

GATA6 在肝脏发育中的作用及调控机制

张玲, 何建波

西南大学生命科学学院, 淡水鱼类资源与生殖发育教育部重点实验室, 重庆 400715

摘要: GATA6 (GATA binding protein 6) 是 GATA 锌指转录因子家族成员之一, 以其保守的结合基序 (G/A)GATA(A/T) 而得名。GATA 家族在脊椎动物细胞命运决定与分化、增殖和迁移以及内胚层和中胚层来源的器官发育中具有重要作用。GATA6 作为谱系特化因子、染色质重塑因子、多能性因子和“先锋因子”, 在内胚层肝脏谱系决定、肝脏特化、肝芽生长以及肝母细胞增殖分化等阶段发挥关键的调控作用。本文综述了 GATA6 在肝脏发育中的作用及其研究进展, 以期为进一步研究 GATA6 等发育关键转录因子的功能及调控机制提供参考。

关键词: GATA6; 肝脏发育; 转录因子; 先锋因子; 重编程

Progress of GATA6 in liver development

Ling Zhang, Jianbo He

Key Laboratory of Freshwater Fish Reproduction and Development, Ministry of Education, School of Life Sciences, Southwest University, Chongqing 400715, China

Abstract: GATA binding protein 6 (GATA6) is a member of the GATA family of zinc-finger transcriptional regulators, whose names come from the conservative base sequence (G/A)GATA(A/T). The GATA families play key roles in cell fate determination, proliferation, migration, and organogenesis of endoderm- and mesoderm-derived organs in vertebrates. As a lineage-specific factor, a chromatin remodeling factor, a pluripotent factor and a pioneer factor, GATA6 is involved in various stages of liver development, including endoderm liver-lineage determination, liver specification, hepatic bud outgrowth and hepatoblast differentiation. In this review, we summarize recent progress in the roles and regulatory mechanisms of GATA6 in liver development.

Keywords: GATA6; liver development; transcription factor; pioneer factor; reprogramming

收稿日期: 2017-05-08; 修回日期: 2017-12-13

基金项目: 国家级大学生创新创业训练计划(编号: 201610635068)和中央高校基本科研业务费专项资金(编号: XDJK2015B011)资助[Supported by the National Undergraduate Innovation and Entrepreneurship Training Program of China (No. 201610635068) and “Fundamental Research Funds for the Central Universities”(No.XDJK2015B011)]

作者简介: 张玲, 本科, 专业方向: 生物科学。E-mail: zhangling123@email.swu.edu.cn

通讯作者: 何建波, 博士, 硕士生导师, 研究方向: 器官发育的细胞和分子生物学。E-mail: hejianbo@swu.edu.cn

DOI: 10.16288/j.ycz.17-163

网络出版时间: 2017/12/27 9:53:13

URI: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.1913.R.20171227.0952.002.html>

肝脏发育是高度复杂的动态过程,主要包括内胚层肝脏特化(specification)、肝芽(liver bud)生长、肝母细胞(hepatoblast)增殖分化以及肝脏形态发生 4 个阶段,整个过程需要转录因子偶联细胞信号进行严密精确的时空调控。转录因子能识别特定的 DNA 序列,常与其他因子相互作用从而激活或抑制基因转录。研究表明,肝脏的正常发育和功能维持离不开 GATA 家族、叉头框 A 蛋白(forkhead box A, FoxA)家族和肝细胞核因子(hepatocyte nuclear factor, HNF)家族等肝内富集转录因子间形成的复杂网络的调控。其中, GATA6 在内胚层肝脏谱系决定、肝脏特化、肝芽生长以及肝母细胞增殖分化等阶段发挥重要的调控作用。为了深入阐明 GATA6 在肝脏发育中转录调控的分子机制,本文梳理了 GATA6 在肝脏发育各阶段扮演的角色,并探讨了其“先锋因子(pioneer factor)”作用、肝向重编程作用以及其与肝脏诱导信号间相互作用的转录调控机制。

1 GATA6 结构特点和功能

GATA 家族成员广泛存在于动物、植物和真菌中,在早期内胚层图式建成、细胞增殖分化以及细胞运动等方面具有重要作用^[1]。通过对 24 种脊椎动物 GATA 基因进行进化分析,结果发现在脊椎动物早期发生了两次主要的基因复制事件:第一次复制产生了 GATA2、GATA3 和 GATA1;第二次复制产生了 GATA4、GATA5 和 GATA6^[2]。生物进化导致这一家族成员不断扩充,并产生了组织特异性表达模式。基于序列相似性, GATA 家族成员可分为两类: GATA1/2/3 主要表达于造血系统、神经系统和免疫系统,对造血细胞与淋巴细胞的分化具有重要作用; GATA4/5/6 主要在脊椎动物肝脏、胰腺、心脏、肺、肠道、生殖腺等器官中表达,通过与其他组织富集转录因子相互作用行使发育调控功能^[3-6]。GATA 家族成员之间同源性高,在不同物种间的进化高度保守,成员间的功能既有拮抗又有重叠,共同的结合基序为 5'-(T/A)GATA(A/G)-3',该序列最早是在鸡(*Gallus gallus*)的珠蛋白基因启动子上被发现^[7]。

GATA6 是 GATA 转录因子家族成员之一,具有两个用于 DNA 结合的保守锌指结构—Cys-X2-

Cys-X17-Cys-X2-Cys。靠近 C 端的锌指结构被称为 C-finger,主要负责特异识别 WGATAR (W=A 或 T, R=A 或 G) DNA 碱基序列,从而使其能结合到特定位点;靠近 N 端的锌指结构被称为 N-finger,主要通过 GATA 互作蛋白的结合来调节 C-finger 的 DNA 结合能力^[8]。在人类基因组中,编码 GATA6 的基因组 DNA 包含 33088 个碱基,位于 18 号染色体长臂(18q11.2)。由于从不同起始密码子起始转录, GATA6 又可分为 L 型(595aa, 64 kDa)和 S 型(449aa, 52 kDa),这两种亚型能相互作用, L 型转录活性比 S 型高^[9]。

近年来,通过对小鼠(*Mus musculus*)和斑马鱼(*Danio rerio*)等模式动物的深入研究,科研人员逐渐揭示了 GATA6 在脊椎动物胚胎发育中的重要作用^[10]。GATA6 是组织特异性的重要转录调节因子,在胚胎发育过程中调节细胞增殖、分化和迁移,主要参与原肠运动、中内胚层特化、间充质向上皮细胞转化以及肝脏、胰腺、心脏等器官的发生过程^[11,12]。GATA6 影响多种组织器官的发育。在小鼠中利用四倍体补偿技术敲除 *gata6* 后发现对肝脏早期发育影响较大。Zhao 等^[13]通过分子和生物化学方法证明 GATA6 在肝脏发生过程中具有自主调控功能。此外,大量研究还揭示了 GATA6 作为“先锋因子”在肝脏内胚层中起始肝脏特异性基因转录,是肝脏发育早期阶段所必需的少数因子之一^[14,15]。

