

**ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ПОВЕДЕНИЯ ЖИВОТНЫХ:
ВОСПРИЯТИЕ ВНЕШНИХ СТИМУЛОВ,
ДВИГАТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ, ОБУЧЕНИЕ И ПАМЯТЬ**

УДК 575.164

**ГЕНОМИКА ВЫСШЕЙ НЕРВНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ:
ЭВОЛЮЦИОННАЯ КОНСЕРВАТИВНОСТЬ СИНТЕНИИ БЛОКА ГЕНОВ,
ВОВЛЕКАЕМЫХ В НЕЙРОПАТОЛОГИИ**

© 2025 г. Г. Ю. Косовский, О. И. Скобель*, Т. Т. Глазко

Научно-исследовательский институт пушного звероводства и кролиководства имени В. А. Афанасьева,
Московская область, пос. Родники, Россия

*e-mail: skobelolga@gmail.com

Поступила в редакцию 15.11.2024 г.

После доработки 11.12.2024 г.

Принята к публикации 11.12.2024 г.

Появляется все больше доказательств, что в проявление различных заболеваний может вовлекаться сетевая организация генов, имеющих общие регуляторные элементы, влияющие на их экспрессию. Ранее нами выявлены ассоциированные с нейродегенеративными заболеваниями 12 генов (*kcne2*, *gart*, *tmem50b*, *il10rb*, *ifnar2*, *urb1*, *grik1*, *usp16*, *ltn1*, *cypr1*, *app*, *jam2*), которые несут в интронах продукт рекомбинации между ретротранспозонами LINE1 и BovB с участками гомологии к различным микроРНК и характеризуются высокой эволюционной консервативностью генетического сцепления у млекопитающих, включая утконоса (хромосома 17) и человека (хромосома 21). Для того чтобы выяснить возможные функциональные связи, способствующие сохранению генетического сцепления этих генов, выполнен анализ *in silico* специфических функциональных особенностей их экспрессии. Анализ показал, что белки, кодируемые генами, участвуют в фундаментальных биологических процессах жизнеобеспечения клеток и тесно связаны друг с другом. Так, избыток продукта гена *app* снижает или блокирует процессы возбуждения клеток. Уменьшение возбудимости клеток может, в свою очередь, приводить к угнетению экспрессии генов, кодирующих белки, участвующие в межклеточных взаимодействиях, белковом синтезе, синтезе пуринов, активации клеточного старения, гибели клеток и увеличения активности противовоспалительных процессов. Результаты исследования позволяют предположить, что благодаря этой взаимосвязи, а также присутствию в них одинаковых элементов регуляторной сети, вносящих возможность синхронизированной коррекции их экспрессии, поддерживается тесное сцепление рассмотренных 12 генов в процессе эволюции. Таким образом, изучение синтении генов, тесно связанных с нейропатологиями, может способствовать более глубокому пониманию генетических механизмов регуляции высшей нервной деятельности.

Ключевые слова: нейродегенеративные заболевания, эволюционная консервативность, синтения, блок генов, метаболические пути, регулом

DOI: 10.31857/S0044467725020077

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день появляется все больше доказательств, что в контроль проявления фенотипических признаков вовлекаются не отдельные гены, кодирующие белки, а сетевая организация регуляторных элементов, влияющих на их экспрессию (регулом) (Heng, Heng, 2021; Mercurio et al., 2023; Глазко и др., 2024). Однако особенности и иерархия их организации остаются недостаточно исследованными до сих пор.

Расшифровка перестроек, вовлекаемых в эволюцию хромосом млекопитающих, позволила

выделить эволюционно консервативные по синтении блоки генов (homologous synteny blocks – HSBs) и быстро эволюционирующие (evolutionary breakpoint regions – EBRs). Авторы приходят к выводу, что блоки генов с разной скоростью эволюции в отношении синтении отличаются по функции кодируемых ими белков (Damas et al., 2022). Для блоков HSBs характерна меньшая плотность генов, кодирующих белки, но большая их длина с учетом интронов, а также повышенная представленность генов, вовлеченных в формирование анатомических характеристик и развитие центральной нервной системы,

в отличие от генов блоков EBRs (Damas et al., 2022). В то же время в блоках генов EBRs повышена обогащенность сегментными дупликациями и мобильными генетическими элементами (транспозонами – TE), с высокой частотой встречаемости в эухроматине (компарimente A) и низкой – в топологически ассоциированных доменах хроматина (TAD) по сравнению с блоками генов HSB.

Изучение консервативности межвидовой синтении является важной основой для понимания функциональных и регуляторных особенностей входящих в консервативный синтениальный блок генов и может способствовать дальнейшему прогнозу и влиянию на их экспрессию (Ghiurcuta, Moret, 2014; Simakov et al., 2020). Разработка таких методов требует сравнения организации блоков генов HSB у многих видов (Buckley, Ostrander, 2024).

Ранее в наших исследованиях на примере крупного рогатого скота (*Bos taurus*) выявлено 12 генов (*kcne2, gart, tmem50b, il10rb, ifnar2, urb1, grik1, usp16, ltn1, suyr1, app, jam2*), несущих продукт рекомбинации между двумя подклассами ретротранспозонов (LINE и ERV) с участками гомологии к различным микроРНК и характеризующихся высокой эволюционной консервативностью синтении у представителей различных таксонов (Glazko et al., 2017; Скобель и др., 2017).

У человека блок этих генов локализован на хромосоме 21, трисомия которой приводит к нейродегенеративному заболеванию – синдрому Дауна. По имеющимся литературным данным, 8 из 12 исследуемых генов (*kcne2, gart, tmem50b, ifnar2, usp16, app, jam2, grik1*) ассоциировано с этим синдромом (Villardell et al., 2011), что согласуется с преимущественным включением генов, участвующих в развитии нервной системы, в консервативные по синтении блоки HSB по сравнению с EBR-блоками (Damas et al., 2022). Исследуемые гены ассоциированы с отдельными патологиями нервной системы, например с расстройством поведенческих характеристик (Hirata et al., 2012; Le-Niculescu et al., 2009), болезнью Альцгеймера (Chu et al., 2009; Khondoker et al., 2015; Tatarnikova et al., 2015; Vallino Costassa et al., 2016). В то же время имеются данные об индивидуальной вовлеченности отдельных генов этого блока в онкогенез в других соматических тканях (Cong et al., 2014; Najjari et al., 2013; Kuwahara, 2013; Tanaka et al., 2012; Zhao et al., 2016).

Для того чтобы выяснить возможные функциональные и регуляторные связи, ассоциированные с эволюционной консервативностью синтении 12 генов (*kcne2, gart, tmem50b, il10rb, ifnar2, urb1, grik1, usp16, ltn1, suyr1, app, jam2*), выполнен анализ *in silico* специфических функциональных взаимосвязей их экспрессии.

МЕТОДИКА

Информация о 12 структурных генах (*kcne2, gart, tmem50b, il10rb, ifnar2, urb1, grik1, usp16, ltn1, suyr1, app, jam2*) и их локализации в геномах различных видов получена из международной базы данных GenBank с использованием конструктора расширенного поиска генов (Gene Advanced Search Builder) (Benson et al., 2014). Для построения сети взаимодействия генов использовали базу данных STRING ver. 12.0 на примере человека (*Homo sapiens*), мыши (*Mus musculus*), крупного рогатого скота (*Bos taurus*) и кролика (*Oryctolagus cuniculus*) (Szklarczyk et al., 2023). Анализ функциональных особенностей выполнен с использованием веб-сервиса DAVID (The Database for Annotation, Visualization and Integrated Discovery), с настройками по умолчанию для *Bos taurus* (Sherman et al., 2022). DAVID агрегирует идентификаторы генов/белков и связанное с ними разнородное содержание аннотаций из различных баз данных: GOA, InterPro, KEGG, SMART, UniProt (Kanehisa, Goto, 2000; Letunic et al., 2021; The UniProt Consortium et al., 2023).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Виды, геномы которых содержат 12 структурных генов (*kcne2, gart, tmem50b, il10rb, ifnar2, urb1, grik1, usp16, ltn1, suyr1, app, jam2*) по информации GenBank, представлены в дополнительных материалах.

Наличие 12 структурных генов (*kcne2, gart, tmem50b, il10rb, ifnar2, urb1, grik1, usp16, ltn1, suyr1, app, jam2*) у различных организмов, а также уровень сходства аминокислотной последовательности их белков проанализирован с помощью сервиса STRING (рис. 1).

На рис. 1 видно, что аминокислотные последовательности белков имеют значительное сходство у всех млекопитающих, за исключением генов *suyr1* цистеин-тирозин богатого белка 1 (участвует в транспортировке и деградации белков) и *ifnar2* субъединицы 2 альфа- и бета-рецепторов интерферона, тесно связанных с защитой от вирусных инфекций, что подтверждает данные о том, что врожденные иммунные реакции демонстрируют высокую межвидовую изменчивость (Kelly et al., 2022).

Для лучшего анализа функциональных связей исследуемых структурных генов построены сети межгенных взаимодействий с помощью STRING (рис. 2).

