
ОБЗОРНЫЕ
И ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ МОДЕЛИ СИНАПТОПАТИЙ
НА ОСНОВЕ РЫБ ЗЕБРАДАНИО

© 2023 г. А. С. Лебедев^{1, 2, 3}, М. М. Котова², Н. П. Ильин^{1, 3}, Т. О. Колесникова²,
Д. С. Галстян^{1, 3, 4}, Т. В. Вьюнова⁷, Е. В. Петерсен⁵, А. В. Калуев^{1, 2, 3, 4, 6, *}

¹Научный центр мирового уровня “Центр персонализированной медицины”,
Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова МЗ РФ,
Санкт-Петербург, Россия

²Направление “Нейробиология”, Научный центр генетики и наук о жизни,
Научно-технологический университет “Сириус”, Федеральная территория Сириус, Россия

³Институт трансляционной биомедицины, Санкт-Петербургский государственный университет,
Санкт-Петербург, Россия

⁴Российский научный центр радиологии и хирургических технологий
им. акад. А.М. Гранова МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

⁵Московский физико-технический институт, Москва, Россия

⁶Уральский федеральный университет, Екатеринбург, Россия

⁷Институт молекулярной генетики Национального исследовательского центра
“Курчатовский институт”, Москва, Россия

*E-mail: avkalueff@gmail.com

Поступила в редакцию 23.08.2023 г.

После доработки 04.10.2023 г.

Принята к публикации 04.10.2023 г.

Синаптопатии – разнородная группа неврологических заболеваний человека, вызванных нарушением структуры и функций синапсов. К распространенным синаптопатиям относятся эпилепсия, расстройства аутистического спектра, ряд аутоиммунных заболеваний и слуховые синаптопатии. Патогенез синаптопатий обусловлен различными факторами, включая генетические и средовые. Тем не менее недостаток знаний об их системных механизмах и неэффективность терапии подчеркивают актуальность дальнейших клинических и экспериментальных исследований синаптопатий. В работе обсуждаются существующие экспериментальные модели синаптопатий на животных, с акцентом на использование альтернативных модельных объектов – рыб зебранию (*Danio rerio*, zebrafish), а также рассматриваются возможные новые направления для исследований. В целом, зебранию служит перспективным организмом для моделирования широкого спектра синаптопатий, дополняя и расширяя существующие модели на основе грызунов.

Ключевые слова: синаптическая передача, синаптопатии, патогенез, грызуны, рыбы, экспериментальные модели

DOI: 10.31857/S0869813923110092, **EDN:** AEMSZN

ВВЕДЕНИЕ

Синаптопатии представляют собой обширную и клинически разнородную группу неврологических заболеваний, общим механизмом патогенеза которых является нарушение синаптической передачи [1]. Синаптопатии могут быть вызваны гене-

тическими мутациями, аутоиммунными процессами, воспалением, воздействием токсинов и рядом других факторов [2–4]. Клинически распространенными видами синаптопатий являются расстройства аутистического спектра [5–7], эпилепсия [8], шизофрения [9], прионные болезни [10], а также аутоиммунные [2] и слуховые (кохлеарные) синаптопатии [11]. Эти заболевания проявляются в виде дисфункций нервной системы, в том числе – задержки развития, проблем с координацией движений, мышечной слабости, судорог, а также нарушений речи и памяти [1, 5]. Главным триггером синаптопатий является нарушение высвобождения, переноса или связывания нейромедиаторов, в первую очередь ацетилхолина, гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), глутамата и дофамина [1, 6, 7].

Например, к токсическим синаптопатиям относится отравление ботулотоксином и тетаноспазмом, которые нарушают холин- и ГАМК-ергическую передачу, соответственно, и приводят к параличу мышц и судорогам [12–15]. Часто встречающиеся слуховые синаптопатии представляют собой расстройства слуха, вызванные нарушенной синаптической передачей между волосковыми клетками и клетками слухового нерва – например, при старении и действии громких звуков или ототоксичных препаратов [16]. К генетическим синаптопатиям относят широкий спектр заболеваний, вызванных мутациями конкретных генов или утратой частей хромосом. Характерным их примером служит синдром кошачьего крика (синдром Лежена) – редкое генетическое заболевание, вызванное потерей части 5-й хромосомы, что вызывает неврологические нарушения, в том числе задержку развития, нарушения коммуникативных навыков и координации движений [17]. Также распространен синдром ломкой X-хромосомы (синдром Мартина–Белл) – генетическое заболевание, обусловленное мутацией в гене белка FMR1 (fragile X messenger ribonucleoprotein 1), вызывающей синаптические дефекты, умственную отсталость, дискоординацию движений, а также нарушение речи, социального и иных форм поведения [5]. Синдром Ретта – генетическая синаптопатия, вызванная мутацией гена метил-СрG-связывающего белка (*MECP2*), в результате чего на фоне синаптических нарушений происходят замедленное мышление, потеря рукописных навыков, а также нарушения речи и социального поведения [18].

Аутоиммунные синаптопатии характеризуются атакой иммунной системы на собственные синаптические структуры [2], и включают в себя миастению гравис (МГ), синдром Ламберта–Итона, дерматомиозит и приобретенную нейромиотоию. МГ – хроническое аутоиммунное заболевание, приводящее к слабости и утомляемости мышц [19]. При ней иммунная система организма атакует ацетилхолиновые рецепторы мышц, приводя к их разрушению или ингибированию [2, 19], что вызывает нарушения речи, мышечные спазмы [20] и (в тяжелых случаях) миастенический криз, требующий немедленной медицинской помощи [21]. При синдроме Ламберта–Итона аутоиммунная атака направлена на потенциал-зависимые кальциевые каналы нервных окончаний, приводя к нарушению передачи нервно-мышечных сигналов и слабости мышц [2, 22, 23]. Его клинические симптомы включают атаксию, нарушение координации движений, измененную чувствительность и сухость во рту и глазах [22]. Дерматомиозит характеризуется воспалением мышц и кожи [24]. При этом атака иммунной системы может быть направлена на синапсы в мышцах, нарушая нервно-мышечную передачу [25] и вызывая слабость и утомляемость мышц [24]. Приобретенная нейромиотоия характеризуется повышенной возбудимостью нервно-мышечных соединений [2], вызывая судороги, дрожание, нервное возбуждение и боли в мышцах. Аутоиммунная ее форма связана с наработкой антител к собственным калиевым каналам в нервно-мышечных соединениях, что повышает возбудимость этих соединений и чрезмерно активизирует мышцы [26].

ТРАДИЦИОННЫЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ
МОДЕЛИ СИНАПТОПАТИЙ НА ГРЫЗУНАХ

Животные экспериментальные модели широко используются для изучения механизмов патогенеза синаптопатий. Например, на крысах линии Wistar разработана модель нейропатической боли, вызванной поражением тройничного нерва, которая позволяет изучать патологические изменения в синапсах, связанные с хронической болью, и тестировать новые лекарства-анальгетики [27, 28]. При моделировании генетических синаптопатий широко используются трансгенные грызуны с мутациями, нарушающими синаптическую функцию. Например, мутации гена *PSD-95*, кодирующего белок постсинаптического уплотнения (PostSynaptic Density) [29], у мышей проявляются в виде нарушений поведения – гиперактивности в открытом поле, нарушении памяти в водном лабиринте Морриса, а также снижении социального взаимодействия в трехкамерном тесте на социальное поведение [30]. Нокаут гена *SHANK3*, кодирующего белки SH3 и множественных доменов анкириновых повторов (ANK – компоненты постсинаптической плотности, обеспечивающие связь между рецепторами нейротрансмиттеров, ионными каналами и другими мембранными белками с актиновым цитоскелетом и сигнальными путями G-белков), у мышей вызывает повышенный груминг и дефицит социальных взаимодействий [31]. Еще одна модель генетических синаптопатий использует мутацию мышинового гена *rTg4510*, кодирующего форму тау-белка (функцией которого является связывание с микротрубочками, способствуя инициации и стабилизации микротрубочек (это важно для аксонального транспорта и синаптической передачи), что приводит к расстройству пространственной памяти, нейродегенерации и нарушению синаптической пластичности [32].

