

# 非经典Notch信号通路研究进展

陈仰玉 吕志一\*

(中国海洋大学海洋生物多样性与进化研究所, 青岛 266003)

**摘要** Notch信号通路是进化上高度保守的细胞间信号转导途径, 其功能异常与先天性心脏病、白血病及阿尔茨海默病等疾病的发生密切相关。在经典“配体-受体-转录因子”线性调控轴之外, 近年研究发现了多种非经典激活模式, 极大拓展了人们对Notch信号通路调控网络的认识, 并进一步丰富了对其功能多样性的理解。该文系统梳理了四类非经典Notch信号转导途径的分类、分子机制及生理病理意义。这些非经典信号转导途径具备应激快速响应、信号网络整合及亚细胞定位特异性等特征, 在发育稳态、免疫调控与肿瘤发生中起关键作用。深入解析这些非经典信号网络, 不仅能为阐明Notch信号通路的复杂调控机制提供新视角, 也可为肿瘤与心血管疾病的靶向治疗开辟新方向。

**关键词** Notch信号通路; 非经典配体介导的Notch信号通路; 配体非依赖式Notch信号通路; 内吞途径介导的Notch信号通路; CSL非依赖式Notch信号通路; 交互作用

## Advances in Non-Canonical Notch Signaling Pathway

CHEN Yangyu, LÜ Zhiyi\*

(Institute of Evolution & Marine Biodiversity, Ocean University of China, Qingdao 266003, China)

**Abstract** The Notch signaling pathway is an evolutionarily highly conserved intercellular signal transduction pathway, and its dysfunction is closely associated with various diseases such as congenital heart disease, leukemia and Alzheimer's disease. In addition to the canonical linear regulatory axis of “ligand-receptor-transcription factor”, recent studies have identified a variety of non-canonical activation modes, which have greatly expanded the regulatory network of Notch signaling and enriched the understanding of its functional diversity. This paper systematically summarizes the classification, molecular mechanisms and pathophysiological significance of four types of non-canonical Notch signal transduction pathways. These non-canonical pathways are characterized by rapid stress responsiveness, signal network integration and subcellular localization specificity, and play key roles in developmental homeostasis, immune regulation and tumorigenesis. An in-depth dissection of these non-canonical signaling networks not only provides a new perspective for elucidating the complex regulatory mechanisms of the Notch pathway, but also opens up new directions for targeted therapies against tumors and cardiovascular diseases.

**Keywords** Notch signaling pathway; non-canonical ligand-mediated pathway; ligand-independent Notch signaling pathway; endocytosis-mediated Notch signaling pathway; CSL-independent Notch signaling pathway; crosstalk

收稿日期: 2026-03-14

接受日期: 2026-04-27

山东省自然科学基金面上项目(批准号: ZR2025MS459)资助的课题

\*通信作者。Tel: 15253282450, E-mail: lvzhiyi@ouc.edu.cn

Received: March 14, 2026

Accepted: April 27, 2026

This work was supported by the Natural Science Foundation of Shandong Province (Grant No.ZR2025MS459)

\*Corresponding author. Tel: +86-15253282450, E-mail: lvzhiyi@ouc.edu.cn

Notch信号通路是进化上高度保守的细胞间信号转导通路, 在无脊椎动物和哺乳动物中广泛表达, 其功能紊乱是先天性心脏病、白血病、阿尔茨海默病等各种疾病的关键诱因<sup>[1]</sup>。Notch信号通路最初在果蝇中被人发现, 20世纪初, Morgan在果蝇的正向遗传筛选中发现了一种翅边缘凹痕(缺口)的突变体, 将其命名为*Notch*。随后的研究发现, *Notch*突变体可导致果蝇胚胎中神经细胞过度分化, 最终表现为胚胎致死, 展现了其在发育过程中的重要作用, 推动了该领域的广泛研究。通过遗传定位和蛋白互作, 多项研究报道确定了*Notch*相关的多个基因, 包括*Delta*、*Serrate*、*Su(H)*等<sup>[2]</sup>, 并且各个元件在不同物种之中同样保守<sup>[3]</sup>, 由此串联起来经典的Notch信号通路线性调控网络。随着对Notch研究的不断深入, 对Notch信号调控网络的认识也得到了进一步加深。经典的线性调控网络并非Notch发挥功能的唯一途径, Notch还可通过不依赖经典转录因子、经典配体甚至不依赖转录的“非经典信号通路”发挥生物学功能。本文整合了近年来该领域的重要研究成果, 系统综述了非经典Notch信号通路的分类、分子机制、不同物种中的进化保守性、生理病理功能及未来研究方向, 为深入理解Notch信号通路的复杂性及相关疾病的治疗靶点开发提供了参考。

## 1 经典Notch信号激活概述

*Notch*编码的蛋白为一种单次跨膜受体, 是Notch信号通路的核心分子。全长的Notch合成后会在高尔基体中由Furin介导在NECD(Notch extracellular domain)的C-端进行S1位点切割<sup>[4]</sup>, 产生胞外域NECD和跨膜-胞内域(transmembrane domain-intracellular domain, TM-ICD), 二者以非共价键结合形成异源二聚体, 随后被转运并锚定于细胞膜上, 形成成熟的Notch受体。成熟的Notch受体包含三个区域, 分别是胞外域NECD、跨膜结构域(transmembrane domain, TMD)和具有转录活性的胞内域NICD(Notch intracellular domain)。NECD的N-端具有29~36个表皮生长因子样重复序列(epidermal growth factor-like repeat, EGF-LR), 介导与配体的结合。在NECD的C-端存在三个串联的LNR重复序列(Lin12/Notch repeats)和一个异源二聚化结构域(heterodimerization domain, HD), 它们构成了Notch受体的负调控区(negative regulatory region, NRR),

LNR重复序列会和HD相互作用形成紧密的闭环结构, 包裹住S2位点, 维持静息状态下Notch受体的自抑制构象<sup>[5]</sup>。TMD包含S3位点, 当Notch被S2位点切割后, S3位点才会暴露出来。NICD是Notch发挥作用的关键片段, 其结构域组成高度保守, 包含四个功能模块, 从N-端到C-端分别为RAM(RBP-J $\kappa$ -associated module)、ANK重复序列(ankyrin repeats)、TAD(transactivation domain)和PEST(proline-glutamic acid-serine-threonine rich domain)。RAM介导NICD与转录因子RBP-J $\kappa$ (recombination signal-binding protein-J $\kappa$ )/CSL[CBF1(C-promoter binding factor-1)/Serrate/Lag-2]的特异性结合。ANK重复序列能增强NICD与转录因子的结合亲和力, 招募转录辅激活因子[如MAML1/2/3(mastermind like transcriptional coactivator 1/2/3)]形成三元复合物, 启动靶基因转录。TAD为ANK下游的无序转录激活区, 富含酸性氨基酸残基, 可招募多种转录辅激活因子(如p300/CBP、SKIP), 促进染色质重塑和靶基因启动子区域的转录起始复合物组装<sup>[6]</sup>。PEST的C-端, 富含脯氨酸、谷氨酸、丝氨酸和苏氨酸, 是蛋白质降解信号序列, 介导NICD的泛素化和蛋白酶体降解, 可终止Notch信号转导<sup>[7]</sup>。

经典Notch信号通路通过配体与受体的结合介导相邻细胞之间的信号转导(图1)。配体细胞上的经典配体Delta/Serrate通过其N-端保守的MNNL(module at the N-terminus of Notch ligand)结构域和DSL(Delta/Serrate/Lag-2)结构域识别结合Notch受体上的EGF-LR, 二者的相互作用是信号通路激活的起始事件, 若两者没有发生相互作用, Notch信号通路则处于静息状态, 此时核内转录因子CSL会充当转录抑制因子, 与SMRT、KyoT2等共抑制因子结合形成转录抑制复合体, 抑制下游靶基因转录<sup>[8]</sup>。当配体与受体发生相互作用后, Notch受体被激活, NRR构象随之发生变化, S2位点暴露, ADAM家族(a disintegrin and metalloproteinase family)的蛋白酶在胞外近膜区催化肽键断裂, 使NECD解离。游离的NECD会与配体形成复合物, 被配体细胞以胞吞方式内化。S2位点发生切割后, Notch受体的跨膜区残留片段仍锚定于细胞膜上, 暴露S3位点, 随即被 $\gamma$ -分泌酶( $\gamma$ -secretase)识别并切割。 $\gamma$ -secretase是一种多亚基蛋白酶复合物, 该复合物由Presenilin家族蛋白(如Presenilin 1/Presenilin

