

## Роль микроРНК в обучении и долговременной памяти

Л.Н. Гринкевич

Институт физиологии им. И.П. Павлова Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия  
✉ e-mail: Larisa\_Gr\_spb@mail.ru

**Аннотация.** Механизмы формирования долговременной памяти и способы ее улучшения (в случае нарушения) остаются сложнейшей нерешенной проблемой. В последние годы большое внимание в этой связи уделяется микроРНК. МикроРНК являются уникальными эндогенными некодирующими РНК длиной около 22 нуклеотидов, каждая из которых может регулировать трансляцию сотен матричных РНК, тем самым управляя целыми сетями генов. МикроРНК широко представлены в центральной нервной системе. В настоящее время значительное количество исследований посвящено изучению роли микроРНК в функционировании мозга. Показано, что целый ряд микроРНК вовлечен в процесс синаптической пластичности, а также в формирование долговременной памяти. При этом нарушение биогенеза микроРНК приводит к значительным когнитивным дисфункциям. Более того, нарушение биогенеза микроРНК является одной из причин патогенеза заболеваний, связанных с психическими расстройствами, нейродегенеративными патологиями и старческой деменцией, которые часто сопровождаются ухудшением способности к обучению и нарушением памяти. Высказываются оптимистичные прогнозы, что микроРНК могут быть использованы в качестве мишеней для терапевтического лечения и диагностики данных патологий. Важное прикладное значение микроРНК увеличивает интерес к изучению их функций в работе мозга. Представленный обзор посвящен роли микроРНК в когнитивных процессах. Описаны биогенез микроРНК и роль микроРНК в регуляции экспрессии генов, рассмотрены последние достижения в изучении функциональной роли микроРНК в обучении и формировании долговременной памяти. Обобщены также данные об активирующей и ингибирующей роли микроРНК в экспрессии генов, вовлеченных в когнитивные процессы, и о влиянии нарушения биогенеза микроРНК на формирование долговременной памяти. Небольшой раздел посвящен влиянию депривации сна на когнитивные процессы, зависящие от микроРНК. Кроме того, приведен анализ текущей литературы, связанной с перспективами улучшения когнитивных функций посредством влияния на биогенез микроРНК путем применения CRISPR/Cas9 технологий и активных умственных и физических нагрузок.

Ключевые слова: эпигенетика; микроРНК; долговременная память; когнитивные нарушения; депривация сна, обогащенная среда.

**Для цитирования:** 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

## The role of microRNAs in learning and long-term memory

L.N. Grinkevich

Pavlov Institute of Physiology of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia  
✉ e-mail: Larisa\_Gr\_spb@mail.ru

**Abstract.** The mechanisms of long-term memory formation and ways to improve it (in the case of its impairment) remain an extremely difficult problem yet to be solved. Over the recent years, much attention has been paid to microRNAs in this regard. MicroRNAs are unique endogenous non-coding RNAs about 22 nucleotides in length; each can regulate translation of hundreds of messenger RNA targets, thereby controlling entire gene networks. MicroRNAs are widely represented in the central nervous system. A large number of studies are currently being conducted to investigate the role of microRNAs in the brain functioning. A number of microRNAs have been shown to be involved in the process of synaptic plasticity, as well as in the long-term memory formation. Disruption of microRNA biogenesis leads to significant cognitive dysfunctions. Moreover, impaired microRNA biogenesis is one of the causes of the pathogenesis of mental disorders, neurodegenerative illnesses and senile dementia, which are often accompanied by deterioration in the learning ability and by memory impairment. Optimistic predictions are made that microRNAs can be used as targets for therapeutic treatment and for diagnosing the above pathologies. The importance of applications related to microRNAs significantly raises interest in studying their functions in the brain. Thus, this review is focused on the role of microRNAs in cognitive processes. It describes microRNA biogenesis and the role of miRNAs in the regulation of gene expression, as well as the latest achievements in studying the functional role of microRNAs in learning and in long-term memory formation, depending on the activation or inhibition of their expression. The review presents summarized data on the effect of impaired microRNA biogenesis on long-term memory formation, including those associated with sleep deprivation. In addition, analysis is pro-

vided of the current literature related to the prospects of improving cognitive processes by influencing microRNA biogenesis via the use of CRISPR/Cas9 technologies and active mental and physical exercises.

Key words: epigenetics; miRNA; learning; long-term memory; cognitive impairment; sleep deprivation; environmental enrichment.

**For citation:** 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

## Введение

Механизмы формирования долговременной памяти (ДП) и способы ее улучшения в случае нарушения в результате травм, неврологических и нейродегенеративных заболеваний и возрастных дисфункций относятся к сложнейшим нерешенным научным проблемам. Еще в середине прошлого века пришло понимание того, что формирование ДП требует активного вовлечения работы генома. В дальнейшем было показано, что вновь синтезированные белки необходимы для модификаций синаптических контактов и перестройки нейронных сетей, вовлекаемых в закрепление нового опыта (Sweatt, 2016). Основные трудности изучения молекулярных основ ДП связаны как со сложностью устройства центральной нервной системы (ЦНС), так и с многообразием регуляторных процессов, действующих на уровне генома. К последним относятся регуляция экспрессии генов посредством ДНК-связывающих транскрипционных факторов, а также эпигенетические модификации, регулирующие структуру хроматина (Berger, 2007). Данные эпигенетические процессы широко вовлекаются в функционирование мозга, включая дифференцировку нейронов и адаптивное поведение, в том числе формирование ДП (Fischer, 2014; Kim, Kaang, 2017).

Несколько позже были начаты исследования о вовлечении в эпигенетическую регуляцию экспрессии генов микроРНК. МикроРНК являются уникальными некодирующими молекулами, каждая из которых может регулировать трансляцию от сотен до тысяч матричных РНК (мРНК). Наиболее широко микроРНК представлены в ЦНС, и многие из них экспрессируются на высоком уровне (Chen, Qin, 2015). Опубликовано большое количество работ об участии микроРНК в дифференцировке нейронов (Baek et al., 2014; Chen, Qin, 2015), в формировании ДП (Rajasethupathy et al., 2009; Gao et al., 2010; Hu Z., Li, 2017), а также в патогенезе заболеваний, связанных с психическими расстройствами, нейродегенеративными патологиями и старческой деменцией (Beveridge et al., 2010; Danka Mohammed et al., 2017; Wingo et al., 2020). Высказываются оптимистичные прогнозы, что ряд микроРНК можно будет использовать в качестве мишеней для терапевтического лечения и диагностики заболеваний, сопровождающихся когнитивными расстройствами (Liu et al., 2017). Это важное прикладное значение микроРНК увеличивает интерес к изучению их функций. В данном обзоре будет детально рассмотрена роль микроРНК в когнитивных процессах.

## МикроРНК – биогенез и механизмы регуляции экспрессии генов

Впервые микроРНК как функционально значимые молекулы, способные регулировать экспрессию генов, были описаны у нематоды *C. elegans* в 1993 г. (Lee R. et al.,

1993). В 2000 г. у нематоды была открыта и высококонсервативная микроРНК *let-7*, необходимая для развития (Reinhart et al., 2000). Параллельно в 1998 г. Э. Файер и К. Мэллоу опубликовали статью, в которой было показано, что посредством небольших двуцепочечных РНК (siRNA) можно осуществлять сайленсинг генов – этот механизм был назван РНК-интерференцией. И уже в 2006 г., ввиду важности данного открытия, Э. Файер и К. Мэллоу была присуждена Нобелевская премия по физиологии и медицине. Показано, что сайленсинг генов посредством РНК-интерференции осуществляют и микроРНК (He, Hannon, 2004). С 2000-х гг. началась лавина исследований функциональной роли микроРНК и ее биогенеза у многих видов животных.

МикроРНК представляют собой семейство небольших высококонсервативных эндогенных некодирующих РНК длиной около 22 нуклеотидов (He, Hannon, 2004; Vitetti et al., 2018). Биогенез микроРНК – это сложный и многоступенчатый процесс, включающий транскрипцию с ДНК достаточно длинного первичного транскрипта (pri-miRNA) с характерными шпильчатыми структурами, его процессинг с образованием пре-микроРНК (pre-miRNA), транслокацию пре-микроРНК в цитоплазму и ее дальнейший процессинг с образованием микроРНК (miRNA). Далее происходит взаимодействие микроРНК с комплексом RISC (RNA-induced silencing complex), в котором осуществляется узнавание мРНК мишени и снижение ее количества путем разрушения или остановки трансляции (Bartel, 2009; Aksoy-Aksel et al., 2014). Все перечисленные стадии контролируются эволюционно консервативными белками: DROSHA, DGCR8, EXP5, RAN, DICER, TARBP2, AGO и PIWI. Белки DROSHA и DGCR8 являются эндонуклеазами и контролируют процессинг первичного транскрипта микроРНК. EXP5 и RAN участвуют в транслокации пре-микроРНК из ядра в цитоплазму. Эндонуклеаза DICER регулирует расщепление пре-микроРНК с образованием зрелой микроРНК и ассоциацию зрелой микроРНК с комплексом RISC. Подробно современные данные о биогенезе микроРНК описаны в обзоре (Smith, Kenny, 2018).

