



## Notch信号通路对T细胞发育分化及功能调控的研究进展

孙菁 综述, 管俊昌 审校

引用本文:

孙菁 综述,管俊昌 审校. Notch信号通路对T细胞发育分化及功能调控的研究进展[J]. 蚌埠医学院学报, 2022, 47(5): 696–698.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2022.05.035>

---

## 您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

[木犀草素对小鼠体外培养前成骨细胞MC3 T3-E1增殖、分化、矿化和Wnt通路的影响](#)

Effect of luteolin on the proliferation, differentiation, mineralization and Wnt pathway of MC3 T3-E1 osteoblasts in vitro

蚌埠医学院学报. 2017, 42(1): 44–47 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2017.01.012>

[滤泡辅助性T细胞的研究进展](#)

蚌埠医学院学报. 2019, 44(1): 138–140, 后插1 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2019.01.039>

[间充质干细胞与肿瘤关系的研究进展](#)

蚌埠医学院学报. 2019, 44(1): 134–137 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2019.01.038>

[自噬在巨噬细胞极化中的作用研究进展](#)

蚌埠医学院学报. 2018, 43(3): 415–417 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2018.03.041>

[JAK2/STAT3信号通路对胃癌血管生成的影响](#)

Effect of JAK2/STAT3 signaling pathway on the angiogenesis of gastric cancer

蚌埠医学院学报. 2019, 44(6): 701–704 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2019.06.001>

# Notch 信号通路对 T 细胞发育分化及功能调控的研究进展

孙 菁 综述,管俊昌 审校

[关键词] Notch 信号通路;T 细胞;分化;功能调控;综述

[中图分类号] R 392

[文献标志码] A

DOI:10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2022.05.035

Notch 通路是一种在进化上高度保守的信号通路,调节免疫系统在内的多种生物系统,已成为免疫学、发育生物学及细胞学等多领域的研究热点。T 淋巴细胞是机体免疫应答的重要组成部分,在对抗各种病原体感染中发挥重要的保护性免疫作用。近年来,关于 Notch 信号通路在 T 细胞之间相互作用的研究逐渐深入。Notch 信号通路在胸腺中决定淋巴细胞系的发育,在外周促进 T 细胞的增殖分化。在成熟 T 细胞和抗原递呈细胞的表面均有 Notch 受体及其配体表达,且不同 Notch 配体会对 T 细胞产生不同的生物学效应。Notch 信号通路通过对 T 细胞发育分化和功能的调控来实现对机体免疫功能的调节,在多种疾病发生以及机体自身稳态维持等方面起着重要的作用。阐明 Notch 信号通路对 T 细胞发育分化及功能的调控,对了解 T 细胞发育和功能异常而引起的疾病具有重要的指导意义<sup>[1]</sup>。本文就 Notch 信号通路对 T 细胞发育分化及功能调控的研究进展作一综述。

## 1 Notch 信号通路

Notch 信号通路是在进化过程中高度保守的一个信号转导通路,由跨膜受体、配体和核内结合蛋白及靶基因组成。目前,在哺乳动物体内有 Notch 1~4 共 4 种受体,其结构包括胞外结构域、跨膜区以及胞内结构域三个部分。胞外部分是由多个表皮生长因子样重复序列和近膜重复序列组成,胞内部分主要由近膜 RBP-J 相关分子结构域、锚蛋白结构域、羧基末端反式激活结构域,以及脯氨酸-谷氨酸-丝氨酸-苏氨酸富集结构域组成<sup>[2]</sup>。

研究<sup>[3]</sup>发现,在哺乳动物体内,Jagged 家族(Jagged1、Jagged2)和 Delta 家族(DLL1、DLL3、DLL4)为 Notch 蛋白配体的两个家族。对于哺乳动物来说,Notch 信号途径的激活是一系列蛋白水解的过程,Notch 受体合成后进入高尔基体<sup>[4]</sup>,由 furin 样蛋白酶在其 S1 裂解部位裂解为异二聚体<sup>[5]</sup>并结合于胞膜,当受体和配体结合时,金属蛋白酶(ADAM)作用于 S2 裂解部位使 Notch 受体再次裂解<sup>[6]</sup>,此时,Notch 受体胞内部分发生泛素化而引起其内吞,而后  $\gamma$ -分泌酶作

