



DERLEME/REVIEW

## **Dorsal Nöral Tüpte Nöronal Çeşitliliğin Transkripsiyonel Kontrolü**

Transcriptional Control of Neuronal Diversity in Dorsal Neural Tube

Dilek Şaker<sup>1</sup> , Sait Polat<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Adana, Turkey

### **ABSTRACT**

Neuronal networks in the nervous system play a central role in various behaviors essential for living organisms, such as movement, breathing, posture, and balance. Synaptic connections between different types of neurons during development form the basic architecture of neural networks that facilitate vital functions. The spinal cord contains a balanced number of excitatory (Glutamatergic) and inhibitory (GABAergic) neurons that connect to each other to create neural networks. Studies to date have investigated transcription factor (TF) networks that are expressed and function throughout central nervous system (CNS) development to identify and guide the development of diverse populations of neurons in the spinal cord. The balance between inhibitory and excitatory neurons in the dorsal spinal cord is established early in development in a process dominated by the interplay between basic helix-loop-helix (bHLH) transcriptional activators and a PRDM repressor PRDM13. The bHLH TFs, ASCL1 and PTF1A, initiate excitatory and inhibitory neuron gene expression programs, respectively, while PRDM13 is necessary to silence alternative cell fates. The central premise is that bHLH and PRDM factors sit poised at critical fate choice points in multiple lineages throughout the embryo, including those generating neuronal diversity. Although substantial progress has been made in identifying these factors and their functions in neuronal sub-type specification, the mechanisms how regulate specific gene programs are not yet clear. Uncovering these mechanisms will shed light on future research on the solution of disorder in the development of the nervous system and the treatment of clinical problems resulting from developmental anomalies.

**Keywords:** bHLH transcription factor, Neuronal subtype specification, Neurogenesis.

### **ÖZET**

Sinir sistemindeki nöronal ağlar, canlılar için hayati önem taşıyan; hareket, nefes alma, duruş ve denge gibi çeşitli davranışların yönetiminde merkezi rol oynar. Gelişim sırasında farklı nöron tipleri arasındaki sinaptik bağlantılar, bu hayati işlevleri kolaylaştıran sinir ağlarının temel mimarisini oluşturur. Spinal kord, bu nöronal ağları oluşturmak üzere birbirine bağlanan dengeli sayıda eksitator (Glutamaterjik) ve inhibitör (GABAerjik) nöronları içerir. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda, spinal korddaki çeşitli nöron popülasyonlarının gelişimini tanımlamak ve yönlendirmek için merkezi sinir sistemi (MSS) gelişimi boyunca eksprese olan ve fonksiyon gören transkripsiyon faktör (TF) ağları araştırılmıştır. Dorsal spinal kordda eksitator ve inhibitör nöronlar arasındaki dengenin, erken gelişim aşamasında temel sarmal-döngü-sarmal (bHLH) transkripsiyon aktivatörleri ve PRDM13 repressörü arasındaki etkileşim süreciyle belirlenir. bHLH TF'leri olan ASCL1 ve PTF1A, sırasıyla eksitator ve inhibitör nöron gen ekspresyon programlarını başlatırken, PRDM13, alternatif hücre kaderlerini susturmak için gereklidir. Burada kilit nokta, bHLH ve PRDM faktörlerinin, embriyogenez boyunca progenitör hücrelerde (öncü hücre) nöron çeşitliliğini oluşturmak üzere kritik kader seçim noktalarında eksprese olmasıdır. Nöron alt tiplerinin belirlenmesinde bu faktörlerin işlevleri konusunda önemli ilerlemeler kaydedilmiş olmasına rağmen, belirli gen programlarını nasıl düzenlediği ile ilgili mekanizmalar henüz açık değildir. Bu mekanizmaların ortaya çıkarılması, gelecekte sinir sistemi gelişimindeki bozuklukların çözümüne ve gelişim anomalileri sonucu oluşan klinik problemlerin tedavisine yönelik araştırmalara ışık tutacaktır.

