

DOI 10.18699/vjgb-24-27

Влияние транспозонов на развитие болезни Альцгеймера

Р.Н. Мустафин ¹, Э.К. Хуснутдинова ^{1, 2}¹ Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия² Институт биохимии и генетики – обособленное структурное подразделение Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук, Уфа, Россия ruji79@mail.ru

Аннотация. Болезнь Альцгеймера поражает в среднем 5 % населения со значительным увеличением распространенности с возрастом, что свидетельствует о возможном влиянии на данную патологию тех же механизмов, которые лежат в основе старения человека. Исследование этих механизмов перспективно для разработки эффективных методов лечения и профилактики заболевания. Возможными участниками этих механизмов являются транспозоны, которые служат драйверами эпигенетической регуляции, поскольку формируют в эволюции видоспецифические распределения генов некодирующих РНК в геноме человека. Изучение роли микроРНК в развитии болезни Альцгеймера актуально, поскольку по результатам проведенных GWAS ассоциаций белок-кодирующих генов (*APOE4*, *ABCA7*, *BIN1*, *CLU*, *CR1*, *PICALM*, *TREM2*) трудно объяснить сложный патогенез заболевания. Кроме того, в различных долях головного мозга при болезни Альцгеймера были обнаружены специфические изменения экспрессии множества генов, что может быть обусловлено глобальными регуляторными изменениями под влиянием транспозонов. Действительно, экспериментальные и клинические исследования показали патологическую активацию ретроэлементов при болезни Альцгеймера. Проведенный нами анализ обширной научной литературы в соответствии с базой данных MDTE DB (microRNAs derived from transposable elements) позволил выявить 28 различных микроРНК, происходящих от мобильных элементов (17 – от LINE, 5 – от SINE, 4 – от HERV, 2 – от ДНК-транспозонов), экспрессия которых специфически изменяется при данном заболевании (снижается у 17 и повышается у 11 микроРНК). Экспрессия 13 из 28 микроРНК (miR-151a, -192, -211, -28, -31, -320c, -335, -340, -378a, -511, -576, -708, -885) меняется также при старении и развитии злокачественных новообразований, что подтверждает возможное наличие общих патогенетических механизмов. Большинство из этих микроРНК произошли от LINE-ретроэлементов, патологическая активация которых ассоциирована со старением, канцерогенезом и болезнью Альцгеймера, что свидетельствует в пользу гипотезы о том, что в основе этих трех процессов лежит первичная дисрегуляция транспозонов, которые служат драйверами эпигенетической регуляции экспрессии генов в онтогенезе. Ключевые слова: болезнь Альцгеймера; канцерогенез; микроРНК; старение; транспозоны; ретроэлементы.

Для цитирования: Мустафин Р.Н., Хуснутдинова Э.К. Влияние транспозонов на развитие болезни Альцгеймера. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2024;28(2):228-238. DOI 10.18699/vjgb-24-27

Involvement of transposable elements in Alzheimer's disease pathogenesis

R.N. Mustafin ¹, E.K. Khusnutdinova ^{1, 2}¹ Bashkir State Medical University, Ufa, Russia² Institute of Biochemistry and Genetics – Subdivision of the Ufa Federal Research Centre of the Russian Academy of Sciences, Ufa, Russia ruji79@mail.ru

Abstract. Alzheimer's disease affects an average of 5 % of the population with a significant increase in prevalence with age, suggesting that the same mechanisms that underlie aging may influence this pathology. Investigation of these mechanisms is promising for effective methods of treatment and prevention of the disease. Possible participants in these mechanisms are transposons, which serve as drivers of epigenetic regulation, since they form species-specific distributions of non-coding RNA genes in genomes in evolution. Study of miRNA involvement in Alzheimer's disease pathogenesis is relevant, since the associations of protein-coding genes (*APOE4*, *ABCA7*, *BIN1*, *CLU*, *CR1*, *PICALM*, *TREM2*) with the disease revealed as a result of GWAS make it difficult to explain its complex pathogenesis. Specific expression changes of many genes were found in different brain parts of Alzheimer's patients, which may be due to global regulatory changes under the influence of transposons. Experimental and clinical studies have shown pathological activation of retroelements in Alzheimer's disease. Our analysis of scientific literature in accordance with MDTE DB revealed 28 miRNAs derived from transposons (17 from LINE, 5 from SINE, 4 from HERV, 2 from DNA transposons), the expression of which specifically changes in this disease (decreases in 17 and increases in 11 microRNA). Expression of 13 out of 28 miRNAs (miR-151a, -192, -211, -28, -31, -320c, -335, -340, -378a, -511, -576, -708, -885) also changes with aging and cancer development, which indicates the presence

of possible common pathogenetic mechanisms. Most of these miRNAs originated from LINE retroelements, the pathological activation of which is associated with aging, carcinogenesis, and Alzheimer's disease, which supports the hypothesis that these three processes are based on the primary dysregulation of transposons that serve as drivers of epigenetic regulation of gene expression in ontogeny.

Key words: Alzheimer's disease; carcinogenesis; miRNA; aging; transposons; retroelements.

For citation: Mustafin R.N., Khusnutdinova E.K. Involvement of transposable elements in Alzheimer's disease pathogenesis. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Seleksii* = *Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2024;28(2):228-238. DOI 10.18699/vjgb-24-27

Введение

Болезнь Альцгеймера (БА) – самое распространенное нейродегенеративное заболевание, связанное с внеклеточным отложением бляшек бета-амилоида и внутриклеточным накоплением клубков тау-белка с гибелью клеток в головном мозге (Barak et al., 2013). Болезнь Альцгеймера выявляется у 62 % пациентов с деменцией (Swarbrick et al., 2019). Проведенный в 2017 г. метаанализ показал, что распространенность БА составляет 5 % в Европе (3.31 % у мужчин и 7.13 % у женщин) с увеличением этих показателей с возрастом (7.66 % в 75–84 года, 22.53 % в 85 лет и старше). В Японии БА встречается у 7 % людей старше 65 лет, в США – у 9.51 % – старше 70 лет. У жителей Китая частота встречаемости БА составляет 1.27 % у людей 65–69 лет и 18.54 % – в 85–89 лет (Niu et al., 2017). Согласно близнецовым исследованиям, наследуемость БА насчитывает 58 % вне зависимости от пола (Gatz et al., 2006).

В 2018 г. интерпретация результатов GWAS образцов ДНК 314 278 пациентов показала ассоциацию с БА генов *ACE*, *ADAM10*, *BCKDK/KAT8*, *TOMM40*, *VKORC1* (Marrioni et al., 2018). В 2019 г. метаанализ результатов GWAS (53 042 пациента БА и 355 900 здорового контроля) позволил выявить в геноме человека 37 специфических локусов, ассоциированных с болезнью Альцгеймера. Среди них наибольшую значимость имели гены *APH1B*, *BINI*, *CASS4*, *CCDC6*, *NCK2*, *PILRA*, *PTK2B*, *SPRED2*, *TSPAN14*. Однако объяснить роль аллельных вариантов этих генов в патогенезе БА этих генов сложно.

Вероятные механизмы других ассоциированных с БА генов показаны для *LILRB2* (кодирует рецептор, распознающий множественные аллели HLA, способный участвовать в росте фибрилл бета-амилоида); *ABCA1* (участвует в переносе фосфолипидов на аполипопротеины); *AGRN* (необходим для гомеостаза липидов); *AGRN* (участвует в формировании синапсов зрелых нейронов гиппокампа) (Schwartzentruber et al., 2021). В 2021 г. метаанализ позволил определить ассоциацию с БА 23 различных SNP, среди которых наибольшая достоверность определена для rs3865444 (в гене трансмембранного рецептора CD33), rs7561528 (в гене белка-адаптера нуклеоцитоплазмы BIN1) и rs1801133 (в гене метилентетрагидрофолатредуктазы MTHFR) (GNS et al., 2021).

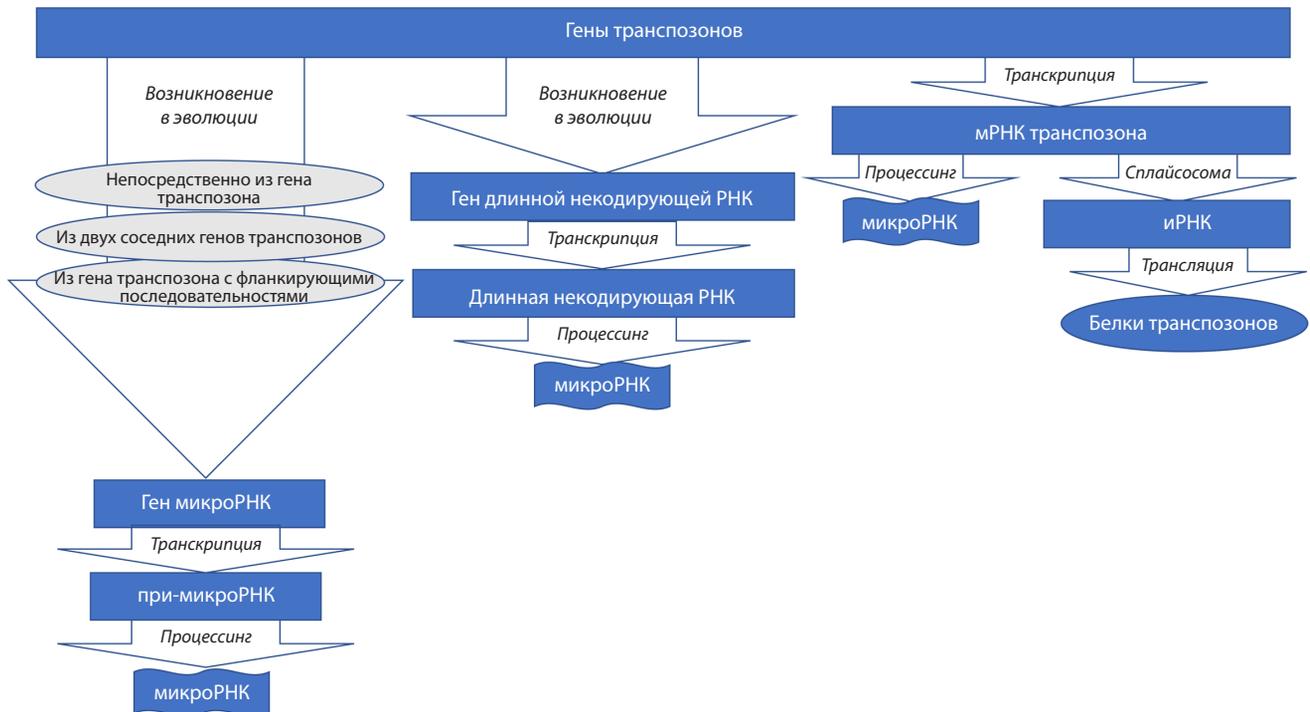
Проведенные полногеномные анализы ассоциаций (GWAS) с болезнью Альцгеймера выявили достоверную ассоциацию аллельных вариантов генов *CLU* (*APOJ*, кодирует аполипопротеин J), *CRI* (кодирует компонент 3b/4b комплемента) (Lambert et al., 2009), *APOE* (кодирует аполипопротеин E), *PICALM* (кодирует белок сборки кластрина, связывающий фосфатидилинозитол) (Harold et

