

Биология развития

*3-4. Дифференциальная активность генов
Избирательные межклеточные взаимодействия*

Развитие многоклеточных организмов

Дифференциальная активность генов

Дифференциальная экспрессия генов

1960-е

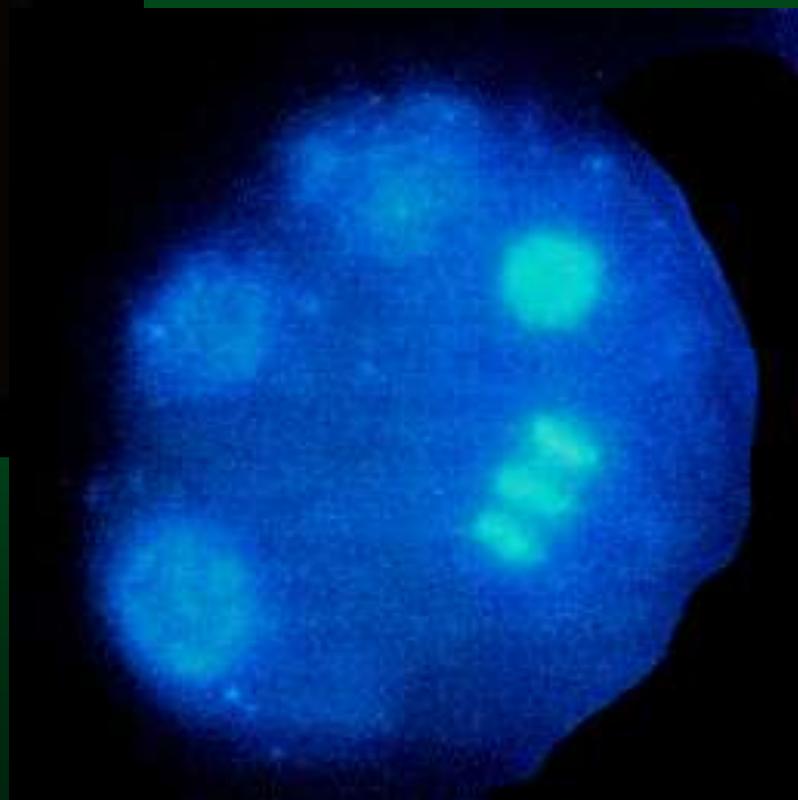
1. Каждое ядро соматической клетки содержит полный геном, возникающий при оплодотворении яйцеклетки. Это означает, что ДНК во всех дифференцированных клетках идентична.
2. Неиспользуемые гены в дифференцированных клетках не подвергаются разрушению или мутациям, они сохраняют способность к экспрессии.
3. Только небольшой процент генома экспрессируется в каждой клетке, часть РНК, синтезируемой в клетке, специфична для данного типа клеток.

Экспрессия гена - реализация генетической информации, закодированной в гене

ДИМИНУЦИЯ ХРОМАТИНА

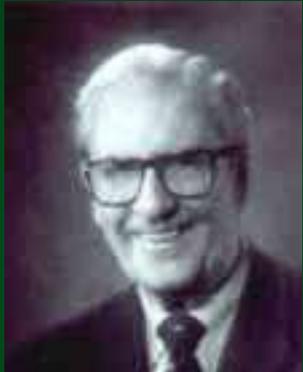


ПРИ ДРОБЛЕНИИ У НЕКОТОРЫХ ЖИВОТНЫХ В КЛЕТКАХ СОМАТИЧЕСКИХ ЛИНИЙ ВО ВРЕМЯ МИТОЗА ЧАСТЬ ХРОМАТИНА ОТБРАСЫВАЕТСЯ

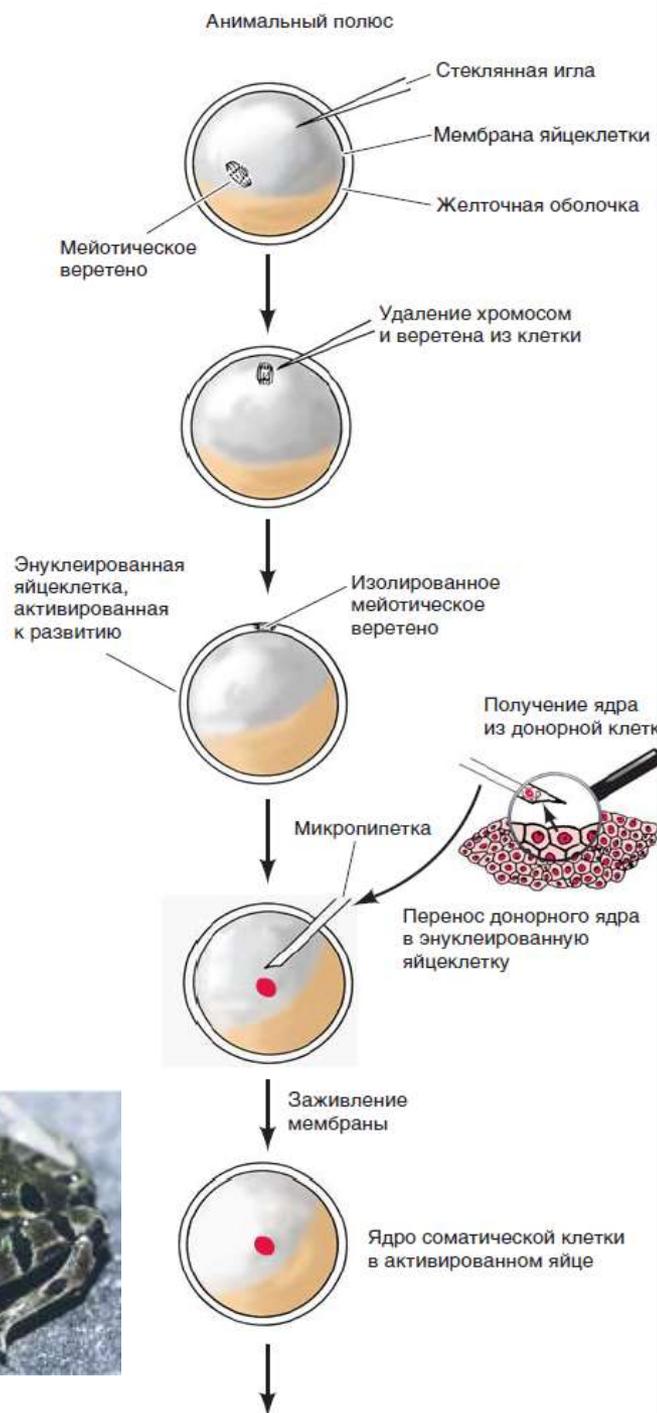




Роберт Бригс



Томас Кинг



процедура переноса соматических ядер или, как теперь более принято, клонирования животных

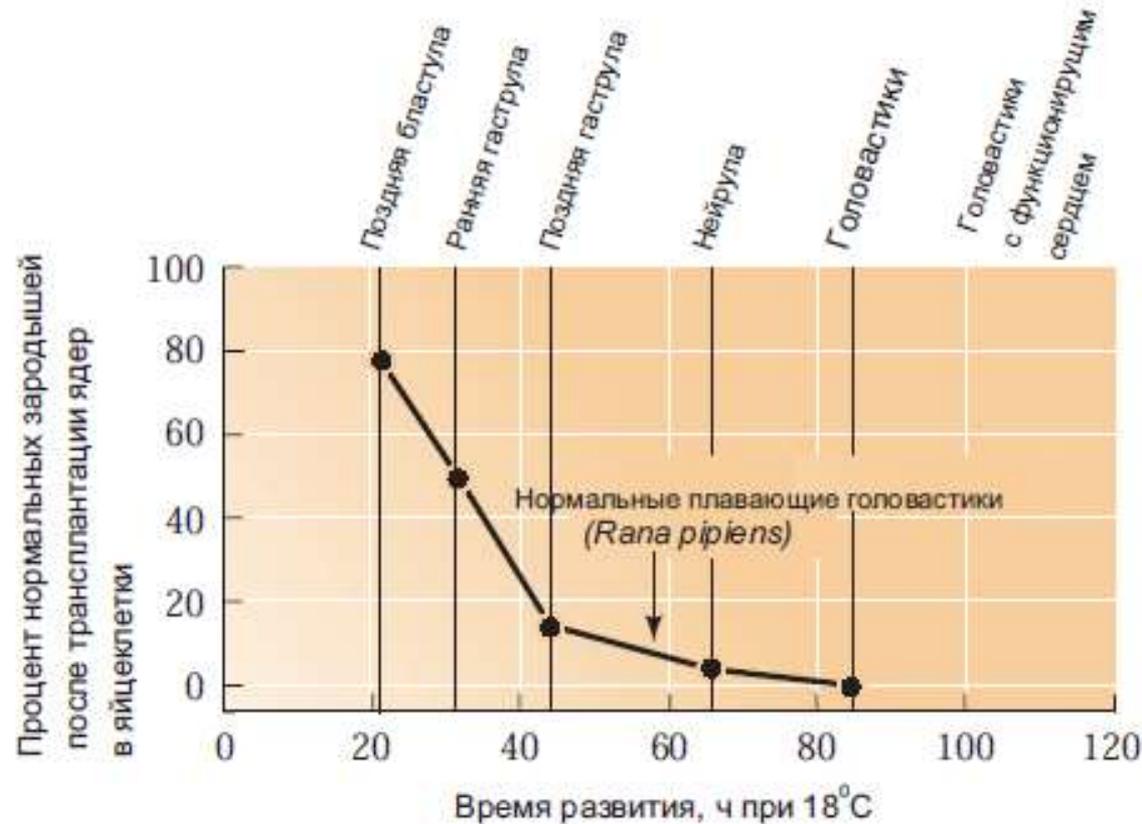


Роберт Бригс



Томас Кинг

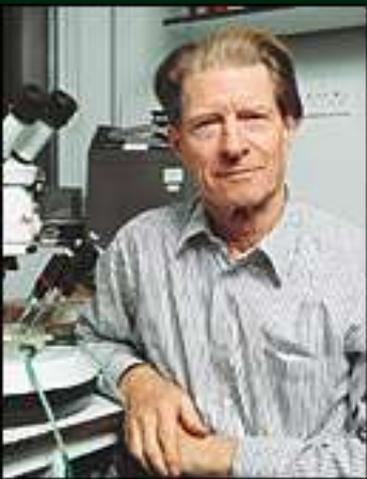
Стадии развития лягушки, из клеток которой были изолированы ядра



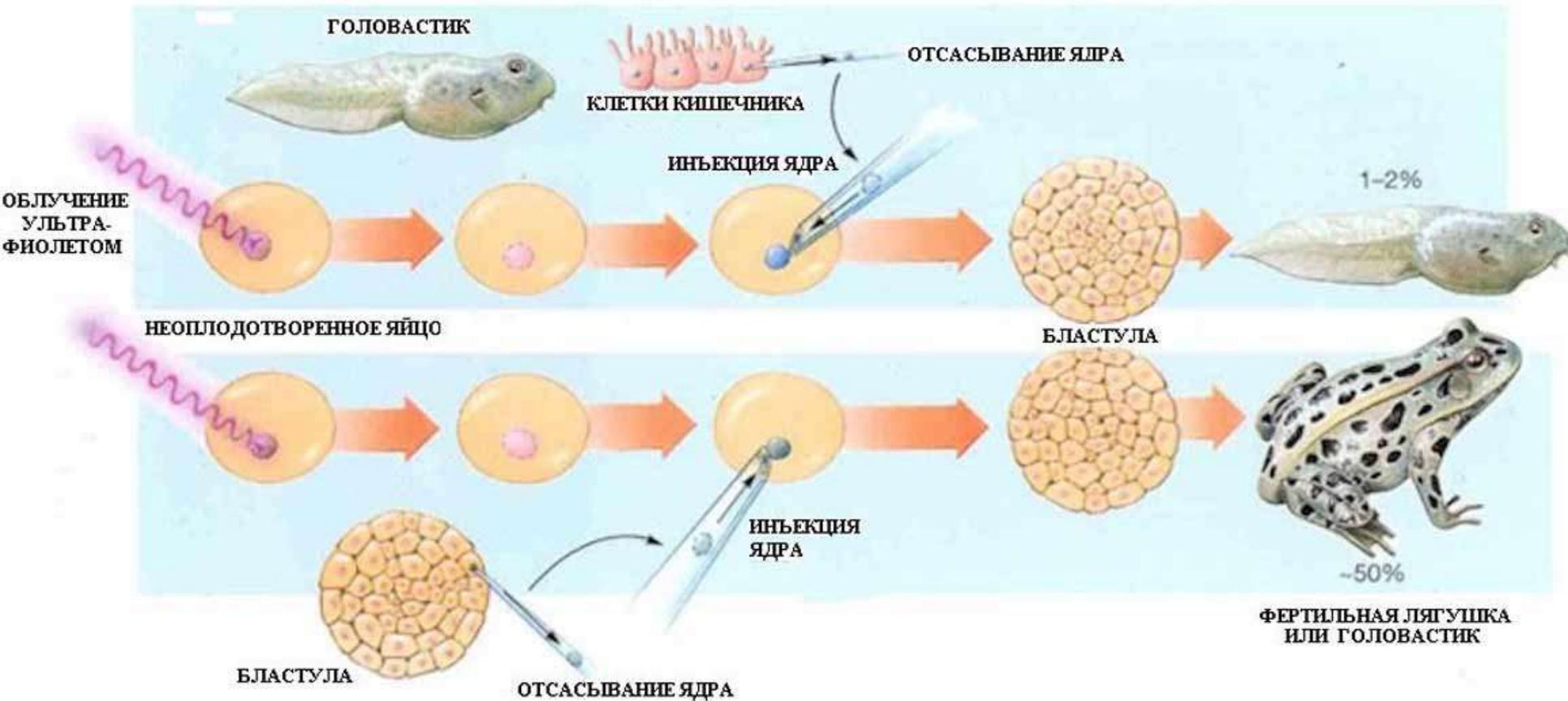
большинство соматических клеток, по-видимому, утрачивает способность управлять развитием, так как они становятся детерминированными и дифференцированными



Клонирование амфибий: ядра соматических клеток плюрипотентны

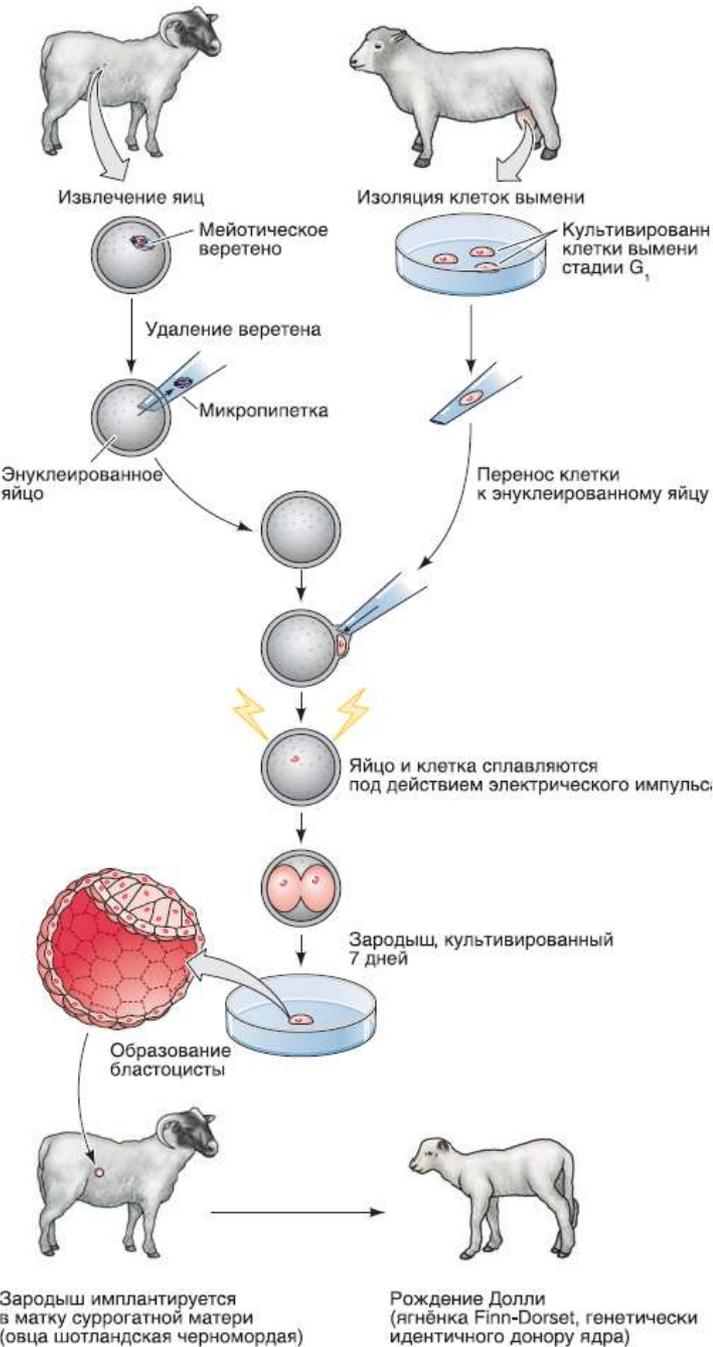


Джон Гёрдон (J. Gurdon): методы пересадки ядер в яйцеклетки лягушки *Xenopus*



ДОНОР ЯЙЦЕКЛЕТКИ
(Порода шотландская черномордая)

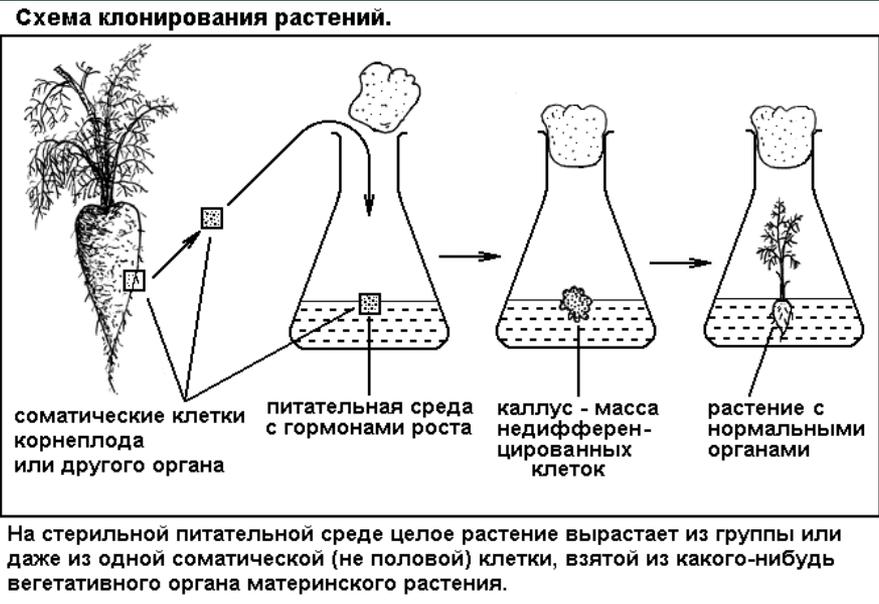
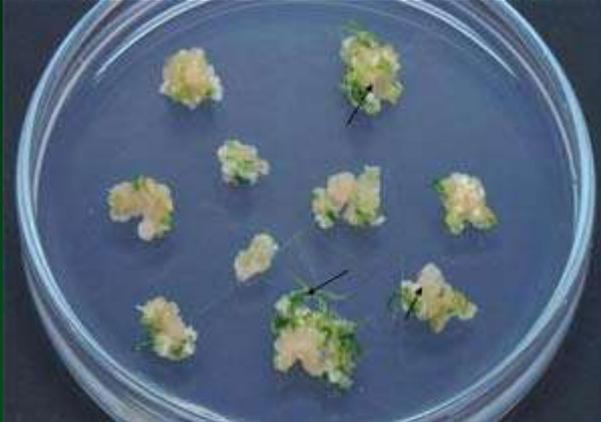
ДОНОР ЯДРА
(Порода Finn-Dorset)



В 1997 году Ян Вилмут (Ian Wilmut) объявил о клонировании овцы из ядра соматической клетки взрослой овцы

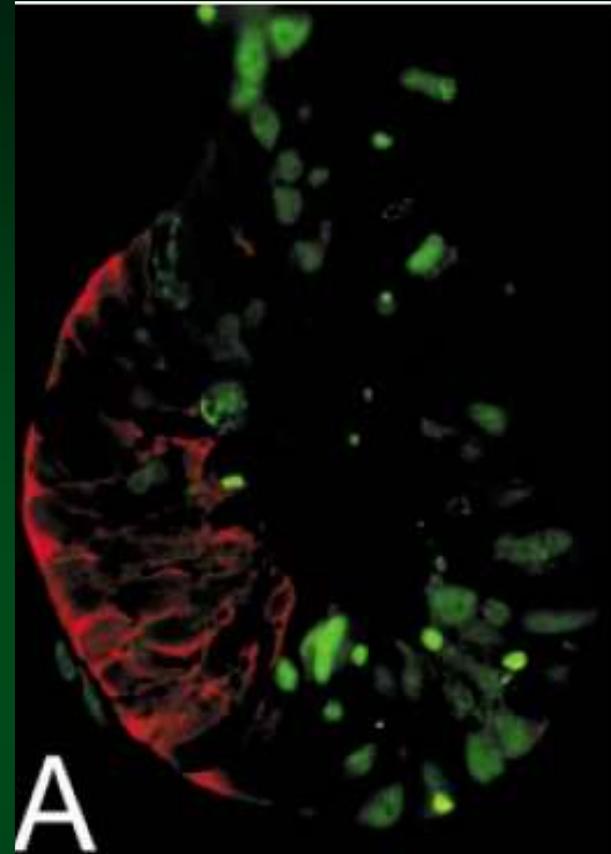
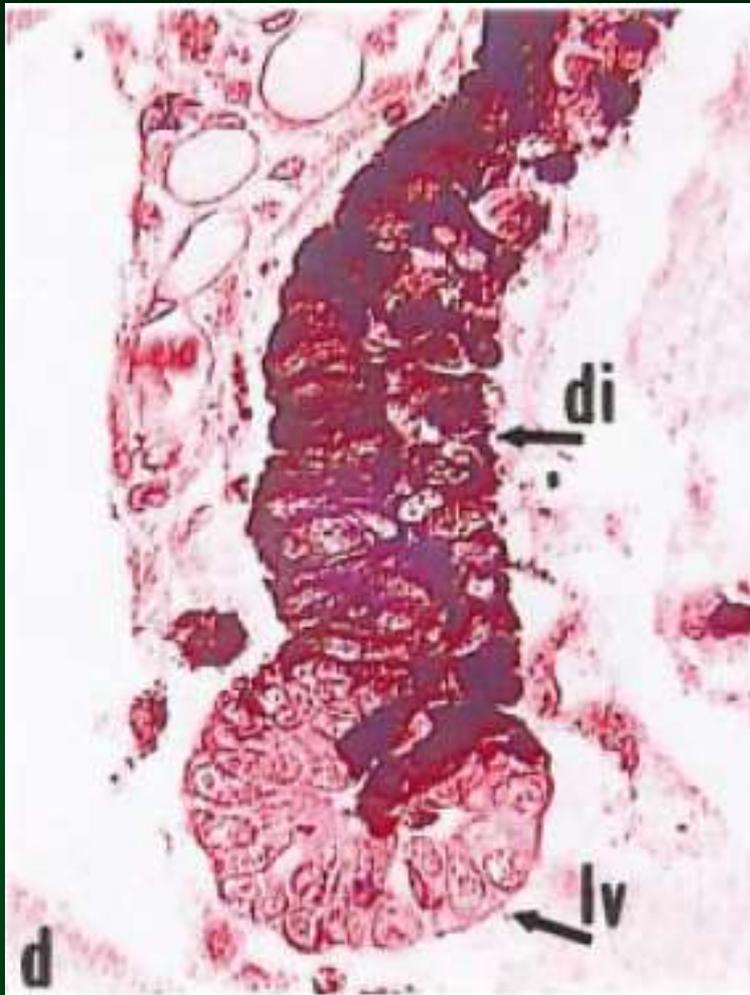


Клонирование растений



каллус недифференцированные клетки, являющиеся тотипотентными и способными дать начало целому растению, а также клетки, образующиеся на раневой поверхности растения в виде опробковевающей ткани, которая возникает в результате деления пограничных с раной клеток



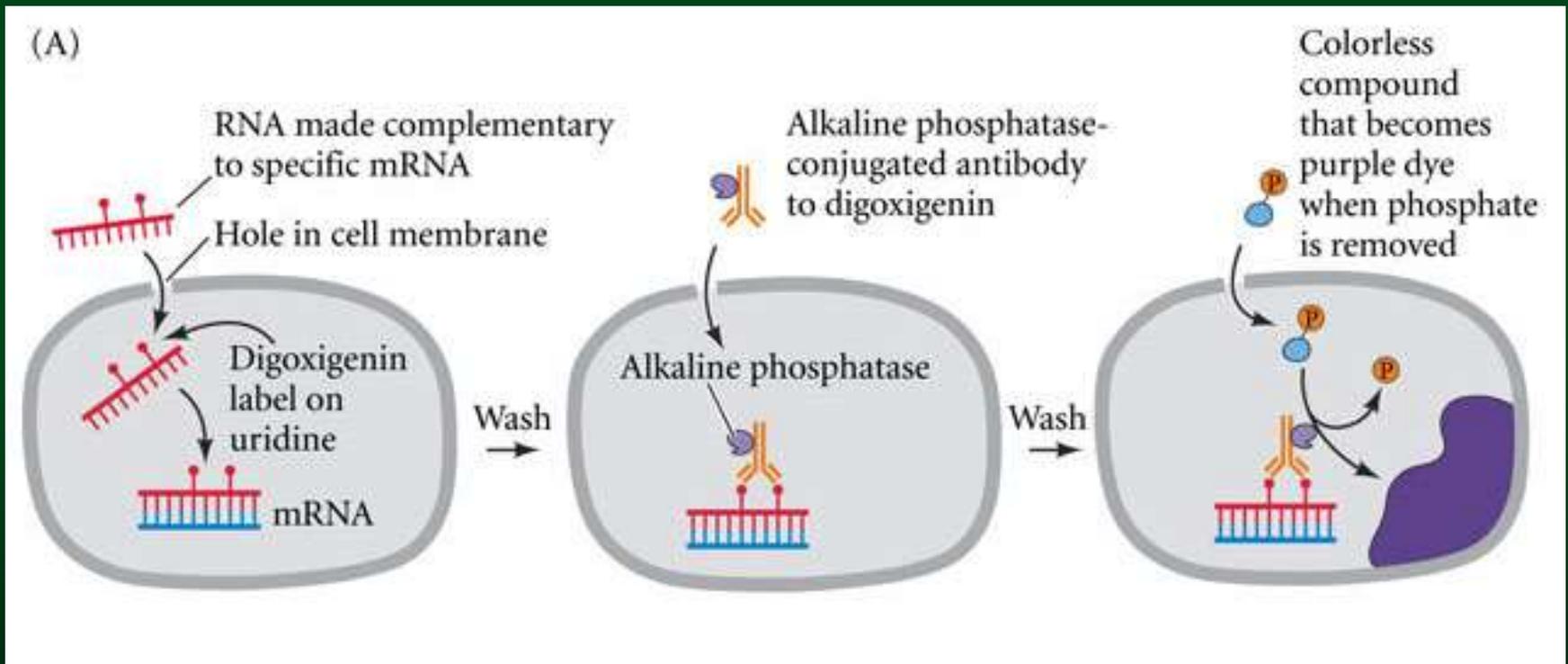


Метаплазия

регенерация ткани из клеток другого типа
дифференцировки

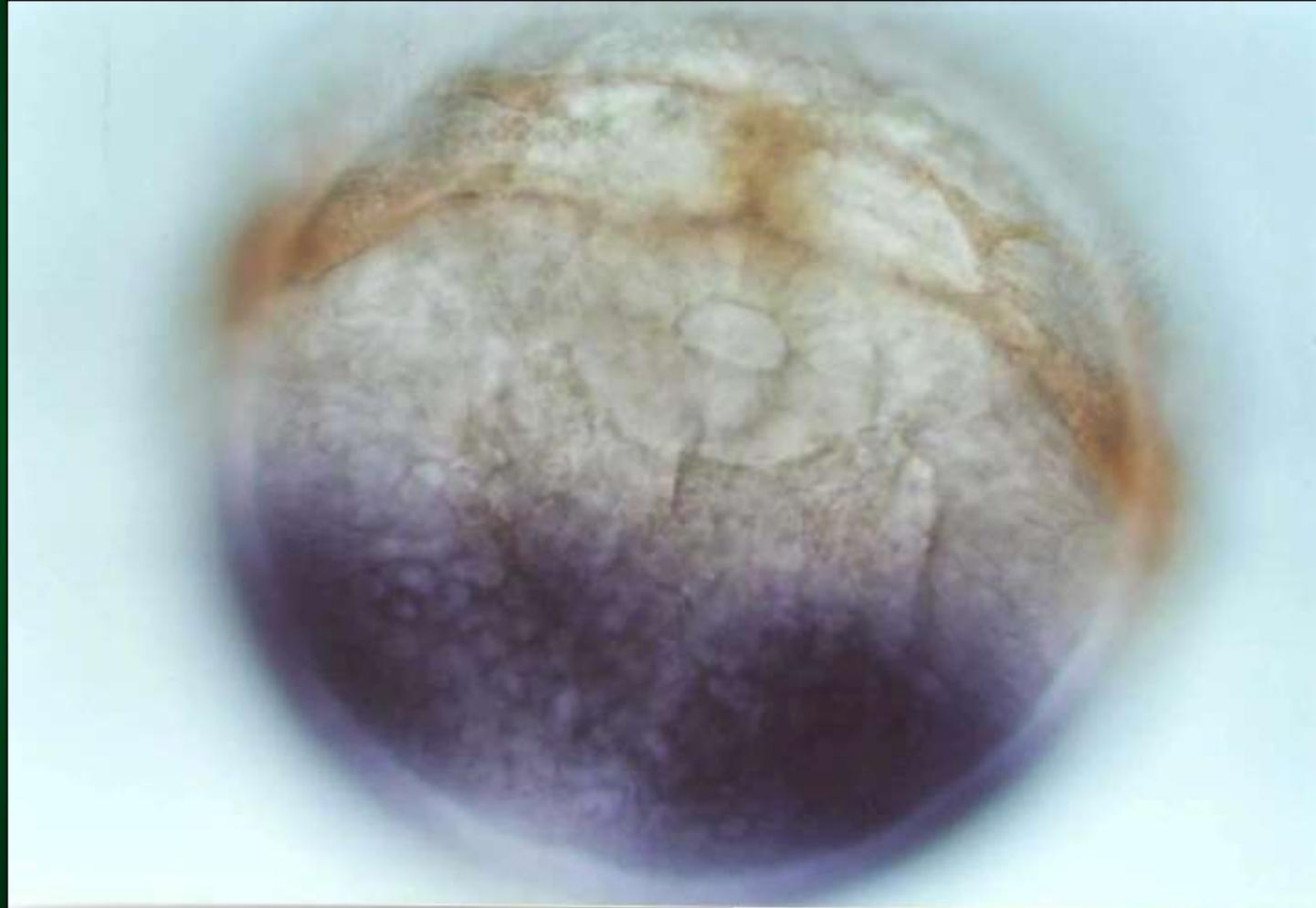
Гибридизация *in situ*

In Situ Hybridization



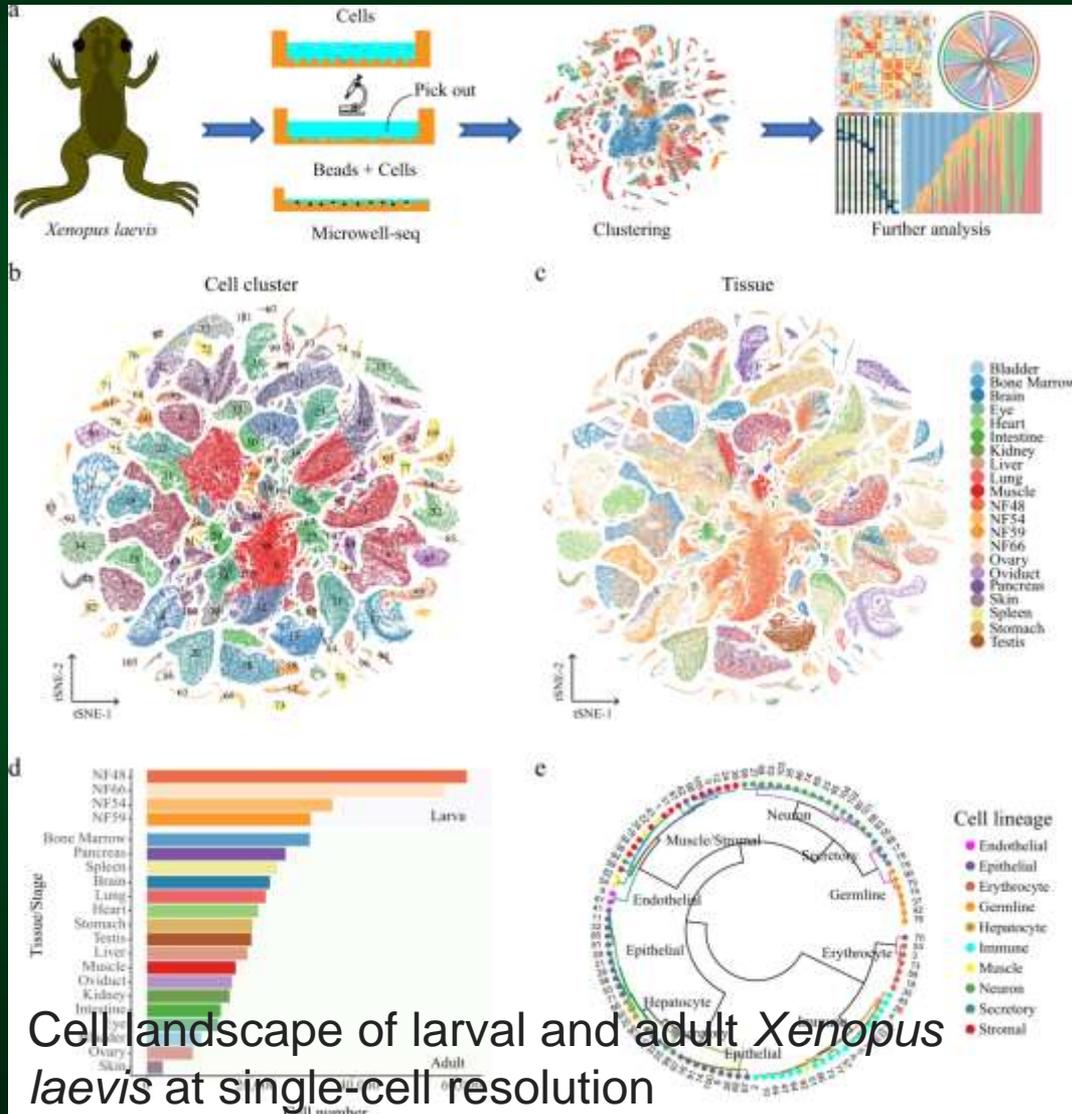
Alitta virens

Гибридизация *in situ*



Hox4

На уровне отдельных клеток



Cell landscape of larval and adult *Xenopus laevis* at single-cell resolution (Liao et al., 2022)

