

果蝇肠道干细胞增殖与分化机制及其研究进展*

刘 强 金丽华**

(东北林业大学生命科学学院, 哈尔滨 150040)

摘要 动物肠道经常接触微生物而引起免疫应答, 持续感染将导致胃肠疾病的发生. 大量文献报道了果蝇中肠是研究肠道干细胞稳态的理想模型. 本文将对果蝇肠道干细胞增殖与分化机制进行简要归纳和总结, 同时对该领域的研究前景进行展望, 为研究果蝇肠道内稳态提供一定的理论基础.

关键词 肠道干细胞, 肠道内稳态, 肠道免疫, 增殖与分化

学科分类号 Q3

DOI: 10.16476/j.pibb.2015.0199

果蝇只有天然免疫系统, 因此果蝇肠道已成为研究天然免疫的重要模型^[1]. 利用模式生物果蝇研究肠道免疫, 可以为揭示人类肠道相关疾病的发生机制提供重要理论依据.

病原体产生的免疫因子刺激果蝇肠道细胞引起免疫应答^[2]. 果蝇肠道免疫应答分为四步: a. 进入肠道内的病原体(pathogens)首先会接触紧贴肠腔的第一道防御组织——围食膜(peritrophic membrane)^[3]. 围食膜由几丁质(chitin)和糖蛋白(glycoproteins)构成, 是非细胞结构且具有半渗透性. 围食膜的主要功能是将病原体与肠道细胞隔开并阻止病原体与表皮细胞的直接接触^[4]. 研究表明, Dcy(drosocrystallin)诱导肠道围食膜的形成, 该基因只在成虫期表达. Dcy的活性根据肠道内病原体的毒性及浓度的不同而发生变化^[5]. b. 当病原体透过围食膜后, 释放尿嘧啶(uracil)诱导肠上皮细胞产生大量的活性氧自由基(reactive oxide species, ROS)^[5], 从而能够损伤和清除病原体. 肠道内 ROS 的产生主要受跨膜的双氧化酶(DUOX)调节^[6]. 但过量的 ROS 对肠道细胞产生毒性, 在免疫调节过程中过氧化氢酶(immune regulated catalase, IRC)可以清除肠道内过量的 ROS^[7]. c. ROS 无法清除具有抗性的病原体, 此时果蝇肠道免疫会启动抗菌肽(antimicrobial

peptides, AMPs)的表达^[8-10]. 在果蝇的系统免疫中, Toll 和 Imd 途径调节 AMPs 的表达^[11]. 但是, 肠道内的消化吸收酶导致 Toll 途径失去活性, 因而 Imd 途径对 AMPs 的产生起主导作用. 肠道内少数抗菌肽的产生依赖于 JAK/STAT 途径, 如 Dro3 等^[12]. 肠道内还存在 Imd 途径的负调控元件, 如具有酰胺酶活性的肽聚糖识别受体(PGRP-LB、PGRP-SC1/2). 这些受体降解病原体细胞壁中的肽聚糖(PGN-Imd 途径诱导因子), 使 Imd 途径处于适当水平以维持肠道内稳态^[12]. d. 病原体分泌的 uracil 和毒性因子引起肠道内氧化还原水平升高、表皮细胞凋亡, 因此肠道干细胞通过增殖与分化来补充凋亡细胞以维持肠道的完整性和内稳态^[13-14]. 果蝇肠道干细胞的增殖与分化受到多种信号转导途径的交叉调控, 其调控机制十分复杂. 本文将介绍和讨论果蝇肠道干细胞增殖与分化机制, 同时对该领域的研究前景进行展望, 为揭示人类相关肠道疾病的发病机理提供一定理论基础.

* 国家自然科学基金(31270923)和中央高校基本科研业务费专项资金(DL13EA08-01)资助项目.

** 通讯联系人.

Tel: 0451-82190242, E-mail: lhjin2000@hotmail.com

收稿日期: 2015-07-04, 接受日期: 2015-09-17

1 果蝇肠道基本结构

1.1 果蝇肠道各区域主要功能

果蝇肠道分为前肠(foregut)、中肠(midgut)和后肠(hindgut)^[12]。前肠由口器(mouthparts)、食道(esophagus)和前胃(proventriculus)等部分组成,主要起进食作用。中肠的主要功能是消化和吸收营养成分,可分为前中肠(anterior midgut, AM)、铜细胞区域(copper cell region, CCR)和中后肠(posterior midgut, PM)。CCR 大约位于中肠中部,类似于哺

乳动物的胃而呈酸性,喂食溴酚蓝(bromophenol blue)酸碱指示剂后该区域呈现黄色,此区域内的铜细胞具有吸收铜离子和排放氢离子功能^[15]。在铜细胞之后依次分布着较大的扁平细胞(large flat cells, LFCs)和铁细胞(Fe cells)^[16]。后肠与哺乳动物的结肠类似,能够吸收水分^[17]。在果蝇中肠与后肠连接部位有马氏管(Malpighian tubules, MTs),其功能和哺乳动物肾脏相似,果蝇通过新陈代谢产生的废弃物通过马氏管沿着后肠排出体外^[18](图 1)。

