



Sección de Biología
Universidad de La Laguna

Aspectos de la neurogénesis embrionaria.

Aspects of Embryogenic Neurogenesis.

SALMA RIVERA HERNÁNDEZ

**TUTORIZADO POR LA Dra. ANA MARÍA LANCHÁ BERNAL Y LA Dra. AIXA
CELINA RODRÍGUEZ BELLO**

TRABAJO DE FIN DE GRADO

Curso 2023-2024

ÍNDICE

Resumen	3
Abstract	3
Apéndice: abreviaturas	4
1. Introducción	5
2. Objetivos.....	5
3. Material y métodos	6
4. Neurogénesis en vertebrados	6
4.1. Embriogénesis neuronal: formación y desarrollo del sistema nervioso durante el desarrollo embrionario	8
5. Fases de la neurogénesis.....	10
5.1. Proliferación celular.....	10
5.1.1. Tipos de división celular durante la neurogénesis.....	10
5.1.1.1. División celular simétrica	11
5.1.1.2. División celular asimétrica	13
5.1.2. Ciclo celular.....	15
5.1.2.1. Hipótesis de la duración del ciclo celular	17
5.2. Migración.....	17
5.2.1. Mecanismos proteicos de la migración celular en el desarrollo neural.....	18
5.3. Diferenciación.....	20
5.3.1. Destino celular	21
5.4. Maduración	22
5.5. Muerte celular programada	22
Conclusiones.....	23
Conclusions.....	25
Bibliografía.....	26

Resumen

Durante la etapa de desarrollo del sistema nervioso central (SNC), se requiere de un período de proliferación para generar la cantidad adecuada de células progenitoras necesarias para formar los tejidos y órganos de manera correcta. Esta fase debe ir seguida de cerca, o estar acompañada, por la diferenciación celular, con el objetivo de producir la variedad de neuronas y células gliales funcionales en los momentos y lugares precisos. La temporalidad de la neurogénesis y la gliogénesis indica que los procesos de avance del ciclo celular (CC) y de diferenciación deben coordinarse estrechamente para lograr un SNC plenamente funcional.

A pesar de su papel central en el desarrollo, los mecanismos que aseguran una coordinación precisa entre la división celular, la salida del CC y la diferenciación han sido poco comprendidos hasta hace poco tiempo. En este estudio, se analiza la literatura existente sobre las células responsables de la neurogénesis, así como los tipos de divisiones y procesos que experimentan para completar este proceso.

Abstract

During the developmental stage of the central nervous system (CNS), a period of proliferation is required to generate the appropriate amount of progenitor cells needed for a proper formation of tissues and organs. This phase must be closely followed, or accompanied, by cell differentiation, with the goal of producing the variety of functional neurons and glial cells at precise times and places. The temporality of neurogenesis and gliogenesis indicates that the processes of cell cycle progression (CC) and differentiation must be closely coordinated to achieve a fully functional CNS.

Despite their central role in development, the mechanisms that ensure precise coordination between cell division, CC exit and differentiation have been poorly understood until recently. In this study, we review the existing literature on the cells responsible for neurogenesis, as well as the types of divisions and processes they undergo to complete this process.

Apéndice: abreviaturas

En este apéndice se presentan las abreviaturas utilizadas a lo largo del trabajo junto con sus significados completos en español y, en los casos correspondientes, en inglés.

- APC: Proteína supresora de tumores / Adenomatous Polyposis Coli
- ARG: Genes regulados por la actividad / Activity Regulated Genes
- CC: Ciclo celular
- CDK: Quinasas dependientes de ciclinas / Cyclin-dependent Kinases
- CGR: Células gliales radiales
- CKI: Inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas / Cyclin-dependent Kinase Inhibitors
- CNE/NE: Células neuroepiteliales
- DCA: División celular asimétrica
- DCS: División celular simétrica
- IPC/IP: Células progenitoras intermedias / Progenitores intermedios / Intermediate Progenitor Cells / Intermediate Progenitors
- MEC: matriz extracelular
- NB: Neuroblastos
- NPC: Células progenitoras neurales / Neural Progenitor Cells
- NSC: Células madre neurales / Neural Stem Cells
- PCD: Muerte celular programada / Programmed Cell Death
- Shh: proteína Sonic hedgehog
- SNC: Sistema nervioso central
- SNP: Precursores neurales cortos / Short Neural Precursors
- ZSV: Zona subventricular
- ZV: Zona ventricular

1. Introducción

En el sistema nervioso de vertebrados en desarrollo, las células madre y progenitoras neuronales (NSC, del inglés Neural Stem Cell) conducen la neurogénesis, generando así neuronas (Götz y Huttner, 2005; Noctor et al., 2007; Sun y Hevner, 2014). Este proceso ocurre en todas las regiones del tubo neural, siguiendo patrones temporales y espaciales específicos a lo largo de los ejes corporales caudorostral, ventrodorsal y lateromedial (Mora-Bermúdez et al., 2015). La neurogénesis precede a la migración neuronal, la diferenciación, la formación de dendritas y axones, la sinaptogénesis y el establecimiento de la conectividad neuronal (Komuro y Rakic, 1998; Kriegstein y Noctor, 2004), procesos que están entrelazados con la gliogénesis, la mielinización, la angiogénesis y la formación de la barrera hematoencefálica (Taverna et al., 2014).

2. Objetivos

Con base en lo anteriormente expuesto, se ha propuesto como objetivo general del presente trabajo explicar qué es la neurogénesis y cuál es su importancia en el desarrollo del sistema nervioso. Resumir los modos y la dinámica de la división celular dentro del SNC en desarrollo y describir los mecanismos por los que los reguladores del CC y los factores de diferenciación pueden influir mutuamente y coordinar la decisión de división frente a diferenciación.

Para la consecución de este, se abordarán como objetivos específicos los siguientes:

1. Estudiar cuáles son los principales eventos celulares involucrados en la neurogénesis.
2. Distinguir cuáles son las células involucradas en la neurogénesis y qué roles desempeñan.
3. Describir cómo se desarrollan, migran y maduran las neuronas a partir de células madre durante la neurogénesis.

3. Material y métodos

Para recopilar la información necesaria para este trabajo, se realizaron búsquedas exhaustivas en bases de datos académicas y motores de búsqueda especializados. Los motores de búsqueda utilizados incluyeron Google Scholar, PubMed y Semantic Scholar. Estos motores de búsqueda fueron seleccionados debido a su amplio alcance y su capacidad para acceder a una variedad de fuentes académicas, incluyendo revistas científicas, libros y tesis.

Se utilizaron palabras clave relevantes para la búsqueda, como "neurogénesis", "central nervous system", "embryogenesis", "asymmetric cell division", "diferenciación neuronal" y "destino celular". Estas palabras clave fueron seleccionadas en función de los objetivos específicos de investigación y de la temática del trabajo.

La búsqueda se centró en artículos científicos, capítulos de libros y revisiones sistemáticas relacionadas con la neurogénesis embrionaria. Se aplicaron filtros para limitar los resultados a publicaciones en idioma inglés y a artículos publicados en los últimos diez años, con el objetivo de obtener información actualizada y relevante.

Además de utilizar motores de búsqueda en línea, se consultaron también las listas de referencias de los artículos relevantes para identificar estudios adicionales pertinentes que pudieran no haber sido recuperados inicialmente a través de las búsquedas en línea.

4. Neurogénesis en vertebrados

En el desarrollo del SNC de mamíferos, todas las neuronas y células macrogliales derivan de células neuroepiteliales (NE) mediante una división celular asimétrica (DCA) (Chenn y McConnell, 1995). Este proceso conduce a células hijas con destinos celulares distintos: mientras una continúa dividiéndose, la otra comienza a diferenciarse como neurona o célula glía (**Fig. 1**) (Wodarz y Huttner, 2003).

El desarrollo del neocórtex, crucial para funciones cognitivas, implica DCA de células precursoras. Este proceso se lleva a cabo en dos zonas: la zona ventricular (ZV), presente durante todo el proceso, y la zona subventricular (ZSV), que aparece al final (**Fig. 2b**). Las células progenitoras de la ZV replican su ADN en la mitad basal y migran apicalmente para dividirse. Las células progenitoras de la ZSV permanecen en su lugar.

4.1. Embriogénesis neuronal: formación y desarrollo del sistema nervioso durante el desarrollo embrionario

Existen dos tipos principales de neurogénesis: la neurogénesis temprana que ocurre durante la etapa embrionaria y fetal, llamada proliferación, y la neurogénesis tardía o adulta que continúa durante toda la vida. Este proceso proliferativo debe ir seguido de cerca por la diferenciación celular para asegurar que se generen neuronas funcionales y células gliales en el momento y lugar adecuados (Hardwick et al., 2015).

Durante la embriogénesis temprana, se produce un ritmo frenético de neurogénesis, con la generación de más de 250,000 neuronas por minuto. En contraste, la neurogénesis adulta ocurre a una tasa mucho más baja, con la formación de solo unas pocas neuronas por minuto (Cowan, 1979).

Un evento crucial durante la tercera semana de gestación humana es la gastrulación, donde el embrión pasa de tener dos capas a tres: ectodermo, mesodermo y endodermo. Durante este proceso, se forman los primeros indicios del sistema nervioso con el establecimiento de la placa y el tubo neural. En la zona cefálica del tubo neural se forman tres vesículas que darán lugar al encéfalo: prosencéfalo, mesencéfalo y rombencéfalo.

El SNC comienza como una lámina de células NE que se pliega para formar el tubo neural. Dichas células son alargadas y están en contacto tanto con la superficie apical (ventricular) como con la basal (pial) (**Fig. 2a**) (Merkle y Alvarez-Buylla, 2006).

Durante el desarrollo temprano, el destino neural es inducido por el ectodermo en respuesta a la notocorda subyacente. La placa neural experimenta el modelado de las futuras regiones distintivas del SNC, mientras que la neurulación da lugar al tubo neural. La pared del tubo neural constituye un epitelio pseudoestratificado, formado por células NE que desplazan sus núcleos en función de la fase del CC. Al inicio de la neurogénesis, estas células cambian su identidad y se convierten en CGR que generarán, directa o indirectamente, todas las neuronas y, más adelante en el desarrollo, las células gliales (Paridaen y Huttner, 2014).

