doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.07.039

Notch 信号通路与血液系统和白血病形成 *

马 娜 尹立志 许 燕 李兴玉 李 静△

（上海师范大学生命与环境科学学院 上海 200030）

摘要：Notch 基因编码着一类进化上高度保守的跨膜受体蛋白家族，其信号通路是由 Notch 受体、Notch 配体、CSL DNA 结合蛋白组成。该信号通路能够调节淋巴细胞的发育和分化过程，介导心血管系统的形成，参与肿瘤的发生和发展。近年来有研究表明，Notch 信号通路在造血作用及白血病的发生过程中起关键作用。本文综述了 Notch 信号通路在淋巴细胞及造血干细胞的发育和分化中的作用，进一步探讨了其对造血作用和白血病发生发展的调节，以期能够对临床造血疾病的治疗提供帮助。

关键词：Notch 信号；淋巴细胞；造血作用；白血病

中图分类号：R-33；Q26；R733.7 **文献标识码**：A **文章编号**：1673-6273(2019)07-1374-05

Role of Notch Signaling Pathway in Hematological System and Leukemia Formation*

MA Na, YIN Li-zhi, XU Yan, LI Xing-yu, LI Jing△

(School of Life and Environmental Sciences, Shanghai Normal University, Shanghai, 200030, China)

ABSTRACT: Notch gene encodes a family of transmembrane receptor proteins, which is evolutionarily conserved. Notch signaling pathway is composed of Notch receptor, Notch ligand and CSL DNA binding protein. The pathway is essential for development and differentiation of lymphocytes, formation of the cardiovascular system, development of cancers. Notch signaling pathway has recently been reported to be very important in hematopoiesis and leukemogenesis. This review summarized the functions of Notch in development and differentiation of lymphocytes and hematopoietic stem cell. We further discussed the regulation of Notch signaling pathway in hematopoiesis and leukemia development. We hope that this review is helpful for the treatment of hematopoietic diseases in clinical.

Key words: Notch signal; Lymphocyte; Hematopoiesis; Leukemia

Chinese Library Classification(CLC): R-33; Q26; R733.7 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2019)07-1374-05

前言

Notch 基因是由 Morgan 及其同事[1]于 1917 年在突变的果蝇中发现的，因该基因的部分功能缺失会在果蝇翅膀的边缘造成缺刻(Notch)而得名，迄今一百年来的研究明确 Notch 基因是高度保守的跨膜受体蛋白家族以及 Notch 信号通路的主要成员和核心转导过程。目前发现，异常的 Notch 信号通路参与到多种人类疾病中，比如免疫缺陷、造血恶性肿瘤、造血障碍等，但是对于该信号通路异常所诱发疾病的发病机制，至今还不是很清楚。本文主要简述 Notch 信号对 T、B 淋巴细胞发育和分化的影响，以及在调节造血作用和白血病形成过程中的作用，希望以 Notch 信号为靶标成为一种临床上治疗免疫障碍及造血恶性肿瘤的新方法。

1 Notch 信号通路简述

Notch 是进化高度保守的跨膜受体蛋白家族，其信号通路由 Notch 受体、Notch 配体、CSL DNA 结合蛋白组成，在脊椎动物和非脊椎动物中广泛存在。它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。

Notch 受体是由 Notch 基因编码的单链跨膜蛋白，由 2500-3000 个氨基酸组成，在结构上可分为胞外区(Notch Extracellular Domain, NEC)、跨膜区 (Transmembrane Domian, TM)、胞内区(Notch Intracellular Domain, NICD)[2]，它广泛分布在干细胞、原始细胞及多种免疫细胞表面。目前在脊椎动物中共发现四种 Notch 受体——Notch1、Notch2、Notch3、Notch4[3]，其中 Notch1、Notch2、Notch3 在多种组织器官中表达，Notch4 则局限表达于成熟巨噬细胞、胰腺和上皮细胞。Notch 受体的跨膜区有 S3 裂解位点，在 Presenilin 蛋白、γ-secretase 等的水解作用下，Notch 受体在 S3 位点发生断裂，生成 NICD 和一个短的跨膜片段。NICD 可以进入细胞核，与其他 DNA 连接蛋白结合形成复合物，从而调节下游基因的表达。Notch 配体又称 DSL 蛋白，大多是 I 型膜蛋白。在哺乳动物中，共有五种 Notch 配体：DLL1、DLL3、DLL4 和 Jagged1、Jagged2。Notch 配体的功能区可以和 Notch 受体结合激活 Notch 信号通路[4,5]。

