



王晓群, 博士, 中国科学院生物物理研究所研究员, 脑与认知科学国家重点实验室副主任, 中国科学院脑科学与智能技术卓越创新中心骨干, 博士生导师。主要从事大脑皮层神经干细胞、神经发育和皮层微环路形成的细胞与分子机制, 以及相关的大脑皮层发育疾病和神经退行性疾病的研究。近年在*Nature*、*Cell Stem Cell*、*Nature Neuroscience*、*Cerebral Cortex*等杂志上发表一系列研究成果。科技部国家重大科学研究计划首席科学家, 国家自然科学基金委重大研究计划的课题负责人, 主持多项国家自然科学基金委面上项目等。获授权多项国内发明专利。获英国皇家学会牛顿高级学者奖、CSSCR干细胞研究创新奖、中国科学院优秀导师奖等。

http://www.ibp.cas.cn/ktzz/ktzz_W/201308/t20130829_3920465.html



张军, 医学博士, 妇产科主任医师, 教授, 硕士生导师。现任北京安贞医院妇产科主任。从事妇产科临床工作二十余年, 领导安贞医院妇产科建立北京安贞医院心血管重症妇产医学中心, 收治各类合并严重心脏疾患的孕产妇及妇科患者。擅长各类困难宫、腹腔镜手术, 近年来开展了机器人腹腔镜手术治疗妇科恶性肿瘤, 达到了更加微创的治疗效果。担任中国医师协会妇产科分会理事, 妇科微创专家委员会委员; 中国医药文化协会女性健康文化分会会长; 中国微创外科杂志编委; 中国医疗保健国际交流促进会腔镜内窥镜分会委员; 中国妇幼保健协会妇幼微创专业委员会常委, 宫腔镜学组副主任委员; 中国医药教育协会妇科专家委员会常委等社会兼职。近年来, 在核心期刊及SCI期刊中发表论著40余篇, 其中参与编写的专著有《宫腔镜图谱》、《妇科内镜手术学》、《5+3妇产科教科书》等。2008年、2009年两次获得解放军科技进步三等奖。曾获卫生部“恩德斯”妇科内镜个人杰出成就奖等奖项。

人皮层中间神经元的时空起源与动态发育迁移研究进展

赵方圻¹ 时颖超² 潘娜² 吴倩³ 王晓群^{2*} 张军^{1*}

(¹首都医科大学附属北京安贞医院, 北京 100029; ²中国科学院生物物理研究所, 脑与认知科学国家重点实验室, 北京 100101; ³北京师范大学, 认知神经科学与学习国家重点实验室, 北京 100875)

摘要 人类大脑皮层行使学习记忆和思维决策等高级功能主要依赖于兴奋性投射神经元 (glutamatergic) 和抑制性中间神经元 (GABAergic) 的协调活动。胚胎期是人类大脑皮层发育的关键时期, 此时的大脑皮层发育机制极其复杂。大脑皮层不同区域内的各类型细胞具有不同的发育进程以及各自独特的发育规律, 因此, 研究人类胚胎期大脑皮层中间神经元的发育过程, 对于理解中间神经元病变相关疾病, 如癫痫、自闭症和精神分裂症等的早期病理机制十分重要。目前随着技术的发展, 人们对大脑皮层中间神经元的起源及发育的理解不断深入和更新, 该文旨在描述从早孕期开始胚胎随着孕周增加, 大脑皮层中间神经元的空间结构起源及发育的规律。

关键词 皮层发育; 神经节隆起; 中间神经元起源; 神经退行性疾病

*通讯作者。Tel: 010-64887994, E-mail: xiaoqunwang@ibp.ac.cn; Tel: 010-64456485, E-mail: drzhangj@outlook.com

*Corresponding author. Tel: +86-10-64887994, E-mail: xiaoqunwang@ibp.ac.cn; Tel: +86-10-64456485, E-mail: drzhangj@outlook.com

网络出版时间: 2019-01-17 16:42:07

URL: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.2035.Q.20190117.1641.014.html>

The Spatial-Temporal Origin and Development of Human Cortical Interneuron

Zhao Fangqi¹, Shi Yingchao², Pan Na², Wu Qian³, Wang Xiaoqun^{2*}, Zhang Jun^{1*}

