

Участие мобильных элементов в нейрогенезе

Р.Н. Мустафин¹✉, Э.К. Хуснутдинова²

¹ Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия

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

✉ e-mail: ruji79@mail.ru

Аннотация. В обзоре представлены накопленные в научной литературе данные об участии мобильных генетических элементов в регуляции дифференцировки нейрональных стволовых клеток и функционирования зрелых нейронов головного мозга. Начиная с первого деления зиготы, эмбриональное развитие управляется закономерными активациями транспозонов, необходимыми для последовательного изменения экспрессии специфических для каждого типа клеток генов. Частным отражением этих процессов может быть дифференцировка нейрональных стволовых клеток – процесс, в ходе которого необходима наиболее тонкая настройка экспрессии генов в нейронах различных областей головного мозга. Доказательствами этого предположения являются данные о высокой активности транспозонов в центре нейрогенеза, зубчатой извилине гиппокампа. Кроме того, мобильные элементы – источники возникновения и эволюции длинных некодирующих РНК, которые коэкспрессируются с необходимыми для работы головного мозга белок-кодирующими генами. Наибольшая активность длинных некодирующих РНК, так же как и транспозонов, обнаружена в центре нейрогенеза человека, что позволяет предположить их участие в управлении работой головного мозга. В регуляции дифференцировкой нейрональных стволовых клеток используются также микроРНК, многие из которых возникают из транскриптов мобильных элементов. Транспозоны посредством собственных процессированных транскриптов играют роль в эпигенетической регуляции дифференцировки нейронов. Объяснением глобальной регуляторной функции мобильных элементов в головном мозге человека может служить их значение в возникновении белок-кодирующих генов в эволюции путем экзонизации, дупликации и доместикации. Эти гены вовлечены в эпигенетическую регуляторную сеть с участием транспозонов, так как содержат нуклеотидные последовательности, комплементарные микроРНК и длинным некодирующим РНК, образуемым из транскриптов мобильных элементов. В формировании памяти выявлена роль обмена вирусоподобными частицами мРНК при помощи белка Arg эндогенных ретровирусов HERV между нейронами. Возможными способами реализации этого механизма могут быть обратная транскрипция мРНК и сайт-специфическая интеграция в геном с регуляторным воздействием на гены, участвующие в консолидации информации. Ключевые слова: головной мозг; дифференцировка; некодирующие РНК; ретроэлементы; стволовые нервные клетки; транспозоны.

Для цитирования: Мустафин Р.Н., Хуснутдинова Э.К. Участие мобильных элементов в нейрогенезе. Вавиловский журнал генетики и селекции. 2020;24(2):209-218. DOI 10.18699/VJ20.613

Involvement of transposable elements in neurogenesis

R.N. Mustafin¹✉, E.K. Khusnutdinova²

¹ Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

² Institute of Biochemistry and Genetics – Subdivision of the Ufa Federal Research Centre of the Russian Academy of Sciences, Ufa, Russia

✉ e-mail: ruji79@mail.ru

Abstract. The article is about the role of transposons in the regulation of functioning of neuronal stem cells and mature neurons of the human brain. Starting from the first division of the zygote, embryonic development is governed by regular activations of transposable elements, which are necessary for the sequential regulation of the expression of genes specific for each cell type. These processes include differentiation of neuronal stem cells, which requires the finest tuning of expression of neuron genes in various regions of the brain. Therefore, in the hippocampus, the center of human neurogenesis, the highest transposon activity has been identified, which causes somatic mosaicism of cells during the formation of specific brain structures. Similar data were obtained in studies on experimental animals. Mobile genetic elements are the most important sources of long non-coding RNAs that are coexpressed with important brain protein-coding genes. Significant activity of long non-coding RNA was detected in the hippocampus, which confirms the role of transposons in the regulation of brain function. MicroRNAs, many of which arise from transposon transcripts, also play an important role in regulating the differentiation of neuronal stem cells. Therefore, transposons, through their own processed transcripts, take an active part in the epigenetic regulation of differentiation of neurons. The global regulatory role of transposons in the human brain is due to the emergence of protein-coding genes in evolution by their exonization, duplication and domestication. These genes are involved in an epigenetic regulatory network with the participation of transposons, since they contain nucleotide sequences complementary to miRNA and long non-coding RNA formed from transposons. In the memory formation, the role of

the exchange of virus-like mRNA with the help of the Arc protein of endogenous retroviruses HERV between neurons has been revealed. A possible mechanism for the implementation of this mechanism may be reverse transcription of mRNA and site-specific insertion into the genome with a regulatory effect on the genes involved in the memory. Key words: brain; differentiation; noncoding RNA; retroelements; neuronal stem cells; transposable elements.

For citation: Mustafin R.N., Khusnutdinova E.K. Involvement of transposable elements in neurogenesis. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selekcii* = Vavilov Journal of Genetics and Breeding. 2020;24(2):209-218. DOI 10.18699/VJ20.613

Введение

Мобильные элементы (TE – transposable elements) занимают до 69 % генома человека (de Koning et al., 2011). Помимо этого, многие белок-кодирующие гены (Joly-Lopez, Bureau, 2018), регуляторные последовательности (Ito et al., 2017; Schrader, Schmitz, 2018), теломеры (Kopera et al., 2011) и центромеры хромосом (Cheng, Murata, 2003; Sharma et al., 2013; Han et al., 2016) произошли от TE. Источниками некодирующих РНК (нкРНК), включая микроРНК (Piriyaopongsa et al., 2007; Yuan et al., 2010, 2011; Qin et al., 2015) и длинные нкРНК (Johnson, Guigo, 2014) человека, также являются мобильные элементы. За миллионы лет эволюции клетки выработали различные системы защиты от интеграций TE в их геномы, включая метилирование ДНК, образование гетерохроматина и РНК-интерференцию (РНКи). Эти эпигенетические механизмы внесли значительный вклад в регуляцию специфической экспрессии генов и дифференцировки клеток (Habibi et al., 2015).

Мобильные элементы подразделяют на два основных класса, в соответствии с механизмами их транспозиции. ДНК-транспозоны перемещаются путем «вырезания и вставки». Ретроэлементы (РЭ) интегрируют в новые сайты генома при помощи «копирования и вставки». РЭ могут содержать длинные концевые повторы LTR (long terminal repeat) – LTR-РЭ (рис. 1) или не содержать их – non-LTR РЭ (рис. 2). Последние бывают автономными – LINE (long interspersed nuclear elements) и неавтономными – SINE (short interspersed nuclear elements) и SVA (SINE-VNTR-Alu) (рис. 3) (Klein, O'Neill, 2018).

В геноме человека имеется более 500000 копий LINE 1 (L1), составляющих 17 % всех нуклеотидных последовательностей (НП), из них активны, с полной длиной 6000 п. н., лишь около 100 L1. Среди неавтономных РЭ в геноме человека содержится более 2700 копий SVA (Hancks, Kazazian, 2012). В эволюции приматов было несколько волн ретротранспозиций L1, а также рождение новых TE, таких как SINE, Alu и SVA, что считается одним из важных факторов для развития головного мозга человека (Linker et al., 2017).

