

果蝇造血器官淋巴腺的研究进展

李坤, 金丽华*

东北林业大学生命科学学院, 哈尔滨 150000

摘要: 黑腹果蝇(*Drosophila melanogaster*)是生物学研究中重要的模式生物之一。果蝇造血过程主要发生于胚胎和幼虫阶段,淋巴腺作为幼虫阶段的主要造血器官,由髓质区(medullary zone, MZ)、皮质区(cortical zone, CZ)及后端信号中心区(posterior signal center, PSC)组成。淋巴腺在多种信号通路的调控下,能够维持血细胞的增殖和分化相对稳态,这对于果蝇的造血活动和正常生存均具有重要作用。综述了造血器官淋巴腺的形成过程及维持淋巴腺稳态的信号调节通路,以期对淋巴腺血细胞的详细分类和相应的功能研究奠定理论基础。

关键词: 果蝇;造血器官;淋巴腺;信号通路

DOI: 10.19586/j.2095-2341.2021.0135

中图分类号: Q965 文献标志码: A

Research Progress of Hematopoietic Lymph Gland in *Drosophila*

LI Kun, JIN Lihua*

College of Life Science, Northeast Forestry University, Harbin 150000, China

Abstract: *Drosophila melanogaster* is one of the important model organisms in biological research. The hemopoietic process of *Drosophila* mainly occurs during embryonic and larval stages. The lymph gland is the main hematopoietic organ in larval stage, which composed of medullary zone (MZ), cortical zone (CZ) and posterior signal center (PSC). A variety of signaling pathways plays a key role in regulating progenitor homeostasis in lymph glands. The relative steady state of blood cell is very important for the hematopoiesis and normal survival of *Drosophila*. This paper introduced the formation process of lymph gland and the signal pathway of maintaining lymph gland homeostasis, in order to lay a theoretical foundation for the detailed classification of lymph gland blood cells and the corresponding functional research.

Key words: *Drosophila*; hematopoiesis; lymph gland; signal pathway

果蝇造血过程贯穿整个生命周期,在免疫响应和营养物质运输中发挥关键作用,其主要分为胚胎阶段和幼虫阶段^[1]。胚胎阶段血细胞从头部中胚层运出,随后移动到全部胚胎;在幼虫阶段,淋巴腺是主要的造血器官。2个阶段的血细胞均可保留至成虫时期,维持果蝇成虫的生命活动。除上述2个阶段外,近年来,研究发现,果蝇成虫时期可能也存在造血器官。2015年, Ghosh等^[2]发现果蝇成虫背部存在4个由不同血细胞组成的细胞群,其具有一定的造血功能;然而,2019年, Sanchez等^[3]的研究表明,这些细胞群中血细胞不具

有增殖能力,因此,成虫阶段的造血作用仍存在争议。

淋巴腺发育过程从胚胎时期开始并于三龄幼虫时期成熟,蛹期淋巴腺裂解,释放血细胞进入循环系统并保留至成虫期^[4]。成熟淋巴腺中的前体血细胞类似于哺乳动物骨髓造血干细胞(hematopoietic stem cells, HSC),后端信号中心区细胞近似于干细胞微环境,成熟血细胞与哺乳动物髓系血细胞功能相似;并且,淋巴腺的稳态由一系列与哺乳动物高度保守的因子和信号通路调控,因此,淋巴腺已成为研究造血功能的重要模型^[5]。本文

收稿日期: 2021-07-15; 接受日期: 2021-11-08

基金项目: 国家自然科学基金项目(21964017)。

联系方式: 李坤 E-mail: 1062832672@qq.com; * 通信作者 金丽华 E-mail: lhjin2000@hotmail.com.

总结了血细胞类型和功能、淋巴腺发育过程及调控淋巴腺稳态的几种典型信号通路,以期对淋巴腺血细胞的功能研究奠定一定的理论基础。

1 果蝇的3种血细胞类型及其功能

目前在果蝇中已鉴定出3种形态功能不同的血细胞,包括浆细胞(plasmatocytes)、晶细胞(cystic cells)和薄层细胞(lamellocytes),分别具有产生抗菌肽、吞噬和促进伤口愈合等功能^[6]。健康果蝇的淋巴腺可以产生2种成熟血细胞,即浆细胞和晶细胞(图1),它们可以持续生存到蛹期和成虫期;此外,还存在另一种成熟血细胞,即薄层细胞,其只有在黄蜂寄生或病原体感染时才能被诱导产生^[5]。