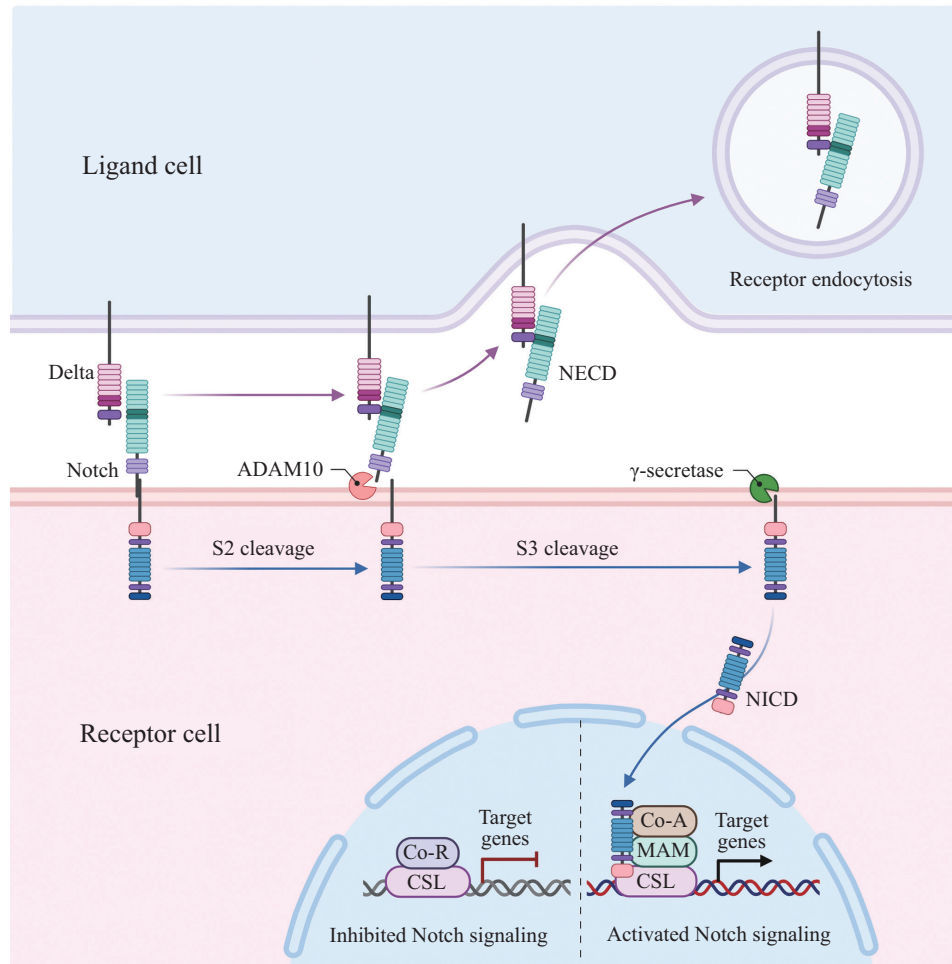


图1 经典Notch信号转导途径

Fig.1 The canonical Notch signaling pathway

2)、Nicastrin、Aph-1与Pen-2四类核心亚基共同组装而成，而Presenilin是维系 $\gamma$ -secretase酶切活性的核心功能单元。该复合体对Notch受体跨膜区的S3位点进行水解切割，释放具有转录活性的NICD。之后游离的NICD从细胞质迁移至细胞核内，与核内转录因子CSL发生特异性结合，取代与CSL结合的抑制因子，招募MAM(mastermind)、p300等转录辅激活因子<sup>[9]</sup>，组装成转录激活复合体，驱动下游靶基因转录。

## 2 非经典Notch信号激活的发现

早在21世纪之前，在Notch信号通路的研究中，人们就已经发现一些非经典的Notch信号激活现象。在果蝇胚胎发育过程中，Notch信号通路通过侧向抑制限制肌肉前体细胞的分化，Notch和Delta的突变都会产生神经系统过度增殖的表型，但Notch突变体胚胎的表型比Delta等突变体更加严重，表现出比

Notch信号通路的其他核心组分更为重要的功能，因此当时的科学界猜测Notch激活下游信号的方式不只有经典转导这一种途径<sup>[10]</sup>。

1996年Gerry团队<sup>[11]</sup>在小鼠C2C12成肌细胞中证实，缺乏CBF1结合位点的Notch1突变体仍能正常激活下游Notch信号，这一发现直接证实了非经典信号通路的存在。随后，人们在不同细胞及组织中相继发现了多种类型的非经典Notch信号激活方式，它们可在特定组织环境下与经典Notch信号通路协同作用，也可在特定组织条件下彼此独立发挥作用<sup>[12]</sup>。这些非经典Notch信号激活途径打破了单一线性调控轴的限制，可不依赖经典信号通路发挥独特的生理作用，参与调控细胞黏附与细胞骨架重塑、促进免疫细胞活化、肿瘤干细胞干性维持等特殊生理病理过程，大大拓宽了其调控网络。对非经典Notch激活的核心类型进行系统性划分，不仅有助于剖析其在人类生理发育与疾病发生中的分

子机制,完善Notch信号网络的理论框架,弥补经典通路研究的认知局限,更能为研发靶向非经典通路的创新疗法,规避经典通路干预的弊端,提供开创性思路。

依据经典和非经典Notch信号转导的分子机制差异,可将非经典Notch信号通路(非经典配体介导的Notch信号通路、配体非依赖式Notch信号通路、内吞途径介导的Notch信号通路以及CSL非依赖式Notch信号通路)激活方式分为非经典配体介导的Notch信号激活、配体非依赖式Notch信号激活、内吞途径介导的Notch信号激活以及CSL非依赖式Notch信号激活。本文将以此顺序对非经典Notch信号通路研究进展进行详细的阐述。

### 3 非经典配体介导的Notch信号激活

经典Notch信号通路配体根据有无富含半胱氨酸结构域(cysteine-rich domain, CRD)可分为Delta样(Delta-like)和Jagged样(Jagged-like)两类。两类配体均包含保守的MNLL结构域和DSL结构域,并依赖该结构与受体的EGF-LR相互作用(表1)。随着研究的深入,人们发现了多种无法归类于上述两种经典家族的配体分子,这类分子不具备经典的DSL结构域或不符合经典配体激活Notch受体的固有程序,但同样具备激活Notch信号的功能。

#### 3.1 游离配体介导的Notch信号激活

游离的Jagged-1配体胞外片段,可在无机械力的介导下激活Notch信号。在经典Notch信号激活途径中,相邻细胞间配体与受体相互作用会引起配体

细胞发生内吞,内吞作用产生的机械牵引力会促使受体构象发生变化,从而启动下游信号激活程序<sup>[13]</sup>。长期以来人们认为一定强度的机械力在此过程中发挥着必要的作用,但有文献报道显示,在小鼠肠道肿瘤内皮细胞中,ADAM17可介导Jagged-1胞外域切割产生可溶性配体片段<sup>[14]</sup>。该游离片段无需细胞间接触即可结合并激活远处细胞表面的Notch受体,进而启动下游信号转导,促进肿瘤细胞增殖<sup>[14]</sup>。体外实验结果证明,游离的Jagged与Notch保持足够长的结合时间,即使在不存在机械力的情况下,也能激活Notch。该激活模式可通过配体结合促使Notch受体发生构象改变,而机械力仅起到辅助促进作用,并非激活通路的必要条件<sup>[15]</sup>。这一新模型能够阐释游离配体介导Notch激活的分子机制,却无法解释内吞作用受阻时经典Notch信号难以正常启动的现象,Notch受体受配体调控激活的具体机制仍有待进一步研究。

