

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О РОЛИ СТРИАТУМСПЕЦИФИЧНОЙ ПРОТЕИНТИРОЗИНФОСФАТАЗЫ STEP В РЕГУЛЯЦИИ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ И НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ПРОЦЕССОВ В МОЗГЕ

© 2024 г. В. С. Москалюк¹, *, А. В. Куликов¹, В. С. Науменко¹, Е. А. Куликова¹

¹Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск, Россия

*E-mail: v.moskaluk@alumni.nsu.ru

Поступила в редакцию 30.06.2024 г.

После доработки 01.08.2024 г.

Принята к публикации 10.08.2024 г.

Стриатумспецифичная протеинтироизинфосфатаза (STEP) – это внутриклеточный белок, который участвует в ключевых сигнальных каскадах нервной клетки. Регулируя локализацию на мембране глутаматных рецепторов и активность ряда сигнальных киназ, STEP влияет на процессы нейропластичности и работы синапсов, участвует в регуляции поведения, когнитивных функций и памяти. STEP может выступать посредником между нейротрофической, дофамин- и глутаматергическими системами мозга. Нарушения экспрессии и работы этого белка наблюдаются в ряде нейродегенеративных и психических заболеваний, а также при старении и черепно-мозговых травмах. При болезнях Альцгеймера и Паркинсона, а также синдроме ломкой X-хромосомы наблюдается повышение активности и экспрессии STEP в мозге пациентов и в моделях этих заболеваний на животных. Существуют данные об участии этой фосфатазы в механизмах депрессии, расстройств аутистического спектра, шизофрении и тревожности, однако разные модельные объекты и условия экспериментов дают противоречивые результаты. STEP играет модулирующую роль в ответе нервной системы на травмы мозга, ишемический инсульт, эпилептические припадки и стрессовое воздействие. В связи с участием STEP в патогенезе множества заболеваний нервной системы, эта фосфатаза активно изучается на протяжении последнего десятилетия. В этой обзорной работе мы подробно рассмотрели имеющиеся данные о роли STEP в ЦНС, в механизмах развития заболеваний и в реакции нервных клеток на повреждающие воздействия.

Ключевые слова: стриатумспецифичная протеинтироизинфосфатаза STEP, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, болезнь Хантингтона, синдром ломкой X-хромосомы, депрессия, тревожность, агрессия, шизофрения, аутизм, эпилепсия, ишемия, старение, стресс, черепно-мозговые травмы

DOI: 10.31857/S1027813324040042, EDN: EHGKMT

Список использованных сокращений

- А β – Амилоид бета
AMPA – Рецептор α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты
BDNF – Нейротрофический фактор мозга
CREB – Транскрипционный фактор cAMP response element-binding protein
D2R – Рецептор дофамина 2-го типа
DARPP-32 – Фосфатаза, регулируемая дофамином и цАМФ
ERK – Киназа, регулируемая внеклеточным сигналом
FMRP – Белок Fragile X mental retardation protein

Fyn – Нерецепторная тирозинкиназа src-семейства

- GluA2 – Субъединица AMPA рецептора
GluN2B – Субъединица NMDA рецептора
HTT – Белок хантингтин
MAPK – Семейство активируемых митогеном протеинкиназ
mGluR – Метаботропный рецептор глутамата
nAChR – Никотиновый рецептор ацетилхолина
NMDA – Рецептор глутамата, селективно связывающий N-метил-D-аспартат
p38 – Киназа из семейства MAP-киназ
PKA – Протеинкиназа А
PP1 – Протеининфосфатаза 1

PP2B – Протеинфосфатаза 2B, кальциневрин

Ptpn5 – Ген, кодирующий фосфатазу STEP

Pyk2 – Богатая пролином тирозинкиназа 2

shPHK – Малые РНК, образующие шпильки

SPIN90 – Фактор, регулирующий полимеризацию актина

STEP – Стриатумспецифичная протеинтиро-
зинфосфатаза

TC-2153 – 8-(трифторметил)-1,2,3,4,5-бензо-
пентатиепин-6-амин

TrkB – Тропомиозиновый тирозинкиназный
рецептор типа В

ВВЕДЕНИЕ

В 1991 году Paul Lombroso с коллегами впервые обнаружили мРНК гена *Ptpn5*, кодирующего фосфатазу STEP в мозге крыс [1]. Ее наибольшее количество определялось в стриатуме, поэтому новый открытый фермент был назван STriatal-Enriched protein tyrosine Phosphatase – STEP (перевод на русский – стриатумспецифичная протеинтиро-зинфосфатаза [2]). Несмотря на русскоязычное название, которое подразумевает наличие этого белка исключительно в стриатуме, фосфатаза STEP также широко экспрессируется в других отделах ЦНС [1]. Она присутствует в клетке в нескольких изоформах, каталитически активными



Рис. 1. Механизмы регуляции и субстраты STEP. STEP дефосфорилирует субъединицы GluN2B и GluA2 NMDA и AMPA рецепторов соответственно, что влечет за собой их инактивацию и интернализацию. Дефосфорилирование киназ Fyn, Pyk2, ERK1/2 и p38 приводит к ингибированию их активности и деактивации последующих сигнальных путей. Дефосфорилирование SPIN90 вызывает высвобождение кофилина, который деполимеризует актин. STEP активируется дефосфорилированием, которое регулируется каскадом PP2B/DARPP-32/PP1. Обратный процесс катализируется протеинкиназой А (РКА). Разрушается STEP убиквитин-протеасомной системой или расщепляется протеазой кальпанином с образованием неактивной изоформы STEP33, которая может связываться с другими изоформами STEP и тем самым деактивировать их. Активация рецептора BDNF – TrkB приводит к деградации STEP через убиквитин-протеасомную систему.

и наиболее распространенными являются STEP61 и STEP46 [3, 4]. Они различаются наличием двух трансмембранных доменов, позволяющих изоформе STEP61 прикрепляться к мембране, а также наличием у нее двух участков специфического связывания с субстратами [5]. На клеточном уровне STEP обнаруживается в соме и отростках нейрона, но отсутствует в ядре [6]. STEP в основном находится на внутренней стороне плазматической мембраны, на микротрубочках в дендритах и в постсинаптическом уплотнении [6], кроме того STEP61 также присутствует на мембране ЭПР [5].

STEP является тирозиновой протеинфосфатазой, которая регулирует активность своих субстратов, дефосфорилируя их по тирозиновому аминокислотному остатку. В настоящее время было показано взаимодействие STEP с протеинкиназами ERK1/2, p38, Fyn и Pyk2 [7–10], белком SPIN90 [11], а также субъединицами глутаматных рецепторов NMDA и AMPA [12, 13] (рис. 1). За счет этого STEP участвует в регуляции нейропластичности, процессов пролиферации и миграции нейронов, работы синапсов, долговременной потенциации и долговременной депрессии, а также является посредником в процессах цитотоксичности и клеточной гибели. Активность STEP регулируется фосфорилированием [14, 15], димеризацией между изоформами [16], убиквитин-протеасомной системой [17] (рис. 1). STEP тесно взаимосвязана с дофамин- и глутаматергическими медиаторными системами мозга [12–14, 17] и нейротрофическим фактором BDNF [18–20].

Изменения в экспрессии и активности STEP были обнаружены в ряде нейропатологий, таких как болезни Альцгеймера [21], Паркинсона [22], Хантингтона [23], синдром ломкой X-хромосомы [24], шизофрения [25], расстройства аутистического спектра [26]. STEP выступает одним из регуляторов выживания нейронов при ишемии, эпилепсии, черепно-мозговых травмах и стрессе. Последние два десятилетия STEP активно изучается в моделях многих нейропатологий. Свою эффективность в борьбе с симптомами этих заболеваний показал как нокаут гена, кодирующего STEP, так и ингибирование этой фосфатазы с помощью синтезированного в Институте органической химии в Новосибирске бензопентатиепина TC-2153 [21, 27–31]. Потенциальная возможность применения этих методов в медицинской практике стимулирует современные исследования STEP и поиск новых возможностей влияния на ее активность и экспрессию [32–35]. Однако в русскоязычной литературе уделяется мало внимания этой теме, а современные зарубежные обзоры концентрируются на одном заболевании (например, болезнь Альцгеймера [36]) или группе нейропатологий [37]. В этой обзорной статье мы постараемся заполнить этот пробел: охватить полный список

современных патологий, а также физиологических процессов, в которых было показано участие белка STEP, и осветить, в том числе, результаты исследований последних лет.

