

# 刻痕受體 (Notch receptor) 在腫瘤發生中的角色

許凱文<sup>1</sup>、王安民<sup>2</sup>、葉添順<sup>1</sup>

<sup>1</sup>國立陽明大學解剖學及細胞生物學研究所

<sup>2</sup>國立陽明大學生物藥學研究所

## 摘要

刻痕受體 (Notch receptor) 訊號傳遞路徑調控許多細胞內的作用，包括細胞的分化 (differentiation)、增生 (proliferation)、細胞凋亡 (apoptosis)、幹細胞 (stem cell) 特性的維持等。刻痕受體訊號路徑的異常和很多人類疾病有關，包括許多不同種類的癌症。刻痕受體訊號傳遞路徑可促進癌細胞的形成，也可能扮演抑制的角色。藉由與相鄰細胞的配體 (ligand) 結合，刻痕受體可被活化，導致自身被切割，進而使其細胞內區域 (intracellular domain) 被釋出且移到細胞核 (nucleus) 中，並藉由或不藉由與轉錄因子 (transcription factor) — C啟動子結合因子1 (C promoter binding factor 1; CBF1) 結合的方式，促使訊號往下傳遞，活化下游 (downstream) 基因的表現。本文闡述細胞內刻痕受體訊號傳遞路徑的作用，以及其在腫瘤發生 (tumorigenesis) 中扮演不同角色的調控機制。(生醫 2008;1(1):17-23)

關鍵字：刻痕 (Notch)、C啟動子結合因子1 (C promoter binding factor 1; CBF1)、腫瘤發生 (tumorigenesis)

## 刻痕受體 (Notch receptor) 蛋白結構及其家族

刻痕受體之發現起源於1917年。Thomas Hunt Morgan等人在一株果蠅 (*Drosophila melanogaster*) 的翅膀外緣發現有刻痕的缺陷<sup>1</sup>，此現象是因某個基因部份喪失功能所致，故將此基因命名為「刻痕」

(Notch)。刻痕基因在1985年才被科學家們找到<sup>2</sup>。隨著研究的進展，目前已知刻痕蛋白是細胞表面的受體，而且刻痕受體訊息傳遞路徑在細胞中扮演許多重要的功能及角色。很多研究也指出，此訊息傳遞路徑與調控細胞的增生 (proliferation)、分化 (differentiation) 及細胞凋亡 (apoptosis) 有關<sup>3-5</sup>。更有研究發現，無論是在脊椎動物 (vertebrate)

