


doi 10.18699/vjgb-25-32

Роль ретроэлементов в развитии болезни Паркинсона

Р.Н. Мустафин 

Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия

 ruji79@mail.ru

Аннотация. Болезнь Паркинсона – второе по распространенности нейродегенеративное заболевание, характеризующееся накоплением альфа-синуклеина и телец Леви в черной субстанции головного мозга. Генетические исследования свидетельствуют об ассоциации с болезнью различных SNP, многие из которых расположены в межгенных и интронных областях, где локализованы также ретротранспозоны и произошедшие от них гены некодирующих РНК. В связи с этим сделано предположение о влиянии SNP в генах ретроэлементов на развитие болезни Паркинсона. Фактором предрасположенности является активация ретротранспозонов с возрастом, поскольку заболевание ассоциировано со старением. Предложена гипотеза о том, что альфа-синуклеин накапливается в головном мозге вследствие его взаимодействия с транскриптами активированных ретроэлементов. В результате дефектного противовирусного ответа и большого количества РНК-мишеней для данного белка его агрегаты образуют тельца Леви в нейронах с последующим воспалением черной субстанции и активацией нейродегенеративных процессов. В качестве доказательства приведены данные о роли альфа-синуклеина в противовирусном ответе со связыванием с РНК вирусов, которые характеризуются способностью активировать ретроэлементы, произошедшие в эволюции от встроенных в геном человека экзогенных вирусов. Обнаружены также активированные LINE1-ретроэлементы в головном мозге, эндогенные ретровирусы и LINE1 в сыворотке крови пациентов с болезнью Паркинсона. Дополнительный механизм, способствующий прогрессированию болезни, представляет собой дисфункция митохондрий вследствие инсерций в их геномы Alu-элементов с помощью ферментов LINE1. Описаны механизмы влияния активированных ретротранспозонов на произошедшие от них в эволюции микроРНК. Анализ научной литературы позволил выявить 35 таких микроРНК (miR-1246, -1249, -1271, -1273, -1303, -151, -211, -28, -31, -320b, -320d, -330, -335, -342, -374a, -374b, -421, -4293, -4317, -450b, -466, -487b, -493, -495, -5095, -520d, -576, -585, -6088, -619, -625, -626, -769, -885, -95), ассоциированных с болезнью Паркинсона, которые могут стать перспективными мишенями для ее лечения и диагностики.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона; вирусы; микроРНК; ретроэлементы

Для цитирования: Мустафин Р.Н. Роль ретроэлементов в развитии болезни Паркинсона. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2025;29(2):290-300. doi 10.18699/vjgb-25-32

The role of retroelements in Parkinson's disease development

R.N. Mustafin 

Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

 ruji79@mail.ru

Abstract. Parkinson's disease is the second most common neurodegenerative disease characterized by accumulation of alpha-synuclein and Lewy bodies in the brain's substantia nigra. Genetic studies indicate an association of various SNPs, many of which are located in intergenic and intronic regions, where retrotransposons and non-coding RNA genes derived from them reside, with this disease. Therefore, we hypothesize the influence of SNPs in retroelement genes on Parkinson's disease development. A susceptibility factor is retrotransposons activation with age, since the disease is associated with aging. We hypothesized that alpha-synuclein accumulates in the brain due to its interaction with transcripts of activated retroelements. As a result of a defective antiviral response and a large number of RNA targets for this protein, its aggregates form Lewy bodies in neurons with inflammation and neurodegeneration development in the substantia nigra. As evidence, data are presented on the role of alpha-synuclein in the antiviral response with binding to RNA viruses, which are characterized by the ability to activate retroelements that have evolved from exogenous viruses integrated into the human genome. Activation of LINE1s in the brain, endogenous retroviruses, and LINE1s in the blood serum of Parkinson's disease patients was detected. An additional mechanism contributing to the progression of the disease is mitochondrial dysfunction due to insertions of Alu elements into their genomes using LINE1 enzymes. Mechanisms of activated retrotransposons' influence on microRNAs that evolved from them are described. Analysis of the scientific literature allowed us to identify 35 such microRNAs (miR-1246, -1249, -1271, -1273, -1303, -151, -211, -28, -31, -320b, -320d, -330, -335, -342, -374a, -374b, -421, -4293, -4317, -450b, -466, -487b, -493, -495, -5095, -520d, -576, -585, -6088, -619, -625, -626, -769, -885, -95) associated with Parkinson's disease, which may become promising targets for its treatment and diagnosis.

Key words: Parkinson's disease; viruses; microRNA; retroelements

For citation: Mustafin R.N. The role of retroelements in Parkinson's disease development. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Seleksii = Vavilov J Genet Breed*. 2025;29(2):290-300. doi 10.18699/vjgb-25-32

Введение

Болезнь Паркинсона – второе после болезни Альцгеймера по частоте встречаемости нейродегенеративное заболевание, поражающее 2 % населения мира старше 65 лет (Morais et al., 2016). Болезнь Паркинсона характеризуется дегенерацией дофаминергических нейронов черной субстанции головного мозга вследствие накопления в них альфа-синуклеина (АС) и телец Леви (Leblanc, Vorberg, 2022). При этом происходит прионо-подобное распространение АС (Park et al., 2021). В результате клинически медленно прогрессируют такие симптомы, как ригидность, дрожь, нарушение походки, замедленность движений. В последующем нарушаются речь, походка и выполнение повседневной деятельности, развивается деменция (Hossain et al., 2022). Общая наследуемость риска БП составляет от 0.27 (Blauwendraat et al., 2019) до 0.36 (Nalls et al., 2019). В большинстве случаев БП – многофакторное заболевание, ассоциированное с полиморфными вариантами различных генов (Blauwendraat et al., 2019). Однако у 10 % пациентов с БП обнаруживают моногенные формы болезни, самой частой причиной которых являются мутации в гене *LRK2*, кодирующем богатую лейциновыми повторами киназу (Oliveira et al., 2021).

Проведенный в 2019 г. GWAS на образцах ДНК 28568 пациентов с БП позволил найти более 40 локусов, достоверно ассоциированных с БП, в том числе SNP, расположенных в генах *GBA*, *INPP5F/SCARB2*, *LRK2*, *MCC1*, *SNCA*, *VPS13C* (Blauwendraat et al., 2019). В другом GWAS того же года у 37688 больных БП было обнаружено 78 ассоциированных с БП полиморфных локусов (Nalls et al., 2019). Большинство таких SNP расположено в межгенных, промоторных и интронных областях (Ohnmacht et al., 2020), где находится основная часть генов ретроэлементов и некодирующих РНК в геноме человека (Nurk et al., 2022). Поэтому можно предположить, что влияние многих ассоциированных с БП полиморфизмов обусловлено изменением функционирования РЭ и нкРНК, которые играют роль в регуляции экспрессии генов нейронов головного мозга (Mustafin, Khusnutdinova, 2020). Об этом свидетельствуют как косвенные, так и прямые доказательства роли РЭ в патогенезе БП. В частности, характерная выраженная ассоциация БП со старением (лишь 4 % пациентов с БП в мире младше 50 лет (Hossain et al., 2022)) может быть обусловлена активацией РЭ при старении (Gorbunova et al., 2021) вследствие изменения метилирования ДНК и деструктуризации гетерохроматина (Ravel-Godreuil et al., 2021).

Ретроэлементы относятся к транспозонам или мобильным генетическим элементам, которые представляют собой специфические участки генома, перемещающиеся в новые локусы путем «копирования и вставки». ДНК-транспозоны используют механизм «вырезания и вставки» (Gorbunova et al., 2021). Всего в геноме человека транспозоны занимают около 1.4 млрд п. н. (46.7 % всех последовательностей ДНК). Наибольшую долю составляют не содержащие длинных концевых повторов (LTR) автономные LINE (0.63 млрд п. н.) и неавтономные SINE (0.39 млрд п. н.), содержащие LTR РЭ (эндогенные ретровирусы человека, HERV), составляющие 0.27 млрд п. н. (Nurk et al., 2022). Около 0.13 % генома человека занима-

Список сокращений

- GWAS (Genome Wide Association Study) – полногеномный анализ ассоциаций
 HERV (Human Endogenous RetroVirus) – эндогенный ретровирус человека
 HLA (Human Leukocyte Antigen) – человеческие лейкоцитарные антигены
 LINE (Long Interspersed Nuclear Element) – длинный диспергированный ядерный элемент
 LTR (Long Terminal Repeat) – длинный концевой повтор
 NHEJ (Non-Homologous End Joining) – негомологичное соединение концов
 ORF (Open Reading Frame) – открытая рамка считывания
 RdDM (RNA-dependent DNA Methylation) – РНК-направленное метилирование ДНК
 RC-LINE1 (Retrotransposition Competent LINE1) – способные к ретротранспозиции LINE1
 SINE (Short Interspersed Nuclear Element) – короткий диспергированный ядерный элемент
 SNP (Single Nucleotide Polymorphism) – однонуклеотидный полиморфизм
 SVA (SINE-VNTR-Alu) – короткий диспергированный элемент – вариабельный по количеству tandemный повтор – Alu-элемент
 SV-SVA (Structurally Variable SVA) – структурно-вариабельный короткий диспергированный элемент – вариабельный по количеству tandemный повтор – Alu-элемент
 TLR3 (Toll-like Receptor 3) – толл-подобный рецептор 3
 WEEV (Western Equine Encephalitis Virus) – вирус западного энцефаломиелита лошадей
 WNV (West Nile Virus) – вирус Западного Нила
 АС – альфа-синуклеин
 БП – болезнь Паркинсона
 ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
 МГЭ – мобильные генетические элементы
 миРНК – малые интерферирующие РНК
 нкРНК – некодирующие РНК
 РЭ – ретроэлементы

ют неавтономные SVA (SINE-VNTR-Alu) РЭ в количестве около 3000 элементов (Fröhlich et al., 2024). ДНК-транспозоны занимают 0.108 млрд п. н. (Nurk et al., 2022). Ретроэлементы являются важными источниками эволюционного возникновения нкРНК, таких как микроРНК (Mustafin, Khusnutdinova, 2023), чем можно объяснить результаты анализа генома человека с использованием комплементарных транспозонам специфических олигонуклеотидов, показавшие, что последовательности РЭ (не только сами РЭ, но и произошедшие от них регуляторные элементы, интроны, гены нкРНК и tandemные повторы) занимают не менее 2/3 всего генома человека (de Koning et al., 2011).

