

综述

胰岛发育相关的转录因子

邢小娟 效梅 丹慧国 安立龙*

(广东海洋大学农学院动物科学系, 湛江 524088)

摘要 影响胰岛发育的转录因子有Mnx1(motor neuron and pancreas homeobox 1)、Pdx1(pancreatic and duodenal homeobox 1)、Ngn3(neurogenin 3)、Grg3(groucho-gene-related gene 3)、Nkx2.2(NK2 homeodomain 2)、Nkx6.1(NK6 homeodomain 1)、MafA(v-maf musculoaponeurotic fibrosarcoma oncogene homolog A)等。在这些转录因子中, Pdx1对胰芽形成、 β 细胞成熟以及维持 β 细胞正常功能起关键作用; Ngn3促使胰腺祖细胞向内分泌细胞分化; Mnx1、Nkx2.2、Grg3保证 β 细胞的表型, 抑制 β 细胞分化为 α 细胞; Nkx6.1调节 β 细胞的增殖和分化; MafA具有 β 细胞特异性, 在胰岛素合成、分泌和糖代谢过程中起重要作用。转录因子异常与糖尿病的发生有着非常密切的关系。因此, 探讨这些转录因子在胰岛发育中所起的作用对糖尿病的治疗有重要意义。

关键词 胰腺内分泌祖细胞; 胰岛; 分化; 转录因子; 糖尿病

Transcription Factors Related to Islet Development

Xing Xiaojuan, Xiao Mei, Dan Huiguo, An Lilong*

(Department of Animal Science, Agricultural College, Guangdong Ocean University, Zhanjiang 524088, China)

Abstract The development of islet is regulated by several transcription factors: Mnx1 (motor neuron and pancreas homeobox 1), Pdx1 (pancreatic and duodenal homeobox 1), Ngn3 (neurogenin 3), Grg3 (groucho-gene-related gene 3), Nkx2.2 (NK2 homeodomain 2), Nkx6.1 (NK6 homeodomain 1), MafA (v-maf musculoaponeurotic fibrosarcoma oncogene homolog A) and so on. Among these transcription factors, Pdx1 plays a critical role in the formation of pancreatic bud, β cell maturation and maintenance of β cell function; Ngn3 expression drives pancreatic progenitors towards endocrine cells; Mnx1, Nkx2.2, Grg3 ensure β cell phenotype, inhibiting the differentiation of β cells to α cells; Nkx6.1 regulates the proliferation and differentiation of β cells; MafA is β cell-specific and plays an important role in the synthesis and secretion of insulin and glycometabolism. Abnormal transcription factors have a very close relationship with the incidence of diabetes. Therefore, to explore the role of these transcription factors during islet development is important to the treatment of diabetes.

Key words pancreatic endocrine progenitors; islet; differentiation; transcription factor; diabetes

收稿日期: 2013-01-17 接受日期: 2013-03-12

广东省自然科学基金(批准号: 20100915)资助的课题

*通讯作者。Tel: 0759-3239127, E-mail: anlilong@126.com

Received: January 17, 2013 Accepted: March 12, 2013

This work was supported by the Natural Science Foundation of Guangdong Province (Grant No.20100915)

*Corresponding author. Tel: +86-759-3239127, E-mail: anlilong@126.com

网络出版时间: 2013-05-09 15:59

URL: <http://www.cnki.net/kcms/detail/31.2035.Q.20130509.1559.005.html>

脊椎动物胰岛由 α 、 β 、 ϵ 、PP及 δ 细胞组成, 其中, α 细胞分泌胰高血糖素(glucagon)、 β 细胞分泌胰岛素(insulin)、 ϵ 细胞分泌ghrelin、PP细胞分泌胰多肽(pancreatic polypeptide, PP)、 δ 细胞分泌生长抑素(somatostatin), 胰岛内各组成细胞的内分泌功能对于维持机体正常的血糖水平尤为重要。已有的体内外研究显示, 在胰岛的发育和再生过程中, 转录因

