



Fonctions et régulation de l'activité de signalisation du récepteur Notch

François Schweisguth

F. Schweisguth: École normale supérieure, Cnrs ATIPE UMR 8544, 46, rue d'Ulm, 75230 Paris Cedex 05, France.

► Au cours du développement, la mise en place des axes embryonnaires, des feuillettes et des tissus dépend de l'échange de divers signaux permettant aux cellules soit d'établir et de maintenir des différences d'identité, soit à l'inverse de vérifier et de renforcer leur identité commune. Ces quinze dernières années ont permis d'établir que les voies de signalisation responsables de la transduction, de l'intégration et de l'amplification de ces signaux sont peu nombreuses, mais conservées des invertébrés aux mammifères. Dans cette revue, l'état actuel des connaissances concernant les fonctions du récepteur Notch sera présenté, ainsi que l'analyse des mécanismes de transduction du signal et leur régulation. ◀

TIRÉS À PART

F. Schweisguth.

Notch est un récepteur transmembranaire, se liant aux molécules Delta et Serrate exprimées à la surface des cellules voisines. L'activation de Notch par ces ligands régule la différenciation, la prolifération et, dans certains cas, la mort cellulaire [1]. Le gène *Notch* a été initialement identifié chez *D. melanogaster*, mais il existe quatre gènes homologues chez les mammifères, *Notch1-4*. Le récepteur Notch de drosophile et les récepteurs Notch1 et Notch2 de souris sont présents dans la plupart des types cellulaires tout au long du développement, et possèdent de fortes similitudes structurales et fonctionnelles. Par souci de simplicité, ces différentes molécules seront appelées Notch dans la suite de cette revue.

■ Fonctions de Notch

Inhibition latérale

Les molécules Notch et Delta jouent un rôle essentiel dans la détermination des cellules individualisées, présentes au sein de groupes de cellules équipotentes. Ce rôle peut être illustré par l'analyse de la formation des organes mécanosensoriels de la dro-

sophile (figure 1). Chaque organe sensoriel est issu d'une cellule précurseur unique, appelée pl, qui apparaît au sein d'un neuroépithélium composé de cellules équipotentes. La capacité d'une cellule à se différencier en pl résulte de l'expression des gènes proneuraux (voir l'article de F. Guillemot, p. 159 de ce numéro). Toutefois, seul un nombre réduit de cellules adopte l'identité pl: le signal inhibiteur Delta, produit par la cellule pl, inhibe l'activité des gènes proneuraux dans les cellules voisines et bloque leur différenciation. La sélection initiale de la future cellule pl au sein du groupe de cellules équipotentes dépend de l'existence d'une boucle de régulation négative entre Notch et Delta, l'activation de Notch inhibant la production de Delta [2, 3]. Cette boucle de régulation permet à la cellule possédant une forte activité de signalisation Delta de contraindre les cellules voisines à réduire ce même signal. Cette cellule reçoit donc en retour un signal inhibiteur plus faible de la part des cellules qui sont à son contact, et adopte donc l'identité pl, bloquant ainsi la différenciation des cellules adjacentes. Ainsi, une différence initiale minime dans le taux d'expression de

