

Notch信号传导通路相关疾病的研究进展*

赵梅 韩伟**

(上海交通大学药学院, 上海 200240)

摘要 Notch 信号传导通路是影响细胞命运决定的重要通路之一, 相邻细胞间通过 Notch 受体传递信号可以调节包括干细胞在内的多种细胞的分化、增殖和凋亡, 影响器官形成和形态发生. Notch 信号传导通路中某些分子的基因突变与多种疾病的发生发展有关. 在深入研究 Notch 信号传导通路的基础上, 以其作为靶点设计药物, 对于治疗包括肿瘤、CADASIL 等遗传性疾病在内的相关疾病, 或发展干细胞医疗技术治疗阿尔茨海默症(Alzheimer's disease, AD)、帕金森病、糖尿病等细胞组织功能减退或受损性疾病具有重要的科学意义和应用价值.

关键词 Notch, 肿瘤, 遗传疾病, 干细胞

学科分类号 R966

Notch基因于1919年在果蝇体内发现, 该基因的部分功能缺失会在果蝇翅膀的边缘造成缺口(notch), Notch基因由此而得名^[1]. Notch信号传导通路广泛存在于脊椎和非脊椎动物中, 在进化上具有高度的保守性. 研究表明, 相邻细胞可以通过Notch受体与配体的结合传递Notch信号, 从而扩大并固化细胞间的分子差异, 最终决定细胞命运, 影响器官形成和形态发生. 近年的研究还发现, Notch信号改变与肿瘤、遗传性疾病、神经退行性疾病以及心血管病变等多种疾病的发生发展有密切关系. 在对Notch信号及其相关疾病分子机制进行深入研究的基础上, 开展以Notch信号途径为靶点的药物设计, 对于治疗相关疾病和发展干细胞医疗技术治疗阿尔茨海默症、帕金森病、糖尿病等细胞组织功能减退或受损性疾病具有重要的科学意义和应用价值. 本文就Notch信号传导通路及相关疾病研究进展作一综述.

1 Notch 信号传导通路

1.1 Notch 受体和配体

Notch受体是由Notch基因编码的约300 ku的单跨膜蛋白^[2]. 目前, 果蝇中发现了1种Notch基因, 哺乳动物中发现了4种Notch基因(Notch1, 2, 3, 4). 成熟的Notch受体分子是由胞外域(extracellular Notch, ECN)和跨膜区/胞内域(Notch

transmembrane, NTM) 2个亚基组成的异二聚体, ECN与NTM通过非共价键结合在一起, 它们之间的相互作用具有Ca²⁺依赖性^[3]. Notch受体的胞外域和胞内域均高度保守. 其胞外域含29~36个前后排列的表皮生长因子样重复序列(epidermal growth factor-like repeats, EGF-R)和3个串联的Lin/Notch重复序列(LNR)^[4]. 在EGF-R域中含有Notch配体结合位点^[5], LNR在维持ECN与NTM相互作用的过程中发挥重要作用^[3]. NTM亚基短小的胞外结构中含有2个保守的半胱氨酸残基. 其胞内域包括RAM(RBP-J kappa associated molecular)结构域、7个cdc/ankyrin重复序列、2个核定位信号区(NLS)以及C端PEST结构域(proline-glutamate-serine-threonine-rich domain)^[4]. PEST被认为与Notch受体蛋白的稳定性有关.

Notch配体也是表达于细胞表面的单跨膜蛋白, 相邻细胞通过Notch受体与配体的结合传递Notch信号. 果蝇中有2种Notch配体, Delta和Serrate. 线虫中有Notch配体Lag2. 哺乳动物中有多种Notch配体, 与Delta高度相似的配体称为Delta

*上海市科委科技攻关项目(04DZ19203).

** 通讯联系人. Tel/Fax: 021-34204750, E-mail: weihan@sjtu.edu.cn

收稿日期: 2006-07-09, 接受日期: 2006-08-28

或 Delta 样(Delta-like, Dll), 与 Serrate 相似的称为 Serrate 或 Jagged. 目前已经发现人的 Notch 配体有 Jagged1、Jagged2、Delta1、Delta3、Delta4^[4]. Notch 配体的胞外区含有数量不等的 EGF 样重复序列以及 N 端保守的 DSL(Delta/ Serrate/ Lag2)结构域, 该 DSL 结构域在结合与活化 Notch 受体的过程中起关键作用^[6]. Notch 配体与受体结合以后, 配体即发生受体介导的胞吞作用. Parks 等^[7]通过对果蝇的研究表明, 配体的胞吞促进了受体异二聚体分离, 促使受体活化. 与 Notch 受体相比, Notch 配体的胞内域功能目前尚不十分清楚, 最近研究发现, Delta1 的胞内域能够诱导细胞的生长抑制^[8].