子 *Mnx1*、*Pdx1*、*Ngn3*、*Grg3*、*Nkx2.2*、*Nkx6.1*、*MafA* 等影响胰腺内分泌细胞的增殖和分化(表1)。基因敲除技术的应用证明了一些转录因子的缺失可导致胰岛发育异常及随之而发生的糖尿病, 如 *Pdx-1* 基因失活突变可致4型成年发病型糖尿病(maturity-onset diabetes of the young 4, MODY4)。对转录因子的作用进行深入探讨有助于对糖尿病进行细胞治疗和基因治疗。本文重点阐述与胰岛发育有关的一些转录因子。

1 *Mnx1*/Hb9

Mnx1 是 *Mnx1* 基因编码的同源框转录因子, 能促进运动神经的分化和胰腺的发育。在 *Pdx1* 表达之前, *Mnx1* 表达于整个背部内胚层。随着胰芽的形成, *Mnx1* 的表达下调, 最终仅限在 β 细胞中表达。小鼠 *Mnx1* 基因敲除试验显示, 早期表达的 *Mnx1* 只与胰芽的形成有关, 而后期 β 细胞表达的 *Mnx1* 才与 β

细胞的成熟有关^[1]。Wendik等^[2]敲除斑马鱼的 *Mnx1* 基因发现, 胚胎中胰岛素的表达剧减甚至缺失, 而胰腺的形态形成并未受到影响, 这些现象同样表明只有后期 β 细胞表达的 *Mnx1* 与 β 的分化和成熟有关。2011年, Dalgin等^[3]将斑马鱼作为动物模型, 运用MO(Morpholino)基因敲除法研究 *Mnx1* 基因对内分泌腺发育的影响。敲除 *Mnx1* 基因后, 早期内分泌祖细胞数、表达 ghrelin 和生长抑素的细胞数未发生变化, 而表达胰岛素的细胞所占的比例显著降低, 由原来的21%~23%降为2%~4%。相反, 表达胰高血糖素的细胞比例有所增加, 由15%~16%升为22%~24%。另外, 他们还证实 *Mnx1* 通过作用于 RA(retinoic acid) 信号的下游来促使内分泌祖细胞分化为 β 细胞, 缺失 *Mnx1* 的功能后, β 祖细胞将分化为 α 细胞。由此可见, *Mnx1* 具有促使内分泌祖细胞向 β 细胞分化, 抑制其向 α 细胞分化的能力, 从而使 α 细胞和 β 细胞数量保持平衡。

