

Notch信号通路与淋巴细胞发育*

孙丽光^{1,2)} 孙祖玥¹⁾ 龚守良²⁾ 赵勇^{1)**}

(¹⁾中国科学院动物研究所, 生物膜与膜生物工程国家重点实验室, 北京 100080;

(²⁾吉林大学公共卫生学院, 长春 130021)

摘要 Notch 信号通路为一广泛应用且高度保守的信号转导途径, 决定多能祖细胞的分化方向, 其中在共同淋巴祖细胞向 T 淋巴细胞或 B 淋巴细胞分化选择中具有决定性作用. Notch 信号通路参与淋巴细胞的发育过程, 促进 T $\alpha\beta$ 细胞的形成、诱导处女型 T 细胞变为调节型 T 细胞、阻止 CD4⁺T 细胞向 Th1 类型分化, 以及增加外周免疫器官边缘区 B 细胞的数量. 在分析 Notch 蛋白结构的基础上, 综合最新进展, 系统阐明了 Notch 信号通路的组成、作用机制、参与的淋巴细胞发育过程以及所起的作用.

关键词 Notch, 信号通路, 淋巴细胞, 发育

学科分类号 Q42

淋巴细胞包括 T 细胞和 B 细胞, 它们都来源于造血干细胞 (hematopoietic stem cell, HSC). 在骨髓中, HSC 分化为淋巴系祖细胞, 随后一部分祖细胞继续分化为 B 淋巴细胞, 而另一部分则移行至胸腺微环境中, 经过胸腺的阳性选择和阴性选择分化为 T 淋巴细胞. 以上的分化发育过程极为复杂, 许多信号分子都参与了调控, Notch 信号则是其中最为重要的信号转导通路^[1].

Notch 是高度保守的跨膜受体蛋白家族, 广泛存在于果蝇、线虫以及脊椎动物体内, 并通过与表达其配体的细胞相互作用调节多种谱系细胞的分化. 研究表明, Notch 在个体系统发育、模式形成、肿瘤发生以及神经退行性疾病等生理病理过程中具有重要作用^[1,2]. 目前, 对 Notch 的各种研究已成为多个学科的热门课题, 本文仅对淋巴细胞发育中的 Notch 信号通路作综述.

1 Notch 的发现、分布及结构

1917 年 Morgan 及其同事在果蝇体内发现一种基因, 若其功能部分缺失, 则会造成果蝇翅缘缺刻 (notches), 遂命名该基因为 Notch 基因. 1983 年, 果蝇的 Notch 基因首次被克隆, 从而掀起了对其研究的热潮^[3].

至今, 已经在果蝇、线虫、爪蟾属、斑马鱼、鸡、小鼠和人体细胞中分离出多种 Notch 蛋白家族的同源体. 脊椎动物中, Notch 蛋白的同源体共有 4 个, 分别是 Notch1、Notch2、Notch3 和 Notch4. 其

中 Notch1、2、3 可以在多种组织器官中表达, 包括中枢神经系统、中胚层、胰腺、造血细胞、毛发、牙齿和肾脏等, 而 Notch4 则局限表达于成熟的巨噬细胞、胰腺和上皮细胞. 除此之外, Notch 也可在各种免疫细胞中存在, 如 T 淋巴细胞、巨噬细胞和树突状细胞^[4].

Notch 基因编码的是一个高度保守的跨膜蛋白, 分子质量约为 300 ku. 其羧基端在胞质内, 氨基端在胞膜外, 并以此分为胞外区域和胞内区域 (图 1). 它的胞外区由多个表皮生长因子 (epidermal growth factor, EGF) 样重复序列 (EGF-like repeats, EGFR) 和 3 个家族特异性的 LNR (Lin/Notch repeats) 区构成. Notch 蛋白家族的不同成员含有不同数量的 EGFR, 它们均具 Ca²⁺ 依赖性^[5]. 哺乳动物中的 Notch1、Notch2 以及果蝇中的 Notch 含 36 个 EGFR, 而 Notch3、Notch4 则分别含 34 个和 29 个 EGFR. EGFR 保守性空间排列对 Notch 蛋白的功能有重要作用, 因为每个 EGF 样重复区内均有 6 个高度保守的半胱氨酸残基, 可以形成二硫键参与空间构象的建立和维持. 同时, 在哺乳动物中, Notch 的第 11 位和 12 位 EGF 样重复区还介导了 Notch 受体与配体的相互作用. LNR 重复区域位于 EGFR 的下游, 富含半胱氨酸, 与跨膜区

*中国科学院引进海外杰出人才 \ 百人计划资助项目 (038).

