

DOI: 10.13376/j.cbls/2019144

文章编号: 1004-0374(2019)11-1173-06

转录因子Pdx1在胰腺发育及糖尿病中的研究进展

闫承志

(西华师范大学生命科学学院, 西南野生动植物资源保护教育部重点实验室, 南充 637000)

摘要: Pdx1 (pancreatic and duodenal homeobox 1) 是一种同源框转录因子, 在胰腺发育及 β 细胞功能维持中起重要调控作用。研究发现, Pdx1 基因纯合缺失会导致胰腺发育不全; 在 β 细胞成熟与分化过程中, Pdx1 通过协同其他因子或以顺式调控的方式参与调节; 此外, Pdx1 可以直接与胰岛素启动子结合, 调节胰岛素合成与分泌。近来针对 Pdx1 的研究表明, 它在 β 细胞重塑、基因编辑及药物开发等方面具有重要作用。现就 Pdx1 在胰腺发育中的作用机制及其在糖尿病治疗中的进展进行综述。

关键词: Pdx1; 胰腺发育; 糖尿病

中图分类号: R587.1 **文献标志码:** A

The role of Pdx1 in pancreas development and diabetes

YAN Cheng-Zhi

(Key Laboratory of Southwest China Wildlife Resource Conservation of the Ministry of Education,
College of Life Science, China West Normal University, Nanchong 637000, China)

Abstract: Pdx1 (pancreatic and duodenal homeobox 1) is one of the homeodomain transcription factors, and it is essential in pancreas development and islet β -cell function. It has been reported that homozygous deficiency of *Pdx1* in mice leads to pancreatic agenesis. Pdx1 can also regulate β -cell maturation and differentiation by cooperating with other factors or cis-acting. In addition, Pdx1 increases insulin secretion through directly binding to and activating insulin promoter. In recent studies, Pdx1 is proved to play an important role in generation of β -like cells, gene editing and drug development. Therefore, this article mainly reviews the role and molecular mechanisms of Pdx1 in pancreas development and diabetes.

Key words: Pdx1; pancreas development; diabetes

糖尿病是一种严重危害人类健康的慢性疾病, 可以带来多种危害: 肾功能衰竭、动脉粥样硬化、周围神经病变及视力下降等^[1]。由于生活方式的改变以及老龄化人口的持续增长, 中国的糖尿病患者数量增加迅速, 目前人数已经超过 1.1 亿, 中国已成为世界上糖尿病人口最多的国家, 带来了严重的社会负担^[2]。糖尿病包括两种类型: 1 型 (diabetes mellitus type 1, T1D) 和 2 型 (T2D), 主要表现为异常性高血糖, 主要原因是体内胰岛素异常。1 型糖尿病患者大多小于 20 岁, 由于自身免疫反应, 体内的胰岛 β 细胞受到严重损害, 导致胰岛素分泌不足, 血糖升高^[3]; 2 型糖尿病约占总数的 90%, 患者多为中老年人, 体态多偏胖, 胰岛 β 细胞数目没

有明显减少, 但胰岛素分泌相对不足或者对胰岛素出现抵抗, 糖代谢出现障碍, 导致高血糖^[4]。因此, 胰岛发育异常或功能障碍是糖尿病发病的根源。

前期研究发现, 转录因子 Pdx1 在胰岛 β 细胞的发育成熟及胰岛素的调控中发挥着关键作用, Pdx1 缺失可以导致糖尿病发生^[5]。在胰岛 β 细胞发育过程中, 小鼠胚胎期 E8.5, Pdx1 开始在位于前肠内胚层的胰腺前体细胞中表达, 在后续胰腺内分泌与外分泌细胞形成的过程中, Pdx1 始终存在于能生成胰岛素的细胞中^[6]; 在胰岛素调控过程中,

收稿日期: 2019-07-19; 修回日期: 2019-09-04

基金项目: 西华师范大学博士科研启动项目(412686)

通信作者: E-mail: ychzhi@cwnu.edu.cn

Pdx1 可以结合到胰岛素基因的启动子上, 单独或协同其他因子调节胰岛素的合成^[7]。本文将就 Pdx1 在胰腺发育及功能维持中的相关机制进行系统阐述, 并进一步探讨 Pdx1 在糖尿病研究与治疗中的应用与前景。