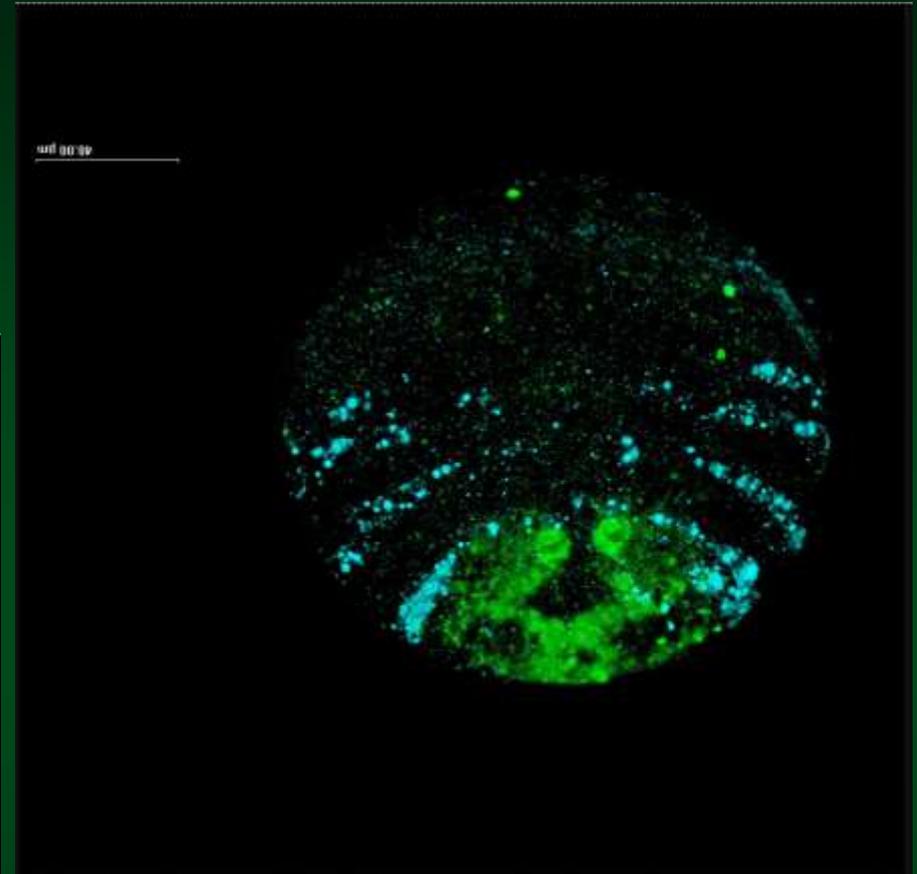
Development



SPECIAL ISSUE ON DEVELOPMENT AT THE SINGLE CELL LEVEL

GUEST EDITORS: ALLON KLEIN AND BARBARA TREUTLEIN

Многоцветная гибридизация *in situ* + ИММУНОЦИТОХИМИЯ



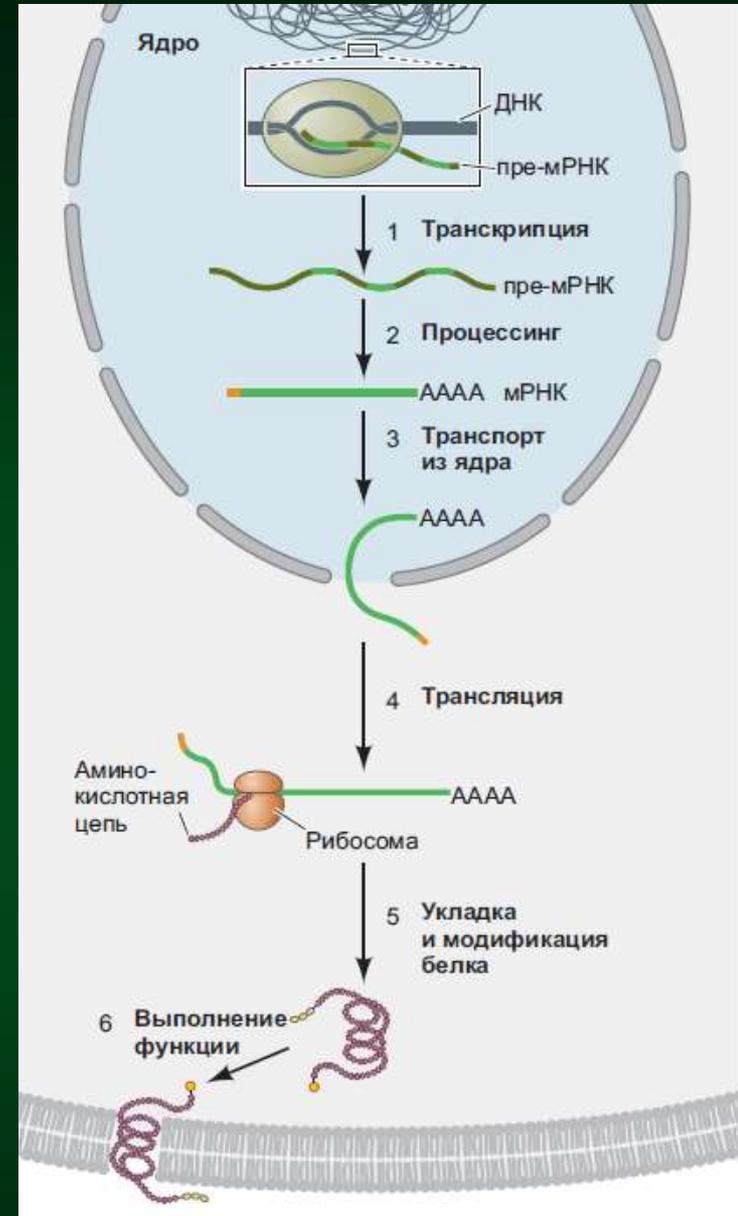
lox5&*en*&*a-tub*

Дифференциальная экспрессия генов

конец 1980-х

регуляция экспрессии генов может происходить на нескольких уровнях, в результате различные типы клеток синтезируют разный набор белков

1. Дифференциальная транскрипция генов.
2. Селективный процессинг ядерных РНК.
3. Селективная трансляция иРНК.
4. Дифференциальная модификация белков.

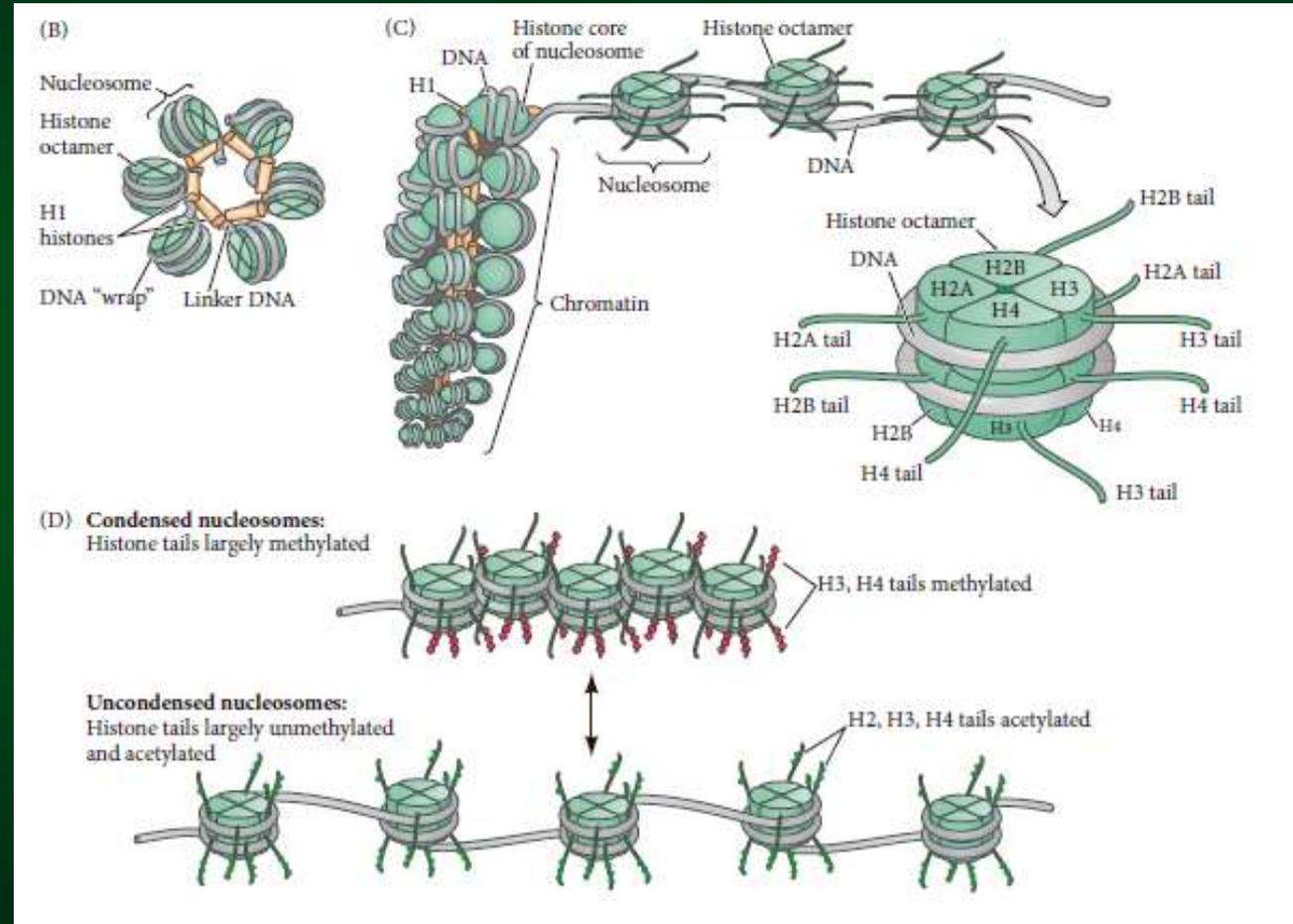


Упрощенная схема ключевых событий в экспрессии белок-кодирующего гена

Ген эукариот

хроматин - комплекс ДНК с белком

Нуклеосома ГИСТОНЫ



ацетилирование гистонов
деацетилирование гистонов
метилирование гистонов



Промотор

Сайт инициации транскрипции

Сайт инициации трансляции, ATG. Нуклеотидная последовательность между точкой инициации транскрипции и точкой начала трансляции называется **5' -нетранслируемым районом (5' UTR)**

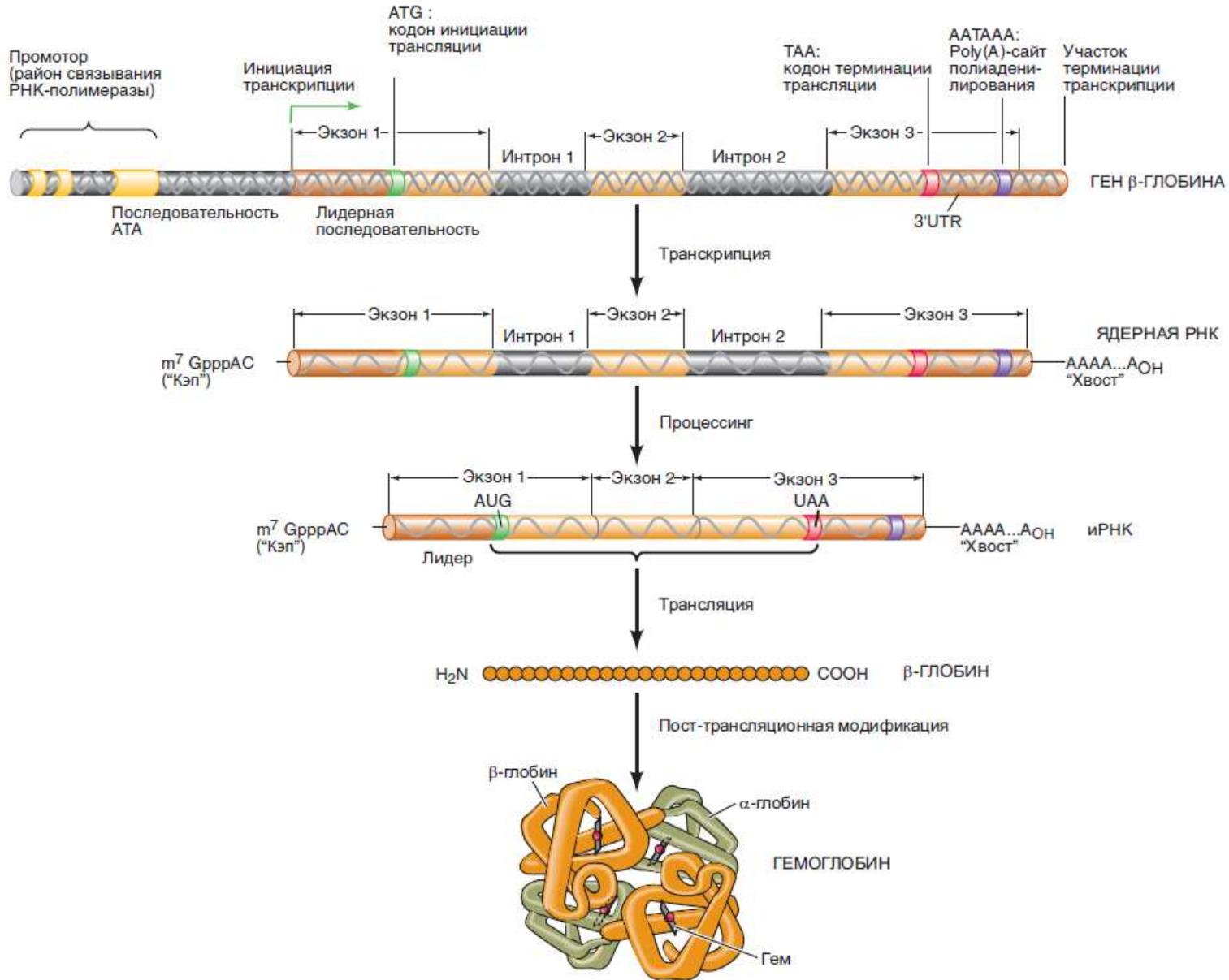


ЭКЗОН гена

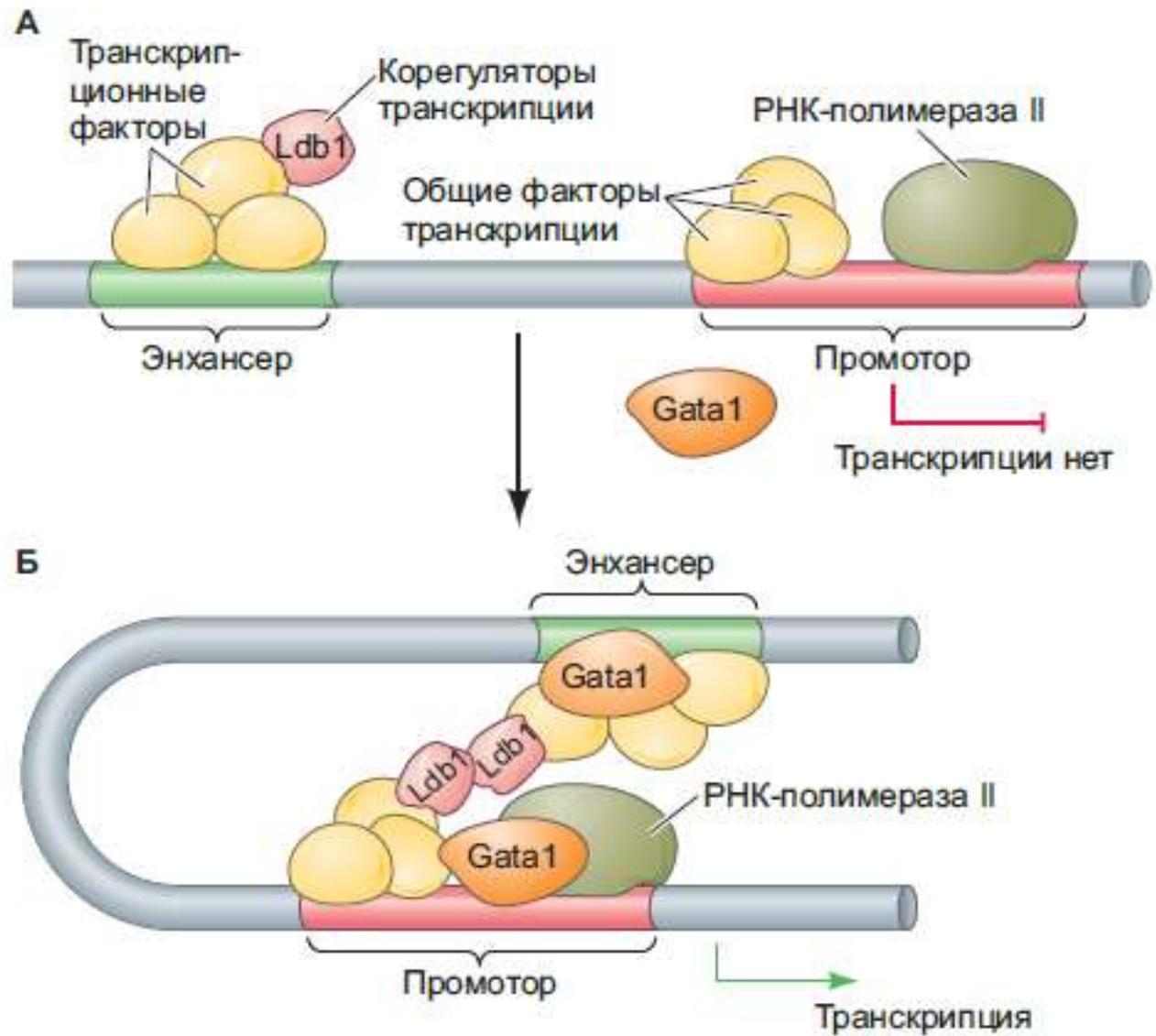
ИНТРОН

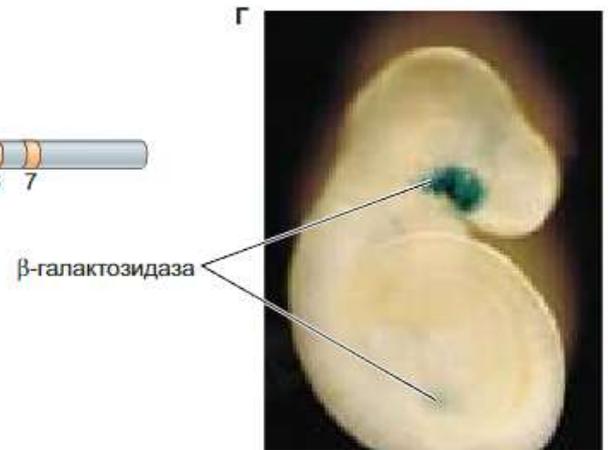
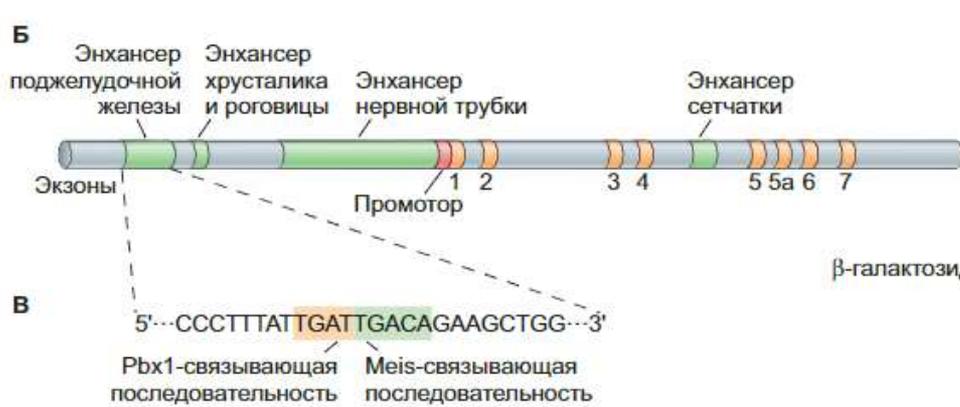
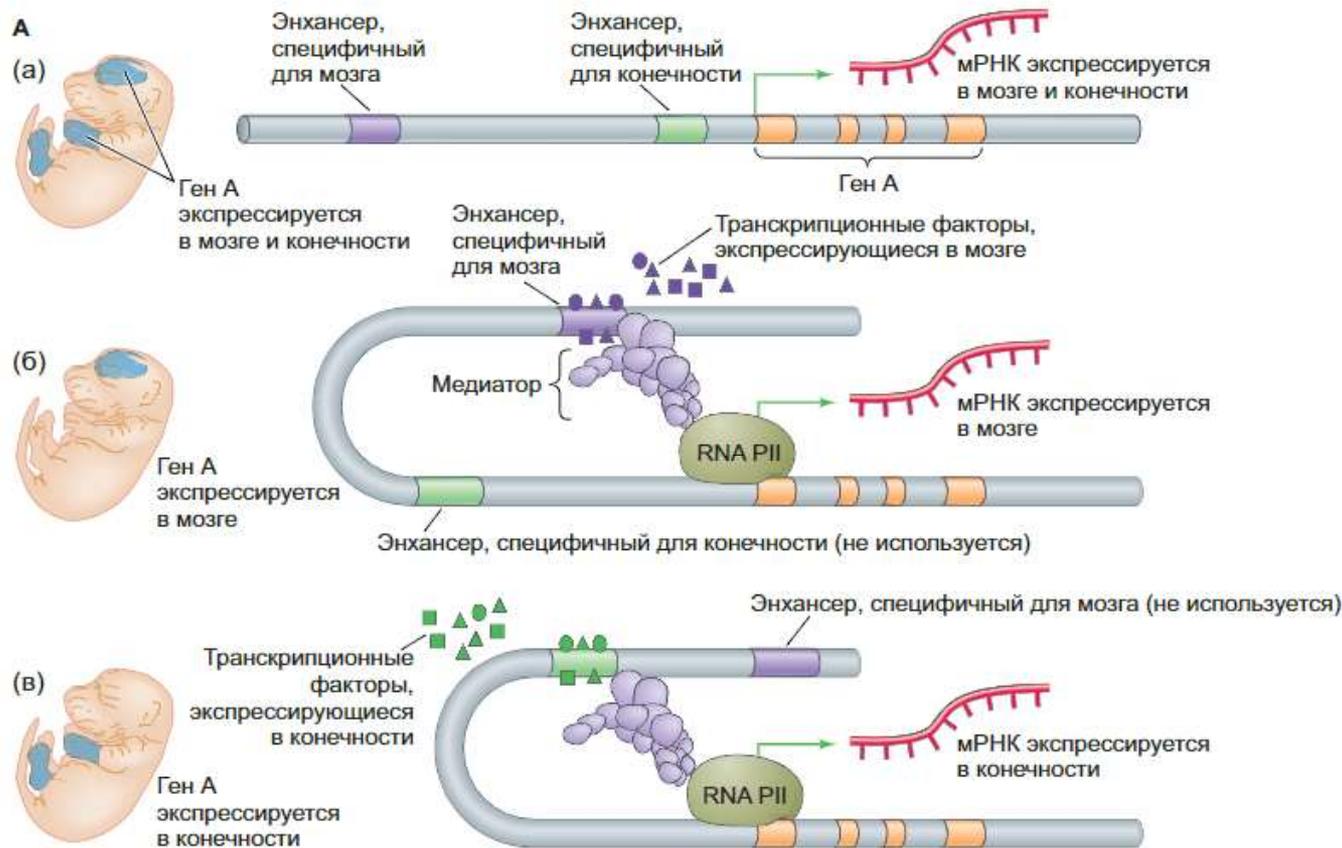
Кодон терминации трансляции (стоп-кодон)

**3'-нетранслируемый район (3' UTR)
«poly(A) –хвост»**



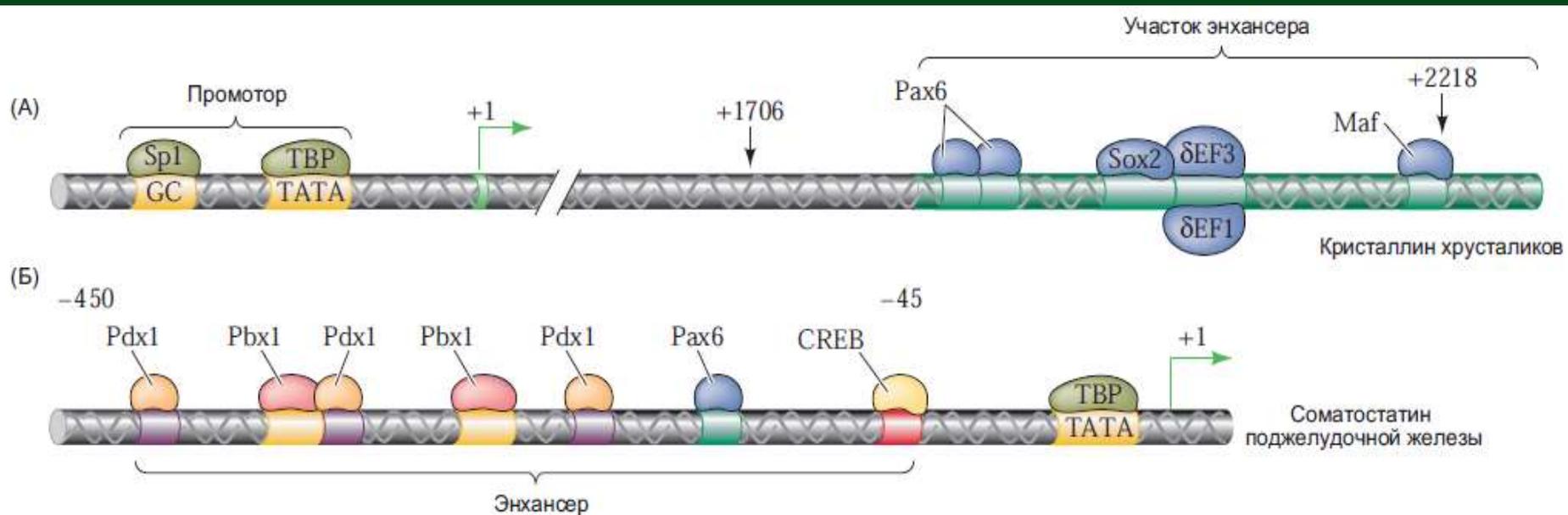
ЭНХАНСЕР





S. C. Williams et al., 1998, *Mech Dev* 73:

Модульная структура районов регуляции транскрипции, включающая *cis*-элементы



Транскрипционные факторы

Таблица 5.1 Семейства и подсемейства некоторых важных транскрипционных факторов

Семейство	Представители транскрипционных факторов	Некоторые функции
Гомеодоменные:		
Hox	Hoxa-1, Hoxb-2 и т.д.	Образование продольной оси
POU	Pit-1, Unc-86, Oct-2	Развитие гипофиза, нейрогенез
LIM	Lim-1, Forkhead	Развитие головы
Pax	Pax1,2,3,6 и т.д.	Нейральная спецификация, развитие глаз
Basic helix-loop-helix (bHLH)	MyoD, MITF, daughterless	Спецификация мышц и нервной системы, детерминация пола у дрозофилы, пигментация
Basic leucine zipper (bZip)	C/EBP, AP1	Дифференцировка клеток печени, спецификация жировых клеток
Цинк-фингерные:		
Стандартные	WT1, Krüppel, Engrailed	Формирование почек, гонад; дифференцировка макрофагов; сегментация зародыша дрозофилы
Ядерные рецепторы	Рецепторы глюкокортикоидов, эстрогена, тестостерона, ретиноевой кислоты	Гениталии, вторичные половые признаки, формирование черепно-лицевых структур, развитие конечностей
Sry-Sox	Sry, SoxD, Sox2	Изгибание ДНК, первичная детерминация пола у млекопитающих, дифференцировка эктодермы

Транскрипционные факторы

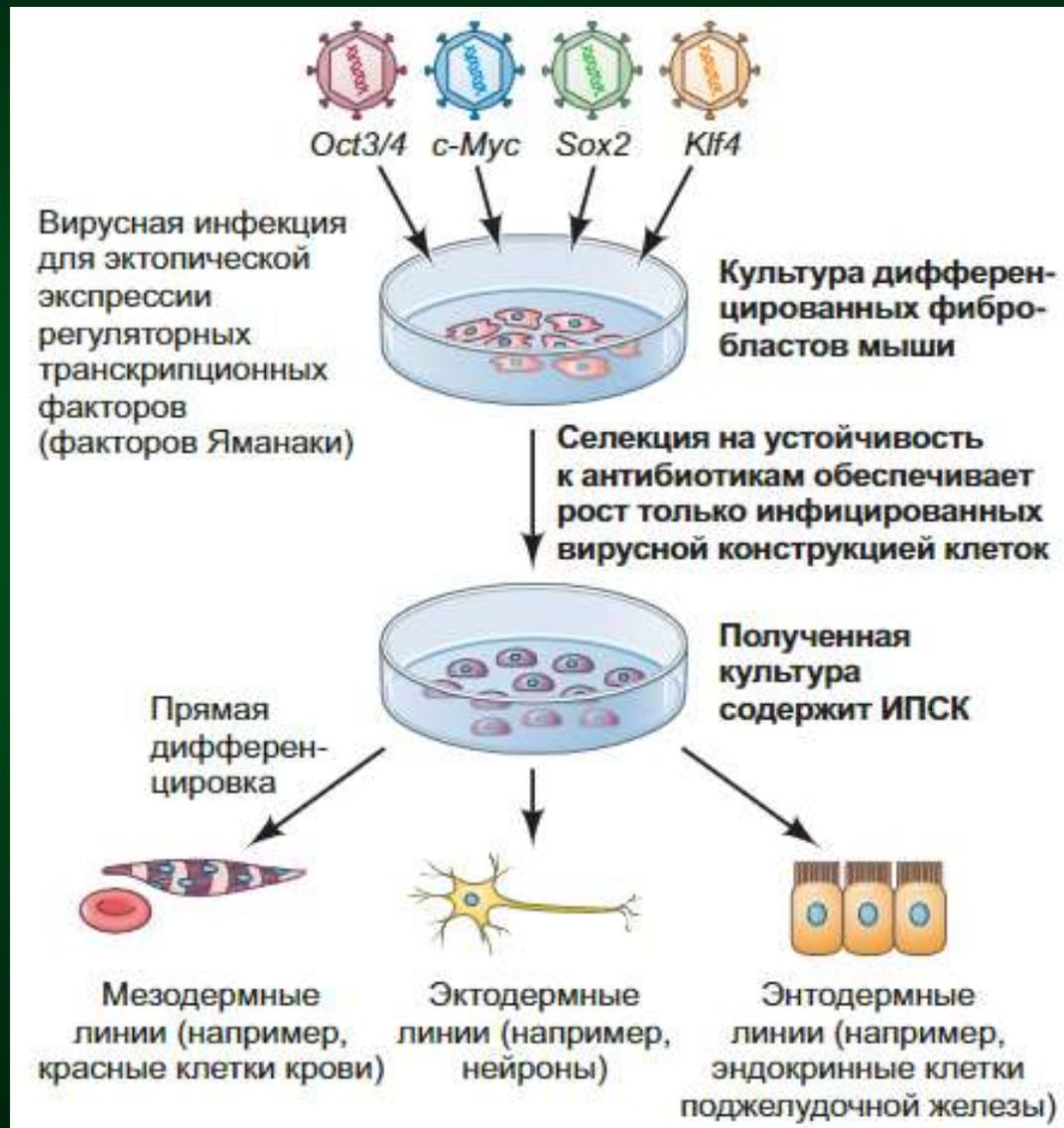
Таблица 6.2 Классификация транскрипционных факторов, основанная на способах их активации

Класс	Примеры
Конститутивные	Sp1, NF1, другие TBP- ассоциированные факторы
Регулируемые (зависимые) в зависимости от стадии развития (активируются в клетках при индукции экспрессии соответствующего гена или при перемещении белка из цитоплазмы в ядро)	GATA4 (кровь) Pit1 (гипофиз) MyoD, Myf (мышцы) Нох-ТФ (оси тела) Bicoid (передние сегменты дрозофилы) Pax6 (глаза, поджелудочная железа)
Активируемые сигналами (не активными до получения сигналов клетками)	Суперсемейство ядерных рецепторов (для эстрогенов, тестостерона, ретиноидов, тиреоидов) Зависящие от клеточных мембрано-связанных рецепторов (STAT, SMAD, β -катенин, GLI, MITF и т. д.)