** 通讯联系人.

Tel: 010-62538391, Fax: 010-62659958

E-mail: zhaoy@panda.ioz.ac.cn

收稿日期: 2005-05-23, 接受日期: 2005-06-29

(trans-membrane, TM) 之间是一对高度保守的半胱氨酸. 现在认为 Notch 蛋白可能会通过 LNR 与 TM

之间的二硫键形成异二聚体, 因此 LNR 可能在 Notch 受体蛋白的聚合中起作用^[6].

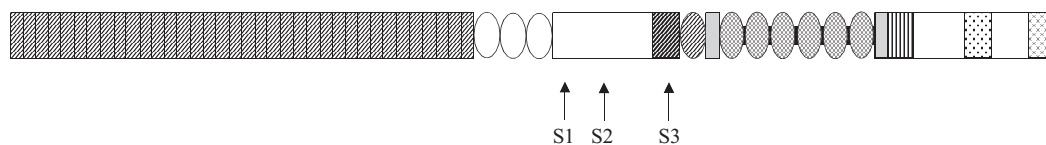


Fig.1 The structure of Notch in *Drosophila*

图 1 果蝇中 Notch 蛋白结构图

▨:EGFR; ○: LNR; ▨: TM; ▤: RAM; ▤: NLS; ▤: ANK; ▤: RE/AC; ▤: TAD; ▤: PEST.

Notch 的胞内区包括 RAM (recombination binding protein-J associated molecular) 结构域、6 个锚蛋白(ankyrin, ANK)重复序列、2 个核定位序列(NLS)、RE/AC 区域、转录激活区(transcriptional activation domain, TAD) 和一个 PEST (proline-glutamate-serine-threonine rich region, PEST) 序列, 其中 RAM 结构域是与 CSL 结合的区域. CSL 为转录因子, 其在哺乳动物中叫做 CBF1 (又称为 recombination binding protein-J, RBP-J), 在果蝇中叫做 Suppressor of Hairless, 在线虫中叫做 Lag-1, 因此合称为 CSL. ANK 是 Notch 蛋白中的高度保守部分, 这个区域在参与细胞周期调控的 cdc10 和 SWJ16 蛋白中也可找到, 它对 Notch 受体蛋白与多种胞内蛋白质的结合及其胞内信号转导具有重要作用; RE/AC 区域对 Notch 功能有决定性作用; TAD 是 Notch 胞内活性部分与 CSL 聚合后进一步激活下游基因所不可缺少的结构; 而 PEST 结构域则与 Notch 蛋白的稳定性有关^[7].

2 Notch 信号通路及其作用机制

Notch 信号转导通路由 Notch 受体蛋白、Notch 配体蛋白和 CSL (DNA 结合蛋白) 三部分组成. Notch 受体蛋白有一系列的同源分子, 如线虫的 Glp-1 和 Lin-12、哺乳动物的 Notch 1 ~ 4 等. Notch 的配体在果蝇中为 Delta 和 Serrate, 线虫中为 Lag-2, 因此合称为 DSL (Delta-Serrate-Lag) 配体. 目前, 哺乳动物中发现了 5 种 Notch 配体, 分别是 Jagged1、Jagged2、Delta like1、Delta like3 和 Delta like4. CSL 能识别并结合特定的 DNA 序列 (RTGGGAA), 这个序列位于 Notch 诱导基因的启动子上. 表 1 列举了不同物种中的 Notch 通路的组成.

