

## ОБЗОРЫ

DOI: 10.23868/202104001

**ВКЛАД ТРАНСПОЗОНОВ В ЭПИГЕНЕТИЧЕСКУЮ РЕГУЛЯЦИЮ ЭМБРИОГЕНЕЗА**

Р.Н. Мустафин

*Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия**Поступила: 18.10.2020**Принята к печати: 26.03.2021**Опубликована on-line: 30.03.2021***INVOLVEMENT OF TRANSPOSONS IN EPIGENETIC REGULATION OF EMBRYOGENESIS**

R.N. Mustafin

*Bashkir State Medical University, Ufa 3, Russia*

e-mail: ruji79@mail.ru

Механизмы, управляющие метилированием ДНК и модификациями гистонов в эмбриональном развитии, до сих пор считаются неизвестными, их раскрытие перспективно для развития генетики стволовых клеток. В обзорной статье представлены доказательства того, что драйверами эпигенетических изменений при дифференцировке клеток в их последовательных делениях служат сформированные в эволюции видоспецифические паттерны активаций транспозонов. Это связано с чувствительностью мобильных элементов к воздействиям микроокружения и факторов среды, а также функционированием их процессированных транскриптов в качестве некодирующих РНК. В ходе эволюции от транспозонов произошли многие белок-кодирующие гены, в том числе участвующие в метилировании ДНК и модификации гистонов. Кроме того, мобильные элементы являются ключевыми источниками сайтов связывания с транскрипционными факторами, промоторов, энхансеров, сайленсеров, инсуляторов, а также малых и длинных некодирующих РНК, оказывающих эпигенетическое воздействие на экспрессию генов на транскрипционном и посттранскрипционном уровнях. В ходе эволюции от транспозонов произошли сплайсосомные интроны и компоненты сплайсосомы, альтернативные сайты и регуляторы сплайсинга. Выявление специфических транспозонов, которые служат драйверами стволовых клеток на определенных стадиях, может стать основой для оптимального управления клетками при помощи некодирующих РНК.

**Ключевые слова:** метилирование ДНК, модификации гистонов, некодирующие РНК, стволовые клетки, хроматин, эпигенетическая регуляция.

**Введение**

Рост и развитие многоклеточных эукариот связаны с дифференцировкой стволовых клеток (СК), в геномах которых происходит активация и репрессия специфических генов. При этом теряется полипотентность, а клетки обретают зрелое состояние, экспрессируя характерные для них гены. Данные процессы находятся под контролем эпигенетических факторов, к которым относятся изменения структуры хроматина, модификации гистонов, метилирование ДНК и РНК-интерференция (РНКи) при помощи некодирующих РНК (нкРНК) [1]. СК являются неспециализированными клетками, существующими как в эмбриональном развитии, так и у взрослых организмов [2]. Для зиготы характерно гиперметилирование генома [3] с дальнейшим глобальным деметилированием всей ДНК в первых делениях дробления [4]. В дальнейшем ремоделирование всего эпигенома происходит, начиная с двухклеточной стадии у мыши и восьмиклеточной — у человека. Вначале СК тотипотентны, то есть могут образовывать все эмбриональные и экстрэмбриональные типы клеток. При последующем развитии СК внутренней клеточной массы бластоцисты не могут развиваться в экстрэмбриональные ткани, то есть становятся плюрипотентными [3]. К ним относятся эмбриональные СК (ЭСК). Различают также индуцированные

The systems that control DNA methylation and histone modifications in embryonic development are still considered unknown, although their study is promising for the development of stem cell genetics. This review article is devoted to the description of evidence that the drivers of changes in epigenetic factors of stem cells in their successive divisions are species-specific patterns of activation of transposable elements formed in evolution. These patterns are due to the sensitivity of transposons to the influence of the microenvironment and environmental factors, as well as the functioning of their processed transcripts as noncoding RNAs. A large amount of evidence has been accumulated that many protein-coding genes originate from transposable elements, including those involved in DNA methylation and histone modification. Moreover, transposons are key sources of binding sites for transcription factors, promoters, enhancers, silencers, insulators, as well as small and long non-coding RNAs that have an epigenetic effect on gene expression at the transcriptional and post-transcriptional levels. In evolution, transposons were the sources of origin for spliceosomal introns and components of the spliceosome, alternative sites and regulators of splicing. The identification of specific transposons that serve as drivers of stem cells at certain stages can become the basis for their optimal control using noncoding RNAs.

