

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.08.033

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2018.08.033>

## Notch 信号通路在小胶质细胞活化中的作用

李玉珠 综述 曾常茜 审校

(大连大学医学院, 辽宁 大连 116611)

**[摘要]** Notch信号通路是一种相邻细胞之间相互作用调控细胞命运的短程信号转导通路。Notch信号通路可以直接接收邻近细胞的信号, 转导至细胞核, 激活并调控相关转录因子, 进而调控细胞的活化。作为中枢神经系统免疫防御的第一道防线, 小胶质细胞是维持中枢神经系统稳态的固有免疫细胞, 其活化与多种神经系统疾病有关。Notch信号通路在小胶质细胞的活化过程中发挥着重要作用, 并可调控小胶质细胞释放炎症介质。

**[关键词]** Notch信号通路; 小胶质细胞; 活化; 炎症介质

## Role of Notch signaling pathway in the activation of microglia

LI Yuzhu, ZENG Changqian

(Medical College of Dalian University, Dalian Liaoning 116611, China)

**Abstract** Notch signaling pathway is a short-range signal transduction pathway that regulates cell fate by the interaction between adjacent cells. It can directly receive signals from neighboring cells, transduce signals into the nucleus, activate and regulate related transcription factors, and then regulate cell activation. Microglia, the first line of defense of the central nervous system immune defense, is an innate immune cell that maintains the homeostasis of the central nervous system and its activation is associated with a variety of diseases of the nervous system. Notch signaling pathway plays an important role in the activation of microglia and can regulate the release of inflammatory mediators from microglia.

**Keywords** Notch signaling pathway; microglia; activation; inflammatory mediators

小胶质细胞是脑部损伤、炎症及中枢神经系统退行性疾病的效应细胞, 其主要特征是容易被任何形式的脑损伤或疾病激活, 活化的小胶质细胞既能分泌具有神经毒性的炎症介质, 又能分泌神经营养因子和抑炎因子, 在多种神经系统病变

中发挥促炎和抗炎的双重作用<sup>[1]</sup>。小胶质细胞活化机制的研究是深入了解神经系统疾病的基础, 近期有关小胶质细胞活化的研究<sup>[2-4]</sup>表明: Notch信号通路参与小胶质细胞活化并可调控炎症介质的释放。

收稿日期 (Date of reception): 2018-05-05

通信作者 (Corresponding author): 曾常茜, Email: [zengchangqian@163.com](mailto:zengchangqian@163.com)

## 1 Notch 信号通路的概述

Notch基因是Morgan及其同事在突变的果蝇中发现, 因该基因部分功能缺失会造成果蝇翅膀边缘缺刻而得名。Artavanis-Tsakonas研究组于1983年首次克隆了该基因。Notch信号通路在脊椎动物及无脊椎动物的多个物种中均有表达, 是一条在进化过程中高度保守、可影响细胞命运的重要信号转导通路, 几乎参与所有细胞的增殖和分化活动, 在调节细胞分化、增殖和凋亡等诸多生理、病理过程中起关键作用。哺乳动物中Notch信号通路的构成成员包括Notch受体、Notch配体、胞内效应分子、调节分子及其他效应物等<sup>[5]</sup>。Notch受体由4个不同的基因编码, 即Notch1, Notch2, Notch3和Notch4, Notch1~3表达于多种组织器官中, 包括中枢神经系统, 而Notch4则局限表达于成熟的巨噬细胞、胰腺和上皮细胞等。Notch受体大部分为单链跨膜蛋白, 由胞外区(notch extracellular domain, NECD)、跨膜区(transmembrane domain, TM)以及胞内区(notch intracellular domain, NICD)3个结构域组成, 胞内区和胞外区在进化过程中均高度保守。Notch配体又称DSL(Delta/Serrate/Lag-2)蛋白, 由5种基因编码分别为Delta样配体DLL-1, DLL-3, DLL-4, Serrate样配体Jagged1, Jagged2。胞内效应分子主要是DNA结合蛋白被称为CSL{CBF-1/Suppressor of Hairless[Su(H)]/Lag-1}蛋白, 在哺乳动物中叫RBP-J $\kappa$ (recombination signal binding protein-J $\kappa$ ), 是细胞核内的转录抑制因子<sup>[6]</sup>。

