

Notch信号通路在脑生发区神经干细胞 维持与神经再生中的作用

沈建英^{1,2} 林玲² 郑志竑^{2*}

(¹福建中医药大学中医证研究基地, 福州 350122; ²福建医科大学神经生物学中心, 福州 350122)

摘要 成年神经再生在各种脑损伤、神经系统变性疾病的修复中发挥了重要的作用。在啮齿类和灵长类动物脑中, 其主要发生在侧脑室(lateral ventricle, LV)的脑室下区(subventricular zone, SVZ)和海马齿状回(dentate gyrus, DG)颗粒下区(subgranular zone, SGZ)。神经干细胞(neural stem cells, NSCs)的增殖与分化之间的平衡调控是成年神经再生的重要机制。成年神经再生过程包含几个阶段, 每个阶段均受到多种内源性和外源性因素的调节。Notch信号通路在成年NSCs的维持中发挥了重要的作用。该文将对Notch信号通路在脑生发区NSCs的维持与神经再生中的作用机制及其研究进展进行综述。

关键词 成年神经再生; 脑生发区; Notch信号通路; 神经干细胞

The Role of Notch Signaling Pathway in Maintenance of Neural Stem Cells and Neurogenesis in Brain Germinal Zone

Shen Jianying^{1,2}, Lin Ling², Zheng Zhihong^{2*}

(¹Research Base of TCM Syndrome, Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350122, China;

²Research Center of Neurobiology, Fujian Medical University, Fuzhou 350122, China)

Abstract Adult neurogenesis is important for various cerebral injury and neurodegenerative disease. In the rodents and primates adult brain, it mainly occurs in the subventricular zone (SVZ) of the lateral ventricles (LV) and subgranular zone (SGZ) of the hippocampal dentate gyrus (DG). Coordinated proliferation and differentiation of adult neural stem cells (NSCs) is an important mechanism of adult neurogenesis. Adult neurogenesis process consists of a series of stages and each stage is discretely regulated by a variety of intrinsic and extrinsic factors. Notch signaling plays an important role in maintenance of the reservoir of adult NSCs. In this review, we will summarize the important role of Notch signaling for maintaining NSCs and neurogenesis in the adult SVZ and SGZ.

Keywords adult neurogenesis; brain germinal zone; notch signal pathway; neural stem cells

成年中枢神经再生的研究是现代神经科学研究领域一个新的里程碑^[1], 通过激活内源性成年神经前体细胞修复脑损伤, 可以克服移植细胞来源、免疫排斥及植入细胞的定向分化等问题。神经再生

的过程受到多种因素的调节, 包括神经营养因子、神经递质、激素、细胞周期调控因子及信号转导分子等。Notch信号通路在维持神经干细胞(neural stem cells, NSCs)的增殖、促进胶质再生中具有重要

收稿日期: 2014-12-01 接受日期: 2015-01-12

国家自然科学基金(批准号: 81302886)和福建省自然科学基金(批准号: 2013J01336、2013J01372)资助的课题

*通讯作者。Tel: 0591-83569300-602, E-mail: zhzheng@mail.fjmu.edu.cn

Received: December 1, 2014 Accepted: January 12, 2015

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.81302886) and the Natural Science Foundation of Fujian Province (Grant No.2013J01336, 2013J01372)

*Corresponding author. Tel: +86-591-83569300-602, E-mail: zhzheng@mail.fjmu.edu.cn