**Keywords:** DNA methylation, histone modifications, noncoding RNAs, stem cells, chromatin, epigenetic regulation.

плюрипотентные СК (ИПСК), которые искусственно создаются из соматических клеток [2]. В экспериментах при анализе линий ИПСК было показано, что драйверами для специфических изменений эпигенетических факторов при последовательных делениях клеток могут быть транспозоны (TE — transposable elements) [5, 6].

TE составляют не менее 45% всех нуклеотидных последовательностей генома человека [7]. TE — это участки ДНК, способные к перемещению с помощью кодируемых собственными генами белков (автономные TE) или ферментов других TE (неавтономные). По современной классификации (<http://www.girinst.org.gerbase/>) они подразделяются на 2 класса: I — ретроэлементы (РЭ) и II — ДНК-ТЕ. К автономным ретроэлементам, которые перемещаются путем «копирования и вставки», относятся содержащие длинные концевые повторы (long terminal repeats, LTR), такие как ERV (endogenous retroviruses), и не содержащие их (non-LTR) ретроэлементы (например, длинные диспергированные элементы (long interspersed elements, LINE). Неавтономные ретроэлементы — короткие диспергированные повторы (short interspersed elements, SINE) — являются производными функциональных РНК (малых ядерных РНК, рРНК, тРНК). TE II класса подразделяются на ДНК-ТЕ, которые могут перемещаться путем «вырезания и вставки» (например,

*Crypton, TIR*) или по механизму «катящегося кольца» (*Maverick, Helitron*) [8].

Помимо изменения экспрессии генов ТЕ в ИПСК, доказаны закономерная активация ТЕ в ЭСК и их регуляторное влияние на весь процесс развития, начиная с деления зиготы. Например, выявлена транскрипция эндогенных ретровирусов человека К (human endogenous retrovirus K, HERVK) в нормальном эмбриогенезе в клетках эпибласта преимплантационной бластоцисты [9], комплексных ретроэлементов, состоящих из SINE, вариабельных тандемных повторов (variable number of tandem repeats, VNTR) и Alu-элементов SINE-VNTR-Alu (SVA) на стадии морулы [10]. Экспрессия HERVK и SVA отмечена у восьмиклеточного эмбриона человека [9, 10], когда происходит ремоделирование всего эпигенома [3]. Эти изменения могут быть обусловлены сформированными в ходе эволюции закономерностями активации ТЕ, необходимыми для управления работой генов в последовательных клеточных делениях [10].

В ходе дифференцировки СК с образованием трех зародышевых листков, для каждого из них устанавливается характерный паттерн метилирования генома [4], связанный с влиянием специфических ТЕ [3]. Важно отметить, что закономерная активация строго определенных ТЕ является обязательным звеном для правильной пролиферации СК [11]. В экспериментах на двуклеточных эмбрионах мышей показано, что LINE-1 ретроэлементы необходимы для активации глобальной генной экспрессии во время раннего эмбрионального развития [12]. Кроме того, многие промоторы генов, которые активируются у двуклеточных эмбрионов, содержат последовательности ERV мышей, что говорит о роли ретроэлементов в качестве драйверов регуляции СК у плацентарных млекопитающих [11].

Характерным для плюрипотентного состояния является активация промоторов LTR-РЭ. Например, у человека и мыши до 30% тканеспецифических стартовых сайтов транскрипции содержат ТЕ, а в ЭСК экспрессия LTR-РЭ используется для поддержания клеточной идентичности и плюрипотентности [3]. Длинная нкРНК *LincGET* необходима для деления клеток эмбриона мыши на стадии двух клеток. Эта нкРНК взаимодействует с белковыми комплексами фактора связывания энхансера интерлейкина-2 (interleukin enhancer binding factor 2, ILF2), белка, связывающего элементы 1 (far upstream element-binding protein 1, FUBP1), и гетерогенного ядерного рибонуклеопротеина (heterogeneous nuclear ribonucleoproteins, hnRNP), что ведет к активации ретроэлементов ERVK, GLN и MERVL. Данные ретроэлементы необходимы для управления транскрипцией и сплайсингом генов в клетках для дальнейшего деления. Экспериментальное истощение *LincGET* вызывало остановку развития двуклеточного эмбриона с подавлением сигнальных путей митоген-активируемых протеинкиназных каскадов (MAPK), что свидетельствует о ключевой роли ТЕ в качестве драйверов эпигенетической регуляции клеток эмбриона [13].

