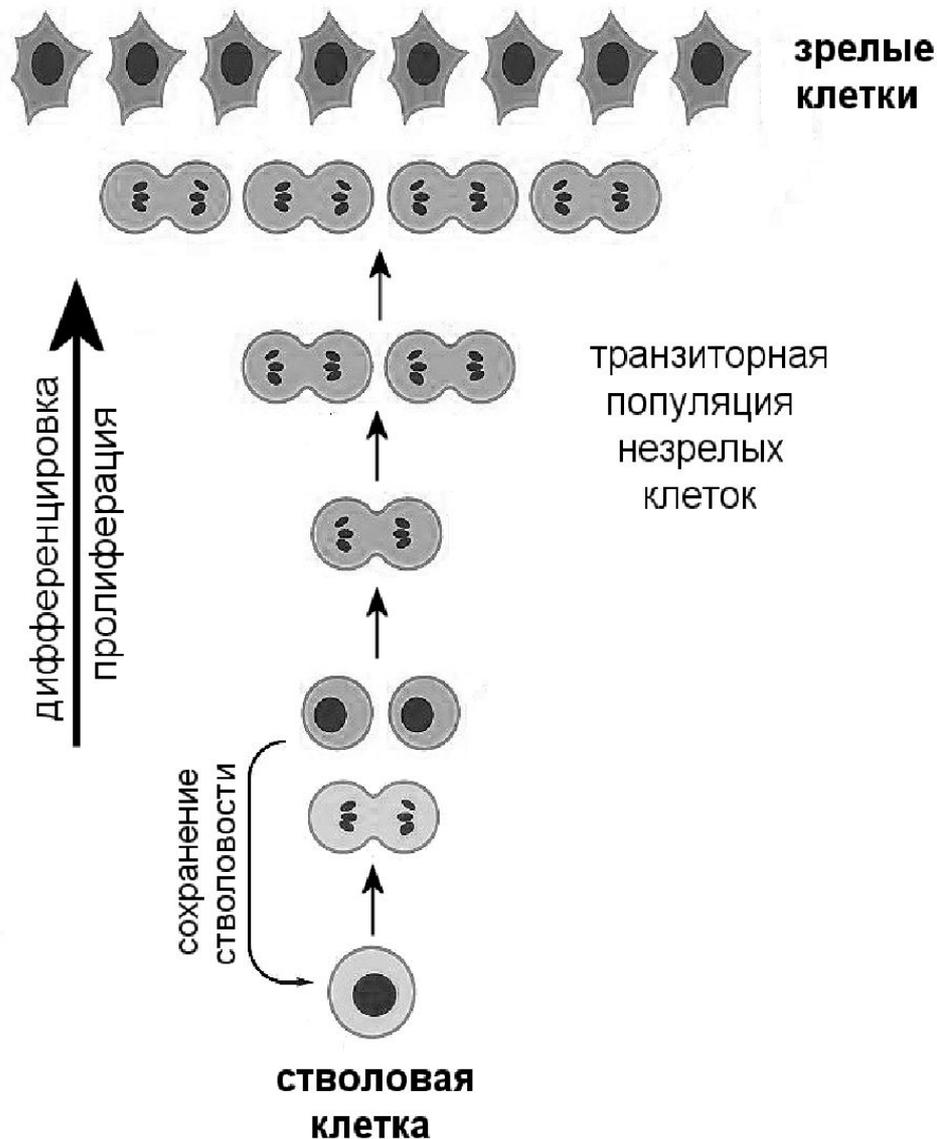
