

# Notch 信号通路中的 Jagged1 配体在血管形成中的作用

张志<sup>1</sup>, 李益亮<sup>2</sup>, 孙达武<sup>2</sup>, 刘卓<sup>1</sup>, 孙绍裘<sup>2</sup>

(1. 湖南中医药大学, 湖南 长沙 410007;

2. 湖南中医药大学第二附属医院, 湖南 长沙 410005)

**摘要** Jagged1 是组成 Notch 信号通路的一种配体, Jagged1/Notch 主导的 Notch 信号通路在血管形成中具有重要的作用。本文对 Jagged1/Notch 信号通路的结构与活化和 Jagged1 在血管形成中的作用进行了综述。

**关键词** 信号传导; Jagged1/Notch 信号通路; 综述

Notch 信号通路是在脊椎动物和非脊椎动物中广泛存在的具有高度保守性的信号通路, 它通过相邻细胞间的相互作用来调节细胞、组织和器官的分化和发育。在哺乳动物中有 4 种 Notch 受体和 5 种 Notch 配体, 分别为 Notch1、Notch2、Notch3、Notch4 受体和 Dll1、Dll3、Dll4、Jagged1、Jagged2 配体。含有 Notch 受体与配体的相邻细胞, 通过表面的接触来激活 Notch 信号通路, 从而调控一系列的生物功能<sup>[1]</sup>。1990 年, Notch 信号通路首次被发现与人类疾病有关<sup>[2]</sup>。1995 年, 能激活鼠 Notch 信号通路的 Notch1 受体的配体被克隆出来, 该配体被命名为 Jagged1<sup>[3]</sup>。近年来, Jagged1/Notch 主导的 Notch 信号通路在血管形成中的作用逐渐受到重视<sup>[4]</sup>。笔者从 Jagged1/Notch 信号通路的结构与活化和 Jagged1 在血管形成中的作用两个方面对 Notch 信号通路中的 Jagged1 配体在血管形成中的作用进行综述。

## 1 Jagged1/Notch 信号通路的结构与活化

**1.1 Jagged1/Notch 信号通路的结构** Notch 受体有着相似的结构, 主要由胞外结构域(notch extracellular domain, NECD)、跨膜域(tramembrane domain, TM)及胞内结构域(notch intracellular domain, NICD)3 部分组成。Notch 受体的 NECD 包含 29~36 个串联的表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)序列及 3 个富含半胱氨酸的 Lin/Notch 重复序列, 其中 EGF 序列在与配体结合过程中起着重要作用<sup>[5]</sup>。

Jagged1 包含长达 36 kb 的 26 个外显子, 能产生

含 1218 个氨基酸的蛋白质<sup>[6]</sup>。Jagged1 由相对小的 NICD、TM 和较大的 NECD。其 NECD 包括 1 个由 21 个氨基酸组成的信号肽、N-末端区域、1 个由 40 个氨基酸的高度保守的 DSL 结构域、16 个 EGF 样重复序列及富含半胱氨酸的区域<sup>[7]</sup>。信号肽保证蛋白在细胞表面的正确定位, DSL 结构域可用于 Jagged1 与 Notch 受体的结合, EGF 重复序列用于增加 Jagged1 与 Notch 受体的亲和力。

**1.2 Jagged1/Notch 信号通路活化的过程** CBF-1/RBP-J $\kappa$  依赖途径是经典的 Notch 信号传导途径, 其活化过程主要包括 3 次裂解: ①第 1 次裂解(S1)。合成的 Notch 受体在发生岩藻糖基化后进入高尔基体<sup>[8]</sup>, 在成对碱性氨基酸蛋白酶样转化酶作用下裂解为两个片段, 形成异二聚体形式的 Notch 受体。②第 2 次裂解(S2)。当 Notch 受体与配体 Jagged1 结合后, Notch 信号通路即被激活, 导致受体细胞外 S2 切割点的暴露, 被肿瘤坏死因子转化酶(TNF- $\alpha$  converting enzyme, TACE)或金属蛋白酶(a disintegrin and metalloprotease, ADAM)10 裂解为 2 个片段<sup>[9-10]</sup>。胞外区被配体表达细胞吞噬, 而胞内区立刻发生泛素化而引起 Notch 内吞。③第 3 次裂解(S3)。内吞的胞内部分立即被  $\gamma$ -分泌酶( $\gamma$ -secretase)复合体催化, 释放 Notch 受体的活化形式 NICD, 与 DNA 上的转录因子 C 启动子结合因子 1(C promoter binding factor-1, CBF-1)结合, 而激活下游目的基因(Target genes), 如 HES(hairy/enhancer of split)家族等<sup>[11]</sup>。Jagged1/Notch 信号通路活化过程见图 1。

