

# Notch 信号途径及其调控

洪奇华\*

(浙江大学动物科学学院, 杭州 310029)

**摘要** Notch 是一个进化上十分保守的跨膜受体蛋白家族, 对无脊椎动物和脊椎动物发育过程中的细胞命运决定起重要作用。一条重要的 Notch 信号途径涉及 Notch 的“三步蛋白质水解”活化。许多相关分子和体内生化过程参与 Notch 信号途径调控。调控发生在不同水平, 包括 Notch-配体互作、受体和配体的运输、泛素化降解等。现就 Notch 受体、Notch 信号途径及其所受的不同水平的调控进行综述。

**关键词** Notch 受体; 信号途径; 配体; 运输; 泛素化

Notch 信号途径广泛存在于从果蝇、线虫到脊椎动物的各种生物体中, 进化上高度保守, 对细胞的分化、增殖和凋亡等起着重要的作用。在果蝇胚胎发生过程中, Notch 是正常神经发生、肌发生、翅形成、眼睛发育、卵子发生、腿形成和心脏形成所必需的。此外, Notch 信号途径参与 T 细胞发育、造血和调控血管生成等过程。许多蛋白质和生理生化过程在 Notch 加工和信号转导中起重要作用。Notch 信号途径及其调控的深入研究对于揭示自然生命现象和病理变化具有重要意义。

## 1 Notch 受体及 Notch 信号途径

### 1.1 Notch 受体的分布及其结构

Notch 受体最早发现于果蝇, 其突变可影响果蝇翅、眼和刚毛的形成, 并造成神经发育障碍。它是无脊椎动物和脊椎动物发育过程中一类十分重要的信号受体家族, 通过与邻近细胞的相互作用来精确调控各谱系细胞的分化。近年来发现它在个体系统发育、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起着重要作用<sup>[1]</sup>。目前已在果蝇、线虫、爪蟾、斑马鱼、鸡、小鼠、和人体细胞中分离出 Notch 同源体。线虫中为 LIN-12 和 GLP-1。在脊椎动物中, 共发现了 4 个 Notch 同源体, 包括 Notch1(Tan1)、Notch2、Notch3 和 Notch4(Int3)。Notch 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。如 Notch1、Notch2 和 Notch 3 可以在许多组织器官中表达, 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 的表达则局限于成熟的巨噬细胞、胰腺和上皮细胞。

Notch 受体是一个约 300 kDa 的单次跨膜糖蛋白。各物种间 Notch 家族成员结构具高度保守性, 包括一个结合配体的胞外区和一个信号转导所需的胞内部分(如图 1 所示<sup>[2]</sup>)。Notch 胞外区含有多个与配体结合有关的 EGF 样重复序列(EGF-like repeats, EGFR)。哺乳动物 Notch1、Notch2 同果蝇 Notch 一样, 含 36 个串联的 EGFR, 而 Notch3、Notch4 分别为 34 和 39 个。Notch 蛋白的 EGFR 序列保守, 表明重复序列的空间排列对其功能的重要性。EGFR 的下游是富含半胱氨酸的 LIN/Notch 重复序列(LNR), 此保守序列可能负调控受体活化。LNR 与跨膜区(TM)之间是一对保守的半胱氨酸, 可能在受体聚合中起作用。Notch 受体胞外区的功能主要是和配体结合并激活 Notch<sup>[3]</sup>。研究表明, Notch 胞外近膜区在缺少配体结合情况下起抑制信号的作用。

已在 Notch 受体胞质部分发现 4 个保守区, 从 N 端到 C 端分别为 RAM 结构域、锚蛋白重复序列(ANK)、转录激活区(TAD)和一个 PEST 序列(proline-, glutamate-, serine-, threonine-rich)。ANK 前后各有一个核定位序列(NLS)。ANK 可与多种胞内