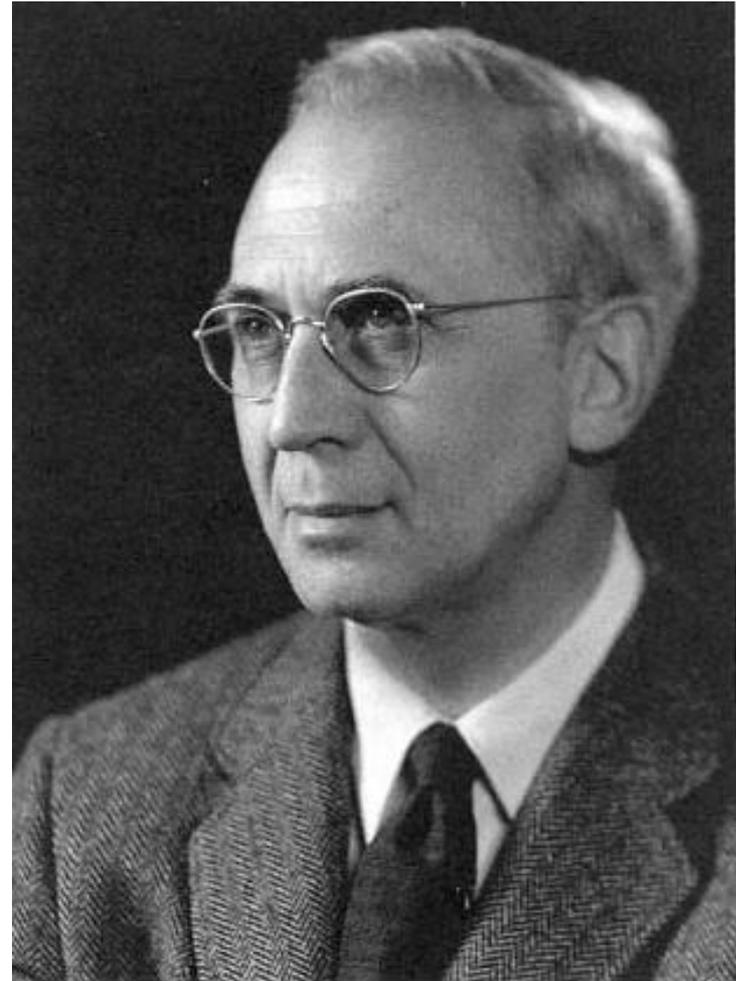