Тесная взаимосвязь функционирования РЭ с возникшими от них нкРНК в регуляции экспрессии генов свидетельствует о роли транспозонов в качестве драйверов

эпигенетической регуляции. Поэтому сбой эволюционно запрограммированного видоспецифичного контроля вследствие индивидуальных полиморфизмов последовательностей РЭ, обнаруживаемых с помощью GWAS (Nalls et al., 2019; Ohnmacht et al., 2020; Bantle et al., 2021), под влиянием старения (Gorbunova et al., 2021) и средовых факторов, таких как перенесенные вирусные инфекции (Jang et al., 2009; Batman et al., 2015; Marreiros et al., 2020; Park et al., 2021; Leblanc, Vorberg, 2022), может стать причиной эпигенетической дисрегуляции в головном мозге, характеризующейся наиболее выраженной активностью МГЭ (Mustafin, Khusnutdinova, 2020). В результате развивается нейродегенеративный процесс, при котором накопление АС и телец Леви может отражать сбой в защитных механизмах клеток против гиперактивированных РЭ, что обусловлено ролью АС в противовирусных процессах.

Роль альфа-синуклеина в противовирусной защите

Ретроэлементы в эволюции произошли от экзогенных вирусов (Мустафин, 2018), чем объясняется одна из современных концепций старения, обусловленного гиперактивацией РЭ (Gorbunova et al., 2021), которые стимулируют противовирусный ответ интерферона с развитием системного асептического воспаления, прогрессирующей дегенерацией органов и тканей (De Sessa et al., 2019). Поэтому о роли РЭ в развитии БП могут свидетельствовать как влияние вирусов на БП, так и защитная функция АС против вирусов. Действительно, согласно метаанализам и систематическим обзорам научной литературы, БП вызывают вирусы гриппа, Коксаки, ВИЧ, японского энцефалита В, Западного Нила (WNV), Сент-Луиса (Jang et al., 2009), вирусы гриппа А, герпесвирусы и флавивирусы. Определен повышенный риск развития БП после инфекций гепатитов В и С (Wang et al., 2020; Leblanc, Vorberg, 2022). Обнаружено, что вирус гриппа А H1N1 способствует нарушению протеостаза и агрегации альфа-синуклеина (Marreiros et al., 2020). Вирус Коксаки В3 индуцирует образование АС-ассоциированных телец включений в нейронах, действующих как триггеры БП (Park et al., 2021). Нейроинвазивный WNV активирует экспрессию АС в нейронах (Beatman et al., 2015).

Была представлена модель, согласно которой индуцированный WNV-вирусом АС локализовался на мембранах эндоплазматического ретикулаума, модулируя индуцированную вирусом передачу стрессовых сигналов и ингибируя размножение вируса (Beatman et al., 2015). В экспериментах с инфицированием мышей вирусом WEEV была выявлена агрегация белков во многих областях головного мозга, в том числе в черной субстанции с потерей дофаминергических нейронов, стойкой активацией микроглии и астроцитов (Bantle et al., 2021). ВИЧ способствует накоплению АС в нейронах, чем объясняется развитие когнитивных и двигательных расстройств у ВИЧ-инфицированных пациентов, среди которых часто окрашивания SNCA/альфа-синуклеином выше, чем у здоровых людей того же возраста (Santerre et al., 2021).

Альфа-синуклеин обладает многими биофизическими характеристиками противовирусных пептидов, связываясь с везикулами, несущими вирусы. Он способствует

устойчивости нейронов к вирусным инфекциям, сигнализируя иммунную систему и привлекая нейтрофилы, макрофаги и активируя дендритные клетки. Отмечено, что хронические инфекции желудочно-кишечного тракта могут привести к накоплению АС с образованием нейротоксических агрегатов, поскольку оттуда АС проникает в ЦНС, обеспечивая иммунитет до заражения (Barbut et al., 2019).

Исследован механизм иммунных ответов, вызванных альфа-синуклеином на РНК-вирусные инфекции. В результате определено, что АС необходим для нейрональной экспрессии генов, стимулируемых интерфероном. Нейроны человека с нокаутом АС не могли индуцировать широкий спектр стимулируемых интерфероном генов. В ядрах обработанных интерфероном нейронов человека накапливается АС, от экспрессии которого зависело интерферон-опосредованное фосфорилирование STAT2, который локализуется совместно с АС после такой стимуляции. В тканях головного мозга пациентов с вирусным (WNV и VEEV) энцефалитом экспрессируются повышенные уровни фосфо-серин129 альфа-синуклеина (Monogue et al., 2022). Проведенный в 2024 г. систематический анализ научной литературы показал, что SARS-CoV-2 вызывает агрегацию АС, способствуя развитию БП путем стабильного связывания альфа-синуклеина с белком S1 и активации АС как части иммунного ответа на инфекцию (Iravanpour et al., 2024).

Прямая роль транспозонов в развитии болезни Паркинсона

Альфа-синуклеин играет критическую физиологическую роль в иммунных реакциях и воспалении. Подобно амилоиду-бета при болезни Альцгеймера, фибриллизация АС представляет собой врожденный иммунитет головного мозга, направленный против вирусов (Vojtechova et al., 2022). Поскольку РЭ имеют эволюционное родство с вирусами (Мустафин, 2018), можно предположить, что мРНК патологически активированных РЭ также содействуют фибриллизации АС. Об этом свидетельствуют результаты исследования брюшной полости, в которой АС участвует в нормальной работе иммунной системы, являясь медиатором иммунных ответов и воспаления (Alam et al., 2022). Подобно экзогенным вирусам, продукты деградации и процессинга транскриптов РЭ представляют собой стимуляторы интерферонового ответа, что способствует развитию воспаления (Gazquez-Gutierrez et al., 2021). Индукторами могут служить не только LINE1, но также неавтономные Alu, которые используют ферменты активированных LINE1 для собственных транспозиций (Elbarbary, Maquat, 2017). Вследствие этого развивается характерное для старения асептическое воспаление (De Sessa et al., 2019), обнаруженное в головном мозге мышей, моделированных по БП (Ghosh et al., 2016).

В головном мозге при БП определяются активация сети иммунных цитокинов и повышение уровня толл-подобного рецептора 3 в ответ на двупочечные РНК. Показано, что антисмысловой олигонуклеотид С3 комплемента, переключающий сплайсинг и содействующий сплайсингу непродуктивной мРНК С3, предотвращает изменения АС (Thomas et al., 2023). Накопление пато-

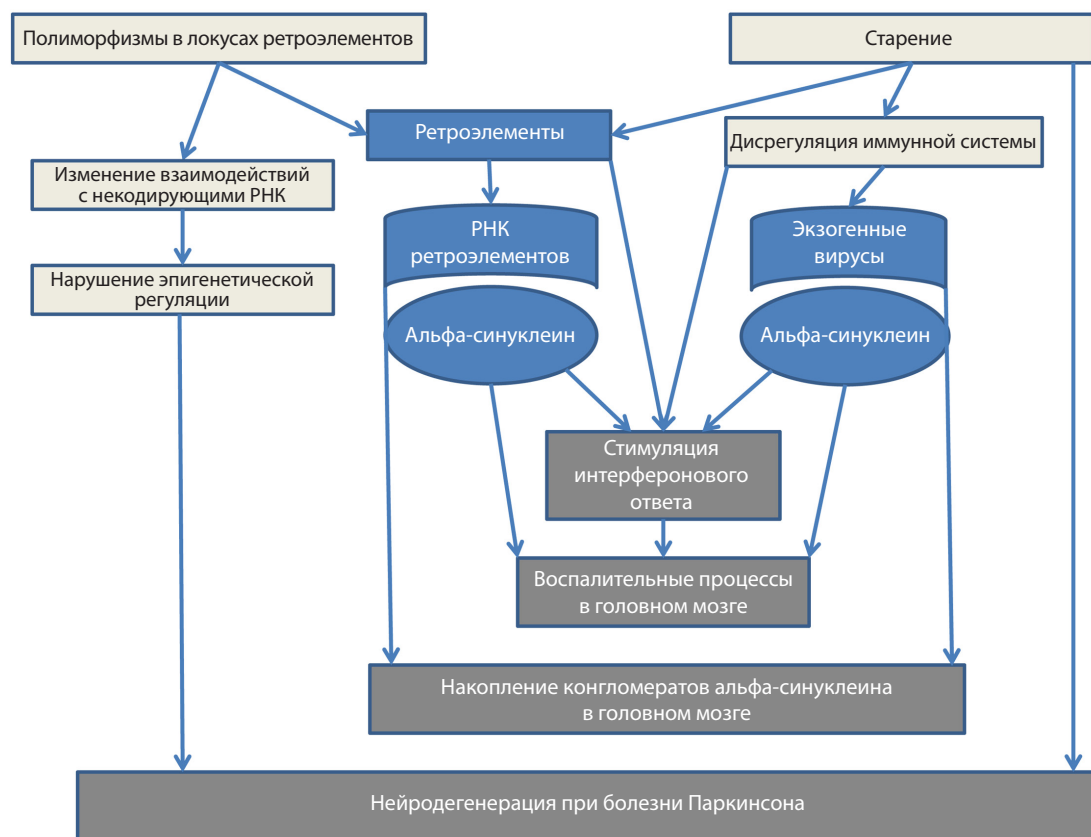


Рис. 1. Схема вовлеченности ретроэлементов в патогенез болезни Паркинсона.