Эндогенные ретровирусы человека (HERV) относятся к LTR-РЭ. Они занимают около 8 % генома и служат источниками огромного количества (794 972) сайтов связывания со специфическими транскрипционными факторами (ТФ), активация которых играет роль в эмбриогенезе. Например, LTR взаимодействуют: в мезодерме – с SOX17, FOXA1, GATA4, в плюрипотентных клетках – с SOX2, NANOG, POU5F1, в гемопоэтических – с TAL1, GATA1, PU1 (Ito et al., 2017). Взаимосвязью с тканеспецифической экспрессией генов характеризуются также MIR (mammalian-wide interspersed repeats), древнее семейство SINE, произошедшее от тРНК (Jjing et al., 2014).

Мобильные элементы характеризуются закономерной активацией в зависимости от ткани и стадии развития. На основании высокопроизводительного профилирования сайтов интеграции при помощи секвенирования нового поколения было показано, что транспозиции TE в специфические области генома неслучайны (Sultana et al., 2017). Благодаря запрограммированной активации TE в отдельных клетках при нейрогенезе происходит изменение экспрессии определенных генов, необходимых для дифференцировки в специфические типы нейронов для формирования и функционирования структур головного мозга (Coufal et al., 2009; Bailie et al., 2011; Thomas, Muotri, 2012; Richardson et al., 2014; Evrony et al., 2015; Upton et al., 2015; Muotri, 2016; Suarez et al., 2018). В соответствии с этим выявляемый соматический мозаицизм (СМ) нервных клеток по инсерциям TE (Richardson et al., 2014; Upton et al., 2015; Bachiller et al., 2017; Paquola et al., 2017; Rohrbach et al., 2018; Suarez et al., 2018) может отражать запрограммированный регуляторный паттерн генома, необходимый для созревания специфических структур ЦНС (Paquola et al., 2017; Rohrbach et al., 2018). СМ означает наличие в одном организме клеток с разными геномами в результате *de novo* изменений ДНК. Эти структурные вариации могут быть обусловлены CNV (copy number variations), инсерциями РЭ, делециями под влиянием TE, а также SNV (single nucleotide variants) (Paquola et al., 2017). То есть в разных клетках одного организма изменяется не только генотип, но и весь геном. Это обусловлено возникновением мутаций в экзонах белок-кодирующих генов, межгенных регуляторных областях и интронах, что сопровождается специфическим для каждого типа клеток изменением экспрессии определенных генов.

Роль транспозонов в дифференцировке нейронов

Головной мозг человека содержит около 86.1 млрд нейронов, каждый из которых образует от 5000 до 20000 синаптических связей, создавая сложную сеть с разнообразными типами и подтипами клеток. Количество подтипов настолько велико, что не поддается современным методам их описания. В связи с этим должны существовать механизмы, обеспечивающие такое разнообразие нейронов с их специфическими временными и пространственными особенностями функционирования (Thomas, Muotri, 2012). Источниками этих механизмов могут быть TE, комбинации перемещений которых способны стать источниками бесчисленного разнообразия. Примером служит молекулярный способ генерирования антител иммунной системой млекопитающих (V(D)J рекомбинация), произошедший от TE (Lapp, Hunter, 2016). Транспозоны играли роль в развитии центральной нервной системы. В эволюции они оказались источниками формирования

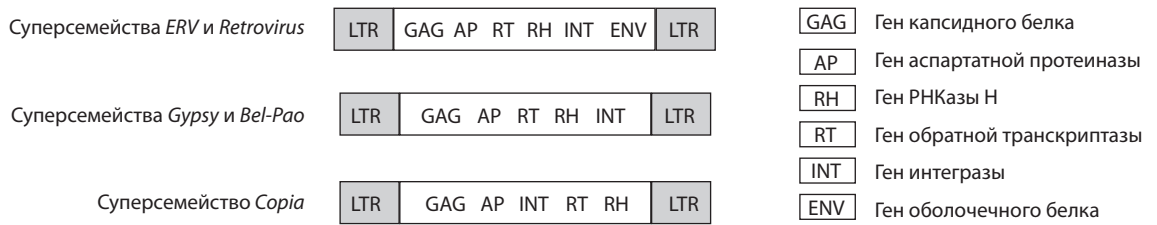


Рис. 1. Схема строения генов LTR-содержащих ретроэлементов.

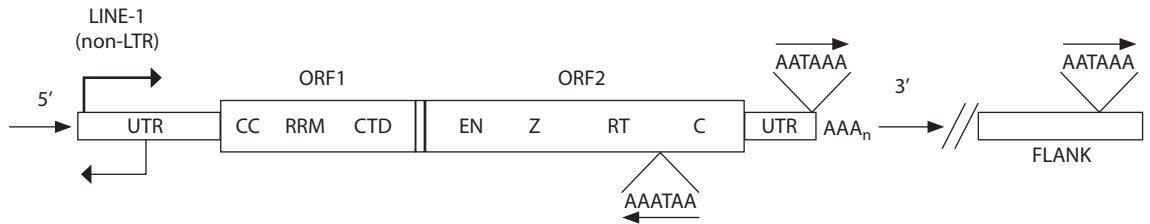


Рис. 2. Схема строения non-LTR ретроэлементов (LINE-1).

UTR – нетранслируемая область; ORF – открытая рамка считывания; CC – спиралевидный домен; RRM – RNA – домен распознавания РНК; CTD – С-концевой домен; EN – эндонуклеаза; Z – Z-домен; RT – обратная транскриптаза; C – цистеин-богатый домен.

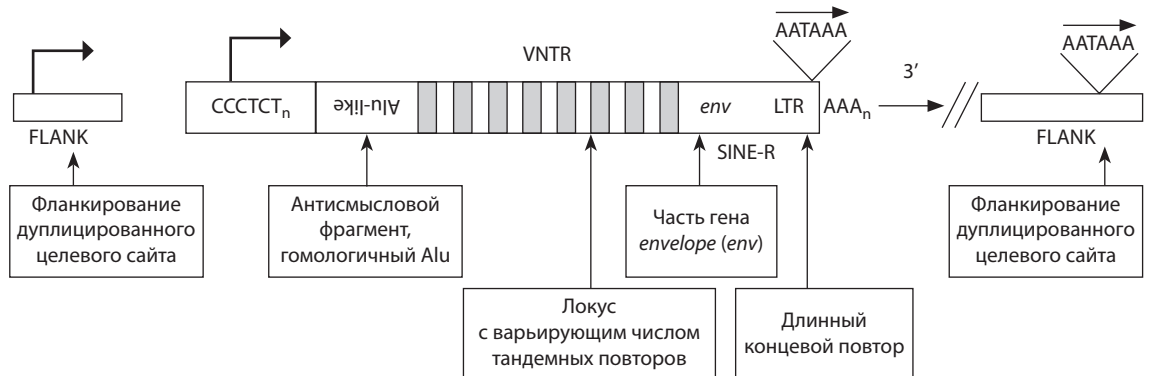


Рис. 3. Схема строения SVA-элементов.

регуляторных структур и генов, участвующих в формировании головного мозга. Так, неавтономные TE MER130 сохранились в эволюции в связи с их расположением вблизи генов неокортекса как необходимое звено для их регуляции. В экспериментах на мышах была показана активация MER130 у эмбрионов на 14-й день развития в качестве энхансеров генов для развития неокортекса (Notwell et al., 2015). Среди 11 специфичных для плацентарных животных генов *sushi-ichi*, произошедших от ретротранспозонов, ген *SIRH11/ZCCHC16*, кодирующий белок CCHC с цинковыми пальцами, способствовал эволюции головного мозга. Этот одомашненный ген вовлечен в развитие когнитивных функций плацентарных (Irie et al., 2016).