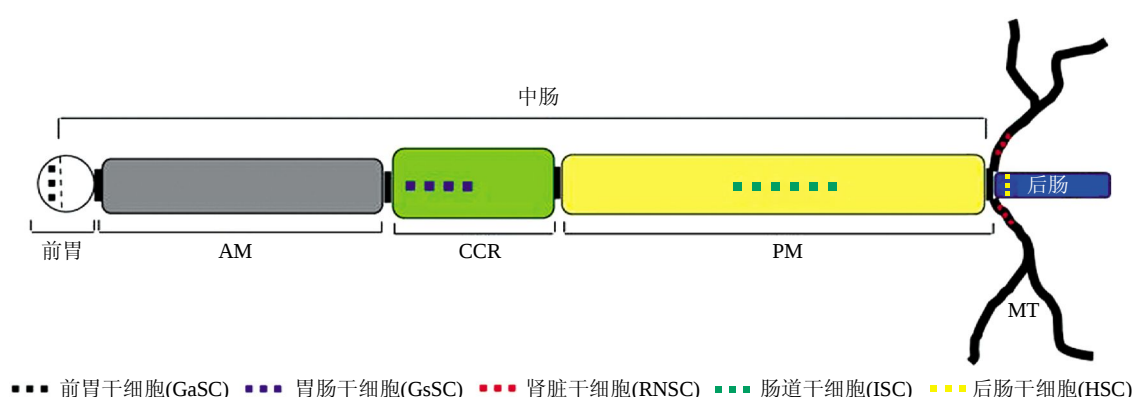


Fig. 1 The structure of *Drosophila* gut

图 1 果蝇肠道结构

1.2 果蝇肠道组织学特点

与哺乳动物相似,果蝇肠道是由平滑肌(visceral muscle)围裹而形成的单层管状结构。果蝇的肠腔由内到外分别为围食膜、平滑肌细胞、肠道细胞、基膜(basement membrane, BM)和平滑肌细胞^[19]。肠道细胞中的多功能肠道干细胞(intestinal stem cells, ISCs)通过有丝分裂产生新的干细胞和子代细胞,称之为肠上皮细胞或中间过渡型细胞(enteroblasts, EBs)^[20],此过程受 Delta/Notch 信号控制。EB 细胞通过细胞核内复制分化成具有营养吸收功能的肠上皮细胞(enterocytes, ECs)和肠内分泌细胞(enteroendocrine cells, EEs)^[21-22](图 2, 3),两者分别由 Pdm1 和 prospero 蛋白标记。EC 细胞占肠道总细胞数量的 90%,是多倍体且具有较大细

胞核^[23]。ISC 与 EB 细胞(统称为前体细胞)以及 EE 细胞为二倍体,具有较小的细胞核。

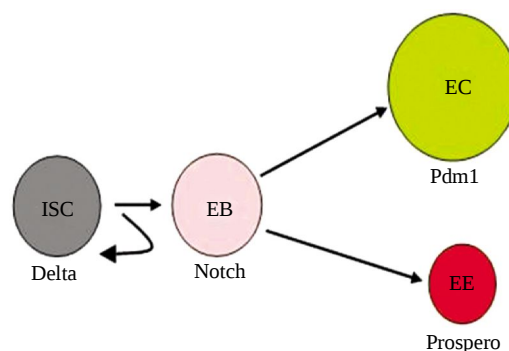


Fig. 2 The intestinal stem cells and their descendants

图 2 肠道干细胞及其子代细胞

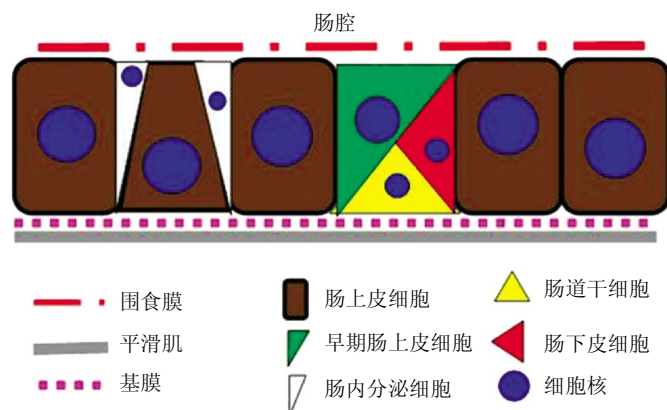


Fig. 3 The structure of intestinal epithelium

图3 肠道表皮结构

2 果蝇肠道干细胞的发现

果蝇肠道研究历史长达近百年,但对干细胞的研究刚刚起步。21 世纪初期,首次在果蝇中肠中发现多功能干细胞^[23]、2007 年在马氏管内发现多功能肾脏干细胞(renal stem cells, RNSCs)^[18]、2008 年在后肠中发现干细胞(hindgut stem cells, HSCs)^[17]、2011 年在 CCR 区域发现相对静止的胃肠干细胞(gastric stem cells, GsSCs)^[24],同年在果蝇幽门(cardia)的前胃(proventriculus)区域发现多功能干细胞(gastric stem cells, GaSCs)^[25]。因此果蝇肠道内共存在 5 种干细胞,具体类型、分布区域及认证年度见表 1。

Table 1 The stem cell types, position and years of certification in the *Drosophila* intestine

表 1 果蝇肠道内干细胞类型、分布区域及认证年份

多功能干细胞类型	分布区域	认证年份
肠道干细胞(ISCs)	中肠(不包括 CCR)	2006
肾脏干细胞(RNSCs)	马氏管尿管及低管区域	2007
后肠干细胞(HSCs)	后肠增殖区域(HPZ)	2008
胃肠干细胞(GsSCs)	CCR	2011
前胃干细胞(GaSCs)	前胃	2011