表1 胰岛发育相关转录因子的研究概况

Table 1 Researches of transcription factors related to islet development

转录因子 Transcription factor	开始表达时间及持续时间 Initial stage and duration of the expression	作用 Function	相应基因突变后胰岛的发育 Islet development after the corresponding gene mutation	参考文献 References
<i>Mnx1</i>	Expressed earlier than <i>Pdx1</i> , finally only expressed in β cells	Promoting the differentiation of endocrine progenitors to β cells and ensuring an appropriate balance of α and β cells	The number of β cells expressing insulin decreases, whereas the number of β cells expressing glucagon raises	[3]
<i>Pdx1</i>	Started at E8.5, with the development of pancreas, finally only expressed in β cells	Regulation of pancreatic bud formation, insulin gene transcription, maturation and secretion of insulin granules	In <i>Pdx1</i> -null animals, <i>Ngn3</i> ⁺ endocrine progenitors can't be observed after E9.5	[4]
<i>Ngn3</i>	Started at E9.5, peaked during E13.5-15.5 and decreased after E15.5	Promoting the differentiation of pancreatic progenitors to endocrine cells	In the absence of <i>Ngn3</i> , pancreatic progenitors can't differentiate to all endocrine cell types	[5]
<i>Grg3</i>	Initially expressed in the pancreatic epithelium at E12.5, highly expressed in many endocrine cells immediately after <i>Ngn3</i> expression	Promoting the differentiation of endocrine progenitors to all endocrine cell types and precluding β cells from converting to α cells during the process of β cell maturation	In <i>Grg3</i> ^{-/-} animals, pancreas is short of almost all endocrine cell types	[6]
<i>Nkx2.2</i>	Expressed persistently in early pancreatic bud cells, finally only expressed in α , β and PP cells	Promoting β cell differentiation and maintaining β cell identity	In <i>Nkx2.2</i> -null mice, the endocrine pancreas is abnormal, completely lacking insulin-producing β cells and reducing numbers of α and PP cells, however, increasing numbers of ghrelin-positive cells	[7]
<i>Nkx6.1</i>	Expressed in almost all epithelial cells of pancreatic bud during development period, ultimately expressed only in mature β cells	Regulation of the proliferation and differentiation of β cells	The number of functional β cells decreases	[8]
<i>MafA</i>	β cell-specific, initially expressed at E13.5 and increased gradually	The only activator promoting endocrine progenitors to eventually differentiate to β cells and regulation of the gene expression related to the synthesis and secretion of insulin and glycometabolism	The morphology and structure of islet are normal at birth. But with age, glucose-stimulated insulin secretion and islet organizational structure gradually become abnormal	[9]

2 Pdx1

Pdx1是胰岛发育过程中的主要调控因子, Pdx1的正常表达与活性是保证 β 细胞正常功能和完整性的重要条件。Pdx1最早可在小鼠E8.5的内胚层细胞检测到, 在胚胎发育早期, Pdx1在内分泌细胞和外分泌细胞均有表达, 随着胰腺的发育, Pdx1的表达最终仅限在 β 细胞内, 成为调控胰岛素基因表达的主要因素。Pdx1能通过结合胰岛素基因转录调控区A3激活其转录过程, 上调胰岛素表达水平。而且, 在胰岛素mRNA转录水平不变的情况下, Pdx1的高表达能提高细胞间胰岛素含量。另外, Pdx1对胰岛细胞增殖分化的调控作用在糖尿病的动物模型实验中也得到证实。Koya等^[10]将重组过的Pdx1蛋白腹腔注射入小鼠, 发现导入的Pdx1蛋白能使胰腺的 β 细胞增生、肝细胞转分化为胰岛素分泌细胞, 并且它们共同降低了链脲佐菌素导致的高血糖。此外, Burlison等^[4]报道胚胎发育9.5天后, *Pdx1*基因缺失的小鼠体内观察不到Ngn3阳性细胞, 这将使所有的内分泌细胞缺失, 从而导致糖尿病的发生。同样, Kimmel等^[11]利用MO基因敲除法研究斑马鱼胚胎中的*Pdx1*基因的功能, 发现受Notch信号调节的内分泌祖细胞分化为 β 细胞离不开Pdx1的调控。

3 Ngn3

Ngn3属于bHLH(basic helix-loop-helix)家族蛋白, Ngn3主要在胚胎的中枢神经系统和发育中的胰腺表达。Ngn3敲除的小鼠在胚胎发育过程中没有胰腺内分泌祖细胞, 不能产生所有的内分泌细胞类型, 出生后会死于糖尿病^[5]。在Ngn3敲除小鼠中, 内分泌发育相关的基因包括*Pax4*(paired box gene 4)、*Nkx2.2*、*NeuroD1*(neurogenic differentiation 1)、*MafA*、*Rfx6*(regulatory factor X 6)等的表达都发生缺失或受损, 而外分泌相关基因表达没有发生变化, 表明Ngn3为内分泌细胞命运决定基因。Miyatsuka等^[12]发现, Ngn3通过上调处于有丝分裂的胰腺祖细胞中的*cdkn1a*(cyclin-dependent kinase inhibitor 1a), 从而使祖细胞失去分裂能力进入分化过程。但Ngn3只是调控胰腺祖细胞向内分泌细胞分化的最早的一步, 并不能使祖细胞定向地分化为成熟的 β 细胞。已有研究证明, 由Ngn3诱导的内分泌细胞大部分是胰高血糖素阳性的 α 细胞, 这说明需要Nkx6.1和MafA等转录因子诱导Ngn3阳性内分泌祖细胞分化为成