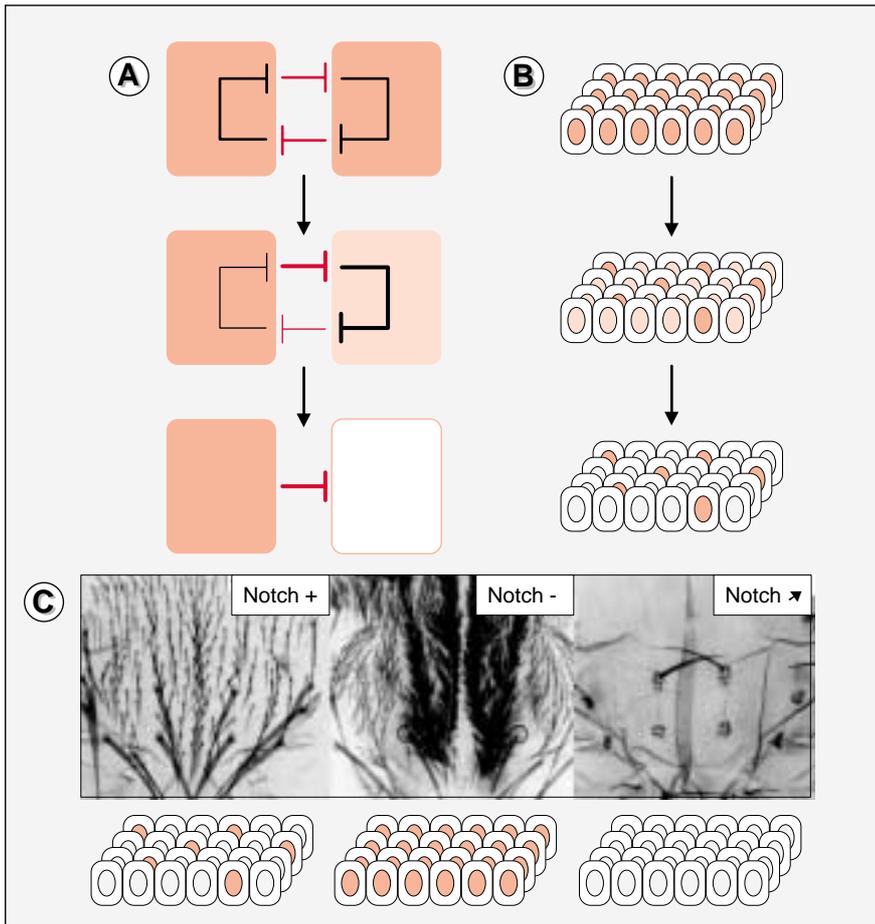


Figure 1. Inhibition latérale. **A.** Modèle de la boucle de régulation négative entre Notch et Delta. Deux cellules équipotentes (en rose) s'inhibent mutuellement via Delta et Notch. Si une cellule acquiert une activité de signalisation légèrement plus élevée (rose foncé), cette différence initiale minimale est ensuite amplifiée par une boucle de régulation négative entre Notch et Delta. Une différence stable s'établit alors entre une cellule qui produit le signal inhibiteur (en rouge) et sa voisine qui est inhibée (en blanc). **B.** Ce schéma étend à une monocouche de cellules le modèle présenté en A. Si une cellule produit davantage de signal inhibiteur, les cellules adjacentes auront une activité inhibitrice réduite. Il en découle une distribution régulière dans l'espace de cellules inhibitrices (en rouge), qui adoptent l'identité *pl*, et de cellules inhibées (en gris). **C.** Vues du thorax dorsal d'une drosophile sauvage (*Notch*⁺), mutante pour Notch (*Notch*⁻: la fonction de Notch a été inactivée de manière conditionnelle en utilisant un allèle thermosensible), ou exprimant une forme constitutivement activée de Notch (*Notch*^Δ). En l'absence d'activité Notch, la quasi-totalité des cellules du neuroépithélium adoptent l'identité *pl* (en rouge) et donnent naissance à un organe sensoriel. Inversement, l'activation dérégulée de Notch bloque la différenciation de toutes les cellules de l'épithélium (en gris). Il en résulte une absence complète d'organes sensoriels.

Delta peut être amplifiée pour donner finalement naissance à deux états cellulaires distincts et stables. Dans le cas d'une population de cellules strictement équipotentes, une fluctuation aléatoire dans la quantité de ligand, ou de récepteur, pourrait

théoriquement être amplifiée de façon à sélectionner des cellules réparties de manière régulière. Cependant, dans de nombreux cas, l'inhibition mutuelle entre cellules équipotentes est biaisée. Ainsi, chez la drosophile, lors de la détermina-

tion des cellules photoréceptrices R3 et R4 de l'œil, l'activation de la voie de signalisation de Frizzled semble inhiber l'activité de Notch dans la cellule la plus proche de l'équateur. Cette différence minimale introduite par Frizzled est ensuite amplifiée par la boucle de régulation négative entre Notch et Delta, et établit ainsi une différence stable entre la cellule équatoriale, qui exprime fortement Delta et qui adopte l'identité R3, et la cellule polaire, inhibée par R3 et qui adopte l'identité R4 [4, 5].

