

Notch信号通路对神经干细胞增殖分化的作用

王 珏¹ 邓宇斌^{1*} 万 勇²

(¹中山大学附属第一医院, 转化医学中心实验室, 广州 510080; ²中山大学附属第一医院, 脊柱外科, 广州 510080)

摘要 神经干细胞作为一种具有自我更新能力和多向分化潜能的细胞, 它的增殖和分化受到多种源于自身或外在、邻近或远程细胞信号通路的调控, 各种细胞因子及胞间通讯在神经干细胞的增殖和分化中发挥着重要的作用。近年来的多种研究表明, Notch信号通路正是这样一种可以通过相邻细胞的配体与受体相互作用, 从而传递信号, 进一步发挥其生物学功能的重要信号通路。该通路参与了神经干细胞维持自我形态及向多种具有不同功能的神经细胞分化的过程, 对于研究神经干细胞的增殖和分化具有巨大的意义。该文将就当前Notch信号通路对神经干细胞增殖分化影响的相关研究进行简要综述。

关键词 Notch信号通路; 神经干细胞; 增殖; 分化

The Effects of Notch Signaling Pathway on Neural Stem Cells Proliferation and Differentiation

Wang Jue¹, Deng Yubin^{1*}, Wan Yong²

(¹Research Center of Translational Medicine, the First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China;

²Department of Spine Surgery, the First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China)

Abstract Neural stem cells (NSCs) have the ability of self-renew and multiple differentiations. The proliferation and differentiation of NSCs can be regulated by internal or external, adjacent or far-off cell signaling pathways. Recently, researchers indicated that Notch signaling pathway probably can deliver cell signal through receptors and ligands of adjacent cells and then impact NSCs morphology and their neural differentiation. Recent researches on the effects of Notch signaling pathway on NSCs proliferation and differentiation were reviewed in this paper.

Key words notch signaling pathway; neural stem cells; proliferation; differentiation

Notch基因是1917年由美国科学家Morgan和他的同事在研究突变的果蝇时发现, 并根据其部分功能缺失引起果蝇翅膀的刻痕(notch)这一特点而得名^[1]。该基因编码的Notch蛋白和Notch配体、DNA结合蛋白、其他效应物以及相关调节分子共同组成了Notch信号通路, 可通过细胞间的相互作用调控各个不同种

类组织器官的发育与分化。Notch信号通路广泛存在于各种脊椎动物和无脊椎动物, 是一条在进化上高度保守的信号转导途径。该信号通路的活化, 在调控分化、增殖以及细胞凋亡程序的同时, 提供了一条通用的对于器官形成和形态发生具有重要作用的途径^[2]。

近年来, 越来越多的研究着眼于Notch通路对神

收稿日期: 2013-11-04 接受日期: 2014-02-11

国家自然科学基金(批准号: 81171711)和广东省自然科学基金(批准号: S2013020012818)资助的课题

*通讯作者。Tel: 020-87755766-8630, E-mail: dengyub@mail.sysu.edu.cn

Received: November 4, 2013 Accepted: February 11, 2014

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.81171711) and Natural Science Foundation of Guangdong Province (Grant No.S2013020012818)

*Corresponding author. Tel: +86-20-87755766-8630, E-mail: dengyub@mail.sysu.edu.cn

网络出版时间: 2014-04-29 15:59 URL: <http://www.cnki.net/kcms/doi/10.11844/cjcb.2014.05.0362.html>

