


DOI 10.18699/vjgb-24-54

Гипотеза взаимосвязи эпигенетических факторов с транспозонами в формировании памяти

Р.Н. Мустафин 

Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия

 ruji79@mail.ru

Аннотация. В обзорной статье описана гипотеза, согласно которой драйверами эпигенетической регуляции в формировании памяти являются мобильные генетические элементы, влияющие на экспрессию специфических генов в головном мозге. В подтверждение приведены результаты научных исследований о закономерной активации транспозонов в нейрональных стволовых клетках при дифференцировке нейронов. Данные процессы происходят в зоне нейрогенеза – зубчатой извилине гиппокампа, где определяются наибольшая активность мобильных генетических элементов и их инсерции в локусы вблизи генов, экспрессируемых нейронами с их активацией. В экспериментах по изменению активности ацетилтрансферазы гистонов, ингибированию ДНК-метилтрансферазы и обратной транскриптазы было показано вовлечение эпигенетических факторов и ретроэлементов в механизмы формирования памяти. В то же время в ряде работ на разных животных продемонстрировано сохранение долговременной памяти без участия синаптической пластичности. Полученные данные позволяют предположить, что транспозоны, являющиеся высокочувствительными сенсорами генома к различным средовым и внутренним воздействиям, формируют память на уровне ядерного кодирования. Это отражается в изменении синаптической пластичности, чем можно объяснить сохранение долговременной памяти после устранения синаптических связей у животных. Подтверждением служат факты происхождения от мобильных генетических элементов белков, непосредственно участвующих в формировании памяти, в том числе в передаче генетической информации через синапсы между нейронами (белок Arc). Транспозоны – источники длинных некодирующих РНК и микроРНК, роль которых в консолидации памяти описана. Патологическая активация мобильных генетических элементов является вероятной причиной нейродегенеративных болезней с нарушением памяти. Анализ научной литературы позволил нам обнаружить данные об изменениях экспрессии 40 микроРНК, произошедших от транспозонов, при болезни Альцгеймера. Для 24 из этих микроРНК описаны механизмы регуляции генов, участвующих в функционировании головного мозга. Сделано предположение, что установленные нами микроРНК могли бы стать потенциальными инструментами для регуляции активности транспозонов в головном мозге с целью улучшения памяти.


Ключевые слова: длинные некодирующие РНК; долговременная память; микроРНК; ретроэлементы; транспозоны; эпигенетические факторы.

Для цитирования: Мустафин Р.Н. Гипотеза взаимосвязи эпигенетических факторов с транспозонами в формировании памяти. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2024;28(5):476-486. DOI 10.18699/vjgb-24-54

A hypothesis about interrelations of epigenetic factors and transposable elements in memory formation

R.N. Mustafin 

Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

 ruji79@mail.ru

Abstract. The review describes the hypothesis that the drivers of epigenetic regulation in memory formation are transposable elements that influence the expression of specific genes in the brain. The hypothesis is confirmed by research into transposon activation in neuronal stem cells during neuronal differentiation. These changes occur in the hippocampus dentate gyrus, where a pronounced activity of transposons and their insertion near neuron-specific genes have been detected. In experiments on changing the activity of histone acetyltransferase and inhibition of DNA methyltransferase and reverse transcriptase, the involvement of epigenetic factors and retroelements in the mechanisms of memory formation has been shown. Also, a number of studies on different animals have revealed the preservation of long-term memory without the participation of synaptic plasticity. The data obtained suggest that transposons, which are genome sensors highly sensitive to various environmental and internal influences, form memory at the nuclear coding level. Therefore, long-term memory is preserved after elimination of synaptic connections. This is confirmed by the fact that the proteins involved in memory formation, including the transfer of genetic information through synapses between neurons (Arc protein), originate from transposons.

Long non-coding RNAs and microRNAs also originate from transposons; their role in memory consolidation has been described. Pathological activation of transposable elements is a likely cause of neurodegenerative diseases with memory impairment. Analysis of the scientific literature allowed us to identify changes in the expression of 40 microRNAs derived from transposons in Alzheimer's disease. For 24 of these microRNAs, the mechanisms of regulation of genes involved in the functioning of the brain have been described. It has been suggested that the microRNAs we identified could become potential tools for regulating transposon activity in the brain in order to improve memory.

Key words: long noncoding RNAs; long-term memory; miRNAs; retroelements; transposons; epigenetic factors.

For citation: Mustafin R.N. A hypothesis about interrelations of epigenetic factors and transposable elements in memory formation. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Seleksii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2024;28(5):476-486. DOI 10.18699/vjgb-24-54

Введение

Память определяется как хранение и использование полученной информации в головном мозге в ходе адаптации к окружающей среде при жизнедеятельности организма. Память включает в себя процессы кодирования, консолидации, хранения информации и воспоминания. Молекулярные и клеточные механизмы формирования памяти логично трактуются передачей нервного импульса между синапсами множества нейронов. Большинство современных исследователей объясняют процессы формирования памяти синаптической пластичностью (СП) – возможностью дифференциального изменения силы нейрональной передачи через определенные синапсы (с ослаблением одних и усилением других соединений между нейронами) (Ortega-de San Luis, Ryan, 2022). Известно четыре уровня изучения памяти: психологический, нейрофизиологический, биохимический и кибернетический. Согласно нейрофизиологической концепции, память подразделяется на кратковременную и долговременную (ДП). Большинство современных нейрофизиологических теорий сводится к роли в формировании ДП синаптической пластичности, которая тесно связана с биохимической теорией, поскольку электрохимическая реакция образования нервного импульса переходит в биохимический процесс образования новых белков (Мунин, Оленко, 2022).

Необходимость пересмотра классической гипотезы синаптической пластичности связана с получением доказательств сохранения памяти без участия синаптической пластичности. Результаты первых экспериментов в этой области были опубликованы в 1984 г. Сохранение памяти избегания запаха, сформированной на стадии гусениц, выявлено у зрелых мотыльков *Manduca sexta* после метаморфоза с реорганизацией синапсов (Levine, 1984). Долговременная память распознавания текстурированной поверхности для определения наличия пищи сохранялась у планарии после удаления головы и последующей регенерации головного мозга (Shomrat, Levin, 2013). На культуре двигательных и сенсорных нейронов морского зайца *Aplysia* ДП на тренировку интервальными импульсами серотонина сохранялась после ее очевидного устранения антиминомоническими препаратами, которые стирают связанный с обучением рост синапсов (Chen et al., 2014). В экспериментах на мышах было определено восстановление памяти о страхе при реактивации клеток энграммы в отсутствие синаптических изменений (после введения ингибитора синтеза белка анизомицина) (Ryan T.J. et al., 2015).

В формировании ДП вовлечены различные гены, наиболее известный из них *CREB* (сAMP-responsive element binding protein). Мутации в гене *CREB* вызывают дефицит памяти у мышей (Hegde, Smith, 2019). Продукт гена *CREB* вместе с глюкокортикоидными рецепторами вовлечен во внутриклеточные механизмы влияния глюкокортикоидов на формирование ДП в гиппокампе (Buurstede et al., 2022).

В экспериментах на дрозофиле показана роль гена бета-катенина (*CTNNB1*) в консолидации ДП за счет воздействия на Wnt-сигнальные пути (Tan Y. et al., 2013). Систематические обзоры накопленных в научной литературе данных показали стимулирующее влияние на развитие памяти кодирующих транскрипционные факторы генов *NF-κB* (Kaltschmidt B., Kaltschmidt C., 2015), *Zif268*, *XBP1*, *Srf*, *Npas4*, *Foxp1*, *Crtcl*, *c-Rel* (Hegde, Smith, 2019). Помимо необходимых для консолидации памяти генов, к которым относится также *NR2B* (кодирует субъединицу ионотропного глутаматного рецептора N-метил-D-аспартата), важное значение в регуляции ДП имеют гены-супрессоры памяти: *AIM2*, *ATF4*, *BChE*, *Bec1*, *CCR5*, *Cdk5*, *Crtll*, *Diap1*, *Dicer1*, *DDF45*, *GABAaB3*, *GABAARa4*, *Gabra 4*, *Galectin-3*, *GAT1*, *QR2*, *Np65*, *Hcn1*, *Hdac2*, *Mef2*, *Kvβ1.1*, *PDE1b*, *Paip2a*, *Pkr*, *GCN2*, *IRS2*, *RGS14*, *RARalpha*, *p75NTR*, *PDE4A*, *Ogg1*, *PERK*, *RPTPsigma*, *Piw1*, *Piw2*, *SI00b*, *TLCN*, *Pde4d/8b*, *11b-HSD1* (Noyes et al., 2021).

Полученные результаты свидетельствуют о наличии других механизмов сохранения ДП, которые реализуются в виде синаптической пластичности. Наиболее вероятно, что память консолидируется на уровне ядерной ДНК под драйверным влиянием транспозонов, которые перестраивают структуру хроматина при их активации, а также встраиваются в специфические локусы в ходе дифференцировки нейронов (Perrat et al., 2013; Upton et al., 2015). Ремоделирование хроматина под влиянием эпигенетических модификаций необходимо для сохранения и поддержания памяти, поскольку это отражается на изменении регуляции генов в головном мозге. К эпигенетическим факторам относятся метилирование цитозина в динуклеотидах CpG, модификации хроматина и некодирующие РНК (нкРНК), каждый из них вовлечен в формирование долговременной памяти (Lipsky, 2013). Роль эпигенетических факторов в образовании ДП доказана в экспериментах. Воздействие ингибитора ДНК-метилтрансферазы разрушало полностью консолидированную память о страхе через один месяц после ее возникновения (Miller et al., 2010).

