

# microRNA与胰腺发育以及干细胞分化的研究进展

赵荷琨, 魏蕊, 洪天配

赵荷琨, 魏蕊, 洪天配, 北京大学第三医院内分泌科 北京市 100191

洪天配, 教授, 主任医师, 博士生导师, 主要从事糖尿病、干细胞分化研究.

国家自然科学基金资助项目, No. 81070701, No. 81000315

国家973计划基金资助项目, No. 2012CB517502

高等学校博士学科点专项科研基金资助项目, No. 20100001110083

作者贡献分布: 本文设计和指导由洪天配完成; 写作由赵荷琨与魏蕊完成.

通讯作者: 洪天配, 教授, 主任医师, 100191, 北京市海淀区花园北路49号, 北京大学第三医院内分泌科. tpho66@bjmu.edu.cn

电话: 010-82265515 传真: 010-62017700

收稿日期: 2012-04-11 修回日期: 2012-05-24

接受日期: 2012-06-28 在线出版日期: 2012-07-28

## Progress in understanding the relationship of microRNAs with pancreas development and stem cell differentiation

He-Jun Zhao, Rui Wei, Tian-Pei Hong

He-Jun Zhao, Rui Wei, Tian-Pei Hong, Department of Endocrinology, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. 81070701 and 81000315; the Major State Basic Research Development Program of China (973 Program), No. 2012CB517502; and the Specialized Research Fund For the Doctoral Program of Higher Education, No. 20100001110083

Correspondence to: Tian-Pei Hong, Professor, Department of Endocrinology, Peking University Third Hospital, 49 Huayuan North Road, Haidian District, Beijing 100191, China. tpho66@bjmu.edu.cn

Received: 2012-04-11 Revised: 2012-05-24

Accepted: 2012-06-28 Published online: 2012-07-28

## Abstract

MicroRNAs (miRNAs), a class of non-coding small RNAs involved in post-transcriptional gene regulation, play important roles in embryonic development, cell fate determination, and growth regulation. It has been shown that miRNAs contribute to the embryonic pancreas development by regulating several important transcriptional factors. Stem cells can be induced to differentiate into insulin-producing cells *in vitro* by mimicking the development of pancreatic  $\beta$  cells *in vivo*. MiRNAs may have regulatory roles in the maintenance and differentiation of stem cells. Therefore, elucidation of the mechanisms

by which miRNAs regulate pancreas development and stem cell differentiation will provide novel insights into the development of therapeutic approach for diabetes.

**Key Words:** MicroRNAs; Stem cell differentiation; Pancreas development

Zhao HJ, Wei R, Hong TP. Progress in understanding the relationship of microRNAs with pancreas development and stem cell differentiation. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2012; 20(21): 1913-1918

## 摘要

microRNA(miRNA)是一类参与基因转录后调控的非编码小分子RNA, 其在胚胎发育、细胞命运决定、生长调控等方面发挥重要作用. 业已证实, 一些特定的miRNA通过靶向调控某些胰腺发育相关的重要转录因子而参与胰腺胚胎发育过程. 通过模拟体内胰岛发育过程, 可将干细胞在体外诱导定向分化为胰岛素分泌细胞. 此外, miRNA在干细胞的维持和分化中也可能具有调控作用. 因此, miRNA在胰腺发育和干细胞分化中的作用及其机制值得深入研究, 这将为胰岛功能重建治疗糖尿病策略提供新的思路.

**关键词:** microRNA; 干细胞分化; 胰腺发育

赵荷琨, 魏蕊, 洪天配. microRNA与胰腺发育以及干细胞分化的研究进展. *世界华人消化杂志* 2012; 20(21): 1913-1918

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/1913.asp>

## 0 引言

microRNA(miRNA)是一类参与基因转录后调控的非编码RNA, 其表达具有高度的发育阶段特异性和组织特异性, 并在胚胎发育、生长调控、细胞增殖或凋亡、疾病发生发展等方面发挥重要作用<sup>[1]</sup>. 研究证实, 一些特定的miRNA作为复杂调控网络的一员, 可参与胰腺胚胎发育过程. 此外, miRNA与胚胎干细胞(embryonic stem cells, ESCs)某些多潜能性相关基因存在相互作用, 并且靶向调控其中的部分重要基因, 参

## ■背景资料

microRNA是一类参与基因转录后调控的非编码小分子RNA. 研究显示, 一些特定的miRNA可参与胰腺胚胎发育过程; 此外, miRNA还参与干细胞的自我更新和定向分化的调控.