al., 2009; Ando et al., 2022), *BINI* (Ando et al., 2022). Метаанализы результатов GWAS с болезнью Альцгеймера показали достоверную ассоциацию аллельных вариантов генов *TREM2* (кодирует триггерный рецептор, экспрессируемый на миелиодных клетках белка 2) (Guerreiro et al., 2013), *ABCA7* (Ma et al., 2018).

Согласно многочисленным полногеномным метаанализам ассоциаций и крупномасштабным полногеномным ассоциативным исследованиям, самым сильным генетическим фактором риска спорадической БА является аллель *APOE ε4*, тогда как наиболее мощный генетический защитный фактор – аллель *APOE ε2*. Это связано с влиянием APOE на агрегацию и клиренс β-амилоидного пептида, нейрофибрилярную дегенерацию тау, реакции микроглии и астроцитов и гематоэнцефалический барьер (Serrano-Pozo et al., 2021). Напрямую на продукцию и расщепление амилоида влияют также гены *APP*, *PSEN1*, *PSEN2*, аллельные варианты которых способствуют усилению агрегации токсических видов амилоида (Robinson et al., 2017).

О ключевой роли генетических факторов в развитии БА свидетельствует наличие моногенных наследственных форм болезни с аутосомно-доминантным типом наследования. Причиной являются герминальные мутации в генах *APP* (amyloid precursor protein) (Rogaev et al., 1994; Goate, 2006), *PSEN1* (presenilin-1) (Sherrington et al., 1995), *PSEN2* (presenilin-2) (Levy-Lahad et al., 1995). Важное значение в патогенезе БА имеет геномная нестабильность, о чем свидетельствует выраженная ассоциация БА с возрастом (для которой характерна геномная нестабильность) (Hou et al., 2017). Одним из компонентов геномной нестабильности при БА может быть изменение экспрессии длинных некодирующих РНК, таких как XIST (X-inactive specific transcript), которая рассматривается в качестве потенциальной мишени для терапии БА (Chanda, Mukhopadhyay, 2020).

Помимо ассоциации аллельных вариантов специфических генов из образцов ДНК лейкоцитов периферической крови больных БА, в ряде исследований проведен анализ экспрессии специфических генов в клетках головного мозга пациентов. Это могло бы объяснить возможные механизмы патогенеза болезни. В 2022 г. метаанализ идентифицировал 1915 дифференциально экспрессируемых генов в энториальной коре (относящейся к гиппокампу части височной доли) у больных БА по сравнению со здоровым контролем (Fagone et al., 2022). Ранее, в 2019 г., метаанализ транскриптома при БА показал дифференциальную экспрессию большого количества генов в разных долях головного мозга: в височной – 323, лобной – 435, теменной – 1023, мозжечковой – 828 генов (Patel et al., 2019). Это свидетельствует о выраженной дерегуляции



Механизмы происхождения микроРНК от транспозонов.

экспрессии генов в головном мозге при БА в масштабе всего генома, что может быть обусловлено патологической активацией транспозонов (TE – transposable elements), занимающих 45 % генома человека. Транспозоны оказывают глобальное регуляторное воздействие на экспрессию всех генов в качестве драйверов эпигенетической регуляции (Мустафин, Хуснутдинова, 2017) и сайтов связывания с транскрипционными факторами (Мустафин, 2019).

Причиной геномной нестабильности в нейронах при БА могут быть соматические рекомбинации между TE, такими как Alu и LINE1 (Pascarella et al., 2022). Об этом свидетельствуют недавние результаты, полученные при флюоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) в отдельных нейронах головного мозга при болезни Альцгеймера (Yurov et al., 2023), а также экспериментальные исследования на мышцах с нокадаун одного аллеля гена *BM1* (кодирует белок группы Polycomb и регулирует компактизацию гетерохроматина). У взрослых людей в норме определяется повсеместная экспрессия *BM1* в нейронах головного мозга, но она снижена при болезни Альцгеймера. Мыши *Bmi1*^{+/-} характеризуются нейродегенеративными изменениями, сходными с болезнью Альцгеймера. При этом определяется потеря гетерохроматина главным образом в областях расположения повторяющихся последовательностей, к которым относятся TE (El Hajjar et al., 2019).

Эпигенетическая регуляция под влиянием TE осуществляется за счет их взаимосвязи с микроРНК, произошедшими в эволюции от TE различными механизмами (см. рисунок), а также путем процессинга их транскриптов с образованием микроРНК (Wei et al., 2016). МикроРНК оказывают посттранскрипционное регуляторное воздействие на экспрессию генов (Barak et al., 2013) и являются гидами для связывания ДНК-метилтрансфераз (RdDM –

RNA-directed DNA methylation) со специфическими локусами генома, регулируя экспрессию на уровне транскрипции (Watcharanurak, Mutirangura, 2022). Этим можно объяснить наблюдаемое гиперметилование 236 специфических локусов расположения CpG в коре головного мозга больных БА (Smith et al., 2021).

Транспозоны подразделяются на класс ДНК-транспозонов (перемещаются по механизму «вырезание-и-вставка») и на ретроэлементы (РЭ). Транспозиция РЭ происходит путем «копирования-и-вставки» с промежуточной РНК, из которой образуется кДНК посредством обратной транскрипции. По наличию длинных концевых повторов (LTR – long terminal repeats) РЭ классифицируют на LTR-содержащие РЭ и не содержащие LTR-РЭ. К последним относятся автономные LINE (long interspersed elements) и неавтономные SINE (short interspersed elements) и SVE (SINE-VNTR-Alu). Ретроэлементы LTR являются эндогенными ретровирусами (ERV); LINE (L1 и L2), занимают 21 % генома человека (Ravel-Godreuil et al., 2021).

Роль транспозонов в развитии болезни Альцгеймера

Активность TE находится под контролем эпигенетических модификаторов (метилование ДНК и/или гистонов), а также специфических молекул, таких как PRC2 (Polycomb repressive complex 2, который образует метку H3K27me3), DNMT1 (способствует образованию H4K20me3), белок KAP1 (Kruppel-associated box associated protein 1, способствует образованию меток H3K9me3), сиртуин 6 (SIRT6, вызывает репрессию L1 за счет рибозилирования KAP1, облегчая взаимодействие KAP1 со своими партнерами и образование гетерохроматина в области промотора L1) (Ravel-Godreuil et al., 2021). Согласно недавним данным,

сами ТЕ представляют собой драйверы эпигенетической регуляции генов путем образования из их транскриптов длинных некодирующих РНК и микроРНК (Мустафин, Хуснутдинова, 2017). То есть ТЕ находятся под контролем регуляторных механизмов, драйверами которых они являются, что свидетельствует о наличии эволюционно запрограммированного самоконтроля. Сбой в данной системе – один из факторов старения организма человека (Wood, Helfand, 2013; Van Meter et al., 2014).

Не исключено, что взаимосвязь ТЕ с тау-белками отражает систему взаиморегуляции ТЕ и генов в геноме человека. Действительно, у больных БА в головном мозге выявлено подавление экспрессии гена *BMI1* (компонент репрессивного комплекса Polycomb 1, который способствует компактизации хроматина и сайленсингу генов за счет E3-моно-убиквитин-лигазной активности, опосредованной Ring1a/b на гистон H2A в 19-м положении лизина (H2A^{ub})). Нокаут гена *BMI1* в постмитотических нейронах человека приводил к отложению бета-амилоида и накоплению тау-белка, поскольку BMI1 подавляет транскрипцию тау-белка (Flamier et al., 2018).

Моделирование БА на мышах путем нокаута одного аллеля гена *Bmi1* показало развитие нейродегенерации вследствие дерепрессии ТЕ (El Hajjar et al., 2019). Эксперименты на мышах продемонстрировали усиленный процессинг некодирующих РНК из транскриптов SINE B2 в гиппокампе под влиянием отложения амилоида (Cheng et al., 2020). Транскриптомный анализ выявил активацию ТЕ (главным образом ERV), индуцированную старением и тау-белком в головном мозге мыши. У трансгенных по экспрессии тау-белка мышей в головном мозге было определено повышенное количество ДНК-копий ТЕ (Ramirez et al., 2022). Обнаружено также, что G-квадруплекс, происходящий от эволюционно консервативных L1, подавляет экспрессию генов в нейронах при БА (Hanna et al., 2021).

