



电子、语音版

·综述·

核分布因子同源蛋白 1 在神经元分化中的调控作用

杜小瑀¹, 陈露¹, 朱琳², 徐静¹, 徐玥¹, 吴倩¹

1. 昆明医科大学第一附属医院神经内科, 云南昆明 650032

2. 云南省第三人民医院康复医学科, 云南昆明 650011

摘要:核分布因子同源蛋白 1(NDEL1)是一种在神经发育过程中发挥多重调控功能的关键蛋白,广泛参与神经元分化、神经突生长、微管动力学调控及神经元迁移等过程。近年来,越来越多的研究揭示了 NDEL1 通过多层级调控机制介导神经元发育及其在神经系统疾病中的潜在作用。该文系统总结了 NDEL1 在神经元分化过程中的分子机制,包括通过 miR-103-3p 等 miRNA 的负向调控、与无脑回畸形蛋白 1 和精神分裂症易感基因 1 等蛋白的相互作用,以及 NDEL1 对 Wnt/ β -catenin 信号通路的正调控作用。此外, NDEL1 的酶活性及其与精神分裂症易感基因 1-束状延伸蛋白 zeta-1 复合物的相互作用对神经突形成与稳定至关重要。值得关注的是, NDEL1 在病理状态下亦发挥重要作用。综上, NDEL1 不仅是调控神经元发育的重要因子,也可能在神经精神疾病中发挥关键作用。深入阐明 NDEL1 相关分子网络与信号通路的交叉机制,将有助于推动神经发育与神经精神疾病研究的发展,并为靶向干预提供新思路。

关键词:核分布因子同源蛋白 1;神经元分化;微小 RNA;精神分裂症易感基因 1;无脑回畸形蛋白 1

中图分类号:R741.02

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2025.04.012

The regulatory role of nuclear distribution element-like 1 in neuronal differentiation

DU Xiaoyu¹, CHEN Lu¹, ZHU Lin², XU Jing¹, XU Yue¹, WU Qian¹

1. Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming, Yunnan 650032, China

2. Department of Rehabilitation Medicine, The Third People's Hospital of Yunnan Province, Kunming, Yunnan 650011, China

Corresponding author: WU Qian, Email: qianwu@ydy.cn; wqloalei@163.com

Abstract: Nuclear distribution element-like 1 (NDEL1) is a key regulator protein that plays multifaceted roles in neurodevelopment, and it is involved in various processes such as neuronal differentiation, neurite outgrowth, microtubule dynamics, and neuronal migration. In recent years, an increasing number of evidence has shown that NDEL1 mediates neuron development through multilayered regulatory mechanisms and may play a role in various neurological disorders. This article systematically reviews the molecular mechanisms of NDEL1 in neuronal differentiation, including its negative regulation by miRNAs such as miR-103-3p, its interactions with the proteins such as lissencephaly-1 protein and disrupted in schizophrenia 1 (DISC1), and its positive modulation of the Wnt/ β -catenin signaling pathway. Moreover, the enzymatic activity of NDEL1 and its interaction with the DISC1-fasciculation and elongation protein zeta-1 complex are crucial for neurite formation and stability. Notably, NDEL1 also plays an important role under pathological conditions. In summary, NDEL1 is a critical regulator of neuronal development and may play an important role in neuropsychiatric diseases. Further

基金项目:国家自然科学基金地区项目(82160260);云南省科技厅-昆明医科大学应用基础研究联合专项资金面上项目(202201AY070001-083)。

收稿日期:2025-03-25; **修回日期:**2025-08-01

作者简介:杜小瑀(1998—),女,住院医师,硕士研究生在读,主要从事癫痫病病理生理机制的研究。Email:duxiaoyu0226@163.com。

通信作者:吴倩(1984—),女,博士,副主任医师,硕士研究生导师,主要从事癫痫与神经重症疾病的研究。Email:qianwu@ydy.cn;wqloalei@163.com。

clarification of NDEL1-centered molecular networks and crosstalk among signaling pathways will promote the research on neurodevelopment and neuropsychiatric diseases and provide new ideas for targeted intervention.

