

Dolomatov Sergey, Kazakova Vera, Zukow Walery. Hox genes in the coordination of embryonic development. Model of hourglass in the description of vertebrate ontogenesis. Journal of Education, Health and Sport. 2021;11(12):24-37. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2021.11.12.002> <https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/JEHS.2021.11.12.002> <https://zenodo.org/record/5758973>

The journal has had 5 points in Ministry of Science and Higher Education parametric evaluation. § 8. 2) and § 12. 1. 2) 22.02.2019.

© The Authors 2021;

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland

Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

Received: 15.11.2021. Revised: 25.11.2021. Accepted: 04.12.2021.

Hox genes in the coordination of embryonic development. Model of hourglass in the description of vertebrate ontogenesis

Dolomatov Sergey¹, Kazakova Vera¹, Zukow Walery²

¹Crimean Federal University, Simferopol

²Nicolaus Copernicus University, Toruń

Abstract

The paper analyzes the role of HOX genes in the processes of embryonic development of vertebrates. Based on the analysis, it is concluded that HOX genes are the most important regulators of embryonic development. The HOX genes predominantly realize their influence through specific HOX proteins that have the ability to regulate the expression of target genes.

The order of expression of the HOX genes, as a rule, obeys the rule of temporal and spatial colinearity. This mechanism determines the temporal and spatial course of tissue morphogenesis during embryonic development and tissue regeneration in organisms that have reached the stage of maturity.

The process of embryo morphogenesis, determined by highly conserved HOX genes, explains the appearance of the phylotypic period - the stage of embryonic development of vertebrates, at which embryos of different classes of vertebrates have distinct morphological similarities.

Key words: Hox genes, embryogenesis, collinearity, phylotypic period

НОХ ГЕНЫ В КООРДИНАЦИИ ЭМБРИОНАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ. МОДЕЛЬ «ПЕСОЧНЫХ ЧАСОВ» В ОПИСАНИИ ОНТОГЕНЕЗА ПОЗВОНОЧНЫХ

Доломатов С.И., Казакова В.В., Жуков В.

Крымский Федеральный Университет
Университет Николая Коперника

Реферат

В работе проанализирована роль НОХ-генов в процессах эмбрионального развития позвоночных животных. На основании проведенного анализа делаются выводы о том, что НОХ гены являются важнейшими регуляторами эмбрионального развития. Свое влияние НОХ-гены преимущественно реализуют через специфические НОХ-белки, обладающие способностью регулировать экспрессию генов-мишеней.

Порядок экспрессии НОХ-генов, как правило, подчиняется правилу временной и пространственной коллинеарности. Этот механизм детерминирует временной и пространственный ход морфогенеза тканей во время эмбрионального развития и регенерацию тканей организмов, достигших стадии зрелости.

Детерминированный высоко консервативными НОХ-генами процесс морфогенеза эмбриона объясняет появление филотипического периода – этапа эмбрионального развития позвоночных, на котором зародыши различных классов позвоночных обладают отчетливым морфологическим сходством.

Ключевые слова: НОХ-гены, эмбриогенез, коллинеарность, филотипический период

Введение. Гены НОХ являются членами семейства генов, кодирующих, главным образом, белки - факторы транскрипции, координирующих морфогенез в процессе эмбрионального развития и механизмы регенерации. В состав данной группы белков (продуктов НОХ-генов) входит высоко консервативный белковый ДНК-связывающий домен, содержащий остаток 61-ой аминокислоты. В геноме человека присутствует порядка 300 гомеобокс-локусов, однако многие (более 60) из этих локусов являются псевдогенами. Поскольку представляют собой интегрированные

транскрипты с обратной транскрипцией. Поэтому функционально активными можно считать 235 генов (Holland P.W.H. et al., 2007).

НОХ-гены организованных тандемно в четыре кластера: кластер **НОХА** располагается в 7-ой хромосоме, кластер **НОХВ** в 17-ой хромосоме, кластер **НОХС** в 12-ой хромосоме и кластер **НОХД** во 2-ой хромосоме. Внутри каждого кластера (Рис.1) находятся группы гены с особым сходством последовательностей, называемые паралоогичными генами (паралоогичные гены - гомолоогичные гены, возникшие в процессе генетической дупликации. Могут выполнять разные функции). Таким образом, 39 членов семейства Нох-генов млекопитающих подразделяются на 13 паралоогичных групп, которые можно разделить (внутри каждого кластера хромосомы) на несколько относительно устойчивых групп: "головную" - Нох1, Нох2 и Нох3, «центральную» - Нох4, Нох5 и Нох6-8 и "хвостовую" — Нох9-13 (Garcia-Fernandez J., 2005; Holland P.W.H. et al., 2007).

