

# Notch 的结构、功能和相关信号通路

孙丽哲 侯林\*

(辽宁师范大学生命科学院, 大连 116029)

**摘要** Notch 是广泛存在于细胞表面介导细胞间信号传递的一类高度保守的受体蛋白。Notch 信号通路是通过细胞间相互作用来调节生物体生长发育的一个十分保守的信号通路。Notch 信号通路在脊椎动物和无脊椎动物的发育过程中, 对细胞命运的决定、神经系统的发育、器官的形成及体节的发生都有重要的作用。特别是在免疫系统和肿瘤发生中也起着极为重要的作用。目前, Notch 信号已经成为发育生物学、细胞生物学、免疫学及血液学等多个领域的研究热点之一。本文就 Notch 信号通路的组成、调节作用机制及该通路于个体发育之间的联系作一综述。

**关键词** Notch 受体; Notch 的结构和功能; 相关信号通路组成; 分子机制

20 世纪初期, Morgan 等<sup>[1]</sup>首次在果蝇中发现一种基因, 由于该基因部分功能的缺失可以导致果蝇翅膀边缘造成缺损, 因此命名为 *Notch* 基因。1980 年此基因首次被克隆出来。目前的研究成果已经阐明, Notch 信号通路处于复杂的多维调控网络之中, 在生物体发育过程中起着关键的作用, 因此, 对该通路的组成和各阶段的调控机制进行深入的研究显得十分重要。

## 1 Notch 及 Notch 信号通路

Notch 是一个约 300 kDa 的单次 I 型跨膜蛋白, 其胞外部分包含 36 个表皮生长因子样重复序列 (EGF 重复) 和三个富含半胱氨酸的 LNR-12 重复序列, EGF 重复序列中的第 11~12 个重复是与配体结合的关键区域。而 LNR 能促进与配体结合后蛋白的二聚化。Notch 的胞内部分包含多个功能结构域: 从靠近细胞膜处起依次为与 CSL 转录因子结合的 RAM 区域, 7 个 CDC10 表皮重复序列, 一个核定位序列和一个 C 末端的 PEST 序列, PEST 序列与 Notch 蛋白胞内段的降解有关 (图 1A)。

在哺乳动物中, Notch 受体可以分为四个类型 (Notch1-4)。Williamsa 等<sup>[2]</sup>经过研究指出, 在小鼠胚胎发育过程中几种 *Notch* 基因的表达是不重叠的, *Notch3* 在外胚层和中胚层表达; *Notch2* 在神经节点、神经槽和脊索处表达; *Notch1* 则在中胚叶中大量表达。研究表明, *Notch1* 与 *Notch2* 的 CDC 序列有 76% 的同源性, EGF 重复序列有 58% 同源性, PEST 有 79% 的同源性, 有专家指出 *Notch1* 蛋白与果蝇的 Notch 蛋

白在结构和功能上更加相近<sup>[3]</sup>。

Notch 受体蛋白的配体也为 I 型跨膜蛋白, 在脊椎动物中 Notch 配体可以分为 Delta-1 和 Jagged/Serrate 两个家族, 果蝇中包括 Delta 和 Serrate 两种类型, 在线虫中 Notch 的同源基因为 Lin-12 和 Glp-1, 其对应的配体为 LAG-2 等。不同种类 Notch 信号通路中受体配体及转录因子类型如表 1: 配体的胞外区有数目不等的 EGF 重复序列, N 端有一个结合 Notch 的 DSL 结构域。Serrate 样配体有一个半胱氨酸富集区, Delta 样配体无此区域 (图 1B)。Notch 受体与配体的结合主要是通过第 11~12 个 EGF 重复序列与 DSL 基序结合产生信号来完成的。目前发现人的 Notch 配体种类有 Dll1、3、4 和 Jagged1、2。研究表明 Delta1 与 Jagged1 在造血细胞、骨髓间质细胞、淋巴细胞、抗原提呈细胞等表面均有表达, 可以诱导淋巴细胞的分化。近来发现, Delta1 诱导胸腺细胞向 T 细胞分化, 而 Jagged1 则诱导胸腺细胞向 NK 细胞分化<sup>[6]</sup>。

Notch 通路的下游分子主要包括转录因子 CBF/RBP-Jk 和调节的靶基因 E(spl)/HES 以及 BLBP 等。转录因子通过与 Notch 的胞内段的锚定序列结合成为主要效应物。

Notch 信号通路是通过配体的 DSL 结构域与受体的第 11~12 个 EGF 重复序列结合而被激活, 全长的 Notch 蛋白在内质网中合成, 糖基转移酶 OFUT1 使