**Anahtar kelimeler:** bHLH transkripsiyon faktörü, Nöronal spesifikasyon, Nörogenesis.

### **Giriş**

Sinir sistemi, embriyonik ektodermin kalınlaşması sonucu oluşan nöral plaktan gelişir. Nöral plağın kenarlarının kıvrılarak yükselmesiyle ortaya çıkan nöral katlantılar, birbirine yaklaşır, nöral tüpü oluşturmak üzere orta hatta kaynaşır. Nöral katlantılar kaynaşmaya başlayıp nöral tüpü oluştururken, bazı nöroepitel



hücreler nöral tüp ve yüzey ektodermi arasında nöral krest olarak kalırlar. Nöral tüpün kapanması öncelikle somitlerin ilk ortaya çıktığı bölgede meydana gelir. Nöral tüpün kranial ucu, yaklaşık 25. günde, kaudal ucu da 28. günde kapanır. Nöral tüpün kaudal kısmından spinal kord gelişirken, kranial kısmından beyin gelişir<sup>1,2,3</sup>. Sinir sisteminin gelişiminde birçok temel embriyonik süreç yer alır. Bunlardan bazıları embriyogenezin belirli aşamalarına hakimdir; ancak diğerleri sadece sınırlı zamanlarda ve kısıtlı bölgelerde meydana gelir. Sinir sisteminin gelişimi uzun yıllardır sinir bilimciler tarafından araştırılmaktadır. Ancak son yıllarda yapılan araştırmalarda, progenitör hücrelerin farklılaştığı ve spesifik hücre kimliklerini kazandığı moleküler mekanizmaların ortaya çıkarılması araştırmacıları oldukça heyecanlandırmıştır<sup>3,4</sup>.

## Dorsal Nöral Tüp Gelişimi

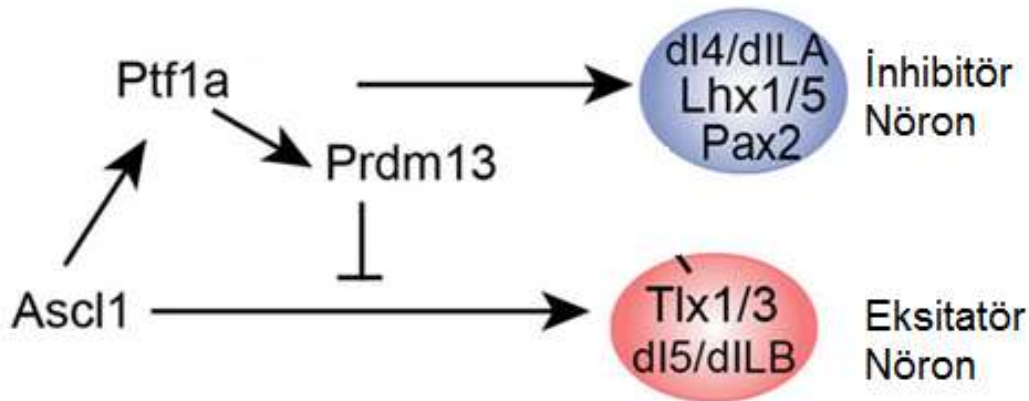
Farklı dinamik süreçler, spinal kord nörogenezinin ve nöronal spesifikasyonun erken aşamalarında gelişen nöronların sayısının ve çeşidinin belirlenmesinde rol oynamaktadır. Bu süreçler, gelişim sırasında eksprese olan TF'leri arasındaki etkileşimler, TF'ler arasındaki çapraz baskılama mekanizmaları, nörogenez zamanlamasının düzenlenmesi ve nöronal kimliğe özgü TF uyaranlı gen ekspresyonlarını kapsamaktadır. Dorsal nöral tüpte farklı nöron çeşitlerini oluşturan bu gelişimsel mekanizmalar günümüzde yoğun bir şekilde çalışılmaktadır. Bununla birlikte, henüz çözüm bekleyen çok önemli sorular da bulunmaktadır. Bu nöronların oluşumları ile işlevleri arasında nasıl bir ilişki vardır? Özellikle son yıllarda, farklı moleküler biyolojik tekniklerin kullanılmasıyla birlikte, çeşitli progenitör popülasyonların soyu yetişkinliğe kadar izlenebilmektedir. Bu genetik teknikler, farklı progenitör alanlarda gelişen nöronların, somatosensasyonun farklı yönlerine katkıda bulunan spinal nöronları nasıl oluşturduğunu anlamayı sağlamaktadır<sup>5</sup>. Çalışmalarda kullanılan dorsal nöral tüp, nöral progenitörlerin, transkripsiyonel aktivatörlerin ve inhibitörlerin karmaşık etkileşimleri yoluyla çeşitli nöron tiplerine nasıl farklılaştığını anlamak ve hücre kaderi süreçlerini incelemek için mükemmel bir model sistemdir<sup>6,7</sup>.