#### 3.2 非经典配体介导的Notch信号激活

多种无DSL结构域配体可识别并结合Notch受体,并激活下游信号。Notch信号的经典激活模式高度依赖配体的DSL结构域,这一结构域通过其表面保守的疏水氨基酸残基,可特异性识别并结合Notch受体胞外域EGF-LR 11-12保守区域,进而启动下游信号激活程序<sup>[16]</sup>。

与经典模式截然不同,非经典配体介导的Notch信号激活完全脱离对DSL结构域的依赖,其结合基础源于配体自身特有的功能结构模体,且不同非经典配体的结构依赖具有显著特异性。例如,基

表1 非经典配体介导的Notch信号通路激活配体的物种分布及结构特征

Table 1 Species distribution and structural features of non-canonical Notch-activating ligands

配体名称 Ligand name	物种来源 Species source	结构特征 Structural features
Soluble Jagged-1	<i>Homo sapiens, Mus musculus</i>	A soluble cleavage variant of canonical Jagged-1; retains the DSL domain, but lacks the transmembrane domain and intracellular domain
DOS-3	<i>Caenorhabditis elegans</i>	Secreted protein without transmembrane domain and DSL domain
Weary	<i>Drosophila melanogaster</i>	Single-pass transmembrane protein lacking the DSL domain
DLK1	<i>Homo sapiens, Mus musculus</i>	Lacks the DSL domain and contains multiple EGF-LR
DLK2	<i>Homo sapiens, Mus musculus</i>	Homologous to DLK1; lacks the DSL domain and contains multiple EGF-LR
CCN3 (also known as NOV)	<i>Homo sapiens, Mus musculus</i>	A secreted matricellular protein of the CCN family; devoid of DSL domain and transmembrane domain
DNER	<i>Homo sapiens, Mus musculus</i> (nervous system-specific)	Single-pass transmembrane protein without the DSL domain; its extracellular region contains multiple EGF-LR
YB-1	<i>Homo sapiens, Mus musculus</i>	Lacks DSL domain, transmembrane domain and membrane-anchoring domain
F3/contactin	<i>Homo sapiens, Mus musculus</i>	GPI-anchored protein without DSL domain and transmembrane domain

质蛋白细胞通信网络因子3(cellular communication network factor 3, CCN3, 又称NOV)通过其C-端的半胱氨酸结构域(C-terminal cysteine knot domain)与Notch1胞外域结合,进而抑制成肌细胞分化;而EGF-LR样蛋白DLK1(Delta-like 1 homolog)可借助自身的EGF-LR与Notch1受体特异性结合,发挥信号抑制作用<sup>[17]</sup>。

非经典配体与Notch受体的结合位点,并不局限于经典配体所识别的EGF-LR 11-12保守区域。例如DLK1可结合Notch1的EGF-LR 10-15区域<sup>[18]</sup>,可溶性配体Y-box结合蛋白1(Y-box binding protein 1, YB-1)则能够结合Notch3受体胞外域的EGF-LR 20-23区域<sup>[19]</sup>。这种多样灵活的位点选择使得非经典配体能够通过多样化的结合模式精准调控不同细胞类型、不同生理病理状态下的Notch信号活性,拓展了Notch信号通路的调控网络与功能维度。

此外,相关研究证实,Notch3受体胞外域EGF-LR 7-10与EGF-LR 21-22区域的突变,均可引发下游Notch信号通路功能异常,表明体内可能存在尚未被鉴定的潜在非经典配体,挖掘并验证这些潜在

配体,不仅能完善Notch信号通路的调控网络,更能为相关疾病的靶向药物研发提供全新的位点选择。

#### 4 配体非依赖式Notch信号激活

机械力是Notch激活的重要条件之一,在经典Notch信号通路激活过程中,配体与受体结合后会引起配体细胞内吞,内吞作用产生的机械牵引力会促进受体的激活,进而启动下游信号<sup>[20]</sup>。如果内吞作用受到抑制或者产生的机械力过低,则无法激活Notch信号<sup>[21]</sup>。而在非经典Notch信号通路中,机械力可独立发挥作用,或与激酶信号通路、切割酶协同作用,在不依赖配体的前提下激活Notch信号<sup>[22]</sup>(图2)。

##### 4.1 机械力介导的非经典Notch信号激活

在无配体结合的条件下,机械力能够活化Notch受体,启动下游信号激活程序。在血管稳态维持中,血流剪切力能够通过整合素 $\alpha5\beta1$ 或直接作用于Notch1,在无配体的情况下诱导Notch1构象变化,从而暴露S2位点,启动下游信号激活程序,调控血管内皮细胞极性排列,维持血管稳态<sup>[23]</sup>。

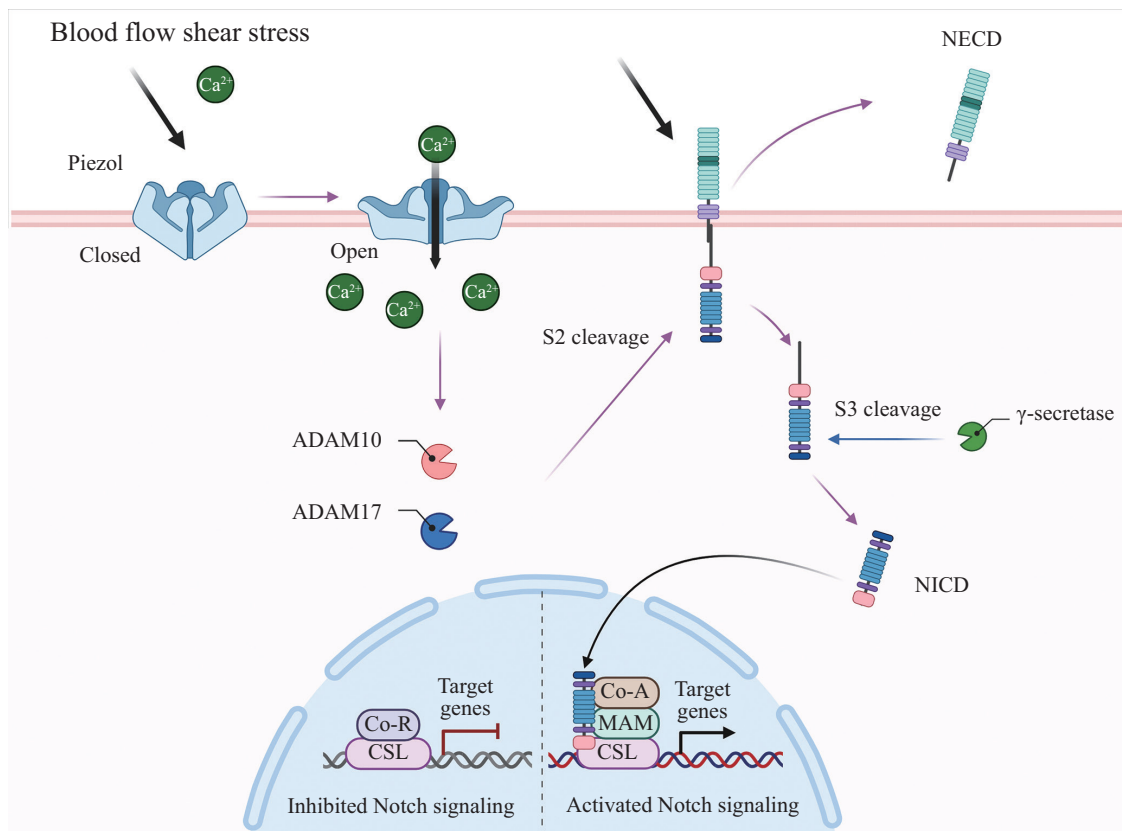


图2 配体非依赖式Notch信号通路

Fig.2 Ligand-independent Notch signaling pathway

## 4.2 机械力与激酶通路协同作用介导的配体非依赖式Notch信号激活

机械力可与激酶信号通路协同作用, 实现配体非依赖式Notch信号通路的激活。Notch存在多个磷酸化位点, 不同的磷酸化修饰可以对Notch信号活性进行不同的调控。激酶驱动的信号转导通路是在机械力刺激下细胞快速响应的重要分子途径, 能够通过协同作用参与调控包括血管内皮屏障功能与心脏瓣膜发育在内的多种生理过程<sup>[24]</sup>。