熟的 β 细胞。另外, 先前报道Ngn3仅短暂地表达于内分泌祖细胞中, 但Miyatsuka等^[12]发现成熟的胰岛细胞也表达Ngn3, 不过胰岛细胞中Ngn3的表达量很低。此外, Wang等^[13]使用Ngn3基因置入的方式也证实了在正常生理条件下, 成熟胰岛细胞表达的Ngn3具有促使胰岛细胞成熟和维持胰岛细胞功能的作用。与对照组相比, 出生13周的Ngn3^{-/-}小鼠体内血糖含量显著增高。

4 Grg3/Tle

Grg3是转录共抑制因子Groucho家族的一员。Grg3的表达开始于E12.5, 这时胰腺上皮细胞中仅有低水平的Grg3表达, 直到Ngn3的表达停止后, Grg3才大量表达于内分泌祖细胞中。Metzger等^[6]发现E15.5 Ngn3^{-/-}胰腺不能表达Grg3, 说明Grg3的表达依赖Ngn3。Grg3的表达能够促使表达过Ngn3的内分泌祖细胞分化为所有的内分泌细胞类型。与对照组相比, Grg3^{-/-}移植体几乎缺少所有的内分泌细胞类型, 胰岛素、胰高血糖素、生长抑素的分泌水平减少了90%以上, PP细胞数减少了86%, 但保留着腺泡和导管的分化。另外, Metzger等^[6]利用特异性抗体检测核中Grg3的表达, 检测结果显示, 从E15.5到出生这个发育过程, 几乎所有的 β 细胞都持续表达Grg3, 而表达Grg3的其他类型的内分泌细胞数量在逐渐减少(41%~67%到21%~37%)。这些结果表明, 在 β 细胞成熟过程中, Grg3能够保证 β 细胞的表型, 抑制 β 细胞转分化为 α 细胞。此外, Papizan等^[14]也证实, Grg3与Nkx2.2等转录因子共同作用来确保 β 细胞的表型。

5 Nkx2.2

*Nkx2.2*可能是Ngn3的一个下游靶基因。Nkx2.2在早期胰芽细胞中持续表达, 后来限于在内分泌的 α 、 β 和PP细胞表达, δ 细胞中不表达。敲除小鼠的*Nkx2.2*将导致内分泌胰腺的细胞组成发生异常, β 细胞完全缺失, α 和PP细胞的数量急剧减少, ghrelin阳性细胞的数量增加, δ 细胞数量未受影响。同时, 外分泌胰腺的发育正常^[15]。最近, Papizan等^[14]发现, *Nkx2.2*的TN(tinman)区对 β 细胞的分化和表型的维持起着重要的作用。与敲除*Nkx2.2*基因不同, TN区突变导致 β 细胞数和胰岛素表达减少, α 细胞数和胰高血糖素的表达显著增加, 而胰多肽和生长抑素

的表达水平未受到影响。Papizan等^[14]将*Nkx2.2*和*Arx*(Aristaless homeobox gene)共转染到βTC6细胞系和αTC1细胞系中,发现αTC1细胞中*Arx*的转录活性显著增强,而βTC6细胞中65% *Arx*的转录受到抑制。在β细胞中, *Nkx2.2*的TN区能调控Grg和HDAC1结合到甲基化的*Arx*启动子上,从而抑制*Arx*的表达。*Nkx2.2*的TN区发生突变后,β细胞将向α细胞发生转分化。

