*, R3 – *HoxB2*, R4 – *HoxB1*, R5–R6 – *HoxA3*, *HoxB3* и *HoxD3*, R7–R8 – *HoxA4*, *HoxB4* и *HoxD4*. Именно набор активных Нох-генов определяет, во что превратится конкретный ромбомер. Как можно заметить, в данном случае имеется пример нарушения коллинеарности, так как *HoxB1* экспрессируется в отделе, следующем за тем, в котором активен *HoxB2*. В развитии позвоночных этот пример – редкое исключение.

Гены *HoxA9*, *HoxA10*, *HoxA11* и *HoxA13* контролируют развитие Мюллера протока в различные отделы репродуктивной системы самок. *HoxA9* отвечает за формирование яйцевода, *HoxA10* – матки, *HoxA11* – шейки матки, *HoxA13* – влагалища.

Таким образом, небольшая группа гомеобокс-содержащих генов – Нох-гены – играют ключевую роль в развитии животных, определяя спецификацию отдельных сегментов тела. Кроме того, Нох участвуют в дифференцировке сегментов отдельных органов.

### РОЛЬ ГЕНОВ РАЗВИТИЯ В ЭВОЛЮЦИИ ЖИВОТНЫХ

Как упоминалось выше, Нох-гены играют важную роль в установлении общего плана строения животного, отвечая за разметку сегментов вдоль переднезадней оси. Неудивительно, что эта группа генов является излюбленным инструментом эволюции, поскольку изменения в Нох-генах позволяют создавать новые формы. Одно из самых радикальных модификаций плана строения тела среди позвоночных можно наблюдать у змей. Предки змей были похожи на ящериц, однако в процессе эволюции утратили

сначала передние конечности, а затем и задние. Такой двухстадийный сценарий подтверждается эмбриологическими и палеонтологическими данными. На сегодняшний день обнаружены ископаемые останки древних змей, у которых нет передних ног, но есть задние. Кроме того, у современных удавов и питонов также имеются небольшие рудименты задних конечностей. Помимо безногости, змей от ящериц отличает строение позвоночника: у змей очень длинный грудной отдел с позвонками, несущими ребра. Грудной отдел позвоночника змей начинается почти сразу за головой и тянется до хвоста. Приобретение в процессе эволюции «змеиных» признаков, по-видимому, было связано с *Hox*-генами. Так, потеря передних конечностей у змей может объясняться изменением паттерна экспрессии *Hox*-генов в передней части позвоночника. У большинства позвоночных зачатки передних конечностей формируются у передней границы области экспрессии гена *HoxC6*. Чуть позади этой области начинается область экспрессии гена *HoxC8*; совместная экспрессия *HoxC6* и *HoxC8* приводит к формированию позвонков грудного отдела, несущих ребра. Кроме того, *HoxC8* подавляет развитие зачатка конечностей,

т. е. конечность может сформироваться только в отделе, экспрессирующем *HoxC6* и не экспрессирующем *HoxC8*. У змей области активности обоих генов сильно расширились. В итоге эти гены начинают экспрессироваться сразу за головой и активны вплоть до хвостового отдела. А поскольку оба гена активны в одних и тех же отделах, то зачаток передних конечностей не формируется, поскольку нет отдела, в котором был бы активен только *HoxC6*. Кроме того, на всем протяжении области активности генов формируются позвонки, несущие ребра (рис. 7). В приведенном примере эволюционные изменения происходили из-за смены времени и места экспрессии *Hox*-генов.

Часто в процессе эволюции гены развития приобретают новые, несвойственные им функции. Один из самых красивых примеров такого рода – это участие гена *Antennapedia* в развитии глазков на крыльях бабочек. Узор на крыльях – важный элемент эволюционного успеха бабочек, поскольку позволяет избегать нападения хищников и может влиять на привлекательность особи для противоположного пола. В узоре можно выделить отдельные элементы, такие как полосы, пятнышки, шевроны и т. д. Интересно, что эти

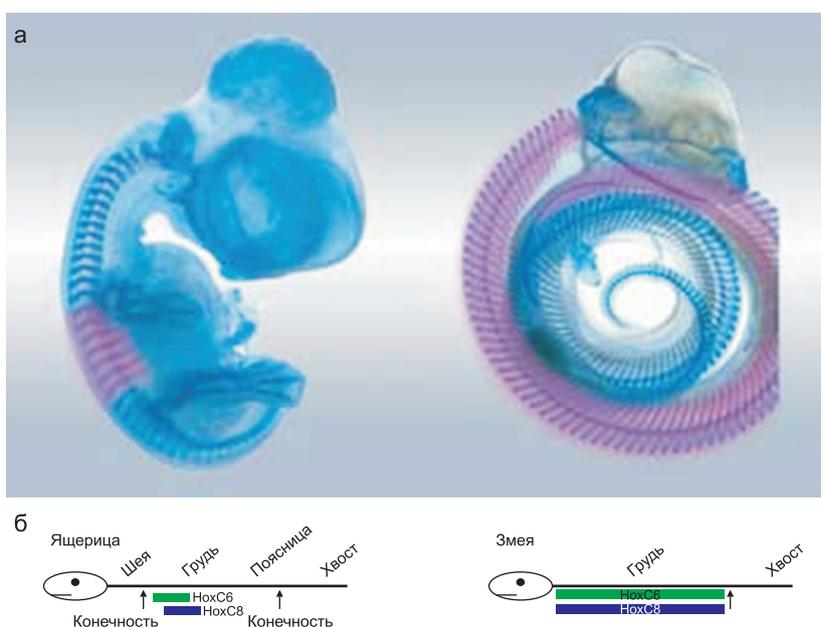


Рис. 7. *Hox*-гены и эволюция змей.

