

УДК 159.953.3

РОЛЬ МОБИЛЬНЫХ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ЭЛЕМЕНТОВ В ФОРМИРОВАНИИ ДОЛГОВРЕМЕННОЙ ПАМЯТИ

© 2024 г. Р. Н. Мустафин^{1,*}, Э. К. Хуснутдинова²

¹Бакирский государственный медицинский университет, Уфа, 450008 Россия

²Институт биохимии и генетики – обособленное структурное подразделение Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук, Уфа, 450054 Россия

*e-mail: ruji79@mail.ru

Поступила в редакцию 17.10.2023 г.

После доработки 24.11.2023 г.

Принята к публикации 29.11.2023 г.

В ряде экспериментальных исследований оспорено значение синаптической пластичности и доказана роль транспозонов в консолидации памяти. Это обусловлено *cis*-регуляторным влиянием активированных мобильных генетических элементов на экспрессию генов, а также инсерциями в новые локусы генома вблизи участвующих в функционировании головного мозга генов. Транскрипты и белки эндогенных ретровирусов транспортируются в области синапсов дендритов и передают информацию для изменения экспрессии генов в соседние клетки за счет формирования вирусоподобных частиц в составе везикул. Благодаря этому обеспечивается взаимосвязь синаптической пластичности с ядерным кодированием, поскольку мобильные генетические элементы являются также драйверами эпигенетической регуляции за счет взаимосвязи с произошедшими от них некодирующими РНК. Проведенный нами анализ научной литературы позволил выявить роль 17 возникших от транспозонов микроРНК в нормальном формировании памяти. При нейродегенеративных заболеваниях с нарушением памяти нами выявлено изменение экспрессии 44 произошедших от мобильных генетических элементов микроРНК. Это свидетельствует о возможностях таргетного воздействия на патологическую активацию транспозонов при нейродегенеративных болезнях для восстановления памяти с использованием микроРНК в качестве инструментов.

Ключевые слова: микроРНК, мобильные генетические элементы, память, ретроэлементы, эпигенетические механизмы.

DOI: 10.31857/S0016675824040015 **EDN:** CRQAPN

Консолидация памяти – это процесс, посредством которого вновь сформированная и нестабильная память превращается в стабильную долговременную память (ДП) [1]. Нейробиологическая природа следа памяти (инграммы) в настоящее время остается спорной. Наиболее распространенная гипотеза синаптической пластичности (СП) заключается в хранении ДП в виде стабильных изменений синаптических связей, вызванных обучением. Зависящая от активности СП индуцируется в соответствующих синапсах во время формирования памяти и одновременно необходима для кодирования и хранения следов памяти, опосредованной областью мозга, в которой она наблюдается [2]. Считается, что синаптическая активность обеспечивает хранение информации и консолидацию памяти в головного мозга. Для этого необходим быстрый синтез мРНК в ядре и белков в синапсах [3]. Долговременное потенцирование (LTP – long-term potentiation) синаптической передачи признано

клеточным механизмом обучения и хранения памяти [4].

В формирование ДП вовлечены различные гены, наиболее известным из которых является *CREB* (cAMP-responsive element binding protein). Мутации в гене *CREB* вызывают дефицит памяти у мышей [5]. Продукт гена *CREB* вместе с глюкокортикоидными рецепторами вовлечен во внутриклеточные механизмы влияния глюкокортикоидов на формирование ДП в гиппокампе [6]. В экспериментах на дрозофиле показана роль гена бета-катенина (*CTNNB1*) в консолидации ДП за счет воздействия на Wnt-сигнальные пути [7]. При исследовании здоровых людей определено влияние на ДП полиморфных вариантов генов дофаминергической системы: *DAT1*, *DRD4*, *CNR1* [8]. Систематические обзоры накопленных в научной литературе данных показали стимулирующее влияние на развитие памяти кодирующих транскрипционные факторы генов *NF-κB* [9],

Zif268, XBP1, Srf, Npas4, Foxp1, Crtcl, c-Rel [5]. Помимо необходимых для консолидации памяти генов, к которым относится также *NR2B* (кодирует субъединицу инотропного глутаматного рецептора *N*-метил-D-аспартата), важное значение в регуляции ДП имеют гены-супрессоры памяти, к которым относят *AIM2, ATF4, BChE, Bec1, CCR5, Cdk5, crt11, Diap1, Dicer1, DFF45, GABAA β 3, GABAA α 4, Gabra 4, Galectin-3, GAT1, QR2, np65, Hcn1, Hdac2, Mef2, Kv β 1.1, PDE1b, Paip2a, Pkr, GCN2, IRS2, RGS14, RAR α , p75NTR, PDE4A, Ogg1, PERK, RPTPsigma, Piwi1, Piwi2, S100b, TLCN, Pde4d, Pde8b, 11b-HSD1* [10]. Исследование генетических механизмов формирования ДП перспективно для возможного воздействия на них с целью улучшения памяти в норме и при нейродегенеративной патологии. В данном отношении необходим поиск наиболее значимых путей с исключением спорных моментов в отношении объяснения формирования ДП. Для коррекции памяти подходящими инструментами являются эпигенетические факторы, влияющие на экспрессию специфических генов и носящие обратимый характер.

К эпигенетическим факторам относятся метилирование цитозина в молекуле ДНК, модификации гистонов и РНК-интерференция с участием некодирующих РНК (нкРНК). Метилирование ДНК под влиянием различных ДНК-метилтрансфераз преимущественно подавляет экспрессию генов. На данный процесс влияют ДНК-деметилазы (которые удаляют метки 5-метилцитозина) и другие белки, такие как *Gadd45b* (способствует деметилированию) [5]. Мыши с нокаутом гена *Gadd45d* проявляли нарушенную память о страхе [11]. Показана также роль в регуляции памяти метилцитозин-диоксигеназ Tet (*Ten-eleven translocation*). При старении в зубчатой извилине гиппокампа наблюдается снижение экспрессии *Tet2*, повышение которой способствует восстановлению памяти (контекстуальной обусловленности страха у мышей) [12]. На формирование памяти влияют модификации гистонов (*H2BK120ub, H3K9me2, H3K36me3, H3K27me3, H3K9me3, H3K4me3, H3K14ac, H3K9ac*) и специфические белки, вызывающие эти модификации (*UTX, SUV39H1, Sp3, L3MBTL1, KMT2B, KMT2A, HCAC7, HDAC4/5, HDAC3, HDAC1, G9a/GLP, Chd1*) [5]. Метилирование ДНК и модификации гистонов в специфических локусах зависят от влияния микроРНК, которые являются гидами, узнающими комплементарные последовательности не только мРНК, но и молекулы ДНК в механиз-

ме РНК-зависимого метилирования ДНК [13]. Данные молекулы наиболее перспективны для возможной коррекции памяти в норме и патологии.

ОСПАРИВАНИЕ РОЛИ СИНАПТИЧЕСКОЙ ПЛАСТИЧНОСТИ В КОНСОЛИДАЦИИ ПАМЯТИ

В ряде исследований получены данные, свидетельствующие о консолидации ДП без участия синаптической пластичности. Например, было выявлено и подтверждено, что ДП в виде распознавания текстурированной поверхности для определения наличия пищи сохраняется у планарии после удаления головы и последующей регенерации, включая головной мозг. Планарии проявляют привыкание к окружающей среде, сохраняя об этом ДП не менее 14 дней, что достаточно для регенерации головного мозга [14]. Кокультуры двигательных и сенсорных нейронов брюхоногого моллюска, морского зайца *Aplysia*, тренировали с интервальными импульсами серотонина, который запускал долговременную сенсibilизацию. Блокада реконсолидации приводила к тому, что количество пресинаптических связей возвращалось к исходному значению до тренировки. Однако окончательная синаптическая структура не была достигнута. При этом ДП для сенсibilизации скрыто сохранялась после ее очевидного устранения анти-мнемоническими препаратами, которые стирают связанный с обучением рост синапсов [15].

В рамки гипотезы СП не укладываются также следующие факты. У насекомых во время метаморфоза происходит респецификация нейронов, способствующая общей реорганизации нервной системы. Многие вновь образованные нейроны в областях зрительной и хемосенсорной обработки головного мозга включаются в личиночную нервную систему. При этом происходит реорганизация морфологии дендритов и изменение взаимосвязей между нейронами. У мотылька *Manduca sexta* на стадии гусеницы формировали память о необходимости избегать специфический запах, которая сохранялась в течение метаморфоза (с реорганизацией синапсов) и определялась у зрелых мотыльков [16]. Сходные данные получены на других животных. При помощи клеточной маркировки, зависящей от обучения, было определено увеличение синаптической силы и плотности дендритных шипов, особенно в консолидированных клетках энграммы памяти. Эти свойства отсутствовали

в клетках энграмм при амнезии, вызванной ингибитором синтеза белка, однако прямая оптогенетическая активация этих клеток приводила к восстановлению памяти, что коррелировало с сохранением связей, специфичных для клеток энграммы. Мышей обучали памяти контекстуального обуславливания страха, после чего животным вводили ингибитор синтеза белка анизомицин, нарушающий консолидацию ДП. На следующий день обученные мыши не проявляли страха в тренировочной камере. Оптическая стимуляция восстанавливала память о страхе у мышей при реактивации клеток энграммы в отсутствие синаптических изменений [1].

В связи с вышеизложенными фактами о возможности сохранения ДП без участия СП актуально создание новой гипотезы, объясняющей механизмы консолидации ДП. Наиболее вероятно роль эпигенетических факторов, поскольку важной составной частью обучения и процесса запоминания являются модификации хроматина, а изменения активности влияющих на них ферментов влияют на когнитивные способности человека и животных [17]. Действительно, в исследованиях на крысах воздействие ингибитора ДНК-метилтрансферазы (DNMT – DNA methyltransferase) разрушало полностью консолидированную память о страхе через один месяц после контекстуального сохранения страха [18]. В экспериментах на мышах было показано, что приобретение и поддержание кратковременной памяти и ДП требуют изменений в модификации хроматина в нейронах и в других клетках головного мозга [17]. Систематический обзор научной литературы показал, что усиление ацетилирования гистонов за счет манипулирования активностью специфической изоформы ацетилтрансферазы гистонов (HDAC – Histone Acetyltransferase) и DNMT в нейронах ограничивает консолидацию памяти [19].