1 Pdx1结构简介

转录因子 Pdx1 即胰岛素启动因子 1, 属于典型的同源框因子, 最初是在非洲爪蟾中被发现^[8]。人与小鼠的 Pdx1 基因分别位于第 5 和第 13 号染色体, 由 2 个外显子组成, 启动子近端与远端包含 4 个保守区域: Area I、II、III、IV (图 1A), 它们可以与多种转录因子结合, 如 HNF-6、Foxa1 及 MafA 等, 进而发挥调节细胞分化与激素的作用^[9]。Pdx1 蛋白 N 末端具有 1 个转录激活域, 中间具有 1 个 home 同源结构域, 负责结合 DNA 或蛋白质互作, home 结构域内存在一个 PTD 结构域, 负责 Pdx1 的细胞核定位 (图 1B)^[10]。

2 Pdx1在胰腺发育及β细胞功能维持中的作用

2.1 Pdx1在胰腺发育中的表达与功能

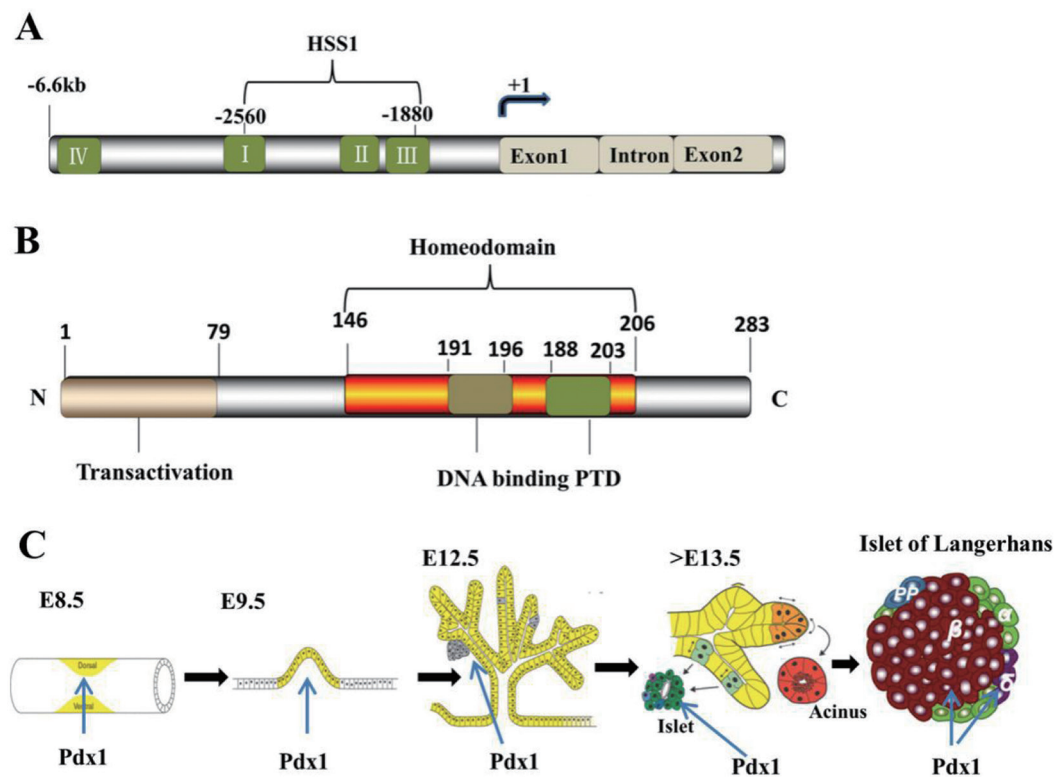
小鼠胚胎发育不同时期, 转录因子 Pdx1 在胰

腺中的表达有所不同, 提示 Pdx1 在胰腺发育及细胞分化中发挥重要功能。胰腺发育 E8.5, Pdx1 在前肠内胚层背侧的胰腺前体细胞中表达; 胰腺发育 E9.5, Pdx1 开始在背侧胰芽出现, 并逐渐扩展到腹侧; 胚胎发育中后期, Pdx1 在 β 细胞的表达增加, 外分泌细胞中表达减少; 小鼠出生后, Pdx1 主要存在于 β 细胞和 δ 细胞 (图 1C)^[9]。

