

DOI: <https://doi.org/10.17816/1026-3543-2021-159-2-37-46>

# Постнатальный нейрогенез в головном мозгу человека

Р.Н. Мустафин, Э.К. Хуснутдинова

Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Российская Федерация

## АННОТАЦИЯ

В настоящее время накоплен богатый материал о нейрогенезе в головном мозгу взрослого человека. И если в генетике появляется всё больше данных, не только доказывающих, но и подробно описывающих молекулярные механизмы данного явления, в морфологии имеются работы, оспаривающие обновление нейронов в зрелом возрасте. В связи с этим в обзоре представлены современные достижения эпигенетики, морфологии и физиологии, подтверждающие и подробно характеризующие постнатальный нейрогенез. Сделано предположение, что внедрение молекулярно-генетических технологий в морфологические исследования стало бы отправной точкой для интеграции данных направлений, взаимодополняющих друг друга для использования полученных результатов в клинической практике. Получены многочисленные доказательства наличия постнатального нейрогенеза у взрослого человека в исследованиях с бромдезоксисуридином, радиоизотопом углерода  $^{14}\text{C}$  и  $^3\text{H}$ -тимидина, сравнительным анализом с экспериментальными данными на животных. Нейрональные стволовые клетки, представленные радиальной глией в субвентрикулярной и субгранулярной зонах головного мозга человека, морфологически сходны с нейроэпителиальными клетками. Они экспрессируют маркерные для астроцитов белки, и это позволяет утверждать, что обнаруживаемая у взрослых людей пролиферация нейроглии может свидетельствовать также об обновлении нейронов. Для доказательства этого необходимы дальнейшие исследования с точной идентификацией вновь образуемых клеток с использованием специфических молекулярных маркеров и данных современной эпигенетики. Интеграция методов молекулярной генетики в морфологию даст возможность не только точно определять принадлежность клеток к определённой субпопуляции, но исследовать влияние различных агентов на пролиферацию нейронов взрослого человека.

**Ключевые слова:** гиппокамп; головной мозг; дифференцировка; нейрональные стволовые клетки.

## Как цитировать:

Мустафин Р.Н., Хуснутдинова Э.К. Постнатальный нейрогенез в головном мозгу человека // Морфология. 2021. Т. 159. № 2. С. 37–46.

DOI: <https://doi.org/10.17816/1026-3543-2021-159-2-37-46>

DOI: <https://doi.org/10.17816/1026-3543-2021-159-2-37-46>

# Postnatal neurogenesis in the human brain

Rustam N. Mustafin, Elsa K. Khusnutdinova

Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

## ABSTRACT

Recently, a lot of data has been gathered which demonstrates neurogenesis in the brain of adult humans. In genetics, findings have been obtained that not only prove, but also elucidate the molecular mechanisms of neurogenesis. In some publications, however, morphology disputes neuronal renewal in adulthood. Therefore, this review presents the modern achievements of epigenetics, morphology, and physiology, which confirm and characterize postnatal neurogenesis in detail. We suggest that the introduction of molecular genetic technologies into morphological studies will be the starting point for the integration of these areas, complementing each other for the introduction of targeted therapy in clinical practice. Numerous evidence has been obtained of the presence of postnatal neurogenesis in adult humans in studies using bromodeoxyuridine, a carbon isotope of  $^{14}\text{C}$ , and  $^3\text{H}$ -thymidine, in comparative analyses of experimental data from animals. Neuronal stem cells, represented by radial glia present in the subventricular and subgranular zones of the human brain, are morphologically similar to neuroepithelial cells. They express marker proteins for astrocytes, which suggests that the proliferation of neuroglia found in adults can also indicate the regeneration of neurons. To prove this, further studies are required, with the exact identification of newly-formed cells, using specific molecular markers, and data from modern epigenetics. The integration of molecular genetic methods into morphology will facilitate not only the accurate determination of the classification of cells to a specific subpopulation but also to study the effects of various agents on the proliferation of neurons in the adult brain.

**Keywords:** hippocampus; brain; differentiation; neuronal stem cells.

## To cite this article:

Mustafin RN, Khusnutdinova EK. Postnatal neurogenesis in the human brain. *Morphology*. 2021;159(2):37–46.

DOI: <https://doi.org/10.17816/1026-3543-2021-159-2-37-46>

Received: 19.01.2021

Accepted: 10.03.2021

Published: 21.07.2022

Нейрогенез – это образование функциональных нейронов из нейрональных стволовых клеток (НСК) на протяжении жизни [1]. Он начинается с асимметричного деления НСК с дальнейшей пролиферацией вновь образующихся клеток, дифференцировкой нейронов и миграцией зрелых клеток [2]. Данный процесс связан с познанием, обучением, памятью, упражнениями и стрессовыми реакциями [3, 4]. У человека в постнатальном головном мозгу он происходит в субвентрикулярной зоне (СВЗ) в стенках боковых желудочков и в субгранулярной зоне (СГЗ) гиппокампа [5]. В 1985 г. Полежаев Л.В. показал возможность регенерации нейронов при трансплантации ткани головного мозга не только новорожденным, но и взрослым млекопитающим, не только здоровым, но и перенёсшим острую гипоксию. При этом между нейронами трансплантата и мозга реципиента возникала тесная синаптическая связь [3]. Приоритет открытия нейрогенеза у животных и человека принадлежит отечественным исследователям Поленову А.Л. [6, 7] и Четверухину В.К. [8]. В 1965 г. Altman и Das опубликовали сведения, доказывающие постнатальный нейрогенез у крыс в зубчатой извилине гиппокампа [3]. Обнаружение вновь возникших гранулярных нейронов было основано на стабильном включении в S-фазу маркера бромдезоксифуридина (БДУ) в ДНК делящихся НСК. В последующем проводилась иммуногистохимическая визуализация БДУ в нейронах. Подобные исследования долгое время были возможны только на животных [9]. Однако в 1998 г. Eriksson с соавт. опубликовали работу об изучении тканей головного мозга умерших людей, принимавших БДУ при жизни в качестве противоопухолевой терапии. Включение БДУ было обнаружено в гранулярных нейронах гиппокампа у людей даже в возрасте 72 лет [10]. Впервые НСК, способные к симметричным (поддержание неограниченного самовоспроизведения) и асимметричным (образование дочерних клеток) митозам, были описаны в 1992 г. Reynolds и Weiss. Исследователи культивировали полученные из нейрогенных областей головного мозга мышей клетки, которые образовывали нейросферы (свободноплавающие шарообразные клоны) [11].

На ранних этапах развития головного мозга НСК представлены клетками радиальной глии и нейроэпителия. У взрослого человека свойствами НСК характеризуются своеобразные астроцитарные клетки, сходные по молекулярным свойствам и морфологии с клетками радиальной глии [12]. НСК обнаружены не только в СВЗ человека, но и в других областях головного мозга человека, где они проявляют пролиферативный потенциал и способность к асимметричным делениям с образованием как нейрональных клеток-предшественниц [13] и нейронов, так и глиальных клеток [14]. Описано образование новых нейронов в гипоталамусе [15].

## МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ИДЕНТИФИКАЦИЯ НЕЙРОГЕНЕЗА

Нейрогенез в головном мозгу млекопитающих состоит из 5 стадий развития:

- 1) активация покоящейся радиальной глии в СГЗ;
- 2) пролиферация нерадиальных прекурсоров и промежуточных предшественников;
- 3) генерация нейробластов;
- 4) интеграция незрелых нейронов;
- 5) созревание клеток [16].

Было показано, что разные НСК обладают различным пролиферативным потенциалом. Тогда как одни НСК быстро прекращают свою нейрогенную активность, другие повторно активируются из состояния покоя, поддерживая нейрогенез. В то же время небольшая часть НСК может вернуться обратно во временное состояние покоя за счёт деградации фактора проактивации *Ascl1*. В соответствии с этим НСК, изолированные из СВЗ, подразделяют на 4 группы: спящие, покоящиеся, активированные и клетки-предшественники [17]. Состав и строение пролиферативных зон СВЗ и СГЗ несколько отличаются. Гистологически в СВЗ различают клетки типа А, В, С и Е. Из них В-клетки (потомки радиальной глии) наиболее крупные, контактируют с полостями желудочков мозга и экспрессируют виментин, десмин и глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP). Клетки типа А представлены мигрирующими нейробластами округлой формы с двумя отростками. Они экспрессируют белок даблкортин (DCX) и фактор транскрипции *Dlx*. Для промежуточных посредников, клеток типа С, маркерными продуктами являются *Dlx2*, *Mash1* и рецептор эпидермального фактора роста (EGFR). Клетки типа Е представлены эпендимными клетками, выстилающими полости боковых желудочков мозга [18]. Нейрональные предшественники СГЗ подразделяются на клетки I типа – «предварительные», экспрессирующие нестин, ароматазу В, GFAP, *Sox1*, *Sox2*, *BLBP*, *GLAST*; IIa – ранние прогениторы, IIb – коммитированные нейральные прогениторы и III – клетки с электрофизиологическими характеристиками (нейробласты) [18, 19].

НСК, представленные радиальной глией, становятся источниками как олигодендроцитов и астроцитов, так и нейронов. Эти клетки морфологически сходны с нейроэпителиальными клетками, но экспрессируют маркерные для астроцитов белки (ароматаза В, тирозингидроксилаза, ГАМК, виментин, S-100, белки *BLBP* и *GLAST*). Для выявления НСК определяют также ряд других специфических молекулярных идентификаторов, таких как мембранные гликопротеины *CD24*, *CD44*, *CD81*, *CD90*, *CD133*, *CD184*, факторы транскрипции *Sox1*, *Sox2*, белки *Nestin*, *Prominin-1*, *Musashi 1*, *SSEA-1/LeX*, *PSA-NCAM*, *ABCG2* [12]. Кроме того, различные НСК в СВЗ регулируются специфическими факторами транскрипции *Nkx6.2*, *Zic*, *Gsx2*, *Rax6*, которые могут быть использованы для идентификации

данных клеток [17]. Было показано также, что подмножество CD133+ эндотелиальных клеток (спящие НСК) в ЦНС могут быть реактивированы для дифференцировки в нейроны под влиянием VEGF (vascular endothelial growth factor) и bFGF (basic Fibroblast Growth Factor) [20].

## ИССЛЕДОВАНИЕ НЕЙРОГЕНЕЗА НА ЖИВОТНЫХ

Важной основой для исследования нейрогенеза у взрослых млекопитающих стало обнаружение их сходства с данными процессами у человека [17]. Нейрогенез в головном мозгу взрослых организмов сохраняется у всех изученных видов млекопитающих [9], за исключением большинства видов летучих мышей [21]. Для определения особенностей пролиферации НСК и их дочерних клеток, а также возможного влияния на них различных факторов, проведены многочисленные эксперименты, которые могут стать основой для применения в клинике. В 1985 г. Полежаев Л.В. выявил возможность регенерации нейронов при трансплантации ткани головного мозга не только новорожденным, но и взрослым млекопитающим, здоровым и перенёвшим острую гипоксию. Было показано, что между нейронами трансплантата и мозга реципиента возникает тесная синаптическая связь [22].

Нейрогенез взрослых животных обнаружен у амфибий, рыб и птиц. Было показано, что данный процесс у видов, не относящихся к млекопитающим, является эволюционно консервативным и обладает более высоким регенеративным потенциалом, чем у млекопитающих [23]. В экспериментах на взрослых рыбах данио *in vivo* было обнаружено, что нейроны образуются как путём прямого превращения НСК в постмитотические, так и через промежуточные предшественники. Данные закономерности выявлены для интактного и повреждённого головного мозга, в котором предшественники нейронов вербуются к месту повреждения с последующим симметричным делением [24]. В 2010 г. проведено исследование с целью определения, насколько полученные на моделях животных данные отражают состояние головного мозга взрослого и стареющего человека. Было обнаружено, что в гиппокампе взрослого человека характерные признаки нейрогенеза и их изменения с возрастом сходны с таковыми у взрослых грызунов [9]. Подобные исследования перспективны для экспериментального моделирования медикаментозной коррекции нарушенного нейрогенеза при старении и нейродегенеративных заболеваниях. В частности, в экспериментах на крысах было показано, что, несмотря на выраженное угнетение образования гранулярных нейронов в гиппокампе стареющих животных, снижение уровня кортикостероидов восстанавливало скорость клеточной пролиферации. В результате увеличивалось количество новых нервных клеток [25]. Полученные данные продемонстрировали взаимосвязь эндокринной системы с нейрогенезом

при старении, что перспективно в плане фармакокоррекции морфофункциональных нарушений в головном мозге. В одной из работ при исследовании антидепрессанта флуоксетина, ингибитора обратного захвата серотонина, была использована репортерная линия мышей с идентифицированными и классифицированными НСК. Это позволило проводить точную количественную оценку изменений, вызванных различными агентами. Было продемонстрировано, что флуоксетин не влияет на деление НСК в СГЗ, но усиливает симметричное деление одного из классов ранних клеток предшественников [26].

## РЕГУЛЯЦИЯ НЕЙРОГЕНЕЗА

Управление нейрогенезом различается в разные возрастные периоды. В раннем эмбриогенезе основными регуляторами являются фактор транскрипции Sox2 и белок Nestin [12]. Внутриклеточный фактор Sox2 сдерживает передачу сигналов Notch для поддержания пула нейрональных предшественников. Внеклеточный фактор Nestin также воздействует на Notch, способствуя дифференцировке радиальной глии [27]. В СВЗ взрослого человека Nestin-CreERT2 вызывает делецию RBPj, медиатора всех Notch-рецепторов. Выявлены различные сигнальные пути (Notch, Shh, Wnt, BMP), регулирующие нейрогенез [16]. Одним из основных механизмов поддержания НСК являются сигнальные пути Notch. У эмбрионов НСК и нейробласты экспрессируют рецепторы Notch. Сигнальный каскад Notch индуцирует экспрессию транскрипционных факторов *HES1* и *HES5* (члены семейства генов *HES*, кодирующих ядерные белки, которые подавляют транскрипцию) в головном мозге [28].