В цитоплазме тел нейронов микроРНК часто связаны с процессинговыми структурами, которые предназначены для хранения и деградации мРНК, а также могут находиться в составе стрессовых гранул, формирующихся в ответ на стрессовые воздействия (Leung, 2015; Smith, Kenny, 2018). Экспрессия микроРНК в нейронах индуцируется электрической активностью и нижележащими регуляторными каскадами на нескольких уровнях, в том числе при синтезе и процессинге первичного транскрипта, процессинге пре-микроРНК и сборке комплекса RISC (Aksoy-Aksel et al., 2014). Однако эти процессы остаются еще малоизученными. МикроРНК являются высокоста-

бильными молекулами (до 10 раз более стабильны, чем мРНК) (Gantier et al., 2011).

Сложность изучения роли микроРНК в работе мозга определяется разнообразием нейрональных и глиальных клеток, выполняющих различные функции и осуществляющих экспрессию различных пулов микроРНК (McNeill, Van Vactor, 2012; Malmevik et al., 2016). При этом каждая микроРНК может иметь в качестве мишеней сотни разнообразных мРНК, а экспрессия определенной мРНК может регулироваться несколькими микроРНК (Lewis et al., 2003; John et al., 2004). Следовательно, нарушение регуляции единственной микроРНК может оказывать большой полигенный эффект. Количество идентифицированных микроРНК составляет уже несколько тысяч, и по разным оценкам микроРНК способны на посттранскрипционном уровне регулировать экспрессию от 30 до 70 % всех генов, кодирующих белки (Selbach et al., 2008). Важно, что около 70 % микроРНК экспрессируется в мозге, причем достаточно дифференциально по разным отделам (цит. по: Chen, Qin, 2015). Кроме того, микроРНК могут секретироваться во внеклеточное пространство, в том числе в кровеносную систему, для обеспечения межклеточной и межорганной коммуникации (Lesseur et al., 2014; Smith, Kenny, 2018). Спектр внеклеточных микроРНК меняется при ряде патологий, и эти данные начинают применяться для диагностических целей (Lesseur et al., 2014; Smith, Kenny, 2018). Таким образом, микроРНК являются ключевыми регуляторами множества сетей генов и, соответственно, могут координировать важнейшие процессы, проходящие в организме.

### **МикроРНК в обучении и долговременной памяти**

В настоящее время для изучения молекулярных механизмов ДП используют несколько моделей обучения, которые можно разделить на ассоциативные и неассоциативные. К первым относится выработка различных условных рефлексов, а ко вторым – неассоциативные аналоги обучения, такие как сенситизация (фасилитация), депрессия (привыкание), посттетаническая потенциация и посттетаническая депрессия.

Сенситизация – это «усиление ранее существовавшего ответа животного на стимул в результате нанесения другого, ноцицептивного (болевого) стимула». Сенситизация необходима для того, чтобы животное реагировало на ранее для него не значимый стимул (Кэндел, 1982). Депрессия (привыкание) – это ослабление ответа на ранее значимый стимул в результате его периодического повторения. Путем привыкания животное научается игнорировать стимулы, утратившие новизну или значение. На клеточном уровне сенситизация связана с увеличением эффективности синаптической связи между нейронами, а депрессия – с ее ослаблением (Кэндел, 1982).

Посттетаническая потенциация – это улучшение проведения в синапсах после серии частых (тетанизирующих) стимуляций входящих волокон. Посттетаническая депрессия – ухудшение проведения в синапсах после серии слабых ритмических возбуждений.

Долговременные изменения эффективности синаптической передачи в этих моделях обусловлены длитель-

ными пластическими изменениями в синапсах путем ремоделирования пресинаптических и/или постсинаптических структур, шипикового аппарата и/или ростом или элиминацией синапсов и требуют работы генома. Таким образом, синаптическая пластичность – это механизм, посредством которого мозг кодирует и хранит информацию. Считается, что данные процессы лежат в основе формирования ДП как у животных, так и у человека.

### **Роль микроРНК в синаптической пластичности и локальном биосинтезе в нейритах**

Наиболее полно роль микроРНК в синаптической пластичности исследована на моделях долговременной посттетанической депрессии и посттетанической потенциации. Важную роль в этих процессах играет локальный белковый синтез. Показано, что в нейритах может происходить синтез рецепторов, белков, включенных в транспорт синаптических везикул, и белков, необходимых для моделирования роста шипиков, поскольку в нейритах содержится необходимый набор для трансляции мРНК, включая рибосомы, и, более того, в этих структурах также детектируются пре-микроРНК, микроРНК и фермент Dicer, что позволяет микроРНК осуществлять регуляцию локального биосинтеза (Lugli et al., 2005; Bicker et al., 2013; Smalheiser, 2014; Hu Z., Li, 2017). Так, при формировании долговременной депрессии в дендритах нейронов гиппокампа происходит локальный синтез глутаматного рецептора GluA1, его экспрессия регулируется miR-501-3p, и этот процесс необходим для ремоделирования дендритных шипиков, от плотности которых зависит эффективность работы синапса (Hu Z. et al., 2015).

В длительное ремоделирование дендритного древа вовлекаются также miR-191, miR-135 и miR-137 (Hu Z. et al., 2014; Siegert et al., 2015). С другой стороны, в формировании долговременной посттетанической потенциации участвуют miR-26a и miR-384-5p, экспрессия которых падает во время тетанизации RSK3-зависимым образом. Мишенями этих микроРНК являются структурные и сигнальные белки синапсов (Gu Q. et al., 2015). При этом долговременная потенциация сопровождается расширением шипиков и формированием новых, а при долговременной депрессии наблюдается обратная картина (Hu Z., Li, 2017). Высказано предположение, что в основе модуляции белкового синтеза в синапсах может лежать локальная Ca<sup>2+</sup>-зависимая активация фермента Dicer (Lugli et al., 2005).

### **Влияние нарушения биогенеза микроРНК на формирование ДП**

В качестве основных подходов в начальных исследованиях по вовлечению микроРНК в обучение и память использовались животные с генетическими нарушениями ферментов, участвующих в биогенезе микроРНК, в частности с дисфункцией эндонуклеазы Dicer, регулирующей созревание микроРНК (Konopka et al., 2010; Fiorenza, Varco, 2016; Fiorenza et al., 2016). Было показано, что индуцируемая инъекцией Тамоксифена делеция Dicer в переднем мозге мышей (мутация Dicer1<sup>CaMKCreERT2</sup>) вызывает потерю содержания ряда специфических для мозга микроРНК, в том числе miR-124, miR-132, miR-137,

miR-138, miR-29a/c, и мыши демонстрируют улучшенную память (Копорка et al., 2010). У животных с подавлением Dicer повышалась также возбудимость пирамидных нейронов СА1 области гиппокампа и усиливалась индукция «ранних генов», необходимых для формирования ДП (Fiorenza et al., 2016). Приведенные данные подтверждаются в исследованиях Hansen с коллегами (Hansen et al., 2010) и Siegert с коллегами (Siegert et al., 2015), в которых показано, что сверхэкспрессия miR-132 в нейронах переднего мозга у взрослых мышей (трансгенные мыши) и miR-137 в зубчатой извилине (использование лентивиральной технологии) приводит к ухудшению ДП.

В противоречие с вышесказанным вступают исследования, выполненные на стареющих животных, у которых с возрастом содержание Dicer снижается и уменьшается содержание множества микроРНК, однако при этом возникают когнитивные нарушения (Inukai et al., 2012; Chmielarz et al., 2017). Дисфункция Dicer в мозжечке приводит к прогрессирующей потере микроРНК и гибели клеток Пуркинье, а в переднем мозге вызывает аномальное гиперфосфорилирование белка тау и нейродегенерацию, аналогичную болезни Альцгеймера, что соответственно ухудшает когнитивные процессы (Hébert et al., 2010; Dimmeler, Nicotera, 2013). Кроме того, нарушение биосинтеза микроРНК в дофаминергических нейронах из-за подавления или истощения Dicer (тканеспецифическое индуцибельное подавление) вызывает дисфункцию дофаминергических клеток, тогда как фармакологическая стимуляция является нейропротекторной (Chmielarz et al., 2017). В дополнение фармакологическая блокада Dicer поли-лизинном (Poly-L-lysine hydrobromide) нарушает формирование условного рефлекса с однократным положительным подкреплением у моллюска *Lymnaea stagnalis* (Koneev et al., 2018) и ухудшает формирование условных оборонительных рефлексов у моллюска *Helix* (Гринкевич, 2019). Согласно двум последним исследованиям, кратковременная дисфункция Dicer может приводить не к улучшению, а к нарушению ДП.

С дальнейшим развитием молекулярно-генетических исследований были получены сведения о наличии микроРНК, не только ингибирующих ДП, но и улучшающих ее формирование. Так, в латеральной амигдале при формировании страха, связанного со звуком, экспрессия 7 микроРНК усиливается, а 32 микроРНК понижается (Griggs et al., 2013). МикроРНК miR-9 и miR-34 не угнетают, а поддерживают способность к пространственному обучению мышей в тесте водного лабиринта Морриса и справочной памяти соответственно (Malmevik et al., 2016). Активация экспрессии ряда микроРНК в гиппокампе происходит при формировании контекстуального страха (Vetere et al., 2014; Jovasevic et al., 2015). Таким образом, стало понятно, что влияние микроРНК на когнитивные процессы может носить разнонаправленный характер, что и показано в многочисленных дальнейших исследованиях.

### МикроРНК, негативно влияющие на формирование ДП

К наиболее хорошо изученным микроРНК, экспрессия которых при обучении снижается, относятся miR-124, miR-134 и miR-206.