1.2 Notch 信号传导通路

Notch 信号传导通路是由一系列分子事件组成的复杂的信号系统, 在整个信号传导途径中, Notch 基因编码的 Notch 受体蛋白共经历了 3 次剪切过程. Notch 基因编码的 Notch 受体前体蛋白在核糖体合成以后, 首先在高尔基体被 Fringe 糖基

转移酶切割为 2 个片段, 转运到细胞膜后组成异二聚体形成成熟的 Notch 受体^[1,9]. 当 Notch 配体与受体结合后触发 Notch 信号的活化, Notch 受体又相继发生 2 次蛋白水解. 第一次是由肿瘤坏死因子 α -转化酶(TNF- α converting enzyme, TACE) 在胞外域酶解 Notch 受体, 释放胞外域; 第二次是 γ -分泌酶 (γ -secretase) / 早老蛋白 (presenilin, PS) 在跨膜区中靠近胞膜内的位点切割蛋白, 使其胞内域 (intracellular Notch, ICN) 释放入胞浆, 并进一步转移到细胞核^[4,10]. γ -分泌酶是由 PS/NCT/ APh-1/ PEN-2 组成的蛋白复合体, 其中 PS 中含有 γ -分泌酶的活性位点^[11]. 在细胞核内, ICN 在 MAML 等辅助因子的参与下, 通过其 RAM 域和 cdc/ankyrin 重复序列与胞核内的 DNA 结合蛋白 CSL(CBF1/Su (H)/Lag-1)相结合并使之活化, 从而激活 HES (hairly/enhancer of split) 等靶基因的转录, 发挥生物学功能^[4].

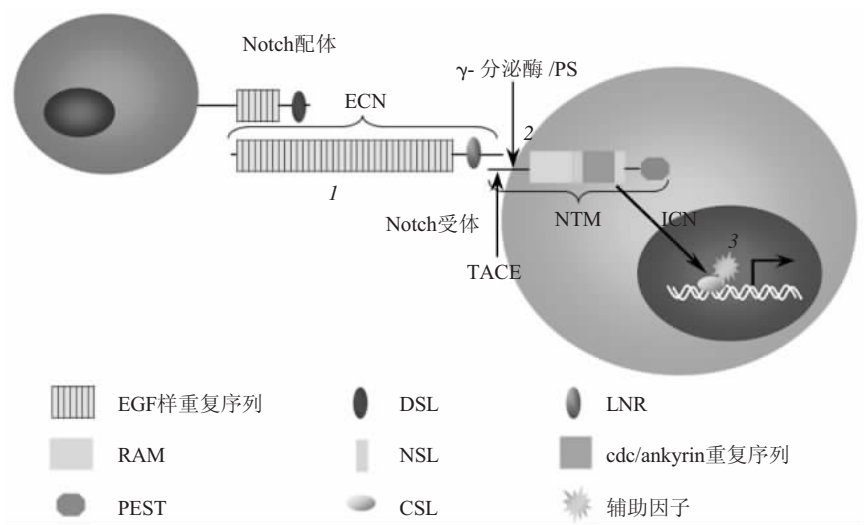


Fig. 1 Notch signaling pathway
图 1 Notch 信号传导通路

1: Notch 配体与其受体结合, 触发 Notch 信号; 2: Notch 信号活化后, Notch 受体分别经 TACE 及 γ -分泌酶 /PS 剪切, 释放其胞外域及胞内域 ICN; 3: ICN 进入细胞核,在相关辅助因子的参与下, 与 CSL 蛋白相结合并使之活化, 激活下游靶基因的转录.

2 Notch 信号传导通路与疾病

Notch 信号传导通路广泛存在于脊椎和非脊椎动物体内, 在进化上具有高度保守性. 研究表明, 其在胚胎、心血管、血细胞发育以及肿瘤发生等生理、病理过程中发挥重要作用. 该通路中某些分子

发生突变或其下游事件的改变与多种疾病的发生发展有关. 以下介绍目前已经明确的或潜在的与 Notch 信号通路相关的疾病.