通訊作者：葉添順副教授

電話：886-2-2826-7070

傳真：886-2-2821-2884

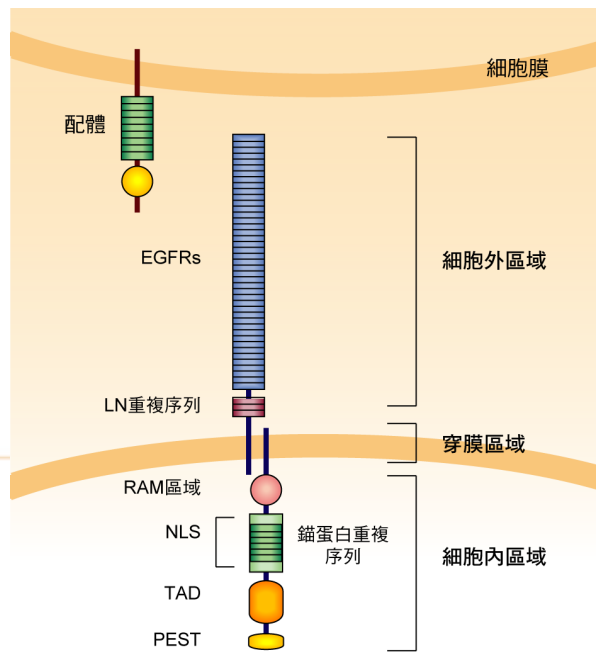
地址：112台北市北投區立農街二段155號國立陽明大學解剖學及細胞生物學研究所

E-mail：tsyeh@ym.edu.tw

## 刻痕受體的角色

或無脊椎動物 (invertebrate)，刻痕受體及其訊息傳導路徑都與胚胎發育 (embryo development) 及腫瘤發生 (tumorigenesis) 息息相關，且為生物體中不可或缺的基因<sup>6</sup>。人類的刻痕基因最早被發現於t(7; 9)(q34; q34.3)染色體易位 (chromosome translocation) 所造成的T細胞急性淋巴球白血病 (T-lineage acute lymphocytic leukemia; T-ALL)。此基因所表現的蛋白質為Notch 1受體之細胞內區域 (Notch1 receptor intracellular domain; N1IC)，為活化型式 (active) 的Notch 1受體<sup>7</sup>。

刻痕蛋白為一穿過細胞膜的受體，結構上大致可分成三大部份，包括細胞外區域 (extracellular domain)，穿膜區域 (transmembrane domain; TM) 與細胞內區域 (intracellular domain) (圖一)。細胞外區域主要是由類上皮生長因子重複序列 (epidermal-growth-factor (EGF)-like repeats; EGFRs) 及三個cysteine-rich notch/lin12 repeat (LN重複序列) 所組成。目前已知，EGFRs主要負責刻痕受體與細胞外配體 (ligand) 的特異性結合 (specific binding)，而LN重複序列則是防止在沒有配體的形況下，刻痕受體的自我活化現象 (spontaneously activation)<sup>8</sup>。細胞內區域包含RAM區域 (RAM domain)、六個錨蛋白重複序列 (ankyrin repeats; ANK repeats)、兩個核定位信號 (nuclear-localization signal; NLS)、反式活化區域 (transactivation domain; TAD) 以及PEST序列。其中，RAM區域可以和轉錄因子 (transcription factor) 結合；錨蛋白重複序列則是可與細胞內其他蛋白質相互結合；而NLS的功能是促使刻痕受體的細胞內區域由細胞質 (cytoplasm) 進入細胞核 (nucleus)；反式活化區域與轉錄 (transcription) 活化有關；PEST序列則是和刻痕蛋白在細胞內的穩定性有關<sup>9</sup>。



圖一、刻痕受體 (Notch receptor) 示意圖。

刻痕蛋白是一穿過細胞膜的受體，結構上分成三大部份，包括細胞外區域 (extracellular domain)、穿膜區域 (transmembrane domain) 與細胞內區域 (intracellular domain)。細胞外區域主要是由類上皮生長因子重複序列 (epidermal-growth-factor (EGF)-like repeats; EGFRs) 及三個cysteine-rich notch/lin12 repeat (LN重複序列) 所組成。細胞內區域包含RAM區域 (RAM domain)、六個錨蛋白重複序列 (ankyrin repeats; ANK repeats)、兩個核定位信號 (nuclear-localization signal; NLS)、反式活化區域 (transactivation domain; TAD) 以及PEST序列。(彩圖請見本刊網頁)

哺乳動物 (mammal) 有四種刻痕受體—Notch 1-4受體，以及五種配體，分別為Delta-like-1、-3、-4 (DLL1、DLL3、DLL4)<sup>10,11</sup>及Jagged1, 2 (JAG1, JAG2)<sup>12</sup>；而果蠅只有一種刻痕受體及兩種配體，分別為Delta (D1) 和Serrate (Ser)。刻痕受體家族在結構上非常相似，只有細胞內、外區域有些許差異。在哺乳動物的四種刻痕受體之細胞外區域中，Notch 1受體和Notch 2受體含有36個EGFRs，Notch 3受體含有34個，Notch 4受體則只含有29個。

而細胞內區域的差異主要發生在反式活化區域。Notch 1受體的反式活化區域較強，Notch 2受體較弱，而Notch 3受體及Notch 4受體則沒有反式活化區域<sup>9</sup>。截至目前為止，對於刻痕受體訊息傳遞路徑的研究，以Notch 1受體被瞭解的最為透徹，其所參與的分子機制也較清楚，其他刻痕受體（Notch 2-4受體）之功能也正陸續被研究當中。