логических агрегатов АС (тельца Леви) при БП может быть связано с неэффективностью воздействия АС на патологически активированные РЭ. В нормальном головном мозге также происходит активация РЭ, но взаимосвязь белков с ними может играть роль в специфических функциях нейронов и глии. Однако при патологических взаимодействиях, обусловленных активацией неспецифических для определенных структур головного мозга РЭ (что обусловлено пространственно-временными особенностями активациями РЭ при дифференцировке нейронов (Mustafin, Khusnutdinova, 2020)), происходит образование белковых конгломератов, особенно под влиянием старения (Gorbunova et al., 2021), вирусов (Jang et al., 2009; Beatman et al., 2015; Marreiros et al., 2020; Park et al., 2021; Leblanc, Vorberg, 2022) и при наличии генетической предрасположенности, обусловленной полиморфизмами в локусах расположения МГЭ (Blauwendraat et al., 2019; Nalls et al., 2019; Ohnmacht et al., 2020) (рис. 1).

Несмотря на грандиозное количество РЭ в геноме человека, лишь незначительная часть из них сохранила способность к транспозициям. Это обусловлено накоплением в ходе эволюции множества инактивирующих мутаций, а сохранение последовательностей – использованием «хозяевами» ретроэлементов в качестве источников регуляторных элементов и генов нкРНК (Mustafin, Khusnutdinova, 2017). Например, LINE1 распределены в геноме человека в виде более 1 млн копий, из которых менее 100 обладают подтвержденной способностью к ретротранспозициям. Такие РЭ называют «RC-LINE1». Помимо этих

RC-LINE1, содержащихся в эталонном геноме, существует небольшое количество неэталонных инсерций LINE1, также способных к перемещениям (Pfaff et al., 2020).

Однако сохранение активности даже сотен РЭ является причиной выраженного инсерционного полиморфизма между индивидуумами, что означает наличие или отсутствие РЭ в определенных областях генома человека. Статистический анализ показал, что новые вставки Alu возникают у каждого 40-го новорожденного, LINE1 – у каждого 63-го, SVA – также у каждого 63-го (Feusier et al., 2019). Проведенное полногеномное секвенирование показало ассоциацию 16 высокоактивных RC-LINE1 с БП по сравнению со здоровым контролем (Pfaff et al., 2020). Был также идентифицирован 81 эталонный SVA, полиморфный по наличию или отсутствию у больных БП, среди которых семь ассоциировали с прогрессированием болезни и специфическими для БП изменениями экспрессии генов (Pfaff et al., 2021).

Присутствие или отсутствие SVA_67, специфичного для человека, коррелирует с прогрессированием БП. SVA_67 проявляют регуляторный эффект по всему геному человека, будучи полиморфными по своему домену тандемных повторов с переменным числом (Fröhlich et al., 2024). Анализ полиморфных 2886 Alu, 360 L1, 128 SVA, не входящих в эталонный геном человека, по наличию или отсутствию их при БП по сравнению со здоровым контролем позволил обнаружить РЭ, оказывающие значительное влияние на лонгитюдные изменения в клинически значимых исходах БП (Koks et al., 2022).

Инсерционный полиморфизм LINE1 влияет на прогрессирование БП, так как большинство новых вставок LINE1 способно регулировать экспрессию генов *in trans*. Определена ассоциация с лонгитюдными изменениями прогрессирования БП 70 LINE1 в отношении индикаторов дегенерации и тяжести болезни (Fröhlich et al., 2023). С помощью биоинформационных исследований и данных полногеномного секвенирования 1000 геномов из разных популяций идентифицировано 46 полиморфных вставок HERV-K (Human Endogenous RetroVirus-K). Дальнейший анализ обогащения экспериментальной онтологии факторов показал, что полиморфные инсерции HERV-K (rs12185268, rs17577094, rs17649553, rs183211, rs199515, rs199533, rs415430, rs8070723, rs2395163, rs9275326) ассоциированы с признаками БП (Wallace et al., 2018).

Неаллельная рекомбинация между гомологичными повторяющимися элементами Alu и LINE1 широко распространена в геноме человека с тканеспецифическими особенностями, которые могут действовать в качестве горячих точек рекомбинации. Обнаружена взаимосвязь между рекомбинацией РЭ и геномной нестабильностью при БП (Pascarella et al., 2022). РЭ являются также причинами большинства крупных делеций вследствие негомологичных соединений концов (NHEJ) при моногенных формах БП, обусловленных мутациями в гене *PARK2* (Morais et al., 2016). Определены ассоциированные с БП и дифференциальной экспрессией генов при этом заболевании структурно-вариабельные SVA (SV-SVA), которые связаны с SNP и дифференциальной экспрессией гена *BCKDK*, ассоциированного с риском развития БП. Ген *BCKDK* кодирует киназу дегидрогеназы кетоацетил-С-разветвленной цепи.

Минорный аллель риска rs14235, расположенный в экзоне *BCKDK*, связан с 1.36-кратным увеличением среднего количества телец Леви при БП (Van Bree et al., 2022). В экспериментах на E_n^{+/-} мышцах, моделированных по БП, была выявлена потеря гетерохроматина и повышенная экспрессия LINE1 в дофаминовых нейронах. Дегенерация данных клеток блокировалась за счет прямой репрессии транскрипции с помощью нуклеозидного аналога ингибитора обратной транскриптазы ставудина, направленных на LINE1 малых интерферирующих РНК и экспрессии вирусного *Piwi1*, а также специфического белка *Engrailed*, который напрямую подавляет LINE1 в дофаминергических нейронах. Активация LINE1 способствовала двуцепочечным разрывам ДНК (Blaudin de Thé et al., 2018). В другом исследовании была индуцирована сверхэкспрессия многофакторного белка *Gadd45b*, вовлеченного в деметилирование ДНК, в среднем мозге. При этом нейродегенерации предшествовало повреждение ДНК под влиянием активированных LINE1 с характерными для БП изменениями. Было предположено, что связанные со старением изменения в головном мозге способствуют дегенерации дофаминергических нейронов с потенциальными последствиями для БП (Ravel-Godreuil et al., 2021). РЭ являются также источниками поврежденный ДНК при старении, приводящих к нейродегенерации при БП (Peze-Heidsieck et al., 2022).

На развитие БП влияют также соматические транспозиции в головном мозге, оказывающие воздействие на

биосинтез дофамина, серотонина, 3-метокситирамина, гомованилата, фенэтиламина, таурина (Abrusán, 2012). Получены доказательства того, что при БП интеграции Alu в митохондриальные геномы разрушают популяции этих органелл в нейронах, способствуя прогрессированию нейрональной дисфункции (Larsen et al., 2017). Ингибирование комплекса I митохондриальной цепи при моделировании БП вызывает значительное увеличение экспрессии белка ORF1 элементов LINE1 в дофаминергических LHMES клетках человека. Активация этих РЭ сопровождалась потерей метилирования цитозина ДНК. Данные механизмы блокировались митохондриальным антиоксидантом фенотиразином. Такая активация LINE1 – следствие митохондриального дистресса, характерного для БП (Baeken et al., 2020).

Исследование влияния SVA в составе генов главного комплекса гистосовместимости HLA у больных БП показало, что экспрессируемые аллели генов *SVA* и *HLA* в циркулирующих лейкоцитах по-разному координируются в регуляции иммунных ответов, а также в прогрессировании БП (Kulski et al., 2024). Таким образом, на развитие БП могут влиять структурные полиморфизмы в генах РЭ, особенности распределения РЭ в геноме, отражающиеся на их рекомбинациях и соматических транспозициях (рис. 2).

Роль произошедших от ретроэлементов микроРНК в развитии болезни Паркинсона

Анализ научной литературы об изменениях экспрессии микроРНК, произошедших от РЭ (согласно опубликованному систематическому обзору (Mustafin, Khusnutdinova, 2023)) при БП, позволил обнаружить 35 таких микроРНК (см. таблицу).

