

DOI: 10.3724/SP.J.1005.2011.01185

神经发育中的细胞周期时程

顾娟, 陈晓萍

浙江工业大学生物与环境学院, 杭州 310014

摘要: 哺乳动物的神经发育经历一系列神经前体细胞的形态结构和机能改变, 其细胞周期时程也呈现动态变化, 从神经发生早期至后期, 神经前体细胞的细胞周期时程逐渐延长, 并与细胞发育命运转归有关, 其调节因素包括周期蛋白复合体、Notch 信号通路、原神经基因靶向蛋白、微管与分子马达蛋白等。细胞周期长度假说认为, 细胞周期的长度影响到命运决定子的积累, 因而决定细胞的命运。文章综述了相关的研究进展。

关键词: 神经发育; 神经前体细胞; 细胞周期时程; 细胞周期长度假说; 细胞发育命运

Length of cell cycle in neural development

GU Juan, CHEN Xiao-Ping

College of Biological and Environmental Engineering, Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310014, China

Abstract: Neural development of mammals generates a series of morphological and functional alterations in neural precursors. The precursors change the length of cell cycle in the process. Importantly, the changes are related to cell fate determination. Cellular and environmental factors have been elucidated including cyclin complex, notch signal pathway, proneural gene target proteins, microtubule and motor proteins. In the cell-cycle length hypothesis, cell cycle length could influence the accumulation of cell fate determinants in precursors, which decides the final cell fate of daughter cells. This study summarizes recent advances in the field.

Keywords: neural development; neural precursor; cell-cycle length; the cell-cycle length hypothesis; cell fate determination

哺乳动物的神经发育是复杂的形态结构和机能动态变化的过程, 细胞周期尤其是G₁期的时程长短直接影响神经前体细胞的增殖分化状态^[1]。神经发生过程中, 神经前体细胞的细胞周期随着发育进程逐渐延长^[2~4]。周期各时相的长度主要受细胞周期蛋白复合体(Cyclins/cdks)^[5~7]、Notch信号通路^[8]、原神经基因靶向蛋白(Proneural gene protein)^[9,10]、分子

马达蛋白(Motor protein)^[11]等因素调节, 其时程长短决定细胞的分化/休眠和增殖分裂命运。

1 哺乳动物的神经发育过程

最早的神经发育始于神经板向上卷曲形成神经管, 大约发生于小鼠胚胎第8 d^[12]。早期的神经管壁由单一的假复层神经上皮细胞组成, 经过连续的分

收稿日期: 2011-01-19; 修回日期: 2011-07-11

基金项目: 国家自然科学基金项目(编号: 30972446)资助

作者简介: 顾娟, 硕士研究生, 专业方向: 神经干细胞发育。E-mail: gujuan1985@126.com

通讯作者: 陈晓萍, 博士, 副教授, 研究方向: 神经发育毒理。E-mail: chxp@zjut.edu.cn

网络出版时间: 2011-8-22 10:05:00

URL: <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.1913.R.20110822.1005.001.html>

裂增殖分化与迁移, 逐渐形成包括脑室区(Ventricular zone, VZ)、室下层(Subventricular zone, SVZ)、中间层(Intermediate zone, IZ)、皮质板(Cortical plate, CP)和边缘层(Marginal zone, MZ)的多层结构^[13,14]。细

胞发育为放射状胶质细胞、成熟程度不同的神经元和胶质细胞。最内侧的VZ区为生发中心, 以放射状胶质细胞(神经前体细胞)为主, 向外为逐渐发育成熟的神经元和胶质细胞, 由神经前体细胞分裂分化迁移形成^[15,16]。细胞的分裂增殖能力随发育进程逐渐下降, 至成年期神经发生区域仅限于脑室周围的SVZ区和海马齿状回颗粒下层^[17]。

