

Notch 信号转导与调控*

周庆军 胡若真 邵健忠** 项黎新

(浙江大学生命科学学院, 杭州 310012)

摘要 Notch 是一个进化上十分保守的跨膜受体蛋白家族, 它可以通过与表达配体的相邻细胞间的相互作用转导信号, 从而决定动物系统发育过程中多种细胞的“命运”。Notch 信号转导过程包括 Notch 受体与配体的结合、Notch 受体的酶切活化、可溶性 NICD 转移至细胞核并与 CSL DNA 结合蛋白相互作用, 从而调控靶基因的表达。Notch 活性水平、时间和空间分布受到包括配体、蛋白质转运、泛素化降解等多水平内源性和外源性诱导因素的调节。系统介绍了 Notch 信号转导通路的分子组成、Notch 信号激活的生化机制、Notch 信号的多水平调节以及及部分相关疾病的关系。

关键词 Notch, 信号转导, 调控, 配体, 运输, 泛素化

学科分类号 Q42

Notch 是脊椎动物和无脊椎动物发育过程中一类十分重要的信号受体蛋白家族, 它通过与邻近细胞间的相互作用来精确调控各谱系细胞的分化, 近年来发现其在个体系统发育、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的作用^[1]。目前, 在 Notch 信号转导与调控及其与某些相关疾病的关系等方面的研究取得了令人瞩目的进展, 本文就此作一综述。

1 Notch 信号转导通路的分子组成

Notch 信号转导路由 Notch 受体、Notch 配体和 CSL DNA 结合蛋白三部分组成。Notch 受体最早发现于果蝇, 它的突变可以影响果蝇翅、眼、刚毛的形成, 并造成神经发育障碍。近年来在其他动物中发现了一系列 Notch 同源分子, 如线虫的 Glp-1 和 Lin-12, 哺乳动物的 Notch1~4 等。结构分析发

现, 它们都是保守的单次跨膜糖蛋白, 分子质量约 300 ku, 羧基端在细胞质内, 氨基端在细胞外。以人 Notch1 为例, 其胞外部分有 36 个表皮生长因子样重复区 (EGF-like repeats) 和 3 个富含半胱氨酸的 Lin-12 重复区。每个 EGF 样重复区内有 6 个高度保守的半胱氨酸残基, 其形成的二硫键参与空间构象的形成和维持。在哺乳动物中, 第 11 和 12 个 EGF 样重复区介导 Notch 受体与配体的相互作用。Notch 受体的细胞质部分有 4 个保守区域组成, 他们依次为 RAM (RBP-Jkappa associated molecular) 区、6 个锚蛋白 (ankyrin) 重复区、转录激活区 (translational active domain, TAD) 和一个 PEST (proline, glutamate, serine, threonine-rich) 序列, 在锚蛋白的两端各有一个核定位信号 (nuclear localization signal, NLS) (图 1)。

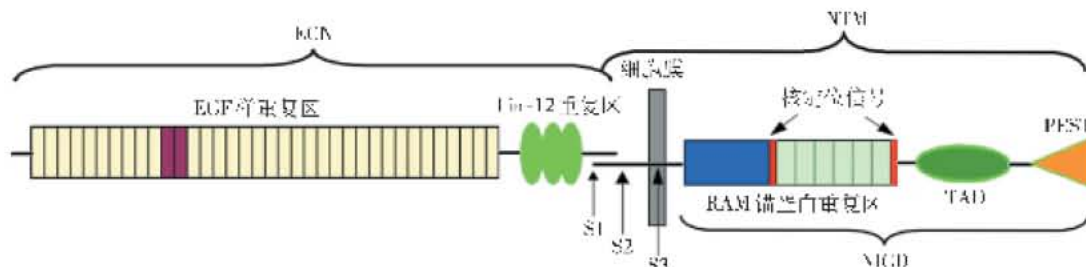


Fig. 1 Domain organization of hNotch1 receptor

图 1 人 Notch1 的结构示意图

* 国家自然科学基金资助项目 (30371096, 30271015) 和浙江省自然科学基金资助项目 (301307)。

** 通讯联系人。 Tel: 0571-88273287, E-mail: lscshaoj@mail.hz.zj.cn

收稿日期: 2003-08-06, 接受日期: 2003-09-28

Notch 配体在果蝇中为 Delta 和 Serrate, 在线虫中是 Lag-2, 因此也称 DSL (Delta-Serrate-Lag-2) 配体。目前, 在哺乳动物中共发现了 5 种 Notch 配体, 它们是 Jagged1, Jagged2, Delta-like 1, Delta-like 3 和 Delta-like 4。这些配体都是单次跨膜糖蛋白, 其胞外区含有数量不等的 EGF 样重复区, N 端有一个结合 Notch 受体必需的 DSL 基序, 与 Notch 受体不同的是, 配体分子的胞浆区很短, 只有 70~215 个氨基酸残基。