收稿日期: 2010-01-01 接受日期: 2010-10-14

国家自然科学基金(No.30271035, 31071876)资助项目

\* 通讯作者。Tel: 0411-82158306, E-mail: houlin01@126.com

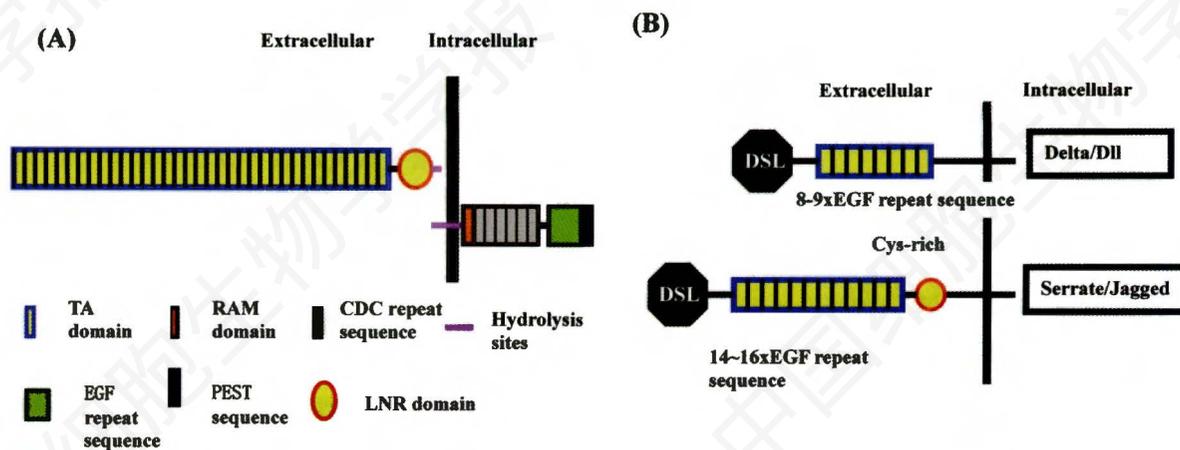


Fig.1 The structure of Notch (A)<sup>[4]</sup> and its ligand (B)<sup>[5]</sup>

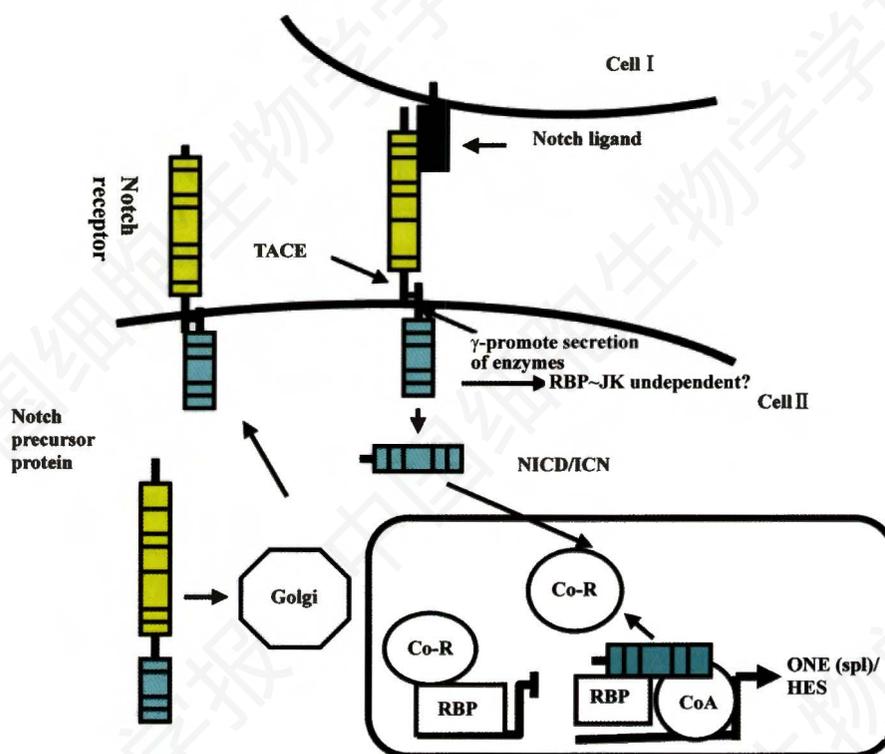


Fig.2 The Notch signal transduction pathway<sup>[9]</sup>

Table 1 The main components of Notch signaling pathway in different species<sup>[7]</sup>

	<i>C. elegans</i>	<i>D.melanogaster</i>	Mammals
Ligand	LAG-2, APX-1, ARG-2, F16B12.2	Delta, Serrate	Delta-like1(DLL1) Delta-like2(DLL2) Delta-like3(DLL3) Delta-like4(DLL4)
Receptor(Notch)	LIN-12	Notch	Notch1、Notch2、Notch3、Notch4
Transcription factors(CSL)	LAG-1 GLP-1	Suppressor of Hairless [Su(H)]	CBF1/RBPJ RBPL
Canonical target bHLH repressor genes	REF-1	E(spl)	HES/ESR/HEY