Причинами эпигенетических изменений при формировании ДП могут быть запрограммированные механизмы активации транспозонов (мобильных генетических элементов (МГЭ)), являющихся драйверами эпигенетической регуляции и управления экспрессии генов в онтогенезе [20]. Рассмотрение роли МГЭ в формировании ДП может объединить гипотезу ядерного кодирования информации на уровне модификации хроматина (за счет воздействия на эпигенетические факторы) и на уровне ДНК (за счет инсерций МГЭ в геном) с гипотезой синаптической пластичности, поскольку продукты транс-

крипции МГЭ являются переносчиками информации через синапсы при формировании памяти [21, 22]. В 2022 г. была опубликована основанная на РНК теория естественных универсальных вычислений, которая могла бы дополнить гипотезу СП [23]. Однако компьютерные программы неэффективны без знаний молекулярных механизмов, лежащих в основе консолидации памяти, поскольку РНК являются лишь инструментами в сложной системе ядерного кодирования. Основными же источниками РНК и эпигенетической информации, выражающейся в ДП в головном мозге, могут служить МГЭ. Согласно проведенным проектам FANTOM и ENCODE, 98% всех последовательностей генома транскрибируются с образованием функциональных нкРНК [24], которые образуются непосредственно из транскриптов МГЭ [25] или произошли от них в эволюции [26, 27]. Согласно подробному анализу ядерной ДНК человека, 69% всех ее последовательностей можно отнести к МГЭ и образованным из них повторам [28]. Более того, многие белок-кодирующие гены [29], в том числе гены транскрипционных факторов, а также сайты связывания с ними [30] произошли в эволюции от МГЭ.

ИССЛЕДОВАНИЯ РОЛИ ТРАНСПОЗОНОВ В ФОРМИРОВАНИИ ПАМЯТИ

МГЭ являются структурными элементами генома человека, способными перемещаться в нем за счет кодируемых собственными генами ферментов (автономные МГЭ) или белковых продуктов других МГЭ (неавтономные). В зависимости от способа транспозиции МГЭ классифицируют на два класса. К первому из них относят ретроэлементы (РЭ). Они перемещаются с помощью механизма “копирования и вставки” путем обратной транскрипции собственных РНК. Этот класс подразделяется на содержащие длинные концевые повторы (LTR – long terminal repeats) – LTR-РЭ и на не содержащие их – nonLTR-РЭ (автономные LINE (Long Interspersed Elements), неавтономные SINE (Short Interspersed Elements) и SVA (SINE-VNTR-Alu)). Ко второму классу относятся ДНК-транспозоны, которые перемещаются путем “вырезания и вставки” [20]. Ключевую роль в обучении и памяти играет гиппокамп, патологические изменения в котором наблюдаются при различных нейродегенеративных болезнях человека и при старении [31]. Зубчатая извилина гиппокампа является центром нейрогенеза человека и экспериментальных животных, включая крыс и мышей. В данной области

в нейрональных стволовых клетках (НСК) в экспериментах на крысах были описаны активные перемещения LINE1, которые были предложены в качестве драйверов дифференцировки НСК в различные типы нейронов в связи с формированием соматического мозаицизма [32]. При исследовании головного мозга людей в двух независимых работах были доказаны перемещения LINE1 в НСК [33, 34].

У человека полногеномное профилирование Alu и LINE1 геномной ДНК из образцов мозжечка, лобной коры, субвентрикулярной зоны, зубчатой извилины и миокарда показало сотни соматических вставок каждой из этих тканей. Наибольшая концентрация инсерций РЭ была выявлена в зубчатой извилине гиппокампа [35], в которой количество новых инсерций наиболее активных LINE1 на одну клетку составляло в среднем 13.7. Транспозиции были обнаружены вблизи генов, необходимых для работы нейронов, что свидетельствует о влиянии этих инсерций на функционирование клеток [36]. Поскольку МГЭ являются высокочувствительными сенсорами генома на стрессовые воздействия [37] и на изменения внутренней среды в онтогенезе [20], логично предположить роль специфических активаций МГЭ в формировании памяти. Было доказано, что во взрослом головном мозге человека триггерами для экспрессии LINE1 в клетках гиппокампа являются стресс [38, 39], физические упражнения [40], прием кокаина [41], метамфетамина [42] и алкоголя [43].

Можно предположить, что в ходе эволюции использование РЭ в качестве инструментов для консолидации ДП было обусловлено значительным количеством и распространением МГЭ в геноме, что предполагает безграничное число их комбинаций со взаимодействием с произошедшими от них в эволюции белок-кодирующих генов [29], длинных нкРНК [26], микроРНК [27], транскрипционных факторов и сайтов связывания с ними [30]. Подобно VDJ рекомбинации в иммунной системе, сформированной благодаря ДНК-транспозонам, соматическая комбинация экспрессии генов под влиянием РЭ в головном мозге имеет возможности образования грандиозного разнообразия фенотипов нейронов [44]. ДНК-транспозоны составляют лишь 5% генома человека, тогда как LTR-РЭ занимают 10%, LINE1 — 17%, SINE1 — 10% [45]. Более того, ферменты РЭ могут быть использованы для создания ретрокопий белок-кодирующих генов [44].

Эксперименты на мышах показали, что воздействие новой среды приводит к увеличению количества двухцепочечных разрывов в нейронах многих областей головного мозга, особенно в зубчатой извилине гиппокампа. Оптогенетическая стимуляция нейронов полосатого тела также приводила к усилению двухцепочечных разрывов ДНК в стимулированных клетках [46]. Источниками двухцепочечных разрывов ДНК могут служить МГЭ в ходе их транспозиций в новые локусы генома [47], что позволяет предположить их роль в реакциях клеток гиппокампа на воздействие среды с формированием ДП. Действительно, в экспериментах на мышах при ингибировании LINE1 в гиппокампе была показана роль РЭ в консолидации ДП за счет геномного мозаицизма. Для этого мышей помещали на освещенную сторону, после чего разрешали перейти на темную сторону камеры, где били токком. Память об обучении отражалась в увеличении латентности мыши при переходе в темную сторону камеры. Введение ламивудина (который ингибирует обратную транскриптазу LINE1) в гиппокамп сразу и через один час после обучения не влияло на ДП. Однако через 72 ч память значительно ухудшалась [48].

На мышах были проведены также исследования реконсолидации контекстно-зависимой памяти о страхе. В камерах наблюдения путем измерения процента времени, затраченного на замирание в течение 5 мин, оценивалась память о страхе, далее образцы гиппокампа и префронтальной коры использовали для количественной RT-PCR мРНК LINE1-элементов. В результате была выявлена экспрессия мРНК LINE1 в гиппокампе и префронтальной коре при воспоминании о страхе. После реактивации памяти о страхе вводили ламивудин — реконсолидация памяти о страхе заметно подавлялась за счет ингибирования LINE1 [49]. Хотя активация РЭ в норме является основой для формирования памяти, их патологическая экспрессия может стать причиной нарушения ДП и развития нейродегенеративных болезней. Так, ингибитор обратной транскриптазы ламивудин в экспериментах на мышах P301S (смоделированных по болезни Альцгеймера (БА)) уменьшал типичные для таупатий гистопатологические признаки: фосфорилирование тау, воспаление, гибель нейронов, атрофию гиппокампа. Ламивудин ослаблял двигательные нарушения и улучшал кратковременную память. На линиях клеток HeLa была показана способность ламивудина подавлять инсерции LINE1 [50]. Ингибиторы обратной транскриптазы вли-

яют также на активацию HERV-K при нейродегенерации [51]. У трансгенных мышей с нейродегенерацией [52] и в головном мозге пациентов с болезнью Альцгеймера [53, 54] патологическое накопление тау-белков ведет к прогрессирующей активации РЭ с возрастом. Посредниками данных изменений могут быть пиРНК, экспрессия которых при этом снижается, поскольку рiРНК являются ингибиторами РЭ [51].

В экспериментах на дрозофиле показано, что транспозиции в головном мозге происходят среди связанных с памятью нейронов, в которых экспрессируются взаимодействующие с пиРНК белки Aubergine и Argonaute-3 и подавляющие экспрессию РЭ (потеря этих белков коррелирует с активацией РЭ). Секвенирование отдельных нейронов показало более 200 *de novo* вставок РЭ в нейронах, связанных с памятью [55]. Согласно данным консорциумов ENCODE и FANTOM, активность МГЭ зависит от типа клеток и влияет на экспрессию соседних генов. Наибольшее значение МГЭ имеют в регуляции работы головного мозга, в котором, по сравнению с другими тканями, обнаруживается наибольшее количество соматических ретротранспозиций. При этом МГЭ обеспечивают разнообразные адаптивные функции ЦНС. Они реагируют на воздействия стероидов, эпигенетических и средовых факторов, изменяя работу нейромедиаторных систем для приспособления к меняющимся средовым условиям [56]. Инсерции РЭ играют регуляторную роль не только для НСК, но и в позднюю фазу дифференцировки нейронов [2]. В результате этого формируется специфический характер экспрессии генов в нейронах, расположенных в определенных областях головного мозга [57].

Помимо LINE1 причиной функционального разнообразия нейронов головного мозга могут быть и другие РЭ, особенно неавтономные, нуждающиеся в ферментах LINE1 для своей экспрессии. Проведенные RT-qPCR и RNA-seq ядер отдельных нейронов показали экспрессию РЭ с их собственного промотора. Было выявлено, что SINE в гиппокампе мыши характеризуются профилями экспрессии, специфичными для типа клеток. Более того, в ответ на кратковременное воздействие на животных нового стимула SINE активировались в зубчатых гранулярных нейронах с течением времени, сходным с таковым для белок-кодирующих генов [58]. Полученные данные указывают на роль не только LINE1, но также SINE и, вероятно, других РЭ в формировании памяти, что свидетельствует о сложности

процесса консолидации ДП, который представляет собой своеобразную тканеспецифическую кодировку, сформированную в ходе эволюции животных. О роли ERV в консолидации ДП свидетельствуют экспериментальные исследования на мышах, лишенных митохондриального противовирусного сигнального белка MAVS для стимулятора генов интерферона STING. У этих животных определено повышение экспрессии ERV, сопровождающееся значительным нарушением памяти, связанной с гиппокампом [45]. На клетках глиомы человека U251 было показано, что повышенная экспрессия гена *env* ретроэлемента HERV-w активирует BDNF (brain-derived neurotrophic factor) [59], который играет важную регуляторную роль в синаптической передаче и LTP в гиппокампе и других областях головного мозга для формирования различных форм памяти. Его эффекты опосредованы рецепторами тропомиозин-родственной киназы-B (TrkB), которые связаны с активацией путей фосфолипазы C-γ, фосфатидилинозитол-3-киназы и Ras/ERK. Белок BDNF регулирует транспорт мРНК вдоль дендритов и их активную трансляцию в синапсах, модулируя фазы инициации и элонгации белкового синтеза и воздействуя на специфические микроРНК [60].