VZ区的细胞增殖具有明显特点, 呈现间期核移行现象(Interkinetic migration, INM), 即在顶端面(apical VZ) 发生有丝分裂, 分裂后细胞核向上移行至基底侧(basal VZ), 进入G₂期后再向下移行, 在顶端面再次发生有丝分裂^[18]。分裂后的子代细胞, 根据不同发育阶段其分裂发育行为具有区别。在大鼠胚胎神经发育早期(E13-14), 子代细胞保持于VZ区, 继续进行核上下移动和在apical VZ分裂(图 1); 而在大鼠胚胎神经发育晚期(E16-19), 子代细胞中一个停留于VZ区, 继续进行核上下移动和apical VZ分裂, 另一个则不再回到VZ 顶端面, 向上迁移进入SVZ或IZ, 在SVZ或IZ进行非表面分裂, 生成继续向外层迁移和逐步分化成熟的神经元(图 2)^[19-22]。脑皮层神经前体细胞的持续横向扩增和纵向迁移分化成熟, 最终构成复杂的脑结构^[23-25]。

2 神经发育中的细胞周期时程变化

细胞周期时程是细胞完成一次分裂增殖的完整

时间历程。神经发育过程中细胞周期时程随着发育阶段、组织部位、细胞种类的不同呈现动态变化^[21,26]。

Takahashi等^[2]采用BUdR标记法测量小鼠VZ区细胞的周期时程, 从神经发生早期的胚胎第 11 d到胚胎第 16 d, 细胞周期时程由 8 h逐渐增加至 18 h, 改变主要发生在G₁期, 由 3 h增加至 13 h, 而其他周期时相无明显改变; Lange等^[5,6]报道, 在神经干细胞不同发育阶段细胞周期时程并不相同, G₁期逐渐延长导致细胞逐渐发生分化, 其核心调节因子为CDK/Cyclin。Lukaszewicz等^[27]发现, 猴胚胎 17 体节区的神经前体细胞周期短于 18 体节区, 17 体节区为 36 h, 而 18 体节区为 46 h, 主要差异也在于G₁期。

Calegari等^[28]在体外培养 9.5 至 10.5 d胚胎全脑, 发现G₁期逐渐延长; Calegari^[29]报道, VZ区基底侧以及SVZ区的细胞比VZ区顶端面细胞具有更长的G₂期; 同时, 不同发育阶段的细胞发育成熟条件是有差异的, 如在胚胎E10.5 d足以引起细胞命运改变的细胞周期(或G₁期)时间增长幅度在E14.5 d时却不足以引起分化。

3 影响细胞周期时程的主要因素

多方面因素影响细胞周期时程, 周期蛋白复合体、Notch 信号通路、原神经基因靶向蛋白、分子马达蛋白是其中重要的调节因子。

3.1 周期蛋白复合体

完整的细胞周期是G₁/S/G₂/M 4 个时相的有序运转, 时相之间的转换由周期蛋白复合体引发。周期蛋白复合体由两类蛋白质组成: 在细胞周期中稳

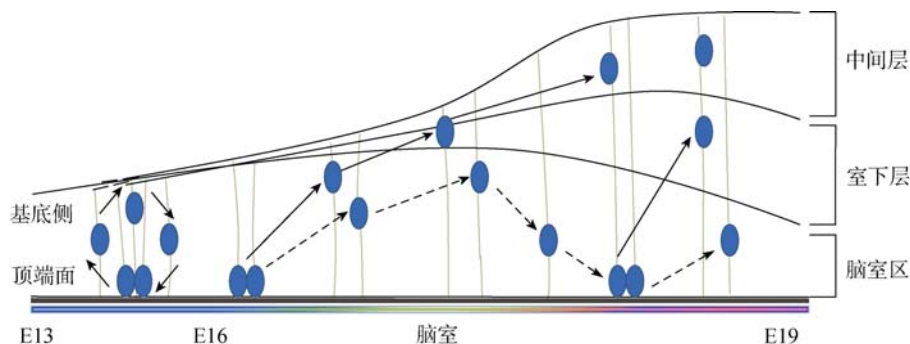


图 1 VZ区细胞增殖中的间期核迁移现象^[19]

