

# 胰岛细胞转分化及相关转录因子的研究进展

林泽明 肖新华

**摘要** 胰岛  $\alpha$  和  $\beta$  细胞共同作用于血糖调节。 $\alpha$  细胞在低血糖的情况下能释放胰高血糖素来刺激肝脏糖异生。而  $\beta$  细胞在血糖升高时能释放胰岛素来刺激外周血糖的消耗。尽管它们在维持血糖稳态中起相反的作用,但  $\alpha$  和  $\beta$  细胞来源于相同的祖细胞且拥有许多共同的感受血糖和促进激素释放的蛋白。近期研究结果表明在特定的实验环境下, $\alpha$  和  $\beta$  细胞之间能相互转化,说明二者之间具有相似性。这个发现揭示了成人胰岛出人意料的可塑性,给糖尿病  $\beta$  细胞的再生提供了新的治疗方法。本文主要论述建立和维持胰腺内分泌细胞特征性的转录因子网和这些转录因子如何促进胰岛细胞的转分化。

**关键词** 胰岛细胞 转分化 转录因子 糖尿病

**中图分类号** R587.1

**文献标识码** A

**DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2017.03.045

胰腺胰岛组织中有数种不同的内分泌细胞,不同类型胰岛细胞具有不同的作用且它们之间相互影响。 $\beta$  细胞在高血糖情况下激活产生胰岛素,通过外周作用于肝脏、肌肉和脂肪组织来降低血糖。 $\alpha$  细胞所分泌的胰高血糖素的作用与胰岛素相反,在饥饿或者运动过程中通过促进肝脏糖异生来防止低血糖。 $\beta$  细胞的产物能抑制  $\alpha$  细胞的分泌,而  $\alpha$  细胞分泌的胰高血糖素能刺激  $\beta$  细胞分泌胰岛素。一般认为,胰岛中的内分泌细胞类型不同且均为终末分化形态。然而近期研究提示在一定的条件下,一种类型的胰岛细胞能转分化为另一种类型。这种转分化具有逆转各种原因导致的特定类型胰岛细胞缺失的潜力,有望作为一种新的治疗糖尿病的策略。

## 一、转录因子在胰腺形成过程中的作用

胰腺形成的最早标志是胰腺和十二指肠同源盒 1 (pancreatic and duodenal homeobox 1, PDX1),它对胰腺形成有重要作用。PDX1 完全缺乏导致出生时胰腺的缺失。紧随 PDX1 之后表达的是胰腺特异转录因子 1A (pancreas transcription factor 1A, PTF1A)、叉头框蛋白 O1 (forkhead box protein O1, FOXO1)、同源盒蛋白 NKX-2-2 (homeobox protein Nkx-2-2,

NKX2-2)、同源盒蛋白 Nkx 6-1 (homeobox protein Nkx 6-1, NKX6-1) 和同源盒蛋白 NKX 6-2 (Homeobox protein Nkx 6-2, NKX6-2) 等。PTF1A 的功能是把腺泡系从导管系/内分泌系区分开来。FOXO1 和 PDX1 在相同的胰腺细胞的细胞核中表达,它在动物老化的过程中对维持正常血糖具有重要作用且具有抑制 PDX1 的功能。神经元素 3 (neurogenin 3, NGN3) 对内分泌细胞的形成有重要作用,它能启动基于 NGN3 的一系列发育程序,表达许多对内分泌系细胞的分化和维持具有重要作用的转录因子。NKX2-2 是除了  $\delta$  细胞外其他大部分内分泌细胞的标志,它的缺失导致构成胰岛的内分泌组织的重大变化,如  $\alpha$  和 PP 细胞数量的减少, $\beta$  细胞被葛瑞林细胞取代。在胰岛中,NKX6-1 在 NKX2-2 的下游起作用,在次级转变即细胞进一步分化和内分泌细胞大量扩增时期,NKX6-1 和 NKX2-2 是  $\beta$  细胞发生发育的重要条件,且对早期其他内分泌细胞包括  $\alpha$  细胞的发育是必须的,但随后 NKX6-1 不再在  $\alpha$  细胞发育过程中表达。实际上,NKX2-2 和 NKX6-1 在  $\beta$  细胞中的持续表达能通过抑制 Arx 蛋白 (ARX) 来抑制细胞向  $\alpha$  细胞分化,从而保持  $\beta$  细胞的特征性。这些发现提示了 PDX1、NKX2-2 和 NKX6-1 等转录因子在  $\beta$  细胞的早期发育中的中心作用<sup>[1,2]</sup>。