Процессинг транскриптов LINE-1 ведет к образованию из них функциональных длинных нкРНК, которые регулируют дифференцировку клеток за счет сайленсинга транскрипционного фактора специфического для двуклеточной стадии DUX и взаимодействия с такими белками, как Nucleolin [14]. При дальнейших делениях СК продолжается активация ТЕ, которая не является случайной, а запрограммирована на уровне вида для каждой стадии эмбриогенеза для отдельных клеток во времени и пространстве. Эти закономерности были выявлены еще в 2007 г. при изучении особенностей

экспрессии ЭСК, в которых наблюдалось накопление инсерций LINE-1, подавляющих активность специфических генов, не участвующих в дальнейшей дифференцировке [15]. Сходные результаты были получены и в других исследованиях. В ЭСК человека выявлялась преимущественная транскрипция LINE-1, локализованных внутри белок-кодирующих генов, а также экспрессия Alu-элементов (относятся к SINE) [16]. Закономерная активация строго определенных ретроэлементов, отражающаяся в стадийспецифических и органоспецифических структурных преобразованиях геномов, была выявлена *in vivo* на линии мышей C57BL/6J [17], а также ЭСК приматов (по экспрессии LINE-1) [18]. При определении экспрессии ТЕ в 18 тканях человека было обнаружено тканеспецифическое разобщение активации 62 различных классов ERV, которые оказывали регуляторное влияние на соседние гены [19]. В раннем эмбриональном развитии млекопитающих была доказана активация строго определенных ретроэлементов на линиях ЭСК. По профилю специфичности ТЕ можно определять клеточную идентичность в связи с влиянием ТЕ на экспрессию необходимых для дифференцировки генов [3]. На основании полученных данных можно предположить, что для каждого последующего деления клеток, в зависимости от состава внутриклеточных молекул, факторов микроокружения и влияния факторов среды, происходит запрограммированная активация специфических ТЕ. Это связано с чувствительностью ТЕ к стрессорным воздействиям и изменениям состава внутриклеточных молекул [20], что отражается в регуляторном влиянии на экспрессию необходимых для дальнейшей дифференцировки генов.

Роль ТЕ в качестве драйверов для эпигенетической регуляции работы генома можно объяснить происхождением от ТЕ регуляторных последовательностей нкРНК и белок-кодирующих генов. Последние могут образовываться путем непосредственной доместикации белков ТЕ для нужд хозяев в связи с их способностью взаимодействовать с регуляторными нуклеотидными последовательностями. Этим объясняется образование от ТЕ большого количества генов транскрипционных факторов, таких как *GTF2IRD2*, *ZBED-1*, *-4*, *-5*, *PAX6* [7]. Кроме того, в ходе эволюции от ТЕ произошло большое количество *cis*-регуляторных элементов для соседних генов (сайтов связывания с транскрипционными факторами, промоторов и энхансеров) и инсуляторов [21, 22], т.е. ТЕ служит источником как регуляторных последовательностей, так и молекул, взаимодействующих с ними. Кроме того, транспозоны играют роль в эпигенетической регуляции за счет образования от них генов, участвующих в метилировании и модификациях гистонов [7], а также некодирующих РНК [23–27].

### Взаимосвязь микроРНК с транспозонами в эмбриональном развитии

нкРНК подразделяются на длинные нкРНК и малые нкРНК (к ним относятся микроРНК, siРНК и piРНК) — эпигенетические факторы, регулирующие экспрессию генов в системе РНКи, эволюционное происхождение которой первоначально было связано с защитой геномов эукариот от ТЕ и вирусов, чем можно объяснить непосредственную взаимосвязь нкРНК с транспозонами [28]. Изменение уровней нкРНК при дифференцировке СК хорошо изучено и доказано. Они управляют дифференцировкой СК за счет влияния на экспрессию белок-кодирующих генов [29]. МикроРНК модулируют плюрипотентность СК, осуществляя взаимосвязь с 3'UTR мРНК факторов