神经干细胞增殖与分化的影响如何以及其对神经干细胞增殖分化的调控究竟通过何具体机制进行。本文将对近年来Notch信号通路和神经干细胞增殖分化的相关研究做出综述。

1 神经干细胞

Reynolds等^[3]在1992年自成年动物脑纹状体内分离出了一种能在体外不断增殖且具有多种分化潜能的细胞群,并正式提出了神经干细胞(neural stem cells, NSCs)的概念,从而打破了认为神经细胞不能再生的传统理论。近20年来,随着对NSCs研究的不断深入,这种细胞被公认为是一类具有分化潜能和自我更新能力的母细胞,它可以通过不对称的分裂方式产生神经组织的各类细胞,包括神经元、少突胶质细胞和星形胶质细胞。NSCs并不仅仅在胚胎发育过程及幼年动物体内才具有增殖分化为神经细胞的能力, Santilli等^[4]研究发现,在一定范围的缺血缺氧条件下,成体内位于中枢神经系统某些部位的内源性NSCs也可发生增殖、迁移并分化为神经元和神经胶质细胞。

2 Notch信号通路

2.1 Notch受体

Notch蛋白在不同物种中具有高度的同源性,在哺乳动物中,Notch受体可以分为四个类型,即Notch1~4,是一个由胞外段、跨膜段和胞内段三部分组成的I型膜蛋白^[5]。其中的胞外区由29~36个表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)样重复序列及3个LNR重复序列(Lin/Notch repeats)组成;当受体与配体结合后,将由ADAM蛋白酶(解整合素样金属蛋白酶)在受体的S2位点切割胞外段,暴露跨膜区的S3位点,由依赖早老素(Presenilin)的、包含 γ -分泌酶的复合物对其切割,Notch受体随即释放其胞内域(notch intracellular domain, NICD)^[6];NICD作为将细胞信号传导至细胞核的重要结构,在其近膜段存在一个RBP-J的结合域,紧随其后的是7个锚蛋白重复序列(ankyrin repeats, ANK)、一个激活结构域以及一个碳末端的PEST模体(proline-glutamate-serine-threonine-rich motif)^[7]。

2.2 Notch配体

Notch信号通路中另一重要的蛋白分子则是细胞表面的Notch配体,即DSL(Delta, Serrate, Lag-2)蛋

白家族,包括果蝇体内的Delta和Serrate配体,哺乳动物来源的Jagged配体,以及线虫体内的Lag-2配体^[8]。DSL蛋白也是膜蛋白,表达于Notch受体所在细胞的邻近细胞上,其与Notch受体结合后激活Notch蛋白胞内结构域,进一步调节其他与细胞增殖分化直接相关的基因的转录。DSL配体组成了一个单次跨膜蛋白家族,其功能则是以短程信号的形式激活邻近细胞表面的Notch受体^[9-10]。

2.3 Notch信号通路及其作用

Notch信号通路在经过上游Notch蛋白及DSL配体结合活化后,进入细胞核内的NICD与CSL家族(CBF1/Suppressor of Hairless/LAG-1 family)结合蛋白相关联,进一步启动Notch下游靶基因^[11]。这种有CSL家族蛋白参与的信号转导途径被称为CSL依赖途径,是一种经典的Notch信号通路,在哺乳动物体内,也称为CBF-1/RBP-J κ 依赖途径,其下游靶基因包括*E(spl)* (Enhancer of Split)基因,在哺乳动物中为*Hes*家族。*Hes*家族总共有7个成员(*Hes1*~7),但某一种动物体内并不一定存在所有*Hes*家族成员,如小鼠就没有*Hes4*基因^[12]。CSL依赖途径调控细胞的增殖、分化与凋亡是一个十分复杂的过程,关于其具体机制仍有待深入研究。Notch信号通路的具体传递途径见图1。

与CSL依赖途径相反的Notch通路则是CSL非依赖途径, Arias等^[14]首先在关于果蝇的研究中报道了该途径。CSL非依赖途径可以阻滞细胞命运的通过,但是当前并不清楚这种阻滞作用是由配体调控的,还是仅仅是Notch受体的一种内在属性。之后证实哺乳动物体内也存在着CSL非依赖的Notch通路,但其具体机制与果蝇中的是否相同目前仍不清楚^[5]。