По данным Brivanlou, Darnell 2002

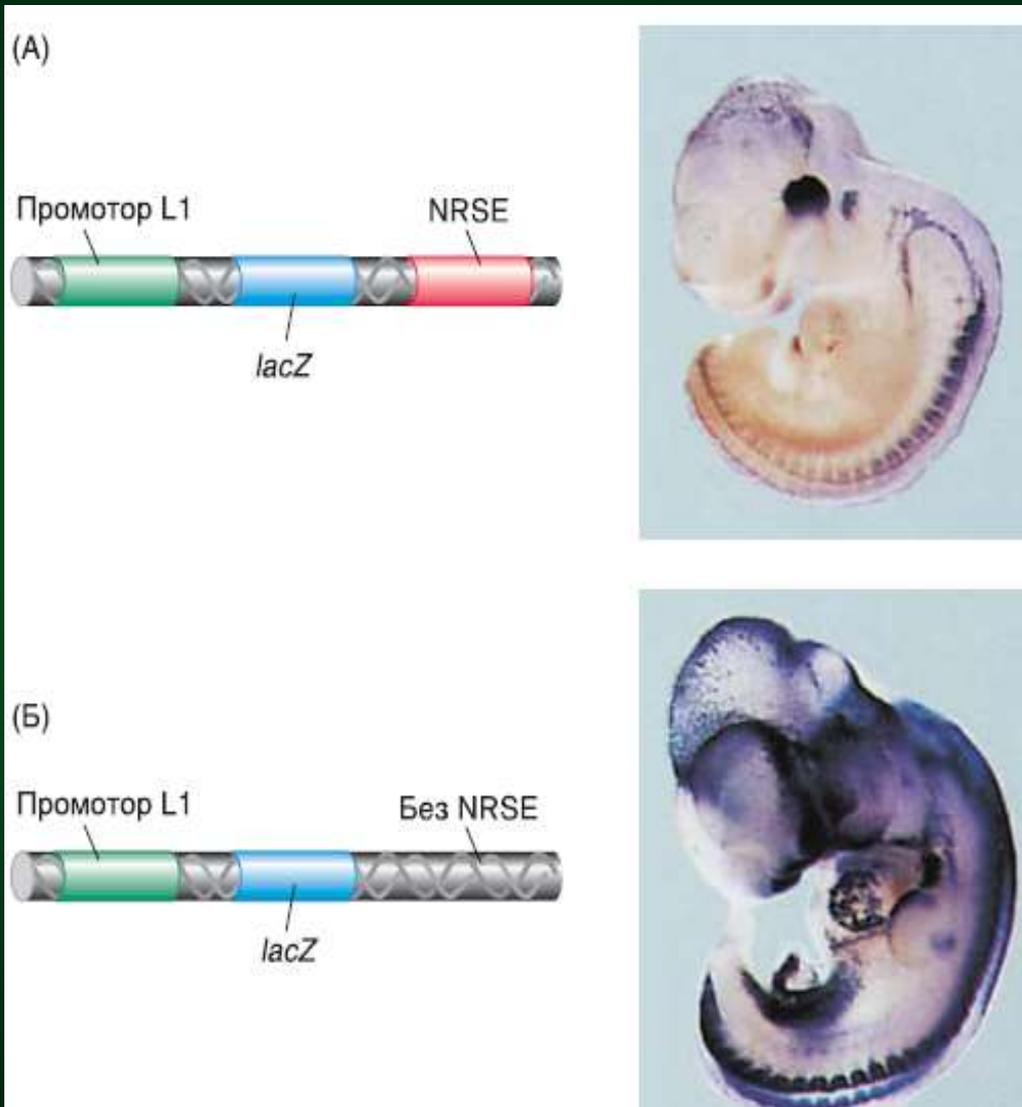
Затравочные транскрипционные факторы (pioneer transcription factors)

FoxA, Pax7



Сайленсеры

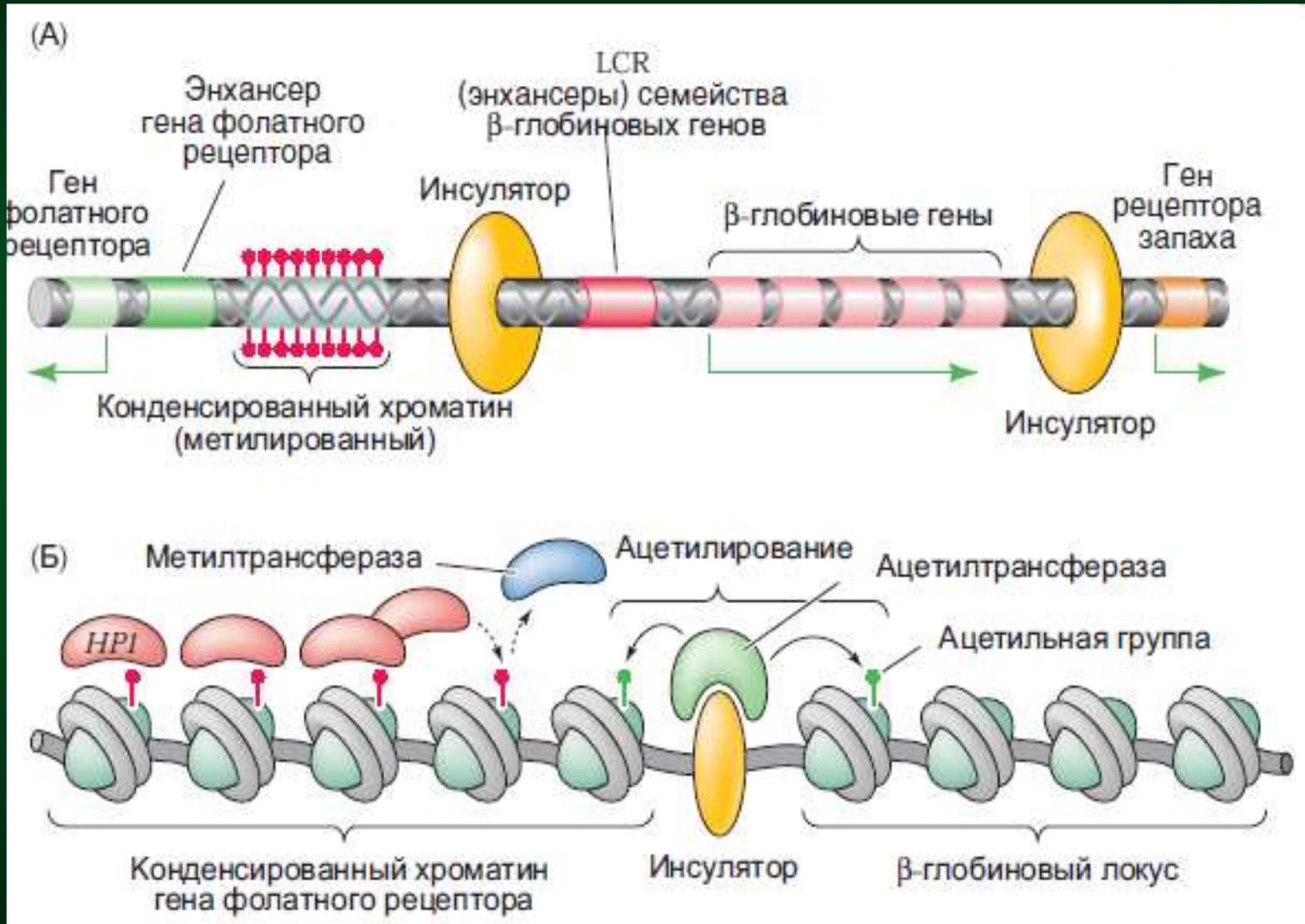
районы ДНК, которые отвечают за репрессию транскрипции какого-либо гена



нейроспецифический сайленсерный элемент (neural restrictive silencer element) — NRSE; найден в регуляторных районах нескольких мышинных генов, экспрессия которых ограничена нервной системой

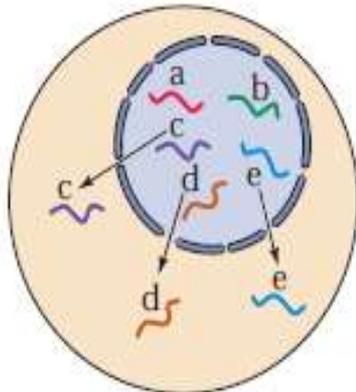
нейроспецифический сайленсерный фактор (neural restrictive silencer factor) — NRSF. NRSF, по-видимому, синтезируется в каждой клетке организма, не являющейся зрелым нейроном

Инсуляторы

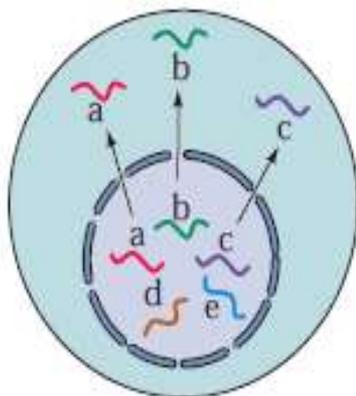


Альтернативный сплайсинг

(A) Селекция РНК

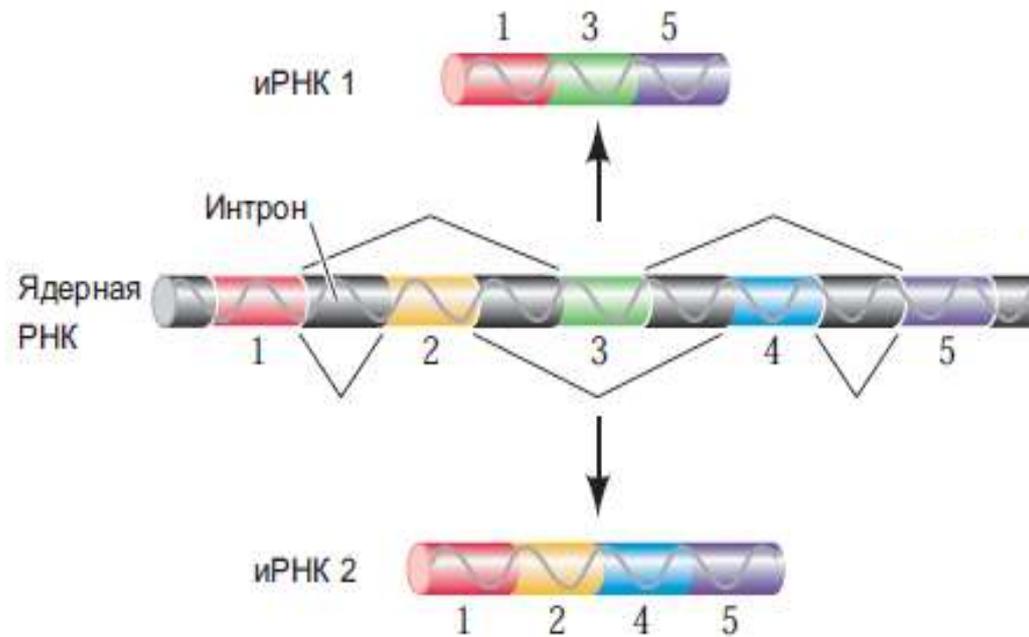


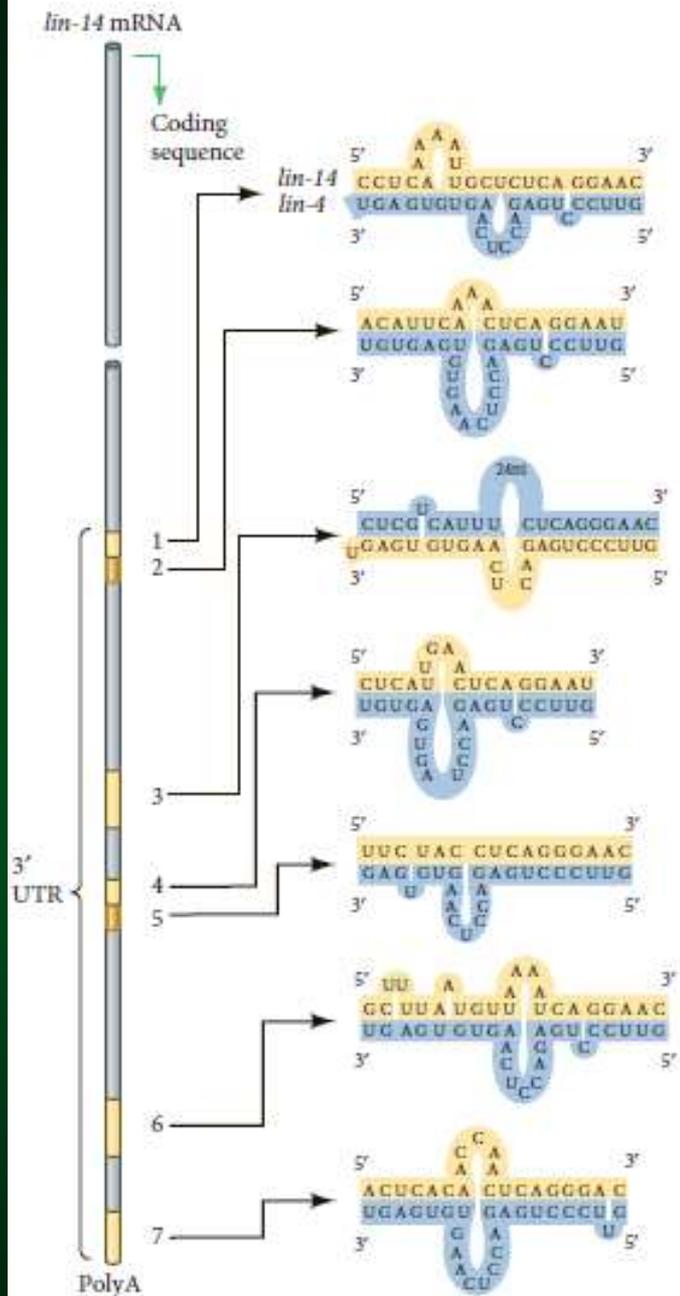
Клеточный тип 1

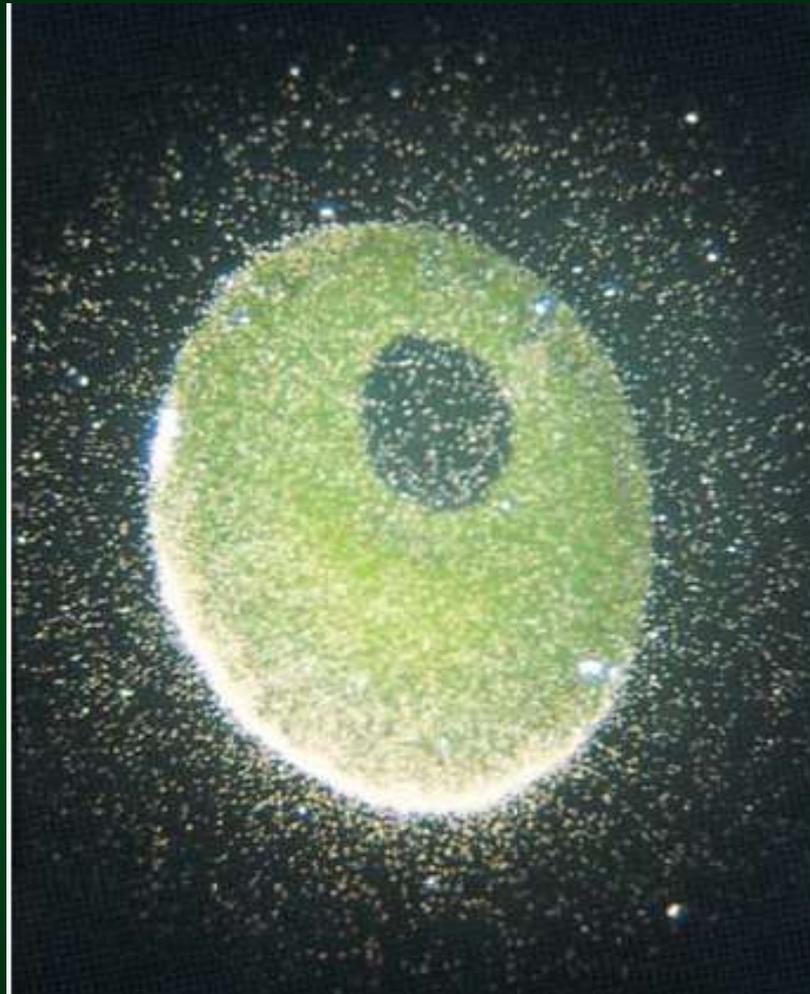


Клеточный тип 2

(B) Альтернативный сплайсинг

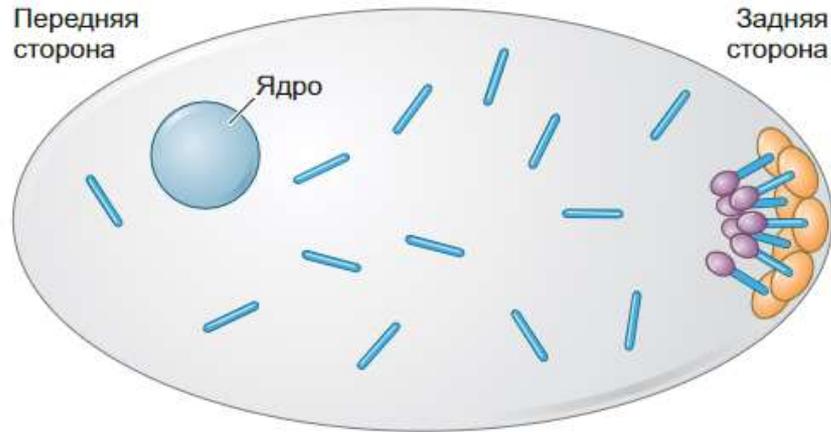






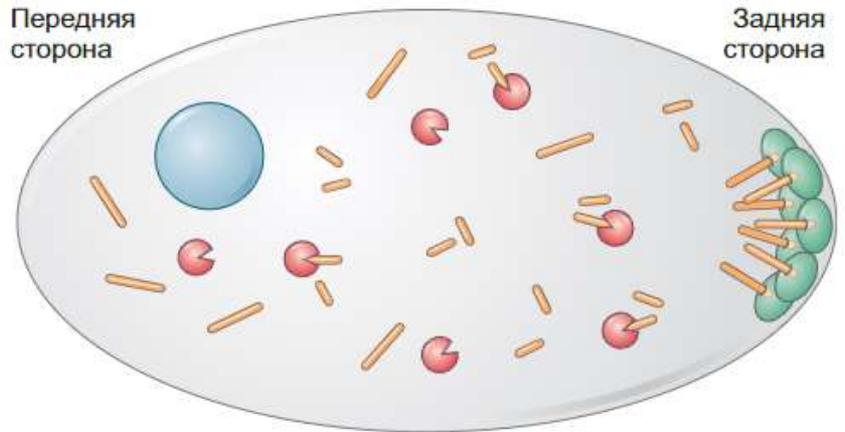
Локализация мРНК *Vg1* на вегетативном полюсе ооцита *Xenopus*

А Диффузия и локальное закрепление



- Трансляция мРНК *nanos*
- Якорь
- РНК *nanos*

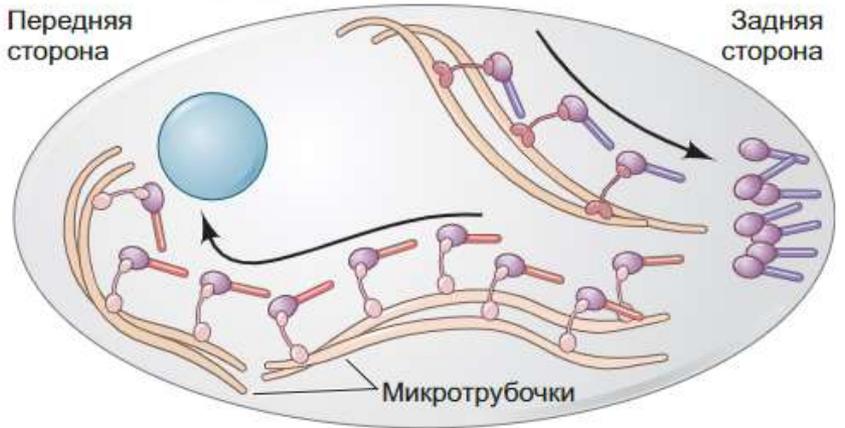
Б Локализованная защита



- мРНК *hsp83*
- Защитный белковый комплекс (проводит деградацию мРНК *hsp83*)
- Деадектилазный комплекс (проводит деградацию мРНК *hsp83*)

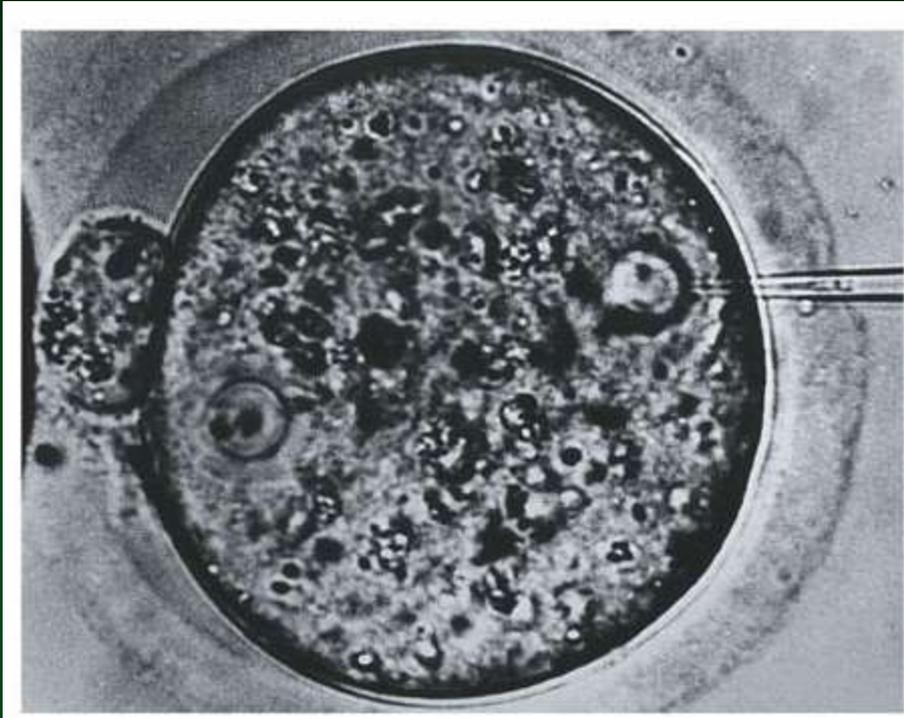
Локализация мРНК

В Активный транспорт по цитоскелету



- мРНК *oskar*
- мРНК *bicoid*
- Динеин
- Кинезин

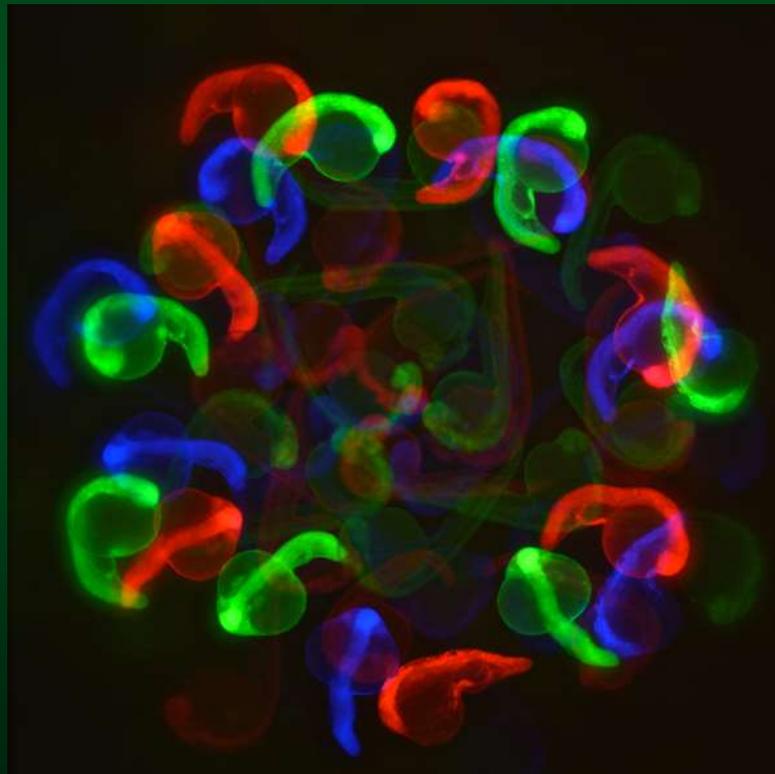
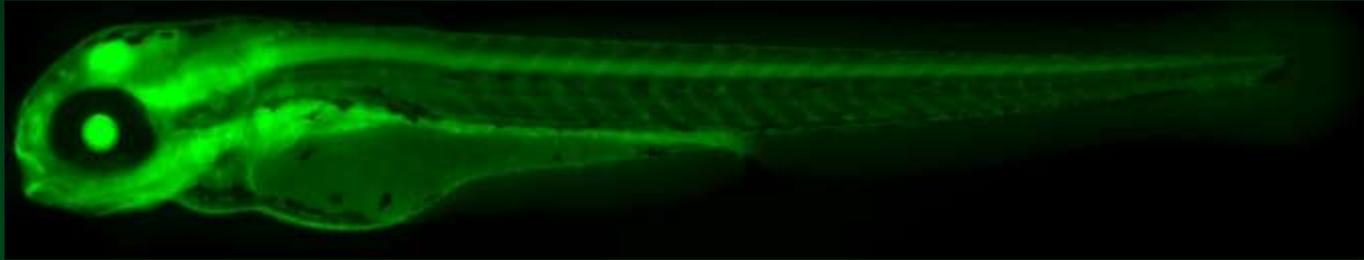
Изучение функций генов, действующих в ходе развития Трансгенные клетки и организмы

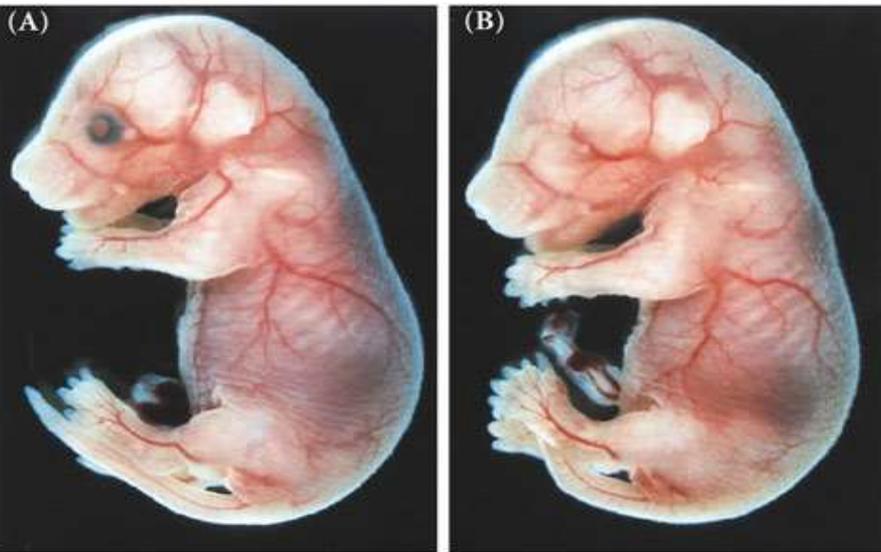


**инъекции
электропорация
использование конструкций
транспозонного элемента или
ретровирусного вектора**

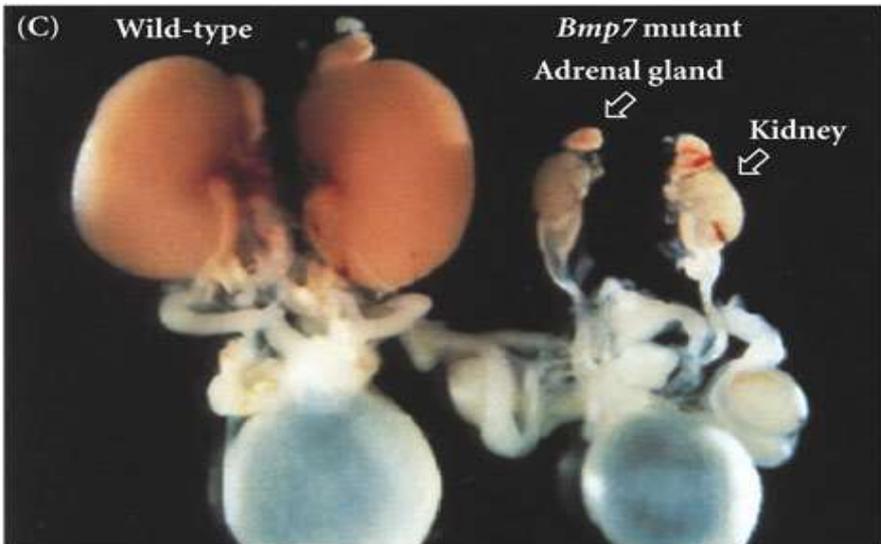
химеры

Insertion of new DNA into embryonic cells. Here, DNA (from cloned genes) is injected into the pronucleus of a mouse egg. (From Wagner et al. 1981; photograph courtesy of T. E. Wagner.)





ЭКСПЕРИМЕНТЫ ПО НАПРАВЛЕННОМУ РАЗРУШЕНИЮ («НОКАУТУ») ГЕНОВ

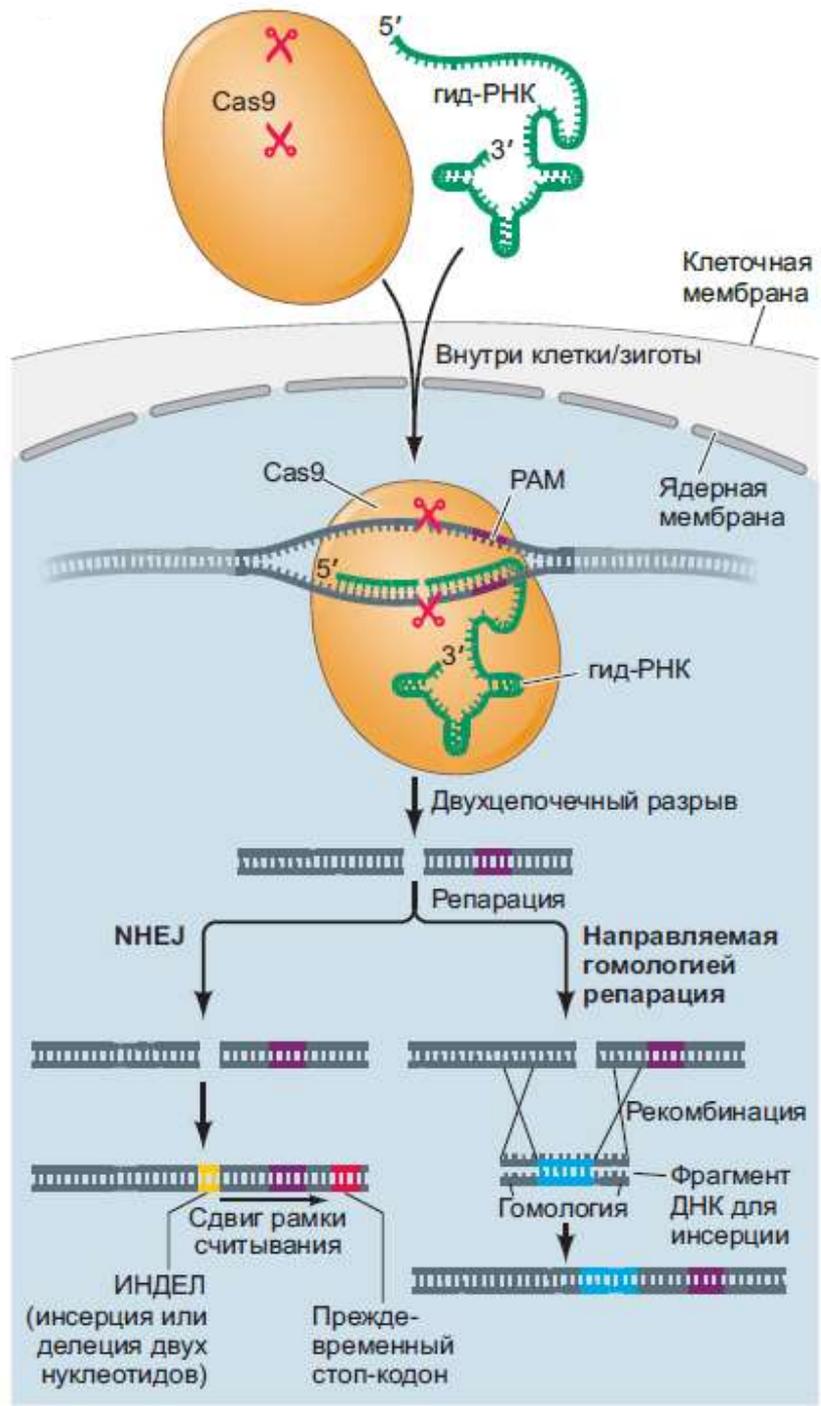


Morphological analysis of *Bmp7* knockout mice. (A) Wild-type and (B) homozygous *Bmp7*-deficient mouse at day 17 of their 21-day gestation. The *Bmp7*-deficient mouse lacks eyes. (C) The kidneys of these mice at day 19 of gestation. The kidney of the *Bmp7*-deficient mouse (right) is severely atrophied. Microscopic sections reveal the death of the cells that would otherwise have formed the nephrons. (From Dudley et al. 1995; photographs courtesy of E. Robertson.)