CSL 是脊椎动物中的 CBF1、果蝇中的 Su(H) 及线虫中的 Lag-1 等转录因子的缩写, 作为 Notch 信号通路的初级效应分子, CSL 通过其 Rel 同源区 N 端的 β 折叠结构域 (RHR-n) 与 Notch 的活化形式 NICD (Notch intracellular domain) 结合形成 NICD-CSL 复合体, 此复合体再通过 CSL 分子的 Rel 同源区 (RHR) 及其 N 端的 31~435 位氨基酸残基与 GTGGGAA 序列结合, 进而激活靶基因的表达^[2]。就目前的研究来看, Notch 信号的靶基因多为 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) 及非洲爪蟾中的 XHey-1 等。近年来研究者又发现了另一类不同的 bHLH 家族分子 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 形成异型二聚体进而激活下游基因的表达^[3]。

2 Notch 信号激活的生化机制

从无脊椎动物到脊椎动物, Notch 信号的转导过程都是高度保守的。目前的研究表明, Notch 信号通路的激活需要经过三步酶切过程 (图 2): 首先是 Notch 受体分子前体被高尔基体内的 Furin 蛋白酶酶切, 酶切位点在 Notch 跨膜区胞外端的 S1 位点, 酶切形成的 ECN (extracellular Notch subunit) 和 NTM (Notch transmembrane subunit) 通过一种 Ca^{2+} 依赖的非共价键结合在一起, 形成异二聚体形式的成熟 Notch 受体, 转运至细胞表面。然后通过 ADAM (a disintegrin and metalloprotease) 金属蛋白酶家族的 TACE (TNF- α -converting enzyme) 或 Kuz (Kuzbanian) 酶切, 这个酶切过程发生在配体与受体结合后, NTM 中两个潜在的酶切位点 (S2, S3) 变得更加敏感, 在 ADAM 蛋白酶的作用下, Notch 受体释放部分胞外片段, 剩余的部分粘连在细胞膜上, 这种结构被称为 “Notch-intro”TM^[4]。最后是通过早老素 (presenilin, PS) 依赖的 γ -secretase 组成性酶切过程。PS 是一种天冬氨酸蛋白酶, 其中两个高度保守的天冬氨酸对其功能是必需的。最近的研究表

