

文章编号: 1004-0374(2009)05-0639-08

果蝇干细胞研究进展

王海龙^{1,2}, 陈冬生^{2*}, 陈大华^{2*}

(1 华南理工大学轻工与食品学院, 广州 510640; 2 中国科学院动物研究所,
计划生育生殖生物学国家重点实验室, 北京 100101)

摘要: 本文主要介绍了果蝇五种干细胞, 包括生殖干细胞、神经干细胞、造血干细胞、小肠干细胞、肾干细胞及其微环境(niche)的组成成份; 简述了五种干细胞系统对应的分子标记; 最后重点介绍了调控每种干细胞系统的信号通路。

关键词: 干细胞; 果蝇; 生殖干细胞; 神经干细胞; 造血干细胞; 小肠干细胞; 肾干细胞
中图分类号: Q813 **文献标识码:** A

Progress in the study of *Drosophila* stem cells

WANG Hai-long^{1,2}, CHEN Dong-sheng^{2*}, CHEN Da-hua^{2*}

(1 College of Light Industry and Food Sciences, South China University of Technology, Guangzhou 510640, China;
2 State Key Laboratory of Reproductive Biology, Institute of Zoology,
Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China)

Abstract: Studies in *Drosophila* stem cell regulation have brought novel insights into the field of stem cell biology, due to the powerful genetics of *Drosophila* and the basic anatomy of stem cell systems. In this review, we introduce five well-established stem cell systems in *Drosophila*, including germline stem cells, neuroblasts, hematopoietic stem cells, intestinal stem cells, renal and nephric stem cells. The signal pathways that regulate stem cell fate as well as the molecular markers in these systems are presented and discussed.

Key words: stem cell; *Drosophila*; germline stem cells; neuroblasts; hematopoietic stem cells; intestinal stem cells; renal and nephric stem cells

干细胞是一类具有自我更新和分化潜能的细胞, 这两方面的特性使干细胞产生两种不同的命运: 分化或分裂。干细胞分化或增殖是由复杂而精确的信号通路所控制的, 一方面, 促分化信号通路使干细胞进行分化; 另一方面, 抑分化因子抑制干细胞的分化, 从而维持干细胞的特性。在特定信号通路的调控下, 干细胞会进行不对称分裂(asymmetric division), 从而产生两个不同命运的子细胞^[1]。目前哺乳动物干细胞的研究, 如在诱导多能干细胞(induced pluripotent stem cells, iPS细胞)的研究方面, 已取得了一些重大进展, 从高度分化的体细胞去分化诱导为iPS细胞, 进一步再分化诱导发育为成熟个体^[2]。这些成果对干细胞全能性机理的揭示、器

官移植等临床应用研究具有重要价值。

由于干细胞的数量少, 缺少独特的分子标记(molecular marker), 以及很难从组织器官中分离鉴定出来, 给其研究带来了难度。而果蝇, 这种已有一百多年研究历史的经典模式动物, 在研究干细胞的分子与遗传网络上, 拥有许多不可替代的优点。首先, 果蝇的许多基因功能和信号通路在进化上与高等动物(包括人)高度保守, 是一个很好的模

收稿日期: 2009-08-23

基金项目: 国家自然科学基金项目(3063004; 30825026; 30871441)

*通讯作者 陈冬生, E-mail: chends@ioz.ac.cn; 陈大华,
E-mail: chendh@ioz.ac.cn

式系统；其次，作为模型动物果蝇具有丰富的遗传学资源，有很多的突变体可以直接利用；再者，其生活周期较短，10 d左右即繁殖一代；最后，果蝇干细胞所处一些器官系统结构相对简单，易于分析研究。果蝇的生殖系统(卵巢和精巢)是干细胞生物学研究非常理想的系统之一，干细胞“微环境”(niche)是第一个在果蝇生殖干细胞系统中得到证实的^[3]。总之，对果蝇干细胞的研究能促进其他高等生物以及人类干细胞调节机制的揭示。

1 生殖干细胞(germline stem cells, GSCs)

1.1 卵巢生殖干细胞

雌性果蝇含有一对卵巢(ovary)，每个卵巢由15—20个卵巢管(ovarioles)组成。卵巢管的顶部被称之为原卵区(germarium)，如图1所示，每个原卵区中大概有2—3个GSCs位于其顶部，而在这些干细胞周围，是由称为尾丝(terminal filament, TF)、帽细胞(cap cell, CPC)和内鞘细胞(inner sheath cells, ISC)组成的一个微环境。微环境分泌的信号分子调控生殖干细胞的命运，干细胞分裂产生两个子细胞，其中一个子代细胞与CPC接触，在微环境信号分子作用下维持干细胞的特征；而另一个子细胞则因远离CPC，无法接收到微环境细胞产生的抗分化信号，因此分化为胞囊母细胞(cystblast, Cb)细胞，然后这个细胞进行四次胞质不完全分裂的有丝分裂，形成1个16细胞相连的合胞体(cyst)，这16个细胞中的一个将会进行减数分裂，最终发育成为成熟的卵细胞，最后排出体外。