GATA6 在细胞定型、谱系转换和转分化方面的作用也不容忽视。有研究表明, GATA6 是谱系选择信号通路中的关键调节因子,可启动细胞命运转换开关^[16]。通常情况下, GATA6 通过与其他转录因子或信号分子的相互作用来发挥调控功能。与其他 GATA 因子相似, GATA6 也可能通过与半限制转录因子(semi-restrict transcription factor)相互作用来调控细胞类型特化和决定^[2]。此外,已有研究证明 GATA 家族成员均具有重编程功能,可诱导细胞产生多能性,表明 GATA 家族也许是细胞命运转换的重要介质^[17]。最新研究表明,损伤会诱导表皮 GATA6 阳性细胞去分化并重新进入具有持续自我更新能力的干细胞状态^[18]。

越来越多的研究表明, GATA 家族成员的异常表达与癌症的发生发展及预后密切相关。Kwei 等^[19]

通过基因组表达谱分析鉴定出 *gata6* 是一个潜在的癌基因,在胰胆管癌中高表达。然而,肿瘤恶化过程中 GATA6 究竟是促癌因子还是抑癌因子,目前尚有争议。一些研究发现 GATA6 的作用取决于肿瘤来源的组织背景,科研人员将 GATA6 这种“在不同组织来源的恶性肿瘤中表达变化及作用明显不同”的模式解释为“组织来源特异性”^[20]。此外,GATA6 能调节巨噬细胞的表型,肝脏中的 Kupffer 细胞也是特化的巨噬细胞,因此推测 GATA6 可能在肝脏再生过程中也发挥一定作用^[21]。

2 GATA6 在肝脏发育中的作用

肝脏是人体中最大的消化腺,也是最重要的代谢器官之一,在体内参与消化、解毒、合成、分泌以及免疫防御等过程,肝脏稳态和功能的正常维持对机体极为重要。然而,我国人口众多,大约 3 亿人患有肝炎、非酒精脂肪肝、酒精肝等肝功能损伤性疾病,肝癌发病率和致死率一直居高不下。每年大约有 40 万人死于肝癌,占世界肝癌死亡人数的 50% 以上^[22]。因此,深入解析肝脏发育机制以及开发新型的肝病治疗技术迫在眉睫。

正向和反向遗传学分析已经证明,哺乳动物和斑马鱼肝脏发育的调控机制高度保守^[10,23]。肝脏发育涉及不同基因时空上的相互作用,需要来源于其邻近器官或组织中多种信号分子的参与^[24]。越来越多的研究表明,与发育相关的信号通路能够激活关键转录因子的表达,这些转录因子通过反馈调节方式维持参与器官发育的基因调控网络,如 GATA 家族、FoxA 家族、HNF 家族以及 C/EBP α (CCAAT-enhancer-binding proteins)、Prox1(prospero homeobox protein 1)和 Hhex(hematopoietically-expressed homeobox protein)等肝内富集转录因子间的复杂调控网络不仅对肝脏早期发育至关重要,而且对肝脏细胞的表型及功能发挥也起到关键作用^[25]。

大量研究表明,GATA4/6 表达于前肠内胚层,对小鼠和斑马鱼的肝脏发育具有重要作用^[13]。GATA6 既可作为“先锋因子”调控肝脏早期发育,又能够与 FoxA、BMP(bone morphogenetic protein)、

FGF(fibroblast growth factor)、HNF 等信号分子相互作用调控肝脏发育。例如,GATA6 可作为 *hnf4* 的上游调控子来调控肝脏命运^[26];科研人员在小鼠胚胎干细胞(embryonic stem cell, ESC)的体外分化模型中也观察到 GATA6 等转录因子在肝脏发育过程发挥了关键的调控作用^[27,28]。

2.1 GATA6 在内胚层肝脏谱系决定中的作用

诸多研究表明,GATA6 对内胚层肝脏谱系决定至关重要。在胚胎发育早期,*gata6* 是内细胞团(inner cell mass, ICM)谱系特化基因调节网络的关键基因,参与原始内胚层(primary endoderm, PrE)细胞命运特化和发育程序的启动。Bessonnard 等^[29]发现 GATA6、NANOG 和 FGF/ERK 信号通路通过彼此间相互作用来决定 ICM 的细胞命运。GATA 因子特别是 GATA4/6,参与了原肠运动以及内胚层前体细胞的肝向分化过程^[30,31]。此外,有报道称 GATA4/6 可通过抑制 Hedgehog 信号通路来调节前肠内胚层图式建成^[32]。

GATA 和 FoxA2 因子参与限定性内胚层(definitive endoderm, DE)向肝脏—胰腺前体细胞的分化;GATA、Hhex 和 SOX17(SRY-box containing gene 17)等因子参与肝胰前体细胞向肝母细胞和胰腺前体细胞的分化^[25]。研究表明,GATA4/5/6 处于 DE 发育程序的核心,以自主调节和交互调节方式调控 DE 发育^[33]。此外,GATA6 也参与脏壁内胚层分化过程^[34];GATA6 和 FoxA2 通过调节 *Wnt6* 的表达并激活经典 Wnt 信号通路,进而诱导胚外内胚层(extraembryonic endoderm, XEN)形成^[35]。在小鼠胚胎中,通过靶向抑制 *gata6* 表达可致使 XEN 发育缺陷,进而导致内胚层分化缺陷和早期胚胎性致死^[36]。这些研究进一步说明 GATA6 在内胚层形成中具有重要的调节作用。

DE 先形成初级肠管,然后沿前后轴(anterior-posterior axis, AP 轴)形成前肠、中肠和后肠,该过程由邻近中胚层分泌的各种信号分子,如 BMP、RA(retinoic acid)、FGF 和 Wnt 等参与调控^[37]。不同转录因子和信号诱导分子沿 AP 轴的表达差异和相互作用赋予肠管发育成不同器官的“感受性(compet-

ence)”，使得肠管能对各种诱导信号产生应答，最终决定肠管的发育命运。

内源性 FoxA2 和 GATA4/6 能够诱导腹侧前肠内胚层前体细胞分化为肝脏和胰腺^[24]。研究表明，GATA4 与 GATA6 同时表达于前肠内胚层并且在功能上互补，对肝脏早期发育具有重要作用^[38]。小鼠中的 GATA、FoxA 和 HNF 转录因子家族成员与一些信号通路的协同作用能够促进肝脏谱系分化重要基因表达并且抑制胰腺形成^[39]。值得注意的是，这些 FoxA 和 GATA 因子在随后的发育阶段也会表达并发挥不同作用。由此可见，GATA 因子能直接调控肝脏发育，对肝脏特异性基因的表达非常重要^[26]。此外，BMP、FGF 和 Wnt 家族也促进多潜能的腹侧前肠内胚层向肝脏方向发育^[40]。例如，在内胚层特化期间 BMP 信号对肝脏发生具有重要作用^[41]，通过染色质免疫共沉淀证明 GATA6 能直接结合于 *bmp2* 的启动子区域，以一种自分泌的正向调控方式促进内胚层的分化和成熟^[42]。

内胚层细胞向肝脏特化过程需要 GATA4/5/6、FoxA2、Hhex 等转录因子的参与，这些转录因子以及它们之间的协同作用在胚胎早期器官形成中扮演重要角色^[43]。阐明 DE 肝向分化过程中核心转录因子的作用以及其与下游靶基因的调控机制对于深入理解肝脏发育至关重要。然而，目前关于肝脏内胚层图式建成的直接数据较少，还需进一步探索。