# Концепция дифферона



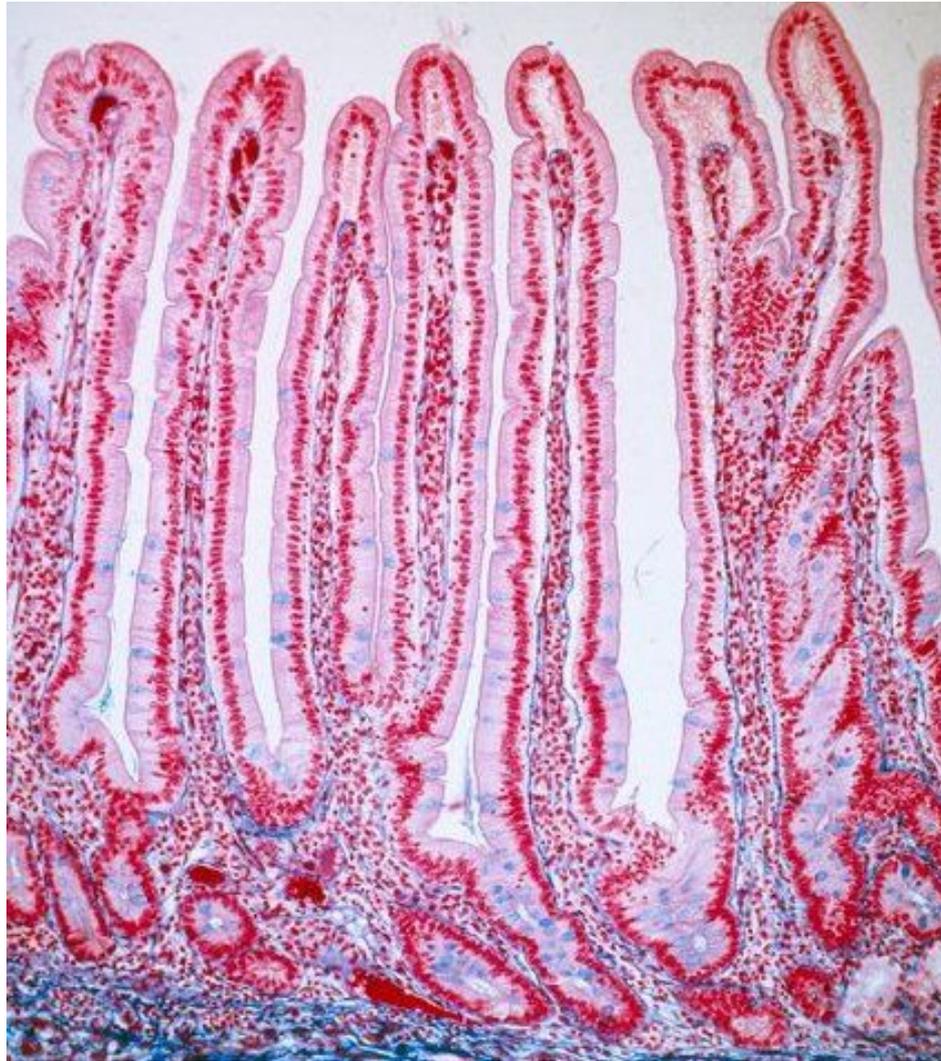


Александр Максимов (1874-1928)



William Bloom (1899-1972)