果蝇原卵区中不同的细胞可被不同的分子标记区分出来。在原卵区顶部的2—3个生殖干细胞，可由它们的定位(紧贴在CPC后)、大小(原卵区顶端最大的细胞)，以及靠近前端定位的圆点状“spectrosome”准确鉴定出来。而CPC细胞可用Hh-lacZ和细胞核Lamin C的抗体鉴定，因这两种物质均在CPC细胞

特异表达。胞囊母细胞、合胞体及生殖干细胞都含有一个特殊的细胞器——“fusome”(图1)，此结构在生殖干细胞和胞囊母细胞中是圆形的，在分化的合胞体中是呈分支状的。“fusome”含有特殊细胞骨架蛋白Hts(Hu-li tai shao)，整个生殖系细胞(包括干细胞)都含有Vasa蛋白，从而使用Hts与Vasa的抗体就能标记不同谱系的生殖系细胞，有了这些组织特异性的分子标记，我们便可很方便地观察并研究生殖干细胞的维持和分化。

近年来，为了更好地了解微环境细胞如何影响GSC功能，研究人员在分析鉴定信号通路相关的基因上取得了重大进展。骨形成蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)、Hh(Hedgehog)和Piwi介导的信号通路对卵巢生殖干细胞的自我更新有重要影响。BMP信号通路是迄今研究得最成熟的，该通路参与调控GSC的功能，并且对GSC的自我更新与分化是充分且必要的^[5]。Dpp与Gbb在TF/CPC中表达，它们是BMP的两个配基体细胞产生BMP信号直接影响GSC的自我更新与分裂，并发现过表达Dpp后，GSC的分化被完全抑制了，因此原卵区中产生了大量GSC样细胞(GSC like cell)^[5-7]。Chen等^[5,8,9]揭示了BMP通过直接抑制***bam***(bag-of-marbles)基因的表达来维持GSC的干细胞特性，因为***bam***表达对胞囊母细胞的分化是充分必要的。Piwi和Yb介导的信号对卵巢干细胞的自我更新也是必需的。有趣的是，Yb调控着piwi和Hh在TF/CPC中的表达；同时，这些基因又能调控GSC的自我更新，Yb介导的信号也参与到抑制GSC ***bam***基因的表达^[9,10]。BMP与Piwi信号介导的调控GSC自我更新的两条通路之间是否存在联系，这是非常值得研究的课题。研究发现，Loquacious (Loqs)、Dicer-1 (Dcr-1)和Ago1蛋白是果蝇GSC维持所必需的^[4,11,12]，而Loqs和Dcr-1蛋白在microRNA生物发生中发挥重要作用。作为一种小RNA结合蛋白，Ago1蛋白调控许多基因表达。最近的研究又发现，小分子RNA基因——***bantam***的缺失会直接导致卵巢GSC丢失^[13]；以上都表明miroRNA信号通路也参与调节果蝇卵巢生殖干细胞的命运。Jiang等^[14]研究发现，核膜结合蛋白——Otefin通过参与抑制Dpp信号通路中***bam***基因的表达，从而调节干细胞的自我更新。如果Otefin缺失会导致果蝇卵巢GSC急剧丢失，而已有的研究已表明核膜及其结合蛋白在信号转导、基因调控及染色质重塑方面发挥非常重要功能^[15]，Otefin的工作无疑为干细胞

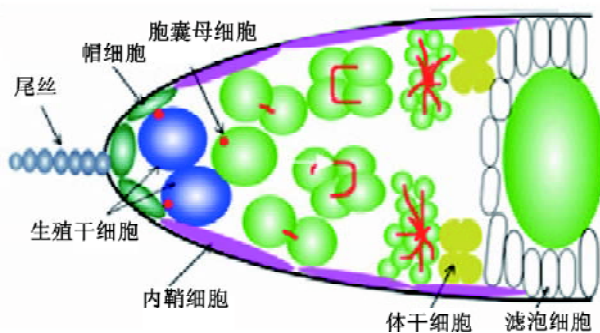


图1 果蝇原卵区结构^[4]

调控机制的揭示打开了一扇窗户。

1.2 精巢生殖干细胞 雄性果蝇精巢(testis)是一个长而卷曲的小管, 里面包含着所有精子发生时期的细胞。在成年果蝇体内, 约7—9个GSCs集中在精巢的顶端^[16], 这些GSCs紧密围绕在一个被称为“hub”组织的周围。“hub”是一群致密的体细胞(somatic cells)组成的一个星形结构。每个GSC被一对体干细胞(somatic stem cells, SSC)包裹着, 其中SSC又被称为胞囊母细胞(cyst progenitor cells, CPCs), SSC也是通过与“hub”紧密接触维持其自我更新。“hub”构成调控精巢生殖干细胞命运的主要微环境。当一个雄性GSC分裂时, 干细胞微环境会引起两个子代细胞的不对称分裂: 一个子代细胞与“hub”接触维持干细胞特性; 而另一个子代细胞因远离“hub”而进入分化程序, 形成精母源细胞(goniablast, GB)。SSC分裂产生包被细胞(cyst cells)包裹GB细胞, GB细胞经过4轮胞质不完全分裂的有丝分裂后, 形成一个16个精原细胞相连的合胞体, 再经减数分裂形成64个精细胞。