Другой подход к экспериментальному моделированию синаптопатий основан на аксональных повреждениях у грызунов путем нанесения черепно-мозговых травм, что приводит к патологическим кальций-индуцированным модификациям цитоскелета аксона, разрушению синапсов и в итоге гибели нейронов [33]. Использование данной модели позволяет исследовать механизмы регенерации синапсов и разрабатывать новые методы стимуляции роста нервных волокон и восстановления синаптической функции [33]. Для вызова слуховых синаптопатий грызуны подвергаются различным экспериментальным воздействиям [16, 34], например, избыточно громким звуком [11]. Эти модели широко применяются для тестирования эффектов различных фармакологических препаратов (например, дексаметазона, преднизолона, миноциклина и других) [35], а также для изучения терапевтических подходов, например, устранения или смягчения слуховой синаптопатии при помощи фотобиомодуляции [34]. На данных моделях также изучаются возрастные изменения слуха, вызванные ухудшением работы синаптического аппарата волосковых клеток [36].

На грызунах исследуется влияние различных факторов эмбрионального развития, способных привести к синаптопатиям [37, 38]. Например, асфиксия беременных крыс вызывает кислородное голодание у плода [39], приводя к нарушению функций синаптического аппарата нейронов мозга посредством нарушения фолдинга и патологической агрегации синаптических белков в нейронах полосатого тела [37]. При этом терапевтическая гипотермия, а также препараты никотинамид, эстрадиол и пальмитоилэтаноламид обладают нейропротекторными свойствами, снижая вред синаптическому аппарату нервных клеток, наносимого перинатальной гипоксией [38]. Существуют хорошо валидированные модели на грызунах для многих других распространенных синаптопатий [9, 10], в том числе эпилепсии [8] и расстройств аутистического спектра [6]. Они позволяют исследовать патологические изменения в синапсах, разрабатывать новые лекарственные препараты и те-

рапевтические подходы, а также выявлять механизмы регенерации синапсов и восстановления их функции. В то же время понимание общих, эволюционно консервативных патологий мозга невозможно без использования эволюционно-физиологического подхода с применением межтаксонного анализа и расширения спектра задействованных модельных организмов.

МОДЕЛИ СИНАПТОПАТИЙ НА ЗЕБРАДАНИО

Рыбы зебраданио (*Danio rerio*, zebrafish) широко используются как модельный организм в нейробиологических исследованиях [40, 41], и имеют множество преимуществ для исследования неврологических заболеваний, таких как синаптопатии. Например, высокая репродуктивность зебраданио [42] существенно облегчает, удешевляет и повышает репрезентативность результатов тестирования. Прозрачность эмбриона и личинок зебраданио дает возможность наблюдать и изучать процессы, происходящие внутри них с высоким разрешением, что особенно важно для изучения развития нервной системы и формирования синапсов, которые происходят на ранних стадиях эмбрионального развития. С помощью различных методик, в том числе микроскопии в реальном времени и использования генетически модифицированных зебраданио, возможно визуализировать и анализировать формирование и функциональность синапсов на молекулярном уровне и с высоким разрешением [43]. Наконец, зебраданио характеризуются достаточно хорошо изученной генетикой, поэтому на этих объектах применяется широкий набор генетических методов [44]. В частности, имеется множество генетически измененных линий зебраданио, которые позволяют исследовать различные аспекты синаптопатий. Например, генетически модифицированные зебраданио для моделирования синаптопатий могут быть созданы с помощью системы CRISPR/Cas9, для введения или изменения конкретных генетических мутаций, связанных с синаптическими расстройствами (см. далее). Такие модели обеспечивают возможность более точного изучения патологических изменений в нейронах, а также тестирования новых подходов к лечению с учетом генетической основы расстройств ЦНС.

При моделировании синаптопатий на зебраданио особое внимание стоит обратить на их способность к регенерации нервных клеток и синапсов. Например, зебраданио могут быть использованы для изучения процессов регенерации и восстановления синапсов после повреждений или заболеваний [45]. У рыб имеется большое число нейрогенных ниш и происходит активный нейрогенез в зрелом возрасте [46], что дает возможность проведения широкого спектра трансляционных исследований в сфере нейрогенеза. Так, на зебраданио изучена инициация нейрогенеза на модели вызванной гиперлокомоции, при которой активация холинергической передачи от спинальных локомоторных нейронов стимулирует спинальные нервные стволовые клетки, приводя к нейрогенезу у взрослых рыб [47]. Любопытно, что у человека наблюдаются подобные процессы активации нейрогенеза в ответ на физические упражнения [48], подтверждая важность зебраданио для создания трансляционных моделей как синаптопатий, так и нейрореабилитации. Также, в сравнении с грызунами и человеком, зебраданио обладают более высокой способностью к регенерации нервной и других тканей, что позволяет восполнять потерянные или поврежденные нервные клетки и синапсы [49]. Например, при перерезке спинного мозга у рыб (в отличие от грызунов и человека) за несколько недель восстанавливаются связи между нейронами, что позволяет нормализовать неврологические функции, утраченные после повреждения [50]. Таким образом, зебраданио является ценной и уникальной моделью для изучения процессов регенерации и восстановления нервных клеток и синапсов.

Генетические модели на основе зебраданио также широко используются для изучения синаптопатий [51]. Для этого обычно используют генетически модифицированные зебраданио, у которых методом CRISPR/Cas9 введены или изменены гены, отвечающие за функционирование синапсов [52]. К примеру, созданы модели на зебраданио посредством внесения мутаций в гены, кодирующие белки глицинергической синаптической передачи [53]. Первая модель имеет мутацию, приводящую к потере функции β -субъединицы рецептора глицина (GlyR), что проявляется в нарушении координации движений у зебраданио из-за дефекта в формировании кластеров глициновых рецепторов в синапсах, в результате чего нарушается глицинергическая синаптическая передача в мотонейронах спинного мозга [53]. Вторая модель имеет мутацию в гене глицинового транспортера 1 (GlyT1), необходимого для нормальной синаптической передачи, в результате чего мутанты реагируют на тактильные раздражители не обычным плаванием, а судорогами. Электрофизиологический анализ показывает, что тактильные стимулы вызывают аритмичную активацию мышц у них вместо ритмического возбуждения у особей дикого типа [53]. Подобные модели позволяют изучать механизмы, лежащие в основе синаптопатий, и тестировать потенциальные фармакологические и генетические методы лечения *in vivo*.