6 *Nkx6.1*

*Nkx6.1*基因敲除的动物模型试验已经揭示*Nkx6.1*对β细胞的发育、终末分化和功能起着重要的作用。中断转基因小鼠*Nkx6.1*的表达可致功能性β细胞数减少90%以上,而其他类型胰岛细胞的发育未受到明显的影响^[8]。Schisler等^[16]发现, *Nkx6.1*是为数不多的能够刺激β细胞增殖和增加胰岛细胞数的细胞因子。微阵列分析结果显示, *Nkx6.1*能够调控许多编码细胞周期蛋白(如细胞周期蛋白A2、B1、B2)的基因。转染*Nkx6.1*的胰岛与转染β*GAL*的胰岛相比,其胰岛细胞数目增加了31%±8%。另有研究证实,胰腺β细胞中的*Nkx6.1*能对*Hnf1α*(hepatic nuclearfactor 1α)的表达(*Hnf1α*的表达发生异常可导致MODY3)进行调控^[17]。Donelan等^[17]发现, *Hnf1α*上有*Nkx6.1*的结合位点, *Nkx6.1*结合位点发生突变会降低β细胞中*Hnf1α*启动子的活性。与正常βTC3β细胞相比,异常βTC3β细胞(转染了突变的*Nkx6.1*结合位点)的*Hnf1α*启动子的活性降低了50%。此外, Donelan等^[17]还采取*Nkx6.1*基因在β细胞系过表达(转染)和敲除的方法进一步证实*Nkx6.1*是否调控*Hnf1α*的表达。与对照组比较, NIT1β细胞中*Nkx6.1*的过表达使*Hnf1α*的表达量增加了3倍,而用siRNA特异地敲除*Nkx6.1*后, *Hnf1α*的表达量只有正常水平的20%。

7 *MafA*

*MafA*是v-maf原癌基因家族的成员,是唯一特异存在于胰岛β细胞的转录因子。在胚胎形成时期, *MafA*与*MafB*共同表达于胰岛素阳性的β细胞,而在成人胰腺中,仅*MafA*表达于β细胞,参与调节胰岛素合成、分泌和糖代谢等相关基因的表达。Matsuoka等^[18]认为, *MafA*是唯一能将内分泌祖细胞最终分化为β细胞的激活因子。他们将*MafA*基因转染αTC6

细胞系, RT-PCR分析结果显示,正常的αTC6细胞系不表达*MafA*或胰岛素,而在异位表达*MafA*的αTC6细胞系中能够检测到低水平的胰岛素II的mRNA。Nishimura等^[9]发现, *MafA*基因敲除小鼠随着年龄的增长发展成糖尿病。这种小鼠出生时胰岛形态结构正常,但随着年龄的增长,其葡萄糖刺激胰岛素分泌和胰岛组织结构逐渐异常。而且, *MafA*基因缺失小鼠胰岛中胰岛素和葡萄糖转运子2(glucose transporter isoform-2, GLUT2)的表达均降低。这些现象提示, *MafA*不仅影响胰岛素的表达,也对胰岛β细胞的扩增与存活起关键作用。另外, *MafA*单独作用对胰岛素的表达影响不大,但与另外两个重要的胰岛素刺激因子*Pdx1*和*Beta2*协同作用,则能显著促胰岛素的生成。Matsuoka等^[19]报道, *Pdx1*和*Beta2*的增势效应完全依赖于*MafA*,它们能促使*MafA*与胰岛素增强子区域的结合。