图 1 全长 Notch 结构(果蝇 Notch 结构)<sup>[2]</sup>

收稿日期: 2003-11-17 接受日期: 2004-02-07

\* 通讯作者。Tel: 0571-86971425, Fax: 0571-86971099, E-mail:

hongandwang@zju.edu.cn

蛋白质结合,对信号转导起重要作用。删除 PEST 序列会钝化果蝇 Notch 活性。Notch 胞内区无节制表达可产生“活化”的 Notch 表型。组成性(无胞外区仅保留胞内区)活化 Notch 产生的表型与配体激活全长 Notch 产生的表型一致。哺乳动物同源体 *Tan1* 和 *int3* 在缺少大部分或全部胞外区,仅留胞内部分时,可使细胞发生恶性变化<sup>[4]</sup>。

## 1.2 Notch 信号途径

Notch 信号途径从无脊椎动物到脊椎动物都是高度保守的。Notch 信号转导不需第二信使和蛋白激酶的参与,可直接接收邻近细胞的信号并传到细胞核,激活相关转录因子的表达。现有研究认为,Notch 信号途径的活化主要采用“三步蛋白质水解模式”(如图 2 所示<sup>[2,5]</sup>),涉及 3 个蛋白质水解切割位点 S1、S2 和 S3。

全长 Notch 是新合成的胞内非活化分子。分泌运输中,Notch 前体首先在高尔基体中发生 S1 切割,形成的异二聚体被运输到质膜上<sup>[6]</sup>。哺乳动物细胞研究表明,分泌途径中在 Notch-1 和 Notch-2 胞外区进行切割。Notch-1 S1 切割依赖于 Furin 样蛋白酶,并发生在与 Furin 共有序列匹配的位点<sup>[7]</sup>。切割产生一个 180 kDa 含绝大多数胞外部分的片段和一个 120 kDa 含跨膜区和胞内部分的片段,形成的两片段通过钙依赖性的非共价键结合<sup>[6]</sup>。绝大部分细胞表面 Notch-1 受体为异二聚体形式。果蝇中异二聚体含胞内部分片段大致也为 120 kDa,但这些片段尚未鉴别清楚。近来研究表明,果蝇 Notch 以未切割的形式存在于细胞表面,而且果蝇 Notch 的一

个区(相当于 Notch-1 Furin 敏感序列)不是信号转导所必需的<sup>[8]</sup>。除 Notch-1 外,其他哺乳动物 Notch 受体也未弄清楚,序列间比较表明它们在加工过程中各有不同。

配体结合到 Notch 胞外区后,发生 S2 切割,释放出胞外部分,留下膜黏连的胞内部分(Notch-intra<sup>TM</sup>)<sup>[9]</sup>。研究认为 S2 切割依赖于 ADAM(a disintegrin and metalloprotease)金属蛋白酶家族的一个成员。其一是 Kuzbanian(Kuz),其突变导致与 Notch 突变相似的表型<sup>[10]</sup>。然而 Kuz 的真正作用还不清楚。哺乳动物中,另一个金属蛋白酶 TACE(TNF- $\alpha$ -converting enzyme)在 S2 切割中起作用<sup>[9]</sup>。

随后在跨膜区 S3 位点被早老素(presenilin, PS)依赖的  $\gamma$ -分泌酶进行组成性内膜切割<sup>[11]</sup>,释放可溶的 Notch 胞内部分(Notch-intra)。最近研究表明,哺乳动物中 PS、nicastrin、Aph-1 和 Pen-2 四个膜蛋白在高尔基体中共同组装成有活性的  $\gamma$ -分泌酶,催化 Notch 蛋白水解。认为 PS 是真正切割 Notch 的酶,而 nicastrin、Aph-1 和 Pen-2 可能通过修饰 PS 酶或其底物来调控  $\gamma$ -分泌酶的活性<sup>[12,13]</sup>。

可溶的 Notch-intra 被转移至核内,通过 RAM 结构域和 ANK 重复序列结合并活化转录因子 CSL(脊椎动物中为 CBF1,果蝇中为 Su(H),线虫中为 Lag-1),最终达到抑制细胞分化的目的。无 Notch 信号时,Su(H)/CBF1 能通过募集辅阻遏蛋白 SMRT 和组蛋白脱乙酰酶(HDAC)抑制基因转录;Notch-intra 的结合置换了 SMRT 辅阻遏物 and 与之结合的 HDAC 酶,从而解除了转录抑制。最后,活化复合体募集含转录活化结构域的蛋白质 mastermind 或 Lag3(线虫),形成的多蛋白质-DNA 复合体激活相关基因表达。Notch 信号的靶基因多为碱式螺旋-回折-螺旋(bHLH)家族转录因子,如哺乳动物中的 HES(hairy/enhancer of split)、果蝇中的 E(spl)(enhancer of split) 和非洲爪蟾中的 XHey-1 等。近年来又发现了另一类不同的 bHLH 家族 HERP(HES-related repressor protein; Hey/Hesr/HRT/CHF/gridlock),HERP 分子既可以形成同型二聚体,也可与 HES 形成异源二聚体而激活下游基因的表达<sup>[14]</sup>。