研究发现, 将不同物种的 Pdx1 基因敲除后, 胰腺均出现发育不全现象。在小鼠中, Pdx1 基因缺失使胰腺上皮不能够接受来自间质的信号, 导致发育停止, 不能形成完整的胰腺^[12]。类似的结果同样出现在绵羊中, 研究者利用 CRISPR-Cas9 技术敲除绵羊的 Pdx1 基因后, 新生的绵羊体内仅发现部分胰腺残余结构, 组织学检测没有发现胰岛^[13]。在人体内, 由于 Pdx1 基因的纯合突变, 新生儿患者表现出生长迟缓、胰腺结构不完整、高血糖症以及十二指肠闭锁等症状^[14]。上述的研究均表明, Pdx1 是胰腺发育和功能维持的关键因子。

2.2 Pdx1在胰腺早期发育过程中的信号调控

在小鼠胰腺发育的早期阶段, 转录因子 Pdx1 相关的信号通路发挥着关键作用, 参与调控胰芽、微腔及导管的生成。Fujitani 等^[15] 研究发现, 将



(A) Pdx1 基因结构示意图; (B) 转录因子 Pdx1 蛋白结构示意图; (C) 转录因子 Pdx1 在胰腺不同发育时期的表达示意图

图 1 Pdx1 基因与蛋白结构及胰腺表达模式示意图^[11]

Pdx1 的增强子区域 (Area I-II-III) 敲除后, 上游因子无法结合增强子区域并调控 Pdx1 基因的表达, 使得小鼠腹侧胰芽消失, 背侧胰芽发育不全, 内分泌细胞分化及胰岛形成被破坏。Lammert 实验室的研究发现, 将转基因小鼠胰腺背侧的血管转移至胚胎前肠后部后, 引起胰岛异位增生和胰岛素的异位表达, 证明血管内皮可以传递信号, 诱导前体细胞 Pdx1 和 Ptf1a 的表达, 从而协同促进胰芽的生成^[16]。E10.5 至 E11.5, 胰芽增殖扩张分为内外两层, 其中内层细胞形成微腔, 并通过融合形成导管。Marty-Santos 和 Cleaver^[17] 发现, 小鼠 Pdx1 基因被敲除后, 胰腺微腔及后续导管的发育被阻断, 由此发现了 Pdx1 的一个直接靶基因 E-cad (E-cadherin), Pdx1 通过直接结合到它的启动子上调节其转录活性, 继而调节 E-cad 蛋白表达、肌球蛋白复合体活性及细胞形状, 参与微腔形成。另一项针对胰腺导管发育的研究发现, E12.5 的胰腺上皮中, 除了胰岛素阳性细胞外, Pdx1 还在导管发育早期的上皮细胞高表达, 并在后期表达消失, 这些上皮细胞可以迁移并形成胰腺分支, 表明 Pdx1 参与导管发育的调控^[18]。Roy 等^[19] 发现, Pdx1 可以维持胰腺腺泡的正常功能, 防止胰腺上皮内瘤样病变, 一旦病变发生, Pdx1 反而转变为致癌基因。来自不同实验室的研究结果已经证明, Pdx1 基因表达异常与多种疾病密切相关^[14,20]。因此, 研究转录因子 Pdx1 在胰腺发育中的信号调控成为相关疾病研究的重点。

2.3 Pdx1在胰岛β细胞分化与成熟过程中的信号调控

小鼠胚胎胰腺发育后期, 来自胰腺上皮的前体细胞逐渐分化, 形成 α 细胞和 β 细胞, 胰岛 β 细胞在出生后继续分化, 胰岛素分泌能力增强, 形成成熟的功能细胞^[21]。众多因子参与了胰岛 β 细胞的分化与成熟过程, 其中 Pdx1 扮演重要角色。Spaeth 等^[22] 研究发现, Pdx1 通过与 Swi/Snf 染色质重塑复合体结合, 协同调控胰腺前体细胞的增殖, 当 Pdx1 及其调节的基因表达被抑制后, β 细胞的分化也被破坏。最近的一项研究中, Wang 等^[23] 通过对具有 2 型糖尿病背景的家庭进行筛选, 得到两种 Pdx1 杂合子突变体 P33T 和 C18R, 两者的突变位置都位于 Pdx1 转录激活域; 将两种突变体转入诱导多潜能干细胞 (iPSC), 并诱导形成类 β 细胞后发现, P33T 和 C18R 纯合突变均破坏了 β 细胞的分化诱导过程和正常功能, 与分化相关的因子, 如 Isl1 和 NeuroD1 出现明显下降; 此外, P33T 纯合突变还通过下调 MNX1 和 CES1 的表达, 破坏了胰腺前