Патологическая активация ретроэлементов при БП может влиять на экспрессию произошедших от них микроРНК несколькими путями (рис. 3). Во-первых, активированные РЭ действуют как «губки» для микроРНК путем комплементарного связывания с нуклеотидными последовательностями в связи с их эволюционным родством. Так блокируется влияние РНК-интерференции на мРНК генов-мишеней этих микроРНК (Cornes, Poirier, 2023). Подобный принцип регуляции определен не только у животных, но и у растений. Например, транскрипт LTR-содержащего ретроэлемента *MIKKI* (переводится с корейского языка как «приманка»), экспрессируемый в корнях риса, является имитатором для miR-171, которая дестабилизирует мРНК транскрипционных факторов корня, подобных SCARECROW. Процессированные транскрипты *MIKKI* действуют как ловушки для miR-171, запуская их деградацию и обеспечивая накопление специфичных для корня мРНК транскрипционных факторов (Cho, Paszkowski, 2017).

Во-вторых, транскрипты LTR-содержащих РЭ (Lu et al., 2014) и LINE1 функционируют в качестве молекул длинных нкРНК, взаимодействуя со специфическими участками хроматина и регулируя экспрессию генов, контролируемых молекулами микроРНК (Honson, Macfarlan, 2018).

В-третьих, некоторые микроРНК образуются непосредственно из генов РЭ, которые являются основой для шпилечных структур пре-микроРНК. Такие микроРНК

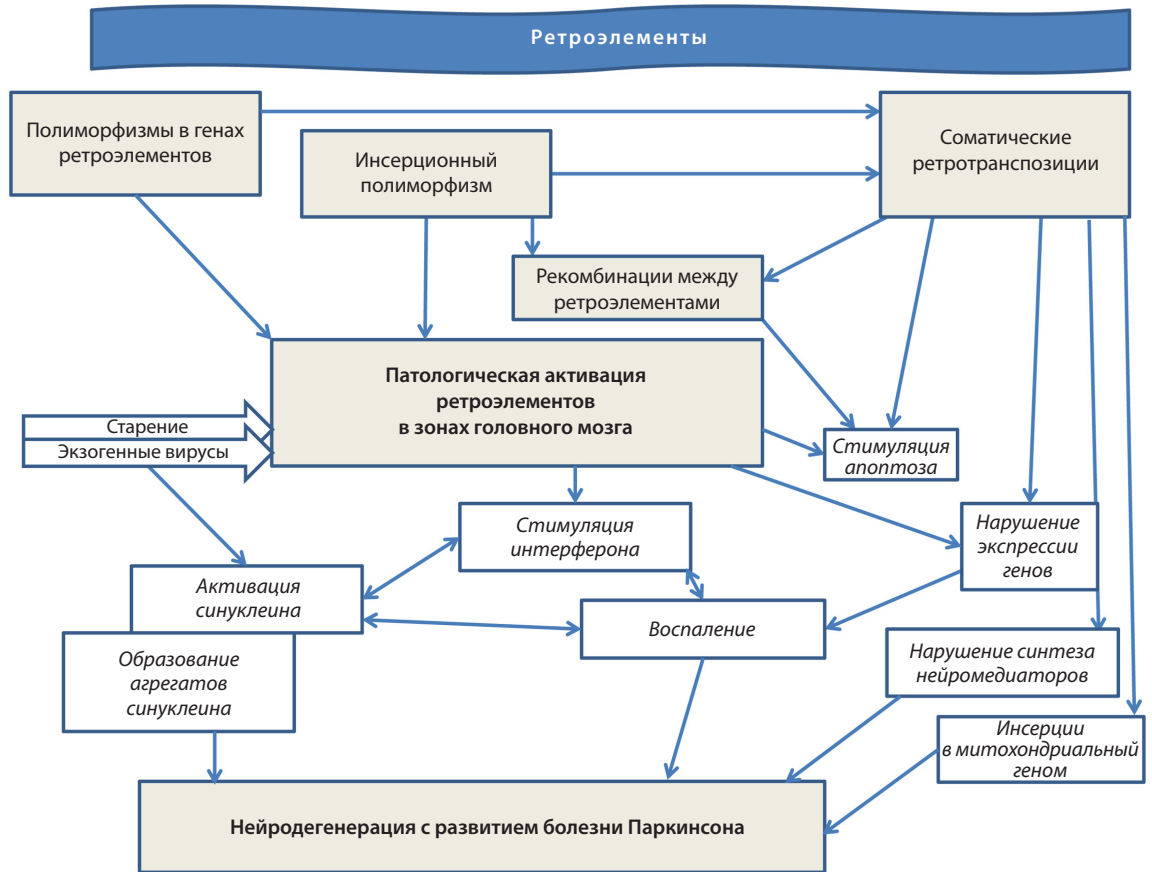


Рис. 2. Механизмы влияния ретроэлементов на развитие болезни Паркинсона.

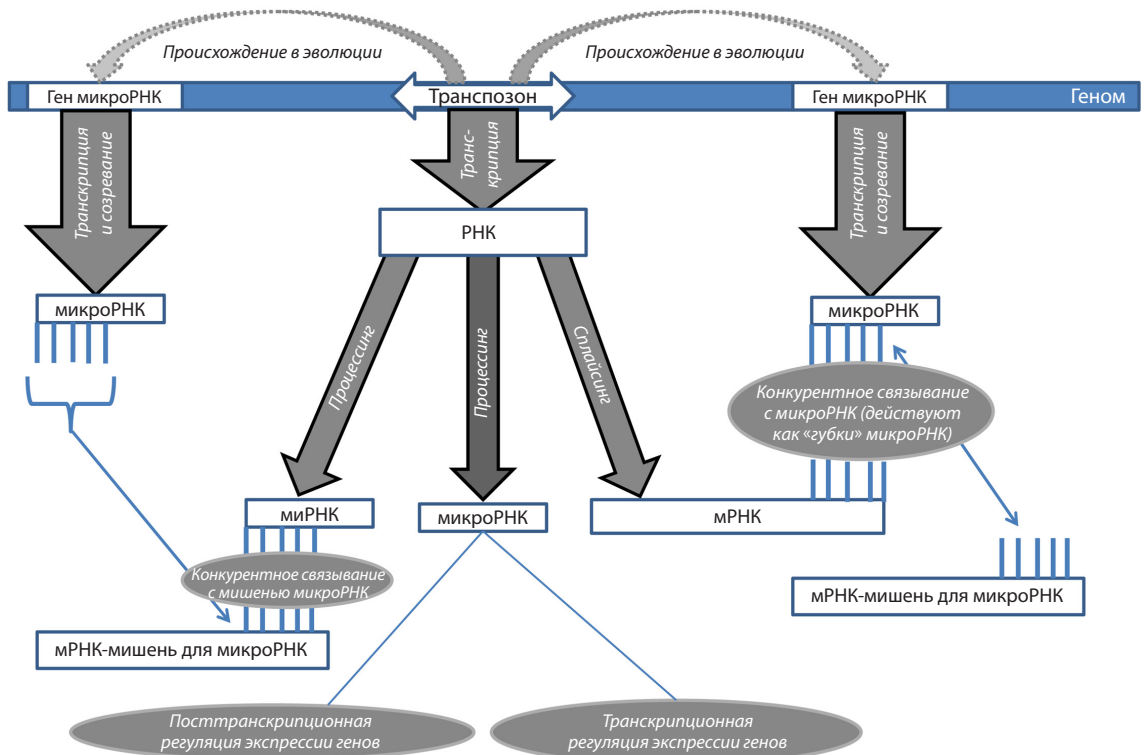


Рис. 3. Схема путей влияния РЭ на произошедшие от них микроРНК.