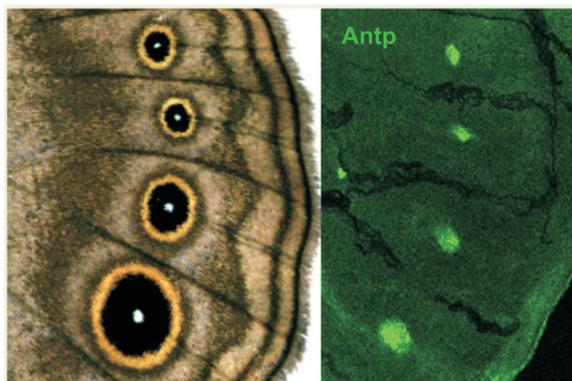
а – визуализация экспрессии гена *HoxC6* в эмбрионах курицы (слева) и ужа (справа); б – схема экспрессии генов *HoxC6* и *HoxC8* у ящерицы и змеи (в модификации из: (<http://www.naturalhistorymag.com/features/061488/the-origins-of-form?page=4>)).

элементы не гомологичны элементам пигментации других животных, т. е. узор крыльев – это эволюционная инновация бабочек. Поэтому исследования генетических механизмов, контролирующих развитие элементов узора на крыльях бабочек, позволяют понять, как у животных возникают и эволюционируют новые признаки. Было показано, что у бабочек вида *Bicyclus anynana* у личинок в крыловом имагинальном диске (зачатке, из которого формируется крыло взрослой бабочки) появляются зоны активности гена *Antennapedia* (рис. 8) и именно в местах, где ген активировался, формируются глазки. Стоит подчеркнуть, что у бабочек, как и у дрозофилы, *Antennapedia* выполняет свою роль и в раннем развитии, определяя специфичность второго торакального сегмента. Но в процессе эволюции он приобрел новую функцию. Этот пример – не исключение. Известно, что у других бабочек в развитии элементов узора крыла участвуют гены *Ultrabithorax* (Нох-ген, участвующий в специализации третьего торакального сегмента насекомых), *Distal-less* (один из ключевых генов в развитии конечностей, причем и у насекомых, и у позвоночных), *hedgehog* (один из важнейших морфогенов).

Таким образом, эти примеры иллюстрируют общий принцип: возникновение нового признака не обязательно связано с возникновением новых генов (такие случаи – редки), чаще уже имеющиеся гены развития изменяют время или место экспрессии либо получают дополнительные функции, что и приводит к появлению новых признаков.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последние десятилетия были расшифрованы многие генетические механизмы, контролирующие развитие. Исследования этих механизмов начинались на самом заслуженном генетическом объекте – плодовой мушке дрозофиле. Именно на дрозофиле были установлены фундаментальные принципы генетического контроля развития. Показана роль генов в установлении осей симметрии организма. Доказано, что клетки определяют свое положение в пространстве по градиентам морфогенов. Открыты Нох-гены. Дальнейшие исследования показали, что многие принципы генетического контроля



**Рис. 8.** Формирование глазков на крыльях *Bicyclus anynana*.

Слева – фотография крыла, справа – иммуноокрашивание крылового диска на белок *Antennapedia* (по: (Saenko, 2011. P. 9)).

развития, открытые на дрозофиле, справедливы и для других животных. Так, например, Нох-гены были найдены у всех двусторонне-симметричных животных и даже у медуз. Причем у всех животных они играют ключевую роль в спецификации разных частей тела. Можно сказать, что генетика развития начиналась с дрозофил, но сегодня исследования генов развития проводятся на самых разных животных: бабочках и морских червях, ленивцах и ламантинах, змеях и птицах, ланцетниках и асцидиях. Наверное, ни у одного другого раздела генетики нет такого разнообразия объектов. Интерес к столь необычным объектам связан с тем, что генетика развития является неотъемлемой частью эволюционного учения. Все признаки любого организма возникают в процессе индивидуального развития, а значит, так или иначе зависят от генов развития. Исследования последних лет показали, что в основе появления и эволюции новых форм лежат изменения контроля экспрессии генов развития. Конечно, остается еще очень много нерешенных вопросов, например, до сих пор нет ясного ответа на вопрос, как формируются оси симметрии у млекопитающих. Но будем оптимистами: чем больше остается вопросов, тем больше открытий нас ожидает в будущем!

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА

Марков А. Рождение сложности. Эволюционная биология сегодня. Неожиданные открытия и новые вопросы. М: Астрель, Corpus, 2010. 528 с.

- Леруа А.М. Мутанты. О генетической изменчивости и человеческом теле. М: Астрель, Corpus, 2010. 560 с.
- Баттулин Н.Р. Генетический контроль индивидуального развития. <http://www.bionet.nsc.ru/asp/wp-content/uploads/2011/11/battulin.flv>.
- Lipshitz H.D. Follow the mRNA: a new model for Bicoid gradient formation // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2009. V. 10. No. 8. P. 509–512.
- Pearson J.C., Lemons D., McGinnis W. Modulating Hox gene functions during animal body patterning // *Nat. Rev. Genet.* 2005. V. 6. No. 12. P. 893–904.
- Saenko S.V., Marialva M.S.P., Beldade P. Involvement of the conserved Hox gene *Antennapedia* in the development and evolution of a novel trait // *EvoDevo.* 2011. V. 2. P. 9.
- Simpson P. Evolution of development in closely related species of flies and worms // *Nat. Rev. Genet.* 2002. V. 3. No. 12. P. 907–917.
- Wellik D.M. Hox genes and vertebrate axial pattern // *Curr. Top. Dev. Biol.* 2009. V. 88. P. 257–278.