Notch 信号通路中的 CSL DNA 结合蛋白存在于细胞核中，它们是在 Notch 信号通路中起关键作用的转录调节因子，

* 基金项目：国家自然科学基金青年基金项目(81700141)；美国白血病基金会资助项目(2017.7-2018.6)

作者简介：马娜(1992-)，硕士研究生，主要研究方向：细胞生物学，电话：18402188784，E-mail: 13623969062@163.com

△通讯作者：李静，博士，讲师，主要研究方向：造血干细胞分化及白血病，E-mail: lij@shnu.edu.cn

（收稿日期：2018-06-23 接受日期：2018-07-18）

PDF 文件使用 "pdfFactory Pro" 试用版本创建 www.fineprint.cn

能识别并结合 Notch 诱导基因启动子上的特定的 DNA 序列(GTGC--AA)。CSL 蛋白可以与进入细胞核的 NICD 结合形成 NICD-CSL 复合物,然后与(GTGC--AA)结合,从而激活下游靶基因[6]。

Notch 受体与相邻细胞的 Notch 配体结合,在γ- 分泌酶等的水解作用下形成 Notch 活化形式即 NICD,NICD 直接进入细胞核与 CSL 蛋白结合,然后结合到靶基因,调节下游基因的表达,从而调控细胞的增殖和分化。Notch 信号通路没有经过第二信使的传导放大,但却可以精确调控细胞的增殖和分化,Notch 信号在生长发育的各个时期都至关重要,胚胎发育时期调节胚胎干细胞的增殖和分化,介导心血管系统的形成,调节淋巴细胞的发育和分化,介导多种类型白血病的发生和发展。

2 Notch 信号与血管系统形成

在哺乳动物胚胎发育早期,血管系统开始形成,早期血管是由中胚层前体的内皮细胞发育而成,然后经过组建、重塑形成成熟的血管系统。在血管形成过程中,Notch 信号发挥重要作用[7]。当 Notch 信号异常时,血管形成发生缺陷,从而导致胚胎死亡。通过 Notch 1、Notch 3、Notch 4、DLL4、Jagged-1、Jagged-2 的不同程度表达,Notch 信号活化或抑制,影响内皮前体细胞向不同类型的血管分化[8]。在斑马鱼中发现当基因突变导致 Notch 信号失活时,动脉的特异性标记丢失,而静脉血管的特异性标记 EphB4 却表达在动脉血管上[9]。在小鼠中发现当 Foxc1 和 Foxc2 活化 Notch 配体 DLL4 时,能够调节动脉的形成,而抑制 Notch 信号会使内皮前体细胞向静脉而不是动脉发育[10]。有研究指出 DLL4 在动脉内皮细胞上显著表达,如果条件性敲除 DLL4 会使动脉畸形[11],说明 DLL4 可以作为一个干预动脉血管形成的靶点。该结果也得到了 Krebs 等[12]实验的证明,他们通过 DLL4 缺陷的小鼠证明了 DLL4 基因的一定量拷贝,在小鼠胚胎的动脉构建中是必须的;同时他们通过 RBP-J 的条件性敲除最终导致血管畸形的实验结果,证明了其在动脉血管形成中的重要性。

3 Notch 信号通路与淋巴细胞

淋巴细胞是免疫系统第三道防线的重要组成部分,由骨髓中的造血干细胞分化、发育而来。骨髓中一部分造血干细胞随血流进入胸腺,在胸腺内发育成 T 淋巴细胞;另一部分造血干细胞在骨髓中发育成 B 淋巴细胞。成熟的淋巴细胞离开中枢免疫器官后,经血液循环趋向性迁移并定居于外周免疫器官或组织的特定区域,比如脾脏。脾是人体内最大的淋巴器官,贮存有大量 B 淋巴细胞和 T 淋巴细胞,分别参与体液免疫和细胞免疫。研究显示 Notch 信号异常导致 T、B 淋巴细胞发育异常,不同水平的 Notch 信号可以导致淋巴样前体细胞向不同淋巴细胞分化[13-24],说明 Notch 信号在 T、B 淋巴细胞的发育和分化过程中起重要作用。