与卵巢生殖干细胞类似, 性腺中的不同细胞也带有特异的分子标记。与“hub”接触的精巢GSC都含有与卵巢GSC类似的圆点状细胞器——“spectrosome”。当GB开始分化时, 也会产生与卵巢GB相似的含有分支状细胞器——“fusome”的子代细胞, 这些细胞器可以用Hts蛋白的抗体进行标记, Hub细胞可用

E-cadherin或Fasciclin III抗体特异标记^[17], 所有生殖细胞可用Vasa的抗体标记。

Hub通过表达Unpaired(Upd)和BMP信号来调控GSC的自我更新。Upd通过JAK/STAT信号通路(Upd-Dome/mom-Hop/JAK-Stat92E)调控其下游基因表达, 从而调节干细胞的自我更新。研究表明, 过表达Upd会导致干细胞过度增殖; 反之, JAK-STAT信号通路中一些组分的失活会导致干细胞丢失^[18,19]。与卵巢类似, 精巢中的GSC自我更新也同样需要BMP信号。Dpp和Gbb是BMP家族在果蝇中的两个成员, *dpp*基因的成活突变体在29℃培养一周后统计发现精巢中GSC数量无显著变化^[17,20]; Gbb在Hub细胞等体细胞中高表达, Gbb突变体在22℃培养一周后, 平均每个精巢中GSC的数量降到2个以下(野生型为7—9个GSC), 在25℃培养一周后精巢中的生殖干细胞全部丢失。如果在*dpp*基因的成活突变体背景下引入一个拷贝的*gbb*基因突变, 在29℃培养一周后, 精巢中GSC平均数量骤然降至6.0以下, 表明在精巢中Dpp和Gbb共同调控GSC的命运^[20]。除JAK-STAT和BMP信号通路外, 果蝇精巢体干细胞(SSC)中EGFR(epidermal growth factor receptor/Raf/MAPK)信号通路也参与调控生殖干细胞的命运^[18], 此信号通路产生的信号分子也会影响GSC的命运, SSC借助此信号通路产生的信号分子去拮抗GSC细胞内的JAK/STAT信号通路, 从而促进GSC走向分化。因此, 如果EGFR/MAPK通路受阻或其中某些组分的功能缺失都会产生过度增殖的GSC或GB细胞。SSC行使着“监护员(guardians)”的角色, 确保GSCs在自我更新和走向分化之间维持平衡。这三条信号通路之间如何协调作用并有机整合在一起调控精巢生殖干细胞的命运将是今后研究的重要课题。

2 神经干细胞

果蝇神经干细胞分为两种, 一种叫胚胎神经干细胞; 另一种叫幼虫神经干细胞。由于胚胎神经干细胞存在诸多限制因素, 现阶段人们对神经干细胞的注意力逐渐转移到幼虫神经干细胞上^[21]。

在单细胞分辨率水平分析导致细胞多样化的分子机制模型中, 果蝇神经系统是最好的模型之一。果蝇神经形成分为两个阶段: 第一阶段, 果蝇在胚胎形成期会形成其神经系统的基本平面图, 该神经系统的功能在幼虫时期才能被激活; 第二阶段, 在幼虫中枢神经系统中神经开始形成, 并分化出成体

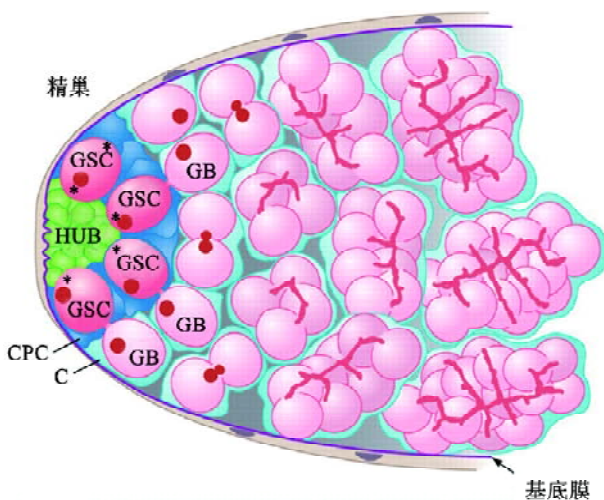


图2 果蝇精巢结构^[16]