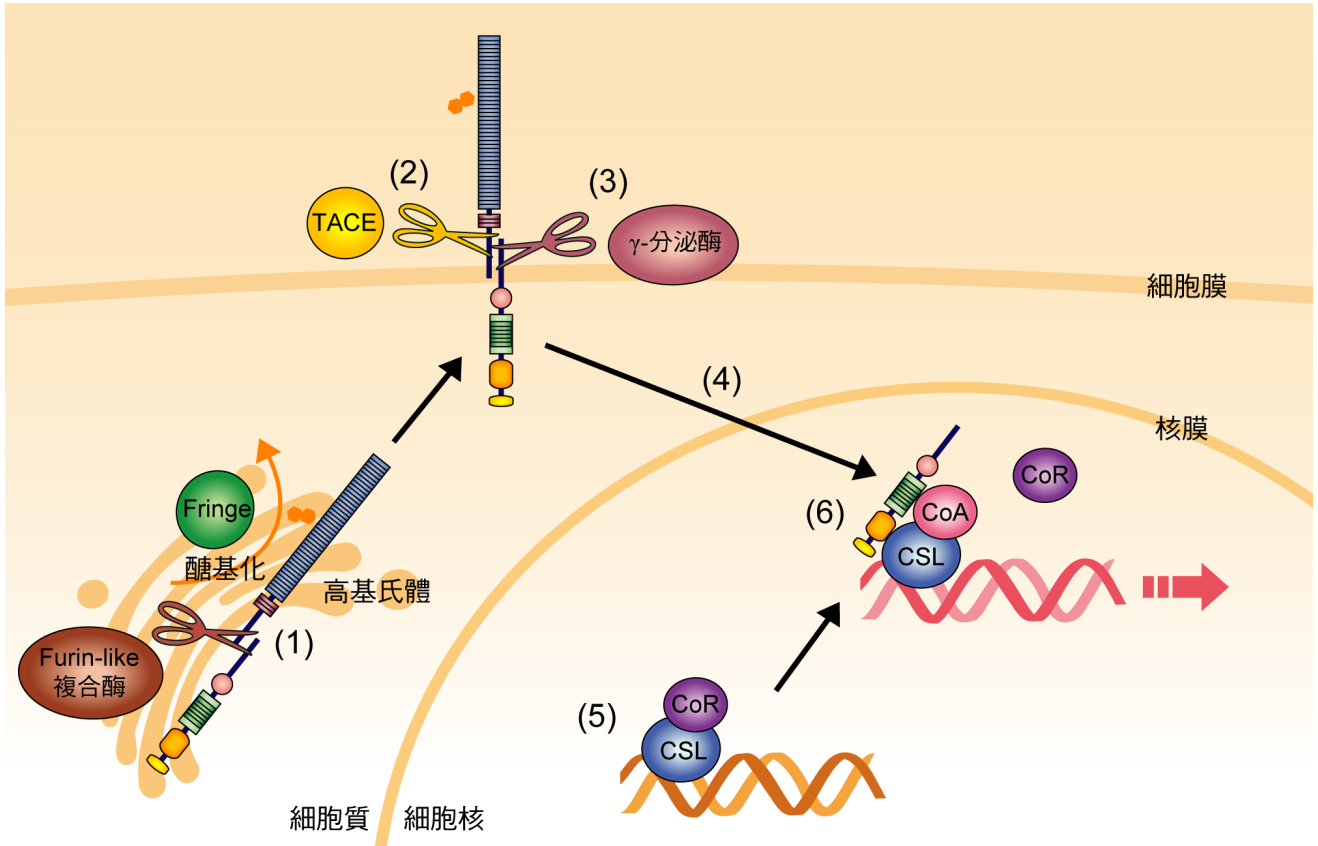
## 刻痕受體的訊息傳導路徑

在刻痕受體訊息傳導路徑中，刻痕受體被合成以後，必須經過一連串蛋白質切割過程（圖二）。刻痕受體的前驅物（precursor）首先於高基氏體（Golgi）內，被furin-like複合酶（convertase）在其細胞外區域進行第一次的切割，切割的位置稱為切割位點1（site 1; S1）。此時，受體蛋白一分為二，並相互結合形成異二聚體（heterodimer）。此外，在高基氏體內，蛋白質fringe glycosyltransferases還會將刻痕受體的EGFRs醣基化（glycosylation），此區域需經由醣的修飾才能被其配體所活化。然後刻痕受體藉由其穿膜區域停靠在細胞膜上，此即為成熟的刻痕受體<sup>13</sup>。當位於刻痕受體細胞外區域上的EGFRs與鄰近細胞的配體相結合後，刻痕受體才會被活化，藉由結構上的改變，暴露出細胞膜外區域的切割位點2（site 2; S2）<sup>14</sup>，並且由蛋白質tumor-necrosis factor- $\alpha$  converting enzyme/metalloproteinase（TACE）進行第二次切割。而在穿膜區域中的切割位點3（site 3; S3），會由早老素複合物（presenilin complex）中的 $\gamma$ -分泌酶（ $\gamma$ -secretase），進行第三次地切割<sup>15</sup>。S3被切割以後，刻痕受體的細胞內區域會被釋放至細胞質中。由於含有NLS區域，刻痕受體的細胞內區域會進入至細胞核中。在上述的活化過程，單獨S1的切割並無法活化刻痕受體的訊息傳遞，必須要S2及S3的

切割以後，刻痕受體才能真正被活化，此訊息路徑也才得以傳遞下去<sup>14</sup>。