E13: 胚胎 13 d; E16: 胚胎 16 d; E19: 胚胎 19 d。

定表达的蛋白激酶CDK和随细胞周期不同时相表达量呈现高低不同波动变化的周期蛋白Cyclin^[30]。

周期蛋白复合体是促进细胞周期运转的基本推动力, 向小鼠 13.5 d胚胎脑转染CDK4/CyclinD1 缩短神经前体细胞G₁期, 促进神经前体细胞增殖, 导致SVZ区增厚, 皮层面积增大^[5,6]; 单独转染Cyclin D1 或Cyclin E1 同样缩短神经前体细胞G₁期, 增加代表神经前体细胞增殖的pax6 和Tbr2 阳性细胞数量^[7,31]。

在细胞周期调控中存在周期蛋白复合体的抑制因子, 包括Cip/Kip家族和INK4 家族。p27^{Kip1} 是Cip/Kip家族成员, 其基因敲除小鼠(p27^{-/-})神经前体细胞增殖增加, 脑容积增大, 而以p27^{Kip1} 基因转染小鼠, 神经上皮细胞的G₁期时间延长^[32]; Calegari等^[28]报道抑制CDK使神经上皮细胞的细胞周期明显延长。

3.2 Notch 信号通路

Notch信号通路是一条进化上十分保守的细胞信号转导系统。Notch受体与配体Delta相互作用, 对细胞周期的运转发挥重要调控作用。在VZ区, Notch受体和Delta表达呈现相反浓度梯度变化。Notch受体浓度在顶端面最高, 向基底面逐渐递减, 而Delta配体的浓度梯度正好相反, 当神经前体细胞在VZ区发生周期性核移行时, 细胞受到不同浓度的Notch受体和Delta 作用, 影响细胞周期运转^[33, 34]。Das等^[8]发现向胚胎细胞中导入活化型Notch激活CyclinD1, 缩短G₁时相, 促进细胞进入S期, 从而增加神经前体细胞数量; 抑制Notch活性则导致相反结果。

Cisneros等^[35]发现, 随着神经发育过程的进行, Notch信号通路逐渐减低活性, 表现为S期Notch1 和Delta1 表达下降, 相关的 *lunatic Fringe*、*cHairy1/Hes1* 以及*Hes5-1* 基因活性下降, 其结果是抑制细胞周期运转; Notch受体还通过调节S期相关蛋白SKP2 活化泛素降解途径, 加速周期蛋白抑制物CKIs、P27^{Kip1}和P21^{Cip1}的降解, 从而促进细胞周期运转^[36]。

3.3 原神经基因靶向蛋白

原神经基因靶向蛋白是启动神经前体细胞停止细胞增殖、进入神经元终末分化的关键性蛋白, BM88 是神经发生期广泛分布的一种原神经基因靶

向蛋白。Politis等^[37,38]报道, BM88 基因敲减促进神经前体细胞增殖, 阻抑细胞分化; 而过表达阻止VZ区前体细胞增殖, 促进细胞分化。

Georgopoulou等^[39]将BM88 转化小鼠神经母细胞系N2A细胞, 发现细胞表达神经元标志, 长出神经突起, 同时细胞周期G₁时相延长, 甚至完全退出细胞周期进入G₀状态。这种作用与细胞周期调节蛋白P⁵³、pRb 表达增加及Cyclin D1 减少有关。