В 2018 г. анализ образцов посмертной ткани головного мозга показал, что при таупатиях деконденсация гетерохроматина и снижение уровней рiwi и рiРНК вызывают дерегуляцию транспозонов. Выявлено значительное увеличение количества транскриптов HERV при БА (Sun et al., 2018). В том же году при исследовании посмертной ткани головного мозга пациентов с БА (636 человек) и модели болезни на дрозофиле была показана дифференциальная экспрессия нескольких специфических РЭ в ассоциации с нагрузкой нейрофибрилярными тау-клубками. При этом происходила глобальная транскрипционная активация LINE1 и ERV. Были найдены ассоциированные с тау-белками метки хроматина в локусах расположения HERV-Fc1. Проведенное профилирование РЭ у дрозофилы по всему головному мозгу продемонстрировало гетерогенные профили ответов, в том числе зависящие от возраста и генотипа активации ТЕ под влиянием тау-белков (Guo C. et al., 2018).

Дальнейшие исследования посмертной ткани головного мозга пациентов с БА (60 индивидов) подтвердили данные об активации специфических ТЕ (L1 и Alu) при БА по сравнению с контролем (Grundman et al., 2021). Анализ образцов крови 25 пациентов БА с поздним началом позволил выявить значительное усиление экспрессии

1790 транскриптов РЭ (LINE, LTR, SVA) перед клинической феноконверсией (от нормальных когнитивных показателей к манифестации БА), которое назвали «штормом ретротранспозонов» (Macciardi et al., 2022). Не исключено, что полученные исследователями данные свидетельствуют об эффекте обратной взаимосвязи активированных при старении ТЕ с влиянием на них образующихся тау-белков, что запускает каскадный механизм взаимосвязи ТЕ > тау-белки > ТЕ.

Активация РЭ при болезни Альцгеймера зависит от передачи окислительно-восстановительных сигналов (таких как комплекс I митохондриальной дыхательной цепи) от митохондрий к ядру. Предполагается, что данное явление представляет собой побочный эффект общей передачи сигналов от митохондрий к ядру, направленный на облегчение транскрипции митохондриальных генов для восстановления митохондриальных функций (Baeken et al., 2020). В результате происходят гипометилирование ДНК и повышение экспрессии РЭ, таких как LINE1 (Protasova et al., 2021). При этом возможно развитие порочного круга, когда активированные РЭ усугубляют патологию митохондрий за счет инсерций в гены, вовлеченные в их функционирование. Так, были выявлены часто встречающиеся примат-специфичные ретротранспозиции Alu-элементов в интроны гена *TOMM40*, кодирующего белок β -barrel, необходимый для митохондриального транспорта препротеинов и ассоциированный с болезнью Альцгеймера (Larsen et al., 2017).

Ассоциация микроРНК, произошедших от транспозонов, с болезнью Альцгеймера

В 2016 г. G. Wei с коллегами создали базу данных о происходящих от ТЕ микроРНК (MDTE DB: a database for microRNAs derived from Transposable element) (Wei et al., 2016). В связи с наличием данных о роли дисрегуляции ТЕ при БА (Guo C. et al., 2018; Sun et al., 2018; Grundman et al., 2021; Macciardi et al., 2022) анализ представленных в MDTE DB специфических микроРНК может раскрыть один из механизмов патогенеза БА при активации транспозонов. В 2019 г. S. Swarbrick с коллегами провели систематический обзор накопленных в научной литературе данных об ассоциированных микроРНК с болезнью Альцгеймера. Выявлена достоверная роль 44 микроРНК в плазме крови, 250 микроРНК – в головном мозге, 153 микроРНК – в спинномозговой жидкости (Swarbrick et al., 2019).

Проведенный нами анализ научной литературы позволил определить ассоциацию ряда произошедших от ТЕ микроРНК, ассоциированных с болезнью Альцгеймера. В 2014 г. при исследовании головного мозга кроликов, моделированных по БА, обнаружена пониженная экспрессия miR-576-3p (Liu et al., 2014), которая произошла от L1 (Wei et al., 2016). В 2022 г. пониженный уровень miR-576-3p найден в сыворотке больных БА людей (Xu et al., 2022). В 2014 г. полногеномный анализ образцов крови 158 пациентов БА и 155 здорового контроля обнаружил значительное отличие экспрессии miR-885-5p (произошла от SINE/MIR (Wei et al., 2016)) при БА (Tan et al., 2014). Дальнейшие исследования показали, что сверхэкспрессия

miR-885-5p ослабляет вызванное бета-амилоидом повреждение нейронов за счет подавления синтеза KREMEN1 (Pan et al., 2022).

В 2015 г. анализ уровней микроРНК в образцах крови 48 больных БА выявил повышение экспрессии miR-151a (Satoh et al., 2015), произошедшей от L2 (Wei et al., 2016); miR-3200 (Satoh et al., 2015) – от ERVL (Wei et al., 2016); снижение miR-502 – от L2 (Wei et al., 2016) (Satoh et al., 2015). В том же году при исследовании 127 больных БА и 123 – контроля обнаружено снижение при БА уровня miR-31 (Dong H. et al., 2015), произошедшей от L2 (Wei et al., 2016). Эксперименты на моделях БА мышей продемонстрировали значительное улучшение неврологических показателей при опосредованной лентивирусами экспрессии miR-31 за счет снижения накопления бета-амилоида в гиппокампе и его основании (Barros-Viegas et al., 2020).

В 2016 г. в эксперименте на мышах, моделированных по БА, выявлена роль miR-211, происходящей от L2 (Wei et al., 2016), воздействующей на NUAК1, вызывая накопление бета-амилоида и снижая выживаемость нейронов (Fan et al., 2016). Повышенный уровень miR-211 показан в другом исследовании на мышах с моделированием БА и накоплением бета-амилоида (Sierksma et al., 2018). Обнаружено снижение экспрессии miR-511, произошедшей от L1 (Wei et al., 2016), при БА, следствием чего является повышенный синтез белка FKBP5 (Zheng et al., 2016). Лечение моделированных по БА мышей прижиганием в акупунктурных точках управляющего сосуда способствовало улучшению когнитивных функций путем повышения экспрессии miR-511-3p (Jia et al., 2022).

В 2017 г. на моделях мышей с БА был найден повышенный уровень miR-28-3p (семейство miR-28 происходит от L2 (Wei et al., 2016)) в спинномозговой жидкости (Hong et al., 2017). В сыворотке крови больных БА людей также определена повышенная, по сравнению со здоровым контролем, концентрация miR-28-3p. Уровень данной микроРНК снижался при эффективной терапии донепизилом (Zhao et al., 2020).

Произошедшая от ERVL miR-1246 (Wei et al., 2016) предложена в качестве биомаркера БА для определения ее уровня в сыворотке крови пациентов (Guo R. et al., 2017). В плазме крови больных БА определено снижение по сравнению с контролем уровня miR-545-3p (Cosin-Tomas et al., 2017). Семейство miR-545 произошло от L2 (Wei et al., 2016). При БА определяется сниженная экспрессия miR-325 (произошла от L2 (Wei et al., 2016)), которая оказывает посттранскрипционное регуляторное влияние на синтез томозина (нарушает синаптическую передачу в головном мозге) в гиппокампе (Barak et al., 2013). Произошедшая от ДНК-транспозона hAT-Tip100 провоспалительная микроРНК miR-326 (Wei et al., 2016) характеризовалась повышенной экспрессией при БА (Cai et al., 2017). Низкие уровни miR-342-5p, произошедшей от SINE (Wei et al., 2016), выявлены при худшем течении БА (Dakterzada et al., 2021). Произошедшая от SINE miR-3646 характеризовалась повышенной экспрессией у больных БА (Lu et al., 2021).

В 2018 г. определена повышенная экспрессия miR-320с, образованной от L1 (Wei et al., 2016), у больных БА по сравнению с пациентами с боковым амиотрофическим

склерозом (Raheja et al., 2018). Ранее была найдена значительная ассоциация локуса расположения гена miR-320 при полногеномном анализе сцепления у больных семейным БА с поздним началом (Kunkle et al., 2016).

На моделях мышей с БА определена повышенная экспрессия miR-320 в нейронах головного мозга (Boese et al., 2016). Пониженный уровень miR-4487 (произошла от L1 (Wei et al., 2016)) обнаружен в нейронах головного мозга больных БА (Hu et al., 2018). При БА определяется сверхэкспрессия miR-384, произошедшей от LINE/Dong-R4 (Wei et al., 2016), которая взаимодействует с мРНК белка BACE1 (бета-секретаза, катализирующая превращение амилоидного предшественника в бета-амилоид (Samadian et al., 2021)). Определено снижение уровня miR-4286, произошедшей от ERVL (Wei et al., 2016), при БА (Henriques et al., 2020), miR-4422-5p в сыворотке крови (произошедшей от LTR/Gypsy (Wei et al., 2016)) (Hajjari et al., 2021).

В 2019 г. при поиске потенциальных биомаркеров и терапевтических агентов БА интеграция транскриптомных данных с белок-белковыми и транскрипционными регуляторными взаимодействиями показала роль miR-192-5p (произошла от L2) и miR-335-5p (произошла от SINE/MIR) (Wei et al., 2016) в качестве ключевых сигнальных и регуляторных молекул, ассоциированных с транскрипционными изменениями при болезни Альцгеймера. Уровни их снижаются как в крови больных БА людей (Rahman et al., 2019), так и в отношении miR-192-5p – в гиппокампе экспериментальных мышей. Дальнейшие исследования продемонстрировали потенциальную прогностическую эффективность miR-192-5p при болезни Альцгеймера. Уровень этой микроРНК понижался при физических упражнениях и способствовал снижению экспрессии TNF- α , IL-6 и IL-1 β , участвующих в воспалении при БА (Qin et al., 2022). Сходные результаты получены в экспериментах на клеточных культурах и на мышах с моделью БА в отношении miR-335-5p, которая может быть использована для таргетной терапии болезни (Wang et al., 2020).