Как видно, разные виды имеют схожие взаимодействия между генами, максимальный уровень надежности присвоен взаимодействию генов субъединицы бета-рецептора интерлейкина 10 и субъединицы 2 альфа- и бета-рецепторов интерферона.

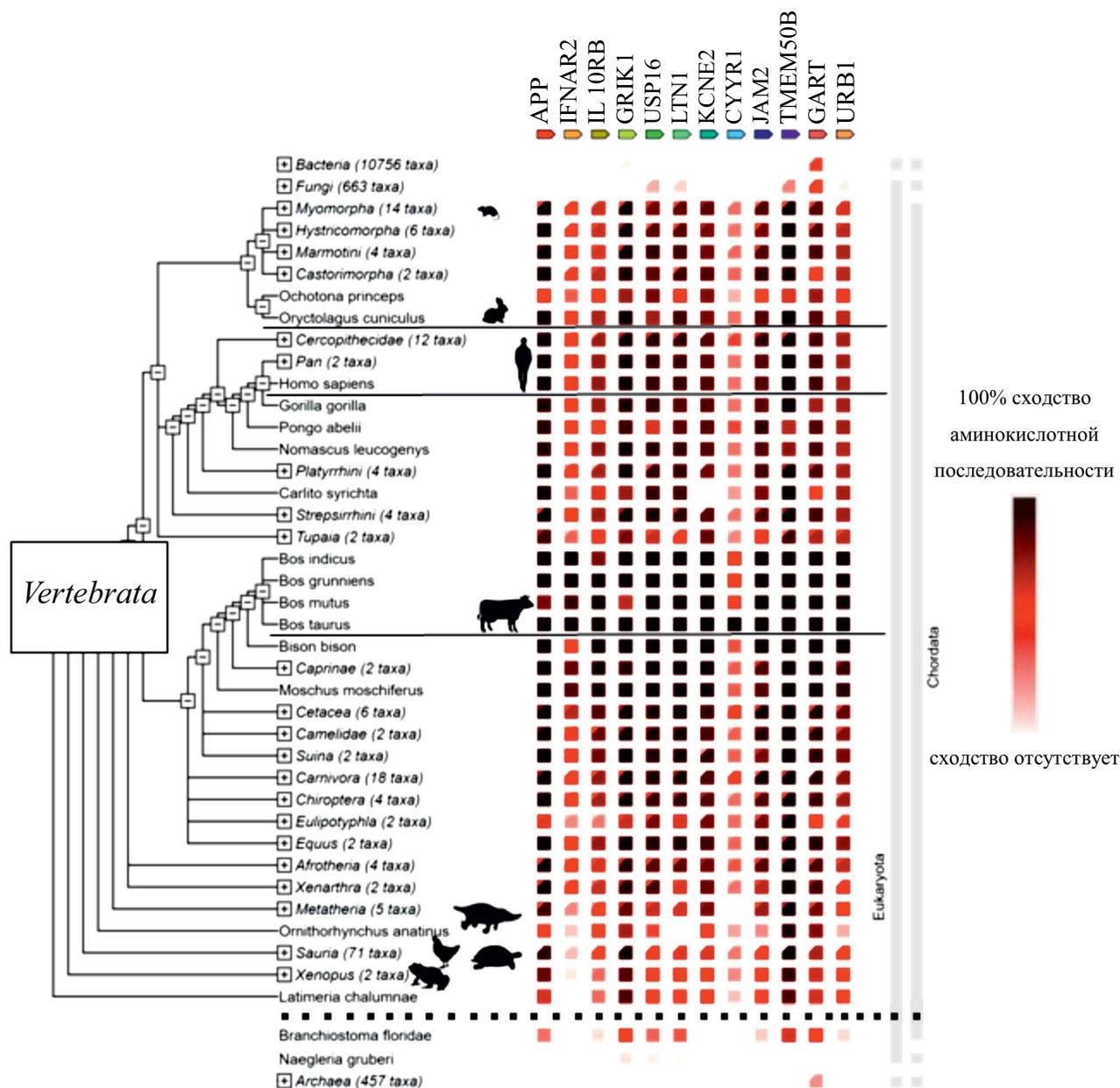


Рис. 1. Сходства аминокислотных последовательностей белков 12 генов у разных видов по отношению к крупному рогатому скоту, по данным STRING.

Fig. 1. Twelve genes protein similarities in different species compared with cattle according to STRING data.

Но представленные различия могут объясняться не столько возможной разной биологической функцией полученной сети, сколько отсутствием аналогичных исследований на разных видах, так как у человека они связаны с медицинскими вопросами, а у крупного рогатого скота — с контролем и повышением продуктивности.

Однако становится понятно, что изучаемые структурные гены являются частью одной сети, чья биологическая значимость нуждается

в дальнейшем исследовании. Для того чтобы выяснить особенности функциональных взаимоотношений между генами, входящими в высоко эволюционно консервативный по синтении блок генов (HSB), дальше рассмотрены связи между метаболическими путями, в которых они функционируют.

Так, тесная функциональная связь выявлена между нарушением возбудимости клеток и белком предшественника амилоида *app*. Показано, что единственный трансмембранный фрагмент С99

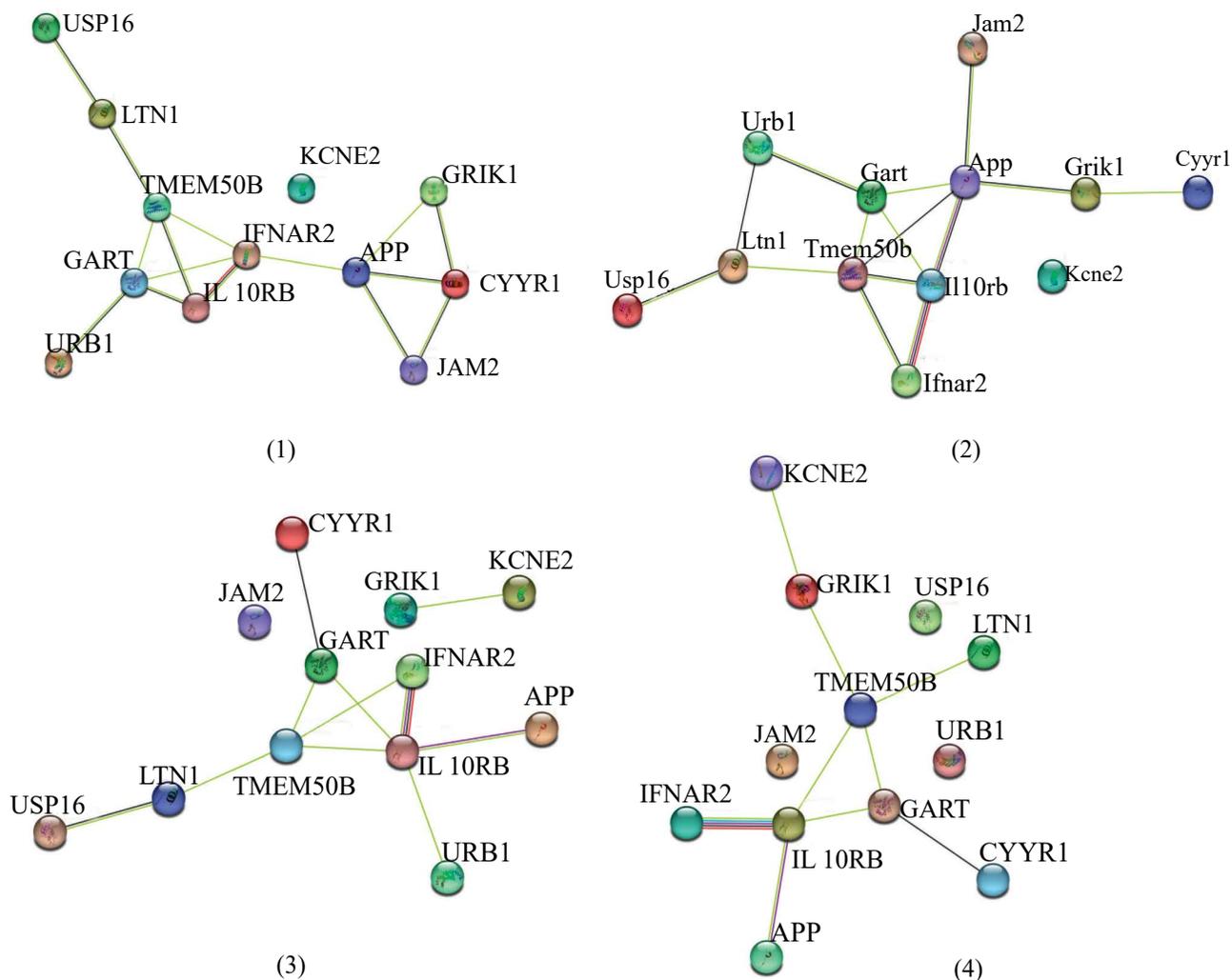


Рис. 2. Белково-белковые взаимодействия 12 структурных генов, согласно базе данных STRING: (1) – у человека; (2) – у мыши; (3) – у крупного рогатого скота; (4) – у кролика. Цвета ребер представляют ассоциации, выявленные из разных источников (бирюзовый: известные взаимодействия – из курируемых баз данных; пурпурный: известные взаимодействия – экспериментально определенные; зеленый: предсказанные взаимодействия – соседство генов; красный: предсказанные взаимодействия – слияния генов; синий: предсказанные взаимодействия – совпадения нуклеотидных последовательностей).