Keywords: nuclear distribution element-like 1; neuronal differentiation; microRNA; disrupted in schizophrenia 1; lissencephaly-1 protein

神经元分化是神经发育中的关键事件,指的是神经前体细胞逐步获得特定形态和功能,最终成熟为具有兴奋性传导能力的神经元。这一过程包括神经前体细胞的定向增殖、细胞极性建立、轴突与树突的形成、突触构建及网络整合。精确的神经元分化对于大脑皮质的层化结构、回路形成以及高级神经功能(如认知、运动控制、感觉处理)至关重要。研究表明,神经元分化失调可能导致一系列神经发育性疾病,包括无脑回畸形、孤独症谱系障碍、癫痫和精神分裂症等。因此,深入理解神经元分化的分子机制,对于揭示神经系统发育异常的病因和寻找潜在治疗靶点具有重要意义。在众多调控因子中,核分布因子同源蛋白1(nuclear distribution element-like 1, NDEL1)因在细胞极性建立、细胞迁移和突触形成中的核心作用而逐渐引起关注。

NDEL1是一种由345个氨基酸组成的蛋白质,具有典型的螺旋卷曲结构域,是烟曲霉NudE蛋白在哺乳动物中的同源物,被鉴定为调控多种细胞中分子“马达”功能的重要因子^[1-4]。NDEL1可在细胞周期的G2/M期与微管相互作用,参与有丝分裂纺锤体的组装、中心体的成熟及细胞分裂的调控^[5-8]。此外,NDEL1在大脑发育中的功能已被广泛研究^[2-3,9-14]。研究显示,NDEL1不仅可诱导神经元分化,还可通过驱动蛋白和动力蛋白介导的神经丝运输,维持成熟神经元的结构完整性^[9]。

在神经元分化过程中,NDEL1参与多个关键环节。首先,在细胞极性建立中,NDEL1与Cdc42GAP竞争性结合,抑制细胞分裂周期蛋白42的失活,增强其活性,从而促进细胞前缘信号转导及细胞骨架重塑。NDEL1亚细胞定位依赖于胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)1/2介导的磷酸化调控,是维持前导突起极性的关键机制^[15]。其次,在轴突与树突发育方面,NDEL1调控动力蛋白介导的波形蛋白运输,其缺失导致中间丝蛋白堆积,进而阻碍神经突起的发育和延伸^[13]。此外,NDEL1对突触形成及神经网络构建亦具有重要作用,NDEL1的缺失可引起微管结构紊乱、树突发育异常以及突触密度显著下降,从而削减神经元间的连接效率^[16]。

Hippenmeyer等^[17]研究发现,尽管NDEL1^{-/-}神经元在皮质和海马等脑区定位异常,但树突结构和远程轴突投射在一定程度上仍可维持正常,提示神经元的某些形态发育特征(如极性建立和顶树突生长)并不完全依赖于正确的层位分布。在多个脑区(如内囊、丘脑、穹窿)中,Ndel1^{-/-}神经元可出现明显的轴突肿胀,提示NDEL1在维

持轴突结构稳定性方面有不可替代的作用。该现象更可能源自NDEL1在细胞内的自主调控功能,而非由迁移异常所致。因此,NDEL1在调控神经元树突分支和轴突完整性方面既受外部微环境影响,也具有细胞自主作用。

综上,NDEL1通过调控细胞极性建立、神经突起发育与突触形成等多个步骤,参与神经元从前体细胞向成熟表型的转化,是神经元分化过程中不可或缺的调控因子。本文将综述NDEL1在神经元分化中的分子调控机制,并探讨NDEL1在神经发育异常及相关疾病中的临床价值。

1 NDEL1与microRNA

microRNA(miRNA)是一类内源性小分子非编码RNA,主要通过与靶基因的3'非翻译区(3'-UTR)结合来调控基因表达^[18]。miRNA广泛参与细胞增殖、分化和凋亡等生物学过程,同时在肿瘤发生及“宿主-病原体”相互作用等过程中发挥重要作用^[19-22]。Li等^[23]研究发现,miR-103-3p可靶向结合NDEL1的3'-UTR,显著抑制mRNA和蛋白表达水平。从成年孕鼠胚胎(第15天)获取神经干细胞(neural stem cell, NSC)进行体外培养,在NSC中,NDEL1过表达显著减少半胱天冬酶3阳性细胞比例,并抑制与细胞凋亡相关的Bax蛋白、肿瘤抑制蛋白和半胱天冬酶3的mRNA和蛋白表达,抑制细胞凋亡;反之,过表达miR-103-3p则可促进细胞凋亡。进一步研究表明,在通过慢病毒转染过表达NDEL1的NSC中,微管相关蛋白2(microtubule-associated protein 2, MAP2)、神经元分化1蛋白以及Ⅲ类β-微管蛋白阳性细胞比例明显升高,神经元数量也随之增加,提示过表达NDEL1可以促进NSC分化;在该模型中过表达miR-103-3p可逆转上述效应,提示miR-103-3p可能通过负调控NDEL1抑制神经元分化。值得注意的是,miR-103-3p对NSC的调控还可能涉及Wnt信号通路,其机制将在后文进一步讨论。

