



# 基于数据库分析预测 Notch 信号通路及其相关非编码 RNA 在阿尔茨海默病中的可能调控途径\*

吕梦林<sup>1)</sup> 刘醒然<sup>1,2)</sup> 寇现娟<sup>1)\*\*</sup>

(<sup>1)</sup> 武汉体育学院运动医学院, 武汉 430079; (<sup>2)</sup> 广西医科大学体育与健康学院, 南宁 530021)

**摘要** 阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一种以进行性认知功能障碍和行为损害为特征的神经退行性疾病。其病理特征包括  $\beta$  淀粉样蛋白 (amyloid  $\beta$ -protein, A $\beta$ ) 沉积形成的老年斑、微管相关蛋白 (tubulin associated unit, tau) 过度磷酸化导致的神经原纤维缠结 (neurofibrillary tangles, NFTs), 以及大脑皮层和海马等关键脑区神经元、突触的大量丧失, 最终临床上表现为记忆减退、语言障碍及空间定向能力下降等症状, 严重影响患者的生活质量。随着中国人口老龄化进程的加速, AD 的发病率持续上升, 已发展成为严重的公共卫生事件, 迫切需要开发有效的治疗手段。近年来研究发现, Notch 信号通路作为一种高度进化保守的途径, 在细胞增殖、分化、发育以及凋亡等多种生物过程中发挥重要作用, 其失调在 AD 的发病机制中起关键作用。此外, Notch 信号通路与非编码 RNA (non-coding RNA, ncRNA) 的相互作用产生广泛的生物学效应, 在多种疾病中被广泛报道。然而, 在 AD 中对 Notch 信号通路与 ncRNA 的探讨相对缺乏。因此, 本文基于生物信息学分析手段, 整合多个公开数据库数据, 系统筛选在 AD 中显著异常的 Notch 通路关键基因及其相关 ncRNA, 构建 lncRNA-miRNA-mRNA 调控网络, 深入探讨其在 AD 发病过程中的内在联系及潜在机制, 进一步评估这些分子作为 AD 早期诊断生物标志物及治疗干预靶点的可行性和应用价值, 以期为 AD 的诊断和治疗提供新的策略。

**关键词** 阿尔茨海默病, Notch 信号通路, 非编码 RNA, Notch1

中图分类号 R749.16, R742.5

DOI: 10.16476/j.pibb.2025.0090

CSTR: 32369.14.pibb.20250090

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一种中枢神经退行性疾病, 其最主要的病理特征是  $\beta$  淀粉样蛋白 (amyloid  $\beta$ -protein, A $\beta$ ) 聚集形成的老年斑和微管相关蛋白 (tubulin associated unit, tau) 过度磷酸化形成神经原纤维缠结 (neurofibrillary tangles, NFTs), 同时伴随着大脑皮层的持续皱缩, 以及海马等脑区神经元、突触的大量丧失, 最终在临床上表现为记忆减退、语言障碍及空间定向能力下降等症状。随着老龄化进程的加快, 全球 AD 的患病率持续增长, 预计到 2040 年患病人数将超过 4 800 万<sup>[1]</sup>, 进而对社会经济造成沉重的负担, 因此亟需寻找有效的预防和治疗方式。Notch 信号通路已被证实在进化上高度保守, 通过相邻细胞之间的相互作用维持细胞的极性、增殖、分化、凋亡、黏附、侵袭以及决定细胞命运等方面发挥着关键作用<sup>[2]</sup>。近年来研究发现, Notch 信号通路的失调在 AD 的发病机制中起关键作

用<sup>[3]</sup>, 因此深入探究 Notch 信号通路在 AD 中的调控机制, 有助于解释神经系统功能异常的机制, 为 AD 的治疗提供新的靶点和策略。此外, 非编码 RNA (non-coding RNA, ncRNA) 在 AD 等许多疾病发生和发展中起着关键作用<sup>[4-5]</sup>, 而 ncRNA 与 Notch 信号通路在 AD 中的相互调控机制尚未得到过多关注。因此, 本文基于生物信息学手段, 利用公开数据库预测并筛选 AD 中显著异常的 Notch 通路基因及其相关 ncRNA, 进一步构建 lncRNA-miRNA-mRNA 调控网络, 梳理 Notch 信号通路及

\* 湖北省自然科学基金创新发展联合基金 (2024AFD242), 湖北省高等学校哲学社会科学研究重大项目 (23ZD165), 广西自然科学基金 (2025GXNSFBA069048) 和湖北省高等学校优秀中青年科技创新团队计划项目 (T2024019) 资助。

\*\* 通讯联系人。

Tel: 13627292193, E-mail: kouxianjuan@126.com

收稿日期: 2025-02-28, 接受日期: 2025-05-09

其相关ncRNA在AD中的作用机制, 探讨其内在联系, 评估其作为治疗靶点的潜力, 以期为AD的早期诊断和治疗提供新的干预策略。

## 1 Notch信号通路及其在AD中的作用

### 1.1 Notch信号通路

Notch信号通路广泛存在于脊椎动物和非脊椎动物中, 是一种在进化过程中高度保守的细胞间信号通路。该通路由Notch受体、Notch配体/DSL (Delta/Serrate/Lag-2) 蛋白、细胞内效应分子、DNA结合蛋白及Notch的调节分子等组成<sup>[6]</sup>。Notch受体在哺乳动物中有4种 (Notch1/2/3/4), 由胞外区 (notch extracellular domain, NECD)、跨膜区 (transmembrane domain, TM) 和胞内区 (notch intracellular domain, NICD) 三部分组成。Notch配体是一种含有保守分子结构的跨膜蛋白, 哺乳动物中有5种 (Delta-like1、Delta-like3、

Delta-like4、Jagged1、Jagged2), 相邻细胞可通过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<sup>[7]</sup>。因此Notch信号通路是相邻细胞之间通讯进而调控细胞发育的重要通路。

Notch通路的经典激活途径又称为CBF-1/RBP-J $\kappa$ 依赖信号途径, 该通路活化过程中经过三次剪切: a. Notch受体在内质网中合成后转移至高尔基体内, 并在弗林蛋白酶的剪切加工下, 形成NECD和TM-NICD组成的异二聚体; b. 经处理后的受体随后转运到质膜, 与配体结合后, 在金属蛋白酶/肿瘤坏死因子 $\alpha$ 转换酶复合体的作用下被剪切成两个片段, 其中NECD依赖于泛素化的方式被降解; c. 而TM-NICD在 $\gamma$ 分泌酶复合体的作用下发生第三次剪切, 释放NICD进而实现核转位, 从而与CSL转录因子复合体结合, 从而激活经典Notch靶基因<sup>[8]</sup> (图1)。

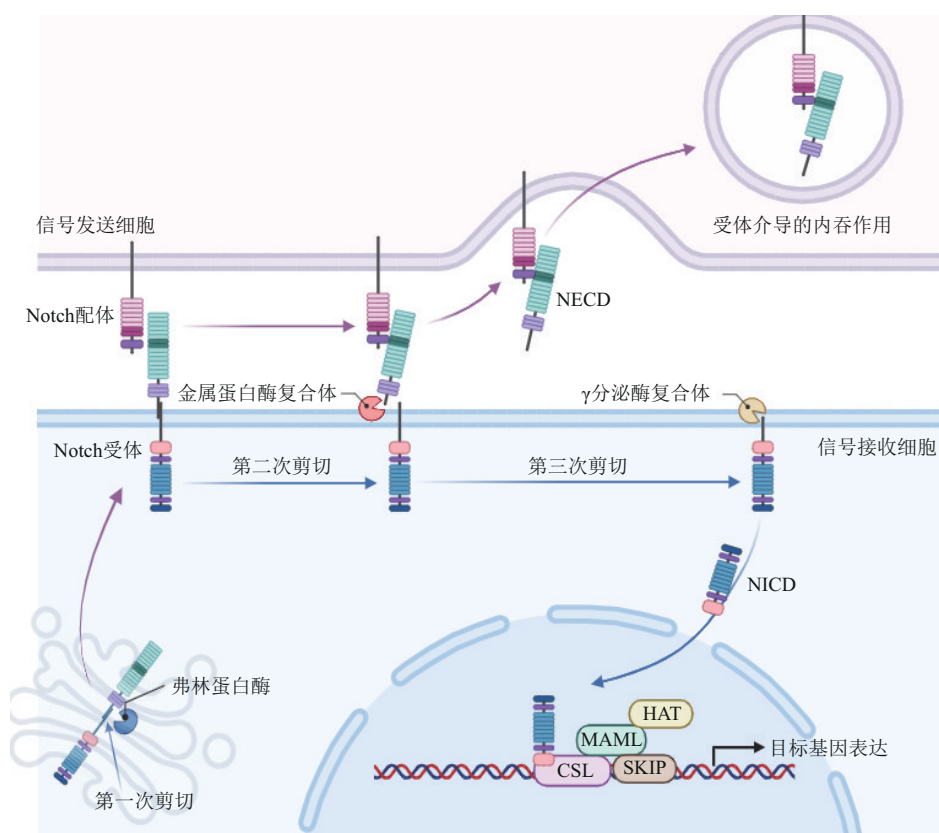


Fig. 1 Notch signaling pathway

图1 Notch信号通路

Notch通路的活化过程中经过三次剪切, 最终释放胞内区 (notch intracellular domain, NICD), 从而与CSL转录因子复合体结合, 激活经典Notch靶标基因。NECD: 胞外区 (notch extracellular domain); CSL: CSL DNA结合蛋白 (CBF-1 (C-promoter binding protein-1)/Su (H) (suppressor of hairless)/Lag1); MAML: 策划者样转录共激活因子 (mastermind like transcriptional coactivator); SKIP: Ski相互作用蛋白 (Ski-interacting protein); HAT: 乙酰化酶 (histone acetyltransferase)。

## 1.2 Notch信号通路在AD中的作用

在神经系统中, Notch 信号通路在早期神经发育、干细胞的维持、胶质细胞的再生以及与认知相关的突触可塑性等方面发挥重要的作用<sup>[9]</sup>。其在众多AD相关信号通路中兼具神经保护与促病理的双重潜力, 与Wnt/ $\beta$ 联蛋白( $\beta$ -catenin)通路相比, Notch信号依赖于细胞间直接接触, 通过级联剪切释放NICD调控靶基因转录, 而Wnt通路则通过稳定 $\beta$ 联蛋白来介导转录活性, 两者均在神经可塑性和突触调节中发挥作用<sup>[10]</sup>。而与磷脂酰肌醇3激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)/Akt激酶(Akt kinase, Akt)通路不同, 后者主要通过生长因子激活Akt以促进细胞存活并抑制tau蛋白过度磷酸化, 而Notch通路的激活既可维持神经干细胞稳态, 也可能因持续激活而诱导神经炎症, 加剧AD病理<sup>[11]</sup>。此外, 与促分裂原活化的蛋白质激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)/胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)信号相比, Notch更直接影响细胞命运决定, 而MAPK通路则倾向于通过应激响应调节神