плюрипотентности [30]. Например, miR-145 оказывает целевое воздействие на мРНК генов *Klf4*, *Sox2*, *Oct4*, способствуя выходу СК из плюрипотентного состояния. МикроРНК miR-290, -295, -430 участвуют в регуляции генов для дифференцировки СК до стадии бластоцисты; miR-26 — до стадии гастрюлы; miR-302, -427, -430 — до эктодермальных СК; miR-302a — до мезодермальных СК, miR-24, -109, -122, -192 — до эндодермальных СК [28]. Семейство miR-290 влияет на СК за счет влияния на *de novo* метилирование ДНК [30]. Эти закономерности являются отражением регуляторной роли ТЕ, так как гены микроРНК в ходе эволюции образуются от ТЕ, а другие малые нкРНК (siРНК, piРНК) — непосредственно из транскриптов ТЕ [23–27] в связи с их способностью процессироваться как сплайсосомой, так и ферментами РНКи. При воздействии компонентов РНКи образуются малые нкРНК, которые оказывают регуляторное влияние на гены, происходящие от ТЕ в эволюции за счет комплементарности их последовательностей. Процессинг транскриптов ТЕ при помощи сплайсосомы с последующей трансляцией приводит к образованию белков, необходимых для перемещения генов ТЕ в новые локусы генома (транспозаза для ДНК-ТЕ, обратная транскриптаза и интеграза для ретроэлементов).

Доказано, что ТЕ занимают более 2/3 зрелых транскриптов длинных нкРНК (имеют длину более 200 нуклеотидов) и значительную часть их общих последовательностей в геноме (более 30% у человека), что свидетельствует о ключевой роли ТЕ в их возникновении. При этом ТЕ способствуют сигналам, необходимым для биогенеза многих длинных нкРНК, в том числе у человека для более 30000 уникальных сайтов инициации транскрипции, сплайсинга или полиаденилирования [22]. Длинные нкРНК служат важнейшими эпигенетическими факторами в динамической регуляции работы генома во времени и пространстве. Они специфически регулируют транскрипцию за счет взаимодействий с гистонмодифицирующими комплексами, РНК-полимеразой и транскрипционными факторами [31]. Более того, сами ТЕ, такие как LTR-РЭ, могут непосредственно служить в качестве генов длинных нкРНК, отвечающих за идентичность ЭСК [32]. Процессированные транскрипты LINE1 также сами функционируют в качестве длинных нкРНК, которые взаимодействуют со специфическими участками хроматина и регулируют экспрессию генов в раннем эмбриогенезе. Например, при связывании с Nucleolin и кинезин-2-ассоциированным белком (kinesin II associated protein, KAP1), они вызывают активацию генов рибосомальных ДНК (рДНК), а также подавление многих генов двухклеточного эмбриона путем сайленсинга *Dux* [14].

### Влияние транспозонов на модификации ДНК и гистонов

Транспозоны влияют на эпигенетическую регуляцию различными путями. Во-первых, процессированные транскрипты ТЕ могут непосредственно функционировать в качестве длинных нкРНК, оказывающих воздействие на модификации хроматина [32]. Во-вторых, происходящие от ТЕ малые нкРНК вызывают сайленсинг специфических генов на транскрипционном уровне [33]. В-третьих, последовательности ТЕ содержат сайты связывания с транскрипционными факторами, которые, в свою очередь, модифицируют гистоны и ДНК при их взаимодействии с данными локусами [21]. В-четвертых, ТЕ могут оказывать регуляторное воздействие на эпигенетические факторы, влияя на сплайсинг

мРНК генов. Следует отметить, что белок Ppr8 сплайсосомы проявляет значительное сходство с обратной транскриптазой ретроэлементов, что позволяет предположить происхождение его гена путем доместикации ТЕ [34]. Сами сплайсосомные интроны эукариот в эволюции также произошли от интронов группы II, которые относятся к ретроэлементам со свойствами рибозимов и способностью к активной обратной транскрипции [35]. В то же время доказано, что сплайсосома чувствительна к воздействию активированных ТЕ в онтогенезе [36], а сами ТЕ являются источниками сплайсинговых энхансеров, сайленсеров [37, 38] и сингалов альтернативного сплайсинга [39]. К сплайсинговым энхансерам и сайленсерам относятся специфические молекулы РНК из 10 нуклеотидов, которые влияют на использование сайтов сплайсинга за счет взаимодействия с малыми ядерными РНК или регуляторными белками, такими как SR [40]. В регуляции сплайсосомного сплайсинга важную роль также играют длинные нкРНК [41], большинство из которых произошли от ТЕ и взаимосвязаны с ними функционально [22]. Было показано, что ТЕ регулируют сплайсинг мРНК генов при дифференцировке клеток в зависимости от ткани и стадии развития [36].