Усиление ацетилирования гистонов за счет манипулирования активностью специфической изоформы ацетил-

трансферазы гистонов (НАТ – histone acetyltransferase) в нейронах достоверно снижало консолидацию памяти (Jarome, Lubin, 2014). На формирование ДП влияют специфические модификации гистонов H2BK120ub, H3K9me2, H3K36me3, H3K27me3, H3K9me3, H3K4me3, H3K14ac, H3K9ac (Hegde, Smith, 2019).

В то же время ферменты метилирования ДНК и реорганизации хроматина взаимодействуют с микроРНК (Мустафин, Хуснутдинова, 2017), которые могут служить также гидами, узнающими комплементарные последовательности генома в механизме РНК-зависимого метилирования ДНК (Chalcraft et al., 2019). Этот феномен позволяет охарактеризовать использование мобильных генетических элементов в качестве драйверов эпигенетической регуляции ДП, поскольку транспозоны – важные ключевые источники возникновения генов микроРНК (Wei et al., 2016). О роли мобильных генетических элементов в регуляции функционирования нейронов у человека сделано предположение в обзоре (Chesnokova et al., 2022). Конечно, мобильные генетические элементы не могут быть драйверами всех эпигенетических изменений, связанных с мнестическими процессами. Но поскольку они служат эволюционными источниками многих микроРНК (Wei et al., 2016), большинства длинных некодирующих РНК (днРНК) (Johnson, Guigo, 2014), сами они могут транскрибироваться непосредственно в днРНК (Lu X. et al., 2014; Honson, Macfarlan, 2018), следовательно, транспозоны в той или иной степени являются участниками большинства эпигенетических и генных сетей регуляции функционирования генома. Кроме того, транспозоны находятся под контролем эпигенетических изменений, в том числе за счет взаиморегуляторного воздействия произошедших от них микроРНК (Мустафин, Хуснутдинова, 2017).

В эпигенетической регуляции транспозонов участвуют КРАВ-белки с цинковыми пальцами с помощью гетерохроматин-иницирующих комплексов, которые модифицируют гистоны и изменяют метилирование ДНК (Wolf et al., 2015). Более половины областей связывания с белком PLZF (promyelocytic leukemia zinc finger), членом семейства цинковых пальцев типа Круппеля, расположено внутри генов LINE1-элементов (Lapp, Hunter, 2016). Факторы SOX2 и HDAC1 управляют активностью LINE1, связываясь с репрессором транскрипции метил-СрG-связанным белком-2 (MeCP2). Существует множество других способов регуляции активности транспозонов, к которым относятся указанные выше белки АРОВЕС3 (Mager, Stoye, 2014), АРОВЕС1, ERCC, TREX1, RB1, HELLS, MEGP2 (Rodic, Burns, 2013), SIRT6 (Van Meter et al., 2014).

В базе данных MDTE DB опубликована 661 микроРНК человека, которые произошли от мобильных генетических элементов (Wei et al., 2016). В нейрональных стволовых клетках (НСК) активация транспозонов способствует геномному мозаицизму созревающих нейронов, что необходимо для их дифференцировки (Muotri et al., 2005). Данные изменения обнаруживаются в зоне нейрогенеза, зубчатой извилине гиппокампа не только экспериментальных животных, но и человека (Coufal et al., 2009; Baillie et al., 2011; Kurnosov et al., 2015). При этом ретроэлементы

(РЭ) инсертируют в гены или вблизи генов, участвующих в функционировании нейронов (Upton et al., 2015), а гиппокамп играет ключевую роль в обучении и формировании памяти (Zhang H. et al., 2021).

Причиной активации транспозонов могут быть средовые факторы, сигналы которых поступают в головной мозг по нейронным сетям, поскольку транспозоны являются высокочувствительными сенсорами средовых и внутренних изменений (Мустафин, Хуснутдинова, 2019). Транспозоны представляют собой участки генома, перемещающиеся внутри генома с помощью механизма «вырезания и вставки» (ДНК-транспозоны) и «копирования и вставки» (РЭ). Ретроэлементы могут содержать длинные концевые повторы (LTR-РЭ) или не содержать их (non-LTR-РЭ). К последним у человека относятся автономные РЭ (LINEs – long interspersed nuclear elements) и неавтономные (SINEs – short interspersed nuclear elements, SVA – SINE-VNTR-Alu elements) (Мустафин, Хуснутдинова, 2017).

Большинство днРНК, подобно микроРНК, произошли от транспозонов. В среднем 41 % экзонов днРНК содержат последовательности РЭ, а 83 % из них имеют хотя бы один фрагмент транспозона (Johnson, Guigo, 2014; Wei et al., 2016). Более того, транскрипты LINE1 сами функционируют в качестве днРНК, взаимодействуя со специфическими участками хроматина и регулируя экспрессию генов (Honson, Macfarlan, 2018), а LTR-РЭ служат генами многих днРНК (Lu X. et al., 2014). Поэтому участие нкРНК в сохранении ДП свидетельствует о значении транспозонов в этих процессах.

Роль некодирующих РНК в формировании памяти

Тканевая специфичность днРНК превышает таковую белков. В регуляции дифференцировки стволовых клеток они взаимодействуют с РЭ (Ramsay et al., 2017). ДнРНК образуются из межгенных областей геномов эукариот, характеризующихся тканеспецифической транскрипцией, а также из перекрывающихся и антисмысловых паттернов относительно примыкающих генов, которые они и регулируют (Arendt et al., 2017). Это позволяет им детерминировать разнообразие клеточных фенотипов, особенно в головном мозге (Lapp, Hunter, 2016), что может отражать роль транспозонов в данных процессах (Coufal et al., 2009; Baillie et al., 2011). Анализ секвенирования РНК с индукцией LTP (long-term potentiation) в зубчатой извилине крысы после высокочастотной стимуляции перфорантного пути показал положительную выраженную корреляцию динамической экспрессии днРНК с РЭ и белок-кодирующими генами (Maag et al., 2015).

В ряде научных работ продемонстрирована роль специфических днРНК в консолидации ДП. В экспериментах на грызунах обнаружено, что днРНК NEAT1 является эпигенетическим супрессором формирования ДП в гиппокампе (Butler et al., 2019). В нейронах гиппокампа определена повышенная экспрессия днРНК SLAMR под действием контекстуально-обусловленного страха. SLAMR транспортируется в дендриты посредством молекулярного мотора KIF5C и рекрутируется в синапс в ответ на стимуляцию. SLAMR модулирует активность белка CaMKII α ,

который играет важную роль в синаптической пластичности в синаптонейросомах (Espadas et al., 2023). С белком СаМКII взаимодействует также днРНК *Caip1*, которая управляет в гиппокампе фосфорилированием АМРА- и NMDA-рецепторов, влияя на пространственную память. При отсутствии *Caip1* происходит дисфункция синаптической пластичности в СА3-СА1 в гиппокампе, что свидетельствует о роли данной днРНК в регуляции ДП (Cui et al., 2022). Поскольку многие днРНК экспрессируются в головном мозге, они могут регулировать гены для ДП (Samaddar, Vnerjee, 2021).

Не менее 70 % микроРНК человека экспрессируются в головном мозге со специфическим паттерном активации микроРНК для каждой области (Chen, Qin, 2015). В нейронах гиппокампа индукция *Dicer* белком BDNF приводит к усиленному синтезу miR-7a, -7b, -7f, -9, -107, -124a, -125b, -132, -134, -143, -375, которые участвуют в регуляции памяти (Leal et al., 2014). Систематический обзор научной литературы показал повышение экспрессии miR-124, miR-134, miR-206, а также снижение экспрессии miR-9-3p, miR-92, miR-195 и кластера miR-183/96/182 при консолидации ДП (Гринкевич, 2020). MiR-124 и miR-12 способствуют формированию ранней фазы ДП (Michely et al., 2017). Поскольку микроРНК играют роль в нормальном формировании ДП, их патологическая экспрессия может влиять на развитие нейродегенеративных болезней с нарушением памяти, таких как болезнь Альцгеймера (БА). Проведенный в 2019 г. систематический обзор научной литературы показал посттранскрипционное регуляторное влияние специфических микроРНК на мРНК генов, участвующих в патогенезе БА. Выявлено, что с мРНК белка APP связываются miR-17, -655, -644, -323-3p, -153, -147, -20a. Ингибирующее влияние на α -секретазу ADAM10 оказывают miR-1306, -451, -181, -144, -107, -103, -9; на β -секретазу BACE1 – miR-101, -107, -384, -339-5p, -200b, -195, -186, -135a, -29a, -29b-1, -29c (Patel et al., 2019).