另一种 Notch 信号转导途径为非 Su(H)/CBF1 依赖性。这些信号分子有待充分阐明,但近来报道果蝇 Notch 结合蛋白 *deltex* 是非 Su(H)依赖性信号必需的。Notch 激活后,*deltex* 不进入细胞核,而与 Grb2 作用,介导 Ras-JNK(c-jun N-terminal kinase)途径。如 Notch/Delta 传递的信号可以抑制 Ras 和 JNK 依赖性的 bHLH 家族转录因子 E47 的活性<sup>[15]</sup>。

目前对 Notch 与配体结合后的活化信号如何下

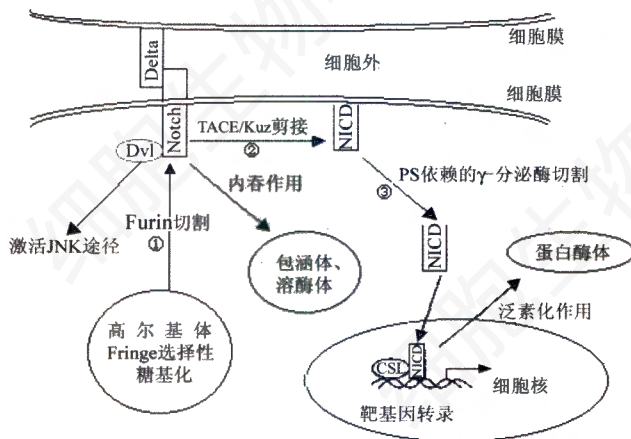


图 2 Notch 信号途径活化的“三步蛋白质水解模式”<sup>[2,5]</sup>

① Notch 受体前体被高尔基体内的 Furin 蛋白酶在 S1 位点切割,形成的两部分通过钙依赖性非共价键结合,成熟的 Notch 受体转移至细胞表面。② 配体结合后,ADAM 金属蛋白酶家族的 TACE/Kuz 在受体的 S2 位点切割,释放部分胞外片段,留下膜黏连的胞内部分。③ 通过 PS 依赖的  $\gamma$ -分泌酶在 S3 位点进行组成性内膜切割,形成可溶性胞内片段。



传尚未完全搞清。

### 1.3 Notch 信号途径的功能

Notch 信号途径调控多种细胞的发育、增殖、分化和凋亡。在果蝇和线虫中, Notch 精确调控细胞分化起始过程, 对胚胎发育中器官发生和形态建成起重要作用。研究表明, 活化 Notch 可抑制或延迟发育过程中的分化, 并通过侧向抑制阻止邻近细胞采取同样的分化程序。果蝇神经外胚层中, 决定向神经细胞方向分化的细胞会上调 Notch, 从而在旁侧细胞中激活 Notch 信号途径, 导致促神经分化基因的表达受抑制而向表皮细胞方向分化; 肌发生中, Notch 通过同样机制抑制肌细胞分化; 翅形成中, Notch 引发并调控翅细胞增殖必需基因的表达; 眼发育中, Notch 激活眼形成必需基因的表达, Notch 功能缺失导致眼发育的缺陷。在哺乳动物中, Notch 信号在肌肉组织和外胚层组织发育中的功能与果蝇类似, 但不同 Notch 分子功能各有特点, 较为复杂。

Notch 信号对 T 细胞发育过程中的 TCR 类型也有重要的影响, 可促进 TCR $\alpha\beta$  型 T 细胞的形成。此外, Notch 信号可维持造血干细胞的未分化状态, 还在血管生成中起调控作用。