体细胞的分化。在另一项研究中, Bastidas-Ponce 等^[24] 将 Foxa2 (forkhead box protein A2) 和 Pdx1 基因分别改造标记后, 制备出双基因敲入小鼠 FVFPBF^{Dhom}, 用于研究这两种转录因子在胰岛发育中的功能。实验结果发现, 新生纯合子小鼠的胰岛 β 细胞数目减少, 胰岛结构破坏, 小鼠表现出高血糖症。正常小鼠中, 转录因子 Foxa2 与 Pdx1 可以协同调节胰岛中多种靶基因的表达。在 FVFPBF^{Dhom} 小鼠中, Foxa2 与 Pdx1 的靶基因表达出现异常, 与 β 细胞的成熟相关的基因, 如 MafA、ins1 和 Slc2a2 等出现了明显下降, 与 α 细胞分化相关的基因, 如 MafB 出现了明显升高, 其主要原因可能是由于改造后的 Foxa2 与 Pdx1 各自带有较大标签蛋白, 空间结构改变, 出现位阻现象, 影响了目的基因的表达。Guo 等^[25] 将新生小鼠的胰腺导管中 Pdx1 基因敲除后, 发现出生后生成的胰岛 β 细胞成熟的过程中, Pdx1 是必需的。此外, 针对 Pdx1 基因的顺式调控同样参与 β 细胞的分化, 与 Pdx1 杂合子小鼠相比, 敲除 Pdx1 增强子 Area II 片段后, 小鼠胚胎胰腺中 Ngn3 阳性的内分泌前体细胞显著减少, α 细胞相对于 β 细胞的比例增加, Pdx1 对 α 细胞分化相关基因 Arx 的抑制被解除^[26]。综合上述研究发现, Pdx1 通过多种途径参与胰岛 β 细胞的分化与成熟调控。

2.4 Pdx1在胰岛β细胞功能维持中的信号调控

胰岛 β 细胞可以产生胰岛素, 调节体内的血糖平衡, 当 β 细胞的功能被破坏后, 引起糖尿病的发生。Pdx1 基因是众多与 T2D 相关的基因中最早被发现的, 针对 Pdx1 基因对 β 细胞功能的影响开展研究对分析糖尿病发病机制有重要意义^[27-28]。研究发现, 青少年的成人起病型糖尿病 (maturity onset diabetes of the young 4, MODY4) 属于一种单基因疾病, 主要是由 Pdx1 杂合子基因突变引起^[29]; 在非肥胖型糖尿病和 T1D 患者体内, 均发现了针对 Pdx1 的自身免疫抗体, 自身产生的正常 Pdx1 蛋白被错误识别为自身抗原^[30]; 在 T2D 患者体内, Pdx1 的表达出现显著下降^[31]。综上说明, Pdx1 在胰岛 β 细胞的功能维持中起着重要作用。

Gao 等^[32] 研究发现, Pdx1 通过抑制 α 细胞的分化维持 β 细胞的身份与功能, 将成年小鼠 β 细胞中的 Pdx1 基因特异性敲除后, 小鼠表现出糖尿病症状, 如高血糖及糖耐受受损; 同时, 这些细胞出现 α 细胞特有的超微结构和生理特征, 基因表达也向 α 细胞转变, 如 α 细胞分化关键基因 MafB 的抑制被解除。Yamamoto 等^[33] 通过增加糖尿病小鼠

Ins2^{Akita} 胰岛中 Pdx1 基因的表达后发现, 小鼠胰岛素分泌与糖耐受能力增强, 葡萄糖转运体 GLUT2 定位得到改善, 维持 β 细胞正常功能的基因, 如 MafA 和 Gck 等表达得到恢复。针对 Pdx1 的另一项研究中, 将 Pdx1 基因启动子的 Area IV 片段敲除后, 新生小鼠无明显异常表型, 但是到断奶期 4~5 周后, 雄性小鼠 Pdx1 基因与蛋白表达降低, 胰岛素水平减少, 表现出高血糖症, 胰岛素调控相关的基因, 如 MafA、Glut2 和 Nkx6.1 等均出现明显下降, 表明与增强子 Area I、II 和 III 在胰腺发育中的作用相比, Area IV 主要参与维持胰岛 β 细胞的正常功能^[34-35]。此外, Pdx1 的协同因子可以通过与其结合, 形成蛋白质复合体, 进而改变染色质的结构, 影响 β 细胞的正常功能^[36]。因此, 研究 Pdx1 在维持 β 细胞功能中的相关机制对于分析糖尿病致病机理有着重要意义。