网络出版时间: 2015-03-30 15:29

URL: <http://www.cnki.net/kcms/detail/31.2035.Q.20150330.1529.005.html>

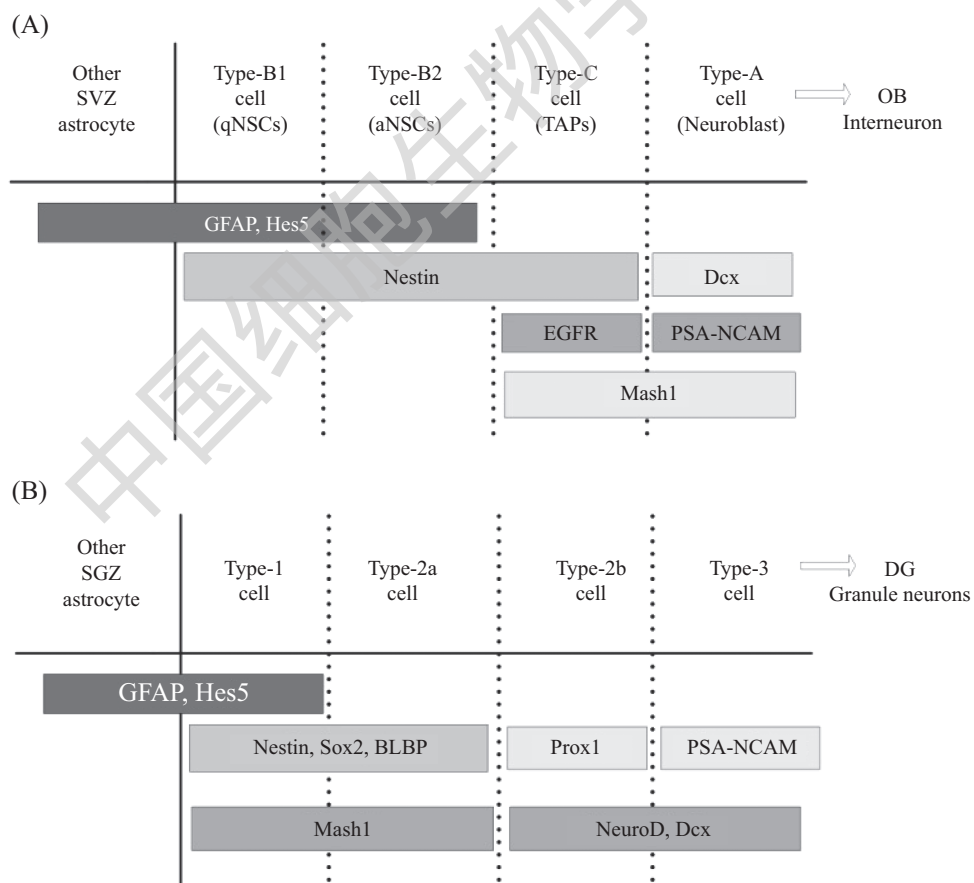
作用,是脑生发区调节NSCs维持和分化平衡的主要分子机制之一^[1-4]。明确Notch信号通路在脑生发区NSCs不同发育阶段中的作用,将有利于诱导NSCs增殖、分化,形成适当的突触联系,为神经系统疾病的治疗奠定理论基础和提供新的治疗思路。

1 成年神经再生的部位与过程

成年哺乳动物中枢神经系统中存在两个高密度NSCs聚集区:海马齿状回(dentate gyrus, DG)颗粒下区(subgranular zone, SGZ)和侧脑室(lateral ventricle, LV)的室下区(subventricular zone, SVZ)。成年神经再生可以大大促成学习和记忆神经回路的可塑性^[5-8],而神经再生的减少可能会导致神经疾病的发生^[9]。随着越来越多NSCs表面标志物的发现,NSCs的异质性也逐渐成为人们关注的热点^[10]。

侧脑室的SVZ区NSCs增生迁移非常活跃。该

区细胞主要有四种,即A型细胞、B型细胞、C型细胞和E型细胞(室管膜细胞)。其中,B型细胞在成年侧脑室的SVZ区起到NSCs的作用^[112],拥有星形胶质细胞的超微结构特征并表达GFAP(glial fibrillary acidic protein)。B型细胞可进一步分为B1型和B2型细胞,运用物理方法可以将室管膜中B1型细胞与A型细胞进行区分,也可以将周围的纹状体实质中B2型细胞与A型细胞区分。B1型细胞是一种静态的NSCs(quiescent NSCs, qNSCs),而B2型细胞的增殖速度较B1型细胞快^[13],是一种活化状态的NSCs(active NSCs, aNSCs)。NSCs进入不同的增殖分化阶段会表达相应的特异性抗原,如C型细胞表达Mash1(亦称Ascl1)^[14-15]和EGFR(receptor for epidermal growth factor);B型细胞与C型细胞均可表达干细胞和祖细胞标志物Nestin;A型细胞表达Dcx(Doublecortin)和PSA-NCAM(polysialylated neu-



A: 侧脑室SVZ的NSCs产生新的嗅球中间神经元; B: 海马齿状回SGZ的NSCs产生新的齿状回颗粒神经元。

A: generation of new interneurons in the olfactory bulb from NSCs in the subventricular zone of the lateral ventricle (SVZ/LV); B: generation of new granular neurons in the hippocampus from NSCs in the dentate gyrus of the subgranular zone (SGZ/DG).