## 2 Jagged1 在血管形成中的作用

血管的形成主要包括血管发生与血管新生 2 种方式。血管发生是指内皮祖细胞(endothelial progenitor

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81373658); 湖南省教育厅课题(15C1058)

通讯作者: 孙绍裘 E-mail: 54sunshaoqiu@163.com

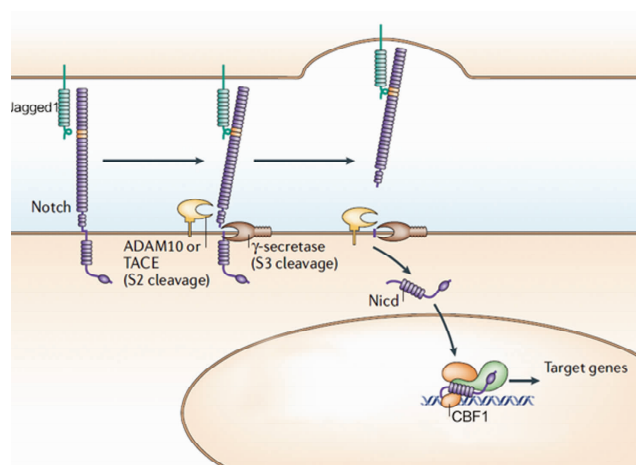


图1 Jagged1/Notch 信号通路活化过程示意图

cells, EPCs) 直接分化生成血管, 如胚胎时期位于胚胎卵黄囊胚外中胚层血岛外周部的细胞分化为成熟内皮细胞, 并形成血管的过程<sup>[12]</sup>。Asahara 等<sup>[13]</sup>认为出生后从骨髓迁出的外周血中的 EPCs 对受损血管进行的修复也属于血管发生。血管新生是指原有血管的内皮细胞通过出芽的方式扩增、迁移、管腔化, 进而塑形成新的血管<sup>[14]</sup>。

**2.1 血管发生** 哺乳动物的 HES 家族中有 HES1、HES3、HES5 和 HEY1、HEY2 及 HEYL6 个成员, 其中表达于 EPCs 的有 HES1、HEY1、HEY2。有很多因素可以影响 EPCs 的增殖分化, 但特异性抑制能促进 EPCs 分化的因子, 如血管内皮细胞生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、白细胞介素 18 等, EPCs 并没有被阻止分化, Jagged1 可能在此过程中起着重要作用<sup>[15]</sup>。Jagged1 已被证明表达于心脏关键血管结构的发育过程中<sup>[16]</sup>。Jagged1 基因的突变可导致常染色体显性障碍, 产生一种严重的血管缺陷疾病, 即 Alagile 综合征。Jagged1 突变或敲除 Jagged1 基因的小鼠胚胎卵黄囊血管出现缺陷, 胚胎在形成过程中会因出血而死<sup>[17]</sup>。

**2.2 血管新生** 血管新生的调节主要依靠内皮细胞和血管微环境的支持细胞 (如骨髓细胞和血管壁细胞等) 之间相互作用。促血管发生因子和抗血管发生因子的调控在促进内皮细胞迁移、生长和分化过程中发挥重要作用。Jagged1/Notch 信号通路能调节成纤维细胞生长因子诱导的内皮细胞迁移, 而内皮细胞迁移是血管形成过程中的早期改变<sup>[18]</sup>。Tattersall 等<sup>[19]</sup>的研究表明, Jagged1 的表达对内皮细胞的出芽率至关重要。