综上,许多转录因子与胰岛的发育、胰岛细胞的成熟和功能的完善存在密切的关系。近年来,人们利用与胰岛发育相关的关键转录因子将胰腺干细胞定向分化为β细胞,或将非胰岛素分泌细胞转分化为胰岛素或类胰岛素分泌细胞,这在糖尿病治疗方面表现出了巨大的潜力。另外,胰岛的发育是许多转录因子在时空上选择性表达的结果,通常用一种转录因子并不能将非β细胞很好地诱导分化为成熟的、能够替代β细胞的胰岛素分泌细胞,因此,目前的常用方法是将几种关键的转录因子共转染非β细胞,使其定向分化为成熟的β细胞。Zhou等^[20]报道,将含有*Pdx1*、*Ngn3*和*MafA*的重组腺病毒注入成年糖尿病小鼠胰腺组织,20%成熟的腺泡细胞重编程为β样细胞,分泌胰岛素。2012年, Akinci等^[21]也将*Pdx1*、*Ngn3*和*MafA*转染到胰腺细胞系AR42J-B13,70%细胞分化形成为β细胞,葡萄糖刺激,分泌胰岛素。另外,国内也有研究者运用转录因子将其他组织的干细胞诱导分化为胰岛β样细胞。唐小龙等^[22]将*Pdx1*和*Nkx6.1*基因共转染人胎肝间充质干细胞, *Pdx1*与*Nkx6.1*协同作用成功地将人胎肝间充质干细胞诱导分化为胰岛β样细胞。但要使诱导形成的胰岛素分泌细胞达到临床治疗的要求,还需解决许多问题:(1)目前,利用转录因子将非β细胞诱导为胰岛素分泌细胞的研究时间较短,其分子机制尚不清楚,诱导形成β细胞的比率低,且不成熟;(2)人为导入这些转录因子,是否会引起细胞其他的癌变,这还

没有充分估计; (3)诱导形成的胰岛素分泌细胞是否同样会遭到免疫攻击? 如果会, 怎么避免? 这类问题尚无定论。虽然待解决的问题不少, 但相信随着技术的不断进步、研究的不断深入, 这些问题都会得到解决, 给全世界的糖尿病患者带来福音。

参考文献 (References)