图1 脑生发区NSCs发生神经再生的过程(根据参考文献[11]修改)

Fig.1 The progression of neurogenesis in brain germinal zone (modified from reference [11])

ral adhesion molecule)^[16]等。B型细胞通过缓慢分裂生成C型细胞, C型细胞是一种短暂扩充细胞(transit amplifying cells, TAPs), 可以快速增殖并形成由A型细胞组成的成神经细胞池^[17]。A型细胞最终通过头端迁移流(rostral migratory stream, RMS)迁移到达嗅球并分化为颗粒细胞或球旁中间神经元(图1A)。

大量研究证实, 成年哺乳动物海马齿状回的SGZ区终身存在神经发生^[7]。SGZ区细胞也主要有三种, 即1型细胞、2型细胞和3型细胞。1型细胞拥有星型胶质细胞的特征, 可以被GFAP标记, 在大多数情况下处于静止状态, 仅偶发分裂, 在成年海马的SGZ区起到NSCs的作用^[5,18]。2型细胞不能被GFAP标记, 也不是星型细胞, 但是增殖速度较1型细胞快, 根据其原神经转录因子的表达不同可以进一步分为2a型与2b型, 其中2a型表达Mash1; 2b型表达Prox1和NeuroD^[19]。1型细胞与2a型细胞均可表达干细胞和祖细胞标志物Nestin、Sox2及BLBP(brain lipid-binding protein)^[20-21]。2b型细胞和3型细胞均表达NeuroD和Dcx。另外, 3型细胞和SVZ区的A型细胞一样也可表达PSA-NCAM^[22]。在外在信号激活下, 1型细胞分裂生成2a型细胞, 2a型细胞经过若干次分裂逐步生成2b型细胞和3型细胞^[23], 接着再分化形成未成熟的神经元, 并最终迁移到皮层颗粒细胞层内侧成为成熟的NeuN/calbindin/Prox1阳性的齿状回颗粒细胞, 新生神经元的树突到达分子层, 轴突通过门区到达CA3区(图1B)。SGZ区NSCs的发育过程及细胞类型看起来比SVZ区复杂, 目前文献也少有对SGZ区的TAPs定义进行明确的界定, 有些学者将2b型细胞和3型细胞一起称为TAPs^[22,24-25], 而少数学者则将其其中3型细胞称为成神经细胞^[26]。

2 Notch信号通路的组成与活化

在神经再生的过程中, 一些NSCs在特定信号诱导的作用下开始表达原神经基因(proneural gene), 并生成碱性螺旋-环-螺旋(basic helix-loop-helix, bHLH)转录因子, 如Mash1^[14]、Math1^[21]、NeuroD^[27]和Neurogenins(Ngn1/2)^[28]等。这些转录因子可以进一步诱导神经元特异性基因的表达, 使NSCs向神经元方向分化, 同时激活相邻细胞Notch配体的表达, 从而激活Notch信号通路, 维持相邻NSCs的增殖。Notch信号通路主要是由Notch配体(Dll1、Dll3、Dll4、Jag1、Jag2)、Notch受体(Notch1~4)、转

录因子及下游效应物等组成^[29]。Notch为I型单次跨膜受体蛋白, 包括胞外域(extracellular Notch, ECN)、跨膜域(Notch transmembrane, NTM)和胞内域(Notch intracellular domain, NICD)三部分。ECN含有36个表皮生长因子样重复序列, 负责和配体的结合; NICD包含多个功能结构域: RAM(RBPj association molecule)结构域、CDC10/Ankyin重复序列、转录激活结构域及PEST序列等。RAM结构域介导NICD与转录因子RBPj的结合, 而CDC10/Ankyin重复序列含转录激活结构域, 与NICD的转录激活作用有关。当Notch配体与Notch受体结合后, Notch受体经过细胞内酶的酶切反应释放其活化形式NICD并进入细胞核, 通过核定位信号序列(RAM结构域和Ankyin重复序列)与转录因子RBPj相互作用形成NICD-RBPj复合物。RBPj在与NICD结合之前是一个转录抑制因子, 通过募集SMRT、SKIP和I/II型组蛋白去乙酰化酶等形成共抑制复合体, 可抑制靶基因的转录^[30]。但是, 当RBPj与NICD结合以后, 共抑制复合体被解离, 并开始募集SKIP、MAML1/2/3^[31]形成共激活复合体, 即成为转录活化因子, 激活含有RBPj识别位点的靶基因的转录^[32-33]。Notch信号通路下游靶基因多为bHLH转录因子基因家族成员, 如Hes和Hey^[34]等, 其表达产物可以抑制原神经基因的表达从而阻止NSCs向神经元分化, 维持成年NSCs于静息状态^[35]。综上, 表达原神经基因的NSCs向神经元分化, 并通过激活相邻细胞的Notch信号通路维持相邻NSCs的增殖状态, 促进NSCs的不对称分裂。

