

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2009.05.022

· 综述 ·

## Notch 信号转导通路与原发肝癌

### Notch signaling pathway and primary liver cancer

蔡雄<sup>1</sup>综述;吴东<sup>1\*</sup>,卫立辛<sup>2</sup>,吴孟超<sup>1,2</sup>审阅(1. 第二军医大学东方肝胆外科医院肿瘤综合治疗科;2. 第二军医大学东方肝胆外科医院中美合作肿瘤免疫与基因治疗研究中心,上海 200438)

**[摘要]** Notch 信号转导通路由一组在进化上高度保守的细胞膜配体、受体及下游分子组成。细胞间受体配体作用可激活 Notch 信号转导过程,从而直接调节基因转录,使细胞基因表达受相邻细胞调控,Notch 信号在细胞分化、胚胎发育、组织自我更新过程中均发挥了重要的作用,许多病理过程(包括肿瘤)都有 Notch 信号参与。Notch 信号多作为癌基因促进肿瘤生长,但在某些组织也可起到诱导细胞分化、抑制肿瘤增殖的作用。肿瘤干细胞中 Notch 信号的改变可能发挥了关键性作用。目前认为,Notch 在肝癌中作为抑癌基因抑制肿瘤的生长,其机制初步被认为是 Notch1 使 JNK 活化、p53 高表达以及 Bcl-2 表达下调,从而诱导肝癌细胞凋亡,但尚待更加深入的研究。鉴于针对 Notch 信号通路的干预措施已经成为治疗肿瘤的新方式,该通路也有望成为肝癌的生物治疗新的靶点。

**[关键词]** Notch;信号转导;原发性肝癌

**[中图分类号]** R735.7; R730.2

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-385X(2009)05-0526-06

自 Morgan 于 1917 年发现 Notch 基因以来,人们对 Notch 结构与功能的研究不断深入。从胚胎发育、组织自我更新,到肿瘤的发生、发展,Notch 均发挥了重要的作用。特别在对肿瘤的研究中,从血液系统肿瘤到大部分器官的实体肿瘤,Notch 基因作为癌基因或者抑癌基因的观点得到了认同<sup>[1]</sup>。原发性肝癌是世界范围内排位第五的常见肿瘤和排位第三的致死性肿瘤,Notch 与之关系同样密切。本文对 Notch 在肿瘤特别是肝癌的研究情况作一综述。

## 1 Notch 信号转导通路的结构与调控

### 1.1 Notch 信号通路的结构

Notch 家族由一组在进化上高度保守的蛋白质组成。哺乳动物存在 4 种 Notch 受体(Notch1-4)以及 5 种配体,这些配体分别命名为 Delta-like-1、3、4(DLL1、DLL3、DLL4)和 Jagged1、Jagged2(JAG1、2)<sup>[2]</sup>。Notch 信号转导过程主要发生在细胞间,故 Notch 受体是由异二聚体组成的单跨膜分子,其配体同样为跨膜分子。Notch 受体胞外区主要包括串联的 36 个上皮生长因子样重复序列,3 个富含半胱氨酸的 LIN12 重复序列。与 LIN12 相接的异二聚体区结构域起到了非共价连接胞外段与栓膜的胞内段的作用。而胞内区包括 RBPjk 连接蛋白(RAM)、锚蛋白重复序列、转活结构域(TAD)、PEST 等结构域,其中锚蛋白重复序列介导了 Notch 与 CBF1/Su(H)的相互作用,而 PEST 结构域与 Notch 的降解有关<sup>[2]</sup>。目前已发现的 4 种 Notch 受体的主要区别在于 EGF 重复序列。

Notch 受体在作为受体的同时,也作为转录因子发挥巨大的作用。当两相邻细胞间受体配体作用后,受

体外功能区脱落,露出胞外的金属蛋白酶作用位点(S2)。ADAM/TACE 家族跨膜蛋白酶可作用于此位点,将 Notch 受体一分为二<sup>[3-4]</sup>。γ-分泌酶作用于跨膜段胞内的 S3/S4,释放出 NICD<sup>[5]</sup>。NICD 被转运到核内<sup>[6-7]</sup>,与转录因子 CSL 结合异二聚体化,招募 MAML 和 CBP/P300 与之结合<sup>[8-10]</sup>,从而激活转录活性。而当缺少 Notch 信号刺激时,CSL 通过结合数个共抑制分子达到抑制转录活性的作用<sup>[11]</sup>。

### 1.2 Notch 信号转导通路的靶基因

哺乳动物中,研究较为深入的 Notch 靶基因包括 Hes 和 Hey 基因家族。其中 Hes1、Hes5 和 Hes7 可被 Notch 诱导,而 Hey 基因家族的所有成员均能被诱导。Hes、Hey 表达的蛋白存在特异性识别并结合 DNA 的 helix-loop-helix 结构域,使之具备组成同二聚体或异二聚体的能力。该二聚体主要通过激活共抑制分子或封闭转录激活分子来实现对下游基因的转录抑制作用<sup>[12]</sup>。功能方面,Hes1 在神经系统、感觉器官、胰腺、内分泌细胞以及淋巴细胞的发育中起关键作用。单纯的 Hes5 或者 Hes3 缺失并不引起严重的后果,但当合并 Hes1 缺失时,能引起更明显的病理学改变<sup>[13]</sup>。如小鼠缺失 Hes1 及 Hes5 时的神经源性表型与 Notch1 基因敲除小鼠相同<sup>[14]</sup>。而 Hey 基因家族在心血管系统起关键作用。Hey1 以及 Hey2 缺失可复制 Notch1 基因敲除小鼠的表型,引起血管缺陷,包括受损的血管源