Table 1 The composing of Notch signaling in different species

表 1 不同物种的 Notch 信号通路组成

Species	Receptor	Ligand	Effector factor
<i>Drosophila</i>	Notch	Serrate	Suppressor of Hairless
		Delta	
<i>C. elegans</i>	Glp-1	Apx-1	Lag-1
	Lin-12	Lag-2	
Mammals	Notch 1	Jagged-1	CBF-1
	Notch 2	Jagged-2	
	Notch 3	Delta like 1	
	Notch 4	Delta like 3	
		Delta like 4	

Notch 蛋白从合成到行使生物学功能要经过 3 次切割 (图 1), 首先在高尔基体内合成后, 于位点 S1 (胞外近 LNR 区域) 处被 furin-like 蛋白切割为 2 个片段, 重新以非共价键连接成异二聚体, 并被转运到细胞膜上, 形成跨膜蛋白, 此时若有配体与 Notch 受体胞外区结合, 其上的 S2 (胞外近胞膜处) 和 S3 (TM 内) 位点先后被肿瘤坏死因子- α -转化酶 (TNF- α -converting enzyme, TACE) 和 γ -分泌酶 (γ -secretase) 切割, 后者需要早老蛋白 (presenilin, PS) 参与. Notch 被酶切以后, 释放其胞内区 (Notch intracellular domain, NICD), NICD 随后进入细胞核激活 CSL 介导的 Notch 信号通路. 但为什么 S3 位点的水解切割要发生在配体与受体结合之后呢? 这是因为配体与受体结合后有利于 S2 位点的切割, 并产生一个瞬时调节的肽段 NEXT (Notch extracellular truncation), 它可以调节 NICD 的形成. 当发生位点突变、存在 γ -secretase 抑制剂或缺乏 PS 时, NEXT 就会大量聚集, 而 NICD 产生障碍.

若阻止 NEXT 的产生则 NICD 也不会出现. 总之, S2 位点的切割是配体调节的蛋白质水解级联反应, 可促活性 Notch 的产生. 在没有 NICD 情况下, CSL 为转录抑制因子, 可以聚集转录的共抑制因子 (co-repressor, CoR) 阻止目的基因的表达. NICD 一旦产生并移动到细胞核, 与 CSL 结合后, 就可以替换出 CoR, 重新聚集转录的共激活因子 (co-activator, CoA), 启动下游目的基因的表达^[8]. NICD 能够作用的下游基因多为碱性螺旋 - 环 - 螺旋类转录因子 (basic helix-loop-helix, bHLH), 如哺乳动物中的 HES (hairy/enhancer of split)、果蝇中的分裂增强子 (enhancer of split, E/spl)、非洲爪蟾中

XHey-1^[9] 以及近年来发现的 HERP (HES-related repressor protein) 等^[10]. 这些下游基因又能阻止其他与细胞分化直接相关基因的转录与功能, 比如 MASH-1 (Mammalian achaete-scute homologue 1) 与神经发生相关、分化生肌决定因子 (myogenic determination gene, MyoD) 与肌肉形成相关及 E2A 与 B 细胞形成相关^[10]. 还有许多蛋白质, 比如 Numb、LNK、Itch、和 SEL-10 可通过作用于胞浆中的 NICD 阻止 Notch 信号通路, Deltex 和 SHARP/MINT 在胞核中通过决定 CSL 是激活还是抑制转录来调节 Notch 信号^[11] (图 2).

