

DOI: 10.25205/978-5-4437-1691-6-264

РОЛЬ KCNQ3 В ФОРМИРОВАНИИ КОРЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА И МОЗОЛИСТОГО ТЕЛА*

ROLE OF KCNQ3 IN THE FORMATION OF THE CEREBRAL CORTEX AND THE CORPUS CALLOSUM

А. Д. Охальников¹, М. С. Гавриш¹, С. А. Тутукова¹, В. С. Тарабыкин²¹Научно-исследовательский институт нейронаук,

Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского

²Институт клеточной биологии и нейробиологии, Медицинский университет Шарите, Берлин, ГерманияA. D. Okhalnikov¹, M. S. Gavrish¹, S. A. Tutukova¹, V. S. Tarabykin²¹Research Institute of Neurosciences, Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod²Institute of Cell Biology and Neurobiology, Charite Medical University, Berlin, Germany

✉ a11o20@mail.ru

Аннотация

Идентификация генов, вовлеченных в контроль развития коры головного мозга, является актуальной задачей. Совместно с коллегами мы оценили вклад субъединицы потенциал-зависимого K⁺-канала (Kcnq3) в процессы формирования мозолистого тела, а также ее роль в миграции и определении клеточной судьбы нейрональных предшественников.

Abstract

Identification of genes involved in the control of the cerebral cortex development is an an important task. Together with colleagues, we assessed the contribution of the voltage-gated K⁺ channel subunit (Kcnq3) to the formation of the corpus callosum, as well as its role in the migration and determination of the cell fate of neuronal progenitors.

Нарушения формирования коры головного мозга, в частности агенезия мозолистого тела, являются одной из наиболее часто встречающихся врожденных патологий развития нервной системы. В регуляции миграции нейронов и аксональной навигации участвуют транскрипционные факторы, среди которых особое место занимают представители семейства NeuroD [1, 2].

Для выявления мишеней транскрипционных факторов NeuroD нашими коллегами было выполнено РНК-секвенирование, по результатам которого были отобраны потенциальные гены-мишени, значительно снижающие свою экспрессию в тройном нокауте Neurod1/2/6. Одним из таких генов оказался *Kcnq3*, чья экспрессия в коре головного мозга мутантных мышей снизилась на ~ 96 %.

Белковым продуктом гена *Kcnq3* является субъединица потенциал-зависимого калиевого канала из семейства Kv7, которая присутствует преимущественно в клетках головного мозга. Совместно с другой субъединицей Kcnq3 образует гетеротетрамерные потенциал-зависимые калиевые каналы Kv7.2/7.3, физиологическая функция которых в постнатальном периоде заключается в создании М-токов, снижающих возбудимость нейронов [3]. Однако функции данного канала во время эмбрионального развития до сих пор остаются не изучены.

Недавнее исследование подтвердило, что другой представитель К-каналов принимает участие в навигации аксонов в периферической нервной системе, поэтому мы предположили, что Kcnq3 выполняет схожую функцию [4].

Ранее мы показали, что CRISPR/Cas9-зависимая инактивация *Kcnq3* в коре головного мозга мышей дикого типа линии C57BL/6 приводит к нарушению навигации аксонов. В результате этого аксоны мозолистого тела нарушают свою миграцию в ипсилатеральном полушарии и не пересекают среднюю линию между полушариями [5].

На следующем этапе работы мы оценили влияние повышения экспрессии гена *Kcnq3* на разные аспекты формирования коры головного мозга у мышей дикого типа линии C57BL/6. Для доставки генетического конструкта в клетки нейрональных предшественников использовали метод *in utero* электропорации. Желудочки мышинных эмбрионов инъецировали на 13,5-й день эмбрионального развития (E13.5), анализ фронтальных корональных срезов головного мозга проводили на стадии E18.5 при помощи иммуногистохимического анализа.

* Исследование выполнено при поддержке Министерства науки и высшего образования РФ (проект № FSWR-2023-0029).

По нашим результатам повышение экспрессии *Kcna3* в коре головного мозга мышей дикого типа приводит к нарушению формирования мозолистого тела. Нарушается фасцикуляция пучка аксонов. Помимо этого, после пересечения средней линии аксоны покидают общий пучок и прорастают в верхние слои кортикальной пластинки. Дополнительно мы проанализировали послойное распределение нейрональных клеток для определения клеточной спецификации нейронов. Для этого проводили иммуногистохимическое окрашивание на маркеры верхних и нижних слоев коры головного мозга — Satb2 и CTIP2 соответственно. Повышение экспрессии *Kcna3* приводит к ускорению миграции нейрональных предшественников. Также наблюдается смещение пропорции нейронов верхних и нижних слоев Satb2/CTIP2 в сторону Satb2.

Таким образом, мы показали, что *Kcna3* необходим для правильного формирования мозолистого тела и участвует в процессах миграции и клеточной спецификации нейрональных клеток-предшественников. Однако задействованные молекулярные механизмы остаются неизвестными и требуют дальнейшего изучения.

Литература

1. Tutukova S., Tarabykin V., Hernandez-Miranda L. The Role of Neurod Genes in Brain Development, Function, and Disease // Front. Mol. Neurosci. 2021. Vol. 14.
2. Bormuth I., Yan K., Yonemasu T. et al. Neuronal Basic Helix–Loop–Helix Proteins Neurod2/6 Regulate Cortical Commissure Formation before Midline Interactions // J. Neurosci. 2013. Vol. 33. P. 641–651.
3. Zhou X., Song M. et al. Potential Role of KCNQ/M-Channels in Regulating Neuronal Differentiation in Mouse Hippocampal and Embryonic Stem Cell-Derived Neuronal Cultures // Exp. Neurol. 2011. Vol. 229, No. 2. P. 471–483.
4. Huang C-H., Lien C-C. et al. K⁺ Channel Kv3.4 Is Essential for Axon Growth by Limiting the Influx of Ca²⁺ into Growth Cones // J. Neurosci. 2017. Vol. 37, No. 17. P. 4433–4449.
5. Охальников А. Д., Гавриш М. С., Тутукова С. А. и др. Поиск мишеней neurod и их вклад в навигацию аксонов мозолистого тела // Биосистемы: организация, поведение, управление. Н. Новгород, Университет Лобачевского, 2024. 425 с.