РЕДАКТИРОВАНИЕ ГЕНОМА

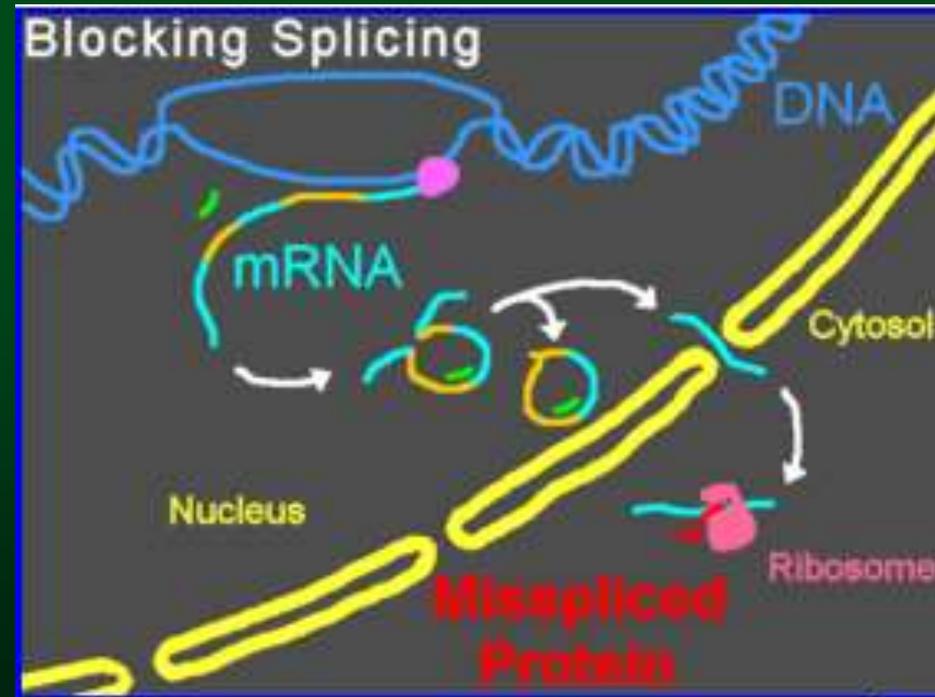
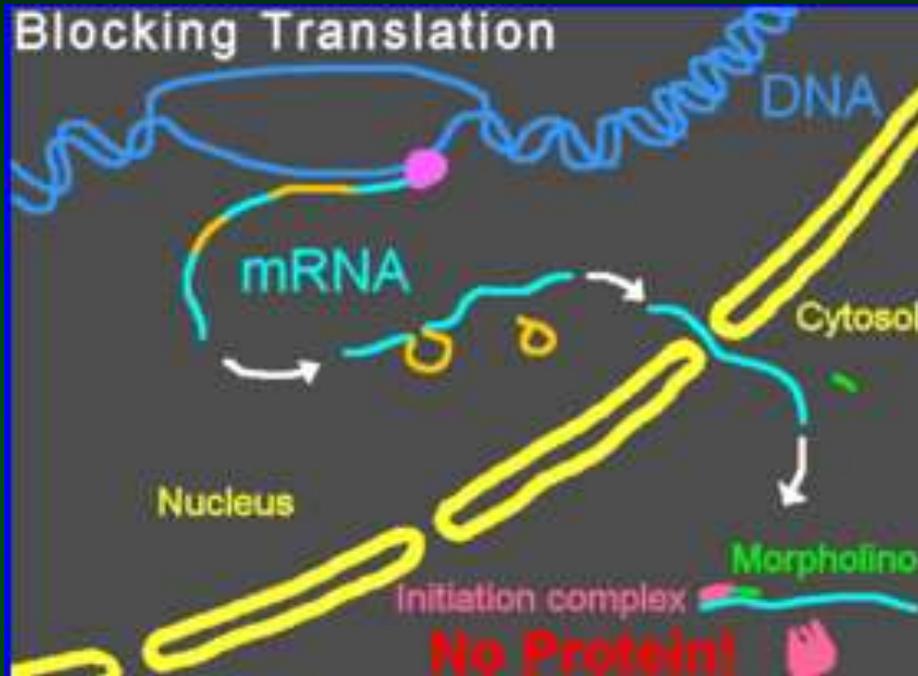
CRISPR/CAS 9

“short guide RNA” (sgRNA)



РНК-ИНТЕРФЕРЕНЦИЯ

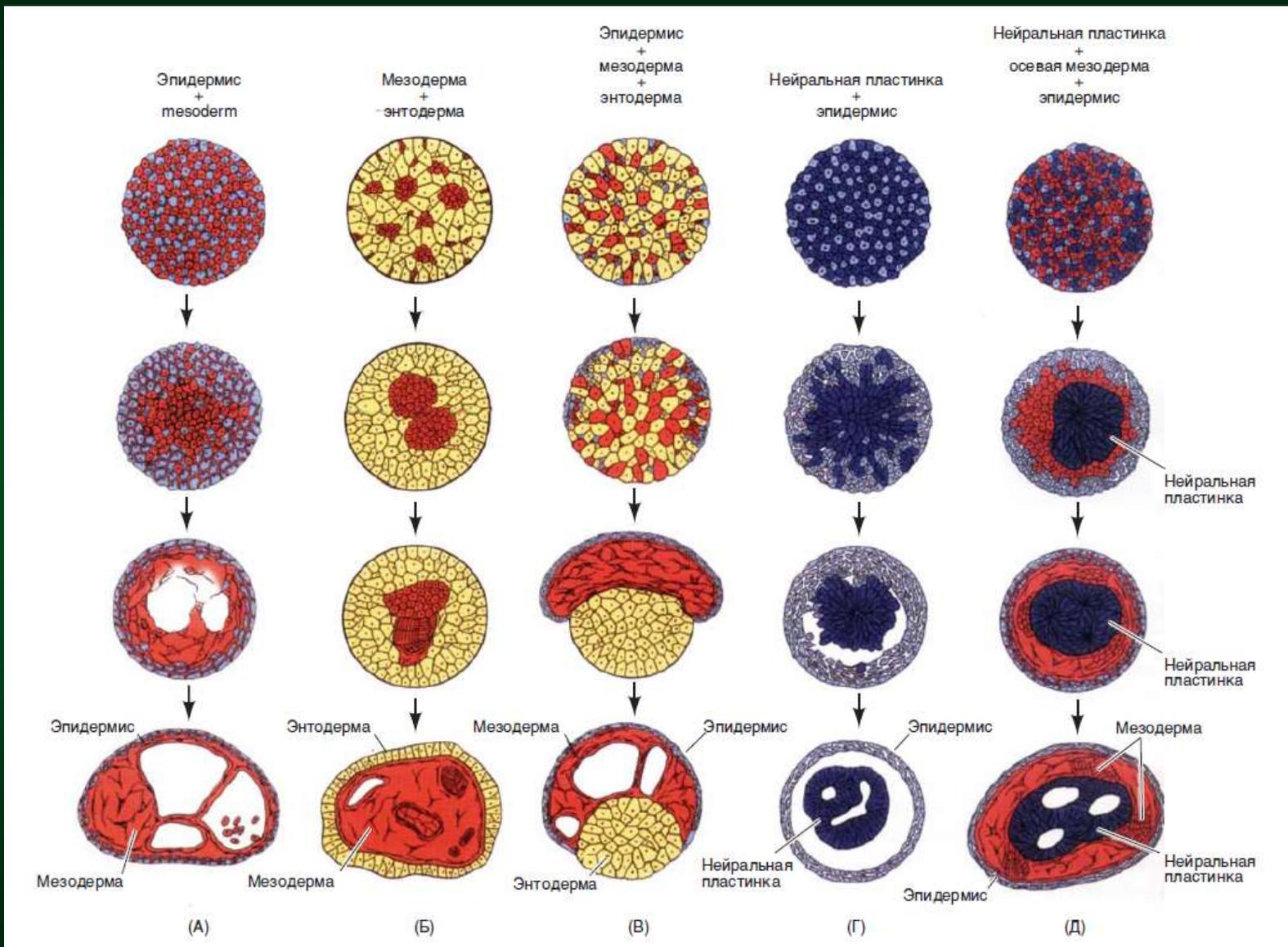
МОРФОЛИНОВЫЕ АНТИСЕНС-ОЛИГОМЕРЫ



Развитие многоклеточных организмов

Избирательные межклеточные
взаимодействия

Избирательное клеточное сродство



Избирательное клеточное средство

Кадгерины и клеточная адгезия

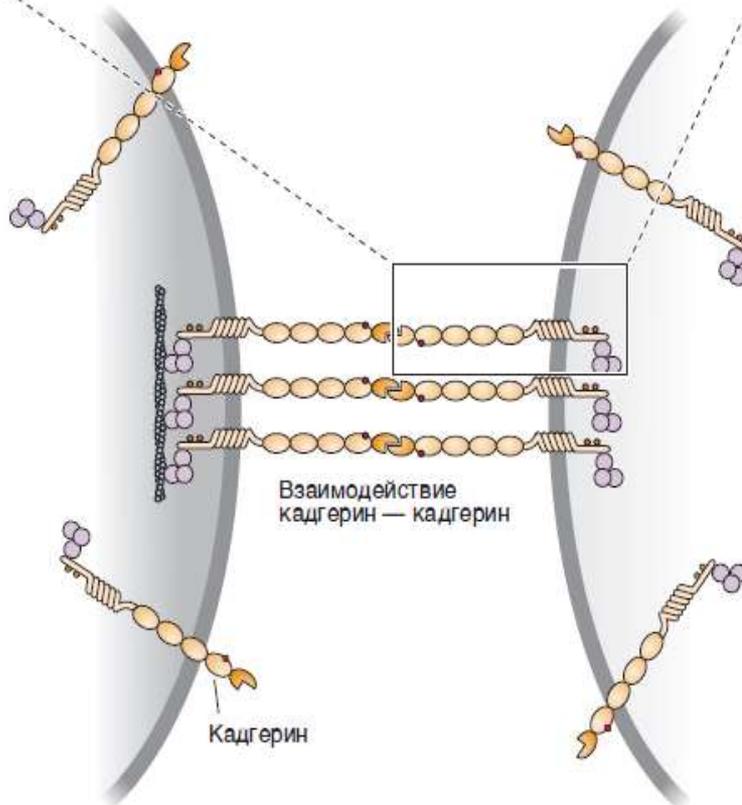
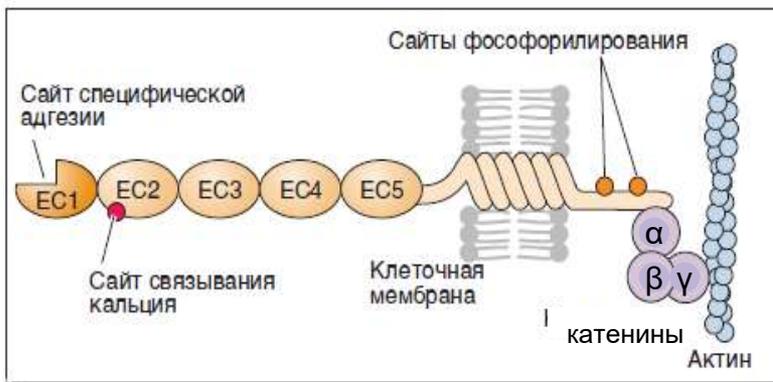


Рисунок 3. 28

Схематическое представление клеточной адгезии, обусловленной кадгеринами. Кадгерины связываются с тремя типами катенинов. Катенины, в свою очередь, могут связываться с внутриклеточной микрофиламентарой (актиновой) системой (по Takeichi 1991).

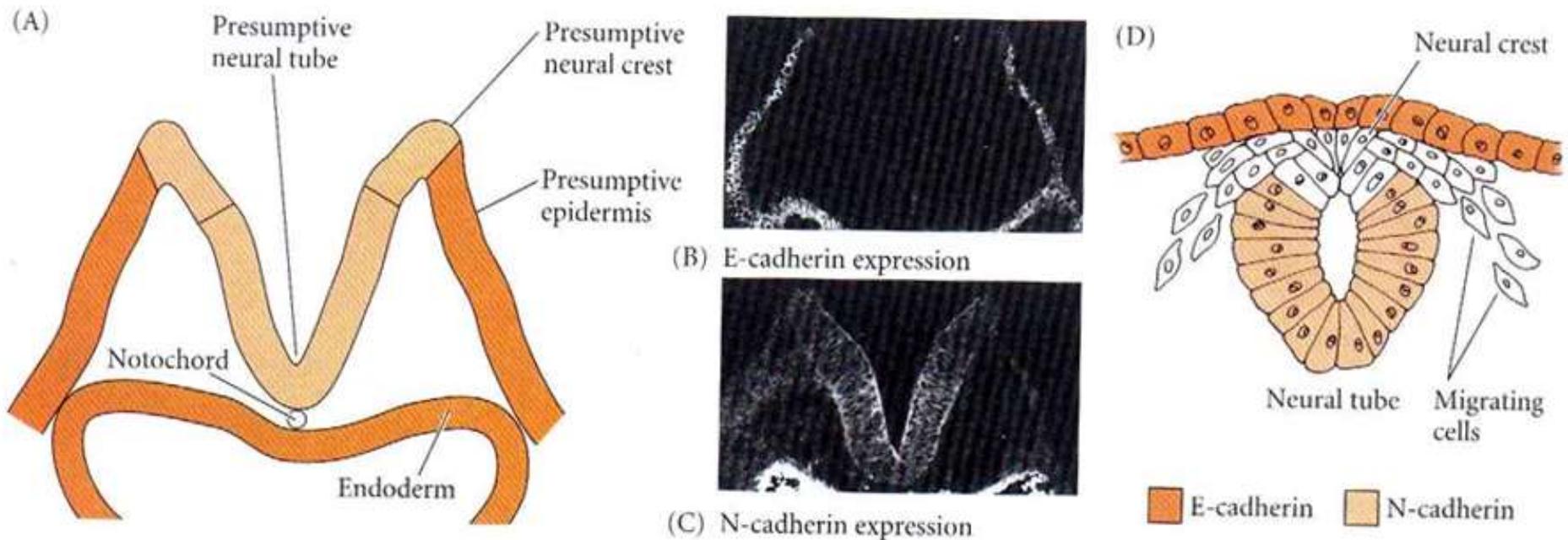
Избирательное клеточное сродство

Кадгерины и клеточная адгезия

- **E— кадгерин** (эпителиальный кадгерин, также называемый увоморулин и L-CAM)
- **P-кадгерин** (плацентарный кадгерин)
- **N-кадгерин** (нейральный кадгерин)
- **EP-кадгерин** (С-кадгерин)
- **Протокадгерины**

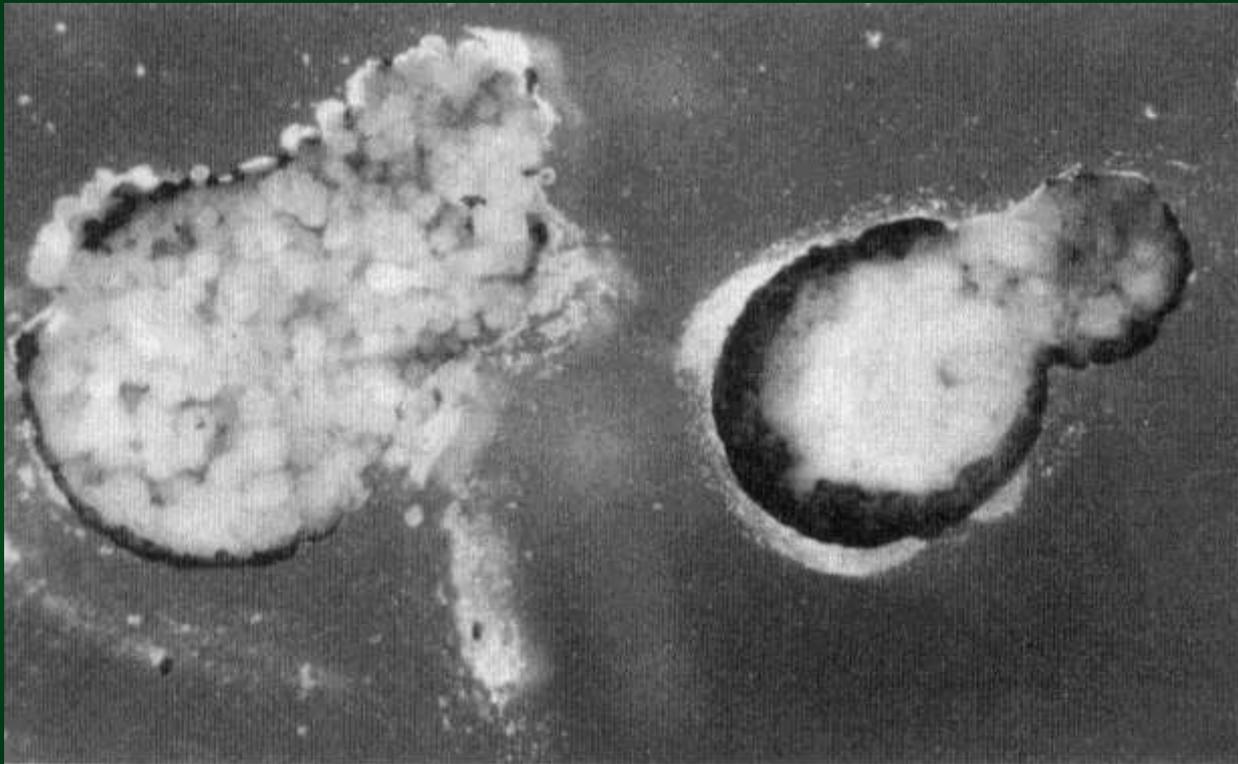
Избирательное клеточное сродство

Кадгерины и клеточная адгезия



Избирательное клеточное сродство

Кадгерины и клеточная адгезия



ЕР-кадгерин поддерживает бластомеры *Xenopus* в сцепленном состоянии в норме (справа).

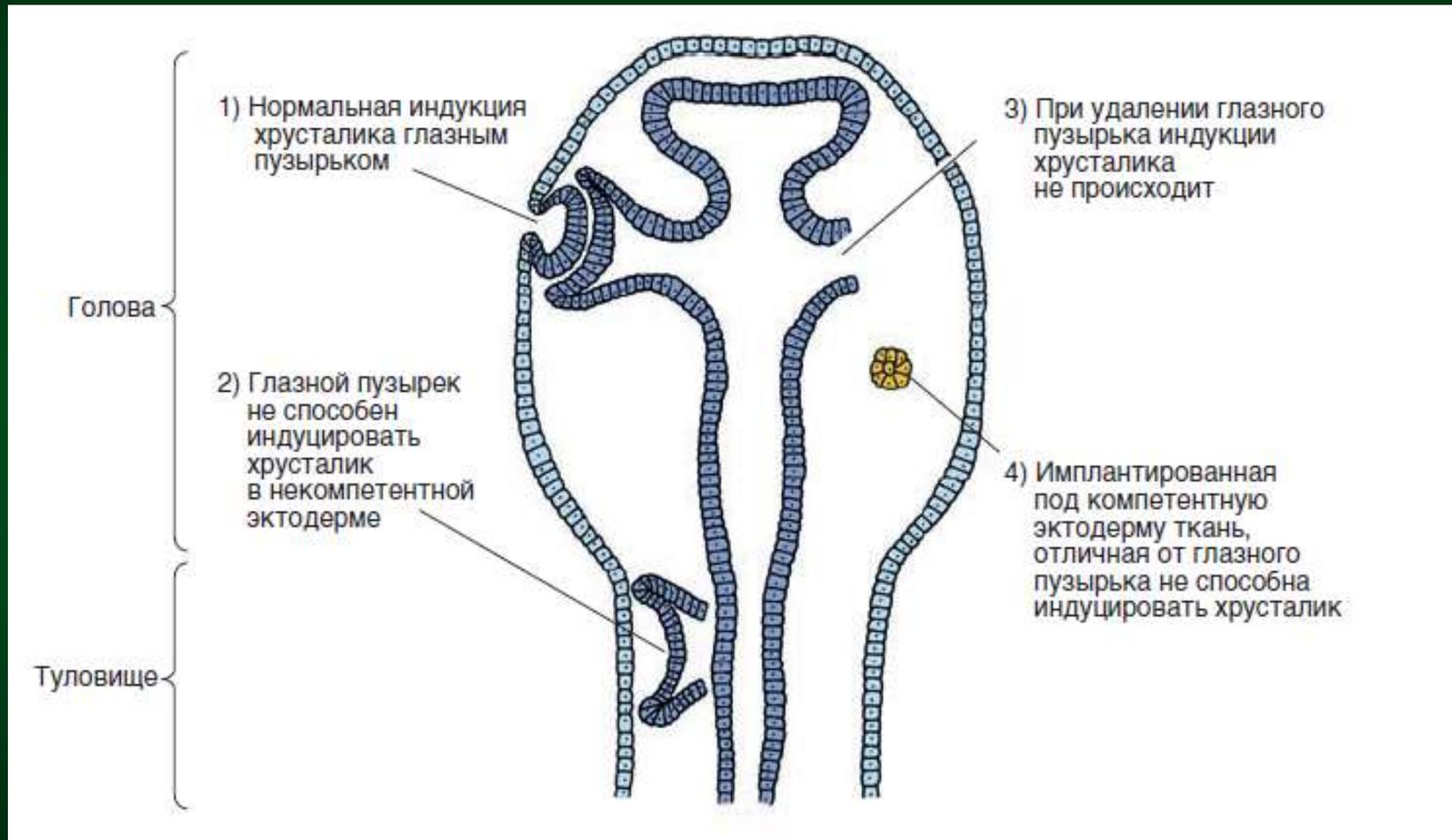
при блоке трансляции материнской иРНК кадгерина (слева) внутренние клетки бластулы легко диссоциируют

Развитие многоклеточных организмов

Избирательные межклеточные взаимодействия

индукция - взаимодействие на близком расстоянии двух и более клеток или видов тканей

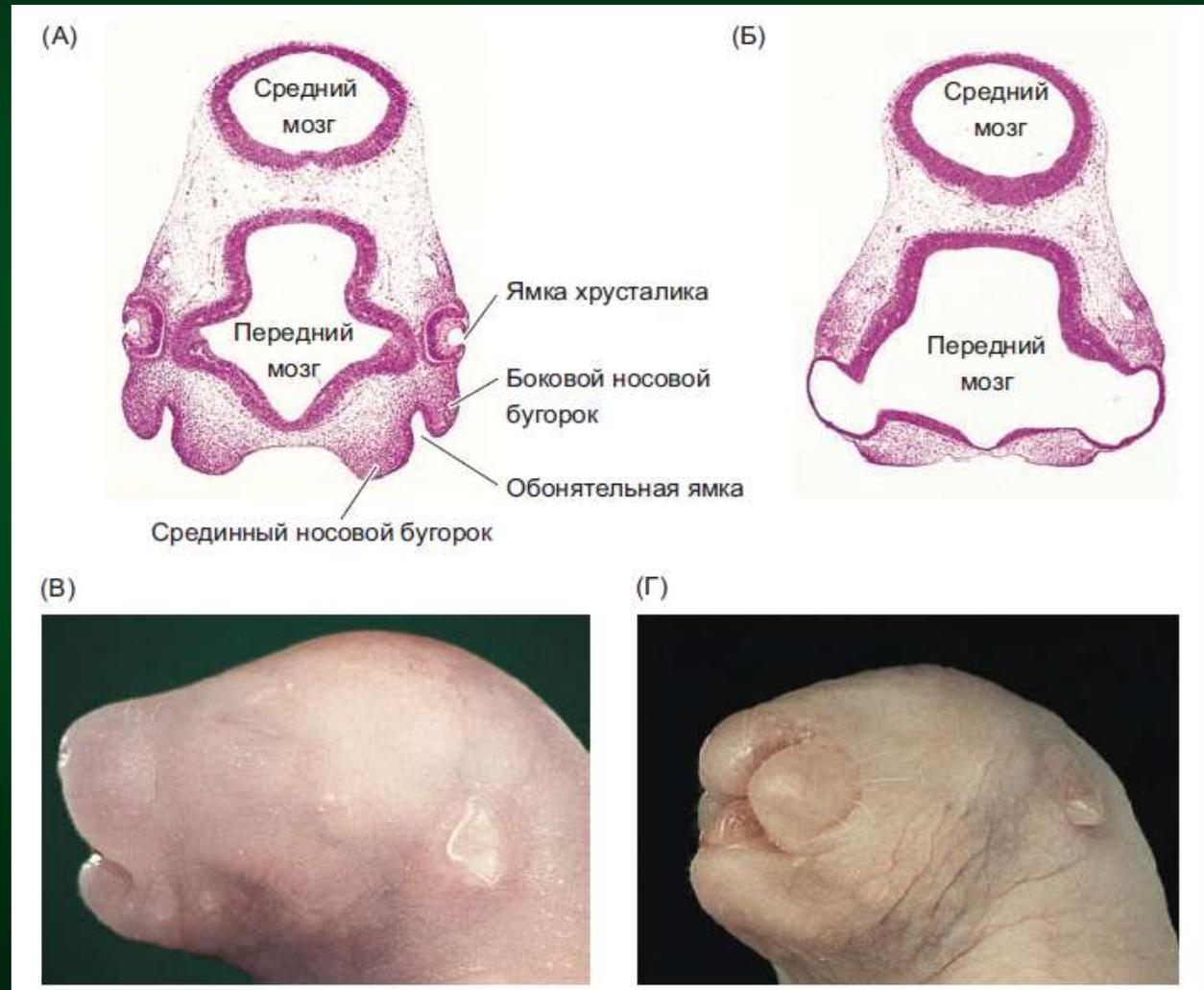
ИНДУКЦИЯ



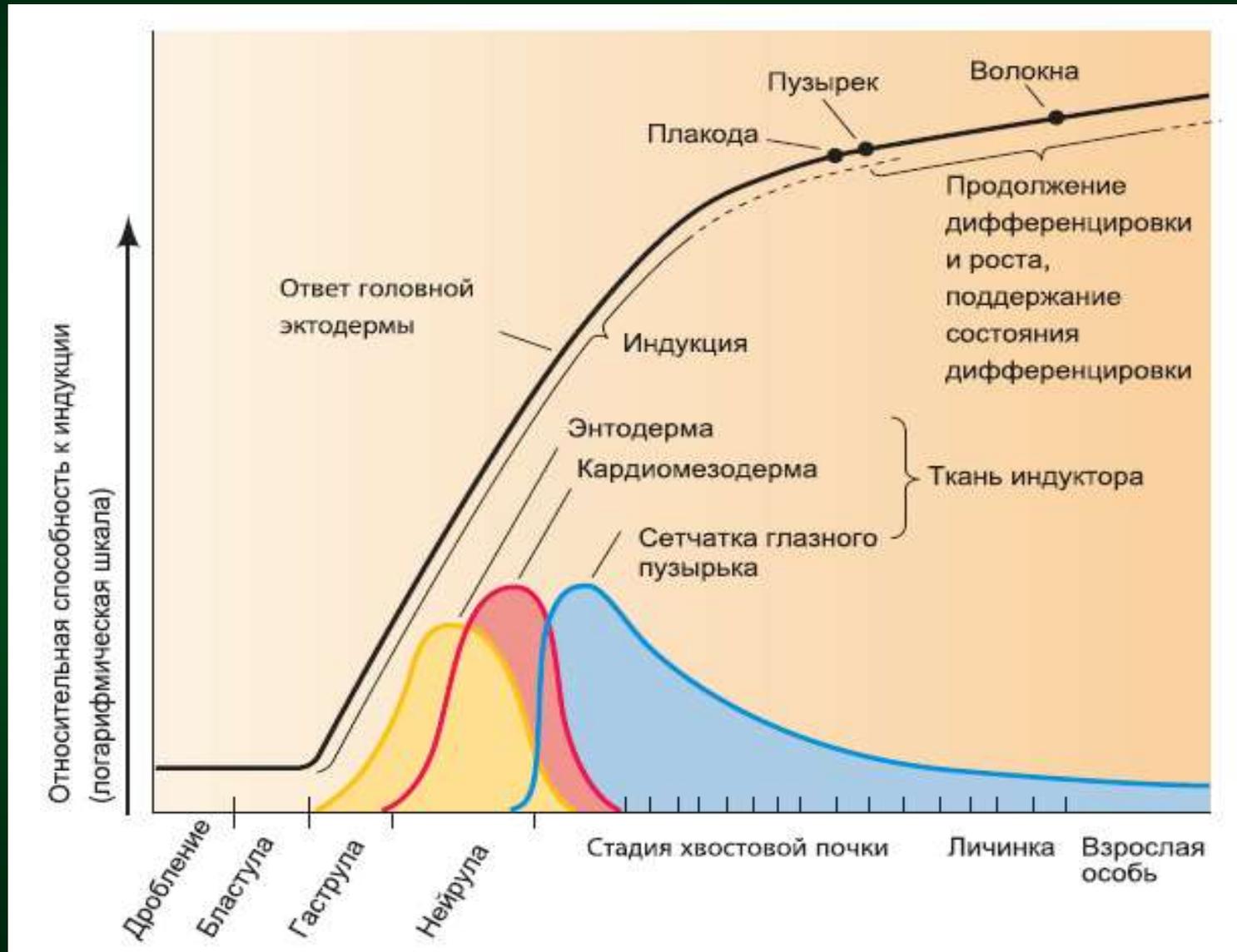
КОМПЕТЕНЦИЯ - способность отвечать на специфический индуцирующий сигнал

Индукция глаз и носа у зародыша крысы и транскрипционный фактор Pax6

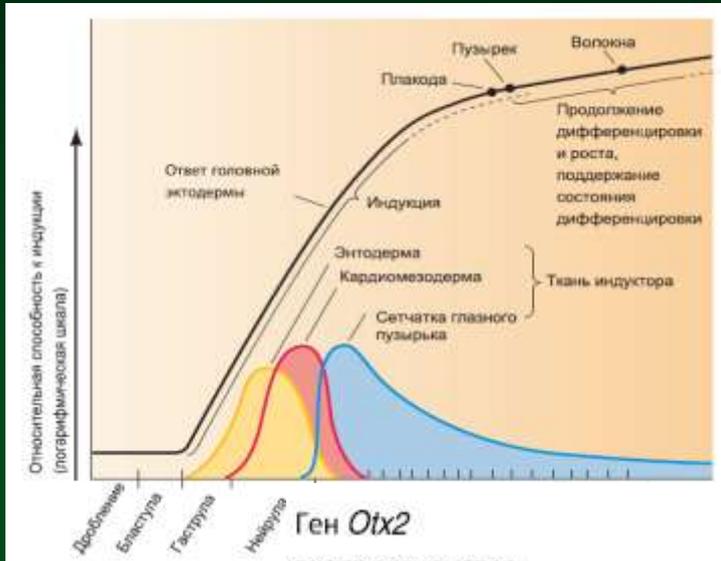
фактор компетенции



Индукция хрусталика у зародыша амфибий

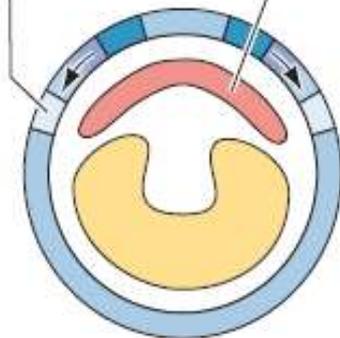


Индукция хрусталика у зародыша амфибий



экспрессируется в презумптивной эктодерме хрусталика

Дорсальная мезодерма



Поздняя гастрюла

Гены *Otx2*, *Pax6* экспрессируются в презумптивной эктодерме хрусталика



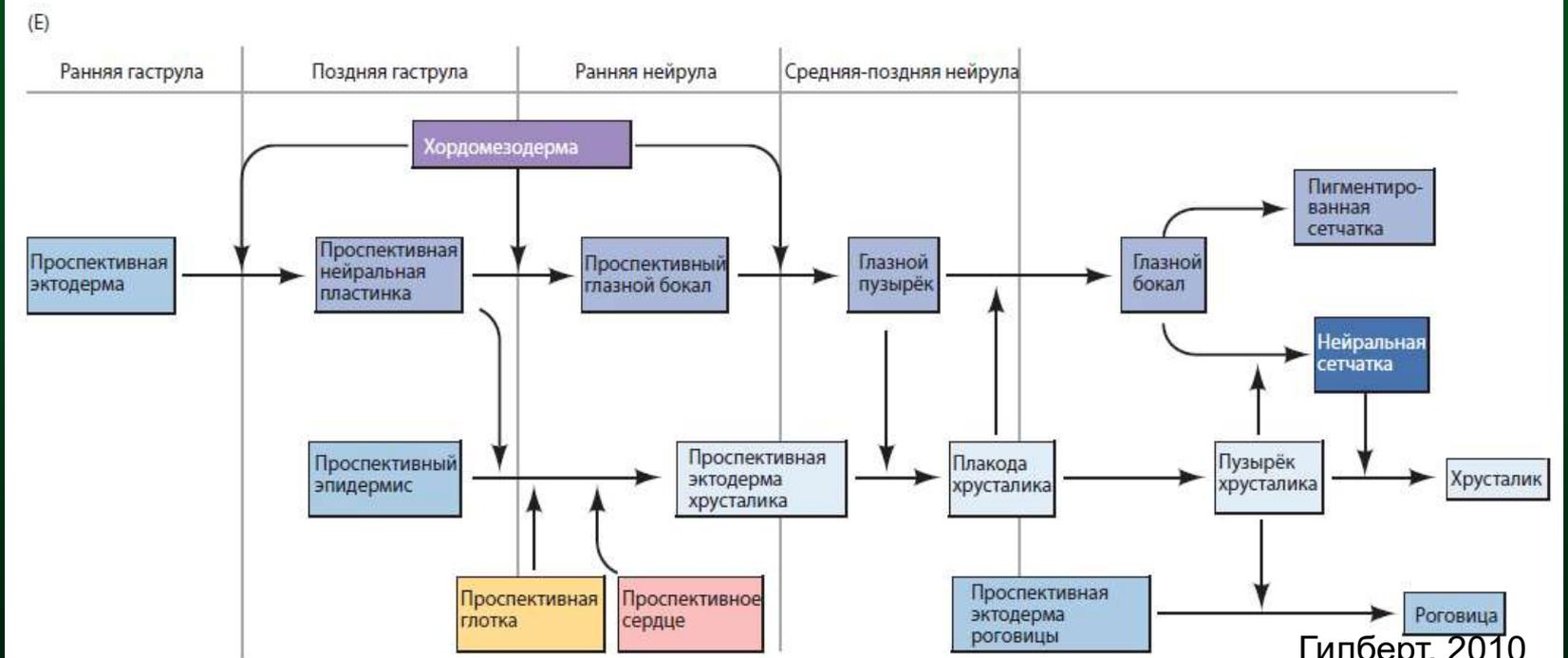
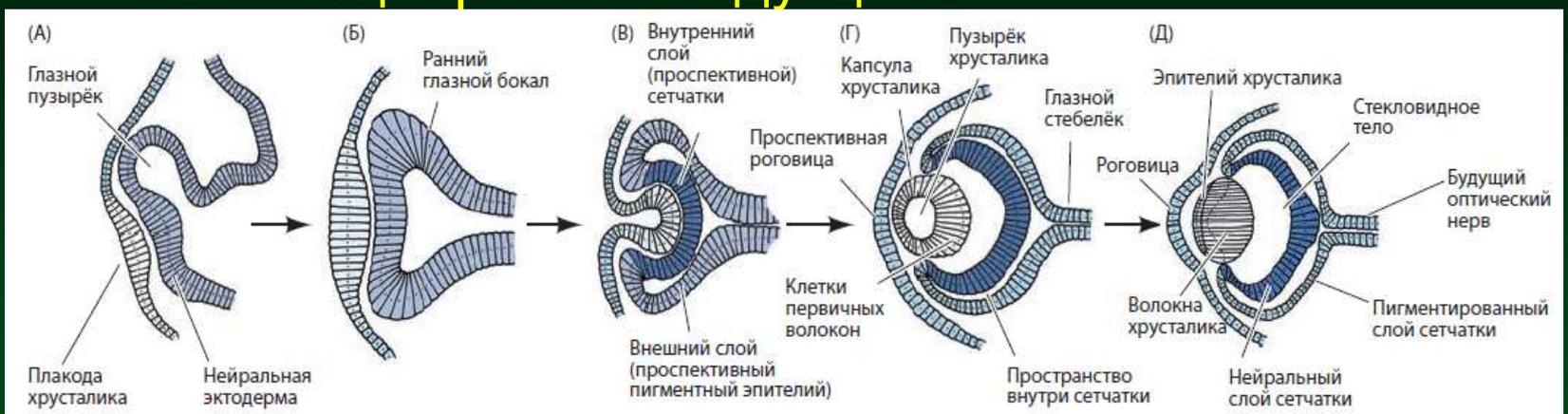
Ранняя нейрула