Notch信号通路的失调和丢失会导致一系列广泛的人类疾病,包括发育综合症、成体疾病以及肿瘤等。尽管该通路中的各级分子均不可逆地激活蛋白酶,且没有二级信使级联放大的信号只有一次,但Notch信号通路在大多数组织中发挥的作用仍然十分强大^[15]。Notch信号通路对细胞增殖的影响还未完全确定,其在不同时期的作用可能不同,但该通路确实可决定特殊的细胞命运,或者激活细胞的分化程序。目前已有研究将Notch信号作为一项特别的靶标用于治疗结肠癌和T细胞性急性淋巴细胞白血病^[16-17],同时其也是一种抑制肿瘤血管生成的潜在目标^[18]。

3 Notch通路对神经干细胞增殖分化的影响

当前研究广泛认为, Notch信号通路能够保持NSCs的细胞特性并抑制神经发生, 且这一过程不仅发生在胚胎发育的过程中, 成年动物体内也存在同样的现象^[19]。神经干细胞之所以能持续不断地产生新的神经细胞, 正是依靠于Notch信号通路的调控作用, 使得NSCs的增殖和分化能维持在一个稳定的平衡状态。一旦NSCs的自我更新不够, 或者其过早地发生了神经样的分化, 都将耗尽NSCs池并最终减少新的神经细胞的供给。在Notch受体与配体结合、活化后, 其胞内结构域NICD从膜上解离进入细胞核, 并与转录因子RBP-J形成复合体, 这一复合体可诱导下游阻遏基因, 如*Hes1*和*Hes5*的转录和表达, 从而抑制相关转录因子(proneural gene) *Mash1*、*Math*、*Ngn1*等的表达, 阻滞NSCs的神经元样分化^[20]。同时, 在研究体外培养的NSCs的增殖与分化时发现, 在细胞分化之初, Notch通路的信号分子(如Notch1、PS1、RBP-J κ 、Hes1等)的表达都有所降低, 其后的表达却逐渐回升, 这一结果可能与神经胶质细胞的自身分裂增殖有关。对于NSCs具有自我更新多向分化的特征来说, Notch信号通路在其中发挥着重要的作用。

3.1 Notch通路与神经干细胞增殖

Yoon等^[21]在研究小鼠端脑的祖细胞时发现, 在缺乏内源性和外源性的生长因子而仅有Notch信号通路时, 就足够支持NSCs的自我更新。这说明对于NSCs而言, Notch通路与某些生长因子具有相类似的作用, 或者其本身就能促进相关生长因子的产生。

此外, 将Notch通路的抑制剂运用于NSCs的体外培养中, 镜下可见NSCs数量明显减少, NSCs生长过程中所形成的神经球的直径也明显减小; 相反的, 过表达*Notch1*、*Hes1*和*Hes5*能够促进神经前体细胞的增殖和自我更新^[22-23]。

*Hes*基因家族被公认为是Notch通路的靶基因, 它们可以调控神经前体细胞的增殖和分化。例如作为Notch效应分子之一的*Hes5*就能够调控神经干细胞维持自身特性, 并保证中枢神经系统的正常发育。以往的研究一直认为, *Hes*家族成员作为Notch通路的细胞内效应器分子, 均为bHLH(basic helix-loop-helix)类型的转录抑制剂, 负性调控下游靶基因, 如发生组织特异性转录因子(tissue-specific transcription factors)的表达^[24-25]。然而, Katakura等^[26]在研究多不饱和脂肪酸对于神经干细胞分化的影响时发现, 与*Hes1*、*Hes5*等的作用相反, *Hes6*基因能够促进神经发生和分化。

丢失Notch信号通路会使退出细胞周期的NSCs数量增加并减少神经前体细胞的数量。一方面, 活化的Notch信号通路对*Hes*家族表达的调控进一步压制bHLH转录因子的表达, 从而直接参与NSCs的自我更新; 另一方面, Notch信号本身参与细胞周期长短的调控而间接影响NSCs的自我更新。Tao等^[27]发现, 电刺激处理后, Notch通路能促进脑缺血损伤再灌注的大鼠海马区神经干细胞的增殖。除此之外, NSCs的增殖和自我更新作为一个复杂的过程, 还有众多信号通路及细胞因子与Notch共同参与。Yagi等^[28]报道, 在小鼠胚胎的神经干细胞的发育过程中,