2.2 GATA6 在肝脏特化中的作用

小鼠 E8.5 天时，腹侧前肠内胚层肝脏命运已特化。前肠腹侧区域上皮细胞增厚形成肝盲囊(liver diverticulum)，这是肝脏发育的第一个形态发生信号^[25,44]。移植实验证明，来自心脏中胚层的 FGF 信号和来自横膈间充质(septum transversum mesenchyme, STM)及侧板中胚层的 BMP 信号在小鼠肝脏特化诱导过程中有重要作用^[45]。

GATA6 通过与 BMP、FGF 和 HNF 等信号分子的相互作用来影响肝脏特化。研究发现，来自小鼠移植体中的 BMP 信号是通过维持 GATA4/6 的表达促进肝脏特化。Rossi 等^[45]运用分子标志物和功能评价等方法证明 BMP 信号通过调节 GATA4 的水平以及 FGF 信号通路来控制肝脏早期基因表达。在斑马

鱼和小鼠中，BMP 信号在肝脏特化诱导阶段促进肝向分化，抑制胰腺发育^[46]。GATA6 能直接结合 *bmp2* 的启动子，而 BMP2 信号可下调胰腺特异性基因 *pdx1* 的表达^[47]，然而肝脏特化过程中 GATA6 是否与 *bmp2* 相互作用还需进一步研究。间充质细胞表达的 BMP4 对肝脏诱导也非常重要，研究表明 GATA6 能够结合在 *bmp4* 启动子的 GATA 结合位点。在斑马鱼中研究发现，抑制 BMP 信号表现出同 *gata6* 基因纯合敲除类似的表型，这说明 GATA6 和 BMP 信号的相互作用可能影响心脏发育^[48,49]，然而，它们是否依赖相同的调控机制影响肝脏发育还有待进一步研究。Wnt 信号对肝脏特化也很重要^[50]，Whissell 等^[51]研究表明，GATA6 通过抑制 *bmp* 表达促进结肠腺瘤干细胞自我更新，而且在结肠癌中 GATA6 是 Wnt 和 BMP 信号通路的一个关键调节因子。

在斑马鱼受精 18~26 h 后的胚胎中抑制 FGF 受体会同时下调 *gata6*、*gata4*、*hhex* 和 *prox1* 等基因的表达^[46]。但 Zhao 等^[13]研究发现，小鼠肝脏特化不需要 GATA6 参与，并推测在肝脏特化期间 GATA4 能够补偿 GATA6 的功能，而 GATA6 单独调控肝脏下一阶段的发育。此外，HNF1/3/4 在哺乳动物肝脏特化中发挥重要作用^[52]。研究发现 GATA6 的纯合突变体会导致 GATA4 表达严重下调以及 HNF4 表达缺失^[34,53]。Delaforest 等^[54]利用 shRNA 敲降 HNF4 α 后能够阻碍肝脏特化，并且抑制 GATA4/6 和 FoxA1/2 的表达。此外，Hhex 也可通过抑制中胚蛋白(eomesodermin)表达来促进肝脏特化^[55]。以上结果说明，*gata6* 可能作为上游调控基因来调节肝脏命运特化。

近年来，随着对肝脏发育机理的深入研究，Zaret 等^[56]提出了“先锋因子”假说。在肝脏发育特别是肝脏特化阶段存在一系列的“先锋因子”，例如 FoxA1(HNF3A)、FoxA2(HNF3B)、GATA4 和 GATA6，这些因子能够改变染色质的伸缩程度，使染色质处于“开放状态”，因而易与其他转录因子结合从而启动肝脏特异性基因转录。FoxA 和 GATA 因子在发育过程能够与增强子结合，对肝脏特化诱导至关重要。体外研究表明，体外分离的内胚层细胞仍保持诱导成为肝脏的“感受性”。小鼠中的白蛋白增强子体内足迹法结果显示，在未被诱导产生肝脏但

具有“感受性”的内胚层中(E9.5~E12.5),内胚层转录因子重要的结合位点被 FoxA1、FoxA2、GATA4 和 GATA6 占据,因此允许接收肝脏诱导信号。在小鼠 E14.5 天时,“感受性”丧失,而这些位点也不再被占据^[15,24]。由此可见,GATA6 同 GATA4 和 FoxA 可作为“先锋因子”发挥染色质重塑功能。

内胚层命运特化之前,“先锋因子”先赋予特异性基因表达的“感受性”,即占据内胚层肝脏特异性基因增强子的结合位点,发育诱导信号可通过“先锋因子”发挥作用,此过程相当于是对染色质状态的预图式建成(pre-pattern)^[57]。然而诱导信号与先锋因子相互作用影响靶基因染色质状态的分子机制还需进一步研究。不同的发育阶段或基因调控网络存在不同的“先锋因子”。此外,“先锋因子”在癌症中也会异常表达。GATA 因子在癌症中同样能够发挥“先锋因子”作用,并可作为药物靶标;GATA 因子和 FoxA 因子涉及很多激素依赖性癌症,例如雄激素介导的肝癌发生^[15]。

2.3 GATA6 维持肝芽生长

在小鼠中,肝脏特化后上皮细胞表达肝脏基因(*alp*、*hnf4a*)并开始增厚,由原来的立方上皮细胞逐渐形成肝脏假复层柱状上皮,进而形成肝盲囊。随后,包围内胚层富含层粘连蛋白的基底膜被打破,肝母细胞增殖加快(E9.5),不断向 STM 迁移和分层,肝芽向外生长,成为小鼠胚胎造血来源。其中肝脏间充质和 STM 分泌的生长因子,包括 FGF、BMP、HGF(hepatocyte growth factor)、Wnt、TGF- β (tumor growth factor β)和 RA 等,能够促进肝母细胞的增殖、迁移和存活^[24,40,58]。

GATA 家族成员在肝芽生长时也同样发挥重要作用^[26]。在斑马鱼中,敲除任意一个 *gata4/5/6* 基因会导致肝芽生长出现严重缺陷,而肝芽特化正常;同时敲除任意这两种基因都会阻碍肝脏特化,说明 GATA4/5/6 在肝脏内胚层特化时功能冗余,而在随后的肝芽生长中则各自发挥特异作用^[25,59]。GATA4/6 调节肝芽向 STM 迁移和生长,此时 GATA4/6 之间功能冗余^[60]。Zhao 等^[13]利用四倍体补偿技术在小鼠中研究发现,*gata6* 基因缺失导致细胞分化和肝芽生长受阻,但肝脏特化正常,说明 GATA6 在肝芽生长

过程中有关键作用。此外,GATA6 在肝芽生长中可能通过调节 HNF 转录因子发挥重要作用。例如,XEN 发育所需的同源域蛋白 HNF1 β 可能位于 GATA6 的下游,调节肝芽增厚过程并维持 FoxA1/2/3 的表达^[25]。