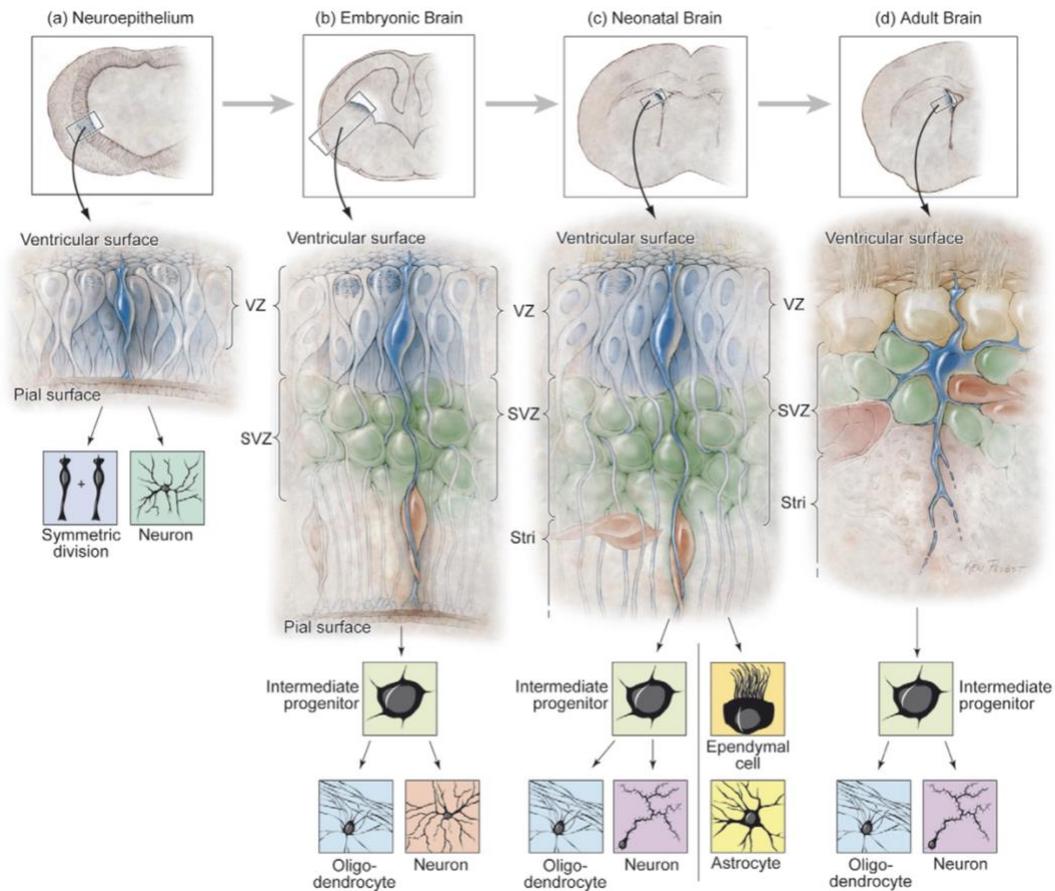


Figura 2.- Desarrollo de las NSC. a) En periodos iniciales del desarrollo del SNC son las células NE (azul) las encargadas de dividirse, en primer lugar, de manera simétrica incrementando la población celular multipotente y posteriormente dividirse de manera asimétrica. b) Las células NE se transforman en células de la glía radial (azul), las cuales en su DCA generan unos IP (verde) que generarán los neuroblastos (NB) (rojo). c) La glía radial permanece en el periodo postnatal generando neuronas, oligodendrocitos y células ependimarias, pero también generando astrocitos que actuarán como las NSC adultas. d) En el adulto la pared del ventrículo se encuentra totalmente tapizada por células ependimarias (amarillo) y los astrocitos de la SVZ (azul) se encuentran internalizados en la SVZ con los IP (verde) y NB (rojo). En cualquier caso, en todos los estadios desde el embrión al adulto, la disposición de las NSC permite el contacto con el interior del ventrículo gracias a su cilio primario. VZ: Zona Ventricular; SVZ: Zona Subventricular; Stri: Estriado. Imagen obtenida de Merkle y Alvarez-Buylla (2006).

Después de la formación del tubo neural, las NSC se convierten también en CGR (Götz y Huttner, 2005), que se encuentran en las ZV y ZSV (**Fig. 1**). Durante la etapa tardía de la embriogénesis, estas células proliferan para producir oligodendrocitos y, eventualmente, astrocitos (**Fig. 2**). Cerca de la fecha de nacimiento, las CGR cambian sus características para generar NSC, que sirven como fuentes de nuevas células en el futuro (Kageyama et al., 2005).

5. Fases de la neurogénesis

5.1. Proliferación celular

La proliferación celular es el proceso por el que una célula crece y se divide para generar dos células hijas. Está estrechamente controlada por la regulación de la expresión génica y por factores de crecimiento extracelulares. Por ejemplo, la señalización Notch y la señalización del factor de crecimiento epidérmico EGFR regulan la interacción equilibrada entre el número y la autorrenovación de las NSC y las células progenitoras en la región de la SVZ (Aguirre et al., 2010). La señalización Notch es necesaria para el mantenimiento de las células indiferenciadas, mientras que EGFR promueve la proliferación y migración de las células progenitoras (Hitoshi et al., 2002).

A nivel tisular, las tasas de proliferación vienen determinadas por el tamaño del conjunto inicial de progenitores, el número total de divisiones de progenitores, la frecuencia con la que se dividen los progenitores y la fracción de células hijas proliferativas y no proliferativas que generan (Homem et al., 2015).

5.1.1. Tipos de división celular durante la neurogénesis

Según Gimeno y Paridaen (2022), se señalan dos tipos de división (**Fig. 3**): simétrica y asimétrica, y dentro de la DCS se describen dos subtipos (**Fig. 3a**). Por lo tanto, ocurren aquellas que producen dos células progenitoras NE (P/P), aquellas que producen dos neuronas (N/N), y las que producen una célula NE y una neurona (P/N).

Desde un punto de vista funcional, las CGR tienen la capacidad de generar tanto neuronas como células de la glía, actuando así como NSC. Esto implica que pueden experimentar tanto divisiones asimétricas como simétricas. En contraste, las células progenitoras intermedias (IPC, del inglés Intermediate Progenitor Cells) parecen estar más limitadas, siendo capaces únicamente de producir neuronas (Zhong y Chia, 2008). Por ende, se podría inferir que las IPC suelen experimentar exclusivamente DCS.

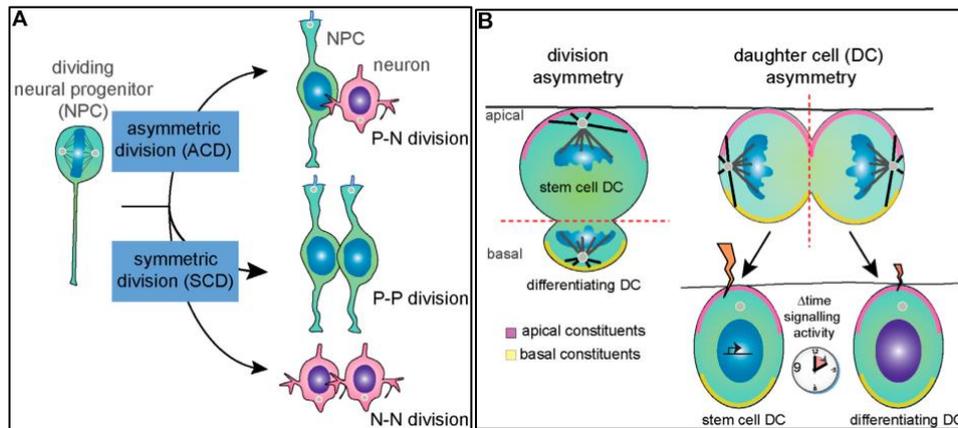


Figura 3.- Conceptos generales sobre el modo de división de las NPC y el mecanismo de asimetría. (A) Como cualquier tipo de célula madre, las NPC pueden sufrir una DCA [un ejemplo típico es la división progenitor-neurona (P-N)], una división proliferativa simétrica (división P-P) o una división diferenciativa simétrica (N-N). (B) En la asimetría de la división (izquierda), los destinos asimétricos de las células hijas son inducidos por asimetrías morfológicas en términos de tamaño celular, orientación del surco de clivaje, polaridad apicobasal y distribución desigual de los determinantes del destino. En la asimetría de células hijas (derecha), la división en sí es morfológicamente simétrica. Sin embargo, pequeñas fluctuaciones en los estados de señalización debidas a la herencia diferencial de componentes de señalización y/o fluctuaciones estocásticas en la actividad transcripcional conducen a una actividad de señalización desigual y/o asíncrona, que en última instancia induce dos destinos desiguales de las células hijas. Imagen obtenida de Gimeno y Paridaen (2022).

5.1.1.1. División celular simétrica

Las DCS pueden dar lugar a la formación de dos células progenitoras, un fenómeno frecuente en las primeras fases de la neurogénesis, o de dos neuronas, un fenómeno más común en las últimas fases. Se refiere a este tipo de división como diferenciativa, pues da lugar a células especializadas o diferenciadas, con funciones específicas dentro de un tejido u órgano. Es probable que las NSC de otras regiones del sistema nervioso también participen en divisiones simétricas y asimétricas (Konno et al, 2008).

Las divisiones proliferativas simétricas de las células gliales NE/radiales son típicamente caracterizadas por un plano de clivaje orientado de manera paralela al eje apical-basal de la célula. Durante estos procesos divisionales, el surco de clivaje se desplaza de la dirección basal a la apical (**Fig. 4**). Este fenómeno ha sido exhaustivamente examinado en la literatura (Chenn y McConnell, 1995; Das et al, 2003; Haydar et al, 2003; Kosodo et al, 2004; Fish et al, 2006; Wilcock et al, 2007). No obstante, persiste la incertidumbre en cuanto a los mecanismos que permiten a las células NE alinear su plano de clivaje en paralelo al eje largo apical-basal y sobre cómo se establece la orientación del surco de

clivaje en la dirección basal-apical. Estas interrogantes continúan siendo objeto de investigación activa usando como modelo experimental *Drosophila* (Kosodo et al., 2004).

Durante la etapa embrionaria, las células NE en la región dorsal del telencéfalo llevan a cabo DCS hasta aproximadamente los días 9-10. En este punto, estas células se transforman en CGR, que exhiben características tanto de células gliales como de células con procesos radiales que se extienden desde la superficie pial hasta el ventrículo lateral (Haubensak et al, 2004).

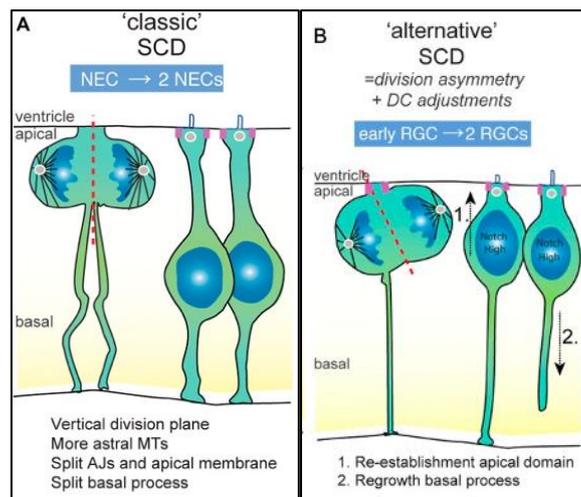


Figura 4.- Los modos de división simétrica utilizados en los cerebros en desarrollo de los vertebrados. (A) Un ejemplo de simetría de división clásica, a saber, la célula NE que experimenta una división P-P antes del inicio de la neurogénesis. El plano de división es vertical, lo que divide los AJ, el dominio apical y el proceso basal en partes iguales que son heredadas por cualquiera de las células hijas. La presencia de microtúbulos astrales limita el bamboleo del huso, garantizando la simetría de la división. (B) Un ejemplo de DCS "alternativa" en etapas tempranas de la neurogénesis de mamíferos, en la que una asimetría morfológica inicial de la división se compensa mediante ajustes en las células hijas que conducen a la señalización Notch simétrica. Estos ajustes constituyen el restablecimiento del dominio apical y basal por parte de la célula hija no hereditaria, asegurando la simetría del destino de la célula hija. ACD: división celular asimétrica; AJ: uniones adherentes; bIP: progenitora intermedia basal; bRGC: glía radial basal; DC: célula hija; NEC: célula neuroepitelial; NPC: célula progenitora neural; RGC: célula glial radial; SCD: división celular simétrica. Imagen obtenida de Gimeno y Paridaen (2022).