## Nöron Farklanmasında Rol Oynayan Transkripsiyon Faktörleri

Dorsal spinal korddaki nöronlar, somatosensoryal bilginin ilk entegrasyonunu sağlar ve periferiden gelen uyarılara uygun fizyolojik yanıtı düzenlemek ve koordine etmek için spinal kord motor nöronlarına ve daha yüksek beyin merkezlerine duyuşal bilgi ileten çeşitli nöronlardan oluşur<sup>8,9</sup>. Periferden gelen birincil (primer) duyuşal aksınlar, dorsal spinal korda dorsal kök yoluyla girer ve burada somatosensoryal bilginin işlenmesi ve entegrasyonunun ilk aşamasını gerçekleştiren projeksiyon nöronları, internöronlar ve hatta doğrudan motor nöronlarla sinaps yapar<sup>10</sup>. Somatosensoryal bilginin doğru şekilde işlenmesi, dorsal spinal korddaki eksitator (glutamaterjik) ve inhibitör (GABAerjik) nöronlar arasındaki dengenin doğru olmasına bağlıdır<sup>11</sup>. Gelişmekte olan sinir sisteminde, eksitator ve inhibitör nöronların belirli nörogenez süreçlerini etkinleştiren veya baskılayan TF'lerinin kombinasyonlarına dayanan spesifikasyonu önemlidir. Dorsal spinal kordda, bHLH ve homeodomain (HD) ailelerine ait transkripsiyon faktörleri, doğru sayıda ve çeşitte nöronun üretilmesinde özellikle önemlidir<sup>12-16</sup>. Spinal korddaki eksitator ve inhibitör nöronlar, progenitör hücrelerinden köken alır ve bu hücreler dorsal nöral tüpün ventriküler bölgesinde bulunur<sup>17</sup>. Bu progenitör hücreler, eksprese edilen bHLH transkripsiyon faktörlerine bağlı olarak her iki sınıf nöronu da oluşturma kapasitesine sahiptir<sup>18,19</sup>. Örneğin, bHLH faktörleri olan ASCL1 veya ATOH1'in ekspresyonu, eksitator nöronların oluşumuna neden olurken<sup>14</sup>, bHLH faktörü olan PTF1A, inhibitör nöronların oluşumu için gereklidir. PTF1A yokluğunda fazla sayıda eksitator nöron oluşur. Dorsal spinal kordda bulunan tüm inhibitör nöronlar, PTF1A eksprese eden popülasyondan türemiştir. Burada, PTF1A dorsal spinal kordda eksitator soydaki genleri baskılayabilmektedir<sup>13</sup>. Dorsal spinal kord gelişiminde, bHLH TF'leri olan MASH1 (ASCL1) ve MATH1 (ATOH1)'in nöronal farklılaşmada rol oynar ve nöral tüpte farklı internöron alt tiplerinin oluşumunu indükler<sup>20</sup>. Ancak, MASH1 ve MATH1'in nöronal farklılaşmayı hangi mekanizmalar üzerinden gerçekleştirdiği ve daha yüksek düzeyli transkripsiyonel kompleksler oluşturmada diğer ko-faktörlerin rolü bilinmemektedir. Geç embriyonik dönemde dorsal spinal kordda yapılan bir diğer araştırmada, eksitator ve inhibitör nöronları belirleyen iki bHLH transkripsiyon faktörü olan ASCL1 ve PTF1A'nın farklı fonksiyonlara sahip olduklarını belirlenmiştir<sup>11</sup>. Araştırmacılar, aynı transkripsiyon ailesine ait ASCL1 ve PTF1A'nın farklı nöron tiplerini oluşturabilmesinin, ASCL1 ve PTF1A'nın fonksiyonlarının zamanlamasındaki farklılıklardan ve DNA bağlanma dizilerindeki farklı tercihlerinden kaynaklandığını vurgulamışlardır. Çalışmalarda, spinal kord nöron popülasyonlarında tanımlanan TF'ler genellikle tek statik