3.1 Notch 信号与 T 淋巴细胞

T 淋巴细胞源于淋巴样前体细胞(Common Lymphoid Precursor, CLPs)。在胸腺中 Notch 信号可以使 CLPs 定向分化为 T 淋巴细胞,CLPs 的 Notch 受体与胸腺微环境中的未成熟胸腺上皮细胞所表达的 Notch 配体相互作用,从而活化 Notch 信号,Notch 信号的活化需要受体与配体的持续作用来维持[13,14]。CLPs 分化为 T 淋巴祖细胞后,受到不同水平 Notch 信号表达的调节,会继续分化为 αβ T 细胞或 γδ T 细胞。研究发现 Notch 信号高表达促进 T 淋巴祖细胞向 αβ T 细胞发育。发育早期胸腺的基质细胞表达 Notch 配体 DLL1,可以促进 T 淋巴祖细胞的分化和成熟,然而 Jagged1 只在胸腺发育的 DN1-DN3 期之间可以对 T 淋巴祖细胞产生影响,在这个阶段内,Jagged1 影响未成熟胸腺细胞的分化并且伴随 NK T 细胞(Natural Killer Cell, NK)和 γδ T 细胞系的产生,Sophie M. Lehar 等[15]通过细胞共培养证明了此现象。同样的,Notch 配体 DLL4 对 T 淋巴细胞的发育也相当重要。Ute Koch 等[16]通过构建融合基因 DLL4-LacZ,并将其转入小鼠中,在胸腺上皮细胞中检测到 DLL4,胸腺上皮细胞中 DLL4 的灭活会完全阻断 T 细胞的发育。已有研究表明,Notch 高活化可引起小鼠胸腺中 CD4 单阳性细胞减少,CD8 单阳性细胞增加;而 Notch 低活化会造成胸腺中 CD4 单阳性细胞增加,CD8 单阳性细胞减少,说明 Notch 信号参与调控 $CD4^+$T 细胞和 $CD8^+$T 细胞的分化过程。在终端效应细胞(Terminal Effect Cell, TEC)和记忆前体细胞(Memory Precursor Cell, MPC)这两种细胞形态中的选择以及调节 TFH 细胞(T Follicular Helper Cells, TFH 细胞)的分化和功能、控制此细胞的数量等过程中,Notch 信号也起到决定作用[17,18]。此外,其还参与 T 细胞功能的调节,例如 $CD4^+$T 淋巴细胞中 IL-22 的产生[19]。

3.2 Notch 信号与 B 淋巴细胞

在 B 淋巴细胞的发育和分化过程中都有 Notch 信号的参与。B 淋巴细胞简称 B 细胞,其祖细胞存在于胎肝的造血细胞岛中,此后 B 细胞的产生和分化场所逐渐被骨髓所代替。成熟的 B 细胞主要定居于淋巴结皮质浅层的淋巴小结和脾脏的红髓和白髓的淋巴小结内。B 细胞发育的各个阶段都可以检测到 Notch1、Notch2、Hes1、Hes5、DLL1 的表达[20]。在骨髓中,Notch 信号抑制 B 细胞的发育[21],胸腺中也有同样的抑制作用。Notch1 缺陷可以使淋巴样前体细胞向 B 细胞发育[22]。Notch1 在配体的激活下可以提高 B 细胞的活化程度并且调节 B 细胞中抗体的分泌,Kang JA 等[23]的研究,发现 B 细胞活化时 Notch1 明显上调,但仅 Notch1 上调不会对 B 细胞的活化产生任何作用,它需要在配体的刺激下才能对 B 细胞产生作用。E 蛋白是 B 细胞的分化中的重要蛋白,它促进滤泡 B 细胞的形成,抑制脾边缘 B 细胞的成熟,当 Notch1 表达过量时,脾边缘 B 细胞的分化受到刺激而滤泡 B 细胞的产生受到抑制;E 蛋白可以促进处于过渡状态的 B 细胞的分化,然而 Notch 却抑制了这种分化,也就是说 Notch 信号在抑制 E 蛋白的情况下调节脾外周 B 细胞的分化[24]。

4 Notch 信号与白血病

白血病是一类造血干细胞恶性克隆性疾病。临床上常将白血病分为急性淋巴细胞白血病(Acute Lymphoblastic Leukemia, ALL)、急性髓细胞白血病(Acute Myelocytic Leukemia, AML)、慢性粒细胞白血病(Chronic Granulocytic Leukemia, CGL)、慢性淋巴细胞白血病(Chronic Lymphoblastic Leukemia, CLL)等。总结以往关于白血病的研究,不难发现多种类型的白血病的发