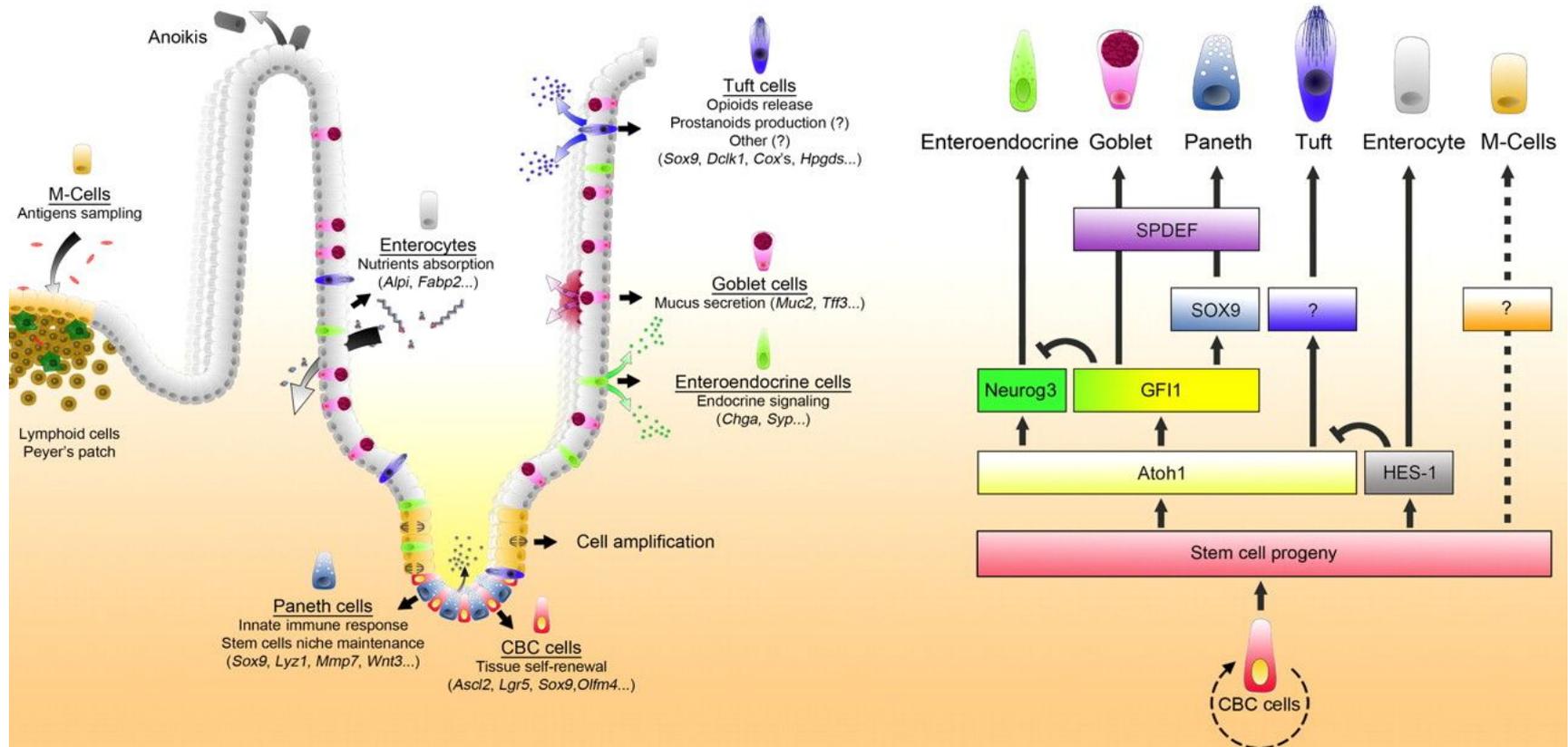
# Эпителий тонкого кишечника



# Эпителий толстого