3 果蝇肠道干细胞增殖机制

3.1 维持果蝇肠道干细胞属性的机制

果蝇肠道干细胞通过多种信号调节维持和保障

了干细胞的属性,其中 Notch 信号转导途径起重要的调节作用。Notch 配体 Delta 激活 Notch 胞内结构域(NICD),引起转录因子 Su(H)进入细胞核诱导下游靶基因 E(spl)的表达。干细胞内 Hairless 抑制 Su(H)活性,进而抑制 E(spl)的表达,导致干细胞内 Notch 途径基因处于较低水平^[26]。研究发现 Daughterless-bHLH 相互作用对维持干细胞属性至关重要。Daughterless 与 E(spl)为竞争关系,由于干细胞内的 E(spl)活性较低, Daughterless-bHLH 被激活以维持其干细胞属性。在 EB 细胞内, Delta 激活 NICD,而 Hairless 无法抑制 Su(H)进入核内诱导 E(spl)表达,被激活的 E(spl)抑制 Daughterless-bHLH 途径,最终导致 EB 细胞失去干细胞属性^[27-29]。另外, TOR 途径不仅控制生长发育及新陈代谢,在肠道干细胞内较高活性的 TSC1/ TSC2 抑制 TOR 表达,进而抑制干细胞生长以维持二倍体状态和干细胞属性^[26]。

3.2 果蝇中肠干细胞增殖机制

3.2.1 果蝇中肠干细胞的不对称分裂

果蝇肠道干细胞分裂类型分为对称分裂和不对称分裂两种方式^[30]。不对称分裂是指肠道干细胞在一次有丝分裂后形成一个新的 ISC 和一个子代 EB 细胞。对称分裂是指 ISCs 在一次有丝分裂后形成两个新的 ISCs 或者两个新的 EBs。在成虫的大部分时期,干细胞以不对称分裂方式为主,但在羽化初期或老龄期以对称分裂为主^[31]。在羽化初期(1~4 天)干细胞数量不断增多,肠道处于增长阶段^[31],羽化后以不对称分裂方式为主,其形态结构、长

度、粗细和细胞构成相对稳定。此时干细胞分裂方式比例为：ISC/EB 为 78%、ISC/ISC 为 8% 和 EB/EB 为 13%^[30]，ISCs 与 EBs 数量比大约为 1:1。到老龄期，对称分裂方式频繁发生，干细胞数量不断增多同时出现错误分化现象^[32]，因此老龄化肠道易发生肠道炎症和肠道肿瘤。

以目前的研究结果可知，干细胞的不对称分裂机制分为以下两个方面：a. Delta 是果蝇肠道干细胞的标记分子，在干细胞内特异性表达。一个干细胞经过有丝分裂产生两个新的子代细胞，一个细胞的 Delta 活性较高，但另 1 个细胞失去 Delta 活性而丧失干细胞属性，促使其成为具有分化能力的 EBs。因此 Delta 活性的不对称分布是干细胞不对称分裂的分子机制之一^[33]。b. 干细胞和平滑肌细胞的细胞膜上分布着整合蛋白(integrins)，研究发现两种细胞的整合蛋白相互作用导致 ISCs 具有极性。在有丝分裂过程中，干细胞内的 Par 复合体(由 Baz、Par3、Par6 构成)向远离基膜的顶端移动，引起干细胞与基膜之间形成分裂角度。新产生的两个子代细胞中紧贴基膜的细胞形成 ISCs，另一个远离基膜的细胞形成具有分化功能的 EBs。因此 Par 复合体的不对称分布是干细胞不对称分裂的另一重要原因之一^[30]。

3.2.2 果蝇中肠干细胞的增殖

果蝇肠道干细胞增殖受到多种信号转导途径的交叉控制，包括 Hippo、JNK、JAK/STAT、EGFR、Wg/Wnt、胰岛素(insulin)、PVR 和 DPP 等^[34-37]，这些复杂的信号保证了肠道长期处于内稳态。果蝇 GAL4/UAS 二元系统是研究中肠干细胞增殖的重要工具，相关肠道特异性 GAL4 果蝇品系见表 2。

肠道受到病原体感染时，肠上皮细胞 Hippo 途径中的 Hpo 和 Warts 激酶活性降低，下游转录因子 Yorkie 被激活，诱导的 upd3(JAK/STAT 配体)激活干细胞内 JAK/STAT 途径，进而调节干细胞增殖(同时控制 EB 细胞分化)。胰岛素信号不仅调节果蝇的生长发育和新陈代谢，同时也调节肠道干细胞增殖。干细胞内胰岛素自分泌控制其增殖，此过程不依赖于细胞膜上的整合蛋白。而 EBs 的胰岛素旁分泌到 ISCs 中控制其增殖，此过程通过两者膜上的整合蛋白来完成^[38]。

ROS 同样调控果蝇肠道干细胞增殖。一方面，外源病原体刺激 ECs 引起胞内 ROS 水平升高，同时 ECs 释放的 upd3 配体激活干细胞 JAK/STAT 途径，诱导其增殖来补充损伤的肠上皮细胞。另一方