CPC: 胞囊母细胞; GSC: 生殖干细胞; GB: 精原母细胞; C: 包被细胞

果蝇所需的神经元^[22, 23]。研究表明,在神经发生的第二阶段,胚胎神经干细胞产生一系列的分化后代,静息在胚胎形成的后期,在胚胎进入幼虫时期时被激活,这些被激活的幼虫神经干细胞开始进行不对称分裂,自我更新一个与原来同等大小的神经干细胞(neuroblast, NB)的同时,出芽形成一个体积较小的神经节母细胞(ganglion mother cells, GMC),它们再进行一次有丝分裂,产生两个细胞,继而这两个细胞又分化成神经元或神经胶质细胞(图3)^[24]。Doe^[24]与Bowman等^[25]最近发现了一种能生成短暂扩充GMC细胞的新神经干细胞细胞系即“transit amplifying GMCs”(TA-GMCs),这种神经干细胞形成后能进行多轮自我更新可产生约10个子代细胞^[24, 25];幼虫神经干细胞进行自我更新但不会分化,也不会表达任何已知的神经元或胶质细胞特异性标志物;即使高速增殖也不会形成肿瘤;更重要的是,即使它们产生许多后代神经细胞后也不会改变自身的定位、形态、特征以及有丝分裂的能力。因此,果蝇幼虫神经干细胞拥有的这些特征,使其成为研究神经干细胞自我更新这一基础生物学原理的理想模型。

神经干细胞也有其相应的分子标记物,只是相对于生殖干细胞而言,要复杂很多,因为不同类型以及不同时期的神经干细胞,表达的特异基因也不同,主要有两种重要的标记, Miranda 蛋白在神经

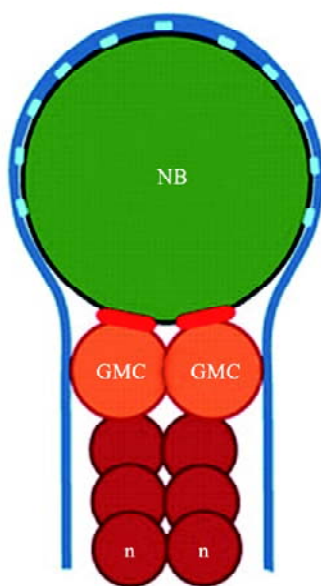


图3 果蝇幼虫神经干细胞及其微环境^[24]

NB: 神经干细胞; GMC: 神经节母细胞

干细胞中特异表达, Prospero 蛋白在神经干细胞和 GMC 中广泛表达^[26-28]。有研究表明,神经干细胞分裂时,细胞的极化造成细胞命运决定因子(cell fate determinants)不对称分布到两个子代细胞中,从而决定子代细胞的命运——保留干细胞特性还是继续分化。神经干细胞在类似于微环境的神经胶质细胞中进行不对称分裂, aPKC/Par、Inscuteable, 以及Partner of Inscuteable (Pins)与Gai形成复合物定位在NB的顶部,形成一个新的神经干细胞,从而使细胞命运决定因子Numb、Prospero和Brat在Pon与Miranda的辅助下,进入GMC细胞,使其继续分化^[29, 30]。为了确保这些细胞命运决定因子能唯一地进入到GMC中,神经干细胞有丝分裂时的纺锤体必须与这些蛋白保持垂直;Numb、Prospero与Bra的突变体表现出类似的表型,即神经细胞的过度增殖^[31, 32]。最近的活体细胞成像研究发现,与精原干细胞类似,神经干细胞的不对称分裂也与中心体的定位相关^[32]。

近年来,对于神经干细胞对称分裂的机制,研究人员在三个方面取得了越来越多的进展:细胞极性的出现与维持、有丝分裂纺锤体方位的调控,以及细胞命运决定因子的定位。这说明神经干细胞的调控与生殖干细胞有着不同,内外源因子均影响后者,而前者主要受内源因子的调控。

3 造血干细胞

果蝇造血干细胞的研究历史却并不长,但发展较为迅速。与脊椎动物类似,果蝇的造血过程发生在发育中的两个阶段。首先,在胚胎形成期,一些血球祖细胞分化并形成浆细胞(plasmacytes)和含晶细胞(crystal cells),它们的数量不发生变化。第二阶段为造血过程,在幼虫期的造血器官——淋巴腺(lymph gland)中,含有许多正在增殖的造血干细胞(hematopoietic stem cell, HSC),它们能进一步分化成为三种类型的血细胞:浆细胞、含晶细胞和薄层细胞(lamellocytes)^[33, 34]。其中约90%的血细胞为浆细胞,这种细胞与哺乳动物的单核白血球及巨噬细胞类似,主要功能是起吞噬作用;含晶细胞没有吞噬能力,其数量约占血细胞总数的5%,在变态发育时期消失,与果蝇黑色素形成以及天然免疫密切相关;薄层细胞只出现在幼虫期,其数量稀少,体积较大,能包裹浆细胞无法吞噬的大型外来物质,如寄生蜂产在幼虫体内的卵。果蝇开始变态发育时,淋巴腺破碎并释放其中的血细胞^[33, 35]。

近年来, 研究人员利用不同的标记将果蝇淋巴腺划分为三个区域(图4): 由一个成熟的血细胞组成的外层皮质区(cortical zone, CZ); 一个包含造血干细胞的髓质区(medullary zone, MZ), 造血干细胞(也称为 prohaemocyte)即位于其中; 最内部是一个能表达Notch信号配体Serrate和转录因子Collier的后叶信号中心(posterior signaling center, PSC), 目前认为PSC即为造血干细胞的微环境。

