

ПІДПАЛА О. В.✉, ЛУКАШ Л. Л.

Інститут молекулярної біології та генетики НАН України,
Україна, 03680, м. Київ, вул. Заболотного, 150, e-mail: pidpala@ukr.net
✉ pidpala@ukr.net, (063) 433-92-78

ФОРМУВАННЯ РЕТРОЕЛЕМЕНТА *L1Hs* В ІНТРОНІ ГЕНА *MGMT* ЛЮДИНОПОДІБНИХ МАВП

Мета. Проаналізувати утворення людино-специфічного *L1Hs* елемента в інтроні 3 гена *MGMT* на прикладі гоміноїдів. **Методи.** Результати пошуку та ідентифікації мобільних генетичних елементів здійснено за допомогою програми *SENSOR*. Гомологію між нуклеотидними послідовностями визначали програмою *BLAST 2.6.1*. **Результати.** Складовими кластера, де формувався *L1Hs* елемент у людинових, є фрагменти *L1PA6* елемента, які розповсюджені у мавп Старого і Нового Світу. У гібона серед груп *L1* елементів присутні представники старіших підродин (*L1PB*, *L1MC*, *L1MD* і *L1ME*), а часткову гомологію до *L1Hs* елемента переважно мають елементи груп, які виникли ще у геномах ссавців. **Висновки.** Формування людино-специфічного *L1Hs* елемента відбувалось упродовж еволюції гоміноїдів паралельно утворенням кластерної структури МГЕ у людинових із різних підродин *LINE1*-елементів, складові компоненти якого, очевидно, також задіяні в утворенні *L1Hs* елемента.

Ключові слова: *Hominoidea*, *MGMT* ген, інтрон 3, людино-специфічний *L1Hs* елемент.

Мобільні генетичні елементи (МГЕ) є вагомими компонентами більшості еукаріотних геномів [1]. У людини вони становлять до 45 % геному [2], хоча, можливо, цей відсоток є значно більшим [3]. За різними підрахунками, це від 3 до 4 млн окремих копій транспозонів. Найбільше *LINE* (*Long Interspersed Nuclear Elements*) і *SINE* (*Short Interspersed Nuclear Elements*) елементів, які належать до родини Non-LTR ретро-транспозонів. Сумарно це приблизно 30 % геному [2]. Переважна більшість МГЕ не активна. Активною є лише незначна кількість МГЕ (зокрема деякі *LINE-1* елементи, *Alu*-повтори, *SVA*-елементи і *HERV-K*) [4]. Показовим є приклад із *LINE-1* елементами: із тисячі послідовностей на сьогодні свою активність зберегли не більше 100 послідовностей [5]. Усі вони належать до

людино-специфічних *L1Hs* елементів [6]. Як вони виникли і що відомо про їхню еволюцію?

Об'єктом наших досліджень є ген *MGMT*, який кодує ензим O^6 -метилгуанін-ДНК метилтрансферазу, що видаляє алкільні групи з O^6 -позиції гуаніну у ДНК і захищає клітини від їхнього токсичного та мутагенного впливів [7]. У попередніх дослідженнях ми вивчали розподіл МГЕ у гені *MGMT* людини і показали, що вони присутні в інтронних послідовностях із перевагою *LINE-1* елементів [8]. У інтронах 2 та 3 МГЕ утворюють композиційні кластерні структури, до складу яких входять фрагменти *LINE1*-елементів самостійно чи у поєднанні із представниками інших класів МГЕ. Цікаво, що в одному із трьох кластерів у межах інтрону 3 присутня майже повнорозмірна послідовність *L1Hs* елемента. Метою пропонованої роботи було проаналізувати утворення людино-специфічного *L1Hs* елемента в інтроні 3 гена *MGMT* на прикладі людиноподібних мавп (гоміноїдів).

Матеріали і методи

Інформацію про ген репаративного ензиму *MGMT* і про його нуклеотидні послідовності у людиноподібних мавп (гоміноїдів) – людини (*Homo sapiens*), шимпанзе (*Pan troglodytes*), бонобо, або карликового шимпанзе (*Pan paniscus*), горили західної (*Gorilla gorilla gorilla*), орангутана суматранського (*Pongo abelii*), гібона білощогого чубатого (*Nomascus leucogenys*) одержано із баз даних *Ensembl* та *OrthoDB*. Результати пошуку та ідентифікації мобільних генетичних елементів (МГЕ) здійснено за допомогою програми *SENSOR*. Гомологію між досліджуваними послідовностями визначали програмою *BLAST 2.6.1*.

