

Notch 信号与少突胶质前体细胞增殖和分化的相关研究进展

郭艳吉¹, 于玛丽², 郑梦², 陈鑫杰¹, 陶俊², 陆地², 艾青龙¹

(1. 昆明医科大学第一附属医院神经内科, 昆明 650032; 2. 昆明医科大学生物医学工程研究中心, 昆明 650500)

【摘要】中枢神经系统(central nervous system, CNS)脱髓鞘是以神经髓鞘脱失为主, 神经元胞体和轴突受累相对较轻的一类神经性病变疾病。在 CNS 中, 少突胶质细胞(oligodendrocyte, OLs)损伤是导致脱髓鞘发生的主要原因。提高少突胶质前体细胞(oligodendrocyte precursor cells, OPCs)增殖和分化的能力可促进髓鞘修复。因此, 研究 OPCs 的增殖和分化机制可为脱髓鞘疾病的治疗提供一种新思路和新靶点。Notch 信号是一种进化上高度保守的信号转导途径, 广泛存在于真核生物和原核生物中, 与细胞、组织、器官的分化和发育密切相关。近年来研究发现 Notch 信号在髓鞘的再生过程中发挥重要作用。本文就 Notch 信号在 OPCs 增殖和分化的作用进行简要综述。

【关键词】Notch 信号通路; 少突胶质前体细胞; 增殖; 分化

【中图分类号】R338

【文献标志码】A

【收稿日期】2019-02-25

Research advances in the relationship between Notch signaling and proliferation and differentiation of oligodendrocyte precursor cells

Guo Yanji¹, Yu Mali², Zheng Meng², Chen Xinjie¹, Tao Jun², Lu Di², Ai Qinglong¹

(1. Department of Internal Neurology, The First Affiliated Hospital, Kunming Medical University;

2. Biomedical Engineering Research Center, Kunming Medical University)

【Abstract】Central nervous system(CNS) demyelination is a neuropathic disease characterized by demyelination with relatively little involvement of neuronal bodies and axons, and oligodendrocyte damage is the leading cause of CNS demyelination. Enhancing the proliferation and differentiation of oligodendrocyte precursor cells(OPCs) can improve myelin repair. Therefore, studying the mechanism of proliferation and differentiation of OPCs can provide a new idea and new target for the treatment of demyelinating diseases. Notch signaling is an evolutionarily highly conserved signal transduction pathway widely found in eukaryotes and prokaryotes and is closely related to the differentiation and development of cells, tissues, and organs. In recent years, studies have found that Notch signaling plays an important role in the regeneration of myelin. This article briefly reviews the role of Notch signaling in the proliferation and differentiation of OPCs.

【Key words】Notch signaling pathway; oligodendrocyte precursor cells; proliferation; differentiation

Notch 信号通路广泛存在于脊椎动物和非脊椎动物中, 在进化上高度保守, 通过相邻细胞之间的相互作用调节细胞、组织、器官的分化和发育。1917 年, 美国科学家 Morgan 及其

同事在研究突变的果蝇时发现了 Notch 基因, 并根据其部分功能缺失引起果蝇翅膀的刻痕(notch)这一特点而命名^[1]。Notch 基因编码一类高度保守的细胞表面受体, 调节从海胆到人等多种生物细胞的发育。Notch 信号通路贯穿细胞正常形态变化的多个过程, 包括多能祖细胞的分化、细胞凋亡、细胞增殖及细胞边界的形成^[2]。

对于 Notch 信号通路的研究, 过去更多聚焦于肿瘤方面。有研究表明, Notch 信号通路的异常激活会引起发育障碍和恶性肿瘤, 调控 Notch 信号是产生 T 细胞的关键, 在 T 细胞

作者介绍: 郭艳吉, Email: 1689980494@qq.com,

研究方向: 脱髓鞘疾病发病机制。

通信作者: 艾青龙, Email: aiqinglong63@163.com。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(编号: 81460350); 昆明医科大学 2018 年研究生创新基金资助项目(编号: 2018S099)。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20190918.1657.015.html>
(2019-09-19)

