

文章编号: 1004-0374(2011)05-0445-04

Notch信号通路与卵巢生理病理

罗 飞, 李志英*

(三峡大学第二临床医学院, 宜昌 443000)

摘 要: Notch 是对脊椎和无脊椎动物的系统发育、肿瘤发生等生理病理过程十分重要的一类信号受体家族。活化的 Notch 受体与其配体结合后, 通过两次水解而释放其胞内段, 后者入核后与转录因子 CSL 家族结合而激活靶基因, 精确调控各谱系细胞的分化、增殖和凋亡, 在细胞命运决定中起关键作用。近来研究表明, Notch 信号通路与卵巢生理病理密切相关。

关键词: Notch; 卵巢; 卵泡发育; 卵巢肿瘤

中图分类号: R737.3; R730.231.3 **文献标志码:** A

Notch signal pathway in ovarian physiology and pathology

LUO Fei, LI Zhi-Ying*

(The Second Clinical Medical School, China Three Gorges University, Yichang 443000, China)

Abstract: Notch is a kind of signal receptor family, which plays an important role in the physiology and pathology of vertebrate and invertebrate's system development and tumorigenesis. Binding with ligand of activated Notch receptor releases the intracellular domain by twice hydrolysis, which then translocates into the nucleus and activates target gene by binding with the transcription regulation factor of the CSL family, and then regulates the differentiation, proliferation and apoptosis accurately in different pedigree cells, which play a critical role in cell fate decisions. Recent research shows that Notch signal pathway is closely related to ovarian physiology and pathology.

Key words: Notch; ovary; follicular development; ovarian neoplasms

Notch 是一个高度保守的跨膜受体蛋白家族, 广泛存在于无脊椎和脊椎动物体内。Morgan 于 1917 年首次发现 Notch 基因, 由于其突变可造成果蝇的残翅 (Notches) 而得名。Wharton 等^[1] 于 1985 年首次克隆了该基因。经过几十年的研究发现, Notch 信号通路在细胞生长发育过程中起着广泛的调节作用, 尤其与细胞增殖与分化、细胞生存与凋亡、组织形态发生等生理过程相关; 当 Notch 信号通路发生障碍时则会引起疾病的发生, 如遗传性多发梗死痴呆病、自身免疫性疾病、T 细胞白血病与恶性淋巴瘤、皮肤癌、妇科恶性肿瘤、负向调节免疫应答等^[2-3]。本文综述了 Notch 信号通路在卵巢生理病理的研究进展。

1 Notch信号通路及其生物学功能

人类 Notch 基因位于第 9 号染色体, 果蝇仅有

一个 Notch 受体基因, 线虫的 Notch 受体称为 Lin-12 和 GLP-1, 哺乳动物中 Notch 基因家族有 4 个 Notch 受体 (Notch1~4), 每个 Notch 受体编码相对分子质量为 300 000~350 000 的前体蛋白。Notch 受体包括富含串联排列的表皮生长因子样重复序列 (EGF-like repeats) 的胞外域、单次跨膜区以及具有核定位信号的胞内段 (Notch intracellular domain, NICD); Notch 的配体家族也是跨膜蛋白, 由 Jagged1、2 和 Delta-like 1、3、4 等 5 个成员组成。

Notch 受体从合成到进入细胞核发挥作用, 需要进行三次剪切。Notch 受体从高尔基体中分泌时被 Furin 样转化酶切割成两个片断, 后者形成异二

收稿日期: 2010-12-13; 修回日期: 2011-01-16

*通信作者: E-mail: Zhiying969@126.com

聚体转运到细胞膜上。当 Notch 受体与 Notch 配体结合以后,受体胞外段上的金属蛋白酶作用位点就会暴露出来,并被解整连蛋白——金属蛋白酶/肿瘤坏死因子 α 转化酶剪切,然后 γ -分泌酶(γ -secretase)在早老蛋白 presenilin 的参与下迅速对其进行第三次切割。经过这三次剪切, NICD 才能从 Notch 受体上释放出来,与核转录因子 CSL 结合后,共活化的 Notch/CSL 复合体调节下游靶基因以及其他分子,如 Hes、Hey、HERP、bHLH、cyclin D1、cyclin A、NF- κ B、ADP 核糖多聚酶家族以及泛素连接酶 SKP2 等,发挥其生物学作用^[2]。