В 2020 г. обнаружена пониженная экспрессия miR-340 (произошла от ДНК-TE TcMar-Mariner (Wei et al., 2016)) на моделях мышей с БА (Tan et al., 2020). Определен низкий уровень miR-708-5p, произошедшей от L2 (Wei et al., 2016), в образцах крови 28 пациентов с БА (Rahman et al., 2020). Полученные данные были подтверждены при исследовании образцов нервных клеток больных БА (Di Palo et al., 2022). Анализ образцов головного мозга умерших от БА пациентов показал повышенный уровень miR-1202 (Henriques et al., 2020), произошедшей от L1 (Wei et al., 2016).

В 2021 г. анализ образцов ДНК крови 48 больных БА и 48 здорового контроля выявил значительное повышение уровня miR-378a (Dong Z. et al., 2021), которая произошла от SINE/MIR (Wei et al., 2016). Данная микроРНК была предложена в качестве биомаркера болезни Альцгеймера. В головном мозге умерших пациентов с БА обнаружены пониженные уровни miR-1271 (Majumder et al., 2021), произошедшей от L2 (Wei et al., 2016). Определено повышение экспрессии miR-4504, произошедшей от L1, в головном мозге больных БА (Eysert et al., 2021). Получен-

Таблица 1. Ассоциация микроРНК, происходящих от транспозонов, с болезнью Альцгеймера

микроРНК	Транспозон, источник микроРНК	Изменение экспрессии	Литературный источник
miR-1202	L1	Повышение	Henriques et al., 2020
miR-1246	ERV1	Повышение	Guo R. et al., 2017
miR-1271	L2	Снижение	Majumder et al., 2021
miR-151a	L2	Повышение	Satoh et al., 2015
miR-192	L2	Снижение	Rahman et al., 2019; Qin et al., 2022
miR-211	L2	Повышение	Fan et al., 2016; Sierksma et al., 2018
miR-28	L2	Повышение	Hong et al., 2017; Zhao et al., 2020
miR-31	L2	Снижение	Dong H. et al., 2015; Barros-Viegas et al., 2020
miR-320	L1	Повышение	Boese et al., 2016; Raheja et al., 2018
miR-3200	ERV1	Снижение	Satoh et al., 2015
miR-325	L2	Снижение	Barak et al., 2013
miR-326	DNA/hAT-Tip100	Повышение	Cai et al., 2017
miR-335	SINE/MIR	Снижение	Rahman et al., 2019; Wang et al., 2020
miR-340	DNA/TcMar-Mariner	Снижение	Tan et al., 2020
miR-342	SINE	Снижение	Dakterzada et al., 2021
miR-3646	SINE/MIR	Повышение	Lu et al., 2021
miR-378a	SINE/MIR	Повышение	Dong Z. et al., 2021
miR-384	LINE/Dong-R4	Повышение	Samadian et al., 2021
miR-4286	ERV1	Снижение	Henriques et al., 2020
miR-4422	LTR-Gypsy	Снижение	Hajjari et al., 2021
miR-4487	L1	Снижение	Hu et al., 2018
miR-4504	L1	Повышение	Eysert et al., 2021
miR-502	L2	Снижение	Satoh et al., 2015
miR-511	L1	Снижение	Zheng et al., 2016; Jia et al., 2022
miR-545	L2	Снижение	Cosin-Tomas et al., 2017
miR-576	L1	Снижение	Liu et al., 2014; Xu et al., 2022
miR-708	L2	Снижение	Rahman et al., 2020; Di Palo et al., 2022
miR-885	SINE/MIR	Снижение	Tan et al., 2014; Pan et al., 2022

ные нами данные об изменениях экспрессии специфических микроРНК, происходящих от ТЕ при БА, приведены в табл. 1.

Ассоциация микроРНК, произошедших от транспозонов, со старением, канцерогенезом и болезнью Альцгеймера

Согласно эпидемиологическим данным, риск развития БА значительно увеличивается с возрастом (Niu et al., 2017). Как при старении, так и при нейродегенеративных заболеваниях отмечается геномная нестабильность в нейронах, с активацией ТЕ различными механизмами (Wood, Helfand, 2013; Guo C. et al., 2018), включая потерю меток SIRT6 (Van Meter et al., 2014). Хотя БА и злокачественные новообразования (ЗНО) являются ассоциированными со старением болезнями, анализ накопленных в научной литературе данных определил обратную корреляцию между ЗНО и БА, которая может быть обусловлена влиянием

белков p53 и PIN1 (Peptidyl-prolyl cis-trans изомераза, которая модулирует функцию белков) (Lanni et al., 2021). В то же время смертность от БА у людей, выживших от злокачественных новообразований в течение 10 и более лет, оказалась выше, чем в общей популяции (Abdel-Rahman, 2020), что может свидетельствовать о наличии единых патогенетических путей этих болезней, возможно, связанных с дерегуляцией транспозонов.

Изменения активности ТЕ при старении способствуют изменениям экспрессии микроРНК, которые могут действовать развитию БА и подавлению роста ЗНО (действуют как супрессоры опухолей). Для проверки этого предположения нами проведены анализ онлайн-ресурса, созданного в 2018 г. N.W. Wong с коллегами, об изменениях специфических микроРНК при определенных типах ЗНО (Wong et al., 2018), а также поиск литературных данных о микроРНК, ассоциированных с БА и старением. В результате найдено 13 специфических микроРНК, про-

Таблица 2. Происходящие от ТЕ микроРНК, связанные со старением, канцерогенезом и болезнью Альцгеймера

микроРНК (ТЕ-источник)	Аббревиатура названия злокачественного новообразования (изменение экспрессии микроРНК)	Изменение уровня микроРНК	
		при болезни Альцгеймера (источник литературы)	при старении (источник литературы)
miR-151a (LINE/L2)	BLCA, BRCA, CESC, COAD, ESCA, HNSC, KICH, KIRC, KIRP, LIHC, LUAD, LUSC, PRAD, READ, STAD, UCEC (повышается)	Повышается Satoh et al., 2015	Снижается Noren Hooten et al., 2013
miR-192 (LINE/L2)	BLCA, BRCA, COAD, KIRC, LUAD, LUSC, PRAD, READ, STAD, UCEC (повышается); CHOL, KICH, KIRP, LIHC, THCA (снижается)	Снижается Rahman et al., 2019; Qin et al., 2022	Снижается Sataranatarajan et al., 2012
miR-211 (LINE/L2)	KIRC, KIRP, LIHC (повышается); BRCA, HNSC, LUAD (снижается)	Повышается Fan et al., 2016; Sierksma et al., 2018	Повышается Smith-Vikos et al., 2016
miR-28 (LINE/L2)	HNSC, KIRC, LUAD, LUSC, PRAD (повышается); BRCA, CHOL, COAD, ESCA, PCPG, READ, STAD, THCA (снижается)	Повышается Hong et al., 2017; Zhao et al., 2020	Снижается Zhang T. et al., 2017
miR-31 (LINE/L2)	BLCA, CESC, HNSC, KIRP, LUAD, LUSC, STAD, THCA, UCEC (повышается); KICH, KIRC, PRAD (снижается)	Снижается Dong H. et al., 2015; Barros-Viegas et al., 2020	Повышается Cho et al., 2015; Dellago et al., 2013
miR-320c (LINE/L1, L2)	CHOL, KIRC, LUSC, STAD, UCEC (повышается); COAD, READ (снижается)	Повышается Boese et al., 2016; Raheja et al., 2018	Снижается Ukai et al., 2012
miR-335 (SINE/MIR)	BLCA, COAD, ESCA, HNSC, LUAD, LUSC, PRAD, STAD, THCA, UCEC (повышается); BRCA, KICH, KIRC, LIHC (снижается)	Снижается Rahman et al., 2019; Wang et al., 2020	Повышается Raihan et al., 2018
miR-340 (DNA/ТсMar-Mariner)	BRCA, COAD, KICH, KIRC, KIRP, LUAD, LUSC, PRAD, UCEC (повышается); CHOL, LIHC, PAAD (снижается)	Снижается Tan et al., 2020	Снижается Zhang H. et al., 2015
miR-378a (SINE/MIR)	PAAD (повышается); BRCA, CHOL, COAD, HNSC, LIHC, LUAD, PAAD, PRAD, READ, STAD (снижается)	Повышается Dong Z. et al., 2021	Повышается Guo D. et al., 2017
miR-511 (LINE/L1)	HNSC, PRAD, READ, STAD (повышается); BRCA, CHOL, KICH, KIRP, LIHC, LUSC, PCPG (снижается)	Снижается Zheng et al., 2016; Jia et al., 2022	Снижается Zheng et al., 2016
miR-576 (LINE/L1)	BLCA, BRCA, ESCA, HNSC, KICH, KIRC, KIRP, LUAD, LUSC, PRAD, READ, STAD, UCEC (повышается); CHOL, LIHC, THCA (снижается)	Снижается Liu et al., 2014; Xu et al., 2022	Повышается Ipson et al., 2018
miR-708 (LINE/L2)	BLCA, BRCA, CHOL, COAD, HNSC, KIRC, LUAD, LUSC, PRAD, READ, STAD (повышается); KICH, THCA (снижается)	Снижается Rahman et al., 2020; Di Palo et al., 2022	Повышается Lee et al., 2017
miR-885 (SINE/MIR)	KICH (повышается); CHOL (снижается)	Снижается Tan et al., 2014; Pan et al., 2022	Повышается Behbahanipour et al., 2019

Примечание. BLCA – уротелиальный рак мочевого пузыря; BRCA – инвазивный рак молочной железы; CESC – плоскоклеточный рак шейки матки и эндоцервикальная аденокарцинома; CHOL – холангиокарцинома; COAD – рак толстой кишки; ESCA – рак пищевода; HNSC – плоскоклеточный рак головы и шеи; KICH – хромофобный рак почки; KIRC – почечно-клеточный рак почки; KIRP – папиллярный рак почки; LIHC – гепатоцеллюлярный рак печени; LUAD – аденокарцинома легкого; LUSC – плоскоклеточный рак легкого; PAAD – аденокарцинома поджелудочной железы; PRAD – аденокарцинома простаты; PCPG – феохромоцитомы и парагангиома; READ – аденокарцинома прямой кишки; STAD – аденокарцинома желудка; THCA – рак щитовидной железы; UCEC – карцинома эндометрия матки.