**miR-124** – одна из первых изученных микроРНК, ассоциированных с формированием ДП. Это высококонсервативная микроРНК с высоким уровнем экспрессии в ЦНС. В 2009 г. вышла комплексная работа, в которой впервые показано вовлечение miR-124 в формирование ДП и исследована ее функция (Rajasethupathy et al., 2009). В качестве модели обучения авторы использовали выработку долговременной фасилитации синаптической связи между сенсорными и моторными нейронами моллюска аплизии. Как отмечалось выше, фасилитация является необходимым компонентом формирования ряда условных рефлексов, в том числе оборонительных, и успешно применяется для изучения механизмов ДП (Kandel, 2012). При выработке фасилитации происходит снижение уровня miR-124 и, соответственно, активируется трансляция мишени miR-124 – транскрипционного фактора CREB1 (Rajasethupathy et al., 2009). В результате осуществляется CREB1-зависимая индукция генов, вовлекаемых в синаптические модификации, что приводит к долговременному усилению эффективности синаптической передачи. При этом регуляция экспрессии miR-124 осуществляется модуляторным медиатором серотонином, опосредующим действие сенситизирующего болевого стимула, через PKA-MAPK/ERK-зависимые сигнальные каскады (Rajasethupathy et al., 2009).

Дальнейшие исследования показали важную роль miR-124 в формировании ДП у позвоночных животных, у которых, аналогично аплизии, miR-124 при обучении ингибируется (Yang et al., 2012; Malmevik et al., 2016). Так, содержание miR-124 снижается в гиппокампе при пространственном обучении и социальных взаимодействиях у мышей (Yang et al., 2012). В данном случае мишенью miR-124 является транскрипционный фактор Zif268, который принимает активное участие в когнитивных процессах; снижение содержания miR-124 индуцирует его трансляцию (Yang et al., 2012). Повышенная экспрессия miR-124 (введение с помощью вирусного вектора gAAV1/2-miR-124) или нокдаун Zif268 (LNA-Zif268 antisense) оказывают негативное влияние на ДП, а нокдаун miR-124 (LNA-miR-124 antisense) восстанавливает экспрессию Zif268 и реверсирует формирование ДП.

Регуляция экспрессии miR-124 осуществляется через цАМФ и его внутриклеточные рецепторы EPAC1 и EPAC2. При этом у EPAC<sup>-/-</sup> мышей наблюдается нарушение пространственного обучения и памяти, а также социальных взаимодействий, угнетение синаптической передачи и нарушение долговременной посттетанической потенциации в гиппокампе (Yang et al., 2012). Показано, что ингибирование miR-124 в нейронах гиппокампа приводит к улучшению ДП, потенциально через увеличение уровня экспрессии генов, связанных с синаптической пластичностью и регуляцией передачи нервного импульса (Malmevik et al., 2016). При этом подавляются гены, связанные с трансляцией и нейродегенеративными заболеваниями. Снижение содержания miR-124, ассоциированное с улучшением формирования ДП у мышей, отмечается и в работе (Копорка et al., 2010). miR-124 также вовлечена в консолидацию памяти во время сна (Karabulut et al., 2019). Лишение сна в течение определенного промежутка времени после процедуры обучения индуцирует экспрессию

miR-124 в гиппокампе, ингибирует синтез нейротрофического фактора BDNF, который является мишенью miR-124, и, соответственно, нарушает консолидацию ДП.

**miR-134** характеризуется высокой экспрессией в мозге и детектируется не только в телах нейронов, но и в дендритах (Bicker et al., 2013). Как и в случае miR-124, сверхэкспрессия miR-134 (лентивирусная технология) в СА1 области гиппокампа приводит к значительному ухудшению формирования ДП в контекстной парадигме формирования страха, а также к нарушению долговременной потенциации в этой структуре (Gao et al., 2010). Влияние на синаптическую пластичность miR-134, как и miR-124, осуществляется посредством посттранскрипционной регуляции экспрессии белка CREB1 и индукции фактора роста BDNF CREB-зависимым путем. В свою очередь экспрессия miR-134 регулируется деацетилазой SIRT1. У мутантных мышей, у которых отсутствует каталитическая активность SIRT1 в мозге, наблюдается увеличение содержания miR-134 с последующей репрессией генов-мишеней и, соответственно, нарушением ДП (Gao et al., 2010). Увеличение уровня miR-134 достаточно для имитации поведенческих и электрофизиологических фенотипов SIRT1-дефицитных мышей. И наоборот, торможение miR-134 реверсирует память у мышей с нокдауном SIRT1 и восстанавливает долговременную потенциацию в СА1 области гиппокампа (Gao et al., 2010).

Нарушение памяти при стрессе также связывают с подавлением пути SIRT1/miR-134, снижением BDNF и синаптических белков в гиппокампе (Shen et al., 2019). Таким образом, miR-134 и miR-124 могут оказывать синергический эффект на экспрессию генов, вовлекаемых в пластические перестройки. Кроме того, нарушение miR-134 и miR-124-зависимой регуляции является важным механизмом, лежащим в основе когнитивных дисфункций при болезни Альцгеймера (Wang X. et al., 2018; Baby et al., 2020).

**miR-206.** Повышенный уровень miR-206 наблюдается в мозге мышей Tg2576 (модель болезни Альцгеймера) и в височной коре головного мозга человека при болезни Альцгеймера (Lee S. et al., 2012). Снижение уровня miR-206 приводит к улучшению памяти через индукцию нейротрофического фактора BDNF. Улучшению памяти через понижение содержания miR-206-3p в гиппокампе и коре способствует и введение донепезила, препарата с антидеменционным действием (Wang C. et al., 2017).

Обобщая приведенные данные, можно отметить, что снижение экспрессии miR-124, miR-134 и miR-206 необходимо для успешного формирования ДП, так как названные микроРНК в норме блокируют экспрессию генов, ответственных за пластические перестройки.

### МикроРНК, позитивно влияющие на обучение и долговременную память

**miR-9-3p** позитивно влияет на формирование гиппокамп-зависимой ДП. Ингибирование miR-9-3p в гиппокампе приводит к нарушению долговременной посттетанической потенциации и нарушению ДП через усиление экспрессии генов Dmd (dystrophin) и Sap97 (synapse-associated protein 97), негативно влияющих на формирование посттетанической потенциации (Sim et al., 2016). При

этом miR-9-5p, образующаяся из общего предшественника, в данные процессы не вовлекается. Семейство miR-9 вовлечено также в регуляцию синаптогенеза во время раннего развития мозга; обнаружена связь между этими событиями развития и когнитивными функциями позже, во взрослой жизни (Lin et al., 2017).

**miR-92.** Содержание miR-92 повышается в гиппокампе при формировании контекстного страха у мышей, что снижает экспрессию нескольких ее мишеней, в том числе белков KCC2, CREB3 и MEK2D, негативно регулирующих структурную пластичность (Vetere et al., 2014). Селективное ингибирование miR-92 в нейронах СА1 области гиппокампа (лентивирусная технология) повышает экспрессию белков KCC2, CREB3 и MEK2D, предотвращает индуцированное обучением увеличение плотности дендритного дерева и нарушает данный вид памяти.

**miR-195.** Сверхэкспрессия miR-195 в гиппокампе крыс с использованием lenti-pre-miR-195 защищает от развития деменции, а ее ингибирование (нокдаун с помощью антисмысловой микроРНК – lenti-pre-AMO-miR-195) приводит к нарушению пространственной памяти (водный лабиринт Морриса) (Ai et al., 2013). Потенциальными мишенями для miR-195 являются белки APP и BACE1, связанные с агрегацией β-амилоида.

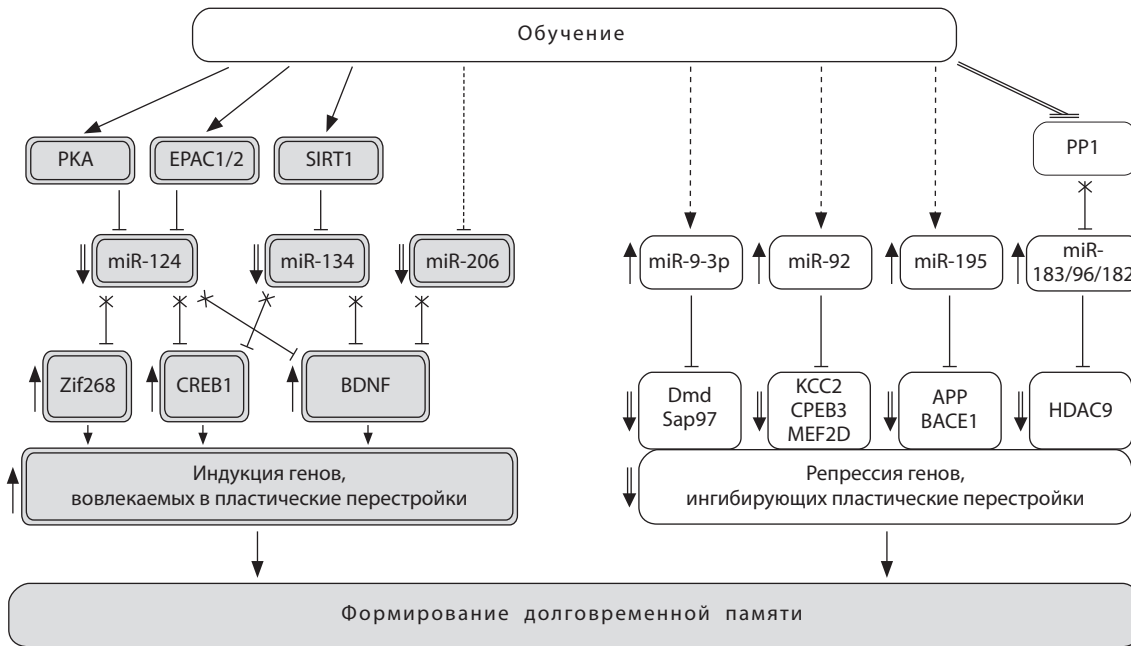
Кластер микроРНК **miR-183/96/182.** Усиление экспрессии кластера микроРНК miR-183/96/182 в гиппокампе способствует формированию ДП (задача распознавания объекта), при этом регуляцию экспрессии осуществляет протеинфосфатаза PP1 (Woldemichael et al., 2016). Увеличение содержания miR-183/96/182 приводит к подавлению активности гистондеацетилазы HDAC9 и способствует формированию ДП. Известно, что активность гистондеацетилаз негативно сказывается на ДП через деацетилирование гистонов и ремоделирование хроматина соответственно (Гринкевич, 2012; Fischer, 2014). Снижение содержания кластера miR-183/96/182 приводит к ухудшению памяти в старости, причем память может быть улучшена путем сверхэкспрессии этого кластера (Jawaid et al., 2019).