在胰腺形成过程的后期,转录因子配对盒 4 (paired box 4, PAX4) 在 NKX2-2 和 NKX6-1 之后表达,作用于 NGN3 下游通路。PAX4 对  $\beta$  细胞和  $\delta$  细胞的正常发育是必要的,其缺乏会导致  $\alpha$  和葛瑞林细胞数量的增加,同时减少  $\beta$  和  $\delta$  细胞。这提示缺乏 PAX4 会使内分泌祖细胞分化方向从  $\beta/\delta$  向  $\alpha/$

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81570715、81200584);国家卫生和计划生育委员会(原卫生部)内分泌重点实验室基金资助项目(面上项目);“国家临床重点专科”资助课题;中国医学科学院诺和诺德糖尿病研究英才基金资助项目

作者单位:100730 北京,中国医学科学院/北京协和医学院北京协和医院内分泌科、国家卫生和计划生育委员会(原卫生部)内分泌重点实验室

通讯作者:肖新华,电子信箱: xiaoxh2014@vip.163.com

$\epsilon$  细胞转变<sup>[3]</sup>。在  $\beta$  细胞分化的后期,转录因子肌肉筋膜纤维肉瘤原癌基因同族体 B 和 A(V-maf musculoaponeurotic fibrosarcoma oncogene homolog B 和 A, MAFB 和 MAFA)起显著作用。MAFB 在  $\beta$  细胞中的表达能上调 PDX1 的表达,标志着胰岛素转录的开始。缺乏 MAFB 时,尽管胰岛内分泌细胞总量不变,但仅有少量  $\alpha$  和  $\beta$  细胞存在<sup>[4]</sup>。MAFA 表达紧跟在胰岛素表达之后并在成熟  $\beta$  细胞中持续存在。在  $\beta$  细胞中,胰岛素的转录的启动和维持有赖于 MAFB、PDX1、神经源分化因子 1(neurogenic differentiation 1, NEUROD1)、PAX6 和 MAFA。此外,PAX4、NKX2-1 和 PDX1 能抑制胰高血糖素的表达,因此能防止  $\beta$  细胞产生胰高血糖素<sup>[5]</sup>。

## 二、促使向 $\alpha$ 细胞分化的转录因子

Arx 蛋白(ARX)是首个被认识的  $\alpha$  细胞系标志性转录因子。ARX 缺乏导致胰岛  $\alpha$  细胞完全缺失,而  $\beta$  细胞和  $\delta$  细胞数量增加但不改变内分泌细胞的总量。这提示了祖细胞从向  $\alpha$  细胞分化转为向  $\beta$  和  $\delta$  细胞分化;而 PAX4 与 ARX 作用相反,它们之间的相互竞争作用在祖细胞向  $\alpha$  或  $\beta$  细胞方向分化起决定作用<sup>[6]</sup>。ARX 缺乏时,PAX4 在早期发育过程中取代了 ARX,导致  $\beta$  和  $\delta$  细胞数量的增加和  $\alpha$  细胞数量的减少。而 PAX4 缺乏时,ARX 在早期发育过程中表达增加,导致了相反的结果。小鼠中 ARX 和 NKX2-2 同时缺乏也有相同的结果<sup>[7]</sup>。基于这些研究,ARX 对  $\alpha$  细胞的产生是必要的,而 NKX2-2 和 PAX4 对  $\beta$  细胞的产生是必要的,但对  $\delta$  细胞的产生起允许而非必要的作用。ARX 对早期  $\alpha$  细胞的特异化和维持  $\alpha$  细胞数量有重要作用,但不直接参与胰高血糖素的表达<sup>[8]</sup>。在  $\alpha$  细胞分化的后期,PAX4 相关因子 PAX6 在  $\alpha$  和  $\beta$  细胞中均有表达。PAX4 缺乏小鼠缺少  $\alpha$  细胞;而 PAX6 通过直接与胰高血糖素启动子结合和间接诱导其他具有促胰高血糖素表达的转录因子如 c-Maf、MAFB 和 NEUROD1 的表达来调节  $\alpha$  细胞中胰高血糖素的转录。此外 FOXA2 对  $\alpha$  细胞的成熟有促进作用<sup>[9]</sup>。