STEP В НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ПРОЦЕССАХ И СОПУТСТВУЮЩИХ ИМ СОСТОЯНИЯХ ЦНС

В ряде патологических и нормальных состояний нервной системы, связанных с нейродегенеративными процессами, наблюдается повышенная активность или экспрессия STEP как в мозге пациентов, так и в моделях на лабораторных животных. Так, повышенный уровень STEP характерен для болезни Альцгеймера (БА), болезни Паркинсона (БП), синдрома ломкой X-хромосомы, а также ассоциирован с агрессивным поведением и старением. В то же время при болезни Хантингтона наблюдается сниженная экспрессия STEP.

Болезнь Альцгеймера – наиболее распространенный тип деменции, характеризующийся нарушениями памяти, восприятия и когнитивных функций. В мозге пациентов с БА наблюдается накопление амилоида бета (A β), и считается, что это служит основной причиной характерных когнитивных симптомов [38]. Повышенный уровень STEP был обнаружен в префронтальной коре пациентов с БА [12] и характерен для моделей этого заболевания на мышах линий Tg2576 [12], J20 [39], APP/PS1 [40] и 3xTg-AD [41]. Накопление STEP в мозге сопровождалось дефосфорилированием субъединиц NMDA и AMPA рецепторов и снижением экспрессии этих рецепторов на синаптической мембране [12, 42] и повышало уровень фосфорилирования ERK и CREB [40, 41], что позволяет предположить центральную роль STEP в этих процессах. Патологическое накопление STEP может быть результатом вызванных A β нарушений убиквитин-протеасомной системы. В поддержку этой теории говорит то, что блокировка этой системы в клетках дикого типа также приводит к повышению уровня STEP [12], а на срезах коры головного мозга 12-месячных мышей линии Tg2576 наблюдается большее количество коньюгатов STEP-убиквитин [12]. Lin Zhang с коллегами предложили еще один возможный механизм поддержания повышенной активности STEP при БА [40]. Известно, что A β способен активировать $\alpha 7$ -надириновые ацетилхолиновые рецепторы (nAChR) [43], что вызывает ток кальция внутрь нейрона, активацию кальциневрина и фосфатазы PP2B, которая дефосфорилирует и активирует STEP [15]. Применение антагониста $\alpha 7$ -nAChR рецепторов предотвращало вызванное A β повышение активности STEP [40]. Как нокаут STEP, так и ее ингибирование с помощью вещества TC-2153 улучшали показатели экспериментальных животных в тестах на память

и когнитивные способности [21, 41, 44, 45]. В дополнение к этому, введение ТС-2153 положительно влияло на архитектуру дендритных шипиков и синаптические связи [44]. Более подробно роль STEP в развитии БА описана в посвященной этой теме обзорной работе [36].

Болезнь Паркинсона – это нейродегенеративное заболевание, симптомами которого являются выраженные двигательные и когнитивные нарушения. Основной причиной возникновения и развития БП считается гибель дофаминовых нейронов в черной субстанции и базальных ядрах. В этих структурах обнаруживается большое количество STEP. В посмертных исследованиях тканей мозга пациентов со спорадической формой БП было обнаружено существенное повышение уровня белка STEP61 в стриатуме, а также снижение уровня фосфорилирования ее субстрата ERK [22]. Распространенной моделью изучения БП на животных является введение 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридина (МРТР), который вызывает двигательные и патофизиологические симптомы, схожие с наблюдаемыми у пациентов. На этой модели было показано повышение уровня белка STEP61, накопление ее дефосфорилированной активной формы, а также снижение уровня фосфорилирования ее субстратов в стриатуме и клеточных культурах [22]. Так как одним из путей деактивации и деградации STEP является ее разрушение убиквитин-протеасомной системой, была выдвинута гипотеза, что нарушение работы Е3 лигазы PARKIN (присоединяет убиквитин к белку-мишени), характерное для БП, может служить причиной повышенного уровня STEP. Авторы работы показали, что STEP может связываться с PARKIN, а повышение концентрации этой лигазы в клеточных культурах вызывает дозозависимое снижение уровня STEP, которое зависит от работы протеасом [22]. В то же время наличие мутантных форм PARKIN или снижение ее экспрессии с помощью shPHK или нокаута, наоборот, повышает уровень STEP [22]. Все это говорит о том, что PARKIN регулирует деградацию STEP в протеасомной системе, а нарушение работы этой лигазы при БП, вероятно, приводит к повышению уровня STEP.

Синдром ломкой X-хромосомы – наиболее распространенная форма умственной отсталости разной степени, сопровождающаяся нарушением концентрации внимания и речевого развития. Причиной этого заболевания является удлинение повторяющихся последовательностей CGG в гене *FMR1*, кодирующем белок FMRP, что приводит к нарушению транскрипции и трансляции этого белка. Функцией FMRP является связывание мРНК в синаптических окончаниях и регуляция локальной трансляции в дендритах. FMRP способен связываться с мРНК множества генов, в том числе с *PTPN5* [46]. На данный момент отсутствуют

данные об уровне STEP в мозге больных синдромом ломкой X-хромосомы, но у мышей с нокаутом гена *Fmr1* был зарегистрирован повышенный уровень STEP [24]. Нокаут STEP у этих мышей приводил в норму характерные для них нарушения социального и тревожного поведения [24]. Интересно, что для этой модели описана сниженная тревожность, а нокаут гена *Ptpn5* оказывал у этих животных анксиогенный эффект. Введение ТС-2153 также корректировало поведение мышей с нокаутом *Fmr1*: улучшало показатели в тестах на социальное поведение и повышало показатели тревожности до уровня контрольных животных [47]. Более того, ТС-2153 восстанавливал синаптические нарушения как в клеточных культурах, так и *in vivo*, а также противодействовал mGluR-зависимой долговременной депрессии в срезах мозга этих мышей [47]. Таким образом, в описанных заболеваниях STEP, вероятно, выполняет функцию посредника развития нейродегенеративных процессов и поведенческих и когнитивных нарушений.

Отличная от этой роль STEP наблюдается в патогенезе **болезни Хантингтона** (БХ) – генетическом нейродегенеративном заболевании, вызываемом многократной дупликацией CAG повтора в гене *HTT*, кодирующем белок хантингтин. Это приводит к трансляции нефункциональной формы этого белка и моторным и когнитивным нарушениям, ассоциированным с кортикостраильной и гиппокампальной системами. Существенно страдают проекционные нейроны стриатума, которые широко экспрессируют STEP. Изменения в экспрессии и активности STEP наблюдаются как у пациентов с БХ, так и на модельных линиях мышей, однако, в отличие от других нейродегенеративных заболеваний, тут экспрессия STEP снижается [23]. Так, посмертные исследования обнаружили снижение уровня мРНК гена *PTPN5* в стриатуме пациентов, а введение мышам мутантного хантингтина снижало уровень белка STEP в коре и стриатуме и повышало уровень ее фосфорилирования (а значит деактивации) в коре, стриатуме и гиппокампе [23]. При этом наблюдался повышенный уровень фосфорилирования субстратов STEP – киназ ERK и p38. Известно, что активация STEP, вызванная сверхвозбуждением клетки, приводит к клеточной гибели. Возможно, в этой модели БХ сниженный уровень активности и экспрессии STEP выступает в роли нейропротективного механизма в ответ на патологические изменения, вызванные болезнью. Действительно, при инъекции белка STEP в стриатум мышей наблюдалась повышенная гибель нейронов от цитотоксичности, вызванной агонистом NMDA рецепторов [23]. В то же время выключение мутантного хантингтина восстанавливает нормальный уровень STEP [23]. Еще одна модель БХ – мыши линии YAC128 – характеризуются сниженной чувствительностью к эксайтотоксичности,

сниженной экспрессией STEP и активированными ERK/MAPK путями [48]. Нокаут гена *Ptpn5* или ингибиение STEP веществом TC-2153 у мышей в модели БХ приводит к частичному улучшению двигательных и когнитивных симптомов [29], что говорит в пользу гипотезы о том, что снижение экспрессии и активности STEP в этом заболевании является не причиной нейродегенеративных процессов, а скорее следствием неправильной работы мутантного хантингтина и/или компенсаторного ответа клетки.