此外,通过miRWalk、TargetScan和miRDB等算法分析,miR-107-3p被预测为NDEL1的潜在靶点,miR-107-3p与NDEL1的表达呈负相关:在NSC中过表达miR-107-3p可显著下调NDEL1,而抑制miR-107-3p的表达则可上调NDEL1水平。进一步实验发现,miR-107-3p能够降低野生型NDEL1 3'-UTR的荧光素酶活性,但对突变型NDEL1无显著影响,表明miR-107-3p可能通过直接结合于NDEL1 3'-UTR的特定位点来调控NDEL1的表达^[24]。功能分析发现,miR-107-3p的过表达不仅可显著抑制NSC分化相关标志分子MAP2和神经元分化1蛋白的表达,而且该抑制效应可被NDEL1的补充部分逆转。这一现象表

明,miR-107-3p可能通过负调控NDEL1,进而影响MAP2和神经元分化1蛋白的表达,参与NSC向神经元的分化过程^[24]。综上所述,miR-103-3p和miR-107-3p都可直接靶向NDEL1,并抑制NSC的分化,提示NDEL1可能在miRNA介导的神经元分化调控网络中发挥重要作用。

除了NDEL1,作为协同蛋白的无脑回畸形蛋白1(lissencephaly-1 protein, LIS1)也可能通过miRNA介导的机制参与神经元分化相关过程。在局灶性皮质发育不良的幼年大鼠模型中,研究者结合miRNA芯片分析、生物信息学预测和萤光素酶报告实验证实,miR-139-5p可靶向抑制LIS1表达。进一步在转染anti-miR-139-5p的PC12细胞中发现,LIS1的表达水平升高,同时局部皮质发育不良的病理改变得到部分缓解^[25]。此外,另一项研究对8例皮质发育不良患者的手术切除脑组织进行检测,发现LIS1、hsa-miR-21、hsa-miR-155及mTOR信号通路的表达与正常对照组存在显著差异。这提示LIS1及相关miRNA可能在皮质发育不良的发病机制中发挥作用。然而,该研究未进一步探讨这些miRNA之间的调控网络及其与LIS1的直接关系^[26]。尽管已有研究分别揭示了miRNA对LIS1的调控作用以及miRNA对NDEL1的调控机制,但目前尚无研究系统分析NDEL1、LIS1与miRNA三者之间在神经元分化过程中的协同作用。这一领域仍存在重要研究空白,值得进一步探索其互作网络及其在神经发育障碍中的潜在机制。

2 NDEL1与LIS1

LIS1在神经系统发育中发挥重要作用,其编码基因PAFAH1B1的显性突变是经典型无脑回畸形最主要的致病因素之一,该病由神经元迁移障碍引起^[27]。NDEL1作为LIS1的协同作用蛋白,与LIS1在神经元分化过程中多个环节相互作用,形成稳定的调控网络。在神经元迁移过程中,NDEL1与LIS1在空间上和功能上密切相关。原位杂交实验显示,二者在小鼠胚胎皮质、小脑及成年脑组织中具有共表达特性。酵母双杂交分析及免疫共定位实验进一步表明,NDEL1与LIS1既能形成同源二聚体,也可彼此异源结合,在发育早期共定位于神经母细胞的中心体。随着神经元成熟,二者重新定位至轴突区域,并与逆向运动的动力蛋白复合物相互作用,参与核移位与极性建立等关键过程。在微管动力学调控方面,成年神经轴突损伤模型研究发现,NDEL1和LIS1参与动力蛋白介导的逆向运输,调节微管的稳定性。研究发现,分化信号可诱导桥粒蛋白特异性剪接异构体桥粒斑蛋白介导LIS1-NDEL1复合物从中心体向皮质转移,LIS1稳定微管负端,NDEL1促进其锚定,从而协同驱动非中心体微管阵列的形成^[28],这是神经元结构建构的重要基础。此外,有研究在成年小鼠脑切片中对NDEL1和轴突起始段标志物AnkG进行免疫组化分析^[29],发现NDEL1在神经元分化

过程中从中心体区域逐步转移至轴突起始段,并在成熟神经元的轴突起始段中持续表达,与LIS1的表达模式一致。这一观察提示,NDEL1可能在成熟神经元中参与轴突起始段相关结构维持或功能调控^[2]。迄今为止,已有大量研究分别在胚胎14.5 d小鼠的大脑皮质器官型切片和体外神经球神经前体实验模型、大鼠坐骨神经损伤模型及背根神经节神经元体外轴突导出实验、神经母细胞瘤细胞系和原代神经元培养模型、大鼠PC12细胞神经生长因子-诱导分化模型、成年小鼠海马体内神经发生实验模型、大鼠PC12神经母细胞系模型以及出生后小鼠脑内局部RNAi敲低NDEL1和超氧化物歧化酶1^{G37R}转基因肌萎缩侧索硬化小鼠模型中^[9,12-13,30-33],证实LIS1与NDEL1协同调控神经突的生长过程。