用于 S3 裂解部位,最终裂解形成 Notch 蛋白的活化形式胞内域(Notch intracellular domain,NICD),NICD 形成后即可转位进入核内,与 CSL(鼠类为 RBP-J)结合,使共抑制蛋白脱离,从而可有效促进靶基因的转录<sup>[7]</sup>。反之,如果 NICD 未形成,结合于 DNA 上的反式作用因子 CSL 则与共抑制蛋白结合,从而抑制下游靶基因的转录。

## 2 Notch 信号通路对 T 细胞发育的调控

胸腺是 T 细胞发育分化的起始部位,在早期 T 细胞发育的各个阶段,Notch 信号起着重要的调控作用<sup>[8]</sup>,Notch 信号通路可以阻滞淋巴样祖细胞向 B 细胞谱系分化而使其分化为 T 细胞谱系。淋巴样前体细胞进入胸腺后,其 Notch1 分子可以和胸腺上皮细胞中的 Notch 配体相互作用,促使 Notch 信号通路活化,淋巴样前体细胞发育为具有免疫功能的成熟 T 细胞,否则发育为 B 细胞<sup>[9]</sup>。

胸腺为 T 细胞的发育提供了合适的微环境,在 T 淋巴细胞发育早期,祖细胞集落刺激因子刺激  $CD4^-CD8^-$  T 淋巴细胞分化为  $CD4^+CD8^+$  T 细胞。 $CD4^+CD8^+$  T 细胞经历阳性选择和阴性选择阶段,获得 MHC 限制性识别能力和对自身抗原的耐受性,发育成  $CD4^+$  或  $CD8^+$  的 T 细胞,并迁移至外周淋巴器官定居。此过程中,胸腺中高水平的 Notch 信号有利于 T 淋巴祖细胞向  $\alpha\beta$ T 细胞发育,抑制其向  $\gamma\delta$ T 细胞发育<sup>[10]</sup>。Notch 信号还参与调节  $CD4^+CD8^+$  T 细胞的阳性选择过程<sup>[11]</sup>。研究<sup>[12]</sup>表明,Notch1 信号可促进 DP 胸腺细胞向  $CD4^-CD8^+$  T 细胞的发育,并抑制其向  $CD4^+CD8^-$  T 细胞的发育。

## 3 Notch 信号通路对 T 细胞分化及功能的调控

3.1 Notch 信号与  $CD4^+$  T 细胞  $CD4^+$  T 细胞在机体的免疫平衡过程中发挥重要的调控作用。初始  $CD4^+$  T 细胞在受到抗原刺激后可分化为多种功能性的效应细胞。 $CD4^+$  T 细胞可以分化为 Th1 和 Th2 细胞<sup>[13]</sup>,Th1 参与细胞免疫的调节,Th2 参与体液免疫的调节,两者相互平衡来调节机体免疫系统的平衡。Notch 信号在 T 细胞中的重要作用,不仅体现在发育方面,而且影响了 T 细胞的分化和效应功能,在 T 细胞活化的过程中也发挥着重要的调控作用<sup>[14]</sup>。

研究<sup>[15]</sup>发现,Notch 分子在  $CD4^+$  T 细胞的表面广泛表达,而且不同的 Notch 配体对  $CD4^+$  T 细胞的分化会产生不同的影响,即 DLL1 诱导  $CD4^+$  T 细胞向 Th1 细胞分化,而 Jagged 诱导  $CD4^+$  T 细胞向 Th2 细胞分化。ADLER 等<sup>[16]</sup>报

[收稿日期] 2020-05-20 [修回日期] 2020-08-12

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(81571454)