Ces deux propriétés – signalisation entre cellules équipotentes et rétrocontrôle – permettent de produire et de stabiliser des différences d'identité au sein d'une population de cellules initialement homogène. Ces caractéristiques sous-tendent ainsi l'inhibition latérale relayée par Notch. Au cours de la neurogenèse du système nerveux central des vertébrés, Notch pourrait agir par un mécanisme similaire d'inhibition latérale afin de régler la différenciation des neurones au sein du neuroépithélium. Afin de produire une quantité considérable de neurones, la neurogenèse des vertébrés s'étale durant plusieurs jours, voire plusieurs semaines ou mois, selon les espèces. La signalisation par Notch et Delta permettrait de limiter le nombre de cellules qui se différencient précocement en neurones, et donc de maintenir une population de cellules précurseurs mitotiques pouvant répondre à des signaux de différenciation ultérieurs [6].

Rôle de Notch dans les divisions asymétriques: régulation par Numb

Notch peut aussi agir afin d'établir une différence d'identité entre deux cellules sœurs. Chez la drosophile, quatre divisions asymétriques successives, orientées dans l'espace, produisent les cinq cellules qui composent un organe mécano-sensoriel (figure 2). La distribution inégale de déterminants au cours de la mitose permet d'établir, à chaque division, une différence d'identité entre cellules filles. L'un de ces déterminants est la protéine cytoplasmique Numb. A chaque mitose, Numb est localisé à un pôle de la cellule mère et hérité par une seule des deux cellules filles [7]. Dans cette cellule, Numb inhibe

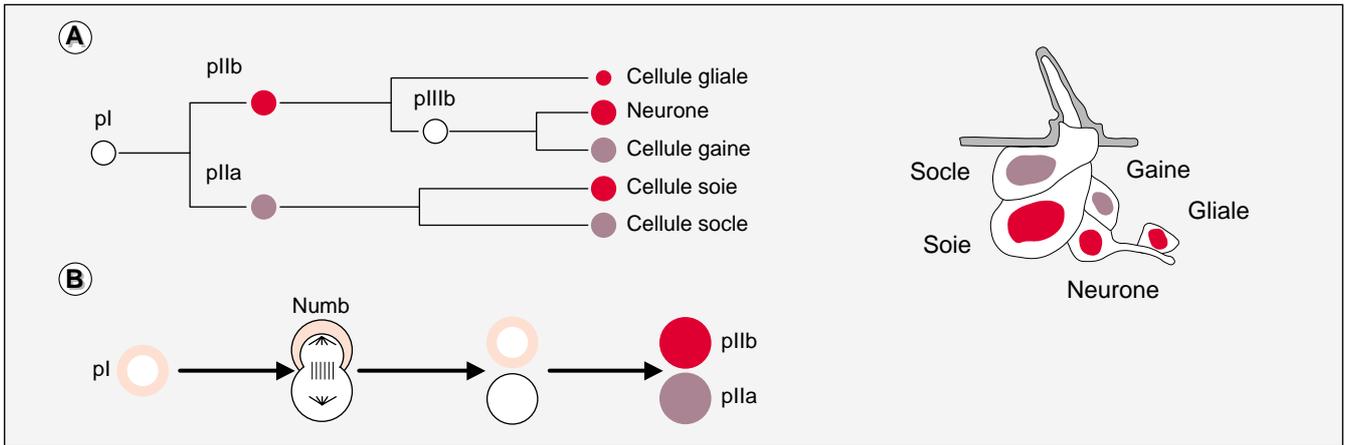


Figure 2. **Décision binaire suivant une division asymétrique : régulation de Notch par Numb.** **A.** Lignage cellulaire des organes mécano-sensoriels de la drosophile. Quatre divisions asymétriques successives, orientées dans l'espace, produisent les cinq cellules qui composent un organe mécano-sensoriel. Les cellules qui reçoivent Numb sont représentées en rouge. Les cellules dans lesquelles la voie Notch est activée sont représentées en bistre. **B.** Lors de la division de pl, Numb (en rose) est distribué de manière asymétrique et ségrège dans la cellule antérieure. L'inhibition de Notch par Numb conduit la cellule antérieure à adopter l'identité pll (cellule rouge). Notch est activé dans la cellule postérieure (en bistre).