3 Pdx1在糖尿病治疗中的应用

基于 Pdx1 在胰腺发育及 β 细胞功能维持中的重要性, 更多的研究开始转向探索 Pdx1 在糖尿病治疗中的应用。细胞重塑、基因治疗以及特异性药物开发等治疗手段均取得了不同进展。

胰岛移植是治疗糖尿病的有效手段之一, 细胞重塑技术为解决胰岛供体的缺乏提供了可能性。利用 Pdx1 对非胰岛 β 细胞进行改造, 将其转变为类 β 细胞或可以产生胰岛素的细胞, 经过移植, 达到治疗糖尿病的效果。 β 细胞的重塑概念, 最早是由 Ferber 实验室提出, 将包装有 Pdx1 的腺病毒载体转染肝脏细胞后, Pdx1 的大量表达促进了胰岛素基因的表达, 进而改善了糖尿病模型小鼠的高血糖症状。这项研究表明, 在 Pdx1 作用下, 非胰腺细胞可以被重塑为类 β 细胞^[37]。为进一步提高细胞的重塑效率, 更多的转录因子组合也被纳入研究范围^[38]。Lima 等^[39] 研究发现, 通过将因子 Pdx1、MafA 及 NEUROD1 (M3) 组合, 然后添加另一种因子 PAX4, 转染人体胰腺外分泌细胞后, 虽然不能形成胰岛团状结构, 但可以生成功能与形态类似体内胰岛 β 细胞的新细胞。此外, 更多的细胞类型也被证明可以重塑为类 β 细胞, 如十二指肠细胞、空肠细胞及胆囊上皮细胞等, 而且更具有优势。与胰腺外分泌细胞相比, 小肠细胞来源充足, 而且没有多种激素基因的干扰, 胆囊上皮细胞的优势在于发育的起源与胰岛相同^[40-42]。

基因编辑技术在糖尿病治疗中同样具有光明前

景。在糖尿病患者胰腺中, α 细胞群出现扩张, 而 α 细胞数目减少又不会引起糖代谢紊乱, 因此, α 细胞可被用作基因治疗的靶细胞。Matsuok 实验室的研究人员成功构建转基因小鼠, 可以条件性表达基因 Mafa 与 Pdx1, 两者不仅可以协同促进胰腺内分泌前体细胞分化为 β 细胞, 还可以改变体内 α 细胞的基因表达, 将其再分化为 β 细胞^[43]。Xiao 等^[44] 利用转染病毒的方法进行糖尿病治疗, 取得了与 Matsuok 实验室相似的结果, 他们首先成功构建了包含 Mafa 与 Pdx1 基因表达载体的腺病毒, 然后将腺病毒转染入糖尿病模型小鼠的胰管中, 结果发现, 胰岛 β 细胞数目逐渐得到恢复; 进一步研究发现, 新的 β 细胞的主要来源是 α 细胞; 并且, 胰岛素表达恢复并维持在正常水平长达 4 个月。此外, 他们还对该方法在人糖尿病治疗中的应用进行了探索, 首先将体外培养的人胰岛中的 β 细胞去除, 然后, 利用包装好的病毒感染胰岛, 最后移植入糖尿病小鼠中, 结果显示, 小鼠血糖恢复正常。在今后的研究中, 针对胰腺整体进行转染, 或利用灵长类动物作为实验动物将是迈向临床治疗的关键。