Aunque existe la posibilidad de que los precursores neurales cortos (Short neural precursors, SNP en inglés) también se originen a partir de las CGR, se cree que están principalmente comprometidos con DCS de naturaleza neurogénica (Gal et al, 2006; Howard et al., 2006).

A mediados de la neurogénesis, la competencia evolutiva de estas CGR cambia para

generar neuronas de capas superiores mediante la generación inicial de IPC a través de neurogénesis indirecta (Vasistha et al, 2015; Kowalczyk et al, 2009). Estas IPC se dividen simétricamente para formar dos nuevas neuronas que migran radialmente más allá de las neuronas nacidas anteriormente para asentarse en las capas superficiales de la corteza en desarrollo (Adam y Harwell, 2020).

5.1.1.2. División celular asimétrica

El término "DCA" se utiliza a menudo para describir cualquier división en la que las dos células hijas adoptan destinos diferentes. Wodarz y Huttner (2003) las denominan DCA definidas por el destino (*fate-defined*). Pero, dado que las células hijas idénticas de una DCS podrían ser inducidas a adoptar destinos diferentes como resultado de su exposición a diferentes señales extracelulares (Cayouette y Raff, 2002), la definición pierde su precisión en este contexto más amplio. Más recientemente, con el progreso de los métodos de microscopía óptica, las divisiones de NSC se han clasificado como asimétricas si estaban (o se podía anticipar que estarían) asociadas con una distribución desigual de componentes celulares entre las dos células hijas resultantes (**Fig. 3b**), incluso si no siempre se demostraba el destino neuronal de una de las células hijas. Éstas se corresponden con las DCA definidas por la distribución (*distribution-defined*; Wodarz y Huttner, 2003).

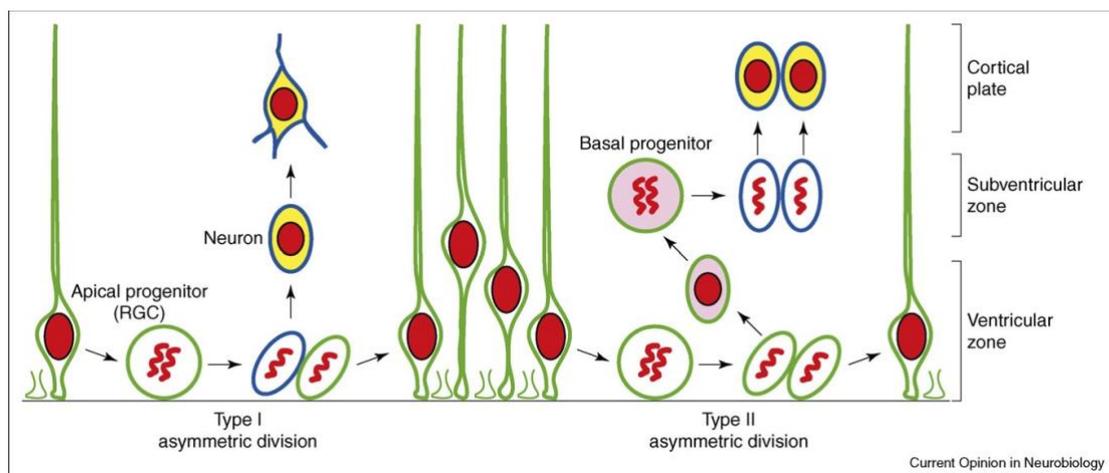


Figura 5.- Dos modos de DCA de las células progenitoras neurales durante la neurogénesis en mamíferos. Durante una división de tipo I, una CGR produce otra CGR y una célula hija que se convierte en neurona. Durante una DCA de tipo II, una CGR genera dos células hijas que vuelven a entrar en el CC, pero una permanece como célula progenitora apical en la VZ, mientras que la otra se desplaza a la SVZ para convertirse en una célula progenitora basal que se divide una sola vez para generar dos neuronas. Imagen obtenida de Zhong y Chia (2008).

Las CGR experimentan dos formas distintas de DCA (Noctor et al, 2004). Un tipo es neurogénico, en el que una CGR se divide para dar lugar a otra CGR (DCA mono-diferenciativa o autorrenovable) y a una célula progenitora destinada a convertirse en neurona. El segundo tipo (DCA bi-diferenciativa) (Huttner y Kosodo, 2005), similar al patrón de división observado en los NB de *Drosophila*, da lugar a la generación de dos células hijas, ambas reincorporadas al CC. Sin embargo, una de las células hijas permanece en la ZV, mientras que la otra migra a la ZSV y sufre una única división para producir dos neuronas (**Fig. 5**) (Zhong y Chia, 2008). El qué determina que sigan una vía u otra no se conoce con precisión. Hay estudios que calculan la probabilidad de que ocurra un tipo de división u otro (Noctor et al., 2004), pero todavía se desconocen los factores determinantes.

El proceso de división celular, esencial para completar el CC, implica separar los cromosomas y el citoplasma en dos células hijas. Este proceso suele iniciarse en la anafase, con la formación de un surco de escisión en el centro de la célula, que eventualmente divide la célula en dos (Liu y Weiner, 2016). Sin embargo, en las células NE, incluidas las CGR, que presentan polaridad apical-basal, la orientación de la división celular puede interpretarse de diferentes maneras (Cayouette y Raff, 2002; Chenn y McConnell, 1995). Por un lado, se considera que el plano de división está determinado por el surco de escisión en la superficie celular (Liu y Weiner, 2016), mientras que, por otro lado, se tiene en cuenta la posición del huso mitótico con respecto al plano del neuroepitelio (Cayouette y Raff, 2002; Chenn y McConnell, 1995). Esta distinción conceptual puede generar diferentes interpretaciones de las mismas divisiones celulares. Por ejemplo, si nos guiáramos por la primera visión, las células de las **figuras 3b y 4a** estarían sufriendo una división ‘vertical’, pues esa es la orientación del surco de escisión. Mientras que, según el segundo punto de vista, las células (**Fig. 3b y 4a**) experimentarían una división ‘horizontal’, si lo que se observa fuera el huso mitótico en posición paralela al plano del neuroepitelio. En instancia ambos términos significan lo mismo: una DCS. Sin embargo, es importante tener en cuenta que existen varias formas de nombrarlo.

Se ha propuesto que los planos de clivaje paralelos al eje apical-basal (clivajes verticales) darán lugar a DCS de las células NE debido a la distribución igualitaria de los constituyentes celulares críticos entre las células hijas. Por otro lado, los planos de clivaje perpendiculares al eje apical-basal (clivajes horizontales) se asocian con DCA, ya que los constituyentes apicales y basales son heredados por una sola célula hija (Chenn y

McConnell, 1995).

Al principio del desarrollo, la mayoría de las células se dividen con el huso mitótico alineado horizontalmente con respecto al plano del neuroepitelio. Sin embargo, más tarde, un mayor número de células se divide con el huso mitótico alineado verticalmente. Las células NE, que comparten características con las células epiteliales, como la polaridad apical-basal y dominios de membrana plasmática distintos, distribuyen los componentes apicales y basolaterales de manera diferente según el plano de división. Aquellas que se dividen con un huso horizontal distribuyen estos componentes de manera equitativa entre sus células hijas, mientras que las que se dividen con un huso vertical tienden a dirigir los componentes apicales hacia la célula hija apical (**Fig. 3b**) (Chenn y McConnell, 1995).

Las escisiones verticales de las células NE, que son predominantes durante el desarrollo embrionario, pueden dar lugar tanto a DCS como DCA, según estudios previos (Kosodo et al., 2002). Esta observación se relaciona con la polaridad apical-basal de las células NE, donde la membrana plasmática apical representa solo una pequeña fracción de la membrana total, permitiendo que incluso los planos de división verticales contribuyan a una herencia asimétrica de los componentes celulares (Huttner y Brand, 1997).

5.1.2. Ciclo celular

El CC eucariota se divide en dos grandes periodos y cuatro fases consecutivas. La interfase, que comprende las fases G1, S y G2, es el período principal de crecimiento celular. La fase M involucra la mitosis y la citocinesis. Durante la fase G1, la célula se prepara para la replicación del ADN en la fase S, seguida por la fase G2, donde continúa creciendo y se prepara para la división celular en la fase M. En el proceso de neurogénesis, las células pueden iniciar una nueva ronda CC o entrar en un estado quiescente reversible (temporal; G0) en presencia de mitógenos, mientras que las señales antimitogénicas inducen un estado permanente (postmitótico/diferenciado) (Blomen y Boonstra, 2007; Andreu et al., 2015).

La progresión a través del CC es impulsada por la activación e inactivación coordinada de las quinasas dependientes de ciclinas (CDK) mediante la asociación con ciclinas e inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas (CKI) (**Fig. 6**) (Sherr, 1995; Malumbres, 2014). Las ciclinas D, ensambladas con CDK4 o CDK6, inician la fase G1 y liberan factores de transcripción E2F al fosforilar las proteínas Rb. El punto de restricción marca

el compromiso celular y divide G1 en fases dependientes e independientes de mitógenos (Blagosklonny y Pardee, 2002). La ciclina A, asociada con CDK2 y CDK1, facilita la progresión a través de las fases S, G2 y M. Al final de la mitosis, la ciclina B activa la entrada en la fase M y se degrada para permitir el reinicio del CC en G1 (Sherr y Roberts, 1999).

Además de regular el CC, las ciclinas, CDK y CKI también desempeñan funciones en otros procesos celulares, como la transcripción, la diferenciación celular y el metabolismo (Lim y Kaldis, 2013; Pestell, 2013; Hydring et al., 2016).