Еще в 2009 г. в нейрональных стволовых клетках (СК), изолированных из головного мозга эмбриона, были обнаружены ретротранспозиции L1s, а также увеличение (в сравнении с печенью и сердцем того же индивида) количества копий эндогенных L1s в гиппокампе взрослого человека (Coufal et al., 2009). Помимо L1 (7743 инсерций),

в гиппокампе людей зрелого возраста найдено большое количество соматических транспозиций Alu (13692 инсерции) и SVA (1350 инсерций) (Baillie et al., 2011). Эти интеграции *de novo* могут воздействовать на экспрессию определенных генов, создавая уникальные транскрипты отдельных нейронов (Muotri, 2016), что может быть обусловлено запрограммированной на уровне генома способностью TE к их закономерным сайт-специфическим инсерциям (Sultana et al., 2017). Действительно, в работе (Coufal et al., 2009) из 19 ретротранспозиций 16 оказались на расстоянии менее чем в 100 кб от генов, экспрессирующихся в нейронах. В работе (Upton et al., 2015) при изучении СМ гиппокампа человека 2 из 20 выявленных транспозиций L1 оказались функционально значимыми инсерциями в интроны генов *ZFAND3* и *USP33*, функционирующих в головном мозге. В 2015 г. А.А. Kurnosov с коллегами при исследовании образцов головного мозга человека показали, что из 3100 транспозиций L1 в нейронах зубчатой извилины гиппокампа в генах расположены 50.26 % инсерций, из 2984 Alu – 49.1 % (Kurnosov et al.,

2015). В 2016 г. в работе (Erwin et al., 2016) было выявлено, что в головном мозге здоровых людей 44–63 % нейронов подвергаются СМ в области генов, имеющих значение для работы нервной системы. Так, высокая частота инсерций L1-РЭ характерна для гена *DLG2*, влияющего на когнитивную гибкость, внимание и обучение. Мутации в *DLG2* ассоциированы с развитием шизофрении.

Хотя соматические ретротранспозиции, в отличие от зародышевых, не могут передаваться следующим поколениям, запрограммированная способность к специфическим инсерциям, зависящая от состава и расположения ТЕ в геноме, может наследоваться. Возможным объяснением способности ТЕ к сайт-специфическим инсерциям в области генов, экспрессирующихся в головном мозге, может быть эволюционная взаимосвязь белок-кодирующих генов (Ito et al., 2017; Joly-Lopez, Bureau, 2018) и их регуляторных НП (Gianfrancesco et al., 2017) с мобильными элементами. Были найдены специфические для человека и шимпанзе инсерции вблизи промоторов генов рецептора тахикина *TACR3*, катионных каналов *TRPV1* и *TRPV3*, окситоцина *OXT*. Эти гены связаны с функционированием нейропептидов. Анализ геномов различных млекопитающих показал, что нейрональный энхансер nPE2, регулирующий экспрессию гена *POMC* в гипоталамусе, в эволюции произошел от SINE (Gianfrancesco et al., 2017).

Транспозиции и экспрессия ТЕ варьируют в зависимости от области головного мозга и меняются при средовых воздействиях, так как могут выполнять ряд адаптивных функций (Lapp, Hunter, 2016). Наиболее активными оказались L1, сохранившие способность к транспозициям, вызывая СМ (Suarez et al., 2018). Еще в 2005 г. A.R. Muotri с коллегами предположили, что L1 при помощи соматических транспозиций могут активно создавать мозаицизм геномов нейронов (Muotri et al., 2005). В головном мозге СМ играет важную роль в регуляции познания и поведения. Последствия СМ охватывают обширные изменения – от варианта в одном локусе до генов в нейрональных сетях (Paquola et al., 2017; Rohrbach et al., 2018). При этом особенности СМ отличаются между нейронами различных областей головного мозга. Например, в коре больших полушарий наблюдается всего 0.6 инсерций L1-РЭ, тогда как в гиппокампе – от 80 до 800 вставок на один нейрон (Lapp, Hunter, 2016). СМ вследствие ретротранспозиций – источник фенотипического разнообразия между нейронами во время развития. При этом в головном мозге взрослого человека под действием различных средовых факторов экспрессия L1 может влиять на функционирование нейронов при формировании долговременной памяти (Bachiller et al., 2017).

Гиппокамп – центр нейрогенеза человека, где множество инсерций оказывают влияние на транскрипционную экспрессию, создавая уникальные транскриптомы в нейронах. Кроме того, транскрипционная активация L1 сходна с таковой для гена *NeuroD1*. Это может говорить о влиянии экспрессии L1 на нейрогенез, так как стимуляция *Wnt3a* в нейрональных СК увеличивает экспрессию L1 в 10 раз по пути бета-катенина, аналогично активируя транскрипцию гена *NeuroD1*. Этот ген кодирует ТФ, активирующий гены, участвующие в нейрогенезе. Область промотора *NeuroD1* содержит сайт Sox/LEF, сходный с 5'UTR элемента L1,

а паттерны экспрессии во времени генов *NeuroD1* и L1 при дифференцировке нейронов сходны (Thomas, Muotri, 2012).

Генетические вариации между нейронами вследствие ретротранспозиций L1 могут быть связаны со специфическим обогащением энхансеров нейрональных СК. Было показано, что характерные для типов нейронов энхансеры (определенные при помощи FANTOM5) соответствуют координатам в геноме для инсерций L1, которые находятся в пределах 100 п. н. от энхансера. В то же время для астроцитов и гепатоцитов подобные закономерности для L1 не выявлены (Upton et al., 2015). При исследовании особенностей ретротранспозиций L1 в более чем 30 областях головного мозга обнаружено множество линий клеток, специфичных по инсерциям различных L1 (Evrony et al., 2015). В экспериментах на мышах также была показана специфическая экспрессия L1, в зависимости от области ЦНС и возраста животного (Cappucci et al., 2018).

Помимо L1, в регуляции нейрогенезом принимают участие LTR-РЭ. Так, у мышей область расположения полноразмерного ERV_{mch8} на 8-й хромосоме оказалась сравнительно менее метилирована в мозжечке, что связано с его специфической экспрессией, в зависимости от стадии развития (Lee et al., 2011). В соответствии с полученными данными, можно предположить, что наблюдаемые в нейрональных СК особенности активации ТЕ могут закономерно изменять экспрессию конкретных генов, необходимых для дифференцировки нейронов при формировании специфических структур головного мозга. Причиной активации ТЕ в СК гиппокампа и их значения в консолидации памяти может быть чувствительность ТЕ к стрессорным средовым воздействиям (Мустафин, Хуснутдинова, 2019). Эти механизмы – частное отображение общего процесса эпигенетического управления развитием всего организма, начиная с первого деления зиготы, в регуляции которого участвуют ТЕ (Мустафин, Хуснутдинова, 2018). Для понимания роли ТЕ в этих процессах необходимо рассмотреть их участие в эмбриогенезе.

