

生化与细胞所揭示ERas-Akt信号通路在重编程中的功能机制

文章来源：上海生命科学研究院

发布时间：2013-07-19

【字号：小 中 大】

干细胞领域国际期刊《干细胞》(*Stem Cells*)近日在线发表了中科院上海生科院生物化学与细胞生物学研究所王纲研究组的最新研究成果——*Stimulation of somatic cell reprogramming by ERas-Akt-FoxO1 signaling axis*。该工作发现与癌症相关的ERas-Akt信号转导通路通过克服抑癌基因FoxO1的阻碍作用，促进体细胞的“重编程”而产生诱导多能干细胞，为诱导多能干细胞的产生原理及方法改进提供了新的视角。

多能干细胞(Pluripotent Stem Cells)具有自我更新、快速增殖和向三个胚层细胞分化的多能性等特征，理论上可以为细胞治疗提供无限的细胞来源，是再生医学研究领域一个至关重要的研究方向。近年来，一项极为突出的重编程技术，是通过外源过表达多能性转录因子(Oct4, Sox2, Klf4和c-Myc)将已分化的体细胞逆转诱导为诱导多能干细胞(induced pluripotent stem cells, iPSCs)。iPSC技术的出现为细胞治疗及很多遗传疾病的研究带来了新的希望，但目前iPS技术仍面临着诱导效率低及分子机理不清等问题。

在王纲研究员指导下，博士研究生于勇等人通过一系列分子和细胞生物学手段发现，在干细胞及某些癌症细胞中高表达的一个基因ERas可以加速iPSC诱导进程并提高其产生效率。在重编程过程中，ERas紧密偶联Akt信号参与对iPSC诱导的促进作用，而且ERas对Akt信号激活只发生在体细胞重编程过程中一个特定的时间段。进一步的研究发现，抑癌基因FoxO1是体细胞重编程过程中的一个障碍，而ERas-Akt信号对iPSC的促进是通过克服FoxO1的阻碍而起作用。

多能干细胞与癌症细胞在细胞生物学特征上有诸多相似性，比如快速增殖、分裂而不分化等特征。Akt磷酸化与成体干细胞和癌症干细胞的活化有着密切的联系，例如磷酸化的Akt则可以作为分子标记区分静息态和活化态的表皮干细胞；有研究推断，在某些组织里面，癌症干细胞可能起源于正常的成体干细胞或祖细胞，而非正常激活的Akt信号也可用于标记着癌症细胞的起始。这项研究发现，重编程过程中的细胞命运转变可能伴随着Akt信号的激活和下降。作为癌症生物学中的重要通路，ERas-Akt-FoxO1信号转导通路在体细胞重编程过程中也发挥着积极的作用，这项发现为了解iPSC形成机制提供了新的理解，同时提出体内的癌症发生很可能是由体内细胞的“重编程”事件所诱发。

这项研究工作得到了美国约翰霍普金斯大学程临钊教授、中国科技大学高平教授，以及生化与细胞所李劲松研究员和胡莘研究员的大力支持，并获得了中科院、科技部及国家自然科学基金委的资助。