Результати та обговорення

Мобільні генетичні елементи у гені *MGMT* гоміноїдів. Людиноподібні, або гоміноїди чи антропоїди (*Hominoidea* або

Anthropomorhidae) – це надродина вузьконосих мавп (*Catarrhini*), які мають будову тіла, схожу до людської. Охоплює дві родини: людинових (*Hominidae*) та гібонових (*Hylobatidae*). Для усіх просеквенованих геномів гоміноїдів частка МГЕ коливається від 42 до 50 % [9]. У випадку ж гена *MGMT* серед різних представників гоміноїдів загальна кількість МГЕ становить від 26,51 до 30,05 % (табл. 1) із перевагою Non-LTR ретротранспозонів, а саме *LINE1*-елементів. Як видно із наведених даних, частка ДНК-транспозонів і LTR ретротранспозонів від гібонів до людини не зазнає суттєвих змін (3,94–4,19 і 2,25–2,49 % відповідно), тоді як частка *LINE1*-елементів зростає, як і кількість Non-LTR ретротранспозонів та загальний відсоток МГЕ.

Формування кластера МГЕ із *L1Hs* елементом у інтроні 3 гена *MGMT* гоміноїдів. У всіх представників людиноподібних мавп МГЕ у інтроні 3 досліджуваного гена формують кластерні структури (рис. 1). Детальніше простежили за зміною складових одного із кластерів, а саме того, де формується людино-специфічний *L1Hs* елемент (табл.2). Довжина повнорозмірного *L1Hs* елемента становить 6064 п. н. Він кодує дві відкриті рамки зчитування ORF1 (908..1921) і ORF2 (1988..5812). У випадку гена *MGMT* людини в інтроні 3 *L1Hs* елемент усічений з обох кінців, більше із 3'-кінця, і має довжину 6049 п. н., що на 15 п. н. менше від повнорозмірної послідовності. З обох боків *L1Hs* елемент обрамлений *L1PA6* послідовностями. *L1PA6* елемент є 3'-кінцем *L1* повтору (підродина *L1PA6*) довжиною 901 п. н. Обидві *L1PA6* послідовності розташовані у зворотному до транскрипції напрямку. Вони різні за довжиною і за нуклеотидною послідовністю, перекриваються лише гомологічними 10 п. н. До складу цього

кластера також входить фрагмент *L1* повтору (підродина *L1PA2*) довжиною 733 п. н., який є складовою ORF2 (2110..5403). Загальна довжина відповідного кластера із чотирьох МГЕ становить 7280 п. н.

У шимпанзе є ті ж кластерні складові, але вони дещо відрізняються довжиною від попереднього. Більша і загальна довжина кластера – 7284 п. н. і довжина людино-специфічного *L1Hs* елемента. Щодо досліджуваного кластера у бонобо, то, як видно із даних, наведених у табл. 2, складові кластера ті ж МГЕ, але істотна різниця у довжині *L1Hs* елемента (– 1815 п. н., 4243 п. н.) та однієї із *L1PA6* послідовностей за загальною довжиною кластера 5886 п. н.

У горили такий кластер ще не сформувався, а його потенційні складові у переважній більшості віддалені між собою і розділені іншими МГЕ. Цікаво, що в інтроні 3 горили ідентифіковано три різні фрагменти *L1Hs* елемента. Один із них гомологічний 5'-кінцю цієї послідовності, а два інші фрагменти частково гомологічні ORF1 і ORF2.

В орангутанга виявлено лише дві складові досліджуваного кластера, а саме фрагменти послідовностей *L1PA6* та *L1*, тоді як фрагменти *L1Hs* елемента не ідентифікуються. У гібона ж відсутні навіть будь-які складові досліджуваного кластера. Як формувався цей кластер і безпосередньо сам *L1Hs* елемент?