3.4 微管与分子马达蛋白

核迁移现象由细胞内的微管活动导引, 分子马达蛋白作为驱动工具在此过程发挥重要作用^[40, 41]。微管相关蛋白Lis1^[42, 43]、中心体蛋白Cep120^[44]驱动细胞核从基底面向顶端面移行, 而肌球蛋白Myosin II^[45]参与细胞核从顶端面向基底部的迁移。Lis1 蛋白还能够抑制血小板活化因子PAF, 通过PAF对神经前体细胞S/G₂转换的阻抑作用间接调节细胞周期运转^[46]。Cep120 蛋白通过目前还未知的机制调节微管与细胞核的相互作用, 影响INM运动, 敲除Cep120 使细胞核停留于基底面, 促使神经前体细胞退出细胞周期, 进入神经元终末分化状态, 但有趣的是, 此时细胞周期长度并不受影响^[44, 47]。

微管动力蛋白Dynein在S期和G₂期开始累积和表达, 动力蛋白激活蛋白Dynactin在细胞间期表达, 这两种微管蛋白的解聚与组装状态关系到细胞周期的进程, 解聚抑制细胞进入S期^[48]。Bene等^[49]发现抑制Dynactin-1 表达, 核迁移过程中向顶端面的运动减弱, 细胞核更多定位于基底面, 同时, 神经前体细胞较早退出细胞周期。

4 细胞周期长度假说

鉴于细胞周期长度和细胞发育命运具有一定的相关性, Calegari和Huttner^[28, 50]提出了一个解释细胞周期长度、不对称分裂和细胞命运决定关系的假说——“细胞周期长度假说”(图 2)。

依据细胞周期长度假说, 细胞周期的长度影响到命运决定子的积累, 因而决定细胞的命运。如图所示, 横坐标表示单位时间, 纵坐标表示细胞命运决定子的积累程度, 水平虚线表示的是引发细胞命运改变的阈值。细胞命运决定子在分裂时不均等分

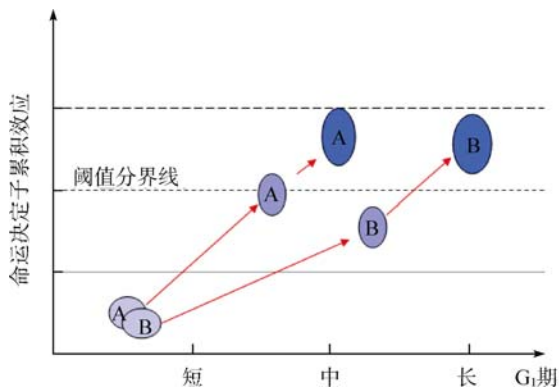


图 2 细胞周期长度假说^[50]

配到两个子细胞中, 子细胞 A 得到 60%, 子细胞 B 得到 40%。在短的细胞周期时程内, 细胞 A 和细胞 B 都没有达到分化阈值, 所以即使命运决定子已经不均等分配, 依然不能引起细胞分化; 当细胞周期延长到一定程度, 子细胞 A 到达并超过阈值, 子细胞命运被决定, 细胞发生分化, 而子细胞 B 没有达到阈值, 依然保持未分化状态; 在长的细胞周期时程, 两个子细胞 A、B 的命运决定子积累都达到了阈值, 获得了分化命运。

许多实验证据支持细胞周期长度假说。神经前体细胞的分裂经历对称—不对称—对称两种模式的交替转换, 符合发育过程细胞周期逐渐延长的规律。Calegari 等^[28]所做胚胎脑培养, 在 24 h 内逐渐延长 G₁ 期长度, 受影响的神经上皮细胞中只有半数细胞发生分化, 提示细胞命运决定因子的积累需要达到一定阈值。神经分化信号通路 Notch 效应因子 *Hes* 基因呈现发育期周期性波动, *Hes* 靶向的原神经基因 *Ngn2* 在 G₁ 期晚期特异性表达, 与神经分化的时间一致^[51,52]。这可以解释为什么在神经发育初期, 只有一个子细胞向外侧迁移并分化, 而随着神经发生的进程, 细胞周期的增长, 两个子细胞都能进行分化^[53]。