исходящих от ТЕ, связанных со старением и вовлеченных одновременно в патогенез БА и ЗНО (табл. 2).

С болезнью Альцгеймера ассоциирована miR-151a (Satoh et al., 2015), изменения которой характерны также для различных ЗНО (Wong et al., 2018) и старения (Noren Hooten et al., 2013). MiR-192, произошедшая от LINE/L2 (Wei et al., 2016), уровень которой снижается при БА (Rahman et al., 2019; Qin et al., 2022), ассоциирована с различными ЗНО (Wong et al., 2018). При старении экспрессия miR-192 значительно снижается в тканях почек

(Sataranatarajan et al., 2012). Произшедшая от LINE/L2 miR-211 (Wei et al., 2016), уровень которой повышается при БА (Fan et al., 2016; Sierksma et al., 2018), ассоциирована также со ЗНО (Wong et al., 2018). Экспрессия miR-211 повышена у долгожителей и может служить биомаркером старения (Smith-Vikos et al., 2016).

Произшедшая от LINE/L2 miR-28 (Wei et al., 2016), уровень которой повышается при БА (Hong et al., 2017; Zhao et al., 2020), ассоциирована также со специфическими ЗНО (Wong et al., 2018). При физиологическом старе-

нии отмечается снижение выработки miR-28 (Zhang T. et al., 2017). Произошедшая от LINE/L2 miR-31 (Wei et al., 2016), уровень которой снижается при БА (Dong H. et al., 2015; Barros-Viegas et al., 2020), ассоциирована со ЗНО (Wong et al., 2018) и характеризуется повышенной экспрессией при репликативном старении (Dellago et al., 2013). MiR-320c, произошедшая от LINE/L2, L1 (Wei et al., 2016), уровень которой повышается при БА (Boese et al., 2016; Raheja et al., 2018), также ассоциирована со специфическими ЗНО (Wong et al., 2018). При старении снижается уровень miR-320c (Ukai et al., 2012).

MiR-335, произошедшая от SINE/MIR (Wei et al., 2016), уровень которой снижается при БА (Rahman et al., 2019; Wang et al., 2020), также ассоциирована со ЗНО (Wong et al., 2018) и старением (Raihan et al., 2018). MiR-340, произошедшая от ДНК-ТЕ TcMar-Mariner (Wei et al., 2016), экспрессия которой снижается при БА, ассоциирована с ЗНО (Wong et al., 2018) и старением (Zhang H. et al., 2015). Произошедшая от SINE/MIR miR-378a (Wei et al., 2016), уровень которой значительно повышен при БА (Dong Z. et al., 2021), ассоциирована с различными ЗНО (Wong et al., 2018) и старением (Guo D. et al., 2017). Уровень miR-511 (источник – L1 (Wei et al., 2016)) снижается не только при БА (Zheng et al., 2016; Jia et al., 2022), но и при старении. Эта микроРНК ассоциирована также с ЗНО (Wong et al., 2018). Произошедшая от L1 miR-576 (Wei et al., 2016), уровень которой снижен при БА (Liu et al., 2014; Xu et al., 2022), ассоциирована со ЗНО (Wong et al., 2018).

При старении определяется усиление экспрессии miR-576 (Ipson et al., 2018). MiR-708, произошедшая от L2 (Wei et al., 2016), пониженный уровень которой наблюдается при БА (Rahman et al., 2020; Di Palo et al., 2022), ассоциирована со специфическими ЗНО (Wong et al., 2018) и старением (Lee et al., 2017). Произошедшая от SINE/MIR микроРНК miR-885, уровень которой снижается при БА (Tan et al., 2014), ассоциирована с хромобным раком почки и холангиокарциномой (Wong et al., 2018) и старением (Behbahanipour et al., 2019).

Заключение

Роль микроРНК в развитии БА свидетельствует о возможном потенциале таргетной терапии болезни, а также поиске оптимальных режимов лечения. Примерами являются снижение уровня miR-192-5p при физических упражнениях, способствующих подавлению выработки провоспалительных цитокинов TNF- α , IL-6 и IL-1 β (Qin et al., 2022); снижение уровня miR-28-3p после терапии донепизилом, что может быть использовано в качестве диагностического критерия эффективности лечения (Zhao et al., 2020).

МикроРНК могут стать не только терапевтическими агентами, но и высокоточными диагностическими маркерами, поскольку изменения их уровня сопровождаются регрессией клинической картины болезни, как это было показано в отношении miR-511 при воздействии акупунктурных прижиганий при БА (Jia et al., 2022). Экспериментальная эффективность miR-31 (Barros-Viegas et al., 2020) и miR-335-5p (Wang et al., 2020) в отношении резкого снижения накопления бета-амилоида в гиппокампе и его основании свидетельствует о потенциале использования

данной микроРНК для таргетной терапии БА (Barros-Viegas et al., 2020; Wang et al., 2020).

Ассоциация происходящих от ТЕ микроРНК с болезнью Альцгеймера показывает как перспективность их применения в лечении БА, так и необходимость более подробного изучения механизмов действия этих микроРНК, поскольку комплементарность их последовательностей с различными ТЕ может стать вероятной основой для глобальных изменений экспрессии генов, находящихся под регуляторным контролем транспозонов.

Список литературы / References

- Мустафин Р.Н. Взаимосвязь транспозонов с транскрипционными факторами в эволюции эукариот. *Журн. эвол. биохимии и физиологии*. 2019;55(1):14-22. DOI 10.1134/S004445291901008X [Mustafin R.N. The relationship between transposons and transcription factors in the evolution of eukaryotes. *Zhurnal Evolyutsionnoi Biokhimii i Fiziologii = Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology*. 2019;55(1):14-22. DOI 10.1134/S004445291901008X (in Russian)]
- Мустафин Р.Н., Хуснутдинова Э.К. Некодирующие части генома как основа эпигенетической наследственности. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2017;21(6):742-749. DOI 10.18699/VJ17.30-0 [Mustafin R.N., Khusnutdinova E.K. Non-coding parts of genomes as the basis of epigenetic heredity. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Seleksii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2017;21(6):742-749. DOI 10.18699/VJ17.30-0 (in Russian)]
- Abdel-Rahman O. Death from Alzheimer's disease among cancer survivors: a population-based study. *Curr. Med. Res. Opin.* 2020;36(5):835-841. DOI 10.1080/03007795.2020.1734921
- Ando K., Nagaraj S., Kucukali F., de Fisenen M.A., Kosa A.C., Doeraene E., Gutierrez L.L., Brion J.P., Leroy K. PICALM and Alzheimer's disease: An update and perspectives. *Nutrients*. 2022;14(3):539. DOI 10.3390/nul14030539
- Baeken M.W., Moosmann B., Hajieva P. Retrotransposon activation by distressed mitochondria in neurons. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2020;525(3):570-575. DOI 10.1016/j.bbrc.2020.02.106
- Barak B., Shvarts-Serebro I., Modai S., Gilam A., Okun E., Michaelson D.M., Mattson M.P., Shomron N., Ashery U. Opposing actions of environmental enrichment and Alzheimer's disease on the expression of hippocampal microRNA in mouse models. *Transl. Psychiatry*. 2013;3(9):e304. DOI 10.1038/tp.2013.77
- Barros-Viegas A.T., Carmona V., Ferreira E., Guedes J., Cardoso A.M., Cunha P., de Almeida L.P., de Oliveira C.R., de Magalhães J.P., Peça J., Cardoso A.L. miRNA-31 improves cognition and abolishes amyloid- β pathology by targeting APP and BACE1 in an animal model of Alzheimer's disease. *Mol. Ther. Nucleic Acids*. 2020;19:1219-1236. DOI 10.1016/j.omtn.2020.01.010
- Behbahanipour M., Peymani M., Salari M., Hashemi M.S., Nasr-Esfahani M.H., Ghaedi K. Expression profiling of blood microRNAs 885, 361, and 17 in the patients with the Parkinson's disease: integrating interaction data to uncover the possible triggering age-related mechanisms. *Sci. Rep.* 2019;9:13759. DOI 10.1038/s41598-019-50256-3
- Boese A.S., Saba R., Campbell K., Majer A., Medina S., Burton L., Booth T.F., Chong P., Westmacott G., Dutta S.M., Saba J.A., Booth S.A. MicroRNA abundance is altered in synaptoneuroosomes during prion disease. *Mol. Cell. Neurosci.* 2016;71:13-24. DOI 10.1016/j.mcn.2015.12.001
- Cai Y., Sun Z., Jia H., Luo H., Ye X., Wu Q., Xiong Y., Zhang W., Wan J. *Rpph1* upregulates CDC42 expression and promotes hippocampal neuron dendritic spine formation by competing with miR-330-5p. *Front. Mol. Neurosci.* 2017;10:27. DOI 10.3389/fnmol.2017.00027
- Chanda K., Mukhopadhyay D. LncRNA Xist, X-chromosome instability and Alzheimer's disease. *Curr. Alzheimer Res.* 2020;17(6):499-507. DOI 10.2174/1567205017666200807185624