Следовательно, микроРНК (miR-9-3p, miR-92, miR-195 и кластер микроРНК miR-183/96/182), способствующие формированию долговременной памяти, осуществляют репрессию мРНК белков, негативно влияющих на формирование посттетанической потенциации (Dmd, Sap97), развитие структурной пластичности (KCC2, CREB3 и MEK2D) и на сайленсинг генов (гистондеацетилаза HDAC9), а также белков, вызывающих агрегацию β-амилоида (APP и BACE1). Ниже представлена упрощенная схема участия микроРНК в формировании долговременной памяти (рис. 1).

### МикроРНК, которые как позитивным, так и негативным образом способны влиять на обучение и долговременную память

К настоящему времени описано большое количество микроРНК, которые могут влиять на формирование ДП как позитивным, так и негативным образом.

**miR-132.** CREB1-зависимая активация экспрессии miR-132 в гиппокампе отмечается при страх-индуцированном обучении, совпадает с кинетикой индукции не-



**Рис. 1.** МикроРНК-зависимая регуляция экспрессии генов при формировании долговременной памяти.

Во время обучения происходит как ингибирование экспрессии ряда микроРНК (miR-124, miR-134, miR-206 – выделены двойной линией), так и активирование (miR-9-3p, miR-92, miR-195 и кластер микроРНК miR-183/96/182 – выделены одинарной линией). Снижение уровня микроРНК связано с необходимостью разблокировать гены, продукты которых необходимы для пластических перестроек и регулируются транскрипционными факторами Zif268, CREB1 и фактором роста BDNF (выделены двойной линией). МикроРНК, активируемые при обучении, осуществляют репрессию мРНК белков, ингибирующих структурную и синаптическую пластичность (Dmd, Sap97, KCC2, CPEB3 и MEF2D), и белков, вызывающих агрегацию  $\beta$ -амилоида (APP и BACE1), а также ингибируют синтез гистондеацетилазы HDAC9 (все выделены одинарной линией).

PKA – протеинкиназа А; EPAC1/EPAC2 – внутриклеточные рецепторы цАМФ; SIRT1 – деацетилаза и PP1 – протеинфосфатаза участвуют в регуляции микроРНК, представленных на схеме. Штриховыми линиями обозначены пути регуляции биогенеза микроРНК, которые в анализированных нами статьях не исследовались.

посредственных ранних генов и регулирует размер шипиков в пресинапсе (Nudelman et al., 2010), тогда как у трансгенных мышей (tTA::miR132) с повышенной экспрессией miR-132 по всему переднему мозгу наблюдается нарушение формирования ДП (Hansen et al., 2010). Правда в данном случае исследовался другой вид обучения – распознавание новых объектов. Тем не менее авторы отмечают, что у трансгенных мышей tTA::miR132 наблюдается снижение экспрессии MeCP2 – белка, вовлеченного в развитие синдрома Ретта, и других заболеваний, связанных с нарушением умственной деятельности, а также заметное увеличение плотности дендритного дерева в гиппокампе, что в конечном счете должно приводить к улучшению ДП. Все эти нестыковки авторы связывают со слишком высокой экспрессией miR-132.

**miR-34.** Еще большим разнообразием характеризуются данные о влиянии на обучение микроРНК семейства miR-34, состоящего из трех членов – miR-34a, miR-34b и miR-34c. Показано, что ингибирование всех членов микроРНК этого семейства (AAV-доставляемые микроРНК-губки) в нейронах гиппокампа снижает способность к справочной памяти и вызывает изменения транскриптома, связанные с трансдукцией нейроактивных лиганд-рецепторов и клеточной коммуникацией (Malmevik et al., 2016). Сходный эффект на ДП у крыс оказывает и ингибирование только miR-34a. В этом случае речь идет об амигдала-зависимой памяти (страх, ассоциированный со звуком)

(Dias et al., 2014). Вызванное обучением увеличение содержания miR-34a в базолатеральной амигдале подавляет сигнал пути Notch. Учитывая ведущую роль белка NOTCH в эмбриональном развитии и созревании синапсов, авторы полагают, что передача сигналов Notch в норме поддерживает устойчивое состояние синаптической стабильности, подавляя синаптическую пластичность. Опосредованное страхом, кратковременное увеличение miR-34a в миндалине уменьшает передачу сигналов Notch, тем самым создавая среду, которая временно допускает модификацию синапсов и, следовательно, консолидацию долговременной памяти.

В отличие от miR-34a, miR-34c является отрицательным фактором консолидации памяти. Уровень miR-34c увеличивается в гиппокампе в процессе старения, что способствует ухудшению обучения; при этом путем ингибирования данной микроРНК память может быть восстановлена (Zovoilis et al., 2011). Эффект miR-34c объясняется, по крайней мере частично, уменьшением уровня мишени miR-34c деацетилазы SIRT1 (Zovoilis et al., 2011). Содержание miR-34c увеличено также в гиппокампе у пациентов с деменцией Альцгеймера и в нейронах гиппокампа у трансгенных мышей APPPS1-21, проявляющих  $\beta$ -амилоидную патологию и когнитивный дефицит в раннем возрасте (Zovoilis et al., 2011). В свою очередь SIRT1 модулирует синаптическую пластичность и формирование памяти через механизм, опосредованный

miR-134 (Gao et al., 2010). Таким образом, miR-34a связана позитивным образом с амигдала-зависимой ДП, а miR-34c – негативным образом с гиппокамп-зависимой.

**miR-137** интенсивно изучается в связи как с механизмами ДП, так и с различными когнитивными патологиями. Функции ее очень разнообразны. Активация miR-137 необходима для формирования долговременной памяти у прудовой улитки *Lymnaea* (Korneev et al., 2018). При этом miR-137 ингибирует транскрипционный фактор CREB2, негативный регулятор экспрессии генов, необходимых для формирования ДП. У мышей с нокаутом гена miR-137 ухудшены пространственное обучение и память, которые потенциально связаны с увеличением экспрессии гена *Ezh2* (Yan et al., 2019). *Ezh2* кодирует гистон-лизин N-метилтрансферазу, участвующую в метилировании гистонов по сайтам, ингибирующим экспрессию генов. Таким образом, микроРНК способны модулировать другой регуляторный путь, а именно эпигенетическое ремоделирование хроматина. В поддержку активирующего влияния miR-137 на ДП говорят данные, полученные на гетерозиготных мышях с частичной потерей функции miR-137 (Cheng et al., 2018). С другой стороны, сверхэкспрессия miR-137 в зубчатой извилине гиппокампа нарушает пресинаптическую пластичность и ухудшает контекстную память, индуцируемую страхом; это сопровождается снижением экспрессии пресинаптических генов-мишеней, связанных с высвобождением синаптических везикул (комплексин-1, Nsf и синаптогамин-1) (Siegert et al., 2015). miR-137 вовлекается также в ухудшение гиппокамп-зависимой пространственной памяти, вызванной «отравлением» свинцом (Gu X. et al., 2019). Показано, что хроническое введение с питьевой водой ацетата свинца (PbAc) вызывает изменение геномного ландшафта метилирования гистона H3 по сайту H3K27me3 в гиппокампе. Необходимо отметить, что изменение метилирования связано с активированным взаимодействием miR-137 и метилтрансферазы E2H2, составляющих взаимно ингибирующую петлю. Сверхэкспрессия E2H2 у крыс, получавших PbAc, реверсирует метилирование H3K27me3 и частично восстанавливает пространственную память.

**miR-153** тоже оказывает разнонаправленное действие на ДП. Так, экспрессия miR-153 специфически индуцируется в гиппокампе при формировании страх-зависимых рефлексов (Mathew et al., 2016). При этом miR-153 ингибирует экспрессию ключевых компонентов везикулярной транспортной системы, снижает уровень транспорта глутаматного рецептора A1 и высвобождение нейромедиатора глутамата. Нокаут miR-153 в гиппокампе взрослых мышей приводит к улучшению памяти, связанной со страхом. Полученное противоречие авторы объясняют тем, что miR-153, наряду, возможно, с другими индуцированными страхом микроРНК, действует как компонент цикла обратной связи, который блокирует гиперактивность нейронов посредством ингибирования везикулярного транспортного пути (Mathew et al., 2016). С дисрегуляцией miR-153 связано снижение способности к обучению и памяти у аутичных мышей (You et al., 2019). Было показано, что мишенью miR-153 являются LEPR (рецептор лептина) и регулируемый им сигнальный путь JAK-STAT. Сверх-

экспрессия miR-153 подавляет LEPR и сигнальный путь JAK-STAT, что приводит к увеличению экспрессии BDNF, усилению пролиферативной способности нейронов гиппокампа и способствует формированию ДП. То есть высокая экспрессия miR-153, а не ее нокаут, как в работе (Mathew et al., 2016), улучшает формирование ДП.