2.1 Notch 信号传导通路与肿瘤

在 Notch 信号调节细胞分化、增殖和凋亡, 影响机体正常发育的一些关键步骤过程中, 其信号传

导的变化将导致肿瘤的发生. Notch 信号传导通路
与肿瘤发生的关系, 已经在由于点突变或者染色体
易位导致的 T 细胞白血病中得以证实. 目前, 在胰
腺癌、成神经细胞瘤(neuroblastoma)以及黏液表皮
样癌(mucoepidermoid carcinoma)等多种肿瘤中亦发
现了 Notch 信号的改变.

Notch 信号传导通路
与肿瘤发生的关系首先在人类急性 T 淋巴细胞白血病(T-ALL)的一种亚型中得以证实. 该亚型表现为染色体 t (7; 9) (q34; q34.3) 易位, 使 Notch1 基因融入到 T 细胞受体 β (TCR β) 基因中, 形成了 hNotch1 的活性变异体, 并最终导致 Notch 信号的过度激活^[12]. 虽然 t (7; 9) 染色体易位仅在 T-ALL 的该亚型中发现, 但进一步研究发现, 几乎所有的 T-ALL 都高表达 Notch1 或 Notch3^[13]. 最新研究发现, 大部分 T-ALL 病例中存在 Notch1 活性突变^[14]. 另外, Notch 受体及配体在多种肿瘤细胞及肿瘤衍生的细胞系中均有表达, 动物实验也进一步确认 Notch 信号的过度活化将导致肿瘤的发生. 研究发现, 与小细胞肺癌相比, Notch1、Notch2 等 Notch 相关分子在许多非小细胞肺癌(NSCLC)中高表达, 并对 NSCLC 细胞具有增殖促进作用^[15]. Notch1 及 Notch 配体 Delta1、Jagged1 在多种神经胶质细胞瘤中过度表达^[16], Notch3 在肾细胞瘤中高表达^[17], 表达 ICN3 的转基因小鼠会发生 T 细胞淋巴瘤^[18], Delta4 的强化表达与鼠科淋巴瘤的发生有关^[19], Notch1 及 Notch3 的过度表达诱导鼠乳腺肿瘤的发生^[20]. 以上肿瘤的发生, 可能与活化型 Notch 受体通过阻碍细胞分化, 引起细胞持续增殖有关.

研究表明, 致癌事件不一定发生在 Notch 基因表达水平, 也可以发生在 Notch 信号传导通路的下游. 例如 EB 病毒可以产生一种名为 EB 核抗原 2 (EBNA2) 的蛋白质, 该蛋白质可以模拟 ICN 与 CSL 结合, 从而活化 CSL^[21]. MAML 蛋白在 ICN 与 CSL 的结合中充当辅助因子, 而在黏液表皮样癌中, MAML 基因发生 t(11; 19)(q14~21; p12~13) 染色体易位, 使 MECT1 基因融入到 MAML2 基因中, 产生不依赖 CSL 而诱导 Notch 靶基因表达的融合产物^[22], 诱发肿瘤.

另外, 活化的 Notch 信号亦可通过与其他信号途径相互作用而在更广泛的范围内促进肿瘤的发生发展. Miyamoto 等^[23]研究发现, Notch 信号活化是人胰腺肿瘤发生中的早期事件, 而在 RAS/MAPK 信号活化后, Notch 受体和配体的表达被进一步上

调. Brumby 等^[24]的实验结果也表明, Notch 可以作为 RAS 的协同致癌基因促进果蝇上皮细胞瘤的发展. 另外, Notch1 的等位基因突变体通过与 Myc 的协同作用可以加速淋巴瘤的生成和恶化^[25]. Girard 等^[26]也发现, 经前病毒插入诱变以后, 在 MMTVD/myc 转基因小鼠胸腺瘤中可检测到过度表达的全长或截断的 Notch1, 提示 Notch 信号可能与 c-Myc 协同促进肿瘤形成.

Notch 信号多发挥致癌作用, 而在少数情况下抑制肿瘤的发生发展, 这可能与细胞所在的微环境或 Notch 受体、配体等信号通路中相关分子的表达量不同有关, 这种不同最终影响细胞决定, 导致细胞在增殖、细胞周期抑制、分化、自我更新或凋亡等命运选择上的不同^[27]. Gramantieri 等^[28]通过考察正常和硬化的人体肝组织及肝癌组织中 Notch 受体 (Notch1, 2, 3, 4) 及其配体 (Delta1, Jagged1) 的 mRNA 和蛋白质表达水平, 评价了 Notch 信号传导通路
与细胞转化及恶性化的关系. 研究发现, 与正常肝组织及硬化肝组织相比, 在所有 20 例肝癌样本中, Notch3、4 被下调, 在其中 13 例样本中 Notch1~4、Delta1 和 Jagged1 都出现了下调. 作者认为这可能与细胞分化失调有关.