人類細胞核的C啟動子結合因子1（C promoter binding factor 1; CBF1），果蠅細胞的suppressor of hairless（Su(H）與線蟲（*Caenorhabditis elegans*）細胞的Lag1，合稱為CSL（CBF1/Su(H)/Lag1）轉錄因子<sup>16</sup>。刻痕受體的細胞內區域被活化以後，有兩種不同的訊息傳遞路徑，亦即CSL媒介（CSL-dependent）與非CSL媒介（CSL-independent）路徑。刻痕受體本身具有轉錄活化區域（transcriptional activation domain），但並不具有DNA結合區域，因此，刻痕受體會藉其RAM區域和錨蛋白重複序列，與CSL轉錄因子和特定的DNA序列結合，藉此調控下游（downstream）基因的表現。在CSL媒介的刻痕受體訊息傳導路徑中，原先CSL轉錄因子會結合於標的（target）基因的啟動子（promoter）上，同時與一些共同抑制物（corepressor）相互結合，扮演轉錄抑制物（transcriptional repressor）的角色<sup>17</sup>。當刻痕受體被活化後，刻痕受體的細胞內區域進入細胞核，與CSL轉錄因子相結合，並利用競爭（competition）的方式取代原本的共同抑制物，同時進一步吸引其它共同活化物（coactivator）互相結合。此時，CSL轉錄因子由原來扮演的抑制物（repressor）的角色轉變成活化物（activator），並藉由改變染色質（chromatin）的結構促進轉錄作用，使目標基因得以活化<sup>18</sup>（圖二）。目前已知的刻痕受體之下游目標基因包含：*HES*（hairy/enhancer of split）、*c-Myc*、*cyclin D1*、*HRT*（hairy-related transcription factor）等。至於非CSL媒介之刻痕受體訊息傳導路徑的調控機制，到目前為止仍不清楚。