中,异常的 Notch 信号会导致白血病的发生^[3]。然而,近年来研究发现,Notch 信号与中枢神经系统(central nervous system, CNS)脱髓鞘疾病也存在密切的联系,可能对少突胶质前体细胞(oligodendrocyte precursor cells, OPCs)的增殖和分化起调控作用,至于发挥了正性调控作用还是负性调控作用,目前还存在很多争议。Notch 信号的跨膜受体 Notch 1 和配体 Jagged 1 结合后可能抑制 OPCs 的分化和髓鞘的形成^[4],从而抑制 Notch 1 可以促进髓鞘的再生和修复^[5],即 Notch 信号的激活会抑制 OPCs 的分化。不过在一些脱髓鞘疾病的研究中发现 Notch 信号促进 OPCs 分化的同时也促进 OPCs 增殖,其分子机制目前还不清楚。

OPCs 的增殖和分化在脱髓鞘疾病的发生和修复中发挥至关重要的作用,而 Notch 信号通路则为研究神经系统脱髓鞘疾病的发生机制及治疗开拓了一个新的视野。本文就 Notch 信号在 OPCs 增殖和分化中的作用机制进行综述。

1 少突胶质前体细胞与脱髓鞘疾病的关系

在 CNS 中,胶质细胞分为大胶质细胞和小胶质细胞,大胶质细胞主要包括星形胶质细胞和少突胶质细胞(oligodendrocytes, OLs),其中 OLs 的主要功能是形成髓鞘,髓鞘能实现神经电信号的快速跳跃性传导,同时它给予轴突营养支持并维持其完整性^[6]。近年发现一种表达硫酸软骨素的胶质细胞,即 OPCs,被认为是一种独立的第 IV 型胶质细胞^[7]。在胚胎发育时期 OPCs 主要产生于神经管,然后迁移到整个 CNS,分化为 OLs^[8-9],OLs 不具有增殖和分化能力,但可以产生一种富含脂质的膜,每个膜包被多达 60 个轴突节段,即形成髓鞘^[10]。脑卒中、脊髓损伤、感染及免疫介导的 CNS 疾病中,除了神经元坏死外,多伴有白质损伤,引起白质脱髓鞘,而残余的 OPCs 可能在内源性白质修复和再生机制中发挥重要作用。OPCs 仅占成熟 CNS 细胞总数的 5%~7%,这使其成为治疗 CNS 脱髓鞘疾病的一个重要靶点^[11-12]。虽然目前临床上还没有药物被证实慢性或急性病理条件下保护 OPCs,但通过促进 OPCs 的增殖和分化而促进髓鞘修复将会成为治疗脱髓鞘疾病的一种有希望的方法。

已有研究证明,OPCs 能够分泌改变局部微环境和邻近细胞反应的因子,从而有可能促进内源性修复过程的启动^[13-14]。Joseph 等^[15]发现脑出血后,内源性的 OPCs 在血肿周围区增殖和分化,可能促进出血性脑卒中后恢复髓鞘轴突束。该发现揭示了 OPCs 增殖和分化的重要作用。此外,相关的研究还有很多。目前有大量的研究着重于少突胶质前体细胞的分化

和增殖,关于 OPCs 的增殖和分化机制众说纷纭。根据过去的研究可知,mTOR、Wnt 和 Notch 信号都与 OPCs 的增殖和分化密切相关^[16-17],其中 Notch 对多种组织和细胞的增殖和分化都发挥重要作用。对于同一个细胞,增殖和分化这两个过程本是对立的,那么 Notch 信号是如何实现对 OPCs 增殖和分化的调控,此为本文研究探讨的重点之一。由于脱髓鞘疾病在临床上很难治疗的特点,深入探索少突胶质前体细胞增殖和分化的机制可为临床治疗提供一些新思路。