1.1 浆细胞

浆细胞类似于哺乳动物的巨噬细胞,直径为8~10 μm ,相对较小,占血细胞总数的90%~95%,其细胞质较多,并含有丰富的溶酶体、内质网等^[7]。浆细胞的主要功能为专一性噬菌、吞噬和降解死亡细胞及碎片和入侵的病原体。CD36家族成员受体中的Crq具有调节浆细胞识别凋亡细胞的功能^[8]。除参与细胞免疫外,浆细胞分泌的抗菌肽(antimicrobial peptides, AMPs)和细胞外基质(extracellular matrix, ECM)蛋白,分别介导体液免疫反应或促进组织形成^[9]。标记浆细胞的蛋白主要有血凝素(hemolysin, Hml)、过氧化物酶(peroxidase, Pxn)、P1抗原(NimC1)蛋白、Croquemort(Crq)蛋白、胶原蛋白(Collagen)和Eater蛋白等,可以根据浆细胞的分化程度选取不同的标记物进行鉴定^[10]。

1.2 晶细胞

晶细胞直径为10~12 μm ,略大于浆细胞,占血细胞总数的2%~5%,因含有介导黑色素形成的酚氧化酶原(prophenoloxidase, PPO)而具有黑化作用^[11]。作为一种非吞噬性的血细胞,晶细胞通过释放与黑色素化相关的蛋白酶,以促进天然免疫和伤口愈合^[12]。黑色素化是一种蛋白水解级联反应,晶体内含物中的PPO能够活化游离血细胞中的酚氧化酶(phenol oxidase, PO),并催化酚类氧化成醌类,进而聚合成黑色素。黑色素与其产物,如过氧化氢、氮的氧化物等会直接导致微生物中毒^[13]。

果蝇的3个独立基因*PPO1*、*PPO2*和*PPO3*编码PPO酶,PPO3在薄层细胞中表达,PPO1和PPO2在晶细胞中表达^[13]。Notch信号通路在晶细胞分化中起主要作用,Notch及其下游效应物Lozenge(Lz)能够激活靶基因*klumpfuss*和*pebbled/hindsight*共同促进晶细胞分化^[14]。晶细胞分化早期的标记物为Lz或*pebbled/Hindsight*(Hnt),晚期标记物为酚氧化酶原(prophenoloxidase, ProPO)^[15]。

1.3 薄层细胞

薄层细胞大而扁平,形状不规则,直径为15~40 μm ,不具有吞噬能力,但通常含有比浆细胞更多的溶酶体和吞噬小泡^[16]。一般情况下,薄层细胞不易在幼虫阶段观察到,但在免疫刺激(如黄蜂寄生、伤害或机械应力)下大量产生,其可包裹和杀死过大而无法被吞噬的异物。与浆细胞和晶细胞不同,薄层细胞仅可能在幼虫体内产生,对于胚胎或成虫期,即便是在黄蜂感染后也不会出现^[17]。研究表明,许多信号通路参与了薄层细胞的分化,如Notch、JAK/STAT、JNK、Toll、EGFR和ecdysone^[18]。JNK通路在决定薄层细胞命运中起关键作用,该途径的主要成分Basket(Bsk)、Msn、Puckered(Puc)、Hemipterous(Hep)、Kayak(Kay)和FOXO均参与了这一过程^[19]。标记薄层细胞的蛋白包括Atilla、 β -PS整合素(由myospheroid编码)、 α -PS4整合素、Misshapen(Msn)、Puckered、PPO3、L2或L6^[20]。

2 淋巴腺

2.1 淋巴腺的形成

在胚胎发育的第13阶段,淋巴腺的前体在心源性中胚层表现为局部隆起^[21]。这些淋巴腺前体向背侧迁移,形成与背侧血管相关的紧密细胞簇,最终形成包括位于背侧血管侧面的多个叶的成对链。在第13~16阶段,果蝇胚胎的T1~T3 3个体节中锌指蛋白Odd阳性的细胞簇合并形成早期淋巴腺,而腹部中的Odd阳性细胞簇则形成心包细胞^[22]。此时胚胎触足复合群基因(*Antennapedia*, *Antp*)的表达仅局限于T3体节的5~6个细胞内,这些细胞随着细胞簇被合并至早期淋巴腺的后端被称为后部信号中心(rear signal center, PSC)。一级淋巴腺的其余细胞由T1~T2区段产生的Odd阳性细胞簇发育而来^[23]。