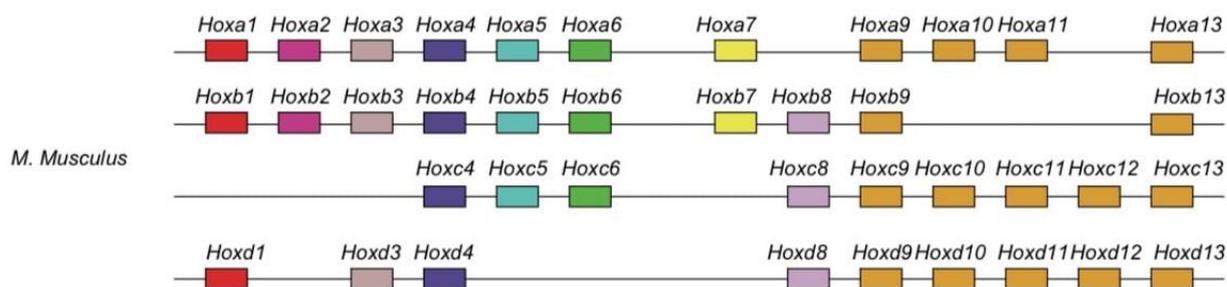


Рисунок 1. Кластеры НОХ-генов лабораторной мыши в 4-х хромосомах.

На схеме показаны гомолоогичные гены с одинаковым цветом. У позвоночных животных существует четыре кластера НОХ-генов (Цитировано по D. Foronda et al., 2009).

НОХ-гены играют ключевую роль в процессах контроля эмбрионального развития многоклеточных организмов, отвечая за морфогенез эмбриона. В настоящее время известно, что НОХ-гены управляют экспрессией сети генов-«реализаторов», непосредственно определяющих становление сходства клеток определенных тканей, процессы регулирования клеточной пролиферации и формирование органов (Sánchez-Herrero E., 2013).

В состав кластеров НОХ-генов входят также псевдогены. Holland P.W.H. и соавторы (2007) предлагают выделять основные классы НОХ-генов: ANTP, PRD, LIM, POU, HNF, SINE, TALE, CUT, PROS, ZF and CERS. Каждый из указанных классов может включать в себя от одного до нескольких семейств генов. В частности, в состав класса ANTP (два подкласса HOXL и NKL) входит 37 семейств генов. В то время, как в

состав класса CERS — только одно семейство генов. Однако, в современной литературе встречаются и другие обозначения классов НОХ-генов.

Роль НОХ генов в эмбриональном развитии.

На этапе эмбрионального развития НОХ-гены детерминируют развитие тканей и органов билатеральных животных вдоль передне-задней оси (А/Р оси). Их роль в процессах эмбрионального развития наилучшим образом изучена у двух лабораторных видов животных - *Drosophila melanogaster* и лабораторная мышь (Hajirnis N., Mishra R.K., 2021). У мыши, как и у других позвоночных, а также у дрозофилы, одной из основных функций Нох-генов является формирование А/Р оси тела. Это определяет развитие различных элементов осевого скелета, хотя также существует важная функция Нох-генов в развитии конечностей. Особенностью экспрессии Нох-генов в процессе формирования А/Р оси является то, что порядок экспрессии генов связан с их положением в кластере. Т.е., гены на одном конце кластера экспрессируются в зародышевых клетках более спереди, а гены на другом конце кластера - более сзади. Такое явление получило название пространственная коллинеарность. У позвоночных также существует временная последовательность активации Нох-генов. Поэтому гены, располагающиеся ближе к 5' концу ДНК (5'-гены), экспрессируются позже и более дистально по оси А/Р. Тогда как гены, расположенные на другом конце кластера (3'-конец ДНК), экспрессируются раньше и проксимальней (Mallo M. et al., 2010; Sánchez-Herrero E., 2013).