Table 2 The gut-special Gal4 lines and their representational regions

表 2 肠道特异性 Gal4 品系及其相应表达区域

肠道特异性表达 Gal4 品系	特异性表达区域
esg-Gal4	前体细胞(中肠干细胞和 EB 细胞)
Myo1A-Gal4(NP1-Gal4)	肠上皮细胞(EC 细胞)
Delta-Gal4	中肠干细胞
Su(H)-Gal4	EB 细胞
upd3-Gal4	EB 和 EC 细胞
cad-Gal4	中后肠
24B-Gal4	平滑肌细胞
how-Gal4	平滑肌细胞
byn-Gal4	后肠
voila-Gal4	EE 细胞
386Y-Gal4	EE 细胞
TKg-Gal4	分泌 TK(速激肽)的 EE 细胞
pros-Gal4	CCR 和中后肠中的 EE 细胞
NP3084-Gal4	中肠 唾液腺 胃
ninaD-Gal4	中前肠、部分中后肠

面，干细胞内的 ROS 水平影响其增殖。正常条件下，干细胞的 ROS 水平较低，病原体感染肠道后，干细胞内 ROS 水平升高，进而促进其增殖^[39]。这种调节机制与果蝇淋巴腺的内髓区(lymph gland 的 MZ 区)氧化还原水平控制前体血细胞增殖的方式相似^[40]。果蝇肠道干细胞内 KEAP1 和 NRF2 是氧化还原水平的主要调控因子。通常情况下 KEAP1 抑制 NRF2 活性，导致干细胞内 ROS 水平较低。当病原体感染或处于老龄期时，KEAP1 解除对 NRF2 的抑制，NRF2 活性增强引起干细胞 ROS 升高而引起其增殖^[39]。

Wg/WNT 是控制果蝇肠道干细胞增殖的另一个重要因子。Wg 及下游基因 Frizzled、Dishevelled 和 Armadillo 在干细胞内控制其增殖，同时平滑肌细胞和 EB 细胞旁分泌的 Wg 信号同样起到重要作用^[41]。正常条件下，Wg 对干细胞的增殖并不是必需的。但是当病原体感染或果蝇处于老龄期时，该信号对干细胞增殖发挥重要作用^[41]。过度激活 Wg 信号途径增强肠道干细胞增殖活性，但有其他证据表明过表达 Wg 信号却引起肠道干细胞增殖活性紊乱和异常，并非活性增强。Wg 信号途径蛋白主要分布在前肠与中肠以及中肠与后肠的结合部位，因此有观点认为由平滑肌细胞释放的 Wg 信号不太可

能完全控制整个肠道的干细胞活性, 其明确的调控机制有待继续深入探讨。研究表明, EE 细胞释放的 Burs 配体激活平滑肌细胞膜上的 DLgr2 受体而诱导产生 vn(EGFR 途径配体), 从而激活干细胞内 EGFR 途径以调节干细胞增殖^[42]。

除了干细胞本身, 肠道外围的平滑肌作为重要小生境(niche)同样控制干细胞增殖。平滑肌细胞释放的 Wg 信号通过激活 ISCs 的 armadillo^[43]、在羽化初期该细胞释放的果蝇类胰岛素多肽 3(dilp3)^[31]、ECs 通过 JAK/STAT 途径诱导平滑肌细胞产生 vn 配体等, 这些信号都可以控制干细胞增殖^[44]。生物体不同组织间的信号转导保证了生命过程的延续, 果蝇气管(trachea)释放的 DPP 信号通过肠道平滑肌细胞控制 ISCs 增殖^[45]。因此, 果蝇的其他组织或器官也影响肠道干细胞增殖, 从而调节肠道内稳态, 此领域有待进一步深入研究。

3.3 果蝇肠道其他类型干细胞的增殖

果蝇肠道干细胞的研究主要集中在中肠, 近年来, 除中肠以外的其他区域发现存在干细胞, 这些区域包括铜细胞区域、幽门的前胃、后肠及马氏管等。但目前这些干细胞的研究处于起步阶段, 最近部分研究揭示了控制干细胞增殖的关键因子。

果蝇后肠细胞的分布特点与中肠截然不同, 该区域细胞呈横向排列^[46]。后肠前端区域分布着相对静止的干细胞(HSCs), 通常将该区域称为后肠增殖区域(hindgut proliferation zone, HPZ)。研究表明病原体感染后 Wg/WNT 信号调节后肠干细胞的增殖(Hh 决定后肠干细胞分化)^[17]。

CCR 区域铜细胞分泌的氢离子维持该区域呈酸性^[24], 其多功能干细胞(GsSCs)与 HSCs 类似。通常情况下 GsSCs 增殖活性较低, 病原体感染肠道后 vn 和 km 等配体表达量明显升高, 通过 EGFR 途径控制 GsSCs 增殖^[47]。

幽门(cardia)是连接果蝇前肠与中肠的组织, 该结构由 3 层构成: 外层属于中肠并由内胚层发育而来, 中层属于前肠并由外胚层发育而来, 内层是食道的延伸部分^[25]。幽门的前端部分称为前胃(proventriculus), 分布着多功能干细胞(GaSCs), 并由 JAK/STAT 途径控制该区域干细胞增殖^[25]。

果蝇中肠与后肠的连接处分布着另一个重要组织——马氏管, 与哺乳动物的肾脏相似, 其功能是将体腔内代谢的废物通过后肠排出体外。果蝇具有两对马氏管, 其肾脏干细胞(RNSCs)更新速度较慢, 周期大约为一个月, 由 JAK/STAT 途径调节