## ■同行评议者

石毓君, 副研究员, 四川大学华西医院移植工程与移植免疫实验室

## ■ 研发前沿

研究显示,某些特定的miRNA在胰腺发育和功能调控中发挥重要作用。然而,这些miRNA如何发挥调控作用,在哪个阶段发挥调控作用等方面的问题尚待深入研究。同时,在干细胞定向分化过程中,miRNA表达谱的变化规律、调节分化作用及其机制也有待阐明。

与干细胞的自我更新和定向分化的调控<sup>[2]</sup>。本文就miRNA在胰腺发育和干细胞分化中的作用及其机制方面的研究进展进行评论。

## 1 miRNA简介

miRNA是一种高度保守的、长度在19-22个核苷酸之间的非编码小分子RNA。迄今为止,Sanger数据库已收录了超过900条成熟的人类miRNA序列<sup>[3]</sup>。400多个编码各种miRNA的基因分散在人类基因组中,其中某些定位于编码蛋白质基因的边缘<sup>[4]</sup>。转录组学和蛋白质组学的研究证实,一个miRNA可能有200个以上的靶基因序列,这就意味着一个miRNA能够影响上百个靶基因的表达<sup>[5,6]</sup>,同时每个靶基因也受到多个miRNA的调控,彼此之间构成复杂的分子调控网络。miRNA基因可被RNA聚合酶II转录为长度大约数千个碱基的初始转录产物pri-miRNA<sup>[7]</sup>。进而在细胞核内被由Drosha(一种RNA酶III)等组成的复合体加工成约70个核苷酸的发夹状前体pre-miRNA。后者在输出蛋白5(expotin-5)作用下,从细胞核转运到细胞质,然后在Dicer(一种RNA酶III)作用下,被剪切成约含有22个碱基的双链RNA分子,接着该分子被解链,缺少稳定5'氢键的单链miRNA进入核糖蛋白复合体miRNP,又称RNA诱导的沉默复合体(RNA-induced silencing complex, RISCs)。当miRNA在RISCs的介导下与其对应的靶mRNA的3'非翻译区(3'-untranslated region, 3'UTR)完全互补结合时,可裂解对应的mRNA;当二者不完全互补结合时,则抑制翻译的发生;miRNA还可通过介导去腺苷酸化反应将其对应的mRNA降解<sup>[8]</sup>。业已证实,miRNA对于靶基因表达的控制和整合具有非常重要的意义,可参与胚胎发育、器官生成、细胞增殖或凋亡、疾病的发生发展等生理和病理生理过程<sup>[9]</sup>。

## 2 胰腺发育与干细胞分化

在胚胎发育过程中,原肠作用使胚胎形成内、中、外3个胚层。内胚层的分层形成原始的消化管,最终发育形成胰芽。人类胚胎胰腺发生的过程大致如下:胚胎第4周末,前肠末端的背、腹两侧壁上各突出一内胚层芽,即胰腺的2个原基。背胰芽来自脊索下面、近胃部的内胚层,而腹胰芽来自肝脏附近的内胚层。第6-7周时,腹胰芽和背胰芽融合,形成细胞索,后者在间充质内反复分支并中空,形成原始胰腺导管。9 wk左右,胰

腺导管上皮细胞中个别细胞开始表达胰岛素、胰高糖素及生长抑素,其数目随后逐渐增多。第12周时,胰腺外分泌部各级导管和腺泡开始出现,导管旁的间充质内开始出现由迁移离开导管的多个已分化细胞聚集所形成的细胞团,即原始胰岛。14-20 wk,较大导管旁可见结缔组织包绕的第1代大型胰岛,外分泌部各级导管和腺泡逐渐成熟,胰腺小叶形成。20 wk后,胰腺小叶内形成第2代胰岛,其内分泌细胞分布与成人胰岛相似。已有研究提示,胰腺的发育过程为胰腺前体细胞所组成的胰腺原基逐渐形成原始胰腺导管上皮,后者进而分化为内分泌细胞、导管及腺泡细胞<sup>[10]</sup>。