Fig. 2. Protein-protein associations of 12 structural genes, according to STRING database: (1) – in human; (2) – in mouse; (3) – in cattle; (4) – in rabbit. The colors of the edges represent associations identified from different sources (turquoise: known interactions – from curated databases; magenta: known interactions – experimentally determined; green: predicted interactions – gene neighborhood; red: predicted interactions – gene fusions; blue: predicted interactions – gene co-occurrence).

в APP может менять возбудимость клеток за счет регуляции калиевых каналов (Kv). Обнаружено сходство его нуклеотидной последовательности от 10 до 24% с различными субъединицами подсемейства E потенциал-зависимых калиевых каналов, в том числе с субъединицей 2 (KCNE2). Это позволило предположить, что C99 может регулировать Kv-каналы (Manville, Abbott, 2021). Ионы калия формируют мембранные потенциалы, критически определяют возбудимость клеток. Предполагается, что гомеостатическая

пластичность аксональных возбудимых участков, тесно связанная, в частности, с функцией калиевого канала, может играть решающую роль в патофизиологии болезни Альцгеймера, особенно на поздней стадии, когда наблюдается гипоактивация в поведении, что способствует потере памяти и снижению когнитивных способностей (Quintela-López, Lezmy, 2023). То есть продукты этих двух генов (APP и KCNE2) представляют конкурентов в ионном транспорте, необходимом для возбуждения внутриклеточных процессов.

С межклеточными контактами связан ген, кодирующий узловую молекулу адгезии 2, *jam2*, которая локализуется на плотных контактах как эпителиальных, так и эндотелиальных клеток. *Jam2* участвует во взаимодействии с различными типами иммунных клеток и может играть роль в миграции лимфоцитов во вторичные лимфоидные органы. Показано, что мутации белков, содержащих иммуноглобулиноподобные домены и гены, кодирующие белки адгезии нервных клеток (например, JAM2), могут вовлекаться в развитие болезни Альцгеймера (Khondoker et al., 2015). При нейрорепатологическом обследовании пациентов с прогрессирующим снижением когнитивных функций обнаружено дублирование в 21-й хромосоме области, охватывающей 0.59 Мб, содержащей ген, кодирующий JAM2 и некоторые другие гены (Antonell et al., 2012).

В межклеточных взаимодействиях участвует трансмембранный белок 50В, кодируемый геном *tmem50b*, который является внутриклеточным белком эндоплазматического ретикулума и мембраны аппарата Гольджи, вовлекаемых в формирование эндо- и экзосом и межклеточного обмена (Moldrich et al., 2008). Этот ген известен своим проявлением в культивируемых клетках предшественниках нервной системы мыши, в срезах мозжечка взрослых мышей. Иммунореактивность Tmem50b обнаружена в соматических клетках Пуркинье и Гольджи, а также в глиальных отростках Бергмана. Электронная микроскопия подтвердила присутствие Tmem50b на мембранах эндоплазматического ретикулума (ER) и аппарата Гольджи (Moldrich et al., 2008). Обнаружены выраженные отличия экспрессии этого гена у носителей синдрома Дауна по сравнению с эуплоидными особями (Kong et al., 2014; Li et al., 2022).

Цистеин-тирозин богатый белок 1, кодируемый геном *suur1*, участвует в транспортировке и деградации белков (Justice et al., 2017).

Ген, кодирующий листерин E3 убиквитин протеин лигазу 1, *ltn1*, является компонентом комплекса контроля качества рибосом, участвующего в многоосновной замедленной деградации белков (Farhang et al., 2022). Авторы полагают, что белок LTN1 может играть определенную роль в патогенезе различных отклонений в работе олигодендроцитов, нарушая путь контроля качества рибосом (Ribosome-associated quality-control – RQC), влияющий на регуляцию трансляции (Hui et al., 2019).

С нарушением созревания большой субъединицы рибосомы связан продукт гена *Urb1* (Shan et al., 2023). У большинства амниот (млекопитающих, птиц, ящериц и т.д.) ядрышко описывается как имеющее три основных вложенных слоя, два из которых теперь называются фазами. В его основе лежат модули, содержащие фибриллярный центр (FC), окруженный плотным

фибрилярным компонентом (DFC). Транскрипция с помощью РНК-полимеразы I (Pol I) происходит на границе раздела FC/DFC, при этом зарождающаяся рибосомальная РНК-предшественница (пре-рРНК) проникает в DFC. Возникающие транскрипты ко-транскрипционно связываются с факторами сборки и рибосомными белками, образуя рибосомальные субъединицы-предшественники в рамках одного большого массива гранул – гранулированный компонент (GC). Эти три основных субкомпартамента заключены в компактный перинуклеолярный хроматин, его оболочка (PC) очевидна при просвечивающей электронной микроскопии. Идентифицировали 12 белков, которые обогащены по направлению к периферии плотного фибриллярного компонента (PDFC). Среди этих белков биогенез «большой» рибосомы 1 (URB1) представляет собой статический ядрышковый белок, который обеспечивает закрепление и сворачивание 3'-концевой пре-рРНК для распознавания малой ядрышковой РНК U8 и последующего удаления 3'-внешнего транскрибируемого спейсера (ETS) на границе плотного фибриллярного компонента и PDFC. Истощение URB1 приводит к нарушению PDFC, неконтролируемому перемещению пре-рРНК, изменению конформации пре-рРНК и сохранению 3'-ЭТС. Эти aberrантные промежуточные звенья пре-рРНК, присоединенные к 3' ETS, активируют экзосомозависимый ядрышковый контроль, что приводит к снижению выработки 28S рРНК (Shan et al., 2023).

Клетки с дефицитом URB1 показали значительное накопление пре-рРНК, сохранивших сегмент 3'-внешнего транскрибируемого спейсера (3'-ETS), что приводит к серьезному нарушению выработки зрелой крупной рибосомальной субъединицы рРНК. Пре-рРНК URB1, U8 и 3'-ETS колокализуются в интактном PDFC (URB1 необходим для целостности PDFC). Дефицит U8 приводит к тяжелым заболеваниям головного мозга: синдрому Лабрюна, или лейкоэнцефалопатии с кальцификацией и кистами (LCC). У рыб URB1 связан с аномальным эмбриогенезом на ранних стадиях, включая дефекты черепно-лицевого морфогенеза, и некоторыми фенотипами, наблюдаемыми в рыбной модели LCC. У мышей с дефицитом URB1 отмечена задержка эмбрионального развития (Lafontaine, 2023).

Gart выявлен в группе ключевых генов биосинтеза пуринов (Geryk et al., 2020). *Gart* и глутамин (предшественник глутамата) являются частью пути биосинтеза пуринов, имеющего решающее значение для синтеза мРНК и репликации ДНК (Cipolletti et al., 2023). В то же время *gart* входит в группу пяти ключевых генов, изменения экспрессии которых тесно связаны с нейродегенеративными заболеваниями и контролируются элементами регуляторных

сетей (lncRNA – MIR99AHG, PLCB4, SNHG14, GIGYF2, одной circRNA – hsa_circ_0061697, тремя микроРНК – hsa-miR-548b-5p, miR-730-5p и hsa-miR-548i). Эти РНК, независимо от того, расположены они на 21-й хромосоме или нет, взаимодействуют друг с другом и могут активировать сигнальные пути PI3K/Akt/mTOR и Wnt, которые вовлекаются в образование аутофагосом и гиперфосфорилирование tau (МАРТ – белок, участвующий, в частности, в стабилизации микротрубочек аксонов) (Chisholm, Hunter, 2024; Zhao et al., 2024). Предполагается, что это вносит свой вклад в неблагоприятные последствия трисомии хромосомы 21 у человека.

Подавление убиквитин-специфической пептидазы 16 (ген *usp16*) устраняет дефекты клеточной пролиферации и старения (Adorno et al., 2013). USP16 деубиквитинирует H2A, наиболее распространенный убиквитинированный белок хроматина млекопитающих, моноубиквитинированная форма которого связана с контролем транскрипции с помощью BMI1 (компонента комплекса Polycomb group/PRC1). Учитывая роль BMI1 в регуляции пролиферации и старения клеток посредством воздействия на CDKN2a (Cyclin Dependent Kinase Inhibitor 2A – ингибитор клеточного деления), авторы сравнивают старение фибробластов у мышей – модели синдрома Дауна с контролем. Обнаружено, что фибробласты модельных мышей демонстрируют ускоренное старение и сопутствующее увеличение экспрессии p16INK4a и p19ARF, двух биомаркеров старения, кодируемых CDKN2a. Подавление CDKN2a или USP16 значительно снижает уровни p16INK4a и p19ARF и устраняет дефекты клеточной пролиферации и старения. Принимая во внимание влияние увеличения дозы *Usp16* на самообновление и старение стволовых клеток, можно полагать, что эти данные указывают на то, что существует общий механизм, управляющий снижением воспроизводства стволовых клеток при синдроме Дауна посредством дозозависимого механизма деубиквитинирования продуктом гена USP16 белков в метаболическом пути H2A-Bmi/PRC1-CDKN2a (Adorno et al., 2013).