Механизмы использования Notch эволюционно консервативны для всех многоклеточных животных с наличием одного вида рецептора у дрозофилы, двух – у *Caenorhabditis elegans* и четырёх у млекопитающих. В НСК сигналы Notch поддерживают недифференцированное и мультипотентное состояние, ингибируя дифференцировку [29]. Белок Shh (Sonic hedgehog) участвует в регуляции радиальной глии посредством сигнального пути Hedgehog. Этот внеклеточный фактор необходим для формирования и поддержания НСК в зонах нейрогенеза взрослого человека [27]. Белки Wnt – модифицируемые липидами высоко консервативные гликопротеины, относящиеся к сигнальным молекулам. Для активации внутриклеточной трансдукции Wnt связываются с рецепторами FZD. Wnt влияют на канонические Wnt/ $\beta$ -катениновые пути и на неканонические ( $\beta$ -катенин-независимые пути). В головном мозгу Wnt регулируют самообновление, поддержание и дифференцировку НСК на протяжении всей жизни [30]. Внеклеточный фактор BMP (Bone Morphogenic Protein) поддерживает дифференцировку глиальных клеток и препятствует дифференцировке нейронов [27].

Важными регуляторами нейрогенеза взрослых являются также факторы роста, нейротрофины, цитокины и гормоны. Разные фазы взрослого нейрогенеза управляются нейромедиаторными системами. Например, глутамат, ГАМК и ацетилхолин, напрямую регулируют миграцию, созревание, интеграцию и выживание вновь возникающих нейронов. Антидепрессанты, используемые в клинике и воздействующие на уровне серотонина и норадреналина, усиливают пролиферацию нейрональных предшественников в гиппокампе взрослых людей [16]. В регуляции нейрогенеза гиппокампа взрослых участвуют микроглия (частично опосредованная передачей сигналов фракталкина CX3CL1/CX3CR1) и клетки иммунной системы (включая перитциты, тучные клетки, Т-лимфоциты и периваскулярные макрофаги). Выявлена роль врожденной и адаптивной иммунной системы в снижении нейрогенеза гиппокампа при физиологическом старении. Микроглиальные клетки способны вызывать воспалительные процессы в ЦНС при активации их рецепторов, распознающих связанные с патогенами или клеточным повреждением молекулы. Помимо нейрогенеза, микроглия участвует в фагоцитозе апоптических клеток и их остатков, эпигенетическом надзоре и синаптической пластичности [31]. Было показано, что нейрогенез и олигодендрогенез НСК взрослых мышей блокируется ассоциированной с воспалением микроглией (связано с продукцией фактора некроза опухоли альфа) и индуцируется микроглией, активированной интерлейкином-4 и низкими уровнями интерферона-гамма [32]. Доказательство того, что нейрогенез ассоциируется с рекрутированием Т-лимфоцитов и активацией микроглии, было получено в экспериментах. У иммунодефицитных мышей нейрогенез значительно нарушался, но восстанавливался при помощи Т-лимфоцитов, которые распознают специфические антигены ЦНС и способствуют экспрессии нейротрофического фактора в зубчатой извилине гиппокампа [33].

## ПРОТИВОРЕЧИЯ В ИССЛЕДОВАНИИ НЕЙРОГЕНЕЗА

Опровержения возможности пролиферации НСК публиковались различными авторами ещё в XX в. Рядом исследователей оспаривалась возможность деления и дифференцировки НСК в зонах нейрогенеза взрослых млекопитающих. В 2016 г. Dennis с соавт. показали, что пролиферация НСК человека наблюдается лишь до 3-летнего возраста, а в дальнейшем в центрах нейрогенеза делятся лишь клетки нейроглии и паренхимы [5]. В 2018 г. Sorrells с соавт. опубликовали данные о том, что количество пролиферирующих НСК и молодых нейронов в зубчатой извилине резко снижается в течение первого года жизни, а к 7 годам наблюдается лишь несколько изолированных молодых нейронов. У взрослых людей не были обнаружены даже молодые нейроны в зубчатой извилине. Сходные результаты получены ими при изучении головного мозга

обезьян *Macaca mulatta*. Была использована иммуногистохимическая техника с применением специфических антител, связывающихся с белками, характерными для определённых типов клеток (НСК, пролиферирующие и незрелые нейроны) на образцах от 59 человек [4].

Sorrells с соавт. объяснили «ложноположительные» результаты всех предшествующих работ по обнаружению нейрогенеза у взрослого человека следующим образом. По их мнению, можно получить БДУ-подобное иммуногистохимическое мечение в тканях, которые не содержат данное вещество, а белки PSA-NCAM и DCX, специфичные для незрелых нейронов, у людей могут маркировать клетки нейроглии и зрелые нейроны [4]. Противоречия в полученных данных требуют дальнейших исследований, а также пересмотра результатов различных авторов для доказательства возможности нейрогенеза взрослого человека. Перспективным направлением в данной области может стать анализ результатов молекулярно-генетических исследований. Так, изучение длинных некодирующих РНК (lncRNA) показало, что специфические для эмбрионального гиппокампа млекопитающих lncRNA [34] экспрессируются в СГЗ взрослого человека [35]. Благодаря анализу lncRNA можно не только определять переход от одной стадии дифференцировки нейрональных предшественников в другую, но также вычислять количество и тип клеток в каждой из стадий. Например, нокаун lncRNA Six3os в НСК у взрослых мышей из СБЗ приводил к двукратному уменьшению количества клеток, позитивных по нейрональному маркеру Tuj1 и к пролиферации позитивных по GFAP. Нокаун Dlx1as приводил к снижению экспрессии транскрипционных факторов Dlx1/2, трёхкратному снижению количества Tuj1-позитивных и увеличению на 60% – GFAP-позитивных нейробластов [36]; нокаун lncRNA Pnky – к увеличению образования нейронов в несколько раз [37].

Таким образом, интеграция молекулярно-генетических методов в современную цитологию позволяет получить необходимые сведения для доказательства нейрогенеза в головном мозгу взрослых людей. Более того, многие lncRNA проявляют паттерны динамической экспрессии в процессах нейронально-глиальной спецификации, влияя на особенности приверженности к специфической клеточной линии. Например, истощение lncRNA lnc-OPC (oligodendrocyte precursor cell) приводит к значительному снижению экспрессии таких маркеров клеток предшественников олигодендроцитов, как CNP, MBP, PLP1, а также поверхностного маркера олигодендроцитов O4+ [38]. То есть при помощи анализа lncRNA можно не только доказать, но и охарактеризовать дифференцировку глиальных клеток и нейронов из единых предшественников. Благодаря этому можно получить неоспоримые объективные данные о специфичности пролиферирующих клеток и их принадлежности к нейронам.

