

您现在的位置: 首页 &gt; 新闻中心 &gt; 科研动态

## 研究人员发现应激引起的p38活化有利于多能干细胞(iPS)的诱导

发表日期: 2012-10-11

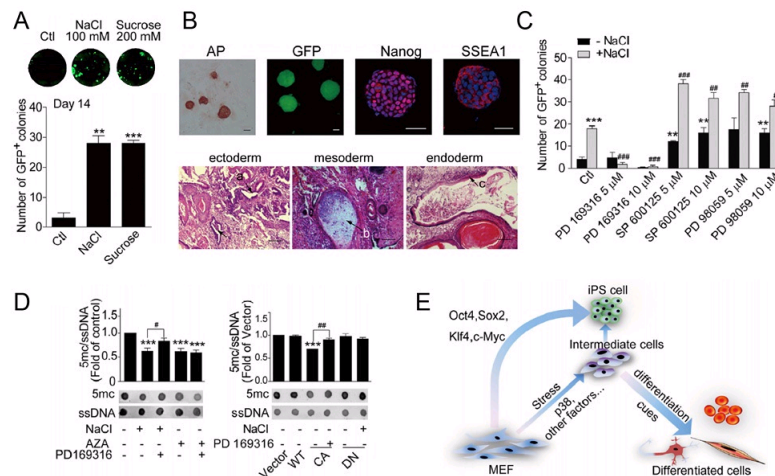
打印 中 大 关闭 浏览次数:

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。因此研究人员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。我们模拟了这几种情况, 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, 研究显示在应激条件下, 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。

文章链接: <http://www.nature.com/cr/journal/vaop/ncurrent/full/cr2012143a.html>



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。

评论