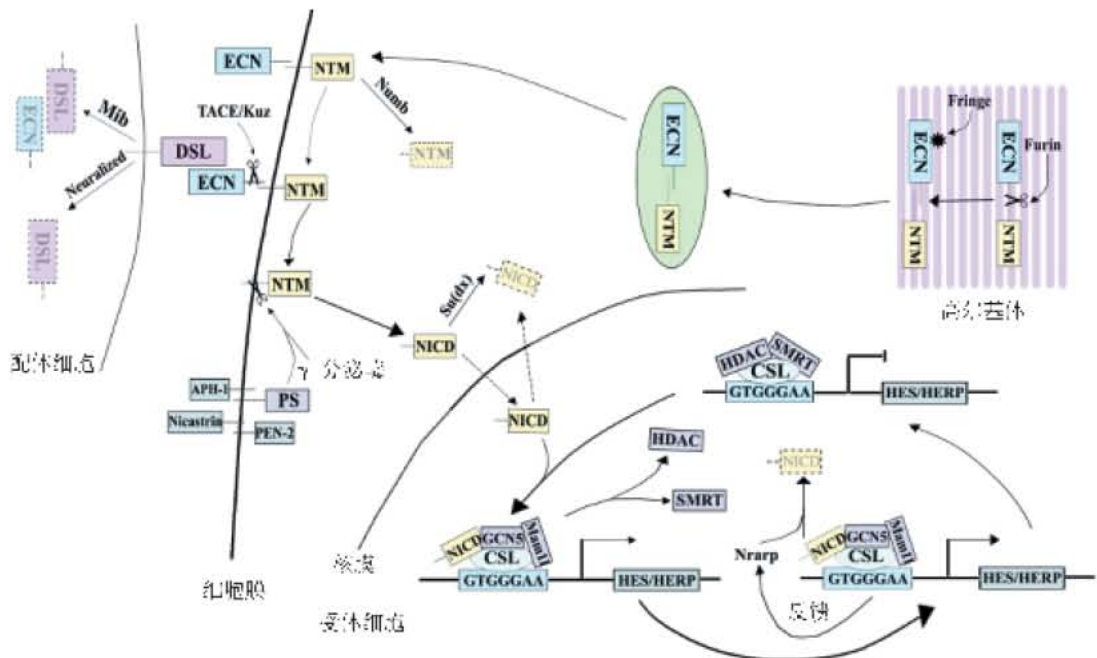


Fig. 2 Notch signal transduction and regulation

图 2 Notch 转导与调控示意图

明, PS 须与 Nicastrin、APH-1 和 PEN-2 三种蛋白形成一个多蛋白复合体, 才能激活 γ -secretase 在 S3 位点的酶切活性^[5]. 经过此步酶切过程, 形成可溶性的 NICD 并转移至核内, 取代 Su (H) 募集的“协同抑制分子” SMRT 及其相关的组蛋白去乙酰化酶 HDAC (histone deacetylase), 进而激活 CBF1、Su (H) 及 Lag-1 等转录因子的转录^[6]. 此外, NICD 还可以募集组蛋白乙酰化酶 GCN5 及 Maml I (mastermind-like protein I) 等“协同活化分子”, 与 DNA 形成多蛋白-DNA 复合体, 激活相关基因的表达^[7].

Notch 信号转导过程的特点是不需要第二信使和蛋白激酶的参与, 它可以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, 此种传导方式虽然不能放大信号, 但对于细胞分化起始过程的精确调控却是十分必要的^[8].

3 Notch 信号转导通路的调节

Notch 信号转导通路作为胚胎发育过程中十分重要的信号途径, 其相关分子的表达、运输和降解等过程受到诸多因素的调节, 除了配体-受体水平的调节之外, 还可以在泛素化降解、蛋白质运输等水平受到多种蛋白质的调节^[9].

3.1 Notch 配体水平的调节

Notch 信号通路在配体-受体结合水平上受到多种蛋白质的调节, 如 Delta 和 Serrate 配体通过反式作用放大 Notch 信号, Fringe 可以对 Notch 受体进行糖基化修饰. Scabrous 和 Wingless 蛋白则通过与 Notch 受体特定区段的结合, 调节 Notch 信号的转导, 进而调控细胞向不同的方向分化.

Notch 受体胞外区的第 11 ~ 12 个 EGF 样重复区对于 Delta 和 Serrate 与 Notch 受体的结合是充分而且必要的, 第 17 ~ 20 个和第 24 ~ 26 个 EGF 样重复区可以调节配体-受体间的相互作用 (顺式作用). 除了顺式作用外, Notch 受体与配体间还存在着反式作用: 在同一细胞中, 配体不会以自分泌的形式激活自身的受体, 它只能激活邻近细胞上的受体, 但在配体过剩的情况下, 细胞可以降低自身受体的表达, 同样, 受体的过表达也会使细胞自身配体的表达量下降, 从而降低细胞向邻近细胞传递 Notch 信号的能力. 通过这种自我反馈方式, 起初在 Notch 受体与配体表达上的微小差别被放大, 最后配体过剩的细胞成为“发送信号”细胞, 它的邻近细胞则成为“接收信号”细胞, 由此决定了

“发送信号”细胞发生分化, 而“接收信号”细胞的分化被抑制.

Fringe 是高尔基体中的一种 1,3-N-乙酰葡萄糖氨基转移酶, 可以将 N-乙酰葡萄糖胺基团修饰到 Notch 胞外第 24 ~ 26 个 EGF 样重复区中几个保守的岩藻糖位点上, 这 3 个 EGF 样重复区对于 Serrate 依赖的 Notch 信号的抑制是必需的, 而对于 Delta 依赖的 Notch 信号却不是必需的. 因此, Fringe 对 Notch 受体的糖基化修饰抑制了 Serrate 依赖的信号传导, 但不影响 Delta 依赖的 Notch 信号. 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, 这对于 Notch 信号空间区域限制的形成是十分重要的^[10].