кишечника

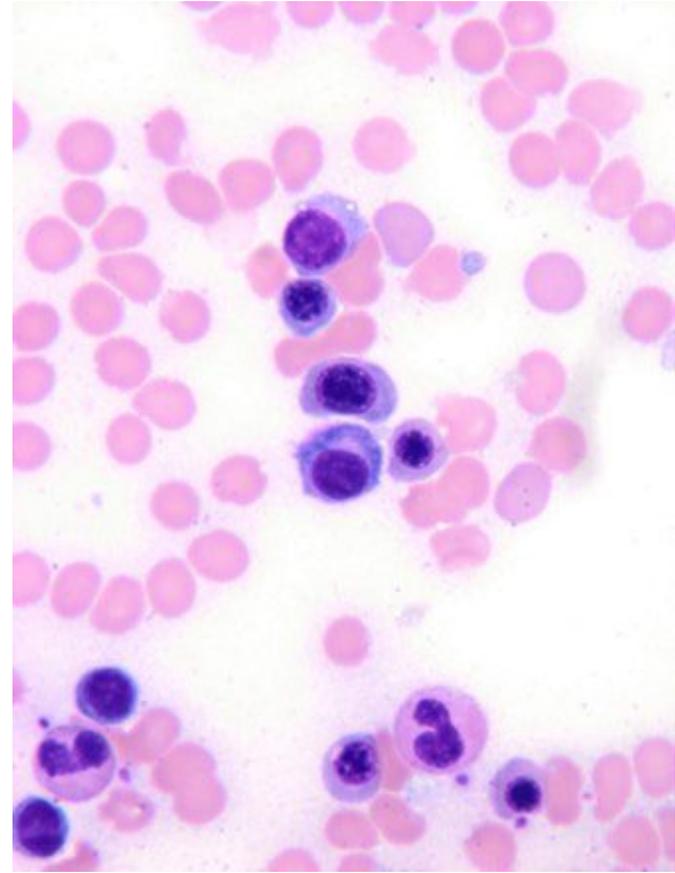
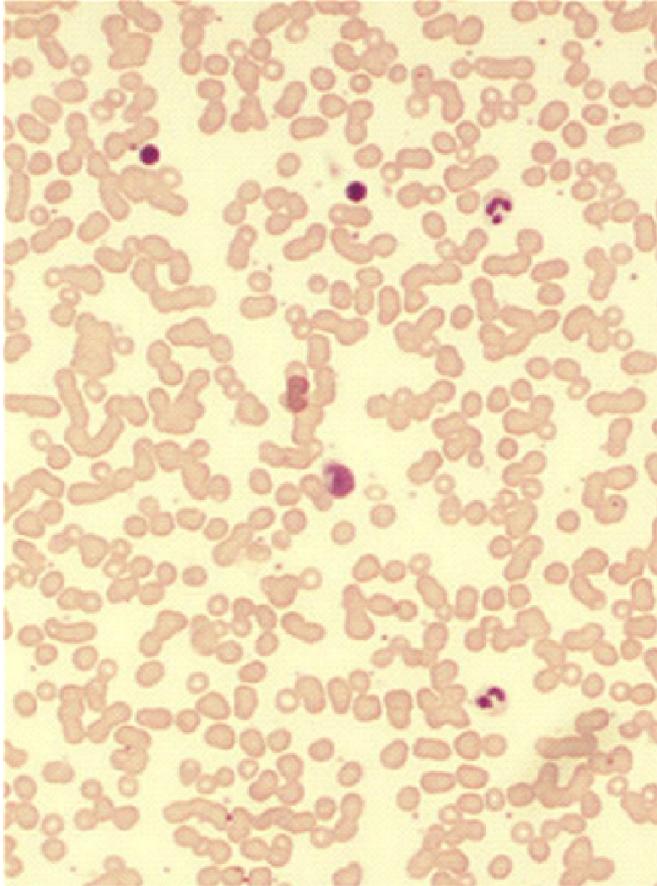