L'activité de signalisation du récepteur Notch par un mécanisme encore inconnu, mais qui dépend probablement de la liaison de Numb avec la partie intracellulaire de Notch [8]. L'inhibition différentielle de Notch par Numb permet d'établir une diffé-

rence d'identité entre cellules filles. Ce mécanisme est conservé chez les vertébrés : Numb est distribué de manière asymétrique au cours de certaines divisions dans le tube neural, et inhiberait Notch dans une seule des deux cellules filles [9].

par Fringe, par un mécanisme encore inconnu. Notch n'est donc activé par Serrate que dans les cellules ventrales n'exprimant pas Fringe qui sont en contact avec les cellules dorsales exprimant Serrate. L'activation de Notch dans le compartiment ventral règle de manière positive la production de Delta. Celle-ci conduit à l'activation de Notch dans les cellules dorsales adjacentes aux cellules ventrales. Dans ces cellules, Fringe semble également stimuler l'activation de Notch par Delta. Il en résulte une activation de Notch de part et d'autre de la frontière dorso-ventrale, qui met en place un centre organisateur réglant la croissance et l'organisation de l'aile [11]. Chez les vertébrés, une relation similaire entre Notch, Fringe et Serrate semble observée lors de la formation des membres et des somites.

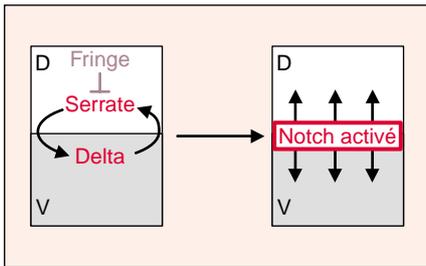


Figure 3. **Interprétation d'une frontière compartimentale : régulation de Notch par Fringe.** À gauche, Fringe, exprimé dans le compartiment dorsal (D), inhibe l'activation de Notch par Serrate dans les cellules dorsales; Serrate, exprimé dorsalement, active Notch dans les cellules du compartiment ventral (V) au contact des cellules dorsales. Cela conduit à l'expression ventrale de Delta et à l'activation dorsale de Notch le long de la frontière. À droite, l'activation de Notch à la frontière dorso-ventrale confère à ces cellules des propriétés organisatrices réglant la croissance et la différenciation des cellules des compartiments dorsaux et ventraux.

Rôle de Notch dans la formation de centres organisateurs : régulation par Fringe

Au cours du développement, certaines cellules acquièrent des propriétés organisatrices et sécrètent des signaux extracellulaires actifs à longue distance qui règlent la croissance et la différenciation ordonnée d'un tissu. Il est important que ces cellules soient correctement positionnées au sein du tissu, indépendamment de sa croissance. L'existence de frontières entre deux compartiments cellulaires permet un tel positionnement [10]. Le développement des membres chez les vertébrés et des appendices chez les invertébrés dépend ainsi de l'interprétation d'une frontière entre deux compartiments qui diffèrent l'un de l'autre par l'expression de la glycoprotéine sécrétée Fringe. Lors de la formation de l'aile de la drosophile, Fringe et Serrate sont détectés uniquement par les cellules du compartiment dorsal (figure 3). Dans ces cellules, l'activation de Notch par Serrate est inhibée

Transduction du signal

La partie extracellulaire de Notch comprend trente-six répétitions d'un domaine EGF-like, et ces motifs sont impliqués dans la fixation des ligands Delta et Serrate. Le domaine transmembranaire est suivi par un domaine conservé d'interaction avec la protéine *suppressor of hairless* [Su(H), appelé également CBF1 ou RBP-Jk chez les vertébrés]. Le

domaine intracellulaire comprend également six répétitions d'un motif Ankyrine, deux signaux de localisation nucléaire et un domaine PEST caractéristique des protéines à demi-vie courte, mais ne contient pas de domaine catalytique.