**[基金项目]** 国家自然科学基金资助项目(No. 30772101)。Supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 30772101)

**[作者简介]** 蔡雄(1984-),男,湖北省安陆市人,博士研究生,主要从事肝脏肿瘤方面的研究

\* 通信作者(Corresponding author)。E-mail: wuyuz@yahoo.com.cn

性重塑和动脉欠分化<sup>[15]</sup>。

同时,Notch 尚与其他信号通路相互作用,如 TGF- $\beta$ <sup>[16]</sup>、JAK-STAT、Ras<sup>[17]</sup> 以及 Wnt<sup>[18]</sup> 等,影响 Hes 及 Hey 的表达活性。

### 1.3 Notch 信号转导通路的调控

Notch 信号转导通路的结构较为简单,不存在第二信使,但是调控过程较为复杂。其信号主要由核内 NICD 浓度所调控。Notch 诱导的转录激活的下调主要依靠 NICD 的降解,而机制由 Mastermind 和 SKIP 两种蛋白来实现<sup>[19-20]</sup>。Mastermind 和 SKIP 可诱导激酶特异性地磷酸化 NICD 中的 TAD 和 PEST 结构域。磷酸化位点的泛素化导致了 NICD 的降解,从而达到阻断新的 NICD 入核的目的<sup>[21]</sup>。这种蛋白降解方式有效地调控了信号水平,使 NICD 始终处于合理的功能水平。

其次,胞吞作用可调节受体、跨膜配体以及其他相关细胞表面因子水平的稳态,故胞吞作用也被认为是调节 Notch 信号转导的关键机制<sup>[22]</sup>。研究<sup>[2]</sup>表明,突变导致的胞吞、再循环、小泡分选、多泡小体构建缺陷和 Notch 基因缺陷的表型相同,而这些都说明信号转导通路的激活受细胞内过程的调节,DSL 的内吞作用是 Notch 受体激活的基础。最早的例子是果蝇的 Shibire 突变体,在神经系统发生的过程中呈现出与 Notch 突变体相同的表型,说明胞吞作用不论在信号发送或信号接收细胞中,对配体依赖的 Notch 信号激活均起到十分重要的作用<sup>[23]</sup>。但是在脊椎动物中,DSL 配体的亚细胞定位尚缺乏足够的研究。在对斑马鱼的研究中发现,其神经上皮细胞中 DI 在胞内小泡中聚集<sup>[24]</sup>。

另外,Notch 信号受到泛素化作用和蛋白酶解作用的调控。一些 E3 泛素连接酶使泛素作用于 Notch 转导通路,介导其中分子的降解<sup>[25]</sup>。如 Su(dx)/Itch 介导 Notch 受体的胞吞作用,使之在溶酶体中降解,阻断了不恰当的配体非依赖 Notch 信号激活。Sel-10 泛素化核内的 NICD,实现对 Notch 信号的受体后抑制。众所周知,Numb 是 Notch 信号的负性调控分子,而 LNX (ligand of Numb-protein) 通过蛋白酶解 Numb 达到上调 Notch 信号的目的<sup>[26]</sup>。

## 2 Notch 信号转导通路 with 肿瘤

### 2.1 Notch 作为癌基因/抑癌基因在肿瘤发生、发展中的作用

最早的关于 Notch 与肿瘤的研究描述了 Notch1 的突变与急性 T 细胞型成淋巴细胞/淋巴细胞白血病 (T-ALL) 的关系。t(7;9)(q34;q34.3) 染色体易位导致 10% 的病例出现 Notch1 截短,缺失几乎所有的胞外亚单位<sup>[32]</sup>,从而出现 Notch1 的组成性激活和异常表达。

还有研究发现 50% 的 T-ALL 病例出现 Notch1 激活突变体,而并不出现或仅少部分出现 t(7;9) 染色体易位<sup>[28-30]</sup>。Notch 导致 T-ALL 的精确机制尚未被完全阐明,但已有的研究依然为 Notch 作为癌基因的论点提供了有力的证据:(1) 细胞周期相关基因在 T 细胞恶性肿瘤中可作为 Notch 的目的基因。Sicinska 等<sup>[31]</sup> 研究提示小鼠缺少 cyclin D3 对截短 Notch1 诱导的白血病发生过程有抵抗作用。(2) Notch 抑制 P53 基因在白血病的发生发展中起重要作用<sup>[32]</sup>,如 Beverly 等<sup>[33]</sup> 在抑制 ARF-mdm2-p53 肿瘤监控网络诱导的白血病生成过程中发现 Notch 抑制 p53 基因的现象可以说明这一点。(3) Notch1 对 T-ALL 细胞系细胞生长可起直接调节作用,而 c-MYC 在 T-ALL 中直接受 Notch1 的调控,强调了 Notch1 与 c-MYC 相互作用在肿瘤发病机制中的重要性<sup>[34]</sup>。