Гены *Otx2*, *Pax6*, *Sox3* экспрессируются в презумптивной эктодерме хрусталика



Поздняя нейрула

Схематическое представление индукции хрусталика глаза мышцы. Реципрокная индукция



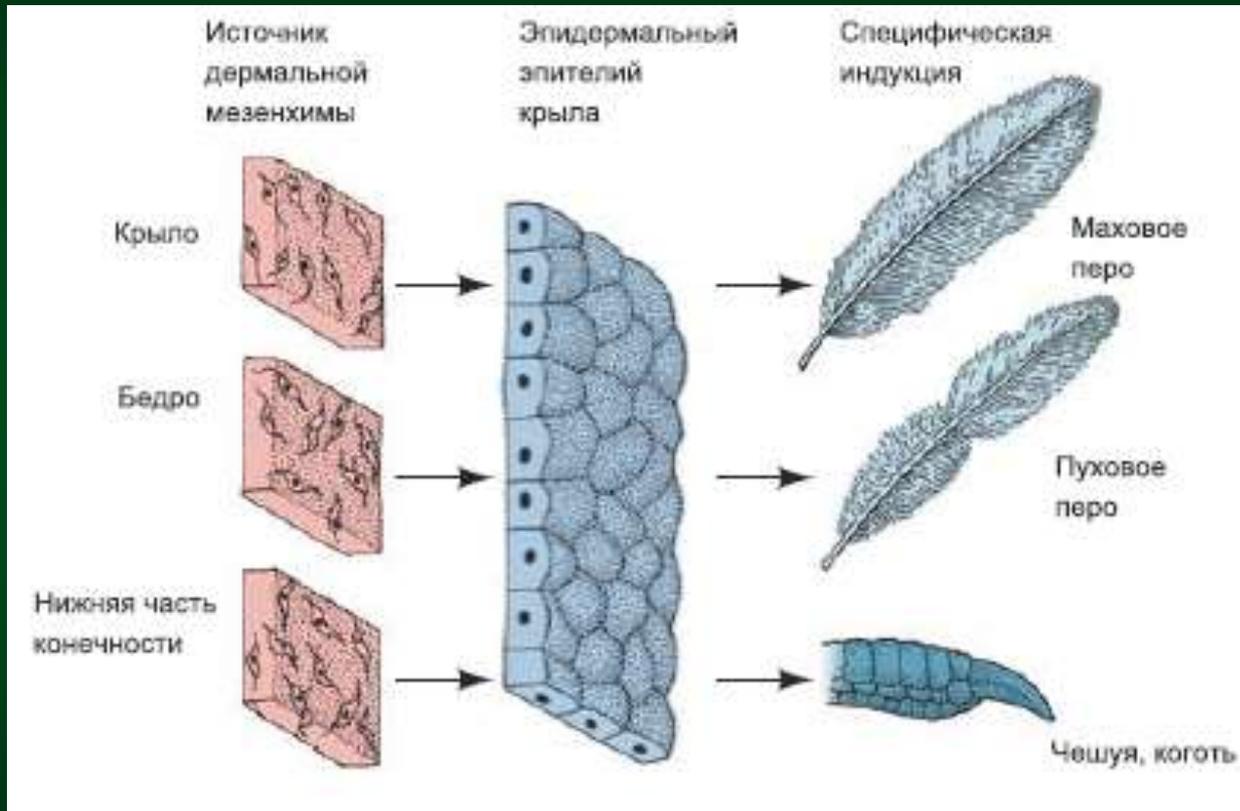
инструктивное взаимодействие

сигнал из индуцирующей клетки необходим для активации экспрессии какого-либо гена в отвечающей на сигнал клетке

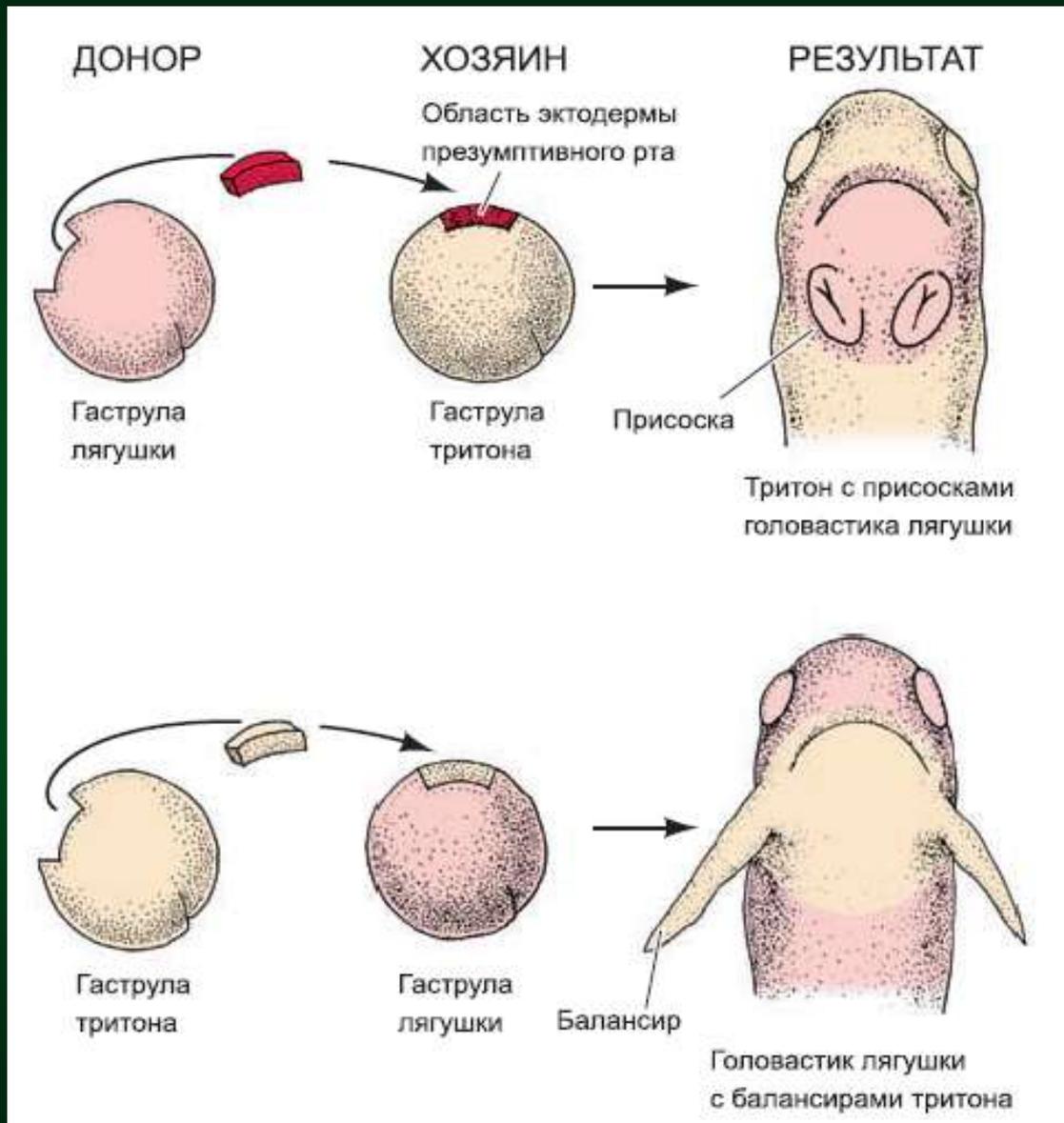
пермиссивное взаимодействие

отвечающая ткань готова дифференцироваться в определенном направлении и необходим только сигнал из окружающей среды (субстрат, например, фибронектин), чтобы подтолкнуть клетки отвечающей ткани на этот путь дифференцировки

Региональная специфичность индукции



Генетическая специфичность индукции



Шпеман : «эктодерма «говорит» индуктору « вы приказываете мне формировать рот, хорошо, я буду это делать, но я не могу формировать ваши структуры рта, я буду делать свои собственные, поскольку я умею делать только их»

Факторы, участвующие в передаче сигнала от ткани индуктора к компетентным клеткам

ПАРАКРИННЫЕ ФАКТОРЫ – секретируемые белки

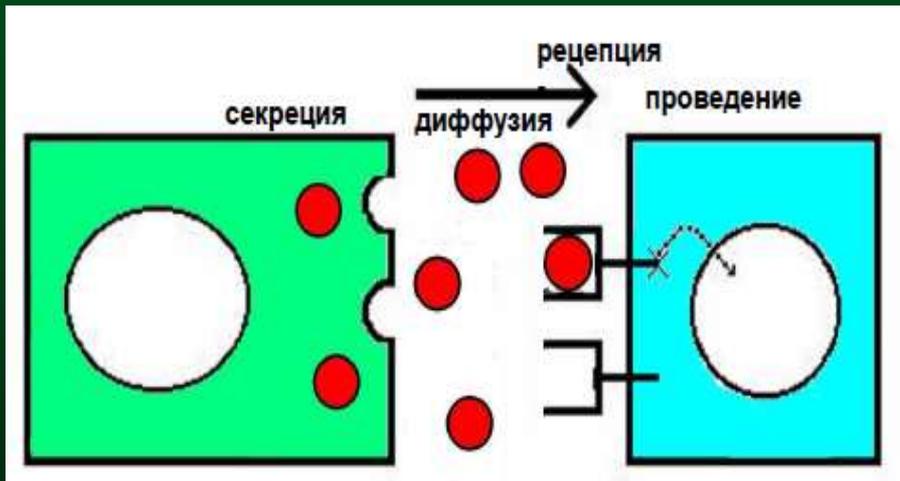
ЭНДОКРИННЫЕ ФАКТОРЫ - вырабатываемые в эндокринных железах белки, производные аминокислот и стероиды

ЮКСТАКРИННЫЕ ФАКТОРЫ (контактные) – белки, встроенные в плазматическую мембрану клетки

СИГНАЛИНГ

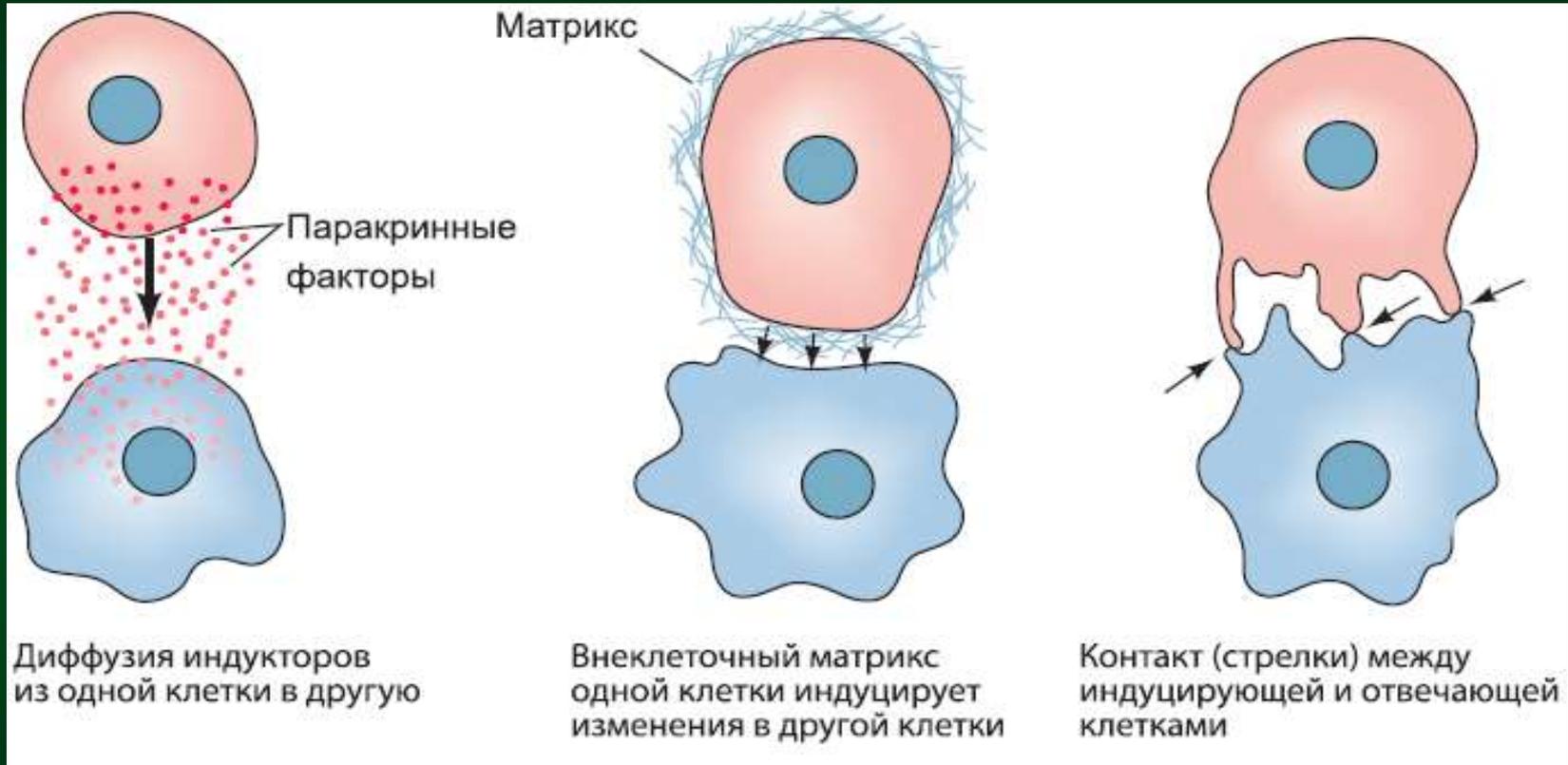
передача сигнала от одной клетки к геному другой клетки.

лиганды и рецепторы

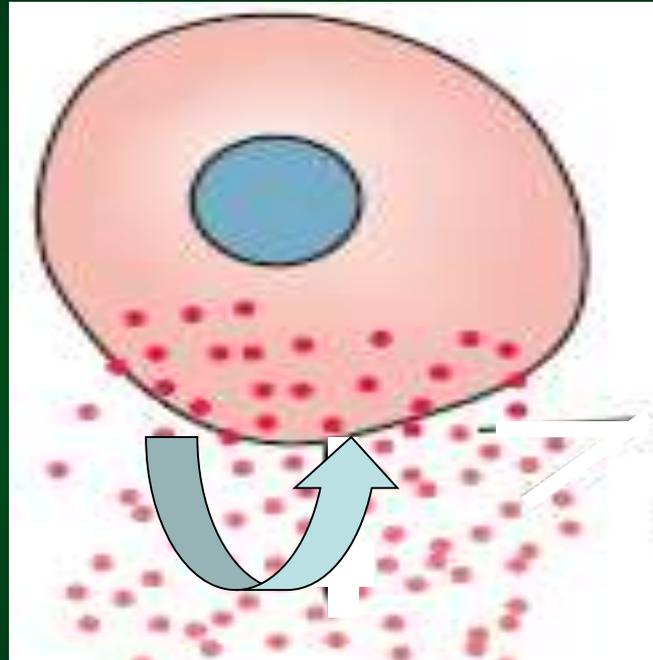


- *секреция сигнального фактора;*
- *диффузия сигнального фактора;*
- *связывание с рецептором;*
- *проведение сигнала к геному*

Паракринный и юкстакринный способы сигналинга



Аутокринный способ сигналинга



ПАРАКРИННЫЕ ФАКТОРЫ

семейство факторов роста фибробластов (FGF-семейство)

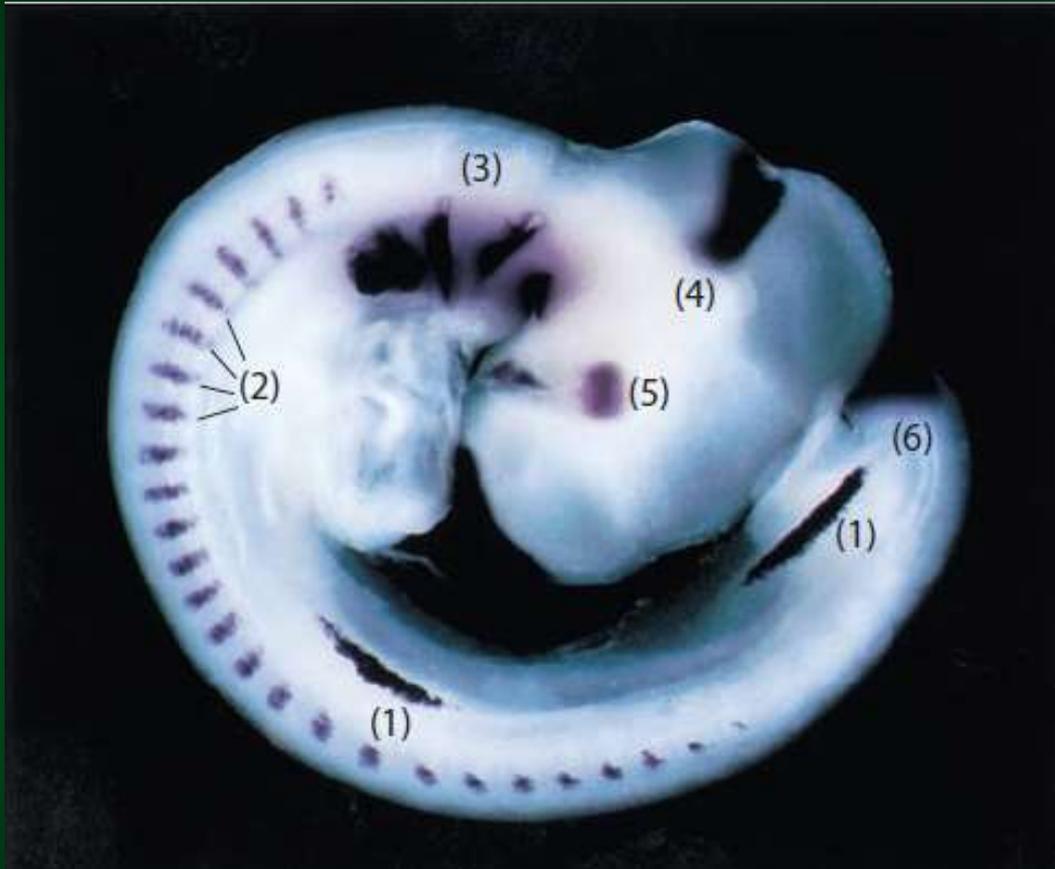
семейство Hedgehog,

Семейство Wntless (Wnt-семейство)

суперсемейство ростовых факторов TGF- β
(TGF- β -суперсемейство)

ПАРАКРИННЫЕ ФАКТОРЫ

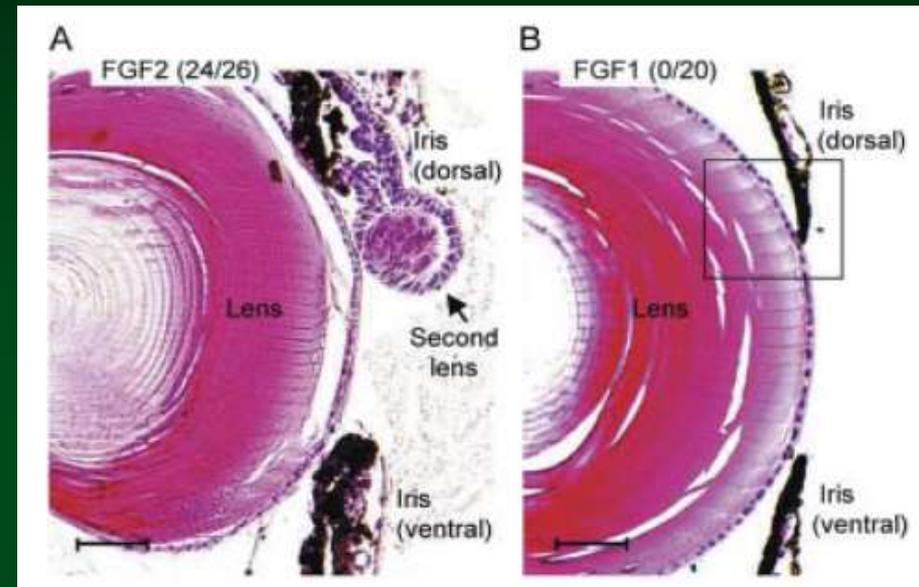
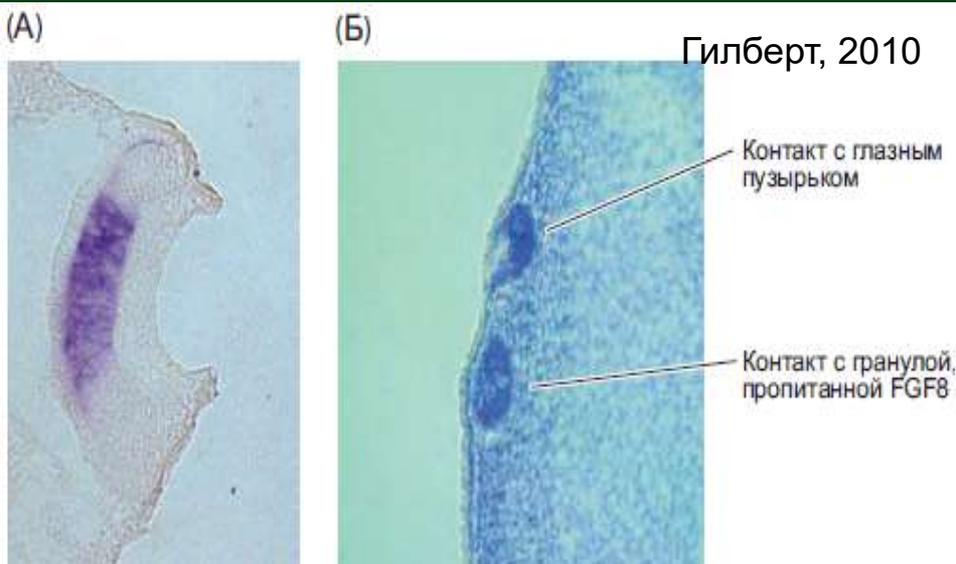
семейство факторов роста фибробластов (FGF-семейство)



Локализация продуктов экспрессии *fgf8* в наиболее дистальных частях эктодермы зачатка конечности (1), в мезодермальной части сомитов (сегментированные блоки клеток вдоль передне-задней оси) (2), в жаберных дугах шеи (3), на границе среднего и заднего мозга (4), в зачатке глаза (5) и хвоста (6)

ПАРАКРИННЫЕ ФАКТОРЫ

семейство факторов роста фибробластов (FGF-семейство)



Hayashi et al., 2008

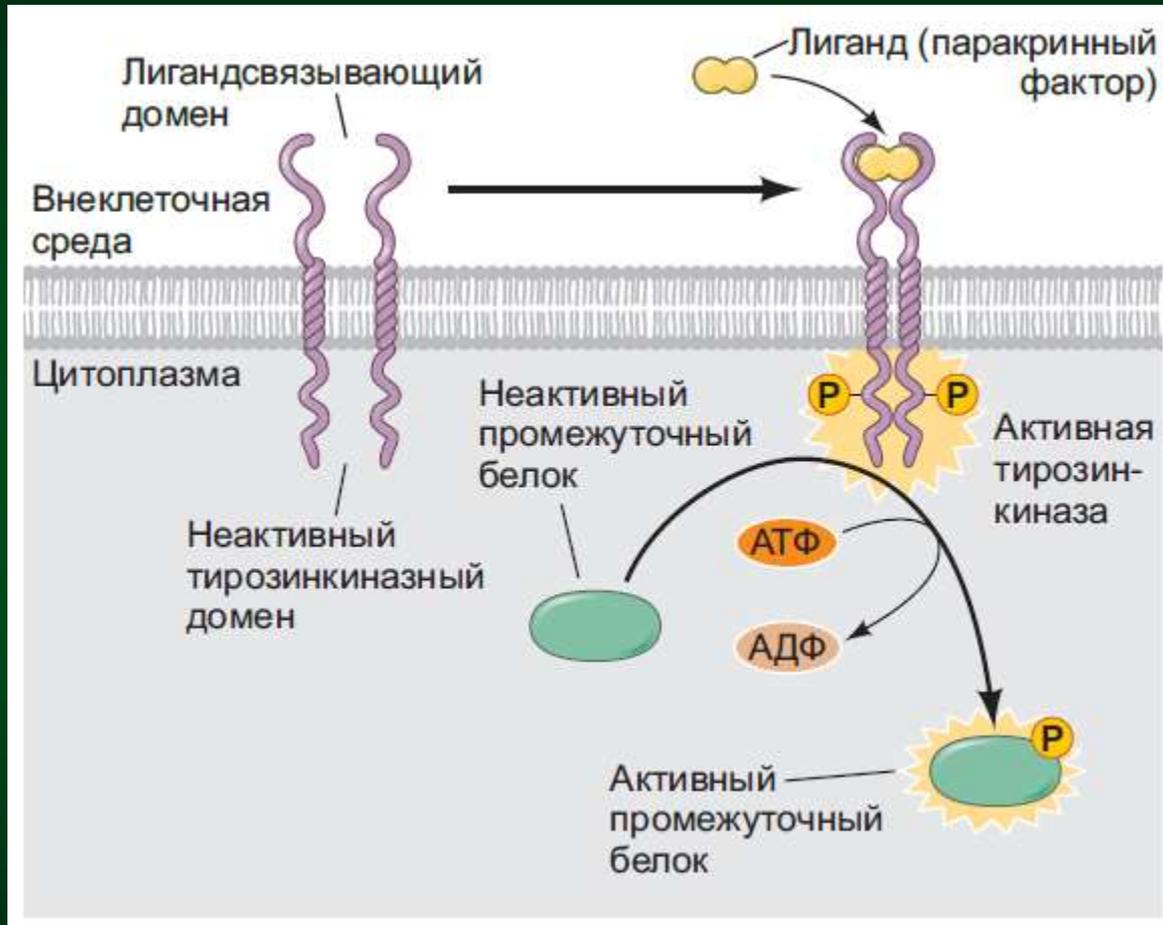
Функционирование FGF-8 в ходе развития глаза цыпленка.

А — *fgf8* с в клетках будущей нейральной сетчатки глазного бокала и в местах её прямых контактов с клетками внешней эктодермы, становящейся хрусталиком. Б — Эктопическая экспрессия *L-Maf* в клетках эктодермы

А. Vogel-Hörker

ПАРАКРИННЫЕ ФАКТОРЫ

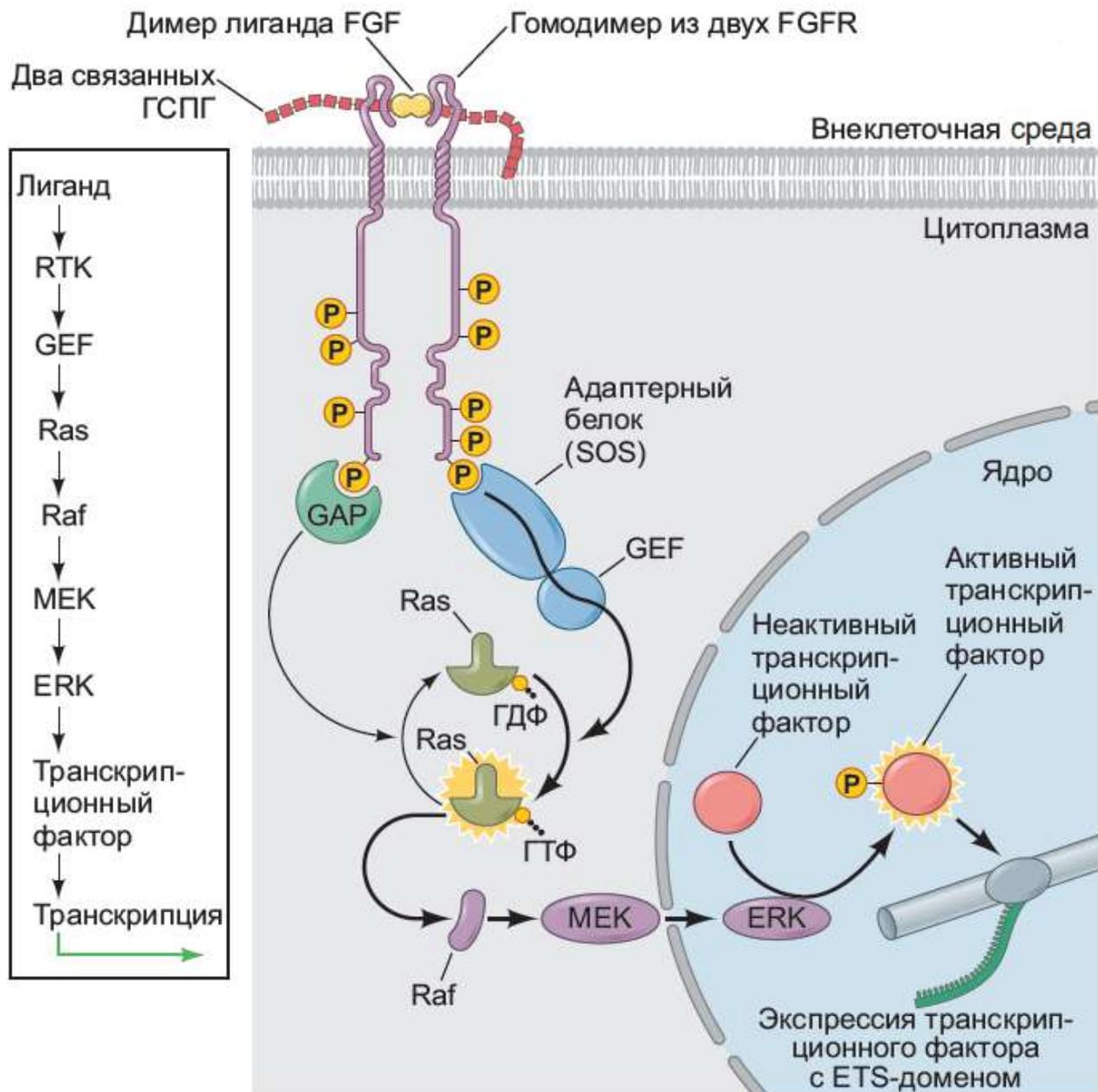
семейство факторов роста фибробластов (FGF-семейство)



рецепторы фактора роста фибробластов (FGFR).