Notch 功能失常与一些发育紊乱、神经退行性疾病和癌症有关。Notch 及其配体的突变可导致心脏、骨骼、造血和神经等多种系统的发育缺陷<sup>[16]</sup>。阿尔茨海默病(AD)与 Notch 信号途径中 PS1 或 PS2 有关, PS 突变会影响  $\gamma$ -分泌酶对  $\beta$ -淀粉样蛋白(A $\beta$ ) 的酶切, 引起 A $\beta$  的积累而导致 AD 的发生<sup>[12]</sup>。CADASIL 与 Notch3 胞外 EGFR 半胱氨酸的点突变有关。此外, 至少有 3 种 Notch 受体家族成员: Tan1 (Notch1)、Notch2 和 Int3(Notch4) 与肿瘤相关。这些分子的膜外部分都已缺失, 可直接进入核内, 在无配体时也不断传递分化抑制信号, 引起细胞持续增殖而形成肿瘤。

## 2 Notch 信号途径的多水平调控

### 2.1 Notch 配体-受体水平的调控

2.1.1 Notch 配体对 Notch 信号途径的调控 Notch 的配体是 DSL(Delta-Serrate-Lag-2)家族的跨膜蛋白, 在果蝇中是 Delta 和 Serrate, 线虫是 Lag-2, 哺乳动物为 Delta-like1,3,4 及 Jagged1,2(脊椎动物为 Jagged)。这些配体都是单次跨膜糖蛋白, 细胞膜外含数量不等的 EGFR, N 端有一个富含半胱氨酸的 DSL 基因序列(这一序列对受体和配体的相互作用非常关键)。但配体分子的胞浆区很短, 仅 70~215 个氨基酸残基。

受体和配体间的相互作用很复杂。果蝇 Notch 胞外区 EGFR 11~12 是 Notch 与邻近细胞 Delta 和 Serrate 配体结合所必需的(反式互作), 此受体-配体结合特性高度保守<sup>[17]</sup>。除反式互作外, Notch 受体与配体间还存在顺式互作<sup>[18]</sup>。表达于同一细胞上的配体不以自分泌方式激活自身的受体, 只能激活邻近细胞上的受体; 但在配体过多时, 通过降低从邻近细胞接收信息的能力来实现配体对受体的负向活性调控。同样, 受体过表达会使细胞自身配体表达量下降, 从而降低细胞向邻近细胞传递信号的能力。通过这种自我反馈方式, 最后使配体过剩的细胞成为“信号发送”细胞, 发生分化; 而邻近细胞成为“信号接收”细胞, 分化受抑制。

另一受体-配体互作水平的调节可能来自配体的蛋白质水解过程。已发现配体的蛋白质水解切割、分泌形式。添加可溶的配体能活化 Notch; 然而有报道说分泌的可溶性配体为负调控分子, 与膜结合配体竞争, 阻遏而不是激活 Notch 活性<sup>[19]</sup>。果蝇中 Serrate 的异常表达能使翅过份生长或产生缺刻<sup>[20]</sup>, 两种相反的表型说明 Serrate 对 Notch 信号转导途径同时起活化和抑制作用。因此配体的生物学过程还很不清楚。

2.1.2 通过影响受体-配体互作调控 Notch 信号途径 研究表明 Fringe 是定位于高尔基体的 N-乙酰葡萄糖胺基转移酶, 将 N-乙酰氨基葡萄糖基团加到与 Notch 胞外区特异 EGFR 结合的 O-连接岩藻糖上, 几个保守的 O-连接岩藻糖位点接近或位于 EGFR 24~26 上<sup>[21]</sup>。尽管所有配体都与未被 Fringe 修饰的 Notch 结合, 但表现不同的偏好。Delta 偏爱 Fringe 修饰的 Notch, 而 Serrate 则更偏向于同未修饰的 Notch 结合。因此 Fringe 表达时, 抑制 Serrate 依赖性 Notch 信号传递, 而 Delta 依赖性 Notch 信号传递加强。当 Fringe 和 Serrate 在同一组织表达时, Serrate 只能激活表达 Fringe 区域邻近细胞的 Notch 信号, 而不能激活表达 Fringe 细胞的 Notch 信号。这对 Notch 信号空间区域限制的形成很重要<sup>[22]</sup>。Fringe 对 Serrate 和 Delta 不同作用可能是由于信号传递复合体中配体和受体互作方式不同。进一步支持此假说的是, 果蝇 Serrate 的 N 端受体结合域被 Delta 替换后, 杂合子能抵抗 Fringe 的抑制作用<sup>[23]</sup>。