岩藻糖与 Notch 胞外区 EGF 的丝氨酸或苏氨酸残基结合,随后高尔基体中的N-乙酰葡萄糖基转移酶Fringe对EGF进一步修饰,使Notch受体裂解成两个片段进而具有与不同配体特异结合的能力<sup>[8]</sup>。Notch前体蛋白在高尔基体内切割为异二聚体后,配体和受体相结合,从而使受体产生TACE金属蛋白酶切割位点,在TACE(肿瘤坏死因子- $\alpha$ -转化酶)的作用下在细胞外发生一次水解,N端裂解片段(胞外区)被配体表达细胞内吞,C端裂解片段在 $\gamma$ -secretase的作用下发生二次水解,释放Notch受体的活化形式(NICD/ICN),通过细胞内吞作用和膜泡运输,使ICN片段经过核孔进入细胞核,产生的ICN片段包括RAM和ANkyrin,其中RAM可与DNA结合蛋白CSL/CBF1/RBP-Jk结合,与共活化物Co-A(MAML、组蛋白乙酰基转移酶P300/CBP)结合,形成转录活化因子从而调节靶基因的表达<sup>[9]</sup>。CSL转录因子序列位于Notch靶基因的启动子上,当ICN不存在时,CSL为转录抑制因子,两者结合后可以诱导相应基因的表达。因此该通路又叫做RBP-Jk依赖型信号通路。有学者提出的RBP-Jk非依赖型信号通路尚不清楚<sup>[10]</sup>(图2)。研究证实,在哺乳动物成熟细胞和神经胶质细胞分化过程中存在非DSL型Notch配体(粘着分子F3/接触蛋白、EGF重复因子DNER)参与激活Notch信号<sup>[11,12]</sup>。哺乳动物的微纤维蛋白MAGP-1和MAGP-2也能激活Notch信号,并且MAGP-2能够促进细胞外DSL配体的脱落,MAGP蛋白的激活作用使Notch受体在相同细胞中发生顺式表达,而其他DSL型配体介导产生的活性Notch在相邻细胞中发生反式表达<sup>[13]</sup>。

## 2 Notch 信号通路的调节

Notch信号通路的调节主要表现为在细胞外、细胞浆和细胞核水平,通过其他分子与该路的组成分子相互作用来进行的。在Notch信号通路中受体和其配体都会受到蛋白质水解、糖基化、泛素化调节以及磷酸化等作用的修饰,并且在膜泡运输的过程中其信号还会受到泛素介导的蛋白降解和抑制因子不均等分离等因素的影响<sup>[14]</sup>。

### 2.1 Notch 合成、分泌与活化过程中的调节

前体Notch蛋白的分裂是在furin样反转酶的参与下完成的,furin样反转酶使共价连接的N端和C端片段发生二聚化,产生成熟的Notch二聚体。在DSL介导的配体激活过程中会发生金属蛋白酶(ADAM10/TACE/Kuz/SUP-17)的二次水解,这一过程能够促进

Notch胞外结构域的去留。在 $\gamma$ -secretase的参与下C末端片段发生水解,产生NICD结构,完成三次水解过程。研究发现,Notch受体以及配体的胞外区域都包含许多潜在的N连接和O连接糖基化位点,糖基化修饰对于Notch信号通路的影响是复杂的,目前研究主要集中在Notch受体自身发生的O连接的糖基化。糖基转移酶Fringe家族可以使N乙酰氨基葡萄糖在EGF重复序列上叠加,进而促进具有O连接糖基化位点的海藻糖的延伸,影响Notch信号的表达。此外,在Fringe依赖型和一些非Fringe依赖型的Notch信号通路中,岩藻糖转移酶也通过发生O连接的岩藻糖基化调节Notch信号表达,而岩藻糖转移酶在产生其他作用的过程中并不发生岩藻糖基化的修饰<sup>[15]</sup>。在哺乳动物Notch信号的运输过程中,ER葡萄糖苷酶能够代替O连接的岩藻糖转移酶,促进Notch的折叠和产生功能<sup>[16]</sup>。另外,通过对果蝇体内Notch糖基化过程的研究发现了一种葡萄糖基转移酶—Rumi,在内质网中,只有在Rumi的参与下岩藻糖转移酶与Notch才能产生相关的作用。当Rumi失活时Notch被运输到细胞表面与相应Delta配体绑定,因而不能发生蛋白水解过程,进而使一些组织中发生了Notch信号的缺失。在缺失Rumi的细胞中产生的未折叠的Notch将不能进行正常的ADAM10/TACE/Kuz/SUP-17分裂和胞外结构域的去留<sup>[17]</sup>。

### 2.2 Notch 受体与配体复合物运输过程中的调节

研究表明细胞利用内吞作用进行的膜泡运输是激活Notch信号的关键。在受体和配体细胞中都是通过膜泡运输调节Notch信号通路的,在配体细胞表面,内吞作用可以使配体具有和受体结合的能力;在受体细胞表面,内吞作用能够促进Notch分裂和信号激活<sup>[9]</sup>。在哺乳动物细胞中,Notch借助网格蛋白发挥内吞作用,通过动力蛋白加速细胞膜的内陷,使Notch的配体更容易去除胞外结构域,暴露出ADAM10/TACE/Kuz/SUP-17裂解位点。结构学的研究表明,在没有配体的情况下,Notch与胞外结构域中的裂解位点结合。一旦配体复合物的构象发生改变可以影响裂解过程,从而促进Notch信号的激活。活化的Notch、DSL配体以及未活化的Notch共同内陷进入排序内涵体中,其中未活化的Notch被筛选到循环内涵体中,运输到细胞表面,而活化的Notch受体和配体复合物进入细胞浆,被运输到具有适合产生信号的信号内涵体中。在内涵体中经过筛选和分类,部分NICD片段进入细胞核调节靶基因转录,无活性的

Notch 受体和配体复合物被运输到多泡体和溶酶体中,发生进一步降解,从而下调 Notch 信号。目前研究表明, $\gamma$ - 促分泌酶介导的 NotchC 末端片段发生的水解也是在这一阶段中进行的<sup>[18]</sup>。