经元凋亡与炎症反应<sup>[12]</sup>。Notch通路还具有独特的机制特征, 其受体的激活需经 $\gamma$ 分泌酶剪切, 而该酶同时参与A $\beta$ 前体蛋白的加工, 这种机制可能是其与AD核心病理交叉作用的关键。因此, 本文通过从GeneCards (<https://www.genecards.org/>) 数据库和MSigDB (<https://www.gsea-msigdb.org/gsea/msigdb>) 数据库中检索, 以Score值大于平均值18.245 99为筛选标准, 分别获取AD的致病靶点和Notch信号通路相关靶点。随后将两者进行Venn分析, 获取交集基因, 得到AD中与Notch信号通路相关的致病靶点(图2a)。然后, 将交集基因导入STRING (<https://cn.string-db.org/>) 数据库构建蛋白质-蛋白质相互作用网络(protein-protein interaction, PPI), 采用cytoHubba插件对PPI网络进行网络拓扑参数分析, 并以度值(degree)为参考选取前5位基因进行可视化处理(图2b)。结合PPI结果以及文献研究, Notch1信号通路在AD的发生发展中处于核心地位, 因此本文围绕Notch1信号通路在AD中的作用进行综述, 探究该通路治疗AD的潜在价值。

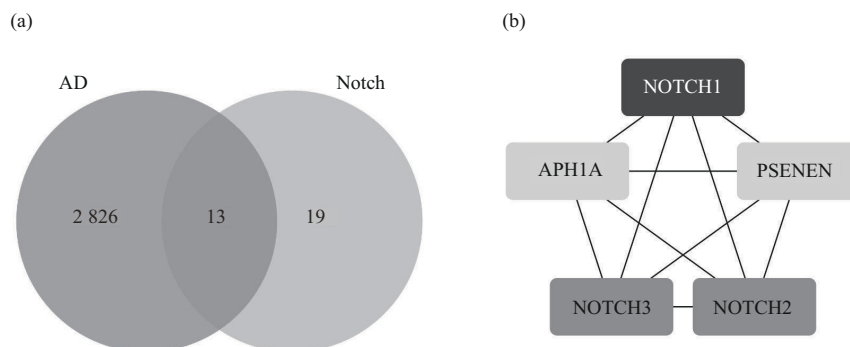


Fig. 2 Pathogenic targets of Notch signaling pathway in AD

图2 AD中Notch信号通路致病靶点筛选

(a) AD的致病靶点和Notch信号通路的Venn分析, 得到AD中与Notch信号通路相关的致病靶点; (b) PPI网络以度值(degree)为参考的前5位基因。NOTCH1: Notch受体1(notch receptor 1); NOTCH2: Notch受体2(notch receptor 2); NOTCH3: Notch受体3(notch receptor 3); APH1A: aph-1同系物A(aph-1 homolog A); PSENEN: 早老素增强因子(presenilin enhancer)。

AD的发病机制复杂, 目前主流的学说有胆碱能损伤假说、A $\beta$ 毒性假说、tau蛋白异常修饰假说、兴奋性毒性假说、氧化应激假说等<sup>[13]</sup>。但是目前还没有一种学说能全面合理地解释AD的发生发展, 这说明AD是由多种病理作用共同介导的。近年来, 越来越多的研究表明, A $\beta$ 是各种病因诱发AD的共同通路<sup>[14]</sup>。在患者体内A $\beta$ 由淀粉样前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)经 $\beta$ 分泌

酶和 $\gamma$ 分泌酶裂解产生, 而Notch蛋白同样是 $\gamma$ 分泌酶的底物, 并在神经发生、学习和记忆中起着重要作用, 预示着Notch信号通路可能调控AD的发生发展。Brai等<sup>[15]</sup>的研究报告显示, AD患者海马区锥体神经元中Notch1水平降低, 而在NFTs和老年斑出现积聚。Placanica等<sup>[16]</sup>对正常野生型小鼠大脑中 $\gamma$ 分泌酶活性检验, 结果显示, 随着年龄的增加其切割APP的活性增强而切割Notch1的活

性下降。将AD相关早老素突变位点(早老素是 $\gamma$ 分泌酶的催化亚基)转入原代培养的神经元中并进行检测,发现Notch信号通路下游靶基因转录水平下降<sup>[17]</sup>。综上所述,Notch1信号通路激活的改变在AD中发挥着重要的作用。此外,通过检测不同月龄APP/PS1小鼠海马组织发现,12月龄小鼠的Hes1和Notch1蛋白明显降低、Hes1启动子DNA片段表达量明显减少。同时研究发现,Notch1信号缺失在神经功能障碍中有重要作用,即Notch1突变小鼠在空间学习和记忆能力方面有缺陷<sup>[18-19]</sup>。以上研究表明,Notch1信号的降低或缺失在AD的发生发展中起着关键作用。

## 2 Notch信号通路及相关ncRNA的预测

以“Notch1”为基因检索词在Targetscan、miRmap、miRwalk、MiRDB数据库中进行检索,预测Notch信号通路相关微RNA(microRNA, miRNA)<sup>[20]</sup>。随后,将每个数据库预测结果逐一汇总并进行Venn分析。Venn分析过程中,排除预测数量较少且预测结果与其他数据库无交集的miRNA,最终获得与Notch1相关的36个交集miRNA(表1,图3a)。在lncRNADisease数据库中以“Alzheimer disease”为检索词,检索得到与AD相关的长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)。通过StarBase数据库预测得到lncRNA靶向的miRNA,将得到的miRNA与Notch1相关miRNA取交集得到最终的miRNA(图3b),将最终miRNA、lncRNA、Notch1导入Cytoscape3.9.0软件中,构建可能的lncRNA-miRNA-mRNA网络(图4)。该网络在调控机制上遵循竞争性内源RNA(competing endogenous

RNAs, ceRNA)理论,即lncRNA与miRNA竞争性结合,海绵化miRNA的作用,缓解对mRNA靶基因的抑制,从而调控下游蛋白质的表达水平<sup>[21-22]</sup>。但与广泛调控多种功能蛋白质的通用ceRNA通路不同,Notch1作为该信号通路的核心受体,其表达变化对AD进程具有直接影响。如lncRNA-ceRNA网络揭示,Lfng/Notch1在AD发病机制中的潜在调控作用<sup>[23]</sup>。此外,Notch通路具有独特的反馈调节机制,NICD转录活化下游因子的过程,进一步增加了该通路的调控复杂性。综上所述,lncRNA-miRNA-Notch1调控网络与lncRNA-miRNA-蛋白质通路在ceRNA机制上具有高度一致性,但在调控靶点的特异性、生物学功能定位以及动态调节机制上存在显著差异。前者有助于深入理解特定信号通路在AD中的病理作用及其干预潜力,后者更适用于探索AD中多通路的交叉调控。而这种差异化的调控网络特征提示,针对不同的信号通路构建靶向性治疗策略可能是未来AD治疗研究的重要方向之一。

Table 1 Predicted miRNA related to Notch1  
表1 预测的Notch1相关miRNA

基因	预测的相关miRNA
Notch1	miR-1227-5p, miR-3149, miR-4327, miR-5004-3p, miR-1263, miR-3153, miR-449a, miR-518a-5p, miR-1290, miR-3163, miR-449b-5p, miR-527, miR-139-5p, miR-34a-5p, miR-449c-5p, miR-548an, miR-200b-3p, miR-34c-5p, miR-4514, miR-548k, miR-200c-3p, miR-363-3p, miR-4640-5p, miR-5580-3p, miR-25-3p, miR-3663-5p, miR-4651, miR-608, miR-2682-5p, miR-3714, miR-4692, miR-92a-3p, miR-30a-5p, miR-4326, miR-4726-5p, miR-92b-3p

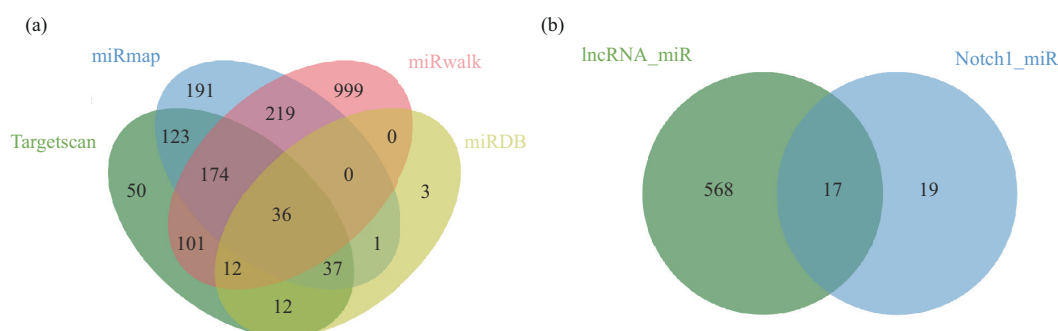


Fig. 3 Prediction of the Notch signaling pathway and related ncRNAs

图3 Notch信号通路及相关ncRNA的预测

(a) Notch信号通路相关miRNA的预测; (b) AD相关的lncRNA的靶标miRNA与Notch1相关miRNA的最终交集miRNA。

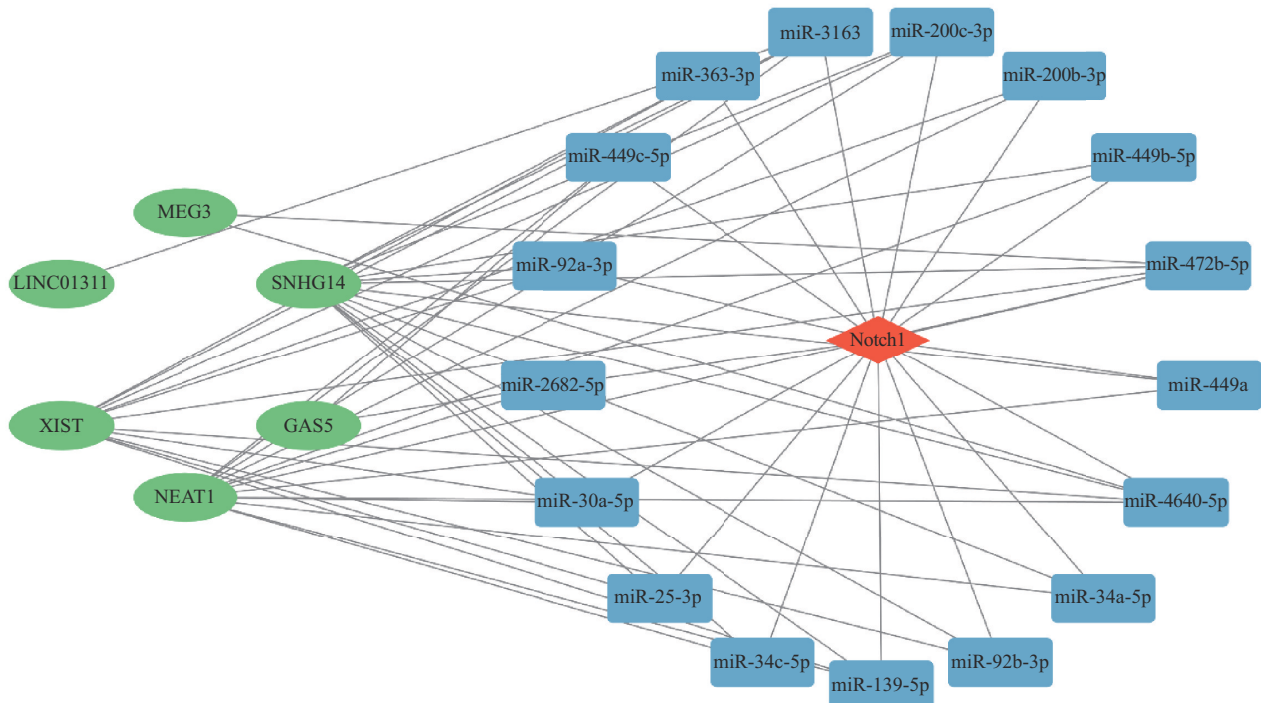


Fig. 4 Network of lncRNA-miRNA-mRNA

图4 lncRNA-miRNA-mRNA网络

NOTCH1: Notch受体1 (notch receptor 1); MEG3: 母系表达基因3 (maternally expressed gene 3); SNHG14: 核内小RNA宿主基因14 (small nucleolar RNA host gene 14); LINC01311: 长链非编码RNA1311 (long intergenic non-protein coding RNA 1311); XIST: X染色体失活特异转录本 (X inactive specific transcript); GASS: 生长抑制特异性基因 (growth arrest specific 5); NEAT1: 核旁斑组装转录本1 (nuclear paraspeckle assembly transcript 1)。