2.2 Notch 信号传导通路与遗传性疾病

Notch 信号传导通路通过进化上保守的细胞间信号传递机制调节生物体的发育过程. 破坏发育过程中的保守调控途径通常会导致先天性遗传疾病. 近年的研究表明, Notch 信号通过调节神经干细胞、造血干细胞、表皮干细胞等多种细胞的分化及自我更新, 在卵子发生、胚胎发育、肌形成、神经发生、造血和眼睛发育等过程中发挥重要作用. 目前, Notch 信号传导通路中相关分子的基因突变已经证明与 CADASIL 病、Alagille 综合征和脊椎肋骨发育不全等遗传性疾病有关.

CADASIL 病 (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy), 又称为遗传性多发梗死痴呆病, 是伴有皮质下梗死和白质脑病的常染色体显性遗传脑动脉病. 目前认为这种疾病是由于血管平滑肌细胞上表达的 Notch 3 基因突变引起的. 其中大部分病例与 Notch 3 胞外域中 EGF-R (富含半胱氨酸) 半胱氨酸残基的缺失或者插入有关. EGF-R 中保守的半胱氨酸残基对之间的二硫键保证 Notch 受体形成正确折叠, 半胱氨酸残基的缺失或者插入会导致 Notch 3 的构象改变, 导致其在加工处理、运输

过程中产生缺陷,影响其与 Notch 配体的相互作用^[29]。

Alagille 综合征是一种常染色体显性遗传病,能导致包括心、肝、肾等多种组织器官的发育缺陷,以肝脏中正常胆管缺乏和肝外胆管狭窄造成的肝脏中胆汁积累为特征。该疾病是因 Jagged 1 基因突变导致 Jagged1 剂量不足引起的,主要表现为基因错义突变、缺失以及蛋白质的截断、剪接,使之不能产生正常的 Jagged 1 翻译产物^[30]。研究表明, Jagged 1 可以下调脉管发生,内皮细胞经 Jagged 1 基因沉默处理后,对 bFGF 诱导的脉管形成作用反应增强,这一现象的原因可能是 Jagged 1 通过与 Notch 受体(主要是 Notch 4)的相互作用减少了内皮细胞的反应性^[29]。

Bulman 等^[31]通过定位克隆研究证明, Delta 3 基因突变能导致常染色体隐性遗传的脊椎肋骨发育不全(spondylocostal dysostosis, SD),该基因突变主要表现为 Delta 3 高度保守的氨基酸残基内部产生错义突变或产生截头蛋白。

2.3 其他

阿尔茨海默症(Alzheimer's disease, AD)是老年痴呆的主要类型,是一种以进行性认知障碍和记忆力损害为主要临床表现的中枢神经系统退行性病变,老年斑(senile plaque, SP)和神经纤维缠结(neurofibrillar tangles, NFT)是其病理变化的 2 个主要特征。老年斑的主要成分是 β -淀粉样蛋白(β -amyloid protein, A β),是由淀粉样前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)经 β -分泌酶(β -secretase)及 γ -分泌酶/PS 剪切产生的。NFT 的主要成分是过度磷酸化的 Tau 蛋白为主要成分的纤维状聚集物。APP 及 Notch 受体的剪切均依赖于 γ -分泌酶/PS, Notch 信号传导通路可能与 AD 的发生发展具有一定联系,在与 AD 相关的研究中已经发现 Notch 信号的改变。Berezovska 等^[32]研究发现, Notch1 在散发性 AD 病人海马区表达水平是对照组的 2 倍多。Nagarsheth 等^[33]通过免疫组化对脑部海马区进一步研究表明,与缺乏特征性组织学改变的痴呆(DLDH)组及对照组相比, Notch1 在 AD 中的表达升高。同时,与 DLDH 相比, AD 中出现 Tau 的异常聚集物, Notch1 可能与 Tau 聚集物导致的 AD 等神经病变有关。