- Cheng Y., Saville L., Gollen B., Isaac C., Belay A., Mehla J., Patel K., Thakor N., Mohajerani M.H., Zovoilis A. Increased processing of SINE B2 ncRNAs unveils a novel type of transcriptome deregulation in amyloid beta neuropathology. *eLife*. 2020;9:e61265. DOI 10.7554/eLife.61265
- Cho J.H., Dimri M., Dimri G.P. MicroRNA-31 is a transcriptional target of histone deacetylase inhibitors and a regulator of cellular senescence. *J. Biol. Chem.* 2015;290(16):10555-10567. DOI 10.1074/jbc.M114.624361
- Cosin-Tomas M., Antonell A., Llado A., Alcolea D., Fortea J., Ezquerro M., Lleo A., Marti M.J., Pallas M., Sanchez-Valle R.S., Molinuevo J.L., Sanfeliu C., Kaliman P. Plasma miR-545-3p as early biomarkers of Alzheimer's disease: potential and limitations. *Mol. Neurobiol.* 2017;54(7):5550-5562. DOI 10.1007/s12035-016-0088-8
- Dakterzada F., Benítez I.D., Targa A., Lladó A., Torres G., Romero L., de Gonzalo-Calvo D., Moncusí-Moix A., Tort-Merino A., Huerto R., Sánchez-de-la-Torre M., Barbé F., Piñol-Ripoll G. Reduced levels of miR-342-5p in plasma are associated with worse cognitive evolution in patients with mild Alzheimer's disease. *Front. Aging Neurosci.* 2021;13:705989. DOI 10.3389/fnagi.2021.705989
- Dellago H., Preschitz-Kammerhofer B., Terlecki-Zaniewicz L., Schreiner C., Fortschegger K., Chang M.W., Hackl M., Monteforte R., Kuhnel H., Schosserer M., Gruber F., Tschachler E., Scheideler M., Grillari-Voglauer R., Grillari J., Wieser M. High levels of oncomiR-21 contribute to the senescence-induced growth arrest in normal human cells and its knock-down increases the replicative lifespan. *Aging Cell.* 2013;12(3):446-458. DOI 10.1111/acer.12069
- Di Palo A.D., Siniscalchi C., Crescente G., Leo I.D., Fiorentino A., Pacifico S., Russo A., Potenza N. Effect of cannabidiolic acid, *N-trans*-caffeoyltyramine and cannabisin B from hemp seeds on microRNA expression in human neural cells. *Curr. Issues Mol. Biol.* 2022;44(10):5106-5116. DOI 10.3390/cimb44100347
- Dong H., Li J., Huang L., Chen X., Li D., Wang T., Hu C., Xu J., Zhang C., Zen K., Xiao S., Yan Q., Wang C., Zhang C.Y. Serum microRNA profiles serve as novel biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease. *Dis. Markers.* 2015;2015:625659. DOI 10.1155/2015/625659
- Dong Z., Gu H., Guo Q., Liang S., Xue J., Yao F., Liu X., Li F., Liu H., Sun L., Zhao K. Profiling of serum exosome miRNA reveals the potential of a miRNA panel as diagnostic biomarker for Alzheimer's disease. *Mol. Neurobiol.* 2021;58(7):3084-3094. DOI 10.1007/s12035-021-02323-y
- El Hajjar J., Chatoo W., Hanna R., Nkanza P., Tétreault N., Tse Y.C., Wong T.P., Abdouh M., Bernier G. Heterochromatic genome instability and neurodegeneration sharing similarities with Alzheimer's disease in old *Bmi1*^{+/−} mice. *Sci. Rep.* 2019;9(1):594. DOI 10.1038/s41598-018-37444-3
- Eysert F., Coulon A., Boscher E., Vreulx A.C., Flaig A., Mendes T., Kilinc D., Lambert J., Chapuis J. Alzheimer's genetic risk factor FERMT2 (Kindlin-2) controls axonal growth and synaptic plasticity in an APP-dependent manner. *Mol. Psychiatry.* 2021;26(10):5592-5607. DOI 10.1038/s41380-020-00926-w
- Fagone P., Mangano K., Martino G., Quattropani M.C., Pennisi M., Bella R., Fiscicaro F., Nicoletti F., Petralia M.C. Characterization of altered molecular pathways in the entorhinal cortex of Alzheimer's disease patients and *in silico* prediction of potential repurposable drugs. *Genes (Basel).* 2022;13(4):703. DOI 10.3390/genes13040703
- Fan C., Wu Q., Ye X., Luo H., Yan D., Xiong D., Xiong Y., Zhu H., Diao Y., Zhang W., Wan J. Role of miR-211 in neuronal differentiation and viability: implications to pathogenesis of Alzheimer's disease. *Front. Aging Neurosci.* 2016;8:166. DOI 10.3389/fnagi.2016.00166
- Flamier A., El Hajjar J., Adjaye J., Fernandes K.J., Abdouh M., Bernier G. Modeling late-onset sporadic Alzheimer's disease through BMI1 deficiency. *Cell Rep.* 2018;23(9):2653-2666. DOI 10.1016/j.celrep.2018.04.097
- Gatz M., Reynolds C.A., Fratiglioni L., Johansson B., Mortimer J.A., Berg S., Fiske A., Pedersen N.L. Role of genes and environments for explaining Alzheimer disease. *Arch. Gen. Psychiatry.* 2006;63(2):168-174. DOI 10.1001/archpsyc.63.2.168
- GNS H.S., Marise V.L.P., Satish K.S., Yergolkar A.V., Krishnamurthy M., Rajalekshmi G.S., Radhika K., Burri R.R. Untangling huge literature to disinter genetic underpinnings of Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res. Rev.* 2021;71:101421. DOI 10.1016/j.arr.2021.101421
- Goate A. Segregation of a missense mutation in the amyloid beta-protein precursor gene with familial Alzheimer's disease. *J. Alzheimers Dis.* 2006;9(3 Suppl.):341-347. DOI 10.3233/jad-2006-9s338
- Grundman J., Spencer B., Sarsoza F., Rissman R.A. Transcriptome analyses reveal tau isoform-driven changes in transposable element and gene expression. *PLoS One.* 2021;16(9):e0251611. DOI 10.1371/journal.pone.0251611
- Guerreiro R., Wojtas A., Bras J., Carrasquillo M., Rogava E., Majounie E., Cruchaga C., Sassi C., Kauwe J.S., Younkin S., Hazrati L., Collinge J., Pocock J., Lashley T., Williams J., Lambert J.C., Amouyel P., Goate A., Rademakers R., Morgan K., Powell J., St. George-Hyslop P., Singleton A., Hardy J., Alzheimer Genetic Analysis Group. TREM2 variants in Alzheimer's disease. *N. Engl. J. Med.* 2013;368(2):117-127. DOI 10.1056/NEJMoa1211851
- Guo C., Jeong H.H., Hsieh Y.C., Klein H.U., Bennett D.A., De Jager P.L., Liu Z., Shulman J.M. Tau activates transposable elements in Alzheimer's disease. *Cell Rep.* 2018;23(10):2874-2880. DOI 10.1016/j.celrep.2018.05.004
- Guo D., Ye Y., Qi J., Tan X., Zhang Y., Ma Y., Li Y. Age and sex differences in microRNAs expression during the process of thymus aging. *Acta Biochim. Biophys. Sin. (Shanghai).* 2017;49(5):409-419. DOI 10.1093/abbs/gmx029
- Guo R., Fan G., Zhang J., Wu C., Du Y., Ye H., Li Z., Wang L., Zhang Z., Zhang L., Zhao Y., Lu Z. A 9-microRNA signature in serum serves as a noninvasive biomarker in early diagnosis of Alzheimer's disease. *J. Alzheimers Dis.* 2017;60(4):1365-1377. DOI 10.3233/JAD-170343
- Hajjari S.N., Sadigh-Eteghad S., Shanebandi D., Teimourian S., Shahbazi A., Mehdizadeh M. MicroRNA-4422-5p as a negative regulator of amyloidogenic secretases: A potential biomarker for Alzheimer's disease. *Neuroscience.* 2021;463:108-115. DOI 10.1016/j.neuroscience.2021.03.028
- Hanna R., Flamier A., Barabino A., Bernier G. G-quadruplexes originating from evolutionary conserved L1 elements interfere with neuronal gene expression in Alzheimer's disease. *Nat. Commun.* 2021;12(1):1828. DOI 10.1038/s41467-021-22129-9
- Harold D., Abraham R., Hollingworth P., Sims R., Gerrish A., Hamsheer M.L., Pahwa J.S., Moskva V., Dowzell K., Williams A., Jones N., Thomas C., Stretton A., Morgan A.R., Loveston S., Powell J., Proitsi P., Klopp N., Wichmann H.E., Carrasquillo M.M., Pankratz V.S., Yonkin S.G., Holmans P.A., O'Donovan M., Owen M.J., Williams J. Genome-wide association study identifies variants at CLU and PICALM associated with Alzheimer's disease. *Nat. Genet.* 2009;41(10):1088-1093. DOI 10.1038/ng.440
- Henriques A.D., Machado-Silva W., Leite R.E.P., Suemoto C.K., Leite K.R.M., Srougi M., Pereira A.C., Jacob-Filho W., Brazilian Aging Brain Study Group. Genome-wide profiling and predicted significance of post-mortem brain microRNA in Alzheimer's disease. *Mech. Ageing Dev.* 2020;191:111352. DOI 10.1016/j.mad.2020.111352
- Hong H., Li Y., Su B. Identification of circulating miR-125b as a potential biomarker of Alzheimer's disease in APP/PS1 transgenic mouse. *J. Alzheimers Dis.* 2017;59(4):1449-1458. DOI 10.3233/JAD-170156
- Hou Y., Song H., Croteau D.L., Akbari M., Bohr V.A. Genome instability in Alzheimer disease. *Mech. Ageing Dev.* 2017;161(Pt. A):83-94. DOI 10.1016/j.mad.2016.04.005
- Hu L., Zhang R., Yuan Q., Gao Y., Yang M.Q., Zhang C., Huang J., Sun Y., Yang W., Yang J.Y., Min Z., Cheng J., Deng Y., Hu X. The emerging role of microRNA-4487/6845-3p in Alzheimer's disease pathologies is induced by Aβ₂₅₋₃₅ triggered in SH-SY5Y cell. *BMC Syst. Biol.* 2018;12(Suppl. 7):119. DOI 10.1186/s12918-018-0633-3