При исследовании головного мозга дрозофилы [61] и отдельных клеток гиппокампа человека [31] было показано, что патологическая активация РЭ при старении является причиной нейродегенерации. Выявленные изменения отражают общие эпигенетические закономерности, лежащие в основе старения, когда, начиная с деления зиготы и до созревания организма, эволюционно запрограммированная последовательная активация специфических РЭ является основой для дифференцировки делящихся клеток [30]. Эволюционный отбор направлен на сохранение вида, что подразумевает эпигенетическую регуляцию до половозрелости, после чего отбор ослабевает, и активация РЭ становится в большей степени хаотичной, вызывающей патологические изменения, приводящие к старению и возраст-ассоциированной патологии, такой как злокачественные новообразования [62].

РОЛЬ ПРОИЗОШЕДШИХ ОТ РЕТРОЭЛЕМЕНТОВ ГЕНОВ В ФОРМИРОВАНИИ ПАМЯТИ

Важную роль в ДП играет белок Arc (Activity-regulated cytoskeleton-associated protein), регулирующий СП в контроле сигнальных сетей при

обучении, поведении и консолидации памяти. Транскрипция гена *Arc* активируется короткими поведенческими реакциями, в результате чего его мРНК транспортируется в область синапса дендрита, где из нее синтезируется белок на рибосомах [21, 22]. В 2006 г. компьютерный анализ показал, что ген *Arc* у человека произошел от РЭ *Ty3/gypsy* [63]. Структура белка *Arc* сходна с GAG (group-specific antigen) ретровирусов. Филогенетический анализ подтвердил, что ген *Arc* произошел от РЭ *Ty3/Gypsy*. Более того, *Arc* может формировать капсид-подобную структуру. Она инкапсулирует ретровирусные частицы мРНК гена *Arc*, которые загружаются во внеклеточные везикулы и транспортируются к нейронам и мышечным клеткам, передавая генетическую информацию и регуляторные сигналы по нейронным сетям. Так реализуется нейротрансмиссия генетической информации в форме мРНК [21, 22].

В экспериментах на дрозофиле было показано, что без переноса мРНК через личиночные нервно-мышечные соединения с мотонейрона на концевую пластинку мышцы происходит ослабление синапсов [21]. Филогенетический ана-

лиз продемонстрировал возникновение гена *Arc* у дрозофилы также от РЭ [22]. У высших позвоночных N-область GAG-домена белка *Arc* приобрела гидрофобный связывающий карман, необходимый для канонической функции *Arc* по ослаблению возбуждающих синапсов. В экспериментах на мышах, с помощью иммунной изоляции *Arc* из головного мозга и масс-спектрометрии, было показано, что *Arc* GAG приобрел сайты фосфорилирования, которые резко меняют его синаптическую функцию и необходимы для LTP. Мутантный *Arc*, не способный фосфорилироваться, усиливает зависимую от метаболитных рецепторов депрессию в гиппокампе [64].

МГЭ в эволюции оказались источниками различных белок-кодирующих генов, некоторые из которых, помимо *Arc*, также могут принимать участие в формировании памяти [29]. Поскольку происхождение от МГЭ подразумевает наличие комплементарных нуклеотидных последовательностей, можно предположить, что регуляция этих белков находится под контролем эпигенетических сетей, в которые вовлечены МГЭ. Это связано с происхождением от МГЭ различных генов микроРНК (рис. 1) [27]. В ге-

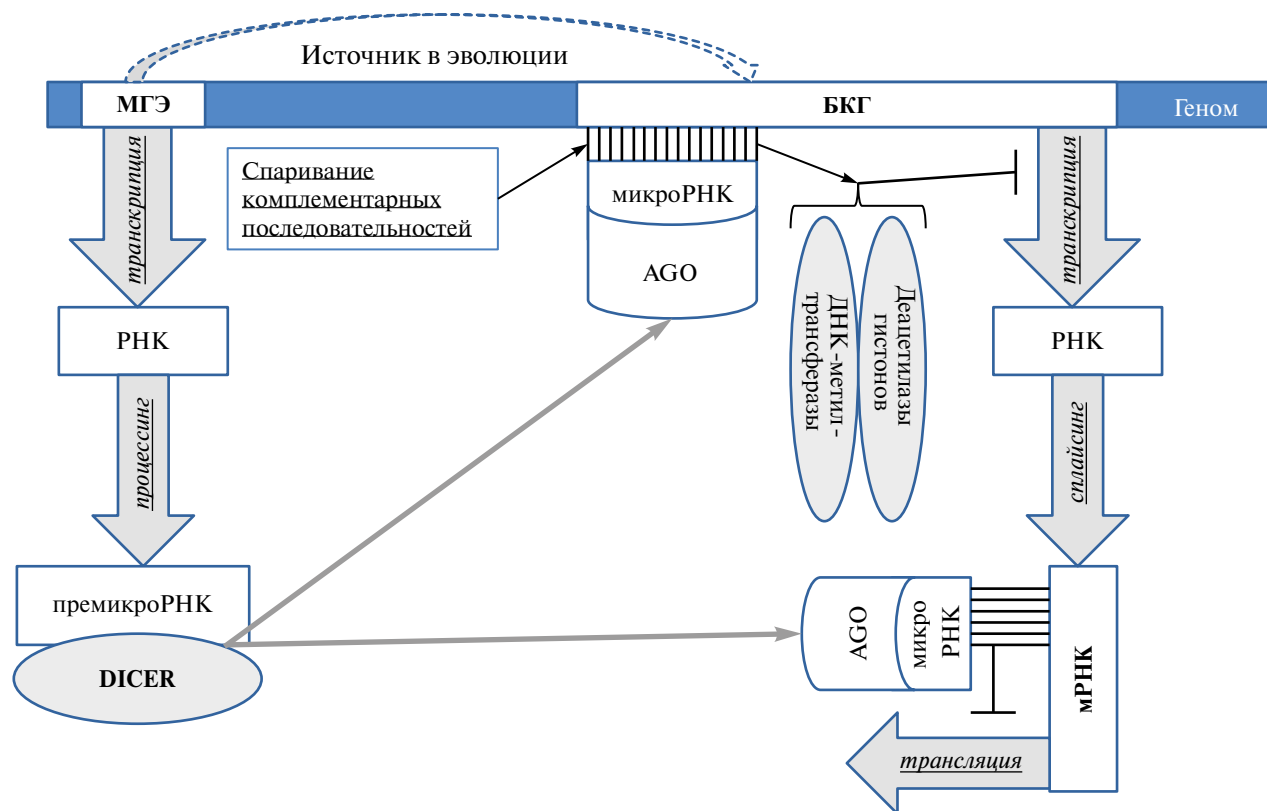


Рис. 1. Схема роли МГЭ в эпигенетическом контроле произошедших от них генов. БКГ — белок-кодирующий ген; МГЭ — мобильный генетический элемент.

номе человека содержится более 30 белок-кодирующих генов, возникших в эволюции от HERV. К ним относится ген *SIRH11/ZCCHC16*, кодирующий ССНС тип белка цинковых пальцев, который проявляет высокую идентичность белку Gag ретроэлементов ERV. Данный ген играет роль в формировании ДП, поскольку делеция *SIRH11/ZCCHC16* в экспериментах на мышах вызывает аномальное поведение, связанное с когнитивными способностями, включая рабочую память [65]. Участие белка Sirh11/Zcchc16 в формировании ДП в головном мозге обусловлено воздействием на норадренергическую систему. Филогенетический анализ показал, что ген *SIRH11/ZCCHC16* высоконсервативен у трех из четырех групп плацентарных (*Euarchontoglires*, *Laurasiatheria* и *Afrotheria*), но сильно мутировал у ленивцев и броненосцев надотряда млекопитающих *Xenarthra*. Это свидетельствует о роли гена в эволюции головного мозга различных животных [66]. От *GAG* эндогенных ретровирусов произошел ген *PEG10*, белковый продукт которого взаимодействует с ATXN2 и ATXN10 в стрессовых гранулах и внеклеточных везикулах. Предполагается роль *PEG10* в развитии головного мозга, поскольку его сверхэкспрессия изменяет миграцию нейронов [67].

От *GAG* ретроэлементов *Gypsy-like* в эволюции произошел ген фактора транскрипции основного белка миелина *MyEF-3* [68, 69], который экспрессируется в головном мозге, регулируя его развитие [70]. Гены фосфопротеинов *ta-1/map-1*, *ta-3*, экспрессия которых специфична для головного мозга, произошли от *GAG* ретроэлементов *Ty3/Gypsy* [68, 69]. Источником гена *RTL1* (Retrotransposons Gag like 1)/*PEG11* (Paternally expressed gene 11) в эволюции был ген *Gag* эндогенных ретровирусов. *RTL1/PEG11* характеризуется импринтингом материнского аллеля с экспрессией в плаценте и при эмбриональном развитии. В постнатальном периоде ген экспрессируется в стволе головного мозга, голубом пятне, таламусе и гипоталамусе. У мышей с нокаутом отцовского аллеля (*Rtl1m⁺/p⁻*) определено снижение возбудимости нейронов голубого пятна, а также тревожное и депрессивное поведение, нарушение обучения, социального доминирования и памяти [71]. От обратной транскриптазы ERV произошел белок Prp8, являющийся компонентом сплайсосомы эукариот [72]. В экспериментах на дрозофиле была показана ключевая роль Prp8 в контроле экспрессии нейροпептида FMRFa в нейронах [73]. Возникший от обратной транскриптазы ретроэлементов

TERT [74] регулирует формирование пространственной памяти посредством модуляции развития нейронов в гиппокампе [75]. Поскольку у произошедших от РЭ белок-кодирующих генов имеются последовательности, комплементарные РЭ, вероятно роль РЭ в регуляции экспрессии этих генов при участии микроРНК и длинных нкРНК. Это обусловлено происхождением длинных нкРНК [26] и микроРНК [27] от МГЭ как в эволюции, так и непосредственно из транспозонов МГЭ [25, 76].