Кроме того, в противовес авторам, доказывающим отсутствие нейрогенеза в головном мозгу взрослых людей, можно привести ряд работ на экспериментальных животных и людях. Так, ещё в 1993 г. Lois и Alvarez-Buylla



показали, что меченные тритием ( $^3\text{H}$ -тимидином) клетки СВЗ взрослых мышей дифференцируются непосредственно в нейроны и глию в культуре эксплантов. Около 98% нейронов, образованных от эксплантов СВЗ *in vitro*, происходили из НСК [39]. В 2000 г. в образцах гиппокампа взрослого человека были обнаружены НСК, способные к пролиферации и дифференцировке *in vitro* [40]. В 2013 г. опубликованы убедительные данные о нейрогенезе в гиппокампе взрослого человека, подтвержденные использованием радиоизотопа углерода  $^{14}\text{C}$ . Было показано, что около 1/3 нейронов гиппокампа обновляются, составляя 1,75% всех нейронов головного мозга в год, что сопоставимо с аналогичными результатами на мышах [41]. В 2018 г. Boldrini с соавт. показали, что нейрогенез у человека сохраняется в течение всей жизни, а объем зубчатой извилины остаётся неизменным до 65-летнего возраста [42]. Seri с соавт. доказали, что клетки СГЗ, экспрессирующие GFAP, имеют характеристики астроцитов, делятся и генерируют новые нейроны в нормальных условиях *in vivo*, а также после химического удаления активно пролиферирующих клеток. Была описана популяция малых клеток СГЗ, названных клетками типа D, которые происходят от астроцитов и могут функционировать как временные предшественники для образования новых нейронов [43]. То есть пролиферация клеток с характеристиками нейроглии [4] может свидетельствовать об обновлении нейронов, так как НСК и нейрональные предшественники имеют характеристики астроглии при электронной и световой микроскопии, а также экспрессируют общие с астроцитами маркеры. Более того, сами астроциты (специфические субпопуляции) у взрослых млекопитающих могут функционировать в качестве первичных нейрональных предшественников или даже НСК [44]. В эксперименте отмечена способность эндимитальных клеток, выстилающих боковые желудочки, в ответ на инсульт, у мышей становиться источниками нейробластов и астроцитов [45]. Полученные данные свидетельствуют в пользу сохранения нейрогенеза у взрослых млекопитающих, в том числе и у человека, как в норме, так и при патологии.

## ПЕРСПЕКТИВЫ ИССЛЕДОВАНИЯ НЕЙРОГЕНЕЗА ЧЕЛОВЕКА

Для изучения нейрогенеза в гиппокампе млекопитающих используются ретровирусные векторы, позволяющие идентифицировать образование новых нейронов и определять их функциональность. Так, в работе van Praag с соавт. был использован вектор, экспрессирующий флуоресцентный белок, маркирующий только делящиеся клетки. В результате было показано, что вновь возникшие клетки в гиппокампе взрослых мышей имеют морфологию и функциональные свойства нейронов [46]. Так как имеется сходство нейрогенеза в гиппокампе человека и грызунов сопоставимого возраста [9], полученные

данные могут служить доказательством пролиферации НСК взрослых людей. Имеется тесная взаимосвязь между вирусами и транспозонами. Предполагается, что ретровирусы произошли в эволюции от LTR-ретроэлементов *Tu3/Gypsy* [47]. В отношении нейрогенеза данное обстоятельство имеет большое значение, так как неокортекс эволюционировал благодаря неавтономному транспозону MER130 [48]. Кроме того, был выявлен феномен обмена нейронами информацией при помощи вирусоподобных частиц с использованием белка Агс, произошедшего в эволюции от ретроэлементов *Tu3/Gypsy* [49].

Транспозоны представляют собой мобильные генетические элементы и подразделяются на два класса: ДНК-транспозоны и ретроэлементы (РЭ). Первые составляют около 3% генома человека и перемещаются с помощью механизма «вырезание и вставка». РЭ функционируют путём «копирования и вставки» и классифицируются на содержащие длинные концевые повторы (LTR) и не содержащие их (non-LTR) [50]. Накопленные в литературе данные позволяют предположить, что транспозоны являются основными координаторами реализации эпигенетической программы онтогенеза [51]. Для головного мозга это разрешает вопрос огромного многообразия фенотипов нейронов в различных его структурах, так как транспозоны способны к неограниченному количеству рекомбинаций генетической информации. Было доказано, например, что благодаря транспозонам возникла V(D)J рекомбинация, подобно которой использование РЭ в клетках нервной системы может обеспечить их бесчисленным разнообразием фенотипов [52]. Кроме того, РЭ оказались основными источниками lncRNA [53, 54] и могут даже непосредственно служить в качестве их генов [55, 56] с тканеспецифическим характером экспрессии. Полученные данные о роли lncRNA в дифференцировке нейронов [36–38] могут отражать сложную систему управления данным процессом при помощи последовательных перемещений транспозонов. Этим можно объяснить выраженный инсерционный мозаицизм геномов нейронов различных структур головного мозга и транспозиционную активность НСК в гиппокампе человека [57], обусловленные необходимыми перемещениями для управления дифференцировкой клеток [58, 59]. Данные процессы могут отражать паттерн регуляторной настройки генома при возникновении новых клеток начиная с первого деления зиготы [60]. Например, согласно результатам секвенирования транскриптома и биоинформационных анализов, было показано, что значительное количество транскриптов в 2-клеточной стадии эмбриогенеза мышей иницируются из LTR-содержащих РЭ. Это говорит о роли транспозонов в регуляции дифференцировкой всех клеток организма [61]. Соответственно, активность РЭ может свидетельствовать о пролиферативном потенциале клеток и служить доказательством наличия нейрогенеза у взрослого человека. Было доказано, например, что LINE-1, относящиеся к non-LTR РЭ, способствуют соматическому мозаицизму нейронов, влияют на формирование сети

головного мозга, приводя к изменениям поведенческих и познавательных функций [50]. Таким образом, перспективным направлением в изучении механизмов дифференцировки различных клеток головного мозга может служить исследование транспозонов и образуемых из их транскриптов lncRNA.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ / ADDITIONAL INFO