在哺乳动物的发育过程中,心脏、肾循环等器官的形成依赖于与其相匹配的特殊的血管系统,而影响静脉、动脉和毛细血管等脉管结构的多重细胞

命运决定在心血管系统的发育和维持过程中起着关键作用。作为影响细胞决定的重要通路, Notch 信号传导系统紊乱被认为与某些心血管系统的病变有关,动物模型实验研究表明它可能从以下 4 个方面影响心血管系统:血管重构、血管稳定性、动静脉发生选择(arterial-venous specification)、心脏发育^[34]。例如, Notch 1 的基因突变将影响卵黄囊基质的血管重建,引起背部大动脉的塌陷。而 Notch 2 及 Jagged 1 基因突变会造成肾小球毛细血管丛缺损、右心室发育不全和主动脉右移位等^[34]。前述 CADASIL 病和 Alagille 综合征中的心血管系统发育异常也是由于 Notch 3 或 Jagged 1 基因突变引发的。

3 Notch 信号传导通路作为药物靶点的研究

通过深入研究疾病发生的分子机制与 Notch 信号传导通路的关系,以 Notch 信号传导通路作为药物靶点进行治疗研究,可能可以达到治疗相关疾病的目的。另外, Notch 信号还被证明与造血干细胞、神经干细胞等多种干细胞的增殖有关。目前,以 Notch 信号传导通路作为药物靶点的研究,主要集中在通过抑制或活化其信号传导以治疗肿瘤及发展干细胞扩增技术。

3.1 Notch 信号传导通路抑制与肿瘤治疗

尽管 Notch 信号在少数肿瘤中表现出肿瘤抑制作用,但是其信号传导的活化已被证明与多种肿瘤的发生发展有关。治疗与 Notch 相关的肿瘤,可以 Notch 信号传导通路作为选择性杀死肿瘤细胞的活性靶点,通过阻断 Notch 信号来抑制肿瘤细胞的增殖。

Notch 信号的抑制可以通过阻断配体的结合来达到。含有 2 个以上 EGF-R 的重组片段可与 Notch 受体竞争性结合 Notch 配体,从而阻断信号传导。Rebay 等^[9]通过大规模缺失诱变证明,在 Notch 受体的胞外域中,其第 11、12 两个 EGF 重复序列是与 Delta 发生相互作用的必需结构。Notch 信号能促使 3T3 L1 细胞向脂肪细胞分化,含有第 11、12 两个 EGF 重复序列的重组多肽(rh11~12)在 10^{-7} mol/L 时能明显抑制 3T3 L1 细胞的分化^[35]。另外,针对 Notch 受体的单克隆抗体(monoclonal antibodies, mAbs)也可以作为抑制剂阻断 Notch 信号通路。已证明兔抗 rh11-12 的 mAbs 可以有效地阻断 3T3 L1 细胞的分化^[35]。然而由于几种 Notch 受体序列上的高度保守性,使得受体特异性阻断剂的设

计比较困难. 设计抗非保守 EGF-R 区域的 mAbs, 通过空间位阻效应而阻断配体的结合, 可能是一种有效方法^[35].

抑制 Fringe、TACE 以及 γ -分泌酶等蛋白酶的活性, 以阻止 Notch 受体的成熟及 ICN 的生成, 可以使 Notch 信号传导通路失活. 例如与正常增殖的黑色素细胞相比, 黑色素瘤细胞高表达 Notch 1 受体, 使用一种小分子的 γ -分泌酶抑制剂——GSI, 能够阻断 Notch1~4 的加工和活化, 诱发黑色素瘤细胞的凋亡, 而正常的黑色素细胞仅发生 G2/M 期的抑制而不发生死亡^[36]. 直接抑制 ICN 的活性也是抑制 Notch 信号通路有效方法之一, 这一策略可以通过抑制 CSL-ICN 复合体的生成或者干扰其他活性物与 CSL-ICN 复合体结合, 从而抑制下游基因的转录激活. 基因治疗是抑制信号传导的重要途径之一, 反义药物可以通过靶向信号通路中的任一组分而发挥下调 Notch 信号的作用.

近年来发现, 一些小分子化合物可以通过抑制 Notch 通路达到抗肿瘤的目的. Wang 等^[37]研究表明, 染料木黄酮通过抑制 Notch 1 和核因子 κ B (NF- κ B) 的活性及它们之间的相互作用, 抑制胰腺癌细胞的生长并诱导凋亡.