### 2.3 通过抑制因子的不均等分离调节 Notch 信号通路

Notch 信号通路的调节可以通过抑制因子在细胞间的不均等分离来完成。当母细胞开始分裂时,Notch 的膜关联磷酸丝氨酸结合抑制因子——Numb 蛋白在细胞边缘纺锤体的末端聚集,Numb 是第一个被发现的细胞内吞调节蛋白,该蛋白在多细胞生物的细胞分裂过程中起重要的作用。当 Numb 不均等分离到子细胞时,在含有 Numb 蛋白的子细胞中,Numb 与 Notch 结合并招募 E3 连接酶,同时与内吞蛋白 Eps15 和  $\alpha$ - 衔接蛋白相互作用,介导 Notch 胞内段进入溶酶体发生降解,直接或间接地抑制 Notch 正向调节。在不包含 Numb 蛋白的子细胞中,Notch 的活性没有被抑制,信号可以正常表达。这一过程使均等分裂的子细胞中具有了不同的 Notch 活性,从而决定了子细胞的不同命运。因此利用 Numb 的不对称分离产生的旁侧抑制作用,可以预测到细胞的发育命运。最近研究表明,高尔基体的分裂过程可以抑制这种不均等的分离<sup>[19]</sup>。此外,抑制因子不均等的分离在 DSL 配体表达中也存在,表明 Notch 受体的活性可以通过配体中抑制因子的不均等分离来调节。Agulló 等<sup>[20]</sup>发现 Notch 在胶质样神经干细胞 NSCS 中的表达量很高,并且 Notch 转录活性与细胞的自我更新和多潜能性相关。在一些 Notch 信号表达水平较低的细胞中,色素上皮细胞激活因子 PEDF 可以增强依赖于 Notch 信号的转录,并通过影响 Notch 的转录活性来调节 NSCS 均等或不均等分裂。在 Notch 信号通路中,特异活化的 NF- $\kappa$ B 通路可以阻止转录共抑制物 N-COR 与 CBF1 结合,使 NSCS 中的 PEDF 具有促自我分裂的能力。Mummery-Widme 等<sup>[21]</sup>利用全基因组 RNAi 扫描方式证实存在 6 种新类型的基因参与细胞的不均等分裂,23 种新基因参与调控 Notch 信号通路。获得 Notch 信号通路中参与果蝇外部器官发育的基因并进行基因组分析,发现 Vac14 可以调节 Notch 受体或配体运输到多泡体,Kap-a3 经 Cas 转运,调控核孔接收抑制信号,COP9 信号体调节 Cullin-1 (lin19) 和 Cullin-3,这两种蛋白可以调节 Notch 或 Notch 信号通路的其它组成成分,通过在基因组水平分析 Notch 信号通路复杂的发展进程,能够为

Notch 的功能研究提供帮助。

### 2.4 Notch 的泛素化降解及靶基因表达过程中的调控

Notch 信号通路中,内吞作用、C 末端片段的产生和分裂都需要质膜内表面赖氨酸残基发生单泛素化。但是这种赖氨酸残基的突变并不能阻止 Notch 的分裂,而是通过产生不稳定的 NICD 片段来改变分裂位置<sup>[22]</sup>。另外一种 Notch 信号的泛素化是由 Deltex 介导的,Deltex 是一种影响内涵体分离的 E3 泛素连接酶。Deltex 与 Notch 和 Kurtz 结合后可以促进三者的内化和 Notch 的泛素化。在缺少 Kurtz 时,Notch 蛋白表达水平显著提高,推断 Kurtz 是 Notch 降解所必需的。另外对果蝇脑水孔蛋白(Bib)的研究发现 Bib 在内涵体和 Notch 信号之间存在着一定的联系。Bib 是内涵体酸化所必需的,在酸性环境下  $\gamma$ -secretase 具有较强活性,细胞浆中发生的酸化可以间接影响 NICD 片段的产生。无活性的 Notch 有的被运输到细胞表面,有的在溶酶体中发生降解。有些 E3 连接酶[Suppressor of deltex (*Drosophila*)/Itch (mammals), SEL-10 (*C. elegans*), Cbl (*Drosophila*, mammals)]可以调节无活性的 Notch 的降解。缺少或增加这些泛素连接酶都会使 Notch 信号异常表达<sup>[23]</sup>。泛素介导的蛋白降解对防止 Notch 信号持续激活非常关键,然而其调控机制仍有待研究。

在细胞核内同样存在多种转录机制调节 Notch 的下游靶基因表达,Notch 信号通路的重要核影响因子就是保守的转录因子 CSL,在 Notch 失活时,CSL 与一些辅抑制物共同抑制靶基因的转录<sup>[24]</sup>。但是并不是所有的靶基因都受到 CSL 影响,对 CSL 进行基因敲除或位点突变研究,发现 Notch 靶基因 ref-1 的去阻遏物并没有增加<sup>[25]</sup>。CSL、NICD 和 Mam/LAG-3 构象的改变可以促进非结构蛋白片段的折叠和活性复合物的装配。这些活性复合物可以促进产生转录因子(CBP/p300、PCAF),从而促进染色质的乙酰化和靶基因的表达。CSL、NICD 和 Mam/LAG-3 三重复合物的装配和信号衰减是通过泛素化介导的。另外,Buszczak 等<sup>[26]</sup>的研究指出在干细胞中 Scrawny 蛋白的表达也可以抑制 Notch 靶基因的表达。