Scabrous 是果蝇的一种组织特异性的纤维蛋白原相关蛋白质, 其突变引起眼和刚毛的不同表型。异常的 Scabrous 表达阻断配体依赖性 Notch 活性, 但不阻断 Notch 胞内组成性活化, 这表明 Scabrous 在配体和受体结合水平起作用<sup>[24]</sup>。研究表明 Scabrous 与 Notch 胞外区的 EGFR 19~26 结合, 使其结



构更稳定<sup>[25]</sup>,抑制Notch的反式内吞,从而抑制Notch信号转导。但近来研究表明,Scabrous和定位于内吞体的Gp150蛋白可促进Notch信号转导,并避免信号失活<sup>[26]</sup>。至于Scabrous如何调节Notch活性还不清楚。

Wingless是Wnt蛋白家族的一个成员。Wingless信号传递抑制Notch早期Su(H)依赖性功能。近来报道支持Wingless直接通过Notch受体胞外区EGFR 19~36的一个位点与体内两种Notch形式(一个全长和一个N端截短型)相结合,抑制胞内片段与CSL转录因子的结合,从而抑制细胞Notch信号传递,激活与Delta所引发的不同信号和转录反应<sup>[27]</sup>。

## 2.2 Notch受体和配体运输水平的调控

Notch及其配体不是专门定位在质膜上,也同细胞内膜和小泡结合<sup>[28]</sup>。Notch温敏性突变N<sup>TS1</sup>(为EGFR32的单个氨基酸置换)导致Notch运输到细胞表面和胞内Notch积累的缺陷。用果蝇Notch胞外和胞内区的抗体表明,两个区能在体内独立运输。果蝇眼发育过程中,可发生反式内吞,Notch胞外区可从表达Notch的色素细胞内吞至邻近表达Delta配体的视锥细胞中,从而激活色素细胞中Notch信号转导。近来研究表明,果蝇和斑马鱼中存在Delta内吞作用,Notch胞外域与Delta结合后被内吞入细胞。与受体内吞作用下调受体活性相反,跨膜配体内吞可能上调受体活性。胞吞作用缺陷的Delta突变体不能进行信号转导。斑马鱼E3连接酶Mind bomb与Delta胞内域互作,促进Delta内吞和Notch胞外域的反式内吞,这对Notch有效活化很重要<sup>[29, 30]</sup>。

另一与内吞作用有关的Notch调节蛋白是Numb。Numb在细胞分化过程中不对称分离到两个子细胞中,促进两个子细胞不同的分化命运。获得Numb的细胞拮抗Notch活性,而不含Numb的细胞则活化Notch。Numb是一个磷酸化酪氨酸结合(PTB)域蛋白,通过PTB结构域与Notch的两个区(RAM区和C末端)结合,然后与含有HECT结构域的E3连接酶相互作用,将受体胞内片段内吞至溶酶体中并使之降解,从而下调Notch信号。研究表明哺乳动物Numb与含EH区的内吞蛋白Eps15和 $\alpha$ -衔接蛋白(网格蛋白被膜凹陷组分)互作,说明了Numb在胞吞中的作用<sup>[31]</sup>。

## 2.3 泛素途径相关蛋白质对Notch信号途径的调控

Notch活化形式胞内片段被转运至细胞核后激活靶基因的表达,多余的胞内片段则可通过泛素化和蛋白酶体的作用降解,这对信号的调节很重要。近年来发现了许多泛素化相关分子,如Sel-10、Deltex、Su(dx)/Itch、Neuralized、LNx、Nrarp