一龄和二龄早期幼虫的一级淋巴腺主要由表达 Dome 的细胞组成。在这个阶段,淋巴腺中 Dome 阳性的前体细胞开始堆积,细胞间接触紧密^[24]。到二龄晚期,一级淋巴腺中出现表达 Hml 和 Pxn 的细胞,表明血细胞开始分化,将形成二级和三级淋巴腺^[25]。淋巴腺在三龄幼虫时逐渐成熟,一级淋巴腺被分为3个不同的区域,即髓质区(medullary zone, MZ)、皮质区(cortical zone, CZ)及后端信号中心区(posterior signal center, PSC)^[26],分别行使不同的功能。在蛹期,MZ 细胞增殖并分化为终末成熟血细胞,PSC 细胞在整个淋巴腺中扩散。在蛹形成后 15 h 内,淋巴腺逐渐裂解至完全消失,并将血细胞全部释放于体腔中^[27]。

2.2 淋巴腺的不同区域

三龄幼虫完全发育时,根据细胞形态和血细胞类型等,一级淋巴腺可分成 MZ 区、CZ 区和 PSC 区3个区(图1)。MZ 区位于一级淋巴腺内部中央

区域,含有紧密相连的干细胞样前体细胞,可以产生组成 CZ 区的3种成熟血细胞,即浆细胞、晶细胞和薄层细胞(健康的幼虫体内极少)^[28],且 MZ 区可由 Dome、Tep4 和 DE-cad 来定位^[29]。CZ 区中成熟血细胞排列松散,可表达 Hml、Lz、Pxn、P1 和 Eater^[30]。在 MZ 和 CZ 之间,有一个区域为中间前体血细胞(intermediate precursor blood cells, IPs),在这里细胞经历从前体细胞到特定成熟血细胞的转变,它们具有比成熟的浆细胞和晶细胞更高的有丝分裂活性^[31]。淋巴腺另一个关键区域为 PSC 细胞,约由 30 个细胞组成,位于后部并与 MZ 前体血细胞相邻,在维持淋巴腺稳态方面起重要的调节作用^[32]。PSC 细胞可被 Serrate(Ser)、Col、Antp 和 Hedgehog(Hh)特异性标记^[30]。淋巴腺的后叶由二级、三级和四级淋巴腺组成,类似于一级淋巴腺的 MZ 区,由高表达 DE-cad、Dome 和 Col 的紧密堆积的前体血细胞组成^[33]。

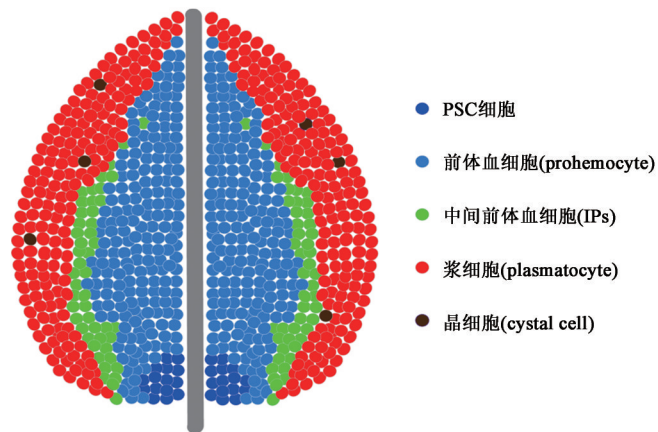


图1 三龄幼虫一级淋巴腺

Fig.1 The primary lobe of lymph gland at third instar larval stage

3 淋巴腺发育过程中的信号调控

3.1 Notch 信号

Notch 信号是在发育、干细胞自我更新和组织分化过程中参与细胞命运调节的保守信号通路^[34]。在果蝇幼虫造血过程中 Notch 信号参与晶细胞的分化和淋巴腺的维持。Notch 的胞外结构域与位于相邻细胞膜上的配体蛋白 Delta 和 Ser 相互作用,Notch 蛋白裂解并释放 Notch 胞内结构域(notch intracellular domain, NICD)进入细胞核,通过转录因子 Suppressor of Hairless [Su(H)] 激活下

游靶基因的表达^[35]。

果蝇有 2 个 Notch 配体,即 Delta 和 Ser。Delta 维持 MZ 区稳态^[36],而 Ser 在 PSC 细胞中高度表达,通过调节 Col 的转录来维持 PSC 区细胞数量和信号转导^[37]。Notch 在三龄幼虫一级淋巴腺中普遍表达^[38]。在 MZ 的前体血细胞中,Notch 通路促进未分化的血细胞向晶细胞分化,过表达 Notch、Ser 或 Su(H) 可显著增加晶细胞数量并阻止浆细胞分化^[39]。Runx 结构域转录因子 Lz 是决定晶细胞命运的关键转录因子^[40]。Srp 与 Lz 相互作用,控制 Lz 转录并决定晶细胞命运。Lz 与 Notch 信号