## 刻痕受體的角色



圖二、刻痕受體 (Notch receptor) 訊息傳導路徑。

在刻痕受體訊息傳導路徑中，刻痕受體被合成後，必須經過一連串的蛋白質切割過程。(1) 刻痕受體的前驅物 (precursor) 首先於高基氏體 (Golgi) 內，被 furin-like 複合酶 (convrtase) 在其細胞外區域 (extracelluar domain) 進行第一次切割，被切割的位置為切割位點1 (site 1; S1)，此時，受體蛋白會一分為二，並相互結合形成異二聚體 (heterodimer)。此外，在高基氏體內，刻痕受體的EGFRs會被蛋白質 fringe glycosyltransferases 醣基化 (glycosylation)。隨後刻痕受體藉其穿膜區域 (transmembrane domain) 停靠在細胞膜上，此即為成熟的刻痕受體；(2) 當位於刻痕受體細胞外區域上的EGFRs與鄰近細胞的配體 (ligand) 相結合後，刻痕受體才會被活化，藉由結構上的改變，暴露出細胞膜外區域的切割位點2 (site 2; S2)，並且由TACE進行第二次切割；(3) 在穿膜區域中的切割位點3 (site 3; S3) 會由早老素複合物 (presenilin complex) 中的 $\gamma$ -分泌酶 ( $\gamma$ -secretase) 進行第三次切割；(4) S3被切割後，刻痕受體細胞內區域 (intracellular domain) 被釋放至細胞質 (cytoplasm) 中，因為此部分含有核定位信號 (nuclear-localization signal)，所以會進一步進入細胞核 (nucleus)；(5) CSL (CBF1/Su(H)/Lag1) 轉錄因子會與一些共同抑制物 (corepressor; CoR) 結合，同時也結合於目標 (target) 基因的啟動子 (promoter) 上，抑制轉錄 (transcription)；(6) 活化態的刻痕受體細胞內區域會取代原本的共同抑制物，與CSL轉錄因子相結合，進一步吸引其他共同活化物 (coactivator; CoA) 與之結合。此時，CSL轉錄因子即由原來的抑制轉錄作用轉變成促進轉錄作用，最終使目標基因活化。(彩圖請見本刊網頁)

## 刻痕受體訊息傳導路徑在生長發育過程扮演的角色

藉由細胞與細胞間的作用，一細胞的刻痕受體與相鄰細胞的配體結合，進而活化刻痕受體訊息

傳導路徑。在胚胎的生長發育方面，刻痕受體訊息傳導路徑可使幹細胞 (stem cell) 維持在未分化 (undifferentiated) 的狀態，並於適當時機被誘導進而分化<sup>19</sup>。刻痕受體訊息傳導也具有決定細胞分化命運的能力<sup>20</sup>。在果蠅翅膀發育過程中，果蠅背部與

腹部細胞間的作用，會誘發刻痕受體訊息傳導路徑的活化，進一步影響翅膀細胞的遷移與發育。若破壞刻痕受體訊息，會導致翅膀細胞以及整個組織的發育完全消失。但若再度表現刻痕受體，使其訊息活化後，於接近翅膀的位置，會再發育出類似翅膀的組織<sup>21</sup>。許多研究也指出，刻痕受體訊息傳導會抑制T細胞（T cell）的發育<sup>22</sup>、粒細胞（granulocyte）的分化<sup>8</sup>，以及神經與肌肉的發育（neurogenesis and myogenesis）<sup>23,24</sup>。另外，刻痕受體訊息傳遞與發育中之胰臟細胞的分化有關。抑制刻痕受體訊息傳遞，會促進促內分泌基因（pro-endocrine gene）—*ngn3*的表現，使胰臟細胞走向內分泌（endocrine）之分化路徑。反之，則使胰臟細胞趨向外分泌（exocrine）路徑分化<sup>25</sup>。

## 刻痕受體訊息傳導路徑在腫瘤發生（tumorigenesis）過程中所扮演的角色

刻痕受體訊息傳導路徑可藉由「抑制細胞凋亡」與「促進細胞增生」兩種方式來影響腫瘤發生。在腫瘤發生的過程中，刻痕受體扮演著致癌基因（oncogene）與抑制腫瘤因子（tumor suppressor）的雙重角色，不同角色扮演的時機與細胞型態有關。在人類T-ALL的病例，因為染色體易位，使得原來在第七對染色體上的Notch 1受體基因轉移到第九對染色體上，並落在T-cell receptor b（TCR b）基因的啟動子後面。在T細胞發育過程中，TCR b啟動子會不斷地被活化，連帶也使位於其後的Notch 1受體基因被大量表現，導致未分化之T細胞不斷增生，造成T-ALL<sup>26</sup>。最近的研究指出，更高比例的T-ALL病人，其細胞會表現突變型（mutated）的Notch 1受體，而突變的位置包含細胞外的異二聚體區域及PEST區