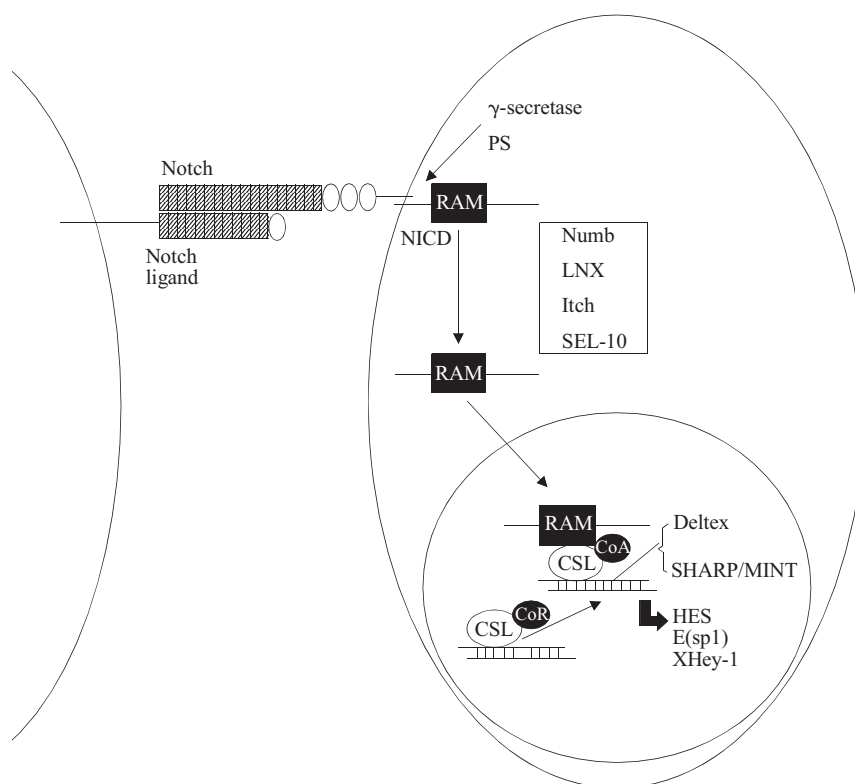


Fig.2 The mechanism of Notch signaling

图 2 Notch 通路作用机制

3 Notch 受体蛋白与 T 细胞发育

Notch 信号通路在造血干细胞向 T 细胞分化过程中至关重要^[12, 13], 如果缺少 Notch 受体蛋白, 胸腺中的淋巴祖细胞只发育成 B 细胞, 无 T 细胞的产生^[14]. 表达 Notch1-IC^[15] 或 Delta-4^[16] 的骨髓祖细胞则在骨髓中能发育成 T 细胞而非 B 细胞. 另外, CSL 基因缺陷的淋巴祖细胞在胸腺中也不能发育

成 T 细胞, 反而发育成 B 细胞^[17]. 总之, Notch 信号通路对于淋巴祖细胞向 T 细胞分化是必不可缺的.

共同淋巴祖细胞分化成 T 淋巴祖细胞以后, T 细胞发育面临的第二个选择是: 生成 T $\alpha\beta$ 细胞还是 T $\gamma\delta$ 细胞^[18]. 虽然对 Notch 信号是否会影响这一过程还存有争议, 但以下一些研究却提供了较为肯定的结论. 首先在 Notch^{+/+} 和 Notch^{-/-} 混合性骨髓重

建的小鼠体内, $T\gamma\delta$ 细胞的数量明显多于正常野生鼠体内的 $T\gamma\delta$ 细胞^[19]. 其次, 在 pre-TCR 形成前, 若 Notch1 缺陷则会导致 $T\alpha\beta$ 细胞的发育受阻, 这主要是因为影响了 VDJB (而不是 DJB) 的重排所致. 还有正常情况下, 胸腺中不成熟 T 细胞因不能

形成功能性的 pre-TCR 而走向凋亡, 所以胸腺中很少存在 TCR 的 T 细胞, 但在 Notch1 缺陷鼠的胸腺中却聚集着大量 $TCR\beta^-$ 的 pre-T 细胞^[20]. 所以说, Notch1 信号通路可能促进 $T\alpha\beta$ 细胞的发育(图 3).