Роль ретроэлементов в консолидации долговременной памяти

О значении РЭ в формировании ДП свидетельствуют результаты экспериментальных работ независимых исследователей. Так, при ингибировании LINE1 в гиппокампе мышей определена роль РЭ в консолидации памяти за счет геномного мозаицизма. Для этого животных помещали на освещенную сторону, после чего разрешали перейти на темную сторону камеры, где на них воздействовали током. Память об обучении отражалась в увеличении латентности мыши при переходе на темную сторону камеры. Через 72 ч после введения в гиппокамп ингибитора обратной транскриптазы ламивудина ДП значительно ухудшалась (Vachiller et al., 2017). В другом исследовании контекстно-зависимой памяти о страхе, помимо доказательства значительного подавления ДП после введения ламивудина, была обнаружена экспрессия LINE1 в гиппокампе и префронтальной коре при воспоминании о страхе с помощью количественной ПЦР в реальном времени образцов гиппокампа и префронтальной коры (Zhang W.J. et al., 2021). Значительное количество транспозиций мобильных генетических элементов (более 200 на одну клетку) в связанных с памятью нейронах определено

также в головном мозге дрозофилы (Perrat et al., 2013). Результаты многих исследований, приведенных в обзоре, отражают корреляционные взаимосвязи и нуждаются в более прямом подтверждении влияния транспозонов на память, таких как одноклеточное секвенирование области гиппокампа и специфических зон коры головного мозга до и после тренировки долговременной памяти.

Согласно данным консорциумов ENCODE и FANTOM, активность транспозонов зависит от типа клеток и влияет на экспрессию соседних генов. Наибольшее значение мобильные генетические элементы имеют в регуляции работы головного мозга, обеспечивая адаптивные функции центральной нервной системы. В ответ на воздействие стероидов, эпигенетических и средовых факторов они изменяют работу нейромедиаторных систем для приспособления к меняющимся средовым условиям, в том числе при формировании ДП (Lapp, Hunter, 2016). Активированные РЭ играют регуляторную роль не только для НСК, но и в позднюю фазу дифференцировки нейронов (Muotri et al., 2010), управляя специфическим характером экспрессии генов в нейронах, расположенных в определенных областях головного мозга, благодаря чему формируется память (Singer et al., 2010). В гиппокампе мыши профили экспрессии SINE являются специфичными для типа клеток. При кратковременном воздействии нового стимула SINE активируются в зубчатых гранулярных нейронах с течением времени, сходным с таковым для белок-кодирующих генов (Linker et al., 2020).

Важную роль в развитии ДП играют LTR-РЭ. Белковый продукт гена *env* HERV активирует BDNF (brain-derived neurotrophic factor) (Huang et al., 2011), участвующий в синаптической передаче и ЛТР в гиппокампе и других областях головного мозга для формирования различных форм памяти (Leal et al., 2014). В эволюции одомашнивание LTR-РЭ привело к образованию генов, имеющих ключевое значение в ДП. Согласно компьютерному анализу (Campillos et al., 2006), подтвержденному филогенетическими исследованиями (Ashley et al., 2018; Pastuzyn et al., 2018), ген *Arc* (Activity-regulated cytoskeleton-associated protein) у человека произошел от ERV Ty3/gypsy. Белок *Arc* регулирует синаптическую пластичность в контроле сигнальных сетей при консолидации памяти. Транскрипты гена *Arc* транспортируются к синапсам дендрита, где из них синтезируется белок на рибосомах. Белок *Arc* формирует капсид, инкапсулирующий собственные мРНК. Образующие вирусоподобные структуры загружаются во внеклеточные везикулы и транспортируются к нейронам, передавая генетическую информацию и регуляторные сигналы по нейронным сетям, что необходимо для формирования ДП (Ashley et al., 2018; Pastuzyn et al., 2018).

От обратной транскриптазы ERV произошел белок Ppr8 – компонент сплайсосомы эукариот (Dlacić, Mushegian, 2011). В экспериментах на дрозофиле была показана ключевая роль Ppr8 в контроле экспрессии нейропептида FMRFa в нейронах (Cobeta et al., 2018). Возникший от обратной транскриптазы ретроэлементов белок TERT (Korera et al., 2011) регулирует формирование пространственной памяти посредством модуляции развития нейронов в гиппокампе (Zhou et al., 2017). От белка Gag ERV произошел взаимодействующий с ATXN2 и ATXN10 в стресс-

совых гранулах и внеклеточных везикулах белок PEG10, который регулирует миграцию нейронов при формировании ДП (Pandya et al., 2021). Белок Gag в эволюции стал также источником ССНС-типа белка цинковых пальцев (кодируется геном *SIRH11/ZCCHC16*). Делеция *SIRH11/ZCCHC16* в экспериментах на мышах вызывает аномальное поведение, связанное с когнитивными способностями, включая рабочую память (Kaneko-Ishino, Ishino, 2016). От гена *Gag* произошел ген *RTL1/PEG11*, экспрессируемый в головном мозге. У мышей с нокаутом отцовского аллеля (*Rtl1m^{+/p-}*) определено снижение памяти (Chou et al., 2022). Полученные данные о роли белков, произошедших от ERV, в формировании ДП свидетельствуют о потенциальном участии самих ERV в этих процессах.

Таким образом, сильная сторона гипотезы о роли транспозонов в формировании ДП – наличие прямых экспериментальных доказательств участия РЭ в данных процессах (Singer et al., 2010; Huang et al., 2011; Perrat et al., 2013; Leal et al., 2014; Lapp, Hunter, 2016; Bachiller et al., 2017; Zhang W.J. et al., 2021). Имеются и косвенные свидетельства значения мобильных генетических элементов в механизмах ДП, поскольку РЭ – эволюционные источники участвующих в формировании памяти белков Arc (Campillos et al., 2006; Ashley et al., 2018; Pastuzyn et al., 2018), Prp8 (Dlakić, Mushegian, 2011; Cobeta et al., 2018), TERT (Копера et al., 2011; Zhou et al., 2017), PEG10 (Pandya et al., 2021), ССНС-типа белка цинковых пальцев (Kaneko-Ishino, Ishino, 2016).

Транспозоны являются также источниками микроРНК (Wei et al., 2016) и длинных нкРНК (Johnson, Guigo, 2014), активно участвующих в эпигенетической регуляции ДП. Поэтому сильная сторона данной гипотезы – объяснение механизмов влияния средовых стимулов на эпигенетические факторы, так как в данных процессах РЭ служат эффективными посредниками, чувствительными не только к стрессовым, но и ко многим внешним и внутренним факторам, воспринимая информацию для адаптации организма (Мустафин, Хуснутдинова, 2019), что соответствует определению памяти (Ortega-de San Luis, Ryan, 2022). Более того, способность РЭ инсертировать в новые локусы генома, изменяя при этом экспрессию специфических генов, участвующих в формировании ДП, в отличие от гипотезы синаптической пластичности, объясняет долговременную консолидацию на уровне генома (Perrat et al., 2013; Bachiller et al., 2017; Zhang W.J. et al., 2021).

В пользу предложенной гипотезы говорит также большая скорость консолидации информации на уровне генома (по сравнению с возможным влиянием потенциала на синтез белков на рибосомах) за счет активации РЭ, так как транспозоны участвуют во множестве генных и эпигенетических сетей (в связи с наличием комплементарных последовательностей с произошедшими от них некодирующими РНК). Поэтому средовые стимулы, активирующие транспозоны, могут быстро отражаться на изменениях генных сетей, что достаточно для формирования долговременной памяти.

Возможным контраргументом роли транспозонов в формировании памяти может служить факт активации РЭ при старении, для которого характерно снижение когнитивных функций и памяти. Однако проведенный систематический

обзор научной литературы показал, что причина старения – патологическая активация РЭ (Mustafin, Khusnutdinova, 2018), тогда как для онтогенеза с деления зиготы и до достижения половозрелого состояния организма происходит видоспецифическая активация строго определенных транспозонов, в том числе в головном мозге (Мустафин, Хуснутдинова, 2018). В пользу этого утверждения свидетельствует патологическая активация РЭ при ассоциированных со старостью болезнях, характеризующихся нарушением долговременной памяти.

Взаимосвязь транспозонов с микроРНК при нарушениях памяти

Перспективы исследования взаимосвязи мобильных генетических элементов с эпигенетическими факторами в формировании ДП в норме и при патологии связаны с возможностью коррекции нарушений, так как эпигенетические изменения носят обратимый характер. Хотя экспрессия транспозонов необходима для консолидации памяти в норме, их патологическая активация является фактором развития нейродегенеративных болезней. В экспериментах на мышах, моделированных по БА, было показано нарушение ДП вследствие дерепрессии РЭ (El Hajjar et al., 2019). G-квадруплекс, происходящий от эволюционно-консервативных LINE1, подавляет экспрессию генов в нейронах при болезни Альцгеймера (Hanna et al., 2021). В головном мозге мышей тау-белки активируют ERV, повышая количество их ДНК-копий (Ramirez et al., 2022), а у пациентов с болезнью Альцгеймера деконденсация гетерохроматина и снижение уровней piwi и piРНК активируют HERV (Sun W. et al., 2018), LINE1 и Alu (Grundman et al., 2021).

Поскольку микроРНК также характеризуются изменением экспрессии при нормальном формировании ДП (Leal et al., 2014; Chen, Qin, 2015; Michely et al., 2017; Grinkevich, 2020) и при болезни Альцгеймера (Patel et al., 2019), эти изменения могут быть связаны с патологической активацией мобильных генетических элементов. Для подтверждения данного предположения нами проведен анализ научной литературы о взаимосвязи микроРНК с транспозонами при болезни Альцгеймера. С этой целью были изучены результаты работ об изменениях экспрессии произошедших от мобильных генетических элементов (согласно базе данных MDTE DB (Wei et al., 2016)) микроРНК при болезни Альцгеймера. В результате обнаружено 40 микроРНК, которые свидетельствуют о роли взаимосвязанных (за счет комплементарности нуклеотидных последовательностей) с транспозонами микроРНК в механизмах формирования памяти у человека в норме и при патологии. Для 24 из этих микроРНК описана функциональная значимость в головном мозге (см. таблицу).