Різниця у загальній кількості МГЕ в інтроні 3 між послідовністю людини і гібона становить 10 % (табл. 3). Переважно за рахунок кількості *LINE1*-елементів і саме складових досліджуваного кластера. Це чітко простежується із характеру гомології між послідовністю інтрону 3 гена *MGMT* людини і гібона (рис. 2).

Таблиця 1. Частка МГЕ у гені *MGMT* гоміноїдів

| Організм, вид | Кількість МГЕ, % | | | |
|---------------------------|------------------|-----------------|----------------------|--|
| | Загальна | ДНК-транспозони | LTR ретротранспозони | Non-LTR ретротранспозони (<i>LINE1</i> -елементи) |
| <i>H. sapiens</i> | 30,05 | 4,19 | 2,49 | 23,05 (18,64) |
| <i>P. troglodytes</i> | 30,35 | 4,16 | 2,42 | 23,46 (19,07) |
| <i>P. paniscus</i> | 29,96 | 4,09 | 2,45 | 23,09 (18,56) |
| <i>G. gorilla gorilla</i> | 29,83 | 4,04 | 2,32 | 22,89 (18,53) |
| <i>P. abelii</i> | 27,24 | 4,06 | 2,31 | 20,68 (15,87) |
| <i>N. leucogenys</i> | 26,51 | 3,94 | 2,25 | 20,00 (15,51) |

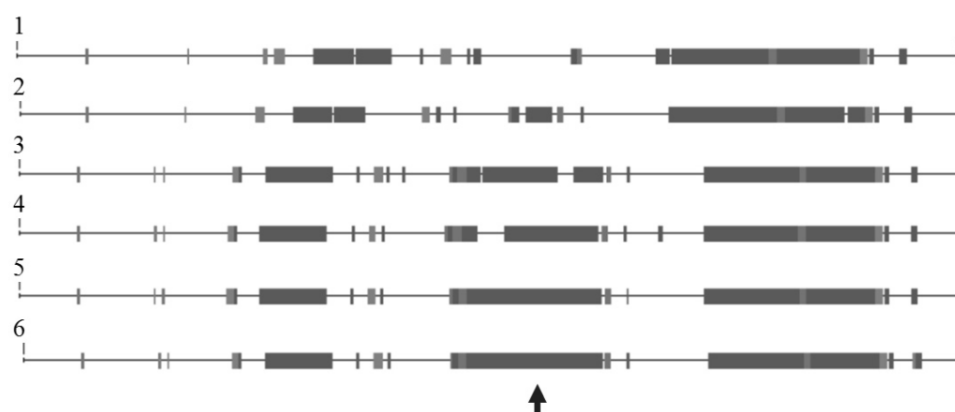


Рис. 1. МГЕ в інтроні 3 гена *MGMT* різних гоміноїдів: 1 – *N. leucogenys*; 2 – *P. abelii*; 3 – *G. gorilla gorilla*; 4 – *P. paniscus*; 5 – *P. troglodytes*; 6 – *H. sapiencie*. Стрілкою вказано на досліджуваний кластер.

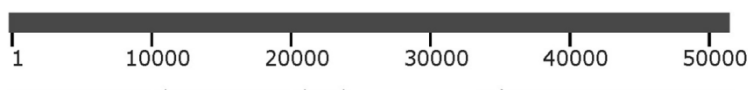
Таблиця 2. Формування кластера і *L1Hs* елемента в інтроні 3 гена *MGMT* гоміноїдів