Произшедшие от ретроэлементов микроРНК, ассоциированные с болезнью Паркинсона

Источник микроРНК	микроРНК/ изменение уровня при болезни/ литературный источник	Функция микроРНК/литературный источник
ERVL-MaRL	miR-1246/ повышен/(Hossain et al., 2022)	Ингибирует экспрессию генов <i>CKS2</i> (регуляторная субъединица циклин-зависимой киназы 2), <i>TAPBP</i> (TAP-связывающий белок)/(Hossain et al., 2022)
LINE2	miR-1249/ повышен/(Soreq et al., 2013)	Регулирует гены <i>VEGFA</i> и <i>HMGGA2</i> /(Chen et al., 2019)
LINE2	miR-1271/ снижен/(Ma, Zhao, 2023)	Подавляет экспрессию генов <i>PAX4</i> , <i>Grb2</i> , <i>NADPH</i> , угнетает пути Wnt/бета-катенина/(Ma, Zhao, 2023)
SINE/Alu	miR-1273/ снижен/(Kamenova et al., 2021)	Регулирует экспрессию генов <i>PDP2</i> /(Kamenova et al., 2021)
SINE/Alu	miR-1303/ снижен/(Boros et al., 2021)	Взаимодействует с днРНК NEAT1/(Boros et al., 2021)
LINE2	miR-151/ снижен/(Martins et al., 2011)	Регулирует экспрессию генов <i>CRK</i> , <i>FAM5C</i> , <i>RBM5</i> , <i>TWIST1</i> /(Martins et al., 2011)
LINE2	miR-211/ повышен/(Motawi et al., 2022)	Регулирует экспрессию гена <i>CHOP</i> /(Motawi et al., 2022)
LINE2	miR-28/ повышен/(He S. et al., 2021)	Подавляет экспрессию гена <i>FOXO</i> /(He S. et al., 2021)
LINE2	miR-31/ повышен/(Li L. et al., 2021)	Регулирует апоптоз за счет потенцирования PI3K/AKT сигналинга/(Li L. et al., 2021)
LINE2	miR-320b/ снижен/(Soreq et al., 2013)	Ингибирует ген <i>FOXM1</i> (кодирует транскрипционный активатор, регулирующий пролиферацию клеток)/(Jingyang et al., 2021)
LINE1	miR-320d/ снижен/(Chatterjee, Roy, 2017)	Подавляет экспрессию гена <i>TUSC3</i> (супрессор опухолей)/(Yufeng et al., 2021)
SINE/MIR	miR-330/ повышен/(Ravandis et al., 2020)	Нацелена на мРНК белков, участвующих в зависимой от активности синаптической пластичности в гиппокампе/(Ravandis et al., 2020)
SINE/MIR	miR-335/ снижен/(Oliveira et al., 2021)	Подавляет экспрессию гена <i>LRRK2</i> /(Oliveira et al., 2021)
SINE/tRNA-RTE	miR-342/ повышен/(Wu et al., 2019)	Подавляет экспрессию генов <i>PAK1</i> , <i>GLT1</i> , <i>GLAST</i> , <i>TH</i> , сигнальные пути Wnt и антиапоптозные гены/(Wu et al., 2019)
LINE2	miR-374a/ повышен/(He S. et al., 2021)	Ингибирует трансляцию мРНК гена <i>Wnt5a</i> /(Sun et al., 2018)
LINE2	miR-374b/ повышен/(He S. et al., 2021)	Ингибирует трансляцию мРНК гена <i>Wnt5a</i> /(Sun et al., 2018)
LINE2	miR-421/ повышен/(Dong et al., 2021)	Ингибирует трансляцию мРНК гена <i>MEF2D</i> (кодирует миоцитспецифический энхансерный фактор 2)/(Dong et al., 2021)
SINE/tRNA	miR-4293/ снижен/(Soreq et al., 2013)	Ингибирует экспрессию гена <i>WFDC21P</i> /(Zhang Q. et al., 2021)
SINE/MIR	miR-4317/ повышен/(Soreq et al., 2013)	Подавляет экспрессию генов <i>FGF9</i> и <i>CCND2</i> /(He X. et al., 2018)
LINE1	miR-450b/ повышен/(Khoo et al., 2012)	Ингибирует экспрессию гена <i>KIF26B</i> (кодирует внутриклеточный белок, транспортирующий органеллы по микротрубочкам)/(Li H. et al., 2019)
LINE1	miR-466/ повышен/(Kamenova et al., 2021)	Ингибирует экспрессию генов <i>PPARGC1A</i> и <i>GSK3B</i> /(Kamenova et al., 2021)
SINE/MIR	miR-487b/ снижен/(Kern et al., 2021)	Подавляет воспаление и апоптоз нейронов за счет таргетного воздействия на мРНК гена <i>Ifitm3</i> /(Tong et al., 2022)
LINE2	miR-493/ снижен/(Kern et al., 2021)	Напрямую воздействует на мРНК гена <i>Wnt5A</i> , ингибирует p-PI3K/p-AKT и c-JUN с усилением p21/(Bian et al., 2021)
ERV-L	miR-495/ повышен/(Ravandis et al., 2020)	Ингибирует экспрессию гена <i>CDK1</i> , кодирующего серин/треониновую протеинкиназу фактора перехода G2/M в клеточном цикле/(Tang et al., 2021)
SINE/Alu	miR-5095/ повышен/(Kamenova et al., 2021)	Подавляет экспрессию генов <i>LRP10</i> , <i>PRKN</i> , <i>RBBP5</i> , <i>SLC14A1</i> /(Kamenova et al., 2021)
SINE/Alu	miR-520d/ повышен/(Jin et al., 2018)	Ингибирует экспрессию церулоплазмينا/(Jin et al., 2018)

Окончание таблицы

Источник микроРНК	микроРНК/ изменение уровня при болезни/ литературный источник	Функция микроРНК/литературный источник
LINE1	miR-576/ повышен/(Liu et al., 2023)	Ингибирует ген <i>SGK1</i> , кодирующий серин/треониновую протеинкиназу, ответственную за стрессовые реакции и возбудимость нейронов/(Greenawalt et al., 2019)
ERV-L/MaLR	miR-585/ повышен/(Zhang Y. et al., 2020)	Регулирует PIK3R3 (фосфатидилинозитол-3-киназу), влияя на апоптоз/(Zhang Y. et al., 2020)
SINE/Alu	miR-6088/ повышен/(Marsh et al., 2016)	Регулирует ДНК-полимеразу η (POLH)/(Sonobe et al., 2024)
LINE1	miR-619/ повышен/(Cai et al., 2021)	Ингибирует экспрессию генов <i>LRP10</i> , <i>PRKN</i> , <i>RBBP5</i> , <i>SLC14A1</i> /(Kamenova et al., 2021)
LINE1	miR-625/ снижен/(Zhong et al., 2023)	Ингибирует экспрессию гена <i>HMGA1</i> /(Zhong et al., 2023)
LINE1	miR-626/ снижен/(Qin et al., 2021)	Подавляет экспрессию гена <i>LRRK2</i> /(Qin et al., 2021)
LINE/CR1	miR-769/ снижен/(Soreq et al., 2013)	Регулирует ген <i>HEY1</i> (кодирует белок семейства базовых репрессоров транскрипции типа спираль-петля-спираль)/(Han et al., 2018)
SINE/MIR	miR-885/ повышен/(Behbahanipour et al., 2019)	Ингибирует экспрессию гена <i>GF-1</i> , влияя на сигнальные пути PI3K/Atk/GSK-3 β , CTNNB1 (ключевой регуляторный белок сигналинга Wnt)/(Behbahanipour et al., 2019)
LINE2	miR-95/ повышен/(Nair, Ge, 2016)	Регулирует экспрессию генов глутаматных ионотропных рецепторов <i>GR1D1</i> и <i>GR1A2</i> , метаболитных рецепторов <i>GRM4</i> /(Nair, Ge, 2016)

приводят к пространственно-временным динамическим сетям экспрессии, для анализа которых было создано веб-приложение Brain miRTE Explorer (Playfoot et al., 2022). Поэтому патологическая активация РЭ приводит к образованию различных микроРНК из их транскриптов, влияющих на регуляторные сети других микроРНК в организме.

В-четвертых, РЭ оказывают регуляторное воздействие на микроРНК за счет образования малых интерферирующих РНК (миРНК) из транскриптов РЭ. При этом миРНК являются конкурентными молекулами для связывания с мРНК-мишенями для микроРНК, нивелируя их воздействие на экспрессию генов. Этот эффект связан с защитными системами клеток хозяев против активированных РЭ в их геномах, запуская деградацию транскриптов РЭ рибонуклеазами до миРНК. Последние оказывают посттранскрипционное ингибирование мРНК генов за счет частичной комплементарности (McCue et al., 2013).

В-пятых, один из путей взаимодействий микроРНК с РЭ в регуляции активности генов – также подавление их экспрессии при связывании микроРНК со специфическими структурами ДНК, образованными благодаря встроенным в эти области РЭ.

В геноме человека Z-форма ДНК образуется эндогенными ретровирусами, которые обеспечивают функциональные гены альтернативными промоторами (Lee et al., 2022). Кроме того, у человека описан феномен РНК-направленного метилирования ДНК (RdDM), за счет которого образованные из транскриптов РЭ микроРНК (Playfoot et al., 2022) и миРНК (McCue et al., 2013) могут воздействовать на экспрессию РЭ путем комплементарного взаимодействия последовательностей в структуре генома (Chalertpet et al., 2019).

Заключение

Представленные в обзоре данные позволяют предположить, что развитие БП обусловлено активацией РЭ в результате индивидуальных особенностей их распределения и расположения в них полиморфизмов, ассоциированных с БП. Об этом свидетельствуют описанные в статье факты.

1. Получены результаты научных исследований об ассоциации специфических наборов RC-LINE1 с БП.
2. Обнаружено влияние инсерционного полиморфизма LINE1 на развитие БП.
3. Определено значение 360 LINE1, 128 SVA и 2886 Alu в прогрессировании БП.
4. БП ассоциирована со старением, которое характеризуется активацией РЭ и связанными с этим процессом воспалением и нейродегенерацией.
5. Выявлено 35 произошедших от РЭ микроРНК, экспрессия которых достоверно изменена при БП.
6. Обнаружена роль распределения Alu в геноме в качестве источников мутаций при БП.
7. Определено влияние инсерций Alu в геномы митохондрий на прогрессирование БП.
8. Описана роль синуклеина в противовирусной защите, с влиянием вирусов на образование агрегатов данного белка.

Сходным образом транскрипты патологически активированных РЭ, эволюционно родственные экзогенным и вирусам и взаимодействующие с ними, могут стимулировать экспрессию и фибриллизацию синуклеина. Вероятной причиной поражения именно черной субстанции являются пространственно-временные особенности активации специфических РЭ в нейронах головного мозга, что отражается и на результатах их патологической активации в определенных наиболее уязвимых для этого зонах.