При использовании мышинной модели Альцгеймера и эмбриональных стволовых клеток человека, содержащих мутантный белок – предшественник амилоида, показано, что внутренняя дисфункция клеток – предшественников нервной системы (NPC) предшествует распространенному воспалению и патологии амилоидных бляшек, что делает ее самым ранним дефектом в развитии заболевания. Обнаружено, что обращение нарушенного самообновления NPC путем снижения экспрессии USP16 – модификатора гистонов и критического физиологического антагониста репрессорного комплекса 1 Polycomb – может

предотвратить последующие когнитивные дефекты и уменьшить астроглиоз *in vivo*. Снижение уровня USP16 привело к снижению экспрессии гена старения *Cdkn2a* и уменьшило aberrантную регуляцию костного морфогенетического сигнального пути (BMP) (Reinitz et al., 2022).

Чрезмерное накопление глутамата во внеклеточной жидкости может вызвать токсическое перевозбуждение клеток (эксайтотоксичность) (McMullan et al., 2012). Субъединица 1-го типа каинатного рецептора глутамат-ионотропного рецептора (GRIK1) необходима для функционирования мозга и вовлечена во многие психические и неврологические заболевания. Обнаружены высокий уровень экспрессии *grik1* в клетках глиобластомы, а также определенная связь между экспрессией этого гена и прогнозом развития опухоли, предлагается даже использовать этот показатель в качестве диагностического маркера. Так, показано, что подавление экспрессии этого гена способствует снижению темпов клеточного деления (Hou et al., 2024).

Аминокислота глутамат, которая синтезируется из глутамина, является наиболее распространенным нейромедиатором возбуждения в мозге млекопитающих. Исследования на животных указывают на тесную взаимосвязь между глутаматом и глутатионом (трипептид глутамилцистеинглицин) в микроглии. Синтез глутатиона напрямую связан с поглощением глутамата микроглией и высвобождением глутаматных метаболитов. Одним из механизмов, приводящих к необратимому повреждению тканей ЦНС, является острое или хроническое высвобождение высоких уровней эндогенного нейромедиатора – глутамата из микроглии при ее активации. Чрезмерное накопление глутамата во внеклеточной жидкости может вызвать токсическое перевозбуждение клеток: эксайтотоксичность. Эксайтотоксичность может вызывать повреждение тканей ЦНС, часто прогрессирующее по своей природе, и является серьезным длительным изнурительным осложнением, связанным с нейровоспалением. Подавляющее большинство нейротоксичности, проявляемой активированной микроглией *in vitro*, зависит от высвобождения ею глутамата через систему Xc-транспортера (McMullan et al., 2012). Xc – это транспортный белок с обязательным обменом, который вытесняет глутамат и импортирует цистин (Cys)₂ через плазматическую мембрану. При активации микроглия вырабатывает большое количество супероксида, который поглощает главный антиоксидант клетки – глутатион. Для производства глутатиона требуется цистин (Cys), который создает накопление Cys, подавляемое импортом (Cys)₂. Поскольку Xc является основным медиатором импорта (Cys)₂, микроглия выбрасывает глутамат во внеклеточное пространство и подавляет поглощение глутамата

астроцитами, что является ключевым этапом в утилизации глутамата (Gajewski, Barger, 2023). Это потенциально создает порочный круг, приводящий к повреждению свободными радикалами, если только глутаматергическая передача не связана с повышением уровня глутатиона.

К настоящему времени описано множество функций глутамата. Клонированы как ионотропные (управляемые лигандом ионные каналы, меняющие проводимость мембран нейронов), так и метаболитные (рецепторы, связанные с G-белком) глутаматные рецепторы (Dingledine, Conn, 2000). Учитывая сходство нуклеотидных и аминокислотных последовательностей, идентифицировано по меньшей мере шесть семейств генов, кодирующих ионотропные глутаматные рецепторы, а также три семейства NMDA-рецепторов, два семейства КА-рецепторов и одно семейство AMPA-рецепторов (Lipsky, Goldman, 2003). Области мозга, участвующие в обучении и запоминании, содержат *GluK1*, субъединицу гена каинатного типа глутаматного ионотропного рецептора (*GRIK1*) (Chatterjee et al., 2022). Предполагается, что некоторые мутации в данном гене снижают не столько эти функции, сколько их возможность отвечать на сигналы окружающей среды.

Накопленные данные свидетельствуют о том, что ген, кодирующий субъединицу 1 ионотропного каинатного рецептора глутамата, *grik1*, кроме всего прочего, может вовлекаться в окислительный стресс при развитии нейродегенеративных заболеваний.

С воспалительными реакциями связаны гены, кодирующие белки, участвующие в выборе цитокинов: *ifnar2*, субъединицы 2 альфа- и бета-рецепторов интерферона, и *il10rb*, субъединица бета-рецептора интерлейкина 10 (Staugenghi et al., 2024; Wu et al., 2024). Получены данные, свидетельствующие о том, что синдром Дауна (СД) – это сложное хромосомное заболевание, которое рассматривается как генетически обусловленная форма болезни Альцгеймера (БА).

Поддержание гомеостаза холестерина в мозге имеет важное значение для функционирования и развития мозга, а нарушение его регуляции связано с нейровоспалением при БА и окислительным повреждением (Staugenghi et al., 2024). Дисбаланс холестерина в мозге, вероятно, также возникает при СД, сопровождаемая преждевременной нейродегенерацией, подобной БА. Анализ экспрессии генов, кодирующих ключевые ферменты, участвующие в метаболизме холестерина, а также уровни холестерина, его основных предшественников и продуктов его метаболизма (т.е. оксистеролов) в головном мозге мышшиной модели Ts2Cje (Ts2, трисомия хромосомы 16), свидетельствует о том, что у мышей Ts2 по сравнению с эуплоидными мышшами снижена регуляция транскрипции генов, кодирующих ферменты 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктазу

и 24-дегидрохолестеринредуктазу, которые первоначально считались индикаторами БА, и, как следствие, наблюдается снижение общего уровня холестерина. Более того, экспрессия генов, кодирующих ферменты, ответственные за окисление холестерина в мозге, и количество образующихся оксистеролов были изменены в мозге мышей Ts2, а уровни продуктов самоокисления холестерина были повышены, что свидетельствует об обострении церебрального окислительного стресса. Наблюдается также усиленная воспалительная реакция у мышей Ts2, что подчеркивалось увеличением регуляции транскрипции генов, кодирующих α -интерферон и интерлейкин-6 – два цитокина, синтез которых повышен в головном мозге пациентов с БА. В целом эти результаты свидетельствуют о том, что при СД и БА в мозге наблюдаются общие нарушения цикла холестерина и измененные уровни оксистерола, которые могут способствовать окислительным и воспалительным процессам, связанным с обоими заболеваниями (Wu et al., 2024).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Анализ данных показал, что белки, кодируемые генами *kcne2*, *gart*, *tmem50b*, *il10rb*, *ifnar2*, *urb1*, *grik1*, *usp16*, *ltn1*, *cypr1*, *app*, *jam2*, участвуют в фундаментальных биологических процессах жизнеобеспечения клеток, таких как ионная возбудимость клеток (калиевые каналы), межклеточные взаимодействия, белковый синтез, пуриновый синтез, воспалительные и антиоксидантные процессы, и они тесно связаны друг с другом (рис. 3).