¹Obstetrics and Gynecology, Medical Center of Severe Cardiovascular of Beijing Anzhen Hospital, Capital Medical University, Beijing 100029, China; ²State Key Laboratory of Brain and Cognitive Science, Institute of Biophysics, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China; ³State Key Laboratory of Cognitive Neuroscience and Learning, Beijing Normal University, Beijing 100875, China)

Abstract The Human cerebral cortex serves as the center of the highest-order cognitive functions, such as memory, cognitive ability, decision-making and social behavior, all of which are mainly dependent on the coordinated activities of glutamatergic projection neurons and GABAergic inhibitory interneurons. The embryonic development of the cerebral cortex relies on a highly precise coordination of patterning events along multiple stages, and on a tight coordination of cell proliferation, commitment, migration and differentiation. Different brain regions have their own unique development regularities through the entire embryonic period. It is important to study healthy human embryonic cerebral cortex, especially for understanding related diseases, such as the early pathological mechanism of epilepsy, autism and schizophrenia. This paper mainly describes the molecular mechanisms of human cortical interneurons, including origin, migration and differentiation of interneurons at different stages of human embryonic development.

Keywords cortical development; ganglion eminence; interneuron origination; neurodegenerative disorder

大脑皮层是最高级的认知功能中心, 具有复杂的结构和强大的信息处理能力, 同时兼有学习记忆、思维决策等高级功能。大脑皮层主要包含两类神经元^[1-4], 一类是兴奋性投射神经元(projection neuron), 以谷氨酸能神经元(glutamatergic neuron)为主, 占55%~60%; 另一类是抑制性中间神经元, 以 γ -氨基丁酸能中间神经元为主(GABAergic interneurons), 占30%~45%。胚胎期是人类大脑皮层发育的关键时期, 此时的大脑皮层发育机制为复杂的混合机制, 各个大脑皮层区域神经元与胶质细胞的起源与发育不同步^[2], 在不同脑区有各自独特的发育规律并持续整个胚胎期直至出生后, 主要受遗传、表观遗传和环境等因素(如外部刺激、母亲、营养或医学因素)的影响^[1]。目前随着技术的发展, 人们对大脑皮层中间神经元的起源与发育以及结构和功能机制的理解不断深入和更新。研究人类胚胎期大脑皮层中间神经元的发育过程, 对于理解与中间神经元病变相关疾病, 如癫痫、自闭症和精神分裂症^[5-6]等早期的病理机制, 以及评估胚胎期、围产期事件对其脑发育的影响十分重要。

近年来, 分离、移植内侧神经节隆起(medial ganglionic eminence, MGE)来源的中间神经元前体

细胞逐渐成为热点, MGE细胞移植后可以整合到局部神经网络中的特点被广泛运用到细胞疗法中, 治疗一系列的脑重大疾病, 例如癫痫、帕金森综合征以及阿尔茨海默症等。过去几年里, 研究者在中间神经元前体细胞移植治疗癫痫上做了大量研究, 目前已经证实中间神经元前体细胞移植后可以分化为各种亚型的中间神经元, 并形成功能性突触, 减少癫痫的发作^[7-9]。2009年, Alvarez-Buylla研究组^[10]尝试将胚胎MGE来源的中间神经元前体细胞移植到钾通道Kv1.1突变致癫痫模型小鼠的大脑皮质中, 发现小鼠自发性抽搐的频率和持续时间明显减少。Alvarez-Dolado研究组^[11]也尝试将MGE来源的中间神经元前体细胞移植到P物质致癫痫小鼠的海马中, 发现移植后可以显著降低小鼠的癫痫发病程度和死亡率。Tanaka等^[12-13]在研究精神分裂症小鼠的皮层中间神经元时发现, 将MGE细胞移植到皮层可以有效阻止苯环己哌啶诱发的行为失常, 结果表明, 这种移植改善了皮层的局部网络。总之, 中间神经元前体细胞移植可以明显减少癫痫动物发病频率, 或者明显改善大脑皮质电生理紊乱的状况。因此, 运用MGE前体细胞进行的细胞移植在治疗脑重大疾病中是一个非常具有潜能的临床途径。