Роль транспозонов в эмбриогенезе

Для иницирования развития организма после оплодотворения гамет репрограммируются к тотипотентности. При этом наблюдается активация ТЕ. Ранее считалось, что это явление – побочный эффект обширного ремоделирования хроматина в основе эпигенетического перепрограммирования гамет. Однако был проведен целевой эпигеномный подход для определения, вызывают ли ТЕ прямое воздействие на организацию хроматина и развитие организма. Оказалось, что сайленсинг L1 элементов снижает доступность хроматина, а длительная активация L1 предотвращает его постепенное уплотнение, которое происходит естественным образом в ходе развития, т. е. активация L1 – неотъемлемая часть программы развития (Jachowicz et al., 2017). В экспериментах на мышах была доказана роль LTR-РЭ в качестве необходимого звена управления ранним эмбриогенезом (Wang et al., 2016).

Для *cis*-регуляторной активности LTR ретроэлементов ERVK, MERVL и GLN необходим комплекс из РНК и белков, формируемый при помощи длинной нкРНК LincGET. Искусственное подавление экспрессии LincGET

у эмбриона на двухклеточной стадии приводит к полной остановке дальнейшего развития вследствие нарушения *cis*-регуляции необходимых для пролиферации генов под влиянием управляемых при помощи LincGET LTR-содержащих РЭ (Wang et al., 2016). Было также показано, что HERV активируются во всех типах клеток человека с характерными особенностями для определенных тканей и органов (Seifarth et al., 2005). При исследовании ассоциации 112 семейств ТЕ в 24 тканях человека отмечено тканеспецифическое обогащение активными областями LTR-РЭ, что говорит об их участии в регуляции экспрессии генов для дифференцировки клеток, в зависимости от их функционального предназначения в онтогенезе. Это обусловлено наличием в последовательностях ТЕ сайтов связывания с ТФ, регулирующих развитие соответствующей ткани. Характерное для определенных клеток обогащение ТЕ в интронных энхансерах коррелирует с тканеспецифическими вариациями экспрессии ближайших генов (Trizzino et al., 2018).

Генетическая программа онтогенеза в двухклеточную стадию эмбриогенеза у мыши и человека контролируется в значительной степени ТФ семейства DUX, ключевыми индукторами активации генома зиготы у плацентарных млекопитающих (De Lasco et al., 2017). Транскрипты L1 у эмбрионов необходимы для сайленсинга Dux, синтеза рРНК и выхода из двухклеточной стадии. В работе (Percharde et al., 2018) было доказано, что для преимплантационного развития обязательна экспрессия L1. В эмбриональных СК транскрипты L1 действуют в качестве каркаса ядерной РНК, который рекрутирует факторы Nucleolin и Kap1/Tgm28 для репрессии Dux. Параллельно с этим продукты L1 опосредуют связывание Nucleolin и Kap1 с рДНК, способствуя синтезу рРНК и самообновлению эмбриональных СК (Percharde et al., 2018). Роль L1 в репрессии транскрипционной программы двухклеточного эмбриона говорит об их участии в специфической для стадии развития регуляции экспрессии генов, необходимой для дифференцировки клеток и развития целостного организма (Jachowicz et al., 2017). Можно предположить, что активность РЭ в нейрональных СК свидетельствует об их использовании в качестве переключателей транскрипционных программ при специфической функционализации нейронов, т.е. ТЕ участвуют в управлении дифференцировкой как эмбриональных клеток, так и постнатальных СК. Регуляция осуществляется путем реализации информации, закодированной в особенностях состава и распределения ТЕ в геноме, посредством последовательной активации строго определенных ТЕ в каждой новой клетке в зависимости от ткани и стадии развития. Наибольшую роль эта видоспецифическая «кодировка» играет в ЦНС, где нейроны отличаются более высокой активностью РЭ. Это отражается в структурно-функциональной сложности головного мозга, по сравнению с другими органами. Важное значение в этих процессах имеет использование ТЕ в качестве источников нкРНК.

Взаимосвязь транспозонов с некодирующими РНК в головном мозге

Согласно последним данным, в первичные процессирующиеся РНК транскрибируется от 75 до 85 % всего

генома человека, при этом лишь 1.2 % транслируется в белки. Большая часть транскриптов регистрируется как нкРНК, которые участвуют в управлении работой генома (Djebali et al., 2012). У человека выявлено 13000 генов длинных нкРНК, за возникновение которых ответственны HERV путем инсерций промоторов. Длинные нкРНК, стимулируемые HERV, специфически транскрибируются в разных типах плюрипотентных клеток, что согласуется с избыточной экспрессией этих РЭ в эмбриональных СК человека (Johnson, Guigo, 2014). Транскрипция большинства длинных нкРНК ассоциирована с экспрессией белок-кодирующих генов в соответствии с типом нейронов и со специфической областью головного мозга. Так, согласно данным гибридизации *in situ* Allen Brain Atlas, из 1328 известных длинных нкРНК мышей в их головном мозге экспрессируются 849, которые ассоциированы с типами клеток и субклеточными структурами. Были показаны биологическая значимость этих нкРНК в функционировании нейронов и взаимосвязь с белок-кодирующими генами (Mercer et al., 2008).

Экспрессирующиеся в головном мозге длинные нкРНК, такие как Miat, Rmst, Gm17566, Gm14207, Gm16758, 2610307P16Rik, C230034O21Rik, 9930014A18Rik, разделяют с генами нейрогенеза сходную модель экспрессии и перекрывают эти гены, что доказывает их роль в нейрогенезе путем управления работой белок-кодирующих генов (Aprea et al., 2013). Полученные данные согласуются с ролью ТЕ в нейрогенезе (Coufal et al., 2009; Kurnosov et al., 2015; Erwin et al., 2016; Muotri, 2016) и регуляции функционированием головного мозга (Thomas, Muotri, 2012; Upton et al., 2015; Rohrbach et al., 2018). Это связано с тем, что ТЕ служат основными источниками возникновения и эволюции длинных нкРНК, формируя их функциональные домены и составляя у человека более 2/3 их зрелых транскриптов (Kapusta, Feschotte, 2014). РЭ могут непосредственно служить в качестве генов длинных нкРНК (Lu et al., 2014). L1 обладают функцией, сходной с lncРНК в регуляции экспрессии генов, необходимых для самообновления СК и преимплантационного развития (Honson, Macfarlan, 2018).

Доказана роль микроРНК в управлении дифференцировкой нейронов, переключении профилей экспрессии важных для функции клеток генов во времени и пространстве (Stappert et al., 2015). В головном мозге человека экспрессируются около 40 % всех известных микроРНК. Специфическая экспрессия многих из них отличается в разных типах клеток и имеет значение в регуляции дифференцировкой, необходимой для огромного многообразия фенотипов нейронов в ЦНС (Smirnova et al., 2005). Отмечено также накопление определенных микроРНК в различных структурах нейронов (аксонах, дендритах, синапсах). Так, в экспериментах на мышах определена роль miR-134 в регуляции специфических мРНК гена *LIMK1* для роста дендритных спинов, в синапсоматах отмечено накопление miR-99a, 124a1-3, 125b1, 125b2, 134, 339 (Lugli et al., 2008). Образование нейритов содействует miR-21 (мишень – мРНК гена *SPRY2*), регенерации аксонов – miR-431 (*Kremen-1*), дифференцировке нейронов – miR-34a (*Tap73, synaptotagmin-1, syntaxin-1A*) и miR-137 (*Mib1, Ezh2*). Усиленная экспрессия miR-9 способствует



Рис. 4. Схема участия ТЕ в нейрогенезе.