Повышение уровня STEP также наблюдается при **старении**, которое часто характеризуется нейродегенеративными процессами и когнитивными нарушениями, схожими с симптомами описанных выше заболеваний. При естественном старении мыши возрастом 18–24 месяцев имели повышенный уровень мРНК гена *Ptpn5* [49] и уровень белка STEP [27] в гиппокампе и показывали худшие результаты по сравнению с молодыми самцами в тестах на пространственную память [27]. Накопление STEP с возрастом связывают с дисфункцией убиквитин-протеасомной системы. При этом наблюдается сниженный уровень фосфорилирования субстратов STEP – GluN2B и ERK – с последующей их инактивацией, а также интернализацией NMDA рецепторов и снижением уровня BDNF [27, 49]. Мыши с нокаутом STEP в 24-месячном возрасте показывали схожие с молодыми мышами (6 месяцев) результаты в тестах водный лабиринт Морриса и Y-образный лабиринт. А ингибиение STEP с помощью TC-2153 у крыс улучшало результаты выполнения заданий на память в Т-образном лабиринте при старении [27]. В то же время в модели здорового старения у крыс LOU/C/Jall с возрастом наблюдаются стабильные уровни STEP и фосфорилирования ее субстратов [27], а в модели ускоренного старения – у крыс линии OXYS – уже в возрасте 20 дней наблюдался повышенный уровень белка STEP в сетчатке по сравнению с крысами Wistar [50].

Одним из патологических поведенческих паттернов, нередко сопровождающих нейродегенеративные заболевания, является **агрессия** [51–54]. Агрессия представляет собой сложную форму поведения, направленную на принесение вреда другой особи, неоднородную в своих причинах и целях, затрагивающую множество регуляторных систем мозга. В настоящее время существует всего несколько работ, в которых исследовалась роль белка STEP в различных моделях этого поведения. Так, в модели защитно-оборонительной агрессии у агрессивных и ручных крыс, селекционированных на агрессивное поведение по отношению к человеку и его отсутствие, были обнаружены существенные различия в уровне данного белка. Агрессивные крысы характеризовались резким увеличением уровня STEP, а введение TC-2153

оказывало выраженный антиагрессивный эффект на этих животных как в остром, так и в хроническом введении и снижало уровень STEP46 при остром введении [55].

В то же время при исследовании межсамцовой агрессии в teste “резидент-интрудер” мыши с нокаутом гена *Ptpn5* не отличались от мышей дикого типа по проявлению агрессии, хотя характеризовались повышенным доминантным поведением, выражавшимся в прижимании интрудера к полу клетки [56]. В более поздних исследованиях у этой линии нокаутов было зарегистрировано, напротив, более субмиссивное поведение в teste “труба” при взаимодействии с противниками дикого типа [57]. Однако этот тест, в отличие от теста “резидент-интрудер”, проводится на нейтральной территории и агрессивное поведение как таковое здесь не фиксировалось, а доминирование определялось как способность вытеснить противника из трубы. Таким образом участие белка STEP в механизмах агрессии, вероятно, в значительной степени зависит от типа агрессии и модели животных.

Описанные в этом разделе исследования показали изменения в уровне и активности STEP при нейродегенеративных заболеваниях и связанных с нейродегенеративными процессами состояниях нервной системы (рис. 2). В большинстве случаев наблюдается повышение уровня этого белка. Чаще всего причиной этого выступает дисфункция убиквитин-протеасомной системы и неспособность клетки разрушать STEP. Способность этой фосфатазы деактивировать ключевые элементы процессов нейропластичности, синаптической потенциации и выживания нервных клеток позволяет предположить, что повышение уровня STEP может служить одной из причин наблюдаемых нейродегенеративных процессов и когнитивных нарушений.

STEP В ПСИХИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Исследования участия STEP в механизмах таких психических расстройств, как депрессия, тревожное расстройство, шизофрения и расстройства аутистического спектра (PAC) дают противоречивые результаты и не позволяют однозначно сказать о роли этой фосфатазы в их механизмах. В зависимости от структуры мозга и выбранной модели наблюдаются разнонаправленные изменения в активности и экспрессии STEP при данных патологиях.

Депрессия, или депрессивное расстройство, является распространенным нарушением психического здоровья, которое характеризуется длительными периодами подавленного настроения, утратой интереса к привычной деятельности и неспособностью получать от нее удовольствие. Ранее было предположено участие фосфатазы STEP в механизмах депрессии [58, 59]. В пока единственном исследовании посмертных образцов мозга

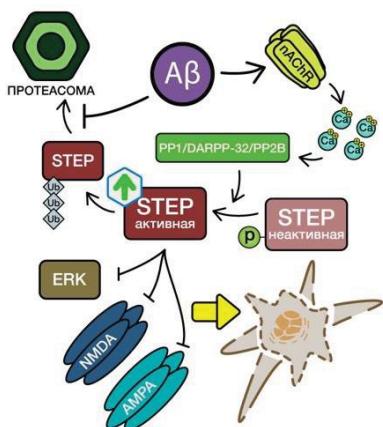
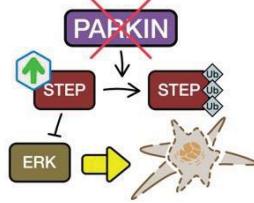
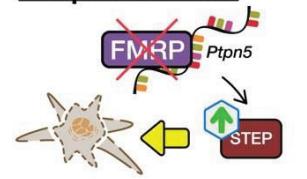
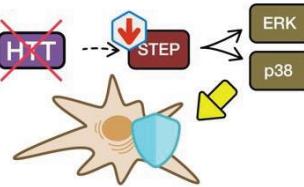
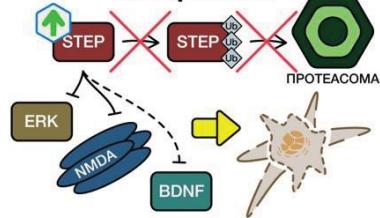
Болезнь Альцгеймера**Болезнь Паркинсона****Синдром ломкой X-хромосомы****Болезнь Хантингтона****Старение**

Рис. 2. Механизмы участия STEP в нейродегенеративных процессах. При болезни Альцгеймера амилоид бета (A β) нарушает работу убиквитин-протеасомной системы, а также может активировать $\alpha 7$ никотиновые рецепторы ацетилхолина, что приводит к внутриклеточному току кальция, активации сигнального каскада фосфатаз PP2B/DARPP-32/PP1, который регулирует активность STEP. Деактивация субстратов STEP киназы ERK и глутаматных рецепторов NMDA и AMPA приводит к развитию нейродегенеративных процессов. Для болезни Паркинсона характерны нарушения в работе E3-лигазы PARKIN, которые приводят к накоплению STEP. При синдроме ломкой X-хромосомы отсутствие белка FMRP, который в норме связывает мРНК гена *Ptpn5*, вызывает повышенный уровень локальной трансляции STEP. При болезни Хантингтона наблюдается снижение уровня STEP в следствие неправильной работы мутантного белка хантингтина (HTT) и/или компенсаторных процессов, что имеет нейропротекторный эффект. При старении также наблюдается повышенный уровень STEP, что связывают с дисфункцией убиквитин-протеасомной системы.

пациентов с депрессивным расстройством не было выявлено отличий от контрольной группы в уровнях белка STEP и мРНК гена, ее кодирующего [60]. Однако результаты, указывающие на участие STEP в механизмах данной патологии, были получены на животных. Так, у мышей с нокаутом STEP наблюдалось увеличение времени замирания в тесте “принудительного плавания”, что указывает на депрессивно-подобное поведение [57]. Более того, при нокауте гена *Ptpn5* во фронтальной коре у крыс также наблюдалось депрессивно-подобное поведение, которое корректировалось кетамином – антагонистом NMDA рецепторов, обладающим антидепрессантным эффектом [61]. В одной из моделей депрессии – при непредсказуемом хроническом стрессе – у крыс было обнаружено снижение экспрессии STEP61 на участках мембраны, не относящихся к синапсам, с сопутствующим повышением фосфорилирования GluN2B субъединицы NMDA рецепторов [61]. В то же время в синаптических окончаниях были получены противоположные результаты: непредсказуемый хронический стресс повышал уровень STEP61 и снижал фосфорилирование GluN2B. Кетамин приводил в норму эти показатели как в синапсах, так и вне их [61]. Таким образом, полученные результаты указывают на сложную и неоднозначную роль

STEP в механизмах депрессии, зависящую от места локализации фосфатазы в клетке.

