

DOI: <https://doi.org/10.17816/gc623456>

Делеция транскрипционного фактора *Satb1* приводит к нарушению поведения мышей через изменение экспрессии генов-регуляторов возбуждающего компонента нейротрансмиссии

М.С. Гавриш^{1*}, Х.К. Целис Суэскун¹, Е.А. Туровский^{1,2}, Е.Г. Варламова²

¹ Научно-исследовательский институт нейронаук, Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского, Нижний Новгород, Российская Федерация;

² Институт биофизики клетки Российской академии наук «Пушкинский научный центр биологических исследований Российской академии наук», Пушкино, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Транскрипционный фактор *Satb1* широко экспрессирован в тканях. Его экспрессия показана в различных отделах мозга. Значительная экспрессия наблюдается в неокортексе, ядре диагональной полосы, миндалевидном теле и области покрышки. В случае вентральной части среднего мозга *Satb1*-позитивные нейроны наблюдаются только в небольшой части *substantia nigra*, вентральной области покрышки и ретрорубральном поле, но *Satb1*-позитивные нейроны не были обнаружены в нижнем двухолмии. Транскрипционный фактор *Satb1* экстенсивно экспрессируется в SST⁺, CR⁺ и NPY⁺-интернейронах, тогда как в VIP⁺-интернейронах экспрессия не наблюдается. Мыши с мутацией *Satb1* характеризуются неполным открыванием глаз и сжимающим рефлексом.

Поведенческие тесты показали, что мыши с делецией *Satb1* проявляют дефицит моторной координации, поскольку медленнее двигались по плоским перекадинам и меньше время были способны удерживаться за металлический провод. В то же время данные мыши демонстрировали повышенную двигательную активность в новой среде и повышенную тревожность в тесте «свет-темнота». Интересно, что самцы с дефицитом *Satb1* показали хорошую обучаемость в модели УРПИ, тогда как у самок время захода в тёмный отсек на этапе воспроизведения не отличалось от времени на этапе обучения, что свидетельствует о нарушении у них процесса формирования условной реакции. Для анализа паттернов экспрессии генов, кодирующих ключевые протеинкиназы и белки, вовлечённые в нейротрансмиссию, из коры мозга взрослых самцов с неполной делецией *Satb1* выделяли тотальную РНК и проводили ПЦР-анализ в реальном времени. Оказалось, что уровень экспрессии генов *pik3ca*, *pik3cb* и *pik3cg*, кодирующих изоформы фосфоинозитид-3-киназы, выше у мышей с дефицитом *Satb1*, по сравнению с мышами дикого типа. Уровень экспрессии генов, кодирующих протеинкиназу C (*Prkce* и *Prkcg*) и Ca²⁺/кальмодулинзависимую протеинкиназу II (*Camk2*) оказался ниже по сравнению с мышами дикого типа. Интересно, что уровень экспрессии генов *Grin1*, *Grin2a* и *Grin2b*, кодирующих субъединицы NMDA-рецепторов, оказался достоверно выше у мышей с дефицитом *Satb1*, тогда как экспрессия *Gria1*, кодирующего *Glua2*-субъединицу AMPA-рецепторов (отвечающую за проводимость рецептора для ионов Ca²⁺), наоборот, снижалась. Такой эффект на экспрессию возбуждающих рецепторов глутамата может приводить к повышенному состоянию гипервозбудимости животных, особенно на фоне подавления тормозной компоненты нейротрансмиссии (сниженный уровень экспрессии *Gabra1* и *Gad65/67*), кодирующих ГАМК(A)-рецептор и глутаматдекарбоксилазу. Уровень экспрессии генов *Calb1*, *Calb2* и *Pvalb*, кодирующих кальций-связывающие белки кальбиндин, кальретинин и парвальбумин, также снижались по сравнению с мышами дикого типа. Таким образом, показана корреляция нарушений поведения и экспрессии генов, кодирующих белки, вовлечённые в развитие мозга и нейротрансмиссию при делеции транскрипционного фактора *Satb1*. Можно предполагать, что мыши с делецией *Satb1* склонны к гипервозбуждению и нарушениям двигательной активности вследствие нарушений экспрессии исследованных генов.

Ключевые слова: *Satb1*; протеин киназы; делеция.