幼虫时期淋巴结内的血细胞都含有GATA转录因子Serpent (Srp) 以及表达Hemese (He) 标记。浆细胞的特分化需要Gcm(Glial cells missing)和Gcm2转录因子; 含晶细胞能特异地表达与哺乳动物Runx家族同源的Lozenge (Lz) 转录因子; 薄层细胞可用msn-lacZ报告基因来标识。PSC所产生的转录因子Collier以及Notch配基Serrate可用来标记其所在区域^[36]。

PSC表达的Antp (antennapedia)、Notch信号配基Ser (serrate)、转录因子Col (collier) 与生长因子Hh (hedgehog)均影响造血干细胞的维持与分化^[37]。在PSC中表达的Col能激活髓质区的JAK/STAT信号, 该信号对于维持髓质区的未分化的造血干细胞来说有非常重要的作用。Col的突变会造成PSC信号无法激活, 从而使造血干细胞提前分化而消失。而高表达量的Col需要Ser介导的Notch信号^[37]。Sinenko等^[38]发现Antp在Col的上游调控Col的表达, 因为Col的突变体并不影响胚胎中Antp的表达, 而Col在Antp的突变体中不表达。新发现的Hh信号可能对髓质区内的细胞保持它们的静息与未分化状态密切相关^[33, 35]。Hh的突变体产生类似于Col或Antp

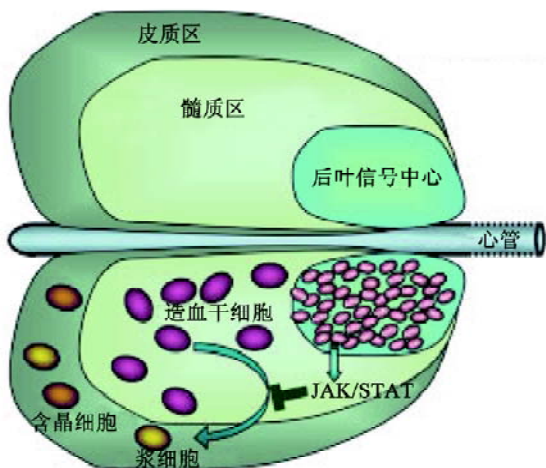


图4 果蝇淋巴腺构造^[33]

突变体的表型。最近发现经典的Wnt信号也参与调控造血干细胞的维持与分化^[38, 39]。

众多的转录因子与信号通路都调控造血干细胞的命运, 如Antp的同源基因脊椎动物转录因子EBF类似物Col、Notch信号、Hh、Wnt及JAK/STAT信号等。然而, 这些转录因子和信号是如何联系在一起, 以及这些信号是如何从微环境释放并调控造血干细胞的命运, 这些问题都有待解答。

4 肠干细胞

果蝇肠干细胞的研究现处于起步阶段, 但已经取得了一些重要的结果。目前在中肠(midgut)和后肠(hindgut)检测到肠干细胞(intestinal stem cells, ISC)的存在。已分化的中肠上皮细胞与中肠基底层包裹着零星分布的中肠干细胞, 并与肠肌相邻(图5)。中肠干细胞的子代——成肠细胞(enteroblast, EB)受到信号调控时, 能直接分化成体积较大的肠上皮细胞(enterocytes, EC)或体积较小的内分泌细胞(enteroendocrine, EE)。肠干细胞分泌的Delta信号较强时, 诱导成肠细胞分化成肠上皮细胞, 而Delta信号较弱或消失时, 成肠细胞则分化成内分泌细胞。最近有研究发现肠干细胞同样存在大多数干细胞具有的微环境——环肌(circular muscle), 环肌表达的Wg (Wingless)信号是肠干细胞自我更新所必需的^[40-42]。

Takashima等^[43]在后肠的HPZ(hindgut proliferation zone)区域中也发现了肠干细胞。HPZ长约30个细胞直径, 分为两个部分: 前端称为SCZ(spindle cell zone); 后端称为RCZ(round cell zone)。SCZ又分为前SCZ与后SCZ, 前SCZ的细胞含有较高Wg信号, 而后SCZ的细胞则没有Wg信号的存在。RCZ的细胞能表达Hh信号。后肠干细胞在HPZ的前端自我更新, 分裂后的子代向后移动并不断进行有丝分裂, 经过SCZ与RCZ, 最后分化成肠上皮细胞。

Ohlstein等^[40]使用Allatostatin与Tachykinin标记内分泌细胞, 并且用Prospero的含量高低来区分上皮细胞与内分泌细胞。Notch信号的配基——Delta, 则能特异性地标记中肠干细胞。Micchelli等^[41]使用Esg (escargot)、Pros (prospero)、Su(H)GBE-lacZ三种标记来区分不同类型的细胞。Takashima等^[43]使用BrdU来标记正在分裂的细胞。