针对 Pdx1 在胰岛素调控中的相关信号通路开发药物, 也将在糖尿病的治疗中发挥关键作用。Sacco 实验室针对 T2D 小鼠进行高灵敏蛋白质谱分析发现, 葡萄糖刺激条件下, GSK3 (glycogen synthase kinase 3) 激酶通过促进 Pdx1 的降解, 抑制胰岛素的分泌, 向糖尿病小鼠胰岛中转染 GSK3 抑制剂后, Pdx1 表达及胰岛素分泌功能得到恢复^[45]。另一项研究则发现, 激酶 MST1 (macrophage stimulating 1) 不仅可以促进 β 细胞凋亡, 还可以通过磷酸化 Pdx1 的 Thr-11 位点, 降解 Pdx1, 进而破坏胰岛素分泌, 针对 MST1 研发的抑制剂在缓解 β 细胞凋亡和恢复血糖正常中起到了很好的作用^[46]。

除了采用胰岛移植、基因编辑及药物等医疗手段治疗糖尿病以外, 患者通过自身饮食的调节同样可以改善糖尿病症状。南加州大学的 Valter 实验室在糖尿病治疗研究中取得了重要进展。研究人员以晚期的 1 型和 2 型糖尿病小鼠为对象, 采用禁食模拟饮食 (fasting-mimicking diet, FMD) 的方法进行治疗, 即每周 4 天给予小鼠低热量饮食, 其中第 1 天饮食的热量只占正常饮食的 50%, 第 2~4 天只占 10%, 后续 3 天正常饮食, 结果发现, 糖尿病小鼠开始逐步表达 Sox17 与 Pdx1 基因, 进而促进了由 Ngn3 蛋白介导的 β 细胞再生过程, 胰岛素分泌得到恢复, 胰岛素抵抗现象减弱, 血糖水平恢复稳态^[47]。

此外, Pdx1 还被应用于胰腺导管癌 (PDAC) 的治疗中。Roy 等^[19] 研究发现, Pdx1 可以促进胰腺肿瘤的发生。Yu 等^[48] 建立 3 种针对 Pdx1 的治疗方法, 分别利用 RNA 干扰、基因治疗和特异性抑制药物抑制 Pdx1 在 PDAC 细胞中的表达, PDAC 模型小鼠的寿命也出现相应延长。因此, 针对 Pdx1 相关信号通路研究新的药物, 可以为相关疾病的临床治疗提供巨大帮助。

4 结论与展望

糖尿病的发生主要与胰岛 β 细胞受损或正常功能被破坏相关, 转录因子 Pdx1 通过参与胰腺发育、 β 细胞的分化成熟及胰岛素的分泌等过程维持体内的血糖平衡。基于 Pdx1 发挥作用的相关机制开展糖尿病治疗研究成为科研人员关注的一个方向。本文综述了 Pdx1 在胰腺发育及糖尿病治疗中的研究进展。首先, Pdx1 在胰腺发育及 β 细胞分化成熟中不可或缺; 其次, Pdx1 基因表达异常与糖尿病发生相关; 此外, Pdx1 相关信号通路可以作为糖尿病治疗的潜在靶点, 如细胞重塑和基因编辑等。然而, 目前 Pdx1 相关的治疗方法仍存在许多缺陷, 如移植排斥、免疫反应、微生物感染及一些未知危害等。因此, 针对 Pdx1 在糖尿病治疗中的应用仍需要更深入的研究。

[参 考 文 献]