NDEL1与LIS1的协同调控还可能影响神经前体细胞的分化。有研究发现,NDEL1与LIS1在神经前体细胞和成熟神经元中均有表达,并共同参与细胞迁移及神经突起形成。另一项研究采用胚胎第12.5 d小鼠大脑皮质来源的Ndel1^{-/-}Lis1^{-/-}突变神经前体细胞,运用神经球培养、形态学观察、免疫染色、免疫印迹及生长因子浓度调控实验,探讨二者在神经分化中的功能,结果显示,在表皮生长因子和成纤维细胞生长因子浓度降低的条件下,突变细胞更倾向于分化为神经元或胶质细胞,表现为巢蛋白表达下降,双皮质素和胶质纤维酸性蛋白表达升高,且神经球结构松散,形态特征更接近其在体内所呈现的异常状态。上述结果提示,NDEL1-LIS1复合物可能参与丝裂原浓度变化的感应,调控神经前体细胞在自我更新与分化之间的命运决策,并有一定的空间位置依赖性^[34]。

综上,NDEL1与LIS1通过调控神经元迁移、微管动力学重塑、非中心体微管阵列形成以及神经前体细胞的命运决策,协同参与神经元分化的多个关键环节,构成神经发育中不可或缺的功能模块。

3 NDEL1与精神分裂症易感基因1

精神分裂症易感基因1(disrupted in schizophrenia 1, DISC1)是与抑郁症、精神分裂症等神经精神疾病密切相关的重要易感基因^[35]。DISC1突变可引发大脑皮质发育异常,影响神经元迁移与神经突形成。在胚胎脑组织及PC12细胞中,DISC1在神经发育晚期高表达,并通过第13外显子编码的区域与细胞骨架调控因子NDEL1直接结合。酵母双杂交和免疫共沉淀实验表明,突变型DISC1失去与NDEL1结合的能力,从而抑制神经突生长,提示其通过调控微管系统介导突起发育过程,在精神疾病发病机制中具有关键作用^[12,36]。

进一步研究发现,DISC1与NDEL1之间的相互作用受到剪接变体调控。例如,DISC1的L_v剪接变体由于缺失22个氨基酸而显著降低其与NDEL1的亲合力。此外,DISC1的氨基酸片段788~849可与NDEL1竞争结合并阻

断其功能^[12]。NDEL1、DISC1与LIS1可共同组装成微管动力蛋白复合体^[37],参与微管稳定性、轴突生长及细胞骨架重塑等过程。有研究表明,DISC1的过表达或RNA干扰可影响神经突延伸、神经元迁移及分化,证实该复合体在神经发育中的关键作用^[38]。

DISC1还通过介导多蛋白复合物参与树突与轴突的差异化发育。束状延伸蛋白 zeta-1 (fasciculation and elongation protein zeta-1, FEZ1)是线虫运动失调蛋白76的哺乳动物同源物,主要调控树突生长和胞体大小。研究发现,FEZ1的C端与DISC1中含有卷曲螺旋结构的区域结合,在神经生长因子刺激后,两者结合增强,尽管FEZ1和DISC1表达水平不变。稳定表达DISC1可促进神经突生长,而阻断其与FEZ1的结合则会削弱该效应。值得注意的是,FEZ1和NDEL1分别调控神经发育的不同阶段。双敲实验表明,FEZ1主要影响树突形态和胞体大小,而NDEL1主要调控细胞定位,两者功能互补但不重叠。此外,另一DISC1互作蛋白KIAA1212亦可促进树突形成,与FEZ1协同可增强效应,但与NDEL1无明显协同作用。免疫共沉淀实验显示,DISC1可同时与FEZ1、NDEL1和KIAA1212形成复合物,且三者之间无竞争性结合关系,提示DISC1可能作为调控多个发育通路的核心支架平台,协调不同调控蛋白参与神经元发育过程^[39]。