### 3 miRNA在Notch信号通路调控中的作用

miRNA 是一类非蛋白质编码的单链短序列RNA分子, 通常约为22~25个核苷酸, 具有高度的保守性、时序性和组织特异性。在多种真核生物中其通过抑制特定mRNA的翻译或直接将其切割在转录后水平调控基因表达。研究表明, miRNA参与细胞增殖、分化、迁移和凋亡等多种细胞行为的调控, 是发育和细胞稳态的温和调节剂<sup>[24]</sup>。对miRNA的深入研究发现, 在中枢神经系统中, miRNA参与神经发生、神经炎症、氧化应激和细胞凋亡等机制的调控, 其表达量的改变可能通过多种途径驱动AD等神经退行性疾病的发生发展。此外, 研究证据表明, miRNA与Notch信号通路之间存在相互调节<sup>[25-26]</sup>。miRNA不仅在Notch信号通路相关基因的转录后或翻译调控中发挥重要作用。反过来, Notch信号通路中许多途径或因子也调控miRNA生成。因此, 靶向调控miRNA-Notch网络有望为AD等疾病提供新型的治疗策略。

#### 3.1 miRNA与Notch信号通路的相互作用

采用检索式“(Notch1) OR (Notch) AND (17个交集miRNA, 每个miRNA之间检索逻辑为OR)”, 在PubMed进一步检索, 以探索交集miRNA在实验探究中已被证实Notch信号通路存在调控关系的miRNA (检索过程中排除未检索到或与Notch信号通路并无关联的miRNA)。结果发现, 已知的交集miRNA与Notch信号通路相关研究多集中在对miR-139-5p、miR-449a、miR-34a-5p、miR-92a-3p的研究中, 这些miRNA主要涉及胃癌、肺癌、乳腺癌、卵巢癌、结直肠癌等恶性肿瘤的研究, 而在神经退行性疾病的探讨较为缺乏。但miRNA存在大量的mRNA靶点, 且多个miRNA靶向也有可能存在相互作用, 即miRNA可直接调控单个靶标, 也可通过协同或拮抗的方式调节多个生物途径。同样, Notch信号通路也因其广泛生物调控功能而备受关注, 被认为是许多疾病治疗的前景方向。因此, 尽管当前miRNA与Notch信号通路的相互作用的研究主要集中在癌症相关领域, 但这同时也强调了miRNA-Notch调控网络在

其他疾病机制中的巨大潜力。因此, 探索Notch信号通路相关miRNA在神经退行性疾病中潜在作用, 理解其在AD发病机制中的分子调控网络, 将有望对AD的诊断、干预和治疗起到积极的作用。

### 3.2 miRNA调控AD的进展及潜在路径

miRNA失调已在AD患者或AD动物模型中得到了证实。本文以检索式“(Alzheimer’s disease) AND (17个交集miRNA, 每个miRNA之间检索逻辑为OR)”在PubMed中进行检索查看相关miRNA在AD中的表达。文献检索发现, 关于miRNA调控Notch信号通路在AD中的研究较为少见, 且对其分子机制和路径探索更少。因此, 本文通过所筛选的交集miRNA在AD中的现有研究, 结合AD复杂的发病机制以及Notch与miRNA的相互作用在其他疾病中的应用, 探究miRNA调控Notch信号通路对AD的潜在路径, 以期为深入理解和治疗AD提供新的研究视角和临床应用方向。

#### 3.2.1 Notch信号通路相关miRNA调节神经发生

在AD患者脑组织中, 神经元大量丢失导致的脑萎缩是其主要的特征之一。研究发现, AD动物模型以及AD患者海马中神经发生下降<sup>[27-28]</sup>, 同时发现, AD的关键标志(tau和A $\beta$ )与神经发生之间有密切联系, 即tau的过度磷酸化会损害海马神经发生, A $\beta$ 的积累也会对神经前体细胞增殖和海马神经发生产生负面影响。Notch信号通路已被证明在胚胎及成体神经发生中发挥着重要的作用, miRNA作为重要的调控因子也被证明调控神经发生<sup>[29]</sup>。现有研究表明, miRNA可以通过直接或间接靶向Notch信号通路, 调节神经干细胞的增殖和分化。在M2型小胶质细胞中, miR-124通过衔接子相关激酶1(AP2 associated kinase 1, AAK1)/Notch调节缺血性卒中神经干细胞分化<sup>[30]</sup>; miR-342-5p被认为是Notch信号通路的下游效应子, 参与神经干细胞向中间祖细胞和星形胶质细胞的分化, 同时调控其增殖与命运决定<sup>[31]</sup>; miR-449b的敲低则可上调Notch1表达并促进神经前体细胞的增殖<sup>[32]</sup>。此外, miR-153通过抑制Notch通路关键分子Jagged1和Hey2, 促进老年小鼠海马神经发生并改善其认知能力, 提示其在AD等认知障碍中的潜在治疗价值<sup>[33]</sup>。这些研究共同揭示了miRNA与Notch信号通路在调节神经发生过程中存在复杂的相互调控机制, 因此, 深入探讨两者之间的机制, 以期为AD的治疗寻找新的路径。

Notch相关miRNA在AD中的异常表达导致突触可塑性发生变化进而导致认知障碍, 如miR-34a-5p的上调抑制突触可塑性相关靶基因囊泡相关膜蛋白2(vesicle associated membrane protein 2, VAMP2)和突触结合蛋白1(synaptotagmin-1, SYT1)的表达来破坏突触可塑性<sup>[34]</sup>, 上调的miR-30b-5p也会导致AD的突触和认知功能障碍<sup>[35]</sup>。而miR-25族可通过调节转化生长因子 $\beta$ (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )信号通路以及PTEN基因(phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome ten gene)激活胰岛素样生长因子1(insulin like growth factor 1, IGF-1)信号转导来促进成体神经元的神经发生和分化<sup>[36]</sup>。另有研究表明, miR-200家族在神经发生中上皮-间充质转化的控制中起关键作用<sup>[37]</sup>, 且miR-200b/c可通过靶向抑制核糖体蛋白S6激酶B1(ribosomal protein S6 kinase B1, S6K1)的表达减少A $\beta$ 分泌/或A $\beta$ 诱导的空间记忆损伤<sup>[38]</sup>。以上研究表明, 调控miR-34a-5p、miR-30b-5p、miR-25家族和miR-200家族作用于下游靶标在AD神经发生中发挥重要的作用。此外, 其他相关miRNA可通过靶向Notch1调控神经发生, 如miR-139-5p可通过抑制Notch1抑制神经发生<sup>[39]</sup>, miR-449b可靶向Notch1促进缺血性脑卒中的神经发生<sup>[32]</sup>。因此结合预测网站推测, miR-34a-5p、miR-30b-5p、miR-25家族和miR-200家族可靶向Notch1可调节该通路的激活从而调控神经发生。综上所述, miRNA/Notch通路调控神经发生可能成为治疗AD的潜在路径。

#### 3.2.2 Notch信号通路相关miRNA改善神经炎症

神经炎症通常由神经胶质细胞和炎性介质参与引起, 它们在中枢神经系统中发挥保护性的生理反应。但过度的炎症反应导致神经元和胶质细胞释放过多的炎性因子, 导致神经元损伤和突触丧失, 从而加剧了神经元的退行性变化以及认知功能障碍。

目前研究表明, 神经炎症是造成AD的重要因素, 如在神经炎症中, 小胶质细胞过度活化造成A $\beta$ 清除率下降, 导致A $\beta$ 的沉积。此外, 白介素(interleukin, IL)的释放导致tau蛋白磷酸化相关激酶过度激活导致tau蛋白的异常聚集<sup>[40]</sup>。另有研究表明,  $\beta$ 位点APP切割酶1( $\beta$ -site APP cleaving enzyme 1, BACE1)的过表达会导致A $\beta$ 诱导的神经毒性和神经元损伤。miR-34a-5p在AD患者中表达上调并与BACE1的3'非翻译区(3'UTR)结合降低其表达<sup>[41]</sup>。同时, 其上调介导髓样细胞触发受

体2的下调,可能会推动吞噬作用的逐渐消失,进而导致先天免疫功能失调、淀粉样变性和神经炎症<sup>[42]</sup>。此外,miR-34a-5p还可作用于下游靶标如AMP活化的蛋白质激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)、核因子 $\kappa$ B(nuclear factor  $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)进而介导炎症反应。以上研究表明,miRNA通过作用于下游靶标在AD炎症中发挥重要的作用,而利用这种机制调控炎症相关miRNA的表达治疗AD可能是新的治疗靶点。结合miR-34a-5p已被证明作为AD的早期潜在生物标志物,且在大鼠肝损伤中miR-34a-5p调节Notch信号导致巨噬细胞极化失衡,从而导致炎症因子分泌紊乱<sup>[43]</sup>,可见miR-34a-5p/Notch/炎症因子通路可能在AD中也发挥着重要的作用。但该通路在神经炎症中是否有类似效果,仍需要进一步的实验证明。此外,miR-92a-3p通过靶向Notch1激活IL-17A信号促进糖尿病视网膜病变<sup>[44]</sup>。综上所述,神经炎症在AD中扮演着复杂而关键的角色,其理解和干预不仅对深入理解疾病的发病机制至关重要,同时Notch信号通路可能是miRNA通过神经炎症干预AD发生过程中的具有较大价值的潜在路径,这为开发新的治疗策略提供了重要线索和方向。

### 3.2.3 Notch信号通路相关miRNA降低氧化应激水平

氧化应激是指体内产生的活性氧类家族和活性氮类家族超过抗氧化系统的清除能力,从而导致细胞和组织的损伤,被认为是许多神经退行性疾病病理学的主要因素<sup>[45]</sup>。在AD患者脑内,氧化应激通过刺激各类分子的级联反应对病理的形成和进展有着显著的影响。miRNA可以调控抗氧化防御途径的基因,调节基因的表达,从而影响细胞的抗氧化能力,对神经元的分化,存活及活性至关重要。