在人ESCs向胰岛细胞的诱导分化过程中,模拟体内胰岛发育过程是最常采用的体外定向分化策略。2006年,D'Amour等<sup>[11]</sup>报道了经定型内胚层途径的定向诱导分化方案,即人ESCs→定型内胚层→肠管内胚层→胰腺内胚层和内分泌前体细胞→胰腺内分泌细胞,该方案可将人ESCs诱导分化为产生胰岛素、胰高糖素、生长抑素、胰多肽及ghrelin的胰腺内分泌细胞,其胰岛素合成水平接近成人胰岛β细胞,但C-肽释放能力仅类似于胎儿胰岛β细胞。将胰腺内胚层阶段的细胞移植到糖尿病小鼠体内后,可进一步分化成熟,这些移植物在特异性转录因子表达、胰岛素原加工、成熟分泌颗粒等方面表现出功能性胰岛β细胞的特征,不仅能分泌胰岛素和C-肽,而且具有明显的降血糖效应<sup>[12]</sup>。在上述诱导方案中,活化素A和全反式维甲酸在人ESCs向定型内胚层和随后向胰腺内分泌前体细胞的分化中分别发挥重要的作用<sup>[13]</sup>。此外,成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)通过抑制SHH(sonic hedgehog),上调胰十二指肠同源盒因子-1(pancreatic and duodenal homeobox 1, Pdx1)表达和活性,从而使干细胞向胰腺前体细胞分化,并形成细胞集落<sup>[14]</sup>;表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)通过激活细胞表面受体的蛋白酪氨酸激酶活性,从而促进细胞的增殖、分化及存活<sup>[15]</sup>。诸多研究显示,诱导因子、细胞外基质及多个信号通路参与ESCs的上述定向分化过程,但现行的体外诱导方案仍面临分化效率低且不稳定、分化细胞成熟度差等难题,并且定向分化的分子机制尚未完全清楚。

业已证实,某些在胰岛发育过程中起关键作用的转录因子可促进ESCs向胰腺前体细胞和/或胰岛素分泌细胞分化。这些转录因子包括:

(1)Pdx1: 其在胰腺发育的全过程中均有表达, 是胰腺发育和胰腺前体细胞分化为 $\beta$ 细胞的主要调控因子. 在成熟胰岛 $\beta$ 细胞中, Pdx1也是胰岛素基因表达的调控因子<sup>[16,17]</sup>; (2)神经元素-3(neurogenin 3, Ngn3): 位于配对盒因子4(Pax4)、Nkx2.2、Nkx6.1等特异性转录因子的上游, 对启动胰腺内分泌细胞分化必不可少. Ngn3在成熟的成年胰腺内分泌细胞中不表达, 故被认为是胰腺内分泌前体细胞的标志物<sup>[18-20]</sup>; (3)神经源性分化因子(neurogenic differentiation, NeuroD): 是胰岛素转录的重要调控因子, 主要在 $\beta$ 细胞中表达, 但在其他胰腺内分泌细胞中也有弱表达, 对于胰岛发育也必不可少<sup>[21,22]</sup>; (4)Nkx2.2和Nkx6.1: 是早期胰腺上皮的标志物, Nkx6.1只在胎儿胰岛 $\beta$ 细胞中表达, 而Nkx2.2在晚期胚胎 $\alpha$ 、 $\beta$ 及PP细胞中都有表达. Nkx6.1位于Nkx2.2的下游, 两者对于 $\beta$ 细胞的最终分化和功能调控是必要的<sup>[23,24]</sup>; (5)叉头盒因子a2(forkhead boxa2, Foxa2): 在胰腺发育中具有重要作用, 并且参与葡萄糖代谢和胰岛素分泌的调节, 后者与其调控下游基因Pdx1、ATP敏感性钾离子通道2个亚基内向整流钾通道(Kir6.2)和磺脲类受体1(Sur1)的表达有关<sup>[25,26]</sup>; (6)Hes1: 是Notch信号通路的主要下游靶基因, 可通过侧向作用抑制胰腺内分泌细胞的分化<sup>[27,28]</sup>; (7)胰腺特异性转录因子1a(pancreas specific transcription factor 1a, Ptf1a): 是外分泌细胞谱系分化和增殖所必需的, 是胰腺外分泌细胞的标志物, 胰腺外分泌部的发生为胰腺内分泌部提供必要的存在空间<sup>[29,30]</sup>.

总之, 转录因子在胰腺发育和干细胞分化中的重要性是毋庸置疑的. 各种转录因子之间存在相互调控, 并且这些转录因子还受表观遗传学(如DNA甲基化和miRNA)等机制的调控. 因此, 转录因子相关调控网络在胰腺发育和正常生理功能的维持以及疾病的发生发展中均发挥了重要作用.

### 3 miRNA在胰腺发育和干细胞分化中的作用

3.1 miRNA在胰腺发育中的作用 Lynn等<sup>[31]</sup>发现小鼠胰腺发育过程中有超过125种miRNA表达. Dicer是miRNA形成所必需的重要分子, 小鼠胰腺前体细胞特异性敲除Dicer基因后, 不仅抑制胰岛 $\beta$ 和 $\delta$ 细胞的发育, 而且抑制胰腺腺泡和导管细胞的发育.

miR-375基因定位于人类2号染色体和小鼠1号染色体, 受多种胰腺发育相关转录因子

(如Pdx1、NeuroD等)的共同调控. 研究表明, miR-375在斑马鱼胚胎胰腺发育中具有重要作用, 抑制miR-375可导致胰腺发育异常, 胰岛结构散乱分布<sup>[32]</sup>. miR-375在E14.5 d小鼠胰腺内分泌前体细胞中表达, 且与Pdx1共表达, miR-375敲低可导致胰岛形态异常,  $\alpha$ 和 $\beta$ 细胞总量降低, 胰岛素分泌减少和血糖升高<sup>[33]</sup>.