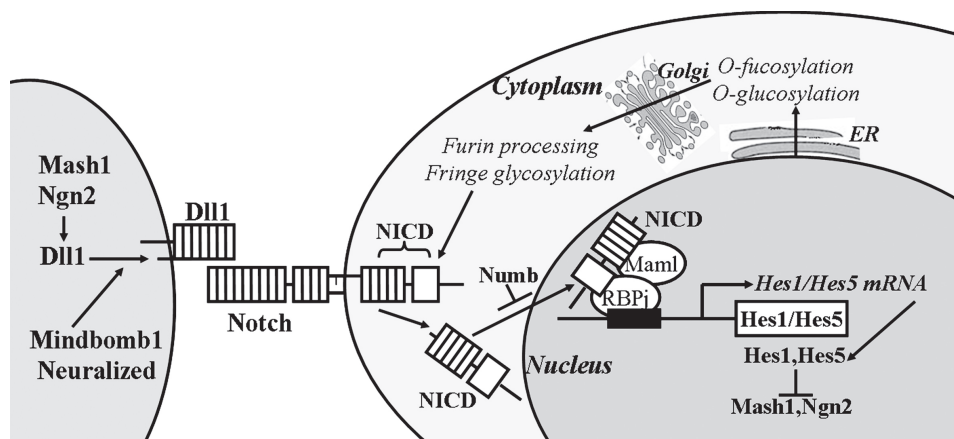


图1 Notch信号通路(根据参考文献[13]修改)

Fig.1 Notch signaling pathway (modified from reference [13])

某些多糖物质也可以活化Notch通路从而维持NSCs的自我更新。而Dai等^[29]则在研究中发现, 敲除了*BEND6*基因的小鼠大脑皮质中NSCs的自我更新增强, 且这一表现和Notch通路的活化具有一定的遗传上的关联性。越来越多的研究表明, 由于参与神经干细胞自我更新的因素种类繁多, 而且它们和Notch通路之间存在的联系目前并不明确, 因此要彻底阐明Notch通路对NSCs增殖调控的具体机制仍有待进一步研究。

除此之外, 显然Notch信号通路也在神经肿瘤干细胞的增殖过程中起到了积极的作用, 它不仅参与维持NSCs的未分化状态, 同样也是神经胶质瘤干细胞完成自我更新的保证^[22]。更有趣的是, 缺氧诱导因子(HIF-1 α)还可以通过活化Notch信号通路维持神经胶质瘤干细胞的自我更新状态, 这一过程的具体机制来源于HIF-1 α 与NICD的交互作用及其对NICD稳定性的维持^[30]。

3.2 Notch信号通路与神经干细胞分化

NSCs在维持自我更新的同时, 还可以分化为少突胶质细胞、星形胶质细胞和神经元, 即其分化存在着两个主要的方向——神经发生和胶质发生。一些研究者认为, Notch信号通路可以促进NSCs向星形胶质细胞的分化^[31-33], 而另一些研究者认为, Notch信号通路并未参与NSCs分化方向的调控^[21,34]。但是, 无论Notch通路是否参与这一过程, 其调控NSCs分化的过程都经过了两个步骤, 第一步是促进NSCs向INPs(intermediate neural progenitors)的转化, 第二步则是向神经元和神经胶质细胞的选择性分化。有研究报告, 在哺乳动物的神经发育系统中, 神经发生的过程领先于胶质发生, 与此结论相一致的发现是, 在NSCs向神经元分化的时期, 向胶质细胞的分化受到了明显的抑制^[35]。如果敲除Notch的效应分子*Hes1*、*Hes3*、*Hes5*, 可以明显观察到中枢神经系统内几乎所有的NSCs都过早地分化为神经元。这与近期的相关研究结果相吻合: 共培养NSCs和低氧诱导损伤的神经元时发现, Notch配体Dll1及通路下游基因*Hes1*、*Hes5*的表达均上调, 从而促进NSCs的分化; 若添加Notch通路的抑制剂DAPT(γ -分泌酶阻断剂)处理NSCs, 则可观察到NSCs的分化数量明显减少^[36]。