разветвлению и уменьшению роста аксонов путем репрессии белка Map1b, связанного с микротрубочками. Рост аксонов стимулируют miR-431, а также miR-17-92, которая взаимодействует с PTEN (phosphate tensin homolog) в нейронах коры головного мозга эмбриона. Доказана регуляторная роль дифференциальной экспрессии miR-221 и miR-222 в нейрогенезе (Namroothiri, Rajanikant, 2017).

Еще в 2007 г. было обнаружено, что у человека ТЕ могут быть источниками микроРНК (Piriyarongsa et al., 2007), что было подтверждено в других работах (Yuan et al., 2010, 2011; Qin et al., 2015). Образование микроРНК и длинных нкРНК из транскриптов ТЕ (Johnson, Guigo, 2014; Kapusta, Feschotte, 2014) свидетельствует о том, что максимальная активность ТЕ в центре нейрогенеза человека (Kurnosov et al., 2015) как закономерное явление необходимо для эпигенетического управления дифференцировкой нейрональных СК. Другим механизмом участия ТЕ в регуляции экспрессии генов, необходимых для специфической работы нейронов, служит *цис*- и *транс*-воздействие ТЕ (Garcia-Perez et al., 2016). Это служит подтверждением закономерных активаций ТЕ как источника гетерогенных субпопуляций нейронов (рис. 4) (Faulkner, 2011).

Роль ретроэлементов во взаимодействиях между нейронами

В развитии и функционировании головного мозга важную роль играют межклеточные взаимодействия, исследование механизмов регуляции которыми перспективно для таргетного воздействия на работу ЦНС. Для этого важно определить первоисточник управления экспрессией генов и посттранскрипционной эпигенетической регуляции структурных компонентов нейронов. На основании данных о роли ТЕ в управлении работой генома в эмбриональном развитии (Garcia-Perez et al., 2007; Van den

Hurk et al., 2007; Macia et al., 2011; Kurnosov et al., 2015; Percharde et al., 2018) и физиологического функционирования головного мозга человека (Coufal et al., 2009; Bailie et al., 2011; Thomas, Muotri, 2012; Richardson et al., 2014; Evrony et al., 2015; Upton et al., 2015; Muotri, 2016; Suarez et al., 2018) было сделано заключение о том, что в эпигенетической регуляции генов в онтогенезе участвуют ТЕ (Мустафин, Хуснутдинова, 2017, 2018). Несмотря на отсутствие митотической активности зрелых нейронов, специфическая экспрессия ТЕ в них имеет значение в управлении как межнейронными взаимодействиями, так и структурно-функциональными особенностями нейронов (Bailie et al., 2011; Richardson et al., 2014; Erwin et al., 2016). Данные свойства могут быть обусловлены процессингом специфических микроРНК (Piriyarongsa et al., 2007; Yuan et al., 2010, 2011; Qin et al., 2015) и длинных нкРНК (Lu et al., 2014; Honson, Macfarlan, 2018) из транскриптов ТЕ с возможностью их внутри- и межклеточной регуляции. Действительно, в экспериментах на лабораторных животных было показано обогащение определенных структур и областей нейронов специфическими микроРНК. Например, обнаружено избытие miR-15b, miR-16, miR-204, miR-221 в дистальных отделах аксонов, по сравнению с телами нейронов (Natera-Naranjo et al., 2010), а также обогащение синапсов специфическими микроРНК, что имеет значение для локальной посттранскрипционной регуляции экспрессии нейронспецифических генов (Lugli et al., 2008). Показаны роль микроРНК в межклеточных взаимодействиях в ЦНС, а также значение электрической активности нейронов в секретиции miR-124 и miR-9, которые могут проникать в микроглию и изменять фенотип ее клеток (Veremeuko et al., 2019).

Мобильные элементы участвуют в управлении работой ЦНС, так как служат источниками транскрипции микроРНК, которые регулируют экспрессию генов в

нейронах и межклеточных взаимодействиях в головном мозге. Кроме того, выявлено значение ERV в передаче информации между нейронами для консолидации памяти. В геноме человека HERV-K полной длины (около 10000 п. н.) состоят из древних остатков ретровирусов и включают фланкированные двумя LTR области, включающие три ретровирусные ORF: *pol-pro* (кодирует ферменты протеазу, RT и интегразу), *env* (кодирует белки, обеспечивающие горизонтальный перенос) и *gag* (кодирует структурные белки ретровирусного капсида) (Klein, O'Neill, 2018). В ходе эволюции от специфического ERV Ту3/gypsy произошел ген, кодирующий белок Arc, по биологическим свойствам сходный с продуктом экспрессии ретровирусного гена *gag* (Pastuzyn et al., 2018).

С момента доместикации и использования для нужд хозяина ген *Arc* стал высококонсервативным для позвоночных, играя роль в функционировании их головного мозга. Экспрессия *Arc* высокочастотна в ЦНС в соответствии с кодировкой информации в нейрональных сетях – мРНК транспортируется к дендритам и накапливается в местах локальной синаптической активности, где происходит трансляция в белок (Shepherd, 2018). В нейронах белок Arc формирует пространственные структуры, напоминающие вирусные капсиды, которые инкапсулируют мРНК клеток. Образованные в результате этого вирусоподобные элементы в составе внеклеточных везикул передаются в соседние нейроны, где они способны транслироваться. Этот механизм используется для консолидации долговременной памяти (Pastuzyn et al., 2018), в формировании которой участвует центр нейрогенеза, гиппокамп, где обнаруживается максимальная активность TE (Coufal et al., 2009; Bailie et al., 2011; Thomas, Muotri, 2012; Bachiller et al., 2017).

Таким образом, можно предположить, что наблюдаемое явление межклеточной взаимосвязи нейронов при помощи *Arc* сложилось в эволюции как отражение адаптирующего значения переноса транскриптов TE между постмитотическими клетками. Возможно, при обмене между нейронами вирусоподобными частицами мРНК для формирования долговременной памяти используется способность TE к сайт-специфической интеграции (Sultana et al., 2017) с изменением экспрессии нейронспецифических генов. Это отражается на их функционировании и хранении информации в ЦНС (Bachiller et al., 2017).

Другие функции мобильных элементов

Транспозиции TE изменяют экспрессию генов различными путями. Инсерции внутри гена могут вызвать мутации со сдвигом рамки считывания, преждевременные стоп-кодоны или пропуск экзона. В транскрибируемой части гена TE может снизить уровни мРНК путем замедления транскрипции из-за высокого содержания А/Т в ORF2 таких TE, как L1 РЭ (Thomas, Muotri, 2012). Однако, несмотря на потенциально мутагенное действие, TE играют роль в эволюции геномов всех эукариот за счет использования последовательностей TE для формирования адаптивных способностей хозяев (Мустафин, Хуснутдинова, 2019). Мобильные элементы участвуют в управлении экспрессией белок-кодирующих генов, многие из которых (Joly-Lopez, Bureau, 2018), в том числе ТФ (Ito et al., 2017),

произошли от TE. Помимо непосредственной доместикации TE, новые белок-кодирующие гены образовались за счет экзонизации и дупликации генов с помощью TE (Thomas, Muotri, 2012; Мустафин, Хуснутдинова, 2018; Joly-Lopez, Bureau, 2018).