miR-124a最初被发现主要在神经细胞中高表达<sup>[34]</sup>, 近年来的研究显示其在胰岛 $\beta$ 细胞中的表达也很高. 通过miRNA表达谱差异分析发现, 在小鼠胰腺发育过程中, 胰腺miR-124a的表达在E18.5 d较E14.5 d有明显升高, 提示miR-124a可能在细胞分化过程中具有重要作用. 业已证实, 转录因子Foxa2是miR-124a的一个靶基因<sup>[35]</sup>. 在小鼠胰岛 $\beta$ 细胞系MIN6细胞中, 过表达miR-124a可下调Foxa2表达, 引起下游基因Pdx1、Kir6.2及Sur1表达的降低, 这些基因在胰腺发育、胰岛素分泌及葡萄糖代谢的调控中起重要作用<sup>[36]</sup>.

miR-23b在神经元的发育中可调控Hes1的表达, Hes1通过侧向作用抑制胰腺内分泌细胞的分化<sup>[37]</sup>, 提示miR-23b对胰岛发育可能也具有重要意义.

miR-7在胎儿和成人胰腺中高表达, 且在胰岛细胞中的表达水平比腺泡细胞高200多倍, 提示miR-7可能在胰岛细胞的分化和功能调控中具有重要作用. 通过动态观察miR-7在人类胚胎发育中的时空特异性表达发现, 胰腺miR-7表达从第9周开始出现, 第14-18周达到峰值, 与胰腺内分泌激素表达的指数增长相一致<sup>[38]</sup>. 在小鼠胚胎发育的E10.5 d抑制miR-7表达, 可导致 $\beta$ 细胞数量降低, 胰岛素分泌减少, 出生后的小鼠发生糖耐量异常<sup>[39]</sup>.

miR-18a、miR-145及miR-495在分化前的小鼠胰腺上皮中高表达, 在开始分化的胰腺上皮中表达急剧下调, 与转录因子Ptf1a的表达水平呈负相关. 上述结果提示, miR-18a、miR-145及miR-495在小鼠胰腺上皮分化前可抑制Ptf1a的表达, 进而抑制胰腺上皮的分化<sup>[40]</sup>.

miR-17-92家族被认为与多种器官发育和肿瘤形成有关. 研究发现, miR-19b在胰腺前体细胞中高表达, 且其可抑制NeuroD表达, 进而下调胰岛素基因表达<sup>[41]</sup>, 提示其可能参与 $\beta$ 细胞分化和功能的控制.

miR-495和miR-218在发育中的肝脏和胰腺中呈现动态的表达变化, 可降低内源性肝细胞

#### ■创新盘点

本文就胰腺发育和干细胞分化进行讨论, 并对miRNA在其中的作用进行阐述, 这将有助于凝练胰腺发育和干细胞分化的分子机制研究的新方向.



## ■应用要点

深入研究miRNA在干细胞向胰岛素分泌细胞分化、成熟及分泌功能中的作用,不仅有助于阐明ESCs向胰岛素分泌细胞分化的分子机制,也有助于建立诱导ESCs向胰岛素分泌细胞定向分化的新策略,为糖尿病治疗方案的变革提供一种新的思路。

核因子6(hepatocyte nuclear factor 6, Hnf6)和one-cut2的表达水平,提示miR-495和miR-218参与调节肝脏和胰腺的发育<sup>[42]</sup>。

此外,miR-216、miR-217、miR-9及miR-376a均在发育中的胰腺或成年胰腺组织中表达丰富,提示其在胰腺发育中也可能起重要作用<sup>[34]</sup>。

**3.2 miRNA在干细胞分化中的作用** 小鼠ESCs表达丰富的miR-290-295和miR-302,这两者均受多潜能性基因Oct4、Nanog及Sox2的调控,同时Sox2也可能是上述miRNA的靶基因<sup>[43]</sup>。Xu等<sup>[44]</sup>的研究显示,miR-145可负性调控Oct4、Sox2及Klf4的表达,从而影响人ESCs的自我更新和分化状态;同时miR-145的活性又受Oct4的抑制。上述结果表明,miRNA与维持干细胞多潜能性的基因之间存在双向抑制,从而控制着人ESCs的自我更新和分化。