bir şekilde gösterilse de TF ekspresyonlarının dinamik ve çoğu durumda geçici olduğu unutulmamalıdır. Bu nedenle, bir TF'nin bir aşamada soy belirteci olarak işlev görmesi, soyun gelişimi boyunca bu işleve hizmet ettiği anlamına gelmemektedir<sup>5</sup>. bHLH transkripsiyon faktörleri, fonksiyona uygun belirli sayıda ve çeşitte nöron üretmek için kritik farklanma noktalarında bulunur. Bir hücrenin kaderini yönlendirebilen bir transkripsiyon faktörü iki aktivite gerektirir; soya özgü gen ekspresyonunu aktive etmesi ve alternatif soydaki genlerin ekspresyonunu baskılaması. Nöronal alt tip spesifikasyonundaki bHLH faktörleri için bu fonksiyonlar, nöronal çeşitlilik oluşturmada temel unsurdur<sup>17</sup>.

Hücre kaderini düzenleyen bir diğer önemli faktör PRDM'dir. PRDM transkripsiyon faktör ailesi, bir PR domaini ve değişken sayıda çinko parmak domainlerinden oluşur<sup>21,22</sup>. PRDM faktörleri, transkripsiyonu modüle etmek için çeşitli mekanizmalar kullanır ve hücre proliferasyonunu ve hücre tipi spesifikasyonunu kontrol etmek için progenitör popülasyonlarda fonksiyon görür. Örneğin, beyin korteks tabakasında nöronların doğru hedeflenmesini sağlamak için PRDM8'in, Kadherin-11'i düzenlediği bildirilmiştir<sup>23</sup>. PRDM14'ün, zebra balığında motor nöronların doğru akson büyümesini sağlamak için Isl1'i düzenlediği bildirilmiştir<sup>24</sup>. PRDM13, retina da amakrin internöronları belirlemek için işlev görür<sup>25</sup>. PRDM ailesi üyelerinin nöral gelişimin önemli düzenleyicileri olarak ortaya çıkmasına rağmen, merkezi sinir sistemi (MSS)'nde hücre spesifikasyonu ve farklılaşmasındaki rolleri hakkında bilgiler kısıtlıdır. PRDM13'ün GABAerjik nöron oluşumunu indüklerken buna karşın glutamaterjik nöron oluşumunu baskılar<sup>17</sup>. Ayrıca, PRDM13'ün glutamaterjik nöron belirteç genleri olan *Tlx1* ve *Tlx3*'ü doğrudan baskıladığı ve ASCL1'in *Tlx3* geni üzerindeki transkripsiyonel aktivitesini susturmak için ASCL1 ile fiziksel olarak etkileşime girdiğini öne süren bir mekanizmayı da ortaya koymuşlardır. Bulgular birlikte değerlendirildiğinde, PRDM13'ün hücre kaderi kararlarını yöneten bHLH ve HD transkripsiyon faktörü kaskadının merkezinde olduğu ve PRDM13'ün, somatosensoriyal bilgi işleme için gerekli olan eksitator ve inhibitör nöron dengesinde görev aldığı sonucuna varılmıştır (Şekil 1). PRDM faktörleri, transkripsiyonu modüle etmek için çeşitli mekanizmalar kullanır ve hücre soy kararlarını kontrol etmek için progenitör popülasyonlarda önemli ölçüde fonksiyon görür<sup>17</sup>. Bununla birlikte, PRDM13'ün, nöral bHLH faktörlerinin aktivitesini nasıl baskıladığı henüz bilinmemektedir. Bazı PRDM proteinleri, proteinin PR alanına bağlı olarak histon metiltransferaz aktivitesi yoluyla fonksiyon yapmaktadır<sup>26-28</sup>. Bu nedenle, PRDM13'ün de histon metiltransferaz aktivitesine sahip olabileceği öne sürülmekle birlikte henüz bu *in vivo* çalışmalarla doğrulanmamıştır. Araştırmacılar, PRDM13'ün baskılama fonksiyonunu hangi mekanizmalar üzerinden gerçekleştirdiğinin belirlenmesi gerektiğini ve bunun için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunu vurgulamışlardır<sup>29,30</sup>.