Как цитировать:

Гавриш М.С., Целис Суэскун Х.К., Туровский Е.А., Варламова Е.Г. Делеция транскрипционного фактора *Satb1* приводит к нарушению поведения мышей через изменение экспрессии генов-регуляторов возбуждающего компонента нейротрансмиссии // Гены и клетки. 2023. Т. 18, № 4. С. 473–475. DOI: <https://doi.org/10.17816/gc623456>

Рукопись получена: 23.05.2023

Рукопись одобрена: 26.11.2023

Опубликована online: 20.01.2024

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФ № 22-24-00712.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

* М.С. Гавриш; адрес: Российская Федерация, 603022, Нижний Новгород, пр-т Гагарина, д. 23, e-mail: mary_gavrish@mail.ru

DOI: <https://doi.org/10.17816/gc623456>

Deletion of transcription factor *Satb1* leads to disturbance in mice behavior through changes in the expression of genes-regulators of the excitive component of neurotransmission

M.S. Gavrish^{1*}, J.C. Celis Suescun¹, E.A. Turovsky^{1,2}, E.G. Varlamova²¹ Institute of Neurosciences, National Research Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod, Nizhny Novgorod, Russian Federation;² Institute of Cell Biophysics of the Russian Academy of Sciences "Pushchino Scientific Center for Biological Research of the Russian Academy of Sciences", Pushchino, Russian Federation

ABSTRACT

The transcription factor *Satb1* exhibits widespread expression in multiple tissues and different regions of the brain. Notable levels of expression are observed in the neocortex, the nucleus of the diagonal band, the amygdala, and the tegmental area. In the ventral midbrain, *Satb1*-positive neurons are only found in a small portion of the substantia nigra, the ventral tegmental area, and the retrorubral field, and none were detected in the inferior colliculus. The transcription factor *Satb1* is highly expressed in interneurons labeled as SST+, CR+, and NPY+, but not VIP+ interneurons. In mice with the *Satb1* mutation, incomplete eye opening and a constriction reflex were observed.

Behavioral tests revealed that mice lacking *Satb1* exhibited deficits in motor coordination, characterized by reduced mobility on flat bars and decreased grip strength on metal wires. In addition, these mice exhibited elevated levels of motor activity in novel environments and heightened anxiety in the light-dark test. *Satb1*-deficient males demonstrated proficiency in passive avoidance tests, while their female counterparts exhibited no significant difference in entrance time to the dark compartment between the reproduction and learning stages, indicating an impairment in the process of conditioned response formation.

To investigate the expression patterns of genes encoding vital protein kinases and proteins associated with neurotransmission, we extracted total RNA from the cerebral cortex of adult males with an incomplete deletion of *Satb1*. Real-time PCR analysis was conducted, which revealed a higher expression level of the *pik3ca*, *pik3cb*, and *pik3cg* genes responsible for phosphoinositide-3-kinase isoforms in *Satb1*-deficient mice compared to wild-type mice. The expression levels of genes encoding protein kinase C (*Prkce* and *Prkcg*) as well as Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II (*Camk2*) were lower in comparison to wild-type mice. *Satb1*-deficient mice displayed notably higher expression levels of genes encoding NMDA receptor subunits (*Grin1*, *Grin2a*, and *Grin2b*), whereas the expression of *Gria1* (encoding the *Glua2* subunit of AMPA receptors responsible for Ca²⁺ receptor conductance) decreased. The influence on excitatory glutamate receptor expression can cause hyperexcitability in animals, particularly when inhibitory neurotransmission is suppressed due to decreased *Gabra1* and *Gad65/67* expression encoding the GABA(A) receptor and glutamate decarboxylase. In addition, the levels of expression for the *Calb1*, *Calb2*, and *Pvalb* genes responsible for encoding the calcium-binding proteins calbindin, calretinin, and parvalbumin decreased in comparison to the wild-type mice.

Thus, a correlation was found between behavioral disturbances and expression of genes that encode proteins related to brain development and neurotransmission after deleting the *Satb1* transcription factor. *Satb1*-deleted mice exhibited hyperexcitation and impaired motor activity due to impaired gene expression.

Keywords: *Satb1*; protein kinase; deletion.

To cite this article:

Gavrish MS, Celis Suescun JC, Turovsky EA, Varlamova EG. Deletion of transcription factor *Satb1* leads to disturbance in mice behavior through changes in the expression of genes-regulators of the excitive component of neurotransmission. *Genes & Cells*. 2023;18(4):473–475. DOI: <https://doi.org/10.17816/gc623456>

ADDITIONAL INFORMATION

Funding sources. This work was supported by the Russian Science Foundation grant No. 22-24-00712.

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, and final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

AUTHORS' CONTACT INFO

* M.S. Gavrish; address: 23 Gagarin avenue, 603022 Nizhny Novgorod, Russian Federation; e-mail: mary_gavrish@mail.ru

Received: 23.05.2023

Accepted: 26.11.2023

Published online: 20.01.2024