

Влияние функционального нокаута гена *Ptpn5*, кодирующего стриатумспецифичную протеинтирозинфосфатазу STEP, на поведение мышей

Москалюк В.С.*, Комлева П.Д., Хощкин Н.В., Базовкина Д.В., Куликова Е.А.

Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск, Россия

* moskaliukvs@bionet.nsc.ru

Ключевые слова: стриатумспецифичная протеинтирозинфосфатаза STEP; нокаут; нейропластичность; поведение; мыши

Мотивация и цель: Стриатумспецифичная протеинтирозинфосфатаза STEP, кодируемая геном *Ptpn5*, участвует в ключевых сигнальных каскадах нервной клетки, регулирующих процессы нейропластичности, и связана с глутамат-, дофамин- и серотонинергическими системами мозга. Известна роль данной фосфатазы в патогенезе ряда нейродегенеративных и психических заболеваний, таких как болезни Альцгеймера, Паркинсона, Хантингтона, а также шизофрении и депрессии [1]. Более того, ингибитор белка STEP оказывал анксиолитическое, антиагрессивное и антидепрессантное действия [2, 3], а также корректировал поведение животных в моделях нейродегенеративных заболеваний. Эти данные указывают на возможное участие фосфатазы STEP в регуляции когнитивных функций и поведения. Целью работы было исследовать влияние функционального нокаута гена *Ptpn5* на поведение мышей.

Методы и алгоритмы: В работе использовались половозрелые (возраст 2 месяца) самцы мышей линии C57BL/6 и мыши с нокаутом гена *Ptpn5* (STEP KO, *Ptpn5*^{-/-}). У линии мышей STEP KO делеция в гене *Ptpn5* приводит к разрушению фосфатазного домена в продукте гена. Поведение животных оценивалось в тестах: открытое поле, приподнятый крестообразный лабиринт, закапывание шариков, новый объект, ротарод, водный лабиринт Морриса, трехкамерный социальный тест и тест на социальное взаимодействие.

Результаты: В тесте «открытое поле» мыши с нокаутов гена *Ptpn5* не отличались от мышей дикого типа по двигательной и исследовательской активности, но в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт» они проводили больше времени в открытых рукавах, что говорит о сниженной тревожности, и чаще свешивались с открытых рукавов, что указывает на повышенную исследовательскую активность. Мыши STEP KO закапывали меньше шариков, что говорит о сниженном стереотипном поведении. В тесте «водный лабиринт Морриса» на пространственное обучение группе мышей с нокаутом в фазе обучения требовалось больше времени, чтобы найти платформу, а на пятый контрольный день они проводили меньше времени в целевой зоне, чем мыши дикого типа. Это говорит о пагубном влиянии дисфункции фосфатазы STEP на пространственную память. Нами не было выявлено влияния нокаута гена *Ptpn5* на социальное поведение, на моторную активность в тесте «ротарод» и на память в тесте «новый объект».

Выводы: Таким образом, функциональный нокаут гена *Ptpn5* увеличил исследовательское и снизил тревожное и стереотипное поведение мышей. В то же

время дисфункция фосфатазы STEP пагубно отразилась на пространственном обучении и памяти.

Финансирование: Исследования выполнены при поддержке бюджетного проекта FWNR-2022-0010.

Effects of functional knockout of *Ptpn5* gene, encoding striatal-enriched protein tyrosine phosphatase, on behavior of mice

Moskaliuk V.S.*, Komleva P.D., Khotskin N.V., Bazovkina D.V., Kulikova E.A.

Institute of Cytology and Genetics, SB RAS, Novosibirsk, Russia

* *moskaliukvs@bionet.nsc.ru*

Key words: striatal-enriched protein tyrosine phosphatase STEP; knockout; neuroplasticity; behavior; mice

Motivation and Aim: Striatal-enriched protein tyrosine phosphatase STEP, encoded by the *Ptpn5* gene, is one of the key signalling molecules regulating neuroplasticity and is connected to the glutamate-, dopamine- and serotonergic systems. STEP is known to take part in the pathogenesis of a number of neurodegenerative and mental diseases such as Alzheimer's, Parkinson's, Huntington's, schizophrenia and depression [1]. Furthermore, the STEP inhibitor exerted anxiolytic, antiaggressive and antidepressant actions [2, 3], as well as corrected pathological behavior in animal models of neurodegenerative diseases. These data indicate possible involvement of STEP phosphatase in the regulation of cognitive functions and behaviors. The goal of this study was to investigate the effect of functional knockout of the *Ptpn5* gene on the behavior of mice.

Methods and Algorithms: The study was conducted on mature (2-month-old) male mice of the C57BL/6 strain and mice with the knockout of the *Ptpn5* gene (STEP KO, *Ptpn5*^{-/-}). In the STEP KO mice, the deletion in the *Ptpn5* gene leads to the destruction of the phosphatase domain in the resulted protein. Animal behavior was assessed in following tests: open field, elevated plus maze, marble burial, novel object, rotarod, Morris water maze, three-chamber test and social interaction test.

Results: In the open field test mice with the knockout of the *Ptpn5* gene did not differ from wild type mice in motor and research activity, but in the elevated plus maze test they showed reduced anxiety-like behavior and increased research activity. STEP KO mice buried fewer marbles, suggesting decreased stereotypical behavior. In the Morris water maze, a group of mice with a knockout on average took longer to find the platform, and on the 5th test day they spent less time in the target area than the wild type mice. This suggests that STEP phosphatase dysfunction has a detrimental effect on spatial memory. We have not found any influence of the *Ptpn5* gene knockout on social behavior, motor activity in the rotarod test and memory in the novel object test.

Conclusion: Thus, functional knockout of the *Ptpn5* gene increased the research activity and reduced anxiety and stereotypical behavior in mice. At the same time, the dysfunction of STEP phosphatase adversely affected spatial learning and memory.

Funding: This work was supported by a Basic Research Project for a Young Researcher FWNR-2022-0010.

Список литературы/References

1. Mahaman Y.A.R., Huang F., Embaye K.S., Wang X., Zhu F. The implication of STEP in synaptic plasticity and cognitive impairments in alzheimer's disease and other neurological disorders. *Front Cell Dev Biol.* 2021;9:680118
2. Moskaliuk V.S., Kozhemyakina R.V., Bazovkina D.V. et al. On an association between fear-induced aggression and striatal-enriched protein tyrosine phosphatase (STEP) in the brain of Norway rats. *Biomed Pharmacother.* 2022;147:112667
3. Kulikova E.A., Khotskin N.V., Illarionova N.B. et al. Inhibitor of striatal-enriched protein tyrosine phosphatase, (TC-2153), produces antidepressant-like effect and decreases functional activity and protein Level of 5-HT_{2A} receptor in the brain. *Neuroscience.* 2018;394:220-231