Scabrous 是果蝇的一种组织特异性纤维蛋白原相关蛋白, 它通过与 Notch 胞外区第 19 ~ 26 个 EGF 样重复区的结合, 使其结构更加稳定, 抑制了 Notch 的反式内吞 (见 Notch 运输的调节), 从而抑制了 Notch 信号的转导. 但近年来的研究表明, Scabrous 和定位于内吞体上的 Gp150 蛋白可以促进 Notch 信号的转导, 并避免信号的失活, 其具体的机理还有待于进一步研究^[11]. Wingless 是果蝇中一种与哺乳动物 Wnt 蛋白同源的分泌性糖蛋白, 它通过与 Notch 胞外区第 19 ~ 36 个 EGF 样重复区结合, 或通过其下游分子 Dishevelled 抑制 NICD 与 CSL 转录因子的结合, 从而抑制细胞 Notch 信号的传递, 促进神经前体细胞的产生.

3.2 泛素化相关蛋白的调节

Notch 活化形式 NICD 被转运至细胞核后激活靶基因的表达, 多余的 NICD 则可通过泛素化和蛋白酶体的作用降解, 这对于 Notch 信号的调节是非常重要的. 近年来发现了许多泛素化相关分子, 如 Sel-10、Su (dx)、Nrarp、Neutralized 等, 这些分子可以在不同水平调节 Notch 受体或 Delta 配体的泛素化和随后的水解过程^[12].

Sel-10 是泛素连接酶 SCF 家族成员之一, 其作用是调节 SCF 复合体与靶蛋白的结合. 最近的研究发现, 哺乳动物中的 Sel-10 同源物在磷酸化作用后, 可以通过与 Notch C 端 PEST 序列的结合, 促进 NICD 的泛素化修饰, 并启动其依赖于蛋白酶体的降解过程, 从而阻断 Notch 信号^[13]. Su (dx) (suppressor of deltex) 也是一种 E3 泛素连接酶, 其结构包括一个 N 端 C2 区域, 4 个 WW 区域和 C 端的 HECT 区域. Su (dx) 通过其 WW 区与 NICD

结合, 然后通过 HECT 区促进 NICD 的降解.

Nrarp (Notch-regulated ankyrin-repeat protein) 是非洲爪蟾中能促进 NICD 降解的小分子蛋白质. Nrarp 的表达依赖于 Notch 信号, 但 Nrarp 的过表达可以阻碍 Notch 诱导的 CBF-1 的活化, 从而抑制 Notch 活性, 由此表明 Nrarp 可以作为一种反馈机制来限制 Notch 信号的增强和持续表达^[14].

果蝇中的 Neuralized 蛋白是一种定位于细胞膜上的泛素连接酶, 包含一个可识别的指环结构. *neur* 基因的突变可以抑制配体 Delta 的内吞, 导致很多组织中 Notch 信号的阻断, 其过表达可以增强 Delta 的内吞, 减少细胞表面的配体, 从而增强细胞接收 Notch 信号的能力^[15]. 斑马鱼的 Mib 蛋白则是通过与 Delta 胞内部分的结合以促进配体的内吞和泛素化降解, 因此 Mib 蛋白在反式内吞方式激活 Notch 信号方面起着重要的作用^[16].

3.3 Notch 运输的调节

Notch 受体与配体结合后, 可发生两种形式的蛋白质内吞过程. 一种是正常的传递, 与配体结合后, Notch 受体经酶切作用释放的 NICD 转移到细胞核中, 调控相关基因的表达; 另一种是反式内吞 (trans-endocytosis), 如在果蝇眼发育过程中, Notch 胞外区可以从表达 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 信号的转导. 进一步研究发现, Delta 配体内吞缺陷将会导致 Notch 受体与配体复合物共同存在于视锥细胞和色素细胞的连接处, 从而导致了 Notch 信号转导的阻断. 另一方面, 可溶性 Delta 和 Serrate 配体也可以抑制 Notch 信号的转导, 由此表明, 膜连配体与 Notch 受体胞外区的内吞在 Notch 信号激活过程中起着十分重要的作用^[17].

Notch 受体除了与配体结合外, 还可发生 Notch-introTM 的内吞作用. 近年来研究发现, 哺乳动物的 Numb 蛋白可以与内胞蛋白 EPs15 和 α 衔接蛋白 adaptin 相互作用, 此外, Numb 还可通过其 PTB 结构域 (phosphotyrosine-binding domain) 与 Notch1 的 RAM 和 C 端部分结合, 然后与含有 HECT 结构域的 E3-连接酶 Itch 相互作用, 将 Notch-introTM 内吞至溶酶体中并使之降解, 从而下调 Notch 信号^[18].