ВЗАИМОСВЯЗЬ ТРАНСПОЗОНОВ С микроРНК В ФОРМИРОВАНИИ ПАМЯТИ В НОРМЕ

Около 70% всех микроРНК экспрессируются в головном мозге, при этом для каждой области характерен специфический паттерн активации микроРНК [77]. В нейронах гиппокампа индукция Dicer фактором BDNF приводит к усиленному синтезу miR-7a, -7b, -7f, -9, -107, -124a, -125b, -132, -134, -143, -375 [60]. Подобно генам, молекулы которых участвуют в регуляции памяти, микроРНК также можно подразделить на стимуляторы и супрессоры консолидации ДП. Согласно проведенному систематическому обзору научной литературы, к супрессорам ДП относятся miR-124, miR-134, miR-206; к стимуляторам — miR-9-3p, miR-92, miR-195, кластер miR-183/96/182 [78]. НкРНК обильно и специфически экспрессируются в головном мозге млекопитающих. Анализ секвенирования РНК с индукцией LTP в зубчатой извилине живых крыс через 30 мин, 2 ч и 5 ч после высокочастотной стимуляции перфорантного пути показал положительную и выраженную корреляцию динамической экспрессии длинных нкРНК с белок-кодирующими генами и ретроэлементами LINE1 и SINE [4].

Анализ базы данных о происхождении микроРНК от транспозонов MDTE DB [27] позволил нам определить 17 таких нкРНК (табл. 1), участвующих в механизмах формирования памяти. Так, возникшая от LINE2 [27] miR-1264 регулирует СП нейронов гиппокампа [79], miR-151 (произошедшей от LINE2 [27]) участвует в формировании контекстуальной памяти о страхе в гиппокампе. Люциферазный репортерный анализ продемонстрировал, что miR-151 нацелена на белок APH1a, ключевой фактор активности γ -секретазы [80]. Биоинформационный анализ показал, что miR-151 регулирует синаптическую реорганизацию и транскрипцию в зубчатой извилине гиппокампа головного мозга, участвуя

Таблица 1. Происшедшие от МГЭ микроРНК, участвующие в формировании памяти в норме

№	МикроРНК	Транспозон-источник	Роль микроРНК в консолидации памяти [ссылка]
1	miR-1264	LINE2	регулирует СП нейронов гиппокампа [79]
2	miR-151	LINE2	регулируют контекстуальную память о страхе [80] и СП в зубчатой извилине гиппокампа [81]
3	miR-192	LINE2	способствует когнитивным функциям за счет воздействия на Fbln2-опосредованный сигнальный путь TGF- β 1 [82]
4	miR-211	LINE2	регулирует миграцию и дифференцировку нейронов [83]
5	miR-224	MER135	регулирует формирование контекстуальной памяти [85]
6	miR-31	LINE2	способствует LTP, улучшает когнитивные процессы [86]
7	miR-325	LINE2	ингибирует сигналы Nupr1 и C/EBP β /IGFBP5 [88]
8	miR-326	hAT-Tip100	снижает экспрессию эндогенного белка Arc в ответ на обработку BDNF [89], регулирует гены, участвующие в СП [90], подавляет апоптоз нейронов [91]
9	miR-335	MIR	модулирует пространственную память и СП [92]
10	miR-384	Dong-R4	поддерживает зависимую от синтеза белка LTP [93]
11	miR-421	LINE2	способствует музыкальной памяти [94]
12	miR-4504	LINE1	модулирует метаболизм амилоида [95]
13	miR-4508	SINE	в экзосомах НСК участвует в формировании памяти [96]
14	miR-466	LINE1	в экзосомах участвуют в связях нейронов с астроглией [97]
15	miR-495	MaLR	участвует в формировании памяти в зубчатой извилине [99]
16	miR-584	hAT-Blackjack	регулирует BDNF, p-TrkB в формировании памяти [100]
18	miR-6842	SINE/MIR	участвует в когнитивных функциях головного мозга за счет регуляции экспрессии <i>SLC6A1</i> , <i>CHRNA7</i> [102]

в LTP [81]. Повышенная экспрессия miR-192, произошедшая от LINE2 [27], восстанавливает когнитивные нарушения и нервную функцию у мышей посредством Fbln2-опосредованного сигнального пути TGF- β 1 [82].

Анализ микрочипов показал, что miR-211 (произошла от LINE2 [27]) участвует в регуляции миграции и дифференцировки нейронов [83], что необходимо для формирования ДП. В экспериментах на мышах подтверждена роль miR-211 в формировании нейронов [84]. От ДНК-транспозона MER-135 произошла miR-224 [27], мишенью которой является 3'UTR мРНК гена *NPAS4*. Данная микроРНК экспрессируется из интрона гена *GABRE* (GABAA рецептор эILON) в гипоталамусе и среднем мозге. *NPAS4* – это фактор транскрипции, экспрессирующийся специфически в головном мозге и регулирующий гены тормозных синапсов для контроля гомеостатического баланса возбуждения и торможения в нейронах. Данный белок необходим для нормального социального взаимодействия и формирования контекстуальной памяти у мышей [85].

В экспериментах на мышах экспрессия произошедшей от LINE2 miR-31 [27] коррелировала с LTP [86]. Уровень данной микроРНК значи-

тельно снижен в гиппокампе и префронтальной коре у старых крыс по сравнению с контрольными молодыми [87]. У крыс miR-325, произошедшая от LINE2 [27], предотвращала индуцированное севомфлураном ухудшение обучения и памяти путем ингибирования передачи сигналов Nupr1 и C/EBP β /IGFBP5 [88]. В первичных культурах нейронов гиппокампа крысы эктопическая экспрессия miR-326 (произошедшая от ДНК-транспозона hAT-Tip100 [27]) снижала экспрессию эндогенного белка Arc в ответ на обработку BDNF [89]. В гиппокампе крыс была показана роль miR-326 в регуляции генов, важных для СП и развития НСК, определено повышение ее уровня к 14-му дню постнатального развития [90]. На мышах было выявлено снижение фосфорилирования тау-белка и апоптоза нейронов под влиянием miR-326 путем ингибирования сигнального пути JNK за счет нацеливания на VAV1 [91]; miRNA-335, возникшая от SINE-MIR [27], модулировала пространственную память и СП гиппокампа [92].

От LINE/Dong-R4 произошла miR-384 [27], необходимая для зависимого от синтеза белка поддержания LTP [93]. Изучение влияния музыки на организм человека показало повышенный уровень miR-421, произошедшей от LINE2

[27], в группе людей с высокими музыкальными способностями [94]. Оценка функционального влияния генов и микроРНК на метаболизм APP (Amyloid Precursor Protein) показала, что белок FERMT2 (Kindlin-2) напрямую взаимодействует с APP, модулируя его метаболизм. Экспрессию FERMT2 подавляет miR-4504 [95] (возникла от LINE1 [27]). В экзосомах НСК выявлены повышенные концентрации miR-4508 [96], произошедшей от SINE/MIR [27], и miR-466 (произошедшая от LINE1 [27]), которые участвуют в связях нейронов с астроглией [97]. Это свидетельствует о возможной роли данных микроРНК в формировании ДП, поскольку продукты таких экзосом участвуют в восстановлении памяти [98].

Повышенные уровни miR-495, произошедшей от ERVL [27], в экспериментах на крысах определены в зубчатой извилине при внутричерепной стимуляции, облегчающей у них обучение и память [99]. МикроРНК miR-584 участвует в регуляции памяти за счет ингибирования экспрессии BDNF, p-TrkB/TrkB и стимуляции Каспазы-3 [100]. MiR-584 произошла от ДНК-транспозона hAT-Blackjack [27]. В экзосомах плазмы крови пожилых людей снижается уровень miR-6842 (произошла от SINE/MIR [27]), которая подавляет экспрессию *SLC6A1* и *CHRNA7*, что может служить одним из факторов изменения памяти при старении [101].

АССОЦИАЦИЯ ПРОИЗОШЕДШИХ ОТ ТРАНСПОЗОНОВ микроРНК ПРИ БОЛЕЗНЯХ С НАРУШЕНИЕМ ПАМЯТИ

Перспективы исследований роли МГЭ в формировании памяти связаны с возможностью лечения заболеваний центральной нервной системы с нарушением памяти, таких как БА [102, 103], депрессия [82], рассеянный склероз [104], болезнь Паркинсона [105]. В связи с этим был проведен анализ литературных данных о роли произошедших от транспозонов микроРНК [27] в развитии данных болезней (табл. 2). В результате выявлено, что для БА характерны повышенные уровни 16 возникших от транспозонов микроРНК: miR-1202 (произошла от LINE1) [106], miR-1246 (от ERVL) [107], miR-151 (от LINE2) [108], miR-211 (от LINE2) [109], miR-28 (от LINE2) [110, 111], miR-320c (от LINE2) [112], miR-326 (от ДНК-транспозона hAT-Tip100) [113], miR-335 (от SINE/MIR) [114], miR-3646 (от SINE/MiR) [115], miR-378a (от SINE/MIR) [116], miR-384 (от LINE/Dong-R4) [117],

miR-4504 (от LINE1) [95], miR-545 (от LINE2) [118], miR-566 (от SINE/Alu) [119], miR-603 (от ДНК-транспозона TcMar-Mariner) [120], miR-659 (от LINE2) [102].

У пациентов с БА определено снижение экспрессии 20 произошедших от МГЭ микроРНК: miR-1271 (источник – LINE2) [121], miR-192 (LINE2) [122], miR-31 (LINE2) [123, 124], miR-3199 (LINE2) [125], miR-3200 (ERV-L) [108], miR-325 (LINE2) [126], miR-340 (DNA-TE/TcMar-Mariner) [127], miR-342 (SINE/tRNA-RTE) [128], miR-4286 (LTR/ERVL) [106], miR-4422 (LTR/Gypsy) [129], miR-4487 (LINE1) [130], miR-4772 (LINE1) [102], miR-502 (LINE2) [108], miR-511 (LINE1) [131], miR-576 (LINE1) [132, 133], miR-6087 (LINE1) [134], miR-619 (LINE1) [135], miR-664 (LINE1) [136], miR-708 (LINE2) [137, 138], miR-885 (SINE/MIR) [139].