La maturation du récepteur néosynthétisé a lieu lors de son passage dans le réseau transgolgien, et fait intervenir une protéase de la famille des furines, qui catalyse le clivage de la partie extracellulaire [12] (figure 4). Après clivage, l'ectodomaine, N^{ECD} , et le domaine transmembranaire/intracellulaire, N^{TM} , restent liés de façon non covalente et forment un hétérodimère à la surface cellulaire. Delta et Serrate se lient à l'hétérodimère N^{ECD}/N^{TM} et stimulent son activité de signalisation par un mécanisme encore inconnu, qui pourrait impliquer soit une multimérisation du récepteur, soit un second clivage protéolytique extracellulaire, soit encore la séparation des sous-unités N^{ECD} et N^{TM} . L'activation de Notch peut être observée après délétion de la partie extracellulaire du récepteur [13]. Ce récepteur tronqué, N^{AE} , subit un clivage intracellulaire constitutif en aval

du domaine transmembranaire et possède une activité de signalisation indépendante du ligand [14, 15]. Ce clivage libère le domaine intracellulaire NICD de la membrane. Celui-ci va migrer dans le noyau grâce à ses signaux de localisation nucléaire. A l'instar de N^{AE} , NICD correspond à une forme constitutivement activée du récepteur [13, 16], ce qui laisse penser que Notch a une fonction dans le noyau. En faveur de cette hypothèse, plusieurs études récentes indiquent que l'activation de Notch par Delta conduirait à un clivage intracellulaire de N^{TM} dans sa région sous-membranaire [17-20]. Cependant, il est important de noter que, suite à l'activation physiologique de Notch par Delta, la présence de NICD dans le noyau n'a pas pu être détectée. L'identification de la protéase responsable du clivage intracellulaire permettrait en partie de démontrer que NICD est effectivement produit à partir de N^{TM} . Cette protéase pourrait être la Préséniline, une protéine transmembranaire impliquée dans le trafic intracellulaire et/ou la maturation protéolytique de l'*amyloid precursor protein*, et dont

certaines formes mutées sont directement responsables de formes familiales de la maladie d'Alzheimer. En effet, chez la drosophile comme chez la souris, la mutation du gène *presenilin* inhibe la coupure intracellulaire du récepteur, et réduit l'activité de signalisation de N^{AE} (mais pas celle de NICD) [21-23]. Il reste néanmoins à établir que la préséniline possède une activité protéolytique.

Ce mécanisme de signalisation original permet une communication rapide et directe entre la membrane et le compartiment nucléaire. Il présente une grande similarité avec la cascade protéolytique du récepteur *sterol response element binding protein* (SREBP) présent à la membrane du réticulum endoplasmique [24]. Un faible taux de cholestérol induit un premier clivage dans la partie extracellulaire de SREBP. Un deuxième clivage survient alors, indépendant de tout signal, au sein du domaine transmembranaire. Ce second clivage, catalysé par la métalloprotéase SP2, libère un fragment cytosolique correspondant à un facteur de transcription se liant directement à l'ADN. NICD, à l'instar de SREBP, possède-t-il une activité de régulation transcriptionnelle? Oui, mais à la différence de SREBP, NICD ne se fixe pas directement à l'ADN, mais *via* Su(H) [15]. En l'absence de signalisation Notch, Su(H) réprimerait la transcription des gènes cibles de Notch [25], en ancrant sur l'ADN un complexe multiprotéique possédant une activité histone désacétylase, qui pourrait induire une compaction de la structure chromatinienne [26]. NICD déplacerait ce complexe répresseur et favoriserait la formation d'un complexe activateur de la transcription possédant une activité histone acétyl transférase. L'activation transcriptionnelle de ces gènes cibles par NICD serait donc une conséquence directe et immédiate de la liaison de Delta à Notch. Plusieurs mécanismes concourent cependant à limiter le taux d'activité de Notch activé. Dans le cytoplasme, Numb et Su(H) pourraient, par exemple, inhiber la translocation de NICD [20]. Dans le noyau, la protéine Hairless, un antagoniste puissant de Notch qui se lie à Su(H) pour former un complexe Su(H)-Hairless incapable de se lier à l'ADN [27], pourrait entrer en