3 成年神经再生中Notch信号通路的功能

关于Notch信号通路与NSCs关系的研究, 过去主要集中在胚胎发育阶段, 但是越来越多的研究表明, Notch信号通路对成年SVZ/LV区和SGZ/DG区NSCs的维持和分化的平衡也起到重要的作用^[12,18-19,36-37]。Notch信号通路在SVZ/LV的B型细胞^[3]及SGZ/DG的1型细胞中高度活化^[19,38], 其主要作用是抑制NSCs向神经元前体及少突胶质细胞分化, 并促进NSCs向星形胶质细胞分化^[39]。星形胶质细胞通过Jag1介导的Notch信号通路, 对神经再生起负调控作用^[40]。组成Notch信号通路的主要成员不仅在胚胎期参与神经干细胞的增殖和分化, 在成年哺乳动物脑的生发区神经干细胞维持与神经再生中也起到重要作用^[41]。研究发现, Notch信号通路的各关键基因被分

别激活后都能抑制NSCs向神经元的分化,促进NSCs的增殖;而各成分的功能缺失会导致NSCs数量的急剧下降或者经过短暂扩增后再下降^[3,11,42-45]。

3.1 Notch信号通路对SVZ/LV区神经再生的作用

Notch信号通路在成年SVZ/LV区NSCs的维持、自我更新和分化过程中发挥重要作用^[3]。研究发现,Notch配体*Jag1*和*Dll1*^[46-47]、Notch受体(*Notch1-4*)基因及其下游基因在SVZ区均有表达,起到维持NSCs静息状态的作用。其中,Notch1在SVZ区NSCs的不同增殖和分化阶段中也有表达,包括qNSCs、aNSCs、TAPs及成神经细胞^[48]。作者在*Notch1^{lox}*条件性敲除小鼠中发现,当NSCs中的*Notch1*基因被敲除以后,aNSCs数量急剧下降,并且qNSCs无法由静息状态转变为活化状态。而利用同样的方法将SVZ区的*Rbpj*基因敲除,则会导致静息状态的qNSCs(B1型细胞)变成活化状态的aNSCs(B2型细胞),随后生成TAPs并快速增殖,但是TAPs的自我更新能力有限,在短暂的增殖之后,它们都将分化为神经元,最终导致NSCs的耗竭。因此,*Rbpj*基因失活以后会出现短暂的爆发性增殖现象,而*Notch1*基因的缺失则导致NSCs的数量剧烈下降,不会出现爆发性增殖^[11]。其原因可能是,*Rbpj*基因编码的转录因子可以整合并传递四种Notch受体的信号,从而激活下游基因的转录,当*Notch1*基因缺失以后,Notch家族的其他成员仍然可以通过RBPj维持qNSCs。但是在*Notch1*基因缺失的情况下,*Notch2*或*Notch3*基因是否也起到维持qNSCs的作用仍需进一步证实^[48]。NSCs的自我更新与分化还与其周围的微环境有关。当神经出现损伤时,微环境的改变能激活qNSCs,刺激神经干细胞的增殖和分化^[49]。有研究者发现,抗有丝分裂剂阿糖胞苷(cytosine arabinoside, AraC)可以选择性杀伤快速分裂的TAPs,并激活静息状态的qNSCs,从而使受损的脑组织得以重构和修复,但施用AraC却无法对*Notch1*或*Rbpj*基因缺失个体的受损脑组织进行有效地神经再生性修复^[11]。他们进一步研究发现,*Rbpj*基因缺失后,qNSCs消失,而*Notch1*基因敲除后虽然qNSCs不会消失,但是却无法转变为aNSCs,因此无法恢复神经再生的过程^[3]。综上,RBPj的主要作用是维持qNSCs,而Notch1则是起到促进aNSCs的自我更新的作用,qNSCs一旦被激活进入有丝分裂,再生性NSCs就像aNSCs一样表现出Notch1依赖性,维持NSCs的自我更新^[48]。