## 三、维持 $\beta$ 细胞特征性的转录因子

PDX1 对  $\beta$  细胞特征化起重要作用。NGN3<sup>+</sup> 细胞及其子细胞中人为上调 PDX1 的表达导致胚胎  $\alpha$  细胞数量的减少和  $\beta$  细胞数量的增加<sup>[10]</sup>。在以胰岛素开始表达为提示点的发育稍后期,在大鼠胰岛素 1 启动子控制下应用 Cre 重组酶使 PDX1 表达缺失能导致相反的结果: $\beta$  细胞减少而  $\alpha$  细胞增加,同时存

在许多双激素阳性细胞,且在月龄 3~5 个月时出现明显的糖尿病,其中的机制是  $\beta$  细胞向  $\alpha$  细胞的转分化<sup>[11]</sup>。NKX2-2 表达能维持  $\beta$  细胞特征性。NKX2-2 在胚胎发育早期对内分泌细胞分化具有重要作用,对  $\beta$  细胞的分化和成熟有重要作用。发育早期 NKX2-2 缺失会导致  $\beta$  细胞数量减少伴  $\alpha$  细胞数量增加;而在  $\beta$  细胞发育后期,NKX2-2 扮演着维持  $\beta$  细胞特征性的角色,从表观遗传学层面调节 ARX 启动子以防止  $\beta$  向  $\alpha$  细胞系分化<sup>[12]</sup>。

另外一个参与维持  $\beta$  细胞特征性的转录因子是 FOXO1。它作用于 MAFA 和 NEUROD1 的表达和维持  $\beta$  细胞功能。 $\beta$  细胞 FOXO1 表达缺失导致小鼠出现  $\alpha$  细胞数量增加和  $\beta$  细胞数量减少,伴葡萄糖耐受能力的降低、血浆中胰高血糖素水平的增加和胰岛素水平的减少。在代谢应激的情况下,FOXO1 缺失的  $\beta$  细胞失去 MAFA、PDX1 和胰岛素的表达,出现脱粒和去分化为祖细胞样细胞,而在特定条件下分化  $\beta$  细胞具有能再度分化为任何一种胰岛细胞的能力包括  $\beta$  细胞的能力<sup>[13]</sup>。

## 四、 $\beta$ 细胞向 $\alpha$ 细胞的转分化

本文此前描述的对特异基因干预的作用提示转录因子在转分化过程中的重要性。 $\beta$  细胞具备出人意料的可塑性,表现为它们具有转化为  $\alpha$  细胞的能力。过度表达 ARX 使胰岛  $\beta$  细胞向  $\alpha$  细胞转分化。胰腺细胞存在转分化能力的其中一个证据是胰腺中 ARX 的过度表达能使  $\beta$  细胞转分化为  $\alpha$  细胞。当 ARX 在所有胰腺细胞中或所有内分泌细胞中表达时,胰腺组织中  $\beta$  和  $\epsilon$  细胞数量大量减少,同时  $\alpha$  和 PP 细胞数量显著增加<sup>[14]</sup>。ARX 过度表达时整个胰腺的内分泌细胞总量无明显变化,提示 ARX 不能使胰腺非内分泌细胞转化为  $\alpha$  细胞,但能作用于内分泌细胞的祖细胞和(或)它们的子细胞。而且  $\beta$  细胞中持续表达 ARX 导致  $\beta$  细胞向  $\alpha$  和 PP 细胞转分化<sup>[15]</sup>。这些结果表明 ARX 表达不仅在发育早期使内分泌祖细胞向  $\alpha$  和 PP 细胞方向分化,还能在发育晚期逆转已形成的  $\beta$  细胞转分化为  $\alpha$  细胞。而关于人类胰岛细胞的体外实验表明人类  $\beta$  细胞与小鼠  $\beta$  细胞类似,至少在体外依赖于 ARX 的实验环境下具有转分化为  $\alpha$  细胞的能力。而关于胰岛内分泌细胞的这种可塑性在人体内是否也存在仍需进一步探讨<sup>[16]</sup>。