Jagged1 广泛表达于内皮细胞中的尖端细胞中,

对血管新生起着重要作用。尖端细胞是血管生成过程中位于血管芽尖端的单个、高度极化且具有特殊形态和功能的细胞。无增殖能力的尖端细胞由血管茎细胞分化而来, 具有高度迁移活性, 参与血管新生。尖端细胞的数目与血管分支、密度成正比。尖端细胞经 VEGF 反复诱导筛选后可指引血管形成<sup>[20-21]</sup>。在动脉环型血管芽生模型中, 血管芽生方向和长度与尖端细胞迁移的方向和距离一致。Jagged1 可能通过影响 VEGF 从而影响尖端细胞的数量。Jagged1 还可拮抗柄细胞中 Dll4 介导的 Notch 信号通路, 促进尖端细胞的数量及活性, 进而促进了血管的新生<sup>[22-23]</sup>。Jagged1 还可能控制 Dll4/Notch1 下游信号来激活的 Notch4 从而调节血管成熟<sup>[23]</sup>。

Jagged1 对于维持内皮细胞和血管周围细胞间的相互作用也是必不可少的。特定内皮细胞的 Jagged1 缺失可导致血管平滑肌和血管出现致命缺陷<sup>[24]</sup>。内皮细胞中的 Jagged1 可诱导  $\alpha v \beta 3$  整合蛋白的表达, 结合富集于内皮细胞的基底膜血管性血友病因子, 促进血管成熟。血管周围细胞表达的 Notch3 受体也可由 Jagged1 诱导, 随后上调血管周围细胞中的 Jagged1 表达以形成自动调节循环, 促进血管成熟<sup>[25]</sup>。

### 3 小结

血管是血液的载体, 对于维持机体细胞、组织、器官的存活有重要意义。血管新生有利于缺血情况的改善, 有关血管形成的研究对临床有着重要意义。如 Jagged1/Notch 通路的激活能促进肿瘤血管生成, 研究人员已在设法通过抑制该通路, 从而抑制肿瘤血管生长, 以帮助临床获得更好的疗效<sup>[26-29]</sup>。

Jagged1 对促进 EPCs 的增长与分化和血管新生均有重要作用。Notch 信号的调节可增强局部缺血后新生血管的形成, 深入研究 Notch 信号通路中 Jagged1 配体对血管形成的作用, 选择性定向促进血管生成, 将为提高皮瓣移植和断肢、断指再植手术的成活率及缺血性骨坏死的治疗提供新的途径。

### 4 参考文献

- [1] Hainaud Patricia, Contrerès Olivier, Villemain Aude, et al. The role of the vascular endothelial growth factor - Delta - like 4 ligand/Notch4 - ephrin B2 cascade in tumor vessel remodeling and endothelial cell functions [J]. Cancer Res, 2006, 66(17): 8501 - 8510.
- [2] Ellisen LW, Bird J, West DC, et al. TAN - 1, the human homolog of the Drosophila notch gene, is broken by chromo-