Список литературы / References

- Mustafin R.N. Гипотеза происхождения вирусов от транспозонов. *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология*. 2018; 36(4):182-190. doi 10.17116/molgen201836041182
[Mustafin R.N. The hypothesis of the origin of viruses from transposons. *Mol. Genet. Microbiol. Virol.* 2018;33(4):223-232. doi 10.3103/S0891416818040067]
- Abrusán G. Somatic transposition in the brain has the potential to influence the biosynthesis of metabolites involved in Parkinson's disease and schizophrenia. *Biol Direct*. 2012;7:41. doi 10.1186/1745-6150-7-41
- Alam M.M., Yang D., Li X.-Q., Liu J., Back T.C., Trivett A., Karim B., Barbut D., Zasloff M., Oppenheim J.J. Alpha synuclein, the culprit in Parkinson disease, is required for normal immune function. *Cell Rep*. 2022;38(2):110090. doi 10.1016/j.celrep.2021.110090
- 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
- Bantle C.M., Rocha S.M., French C.T., Phillips A.T., Tran K., Olson K.E., Bass T.A., Aboellail T., Smeyne R.J., Tjalkens R.B. Astrocyte inflammatory signaling mediates α -synuclein aggregation and dopaminergic neuronal loss following viral encephalitis. *Exp Neurol*. 2021;346:113845. doi 10.1016/j.expneurol.2021.113845
- Barbut D., Stolzenberg E., Zasloff M. Gastrointestinal immunity and alpha-synuclein. *J Parkinsons Dis*. 2019;9(s2):S313-S322. doi 10.3233/JPD-191702
- Beatman E.L., Massey A., Shives K.D., Burrack K.S., Chamanian M., Morrison T.E., Beckham J.D. Alpha-synuclein expression restricts RNA viral infections in the brain. *J Virol*. 2015;90(6):2767-82. doi 10.1128/JVI.02949-15
- Behbahani-pour 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(1):13759. doi 10.1038/s41598-019-50256-3
- Bian W., Li Y., Zhu H., Gao S., Niu R., Wang C., Zhang H., Qin X., Li S. miR-493 by regulating of c-Jun targets Wnt5a/PD-L1-inducing esophageal cancer cell development. *Thorax Cancer*. 2021;12(10):1579-1588. doi 10.1111/1759-7714.13950
- Blaudin de Thé F.X., Rekaik H., Peze-Heidsieck E., Massiani-Beaudoin O., Joshi R.L., Fuchs J., Prochiantz A. Engrailed homeoprotein blocks degeneration in adult dopaminergic neurons through LINE-1 repression. *EMBO J*. 2018;37(15):e97374. doi 10.15252/emboj.201797374
- Blauwendraat C., Heilbron K., Vallerga C.L., Bandres-Ciga S., von Coelln R., Pihlstrom L., Simón-Sánchez J., Schulte C., Sharma M., Krohn L., Siitonen A., Iwaki H., Leonard H., Noyce A.J., Tan M., Gibbs J.R., Nalls M.A., Singleton A.B.; International Parkinson's Disease Genomics Consortium (IPDGC). Parkinson's disease age at onset genome-wide association study: defining heritability, genetic loci, and α -synuclein mechanisms. *Mov Disord*. 2019;34(6):866-875. doi 10.1002/mds.27659
- Boros F.A., Vecsei L., Klivenyi P. NEAT1 on the field of Parkinson's disease: offence, defense, or a player on the bench? *J Parkinson's Dis*. 2021;11(1):123-138. doi 10.3233/JPD-202374
- Cai M., Chai S., Xiong T., Wei J., Mao W., Zhu Y., Li X., Wei W., Dai X., Yang B., Liu W., Shu B., Wang M., Lu T., Cai Y., Zheng Z., Mei Z., Zhou Y., Yang J., Zhao J., Shen L., Ho J.W.K., Chen J., Xiong N. Aberrant expression of circulating microRNA leads to the dysregulation of alpha-synuclein and other pathogenic genes in Parkinson's disease. *Front Cell Dev Biol*. 2021;9:695007. doi 10.3389/fcell.2021.695007
- Chalertpet K., Pin-On P., Aporntewan C., Patchesung M., Ingrungruan-glert P., Israsena N., Mutirangura A. Argonaute 4 as an effector protein in RNA-directed DNA methylation in human cells. *Front Genet*. 2019;10:645. doi 10.3389/fgene.2019.00645
- Chatterjee P., Roy D. Comparative analysis of RNA-Seq data from brain and blood samples of Parkinson's disease. *Biochem Biophys Res Commun*. 2017;484(3):557-564. doi 10.1016/j.bbrc.2017.01.121
- Chen X., Zeng K., Xu M., Liu X., Hu X., Xu T., He B., Pan Y., Sun H., Wang S. P53-induced miR-1249 inhibits tumor growth, metastasis, and angiogenesis by targeting VEGFA and HMG2. *Cell Death Dis*. 2019;10(2):131. doi 10.1038/s41419-018-1188-3
- Cho J., Paszkowski J. Regulation of rice root development by a retrotransposon acting as a microRNA sponge. *eLife*. 2017;6:e30038. doi 10.7554/eLife.30038
- Cornec A., Poirier E.Z. Interplay between RNA interference and transposable elements in mammals. *Front Immunol*. 2023;14:1212086. doi 10.3389/fimmu.2023.1212086
- De Cecco M., Ito T., Petrashen A.P., Elias A.E., Skvir N.J., Sedivy J.M. L1 drives IFN in senescent cells and promotes age-associated inflammation. *Nature*. 2019;566(7742):73-78. doi 10.1038/s41586-018-0784-9
- 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. doi 10.1371/journal.pgen.1002384
- Dong Y., Xiong J., Ji L., Xue X. MiR-421 aggravates neurotoxicity and promotes cell death in Parkinson's disease models by directly targeting MEF2D. *Neurochem Res*. 2021;46(2):299-308. doi 10.1007/s11064-020-03166-0
- Elbarbary R.A., Maquat L.E. Distinct mechanisms obviate the potentially toxic effects of inverted-repeat Alu elements on cellular RNA metabolism. *Nat Struct Mol Biol*. 2017;24(6):496-498. doi 10.1038/nsmb.3416
- Feusier J., Watkins W.S., Thomas J., Farrell A., Witherspoon D.J., Baird L., Ha H., Xing J., Jorde L.B. Pedigree-based estimation of human mobile element retrotransposition rates. *Genome Res*. 2019; 29(10):1567-1577. doi 10.1101/gr.247965.118
- Fröhlich A., Pfaff A.L., Bubb V.J., Quinn J.P., Koks S. Reference LINE-1 insertion polymorphisms correlate with Parkinson's disease progression and differential transcript expression in the PPMI cohort. *Sci Rep*. 2023;13(1):13857. doi 10.1038/s41598-023-41052-1
- Fröhlich A., Pfaff A.L., Middlehurst B., Hughes L.S., Bubb V.J., Quinn J.P., Koks S. Deciphering the role of a SINE-VNTR-Alu retrotransposon polymorphism as a biomarker of Parkinson's disease progression. *Sci Rep*. 2024;14(1):10932. doi 10.1038/s41598-024-61753-5
- Gazquez-Gutierrez A., Witteveldt J., Heras S.R., Macias S. Sensing of transposable elements by the antiviral innate immune system. *RNA*. 2021;27(7):735-752. doi 10.1261/ma.078721.121
- Ghosh A., Tyson T., George S., Hildebrandt E.N., Steiner J.A., Madaj Z., Schulz E., Machiela E., McDonald W.G., Escobar Galvis M.L., Kordower J.H., Van Raamsdonk J.M., Colca J.R., Brundin P. Mitochondrial pyruvate carrier regulates autophagy, inflammation, and neurodegeneration in experimental models of Parkinson's disease. *Sci Transl Med*. 2016;8(368):368ra174. doi 10.1126/scitranslmed.aag2210
- Gorbunova V., Seluanov A., Mita P., McKerrow W., Fenyö D., Boeke J.D., Linker S.B., Gage F.H., Kreiling J.A., Petrashen A.P., Woodham T.A., Taylor J.R., Helfand S.L., Sedivy J.M. The role of retrotransposable elements in ageing and age-associated diseases. *Nature*. 2021;596(7870):43-53. doi 10.1038/s41586-021-03542-y
- Greenawalt E.J., Edmonds M.D., Jain N., Adams C.M., Mitra R., Eischen C.M. Targeting of SGK1 by miR-576-3p inhibits lung adenocarcinoma migration and invasion. *Mol Cancer Res*. 2019; 17(1):289-298. doi 10.1158/1541-7786.MCR-18-0364
- Han C., Song Y., Lian C. MiR-769 inhibits colorectal cancer cell proliferation and invasion by targeting HEY1. *Med Sci Monit*. 2018; 24:9232-9239. doi 10.12659/MSM.911663
- He S., Huang L., Shao C., Nie T., Xia L., Cui B., Lu F., Zhu L., Chen B., Yang Q. Several miRNAs derived from serum extracellular vesicles are potential biomarkers for early diagnosis and progression of Par-