Последовательность взаимодействия можно представить следующим образом: в связи с определенной гомологией аминокислотной последовательности продукт гена *app*, аномальный процессинг единственного трансмембранного фрагмента С99 в APP, способствует образованию амилоидных бляшек при БА. Как упоминалось выше, нуклеотидные последовательности, кодирующие домен С99, демонстрируют 24%-ю идентичность с β -субъединицей калиевого канала (Kv – Potassium Voltage-Gated Channel), KCNE1. Следует подчеркнуть, что это сопоставимо со сходством нуклеотидных последовательностей, кодирующих две субъединицы, KCNE1 и KCNE2-5 (21–30%), что и позволяет предположить участие С99 в регуляции Kv-каналов (Manville, Abbott, 2021). Изоформа С99 избирательно ингибирует (на 30–80%) активность ряда Kv-каналов. Таким образом, избыток продукта гена *app* снижает или блокирует процессы возбуждения клеток. Уменьшение возбудимости клеток при избытке продукта *app* может приводить к угнетению экспрессии генов, кодирующих белки, участвующие в межклеточных взаимодействиях, белковом синтезе, синтезе пуринов, активации клеточного старения, гибели

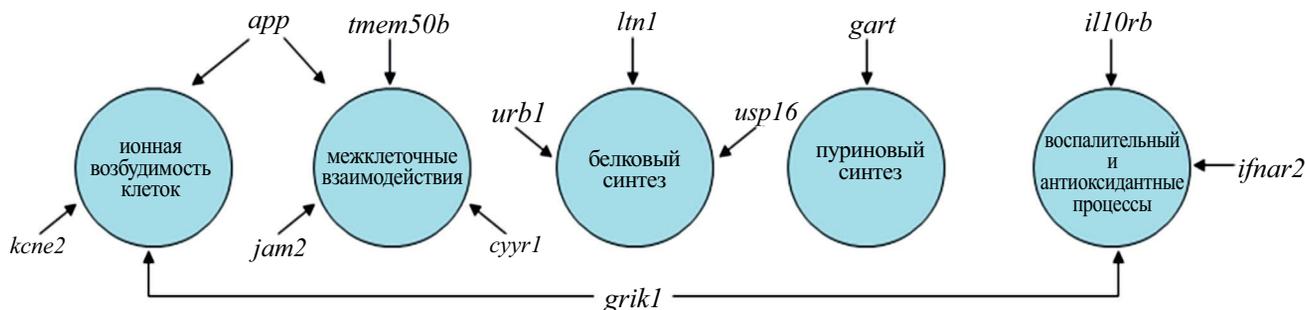


Рис. 3. Фундаментальные биологические процессы жизнеобеспечения клеток, в которых участвуют белки 12 структурных генов (*kcne2*, *gart*, *tmem50b*, *il10rb*, *ifnar2*, *urb1*, *grik1*, *usp16*, *ltn1*, *cyr1*, *app*, *jam2*).

Fig. 3. Fundamental biological processes of cellular life support in which proteins of 12 structural genes (*kcne2*, *gart*, *tmem50b*, *il10rb*, *ifnar2*, *urb1*, *grik1*, *usp16*, *ltn1*, *cyr1*, *app*, *jam2*) are involved.

клеток и увеличении активности противовоспалительных процессов (рис. 3). Важно подчеркнуть, что это предположение усиливается еще и тем, что все эти гены несут высоко гомологичную последовательность продукта рекомбинации LINE – ERV, включающего одинаковые элементы регуляторной сети – определенную микроРНК (Скобель et al., 2017). Из этого следует, что все эти эволюционно консервативные по синтении гены (HSB) тесно связаны друг с другом не столько в связи с принадлежностью к контролю развития нервной системы, сколько с наличием последовательностей, кодирующих один и тот же элемент регуляции экспрессии генов, в частности микроРНК (Скобель et al., 2017). Это не исключает присутствия в них других элементов регулома. Так, например, ген *cyr1* входит в группу ключевых генов (как один из генов-концентраторов определенного модуля), дифференцирующих чувствительные и нечувствительные к эстрогенам опухоли молочной железы, причем оказывается, что такая дифференцировка совпадает с относительно повышенной васкуляризацией первой группы по сравнению со второй (McKenzie et al., 2016). В других работах показано, что *CYR1* входит в группу биомаркеров в периферической крови новорожденных с бронхолегочной дисплазией, каждый из которых регулируется своими факторами регуляции транскрипции и микроРНК (Luo et al., 2024). То есть функция этого гена зависит от большого количества элементов регуляторных сетей, вписывающих его в иные регуляторные сети.

Если рассматривать роль указанных генов в функционировании центральной нервной системы у крупного рогатого скота, в геноме которого нами был первоначально обнаружен указанный блок генов, то генетическая основа этих процессов остается недостаточно изученной (Eusebi et al., 2021). Тем не менее известно, что у пород крупного рогатого скота различаются свойства нервных

процессов в зависимости от их направления продуктивности. Так, у молочных пород процесс возбуждения преобладает над торможением, у мясных пород наблюдается определенный баланс между ними, в чем могут играть роль и проблемы активности калиевых каналов возбуждения (Кушнир, 1979). В последнее время начали появляться исследования, направленные на изучение темперамента животного, поскольку он связан с повышением продуктивности и благополучием животных. В работе Шена и соавторов *app* выявлен в качестве гена-кандидата, способствующего модулированию когнитивных процессов у крупного рогатого скота (Shen et al., 2022).

Указанная группа тесно сцепленных генов обнаружена на хромосоме 31 у серого мышинного лемура (*Microcebus murinus*), одного из самых распространенных аборигенных мелких млекопитающих Мадагаскара (Ho et al., 2021). Важно отметить, что серый мышинный лемур (*Microcebus murinus*) предлагается в качестве потенциальной модели в связи с его поведенческими особенностями для раскрытия механизмов, лежащих в основе деменции, и разработки новых терапевтических средств для предотвращения возраст-ассоциированного когнитивного снижения (Pifferi et al., 2019).

Следует отметить, что моделью для изучения трисомии хромосомы 21 человека, лежащей в основе синдрома Дауна, является трисомия хромосомы 16 у домовых мыши (лабораторной линии мышей), в которую также включен указанный блок тесно сцепленных генов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выполненный анализ функциональных взаимосвязей между продуктами генов, входящих в эволюционно высококонсервативный по синтении блок, позволяет предполагать, что именно

взаимосвязями между изменениями ионного возбуждения клеток, межклеточных взаимодействий, старением и деградацией клеток может объясняться их эволюционно консервативное генетическое сцепление. В эволюционной консервативности синтении генов (*kcne2*, *gart*, *tmem50b*, *il10rb*, *ifnar2*, *urb1*, *grik1*, *usp16*, *ltn1*, *cyur1*, *app*, *jam2*) может принимать участие наличие в них одинаковых элементов регуляторной сети, в частности микроРНК, вносящих возможность синхронизированного изменения их экспрессии. Индивидуальная вовлеченность этих генов в формирование модулей функционально связанных генов в других соматических тканях по отношению к клеткам неврогенного происхождения свидетельствует о сложной иерархии регуляторных элементов и в то же время о наличии базового регуляторного элемента, объединяющего группу генов в эволюционно консервативный по синтении блок. Следует отметить, что представления об избыточности транспозонов в быстро эволюционирующих по синтении блоках генов (EBRs, (Damas et al., 2022)), по-видимому, не относятся к продуктам их рекомбинации, обогащенным элементами регуляторных последовательностей.

Таким образом, дальнейшее изучение синтении генов, ассоциированных с различными нейропатологиями, может способствовать не только лучшему пониманию генетических механизмов, лежащих в основе этих заболеваний, но и подбору оптимального модельного организма для их более глубокого изучения и выбора методов возможной коррекции.

ВКЛАД АВТОРОВ

Авторы внесли равный вклад в создание настоящей статьи.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Исследование поддержано Министерством науки и высшего образования Российской Федерации.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит описания каких-либо исследований с участием людей или животных в качестве объектов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Дополнительные материалы содержат информацию о видах, в которых встречается синтения 12 генов. См.: <https://jvnd.ru/supplemental-materials/>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Глазко В.И., Косовский Г.Ю., Глазко Т.Т. О гено- и геноцентричности фундаментальных биологических систем: микроорганизмы, растения, животные (обзор). *Сельскохозяйственная биология*. 2024. 59(3): 426–445.
- Кушнир А.В. Физиология холодоустойчивости крупного рогатого скота. Владивосток. 1979. 144 с.
- Скобель О.И., Глазко В.И., Косовский Г.Ю., Глазко Т.Т. Рекомбинации между мобильными генетическими элементами как источник микроРНК. *Известия Тимирязевской сельскохозяйственной академии*. 2017. 4: 70–98.
- Adorno M., Sikandar S., Mitra S.S., Kuo A., Nicolis Di Robilant B., Haro-Acosta V., Ouadah Y., Quarta M., Rodriguez J., Qian D., Reddy V.M., Cheshier S., Garner C.C., Clarke M.F. *Usp16* contributes to somatic stem-cell defects in Down's syndrome. *Nature*. 2013. 501(7467): 380–384.
- Antonell A., Gelpi E., Sánchez-Valle R., Martínez R., Molinuevo J.L., Lladó A. Breakpoint Sequence Analysis of an $A\beta$ PP Locus Duplication Associated with Autosomal Dominant Alzheimer's Disease and Severe Cerebral Amyloid Angiopathy. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2012. 28(2): 303–308.
- Benson D.A., Clark K., Karsch-Mizrachi I., Lipman D.J., Ostell J., Sayers E.W. GenBank. *Nucleic Acids Research*. 2014. 42(Database issue): D32–D37.
- Buckley R.M., Ostrander E.A. Large-scale genomic analysis of the domestic dog informs biological discovery. *Genome Research*. 2024. 34(6): 811–821.
- Chatterjee M., Saha S., Dutta N., Sinha S., Mukhopadhyay K. Kainate receptor subunit 1 (GRIK1) risk variants and GRIK1 deficiency were detected in the Indian ADHD probands. *Scientific Reports*. 2022. 12(1): 18449.
- Chisholm T.S., Hunter C.A. A closer look at amyloid ligands, and what they tell us about protein aggregates. *Chemical Society Reviews*. 2024. 53(3): 1354–1374.
- Chu J., Hong N.A., Masuda C.A., Jenkins B.V., Nelms K.A., Goodnow C.C., Glynn R.J., Wu H., Masliah E., Joazeiro C.A., Kay S.A. A mouse forward genetics screen identifies LISTERIN as an E3 ubiquitin ligase involved in neurodegeneration. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2009. 106(7): 2097–2103.
- Cipolletti M., Leone S., Bartoloni S., Acconcia F. A functional genetic screen for metabolic proteins unveils GART and the de novo purine biosynthetic pathway as novel targets for the treatment of luminal A ER α expressing primary and metastatic invasive