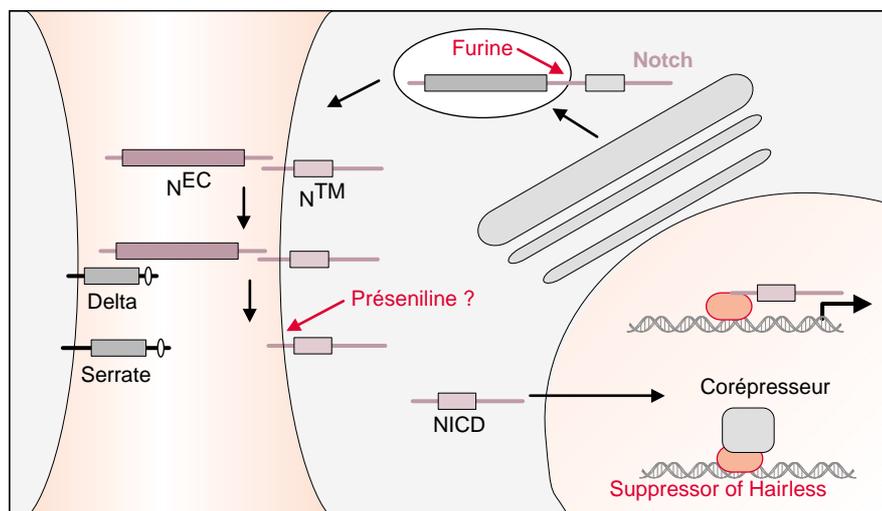


Figure 4. **Mécanisme supposé de transduction du signal.** Représentation schématique de la maturation du récepteur Notch en un hétérodimère N^{ECD}/N^{TM} par une protéase de la famille des furines dans le compartiment trans-golgien, suivie de la production de NICD après activation du récepteur par Delta. Cette coupure intracellulaire pourrait impliquer la préséniline. Le récepteur Notch est représenté en bistre clair. Sont représentés en bistre clair les répétitions EGF-like dans sa partie extracellulaire et les répétitions ankyrines dans sa partie intracellulaire. Le facteur de transcription Suppressor of Hairless, Su(H), qui recrute NICD à l'ADN, est figuré en rouge. Dans le noyau, NICD lèverait la répression des gènes cibles de Notch exercée par Su(H) et activerait leur transcription.

compétition avec NICD pour la liaison à Su(H). Enfin, plusieurs données indiquent que NICD est une protéine instable dont la durée de vie est régulée par la voie de dégradation dépendante de l'ubiquitine [28]: la dégradation de NICD par le protéasome pourrait ainsi limiter l'intensité et la durée de la signalisation par Notch.

**Perspectives :
intégration d'une voie
de signalisation
en un réseau**

La voie de signalisation de Notch, présentée ci-dessus dans une version linéaire, peut également être considérée comme l'un des éléments d'un réseau intégrant plusieurs voies de signalisation. Par exemple, Notch et la voie des MAPK ont des fonctions antagonistes dans de multiples décisions cellulaires, chez le nématode et la drosophile [29]. De même, les voies de signalisation Notch et Wiggless présentent des interactions inhibitrices. Des données récentes indiquent que Notch interagit directement avec Wiggless [30], un ligand dont le récepteur est membre de la famille Frizzled, et avec Disheveled [31], une molécule de signalisation agissant en aval de Frizzled. D'autre part, Notch et Disheveled semblent tous deux capables de régler l'activité de la Jun amino-terminale kinase (JNK) [32, 33]. Par cette signalisation en réseau, Notch pourrait avoir une activité de signalisation indépendante d'une réponse transcriptionnelle. L'élucidation du rôle de Notch au sein de tels réseaux de signalisation est essentielle à notre compréhension des multiples effets de Notch au cours du développement, et représente un défi pour les années à venir. Cette revue a mis l'accent sur les mécanismes fondamentaux par lesquels Notch règle l'état de différenciation des cellules au cours du développement via une réponse transcriptionnelle. Les exemples présentés ne sont cependant que le pâle reflet de l'implication multiple de cette voie de signalisation dans le développement des organismes multicellulaires. Il n'est donc pas étonnant qu'une dérégulation de l'activité de signalisation Notch puisse avoir de multiples conséquences pathologiques [34] ■