Notch信号通路的活化有两条途径, 即CSL/RBP-J $\kappa$ 依赖信号途径和CSL非依赖信号途径。CSL/RBP-J $\kappa$ 依赖信号途径是经典Notch信号通路, 此通路中Notch受体是单链跨膜蛋白, 由胞外亚基和跨膜亚基组成, 两亚基以非共价二硫键结合形成异源二聚体, 并具有Ca<sup>2+</sup>依赖性。在Notch受体与配体结合中, 胞外亚基中的表皮生长因子样重复序列(epidermal growth factor repeats, EGFR)起关键作用。Notch配体也是单链跨膜蛋白, 配体的胞外DSL结构域的主要功能是与受体结合并激活Notch信号通路。当Notch受体与配体结合后, 激活金属蛋白酶家族成员肿瘤坏死因子- $\alpha$ 转换酶(tumor necrosis factor- $\alpha$  converting enzyme, TACE)将受体切割为2个片段。N端裂解产物(胞外区)被配体表达细胞内吞, 而C端裂解产物在跨膜区被 $\gamma$ -分泌酶剪切, 释放出具有核定位信号的Notch受体的

活化形式NICD, 随后NICD转移至核内, 与转录抑制因子RBP-J $\kappa$ 结合, 募集核转录激活蛋白家族MAML(mastermind-like)组成共激活复合物, 调节下游基因<sup>[7-8]</sup>。Notch信号的靶基因多为碱性螺旋-环-螺旋(basic helix-loop-helix, bHLH)家族转录因子的基因, 主要包括Hes(Hairy/Enhancer of Split)基因和Hey/Hesr(Hey hairy/enhancer of split related with YRPW motif family members)<sup>[5,9]</sup>。这些转录因子能够调控下游基因的表达, 从而调控细胞的增殖和分化。CSL非依赖信号途径为非经典信号通路, 此通路是Deltex蛋白介导的一部分CSL非依赖Notch信号, Deltex是Notch信号通路的下游基因, 在一定程度上可调控Notch信号的表达。Notch受体胞内区上的ANK重复结构与锌指蛋白Deltex结合, 信号激活后与Grb2作用, 介导Ras-JNK信号途径<sup>[10]</sup>。 $\gamma$ -分泌酶抑制剂( $\gamma$ -secretase inhibitor, DAPT)是Notch信号通路的特异性阻断剂, 能够特异性阻断 $\gamma$ -分泌酶发挥其作用, 进而影响细胞信号传递和细胞分化<sup>[11]</sup>。

## 2 小胶质细胞活化与 Notch 信号通路

小胶质细胞平时处于静息状态, 在神经系统中主要发挥支持、营养、监视、修复等功能。当中枢神经系统损伤或炎症时, 静息状态的小胶质细胞可迅速活化, 根据其活化的途径不同被分为M1和M2两个型, M1型是经典途径活化的小胶质细胞, 通过释放炎症介质、自由基等促进炎症的发生, 并发挥抗肿瘤的作用; M2型是替代途径活化的小胶质细胞, 通过分泌抑炎因子抑制炎症反应, 减少对中枢神经系统正常组织的损伤, 释放神经营养因子促进组织的再生修复<sup>[12-15]</sup>。Haupt等<sup>[16]</sup>研究发现将重组NICD作用于小鼠或人神经干细胞(neural stem cells, NSCs)可激活Notch信号通路, 维持细胞增殖状态。而DAPT阻断Notch信号通路后, 神经元干细胞出现分化迹象。由此可见, Notch信号通路可维持神经胶质细胞的正常发育, 在胶质细胞活化增殖过程中发挥重要作用。

### 2.1 Notch 信号通路参与小胶质细胞的活化

正常小胶质细胞可表达Notch信号通路的相关蛋白, 目前已有研究<sup>[17-18]</sup>证实Notch信号通路可参与小胶质细胞的活化。Grandbarbe等<sup>[19]</sup>研究表明静息状态下的小胶质细胞可被脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)活化, 活化后的小胶质