- ductal carcinoma. *Frontiers in Endocrinology*. 2023. 14: 1129162.
- Cong X., Lu C., Huang X., Yang D., Cui X., Cai J., Lv L., He S., Zhang Y., Ni R. Increased expression of glycineamide ribonucleotide transformylase is associated with a poor prognosis in hepatocellular carcinoma, and it promotes liver cancer cell proliferation. *Human Pathology*. 2014. 45(7): 1370–1378.
- Damas J., Corbo M., Kim J., Turner-Maier J., Farré M., Larkin D.M., Ryder O.A., Steiner C., Houck M.L., Hall S., Shiue L., Thomas S., Swale T., Daly M., Korlach J., Uliano-Silva M., Mazzoni C.J., Birren B.W., Genereux D.P., Johnson J., Zoonomia Consortium, Lewin H.A. Evolution of the ancestral mammalian karyotype and syntenic regions. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2022. 119(40): e2209139119.
- Dingledine R., Conn P.J. Peripheral glutamate receptors: molecular biology and role in taste sensation. *The Journal of Nutrition*. 2000. 130(4S Suppl): 1039S–42S.
- Eusebi P.G., Sevane N., O'Rourke T., Pizarro M., Boeckx C., Dunner S. Gene expression profiles underlying aggressive behavior in the prefrontal cortex of cattle. *BMC Genomics*. 2021. 22(1): 245.
- Farhang S., Sabaie H., Gharesouran J., Asadi M.R., Arsang-Jang S., Ghafouri-Fard S., Taheri M., Reza-zadeh M. Expression Analysis of Ermin and Listerin E3 Ubiquitin Protein Ligase 1 Genes in the Periphery of Patients with Schizophrenia. *Journal of Molecular Neuroscience*. 2022. 72(2): 246–254.
- Gajewski M.P., Barger S.W. Design, synthesis, and characterization of novel system xC⁻ transport inhibitors: inhibition of microglial glutamate release and neurotoxicity. *Journal of Neuroinflammation*. 2023. 20(1): 292.
- Geryk J., Krsička D., Vlčková M., Havlovicová M., Macek M.Jr., Kremlíková Pourová R. The Key Role of Purine Metabolism in the Folate-Dependent Phenotype of Autism Spectrum Disorders: An *In Silico* Analysis. *Metabolites*. 2020. 10(5): 184.
- Ghiurcuta C.G., Moret B.M. Evaluating synteny for improved comparative studies. *Bioinformatics*. 2014. 30(12): i9–i18.
- Glazko V.I., Skobel O.I., Kosovskiy G.Yu., Glazko T.T. Domain distribution of mobile genetic elements in the bovine genome. *Sel'skokhozyaistvennaya Biologiya*. 2017. 52(4): 658–668.
- Hajjari M., Behmanesh M., Sadeghizadeh M., Zeinodini M. Junctional adhesion molecules 2 and 3 may potentially be involved in progression of gastric adenocarcinoma tumors. *Medical Oncology*. 2013. 30(1): 380.
- Heng J., Heng H.H. Karyotype coding: The creation and maintenance of system information for complexity and biodiversity. *Bio Systems*. 2021. 208: 104476.
- Hirata Y., Zai C.C., Souza R.P., Lieberman J.A., Meltzer H.Y., Kennedy J.L. Association study of GRIK1 gene polymorphisms in schizophrenia: case-control and family-based studies. *Human Psychopharmacology*. 2012. 27(4): 345–351.
- Ho C.L.A., Fichtel C., Huber D. The gray mouse lemur (*Microcebus murinus*) as a model for early primate brain evolution. *Current Opinion in Neurobiology*. 2021. 71: 92–99.
- Hou G., Xu X., Hu W. GRIK1 promotes glioblastoma malignancy and is a novel prognostic factor of poor prognosis. *Oncology Research*. 2024. 32(4): 727–736.
- Hui K.K., Chen Y.K., Endo R., Tanaka M. Translation from the Ribosome to the Clinic: Implication in Neurological Disorders and New Perspectives from Recent Advances. *Biomolecules*. 2019. 9(11): 680.
- Justice E.D., Barnum S.J., Kidd T. The WAGR syndrome gene PRRG4 is a functional homologue of the commissureless axon guidance gene. *PLOS Genetics*. 2017. 13(8): e1006865.
- Kanehisa M., Goto S. KEGG: Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes. *Nucleic Acids Research*. 2000. 28(1): 27–30.
- Kelly C.J., Chitko-McKown C.G., Chuong E.B. Ruminant-specific retrotransposons shape regulatory evolution of bovine immunity. *Genome Research*. 2022. 32(8): 1474–1486.
- Khondoker M., Newhouse S., Westman E., Muehlboeck J.S., Mecocci P., Vellas B., Tsolaki M., Kłoszewska I., Soininen H., Lovestone S., Dobson R., Simmons A., AddNeuroMed consortium, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Linking Genetics of Brain Changes to Alzheimer's Disease: Sparse Whole Genome Association Scan of Regional MRI Volumes in the ADNI and AddNeuroMed Cohorts. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*. 2015. 45(3): 851–864.
- Kong X.D., Liu N., Xu X.J. Bioinformatics analysis of biomarkers and transcriptional factor motifs in Down syndrome. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2014. 47(10): 834–841.
- Kuwahara N. Gastric adenocarcinoma arising in gastritis cystica profunda presenting with selective loss of KCNE2 expression. *World Journal of Gastroenterology*. 2013. 19(8): 1314.
- Lafontaine D.L.J. In phase with the nucleolus. *Cell Research*. 2023. 33(8): 579–580.
- Le-Niculescu H., Patel S.D., Bhat M., Kuczenski R., Faraone S.V., Tsuang M.T., McMahon F.J., Schork N.J., Nurnberger J.I.Jr., Niculescu A.B. 3rd. Convergent functional genomics of genome-wide association data for bipolar disorder: comprehensive identification of candidate genes, pathways and mechanisms. *American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics: The Official Publication of the International Society of Psychiatric Genetics*. 2009. 150B(2): 155–181.
- Letunic I., Khedkar S., Bork P. SMART: recent updates, new developments and status in 2020. *Nucleic Acids Research*. 2021. 49(D1): D458–D460.
- Li Z., Klein J.A., Rampam S., Kurzion R., Campbell N.B., Patel Y., Haydar T.F., Zeldich E. Asynchronous excitatory neuron development in an isogenic cortical