在功能机制方面,NDEL1不仅通过与DISC1的相互作用定位于特定亚细胞结构,还依赖本身的酶活性发挥作用。研究表明,NDEL1在PC12细胞分化过程中的表达和酶活性显著上调。过表达具有酶活性的NDEL1(NDEL1^{WT})可显著增加带神经突的细胞比例,而酶活性缺失突变体(NDEL1^{G273A})则无效。尽管该突变体仍可与DISC1、LIS1和动力蛋白复合体正常结合,但该复合物促进突起形成的能力显著受损,提示NDEL1的神经分化调控功能依赖于内肽酶活性而非蛋白相互作用。据此,该研究提出“两步模型”,即DISC1与NDEL1被运输至作用位点;随后NDEL1脱离DISC1,依靠本身的酶活性介导底物裂解,促进神经突延伸^[40]。此外,Kamiya等^[38]研究表明,DISC1在微管运输及神经元迁移中发挥核心作用,而NDEL1作为动力蛋白复合体的组成部分,通过与DISC1相互作用调控微管动态,进而影响神经元的迁移及分化。综上,DISC1通过与NDEL1、FEZ1等多种蛋白形成功能复合物,在神经突生长、微管重塑与神经元迁移等神经发育的关键环节中发挥核心枢纽作用。特别是NDEL1,定位、酶活性与互作网络共同决定了NDEL1在神经元分化过程中的功能特异性与临床意义,进一步揭示了NDEL1与神经精神疾病相关的分子基础。

4 NDEL1与Wnt/ β -catenin信号通路

Wnt/ β -catenin信号通路在神经系统中广泛参与NSC的增殖、分化与命运决策,调控皮质细胞、多巴胺能前体

细胞等多种类型神经前体细胞的发育平衡。在脊髓损伤修复等模型中,该通路被证实能够促进神经再生与功能恢复^[41]。Li等^[23]报道,NDEL1及其相关蛋白DISC1可能通过Wnt/ β -catenin信号通路参与神经元分化的调控。在NSC模型中,miR-103-3p通过靶向下调NDEL1的表达,间接抑制Wnt通路的激活。NDEL1本身可增强 β -catenin及其下游靶基因(如LEF1、c-myc、cyclin D1等)的表达,进而促进NSC的增殖与分化。因此,当miR-103-3p表达上调时,Wnt/ β -catenin通路活性受到抑制,影响神经发育相关基因的表达和细胞命运。

此外,DISC1也参与调控Wnt信号^[42]。体外研究显示,多个DISC1突变体(如A83V、R264Q及L607F)可抑制经典Wnt通路活性,导致神经前体细胞过早分化^[43]。DISC1不仅通过与NDEL1和含DIX域蛋白1相互作用影响神经元迁移,还通过调控Wnt/GSK3 β 轴调节NSC的增殖和分化过程^[43]。另外,在类器官模拟研究中,LIS1/NDEL1/14.3.3 ϵ 复合物也可由Wnt通路下游的N-cadherin/ β -catenin轴,参与米勒-迪克尔综合征等神经发育异常的病理调控^[44]。

综上所述,NDEL1可能作为Wnt/ β -catenin通路的正向调控因子,在NSC的分化过程中发挥重要作用,而其调控效应可受到miRNA及DISC1突变的影响。虽然已有研究提示NDEL1-Wnt通路之间潜在关联,但其直接分子机制尚不明确。进一步研究NDEL1调控Wnt信号的上下游机制,将有助于揭示NDEL1在神经发育与神经精神疾病中的作用,并为靶向干预提供理论依据。

5 NDEL1与活化T细胞核因子1

神经胶质瘤是成人中最常见且最具侵袭性的原发性脑肿瘤,其高度恶性和治疗耐受性使其成为神经肿瘤研究的重点。研究表明,神经胶质瘤中存在一类具有干细胞样特性的细胞亚群,即胶质瘤干细胞(glioma stem-like cells, GSC)。该类细胞具有自我更新能力、多谱系分化潜力,并表达典型的干细胞标志物,被认为是肿瘤复发及侵袭的根源之一。活化T细胞核因子1(nuclear factor of activated T cells-1, NFAT1)是一种钙调控转录因子,在免疫应答^[45]和神经发育过程中发挥重要作用,并在神经胶质瘤的进展中受到广泛关注^[46]。在胶质瘤模型中,NFAT1可直接调控NDEL1的转录表达。Jiang等^[47]的研究表明,NDEL1是NFAT1的下游靶基因,在GSC中调节细胞活力、运动性和克隆形成能力,并通过激活ERK信号通路促进干性维持和肿瘤进展^[42,48-49]。进一步研究发现,NFAT1-NDEL1通路不仅增加GSC的增殖和侵袭能力,还进一步支持其在胶质瘤进展中的关键作用^[48,50]。免疫组化研究也显示,NDEL1在肿瘤浸润边界及处于有丝分裂状态的细胞中高表达^[51]。综上,NFAT1通过转录激活NDEL1,进而通过ERK信号通路调控GSC的干性维持与