| Координати у межах інтрону | МГЕ | Координати гомологічних ділянок у відповідних МГЕ | Довжина послідовності, п.н. | Клас/родина МГЕ | Ланцюг |
|----------------------------|----------------|---|-----------------------------|-----------------|--------|
| <i>H. sapiencie</i> | | | | | |
| 24109-24489 | LIPA6 | 524-901 | 378 | NonLTR/L1 | - |
| 24490-30537 | L1Hs | 3-6051 | 6049 | NonLTR/L1 | - |
| 30538-30654 | LIPA6 | 414-533 | 120 | NonLTR/L1 | - |
| 30655-31384 | L1 | 3533-4265 | 733 | NonLTR/L1 | + |
| <i>P. troglodytes</i> | | | | | |
| 24362-24741 | LIPA6 | 525-901 | 377 | NonLTR/L1 | - |
| 24742-30794 | L1Hs | 3-6059 | 6057 | NonLTR/L1 | - |
| 30798-30911 | LIPA6 | 414-530 | 117 | NonLTR/L1 | - |
| 30912-31642 | L1 | 3533-4265 | 733 | NonLTR/L1 | + |
| <i>P. paniscus</i> | | | | | |
| 24028-24822 | LIPA6 | 109-901 | 793 | NonLTR/L1 | - |
| 26323-30557 | L1Hs | 3-4245 | 4243 | NonLTR/L1 | - |
| 30561-30674 | LIPA6 | 414-530 | 117 | NonLTR/L1 | - |
| 30675-31404 | L1 | 3533-4265 | 733 | NonLTR/L1 | + |
| <i>G. gorilla gorilla</i> | | | | | |
| 24357-24603 | LIPA6 | 657-901 | 245 | NonLTR/L1 | - |
| 24605-25083 | LIPA3 | 202-680 | 479 | NonLTR/L1 | + |
| 25263-27070 | L1Hs | 1492-3303 | 1812 | NonLTR/L1 | - |
| 27081-28740 | L1Hs | 1614-3089 | 1476 | NonLTR/L1 | - |
| 28741-29245 | LIPREC1 | 2352-2844 | 493 | NonLTR/L1 | + |
| 30162-30857 | L1Hs | 3-701 | 699 | NonLTR/L1 | - |
| 30861-30974 | LIPA6 | 414-530 | 117 | NonLTR/L1 | - |
| 30975-31704 | L1 | 3533-4265 | 733 | NonLTR/L1 | + |
| <i>P. abelii</i> | | | | | |
| 24117-24590 | LIPA6 | 414-893 | 480 | NonLTR/L1 | - |
| 24591-25319 | L1 | 3533-4265 | 733 | NonLTR/L1 | + |

Примітка. *Жирним шрифтом позначено складові досліджуваного кластера.

Таблиця 3. *LINE1*-елементи в інтроні 3 гена *MGMT* гоміноїдів

| Організм, вид | Довжина інтрону, п.н. | Кількість <i>LINE1</i> - елементів | Загальна довжина <i>LINE1</i> -елементів | |
|---------------------------|-----------------------------|--|---|-------|
| | | | п.н. | % |
| <i>H. sapiens</i> | 51158 | 24 | 18902 | 36,94 |
| <i>P. troglodytes</i> | 51200 | 23 | 18838 | 36,79 |
| <i>P. paniscus</i> | 51064 | 24 | 17606 | 34,48 |
| <i>G. gorilla gorilla</i> | 51224 | 27 | 17802 | 34,75 |
| <i>P. abelii</i> | 44828 | 20 | 12393 | 27,65 |
| <i>N. leucogenys</i> | 43141 | 20 | 11420 | 26,47 |

Рис. 2. Гомологія між послідовністю інтрону 3 гена *MGMT* людини та гібона.

Характер гомології між складовими елементами кластера в orangutana та послідовністю інтрону 3 гена *MGMT* гібона. Оскільки у orangutana виявлено дві складові досліджуваного кластера (фрагменти послідовностей *L1PA6* та *L1*), простежили, які саме послідовності МГЕ в інтроні 3 гібона могли бути джерелом формування цих двох елементів. За результатами BLAST аналізу виявлено, що в обох випадках у послідовностях *L1PA6* і *L1* є фрагменти, які гомологічні МГЕ із інтрону 3 гібона. У більшості випадків це послідовності *LINE1*-елементів. Крім того, для послідовності *L1PA6* елемента виявлено гомологію із фрагментом *AluY* повтору (рис. 3), а у випадку *L1* послідовності – із ендегенними ретровірусами *MST1* (*ERV3*) та *MLT1_Mim* (*ERV1*). Також гомологію мали фрагменти, не ідентифіковані як МГЕ. Були і такі послідовності, які не виявляли гомології із послідовністю інтрону 3 гібона.