Заключение

Исследование роли эпигенетических факторов в формировании ДП в норме и при патологии перспективно в связи с обратимостью происходящих под их влиянием изменений и возможностью воздействия на них с помощью микроРНК. Наиболее вероятные драйверы эпигенетической регуляции генов при формировании памяти – мобильные генетические элементы, высокочувствительные сенсоры

Ассоциация с болезнью Альцгеймера произошедших от транспозонов микроРНК

микроРНК	Источник микроРНК	Изменение экспрессии микроРНК при болезни Альцгеймера (литературный источник) (↑ – повышение, ↓ – снижение)	Роль микроРНК в головном мозге (литературный источник)
miR-1202	LINE1	↑ (Henriques et al., 2020)	Ингибирует <i>Rab1a</i> и сигнальные пути TLR4/NFκB (Song et al., 2020)
miR-1246	ERVL	↑ (Guo et al., 2017)	Н. д.
miR-1271	LINE2	↓ (Majumder et al., 2021)	Взаимодействует с мРНК рецепторов тирозинкиназы ALK и RYK (Majumder et al., 2021)
miR-151	LINE2	↑ (Satoh et al., 2015)	Регулирует память в гиппокампе (Xu X.F. et al., 2019; Ryan B. et al., 2017)
miR-192	LINE2	↓ (Qin et al., 2022)	Воздействует на сигнальный путь TGF-β1 (Tang et al., 2019)
miR-211	LINE2	↑ (Sierksma et al., 2018; Li et al., 2021)	Регулирует миграцию и дифференцировку нейронов (Mainigi et al., 2016)
miR-224	MER135	↓ (Sun X. et al., 2023)	Ингибирует инфламмасому NLRP3 (Sun X. et al., 2023), регулирует NPAS4, участвующий в ДП (Bersten et al., 2014)
miR-28	LINE 2	↑ (Hong et al., 2017; Zhao et al., 2020)	Н. д.
miR-31	LINE2	↓ (Barros-Viegas et al., 2020)	Регулирует LTP (Parsons et al., 2012)
miR-3199	LINE2	↓ (Sun C. et al., 2021)	Участвует в регуляции экспрессии бета-амилоида (Sun C. et al., 2021)
miR-320c	LINE2	↑ (Raheja et al., 2018; Boese et al., 2016)	Н. д.
miR-3200	ERV-L	↓ (Satoh et al., 2015)	Н. д.
miR-325	LINE2	↓ (Barak et al., 2013)	Ингибирует экспрессию белка томозина (нарушает синаптическую пластичность в гиппокампе (Barak et al., 2013))
miR-326	hAT-Tip100	↑ (Cai et al., 2017)	Регулирует гены, участвующие в синаптической пластичности (Cohen et al., 2014), в ответ на BDNF снижает экспрессию Arc (Wibrand et al., 2012)
miR-335	SINE	↑ (Bottero, Potashkin, 2019)	Модулирует синаптическую пластичность и пространственную память в гиппокампе (Capitano et al., 2017)
miR-340	TcMar	↓ (Tan X. et al., 2020)	Н. д.
miR-342	SINE	↓ (Dakterzada et al., 2021)	Регулирует фермент, расщепляющий белок-предшественник амилоида (BACE1) (Dong et al., 2022)
miR-3646	SINE	↑ (Lu L. et al., 2021)	Н. д.
miR-378a	SINE	↑ (Dong et al., 2021)	Ингибирует ген <i>EZH2</i> , регулируя выработку провоспалительных цитокинов (Weng et al., 2023)
miR-384	LINE/Dong-R4	↑ (Samadian et al., 2021)	Участвует в поддержании LTP (Gu et al., 2015)
miR-4286	LTR/ERVL	↓ (Henriques et al., 2020)	Н. д.
miR-4422	LTR/Gypsy	↓ (Hajjri et al., 2020)	Н. д.
miR-4487	LINE1	↓ (Hu et al., 2018)	Подавляет индуцированный бета-амилоидом апоптоз (Hu et al., 2018)
miR-4504	LINE1	↑ (Eysert et al., 2021)	Ингибирует взаимодействующий с APP ген <i>FERMT2</i> (Eysert et al., 2021)
miR-4772	LINE1	↓ (Lugli et al., 2015)	Н. д.
miR-495	ERVL	↑ (Yuen et al., 2021)	Участвует в формировании ДП в гиппокампе (Puig-Parnau et al., 2020)
miR-502	LINE2	↓ (Satoh et al., 2015)	Н. д.
miR-511	LINE1	↓ (Wang et al., 2023)	Регулирует дифференцировку нейронов за счет ингибирования гена <i>FKBP5</i> (Zheng et al., 2016)
miR-517	SINE/Alu	↑ (Schipper et al., 2007)	Н. д.
miR-545	LINE2	↓ (Cosin-Tomás et al., 2017)	Н. д.
miR-566	SINE/Alu	↑ (Yaqub et al., 2023)	Н. д.
miR-576	LINE1	↓ (Liu et al., 2014; Xu X. et al., 2022)	Н. д.
miR-582	LINE/CR1	↓ (Eysert et al., 2021)	Подавляет экспрессию <i>FERMT2</i> (Eysert et al., 2021)

Окончание таблицы

микроРНК	Источник микроРНК	Изменение экспрессии микроРНК при болезни Альцгеймера (литературный источник) (↑ – повышение, ↓ – снижение)	Роль микроРНК в головном мозге (литературный источник)
miR-603	TcMar	↑ (Zhang C. et al., 2016)	Н. д.
miR-6087	LINE1	↓ (Lau et al., 2013)	Н. д.
miR-619	LINE1	↓ (Baek et al., 2021)	Регулирует гены циркадных ритмов <i>PPP1CB</i> , <i>PPP1CC</i> , <i>CREBBP</i> , <i>HELZ2</i> , <i>NCOA1</i> , <i>TBL1X</i> (Baek et al., 2021)
miR-659	LINE2	↓ (Lugli et al., 2015)	Ингибирует ген програнулина (<i>GRN</i>) (Pisopo et al., 2016)
miR-664	LINE1	↓ (Schonrock et al., 2010)	Связывается с 3'UTR мРНК гена <i>NMDAR1</i> , стимулирующего гонадолиберин (Ju et al., 2019)
miR-708	LINE2	↓ (Rahman et al., 2020; Di Palo et al., 2022)	Регулирует синтез неронатина (Vatsa et al., 2019)
miR-885	SINE/MIR	↓ (Tan L. et al., 2014)	Ингибирует экспрессию гена <i>KREMEN1</i> (Pan et al., 2022)

Примечание. Н. д. – нет данных.

генома к средовым и внутренним воздействиям. Об этом свидетельствует сохранение ДП при полном устранении синаптических связей. Транспозоны консолидируют память на уровне ядерной ДНК за счет запрограммированного паттерна их активации и транспозиций. Анализ научной литературы позволил найти доказательства роли мобильных генетических элементов и взаимосвязанных с ними днРНК и микроРНК в формировании памяти в норме и патологии. При болезни Альцгеймера определены изменения экспрессии 40 произошедших от транспозонов микроРНК, источники большинства из которых – ретроэлементы (для 24 микроРНК – LINE, для 7 – SINE, для 5 – ERV).

Можно предположить, что выявленные нами микроРНК в перспективе могут стать объектами и инструментами для регуляции активности мобильных генетических элементов в головном мозге. Предложенная гипотеза роли ретроэлементов в формировании долговременной памяти объясняет недостающие звенья теории синаптической пластичности, поскольку активированные транспозоны формируют инсерции в специфические локусы генома, изменяющие экспрессию участвующих в развитии памяти генов, что объясняет консолидацию долговременной памяти на уровне ядерного кодирования.