异常的 Notch 信号与实体肿瘤关系密切,包括乳腺癌、前列腺癌、肺癌、宫颈癌、肾癌等。以乳腺癌为例,最早的报道是在 Crech II 小鼠 MMTV 的研究中<sup>[35]</sup>。不同于携带癌基因的逆转录病毒,MMTV 插入基因组通过下调临近基因的表达来诱导肿瘤的发生。研究中,20% 的小鼠观察到 MMTV 插入 Notch4 基因后,导致 Notch4/Int3 被截短,只剩下穿膜区以及胞内区,使 Notch4 组成性激活。另外,MMTV 的插入也可导致 Notch1 的胞外段缺失。异常的 Notch 信号对乳腺癌发生的作用有多大呢? Weijzen 等<sup>[17]</sup> 发现约三分之二的病例 Notch1 阳性。一系列研究<sup>[36-37]</sup> 发现半数乳腺癌患者 numb 表达缺失,这部分患者预后较差,与 Notch 信号激活导致的 P53 活性降低及化疗抗性上升有关。另外,乳腺癌中高表达 JAG1 和 Notch1 的患者预后较差,Notch2 高表达的患者预后较好,均提示 Notch 的表达水平可能作为预测乳腺癌患者预后的指标<sup>[38]</sup>。目前针对 Notch 信号通路的抗肿瘤治疗研究不仅获得了理论上的进展<sup>[39-40]</sup>,有些药物如  $\gamma$ -分泌酶 MK-0752 (Merck) 已经进入了临床试验阶段<sup>[41]</sup>。

Notch 作为癌基因促进肿瘤发生、发展的基本机制可以理解为 Notch 阻碍了前体细胞的分化使细胞停留在未分化阶段,或者影响了细胞的正确分化方向。研究<sup>[42]</sup> 提示内源性 Notch 信号可限制小鼠乳房干细胞 (MaSCs) 的扩增;另外,Notch 信号在管腔细胞优先激活,促进 MaSCs 的定型。故认为 Notch 信号可特异性地针对腔祖细胞,调节其增殖,导致增生和肿瘤发生。肠道中情况类似,Notch 信号在细胞定向分化过程中起关键性作用,并且可维持隐窝前体细胞的未分化状态。Notch 和 Wnt 的相互协同作用调节了肠道的自我更新,导致结肠直肠癌和腺癌的增生<sup>[43-45]</sup>。

但是,在某些组织,Notch 可起到诱导细胞分化,抑

制增殖、发挥抑癌基因的作用<sup>[46]</sup>。最好的证据来自于对皮肤的研究。在小鼠原始角质化细胞, Notch 可促使细胞脱离细胞周期进入分化。Notch1 信号刺激角蛋白 1 和外皮蛋白等早期分化标志的表达; 另外, Notch1 使 WAF1 表达增加, 导致基底细胞周期停滞, 从而使细胞趋向分化。激活的 Notch1 可以降低 API 的活性, 阻断细胞增殖。所以, Notch1 对肿瘤的抑制活性受多条途径的介导, 导致细胞周期停滞以及分化<sup>[47]</sup>。上皮细胞 Notch1 缺失的小鼠可自发基底细胞癌样肿瘤, 并且更容易被化学物质致癌<sup>[48]</sup>。Notch 抑制增殖的现象还出现在前列腺上皮、肝细胞癌以及小细胞肺癌等。现在的研究仅仅局限于诱导 Notch1 的过表达来抑制增殖上, 更详细的机制尚需要更深入的研究。

## 2.2 Notch 与肿瘤干细胞

肿瘤干细胞中 Notch 信号的改变在上述过程中可能发挥了关键性作用。因为肿瘤干细胞是肿瘤形成的起始细胞, 维持着肿瘤的生长, 是肿瘤转移、复发的根源<sup>[49]</sup>。目前多种肿瘤干细胞样细胞群的分离以及功能鉴定工作已经取得较大进步, 这些研究中, 均把 Notch 相关分子作为鉴定肿瘤干细胞群的重要指标, 例如在 CD44(+)CD117(+) 卵巢癌起始细胞(OCICs)、CD133<sup>+</sup> 肝癌肿瘤干细胞等均检测到高表达 Notch1<sup>[50-51]</sup>。Notch 信号对该细胞群的分化具有重要的调控作用。Gal 等<sup>[52]</sup>从急性非淋巴细胞白血病细胞中分离出白血病干细胞(CD34<sup>+</sup>CD38<sup>-</sup>细胞), 用  $\gamma$  分泌酶抑制剂 DAPT 阻断 Notch 信号通路, 发现该细胞群克隆形成能力降低, 说明 Notch 可促进白血病干细胞的分化。另外, Fan 等<sup>[53]</sup>检测到 Notch 在成髓细胞瘤细胞株干细胞样成分中有更高的表达, 使用  $\gamma$  分泌酶抑制剂阻断 Notch 信号几乎可以将 CD133<sup>+</sup> 细胞减少至原有的 1/5, 以及将侧群细胞完全消除。Shiras 等<sup>[54]</sup>发现脑肿瘤中的干细胞样细胞受到阻断 Notch 信号影响是选择性的, 他们发现具备肿瘤干细胞特征的 HNGC-2 细胞群中高表达 Notch 及其转录目标因子。