迄今为止,小鼠和人ESCs的miRNA表达谱特征已见到报道<sup>[45]</sup>,ESCs自发分化形成包含3个胚层的拟胚体(embryoid bodies, EBs)的miRNA表达谱也已有文献记载。近年来,多篇文献报道了ESCs定向分化过程中的miRNA表达谱变化,其中包括向内胚层<sup>[46]</sup>、胚外内胚层<sup>[45]</sup>、定型内胚层<sup>[47]</sup>或外胚层方向分化,以及向心肌细胞、平滑肌细胞和神经细胞方向分化等方面的研究结果<sup>[48,49]</sup>。此外,功能学研究还证实,miR-124a和miR-9可调控大鼠ESCs向神经元和星形胶质细胞分化<sup>[48]</sup>,而miR-1和miR-133则可调控小鼠ESCs向心肌细胞分化<sup>[49]</sup>。

有关miRNA在ESCs向胰岛细胞分化的表达谱及其作用则鲜见报道。最近,有研究者使用Taqman MicroRNA测定方法分析了人ESCs分化而来的胰岛样细胞团中的miRNA表达谱,并且与人ESCs和EBs进行了比较<sup>[50]</sup>。然而,该研究并未分析miRNA在分化过程中的动态变化,未对分化过程中起关键作用的miRNA进行筛选和确认,未开展相关的功能学研究和分子机制探讨。因此,miRNA在ESCs向胰岛β细胞定向分化过程中的变化规律、调节作用及分子机制值得深入进行研究。

## 4 结论

miRNA可调控多种与胰腺发育相关的特异性转录因子的表达,miRNA反过来又受到转录因子的调控,两者之间构成一个复杂的分子调控网络,从而在胰腺发育的调控中发挥重要作用。另一方面,miRNA在干细胞的自我更新和定向分化中同

样也具有重要作用。因此,深入研究miRNA在干细胞向胰岛素分泌细胞分化、成熟及分泌功能中的作用,不仅有助于阐明ESCs向胰岛素分泌细胞分化的分子机制,也有助于建立诱导ESCs向胰岛素分泌细胞定向分化的新策略,为糖尿病治疗方案的变革提供一种新的思路。

## 5 参考文献

- 1 Stefani G, Slack FJ. Small non-coding RNAs in animal development. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2008; 9: 219-230
- 2 Shkumatava A, Stark A, Sive H, Bartel DP. Coherent but overlapping expression of microRNAs and their targets during vertebrate development. *Genes Dev* 2009; 23: 466-481
- 3 Duroux-Richard I, Presumey J, Courties G, Gay S, Gordeladze J, Jorgensen C, Kyburz D, Apparailly F. MicroRNAs as new player in rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2011; 78: 17-22
- 4 Saini HK, Griffiths-Jones S, Enright AJ. Genomic analysis of human microRNA transcripts. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104: 17719-17724
- 5 Baek D, Villén J, Shin C, Camargo FD, Gygi SP, Bartel DP. The impact of microRNAs on protein output. *Nature* 2008; 455: 64-71
- 6 Selbach M, Schwanhäusser B, Thierfelder N, Fang Z, Khanin R, Rajewsky N. Widespread changes in protein synthesis induced by microRNAs. *Nature* 2008; 455: 58-63
- 7 Bushati N, Cohen SM. microRNA functions. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2007; 23: 175-205
- 8 Zeng Y. Principles of micro-RNA production and maturation. *Oncogene* 2006; 25: 6156-6162
- 9 Couzin J. MicroRNAs make big impression in disease after disease. *Science* 2008; 319: 1782-1784
- 10 Reichert M, Rustgi AK. Pancreatic ductal cells in development, regeneration, and neoplasia. *J Clin Invest* 2011; 121: 4572-4578
- 11 D'Amour KA, Bang AG, Eliazer S, Kelly OG, Agulnick AD, Smart NG, Moorman MA, Kroon E, Carpenter MK, Baetge EE. Production of pancreatic hormone-expressing endocrine cells from human embryonic stem cells. *Nat Biotechnol* 2006; 24: 1392-1401
- 12 Kroon E, Martinson LA, Kadoya K, Bang AG, Kelly OG, Eliazer S, Young H, Richardson M, Smart NG, Cunningham J, Agulnick AD, D'Amour KA, Carpenter MK, Baetge EE. Pancreatic endoderm derived from human embryonic stem cells generates glucose-responsive insulin-secreting cells in vivo. *Nat Biotechnol* 2008; 26: 443-452
- 13 Jiang W, Shi Y, Zhao D, Chen S, Yong J, Zhang J, Qing T, Sun X, Zhang P, Ding M, Li D, Deng H. In vitro derivation of functional insulin-producing cells from human embryonic stem cells. *Cell Res* 2007; 17: 333-344
- 14 Wong RS. Extrinsic factors involved in the differentiation of stem cells into insulin-producing cells: an overview. *Exp Diabetes Res* 2011; 2011: 406182
- 15 Chao KC, Chao KF, Fu YS, Liu SH. Islet-like clusters derived from mesenchymal stem cells in Wharton's Jelly of the human umbilical cord for transplantation to control type 1 diabetes. *PLoS One* 2008; 3: e1451
- 16 Bramswig NC, Kaestner KH. Organogenesis and