在哺乳动物心脏瓣膜发育过程中, 血液流动产生的层流剪切力能诱导内皮细胞膜脂质微区重构, 使膜胆固醇富集与脂质分子有序排列, 形成更稳定的液态有序相, 该过程驱动小窝蛋白1(caveolin-1)从侧面黏附位点富集到腔面, 在心内膜细胞表面形成大量50~100 nm大小的胞膜窖(caveolae)结构。而这种细胞膜的特化结构能够激活mTORC2/PKC $\epsilon$ 信号轴, 促使活化的PKC $\epsilon$ 对Notch1胞内域的丝氨酸/苏氨酸残基进行磷酸化修饰, 这种磷酸化修饰可能会引起Notch构象的变化, 使其能够被切割酶识别并切割, 从而激活下游信号。这种激活无需配体的参与, 通过胆固醇处理维持胚胎细胞caveolae结构稳定, 即可有效激活下游Notch信号通路<sup>[25]</sup>。

相较于经典激活途径, 这种激酶介导的非经典途径能够快速响应外界刺激。经典信号转导全程长达数小时<sup>[26]</sup>, 而激酶介导的非经典激活可跳过配体内吞、蛋白酶水解等限速步骤, 通过激酶(如PKC $\epsilon$ 、PKC $\zeta$ )直接磷酸化Notch受体, 在几分钟至数十分钟内即可启动信号输出。这种快速响应特性使其能够适配生理应激与动态调控需求。当经典配体依赖途径因配体表达下调、细胞间接触异常而受阻时, 这种激酶介导的非经典激活还可迅速补位, 维持Notch信号稳态, 避免血管稳态失衡、发育畸形等病理后果, 是机体应对动态微环境变化、精准调控细胞功能、维持生理稳态的重要机制<sup>[27]</sup>。

## 4.3 机械力与切割酶协同作用介导的配体非依赖式Notch信号激活

Notch受体的激活依赖于精确的三步蛋白水解切割。其中负责S2位点切割的酶主要是ADAM10和ADAM17。在正常生理条件下, ADAM10主要负责配体依赖式Notch激活, 而ADAM17则在特定条件下介导配体非依赖式Notch信号激活<sup>[28]</sup>。

### 4.3.1 机械力与ADAM10协同作用介导的配体非

依赖式Notch信号通路激活 在血管稳态维持中, ADAM10也可介导配体非依赖式Notch信号激活。ADAM10是一种钙离子敏感型蛋白酶, 其激活依赖Ca<sup>2+</sup>介导的细胞膜结构重塑, 成熟的ADAM10结构呈自抑制构象, 其CRD结构域与金属蛋白酶结构域(metalloprotease domain)结合, 部分遮挡活性位点, 阻止其与底物结合<sup>[29]</sup>。当Ca<sup>2+</sup>内流时, ADAM10通过自身的钙调位点与Ca<sup>2+</sup>结合感知钙离子浓度升高从而被激活, 同时ANO6等钙离子依赖的磷脂翻转酶也会被激活, 催化磷脂酰丝氨酸(phosphatidylserine, PS)从细胞膜内侧外翻至外侧, 在膜外与ADAM10胞外结构通过电荷相互作用, 迫使CRD与催化结构域脱离, 激活ADAM10<sup>[30]</sup>。在微血管内皮细胞中, 血流剪切力能够激活机械敏感离子通道Piezo1, 介导胞外Ca<sup>2+</sup>瞬态内流, 形成胞内高Ca<sup>2+</sup>浓度环境, 激活ADAM10。在胞外, Notch受体构象的稳定依赖一定浓度的Ca<sup>2+</sup>, Ca<sup>2+</sup>瞬态内流导致的胞外Notch构象变化可与胞内ADAM10激活协同作用介导配体非依赖式的Notch信号激活<sup>[31]</sup>。值得关注的是, Ca<sup>2+</sup>内流激活后的ADAM10, 可触发其多种配体非依赖式的切割, 并能够切割多种原本由ADAM17调控的底物[如转化生长因子- $\alpha$ (transforming growth factor- $\alpha$ , TGF- $\alpha$ )、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )等], 这种非特异性的切割活性在ADAM17功能缺失的细胞中表现尤为突出<sup>[32]</sup>。

### 4.3.2 机械力与ADAM17协同作用介导的配体非依赖式Notch信号激活

与ADAM10相比, ADAM17不具备钙调蛋白(calmodulin)位点, 不能像ADAM10一样直接感应Ca<sup>2+</sup>浓度波动, 但其自抑制构象的解除同样依赖于PS的电荷交互作用(crosstalk), 并受其特异性分子伴侣iRhom2的调控<sup>[33]</sup>。

在炎症因子(如TNF- $\alpha$ )、氧化应激或特定的G蛋白偶联受体(G protein-coupled receptor, GPCR)信号的诱导下, ADAM17能够迅速克服其胞外CAN-DIS结构域的构象位阻, 高效切割细胞膜表面的Notch1受体, 导致NICD异常积累, 激活下游HES1、HEY1等靶基因, 促进肿瘤细胞无限增殖、抗凋亡与干细胞样特性维持<sup>[34]</sup>。这一过程无需机械力介导, 主要由细胞膜微环境的剧烈改变以及受体NRR的构象不稳定所引起。

与经典Notch信号激活途径相比, ADAM10和ADAM17介导的非经典激活摆脱了配体限制,

具有显著的应激诱导性和快速响应特征,能够在2~5 min内启动细胞应答,这是经典通路无法实现的。这种激活方式满足了Notch信号在发育稳态与应激适应中的双重需求,形成了“稳态-应激”的功能互补网络。

## 5 内吞途径介导的非经典Notch信号激活

在无配体结合的情况下,细胞膜表面的Notch受体会持续进行内吞循环,多种泛素连接酶通过对Notch受体的泛素化修饰,调控其内吞转运途径,使受体被循环利用或靶向溶酶体降解,从而调节Notch信号的强度(图3)。在特定条件下,内吞体(endosome)可作为非经典信号激活的平台。这一过程主要由E3泛素连接酶Deltex主导,并受到内吞分选机制的精细调控。

### 5.1 Deltex介导的非经典Notch信号激活

Deltex是一种RING型E3泛素连接酶。其通过N-端的色氨酸-色氨酸-谷氨酸结构域(tryptophan-tryptophan-glutamate domain, WWE)与Notch胞内

域的ANK重复序列结合,可介导Notch单泛素化修饰,借助HOPS复合物(homotypic fusion and vacuole protein sorting complex)和AP-3复合物(adaptor protein complex 3),将全长Notch受体输送至晚期内吞体(late endosome)中,在此处激活Notch受体,启动下游信号激活程序<sup>[35]</sup>。

内吞体膜上存在两种结构功能迥异的微区,分别是富含脂筏/胆固醇微区(lipid-raft/cholesterol-rich microdomains)和富含网格蛋白/ESCRT-0微区(clathrin/ESCRT-0 microdomains)。Notch受体被分配到哪个微区,决定了它是被降解还是被激活,以及通过哪种机制被激活。

被Deltex单泛素化修饰的Notch受体会被招募至富含网格蛋白/ESCRT-0微区,该修饰会抑制Notch受体向腔内囊泡(intraluminal vesicles, ILVs)的转运,使其滞留在内吞体膜上。由于内吞体膜上富含 $\gamma$ -secretase<sup>[36]</sup>,滞留在此的Notch受体(其胞外域可能已被溶酶体蛋白酶降解)会被 $\gamma$ -secretase裂解,释放NICD,以不依赖ADAM10依赖TRPML(transient