等,可在不同水平调节Notch受体或Delta配体等蛋白的泛素化和随后的水解过程。

**2.3.1 Sel-10** Sel-10是泛素连接酶SCF家族的一个成员,调节SCF复合体与靶基因的结合。首先在线虫中发现Sel-10是Notch信号传递的负调控子,并与Notch胞内域结合。近来报道哺乳动物Sel-10同源物在磷酸化后,可通过与Notch胞内域包括PEST序列的C端部分结合,促进胞内片段的泛素化,并引发蛋白酶体依赖性的降解,阻断Notch信号<sup>[32]</sup>。

**2.3.2 Deltex(Dx)** Deltex被富含Glu序列分成3个区。N端区介导与Notch胞内部分ANK结合,含两个WWE结构域。WWE模体已在许多与泛素化有关的蛋白质中发现;C端含一个Ring锌指结构域,因此可能具有E3泛素连接酶活性。果蝇中Deltex是Notch信号途径的正调控子。哺乳动物中,Deltex同源物的正负调控均有报道。Deltex可能在信号途径的上游起作用,因为Deltex突变型能被果蝇组成性活化Notch的过表达所补救<sup>[33]</sup>。

**2.3.3 Su(dx)/Itch** Deltex抑制因子Su(dx)也是一种E3泛素连接酶,在N端具膜结合的C2结构域,C端具2~4个WW结构域和1个HECT结构域。果蝇中Su(dx)是Deltex的拮抗物,在Notch信号传递中起负调控作用<sup>[34]</sup>。小鼠Su(H)同源分子Itch也具有对Notch的泛素化作用。Su(dx)/Itch通过WW结构域与膜上胞内片段结合,并通过HECT域促进胞内片段的泛素化降解。尚未在哺乳动物中发现同源物。

**2.3.4 Neuralized** 研究表明果蝇Neuralized(Neur)蛋白是一种定位于细胞膜上的泛素连接酶,含1个Ring锌指结构域。它在胞内片段释放的上游起作用,因为胞内片段的表达补救了Neur的表型。研究表明Delta是Neur E3活性的主要靶蛋白,体内Neur以Ring锌指结构域依赖性方式促进胞吞作用和Delta降解。Neur突变可抑制配体Delta内吞,导致许多组织中Notch信号转导的破坏;其过表达可增强Delta内吞,减少细胞表面的配体,从而增强细胞接收Notch信号的能力。但不是Notch所有功能都需要Neur。

**2.3.5 LNx** LNx(ligand of Numb-protein X)首先发现为Numb的PTB域结合蛋白,含有1个氨基末端Ring锌指结构域和4个PDZ结构域。LNx能通过降低Numb水平而扩大Notch信号转导。当与LNx共表达时,活化的Notch诱导报告基因转录能力增强。尽管已在小鼠和人类中发现了LNx基因,但还未在昆虫中发现同源物,说明可能是脊椎动物特有的。



2.3.6 Nrarp Nrarp (Notch-regulated ankyrin-repeat protein)是一个编码两个 ANK 的非洲爪蟾蛋白,能促进非洲爪蟾受体胞内片段的降解<sup>[35]</sup>。只有当 Su(H)也存在时, Nrarp 与受体胞内片段结合形成三元复合物。Nrarp 自身表达依赖于 Notch 信号途径,表明 Nrarp 可能通过反馈限制 Notch 信号的作用程度和持久性。Nrarp 引发的降解机制还不清楚,但 Notch 的 C 端到 ANK 序列非 Nrarp 活性所必需。

此外,研究表明 Dishevelled(Dsh)蛋白可结合到 Notch 胞内结构域的羧基端上,通过稳定 Notch 非活化的构象来阻断 Notch 信号; Mastermind 直接结合于 Notch1、Notch2、Notch3 和 Notch4 的 ANK,作为转录共激活因子;一些 Notch 活性所需的 Disabled(Dab)能与 RAM23 结合; Hairless(H)通过与 Su(H)负作用而成为 Notch 的负调控子;哺乳动物中进化保守的 RNA 结合蛋白 Musashi 可能通过抑制 Numb 翻译来活化 Notch 信号途径<sup>[36]</sup>。