[作者单位] 蚌埠医学院 基础医学院 病原生物学教研室,安徽 蚌埠 233030

[作者简介] 孙 菁(1993-),女,硕士。

[通信作者] 管俊昌,硕士研究生导师,教授,博士。E-mail:guanjc2013@126.com

道致敏 CD4<sup>+</sup>T 细胞受到特异性抗原刺激后,Notch1~4 受体的 mRNA 水平显著升高。另有研究<sup>[17]</sup>发现,DLL4 诱导的 Notch 信号增强了 CD28 下游磷脂酰肌醇 3-激酶依赖性信号,使初始 CD4<sup>+</sup>T 细胞对较低剂量的抗原刺激即能作出反应,表明 DLL4 是 CD4<sup>+</sup>T 细胞在体内和体外启动生理反应的相关调节因子。在骨髓祖细胞中,Notch 信号的过度表达导致 T 细胞-急性淋巴细胞白血病<sup>[18]</sup>。

另外,Notch 信号在不同位置传递以及信号强度的空间调节对效应 T 细胞的产生至关重要。早期过表达的体外实验<sup>[19]</sup>表明,Notch 信号在成熟 T 细胞的激活中具有耐受性,暴露于抗原提呈细胞中的 CD4<sup>+</sup>T 细胞构成性表达 Jagged1,并获得抗原耐受性。激活 CD4<sup>+</sup>T 细胞是通过抗原与抗原提呈细胞上的 MHC II 类分子所提呈的 TCR 结合来实现的,TCR 介导的外周 T 细胞活化是适应性免疫应答的基本过程,但 Notch 信号是否能影响外周 CD4<sup>+</sup>T 细胞中 TCR 的信号强度,目前尚不清楚<sup>[20]</sup>。

此外,干预 Notch 信号通路会导致 T 细胞分化受阻,如研究<sup>[21]</sup>表明  $\gamma$ -分泌酶抑制剂阻断 Notch 信号通路,可导致 T 细胞的增殖能力和分泌 IL-2 的能力显著下降。但 Notch 信号在 T 细胞活化信号中的作用仍需进一步的研究。另外,Notch 受体与 DLL 家族和 Jagged 家族的不同配体之间相互结合从而发挥多种生物学效应,对 CD4<sup>+</sup>T 细胞亚群的分化及功能的发挥起着促进或抑制作用,从而维持机体的免疫平衡。但配体诱导的 Notch 信号通路是否影响以及如何影响 CD4<sup>+</sup>T 细胞的初始启动尚有待深入研究。

**3.2 Notch 信号与 CD8<sup>+</sup>T 细胞** CD8<sup>+</sup>T 细胞是具有多种功能的异质性 T 淋巴细胞亚群,在清除病原菌感染、抗肿瘤和介导器官移植排斥反应等方面发挥重要的调控作用<sup>[22]</sup>。但在不同的细胞类型中,对于 Notch 信号通路与肿瘤发生之间的相互作用仍存在争议<sup>[23]</sup>。重要的是,Notch 信号通路受到抑制时,CD8<sup>+</sup>T 细胞 PD-1 的表达受到抑制,揭示 Notch 信号在慢性病毒感染和癌症中具有潜在的免疫抑制特性<sup>[24-25]</sup>。此外,效应 CD8<sup>+</sup>T 细胞在组织内抗原前体激活后迅速表达高水平的 IFN- $\gamma$  和 TNF- $\alpha$ <sup>[26]</sup>。Notch 信号通路以多种方式调节 CD8<sup>+</sup>T 细胞,例如直接上调颗粒酶 B 和穿孔素的 mRNA 表达,增强向短寿命效应细胞的分化,并维持向记忆 T 细胞分化。Notch 信号通路还控制效应 CD8<sup>+</sup>T 细胞的产生、分化和功能<sup>[27-28]</sup>。研究<sup>[29]</sup>表明,Notch2 缺乏可改变 CD8<sup>+</sup>T 细胞的效应功能,功能性 CD8<sup>+</sup>T 细胞反应是对许多细菌和病毒病原体适应性免疫反应的重要组成部分<sup>[30]</sup>。抑制 CD8<sup>+</sup>T 细胞中 Notch 信号可降低活化 CD8<sup>+</sup>T 细胞中 PD-1 的表达,对自身免疫性疾病的治疗具有重要的指导意义<sup>[31]</sup>。研究<sup>[32]</sup>表明,Notch 信号介导活化的 CD8<sup>+</sup>T 细胞转化为干细胞样记忆 T 细胞,从而失去 PD-1 和 CTLA-4 的表达。通过 TCR 信号可以诱导 Notch1 和 Notch2 的表达, $\gamma$ -分泌酶抑制剂或表达 Jagged1/DLL1 的抗原递呈细胞可抑制外周 CD8<sup>+</sup>T 细胞的增殖<sup>[33]</sup>,同时 CD8<sup>+</sup>T 细胞中通过 TCR 的信号诱导 Notch1 的激活<sup>[34]</sup>。虽然 Notch 信号通路在调节