- somal translocations in T lymphoblastic neoplasms [J]. Cell, 1991, 66(4): 649 – 661.
- [3] Lindsell E, Shawber J, Boulter J, et al. Jagged; a mammalian ligand that activates Notch1 [J]. Cell, 1995, 80(6): 909 – 917.
- [4] Wang Pei, Du Hui, Zhou Can, et al. Intracellular NAMPT – NAD<sup>+</sup> – SIRT1 cascade improves post – ischaemic vascular repair by modulating Notch signalling in endothelial progenitors [J]. Cardiovasc Res, 2014, 104(3): 477 – 488.
- [5] Kelly DF, Lake RJ, Middelkoop TC, et al. Molecular Structure and Dimeric Organization of the Notch Extracellular Domain as Revealed by Electron Microscopy [J]. PLoS One, 2010, 5(5): e10532.
- [6] Oda T, Elkahlon G, Pike L, et al. Mutations in the human Jagged1 gene are responsible for Alagille syndrome [J]. Nat Genet, 1997, 16(3): 235 – 242.
- [7] Guarnaccia Corrado, Pintar Alessandro, Pongor Sándor. Exon 6 of human Jagged – 1 encodes an autonomously folding unit [J]. FEBS Lett, 2004, 574(1/3): 156 – 160.
- [8] Okajima Tetsuya, Xu Aiguo, Lei Liang, et al. Chaperone activity of protein O – fucosyltransferase1 promotes notch receptor folding [J]. Science, 2005, 307(5715): 1599 – 1603.
- [9] Brou C, Logeat F, Gupta N, et al. A novel proteolytic cleavage involved in Notch signaling; the role of the disintegrin – metalloprotease TACE [J]. Mol Cell, 2000, 5(2): 207 – 216.
- [10] Lieber Toby, Kidd Simon, Young W. Kuzbanian – mediated cleavage of drosophila notch [J]. Genes Dev, 2002, 16(2): 209 – 221.
- [11] Tagami Shinji, Okochi Masayasu, Yanagida Kanta, et al. Regulation of notch signaling by dynamic changes in the precision of S3 cleavage of notch – 1 [J]. Mol Cell Biol, 2008, 28(1): 165 – 176.
- [12] Kalka C, Asahara T, Krone W, et al. Angiogenesis und vaskulogenese therapeutische strategien zur stimulation der post-natalen neovaskularisation [J]. Herz, 2000, 25(6): 611 – 622.
- [13] Asahara T, Murohara T, Sullivan A, et al. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis [J]. Science, 1997, 275(532): 964 – 967.
- [14] Katoh M, Katoh M. Integrative genomic analyses on HES/HEY family; Notch – independent HES1, HES3 transcription in undifferentiated ES cells, and Notch – dependent HES1, HES5, HEY1, HEY2, HEYL transcription in fetal tissues, adult tissues, or cancer [J]. Int J Oncol, 2007, 31(2): 461 – 466.
- [15] Nakagami Hironori, Nakagawa Namika, Takeya Yasushi, et al. Model of vasculogenesis from embryonic stem cells for vascular research and regenerative medicine [J]. Hypertension, 2006, 48(1): 112 – 119.
- [16] Loomes M, Underkoffler A, Morabito J, et al. The expression of Jagged1 in the developing mammalian heart correlates with cardiovascular disease in Alagille syndrome [J]. Hum Mol Genet, 1999, 8(13): 2443 – 2449.
- [17] Roca Cristina, Adams H. Regulation of vascular morphogenesis by Notch signaling [J]. Genes Dev, 2007, 21(20): 2511 – 2524.
- [18] Zimrin B, Pepper S, McMahon A, et al. An antisense oligonucleotide to the notch ligand jagged enhances fibroblast growth factor – induced angiogenesis in vitro [J]. J Biol Chem, 1996, 271(51): 32499 – 32502.
- [19] Tattersall W, Du Jing, Cong Zhuangzhuang, et al. In vitro modeling of endothelial interaction with macrophages and pericytes demonstrates Notch signaling function in the vascular microenvironment [J]. Angiogenesis, 2016, 19(2): 201 – 215.
- [20] Gerhardt Holger, Golding Matthew, Fruttiger Marcus, et al. VEGF guides angiogenic sprouting utilizing endothelial tip cell filopodia [J]. J Cell Biol, 2003, 161(6): 1163 – 1177.
- [21] Gerhardt Holger. VEGF and endothelial guidance in angiogenic sprouting [J]. Organogenesis, 2008, 4(4): 241 – 246.
- [22] Spanholtz A, Theodorou Panagiotis, Holzbach Thomas, et al. Vascular endothelial growth factor(VEGF165) plus basic fibroblast growth factor(bFGF) producing cells induce a mature and stable vascular network—a future therapy for ischemically challenged tissue [J]. J Surg Res, 2011, 171(1): 329 – 338.
- [23] Pedrosa Rita, Trindade Alexandre, Fernandes Carina, et al. Endothelial jagged1 antagonizes Dll4 regulation of endothelial branching and promotes vascular maturation downstream of Dll4/notch1 [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2015, 35(5): 1134 – 1146.
- [24] High A, Lu Min, Pear S, et al. Endothelial expression of the Notch ligand Jagged1 is required for vascular smooth muscle development [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2008, 105(6): 1955 – 1959.
- [25] Liu Hua, Kennard Simone, Lilly Brenda. NOTCH3 expression is induced in mural cells through an autoregulatory loop that requires endothelial – expressed JAGGED1 [J]. Circ Res, 2009, 104(4): 466 – 475.