去分化过程,构成NFAT1-NDEL1-ERK功能轴。该通路不仅参与肿瘤干细胞维持,还可能推动正常神经元向肿瘤样状态转化,这是神经胶质瘤恶性进展的驱动因素。

此外,NDEL1还参与急性髓系白血病^[47]、精神分裂症和神经炎症等病理过程的调控^[4-5]。这些发现为进一步探索NFAT1-NDEL1轴在神经胶质瘤中的作用机制及其潜在治疗价值提供了重要理论依据。

6 小结与展望

总体而言,NDEL1在神经细胞分化过程中发挥关键调控作用。NDEL1与miR-103-3p和miR-107-3p等miRNA呈负相关,其中NDEL1的表达上调可促进NSC的增殖和分化,抑制NSC的凋亡。此外,NDEL1与LIS1和DISC1等蛋白存在正向调控关系,其相互作用可进一步促进NSC向神经元的分化。另外,NDEL1可能通过激活Wnt/ β -catenin信号通路,增强神经前体细胞的分化能力。此外,在病理状态下,NDEL1作为NFAT1的下游靶基因,与NFAT1共同形成NFAT1-NDEL1信号轴,该信号通路的异常激活可能在胶质母细胞瘤的发生与进展中发挥关键作用,因此可以认为该信号通路是胶质母细胞瘤的潜在分子治疗靶点。基于上述机制,NDEL1可能参与多种神经精神系统疾病的病理生理过程,如无脑回畸形、精神分裂症、癫痫等,是神经精神系统疾病的潜在治疗靶点。

尽管目前认为NDEL1在神经发育及中枢神经系统疾病中具有关键作用,但作用机制仍不完全明确。未来研究需阐明NDEL1在DISC1介导的神经突生长过程中的功能节点及其酶活性调控机制。同时,应关注NDEL1是否通过与其他信号通路(如Notch、mTOR等)交叉整合,参与更广泛的神经发育。此外,NDEL1在神经退行性疾病如阿尔茨海默病、亨廷顿病等中的作用亦值得深入探讨。

参 考 文 献

- [1] NIETHAMMER M, SMITH DS, AYALA R, et al. NUDEL is a novel Cdk5 substrate that associates with LIS1 and cytoplasmic dynein[J]. *Neuron*, 2000, 28(3): 697-711.
- [2] SASAKI S, SHIONOYA A, ISHIDA M, et al. A LIS1/NUDEL/cytoplasmic dynein heavy chain complex in the developing and adult nervous system[J]. *Neuron*, 2000, 28(3): 681-696.
- [3] WYNSHAW - BORIS A, GAMBELLO MJ. LIS1 and dynein motor function in neuronal migration and development[J]. *Genes Dev*, 2001, 15(6): 639-651.
- [4] CHANSARD M, HONG JH, PARK YU, et al. Ndel1, nudel (noodle): flexible in the cell?[J]. *Cytoskeleton (Hoboken)*, 2011, 68(10): 540-554.
- [5] MORI D, YANO Y, TOYO - OKA K, et al. NDEL1 phosphorylation by Aurora-A kinase is essential for centrosomal maturation, separation, and TACC3 recruitment[J]. *Mol Cell Biol*, 2007, 27(1): 352-367.
- [6] GUO J, YANG ZY, SONG W, et al. Nudel contributes to microtubule anchoring at the mother centriole and is involved in both dynein-dependent and -independent centrosomal protein assembly[J]. *Mol Biol Cell*, 2006, 17(2): 680-689.
- [7] HIROHASHI Y, WANG Q, LIU Q, et al. Centrosomal proteins Nde1 and Su48 form a complex regulated by phosphorylation[J]. *Oncogene*, 2006, 25(45): 6048-6055.
- [8] LIANG Y, YU W, LI Y, et al. Nudel modulates kinetochore association and function of cytoplasmic dynein in M phase[J]. *Mol Biol Cell*, 2007, 18(7): 2656-2666.
- [9] NGUYEN MD, SHU TZ, SANADA K, et al. A NUDEL-dependent mechanism of neurofilament assembly regulates the integrity of CNS neurons[J]. *Nat Cell Biol*, 2004, 6(7): 595-608.