肝芽生长需要多种因子的参与。Hhex 转录因子参与立方上皮向假复层柱状上皮转换过程^[61];Prox1 因子能瓦解细胞间联系,促使肝芽生长^[62];Klf6(krüppel-like factor 6)促进肝芽生长^[63],而 Tbx3(T-box 3)促进肝母细胞复制以及迁移^[64]。肝脏形态发生过程中,尽管大量关键基因已陆续被发现,然而它们在不同信号通路中的表达和功能不同,暗示在肝芽生长中还存在其他较为重要的基因和信号通路。

2.4 GATA6 在肝脏形态发生中的作用

在小鼠胚胎 E13 天时,具有双向分化潜能的肝母细胞开始增殖迁移,在不同转录因子和信号通路调控网络的作用下分别分化为肝细胞和胆管细胞。肝实质中,未与肝门静脉联系的肝母细胞逐渐分化为成熟的肝细胞,并在细胞顶面形成胆小管,获得上皮形态特征;E17 天时,邻近肝门静脉的肝母细胞形成管状扩张(ductal plate remodeling,也称胆管盘重塑),被门静脉间充质包围进而形成肝内胆管^[58]。而谱系追踪研究显示,由肝胆管、胆囊管、胆总管和胆囊组成的肝外胆管起源于前肠内胚层的 *Pdx1* 阳性细胞,和腹侧胰腺(而不是肝脏)共起源^[65]。

在肝脏形态发生阶段,由小鼠造血前体细胞分泌的抑瘤蛋白 M(oncostatin M, OSM)能够在体外诱导肝母细胞增殖,并促进其向具有代谢功能的成熟肝脏细胞分化,而 TGF β 和 Notch 信号指导双潜能胚胎肝脏前体细胞向胆管细胞命运分化^[25,58]。此外,Hex(homeobox protein)对于前肠器官形态发生和细胞分化维持也具有重要作用。在 *hex* 纯合敲除的小鼠中,尽管肝细胞转录因子表达以及肝芽形成正常,但肝脏前体细胞不能迁移到 STM,因此肝脏不能生长并且形态发生受到抑制^[38]。HNF1 α 和 HNF4 α 也能够调节肝脏特异性基因表达,对肝脏结构以及特异性功能的维持有重要作用^[53]。有研究表明,BMP2 可能是肝细胞增殖的负调节子。体外研究发现,BMP2 可抑制肝癌细胞生长,然而该结论还须利用肝细胞再生模型进行体内实验证实^[66]。此外,内皮

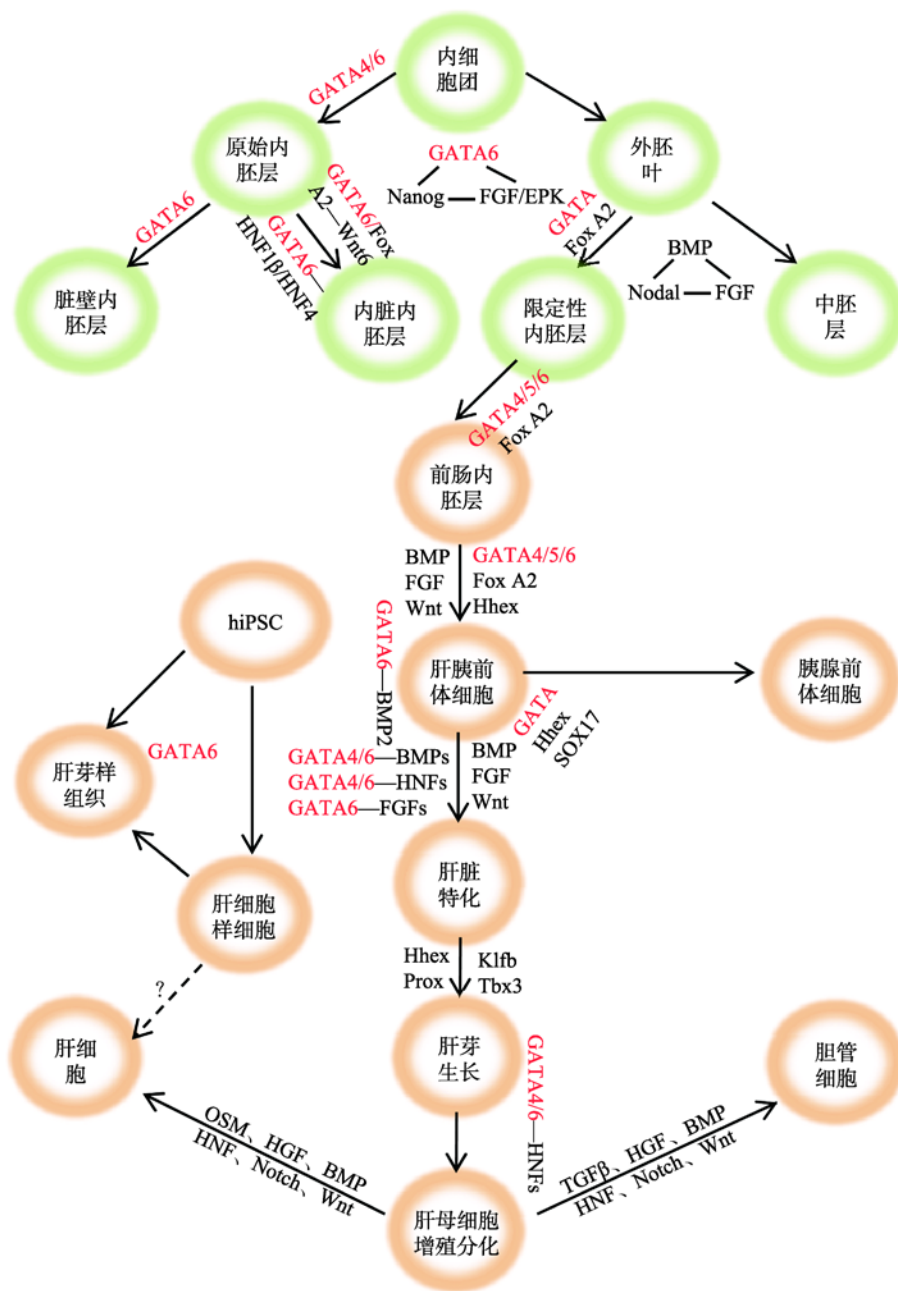


图 1 GATA6 在早期胚胎及肝脏发育中的调控作用示意图

Fig. 1 The role of GATA6 in early embryogenesis and liver development

图中所示本文提到的参与胚胎早期发育和肝脏发育各阶段的主要转录因子、信号分子和信号通路之间的关系。“—”表示两者间存在相互作用关系；“→”表示发育过程中的分化方向或发育阶段的递进关系。带箭头的虚线表示目前还没有研究证明有此转换过程。

细胞不仅在肝脏特化中发挥重要功能，而且其在肝脏形态发生中也至关重要，斑马鱼血管系统对胆管分化和肝细胞极化有重要作用^[58]。总之，肝脏细胞成熟和异质化这一过程主要由 Wnt 和 Notch 信号通路介导，涉及 FGF、BMP、HNF 等一系列信号分子间的相互作用^[40,44]。

研究表明，在已分化的肝细胞中敲除 *gata4* 或同时敲除 *gata4/6* 后，基因表达谱和肝脏功能几乎没有改变，说明此发育阶段存在特殊的转录调控网络以维持肝脏功能，GATA4/6 可能不是转录调控复合物的核心元件^[24]。已知 GATA6 表达于胚胎肝细胞(fetal hepatocyte, fHep)、成体肝细胞以及胆管细胞以维持