目前已在果蝇、线虫、爪蟾、斑马鱼、鸡、小鼠和人等多个物种中分离出 Notch 同源体。哺乳动物中 Notch 基因家族受体主要分布于干细胞或原始细胞表面,在 T 细胞、B 细胞、巨噬细胞和树突状细胞等各种免疫细胞表面也广泛表达^[4-5]。Notch 可以在许多组织器官中表达,包括生理或病理条件下的卵巢、乳腺、肠上皮细胞、皮肤组织、造血细胞、中枢神经系统等^[3-4,6]。从原核生物到哺乳动物,Notch 信号通路通过直接的细胞与细胞相互作用引起各种各样的细胞进程,从而起到细胞“命运决定”的作用。Notch 信号通路主要影响细胞的生长发育,涉及维持干细胞状态及决定细胞的分化、增殖和凋亡以及血管生成等,其最主要的作用就是在整个生命周期中调节细胞分化和组织发生^[4]。在不同种类的细胞或组织中,Notch 信号可以抑制或促进细胞的分化。由于 Notch 信号通路调节着不同细胞的分化,因此,在多细胞生物中,它与多种组织的发育密切相关^[2]。

2 Notch信号通路与卵巢生理

目前,关于 Notch 信号通路在卵巢生理中的作用的研究主要是在果蝇中。在果蝇卵巢组织中,Notch 信号途径主要参与调控卵泡细胞的分化与增殖,其过度活化会导致卵泡细胞处于其前体时期而无法分化为卵泡细胞,并干扰卵母细胞前后轴的建立^[7-8]。Song 等^[9]研究表明,Notch 信号途径在调控生殖干细胞 niche 的形成与维系上起着重要作用。

对于 Notch 信号通路在哺乳动物卵泡发育中的作用还不清楚,只是有研究发现 Notch 受体 2、3 和配体 Jagged2 表达于颗粒细胞,配体 Jagged1 表达于卵母细胞,Notch 受体 1、4 和配体 Jagged1 表达于卵巢血管以及黄体的新生血管^[10-11]。Vorontchikhina 等^[12]通过垂体切除的小鼠模型研究在卵

泡生长与黄体形成过程中 Notch 的表达,发现 Notch1、Notch4 与其配体 Jagged1 表达于卵巢的血管系统, Jagged1 高度定位在周细胞中,这些就提示 Notch 信号可能在发育成熟的血管的存活中发挥重要作用。Notch4 在整个卵巢周期中向泡膜间质细胞层集中并在颗粒细胞中表达,表明 Notch4 在卵巢血管发生过程中起着重要的调节作用。Shcherbata 等^[13]以及 Sun 和 Deng^[14]的研究提示在卵子发生的晚期,Notch 信号可能是通过负向调控 *cut* 基因表达,从而启动卵泡细胞有丝分裂过程中的增殖与分化; Trombly 等^[15]在体外卵巢培养系统实验中,通过 γ -分泌酶抑制剂处理后发现新生小鼠卵巢的初级卵泡显著减少。这些都表明,Notch 信号途径与卵泡的发育、卵泡与黄体的形成以及卵巢血管发生等卵巢生理密切相关。

3 Notch信号通路与卵巢病理

在正常组织再生和细胞命运决定中,Notch 信号通路的活化在时间上与空间上受到严格的调控;而在肿瘤发生中,Notch 信号的持续活化可能引起遗传的或后生的改变。Notch 受体的点突变和基因易位在 T 细胞白血病与淋巴瘤、小细胞性肺癌以及乳腺癌中被发现^[16-19],即 Notch 信号通路的异常与肿瘤的发生发展有关。

Babcock 等^[20]早在 1998 年就发现,过表达 Notch1 与 Notch2 可能会导致 AES 蛋白(the Amino enhancer of split protein, AES)的过表达与错误加工,后者则参与了与卵巢(以及乳腺)肿瘤相关淋巴细胞抗原表位的形成。Park 等^[21]也证实了在卵巢癌细胞株中 Notch3 的增殖,Notch3/CSL 蛋白复合体通过直接与 Pbx1 启动元件结合,调控其下游致癌基因 Pbx1 转录翻译,而 Pbx1 作为 Notch3 的调控基因介导了卵巢癌发生发展中 Notch3 的生存信号。这些都提示 Notch 信号通路直接或间接地参与了卵巢肿瘤的发生。

Notch 信号通路在多种肿瘤中已经作为一个癌基因信号^[16-19],其致癌机制可能是因为 Notch 的过表达引起细胞分化的抑制,最终导致恶性肿瘤的发生。同样有研究表明,在卵巢癌中 Notch 信号途径是处于活化状态的,且通过 Notch1 特异性 siRNA 或 γ -分泌酶抑制剂下调 Notch1 的表达能够抑制卵巢癌细胞的生长^[22-24]。Lu 等^[25]发现 Notch 配体 Jagged-1 在肿瘤相关的上皮细胞中的表达是正常卵巢上皮细胞的 3 倍,而 Notch3 与其配体 Jagged-1