- kinson's disease. *Transl Neurodegener.* 2021;10(1):25. doi 10.1186/s40035-021-00249-y
- He X., Chen S.Y., Yang Z., Zhang J., Wang W., Liu M.Y., Niu Y., Wei X.M., Li H.M., Hu W.N., Sun G.G. miR-4317 suppresses non-small cell lung cancer (NSCLC) by targeting fibroblast growth factor 9 (FGF9) and cyclin D2 (CCND2). *J Exp Clin Cancer Res.* 2018; 37(1):230. doi 10.1186/s13046-018-0882-4
- Honson D.D., Macfarlan T.S. A lncRNA-like role for LINE1s in development. *Dev Cell.* 2018;46:132-134. doi 10.1016/j.devcel.2018.06.022
- Hossain M.B., Islam M.K., Adhikary A., Rahaman A., Islam M.Z. Bioinformatics approach to identify significant biomarkers, drug targets shared between Parkinson's disease and bipolar disorder: a pilot study. *Bioinform Biol Insights.* 2022;16:11779322221079232. doi 10.1177/11779322221079232
- Iraivanpour F., Farrokhi M.R., Jafarinaia M., Olliaee R.T. The effect of SARS-CoV-2 on the development of Parkinson's disease: the role of α -synuclein. *Hum Cell.* 2024;37(1):1-8. doi 10.1007/s13577-023-00988-2
- Jang H., Boltz D.A., Webster R.G., Smeyne R.J. Viral parkinsonism. *Biochim Biophys Acta.* 2009;1792(7):714-721. doi 10.1016/j.bbadis.2008.08.001
- Jin L., Wan W., Wang L., Wang C., Xiao J., Zhang F., Zhao J., Wang J., Zhan C., Zhong C. Elevated microRNA-520d-5p in the serum of patients with Parkinson's disease, possibly through regulation of ceruloplasmin expression. *Neurosci Lett.* 2018;687:88-93. doi 10.1016/j.neulet.2018.09.034
- Jingyang Z., Jinhui C., Lu X., Weizhong Y., Yunjiu L., Haihong W., Wuyuan Z. Mir-320b inhibits pancreatic cancer cell proliferation by targeting FOXM1. *Curr Pharm Biotechnol.* 2021;22(8):1106-1113. doi 10.2174/1389201021999200917144704
- Kamenova S., Aralbayeva A., Kondybayeva A., Akimniyazova A., Pyrkova A., Ivashchenko A. Evolutionary changes in the interactions of miRNA with mRNA of candidate genes for Parkinson's disease. *Front Genet.* 2021;12:647288. doi 10.3389/fgene.2021.647288
- Kern F., Fehlmann T., Violich I., Alsop E., Hutchins E., Kahraman M., Grammes N.L., Guimarães P., Backes C., Poston K.L., Casey B., Balling R., Geffers L., Krüger R., Galasko D., Mollenhauer B., Meese E., Wyss-Coray T., Craig D.W., Van Keuren-Jensen K., Keller A. Deep sequencing of snRNAs reveals hallmarks and regulatory modules of the transcriptome during Parkinson's disease progression. *Nat Aging.* 2021;1(3):309-322. doi 10.1038/s43587-021-00042-6
- Khoo S.K., Petillo D., Kang U.J., Resau J.H., Berryhill B., Linder J., Forsgren L., Neuman L.A., Tan A.C. Plasma-based circulating MicroRNA biomarkers for Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis.* 2012;2(4):321-331. doi 10.3233/JPD-012144
- Koks S., Pfaff A.L., Singleton L.M., Bubbs V.J., Quinn J.P. Non-reference genome transposable elements (TEs) have a significant impact on the progression of the Parkinson's disease. *Exp Biol Med (Maywood).* 2022;247(18):1680-1690. doi 10.1177/15353702221117147
- Kulski J.K., Suzuki S., Shiina T., Pfaff A.L., Kōks S. Regulatory SVA retrotransposons and classical HLA genotyped-transcripts associated with Parkinson's disease. *Front Immunol.* 2024;15:1349030. doi 10.3389/fimmu.2024.1349030
- 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. *Alzheimers Dement.* 2017;13(7):828-838. doi 10.1016/j.jalz.2017.01.017
- Leblanc P., Vorberg I.M. Viruses in neurodegenerative diseases: more than just suspects in crimes. *PLoS Pathog.* 2022;18(8):e1010670. doi 10.1371/journal.ppat.1010670
- Lee D.H., Bae W.H., Ha H., Park E.G., Lee Y.J., Kim W.R., Kim H.S. Z-DNA-containing long terminal repeats of human endogenous retrovirus families provide alternative promoters for human functional genes. *Mol Cells.* 2022;45(8):522-530. doi 10.14348/molcells.2022.0060
- Li H., Shen S., Chen X., Ren Z., Li Z., Yu Z. miR-450b-5p loss mediated KIF26B activation promoted hepatocellular carcinoma progression by activating PI3K/AKT pathway. *Cancer Cell Int.* 2019;19:205. doi 10.1186/s12935-019-0923-x
- Li L., Ren J., Pan C., Li Y., Xu J., Dong H., Chen Y., Liu W. Serum miR-214 serves as a biomarker for prodromal Parkinson's disease. *Front Aging Neurosci.* 2021;13:700959. doi 10.3389/fgene.2021.700959
- Liu T., Yang Z., Liu S., Wei J. Parkinson's disease as a risk factor for prostate adenocarcinoma: a molecular point of view. *Gerontology.* 2023;69(8):986-1001. doi 10.1159/000530088
- 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. doi 10.1038/nsmb.2799
- Ma Y.M., Zhao L. Mechanism and therapeutic prospect of miRNAs in neurodegenerative diseases. *Behav Neurol.* 2023;2023:8537296. doi 10.1155/2023/8537296
- Marreiros R., Muller-Schiffmann A., Trossbach S.V., Prikulis I., Hansch S., Weidtkamp-Peters S., Moreira A.R., Sahu S., Soloviev I., Selvarajah S., Lingappa V.R., Korth C. Disruption of cellular proteostasis by H1N1 influenza A virus causes alpha-synuclein aggregation. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2020;117(12):6741-6751. doi 10.1073/pnas.1906466117
- Marsh A.G., Cottrell M.T., Goldman M.F. Epigenetic DNA methylation profiling with MSRE: a quantitative NGS approach using a Parkinson's Disease test case. *Front Genet.* 2016;7:191. doi 10.3389/fgene.2016.00191
- Martins M., Rosa A., Guedes L.C., Fonseca B.V., Oliveira S.A. Convergence miRNA expression profiling, α -synuclein interaction and GWAS in Parkinson's disease. *PLoS One.* 2011;6(10):e25443. doi 10.1371/journal.pone.0025443
- McCue A.D., Nuthikattu S., Slotkin R.K. Genome-wide identification of genes regulated in trans by transposable element small interfering RNAs. *RNA Biol.* 2013;10:1379-1395. doi 10.4161/rna.25555
- Monogue B., Chen Y., Sparks H., Behbehani R., Chai A., Rajic A.J., Massey A., Kleinschmidt-Demasters B.K., Vermeren M., Kunath T., Beckham J.D. Alpha-synuclein supports type 1 interferon signalling in neurons and brain tissue. *Brain.* 2022;145(10):3622-3636. doi 10.1093/brain/awac192
- Morais S., Bastos-Ferreira R., Sequeiros J., Alonso I. Genomic mechanisms underlying *PARK2* large deletions identified in a cohort of patients with PD. *Neurol Genet.* 2016;2:e73. doi 10.1212/NXG.0000000000000073
- Motawi T.K., Al-Kady R.H., Abdelraouf S.M., Senousy M.A. Empagliflozin alleviates endoplasmic reticulum stress and augments autophagy in rotenone-induced Parkinson's disease in rats: Targeting the GRP78/PERK/eIF2 α /CHOP pathway and miR-211-5p. *Chem Biol Interact.* 2022;362:110002. doi 10.1016/j.cbi.2022.110002
- Mustafin R.N., Khusnutdinova E.K. Non-coding parts of genomes as the basis of epigenetic heredity. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Seleksii = Vavilov J Genet Breed.* 2017;2017;21(6):742-749. doi 10.18699/VJ17.30-o (in Russian)
- Mustafin R.N., Khusnutdinova E.K. Involvement of transposable elements in neurogenesis. *Vavilov J Genet Breed.* 2020;24(2):209-218. doi 10.18699/VJ20.613
- Mustafin R.N., Khusnutdinova E. Perspective for studying the relationship of miRNAs with transposable elements. *Curr Issues Mol Biol.* 2023;45(4):3122-3145. doi 10.3390/cimb45040204
- Nair V.D., Ge Y. Alterations of miRNAs reveal a dysregulated molecular regulatory network in Parkinson's disease striatum. *Neurosci Lett.* 2016;629:99-104. doi 10.1016/j.neulet.2016.06.061
- Nalls M.A., Blauwendraat C., Vallerga C.L., Heilbron K., Bandres-Ciga S., Chang D., Tan M., Iwaki H.; 23andMe Research Team; System Genomics of Parkinson's Disease Consortium; International Parkinson's Disease Genomics Consortium. Identification of novel