细胞分化状态,然而关于成熟肝细胞中 GATA6 的转录调控机制研究还很匮乏^[60],目前只有少数研究聚焦于肝脏生长和形态发生过程所需要的关键基因。

3 GATA6 的肝向重编程作用

研究发现,GATA 家族成员均可代替 OCT4 (octamer-binding transcription factor-4)将小鼠胃细胞重编程为多能性细胞^[17],其中 GATA3/4/6 取代 OCT4 的能力最强。GATA 因子在细胞重编程过程中主要通过 C-finger 的 DNA 结合位点发挥作用,这暗示 GATA 因子可能通过促进染色质成环远距离控制 DNA 的相互作用,以这种染色质结构重塑的方式重建多能性基因的表达^[17]。此外,各种谱系特化力量的势均力敌对于恢复多能性至关重要,然而传统观念认为向目标细胞转变就需要激活目标细胞特定的转录因子,事实可能并非如此^[8,67]。有研究表明,*Sall4* 在重编程过程中可作为 GATA 家族成员的直接靶标,调节肝脏前体细胞和造血细胞的分化^[17]。

目前已证实 GATA 家族所有成员都具有重编程功能,可能是细胞命运转化的一个重要介导体,但这一作用长期以来一直没有被重视^[17]。最近在一项聚焦于指导细胞命运向内胚层和中胚层谱系分化的转录因子的研究中,科研人员利用遗传工程使人类自体同源诱导多能干细胞 (autologous hiPSCs) 过表达 GATA6 从而快速诱导出 3 个胚层,并成功诱导出胚胎肝细胞、胆管细胞、内皮细胞、星形细胞和周细胞样细胞,这些细胞通过共发育和自组织 (self-organization) 形成了包括血管样结构和造血样过程的异质性肝芽状组织,尽管该组织无复杂的三维结构,但它包含多种细胞类型并且表现出与肝脏发育关键特征类似的表型^[68]。

此前已有研究发现,在小鼠 ES 细胞的谱系分化中,GATA4 主要负责接收细胞位置或聚集信息,而 GATA6 主要感知形态发生信号,如视黄酸 (retinoic acid, RA) 信号^[28]。当然,细胞命运决定还可能由其他转录因子与 GATA6 的相对水平、GATA6 的表达动力学以及细胞定位共同调节^[68]。此外,“先锋因子”的活性对具有重编程细胞能力的转录因子至关重要,目前已有研究证明在细胞重编程过程中“先锋因子”

同样发挥重要作用^[15,69,70],但 GATA 家族成员是否和表观调节子相互作用还需进一步探索。

近年来随着诱导多功能干细胞 (induced pluripotent stem cell, iPSC) 研究的飞速发展,细胞转分化和细胞谱系决定的研究取得了巨大进展。早在几十年前,人们就利用过表达特定的转录因子实现了细胞谱系间的转换。目前调节肝脏发育的转录因子已经被应用于人类成纤维细胞的肝向重编程^[71,72]。例如 GATA4、HNF1 和 FoxA3 三者联合能够将小鼠成纤维细胞重编程为有功能的肝细胞样细胞,并且在体内移植后能够发挥肝细胞正常功能^[73],说明 GATA 家族、HNF 家族以及 FoxA 家族作为关键转录因子在肝向命运决定调控网络中发挥重要作用。在体外诱导分化实验中,通过模仿体内肝脏发育模式,人为添加促进肝向分化的因子或化合物,可将小鼠 ES 细胞诱导为早期肝细胞^[74]。利用 hiPSC 起源的肝细胞样细胞、内皮细胞以及从脐带分离的中内胚层细胞可以产生具备肝脏基本功能的肝芽组织^[75]。一系列在体内外利用人多潜能干细胞产生肝脏细胞的方案已相继实施。

总之,GATA6 在细胞重编程中具有重要作用。谱系特化子 (如 GATA 因子等) 能直接激活特定基因或调节表观遗传因子的表达,诱导细胞产生多能性,促进器官修复再生,因此具有巨大的研究价值和重要的临床意义。未来可将 GATA6 等关键转录因子与自组织 hiPSC 诱导结合以改进组织模型 (如药物毒性筛选模型) 和治疗应用^[68,76]。深入研究指导多潜能前体细胞形成特定器官的特异性因子以及它们之间的相互作用,以期解开细胞命运转换之谜^[77]。

4 结语与展望

GATA6 的基本功能是控制细胞分化、调节细胞周期,是脊椎动物器官发育过程中的关键转录因子。此外,GATA6 可扮演“先锋因子”和“染色质重塑因子”,在细胞命运转换、谱系特化和重编程过程中发挥重要作用。最新研究表明,GATA6 和其他器官组织 (如肺和毛囊) 的再生也密切相关^[78]。Zhang 等^[79]发现 GATA6 通过 Wnt 信号通路可调节肺支气管上皮细胞分化和气管再生。GATA6 在肝脏

发育中的作用逐渐清晰,然而 GATA6 是否在肝脏再生过程中也同样发挥重要作用还有待进一步研究。总之,GATA6 在肝脏发育中的功能及其调控机制的进一步揭示为诱导产生肝实质细胞提供了理论指导,对于靶向 GATA6 等关键转录因子或其调控的基因进行肝病临床治疗也具有重大意义。

众所周知,治疗晚期肝病的肝脏移植技术目前还面临一系列挑战,即供体来源有限、免疫排斥严重以及体外诱导产生肝脏细胞的重编程效率不高。因此,未来可着重发展转化医学研究,重点从以下两方面突破:第一,利用谱系追踪建立肝脏发育的细胞来源图谱,重点鉴定各种前体细胞的形态学和功能特征;第二,深入探索肝脏发育的分子机制,或利用转分化技术直接诱导产生功能性肝细胞。肝功能受损对人体健康危害极大,因此利用现有研究基础完善和开发新的肝病治疗方法迫在眉睫。虽然目前的生物人工肝装置可以缓解严重肝脏功能障碍,但实际临床应用还存在诸多限制因素。此外,目前的肝细胞移植治疗也未取得突破性进展。人体肝脏能够再生但再生能力有限,因此提高肝脏内源性再生能力将是另一治疗策略。

迄今为止,调节肝脏发育的许多基因和分子信号途径已被鉴定,但肝脏发育的关键基因及分子调控机制还需进一步研究。例如,转录因子如何协同作用发挥功能赋予内胚层不同空间域“感受性”以发育成肝脏这样的组织?组织细胞间如何相互作用以调节肝脏细胞的成熟?因此,鉴定肝脏发育和自稳态功能维持过程中控制肝脏命运转换的特异性信号元件,如配体、受体、转录因子,以及它们之间的调控网络,对于深入理解肝脏发育、再生、肝病治疗有重要意义。

参考文献(References):