## 3 Notch 信号通路在组织发育与疾病中的作用

### 3.1 Notch 在神经系统发育中的作用

Notch 信号通路是目前了解的最为详尽的通过

**Table 2 The main modifiers of the Notch pathway<sup>[14]</sup>**

Component function	Type	<i>Drosophila</i>	<i>C. elegans</i>	Mammals
Receptor proteolysis	Furin convertase (site 1 cleavage)	?	?	PC5/6, Furin
	Metalloprotease (site 2 cleavage)	Kuzbanian, Kuzbanian-like, TACE	SUP-17/Kuzbanian, ADM-4/TACE	ADAM10/Kuzbanian, ADAM17/TACE
	$\gamma$ -secretase (site 3/site 4 cleavage)	Presenilin, Nicastrin, APH-1, PEN-2	SEL-12, APH-1, APH-2, PEN-2	Presenilin 1 and 2, Nicastrin, APH-1a-c, PEN-2
Glycosyltransferase modifiers	O-fucosyl-transferase	OFUT-1	OFUT-1	POFUT-1
	O-glucosyl-transferase	RUMI		
	$\beta$ 1,3-GlcNAc-transferase	Fringe		Lunatic, Manic, and Radical Fringe
Nuclear effectors	CSL DNA-binding Transcription Factor	Su(H Mastermind Hairless, SMRTR	LAG-1 LAG-3	RBPjk/CBF-1 MAML1-3
	Transcriptional coactivator			Mint/Sharp/SPEN, NCoR/SMRT, KyoT2
	Transcriptional corepressors			
	Endosomal sorting/ Membrane trafficking regulators	Ring finger E3 ubiquitin ligase (ligand endocytosis)	Mindbomb 1-2, Neuralized	
	Ring finger E3 ubiquitin ligase (receptor endocytosis)	Deltex	WWP-1	Deltex 1-4
	HECT domain E3 ubiquitin Ligase (receptor endocytosis)	Nedd4, Su(Dx)		Nedd4, Itch/AIP4
	Negative regulator	Numb		Numb, Numb-like, ACBD3
	Neuralized inhibitors	Bearded, Tom, M4		
	Other endocytic modifiers	Sanpodo		
NICD degradation	F-Box ubiquitin ligase	Archipelago	SEL-10	Fbw-7/SEL-10

旁侧抑制决定神经细胞分化的信号通路<sup>[27]</sup>。生物体神经元细胞、生殖细胞和感觉细胞的正常发育都依赖于Notch介导的分化抑制。Hitoshi等<sup>[28]</sup>证明Notch信号通路在神经干细胞的产生和维持中起重要作用。在果蝇正常的胚胎发育过程中,只有25%的腹部外胚层细胞发育为成神经细胞,产生神经元。而其余75%的细胞将发育成表皮<sup>[18]</sup>。在中枢神经系统的发育过程中,存在Notch-Hes信号转导系统,可以抑制神经干细胞分化为神经细胞和胶质细胞,以维持神经干细胞的自我更新能力。在此过程中起主要作用的是碱性螺旋-环-螺旋(bHLH)基因。抑制型的bHLH基因(hes1、hes2、hes5)与促进型的bHLH基因(math、mash1)相互作用通过Notch信号的各阶段激活共同调节神经干细胞的分化<sup>[29,30]</sup>。在抑制型基因存在时神经干细胞保持未分化状态,直到发育晚期分化为神经胶质细胞,以保持适当的神经元和神经胶质细胞数目。而抑制型基因缺失会使促进型基因表达上调,神经干细胞不能维持未分化状态,过早分化

为神经元细胞使神经胶质细胞数目减少,影响脑的正常发育。

### 3.2 Notch 信号通路影响器官发育

Notch信号不仅在神经发生的早期阶段与神经干细胞的分化发育相关,而且在器官的发育方面也起着重要作用。研究发现Notch的受体与配体的表达出现在小鼠胚胎肺部发育的早期,并且表达水平随胎龄的增加而增加<sup>[31]</sup>。Notch信号在控制平滑肌细胞增殖、维持平滑肌细胞的未分化状态中起作用<sup>[32]</sup>。人的肺动脉平滑肌细胞中Notch3的大量表达可以导致肺部血压升高,而且肺动脉高压能利用 $\gamma$ -secretase抑制剂DAPT来治疗。

在眼睛的发育中,Notch1在视网膜的增生扩散细胞中表达,Notch2在间叶细胞和神经上皮细胞中都有表达。Notch信号对视网膜上的Muller细胞具有明显的激活作用。张琨等<sup>[33]</sup>研究发现Notch1信号可能参与了抑制视网膜前体细胞分化的过程,上调Notch信号会促进神经胶质细胞的分化,同时可以促

进部分视网膜前体细胞向神经元分化。Chao 等<sup>[34]</sup>指出 Notch 信号通路能维持果蝇眼球的正常形状并控制其生长。在果蝇和蟾蜍的胚胎发育过程中, Notch 信号通路可以控制眼睛调节基因(*Pax6*、*eyeless*)的表达, 对该基因的调节机制在脊椎动物和无脊椎动物之间是相似的<sup>[35]</sup>。

此外, Notch 信号通路在胰腺<sup>[36,37]</sup>、肾<sup>[38,39]</sup>、心脏<sup>[40]</sup>、体节形成<sup>[3,41,42]</sup>、软骨<sup>[43-45]</sup>和前列腺<sup>[46]</sup>发育的过程中也发挥着重要调控作用。