Нох-гены кодируют белки, которые связываются с молекулой ДНК и регулируют экспрессию различных генов-мишеней. Нох-белки включают в себя высоко консервативную специфическую последовательность - ДНК-связывающий домен, или гомеодомен (Mann R.S. et al., 2009). Преобразования, происходящие во время эмбрионального развития, требуют значительных изменений в количестве и фенотипе клеток. Изменяется скорость деления клеток, формируется сходство клеток одной ткани и активно протекает дифференцировка клеток. Это означает, что Нох-гены должны регулировать большое количество генов, ответственных за функции клетки. Поскольку Нох-гены экспрессируются в разных тканях, изменения происходят в разных типах клеток и требуют регуляции Нох-белками различных наборов нижестоящих генов-мишеней (Foronda D. et al., 2009). Многие из этих генов-мишеней были идентифицированы путем наблюдения за изменениями в их экспрессии в эмбрионе на фоне мутации в НОХ-генах. При этом, только некоторые из генов-мишеней напрямую

регулируются Нох-генами (Sánchez-Herrero E., 2013). Автор отмечает, что значительная часть генов-мишеней НОХ-генов также кодируют белки-факторы транскрипции. Современные методы молекулярной биологии показали, что сотни генов являются нижестоящими мишенями НОХ-генов. В частности, в числе нижестоящих генов мишеней одного из представителей НОХ-генов, гена мушки дрозофилы *lab*, сначала следует группа генов, кодирующих факторы транскрипции, за которыми, в свою очередь, следуют группы генов-регуляторов метаболизма, протеолитической системы/апоптоза и рецепторов клеточной поверхности (молекул клеточной адгезии). При этом, анализ архитектуры реализации эффектов НОХ-генов в процессах эмбрионального развития показал, что существует соответствие между морфологической сложностью структуры, морфогенез которой координируется белком Нох и количеством генов, которых он контролирует (Slattery M. et al., 2011). Следует также отметить, что на процессы регуляции НОХ-генами генов-мишеней может оказывать влияние кофакторов Нох-белков (Mann R.S. et al., 2009). Это может объяснить, почему конкретный белок Нох регулирует некоторые мишени на определенной стадии развития и в ограниченном количестве клеток в определенном направлении дифференциации.

По мнению некоторых авторов путь, которым НОХ-гены контролируют рост, пролиферацию, полярность или миграцию клеток на этапе эмбрионального развития, может быть осуществлен: а) за счет регулирования нескольких факторов транскрипции, которые, в свою очередь, регулируют другие гены-мишени, или б) за счет одновременного управления многими генами-мишенями, которые будут интегрировать сигналы для формирования органов (Foronda D. et al., 2009).

Во время эмбрионального развития Нох-гены в кластере экспрессируются в направлении от 3' к 5' концу молекулы ДНК, причем гены, занимающие в этом порядке начальные локусы экспрессируются на предсомитных стадиях (в первой фазе гастрюляции) (Рис.2).

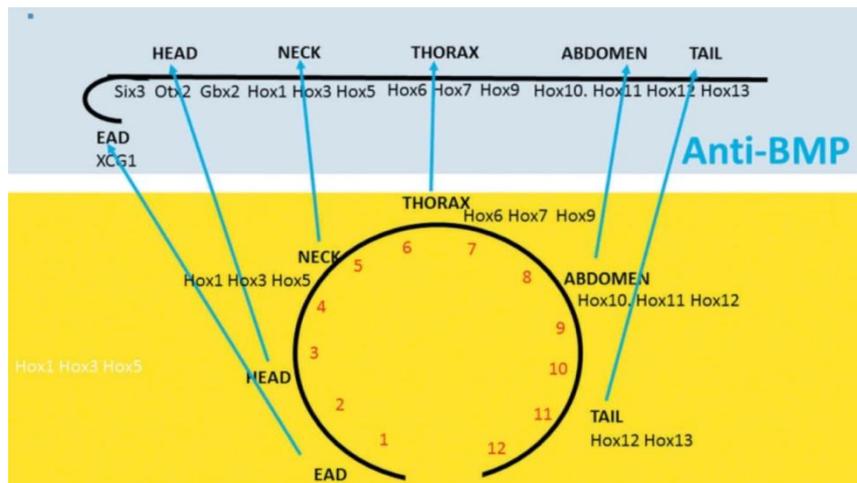


Рисунок 2. Схема корреляции между временными и пространственными последовательностями экспрессии НОХ-генов. Цитировано по А.Ж. Durston, 2019.

Гены, расположенные ближе к 5'-концу экспрессируются в задней части растущего эмбриона в более поздние отрезки времени (Tschopp P. et al., 2009; Mallo M. et al., 2010; Mallo M., 2018; Durston A.J., 2019).