1 中间神经元的空间起源

兴奋性投射神经元主要起源于位于背侧端脑(dorsal telencephalon)皮质区(pallium)中的脑室区(ventricular zone, VZ)的神经上皮干细胞(neuroepithelial stem cells)或放射胶质细胞(radial glia, RG)^[1,3,14]。对于人类抑制性中间神经元的起源一直有争议,一种观点认为,皮层的抑制性神经元只来源于位于腹侧端脑(ventral telencephalon),进而通过切线迁移(tangential migration)和放射状迁移(radial migration)迁移到皮层^[15-16];而另一种观点则认为,有少量的抑制性神经元可能是由皮层自身原位产生的。我们的实验室^[14]最新的研究发现,在早期的前额叶皮层中已经存在少量的抑制性神经元的前体细胞,但这部分的前体细胞大多数处于细胞周期的静息期,很可能暂时并不具备分裂生成神经元的活性。所以目前我们认为,中间神经元主要起源于腹侧端脑皮质下区(subpallium)的脑室区的神经上皮干细胞与亚脑室区(subventricular zone, SVZ)的中间前体细胞(intermediate progenitors)^[17-18],这些细胞在转录因子ASCL1等的作用下,经过NOTCH通路^[16]等信号调控,大量增殖并产生前体细胞,在DLX2、NKX2-1、LHX6等转录因子作用下进一步分化成不同亚群的中间神经元,并迁移至大脑的不同区域。

腹侧端脑皮质下区主要由神经节隆起(ganglionic eminence, GE)、视前区(preoptic area, POA)以及部分隔区(zeptum anlage)组成^[16]。神经节隆起由三部分组成,包括外侧神经节隆起(lateral ganglionic eminence, LGE)、内侧神经节隆起(medial ganglionic eminence, MGE)和尾侧神经节隆起(caudal ganglionic eminence, CGE)。LGE、MGE、CGE三部分被不同的分子标记物标记^[19-20],并可产生不同细胞类型的中间神经元。LGE可大量表达转录因子MEIS2、ISL1、EBF1,主要产生纹状体投射神经元(striatal projection neurons)、嗅球中间神经元(olfactory bulb interneurons)和少量皮层中间神经元(cortical interneurons)^[21]。MGE在LGE的腹侧,大量表达转录因子NKX2-1、LHX6,是皮层中间神经元的主要来源,并产生苍白球投射神经元(pallidal projection neurons)、纹状体中间神经元和少量海马区中间神经元(hippocampal interneurons)^[21-22]。CGE被认为是腹侧MGE与背侧LGE向尾侧延伸,大量表达转录因子COUP-TFII(又名, NR2F2),产生尾侧区域(caudal regions)皮

层中间神经元、少量海马区中间神经元、杏仁核中间神经元(amygdala interneurons)和其他边缘系统核(limbic system nuclei)中间神经元以及少量的纹状体苍白球神经元^[21-22]。POA^[21,23]表达转录因子NKX2-1,可产生部分皮层中间神经元(图1)。

2 人胚胎中间神经元早期发育的动态过程

GE区在人胚胎孕6周开始出现^[23],此时尚未完全分成LGE、MGE,GE区可表达神经上皮干细胞的转录因子SOX2、OLIG2,并可少量表达NKX2-1,表明部分MGE开始形成。除此之外,有证据显示,孕6周的GE区可少量表达两种钙结合蛋白(calcium-binding proteins),即钙网膜蛋白(calretinin, CR)和钙结合素(calbindin, CB),并可以看出腹侧向背侧的荧光免疫强度梯度逐渐减弱(ventro-dorsal gradient of immunoreactivity),表明由GE区向皮层的迁移可能在胚胎早期已经开始。

自孕8周起,GE区已经初步形成MGE、CGE、LGE的分区^[24-26],神经上皮干细胞逐渐减少,主要表现为在孕10周时MGE区的VZ区厚度平均值约100 μm,到孕12周VZ区平均厚度值约60 μm,在孕14周时VZ区平均厚度约为45 μm,在腹正中侧(ventromedial)MGE区尤为明显,在孕14周VZ区平均厚度仅为25 μm。另外,孕8~14周GE区SVZ区大幅度增厚,GE区的SVZ区以中间神经前体细胞(intermediate progenitors cell, IPC)为主^[14,24,26],同时含有部分RG,其主要转录因子为ASCL1、DLX2等。孕14周时,MGE区的SVZ区厚度可达VZ区的50倍,此时GE区IPC大量产生,为产生数量巨大的皮层中间神经元打下基础,同时SVZ区的厚度大幅度增加表明,在以GE区为起源的中间神经元主要由SVZ区的IPC以及少部分RG形成^[24]。