Механизмы, полученные от TE, используются иммунной системой млекопитающих для генерирования антител с помощью системы V(D)J рекомбинации. Мобильные элементы служат источниками большинства рецепторов к стероидам, участвуя в глобальной регуляции функции клеток гормональной системой (Lapp, Hunter, 2016). От TE происходят регуляторные НП, сайленсеры и инсуляторы (Jjing et al., 2014; Ito et al., 2017; Schrader, Schmitz, 2018). При инсерции в некодирующие области геномов TE используются в качестве альтернативных промоторов, энхансеров и сигналов полиаденилирования генов. Так, L1s обнаружены в некодирующих областях 80 % генов человека, характер экспрессии которых зависит от плотности расположения данных РЭ (Klein, O'Neill, 2018).

Около 60 % всех SVA в геноме человека локализованы в генах или фланкируют их в пределах 10 кб. Данные SVA характеризуются как мобильные CpG островки, способные позитивно или негативно регулировать экспрессию генов путем рекрутирования ТФ. Кроме того, SVA вследствие высокого содержания GC могут формировать альтернативные структуры ДНК, такие как G-квадруплекс (характерны для промоторов 40 % генов человека), что влияет на транскрипцию (Gianfrancesco et al., 2017). Многие ТФ непосредственно направлены на взаимосвязь с TE, формируя и поддерживая гетерохроматин (Lapp, Hunter, 2016). Мобильные элементы являются источниками *цис*- и *транс*-регуляторных элементов, которые координируют экспрессию групп генов. Помимо функционирования в качестве промоторов, управляющих экспрессией альтернативных изоформ генов хозяев, сайты связывания с ТФ внутри TE могут действовать как энхансеры в определенных тканях и на стадиях развития (Garcia-Perez et al., 2016).

В эволюции TE оказались источниками значительной части специфических последовательностей генома, а также взаимодействующих с ними транскриптов и белков. Это говорит о глобальной регуляторной роли TE, необходимой как для митоза и мейоза, так и для управления работой клеток в интерфазе. Например, от TE произошли как сплайсосомные интроны (Kubiak, Makalowska, 2017), так и компонент сплайсосомы Prp8 (Galej et al., 2013). Сплайсинговые энхансеры и сайленсеры, нкРНК длиной 10 нуклеотидов, взаимодействующих с SR-белками и мяРНК, образуются при процессинге транскриптов Alu-РЭ (Pastor et al., 2009). За счет способности к сайт-специфическим инсерциям (McGurk, Barbash, 2018), незаконной рекомбинации с последующей амплификацией путем геной конверсии (Han et al., 2016) TE оказались источниками сателлитов. От TE произошли теломераза и теломеры (Kopera et al., 2011), а также центромеры (Cheng, Murata, 2003; Sharma et al., 2013; Han et al., 2016) и взаимодействующий с ними белок CENP/CENH3 (Lopez-Flores et al., 2004; Volff, 2006). Малые нкРНК, образуемые при транскрипции центромерных РЭ, участвуют в регуляции этих взаимодействий (Carone et al., 2013).

Заключение

За кодирование белков отвечают менее 1.2 % генома человека. Значительную роль в образовании некодирующей части генома играют мобильные элементы. Полученные данные об их участии в регуляции переключения генов при дифференцировке клеток в эмбриогенезе, начиная с первого деления зиготы (Seifarth et al., 2005; Van den Hurk et al., 2007; Wang et al., 2016; Jachowicz et al., 2017; Мустафин, Хуснутдинова, 2018; Percharde et al., 2018; Trizzino et al., 2018), позволяют предположить, что наблюдаемый в нейронах соматический мозаицизм (Upton et al., 2015; Bachiller et al., 2017; Paquola et al., 2017; Rohrback et al., 2018; Suarez et al., 2018) отражает активную роль ТЕ в нейрогенезе. Опубликован ряд работ, доказывающих участие ТЕ в управлении дифференцировкой нейронов (Coufal et al., 2009; Kurnosov et al., 2015; Muotri, 2016). Мобильные элементы являются источниками некодирующих РНК (Piriyarongsa et al., 2007; Yuan et al., 2010, 2011; Johnson, Guigo, 2014; Qin et al., 2015), которые также имеют значение в переключении генов в клетках головного мозга. Установленная роль LTR-содержащих РЭ в обмене транскриптами между нейронами (Erwin et al., 2016; Pastuzyn et al., 2018) может отражать общий принцип участия ТЕ в регуляции экспрессии генов для развития и поддержания функционирования головного мозга. Использование Arg для формирования вирусоподобных частиц в передаче информации между клетками (Shepherd, 2018) свидетельствует об эволюционных способах преобразований ТЕ в вирусы для формирования адаптивных функций. Этот механизм связан с использованием ТЕ для обеспечения динамичности геномов постмитотических клеток с возможностью их адаптивных изменений в ответ на средовые воздействия. Реализация этого феномена возможна за счет обратной транскрипции транспортируемой между клетками мРНК с сайт-специфическими инсерциями, формированием СМ зрелых нейронов и изменением экспрессии генов для консолидации памяти.

Так как СМ не может наследоваться, функциональную роль инсерций ТЕ в нейрогенезе трудно доказать. Более того, эти изменения могут быть охарактеризованы как случайные события, имеющие большое значение для развития неврологической патологии. Однако приведенные в обзоре данные доказывают значение транспозиций в функционально значимые области генома, необходимые для дифференцировки нейрональных СК (Coufal et al., 2009; Thomas, Muotri, 2012; Kurnosov et al., 2015; Upton et al., 2015; Erwin et al., 2016; Muotri, 2016; Rohrback et al., 2018) и реагирования на средовые воздействия (Cappucci et al., 2018). Объяснением этого закономерного явления служит способность ТЕ к сайт-специфическим перемещениям, запрограммированным собственным положением в геноме (Irie et al., 2016; Gianfrancesco et al., 2017; Sulтана et al., 2017). Эти неслучайные события отбираются в ходе эволюции многоклеточных (Мустафин, Хуснутдинова, 2018), способствуя регуляторной настройке экспрессии генов при дифференцировке клеток (Trizzino et al., 2018).

Полученные результаты о значении транспозиций ТЕ в нейрогенезе отражают один из этапов регуляции экспрессии генов в последовательных делениях клеток при

дифференцировке тканей и органов всего организма. СМ в нейронах и СК свидетельствует в пользу этого предположения, так как головной мозг характеризуется выраженным разнообразием типов клеток, для специфической настройки экспрессии генов которых необходимы универсальные комбинаторные единицы, которыми могут служить мобильные элементы.