RNSCs 增殖^[18]。

除果蝇中肠干细胞外, 其他区域的干细胞增殖与分化机制研究结果较少。如呈酸性的 CCR 区域, GsSCs 是如何分化为具有特殊形态的铜细胞(copper cells)和间隙细胞(interstitial cells), 并参与该区域的生理功能等仍不清楚, 有待进一步研究。

4 果蝇中肠干细胞分化机制

4.1 果蝇中肠干细胞分化因素

正常条件下, 果蝇肠道干细胞增殖与分化活性较低。但是, 在外源病原体感染肠道后, 干细胞增殖与分化活性明显增强。引起肠道干细胞分化的原因主要有 3 个方面: a. 病原体感染导致肠道产生大量的 ROS, 其中病原体释放的尿嘧啶是诱导 ROS 的重要因子, 但并不是所有病原体都产生尿嘧啶。除了肠道相关病原体(如 Ecc15, *S. marcescens* 等), 除草剂(paraquat)和过氧化氢(H₂O₂)也能提高肠道 ROS 水平。虽然 ROS 可以杀死病原体, 但是过量的 ROS 会损伤肠道细胞。因此肠道内的氧化还原水平可以直接诱导肠道干细胞分化, 此过程不受肠道细胞凋亡的影响^[48]。b. 病原体释放的毒性因子引起肠道细胞凋亡, 所以需要干细胞的不断分化来弥补凋亡引起的缺陷。如铜绿色假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*)可以释放具有成孔能力的毒性因子, 破坏肠道围食膜而引起表皮细胞凋亡。十二烷基硫酸钠(SDS)可以直接导致肠道细胞凋亡而促进干细胞分化^[49]。因此, 表皮细胞凋亡是引起肠道干细胞分化的又一重要因素。c. 肠道干细胞分化可以既不受肠道内氧化还原水平影响也不受表皮凋亡细胞干扰, 而是受到某些未知的因素控制^[49]。总之, 影响果蝇肠道干细胞分化的因素比较复杂, 其调控机制有待继续深入研究。

4.2 果蝇中肠干细胞分化相关信号

ECs 是果蝇肠道的主要细胞类型, 而 EE 细胞则相对较少。前体细胞间的 Delta-Notch 活性调控干细胞分化。干细胞有丝分裂后, 新形成的 ISCs 仍具有 Delta 活性, 但 EBs 失去 Delta 而具有较高的 Notch 活性, 前体细胞较高的 Notch 活性(高于决定其分化为 EC 细胞的 Notch 活性^[50])赋予该细胞的分化属性。高活性 Notch 分化为 ECs、相对低活性分化为 EE 细胞^[50]。研究表明 EB 细胞中低活性的 Notch 引起 Ase 增加, 进而促进分化为 EE 细胞^[51]。Notch 在哺乳动物肠道内的功能与果蝇相反, 哺乳动物肠道内 Notch 促进肠道干细胞增殖; 另外,

EB 细胞的 Notch 抑制干细胞内 JAK/STAT 活性进而控制其增殖^[52]。研究表明 Delta-Notch 途径同样控制 CCR 区域干细胞(GsSCs)的分化。GsSCs 为三元分化体系,过渡型细胞(GB 细胞)分化为三种类型细胞:上皮细胞、铜细胞和内分泌细胞^[47]。但 ISC 为二元分化体系,EBs 分化为 ECs 和 EE 细胞。JAK/STAT 途径通过 Delta-Notch 信号影响果蝇肠道干细胞增殖和分化,此外该途径还通过另一未知因子控制干细胞行为^[40]。

5 果蝇肠道共生菌对干细胞增殖与分化的影响

与哺乳动物类似,果蝇肠道内聚集着一定数量的共生菌群(symbiotic bacterias),但是其种类和数量远少于哺乳动物。人类肠道共生菌大约有 500 种,而果蝇只有大约 20~50 种。由于果蝇肠道共生菌的种类和数量相对简单,因此果蝇成为研究肠道共生菌与宿主之间相互关系的重要模式生物^[53-58]。果蝇肠道共生菌主要由醋杆菌(*Acetobacter*)、植物乳酸菌(*Lactobacillus plantarum*)、肠杆菌(*Enterobacter*)以及肠球菌(*Enterococcus*)构成^[59]。肠道内醋杆菌与葡杆菌是竞争关系,醋杆菌数量下降引起葡杆菌数量急剧上升,过多的葡杆菌将导致肠道功能异常进而引起肠道疾病。

肠道共生菌数量随着果蝇年龄增长而增多。研究表明老龄果蝇肠道内 JNK 活性增强,由此可见,JNK 活性与肠道内共生菌数量密切相关。无菌培养的老龄果蝇肠道 JNK 活性与正常培养的野生型果蝇相似。JNK 活性增强不仅刺激肠道干细胞增殖,而且诱导干细胞发生错误分化。老龄化引起的过量共生菌是导致干细胞过度增殖和错误分化的原因之一,因此研究老龄果蝇肠道共生菌的变化对揭示人类老龄化引起的肠道疾病具有重要意义。

目前已经完成醋杆菌的基因组测序,该共生菌通过 PQQ-ADH(periplasmic pyrroloquinoline quinone-dependent alcohol dehydrogenase)依赖的氧化呼吸链产生醋酸,并利用胰岛素转导途径来控制 ISC 的增殖与分化以及身体发育速度、大小和新陈代谢等。利用丧失 PQQ-ADH 活性的醋杆菌突变体菌株 P3G5 刺激果蝇肠道细胞时,干细胞异常增殖和分化现象受到抑制,肠道下皮细胞数量明显减少。研究表明,P3G5 菌株调节肠道干细胞增殖与分化和 JAK/STAT 途径有密切相关^[60]。