Зебраданио также удобны для визуализации и изучения подвижности синапсов в реальном времени, в том числе с использованием двухфотонной микроскопии, визуализирующей структуру и функцию синапсов *in vivo* или в интактных тканях зебраданио с высоким разрешением [54]. С помощью флуоресцентных меток (например, белков Dronpa и Kaede), в таких моделях становится возможным отслеживать движение и взаимодействие синаптических структур, а также изучать синаптическую пластичность и изменения, связанные с различными манипуляциями [54]. В частности, с использованием Dronpa показана зависимость между вкладом различных синапсов в передачу сигналов и их расстоянием от сомы нейрона. Было выяснено, что самый значительный вклад в передачу электрохимического сигнала по пути ERK (extracellular signal-regulated kinase)/MAPK (mitogen-activated protein kinase) вносят синапсы вблизи сомы, вызывая экспрессию генов в ядре, тогда как синапсы, активированные в дистальных участках нейрона, вносят вклад только в локальную передачу сигналов [55]. При помощи флуоресцентного белка Kaede изучены особенности организации синаптического аппарата клеток мозжечка и выявлены прямые и/или не прямые связи гранулярных клеток мозжечка с клетками Пуркинью и эфферентными нейронами мозжечка зебраданио [56]. Это позволяет понять функции синаптического аппарата клеток мозжечка, связей разных частей мозжечка друг с другом, а также всего мозжечка с другими областями мозга, что расширяет наше понимание природы двигательных нарушений, в том числе на фоне синаптопатий.

Для моделирования слуховых синаптопатий также активно используются модели на зебраданио [57, 58]. Например, на рыбах изучены эффекты кальция на волосковые клетки слуховой системы зебраданио, модулирующие их нейротрансмиссию, и показано, что стимуляция волосковых клеток приводит к массивному притоку кальция в афферентные окончания слухового нерва, это может повредить их вследствие эксайтотоксического воздействия [57]. Более того, воздействие чрезмерно громкого звука оказывает эксайтотоксический эффект на важнейший тип синапсов волосковых клеток рыб – ленточные синапсы, приводя к нарушению их функционирования и, как следствие, потере слуха [59]. Моделирование слуховых синаптопатий на зебраданио также возможно проводить с использованием их уникального дополнительного слухового органа – боковой линии [60]. Боковая линия – сложная сенсорная система, присутствующая у рыб и амфибий, реагирующая на изменения движения воды и участвующая во множестве поведенческих актов, от обнаружения добычи и избегания хищников до плавания в стае и полового поведения.

ния. В модели нанесения рыбам акустической травмы, используя подводную кавитацию для стимуляции волосковых клеток боковой линии, показано, что избыточная акустическая стимуляция повреждает волосковые клетки через 48–72 ч после нанесения травмы [60]. При этом волосковые клетки, уцелевшие после акустического воздействия, демонстрируют признаки синаптопатии (акустическая стимуляция статистически значимо уменьшает количество синапсов волосковых клеток), напоминая слуховые синаптопатии на млекопитающих [11, 60].

Зебраданию также широко используются для моделирования токсических воздействий на нервную систему, нарушающих работу синаптического аппарата нервных клеток. В частности, на зебраданию смоделирован патологический фенотип острого отравления акриламидом, в том числе патофизиологические признаки, схожие с проявлениями отравления им у человека (нарушение моторной функции, патологические эффекты на пресинаптических нервных окончаниях нервно-мышечных соединений) [61]. Также изменялись транскрипционные маркеры белков, участвующих в синаптической передаче сигналов – например, протеомный анализ нейронов зебраданию показал, что на цистеиновых остатках некоторых синаптических белков нейронов образуются инородные включения, меняющие их конформацию патологическим образом. Более того, анализ концентрации дофамина показал значительное влияние острого отравления акриламидом на дофаминергическую систему (рост прекурсоров дофамина, фенилаланина, тирозина и леводопы) [61].

На зебраданию также известны экспериментальные модели других распространенных синаптопатий, в том числе эпилепсии [8], расстройств аутистического спектра [6] и других нарушений социального поведения [62]. Эти нарушения у зебраданию можно эффективно регистрировать, используя стандартизированные и хорошо валидированные тесты социального предпочтения или построения косяка [62]. Также существует модель зебраданию, воссоздающая специфические особенности синдрома Ретта [18] на основе рыб с мутантным *cp2-null* (кодирующими метил-СpG-связывающий домен белка 2) и демонстрирующая аномальные сенсорные, тигмотаксические и двигательные фенотипы [18]. Кроме того, у данных рыб обнаружены изменения экспрессии белков, чье функционирование необходимо для нормального окислительно-восстановительного баланса в организме. Это свидетельствует об усилении окислительного стресса в организме зебраданию, тем самым напоминая клинический синдром Ретта и его модели на грызунах [18].

ПЕРСПЕКТИВЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

В целом зебраданию представляет собой важный организм для исследования синаптопатий и может помочь существенно расширить наше понимание этих нарушений и потенциальных новых молекулярных или генетических подходов к их лечению. Зебраданию является привлекательным модельным объектом в нейробиологических исследованиях, в том числе благодаря ряду биологических особенностей их организма, особенно высокой плодовитости и быстрого эмбрионального развития [42]. Это крайне важно в синаптической нейробиологии, где многие процессы развития и пластичности синапсов требуют наблюдения на разных стадиях жизни организма. Быстрое развитие зебраданию позволяет получать результаты в значительно более короткие сроки по сравнению с грызунами [63]. Дополнительным преимуществом зебраданию, как уже отмечалось, являются прозрачные эмбрионы и личинки, что позволяет визуализировать процессы развития нейронов и синапсов [64], в том числе – на критических, ранних стадиях развития [65].

Кроме того, существует широкий спектр поведенческих и токсикологических тестов, которые могут быть проведены как на взрослых особях зебрადанио, так и на личинках. Это позволяет исследователям оценить влияние различных факторов или потенциальных лекарственных препаратов на поведенческие функции и выявить возможные побочные эффекты. К примеру, тест нового аквариума используется для оценки локомоторных и анксиолитических/анксиогенных эффектов различных препаратов, в том числе лекарств для лечения эпилепсии и болезни Альцгеймера – расстройств, ассоциированных с синаптопатиями [66]. Для анализа пространственного обучения зебраданио традиционно используют Y-образный лабиринт, показавший улучшение пространственной памяти зебраданио при действии ряда препаратов [66, 67]. Помимо Y-образного лабиринта, в модели болезни Альцгеймера, вызванной хлоридом алюминия, также эффективен тест нового объекта, показавший ухудшение памяти рыб [68]. Небольшой размер и хорошо описанные формы поведения делают зебраданио также удачным организмом для высокоэффективного скрининга различных препаратов с потенциальными терапевтическими свойствами [69, 70].

Модели синаптопатий на зебраданио представляют собой важный инструмент для исследования, так как они позволяют достоверно воссоздать симптомы различных заболеваний человека. Это подтверждает их релевантность для изучения и понимания патологических процессов, происходящих в мозге и синапсах. Так, например, у зебраданио моделируется синдром кошачьего крика [71] путем удаления гена *ctnnd2b*, ответственного за синтез дельта-катенина, который играет важную роль в дифференцировке нейронов, формировании и поддержании дендритов и синапсов, и чье отсутствие ассоциировано с данным синдромом клинически. У мутантных личинок и взрослых особей зебраданио наблюдаются поведенческие и неврологические отклонения, например, гиперактивность в тесте нового аквариума [71]. Эти данные свидетельствуют о высоком физиологическом и клиническом сходстве между данной моделью и клинической картиной синдрома кошачьего крика, который также ассоциирован с нарушением синтеза дельта-катенина [72], дисфункцией синаптического аппарата нервных клеток [73] и выраженной гиперактивностью [74].

Модель зебраданио хорошо подходит для изучения синдрома ломкой X-хромосомы. Так, рыбы со сниженной экспрессией гена *fmr1* (ортологичного гену человека, ассоциированного с данным синдромом), демонстрируют поведенческие нарушения, в том числе гиперчувствительность к звуковым стимулам [75], ухудшение памяти и тревожно-подобное поведение [76]. Подавление у зебраданио экспрессии *fmr1*, индуцированное морфолиновыми олигонуклеотидами, связано с различными синаптическими нарушениями, например, с уменьшением числа постсинаптических дендритов [77]. Отсутствие у рыб экспрессии гена *fmr1* также влияет на транскриптомозга зебраданио – например, снижая экспрессию лизосомных генов [77], что также было показано для транскриптома мозга мышей с блокированной экспрессией *fmr1* [78]. Это позволяет допустить, что такие данные, полученные на рыбах, вполне могут быть перенесены на млекопитающих, в том числе и на человека [77].