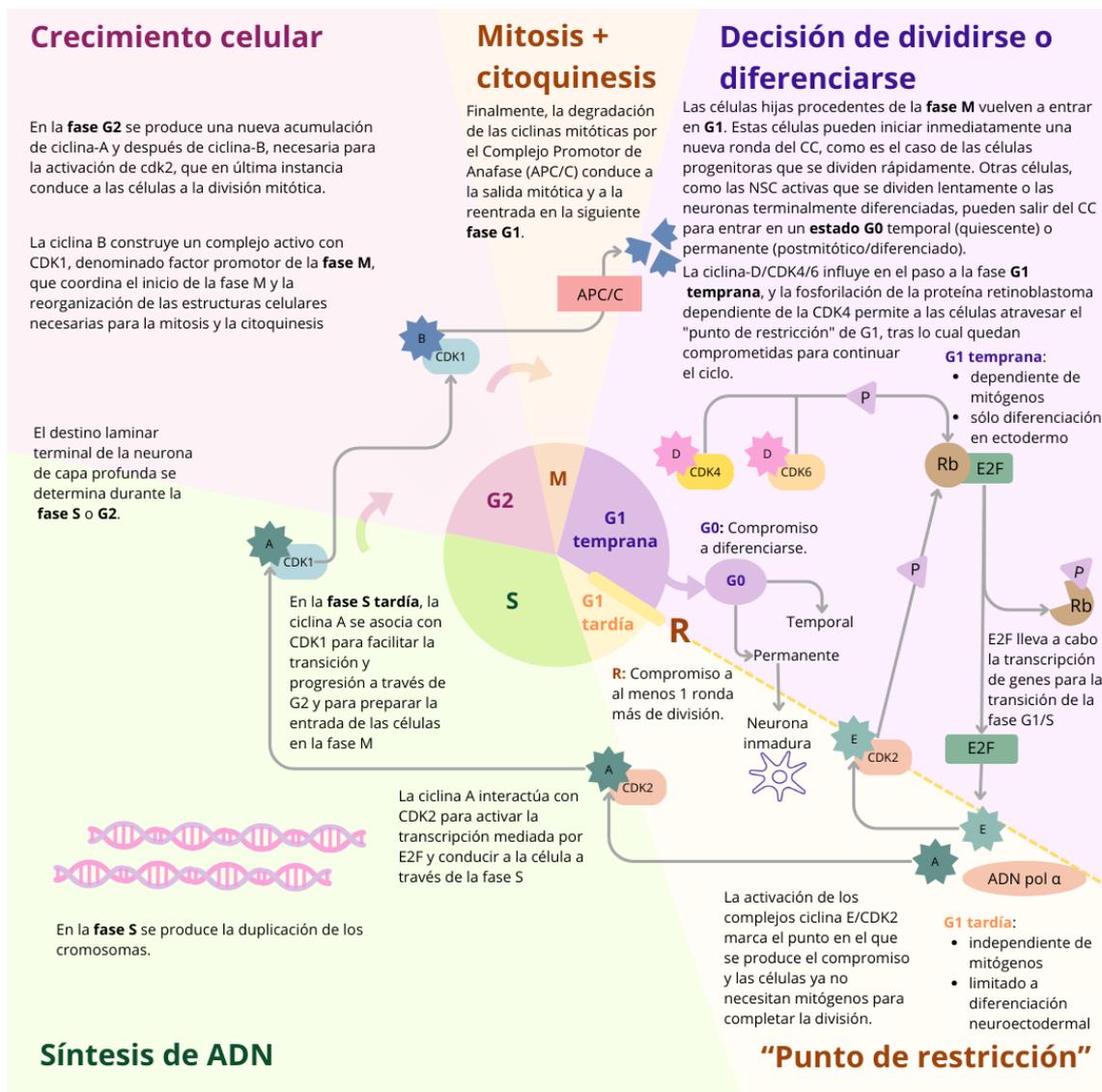


Figura 6.- Ilustración detallada de las etapas del CC en las células durante el proceso de neurogénesis. Imagen de elaboración propia.

5.1.2.1. Hipótesis de la duración del ciclo celular

La hipótesis de la duración del CC postula que la efectividad de un determinante celular para inducir un cambio en el destino celular de progenitores neurales depende de la duración de la fase G1. Un G1 prolongado podría permitir el cambio a la neurogénesis, mientras que un G1 corto podría no hacerlo (Calegari y Huttner, 2003). Si bien se propone que un G1 más largo aumentaría la acumulación de señales que dirigen la diferenciación (Calegari y Huttner, 2003; Salomoni y Calegari, 2010), hay pruebas contradictorias en el contexto del desarrollo neuronal en adultos. Algunos estudios sugieren que la proliferación inducida por el ejercicio está relacionada con la longitud del CC. Sin embargo, se ha observado que un período prolongado de ejercicio conduce a un acortamiento del CC, atribuible al acortamiento de la fase S en progenitores neuronales comprometidos (Farioli-Vecchioli et al., 2014). Otros informes indican que las células neuronales progenitoras comprometidas acortan la fase S después del compromiso neuronal, y las NSC activadas se dividen más rápido a través del acortamiento de su fase S (Arai et al., 2011; Brandt et al., 2012). Esto sugiere un panorama más complejo, donde las proteínas G1 podrían tener un papel directo en la diferenciación celular, independientemente de su función en la regulación del CC (Pauklin y Vallier, 2013; Pauklin et al., 2016). Por ejemplo, la ciclina D1 se ha asociado con el mantenimiento y la diferenciación de las NSC (Bienvenu et al., 2010; Pauklin et al., 2016).

5.2. Migración

La migración celular es un proceso esencial en todos los organismos multicelulares y es importante no sólo durante el desarrollo, sino también a lo largo de la vida, para la reparación de heridas y durante la vigilancia inmunitaria (Raftopoulou y Hall, 2004).

La migración celular está dirigida por señales extracelulares que actúan como atrayentes o repelentes. Puede tratarse de factores solubles que actúan a distancia o de señales locales recibidas de células vecinas o de la matriz extracelular (MEC). Provocan una gran variedad de respuestas intracelulares que incluyen cambios en la organización de los citoesqueletos de actina y microtúbulos, en las vías de transporte vesicular y en la transcripción de genes (Raftopoulou y Hall, 2004).

La principal fuerza motriz de la migración la constituyen: la formación de lamelipodios (prolongaciones planas de la membrana plasmática) en el borde frontal de la célula en

desplazamiento, el establecimiento de nuevos sitios de adhesión en dicha parte frontal, la contracción del cuerpo celular y el desprendimiento de las adhesiones en la parte posterior de la célula. Todos estos pasos implican el ensamblaje, el desensamblaje o la reorganización del citoesqueleto de actina, y cada uno de ellos debe coordinarse tanto en el espacio como en el tiempo para generar un movimiento productivo y neto hacia delante (Raftopoulou y Hall, 2004).

5.2.1. Mecanismos proteicos de la migración celular en el desarrollo neural

Una familia concreta de proteínas parece desempeñar un papel fundamental en la regulación de las vías bioquímicas más relevantes para la migración celular: las Rho GTPasas (Grunwald y Klein, 2002; Meyer y Feldman, 2002). Estas proteínas actúan como interruptores moleculares para controlar las vías de transducción de señales alternando entre una forma inactiva unida a GDP y una forma activa unida a GTP. Una vez activadas, las Rho GTPasas interactúan con proteínas diana celulares para generar una respuesta (Bishop y Hall, 2000). Se cree que Rho controla las fuerzas que contraen y retraen el cuerpo celular, regula la formación de filamentos de estrés y la contractilidad celular, presentando una distribución inversa a la de la proteína Rac, proteína de la misma familia que regula la formación de lamelipodios y la migración celular, aunque todavía no se ha demostrado esta relación directamente (Raftopoulou y Hall, 2004).

La revisión de Raftopoulou y Hall (2004) sugiere una posible cooperación entre Rac y Cdc42 (Rho GTPasa que regula la formación de filopodios y la polaridad celular) en el borde anterior de las células en movimiento (**Fig. 7**). El movimiento de proteína llamada APC (Adenomatous Polyposis Coli, proteína supresora de tumores) hacia los extremos positivos de los microtúbulos en las células en migración podría servir para localizar el factor Asef (intercambiador de nucleótidos de guanina) en sitios de polimerización de actina dependiente de Rac (Kawasaki et al., 2000; Gundersen, 2002; Jimbo et al., 2002; Nakamura et al., 2001).

Una célula en migración necesita realizar una serie coordinada de pasos para moverse. Cdc42 regula la dirección de la migración, Rac induce la protrusión de la membrana en el borde frontal de la célula mediante la estimulación de la polimerización de actina y de los complejos de adhesión a integrinas, y Rho promueve la contracción actina/miosina en el cuerpo celular y en la parte posterior. Al inducir el ensamblaje de filamentos de actina

y la formación de filipodios y complejos focales, Cdc42 regula la dirección de la migración (**Fig. 7.1**). Rac induce la polimerización de actina en la periferia celular (**Fig. 7.2**) y promueve la protrusión de lamelipodios. También induce la formación de complejos focales en el borde anterior (**Fig. 7.3**). Rho desempeña un papel en la regulación de estructuras de mayor duración, concretamente activando la contracción de actomiosina en las fibras de tensión situadas en el cuerpo celular y en la parte posterior (**Fig. 7.4**), así como promoviendo el ensamblaje de complejos de adhesión focal (Risler, 2011).

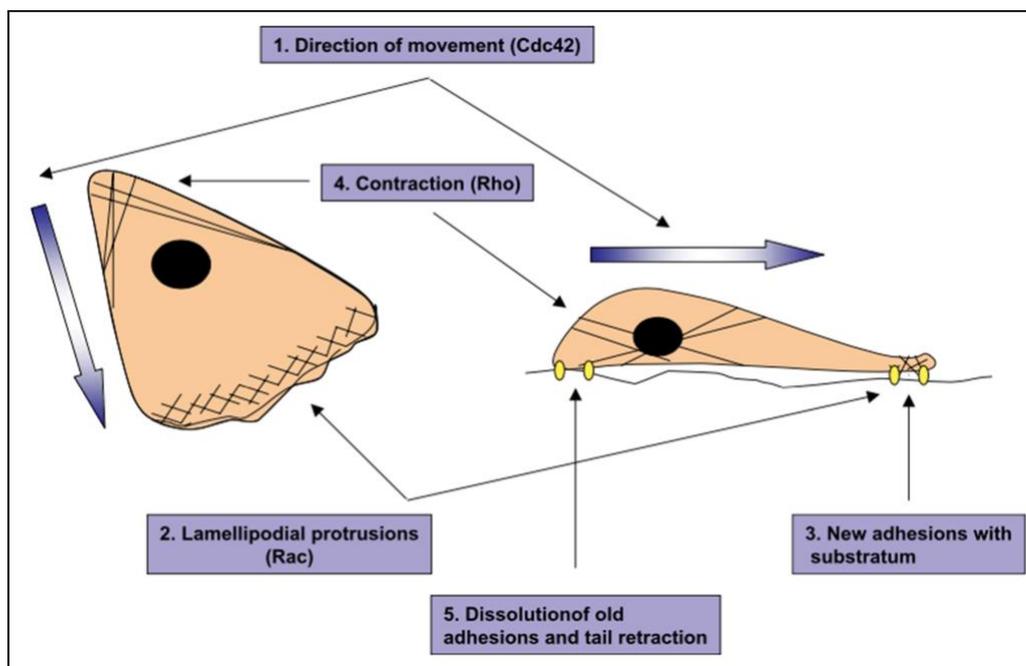


Figura 7.- Una célula migratoria (vista desde arriba y de lado). Representación esquemática de las funciones integradas de las proteínas Rho, Rac y Cdc42 en la regulación de la migración celular. Imagen obtenida de Raftopoulou y Hall (2004).