PDF 文件使用 "pdfFactory Pro" 试用版本创建 www.fineprint.cn

生都伴随 Notch 信号的异常，导致 T、B 淋巴细胞、髓细胞、粒细胞分化异常，从而演化成多种类型白血病。

4.1 Notch 信号与 ALL

如前所述，Notch 可以调节 T、B 细胞的发育和分化，当 Notch 发生缺陷，T、B 淋巴细胞发育和分化随之发生异常，这正是导致 ALL 发生的基础。ALL 可分为 T-ALL 和 B-ALL，而 Notch 信号与肿瘤的直接关系正是在人类的 T-ALL 中发现的[25]。

4.1.1 Notch 信号与 T-ALL 之前有研究发现 Notch1 在 T-ALL 发生中有关键的调节作用，有 50%的 T-ALL 病人的 Notch1 是异常活化的。Chiaramonte 等[26]通过对比白血病病人中 Notch 相关基因的表达，发现 Hes1 明显上调，说明病人体内有 Notch 信号的活化。在 T-ALL 细胞中过表达 Notch1 的胞内区域 NICD，可以引起 Notch 信号下游靶基因 NCSTN、APH1、PSEN1、ADAM17、NOTCH1 和 C-MYC 的表达变化[27]，对这些下游靶基因的研究可以为治疗 T-ALL 提供一个方向。同 Notch1 一样，Notch2[28]、Notch3[29]、Notch4[30]信号异常也会引起 T 细胞的异常增殖，从而使 T-ALL 产生。Notch 受体的突变同样也可以引起 T-ALL，对 T-ALL 细胞的分析发现，Notch 有两个突变区域：Notch1 蛋白异二聚体区和 Notch1 蛋白羧基末端 PEST 区[31]，它们通过增强 γ 分泌酶的裂解或延长 Notch 胞内 NICD 的半衰期引起 Notch 信号的异常活化。Notch 配体在 T-ALL 的发生中也有关键作用，有研究发现 DLL4 可以促进早期的 T-ALL 细胞的生长，并且是 T-ALL 细胞微环境的重要组成部分[32]。

4.1.2 Notch 信号与 B-ALL Notch 信号在 B-ALL 中的研究较少，早前有研究证明 EB 病毒（疱疹病毒科嗜淋巴细胞病毒属的成员）的蛋白可以和 CSL 的抑制物区结合，使 CSL 转变为转录激活，从而使 Notch 信号异常活化，导致 B-ALL 的产生。Notch3、Notch4 和 Jagged-1/-2 、DLL-1 都可以调节 B-ALL 的产生，通过抗体中和抑制 Notch3、Notch4 或 Jagged-1/-2、DLL-1或者用 γ- 分泌酶抑制全部的 Notch 信号都会加快 B-ALL 细胞的凋亡[33]，也就是说 Notch 的异常活化都会引起 B-ALL 的产生。

4.2 Notch 信号与 AML

AML 包括所有非淋巴细胞来源的急性白血病，它是多能干细胞或已轻度分化的前体细胞核型发生突变所形成的一类疾病，它是由正常髓系细胞分化发育过程中不同阶段的造血祖细胞异常分化而来，Notch 信号广泛参与到髓系细胞分化的各个阶段，Notch 信号的异常表达会引起 AML 的发生。

AML 细胞表达 Notch 受体和 Notch 配体，但是 AML 细胞自身的 Notch 信号的活化没有被检测到，活化的 Notch1 突变也不像 T-ALL 细胞中那么多[34,35]。Notch 配体激活通常会抑制体外的 AML 细胞的生长，但也会起到短暂的促进作用。然而，Notch1 和 Ntoch2 基因的沉默不会影响 AML 细胞的生长，只是抑制了 T-ALL 细胞的生长 [36]。最初对 AML 的研究发现 Notch1 和 Jagged1 在 AML 细胞系和初级 AML 细胞中表达[37]，并且 Notch1 在 AML 细胞系中的表达相当高。近年有研究表明在 AML 细胞中持续性的诱导 Notch 信号的活化可以抑制其生长[38]，但在成骨细胞中β-catenin 突变的活化可以刺激 Jagged1 的表达，随后活化 Notch，并引起 AML 的产生[39]。急性早幼粒白血病（APL）是 AML 的一种，有研究报道初级的 APL 细胞中过表达 Jagged1 ，并且 Notch 信号被抑制可以降低 APL 细胞的生长速率[40]，说明 Notch 活化在 APL 中起致癌作用。最近有研究发现大多数的 AML 细胞中都表达剪接变形的 Notch2 mRNA，它可以下调 Notch 下游基因的表达，说明突变的 Notch2 基因可以作为 AML 细胞的一个表面标记，并为 AML 的治疗提供了一个靶点[41]。Notch 信号活化在 AML 细胞中起致癌作用，用 Notch 抑制剂（γ- 分泌酶抑制剂、Notch 受体和配体的抗体）阻断 Notch 信号可以缓解 AML 病情，但目前临床上还没有成功案例的报道。