域，這兩個位置的突變可能會使N11C蛋白質，在細胞中的表現量及穩定性增加<sup>27</sup>。

關於刻痕受體訊息傳導路徑抑制腫瘤生成的能力之相關分子機制，目前還在研究當中。最近文獻指出，於人類或老鼠的表皮細胞（epidermal cell）內，刻痕受體訊息傳導路徑可藉由抑制Sonic-hedgehog（Shh）與Wnt兩種訊息傳遞路徑之活化，使細胞生長達到平衡。當刻痕受體訊息路徑發生缺失時，即會破壞原本的抑制作用，導致Shh與Wnt兩個訊息傳遞路徑大量活化，進而促進表皮腫瘤細胞的形成。在對皮膚腫瘤發生的互相牽制作用當中，刻痕受體訊息傳遞路徑是抑制皮膚腫瘤發生的重要調控者<sup>9</sup>。此外，有研究指出，活化的刻痕受體訊息路徑會抑制B細胞腫瘤（B-cell malignancies）的細胞週期（cell cycle）之進行，並促使細胞凋亡，藉此達到抑癌的目的<sup>28</sup>。由此看來，刻痕受體訊息路徑之活化，在皮膚系統上皆呈現抑制腫瘤發生的作用<sup>29</sup>。

## 刻痕受體訊息傳導路徑影響細胞週期，於腫瘤發生過程中所扮演的角色

最近許多研究發現，刻痕受體訊息傳導路徑可藉由調控細胞週期，而活化或抑制腫瘤的形成。抑制腫瘤生成的主要原因可能是因為它具有對抗細胞增生（anti-proliferation）的能力。有研究報告指出，活化的刻痕受體訊息傳導路徑可以提升cyclin-dependent kinase 2（Cdk 2）的激酶活性（kinase activity），並藉由CSL媒介的刻痕受體訊息傳遞路徑活化cyclin D1蛋白質的轉錄作用，促使E1A-immortalized baby rat kidney Cell（RKE）的細胞週期進入S期（synthesis phase; S phase）<sup>30</sup>。另外，在3T3纖維母細胞

(fibroblasts) 內，大量表現活化態的Notch 1受體後，會提升SKP2 (F-box protein) 蛋白質的轉錄作用，促使細胞週期由G<sub>1</sub>期 (G<sub>1</sub> phase) 進入S期的速度增加，使細胞走向增生的道路<sup>31</sup>。

反之，在小細胞肺癌 (small cell lung cancer, SCLC) 中，活化Notch 1受體與Notch 2受體可以提高p21<sup>cip1</sup>、p27<sup>kip1</sup>蛋白質的表現量，進而中止細胞週期之進行 (cell cycle arrest)，使癌細胞不再增生<sup>32</sup>。研究也指出，於老鼠角質細胞 (keratinocyte) 內，刻痕受體的活化也可以提高p21<sup>cip1</sup>蛋白質的表現量，因而降低β-catenin 媒介的Wnt 訊息傳遞，同樣會使細胞週期之進行中止<sup>33</sup>。於肝臟腫瘤細胞株SMMC7721 內，大量表現活化態的Notch 1受體後，透過刻痕受體訊息路徑，可影響細胞週期調控相關之蛋白質的表現，其中，包括磷酸化 (phosphorylation) 形式的Rb 蛋白質、cyclin A1、cyclin D1、cyclin E、Cdk 2以及p21蛋白質，可促使腫瘤細胞停止細胞分裂，達到抑制腫瘤細胞生長的作用<sup>34</sup>。

刻痕受體訊息路徑對細胞週期的調控相當重要，而此訊息路徑往往藉由影響細胞週期相關蛋白的表現，達到影響細胞增生或抑制的目的，且在不同型態的細胞中產生不同的效應。這些結果除了提供刻痕受體訊息傳導路徑在腫瘤發生的機制上，扮演雙面角色的合理解釋外，更令人瞭解刻痕受體訊息傳導路徑的重要性及複雜度。更多進一步的研究以釐清其調控的分子機制，將有助於相關疾病的治療及預防。過去本實驗室也發現，Notch 1受體會與轉錄因子YY1相結合，並藉由CBF-1影響刻痕訊息傳導路徑<sup>35</sup>。然而，我們也發現Notch 1受體與YY1形成複合體後，會藉由YY1影響*c-Myc*啟動子的活性，更證明此活化現象是不需要藉由CBF-1的媒介。此外，在過度表現Notch 1