协同作用,有选择地激活与晶细胞分化相关的靶基因,进一步确定晶细胞的命运,并阻止其向其他细胞分化^[41];并且,Srp和Lz协同作用可上调Ush的表达,进一步调节晶细胞数量。Srp和Lz共同调控成熟晶细胞中的ProPO表达^[42-43]。除调控晶细胞命运外,Notch信号也调节细胞增殖。研究表明,Notch或Su(H)突变体果蝇的淋巴腺明显小于野生型^[44]。

3.2 JAK/STAT信号

果蝇的JAK/STAT信号通路包括3种细胞因子,即Upd1、Upd2和Upd3,细胞因子受体[Domeless (Dome)]及下游的JAK(Hop)和STAT(Stat92E)。当细胞外配体与细胞表面受体结合后,Jak激酶被激活。随后,高度保守的C末端酪氨酸残基被磷酸化,激活胞质二聚体。磷酸化的二聚体转移至细胞核内,与基因组调控区域的特定位点结合,诱导靶基因的表达^[45]。受体Dome作为前体血细胞的一个常见标记物在MZ中高度表达,并维持前体血细胞处于未分化状态^[46]。

位于JAK/STAT途径下游的Ush促进MZ的E-cad和Ptc表达,进而阻止细胞过度分化^[47]。在血细胞分化前,Ush在所有未成熟细胞中表达,在细胞分化为成熟血细胞后其表达量降低。Ush的单拷贝突变体中MZ的E-cad和Ptc水平降低,导致淋巴腺浆细胞和晶细胞数量增加^[48]。另一个抑制MZ分化的下游因子为内体运输蛋白Arj^[49]。Arj在胚胎、幼虫和成虫阶段的所有血细胞中表达^[50],在整个淋巴腺也有表达,并与STAT结合,促进其磷酸化而被激活^[51]。

STAT还介导一个独立于Dome-JAK通路的平衡信号来维持前体血细胞稳态^[52]。虽然Stat92E在整个一级淋巴腺中均有表达,但只在CZ区发挥维持前体血细胞稳态的功能^[53]。进一步研究发现,CZ区中的STAT在PDGF/VEGF受体(PDGF/VEGF receptor,PVR)信号的下流发挥作用,PVR被PSC区细胞的配体PVF1激活,进而促进腺苷脱氨酶相关生长因子(adenosine deaminase related growth factor,ADGF)的表达^[54]。PVF-PVR-STAT信号级联在早期能够促进淋巴腺增殖,后期在非自主地维持MZ中前体血细胞的稳态发挥重要作用^[55]。

3.3 Hh信号

Hh信号十分保守,在发育和器官形成过程中可调节细胞增殖、迁移和分化。当Hh配体与跨膜受体Patched(Ptc)结合时,该通路被激活。解除了Ptc对G蛋白样受体Smo向细胞膜移动的抑制作用,进而抑制Ci蛋白水解。全长Ci得以保留并转移至细胞核,调节基因表达^[56]。

淋巴腺的Hh信号对于维持MZ前体血细胞稳态具有重要意义。Hh在二龄和三龄幼虫淋巴腺的PSC细胞中表达,其受体Ptc和下游Smo、Ci在MZ中高度表达。在hh^{TS}突变体或在PSC区中诱导hh RNAi后,PSC区的大小和形态不受影响,但成熟血细胞数量明显增加^[57]。Ci和Smo功能受损或Ptc异位表达的淋巴腺会出现MZ中的前体血细胞数量减少的现象^[58]。相反,Ptc过量表达或通过抑制负调控Ci转录活性的suppressor of fused(Sufu)激活MZ中的Hh信号后,前体血细胞大量增加,成熟血细胞明显减少。以上结果表明,Hh信号源于PSC细胞,在MZ中起着维持前体血细胞造血前体状态,并阻止其分化的作用^[59-60]。

3.4 其他信号

Wg/Wnt信号在决定细胞命运、细胞增殖和稳态中起重要的调节作用。Wg蛋白在整个淋巴腺中均有表达,能够维持MZ完整性并抑制前体血细胞分化,在PSC区中通过原癌基因dMyc调节PSC细胞数量^[61]。钙信号在PSC和MZ中均有表达,MZ的钙信号传导是维持前体血细胞所必需的,在PSC区中能促进早期淋巴腺发育^[62]。另外,FGF信号通过Ht1、Ras/MAPK、转录因子Pnt和Ush促进淋巴腺的血细胞分化^[63]。BMP/Dpp信号在PSC区中被特异性激活,通过抑制dMyc的表达来维持PSC细胞数量^[64]。