Notch 的运输过程包含了其他多种蛋白质, 如 Ca^{2+} -ATP 酶 (从内质网到高尔基体的转运所必需)、笼形蛋白 (calthrin)、dynamin (参与内吞过程中笼形蛋白的形成)、NSF (与膜融合有关)、

Rab6 (与顺式高尔基体到反式高尔基体的转运过程有关) 及 P24 等. 值得注意的是, 在胚胎发育的早期, Notch 可以与 wingless/Wnt、EGFR 等信号通路相互影响, 这对于胚胎期多种发育诱导信号的整合是十分必要的^[19].

4 其他 Notch 信号转导途径

当 Notch 受体与配体结合后, 经过酶切可产生许多不同形式的 Notch 分子, 从而形成不同的 Notch 信号传导途径. 如在果蝇 S2 细胞中, Delta 能通过 C 端截短的 Notch 受体, 而不是通过完整长度的 Notch 受体刺激 daughterless 基因转录的上调. 此外, Notch 蛋白结构上也存在着明显的差异. 如 Notch3 与 Notch4 相比, 其细胞内区段更短, 缺乏从锚蛋白重复区到 C 端 PEST 区的区段, 由此导致了两者功能上的差异, Notch4 与 Notch1 相比, 其胞外区缺少一些 EGF 样重复区, 而这部分对于果蝇 Notch 与 Wingless 蛋白的相互作用是很重要的. 因此, Notch 蛋白间的差异可以在某种程度上解释不同的 Notch 信号通路转导途径.

随着研究的不断深入, 一些新的 Notch 信号转导通路相继被发现. 如 2001 年, Berechid 等^[20]发现 Delta1 配体可以诱导 PS1/2 双突变细胞中 HES1 的部分表达, 并可以被 Numb 蛋白和 γ -secretase 抑制剂所抑制. 同时, 研究者通过一种 Notch1-Gal4-VP16 融合蛋白, 发现此通路并不需要膜内酶切的过程, 因此认为是一条不依赖于 PSs 的转导途径. 2002 年, Martinez 等^[21]通过比较果蝇 Notch 和 Su (H) 两种突变体发现, Notch 突变和 Su (H) 突变所造成的表型并不完全一致, 由此表明可能还存在一条不依赖于 Su (H) 的 Notch 信号通路, 后人用 gain of function 的方法也证实了这一点. 此外, 某些可与 NICD 结合的蛋白质也介导不依赖于 Su (H) 信号途径的转导, 如哺乳动物核激素受体和凋亡促进蛋白 Nur77, NF- κ B p50 亚单位, 含 PTB 结构域的 Disabled 蛋白和 Deltex 等.

5 Notch 信号通路及相关疾病

Notch 信号通路与恶性肿瘤的关系最先在人类 T 细胞急性淋巴细胞白血病 (T-cell acute lymphoblastic leukemias, T-ALL) 中被发现, 第 7 号和第 9 号染色体的易位 t (7; 9) (q34; q34.3), 产生了一种组成性活化的 Notch1 片段, Notch1 介导的信号促进了 T 细胞发育, 而阻碍了 B 细胞的发育, 从而导致了 T