证据显示,孕8~14周MGE区的细胞与同时期的LGE区、CGE区的细胞相比更具有多能性,表现为与LGE区、CGE区相比,MGE区表达转录因子SOX2、OLIG2的神经前体细胞,同时表达转录因子ASCL1、DLX2的细胞数量更少^[16,27-28]。MGE区在此时出现表达转录因子LHX6的细胞并切线方向迁移至皮层。此外,在12~14周可发现,MGE区开始产生苍白球投射神经元的前体细胞、纹状体中间神经元的前体细胞,同时向苍白球和纹状体方向的迁移也已经开始。

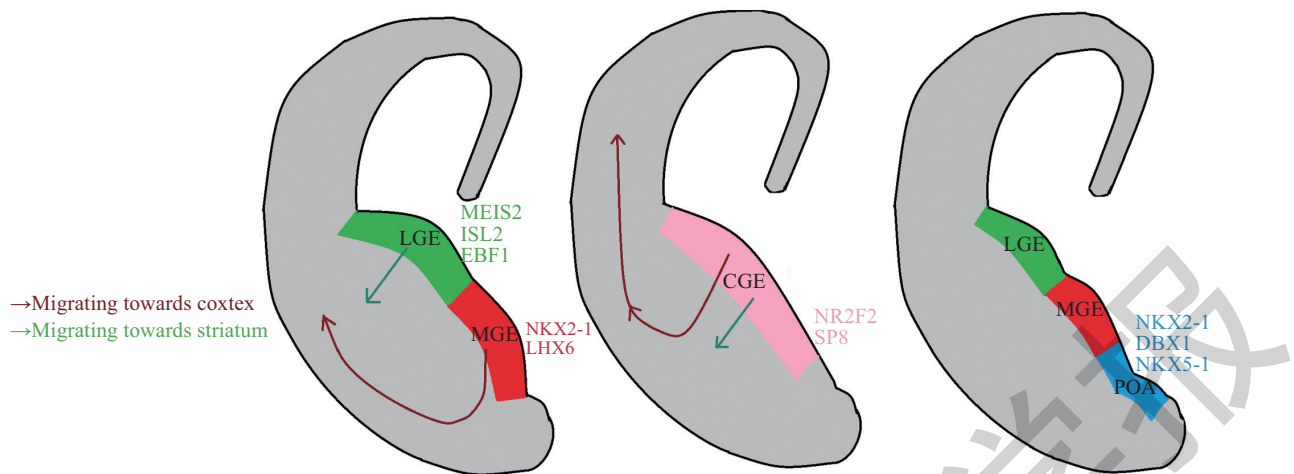


图1 中间神经元的空间起源

Fig.1 The spatial origination of interneurons

在孕14周可发现, 皮层中间神经元有高达40%是由高表达转录因子COUP-TFII的CGE区神经前体细胞迁移至皮层的^[29-30], 在孕10周时仅有25%左右, 说明在10~14周CGE区神经前体细胞大量增殖并迁移至皮层, 并与MGE源性迁移至皮层的细胞一起构成了皮层中间神经元的绝大部分^[30]。

到了孕16~20周, 皮层区域表达不同转录因子, 如SST(somatostatin)、PV(parvalbumin)、NPY(neuropeptide Y)、CR(calretinin)或CB(calbindin)的不同中间神经元亚型大量出现, 而在GE区这些转录因子的表达却很少, 说明中间神经元前体细胞是在迁移至皮层后逐渐分化成熟的^[27-28,31]。同时在孕16周可检测到GABA受体开始具备抑制性的功能活性, 并且在孕中后期γ-氨基丁酸能中间神经元的数量增加, 并逐步完善其抑制型神经元的功能。