- [26] Cao Zhongwei, Ding Sen, Guo Peipei, et al. Angiocrine factors deployed by tumor vascular niche induce B cell lymphoma invasiveness and chemoresistance [J]. Cancer Cell, 2014, 25(3): 350-365.
- [27] Jeon Min, Kim Hak, Jin Xun, et al. Crosstalk between glioma-initiating cells and endothelial cells drives tumor progression[J]. Cancer Res, 2014, 74(16): 4482-4492.
- [28] Pedrosa Rita, Trindade Alexandre, Carvalho Catarina, et al. Endothelial jagged1 promotes solid tumor growth through both pro-angiogenic and angiocrine functions[J]. Oncotarget, 2015, 6(27): 24404-24423.
- [29] Chen Yi, Li Feng, Chu Yi, et al. Lysine demethylase 2A promotes stemness and angiogenesis of breast cancer by upregulating Jagged1 [J]. Oncotarget, 2016, 7(19): 27689-27710.
- (2016-08-02 收稿 2016-10-13 修回)

## 《中医正骨》杂志 2015 年重点专栏目录(二)

### 2015 年第 9 期——小针刀技术专栏

- 1 针刀技术的特色与优势  
(述评专家:中国中医科学院骨伤科研究所  
董福慧教授)
- 2 针刀疗法改善膝骨关节炎早期疼痛症状的疗效评价
- 3 针刀松解治疗指屈肌腱狭窄性腱鞘炎
- 4 针刀经皮松解联合复方当归注射液局部注射治疗肱骨外上髁炎
- 5 针刀松解联合局部封闭与口服中药治疗腰椎间盘突出症
- 6 针刀松解术治疗腰肌劳损 124 例

#### 参考文献著录格式

- [1] 董福慧. 针刀技术的特色与优势[J]. 中医正骨, 2015,

27(9): 1-2.

- [2] 梁朝, 蔡静怡, 闫立, 等. 针刀疗法改善膝骨关节炎早期疼痛症状的疗效评价[J]. 中医正骨, 2015, 27(9): 9-14.
- [3] 曹亚飞, 李亨, 余伟吉, 等. 针刀松解治疗指屈肌腱狭窄性腱鞘炎[J]. 中医正骨, 2015, 27(9): 15-17.
- [4] 伍辉国, 江克罗, 张文正, 等, 王云锋. 针刀经皮松解联合复方当归注射液局部注射治疗肱骨外上髁炎[J]. 中医正骨, 2015, 27(9): 38-39.
- [5] 沈海良, 钱万锋, 周晓栋. 针刀松解联合局部封闭与口服中药治疗腰椎间盘突出症[J]. 中医正骨, 2015, 27(9): 46-47.
- [6] 吴晓刚, 潘茂才, 徐国栋, 等. 针刀松解术治疗腰肌劳损 124 例[J]. 中医正骨, 2015, 27(9): 48-49.

#### · 通 知 ·

### 关于启用《科技期刊学术不端文献检测系统(AMLC)》的通知

为了保证学术论文的真实性和原创性,杜绝学术论文抄袭、剽窃、伪造、篡改、不当署名、一稿多投等现象的发生,本着对本刊论文作者和读者负责的态度,《中医正骨》编辑部于 2010 年 4 月开始启用《科技期刊学术不端文献检测系统(AMLC)》。该系统以《中国学术文献网络出版总库》为全文比对数据库,本刊编辑使用该系统对所有来稿的文字复制情况进行检测,检测结果包括与已发表论文比对后的文字复制比率,所涉及论文的题目、作者、发表期刊和发表时间。按规定文字复制比超过 20% 的来稿即视为存在学术不端行为的可能,经人工比对后才能进入下一个审稿程序,特此提醒广大作者,注意所投稿件的原创性与真实性。特此通知。

#### · 作者须知 ·

### 请作者在写论文时使用参考文献

参考文献不仅增加论文的学术性,而且表明论文的科学依据,也是对他人劳动成果的尊重。另外,凡无参考文献的文章,国家进行论文统计时不予统计。因此,希望作者在撰写论文时,凡在文中引用他人数据或观点时,应使用参考文献。并希望作者使用参考文献时参照我刊稿约,按参考文献的书写要求书写完整,且依论文中引用的先后顺序进行参考文献排序并在论文中作相应标注。参考文献宜选用近 1~2 年内的权威性学术期刊文献。