На связь STEP с депрессивным расстройством также указывают эффекты классических антидепрессантов. Острое введение имипрамина и циталопрама рыбам *Danio rerio* повышало активность STEP *in vitro* [62]. Возможно, что наблюдаемое повышение активности STEP выступает одним из факторов негативного влияния этих препаратов при остром введении. В то же время ингибитор моноаминооксидазы паргиллин, который обладает антидепрессантным эффектом, снижал экспрессию гена *Ptpn5* в стриатуме мышей [2] и активность STEP в мозге рыб *Danio rerio* [63]. Интересно, что ингибитор STEP TC-2153 оказывал выраженный антидепрессантный эффект как при остром [64], так и при хроническом введении [65]. Более того, введение TC-2153 не вызывало распространенных для антидепрессантов побочных эффектов, таких как седативное действие [64], повышение тревожного и обсессивно-компульсивного поведения [65]. Действие антидепрессантов на активность и экспрессию STEP и антидепрессантное действие ингибитора STEP указывают на положительную корреляцию между этой фосфатазой и выраженностю депрессивных состояний. В то же время эксперименты с нокаутом и нокаутом STEP показывают обратную зависимость. Возможно, здесь вступают

в действие компенсаторные процессы, вызванные отсутствием этого белка, который играет модулирующую роль в процессах нейропластичности и во взаимодействии медиаторных систем друг с другом.

Депрессию и ряд других заболеваний часто сопровождает **тревожное расстройство** — группа психических расстройств, характеризующихся выраженной беспричинной тревогой или страхом. На данный момент имеется мало данных о роли STEP в этих заболеваниях. Ингибитор STEP TC-2153 оказывал анксиолитический эффект на мышей [31], рыб [66, 67] и крыс [55]. В то же время нокаут гена *Ptpn5* не приводил к изменениям в тревожном поведении у мышей дикого типа [24, 57, 68], но повышал тревожность у мышей с нокаутом гена *Fmr1* (модели синдрома ломкой X-хромосомы) [24]. Эти мыши характеризуются сниженной тревожностью по сравнению с мышами дикого типа, и нокаут STEP приводил этот показатель в норму.

Шизофрения — тяжелое психическое расстройство, которое характеризуется значительными нарушениями в восприятии реальности и когнитивными отклонениями, затрагивающими память, внимание и навыки решения задач. Согласно современным теориям в патогенезе шизофрении значительное участие принимают глутамат- и дофаминергические медиаторные системы мозга. Известна существенная роль STEP в регуляции работы глутаматных рецепторов (обзор см. в [69]). Посмертные исследования тканей мозга пациентов показали изменения уровня мРНК гена *PTPN5* и белка STEP, однако эти данные противоречивы. Так, повышенный уровень STEP61 наблюдался в образцах передней поясной и дорсолатеральной префронтальной коры больных шизофренией [25], в то время как в других работах не было обнаружено отличий от контрольной группы в той же дорсолатеральной префронтальной коре, а также в стриатуме [60] и мозжечке [70]. Более того, во фронтальной коре пациентов наблюдалось снижение экспрессии STEP61 и STEP33 [70]. Эти различия могут объясняться неравномерным распределением STEP в разных структурах мозга [1] или влиянием на экспрессию STEP таких факторов, как время, прошедшее с момента смерти до исследования, пол пациента [60] и прием лекарственных препаратов [70].

Для изучения шизофрении на животных широко используются антагонисты NMDA рецепторов MK-801 и фенилциклидин (PCP), введение которых вызывает поведенческие симптомы, схожие с наблюдаемыми у пациентов. Повышенный уровень STEP61 наблюдается после применения этих веществ как у мышей [20, 25], так и в клеточных культурах [20]. Большое количество STEP61 также характерно и для генетических моделей шизофрении — мышей с нокаутом гена *Nrg* и мышей линии ErbB2/4, а также для клеточных культур, полученных из тканей мозга пациентов [71]. Авторы

этих работ предполагают, что такие изменения вызваны нарушением в убиквитин-протеасомной системе, которая в норме ответственна за разрушение STEP. В то же время введение мышам антипсихотиков снижает уровень STEP и восстанавливает экспрессию глутаматных рецепторов [25]. Нокаут гена *Ptpn5* или введение TC-2153 снимают двигательные и когнитивные симптомы и восстанавливают уровень BDNF после хронического введения PCP [20, 25]. С другой стороны, введение мышам с нокаутом STEP вещества MK-801, наоборот, имеет более сильный эффект, чем у мышей дикого типа, что может объясняться разной фармакокинетикой MK-801 и PCP [68]. Также интересно, что мыши с нокаутом STEP характеризуются дефицитом преимпульсного ингибирования в стартл teste [68] — характерным когнитивным симптомом шизофрении.

Расстройства аутистического спектра (PAC) — это комплекс психических заболеваний, характеризующихся нарушениями социального поведения, коммуникативных способностей, а также стереотипным поведением и, в некоторых случаях, умственной отсталостью. Исследования показали, что нарушения синаптической пластичности и межнейронных связей на ранних стадиях развития являются факторами риска развития PAC. У пациентов с PAC был обнаружен повышенный уровень STEP46 в префронтальной коре, и недостаток STEP61 и STEP33 в черве мозжечка [26]. Распространенной моделью изучения PAC на животных является введение вальпроевой кислоты (ВПК) на пренатальной стадии развития. В этой модели у мышей наблюдается повышенный уровень STEP во фронтальной коре [28]. ВПК является известным эпигенетическим модулятором и, возможно, регулирует таким образом экспрессию STEP на уровне транскрипции. Возможен также путь через воздействие на BDNF, недостаток которого наблюдается после введения ВПК [72]. Известно, что BDNF вызывает снижение экспрессии STEP через убиквитин-протеасомную систему [20, 73], а недостаток BDNF, таким образом, приводит к повышению уровня STEP. В то же время ингибитор STEP в модели ВПК восстанавливает нормальное социальное поведение, а также снижает тревожность и стереотипию [28].

Таким образом, участие STEP в перечисленных расстройствах не вызывает сомнений, но понимание точных механизмов требует дальнейших детальных исследований (рис. 3).

НЕЙРОПРОТЕКТИВНАЯ И МОДУЛИРУЮЩАЯ РОЛЬ STEP

Способность STEP регулировать сигнальные пути как выживания нейронов, так и апоптоза, а также экспрессию глутаматных рецепторов на

| | Экспрессия STEP | | | Эффект на поведение | |
|-------------|-----------------|----------|--------------------|---------------------|-----------|
| | Пациенты | Животные | Ответ на препараты | Нокаут | Ингибитор |
| Депрессия | ≡ | ↑↓ | ↑↓ | 👎 | 👍 |
| Тревожность | | | | ≡👎 ¹ | 👍 |
| Аутизм | ↑↓ | ↑ | | | 👍 |
| Шизофрения | ↑≡↓ | ↑ | ⬇ | 👍👎 ² | 👍 |

↑ Повышенная экспрессия STEP по сравнению с контролем
↑ Положительное влияние на поведение

⬇ Сниженная экспрессия STEP по сравнению с контролем
👎 Отрицательное влияние на поведение

≡ Экспрессия STEP не отличается от контрольной группы
▬ Отсутствие влияния на поведение

Рис. 3. STEP в психических заболеваниях. Для приведенных психических расстройств имеются неоднозначные данные относительно участия STEP. Изменения в экспрессии STEP зависят от модели исследования и структуры мозга. ¹Нокаут гена *Ptpn5* не повлиял на тревожное поведение мышей дикого типа, но повысил тревожность у мышей с нокаутом гена *Fmr1*. ²Нокаут гена *Ptpn5* положительно повлиял на симптомы, вызванные введением PCP, но также вызывал дефицит преимпульсного ингибиции – характерного когнитивного симптома шизофрении.

синаптической и внесинаптической мембране наделяет эту фосфатазу возможностью оказывать модулирующее действие на работу синапсов и участвовать в регуляции выживаемости нервной клетки. Эти функции STEP проявляются при повреждении нервной ткани в следствии ишемии, черепно-мозговых травм, эпилептических припадков, а также в ответе нервной системы на стресс.