## 五、 $\alpha$ 细胞向 $\beta$ 细胞转分化

过度表达 PAX4 迫使  $\alpha$  向  $\beta$  细胞转分化,但会出

现  $\beta$  细胞功能障碍。强制性 ARX 表达能使  $\beta$  向  $\alpha$  细胞转分化,而 ARX 与 PAX4 在胚胎发育时期  $\alpha$  和  $\beta$  细胞分化中起相反的作用,且 PAX4 能促进  $\beta$  细胞的特征化,因此推测 PAX4 能促进  $\alpha$  向  $\beta$  细胞转分化。但研究表明, $\alpha$  细胞中 PAX4 过度表达的小鼠尽管出现  $\beta$  细胞数量增加且  $\alpha$  细胞数量减少,仍不可预见地出现进行性的高血糖<sup>[17]</sup>。这种矛盾的结果可能与  $\beta$  细胞中 PAX4 持续性的过度表达有关,正常情况下, PAX4 不存在于成年小鼠的  $\beta$  细胞。此外过度表达的 PAX4 通过促进原癌基因 c - Myc (proto - oncogene c - Maf, c - Maf) 的表达来诱导  $\beta$  细胞增殖,但损伤了葡萄糖刺激下胰岛素的分泌功能,同时 c - Myc 抑制了胰岛素、溶质载体第 2 家族 2 号蛋白 (solute carrier family 2 member 2, SLC2A2) 和 PDX1 的蛋白水平。PAX4 过度表达和 c - Myc 诱导的共同结果导致部分性去分化,解释了 PAX 过度表达情况下  $\beta$  细胞数量增加但其功能出现障碍的现象<sup>[18]</sup>。

除了使  $\alpha$  细胞中 PAX4 过度表达外, $\alpha$  向  $\beta$  细胞转分化也可通过  $\alpha$  细胞 ARX 缺失来实现。 $\alpha$  细胞中 PAX4 持续性过度表达导致高血糖,这可能跟持续性的  $\alpha$  向  $\beta$  细胞转分化有关;与之相反,研究表明  $\alpha$  细胞 ARX 的缺失提高了葡萄糖耐受能力。而  $\alpha$  细胞中 PAX4 和 ARX 的共同缺失导致的结果与单独 ARX 缺失类似,这提示了尽管 PAX4 和 ARX 在转录水平上相互抑制且 ARX 和 PAX4 全面的共同缺失会导致  $\alpha$  和  $\beta$  细胞的丢失,但  $\alpha$  细胞在 PAX4 缺失的情况下能基于 ARX 的丢失来实现向  $\beta$  细胞的转分化。这些研究结果,联合前面提到的 ARX 的作用,提示了 ARX 是  $\alpha$  细胞分化和维持以及  $\beta$  向  $\alpha$  细胞转分化的关键驱动因子<sup>[6,8]</sup>。

#### 六、 $\alpha$ 细胞或 $\delta$ 细胞来源的 $\beta$ 细胞能补充 $\beta$ 细胞的次全缺失

成年小鼠中显著的  $\beta$  细胞量缺失伴随  $\beta$  细胞的再生主要通过残存的  $\beta$  细胞自我复制来实现。大约 90%  $\beta$  细胞的缺失已被证实会导致高血糖和诱导  $\beta$  细胞增殖反应<sup>[19]</sup>。然而,近期研究结果表明更为急性的  $\beta$  细胞丢失 (>90%) 能激活替代机制来补充缺失的  $\beta$  细胞。应用白喉毒素使小鼠将近全部的  $\beta$  细胞缺失,这种极端的  $\beta$  细胞丢失引发  $\alpha$  向  $\beta$  细胞的转分化,新生胰腺的次全  $\beta$  细胞缺失能诱发  $\delta$  细胞的快速转分化,并随着时间能再生足够的  $\beta$  细胞以恢复正常的血糖水平。而在仅有 50%  $\beta$  细胞缺失时,没有  $\alpha$  向  $\beta$  细胞转分化的发生。由此研究组猜

测在  $\beta$  细胞极度缺乏的情况下  $\beta$  细胞无法通过自身的复制增殖来补充,此时转分化被诱发,而转分化细胞的来源取决于出生后的年龄。转分化细胞的来源的年龄依赖性起源于  $\alpha$  和  $\delta$  细胞发育的不同。 $\alpha$  细胞几乎是首种分化的内分泌细胞,而  $\beta$  和  $\delta$  细胞在随后才分离。因此  $\delta$  和  $\beta$  细胞可能更加接近。在出生后初期, $\beta$  和  $\delta$  细胞可能还处于分离的过程中,这使  $\delta$  细胞能在  $\beta$  细胞次全缺失的情况下快速转分化。随着  $\delta$  细胞的成熟,它们可能失去转分化为  $\beta$  细胞的能力,仅留下  $\alpha$  向  $\beta$  细胞转分化作为新  $\beta$  细胞的来源<sup>[20,21]</sup>。