# Дифференция кишечного эпителия

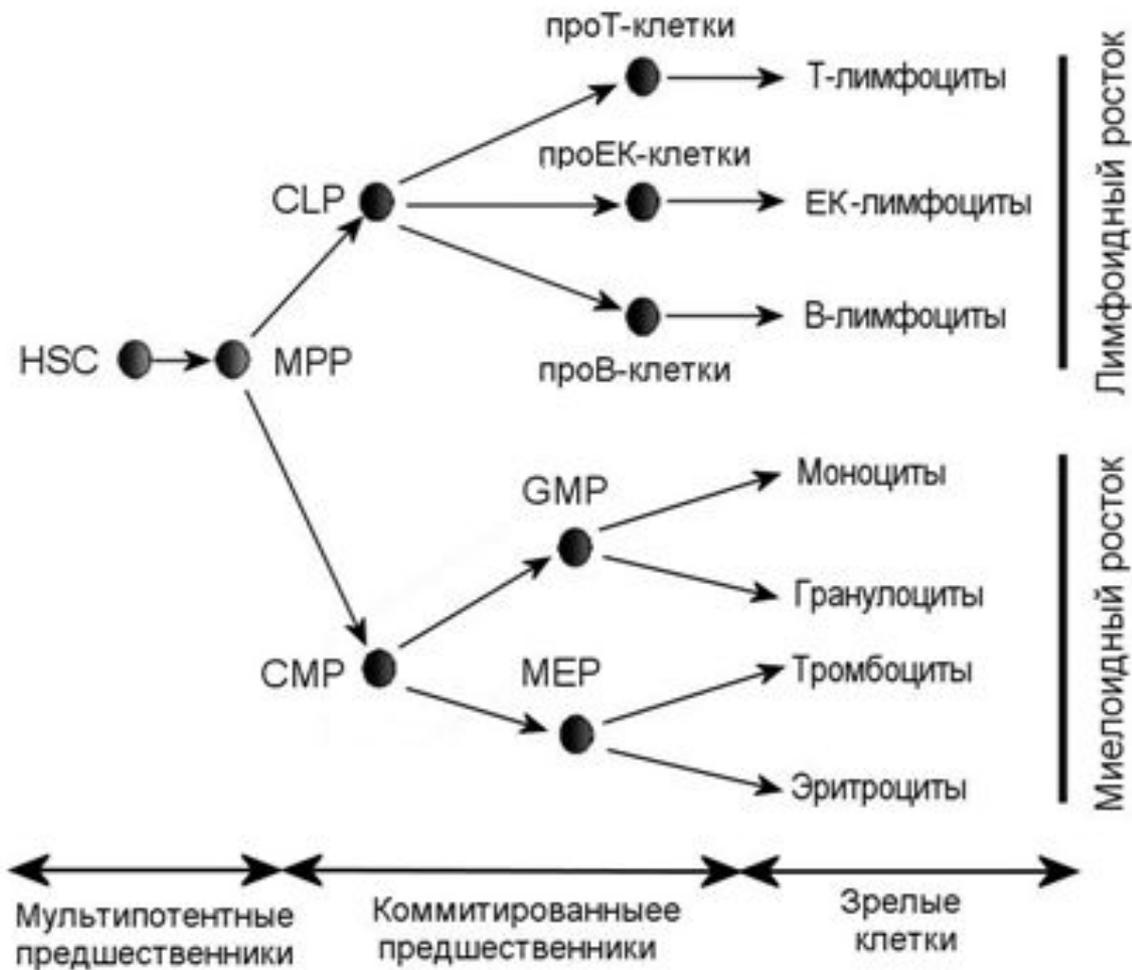


.Distinct ATOH1 and Neurog3 requirements define tuft cells as a new secretory cell type in the intestinal epithelium, 2011 // JCB vol. 192 no. 5 767-780

# Периферическая кровь и красный костный мозг



# Кроветворный дифферон



# Пролиферация и дифференцировка в кроветворном диффероне контролируется через сигнальные пути Notch, Wnt и Shh.

1. **Сигнальный путь Notch** (ген *notch* у *D. melanogaster* - вырезка крыла) участвует в межклеточных коммуникациях и клеточной дифференцировке у эмбриона и взрослого организма. Контролирует пролиферацию клеток.
2. **Сигнальный путь Wnt** (ген *wingless* у *D. melanogaster* и ген *int1* у человека) представлена секретлируемыми белками и рецептором, взаимодействующими по аутокринному или паракринному типу. Контролирует симметрию тела у эмбриона и выбор направления дифференцировки у взрослого организма.
3. **Сигнальный путь Shh** (лиганд и рецептор, контролируемый геном *hedgehog* *D. melanogaster*). Участвует в формировании передней и задней частей эмбриона. У взрослого организма контролирует пролиферацию стволовых клеток.

# Транскрипционный фактор OCT3/4

**Поддерживает плюрипотентность ЭСК всех линий**

**Тесно связан с рядом целевых генов, вовлеченных в поддержание стволовости**

**Регуляторные элементы целевых генов расположены рядом с точками связывания Sox2**

**Рассматривается как ключевой фактор системы самоподдержания стволовости клеток**

# Транскрипционный фактор SOX2

- Относится к HMG-белкам семейства DNA-BP
- Предотвращает дифференцировку ЭСК
- Является хабом для многих генов, активных у ЭСК
- Функционирует в составе комплекса с Oct4 или Oct1 на энхансерной последовательности Fgf4
- При активации маркеров плюрипотентности кооперирует с другими транскрипционными факторами.