- [1] Keller T, Thompson CRL. Cell type specificity of a diffusible inducer is determined by a GATA family transcription factor. *Development*, 2008, 135(9): 1635–1645. [\[DOI\]](#)
- [2] Tang YY, Wei YF, He WW, Wang YB, Zhong JN, Qin C. GATA transcription factors in vertebrates: evolutionary, structural and functional interplay. *Mol Genet Genomics*, 2014, 289(2): 203–214. [\[DOI\]](#)
- [3] Molkenkint JD. The zinc finger-containing transcription factors GATA-4, -5, and -6: Ubiquitously expressed regulators of tissue-specific gene expression. *J Biol Chem*, 2000, 275(50): 38949–38952. [\[DOI\]](#)
- [4] Bossard P, Zaret KS. GATA transcription factors as potentiators of gut endoderm differentiation. *Development*, 1998, 125(24): 4909–4917. [\[DOI\]](#)
- [5] Haworth KE, Kotecha S, Mohun TJ, Latinkic BV. GATA4 and GATA5 are essential for heart and liver development in *Xenopus* embryos. *BMC Dev Biol*, 2008, 8: 74. [\[DOI\]](#)
- [6] Decker K, Goldman DC, Grasch CL, Sussel L. Gata6 is an important regulator of mouse pancreas development. *Dev Biol*, 2006, 298(2): 415–429. [\[DOI\]](#)
- [7] Ko LJ, Engel JD. DNA-binding specificities of the GATA transcription factor family. *Mol Cell Biol*, 1993, 13(7): 4011–4022. [\[DOI\]](#)
- [8] Chen YH, Bates DL, Dey R, Chen PH, Machado ACD, Laird-Offringa IA, Rohs R, Chen L. DNA binding by GATA transcription factor suggests mechanisms of DNA looping and long-range gene regulation. *Cell Rep*, 2012, 2(5): 1197–1206. [\[DOI\]](#)
- [9] Takada K, Obayashi K, Ohashi K, Ohashi-Kobayashi A, Nakanishi-Matsui M, Maeda M. Amino-terminal extension of 146 residues of L-type GATA-6 is required for transcriptional activation but not for self-association. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 452(4): 962–966. [\[DOI\]](#)
- [10] Wilkins BJ, Pack M. Zebrafish models of human liver development and disease. *Compr Physiol*, 2013, 3(3): 1213–1230. [\[DOI\]](#)
- [11] Adam RM, Mauney JR. GATA6 (GATA binding protein 6). *Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol*, 2010, 14(12): 1136–1140. [\[DOI\]](#)
- [12] Martinelli P, Carrillo-de Santa Pau E, Cox T, Sainz B Jr, Dusetti N, Greenhalf W, Rinaldi L, Costello E, Ghaneh P, Malats N, Büchler M, Pajic M, Biankin AV, Iovanna J, Neoptolemos J, Real FX. GATA6 regulates EMT and tumour dissemination, and is a marker of response to adjuvant chemotherapy in pancreatic cancer. *Gut*, 2017, 66(9): 1665–1676. [\[DOI\]](#)
- [13] Zhao R, Watt AJ, Li JX, Luebke-Wheeler J, Morrissey EE, Duncan SA. GATA6 is essential for embryonic development of the liver but dispensable for early heart formation. *Mol Cell Biol*, 2005, 25(7): 2622–2631. [\[DOI\]](#)
- [14] Bennett J, Wu YG, Gossen J, Zhou P, Stocco C. Loss of GATA-6 and GATA-4 in granulosa cells blocks folliculogenesis, ovulation, and follicle stimulating hormone receptor expression leading to female infertility. *Endocri-*

- nology, 2012, 153(5): 2474–2485. [DOI]
- [15] Iwafuchi-Doi M, Zaret KS. Cell fate control by pioneer transcription factors. *Development*, 2016, 143(11): 1833–1837. [DOI]
- [16] Cheung WKC, Zhao MH, Liu ZZ, Stevens LE, Cao PD, Fang JE, Westbrook TF, Nguyen DX. Control of alveolar differentiation by the lineage transcription factors GATA6 and HOPX inhibits lung adenocarcinoma metastasis. *Cancer Cell*, 2013, 23(6): 725–738. [DOI]
- [17] Shu J, Zhang K, Zhang MJ, Yao AZ, Shao SD, Du FX, Yang CY, Chen WH, Wu C, Yang WF, Sun YL, Deng HK. GATA family members as inducers for cellular reprogramming to pluripotency. *Cell Res*, 2015, 25(2): 169–180. [DOI]
- [18] Donati G, Rognoni E, Hiratsuka T, Liakath-Ali K, Hoste E, Kar G, Kayikci M, Russell R, Kretzschmar K, Mulder KW, Teichmann SA, Watt FM. Wounding induces dedifferentiation of epidermal Gata6⁺ cells and acquisition of stem cell properties. *Nat Cell Biol*, 2017, 19(6): 603–613. [DOI]
- [19] Kwei KA, Bashyam MD, Kao J, Ratheesh R, Reddy EC, Kim YH, Montgomery K, Giacomini CP, Choi YL, Chatterjee S, Karikari CA, Salari K, Wang P, Hernandez-Boussard T, Swarnalata G, Van De Rijn M, Maitra A, Pollack JR. Genomic profiling identifies GATA6 as a candidate oncogene amplified in pancreaticobiliary cancer. *PLoS Genet*, 2008, 4(5): e1000081. [DOI]
- [20] Tian F. The study of the role and relative mechanisms of GATA6 in cholangiocarcinoma cell invasion and metastasis [Dissertation]. Third Military Medical University, 2013. 田峰. GATA6 在胆管癌侵袭转移中的作用及分子机制 [学位论文]. 第三军医大学, 2013. [DOI]
- [21] Rosas M, Davies LC, Giles PJ, Liao CT, Kharfan B, Stone TC, O'donnell VB, Fraser DJ, Jones SA, Taylor PR. The transcription factor gata6 links tissue macrophage phenotype and proliferative renewal. *Science*, 2014, 344(6184): 645–648. [DOI]
- [22] Wang FS, Fan JG, Zhang Z, Gao B, Wang HY. The global burden of liver disease: the major impact of China. *Hepatology*, 2014, 60(6): 2099–2108. [DOI]
- [23] Chu J, Sadler KC. New School in Liver Development: lessons from zebrafish. *Hepatology*, 2009, 50(5): 1656–1663. [DOI]
- [24] Zaret KS. From endoderm to liver bud: Paradigms of cell type specification and tissue morphogenesis. *Curr Top Dev Biol*, 2016, 117: 647–669. [DOI]
- [25] Gordillo M, Evans T, Gouon-Evans V. Orchestrating liver development. *Development*, 2015, 142(12): 2094–2108. [DOI]
- [26] Holtzinger A, Evans T. Gata4 regulates the formation of multiple organs. *Development*, 2005, 132(17): 4005–4014. [DOI]
- [27] Wamaitha SE, Del Valle I, Cho LTY, Wei YY, Fogarty NME, Blakeley P, Sherwood RI, Ji HK, Niakan KK. Gata6 potentially initiates reprogramming of pluripotent and differentiated cells to extraembryonic endoderm stem cells. *Gene Dev*, 2015, 29(12): 1239–1255. [DOI]
- [28] Capo-Chichi CD, Rula ME, Smedberg JL, Vanderveer L, Parmacek MS, Morrissey EE, Godwin AK, Xu XX. Perception of differentiation cues by GATA factors in primitive endoderm lineage determination of mouse embryonic stem cells. *Dev Biol*, 2005, 286(2): 574–586. [DOI]
- [29] Bessonard S, De Mot L, Gonze D, Barriol M, Dennis C, Goldbeter A, Dupont G, Chazaud C. Gata6, Nanog and Erk signaling control cell fate in the inner cell mass through a tristable regulatory network. *Development*, 2014, 141(19): 3637–3648. [DOI]
- [30] Schrode N, Saiz N, Di Talia S, Hadjantonakis AK. GATA6 levels modulate primitive endoderm cell fate choice and timing in the mouse blastocyst. *Dev Cell*, 2014, 29(4): 454–467. [DOI]
- [31] Schrode N, Xenopoulos P, Piliszek A, Frankenberg S, Plusa B, Hadjantonakis AK. Anatomy of a blastocyst: Cell behaviors driving cell fate choice and morphogenesis in the early mouse embryo. *Genesis*, 2013, 51(4): 219–233. [DOI]
- [32] Xuan SH, Sussel L. GATA4 and GATA6 regulate pancreatic endoderm identity through inhibition of hedgehog signaling. *Development*, 2016, 143(5): 780–786. [DOI]
- [33] Sinner D, Kirilenko P, Rankin S, Wei E, Howard L, Kofron M, Heasman J, Woodland HR, Zorn AM. Global analysis of the transcriptional network controlling Xenopus endoderm formation. *Development*, 2006, 133(10): 1955–1966. [DOI]
- [34] Morrissey EE, Tang ZH, Sigrist K, Lu MM, Jiang F, Ip HS, Parmacek MS. GATA6 regulates HNF4 and is required for differentiation of visceral endoderm in the mouse embryo. *Gene Dev*, 1998, 12(22): 3579–3590. [DOI]
- [35] Hwang JTK, Kelly GM. GATA6 and FOXA2 regulate *Wnt6* expression during extraembryonic endoderm formation. *Stem Cells Dev*, 2012, 21(17): 3220–3232. [DOI]
- [36] Tiyaaboonchai A, Cardenas-Diaz FL, Ying L, Maguire JA, Sim XL, Jobaliya C, Gagne AL, Kishore S, Stanescu DE, Hughes N, De Leon DD, French DL, Gadue P. GATA6 plays an important role in the induction of human defini-