在不同发育阶段的神经祖细胞, 经历不同的细胞周期长度, 发生分化前细胞需要一定的分裂次数^[54]。这是为了对细胞内的某些基因进行表达或抑制, 以激发下一级的生化反应, 直到最终的靶基因被激发从而引发发育的下一个事件。这是一个物质积累或消减的过程。细胞命运决定子需要一定的时间(i)积累到一定水平(ii), 并在细胞内到达靶定位位置(iii)产生足够的产物来决定细胞的命运。相对来说, 短的细

胞周期, 或者细胞周期中关键时相较短, 可能不足以推动这些过程有效进行, 从而使得分化失败^[28,50]。

5 结 语

神经发育过程中细胞周期时程呈现复杂变化, 既包括神经前体细胞发育成熟过程中时间上的动态变化, 也包括不同区域、位置上的空间变化。对细胞周期时程的调控关系到细胞发育命运, 各种环境因素的改变可能引起调控异常, 导致肿瘤^[55]以及帕金森综合征^[56]、阿尔茨海默病^[57]等神经退行疾病发生。这可以从一个新的角度给我们启迪, 深入研究某些流行性慢病发生与细胞周期调控异常之间的联系。

参考文献(References):

- [1] Blomen VA, Boonstra J. Cell fate determination during G₁ phase progression. *Cell Mol Life Sci*, 2007, 64(23): 3084–3104. DOI
- [2] Takahashi T, Nowakowski RS, Caviness VS. The cell cycle of the pseudostratified ventricular epithelium of the embryonic murine cerebral wall. *J Neurosci*, 1995, 15(9): 6046–6057. DOI
- [3] Takahashi T, Bhide PG, Goto T, Miyama S, Caviness VS Jr. Proliferative behavior of the murine cerebral wall in tissue culture: cell cycle kinetics and checkpoints. *Exp Neurol*, 1999, 156(2): 407–417. DOI
- [4] Takahashi T, Nowakowski RS, Caviness VS Jr. Cell cycle parameters and patterns of nuclear movement in the neocortical proliferative zone of the fetal mouse. *J Neurosci*, 1993, 13(2): 820–833. DOI
- [5] Lange C, Calegari F. Cdks and cyclins link G₁ length and differentiation of embryonic, neural and hematopoietic stem cells. *Cell Cycle*, 2010, 9(10): 1893–1900. DOI
- [6] Lange C, Huttner WB, Calegari F. Cdk4/CyclinD1 overexpression in neural stem cells shortens G₁, delays neurogenesis, and promotes the generation and expansion of basal progenitors. *Cell Stem Cell*, 2009, 5(3): 320–331. DOI
- [7] Pilaz LJ, Patti D, Marcy G, Ollier E, Pfister S, Douglas RJ, Betizeau M, Gautier E, Cortay V, Doerflinger N, Kennedy H, Dehay C. Forced G₁-phase reduction alters mode of division, neuron number, and laminar phenotype in the cerebral cortex. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106(51): 21924–21929. DOI
- [8] Das D, Lanner F, Main H, Andersson ER, Bergmann O, Sahlgren C, Heldring N, Hermanson O, Hansson EM,