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Pereira Fernandes D.P., Bitar M., Jacobs F.M., Barry G. Long Non-Coding RNAs in Neuronal Aging // *Noncoding RNA*. 2018. Vol. 4. pii: E12.
- Гомзаков О.А. Старение мозга и нейротрофическая терапия. М. 2011. 92 с.
- Altman J., Das G.D. Autoradiographic and histological evidence of postnatal hippocampal neurogenesis in rats // *J. Comp. Neurol.* 1965. Vol. 124. P. 319–335.
- Sorrells S.F., Paredes M.F., Cebrian-Silla A., et al. Human hippocampal neurogenesis drops sharply in children to undetectable levels in adults // *Nature*. 2018. Vol. 555. V. 377–381. doi: 10.1038/nature25975
- Dennis C.V., Suh L.S., Rodriguez M.L., et al. Human adult neurogenesis across the ages: An immunohistochemical study // *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 2016. Vol. 42. P. 621–638. doi: 10.1111/nan.12337
- Поленов А.Л. Особенности морфологии нервных клеток гипоталамуса человека // *Докл. АН СССР*. 1951. Т. 80. № 6. С. 945–948.
- Поленов А.Л. О физиологической дегенерации и восстановлении нейросекреторных клеток у сазана и зеркального карпа // *Докл. АН СССР*. 1954. Т. 99. № 14. С. 625–628.
- Четверухин В.К. К вопросу о роли эпандимы преоптической бухты в формировании и физиологической регенерации преоптического ядра у амфибий // *Материалы 1-й Всесоюзной конференции по нейроэндокринологии*. 1974. С. 186–189.
- Knoth R., Singec I., Ditter M., et al. Murine features of neurogenesis in the human hippocampus across the lifespan from 0 to 100 years // *PLoS One*. 2010. Vol. 5. e8809. doi: 10.1371/journal.pone.0008809
- Eriksson P.S., Perfilieva E., Bjork-Eriksson T., et al. Neurogenesis in the adult human hippocampus // *Nat. Med.* 1998. Vol. 4. P. 1313–17. doi: 10.1038/3305
- Reynolds B.A., Weiss S. Generation of neurons and astrocytes from isolated cells of the adult mammalian central nervous system // *Science*. 1992. V. 255. P. 1707–10.
- Александрова М.А., Марей М.В. Стволовые клетки в мозгу млекопитающих и человека: фундаментальные и прикладные аспекты // *Журнал высшей нервной деятельности*. 2015. Т. 65. № 3. С. 271–305.
- Hansen D.V., Lui J.H., Parker P.R., Kriegstein A.R. Neurogenic radial glia in the outer subventricular zone of human neocortex // *Nature*. 2010. Vol. 464. P. 554–561. doi: 10.1038/nature08845
- Lie D.C., Dziejczapolski G., Willhoite A.R., et al. The adult substantia nigra contains progenitor cells with neurogenic potential // *J. Neurosci.* 2002. Vol. 22. P. 6639–49. doi: 10.1523/JNEUROSCI.22-15-06639.2002
- Rojczyk-Golebieska E., Pflasz A., Wierkiewicz R. Hypothalamic subependymal niche: a novel site of the adult neurogenesis // *Cellular and molecular neurobiology*. 2014. V. 34. P. 631–642. doi: 10.1007/s10571-014-0058-5
- Ming G., Song H. Adult Neurogenesis in the Mammalian Brain: Significant Answers and Significant Questions // *Neuron*. 2011. Vol. 70. P. 687–702. doi: 10.1016/j.neuron.2011.05.001
- Katsimpari L., Lledo P.M. Regulation of neurogenesis in the adult and aging brain // *Curr. Opin. Neurobiol.* 2018. V. 53. P. 131–138. doi: 10.1016/j.conb.2018.07.006
- Обухов Д.К., Пущина Е.В., Варакин А.А. Структура пролиферативных зон в ЦНС взрослых позвоночных животных // *Вопросы морфологии XXI века. Выпуск 4*. С. 43–51.
- Гомзаков О.А. Нейрогенез как адаптивная функция мозга. М. 2014. 85 с.
- Luo Y., Coskun V., Liang A., et al. Single-cell transcriptome analyses reveal signals to activate dormant neural stem cells // *Cell*. 2015. V. 161. P. 1175–86. doi: 10.1016/j.cell.2015.04.001
- Amrein I., Dechmann D.K., Winter Y., Lipp H.P. Absent or low rate of adult neurogenesis in the hippocampus of bats (Chiroptera) // *PLoS One*. 2007. Vol. 2. e455. doi: 10.1371/journal.pone.0000455
- Полежаев Л.В. Трансплантация ткани мозга и проблема восстановления функций // *Усп. совр. биол.* 1985. Т. 99. № 1. С. 123–140.
- Chapouton P., Jagasia R., Bally-Cuif L. Adult neurogenesis in non-mammalian vertebrates // *Bioessays*. 2007. V. 29. P. 745–757. doi: 10.1002/bies.20615
- Barbosa J.S., Sanchez-Gonzalez R., Di Giarmo R., et al. Neurodevelopment. Live imaging of adult neural stem cell behavior in the intact and injured zebrafish brain // *Science*. 2015. Vol. 348. № 6236. P. 789–793. doi: 10.1126/science.aaa2729
- Cameron H.A., McKay R.D. Restoring production of hippocampal neurons in old age // *Nat. Neurosci.* 1999. Vol. 2. P. 894–897. doi: 10.1038/13197
- Encians J.M., Vaahtokari A., Enikolopov G. Fluoxetine targets early progenitor cells in the adult brain // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2006. Vol. 103. P. 8233–38. doi: 10.1073/pnas.0601992103