### 3.3 Notch 信号通路参与免疫系统和肿瘤发生

实验表明, Notch 作用于 TCR 与 MHC 分子结合的下游或与其平行部位, 并且与 MHC 分子一同参与 T 细胞的阳性选择。在 T 细胞的发育中 TCR 的类型也受到 Notch 信号通路的影响, 在 Notch 信号通路存在时, 会使基因重排发生改变<sup>[47]</sup>。外周免疫器官边缘区 B 细胞的数量也会增加<sup>[48]</sup>。

Notch 信号的调节与肿瘤、癌症及白血病的发生也密切相关, 异常的 Notch 可以调控肿瘤的生长代谢和细胞周期。最新研究表明, 上调 Notch 信号可以直接影响急性 T 淋巴细胞白血病(T-ALL)的发生, 经 SAHMI 处理过的白血病细胞会使 Notch 活性基因的表达受到抑制, 直接影响了 Notch 转录的进行, Notch 的特异性抗增生作用会在细胞培养和患 T-ALL 的小鼠发育过程中产生很大作用<sup>[49]</sup>。有研究发现 Notch 信号通路的靶基因 HES1 可以激活细胞周期, 促进细胞处于分化状态<sup>[50]</sup>, 并且通路的参与因子  $\gamma$ -secretase 在老年痴呆症和癌症的恶化过程中也起到重要作用<sup>[51]</sup>。

## 4 小结与展望

研究发现 Notch 信号通路处于复杂的多维调控网络之中, 这决定了其在发育过程中的功能和重要性。但目前对其研究仍有许多问题需要探索, 在细胞核水平 Notch 受体细胞内段可以与 NF- $\kappa$ B 结合也可以与其抑制物 Bcl-3 结合, 从而影响 NF- $\kappa$ B 引起的转录激活<sup>[52]</sup>, 但是与 NF- $\kappa$ B 之间结合的作用机制还不清楚。另外发现 Notch 信号通路与 RAS/MAPK 信号通路和 Wingless/Wnt 信号通路都存在相互交联的作用<sup>[53-55]</sup>, 但是与其他通路的关系还有待于进一步研究。

就 Notch 信号通路本身来讲, 其配体类型较多, 但相关配体的功能尚不清楚, 通路的组成成分复杂多样, 除了已经证明的几种重要成分外, 一些新的元素有待于在基因水平和蛋白水平对其深入研究, 此外存

在的 RBP-JK 非依赖型 Notch 信号通路的转导过程和具体功能是怎样的, 进化过程中 Notch 信号又是如何完成最初的信号组合的, Notch 信号通路在免疫系统的调节中是否存在更具体的分子机制, Notch 蛋白水解、糖基化以及泛素化降解过程是否有其他影响因子参与, 这些问题都有待于进一步研究。另外, 在实际应用中, Notch 信号通路影响肿瘤发生的详尽机制还尚未阐明。在生产中, Notch 信号通路的神经调节过程, 对节肢动物昆虫纲、甲壳纲等动物的蜕皮过程是否存在影响及与蜕皮激素的调节是否存在联系都需要深入探索。

通过对多物种中 Notch 信号通路的调控机制进行遗传学和分子生物化学方面的研究, 将有利于进一步认识该通路的功能和作用, 为疾病的预防和肿瘤的治疗提供帮助, 给科研、养殖以及临床治疗等领域提供更多理论参考, 并在生产实践中发挥重要的作用, 以获得更大的实际应用价值。

## 参考文献(References)

- 1 Mohr OL. Character changes caused by mutation of an entire region of a chromosome in *Drosophila*. *Genetics* 1919; 4(3): 275-82.
- 2 Williams R, Lendahl U, Lardelli M. Complementary and combinatorial patterns of Notch gene family expression during early mouse development. *Mechanisms Dev* 1995; 53: 357-68.
- 3 Weinmaster G, Roberts V, Lemke G. Notch2: a second mammalian Notch gene. *Development* 1992; 116: 931-41.
- 4 Callahan R, Egan SE. Notch signaling in mammary development and oncogenesis. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2004; 9(2): 145-63.
- 5 李军峰. 核基质蛋白 MINT 相互作用分子的筛选. 中国优秀硕士学位论文全文数据库. 2003, 7.
- 6 郭维. Delta 1 与 Jagged 1 在诱导胸腺细胞分化中的不同作用. *放射免疫学杂志* 2008; 21(1): 64-5.
- 7 Lai EC. Notch signaling: control of cell communication and cell fate. *Primer* 2004; 10: 965-73.
- 8 Okajima T, Matsuda T. Roles of O-fucosyltransferase 1 and O-linked fucose in notch receptor function. *Methods Enzymol* 2006; 417: 111-26.
- 9 Pratt EB, Wentzell JS, Maxson JE, Courter L, Hazelett D, Christian JL. The cell giveth and the cell taketh away: An overview of Notch pathway activation by endocytic trafficking of ligands and receptors. *Acta Histochemica* 2010; doi:10.1016/j.acthis.2010.01.006.
- 10 汪鸿, 常立文, 卢红艳, 李文斌, 蔡成, 黄光焰, 等.  $\gamma$  分泌酶抑制剂对胎鼠肺泡 II 型上皮细胞 Notch 信号通路的影响. *实用儿科临床杂志* 2008; 23(6): 457-59.
- 11 Eiraku M, Tohgo A, Ono K, Kaneko M, Fujishima K, Hirano T, et al. DNER acts as a neuron-specific Notch ligand during