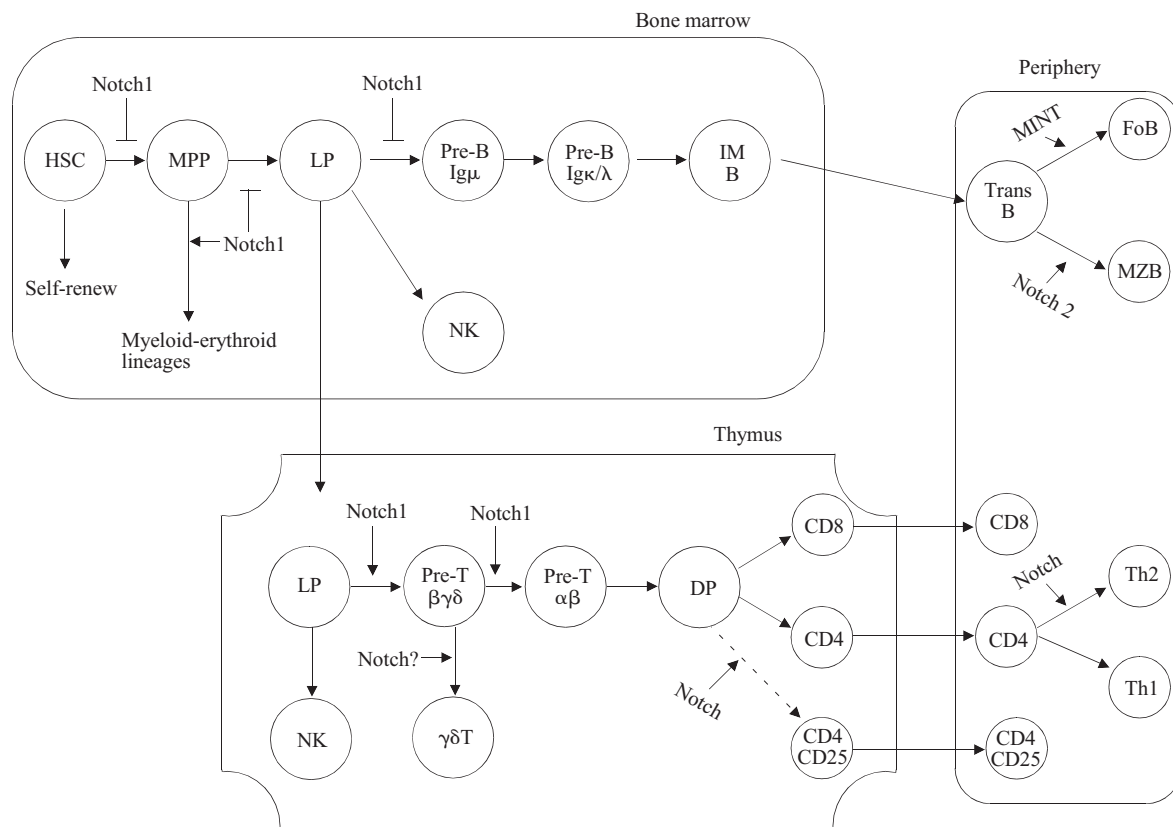


Fig.3 The Notch signaling in the development of lymphocyte

图 3 淋巴细胞发育中的 Notch 信号通路

$\alpha\beta$ 型的 $CD4^+CD8^+$ 胸腺细胞向 $CD4^+$ 或 $CD8^+$ T 细胞分化过程中, Notch 信号通路是否起着决定性作用至今关于这一问题仍说法不一. 以往有实验表明^[20-23], Notch 1 的激活可以调节 pre-TCR 的表达和功能, 将这种表达 pre-TCR 的胸腺细胞与表达 Delta like1 的细胞体外共培养, 可以诱导这种细胞的增生和成熟, 因而 Notch 信号通路具有决定 $CD4$ 和 $CD8$ 谱系选择的功能. 但现在越来越多的功能缺陷性研究证明, 在 TCR 前体形成以后, 条件性地抑制 Notch1^[24] 或 CSL(T Honjo, personal communication)活性并不能导致成熟的 $CD4$ 或 $CD8$ 胸腺细胞的明显滞后, 所以认为 Notch 信号通路对于决定 T 细胞 $CD4 \sim CD8$ 谱系不是必要的^[25].

Notch 信号通路在外周成熟 T 细胞的分化及功

能发挥中也有一定的影响. 有研究表明^[21, 26, 27], Notch 信号通路可以诱导处女型 T 细胞向调节性 T 细胞分化. 此外, Notch 3 与 Delta1 互相作用的信号通路还可以阻碍 $CD4^+$ T 细胞向 Th1 类型的分化^[28], 这主要是因为 Th2 型细胞的分化需要 RBP-J 的参与. 相对来说, 若抗原提呈细胞 (antigen-presenting cells, APC) 过表达 Jagged 1 和 Delta like 1, 会决定 Th1 和 Th2 的表型, 即形成大量 Th2. 而免疫反应中使 Th1 条件性的滞后, 则会促进 Delta like 蛋白的表达、Th2 反应性及 Jagged 蛋白的增加^[29]. T 细胞受到 anti-CD3 和 anti-CD28 刺激后, Notch 信号通路可以提高 T 细胞的增殖, 从而增加 IL-2 和 IFN- γ 的分泌量^[30].