2 Notch 信号通路

Notch 信号通路是一条具有多种功能保守的信号通路,在哺乳动物的发育过程中,Notch 信号调控着器官发生的各个方面,包括神经发生、血管生成、肌生成和造血^[18]。此外,Notch 还参与细胞的增殖和凋亡。Notch 信号通路包括经典的 Notch 信号通路和非经典的 Notch 信号通路。经典的 Notch 信号通路由跨膜受体(Notch1-4)组成,这些受体可通过与膜系配体[包括 Delta-like(Dll) 1,3,4 和 Jagged(Jag) 1-2]相互作用而激活。当 Notch 的受体之一与配体之一相互作用后,在整合素样金属蛋白酶(ADAM)作用下,跨膜受体 Notch 释放出和 Notch 配体结合的胞外部分,剩下的 Notch 胞内段在 γ 分泌酶的作用下释放 Notch 胞内受体结构域(Notch intracellular domain, NICD),NICD 转入到细胞核,与转录抑制因子功能重组信号序列结合蛋白(recombination signal binding protein-Jk, RBP-Jk)以及其他调节因子结合在一起,从而上调 Hes(hairy/enhancer of split)和 Herp 的表达,进一步调控细胞的增殖和分化^[19]。除了经典的 Notch 信号通路,非经典的 Notch 信号通路又称 CSL 非依赖途径,在生命体中发挥着不可忽视的作用,即当 Notch 受体的 ANK 区与细胞内的锌指蛋白 Deltex 结合,从而抑制转录因子 E47^[20]。Hu 等^[21]发现 F3/Contactin 作为 Notch 的功能性配体可以调控少突胶质前体细胞分化成熟。

3 Notch 信号通路对少突胶质前体细胞增殖与分化的调控

3.1 Jagged 1 与少突胶质前体细胞的增殖

首先,Notch 信号是如何实现对 OPCs 细胞的增殖调控作用呢?在 CNS 中,有研究表明 Notch 的抑制剂 DAPT 可以抑制 OPCs 的增殖和分化^[22]。然而关于 Notch 信号通路如何调控少突胶质前体细胞的增殖和分化,目前还不明确。在溶血卵磷

脂诱导的局灶性脱髓鞘大鼠模型中,发现脑室下区和胼胝体区的神经干细胞及少突胶质前体细胞的 Notch 信号被激活,在脱髓鞘大鼠的脑室下区,Notch 被 Jagged 1 激活,从而使 Notch 的下游基因 *Hes5* 表达升高。在给大鼠注射转铁蛋白后,则可以使髓鞘再生,当注入 γ 分泌酶后,这种效果就被逆转了。此外,在注射转铁蛋白 24 h 后,发现脱髓鞘大鼠脑室下区和胼胝体的 Notch 激活同时伴随着 F3/Contactin 水平的升高和髓鞘相关糖蛋白基因的表达上调^[23]。

上述研究表明当 Notch 信号的不同配体与 Notch 的受体结合时,对少突胶质前体的增殖和分化有不同的影响。过去的研究发现在活动性多发性硬化(multiple sclerosis, MS)病变中,Notch 1 位于少突胶质前体细胞,激活的星形胶质细胞则表达其配体 Jagged 1,人星形胶质细胞到少突胶质细胞的 Jagged 1-Notch 1 信号阻碍了少突胶质前体细胞的分化,但促进了其增殖^[24]。早年间就有人发现 Jagged 1 沿着神经轴突都有表达,且 Jagged 1 的表达是发育随着时间的推移在视神经中的分泌逐渐减少,从而可以得出少突胶质细胞分化和分化的时间由 Notch 信号通路调控的结论^[25]。根据上述研究可以知道,Jagged 1 激活可以促进少突胶质前体细胞的增殖而抑制其分化,也就是 Jagged 1-Notch 1 在髓鞘形成中具有重要的影响作用。

研究发现,双环己酮草酰二胺处理的已敲除 Notch 靶基因的小鼠与空白对照组小鼠在髓鞘再生过程中没有明显差异^[26]。但新近研究则证明 Notch 1 基因的抑制可促进 MS 的髓鞘再生形成^[5]。出现 2 种相反的研究结果可能与 Notch 基因的配体不同而导致下游的基因作用产生的功能不相同有关。

3.2 F3/Contactin 与少突胶质前体细胞的分化

Notch 信号的功能性配体 F3/Contactin 在少突胶质前体细胞的发育中起着相反的作用。也就是当 F3/Contactin 结合 Notch 受体时可以促进 OPCs 的分化成熟,促进髓鞘的再生。F3/Contactin 是免疫球蛋白超家族的糖基磷脂酰肌醇(glycosylphosphatidylinositol, Gpi)锚定的神经细胞黏附分子^[27]。它是一种神经元受体,通过表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)重复序列表达少突胶质细胞相关的细胞外基质糖蛋白即生腱蛋白-R。F3 与 RPTP/ β (受体蛋白酪氨酸磷酸酶)相互作用,促进突起的生长,顺式与 RPTP/ α 相互作用,将细胞外信号转化为髓鞘相关的 *fyn* 激酶。F3 顺式与 CASPR/Parodin 协同作用,在副阳极处(髓鞘接触的关键部位)反式与胶质神经筋膜蛋白 155 共定位^[28]。F3 缺失的小鼠会出现生理结构破坏并且在出生后 18 d 就死亡^[29]。表明 F3 在发育中起着关键作用,且已证明 F3 是 Notch 的生理性配体,通过 DTX1