Ишемический инсульт возникает в результате нарушения кровообращения участка головного мозга и может быть обусловлен как внезапной закупоркой сосуда, так и хронической дисфункцией сердечно-сосудистой системы. В итоге развивается целый ряд патологических изменений, приводящих к дегенерации нервной ткани. Существенными факторами в развитии этих изменений являются сигнальные каскады с участием киназ ERK и p38 [74] и кальциевая цитотоксичность [75], ключевую роль в механизмах которой играют глутаматные NMDA рецепторы. При экспериментально вызванной локальной ишемии у крыс было зарегистрировано появление неактивной изоформы STEP33 [76], которая является результатом расщепления трансмембранный изоформы STEP61 кальпанином в ответ на кальциевый ток [77]. В участках, подверженных локальной ишемии, также наблюдается снижение уровня мРНК гена *Ptpn5* [78]. А при глобальной ишемии участки, менее пострадавшие

от этого воздействия, характеризовались повышенным уровнем мРНК гена *Ptpn5* по сравнению с наиболее пострадавшими участками [78]. STEP может способствовать выживанию нейронов за счет ингибирования киназы p38, запускающей сигнальный каскад апоптоза. Введение в клетку устойчивой к расщеплению мутантной формы STEP, способной связывать и дефосфорилировать p38, защищало клетки от последствий ишемии [79], а недостаток STEP у мышей, наоборот усугублял негативные изменения [80]. Приведенные результаты указывают на нейропротективную роль STEP в процессе развития ишемических повреждений мозга и участие в тонкой регуляции сигнальных каскадов выживания нейронов.

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) вызывает гибель нейронов несколькими путями, один из которых опосредован глутаматными NMDA рецепторами с последующей активацией киназы p38 и молекулярных сигнальных каскадов клеточной гибели. Эксперимент на клеточных культурах показал, что STEP может играть регулирующую роль в ответе нервных клеток на повреждение. На культурах клеток ЧМТ моделируется путем растяжения культуры. При этом можно контролировать степень повреждений. При сублетальном воздействии возрастал уровень STEP61 без изменений в уровне STEP33 [81]. В то же время при летальном

воздействии наблюдалось быстрое дефосфорилирование STEP и повышение уровня STEP33 [81]. Наблюдалась корреляция между уровнем этой изоформы и вероятностью гибели нейрона [81]. Таким образом, STEP выступает одним из посредников в регуляции выживаемости нервных клеток в результате травмирующего воздействия в зависимости от степени повреждений. Изучение ЧМТ у мышей показало активацию и увеличение уровня STEP61 в поврежденных участках, а также дефосфорилирование и интернализацию NMDA рецепторов [82]. А ингибирование STEP с помощью TC-2153 противодействовало этим молекулярным изменениям и когнитивным нарушениям.

Стресс – это ответ организма на изменения окружающей и внутренней среды, который запускает регуляторные механизмы для восстановления гомеостаза. Стресс является нормальной реакцией, однако чрезмерный стресс или неспособность организма с ним справиться могут приводить к расстройствам нервной системы. Chih-Hao Yang с коллегами исследовали роль STEP в индивидуальной восприимчивости к стрессу. Оказалось, что у более восприимчивых к стрессу крыс снижен уровень белка STEP [83]. Выключение STEP у контрольных животных с помощью shPHK вызывало большую чувствительность к стрессу, а также снижало плотность дендритных шипиков в гиппокампе в ответ на стресс [83]. А сверхэкспрессия STEP46 с помощью вирусных конструктов, наоборот, способствовала скорейшему восстановлению после острого

стрессового воздействия. Известно, что пагубные эффекты стресса коррелируют с длительной активацией ERK пути, а STEP, дефосфорилируя ERK, может уравновешивать эти процессы [83]. В другой работе Yang с коллегами показали, что помещение в новую среду после стрессового воздействия смягчало влияние стресса на нервную систему и сопровождалось повышением уровня STEP [84]. Что касается долговременного стрессового воздействия, то многократный рестрикционный стресс снижал уровень мРНК гена *Ptpn5* у крыс в ядре ложа терминальной полоски, которое активируется в ответ на стресс [85]. При этом наблюдалась повышенная экспрессия NMDA рецепторов и усиление долговременной потенциации, а введение STEP возвращало эти показатели в норму. Хронический стресс от ударов током, мягкий непредсказуемый стресс и стресс в раннем возрасте также снижали уровень мРНК гена *Ptpn5* в ядре ложа терминальной полоски [86–88]. Эти данные указывают на модулирующую роль STEP в ответе нервной системы на стресс, сдвигающую внутриклеточные сигналы в сторону нейропротекции при остром стрессе и активирующую каскады клеточной гибели при долговременном воздействии.

Модулирующая роль STEP в ответе нервной клетки на повреждающее воздействие также проявляется при **эпилепсии** – хроническом неврологическом заболевании, проявляющемся в предрасположенности мозга к внезапным избыточным очагам возбуждения. Однако здесь, напротив,

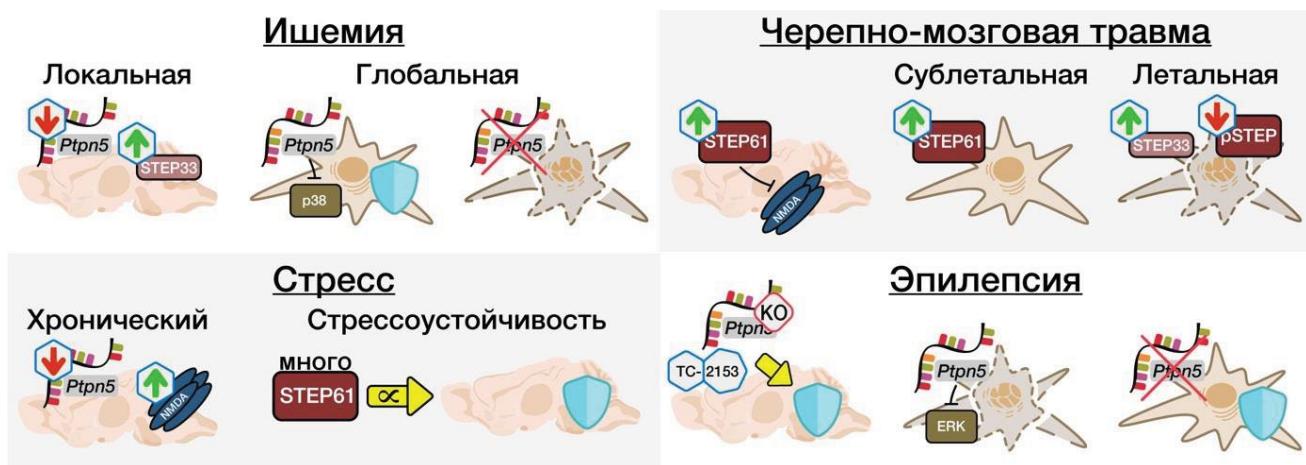


Рис. 4. Нейропротективная и модулирующая роль STEP. При локальной ишемии наблюдается снижение уровня мРНК гена *Ptpn5* и повышение уровня неактивной изоформы STEP33. При глобальной ишемии выживаемость нейронов зависит от уровня мРНК гена *Ptpn5*. При черепно-мозговой травме у мышей наблюдается повышение уровня STEP61 в мозге и снижение фосфорилирования и экспрессии глутаматных NMDA рецепторов. На клеточных культурах сублетальное воздействие приводит к повышению уровня STEP61, а летальное воздействие сопровождается снижением фосфорилирования STEP и повышением уровня STEP33. Стессоустойчивость у крыс положительно коррелирует (∞) с уровнем белка STEP61 в мозге, а хронический стресс приводит к снижению уровня мРНК гена *Ptpn5* и повышению экспрессии NMDA рецепторов на синаптической мембране. Выживаемость нейронов при эпилептических припадках отрицательно коррелирует с уровнем экспрессии гена *Ptpn5*. Нокаут этого гена или ингибирование STEP веществом TC-2153 повышает устойчивость мышей к эпилептическим припадкам.