4 Notch 与 B 细胞发育

Notch 信号通路不仅在 T 细胞发育过程中有不可替代的功能, 还在 B 细胞发育的终末阶段发挥十分重要的作用. 在小鼠和鸡的 B 细胞发育的多个阶段中都可以检测出 Notch1、Notch2、hes1、hes5、Deltex 和 Delta like1 的表达^[31, 32]. 但在 B 细胞发育早期抑制 CSL 活性, 不会引起非成熟 B 细胞 (immature B, IMB) 的形成障碍, 说明 CSL 依赖的 Notch 信号通路对 B 细胞发育早期没有重要作用^[33].

研究表明, Notch 信号通路可能对 B 细胞发育具有负调节作用^[26]. 在骨髓细胞中表达 Notch 靶基因或 HES5, 则会导致骨髓中 B 细胞的发育障碍, 提示 Notch1-IC 可以引起 B 细胞发育障碍, 并且此障碍是由 HES 基因调控的^[34]. 近来已有实验证明, Notch2 在成熟 B 细胞分化中具有重要作用. 骨髓中的 B 细胞迁移到外周淋巴器官后形成两群不成熟 B 细胞, 即边缘区 (marginal zone, MZ) B 细胞和滤泡型 (follicular, Fo) B 细胞, 它们都大量表达 Notch2, 少量甚至不表达 Notch1、Notch3 和 Notch4. MZ B 细胞的分化需要 Notch2 信号通路的参与, 但此通路又会损坏 Fo B 细胞的形成, 这是由 Notch2 与 Delta like1 结合后, 产生的 NICD 与 RBP-J 相互作用所致^[35]. 虽然并不是所有表达 Notch 受体的过渡性 B 细胞都会形成 MZ B 细胞, 但高表达 Notch 通路抑制子 MINT 时, 则会促进 Fo B 细胞的分化.

B 细胞受体 (B cell receptor, BCR) 信号通路与 Notch 信号通路之间相互影响. BCR 信号通路可以影响 Notch 信号通路抑制子的表达, 后者作用于 Notch 通路后进而影响 B 细胞的分化发育. 反过来, Notch 信号通路通过直接调节 BCR 和 / 或共受体的表达去影响 B 细胞的稳态. 此外若降低 Notch 通路的活性, 还会引起 NF- κ B 的活性下降^[36].

5 结语与展望

Notch 通路是一个非常重要的信号转导途径, 对多种细胞的分化和发育起决定性作用. 我们主要总结了 Notch 信号通路对淋巴细胞发育和分化的影响. 这是一个新兴的研究领域, 由于 Notch 信号通路的复杂性, 其中必然存在着各种置疑. 目前关于 Notch 信号通路在淋巴细胞发育中的功能最为肯定的结论即是: Notch-Delta like 1 通路决定共同淋巴祖细胞分化成 T 淋巴祖细胞而不是 B 淋巴祖细胞;

Notch 2-Delta like 1 通路在决定脾脏 B 细胞分化中有一定的作用. 尽管对 Notch 通路功能的探讨已取得有了很大的进展, 仍有一些问题有待解决: a. Notch 信号通路在体外的一些功能如何在体内验证; b. 如何确定 Notch 信号通路中配体 - 受体的特异性; c. Jagged 和 Delta 介导的 Notch 信号通路有何不同作用; d. Notch 信号通路与其他信号通路之间是否存在交叉作用. 总之, 关于 Notch 信号通路对淋巴细胞发育的影响及其机制的探索是一个重要的研究领域, 对其深入研究将为建立以 Notch 信号通路为基础的临床治疗打下基础.