- [1] Tiwari P. Recent trends in therapeutic approaches for diabetes management: a comprehensive update. *J Diabetes Res*, 2015, 2015: 340838
- [2] Liu M, Liu SW, Wang LJ, et al. Burden of diabetes, hyperglycaemia in China from to 2016: findings from the 1990 to 2016, global burden of disease study. *Diabetes Metab*, 2019, 45: 286-93
- [3] Clark M, Kroger CJ, Tisch RM. Type 1 diabetes: a chronic anti-self-inflammatory response. *Front Immunol*, 2017, 8: 1898
- [4] Okemah J, Peng J, Quinones M. Addressing clinical inertia in type 2 diabetes mellitus: a review. *Adv Ther*, 2018, 35: 1735-45
- [5] Ahlgren U, Jonsson J, Jonsson L, et al. β -cell-specific inactivation of the mouse *Ipfl/Pdx1* gene results in loss of the β -cell phenotype and maturity onset diabetes. *Genes Dev*, 1998, 12: 1763-8
- [6] Miki R, Yoshida T, Murata K, et al. Fate maps of ventral and dorsal pancreatic progenitor cells in early somite stage mouse embryos. *Mech Dev*, 2012, 128: 597-609
- [7] Wang W, Shi Q, Guo T, et al. PDX1 and ISL1 differentially coordinate with epigenetic modifications to regulate insulin gene expression in varied glucose concentrations. *Mol Cell Endocrinol*, 2016, 428: 38-48
- [8] Wright CV, Schnegelsberg P, De Robertis EM. *Xihbox 8*: a novel *Xenopus* homeo protein restricted to a narrow band of endoderm. *Development*, 1989, 105: 787-94
- [9] Fujitani Y. Transcriptional regulation of pancreas development and β -cell function. *Endocr J*, 2017, 64: 477-86
- [10] Cook EC, Sahu D, Bastidas M, et al. The solution ensemble of the C-terminal domain from the transcription factor Pdx1 resembles an excluded volume polymer. *J Phys Chem B*, 2019, 123: 106-16
- [11] Bastidas-Ponce A, Scheibner K, Lickert H, et al. Cellular and molecular mechanisms coordinating pancreas development. *Development*, 2017, 144: 2873-88
- [12] Ahlgren U, Jonsson J, Edlund H. The morphogenesis of the pancreatic mesenchyme is uncoupled from that of the pancreatic epithelium in *IPF1/PDX1*-deficient mice. *Development*, 1996, 122: 1409-16
- [13] Vilarino M, Rashid ST, Suchy FP, et al. CRISPR/Cas9 microinjection in oocytes disables pancreas development in sheep. *Sci Rep*, 2017, 7: 17472
- [14] Caetano LA, Santana LS, Costa-Riquetto AD, et al. PDX1-MODY and dorsal pancreatic agenesis: new phenotype of a rare disease. *Clin Genet*, 2018, 93: 382-6
- [15] Fujitani Y, Fujitani S, Boyer DF, et al. Targeted deletion of a cis-regulatory region reveals differential gene dosage requirements for Pdx1 in foregut organ differentiation and pancreas formation. *Genes Dev*, 2006, 20: 253-66
- [16] Lammert E, Cleaver O, Melton D. Induction of pancreatic differentiation by signals from blood vessels. *Science*, 2001, 294: 564-7
- [17] Marty-Santos L, Cleaver O. Pdx1 regulates pancreas tubulogenesis and E-cadherin expression. *Development*, 2016, 143: 101-12
- [18] Wescott MP, Rovira M, Reichert M, et al. Pancreatic ductal morphogenesis and the Pdx1 homeodomain transcription factor. *Mol Biol Cell*, 2009, 20: 4838-44
- [19] Roy N, Takeuchi KK, Ruggeri JM, et al. PDX1 dynamically regulates pancreatic ductal adenocarcinoma initiation and maintenance. *Genes Dev*, 2016, 30: 2669-83
- [20] Kondratyeva LG, Safina DR, Chernov IP, et al. PDX1, a key factor in pancreatic embryogenesis, can exhibit antimetastatic activity in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancer Manag Res*, 2019, 11: 7077-87
- [21] Qiu WL, Zhang YW, Feng Y, et al. Deciphering pancreatic islet β cell and α cell maturation pathways and characteristic features at the single-cell level. *Cell Metab*, 2018, 27: 702
- [22] Spaeth JM, Liu JH, Peters D, et al. The Pdx1-bound Swi/Snf chromatin remodeling complex regulates pancreatic progenitor cell proliferation and mature islet β -cell function. *Diabetes*, 2019, 68: 1806-18
- [23] Wang X, Sterr M, Ansarullah, et al. Point mutations in the PDX1 transactivation domain impair human β -cell development and function. *Mol Metab*, 2019, 24: 80-97
- [24] Bastidas-Ponce A, Roscioni SS, Burtscher I, et al. Foxa2 and Pdx1 cooperatively regulate postnatal maturation of pancreatic β -cells. *Mol Metab*, 2017, 6: 524-34