细胞大量表达Notch1, Notch2, 配体Jagged1和下游靶基因Hes-1。Yuan等<sup>[20]</sup>通过免疫荧光双标的方法观察LPS作用后小胶质细胞表达Notch信号通路相关蛋白的变化, 发现活化的小胶质细胞高表达Notch-1受体蛋白, 蛋白水解后, 胞内区NICD表达量增加, 转入核内调控下游靶基因Hes-1和RBP-J $\kappa$ 的表达。之后, 袁云等<sup>[21]</sup>在研究依达拉奉通过Notch信号通路影响小胶质细胞活化中发现, 依达拉奉可抑制Notch通路相关蛋白Notch1, Hes1, NICD和RBP-J $\kappa$ 的表达从而抑制小胶质细胞的活化, 提示Notch信号通路参与小胶质细胞的活化。Wu等<sup>[3]</sup>分别用LPS和IL-4活化小胶质细胞发现, LPS活化的M1型细胞高表达Notch1, Jagged1和Hes1, 呈炎性状态; IL-4活化的M2型细胞高表达Hes-5, 呈抑炎状态。用DAPT阻断Notch信号通路后, M1型细胞表达Notch1, Jagged1和Hes1的量减少并向M2型细胞演变。以上研究表明: Notch信号通路参与小胶质细胞的活化过程。

## 2.2 Notch 信号通路参与调控活化后小胶质细胞炎症介质的释放

小胶质细胞作为脑内固有的免疫细胞, 不仅在神经炎症反应中被最早激活, 还会释放大量的炎症介质以放大炎症级联反应。当中枢神经系统损伤或炎症时, 迅速活化的M1型细胞大量释放炎症介质和神经毒性物质(过氧化物、超氧化物等)导致神经元变性、坏死, 同时M2型细胞发挥免疫吞噬功能, 清除坏死神经元碎屑和变性的突触, 有利于突触重塑和神经元再生, 促进损伤后修复<sup>[12-13]</sup>。

已有研究<sup>[22-24]</sup>表明: 在阿尔茨海默病、帕金森病、多发性硬化症等神经退行性疾病中, 小胶质细胞可被疾病有关标志物活化, 并表现出促炎和抑炎的状态。Wu等<sup>[3]</sup>研究发现: 活化后的小胶质细胞大量释放IL-12, TNF- $\alpha$ , iNOS等炎症介质, 用DAPT阻断Notch信号通路后, M1型细胞释放炎症介质的量减少并向M2型细胞演变; M2型细胞释放抑炎因子IL-10的量增高。Grandbarbe等<sup>[19]</sup>研究表明LPS活化的M1型细胞大量释放IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ 等炎症介质, 而Jagged-1活化的M2型细胞可降低IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ 的转录水平, 抑制炎症反应。提示Notch信号通路参与调控活化的小胶质细胞释放炎症介质。

Yuan等<sup>[20-21]</sup>研究发现Notch 信号通路的下游是核转录因子- $\kappa$ B(nuclear transcription factor  $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B), NF- $\kappa$ B在调节炎症介质IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-

1 $\beta$ , IL-8和iNOS的表达中发挥重要作用。依达拉奉作用于小胶质细胞后, 可通过抑制Notch信号通路进而调控NF- $\kappa$ B的表达, 使炎症介质释放减少, 从而减轻炎症反应。Zeng等<sup>[2]</sup>通过体内实验也证实在缺血性脑卒中时, 高渗盐水可通过Notch信号通路参与调节小胶质细胞炎症介质释放过程。种莉等<sup>[25]</sup>研究结果表明常氧状态下, 小胶质细胞未被活化, Notch信号通路未被激活, 加入阻断剂DAPT前后, 炎症介质无明显变化; 而缺氧诱导的活化小胶质细胞可大量释放炎症介质, 加入DAPT后炎症介质IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ 的表达量降低。提示小胶质细胞在受到刺激活化后会大量释放IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , iNOS等炎症介质, 而Notch信号通路阻断后会减少炎症介质的释放<sup>[26-27]</sup>。以上研究均表明Notch信号通路参与调控活化小胶质细胞释放炎症介质的过程。