5 Notch 信号与造血作用

造血作用对于脊椎动物而言非常关键，它可以源源不断的产生血液细胞，为各个细胞、组织提供营养和氧气，从而保证机体的正常发育。脊椎动物胚胎的造血发育可以分为两个阶段：原始造血和 HSCs 的定向发育。在小鼠中，原始造血出现在外胚膜区域，然而在斑马鱼中原始的造血出现在胚胎内的两个区域：中胚叶的前段和后段。原始造血中大多数祖细胞分化成红细胞和巨噬细胞 [42]。定向的 HSCs 起源于 aorta-gonad-mesonephros（AGM）区域，就像哺乳动物的胎盘和斑马鱼的背主动脉膜，这些造血干细胞在个体成长发育中可以分化成所有的血液细胞，研究表明造血作用与 Notch 信号有紧密联系。

在 AGM 区的动脉内皮细胞上表达 Notch 信号相关组分 Jagged1、Jagged2 和 DLL4，Jagged1 的缺陷会导致动脉畸形，DLL4 缺陷虽然会保持动脉的特性，但会使胚胎过早死亡，重要的是它们的缺陷会抑制造血细胞的产生[43]。敲除 RPB-J、mind-bomb1[44]、Hey1 和 Hey2[45]同样也会引起 AGM 区 HSCs 的产生缺陷。毫无疑问，Notch 信号在定向造血的产生中是必须的。有研究将 Notch 信号与造血作用联系起来，表明从 AGM 区域的内皮细胞形成造血细胞时 Notch1 是必不可少的，也发现在卵黄囊时期缺失 Notch 信号对原始 HSPCs 的形成没有影响[46]。胎儿出生前，造血作用主要发生在肝脏中，胎儿出生后造血作用场所转移到骨髓，在胎肝中造血作用最主要的进程是 HSCs 数量上的增加。因为 Notch 信号的缺陷会抑制造血细胞的产生，所以 Notch 信号必定参与胎肝中的造血作用，对这一阶段的造血作用的研究必定会揭露 Notch 信号的目前未知的作用。Notch 信号对成体的 HSCs 有重要的调节作用，甲状旁腺激素可以调节 HSCs 的微环境，它可以促进 Jagged1 的表达，从而促进 HSCs 的增殖[47]。在对 RBP-J 缺陷的小鼠分析后发现，在正常的生理条件下 HSCs 的维持中 Notch 信号是非必须的[48]。用 Cre 酶条件性敲除 Notch1 或 Notch2 会影响 HSCs 向淋巴样细胞的分化，但不会影响 HSCs 向其它造血细胞的分化[49,50]。在纯化后的 HSCs 中也只发现低水平表达的 Notch 信号。然而 Notch 抑制后可以降低 HSCs 的增殖、多向重建能力、克隆形成能力，Notch 活化可以维持 HSCs/HSPCs 稳态[51]。在 HSCs 的体外培养中，Notch 信号可以维持造血干细胞的自我更新，抑制分化，Butler 将 E4ORF1+ECs 与 LSK 细胞共培养，发现共培养的 LSK 细胞可以更好的维持干细胞的干性，通过进一步敲除 Notch1、Notch2，发现敲除后 LSK 细胞显著分化。Notch 信号在 HSCs 向淋巴细胞的分化中也有关键的调节作用，例如，Notch 的高表达可以促进 HSCs 向 T 细胞的分化，Notch 被抑制后可