Зебраданио также успешно применяются для изучения МГ – например, на рыбах, нокаутных по гену *lrp4*, ответственному за синтез белка 4, родственного рецептору липопротеинов низкой плотности – многофункционального белка, ассоциированного с заболеваниями костей, почек, остеопорозом и неврологическими заболеваниями, в том числе МГ [51]. У эмбрионов зебраданио обнаруживаются кистозные образования в плавниковых структурах и сплетении хвостовых вен, деформированные грудные плавники, дефект формирования костей и нарушения морфогенеза почек, что частично повторяет фенотип мутации гена *LRP4* человека [51].

Также LRP4 регулирует развитие нервно-мышечных синапсов, блокируя появление кластеров ацетилхолиновых рецепторов в нервно-мышечных синапсах в одних частях тела (аксиальная мускулатура) и стимулируя их появление в других (мышцы конечностей) [79], свидетельствуя о сходстве механизмов развития МГ у человека и зебранию.

Можно выделить несколько перспективных направлений в изучении синаптопатий на моделях зебранию. В частности, значительно улучшились методы генетического анализа, что позволило выявить новые генетические мутации, связанные с синаптопатиями [80]. К примеру, на смену более ранним методам молекулярной цитогенетики пришел новый подход – сравнительная геномная гибридизация. Он позволяет определять как количественные, так и качественные изменения в структуре хромосом, а также помогает обнаружить микроструктурные аномалии хромосом, что делает его эффективнее предшественников [80]. Данная методика активно применяется для исследования заболеваний, ассоциированных с хромосомными аномалиями, например, синдрома ломкой X-хромосомы [81]. Говоря об эволюции методов генетического анализа, следует отметить, что за последние десятилетия широкое распространение получила коммерческая диагностика различных генетически обусловленных заболеваний, в том числе и синаптопатий [80], что позволило значительно удешевить подобные методики и сделать их применение более удобным и доступным. Идентификация этих мутаций помогает понять механизмы развития заболеваний и их связь с синаптической функцией. Кроме того, генетические исследования также способствуют разработке более точной диагностики и прогнозированию прогрессирования синаптопатий.

В настоящее время проводятся трансляционные исследования роли развития аутизма у людей и в его моделях на грызунах [6, 82]. Также растет количество перодовых исследований, в которых делается акцент на связи редких генетических и хромосомных аномалий, нарушающих работу синаптического аппарата нервных клеток, с аутизмом [5, 30, 76].

Крайне перспективным направлением исследований в данной области является изучение на людях и животных моделях патогенеза эпилепсии [6], часто вызванной дисфункцией синаптического аппарата нейронов [8]. Исследования на животных моделях, включая секвенирование экзома при эпилепсии и протеомный анализ при аутоиммунных синаптопатиях, позволили ускорить идентификацию новых синаптических генов и белков, связанных с эпилепсией, большинство из которых играют важную роль в синаптической передаче [8]. Кроме того, данные подходы способствуют разработке противосудорожных препаратов и более глубокому пониманию механизмов синаптической передачи [8]. Среди таких препаратов, исследованных на зебранию, можно отметить вальпроевую кислоту, карбамазепин и фенитоин. Например, в модели пост-травматической эпилепсии у зебранию выявлены нарушения обучения и памяти, трудность в принятии решений и нарушение социального предпочтения [83].

В общем, использование зебранию в исследованиях синаптопатий представляет собой перспективный подход для изучения молекулярных, клеточных и функциональных аспектов этих расстройств. Зебранию являются ценной моделью, выявления ключевых генетических мутаций, взаимодействия между нейронами и синапсами и эффектов нарушений синапсов на неврологические функции.

Исследование синаптопатий сталкивается с рядом проблем и ограничений, которые затрудняют полное понимание этих заболеваний и разработку эффективных методов лечения. Прежде всего, синаптопатии – это редкие заболевания, что затрудняет набор достаточно больших выборок для проведения исследований и получения статистически значимых результатов. Во-вторых, диагностика синаптопатий осложнена тем, что их симптомы часто перекрываются, в том числе и с симп-

Таблица 1. Отдельные открытые вопросы, связанные с изучением патогенеза синаптопатий

Вопросы
<ul style="list-style-type: none">• Создание генетических моделей зебраданио по времени быстрее, чем генетических моделей грызунов. Каким образом можно еще больше увеличить скорость создания генетических моделей на зебраданио?• Можно ли сократить временные затраты на исследования синаптопатий за счет создания фармакологических животных моделей вместо создания генетических, и имеет ли смысл создание таких моделей, если основная причина возникновения синаптопатий человека обусловлена генетическими механизмами?• Известно, что изменение стиля жизни (поддержание определенных диет) может помочь в лечении ряда заболеваний, в частности, при эпилепсии, несмотря на нарушенное функционирование синапсов [84]. Может ли изменение внешних факторов жизнедеятельности оказать подобный положительный эффект при других синаптопатиях?• Какую роль в патогенезе синаптопатий у зебраданио играют эпигенетические факторы?• Известно, что некоторые полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) способны модулировать функционирование синапсов, что может использоваться как терапевтическая стратегия [85]. Каков механизм воздействия ПНЖК и воспроизводится ли он у зебраданио? Может ли уровень ПНЖК использоваться как ранний физиологический биомаркер синаптопатий?• Подходит ли модель зебраданио для поиска терапевтических стратегий в случае синаптопатий при нейродегенеративных заболеваниях [86], учитывая высокий уровень нейрогенерации зебраданио, который может маскировать эффект изучаемого препарата?• Мутации генов белков NRXN–NLGN–SHANK, участвующих в функционировании синапсов, ассоциированы с расстройствами аутистического спектра (РАС), однако фенотипические проявления у грызунов с нокаутами <i>NRXN1</i> и <i>Shank3</i> несколько отличаются от клинических проявлений РАС [82]. Какой фенотип наблюдается у зебраданио при нокауте этих генов и является ли акватическая модель РАС в данном случае более релевантной?• Посредством каких механизмов нарушение пути NRXN–NLGN–SHANK влияет на проявление клинических симптомов РАС [82]?• Каким образом можно преодолеть проблему, связанную с разнообразием фенотипических проявлений, учитывая, что у людей наблюдается гетерогенность мутаций генов белков, вовлеченных в регуляцию синаптической активности (в частности, NRXN1), а при создании животных моделей проводится полный нокаут?• Известно, что искусственная среда содержания грызунов оказывает влияние на поведение животных, тем самым действуя на фенотипические проявления синаптопатий. Реализуется ли такой же эффект в модели зебраданио [87]?• Какие дополнительные неинвазивные методы изучения мозга (кроме МРТ, ПЭТ и ЭЭГ*) можно применять для анализа и межвидового сравнения синаптопатий у человека и модельных объектов?• Каков механизм причинно-следственной связи между дефектами синаптических белков и шизофренией [87]?• Важный вклад в понимание роли синаптопатий при патогенезе неврологических болезней внесло создание трехмерных культур клеток человеческого мозга [86, 88]. Насколько сопоставимы трехмерные культуры клеток мозга человека и мозга модельных животных, в частности, зебраданио?• При мозжечковых синаптопатиях, вызванных аутоантителами, возникает положительная обратная связь между глиальными клетками и глутаматом [89]. Возникает ли эта связь при синаптопатиях у зебраданио?• Может ли воздействие на астроглию или микроглию ослабить симптомы синаптопатий?• Каким образом можно разработать модель слуховой синаптопатии путем прямой стимуляции органов боковой линии рыб?