НОХ-гены позвоночных передают информацию эмбриональным клеткам трех зародышевых слоев об осевом положении формирующихся эмбриональных тканей (Hong S-H. et al., 2018). Показана ключевая роль Hox1 и Hox2 групп генов на стадии гаструляции позвоночных животных, сопровождающих закладку и формирование осевого скелета (Imura T., Pourquié O., 2006; Gouveia A. et al., 2015). Одним из наиболее ярких примеров такой пространственной и временной организации экспрессии НОХ-генов является координируемый ими морфогенез различных тканей опорно-двигательного аппарата (Pineault K.M., Wellik D.M., 2014). У эмбрионов позвоночных паралогичные группы Hox1, Hox2 и Hox3 экспрессируются в области зародышевых клеток глотки эмбриона (Gordon J., 2018). Автор подчеркивает, что Ноха2 является наиболее передне экспрессируемым из НОХ-генов позвоночных. Гены группы Hox2 экспрессируются во второй и более задних глоточных (жаберных) дугах, в то время как гены группы Hox3 и Hox4 экспрессируются в третьей и четвертой глоточных дугах соответственно тогда, как первая глоточная дуга не экспрессирует НОХ-гены. Сообщается, что Ноха3 играет ключевую роль в формировании органов глотки, а также отвечает за органогенез тимуса и парашитовидной железы (Gordon J., 2018). Установлено, что мутантные мыши Ноха3^{null} (отсутствие Ноха3) демонстрируют серьезные дефекты в развитии органов глотки, включая дезэмбриогенез тимусса и парашитовидных желез, гипоплазию щитовидной железы в дополнение к

аномалиям хрящей гортани и черепных нервов (Chojnowski J. L. et al., 2016).

В отличие от остальной части осевого скелета, который развивается исключительно из мезодермы сомитов, формирование архитектуры грудной клетки осложняется ее происхождением из двух различных тканей (McIntyre D.C. et al., 2007). Грудной скелет образован как из мезодермы сомитов (образует тела позвонков и ребра), так и из мезодермы латеральной пластины (образует грудину). Авторы сообщают, что рост и формирование первого ребра и грудины особенно чувствительны к потере *Hox5* при участии *Hox9*. Этот фенотип, вероятно, обусловлен нарушениями структуры в мезодерме латеральной пластины, которые не подчиняются коллинеарному правилу в морфогенезе. Ранее было показано, что наряду с координацией морфогенеза опорно-двигательного аппарата паралогичные гены *Hox9* координируют закладку молочных желез, а также в зрелом возрасте способствуют подготовке молочных желез к беременности (Chen F., Saracchi M. R., 1999). В литературе анализируется роль различных групп кластеров НОХ-генов в процессах органогенеза позвоночных животных (Mallo M. et al., 2010).

У позвоночных животных хвостовые кластеры НОХ-генов (*Hox9* - *Hoxa13*) принимают участие эмбриогенезе костных элементов конечностей (Rux D.R., Wellik D.M., 2017). Показано, что потеря паралогичных генов *Hox10* приводит к серьезному искажению структуры в сегменте конечностей плечевая кость/бедренная кость, потеря паралогичных генов *Hox11* приводит к серьезному искажению структуры в сегменте лучевая и локтевая кости/большая берцовая кость и малая берцовая кость, а потеря паралогичных генов *Hox13* приводит к полной потере элементов скелета в сегменте костей кисти/стопы (Pineault K.M., Wellik D.M., 2014). Наряду с этим сообщается, что хвостовые кластеры НОХ-генов могут принимать участие в регуляции длины оси туловища эмбриона позвоночных (Denans N. et al., 2015). В частности, показано, что повышение экспрессии *Hoxa9*, *Hoxc9*, *Hoxd10*, *Hoxd11*, *Hoxa11*, *Hoxa13*, *Hoxb13* или *Hoxc13*, но не *Hoxa10*, *Hoxa10*, *Hoxa11*, *Hoxc12*, *Hoxd12* и *Hoxd13* коррелирует с замедлением удлинения оси туловища.

Важно отметить, что в организме взрослого человека *Hox*-гены также выполняют важную функцию, регулируя процессы регенерации тканей и органов (Seifert A. et al., 2015). Например, имеются данные о том, что экспрессия генов *Hox10*, *Hox11* и *Hox13* в костной ткани человека наблюдается и в зрелом возрасте, отвечая за процессы регенерации (Rux D.R., Wellik D.M., 2017). Установлена роль НОХ-генов в системе контроля гемопоэза (He H. et al., 2011).

Модель «песочных часов» в описании онтогенеза позвоночных.

В предыдущем разделе мы кратко описали механизмы регуляторного действия НОХ-генов на этапе эмбрионального развития позвоночных. По нашему мнению, было бы целесообразно привести некоторые примеры, иллюстрирующие уровень вовлеченности НОХ-генов в процессы эмбрионального развития позвоночных. Возможно, наиболее показательным результатом такой деятельности, является сопоставление закономерного течения морфогенеза у представителей различных классов позвоночных на ранних этапах онтогенеза. Данный подход широко известен благодаря закону зародышевого сходства К. Бэра, биогенетическому закону Геккеля-Мюллера, учению о филэмбриогенезах академика А.Н. Северцова.