促进少突胶质细胞发育^[21]。在 OLs 细胞系 OLN-93 中, F3/Contactin 与 Jagged 1 一样,可以促进 NICD 的核转位同时上调髓鞘脂相关糖蛋白(myelin-associated glycoprotein, MAG)基因的表达^[21]。在脱髓鞘的早期, Jagged 在脑室下区(subventricular zone, SVZ)和胼胝体(callosum, Cc)均有表达, Jagged 1 可能触发 Notch 信号通路,使 NICD 释放并诱导 *Hes5* 的表达,该基因的表达可能促进神经祖细胞(neural progenitor cells, NPC)产生 OPCs。在脑室下区和胼胝体区 OPCs 发生增殖。在轴突中加入转录激活因子可诱导 F3/Contactin 表达,而 F3/Contactin 则激活 Notch 并释放 NICD,通过下游的 Deltex 诱导髓鞘相关糖蛋白 MAG 表达^[23]。

4 结语和展望

OPCs 作为 CNS 髓鞘形成的一类关键胶质细胞,具有干细胞的分化潜质,可以分化为星形胶质细胞, OLs 甚至可以分化为神经元,因此在髓鞘损伤或髓鞘缺失导致的脱髓鞘疾病中, OPCs 对髓鞘的修复具有不可或缺的作用。此外, OPCs 具有增殖的特点,在脱髓鞘疾病中可以弥补为数不多且数量急剧减少的 OPCs,从而促进髓鞘的损伤修复。Notch 信号通路因其受体结合的配体不同,既可以促进 OPCs 的增殖,也可以促进其分化,具有独特的生理和病理作用。然而除了 Notch 信号通路, OPCs 的增殖和分化可能还受其他信号的调控。另外,各个信号通路之间可能存在一种错综复杂的交互关系,这些都需要进一步探索。这方面的探索将会帮助我们发现新的可以促进 OPCs 增殖和分化的治疗药物或方法,为临床上治疗脱髓鞘疾病提供新思路。

参 考 文 献

- [1] Artavanis-Tsakonas S, Matsuno K, Fortini ME. Notch signaling[J]. Science, 2015, 268(5208): 225-232.
- [2] Weng AP, Ferrando AA, Lee W, et al. Activating mutations of Notch 1 in human T cell acute lymphoblastic leukemia[J]. Science, 2004, 306(5694): 269-271.
- [3] Steinbuck MP, Winandy S. A review of notch processing with new insights into ligand-independent notch signaling in T-cells[J]. Front Immunol, 2018, 9: 1230.
- [4] Paganin M, Ferrando A. Molecular pathogenesis and targeted therapies for Notch 1-induced T-cell acute lymphoblastic leukemia[J]. Blood Rev, 2011, 25(2): 83-90.
- [5] Fan H, Zhao JG, Yan JQ, et al. Effect of Notch 1 gene on remyelination in multiple sclerosis in mouse models of acute demyelination[J].