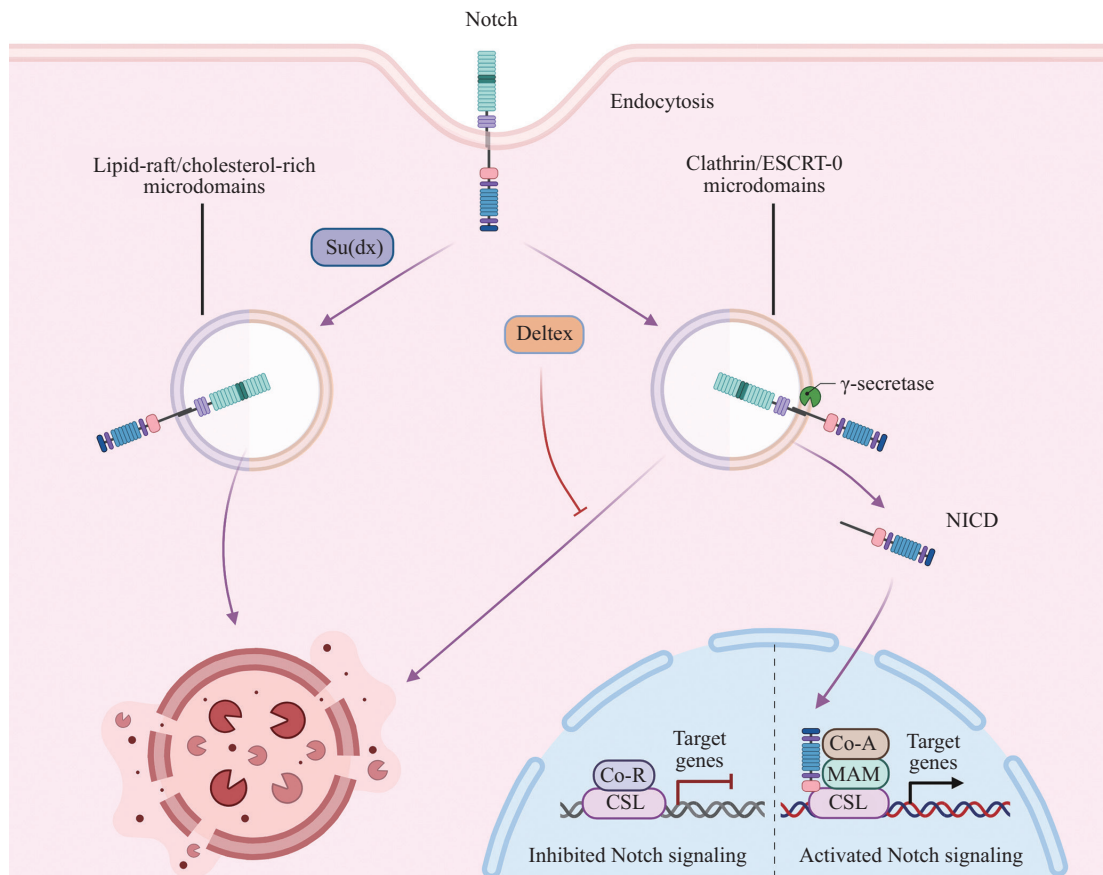


图3 内吞途径介导的Notch信号通路

Fig.3 Endocytosis-mediated Notch signaling pathway

receptor potential mucolipin, 一种溶酶体钙通道)和HOPS复合物的方式激活Notch信号。这种方式产生的信号通常较为温和但持续时间较长, 常与维持前体细胞的未分化状态有关<sup>[37]</sup>。

Su(dx)(人类同源物为WWP2)则通过泛素化介导Notch在富含脂筏/胆固醇微区富集, 之后将Notch转运至内吞体腔降解, 终止信号。当ESCRT-I复合物功能受损时, Notch会滞留于富含脂筏/胆固醇微区, 并在此处以依赖ADAM10但不依赖TRPML和HOPS复合物的方式被激活<sup>[38]</sup>。而当ESCRT-III功能受损时, 该异常会让Notch的定位向富含网格蛋白ESCRT-0微区转移, 以类似Deltex过表达的方式激活Notch<sup>[39]</sup>。这表明内吞体不仅仅是一个降解的中转站, 更是一个高度结构化的信号处理平台, 通过将受体分配到不同的脂质和蛋白微区来精确调控信号的输出方式。因此, 靶向特定的内吞体微区或相关分子(如TRPML), 可为治疗特定类型的Notch相关癌症提供新策略。

## 5.2 溶酶体介导的非经典Notch信号激活

细胞内全长Notch可经溶酶体途径逐步水解, 降解产物最终被细胞回收利用, 当溶酶体功能异常时则会触发非经典Notch信号激活。

溶酶体相关细胞器生物发生复合物1(biogenesis of lysosome-related organelles complex-1, BLOC-1)的亚基BLOS2能够与Notch受体发生相互作用, 将其束缚在溶酶体膜上以促进其降解。BLOS2的缺失会导致Notch在溶酶体膜上逃逸并发生非经典激活<sup>[40]</sup>, 表明除泛素化分选外, 通过蛋白质间的相互作用维持Notch在溶酶体上的膜定位, 也是调控内吞后Notch非经典激活的重要方式。此外, 溶酶体的低pH值微环境也参与非经典激活的调控。在人类神经干细胞中, 溶酶体腔内的低pH微环境可能直接诱导Notch受体发生构象改变, 使其能够跳过ADAM家族蛋白酶介导的S2位点切割步骤, 直接被 $\gamma$ -secretase识别并切割。通过这种独特的机制, 不对称分裂产生的子细胞能够利用溶酶体遗传量的差异, 差异化地调控子细胞Notch信号激活强度, 从而调控细胞分化<sup>[41]</sup>。

## 6 CSL非依赖式Notch信号激活

经典Notch信号通路仅有CSL一种转录因子, 在信号激活过程中NICD通过RAM结构域结合CSL,

并通过ANK重复序列诱导CSL构象变化形成MAM结合位点, 结合MAM进而招募p300和CDK8等转录辅激活因子, 激活下游靶基因的转录。在非经典Notch信号通路中, Notch能够结合非经典转录因子, 与其他交互作用行使调控功能。

### 6.1 CSL非依赖式Notch信号通路与Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路的交互作用

非经典Notch信号与Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路的交互作用是其最具代表性的CSL非依赖机制, 该过程由Notch通过RAM与 $\beta$ -catenin相互作用介导, 进而实现对Wnt信号通路的双重调控。

在细胞膜层面, Notch受体可被Deltex多泛素化修饰, 介导溶酶体途径的降解<sup>[42]</sup>。在此过程中, Notch与 $\beta$ -catenin的相互作用可同时介导 $\beta$ -catenin的降解, 从而抑制Wnt信号通路活性<sup>[43]</sup>。与此同时, 这种相互作用还会降低Notch的泛素化降解水平, 增强经典Notch信号通路下游信号强度<sup>[44]</sup>。在细胞核内, NICD可与TCF/LEF转录因子竞争性结合 $\beta$ -catenin, 抑制Wnt下游转录复合体的组装, 从而抑制Wnt信号通路活性<sup>[45]</sup>。相关研究未评估此交互过程中内源性Notch信号的活性变化, 但证实CSL可进一步加剧该抑制效应。此抑制作用的机制可能源于CSL与TCF/LEF对p300等转录辅激活因子的竞争性结合。此调控作用若源于Notch的功能冗余, 则内源性Notch信号通路活性可能并不会受到影响; 若通过分子竞争发挥作用, 则可能拮抗并下调内源性Notch信号<sup>[46]</sup>。该调控机制在小鼠和人类细胞系间高度保守, 能够维持Notch信号与Wnt信号的动态平衡, 在心脏发育等生理进程中发挥重要作用<sup>[47]</sup>。而在肿瘤细胞中, NICD则发挥相反的作用, 通过与 $\beta$ -catenin相互作用促进其核定位, 增强Wnt信号活性, 促进肿瘤的增殖<sup>[48]</sup>。

### 6.2 CSL非依赖式Notch信号通路与NF- $\kappa$ B信号通路的交互作用

在免疫系统中, 非经典Notch信号是调控NF- $\kappa$ B通路的重要节点, 尤其在T细胞、巨噬细胞等免疫细胞中, 通过CSL非依赖方式调控免疫应答强度与持续性。