- [25] Guo L, Inada A, Aguayo-Mazzucato C, et al. PDX1 in ducts is not required for postnatal formation of β -cells but is necessary for their subsequent maturation. *Diabetes*, 2013, 62: 3459-68
- [26] Yang YP, Magnuson MA, Stein R, et al. The mammal-specific Pdx1 Area II enhancer has multiple essential functions in early endocrine cell specification and postnatal β -cell maturation. *Development*, 2017, 144: 248-57
- [27] Kodama S, Nakano Y, Hirata K, et al. Diabetes caused by elastase-Cre-mediated Pdx1 inactivation in mice. *Sci Rep*, 2016, 6: 21211
- [28] Glavas MM, Hui Q, Tuduri E, et al. Early overnutrition reduces Pdx1 expression and induces β cell failure in Swiss Webster mice. *Sci Rep*, 2019, 9: 3619
- [29] Anik A, Catli G, Abaci A, et al. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): an update. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2015, 28: 251-63
- [30] Li SW, Koya V, Li Y, et al. Pancreatic duodenal homeobox 1 protein is a novel β -cell-specific autoantigen for type 1 diabetes. *Lab Invest*, 2010, 90: 31-9
- [31] Guo S, Dai C, Guo M, et al. Inactivation of specific β cell transcription factors in type 2 diabetes. *J Clin Invest*, 2013, 123: 3305-16
- [32] Gao T, McKenna B, Li C, et al. Pdx1 maintains β cell identity and function by repressing an α cell program. *Cell Metab*, 2014, 19: 259-71
- [33] Yamamoto Y, Miyatsuka T, Sasaki S, et al. Preserving expression of Pdx1 improves β -cell failure in diabetic mice. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 483: 418-24
- [34] Spaeth JM, Gupte M, Perelis M, et al. Defining a novel role for the Pdx1 transcription factor in islet β -cell maturation and proliferation during weaning. *Diabetes*, 2017, 66: 2830-39
- [35] Cox AR, Kushner JA. Area IV knockout reveals how Pdx1 is regulated in postnatal β -cell development. *Diabetes*, 2017, 66: 2738-40
- [36] Spaeth JM, Walker EM, Stein R. Impact of Pdx1-associated chromatin modifiers on islet β -cells. *Diabetes*, 2016, 65: 1843-52
- [37] Ferber S, Halkin A, Cohen H, et al. Pancreatic and duodenal homeobox gene 1 induces expression of insulin genes in liver and ameliorates streptozotocin-induced hyperglycemia. *Nat Med*, 2000, 6: 568-72
- [38] Li W, Nakanishi M, Zumsteg A, et al. *In vivo* reprogramming of pancreatic acinar cells to three islet endocrine subtypes. *Elife*, 2014, 3: e01846
- [39] Lima MJ, Muir KR, Docherty HM, et al. Generation of functional β -like cells from human exocrine pancreas. *PLoS One*, 2016, 11: e0156204
- [40] Lee SH, Rhee M, Kim JW, et al. Generation of insulin-expressing cells in mouse small intestine by Pdx1, MafA, and BETA2/NeuroD. *Diabetes Metab J*, 2017, 41: 405-16
- [41] Chen YJ, Finkbeiner SR, Weinblatt D, et al. *De novo* formation of insulin-producing "neo- β cell islets" from intestinal crypts. *Cell Rep*, 2014, 6: 1046-58
- [42] Hickey RD, Galivo F, Schug J, et al. Generation of islet-like cells from mouse gall bladder by direct *ex vivo* reprogramming. *Stem Cell Res*, 2013, 11: 503-15
- [43] Matsuoka TA, Kawashima S, Miyatsuka T, et al. MafA enables Pdx1 to effectively convert pancreatic islet progenitors and committed islet α -cells into β -cells *in vivo*. *Diabetes*, 2017, 66: 1293-300
- [44] Xiao X, Guo P, Shiota C, et al. Endogenous reprogramming of α cells into β cells, induced by viral gene therapy, reverses autoimmune diabetes. *Cell Stem Cell*, 2018, 22: 78-90.e4
- [45] Sacco F, Seelig A, Humphrey SJ, et al. Phosphoproteomics reveals the GSK3-PDX1 axis as a key pathogenic signaling node in diabetic islets. *Cell Metab*, 2019, 29: 1422-32.e3
- [46] Ardestani A, Maedler K. MST1: a promising therapeutic target to restore functional β cell mass in diabetes. *Diabetologia*, 2016, 59: 1843-9
- [47] Cheng CW, Villani V, Buono R, et al. Fasting-mimicking diet promotes Ngn3-driven β -cell regeneration to reverse diabetes. *Cell*, 2017, 168: 775-88.e12
- [48] Yu J, Liu SH, Sanchez R, et al. PDX1 associated therapy in translational medicine. *Ann Transl Med*, 2016, 4: 214