- J Cell Biochem, 2018, 119(11):9284–9294.
- [6] Funfschilling U, Supplie LM, Mahad D, et al. Glycolytic oligodendrocytes maintain myelin and long-term axonal integrity[J]. Nature, 2012, 485(7399):517–521.
- [7] Takebayashi H, Ikenaka K. Oligodendrocyte generation during mouse development [J]. Glia, 2015, 63(8):1350–1256.
- [8] De Castro F, Bribian A. The molecular orchestra of the migration of oligodendrocyte precursors during development[J]. Brain Res Rev, 2005, 49(2):227–241.
- [9] Richardson WD, Kessaris N, Pringle N. Oligodendrocyte wars[J]. Nat Rev Neurosci, 2006, 7(1):11–18.
- [10] Maki T, Takahashi Y, Miyamoto N, et al. Adrenomedullin promotes differentiation of oligodendrocyte precursor cells into myelin-basic-protein expressing oligodendrocytes under pathological conditions *in vitro*[J]. Stem Cell Res, 2015, 15(1):68–74.
- [11] Gonzalez-Perez O, Alvarez-Buylla A. Oligodendrogenesis in the subventricular zone and the role of epidermal growth factor[J]. Brain Res Rev, 2011, 67(1–2):147–156.
- [12] Nishiyama A, Komitova M, Suzuki R, et al. Polydendrocytes (NG2 cells): multifunctional cells with lineage plasticity[J]. Nat Rev Neurosci, 2009, 10(1):9–22.
- [13] Ubhi K, Rockenstein E, Mante M, et al. Neurodegeneration in a transgenic mouse model of multiple system atrophy is associated with altered expression of oligodendroglial-derived neurotrophic factors[J]. J Neurosci, 2010, 30(18):6236–6246.
- [14] Sypecka J, Sarnowska A. The neuroprotective effect exerted by oligodendroglial progenitors on ischemically impaired hippocampal cells [J]. Mol Neurobiol, 2014, 49(2):685–701.
- [15] Joseph MJ, Caliaperumal J, Schlichter LC. After intracerebral hemorrhage, oligodendrocyte precursors proliferate and differentiate inside white-matter tracts in the rat striatum[J]. Transl Stroke Res, 2016, 7(3):192–208.
- [16] Beirowski B, Wong K, Babetto E, et al. mTORC1 promotes proliferation of immature Schwann cells and myelin growth of differentiated Schwann cells[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2017, 114(21):E4261–4270.
- [17] Wang C, Zhang C, Martin B, et al. IL-17 induced Notch 1 activation in oligodendrocyte progenitor cells enhances proliferation and inflammatory gene expression[J]. Nat Commun, 2017, 8:15508.
- [18] Siebel C, Lendahl U. Notch signaling in development, tissue homeostasis, and disease[J]. Physiol Rev, 2017, 97(4):1235–1294.
- [19] Yoon K, Gaiano N. Notch signaling in the mammalian central nervous system: insights from mouse mutants[J]. Nat Neurosci, 2005, 8(6):709–715.
- [20] De Strooper B, Annaert W, Cupers P, et al. A presenilin-1-dependent gamma-secretase-like protease mediates release of Notch intracellular domain[J]. Nature, 1999, 398(6727):518–522.
- [21] Hu QD, Ang BT, Karsak M, et al. F3/Contactin acts as a functional ligand for Notch during oligodendrocyte maturation[J]. Cell, 2003, 115(2):163–175.
- [22] Egawa N, Shindo A, Liang A, et al. A novel three-dimensional culture system for oligodendrocyte precursor cells[J]. Stem Cells Dev, 2017, 26(14):1078–1085.
- [23] Aparicio E, Mathieu P, Pereira-Luppi M, et al. The Notch signaling pathway: its role in focal CNS demyelination and apotransferrin-induced remyelination[J]. J Neurochem, 2013, 127(6):819–836.
- [24] Zhang Y, Zhang J, Navrazhina K, et al. TGFβ 1 induces Jagged 1 expression in astrocytes via ALK5 and Smad3 and regulates the balance between oligodendrocyte progenitor proliferation and differentiation[J]. Glia, 2010, 58(8):964–974.
- [25] Wang S, Sdrulla AD, Disibio G, et al. Notch receptor activation inhibits oligodendrocyte differentiation[J]. Neuron, 1998, 21(1):63–75.
- [26] Stidworthy MF, Genoud S, Li WW, et al. Notch 1 and Jagged 1 are expressed after CNS demyelination, but are not a major rate-determining factor during remyelination[J]. Brain, 2004, 127 (Pt 9):1928–1941.
- [27] Revest JM, Faivre-Sarrailh C, Schachner M, et al. Bidirectional signaling between neurons and glial cells via the F3 neuronal adhesion molecule[J]. Adv Exp Med Biol, 1999, 468:309–318.
- [28] Girault JA, Peles E. Development of nodes of Ranvier[J]. Curr Opin Neurobiol, 2002, 12(5):476–485.
- [29] Berglund EO, Murai KK, Fredette B, et al. Ataxia and abnormal cerebellar microorganization in mice with ablated contactin gene expression[J]. Neuron, 1999, 24(3):739–750.

(责任编辑:唐秋姗)