在细胞质内, 一方面, NICD可以与CBM信号转导复合物(CARD11-BCL10-MALT1 complex)、Lck/PKC $\theta$ 等TCR信号分子互作, 促进信号复合物的组装, 激活NF- $\kappa$ B通路<sup>[49]</sup>。另一方面, NICD可直接与NF- $\kappa$ B复合体的亚基(p50、p65/c-Rel)发生互

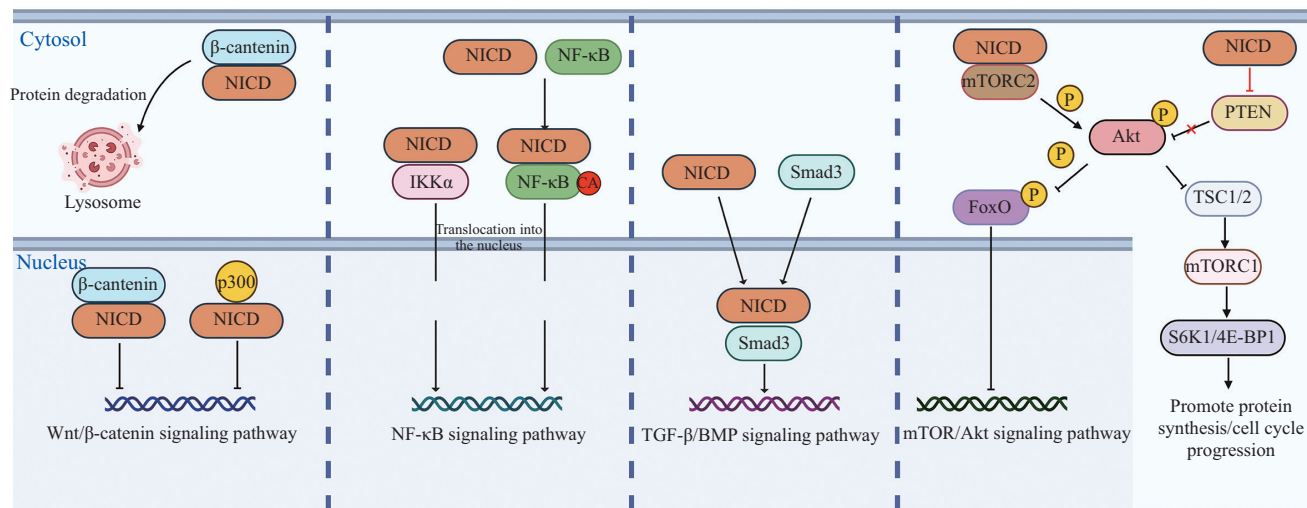


图4 CSL非依赖式Notch信号通路

Fig.4 CSL-independent Notch signaling pathway

作, 形成具有持续活性的NF- $\kappa$ B复合体, 维持NF- $\kappa$ B通路的持续性激活。在细胞核内, NICD1能够与NF- $\kappa$ B信号通路的关键激酶IKK $\alpha$ (I $\kappa$ B kinase  $\alpha$ )相互作用, 促进IKK $\alpha$ 在染色质上的靶向募集, 通过组蛋白H3磷酸化使染色质开放, 为下游靶基因转录提供前提条件, 从而增强NF- $\kappa$ B通路的激活作用<sup>[50]</sup>。除此之外, NICD还能直接结合NF- $\kappa$ B转录因子, 通过延长其核内滞留时间进一步促进NF- $\kappa$ B信号通路的激活, 促进IL-2、IFN- $\gamma$ 等关键细胞因子的转录, 提升T细胞活化水平<sup>[51]</sup>。虽然相关研究并未评估这种信号交互作用对Notch信号通路的影响, 但有研究报告促进NF- $\kappa$ B信号通路活性可抑制Notch信号活性, 表明二者之间相互拮抗<sup>[52]</sup>。

### 6.3 CSL非依赖式Notch信号通路与TGF- $\beta$ /BMP信号通路的交互作用

Notch信号通路与转化生长因子超家族成员转化生长因子- $\beta$ (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )和骨形成蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)之间的交互作用是调控细胞可塑性的重要机制, 这种相互作用在分子层面呈现出双重调控机制。

一方面, NICD1能够通过其ANK重复序列结合Smad3的MH2结构域, 充当非经典的转录辅激活因子角色, 形成复合体激活TGF- $\beta$ /BMP下游信号的同时还能促进依赖CSL的经典Notch信号激活<sup>[53]</sup>。另一方面, 在干细胞和肿瘤细胞株系中, PEST介导Notch的泛素化降解, TAD参与阻断Smad3与p300相互作用, 两者功能并不一样, 最终抑制TGF- $\beta$ /Smad

通路的转录活性, 解除其对细胞增殖的抑制作用, 该调控模式为Notch对TGF- $\beta$ 信号的单向调控, 此过程本身并未对Notch信号通路的活性产生显著反馈调控效应<sup>[54]</sup>。

### 6.4 CSL非依赖式Notch信号通路与mTOR/Akt信号通路的交互作用

mTOR/Akt通路是调控细胞周期与细胞代谢的重要信号通路, 广泛参与细胞生理及病理进程。Notch可通过蛋白相互作用, 以不依赖CSL的方式与mTOR/Akt信号通路相互拮抗, 进而维持二者之间的信号稳态平衡。

在细胞质内, NICD能与mTORC2复合物的关键组分Rictor发生相互作用, 促进Akt的疏水基团(Ser473)磷酸化激活<sup>[55]</sup>。活化的Akt通过磷酸化抑制结节性硬化复合物1/2(tuberous sclerosis complex 1/2, TSC1/2), 解除其对mTORC1的抑制作用, 继而激活下游效应分子S6K1和4E-BP1, 推动细胞周期进程。同时, Akt可直接磷酸化并抑制FoxO1/3a表达, 使其滞留于细胞质并发生降解, 从而阻断Bim、FasL等促凋亡基因的转录表达, 通过双重调控机制抑制细胞凋亡, 该调控机制在CSL功能缺失的突变体中仍可正常发挥作用, 并与经典Notch信号通路相互拮抗, 降低胞质中NICD水平促进其核转位, 有效抑制上述通路激活<sup>[56]</sup>。

### 6.5 CSL非依赖式Notch信号可增强HIF-1 $\alpha$ 信号通路活性

HIF-1 $\alpha$ 信号通路是细胞氧稳态的重要调控者, 通过协调代谢、血管生成、红细胞生成等生命活

动, 帮助细胞及机体在缺氧环境中维持存活与功能。Notch可通过蛋白相互作用, 以不依赖CSL的方式促进HIF-1 $\alpha$ 信号通路的激活。

在缺氧微环境中, NICD可不依赖CSL, 通过与HIF-1 $\alpha$ 发生蛋白相互作用增强HIF-1 $\alpha$ 的转录功能。在分子机制层面上, NICD发挥了类似“分子诱饵”的作用, 可结合并隔离HIF-1 $\alpha$ 的关键负调控因子FIH-1。FIH-1是一种天冬酰胺羟化酶, 可通过羟化HIF-1 $\alpha$ 的Asn803位点, 阻断其与转录辅激活因子p300/CBP的结合, 从而抑制其转录活性。而NICD的ANK结构域可高亲和力结合FIH-1, 竞争性解除FIH-1对HIF-1 $\alpha$ 的抑制, 从而促进HIF-1 $\alpha$ -p300复合物的组装, 增强其转录能力<sup>[57]</sup>。这一调控机制不仅参与细胞缺氧适应, 还被证实可促进组织新生与受损组织修复<sup>[58]</sup>。此外, 经典Notch信号通路能够抑制HIF-1 $\alpha$ 负调控因子PHD2的表达, 维持HIF-1 $\alpha$ 的蛋白稳定性, 以维持HIF-1 $\alpha$ 信号的正常强度<sup>[59]</sup>。

### 6.6 Notch跨膜区TMD以CSL非依赖的方式维持血管稳态

在经典Notch信号通路中, Notch受体的生物学功能主要由其胞内域NICD来承担, 但最近研究表明, Notch的跨膜区TMD亦具备独立于NICD以及CSL转录活性的非经典调控功能, 其作用机制与经典通路截然不同。