повышенный уровень STEP коррелирует с клеточной гибелью. При эпилептических припадках, вызванных М-холиномиметиком пилокарпином, соматостатиновые клетки полиморфного слоя гиппокампа, экспрессирующие STEP, более подвержены повреждениям по сравнению с клетками гранулярного слоя, у которых STEP отсутствует [89]. Возможно, это связано с сигнальным путем ERK/MAPK, активация которого во время эпилептического припадка важна для выживания нейрона. STEP может подавлять его, дефосфорилируя киназу ERK. Действительно, при деактивации STEP наблюдалось повышенное фосфорилирование компонентов этого пути и лучшая выживаемость нейронов [89]. Нокаут гена *Ptpn5* у мышей также сопровождался сниженной чувствительностью к эпилептическим приступам, вызванным пилокарпином [90], а ТС-2153 снижал чувствительность к аудиогенным припадкам у мышей с нокаутом гена *Fmr1* [47] и к припадкам, вызванным кайновой кислотой, у мышей дикого типа [91]. В то же время есть и противоположные данные, где нокаут STEP повышал чувствительность и смертность среди мышей от припадков, вызванных антагонистом ГАМК [68].

В описанных в этом разделе повреждающих воздействиях выживаемость нейронов зависит от уровня STEP в клетке (рис. 4). Интересно, что хотя в большинстве нейродегенеративных заболеваний наблюдается повышение экспрессии STEP, эта фосфатаза может иметь нейропротективные свойства и способствовать выживанию нейронов при ишемии и черепно-мозговых травмах, а также положительно влиять на стрессоустойчивость.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

STEP является одним из звеньев молекулярных каскадов клетки, на котором сходятся пути патогенеза многих заболеваний ЦНС. Влияние STEP на механизмы этих патологий может быть разносторонним. В болезнях Альцгеймера, Паркинсона и синдроме ломкой X-хромосомы патологические процессы приводят к повышению уровня STEP, что в свою очередь может служить причиной дисрегуляции работы синапсов, ключевых сигнальных каскадов нейрона и приводить к когнитивным и физиологическим нарушениям. В моделях депрессии, шизофрении и РАС имеются противоречивые данные относительно роли STEP в этих заболеваниях. В то же время в болезни Хантингтона и при ишемии уровень STEP снижается, а при стрессе и черепно-мозговых травмах наблюдаются двунаправленные изменения в разных условиях эксперимента. Такая неоднозначная роль STEP обуславливается ее способностью влиять как на сигнальные пути выживания нейронов, так и на пути апоптоза, а также регулировать синаптическую пластичность, долговременную потенциацию

и долговременную депрессию. Интересно, что при травмирующих воздействиях, таких как ишемия, эпилепсия и стресс, выживаемость нейронов зависит от уровня STEP в клетке. Все это делает стриатумспецифичную протеинтиrozинфосфатазу STEP интересным и важным для нейробиологии объектом исследований и перспективной мишенью для лечения нейродегенеративных и психических заболеваний.

ВКЛАД АВТОРОВ

В.С. Москалюк – написание текста статьи; А.В. Куликов – редактирование текста статьи; В.С. Науменко – редактирование текста статьи, общее руководство проектом; Е.А. Куликова – редактирование текста статьи, общее руководство проектом.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена при поддержке бюджетного проекта FWNR-2022-0010.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ НОРМ

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Lombroso P.J., Murdoch G., Lerner M. // Proceedings of the National Academy of Sciences. 1991. V. 88. No. 16. P. 7242–7246.
2. Куликова Е.А., Фурсенко Д.В., Баженова Е.Ю., Куликов А.В. // Молекул. биол. 2020. V. 54. No. 2. P. 313–320.
3. Boulanger L.M., Lombroso P.J., Raghunathan A., During M.J., Wahle P., Naegele J.R. // J Neurosci. 1995. V. 15. No. 2. P. 1532–1544.
4. Bult A., Zhao F., Dirkx R., Raghunathan A., Solimena M., Lombroso P.J. // Eur J Cell Biol. 1997. V. 72. No. 4. P. 337–344.
5. Bult A., Zhao F., Dirkx Jr. R., Sharma E., Lukacs E., Solimena M., Naegele J.R., Lombroso P.J. // The Journal of Neuroscience. 1996. V. 16. No. 24. P. 7821–7831.
6. Oyama T., Goto S., Nishi T., Sato K., Yamada K., Yoshikawa M., Ushio Y. // Neuroscience. 1995. V. 69. No. 3. P. 869–880.
7. Muñoz J.J., Tárrega C., Blanco-Aparicio C., Pulido R. // Biochem J. 2003. V. 372. No. Pt 1. P. 193–201.
8. Nguyen T.H., Liu J., Lombroso P.J. // Journal of Biological Chemistry. 2002. V. 277. No. 27. P. 24274–24279.
9. Poddar R., Rajagopal S., Shuttleworth C.W., Paul S. // J Biol Chem. 2016. V. 291. No. 2. P. 813–825.