Список литературы / References

- Гринкевич Л.Н. Роль микроРНК в обучении и долговременной памяти. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2020;24(8): 885-896. DOI 10.18699/VJ20.687
- [Grinkevich L.N. The role of microRNAs in learning and long-term memory. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Seleksii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2020;24(8):885-896. DOI 10.18699/VJ20.687 (in Russian)]
- Мунин В.А., Оленко Е.С. Теории механизмов формирования памяти. *Психосоматические и интегративные исследования*. 2022;8(2):3
- [Munin V.A., Olenko E.S. Theories of memory formation mechanisms. *Psykhosomaticheskiye i Integrativnye Issledovaniya = Psychosomatic and Integrative Research*. 2022;8(2):3 (in Russian)]
- Мустафин Р.Н., Хуснутдинова Э.К. Некодирующие части генома как основа эпигенетической наследственности. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2017;21(6):742-749. DOI 10.18699/VJ17.30-0
- [Mustafin R.N., Khusnutdinova E.K. Non-coding parts of genomes as the basis of epigenetic heredity. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Seleksii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2017;21(6): 742-749. DOI 10.18699/VJ17.30-0 (in Russian)]
- Мустафин Р.Н., Хуснутдинова Э.К. Роль транспозонов в эпигенетической регуляции онтогенеза. *Онтогенез*. 2018;49(2):69-90. DOI 10.7868/S0475145018020015
- [Mustafin R.N., Khusnutdinova E.K. The role of transposons in epigenetic regulation of ontogenesis. *Russ. J. Dev. Biol.* 2018;49(2): 61-78. DOI 10.1134/S1062360418020066]
- Мустафин Р.Н., Хуснутдинова Э.К. Стресс-индуцированная активация транспозонов в экологическом морфогенезе. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2019;23(4):380-389. DOI 10.18699/VJ19.506
- [Mustafin R.N., Khusnutdinova E.K. The role of transposable elements in the ecological morphogenesis under influence of stress. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Seleksii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2019;23(4):380-389. DOI 10.18699/VJ19.506 (in Russian)]
- Arendt T., Ueberham U., Janitz M. Non-coding transcriptome in brain aging. *Aging*. 2017;9(9):1943-1944. DOI 10.18632/aging.101290
- Ashley J., Cody B., Lucia D., Fradkin L.G., Budnik V., Thomson T. Retrovirus-like Gag protein Arc1 binds RNA and traffics across synaptic boutons. *Cell*. 2018;172(1-2):262-274. DOI 10.1016/j.cell.2017.12.022
- Bachiller S., Del-Pozo-Martín Y., Carrion A.M. L1 retrotransposition alters the hippocampal genomic landscape enabling memory formation. *Brain Behav. Immun*. 2017;64:65-70. DOI 10.1016/j.bbi.2016.12.018
- Baek S.J., Ban H.J., Park S.M., Lee B., Choi Y., Baek Y., Lee S., Cha S. Circulating microRNAs as potential diagnostic biomarkers for poor sleep quality. *Nat. Sci. Sleep*. 2021;13:1001-1012. DOI 10.2147/NSS.S311541
- Baillie J.K., Barnett M.W., Upton K.R., Gerhardt D.J., Richmond T.A., De Sapio F., Brennan P.M., Rizzu P., Smith S., Fell M., Talbot R.T., Gustincich S., Freeman T.C., Mattick J.S., Hume D.A., Heutink P., Carninci P., Jeddelloh J.A., Faulkner G.J. Somatic retrotransposition alters the genetic landscape of the human brain. *Nature*. 2011; 479(7374):534-537. DOI 10.1038/nature10531
- Barak B., Shvarts-Serebro I., Modai S., Gilam A., Okun E., Michaelson D.M., Mattson M.P., Shomron N., Ashery U. Opposing actions of environmental enrichment and Alzheimer's disease on the expression of hippocampal microRNA in mouse models. *Transl. Psychiatry*. 2013;3(9):e304. DOI 10.1038/tp.2013.77
- Barros-Viegas A.T., Carmona V., Ferreira E., Guedes J., Cardoso A.M., Cunha P., de Almeida L.P., de Oliveira C.R., de Magalhães J.P.,

- Peca J., Cardoso A.L. 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;19:1219-1236. DOI 10.1016/j.omtn.2020.01.010
- 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;1839(1):13-24. DOI 10.1016/j.bbagr. 2013.11.004
- Boese A.S., Saba R., Campbell K., Majer A., Medina S., Burton L., Booth T.F., Chong P., Westmacott G., Dutta S.M., Saba J.A., Booth S.A. MicroRNA abundance is altered in synaptoneurosomes during prion disease. *Mol. Cell. Neurosci*. 2016;71:13-24. DOI 10.1016/j.mcn.2015.12.001
- 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;20(21):5403. DOI 10.3390/ijms20215403
- Butler A.A., Johnston D.R., Kaur S., Lubin F.D. Long noncoding RNA NEAT1 mediates neuronal histone methylation and age-related memory impairment. *Sci. Signal*. 2019;12(588):eaaw9277. DOI 10.1126/scisignal.aaw9277
- Buurstede J.C., van Weert L.T.C.M., Coucci P., Gentenaar M., Viho E.M.G., Koorneef L.L., Schoonderwoerd R.A., Lanooij S.D., Moustakas I., Balog J., Mei H., Kielbasa S.M., Campolongo P., Roozendaal B., Meijer O.C. Hippocampal glucocorticoid target genes associated with enhancement of memory consolidation. *Eur. J. Neurosci*. 2022;55(9-10):2666-2683. DOI 10.1111/ejn.15226
- Cai Y., Sun Z., Jia H., Luo H., Ye X., Wu Q., Xiong Y., Zhang W., Wan J. *Rpph1* upregulates CDC42 expression and promotes hippocampal neuron dendritic spine formation by competing with miR-330-5p. *Front. Mol. Neurosci*. 2017;10:27. DOI 10.3389/fnmol.2017.00027
- Campillos M., Doerks T., Shah P.K., Bork P. Computational characterization of multiple Gag-like human proteins. *Trends Genet*. 2006; 22(11):585-589. DOI 10.1016/j.tig.2006.09.006
- Capitano F., Camon J., Licursi V., Ferretti V., Maggi L., Scianni M., Vecchio G.D., Rinaldi A., Mannironi C., Limatola C., Presutti C., Mele A. MicroRNA-335-5p modulates spatial memory and hippocampal synaptic plasticity. *Neurobiol. Learn. Mem*. 2017;139:63-68. DOI 10.1016/j.nlm.2016.12.019
- Chalartpet K., Pin-On P., Aporntewan C., Patchsung M., Ingrungruengler P., Israsena N., Mutirangura A. Argonaute 4 as an effector protein in RNA-directed DNA methylation in human cells. *Front. Genet*. 2019;10:645. DOI 10.3389/fgene.2019.00645
- Chen S., Cai D., Pearce K., Sun P.Y., Roberts A.C., Glanzman D.L. Reinstatement of long-term memory following erasure of its behavioral and synaptic expression in *Aplysia*. *eLife*. 2014;3:e03896. DOI 10.7554/eLife.03896
- Chen W., Qin C. General hallmarks of microRNAs in brain evolution and development. *RNA Biol*. 2015;12(7):701-708. DOI 10.1080/15476286.2015.1048954
- Chesnokova E., Beletskiy A., Kolosov P. The role of transposable elements of the human genome in neuronal function and pathology. *Int. J. Mol. Sci*. 2022;23(10):5847. DOI 10.3390/ijms23105847
- Chou M.Y., Hu M.C., Chen P.Y., Hsu C.L., Lin T.Y., Tan M.J., Lee C.Y., Kuo M.F., Huang P.H., Wu V.C., Yang S.H., Fan P.C., Huang H.Y., Akbarian S., Loo T.H., Stewart C.L., Huang H.P., Gau S.S., Huang H.S. 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;31(18): 3161-3180. DOI 10.1093/hmg/ddac110
- Cobeta I.M., Stadler C.B., Li J., Yu P., Thor S., Benito-Sipos J. Specification of *Drosophila* neuropeptidergic neurons by the splicing component *brr2*. *PLoS Genet*. 2018;14(8):e1007496. DOI 10.1371/journal.pgen.1007496
- 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; 369(1652):20130509. DOI 10.1098/rstb.2013.0509
- Cosin-Tomás M., Antonell A., Lladó A., Alcolea D., Fortea J., Ezquerro M., Lleó A., Martí M.J., Pallás M., Sanchez-Valle R., Mollinedo J.L., Sanfeliu C., Kaliman P. Plasma miR-34a-5p and miR-545-3p as early biomarkers of Alzheimer's disease: potential and limitations. *Mol. Neurobiol*. 2017;54(7):5550-5562. DOI 10.1007/s12035-016-0088-8
- Coufal N.G., Garcia-Perez J.L., Peng G.E., Yeo G.W., Mu Y., Lovci M.T., Morell M., O'Shea K.S., Moran J.V., Gage F.H. L1 retrotransposition in human neural progenitor cells. *Nature*. 2009; 460(7259):1127-1131. DOI 10.1038/nature08248
- Cui X., Zhang R., Yang Y., Wu E., Tang Y., Zhao Z., Li C., Yang L., Teng X., Ye Y., Cui Y., Xu F., Su Z., Wang D., Zhang D., Yang Y., Sun J., Luo J., Zhang S., Chen R., Xi J.J. Identification and characterization of long non-coding RNA *Carip* in modulating spatial learning and memory. *Cell. Rep*. 2022;38(8):110398. DOI 10.1016/j.celrep.2022.110398
- Dakterzada F., Benitez I.D., Targa A., Llado A., Torres G., Romero L., de Gonzalo-Calvo D., Moncusi-Moix A., Tort-Merino A., Huerto R., Sánchez-de-la-Torre M., Barbé F., Piñol-Ripoll G. 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;13:705989. DOI 10.3389/fnagi.2021.705989
- Di Palo A., Siniscalchi C., Crescente G., De Leo I., Fiorentino A., Pacifico S., Russo A., Potenza N. Effect of cannabidiolic acid, *N*-transcannabicyclamide and cannabidiol B from hemp seeds on microRNA expression in human neural cells. *Curr. Issues Mol. Biol*. 2022; 44(10):5106-5116. DOI 10.3390/cimb44100347
- Dlacić M., Mushegian A. Prp8, the pivotal protein of the spliceosomal catalytic center, evolved from a retroelement - encoded reverse transcriptase. *RNA*. 2011;17(5):799-808. DOI 10.1261/ma.2396011
- Dong Z., Gu H., Guo Q., Liang S., Xue J., Yao F., Liu X., Li F., Liu H., Sun L., Zhao K. Profiling of serum exosome miRNA reveals the potential of a miRNA panel as diagnostic biomarker for Alzheimer's disease. *Mol Neurobiol*. 2021;58(7):3084-3094. DOI 10.1007/s12035-021-02323-y
- Dong Z., Gu H., Guo Q., Liu X., Li F., Liu H., Sun L., Ma H., Zhao K. Circulating small extracellular vesicle-derived miR-342-5p ameliorates beta-amyloid formation via targeting beta-site APP cleaving enzyme 1 in Alzheimer's disease. *Cells*. 2022;11(23):3830. DOI 10.3390/cells11233830
- El Hajjar J., Chato W., Hanna R., Nkanza P., Tetrault N., Tse Y.C., Wong T.P., Abdouh M., Bernier G. Heterochromatic genome instability and neurodegeneration sharing similarities with Alzheimer's disease in old *Bmi1*^{+/-} mice. *Sci. Rep*. 2019;9(1):594. DOI 10.1038/s41598-018-37444-3
- Espadas I., Wingfield J., Grinman E., Ghosh I., Chanda K., Nakahata Y., Bauer K., Raveendra B., Kiebler M., Yasuda R., Rangaraju V., Puthanveetil S. *SLAMF8*, a synaptically targeted lncRNA, facilitates the consolidation of contextual fear memory. *Res. Sq. [Preprint]*. 2023;rs.3.rs-2489387. DOI 10.21203/rs.3.rs-2489387/v1
- Eysert F., Coulon A., Boscher E., Vreulx A.C., Flaig A., Mendes T., Hughes S., Grenier-Boley B., Hanouille X., Demiautte F., Bauer C., Martinen M., Takalo M., Amouyel P., Desai S., Pike I., Hiltunen M., Chécler F., Farinelli M., Delay C., Malmanche N., Hébert S.S., Dumont J., Kilinc D., Lambert J., Chapuis J. Alzheimer's genetic risk factor *FERMT2* (Kindlin-2) controls axonal growth and synaptic plasticity in an APP-dependent manner. *Mol. Psychiatry*. 2021; 26(10):5592-5607. DOI 10.1038/s41380-020-00926-w
- 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;16(9):e0251611. DOI 10.1371/journal.pone.0251611
- Gu Q.H., Yu D., Hu Z., Liu X., Yang Y., Luo Y., Zhu J., Li Z. miR-26a and miR-384-35p are required for LTP maintenance and spine enlargement. *Nat. Commun*. 2015;6:6789. DOI 10.1038/ncomms7789
- Guo R., Fan G., Zhang J., Wu C., Du Y., Ye H., Li Z., Wang L., Zhang Z., Zhang L., Zhao Y., Lu Z. A 9-microRNA signature in serum serves as a noninvasive biomarker in early diagnosis of Alzheimer's disease. *PLoS One*. 2015;10(12):e0141111. DOI 10.1371/journal.pone.0141111