- functional genomics of the endocrine pancreas. *Cell Mol Life Sci* 2012; 69: 2109-2123
- 17 Khoo C, Yang J, Weinrott SA, Kaestner KH, Naji A, Schug J, Stoffers DA. Research resource: the pdx1 cistrome of pancreatic islets. *Mol Endocrinol* 2012; 26: 521-533
  - 18 Wang S, Jensen JN, Seymour PA, Hsu W, Dor Y, Sander M, Magnuson MA, Serup P, Gu G. Sustained Neurog3 expression in hormone-expressing islet cells is required for endocrine maturation and function. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106: 9715-9720
  - 19 Juhl K, Sarkar SA, Wong R, Jensen J, Hutton JC. Mouse pancreatic endocrine cell transcriptome defined in the embryonic Ngn3-null mouse. *Diabetes* 2008; 57: 2755-2761
  - 20 Oropez D, Horb M. Transient expression of Ngn3 in *Xenopus* endoderm promotes early and ectopic development of pancreatic beta and delta cells. *Genesis* 2012; 50: 271-285
  - 21 Gu C, Stein GH, Pan N, Goebbels S, Hörnberg H, Nave KA, Herrera P, White P, Kaestner KH, Sussel L, Lee JE. Pancreatic beta cells require NeuroD to achieve and maintain functional maturity. *Cell Metab* 2010; 11: 298-310
  - 22 Anderson KR, Torres CA, Solomon K, Becker TC, Newgard CB, Wright CV, Hagman J, Sussel L. Cooperative transcriptional regulation of the essential pancreatic islet gene NeuroD1 (beta2) by Nkx2.2 and neurogenin 3. *J Biol Chem* 2009; 284: 31236-31248
  - 23 Anderson KR, White P, Kaestner KH, Sussel L. Identification of known and novel pancreas genes expressed downstream of Nkx2.2 during development. *BMC Dev Biol* 2009; 9: 65
  - 24 Schaffer AE, Freude KK, Nelson SB, Sander M. Nkx6 transcription factors and Ptf1a function as antagonistic lineage determinants in multipotent pancreatic progenitors. *Dev Cell* 2010; 18: 1022-1029
  - 25 Gao N, Le Lay J, Qin W, Doliba N, Schug J, Fox AJ, Smirnova O, Matschinsky FM, Kaestner KH. Foxa1 and Foxa2 maintain the metabolic and secretory features of the mature beta-cell. *Mol Endocrinol* 2010; 24: 1594-1604
  - 26 Gao N, LeLay J, Vatamaniuk MZ, Rieck S, Friedman JR, Kaestner KH. Dynamic regulation of Pdx1 enhancers by Foxa1 and Foxa2 is essential for pancreas development. *Genes Dev* 2008; 22: 3435-3448
  - 27 Kopinke D, Brailsford M, Shea JE, Leavitt R, Scaife CL, Murtaugh LC. Lineage tracing reveals the dynamic contribution of Hes1+ cells to the developing and adult pancreas. *Development* 2011; 138: 431-441
  - 28 Coad RA, Dutton JR, Tosh D, Slack JM. Inhibition of Hes1 activity in gall bladder epithelial cells promotes insulin expression and glucose responsiveness. *Biochem Cell Biol* 2009; 87: 975-987
  - 29 Hesselson D, Anderson RM, Stainier DY. Suppression of Ptf1a activity induces acinar-to-endocrine conversion. *Curr Biol* 2011; 21: 712-717
  - 30 Yang Y, Ding L, An Y, Zhang ZW, Lang Y, Tai S, Guo F, Teng CB. MiR-18a regulates expression of the pancreatic transcription factor Ptf1a in pancreatic progenitor and acinar cells. *FEBS Lett* 2012; 586: 422-427
  - 31 Lynn FC, Skewes-Cox P, Kosaka Y, McManus MT, Harfe BD, German MS. MicroRNA expression is required for pancreatic islet cell genesis in the mouse. *Diabetes* 2007; 56: 2938-2945