Таблица 1. Окончание

Вопросы
<ul style="list-style-type: none">• Каков механизм восстановления волосковых клеток при слуховых синаптопатиях под влиянием гормонов?• Среди синаптопатий можно выделить отдельный класс иммунных нарушений, в которых модуляция состояния синапса опосредуется интерлейкином IL-1β [90]. Может ли модуляция сигналов IL-1β использоваться в качестве терапевтических стратегий?• Может ли модуляция нейровоспалительных процессов, в частности, с помощью IL-1β, быть полезной при терапии другого типа синаптогенетических болезней?

*МРТ – магнитно-резонансная томография, ЭЭГ – электроэнцефалография, ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография.

томами других неврологических и психических заболеваний. В третьих, также отсутствует единая классификация синаптопатий, что затрудняет стандартизацию исследований и сравнение результатов различных групп. В-четвертых, для изучения синаптопатий необходимы соответствующие экспериментальные модели. Однако создание подходящих моделей, особенно для редких и малоизучаемых заболеваний, проблематично. В свою очередь, моделирование сложных механизмов синаптической передачи в лаборатории может быть недостаточно точным и не отражать полную сложность этих процессов у человека. В-пятых, синаптопатии плохо изучены, и механизмы развития и прогрессирования этих болезней не вполне ясны, что затрудняет разработку эффективных методов диагностики и лечения. Наконец, в настоящее время доступных методов лечения синаптопатий нет, и эффективность их коррекции может быть переменной для разных пациентов.

Несмотря на перечисленные проблемы, трансляционные исследования синаптопатий продолжают развиваться. Это требует мультимодального подхода, совмещения различных моделей исследований, интеграции эпидемиологических данных и совершенствования методов диагностики и обработки данных. Инновационные исследования на рыбах и других животных, направленные на поиск новых мишеней и подходов, которые могут оказаться более эффективными для коррекции дисфункции синапсов, приближают нас к пониманию этиологии и патогенеза синаптопатий, а также способствуют разработке и внедрению более совершенных методов лечения пациентов, страдающих от синаптопатий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Существующие экспериментальные модели синаптопатий, преимущественно основанные на создании генетически модифицированных грызунов, успешно воспроизводят патологические изменения, характерные для различных синаптопатий, включая нарушения центральной нервной системы. Однако новые альтернативные модельные организмы, такие как зебраданио, представляют собой перспективный подход, который может послужить для более эффективного фармакологического скрининга и уже используются для поиска новых лекарственных препаратов. Расширение использования этих моделей позволит улучшить понимание глубинных основ данных патологий и сделать более эффективным подбор лечения для пациентов с синаптопатиями. Кроме того, многие открытые вопросы в области изучения этиологии и механизмов патогенеза синаптопатий (табл. 1) могут быть успешно разрешены с помощью широкого использования экспериментальных моделей данных патологий, в том числе с использованием зебраданио.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа поддержана Национальным медицинским исследовательским центром им. В.А. Алмазова МЗ РФ (субсидия Министерства науки высшего образования РФ, соглашение № 075-15-2021-301 от 20.04.2022). Участие А.В.К. поддержано средствами Санкт-Петербургского государственного университета.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

ВКЛАД АВТОРОВ

Общая идея работы, руководство и координация проекта (А.В.К.), написание чернового варианта (А.С.Л., М.М.К.), обсуждение концепции и редактирование манускрипта (А.В.К., Н.П.И., А.С.Л., М.М.К., Д.С.Г., Т.О.К., Т.В.В., Е.В.П.).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Grant SGN (2012) Synaptopathies: diseases of the synaptome. *Curr Opin Neurobiol* 22: 522–529. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2012.02.002>
2. Crisp SJ, Kullmann DM, Vincent A (2016) Autoimmune synaptopathies. *Nat Rev Neurosci* 17: 103–117. <https://doi.org/10.1038/nrn.2015.27>
3. Wang X, Kery R, Xiong Q (2018) Synaptopathology in autism spectrum disorders: Complex effects of synaptic genes on neural circuits. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 84: 398–415. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.09.026>
4. Fewou SN, Plomp JJ, Willison HJ (2014) The pre-synaptic motor nerve terminal as a site for antibody-mediated neurotoxicity in autoimmune neuropathies and synaptopathies. *J Anat* 224: 36–44. <https://doi.org/10.1111/joa.12088>
5. Bagni C, Zukin RS (2019) A Synaptic Perspective of Fragile X Syndrome and Autism Spectrum Disorders. *Neuron* 101: 1070–1088. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.02.041>
6. Keller R, Basta R, Salerno L, Elia M (2017) Autism, epilepsy, and synaptopathies: a not rare association. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol* 38: 1353–1361. <https://doi.org/10.1007/s10072-017-2974-x>
7. Luo J, Norris RH, Gordon SL, Nithianantharajah J (2018) Neurodevelopmental synaptopathies: Insights from behaviour in rodent models of synapse gene mutations. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 84: 424–439. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.12.001>
8. Fukata Y, Fukata M (2017) Epilepsy and synaptic proteins. *Curr Opin Neurobiol* 45: 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2017.02.001>
9. Obi-Nagata K, Temma Y, Hayashi-Takagi A (2019) Synaptic functions and their disruption in schizophrenia: From clinical evidence to synaptic optogenetics in an animal model. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci* 95: 179–197. <https://doi.org/10.2183/pjab.95.014>
10. Asuni AA, Perry VH, O'Connor V (2010) Change in tau phosphorylation associated with neurodegeneration in the ME7 model of prion disease. *Biochem Soc Trans* 38: 545–551. <https://doi.org/10.1042/BST0380545>
11. Aedo C, Aguilar E (2020) Cochlear synaptopathy: new findings in animal and human research. *Rev Neurosci* 31: 605–615. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2020-0002>
12. Yeh FL, Dong M, Yao J, Tepp WH, Lin G, Johnson EA, Chapman ER (2010) SV2 mediates entry of tetanus neurotoxin into central neurons. *PLoS Pathog* 6: e1001207. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1001207>
13. Figgitt DP, Noble S (2002) Botulinum toxin B: a review of its therapeutic potential in the management of cervical dystonia. *Drugs* 62: 705–722. <https://doi.org/10.2165/00003495-200262040-00011>
14. Cherington M (2004) Botulism: update and review. *Semin Neurol* 24: 155–163. <https://doi.org/10.1055/s-2004-830901>