10. Xu J., Kurup P., Bartos J.A., Patriarchi T., Hell J.W., Lombroso P.J. // *J Biol Chem.* 2012. V. 287. No. 25. P. 20942–20956.
11. Cho I.H., Kim D.H., Lee M.-J., Bae J., Lee K.H., Song W.K. // *PLoS ONE.* 2013. V. 8. No. 1. P. e54276.
12. Kurup P., Zhang Y., Xu J., Venkitaramani D.V., Haroutunian V., Greengard P., Nairn A.C., Lombroso P.J. // *Journal of Neuroscience.* 2010. V. 30. No. 17. P. 5948–5957.
13. Zhang Y., Venkitaramani D.V., Gladding C.M., Zhang Y., Kurup P., Molnar E., Collingridge G.L., Lombroso P.J. // *Journal of Neuroscience.* 2008. V. 28. No. 42. P. 10561–10566.
14. Paul S., Snyder G.L., Yokakura H., Picciotto M.R., Nairn A.C., Lombroso P.J. // *J Neurosci.* 2000. V. 20. No. 15. P. 5630–5638.
15. Valjent E., Pascoli V., Svenningsson P., Paul S., Enslin H., Corvol J.-C., Stipanovich A., Caboche J., Lombroso P.J., Nairn A.C., Greengard P., Hervé D., Girault J.-A. // *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005. V. 102. No. 2. P. 491–496.
16. Deb I., Poddar R., Paul S. // *J Neurochem.* 2011. V. 116. No. 6. P. 1097–1111.
17. Xu J., Kurup P., Zhang Y., Goebel-Goody S.M., Wu P.H., Hawasli A.H., Baum M.L., Bibb J.A., Lombroso P.J. // *J Neurosci.* 2009. V. 29. No. 29. P. 9330–9343.
18. Kulikov A.V., Tikhonova M.A., Kulikova E.A., Volcho K.P., Popova N.K. // *Psychopharmacology.* 2012. V. 221. P. 469–478.
19. Xu J., Kurup P., Azkona G., Baguley T.D., Saavedra A., Nairn A.C., Ellman J.A., Pérez-Navarro E., Lombroso P.J. // *J. Neurochem.* 2016. V. 136. No. 2. P. 285–294.
20. Xu J., Kurup P., Baguley T.D., Foscue E., Ellman J.A., Nairn A.C., Lombroso P.J. // *Cellular and Molecular Life Sciences.* 2016. V. 73. No. 7. P. 1503–1514.
21. Xu J., Chatterjee M., Baguley T.D., Brouillette J., Kurup P., Ghosh D., Kanyo J., Zhang Y., Seyb K., Ononenyi C., Foscue E., Anderson G.M., Gresack J., Cuny G.D., Glicksman M.A., Greengard P., Lam T.T., Tautz L., Nairn A.C., Ellman J.A., Lombroso P.J. // *J. Neurochem.* 2014. V. 12. No. 8. P. 1–17.
22. Kurup P.K., Xu J., Videira R.A., Ononenyi C., Baltazar G., Lombroso P.J., Nairn A.C. // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2015. V. 112. No. 4. P. 1202–1207.
23. Saavedra A., Giralt A., Rue L., Xifro X., Xu J., Ortega Z., Lucas J.J., Lombroso P.J., Alberch J., Pérez-Navarro E. // *Journal of Neuroscience.* 2011. V. 31. No. 22. P. 8150–8162.
24. Goebel-Goody S.M., Wilson-Wallis E.D., Royston S., Tagliatela S.M., Naegele J.R., Lombroso P.J. // *Genes, Brain and Behavior.* 2012. V. 11. No. 5. P. 586–600.
25. Carty N.C., Xu J., Kurup P., Brouillette J., Goebel-Goody S.M., Austin D.R., Yuan P., Chen G., Correa P.R., Haroutunian V., Pittenger C., Lombroso P.J. // *Transl Psychiatry.* 2012. V. 2. No. 7. P. e137–e137.
26. Fatemi S., Folsom T.D., Kneeland R.E., Yousefi M.K., Liesch S.B., Thuras P.D. // *Mol Autism.* 2013. V. 4. No. 1. P. 21.
27. Castonguay D., Dufort-Gervais J., Ménard C., Chatterjee M., Quirion R., Bontempi B., Schneider J.S., Arnsten A.F.T., Nairn A.C., Norris C.M., Ferland G., Bézard E., Gaudreau P., Lombroso P.J., Brouillette J. // *Curr Biol.* 2018. V. 28. No. 7. P. 1079–1089.e4.
28. Chatterjee M., Singh P., Xu J., Lombroso P.J., Kurup P.K. // *Behav Brain Res.* 2020. V. 391. P. 112713.
29. García-Forn M., Martínez-Torres S., García-Díaz Barriga G., Alberch J., Milà M., Azkona G., Pérez-Navarro E. // *Neurobiol Dis.* 2018. V. 120. P. 88–97.
30. Xu J., Kurup P., Baguley T.D., Foscue E. // *Cellular and Molecular Life Sciences.* 2015.
31. Khomenko T.M., Tolstikova T.G., Bolkunov A.V., Dolgikh M.P., Pavlova A.V., Korchagina D.V., Volcho K.P., F. S.N. // *Letters in Drug Design & Discovery.* 2009. V. 6. No. 6.
32. Han Y.N., Lambert L.J., De Backer L.J.S., Wu J., Cosford N.D.P., Tautz L. // *Methods Mol Biol.* 2023. V. 2706. P. 167–175.
33. Jamal S., Goyal S., Shanker A., Grover A. // *PLoS ONE.* 2015. V. 10. No. 6. P. e0129370.
34. Lambert L.J., Grotegut S., Celeridad M., Gosalia P., Backer L.J.D., Bobkov A.A., Salaniwal S., Chung T.D., Zeng F.-Y., Pass I., Lombroso P.J., Cosford N.D., Tautz L. // *Int J Mol Sci.* 2021. V. 22. No. 9. P. 4417.
35. Szedlacsek H.S., Bajusz D., Badea R.A., Pop A., Bică C.C., Ravasz L., Mittli D., Mátyás D., Necula-Petrăreanu G., Munteanu C.V.A., Papp I., Juhász G., Hritcu L., Keserű G.M., Szedlacsek S.E. // *J Med Chem.* 2022. V. 65. No. 1. P. 217–233.
36. Bagwe P.V., Deshpande R.D., Juhász G., Sathaye S., Joshi S.V. // *Cell Mol Neurobiol.* 2023. V. 43. No. 7. P. 3099–3113.
37. Mahaman Y.A.R., Huang F., Embaye K.S., Wang X., Zhu F. // *Front. Cell Dev. Biol.* 2021. V. 9. P. 680118.
38. Glenner G.G., Wong C.W., Quaranta V., Eanes E.D. // *Appl Pathol.* 1984. V. 2. No. 6. P. 357–369.
39. Chin J., Palop J.J., Puoliväli J., Massaro C., Bien-Ly N., Gerstein H., Scearce-Levie K., Masliah E., Mucke L. // *J Neurosci.* 2005. V. 25. No. 42. P. 9694–9703.
40. Zhang L., Xie J.-W., Yang J., Cao Y.-P. // *Journal of Neuroscience Research.* 2013. V. 91. No. 12. P. 1581–1590.
41. Zhang Y., Kurup P., Xu J., Carty N., Fernandez S.M., Nygaard H.B., Pittenger C., Greengard P., Strittmatter S.M., Nairn A.C., Lombroso P.J. // *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010. V. 107. No. 44. P. 19014–19019.

42. *Zhang Y., Kurup P., Xu J., Anderson G.M., Greengard P., Nairn A.C., Lombroso P.J.* // *J Neurochem.* 2011. V. 119. No. 3. P. 664–672.
43. *Snyder E.M., Nong Y., Almeida C.G., Paul S., Moran T., Choi E.Y., Nairn A.C., Salter M.W., Lombroso P.J., Gouras G.K., Greengard P.* // *Nat Neurosci.* 2005. V. 8. No. 8. P. 1051–1058.
44. *Chatterjee M., Kwon J., Benedict J., Kamceva M., Kurup P., Lombroso P.J.* // *Exp Brain Res.* 2021. V. 239. No. 3. P. 881–890.
45. *Lee Z.-F., Huang T.-H., Chen S.-P., Cheng I.H.-J.* // *Pain.* 2021. V. 162. No. 6. P. 1669–1680.
46. *Darnell J.C., Van Driesche S.J., Zhang C., Hung K.Y.S., Mele A., Fraser C.E., Stone E.F., Chen C., Fak J.J., Chi S.W., Licatalosi D.D., Richter J.D., Darnell R.B.* // *Cell.* 2011. V. 146. No. 2. P. 247–261.
47. *Chatterjee M., Kurup P.K., Lundbye C.J., Hugger Toft A.K., Kwon J., Benedict J., Kamceva M., Banke T.G., Lombroso P.J.* // *Neuropharmacology.* 2018. V. 128. P. 43–53.
48. *Gladding C.M., Fan J., Zhang L.Y.J., Wang L., Xu J., Li E.H.Y., Lombroso P.J., Raymond L.A.* // *Journal of Neurochemistry.* 2014. V. 130. No. 1. P. 145–159.
49. *Kulikova E.A., Moskaliuk V.S., Rodnyy A.Ya., Bazovkina D.V.* // *Adv Gerontol.* 2021. V. 11. No. 1. P. 37–43.
50. *Telegina D.V., Kulikova E.A., Kozhevnikova O.S., Kulikov A.V., Khomenko T.M., Volcho K.P., Salakhutdinov N.F., Kolosova N.G.* // *IJMS.* 2020. V. 21. No. 15. P. 5182.
51. *Aarsland D., Cummings J.L., Yenner G., Miller B.* // *Am J Psychiatry.* 1996. V. 153. No. 2. P. 243–247.
52. *Moechars D., Gilis M., Kuipéri C., Laenen I., Van Leuven F.* // *Neuroreport.* 1998. V. 9. No. 16. P. 3561–3564.
53. *Lou J.S., Kearns G., Oken B., Sexton G., Nutt J.* // *Mov Disord.* 2001. V. 16. No. 2. P. 190–196.
54. *Rosenblatt A., Leroi I.* // *Psychosomatics.* 2000. V. 41. No. 1. P. 24–30.
55. *Moskaliuk V.S., Kozhemyakina R.V., Bazovkina D.V., Terenina E., Khomenko T.M., Volcho K.P., Salakhutdinov N.F., Kulikov A.V., Naumenko V.S., Kulikova E.* // *Biomed Pharmacother.* 2022. V. 147. P. 112667.
56. *Venkitaramani D.V., Moura P.J., Picciotto M.R., Lombroso P.J.* // *European Journal of Neuroscience.* 2011. V. 33. No. 12. P. 2288–2298.
57. *Blázquez G., Castañé A., Saavedra A., Masana M., Alberch J., Pérez-Navarro E.* // *Front Behav Neurosci.* 2018. V. 12. P. 317.
58. *Kulikova E.A., Volcho K.P., Salakhutdinov N.F., Kulikov A.V.* // *LDDD.* 2017. V. 14. No. 8.
59. *Kulikova E., Kulikov A.* // *Curr Protein Pept Sci.* 2017. V. 18. No. 11. P. 1152–1162.
60. *Lanz T.A., Joshi J.J., Reinhart V., Johnson K., Grantham Ii L.E., Volfson D.* // *PLoS ONE.* 2015. V. 10. No. 3. P. e0121744.
61. *Wang K., Tan X., Ding K.-M., Feng X.-Z., Zhao Y.-Y., Zhu W.-L., Li G.-H., Li S.-X.* // *Pharmacol Res.* 2024. V. 205. P. 107236.
62. *Kulikova E.A., Bazovkina D.V., Evsyukova V.S., Kulikov A.V.* // *Bull Exp Biol Med.* 2021. V. 170. No. 5. P. 627–630.
63. *Kulikova E.A., Fursenko D.V., Bazhenova E.Yu., Kulikov A.V.* // *Mol Biol.* 2021. V. 55. No. 4. P. 604–609.
64. *Kulikov A.V., Tikhonova M.A., Kulikova E.A., Volcho K.P., Khomenko T.M., Salakhutdinov N.F., Popova N.K.* // *LDDD.* 2014. V. 11. No. 2. P. 169–173.
65. *Kulikova E.A., Khotskin N.V., Illarionova N.B., Sorokin I.E., Bazhenova E.Y., Kondaurova E.M., Volcho K.P.* // *Neuroscience.* 2018. V. 394. P. 220–231.
66. *Kulikov A., Sinyakova N., Kulikova E., Khomenko T., Salakhutdinov N., Kulikov V., Volcho K.* // *LDDD.* 2019. V. 16. No. 12. P. 1321–1328.
67. *Sinyakova N.A., Kulikova E.A., Englevskii N.A., Kulikov A.V.* // *Bull Exp Biol Med.* 2018. V. 164. No. 5. P. 620–623.
68. *Sukoff Rizzo S.J., Lotarski S.M., Stolyar P., McNally T., Arturi C., Roos M., Finley J.E., Reinhart V., Lanz T.A.* // *Genes Brain Behav.* 2014. V. 13. No. 7. P. 643–652.
69. *Won S., Roche K.W.* // *J Physiol.* 2021. V. 599. No. 2. P. 443–451.
70. *Folsom T.D., Thuras P.D., Fatemi S.H.* // *Schizophrenia Research.* 2015. V. 165. No. 2-3. P. 201–211.
71. *Xu J., Hartley B.J., Kurup P., Phillips A., Topol A., Xu M., Ononenyi C., Foscue E., Ho S.-M., Baguley T.D., Carty N., Barros C.S., Müller U., Gupta S., Gochman P., Rapoport J., Ellman J.A., Pittenger C., Aronow B., Nairn A.C., Nestor M.W., Lombroso P.J., Brennan K.J.* // *Mol Psychiatry.* 2018. V. 23. No. 2. P. 271–281.
72. *Rouillet F.I., Wollaston L., deCatanzaro D., Foster J.A.* // *Neuroscience.* 2010. V. 170. No. 2. P. 514–522.
73. *Saavedra A., Puigdellívol M., Tyebji S., Kurup P., Xu J., Ginés S., Alberch J., Lombroso P.J., Pérez-Navarro E.* // *Molecular Neurobiology.* 2016. V. 53. No. 6. P. 4261–4273.
74. *Appunni S., Gupta D., Rubens M., Ramamoorthy V., Singh H.N., Swarup V.* // *Mol Neurobiol.* 2021. V. 58. No. 12. P. 6471–6489.
75. *Rahi V., Kaundal R.K.* // *Life Sci.* 2024. V. 347. P. 122651.
76. *Gurd J.W., Bissoon N., Nguyen T.H., Lombroso P.J., Rider C.C., Beesley P.W., Vannucci S.J.* // *J Neurochem.* 1999. V. 73. No. 5. P. 1990–1994.
77. *Nguyen T.H., Paul S., Xu Y., Gurd J.W., Lombroso P.J.* // *J Neurochem.* 1999. V. 73. No. 5. P. 1995–2001.