6 结语与展望

目前对于果蝇肠道干细胞的研究处于起步阶段,肠道内复杂的信号转导途径是该领域研究的核心。果蝇干细胞增殖与分化机制与哺乳动物有着高度保守性,研究果蝇肠道干细胞增殖与分化机制对揭示人类肠道相关疾病的发生具有重要科学意义。同时该领域仍有许多关键问题有待解决。首先,针对果蝇肠道内分泌细胞的研究结果相对较少。部分研究认为肠道干细胞可以直接分化为内分泌细胞^[61],对这些分化细胞的亚分类和功能研究也处于起步阶段^[62-63]。同时内分泌细胞是否参与干细胞的增殖与分化等仍不清楚。其次,果蝇肠道共生菌和干细胞增殖与分化机制的关系仍是难题,而且肠道共生菌维持肠道内稳态的机制有待进一步解决。再次,由于果蝇中后肠是干细胞增殖与分化活性最强的区域^[14],因此大部分研究集中于中后肠。根据形态和功能分类,果蝇肠道可以划分为多个不同的亚区域,各亚区域具有不同形态特征的肠道细胞,但这些具有鲜明特征的细胞其功能尚不清楚,有待进一步研究^[64]。总之,本文对果蝇肠道干细胞增殖及分化机制的最新研究进展进行了综述,为阐明人类肠道病症的发病机理提供科学依据。

参 考 文 献

- [1] Li Q, Li S, Mana-Capelli S, *et al.* The conserved misshapen-warts-Yorkie pathway acts in enteroblasts to regulate intestinal stem cells in *Drosophila*. *Dev Cell*, 2014, **31**(3): 291-304
- [2] Ryu J H, Ha E M, Lee W J. Innate immunity and gut-microbe mutualism in *Drosophila*. *Dev Comp Immunol*, 2010, **34** (4): 369-376
- [3] Kuraishi T, Binggeli O, Opota O, *et al.* Genetic evidence for a protective role of the peritrophic matrix against intestinal bacterial infection in *Drosophila melanogaster*. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, **108**(38): 15966-15971
- [4] Buchon N, Osman D, David F P, *et al.* Morphological and molecular characterization of adult midgut compartmentalization in *Drosophila*. *Cell Rep*, 2013, **3**(5): 1725-1738
- [5] Lee K A, Kim S H, Kim E K, *et al.* Bacterial-derived uracil as a modulator of mucosal immunity and gut-microbe homeostasis in *Drosophila*. *Cell*, 2013, **153**(4): 797-811
- [6] Bae Y S, Choi M K, Lee W J. Dual oxidase in mucosal immunity and host-microbe homeostasis. *Trends Immunol*, 2010, **31**(7): 278-287
- [7] Lee K A, Kim B, Bhin J, *et al.* Bacterial uracil modulates *Drosophila* DUOX-dependent gut immunity via Hedgehog-induced