**miR-182.** Увеличение экспрессии этой микроРНК в гиппокампе в составе кластера микроРНК miR-183/96/182 способствует формированию гиппокамп-зависимой ДП (Woldemichael et al., 2016). С другой стороны, в амигдале при формировании амигдала-зависимой ДП, наоборот, отмечается снижение содержания miR-182, а ее искусственная сверхэкспрессия приводит к нарушению ДП (Griggs et al., 2013). Мишенью miR-182 в амигдале являются ключевые актин-регулирующие белки, кортактин и Rac1. Интересно, что в амигдале не экспрессируется другой член кластера miR-183/96/182 – miR-96. Механизмы независимого функционирования некоторых микроРНК, принадлежащих кластерам, пока непонятны, но предположительно данное явление связано с типом клеток, в которых происходит их дифференциальная экспрессия (Banks et al., 2020).

Таким образом, miR-132, miR-34, miR-137, miR-153 и miR-182 могут влиять на формирование ДП как позитивным, так и негативным образом, в зависимости от способов обучения и структур мозга, вовлекаемых в обучение. Кроме того, часто эффект действия микроРНК на память зависит и от их концентрации. Так, умеренное увеличение miR-212/132 облегчает, а избыточное увеличение ее экспрессии отрицательно влияет на обучение и память (Venito et al., 2018). О важной роли микроРНК в формировании ДП свидетельствуют также последние исследования, связанные с депривацией сна.

### МикроРНК, долговременная память и сон

Хорошо известно, что даже короткий период недосыпания может ухудшить формирование памяти. Нарушение сна, вызываемое эмоциональными перегрузками, ритмом жизни и длительными стрессами, снижает работоспособность и когнитивные функции у значительного числа жителей планеты. Полагают, что одним из механизмов влияния депривации сна на когнитивные процессы могут быть нарушения эпигенетической регуляции экспрессии генов, в том числе связанные с дисфункцией микроРНК (Gaine et al., 2018).

Исследования последнего времени показали, что депривация сна значительно меняет профили метилирования ДНК и, соответственно, синтез РНК, в том числе микроРНК (Nilsson et al., 2016). С другой стороны, микроРНК вовлечены в регуляцию циркадных ритмов, регулирующих циклы сна и бодрствования (Gaine et al., 2018). Нарушение биогенеза микроРНК может приводить к изменению циркадных ритмов и потенциально влиять на когнитивные способности. У депрессивных субъектов с поздней бессонницей обнаружены генетические варианты микроРНК miR-182, которые индуцируют ингибирование экспрессии белков циркадного ритма CLOCK и DSIP (Saus et al., 2010). Кроме того, нарушение экспрессии miR-182, наряду с miR-132 и miR-124, наблюдается при депривации парадоксальной фазы сна и приводит к нарушению

гиппокамп-зависимой ДП (Karabulut et al., 2019). В этом случае заметно меняется синтез фактора роста BDNF, который принимает участие в консолидации памяти во время сна (Karabulut et al., 2019). Связь этих микроРНК с многочисленными когнитивными процессами была описана выше. Помимо того, miR-132 является ключевым путем сопряжения циркадного ритма и ритма когнитивных способностей (Aten et al., 2018).

При депривации сна нарушается и содержание микроРНК let-7b, miR-125a и miR-138 (Gaine et al., 2018). Полагают, что индукцию эпигенетических процессов, вызываемых лишением сна, осуществляют сигнальные каскады, регулирующие синаптическую пластичность (Navekes, Abel, 2017). Нарушение сна часто наблюдается у людей с тревожными расстройствами, связанными со страхами. Показано, что некоторые микроРНК, такие как miR-132 и miR-144-3p, играют важную роль как в генерации страха, так и в подавлении воспоминаний о нем и связаны с консолидацией и реконсолидацией ДП соответственно (Murphy, Singewald, 2018). При этом нарушение экспрессии miR-132 наблюдается при депривации сна и сопровождается когнитивными дисфункциями (Karabulut et al., 2019).

### Перспективы улучшения когнитивных процессов посредством влияния на биогенез микроРНК

В последнее время накапливается все больше данных о важной роли микроРНК в когнитивных расстройствах при неврологических, нейродегенеративных и возрастных дисфункциях (Ramakrishna, Muddashetty, 2019; Wingo et al., 2020; Wu, Kuo, 2020). Освещение этого круга вопросов требует отдельного обзора. Однако следует отметить, что увеличивается число прогнозов о возможности терапевтического лечения целого ряда когнитивных нарушений через воздействие на биогенез микроРНК (Cao, Zhen, 2018; Paul et al., 2020; Wingo et al., 2020). Оптимизм в данной области объясняется появлением новых технологий редактирования генома с применением системы CRISPR/Cas9, адаптированной к микроРНК (Aquino-Jarquín, 2017). Разработаны также системы CRISPR-Cas9, позволяющие проводить редактирование генома в конкретной клеточной популяции, не затрагивая другие органы и ткани (Hiroswa et al., 2017; Hoffmann et al., 2019). Эти технологии особенно важны для использования при изучении механизмов функционирования ЦНС и перспективы терапевтического вмешательства в патогенез заболеваний мозга.

С другой стороны, достаточно давно известно, что когнитивные процессы можно улучшить путем интенсификации познавательных процессов, тонкого ручного труда или физических упражнений. В последние годы было показано, что умственная и физическая активность улучшает эпигенетические процессы, вовлекаемые в формирование ДП, и протектирует нейроны от гибели. Например, применение беговых тренировок способствует улучшению памяти у мышей с черепно-мозговой травмой (Hu T. et al., 2015). При этом наблюдается снижение содержания miR-21 и увеличение точек ветвления нейритов нейронов гиппокампа. Физические упражнения улучшают когни-

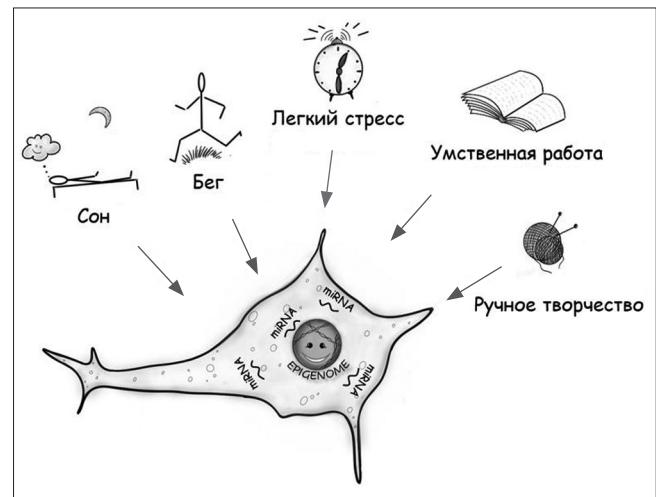


Рис. 2. Способы улучшения когнитивных способностей.

тивные функции при старении (Jessop, Toledo-Rodriguez, 2018). В процесс вовлекается miR-137, ассоциированная с наличием хорошей памяти и нейрогенезом у взрослых (скорость нейрогенеза уменьшается с возрастом). Кроме того, показана возможность улучшения памяти в старости путем обогащения окружающей среды (сочетание когнитивных и физических упражнений) (Jawaid et al., 2019). В данном случае стимулируется увеличение биогенеза кластера микроРНК miR-183/96/182, тесно связанного с формированием ДП в гиппокампе. Обогащенная среда также ослабляет легкие когнитивные нарушения путем активации сигнального пути SIRT1/miR-134 в гиппокампе, с последующим ультраструктурным изменением синапсов и дендритным ремоделированием (Shen et al., 2019). Более того, обогащенная среда способна вызывать усиление синаптической пластичности и улучшение познавательных способностей даже в следующем поколении; при этом эффект опосредуется с помощью РНК спермы, и особенно miR-212/132 (Benito et al., 2018). Широко доступные способы улучшения когнитивных способностей представлены на рис. 2.

Умственная работа, физические упражнения, ручное творчество, легкий стресс, хороший сон и хорошее настроение через эпигенетические воздействия на хроматин и экспрессию микроРНК способны протектировать нейроны от гибели и улучшать когнитивные процессы.

### Заключение

Таким образом, микроРНК широко вовлекаются в регуляцию экспрессии генов, необходимых для формирования долговременной памяти. Дальнейшее изучение способов регуляции активности микроРНК в отдельных клеточных популяциях, а также детальное изучение их мишеней с применением методов биоинформационного анализа помогут глубже понять молекулярно-генетические основы долговременной памяти и потенциально разработать способы лечения в случае когнитивных дисфункций при нейродегенеративных патологиях и старческой деменции.