氧化应激目前也被认为是AD的关键病因,可通过加速神经坏死、炎症反应来促进AD的发展。另有研究表明,在AD患者和A $\beta$ 处理的微核(micronucleus, MCN)和小鼠脑神经瘤细胞N2a(Neuro-2a)中,miR-34a-5p水平降低,BACE1 mRNA表达升高。而添加外源模拟物miR-34a-5p可靶向BACE1减弱A $\beta$ 诱导的细胞凋亡和氧化应激<sup>[41]</sup>。此外,miR-34a-5p激活Notch1促进活性氧类(reactive oxygen species, ROS)积累和细胞凋亡减弱的心肌损伤<sup>[46]</sup>。miR-139-5p通过抑制Notch1可以保护糖尿病小鼠免受氧化应激损伤<sup>[47]</sup>。而miR-139-5p的上调通过调节Notch1减轻大鼠海

马神经元自发性癫痫诱导的氧化应激<sup>[48]</sup>。但这些miRNA在AD的发生发展中是否有类似的调控机制尚需更深入的研究。结合miR-34a-5p、miR-139-5p通过调控Notch1参与神经胶质瘤<sup>[49]</sup>、卵巢癌<sup>[50]</sup>等疾病的发生,miRNA通过Notch1调控氧化应激可能是探究改善AD进展的进一步研究方向。

### 3.2.4 Notch信号通路相关miRNA调控细胞周期和细胞凋亡

细胞凋亡是维持组织稳态和生物体发育过程中必不可少的程序性细胞死亡机制。近年来,miRNA作为调控细胞凋亡的重要因子,在应对不同生理和病理条件下的细胞凋亡过程中显示出显著的调控作用。在AD患者脑内,miR-34a-5p水平上调,其重要的靶点是抗凋亡蛋白BCL-2(B-cell lymphoma-2),其抑制半胱天冬酶以及沉默信息调节因子1(silence information regulator 1, sirtuin 1, SIRT1),参与调节A $\beta$ 的产生和下游靶标,如含Rho相关卷曲螺旋蛋白激酶1(Rho-associated coiled-coil containing protein kinase 1, ROCK1)、AMPK、NF- $\kappa$ B或ADAM金属肽酶结构域10(ADAM metalloproteinase domain 10, ADAM10)<sup>[51]</sup>。此外,在AD患者和A $\beta$ 处理的MCN和N2a细胞中,添加外源模拟物miR-34a-5p能够靶向BACE1减弱A $\beta$ 诱导的细胞凋亡和氧化应激<sup>[41]</sup>,可见miR-34a-5p通过靶向抗凋亡蛋白BCL2和BACE1调控细胞凋亡和氧化应激。同时,miR-30a-5p也被证明通过下调ADAM10和SIRT1来抑制非淀粉样蛋白生成途径,从而促进A $\beta_{1-42}$ 过剩<sup>[52]</sup>。而上调的miR-25及其家族抑制促凋亡促凋亡肿瘤蛋白53(tumor protein 53, TP53)及其介质并减少神经元凋亡过程<sup>[53]</sup>。而miR-139-5p的上调通过调节Notch1减轻大鼠海马神经元自发性癫痫诱导的细胞凋亡<sup>[48]</sup>。有研究表明,miR-449a可能通过靶向细胞周期蛋白D1和蛋白磷酸酶细胞分裂周期25A(cell division cycle 25A, CDC25A)来阻止神经元凋亡,此外,在3 $\times$ Tg-AD小鼠大脑中递送慢病毒介导的miR-449a显著逆转了与AD相关的学习和记忆缺陷<sup>[54]</sup>。另有研究表明,抑制Notch1信号通路减慢神经胶质瘤细胞增殖,同时加速细胞凋亡<sup>[55]</sup>。综上所述,Notch信号通路相关miRNA存在通过作用于下游其他靶标调控细胞凋亡来减缓AD发展的潜在可行性。此外,miRNA已被证明在多种癌症中异常表达,它可通过调节肿瘤细胞增殖和凋亡参与肿瘤发生发展。如miR-139-5p

在结肠癌中抑制 Notch1 抑制细胞增殖和迁移, 促进细胞凋亡和细胞周期阻滞<sup>[56]</sup>。miR-449a 在甲状腺癌中, 抑制 Notch1 癌细胞的增殖和侵袭, 促进细胞凋亡<sup>[57]</sup>。因此, miRNA-Notch-细胞凋亡在探明 AD 的发病机制上可能是存在较大研究价值的网络, 凸显了此路径在艰难的治疗研发中的存在巨大潜力。

综上所述, miRNA 通过调节 Notch1 在 AD 的多个病理过程中发挥重要作用, 尤其是在神经发生、神经炎症、氧化应激和细胞凋亡等方面 (表 2, 图 5)。近年来, 随着生物医学技术的不断革新, miRNA 作为新型疗法, 结合基因组学、转录组学和生物信息学等技术手段在神经退行性疾病治疗方面显示出了潜力。相较于传统治疗, miRNA 在调控基因表达过程中表现出高度选择性和精准性。每个 miRNA 能够同时调控多个靶基因, 而一个靶基因也可能受到多个 miRNA 的调节。这种多对多的调控关系使得 miRNA 能够以非常精细的方式调节多种复杂的病理生理过程。此外, miRNA 模拟物在细胞内的稳定性和长效性也较高, 可以持续地影响基因表达, 实现长期的治疗效果。因此, 深入研究 miRNA 与 Notch 通路的相互作用及其在 AD 中的具体机制, 将有助于开发更为精准的诊断与治疗手段。

## 4 lncRNA在Notch信号通路调控中的作用

lncRNA 是一类长度超过 200 nt 且不具有蛋白质编码能力的 RNA 分子, 现有研究表明, lncRNA 作为基因表达的调节器, 通过对表观遗传、转录和转录后水平的修饰在不同的疾病中发挥着至关重要的作用<sup>[58-59]</sup>。近年来研究发现, lncRNA 在中枢神经系统中起着重要作用, 且 lncRNA 的表达失调与 AD 在内的多种类型神经疾病有关<sup>[60]</sup>。另有研究表明, lncRNA 与 Notch 信号通路之间存在复杂的相互作用, 二者在许多生理和病理过程中相互调节, 因此, 探索 lncRNA 靶向 Notch1 及其相关 miRNA 在 AD 等神经退行性疾病中的作用, 为疾病的早期诊断和靶向治疗提供新的研究方向。

### 4.1 lncRNA与Notch信号通路的相互作用

lncRNA 被证实在 AD 患者或动物模型中通过调节与 A $\beta$  和 tau 相关基因, 参与疾病的发生发展<sup>[61]</sup>。为进一步探索 lncRNA 在 AD 中的作用, 本文同样以检索式“(Alzheimer’s disease) AND (6个交集 lncRNA, 每个 lncRNA 之间检索逻辑为

OR)” 在 PubMed 中进行检索查看相关 lncRNA 在 AD 中的表达。文献检索发现, 关于 lncRNA 调控 Notch 信号通路在 AD 中的研究较为少见, 且对其分子机制和路径探索更少。相关研究多集中在 lncRNA 通过调控 Notch 信号通路调节癌细胞增殖, 凋亡过程。因此, 本文通过所筛选的交集 lncRNA 在 AD 中的现有研究, 结合 AD 复杂的发病机制以及 Notch 与 lncRNA 的相互作用在其他疾病中的应用, 探究 lncRNA 调控 Notch 信号通路对 AD 的潜在路径。

### 4.2 lncRNA调控AD的进展及潜在路径

#### 4.2.1 Notch信号通路相关lncRNA调控神经发生

近年来, 越来越多的研究表明, lncRNA 在神经发生及神经修复中发挥着重要作用。lncRNA 通过多条信号通路, 调控神经干细胞的增殖和分化, 进而影响神经元的存活与再生。例如, H19 通过 p53/Notch1 通路阻碍缺血性中风后的神经发生过程<sup>[62]</sup>, 此外, 在缺血性脑卒中, 过表达 H19 可抑制 p53、BCL2 相关 X 蛋白 (BCL2-associated X protein, Bax) 和细胞周期蛋白依赖性激酶抑制因子 1A (cyclin dependent kinase inhibitor 1A, CDKN1A) 的活性, 同时 Notch1 的表达也因 H19 过表达而抑制, 从而调节神经细胞增殖和凋亡<sup>[63]</sup>。在 AD 中, H19 可能通过类似的机制影响 Notch 信号通路的激活, 减少神经元的凋亡并促进神经发生过程中的神经干细胞分化为神经元, 进而影响神经元的存活和再生。而核旁斑组装转录本 1 (nuclear paraspeckle assembly transcript 1, NEAT1) 同样在神经发生中发挥重要作用<sup>[64]</sup>。NEAT1 靶向 miR-124 调控 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路在脊髓和大脑中促进神经干细胞的增殖和分化<sup>[65]</sup>; 同时, miR-124 作为 NEAT1 的靶标, 能够通过调节 NEAT1 的表达反向调控其功能。这种反馈机制不仅调节了 NEAT1 在神经发生中的作用, 还进一步影响下游基因的表达和信号通路的活性。此外, 在 AD 中, NEAT1 可作为 miR-146a/34a 的分子海绵抑制 A $\beta$  诱导的细胞骨架蛋白降解, 并增加受体酪氨酸激酶样孤儿受体 1 (receptor tyrosine kinase-like orphan receptor 1, ROR1) 的表达。而 ROR1 在调节突触形成、神经突延伸和海马神经元突触传递中发挥作用。由此可见, NEAT1 在突触形成和神经环路建立中发挥重要作用。此外, NEAT1 通过其调控的 NEAT1-let7b-P21 轴在神经干细胞的增殖中同样发挥重要作用<sup>[66]</sup>。而 Katsel 等<sup>[67]</sup> 研究发现, NEAT1 不仅促进



神经干细胞分化为神经元,还能促进其分化为少突胶质细胞。在精神分裂症患者大脑中NEAT1的表达显著降低,并且伴随着少突胶质细胞数量的减少,这一作用进一步表明NEAT1在神经发生过程中具有多重调控功能。综上所述,NEAT1与miRNA的相互作用可能通过调控Notch信号通路,影响神经干细胞的增殖与分化,从而调节神经损伤后的修复过程并在AD的神经发生中发挥重要作用。生长抑制特异性基因5(growth arrest specific 5, GAS5)在神经发生中同样发挥着重要的作用,尤其是在海马区域的神经干细胞分化过程中。在AD中,海马区域的神经损伤是导致认知障碍的关键因素。研究发现,GAS5的过表达可促进海马神经干细胞分化为神经元,并增强学习与记忆功能<sup>[68]</sup>。结合生物信息学预测与文献研究,NEAT1、GAS5可通过靶向Notch通路及相关miRNA,即GAS5通过调控Notch信号通路,促进海马神经干细胞的分化与再生,进而增强认知功能的恢复,可能是治疗AD新的策略。

综上所述,lncRNA在神经发生中的作用日益受到重视,特别是它们通过调控Notch信号通路及其相关miRNA,影响神经干细胞的增殖与分化,进而调节神经损伤后的修复过程。H19、NEAT1和GAS5等lncRNA不仅在AD的神经发生中发挥关键作用,还可能为未来的AD治疗提供新的靶点和策略。