## 3 Notch 信号转导通路与肝癌

### 3.1 Notch 受体及配体在肝脏中的表达

Nijjar 等<sup>[55-57]</sup>检测了多种肝脏疾病肝组织中各种类型细胞上 Notch 受体、配体的表达, 发现 Notch 的 4 个受体在成人肝脏上均表达, 其中 Notch1 和 4 可在肝细胞、肝内皮细胞上表达; Notch2 表达分布较广, 在肝细胞、中等大小胆管、以及肝窦内皮细胞上均高表达。Notch3 除可在肝细胞上表达, 在门静脉、动脉以及肝窦状隙中弱表达外, 同时在肝脏炎症性疾病如肝硬化性胆管炎、原发胆管硬化症上高表达。已知 Notch 的 5 个配体中, 仅 Jagged1 和 Delta4 两个在肝脏中表达, Jagged1

可表达于所有肝细胞类型中; 而 Delta4 只表达于胆管上皮及肝脏的内皮细胞。原发性硬化性胆管炎等炎症性疾病时, Jagged1 在小的新生血管及胆管上表达明显升高。

### 3.2 Notch 信号对肝脏细胞分化、发育及转化的作用

Notch 信号在许多组织、器官的发育过程中起重要作用, 在肝脏中也不例外。人 Jagged1 基因突变可导致 Alagille 综合征(先天性胆道闭锁)<sup>[58-59]</sup>, Jagged1 和 Notch2 双杂合体小鼠也能成功复制 Alagille 样症状<sup>[60]</sup>。Jagged/Notch 相互作用以及继而引起的 Notch 信号的激活在肝脏的器官发生过程中被认为是必不可少的。Tanimizu 等研究<sup>[61]</sup>提示, Notch 信号通过调节一系列转录因子使成肝细胞向胆管细胞分化。Nishikawa<sup>[62]</sup>等发现成熟的肝细胞可分化转换为胆管样细胞, 并发现其 Jagged1、Jagged2、Notch1 和一些 Notch 目标基因表达上调。提示 Notch 信号可能是胆管上皮分化的关键因素。

Notch 信号在肝脏的病理过程中也发挥重要作用, 如在大鼠肝脏再生模型的研究中, 发现新生胆管以及卵圆细胞表达 Jagged1 和 Notch2 而不表达 Notch1、Notch3 和 Delta1。Notch1 和 Notch3 的缺乏提示它们可能与成熟胆管细胞的最终分化和维持有关<sup>[63]</sup>。Kohler 等<sup>[64]</sup>发现 Notch1/Jagged1 信号通路在肝脏再生过程中被激活, 可能有助于引起肝细胞增殖信号的活化。另外在慢性肝疾病也可观察到相应 Notch 及其配体的高表达<sup>[56-57, 65]</sup>。

### 3.3 Notch 与肝癌的细胞起源

干细胞位于细胞分化体系的最顶端, 具备自我更新及分化的能力。干细胞具备很高的增殖潜能, 而且与其后代相比, 生存时间较长。干细胞具备两个使之成为肿瘤发生目标的特点: 第一, 干细胞是组织中唯一寿命较长的细胞群, 而且具备很强的复制能力。而周围环境对细胞作用, 造成典型的、复杂的突变, 需要漫长的过程。所以相对长寿的干细胞具备更大机会获得可以引起肿瘤的突变。第二, 通过自我更新的干细胞可以产生新的具有同样增殖和分化的干细胞, 而肿瘤可以被认为是一种自我更新调节紊乱疾病。在持续更新的系统, 如表皮、消化道以及造血组织, 其肿瘤起源于干细胞已经得到了广泛的认同<sup>[66]</sup>。

肝脏中存在多种长寿细胞: 肝细胞、胆管细胞以及具备双向分化潜能的祖细胞。许多研究证明肝脏肿瘤为单克隆起源, 但是究竟来源于哪种细胞呢? 值得注意的是, 一些慢性疾病, 如肝炎、肝硬化等, 患者的肝脏中可以观察到祖细胞的明显激活, 且数量跟疾病的严重程度呈正相关, 而这些慢性疾病均是造成肝癌的危险因素, 所以, 祖细胞被认为是肝癌发生的潜在靶

点<sup>[67]</sup>。而一些肿瘤类型仍然表现出其起源细胞的某些表型,为肝癌的祖细胞起源提供了证据<sup>[68-69]</sup>。

Notch 信号在肝癌的细胞起源中的作用目前文献报道较少。Croqueolois<sup>[70]</sup>等发现条件性 Notch1 敲除小鼠中 Notch1 的缺失导致持续性的肝细胞分裂,最终发展为结节性再生性增生(NRH),而 NRH 与肝癌存在密切的联系。Miki 等<sup>[71]</sup>的研究提示,在癌前病变中 Notch1 信号的激活以及累积的氧化性应激可能跟 DEN 诱导的肝癌模型 HCC 的发生存在关系。Ma 等<sup>[51]</sup>从肝癌细胞系以及肝癌原代细胞中分离出具备肿瘤干细胞特性 CD133<sup>+</sup> 细胞群,发现其 Notch1 表达增加。这些证据均提示 Notch 信号在肝癌的细胞起源过程中可能发挥重要的作用,但目前尚缺乏更加直接的证据。