PDF 文件使用 "pdfFactory Pro" 试用版本创建 www.fineprint.cn

以使 HSCs 向 B 细胞分化。将 RBP-J 敲除或异位 DN-Mam 表达的造血细胞移植入小鼠体内,并没有观察到 HSCs 向髓样细胞的异常分化,也就是说 Notch 信号的活化促进 HSCs 的髓样分化[48]。另外有研究表明 DN-Mam 的表达可以抑制体内的 HSCs 向巨核系细胞的分化[52]。HSCs 自我更新的维持对生物体而言非常重要,它可以产生源源不断的 HSCs,进而分化成各种血液细胞,维持生物体的发育。然而有研究发现 HSCs 中 Notch 信号的活化会导致 HSCs 最初的增殖,但损坏了 LT-HSCs 的自我更新,使 LT-HSCs 的数量减少[53]。

6 小结与展望

随着研究的深入,发现 Notch 信号处于复杂的多维调控网络之中,并且 Notch 信号是通过细胞与细胞间的物理接触来传导的,这为其在发育过程中发挥多种功能提供了基础。例如,Notch 受体及配体的内吞运输在 Notch 信号激活中发挥重要作用,泛素介导的蛋白降解对防止 Notch 信号持续激活非常关键,然而其复杂的调控机制仍有待研究。此外还发现存在不依赖于 CSL 的 Notch 信号,其传导过程和具体功能也都没有阐明清楚。Notch 信号在胚胎发育的各个时期都有重要的调节作用,因此 Notch 信号可以作为潜在的治疗靶点,对于将来预防及干预多种先天性疾病的治疗具有重大的临床意义。对 Notch 信号调节 T、B 细胞、HSCs 的发育和分化的研究,及对 Notch 信号与白血病关系的研究,揭示了各种血液疾病及造血缺陷的分子调控机制,为治疗这些疾病提供了关键的靶点。Notch 信号在多维信号调控网络中的地位及其精确的分子调控机制目前还不是很清楚,需要进一步的阐明。

参 考 文 献(References)

[1] Artavanis-Tsakonas S, Rand MD, Lake RJ. Notch signaling: cell fate control and signal integration in development [J]. Science, 1999, 284 (5415): 770-776

[2] Rand MD, Grimm LM, Artavanis-Tsakonas S, et al. Calcium depletion dissociates and activates heterodimeric notch receptors [J]. Molecular and cellular biology, 2000, 20(5): 1825-1835

[3] Uyttendaele H, Marazzi G, Wu G, et al. Notch4/int-3, a mammary proto-oncogene, is an endothelial cell-specific mammalian Notch gene[J]. Development, 1996, 122(7): 2251-2259

[4] Cordle J, Johnson S, Tay JZY, et al. A conserved face of the Jagged/Serrate DSL domain is involved in Notch trans-activation and cis-inhibition[J]. Nature structural & molecular biology, 2008, 15(8): 849-857

[5] Fleming RJ. Structural conservation of Notch receptors and ligands[J]. Paper presented at the Seminars in cell & developmental biology, 1998, 9(6): 599-607

[6] Nam Y, Weng AP, Aster JC, et al. Structural requirements for assembly of the CSL · intracellular Notch1 · Mastermind-like 1 transcriptional activation complex [J]. Journal of Biological Chemistry, 2003, 278(23): 21232-21239

[7] Luttun A, Carmeliet G, Carmeliet P. Vascular progenitors: from biology to treatment [J]. Trends in cardiovascular medicine, 2002, 12 (2): 88-96

[8] Vooijs M, Ong CT, Hadland B, et al. Mapping the consequence of Notch1 proteolysis in vivo with NIP-CRE [J]. Development, 2007, 134(3): 535-544

[9] Lawson ND, Scheer N, Pham VN, et al. Notch signaling is required for arterial-venous differentiation during embryonic vascular development[J]. Development, 2001, 128(19): 3675-3683

[10] Hayashi H, Kume T. Foxc transcription factors directly regulate Dll4 and Hey2 expression by interacting with the VEGF-Notch signaling pathways in endothelial cells[J]. PloS one, 2008, 3(6): e2401

[11] Duarte A, Hirashima M, Benedito R, et al. Dosage-sensitive requirement for mouse Dll4 in artery development[J]. Genes & development, 2004, 18(20): 2474-2478

[12] Krebs LT, Shutter JR, Tanigaki K, et al. Haploinsufficient lethality and formation of arteriovenous malformations in Notch pathway mutants[J]. Genes & development, 2004, 18(20): 2469-2473