El papel de las Rho GTPasas en la modulación del citoesqueleto de microtúbulos destaca su importancia en la migración celular y la quimiotaxis, especialmente para la migración a larga distancia (Wittmann y Waterman-Storer, 2001). La inhibición de Cdc42 puede bloquear la quimiotaxis sin afectar al movimiento celular general, lo que sugiere su papel en organizar la polaridad celular en respuesta a gradientes quimiotácticos (Ridley, 2001). Se sugiere que Cdc42 probablemente organiza la asimetría y polaridad celular en relación con gradientes quimiotácticos externos (Weiner et al., 2002). La reorganización del citoesqueleto de microtúbulos es crucial para la migración polarizada, donde Cdc42 juega un papel importante en su regulación (Etienne-Manneville y Hall, 2001; Palazzo et al., 2001).

5.3.Diferenciación

Una vez generadas, las neuronas se diferencian en células maduras. La diferenciación incluye la adquisición de la morfología neuronal, el recorrido axonal, el reconocimiento de objetivos sinápticos, la sinaptogénesis, la formación de dendritas y la aparición de canales iónicos, neurotransmisores, receptores de neurotransmisores y transportadores de neurotransmisores. El modo en que las neuronas adquieren sus propiedades diferenciadas es difícil de estudiar, ya que la mayoría de las neuronas embrionarias son muy diferentes entre sí. En consecuencia, es probable que la diferenciación esté controlada por un gran número de proteínas reguladoras que funcionan de forma combinada para activar programas de diferenciación específicos en cada neurona (Crews, 2019).

En general, se puede caracterizar el desarrollo del SNC como una fase de rápida expansión de progenitores, seguida de una pérdida gradual de la capacidad proliferativa, concomitante con una creciente restricción del destino celular para determinadas poblaciones de progenitores. En última instancia, la diferenciación neuronal va acompañada de la salida del CC a la fase quiescente G0 (**Fig. 6**), aunque estos dos eventos pueden desacoplarse artificialmente (Lacomme et al., 2012), lo que demuestra que son procesos potencialmente separables, pero altamente coordinados.

Los parámetros del CC, como la fase en que ocurre la división celular, están vinculados con la especificación del destino celular. Por ejemplo, la determinación del destino laminar terminal de las neuronas en la corteza de los mamíferos ocurre durante la fase final S o G2, sugiriendo una influencia directa del CC en el compromiso temprano del linaje y el destino celular terminal (McConnell, 1995). Además, la diferencia en el compromiso con diferentes destinos en diferentes fases del CC sugiere la existencia de mecanismos dependientes del contexto para vincular el CC y la diferenciación (Ohnuma y Harris, 2003).

Aunque aún no se comprenden completamente, los estudios han demostrado que los determinantes del destino y los reguladores de la diferenciación de las NSC adultas nacidas embrionariamente pueden afectar la formación del nicho de NSC y la neurogénesis adulta. Por ejemplo, la delección condicional de la proteína Sonic hedgehog (Shh) afecta tanto al establecimiento y proliferación de los nichos de células madre cerebrales durante el período postnatal temprano como a las células endimarias de la

médula espinal durante el desarrollo, que tienen potencial de células madre en la edad adulta (Li et al., 2012; Machold et al., 2003; Yu et al., 2013).

5.3.1. Destino celular

A pesar de que no se conocen exactamente los determinantes del destino que influyen en los procesos de diferenciación de diferentes tipos de células neuronales, los estudios previos pueden proporcionar información relevante. Por ejemplo, se han identificado DCS y DCA, con subtipos específicos. La proteína Numb en *Drosophila* se considera un determinante intrínseco clave en las DCA, siendo heredada selectivamente por una de las células hijas. Su homólogo en mamíferos, m-Numb, se localiza en la corteza apical de células NE mitóticas, tanto en la corteza en desarrollo del ratón como en la retina de la rata (Cayouette et al., 2001).

En un estudio realizado por Shen y colaboradores en 2002, se emplearon experimentos de doble tinción en los que pares de células hijas se tiñeron para m-Numb y un marcador neuronal. En más del 80% de las divisiones P/N, m-Numb se distribuyó asimétricamente, mientras que en el 80-90% de las divisiones N/N, m-Numb se distribuyó simétricamente. Esto sugiere que cuando m-Numb se distribuye asimétricamente, las células hijas suelen tener destinos diferentes (P/N), mientras que cuando se distribuye simétricamente, las células hijas suelen tener el mismo destino (N/N). Estos hallazgos plantean la posibilidad de que m-Numb influya directamente en la elección del destino celular. La ausencia de m-Numb podría reducir la capacidad de las células NE para generar dos células hijas diferentes, lo que respalda la idea de que m-Numb influye en las decisiones asimétricas del destino celular (Shen et al., 2002).

A medida que las células NE maduran y se convierten en células progenitoras regionalmente especificadas en el SNC, pierden gradualmente algunas de sus propiedades epiteliales. Esta transición está marcada por un cambio en su modo de proliferación, de DCS a DCA. La vía de señalización Notch desempeña un papel fundamental en este proceso al suprimir la expresión de genes proneurales y promover el estado progenitor y la proliferación. Durante la diferenciación de las células progenitoras, la distribución de Notch es desigual entre las dos células hijas. La célula hija con alta señalización Notch mantiene la autorrenovación, mientras que la célula hija con baja señalización Notch está predispuesta a la diferenciación neuronal (Stolfi et al., 2011).

5.4. Maduración

La maduración neuronal se define como el proceso por el cual las neuronas postmitóticas experimentan cambios moleculares, metabólicos, morfológicos y funcionales, participan en interacciones celulares (incluido el establecimiento de la conectividad sináptica y la mielinización) y alcanzan un fenotipo estable en el cerebro adulto.

Este proceso está regulado por mecanismos intrínsecos y extrínsecos. Los mecanismos epigenéticos, como la regulación de la expresión génica neuronal, son clave (Beagan y Phillips-Cremens, 2020; Macrae, et al., 2023; Nguyen et al., 2021). Además, las enzimas metabólicas participan en la regulación epigenética y transcripcional (Wallace y Pollen, 2024). La actividad neuronal influye en la formación y refinamiento de sinapsis y cambios epigenéticos (Guo et al., 2011; Stroud et al., 2017).

La MEC también desempeña un papel crucial al regular la sinaptogénesis, estabilización y plasticidad (Dityatev et al., 2010), así como la expresión génica y la localización de factores de crecimiento. Los factores de crecimiento, secretados por astrocitos y regulados por la microglía, desencadenan respuestas de expresión génica (Park y Poo, 2013; Nguyen et al., 2020).

Los astrocitos no solo producen componentes de la MEC, sino que también transportan nutrientes a las neuronas y reciclan neurotransmisores (Song y Dityatev, 2018). Tanto los astrocitos como la microglía regulan la sinaptogénesis (Baldwin y Eroglu, 2017). Por otro lado, los oligodendrocitos contribuyen a la mielinización de los axones, lo que influye en la propagación de los potenciales de acción (Fletcher et al., 2021; Nishiyama et al., 2021).

5.5. Muerte celular programada

Históricamente se han descrito dos tipos principales de muerte celular en función de su manifestación morfológica: apoptosis y necrosis; tres si incluimos la muerte celular dependiente de autofagia (Galluzzi et al., 2018). Este estudio se centra en la apoptosis, ya que es el principal mecanismo de las formas estrictamente fisiológicas de muerte celular regulada - conocidas colectivamente como muerte celular programada (PCD, del inglés Programmed Cell Death) - en el cerebro en desarrollo.

El papel más reconocido de la PCD en el desarrollo neuronal es la eliminación de células

innecesarias para la optimización cuantitativa de la conectividad entre las neuronas y sus dianas, que está mediada por una competición por factores tróficos (Cowan, 2001). Sin embargo, se ha prestado relativamente poca atención al papel de la PCD en las primeras etapas del desarrollo neuronal (Valenciano et al., 2009; Yeo y Gautier, 2004).

Es probable que la PCD en las células progenitoras corticales esté relacionada con los puntos de control del CC, que mantienen la fidelidad de la replicación, reparación y división del ADN. Las alteraciones en la progresión mitótica -en particular, el retraso mitótico- o el fallo de los puntos de control del CC desencadenen la muerte de las células progenitoras (Chen et al., 2014; Pilaz et al., 2016). Además de los factores intrínsecos, la interacción de las células progenitoras con el microambiente local también influye en la PCD. Por ejemplo, las alteraciones en la señalización de Notch aumentan la muerte de células progenitoras durante el desarrollo cerebral (Park et al., 2013; Yang et al., 2004), lo que sugiere un posible mecanismo de retroalimentación a través del cual las neuronas recién nacidas pueden regular el número de células progenitoras (Dhumale et al., 2018).

Conclusiones

1. Existe más de una forma de clasificar los tipos de división celular en la neurogénesis. El criterio puede basarse en la progenie celular resultante (**Fig. 8a**), o en el plano de orientación de la célula en división (**Fig. 8b**), ya sea según el eje apical-basal respecto al neuroepitelio, la disposición del huso mitótico, o la orientación del surco de escisión.
2. Existe una relación directa entre el control del CC y la diferenciación de las células, y la “hipótesis de duración del CC” podría ser la clave para explicar esta conexión. En presencia de altos niveles de mitógenos, la célula alcanza el punto de no retorno en poco tiempo, por lo que ninguna de las células hijas se convertirá en neurona y la división es proliferativa y rápida. Esto se debe a que la fase G1 no es lo suficientemente larga/lenta como para que los determinantes del destino celular surtan efecto (**Fig. 8.c.1**). Si aparecen señales de especificación, los CKI aumentan y restringen las actividades de las D-ciclinas, dando lugar a un alargamiento de G1. Esto, como propone la hipótesis, proporciona tiempo suficiente para que las señales de especificación inicien el programa de diferenciación antes de que las células alcancen el punto R (**Fig. 8.c.2**). Si los mitógenos disminuyen, las D-ciclinas se degradan rápidamente y las células no

pueden superar el punto R. Las NSC adultas vuelven entonces a un estado quiescente reversible, mientras que las células que iniciaron su programa de diferenciación salen terminalmente del CC para convertirse en una neurona inmadura (**Fig. 8.c.3**). Entonces, la longitud del CC y la actividad de las proteínas G1 pueden ser factores que influyen en la diferenciación neuronal, aunque se necesita investigar en mayor profundidad para comprender completamente estos procesos.