RÉFÉRENCES

1. Artavanis-Tsakonas S, Rand MD, Lake RJ. Notch signaling : cell fate control and signal integration in development. *Science* 1999; 284: 770-6.
2. Heitzler P, Simpson P. The choice of cell fate in the epidermis of Drosophila. *Cell* 1991; 64: 1083-92.
3. Heitzler P, Bourouis M, Ruel L, Carteret C, Simpson P. Genes of the enhancer of split and achaete-scute complexes are required for a regulatory loop between Notch and Delta during lateral signalling in Drosophila. *Development* 1996; 122: 161-71.
4. Fanto M, Mlodzik M. Asymmetric Notch activation specifies photoreceptors R3 and R4 and planar polarity in the Drosophila eye. *Nature* 1999; 397: 523-6.
5. Cooper MT, Bray SJ. Frizzled regulation of Notch signalling polarizes cell fate in the Drosophila eye. *Nature* 1999; 397: 526-30.
6. Henrique D, Hirsinger E, Adam J, et al. Maintenance of neuroepithelial progenitor cells by Delta-Notch signalling in the embryonic chick retina. *Curr Biol* 1997; 7: 661-70.
7. Rhyu MS, Jan LY, Jan YN. Asymmetric distribution of numb protein during division of the sensory organ precursor cell confers distinct fates to daughter cells. *Cell* 1994; 76: 477-91.
8. Guo M, Jan LY, Jan YN. Control of daughter cell fates during asymmetric division: interaction of Numb and Notch. *Neuron* 1996; 17: 27-41.
9. Wakamatsu Y, Maynard TM, Jones SU, Weston JA. NUMB localizes in the basal cortex of mitotic avian neuroepithelial cells and modulates neuronal differentiation by binding to NOTCH-1. *Neuron* 1999; 23: 71-81.
10. Dahmann C, Basler K. Compartment boundaries: at the edge of development. *Trends Genet* 1999; 15: 320-6.
11. Panin VM, Papayannopoulos V, Wilson R, Irvine KD. Fringe modulates Notch-ligand interactions. *Nature* 1997; 387: 908-12.
12. Logeat F, Bessia C, Brou C, et al. The Notch1 receptor is cleaved constitutively by a furin-like convertase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 8108-12.
13. Lieber T, Kidd S, Alcamo E, Corbin V, Young MW. Antineurogenic phenotypes induced by truncated Notch proteins indicate a role in signal transduction and may point to a novel function for Notch in nuclei. *Genes Dev* 1993; 7: 1949-65.
14. Kopan R, Schroeter EH, Weintraub H, Nye JS. Signal transduction by activated mNotch: importance of proteolytic processing and its regulation by the extracellular domain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 1683-8.
15. Jarriault S, Brou C, Logeat F, Schroeter EH, Kopan R, Israel A. Signalling downstream of activated mammalian Notch. *Nature* 1995; 377: 355-8.
16. Struhl G, Fitzgerald K, Greenwald I. Intrinsic activity of the Lin-12 and Notch intracellular domains *in vivo*. *Cell* 1993; 74: 331-45.
17. Lecourtois M, Schweisguth F. Indirect evidence for Delta-dependent intracellular processing of notch in Drosophila embryos. *Curr Biol* 1998; 8: 771-4.
18. Struhl G, Adachi A. Nuclear access and action of notch *in vivo*. *Cell* 1998; 93: 649-60.
19. Schroeter EH, Kisslinger JA, Kopan R. Notch-1 signalling requires ligand-induced proteolytic release of intracellular domain. *Nature* 1998; 393: 382-6.
20. Kidd S, Lieber T, Young MW. Ligand-induced cleavage and regulation of nuclear entry of Notch in Drosophila melanogaster embryos. *Genes Dev* 1998; 12: 3728-40.
21. Struhl G, Greenwald I. Presenilin is required for activity and nuclear access of Notch in Drosophila. *Nature* 1999; 398: 522-5.
22. De Strooper B, Annaert W, Cupers P, et al. A presenilin-1-dependent gamma-secretase-like protease mediates release of Notch intracellular domain. *Nature* 1999; 398: 518-22.
23. Ye Y, Lukinova N, Fortini ME. Neurogenic phenotypes and altered Notch processing in Drosophila presenilin mutants. *Nature* 1999; 398: 525-9.
24. Brown MS, Goldstein JL. The SREBP pathway: regulation of cholesterol metabolism by proteolysis of a membrane-bound transcription factor. *Cell* 1997; 89: 331-40.
25. Morel V, Schweisguth F. Repression by Suppressor of Hairless and activation by Notch are required to define a single row of single-minded expressing cells in the Drosophila embryo. *Genes Dev* 2000; 14 (sous presse).
26. Kao HY, Ordentlich P, Koyano-Nakagawa N, et al. A histone deacetylase corepressor complex regulates the Notch signal transduction pathway. *Genes Dev* 1998; 12: 2269-77.
27. Brou C, Logeat F, Lecourtois M, et al. Inhibition of the DNA-binding activity of Drosophila suppressor of hairless and of its human homolog, KBF2/RBP-J kappa, by direct protein-protein interaction with Drosophila hairless. *Genes Dev* 1994; 8: 2491-503.
28. Schweisguth F. Dominant-negative mutation in the beta2 and beta6 proteasome subunit genes affect alternative cell fate decisions in the Drosophila sense organ lineage. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 11382-6.
29. zur Lage P, Jarman AP. Antagonism of EGFR and notch signalling in the reiterative recruitment of Drosophila adult chordotonal sense organ precursors. *Development* 1999; 126: 3149-57.