研究发现在血管稳态维持中, 激酶信号通路能够响应机械力实现Notch非转录的功能。当配体Dll4(Delta-like ligand 4)与Notch1特异性结合后, 在血流剪切应力的刺激下, 二者复合物可在15 min内快速启动Notch1介导的血管稳态维持程序。这一过程仅依赖Notch1跨膜结构域TMD, 当ADAM家族蛋白酶介导S2位点切割释放TMD后, 产生的Notch1-TMD并非被降解, 而是作为一个独立的功能模块发挥作用, 与V-cadherin、E-cadherin、LAR及Trio形成稳定复合物。该复合物定位于细胞间黏附连接位点, 其中LAR作为信号中间体介导Notch1-TMD与Trio的相互作用, 而Trio可直接激活Rac1 GTP酶, 进而驱动肌动蛋白细胞骨架重组。这一系列反应可快速减小内皮细胞边缘收缩力和细胞间缝隙, 最终在15~30 min内通过增加跨内皮电阻(transendothelial electrical resistance, TEER)来降低分子的通透性并增强血管屏障功能, 从而避免组织水肿或损伤<sup>[60]</sup>。

## 7 问题与展望

综上所述, Notch信号通路并非一条线性的、单一的“配体-受体-转录因子”轴, 而是一个高度复杂、多维度的信号网络。现有的研究证据表明, 非经典Notch信号通路在应对急性应激(如缺氧、机械损伤)、精细调控细胞代谢以及维持干细胞微环境方面发挥着不可替代的作用。与耗时较长的经典转录激活相比, 激酶介导或配体非依赖式的非经典途径能够实现分钟级别的快速响应; 而通过与其他关键通路(Wnt、NF- $\kappa$ B、mTOR)的直接互作, Notch成功将自身整合进细胞的全局调控网络中, 在不同的亚细胞结构(如胞质、内吞体、溶酶体)中执行特定的生物学功能。但仍存在诸多亟待解决的科学问题: 在结构层面上, 激活过程中的Notch受体构象变化(如NRR开放、TMD功能模块形成)的高分辨率机制尚未完全明确; 在调控层面上, 不同激活模式的组织特异性调控因子、信号强度的动态平衡机制仍需深入解析; 在转化层面上, 非经典Notch信号在不同疾病中的亚型特异性作用及靶向干预的安全性尚未明确。未来研究可依托冷冻电镜、单细胞测序、基因编辑等技术, 聚焦非经典Notch激活的结构基础与细胞特异性调控网络, 解析其与疾病微环境的动态互作机制; 同时, 开发针对特定激活亚型的靶向制剂(如切割酶抑制剂、蛋白互作阻断剂), 并探索其在肿瘤、心血管疾病、免疫紊乱等疾病中的治疗潜力。随着研究的不断深入, 非经典Notch信号通路的调控网络将被进一步解析, 为相关疾病的机制研究与精准治疗提供新的理论支撑与技术手段。

### 参考文献 (References)

- [1] ZHOU B H, LIN W L, LONG Y L, et al. Notch signaling pathway: architecture, disease, and therapeutics [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 95.
- [2] SPEICHER S A, THOMAS U, HINZ U, et al. The serrate locus of *Drosophila* and its role in morphogenesis of the wing imaginal discs: control of cell proliferation [J]. *Development*, 1994, 120(3): 535-44.
- [3] LINDSELL C E, SHAWBER C J, BOULTER J, et al. Jagged: a mammalian ligand that activates Notch1 [J]. *Cell*, 1995, 80(6): 909-17.
- [4] GORDON W R, VARDAR-ULU D, L'HEUREUX S, et al. Effects of S1 cleavage on the structure, surface export, and signaling activity of human Notch1 and Notch2 [J]. *PLoS One*, 2009, 4(8): e6613.
- [5] GORDON W R, VARDAR-ULU D, HISTEN G, et al. Structural basis for autoinhibition of Notch [J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2007,

- 14(4): 295-300.
- [6] OSWALD F, TÄUBER B, DOBNER T, et al. p300 acts as a transcriptional coactivator for mammalian Notch-1 [J]. *Mol Cell Biol*, 2001, 21(22): 7761-74.
- [7] WU G, LYAPINA S, DAS I, et al. SEL-10 is an inhibitor of Notch signaling that targets Notch for ubiquitin-mediated protein degradation [J]. *Mol Cell Biol*, 2001, 21(21): 7403-15.
- [8] COLLINS K J, YUAN Z, KOVALL R A. Structure and function of the CSL-KyoT2 corepressor complex: a negative regulator of Notch signaling [J]. *Structure*, 2014, 22(1): 70-81.
- [9] FRYER C J, LAMAR E, TURBACHOVA I, et al. Mastermind mediates chromatin-specific transcription and turnover of the Notch enhancer complex [J]. *Genes Dev*, 2002, 16(11): 1397-411.
- [10] RUSCONI J C, CORBIN V. Evidence for a novel Notch pathway required for muscle precursor selection in *Drosophila* [J]. *Mech Dev*, 1998, 79(1/2): 39-50.
- [11] SHAWBER C, NOFZIGER D, HSIEH J J, et al. Notch signaling inhibits muscle cell differentiation through a CBF1-independent pathway [J]. *Development*, 1996, 122(12): 3765-73.
- [12] STEINBUCK M P, ARAKCHEEVA K, WINANDY S. Novel TCR-mediated mechanisms of Notch activation and signaling [J]. *J. Immunol*, 2018, 200(3): 997-1007.
- [13] BROU C. Intracellular trafficking of Notch receptors and ligands [J]. *Exp Cell Res* 2009, 315(9): 1549-55.
- [14] LU J, YE X C, FAN F, et al. Endothelial cells promote the colorectal cancer stem cell phenotype through a soluble form of Jagged-1 [J]. *Cancer Cell*, 2013, 23(2): 171-85.
- [15] SMYRLAKI I, FÖRDÓS F, ROCAMONDE-LAGO I, et al. Soluble and multivalent Jag1 DNA origami nanopatterns activate Notch without pulling force [J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 465.
- [16] LUCA V C, JUDE K M, PIERCE N W, et al. Structural biology. Structural basis for Notch1 engagement of Delta-like 4 [J]. *Science*, 2015, 347(6224): 847-53.
- [17] SÁNCHEZ-SOLANA B, NUEDA M L, RUVIRA M D, et al. The EGF-like proteins DLK1 and DLK2 function as inhibitory non-canonical ligands of NOTCH1 receptor that modulate each other's activities [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2011, 1813(6): 1153-64.
- [18] TRAUSTADÓTTIR G, JENSEN C H, THOMASSEN M, et al. Evidence of non-canonical NOTCH signaling: delta-like 1 homolog (DLK1) directly interacts with the NOTCH1 receptor in mammals [J]. *Cell Signal*, 2016, 28(4): 246-54.
- [19] GERA S, DIGHE R R. The soluble ligand Y box-1 activates Notch3 receptor by binding to epidermal growth factor like repeats 20-23 [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2018, 660: 129-36.
- [20] GORDON W R, ARNETT K L, BLACKLOW S C. The molecular logic of Notch signaling: a structural and biochemical perspective [J]. *J Cell Sci*, 2008, 121(Pt 19): 3109-19.
- [21] GORDON W R, ZIMMERMAN B, HE L, et al. Mechanical allosteric: evidence for a force requirement in the proteolytic activation of Notch [J]. *Dev Cell*, 2015, 33(6): 729-36.
- [22] PALMER W H, DENG W M. Ligand-independent mechanisms of Notch activity [J]. *Trends Cell Biol*, 2015, 25(11): 697-707.
- [23] MACK J J, MOSQUEIRO T S, ARCHER B J, et al. NOTCH1 is a mechanosensor in adult arteries [J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 1620.
- [24] XU H, ZHU J, SMITH S, et al. Notch-RBP-J signaling regulates the transcription factor IRF8 to promote inflammatory macrophage polarization [J]. *Nat Immunol*, 2012, 13(7): 642-50.
- [25] MU Y, HU S, LIU X, et al. Mechanical forces pattern endocardial Notch activation via mTORC2-PKC pathway [J]. *eLife*, 2025, 13: e97268.
- [26] TVERIAKHINA L, SCANAVACHI G, EGAN E D, et al. Temporal dynamics and stoichiometry in human Notch signaling from Notch synaptic complex formation to nuclear entry of the Notch intracellular domain [J]. *Dev Cell*, 2024, 59(11): 1425-38, e8.
- [27] SJÖQVIST M, ANTFOLK D, FERRARIS S, et al. PKC $\zeta$  regulates Notch receptor routing and activity in a Notch signaling-dependent manner [J]. *Cell Res*, 2014, 24(4): 433-50.
- [28] VAN TETERING G, VAN DIEST P, VERLAAN I, et al. Metalloprotease ADAM10 is required for Notch1 site 2 cleavage [J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(45): 31018-27.
- [29] SEEGAR T C M, KILLINGSWORTH L B, SAHA N, et al. Structural basis for regulated proteolysis by the  $\alpha$ -secretase ADAM10 [J]. *Cell*, 2017, 171(7): 1638-48, e7.
- [30] WEBER S, NIESSEN M T, PROX J, et al. The disintegrin/metalloproteinase Adam10 is essential for epidermal integrity and Notch-mediated signaling [J]. *Development*, 2011, 138(3): 495-505.
- [31] RAND M D, GRIMM L M, ARTAVANIS-TSAKONAS S, et al. Calcium depletion dissociates and activates heterodimeric Notch receptors [J]. *Mol Cell Biol*, 2000, 20(5): 1825-35.
- [32] DELWIG A, RAND M D. Kuz and TACE can activate Notch independent of ligand [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2008, 65(14): 2232-43.
- [33] CALLIGARIS M, SPANÒ D P, BONELLI S, et al. iRhom2 regulates ectodomain shedding and surface expression of the major histocompatibility complex (MHC) class I [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2024, 81(1): 163.
- [34] MURTHY A, SHAO Y W, NARALA S R, et al. Notch activation by the metalloproteinase ADAM17 regulates myeloproliferation and atopic barrier immunity by suppressing epithelial cytokine synthesis [J]. *Immunity*, 2012, 36(1): 105-19.
- [35] MORETTI J, BROU C. Ubiquitinations in the Notch signaling pathway [J]. *Int J Mol Sci*, 2013, 14(3): 6359-81.
- [36] WILKIN M, TONGGOK P, GENSCHE N, et al. *Drosophila* HOPS and AP-3 complex genes are required for a Deltex-regulated activation of Notch in the endosomal trafficking pathway [J]. *Dev Cell*, 2008, 15(5): 762-72.
- [37] KAETHER C, SCHMITT S, WILLEM M, et al. Amyloid precursor protein and Notch intracellular domains are generated after transport of their precursors to the cell surface [J]. *Traffic*, 2006, 7(4): 408-15.
- [38] SHIMIZU H, HOSSEINI-ALGHADERI S, WOODCOCK S A, et al. Alternative mechanisms of Notch activation by partitioning into distinct endosomal domains [J]. *J Cell Biol*, 2024, 223(5): e202211041.
- [39] VACCARI T, BILDER D. The *Drosophila* tumor suppressor vps25 prevents nonautonomous overproliferation by regulating Notch trafficking [J]. *Dev Cell*, 2005, 9(5): 687-98.
- [40] ZHOU W W, HE Q P, ZHANG C X, et al. BLOS2 negatively regulates Notch signaling during neural and hematopoietic stem and progenitor cell development [J]. *eLife*, 2016, 5: e18108.