- signaling endosomes. *Cell Host Microbe*, 2015, **17**(2): 191–204
- [18] Charroux B, Royet J. Gut-microbiota interactions in non-mammals: what can we learn from *Drosophila*?. *Semin Immunol*, 2012, **24**(1): 17–24
- [9] Ha E M, Lee K A, Park S H, *et al.* Regulation of DUOX by the galphaq-phospholipase $C\beta$ - Ca^{2+} pathway in *Drosophila* gut immunity. *Dev Cell*, 2009, **16**(3): 386–397
- [10] Ha E M, Lee K A, Seo Y Y, *et al.* Coordination of multiple dual oxidase-regulatory pathways in responses to commensal and infectious microbes in *Drosophila* gut. *Nat Immunol*, 2009, **10**(9): 949–957
- [11] Wu S C, Liao C W, Pan R L, *et al.* Infection-induced intestinal oxidative stress triggers organ-to-organ immunological communication in *Drosophila*. *Cell Host Microbe*, 2012, **11**(4): 410–417
- [12] Jiang H, Edgar B A. Intestinal stem cells in the adult *Drosophila* midgut. *Exp Cell Res*, 2011, **317**(19): 2780–2788
- [13] Dutta D, Dobson A J, Houtz P L, *et al.* Regional cell-specific transcriptome mapping reveals regulatory complexity in the adult *Drosophila* midgut. *Cell Rep*, 2015, **12**(2): 346–358
- [14] Biteau B, Hochmuth C E, Jasper H. Maintaining tissue homeostasis: dynamic control of somatic stem cell activity. *Cell Stem Cell*, 2011, **9**(5): 402–411
- [15] Strand M, Micchelli C A. Regional control of *Drosophila* gut stem cell proliferation: EGF establishes GSSC proliferative set point & controls emergence from quiescence. *PLoS One*, 2013, **8** (11): e80608
- [16] O'Brien L E. Regional specificity in the *Drosophila* midgut: setting boundaries with stem cells. *Cell Stem Cell*, 2013, **13**(4): 375–376
- [17] 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**(7204): 651–655
- [18] Singh S R, Liu W, Hou S X. The adult *Drosophila* malpighian tubules are maintained by multipotent stem cells. *Cell Stem Cell*, 2007, **1**(2): 191–203
- [19] Ferrandon D. The complementary facets of epithelial host defenses in the genetic model organism *Drosophila melanogaster*: from resistance to resilience. *Curr Opin Immunol*, 2013, **25**(1): 59–70
- [20] Wenyan Ren, Yan Zhang, Min Li, *et al.* Windpipe controls *Drosophila* intestinal homeostasis by regulating JAK/STAT pathway *via* promoting receptor endocytosis and lysosomal degradation. *PLoS Genet*, 2015, **11**(4): e1005180
- [21] Zhou J, Florescu S, Boettcher A L, *et al.* Dpp/Gbb signaling is required for normal intestinal regeneration during infection. *Dev Biol*, 2015, **399**(2): 189–203
- [22] Park J S, Na H J, Pyo J H, *et al.* Requirement of ATR for maintenance of intestinal stem cells in aging *Drosophila*. *Aging* (Albany NY), 2015, **7**(5): 307–318
- [23] Micchelli C A, Perrimon N. Evidence that stem cells reside in the adult *Drosophila* midgut epithelium. *Nature*, 2006, **439** (7075): 475–479
- [24] Strand M, Micchelli C A. Quiescent gastric stem cells maintain the adult *Drosophila* stomach. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, **108**(43): 17696–17701
- [25] Singh S R, Zeng X, Zheng Z, *et al.* The adult *Drosophila* gastric and stomach organs are maintained by a multipotent stem cell pool at the foregut/midgut junction in the cardia (proventriculus). *Cell Cycle*, 2011, **10**(7): 1109–1120
- [26] Kapuria S, Karpac J, Biteau B, *et al.* Notch-mediated suppression of TSC2 expression regulates cell differentiation in the *Drosophila* intestinal stem cell lineage. *PLoS Genet*, 2012, **8**(11): e1003045
- [27] Kopan R, Ilgan M X. The canonical Notch signaling pathway: unfolding the activation mechanism. *Cell*, 2009, **137**(2): 216–233
- [28] Lu Y, Li Z. Notch signaling downstream target E (spl)mbeta is dispensable for adult midgut homeostasis in *Drosophila*. *Gene*, 2015, **560**(1): 89–95
- [29] Beehler-Evans R, Micchelli C A. Generation of enteroendocrine cell diversity in midgut stem cell lineages. *Development*, 2015, **142**(4): 654–664
- [30] Goulas S, Conder R, Knoblich J A. The par complex and integrins direct asymmetric cell division in adult intestinal stem cells. *Cell Stem Cell*, 2012, **11**(4): 529–540
- [31] O'Brien L E, Soliman S S, Li X, *et al.* Altered modes of stem cell division drive adaptive intestinal growth. *Cell*, 2011, **147** (3): 603–614
- [32] Adams P D, Jasper H, Rudolph K L. Aging-induced stem cell mutations as drivers for disease and cancer. *Cell Stem Cell*, 2015, **16**(6): 601–612
- [33] Takashima S, Gold D, Hartenstein V. Stem cells and lineages of the intestine: a developmental and evolutionary perspective. *Dev Genes Evol*, 2013, **223**(1–2): 85–102
- [34] Ayyaz A, Li H, Jasper H. Haemocytes control stem cell activity in the *Drosophila* intestine. *Nat Cell Biol*, 2015, **17**(6): 736–748
- [35] Nászai M, Carroll L R, Cordero J B. Intestinal stem cell proliferation and epithelial homeostasis in the adult *Drosophila* midgut. *Insect Biochem Mol Biol*, 2015, pii: S0965–1748 (15) 30003–30005
- [36] Bond D, Foley E. Autocrine platelet-derived growth factor-vascular endothelial growth factor receptor-related (Pvr) pathway activity controls intestinal stem cell proliferation in the adult *Drosophila* midgut. *J Biol Chem*, 2012, **287**(33): 27359–27370
- [37] Tian A, Jiang J. Hedgehog fuels gut regeneration. *Oncotarget*, 2015, **6**(25): 20750–20751
- [38] Choi N H, Lucchetta E, Ohlstein B. Nonautonomous regulation of *Drosophila* midgut stem cell proliferation by the insulin-signaling pathway. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, **108**(46): 18702–18707
- [39] Hochmuth C E, Biteau B, Bohmann D, *et al.* Redox regulation by Keap1 and Nrf2 controls intestinal stem cell proliferation in *Drosophila*. *Cell Stem Cell*, 2011, **8**(2): 188–199
- [40] Owusu-Ansah E, Banerjee U. Reactive oxygen species prime *Drosophila* haematopoietic progenitors for differentiation. *Nature*, 2009, **461**(7263): 537–541
- [41] Cordero J B, Stefanatos R K, Scopelliti A, *et al.* Inducible progenitor-derived wingless regulates adult midgut regeneration in