3 不同起源的神经前体细胞可表达不同的转录因子并分化成皮层中间神经元的不同亚型

成熟的皮层中间神经元根据其位置、形态、靶点特异性、电生理特性和分子特性不同可分成不同的亚型, 并根据其神经传导物质与其合成酶的不同主要分为主要来源于MGE区的微清蛋白(parvalbumin, PV)、生长抑素(somatostatin, SST)、神经源性一氧化氮合酶(neuronal nitric oxide synthase, nNOS), 主要源自CGE区的肠血管活性肽(vasoactive intestinal polypeptide, VIP)和分泌性蛋白Reelin, 以及来源尚有争议的CB、CR、神经肽(neuropeptide Y, NPY)

等^[38]。目前观点认为, MGE区与GGE区是人绝大多数皮层中间神经元的起源, 但二者前期皮层中间神经元的比例并不十分清楚。Arnold Kriegstein实验室^[18]在2013年的研究表明, 在孕10周皮层中间神经元时有25%高表达转录因子COUP-TFII, 表明此时有25%的皮层中间神经元可能源自CGE区域, 到了孕14周高表达转录因子COUP-TFII的皮层中间神经元可达40%, 从而推断, 到孕23周源自CGE区域的皮层中间神经元占皮层所有中间神经元的比例甚至可能高达三分之二。MGE区与CGE区域源性的中间神经元亚型构成有所不同^[28-29], MGE区域主要产生表达PV、SST以及nNOS阳性的中间神经元, 而CGE区域主要产生表达CR、VIP、Reelin阳性的中间神经元。

3.1 MGE源性的中间神经元

在早期VZ与SVZ区, 中间神经元前体细胞高表达转录因子NKX2-1, NKX2-1的表达受腹侧前脑音猬因子(sonic hedgehog, SHH)通路调节^[24,30], SHH参与调控MGE区的神经发生, 并对中间神经元前体细胞最终分化成表达PV、SST的中间神经元起调控作用。在孕中期, NKX2-1的表达量在MGE逐渐迁移至皮层的过程中逐渐减低, 在皮层VZ中NKX2-1阳性中间神经元前体不足5%, 在SVZ中不足10%, NKX2-1可激活LHX6的转录^[30,32-33]。LHX6被认为是中间神经元前体细胞向皮层切线迁移所必需的转录因子, 主要存在于有丝分裂期后的中间神经元前体细胞, 并在成熟的PV⁺、SST⁺的中间神经元中也大量存在。其下游转录因子SOX6从有丝分裂期后开始

出现, 直至成年时期, 其作用与PV⁺、SST⁺的中间神经元在大脑皮层的成熟和最终定位相关^[30]。在成年人中约80%的PV⁺中间神经元和约90% SST⁺的中间神经元都表达SOX6, 进一步表明, 这些中间神经元都来自MGE。除此之外, SHH的表达和信号通路水平在MGE区的腹侧和背侧是不同的, 在PV⁺、SST⁺的中间神经元中, 较高SHH表达水平可调节表达SST的中间神经元的产生。MGE中间神经元前体细胞主要受转录因子NKX2-1、LHX6、SOX6调控, 从而开始了一条从MGE区向切线方向, 途中经过LGE区, 最终到达外侧和前侧大脑皮层的迁移路径, 形成了该部位绝大多数的中间神经元^[23]。

3.2 CGE与LGE源性的中间神经元

在尾侧LGE区与在CGE区中, 尤其是腹侧CGE区中转录因子COUP-TFII大量表达, 其几乎不产生PV⁺、SST⁺的中间神经元, 而是参与了皮层中VIP⁺、NPY⁺、CR⁺中间神经元的最终形成与迁移^[20,30]。而在背侧LGE与CGE中大量表达转录因子SP8, 其与嗅球γ-氨基丁酸能中间神经元的神经发生、分化与迁移相关。同时, SP8受GSX2等调控, GSX2在参与调控纹状体中间神经元发育的同时, 也调节转录因子SP8的表达, 从而参与VIP⁺、NPY⁺、部分CR⁺中间神经元的神经发生、分化与迁移, 表达转录因子SP8与COUP-TFII的中间神经元前体细胞通过调控尾侧迁移流调控CGE区中间神经元向皮层尾侧方向迁移。有证据显示, 尾侧皮层大部分中间神经元都有来自CGE区^[28,34]。