- [41] BOHL B, JABALI A, LADEWIG J, et al. Asymmetric Notch activity by differential inheritance of lysosomes in human neural stem cells [J]. *Sci Adv*, 2022, 8(6): eabl5792.
- [42] HORI K, SEN A, KIRCHHAUSEN T, et al. Synergy between the ESCRT-III complex and Deltex defines a ligand-independent Notch signal [J]. *J Cell Biol*, 2011, 195(6): 1005-15.
- [43] KWON C, CHENG P, KING I N, et al. Notch post-translationally regulates  $\beta$ -catenin protein in stem and progenitor cells [J]. *Nat Cell Biol*, 2011, 13(10): 1244-51.
- [44] JIN Y H, KIM H, KI H, et al.  $\beta$ -catenin modulates the level and transcriptional activity of Notch1/NICD through its direct interaction [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2009, 1793(2): 290-9.
- [45] SANDERS P G, MUÑOZ-DESCALZO S, BALAYO T, et al. Ligand-independent traffic of Notch buffers activated armadillo in *Drosophila* [J]. *PLoS Biol*, 2009, 7(8): e1000169.
- [46] ACAR A, HIDALGO-SASTRE A, LEVERENTZ M K, et al. Inhibition of Wnt signalling by Notch via two distinct mechanisms [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 9096.
- [47] TIAN H, BIEHS B, CHIU C, et al. Opposing activities of Notch and Wnt signaling regulate intestinal stem cells and gut homeostasis [J]. *Cell Rep*, 2015, 11(1): 33-42.
- [48] ISHIGURO H, OKUBO T, KUWABARA Y, et al. NOTCH1 activates the Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway in colon cancer [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(36): 60378-89.
- [49] SHIN H M, TILAHUN M E, CHO O H, et al. NOTCH1 can initiate NF- $\kappa$ B activation via cytosolic interactions with components of the T cell signalosome [J]. *Front Immunol*, 2014, 5: 249.
- [50] SONG L L, PENG Y, YUN J, et al. Notch-1 associates with IKK $\alpha$  and regulates IKK activity in cervical cancer cells [J]. *Oncogene*, 2008, 27(44): 5833-44.
- [51] SHIN H M, MINTER L M, CHO O H, et al. Notch1 augments NF- $\kappa$ B activity by facilitating its nuclear retention [J]. *EMBO J*, 2006, 25(1): 129-38.
- [52] ESPINOSA L, INGLÉS-ESTEVE J, ROBERT-MORENO A, et al. I $\kappa$ B $\alpha$  and p65 regulate the cytoplasmic shuttling of nuclear corepressors: cross-talk between Notch and NF $\kappa$ B pathways [J]. *Mol Biol Cell*, 2003, 14(2): 491-502.
- [53] BLOKZIJJL A, DAHLQVIST C, REISSMANN E, et al. Cross-talk between the Notch and TGF- $\beta$  signaling pathways mediated by interaction of the Notch intracellular domain with Smad3 [J]. *J Cell Biol*, 2003, 163(4): 723-8.
- [54] MASUDA S, KUMANO K, SHIMIZU K, et al. Notch1 oncoprotein antagonizes TGF- $\beta$ /Smad-mediated cell growth suppression via sequestration of coactivator p300 [J]. *Cancer Sci*, 2005, 96(5): 274-82.
- [55] MUNGAMURI S K, YANG X H, THOR A D, et al. Survival signaling by Notch1: mammalian target of rapamycin (mTOR)-dependent inhibition of p53 [J]. *Cancer Res*, 2006, 66(9): 4715-24.
- [56] PALOMERO T, SULIS M L, CORTINA M, et al. Mutational loss of PTEN induces resistance to NOTCH1 inhibition in T-cell leukemia [J]. *Nat Med*, 2007, 13(10): 1203-10.
- [57] ZHENG X, LINKE S, DIAS J M, et al. Interaction with factor inhibiting HIF-1 defines an additional mode of cross-coupling between the Notch and hypoxia signaling pathways [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(9): 3368-73.
- [58] CHEN W, WU P F, YU F, et al. HIF-1 $\alpha$  regulates bone homeostasis and angiogenesis, participating in the occurrence of bone metabolic diseases [J]. *Cells*, 2022, 11(22): 3352.
- [59] CARMELIET P, DOR Y, HERBERT J M, et al. Role of HIF-1 $\alpha$  in hypoxia-mediated apoptosis, cell proliferation and tumour angiogenesis [J]. *Nature*, 1998, 394(6692): 485-90.
- [60] POLACHECK W J, KUTYS M L, YANG J, et al. A non-canonical Notch complex regulates adherens junctions and vascular barrier function [J]. *Nature*, 2017, 552(7684): 258-62.