78. Braithwaite S.P., Xu J., Leung J., Urfer R., Nikolich K., Oksenberg D., Lombroso P.J., Shamloo M. // *Eur J of Neuroscience*. 2008. V. 27. No. 9. P. 2444–2452.
79. Deb I., Manhas N., Poddar R., Rajagopal S., Allan A.M., Lombroso P.J., Rosenberg G.A., Candelario-Jalil E., Paul S. // *Journal of Neuroscience*. 2013. V. 33. No. 45. P. 17814–17826.
80. Rajagopal S., Yang C., DeMars K.M., Poddar R., Candelario-Jalil E., Paul S. // *Brain, Behavior, and Immunity*. 2021. V. 93. P. 141–155.
81. Mesfin M.N., Von Reyn C.R., Mott R.E., Putt M.E., Meaney D.F. // *Journal of Neurotrauma*. 2012. V. 29. No. 10. P. 1982–1998.
82. Carvajal F.J., Cerpa W. // *Antioxidants*. 2021. V. 10. No. 10. P. 1575.
83. Yang C.-H., Huang C.-C., Hsu K.-S. // *J Neurosci*. 2012. V. 32. No. 22. P. 7550–7562.
84. Yang C., Huang C., Hsu K. // *The Journal of Physiology*. 2006. V. 577. No. 2. P. 601–615.
85. Dabrowska J., Hazra R., Guo J.-D., Li C., Dewitt S., Xu J., Lombroso P.J., Rainnie D.G. // *Biol Psychiatry*. 2013. V. 74. No. 11. P. 817–826.
86. Daniel S.E., Menigoz A., Guo J., Ryan S.J., Seth S., Rainnie D.G. // *Neuropharmacology*. 2019. V. 150. P. 80–90.
87. Hu P., Liu J., Maita I., Kwok C., Gu E., Gergues M.M., Kelada F., Phan M., Zhou J.-N., Swaab D.F., Pang Z.P., Lucassen P.J., Roepke T.A., Samuels B.A. // *J. Neurosci*. 2020. V. 40. No. 12. P. 2519–2537.
88. Hu P., Maita I., Phan M.L., Gu E., Kwok C., Dieterich A., Gergues M.M., Yohn C.N., Wang Y., Zhou J.-N., Qi X.-R., Swaab D.F., Pang Z.P., Lucassen P.J., Roepke T.A., Samuels B.A. // *Transl Psychiatry*. 2020. V. 10. No. 1. P. 396.
89. Choi Y.-S., Lin S.L., Lee B., Kurup P., Cho H.-Y., Naegele J.R., Lombroso P.J., Obrietan K. // *J. Neurosci*. 2007. V. 27. No. 11. P. 2999–3009.
90. Briggs S.W., Walker J., Asik K., Lombroso P., Naegele J., Aaron G. // *Epilepsia*. 2011. V. 52. No. 3. P. 497–506.
91. Walters J.M., Kim E.C., Zhang J., Jeong H.G., Bajaj A., Baculis B.C., Tracy G.C., Ibrahim B., Christian-Hinman C.A., Llano D.A., Huesmann G.R., Chung H.J. // *Epilepsia*. 2022. V. 63. No. 5. P. 1211–1224.

Current Concepts of the Role of Striatal-Enriched Protein Tyrosine Phosphatase STEP in the Pathological and Neurodegenerative Processes in the Brain

V. S. Moskaliuk¹, A. V. Kulikov¹, V. S. Naumenko¹, and E. A. Kulikova¹

¹*Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (SB RAS), Novosibirsk, Russia*

Striatal-enriched protein tyrosine phosphatase (STEP) is an intracellular protein involved in key signaling cascades of the nerve cell. By regulating the membrane localization of glutamate receptors and the activity of several signaling kinases, STEP can influence processes of neuroplasticity and synaptic function, and participate in the regulation of behavior, cognition, and memory. STEP can act as an intermediary between the brain's neurotrophic, dopaminergic, and glutamatergic systems. Dysregulation of STEP expression and function is observed in several neurodegenerative and psychiatric disorders, as well as in aging and traumatic brain injuries. In Alzheimer's and Parkinson's diseases, as well as in fragile X syndrome, there is an increase in STEP activity and expression in the brains of patients and in animal models of these diseases. There is evidence of this phosphatase's involvement in the mechanisms of depression, autism spectrum disorders, schizophrenia, and anxiety; however, different model systems and experimental conditions yield contradictory results. STEP plays a modulatory role in the nervous system's response to traumatic brain injuries, ischemic stroke, epileptic seizures, and stress exposure. Due to STEP's involvement in the pathogenesis of numerous nervous system disorders, this phosphatase has been actively studied over the past decade. In this review, we comprehensively examine the existing data on the role of STEP phosphatase in the functioning of CNS and in the mechanisms of disease development and the response of nerve cells to damaging influences.

Keywords: *Striatal-enriched protein tyrosine phosphatase (STEP), Alzheimer's disease, Parkinson's disease, Huntington's disease, fragile X syndrome, depression, anxiety, aggression, schizophrenia, autism, epilepsy, ischemia, aging, stress, traumatic brain injuries*