3.3 POA源性的中间神经元

POA在MGE区域腹侧与MGE紧密连接, NKX2-1也在POA区域被大量发现, 调控POA区域的中间神经元的神经发生分化与迁移。除NKX2-1外, DBX1在POA的VZ层被大量发现, NKX5-1与NKX6-2也在POA的中间神经元向皮层的分化迁移中起重要作用。POA皮层中迁移的中间神经元亚型尚有争议, 但研究认为, 人POA与啮齿类动物类似, 可分化成多种不同亚型的中间神经元^[20,23-24]。研究表明, POA区域主要由表达DBX1的神经前体细胞, 表达NKX6-2神经前体细胞, 少部分与MGE共表达NKX2-1的神经前体细胞三大类神经前体细胞构成。其中, 表达DBX1的神经前体细胞可分化为大量PV⁺、SST⁺和VIP⁺的皮层中间神经元, 占POA区域的大多数。同时有研究显示, POA区域还可分化成部分NPY⁺、

Reelin⁺等的中间神经元^[35]。

4 总结与展望

目前多个证据显示, 人皮层中间神经元与啮齿类动物类似^[2-3,14,29], 虽少量来自大脑皮层, 大部分仍然来自皮层下区, 主要由MGE区、CGE区、POA区, 而对LGE区来说, 虽也有少量皮层中间神经元源自LGE区域的证据。但大量证据显示, LGE主要产生纹状体投射神经元、嗅球中间神经元, 而对皮层中间神经元的主要贡献是作为MGE起源的中间神经元最终迁移至皮层中间神经元的迁移路径^[9,13-14]。MGE区域主要产生表达PV、SST、nNOS、NPY的中间神经元而CGE区域主要产生表达CR、VIP、Reelin的中间神经元。POA产生少量皮层中间神经元, 但亚型丰富, 具体亚型仍有争议。中间神经元被认为与人癫痫、自闭症和神经退行性疾病等病理机制有直接关系。一方面, 癫痫等重大脑疾病的形成是由于维持大脑皮层正常功能的兴奋型神经元和中间神经元的动态平衡被打破, 研究显示, 胚胎中以NKX2-1为标记的MGE神经前体细胞移植对癫痫持续状态小鼠模型有一定的治疗效果^[36]。研究认为, MGE神经前体细胞移植可增加GABA介导的神经抑制功能, 降低自发性癫痫的发作频率, 缓解慢性癫痫动物模型的行为障碍^[37]。另一方面, 中间神经元功能失调在各类神经退行性疾病(包括帕金森综合征、阿尔兹海默病等)的研究中也占主体地位。有研究显示, 移植入胚胎MGE神经前体细胞可改善帕金森综合征小鼠的运动行为。但目前临床上对这类疾病的治疗主要以补充神经递质或神经营养因子为主, 并没有有效的诊治措施来治疗这类神经退行性疾病。因此, 胚胎期中间神经元类型多样性与发育关系以及神经元产生与调控这些问题的解答会为人类对癫痫、自闭症和神经退行性疾病以及其他相关疾病的病理机制的进一步了解有巨大促进作用。人中间神经元类型多样性及不同细胞类型之间的发育关系, 神经元产生和环路形成的分子调控机制, 不同细胞类型的功能研究仍然在初步阶段, 人中间神经元在神经元产生和环路形成的分子调控机制与啮齿类动物有何异同到目前仍处在争议之中, 各个区域不同亚型的中间神经元来源的神经干细胞是否一样, 迁移何时开始, 是如何被决定, 迁移路径的调控机制, 这些问题仍待被解答。

最后,虽然利用中间神经元的发育特点,治疗脑重大疾病的前景十分可观,但同时也还有尚待解决的问题。在过去的15年里,再生领域一系列的发现表明了中间神经元能够作为有效的干细胞治疗手段治疗癫痫等脑重大疾病,但是如何能够成功诱导人MGE起源的GABA能中间神经元成为进行临床移植试验前需要解决的首要问题。

参考文献 (References)

