

DOI: 10.25205/978-5-4437-1843-9-276

ВЛИЯНИЕ ИЗОФОРМ STEP61 И STEP46 НА НОРМАЛЬНОЕ И ПАТОЛОГИЧЕСКОЕ ПОВЕДЕНИЕ И РЕГУЛЯЦИЮ BDNF/ERK/NMDA-СИГНАЛИНГА В ГИППОКАМПЕ МЫШЕЙ***THE EFFECT OF STEP61 AND STEP46 ISOFORMS ON THE NORMAL AND PATHOLOGICAL BEHAVIOR, AS WELL AS THE REGULATION OF BDNF/ERK/NMDA SIGNALING, IN THE HIPPOCAMPUS OF MICE**

А. Я. Родный, К. П. Черендина, Д. В. Базовкина

Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск

A. Ya. Rodnyy, K. P. Cherendina, D. V. Bazovkina

Institute of Cytology and Genetics SB RAS, Novosibirsk

✉ arodnyi@bionet.nsc.ru

Аннотация

Изучена роль изоформ STEP61 и STEP46 в регуляции поведения и нейропластичности. Сверхэкспрессия изоформ в гиппокампе мышей с нокаутом *Ptpn5* выявила их функциональную специализацию: STEP61 регулирует NMDA-рецепторы и BDNF/TrkB-сигналинг, STEP46 влияет на ERK-каскад. Обе изоформы при сверхэкспрессии вызывают снижение двигательной активности, но различно влияют на стереотипное поведение и пространственную память.

Abstract

The role of STEP61 and STEP46 isoforms in behavior and neuroplasticity regulation was studied. Overexpression of isoforms in hippocampus of *Ptpn5* knockout mice revealed their functional specialization: STEP61 regulates NMDA receptors and BDNF/TrkB signaling, STEP46 affects ERK cascade. Both isoforms when overexpressed reduce locomotor activity but differently affect stereotypic behavior and spatial memory.

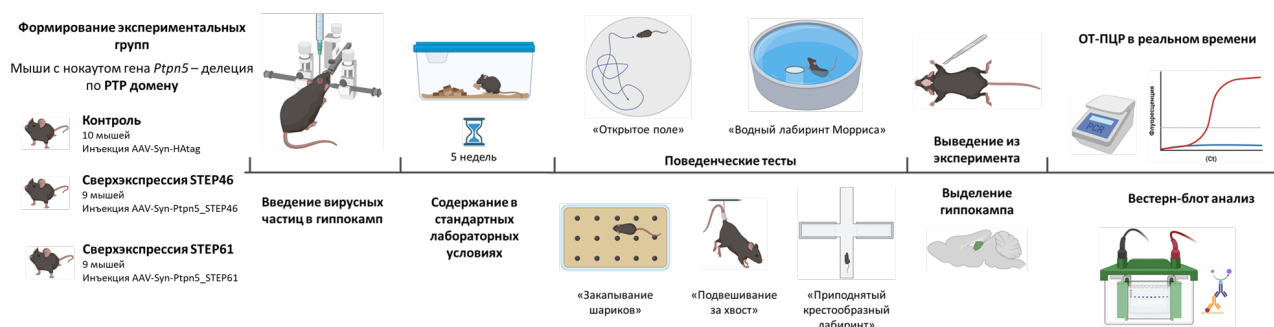
Аномалии передачи глутаматергических сигналов и нейротрофического сигнального пути BDNF-TrkB часто связывают с нарушениями когнитивных и эмоциональных функций при нейропсихиатрических расстройствах. Стриатумспецифичная протеинтирозинфосфатаза (STEP, кодируется геном *Ptpn5*) — нерецепторная тирозиназная фосфатаза, представленная во многих областях мозга двумя основными изоформами: STEP61 и STEP46. STEP регулирует синаптическую пластичность через дефосфорилирование NMDA-рецепторов и ERK1/2-киназы, что влияет на синаптическую передачу и внутриклеточную сигнализацию. Изменения активности STEP ассоциированы с различными нейропсихическими и нейродегенеративными заболеваниями. Различия в локализации и структуре STEP61 и STEP46 предполагают их специфические роли в регуляции нейропластичности и когнитивных функций, что открывает новые терапевтические перспективы. Несмотря на значительное количество работ, посвященных общему эффекту STEP, сравнительная роль изоформ в регуляции поведения и внутриклеточной передачи сигналов остается слабо изученной.

Цель исследования — изучение эффектов сверхэкспрессии изоформ STEP61 и STEP46 в гиппокампе мышей с нокаутом гена *Ptpn5* на различные виды поведения и молекулярные механизмы ERK/NMDA- и BDNF-сигналинга. Сверхэкспрессия каждой изоформы была достигнута с использованием аденоассоциированных векторов (AAV). Эксперименты проводили на самцах мышей, которые были разделены на три группы: STEP_KO (контрольная группа, введение AAV-Syn-HAtag), STEP46 (AAV-Syn-Ptpn6_STEP46) и STEP61 (AAV-Syn-Ptpn5_STEP61). Поведение оценивали в тестах «открытое поле», «приподнятый крестообразный лабиринт», «закапывание шариков», «подвешивание за хвост» и «водный лабиринт Морриса». Экспрессию генов в гиппокампе определяли методом количественной ОТ-ПЦР в реальном времени, уровни белков и их фосфорилирования — методом вестерн-блот анализа (см. рисунок). Статистическую обработку данных проводили с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) с последующим *post hoc* сравнением по Фишеру.

Поведенческий анализ показал, что экспрессия обеих изоформ STEP снижает двигательную активность мышей в тесте «открытое поле», при этом у STEP61 также значимо уменьшается время груминга. В тесте «закапывание шариков» группа STEP61 демонстрировала более выраженное стереотипное поведение по сравнению с STEP46 и контролем. В тесте «водный лабиринт Морриса» все группы успешно обучались по сравнению с первым днем, однако на пятый день теста только группы STEP_KO и STEP_61 показали пространственное предпо-

* Исследование выполнено при поддержке бюджетного проекта FWNR-2025-0021.

© А. Я. Родный, К. П. Черендина, Д. В. Базовкина, 2025



Дизайн эксперимента

чтение целевого сектора. Анализ экспрессии широкой панели генов, связанных с нейропластичностью, синаптической передачей и сигнальными путями, выявил значимые изменения только в экспрессии гена *Ntrk2* (кодирует TrkB рецептор) при сверхэкспрессии STEP61. Вестерн-блот анализ показал дифференциальное влияние изоформ на фосфорилирование ключевых сигнальных белков: STEP46 снижала уровень p-ERK1/2, тогда как STEP61 специфически уменьшала фосфорилирование NMDA-рецепторов по сравнению с другими группами.

Таким образом, впервые показана функциональная специализация изоформ STEP в регуляции поведения и синаптической пластичности. STEP61 преимущественно регулирует активность NMDA-рецепторов и BDNF/TrkB-сигналинг, тогда как STEP46 влияет на внутриклеточные каскады, включая MAPK/ERK и CREB-зависимую транскрипцию. Эти данные подчеркивают необходимость дальнейших исследований роли изоформ STEP в нейропсихических заболеваниях, связанных с нарушением пластичности и когнитивных функций.