Рисунок 3. Иллюстрация Закона зародышевого сходства Карла Бэра.

Каждый из этих фундаментальных законов подразумевает наличие общей для всех классов позвоночных исходной точки начала эмбрионального развития (Рис.3), относительно которой происходят все дальнейшие процессы морфогенеза, характерные для данного таксона. Такую модель онтогенеза можно графически изобразить в форме перевернутого конуса, где вершина конуса символизирует общую исходную точку эмбриогенеза, а диаметр основания конуса свидетельствует о нарастании морфологических отличий эмбрионов различных таксонов по мере течения процессов гистогенеза и органогенеза (Рис. 4).

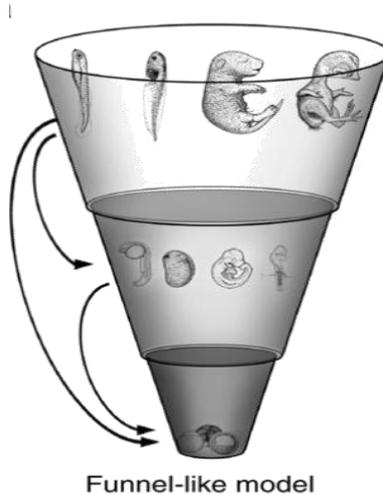
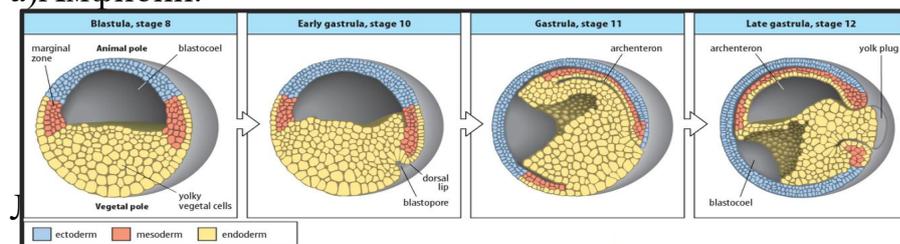
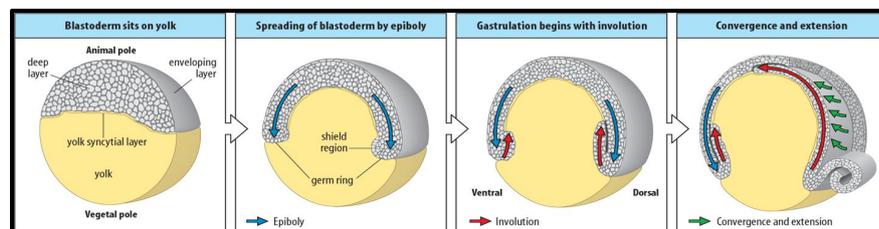


Рисунок 4. Традиционная модель «конуса» в описании онтогенеза позвоночных (Цитировано по Irie N., Kuratani S., 2011).

а) Амфибии.



б) РЫБЫ



в) Млекопитающие.

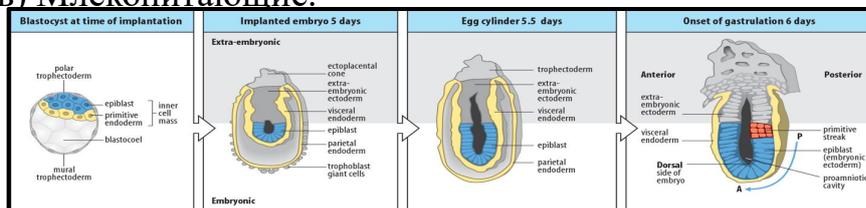


Рисунок 5. Типы бластул и способы гастрюляции у амфибий, рыб и млекопитающих (Цитировано по данным Б.И. Стейвли, Мемориальный университет Ньюфаундленда).

Тем не менее, хорошо известен тот факт, что в ряду представителей позвоночных на самых ранних этапах эмбриогенеза «общая исходная

точка» отсутствует, поскольку процессы дробления, морфологические типы бластул и способы гаструляции могут резко отличаться (Рис. 5).