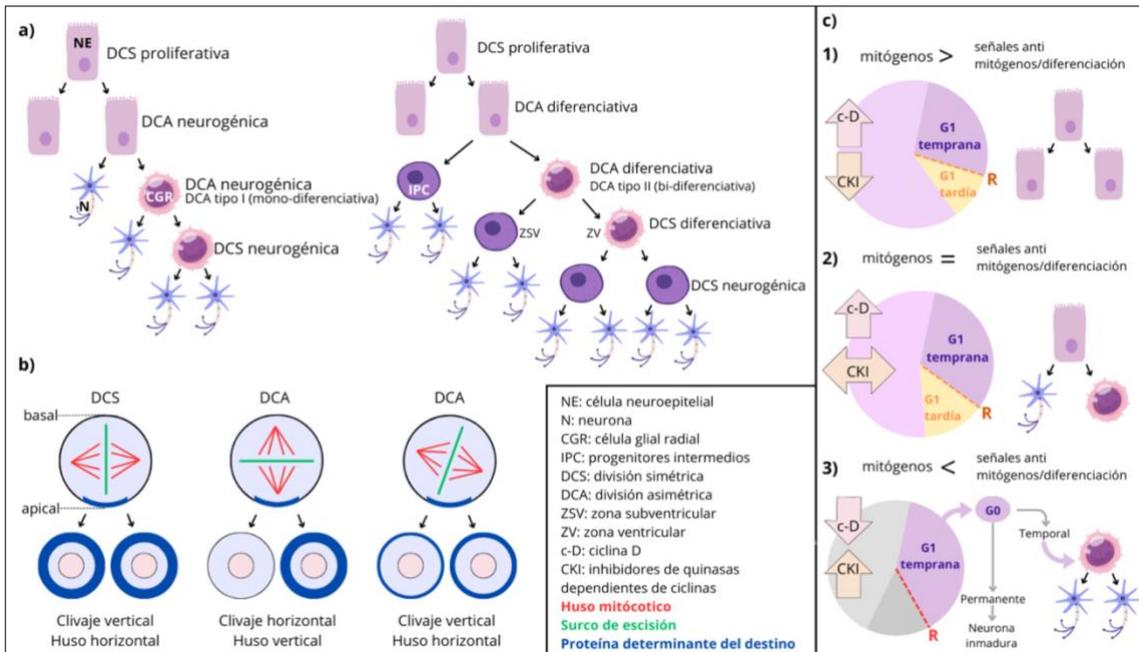


Figura 8.- Resumen ilustrado de las conclusiones 1 y 2. **(a)** Tipos de división celular según la naturaleza de las células hijas obtenidas con (derecha) y sin (izquierda) IPC. **(b)** Tipos de división celular según el plano de orientación de la célula en división. **(c)** Modelo simplificado sobre la coordinación de la dinámica de la fase G1 por señales extrínsecas y su integración en las decisiones de destino, basado en pruebas de estudios de manipulación de ciclinas y CDK. Imagen de elaboración propia.

3. Aunque los mecanismos individuales de la DCA de las NSC se conocen razonablemente bien, aún queda lejos una visión integrada de las sutilezas que acompañan a los cambios graduales del desarrollo en los resultados del modo de división. Además, apenas estamos empezando a comprender cómo las células madre y progenitoras individuales determinan su trayectoria vital basándose en una combinación de factores intrínsecos y extrínsecos, incluyendo procesos deterministas, como la herencia de los determinantes del destino.

4. El consenso entre los estudios revisados es que la mayoría de las divisiones de progenitores neurales no ocurren en orientaciones aleatorias; en su lugar, la mayoría son paralelas a la superficie ventricular. Esto sugiere la presencia de señales de polaridad que regulan la orientación de la división, similar a lo observado en *Drosophila* tanto en DCS como DCA. Sin embargo, aún no está claro cómo se regula esta orientación, y futuras investigaciones sobre el establecimiento de la polaridad en estas células podrían arrojar luz sobre si los mecanismos básicos de polaridad están conservados durante la neurogénesis de los vertebrados.

Conclusions

1. There is more than one way to classify the types of cell division in neurogenesis. The criteria can be based on the resulting cell progeny (**Fig. 8a**), or on the plane of orientation of the dividing cell (**Fig. 8b**), either according to the apical-basal axis with respect to the neuroepithelium, the arrangement of the mitotic spindle, or the orientation of the cleavage furrow.
2. There is a direct relationship between CC control and cell differentiation, and the "CC duration hypothesis" could be the key to explain this connection. In the presence of high levels of mitogens, the cell reaches the point of no return in a short time, so none of the daughter cells will become neurons and division is proliferative and rapid. This is because the G1 phase is not long/slow enough for cell fate determinants to take effect (**Fig. 8.c.1**). If specification signals appear, CKIs increase and restrict the activities of D-cyclins, resulting in G1 elongation. This, as the hypothesis proposes, provides sufficient time for the specification signals to initiate the differentiation program before the cells reach the R-point (**Fig. 8.c.2**). If mitogens decrease, D-cyclins are rapidly degraded and the cells cannot pass the R-point. The adult stem cells then return to a reversible quiescent state, whereas the cells that initiated their differentiation program terminally exit the cell cycle to become an immature neuron (**Fig. 8.c.3**). Thus, CC length and G1 protein activity may be factors influencing neuronal differentiation, although further research is needed to fully understand these processes.
3. Although the individual mechanisms of asymmetric NSC division are reasonably well understood, an integrated view of the subtleties that accompany gradual

developmental changes in division mode outcomes is still far off. Moreover, we are just beginning to understand how individual stem and progenitor cells determine their life trajectory based on a combination of intrinsic and extrinsic factors, including deterministic processes, such as inheritance of fate determinants.

4. The consensus among the studies reviewed is that most neural progenitor divisions do not occur in random orientations; instead, most are parallel to the ventricular surface. This suggests the presence of polarity signals that regulate division orientation, similar to what has been observed in *Drosophila* in both symmetric and asymmetric divisions. However, it is still unclear how this orientation is regulated, and future research on the establishment of polarity in these cells may shed light on whether basic polarity mechanisms are conserved during vertebrate neurogenesis.

Bibliografía

- Adam, M. A., & Harwell, C. C. (2020). Epigenetic regulation of cortical neurogenesis; orchestrating fate switches at the right time and place. *Current opinion in neurobiology*, 63, 146–153. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2020.03.012>
- Aguirre, A., Rubio, M. E., & Gallo, V. (2010). Notch and EGFR pathway interaction regulates neural stem cell number and self-renewal. *Nature*, 467(7313), 323–327. <https://doi.org/10.1038/nature09347>
- Andreu, Z., Khan, M. A., González-Gómez, P., Negueruela, S., Hortigüela, R., San Emeterio, J., Ferrón, S. R., Martínez, G., Vidal, A., Fariñas, I., Lie, D. C., & Mira, H. (2015). The cyclin-dependent kinase inhibitor p27 kip1 regulates radial stem cell quiescence and neurogenesis in the adult hippocampus. *Stem cells (Dayton, Ohio)*, 33(1), 219–229. <https://doi.org/10.1002/stem.1832>
- Anthony, T. E., Klein, C., Fishell, G., & Heintz, N. (2004). Radial glia serve as neuronal progenitors in all regions of the central nervous system. *Neuron*, 41(6), 881–890. [https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(04\)00140-0](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(04)00140-0)
- Arai, Y., Pulvers, J. N., Haffner, C., Schilling, B., Nüsslein, I., Calegari, F., & Huttner, W. B. (2011). Neural stem and progenitor cells shorten S-phase on commitment to neuron production. *Nature communications*, 2, 154. <https://doi.org/10.1038/ncomms1155>
- Baldwin, K. T., & Eroglu, C. (2017). Molecular mechanisms of astrocyte-induced synaptogenesis. *Current opinion in neurobiology*, 45, 113–120. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2017.05.006>
- Beagan, J. A., & Phillips-Cremins, J. E. (2020). On the existence and functionality of topologically associating domains. *Nature genetics*, 52(1), 8–16. <https://doi.org/10.1038/s41588-019-0561-1>
- Bienvenu, F., Jirawatnotai, S., Elias, J. E., Meyer, C. A., Mizeracka, K., Marson, A., Frampton, G. M., Cole, M. F., Odom, D. T., Odajima, J., Geng, Y., Zagozdzon, A., Jecrois, M., Young, R. A., Liu, X. S., Cepko, C. L., Gygi, S. P., & Sicinski, P. (2010). Transcriptional role of cyclin D1 in development revealed by a genetic-proteomic screen. *Nature*, 463(7279), 374–378. <https://doi.org/10.1038/nature08684>
- Bishop, A. L., & Hall, A. (2000). Rho GTPases and their effector proteins. *The Biochemical journal*, 348 Pt 2(Pt 2), 241–255.
- Blagosklonny, M. V., & Pardee, A. B. (2002). The restriction point of the cell cycle. *Cell cycle (Georgetown, Tex.)*, 1(2), 103–110.

- Blomen, V. A., & Boonstra, J. (2007). Cell fate determination during G1 phase progression. *Cellular and molecular life sciences : CMLS*, 64(23), 3084–3104. <https://doi.org/10.1007/s00018-007-7271-z>
- Brandt, M. D., Hübner, M., & Storch, A. (2012). Brief report: Adult hippocampal precursor cells shorten S-phase and total cell cycle length during neuronal differentiation. *Stem cells (Dayton, Ohio)*, 30(12), 2843–2847. <https://doi.org/10.1002/stem.1244>
- Calegari, F., & Huttner, W. B. (2003). An inhibition of cyclin-dependent kinases that lengthens, but does not arrest, neuroepithelial cell cycle induces premature neurogenesis. *Journal of cell science*, 116(Pt 24), 4947–4955. <https://doi.org/10.1242/jcs.00825>
- Cayouette, M., & Raff, M. (2002). Asymmetric segregation of Numb: a mechanism for neural specification from *Drosophila* to mammals. *Nature neuroscience*, 5(12), 1265–1269. <https://doi.org/10.1038/nn1202-1265>
- Cayouette, M., Whitmore, A. V., Jeffery, G., & Raff, M. (2001). Asymmetric segregation of Numb in retinal development and the influence of the pigmented epithelium. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 21(15), 5643–5651. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.21-15-05643.2001>
- Chen, J. F., Zhang, Y., Wilde, J., Hansen, K. C., Lai, F., & Niswander, L. (2014). Microcephaly disease gene *Wdr62* regulates mitotic progression of embryonic neural stem cells and brain size. *Nature communications*, 5, 3885. <https://doi.org/10.1038/ncomms4885>
- Chenn, A., & McConnell, S. K. (1995). Cleavage orientation and the asymmetric inheritance of Notch1 immunoreactivity in mammalian neurogenesis. *Cell*, 82(4), 631–641. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(95\)90035-7](https://doi.org/10.1016/0092-8674(95)90035-7)
- Cowan W. M. (2001). Viktor Hamburger and Rita Levi-Montalcini: the path to the discovery of nerve growth factor. *Annual review of neuroscience*, 24, 551–600. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.24.1.551>
- Cowan, W. M. (1979). The development of the brain. *Scientific American*, 241(3), 113–133.
- Crews S. T. (2019). *Drosophila* Embryonic CNS Development: Neurogenesis, Gliogenesis, Cell Fate, and Differentiation. *Genetics*, 213(4), 1111–1144. <https://doi.org/10.1534/genetics.119.300974>
- Das, T., Payer, B., Cayouette, M., & Harris, W. A. (2003). In vivo time-lapse imaging of cell divisions during neurogenesis in the developing zebrafish retina. *Neuron*, 37(4), 597–609. [https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(03\)00066-7](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(03)00066-7)
- Dhumale, P., Menon, S., Chiang, J., & Püschel, A. W. (2018). The loss of the kinases *SadA* and *SadB* results in early neuronal apoptosis and a reduced number of progenitors. *PLoS one*, 13(4), e0196698. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0196698>
- Dityatev, A., Schachner, M., & Sonderegger, P. (2010). The dual role of the extracellular matrix in synaptic plasticity and homeostasis. *Nature reviews. Neuroscience*, 11(11), 735–746. <https://doi.org/10.1038/nrn2898>
- Etienne-Manneville, S., & Hall, A. (2002). Rho GTPases in cell biology. *Nature*, 420(6916), 629–635. <https://doi.org/10.1038/nature01148>
- Farioli-Vecchioli, S., Mattera, A., Micheli, L., Ceccarelli, M., Leonardi, L., Saraulli, D., Costanzi, M., Cestari, V., Rouault, J. P., & Tirone, F. (2014). Running rescues defective adult neurogenesis by shortening the length of the cell cycle of neural stem and progenitor cells. *Stem cells (Dayton, Ohio)*, 32(7), 1968–1982. <https://doi.org/10.1002/stem.1679>
- Fish, J. L., Kosodo, Y., Enard, W., Pääbo, S., & Huttner, W. B. (2006). *Aspm* specifically maintains symmetric proliferative divisions of neuroepithelial cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103(27), 10438–10443. <https://doi.org/10.1073/pnas.0604066103>
- Fletcher, J. L., Makowiecki, K., Cullen, C. L., & Young, K. M. (2021). Oligodendrogenesis and myelination regulate cortical development, plasticity and circuit function. *Seminars in cell & developmental biology*, 118, 14–23. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2021.03.017>
- Gal, J. S., Morozov, Y. M., Ayoub, A. E., Chatterjee, M., Rakić, P., & Haydar, T. F. (2006). Molecular and Morphological Heterogeneity of Neural Precursors in the Mouse Neocortical Proliferative Zones. *The Journal Of Neuroscience*, 26(3), 1045-1056. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.4499-05.2006>
- Galluzzi, L., Vitale, I., Aaronson, S. A., Abrams, J. M., Adam, D., Agostinis, P., Alnemri, E. S., Altucci, L., Amelio, I., Andrews, D. W., Annicchiarico-Petruzzelli, M., Antonov, A. V., Arama, E., Baehrecke, E. H., Barlev, N. A., Bazan, N. G., Bernassola, F., Bertrand, M. J.