#### 4.2.2 Notch信号通路相关lncRNA改善神经炎症

神经炎症在AD的发病和进展中起着至关重要的作用,持续的神经炎症被认为是AD的第三大病理特征,可促进细胞外A $\beta$ 和细胞内NFTs形成,同时这些毒性物质又能加速神经炎症发展,形成恶性循环,加速疾病进展。研究表明,lncRNA在神经炎症中发挥着重要作用<sup>[69]</sup>。在AD大鼠海马组织中,母系表达基因3(maternally expressed gene 3, MEG3)的表达降低,而过表达MEG3不仅能够有效抑制海马神经元的病理损伤,还有助于提高空间学习能力和记忆能力。MEG3通过降低A $\beta$ 表达、抑制炎症反应和氧化应激从而发挥保护。此外,MEG3上调通过抑制PI3K/Akt信号通路减轻神经元损伤并抑制AD海马组织中星形胶质细胞的激活,改善认知障碍。这些机制表明,MEG3可能通过减少神经炎症和神经元损伤,改善AD患者的认知功能<sup>[70]</sup>。NEAT1作为另一个重要的lncRNA,在AD的神经炎症中起着关键作用。NEAT1的敲低通过

激活miRNA-193a介导的环磷腺苷效应元件结合蛋白(CAMP-response element binding protein, CREB)/脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)和核转录因子红系2相关因子2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, NRF2)/醌氧化还原酶1(NAD(P)H quinone dehydrogenase 1, NQO1)通路,能够有效减少神经元损伤、炎症反应<sup>[71]</sup>。此外,NEAT1还作为调节因子通过调节miR-124/BACE1轴,促进AD的发生发展<sup>[72]</sup>。而研究表明,X染色体失活特异转录本(X inactive specific transcript, XIST)则通过调控小胶质细胞M1/M2极化来调控炎症反应。下调XIST通过miR-107/PI3K/Akt通路调节小胶质细胞的极化状态,有效减轻A $\beta_{1-42}$ 诱导的神经毒性<sup>[73]</sup>。此外,XIST的沉默还通过miR-124减弱BACE1表达,进一步抑制了神经炎症和A $\beta$ 积累。核内小RNA宿主基因14(small nucleolar RNA host gene 14, SNHG14)在AD中的作用也为研究提供了新的视角。研究发现,AD患者中SNHG14的过表达与运动后认知功能的下降相关。在APP/PS1双转基因小鼠中,SNHG14的上调逆转了运动对认知功能的保护作用。SNHG14的过表达还抑制了IL-6、IL-1 $\beta$ 和肿瘤坏死因子 $\alpha$ (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )等炎症因子的表达,表明SNHG14在AD中的炎症反应中扮演着重要角色<sup>[74]</sup>。而运动通过降低SNHG14的水平,能够有效改善认知障碍和减少炎症活动。此外,核苷酸结合结构域富含亮氨酸重复序列和含热蛋白结构域受体3(nucleotide-binding domain leucine rich repeat and pyrin domain-containing receptor 3, NLRP3)是星形胶质细胞中miR-223-3p的直接靶标,SNHG14可以充当miR-223-3p的分子海绵,因此,SNHG14可通过与miR-223-3p相互作用抑制星形胶质细胞NLRP3炎症小体<sup>[75]</sup>。

综上所述,Notch信号通路相关lncRNA在神经炎症和神经修复中发挥着重要作用。MEG3、NEAT1、XIST和SNHG14等lncRNA在神经炎症中通过调控下游靶标发挥关键作用,但这些lncRNA与Notch信号通路及相关miRNA的相互作用机制研究较少。结合预测网站结果,这些lncRNA与Notch1及相关miRNA之间存在相互作用靶点,且在癌症等疾病中已验证。因此,lncRNA-miRNA形成内源性竞争网络通过调控Notch信号通路,调节神经炎症,从而干预AD发生发展。该网络可作为

治疗AD的潜在路径, 值得进一步探索和研究。

#### 4.2.3 Notch信号通路相关lncRNA改善氧化应激

尽管多数研究表明, AD的病理假说众多且每个病理途径独立进行, 但都存在与氧化应激的联系, 氧化应激是连接各种途径的关键“桥梁”。氧化应激目前也被认为是AD的关键病因, 可通过加速神经坏死、炎症反应和氧化应激来促进AD的发展<sup>[76]</sup>。lncRNA可以通过竞争miRNA调控许多参与抗氧化防御途径的基因, 对神经元分化、存活和活性至关重要。研究表明, 在AD中, NEAT1敲低通过激活miR-193a介导的CREB/BDNF和NRF2/NQO1通路来减少神经元损伤、神经炎症和氧化应激<sup>[71]</sup>。而Sunwoo等<sup>[77]</sup>发现, NEAT1的过表达保护了N2a细胞中H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>诱导的氧化损伤。同样, MEG3上调通过抑制PI3K/Akt信号通路减少神经炎症和神经元损伤, 改善AD患者的认知功能<sup>[70]</sup>, XIST敲低减弱A $\beta$ <sub>25-35</sub>通过靶向miR-132诱导原代培养大鼠海马神经元的毒性、氧化应激和细胞凋亡<sup>[78]</sup>。可见, Notch相关lncRNA作用广泛, 通过调节抗氧化通路, 炎症反应改善氧化应激。另外, 在不同阶段的帕金森病(Parkinson's disease, PD)患者中, 脑脊液及外周血中的NEAT1表达均上调, 而沉默NEAT1可抑制MPP<sup>+</sup>诱导的PC12细胞氧化应激水平和炎症因子的分泌<sup>[79]</sup>。这意味着NEAT1与神经系统疾病内异常升高的氧化应激水平存在密切关联, 但是否靶向Notch信号通路及相关miRNA改善氧化应激的机制需要更加深入的研究。另有研究表明, 敲低SNHG14通过miR-199b/水孔蛋白4(aquaporin 4, AQP4)轴抑制炎症和氧化应激减轻缺血性脑损伤<sup>[80]</sup>, 在1-甲基-4-苯基-1, 2, 3, 6-四氢吡啶(1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine, MPTP)介导的PD小鼠模型和MPP<sup>+</sup>诱导的SK-N-SH细胞中, 敲低SNHG14或NFAT5, 或者过表达miR-375-3p, 均能有效逆转MPP<sup>+</sup>诱导的炎症反应和氧化应激损伤。从机制上看, SNHG14通过激活miR-375/NFAT5轴诱导MPP<sup>+</sup>相关的神经元损伤<sup>[81]</sup>, 此外, 在MPP<sup>+</sup>处理的SK-N-SH细胞中, 敲除SNHG14通过miR-519a-3p/自噬相关基因10(autophagy-related gene 10, ATG10)减轻氧化应激, 从而缓解MPP<sup>+</sup>诱导的SK-N-SH细胞损伤<sup>[82]</sup>。综上, 这些lncRNA在PD氧化应激中发挥着重要的作用, 而AD和PD作为两种常见的因氧化应激导致的神经退行性疾病, 相关lncRNA在AD中是否存在类似的作用是进一步的研究方向。

综上所述, 氧化应激在AD的发生发展中扮演着重要角色, 而Notch信号通路相关lncRNA, 如MEG3、NEAT1、SNHG14等lncRNA通过不同机制调控氧化应激和炎症反应, 减缓神经退行性疾病的病理进程。未来, 靶向这些lncRNA调控Notch信号通路的研究, 将为AD的治疗带来新的希望。

#### 4.2.4 Notch信号通路相关lncRNA调控细胞周期和细胞凋亡

AD可导致神经元细胞的广泛凋亡, 但其具体致病机制至今仍不明确<sup>[83]</sup>。研究已表明, miRNA-Notch-细胞凋亡在AD的发病机制中可能存在调控网络, 而lncRNA是否能通过与miRNA相互作用调节凋亡相关基因的表达, 从而参与细胞周期和细胞凋亡的调控影响AD的发生与发展仍值得进一步研究。研究表明, MEG3的上调能够诱导神经元细胞周期的改变引发坏死性凋亡, 通过药理学或遗传学下调MEG3并抑制坏死性凋亡, 可以挽救神经元细胞丢失。该模型为AD的治疗提供了潜在治疗方法<sup>[84]</sup>。另有研究表明, NEAT1通过与miR-27a-3p相互作用, 调控SH-SY5Y细胞的细胞凋亡和增殖, 引起A $\beta$ 沉积和tau蛋白磷酸化的增加, 从而参与AD的发生发展。此外, NEAT1能够充当miR-124、miR-107和miR-27a-3p的分子海绵, 增加A $\beta$ 和tau蛋白的磷酸化水平, 导致A $\beta$ 诱导细胞凋亡和抑制神经元细胞活力<sup>[85]</sup>。这些研究表明, NEAT1通过多重机制在AD的发生与发展中扮演着重要角色。另外, 在缺血性中风中, XIST通过抑制miR-25-3p加剧脑损伤。在AD中, 敲低XIST不仅可以抑制miR-132诱导的神经毒性和氧化应激, 还可以促进细胞凋亡<sup>[78]</sup>。综上所述, XIST可与其miRNA靶标相互作用, 促进细胞凋亡。结合预测网站, XIST、miR-25-3p可相互作用调控Notch1, 因此推测lncRNA-miRNA-Notch1调控网络可能是治疗AD的潜在路径。此外, 长链非编码RNA1311(long intergenic non-protein coding RNA 1311, LINC01311)与miR-146a-5p的相互作用在AD的调控中具有重要意义。在A $\beta$ <sub>1-42</sub>诱导的SH-SY5Y细胞模型中, LINC01311的上调和miR-146a-5p的下调能够减轻细胞凋亡、自噬、增殖减慢以及APP积累等症状。值得注意的是, miR-146a-5p的过表达逆转了LINC01311对神经损伤的保护作用, 揭示了LINC01311/miR-146a-5p轴在AD中的重要调节作用<sup>[86]</sup>。

综上所述, Notch信号通路相关的lncRNA在

调控细胞周期、细胞凋亡以及神经元功能中的作用为AD的研究提供了新的视角(表2,图5)。通过这些lncRNA的表观遗传调控,可以改善AD的病理症状并提供潜在的治疗靶点。未来的研究应进一步探讨这些lncRNA与Notch信号通路的关系,并探索它们在临床治疗中的应用潜力。lncRNA通过与miRNA相互作用、调节Notch信号通路及其相关基因,参与神经发生、神经炎症、氧化应激和细胞凋亡等过程,进而影响AD的发生与进展。同

时,lncRNA的研究为AD的早期诊断与治疗提供了新的方向。靶向lncRNA或其调控的Notch信号通路相关基因,可能成为一种新的治疗策略。此外,lncRNA作为生物标志物在AD的早期筛查中也具有潜力。然而,尽管lncRNA在AD中的作用日益受到关注,现阶段大多数研究仍处于实验室阶段,尚未进入临床应用。未来的研究需要进一步明确lncRNA与Notch信号通路之间的精确调控关系,并评估其作为治疗靶点的安全性及有效性。