细胞瘤的形成。后来发现 CADASIL 病人中绝大多数在 Notch3 胞外含有半胱氨酸残基的 EGF 样重复区, 都有一个残基的点突变, 导致半胱氨酸的增加或缺失, 影响了 Notch 的正确折叠, 从而进一步阻碍了 Notch 信号传导。阿尔茨海默症 (Alzheimer's disease, AD) 是目前研究比较广泛的一种神经系统退行性疾病, β -淀粉样蛋白 ($\text{amyloid } \beta\text{-protein, A}\beta$) 沉积形成老年斑是阿尔茨海默症的三大病理特征之一。A β 是由 β -淀粉样前体蛋白 ($\beta\text{-APP}$) 经过 β -和 γ -淀粉酶 (secretase) 两步酶切形成的。A β 主要包含 A β 40 和 A β 42 两种成分, A β 42 疏水性较强, 易于聚集形成老年斑。 γ -secretase 酶切是 A β 产生的最后一步, 对 A β 40 和 A β 42 的产生比例起着重要的作用, 如前所述, γ -secretase 活性依赖于 PS 等 4 种蛋白质形成的多蛋白复合体, 目前发现 1 号和 14 号染色体上的 PS2 和 PS1 突变会影响 γ -secretase 对于 β -APP 的酶切过程, 从而导致了阿尔茨海默症的发生^[22]。研究者通过对 γ -secretase 抑制剂的研究发现, PS1/ γ -secretase 抑制剂引起的神经突形态变化与抑制 Notch 信号转导引起的变化一致, 由此表明, Notch 信号调控的失调可能会引起阿尔茨海默症病人常见的神经突病理变化。但对于 PS 突变引起的 γ -secretase 活性的改变是否会影响 Notch 信号的转导, 目前还没有确定^[23]。近年来人们逐渐发现, Notch 信号转导途径与多种组织、器官、系统的发育有密切关系, Notch 或其配体的突变可以导致心脏、骨骼、造血和神经等多种系统的发育缺陷。另外有研究表明, Notch 可以在很多转化细胞系中表达^[24], 因此可以通过阻断 Notch 信号转导抑制癌细胞的增殖, 原则上, 可以通过阻断受体与配体的结合、促进受体和配体内吞, 或者直接干扰 NICD 的作用来抑制 Notch 信号, 目前在 γ -secretase 抑制剂方面的研究比较多。另一方面, Notch 可以参与不同类型细胞的自我更新和分化, 因此可以用结合到固体支持物上的配体来活化 Notch, 抑制干细胞的分化, 维持干细胞的多潜能性, 并可以进一步促进干细胞的增殖^[25]。

6 结语和展望

Notch 信号通路在不同的发育过程中起着不同的作用, Notch 信号的抑制能阻止肿瘤细胞的增殖, 信号的活化能维持干细胞的增殖和多潜能活性。Notch 信号转导通路受到多水平多蛋白的调控, 某些分子还可以组成多蛋白复合体, 参与

Notch 信号的活化或下调, Notch 信号还可以以其他不同的转导途径调节其转导过程, 由此就为 Notch 相关疾病的临床治疗提供了一系列靶点, 通过 Notch 信号的活化可以使造血干细胞体外增殖, 然后回输病人体内; 通过 Notch 信号的抑制可以抑制癌细胞的增殖, 同时促进其分化, 从而为更多的血液病及恶性肿瘤的患者带来福音。此外, 对 Notch 信号转导通路的进一步研究, 必将有助于加深我们对细胞分化、胚胎发育等过程的认识以及对相关疾病的控制和治疗。

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 Nam Y, Weng A P, Aster J C, *et al.* Structural requirements for assembly of the CSL intracellular Notch1. Mastermind-like 1 transcriptional activation complex. *J Biol Chem*, 2003, **278** (23): 21232 ~ 21239
- 3 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
- 4 Nam Y, Aster J C, Blacklow S C. Notch signaling as a therapeutic target. *Current Opinion in Chemical Biology*, 2002, **6** (4): 501 ~ 509
- 5 Takasugi N, Tomita T, Hayashi I, *et al.* The role of presenilin cofactors in the gamma-secretase complex. *Nature*, 2003, **422** (6930): 438 ~ 441
- 6 Lai E C. Keeping a good pathway down: transcriptional repression of Notch pathway target genes by CSL proteins. *EMBO reports*, 2002, **3** (9): 840 ~ 845
- 7 Wu L, Sun T, Kobayashi K, *et al.* Identification of a family of mastermind-like transcriptional coactivators for mammalian notch receptors. *Mol Cell Biol*, 2002, **22** (21): 7688 ~ 7700
- 8 Baron M. An overview of the Notch signalling pathway. *Semin Cell Dev Biol*, 2003, **14** (2): 113 ~ 119
- 9 Baron M, Aslam H, Flasz M, *et al.* Multiple levels of Notch signal regulation. *Mol Membr Biol*, 2002, **19** (1): 27 ~ 38
- 10 Correia T, Papayannopoulos V, Panin V, *et al.* Molecular genetic analysis of the glycosyltransferase Fringe in *Drosophila*. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, **100** (11): 6404 ~ 6409
- 11 Li Y, Fetchko M, Lai Z C, *et al.* scabrous and Gp150 are endosomal proteins that regulate Notch activity. *Development*, 2003, **130** (13): 2819 ~ 2827
- 12 Lai E C. Protein degradation: four E3s for the Notch pathway. *Curr Biol*, 2002, **12** (2): 74 ~ 78
- 13 Gupta-Rossi N, Le Bail O, Gonen H, *et al.* Functional interaction between SEL-10, an F-box protein, and the nuclear form of activated Notch1 receptor. *J Biol Chem*, 2001, **276** (37): 34371 ~ 34378
- 14 Lamar E, Deblandre G, Wettstein D, *et al.* Nrarp is a novel intracellular component of the Notch signaling pathway. *Genes Dev*, 2001, **15** (15): 1885 ~ 1899
- 15 Lai E C, Deblandre G A, Kintner C, *et al.* *Drosophila* neuralized is a ubiquitin ligase that promotes the internalization and degradation of delta. *Dev Cell*, 2001, **1** (6): 783 ~ 794
- 16 Itoh M, Kim C H, Palardy G, *et al.* Mind bomb is a ubiquitin ligase