- Ipson B.R., Fletcher M.B., Espinoza S.E., Fisher A.L. Identifying exosome-derived microRNAs as candidate biomarkers of frailty. *J. Frailty Aging*. 2018;7(2):100-103. DOI 10.14283/jfa.2017.45
- Jia Y.M., Zhu C.F., She Z.Y., Wu M.M., Wu Y.Y., Zhou B.Y., Zhang N. Effects on autophagy of moxibustion at governor vessel acupoints in APP/PS1 double-Transgenic Alzheimer's Disease Mice through the lncRNA Six3os1/miR-511-3p/AKT3 Molecular Axis. *Evid. Based Complement. Alternat. Med.* 2022;2022:3881962. DOI 10.1155/2022/3881962
- Kunkle B.W., Jaworski J., Barral S., Bardarajan B., Beecham G.W., Haines J.L., Pericak-Vance M. Genome-wide linkage analyses of non-Hispanic white families identify novel loci for familial late-onset Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement.* 2016;12(1):2-10. DOI 10.1016/j.jalz.2015.05.020
- Lambert J.C., Heath S., Even G., Campion D., Sleegers K., Hiltunen M., Combarros O., Zelenika D., Bullido M.J., Tavernier B., Letenneur L., Bettens K., Berr C., Pasquier F., Fievet N., Barberger-Gateau P., Engelborghs S., Deyn P.D., Mateo I., Franck A., Helisalmi S., Tzourio C., Gut I., Van Broeckhoven C., Alperovitch A., Lathrop M., Amouyel P. Genome-wide association study identifies variants at CLU and CR1 associated with Alzheimer's disease. *Nat. Genet.* 2009;41(10):1094-1099. DOI 10.1038/ng.439
- Lanni C., Masi M., Racchi M., Govoni S. Cancer and Alzheimer's disease inverse relationship: an age-associated diverging derailment of shared pathways. *Mol. Psychiatry*. 2021;26(1):280-295. DOI 10.1038/s41380-020-0760-2
- Larsen P.A., Lutz M.W., Hunnicutt K.E., Mihovilovic M., Saunders A.M., Yoder A.D., Roses A.D. The *Alu* neurodegeneration hypothesis: A primate-specific mechanism for neuronal transcription noise, mitochondrial dysfunction, and manifestation of neurodegenerative disease. *Alzheimer's Dement.* 2017;13(7):828-838. DOI 10.1016/j.jalz.2017.01.017
- Lee B.P., Buric I., George-Pandeth A., Flurkey K., Harrison D.E., Yuan R., Peters L.L., Kuchel G.A., Melzer D., Harries L.W. MicroRNAs miR-203-3p, miR-664-3p and miR-708-5p are associated with median strain lifespan in mice. *Sci. Rep.* 2017;7:44620. DOI 10.1038/srep44620
- Levy-Lahad E., Wasco W., Poorkaj P., Romano D.M., Oshima J., Pettingell W.H., Yu C.E., Jondro P.D., Schmidt S.D., Wang K. Candidate gene for the chromosome 1 familial Alzheimer's disease locus. *Science*. 1995;269(5226):973-977. DOI 10.1126/science.7638622
- Liu Q.Y., Chang M.N.V., Lei J.X., Koukiekolo R., Smith B., Zhang D., Ghrabi O. Identification of microRNAs involved in Alzheimer's progression using a rabbit model of the disease. *Am. J. Neurodegener. Dis.* 2014;3(1):33-44
- Lu L., Dai W., Zhu X., Ma T. Analysis of serum miRNAs in Alzheimer's disease. *Am. J. Alzheimers Dis. Other Dement.* 2021;36:15333175211021712. DOI 10.1177/15333175211021712
- Ma F.C., Wang H.F., Cao X.P., Tan C.C., Tan L., Yu J.T. Meta-analysis of the association between variants in ABCA7 and Alzheimer's disease. *J. Alzheimers Dis.* 2018;63(4):1261-1267. DOI 10.3233/JAD-180107
- Macciardi F., Bacalini M.G., Miramontes R., Boattini A., Taccioli C., Modenini G., Malhas R., Anderlucci L., Gusev Y., Gross T.J., Paddilla R.M., Fiandaca M.S., Head E., Guffanti G., Federoff H.J., Mapstone M. A retrotransposon storm marks clinical phenocopy conversion to late-onset Alzheimer's disease. *Geroscience*. 2022;44(3):1525-1550. DOI 10.1007/s11357-022-00580-w
- Majumder P., Chanda K., Das D., Singh B.K., Charkrabarti P., Jana N.R., Mukhopadhyay D. A nexus of miR-1271, PAX4 and ALK/Ryk influences the cytoskeletal architectures in Alzheimer's disease and type 2 diabetes. *Biochem. J.* 2021;478(17):3297-3317. DOI 10.1042/BCJ20210175
- Marioni R.E., Harris S.E., Zhang Q., McRae A.F., Hagenaars S.P., Hill W.D., Davies G., Ritchie C.W., Gale C.R., Starr J.M., Goate A.M., Porteous D.J., Yang J., Evans K.L., Deary I.J., Wray N.R., Visscher P.M. GWAS on family history of Alzheimer's disease. *Transl. Psychiatry*. 2018;8(1):99. DOI 10.1038/s41398-018-0150-6
- Niu H., Alvarez-Alvarez I., Guillen-Grima F., Aguinaga-Ontoso I. Prevalence and incidence of Alzheimer's disease in Europe: A meta-analysis. *Neurologia*. 2017;32(8):523-532. DOI 10.1016/j.nrl.2016.02.016
- Noren Hooten N., Fitzpatrick M., Wood W.H. 3rd, De S., Ejiogu N., Zhang Y., Mattison J.A., Becker K.G., Zonderman A.B., Evans M.K. Age-related changes in microRNA levels in serum. *Aging (Albany N. Y.)*. 2013;5(10):725-740. DOI 10.18632/aging.100603
- Pan W., Hu Y., Wang L., Li J. Circ_0003611 acts as a miR-885-5p sponge to aggravate the amyloid- β -induced neuronal injury in Alzheimer's disease. *Metab. Brain Dis.* 2022;37(4):961-971. DOI 10.1007/s11011-022-00912-x
- Pascarella G., Hon C.C., Hashimoto K., Busch A., Luginbuhl J., Parr C., Yip W.H., Abe K., Kratz A., Bonetti A., Agostini F., Severin J., Murayama S., Suzuki Y., Gustincich S., Frith M., Carninci P. Recombination of repeat elements generates somatic complexity in human genomes. *Cell*. 2022;185(16):3025-3040.e6. DOI 10.1016/j.cell.2022.06.032
- Patel H., Dobson R.J.B., Newhouse S.J. A meta-analysis of Alzheimer's disease brain transcriptomic data. *J. Alzheimers Dis.* 2019;68(4):1635-1656. DOI 10.3233/JAD-181085
- Protasova M.S., Andreeva T.V., Rogaev E.I. Factors regulating the activity of LINE1 retrotransposons. *Genes (Basel)*. 2021;12(10):1562. DOI 10.3390/genes12101562
- Qin Z., Han X., Ran J., Guo S., Lv L. Exercise-mediated alteration of miR-192-5p is associated with cognitive improvement in Alzheimer's disease. *Neuroimmunomodulation*. 2022;29(1):36-43. DOI 10.1159/000516928
- Raheja R., Regev K., Healy B.C., Mazzola M.A., Beynon V., Glehn F.V., Paul A., Diaz-Cruz C., Gholipour T., Glanz B.I., Kivisakk P., Chitnis T., Weiner H.L., Berry J.D., Gandhi R. Correlating serum microRNAs and clinical parameters in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve*. 2018;58(2):261-269. DOI 10.1002/mus.26106
- Rahman M.R., Islam T., Turanli B., Zaman T., Faruquee H.M., Rahman M.M., Mollah M.N.H., Nanda R.K., Arga K.Y., Gov E., Moni M.A. Network-based approach to identify molecular signatures and therapeutic agents in Alzheimer's disease. *Comput. Biol. Chem.* 2019;78:431-439. DOI 10.1016/j.compbiolchem.2018.12.011
- Rahman M.R., Islam T., Zaman T., Shahjaman M., Karim M.R., Huq F., Quinn J.M.W., Holsinger R.M.D., Gov E., Moni M.A. Identification of molecular signatures and pathways to identify novel therapeutic targets in Alzheimer's disease: Insights from a systems biomedicine perspective. *Genomics*. 2020;112(2):1290-1299. DOI 10.1016/j.ygeno.2019.07.018
- Raihan O., Brishti A., Molla M.R., Li W., Zhang Q., Xu P., Khan M.I., Zhang J., Liu Q. The age-dependent elevation of miR-335-3p leads to reduced cholesterol and impaired memory in brain. *Neuroscience*. 2018;390:160-173. DOI 10.1016/j.neuroscience.2018.08.003
- Ramirez P., Zuniga G., Sun W., Beckmann A., Ochoa E., DeVos S., Hyman B., Chiu G., Roy E.R., Cao W., Orr M., Buggia-Prevot V., Ray W.J., Frost B. Pathogenic tau accelerates aging-associated activation of transposable elements in the mouse central nervous system. *Prog. Neurobiol.* 2022;208:102181. DOI 10.1016/j.pneurobio.2021.102181
- Ravel-Godreuil C., Zhaidi R., Bonnifet T., Joshi R.L., Fuchs J. Transposable elements as new players in neurodegenerative diseases. *FEBS Lett.* 2021;595(22):2733-2755. DOI 10.1002/1873-3468.14205
- Robinson M., Lee B.Y., Hane F.T. Recent progress in Alzheimer's disease research. Part 2: genetics and epidemiology. *J. Alzheimers Dis.* 2017;57(2):317-330. DOI 10.3233/JAD-161149
- Rogaev E.I., Lukiw W.J., Lavrushina O., Rogaeva E.A., St. George-Hyslop P.H. The upstream promoter of the β -amyloid precursor protein gene (*APP*) shows differential patterns of methylation in human brain. *Genomics*. 1994;22(2):340-347. DOI 10.1006/geno.1994.1393
- Samadian M., Gholipour M., Hajiesmaeili M., Taheri M., Ghafouri-Fard S. The eminent role of microRNAs in the pathogenesis of