CD8<sup>+</sup>T 细胞分化和功能方面仍有争议,但仍可知 Notch 信号通路参与了 CD8<sup>+</sup>T 细胞活化和增殖的调节,相应的分子机制和信号通路之间的相互作用尚不清楚。

**3.3 Notch 信号与调节性 T 细胞 (regulatory T cell, Treg)** 研究<sup>[35]</sup>发现,在许多免疫性疾病中,Treg 是 Notch 1 介导的免疫反应所必需的,Notch 1 信号对 Treg 的增殖和功能具有潜在的影响,阻断 Notch 1 可以刺激效应 T 细胞减少,而 Treg 的比例和功能增加。Notch 3 在 T 细胞上的过度表达导致 Treg 在胸腺和外周积累<sup>[36]</sup>。在另一项研究<sup>[37]</sup>显示,Jagged 2 在造血祖细胞上的过度表达导致 Treg 的功能增强以及对自身免疫性糖尿病具有保护作用。Notch 配体 DLL4 增加了 Foxp3 位点周围的 H3K4 甲基化,该过程依赖于上调的 SET 和含有蛋白质 3 (SMYD3) 的 MYDN 结构域,DLL4 通过经典 Notch 途径促进了 SMYD3 在 Treg 分化中的作用<sup>[38]</sup>。通过  $\gamma$ -分泌酶抑制剂抑制 Notch 信号通路,可诱导炎症性关节炎中 Treg 的聚集并抑制其活性<sup>[39]</sup>。总之,Notch 信号通路参与调节 Treg 的多种细胞过程,包括发育、分化、增殖等多个方面,但其具体的调控机制尚需进一步研究。

综上,Notch 信号通路对免疫细胞的发育具有重要的调控作用。Notch 信号通路如果发生异常,可能会导致各种类型的免疫系统疾病甚至肿瘤的发生。其与多种系统疾病以及各种恶性肿瘤的产生及发展有着密不可分的联系。尽管研究者对 Notch 信号通路的研究逐渐深入,但 Notch 信号通路调节 T 细胞发育分化与功能的机制方面仍相对薄弱,尚需深入研究。目前,Notch 信号通路对于 T 细胞分化及调控发挥重要调控作用虽然存在部分争议,但越来越多的报道表明 T 细胞的稳态和激活需要 Notch 信号通路的参与,而 Notch 信号通路作用的分子机制以及作用方式仍有待于进一步研究,此方面的深入探索将有助于免疫系统疾病的治疗。