- 1 Roth G, Dicke U. Evolution of the brain and intelligence in primates. *Pro Brain Res* 2012; 195: 413-30.
- 2 Masserdotti G, Gascon S, Gotz M. Direct neuronal reprogramming: learning from and for development. *Development* 2016; 143(14): 2494-510.
- 3 Satija R, Farrell JA, Genner D. Spatial reconstruction of single-cell gene expression data. *Nat Biotechnol* 2015; 33(5): 495-502.
- 4 Varga C, Tamas G, Brazo P. Molecular and electrophysiological characterization of GABAergic interneurons expressing the transcription factor COUP-TFII in the adult human temporal cortex. *Cereb Cortex* 2015; 25(11): 4430-49.
- 5 Marsman A, Mandl C, Klomp DW. GABA and glutamate in schizophrenia: a 7T(1)H-MRS study. *Neuroim Clin* 2014; 172(1/2/3): 101-5.
- 6 Bakhshi K, Chance SA. The neuropathology of schizophrenia: A selective review of past studies and emerging themes in brain structure and cytoarchitecture. *Neuroscience* 2015; 303: 82-102.
- 7 Calcagnotto ME, Zipancic I, Piquer-Gil M, Mello LE, Alvarez-Dolado M. Grafting of GABAergic precursors rescues deficits in hippocampal inhibition. *Epilepsia* 2010; 51(Suppl 3): 66-70.
- 8 Jaiswal MK, Keros S, Zhao M, Inan M, Schwartz TH, Anderson SA, *et al.* Reduction in focal ictal activity following transplantation of MGE interneurons requires expression of the GABA_A receptor alpha4 subunit. *Front Cell Neurosci* 2015; 9(9): 127.
- 9 Hunt RF, Girsakis KM, Rubenstein JL, Alvarez-Buylla A, Baraban SC. GABA progenitors grafted into the adult epileptic brain control seizures and abnormal behavior. *Nat Neurosci* 2013; 16(6): 692-7.
- 10 Baraban SC, Southwell DG, Estrada RC, Jones DL, Sebe JY, Alfaro-Cervello C, *et al.* Reduction of seizures by transplantation of cortical GABAergic interneuron precursors into Kv1.1 mutant mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106(36): 15472-7.
- 11 Zipancic I, Calcagnotto ME, Piquer-Gil M, Mello LE, Alvarez-Dolado M. Transplant of GABAergic precursors restores hippocampal inhibitory function in a mouse model of seizure susceptibility. *Cell Transplant* 2010; 19(5): 549-64.
- 12 Southwell DG, Froemke RC, Alvarez-Buylla A, Stryker MP, Gandhi SP. Cortical plasticity induced by inhibitory neuron transplantation. *Science* 2010; 27(5969): 1145-8.
- 13 Howard MA, Rubenstein JL, Baraban SC. Bidirectional homeostatic plasticity induced by interneuron cell death and transplantation *in vivo*. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014; 111(1): 492-7.
- 14 Zhong S, Zhang S, Fan X, Wu Q, Yan L, Dong J, *et al.* A single-cell RNA-seq survey of the developmental landscape of the human prefrontal cortex. *Nature* 2018; 555(7697): 524-8.
- 15 Sandberg M, Flandin P, Silberberg S, Su-Feher L, Price JD, Hu JS, *et al.* Transcriptional networks controlled by NKX2-1 in the development of forebrain GABAergic neurons. *Neuron* 2016; 91(6): 1260-75.
- 16 Radonji NV, Ayoub AE, Memi F, Yu X, Maroof A, Jakovcevski I, *et al.* Diversity of cortical interneurons in primates: the role of the dorsal proliferative niche. *Cell Rep* 2014; 9(6): 2139-51.
- 17 Lewitus E, Kelava I, Huttner WB. Conical expansion of the outer subventricular zone and the role of neocortical folding in evolution and development. *Front Hum Neurosci* 2013; 7: 424.
- 18 Homem CC, Repic M, Knoblich JA. Proliferation control in neural stem and progenitor cells. *Nature reviews Neuroscience*, 2015; 16(11): 647-59.
- 19 DeFelipe J, López-Cruz PL, Benavides-Piccione R, Bielza C, Larrañaga P, Anderson S, *et al.* New insights into the classification and nomenclature of cortical GABAergic interneurons. *Nat Rev Neurosci* 2013; 14(3): 202-16.
- 20 Tremblay R, Lee S, Rudy B. GABAergic interneurons in the neocortex: from cellular properties to circuits. *Neuron* 2016; 91(2): 260-92.
- 21 DeFelipe J, López-Cruz PL, Benavides-Piccione R, Bielza C, Larrañaga P, Anderson S, *et al.* Single-cell profiling of an *in vitro* model of human interneuron development reveals temporal dynamics of cell type production and maturation. *Neuron* 2017; 96(4): 949.
- 22 Ma T, Wang C, Wang L, Zhou X, Tian M, Zhang Q, *et al.* Subcortical origins of human and monkey neocortical interneurons. *Nat Neurosci* 2013; 16(11): 1588-97.
- 23 Sanai N, Nguyen T, Ihrie RA, Mirzadeh Z, Tsai HH, Wong M, *et al.* Corridors of migrating neurons in the human brain and their decline during infancy. *Nature* 2011; 478(7369): 382-6.
- 24 Hansen DV, Lui JH, Flandin P, Yoshikawa K, Rubenstein JL, Alvarez-Buylla A, *et al.* Non-epithelial stem cells and cortical interneuron production in the human ganglionic eminences. *Nat Neurosci* 2013; 16(11): 1576-87.
- 25 Alzu'bi A, Lindsay S, Kerwin J, Looi SJ, Khalil F, Clowry GJ. Distinct cortical and sub-cortical neurogenic domains for GABAergic interneuron precursor transcription factors NKX2.1, OLIG2 and COUP-TFII in early fetal human telencephalon. *Brain Struct Funct* 2017; 222(5): 2309-28.
- 26 Cai Y, Zhang Y, Shen Q, Rubenstein JL, Yang Z. A subpopulation of individual neural progenitors in the mammalian dorsal pallium generates both projection neurons and interneurons *in vitro*. *Stem cells* 2013; 31(6): 1193-201.
- 27 Lodato S, Tomassy GS, De Leonibus E, Uzcategui YG, Andolfi G, Armentano M. Loss of COUP-TFI alters the balance between caudal ganglionic eminence- and medial ganglionic eminence-derived cortical interneurons and results in resistance to epilepsy. *J Neurosci* 2011; 31(12): 4650-62.
- 28 Bartolini G, Cicci G, Marin O. Integration of GABAergic interneurons into cortical cell assemblies: lessons from embryos and adults. *Neuron* 2013; 79(5): 849-64.
- 29 Reinchisi G, Ijichi K, Glidden N, Jakovcevski I, Zecevic N. COUP-TFII expressing interneurons in human fetal forebrain. *Cereb Cortex* 2012; 22(12): 2820-30.
- 30 Wamsley B, Fishell G. Genetic and activity-dependent mechanisms underlying interneuron diversity. *Nat Rev Neurosci* 2017; 18(5): 299-309.