- tive endoderm, development of the pancreas, and functionality of pancreatic β cells. *Stem Cell Rep*, 2017, 8(3): 589–604. [DOI]
- [37] Duncan SA. Mechanisms controlling early development of the liver. *Mech Dev*, 2003, 120(1): 19–33. [DOI]
- [38] Costa RH, Kalinichenko VV, Holterman AXL, Wang XH. Transcription factors in liver development, differentiation, and regeneration. *Hepatology*, 2003, 38(6): 1331–1347. [DOI]
- [39] Zaret KS, Grompe M. Generation and Regeneration of Cells of the Liver and Pancreas. *Science*, 2008, 322(5907): 1490–1494. [DOI]
- [40] Vasconcellos R, Alvarenga ÉC, Parreira RC, Lima SS, Resende RR. Exploring the cell signalling in hepatocyte differentiation. *Cell Signal*, 2016, 28(11): 1773–1788. [DOI]
- [41] Rossi JM, Dunn NR, Hogan BLM, Zaret KS. Distinct mesodermal signals, including BMPs from the septum transversum mesenchyme, are required in combination for hepatogenesis from the endoderm. *Genes Dev*, 2001, 15(15): 1998–2009. [DOI]
- [42] Rong L, Liu J, Qi YM, Graham AM, Parmacek MS, Li SH. GATA-6 promotes cell survival by up-regulating BMP-2 expression during embryonic stem cell differentiation. *Mol Biol Cell*, 2012, 23(18): 3754–3763. [DOI]
- [43] Zaret KS. Regulatory phases of early liver development: paradigms of organogenesis. *Nat Rev Genet*, 2002, 3(7): 499–512. [DOI]
- [44] Goessling W, Stainier DY. Endoderm specification and liver development. *Method Cell Biol*, 2016, 134: 463–483. [DOI]
- [45] Rossi M, De Simone P, Peritore D, Iappelli M, Pretagostini R, Lonardo MT, Cancrini C, Novelli G, Nudo F, De Blasis V, Donadio R, Berloco P, Cortesini R. Liver transplantation: Expanding the donor pool. *Transplant Proc*, 2001, 33(1–2): 1307–1309. [DOI]
- [46] Shin D, Shin CH, Tucker J, Ober EA, Rentzsch F, Poss KD, Hammerschmidt M, Mullins MC, Stainier DY. Bmp and Fgf signaling are essential for liver specification in zebrafish. *Development*, 2007, 134(11): 2041–2050. [DOI]
- [47] Naye F, Voz ML, Detry N, Hammerschmidt M, Peers B, Manfroid I. Essential roles of zebrafish *bmp2a*, *fgf10*, and *fgf24* in the specification of the ventral pancreas. *Mol Biol Cell*, 2012, 23(5): 945–954. [DOI]
- [48] Peterkin T, Gibson A, Patient R. GATA-6 maintains BMP-4 and Nkx2 expression during cardiomyocyte precursor maturation. *EMBO J*, 2003, 22(16): 4260–4273. [DOI]
- [49] Nemer G, Nemer M. Transcriptional activation of BMP-4 and regulation of mammalian organogenesis by GATA-4 and -6. *Dev Biol*, 2003, 254(1): 131–148. [DOI]
- [50] Seo J, Asaoka Y, Nagai Y, Hirayama J, Yamasaki T, Namae M, Ohata S, Shimizu N, Negishi T, Kitagawa D, Kondoh H, Furutani-Seiki M, Penninger JM, Katada T, Nishina H. Negative regulation of *wnt11* expression by jnk signaling during zebrafish gastrulation. *J Cell Biochem*, 2010, 110(4): 1022–1037. [DOI]
- [51] Whissell G, Montagni E, Martinelli P, Hernando-Mombona X, Seviliano M, Jung P, Cortina C, Calon A, Abuli A, Castells A, Castellvi-Bel S, Nacht AS, Sancho E, Stephan-Otto Attolini C, Vicent GP, Real FX, Batlle E. The transcription factor GATA6 enables self-renewal of colon adenoma stem cells by repressing BMP gene expression. *Nat Cell Biol*, 2014, 16(7): 695–707. [DOI]
- [52] Lokmane L, Haumaitre C, Garcia-Villalba P, Anselme I, Schneider-Maunoury S, Cereghini S. Crucial role of vHNF1 in vertebrate hepatic specification. *Development*, 2008, 135(16): 2777–2786. [DOI]
- [53] Parviz F, Matullo C, Garrison WD, Savatski L, Adamson JW, Ning G, Kaestner KH, Rossi JM, Zaret KS, Duncan SA. Hepatocyte nuclear factor 4 α controls the development of a hepatic epithelium and liver morphogenesis. *Nat Genet*, 2003, 34(3): 292–296. [DOI]
- [54] DeLaForest A, Nagaoka M, Si-Tayeb K, Noto FK, Konopka G, Battle MA, Duncan SA. HNF4A is essential for specification of hepatic progenitors from human pluripotent stem cells. *Development*, 2011, 138(19): 4143–4153. [DOI]
- [55] Watanabe H, Takayama K, Inamura M, Tachibana M, Mimura N, Katayama K, Tashiro K, Nagamoto Y, Sakurai F, Kawabata K, Furue MK, Mizuguchi H. HHX promotes hepatic-lineage specification through the negative regulation of eomesodermin. *PLoS One*, 2014, 9(3): e90791. [DOI]
- [56] Zaret KS, Carroll JS. Pioneer transcription factors: establishing competence for gene expression. *Gene Dev*, 2011, 25(21): 2227–2241. [DOI]
- [57] Xu CR, Zaret KS. Chromatin “pre-pattern” and epigenetic modulation in the cell fate choice of liver over pancreas in the endoderm. *Nucleus*, 2012, 3(2): 150–154. [DOI]
- [58] Zorn AM. Liver development. In: StemBook. Cambridge: Harvard Stem Cell Institute, 2008. [DOI]
- [59] Reiter JF, Verkade H, Stainier YR. Bmp2b and Oep promote early myocardial differentiation through their regulation of *gata5*. *Dev Biol*, 2001, 234(2): 330–338. [DOI]
- [60] Zheng R, Rebolledo-Jaramillo B, Zong YW, Wang LQ,