- heimer's disease. *J. Alzheimers Dis.* 2017;60(4):1365-1377. DOI 10.3233/JAD-170343
- Hajjri S.N., Sadigh-Eteghad S., Mehrpour M., Moradi F., Shanebandi D., Mehdizadeh M. Beta-amyloid-dependent mirnas as circulating biomarkers in Alzheimer's disease: a preliminary report. *J. Mol. Neurosci.* 2020;70(6):871-877. DOI 10.1007/s12031-020-01511-0
- Hanna R., Flamier A., Barabino A., Bernier G. G-quadruplexes originating from evolutionary conserved L1 elements interfere with neuronal gene expression in Alzheimer's disease. *Nat. Commun.* 2021; 12(1):1828. DOI 10.1038/s41467-021-22129-9
- Hegde A.N., Smith S.G. Recent developments in transcriptional and translational regulation underlying long-term synaptic plasticity and memory. *Learn. Mem.* 2019;26(9):307-317. DOI 10.1101/lm.048769.118
- Henriques A.D., Machado-Silva W., Leite R.E.P., Suemoto C.K., Leite K.R.M., Srougi M., Pereira A.C., Jacob-Filho W., Nóbrega O.T.; Brazilian Aging Brain Study Group. Genome-wide profiling and predicted significance of post-mortem brain microRNA in Alzheimer's disease. *Mech. Ageing Dev.* 2020;191:111352. DOI 10.1016/j.mad.2020.111352
- 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;59(4):1449-1458. DOI 10.3233/JAD-170156
- Honson D.D., Macfarlan T.S. A lncRNA-like role for LINE1s in development. *Dev. Cell.* 2018;46(20):132-134. DOI 10.1016/j.devcel.2018.06.022
- Hu L., Zhang R., Yuan Q., Gao Y., Yang M.Q., Zhang C., Huang J., Sun Y., Yang W., Yang J.Y., Min Z.L., Cheng J., Deng Y., Hu X. 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;12(Suppl. 7):119. DOI 10.1186/s12918-018-0633-3
- Huang W., Li S., Hu Y.M., Yu H., Luo F., Zhang Q., Zhu F. 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;37(5):988-1000. DOI 10.1093/schbul/sbp166
- Jarome T.J., Lubin F.D. Epigenetic mechanisms of memory formation and reconsolidation. *Neurobiol. Learn. Mem.* 2014;115:116-127. DOI 10.1016/j.nlm.2014.08.002
- Johnson R., Guigo R. The RIDL hypothesis: transposable elements as functional domains of long noncoding RNAs. *RNA.* 2014;20(7): 959-976. DOI 10.1261/rna.044560.114
- Ju M., Yang L., Zhu J., Chen Z., Zhang M., Yu J., Tian Z. MiR-664-2 impacts pubertal development in a precocious-puberty rat model through targeting the NMDA receptor-1 β . *Biol. Reprod.* 2019; 100(6):1536-1548. DOI 10.1093/biolre/iox044
- Kaltschmidt B., Kaltschmidt C. NF-KappaB in long-term memory and structural plasticity in the adult mammalian brain. *Front. Mol. Neurosci.* 2015;8:69. DOI 10.3389/fnmol.2015.00069
- Kaneko-Ishino T., Ishino F. Evolution of brain functions in mammals and LTR retrotransposon-derived genes. *Virus.* 2016;66(1):11-20. DOI 10.2222/jsv.66.11
- Kopera H.C., Moldovan J.B., Morrish T.A., Garcia-Perez J.L., Moran J.V. Similarities between long interspersed element-1 (LINE-1) reverse transcriptase and telomerase. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2011;108(51):20345-20350. DOI 10.1073/pnas.1100275108
- Kurnosov A.A., Ustyugova S.V., Nazarov V.I., Minervina A.A., Komkov A.Y., Shugay M., Pogorelyy M.V., Khodosevich K.V., Mamedov I.Z., Lebedev Y.B. The evidence for increased L1 activity in the site of human adult brain neurogenesis. *PLoS One.* 2015;10(2): e0117854. DOI 10.1371/journal.pone.0117854
- Lapp H.E., Hunter R.G. The dynamic genome: transposons and environmental adaptation in the nervous system. *Epigenomics.* 2016; 8(2):237-249. DOI 10.2217/epi.15.107
- Lau P., Bossers K., Janky R., Salta E., Frigerio C.S., Barbash S., Rothman R., Sierksma A.S., Thathiah A., Greenberg D., Papadopoulos A.S., Achsel T., Ayoubi T., Soreq H., Verhaagen J., Swaab D.F., Aerts S., Strooper B.D. Alteration of the microRNA network during the progression of Alzheimer's disease. *EMBO Mol. Med.* 2013; 5(10):1613-1634. DOI 10.1002/emmm.201201974
- Leal G., Comprido D., Duarte C.B. BDNF-induced local protein synthesis and synaptic plasticity. *Neuropharmacology.* 2014;76(Pt. C): 639-656. DOI 10.1016/j.neuropharm.2013.04.005
- Levine R.B. Changes in neuronal circuits during insect metamorphosis. *J. Exp. Biol.* 1984;112:27-44. DOI 10.1242/jeb.112.1.27
- Li L., Miao M., Chen J., Liu Z., Li W., Qiu Y., Xu S., Wang Q. Role of Ten eleven translocation-2 (Tet2) in modulating neuronal morphology and cognition in a mouse model of Alzheimer's disease. *J. Neurochem.* 2021;157(4):993-1012. DOI 10.1111/jnc.15234
- Linker S.B., Randolph-Moore L., Kottlilil K., Qiu F., Jaeger B.N., Barron J., Gage F.H. Identification of bona fide B2 SINE retrotransposon transcription through single-nucleus RNA-seq of the mouse hippocampus. *Genome Res.* 2020;30(11):1643-1654. DOI 10.1101/gr.262196.120
- Lipsky R.H. Epigenetic mechanisms regulating learning and long-term memory. *Int. J. Dev. Neurosci.* 2013;31(6):353-358. DOI 10.1016/j.ijdevneu.2012.10.110
- Liu Q.Y., Chang M.N.V., Lei J.X., Koukiekolo R., Smith B., Zhang D., Ghribi O. Identification of microRNAs involved in Alzheimer's progression using a rabbit model of the disease. *Am. J. Neurodegener. Dis.* 2014;3(1):33-44
- Lu L., Dai W., Zhu X., Ma T. Analysis of serum miRNAs in Alzheimer's disease. *Am. J. Alzheimers Dis. Other Dement.* 2021;36: 15333175211021712. DOI 10.1177/15333175211021712
- Lu X., Sachs F., Ramsay L., Jacques P.E., Göke J., Bourque G., Ng H.H. The retrovirus HERVH is a long noncoding RNA required for human embryonic stem cell identity. *Nat. Struct. Mol. Biol.* 2014; 21(4):423-425. DOI 10.1038/nsmb.2799
- Lugli G., Cohen A.M., Bennett D.A., Shah R.C., Fields C.J., Hernandez A.G., Smalheiser N.R. Plasma exosomal miRNAs in persons with and without Alzheimer disease: altered expression and prospects for biomarkers. *PLoS One.* 2015;10(10):e0139233. DOI 10.1371/journal.pone.0139233
- Maag J.L.V., Panja D., Sporild I., Patil S., Koczorowski D.C., Bramham C.R., Dinger M.E., Wibrand K. Dynamic expression of long noncoding RNAs and repeat elements in synaptic plasticity. *Front. Neurosci.* 2015;9:351. DOI 10.3389/fnins.2015.00351
- Mager D.L., Stoye J.P. Mammalian endogenous retroviruses. *Microbiol. Spectr.* 2014;3(1):MDNA3-0009-2014. DOI 10.1128/microbiolspec.MDNA3-0009-2014
- Mainigi M., Rosenzweig J.M., Lei J., Mensah V., Thomaier L., Talbot Jr. C.C., Olalere D., Ord T., Rozzah R., Johnston M., Burd I. Peri-implantation hormonal milieu: elucidating mechanisms of adverse neurodevelopmental outcomes. *Reprod. Sci.* 2016;23(6):785-794. DOI 10.1177/1933719115618280
- Majumder P., Chanda K., Das D., Singh B.K., Charkrabarti P., Jana N.R., Mukhopadhyay D. A nexus of miR-1271, PAX4 and ALK/Ryk influences the cytoskeletal architectures in Alzheimer's disease and type 2 diabetes. *Biochem. J.* 2021;478(17):3297-3317. DOI 10.1042/BCJ20210175
- Michely J., Kraft S., Muller U. miR-12 and miR-124 contribute to defined early phases of long-lasting and transient memory. *Sci. Rep.* 2017;7(1):7910. DOI 10.1038/s41598-017-08486-w
- Miller C.A., Gavin C.F., White J.A., Parrish R.R., Honasoge A., Yancey C.R., Rivera I.M., Rubio M.D., Rumbaugh G., Sweatt J.D. Cortical DNA methylation maintains remote memory. *Nat. Neurosci.* 2010;13(6):664-666. DOI 10.1038/nn.2560
- Muotri A.R., Chu V.T., Marchetto M.C., Deng W., Moran J.V., Gage F.H. Somatic mosaicism in neuronal precursor cells mediated by L1 retrotransposition. *Nature.* 2005;435(7044):903-910. DOI 10.1038/nature03663
- Muotri A.R., Marchetto M.C., Coufal N.G., Oefner R., Yeo G., Nankashima K., Gage F.H. L1 retrotransposition in neurons is modulated by MeCP2. *Nature.* 2010;468(7322):443-446. DOI 10.1038/nature09544