## Список литературы / References

- Гринкевич Л.Н. Эпигенетика и формирование долговременной памяти. *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова*. 2012;98(5): 553-574.  
[Grinkevich L.N. Epigenetics and long-term memory formation. *Rossiyskiy Fiziologicheskiy Zhurnal im. I.M. Sechenova = I.M. Sechenov Physiological Journal*. 2012;98(5):553-574. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22838191/> (in Russian)]
- Гринкевич Л.Н. Влияние введения поли-L-лизина на формирование долговременной памяти у моллюска *Helix*. *Мед. академ. журн.* 2019;19(4):87-92. DOI 10.17816/MAJ19080.  
[Grinkevich L.N. Influence of PLL treatment on the long-term memory formation in *Helix* mollusk. *Meditsynskiy Akademicheskii Zhurnal = Medical Academic Journal*. 2019;19(4):87-92. DOI 10.17816/MAJ19080. <https://journals.eco-vector.com/MAJ/article/view/19080>. (in Russian)]
- Кэндел Э. Малые системы нейронов. В: Мозг. (Пер. с англ.). М.: Мир, 1982;59-77.  
[Kandel E. Small neuron systems. In: *The Brain*. Scientific American, 1979].
- Ai J., Sun L.H., Che H., Zhang R., Zhang T.Z., Wu W.C., Su X.L., Chen X., Yang G., Li K., Wang N., Ban T., Bao Y.N., Guo F., Niu H.F., Zhu Y.L., Zhu X.Y., Zhao S.G., Yang B.F. MicroRNA-195 protects against dementia induced by chronic brain hypoperfusion via its anti-amyloidogenic effect in rats. *J. Neurosci.* 2013;33(9):3989-4001. DOI 10.1523/JNEUROSCI.1997-12.2013. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6619292>.
- Aksoy-Aksel A., Zampa F., Schrott G. MicroRNAs and synaptic plasticity – a mutual relationship. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 2014;369(1652):20130515. DOI 10.1098/rstb.2013.0515. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4142036>.
- Aquino-Jarquín G. Emerging role of CRISPR/Cas9 technology for microRNAs editing in cancer research. *Cancer Res.* 2017;77(24):6812-6817. DOI 10.1158/0008-5472.CAN-17-2142. <https://cancerres.aacrjournals.org/content/77/24/6812.long>.
- Aten S., Hansen K.F., Snider K., Wheaton K., Kalidindi A., Garcia A., Alzate-Correa D., Hoyt K.R., Obrietan K. miR-132 couples the circadian clock to daily rhythms of neuronal plasticity and cognition. *Learn. Mem.* 2018;25(5):214-229. DOI 10.1101/lm.047191.117. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5903403>.
- Baby N., Alagappan N., Dheen S.T., Sajikumar S. MicroRNA-134-5p inhibition rescues long-term plasticity and synaptic tagging/capture in an A $\beta$ (1-42)-induced model of Alzheimer's disease. *Aging Cell.* 2020;19(1):e13046. DOI 10.1111/acer.13046. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6974725>.
- Baek S., Hwan C., Kim J. Ebf3-miR218 regulation is involved in the development of dopaminergic neurons. *Brain Res.* 2014;1587:23-32. DOI 10.1016/j.brainres.2014.08.059. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25192643>.
- Banks S.A., Pierce M.L., Soukup G.A. Sensational microRNAs: neurosensory roles of the microRNA-183 family. *Mol. Neurobiol.* 2020;57(1):358-371. DOI 10.1007/s12035-019-01717-3. <https://link.springer.com/article/10.1007/s12035-019-01717-3>.
- Bartel D.P. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions. *Cell.* 2009;136:215-233. DOI 10.1016/j.cell.2009.01.002. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3794896>.
- Benito E., Kerimoglu C., Ramachandran B., Pena-Centeno T., Jain G., Stilling R.M., Islam M.R., Capece V., Zhou Q., Edbauer D., Dean C., Fischer A. RNA-dependent intergenerational inheritance of enhanced synaptic plasticity after environmental enrichment. *Cell Rep.* 2018;23(2):546-554. DOI 10.1016/j.celrep.2018.03.059. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5912949>.
- Berger S.L. The complex language of chromatin regulation during transcription. *Nature.* 2007;447(7143):407-412. DOI 10.1038/nature05915. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17522673>.
- Beveridge N.J., Gardiner E., Carroll A.P., Tooney P.A., Cairns M.J. Schizophrenia is associated with an increase in circular microRNA biogenesis. *Mol. Psychiatry.* 2010;15(12):1176-1189. DOI 10.1038/mp.2009.84. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2990188>.
- Bicker S., Khudayberdiev S., Weiss K., Zocher K., Baumeister S., Schrott G. The DEAH-box helicase DHX36 mediates dendritic localization of the neuronal precursor-microRNA-134. *Genes Dev.* 2013;27(9):991-996. DOI 10.1101/gad.211243.112. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3656329>.
- Bitetti A., Mallory A.C., Golini E., Carrieri C., Carreño Gutiérrez H., Perlas E., Pérez-Rico Y.A., Tocchini-Valentini G.P., Enright A.J., Norton W.H.J., Mandillo S., O'Carroll D., Shkumatava A. MicroRNA degradation by a conserved target RNA regulates animal behavior. *Nat. Struct. Mol. Biol.* 2018;25(3):244-251. DOI 10.1038/s41594-018-0032-x. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29483647>.
- Cao T., Zhen X.C. Dysregulation of miRNA and its potential therapeutic application in schizophrenia. *CNS Neurosci. Ther.* 2018;24(7):586-597. DOI 10.1111/cns.12840.
- 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. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4615839>.
- Cheng Y., Wang Z.M., Tan W., Wang X., Li Y., Bai B., Li Y., Zhang S.F., Yan H.L., Chen Z.L., Liu C.M., Mi T.W., Xia S., Zhou Z., Liu A., Tang G.B., Liu C., Dai Z.J., Wang Y.Y., Wang H., Wang X., Kang Y., Lin L., Chen Z., Xie N., Sun Q., Xie W., Peng J., Chen D., Teng Z.Q., Jin P. Partial loss of psychiatric risk gene miR137 in mice causes repetitive behavior and impairs sociability and learning via increased Pde10a. *Nat. Neurosci.* 2018;21(12):1689-1703. DOI 10.1038/s41593-018-0261-7. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6261680>.
- Chmielarz P., Konovalova J., Najam S.S., Alter H., Piepponen T.P., Erfle H., Sonntag K.C., Schütz G., Vinnikov I.A., Domanskyi A. Dicer and microRNAs protect adult dopamine neurons. *Cell Death Dis.* 2017;8(5):e2813. DOI 10.1038/cddis.2017.214. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5520729>.
- Danka Mohammed C.P., Park J.S., Nam H.G., Kim K. MicroRNAs in brain aging. *Mech. Ageing Dev.* 2017;168:3-9. DOI 10.1016/j.mad.2017.01.007. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28119001>.
- Dias B.G., Goodman J.V., Ahluwalia R., Easton A.E., Andero R., Ressler K.J. Amygdala-dependent fear memory consolidation via miR-34a and notch signaling. *Neuron.* 2014;83(4):906-918. DOI 10.1016/j.neuron.2014.07.019. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4172484>.
- Dimmeler S., Nicotera P. MicroRNAs in age-related diseases. *EMBO Mol. Med.* 2013;5(2):180-190. DOI 10.1002/emmm.201201986. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3569636>.
- Fiorenza A., Barco A. Role of Dicer and the miRNA system in neuronal plasticity and brain function. *Neurobiol. Learn. Mem.* 2016;135:3-12. DOI 10.1016/j.nlm.2016.05.001. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27163737>.
- Fiorenza A., Lopez-Atalaya J.P., Rovira V., Scandaglia M., Geijo-Barrientos E., Barco A. Blocking miRNA biogenesis in adult forebrain neurons enhances seizure susceptibility, fear memory, and food intake by increasing neuronal responsiveness. *Cereb. Cortex.* 2016;26:1619-1633. DOI 10.1093/cercor/bhu332. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25595182>.
- Fischer A. Epigenetic memory: the Lamarckian brain. *EMBO J.* 2014;33(9):945-967. DOI 10.1002/embj.201387637. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4193930>.
- Gainé M.E., Chatterjee S., Abel T. Sleep deprivation and the epigenome. *Front. Neural Circuits.* 2018;12:14. DOI 10.3389/fncir.2018.00014. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5835037>.
- Gantier M.P., McCoy C.E., Rusinova I., Saulep D., Wang D., Xu D., Irving A.T., Behlke M.A., Hertzog P.J., Mackay F., Williams B.R. Analysis of microRNA turnover in mammalian cells following *Dicer1* ablation. *Nucleic Acids Res.* 2011;39(13):5692-5703. DOI 10.1093/nar/gkr148. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3141258>.