- Russo P, Hancock W, Stanger BZ, Hardison RC, Blobel GA. Function of GATA factors in the adult mouse liver. *PLoS One*, 2013, 8(12): e83723. [DOI]
- [61] Bort R, Signore M, Tremblay K, Barbera JPM, Zaret KS. Hex homeobox gene controls the transition of the endoderm to a pseudostratified, cell emergent epithelium for liver bud development. *Dev Biol*, 2006, 290(1): 44–56. [DOI]
- [62] Papoutsis M, Dudas J, Becker J, Tripodi M, Opitz L, Ramadori G, Wilting J. Gene regulation by homeobox transcription factor Prox1 in murine hepatoblasts. *Cell Tissue Res*, 2007, 330(2): 209–220. [DOI]
- [63] Zhao X, Monson C, Gao C, Gouon-Evans V, Matsumoto N, Sadler KC, Friedman SL. *Klf6/copeb* is required for hepatic outgrowth in zebrafish and for hepatocyte specification in mouse ES cells. *Dev Biol*, 2010, 344(1): 79–93. [DOI]
- [64] Lütke THW, Christoffels VM, Petry M, Kispert A. Tbx3 promotes liver bud expansion during mouse development by suppression of cholangiocyte differentiation. *Hepatology*, 2009, 49(3): 969–978. [DOI]
- [65] Zong YW, Stanger BZ. Molecular mechanisms of liver and bile duct development. *Wires Dev Biol*, 2012, 1(5): 643–655. [DOI]
- [66] Xu CP, Ji WM, Van Den Brink GR, Peppelenbosch MP. Bone morphogenetic protein-2 is a negative regulator of hepatocyte proliferation downregulated in the regenerating liver. *World J Gastroenterol*, 2006, 12(47): 7621–7625. [DOI]
- [67] Zhang K, Deng HK. The function of GATA family in cell fate determination. *Progress in Biochemistry and Biophysics*, 2014, 41(10): 1018–1028.
张珂, 邓宏魁. GATA 转录因子家族在细胞命运调控中的作用. *生物化学与生物物理进展*, 2014, 41(10): 1018–1028. [DOI]
- [68] Guye P, Ebrahimkhani MR, Kipniss N, Velazquez JJ, Schoenfeld E, Kiani S, Griffith LG, Weiss R. Genetically engineering self-organization of human pluripotent stem cells into a liver bud-like tissue using Gata6. *Nat Commun*, 2016, 7: 10243. [DOI]
- [69] Soufi A, Garcia MF, Jaroszewicz A, Osman N, Pellegrini M, Zaret KS. Pioneer transcription factors target partial DNA motifs on nucleosomes to initiate reprogramming. *Cell*, 2015, 161(3): 555–568. [DOI]
- [70] Zaret KS, Mango SE. Pioneer transcription factors, chromatin dynamics, and cell fate control. *Curr Opin Genet Dev*, 2016, 37: 76–81. [DOI]
- [71] Du YY, Wang JL, Jia J, Song N, Xiang CG, Xu J, Hou ZY, Su XH, Liu B, Jiang T, Zhao DX, Sun YL, Shu J, Guo QL, Yin M, Sun D, Lu SC, Shi Y, Deng HK. Human hepatocytes with drug metabolic function induced from fibroblasts by lineage reprogramming. *Cell Stem Cell*, 2014, 14(3): 394–403. [DOI]
- [72] Huang PY, Zhang LD, Gao YM, He ZY, Yao D, Wu ZT, Cen J, Chen XT, Liu CC, Hu YP, Lai DM, Hu ZL, Chen L, Zhang Y, Cheng X, Ma XJ, Pan GY, Wang X, Hui LJ. Direct reprogramming of human fibroblasts to functional and expandable hepatocytes. *Cell Stem Cell*, 2014, 14(3): 370–384. [DOI]
- [73] Huang PY, He ZY, Ji SY, Sun HW, Xiang D, Liu CC, Hu YP, Wang X, Hui LJ. Induction of functional hepatocyte-like cells from mouse fibroblasts by defined factors. *Nature*, 2011, 475(7356): 386–389. [DOI]
- [74] Li FM, Liu PY, Liu CC, Xiang D, Deng L, Li WL, Wangenstein K, Song JG, Ma Y, Hui LJ, Wei LX, Li LS, Ding XY, Hu YP, He ZY, Wang X. Hepatoblast-like progenitor cells derived from embryonic stem cells can repopulate livers of mice. *Gastroenterology*, 2010, 139(6): 2158–2169.e8. [DOI]
- [75] Takebe T, Zhang RR, Koike H, Kimura M, Yoshizawa E, Enomura M, Koike N, Sekine K, Taniguchi H. Generation of a vascularized and functional human liver from an iPSC-derived organ bud transplant. *Nat Protoc*, 2014, 9(2): 396–409. [DOI]
- [76] Michalopoulos GK. Hepatostat: Liver regeneration and normal liver tissue maintenance. *Hepatology*, 2017, 65(4): 1384–1392. [DOI]
- [77] Bhatia SN, Underhill GH, Zaret KS, Fox JJ. Cell and tissue engineering for liver disease. *Sci Transl Med*, 2014, 6(245): 245sr2. [DOI]
- [78] Wang AB, Zhang YV, Tumber T. Gata6 promotes hair follicle progenitor cell renewal by genome maintenance during proliferation. *EMBO J*, 2017, 36(1): 61–78. [DOI]
- [79] Zhang YZ, Goss AM, Cohen ED, Kadzik R, Lepore JJ, Muthukumaraswamy K, Yang JF, Demayo FJ, Whitsett JA, Parmacek MS, Morrissey EE. A Gata6-Wnt pathway required for epithelial stem cell development and airway regeneration. *Nat Genet*, 2008, 40(7): 862–870. [DOI]