受體的細胞株 (cell line) 內，也確實發現*c-Myc*基因及蛋白質的表現量明顯增加<sup>36</sup>。因此，我們也認為，細胞內的Notch 1受體訊息傳導路徑在細胞生長、腫瘤發生等方面，其機制相當複雜，有待日後學者繼續探索與研究。

## 引用文獻

1. Morgan TH. The theory of the gene. Am Nat 1917;51:513-544.
2. Wharton K, Johansen K, Xu T, Artavanis-Tsakonas S. Nucleotide sequence from the neurogenic locus notch implies a gene product that shares homology with proteins containing EGF-like repeats. Cell 1985;43:567-581.
3. Artavanis-Tsakonas S, Rand MD, Lake RJ. Notch signaling: cell fate control and signal integration in development. Science 1999;284:770-776.
4. Miele L, Osborne B. Arbiter of differentiation and death: Notch signaling meets apoptosis. J Cell Physiol 1999;181:393-409.
5. Kopan R. Notch: a membrane-bound transcription factor. J Cell Sci 2002;115:1095-1097.
6. Nicolas M, Wolfer A, Raj K, Kummer JA, Mill P, van Noort M, Hui CC, Clevers H, Dotto GP, Radtke F. Notch1 functions as a tumor suppressor in mouse skin. Nat Genet 2003;33:416-421.
7. Ellisens LW, Bird J, West DC, Soreng AL, Reynolds TC, Smith SD, Sklar J. TAN-1, the human homolog of the Drosophila Notch gene, is broken by chromosomal translocations in T lymphoblastic neoplasms. Cell 1991;66:649-661.
8. Milner LA, Bigas A, Kopan R, Brashem-Stein C, Bernstein ID, Martin DI. Inhibition of granulocytic differentiation by mNotch1. Proc Natl Acad Sci U S A 1996;93:13014-13019.
9. Radtke F, Raj K. The role of Notch in tumorigenesis: oncogene or tumour suppressor? Nature Rev Cancer 2003;3:756-767.
10. Bettenhausen B, Hrabě de Angelis M, Simon D, Guénet JL, Gossler A. Transient and restricted expression during mouse embryogenesis of Dll1, a murine gene closely related to Drosophila Delta. Development 1995;121:2407-2418.
11. Shutter JR, Scully S, Fan W, Richards WG, Kitajewski J, Deblandre GA, Kintner CR, Stark KL. Dll4, a novel Notch ligand expressed in arterial endothelium. Genes Dev 2000;14:1313-1318.
12. Lindsell CE, Shawber CJ, Boulter J, Weinmaster G. Jagged: a mammalian ligand that activates Notch1. Cell 1995;80:909-917.
13. Leong KG, Karsan A. Recent insights into the role of Notch signaling in tumorigenesis. Blood 2006;107:2223-2233.
14. Mumm JS, Kopan R. Notch signaling: from the outside in.