交互作用, 通过旁分泌作用促进卵巢癌细胞增殖与扩散^[26]。以上的研究都提示 Notch 信号通路在卵巢癌的发生发展中可能起到癌基因作用。但是, Hopfer 等^[27]的研究表明, 在卵巢癌与良性的卵巢癌组织中 Notch1 的表达没有差异; 王承芳等^[28]也认为 Notch1 的表达和活化常见于卵巢良性肿瘤, 但随着肿瘤恶性程度的提高而明显降低, 且其亚细胞定位在卵巢良恶性肿瘤之间的差异具有统计学意义, 这些都提示 Notch1 对卵巢肿瘤可能起到某种抑癌基因的作用。Notch 信号通路在肿瘤发生中的这种矛盾体现在多种肿瘤中^[2,29]。在卵巢肿瘤中, 活化的 Notch 受体的胞内段 (NICD) 也表达于卵巢癌细胞, 对这种矛盾的解释可能是因为全长 Notch 逐步水解增加了 NICD 的表达, 而 NICD 正是 Notch 信号途径激活下游信号分子而发挥作用的功能力域^[22]。

Notch 信号通路在细胞命运决定中起关键作用, 尤其决定着细胞增殖与分化、细胞生存与凋亡和组织形态发生, 因此, 也与肿瘤的发生密切相关。然而, Notch 到底是癌基因还是作为一个抑癌基因目前并不明了^[2], 可能与组织细胞的微环境以及具体的肿瘤特性相关, 其在卵巢肿瘤发生发展中的作用与分子机制也许需要今后更多的基础与临床研究才能解释清楚。

4 结语与展望

卵巢癌在妇科恶性肿瘤的发病中排第二位, 是妇科肿瘤中预后较差、死亡率最高的肿瘤。多年来, 学者们一直致力于寻求新的方法来早期诊断与治疗卵巢癌。一方面, Notch 信号通路参与了卵泡的发育、卵泡与黄体的形成以及卵巢血管发生等卵巢生理过程; 而另一方面, 在卵巢肿瘤中发现了其信号通路的异常。目前对 Notch 信号通路在卵巢肿瘤中发挥致癌还是抑癌作用也还需要更深入的研究与探讨, 但是通过 Notch1 特异性 siRNA 或 γ -分泌酶抑制剂下调 Notch1 的表达能够抑制卵巢癌细胞生长的相关基础研究提示, Notch 信号通路可能成为卵巢肿瘤治疗的潜在靶点。

[参 考 文 献]

[1] Wharton KA, Johansen KM, Xu T, et al. Nucleotide sequence from the neurogenic locus notch implies a gene product that shares homology with proteins containing EGF-like repeats. *Cell*, 1985, 43(3 Pt 2): 567-81

[2] Artavanis-Tsakonas S, Muskavitch MA. Notch: the past,

the present, and the future. *Curr Top Dev Biol*, 2010, 92: 1-29

[3] Talora C, Campese AF, Bellavia D, et al. Notch signaling and diseases: an evolutionary journey from a simple beginning to complex outcomes. *Biochim Biophys Acta*, 2008, 1782 (9): 489-97

[4] Wang Z, Li Y, Banerjee S, et al. Emerging role of Notch in stem cells and cancer. *Cancer Lett*, 2009, 279 (1): 8-12

[5] Sultana DA, Bell JJ, Zlotoff DA, et al. Eliciting the T cell fate with Notch. *Semin Immunol*, 2010, 22(5): 254-60

[6] Yamada S, Hotta K, Yamamoto TS, et al. Interaction of notochord-derived fibrinogen-like protein with Notch regulates the patterning of the central nervous system of *Ciona intestinalis* embryos. *Dev Biol*, 2009, 328(1): 1-12

[7] Lopez-Schier H, St Johnston D. Delta signaling from the germ line controls the proliferation and differentiation of the somatic follicle cells during *Drosophila* oogenesis. *Genes Dev*, 2006, 15(11): 1393-405

[8] Larkin MK, Holder K, Yost C, et al. Expression of constitutively active Notch arrests follicle cells at a precursor stage during *Drosophila* oogenesis and disrupts the anterior-posterior axis of the oocyte. *Development*, 1996, 122(11): 3639-50