中肠干细胞主要受到Notch与Wnt两条信号通路的调控。Ohlstein等^[40, 44]发现中肠干细胞直接表达Notch信号的配基——Delta来调控子代细胞的分化。

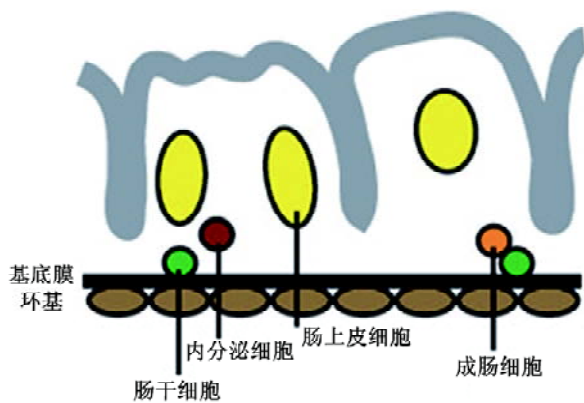


图5 果蝇中肠横切面^[42]

当干细胞高表达Delta时,与其邻近的子代细胞接收到的Notch信号也就越强,进而分化为肠上皮细胞;而当干细胞低表达或不表达Delta时,子代细胞的Notch信号就大大降低,从而分化成内分泌细胞。Lin等^[42]研究表明,与哺乳动物类似,Wnt信号参与调控肠干细胞的自我更新。缺乏Wnt信号的干细胞提前发生丢失,而过表达Wnt信号可导致肿瘤的形成。他们进一步研究发现Wnt信号在Notch信号的上游,两条信号通路的共同作用调控着肠干细胞的自我更新与分化。Lee等^[45]最近发现一个保守的肿瘤抑制基因——Apc(adenomatous polyposis coli),参与到肠干细胞增殖的调控,并且部分受Wnt介导。

Wnt与Hh信号通路调控哺乳动物肠干细胞的自我更新、增殖与分化^[42,43]。Takashima等^[43]分析果蝇的后肠发现了HPZ区域,与哺乳动物类似,Wnt与Hh也同样参与到该区域内肠干细胞的调控。HPZ前端的后肠干细胞受微环境的短距离Wg信号调控,进行缓慢的增殖与自我更新。分裂后的子代细胞向后移动,Wg的信号逐渐降低,细胞开始进入快速分裂阶段。当子代细胞到达RCZ时,Hh信号开始发挥作用,使细胞停止分裂并最终分化成肠上皮细胞。

另外,有多篇文章报道,当果蝇的肠被细菌感染后,Imd/Rel、JNK与Jak/Stat信号通路参与到肠干细胞的自我修复过程^[46-48]。

果蝇的中肠和后肠是脊椎动物小肠和大肠的同源器官。在结构与调节机制上的相似性使果蝇成为一个理想的遗传学模型来进一步剖析肠干细胞的微环境、各信号通路之间的关系以及肠的稳态控制(homeostasis control)等,这些研究将能对高等动物

肠功能紊乱与肿瘤发生分子机制的揭示起到非常重要的借鉴作用。

5 肾干细胞

果蝇的肾脏被称为马氏小管(malpighian tubules, MT),它是由肠原基(外胚层上皮)和内脏中胚层分化而来。一直以来人们认为马氏小管是非常稳定的,即使在果蝇的变态发育时期也没有发生明显变化,更没有成体干细胞的报道。Singh等^[49]通过实验发现,位于顶尿小管(upper tubules)与底尿柄管(lower ureters)底部的微小细胞(tiny cell),其功能类似于干细胞,称之为肾干细胞(renal and nephric stem cell, RNSC);RNSC进行自我更新的同时产生子代肾母细胞(renalblast, RB),RB能分化成肾细胞(renalcytes, RC)^[49-51]。至此,果蝇肾干细胞也宣告发现。

前人研究发现转录因子Cut在PC(Principal cell)细胞中特异表达^[52],TSH(Teashirt)在Stellate细胞中特异表达^[53]。Singh和Hou等^[50]为了更好地鉴定肾干细胞,找到了转录因子Escargot和Krüppel,并发现这两种转录因子特异地在肾干细胞中表达。他们通过染核了解到肾干细胞的细胞核普遍都较小,这也成为鉴定肾干细胞的另一个标志。JAK-STAT信号被发现后,Unpaired与Stat92E也顺理成章地成为了研究肾干细胞的标记^[54,55]。

目前果蝇肾干细胞的研究才刚刚兴起,相关的机制研究结论并不多,仅仅初步揭示了JAK-STAT信号通路的一些调控方式。当JAK-STAT信号增强如过表达Upd时,MT管的体积变大,当过表达Stat92E时,RNSC分裂加快,数量增加;当JAK-STAT信号减弱,RNSC会早熟而提前分化^[49]。更多的机制有待进一步探索。

[参 考 文 献]