Анализ данных литературы, посвященных исследованиям уровней активности эпигенетических систем контроля экспрессии генов на ранних стадиях эмбрионального развития плацентарных млекопитающих позволил выявить ряд важных закономерностей (Seisenberger S. et al., 2012). В частности, авторы обзора сообщают о том, что некоторые признаки активности эпигенетических механизмов начинают проявляться на стадии морулы, когда осуществляется формирование клеток будущего эмбриобласта и трофобласта. При этом, на стадии бластоцисты клетки эмбриобласта характеризуются активацией эпигенетических систем контроля, еще больше усиливающейся к моменту имплантации бластоцисты, что по времени совпадает с началом активных процессов дифференцировки эмбриональных клеток. В связи с изложенными фактами напомним, что именно НОХ-гены выполняют основную функцию в процессах координации органогенеза. Более того, имеется четкая временная и пространственная координация экспрессии НОХ-генов. Поскольку порядок, в котором отдельные НОХ-гены экспрессируются вдоль оси "голова -хвост" эмбриона, отражает физический порядок Нох-генов в кластере Нох (принцип коллинеарности). Установлено, что на начальных стадиях эмбриогенеза Нох-гены не экспрессируются и постепенно активируются в процессе эмбрионального развития в соответствии с временной последовательностью, которая коррелирует с положением гена в кластере в направлении от 3' до 5' вектора нити ДНК (принцип временной коллинеарности) (Kmita M., Duboule D., 2003). Подчеркивается важная роль эпигенетических механизмов в регуляции экспрессии НОХ-генов в процессе эмбрионального развития позвоночных (Mallo M., Alonso C.R., 2013). В настоящее время подтвержден факт активации НОХ-генов на стадии гаструляции у представителей различных классов позвоночных животных (Moreau C. et al., 2019).

С другой стороны в ряде публикаций отмечается, что изучение профиля экспрессии генов эмбриональными клетками (прежде всего высоко консервативных НОХ-генов) допустимо рассматривать в качестве маркеров интенсивности процессов гисто- и органогенеза у позвоночных животных (Irie N., Kuratani S., 2011; 2014). Авторы не исключают, что происходящее на начальных этапах органогенеза усиление экспрессии высоко консервативных в ряду позвоночных животных НОХ-генов следует рассматривать в качестве одной из основных причин конвергенции морфологического сходства эмбрионов представителей различных классов позвоночных (см. Рис.3). Сходство эмбрионов отчетливо проявляется на стадии формирования глоточных (жаберных) дуг. Этот этап эмбрионального развития получил в литературе название филотипический

период (Irie N., Kuratani S., 2014), указывая на морфологическое сходство представителей таксонов, произошедших от общего филогенетического предка позвоночных.

Следовательно, этап эмбрионального развития позвоночных, на котором зародыши представителей всех классов позвоночных обладают морфологическим сходством, действительно существует. Однако, он находится не в начале, а в середине эмбриогенеза. Такая модель получила название «песочные часы». Сложная конфигурация течения онтогенеза в ряду позвоночных животных объясняется эволюционными особенностями адаптации эмбрионов к различным источникам энергетических и пластических субстратов (источникам питания) на ранних этапах онтогенеза – это основание фигуры. На этом этапе онтогенеза мы не прослеживаем морфологического сходства эмбрионов у представителей различных классов позвоночных. Дальнейшее течение процессов эмбрионального развития сопровождается активным ростом экспрессии НОХ-генов на стадии гастрюляции. НОХ гены, обладающие высокой степенью консервативности, координируют морфогенез в соответствии с общим для представителей данной группы классов планом развития. Поэтому, к моменту закладки нервной трубки, хорды и кишечной трубки (филотипический период – сужающаяся часть «песочных часов») мы, действительно наблюдаем отчетливое морфологическое сходство зародышей позвоночных (Рис.6).