- spheroid model of Down syndrome. *Frontiers in Neuroscience*. 2022. 16: 932384.
- Lipsky R.H., Goldman D. Genomics and variation of ionotropic glutamate receptors. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2003. 1003: 22–35.
- Luo L., Luo F., Wu C., Zhang H., Jiang Q., He S., Li W., Zhang W., Cheng Y., Yang P., Li Z., Li M., Bao Y., Jiang F. Identification of potential biomarkers in the peripheral blood of neonates with bronchopulmonary dysplasia using WGCNA and machine learning algorithms. *Medicine*. 2024. 103(4): e37083.
- Manville R.W., Abbott G.W. The Amyloid Precursor Protein C99 Fragment Modulates Voltage-Gated Potassium Channels. *Cellular physiology and biochemistry: international journal of experimental cellular physiology, biochemistry, and pharmacology*. 2021. 55(Suppl 3): 157–170.
- McKenzie A.T., Katsyv I., Song W.M., Wang M., Zhang B. DGCA: A comprehensive R package for Differential Gene Correlation Analysis. *BMC Systems Biology*. 2016. 10(1): 106.
- McMullan S.M., Phanavanh B., Li G.G., Barger S.W. Metabotropic Glutamate Receptors Inhibit Microglial Glutamate Release. *ASN Neuro*. 2012. 4(5): AN20120044.
- Mercurio S., Pozzolini G., Baldi R., Barilà S.E., Pitasi M., Catona O., D'Aurizio R., Nicolis S.K. Hooked Up from a Distance: Charting Genome-Wide Long-Range Interaction Maps in Neural Cells Chromatin to Identify Novel Candidate Genes for Neurodevelopmental Disorders. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023. 24(2): 1164.
- Moldrich R.X., Lainé J., Visel A., Beart P.M., Laffaire J., Rossier J., Potier M.C. Transmembrane protein 50b (C21orf4), a candidate for Down syndrome neuropenotypes, encodes an intracellular membrane protein expressed in the rodent brain. *Neuroscience*. 2008. 154(4): 1255–1266.
- Pifferi F., Epelbaum J., Aujard F. Strengths and Weaknesses of the Gray Mouse Lemur (*Microcebus murinus*) as a Model for the Behavioral and Psychological Symptoms and Neuropsychiatric Symptoms of Dementia. *Frontiers in Pharmacology*. 2019. 10: 1291.
- Quintela-López T., Lezmy J. Homeostatic plasticity of axonal excitable sites in Alzheimer's disease. *Frontiers in Neuroscience*. 2023. 17: 1277251.
- Reinitz F., Chen E.Y., Nicolis di Robilant B., Chuluun B., Antony J., Jones R.C., Gubbi N., Lee K., Ho W.H.D., Kolluru S.S., Qian D., Adorno M., Pilti K., Anderson A., Monje M., Heller H.C., Quake S.R., Clarke M.F. Inhibiting USP16 rescues stem cell aging and memory in an Alzheimer's model. *eLife*. 2022. 11: e66037.
- Shan L., Xu G., Yao R.W., Luan P.F., Huang Y., Zhang P.H., Pan Y.H., Zhang L., Gao X., Li Y., Cao S.M., Gao S.X., Yang Z.H., Li S., Yang L.Z., Wang Y., Wong C.C.L., Yu L., Li J., Yang L., Chen L.L. Nucleolar URB1 ensures 3' ETS rRNA removal to prevent exosome surveillance. *Nature*. 2023. 615(7952): 526–534.
- Shen J.F., Chen Q.M., Zhang F.W., Hanif Q., Huang B.Z., Chen N.B., Qu K.X., Zhan J.X., Chen H., Jiang Y., Lei C.Z. Genome-wide association study identifies quantitative trait loci affecting cattle temperament. *Zoological Research*. 2022. 43(1): 14–25.
- Sherman B.T., Hao M., Qiu J., Jiao X., Baseler M.W., Lane H.C., Imamichi T., Chang W. DAVID: a web server for functional enrichment analysis and functional annotation of gene lists (2021 update). *Nucleic Acids Research*. 2022. 50(W1): W216–W221.
- Simakov O., Marlétaz F., Yue J.X., O'Connell B., Jenkins J., Brandt A., Calef R., Tung C.H., Huang T.K., Schmutz J., Satoh N., Yu J.K., Putnam N.H., Green R.E., Rokhsar D.S. Deeply conserved synteny resolves early events in vertebrate evolution. *Nature Ecology & Evolution*. 2020. 4(6): 820–830.
- Starengi E., Testa G., Leoni V., Cecci R., Floro L., Giannelli S., Barone E., Perluigi M., Leonarduzzi G., Sottero B., Gamba P. Altered Brain Cholesterol Machinery in a Down Syndrome Mouse Model: A Possible Common Feature with Alzheimer's Disease. *Antioxidants*. 2024. 13(4): 435.
- Szklarczyk D., Kirsch R., Koutrouli M., Nastou K., Mehryary F., Hachilif R., Gable A.L., Fang T., Doncheva N.T., Pyysalo S., Bork P., Jensen L.J., von Mering C. The STRING database in 2023: protein–protein association networks and functional enrichment analyses for any sequenced genome of interest. *Nucleic Acids Research*. 2023. 51(D1): D638–D646.
- Tanaka S., Hattori N., Ishikawa N., Horimasu Y., Deguchi N., Takano A., Tomoda Y., Yoshioka K., Fujitaka K., Arihiro K., Okada M., Yokoyama A., Kohno N. Interferon (Alpha, Beta and Omega) Receptor 2 Is a Prognostic Biomarker for Lung Cancer. *Pathobiology*. 2012. 79(1): 24–33.
- Tatarnikova O.G., Orlov M.A., Bobkova N.V. Beta-Amyloid and Tau-Protein: Structure, Interaction, and Prion-Like Properties. *Biochemistry (Moscow)*. 2015. 80(13): 1800–1819.
- The UniProt Consortium. UniProt: the Universal Protein Knowledgebase in 2023. *Nucleic Acids Research*. 2023. 51(D1): D523–D531.
- Vallino Costassa E., Fiorini M., Zanusso G., Peletto S., Acutis P., Baioni E., Maurella C., Tagliavini F., Catania M., Gallo M., Faro M.L., Chieppa M.N., Meloni D., D'Angelo A., Paciello O., Ghidoni R., Tonoli E., Casalone C., Corona C. Characterization of Amyloid-β Deposits in Bovine Brains. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*. 2016. 51(3): 875–887.
- Vilardell M., Rasche A., Thormann A., Maschke-Dutz E., Pérez-Jurado L.A., Lehrach H., Herwig R. Meta-analysis of heterogeneous Down Syndrome data reveals consistent genome-wide dosage effects related to neurological processes. *BMC Genomics*. 2011. 12(1): 229.
- Wu Z., Dong L., Tian Z., Yu C., Shu Q., Chen W., Li H. Integrative Analysis of the Age-Related Dysregulated Genes Reveals an Inflammation and Immunity-Associated Regulatory Network in Alzheimer's Disease. *Molecular Neurobiology*. 2024. 61(8): 5353–5368.

Zhao H., Yu H., Martin T.A., Zhang Y., Chen G., Jiang W.G. Effect of junctional adhesion molecule-2 expression on cell growth, invasion and migration in human colorectal cancer. *International Journal of Oncology*. 2016. 48(3): 929–936.

Zhao H., Lou G., Shao Y., Wang T., Wang H., Guo Q., Yang W., Liu H., Liao S. Competing Endogenous RNAs Crosstalk in Hippocampus: A Potential Mechanism for Neuronal Developing Defects in Down Syndrome. *Journal of Molecular Neuroscience*. 2024. 74(2): 32.

GENOMICS OF HIGHER NERVOUS ACTIVITY: EVOLUTIONARY SYNTENY CONSERVATISM OF THE GENES, INVOLVED IN NEUROPATHOLOGY

G. Yu. Kosovsky, O. I. Skobel[#], T. T. Glazko

*Scientific Research Institute of Fur-Bearing Animal Breeding and Rabbit Breeding named after V.A. Afanas'ev,
Moscow region, Rodniki, Russia
[#]e-mail: skobelolga@gmail.com*

There is increasing evidence that the gene network with common regulatory elements that affect their expression may be involved in the manifestation of various diseases. We have previously identified 12 genes associated with neurodegenerative diseases (*kcne2*, *gart*, *tmem50b*, *il10rb*, *ifnar2*, *urbl*, *grik1*, *usp16*, *ltn1*, *cypr1*, *app*, *jam2*), which carry in their introns the recombination product between LINE1 and BovB retrotransposons with sites of homology to different microRNAs. They also maintain high evolutionary conservatism of genetic linkage in mammals, including platypus (chromosome 17) and human (chromosome 21). In order to clarify the possible functional relationships that protect the genetic linkage, an *in silico* analysis of the specific expression functional features was performed. The results showed their involvement in fundamental biological processes of cell life support and the close relationship between the proteins encoded by the genes. Thus, an excess of the *app* gene product reduces or blocks the processes of cell excitability. A reduction in cell excitability can lead to inhibition of the expression of genes encoding proteins involved in intercellular interactions, protein synthesis, purine synthesis, activation of cell ageing, cell death, and an increase in the activity of anti-inflammatory processes. We suggest that the close linkage of the 12 genes is maintained in the evolutionary process due to this relationship and the presence of the same regulatory network elements in them, which may simultaneously correct their expression. Thus, the study of the synteny of genes closely related to neuropathologies can contribute to a deeper understanding of the genetic mechanisms regulating higher nervous activity.

Keywords: neurodegenerative diseases, evolutionary conservatism, synteny, gene block, metabolic pathways, regulome

ИНФОРМАЦИЯ

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

«Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова» публикует экспериментальные, теоретические и обзорные статьи по нейрофизиологии и патофизиологии высшей нервной деятельности человека и животных на русском и английском языках, ранее нигде не опубликованные.

В журнале имеются разделы: краткие сообщения; обзоры и теоретические статьи; физиология высшей нервной (когнитивной) деятельности человека; физиологические механизмы поведения животных (восприятие внешних стимулов, двигательная активность, обучение и память); экспериментальная патология высшей нервной деятельности; нейробиофотоника и нейрогенетика; клеточная нейрофизиология; нейрофилософия; методика; дискуссионные статьи; история исследования ВНД.

К обзорным статьям предъявляются следующие требования:

- 1) у авторов должны быть собственные работы по теме обзора;
- 2) список цитированной литературы должен включать работы, опубликованные по данной теме в течение последних 5 лет;
- 3) обзор не должен быть дословным цитированием кусков ранее опубликованных работ, в нем должен быть критический разбор цитируемых материалов и своя концепция, свое видение проблемы, побудившее авторов написать данный обзор.

В рубрике журнала «Краткие сообщения» публикуются короткие (до 10 страниц, включая список литературы и рисунки) статьи приоритетного характера; после положительной оценки двумя рецензентами и утверждения главным редактором и редколлегией журнала эти статьи будут иметь преимущество по срокам опубликования.