- [10] SHU TZ, AYALA R, NGUYEN MD, et al. Ndel1 operates in a common pathway with LIS1 and cytoplasmic dynein to regulate cortical neuronal positioning[J]. *Neuron*, 2004, 44(2): 263-277.
- [11] SASAKI S, MORI D, TOYO - OKA K, et al. Complete loss of Ndel1 results in neuronal migration defects and early embryonic lethality[J]. *Mol Cell Biol*, 2005, 25(17): 7812-7827.
- [12] KAMIYA A, TOMODA T, CHANG J, et al. DISC1 - NDEL1/NUDEL protein interaction, an essential component for neurite outgrowth, is modulated by genetic variations of DISC1[J]. *Hum Mol Genet*, 2006, 15(22): 3313-3323.
- [13] SHIM SY, SAMUELS BA, WANG J, et al. Ndel1 controls the dynein-mediated transport of vimentin during neurite outgrowth [J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(18): 12232-12240.
- [14] MORI D, YAMADA M, MIMORI - KIYOSUE Y, et al. An essential role of the aPKC-Aurora A-NDEL1 pathway in neurite elongation by modulation of microtubule dynamics[J]. *Nat Cell Biol*, 2009, 11(9): 1057-1068.
- [15] SHEN YD, LI N, WU S, et al. Nudel binds Cdc42GAP to modulate Cdc42 activity at the leading edge of migrating cells[J]. *Dev Cell*, 2008, 14(3): 342-353.
- [16] JIANG YL, GAVRILOVICI C, CHANSARD M, et al. Ndel1 and reelin maintain postnatal CA1 hippocampus integrity[J]. *J Neurosci*, 2016, 36(24): 6538-6552.
- [17] HIPPENMEYER S, YOUN YH, MOON HM, et al. Genetic mosaic dissection of Lis1 and Ndel1 in neuronal migration[J]. *Neuron*, 2010, 68(4): 695-709.
- [18] REMSBURG C, KONRAD K, SAMPILO NF, et al. Analysis of microRNA functions[J]. *Methods Cell Biol*, 2019, 151: 323-334.
- [19] WANG H, LIU L, LIU X, et al. Correlation between miRNAs and target genes in response to *Campylobacter jejuni* inoculation in chicken[J]. *Poult Sci*, 2018, 97(2): 485-493.
- [20] LIU XY, LIU LY, ZHANG MZ, et al. Chicken cecal microRNAs in the response to *Campylobacter jejuni* inoculation by Solexa sequencing[J]. *Poult Sci*, 2016, 95(12): 2819-2823.
- [21] JI ZB, WANG GZ, ZHANG CL, et al. Identification and function prediction of novel MicroRNAs in Laoshan dairy goats[J]. *Asian-Australas J Anim Sci*, 2013, 26(3): 309-315.
- [22] WANG WW, LI XX, DING N, et al. miR - 34a regulates adipogenesis in porcine intramuscular adipocytes by targeting