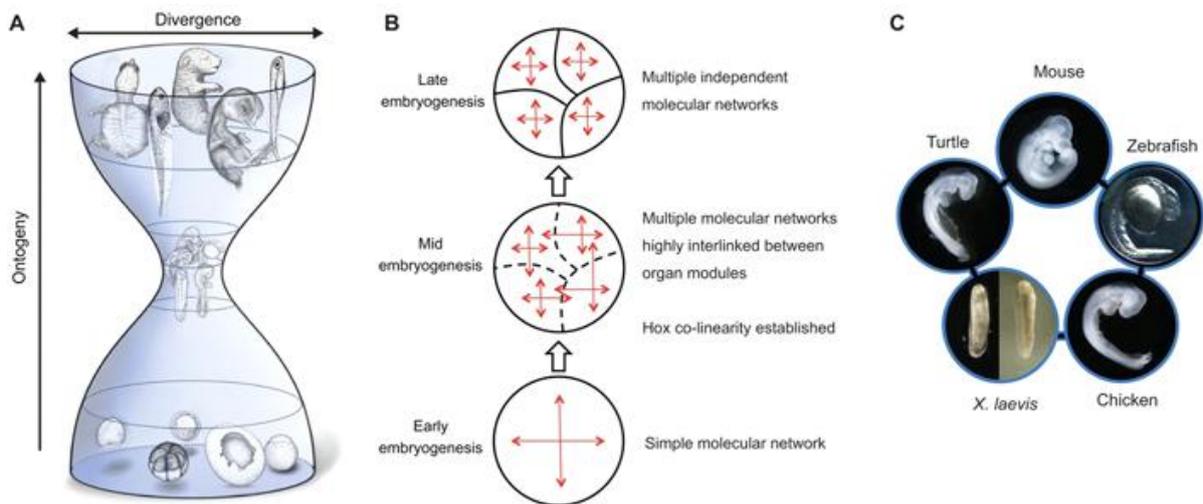


Рисунок 6. Современная модель «песочных часов» в описании онтогенеза позвоночных (Цитировано по Irie N., Kuratani S., 2011; 2014).

В дальнейшем эмбриональное развитие тоже происходит под контролем НОХ генов, однако у зародышей наблюдается поступательное усиление морфологических признаков, свойственных данному таксону. Это верхняя воронка - расходящаяся часть «песочных часов». Не смотря на то, что НОХ гены обладают высокой степенью консервативности, помимо

НОХ белков (продуктов НОХ генов) в координации органогенеза принимают специфические кофакторы (Mann R.S. et al., 2009) и механизмы контроля экспрессии НОХ генов (Mallo M., Alonso C.R., 2013). Что в совокупности способствует дивергенции траекторий течения онтогенеза, характерных для каждого отдельного таксона.

Выводы.

1.НОХ гены являются важнейшими регуляторами эмбрионального развития. 2.Свое влияние НОХ-гены преимущественно реализуют через специфические НОХ-белки, обладающие способностью регулировать экспрессию генов-мишеней.

3.Порядок экспрессии НОХ-генов, как правило, подчиняется правилу временной и пространственной коллинеарности. Этот механизм детерминирует временной и пространственный ход морфогенеза тканей во время эмбрионального развития и регенерацию тканей организмов, достигших стадию зрелости.

4.Детерминированный высоко консервативными НОХ-генами процесс морфогенеза эмбриона объясняет появление филотипического периода – этапа эмбрионального развития позвоночных, на котором зародыши различных классов позвоночных обладают отчетливым морфологическим сходством.

References

- Garcia-Fernandez J. The genesis and evolution of homeobox gene clusters.//Nat. Rev. Genet.-2005.-Т.6.-С.881–892
- Holland P.W.H., Booth H.A.F., Bruford E.A. Classification and nomenclature of all human homeobox genes//BMC Biology.-2007.-Т.5.-С.47 doi:10.1186/1741-7007-5-47
- Foronda D., De Navas L.F., Garaulet D.L., Sánchez-Herrero E. Function and specificity of Hox genes//Int. J. Dev. Biol.-2009.-Т.53.-С.1409-1419 doi: 10.1387/ijdb.072462df
- Sánchez-Herrero E.//Scientifica.-2013.-Т.2013.-Article ID 738257 doi.org/10.1155/2013/738257
- Hajirnis N., Mishra R.K. Homeotic Genes: Clustering, Modularity, and Diversity//Front. Cell Dev. Biol.-2021.-Т.9:718308 doi: 10.3389/fcell.2021.718308
- Mann R.S., Lelli K.M., Joshi R. Hox Specificity: Unique Roles for Cofactors and Collaborators//Curr Top Dev Biol.-2009.-Т.88.-С.63–101 doi:10.1016/S0070-2153(09)88003-4