- Bergmann glial development. *Nat Neurosci* 2005; 8: 873-80.
- 12 Hu QD, Ang BT, Karsak M, Hu WP, Cui XY, Duka T, *et al.* F3/Contactin acts as a functional ligand for Notch during oligodendrocyte maturation. *Cell* 2003; 115: 163-75.
- 13 Miyamoto A, Lau R, Hein PW, Shipley JM, Weinmaster G. Microfibrillar proteins MAGP-1 and MAGP-2 induce Notch1 extracellular domain dissociation and receptor activation. *Biol Chem* 2006; 281:10089-97.
- 14 Kopan R, Gllagan MX. The canonical Notch signaling pathway: unfolding the activation mechanism. *Cell* 2009; 10: 216-33.
- 15 Ge C, Stanley P. The O-fucose glycan in the ligand-binding domain of Notch1 regulates embryogenesis and T cell development. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 1539-44.
- 16 Stahl M, Uemura K, Ge C, Shi S, Tashima Y, Stanley P. Roles of Pofut1 and O-fucose in mammalian Notch signaling. *Biol Chem* 2008; 283: 13638-51.
- 17 Acar M, Jafar-Nejad H, Takeuchi H, Rajan A, Ibrani D, Rana NA, *et al.* Rumi is a CAP10 domain glycosyltransferase that modifies Notch and is required for Notch signaling. *Cell* 2008; 132: 247-58.
- 18 Fortini ME. Notch signaling: the core pathway and its post-translational regulation. *Dev Cell* 2009; 16: 633-47.
- 19 Zhou Y, Atkins JB, Rompani SB, Bancescu DL, Petersen PH, Tang H, *et al.* The mammalian Golgi regulates Numb signaling in asymmetric cell division by releasing ACBD3 during mitosis. *Cell Dev* 2007; 129: 163-78.
- 20 Agulló CA, Redolat JMM, Delgado AC, Fariñas I. Vascular niche factor PEDF modulates Notch-dependent stemness in the adult subependymal zone. *Nature* 2009; 12(12): 1514-23.
- 21 Mummery-Widmer JL, Yamazaki M, Stoeger T, Novatchkova M, Bhalerao S, Chen D, *et al.* Genome-wide analysis of Notch signaling in *Drosophila* by transgenic RNAi. *Nature* 2009; 4: 987-92.
- 22 Tagami S, Okochi M, Yanagida K, Ikuta A, Fukumori A, Matsumoto N, *et al.* Regulation of Notch signaling by dynamic changes in the precision in S3 cleavage of Notch-1. *Mol Cell Biol* 2008; 28: 165-76.
- 23 Sakata T, Sakaguchi H, Tsuda L, Higashitani A, Aigaki T, Matsuno K, *et al.* *Drosophila* Nedd4 regulates endocytosis of Notch and suppresses its ligand-independent activation. *Curr Biol* 2004; 14: 2228-36.
- 24 Kovall RA. More complicated than it looks: assembly of Notch pathway transcription complexes. *Oncogene* 2008; 27: 5099-109.
- 25 Neves A, English K, Priess JR. Notch-GATA synergy promotes endoderm-specific expression of ref-1 in *C. elegans*. *Development* 2007; 134: 4459-68.
- 26 Buszczak M, Paterno S, Spradling AC. *Drosophila* stem cell share a common requirement for the histone H2B ubiquitin protease scrawny. *Science* 2009; 323: 248-51.
- 27 Fusse B, HOch M. Notch signaling control cell fate specification along the dorsoventral axis of the *Drosophila* gut. *Curr Biol* 2002; 12: 171-9.
- 28 Hitoshi S, Alexson T, Tropepe V. Notch pathway molecules are essential for the maintenance, but not the generation, of mammalian neural stem cells. *Genes Dev* 2002; 16: 846-58.
- 29 Kageyama R, Ohtsuka T, Hatakeyama J, Ohsawa R. Roles of bHLH genes in neural stem cell differentiation. *Exp cell Res* 2005; 306: 343-8.
- 30 Hatakeyama J, Bessho Y, Katoh K, Ookawara S, Fujioka M, Guillemot F, *et al.* Hes genes regulate size, shape and histogenesis of the nervous system by control of the timing of neural stem cell differentiation. *Development* 2004; 131: 5539-50.
- 31 Ito T, Udaka N, Yazawa T, Okudela K, Hayashi H, Sudo T, *et al.* Basic helix-loop-helix transcription factors regulate the neuroendocrine differentiation of fetal mouse pulmonary epithelium. *Development* 2000; 127: 3913-21.
- 32 Li XD, Zhang XX, Leathers R, Makino A, Huang C, Parsa P, *et al.* Notch3 signaling promotes the development of pulmonary arterial hypertension. *Nature* 2009; 15(11): 1289-97.
- 33 张琨, 卢光琇, 高玲, 唐罗生, 王建, 王涛. Notch信号对视网膜前体细胞分化的作用. *中南大学学报* 2009; 34(6): 492-7.
- 34 Chao JL, Tsai YC, Chiu SJ, Sun Yh. Localized Notch signal acts through *eyg* and *upd* to promote global growth in *Drosophila* eye. *Development* 2004; 131(16): 3839-47.
- 35 Onuma Y, Takahashi S, Asashima M, Kurata S, Gehring WJ. Conservation of Pax6 function and upstream activation by Notch signaling in eye development of frogs and flies. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 2020-5.
- 36 Lomberk G, Urrutia R. Notch signaling in pancreatic morphogenesis and pancreatic cancer pathogenesis. *Pancreatic Cancer* 2009; 5(18): 441-55.
- 37 Rooman I, De Medts N, Baeyens L, Lardon J, DeBreuck S, Heimberg H, *et al.* Expression of the Notch signaling pathway and effect on exocrine cell proliferation in adult rat pancreas. *Am J Pathol* 2006; 169: 1206-14.
- 38 McLaughlin KA, Roncs MS, Mercola M. Notch regulates cell fate in developing pronephros. *Dev Biol* 2000; 227: 567-80.
- 39 Piscione TD, Wu MY, Quaggin SE. Expression of hairy/enhancer of split genes, *Hes1* and *Hes5*, during murine nephron morphogenesis. *Gene Expr Patterns* 2004; 4: 707-11.
- 40 Nemir M, Pedrazzini T. Functional role of Notch signaling in the developing and postnatal heart. *J Mol Cell Cardiol* 2008; 45: 495-504.
- 41 Conlon RA, Reaume AG, Rossant J. Notch1 is required for the coordinate segmentation of somites. *Development* 1995; 121: 1533-45.
- 42 Lewis J. From signals to patterns: space, time, and mathematics in developmental biology. *Science* 2008; 322: 399-403.
- 43 Karlsson C, Jonsson M, Asp J, Brantsing C, Kageyama R, Lindahl A. Notch and HES5 are regulated during human cartilage differentiation. *Cell Tissue Res* 2007; 327: 539-51.
- 44 Tsivitse SK, Peters MG, Stoy AJ, Mundy JA, Bowen RS. The effect of downhill running on Notch signaling in regenerating skeletal muscle. *Eur J Appl Physiol* 2009; 106(5): 759-67.
- 45 Sciaudone M, Gazzo E, Priest L, Delany AM, Canalis E. Notch 1 impairs osteoblastic cell differentiation. *Endocrinology* 2003; 144(12): 5631-39.
- 46 Wang XD, Leow C, Zha J, Tang ZJ, Modrusan Z, Radtke F, *et al.* Notch signaling is required for normal prostatic epithelial cell proliferation and differentiation. *Dev Biol* 2006; 290: 66-80.
- 47 Von Boellmer H. T-cell development: What does Notch do for