- M., Bianchi, K., Blagosklonny, M. V., ... Kroemer, G. (2018). Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018. *Cell death and differentiation*, 25(3), 486–541. <https://doi.org/10.1038/s41418-017-0012-4>
- Götz, M., & Huttner, W. B. (2005). The cell biology of neurogenesis. *Nature reviews. Molecular cell biology*, 6(10), 777–788. <https://doi.org/10.1038/nrm1739>
 - Grunwald, I. C., & Klein, R. (2002). Axon guidance: receptor complexes and signaling mechanisms. *Current opinion in neurobiology*, 12(3), 250–259. [https://doi.org/10.1016/s0959-4388\(02\)00323-9](https://doi.org/10.1016/s0959-4388(02)00323-9)
 - Gundersen G. G. (2002). Evolutionary conservation of microtubule-capture mechanisms. *Nature reviews. Molecular cell biology*, 3(4), 296–304. <https://doi.org/10.1038/nrm777>
 - Guo, J. U., Ma, D. K., Mo, H., Ball, M. P., Jang, M. H., Bonaguidi, M. A., Balazer, J. A., Eaves, H. L., Xie, B., Ford, E., Zhang, K., Ming, G. L., Gao, Y., & Song, H. (2011). Neuronal activity modifies the DNA methylation landscape in the adult brain. *Nature neuroscience*, 14(10), 1345–1351. <https://doi.org/10.1038/nn.2900>
 - Hardwick, L. J., Ali, F. R., Azzarelli, R., & Philpott, A. (2015). Cell cycle regulation of proliferation versus differentiation in the central nervous system. *Cell and tissue research*, 359(1), 187–200. <https://doi.org/10.1007/s00441-014-1895-8>
 - Haubensak, W., Attardo, A., Denk, W., & Huttner, W. B. (2004). Neurons arise in the basal neuroepithelium of the early mammalian telencephalon: a major site of neurogenesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101(9), 3196–3201. <https://doi.org/10.1073/pnas.0308600100>
 - Haydar, T. F., Ang, E., Jr, & Rakic, P. (2003). Mitotic spindle rotation and mode of cell division in the developing telencephalon. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 100(5), 2890–2895. <https://doi.org/10.1073/pnas.0437969100>
 - Hitoshi, S., Alexson, T., Tropepe, V., Donoviel, D., Elia, A. J., Nye, J. S., Conlon, R. A., Mak, T. W., Bernstein, A., & van der Kooy, D. (2002). Notch pathway molecules are essential for the maintenance, but not the generation, of mammalian neural stem cells. *Genes & development*, 16(7), 846–858. <https://doi.org/10.1101/gad.975202>
 - Homem, C. C., Repic, M., & Knoblich, J. A. (2015). Proliferation control in neural stem and progenitor cells. *Nature reviews. Neuroscience*, 16(11), 647–659. <https://doi.org/10.1038/nrn4021>
 - Howard, B., Chen, Y., & Zecevic, N. (2006). Cortical progenitor cells in the developing human telencephalon. *Glia*, 53(1), 57–66. <https://doi.org/10.1002/glia.20259>
 - Huttner, W. B., & Brand, M. (1997). Asymmetric division and polarity of neuroepithelial cells. *Current opinion in neurobiology*, 7(1), 29–39. [https://doi.org/10.1016/s0959-4388\(97\)80117-1](https://doi.org/10.1016/s0959-4388(97)80117-1)
 - Huttner, W. B., & Kosodo, Y. (2005). Symmetric versus asymmetric cell division during neurogenesis in the developing vertebrate central nervous system. *Current opinion in cell biology*, 17(6), 648–657. <https://doi.org/10.1016/j.ceb.2005.10.005>
 - Hydbring, P., Malumbres, M., & Sicinski, P. (2016). Non-canonical functions of cell cycle cyclins and cyclin-dependent kinases. *Nature reviews. Molecular cell biology*, 17(5), 280–292. <https://doi.org/10.1038/nrm.2016.27>
 - Jimbo, T., Kawasaki, Y., Koyama, R., Sato, R., Takada, S., Haraguchi, K., & Akiyama, T. (2002). Identification of a link between the tumour suppressor APC and the kinesin superfamily. *Nature cell biology*, 4(4), 323–327. <https://doi.org/10.1038/ncb779>
 - Kageyama, R., Hatakeyama, J., & Ohtsuka, T. (2005). Roles of hes bHLH factors in neural development. En *Transcription Factors in the Nervous System* (pp. 1–22). Wiley. <https://doi.org/10.1002/3527608036.ch1>
 - Kawasaki, Y., Senda, T., Ishidate, T., Koyama, R., Morishita, T., Iwayama, Y., Higuchi, O., & Akiyama, T. (2000). Asef, a link between the tumor suppressor APC and G-protein signaling. *Science (New York, N.Y.)*, 289(5482), 1194–1197. <https://doi.org/10.1126/science.289.5482.1194>
 - Komuro, H., & Rakic, P. (1998). Distinct modes of neuronal migration in different domains of developing cerebellar cortex. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 18(4), 1478–1490. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.18-04-01478.1998>
 - Konno, D., Shioi, G., Shitamukai, A., Mori, A., Kiyonari, H., Miyata, T., & Matsuzaki, F.

- (2008). Neuroepithelial progenitors undergo LGN-dependent planar divisions to maintain self-renewability during mammalian neurogenesis. *Nature cell biology*, 10(1), 93–101. <https://doi.org/10.1038/ncb1673>
- Kosodo, Y., Röper, K., Haubensak, W., Marzesco, A. M., Corbeil, D., & Huttner, W. B. (2004). Asymmetric distribution of the apical plasma membrane during neurogenic divisions of mammalian neuroepithelial cells. *The EMBO journal*, 23(11), 2314–2324. <https://doi.org/10.1038/sj.emboj.7600223>
 - Kowalczyk, T., Pontious, A., Englund, C., Daza, R. A., Bedogni, F., Hodge, R., Attardo, A., Bell, C., Huttner, W. B., & Hevner, R. F. (2009). Intermediate neuronal progenitors (basal progenitors) produce pyramidal-projection neurons for all layers of cerebral cortex. *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)*, 19(10), 2439–2450. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhn260>
 - Kriegstein, A. R., & Noctor, S. C. (2004). Patterns of neuronal migration in the embryonic cortex. *Trends in neurosciences*, 27(7), 392–399. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2004.05.001>
 - Kriegstein, A., Noctor, S., & Martínez-Cerdeño, V. (2006). Patterns of neural stem and progenitor cell division may underlie evolutionary cortical expansion. *Nature reviews. Neuroscience*, 7(11), 883–890. <https://doi.org/10.1038/nrn2008>
 - Lacomme, M., Liaubet, L., Pituello, F., & Bel-Vialar, S. (2012). NEUROG2 drives cell cycle exit of neuronal precursors by specifically repressing a subset of cyclins acting at the G1 and S phases of the cell cycle. *Molecular and cellular biology*, 32(13), 2596–2607. <https://doi.org/10.1128/MCB.06745-11>
 - Li, H., Collado, M., Villasante, A., Matheu, A., Lynch, C. J., Cañamero, M., Rizzoti, K., Carneiro, C., Martínez, G., Vidal, A., Lovell-Badge, R., & Serrano, M. (2012). p27(Kip1) directly represses Sox2 during embryonic stem cell differentiation. *Cell stem cell*, 11(6), 845–852. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2012.09.014>
 - Lim, S., & Kaldis, P. (2013). Cdks, cyclins and CKIs: roles beyond cell cycle regulation. *Development (Cambridge, England)*, 140(15), 3079–3093. <https://doi.org/10.1242/dev.091744>
 - Liu, Z., & Weiner, O. D. (2016). Positioning the cleavage furrow: All you need is Rho. *The Journal of cell biology*, 213(6), 605–607. <https://doi.org/10.1083/jcb.201606010>
 - Machold, R., Hayashi, S., Rutlin, M., Muzumdar, M. D., Nery, S., Corbin, J. G., Gritti-Linde, A., Dellovade, T., Porter, J. A., Rubin, L. L., Dudek, H., McMahon, A. P., & Fishell, G. (2003). Sonic hedgehog is required for progenitor cell maintenance in telencephalic stem cell niches. *Neuron*, 39(6), 937–950. [https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(03\)00561-0](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(03)00561-0)
 - Macrae, T. A., Fothergill-Robinson, J., & Ramalho-Santos, M. (2023). Regulation, functions and transmission of bivalent chromatin during mammalian development. *Nature reviews. Molecular cell biology*, 24(1), 6–26. <https://doi.org/10.1038/s41580-022-00518-2>
 - Malumbres, M. (2014). Cyclin-dependent kinases. *GenomeBiology.com*, 15(6), 122. <https://doi.org/10.1186/gb4184>
 - McConnell S. K. (1995). Constructing the cerebral cortex: neurogenesis and fate determination. *Neuron*, 15(4), 761–768. [https://doi.org/10.1016/0896-6273\(95\)90168-x](https://doi.org/10.1016/0896-6273(95)90168-x)
 - Merkle, F. T., & Alvarez-Buylla, A. (2006). Neural stem cells in mammalian development. *Current opinion in cell biology*, 18(6), 704–709. <https://doi.org/10.1016/j.ceb.2006.09.008>
 - Meyer, G., & Feldman, E. L. (2002). Signaling mechanisms that regulate actin-based motility processes in the nervous system. *Journal of neurochemistry*, 83(3), 490–503. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2002.01185.x>
 - Mora-Bermúdez, F., García, M. T., & Huttner, W. B. (2015). Neural Stem Cells in Cerebral Cortex Development. En *Springer eBooks* (pp. 1-25). https://doi.org/10.1007/978-1-4614-6434-1_7-3
 - Nakamura, M., Zhou, X. Z., & Lu, K. P. (2001). Critical role for the EB1 and APC interaction in the regulation of microtubule polymerization. *Current biology : CB*, 11(13), 1062–1067. [https://doi.org/10.1016/s0960-9822\(01\)00297-4](https://doi.org/10.1016/s0960-9822(01)00297-4)
 - Neufeld, T. P., de la Cruz, A. F., Johnston, L. A., & Edgar, B. A. (1998). Coordination of growth and cell division in the Drosophila wing. *Cell*, 93(7), 1183–1193. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)81462-2](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)81462-2)
 - Nguyen, P. T., Dorman, L. C., Pan, S., Vainchtein, I. D., Han, R. T., Nakao-Inoue, H., Taloma, S. E., Barron, J. J., Molofsky, A. B., Kheirbek, M. A., & Molofsky, A. V. (2020). Microglial Remodeling of the Extracellular Matrix Promotes Synapse Plasticity. *Cell*, 182(2), 388–403.e15. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.05.050>