### 3 小结

Notch 是一个非常重要的信号传递受体,对正确发育、细胞命运决定、增殖等具有重要作用。Notch 信号途径涉及了许多调控机制,与许多细胞因子和信号途径相联系。从 Notch 与其他细胞组分的大量互作来看,我们应从“网络”而非“直线”的角度来审视 Notch 信号传递过程的调控。尽管近来在理解 Notch 信号转导和细胞命运决定中对信号传递系统的调控已取得了很多进展,但仍有很多细节有待研究。搞清 Notch 信号转导的调控机制以及它与其他信号途径之间的相互作用,仍是 Notch 研

究者面临的挑战。

### 参考文献 (References)

- [1] Artavanis-Tsakonas S *et al. Science*, 1999, **284**: 770
- [2] Baron M *et al. Mol Membr Biol*, 2002, **19**: 27
- [3] Schroeder T *et al. EMBO J*, 2000, **19**: 2558
- [4] Milner LA *et al. Proc Natl Acad Sci USA*, 1996, **93**: 13014
- [5] Baron M *et al. Semin Cell Dev Biol*, 2003, **14**: 113
- [6] Rand MD *et al. Mol Cell Biol*, 2000, **20**: 1825
- [7] Logeat F *et al. Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, **95**: 8108
- [8] Kidd S *et al. Mech Dev*, 2002, **115**: 41
- [9] Brou C *et al. Mol Cell*, 2000, **5**: 207
- [10] Rooke J *et al. Science*, 1996, **273**: 1227
- [11] Struhl G *et al. Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, **98**: 229
- [12] Mattson MP. *Nature*, 2003, **422**: 385
- [13] Takasugi N *et al. Nature*, 2003, **422**: 438
- [14] Iso T *et al. J Cell Physiol*, 2003, **194**: 237
- [15] Matsuno K *et al. Nat Genet*, 1998, **19**: 74
- [16] Wolfe MS. *Int Immunopharmacol*, 2002, **2**: 1919
- [17] Artavanis-Tsakonas S *et al. Science*, 1995, **268**: 225
- [18] Jacobsen TL *et al. Development*, 1998, **125**: 4531
- [19] Small D *et al. J Biol Chem*, 2001, **276**: 32022
- [20] Franziska J *et al. Dev Genes Evol*, 1996, **206**: 91
- [21] Bruckner K *et al. Nature*, 2000, **406**: 411
- [22] Correia T *et al. Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, **100**: 6404
- [23] Fleming RJ *et al. Development*, 1997, **124**: 2973
- [24] Lee EC *et al. Curr Biol*, 2000, **10**: 931
- [25] Powell PA *et al. Nature*, 2001, **409**: 626
- [26] Li Y *et al. Development*, 2003, **130**: 2819
- [27] Welsey CS. *Mol Cell Biol*, 1999, **19**: 5743
- [28] Parks AL *et al. Development*, 2000, **127**: 1373
- [29] Le Borgne R *et al. Curr Biol*, 2003, **13**: R273
- [30] Itoh M *et al. Dev Cell*, 2003, **4**: 67
- [31] Santolini E *et al. J Cell Biol*, 2000, **151**: 1345
- [32] Oberg C *et al. J Biol Chem*, 2001, **276**: 35847
- [33] Matsuno K *et al. Development*, 1995, **121**: 2633
- [34] Mazaleyrat SL *et al. Dev Biol*, 2003, **255**: 363
- [35] Wu L *et al. Nat Genet*, 2000, **26**: 484
- [36] Okano H *et al. J Cell Sci*, 2002, **115**: 1355

## Notch Signaling Pathway and Its Regulation

Qi-Hua Hong\*

(College of Animal Sciences, Zhejiang University, Hangzhou 310029, China)

**Abstract** The Notch receptor is an evolutionarily conserved single-span transmembrane protein family and plays key roles in a wide variety of cell fate decisions during development of both invertebrate and vertebrate species. An intriguing pathway of Notch signaling has been elucidated involving three-step proteolytic cleavages leading to activation of Notch. A number of molecules related and events *in vivo* have been identified to regulate Notch signaling. Regulation occurs at multiple levels including Notch-ligand interactions, trafficking of receptor and ligands, the cleavage of Notch intracellular, degradation of proteins by ubiquitination, and so on. This review focuses on the Notch receptor, Notch signaling pathway and its regulation at different levels.

**Key words** Notch receptor; signaling pathway; ligand; trafficking; ubiquitination