- Lendahl U. Notch induces cyclin-D1-dependent proliferation during a specific temporal window of neural differentiation in ES cells. *Dev Biol*, 2010, 348(2): 153–166. [DOI](#)
- [9] Britz O, Mattar P, Nguyen L, Langevin LM, Zimmer C, Alam S, Guillemot F, Schuurmans C. A role for proneural genes in the maturation of cortical progenitor cells. *Cereb Cortex*, 2006, 16(Suppl.1): 138–151. [DOI](#)
- [10] Koutmani Y, Hurel C, Patsavoudi E, Hack M, Gotz M, Thomaidou D, Matsas R. BM88 is an early marker of proliferating precursor cells that will differentiate into the neuronal lineage. *Eur J Neurosci*, 2004, 20(10): 2509–2523. [DOI](#)
- [11] Tsai JW, Lian WN, Kemal S, Kriegstein AR, Vallee RB. Kinesin 3 and cytoplasmic dynein mediate interkinetic nuclear migration in neural stem cells. *Nat Neurosci*, 2010, 13(12): 1463–1471. [DOI](#)
- [12] Komada M, Soriano P. Hrs, a FYVE finger protein localized to early endosomes, is implicated in vesicular traffic and required for ventral folding morphogenesis. *Genes Dev*, 1999, 13(11): 1475–1485. [DOI](#)
- [13] Farkas LM, Huttner WB. The cell biology of neural stem and progenitor cells and its significance for their proliferation versus differentiation during mammalian brain development. *Curr Opin Cell Biol*, 2008, 20(6): 707–715. [DOI](#)
- [14] Nadarajah B, Alifragis P, Wong ROL, Parnavelas JG. Neuronal migration in the developing cerebral cortex: observations based on real-time imaging. *Cereb Cortex*, 2003, 13(6): 607–611. [DOI](#)
- [15] Noctor SC, Flint AC, Weissman TA, Dammerman RS, Kriegstein AR. Neurons derived from radial glial cells establish radial units in neocortex. *Nature*, 2001, 409(6821): 714–720. [DOI](#)
- [16] Pinto L, Götz M. Radial glial cell heterogeneity-the source of diverse progeny in the CNS. *Prog Neurobiol*, 2007, 83(1): 2–23. [DOI](#)
- [17] Zhao CM, Deng W, Gage FH. Mechanisms and functional implications of adult neurogenesis. *Cell*, 2008, 132(4): 645–660. [DOI](#)
- [18] Haubensak W, Attardo A, Denk W, Huttner WB. Neurons arise in the basal neuroepithelium of the early mammalian telencephalon: a major site of neurogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101(9): 3196–201. [DOI](#)
- [19] Noctor SC, Martínez-Cerdeño V, Kriegstein AR. Distinct behaviors of neural stem and progenitor cells underlie cortical neurogenesis. *J Comp Neurol*, 2008, 508(1): 28–44. [DOI](#)
- [20] Takahashi T, Nowakowski RS, Caviness VS Jr. BUDR as an S-phase marker for quantitative studies of cytokinetic behaviour in the murine cerebral ventricular zone. *J Neurocytol*, 1992, 21(3): 185–197. [DOI](#)