- Mustafin R.N., Khusnutdinova E.K. Epigenetic hypothesis of the role of peptides in aging. *Adv. Gerontol.* 2018;8(3):200-209. DOI 10.1134/S2079057018030128
- Noyes N.C., Phan A., Davis R.L. Memory suppressor genes: Modulating acquisition, consolidation, and forgetting. *Neuron.* 2021;109(20):3211-3227. DOI 10.1016/j.neuron.2021.08.001
- Ortega-de San Luis C., Ryan T.J. Understanding the physical basis of memory: Molecular mechanisms of the engram. *J. Biol. Chem.* 2022;298(5):101866. DOI 10.1016/j.jbc.2022.101866
- Pan W., Hu Y., Wang L., Jing L. Circ_0003611 acts as a miR-885-5p sponge to aggravate the amyloid- β -induced neuronal injury in Alzheimer's disease. *Metab. Brain Dis.* 2022;37(4):961-971. DOI 10.1007/s11011-022-00912-x
- Pandya N.J., Wang C., Costa V., Lopatta P., Meier S., Zampeta F.I., Punt A.M., Mientjes E., Grossen P., Distler T., Tzouros M., Martí Y., Banfai B., Patsch C., Rasmussen S., Hoener M., Berrera M., Krenner T., Dunkley T., Ebeling M., Distel B., Elgersma Y., Jagasia R. Secreted retrovirus-like GAG-domain-containing protein PEG10 is regulated by UBE3A and is involved in Angelman syndrome pathophysiology. *Cell Rep. Med.* 2021;2(8):100360. DOI 10.1016/j.xcrm.2021.100360
- Parsons M.J., Grimm C., Paya-Cano J.L., Fernandes C., Liu L., Phillip V.M., Chesler E.J., Niefeld W., Lehrach H., Schalkwyk L.C. Genetic variation in hippocampal microRNA expression differences in C57BL/6 J X DBA/2 J (BXD) recombinant inbred mouse strains. *BMC Genomics.* 2012;13:476. DOI 10.1186/1471-2164-13-476
- Pastuzyn E.D., Day C.E., Kearns R.B., Kyrke-Smith M., Taibi A.V., McCormick J., Yoder N., Belnap D.M., Erlendsson S., Morado D.R., Briggs J.A.G., Feschotte C., Shepherd J.D. The neuronal gene *Arc* encodes a repurposed retrotransposon Gag protein that mediates intercellular RNA transfer. *Cell.* 2018;172(1-2):275-288.e18. DOI 10.1016/j.cell.2017.12.024
- Patel A.A., Ganepola G.A.P., Rutledge J.R., Chang D.H. The potential role of dysregulated miRNAs in Alzheimer's disease pathogenesis and progression. *J. Alzheimers Dis.* 2019;67(4):1123-1145. DOI 10.3233/JAD-181078
- Perrat P.N., DasGupta S., Wang J., Theurkauf W., Weng Z., Rosbash M., Waddell S. Transposon-driven genomic heterogeneity in the *Drosophila* brain. *Science.* 2013;340(6128):91-95. DOI 10.1126/science.1231965
- Pisopo P., Albani D., Castellano A.E., Forloni G., Confaloni A. Frontotemporal lobar degeneration and microRNAs. *Front. Aging Neurosci.* 2016;8:17
- Puig-Parnau I., Garcia-Brito S., Faghihi N., Gubern C., Aldavert-Vera L., Segura-Torres P., Huguet G., Kadar E. Intracranial self-stimulation modulates levels of SIRT1 protein and neural plasticity-related microRNAs. *Mol. Neurobiol.* 2020;57(6):2551-2562. DOI 10.1007/s12035-020-01901-w
- Qin Z., Han X., Ran J., Guo S., Lv L. Exercise-mediated alteration of miR-192-5p is associated with cognitive improvement in Alzheimer's disease. *Neuroimmunomodulation.* 2022;29(1):36-43. DOI 10.1159/000516928
- Raheja R., Regev K., Healy B.C., Mazzola M.A., Beynon V., Von Glehn F., Paul A., Diaz-Cruz C., Gholipour T., Glanz B.I., Kivisakk P., Chitnis T., Weiner H.L., Berry J.D., Gandhi R. Correlating serum microRNAs and clinical parameters in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve.* 2018;58(2):261-269. DOI 10.1002/mus.26106
- Rahman M.R., Islam T., Zaman T., Shahjaman M., Karim M.R., Huq F., Quinn J.M.W., Holsinger R.M.D., Gov E., Moni M.A. Identification of molecular signatures and pathways to identify novel therapeutic targets in Alzheimer's disease: Insights from a systems biomedicine perspective. *Genomics.* 2020;112(2):1290-1299. DOI 10.1016/j.ygeno.2019.07.018
- Ramirez P., Zuniga G., Sun W., Beckmann A., Ochoa E., DeVos S.L., Hyman B., Chiu G., Roy E.R., Cao W., Orr M., Buggia-Prevot V., Ray W.J., Frost B. Pathogenic tau accelerates aging-associated activation of transposable elements in the mouse central nervous system. *Prog. Neurobiol.* 2022;208:102181. DOI 10.1016/j.pneurobio.2021.102181
- Ramsay L., Marchetto M.C., Caron M., Chen S.H., Busche S., Kwan T., Pastinen T., Gage F.H., Bourque G. Conserved expression of transposon-derived non-coding transcripts in primate stem cells. *BMC Genomics.* 2017;18(1):214-226. DOI 10.1186/s12864-017-3568-y
- Rodic N., Burns K.H. Long interspersed element-1 (LINE-1): passenger or driver in human neoplasms. *PLoS Genetics.* 2013;9(3):e1003402. DOI 10.1371/journal.pgen.1003402
- 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;12(1):e0170407. DOI 10.1371/journal.pone.0170407
- Ryan T.J., Roy D.S., Pignatelli M., Arons A., Tonegawa S. Memory. Engram cells retain memory under retrograde amnesia. *Science.* 2015;348(6238):1007-1013. DOI 10.1126/science.aaa5542
- Samaddar S., Banejee S. Far from the nuclear crowd: Cytoplasmic lncRNA and their implications in synaptic plasticity and memory. *Neurobiol. Learn. Mem.* 2021;185:107522. DOI 10.1016/j.nlm.2021.107522
- Samadian M., Gholipour M., Hajiesmaeili M., Taheri M., Ghafouri-Fard S. The eminent role of microRNAs in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Front. Aging Neurosci.* 2021;13:641080. DOI 10.3389/fnagi.2021.641080
- 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;10:21-31. DOI 10.4137/BMI.S25132
- Schipper H.M., Maes O.C., Chertkow H.M., Wang E. MicroRNA expression in Alzheimer blood mononuclear cells. *Gene Regul. Syst. Bio.* 2007;1:263-274. DOI 10.4137/grsb.s361
- Schonrock N., Ke Y.D., Humphreys D., Staufenbiel M., Ittner L.M., Preiss T., Götz J. Neuronal microRNA deregulation in response to Alzheimer's disease amyloid- β . *PLoS One.* 2010;5(6):e11070. DOI 10.1371/journal.pone.0011070
- Shomrat T., Levin M. An automated training paradigm reveals long-term memory in planarians and its persistence through head regeneration. *J. Exp. Biol.* 2013;216(Pt. 20):3799-3810. DOI 10.1242/jeb.087809
- Sierksma A., Lu A., Salta E., Vanden Eynden E., Callaerts-Vegh Z., D'Hooge R., Blum D., Buée L., Fiers M., De Strooper B. Deregulation of neuronal miRNAs induced by amyloid- β or TAU pathology. *Mol. Neurodegener.* 2018;13(1):54. DOI 10.1186/s13024-018-0285-1
- Singer T., McConnell M.J., Marchetto M.C.N., Coufal N.G., Gage F.H. LINE-1 retrotransposons: mediators of somatic variation in neuronal genomes. *Trends Neurosci.* 2010;33(8):345-354. DOI 10.1016/j.tins.2010.04.001
- Song S., Pan Y., Li H., Zhen H. MiR-1202 exerts neuroprotective effects on OGD/R induced inflammation in HM cell by negatively regulating Rab1a involved in TLR4/NF- κ B signaling pathway. *Neurochem. Res.* 2020;45(5):1120-1129. DOI 10.1007/s11064-020-02991-7
- Sun C., Liu J., Duan F., Cong L., Qi X. The role of the microRNA regulatory network in Alzheimer's disease: a bioinformatics analysis. *Arch. Med. Sci.* 2021;18(1):206-222. DOI 10.5114/aoms/80619
- Sun W., Samimi H., Gamez M., Zare H., Frost B. Pathogenic tau-induced piRNA depletion promotes neuronal death through transposable element dysregulation in neurodegenerative tauopathies. *Nat. Neurosci.* 2018;21(8):1038-1048. DOI 10.1038/s41593-018-0194-1
- Sun X., Deng Y., Ge P., Peng Q., Soufiany I., Zhu L., Duan R. Diminazene ameliorates neuroinflammation by suppression of astrocytic miRNA-224-5p/NLRP3 axis in Alzheimer's disease model. *J. Inflamm. Res.* 2023;16:1639-1652. DOI 10.2147/JIR.S401385
- Tan L., Yu J.T., Tan M.S., Liu Q.Y., Wang H.F., Zhang W., Jiang T., Tan L. Genome-wide serum microRNA expression profiling identifies serum biomarkers for Alzheimer's disease. *J. Alzheimers Dis.* 2014;40(4):1017-1027. DOI 10.3233/JAD-132144