Список литературы / References

- 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-o.
- [Mustafin R.N., Khusnutdinova E.K. Non-coding parts of genomes as the basis of epigenetic heredity. Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selektii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding. 2017;21(6): 742-749. DOI 10.18699/VJ17.30-o. (in Russian)]
- Мустафин Р.Н., Хуснутдинова Э.К. Роль транспозонов в эпигенетической регуляции онтогенеза. Онтогенез. 2018;49(2):61-78.
- [Mustafin R.N., Khusnutdinova E.K. The role of transposons in epigenetic regulation of ontogenesis. Russian Journal of Developmental Biology. 2018;49(2):61-78.]
- 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 the influence of stress. Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selektii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding. 2019;23(4):380-389. DOI 10.18699/VJ19.506. (in Russian)]
- Allen Brain Atlas. Available at: www.brain-map.org
- Aprea J., Prenninger S., Dori M., Ghosh T., Monasor L.S., Wessendorf E., Zocher S., Massalini S., Alexopoulou D., Lesche M., Dahl A., Groszer M., Hiller M., Calegari F. Transcriptome sequencing during mouse brain development identifies long non-coding RNAs functionally involved in neurogenic commitment. EMBO J. 2013;32(24):3145-3160.
- Bachiller S., Del-Pozo-Martin Y., Carrio A.M. L1 retrotransposition alters the hippocampal genomic landscape enabling memory formation. Brain. Behav. Immun. 2017;64:65-70.
- Bailly 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., Gustinicich S., Freeman T.C., Mattick J.S., Hume D.A., Heutink D.A., Carninci P., Jeddeloh J.A., Faulkner G.J. Somatic retrotransposition alters the genetic landscape of the human brain. Nature. 2011;479:534-537.
- Cappucci U., Torromino G., Casale A.M., Camon J., Capitano F., Berloco M., Mele A., Pimpinelli S., Rinaldi A., Piacentini L. Stress-induced strain and brain region-specific activation of LINE-1 transposons in adult mice. Stress. 2018;21:575-579.
- Carone D.M., Zhang C., Hall L.E., Oberfell C., Carone B.R., O'Neill M.J., O'Neill R.J. Hypermorphic expression of centromeric retroelement-encoded small RNAs impairs CENP-A loading. Chromosome Res. 2013;21:49-62.
- Cheng Z.J., Murata M. A centromeric tandem repeat family originating from a part of Ty3/gypsy-retroelement in wheat and its relatives. Genetics. 2003;164:665-672.
- 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;460:1127-1131.
- De Koning A.P., Gu W., Castoe T.A., Batzer M.A., Pollock D.D. Repetitive elements may comprise over two-thirds of the human genome. PLoS Genet. 2011;7:e1002384.
- De Laco A., Planet E., Coluccio A., Verp S., Cuc J., Trono D. DUX-family transcription factors regulate zygotic genome activation in placental mammals. Nat. Genet. 2017;49:941-945.

- Djebali S., Davis C.A., Merkel A., Dobin A., Lassmann T., Mortazavi A., Tanzer A., Lagarde J., Lin W., Schlesinger F., Xue C., Marinov G.K., Khatun J., Williams B.A., Zaleski C., Rozowsky J., Roder M., Kokocinski F., Abdelhamid R.F., Alioto T., Antoshechkin I., Carninci P., Guigo R., Gingeras T.R. Landscape of transcription in human cells. *Nature*. 2012;489(7414):101-108.
- Erwin J.A., Paquola A.C., Singer T., Gallina I., Novotny M., Quayle C., Bedrosian T., Ivanio F., Butcher C.R., Herdy J.R., Sarkar A., Lasken R.S., Muotri A.R., Gage F.H. L1-associated genomic regions are deleted in somatic cells of the healthy human brain. *Nat. Neurosci*. 2016;19:1583-1591.
- Evrony G.D., Lee E., Mehta B.K., Benjamini Y., Johnson R.M., Cai X., Yang L., Haseley P., Lehmann H.S., Park P.J., Walsh C.A. Cell lineage analysis in human brain using endogenous retroelements. *Neuron*. 2015;85:49-59.
- Faulkner G.J. Retrotransposons: mobile and mutagenic from conception to death. *FEBS Lett*. 2011;585(11):1589-1594.
- Galej W.P., Oubridge C., Newman A.J., Nagai K. Crystal structure of Prp8 reveals active site cavity of the spliceosome. *Nature*. 2013;493:638-643.
- Garcia-Perez J.L., Marchetto M.C., Muotri A.R., Coufal N.G., Gage F.H., O'Shea K.S., Moran J.V. LINE-1 retrotransposition in human embryonic stem cells. *Hum. Mol. Genet*. 2007;16(13):1569-1577.
- Garcia-Perez J.L., Widmann T.J., Adams I.R. The impact of transposable elements on mammalian development. *Development*. 2016;143:4101-4114.
- Gianfrancesco O., Bubb V.J., Quinn J.P. SVA retrotransposons as potential modulators of neuropeptide gene expression. *Neuropeptides*. 2017;64:3-7.
- Habibi L., Pedram M., AmirPhirozy A., Bonyadi K. Mobile DNA elements: the seeds of organic complexity on earth. *DNA Cell Biol*. 2015;34:597-609.
- Han J., Masonbrink R.E., Shan W., Song F., Zhang J., Yu W., Wang K., Wu Y., Tang H., Wendel J.F., Wang K. Rapid proliferation and nucleolar organizer targeting centromeric retrotransposons in cotton. *Plant J*. 2016;88:992-1005.
- Hancks D.C., Kazazian H.H. Jr. Active human retrotransposons: variation and disease. *Curr. Opin. Genet. Dev*. 2012;22(3):191-203. DOI 10.1016/j.gde.2012.02.006.
- Honson D.D., Macfarlan T.S. A lncRNA-like role for LINE1s in development. *Dev. Cell*. 2018;46:132-134.
- Irie M., Koga A., Kaneko-Ishino T., Ishino F. An LTR retrotransposon-derived gene displays lineage-specific structural and putative species-specific functional variations in eutherians. *Front. Chem*. 2016;4:26.
- Ito J., Suqimoto R., Nakaoka H., Yamada S., Kimura T., Hayano T., Inoue I. Systematic identification and characterization of regulatory elements derived from human endogenous retroviruses. *PLoS Genet*. 2017;13(7):e1006883.
- Jachowicz J.W., Bing X., Pontabry J., Boskovic A., Rando O.J., Torres-Padilla M.E. LINE-1 activation after fertilization regulates global chromatin accessibility in the early mouse embryo. *Nat. Genet*. 2017;49:1502-1510.
- Jjingo D., Conley A.B., Wang J., Marino-Ramirez L., Lunyak V.V., Jordan I.K. Mammalian-wide interspersed repeat (MIR)-derived enhancers and the regulation of human gene expression. *Mob. DNA*. 2014;5:5-14.
- Johnson R., Guigo R. The RIDL hypothesis: transposable elements as functional domains of long noncoding RNAs. *RNA*. 2014;20(7):959-976.
- Joly-Lopez Z., Bureau T.E. Exaptation of transposable element coding sequences. *Curr. Opin. Genet. Dev*. 2018;49:34-42.
- Kapusta A., Feschotte C. Volatile evolution of long noncoding RNA repertoires: mechanisms and biological implications. *Trends Genet*. 2014;30(10):439-452.
- Klein S.J., O'Neill R.J. Transposable elements: genome innovation, chromosome diversity, and centromere conflict. *Chromosome Res*. 2018;26:5-23.
- 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;108:20345-20350.
- Kubiak M.R., Makalowska I. Protein-coding genes' retrocopies and their functions. *Viruses*. 2017;9(4):pii: E80.
- Kurnosov A.A., Ustyugova S.V., Nazarov V., 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.
- Lapp H.E., Hunter R.G. The dynamic genome: transposons and environmental adaptation in the nervous system. *Epigenomics*. 2016;8:237.
- Lee K.H., Horiuchi M., Itoh T., Greenhalgh D.G., Cho K. Cerebellum-specific and age-dependent expression of an endogenous retrovirus with intact coding potential. *Retrovirology*. 2011;8:82.
- Linker S.B., Marchetto M.C., Narvaiza I., Denli A.M., Gage F.H. Examining non-LTR retrotransposons in the context of the evolving primate brain. *BMC Biol*. 2017;15:68.
- Lopez-Flores I., de la Herran R., Garrido-Ramos M.A., Boudry P., Ruiz-Rejon C., Ruiz-Rejon M. The molecular phylogeny of oysters based on a satellite DNA related to transposons. *Gene*. 2004;339:181-188.
- Lu X., Sachs F., Ramsay L., Jacques P.E., Goke 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.
- Lugli G., Torvik V.L., Larson J., Smalheiser N.R. Expression of microRNAs and their precursors in synaptic fractions of adult mouse forebrain. *J. Neurochem*. 2008;106:650-661.
- Macia A., Munoz-Lopez M., Cortes J.L., Hastings R.K., Morell S., Lucena-Aguilar G., Marchal J.A., Badge R.M., Garcia-Perez J.L. Epigenetic control of retrotransposons expression in human embryonic stem cells. *Mol. Cell. Biol*. 2011;31(2):300-316.
- McGurk M.P., Barbash D.A. Double insertion of transposable elements provides a substrate for the evolution of satellite DNA. *Genome Res*. 2018;28(5):714-725.
- Mercer T.R., Dinger M.E., Sunken S.M., Mehler M.F., Mattick J.S. Specific expression of long noncoding RNAs in the mouse brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2008;105(2):716-721.
- Muotri A.R. L1 retrotransposition in neural progenitor cells. *Methods Mol. Biol*. 2016;1400:157-163.
- 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;435:903-910.
- Nampoothiri S.S., Rajanikant G.K. Decoding the ubiquitous role of microRNAs in neurogenesis. *Mol. Neurobiol*. 2017;54:2003-2011.
- Natera-Naranjo O., Aschrafi A., Gioio A.E., Kaplan B.B. Identification and quantitative analyses of microRNAs located in the distal axons of sympathetic neurons. *RNA*. 2010;16:1516-1529.
- Notwell J.H., Chung T., Heavner W., Bejerano G. A family of transposable elements co-opted into developmental enhancers in the mouse neocortex. *Nat. Commun*. 2015;6:6644.
- Paquola A.C.M., Erwin J.A., Gage F.H. Insight into the role of somatic mosaicism in the brain. *Curr. Opin. Syst. Biol*. 2017;1:90-94.
- Pastor T., Talotti G., Lewandowska M.A., Pagani F. An Alu-derived intronic splicing enhancer facilitates intronic processing and modulates aberrant splicing in ATM. *Nucleic Acids Res*. 2009;37:7258-7267.
- Pastuzyn E.D., Day C.E., Kearns R.B., Kyrke-Smith M., Taibi A.V., McCormick J., Yoder N., Belnap D.M., Erendsson S., Morado D.R., Briggs J.A.G., Feschotte C., Shephered J.D. The neuronal gene *Arc* encodes a repurposed retrotransposon Gag protein that mediates intercellular RNA transfer. *Cell*. 2018;172:275-278.
- Percharde M., Lin C.J., Yin Y., Guan J., Peixoto G.A., Bulut-Rarslioglu A., Biechele S., Huang B., Shen X., Ramalho-Santos M. A LINE1-nucleolin partnership regulates early development and ESC identity. *Cell*. 2018;174:391.