参考文献

- 1 Artavanis-Tsakonas S, Rand M D, Lake R J. Notch signaling: cell fate control and signal integration in development. *Science*, 1999, **284** (5415): 770~776
- 2 Wharton K A, Johansen K M, 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): 567~581
- 3 Kidd S, Kelley M R, Young M W. Sequence of the notch locus of *Drosophila melanogaster*: relationship of the encoded protein to mammalian clotting and growth factors. *Mol Cell Biol*, 1986, **6** (9): 3094~3108
- 4 Holland L Z, Rached L A, Tamme R, *et al.* Characterization and developmental expression of the amphioxus homolog of Notch (AmphiNotch): evolutionary conservation of multiple expression domains in amphioxus and vertebrates. *Dev Biol*, 2001, **232** (2): 493~507
- 5 Rand M D, Grimm L M, Artavanis-Tsakonas S, *et al.* Calcium depletion dissociates and activates heterodimeric notch receptors. *Mol Cell Biol*, 2000, **20** (5): 1825~1835
- 6 Schroeder T, Just U. Notch signalling via RBP-J promotes myeloid differentiation. *Embo J*, 2000, **19** (11): 2558~2568
- 7 Aster J C, Xu L, Karnell F G, *et al.* Essential roles for ankyrin repeat and transactivation domains in induction of T-cell leukemia by notch1. *Mol Cell Biol*, 2000, **20** (20): 7505~7515
- 8 Allman D, Punt J A, Izon D J, *et al.* An invitation to T and more: Notch signaling in lymphopoiesis. *Cell*, 2002, **109** (Suppl): S1~11
- 9 Nam Y, Weng A P, Aster J C, *et al.* Structural requirements for assembly of the CSL-Intracellular Notch-Mastermind-like1 transcriptional activation complex. *J Biol Chem*, 2003, **278** (23): 21232~21239
- 10 Iso T, Kedes L, Hamamori Y. HES and HERP families: multiple effectors of the Notch signaling pathway. *J Cell Physiol*, 2003, **194** (3): 237~255
- 11 Lai E C. Protein degradation: four E3s for the notch pathway. *Curr Biol*, 2002, **12** (2): R74~78
- 12 Radtke F, Wilson A, Stark G, *et al.* Deficient T cell fate specification in mice with an induced inactivation of Notch1. *Immunity*, 1999, **10**