- Alzheimer's disease. *Front. Aging Neurosci.* 2021;13:641080. DOI 10.3389/fnagi.2021.641080
- Sataranatarajan K., Feliens D., Mariappan M.M., Lee H.J., Lee M.J., Day R.T., Bindu H., Yalamanchili H.B., Choudhury G.G., Barnes J.L., Remmen H.V., Richardson A., Kasinath B.S. Molecular events in matrix protein metabolism in the aging kidney. *Aging Cell.* 2012;11(6):1065-1073. DOI 10.1111/ace1.12008
- Satoh J.I., Kino Y., Niida S. MicroRNA-seq data analysis pipeline to identify blood biomarkers for Alzheimer's disease from public data. *Biomark. Insights.* 2015;10:21-31. DOI 10.4137/BMI.S25132
- Schwartzentruber J., Cooper S., Liu J.Z., Barrio-Hernandez I., Bello E., Kumasaka N., Young A.M.H., Franklin R.J.M., Johnson T., Estrada K., Gaffney D.J., Beltrao P., Bassett A. Genome-wide meta-analysis, fine-mapping and integrative prioritization implicate new Alzheimer's disease risk genes. *Nat. Genet.* 2021;53(3):392-402. DOI 10.1038/s41588-020-00776-w
- Serrano-Pozo A., Das S., Hyman B.T. APOE and Alzheimer's disease: advances in genetics, pathophysiology, and therapeutic approaches. *Lancet Neurol.* 2021;20(1):68-80. DOI 10.1016/S1474-4422(20)30412-9
- Sherrington R., Rogaeve E.I., Liang Y., Rogaeve E.A., Levesque G., Ikeda M., Chi H., Lin C., Li G., Holman K., Tsuda T., Mar L., Foncin J.F., Bruni A.C., Montesi M.P., Sorbi S., Rainero I., Pinessi L., Nee L., Chumakov I., Pollen D., Brookes A., Sanseau P., Polinsky R.J., Wasco W., Da Silva H.A., Haines J.L., Pericak-Vance M.A., Tanzi R.E., Roses A.D., Fraser P.E., Rommens J.M., St. George-Hyslop P.H. Cloning of a gene bearing missense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease. *Nature.* 1995;375(6534):754-760. DOI 10.1038/375754a0
- Sierksma A., Lu A., Salta E., Eynden E.V., Callaerts-Vegh Z., D'Hooge R., Blum D., Buee L., Fiers M., Stooper B.D. Deregulation of neuronal miRNAs induced by amyloid- β or TAU pathology. *Mol. Neurodegener.* 2018;13(1):54. DOI 10.1186/s13024-018-0285-1
- Smith R.G., Pishva E., Shireby G., Smith A.R., Roubroeks J.A.Y., Hannon E., Wheildon G., Mastroeni D., Gasparoni G., Riemschneider M., Giese A., Sharp A.J., Schalkwyk L., Haroutunian V., Viechtbauer W., van den Hove D.L.A., Weedon M., Brokaw D., Francis P.T., Thomas A.J., Love S., Morgan K., Walter J., Coleman P.D., Bennett D.A., De Jager P.L., Mill J., Lunnon K. A meta-analysis of epigenome-wide association studies in Alzheimer's disease highlights novel differentially methylated loci across cortex. *Nat. Commun.* 2021;12(1):3517. DOI 10.1038/s41467-021-23243-4
- Smith-Vikos T., Liu Z., Parsons C., Gorospe M., Ferrucci L., Gill T.M., Slack F.J. A serum miRNA profile of human longevity: findings from the Baltimore Longitudinal Study of Aging (BLSA). *Aging (Albany N.Y.).* 2016;8(11):2971-2987. DOI 10.18632/aging.101106
- Sun W., Samimi H., Gamez M., Zare H., Frost B. Pathogenic tau-induced piRNA depletion promotes neuronal death through transposable element dysregulation in neurodegenerative tauopathies. *Nat. Neurosci.* 2018;21(8):1038-1048. DOI 10.1038/s41593-018-0194-1
- Swarbrick S., Wragg N., Ghosh S., Stolzing A. Systematic review of miRNA as biomarkers in Alzheimer's disease. *Mol. Neurobiol.* 2019;56(9):6156-6167. DOI 10.1007/s12035-019-1500-y
- Tan L., Yu J.T., Tan M.S., Liu Q.Y., Wang H.F., Zhang W., Jiang T., Tan L. Genome-wide serum microRNA expression profiling identifies serum biomarkers for Alzheimer's disease. *J. Alzheimers Dis.* 2014;40(4):1017-1027. DOI 10.3233/JAD-132144
- Tan X., Luo Y., Pi D., Xia L., Li Z., Tu Q. MiR-340 reduces the accumulation of amyloid- β through targeting BACE1 (β -site amyloid precursor protein cleaving enzyme 1) in Alzheimer's disease. *Curr. Neurovasc. Res.* 2020;17(1):86-92. DOI 10.2174/1567202617666200117103931
- Ukai T., Sato M., Akutsu H., Umezawa A., Mochida J. MicroRNA-199a-3p, microRNA-193b, and microRNA-320c are correlated to aging and regulate human cartilage metabolism. *J. Orthop. Res.* 2012;30(12):1915-1922. DOI 10.1002/jor.22157
- Van Meter M., Kashyap M., Rezazadeh S., Geneva A.J., Morello T.D., Seluanov A., Gorbunova V. SIRT6 represses LINE1 retrotransposons by ribosylating KAP1 but this repression fails with stress and age. *Nat. Commun.* 2014;5:5011. DOI 10.1038/ncomms6011
- Wang D., Fei Z., Wang H. MiR-335-5p inhibits β -amyloid ($A\beta$) accumulation to attenuate cognitive deficits through targeting c-jun-N-terminal kinase 3 in Alzheimer's disease. *Curr. Neurovasc. Res.* 2020;17(1):93-101. DOI 10.2174/1567202617666200128141938
- Watcharanurak P., Mutirangura A. Human RNA-directed DNA-methylation methylates high-mobility group box 1 protein-produced DNA gaps. *Epigenomics.* 2022;14(12):741-756. DOI 10.2217/epi-2022-0022
- Wei G., Qin S., Li W., Chen L., Ma F. MDTE DB: a database for microRNAs derived from Transposable element. *IEEE/ACM Trans. Comput. Biol. Bioinform.* 2016;13:1155-1160. DOI 10.1109/TCBB.2015.2511767
- Wong N.W., Chen Y., Chen S., Wang X. OncomiR: and online resource for exploring pan-cancer microRNA dysregulation. *Bioinformatics.* 2018;34(4):713-715. DOI 10.1093/bioinformatics/btx627
- Wood J.G., Helfand S.L. Chromatin structure and transposable elements in organismal aging. *Front. Genet.* 2013;4:274. DOI 10.3389/fgene.2013.00274
- Xu X., Gu D., Xu B., Yang C., Wang L. Circular RNA circ_0005835 promotes neural stem cells proliferation and differentiate to neuron and inhibits inflammatory cytokines levels through miR-576-ep in Alzheimer's disease. *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.* 2022;29(24):35934-35943. DOI 10.1007/s11356-021-17478-3
- Yurov Y.B., Vorsanova S.G., Iourov I.Y. FISHing for chromosome instability and aneuploidy in the Alzheimer's disease brain. *Methods Mol. Biol.* 2023;2561:191-204. DOI 10.1007/978-1-0716-2655-9_10
- Zhang H., Yang H., Zhang C., Jing Y., Wang C., Liu C., Zhang R., Wang J., Zhang J., Zen K., Zhang C., Li D. Investigation of microRNA expression in human serum during the aging process. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2015;70(1):102-109. DOI 10.1093/Gerona/glu145
- Zhang T., Brinkley T.E., Liu K., Feng X., Marsh A.P., Kritchevsky S., Zhou X., Nicklas B.J. Circulating miRNAs as biomarkers of gait speed responses to aerobic exercise training in obese older adults. *Aging (Albany N.Y.).* 2017;9(3):900-913. DOI 10.18632/aging.101199
- Zhao X., Wang S., Sun W. Expression of miR-28-3p in patients with Alzheimer's disease before and after treatment and its clinical value. *Exp. Ther. Med.* 2020;20(3):2218-2226. DOI 10.3892/etm.2020.8920
- Zheng D., Sabbagh J.J., Blair L.J., Darling A.L., Wen X., Dickey C.A. MicroRNA-511 binds to FKBP5 mRNA, which encodes a chaperone protein, and regulates neuronal differentiation. *J. Biol. Chem.* 2016;291(34):17897-17906. DOI 10.1074/jbc.M116.727941

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию 09.11.2022. После доработки 30.10.2023. Принята к публикации 02.11.2023.