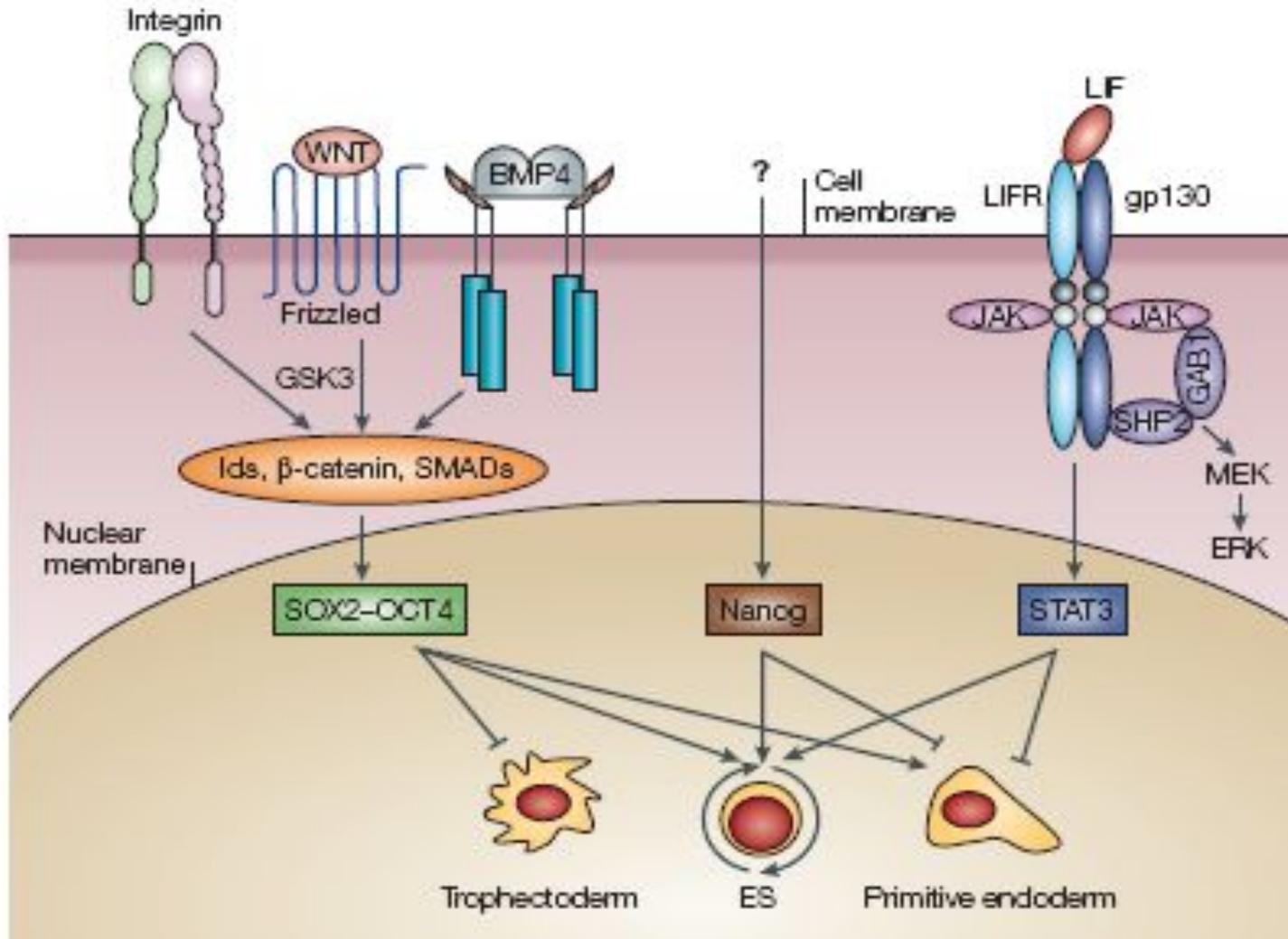
# Транскрипционный фактор Nanog

- Содержит домен гомеобокса
- Подавляет сигналинг LIF и BMP
- Повышенный уровень предотвращает включение LIF и фидерного слоя
- Функционирует совместно с Oct4 , Sox2 и другими транскрипционными факторами

# Транскрипционный фактор LIF

- Относится к семейству цитокинов
- Необходим для поддержания плюрипотентности *in vitro* в присутствии сыворотки
- Связывается на плазмалемме с гетеродимерным рецептором, состоящим из LIFR и gp130
- При его связывании активируется сигнальный путь Jak/Stat
- Активированный Stat3 поддерживает плюрипотентность

# Сигнальные пути плюрипотентных ЭСК



# Диффероны тканей внутренней среды