Imayoshi等^[13]在其综述中指出, 在哺乳动物胚胎发育的大脑中, NSCs最初只进行自我增殖, 一段时间之后才有部分的细胞开始向神经细胞分化。在

这些细胞中可以发现, Notch配体的表达增加, 从而可以活化邻近细胞的Notch通路。Notch通路在调控NSCs分化方面的作用机制较其对NSCs增殖的影响更为复杂, 新的研究报道常常出现与过去研究不一致的结论。例如同样是Imayoshi等^[37]的研究, 他们在*Rbpj*基因突变的小鼠身上发现, 小鼠出生后的某些阶段, Notch通路会抑制神经干细胞的增殖而促进其分化。有研究者分析这一点可能与研究进行的时间点的不同有关, 由此可见, 对于NSCs的细胞命运来说, Notch信号通路发挥着决定性的作用, 它所扮演的多样化的关键角色贯穿了NSCs的整个分化过程。也正是因为Notch通路广泛参与了NSCs发育分化的各个阶段, 且无论在胚胎还是成年动物大脑中都存在, 对Notch通路作用特定时间点的研究可能在未来对于NSCs增殖分化的干预产生更深远的影响。

4 结语和展望

神经干细胞作为一种具有巨大研究和运用潜力的细胞种类, 其增殖分化是一个极其复杂的过程, 当前对于NSCs的发育分化虽然已经有了较为深入的了解, 但其中的具体机制仍有待进一步阐明。Notch信号通路并非单一调控NSCs增殖分化的因素, 其他诸如Wnt信号通路、TGF- β 信号通路、BDNF、IGF等也都参与了神经干细胞的自我更新和多向分化^[38-41]。此外, 本室在研究Notch信号通路与Nogo-66受体的组成部分Lingo-1时发现, 单独抑制Notch信号通路或者*Lingo-1*基因均能促进NSCs向胶质细胞的分化, 但同时抑制两者在NSCs的表达时, 其促胶质分化作用较单独抑制时减弱, 提示这两者之间可能存在某种竞争性抑制关系。因此, 要深入研究Notch信号通路与其他信号通路、细胞因子等如何共同作用参与调控神经干细胞的增殖与分化, 从而人为干预其自我更新和分化的方向, 才能为临床治疗神经损伤性疾病提供扎实的理论依据和广阔的运用前景。

参考文献 (References)

- 1 Artavanis-Tsakonas S, Matsuno K, Fortini ME. Notch signaling. *Science* 1995; 268(5208): 225-32.
- 2 Artavanis-Tsakonas S, Rand MD, Lake RJ. Notch signaling: Cell fate control and signal integration in development. *Science* 1999; 284(5415): 770-6.
- 3 Reynolds BA, Weiss S. Generation of neurons and astrocytes from isolated cells of the adult mammalian central nervous sys-