- risk loci, causal insights, and heritable risk for Parkinson's disease: a meta-analysis of genome-wide association studies. *Lancet Neurol.* 2019;18(12):1091-1102. doi 10.1016/S1474-4422(19)30320-5
- Nurk S., Koren S., Rhie A., Rautiainen M., Bzikadze A.V., Mikheenko A., Vollger M.R., Altemose N., Uralsky L., Gershman A., Miga K.H., Philippy A.M. The complete sequence of a human genome. *Science.* 2022;376(6588):44-53. doi 10.1126/science.abj6987
- Ohnmacht J., May P., Sinkkonen L., Krüger R. Missing heritability in Parkinson's disease: the emerging role of non-coding genetic variation. *J Neural Transm (Vienna).* 2020;127(5):729-748. doi 10.1007/s00702-020-02184-0
- Oliveira S.R., Dionísio P.A., Gaspar M.M., Correia Guedes L., Coelho M., Rosa M.M., Ferreira J.J., Amaral J.D., Rodrigues C.M.P. miR-335 targets LRRK2 and mitigates inflammation in Parkinson's disease. *Front Cell Dev Biol.* 2021;9:661461. doi 10.3389/fcell.2021.661461
- Park S.J., Jin U., Park S.M. Interaction between coxsackievirus B3 infection and alpha-synuclein in models of Parkinson's disease. *PLoS Pathog.* 2021;17(10):e1010018. doi 10.1371/journal.ppat.1010018
- Pascarella G., Hon C.C., Hashimoto K., Buscho A., Luginbuhl J., Parr C., Yip W.H., Abe K., Kratz A., Bonetti A., Agostini F., Severin J., Murayama S., Suzuki Y., Gustinich 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
- Peze-Heidsieck E., Bonnifet T., Znaidi R., Ravel-Godreuil C., Massiani-Beaudoin O., Joshi R.L., Fuchs J. Retrotransposons as a source of DNA damage in neurodegeneration. *Front Aging Neurosci.* 2022;13:786897. doi 10.3389/fnagi.2021.786897
- Pfaff A.L., Bubb V.J., Quinn J.P., Koks S. An increased burden of highly active retrotransposition competent 11s is associated with Parkinson's disease risk and progression in the PPMI cohort. *Int J Mol Sci.* 2020;21(18):6562. doi 10.3390/ijms21186562
- Pfaff A.L., Bubb V.J., Quinn J.P., Koks S. Reference SVA insertion polymorphisms are associated with Parkinson's disease progression and differential gene expression. *NPJ Parkinsons Dis.* 2021;7(1):44. doi 10.1038/s41531-021-00189-4
- Playfoot C.J., Sheppard S., Planet E., Trono D. Transposable elements contribute to the spatiotemporal microRNA landscape in human brain development. *RNA.* 2022;28:1157-1171. doi 10.1261/rna.079100.122
- Qin L.X., Tan J.Q., Zhang H.N., Tang J.G., Jiang B., Shen X.M., Guo J.F., Tan L.M., Tang B., Wang C.Y. Preliminary study of hsa-mir-626 change in the cerebrospinal fluid in Parkinson's disease. *Neurol India.* 2021;69(1):115-118. doi 10.4103/0028-3886.310102
- Ravanidis S., Bougea A., Papagiannakis N., Koros C., Simitsi A.M., Pachi I., Breza M., Stefanis L., Doxakis E. Validation of differentially expressed brain-enriched microRNAs in the plasma of PD patients. *Ann Clin Transl Neurol.* 2020;7(9):1594-1607. doi 10.1002/acn3.51146
- Ravel-Godreuil C., Massiani-Beaudoin O., Maily P., Prochiantz A., Joshi R.L., Fuchs J. Perturbed DNA methylation by Gadd45b induces chromatin disorganization, DNA strand breaks and dopaminergic neuron death. *iScience.* 2021;24(7):102756. doi 10.1016/j.isci.2021.102756
- Santerre M., Arjona S.P., Allen C.N., Callen S., Buch S., Sawaya B.E. HIV-1 Vpr protein impairs lysosome clearance causing SNCA/alpha-synuclein accumulation in neurons. *Autophagy.* 2021;17(7):1768-1782. doi 10.1080/15548627.2021.1915641
- Sonobe R., Yang P., Suzuki M.M., Shinjo K., Iijima K., Nishiyama N., Miyata K., Kataoka K., Kajiyama H., Kondo Y. Long noncoding RNA *TUG1* promotes cisplatin resistance in ovarian cancer via up-regulation of DNA polymerase eta. *Cancer Sci.* 2024;115(6):1910-1923. doi 10.1111/cas.16150
- Soreq L., Salomonis N., Bronstein M., Greenberg D.S., Israel Z., Bergman H., Soreq H. Small RNA sequencing-microarray analyses in Parkinson leukocytes reveal deep brain stimulation-induced splicing changes that classify brain region transcriptomes. *Front Mol Neurosci.* 2013;6:10. doi 10.3389/fnmol.2013.00010
- Sun Z., Chen J., Zhang J., Ji R., Xu W., Zhang X., Qian H. The role and mechanism of miR-374 regulating the malignant transformation of mesenchymal stem cells. *Am J Transl Res.* 2018;10(10):3224-3232
- Tang J., Pan H., Wang W., Qi C., Gu C., Shang A., Zhu J. MiR-495-3p and miR-143-3p co-target CDK1 to inhibit the development of cervical cancer. *Clin Transl Oncol.* 2021;23(11):2323-2334. doi 10.1007/s12094-021-02687-6
- Thomas R., Connolly K.J., Brekk O.R., Hinrich A.J., Hastings M.L., Isacson O., Hallett P.J. Viral-like TLR3 induction of cytokine networks and alpha-synuclein are reduced by complement C3 blockade in mouse brain. *Sci Rep.* 2023;13(1):15164. doi 10.1038/s41598-023-41240-z
- Tong D., Zhao Y., Tang Y., Ma J., Wang M., Li B., Wang Z., Li C. MiR-487b suppressed inflammation and neuronal apoptosis in spinal cord injury by targeted *Ifitm3*. *Metab Brain Dis.* 2022;37(7):2405-2415. doi 10.1007/s11011-022-01015-3
- Van Bree E.J., Guimarães R.L.F.P., Lundberg M., Blujdea E.R., Rosenkrantz J.L., White F.T.G., Poppinga J., Ferrer-Raventós P., Schneider A.E., Clayton I., Haussler D., Reinders M.J.T., Holstege H., Ewing A.D., Moses C., Jacobs F.M.J. A hidden layer of structural variation in transposable elements reveals potential genetic modifiers in human disease-risk loci. *Genome Res.* 2022;32(4):656-670. doi 10.1101/gr.275515.121
- Vojtechova I., Machacek T., Kristofikova Z., Stuchlik A., Petrasek T. Infectious origin of Alzheimer's disease: amyloid beta as a component of brain antimicrobial immunity. *PLoS Pathog.* 2022;18(11):e1010929. doi 10.1371/journal.ppat.1010929
- Wallace A.D., Wendt G.A., Barcellos L.F., de Smith A.J., Walsh K.M., Metayer C., Costello J.F., Wiemels J.L., Francis S.S. To ERV is human: a phenotype-wide scan linking polymorphic human endogenous Retrovirus-K insertions to complex phenotypes. *Front Genet.* 2018;9:298. doi 10.3389/fgene.2018.00298
- Wang H., Liu X., Tan C., Zhou W., Jiang J., Peng W., Zhou X., Mo L., Chen L. Bacterial, viral, and fungal infection-related risk of Parkinson's disease: meta-analysis of cohort and case-control studies. *Brain Behav.* 2020;10(3):e01549. doi 10.1002/brb3.1549
- Wu D.M., Wang S., Wen X., Han X.R., Wang Y.J., Shen M., Fan S.H., Zhuang J., Zhang Z.F., Shan Q., Li M.Q., Hu B., Sun C.H., Lu J., Chen G.Q., Zheng Y.L. Suppression of microRNA-342-3p increases glutamate transporters and prevents dopaminergic neuron loss through activating the Wnt signaling pathway via p21-activated kinase 1 in mice with Parkinson's disease. *J Cell Physiol.* 2019;234(6):9033-9044. doi 10.1002/jcp.27577
- Yufeng Z., Ming Q., Dandan W. MiR-320d inhibits progression of EGFR-positive colorectal cancer by targeting TUSC3. *Front Genet.* 2021;12:738559. doi 10.3389/fgene.2021.738559
- Zhang Q., Yan Y.F., Lv Q., Li Y.J., Wang R.R., Sun G.B., Pan L., Hu J.X., Xie N., Zhang C., Tian B.C., Jiao F., Xu S., Wang P.Y., Xie S.Y. miR-4293 upregulates lncRNA WFDC21P by suppressing mRNA-decapping enzyme 2 to promote lung carcinoma proliferation. *Cell Death Dis.* 2021;12(8):735. doi 10.1038/s41419-021-04021-y
- Zhang Y., Xia Q., Lin J. LncRNA H19 attenuates apoptosis in MPTP-induced Parkinson's disease through regulating miR-585-3p/PIK3R3. *Neurochem Res.* 2020;45:1700-1710. doi 10.1007/s11064-020-03035-w
- Zhong C., Zhang Q., Bao H., Li Y., Nie C. Hsa_circ_0054220 upregulates HMGA1 by the competitive RNA pattern to promote neural impairment in MPTP model of Parkinson's disease. *Appl Biochem Biotechnol.* 2023;47:40-42. doi 10.1007/s12010-023-04740-2

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию 28.05.2024. После доработки 19.08.2024. Принята к публикации 24.10.2024.