

DOI: <https://doi.org/10.17816/gc623309>

Жизнь после транскрипции: контроль судьбы нейронов

В.С. Тарабыкин^{1*}, Е.В. Борисова^{1, 2, 3}¹ Институт клеточной биологии и нейробиологии, Берлинский университет Шарите, Берлин, Германия;² Институт нейронаук, Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского, Нижний Новгород, Российская Федерация;³ Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Неокортекс — сложная структура, отвечающая за высшие когнитивные функции у млекопитающих. Он складывается из шести клеточных слоёв, каждый из которых состоит из различных подтипов возбуждающих и тормозных нейронов. Эти нейроны проецируют свои аксоны на определённые цели внутри каждого слоя. Все проекционные нейроны неокортикального мозга образуются из нейронных прогениторных клеток, расположенных в пролиферативной зоне желудочков. За последние десятилетия были достигнуты значительные успехи в понимании транскрипционных программ, определяющих специализацию и дифференцировку нейронов. Тем не менее, посттранскрипционные механизмы, вовлечённые в этот процесс, остаются практически неизученными.

Недавно мы обнаружили, что TrkC-T1, изоформа рецептора TrkC, лишённая киназного домена, определяет судьбу кортикофугальных проекционных нейронов (CFuPN). Наше исследование показало, что баланс между TrkC-T1 и TrkC-TK+, более широко известной изоформой, содержащей киназный домен, зависит от типа клеток в развивающейся коре. Кроме того, мы показали, что два РНК-связывающих белка, Srsf1 и Elavl1, работают в разнонаправленно для поддержания баланса. Кроме того, наши данные свидетельствуют о том, что Srsf1 стимулирует развитие CFuPN, а Elavl1 — развитие проекционных нейронов мозолистого тела (CPN) *in vivo*, регулируя различные соотношения TrkC-T1 и TrkC-TK+.

В этом исследовании мы выявили механизм зависимости и регуляции развития клеточной дифференцировки в развивающемся неокортексе от трансляции белков. Наши результаты показывают, что Ige1a (инозитол-восстанавливающий фермент 1a) регулирует глобальные темпы трансляции в развивающемся неокортексе через динамическое взаимодействие с рибосомами, а также через регуляцию экспрессии факторов элонгации трансляции eIF4A1 и eEF-2. Инактивация Ige1a приводит к снижению скорости синтеза белка в результате подавления активности рибосом и уменьшения числа сайтов для инициации трансляции. Мы показали высокую чувствительность развития нейронов верхнего кортикального слоя от скорости трансляции. В то время как eEF-2 необходим для формирования кортикального слоя, eIF4A1 регулирует дифференцировку нейронов верхнего слоя через механизмы трансляционного контроля, зависимые от структурных элементов 5'UTR генов, ответственных за последующие этапы дифференцировки, в последствии контролируемые Ige1a. Наши результаты показывают, что контроль активности рибосом в процессе развития является посттранскрипционным механизмом, который координирует развитие нейронов и формирование слоёв коры.

Ключевые слова: развитие неокортекса; дифференцировка клеток; стволовые клетки; дифференцировка нейронов.

Как цитировать:

Тарабыкин В.С., Борисова Е.В. Жизнь после транскрипции: контроль судьбы нейронов // Гены и клетки. 2023. Т. 18, № 4. С. 572–573. DOI: <https://doi.org/10.17816/gc623309>

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ (проект No. 21-65-00017).

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

* В.С. Тарабыкин; адрес: 1 Campus Mitte Chariteplatz, 10117, Berlin, Germany; e-mail: victor.tarabykin@charite.de

Рукопись получена: 25.04.2023

Рукопись одобрена: 26.11.2023

Опубликована online: 20.01.2024

DOI: <https://doi.org/10.17816/gc623309>

Life after transcription: control of the fate of neurons

V.S. Tarabykin^{1*}, E.B. Borisova^{1, 2, 3}¹ Institute of Cell Biology and Neurobiology, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany;² Institute of Neurosciences, National Research Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod, Nizhny Novgorod, Russian Federation;³ Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation

ABSTRACT

The neocortex is a complex structure responsible for higher-order cognitive abilities in mammals. It consists of six cell layers, each comprised of various subtypes of excitatory and inhibitory neurons. These neurons project their axons to specific targets within each layer. All neocortical projection neurons are generated by neural progenitor cells located in the proliferative ventricular zone. In recent decades, significant strides have been made in comprehending the transcriptional programs governing neuronal cell fate specification. Nonetheless, posttranscriptional mechanisms involved in this process remain largely unexplored.

Recently, we found that TrkC-T1, an isoform of the TrkC receptor lacking the kinase domain, determines the fate of corticofugal projection neurons (CFuPN). Our study reveals that the balance between TrkC-T1 and TrkC-TK+, a more widely recognized isoform containing the kinase domain, depends on the type of cell within the developing cortex. Additionally, we demonstrate that two RNA-binding proteins, Srsf1 and Elavl1, work in opposition to establish this balance. Additionally, our data suggests that Srsf1 stimulates the CFuPN fate while Elavl1 stimulates the callosal projection neuron (CPN) fate *in vivo* by regulating the different TrkC-T1 to TrkC-TK+ ratios.

In this study, we identified a protein translation-dependent mechanism that governs the cell fate switch in the developing neocortex. Our results demonstrate that Ire1 α , the Inositol-Requiring Enzyme 1 α , regulates global translation rates in the developing neocortex through its dynamic interaction with the ribosome, as well as the regulation of expression of translation elongation factors eIF4A1 and eEF-2. Inactivation of Ire1 α leads to decreased protein synthesis rates that are associated with stalled ribosomes and a reduced number of sites for translation initiation. We demonstrate the distinctive sensitivity of neurons determined for the upper layer to translation rates. While eEF-2 is necessary for cortical lamination, eIF4A1 regulates the attainment of upper layer fate in a mechanism of translational control that is dependent on structural elements embedded in the 5'UTR of genes responsible for determining fate downstream of Ire1 α . Our findings reveal the developmental control of ribosome dynamics as post-transcriptional mechanisms that coordinate the establishment of neuronal diversity and the assembly of cortical layers.

Keywords: neocortex development; cell fate; stem cells; neuronal differentiation.

To cite this article:

Tarabykin VS, Borisova EB. Life after transcription: control of the fate of neurons. *Genes & Cells*. 2023;18(4):572–573. DOI: <https://doi.org/10.17816/gc623309>

ADDITIONAL INFORMATION

Funding sources. This study was funded by the Russian Science Foundation (project No. 21-65-00017).

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

AUTHORS' CONTACT INFO

* V.S. Tarabykin; address: 1 Campus Mitte Chariteplatz, 10117 Berlin, Germany; e-mail: victor.tarabykin@charite.de

Received: 25.04.2023

Accepted: 26.11.2023

Published online: 20.01.2024