15. *Farrar JJ, Yen LM, Cook T, Fairweather N, Binh N, Parry J, Parry CM* (2000) Tetanus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 69: 292–301.
<https://doi.org/10.1136/jnnp.69.3.292>
16. *Lieberman MC, Kujawa SG* (2017) Cochlear synaptopathy in acquired sensorineural hearing loss: Manifestations and mechanisms. *Hear Res* 349: 138–147.
<https://doi.org/10.1016/j.heares.2017.01.003>
17. *Rodríguez-Caballero A, Torres-Lagares D, Rodríguez-Pérez A, Serrera-Figallo M-A, Hernández-Guisado J-M, Machuca-Portillo G* (2010) Cri du chat syndrome: a critical review. *Med Oral Patol Oral Cirugia Bucal* 15: e473–478.
<https://doi.org/10.4317/medoral.15.e473>
18. *Kyle SM, Vashi N, Justice MJ* (2018) Rett syndrome: a neurological disorder with metabolic components. *Open Biol* 8: 170216.
<https://doi.org/10.1098/rsob.170216>
19. *Alfaro-Paredes K, Aguilar-Ydiáquez C, Aguirre-Flores R, Schulz-Cáceres H* (2022) Myasthenia gravis and pregnancy: impact and approach. *Rev Neurol* 75: 117–122.
<https://doi.org/10.33588/rn.7505.2022207>
20. *Papazian O, Alfonso I* (2009) Juvenile myasthenia gravis. *Medicina (Mex)* 69:71–83
21. *Claytor B, Cho S-M, Li Y* (2023) Myasthenic crisis. *Muscle Nerve* 68: 8–19.
<https://doi.org/10.1002/mus.27832>
22. *Kesner VG, Oh SJ, Dimachkie MM, Barohn RJ* (2018) Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome. *Neurol Clin* 36: 379–394.
<https://doi.org/10.1016/j.ncl.2018.01.008>
23. *Eaton LM, Lambert EH* (1957) Electromyography and electric stimulation of nerves in diseases of motor unit; observations on myasthenic syndrome associated with malignant tumors. *J Am Med Assoc* 163: 1117–1124.
<https://doi.org/10.1001/jama.1957.02970480021005>
24. *Li D, Tansley SL* (2019) Juvenile Dermatomyositis-Clinical Phenotypes. *Curr Rheumatol Rep* 21: 74.
<https://doi.org/10.1007/s11926-019-0871-4>
25. *Aggarwal R, Charles-Schoeman C, Schessl J, Bata-Csörgő Z, Dimachkie MM, Griger Z, Moiseev S, Oddis C, Schiopu E, Vencovský J, Beckmann I, Clodi E, Bugrova O, Dankó K, Ernste F, Goyal NA, Heuer M, Hudson M, Hussain YM, Karam C, Magnolo N, Nelson R, Pozur N, Prystupa L, Sárdy M, Valenzuela G, van der Kooi AJ, Vu T, Worm M, Levine T, ProDERM Trial Group* (2022) Trial of Intravenous Immune Globulin in Dermatomyositis. *N Engl J Med* 387: 1264–1278.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2117912>
26. *Sonoda Y, Arimura K, Kurono A, Suehara M, Kameyama M, Minato S, Hayashi A, Osame M* (1996) Serum of Isaacs' syndrome suppresses potassium channels in PC-12 cell lines. *Muscle Nerve* 19: 1439–1446.
<https://doi.org/10.1002/mus.880191102>
27. *Araya EI, Carvalho EC, Andreatini R, Zamponi GW, Chichorro JG* (2022) Trigeminal neuropathic pain causes changes in affective processing of pain in rats. *Mol Pain* 18: 17448069211057750.
<https://doi.org/10.1177/17448069211057750>
28. *Luo Y, Xu N, Yi W, Yu T, Yang Z* (2011) Study on the correlation between synaptic reconstruction and astrocyte after ischemia and the influence of electroacupuncture on rats. *Chin J Integr Med* 17:750–757.
<https://doi.org/10.1007/s11655-011-0754-7>
29. *Levy AM, Gomez-Puertas P, Tümer Z* (2022) Neurodevelopmental Disorders Associated with PSD-95 and Its Interaction Partners. *Int J Mol Sci* 23: 4390.
<https://doi.org/10.3390/ijms23084390>
30. *Levy NS, Umanah GKE, Rogers EJ, Jada R, Lache O, Levy AP* (2019) IQSEC2-Associated Intellectual Disability and Autism. *Int J Mol Sci* 20: 3038.
<https://doi.org/10.3390/ijms20123038>
31. *Peça J, Feliciano C, Ting JT, Wang W, Wells MF, Venkatraman TN, Lascola CD, Fu Z, Feng G* (2011) Shank3 mutant mice display autistic-like behaviours and striatal dysfunction. *Nature* 472: 437–442.
<https://doi.org/10.1038/nature09965>
32. *Hoover BR, Reed MN, Su J, Penrod RD, Kotilinek LA, Grant MK, Pitsstick R, Carlson GA, Lanier LM, Yuan L-L, Ashe KH, Liao D* (2010) Tau mislocalization to dendritic spines mediates synaptic dysfunction independently of neurodegeneration. *Neuron* 68: 1067–1081.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.11.030>
33. *Palmieri M, Frati A, Santoro A, Frati P, Fineschi V, Pesce A* (2021) Diffuse Axonal Injury: Clinical Prognostic Factors, Molecular Experimental Models and the Impact of the Trauma Related Oxidative Stress. An Extensive Review Concerning Milestones and Advances. *Int J Mol Sci* 22: 10865.
<https://doi.org/10.3390/ijms221910865>

34. Lee J-H, Lee MY, Chung P-S, Jung JY (2019) Photobiomodulation using low-level 808 nm diode laser rescues cochlear synaptopathy after acoustic overexposure in rat. *J Biophotonics* 12: e201900145.
<https://doi.org/10.1002/jbio.201900145>
35. Varela-Nieto I, Murillo-Cuesta S, Calvino M, Cediel R, Lassaletta L (2020) Drug development for noise-induced hearing loss. *Expert Opin Drug Discov* 15: 1457–1471.
<https://doi.org/10.1080/17460441.2020.1806232>
36. Kiehlhey EM (2020) Pathology and mechanisms of cochlear aging. *J Neurosci Res* 98: 1674–1684.
<https://doi.org/10.1002/jnr.24439>
37. Herrera MI, Otero-Losada M, Udovin LD, Kusnier C, Kölliker-Frers R, de Souza W, Capani F (2017) Could Perinatal Asphyxia Induce a Synaptopathy? New Highlights from an Experimental Model. *Neural Plast* 2017: 3436943.
<https://doi.org/10.1155/2017/3436943>
38. Herrera MI, Kobiec T, Kölliker-Frers R, Otero-Losada M, Capani F (2020) Synaptoprotection in Perinatal Asphyxia: An Experimental Approach. *Front Synaptic Neurosci* 12: 35.
<https://doi.org/10.3389/fnsyn.2020.00035>
39. Ortiz M, Loidl F, Vázquez-Borsetti P (2022) Transition to extrauterine life and the modeling of perinatal asphyxia in rats. *WIREs Mech Dis* 14: e1568.
<https://doi.org/10.1002/wsbm.1568>
40. Wyart C, Del Bene F (2011) Let there be light: zebrafish neurobiology and the optogenetic revolution. *Rev Neurosci* 22: 121–130.
<https://doi.org/10.1515/RNS.2011.013>
41. Key B, Devine CA (2003) Zebrafish as an experimental model: strategies for developmental and molecular neurobiology studies. *Methods Cell Sci* 25: 1–6.
<https://doi.org/10.1023/B:MICS.0000006849.98007.03>
42. Hill AJ, Teraoka H, Heideman W, Peterson RE (2005) Zebrafish as a model vertebrate for investigating chemical toxicity. *Toxicol Sci Off J Soc Toxicol* 86: 6–19.
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfi110>
43. Freifeld L, Odstrcil I, Förster D, Ramirez A, Gagnon JA, Randlett O, Costa EK, Asano S, Celiker OT, Gao R, Martin-Alarcon DA, Reginato P, Dick C, Chen L, Schoppik D, Engert F, Baier H, Boyden ES (2017) Expansion microscopy of zebrafish for neuroscience and developmental biology studies. *Proc Natl Acad Sci U S A* 114: E10799–E10808.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1706281114>
44. Choe S-K, Kim C-H (2023) Zebrafish: A Powerful Model for Genetics and Genomics. *Int J Mol Sci* 24: 8169.
<https://doi.org/10.3390/ijms24098169>
45. Chen Y, Zhang S, Chai R, Li H (2019) Hair Cell Regeneration. *Adv Exp Med Biol* 1130: 1–16.
https://doi.org/10.1007/978-981-13-6123-4_1
46. Schmidt R, Strähle U, Scholpp S (2013) Neurogenesis in zebrafish – from embryo to adult. *Neural Develop* 8: 3.
<https://doi.org/10.1186/1749-8104-8-3>
47. Chang W, Pedroni A, Bertuzzi M, Kizil C, Simon A, Ampatzis K (2021) Locomotion dependent neuron-glia interactions control neurogenesis and regeneration in the adult zebrafish spinal cord. *Nat Commun* 12: 4857.
<https://doi.org/10.1038/s41467-021-25052-1>
48. Pedersen BK (2019) Physical activity and muscle-brain crosstalk. *Nat Rev Endocrinol* 15: 383–392.
<https://doi.org/10.1038/s41574-019-0174-x>
49. Lucini C, D’Angelo L, Cacialli P, Palladino A, de Girolamo P (2018) BDNF, Brain, and Regeneration: Insights from Zebrafish. *Int J Mol Sci* 19: 3155.
<https://doi.org/10.3390/ijms19103155>
50. Yu Y, Schachner M (2013) Syntenin-a promotes spinal cord regeneration following injury in adult zebrafish. *Eur J Neurosci* 38(2): 2280–2289.
<https://doi.org/10.1111/ejn.12222>
51. Tian J, Shao J, Liu C, Hou H-Y, Chou C-W, Shboul M, Li G-Q, El-Khateeb M, Samarah OQ, Kou Y, Chen Y-H, Chen M-J, Lyu Z, Chen W-L, Chen Y-F, Sun Y-H, Liu Y-W (2019) Deficiency of *lrp4* in zebrafish and human *LRP4* mutation induce aberrant activation of Jagged–Notch signaling in fin and limb development. *Cell Mol Life Sci CMLS* 76: 163–178.
<https://doi.org/10.1007/s00018-018-2928-3>
52. Shah AN, Davey CF, Whitebirch AC, Miller AC, Moens CB (2015) Rapid reverse genetic screening using CRISPR in zebrafish. *Nat Methods* 12: 535–540.
<https://doi.org/10.1038/nmeth.3360>
53. Ogino K, Hirata H (2016) Defects of the Glycinergic Synapse in Zebrafish. *Front Mol Neurosci* 9: 50.
<https://doi.org/10.3389/fnmol.2016.00050>