Şekil 1. Dorsal spinal kordda eksitator / inhibitör nöronların gelişiminde işlev gören TF ağını özetleyen diyagram<sup>11</sup>.

Literatürdeki tüm bu çalışmalar birlikte değerlendirildiğinde, dorsal spinal kord gelişiminde TF'lerinin nöronal çeşitliliğin oluşumunda rol oynadıklarını gösterilmiştir; ancak bu TF'lerinin spesifik gen hedeflerini nasıl seçip düzenlediği hala bilinmemektedir. Son dönem genomik yöntemlerdeki gelişmeler özellikle ChIP seq ve snATAC-seq yöntemlerinin geliştirilmesi bu soruların cevaplarını bulmayı kolaylaştırmaktadır. Bu yöntemlerin uygulanması sonucunda yalnızca

sinir sistemi gelişimi değil, aynı zamanda diğer sistemlerin oluşumu ve hücre spesifikasyonunda, TF'lerinin spesifik gen hedeflerini nasıl seçip düzenledikleri de açıklanabilecektir<sup>11</sup>. TF'lerinin nöronal farklılaşmayı ve çeşitliliği nasıl düzenlediklerini anlamaya odaklanmanın, kök hücre biyolojisi ve kanser tedavisinde doğrudan etkileri olabilecektir. Bunun bir örneği ASCL1'dir; nöronal farklılaşmada önemli bir TF olan ASCL1 ekspresyonunun küçük hücreli akciğer karsinomunda tümör büyümesine yol açtığını bildirmiştir<sup>31</sup>. Diğer bir çalışmada, glioblastoma fare modelinde, ASCL1 baskılanmasının glioblastoma proliferasyonunu önemli ölçüde azalttığını ve hayatta kalma süresini de arttırdığı tespit edilmiştir<sup>32</sup>.

Dorsal spinal kordda eksitator ve inhibitör nöronlar arasındaki dengenin, erken gelişim aşamasında bHLH transkripsiyon aktivatörleri (ASCL1 ve PTF1A) ve PRDM13 repressörü arasındaki etkileşim süreciyle belirlenir<sup>30</sup>. PRDM13'ün, dorsal spinal kord gelişimi sırasında nöronal spesifikasyonun belirlenmesinde gerekli olan bHLH transkripsiyonel faktörlerin aktivitesini baskıladığı tespit edilmiştir. Nöron çeşitliliğine yol açan genetik programların ortaya çıkarılması, hücre kaderinin belirlenmesi ve nöronal alt tip spesifikasyonunun transkripsiyonel kontrolünü anlamayı sağlamanın yanı sıra nöronal bozuklukların altında yatan mekanizmaları da anlamak için temel oluşturacaktır. Nöronal ağların nasıl oluştuğunu ve bağlandığını bilmek, nöropatik durumları, spinal kord hasarları ve diğer nörodejeneratif hastalıklar için etkili tedavi yöntemlerinin geliştirilmesini sağlayacaktır.