- [21] Nowakowski RS, Lewin SB, Miller MW. Bromodeoxyuridine immunohistochemical determination of the lengths of the cell cycle and the DNA-synthetic phase for an anatomically defined population. *J Neurocytol*, 1989, 18(3): 311–318. [DOI](#)
- [22] Noctor SC, Martínez-Cerdeño V, Ivic L, Kriegstein AR. Cortical neurons arise in symmetric and asymmetric division zones and migrate through specific phases. *Nat Neurosci*, 2004, 7(2): 136–144. [DOI](#)
- [23] Yoshikawa K. Cell cycle regulators in neural stem cells and postmitotic neurons. *Neurosci Res*, 2000, 37(1): 1–14. [DOI](#)
- [24] Fishell G, Kriegstein AR. Neurons from radial glia: the consequences of asymmetric inheritance. *Curr Opin Neurobiol*, 2003, 13(1): 34–41. [DOI](#)
- [25] Miyata T, Kawaguchi A, Saito K, Kawano M, Muto T, Ogawa M. Asymmetric production of surface-dividing and non-surface-dividing cortical progenitor cells. *Development*, 2004, 131(13): 3133–3145. [DOI](#)
- [26] Israels ED, Israels LG. The cell cycle. *Stem Cells*, 2001, 19(1): 88–91. [DOI](#)
- [27] Lukaszewicz A, Savatier P, Cortay V, Giroud P, Huissoud C, Berland M, Kennedy H, Dehay C. G₁ phase regulation, area-specific cell cycle control, and cytoarchitectonics in the primate cortex. *Neuron*, 2005, 47(3): 353–364. [DOI](#)
- [28] Calegari F, Huttner WB. An inhibition of cyclin-dependent kinases that lengthens, but does not arrest, neuroepithelial cell cycle induces premature neurogenesis. *J Cell Sci*, 2003, 116(24): 4947–4955. [DOI](#)
- [29] Calegari F, Haubensak W, Haffner C, Huttner WB. Selective lengthening of the cell cycle in the neurogenic subpopulation of neural progenitor cells during mouse brain development. *J Neurosci*, 2005, 25(28): 6533–6538. [DOI](#)
- [30] Frouin I, Montecucco A, Biamonti G, Hübscher U, Spadari S, Maga G. Cell cycle-dependent dynamic association of cyclin/Cdk complexes with human DNA replication proteins. *EMBO J*, 2002, 21(10): 2485–2495. [DOI](#)
- [31] Englund C, Fink A, Lau C, Pham D, Daza RAM, Bulfone A, Kowalczyk T, Hevner RF. Pax6, Tbr2, and Tbr1 are expressed sequentially by radial glia, intermediate progenitor cells, and postmitotic neurons in developing neocortex. *J Neurosci*, 2005, 25(1): 247–251. [DOI](#)
- [32] Mitsuhashi T, Aoki Y, Eksioglu YZ, Takahashi T, Bhidé PG, Reeves SA, Caviness VS Jr. Overexpression of p^{27Kip1} lengthens the G₁ phase in a mouse model that targets inducible gene expression to central nervous system pro-