#### 七、通过调节表观标志物实现人体部分 $\alpha$ 细胞向 $\beta$ 细胞转分化

表观调节不仅对维持  $\beta$  细胞具有重要意义,关于体外培养人体胰岛的研究表明它对维持  $\alpha$  细胞也同样重要。 $\alpha$  细胞的表观基因组使它们更易进行转分化。该结论基于与  $\beta$  细胞和其他外分泌细胞相比, $\alpha$  细胞中有更多的基因与组蛋白调节的激活和抑制相关。双重标志向单重标志过度是正常分化过程中的普遍特点, $\alpha$  细胞中双重标志的过量表现提示  $\alpha$  细胞随时准备着改变。然而  $\alpha$  细胞中双重标志的基因发生率提高常见于被  $\beta$  细胞污染时。当应用细胞表面标志物来分离提纯细胞用于 FACS 分析的这种可能难以被排除。此外,这个研究(以细胞为培育单位)是在与以组织为培育单位的诱导转分化相差较远的体外条件进行的。使用组蛋白甲基转移酶抑制剂 Adox 处理人类胰岛,导致  $\alpha$  细胞中 PDX1 的过表达和诱导形成胰高血糖素和胰岛素双阳性细胞。这些研究展现了小鼠和人类胰腺出乎意料的可塑性<sup>[22,23]</sup>。

糖尿病的特点为绝对的或相对的  $\beta$  细胞缺乏。因此提高  $\beta$  细胞量可作为恢复患者正常血糖水平的方法。目前刺激人类  $\beta$  细胞增殖仍有一定难度。此外,特别是在 1 型糖尿病后期,残存  $\beta$  细胞的缺乏以及它们的低增生率使通过刺激人类  $\beta$  细胞增殖补充缺失的  $\beta$  细胞的方法难以实现。以胰岛或整个胰腺的形式直接移植  $\beta$  细胞在处理糖尿病中被证实更行之有效,但受限于供体的缺乏和需终生服用免疫抑制剂。目前通过诱导多功能或胚胎干细胞来生成成熟的具有功能的  $\beta$  细胞的工作十分活跃,但仍有许多安全方面的障碍需要克服。胰岛细胞类型的动态转化给我们提供了新的治疗糖尿病的策略。 $\alpha$  向  $\beta$  细胞转分化不仅仅是重新获取  $\beta$  细胞的方法,同时也

减少了  $\alpha$  细胞的量,因此能重新取得胰岛素和胰高血糖素的平衡,这对糖尿病有重大意义。目前笔者需要找到能作用于转分化通路的细胞分子,使其促进  $\alpha$  向  $\beta$  细胞方向转分化的同时防止  $\beta$  细胞的转分化和去分化,最终达到增加和维持  $\beta$  细胞量。寻找这样的分子和使它们进入胰腺的途径,从而建立胰岛转分化治疗,对于取代基于基因干预的方法具有重要意义。

### 参考文献

- Henseleit KD, Nelson SB, Kuhlbrodt K, *et al.* NKX6 transcription factor activity is required for  $\alpha$  - and  $\beta$  - cell development in the pancreas[J]. Development,2005, 132(13):3139 - 3149
- Schaffer AE, Taylor BL, Benthuyzen JR, *et al.* Nkx6. 1 controls a gene regulatory network required for establishing and maintaining pancreatic beta cell identity[J]. PLoS Genet, 2013, 9(1):e1003274
- Prado CL, Pugh - Bernard AE, Elghazi L, *et al.* Ghrelin cells replace insulin - producing  $\beta$  cells in two mouse models of pancreas development[J]. PNAS,2004, 101(9):2924 - 2929
- Artner I, Bianchi B, Raum JC, *et al.* MafB is required for islet beta cell maturation[J]. PNAS,2007, 104(10):3853 - 3858
- Schisler JC, Jensen PB, Taylor DG, *et al.* The Nkx6. 1 homeodomain transcription factor suppresses glucagon expression and regulates glucose - stimulated insulin secretion in islet beta cells[J]. PNAS,2005, 102(20):7297 - 7302
- Collombat P, Hecksher - Sorensen J, Broccoli V, *et al.* The simultaneous loss of Arx and Pax4 genes promotes a somatostatin - producing cell fate specification at the expense of the a - and b - cell lineages in the mouse endocrine pancreas[J]. Development, 2005, 132(13):2969 - 2980
- Mastracci TL, Wilcox CL, Arnes L, *et al.* Nkx2 - 2 and Arx genetically interact to regulate pancreatic endocrine cell development and endocrine hormone expression[J]. Dev Biol,2011, 359(1):1 - 11
- Courtney M, Gjernes E, Druelle N, *et al.* The inactivation of Arx in pancreatic  $\alpha$  - cells triggers their neogenesis and conversion into functional  $\beta$  - like cells[J]. PLoS Genet,2013,9(10):e1003934
- Gosmain Y, Cheyssac C, Heddad Masson M, *et al.* Glucagon gene expression in the endocrine pancreas; the role of the transcription factor Pax6 in  $\alpha$  - cell differentiation, glucagon biosynthesis and secretion[J]. Diabetes Obes Metab,2011,13(Suppl 1):31 - 38
- Yang YP, Thorel F, Boyer DF, *et al.* Context - specific  $\alpha$  - to -  $\beta$  - cell reprogramming by forced Pdx1 expression[J]. Genes De,2011,25(16):1680 - 1685