  - 32 Kloosterman WP, Lagendijk AK, Ketting RF, Moulton JD, Plasterk RH. Targeted inhibition of miRNA maturation with morpholinos reveals a role for miR-375 in pancreatic islet development. *PLoS Biol* 2007; 5: e203
  - 33 Poy MN, Hausser J, Trajkovski M, Braun M, Collins S, Rorsman P, Zavolan M, Stoffel M. miR-375 maintains normal pancreatic alpha- and beta-cell mass. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106: 5813-5818
  - 34 Joglekar MV, Joglekar VM, Hardikar AA. Expression of islet-specific microRNAs during human pancreatic development. *Gene Expr Patterns* 2009; 9: 109-113
  - 35 Baroukh N, Ravier MA, Loder MK, Hill EV, Bounacer A, Scharfmann R, Rutter GA, Van Obberghen E. MicroRNA-124a regulates Foxa2 expression and intracellular signaling in pancreatic beta-cell lines. *J Biol Chem* 2007; 282: 19575-19588
  - 36 Baroukh NN, Van Obberghen E. Function of microRNA-375 and microRNA-124a in pancreas and brain. *FEBS J* 2009; 276: 6509-6521
  - 37 Fukuda A, Kawaguchi Y, Furuyama K, Kodama S, Horiguchi M, Kuhara T, Koizumi M, Boyer DF, Fujimoto K, Doi R, Kageyama R, Wright CV, Chiba T. Ectopic pancreas formation in Hes1 -knockout mice reveals plasticity of endodermal progenitors of the gut, bile duct, and pancreas. *J Clin Invest* 2006; 116: 1484-1493
  - 38 Correa-Medina M, Bravo-Egana V, Rosero S, Ricordi C, Edlund H, Diez J, Pastori RL. MicroRNA miR-7 is preferentially expressed in endocrine cells of the developing and adult human pancreas. *Gene Expr Patterns* 2009; 9: 193-199
  - 39 Nieto M, Hevia P, Garcia E, Klein D, Alvarez-Cubela S, Bravo-Egana V, Rosero S, Molano RD, Vargas N, Ricordi C, Pileggi A, Diez J, Domínguez-Bendala J, Pastori RL. Anti sense miR-7 impairs insulin expression in developing pancreas and in cultured pancreatic buds. *Cell Transplant* 2011; Dec 20. [Epub ahead of print]
  - 40 安洋, 杨艳坤, 高飞, 朱宽钰, 慕谭伟, 滕春波. 调节小鼠胰腺发育中Ptf1a基因表达的microRNAs的鉴定研究. *生物化学与生物物理进展* 2009; 36: 1607-1612
  - 41 Zhang ZW, Zhang LQ, Ding L, Wang F, Sun YJ, An Y, Zhao Y, Li YH, Teng CB. MicroRNA-19b down-regulates insulin 1 through targeting transcription factor NeuroD1. *FEBS Lett* 2011; 585: 2592-2598
  - 42 Simion A, Laudadio I, Prévot PP, Raynaud P, Lemaigre FP, Jacquemin P. MiR-495 and miR-218 regulate the expression of the Onecut transcription factors HNF-6 and OC-2. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 391: 293-298
  - 43 Marson A, Levine SS, Cole MF, Frampton GM, Brambrink T, Johnstone S, Guenther MG, Johnston WK, Wernig M, Newman J, Calabrese JM, Dennis LM, Volkert TL, Gupta S, Love J, Hannett N, Sharp PA, Bartel DP, Jaenisch R, Young RA. Connecting microRNA genes to the core transcriptional regulatory circuitry of embryonic stem cells. *Cell* 2008; 134: 521-533
  - 44 Xu N, Papagiannakopoulos T, Pan G, Thomson JA, Kosik KS. MicroRNA-145 regulates OCT4, SOX2, and KLF4 and represses pluripotency in human embryonic stem cells. *Cell* 2009; 137: 647-658
  - 45 Laurent LC, Chen J, Ulitsky I, Mueller FJ, Lu C, Shamir R, Fan JB, Loring JF. Comprehensive microRNA profiling reveals a unique human embryonic stem cell signature dominated by a single seed sequence. *Stem Cells* 2008; 26: 1506-1516