При болезни Паркинсона происходит повышение экспрессии miR-585 (произошла от ERV-L) [140], miR-4317 (от SINE/MIR) [141] и miR-6088 (SINE/Alu) [142], снижение – miR-769 (от LINE/CR1) и miR-4293 (от SINE/tRNA) [141]. При депрессии определено снижение уровней miR-192 (источник – LINE2) [82], miR-625 (LINE1) [143]. У пациентов с рассеянным склерозом выявлено снижение экспрессии происходящих от TE miR-3200 [144], miR-652 [145], повышение – miR-942 [145].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рассмотрение роли МГЭ в формировании ДП может объединить гипотезу ядерного кодирования информации на уровне модификации хроматина (за счет воздействия на эпигенетические факторы) и на уровне ДНК (за счет инсерций МГЭ в геном) с гипотезой СП, поскольку продукты транскрипции эндогенных ретровирусов являются переносчиками информации через синапсы при формировании памяти. Описаны работы, подтверждающие участие МГЭ и происходящих от них белок-кодирующих генов и микроРНК в формировании памяти в гиппокампе. Предполагается, что это связано со значением МГЭ в регуляции экспрессии генов при дифференцировке и функционировании нейронов. Значение МГЭ и произошедших от них микроРНК в развитии нейродегенеративных процессов свидетельствует о возможностях таргетного воздействия на патологическую активацию транспозонов в лечении данных патологий.

Таблица 2. Изменение экспрессии произошедших от транспозонов микроРНК при нейродегенеративных болезнях с нарушением памяти

№	МикроРНК	Транспозон-источник	Изменение экспрессии микроРНК: болезнь [ссылка]
1	miR-1202	LINE1	повышение: БА [106]
2	miR-1246	ERV1	повышение: БА [107]
3	miR-1271	LINE2	снижение: БА [121]
4	miR-151	LINE2	повышение: БА [108]
5	miR-192	LINE2	снижение: БДР [82], БА [122]
6	miR-211	LINE2	повышение: БА [103]
7	miR-28	LINE 2	повышение: БА [110, 111]
8	miR-31	LINE2	снижение: БА [123, 124]
9	miR-3199	LINE2	снижение: БА [125]
10	miR-320c	LINE2	повышение: БА [112]
11	miR-3200	ERV-L	снижение: БА [125], РС [144]
12	miR-325	LINE2	снижение: БА [126]
13	miR-326	hAT-Tip100	повышение: БА [113]
14	miR-335	SINE/MIR	повышение: БА [114]
15	miR-340	TcMar-Mariner	снижение: БА [127]
16	miR-342	SINE	снижение: БА [128]
17	miR-3646	SINE/MIR	повышение: БА [115]
18	miR-378a	SINE/MIR	повышение: БА [116]
19	miR-384	LINE/Dong-R4	повышение: БА [117]
20	miR-4286	LTR/ERV1	снижение: БА [106]
21	miR-4293	SINE/tRNA	снижение: БП [141]
22	miR-4317	SINE/MIR	повышение: БП [141]
23	miR-4422	LTR/Gypsy	снижение: БА [129]
24	miR-4487	LINE1	снижение: БА [130]
25	miR-4504	LINE1	повышение: БА [95]
26	miR-4772	LINE1	снижение: БА [102]
27	miR-502	LINE2	снижение: БА [108]
28	miR-511	LINE1	снижение: БА [131]
29	miR-545	LINE2	снижение: БА [118]
30	miR-566	SINE/Alu	повышение: БА [119]
31	miR-576	LINE1	снижение: БА [132,133]
32	miR-585	ERV-L/MaLR	повышение: БП [140]
33	miR-603	TcMar-Mariner	повышение: БА [120]
34	miR-6087	LINE1	снижение: БА [134]
35	miR-6088	SINE/Alu	повышение: БП [142]
36	miR-619	LINE1	снижение: БА [135]
37	miR-625	LINE1	снижение: БДР [143]
38	miR-652	hAT-Tip100	снижение: РС [145]
39	miR-659	LINE2	повышение: БА [102]
40	miR-664	LINE1	снижение: БА [136]
41	miR-708	LINE2	снижение: БА [137, 138]
42	miR-769	LINE/CR1	снижение: БП [141]
43	miR-885	SINE/MIR	снижение: БА [139]
44	miR-942	LINE2	повышение: РС [145]

Примечание. БА – болезнь Альцгеймера; БДР – большое депрессивное расстройство; БП – болезнь Паркинсона; РС – рассеянный склероз.

Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с использованием в качестве объекта животных.

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием в качестве объекта людей.

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ryan T.J., Roy D.S., Pignatelli M. et al. Engram cells retain memory under retrograde amnesia // *Science*. 2015. V. 348. P. 1007–1013.
<https://doi.org/10.1126/science.aaa5542>
2. Takeuchi T., Duzskiewicz A.J., Morris R.G. The synaptic plasticity and memory hypothesis: encoding, storage and persistence // *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 2013. V. 369 (1633).
<https://doi.org/10.1098/rstb.2013.0288>
3. Fila M., Diaz L., Szczepanska J. et al. mRNA Trafficking in the nervous system: A key mechanism of the involvement of activity-regulated cytoskeleton-associated protein (Arc) in synaptic plasticity // *Neural Plast.* 2021. V. 2021. <https://doi.org/10.1155/2021/3468795>
4. Maag J.L.V., Panja D., Sporild I. et al. Dynamic expression of long noncoding RNAs and repeat elements in synaptic plasticity // *Front. Neurosci.* 2015. V. 9. P. 351.
<https://doi.org/10.3389/fnins.2015.00351>
5. Hegde A.N., Smith S.G. Recent developments in transcriptional and translational regulation underlying long-term synaptic plasticity and memory // *Learn. Mem.* 2019. V. 26. P. 307–317.
<https://doi.org/10.1101/lm.048769.118>
6. Buurstede J.C., van Weert L.T.C.M., Coucci P. et al. Hippocampal glucocorticoid target genes associated with enhancement of memory consolidation // *Eur. J. Neurosci.* 2022. V. 55. P. 2666–2683.
<https://doi.org/doi: 10.1111/ejn.15226>
7. Tan Y., Yu D., Busto G.U. et al. Wnt signaling is required for long-term memory formation // *Cell Rep.* 2013. V. 4. № 6. P. 1082–1089.
<https://doi.org/10.1016/j.celrep.2013.08.007>
8. Lukel C., Schumann D., Kalisch R. et al. Dopamine related genes differentially affect declarative long-term memory in healthy humans // *Front. Behav. Neurosci.* 2020. V. 14.
<https://doi.org/10.3389/fnbeh.2020.539725>
9. Kaltschmidt B., Kaltschmidt C. NF-KappaB in long-term memory and structural plasticity in the adult mammalian brain // *Front. Mol. Neurosci.* 2015. V. 8.
<https://doi.org/10.3389/fnmol.2015.00069>
10. Noyes N.C., Phan A., Davis R.L. Memory suppressor genes: modulating acquisition, consolidation, and forgetting // *Neuron*. 2021. V. 109. P. 3211–3227.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2021.08.001>
11. Leach P.T., Poplawski S.G., Kenney J.W. et al. Gadd45b knockout mice exhibit selective deficits in hippocampus-dependent long-term memory // *Learn. Mem.* 2012. V. 19. P. 319–324.
<https://doi.org/10.1101/lm.024984.111>
12. Gontier G., Iyer M., Shea J.M. et al. Tet2 rescues age-related regenerative decline and enhances cognitive function in the adult mouse brain // *Cell. Rep.* 2018. V. 22. P. 1974–1981.
<https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.02.001>
13. Chalertpet K., Pin-On P., Apornetewan C. et al. Argonaute 4 as an effector protein in RNA-directed DNA methylation in human cells // *Front. Genet.* 2019. V. 10. <https://doi.org/10.3389/fgene.2019.00645>
14. Shomrat T., Levin M. An automated training paradigm reveals long-term memory in planarians and its persistence through head regeneration // *J. Exp. Biol.* 2013. V. 216. P. 3799–3810.
15. Chen S., Cai D., Pearce K. et al. Reinstatement of long-term memory following erasure of its behavioral and synaptic expression in *Aplysia* // *eLife*. 2014. V. 3.
<https://doi.org/10.7554/eLife.03896>
16. Levine R.B. Changes in neuronal circuits during insect metamorphosis // *J. Exp. Biol.* 1984. V. 112. P. 27–44.
<https://doi.org/10.1242/jeb.112.1.27>
17. Halder R., Hennion H., Vidal R.O. et al. DNA methylation changes in plasticity genes accompany the formation and maintenance of memory // *Nat. Neurosci.* 2016. V. 19. P. 102–110.
<https://doi.org/10.1038/nn.4194>
18. Miller C.A., Gavin C.F., White J.A. et al. Cortical DNA methylation maintains remote memory // *Nat. Neurosci.* 2010. V. 13. P. 664–666.
19. Jarome T.J., Lubin F.D. Epigenetic mechanisms of memory formation and reconsolidation // *Neurobiol. Learn. Mem.* 2014. V. 115. P. 116–127.
<https://doi.org/10.1016/j.nlm.2014.08.002>
20. Mustafin R.N., Khusnutdinova E.K. The role of transposons in epigenetic regulation of ontogenesis // *Russ. J. Developmental Biology*. 2018. V. 49.
21. Ashley J., Cody B., Lucia D. et al. Retrovirus-like Gag protein Arc1 binds RNA and traffics across synaptic boutons // *Cell*. 2018. V. 172. P. 262–274.
22. Pastuzyn E.D., Day C.E., Kearns R.B. et al. The neuronal gene *Arc* encodes a repurposed retrotransposon Gag protein that mediates intercellular RNA transfer // *Cell*. 2018. V. 172. P. 275–288.
23. Akhlaghpour H. An RNA-based theory of natural universal computation // *J. Theor. Biol.* 2022. V. 537.