- Gao T, McKenna B, Li C, *et al.* Pdx1 maintains  $\beta$  cell identity and function by repressing an  $\alpha$  cell program[J]. Cell Metab,2014,19(2):259 - 271
- Papizan JB, Singer RA, Tschen SI, *et al.* Nkx2 - 2 repressor complex regulates islet  $\beta$  - cell specification and prevents  $\beta$  - to -  $\alpha$  - cell reprogramming[J]. Genes Dev,2011,25(21):2291 - 2305
- Talchai C, Xuan S, Lin HV, *et al.* Pancreatic  $\beta$  cell dedifferentiation as a mechanism of diabetic  $\beta$  cell failure[J]. Cell,2012,150(6):1223 - 1234
- Ashery - Padan R, Marquardt T, Zhou X, *et al.* Pax6 activity in the lens primordium is required for lens formation and for correct placement of a single retina in the eye[J]. Genes Dev,2000, 14(21):2701 - 2711
- Collombat P, Hecksher - Sorensen J, Krull J, *et al.* Embryonic endocrine pancreas and mature  $\beta$  cells acquire  $\alpha$  and PP cell phenotypes upon Arx misexpression[J]. J Clin Inves,2007,117(4):961 - 970
- Spijker HS, Ravelli RB, Mommaas - Kienhuis AM, *et al.* Conversion of mature human  $\beta$  - cells into glucagon - producing  $\alpha$  - cells[J]. Diabetes, 2013,62(7):2471 - 2480
- Collombat P, Xu X, Ravassard P, *et al.* The ectopic expression of Pax4 in the mouse pancreas converts progenitor cells into  $\alpha$  and subsequently  $\beta$  cells[J]. Cell,2009,138(3):449 - 462
- Cheung L, Zervou S, Mattsson G, *et al.* c - Myc directly induces both impaired insulin secretion and loss of  $\beta$  - cell mass, independently of hyperglycemia in vivo[J]. Islets,2010,2(1):37 - 45
- Cano DA, Rulifson I C, Heiser PW, *et al.* Regulated  $\beta$  - cell regeneration in the adult mouse pancreas[J]. Diabetes,2008,57(4):958 - 966
- Ben - Othman N, Courtney M, Vieira A, *et al.* From pancreatic islet formation to  $\beta$  - cell regeneration[J]. Diabetes Res Clin Prac,2013, 101(1):1 - 9
- Chera S, Baronnier D, Ghila L, *et al.* Diabetes recovery by age - dependent conversion of pancreatic  $\delta$  - cells into insulin producers[J]. Nature,2014,514(7523):503 - 507
- Mikkelsen TS, Ku M, Jaffe DB, *et al.* Genome - wide maps of chromatin state in pluripotent and lineage - committed cells[J]. Nature, 2007,448(7153):553 - 560
- Bramswig NC, Everett LJ, Schug J, *et al.* Epigenomic plasticity enables human pancreatic a to b cell reprogramming[J]. J Clin Invest, 2013,123(3):1275 - 1284

( 收稿日期:2016 - 07 - 19)

( 修回日期:2016 - 08 - 21)

欢迎订阅

欢迎赐稿