来自背部血管的信号中,背部血管产生的Slit配体可激活PSC中的Robo信号,从而控制PSC区的细胞数量和聚集。最新的研究表明,心肌细胞产生的FGF通路配体bnl可能不通过PSC而直接作用于MZ的前体血细胞,进而维持淋巴腺稳态^[64]。除以上信号外,营养信号InR/TOR、Hippo通路、Toll通路以及Jumu、Bag-of-marbles(Bam)、腺苷酸核糖基化因子1(ADP ribosylation factor 1,ARF1)等也在维持淋巴腺稳态中发挥重要作用^[55]。

4 展望

果蝇是一种典型的模式生物,对遗传学研究具有重要作用。白血病是严重威胁人们生命安全的重大疾病,居我国肿瘤死亡率的第6位^[65],其中急性髓系白血病是一类起源于髓系造血祖细胞的恶性增殖性疾病^[66]。由于果蝇与哺乳动物造血系统在调节因子和信号转导通路之间存在相似性,因此,果蝇淋巴腺可作为研究哺乳动物造血疾病的理想模型。淋巴腺中含有未分化的前体血细胞和多种类型的成熟血细胞,有利于研究细胞谱系、造血干细胞的维持与分化等相关问题。近年来,研究发现在MZ与CZ之间还有一类特殊的IPs细胞,状态处于前体血细胞和成熟血细胞中间,因此,对于淋巴腺血细胞的详细分类和相应的功能有待进一步研究。

许多经典的发育信号通路已被证明在淋巴腺造血过程中起着至关重要的作用,淋巴腺中的PSC区作为信号中心为其他区域提供信号分子,维持果蝇正常的造血功能。MZ的前体血细胞受Wg、JAK/STAT等信号调节。MZ的自主性调节信号及来自PSC区(如Hh信号)和CZ(如平衡信号)的非自主性调节信号,共同调节血细胞分化。Notch、Wg和Lz信号可协同调节血细胞向晶细胞方向分化。目前,关于调节幼虫造血稳态的研究已取得了巨大的进展,但这些调节信号之间的交叉部分仍未完全明确,有待进一步深入研究。

参考文献

- [1] HOLZ A, BOSSINGER B, STRASSER T, *et al.* The two origins of hemocytes in *Drosophila* [J]. *Development*, 2003, 130 (20): 4955-4962.
- [2] GHOSH S, SINGH A, MANDAL S, *et al.* Active hematopoietic hubs in *Drosophila* adults generate hemocytes and contribute to immune response [J]. *Dev. Cell*, 2015, 33(4): 478-88.
- [3] SANCHEZ B P, MAKHIJANI K, HERBOSO L, *et al.* Adult *Drosophila* lack hematopoiesis but rely on a blood cell reservoir at the respiratory epithelia to relay infection signals to surrounding tissues [J]. *Dev. Cell*, 2019, 51(6): 787-803.
- [4] LI T K, CHONG G S, SVETLANA M. Genetic screen for regulators of lymph gland homeostasis and hemocyte maturation in *Drosophila* [J]. *G3 (Bethesda)*, 2012, 2(3): 393-405.
- [5] YU S, LUO F, JIN L H. The *Drosophila* lymph gland is an ideal model for studying hematopoiesis [J]. *Dev. Comp. Immunol.*, 2018, 83: 60-69.
- [6] HARTENSTEIN V. Blood cells and blood cell development in the animal kingdom [J]. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.*, 2006, 22: 677-712.
- [7] EVANS C J, HARTENSTEIN V, BANERJEE U. Thicker than blood: conserved mechanisms in *Drosophila* and vertebrate hematopoiesis [J]. *Dev. Cell*, 2003, 5: 673-690.
- [8] KOCKS C, CHO J H, NEHME N, *et al.* Eater, a transmembrane protein mediating phagocytosis of bacterial pathogens in *Drosophila* [J]. *Cell*, 2005, 123: 335-346.
- [9] SHANDALA T, WOODCOCK J M, NG Y, *et al.* *Drosophila* 14-3-3 ϵ has a crucial role in anti-microbial peptide secretion and innate immunity [J]. *Cell Sci.*, 2011, 124: 2165-2174.
- [10] EVANS C J, LIU T, BANERJEE U. *Drosophila* hematopoiesis: markers and methods for molecular genetic analysis [J]. *Methods*, 2014, 68: 242-251.
- [11] LANOT R, ZACHARY D, HOLDER F, *et al.* Postembryonic hematopoiesis in *Drosophila* [J]. *Dev. Biol.*, 2001, 230: 243-257.
- [12] RAMET M, LANOT R, ZACHARY D, *et al.* JNK pathway is required for efficient wound healing in *Drosophila* [J]. *Dev. Biol.*, 2002, 241: 145-156.
- [13] SÖDERHÅL K, CERENIUS L. Role of the prophenoloxidase-activating system in invertebrate immunity [J]. *Curr. Opin. Immunol.*, 1998, 10: 23-28.
- [14] TERRIENTE-FELIX A, LI J, COLLINS S, *et al.* Notch cooperates with Lozenge/Runx to lock haemocytes into a differentiation programme [J]. *Development*, 2013, 140(4): 926-937.
- [15] BENMIMOUN B, POLESELLO C, WALTZER L, *et al.* Dual role for insulin/TOR signaling in the control of hematopoietic progenitor maintenance in *Drosophila* [J]. *Development*, 2012, 139 (10): 1713-1717.
- [16] SHRESTHA R, GATEFF E. Ultrastructure and cytochemistry of the cell types in the larval hematopoietic organs and hemolymph of *Drosophila melanogaster* [J]. *Dev. Growth Differ.*, 1982, 24: 65-82.
- [17] DUDZIC J P, KONDO S, UEDA R, *et al.* *Drosophila* innate immunity: regional and functional specialization of prophenoloxidases [J/OL]. *BMC Biol.*, 2015, 13: 81 [2022-02-15]. <https://doi.org/10.1186/s12915-015-0193-6>.
- [18] LOURADOUR I, SHARMA A, MORIN-POULARD I, *et al.* Reactive oxygen species-dependent Toll/NF- κ B activation in the *Drosophila* hematopoietic niche confers resistance to wasp parasitism [J/OL]. *Elife*, 2017, 6: e25496[2022-02-15]. <https://doi.org/10.7554/eLife.25496>.
- [19] TOKUSUMI T, TOKUSUMI Y, BRAHIER M S, *et al.* Screening and analysis of Janelia flylight project enhancer-gal4 strains identifies multiple gene enhancers active during hematopoiesis in normal and wasp-challenged *Drosophila* larvae [J]. *G3 (Bethesda)*, 2017, 7(2): 437-448.
- [20] ANDERL I, VESALA L, IHALAINEN T O, *et al.* Transdifferentiation and proliferation in two distinct hemocyte lineages in *Drosophila melanogaster* larvae after wasp infection [J/OL]. *PLoS Pathog.*, 2016, 12(7): e1005746[2022-02-15]. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1005746>.
- [21] RUGENDORFF A, YOUNOSSI-HARTENSTEIN A, HARTENSTEIN V. Embryonic origin and differentiation of the *Drosophila* heart[J]. *Roux Arch. Dev. Biol.*, 1994, 203: 266-280.