- <https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2021.110984>
24. Kour S., Rath P.C. Long noncoding RNAs in aging and age-related diseases // *Ageing Res. Rev.* 2016. V. 26. P. 1–21. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2015.12.001>
 25. Lu X., Sachs F., Ramsay L. et al. The retrovirus HERVH is a long noncoding RNA required for human embryonic stem cell identity // *Nat. Struct. Mol. Biol.* 2014. V. 21. P. 423–425. <https://doi.org/10.1038/nsmb.2799>
 26. Johnson R., Guigo R. The RIDL hypothesis: Transposable elements as functional domains of long noncoding RNAs // *RNA*. 2014. V. 20. P. 959–976.
 27. Wei G., Qin S., Li W. et al. MDTE DB: A database for microRNAs derived from Transposable element // *IEEE/ACM Trans. Comput. Biol. Bioinform.* 2016. V. 13. P. 1155–1160.
 28. De Koning A.P., Gu W., Castoe T.A. et al. Repetitive elements may comprise over two-thirds of the human genome // *PLoS Genetics*. 2011. V. 7. e1002384.
 29. Feschotte C. Transposable elements and the evolution of regulatory networks // *Nat. Rev. Genet.* 2008. V. 9. P. 397–405. <https://doi.org/10.1038/nrg2337>
 30. Mustafin R.N. The Relationship between transposons and transcription factors in the evolution of eukaryotes // *J. Evol. Biochem. Physiol.* 2019. V. 55. P. 14–22.
 31. Zhang H., Li J., Ren J. et al. Single-nucleus transcriptomic landscape of primate hippocampal aging // *Protein Cell*. 2021. V. 12. P. 695–716. <https://doi.org/10.1007/s13238-021-00852-9>
 32. Muotri A.R., Marchetto M.C., Coufal N.G. et al. L1 retrotransposition in neurons is modulated by MeCP2 // *Nature*. 2010. V. 468. P. 443–446.
 33. Coufal N.G., Garcia-Perez J.L., Peng G.E. et al. L1 retrotransposition in human neural progenitor cells // *Nature*. 2009. V. 460. P. 1127–1131.
 34. Baillie J.K., Barnett M.W., Upton K.R. et al. Somatic retrotransposition alters the genetic landscape of the human brain // *Nature*. 2011. V. 479. P. 534–537. <https://doi.org/10.1038/nature10531>
 35. Kurnosov A.A., Ustyugova S.V., Nazarov V.I. et al. The evidence for increased L1 activity in the site of human adult brain neurogenesis // *PLoS One*. 2015. V. 10. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0117854>
 36. Upton K., Gerhardt D.J., Jesuadian J.S. et al. Ubiquitous L1 mosaicism in hippocampal neurons // *Cell*. 2015. V. 161. P. 228–239.
 37. Mustafin R.N., Khusnutdinova E.K. The role of transposable elements in the ecological morphogenesis under influence of stress // *Vavilov J. Genetics and Breeding*. 2019. V. 23. P. 380–389.
 38. Ponomarev I., Rau V., Eger E.I. et al. Amygdala transcriptome and cellular mechanisms underlying stress-enhanced fear learning in a rat model of post-traumatic stress disorder // *Neuropsychopharmacology*. 2010. V. 35. P. 1402–1411.
 39. Hunter R.G., Murakami G., Dewell S. et al. Acute stress and hippocampal histone H3 lysine 9 trimethylation, a retrotransposon silencing response // *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2012. V. 109. P. 17657–17662.
 40. Muotri A.R., Zhao C., Marchetto M.C., Gage F.H. Environmental influence on L1 retrotransposons in the adult hippocampus // *Hippocampus*. 2009. V. 19. P. 1002–1007. <https://doi.org/10.1002/hipo.20564>
 41. Maze I., Feng J., Wilkinson M.B. et al. Cocaine dynamically regulates heterochromatin and repetitive element unsilencing in nucleus accumbens // *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2011. V. 108. P. 3035–3040. <https://doi.org/10.1073/pnas.1015483108>
 42. Moszczynska A., Flack A., Qiu P. et al. Neurotoxic methamphetamine doses increase LINE-1 expression in the neurogenic zones of the adult rat brain // *Sci. Rep.* 2015. V. 5. P. 14356. <https://doi.org/10.1038/srep14356>
 43. Ponomarev I., Wang S., Zhang L. et al. Gene coexpression 312 networks in human brain identify epigenetic modifications in alcohol dependence // *J. Neurosci.* 2012. V. 32. P. 1884–1897.
 44. Kaeser G., Chun J. Brain cell somatic gene recombination and its phylogenetic foundations // *J. Biol. Chem.* 2020. V. 295. P. 12786–12795. <https://doi.org/10.1074/jbc.REV120.009192>
 45. Sankowski R., Strohl J., Huerta T.S. et al. Endogenous retroviruses are associated with hippocampus-based memory impairment // *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2019. V. 116. P. 25982–25990.
 46. Suberbielle E., Sanchez P.E., Kravitz A.V. et al. Physiologic brain activity causes DNA double-strand breaks in neurons, with exacerbation by amyloid- β // *Nat. Neurosci.* 2013. V. 16. P. 613–621. <https://doi.org/10.1038/nn.3356>
 47. Yenerall P., Zhou L. Identifying the mechanisms of intron gain: progress and trends // *Biol. Direct*. 2012. V. 7. P. 29.
 48. Bachiller S., del-Pozo-Martín Y., Carrion A.M. L1 retrotransposition alters the hippocampal genomic landscape enabling memory formation // *Brain Behav. Immun.* 2017. V. 64. P. 65–70.
 49. Zhang W.J., Huang Y.Q., Fu A. et al. The retrotransposition of L1 is involved in the reconsolidation of contextual fear memory in mice // *CNS Neurol. Disord. Drug Targets*. 2021. V. 20. P. 273–284. <https://doi.org/10.2174/1871527319666200812225509>
 50. Valles-Saiz L., Avila J., Hernandez F. Lamivudine (3TC), a nucleoside reverse transcriptase inhibitor, prevents the neuropathological alterations present in mutant tau transgenic mice // *Int. J. Mol. Sci.* 2023. V. 24. P. 11144. <https://doi.org/10.3390/ijms241311144>
 51. Sun W., Samimi H., Gamez M. et al. Pathogenic tau-induced piRNA depletion promotes neuronal death

- through transposable element dysregulation in neurodegenerative tauopathies // *Nat. Neurosci.* 2018. V. 21. P. 1038–1048.
52. Ramirez P., Zuniga G., Sun W. et al. Pathogenic tau accelerates aging-associated activation of transposable elements in the mouse central nervous system // *Prog. Neurobiol.* 2022. V. 208. P. 102181. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2021.102181>
 53. Guo C., Jeong H.H., Hsieh Y.C. et al. Tau activates transposable elements in Alzheimer's disease // *Cell Rep.* 2018. V. 23. P. 2874–2880. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.05.004>
 54. Grundman J., Spencer B., Sarsoza F., Rissman R.A. Transcriptome analyses reveal tau isoform-driven changes in transposable element and gene expression // *PLoS One.* 2021. V. 16. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0251611>
 55. Perrat P.N., DasGupta S., Wang J. et al. Transposon-driven genomic heterogeneity in the *Drosophila* brain // *Science.* 2013. V. 340. P. 91–95.
 56. Lapp H.E., Hunter R.G. The dynamic genome: transposons and environmental adaptation in the nervous system // *Epigenomics.* 2016. V. 8. P. 237–249.
 57. Singer T., McConnell M.J., Marchetto M.C.N. et al. LINE-1 retrotransposons: Mediators of somatic variation in neuronal genomes // *Trends Neurosci.* 2010. V. 33. P. 345–354. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2010.04.001>
 58. Linker S.B., Randolph-Moore L., Kottlil K. et al. Identification of bona fide B2 SINE retrotransposon transcription through single-nucleus RNA-seq of the mouse hippocampus // *Genome Res.* 2020. V. 30. P. 1643–1654. <https://doi.org/10.1101/gr.262196.120>
 59. Huang W., Li S., Hu Y.M. et al. Implication of the *env* gene of the human endogenous retrovirus W family in the expression of BDNF and DRD3 and development of recent-onset schizophrenia // *Schizophr. Bull.* 2011. V. 37. P. 988–1000.
 60. Leal G., Comprido D., Duarte C.B. BDNF-induced local protein synthesis and synaptic plasticity // *Neuropharmacology.* 2014. V. 76Pt. P. 639–656.
 61. Li W., Prazak L., Chatterjee N. et al. Activation of transposable elements during aging and neuronal decline in *Drosophila* // *Nat. Neurosci.* 2013. V. 16. P. 529–531. <https://doi.org/10.1038/nn.3368>
 62. Mustafin R.N., Khusnutdinova E. Perspective for studying the relationship of miRNAs with transposable elements // *Curr. Iss. in Mol. Biology.* 2023. V. 45. P. 3122–3145.
 63. Campillos M., Doerks T., Shah P.K., Bork P. Computational characterization of multiple Gag-like human proteins // *Trends Genet.* 2006. V. 22. P. 585–589.
 64. Zhang W., Chuang Y.A., Na Y. et al. Arc oligomerization is regulated by CaMKII phosphorylation of the GAG domain: An essential mechanism for plasticity and memory formation // *Mol. Cell.* 2019. V. 75. P. 13–25. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2019.05.004>
 65. Kaneko-Ishino T., Ishino F. Evolution of brain functions in mammals and LTR retrotransposon-derived genes // *Uirusu.* 2016. V. 66. P. 11–20. <https://doi.org/10.2222/jsv.66.11>
 66. Irie M., Yoshikawa M., Ono R. et al. Cognitive function related to the *Sirh11/Zcchc16* gene acquired from an LTR retrotransposon in Eutherians // *PLoS Genet.* 2015. V. 11. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1005521>
 67. Pandya N.J., Wang C., Costa V. et al. Secreted retrovirus-like GAG-domain-containing protein PEG10 is regulated by UBE3A and is involved in Angelman syndrome pathophysiology // *Cell. Rep. Med.* 2021. V. 2. <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2021.100360>
 68. Volff J.N. Turning junk into gold: Domestication of transposable elements and the creation of new genes in eukaryotes // *Bioessays.* 2006. V. 28. P. 913–922.
 69. Alzohairy A.M., Gyulai G., Jansen R.K., Bahieldin A. Transposable elements domesticated and neofunctionalized by eukaryotic genomes // *Plasmid.* 2013. V. 69. P. 1–15.
 70. Steplewski A., Krynska B., Tretiakova A. et al. MyEF-3, a developmentally controlled brain-derived nuclear protein which specifically interacts with myelin basic protein proximal regulatory sequences // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1998. V. 243. P. 295–301. <https://doi.org/10.1006/bbrc.1997.7821>
 71. Chou M.Y., Hu M.C., Chen P.Y. et al. RTL1/PEG11 imprinted in human and mouse brain mediates anxiety-like and social behaviors and regulates neuronal excitability in the locus coeruleus // *Hum. Mol. Genet.* 2022. V. 31. P. 3161–3180. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddac110>
 72. Dlakic M., Mushegian A. Prp8, the pivotal protein of the spliceosomal catalytic center, evolved from a retroelement – encoded reverse transcriptase // *RNA.* 2011. V. 17. P. 799–808.
 73. Cobeta I.M., Stadler C.B., Li J. et al. Specification of *Drosophila* neuropeptidergic neurons by the splicing component *brr2* // *PLoS Genet.* 2018. V. 14. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1007496>
 74. Kopera H.C., Moldovan J.B., Morrish T.A. et al. Similarities between long interspersed element-1 (LINE-1) reverse transcriptase and telomerase // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2011. V. 108. P. 20345–20350.
 75. Zhou Q.G., Liu M.Y., Lee H.W. et al. Hippocampal TERT regulates spatial memory formation through modulation of neural development // *Stem Cell Reports.* 2017. V. 9. P. 543–556. <https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2017.06.014>
 76. Honson D.D., Macfarlan T.S. A lncRNA-like role for LINE1s in development // *Dev. Cell.* 2018. V. 46. P. 132–134.