[9] Song X, Call GB, Kirilly D, et al. Notch signaling controls germline stem cell niche formation in the *Drosophila* ovary. *Development*, 2007, 134(6): 1071-80

[10] Vorontchikhina MA, Zimmermann RC, Shawber CJ, et al. Unique patterns of Notch1, Notch4 and Jagged1 expression in ovarian vessels during folliculogenesis and corpus luteum formation. *Gene Expr Patterns*, 2005, 5(5): 701-9

[11] Johnson J, Espinoza T, McGaughey RW, et al. Notch pathway genes are expressed in mammalian ovarian follicles. *Mech Dev*, 2001, 109(2): 355-61

[12] Vorontchikhina M, Shawber C, Zimmermann R, et al. Expression of notch and notch ligands during folliculogenesis and corpus luteum formation marks a subset of ovarian vessels. *Cardiovasc Pathol*, 2004, 13(3): 73-4

[13] Shcherbata HR, Althausen C, Findley SD, et al. The mitotic-to-endocycle switch in *Drosophila* follicle cells is executed by Notch dependent regulation of G1/S, G2/M and M/G1 cell-cycle transitions. *Development*, 2004, 131(13): 3169-81

[14] Sun J, Deng WM. Notch-dependent downregulation of the homeodomain gene *cut* is required for the mitotic cycle/endocycle switch and cell differentiation in *Drosophila* follicle cells. *Development*, 2005, 132(19): 4299-308

[15] Trombly DJ, Woodruff TK, Mayo KE. Suppression of notch signaling in the neonatal mouse ovary decreases primordial follicle formation. *Endocrinology*, 2009, 150(2): 1014-24

[16] Weng AP, Ferrando AA, Lee W, et al. Activating mutations of NOTCH1 in human T cell acute lymphoblastic leukemia. *Science*, 2004, 306: 269-71

[17] Ellisen LW, Bird J, West DC, et al. *TAN-1*, the human homolog of the *Drosophila Notch* gene, is broken by chromosomal translocations in T lymphoblastic neoplasms. *Cell*, 1991, 66(4):

- 649-61
- [18] Dang TP, Gazdar AF, Virmani AK, et al. Chromosome 19 translocation, overexpression of Notch3, and human lung cancer. *J Natl Cancer Inst*, 2000, 92(16): 1355-7
- [19] Wood LD, Parsons DW, Jones S, et al. The genomic landscapes of human breast and colorectal cancers. *Science*, 2007, 318(5853): 1108-13
- [20] Babcock B, Anderson BW, Papayannopoulos I, et al. Ovarian and breast cytotoxic T lymphocytes can recognize peptides from the amino enhancer of split protein of the Notch complex. *Mol Immunol*, 1998, 35(17): 1121-33
- [21] Park JT, Shih IeM, Wang TL. Identification of *Pbx1*, a potential oncogene, as a Notch3 target gene in ovarian cancer. *Cancer Res*, 2008, 68(21): 8852-60
- [22] Rose SL, Kunnimalaiyaan M, Drenzek J, et al. Notch 1 signaling is active in ovarian cancer. *Gynecol Oncol*, 2010, 117(1): 130-3
- [23] Rose SL, Greenblatt D, Seiler N, et al. Notch1 down-regulation by γ -secretase inhibition decreases ovarian cancer cell growth. *J Surg Res*, 2008, 144(2): 380
- [24] Wang M, Wu L, Wang L, et al. Down-regulation of Notch1 by γ -secretase inhibition contributes to cell growth inhibition and apoptosis in ovarian cancer cells A2780. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 393(1): 144-9
- [25] Lu C, Bonome T, Li Y, et al. Gene alterations identified by expression profiling in tumor-associated endothelial cells from invasive ovarian carcinoma. *Cancer Res*, 2007, 67(4): 1757-68
- [26] Choi JH, Park JT, Davidson B, et al. Jagged-1 and Notch3 juxtacrine loop regulates ovarian tumor growth and adhesion. *Cancer Res*, 2008, 68: 5716-23
- [27] Hopfer O, Zwahlen D, Fey MF, et al. The Notch pathway in ovarian carcinomas and adenomas. *Br J Cancer*, 2005, 93(6): 709-18
- [28] 王承芳, 王晓炜, 张朋, 等. Notch1和Notch1在卵巢肿瘤中的表达及意义. *中国实用妇科与产科杂志*, 2006, 22(6): 421-3
- [29] Yin L, Velazquez OC, Liu ZJ. Notch signaling: emerging molecular targets for cancer therapy. *Biochem Pharmacol*, 2010, 80(5): 690-701