Table 2 Function and classification of Notch1-related ncRNA

表2 Notch1相关ncRNA的功能及分类

功能	非编码RNA	参考文献
神经发生	miR-25-3p, miR-139-5p, miR-449b-5p, miR-34a-5p, miR-200b-3p, NEAT1, miR-34c-5p, miR-200c-3p, GAS5	[32, 34-39, 64-68]
神经炎症	miR-34a-5p, MEG3, XIST, miR-92a-3p, NEAT1, SNHG14	[41-44, 70-75]
氧化应激	miR-34a-5p, NEAT1, XIST, miR-139-5p, MEG3, SNHG14	[46-48, 77-82]
细胞周期与细胞凋亡	miR-25-3p, miR-363-3p, NEAT1, miR-30a-5p, miR-3163, XIST, miR-34a-5p, miR-449a, LINC01311, miR-92b-3p, miR-449c-5p, miR-139-5p, MEG3	[51-57, 84-86]
未知	miR-2682-5p, miR-4640-5p, miR-4726-5p	-

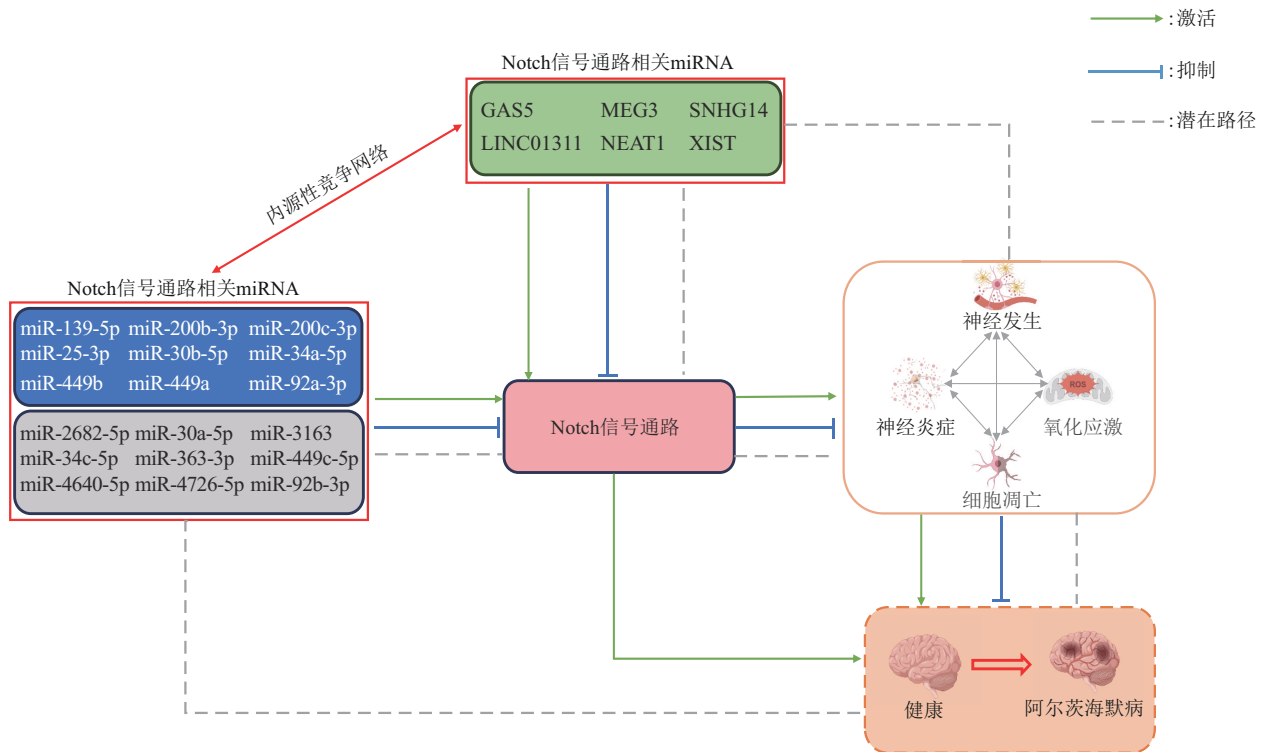


Fig. 5 Potential pathways of Notch signaling pathway-related ncRNAs regulating AD

图5 Notch信号通路相关ncRNA调控AD的潜在路径图

MEG3: 母系表达基因3 (maternally expressed gene 3); SNHG14: 核内小RNA宿主基因14 (small nucleolar RNA host gene 14); LINC01311: 长链非编码RNA1311 (long intergenic non-protein coding RNA 1311); XIST: X染色体失活特异转录本 (X inactive specific transcript); GAS5: 生长抑制特异性基因5 (growth arrest specific 5); NEAT1: 核旁斑组装转录本1 (nuclear paraspeckle assembly transcript 1)。

## 5 总结与展望

Notch 信号通路已被证实参与多种生理过程的调节, 其异常激活在AD的发生发展中扮演着重要角色。近年来, ncRNA 作为重要的调控因子, 逐渐成为神经退行性疾病研究的热点。本文通过对 Notch 信号通路相关 ncRNA 进行预测并综述相关 ncRNA 对 AD 关键病理机制 (神经发生、神经炎症、氧化应激和细胞凋亡) 的影响及其在其他疾病中的调控作用, 发现 ncRNA 与 Notch 信号通路之间的交叉调控可能为 AD 的治疗提供新的路径和方法。然而, 本文的主要局限在于尚不清楚 Notch 信号通路的其他成分 (如 Notch2、Notch3) 及其相关 ncRNA 是否同样存在类似的调控机制, 另外, 目前 ncRNA 通过调控 Notch 信号通路参与 AD 的直接证据尚不充分。因此, 未来的研究应着重于以下几个方面: a. 结合多组学技术手段, 系统性地筛选与 Notch 信号通路相关的其他 ncRNA, 并构建其在 AD 及其他神经退行性疾病中的动态调控网络; b. 通过实验验证 ncRNA 通过调控 Notch 信号通路延缓 AD 及其他神经退行性疾病进展的可能性, 探索其作为诊断标志物和治疗靶点的临床应用价值; c. 注重将基础研究成果转化为临床应用, 开发基于 ncRNA 的早期诊断试剂盒或设计靶向 Notch 信号通路的小分子药物和基因治疗策略。总之, ncRNA 与 Notch 信号通路的相互作用在 AD 中的调控机制是新的研究路径。随着技术的进步和研究的深入, 有望揭示这一复杂调控网络的全貌, 为 AD 的早期诊断和治疗提供新的思路和方法。

## 参 考 文 献

- [1] Reitz C, Brayne C, Mayeux R. Epidemiology of Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol*, 2011, **7**(3): 137-152
- [2] Parambath S, Selvrjaj N R, Venugopal P, *et al*. Notch signaling: an emerging paradigm in the pathogenesis of reproductive disorders and diverse pathological conditions. *Int J Mol Sci*, 2024, **25**(10): 5423
- [3] Alberi L, Hoey S E, Brai E, *et al*. Notch signaling in the brain: in good and bad times. *Ageing Res Rev*, 2013, **12**(3): 801-814
- [4] Delay C, Mandemakers W, Hébert S S. microRNAs in Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis*, 2012, **46**(2): 285-290
- [5] Schonrock N, Götz J. Decoding the non-coding RNAs in Alzheimer's disease. *Cell Mol Life Sci*, 2012, **69**(21): 3543-3559
- [6] Zhou B, Lin W, Long Y, *et al*. Notch signaling pathway: architecture, disease, and therapeutics. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, **7**(1): 95
- [7] Tricarico P M, Crovella S. Notch signaling in health and disease. *Int J Mol Sci*, 2023, **24**(22): 16113
- [8] Kopan R, Ilagan M X. The canonical Notch signaling pathway: unfolding the activation mechanism. *Cell*, 2009, **137**(2): 216-233
- [9] Breunig J J, Silbereis J, Vaccarino F M, *et al*. Notch regulates cell fate and dendrite morphology of newborn neurons in the postnatal dentate gyrus. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, **104**(51): 20558-20563
- [10] Folke J, Pakkenberg B, Brudek T. Impaired Wnt signaling in the prefrontal cortex of Alzheimer's disease. *Mol Neurobiol*, 2019, **56**(2): 873-891
- [11] Razani E, Pourbagheri-Sigaroodi A, Safaroghli-Azar A, *et al*. The PI3K/Akt signaling axis in Alzheimer's disease: a valuable target to stimulate or suppress?. *Cell Stress Chaperones*, 2021, **26**(6): 871-887
- [12] Zhang W, Liu H T. MAPK signal pathways in the regulation of cell proliferation in mammalian cells. *Cell Res*, 2002, **12**(1): 9-18
- [13] Sharma P, Srivastava P, Seth A, *et al*. Comprehensive review of mechanisms of pathogenesis involved in Alzheimer's disease and potential therapeutic strategies. *Prog Neurobiol*, 2019, **174**: 53-89
- [14] De la Rosa-Prieto C, Saiz-Sanchez D, Ubeda-Banon I, *et al*. Neurogenesis, neurodegeneration, interneuron vulnerability, and amyloid- $\beta$  in the olfactory bulb of APP/PS1 mouse model of Alzheimer's disease. *Front Neurosci*, 2016, **10**: 227
- [15] Brai E, Alina Raio N, Alberi L. Notch1 hallmarks fibrillary depositions in sporadic Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol Commun*, 2016, **4**(1): 64
- [16] Placanica L, Zhu L, Li Y M. Gender- and age-dependent gamma-secretase activity in mouse brain and its implication in sporadic Alzheimer disease. *PLoS One*, 2009, **4**(4): e5088
- [17] Veeraraghavalu K, Choi S H, Zhang X, *et al*. Presenilin 1 mutants impair the self-renewal and differentiation of adult murine subventricular zone-neuronal progenitors *via* cell-autonomous mechanisms involving Notch signaling. *J Neurosci*, 2010, **30**(20): 6903-6915
- [18] Wang Y, Chan S L, Miele L, *et al*. Involvement of Notch signaling in hippocampal synaptic plasticity. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, **101**(25): 9458-9462
- [19] Costa R M, Honjo T, Silva A J. Learning and memory deficits in Notch mutant mice. *Curr Biol*, 2003, **13**(15): 1348-1354
- [20] 刘醒然, 张蒙, 寇现娟. Hippo 信号通路及其相关 miRNA 在阿尔茨海默病与帕金森病中的潜在作用机制. *生物化学与生物物理进展*, 2024, **51**(7): 1485-1509
- [21] Liu X R, Zhang M, Kou X J. *Prog Biochem Biophys*, 2024, **51**(7): 1485-1509
- [22] Su L, Li R, Zhang Z, *et al*. Identification of altered exosomal microRNAs and mRNAs in Alzheimer's disease. *Ageing Res Rev*, 2022, **73**: 101497
- [23] Ou G Y, Lin W W, Zhao W J. Construction of long noncoding RNA-associated ceRNA networks reveals potential biomarkers in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*, 2021, **82**(1): 169-183
- [24] Yu W, Wang M, Zhang Y. Construction of lncRNA-ceRNA networks to reveal the potential role of lFng/Notch1 signaling pathway in Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res*, 2022, **19**(11): 772-784