## 3 结语

综上所述, Notch信号通路可参与调控小胶质细胞的活化及炎症介质的释放, 在小胶质细胞活化过程中发挥重要作用。在阿尔茨海默病、帕金森病、多发性硬化症等神经退行性疾病中, 小胶质细胞以M1型活化为主, 释放大量炎症介质对神经组织细胞进行损伤, 而M2型活化处于弱势, 如何通过Notch信号通路将活化的小胶质细胞M1型转化为M2型, 如何用药物作用于Notch信号通路, 降低炎症介质的释放, 从而减轻炎症反应, 这是现在许多疾病治疗研究的热点和方向。但其参与小胶质细胞活化及释放炎症介质的机制尚未完全阐明, 需进一步研究活化机制, 为小胶质细胞活化参与的临床疾病提供更好的治疗的方法。

## 参考文献

1. Spittau B. Interleukin 4-induced neuroprotection and regulation of microglia activation as a therapeutic approach in the MPTP model of Parkinson's disease[J]. *Neural Regen Res*, 2017, 12(9): 1433-1434.
2. Zeng WX, Han YL, Zhu GF, et al. Hypertonic saline attenuates expression of Notch signaling and proinflammatory mediators in activated microglia in experimentally induced cerebral ischemia and hypoxic BV-2 microglia[J]. *BMC Neurosci*, 2017, 18(1): 32.
3. Wu F, Luo T, Mei Y, et al. Simvastatin alters M1/M2 polarization of murine BV2 microglia via Notch signaling[J]. *J Neuroimmunol*, 2017,