- Gao J., Wang W.Y., Mao Y.W., Gräff J., Guan J.S., Pan L., Mak G., Kim D., Su S.C., Tsai L.H. A novel pathway regulates memory and plasticity via SIRT1 and miR-134. *Nature*. 2010;466(7310):1105-1109. DOI 10.1038/nature09271. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2928875>.
- Griggs E.M., Young E.J., Rumbaugh G., Miller C.A. MicroRNA-182 regulates amygdala-dependent memory formation. Version 2. *J. Neurosci.* 2013;33(4):1734-1740. DOI 10.1523/JNEUROSCI.2873-12.2013. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3711533>.
- Gu Q.H., Yu D., Hu Z., Liu X., Yang Y., Luo Y., Zhu J., Li Z. miR-26a and miR-384-5p are required for LTP maintenance and spine enlargement. *Nat. Commun.* 2015;6:6789. DOI 10.1038/ncomms7789. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4403380>.
- Gu X., Xu Y., Xue W.Z., Wu Y., Ye Z., Xiao G., Wang H.L. Interplay of miR-137 and EZH2 contributes to the genome-wide redistribution of H3K27me3 underlying the Pb-induced memory impairment. *Cell Death Dis.* 2019;10(9):671. DOI 10.1038/s41419-019-1912. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6739382>.
- Hansen K.F., Sakamoto K., Wayman G.A., Impney S., Obrietan K. Transgenic miR132 alters neuronal spine density and impairs novel object recognition memory. *PLoS One*. 2010;5(11):e15497. DOI 10.1371/journal.pone.0015497. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2993964>.
- Havekes R., Abel T. The tired hippocampus: the molecular impact of sleep deprivation on hippocampal function. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2017;44:13-19. DOI 10.1016/j.conb.2017.02.005. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5511071>.
- He L., Hannon G.J. MicroRNAs: small RNAs with a big role in gene regulation. *Nat. Rev. Genet.* 2004;5(7):522-531. DOI 10.1038/nrg1379. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15211354>.
- Hébert S.S., Papadopolou A.S., Smith P., Galas M.C., Planel E., Silaharoglu A.N., Sergeant N., Buée L., De Strooper B. Genetic ablation of Dicer in adult forebrain neurons results in abnormal tau hyperphosphorylation and neurodegeneration. *Hum. Mol. Genet.* 2010;19(20):3959-3969. DOI 10.1093/hmg/ddq311. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20660113>.
- Hirosawa M., Fujita Y., Parr C.J.C., Hayashi K., Kashida S., Hotta A., Woltjen K., Saito H. Cell-type-specific genome editing with a microRNA-responsive CRISPR-Cas9 switch. *Nucleic Acids Res.* 2017;45(13):e118. DOI 10.1093/nar/gkx309. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5570128>.
- Hoffmann M.D., Aschenbrenner S., Grosse S., Rapti K., Domenger C., Fakhiri J., Mastel M., Börner K., Eils R., Grimm D., Niopek D. Cell-specific CRISPR-Cas9 activation by microRNA-dependent expression of anti-CRISPR protein. *Nucleic Acids Res.* 2019;47(13):e75. DOI 10.1093/nar/gkz271. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6648350>.
- Hu T., Zhou F.J., Chang Y.F., Li Y.S., Liu G.C., Hong Y., Chen H.L., Xiyang Y.B., Bao T.H. miR21 is associated with the cognitive improvement following voluntary running wheel exercise in TBI mice. *J. Mol. Neurosci.* 2015;57(1):114-122. DOI 10.1007/s12031-015-0584-8. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26018937>.
- Hu Z., Li Z. miRNAs in synapse development and synaptic plasticity. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2017;45:24-31. DOI 10.1016/j.conb.2017.02.014. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5554733>.
- Hu Z., Yu D., Gu Q.H., Yang Y., Tu K., Zhu J., Li Z. miR-191 and miR-135 are required for long-lasting spine remodelling associated with synaptic long-term depression. *Nat. Commun.* 2014;5:3263. DOI 10.1038/ncomms4263. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3951436>.
- Hu Z., Zhao J., Hu T., Luo Y., Zhu J., Li Z. miR-501-3p mediates the activity-dependent regulation of the expression of AMPA receptor subunit GluA1. *J. Cell Biol.* 2015;208(7):949-959. DOI 10.1083/jcb.201404092. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4384731>.
- Inukai S., de Lencastre A., Turner M., Slack F. Novel microRNAs differentially expressed during aging in the mouse brain. *PLoS One*. 2012;7:e40028. DOI 10.1371/journal.pone.0040028. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3402511>.
- Jawaid A., Woldemichael B.T., Kremer E.A., Laferriere F., Gaur N., Afroz T., Polymenidou M., Mansuy I.M. Memory decline and its reversal in aging and neurodegeneration involve miR-183/96/182 biogenesis. *Mol. Neurobiol.* 2019;56(5):3451-3462. DOI 10.1007/s12035-018-1314-3. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30128653>.
- Jessop P., Toledo-Rodriguez M. Hippocampal *TET1* and *TET2* expression and DNA hydroxymethylation are affected by physical exercise in aged mice. *Front. Cell Dev. Biol.* 2018;6:45. DOI 10.3389/fcell.2018.00045. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5922180>.
- John B., Enright A.J., Aravin A., Tuschl T., Sander C., Marks D.S. Human microRNA targets. *PLoS Biol.* 2004;2(11):e363. DOI 10.1371/journal.pbio.0020363. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC521178>.
- Jovasevic V., Corcoran K.A., Leaderbrand K., Yamawaki N., Guedea A.L., Chen H.J., Shepherd G.M., Radulovic J. GABAergic mechanisms regulated by miR-33 encode state-dependent fear. *Nat. Neurosci.* 2015;18(9):1265-1271. DOI 10.1038/nn.4084. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4880671>.
- Kandel E. The molecular biology of memory: cAMP, PKA, CRE, CREB-1, CREB-2, and CPEB. *Mol. Brain.* 2012;5(14):1-12. DOI 10.1186/1756-6606-5-1426. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3514210>.
- Karabulut S., Korkmaz Bayramov K., Bayramov R., Ozdemir F., Topaloglu T., Ergen E., Yazgan K., Taskiran A.S., Golgeli A. Effects of post-learning REM sleep deprivation on hippocampal plasticity-related genes and microRNA in mice. *Behav. Brain Res.* 2019;361:7-13. DOI 10.1016/j.bbr.2018.12.045. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30594545>.
- Kim S., Kaang B.K. Epigenetic regulation and chromatin remodeling in learning and memory. *Exp. Mol. Med.* 2017;49(1):e281. DOI 10.1038/emm.2016.140. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5291841>.
- Konopka W., Kiryk A., Novak M., Herwerth M., Parkitna J.R., Wawrzyniak M., Kowarsch A., Michaluk P., Dzwonek J., Arnsperger T., Wilczynski G., Merckenschlager M., Theis F.J., Köhr G., Kaczmarek L., Schütz G. MicroRNA loss enhances learning and memory in mice. *J. Neurosci.* 2010;30(44):14835-14842. DOI 10.1523/JNEUROSCI.3030-10.2010. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6633640>.
- Korneev S.A., Vavoulis D.V., Naskar S., Dyakonova V.E., Kemenes I., Kemenes G. A CREB2-targeting microRNA is required for long-term memory after single-trial learning. *Sci. Rep.* 2018;8(1):3950. DOI 10.1038/s41598-018-22278-w. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5834643>.
- Lee R.C., Feinbaum R.L., Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell.* 1993;75(5):843-854. DOI 10.1016/0092-8674(93)90529-y. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8252621>.
- Lee S.T., Chu K., Jung K.H., Kim J.H., Huh J.Y., Yoon H., Park D.K., Lim J.Y., Kim J.M., Jeon D., Ryu H., Lee S.K., Kim M., Roh J.K. miR-206 regulates brain-derived neurotrophic factor in Alzheimer disease model. *Ann. Neurol.* 2012;72:269-277. DOI 10.1002/ana.23588. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22926857>.
- Lesueur C., Paquette A.G., Marsit C.J. Epigenetic regulation of infant neurobehavioral outcomes. *Med. Epigenet.* 2014;2(2):71-79. DOI 10.1159/000361026. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4116357>.
- Leung A.K.L. The whereabouts of microRNA actions: cytoplasm and beyond. *Trends Cell Biol.* 2015;25(10):601-610. DOI 10.1016/j.tcb.2015.07.005. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4610250>.