Активированная тирозинкиназа рецептора фосфорилирует ряд тирозиновых остатков в определенных белках

Сигнальный путь от тирозинкиназного рецептора (RTK)



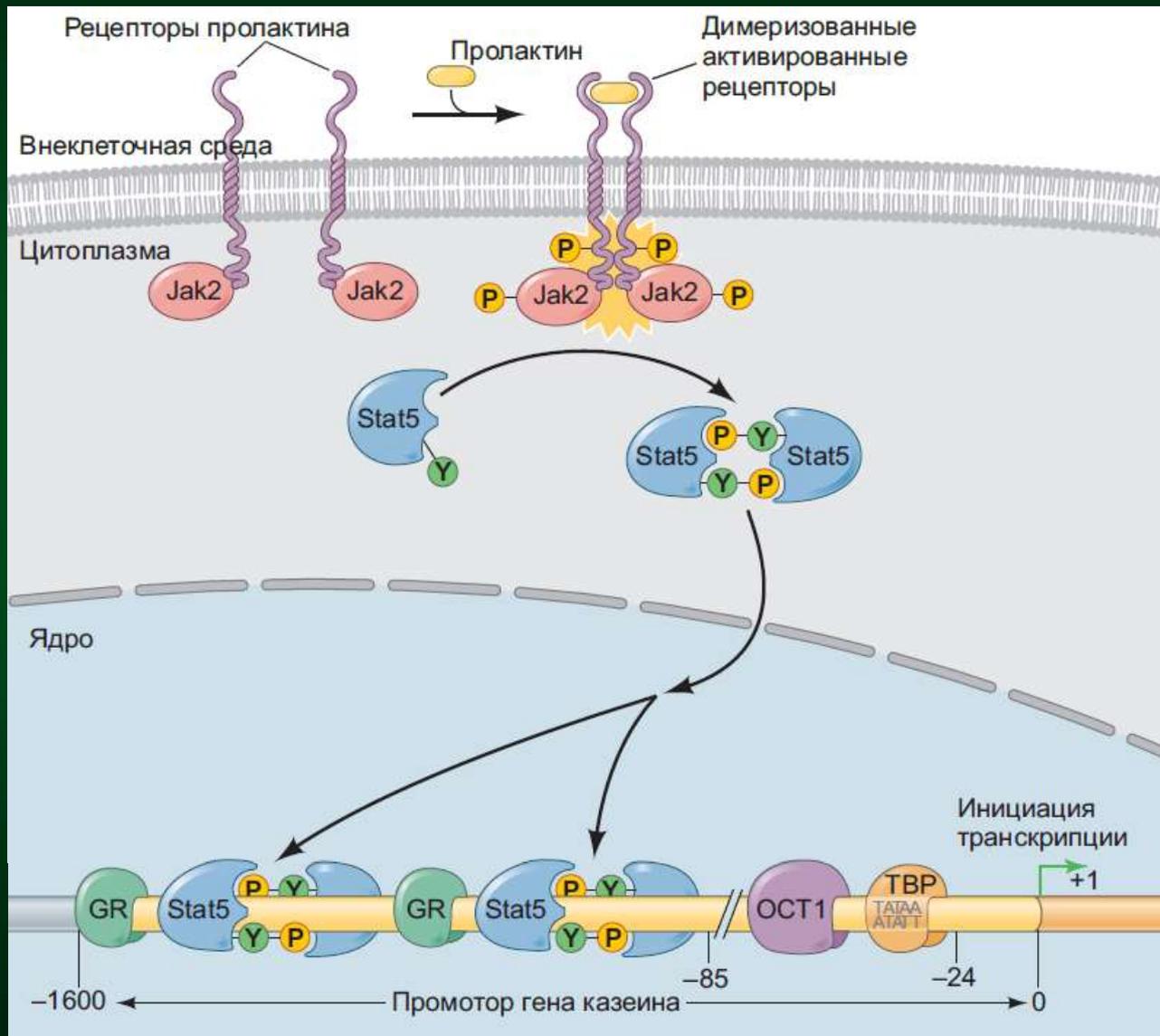
Лиганды, связывающиеся с различными видами RTK, представлены факторами роста фибробластов (FGF), эпидермальными факторами роста (EGF), факторами роста тромбоцитов (PDGF) и фактором стволовых клеток

GAP (GTPase-activating protein)

G-подобных белков — белок Ras

Сигнальный путь JAK-STAT

транскрипционные факторы представлены семейством белков **STAT** (signal transducers and activators of transcription)



остаток тирозина (Y)
 GR — глюкокортикоидный рецептор, OCT1 — специфический транскрипционный фактор, TBP — базальный фактор транскрипции, отвечающий за связывание РНК-полимеразы с промотором гена

ПАРАКРИННЫЕ ФАКТОРЫ

семейство Hedgehog

Индукторы определенных клеточных типов и при создании границ между тканями

Часто совместно с Wnt и FGF

hedgehog дрозофилы

sonic hedgehog (shh), *desert hedgehog (dhh)* и *indian hedgehog (ihh)*.

Ген *desert hedgehog* экспрессируется в клетках Сертоли семенников млекопитающих

Indian hedgehog экспрессируется в кишечнике и хрящах; важен для постнатального роста костей

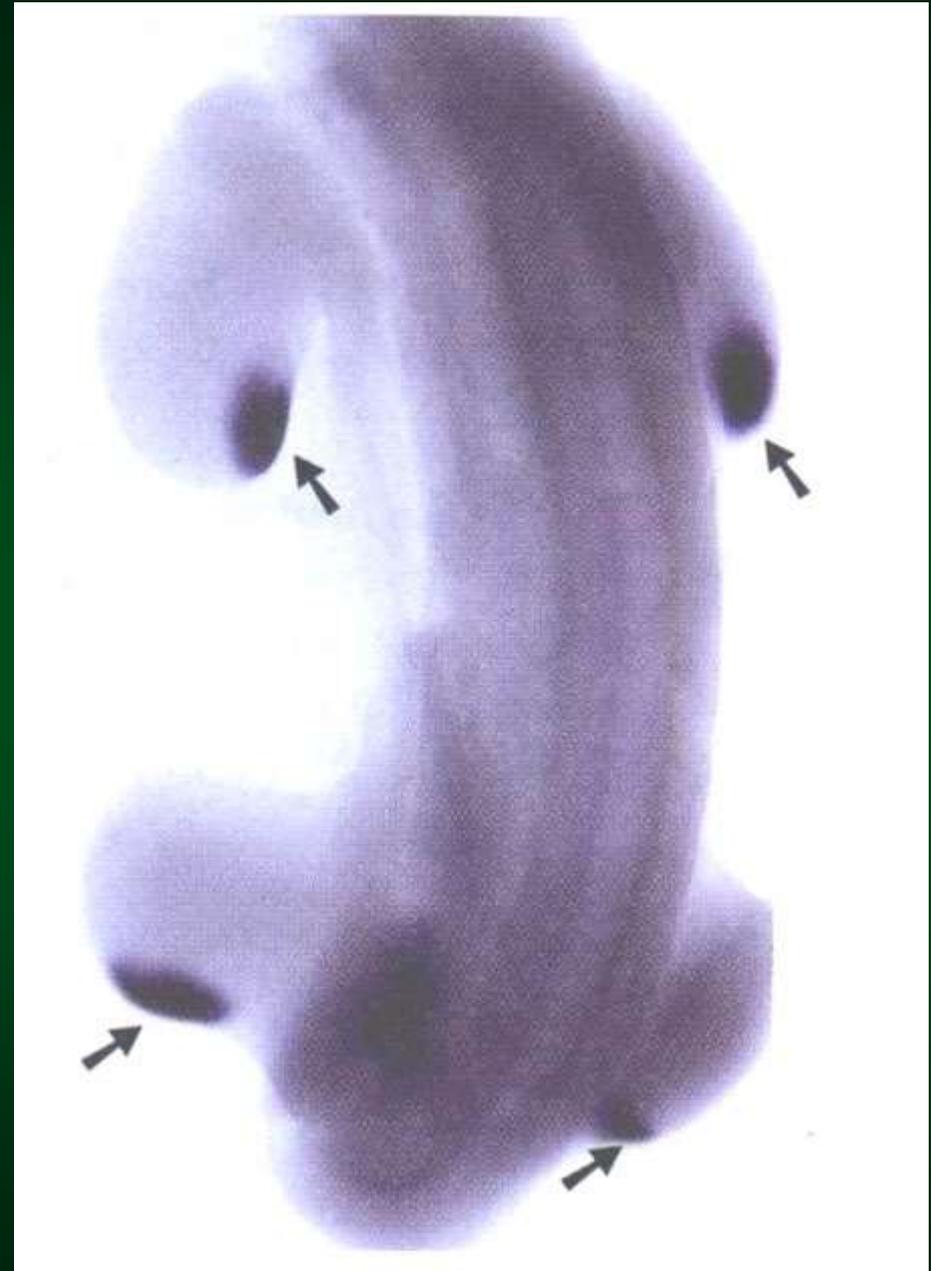
Sonic hedgehog — в клетках хорды, отвечает за паттернирование нервной трубки, паттернирование сомитов так, что часть сомита ближайшая к хорде становится хрящом позвоночника

опосредует формирование лево-правой асимметрии у кур, инициирует становление переднезадней оси формирующейся конечности и индуцирует региональную специфичность дифференцировки пищеварительной трубки и образование перьев

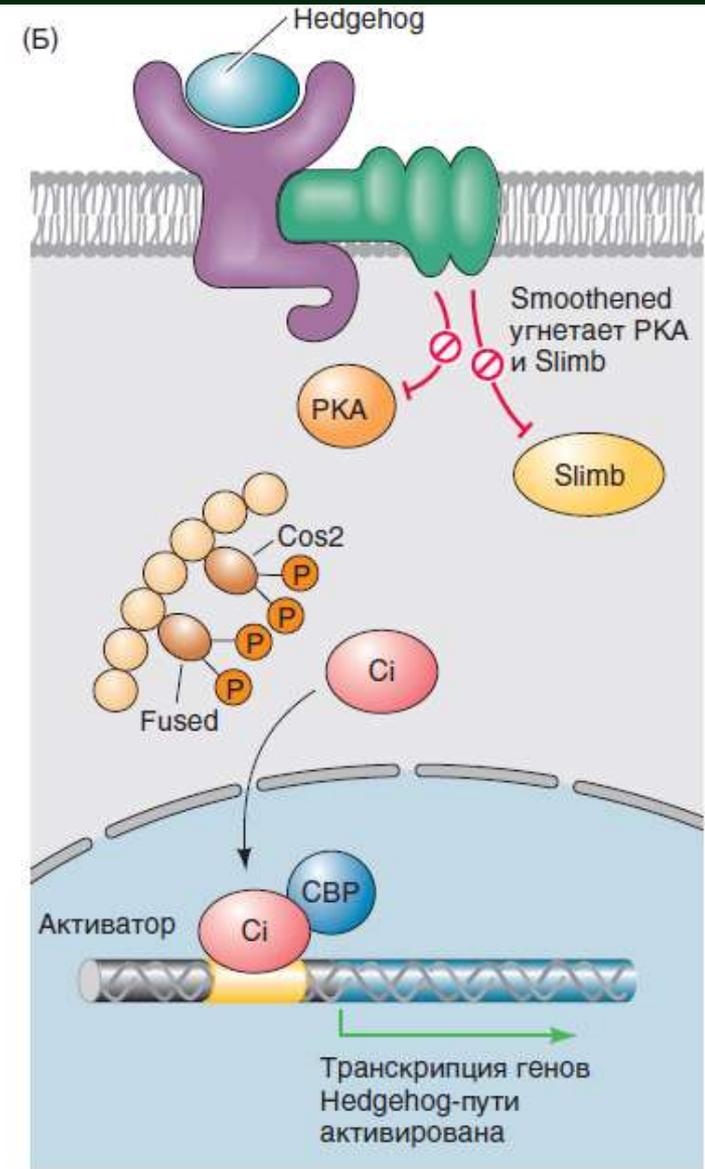
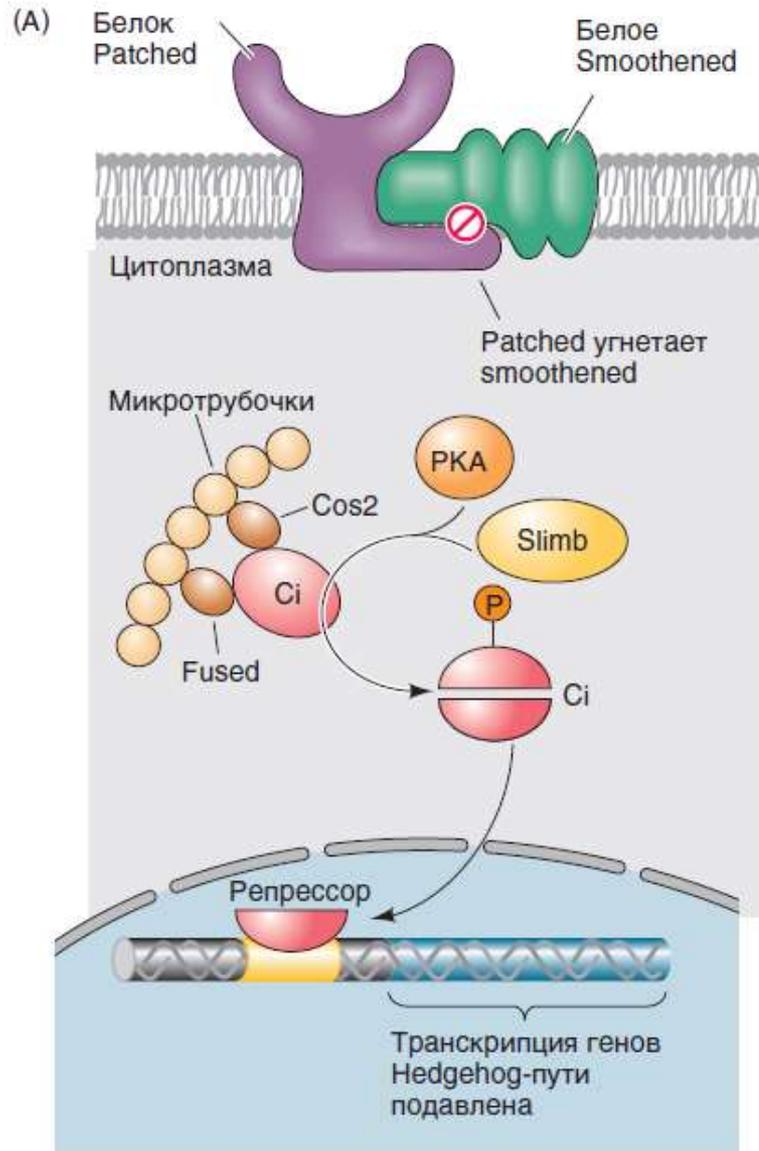
ПАРАКРИННЫЕ ФАКТОРЫ

семейство Hedgehog

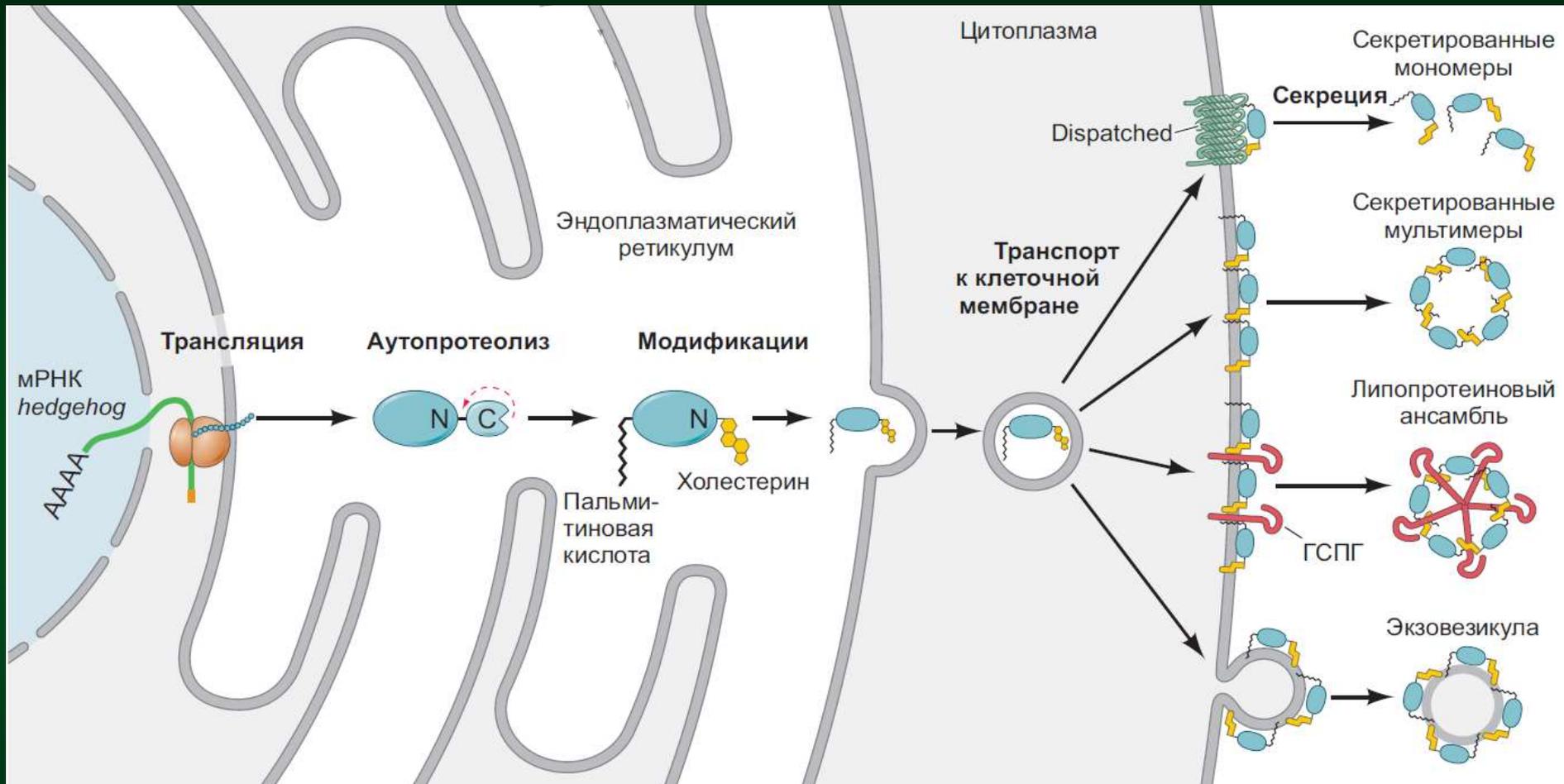
Экспрессия гена *Sonic hedgehog* в почках конечностей куриного зародыша



Сигнальный путь Hedgehog



Сигнальный путь Hedgehog



Остаток холестерина на Hedgehog важен:

- для регуляции транспорта Hh из клетки
- для связи Hh со своим рецептором на мембране отвечающей клетки

Сигнальный путь Hedgehog

алкалоиды растения *Veratrum californicum*
(чемерица калифорнийская)



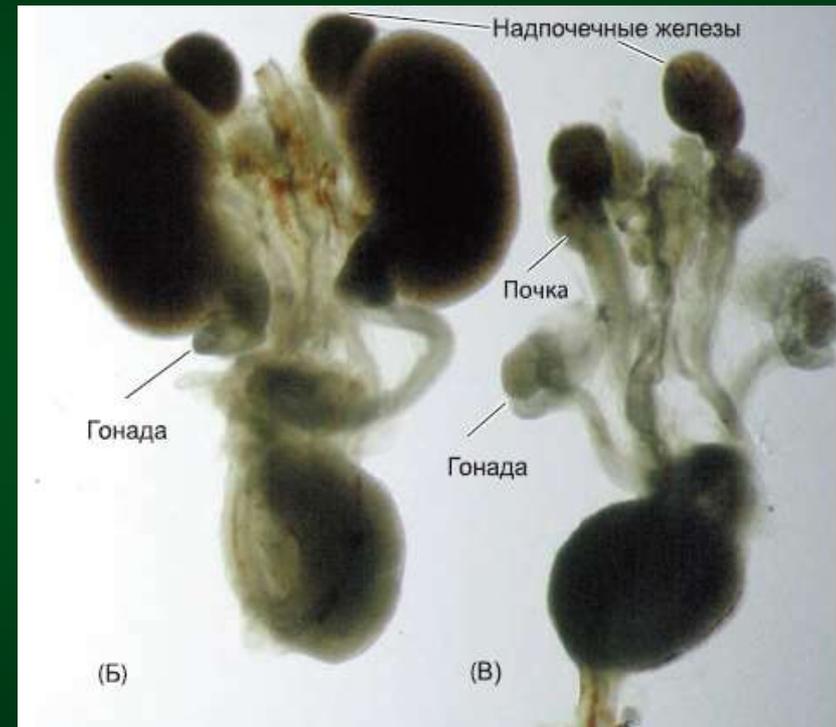
ПАРАКРИННЫЕ ФАКТОРЫ

Семейство Wingless (Wnt-семейство)

семейство гликопротеинов, богатых цистеином

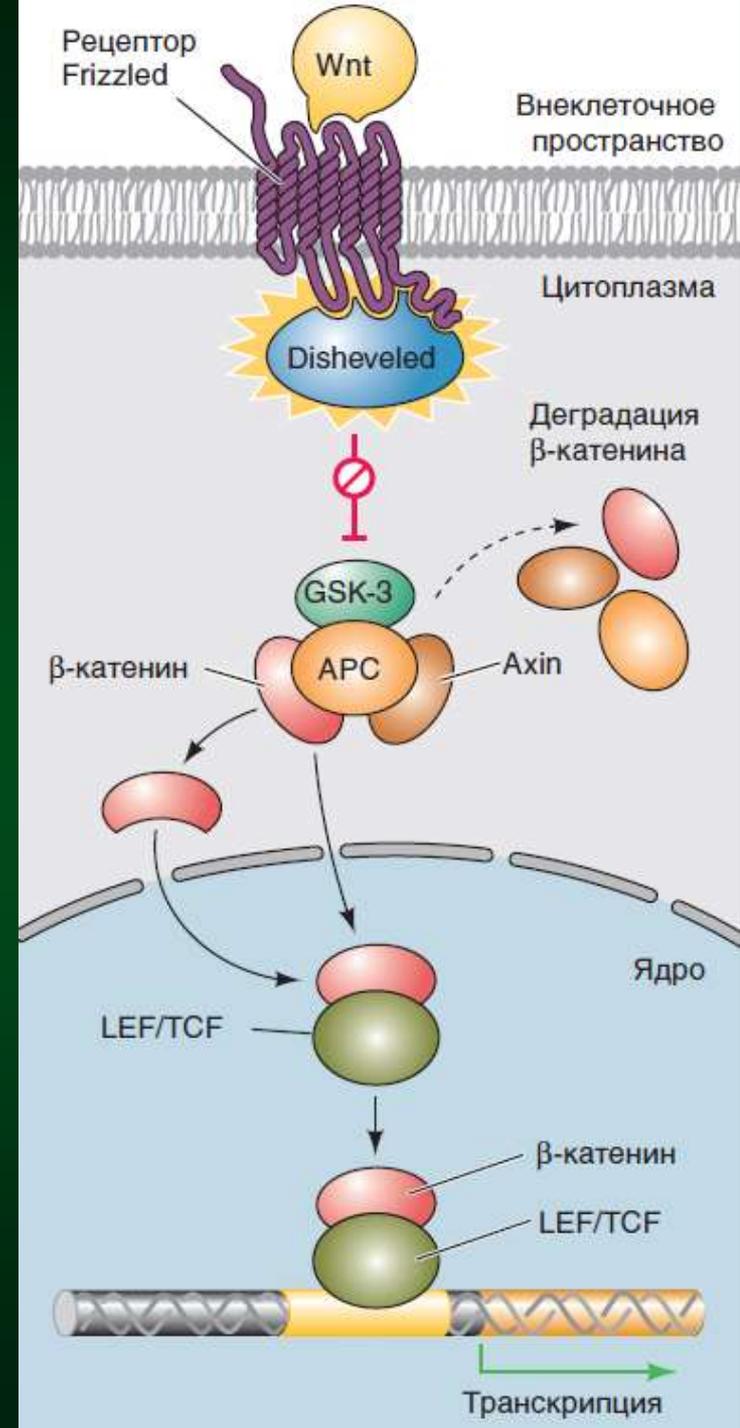
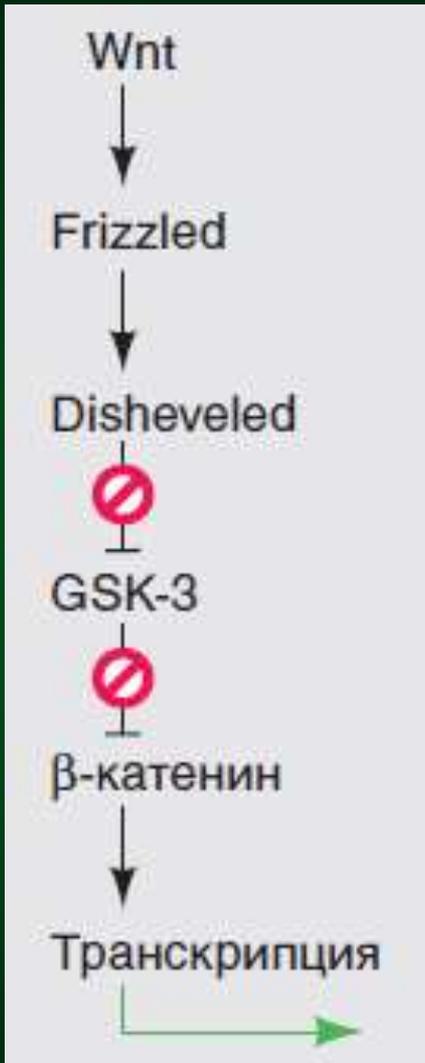
индуцируют дорсальные клетки сомитов становиться мышечными.
участвуют в спецификации клеток среднего мозга

Белки Wnt важны для становления полярности конечностей насекомых и позвоночных; они также участвуют в развитии (на различных этапах) мочеполовой системы

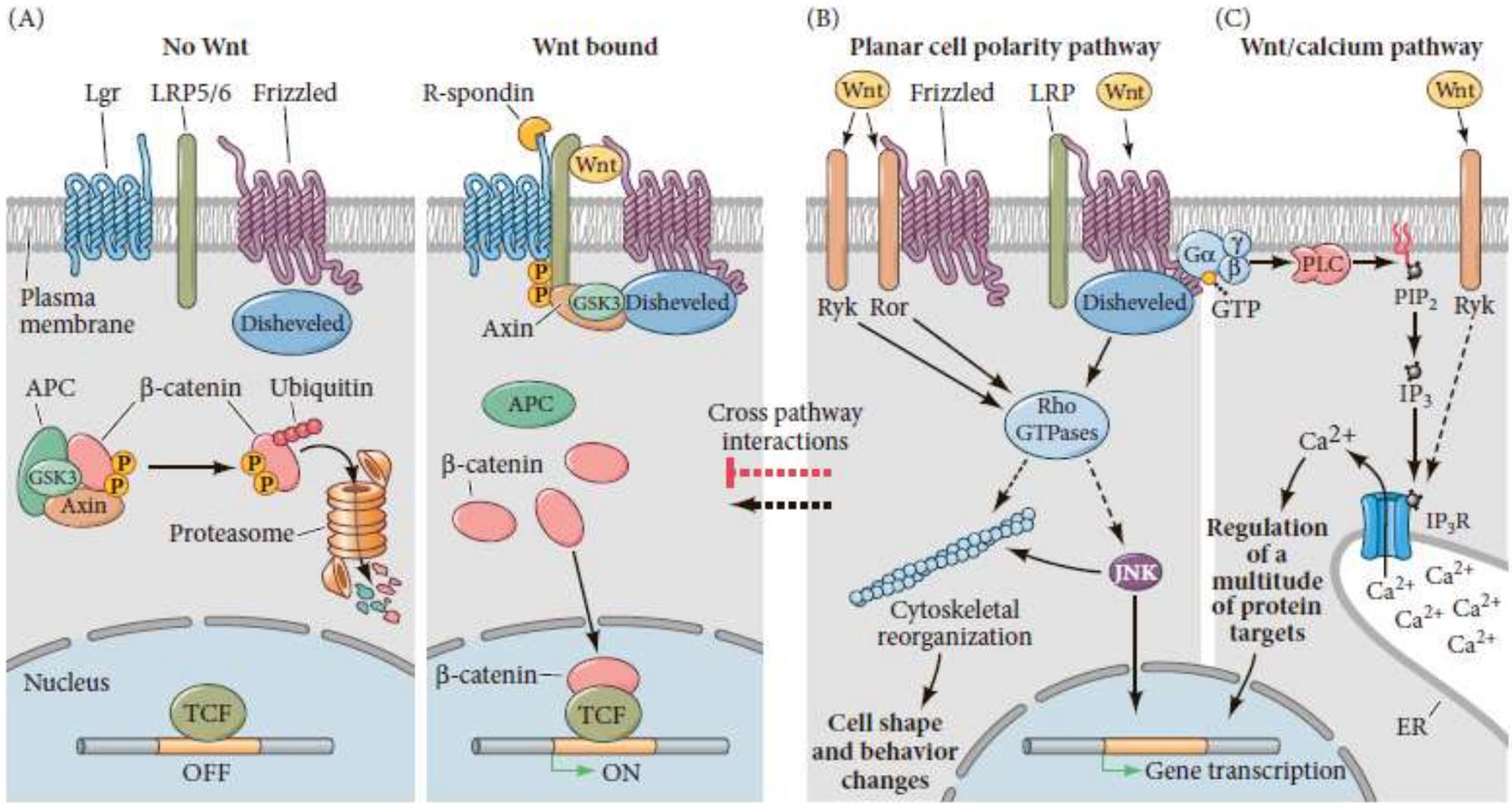


Б — мочеполовой зачаток новорожденной самки мыши дикого типа. В — Мочеполовой зачаток самки мыши, нокаутированной по гену *Wnt4*, с дефектом развития почки. Кроме того, яичник начинает синтезировать тестостерон и окружается системой протоков мужского типа. Фото J. Perasaari, S. Vainio

Сигнальный путь Wnt

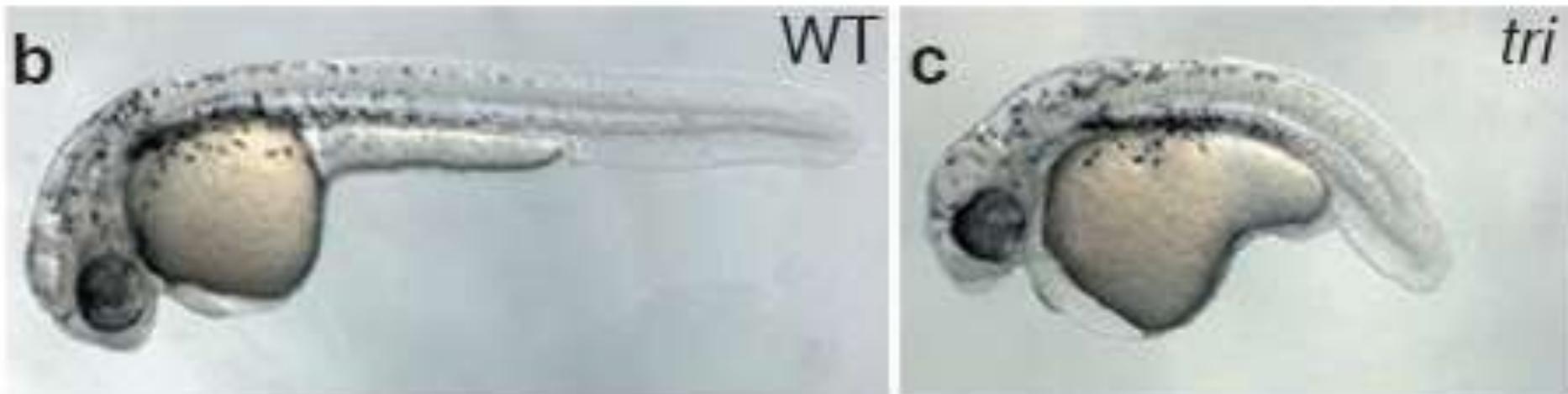


Сигнальный путь Wnt



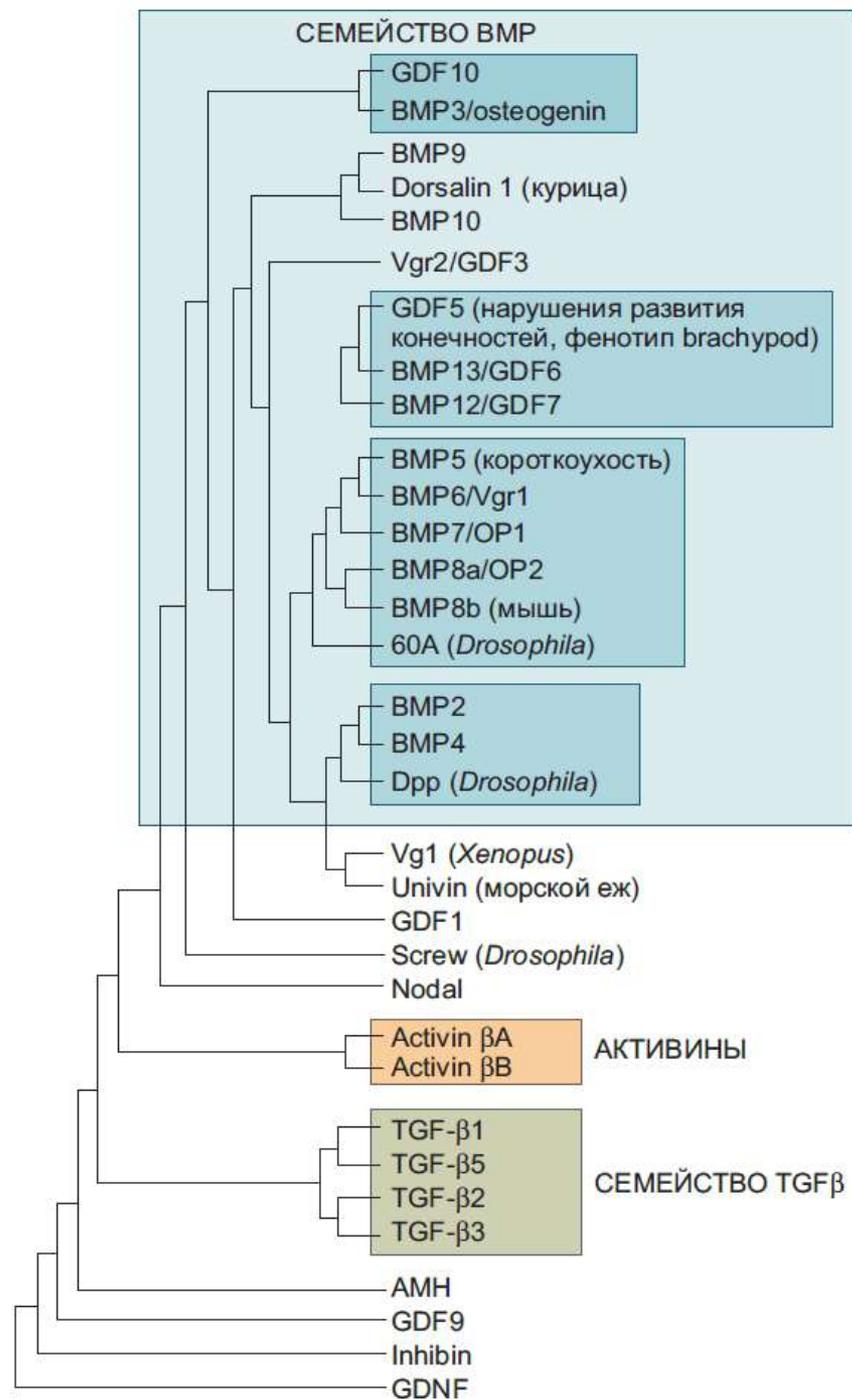
Сигнальный путь *Wnt*

Wnt/Planar Cell Polarity (Wnt/PCP),



ПАРАКРИННЫЕ ФАКТОРЫ

суперсемейство
ростовых факторов TGF- β
(TGF- β -суперсемейство)



ПАРАКРИННЫЕ ФАКТОРЫ

суперсемейство ростовых факторов TGF- β
(TGF- β -суперсемейство)

TGF- β важны для регуляции образования
внеклеточного матрикса и для регуляции кле-
точного деления (действуя как позитивные или
негативные регуляторы)

ВМР

способны индуцировать образование костей
морфогенетические белки

костной ткани (bone morphogenetic proteins).