- [1] Li LH, Xie T. Stem cell niche: structure and function. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2005, 21: 605-31
- [2] Zhao XY, Li W, Lü Z, et al. iPS cells produce viable mice through tetraploid complementation. *Nature*, 2009, 461 (7260): 86-90
- [3] Xie T, Spradling AC. Niche maintaining germline stem cells in the *Drosophila* ovary. *Science*, 2000, 290 (5490): 328-30
- [4] Yang LL, Chen DH, Duan RH, et al. Argonaute 1 regulates the fate of germline stem cells in *Drosophila*. *Development*, 2007, 134: 4265-72
- [5] Chen DH, McKearin D. Dpp signaling silences bam transcription directly to establish asymmetric divisions of germline stem cells. *Curr Biol*, 2003, 13: 1786-91
- [6] Song XQ, Wong MD, Kawase E, et al. Bmp signals from

- niche cells directly repress transcription of a differentiation-promoting gene, bag of marbles, in germline stem cells in the *Drosophila* ovary. *Development*, 2004, 131: 1353-64
- [7] Xie T, Spradling AC. Decapentaplegic is essential for the maintenance and division of germline stem cells in the *Drosophila* ovary. *Cell*, 1998, 24(2): 251-60
- [8] Chen DH, McKearin DM. A discrete transcriptional silencer in the bam gene determines asymmetric division of the *Drosophila* germline stem cell. *Development*, 2003, 130: 1159-70
- [9] Chen DH, McKearin D. Gene circuitry controlling a stem cell niche. *Curr Biol*, 2005, 15: 179-84
- [10] Szakmary A, Reedy M, Qi H, et al. The Yb protein defines a novel organelle and regulates male germline stem cell self-renewal in *Drosophila melanogaster*. *J Cell Biol*, 2009, 18(4): 613-27
- [11] Jin Z, Xie T. Dcr-1 maintains *Drosophila* ovarian stem cells. *Curr Biol*, 2007, 20(6): 539-44
- [12] Park JK, Liu X, Strauss TJ, et al. The miRNA pathway intrinsically controls self-renewal of *Drosophila* germline stem cells. *Curr Biol*, 2007, 20: 533-8
- [13] Yang YY, Xu SL, Xia LX, et al. The bantam microRNA is associated with *Drosophila*. *PLoS Genet*, 5(4): e1000444
- [14] Jiang XY, Xia LX, Chen DS, et al. Otefin, a nuclear membrane protein, determines the fate of germline stem cells in *Drosophila* via interaction with smad complexes. *Dev Cell*, 2008, 14(4): 494-506
- [15] Schirmer EC, Foisner R. Proteins that associate with lamins: many faces, many functions. *Exp Cell Res*, 2007, 313: 2167-79
- [16] Fuller MT, Spradling AC. Male and female *Drosophila* germline stem cells: two versions of immortality. *Science*, 2007, 316: 402-4
- [17] Justin V, Cecilia DD, Leanne J. Multipotent somatic stem cells contribute to the stem cell niche in the *Drosophila* testis. *Nature*, 2008, 454(7208): 1132-6
- [18] Shree RS, Xiu C, Steven XH. JAK/STAT signaling regulates tissue outgrowth and male germline stem cell fate in *Drosophila*. *Cell Res*, 2005, 15(1): 1-5
- [19] Natalia T, Erika M. Control of stem cell self-renewal in *Drosophila* spermatogenesis by JAK-STAT signaling. *Science*, 2001, 294: 2546-9
- [20] Eihachiro K, Marco DW, Bee C, et al. Gbb/Bmp signaling is essential for maintaining germline stem cells and for repressing bam transcription in the *Drosophila* testis. *Development*, 2003, 131: 1365-75
- [21] Almeida MS, Bray SJ. Regulation of post-embryonic neuroblasts by *Drosophila* grainyhead. *Mech Dev*, 2005, 122: 1282-93
- [22] Egger B, Chell JM, Brand AH. Insights into neural stem cell biology from flies. *Phil Trans R Soc B*, 2008, 363: 39-56
- [23] Knoblich JA. Mechanisms of asymmetric stem cell division. *Cell*, 2008, 132: 583-97
- [24] Doe CQ. Neural stem cells: balancing self-renewal with differentiation. *Development*, 2008, 135: 1575-87
- [25] Bowman SK, Rolland V, Betschinger J, et al. The tumor suppressors brat and numb regulate transit-amplifying neuroblast lineages in *Drosophila*. *Dev Cell*, 2008, 14: 535-46
- [26] Matsuzaki F. Asymmetric division of *Drosophila* neural stem cells: a basis for neural diversity. *Curr Opin Neurobiol*, 2000, 10: 38-44
- [27] Ikeshima-Kataoka H, Skeath JB, Nabeshima Y. Miranda directs prospero to a daughter cell during *Drosophila* asymmetric divisions. *Nature*, 1997, 390: 625-9
- [28] Urbach R, Technau GM. Molecular markers for identified neuroblasts in the developing brain of *Drosophila*. *Development*, 2003, 130: 3621-37
- [29] Zhong W, Chia W. Neurogenesis and asymmetric cell division. *Curr Opin Neurobiol*, 2008, 18: 4-11
- [30] Kohlmaier A, Edgar BA. Proliferative control in *Drosophila* stem cells. *Curr Opin Cell Biol*, 2008, 20(6): 699-706
- [31] Rusan NM, Peifer M. A role for a novel centrosome cycle in asymmetric cell division. *J Cell Biol*, 2007, 177(1): 13-20
- [32] Rebollo E, Sampaio P, Januschke J, et al. Functionally unequal centrosomes drive spindle orientation in asymmetrically dividing *Drosophila* neural stem cells. *Dev Cell*, 2007, 12(3): 467-74
- [33] Koch U, Radtke F. Haematopoietic stem cell niche in *Drosophila*. *Bioessays*, 2007, 29(8): 713-6
- [34] Crozatier M, Krzemien J, Vincent A. The hematopoietic niche: a *Drosophila* model, at last. *Cell Cycle*, 2007, 15(12): 1443-4
- [35] Mandal L, Martinez-Agosto JA, Evans CJ, et al. A hedgehog- and antennapedia-dependent niche maintains *Drosophila* hematopoietic precursors. *Nature*, 2007, 446(7133): 320-4
- [36] Jung SH, Evans CJ, Uemura C, et al. The *Drosophila* lymph gland as a developmental model of hematopoiesis. *Development*, 2005, 132(11): 2521-33
- [37] Krzemien J, Dubois L, Makki R, et al. Control of blood cell homeostasis in *Drosophila* larvae by the posterior signalling centre. *Nature*, 2007, 446(7133): 325-8
- [38] Sinenko SA, Mandal L, Martinez-Agosto JA, et al. Dual role of wingless signaling in stem-like hematopoietic precursor maintenance in *Drosophila*. *Dev Cell*, 2009, 16(5): 756-63
- [39] Martinez-Agosto JA, Mikkola HK, Hartenstein V. The hematopoietic stem cell and its niche: a comparative view. *Genes Dev*, 2007, 21(23): 3044-60
- [40] Ohlstein B, Spradling A. The adult *Drosophila* posterior midgut is maintained by pluripotent stem cells. *Nature*, 2006, 439: 470-4
- [41] Micchelli CA, Perrimon N. Evidence that stem cells reside in the adult *Drosophila* midgut epithelium. *Nature*, 2006, 439: 475-9
- [42] Lin G, Xu N, Xi R. Paracrine Wingless signalling controls self-renewal of *Drosophila* intestinal stem cells. *Nature*, 2008, 455: 1119-23
- [43] Takashima S, Mkrtchyan M, Younossi-Hartenstein A, et al. The behaviour of *Drosophila* adult hindgut stem cells is controlled by Wnt and Hh signaling. *Nature*, 2008, 454: 651-5
- [44] Ohlstein B, Spradling A. Multipotent *Drosophila* intestinal stem cells specify daughter cell fates by differential notch signaling. *Science*, 2007, 315: 988-92