77. *Chen W., Qin C.* General hallmarks of microRNAs in brain evolution and development // *RNA Biol.* 2015. V. 12. P. 701–708.
<https://doi.org/10.1080/15476286.2015.1048954>
78. *Grinkevich L.N.* The role of microRNAs in learning and long-term memory // *Vavilov J. Genetic and Breeding.* 2020. V. 24. P. 885–896.
<https://doi.org/10.18699/VJ20.687>
79. *Zhang H., Yu G., Li J. et al.* Overexpressing lnc240 rescues learning and memory dysfunction in hepatic encephalopathy through miR-1264-5p/MEF2C axis // *Mol. Neurobiol.* 2023. V. 60. P. 2277–2294.
<https://doi.org/10.1007/s12035-023-03205-1>
80. *Xu X.F., Wang Y.C., Zong L., Wang X.L.* miR-151-5p modulates APL1a expression to participate in contextual fear memory formation // *RNA Biol.* 2019. V. 16. P. 282–294.
<https://doi.org/10.1080/15476286.2019.1572435>
81. *Ryan B., Logan B.J., Abraham W.C., Williams J.M.* MicroRNAs, miR-23a-3p and miR-151-3p, are regulated in dentate gyrus neuropil following induction of long-term potentiation in vivo // *PLoS One.* 2017. V. 12. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0170407>
82. *Tang C.Z., Yang J.T., Liu Q.H. et al.* Up-regulated miR-192-5p expression rescues cognitive impairment and restores neural function in mice with depression via the Fbln2-mediated TGF- β 1 signaling pathway // *FASEB J.* 2019. V. 33. P. 606–618.
<https://doi.org/10.1096/fj.201800210RR>
83. *Mainigi M., Rosenzweig J.M., Lei J. et al.* Peri-implantation hormonal milieu: Elucidating mechanisms of adverse neurodevelopmental outcomes // *Reprod. Sci.* 2016. V. 23. P. 785–794.
<https://doi.org/10.1177/1933719115618280>
84. *Li L., Miao M., Chen J. et al.* Role of Ten eleven translocation-2 (Tet2) in modulating neuronal morphology and cognition in a mouse model of Alzheimer's disease // *J. Neurochem.* 2021. V. 157. P. 993–1012.
<https://doi.org/10.1111/jnc.15234>
85. *Bersten D.C., Wright J.A., McCarthy P.J., Whitelaw M.L.* Regulation of the neuronal transcription factor NPAS4 by REST and microRNAs // *Biochim. Biophys. Acta.* 2014. V. 1839. P. 13–24.
86. *Parsons M.J., Grimm C., Paya-Cano J.L. et al.* Genetic variation in hippocampal microRNA expression differences in C57BL/6 J X DBA/2 J (BXD) recombinant inbred mouse strains // *BMC Genomics.* 2012. V. 13. <https://doi.org/10.1186/1471-2164-13-476>
87. *Shan L., Ma D., Zhang C. et al.* miRNAs may regulate GABAergic transmission associated genes in aged rats with anesthetics-induced recognition and working memory dysfunction // *Brain Res.* 2017. V. 1670. P. 191–200.
<https://doi.org/10.1016/j.brainres.2017.06.027>
88. *Xu L., Xu Q., Xu F. et al.* MicroRNA-325-3p prevents sevoflurane-induced learning and memory impairment by inhibiting Nupr1 and C/EBP β /IGFBP5 signaling in rats // *Aging (Albany NY).* 2020. V. 12. P. 5209–5220.
<https://doi.org/10.18632/aging.102942>
89. *Wibrand K., Pai B., Siripornmongkolchai T. et al.* MicroRNA regulation of the synaptic plasticity-related gene Arc // *PLoS One.* 2012. V. 7. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0041688>
90. *Cohen J.E., Lee P.R., Fields R.D.* Systematic identification of 3'-UTR regulatory elements in activity-dependent mRNA stability in hippocampal neurons // *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 2014. V. 369. P. 20130509.
91. *He B., Chen W., Zeng J. et al.* MicroRNA-326 decreases tau phosphorylation and neuron apoptosis through inhibition of the JNK signaling pathway by targeting VAV1 in Alzheimer's disease // *J. Cell. Physiol.* 2020. V. 235. P. 480–493. <https://doi.org/10.1002/jcp.28988>
92. *Capitano F., Camon J., Licursi V. et al.* MicroRNA-335-5p modulates spatial memory and hippocampal synaptic plasticity // *Neurobiol. Learn. Mem.* 2017. V. 139. P. 63–68.
93. *Gu Q.H., Yu D., Hu Z. et al.* MiR-26a and miR-384-35p are required for LTP maintenance and spine enlargement // *Nat. Commun.* 2015. V. 6. P. 6789.
94. *Nair P.S., Rajas P., Ahvenainen M. et al.* Misic-listening regulates human microRNA expression // *Epi-genetics.* 2021. V. 16. P. 554–566.
95. *Eysert F., Coulon A., Boscher E. et al.* Alzheimer's genetic risk factor FERMT2 (Kindlin-2) controls axonal growth and synaptic plasticity in an APP-dependent manner // *Mol. Psychiatry.* 2021. V. 26. P. 5592–5607.
<https://doi.org/10.1038/s41380-020-00926-w>
96. *Stevanato L., Thanabalasundaram L., Vysokov N., Sindén J. D.* Investigation of content, stoichiometry and transfer of miRNA from human neural stem cell line derived exosomes // *PLoS One.* 2016. V. 11. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0146353>
97. *Men Y., Yelick J., Jin S. et al.* Exosome reporter mice reveal the involvement of exosomes in mediating neuron to astroglia communication in the CNS // *Nat. Commun.* 2019. V. 10. P. 4136.
<https://doi.org/10.1038/s41467-019-11534-w>
98. *Cui G.H., Guo H.D., Li H. et al.* RVG-modified exosomes derived from mesenchymal stem cells rescue memory deficits by regulating inflammatory responses in a mouse model of Alzheimer's disease // *Immun Ageing.* 2019. V. 16. P. 10.
<https://doi.org/10.1186/s12979-019-0150-2>
99. *Puig-Parnau I., Garcia-Brito S., Faghihi N. et al.* Intracranial self-stimulation modulates levels of SIRT1 protein and neural plasticity-related microRNAs // *Mol. Neurobiol.* 2020. V. 57. P. 2551–2562.
<https://doi.org/10.1007/s12035-020-01901-w>
100. *Zhao J., Zhang W., Wang S. et al.* Sevoflurane-induced

- POCD-associated exosomes delivered miR-584-5p regulates the growth of human microglia HMC3 cells through targeting BDNF // *Aging* (Albany NY). 2022. V. 14. P. 9890–9907.
<https://doi.org/10.18632/aging.204398>.
101. *Sfera A., Cummings M., Osorio C.* Dehydration and cognition in geriatrics: A hydromolecular hypothesis // *Front. Mol. Biosci.* 2016. V. 3. P. 18.
 102. *Lugli G., Cohen A.M., Bennett D.A. et al.* Plasma exosomal miRNAs in persons with and without Alzheimer disease: Altered expression and prospects for biomarkers // *PLoS One*. 2015. V. 10.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0139233>.
 103. *Sierksma A., Lu A., Salta E. et al.* Deregulation of neuronal miRNAs induced by amyloid- β or TAU pathology // *Mol. Neurodegener.* 2018. V. 13. P. 54.
 104. *Hulst H.E., Schoonheim M.M., Van Geest Q. et al.* Memory impairment in multiple sclerosis: relevance of hippocampal activation and hippocampal connectivity // *Mult. Scler.* 2015. V. 21. P. 1705–1712.
<https://doi.org/10.1177/1352458514567727>
 105. *Bezdzicek O., Ballarini T., Buschke H. et al.* Memory impairment in Parkinson's disease: The retrieval versus associative deficit hypothesis revisited and reconciled // *Neuropsychology*. 2019. V. 33. P. 391–405.
<https://doi.org/10.1037/neu0000503>
 106. *Henriques A.D., Machado-Silva W., Leite R.E.P. et al.* Genome-wide profiling and predicted significance of post-mortem brain microRNA in Alzheimer's disease // *Mech. Ageing Dev.* 2020. V. 191.
<https://doi.org/10.1016/j.mad.2020.111352>
 107. *Guo R., Fan G., Zhang J. et al.* A 9-microRNA signature in serum serves as a noninvasive biomarker in early diagnosis of Alzheimer's disease // *J. Alzheimers Dis.* 2017. V. 60. P. 1365–1377.
<https://doi.org/10.3233/JAD-170343>
 108. *Satoh J., Kino Y., Niida S.* MicroRNA-Seq data analysis pipeline to identify blood biomarkers for Alzheimer's disease from public data // *Biomark. Insight.* 2015. V. 10. P. 21–31.
 109. *Liu X.H., Ning F.B., Zhao D.P. et al.* Role of miR-211 in a PC12 cell model of Alzheimer's disease via regulation of neurogenin 2 // *Exp. Physiol.* 2021. V. 106. P. 1061–1071.
<https://doi.org/10.1113/EP088953>
 110. *Hong H., Li Y., Su B.* Identification of circulating miR-125b as a potential biomarker of Alzheimer's disease in APP/PS1 transgenic mouse // *J. Alzheimers Dis.* 2017. V. 59. P. 1449–1458.
 111. *Zhao X., Wang S., Sun W.* Expression of miR-28-3p in patients with Alzheimer's disease before and after treatment and its clinical value // *Exp. Ther. Med.* 2020. V. 20. P. 2218–2226.
 112. *Boese A.S., Saba R., Campbell K. et al.* MicroRNA abundance is altered in synaptoneurosomes during pre-on disease // *Mol. Cell. Neurosci.* 2016. V. 71. P. 13–24.
 113. *Cai Y., Sun Z., Jia H. et al.* Rpph1 upregulates CDC42 expression and promotes hippocampal neuron dendritic spine formation by competing with miR-330-5p // *Front. Mol. Neurosci.* 2017. V. 10.
<https://doi.org/10.3389/fnmol.2017.00027>.
 114. *Bottero V., Potashkin J.A.* Meta-analysis of gene expression changes in the blood of patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease dementia // *Int. J. Mol. Sci.* 2019. V. 20.
<https://doi.org/10.3390/ijms20215403>
 115. *Lu L., Dai W., Zhu X., Ma T.* Analysis of serum miRNAs in Alzheimer's disease // *Am. J. Alzheimers Dis. Other Dement.* 2021. V. 36.
<https://doi.org/10.1177/15333175211021712>.
 116. *Dong Z., Gu H., Guo Q. et al.* Profiling of serum exosome miRNA reveals the potential of a miRNA panel as diagnostic biomarker for Alzheimer's disease // *Mol. Neurobiol.* 2021. V. 58. P. 3084–3094.
 117. *Samadian M., Gholipour M., Hajiesmaeili M. et al.* The eminent role of microRNAs in the pathogenesis of Alzheimer's disease // *Front. Aging Neurosci.* 2021. V. 13.
<https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.641080>
 118. *Cosin-Tomas M., Antonell A., Llado A. et al.* Plasma miR-34a-5p and miR-545-3p as early biomarkers of Alzheimer's disease: potential and limitations // *Mol. Neurobiol.* 2017. V. 54. P. 5550–5562.
<https://doi.org/10.1007/s12035-016-0088-8>
 119. *Yaqub A., Mens M.M.J., Klap J.M. et al.* Genome-wide profiling of circulatory microRNAs associated with cognition and dementia // *Alzheimers Dement.* 2023. V. 19. P. 1194–1203.
<https://doi.org/10.1002/alz.12752>
 120. *Zhang C., Lu J., Liu B. et al.* Primate-specific miR-603 is implicated in the risk and pathogenesis of Alzheimer's disease // *Aging*. 2016. V. 8. P. 272–290.
<https://doi.org/10.18632/aging.100887>
 121. *Majumder P., Chanda K., Das D. et al.* A nexus of miR-1271, PAX4 and ALK/RYPK influences the cytoskeletal architectures in Alzheimer's Disease and Type 2 Diabetes // *Biochem. J.* 2021. V. 478. P. 32.
<https://doi.org/10.1042/BCJ20210175>
 122. *Qin Z., Han X., Ran J. et al.* Exercise-mediated alteration of miR-192-5p is associated with cognitive improvement in Alzheimer's disease // *Neuroimmunomodulation*. 2022. V. 29. P. 36–43.
<https://doi.org/10.1159/000516928>
 123. *Dong H., Li J., Huang L. et al.* Serum microRNA profiles serve as novel biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease // *Dis. Markers*. 2015. V. 2015. P. 625659.
 124. *Barros-Viegas A.T., Carmona V., Ferreira E. et al.* MiRNA-31 improves cognition and abolishes amyloid- β pathology by targeting APP and BACE1 in an animal model of Alzheimer's disease // *Mol. Ther. Nucleic*