- that is essential for efficient activation of Notch signaling by Delta. *Dev Cell*, 2003, **4** (1): 67 ~ 82
- 17 Parks A L, Klueg K M, Stout J R, *et al.* Ligand endocytosis drives receptor dissociation and activation in the Notch pathway. *Development*, 2000, **127** (7): 1373 ~ 1385
 - 18 McGill M A, McGlade C J. Mammalian numb proteins promote notch1 receptor ubiquitination and degradation of the Notch1 intracellular domain. *J Biol Chem*, 2003, **278** (25): 23196 ~ 23203
 - 19 Pourquie O. The segmentation clock: converting embryonic time into spatial pattern. *Science*, 2003, **301** (5631): 328 ~ 330
 - 20 Berechid B E, Kitzmann M, Foltz D R, *et al.* Identification and characterization of presenilin-independent Notch signaling. *J Biol Chem*, 2002, **277** (10): 8154 ~ 8165
 - 21 Martinez Arias A, Zecchini V, Brennan K. CSL-independent Notch signalling: a checkpoint in cell fate decisions during development? *Curr Opin Genet Dev*, 2002, **12** (5): 524 ~ 533
 - 22 Wolfe M S. APP, Notch, and presenilin: molecular pieces in the puzzle of Alzheimer's disease. *Int Immunopharmacol*, 2002, **2** (13 ~ 14): 1919 ~ 1929
 - 23 Figueroa D J, Morris J A, Ma L, *et al.* Presenilin-dependent gamma-secretase activity modulates neurite outgrowth. *Neurobiol Dis*, 2002, **9** (1): 49 ~ 60
 - 24 Weijzen S, Rizzo P, Braid M, *et al.* Activation of Notch-1 signaling maintains the neoplastic phenotype in human Ras-transformed cells. *Nat Med*, 2002, **8** (9): 979 ~ 986
 - 25 Ohishi K, Varnum-Finney B, Bernstein I D. Delta-1 enhances marrow and thymus repopulating ability of human CD34 (+) CD38 (-) cord blood cells. *J Clin Invest*, 2002, **110** (8): 1165 ~ 1174

Notch Signal Transduction and Regulation*

ZHOU Qing-Jun, HU Ruo-Zhen, SHAO Jian-Zhong**, XIANG Li-Xin

(College of Life Science, Zhejiang University, Hangzhou 310012, China)

Abstract Notch is an evolutionarily conserved single-span transmembrane protein family that is used to regulate cell fate determinations during metazoan development. Notch signalling is mediated by a well-established mechanism that relies on a transmembrane ligand-induced release of the Notch intracellular domain (NICD) and the interaction of this fragment with the CSL (CBF1, Suppressor of Hairless, Lag-1) family of transcription factors within the nucleus. Level, duration and spatial distribution of Notch activity can be regulated through combination with intrinsic or extrinsic inducing factors at multiple levels including Notch-ligand interactions, trafficking and ubiquitination of Notch and ligands. The molecular components that participate in Notch signalling, central events of Notch signalling, multiple levels of Notch signal regulation and the relation with some human diseases are reviewed.

Key words Notch, signalling, regulation, ligand, trafficking, ubiquitination

* This work was supported by grants from The National Natural Sciences Foundation of China (30371096, 30271015) and The Zhejiang Provincial Natural Sciences Foundation of China (301307).

** Corresponding author. Tel: 86-571-88273287, E-mail: lscshaoj@mail.hz.zj.cn

Received: August 6, 2003 Accepted: September 28, 2003