3.2 Notch信号通路对SGZ/DG区神经再生的作用

Notch信号通路在海马NSCs的维持与分化中也具有重要功能。在正常成年小鼠海马SGZ/DG的NSCs中,Notch1/RBPj信号通路处于激活状态,将*Notch1*或*Rbpj*基因敲除都会导致NSCs的减少或消失,影响神经再生^[18-19,37]。在出生后早期,海马*Notch1*的缺失会使NSCs退出细胞周期^[24]。成年后海马1型细胞的*Notch1*基因敲除后,aNSCs增殖速度下降,1型细胞及TAPs数量显著减少。值得注意的是,引起细胞数量减少的原因并不是细胞凋亡,而是由于*Notch1*基因敲除后1型细胞自我更新能力和TAPs细胞的扩增能力丧失所致,说明Notch1在成年NSCs的调控及维持方面起到重要作用^[18]。而RBPj转录因子的条件性失活刚开始会导致NSCs逐渐生成TAPs和成神经细胞,海马NSCs向神经元的分化增加,接着会导致Sox2阳性的NSCs消失,最终抑制海马神经再生^[36]。体外实验也表明,RBPj缺失会导致转录因子Sox2不表达及NSCs自我增殖能力下降。在成年NSCs中,活化的Notch和RBPj在Sox2的启动子区被高度富集,过表达Sox2可以缓解RBPj缺失导致的NSCs自我更新缺陷。Sox2在海马1型细胞与2型细胞中高表达^[23]。Sox2属于HMG转录因子,Notch信号与Sox2可以协同调控基因的表达^[50],在促进NSCs增殖中起到关键性的作用。研究还发现,SoxB转录因子家族的另外一个成员Sox21在海马1型细胞及2a型细胞中也有表达,并且在小鼠海马成年神经再生过程中起到重要作用。但是,与Sox2的作用相反,Sox21表达产物的主要作用是促使NSCs向神经元分化,因Sox21可以在转录水平抑制*Hes5*基因的表达^[51]。*Sox21*基因的缺失会导致海马2a型细胞向2b型细胞的转换能力下降,从而导致齿状回新生神经元的减少。

4 结语与展望

综上所述,Notch信号通路在SVZ/LV及SGZ/DG的神经再生及成年大脑NSCs的维持和分化中起到非常重要的作用。但仍有许多问题有待阐明,如Notch不同的配体与受体在成年神经再生过程中是否发挥相似的作用;Notch信号通路与其他信号通路之间如何通过协同作用调控成年神经再生;Notch信号通路如何介导胞外信号导致细胞核内转录因子的激活或抑制及基因表观遗传学的改变;Notch信号通

路调控神经再生是否与细胞类型及细胞微环境有关等。因此,揭示Notch信号通路各成分的作用及其复杂的网络调控机制,充分了解Notch信号在成年大脑神经再生中的作用,将能更有效地诱导NSCs向目的细胞分化,对利用NSCs进行神经系统疾病的治疗具有重要意义。

参考文献 (References)