- 316: 56-64.
4. Hao XZ, Tian JQ, Yin LK, et al. MRI detects protective effects of DAPT treatment with modulation of microglia/macrophages at subacute and chronic stages following cerebral ischemia[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(4): 4493-4500.
  5. Foldi J, Chung AH, Zhu J, et al. Autoamplification of Notch signaling in macrophages by TLR-induced and RBP-J-dependent induction of Jagged1[J]. *J Immunol*, 2016, 185(9): 5023-5031.
  6. Teodorczyk M, Schmidt MH. Notching on cancer's door: Notch signaling in brain tumors[J]. *Front Oncol*, 2015, 4: 341.
  7. Shang Y, Smith S, Hu X. Role of Notch signaling in regulating innate immunity and inflammation in health and disease[J]. *Protein Cell*, 2016, 7(3): 159-174.
  8. Gu Y, Masiero M, Banham AH. Notch signaling: its roles and therapeutic potential in hematological malignancies[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(20): 29804-29823.
  9. Schwanbeck R. The role of epigenetic mechanisms in Notch signaling during development[J]. *J Cell Physiol*, 2015, 230(5): 969-981.
  10. Shimizu H, Wilkin MB, Woodcock SA, et al. The drosophilaZO-1 protein Polychaetoid suppresses Deltex-regulated Notch activity to modulate germline stem cell niche formation[J]. *Open Biol*, 2017, 7(4): 160322.
  11. Zhang HM, Liu P, Jiang C, et al. Notch signaling inhibitor DAPT provides protection against acute craniocerebral injury[J]. *PLoS One*, 2018, 13(2): e0193037.
  12. Ghosh P, Mukherjee N, Ghosh K, et al. Prospective microglia and brain macrophage distribution pattern in normal rat brain shows age sensitive dispersal and stabilization with development[J]. *Indian J Exp Biol*, 2015, 53(9): 561-567.
  13. Döring A, Sloka S, Lau L, et al. Stimulation of monocytes, macrophages, and microglia by amphotericin B and macrophage colony-stimulating factor promotes remyelination[J]. *J Neurosci*, 2015, 35(3): 1136-1148.
  14. Yang Y, Salayandia VM, Thompson JF, et al. Attenuation of acute stroke injury in rat brain by minocycline promotes blood-brain barrier remodeling and alternative microglia/macrophage activation during recovery[J]. *J Neuroinflammation*, 2015, 12: 26.
  15. 王丹. 缺血性视网膜病变的内皮祖细胞移植治疗及抗炎型小胶质细胞神经修复研究[D]. 长春: 吉林大学, 2016.  
WANG Dan. Treatment of endothelial progenitor cells of ischemic retinopathy and anti-inflammatory microglial nerve repair[D]. Changchun: Jilin University, 2016.
  16. Haupt S, Borghese L, Brüstle O, et al. Non-genetic modulation of Notch activity by artificial delivery of Notch intracellular domain into neural stem cells[J]. *Stem Cell Rev*, 2012, 8(3): 672-684.
  17. Zhong JH, Zhou HJ, Tang T, et al. Activation of the Notch-1 signaling pathway may be involved in intracerebral hemorrhage-induced reactive astrogliosis in rats[J]. *J Neurosurg*, 2017. [Epub ahead of print].
  18. Wu L, Li Y, Yu M, et al. Notch signaling regulates microglial activation and inflammatory reactions in a rat model of temporal lobe epilepsy[J]. *Neurochem Res*, 2018, 43(6): 1269-1282.
  19. Grandbarbe L, Michelucci A, Heurtaux T, et al. Notch signaling modulates the activation of microglial cells[J]. *Glia*, 2007, 55(15): 1519-1530.
  20. Yuan Y, Fang M, Wu C Y, et al. Scutellarin as a potential therapeutic agent for microglia-mediated neuroinflammation in cerebral ischemia[J]. *Neuromolecular Med*, 2016, 18(3): 264-273.
  21. 袁云, 李璠, 韩宏, 等. 依达拉奉通过Notch信号通路调节BV-2小胶质细胞激活的研究[J]. *神经解剖学杂志*, 2017, 33(5): 560-566.  
YUAN Yun, LI Fan, HAN Hong, et al. Edaravone regulates BV-2 Microglia activation via notch signaling pathway[J]. *Chinese Journal of Neuroanatomy*, 2017, 33(5): 560-566.
  22. McGeer PL, McGeer EG. Targeting microglia for the treatment of Alzheimer's disease[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2015, 19(4): 497-506.
  23. Zhang Y, Feng S, Nie K, et al. TREM2 modulates microglia phenotypes in the neuroinflammation of Parkinson's disease[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 499(4): 797-802.
  24. Beaino W, Janssen B, Kooij G, et al. Purinergic receptors P2Y12R and P2X7R: potential targets for PET imaging of microglia phenotypes in multiple sclerosis[J]. *J Neuroinflammation*, 2017, 14(1): 259.
  25. 种莉, 唐鹏, 刘鹏, 等. Notch通路对缺氧诱导N9小胶质细胞释放炎症因子的调节作用[J]. *中华神经医学杂志*, 2015, 14(7): 678-683.  
ZHONG Li, TANG Peng, LIU Peng, et al. Notch pathway regulates hypoxia-induced release of inflammatory cytokines from N9 microglia[J]. *Chinese Journal of Neuromedicine*, 2015, 14(7): 678-683.
  26. Cao Q, Lu J, Kaur C, et al. Expression of Notch-1 receptor and its ligands Jagged-1 and Delta-1 in amoeboid microglia in postnatal rat brain and murine BV-2 cells[J]. *Glia*, 2008, 56(11): 1224-1237.
  27. 韩永丽. 高渗盐水通过Notch信号通路减轻脑缺血后炎症反应的研究[D]. 广州: 南方医科大学, 2016.  
HAN Yongli. Hypertonic saline reduces inflammatory response after cerebral ischemia through notch signaling pathway[D]. Guangzhou: Southern Medical University, 2016.

本文引用: 李玉珠, 曾常茜. Notch信号通路在小胶质细胞活化中的作用[J]. *临床与病理杂志*, 2018, 38(8): 1791-1794. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.08.033

Cite this article as: LI Yuzhu, ZENG Changqian. Role of Notch signaling pathway in the activation of microglia[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2018, 38(8): 1791-1794. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.08.033