3.2 Notch 信号传导通路活化与干细胞扩增

干细胞是一类具有自我更新(self-renewing)和多向分化潜能的细胞, 能够产生高度分化的功能细胞. Notch 信号对多潜能干细胞的定向分化和自身复制具有决定性的调控作用. 以干细胞为中心的再生医学是用功能正常的细胞或组织替代功能减退或受损的细胞组织, 将定向分化后的细胞用于治疗阿尔茨海默症、帕金森病、糖尿病、白血病等疾病, Notch 信号传导通路通过调节干细胞的分化增殖将在这一领域中发挥重要作用. 在少数情况下, 例如神经干细胞向星形胶质细胞分化的过程中, Notch 信号传导通路具有促进分化作用^[38]. 对于其他多种干细胞而言, 当 Notch 受体与其配体结合时, 干细胞进行非分化性增殖, 而当 Notch 信号活性被抑制时, 干细胞进入分化程序, 发育为功能细胞, Notch 信号传导通路目前被认为是解决干细胞扩增的最有前途的研究方向之一. 目前, Notch 信号传导通路在干细胞再生医学中的应用主要集中在通过活化 Notch 信号通路进行干细胞的体外扩增培养.

来自于野生 Notch 配体的重组蛋白或者多肽被认为是有效的 Notch 激活剂. 体外实验已经证明, 从 Jagged1、Delta1 中衍生而来的重组蛋白及多肽

具有 Notch 激活特性. 在干细胞培养过程中, 活化 Notch 信号传导途径可以调控其增殖分化从而服务于干细胞生物治疗和组织工程, 其策略主要是在含有可溶性配体的培养基中培养干/祖细胞, 或者将配体结合于固相表面以模拟体内配体的跨膜结构来培养干/祖细胞. 由于每一种类型的细胞需要与其相适应的含有适量细胞因子和生长因子的独特培养条件, 所以通过激活 Notch 通路来维持干细胞的培养和进行组织工程的研究还存在一些困难, 尽管如此, 在造血干细胞的培养中, 通过激活 Notch 通路来维持干细胞的自我更新已经取得了一定的进展. 鲁茁壮等^[39]克隆表达了人 Notch 配体 Delta-like 1 (hDll1) 的胞外区(hDll-1^{ect}), 并经集落培养检测证实其对原始的造血祖细胞具有扩增作用. Han 等^[40]构建了来自于人 hDll1 的可溶性重组蛋白 hDll1^{NDSL} (由 DSL 结构域及 N 端序列构成), 经小鼠细胞体外实验证实, 在联合其他细胞因子的情况下, 可以抑制造血干细胞的分化并促进其增殖.

基因治疗是另外一条活化 Notch 信号的有效途径. 通过基因工程技术使细胞表达缺乏全部或绝大部分胞外域的 Notch 活化型受体, 可以在细胞培养和转基因动物中激活 Notch 通路. Ye 等^[41]通过逆转录病毒增强活化型的 Notch 4 的表达, 证实其可以抑制造血干/祖细胞的分化并促进其增殖. 然而, 由于目的基因与某些病毒致癌基因结合后会发生活性转化, 活化型 Notch 受体基因治疗还存在潜在的安全隐患.

4 展 望

在脊椎和非脊椎动物的发育过程中, Notch 信号能够扩大并固化细胞间的分子差异, 从而在细胞命运的决定中起关键作用, 研究已经表明其某些分子基因突变或功能缺失与肿瘤、遗传性疾病、阿尔茨海默症等多种疾病的发生发展有关. 由于 Notch 信号传导通路的复杂性, 其某些分子机制(如配体内吞、配体胞内域的功能等)目前还不十分明确, Notch 信号传导通路与健康疾病变化之间的分子机制(肿瘤中 Notch 信号与 c-Myc、RAS 等信号途径的协同作用机制等)亦有待进一步阐明. 但是, Notch 信号传导通路中含有许多潜在的药物靶点, 在进一步深入研究 Notch 信号传导通路及其与相关疾病间分子机制的基础上, 针对这些靶点设计相关药物以阻断或者活化 Notch 信号, 进行 Notch 相关疾病的治疗, 或开展干细胞组织工程治疗阿尔茨海