### 3.4 Notch 表达对肝癌的影响

Notch 受体及其配体在肝细胞癌的表达情况:对肝细胞癌细胞系 HepG2 的研究<sup>[72]</sup>显示,Notch3 胞内区高表达,提示 Notch 信号的组成性激活,认为 Notch3 在调控 HCC 的分化以及播散的机制中发挥作用,且 Notch3 的激活可能依靠 Jagged1 和 Delta1 的共同作用。而 Notch4 mRNA 及蛋白水平均较低<sup>[73]</sup>。在对肝癌组织的研究中,高娟等<sup>[74]</sup>观察到 Notch1 和 Notch4 为胞质和核表达,Notch1 胞质和核的表达分别为 88.7% 和 9.4%,Notch4 分别为 67.9% 和 52.8%,Notch2 和 Notch3 均为胞质表达,分别为 26.4% 和 52.8%。与癌旁组织相比,Notch1(胞质)和 Notch4(核)高表达,Notch2 低表达,Notch1(核)、Notch3(胞质)和 Notch4(胞质)无明显差异。9.2% 的肝癌组织表达 Jagged1,且其表达与 HBx 相关,可能在肝癌的发展过程中起作用<sup>[75]</sup>。Gramantieri 等<sup>[73]</sup>发现肝癌组织 Notch3 和 4 异常集聚,分别达 78% 和 68%,而 Notch3 及 Notch4 的表达均上调,分别达 95% 和 80%,与肝硬化组织中存在明显差异。

目前观点认为 Notch 在肝癌中主要发挥抑癌基因的作用。齐润姿等<sup>[76]</sup>的研究观察到 Notch1 信号在体内和体外均能抑制肿瘤的生长,并且可能与肝细胞癌细胞周期停滞和凋亡相关。肝细胞癌中 Notch1 表达活跃,同时伴随有 p21waf1/cip1 高表达,Cyclin A1、Cyclin D1、Cyclin E 和 CDK2 低表达,以及 Rb 蛋白磷酸化水平下降,肝癌细胞明显停滞于 G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> 期,生长受到抑制。Notch1 使 JNK 活化、p53 高表达以及 Bcl-2 表达下调,诱导肝癌细胞凋亡。进一步研究<sup>[77]</sup>发现 Notch1 信号激活抑制了 Akt/Hdm2 通路,进而抑制了 P53 被蛋白酶体降解,导致了 P53 水平升高。此外,Notch1 信号以 P53 依赖的方式增强 DR5 的表达。通过该两条途径,Notch1 信号使肝癌细胞对 TRAIL 诱导的凋亡敏感性增加。

综上所述,Notch 信号通路在众多的生命过程中发

挥了重要的作用,是人们关注的焦点。特别是近几年,其对干细胞及其肿瘤作用方面的研究取得了令人欣喜的成果。种种迹象表明,Notch 信号通路在肝癌的发生、发展中可能发挥了重要的作用,但是目前的研究中还不够深入,有待进一步的探索。对其深入的研究,将为肝癌的分子发生机制研究提供新的线索,有望为肝癌的生物治疗提供新的靶点<sup>[72]</sup>。

### [ 参 考 文 献 ]

- [ 1 ] Koch U, Radtke F. Notch and cancer: a double-edged sword [ J ]. *Cell Mol Life Sci*, 2007, 64( 21 ): 2746-2762.
- [ 2 ] Fiuza UM, Arias AM. Cell and molecular biology of Notch [ J ]. *J Endocrinol*, 2007, 194( 3 ): 459-474.
- [ 3 ] Mumm JS, Schroeter EH, Saxena MT, *et al*. A ligand-induced extracellular cleavage regulates gamma-secretase-like proteolytic activation of Notch1 [ J ]. *Mol Cell*, 2000, 5( 2 ): 197-206.
- [ 4 ] Nichols JT, Miyamoto A, Olsen SL, *et al*. DSL ligand endocytosis physically dissociates Notch1 heterodimers before activating proteolysis can occur [ J ]. *J Cell Biol*, 2007, 176( 4 ): 445-458.
- [ 5 ] Kopan R, Schroeter EH, Weintraub H, *et al*. Signal transduction by activated mNotch: importance of proteolytic processing and its regulation by the extracellular domain [ J ]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1996, 93( 4 ): 1683-1688.
- [ 6 ] Schroeter EH, Kisslinger JA, Kopan R. Notch-1 signalling requires ligand-induced proteolytic release of intracellular domain [ J ]. *Nature*, 1998, 393( 6683 ): 382-386.
- [ 7 ] Struhl G, Adachi A. Nuclear access and action of Notch *in vivo* [ J ]. *Cell*, 1998, 93( 4 ): 649-660.
- [ 8 ] Wu L, Aster JC, Blacklow SC, *et al*. MAML1, a human homologue of *Drosophila mastermind*, is a transcriptional co-activator for Notch receptors [ J ]. *Nat Genet*, 2000, 26( 4 ): 484-489.
- [ 9 ] Jeffries S, Robbins DJ, Capobianco AJ. Characterization of a high-molecular-weight Notch complex in the nucleus of Notch( ic )-transformed RKE cells and in a human T-cell leukemia cell line [ J ]. *Mol Cell Biol*, 2002, 22( 11 ): 3927-3941.
- [ 10 ] Fryer CJ, Lamar E, Turbachova I, *et al*. Mastermind mediates chromatin-specific transcription and turnover of the Notch enhancer complex [ J ]. *Genes Dev*, 2002, 16( 11 ): 1397-1411.
- [ 11 ] Lai EC. Keeping a good pathway down: transcriptional repression of Notch pathway target genes by CSL proteins [ J ]. *EMBO Rep*, 2002, 3( 9 ): 840-845.
- [ 12 ] Iso T, Kedes L, Hamamori Y. HES and HERP families: multiple effectors of the Notch signaling pathway [ J ]. *J Cell Physiol*, 2003, 194( 3 ): 237-255.
- [ 13 ] Fischer A, Gessler M. Delta-Notch-and then? Protein interactions and proposed modes of repression by Hes and Hey bHLH factors [ J ]. *Nucleic Acids Res*, 2007, 35( 14 ): 4583-4596.
- [ 14 ] Kageyama R, Ohtsuka T. The Notch-Hes pathway in mammalian neural development [ J ]. *Cell Res*, 1999, 9( 3 ): 179-188.
- [ 15 ] Fischer A, Schumacher N, Maier M, *et al*. The Notch target genes Hey1 and Hey2 are required for embryonic vascular development [ J ]. *Genes Dev*, 2004, 18( 8 ): 901-911.