- Slattery M., Ma L., Negre N. et al. Genome-wide tissue-specific occupancy of the hox protein *Ultrabithorax* and hox cofactor homothorax in *Drosophila*//PLoS ONE.-2011.-T.6,№4, Article ID e14686, 2011 doi.org/10.1371/journal.pone.0014686
- Chen F., Capecchi M. R. Paralogous mouse *Hox* genes, *Hoxa9*, *Hoxb9*, and *Hoxd9*, function together to control development of the mammary gland in response to pregnancy//Proc. Natl. Acad. Sci. USA.-1999.-T.96.-C.541–546
- Rux D.R., Wellik D.M. *Hox* Genes in the Adult Skeleton: Novel Functions Beyond Embryonic Development//Dev Dyn.-2017.-T.246,№4.-C.310–317 doi:10.1002/dvdy.24482
- Mallo M., Wellik D.M., Deschamps J. *Hox* Genes and Regional Patterning of the Vertebrate Body Plan//Dev. Biol.-2010.-T.344,№1.-C.7–15 doi:10.1016/j.ydbio.2010.04.024
- Tschopp P., Tarchini D., Spitz F. et al. Uncoupling Time and Space in the Collinear Regulation of Hox Genes//PLoS Genet.-2009.-T.5,№3.-C.e1000398 doi:10.1371/journal.pgen.1000398
- Durston A.J. Vertebrate hox temporal collinearity: does it exist and what is it's function?//Cell Cycle.-2019.-T.18,№5.-C.523–530 https://doi.org/10.1080/15384101.2019.1577652
- Mallo M. Reassessing the Role of Hox Genes during Vertebrate Development and Evolution//Trends in Genetics.-2018.-T.34,№3.-C.209-217 https://doi.org/10.1016/j.tig.2017.11.007
- Hong S-H., Fang S., Lu B.C. et al. Corepressor SMRT is required to maintain Hox transcriptional memory during somitogenesis//PNAS.-2018.-T.115,№41.-C.10381–10386 doi/10.1073/pnas.1809480115
- Iimura T., Pourquié O. Collinear activation of *Hoxb* genes during gastrulation is linked to mesoderm cell ingression//Nature.-2006.-T.442.-C.568–571 https://doi.org/10.1038/nature04838
- Gouveia A., Marcelino H. M., Goncalves L. et al. Patterning in time and space: HoxB cluster gene expression in the developing chick embryo//Cell Cycle.-2015-T.14,№1.-C.135-145 doi.org/10.4161/15384101.2014.972868
- Pineault K.M., Wellik D.M. Hox Genes and Limb Musculoskeletal Development//Curr Osteoporos Rep.-2014.-T.12,№4.-C.420–427 doi:10.1007/s11914-014-0241-0
- Gordon J. Hox genes in the pharyngeal region: how *Hoxa3* controls early embryonic development of the pharyngeal organs//Int. J. Dev. Biol.-2018.-T.62.-C.775-783 https://doi.org/10.1387/ijdb.180284jg

- Chojnowski J. L., Trau H. A., Masuda K., Manley N. R. Temporal and spatial requirements for *Hoxa3* in mouse embryonic development//*Developmental Biology*.-2016.-T.415.-C.33–45
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ydbio.2016.05.010>
- Denans N., Imura T., Pourquie O. Hox genes control vertebrate body elongation by collinear Wnt repression//*eLife*.-2015.-T.4.-C.e04379 doi: 10.7554/eLife.04379
- McIntyre D.C., Rakshit S., Yallowitz A.R., Loken L., Jeannotte L., Capecchi M.R., Wellik D.M. Hox patterning of the vertebrate rib cage//*Development*.-2007.-T.134.-C.2981-2989
doi:10.1242/dev.007567
- Seifert A., Werheid D. F., Knapp S. M., Tobiasch E. Role of Hox genes in stem cell differentiation//*World J Stem Cells*.-2015.-T.7,№3.-C.583-595
doi: 10.4252/wjsc.v7.i3.583
- He H., Hua X., Yan J. Epigenetic regulations in hematopoietic Hox code//*Oncogene*.-2011.-T.30.-C.379–388; doi 10.1038/onc.2010.484
- Seisenberger S., Peat J.R., Hore T.A., Santos F., Dean W., Reik W. Reprogramming DNA methylation in the mammalian life cycle: building and breaking epigenetic barriers//*Phil. Trans. R. Soc. B*.-2012.-T.368:20110330 <http://dx.doi.org/10.1098/rstb.2011.0330>
- Mallo M., Alonso C.R. The regulation of Hox gene expression during animal development//*Development*.-2013.-T.140.-C.3951-3963
doi:10.1242/dev.068346
- Moreau C., Caldarelli P., Rocancourt D. et al. Timed Collinear Activation of Hox Genes during Gastrulation Controls the Avian Forelimb Position//*Curr. Biol*.-2019.-T.29,№1.-C.35–50
doi:10.1016/j.cub.2018.11.009
- Kmita M., Duboule D. Organizing axes in time and space; 25 years of colinear tinkering//*Science*.-2003.-T.301,№5631.-C.331-333 doi: 10.1126/science.1085753
- Irie N., Kuratani S. Comparative transcriptome analysis reveals vertebrate phylotypic period during organogenesis //*Nature Communications*. – 2011. – T. 2. – C. 248.
- Irie N., Kuratani Sh. The developmental hourglass model: a predictor of the basic body plan?//*Development*.-2014.-T.141.-C.4649-4655
doi:10.1242/dev.107318