- 31 Nestor MW, Jacob S, Sun B, Prè D, Sproul AA, Hong S, *et al.* Characterization of a subpopulation of developing cortical interneurons from human iPSCs within serum-free embryoid bodies. *Am J Physiol Cell Physiol* 2015; 308(3): C209-19.
- 32 Paredes MF, James D, Gil-Perotin S, Kim H, Cotter JA, Ng C, *et al.* Extensive migration of young neurons into the infant human frontal lobe. *Science* 2016; 354(6308): pii: aaf7073.
- 33 Guo J, Anton ES. Decision making during interneuron migration in the developing cerebral cortex. *Trends Cell Biol* 2014; 24(6): 342-51.
- 34 Duff BJ, Macritchie KAN, Moorhead TWJ, Lawrie SM, Blackwood DHR. Human brain imaging studies of DISC1 in schizophrenia, bipolar disorder and depression: a systematic review. *Schizophr Res* 2013; 147(1): 1-13.
- 35 Gelman D, Griveau A, Dehorter N, Teissier A, Varela C, Pla R, *et al.* A wide diversity of cortical GABAergic interneurons derives from the embryonic preoptic area. *J Neurosci* 2011; 31(46): 16570-80.
- 36 Manzini MC, Walsh CA. What disorders of cortical development tell us about the cortex: one plus one doesn't always make two. *Curr Opin Genet Dev* 2011; 21(3): 333-9.
- 37 Casalia ML, Howard MA, Baraban SC. Persistent seizure control in epileptic mice transplanted with gamma-aminobutyric acid progenitors. *Ann Neurol* 2017; 82(4): 530-42.

中国细胞生物学学报