- Nguyen, P., Pease, N. A., & Kueh, H. Y. (2021). Scalable control of developmental timetables by epigenetic switching networks. *Journal of the Royal Society, Interface*, 18(180), 20210109. <https://doi.org/10.1098/rsif.2021.0109>
- Nishiyama, A., Shimizu, T., Sherafat, A., & Richardson, W. D. (2021). Life-long oligodendrocyte development and plasticity. *Seminars in cell & developmental biology*, 116, 25–37. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2021.02.004>
- Nobes, C. D., Hawkins, P., Stephens, L., & Hall, A. (1995). Activation of the small GTP-binding proteins rho and rac by growth factor receptors. *Journal of cell science*, 108 (Pt 1), 225–233. <https://doi.org/10.1242/jcs.108.1.225>
- Noctor, S. C., Martínez-Cerdeño, V., & Kriegstein, A. R. (2007). Neural stem and progenitor cells in cortical development. *Novartis Foundation symposium*, 288, 59–98.
- Noctor, S. C., Martínez-Cerdeño, V., Ivic, L., & Kriegstein, A. R. (2004). Cortical neurons arise in symmetric and asymmetric division zones and migrate through specific phases. *Nature Neuroscience*, 7(2), 136–144. <https://doi.org/10.1038/nn1172>
- Ohnuma, S., & Harris, W. A. (2003). Neurogenesis and the cell cycle. *Neuron*, 40(2), 199–208. [https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(03\)00632-9](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(03)00632-9)
- Palazzo, A. F., Joseph, H. L., Chen, Y. J., Dujardin, D. L., Alberts, A. S., Pfister, K. K., Vallee, R. B., & Gundersen, G. G. (2001). Cdc42, dynein, and dynactin regulate MTOC reorientation independent of Rho-regulated microtubule stabilization. *Current biology : CB*, 11(19), 1536–1541. [https://doi.org/10.1016/s0960-9822\(01\)00475-4](https://doi.org/10.1016/s0960-9822(01)00475-4)
- Paridaen, J. T., & Huttner, W. B. (2014). Neurogenesis during development of the vertebrate central nervous system. *EMBO reports*, 15(4), 351–364. <https://doi.org/10.1002/embr.201438447>
- Park, E., Kim, Y., Noh, H., Lee, H., Yoo, S., & Park, S. (2013). EphA/ephrin-A signaling is critically involved in region-specific apoptosis during early brain development. *Cell death and differentiation*, 20(1), 169–180. <https://doi.org/10.1038/cdd.2012.121>
- Park, H., & Poo, M. M. (2013). Neurotrophin regulation of neural circuit development and function. *Nature reviews. Neuroscience*, 14(1), 7–23. <https://doi.org/10.1038/nrn3379>
- Pauklin, S., & Vallier, L. (2013). The cell-cycle state of stem cells determines cell fate propensity. *Cell*, 155(1), 135–147. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.08.031>
- Pauklin, S., Madrigal, P., Bertero, A., & Vallier, L. (2016). Initiation of stem cell differentiation involves cell cycle-dependent regulation of developmental genes by Cyclin D. *Genes & development*, 30(4), 421–433. <https://doi.org/10.1101/gad.271452.115>
- Pestell R. G. (2013). New roles of cyclin D1. *The American journal of pathology*, 183(1), 3–9. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2013.03.001>
- Pilaz, L. J., McMahon, J. J., Miller, E. E., Lennox, A. L., Suzuki, A., Salmon, E., & Silver, D. L. (2016). Prolonged Mitosis of Neural Progenitors Alters Cell Fate in the Developing Brain. *Neuron*, 89(1), 83–99. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.12.007>
- Raftopoulou, M., & Hall, A. (2004). Cell migration: Rho GTPases lead the way. *Developmental biology*, 265(1), 23–32. <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2003.06.003>
- Ridley A. J. (2001). Rho proteins, PI 3-kinases, and monocyte/macrophage motility. *FEBS letters*, 498(2-3), 168–171. [https://doi.org/10.1016/s0014-5793\(01\)02481-4](https://doi.org/10.1016/s0014-5793(01)02481-4)
- Risler, T. (2009). Cytoskeleton and Cell Motility. En *Springer eBooks* (pp. 1738-1774). https://doi.org/10.1007/978-0-387-30440-3_112
- Salomoni, P., & Calegari, F. (2010). Cell cycle control of mammalian neural stem cells: putting a speed limit on G1. *Trends in cell biology*, 20(5), 233–243. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2010.01.006>
- Shen, Q., Zhong, W., Jan, Y. N., & Temple, S. (2002). Asymmetric Numb distribution is critical for asymmetric cell division of mouse cerebral cortical stem cells and neuroblasts. *Development (Cambridge, England)*, 129(20), 4843–4853. <https://doi.org/10.1242/dev.129.20.4843>
- Sherr C. J. (1995). Mammalian G1 cyclins and cell cycle progression. *Proceedings of the Association of American Physicians*, 107(2), 181–186.
- Sherr, C. J., & Roberts, J. M. (1999). CDK inhibitors: positive and negative regulators of G1-phase progression. *Genes & development*, 13(12), 1501–1512. <https://doi.org/10.1101/gad.13.12.1501>
- Song, I., & Dityatev, A. (2018). Crosstalk between glia, extracellular matrix and neurons. *Brain research bulletin*, 136, 101–108. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2017.03.003>

- Stolfi, A., Wagner, E., Taliaferro, J. M., Chou, S., & Levine, M. (2011). Neural tube patterning by Ephrin, FGF and Notch signaling relays. *Development (Cambridge, England)*, 138(24), 5429–5439. <https://doi.org/10.1242/dev.072108>
- Stroud, H., Su, S. C., Hrvatin, S., Greben, A. W., Renthal, W., Boxer, L. D., Nagy, M. A., Hochbaum, D. R., Kinde, B., Gabel, H. W., & Greenberg, M. E. (2017). Early-Life Gene Expression in Neurons Modulates Lasting Epigenetic States. *Cell*, 171(5), 1151–1164.e16. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.09.047>
- Sun, T., & Hevner, R. F. (2014). Growth and folding of the mammalian cerebral cortex: from molecules to malformations. *Nature reviews. Neuroscience*, 15(4), 217–232. <https://doi.org/10.1038/nrn3707>
- Taverna, E., Götz, M., & Huttner, W. B. (2014). The cell biology of neurogenesis: toward an understanding of the development and evolution of the neocortex. *Annual review of cell and developmental biology*, 30, 465–502. <https://doi.org/10.1146/annurev-cellbio-101011-155801>
- Valenciano, A. I., Boya, P., & de la Rosa, E. J. (2009). Early neural cell death: numbers and cues from the developing neuroretina. *The International journal of developmental biology*, 53(8-10), 1515–1528. <https://doi.org/10.1387/ijdb.072446av>
- Vasistha, N. A., García-Moreno, F., Arora, S., Cheung, A. F., Arnold, S. J., Robertson, E. J., & Molnár, Z. (2015). Cortical and Clonal Contribution of Tbr2 Expressing Progenitors in the Developing Mouse Brain. *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)*, 25(10), 3290–3302. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhu125>
- Wallace, J. L., & Pollen, A. A. (2024). Human neuronal maturation comes of age: cellular mechanisms and species differences. *Nature reviews. Neuroscience*, 25(1), 7–29. <https://doi.org/10.1038/s41583-023-00760-3>
- Weiner, O. D., Neilsen, P. O., Prestwich, G. D., Kirschner, M. W., Cantley, L. C., & Bourne, H. R. (2002). A PtdInsP(3)- and Rho GTPase-mediated positive feedback loop regulates neutrophil polarity. *Nature cell biology*, 4(7), 509–513. <https://doi.org/10.1038/ncb811>
- Wilcock, A. C., Swedlow, J. R., & Storey, K. G. (2007). Mitotic spindle orientation distinguishes stem cell and terminal modes of neuron production in the early spinal cord. *Development (Cambridge, England)*, 134(10), 1943–1954. <https://doi.org/10.1242/dev.002519>
- Wittmann, T., & Waterman-Storer, C. M. (2001). Cell motility: can Rho GTPases and microtubules point the way?. *Journal of cell science*, 114(Pt 21), 3795–3803. <https://doi.org/10.1242/jcs.114.21.3795>
- Wodarz, A., & Huttner, W. B. (2003). Asymmetric cell division during neurogenesis in Drosophila and vertebrates. *Mechanisms of development*, 120(11), 1297–1309. <https://doi.org/10.1016/j.mod.2003.06.003>
- Yang, X., Klein, R., Tian, X., Cheng, H. T., Kopan, R., & Shen, J. (2004). Notch activation induces apoptosis in neural progenitor cells through a p53-dependent pathway. *Developmental biology*, 269(1), 81–94. <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2004.01.014>
- Yeo, W., & Gautier, J. (2004). Early neural cell death: dying to become neurons. *Developmental biology*, 274(2), 233–244. <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2004.07.026>
- Yu, K., McGlynn, S., & Matisse, M. P. (2013). Floor plate-derived sonic hedgehog regulates glial and ependymal cell fates in the developing spinal cord. *Development (Cambridge, England)*, 140(7), 1594–1604. <https://doi.org/10.1242/dev.090845>
- Zhong, W., & Chia, W. (2008). Neurogenesis and asymmetric cell division. *Current opinion in neurobiology*, 18(1), 4–11. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2008.05.002>