## 【参 考 文 献】

- [1] RADTKE F, FASNACHT N, MACDONALD HR. Notch signaling in the immune system[J]. Immunity, 2010, 32(1): 14.
- [2] OSBORNE BA. Notch signalling during peripheral T-cell activation and differentiation[J]. Nature Rev Immunol, 2007, 7(1): 64.
- [3] MAILLARD L, FANG T, PEAR WS. Regulation of lymphoid development, differentiation, and function by the Notch pathway[J]. Ann Rev Immunol, 2005, 23: 945.
- [4] OKAJIMA T, IRVINE KD. Regulation of notch signaling by o-linked fucose[J]. Cell, 2002, 111(6): 893.
- [5] LOGEAT F, BESSIA C, BROU C, et al. The Notch1 receptor is cleaved constitutively by a furin-like convertase[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1998, 95(14): 8108.
- [6] LIEBER T, KIDD S, YOUNG MW. Kuzbanian-mediated cleavage of Drosophila Notch[J]. Genes Dev, 2002, 16(2): 209.
- [7] GOMEZ-LAMARCA MJ, FALO-SANJUAN J, STOJNIC R, et al. Activation of the Notch signaling pathway in vivo elicits changes in CSL nuclear dynamics[J]. Dev Cell, 2018, 44(5): 611.
- [8] YASHIRO-OHTANI Y, OHTANI T, PEAR WS. Notch regulation of early thymocyte development[J]. Semin Immunol, 2010, 22(5): 261.