Помимо перечисленных механизмов управления эпигенетическими факторами, продукты экспрессии ТЕ принимают непосредственное участие в регуляции работы эпигенетических факторов. Этим можно объяснить возникновение в эволюции от ТЕ гена *HIM-17* (модифицирует хроматин) у круглых червей и гена *THAP7* (рекрутирует деацетилазу HDAC3 в специфические сайты генома) у млекопитающих [7]. От ДНК-ТЕ *Harbinger* у растений произошли гены *HDP1* и *HDP2*, белковые продукты которых деметилируют ДНК. Доместикация *Harbinger* выявлена также у дрозофилы, арабидопсиса и млекопитающих, что может быть связано с использованием произошедших от нее генов в эпигенетической регуляции и у этих организмов [42]. LINE1 необходимы для индуцирования глобальной конденсации хроматина. В эксперименте на культуре ЭСК при нокдауне LINE-1 клетки пролиферировали более медленно с повышенной экспрессией множества генов, которые в норме ограничены двухклеточной стадией эмбриогенеза. При этом происходила редукция репрессивных меток H3K9me2 в локусе гена *Dux* с активацией транскрипции его генов-мишеней. Одновременно наблюдались низкие уровни экспрессии генов, вовлеченных в биогенез рибосом и трансляцию со снижением количества РНК по сравнению с контролем [43]. Для генов, содержащих LINE, характерен сайленсинг за счет гиперметилирования промоторов. Находящиеся внутри генов LINE образуют антисмысловые РНК в интронах, вызывая редукцию уровней мРНК генов, в которых они расположены. Антисмысловые РНК вызывают также метилирование, связанных с ними CpG-островков [44]. В то же время, на активность самих ТЕ влияют различные эпигенетические факторы: метилирование ДНК, модификация гистона H3K9me3, посттранскрипционная регуляция при помощи нкРНК, преждевременного полиаденилирования и изолирования РНК в стрессовые гранулы, а также редактирования с использованием аполипопротеина B [45]. Таким образом, ТЕ представляют собой динамические структуры, формирующие в геномах их хозяев взаиморегуляторные системы, обеспечивающие как рост и развитие, так и адаптацию организмов. В частности, было выявлено, что около 13% генов, экспрессирующихся в эндометрии, находятся рядом с умеренно повторяющимися повторами (medium reiterated frequency repeats, MER20), которые являются ДНК-транспозонами. Эти ТЕ стали

источниками энхансеров, репрессоров и инсуляторов, напрямую связывающихся с транскрипционными факторами, необходимыми для беременности, координируя экспрессию генов в ответ на прогестерон и цАМФ, т.е. MER20 способствовали возникновению новой генной регуляторной сети, предназначенной для беременности у плацентарных млекопитающих [46].

### Перспективы исследования роли транспозонов в регуляции стволовых клеток

Помимо влияния на эпигенетическую регуляцию, транспозоны оказывают непосредственное воздействие на белок-кодирующие гены *in cis* и *in trans* [21]. Доказательства регуляторной роли ТЕ в управлении экспрессией генов ИПСК [5, 6] свидетельствуют о потенциале использования ТЕ в регенеративной медицине [2]. Кроме того, микроРНК (miR-200с, -302, -369) могут непосредственно преобразовывать соматические клетки в ИПСК [30]. Значение ТЕ в качестве драйверов для эпигенетической регуляции экспрессии генов СК позволяет определить пути для разработки методов точного контроля СК на разных этапах их дифференцировки. Инструментами для этого могут служить siРНК, а также опосредованная вирусным или ДНК-вектором РНКи [28]. Для этих целей перспективным подходом может стать также определение взаимосвязи экспрессии микроРНК, влияющих на специфические типы СК, на определенные ТЕ, их взаимосвязь с белок-кодирующими генами и другими нкРНК. В настоящее время создана база данных MDTE (<http://bioinf.njnu.edu.cn/MDTE/MDTE.php>) о микроРНК, непосредственно произошедших от ТЕ [27]. Разрабатываются биоинформационные методы анализа происхождения микроРНК, связанных с различными заболеваниями у человека, с использованием базы данных об известных микроРНК miRbase v22.1 (<http://www.mirbase.org>) и о расположении ТЕ в геноме человека — UCSC Genome Browser (<http://genome.ucsc.edu>) [25]. Анализ всего нескольких микроРНК, достоверно участвующих в регуляции СК на самых ранних этапах эмбрионального развития [28], с помощью MDTE показал, что от ТЕ произошли miR-192 (LINE-2) [27]. Новые данные о взаимосвязи микроРНК с транспозонами могут также стать ключом к разработке таргетной терапии злокачественных новообразований. Например, miR-31, экспрессируемая на высоком уровне в ткани опухоли молочной железы [47], произошла от ТЕ [27]. Данная