- 27.** Fares J., Bou Diab Z., Nabha S., Fares Y. Neurogenesis in the adult hippocampus: history, regulation, and prospective roles // *Int. J. Neurosci.* 2019. V. 129. P. 598–611. doi: 10.1080/00207454.2018.1545771
- 28.** Engler A., Zhang R., Taylor V. Notch and Neurogenesis // *Adv. Exp. Biol.* 2018. Vol. 1066. P. 223–234. doi: 10.1007/978-3-319-89512-3\_11
- 29.** Zhang R., Engler A., Taylor V. Notch: an interactive player in neurogenesis and disease // *Cell. Tissue Res.* 2018. V. 371. P. 73–89. doi: 10.1007/s00441-017-2641-9
- 30.** Zwamborn R.A.J., Snijders C., An N., et al. Wnt Signaling in the Hippocampus in Relation to Neurogenesis, Neuroplasticity, Stress and Epigenetics // *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* 2018. V. 158. P. 129–157. doi: 10.1016/bs.pmbts.2018.04.005
- 31.** de Miranda A.S., Zhang C.J., Katsumoto A., Teixeira A.L. Hippocampal adult neurogenesis: Does the immune system matter // *J. Neurol. Sci.* 2017. Vol. 372. P. 482–495. doi: 10.1016/j.jns.2016.10.052
- 32.** Butovsky O., Ziv Y., Schwartz A., et al. Microglia activated by IL-4 of IFN-gamma differentially induce neurogenesis and oligodendrogenesis from adult stem/progenitor cells // *Mol. Cell. Neurosci.* 2006. V. 31. P. 149–160. doi: 10.1016/j.mcn.2005.10.006
- 33.** Ziv Y., Ron N., Butovsky O., et al. Immune cells contribute to the maintenance of neurogenesis and spatial learning abilities in adulthood // *Nat. Neurosci.* 2006. V. 9. P. 268–275. doi: 10.1038/nn1629
- 34.** Briggs J.A., Wolvetang E.J., Mattick J.S., et al. Mechanisms of Long Non-coding RNAs in Mammalian Nervous System Development, Plasticity, Disease, and Evolution // *Neuron.* 2015. Vol. 88. P. 861–877. doi: 10.1016/j.neuron.2015.09.045
- 35.** Barry G., Guenewig B., Fung S., et al. Long Non-Coding RNA Expression during Aging in the Human Subependymal Zone // *Front. Neurol.* 2015. Vol. 6. P. 45. doi: 10.3389/fneur.2015.00045
- 36.** Ramos A.D., Diaz A., Nellore A., et al. Integration of genome-wide approaches identifies lncRNAs of adult neural stem cells and their progeny in vivo // *Cell. Stem Cell.* 2013. Vol. 12. P. 616–628. doi: 10.1016/j.stem.2013.03.003
- 37.** Ramos A.D., Andersen R.E., Liu S.J., et al. The long noncoding RNA Pnky regulates neuronal differentiation of embryonic and post-natal neural stem cells // *Cell. Stem Cell.* 2015. Vol. 16. P. 439–447. doi: 10.1016/j.stem.2015.02.007
- 38.** Dong X., Chen K., Cuevas-Diaz Duran R., et al. Comprehensive Identification of Long Non-coding RNAs in Purified Cell Types from the Brain Reveals Functional lncRNA in OPC Fate Determination // *PLoS Genet.* 2015. Vol. 11. e1005669. doi: 10.1371/journal.pgen.1005669
- 39.** Lois C., Alvarez-Buylla A. Proliferating subventricular zone cells in the adult mammalian forebrain can differentiate into neurons and glia // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1993. Vol. 90. P. 2074–77. doi: 10.1073/pnas.90.5.2074
- 40.** Roy N.S., Wang S., Jiang L., et al. In vitro neurogenesis by progenitor cells isolated from the adult human hippocampus // *Nat. Med.* 2000. Vol. 6. P. 271–277. doi: 10.1038/73119
- 41.** Spalding K.L., Bergmann O., Alkass K., et al. Dynamics of hippocampal neurogenesis in adult humans // *Cell.* 2013. Vol. 153. P. 1219–27. doi: 10.1016/j.cell.2013.05.002
- 42.** Boldrini M., Fulmore C.A., Tartt A.N., et al. Human Hippocampal Neurogenesis Persists throughout Aging // *Cell. Stem Cell.* 2018. V. 22. P. 589–599. doi: 10.1016/j.stem.2018.03.015
- 43.** Seri B., Garcia-Verdugo J.M., McEwen B.S., Alvarez-Buylla A. Astrocytes give rise to new neurons in the adult mammalian hippocampus // *J. Neurosci.* 2001. Vol. 21. P. 7153–60. doi: 10.1523/JNEUROSCI.21-18-07153.2001
- 44.** Kriegstein A., Alvarez-Buylla A. The glial nature of embryonic and adult neural stem cells // *Annu. Rev. Neurosci.* 2009. Vol. 32. P. 149–184. doi: 10.1146/annurev.neuro.051508.135600
- 45.** Carlen M., Meletis K., Goritz C., et al. Forebrain ependymal cells are Notch-dependent and generate neuroblasts and astrocytes after stroke // *Nat. Neurosci.* 2009. Vol. 12. P. 259–267. doi: 10.1038/nn.2268
- 46.** van Praag H., Schinder A.F., Christie B.R., et al. Functional neurogenesis in the adult hippocampus // *Nature.* 2002. Vol. 415. P. 1030–34. doi: 10.1038/4151030a
- 47.** Skala A.M. Retroviral DNA Transposition: Themes and Variations // *Microbiol. Sperctr.* 2014. Vol. 2. doi: 10.1128/microbiolspec.MDNA3-0005-2014
- 48.** Notwell J.H., Chung T., Heavner W., Bejerano G. A family of transposable elements co-opted into developmental enhancers in the mouse neocortex // *Nat. Commun.* 2015. Vol. 6. P. 6644. doi: 10.1038/ncomms7644
- 49.** Pastuzyn E.D., Day C.E., Kearns R.B., et al. The Neuronal Gene Arc Encodes a Repurposed Retrotransposon Gag Protein that Mediates Intercellular RNA Transfer // *Cell.* 2018. Vol. 172. P. 275–288. doi: 10.1016/j.cell.2017.12.024
- 50.** Suarez N.A., Macia A., Muotri A.R. LINE-1 retrotransposons in healthy and diseased human brain // *Dev. Neurobiol.* 2018. Vol. 78. P. 434–455. doi: 10.1002/dneu.22567
- 51.** Mustafin R.N., Khusnutdinova E.K. Non-coding parts of genomes as the basis of epigenetic heredity // *Vavilov Journal of Genetics and Breeding.* 2017. Vol. 21. № 6. P. 742–749. doi: 10.18699/10.18699/VJ17.30-o
- 52.** Lapp H.E., Hunter R.G. The dynamic genome: transposons and environmental adaptation in the nervous system // *Epigenomics.* 2016. Vol. 8. P. 237. doi: 10.2217/epi.15.107
- 53.** Johnson R., Guigo R. The RIDL hypothesis: transposable elements as functional domains of long noncoding RNAs // *RNA.* 2014. Vol. 20. P. 959–976. doi: 10.1261/ma.044560.114
- 54.** Kapusta A., Feschotte C. Volatile evolution of long noncoding RNA repertoires: mechanisms and biological implications // *Trends Genet.* 2014. Vol. 30. P. 439–452. doi: 10.1016/j.tig.2014.08.004
- 55.** Honson D.D., Macfarlan T.S. A lncRNA-like Role for LINE1s in Development // *Dev. Cell.* 2018. Vol. 46. P. 132–134. doi: 10.1016/j.devcel.2018.06.022
- 56.** Lu X., Sachs F., Ramsay L., et al. The retrovirus HERVH is a long noncoding RNA required for human embryonic stem cell identity // *Nat. Struct. Mol. Biol.* 2014. Vol. 21. P. 423–425. doi: 10.1038/nsmb.2799
- 57.** Faulkner G.J. Retrotransposons: mobile and mutagenic from conception to death // *FEBS Lett.* 2011. Vol. 585. P. 1589–1594. doi: 10.1016/j.febslet.2011.03.061
- 58.** Kurnosov A.A., Ustyugova S.V., Nazarov V., et al. The evidence for increased L1 activity in the site of human adult brain neurogenesis // *PLoS One.* 2015. Vol. 10. № 2. e0117854. doi: 10.1371/journal.pone.0117854
- 59.** Upton K.R., Gerhardt D.J., Jesuadian J.S., et al. Ubiquitous L1 mosaicism in hippocampal neurons // *Cell.* 2015. Vol. 161. № 2. P. 228–239. doi: 10.1016/j.cell.2015.03.026
- 60.** Gerdes P., Richardson S.R., Mager D.L., Faulkner G.J. Transposable elements in the mammalian embryo: pioneers surviving through stealth and service // *Genome Biology.* 2016. Vol. 17. P. 100. doi: 10.1186/s13059-016-0965-5
- 61.** Macfarlan T.S., Gifford W.D., Driscoll S., et al. ES cell potency fluctuates with endogenous retrovirus activity // *Nature.* 2012. Vol. 487. P. 57–63. doi: 10.1038/nature11244