- [ 16 ] Veenendaal LM, Kranenburg O, Smakman N, *et al.* Differential Notch and TGFbeta signaling in primary colorectal tumors and their corresponding metastases [ J ]. *Cell Oncol*, 2008, 30( 1 ): 1-11.
- [ 17 ] Weijnen S, Rizzo P, Braid M, *et al.* Activation of Notch-1 signaling maintains the neoplastic phenotype in human Ras-transformed cells [ J ]. *Nat Med*, 2002, 8( 9 ): 979-986.
- [ 18 ] Jin YH, 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 ): 290-299.
- [ 19 ] Zhou S, Fujimuro M, Hsieh JJ, *et al.* SKIP, a CBF1-associated protein, interacts with the ankyrin repeat domain of Notch1C to facilitate Notch1C function [ J ]. *Mol Cell Biol*, 2000, 20( 7 ): 2400-2410.
- [ 20 ] Kovall RA. Structures of CSL, Notch and mastermind proteins: piecing together an active transcription complex [ J ]. *Curr Opin Struct Biol*, 2007, 17( 1 ): 117-127.
- [ 21 ] Fryer CJ, White JB, Jones KA. Mastermind recruits CycC: CDK8 to phosphorylate the Notch ICD and coordinate activation with turnover [ J ]. *Mol Cell*, 2004, 16( 4 ): 509-520.
- [ 22 ] Gonzalez-Gaitan M. Signal dispersal and transduction through the endocytic pathway [ J ]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2003, 4( 3 ): 213-224.
- [ 23 ] Poodry CA. Shibire, a neurogenic mutant of *Drosophila* [ J ]. *Dev Biol*, 1990, 138( 2 ): 464-472.
- [ 24 ] Itoh M, Kim CH, Palardy G, *et al.* Mind bomb is a ubiquitin ligase that is essential for efficient activation of Notch signaling by Delta [ J ]. *Dev Cell*, 2003, 4( 1 ): 67-82.
- [ 25 ] Lai EC. Protein degradation: four E3s for the Notch pathway [ J ]. *Curr Biol*, 2002, 12( 2 ): R74-78.
- [ 26 ] Shi W, Harris AL. Notch signaling in breast cancer and tumor angiogenesis: cross-talk and therapeutic potentials [ J ]. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*, 2006, 11( 1 ): 41-52.
- [ 27 ] Ellisen LW, Bird J, West DC, *et al.* TAN-1, the human homolog of the *Drosophila* Notch gene, is broken by chromosomal translocations in T lymphoblastic neoplasms [ J ]. *Cell*, 1991, 66( 4 ): 649-661.
- [ 28 ] Weng AP, Millholland JM, Yashiro-Ohtani Y, *et al.* c-Myc is an important direct target of Notch1 in T-cell acute lymphoblastic leukemia/lymphoma [ J ]. *Genes Dev*, 2006, 20( 15 ): 2096-2109.
- [ 29 ] Weng AP, Ferrando AA, Lee W, *et al.* Activating mutations of NOTCH1 in human T cell acute lymphoblastic leukemia [ J ]. *Science*, 2004, 306( 5694 ): 269-271.
- [ 30 ] Ma SK, Wan TS, Chan LC. Cytogenetics and molecular genetics of childhood leukemia [ J ]. *Hematol Oncol*, 1999, 17( 3 ): 91-105.
- [ 31 ] Sicinska E, Aifantis I, Le Cam L, *et al.* Requirement for cyclin D3 in lymphocyte development and T cell leukemias [ J ]. *Cancer Cell*, 2003, 4( 6 ): 451-461.
- [ 32 ] Balint K, Xiao M, Pinnix CC, *et al.* Activation of Notch1 signaling is required for beta-catenin-mediated human primary melanoma progression [ J ]. *J Clin Invest*, 2005, 115( 11 ): 3166-3176.
- [ 33 ] Beverly LJ, Felsner DW, Capobianco AJ. Suppression of p53 by Notch in lymphomagenesis: implications for initiation and regression [ J ]. *Cancer Res*, 2005, 65( 16 ): 7159-7168.