RÉFÉRENCES

30. Wesley C. Notch and Wingless regulate expression of cuticle patterning genes. *Mol Cell Biol* 1999 ; 19 : 5743-58.

31. Axelrod JD, Matsuno K, Artavanis-Tsakonas S, Perrimon N. Interaction between wingless and notch signaling pathways mediated by dishevelled. *Science* 1996 ; 271 : 1826-32.

32. Zecchini V, Brennan K, Martinez-Arias A. An activity of Notch regulates JNK signaling and affects dorsal closure in *Drosophila*. *Curr Biol* 1999 ; 9 : 460-9.

33. Boutros M, Paricio N, Strutt DJ, Mlodzik M. Dishevelled activates JNK and discriminates between JNK pathways in planar polarity and wingless signaling. *Cell* 1998 ; 94 : 109-18.

33. Joutel A, Tournier-Lasserre E. Notch signalling pathway and human diseases. *Semin Cell Dev Biol* 1998 ; 9 : 619-25.

MS2000

Summary

Notch signalling

Cell-cell interactions mediated by Notch play critical roles at multiple stages of development in both invertebrate and vertebrate species. Three types of Notch-dependent processes are illustrated in this review: lateral inhibition, binary fate decision following asymmetric cell division and formation of organization centers at compartmental boundaries. These last two processes illustrate how Notch activity can be modulated both at the cell surface and inside the cell. Notch

signaling involves the interaction of the receptor with its ligand on an adjacent cell. This interaction appears to trigger an intracellular proteolytic cleavage that releases the intracellular domain of Notch. The activated form of the receptor is believed to enter the nucleus and promote transcription by interacting with the Suppressor of Hairless DNA-binding protein. The direct read-out of this signaling event is the transcriptional activation of Notch target-genes.



INSTITUT COCHIN DE GÉNÉTIQUE
MOLÉCULAIRE