- 1 Harrison KA, Thaler J, Pfaff SL, Gu H, Kehrl JH. Pancreas dorsal lobe agenesis and abnormal islets of Langerhans in Hlx9-deficient mice. *Nat Genet* 1999; 23(1): 71-5.
- 2 Wendik B, Maier E, Meyer D. Zebrafish *mnx* genes in endocrine and exocrine pancreas formation. *Dev Biol* 2004; 268(2): 372-83.
- 3 Dalgin G, Ward AB, Hao le T, Beattie CE, Nechiporuk A, Prince VE. Zebrafish *mnx1* controls cell fate choice in the developing endocrine pancreas. *Development* 2011; 138(21): 4597-608.
- 4 Burlison JS, Long Q, Fujitani Y, Wright CV, Magnuson MA. Pdx1 and Ptf1a concurrently determine fate specification of pancreatic multipotent progenitor cells. *Dev Biol* 2008; 316(1): 74-86.
- 5 Jensen J, Heller R, Funder-Nielsen T, Pedersen E, Lindsell C, Weinmaster G, *et al.* Independent development of pancreatic alpha- and beta-cells from neurogenin3-expressing precursors: A role for the notch pathway in repression of premature differentiation. *Diabetes* 2000; 49(2): 163-76.
- 6 Metzger DE, Gasperowicz M, Otto F, Cross JC, Gradwohl G, Zaret KS. The transcriptional co-repressor Grg3/Tle3 promotes pancreatic endocrine progenitor delamination and β -cell differentiation. *Development* 2012; 139(8): 1447-56.
- 7 Papizan JB, Singer RA, Tschen SI, Dhawan S, Friel JM, Hipkens SB, *et al.* Nkx2.2 repressor complex regulates islet β -cell specification and prevents β -to- α -cell reprogramming. *Genes Dev* 2011; 25(21): 2291-305.
- 8 Sander M, Sussel L, Connors J, Scheel D, Kalamaras J, Cruz FD, *et al.* Homeobox gene Nkx6.1 lies downstream of Nkx2.2 in the major pathway of beta-cell formation in the pancreas. *Development* 2000; 127(24): 5533-40.
- 9 Nishimura W, Kondo T, Salameh T, El Khattabi I, Dodge R, Bonner-Weir S, *et al.* A switch from MafB to MafA expression accompanies differentiation to pancreatic β -cells. *Dev Biol* 2006; 293(2): 526-39.
- 10 Koya V, Lu S, Sun YP, Purich DL, Atkinson MA, Li SW, *et al.* Reversal of streptozotocin-induced diabetes in mice by cellular transduction with recombinant pancreatic transcription factor pancreatic duodenal homeobox-1 a novel protein transduction domain-based therapy. *Diabetes* 2008; 57(3): 757-69.
- 11 Kimmel RA, Onder L, Wilfinger A, Ellertsdottir E, Meyer D. Requirement for Pdx1 in specification of latent endocrine progenitors in zebrafish. *BMC Biol* 2011; 9: 75.
- 12 Miyatsuka T, Kosaka Y, Kim H, German MS. Neurogenin3 inhibits proliferation in endocrine progenitors by inducing Cdkn1a. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108(1): 185-90.
- 13 Wang S, Jensen JN, Seymour PA, Hsu W, Dor Y, Sander M, *et al.* Sustained Neurog3 expression in hormone-expressing islet cells is required for endocrine maturation and function. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106(24): 9715-20.
- 14 Papizan JB, Singer RA, Tschen SI, Dhawan S, Friel JM, Hipkens SB, *et al.* Nkx2.2 repressor complex regulates islet β -cell specification and prevents β -to- α -cell reprogramming. *Genes Dev* 2011; 25(21): 2291-305.
- 15 Prado CL, Pugh-Bernard AE, Elghazi L, Sosa-Pineda B, Sussel L. Ghrelin cells replace insulin-producing β cells in two mouse models of pancreas development. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101(9): 2924-29.
- 16 Schisler JC, Fueger PT, Babu DA, Hohmeier HE, Tessem JS, Lu D, *et al.* Stimulation of human and rat islet β -cell proliferation with retention of function by the homeodomain transcription factor Nkx6.1. *Mol Cell Biol* 2008; 28(10): 3465-76.
- 17 Donelan W, Koya V, Li SW, Yang LJ. Distinct regulation of hepatic nuclear factor 1 α by NKX6.1 in pancreatic beta cells. *J Biol Chem* 2010; 285(16): 12181-9.
- 18 Matsuoka T, Artner I, Henderson E, Means A, Sander M, Stein R. The MafA transcription factor appears to be responsible for tissue-specific expression of insulin. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101(9): 2930-3.
- 19 Matsuoka T, Kaneto H, Stein R, Miyatsuka T, Kawamori D, Henderson E, *et al.* MafA regulates expression of genes important to islet β -cell function. *Mol Endocrinol* 2007; 21(11): 2764-74.
- 20 Zhou Q, Brown J, Kanarek A, Rajagopal J, Melton DA. *In vivo* reprogramming of adult pancreatic exocrine cells to beta-cells. *Nature* 2008; 455(7213): 627-32.
- 21 Akinci E, Banga A, Greder LV, Dutton JR, Slack JM. Reprogramming of pancreatic exocrine cells towards a beta (β) cell character using Pdx1, Ngn3 and MafA. *Biochem J* 2012; 442(3): 539-50.
- 22 唐小龙, 张荣波, 汪雪峰. NKX6.1协同 PDX1诱导人胎肝间充质干细胞分化为胰岛B样细胞. 第二军医大学学报(Tang Xiaolong, Zhang Rongbo, Wang Xuefeng. NKX6.1 combined with PDX1 induces mesenchymal stem cell differentiation into B-like cells. *Academic Journal of Second Military Medical University*) 2010; 31(3): 258-63.