- T-cells? *Curr Biol* 1999; 9(5): R186-8.
- 48 Amsen D, Antov A, Jankovic D, Sher A, Radtke F, Souabni A, *et al.* Direct regulation of Gata3 expression determines the T helper differentiation potential of Notch. *Immunity* 2007; 27(1): 89-99.
- 49 Moellering RE, Cornejo M, Davis TN, Bianco CD, Aster JC, Blacklow SC, *et al.* Direct inhibition of the NOTCH transcription factor complex. *Nature* 2009; 11: 183-8.
- 50 Sang L, Collier HA, Roberts JM. Control of the reversibility of cellular quiescence by the transcriptional repressor HES1. *Science* 2008; 321: 1095-100 .
- 51 Serneels L, Biervliet JV, Craessaerts K, Dejaegere T, Horre K, Houtvin TV, *et al.*  $\gamma$ -Secretase heterogeneity in the Aph1 subunit: relevance for Alzheimer's disease. *Science* 2009; 324: 639-42.
- 52 李 荣, 张 茹. Notch 信号途径的调节. *生命科学* 2003; 15(5): 279-82.
- 53 Zhao Y, Katzman RB, Delmolino LM, Bhat I, Zhang Y, Gurumurthy CB, *et al.* The notch regulator MAML1 interacts with p53 and functions as a coactivator. *Biol Chem* 2007; 282(16): 11969-81.
- 54 Sundaram MV. The love-hate relationship between Ras and Notch. *Genes Dev* 2005; 19(16): 1825-39.
- 55 Ayyanan A, Civenni G, Ciarloni L, Morel C, Mueller N, Lefort K, *et al.* Increased Wnt signaling triggers oncogenic conversion of human breast epithelial cells by a Notch-dependent mechanism. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103(10): 3799-804.

## Structure, Function and Related Signaling Pathway of Notch

Li-Zhe Sun, Lin Hou\*

(College of Life sciences, Liaoning Normal University, Dalian 116029, China)

**Abstract** Notch is a highly conserved cell surface receptor that mediates a wide variety of cellular interactions. Notch signaling pathway is also conserved during the evolution of the interaction between cells to regulate the biological development. The Notch signaling pathway functions in the development processes between vertebrate and invertebrates, including cell fate decision, nervous system development and the formation of organ and somites. It also plays an extremely important role in immune system and tumorigenesis. At present, Notch signaling pathway has become a hotspot issue in the fields of developmental biology, cell biology, immunology and hematology. In this paper, the structure, functions and related signaling pathway of Notch were reviewed.

**Key words** Notch receptor; structure and function; signaling pathway; molecular mechanisms

Received: January 1, 2010 Accepted: October 14, 2010

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (No.30271035, 31071876)

\*Corresponding author. Tel: 86-411-82158306, E-mail: houlin01@126.com