[13] Harman BC, Jenkinson EJ, Anderson G. Entry into the thymic microenvironment triggers Notch activation in the earliest migrant T cell progenitors[J]. The Journal of Immunology, 2003, 170(3): 1299-1303

[14] Wendorff AA, Koch U, Wunderlich FT, et al. Hes1 is a critical but context-dependent mediator of canonical Notch signaling in lymphocyte development and transformation [J]. Immunity, 2010, 33 (5): 671-684

[15] Lehar SM, Dooley J, Farr AG, et al. Notch ligands Delta1 and Jagged1 transmit distinct signals to T-cell precursors[J]. Blood, 2005, 105(4): 1440-1447

[16] Koch U, Fiorini E, Benedito R, et al. Delta-like 4 is the essential, nonredundant ligand for Notch1 during thymic T cell lineage commitment [J]. The Journal of experimental medicine, 2008, 205 (11): 2515-2523

[17] Backer RA, Helbig C, Gentek R, et al. A central role for Notch in effector $CD8^+$T cell differentiation [J]. Nature immunology, 2014, 15 (12): 1143-1151

[18] Auderset F, Schuster S, Fasnacht N, et al. Notch signaling regulates follicular helper T cell differentiation[J]. The Journal of Immunology, 2013, 191(5): 2344-2350

[19] Bhuyan ZA, Asanoma M, Iwata A, et al. Abrogation of Rbpj Attenuates Experimental Autoimmune Uveoretinitis by Inhibiting IL-22-Producing $CD4^+$T Cells[J]. PloS one, 2014, 9(2): e89266

[20] Tumang JR, Hastings WD, Bai C, et al. Peritoneal and splenic B-1 cells are separable by phenotypic, functional, and transcriptomic characteristics [J]. European journal of immunology, 2004, 34 (8): 2158-2167

[21] 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]. The Journal of Immunology, 2003, 171(9): 4504-4511

[22] Wilson A, MacDonald HR, Radtke F. Notch 1-deficient common lymphoid precursors adopt a B cell fate in the thymus[J]. The Journal of experimental medicine, 2001, 194(7): 1003-1012

[23] Kang JA, Kim WS, Park SG. Notch1 is an important mediator for enhancing of B-cell activation and antibody secretion by Notch ligand [J]. Immunology, 2014, 143(4): 550-559

[24] Zhang P, Zhao Y, Sun XH. Notch-regulated periphery B cell differentiation involves suppression of E protein function [J]. The Journal of

PDF 文件使用 "pdfFactory Pro" 试用版本创建 www.fineprint.cn

Immunology, 2013, 191(2): 726-736

[25] 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[J]. Cell, 1991, 66(4): 649-661

[26] Chiaramonte R, Calzavara E, Balordi F, et al. Differential regulation of Notch signal transduction in leukaemia and lymphoma cells in culture[J]. Journal of cellular biochemistry, 2003, 88(3): 569-577

[27] Paryan M, Mohammadi-Yeganeh S, Samiee SM, et al. Investigation of deregulated genes of Notch signaling pathway in human T cell acute lymphoblastic leukemia cell lines and clinical samples [J]. Molecular biology reports, 2013, 40(10): 5531-5540

[28] Witt CM, Hurez V, Swindle CS, et al. Activated Notch2 potentiates CD8 lineage maturation and promotes the selective development of B1 B cells [J]. Molecular and cellular biology, 2003, 23 (23): 8637-8650

[29] Bellavia D, Campese AF, Checquolo S, et al. Combined expression of pTα and Notch3 in T cell leukemia identifies the requirement of preTCR for leukemogenesis[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2002, 99(6): 3788-3793

[30] Vercauteren SM, Sutherland HJ. Constitutively active Notch4 promotes early human hematopoietic progenitor cell maintenance while inhibiting differentiation and causes lymphoid abnormalities in vivo [J]. Blood, 2004, 104(8): 2315-2322

[31] Weng AP, Ferrando AA, Lee W, et al. Activating mutations of NOTCH1 in human T cell acute lymphoblastic leukemia [J]. Science, 2004, 306(5694): 269-271

[32] Minuzzo S, Agnusdei V, Pusceddu I, et al. DLL4 regulates NOTCH signaling and growth of T acute lymphoblastic leukemia cells in NOD/SCID mice[J]. Carcinogenesis, 2014, 36(1): 115-121