- [24] Krol J, Loedige I, Filipowicz W. The widespread regulation of microRNA biogenesis, function and decay. *Nat Rev Genet*, 2010, **11**(9): 597-610
- [25] Wang Z, Li Y, Kong D, *et al.* Cross-talk between miRNA and Notch signaling pathways in tumor development and progression. *Cancer Lett*, 2010, **292**(2): 141-148
- [26] Li Y, Guessous F, Zhang Y, *et al.* microRNA-34a inhibits glioblastoma growth by targeting multiple oncogenes. *Cancer Res*, 2009, **69**(19): 7569-7576
- [27] Moreno-Jiménez E P, Flor-García M, Terreros-Roncal J, *et al.* Adult hippocampal neurogenesis is abundant in neurologically healthy subjects and drops sharply in patients with Alzheimer's disease. *Nat Med*, 2019, **25**(4): 554-560
- [28] Mu Y, Gage F H. Adult hippocampal neurogenesis and its role in Alzheimer's disease. *Mol Neurodegener*, 2011, **6**(1): 85
- [29] Guo X. A state-of-the-art review on miRNA in prevention and treatment of Alzheimer's disease. *J Zhejiang Univ (Med Sci)*, 2023, **52**(4): 485-498
- [30] Song Y, Shi R, Liu Y, *et al.* M2 microglia extracellular vesicle miR-124 regulates neural stem cell differentiation in ischemic stroke *via* AAK1/NOTCH. *Stroke*, 2023, **54**(10): 2629-2639
- [31] Gao F, Zhang Y F, Zhang Z P, *et al.* miR-342-5p regulates neural stem cell proliferation and differentiation downstream to Notch signaling in mice. *Stem Cell Rep*, 2017, **8**(4): 1032-1045
- [32] Li S, Yang Y, Li N, *et al.* Limb remote ischemic conditioning promotes neurogenesis after cerebral ischemia by modulating miR-449b/Notch1 pathway in mice. *Biomolecules*, 2022, **12**(8): 1137
- [33] Qiao J, Zhao J, Chang S, *et al.* microRNA-153 improves the neurogenesis of neural stem cells and enhances the cognitive ability of aged mice through the Notch signaling pathway. *Cell Death Differ*, 2020, **27**(2): 808-825
- [34] Cosín-Tomás M, Antonell A, Lladó A, *et al.* Plasma miR-34a-5p and miR-545-3p as early biomarkers of Alzheimer's disease: potential and limitations. *Mol Neurobiol*, 2017, **54**(7): 5550-5562
- [35] Song Y, Hu M, Zhang J, *et al.* A novel mechanism of synaptic and cognitive impairments mediated *via* microRNA-30b in Alzheimer's disease. *EBioMedicine*, 2019, **39**: 409-421
- [36] Brett J O, Renault V M, Rafalski V A, *et al.* The microRNA cluster miR-106b~25 regulates adult neural stem/progenitor cell proliferation and neuronal differentiation. *Aging (Albany NY)*, 2011, **3**(2): 108-124
- [37] Gunasekaran S, Omkumar R V. miR-146a and miR-200b alter cognition by targeting NMDA receptor subunits. *iScience*, 2022, **25**(12): 105515
- [38] Higaki S, Muramatsu M, Matsuda A, *et al.* Defensive effect of microRNA-200b/c against amyloid-beta peptide-induced toxicity in Alzheimer's disease models. *PLoS One*, 2018, **13**(5): e0196929
- [39] Puhakka N, Bot A M, Vuokila N, *et al.* Chronically dysregulated NOTCH1 interactome in the dentate gyrus after traumatic brain injury. *PLoS One*, 2017, **12**(3): e0172521
- [40] Rauf A, Badoni H, Abu-Izneid T, *et al.* Neuroinflammatory markers: key indicators in the pathology of neurodegenerative diseases. *Molecules*, 2022, **27**(10): 3194
- [41] Li P, Xu Y, Wang B, *et al.* miR-34a-5p and miR-125b-5p attenuate A $\beta$ -induced neurotoxicity through targeting BACE1. *J Neurol Sci*, 2020, **413**: 116793
- [42] La Rosa F, Agostini S, Piancone F, *et al.* TREM2 expression and amyloid-beta phagocytosis in Alzheimer's disease. *Int J Mol Sci*, 2023, **24**(10): 8626
- [43] Chen W, Liu Y, Chen J, *et al.* Long-term co-exposure DBP and BaP causes imbalance in liver macrophages polarization *via* activation of Notch signaling regulated by miR-34a-5p in rats. *Chem Biol Interact*, 2022, **359**: 109919
- [44] Qiu A W, Wang N Y, Yin W J, *et al.* Retinal Müller cell-released exosomal miR-92a-3p delivers interleukin-17A signal by targeting Notch-1 to promote diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2025, **66**(1): 1
- [45] Dhapola R, Beura S K, Sharma P, *et al.* Oxidative stress in Alzheimer's disease: current knowledge of signaling pathways and therapeutics. *Mol Biol Rep*, 2024, **51**(1): 48
- [46] Wang Z, Wang Z, Wang T, *et al.* Inhibition of miR-34a-5p protected myocardial ischemia reperfusion injury-induced apoptosis and reactive oxygen species accumulation through regulation of Notch Receptor 1 signaling. *Rev Cardiovasc Med*, 2019, **20**(3): 187-197
- [47] Wei H, Huang L, Wei F, *et al.* Up-regulation of miR-139-5p protects diabetic mice from liver tissue damage and oxidative stress through inhibiting Notch signaling pathway. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2020, **52**(4): 390-400
- [48] Zhao C, Yang F, Wei X, *et al.* miR-139-5p upregulation alleviated spontaneous recurrent epileptiform discharge-induced oxidative stress and apoptosis in rat hippocampal neurons *via* regulating the Notch pathway. *Cell Biol Int*, 2021, **45**(2): 463-476
- [49] Li J, Li Q, Lin L, *et al.* Targeting the Notch1 oncogene by miR-139-5p inhibits glioma metastasis and epithelial-mesenchymal transition (EMT). *BMC Neurol*, 2018, **18**(1): 133
- [50] Zhang L, Li G, Wang X, *et al.* lncRNA SNHG3 acts as oncogene in ovarian cancer through miR-139-5p and Notch1. *Oncol Lett*, 2021, **21**(2): 122
- [51] Kiko T, Nakagawa K, Tsuduki T, *et al.* microRNAs in plasma and cerebrospinal fluid as potential markers for Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*, 2014, **39**(2): 253-259
- [52] Sun T, Zhao K, Liu M, *et al.* miR-30a-5p induces A $\beta$  production *via* inhibiting the nonamyloidogenic pathway in Alzheimer's disease. *Pharmacol Res*, 2022, **178**: 106153
- [53] Kumar M, Lu Z, Takwi AA, *et al.* Negative regulation of the tumor suppressor p53 gene by microRNAs. *Oncogene*, 2011, **30**(7): 843-853
- [54] Chauhan M, Singh K, Chongtham C, *et al.* miR-449a mediated repression of the cell cycle machinery prevents neuronal apoptosis. *J Biol Chem*, 2024, **300**(9): 107698
- [55] Wang B Q, Yang B, Yang H C, *et al.* microRNA-499a decelerates glioma cell proliferation while accelerating apoptosis through the suppression of Notch1 and the MAPK signaling pathway. *Brain Res Bull*, 2018, **142**: 96-106
- [56] Zhang L, Dong Y, Zhu N, *et al.* microRNA-139-5p exerts tumor suppressor function by targeting NOTCH1 in colorectal cancer.

- Mol Cancer, 2014, **13**: 124
- [57] Hou Y, Feng F, Yang R. Effect of miR-449a-mediated Notch signaling pathway on the proliferation, apoptosis and invasion of papillary thyroid carcinoma cells. *Oncol Rep*, 2020, **43**(2): 471-480
- [58] Bridges M C, Daulagala A C, Kourtidis A. LNCcation: lncRNA localization and function. *J Cell Biol*, 2021, **220**(2): e202009045
- [59] Ferrer J, Dimitrova N. Transcription regulation by long non-coding RNAs: mechanisms and disease relevance. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2024, **25**(5): 396-415
- [60] Yang S, Yang H, Luo Y, *et al.* Long non-coding RNAs in neurodegenerative diseases. *Neurochem Int*, 2021, **148**: 105096
- [61] Luo Q, Chen Y. Long noncoding RNAs and Alzheimer's disease. *Clin Interv Aging*, 2016, **11**: 867-872
- [62] Wang J, Cao B, Zhao H, *et al.* Long noncoding RNA H19 prevents neurogenesis in ischemic stroke through p53/Notch1 pathway. *Brain Res Bull*, 2019, **150**: 111-117
- [63] Sufianova G, Shumadalova A, Yao W, *et al.* Long non-coding RNAs as biomarkers and therapeutic targets for ischemic stroke. *Non Coding RNA Res*, 2022, **7**(4): 226-232
- [64] Cui Y, Yin Y, Xiao Z, *et al.* LncRNA Neat1 mediates miR-124-induced activation of Wnt/ $\beta$ -catenin signaling in spinal cord neural progenitor cells. *Stem Cell Res Ther*, 2019, **10**(1): 400
- [65] Hermann D M, Xin W, Bähr M, *et al.* Emerging roles of extracellular vesicle-associated non-coding RNAs in hypoxia: insights from cancer, myocardial infarction and ischemic stroke. *Theranostics*, 2022, **12**(13): 5776-5802
- [66] Han K, Kang N, Yu X, *et al.* lncRNA NEAT1-let 7b-P21 axis mediates the proliferation of neural stem cells cultured *in vitro* promoted by radial extracorporeal shock wave. *Regen Ther*, 2022, **21**: 139-147
- [67] Katsel P, Roussos P, Fam P, *et al.* The expression of long noncoding RNA NEAT1 is reduced in schizophrenia and modulates oligodendrocytes transcription. *NPJ Schizophr*, 2019, **5**(1): 3
- [68] Zhao H, Jin T, Cheng X, *et al.* GASS which is regulated by Lhx8 promotes the recovery of learning and memory in rats with cholinergic nerve injury. *Life Sci*, 2020, **260**: 118388
- [69] Yang R, Yang B, Liu W, *et al.* Emerging role of non-coding RNAs in neuroinflammation mediated by microglia and astrocytes. *J Neuroinflammation*, 2023, **20**(1): 173
- [70] Yi J, Chen B, Yao X, *et al.* Upregulation of the lncRNA MEG3 improves cognitive impairment, alleviates neuronal damage, and inhibits activation of astrocytes in hippocampus tissues in Alzheimer's disease through inactivating the PI3K/Akt signaling pathway. *J Cell Biochem*, 2019, **120**(10): 18053-18065
- [71] Li Y, Fan H, Ni M, *et al.* Targeting lncRNA NEAT1 hampers Alzheimer's disease progression. *Neuroscience*, 2023, **529**: 88-98
- [72] Zhao M Y, Wang G Q, Wang N N, *et al.* The long-non-coding RNA NEAT1 is a novel target for Alzheimer's disease progression via miR-124/BACE1 axis. *Neurol Res*, 2019, **41**(6): 489-497
- [73] Zhao K P, Wang X Y, Shao M Q, *et al.* Silencing of long noncoding RNA X-inactive specific transcript alleviates A $\beta$ 1-42-induced microglia-mediated neurotoxicity by shifting microglial M1/M2 polarization. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2023, **37**: 3946320231184988
- [74] He Y, Qiang Y. Mechanism of autonomic exercise improving cognitive function of Alzheimer's disease by regulating lncRNA SNHG14. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*, 2021, **36**: 15333175211027681
- [75] Duan R, Wang S Y, Wei B, *et al.* Angiotensin- (1-7) analogue AVE0991 modulates astrocyte-mediated neuroinflammation via lncRNA SNHG14/miR-223-3p/NLRP3 pathway and offers neuroprotection in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *J Inflamm Res*, 2021, **14**: 7007-7019
- [76] Bai R, Guo J, Ye X Y, *et al.* Oxidative stress: the core pathogenesis and mechanism of Alzheimer's disease. *Ageing Res Rev*, 2022, **77**: 101619
- [77] Sunwoo J S, Lee S T, Im W, *et al.* Altered expression of the long noncoding RNA NEAT1 in Huntington's disease. *Mol Neurobiol*, 2017, **54**(2): 1577-1586
- [78] Wang X, Wang C, Geng C, *et al.* LncRNA XIST knockdown attenuates A $\beta$ <sub>25-35</sub>-induced toxicity, oxidative stress, and apoptosis in primary cultured rat hippocampal neurons by targeting miR-132. *Int J Clin Exp Pathol*, 2018, **11**(8): 3915-3924
- [79] Wang Y, Li Z, Li J, *et al.* LncRNA NEAT1 promotes MPP<sup>+</sup> induced injury of PC12 cells and accelerates the progression of Parkinson's disease in mice through FUS mediated inhibition of PI3K/AKT/mTOR signalling pathway. *Exp Gerontol*, 2024, **191**: 112436
- [80] Zhang G, Li T, Chang X, *et al.* Long noncoding RNA SNHG14 promotes ischemic brain injury via regulating miR-199b/AQP4 axis. *Neurochem Res*, 2021, **46**(5): 1280-1290
- [81] Xu F, Bian N, Li X. SNHG14 elevates NFAT5 expression through sequestering miR-375-3p to promote MPP<sup>+</sup>-induced neuronal apoptosis, inflammation, and oxidative stress in Parkinson's disease. *Neurochem Res*, 2024, **49**(5): 1212-1225
- [82] Zhuang Z, Zhang L, Liu C. SNHG14 upregulation was a molecular mechanism underlying MPP<sup>+</sup> neurotoxicity in dopaminergic SK-N-SH cells via SNHG14-miR-519a-3p-ATG10 ceRNA pathway. *Neurotox Res*, 2022, **40**(2): 553-563
- [83] Amidfar M, de Oliveira J, Kucharska E, *et al.* The role of CREB and BDNF in neurobiology and treatment of Alzheimer's disease. *Life Sci*, 2020, **257**: 118020
- [84] Balusu S, Horré K, Thrupp N, *et al.* MEG3 activates necroptosis in human neuron xenografts modeling Alzheimer's disease. *Science*, 2023, **381**(6663): 1176-1182
- [85] Li K, Wang Z. lncRNA NEAT1: key player in neurodegenerative diseases. *Ageing Res Rev*, 2023, **86**: 101878
- [86] Fan Y, Zhang J, Zhuang X, *et al.* Epigenetic transcripts of LINC01311 and hsa-miR-146a-5p regulate neural development in a cellular model of Alzheimer's disease. *IUBMB Life*, 2021, **73**(7): 916-926