микроРНК модулирует множество сигнальных путей, включая Prrlr/Stat5, TGF $\beta$ , Wnt/ $\beta$ -catenin, а ее потеря подавляет рост опухоли [47]. Можно предположить, что анализ взаимосвязи ТЕ с микроРНК, играющих роль в регуляции ИПСК, может стать ключом к определению потенциальной туморогенности этих ИПСК, так как ТЕ являются потенциальными стимуляторами геномной нестабильности. В отношении микроРНК, которые могут быть использованы для прогнозирования опухолей и их исхода, используются базы данные, такие как OncoPrint ([www.oncoprint.org](http://www.oncoprint.org)). Анализ этой биоинформационной системы [48] показал, что 94 различных микроРНК, изменяющих экспрессию в злокачественных опухолях, произошли от ТЕ человека. Среди них повышенный уровень характерен для miR-1248, -1249, -1254, -1266, -1269a, -1271, -1293, -1296, -1304, -151a, -1911, -192, -1976, -211, -2114, -2115, -224, -2355, -28, -31, -3117, -3144, -3189, -3194, -3199, -3200, -320b, -320c, -320d, -326, -335, -340, -342, -3664, -3667, -3678, -3680, -3681, -374a, -374b, -378a, -3909, -3912, -3913, -3922, -3923, -3927, -3928, -3934, -421, -450b, -487b, -493, -495, -502, -511, -520d, -545, -548b, -548d, -548e, -548f, -548j, -548k, -548o, -548s, -548v, -548x, -548y, -551a, -552, -570, -576, -577, -581, -582, -584, -616, -625, -652, -664a, -708, -769, -885, -887, -891a, -891b, -942, -95.

### Заключение

Современные литературные данные позволяют прийти к выводу, что первопричиной регулирования изменений эпигенетических факторов при дифференцировке СК, являются транспозоны. В ходе эволюции для каждого вида сформировался специфический состав и распределение ТЕ в геноме, которые используются в качестве драйверов для управления экспрессией генов в последовательных клеточных делениях. ТЕ могут оказывать свое регуляторное влияние на белок-кодирующие гены непосредственно *in cis* и *in trans*, за счет процессинга их транскриптов в нкРНК, а также путем воздействия на сплайсинг. Определение механизмов активации специфических ТЕ для определенных типов СК может стать основой для контроля репрограммирования клеток в регенеративной медицине. В качестве посредников в этих механизмах перспективно использовать малые нкРНК и длинные нкРНК, как происходящие от ТЕ в ходе эволюции, так и образующиеся при процессинге их транскриптов.

### ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]:

- Patel T., Hobert O. Coordinated control of terminal differentiation and restriction of cellular plasticity. *eLife* 2017; 6: e24100.
- Zakrzewski W., Dobrzynski M., Szymonowicz M. et al. Stem cells: past, present, and future. *Stem Cell Res. Ther.* 2019; 10(1): 68.
- Gerdes P., Richardson S.R., Mager D.L. et al. Transposable elements in the mammalian embryo: pioneers surviving through stealth and service. *Genome Biol.* 2016; 17: 100–6.
- Smith Z.D., Chan M.M., Humm K.C. et al. DNA methylation dynamics of the human preimplantation embryo. *Nature* 2014; 511(7511): 611–5.
- Klawitter S., Fuchs N.V., Upton K.R. et al. Reprogramming triggers endogenous L1 and Alu retrotransposition in human induced pluripotent stem cells. *Nat. Commun.* 2016; 7: 10286–91.
- Wissing S., Munoz-Lopez M., Macia A. et al. Reprogramming somatic cells into iPS cell activates LINE-1 retroelement mobility. *Hum. Mol. Genet.* 2012; 21(1): 208–18.
- Alzohairy A.M., Gyulai G., Jansen R.K. et al. Transposable elements domesticated and neofunctionalized by eukaryotic genomes. *Plasmid* 2013; 69: 1–5.
- Мустафин Р.Н., Хуснутдинова Э.К. Роль обратной транскриптазы в возникновении жизни. *Биохимия* 2019; 84(8): 1099–114 [Mustafin R.N., Khusnutdinova E.K. The role of reverse transcriptase in the origin of life. *Biochemistry (Mosc.)* 2019; 84(8): 870–83].
- Grow E.J., Flynn R.A., Shawn L.C. et al. Intrinsic retroviral reactivation in human preimplantation embryos and pluripotent cells. *Nature* 2015; 522(7555): 221–5.
- Gao L., Wu K., Liu Z. et al. Chromatin Accessibility Landscape in Human Early Embryos and Its Association with Evolution. *Cell* 2018; 173: 248–59.
- Macfarlan T.S., Gifford W.D., Driscoll S. et al. ES cell potency fluctuates with endogenous retrovirus activity. *Nature* 2012; 487: 57–63.
- Jachowicz J.W., Bing X., Pontabry J. et al. LINE-1 activation after fertilization regulates global chromatin accessibility in the early mouse embryo. *Nat. Genet.* 2017; 49: 1502–10.
- Wang J., Li X., Wang L. et al. A novel long intergenic noncoding RNA indispensable for the cleavage of mouse two-cell embryos. *EMBO Rep.* 2016; 17: 1452–60.
- Honson D.D., Macfarlan T.S. A lncRNA-like Role for LINE1s in Development. *Dev. Cell* 2018; 46(20): 132–4.
- Garcia-Perez J.L., Marchetto M.C., Muotri A.R. et al. LINE-1 retrotransposition in human embryonic stem cells. *Hum. Mol. Genet.* 2007; 16(13): 1569–77.
- Macia A., Munoz-Lopez M., Cortes J.L. et al. Epigenetic control of retrotransposons expression in human embryonic stem cells. *Mol. Cell Biol.* 2011; 31(2): 300–6.