- Drosophila*. EMBO J, 2012, **31**(19): 3901–3917
- [42] Scopelliti A, Cordero J B, Diao F, *et al*. Local control of intestinal stem cell homeostasis by enteroendocrine cells in the adult *Drosophila* midgut. Curr Biol, 2014, **24**(11): 1199–1211
- [43] Lin G, Xu N, Xi R. Paracrine wingless signaling controls self-renewal of *Drosophila* intestinal stem cells. Nature, 2008, **455**(7216): 1119–1123
- [44] Lin G, Xu N, Xi R. Paracrine unpaired signaling through the JAK/STAT pathway controls self-renewal and lineage differentiation of *Drosophila* intestinal stem cells. J Mol Cell Biol, 2010, **2**(1): 37–49
- [45] Li Z, Zhang Y, Han L, *et al*. Trachea-derived dpp controls adult midgut homeostasis in *Drosophila*. Dev Cell, 2012, **24**(2): 133–143
- [46] Fox D T, Spradling A C. The *Drosophila* hindgut lacks constitutively active adult stem cells but proliferates in response to tissue damage. Cell Stem Cell, 2009, **5**(3): 290–297
- [47] Wang C, Guo X, Xi R. EGFR and Notch signaling respectively regulate proliferative activity and multiple cell lineage differentiation of *Drosophila* gastric stem cells. Cell Res, 2014, **24**(5): 610–627
- [48] Jiang H, Patel P H, Kohlmaier A, *et al*. Cytokine/Jak/Stat signaling mediates regeneration and homeostasis in the *Drosophila* midgut. Cell, 2009, **137**(7): 1343–1355
- [49] Amcheslavsky A, Jiang J, Ip Y T. Tissue damage-induced intestinal stem cell division in *Drosophila*. Cell Stem Cell, 2009, **4**(1): 49–61
- [50] Perdigoto C N, Schweisguth F, Bardin A J. Distinct levels of notch activity for commitment and terminal differentiation of stem cells in the adult fly intestine. Development, 2011, **138**(21): 4585–4595
- [51] Zeng X, Lin X, Hou S X. The Osa-containing SWI/SNF chromatin-remodeling complex regulates stem cell commitment in the adult *Drosophila* intestine. Development, 2013, **140**(17): 3532–3540
- [52] Liu W, Singh S R, Hou S X. JAK-STAT is restrained by notch to control cell proliferation of the *Drosophila* intestinal stem cells. J Cell Biochem, 2010, **109**(5): 992–999
- [53] Buchon N, Broderick N A, Lemaitre B. Gut homeostasis in a microbial world: insights from *Drosophila melanogaster*. Nat Rev Microbiol, 2013, **11**(9): 615–626
- [54] Broderick N A, Buchon N, Lemaitre B. Microbiota-induced changes in *Drosophila melanogaster* host gene expression and gut morphology. MBio, 2014, **5**(3): e01117–14
- [55] You H, Lee W J, Lee W J. Homeostasis between gut-associated microorganisms and the immune system in *Drosophila*. Curr Opin Immunol, 2014, **30**: 48–53
- [56] Kim S H, Lee W J. Role of DUOX in gut inflammation: lessons from *Drosophila* model of gut-microbiota interactions. Front Cell Infect Microbiol, 2014, **3**: 116
- [57] Lee W J, Brey P T. How microbiomes influence metazoan development: insights from history and *Drosophila* modeling of gut-microbe interactions. Annu Rev Cell Dev Biol, 2013, **29**: 571–592
- [58] Yu S, Nie Y, Knowles B, *et al*. TLR sorting by Rab11 endosomes maintains intestinal epithelial-microbial homeostasis. EMBO J, 2014, **33**(17): 1882–1895
- [59] Broderick N A, Lemaitre B. Gut-associated microbes of *Drosophila melanogaster*. Gut Microbes, 2012, **3**(4): 307–321
- [60] Shin S C, Kim S H, You H. *Drosophila* microbiome modulates host developmental and metabolic homeostasis via insulin signaling. Science, 2011, **334**(6056): 670–674
- [61] Zeng X, Hou S X. Enteroendocrine cells are generated from stem cells through a distinct progenitor in the adult *Drosophila* posterior midgut. Development, 2015, **142**(4): 644–653
- [62] Beehler-Evans R, Micchelli C A. Generation of enteroendocrine cell diversity in midgut stem cell lineages. Development, 2015, **142**(4): 654–664
- [63] Beebe K, Park D, Taghert P H, *et al*. The *Drosophila* prosecretory transcription factor dimmed is dynamically regulated in adult enteroendocrine cells and protects against gram-negative infection. G3 (Bethesda), 2015, **5**(7): 1517–1524
- [64] Buchon N, Osman D, David F P, *et al*. Morphological and molecular characterization of adult midgut compartmentalization in *Drosophila*. Cell Rep, 2013, **3**(5): 1725–1738

The Functional Mechanisms and Research Progresses of Midgut Intestinal Stem Cells in *Drosophila**

LIU Qiang, JIN Li-Hua**

(College of Life Science, Northeast Forestry University, Harbin 150040)

Abstract Animal guts are constantly exposed to various ingested microbes that trigger immune response. Prolonged infection causes gastrointestinal diseases in human. The *Drosophila* midgut has emerged as a useful model to study the homeostasis maintained by resident intestinal stem cells (ISCs) and their progeny, creating an active research field with prolific publications. In this study, we make a summing up of relevant researches of the mechanisms on the proliferation and differentiation of ISCs, meanwhile, we look far ahead into the prospect in this field, which make the theoretical base of the research for gut homeostasis in *Drosophila*.

Key words intestinal stem cells, gut homeostasis, gut immunity, proliferation and differentiation

DOI: 10.16476/j.pibb.2015.0199

* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (31270923) and the Fundamental Research Funds for the Central Universities (DL13EA08-01).

**Corresponding author.

Tel: 86-451-82190242, E-mail: lhjin2000@hotmail.com

Received: July 4, 2015 Accepted: September 17, 2015