- [ 34 ] Palomero T, Lim WK, Odom DT, *et al.* NOTCH1 directly regulates c-MYC and activates a feed-forward-loop transcriptional network promoting leukemic cell growth [ J ]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103( 48 ): 18261-18266.
- [ 35 ] Gallahan D, Kozak C, Callahan R. A new common integration region ( int-3 ) for mouse mammary tumor virus on mouse chromosome 17 [ J ]. *J Virol*, 1987, 61( 1 ): 218-220.
- [ 36 ] Pece S, Serresi M, Santolini E, *et al.* Loss of negative regulation by Numb over Notch is relevant to human breast carcinogenesis [ J ]. *J Cell Biol*, 2004, 167( 2 ): 215-221.
- [ 37 ] Colaluca IN, Tosoni D, Nuciforo P, *et al.* NUMB controls p53 tumour suppressor activity [ J ]. *Nature*, 2008, 451( 7174 ): 76-80.
- [ 38 ] Reedijk M, Odorcic S, Chang L, *et al.* High-level coexpression of JAG1 and NOTCH1 is observed in human breast cancer and is associated with poor overall survival [ J ]. *Cancer Res*, 2005, 65( 18 ): 8530-8537.
- [ 39 ] Suwanjonee S, Wongchana W, Palaga T. Inhibition of gamma-secretase affects proliferation of leukemia and hepatoma cell lines through Notch signaling [ J ]. *Anticancer Drugs*, 2008, 19( 5 ): 477-486.
- [ 40 ] Sjolund J, Johansson M, Manna S, *et al.* Suppression of renal cell carcinoma growth by inhibition of Notch signaling *in vitro* and *in vivo* [ J ]. *J Clin Invest*, 2008, 118( 1 ): 217-228.
- [ 41 ] Schott A, Luckhardt J. Phase I / II study of MK-0752 followed by docetaxel in advanced or metastatic breast cancer. [ 2009-05-08 ]. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00645333?intr=%22MK0752%22&rank=2>.
- [ 42 ] Bouras T, Pal B, Vaillant F, *et al.* Notch signaling regulates mammary stem cell function and luminal cell-fate commitment [ J ]. *Cell Stem Cell*, 2008, 3( 4 ): 429-441.
- [ 43 ] Fre S, Pallavi SK, Huyghe M, *et al.* Notch and Wnt signals cooperatively control cell proliferation and tumorigenesis in the intestine [ J ]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106( 15 ): 6309-6314.
- [ 44 ] Rodilla V, Villanueva A, Obrador-Hevia A, *et al.* Jagged1 is the pathological link between Wnt and Notch pathways in colorectal cancer [ J ]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106( 15 ): 6315-6320.
- [ 45 ] Pannequin J, Bonnans C, Delaunay N, *et al.* The wnt target jagged-1 mediates the activation of notch signaling by progastrin in human colorectal cancer cells [ J ]. *Cancer Res*, 2009, 69( 15 ): 6065-6073.
- [ 46 ] Dotto GP. Notch tumor suppressor function [ J ]. *Oncogene*, 2008, 27( 38 ): 5115-5123.
- [ 47 ] Rangarajan A, Talora C, Okuyama R, *et al.* Notch signaling is a direct determinant of keratinocyte growth arrest and entry into differentiation [ J ]. *EMBO J*, 2001, 20( 13 ): 3427-3436.
- [ 48 ] Nicolas M, Wolfer A, Raj K, *et al.* Notch1 functions as a tumor suppressor in mouse skin [ J ]. *Nat Genet*, 2003, 33( 3 ): 416-421.
- [ 49 ] Bolos V, Blanco M, Medina V, *et al.* Notch signalling in cancer stem cells [ J ]. *Clin Transl Oncol*, 2009, 11( 1 ): 11-19.
- [ 50 ] Zhang S, Balch C, Chan MW, *et al.* Identification and character-