регулируют клеточное деление, апоптоз,
миграцию и дифференцировку клеток

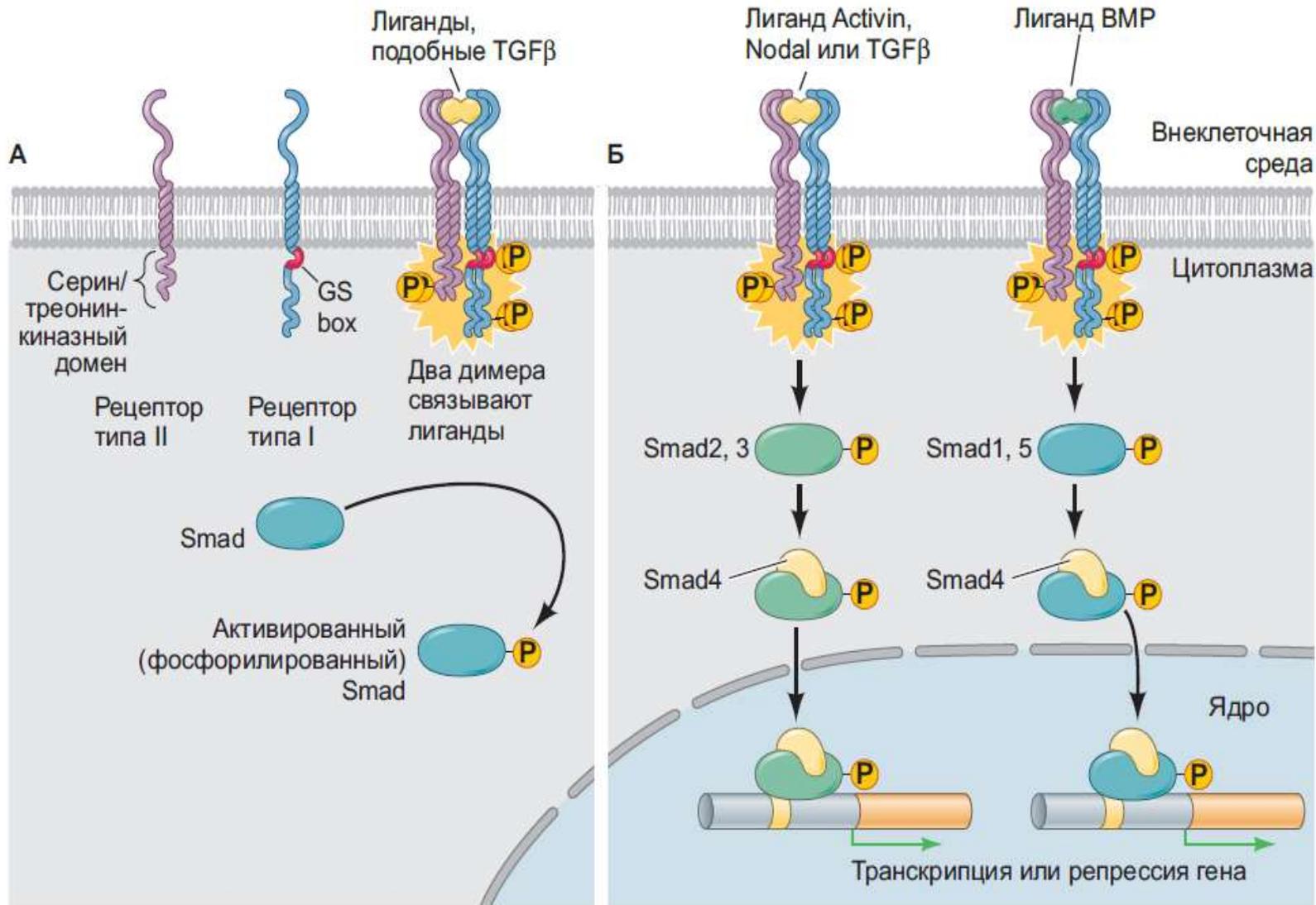
Nodal (отвечает за образование лево-правой оси) и

ВМР7 (важен для установления полярности нервной
трубки, развития почек и образования спермы).

ВМР1 не входит в семейство ВМР, являясь протеазой.

Сигнальный путь Smad

транскрипционные факторы семейства Smad
C. elegans — Sma, и у дрозофилы — Mad



Юкстакринный сигналинг

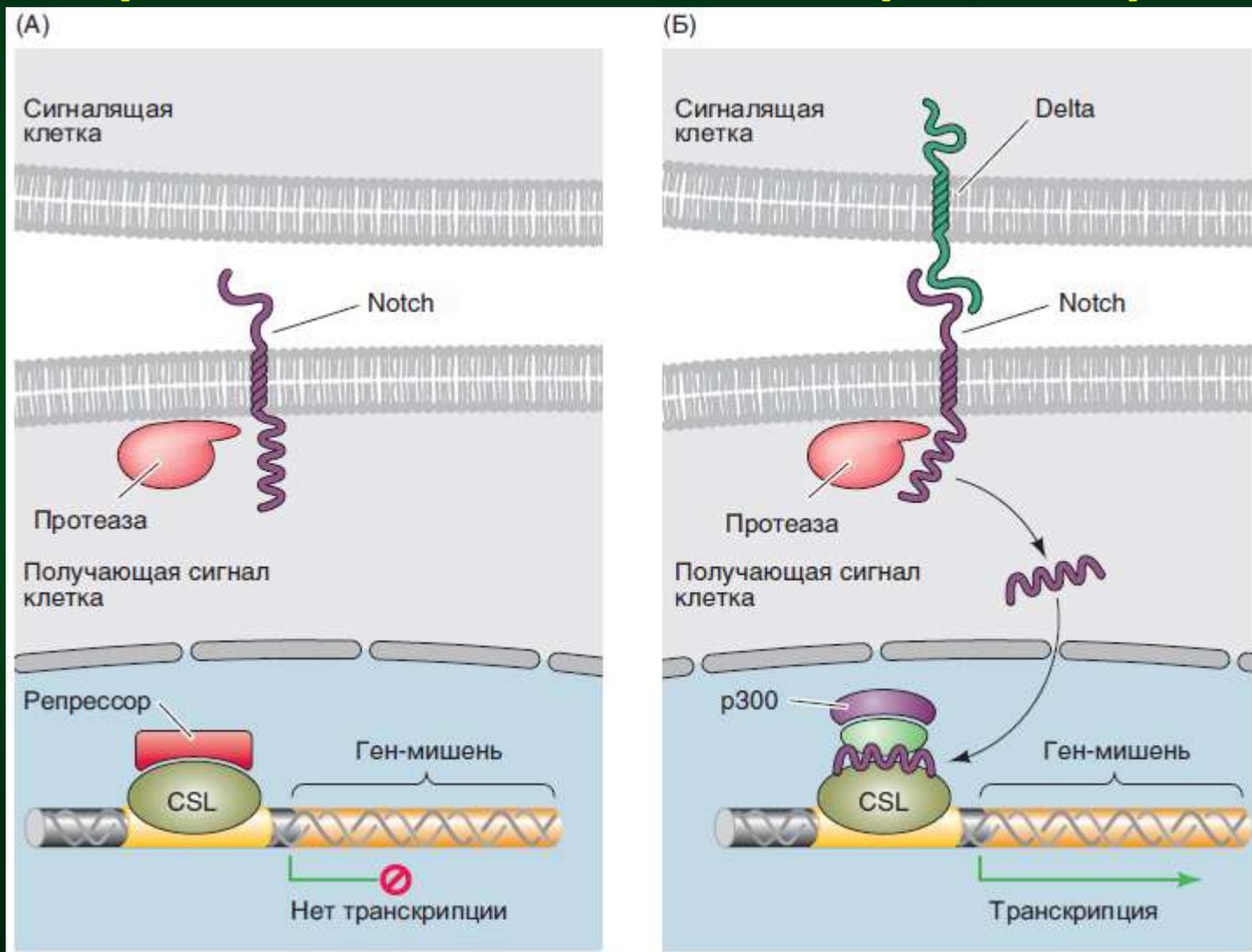
три типа контактных взаимодействий

1. белок на одной клетке взаимодействует со своим рецептором на прилежащей клетке.
2. рецептор на одной клетке взаимодействует со своим лигандом на внеклеточном матриксе, секретиромом другой клеткой.
3. сигнал от одной клетки передается непосредственно из цитоплазмы через небольшие мостики в цитоплазму другой прилежащей клетки

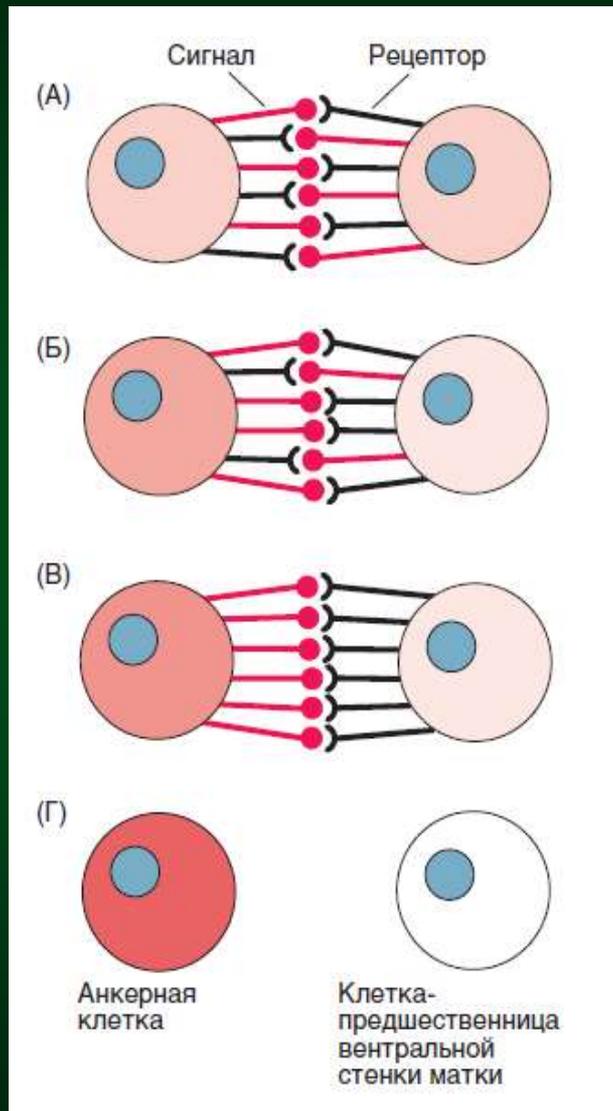
ЮКСТАКРИННЫЙ СИГНАЛИНГ

Лиганды Delta, Jagged, Serrate
 Рецептор Notch

Сигнальный путь Notch: мембраносвязанные лиганды и рецепторы



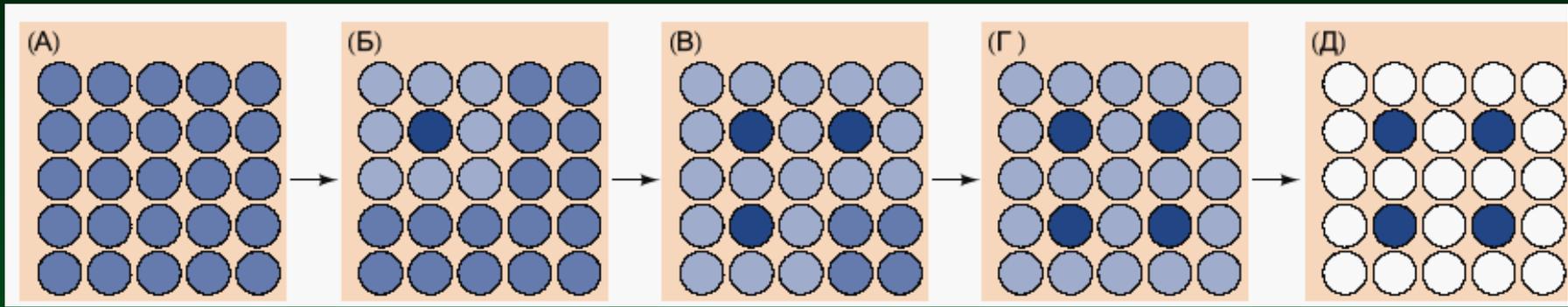
ЮКСТАКРИННЫЙ СИГНАЛИНГ



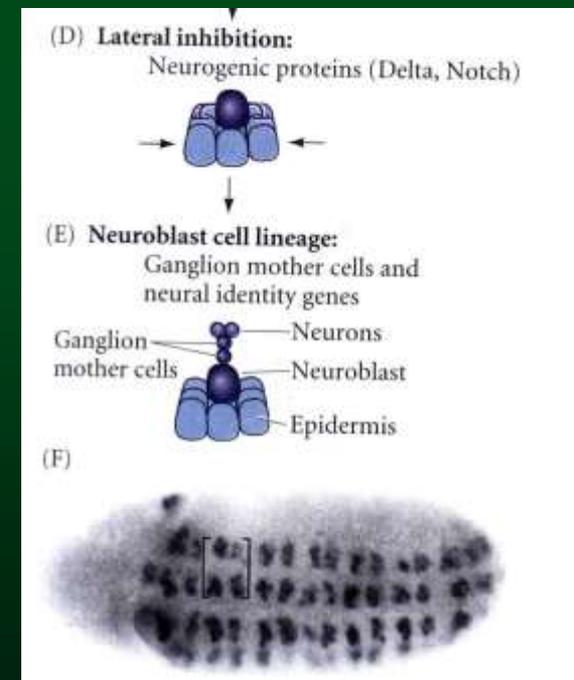
первоначальные различия между клетками возникают случайно

эти различия закрепляются по принципу обратной связи

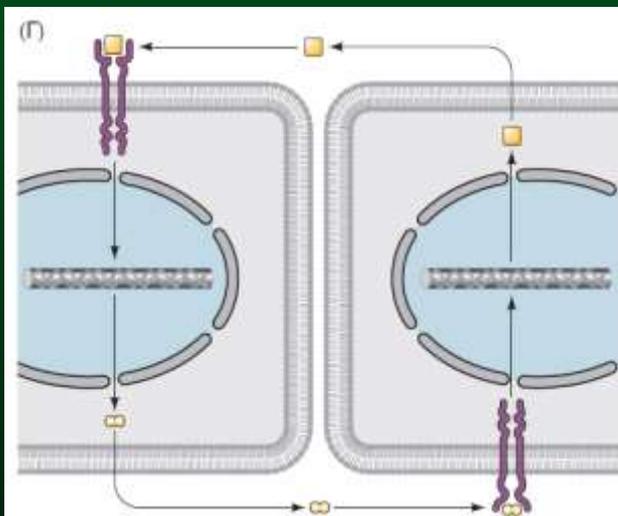
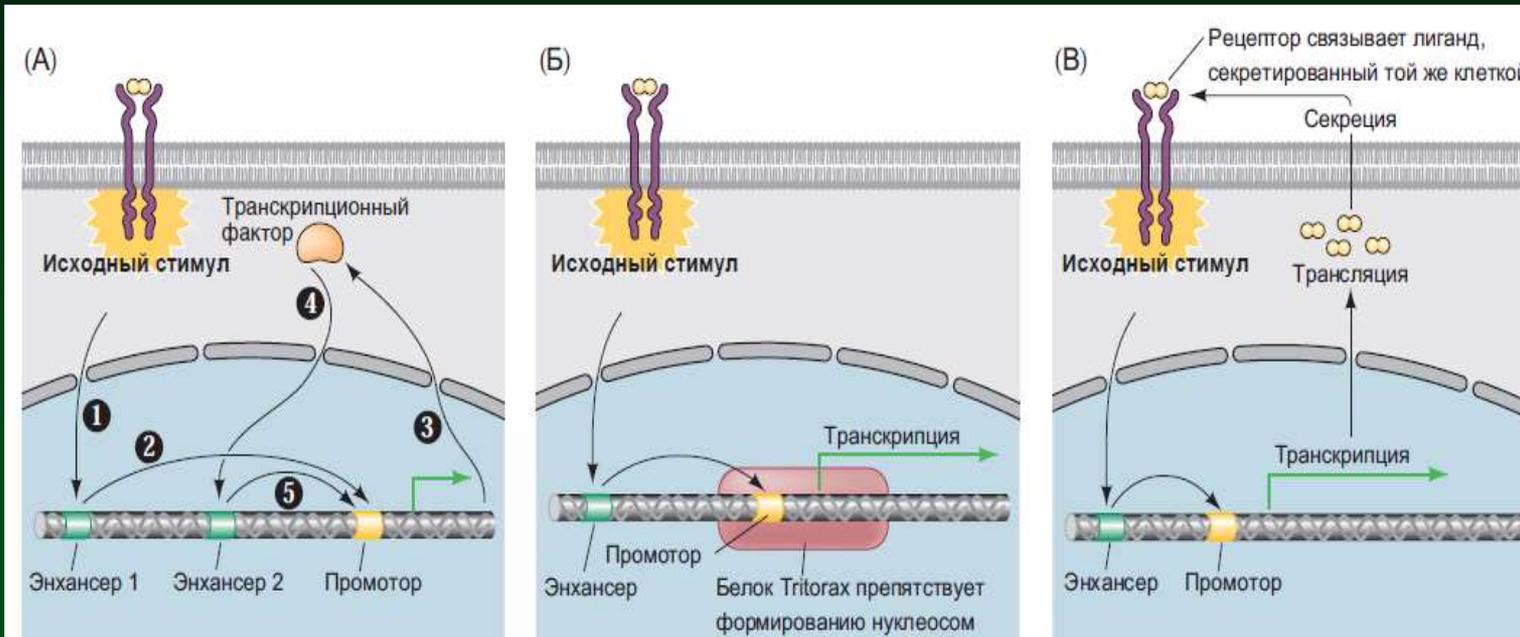
ЮКСТАКРИННЫЙ СИГНАЛИНГ



Модель создания пространственной структуры нейробластов из исходно равноценных клеток нейрогенной эктодермы. Нейрогенные клетки производят сигнал в виде белка Delta (темная штриховка), а клетки, не становящиеся нейрогенными, продуцируют рецепторный белок Notch (белые)



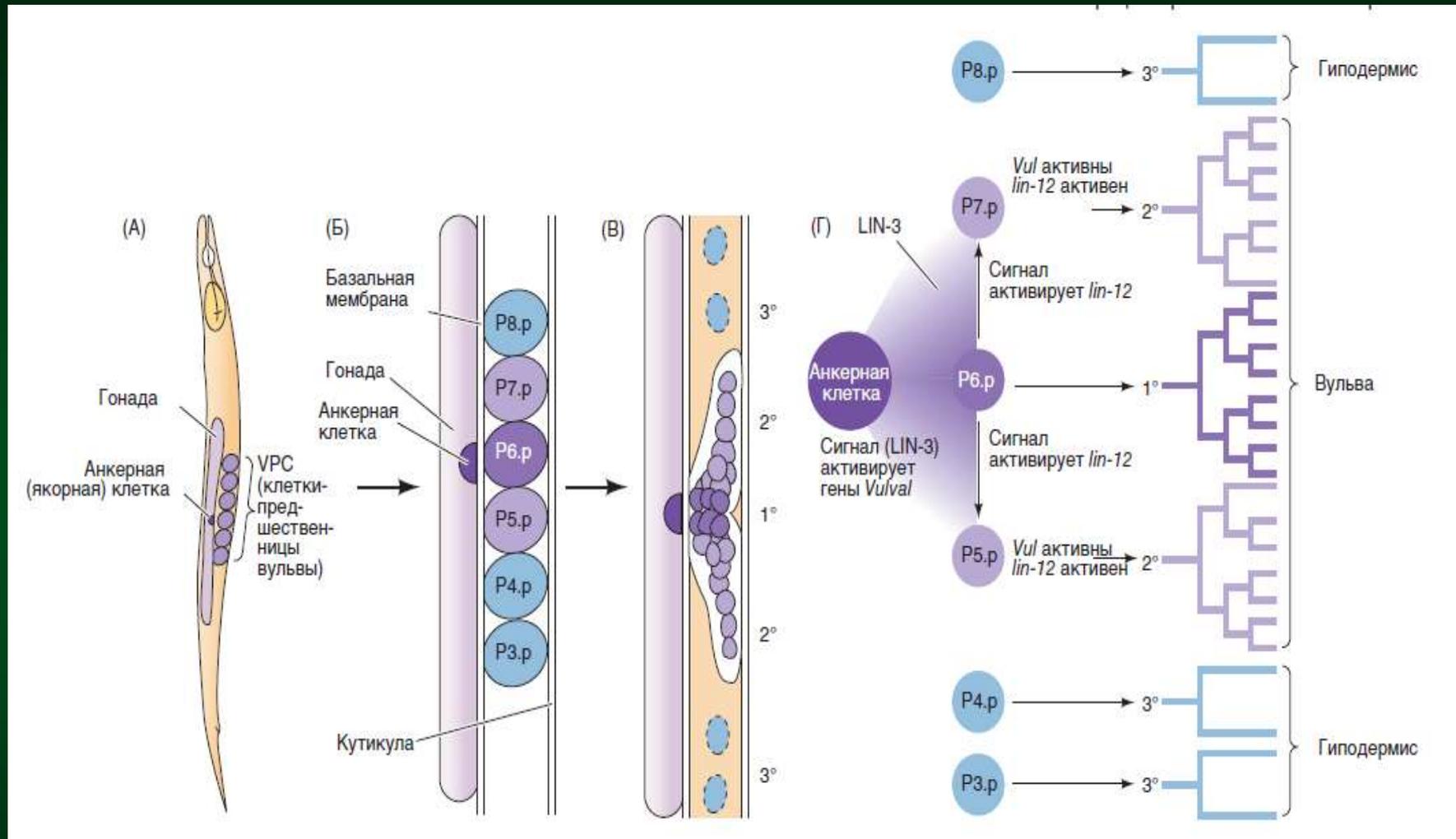
Поддержание дифференцированного состояния



1. последующее образование транскрипционного фактора становится независимым от первоначального сигнала
2. благодаря белкам хроматина, поддерживающим ген в открытой конфигурации (белки семейства Trithorax)
3. клетка поддерживает свое дифференцированное состояние аутокринным образом
4. взаимодействие соседних клеток

Индукция вульвы у *Caenorhabditis elegans*

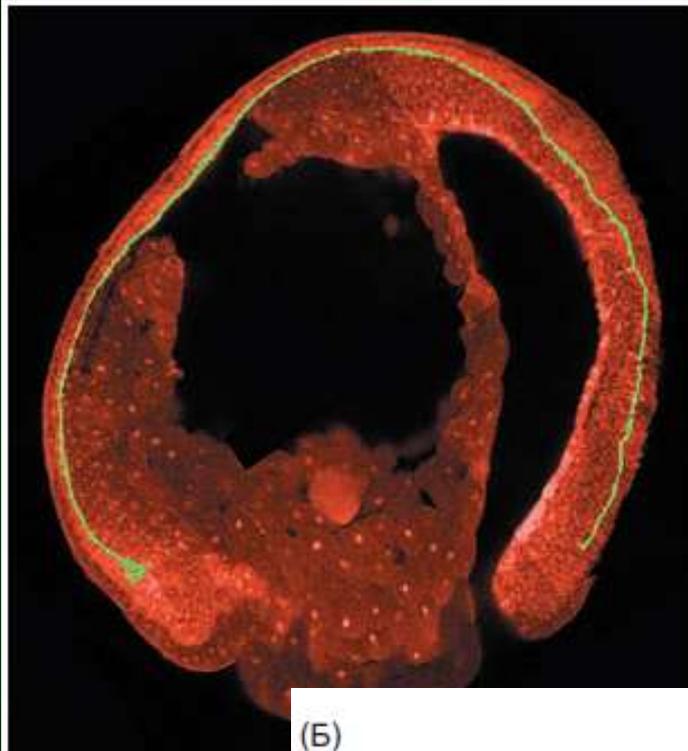
(vulval precursor cells, VPC



LIN-3, родственный эпидермальному ростовому фактору (EGF)

Белок LIN-3 взаимодействует с тирозинкиназным рецептором LET-23 на поверхности VPC и индуцированный таким образом сигнал передается в ядро по цепочке RTK-Ras. Клетки центральной линии (потомки P6.p) секретируют действующий на коротком расстоянии юстакринный сигнал, индуцирующий в клетках боковой вульвы образование белка LIN-12 (Notch). Сигналинг с участием Notch блокирует образование клетками P5.p и P7.p линии клеток центральной вульвы.

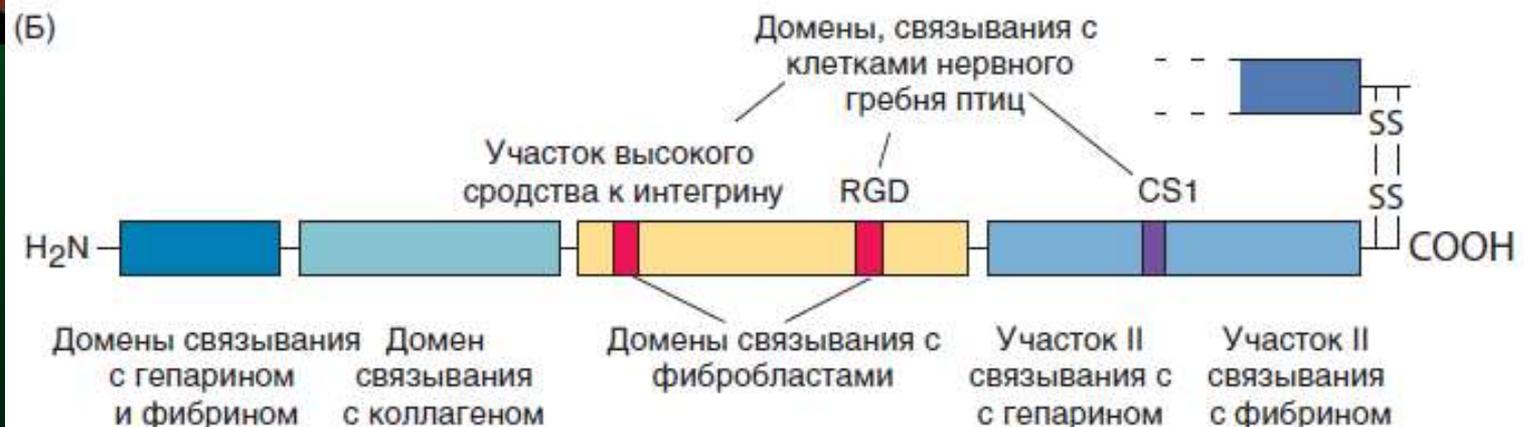
Внеклеточный матрикс как источник важных сигналов развития



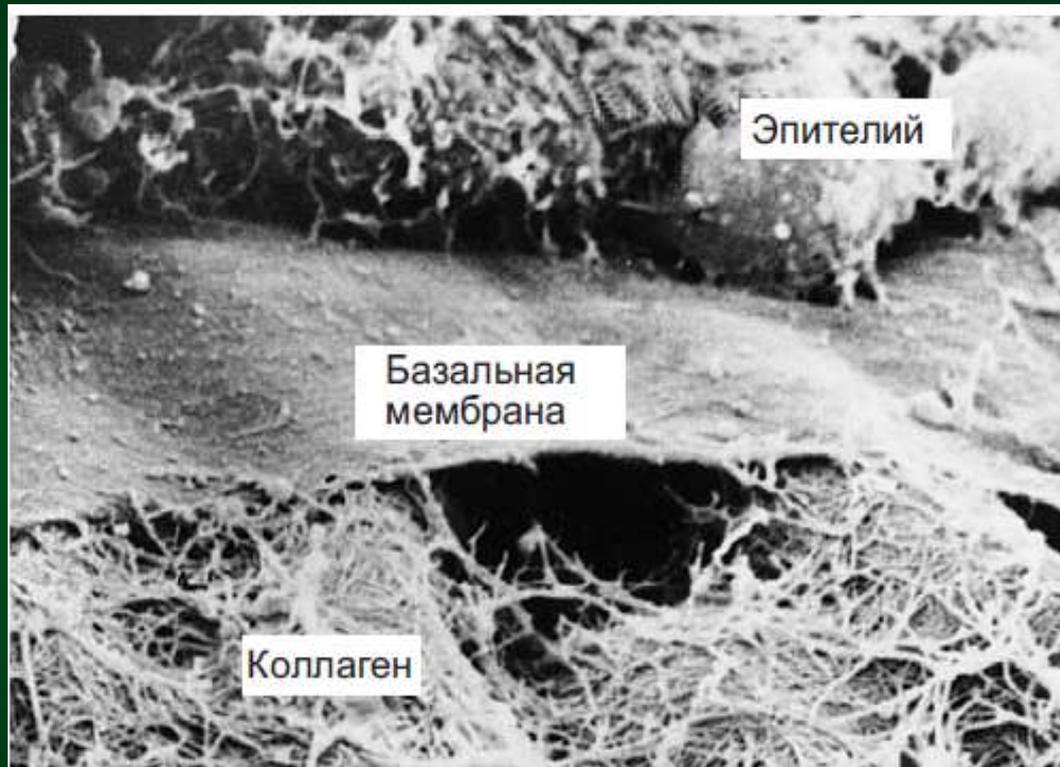
Адгезия клеток, их миграция и образование эпителиальных слоев и валиков

внеклеточный матрикс служит перmissive субстратом

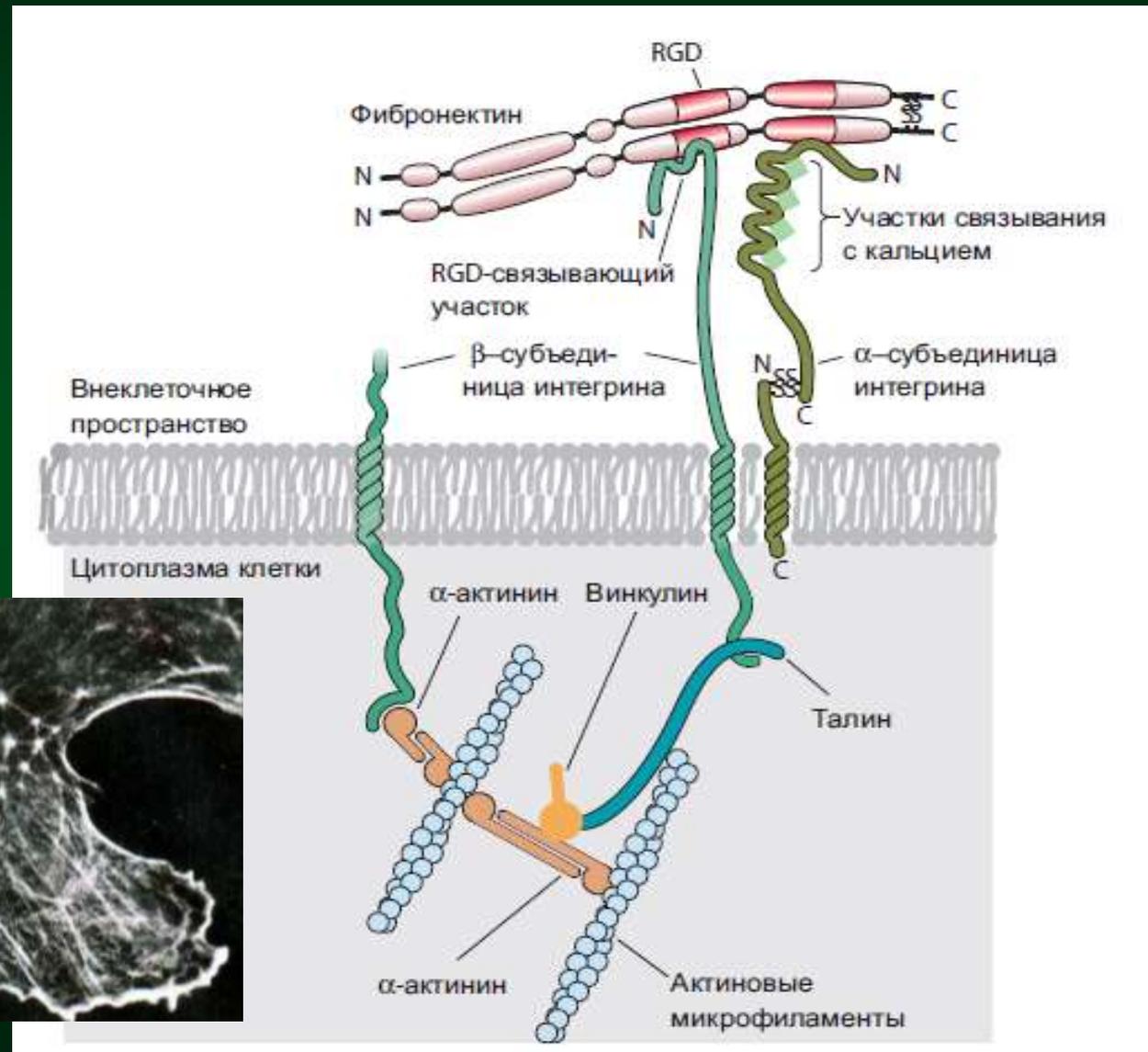
задает направление движения клеток или является сигналом для осуществления элементарных актов развития