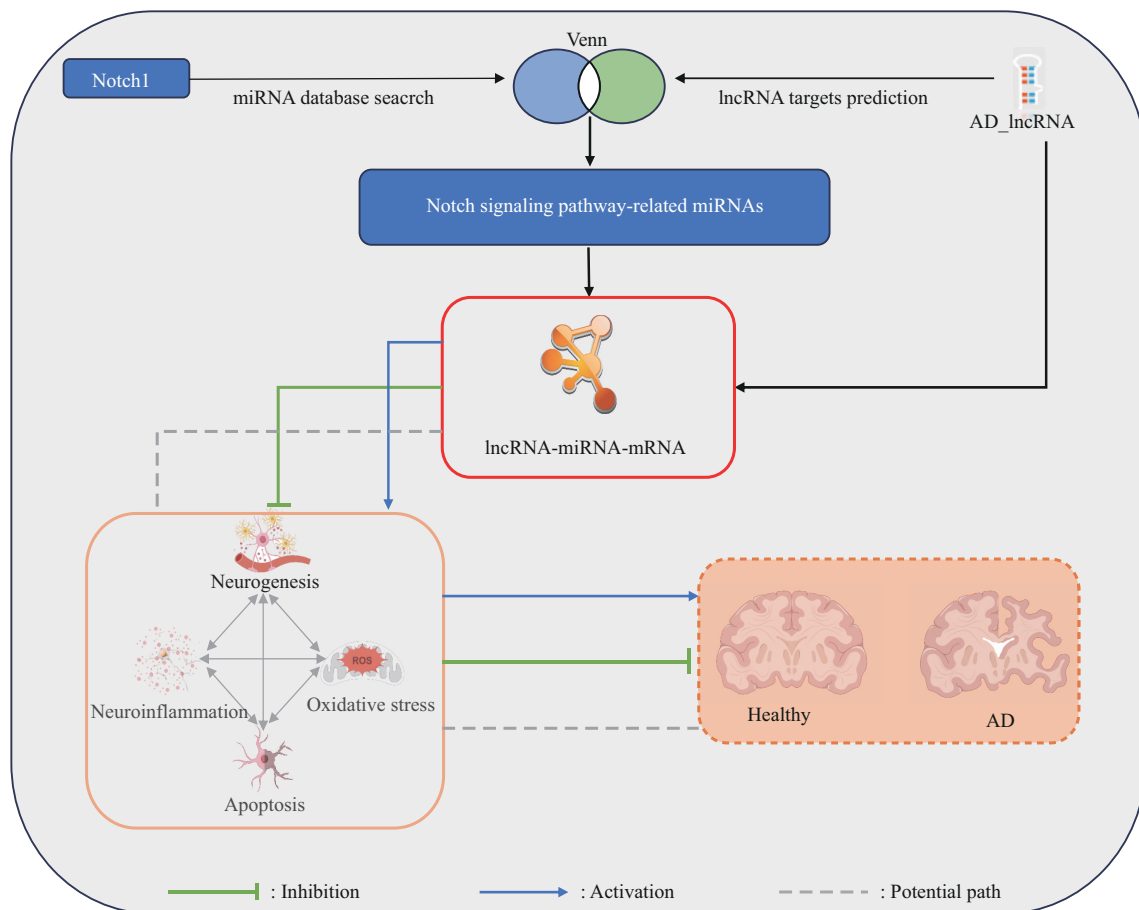
## Prediction of Potential Regulatory Pathways Involving The Notch Signaling Pathway and Its Associated Non-coding RNAs in Alzheimer 's Disease Based on Database Analysis\*

LÜ Meng-Lin<sup>1)</sup>, LIU Xing-Ran<sup>1,2)</sup>, KOU Xian-Juan<sup>1)\*\*</sup>

<sup>1)</sup>College of Sports Medicine, Wuhan Sports University, Wuhan 430079, China;

<sup>2)</sup>College of Physical Education and Health, Guangxi Medical University, Nanning 530021, China)

### Graphical abstract



\* This work was supported by grants from Key Project of Hubei Provincial Natural Science Foundation Innovation and Development Joint Fund (2024AFD242), the Major Projects of Philosophy and Social Sciences Research of Higher Education Institutions in Hubei Province (23ZD165), Guangxi Natural Science Foundation (2025GXNSFBA069048), and Excellent Young and Middle-aged Science and Technology Innovation Team Program for Higher Education Institutions of Hubei Province (T2024019).

\*\* Corresponding author.

Tel: 86-13627292193, E-mail: kouxianjuan@126.com

Received: February 28, 2025 Accepted: May 9, 2025

**Abstract** Alzheimer's disease (AD) is a chronic, progressive, and irreversible neurodegenerative disorder that typically begins with a subtle onset and progresses slowly. Pathologically, it is characterized by two hallmark features: the extracellular accumulation of amyloid  $\beta$ -protein ( $A\beta$ ), forming senile plaques, and the intracellular hyperphosphorylation of tau protein, resulting in neurofibrillary tangles (NFTs). These pathological changes are accompanied by substantial neuronal and synaptic loss, particularly in critical brain regions such as the cerebral cortex and hippocampus. Clinically, AD presents as a gradual decline in memory, language abilities, and spatial orientation, significantly impairing the quality of life of affected individuals. With the aging population steadily increasing in China, the incidence of AD is rising, making it a major public health concern that requires urgent attention. The growing societal and economic burden of AD underscores the pressing need to identify effective diagnostic biomarkers and develop novel therapeutic strategies. Among the various molecular signaling pathways involved in neurological disorders, the Notch signaling pathway is especially noteworthy due to its evolutionary conservation and regulatory roles in cell proliferation, differentiation, development, and apoptosis. In the central nervous system, Notch signaling is essential for neurodevelopment and synaptic plasticity and has been implicated in several neurodegenerative processes. Although some studies suggest that Notch signaling may influence AD-related pathology, its precise role in AD remains poorly understood. In particular, the interaction between Notch signaling and non-coding RNAs (ncRNAs)—key regulators of gene expression—has received limited attention. ncRNAs, including long non-coding RNAs (lncRNAs) and microRNAs (miRNAs), are known to exert extensive regulatory functions at both transcriptional and post-transcriptional levels. Dysregulation of these molecules has been widely associated with various diseases, including cancers, cardiovascular conditions, and neurodegenerative disorders. Notably, interactions between ncRNAs and major signaling pathways such as Notch can produce widespread biological effects. While such interactions have been increasingly reported in several disease models, comprehensive studies investigating the regulatory relationship between Notch signaling and ncRNAs in the context of AD remain scarce. Given the capacity of ncRNAs to modulate signaling cascades and form complex regulatory networks, a deeper understanding of their crosstalk with the Notch pathway could provide novel insights into AD pathogenesis and reveal potential targets for diagnosis and treatment. In this study, we investigated the regulatory landscape involving the Notch signaling pathway and associated ncRNAs in AD using bioinformatics approaches. By integrating data from multiple public databases, we systematically identified significantly dysregulated Notch pathway-related genes and their interacting ncRNAs in AD. Based on this analysis, we constructed a lncRNA-miRNA-mRNA regulatory network to elucidate the potential mechanisms linking Notch signaling to ncRNA-mediated gene regulation in AD pathogenesis. Furthermore, we explored the internal relationships and molecular mechanisms within this network and assessed the feasibility and clinical relevance of these molecules as early diagnostic biomarkers and potential therapeutic targets for AD. This study aims to deepen our understanding of the molecular basis of AD and offer novel strategies for its diagnosis and treatment.

**Key words** Alzheimer's disease, Notch signaling pathway, ncRNA, Notch1

**DOI:** 10.16476/j.pibb.2025.0090

**CSTR:** 32369.14.pibb.20250090