#### 同行评价

本文较全面系统地介绍了miRNA在胰腺胚胎发育和调控干细胞定向分化中的作用, 能帮助读者较充分地了解该领域的相关知识, 对从事本领域研究的人员有一定的指导价值。

- 46 Tzur G, Levy A, Meiri E, Barad O, Spector Y, Bentwich Z, Mizrahi L, Katzenellenbogen M, Ben-Shushan E, Reubinoff BE, Galun E. MicroRNA expression patterns and function in endodermal differentiation of human embryonic stem cells. *PLoS One* 2008; 3: e3726
- 47 Hinton A, Afrikanova I, Wilson M, King CC, Maurer B, Yeo GW, Hayek A, Pasquinelli AE. A distinct microRNA signature for definitive endoderm derived from human embryonic stem cells. *Stem Cells Dev* 2010; 19: 797-807
- 48 Krichevsky AM, Sonntag KC, Isacson O, Kosik KS. Specific microRNAs modulate embryonic stem cell-derived neurogenesis. *Stem Cells* 2006; 24: 857-864
- 49 Ivey KN, Muth A, Arnold J, King FW, Yeh RF, Fish JE, Hsiao EC, Schwartz RJ, Conklin BR, Bernstein HS, Srivastava D. MicroRNA regulation of cell lineages in mouse and human embryonic stem cells. *Cell Stem Cell* 2008; 2: 219-229
- 50 Chen BZ, Yu SL, Singh S, Kao LP, Tsai ZY, Yang PC, Chen BH, Shoen-Lung Li S. Identification of microRNAs expressed highly in pancreatic islet-like cell clusters differentiated from human embryonic stem cells. *Cell Biol Int* 2011; 35: 29-37

编辑 张姗姗 电编 鲁亚静

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2012年版权归世界华人消化杂志

## • 消息 •

### 《世界华人消化杂志》出版流程

**本刊讯** 《世界华人消化杂志》[ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), CN 14-1260/R]是一份同行评议性和开放获取(open access, OA)的旬刊, 每月8、18、28号按时出版。具体出版流程介绍如下:

**第一步 作者提交稿件:** 作者在线提交稿件(<http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx>), 提交稿件中出现问题可以发送E-mail至[submission@wjgnet.com](mailto:submission@wjgnet.com)咨询, 编务将在1个工作日内回复。

**第二步 审稿:** 送审编辑对所有来稿进行课题查新, 并进行学术不端检测, 对不能通过预审的稿件直接退稿, 通过预审的稿件送交同行评议专家进行评议。编辑部主任每周一组织定稿会, 评估审稿人意见, 对评审意见较高, 文章达到本刊发表要求的稿件送交总编辑签发拟接受, 对不能达到本刊发表要求的稿件退稿。

**第三步 编辑、修改稿件:** 科学编辑严格根据编辑规范要求编辑文章, 包括全文格式、题目、摘要、图表科学性和参考文献; 同时给出退修意见送作者修改。作者修改稿件中遇到问题可以发送E-mail至责任科学编辑, 责任科学编辑在1个工作日内回复。为保证文章审稿意见公平公正, 本刊对每一篇文章均增加该篇文章的同行评议者和同行评论, 同时配有背景资料、研发前沿、相关报道、创新盘点、应用要点和名词解释, 供非专业人士阅读了解该领域的最新科研成果。

**第四步 录用稿件:** 作者将稿件修回后, 编辑部主任组织第2次定稿会, 评估作者修回稿件质量。对修改不合格的稿件通知作者重修或退稿, 对修改合格的稿件送总编辑终审, 合格后发正式录用通知。稿件正式录用后, 编务通知作者缴纳出版费, 出版费缴纳后编辑部安排生产, 并挂号将缴费发票寄出。

**第五步 排版制作:** 电子编辑对稿件基本情况进行审核, 核对无误后, 进行稿件排版及校对、图片制作及参考文献核对。彩色图片保证放大400%依然清晰; 中文参考文献查找全文, 核对作者、题目、期刊名、卷期及页码, 英文参考文献根据本杂志社自主研发的“参考文献检测系统”进行检测, 确保作者、题目、期刊名、卷期及页码准确无误。排版完成后, 电子编辑进行黑马校对, 消灭错别字及语句错误。

**第六步 组版:** 本期责任电子编辑负责组版, 对每篇稿件图片校对及进行质量控制, 校对封面、目次、正文页码和书眉, 修改作者的意见, 电子编辑进行三校。责任科学编辑制作整期中英文摘要, 并将英文摘要送交英文编辑进一步润色。责任电子编辑再将整期进行二次黑马校对。责任科学编辑审读本期的内容包括封面、目次、正文、表格和图片, 并负责核对作者、语言编辑和语言审校编辑的清样, 负责本期科学新闻稿的编辑。

**第七步 印刷、发行:** 编辑部主任和主编审核清样, 责任电子编辑通知胶片厂制作胶片, 责任科学编辑、电子编辑核对胶片无误送交印刷厂进行印刷。责任电子编辑制作ASP、PDF、XML等文件。编务配合档案管理员邮寄杂志。

**第八步 入库:** 责任电子编辑入库, 责任科学编辑审核, 包括原始文章、原始清样、制作文件等。

《世界华人消化杂志》从收稿到发行每一步都经过严格审查, 保证每篇文章高质量出版, 是消化病学专业人士发表学术论文首选的学术期刊之一。为保证作者研究成果及时公布, 《世界华人消化杂志》保证每篇文章四月内完成。(编辑部主任: 李军亮 2010-01-18)