- [45] Lee WC, Beebe K, Sudmeier L, et al. Adenomatous polypoidosis regulates *Drosophila* intestinal stem cell proliferation. *Development*, 2009, 136(13): 2255-64
- [46] Wilson AA, Kotto DN. Another notch in stem cell biology: *Drosophila* intestinal stem cells and the specification of cell fates. *BioEssays*, 2008, 30: 107-9
- [47] Jiang H, Patel PH, Kohlmaier A, et al. Cytokine/Jak/Stat signaling mediates regeneration and homeostasis in the *Drosophila* midgut. *Cell*, 2009, 137: 1343-55
- [48] Conder R, Knoblich JA. Fly stem cell research gets infectious. *Cell*, 2009, 137: 1185-7
- [49] Singh SR, Liu W, Hou SX. The adult *Drosophila* malpighian tubules are maintained by pluripotent stem cells. *Cell Stem Cell*, 2007, 1(2): 191-203
- [50] Singh SR, Hou SX. Lessons learned about adult kidney stem cells from the malpighian tubules of *Drosophila*. *J Am Soc Nephrol*, 2008, 19: 660-6
- [51] Singh SR, Hou SX. Multipotent stem cells in the malpighian tubules of adult *Drosophila melanogaster*. *J Exp Biol*, 2009, 212: 413-23
- [52] Vanden Heuvel GB, Bodmer R, McConnell KR, et al. Expression of a cut-related homeobox gene in developing and polycystic mouse kidney. *Kidney Int*, 1996, 50(2): 453-61
- [53] Gallet A, Erkner A, Charroux B, et al. Trunk-specific modulation of wingless signalling in *Drosophila* by teashirt binding to armadillo. *Curr Biol*, 1998, 8(16): 893-902
- [54] Jung AC, Denholm B, Skaer H, et al. Renal tubule development in *Drosophila*: a closer look at the cellular level. *J Am Soc Nephrol*, 2005, 16: 322-8
- [55] Affolter M, Barde Y. Self-renewal in the fly kidney. *Dev Cell*, 2007, 13: 321-2