默症、糖尿病、帕金森病等细胞组织损伤或功能退行性疾病,具有重要的科学意义和广泛的应用前景。

参 考 文 献

- Kojika S, Griffin J D. Notch receptors and hematopoiesis. *Exp Hematol*, 2001, **29** (9): 1041~1052
- 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
- Rand M D, Grimm L M, Artavanis-Tsakonas S, *et al.* Calcium depletion dissociates and activates heterodimeric notch receptors. *Mol Cell Biol*, 2000, **20** (5): 1825~1835
- Nam Y, Aster J C, Blacklow S C. Notch signaling as a therapeutic target. *Curr Opin Chem Biol*, 2002, **6** (4): 501~509
- Rebay I, Fleming R J, Fehon R G, *et al.* Specific EGF repeats of Notch mediate interactions with Delta and Serrate: implications for Notch as a multifunctional receptor. *Cell*, 1991, **67** (4): 687~699
- Milner L A, Bigas A. Notch as a mediator of cell fate determination in hematopoiesis: evidence and speculation. *Blood*, 1999, **93**(8): 2431~2448
- 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
- Kolev V, Kacer D, Trifonova R, *et al.* The intracellular domain of Notch ligand Delta1 induces cell growth arrest. *FEBS Lett*, 2005, **579** (25): 5798~5802
- Blaumueler C M, Qi H, Zagouras P, *et al.* Intracellular cleavage of Notch leads to a heterodimeric receptor on the plasma membrane. *Cell*, 1997, **90** (2): 281~291
- Bray S. Notch. *Curr Biol*, 2000, **10** (12): R433~435
- Steiner H. Uncovering gamma-secretase. *Curr Alzheimer Res*, 2004, **1** (3): 175~181
- Zweidler-McKay P A, Pear W S. Notch and T cell malignancy. *Semin Cancer Biol*, 2004, **14** (5): 329~340
- Axelsson H. Notch signaling and cancer: emerging complexity. *Semin Cancer Biol*, 2004, **14** (5): 317~319
- Weng A P, Ferrando A A, Lee W, *et al.* Activating mutations of NOTCH1 in human T cell acute lymphoblastic leukemia. *Science*, 2004, **306** (5694): 269~271
- Collins B J, Kleeberger W, Ball D W. Notch in lung development and lung cancer. *Semin Cancer Biol*, 2004, **14** (5): 357~364
- Purow B W, Haque R M, Noel M W, *et al.* Expression of Notch-1 and its ligands, Delta-like-1 and Jagged-1, is critical for glioma cell survival and proliferation. *Cancer Res*, 2005, **65** (6): 2353~2363
- Rae F K, Stephenson S A, Nicol D L, *et al.* Novel association of a diverse range of genes with renal cell carcinoma as identified by differential display. *Int J Cancer*, 2000, **88** (5): 726~732
- Bellavia D, Campese A F, Alesse E, *et al.* Constitutive activation of NF-kappaB and T-cell leukemia/lymphoma in Notch3 transgenic mice. *EMBO J*, 2000, **19** (13): 3337~3348
- Yan X Q, Sarmiento U, Sun Y, *et al.* A novel Notch ligand, Dll4, induces T-cell leukemia/lymphoma when overexpressed in mice by retroviral-mediated gene transfer. *Blood*, 2001, **98** (13): 3793~3799
- Hu C, Dievart A, Lupien M, *et al.* Overexpression of activated murine Notch1 and Notch3 in transgenic mice blocks mammary gland development and induces mammary tumors. *Am J Pathol*, 2006, **168** (3): 973~990
- Zimmer-Strobl U, Strobl L J. EBNA2 and Notch signalling in Epstein-Barr virus mediated immortalization of B lymphocytes. *Semin Cancer Biol*, 2001, **11** (6): 423~434
- Wu L, Griffin J D. Modulation of Notch signaling by mastermind-like (MAML) transcriptional co-activators and their involvement in tumorigenesis. *Semin Cancer Biol*, 2004, **14** (5): 348~356
- Miyamoto Y, Maitra A, Ghosh B. Notch mediates TGF alpha-induced changes in epithelial differentiation during pancreatic tumorigenesis. *Cancer Cell*, 2003, **3** (6): 565~576
- Brumby A M, Richardson H E. Scribble mutants cooperate with oncogenic Ras or Notch to cause neoplastic overgrowth in *Drosophila*. *EMBO J*, 2003, **22** (21): 5769~5779
- Hoemann C D, Beaulieu N, Girard L, *et al.* Two distinct Notch1 mutant alleles are involved in the induction of T-cell leukemia in c-myc transgenic mice. *Mol Cell Biol*, 2000, **20** (11): 3831~3842
- Girard L, Hanna Z, Beaulieu N. Frequent provirus insertional mutagenesis of Notch1 in thymomas of MMTVD/myc transgenic mice suggests a collaboration of c-myc and Notch1 for oncogenesis. *Genes Dev*, 1996, **10** (15): 1930~1944
- Weng A P, Aster J C. Multiple niches for Notch in cancer: context is everything. *Curr Opin Genet Dev*, 2004, **14** (1): 48~54
- Gramantieri L, Lacchini M, Giovannini C, *et al.* Expression of the components of the Notch signaling pathway in neoplastic and cirrhotic human liver. *J Hepatol*, 2004, **40** (Suppl 1): 103
- Hadchouel M. Notch signalling pathway and human diseases. *J Hepatol*, 2000, **32** (Suppl 2): 1~2
- Spinner N B, Colliton R P, Crosnier C, *et al.* Jagged1 mutations in alagille syndrome. *Hum Mutat*, 2001, **17** (1): 18~33
- Bulman M P, Kusumi K, Frayling T M, *et al.* Mutations in the human delta homologue, DLL3, cause axial skeletal defects in spondylocostal dysostosis. *Nat Genet*, 2000, **24** (4): 438~441
- Berezovska O, Xia M Q, Hyman B T. Notch is expressed in adult brain, is coexpressed with presenilin-1, and is altered in Alzheimer disease. *J Neuropathol Exp Neurol*, 1998, **57** (8): 738~745
- Nagarsheth M H, Viehman A, Lippa S M, *et al.* Notch-1 immunoexpression is increased in Alzheimer's and Pick's disease. *J Neurol Sci*, 2006, **244** (1~2): 111~116
- Carrie J, Shawberl, Jessica J, *et al.* Notch: cell fate determination from vascular development to human Vasculopathy. *Drug Discov Today: Disease Models*, 2004, **1** (3): 351~358
- Zlobin A, Jang M, Miele L. Toward the rational design of cell fate modifiers: Notch signaling as a target for novel biopharmaceuticals. *Curr Pharm Biotechnol*, 2000, **1** (1): 83~106
- Nickoloff B J, Hendrix M J, Pollock P M, *et al.* Notch and NOXA-related pathways in melanoma cells. *J Invest Dermatol*