## Sonuç

Dorsal spinal kordda nöronal ağların nasıl oluştuğunu ve nöronların spesifik fonksiyonları nasıl kazandığını anlamak için ileri çalışmalar yapılması gerekmektedir. Bu çalışmalar, ağrı, dokunma ve kaşıntı gibi farklı duyu modaliteler arasında ne kadar etkileşim olduğunu ve bunların duyu algımızı nasıl şekillendirdiğini aydınlatmaya yardımcı olacaktır. Ayrıca, dorsal spinal korddaki farklı ağların nasıl yönlendirildiği, ventral spinal kordun ve beyin motor ağlarının nasıl etkilendiği gibi önemli bir soru henüz tam olarak cevaplanmamıştır. Önümüzdeki 10 yıl içinde, somatosensory devrelerin gelişimi ve işleyişi hakkında büyük ilerlemeler kaydedilmesi beklenmektedir<sup>5</sup>. Gelecekte yapılacak araştırmalar, nöron popülasyonlarını dorsal-ventral ve rostral-kaudal eksenlerde koordine eden gelişimsel mantık nedir? Dahası, bir progenitor popülasyondan köken alan farklı nöron çeşitlerinin fonksiyonları nasıl belirlenir? Belirli bir progenitor popülasyondan kaç farklı nöron çeşidi farklıdır? Şeklindeki sorular cevap bulacaktır. Gerçekten de dorsal spinal korddaki nöron popülasyonlarının moleküler ve gelişimsel olarak tanımlanması, ağrı ve proprioze gibi belirli somatosensory davranışlara aracılık eden mikro devrelerin ayırt edilmesini sağlayacaktır. Benzer şekilde, ventral spinal korddaki hücre popülasyonunun kapsamlı moleküler analizi de benzersiz fizyolojik özelliklere ve bağlantılara sahip nöronların ortaya çıkarılmasına sebep olacaktır.

## Kaynaklar

1. Moore KL, Persaud TVN, Torchia MG. Klinik Yönleriyle İnsan Embriyolojisi, 8. Baskı (Ed H Dalçık): 382-6. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi. 2016.
2. Sadler TW. Medikal Embriyoloji, 13. Baskı (Ed AC Başaklar): 306-42. Ankara: Palme Yayıncılık. 2017.
3. Carslon BM. İnsan Embriyolojisi ve Gelişim Biyolojisi, 6. Baskı (Eds FF Kaymaz, P Atilla, EB Zırh): 205-40 İstanbul: Güneş Tıp Kitapevleri. 2022
4. Lai HC and Johnson JE. Neurogenesis or Neuronal Specification: Phosphorylation Strikes Again! Neuron. 2008;58:26-33.
5. Lai HC, Seal RP, Johnson JE. Making sense out of spinal cord somatosensory development. Development. 2016;143:3434-8.
6. Deneris ES and Hobert O. Maintenance of postmitotic neuronal cell identity. Nature Neuroscience. 2014;17:899-907.
7. Matisse MP. Molecular genetic control of cell patterning and fate determination in the developing ventral spinal cord. Wiley Interdisciplinary Reviews: Developmental Biology. 2013;2:419-25.
8. Liu Y and Ma Q. Generation of somatic sensory neuron diversity and implications on sensory coding. Curr. Opin. Neurobiol. 2011;21:52-60.
9. Ross SE. Pain and itch: insights into the neural circuits of aversive somatosensation in health and disease. Curr. Opin. Neurobiol. 2011;21:880-7.
10. Todd AJ. Neuronal circuitry for pain processing in the dorsal horn. Nat. Rev. Neurosci. 2010;11:823-36.
11. Borromeo MD, Meredith DM, Castro DS, Chang JC, Tung KC, Guillemot F et al. Correction: A transcription factor network specifying inhibitory versus excitatory neurons in the dorsal spinal cord. Development. 2017;144:2539.
12. Cheng L, Samad OA, Xu Y, Mizuguchi R, Luo P, Shirasawa S, et al. Lbx1 and Tlx3 are opposing switches in determining GABAergic versus glutamatergic transmitter phenotypes. Nat. Neurosci. 2005;8:1510-5.