- ACSL4[J]. *BMC Genet*, 2020, 21(1): 33.
- [23] LI W, WANG SS, SHAN BQ, et al. miR-103-3p targets Ndel1 to regulate neural stem cell proliferation and differentiation[J]. *Neural Regen Res*, 2022, 17(2): 401-408.
- [24] LI W, WANG SS, HE H, et al. Expression and function of Ndel1 during the differentiation of neural stem cells induced by hippocampal exosomesticle[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12(1): 51.
- [25] HUANG YJ, JIANG J, ZHENG G, et al. miR-139-5p modulates cortical neuronal migration by targeting Lis1 in a rat model of focal cortical dysplasia[J]. *Int J Mol Med*, 2014, 33(6): 1407-1414.
- [26] LEE JY, PARK AK, LEE ES, et al. miRNA expression analysis in cortical dysplasia: regulation of mTOR and LIS1 pathway[J]. *Epilepsy Res*, 2014, 108(3): 433-441.
- [27] WYNshaw -BORIS A. Lissencephaly and LIS1: insights into the molecular mechanisms of neuronal migration and development[J]. *Clin Genet*, 2007, 72(4): 296-304.
- [28] SUMIGRAY KD, CHEN H, LECHLER T. Lis1 is essential for cortical microtubule organization and desmosome stability in the epidermis[J]. *J Cell Biol*, 2011, 194(4): 631-642.
- [29] KUIJPERS M, VAN DE WILLIGE D, FREAL A, et al. Dynein regulator NDEL1 controls polarized cargo transport at the axon initial segment[J]. *Neuron*, 2016, 89(3): 461-471.
- [30] YOUN YH, PRAMPARO T, HIROTSUNE S, et al. Distinct dose -dependent cortical neuronal migration and neurite extension defects in Lis1 and Ndel1 mutant mice[J]. *J Neurosci*, 2009, 29(49): 15520-15530.
- [31] TOTH C, SHIM SY, WANG J, et al. Ndel1 promotes axon regeneration via intermediate filaments[J]. *PLoS One*, 2008, 3(4): e2014.
- [32] TAYA S, SHINODA T, Tsuboi D, et al. DISC1 regulates the transport of the NUDEL/LIS1/14-3-3epsilon complex through kinesin-1[J]. *J Neurosci*, 2007, 27(1): 15-26.
- [33] DUAN X, CHANG JH, GE SY, et al. Disrupted - in - schizophrenia 1 regulates integration of newly generated neurons in the adult brain[J]. *Cell*, 2007, 130(6): 1146-1158.
- [34] LANCTOT AA, PENG CY, PAWLISZ AS, et al. Spatially dependent dynamic MAPK modulation by the Nde1-Lis1-Brp complex patterns mammalian CNS[J]. *Dev Cell*, 2013, 25(3): 241-255.
- [35] BLACKWOOD DH, FORDYCE A, WALKER MT, et al. Schizophrenia and affective disorders—cosegregation with a translocation at chromosome 1q42 that directly disrupts brain-expressed genes: clinical and P300 findings in a family[J]. *Am J Hum Genet*, 2001, 69(2): 428-433.
- [36] OZEKI Y, TOMODA T, KLEIDERLEIN J, et al. Disrupted -in- schizophrenia-1 (DISC-1): mutant truncation prevents binding to NudE-like (NUDEL) and inhibits neurite outgrowth[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, 100(1): 289-294.
- [37] BRADSHAW NJ, HAYASHI MAF. NDE1 and NDEL1 from genes to (mal) functions: parallel but distinct roles impacting on neurodevelopmental disorders and psychiatric illness[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2017, 74(7): 1191-1210.
- [38] KAMIYA A, KUBO KI, TOMODA T, et al. A schizophrenia-associated mutation of DISC1 perturbs cerebral cortex development[J]. *Nat Cell Biol*, 2005, 7(12): 1167-1178.
- [39] KANG E, BURDICK KE, KIM JY, et al. Interaction between FEZ1 and DISC1 in regulation of neuronal development and risk for schizophrenia[J]. *Neuron*, 2011, 72(4): 559-571.
- [40] HAYASHI MAF, GUERREIRO JR, CHARYCH E, et al. Assessing the role of endooligopeptidase activity of Ndel1 (nuclear -distribution gene E homolog like-1) in neurite outgrowth[J]. *Mol Cell Neurosci*, 2010, 44(4): 353-361.
- [41] WANG TW, HAN Q, LV S, et al. Research progress on the mechanisms of endogenous neural stem cell differentiation in spinal cord injury repair[J]. *Front Cell Neurosci*, 2025, 19: 1592297.
- [42] LIVNAT I, FINKELSHTEIN D, GHOSH I, et al. PAF - AH catalytic subunits modulate the Wnt pathway in developing GABAergic neurons[J]. *Front Cell Neurosci*, 2010, 4: 19.
- [43] SINGH KK, DE RIENZO G, DRANE L, et al. Common DISC1 polymorphisms disrupt Wnt/GSK3β signaling and brain development[J]. *Neuron*, 2011, 72(4): 545-558.
- [44] IEFREMOVA V, MANIKAKIS G, KREFFT O, et al. An Organoid-based model of cortical development identifies non-cell-autonomous defects in Wnt signaling contributing to Miller-Dieker syndrome[J]. *Cell Rep*, 2017, 19(1): 50-59.
- [45] MÜLLER MR, RAO A. NFAT, immunity and cancer: a transcription factor comes of age[J]. *Nat Rev Immunol*, 2010, 10(9): 645-656.
- [46] NGUYEN T, DI GIOVANNI S. NFAT signaling in neural development and axon growth[J]. *Int J Dev Neurosci*, 2008, 26(2): 141-145.
- [47] JIANG Y, SONG YF, WANG R, et al. NFAT1 - mediated regulation of NDEL1 promotes growth and invasion of glioma stem-like cells[J]. *Cancer Res*, 2019, 79(10): 2593-2603.
- [48] LOUIS DN, PERRY A, REIFENBERGER G, et al. The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary[J]. *Acta Neuropathol*, 2016, 131(6): 803-820.
- [49] BAZAN NG. Lipid signaling in neural plasticity, brain repair, and neuroprotection[J]. *Mol Neurobiol*, 2005, 32(1): 89-103.
- [50] KORNECKI E, EHRLICH YH. Neuroregulatory and neuropathological actions of the ether -phospholipid platelet -activating factor[J]. *Science*, 1988, 240(4860): 1792-1794.
- [51] SUZUKI SO, MCKENNEY RJ, MAWATARI SY, et al. Expression patterns of LIS1, dynein and their interaction partners dynactin, NudE, NudEL and NudC in human gliomas suggest roles in invasion and proliferation[J]. *Acta Neuropathol*, 2007, 113(5): 591-599.

责任编辑:龚学民