- Giachino C, Taylor V. Notching up neural stem cell homogeneity in homeostasis and disease. *Front Neurosci* 2014; 8: 32.
- Giachino C, Basak O, Lugert S, Knuckles P, Obernier K, Fiorelli R, *et al.* Molecular diversity subdivides the adult forebrain neural stem cell population. *Stem Cells* 2014; 32(1): 70-84.
- 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.
- 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.
- Adam Y, Mizrahi A. Circuit formation and maintenance—perspectives from the mammalian olfactory bulb. *Curr Opin Neurobiol* 2010; 20(1): 134-40.
- Imayoshi I, Sakamoto M, Ohtsuka T, Kageyama R. Continuous neurogenesis in the adult brain. *Dev Growth Differ* 2009; 51(3): 379-86.
- Lazarini F, Lledo PM. Is adult neurogenesis essential for olfaction? *Trends Neurosci* 2011; 34(1): 20-30.
- Ma DK, Marchetto MC, Guo JU, Ming GL, Gage FH, Song H. Epigenetic choreographers of neurogenesis in the adult mammalian brain. *Nat Neurosci* 2010; 13(11): 1338-44.
- Zhao C, Deng W, Gage FH. Mechanisms and functional implications of adult neurogenesis. *Cell* 2008; 132(4): 645-60.
- Merkle FT, Fuentealba LC, Sanders TA, Magno L, Kessaris N, Alvarez-Buylla A. Adult neural stem cells in distinct microdomains generate previously unknown interneuron types. *Nat Neurosci* 2014; 17(2): 207-14.
- Imayoshi I, Kageyama R. The role of Notch signaling in adult neurogenesis. *Mol Neurobiol* 2011; 44(1): 7-12.
- 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.
- Wang YZ, Plane JM, Jiang P, Zhou CJ, Deng W. Concise review: Quiescent and active states of endogenous adult neural stem cells: Identification and characterization. *Stem Cells* 2011; 29(6): 907-12.
- Imayoshi I, Isomura A, Harima Y, Kawaguchi K, Kori H, Miyachi H, *et al.* Oscillatory control of factors determining multipotency and fate in mouse neural progenitors. *Science* 2013; 342(6163): 1203-8.
- Vasconcelos FF, Castro DS. Transcriptional control of vertebrate neurogenesis by the proneural factor *Ascl1*. *Front Cell Neurosci* 2014; 8: 412.
- Faigle R, Song H. Signaling mechanisms regulating adult neural stem cells and neurogenesis. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1830(2): 2435-48.
- Ponti G, Obernier K, Guinto C, Jose L, Bonfanti L, Alvarez-Buylla A. Cell cycle and lineage progression of neural progenitors in the ventricular-subventricular zones of adult mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013; 110(11): E1045-54.
- Ables JL, Decarolis NA, Johnson MA, Rivera PD, Gao Z, Cooper DC, *et al.* Notch1 is required for maintenance of the reservoir of adult hippocampal stem cells. *J Neurosci* 2010; 30(31): 10484-92.
- Lugert S, Basak O, Knuckles P, Haussler U, Fabel K, Götz M, *et al.* Quiescent and active hippocampal neural stem cells with distinct morphologies respond selectively to physiological and pathological stimuli and aging. *Cell Stem Cell* 2010; 6(5): 445-56.
- Steiner B, Klempin F, Wang L, Kott M, Kettenmann H, Kempermann G. Type-2 cells as link between glial and neuronal lineage in adult hippocampal neurogenesis. *Glia* 2006; 54(8): 805-14.
- Kim TH, Shivdasani RA. Genetic evidence that intestinal Notch functions vary regionally and operate through a common mechanism of *Math1* repression. *J Biol Chem* 2011; 286(13): 11427-33.
- Hodge RD, Hevner RF. Expression and actions of transcription factors in adult hippocampal neurogenesis. *Dev Neurobiol* 2011; 71(8): 680-9.
- Schwarz TJ, Ebert B, Lie DC. Stem cell maintenance in the adult mammalian hippocampus: A matter of signal integration? *Dev Neurobiol* 2012; 72(7): 1006-15.
- Breunig JJ, Silbereis J, Vaccarino FM, Šestan N, Rakic P. Notch regulates cell fate and dendrite morphology of newborn neurons in the postnatal dentate gyrus. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104(51): 20558-63.
- Imayoshi I, Shimojo H, Sakamoto M, Ohtsuka T, Kageyama R. Genetic visualization of notch signaling in mammalian neurogenesis. *Cell Mol Life Sci* 2012; 70(12): 2045-57.
- Lugert S, Basak O, Knuckles P, Haussler U, Fabel K, Gotz M, *et al.* Quiescent and active hippocampal neural stem cells with distinct morphologies respond selectively to physiological and pathological stimuli and aging. *Cell Stem Cell* 2010; 6(5): 445-56.
- Kim WY. NeuroD regulates neuronal migration. *Mol Cells* 2013; 35(5): 444-9.
- Shaker T, Dennis D, Kurrasch DM, Schuurmans C. Neurog1 and Neurog2 coordinately regulate development of the olfactory system. *Neural Dev* 2012; 7: 28.
- Lai EC. Notch signaling: Control of cell communication and cell fate. *Development* 2004; 131(5): 965-73.
- Zhou S, Fujimuro M, Hsieh JJ, Chen L, Miyamoto A, Weinmaster G, *et al.* SKIP, a CBF1-associated protein, interacts with the ankyrin repeat domain of NotchIC to facilitate NotchIC function. *Mol Cell Biol* 2000; 20(7): 2400-10.
- Ables JL, Breunig JJ, Eisch AJ, Rakic P. Not(ch) just development: Notch signalling in the adult brain. *Nat Rev Neurosci* 2011; 12(5): 269-83.
- Vasquez-Del Carpio R, Kaplan FM, Weaver KL, VanWye JD, Alves-Guerra MC, Robbins DJ, *et al.* Assembly of a Notch tran-