54. *Aramaki S, Hatta K* (2006) Visualizing neurons one-by-one in vivo: optical dissection and reconstruction of neural networks with reversible fluorescent proteins. *Dev Dyn* 235: 2192–2199. <https://doi.org/10.1002/dvdy.20826>
55. *Wiegert JS, Bengtson CP, Bading H* (2007) Diffusion and not active transport underlies and limits ERK1/2 synapse-to-nucleus signaling in hippocampal neurons. *J Biol Chem* 282: 29621–29633. <https://doi.org/10.1074/jbc.M701448200>
56. *Takeuchi M, Matsuda K, Yamaguchi S, Asakawa K, Miyasaka N, Lal P, Yoshihara Y, Koga A, Kawakami K, Shimizu T, Hibi M* (2015) Establishment of Gal4 transgenic zebrafish lines for analysis of development of cerebellar neural circuitry. *Dev Biol* 397: 1–17. <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2014.09.030>
57. *Sebe JY, Cho S, Sheets L, Rutherford MA, von Gersdorff H, Raible DW* (2017) Ca²⁺-Permeable AMPARs Mediate Glutamatergic Transmission and Excitotoxic Damage at the Hair Cell Ribbon Synapse. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 37: 6162–6175. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3644-16.2017>
58. *Kindt KS, Sheets L* (2018) Transmission Disrupted: Modeling Auditory Synaptopathy in Zebrafish. *Front Cell Dev Biol* 6: 114. <https://doi.org/10.3389/fcell.2018.00114>
59. *Moser T, Starr A* (2016) Auditory neuropathy—neural and synaptic mechanisms. *Nat Rev Neurol* 12: 135–149. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2016.10>
60. *Uribe PM, Villapando BK, Lawton KJ, Fang Z, Gritsenko D, Bhandiwad A, Sisneros JA, Xu J, Coffin AB* (2018) Larval Zebrafish Lateral Line as a Model for Acoustic Trauma. *eNeuro* 5: ENEURO.0206-18.2018. <https://doi.org/10.1523/ENEURO.0206-18.2018>
61. *Prats E, Gómez-Canela C, Ben-Lulu S, Ziv T, Padrós F, Tornero D, Garcia-Reyero N, Tauler R, Admon A, Raldúa D* (2017) Modelling acrylamide acute neurotoxicity in zebrafish larvae. *Sci Rep* 7: 13952. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-14460-3>
62. *Meshalkina DA, N Kizlyk M, V Kysil E, Collier AD, Echevarria DJ, Abreu MS, Barcellos LJG, Song C, Warnick JE, Kyzar EJ, Kalueff AV* (2018) Zebrafish models of autism spectrum disorder. *Exp Neurol* 299: 207–216. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2017.02.004>
63. *Bacila I, Cunliffe VT, Krone NP* (2021) Interrenal development and function in zebrafish. *Mol Cell Endocrinol* 535: 111372. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2021.111372>
64. *Kimmel CB, Ballard WW, Kimmel SR, Ullmann B, Schilling TF* (1995) Stages of embryonic development of the zebrafish. *Dev Dyn Off Publ Am Assoc Anat* 203: 253–310. <https://doi.org/10.1002/aja.1002030302>
65. *Hoon M, Okawa H, Della Santina L, Wong ROL* (2014) Functional architecture of the retina: development and disease. *Prog Retin Eye Res* 42: 44–84. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2014.06.003>
66. *Damo JLK, Boiangiu RS, Brinza I, Kenko Djoumessi LB, Rebe RN, Kamleu BN, Guedang SDN, Camdi GW, Bouvourné P, Keugong EW, Ngatanko HHA, Cioanca O, Hancianu M, Foyet HS, Hritcu L* (2022) Neuroprotective Potential of *Guiera senegalensis* (Combretaceae) Leaf Hydroethanolic Extract against Cholinergic System Dysfunctions and Oxidative Stress in Scopolamine-Induced Cognitive Impairment in Zebrafish (*Danio rerio*). *Plants Basel Switz* 11: 1149. <https://doi.org/10.3390/plants11091149>
67. *Boiangiu RS, Mihasan M, Gorgan DL, Stache BA, Hritcu L* (2021) Anxiolytic, Promnesic, Anti-Acetylcholinesterase and Antioxidant Effects of Cotinine and 6-Hydroxy-L-Nicotine in Scopolamine-Induced Zebrafish (*Danio rerio*) Model of Alzheimer's Disease. *Antioxid Basel Switz* 10: 212. <https://doi.org/10.3390/antiox10020212>
68. *Kaur K, Narang RK, Singh S* (2022) AIC13 induced learning and memory deficit in zebrafish. *Neurotoxicology* 92: 67–76. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2022.07.004>
69. *Kodera K, Matsui H* (2022) Zebrafish, Medaka and Turquoise Killifish for Understanding Human Neurodegenerative/Neurodevelopmental Disorders. *Int J Mol Sci* 23: 1399. <https://doi.org/10.3390/ijms23031399>
70. *Orger MB, de Polavieja GG* (2017) Zebrafish Behavior: Opportunities and Challenges. *Annu Rev Neurosci* 40: 125–147. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-071714-033857>
71. *Vaz R, Edwards S, Dueñas-Rey A, Hofmeister W, Lindstrand A* (2023) Loss of *ctnnd2b* affects neuronal differentiation and behavior in zebrafish. *Front Neurosci* 17: 1205653. <https://doi.org/10.3389/fnins.2023.1205653>