- Lewis B.P., Shih I.-H., Jones-Rhoades M.W., Bartel D.P., Burge C.B. Prediction of mammalian microRNA targets. *Cell*. 2003;115(7):787-798. DOI 10.1016/s0092-8674(03)01018-3. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14697198>.
- Lin Q., Ponnusamy R., Widagdo J., Choi J.A., Ge W., Probst C., Buckley T., Lou M., Bredy T.W., Fanselow M.S., Ye K., Sun Y.E. MicroRNA-mediated disruption of dendritogenesis during a critical period of development influences cognitive capacity later in life. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2017;114(34):9188-9193. DOI 10.1073/pnas.1706069114. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5576812>.
- Liu E.Y., Cali C.P., Lee E.B. RNA metabolism in neurodegenerative disease. *Dis. Model. Mech.* 2017;10(5):509-518. DOI 10.1242/dmm.028613. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5451173>.
- Lugli G., Larson J., Martone M.E., Jones Y., Smalheiser N.R. Dicer and eIF2c are enriched at postsynaptic densities in adult mouse brain and are modified by neuronal activity in a calpain-dependent manner. *J. Neurochem.* 2005;94(4):896-905. DOI 10.1111/j.1471-4159.2005.03224.x. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16092937>.
- Malmqvist J., Petri R., Knauff P., Brattas P.L., Akerblom M., Jakobsson J. Distinct cognitive effects and underlying transcriptome changes upon inhibition of individual miRNAs in hippocampal neurons. *Sci. Rep.* 2016;6:19879. DOI 10.1038/srep19879. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4728481>.
- Mathew R.S., Tatarakis A., Rudenko A., Johnson-Venkatesh E.M., Yang Y.J., Murphy E.A., Todd T.P., Schepers S.T., Siuti N., Martorell A.J., Falls W.A., Hammack S.E., Walsh C.A., Tsai L.H., Umehori H., Bouton M.E., Moazed D.A. microRNA negative feedback loop downregulates vesicle transport and inhibits fear memory. *eLife*. 2016;5:e22467. DOI 10.7554/eLife.22467. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5293492>.
- McNeill E., Van Vactor D. MicroRNAs shape the neuronal landscape. *Neuron*. 2012;75(3):363-379. DOI 10.1016/j.neuron.2012.07.005. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3441179>.
- Murphy C.P., Singewald N. Potential of microRNAs as novel targets in the alleviation of pathological fear. *Genes Brain Behav.* 2018;17(3):e12427. DOI 10.1111/gbb.12427. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/gbb.12427>.
- Nilsson E.K., Boström A.E., Mwinyi J., Schiöth H.B. Epigenomics of total acute sleep deprivation in relation to genome-wide DNA methylation profiles and RNA expression. *OMICS*. 2016;20(6):334-342. DOI 10.1089/omi.2016.0041. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4926204>.
- Nudelman A.S., DiRocco D.P., Lambert T.J., Garelick M.G., Le J., Nathanson N.M., Storm D.R. Neuronal activity rapidly induces transcription of the CREB-regulated microRNA-132, *in vivo*. *Hippocampus*. 2010;20(4):492-498. DOI 10.1002/hipo.20646. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2847008>.
- Paul S., Reyes P.R., Garza B.S., Sharma A. MicroRNAs and child neuropsychiatric disorders: a brief review. *Neurochem. Res.* 2020;45(2):232-240. DOI 10.1007/s11064-019-02917-y. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31773374>.
- Rajasethupathy P., Fiumara F., Sheridan R., Betel D., Puthanveetil S.V., Russo J.J., Sander C., Tuschl T., Kandel E. Characterization of small RNAs in *Aplysia* reveals a role for miR-124 in constraining synaptic plasticity through CREB. *Neuron*. 2009;63(6):803-817. DOI 10.1016/j.neuron.2009.05.029. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2875683>.
- Ramakrishna S., Muddashetty R.S. Emerging role of microRNAs in dementia. *J. Mol. Biol.* 2019;431(9):1743-1762. DOI 10.1016/j.jmb.2019.01.046. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30738891>.
- Reinhart B.J., Slack F.J., Basson M., Pasquinelli A.E., Bettinger J.C., Rougvié A.E., Horvitz H.R., Ruvkun G. The 21-nucleotide let-7 RNA regulates developmental timing in *Caenorhabditis elegans*. *Nature*. 2000;403(6772):901-906. DOI 10.1038/35002607. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10706289>.
- Saus E., Soria V., Escaramis G., Vivarelli F., Crespo J.M., Kagerbauer B., Menchón J.M., Urretavizcaya M., Gratacós M., Estivill X. Genetic variants and abnormal processing of pre-miR-182, a circadian clock modulator, in major depression patients with late insomnia. *Hum. Mol. Genet.* 2010;19(20):4017-4025. DOI 10.1093/hmg/ddq316. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20656788>.
- Selbach M., Schwanhäusser B., Thierfelder N., Fang Z., Khanin R., Rajewsky N. Widespread changes in protein synthesis induced by microRNAs. *Nature*. 2008;455(7209):58-63. DOI 10.1038/nature07228. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18668040>.
- Shen J., Li Y., Qu C., Xu L., Sun H., Zhang J. The enriched environment ameliorates chronic unpredictable mild stress-induced depressive-like behaviors and cognitive impairment by activating the SIRT1/miR-134 signaling pathway in hippocampus. *J. Affect. Disord.* 2019;248:81-90. DOI 10.1016/j.jad.2019.01.031. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30716615>.
- Siebert S., Seo J., Kwon E.J., Rudenko A., Cho S., Wang W., Flood Z., Martorell A.J., Ericsson M., Mungenast A.E., Tsai L.H. The schizophrenia risk gene product miR-137 alters presynaptic plasticity. *Nat. Neurosci.* 2015;18(7):1008-1016. DOI 10.1038/nn.4023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4506960>.
- Sim S.E., Lim C.S., Kim J.I., Seo D., Chun H., Yu N.K., Lee J., Kang S.J., Ko H.G., Choi J.H., Kim T., Jang E.H., Han J., Bak M.S., Park J.E., Jang D.J., Baik D., Lee Y.S., Kaang B.K. The brain-enriched microRNA miR-9-3p regulates synaptic plasticity and memory. *J. Neurosci.* 2016;36(33):8641-8652. DOI 10.1523/JNEUROSCI.0630-16.2016. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6601897>.
- Smalheiser N.R. The RNA-centred view of the synapse: non-coding RNAs and synaptic plasticity. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 2014;369(1652):20130504. DOI 10.1098/rstb.2013.0504. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4142025>.
- Smith A.C.W., Kenny P.J. MicroRNAs regulate synaptic plasticity underlying drug addiction. *Genes Brain Behav.* 2018;17(3):e12424. DOI 10.1111/gbb.12424. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5837931>.
- Sweatt J.D. Neural plasticity and behavior – sixty years of conceptual advances. *J. Neurochem.* 2016;139(Suppl.2):179-199. DOI 10.1111/jnc.13580. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26875778>.
- Vetere G., Barbato C., Pezzola S., Frisone P., Aceti M., Ciotti M., Cogoni C., Ammassari-Teule M., Ruberti F. Selective inhibition of miR-92 in hippocampal neurons alters contextual fear memory. *Hippocampus*. 2014;24(12):1458-1465. DOI 10.1002/hipo.22326. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24990518>.
- Wang C.N., Wang Y.J., Wang H., Song L., Chen Y., Wang J.L., Ye Y., Jiang B. The anti-dementia effects of Donepezil involve miR-206-3p in the hippocampus and cortex. *Biol. Pharm. Bull.* 2017;40(4):465-472. DOI 10.1248/bpb.b16-00898. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28123152>.
- Wang X., Liu D., Huang H.Z., Wang Z.H., Hou T.Y., Yang X., Pang P., Wei N., Zhou Y.F., Dupras M.J., Calon F., Wang Y.T., Man H.Y., Chen J.G., Wang J.Z., Hébert S.S., Lu Y., Zhu L.Q. A novel microRNA-124/PTPN1 signal pathway mediates synaptic and memory deficits in Alzheimer's disease. *Biol. Psychiatry*. 2018;83(5):395-405. DOI 10.1016/j.biopsych.2017.07.023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28965984>.
- Wingo T.S., Yang J., Fan W., Min Canon S., Gerasimov E.S., Lori A., Logsdon B., Yao B., Seyfried N.T., Lah J.J., Levey A.I., Boyle P.A., Schneider J.A., De Jager P.L., Bennett D.A., Wingo A.P. Brain microRNAs associated with late-life depressive symptoms are also associated with cognitive trajectory and dementia. *NPJ Genom. Med.* 2020;5:6. DOI 10.1038/s41525-019-0113-8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7004995>.
- Woldemichael B.T., Jawaid A., Kremer E.A., Gaur N., Krol J., Marchais A., Mansuy I.M. The microRNA cluster miR-183/96/182 contributes to long-term memory in a protein phosphatase 1-dependent manner. *Nat. Commun.* 2016;7:12594. DOI 10.1038/

- ncomms12594. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5007330>.
- Wu Y.Y., Kuo H.C. Functional roles and networks of non-coding RNAs in the pathogenesis of neurodegenerative diseases. *J. Biomed. Sci.* 2020;27(1):49. DOI 10.1186/s12929-020-00636-z. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7140545>.
- Yan H.L., Sun X.W., Wang Z.M., Liu P.P., Mi T.W., Liu C., Wang Y.Y., He X.C., Du H.Z., Liu C.M., Teng Z.Q. MiR-137 deficiency causes anxiety-like behaviors in mice. *Front. Mol. Neurosci.* 2019;12:260. DOI 10.3389/fnmol.2019.00260. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6831983>.
- Yang Y., Shu X., Liu D., Shang Y., Wu Y., Pei L., Xu X., Tian Q., Zhang J., Qian K., Wang Y.X., Petralia R.S., Tu W., Zhu L.Q., Wang J.Z., Lu Y. EPAC null mutation impairs learning and social interactions via aberrant regulation of miR-124 and Zif268 translation. *Neuron.* 2012;73(4):774-788. DOI 10.1016/j.neuron.2012.02.003. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3307595>.
- You Y.H., Qin Z.Q., Zhang H.L., Yuan Z.H., Yu X. MicroRNA-153 promotes brain-derived neurotrophic factor and hippocampal neuron proliferation to alleviate autism symptoms through inhibition of JAK-STAT pathway by LEPR. *Biosci. Rep.* 2019;39(6):BSR20181904. DOI 10.1042/BSR20181904. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6591574>.
- Zovoilis A., Agbemenyah H.Y., Agis-Balboa R.C., Stilling R.M., Edbauer D., Rao P., Farinelli L., Delalle I., Schmitt A., Falkai P., Bahari-Javan S., Burkhardt S., Sananbenesi F., Fischer A. MicroRNA-34c is a novel target to treat dementias. *EMBO J.* 2011;30:4299-4308. DOI 10.1038/emboj.2011.327. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3199394>.

---

**ORCID ID**L.N. Grinkevich [orcid.org/0000-0003-3744-5946](https://orcid.org/0000-0003-3744-5946)

**Благодарности.** Работа поддержана Программой фундаментальных научных исследований государственных академий на 2013–2020 гг. (ГП-14, раздел 63).

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию 02.07.2020. После доработки 11.10.2020. Принята к публикации 15.10.2020.