- [9] HARMAN BC, JENKINSON EJ, ANDERSON G. Entry into the thymic microenvironment triggers Notch activation in the earliest migrant T cell progenitors[J]. *J Immunol*, 2003, 170:1299.
- [10] VAN DE WALLE I, DE SMET G, DE SMEDT M, *et al.* An early decrease in Notch activation is required for human TCR-alpha-beta lineage differentiation at the expense of TCR-gammadelta T cells[J]. *Blood*, 2009, 113(13):2988.
- [11] IJAKY K, FLEISCHACKER C, FOWLKES BJ. TCR and Notch signaling in CD4 and CD8 T cell development[J]. *Immunol Rev*, 2006, 209:274.
- [12] ZON DJ, PUNT JA, XU L, *et al.* Notch1 regulates maturation of CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> thymocytes by modulating TCR signal strength[J]. *Immunity*, 2001, 14:253.
- [13] KOCH U, RADTKE F. Mechanisms of T cell development and transformation[J]. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2011, 27:539.
- [14] VANDERBECK A, MAILLARD I. Notch signaling at the crossroads of innate and adaptive immunity[J]. *J Leukoc Biol*, 2021, 109(3):535.
- [15] AMSEN D, BLANDER JM, LEE GR, *et al.* Instruction of distinct CD4 T helper cell fates by different Notch ligands on antigen-presenting cells[J]. *Cell*, 2004, 117(4):515.
- [16] ADLER SH, CHIFFOLEAU E, XU L, *et al.* Notch signaling augments T cell responsiveness by enhancing CD25 expression[J]. *J Immunol*, 2003, 171(6):2896.
- [17] LAKY K, EVANS S, PEREZ-DIEZ A. Notch signaling regulates antigen sensitivity of naive CD4<sup>+</sup> T cells by tuning co-stimulation[J]. *Immunity*, 2015, 42(1):80.
- [18] PUI JC, ALLMAN D, XU L, *et al.* Notch1 expression in early lymphopoiesis influences B versus T lineage determination[J]. *Immunity*, 1999, 11(3):299.
- [19] YVON ES, VIGOUROUX S, ROUSSEAU RF, *et al.* Overexpression of the Notch ligand, Jagged-1, induces alloantigen-specific human regulatory T cells[J]. *Blood*, 2003, 102(10):3815.
- [20] DONGRE A, SURAMPUDI L, LAWLOR RG, *et al.* Non-canonical Notch signaling drives activation and differentiation of peripheral CD4<sup>+</sup> T cells[J]. *Front Immunol*, 2014, 5:54.
- [21] MINTER LM, OSBORNE BA. Canonical and non-canonical Notch signaling in CD4 T cells[J]. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2012, 360:99.
- [22] YU W, WANG Y. Notch signaling pathway dampens tumor-infiltrating CD8 T cells activity in patients with colorectal carcinoma[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 97:535.
- [23] ALKETBI A, ATTOUB S. Notch signaling in cancer: rationale and strategies for targeting[J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2015, 15(5):364.
- [24] MATHIEU M, COTTA-GRAND N, DAUDELIN JF, *et al.* Notch signaling regulates PD-1 expression during CD8<sup>+</sup> T-cell activation[J]. *Immunol Cell Biol*, 2013, 91(1):82.
- [25] REISER J, BANERJEE A. Effector, memory, and dysfunctional CD8<sup>+</sup> T cell fates in the antitumor immune response[J]. *J Immunol Res*, 2016(2016):8941260.
- [26] THOMPSON ED, ENRIQUEZ HL, FU YX, *et al.* Tumor masses support naive T cell infiltration, activation, and differentiation into effectors[J]. *J Exp Med*, 2010, 207(8):1791.
- [27] DUVAL F, MATHIEU M, LABRECQUE N. Notch controls effector CD8<sup>+</sup> T cell differentiation[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(26):21787.
- [28] BACKER RA, HELBIG C, GENTEK R, *et al.* A central role for Notch in effector CD8<sup>+</sup> T cell differentiation[J]. *Nat Immunol*, 2014, 15(12):1143.
- [29] MAEKAWA Y, MINATO Y, ISHIFUNE C, *et al.* Notch2 integrates signaling by the transcription factors RBP-J and CREB1 to promote T cell cytotoxicity[J]. *Nat Immunol*, 2008, 9:1140.
- [30] KAECH SM, WHERRY EJ, AHMED R. Effector and memory T-cell differentiation: implications for vaccine development[J]. *Nat Rev Immunol*, 2002, 2:251.
- [31] MATHIEU M, COTTA-GRAND N, DAUDELIN JF, *et al.* Notch signaling regulates PD-1 expression during CD8<sup>+</sup> T-cell activation[J]. *Immunol Cell Biol*, 2013, 91(1):82.
- [32] KONDO T, MORITA R, OKUZONO Y, *et al.* Notch-mediated conversion of activated T cells into stem cell memory-like T cells for adoptive immunotherapy[J]. *Nat Commun*, 2017, 8:15338.
- [33] SAUMA D, RAMIREZ A, ALVAREZ K, *et al.* Notch signalling regulates cytokine production by CD8<sup>+</sup> and CD4<sup>+</sup> T cells[J]. *Scand J Immunol*, 2012, 75(4):389.
- [34] PALAGA T, MIELE L, GOLDE TE, *et al.* TCR-mediated Notch signaling regulates proliferation and IFN- $\gamma$  production in peripheral T cells[J]. *J Immunol*, 2003, 171:3019.
- [35] MAGEE CN, MURAKAMI N, BORGES TJ, *et al.* Notch-1 inhibition promotes immune regulation in transplantation via regulatory T cell-dependent mechanisms[J]. *Circulation*, 2019, 140(10):846.
- [36] ANASTASI E, CAMPESE AF, BELLAVIA D, *et al.* Expression of activated Notch3 in transgenic mice enhances generation of T regulatory cells and protects against experimental autoimmune diabetes[J]. *J Immunol*, 2003, 171(9):4504.
- [37] KAREH H, ADLE-BIASSETTE H, FOÏS E, *et al.* Jagged2-expressing hematopoietic progenitors promote regulatory T cell expansion in the periphery through notch signaling[J]. *Immunity*, 2006, 25(5):823.
- [38] TING HA, DE ALMEIDA NAGATA D, RASKY AJ, *et al.* Notch ligand Delta-like 4 induces epigenetic regulation of Treg cell differentiation and function in viral infection[J]. *Mucosal Immunol*, 2018, 11(5):1524.
- [39] CHOI BY, CHOI Y, PARK JS, *et al.* Inhibition of Notch1 induces population and suppressive activity of regulatory T cell in inflammatory arthritis[J]. *Theranostics*, 2018, 8(17):4795.