Пошуки гомології між *L1*Hs елементом та послідовністю інтрону 3 гена *MGMT* гібона. Частка гомології між *L1*Hs елементом і послідовністю інтрону 3 досліджуваного гена у гібона становить 13 %. Аналіз виявлених гомологічних ділянок показав, що часткову гомологію, як і у випадку послідовностей *L1PA6* і *L1*, мають переважно фрагменти різних *LINE1*-елементів (табл. 4). Цікаво, що фрагменти гомологічних ділянок до *L1*Hs елемента виявлено і в інших інтронних послідовностях гена *MGMT* гібона.

За різними оцінками, родина *LINE1*-елементів, або *L1* виникла 100–170 млн. років

тому перед поділом ссавців на порядки, і її представники розповсюдилися по їхніх геномах [10–12]. Зараз на частку геномної ДНК ссавців припадає приблизно 15–20 % *L1* елементів [2, 11, 13]. Більшість із них усічені з 5' кінця, хоча існує і невелика кількість повнорозмірних *L1*, довжина яких становить 6–7 т. п. н. Родину *L1* поділяють на підродини: *L1*Hs (*L1PA1*), *L1PA2-16*, *L1PB1-3*, *L1MA1-10*, *L1MB1-8*, *L1MC*, *L1MD*, *L1ME*, де *L1*Hs наймолодша (і містить ще активні копії), а *L1ME* – найстарша [14].

Для класифікації *L1* елементів дотримуються певної номенклатури. Після назви родини – *L1* – ідуть літери Р (Primate) або М (Mammalian), які вказують на те, що елемент виник у геномах приматів або ж у геномах ссавців відповідно. Літера у четвертій позиції вказує подальший поділ групи, а арабські цифри приблизно вказують відсоток дивергенції членів такої групи від групової консенсусної послідовності і відповідно приблизний вік групи. Ретро-транспозони груп *L1PA*(1–5) специфічні для геномів мавп Старого Світу. Наймолодша група – *L1PA1* (або *L1*Hs, чи *L1Ta*) – виникла близько 4 млн. років тому, а пік ретропозицій її представників у геномі людини був приблизно 3 млн. років тому [12, 14, 15]. Як зазначалося вище, деякі представники *L1*Hs (*L1PA1*) все ще активні. Ретро-транспозони груп *L1PA*(6–15) розповсюджені і у мавп Старого Світу, і у мавп Нового Світу, а представники груп *L1PA*(15–16), *L1MA*(1–3) – в усіх приматів.