## REFERENCES

1. Pereira Fernandes DP, Bitar M, Jacobs FM, Barry G. Long Non-Coding RNAs in Neuronal Aging. *Noncoding RNA*. 2018;4:E12.
2. Gornzakov OA. The aging of brain and neurotrophic therapy. M. 2011. 92 p. (In Russ).
3. Altman J, Das GD. Autoradiographic and histological evidence of postnatal hippocampal neurogenesis in rats. *J. Comp. Neurol.* 1965;124:319–335.
4. Sorrells SF, Paredes MF, Cebrian-Silla A, et al. Human hippocampal neurogenesis drops sharply in children to undetectable levels in adults. *Nature*. 2018;555:377–381. doi: 10.1038/nature25975
5. Dennis CV, Suh LS, Rodriguez ML, et al. Human adult neurogenesis across the ages: An immunohistochemical study. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 2016;42:621–638. doi: 10.1111/nan.12337
6. Polenov AL. Morphologic nature of the nerve cell nucleus mammilloinfundibularis of the hypothalamus in man. *Dokl. Akad. Nauk SSSR*. 1951;80(6):945–948. (In Russ).
7. Polenov AL. Physiologic degeneration and restoration of neurosecretory cells of the nucleus praeropticus in carp and Cyprinus carpio. *Dokl. Akad. Nauk SSSR*. 1954;99(4):625–628. (In Russ).
8. Chetverukhin VK. Role of the preoptic recess ependyma in the formation and physiologic regeneration of the nucleus praeropticus in Amphibians. *Materialy 1-y Vsesoyuznoy konferentsii po neyroendokrinologii*. 1974;186–189. (In Russ).
9. Knoth R, Singec I, Ditter M, et al. Murine features of neurogenesis in the human hippocampus across the lifespan from 0 to 100 years. *PLoS One*. 2010;5. e8809. doi: 10.1371/journal.pone.0008809
10. Eriksson PS, Perfilieva E, Bjork-Eriksson T, et al. Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nat. Med.* 1998;4:1313–17. doi: 10.1038/3305
11. Reynolds BA, Weiss S. Generation of neurons and astrocytes from isolated cells of the adult mammalian central nervous system. *Science*. 1992;255:1707–10.
12. Aleksandrova MA, Marey MV. Stem Cells in the Brain of Mammals and Human: Fundamental and Applied Aspects. *Zhurnal vyzshey nervnoy deyatel'nosti*. 2015;65(3):271–305. (In Russ).
13. Hansen DV, Lui JH, Parker PR, Kriegstein AR. Neurogenic radial glia in the outer subventricular zone of human neocortex. *Nature*. 2010;464:554–561. doi: 10.1038/nature08845
14. Lie DC, Dziewczapolski G, Willhoite AR, et al. The adult substantia nigra contains progenitor cells with neurogenic potential. *J. Neurosci.* 2002;22:6639–49. doi: 10.1523/JNEUROSCI.22-15-06639.2002
15. Rojczyk-Golebieska E, Pflasz A, Wiaderkiewicz R. Hypothalamic subependymal niche: a novel site of the adult neurogenesis. *Cellular and molecular neurobiology*. 2014;34:631–642. doi: 10.1007/s10571-014-0058-5
16. Ming G, Song H. Adult Neurogenesis in the Mammalian Brain: Significant Answers and Significant Questions. *Neuron*. 2011;70:687–702. doi: 10.1016/j.neuron.2011.05.001
17. Katsimpardi L, Lledo PM. Regulation of neurogenesis in the adult and aging brain. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2018;53:131–138. doi: 10.1016/j.conb.2018.07.006
18. Obukhov DK, Pushchina EV, Varaksin AA. The structure of proliferative zones in the central nervous system of adult vertebrates. *Voprosy morfologii XXI veka*. 4:43–51. (In Russ).
19. Gornzakov OA. Neurogenesis as an Adaptive Function of Brain. M. 2014. 85 p. (In Russ).
20. Luo Y, Coskun V, Liang A, et al. Single-cell transcriptome analyses reveal signals to activate dormant neural stem cells. *Cell*. 2015;161:1175–86. doi: 10.1016/j.cell.2015.04.001
21. Amrein I, Dechmann DK, Winter Y, Lipp HP. Absent or low rate of adult neurogenesis in the hippocampus of bats (Chiroptera). *PLoS One*. 2007;2:e455. doi: 10.1371/journal.pone.0000455
22. Polezhayev LV. Transplantation of brain tissue and function recovery. *Uspekhi Sovremennoy Biologii*. 1985;99(1):123–140. (In Russ).
23. Chapouton P, Jagasia R, Bally-Cuif L. Adult neurogenesis in non-mammalian vertebrates. *Bioessays*. 2007;29:745–757. doi: 10.1002/bies.20615
24. Barbosa JS, Sanchez-Gonzalez R, Di Giarmo R, et al. Neurodevelopment. Live imaging of adult neural stem cell behavior in the intact and injured zebrafish brain. *Science*. 2015; 348(6236):789–793. doi: 10.1126/science.aaa2729
25. Cameron HA, McKay RD. Restoring production of hippocampal neurons in old age. *Nat. Neurosci.* 1999;2:894–897. doi: 10.1038/13197
26. Encians JM, Vaahtokari A, Enikolopov G. Fluoxetine targets early progenitor cells in the adult brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2006;103:8233–38. doi: 10.1073/pnas.0601992103
27. Fares J, Bou Diab Z, Nabha S, Fares Y. Neurogenesis in the adult hippocampus: history, regulation, and prospective roles. *Int. J. Neurosci.* 2019;129:598–611. doi: 10.1080/00207454.2018.1545771
28. Engler A, Zhang R, Taylor V. Notch and Neurogenesis. *Adv. Exp. Biol.* 2018;1066:223–234. doi: 10.1007/978-3-319-89512-3\_11
29. Zhang R, Engler A, Taylor V. Notch: an interactive player in neurogenesis and disease. *Cell. Tissue Res.* 2018;371:73–89. doi: 10.1007/s00441-017-2641-9
30. Zwamborn RAJ, Snijders C, An N, et al. Wnt Signaling in the Hippocampus in Relation to Neurogenesis, Neuroplasticity, Stress and Epigenetics. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* 2018;158:129–157. doi: 10.1016/bs.pmbts.2018.04.005
31. de Miranda AS, Zhang CJ, Katsumoto A, Teixeira AL. Hippocampal adult neurogenesis: Does the immune system matter. *J. Neurosci.* 2017;37:482–495. doi: 10.1016/j.jns.2016.10.052
32. Butovsky O, Ziv Y, Schwartz A, et al. Microglia activated by IL-4 or IFN-gamma differentially induce neurogenesis and oligodendrogenesis from adult stem/progenitor cells. *Mol. Cell. Neurosci.* 2006;31:149–160. doi: 10.1016/j.mcn.2005.10.006
33. Ziv Y, Ron N, Butovsky O, et al. Immune cells contribute to the maintenance of neurogenesis and spatial learning abilities in adulthood. *Nat. Neurosci.* 2006;9:268–275. doi: 10.1038/nn1629
34. Briggs JA, Wolvetang EJ, Mattick JS, et al. Mechanisms of Long Non-coding RNAs in Mammalian Nervous System Development, Plasticity, Disease, and Evolution. *Neuron*. 2015;88:861–877. doi: 10.1016/j.neuron.2015.09.045
35. Barry G, Guenewig B, Fung S, et al. Long Non-Coding RNA Expression during Aging in the Human Subependymal Zone. *Front. Neurol.* 2015;6:45. doi: 10.3389/fneur.2015.00045
36. Ramos AD, Diaz A, Nellore A, et al. Integration of genome-wide approaches identifies lncRNAs of adult neural stem cells and their progeny in vivo. *Cell. Stem Cell*. 2013;12:616–628. doi: 10.1016/j.stem.2013.03.003
37. Ramos AD, Andersen RE, Liu SJ, et al. The long noncoding RNA Pnky regulates neuronal differentiation of embryonic and postnatal neural stem cells. *Cell. Stem Cell*. 2015;16:439–447. doi: 10.1016/j.stem.2015.02.007