- scriptional activation complex requires multimerization. *Mol Cell Biol* 2011; 31(7): 1396-408.
- 33 McElhinny AS, Li JL, Wu L. Mastermind-like transcriptional co-activators: Emerging roles in regulating cross talk among multiple signaling pathways. *Oncogene* 2008; 27(38): 5138-47.
- 34 Bray S, Bernard F. Notch targets and their regulation. *Curr Top Dev Biol* 2010; 92: 253-75.
- 35 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.
- 36 Chapouton P, Skupien P, Hesl B, Coolen M, Moore JC, Madeline R, *et al.* Notch activity levels control the balance between quiescence and recruitment of adult neural stem cells. *J Neurosci* 2010; 30(23): 7961-74.
- 37 Ehm O, Göritz C, Covic M, Schäffner I, Schwarz TJ, Karaca E, *et al.* RBPJ κ -dependent signaling is essential for long-term maintenance of neural stem cells in the adult hippocampus. *J Neurosci* 2010; 30(41): 13794-807.
- 38 Ming G, Song H. Adult neurogenesis in the mammalian brain: Significant answers and significant questions. *Neuron* 2011; 70(4): 687-702.
- 39 Benner EJ, Luciano D, Jo R, Abdi K, Paez-Gonzalez P, Sheng H, *et al.* Protective astrogenesis from the SVZ niche after injury is controlled by Notch modulator Thbs4. *Nature* 2013; 497(7449): 369-73.
- 40 Wilhelmsson U, Faiz M, de Pablo Y, Sjoqvist M, Andersson D, Widestrand A, *et al.* Astrocytes negatively regulate neurogenesis through the Jagged1-mediated Notch pathway. *Stem Cells* 2012; 30(10): 2320-9.
- 41 Pierfelice T, Alberi L, Gaiano N. Notch in the vertebrate nervous system: An old dog with new tricks. *Neuron* 2011; 69(5): 840-55.
- 42 Tanigaki K, Honjo T. Two opposing roles of RBP-J in Notch signaling. *Curr Top Dev Biol* 2010; 92: 231-52.
- 43 Weber D, Wiese C, Gessler M. Hey bHLH transcription factors. *Curr Top Dev Biol* 2014; 110: 285-315.
- 44 Jalali A, Bassuk AG, Kan L, Israsena N, Mukhopadhyay A, McGuire T, *et al.* HeyL promotes neuronal differentiation of neural progenitor cells. *J Neurosci Res* 2011; 89(3): 299-309.
- 45 Kang K, Lee D, Hong S, Park SG, Song MR. The E3 ligase Mind bomb-1 (Mib1) modulates Delta-Notch signaling to control neurogenesis and gliogenesis in the developing spinal cord. *J Biol Chem* 2013; 288(4): 2580-92.
- 46 Ferron SR, Charalambous M, Radford E, McEwen K, Wildner H, Hind E, *et al.* Postnatal loss of Dlk1 imprinting in stem cells and niche astrocytes regulates neurogenesis. *Nature* 2011; 475(7356): 381-5.
- 47 Kawaguchi D, Furutachi S, Kawai H, Hozumi K, Gotoh Y. Dll1 maintains quiescence of adult neural stem cells and segregates asymmetrically during mitosis. *Nat Commun* 2013; 4: 1880.
- 48 Basak O, Giachino C, Fiorini E, Macdonald HR, Taylor V. Neurogenic subventricular zone stem/progenitor cells are Notch1-dependent in their active but not quiescent state. *J Neurosci* 2012; 32(16): 5654-66.
- 49 Lopez-Juarez A, Howard J, Ullom K, Howard L, Grande A, Pardo A, *et al.* Gsx2 controls region-specific activation of neural stem cells and injury-induced neurogenesis in the adult subventricular zone. *Genes Dev* 2013; 27(11): 1272-87.
- 50 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.
- 51 Matsuda S, Kuwako K, Okano HJ, Tsutsumi S, Aburatani H, Saga Y, *et al.* Sox21 promotes hippocampal adult neurogenesis via the transcriptional repression of the Hes5 gene. *J Neurosci* 2012; 32(36): 12543-57.