[33] Kamdje AHN, Mosna F, Bifari F, et al. Notch-3 and Notch-4 signaling rescue from apoptosis human B-ALL cells in contact with human bone marrow-derived mesenchymal stromal cells [J]. Blood, 2011, 118(2): 380-389

[34] Fu L, Nara N, Tohda S. Involvement of Notch signaling in myelodysplastic syndrome[J]. Leukemia research, 2007, 31(8): 1160-1161

[35] Palomero T, McKenna K, O-Neil J, et al. Activating mutations in NOTCH1 in acute myeloid leukemia and lineage switch leukemias[J]. Leukemia, 2006, 20(11): 1963-1966

[36] Okuhashi Y, Itoh M, Nara N, et al. NOTCH Knockdown Affects the Proliferation and mTOR Signaling of Leukemia Cells [J]. Anticancer research, 2013, 33(10): 4293-4298

[37] Tohda S, Nara N. Expression of Notchl and Jaggedl proteins in acute myeloid leukemia cells [J]. Leukemia & lymphoma, 2001, 42 (3): 467-472

[38] Lobry C, Ntziachristos P, Ndiaye-Lobry D, et al. Notch pathway activation targets AML-initiating cell homeostasis and differentiation[J]. The Journal of experimental medicine, 2013, 210(2): 301-319

[39] Kode A, Manavalan JS, Mosialou I, et al. Leukaemogenesis induced by an activating β-catenin mutation in osteoblasts [J]. Nature, 2014, 506(7487): 240-244

[40] Grieselhuber NR, Klco JM, Verdoni AM, et al. Notch signaling in acute promyelocytic leukemia[J]. Leukemia, 2013, 27(7): 1548-1557

[41] Adamia S, Bar-Natan M, Haibe-Kains B, et al. NOTCH2 and FLT3 gene mis-splicings are common events in patients with acute myeloid leukemia (AML): new potential targets in AML[J]. Blood, 2014, 123 (18): 2816-2825

[42] de Jong JL, Zon LI. Use of the zebrafish system to study primitive and definitive hematopoiesis[J]. Annu. Rev. Genet, 2005, 39: 481-501

[43] Robert-Moreno à, Guiu J, Ruiz-Herguido, et al. Impaired embryonic haematopoiesis yet normal arterial development in the absence of the Notch ligand Jagged1 [J]. The EMBO journal, 2008, 27 (13): 1886-1895

[44] Koo BK, Lim HS, Song R, et al. Mind bomb 1 is essential for generating functional Notch ligands to activate Notch [J]. Development, 2005, 132(15): 3459-3470

[45] Fischer A, Schumacher N, Maier M, et al. The Notch target genes Hey1 and Hey2 are required for embryonic vascular development[J]. Genes & development, 2004, 18(8): 901-911

[46] Kumano K, Chiba S, Kunisato A, et al. Notch1 but not Notch2 is essential for generating hematopoietic stem cells from endothelial cells [J]. Immunity, 2003, 18(5): 699-711

[47] Calvi L, Adams G, Weibrecht K, et al. Osteoblastic cells regulate the haematopoietic stem cell niche[J]. Nature, 2003, 425(6960): 841-846

[48] Maillard I, Koch U, Dumortier A, et al. Canonical notch signaling is dispensable for the maintenance of adult hematopoietic stem cells[J]. Cell stem cell, 2008, 2(4): 356-366

[49] Besseyrias V, Fiorini E, Strobl LJ, et al. Hierarchy of Notch Delta interactions promoting T cell lineage commitment and maturation[J]. The Journal of experimental medicine, 2007, 204(2): 331-343

[50] Varnum-Finney B, Halasz LM, Sun M, et al. Notch2 governs the rate of generation of mouse long-and short-term repopulating stem cells [J]. The Journal of clinical investigation, 2011, 121(3): 1207-1216

[51] Corselli M, Chin CJ, Parekh C, et al. Perivascular support of human hematopoietic stem/progenitor cells [J]. Blood, 2013, 121 (15): 2891-2901

[52] Mercher T, Cornejo MG, Sears C, et al. Notch signaling specifies megakaryocyte development from hematopoietic stem cells [J]. Cell stem cell, 2008, 3(3): 314-326

[53] Chiang MY, Shestova O, Xu L, et al. Divergent effects of supraphysiologic Notch signals on leukemia stem cells and hematopoietic stem cells[J]. Blood, 2013, 121(6): 905-917

PDF 文件使用 "pdfFactory Pro" 试用版本创建 www.fineprint.cn