72. *Donta MS, Srivastava Y, McCrea PD* (2022) Delta-Catenin as a Modulator of Rho GTPases in Neurons. *Front Cell Neurosci* 16: 939143. <https://doi.org/10.3389/fncel.2022.939143>
73. *Arikath J, Peng I-F, Ng YG, Israely I, Liu X, Ullian EM, Reichardt LF* (2009) Delta-catenin regulates spine and synapse morphogenesis and function in hippocampal neurons during development. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 29: 5435–5442. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0835-09.2009>
74. *Dykens EM, Clarke DJ* (1997) Correlates of maladaptive behavior in individuals with 5p- (cri du chat) syndrome. *Dev Med Child Neurol* 39: 752–756. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.1997.tb07377.x>
75. *Constantin L, Poulsen RE, Scholz LA, Favre-Bulle IA, Taylor MA, Sun B, Goodhill GJ, Vanwallegem GC, Scott EK* (2020) Altered brain-wide auditory networks in a zebrafish model of fragile X syndrome. *BMC Biol* 18: 125. <https://doi.org/10.1186/s12915-020-00857-6>
76. *Wu Y-J, Hsu M-T, Ng M-C, Amstislavskaya TG, Tikhonova MA, Yang Y-L, Lu K-T* (2017) Fragile X Mental Retardation-1 Knockout Zebrafish Shows Precocious Development in Social Behavior. *Zebrafish* 14: 438–443. <https://doi.org/10.1089/zeb.2017.1446>
77. *Barthelsson K, Baer L, Dong Y, Hand M, Pujic Z, Newman M, Goodhill GJ, Richards RI, Pederson SM, Lardelli M* (2021) Zebrafish Chromosome 14 Gene Differential Expression in the *fmr1* h u2787 Model of Fragile X Syndrome. *Front Genet* 12: 625466. <https://doi.org/10.3389/fgene.2021.625466>
78. *Richter JD, Zhao X* (2021) The molecular biology of FMRP: new insights into fragile X syndrome. *Nat Rev Neurosci* 22: 209–222. <https://doi.org/10.1038/s41583-021-00432-0>
79. *Walker LJ, Roque RA, Navarro MF, Granato M* (2021) Agrin/Lrp4 signal constrains MuSK-dependent neuromuscular synapse development in appendicular muscle. *Dev Camb Engl* 148: dev199790. <https://doi.org/10.1242/dev.199790>
80. *Durmaz AA, Karaca E, Demkow U, Toruner G, Schoumans J, Cogulu O* (2015) Evolution of Genetic Techniques: Past, Present, and Beyond. *BioMed Res Int* 2015: 461524. <https://doi.org/10.1155/2015/461524>
81. *Esposito G, Tremolaterra MR, Savarese M, Spiniello M, Patrizio MP, Lombardo B, Pastore L, Salvatore F, Carsana A* (2018) Unraveling unusual X-chromosome patterns during fragile-X syndrome genetic testing. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem* 476: 167–172. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2017.11.016>
82. *Molloy CJ, Cooke J, Gatford NJF, Rivera-Olvera A, Avazzadeh S, Homberg JR, Grandjean J, Fernandes C, Shen S, Loth E, Srivastava DP, Gallagher L* (2023) Bridging the translational gap: what can synaptopathies tell us about autism? *Front Mol Neurosci* 27(16): 1191323. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2023.1191323>
83. *Cho S-J, Park E, Baker A, Reid AY* (2021) Post-Traumatic Epilepsy in Zebrafish Is Drug-Resistant and Impairs Cognitive Function. *J Neurotrauma* 38: 3174–3183. <https://doi.org/10.1089/neu.2021.0156>
84. *Spoto G, Valentini G, Saia MC, Butera A, Amore G, Salpietro V, Nicotera AG, Di Rosa G* (2022) Synaptopathies in Developmental and Epileptic Encephalopathies: A Focus on Pre-synaptic Dysfunction. *Front Neurol* 13: 826211. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.826211>
85. *Di Miceli M, Bosch-Bouju C, Layé S* (2020) PUFA and their derivatives in neurotransmission and synapses: a new hallmark of synaptopathies. *Proc Nutr Soc* 1–16. <https://doi.org/10.1017/S0029665120000129>
86. *Taoufik E, Kouroupi G, Zygogianni O, Matsas R* (2018) Synaptic dysfunction in neurodegenerative and neurodevelopmental diseases: an overview of induced pluripotent stem-cell-based disease models. *Open Biol* 8: 180138. <https://doi.org/10.1098/rsob.180138>
87. *Clapcote SJ* (2022) How can we obtain truly translational mouse models to improve clinical outcomes in schizophrenia? *Dis Model Mech* 15: dmm049970. <https://doi.org/10.1242/dmm.049970>
88. *Paşca SP* (2018) The rise of three-dimensional human brain cultures. *Nature* 553: 437–445. <https://doi.org/10.1038/nature25032>
89. *Mitoma H, Manto M* (2023) Advances in the Pathogenesis of Auto-antibody-Induced Cerebellar Synaptopathies. *Cerebellum Lond Engl* 22: 129–147. <https://doi.org/10.1007/s12311-021-01359-z>
90. *Pozzi D, Menna E, Canzi A, Desiato G, Mantovani C, Matteoli M* (2018) The Communication Between the Immune and Nervous Systems: The Role of IL-1 β in Synaptopathies. *Front Mol Neurosci* 11: 111. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2018.00111>

Experimental Models of Synaptopathies Based on Zebrafish

A. S. Lebedev^{a, b, c}, M. M. Kotova^b, N. P. Ilyin^{a, c}, T. O. Kolesnikova^b, D. S. Galstyan^{a, c, d},
T. V. Vyunova^g, E. V. Petersen^e, and A.V. Kalueff^{a, b, c, d, f, *}

^aWorld-class Scientific Research Center “Center of Personalized Medicine”,
Almazov National Medical Research Center Ministry of Healthcare of Russian Federation,
St. Petersburg, Russia

^bNeurobiology Department Research Center for Genetics and Life Sciences,
Sirius University of Science and Technology, Sirius Federal Territory, Russia

^cInstitute of Translational Biomedicine, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

^dGranov Russian Scientific Center for Radiology and Surgical Technologies,
Ministry of Healthcare of Russian Federation, St. Petersburg, Russia

^eMoscow Institute of Physics and Technology, Moscow, Russia

^fUral Federal University, Yekaterinburg, Russia

^gInstitute of Molecular Genetics, National Research Center “Kurchatov Institute”, Moscow, Russia

*e-mail: avkalueff@gmail.com

Synaptopathies include a heterogeneous group of severely debilitating neurological diseases characterized by structural and functional deficits of neuronal synapses. Common synaptopathies include epilepsy, schizophrenia, prion diseases, autism spectrum disorders, various autoimmune diseases and cochlear synaptopathies. Their pathogenesis is caused by both genetic and environmental factors. However, the relationship between the cause and clinical manifestations of each particular synaptopathy, and their therapy, remain poorly understood. Here, we discuss animal models of synaptopathies, with a specific emphasis on zebrafish (*Danio rerio*), as well as outline several lines of future research in this field. Overall, zebrafish emerge as a promising organism to mimic a wide range of synaptopathies, paralleling and complementing their existing models in rodents.

Keywords: synaptic transmission, synaptopathies, pathogenesis, rodents, fish, experimental models