- Dev Biol 2000;228:151-165.
15. Edbauer D, Winkler E, Regula JT, Pesold B, Steiner H, Haass C. Reconstitution of gamma-secretase activity. *Nat Cell Biol* 2003;5:486-488.
  16. Hsieh JJD, Zhou S, Chen L, Young DB, Hayward SD. CIR, a corepressor linking the DNA binding factor CBF1 to the histone deacetylase complex. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:23-28.
  17. Kao HY, Ordentlich P, Koyano-Nakagawa N, Tang Z, Downes M, Kintner CR, Evans RM, Kadesch T. A histone deacetylase corepressor complex regulates the Notch signal transduction pathway. *Genes Dev* 1998;12:2269-2277.
  18. Zhou S, Fujimuro M, Hsieh JJD, Chen L, Miyamoto A, Weinmaster G, Hayward SD. SKIP, a CBF1-associated protein, interacts with the ankyrin repeat domain of Notch1C to facilitate Notch1C function. *Mol Cell Biol* 2000;20:2400-2410.
  19. Artavanis-Tsakonas S, Matsuno K, Fortini ME. Notch signaling. *Science* 1995;268:225-232.
  20. Lai EC. Notch signaling: control of cell communication and cell fate. *Development* 2004;131:965-973.
  21. Kim J, Sebring A, Esch JJ, Kraus ME, Vorwerk K, Magee J, Carroll SB. Integration of positional signals and regulation of wing formation and identity by *Drosophila* vestigial gene. *Nature* 1996;382:133-138.
  22. Maillard I, Fang T, Pear WS. Regulation of lymphoid development, differentiation, and function by the Notch pathway. *Annu Rev Immunol* 2005;23:945-974.
  23. Nicholas EB. Notch signaling in the nervous system. Pieces still missing from the puzzle. *BioEssays* 2000;22:264-273.
  24. Luo D, Renault VM, Rando TA. The regulation of Notch signaling in muscle stem cell activation and postnatal myogenesis. *Semin Cell Dev Biol* 2005;16:612-622.
  25. Apelqvist A, Li H, Sommer L, Beatus P, Anderson DJ, Honjo T, de Angelis MH, Lendahl U, Edlund H. Notch signalling controls pancreatic cell differentiation. *Nature* 1999;400:877-881.
  26. Reynolds TC, Smith SD, Sklar J. Analysis of DNA surrounding the breakpoints of chromosomal translocations involving the beta T cell receptor gene in human lymphoblastic neoplasms. *Cell* 1987;50:107-117.
  27. Weng AP, Ferrando AA, Lee W, Morris JPIV, Silverman LB, Sanchez-Irizarry C, Blacklow SC, Look AT, Aster JC. Activating Mutations of NOTCH1 in Human T Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *Science* 2004;306:269-271.
  28. Zweidler-McKay PA, He Y, Xu L, Rodriguez CG, Karnell FG, Carpenter AC, Aster JC, Allman D, Pear WS. Notch signaling is a potent inducer of growth arrest and apoptosis in a wide range of B-cell malignancies. *Blood* 2005;106:3898-3906.
  29. Uyttendaele H, Marazzi G, Wu G, Yan Q, Sassoon D, Kitajewski J. Notch4/int-3, a mammary proto-oncogene, is an endothelial cell-specific mammalian Notch gene. *Development* 1996;122:2251-2259.
  30. Ronchini C, Capobianco AJ. Induction of cyclin D1 transcription and CDK2 activity by Notchic: implication for cell cycle disruption in transformation by Notchic. *Mol Cell Biol* 2001;21:5925-5934.
  31. Sarmiento LM, Huang H, Limon A, Gordon W, Fernandes J, Tavares MJ, Miele L, Cardoso AA, Classon M, Carlesso N. Notch1 modulates timing of G1-S progression by inducing SKP2 transcription and p27Kip1 degradation. *J Exp Med* 2005;202:157-168.
  32. Sriuranpong V, Borges MW, Ravi RK, Arnold DR, Nelkin BD, Baylin SB, Ball DW. Notch Signaling Induces Cell Cycle Arrest in Small Cell Lung Cancer Cells. *Cancer Res* 2001;61:3200-3205.
  33. Rangarajan A, Talora C, Okuyama R, Nicolas M, Mammucari C, Oh H, Aster J, Krishna S, Metzger D, Chambon P, Miele L, Aguet M, Radtke F, Dotto G. Notch signaling is a direct determinant of keratinocyte growth arrest and entry into differentiation. *EMBO J* 2001;20:3427-3436.
  34. Qi R, An H, Yu Y, Zhang M, Liu S, Xu H, Guo Z, Cheng T, Cao X. Notch1 Signaling Inhibits Growth of Human Hepatocellular Carcinoma through Induction of Cell Cycle Arrest and Apoptosis. *Cancer Res* 2003;63:8323-8329.
  35. Yeh TS, Lin YM, Hsieh RH, Tseng MJ. Association of transcription factor YY1 with the high molecular weight Notch complex suppresses the transactivation activity of Notch. *J Biol Chem* 2003;278:41963-41969.
  36. Liao WR, Hsieh RH, Hsu KW, Wu MZ, Tseng MJ, Mai RT, Wu Lee YH, Yeh TS. The CBF1-independent Notch1 signal pathway activates human c-myc expression partially via transcription factor YY1. *Carcinogenesis* 2007;28:1867-1876.