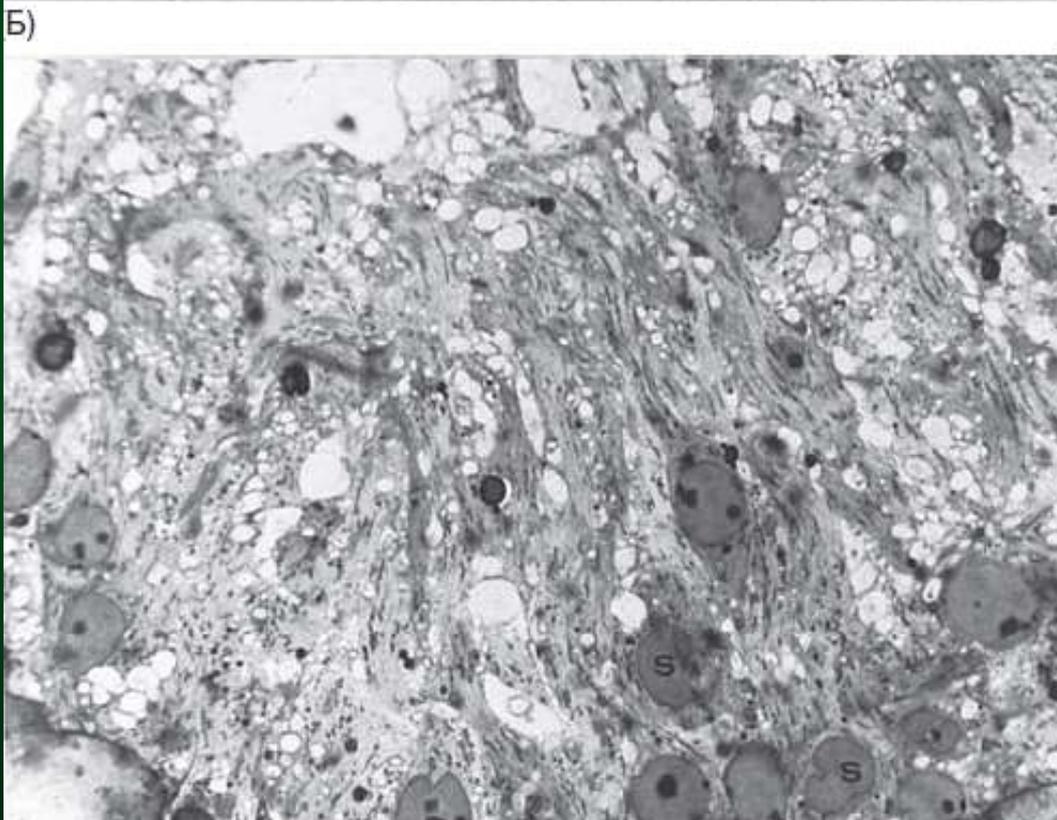
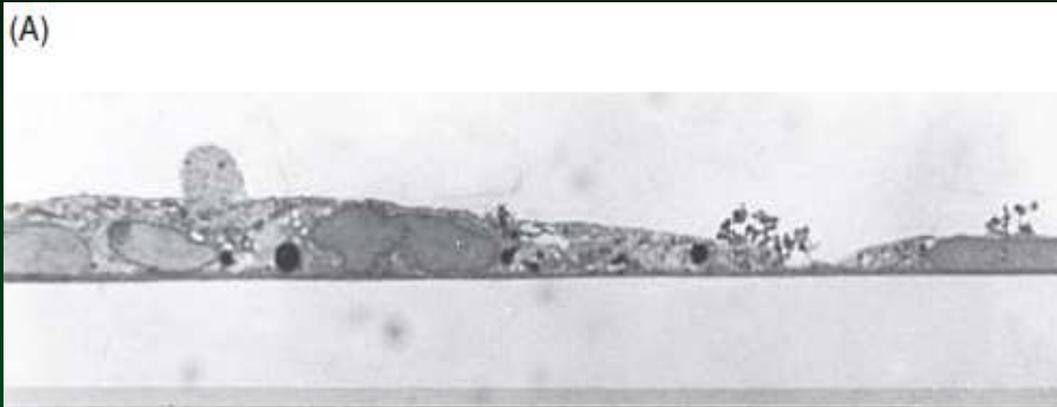


Ламинин и коллаген IV типа — главные составляющие базальной мембраны



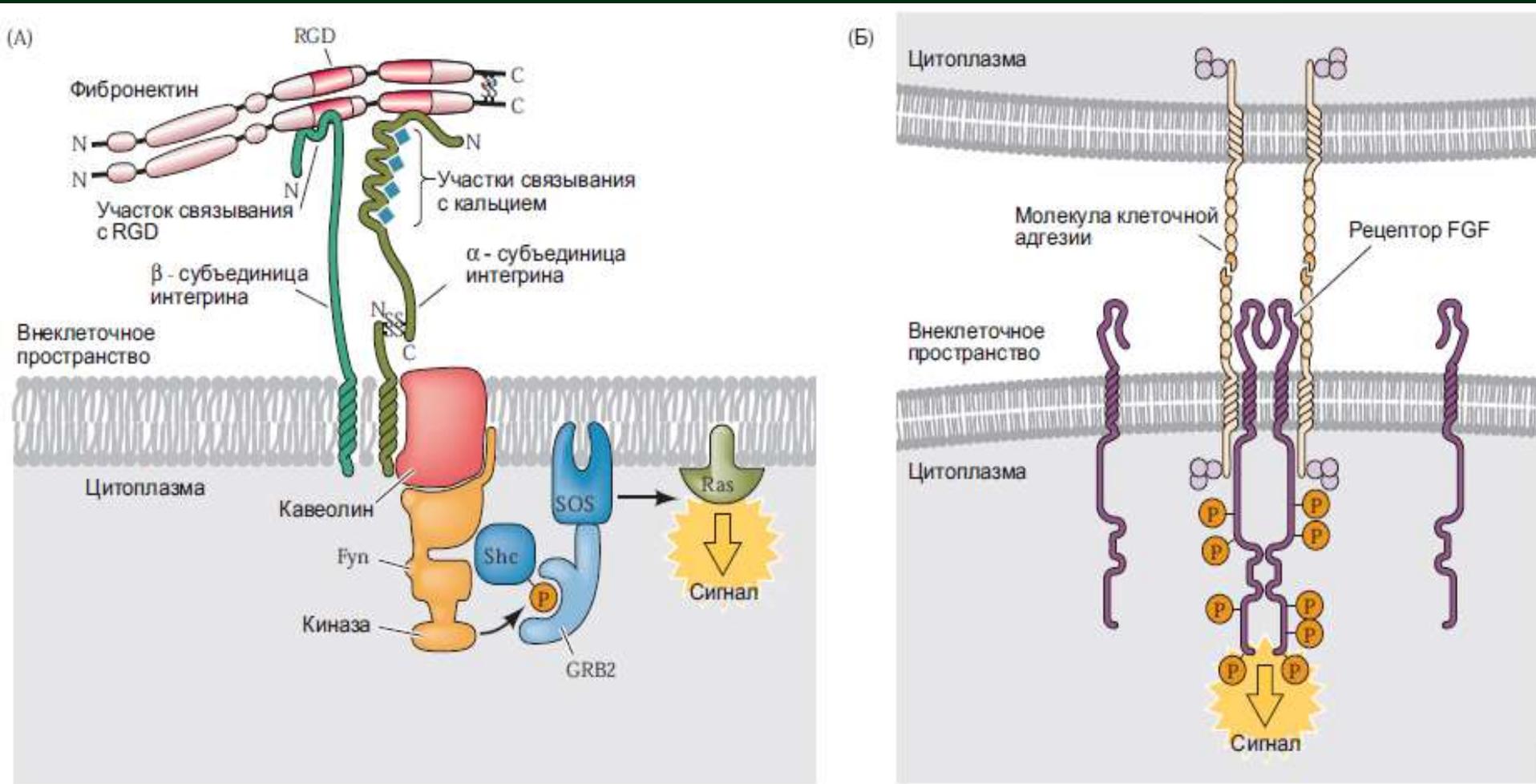
ИНТЕГРИНЫ — КЛЕТОЧНЫЕ РЕЦЕПТОРЫ ДЛЯ СВЯЗИ С ВНЕКЛЕТОЧНЫМ МАТРИКСОМ





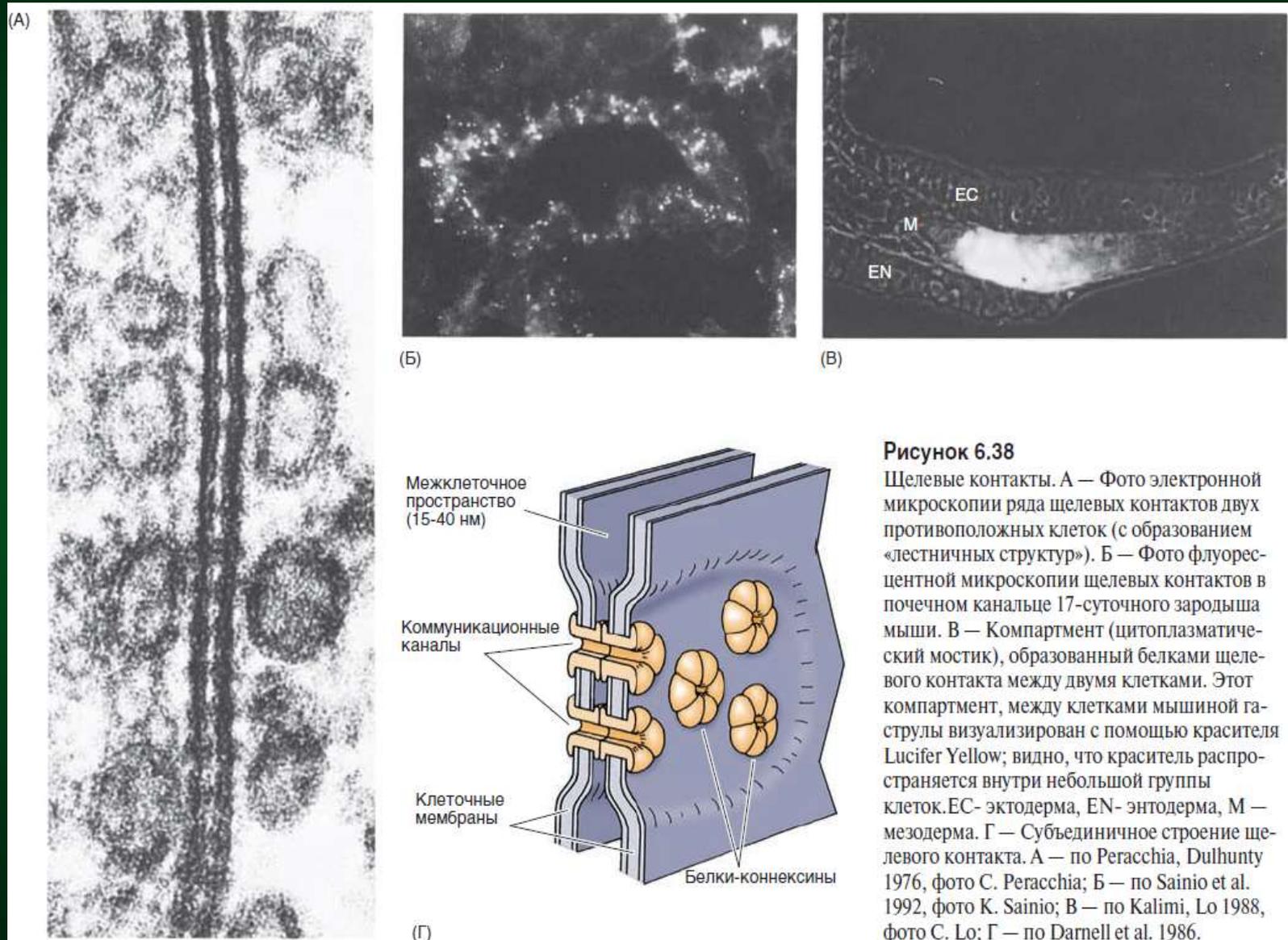
Значение внеклеточного матрикса для дифференцировки клеток.

клетки Сертоли семенников крысы, росшие в течение двух недель на А — свободном пластике культуральных чашек Петри или на Б — том же пластике, покрытом базальной мембраной. Два фото получены при одном увеличении, (по Hadley et al. 1985; фото М. Дум)



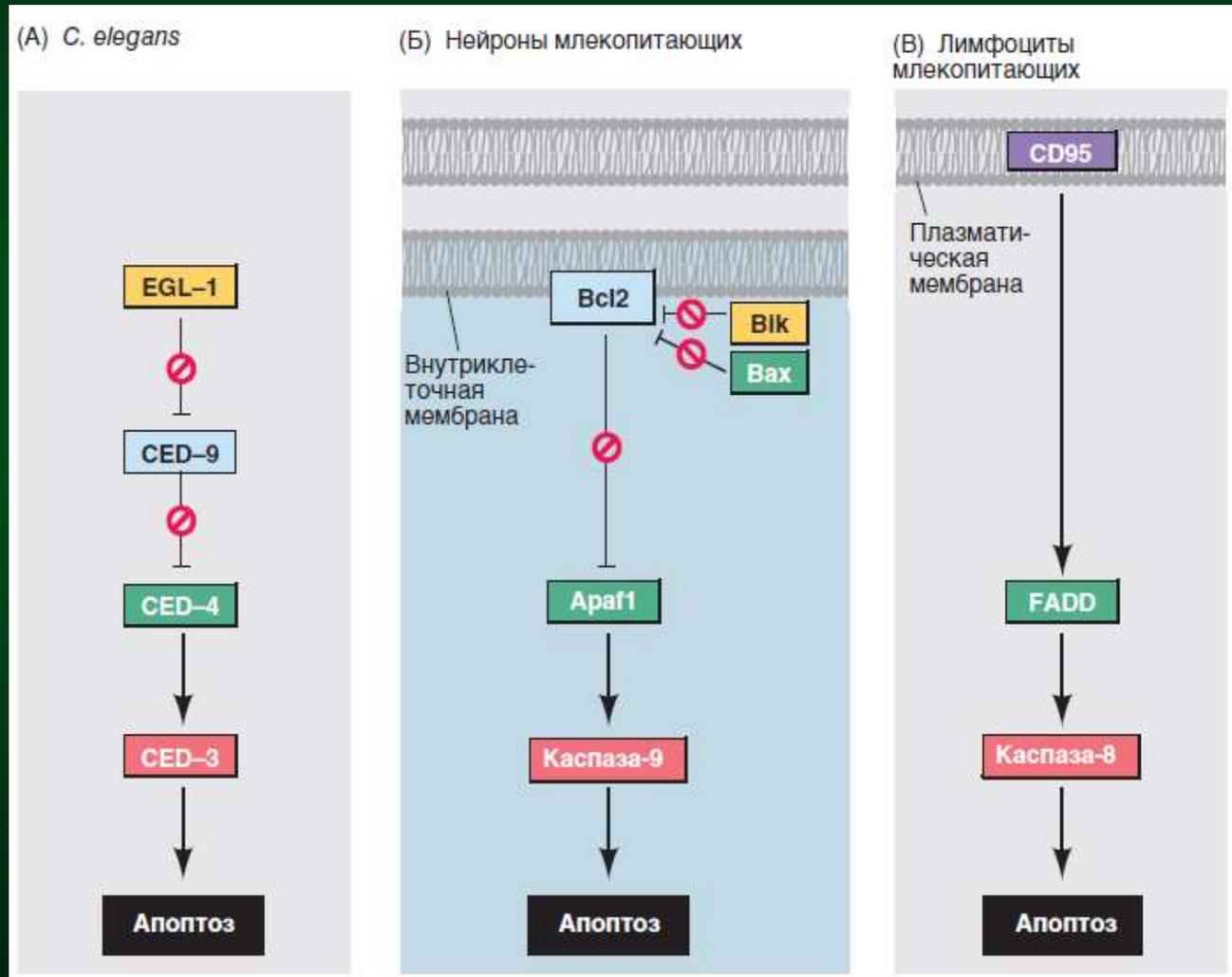
Два типа активации сигнала молекулами клеточной адгезии

Прямая передача сигналов через щелевые контакты



Быть или не быть, вот в чём вопрос

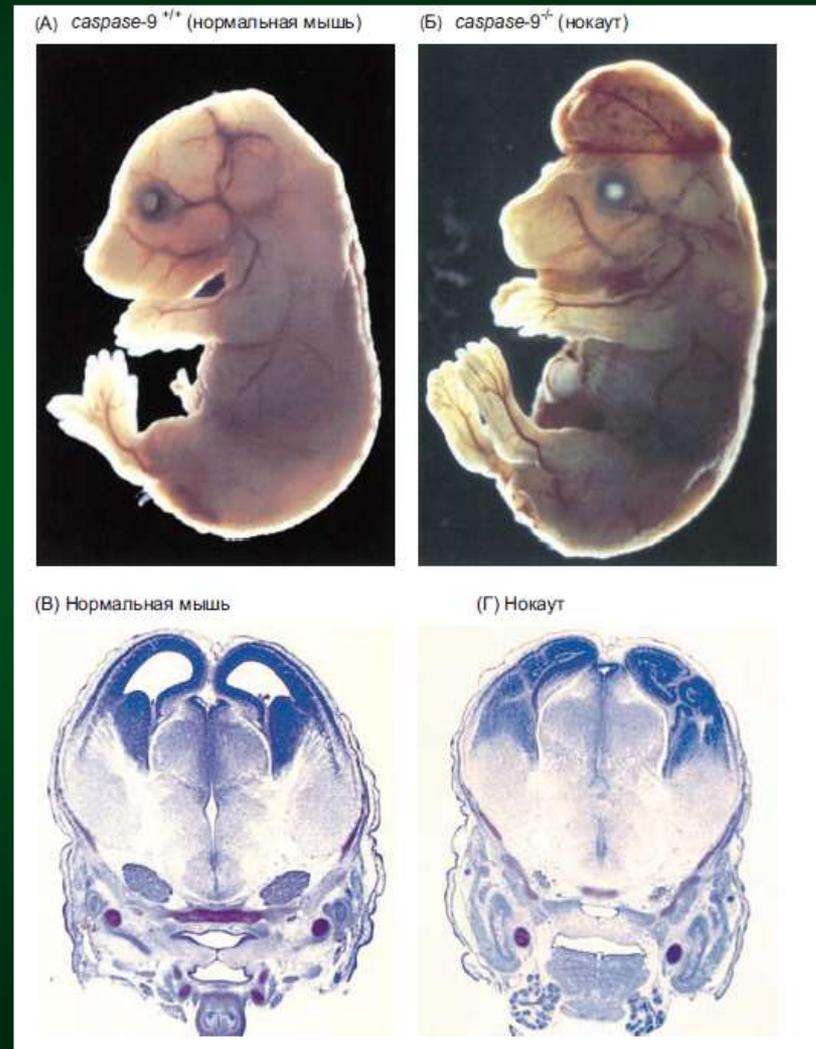
Программированная клеточная смерть, или апоптоз



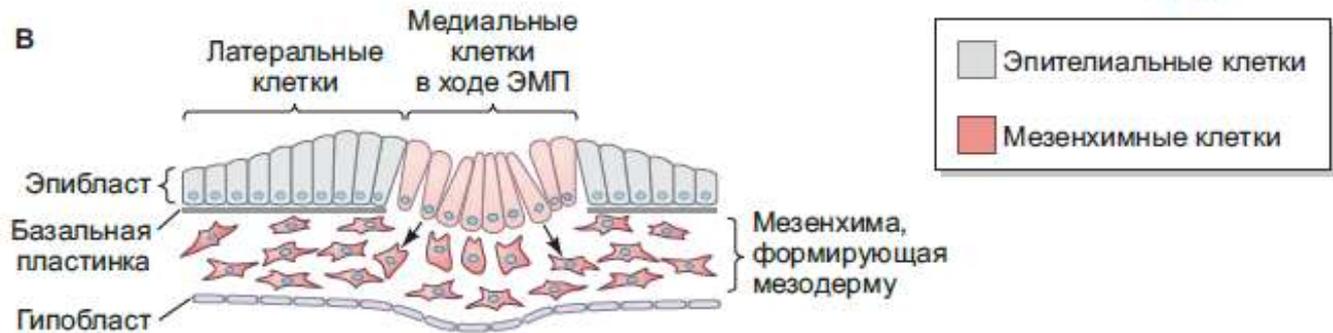
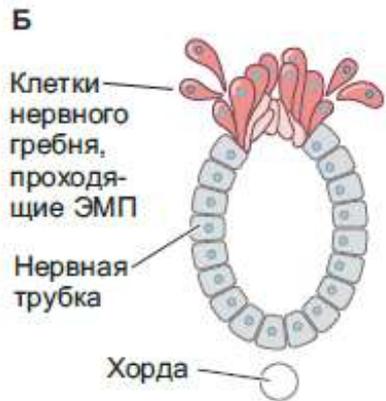
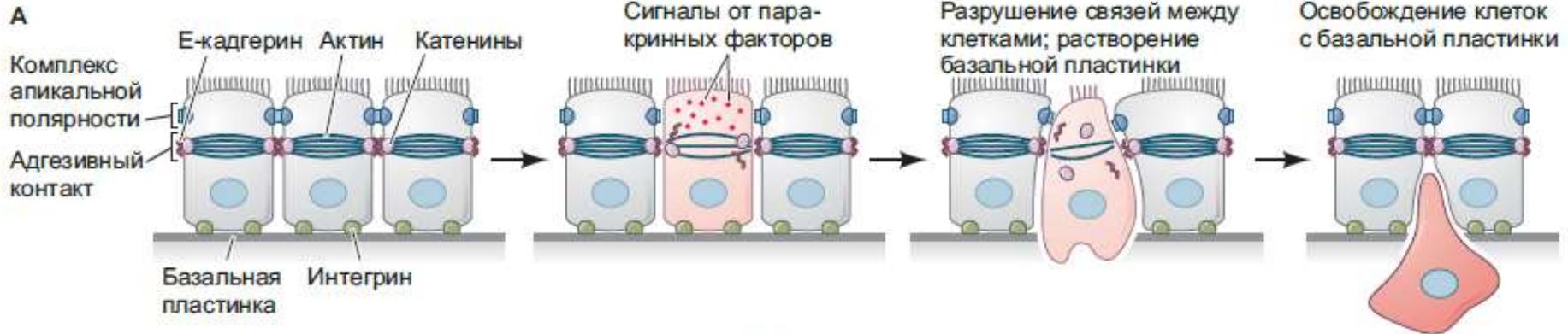
Быть или не быть, вот в чём вопрос

Программированная клеточная смерть, или апоптоз

У мышей с дефектами каспазы-9 наблюдается обширная пролиферация нейральных клеток, становящихся нейронами головного мозга

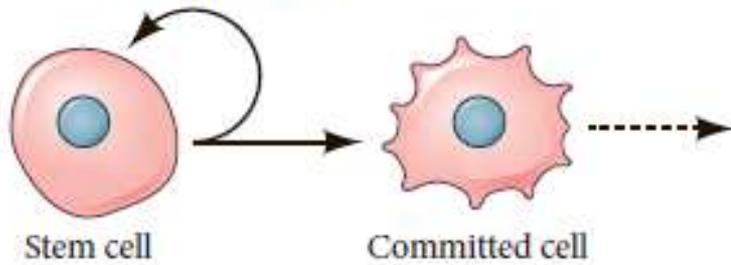


Эпителио-мезенхимные переходы (трансформации)

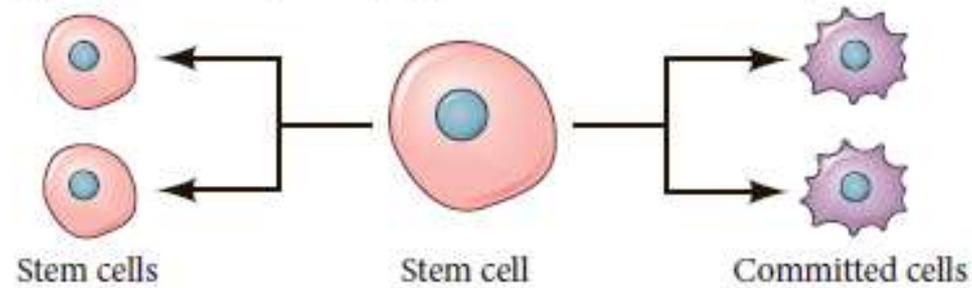


СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ

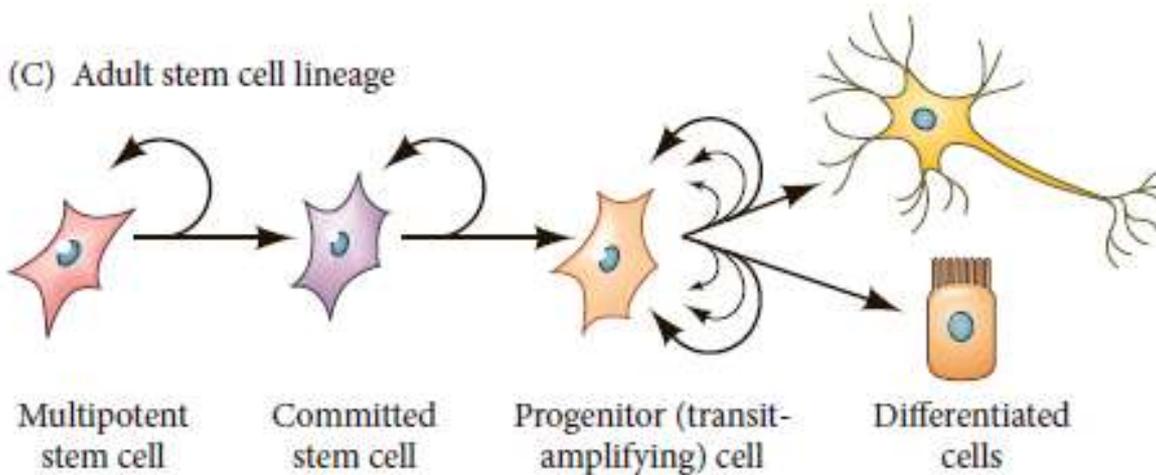
(A) Single-cell asymmetry



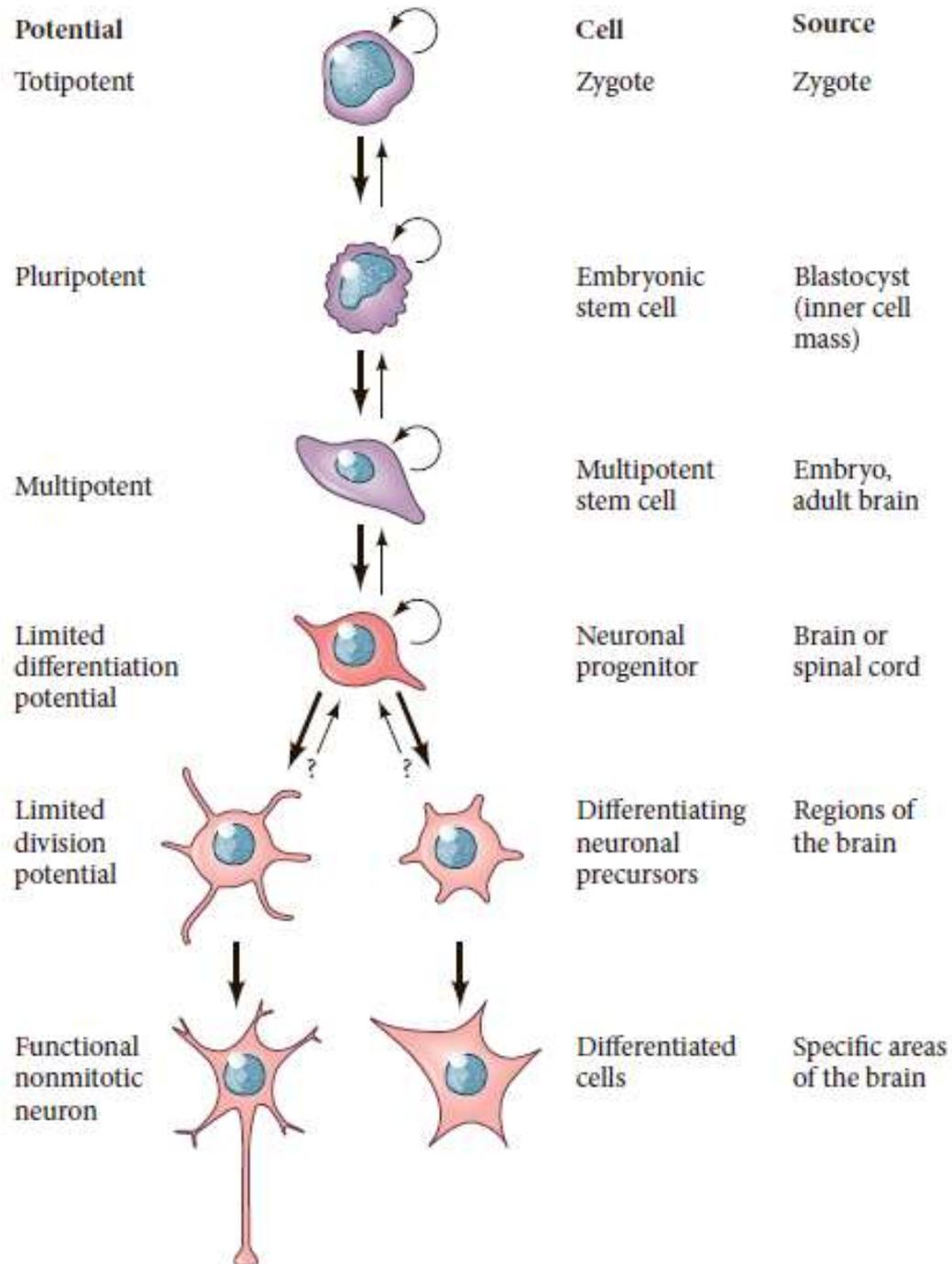
(B) Population asymmetry (symmetrical differentiation)



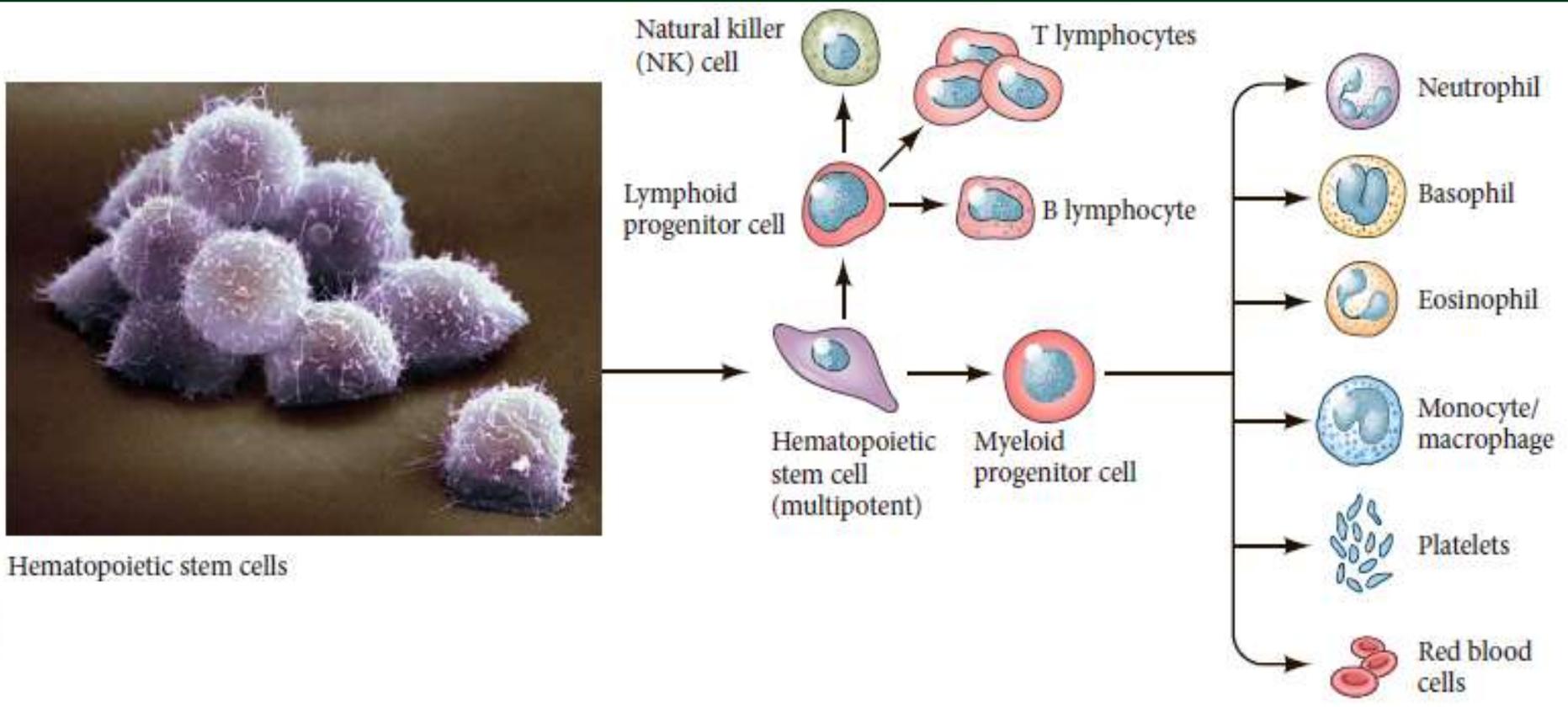
(C) Adult stem cell lineage



СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ



СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ



Ниша Стволовой клетки