13. Glasgow SM, Henke RM, Macdonald RJ, Wright CVE., Johnson JE. Ptf1a determines GABAergic over glutamatergic neuronal cell fate in the spinal cord dorsal horn. *Development*. 2005;132:5461-9.
14. Helms AW, Battiste J, Henke RM, Nakada Y, Simplicio N, Guillemot F. Sequential roles for Mash1 and Ngn2 in the generation of dorsal spinal cord interneurons. *Development*. 2005;132:2709-19.
15. Mizuguchi R, Kriks S, Cordes R, Gossler A, Ma Q, Goulding M. Ascl1 and Gsh1/2 control inhibitory and excitatory cell fate in spinal sensory interneurons. *Nat. Neurosci*. 2006;9:770-8.
16. Wildner H, Müller T, Cho SH, Bröhl D, Cepko CL, Guillemot F et al. dILA neurons in the dorsal spinal cord are the product of terminal and non-terminal asymmetric progenitor cell divisions, and require Mash1 for their development. *Development*. 2006;133:2105-13.
17. Chang JC, Meredith DM, Mayer PR, Borromeo MD, Lai HC, Ou Y et al. Prdm13 mediates the balance of inhibitory and excitatory neurons in somatosensory circuits. *Dev Cell*. 2013;25:182-95.
18. Helms AW and Johnson JE. Specification of dorsal spinal cord interneurons”, *Current Opinion in Neurobiology*. 2003;13:42-9.
19. Zhuang B and Sockanathan S. Dorsal-ventral patterning: a view from the top. *Current Opinion in Neurobiology*. 2006;16:20-4.
20. Nakada Y, Hunsaker TL, Henke RM, Johnson JE. Distinct domains within Mash1 and Math1 are required for function in neuronal differentiation versus neuronal cell-type specification. *Development*. 2004;131:1319-30.
21. Fog CK, Galli GG, Lund AH. PRDM proteins: Important players in differentiation and disease. *Bioessays*. 2012;34:50-60.
22. Hohenauer T and Moore AW. The Prdm family: expanding roles in stem cells and development. *Development*. 2012;139:2267-82.
23. Ross SE, McCord AE, Jung C, Atan D, Mok SI, Hemberg M et al. Bhlhb5 and Prdm8 form a repressor complex involved in neuronal circuit assembly. *Neuron*. 2012;73:292-303.
24. Liu C, Ma W, Su W, Zhang J. Prdm14 acts upstream of islet2 transcription to regulate axon growth of primary motoneurons in zebrafish. *Development*. 2012;139:4591-600.
25. Watanabe S, Sanuki R, Sugita Y, Imai W, Yamazaki R, Kozuka T et al. Prdm13 regulates subtype specification of retinal amacrine interneurons and modulates visual sensitivity. *Journal of Neuroscience*. 2015;35:8004-20.
26. Eram MS, Bustos SP, Lima-Fernandes E, Siarheyeva A, Senisterra G, Hajian T et al. Trimethylation of histone H3 lysine 36 by human methyltransferase PRDM9 protein. *Journal of Biological Chemistry*. 2014;289:12177-88.
27. Pinheiro I, Margueron R, Shukeir N, Eisold M, Fritsch C, Richter FM et al. Prdm3 and Prdm16 are H3K9me1 methyltransferases required for mammalian heterochromatin integrity. *Cell*. 2012;150:948-60.
28. Wu H, Mathioudakis N, Diagouraga B, Dong A, Dombrowski L, Baudat F et al. Molecular basis for the regulation of the H3K4 methyltransferase activity of PRDM9. *Cell Reports*. 2013;5:13-20.
29. Hanotel J, Bessodes N, Thelie A, Hedderich M, Parain K, Driessche BV et al. The Prdm13 histone methyltransferase encoding gene is a Ptf1a-Rbpj downstream target that suppresses glutamatergic and promotes GABAergic neuronal fate in the dorsal neural tube. *Developmental Biology*. 2014;386, 340-57.
30. Mona B, Uruena A, Kollipara RK, Ma Z, Borromeo MD, Chang JC et al. Repression by PRDM13 is critical for generating precision in neuronal identity. *eLife*. 2017;6:e25787.
31. Olsen RR, Ireland AS, Kastner DW, Groves SM, Spainhower KB, Pozo K et al. ASCL1 represses a SOX9+ neural crest stem-like state in small cell lung cancer. *Genes Dev*. 2021;35:847-69.
32. Vue TY, Kollipara RK, Borromeo MD, Smith T, Mashimo T, Burns DK et al. ASCL1 regulates neurodevelopmental transcription factors and cell cycle genes in brain tumors of glioma mouse models. *Glia*. 2020;68:2613-30.

**Correspondence Address / Yazışma Adresi**

Dilek Şaker  
Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi,  
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı  
Adana, Turkey  
e-mail: dsaker@cu.edu.tr

**Geliş tarihi/ Received:** 08.07.2023**Kabul tarihi/Accepted:** 17.08.2023