- tem. *Science* 1992; 255(5052): 1707-10.
- 4 Santilli G, Lamorte G, Carlessi L, Ferrari D, Rota Nodari L, Binda E, *et al.* Mild hypoxia enhances proliferation and multipotency of human neural stem cells. *PLoS One* 2010; 5(1): e8575.
 - 5 Bray SJ. Notch signalling: A simple pathway becomes complex. *Nat Rev Mol Cell Bio* 2006; 7(9): 678-89.
 - 6 D'Souza B, Meloty-Kapella L, Weinmaster G. Canonical and non-canonical Notch ligands. *Curr Top Dev Biol* 2010; 92: 73-129.
 - 7 Ehebauer M, Hayward P, Martinez-Arias A. Notch signaling pathway. *Sci STKE* 2006; 2006(364): cm7.
 - 8 Fortini ME. Notch signaling: the core pathway and its posttranslational regulation. *Dev Cell* 2009; 16(5): 633-47.
 - 9 Greenwald I. LIN-12/Notch signaling: Lessons from worms and flies. *Gene Dev* 1998; 12(12): 1751-62.
 - 10 Schweisguth F. Regulation of notch signaling activity. *Curr Biol* 2004; 14(3): R129-38.
 - 11 Andersson ER, Sandberg R, Lendahl U. Notch signaling: simplicity in design, versatility in function. *Development* 2011; 138(17): 3593-612.
 - 12 Kageyama R, Ohtsuka T, Kobayashi T. The Hes gene family: Repressors and oscillators that orchestrate embryogenesis. *Development* 2007; 134(7): 1243-51.
 - 13 Imayoshi I, Shimojo H, Sakamoto M, Ohtsuka T, Kageyama R. Genetic visualization of notch signaling in mammalian neurogenesis. *CMLS-Cell Mol Life S* 2013; 70(12): 2045-57.
 - 14 Martinez Arias A, Zecchini V, Brennan K. CSL-independent Notch signalling: A checkpoint in cell fate decisions during development? *Curr Opin Genet Dev* 2002; 12(5): 524-33.
 - 15 Kopan R, Ilagan MX. The canonical Notch signaling pathway: Unfolding the activation mechanism. *Cell* 2009; 137(2): 216-33.
 - 16 Ponnurangam S, Mammen JM, Ramalingam S, He Z, Zhang Y, Umar S, *et al.* Honokiol in combination with radiation targets notch signaling to inhibit colon cancer stem cells. *Mol Cancer Ther* 2012; 11(4): 963-72.
 - 17 Chiang MY, Shestova O, Xu L, Aster JC, Pear WS. Divergent effects of supraphysiologic Notch signals on leukemia stem cells and hematopoietic stem cells. *Blood* 2013; 121(6): 905-17.
 - 18 Hernandez SL, Banerjee D, Garcia A, Kangsamaksin T, Cheng WY, Anastassiou D, *et al.* Notch and VEGF pathways play distinct but complementary roles in tumor angiogenesis. *Vasc Cell* 2013; 5(1): 17.
 - 19 Pierfelice T, Alberi L, Gaiano N. Notch in the vertebrate nervous system: An old dog with new tricks. *Neuron* 2011; 69(5): 840-55.
 - 20 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): 1247-51.
 - 21 Yoon K, Nery S, Rutlin ML, Radtke F, Fishell G, Gaiano N. Fibroblast growth factor receptor signaling promotes radial glial identity and interacts with Notch1 signaling in telencephalic progenitors. *J Neurosci* 2004; 24(43): 9497-506.
 - 22 Hu YY, Zheng MH, Cheng G, Li L, Liang L, Gao F, *et al.* Notch signaling contributes to the maintenance of both normal neural stem cells and patient-derived glioma stem cells. *BMC cancer* 2011; 11: 82.
 - 23 Jeon SJ, Fujioka M, Kim SC, Edge AS. Notch signaling alters sensory or neuronal cell fate specification of inner ear stem cells. *J Neurosci* 2011; 31(23): 8351-8.
 - 24 Yoon K, Gaiano N. Notch signaling in the mammalian central nervous system: insights from mouse mutants. *Nat Neurosci* 2005; 8(6): 709-15.
 - 25 Monahan P, Rybak S, Raetzman LT. The notch target gene HES1 regulates cell cycle inhibitor expression in the developing pituitary. *Endocrinology* 2009; 150(9): 4386-94.