- (5): 547~558
- 13 Wilson A, Ferrero I, MacDonald H R, *et al.* Cutting edge: an essential role for Notch-1 in the development of both thymus-independent and -dependent T cells in the gut. *J Immunol*, 2000, **165** (10): 5397~5400
 - 14 Dorsch M, Zheng G, Yowe D, *et al.* Ectopic expression of Delta4 impairs hematopoietic development and leads to lymphoproliferative disease. *Blood*, 2002, **100** (6): 2046~2055
 - 15 Wilson A, MacDonald H R, Radtke F. Notch 1-deficient common lymphoid precursors adopt a B cell fate in the thymus. *J Exp Med*, 2001, **194** (7): 1003~1012
 - 16 Pui J C, Allman D, Xu L, *et al.* Notch1 expression in early lymphopoiesis influences B versus T lineage determination. *Immunity*, 1999, **11**(3): 299~308
 - 17 Han H, Tanigaki K, Yamamoto N, *et al.* Inducible gene knockout of transcription factor recombination signal binding protein-J reveals its essential role in T versus B lineage decision. *Int Immunol*, 2002, **14** (6): 637~645
 - 18 MacDonald H R, Radtke F, Wilson A. T cell fate specification and alphabeta/gammadelta lineage commitment. *Curr Opin Immunol*, 2001, **13** (2): 219~224
 - 19 Washburn T, Schweighoffer E, Gridley T, *et al.* Notch activity influences the alphabeta versus gammadelta T cell lineage decision. *Cell*, 1997, **88** (6): 833~843
 - 20 Wolfer A, Wilson A, Nemir M, *et al.* Inactivation of Notch1 impairs VDJbeta rearrangement and allows pre-TCR-independent survival of early alpha beta lineage thymocytes. *Immunity*, 2002, **16** (6): 869~879
 - 21 Fowlkes B J, Robey E A. A reassessment of the effect of activated Notch1 on CD4 and CD8 T cell development. *J Immunol*, 2002, **169** (4): 1817~1821.
 - 22 Robey E, Chang D, Itano A, *et al.* An activated form of Notch influences the choice between CD4 and CD8 T cell lineages. *Cell*, 1996, **87** (3): 483~492
 - 23 Huang E Y, Gallegos A M, Richards S M, *et al.* Surface expression of Notch1 on thymocytes: correlation with the double-negative to double-positive transition. *J Immunol*, 2003, **171** (5): 2296~2304
 - 24 Wolfer A, Bakker T, Wilson A, *et al.* Inactivation of Notch 1 in immature thymocytes does not perturb CD4 or CD8T cell development. *Nat Immunol*, 2001, **2** (3): 235~241
 - 25 Radtke F, Wilson A, Mancini S J, *et al.* Notch regulation of lymphocyte development and function. *Nat Immunol*, 2004, **5**(3): 247~253
 - 26 Anastasi E, Campese A F, Bellavia D, *et al.* Expression of activated Notch3 in transgenic mice enhances generation of T regulatory cells and protects against experimental autoimmune diabetes. *J Immunol*, 2003, **171** (9): 4504~4511
 - 27 Yvon E S, Vigouroux S, Rousseau R F, *et al.* Overexpression of the Notch ligand, Jagged-1, induces alloantigen-specific human regulatory T cells. *Blood*, 2003, **102** (10): 3815~3821
 - 28 Murphy K M, Reiner S L. The lineage decisions of helper T cells. *Nat Rev Immunol*, 2002, **2** (12): 933~944
 - 29 Amsen D, Blander J M, Lee G R, *et al.* Instruction of distinct CD4 T helper cell fates by different notch ligands on antigen-presenting cells. *Cell*, 2004, **117** (4): 515~526
 - 30 Palaga T, Miele L, Golde T E, *et al.* TCR-mediated Notch signaling regulates proliferation and IFN-gamma production in peripheral T cells. *J Immunol*, 2003, **171** (6): 3019~3024
 - 31 Tumang J R, Hastings W D, Bai C, *et al.* Peritoneal and splenic B-1 cells are separable by phenotypic, functional, and transcriptomic characteristics. *Eur J Immunol*, 2004, **34** (8): 2158~2167
 - 32 Bertrand F E, Eckfeldt C E, Lysholm A S, *et al.* Notch-1 and Notch-2 exhibit unique patterns of expression in human B-lineage cells. *Leukemia*, 2000, **14** (12): 2095~2102
 - 33 Tanigaki K, Han H, Yamamoto N, *et al.* Notch-RBP-J signaling is involved in cell fate determination of marginal zone B cells. *Nat Immunol*, 2002, **3** (5): 443~450
 - 34 Kawamata S, Du C, Li K, *et al.* Overexpression of the Notch target genes *Hes in vivo* induces lymphoid and myeloid alterations. *Oncogene*, 2002, **21** (24): 3855~3863
 - 35 Saito T, Chiba S, Ichikawa M, *et al.* Notch2 is preferentially expressed in mature B cells and indispensable for marginal zone B lineage development. *Immunity*, 2003, **18** (5): 675~685
 - 36 Hozumi K, Negishi N, Suzuki D, *et al.* Delta-like 1 is necessary for the generation of marginal zone B cells but not T cells *in vivo*. *Nat Immunol*, 2004, **5** (6): 638~644

Notch Signaling of Lymphocyte Development*

SUN Li-Guang^{1,2)}, SUN Zu-Yue¹⁾, GONG Shou-Liang²⁾, ZHAO Yong^{1)**}

⁽¹⁾Transplantation Biology Research Division, State Key Laboratory of Biomembrane and Membrane Biotechnology, Institute of Zoology, The Chinese Academy of Sciences, Beijing 100080, China;

⁽²⁾School of Public Health, Jilin University, Changchun 130021, China)

Abstract The Notch pathway is a widely utilized, evolutionarily conserved regulatory signaling pathway that plays a central role in the fate decisions of multipotent precursors including common lymphoid precursors, which will undergo either T or B cell differentiation. Notch signaling participates in the process of lymphocyte development. It can promote formation of T $\alpha\beta$ cells, induce development of regulatory T cells from naïve T cells,

and block CD4⁺ T cell to differentiate to Th1 cell. It can increase the numbers of MZB cells. On the basis of structure of Notch and the new progress on Notch, the role of Notch signaling in the process of lymphocyte development and its molecular mechanisms have been reviewed.

Key words Notch, signaling, lymphocyte, development

*This work was supported by a grant from The Hundred Talent Program, The Chinese Academy of Science (038).

**Corresponding author . Tel: 86-10-62538391, Fax: 86-10-62659958, E-mail: zhaoy@panda.ioz.ac.cn

Received: May 23, 2005 Accepted: June 29, 2005