- ization of ovarian cancer-initiating cells from primary human tumors [ J ]. *Cancer Res*, 2008, 68( 11 ): 4311-4320.
- [ 51 ] Ma S, Chan KW, Hu L, *et al.* Identification and characterization of tumorigenic liver cancer stem/progenitor cells [ J ]. *Gastroenterology*, 2007, 132( 7 ): 2542-2556.
- [ 52 ] Gal H, Amariglio N, Trakhtenbrot L, *et al.* Gene expression profiles of AML derived stem cells; similarity to hematopoietic stem cells [ J ]. *Leukemia*, 2006, 20( 12 ): 2147-2154.
- [ 53 ] Fan X, Matsui W, Khaki L, *et al.* Notch pathway inhibition depletes stem-like cells and blocks engraftment in embryonal brain tumors [ J ]. *Cancer Res*, 2006, 66( 15 ): 7445-7552.
- [ 54 ] Shiras A, Chettiar ST, Shepal V, *et al.* Spontaneous transformation of human adult nontumorigenic stem cells to cancer stem cells is driven by genomic instability in a human model of glioblastoma [ J ]. *Stem Cells*, 2007, 25( 6 ): 1478-1489.
- [ 55 ] Nijjar SS, Crosby HA, Wallace L, *et al.* Notch receptor expression in adult human liver: a possible role in bile duct formation and hepatic neovascularization [ J ]. *Hepatology*, 2001, 34( 6 ): 1184-1192.
- [ 56 ] Flynn DM, Nijjar S, Hubscher SG, *et al.* The role of Notch receptor expression in bile duct development and disease [ J ]. *J Pathol*, 2004, 204( 1 ): 55-64.
- [ 57 ] Nijjar SS, Wallace L, Crosby HA, *et al.* Altered Notch ligand expression in human liver disease: further evidence for a role of the Notch signaling pathway in hepatic neovascularization and biliary ductular defects [ J ]. *Am J Pathol*, 2002, 160( 5 ): 1695-1703.
- [ 58 ] Oda T, Elkahoul AG, Pike BL, *et al.* Mutations in the human Jagged1 gene are responsible for Alagille syndrome [ J ]. *Nat Genet*, 1997, 16( 3 ): 235-242.
- [ 59 ] Fabris L, Cadamuro M, Guido M, *et al.* Analysis of liver repair mechanisms in Alagille syndrome and biliary atresia reveals a role for notch signaling [ J ]. *Am J Pathol*, 2007, 171( 2 ): 641-653.
- [ 60 ] McCright B, Lozier J, Gridley T. A mouse model of Alagille syndrome: Notch2 as a genetic modifier of Jag1 haploinsufficiency [ J ]. *Development*, 2002, 129( 4 ): 1075-1082.
- [ 61 ] Tanimizu N, Miyajima A. Notch signaling controls hepatoblast differentiation by altering the expression of liver-enriched transcription factors [ J ]. *J Cell Sci*, 2004, 117( Pt 15 ): 3165-3174.
- [ 62 ] Nishikawa Y, Doi Y, Watanabe H, *et al.* Transdifferentiation of mature rat hepatocytes into bile duct-like cells *in vitro* [ J ]. *Am J Pathol*, 2005, 166( 4 ): 1077-1088.
- [ 63 ] Jensen CH, Jauho EI, Santoni-Rugiu E, *et al.* Transit-amplifying ductular ( oval ) cells and their hepatocytic progeny are characterized by a novel and distinctive expression of delta-like protein/preadipocyte factor 1/fetal antigen 1 [ J ]. *Am J Pathol*, 2004, 164( 4 ): 1347-1359.
- [ 64 ] Kohler C, Bell AW, Bowen WC, *et al.* Expression of Notch-1 and its ligand Jagged-1 in rat liver during liver regeneration [ J ]. *Hepatology*, 2004, 39( 4 ): 1056-1065.
- [ 65 ] Louis AA, Van Eyken P, Haber BA, *et al.* Hepatic Jagged1 expression studies [ J ]. *Hepatology*, 1999, 30( 5 ): 1269-1275.
- [ 66 ] Roskams T. Liver stem cells and their implication in hepatocellular and cholangiocarcinoma [ J ]. *Oncogene*, 2006, 25( 27 ): 3818-3822.
- [ 67 ] Lee JS, Heo J, Libbrecht L, *et al.* A novel prognostic subtype of human hepatocellular carcinoma derived from hepatic progenitor cells [ J ]. *Nat Med*, 2006, 12( 4 ): 410-416.
- [ 68 ] Komuta M, Spee B, Vander Borgh S, *et al.* Clinicopathological study on cholangiolocellular carcinoma suggesting hepatic progenitor cell origin [ J ]. *Hepatology*, 2008, 47( 5 ): 1544-1556.
- [ 69 ] Zhang F, Chen XP, Zhang W, *et al.* Combined hepatocellular cholangiocarcinoma originating from hepatic progenitor cells: immunohistochemical and double-fluorescence immunostaining evidence [ J ]. *Histopathology*, 2008, 52( 2 ): 224-232.
- [ 70 ] Croquelois A, Blindenbacher A, Terracciano L, *et al.* Inducible inactivation of Notch1 causes nodular regenerative hyperplasia in mice [ J ]. *Hepatology*, 2005, 41( 3 ): 487-496.
- [ 71 ] Miki A, Yano Y, Kato H, *et al.* Anti-tumor effect of pegylated interferon in the rat hepatocarcinogenesis model [ J ]. *Int J Oncol*, 2008, 32( 3 ): 603-608.
- [ 72 ] Giovannini C, Lacchini M, Gramantieri L, *et al.* Notch3 intracellular domain accumulates in HepG2 cell line [ J ]. *Anticancer Res*, 2006, 26( 3A ): 2123-2127.
- [ 73 ] Gramantieri L, Giovannini C, Lanzi A, *et al.* Aberrant Notch3 and Notch4 expression in human hepatocellular carcinoma [ J ]. *Liver Int*, 2007, 27( 7 ): 997-1007.
- [ 74 ] Gao J, Chen C, Hong L, *et al.* Expression of Jagged1 and its association with hepatitis B virus X protein in hepatocellular carcinoma [ J ]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, 356( 2 ): 341-347.
- [ 75 ] Gao J, Song Z, Chen Y, *et al.* Deregulated expression of Notch receptors in human hepatocellular carcinoma [ J ]. *Dig Liver Dis*, 2008, 40( 2 ): 114-121.
- [ 76 ] Qi R, An H, Yu Y, *et al.* Notch1 signaling inhibits growth of human hepatocellular carcinoma through induction of cell cycle arrest and apoptosis [ J ]. *Cancer Res*, 2003, 63( 23 ): 8323-8329.
- [ 77 ] Wang C, Qi R, Li N, *et al.* Notch1 signaling sensitizes tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand-induced apoptosis in human hepatocellular carcinoma cells by inhibiting Akt/Hdm2-mediated p53 degradation and up-regulating p53-dependent DR5 expression [ J ]. *J Biol Chem*, 2009, 284( 24 ): 16183-16190.

[ 收稿日期 ] 2009 - 06 - 11

[ 修回日期 ] 2009 - 08 - 29

[ 本文编辑 ] 王 莹



欢迎登陆我刊网站 [www.biother.org](http://www.biother.org)