17. Lee K.H., Yee L., Lim D. et al. Temporal and spatial rearrangements of a repetitive element array on C57BL/6J mouse genome. *Exp. Mol. Pathol.* 2015; 98(3): 439–45.
18. Marchetto M.C., Narvaiza I., Denli A.M. et al. Differential L1 regulation in pluripotent stem cells of humans and apes. *Nature* 2013; 503: 525–9.
19. Pavlicev M., Hiratsuka K., Swaggart K.A. et al. Detecting endogenous retrovirus-driven tissue-specific gene transcription. *Genome Biol. Evol.* 2015; 7: 1082–7.
20. Мустафин Р.Н., Хуснутдинова Э.К. Стресс-индуцированная активация транспозонов в экологическом морфогенезе. *Вавиловский журнал генетики и селекции* 2019; 23(4): 380–9. [Mustafin R.N., Khusnutdinova E.K. The role of transposable elements in the ecological morphogenesis under the influence of stress. *Vavilov journal of genetics and breeding* 2019; 23(4): 380–9].
21. De Souza F.S., Franchini L.F., Rubinstein M. Exaptation of transposable elements into novel cis-regulatory elements: is the evidence always strong. *Mol. Biol. Evol.* 2013; 30: 1239–51.
22. Kapusta A., Kronenberg Z., Lynch V.J. et al. Transposable elements are major contributors to the origin, diversification, and regulation of vertebrate long noncoding RNAs. *PLoS Genet.* 2013; 9: e1003470.
23. Borchert G.M., Holton N.W., Williams J.D. et al. Comprehensive analysis of microRNA genomic loci identifies pervasive repetitive-element origins. *Mobile Genetic Elements* 2011; 1: 8–17.
24. Gim J., Ha H., Ahn K. et al. Genome-Wide Identification and Classification of microRNAs derived from repetitive elements. *Genomic Inform.* 2014; 12: 261–7.
25. Lee H., Huh J., Kim H. Bioinformatics Analysis of Evolution and Human Disease Related Transposable Element-Derived microRNAs. *Life (Basel)* 2020; 10(6): 95.
26. Qin S., Jin P., Zhou X. et al. The Role of Transposable Elements in the Origin and Evolution of MicroRNAs in Human. *PLoS One* 2015; 10(6): e0131365.
27. Wei G., Qin S., Li W. et al. MDTE DB: a database for microRNAs derived from Transposable element. *IEEE/ACM Trans. Comput. Biol. Bioinform.* 2016; 13: 1155–60.
28. Murashov A.K. RNAi and MicroRNA — Mediated Gene Regulation in Stem Cells. *Methods Mol. Biol.* 2017; 1622: 15–25.
29. Ong S., Lee W.H., Kodo K. et al. MicroRNA-mediated regulation of differentiation and transdifferentiation in stem cells. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2015; 88: 3–5.
30. Li N., Long B., Han W. et al. microRNAs: important regulators of stem cells. *Stem Cell Res. Ther.* 2017; 8(1): 110.
31. Long Y., Wang X., Youmans D.T. et al. How do lncRNAs regulate transcription. *Sci. Adv.* 2017; 3: eaao2110.
32. 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: 423–5.
33. Samantarrai D., Dash S., Chhetri B. et al. Genomic and epigenomic cross-talks in the regulatory landscape of miRNAs in breast cancer. *Mol. Cancer Res.* 2013; 11: 315–8.
34. Dlakic M., Mushegian A. Prp8, the Pivotal Protein of the Spliceosomal Catalytic Center, Evolved From a Retroelement — Encoded Reverse Transcriptase. *RNA* 2011; 17(5): 799–808.
35. Novikova O., Belfort M. Mobile Group II Introns as Ancestral Eukaryotic Elements. *Trends Genet.* 2017; 33: 773–83.
36. Dumesic P.A., Madhani H.D. The spliceosome as a transposon sensor. *RNA Biol.* 2013; 10: 1653–60.
37. Lei H., Vorechovsky I. Identification of splicing silencers and enhancers in sense Alus: a role for pseudoacceptors in splice site repression. *Mol. Cell Biol.* 2005; 25(16): 6912–20.
38. Pastor T., Talotti G., Lewandowska M.A. et al. An Alu-derived intronic splicing enhancer facilitates intronic processing and modulates aberrant splicing in ATM. *Nucleic Acids Res.* 2009; 37(21): 7258–67.
39. Schmitz J., Brosius J. Exonization of transposed elements: A challenge and opportunity for evolution. *Biochimie* 2011; 93: 1928–34.
40. Luco R.F., Allo M., Schor I.E. et al. Epigenetics in alternative pre-mRNA splicing. *Cell* 2011; 144(1): 16–26.
41. Johnson R., Guigo R. The RIDL hypothesis: transposable elements as functional domains of long noncoding RNAs. *RNA* 2014; 20: 959–66.
42. Duan C.G., Wang X., Pan L. et al. A pair of transposon-derived proteins function in a histone acetyltransferase complex for active DNA demethylation. *Cell Res.* 2017; 27(2): 226–30.
43. Percharde M., Lin C.J., Yin Y. et al. A LINE1-Nucleolin partnership regulates early development and ESC identity. *Cell* 2018; 174: 391–5.
44. Khowutthitham S., Ngamphiw C., Wanichopparat W. et al. Intragenic long interspersed element-1 sequences promote promoter hypermethylation in lung adenocarcinoma, multiple myeloma and prostate cancer. *Genes and Genomics* 2012; 34(5): 517–8.
45. Lapp H.E., Hunter R.G. The dynamic genome: transposons and environmental adaptation in the nervous system. *Epigenomics* 2016; 8: 237–9.
46. Lynch V.J., Leclerc R.D., May G. et al. Transposon-mediated rewiring of gene regulatory networks contributed to the evolution of pregnancy in mammals. *Nat. Genet.* 2011; 43(11): 1154–9.
47. Lv C., Li F., Li X. et al. MiR-31 promotes mammary stem cell expansion and breast tumorigenesis by suppressing Wnt signaling antagonists. *Nat. Commun.* 2017; 8(1): 1036.
48. Wong N.W., Chen Y., Chen S. et al. OncomiR: and online resource for exploring pan-cancer microRNA dysregulation. *Bioinformatics* 2018; 34: 713–5.