- Tan X., Luo Y., Pi D., Xia L., Li Z., Tu Q. 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;17(1):86-92. DOI 10.2174/1567202617666200117103931
- Tan Y., Yu D., Busto G.U., Wilson C., Davis R.L. *Wnt* signaling is required for long-term memory formation. *Cell Rep.* 2013;4(6):1082-1089. DOI 10.1016/j.celrep.2013.08.007
- Tang C.Z., Yang J.T., Liu Q.H., Wang Y.R., Wang W.S. 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;33(1):606-618. DOI 10.1096/fj.201800210RR
- Upton K., Gerhardt D.J., Jesuadian J.S., Richardson S.R., Sanchez-Luque F.J., Bodea G.O., Ewing A.D., Salvador-Palomeque C., van der Knaap M.S., Brennan P.M., Vanderver A., Faulkner G.J. Ubiquitous L1 mosaicism in hippocampal neurons. *Cell.* 2015;161(2):228-239. DOI 10.1016/j.cell.2015.03.026
- Van Meter M., Kashyap M., Rezazadeh S., Geneva A.J., Morello T.D., Seluanov A., Gorbunova V. SIRT6 represses LINE1 retrotransposons by ribosylating KAP1 but this repression fails with stress and age. *Nat. Commun.* 2014;5:5011. DOI 10.1038/ncomms6011
- Vatsa N., Kumar V., Singh B.K., Kumar S.S., Sharma A., Jana N.R. Down-regulation of miRNA-708 promotes aberrant calcium signaling by targeting neuronatin in a mouse model of angelman syndrome. *Front. Mol. Neurosci.* 2019;12:35. DOI 10.3389/fnmol.2019.00035
- Wang T., Zhao W., Liu Y., Yang D., He G., Wang Z. 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;178:112195. DOI 10.1016/j.exger.2023.112195
- Wei G., Qin S., Li W., Chen L., Ma F. MDTE DB: a database for microRNAs derived from Transposable element. *IEEE/ACM Trans. Comput. Biol. Bioinform.* 2016;13(6):1155-1160. DOI 10.1109/TCBB.2015.2511767
- Weng H.R., Taing K., Chen L., Penney A. EZH2 methyltransferase regulates neuroinflammation and neuropathic pain. *Cells.* 2023;12(7):1058. DOI 10.3390/cells12071058
- Wibrand K., Pai B., Siripornmongkolchai T., Bittins M., Berentsen B., Ofte M.L., Weigel A., Skaftnesmo K.O., Bramham C.R. MicroRNA regulation of the synaptic plasticity-related gene *Arc*. *PLoS One.* 2012;7(7):e41688. DOI 10.1371/journal.pone.0041688
- Wolf G., Yang P., Füchtbauer A.C., Füchtbauer E.M., Silva A.M., Park C., Wu W., Nielsen A.L., Pedersen F.S., Macfarlan T.S. The KRAB zinc finger protein ZFP809 is required to initiate epigenetic silencing of endogenous retroviruses. *Genes Dev.* 2015;29(5):538-554. DOI 10.1101/gad.252767.114
- Xu X.F., Wang Y.C., Zong L., Wang X.L. miR-151-5p modulates APH1a expression to participate in contextual fear memory formation. *RNA Biol.* 2019;16(3):282-294. DOI 10.1080/15476286.2019.1572435
- Xu X., Gu D., Xu B., Yang C., Wang L. 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;29(24):35934-35943. DOI 10.1007/s11356-021-17478-3
- Yaqub A., Mens M.M.J., Klap J.M., Weverling G.J., Klaser P., Brakenhoff J.P.J., Roshchupkin G.V., Ikram M.K., Ghanbari M., Ikram M.A. Genome-wide profiling of circulatory microRNAs associated with cognition and dementia. *Alzheimers Dement.* 2023;19(4):1194-1203. DOI 10.1002/alz.12752
- Yuen S.C., Liang X., Zhu H., Jia Y., Leung S. Prediction of differentially expressed microRNAs in blood as potential biomarkers for Alzheimer's disease by meta-analysis and adaptive boosting ensemble learning. *Alzheimers Res. Ther.* 2021;13(1):126. DOI 10.1186/s13195-021-00862-z
- Zhang C., Lu J., Liu B., Cui Q., Wang Y. Primate-specific miR-603 is implicated in the risk and pathogenesis of Alzheimer's disease. *Aging.* 2016;8(2):272-290. DOI 10.18632/aging.100887
- Zhang H., Li J., Ren J., Sun S., Ma S., Zhang W., Yu Y., Cai Y., Yan K., Li W., Hu B., Chan P., Zhao G.G., Belmonte J.C.I., Zhou Q., Qu J., Wang S., Liu G.H. Single-nucleus transcriptomic landscape of primate hippocampal aging. *Protein Cell.* 2021;12(9):695-716. DOI 10.1007/s13238-021-00852-9
- Zhang W.J., Huang Y.Q., Fu A., Chen K.Z., Li S.J., Zhang Q., Zou G.J., Liu Y., Su J.Z., Zhou S.F., Liu J.W., Li F., Bi F.F., Li C.Q. The retrotransposition of L1 is involved in the reconsolidation of contextual fear memory in mice. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets.* 2021;20(3):273-284. DOI 10.2174/1871527319666200812225509
- 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;20(3):2218-2226. DOI 10.3892/etm.2020.8920
- Zheng D., Sabbagh J.J., Blair L.J., Darling A.L., Wen X., Dickey C.A. MicroRNA-511 binds to FKBP5 mRNA, which encodes a chaperone protein, and regulates neuronal differentiation. *J. Biol. Chem.* 2016;291(34):1797-1806. DOI 10.1074/jbc.M116.727941
- Zhou Q.G., Liu M.Y., Lee H.W., Ishikawa F., Devkota S., Shen X.R., Jin X., Wu H.Y., Liu Z., Liu X., Jin X., Zhou H.H., Ro E.J., Zhang J., Zhang Y., Lin Y.H., Suh H., Zhu D.Y. Hippocampal TERT regulates spatial memory formation through modulation of neural development. *Stem Cell Reports.* 2017;9(2):543-556. DOI 10.1016/j.stemcr.2017.06.014

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию 02.11.2023. После доработки 07.02.2024. Принята к публикации 20.02.2024.