



上海药物所等发现应激引起的p38活化有利于iPS细胞的诱导

文章来源：上海药物研究所

发布时间：2012-10-11

【字号：小 中 大】

干细胞具有在体外大量增殖和分化为多种细胞的潜能，可为再生医学的替代疗法提供充足的细胞来源。2006年以来，日美科学家利用病毒载体转染不同转录因子（Oct4, Sox2, Klf4, c-Myc等），成功将体细胞重编程为诱导多能干细胞（iPS）。iPS细胞具有和胚胎干细胞类似的功能，却绕开了胚胎干细胞研究一直面临的伦理和法律等诸多障碍，因此在医疗领域的应用前景非常广阔。然而，病毒载体及原癌基因的应用使iPS的安全性受到质疑；而且iPS的诱导效率也有待进一步提高。因此，科学家们一直致力于寻找新的方法来减少转录因子的数量、避免转录因子的整合并提高的重编程效率。

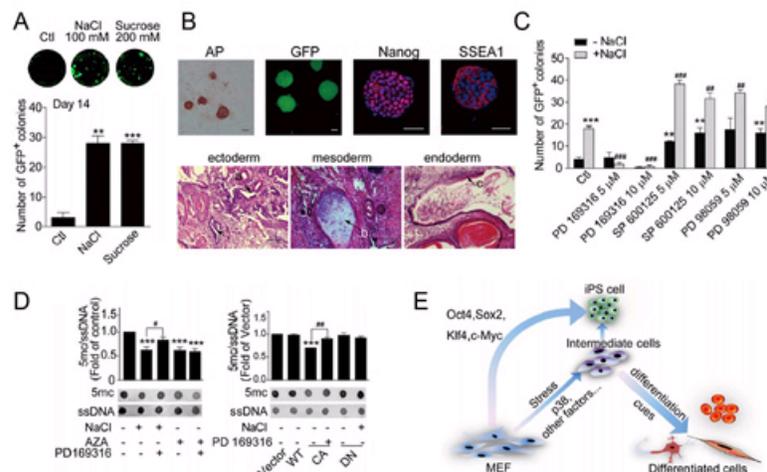
10月9日，*Cell Research*在线发表了同济大学和中科院上海药物研究所/国家新药筛选中心关于小分子化合物提高iPS诱导效率的最新研究结果。博士研究生许新秀、王荃等在筛选化合物时无意中发现，位于96孔板边缘的孔中的iPS诱导效率高于中间的孔。多孔板的边缘效应经常可以在高通量筛选体系中观察到，主要是因为边缘孔的液体蒸发更强，从而导致边缘孔的渗透压提高，pH及营养状况变化。研究人员模拟了这几种情况，发现渗透压的提高可以明显提高iPS诱导效率。高渗条件能提高四因子诱导效率10倍，使重编程效率接近25%。在两因子（OK, OS）或一因子（O）体系中，高渗条件也能提高诱导效率3~5倍。高渗能够激活体细胞中的三条MAPK（ERK, JNK, p38）通路，但只有当p38的激活被抑制时，高渗所提高的重编程效率才会被抑制。利用其他化合物短时激活p38或过表达组成性活性的p38均可提高iPS诱导效率，相反过表达显性负性突变体可抑制重编程效率。

p38的激活被普遍认为是促进细胞分化的，为何会提高重编程效率呢？进一步研究发现，p38的激活可以在整体上降低DNA甲基化程度，使细胞处于一种不稳定的中间状态，随着重编程因子的导入或分化信号的出现，就可以更容易地被重编程回多能状态或分化。环境应激一直是生物进化的有力推动因素，该研究显示了在应激条件下，细胞的表现遗传状态及基因转录水平发生变化，从而有利于细胞命运的改变。

本研究工作是在谢欣研究员指导下完成。谢欣研究员是中科院上海药物研究所课题组长，国家新药筛选中心副主任，同济大学生命科学与技术学院兼职教授，博士生导师。主要从事基于GPCR的新药发现及机制研究，以及小分子化合物调控干细胞命运的研究。研究组在去年报道了老药LiCl可以极大提高iPS的诱导效率（*Cell Research*, 2011; 21(10):1424-35）。

本研究工作得到中科院干细胞先导专项，科技部重大科学研究计划及上海市科委的支持。

论文链接



高渗导致的p38活化增强多能干细胞iPS的诱导。A, 高渗条件增加iPS效率; B, iPS多能性鉴定; C, 抑制p38可抑制高渗的作用; D, p38活化降低DNA甲基化水平; E, 模式图。

打印本页

关闭本页