- Acids. 2020. V. 19. P. 1219–1236.
<https://doi.org/10.1016/j.omtn.2020.01.010>
125. Sun C., Liu J., Duan F. et al. The role of the microRNA regulatory network in Alzheimer's disease: a bioinformatics analysis // Arch. Med. Sci. 2021. V. 18. P. 206–222.
 126. Barak B., Shvarts-Serebro I., Modai S. et al. Opposing actions of environmental enrichment and Alzheimer's disease on the expression of hippocampal microRNAs in mouse models // Transl. Psychiatry. 2013. V. 3. e304.
<https://doi.org/10.1038/tp.2013.77>
 127. Tan X., Luo Y., Pi D. et al. MiR-340 reduces the accumulation of amyloid- β through targeting BACE1 (β -site amyloid precursor protein cleaving enzyme 1) in Alzheimer's disease // Curr. Neurovasc. Res. 2020. V. 17. P. 86–92.
<https://doi.org/10.2174/1567202617666200117103931>
 128. Dakterzada F., Benitez I.D., Targa A. et al. Reduced levels of miR-342-5p in plasma are associated with worse cognitive evolution in patients with mild Alzheimer's disease // Front. Aging Neurosci. 2021. V. 13. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.705989>
 129. Hajjri S. N., Sadigh-Eteghad S., Mehrpour M. et al. Beta-amyloid-dependent mirnas as circulating biomarkers in Alzheimer's disease: a preliminary report // J. Mol. Neurosci. 2020. V. 70. P. 871–877.
<https://doi.org/10.1007/s12031-020-01511-0>
 130. Hu L., Zhang R., Yuan Q. et al. The emerging role of microRNA-4487/6845-3p in Alzheimer's disease pathologies is induced by A β 25-35 triggered in SH-SY5Y cell // BMC Syst. Biol. 2018. V. 12 (Suppl. 7). P. 119.
<https://doi.org/10.1186/s12918-018-0633-3>
 131. Wang T., Zhao W., Liu Y. et al. MicroRNA-511-3p regulates A β 1-40 induced decreased cell viability and serves as a candidate biomarker in Alzheimer's disease // Exp. Gerontol. 2023. V. 178.
<https://doi.org/10.1016/j.exger.2023.112195>
 132. Liu Q.Y., Chang M.N.V., Lei J.X. et al. Identification of microRNAs involved in Alzheimer's progression using a rabbit model of the disease // Am. J. Neurodegener Dis. 2014. V. 3. P. 33–44.
 133. Xu X., Gu D., Xu B. et al. Circular RNA circ_0005835 promotes neural stem cells proliferation and differentiate to neuron and inhibits inflammatory cytokines levels through miR-576-ep in Alzheimer's disease // Environ. Sci. Pollut. Res. Int. 2022. V. 29. P. 35934–35943.
 134. Lau P., Bossers K., Janky R. et al. Alteration of the microRNA network during the progression of Alzheimer's disease // EMBO Mol. Med. 2013. V. 5. P. 1613–1634.
 135. Baek S.J., Ban H.J., Park S.M. et al. Circulating microRNAs as potential diagnostic biomarkers for poor sleep quality // Nat. Sci. Sleep. 2021. V. 13. P. 1001–1012. <https://doi.org/10.2147/NSS.S311541>
 136. Schonrock N., Ke Y.D., Humphreys D. et al. Neuronal microRNA deregulation in response to Alzheimer's disease amyloid- β // PLoS One. 2010. V. 5. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0011070>
 137. Rahman M.R., Islam T., Zaman T. et al. Identification of molecular signatures and pathways to identify novel therapeutic targets in Alzheimer's disease: Insights from a systems biomedicine perspective // Genomics. 2020. V. 112. P. 1290–1299.
 138. Di Palo A.D., Siniscalchi C., Crescente G. et al. Effect of cannabidiolic acid, N-trans-caffeoyltyramine and cannabisin B from hemp seeds on microRNA expression in human neural cells // Curr. Issues Mol. Biol. 2022. V. 44. P. 5106–5116.
 139. Tan L., Yu J.T., Tan M.S. et al. Genome-wide serum microRNA expression profiling identifies serum biomarkers for Alzheimer's disease // J. Alzheimers Dis. 2014. V. 40. P. 1017–1027.
<https://doi.org/10.3233/JAD-132144>
 140. Zhang Y., Xia Q., Lin J. LncRNA H19 attenuates apoptosis in MPTP-induced Parkinson's disease through regulating miR-585-3p/PIK3R3 // Neurochem. Res. 2020. V. 45. P. 1700–1710.
<https://doi.org/10.1007/s11064-020-03035-w>
 141. Soreq L., Salomonis N., Bronstein M. et al. Small RNA sequencing-microarray analyses in Parkinson leukocytes reveal deep brain stimulation induced splicing changes that classify brain region transcriptomes // Front. Mol. Neurosci. 2013. V. 6. P. 10
<https://doi.org/10.3389/fnmol.2013.00010>
 142. Marsh A. G., Cottrell M. T., Goldman M. F. Epigenetic DNA methylation profiling with MSRE: A quantitative NGS approach using a Parkinson's disease test case // Front. Genet. 2016. V. 7.
<https://doi.org/10.3389/fgene.2016.00191>
 143. Honorato-Mauer J., Xavier G., Ota V.K. et al. Alterations in microRNA of extracellular vesicles associated with major depression, attention-deficit/hyperactivity and anxiety disorders in adolescents // Transl. Psychiatry. 2023. V. 13. P. 47.
 144. Goen K., Matby V.E., Lea R.A. et al. Erythrocyte microRNA sequencing reveals differential expression in relapsing-remitting multiple sclerosis // BMC Med. Genomics. 2018. V. 11. P. 48.
<https://doi.org/10.1186/s12920-018-0365-7>
 145. Liguori M., Nuzziello N., Licciulli F. et al. Combined microRNA and mRNA expression analysis in pediatric multiple sclerosis: An integrated approach to uncover novel pathogenic mechanisms of the disease // Hum. Mol. Genet. 2018. V. 27. P. 66–79.
<https://doi.org/10.1093/hmg/ddx385>

The Role of Transposable Elements in Long-Term Memory Formation

R. N. Mustafin^{1,*}, E. K. Khusnutdinova²

¹*Bashkir State Medical University, Ufa, 450008 Russia*

²*Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Federal Research Centre, Russian Academy of Sciences, Ufa, 450054 Russia*

**e-mail: ruji79@mail.ru*

A number of experimental studies are described that challenge the significance of synaptic plasticity and prove the role of transposable elements in memory consolidation. This is due to the cis-regulatory influence of activated transposable elements on gene expression, as well as insertions into new genomic loci near the genes involved in brain functioning. RNAs and proteins of endogenous retroviruses are transported to dendritic synapses and transmit information to change gene expression in neighboring cells through the formation of virus-like particles in vesicles. Due to this, the relationship between synaptic plasticity and nuclear coding is ensured, since transposable elements are also drivers of epigenetic regulation due to relationship with the non-coding RNAs derived from them. Our analysis of the scientific literature allowed us to identify the role of 17 microRNAs derived from transposable elements in normal memory formation. In neurodegenerative diseases with memory impairment, we identified impaired expression of 44 microRNAs derived from transposable elements. This demonstrates the potential for targeting pathological transposon activation in neurodegenerative diseases for memory restoration using microRNAs as tools.

Keywords: microRNA, transposable elements, memory, retroelements, epigenetic mechanisms.