- [22] MANDAL L, BANERJEE U, HARTENSTEIN V. Evidence for a fruit fly hemangioblast and similarities between lymph-gland hematopoiesis in fruit fly and mammal aorta-gonadal-mesonephros mesoderm [J]. *Nat. Genet.*, 2004, 36(9): 1019-1023.
- [23] MANDAL L, MARTINEZ-AGOSTO J A, EVANS C J, *et al.* A Hedgehog- and Antennapedia-dependent niche maintains *Drosophila* haematopoietic precursors [J]. *Nature*, 2007, 446(7133): 320-324.
- [24] KRZEMIEN J, OYALLON J, CROZATIER M, *et al.* Hematopoietic progenitors and hemocyte lineages in the *Drosophila* lymph gland [J]. *Dev. Biol.*, 2010, 346: 310-319.
- [25] JUNG S H, EVANS C J, UEMURA C, *et al.* The *Drosophila* lymph gland as a developmental model of hematopoiesis [J]. *Development*, 2005, 132(11): 2521-2533.
- [26] GRIGORIAN M, MANDAL L, HARTENSTEIN V. Hematopoiesis at the onset of metamorphosis: terminal differentiation and dissociation of the *Drosophila* lymph gland [J]. *Dev. Genes Evol.*, 2011, 221(3): 121-131.
- [27] MINAKHINA S, STEWARD R. Hematopoietic stem cells in *Drosophila* [J]. *Development*, 2010, 137: 27-31.
- [28] HARTENSTEIN V. Blood cells and blood cell development in the animal kingdom [J]. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.*, 2006, 22: 677-712.
- [29] IRVING P, UBEDA J M, DOUCET D, *et al.* New insights into *Drosophila* larval haemocyte functions through genome-wide analysis [J]. *Cell Microbiol.*, 2005, 7(3): 335-350.
- [30] YU S, LUO F, JIN L H. The *Drosophila* lymph gland is an ideal model for studying hematopoiesis [J]. *Dev. Comp. Immunol.*, 2018, 83: 60-69.
- [31] ZHANG C U, CADIGAN K M. The matrix protein Tigrin regulates plasmatocyte maturation in *Drosophila* larva [J]. *Development*, 2017, 144(13): 2415-2427.
- [32] KRZEMIEN J, DUBOIS L, MAKKI R, *et al.* Control of blood cell homeostasis in *Drosophila* larvae by the posterior signaling centre [J]. *Nature*, 2007, 446(7133): 325-328.
- [33] BENMIMOUN B, POLESSELLO C, HAENLIN M, *et al.* The EBF transcription factor Collier directly promotes *Drosophila* blood cell progenitor maintenance independently of the niche [J]. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2015, 112(29): 9052-9057.
- [34] ESPINOZA I, POCHAMPALLY R, XING F, *et al.* Notch signaling: targeting cancer stem cells and epithelial-to-mesenchymal transition [J]. *Onco. Targets Ther.*, 2013, 6: 1249-1259.
- [35] KOPAN R, ILAGAN M. The canonical Notch signaling pathway: unfolding the activation mechanism [J]. *Cell*, 2009, 137(2): 216-233.
- [36] CHO B, YOON S H, LEE D, *et al.* Single-cell transcriptome maps of myeloid blood cell lineages in *Drosophila* [J/OL]. *Nat. Commun.*, 2020, 11(1): 4483[2022-02-15]. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18135-y>.
- [37] CROZATIER M, UBEDA J M, VINCENT A, *et al.* Cellular immune response to parasitization in *Drosophila* requires the EBF orthologue collier [J/OL]. *PLoS Biol.*, 2004, 2(8): E196[2022-02-15]. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0020196>.