 - 26 Katakura M, Hashimoto M, Okui T, Shahdat HM, Matsuzaki K, Shido O. Omega-3 polyunsaturated Fatty acids enhance neuronal differentiation in cultured rat neural stem cells. *Stem cells Int* 2013; 2013: 490476.
 - 27 Tao J, Chen B, Gao Y, Yang S, Huang J, Jiang X, *et al.* Electroacupuncture enhances hippocampal NSCs proliferation in cerebral ischemia-reperfusion injured rats via activation of notch signaling pathway. *Int J Neurosci* 2014; 124(3): 204-12.
 - 28 Yagi H, Saito T, Yanagisawa M, Yu RK, Kato K. Lewis X-carrying N-glycans regulate the proliferation of mouse embryonic neural stem cells via the Notch signaling pathway. *J Biol Chem* 2012; 287(29): 24356-64.
 - 29 Dai Q, Andreu-Agullo C, Insolera R, Wong LC, Shi SH, Lai EC. BEND6 is a nuclear antagonist of Notch signaling during self-renewal of neural stem cells. *Development* 2013; 140(9): 1892-902.
 - 30 Qiang L, Wu T, Zhang HW, Lu N, Hu R, Wang YJ, *et al.* HIF-1alpha is critical for hypoxia-mediated maintenance of glioblastoma stem cells by activating Notch signaling pathway. *Cell Death Differ* 2012; 19(2): 284-94.
 - 31 Aguirre A, Rubio ME, Gallo V. Notch and EGFR pathway interaction regulates neural stem cell number and self-renewal. *Nature* 2010; 467(7313): 323-7.
 - 32 Chambers CB, Peng Y, Nguyen H, Gaiano N, Fishell G, Nye JS. Spatiotemporal selectivity of response to Notch1 signals in mammalian forebrain precursors. *Development* 2001; 128(5): 689-702.
 - 33 Ge W, Martinowich K, Wu X, He F, Miyamoto A, Fan G, *et al.* Notch signaling promotes astroglial gene activation by direct CSL-mediated glial gene activation. *J Neuroscience Res* 2002; 69(6): 848-60.
 - 34 Nyfeler Y, Kirch RD, Mantei N, Leone DP, Radtke F, Suter U, *et al.* Jagged1 signals in the postnatal subventricular zone are required for neural stem cell self-renewal. *EMBO J* 2005; 24(19): 3504-15.
 - 35 Lenington JB, Yang Z, Conover JC. Neural stem cells and the regulation of adult neurogenesis. *Reprod Bio Endocrin* 2003; 1: 99.
 - 36 Liu Q, Fan X, Zhu J, Xu G, Li Y, Liu X. Co-culturing improves the OGD-injured neuron repairing and NSCs differentiation via Notch pathway activation. *Neurosci Lett* 2014; 559: 1-6.
 - 37 Imayoshi I, Sakamoto M, Yamaguchi M, Mori K, Kageyama R. Essential roles of Notch signaling in maintenance of neural stem cells in developing and adult brains. *J Neurosci* 2010; 30(9): 3489-98.
 - 38 Bowman AN, van Amerongen R, Palmer TD, Nusse R. Lineage tracing with Axin2 reveals distinct developmental and adult populations of Wnt/beta-catenin-responsive neural stem cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013; 110(18): 7324-9.
 - 39 Sakaki-Yumoto M, Katsuno Y, Derynck R. TGF-beta family signaling in stem cells. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1830(2): 2280-96.
 - 40 Islam O, Loo TX, Heese K. Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) has Proliferative Effects on Neural Stem Cells through the Truncated TRK-B Receptor, MAP Kinase, AKT, and STAT-3 Signaling Pathways. *Curr Neurovasc Res* 2009; 6(1): 42-53.
 - 41 Bracko O, Singer T, Aigner S, Knobloch M, Winner B, Ray J, *et al.* Gene Expression Profiling of Neural Stem Cells and Their Neuronal Progeny Reveals IGF2 as a Regulator of Adult Hippocampal Neurogenesis. *J Neurosci* 2012; 32(10): 3376-87.