38. Dong X, Chen K, Cuevas-Diaz Duran R, et al. Comprehensive Identification of Long Non-coding RNAs in Purified Cell Types from the Brain Reveals Functional LncRNA in OPC Fate Determination. *PLoS Genet.* 2015;11:e1005669. doi: 10.1371/journal.pgen.1005669
39. Lois C, Alvarez-Buylla A. Proliferating subventricular zone cells in the adult mammalian forebrain can differentiate into neurons and glia. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1993;90:2074–77. doi: 10.1073/pnas.90.5.2074
40. Roy NS, Wang S, Jiang L, et al. In vitro neurogenesis by progenitor cells isolated from the adult human hippocampus. *Nat. Med.* 2000;6:271–277. doi: 10.1038/73119
41. Spalding KL, Bergmann O, Alkass K, et al. Dynamics of hippocampal neurogenesis in adult humans. *Cell.* 2013;153:1219–27. doi: 10.1016/j.cell.2013.05.002
42. Boldrini M, Fulmore CA, Tartt AN, et al. Human Hippocampal Neurogenesis Persists throughout Aging. *Cell. Stem Cell.* 2018;22:589–599. doi: 10.1016/j.stem.2018.03.015
43. Seri B, Garcia-Verdugo JM, McEwen BS, Alvarez-Buylla A. Astrocytes give rise to new neurons in the adult mammalian hippocampus. *J. Neurosci.* 2001;21:7153–60. doi: 10.1523/JNEUROSCI.21-18-07153.2001
44. Kriegstein A, Alvarez-Buylla A. The glial nature of embryonic and adult neural stem cells. *Annu. Rev. Neurosci.* 2009;32:149–184. doi: 10.1146/annurev.neuro.051508.135600
45. Carlen M, Meletis K, Goritz C, et al. Forebrain ependymal cells are Notch-dependent and generate neuroblasts and astrocytes after stroke. *Nat. Neurosci.* 2009;12:259–267. doi: 10.1038/nn.2268
46. van Praag H, Schinder AF, Christie BR, et al. Functional neurogenesis in the adult hippocampus. *Nature.* 2002;415:1030–34. doi: 10.1038/4151030a
47. Skala AM. Retroviral DNA Transposition: Themes and Variations. *Microbiol. Sperctr.* 2014;2. doi: 10.1128/microbiolspec.MDNA3-0005-2014.
48. Notwell JH, Chung T, Heavner W, Bejerano G. A family of transposable elements co-opted into developmental enhancers in the mouse neocortex. *Nat. Commun.* 2015;6:6644. doi: 10.1038/ncomms7644
49. Pastuzyn ED, Day CE, Kearns RB, et al. The Neuronal Gene Arc Encodes a Repurposed Retrotransposon Gag Protein that Mediates Intercellular RNA Transfer. *Cell.* 2018;172:275–288. doi: 10.1016/j.cell.2017.12.024
50. Suarez NA, Macia A, Muotri AR. LINE-1 retrotransposons in healthy and diseased human brain. *Dev. Neurobiol.* 2018;78:434–455. doi: 10.1002/dneu.22567
51. Mustafin RN, Khusnutdinova EK. Non-coding parts of genomes as the basis of epigenetic heredity. *Vavilov Journal of Genetics and Breeding.* 2017;21(6):742–749. doi: 10.18699/10.18699/VJ17.30-o
52. Lapp HE, Hunter RG. The dynamic genome: transposons and environmental adaptation in the nervous system. *Epigenomics.* 2016;8:237. doi: 10.2217/epi.15.107
53. Johnson R, Guigo R. The RIDL hypothesis: transposable elements as functional domains of long noncoding RNAs. *RNA.* 2014;20:959–976. doi: 10.1261/rna.044560.114
54. Kapusta A, Feschotte C. Volatile evolution of long noncoding RNA repertoires: mechanisms and biological implications. *Trends Genet.* 2014;30:439–452. doi: 10.1016/j.tig.2014.08.004
55. Honson DD, Macfarlan TS. A lncRNA-like Role for LINE1s in Development. *Dev. Cell.* 2018;46:132–134. doi: 10.1016/j.devcel.2018.06.022
56. Lu X, Sachs F, Ramsay L, et al. The retrovirus HERVH is a long noncoding RNA required for human embryonic stem cell identity. *Nat. Struct. Mol. Biol.* 2014;21:423–425. doi: 10.1038/nsmb.2799
57. Faulkner GJ. Retrotransposons: mobile and mutagenic from conception to death. *FEBS Lett.* 2011;585:1589–94. doi: 10.1016/j.febslet.2011.03.061
58. Kurnosov AA, Ustyugova SV, Nazarov V, et al. The evidence for increased L1 activity in the site of human adult brain neurogenesis. *PLoS One.* 2015;10(2):e0117854. doi: 10.1371/journal.pone.0117854
59. Upton KR, Gerhardt DJ, Jesuadian JS, et al. Ubiquitous L1 mosaicism in hippocampal neurons. *Cell.* 2015;161(2):228–239. doi: 10.1016/j.cell.2015.03.026
60. Gerdes P, Richardson SR, Mager DL, Faulkner GJ. Transposable elements in the mammalian embryo: pioneers surviving through stealth and service. *Genome Biology.* 2016;17:100. doi: 10.1186/s13059-016-0965-5
61. Macfarlan TS, Gifford WD, Driscoll S, et al. ES cell potency fluctuates with endogenous retrovirus activity. *Nature.* 2012;487:57–63. doi: 10.1038/nature11244

## ОБ АВТОРАХ

\***Мустафин Рустам Наилевич**, к.биол.н.;  
адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4091-382X>;  
eLibrary SPIN: 4810-2534;  
e-mail: ruji79@mail.ru

**Хуснутдинова Эльза Камилевна**, д.биол.н., проф., член-корр.  
РАО, академик АНРБ;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2987-3334>;  
eLibrary SPIN: 7408-9797;  
e-mail: elzakh@mail.ru

## AUTHOR INFO

\***Rustam N. Mustafin**, Cand. Sci. (Biol.);  
address: 3, Lenin Street, Ufa, Russia;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4091-382X>;  
eLibrary SPIN: 4810-2534;  
e-mail: ruji79@mail.ru

**Elza K. Khusnutdinova**, Dr. Sci. (Biol), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Education, Academician of the Academy of Sciences of the Republic of Bashkortostan;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2987-3334>;  
eLibrary SPIN: 7408-9797;  
e-mail: elzakh@mail.ru

\* Автор, ответственный за переписку/corresponding author