- genitor cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98(11): 6435–6440. [DOI](#)
- [33] Buchman JJ, Tsai LH. Putting a notch in our understanding of nuclear migration. *Cell*, 2008, 134(6): 912–914. [DOI](#)
- [34] Tokunaga A, Kohyama J, Yoshida T, Nakao K, Sawamoto K, Okano H. Mapping spatio-temporal activation of Notch signaling during neurogenesis and gliogenesis in the developing mouse brain. *J Neurochem*, 2004, 90(1): 142–154. [DOI](#)
- [35] Cisneros E, Latasa MJ, Garcia-Flores M, Frade JM. Instability of Notch1 and Delta1 mRNAs and reduced Notch activity in vertebrate neuroepithelial cells undergoing S-phase. *Mol Cell Neurosci*, 2008, 37(4): 820–831. [DOI](#)
- [36] 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 p27^{Kip1} degradation. *J Exp Med*, 2005, 202(1): 157–168. [DOI](#)
- [37] Politis PK, Thomaidou D, Matsas R. Coordination of cell cycle exit and differentiation of neuronal progenitors. *Cell Cycle*, 2008, 7(6): 691–697. [DOI](#)
- [38] Politis PK, Makri G, Thomaidou D, Geissen M, Rohrer H, Matsas R. BM88/CEND1 coordinates cell cycle exit and differentiation of neuronal precursors. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(45): 17861–17866. [DOI](#)
- [39] Georgopoulou N, Hurel C, Politis PK, Gaitanou M, Matsas R, Thomaidou D. BM88 is a dual function molecule inducing cell cycle exit and neuronal differentiation of neuroblastoma cells via cyclin D1 down-regulation and retinoblastoma protein hypophosphorylation. *J Biol Chem*, 2006, 281(44): 33606–33620. [DOI](#)
- [40] Robertson AM, Allan VJ, Brefeldin A-dependent membrane tubule formation reconstituted *in vitro* is driven by a cell cycle-regulated microtubule motor. *Mol Biol Cell*, 2000, 11(3): 941–955. [DOI](#)
- [41] Kosodo Y, Suetsugu T, Suda M, Mimori-Kiyosue Y, Toida K, Baba SA, Kimura A, Matsuzaki F. Regulation of interkinetic nuclear migration by cell cycle-coupled active and passive mechanisms in the developing brain. *EMBO J*, 2011, 30(9): 1690–1704. [DOI](#)
- [42] Gambello MJ, Darling DL, Yingling J, Tanaka T, Gleeson JG, Wynshaw-Beris A. Multiple dose-dependent effects of *Lis1* on cerebral cortical development. *J Neurosci*, 2003, 23(5): 1719–1729. [DOI](#)
- [43] Tsai JW, Chen Y, Kriegstein AR, Vallee RB. *LIS1* RNA interference blocks neural stem cell division, morphogenesis, and motility at multiple stages. *J Cell Biol*, 2005, 170(6): 935–945. [DOI](#)
- [44] Xie ZG, Moy LY, Sanada K, Zhou Y, Buchman JJ, Tsai LH. Cep120 and TACCs control interkinetic nuclear migration and the neural progenitor pool. *Neuron*, 2007, 56(1): 79–93. [DOI](#)
- [45] Schenk J, Wilsch-Bräuninger M, Calegari F, Huttner WB. Myosin II is required for interkinetic nuclear migration of neural progenitors. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106(38): 16487–16492. [DOI](#)
- [46] Fragel-Madeira L, Meletti T, Mariante RM, Monteiro RQ, Einicker-Lamas M, Bernardo RR, Lopes AH, Linden R. Platelet Activating Factor blocks interkinetic nuclear migration in retinal progenitors through an arrest of the cell cycle at the S/G₂ transition. *PLoS One*, 2011, 6(1): e16058. [DOI](#)
- [47] Guerrier S, Polleux F. The ups and downs of neural progenitors: Cep120 and TACCs control interkinetic nuclear migration. *Neuron*, 2007, 56(1): 1–3. [DOI](#)
- [48] Quintyne NJ, Schroer TA. Distinct cell cycle-dependent roles for dynactin and dynein at centrosomes. *J Cell Biol*, 2002, 159(2): 245–254. [DOI](#)
- [49] Del Bene F, Wehman AM, Link BA, Baier H. Regulation of neurogenesis by interkinetic nuclear migration through an apical-basal notch gradient. *Cell*, 2008, 134(6): 1055–1065. [DOI](#)
- [50] Salomoni P, Calegari F. Cell cycle control of mammalian neural stem cells: putting a speed limit on G₁. *Trends Cell Biol*, 2010, 20(5): 233–243. [DOI](#)
- [51] Caviness VS Jr, Nowakowski RS, Bhide PG. Neocortical neurogenesis: morphogenetic gradients and beyond. *Trends Neurosci*, 2009, 32(8): 443–450. [DOI](#)
- [52] Kageyama R, Ohtsuka T, Shimojo H, Imayoshi I. Dynamic Notch signaling in neural progenitor cells and a revised view of lateral inhibition. *Nat Neurosci*, 2008, 11(11): 1247–1251. [DOI](#)
- [53] McConnell SK. Constructing the cerebral cortex: neurogenesis and fate determination. *Neuron*, 1995, 15(4): 761–768. [DOI](#)
- [54] Durand B, Raff M. A cell-intrinsic timer that operates during oligodendrocyte development. *BioEssays*, 2000, 22(1): 64–71. [DOI](#)
- [55] 林德晨, 史志周, 薛丽燕, 陈微, 徐昕, 韩亚玲, 吕宁, 王明荣. 细胞周期相关蛋白cyclin D1、p53和p21^{WAF1/Cip1}在食管鳞癌中的表达改变及其病理学意义. *遗传*, 2010, 32(5): 455–460. [DOI](#)
- [56] O'Keefe GC, Barker RA, Caldwell MA. Dopaminergic modulation of neurogenesis in the subventricular zone of the adult brain. *Cell Cycle*, 2009, 8(18): 2888–2894. [DOI](#)

-
- [57] Herrup k. Reimagining alzheimer's disease-an age-based hypothesis. *J Neurosci*, 2010, 30(50): 16755–16762. [DOI](#)