- Symp Proc, 2005, **10** (2): 95~104
- 37 Wang Z, Zhang Y, Banerjee S, *et al.* Inhibition of nuclear factor kappaB activity by genistein is mediated via Notch-1 signaling pathway in pancreatic cancer cells. *Int J Cancer*, 2006, **118** (8): 1930~1936
- 38 Ge W, Martinowich K, Wu X, *et al.* Notch signaling promotes astrocytogenesis via direct CSL-mediated glial gene activation. *J Neurosci Res*, 2002, **69** (6): 848~860
- 39 鲁苗壮, 吴祖泽, 刘红军, 等. 人 Delta-like-1 胞外区在 CHO 细胞的表达纯化及对造血祖细胞的扩增作用. *中国实验血液学杂志*, 2003, **11** (3): 222 ~ 226
- Lu Z Z, Wu Z Z, Liu H J, *et al.* *J Exper Hematol*, 2003, **11** (3): 222 ~ 226
- 40 Han W, Ye Q, Moore M A. A soluble form of human Delta-like-1 inhibits differentiation of hematopoietic progenitor cells. *Blood*, 2000, **95** (5): 1616~1625
- 41 Ye Q, Shieh J H, Morrone G, *et al.* Expression of constitutively active Notch4 (Int-3) modulates myeloid proliferation and differentiation and promotes expansion of hematopoietic progenitors. *Leukemia*, 2004, **18** (4): 777~787

Advances in The Research of Diseases Related to Notch Signaling Pathway*

ZHAO Mei, HAN Wei**

(School of Pharmacy, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200240, China)

Abstract Notch signaling pathway plays a vital role in cell fate decisions. Notch signals are transferred among adjacent cells through Notch receptors and their ligands, which can regulate differentiation, proliferation and apoptosis of many cell types including stem cells. They can also influence organ formation and morphopoiesis. Genetic mutations in the Notch signaling pathway are related to the emergence and development of many diseases. Notch signaling pathway is increasingly becoming important drug targets for cancer, hereditary disease such as CADASIL and other related diseases. It is also used to develop stem cell therapeutics to treat age or trauma related degenerative diseases such as Alzheimer's disease, Parkinson disease and diabetes.

Key words Notch, tumor, hereditary disease, stem cell

*This work was supported by a grant from The Shanghai Science and Technology Committee, Scientific Technology Research Fund (04DZ19203).

**Corresponding author . Tel/Fax: 86-21-34204950, E-mail: weihan@sjtu.edu.cn

Received: July 9, 2006 Accepted: August 28, 2006