- [38] SMALL C, RAMROOP J, OTAZO M, *et al.* An unexpected link between notch signaling and ROS in restricting the differentiation of hematopoietic progenitors in *Drosophila* [J]. *Genetics*, 2014, 197: 471-483.
- [39] BLANCO-OBREGON D, KATZ M J, DURRIEU L, *et al.* Context-specific functions of Notch in *Drosophila* blood cell progenitors [J]. *Dev. Biol.*, 2020, 462(1): 101-115.
- [40] LEBESTKY T, CHANG T, HARTENSTEIN V, *et al.* Specification of *Drosophila* hematopoietic lineage by conserved transcription factors [J]. *Science*, 2000, 288(5463): 146-149.
- [41] TERRIENTE-FELIX A, LI J, COLLINS S, *et al.* Notch cooperates with Lozenge/Runx to lock haemocytes into a differentiation programme [J]. *Development*, 2013, 140(4): 926-937.
- [42] WALTZER L, BATAILLÉ L, PEYREFITTE S, *et al.* Two isoforms of Serpent containing either one or two GATA zinc fingers have different roles in *Drosophila* haematopoiesis [J]. *EMBO J.*, 2002, 21(20): 5477-5486.
- [43] WALTZER L, FERJOUX G, BATAILLÉ L, *et al.* Cooperation between the GATA and RUNX factors serpent and lozenge during *Drosophila* hematopoiesis [J]. *EMBO J.*, 2003, 22(24): 6516-6525.
- [44] DEY N S, RAMESH P, CHUGH M, *et al.* Correction: Dpp dependent Hematopoietic stem cells give rise to Hh dependent blood progenitors in larval lymph gland of *Drosophila* [J/OL]. *Elife*, 2019, 8: e51742[2022-02-15]. <https://doi.org/10.7554/eLife.51742>.
- [45] FERGUSON G B, MARTINEZ-AGOSTO J A. The TEAD family transcription factor Scalloped regulates blood progenitor maintenance and proliferation in *Drosophila* through PDGF/VEGFR receptor (Pvr) signaling [J]. *Dev. Biol.*, 2017, 425(1): 21-32.
- [46] MAKKI R, MEISTER M, PENNETIER D, *et al.* A short receptor downregulates JAK/STAT signalling to control the *Drosophila* cellular immune response [J/OL]. *PLoS Biol.*, 2010, 8(8): e1000441[2022-02-15]. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1000441>.
- [47] GAO H, WU X, FOSSETT N. *Drosophila* E-cadherin functions in hematopoietic progenitors to maintain multipotency and block differentiation [J/OL]. *PLoS ONE*, 2013, 8(9): e74684[2022-02-15]. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0074684>.
- [48] GAO H, WU X, FOSSETT N. Upregulation of the *Drosophila* Friend of GATA gene U-shaped by JAK/STAT signaling maintains lymph gland prohemocyte potency [J]. *Mol. Cell Biol.*, 2009, 29(22): 6086-6096.
- [49] KULKARNI V, KHADILKAR R J, MAGADI S S, *et al.* Asrij maintains the stem cell niche and controls differentiation during *Drosophila* lymph gland hematopoiesis [J/OL]. *PLoS ONE*, 2011, 6(11): e27667[2022-02-15]. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0027667>.
- [50] PHILLIPS R L, ERNST R E, BRUNK B, *et al.* The genetic program of hematopoietic stem cells [J]. *Science*, 2000, 288(5471): 1635-1640.
- [51] SINHA A, KHADILKAR R J, VINAY K S, *et al.* Conserved regulation of the Jak/STAT pathway by the endosomal protein asrij maintains stem cell potency [J]. *Cell Rep.*, 2013, 4(4): 649-658.
- [52] MONDAL B C, MUKHERJEE T, MANDAL L, *et al.* Interaction between differentiating cell- and niche-derived signals in