- Piriyapongsa J., Marino-Ramirez L., Jordan I.K. Origin and evolution of human microRNAs from transposable elements. *Genetics*. 2007; 176(2):1323-1337.
- Qin S., Jin P., Zhou X., Chen L., Ma F. The role of transposable elements in the origin and evolution of microRNAs in human. *PLoS One*. 2015;10(6):e0131365.
- Richardson S.R., Morell S., Faulkner G.J. L1 retrotransposons and somatic mosaicism in the brain. *Annu. Rev. Genet.* 2014;48:1-27.
- Rohrbach S., Siddoway B., Liu C.S., Chun J. Genomic mosaicism in the developing and adult brain. *Dev. Neurobiol.* 2018;78:1026-1048.
- Schrader L., Schmitz J. The impact of transposable elements in adaptive evolution. *Mol. Ecol.* 2018(6):1537-1549. DOI 10.1111/mec.14794.
- Seifarth W., Frank O., Zeilfelder U., Spiess B., Greenwood A.D., Hehlmann R., Leib-Mosch C. Comprehensive analysis of human endogenous retrovirus transcriptional activity in human tissues with a retrovirus-specific microarray. *J. Virol.* 2005;79(1):341-352.
- Sharma A., Wolfgruber T.K., Presting G.G. Tandem repeats derived from centromeric retrotransposons. *BMC Genomics*. 2013;14:142.
- Shepherd J.D. Arc-An endogenous neuronal retrovirus? *Semin. Cell Dev. Biol.* 2018;77:73-78.
- Smirnova L., Grafe A., Seiler A., Schumacher S., Nitsch R., Wulczyn F.G. Regulation of miRNA expression during neural cell specification. *Eur. J. Neurosci.* 2005;21:1469-1477.
- Stappert L., Roese-Koerner B., Brustle O. The role of microRNAs in human neural stem cells, neuronal differentiation and subtype specification. *Cell Tissue Res.* 2015;359:47-64.
- Suarez N.A., Macia A., Muotri A.R. LINE-1 retrotransposons in healthy and diseased human brain. *Dev. Neurobiol.* 2018;78:434-455.
- Sultana T., Zamborlini A., Cristofari G., Lesage P. Integration site selection by retroviruses and transposable elements in eukaryotes. *Nat. Rev. Genet.* 2017;18(5):292-308.
- Thomas C.A., Muotri A.R. LINE-1: creators of neuronal diversity. *Front. Biosci. (Elite Ed)*. 2012;4:1663-1668.
- Trizzino M., Kapusta A., Brown C.D. Transposable elements generate regulatory novelty in a tissue-specific fashion. *BMC Genomics*. 2018;19:468.
- Upton K.R., 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.
- Van den Hurk J.A., Meij I.C., Seleme M.C. L1 retrotransposition can occur early in human embryonic development. *Hum. Mol. Genet.* 2007;16(13):1587-1592.
- Veremeyko T., Kuznetsova I.S., Dukhinova M., Yung A., Kopeikina E., Barteneva N.S., Ponomarev E.D. Neuronal extracellular microRNAs miR-124 and miR-9 mediate cell-cell communication between neurons and microglia. *J. Neurosci. Res.* 2019;97(2):162-184.
- Volff J.N. Turning junk into gold: domestication of transposable elements and the creation of new genes in eukaryotes. *BioEssays*. 2006; 28:913-922.
- Wang J., Li X., Wang L., Li J., Zhao Y., Bou G., Li Y., Jiao G., Shen X., Wei R., Liu S., Xie B., Lei L., Li W., Zhou Q., Liu Z. A novel long intergenic noncoding RNA indispensable for cleavage of mouse two-cell embryos. *EMBO Rep.* 2016;17:1452-1470.
- Yuan Z., Sun X., Jianq D., Ding Y., Lu Z., Gong L., Liu H., Xie J. Origin and evolution of a placental-specific microRNA family in the human genome. *BMC Evol. Biol.* 2010;10:346-358.
- Yuan Z., Sun X., Liu H., Xie J. MicroRNA genes derived from repetitive elements and expanded by segmental duplication events in mammalian genomes. *PLoS One*. 2011;6(3):e17666.

ORCID ID

R.N. Mustafin orcid.org/0000-0002-4091-382X
E.K. Khusnutdinova orcid.org/0000-0003-2987-3334

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию 19.06.2019. После доработки 22.09.2019. Принята к публикации 02.10.2019.