По решению редколлегии журнала статьи, не имеющие цитирования (из истории науки; хроника; рецензии; информация), размещаются только на сайте журнала.

ПРЕДСТАВЛЕНИЕ РУКОПИСЕЙ

Редакция принимает на рассмотрение рукописи, присланные по электронной почте на адреса редакции: zhvnd@yahoo.com, zhvndpavlov@gmail.com.

При первичном представлении следует предоставить электронную версию статьи, таблиц и рисунков к ней (при наличии), а также следующие сопроводительные документы: направление от института и заключение экспертной комиссии,

договор о передаче авторского права. Первая страница статьи должна быть завизирована руководителем лаборатории, отдела или кафедры учреждения, в котором была выполнена работа.

Авторы могут назвать четырех потенциальных рецензентов статьи (ФИО, место работы, контактный телефон и e-mail). Редакция оставляет за собой право обратиться к указанным или иным рецензентам.

В случае необходимости внести изменения в статью в соответствии с замечаниями рецензентов и требованиями редакции автор должен вернуть статью в течение двух месяцев, иначе статья считается поступившей вновь. К переработанной рукописи авторам необходимо приложить письмо с описанием сделанных исправлений и содержащее ответы на каждое замечание рецензента.

ОФОРМЛЕНИЕ РУКОПИСЕЙ

1. Объем рукописей

Краткие сообщения – не должны превышать 10 страниц текста, включая резюме на русском и английском языках и список литературы, до 3 рисунков и таблиц.

Экспериментальные работы – до 30 страниц текста, включая резюме на русском и английском языках, список литературы, до 6 рисунков и таблиц.

Обзорные и теоретические статьи – до 60 страниц текста, включая резюме на русском и английском языках, список литературы, до 3 рисунков и таблиц.

2. Текст

Заглавие должно быть максимально кратким, информативным и не включать сокращений.

Текст печатается через полтора интервала; верхнее, нижнее и левое поля должны быть не менее 2.5 см. Шрифт Times New Roman 14, нумерация страниц дается вверху, в центре. Начало статьи оформляется по образцу: УДК (индекс уникальной десятичной классификации) в левом верхнем углу страницы, название статьи, авторы (инициалы перед фамилией), полное название учреждений, в которых выполнялась работа, адрес электронной почты, дата поступления, дата доработки и дата принятия к публикации (приводятся после окончательного принятия статьи). Например:

УДК 612.821.6

НАЗВАНИЕ СТАТЬИ

© 2024 г. А. А. Иванов*, А. Б. Петров

Кафедра физиологии, Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

*e-mail:

Поступила в редакцию (дата)

После доработки (дата)

Принята к публикации (дата)

Далее следует краткая аннотация (не более 1/2 страницы) и ключевые слова (не более 10). Аннотация и ключевые слова на английском языке ставится в конце текста, после списка литературы. Не рекомендуется вводить в аннотацию нестандартные аббревиатуры и ссылки на литературу.

В начале статьи следует привести обоснование и четко сформулировать задачу работы, затем выделить разделы: МЕТОДИКА (где следует указать, кто и руководствуясь какими правилами утвердил протоколы работы с животными, наличие оснований для работы на человеке), РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ, ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ и ЗАКЛЮЧЕНИЕ или ВЫВОДЫ.

В статьях, публикуемых ЖВНД, обязательна статистическая обработка полученных результатов. В разделе МЕТОДИКА должно присутствовать описание статистических методов, а также должен быть указан статистический пакет, применявшийся при обработке результатов, и номер его версии.

Далее следует указать отдельными абзацами:

Информация о вкладе каждого автора

Источник финансирования работы

Благодарности (при наличии)

Указание на отсутствие или наличие конфликта интересов

Соблюдение этических стандартов (разрешение этической комиссии учреждения с номером и датой; указание на наличие информированного согласия от пациентов)

Указание на доступность первичных данных.

3. Список литературы

Список литературы должен начинаться с новой страницы и включать только опубликованные работы, процитированные в тексте. Ссылки на работы в тексте в соответствии со списком даются в круглых скобках (Фамилия, год). Например, (Иванов, 1987), (Иванов, Петров, 1993), три и более трех авторов (Иванов и др., 1995), (Roger et al., 1985).

В список литературы следует включать работы в алфавитном порядке, сначала на русском языке, затем на иностранных языках. Следует привести фамилии всех авторов, название статьи, название журнала, год, том, первую и последнюю страницы; или название книги, город, издательство, год, число страниц. Список идет без нумерации.

Например:

Иванов И.М., Петров П.П. Векторное кодирование и нейронные карты. Журн. высш. нерв. деят. им. И.П. Павлова. 1993. 43 (5): 102–110.

Симонов П.В. Мотивированный мозг. М.: Наука, 1987. 269 с.

Olds J. Mechanisms of instrumental conditioning. EEG a. Clin. Neurophysiol. 1963. 24: 219–225.

Roger D. Operant control of evoked potentials. Self-regulation of the Brain and Behavior. Ed. Elbert T.H. Berlin: Springer-Verlag, 1984. 180–195 pp.

Если статья была опубликована в нашем журнале, а затем переведена и опубликована в «Neuroscience and Behavioral Physiology», цитировать ее следует по первой публикации в «Журнале высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова».

Цитировать Журнал высшей нервной деятельности в статьях на английском языке нужно следующим образом:

Zh. Vyssh. Nerv. Deiat. 2000. V.50. № 3. P. 25-30.

Важные требования

1) не менее 50% цитируемой в статье литературы должно быть новой, то есть опубликованной за 5 последние лет (за исключением особых случаев, согласованных с редакцией); 2) самоцитирование (ссылки на работы авторов и соавторов статьи) не должно превышать 15%.

4. Таблицы

Таблицы следует приводить в тех случаях, когда данные не могут быть приведены в тексте. Каждая таблица оформляется на отдельной странице и имеет свой заголовок. Заголовок таблицы дается на русском и английском языках. Колонки в таблице должны быть озаглавлены. Необходимо стремиться к максимальной краткости заголовков колонок. Повторение одних и тех же данных в тексте, в таблицах или на рисунках не до путается. Таблицы принимаются только в формате Word (doc, docx).

5. Иллюстрации

Форматы файлов: tif, jpg.

Рисунок должен обладать высоким реальным разрешением: не ниже 300 dpi для полутоновых иллюстраций; не ниже 600 dpi для штриховых и смешанных (полутоновых/штриховых) иллюстраций. Линии рисунков должны быть толщиной не менее 3 пунктов (point). Следует избегать чрезмерно мелких обозначений (букв, цифр, значков и т.д.).

Рисунки даются в виде отдельных графических файлов. Название каждого файла должно содержать порядковый номер рисунка в настоящей статье (например: «1_Схема.Ш»).

В тексте статьи, на полях должно быть указано, где именно следует поместить рисунок.

На рисунках рекомендуется размер букв и цифр 9 пунктов, шрифт Arial.

Рисунки не должны содержать подрисуночные подписи.

Подрисуночные подписи (максимально краткие) даются на русском и английском языках на отдельных листах и должны содержать информацию обо всех рисунках, на которые есть ссылки в статье: номер рисунка (в порядке упоминания в тексте), его название, все надписи, расположенные на рисунке, а также расшифровку всех обозначений, использованных на рисунке.

Цветные иллюстрации публикуются бесплатно для авторов в том случае, если они будут размещены только в электронной версии статьи, а в печатной версии журнала они будут в черно-белом исполнении. При этом авторы должны иметь в виду, что в печатной версии с черно-белыми рисунками сохранятся подрисуночные подписи из цветной электронной версии, поэтому следует избегать указаний на цвет в подрисуночных подписях. Авторам необходимо подбирать цвета таким образом, чтобы при черно-белой печати не утратилась информативность. Цветные линии графиков желательно размечать обозначениями, цифрами или спецсимволами или делать различающиеся типы линий для каждого цвета. Цветные области на иллюстрациях желательно размечать различающимися обозначениями или спецсимволами, а не одинаковыми символами разных цветов. Если цветовое разделение областей находится примерно в одном цветовом тоне, то желательно

провести тонкую линию границы между ними. При большом количестве цветных областей в схожих цветовых тонах желательно дополнительно обозначить области символами или штриховкой. Все надписи и обозначения желательно делать не цветными, а черными или белыми, в зависимости от цвета подложки.

Подготовленные рисунки желательно распечатать и убедиться, что они хорошо выглядят в напечатанном виде. Все элементы рисунка должны быть хорошо видны на распечатке, фон должен быть чистым, надписи и цифры должны быть четкими.

Если рисунок был опубликован ранее, необходимо письменное разрешение от владельца права на его публикацию.

6. Формулы

Формулы должны быть оформлены только в MathType.

7. Дополнительные материалы

Ссылка на наличие дополнительных материалов при их наличии. Дополнительные материалы публикуются только в электронной версии журнала на сайте журнала <https://jvnd.ru/supplemental-materials/> Подробнее с правилами оформления можно ознакомиться на сайте журнала <https://jvnd.ru/index.php>. Статьи, оформленные не по правилам, не рассматриваются.