- hematopoietic progenitor maintenance [J]. *Cell*, 2011, 147(7): 1589-600.
- [53] MINAKHINA S, TAN W, STEWARD R. JAK/STAT and the GATA factor Pannier control hemocyte maturation and differentiation in *Drosophila* [J]. *Dev. Biol.*, 2011, 352: 308-316.
- [54] FERGUSON G B, MARTINEZ-AGOSTO J A. The TEAD family transcription factor Scalloped regulates blood progenitor maintenance and proliferation in *Drosophila* through PDGF/VEGFR receptor (Pvr) signaling [J]. *Dev. Biol.*, 2017, 425: 21-32.
- [55] LAN W, LIU S, ZHAO L, *et al.*. Regulation of *Drosophila* hematopoiesis in lymph gland: from a developmental signaling point of view [J/OL]. *Int. J. Mol. Sci.*, 2020, 21(15): 5246[2022-02-15]. <https://doi.org/10.3390/ijms21155246>.
- [56] ZHAO L, WANG L, CHI C, *et al.*. The emerging roles of phosphatases in Hedgehog pathway [J/OL]. *Cell Commun. Signal*, 2017, 15: 35[2022-02-15]. <https://doi.org/10.1186/s12964-017-0191-0>.
- [57] BALDEOSINGH R, GAO H, WU X, *et al.*. Hedgehog signaling from the posterior signaling center maintains U-shaped expression and a prohemocyte population in *Drosophila* [J]. *Dev. Biol.*, 2018, 441(1): 132-145.
- [58] GIORDANI G, BARRACO M, GIANGRANDE A, *et al.*. The human Smoothened inhibitor PF-04449913 induces exit from quiescence and loss of multipotent *Drosophila* hematopoietic progenitor cells [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(34): 55313-55327.
- [59] TOKUSUMI T, TOKUSUMI Y, SCHULZ R A. The miR-7 and bag of marbles genes regulate Hedgehog pathway signaling in blood cell progenitors in *Drosophila* larval lymph glands [J/OL]. *Genesis*, 2018, 56: e23210[2022-02-15]. <https://doi.org/10.1002/dvg.23210>.
- [60] SINENKO S A, MANDAL L, MARTINEZ-AGOSTO J A, *et al.*. Dual role of wingless signaling in stem-like hematopoietic precursor maintenance in *Drosophila* [J]. *Dev. Cell*, 2009, 16: 756-763.
- [61] SHIM J, MUKHERJEE T, MONDAL B C, *et al.*. Olfactory control of blood progenitor maintenance [J]. *Cell*, 2013, 155(5): 1141-1153.
- [62] DRAGOJLOVIC-MUNTHER M, MARTINEZ-AGOSTO J A. Extracellular matrix-modulated Heartless signaling in *Drosophila* blood progenitors regulates their differentiation via a Ras/ETS/FOG pathway and target of rapamycin function [J]. *Dev. Biol.*, 2013, 384(2): 313-330.
- [63] PENNETIER D, OYALLON J, MORIN-POULARD I, *et al.*. Size control of the *Drosophila* hematopoietic niche by bone morphogenetic protein signaling reveals parallels with mammals [J]. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2012, 109: 3389-3394.
- [64] DESTALMINIL-LETOURNEAU M, MORIN-POULARD I, TIAN Y, *et al.*. The vascular niche controls *Drosophila* hematopoiesis via fibroblast growth factor signaling [J/OL]. *Elife*, 2021, 10: e64672[2022-02-15]. <https://doi.org/10.7554/eLife.64672>.
- [65] 张明英,袁佳佳,张晓茹,等.不同转染方法包装慢病毒感染人白血病细胞的比较研究[J]. *生物技术进展*, 2019, 9(3): 262-270.
- [66] 许杰,王可飞,魏晓晶,等.基于生物信息学分析 SCHIP1 在急性髓系白血病中的表达及其临床意义[J]. *生物技术进展*, 2020, 10(4): 417-425.