Таблиця 4. МГЕ в інтроні 3 гена *MGMT* гібона

| Координати у межах інтрону | МГЕ | Координати у межах відповідних МГЕ | Клас/родина МГЕ | Ланцюг |
|----------------------------|-------------------------|------------------------------------|-------------------|--------|
| 3178-3249 | <i>MER116</i> | 5-77 | DNA/Mariner | - |
| 7868-7903 | <i>KANGA2_A</i> | 631-668 | DNA/Mariner | + |
| 11306-11455 | <i>HERV3</i> | 6026-6026 | ERV/ERV1 | - |
| 11859-12240 | <i>MLT1_Mim</i> | 1-393 | ERV/ERV1 | - |
| 13626-13728 | <i>LIME3E_3end</i> | 419-525 | NonLTR/L1 | - |
| 13733-13871 | <i>LIMEC_5</i> | 329-472 | NonLTR/L1 | + |
| 13914-14458 | <i>LIMEC_5</i> | 1842-2412 | NonLTR/L1 | + |
| 14538-15142 | <i>LIME_ORF2</i> | 2075-2784 | NonLTR/L1 | + |
| 15146-15428 | <i>AluSz6</i> | 1-283 | NonLTR/SINE/SINE1 | + |
| 15555-15777 | <i>LIPB1</i> | 675-898 | NonLTR/L1 | - |
| 15778-16078 | <i>LIME_ORF2</i> | 2809-3141 | NonLTR/L1 | + |
| 16081-16855 | <i>LIME2</i> | 9-778 | NonLTR/L1 | + |
| 16919-16955 | <i>LIMC4</i> | 1067-1103 | NonLTR/L1 | + |
| 16996-17172 | <i>LIMC4</i> | 2574-2748 | NonLTR/L1 | + |
| 18493-18602 | <i>MIRc</i> | 36-156 | NonLTR/SINE/SINE2 | - |
| 19431-19882 | <i>MLT1F</i> | 1-520 | ERV/ERV3 | + |
| 20706-20768 | <i>L2</i> | 3109-3170 | NonLTR/CR1 | + |
| 20950-21229 | <i>AluY</i> | 1-282 | NonLTR/SINE/SINE1 | + |
| 25426-25688 | <i>AluSg4</i> | 1-229 | NonLTR/SINE/SINE1 | - |
| 25689-25869 | <i>CHARLIE1</i> | 2452-2638 | DNA/hAT | - |
| 29297-29689 | <i>LIME1</i> | 506-894 | NonLTR/L1 | - |
| 29690-29912 | <i>LIMD1</i> | 5-218 | NonLTR/L1 | - |
| 30002-30288 | <i>AluY</i> | 2-282 | NonLTR/SINE/SINE1 | + |
| 30357-31471 | <i>LIME_ORF2</i> | 1794-3037 | NonLTR/L1 | - |
| 31541-34084 | <i>LIMC3</i> | 1-2481 | NonLTR/L1 | - |
| 34086-34465 | <i>LIME_ORF2</i> | 2737-3133 | NonLTR/L1 | - |
| 34481-34825 | <i>MER2</i> | 1-344 | DNA/Mariner | - |
| 34841-34886 | <i>LIME_ORF2</i> | 2648-2693 | NonLTR/L1 | - |
| 34914-35789 | <i>LIME_ORF2</i> | 814-1732 | NonLTR/L1 | - |
| 35790-37953 | <i>LIMDA_5</i> | 1005-3320 | NonLTR/L1 | - |
| 37971-38027 | <i>LIMDB_5</i> | 843-895 | NonLTR/L1 | - |
| 38029-38581 | <i>LIMD1_5</i> | 436-1003 | NonLTR/L1 | - |
| 38613-38940 | <i>MSTD</i> | 1-396 | ERV/ERV3 | - |
| 39089-39252 | <i>LIMD1_5</i> | 28-191 | NonLTR/L1 | - |
| 40422-40698 | <i>AluSg</i> | 3-281 | NonLTR/SINE/SINE1 | - |

Примітка. *Жирним шрифтом виділено МГЕ, які мають часткову гомологію із *L1Hs* елементом.

На основі одержаних результатів можна підсумувати, що складовими кластера, де формувався *L1Hs* елемент у людинових, є фрагменти *L1PA6* елемента. У гібона ж у інтроні 3 досліджуваного гена серед груп *L1* присутні представники старіших підродин – *L1PB*, *L1MC*, *L1MD* і *L1ME*, тоді як елементи *L1PA6* групи

відсутні, хоча ці елементи розповсюджені у мавп Старого і Нового Світу. Це питання лишається відкритим. Можливо, подальші дослідження допоможуть зрозуміти узгодженість еволюції між різними представниками МГЕ серед приматів.

```

1 ATGCTACTATAAAGACACATGCACATGTATGTTTATTGCAGCACTATTACAAATAGCAAAGACTTGGAAAC 70
   33648 TGTATGTTTATTGCAGCACTATTACAAATAGCAAAGACTTGGAAAC
71 CAACCCAAATGCCCATCAATGATAGATGGATTAAGAAAATGTGGTATGTGTACACCATGGAACTATATGC 140
   CAACCCAAATG 33594 L1MC3 33410 AACACTATGC
   16006 ATTAAGAAAATG 16017 L1ME_ORF2
141 AGCCATAAAAAAGGATGAGTTCATGTCTTTTGCAGGGACATGGATGAAGCTGAAAACCATATTCTAAGC 210
   AGCCATAAAAAAG 33388 L1MC3 42735 TGAAGCTGAAA 42746
   19182 TCATGTCTTT 19192
   22947 TTGCAGGGACATGGATGA 22965
211 AAACATATCACAAGGACAGAAAAACCAACACCATGTTCTCACTCATAGGTGGGAACTGAACAATGAGAA 280
   21009 ATCACAAGGACAGAAAAACCA 21029 AluY 14901 GAACGAACAATGAGAA
   15599 AACCAACACCATGTTCT 15581 L1PB1
281 CACATGGACACAGGGCAGGGAAACACACACCAGGGCCTGTCTGGGGGATGGGGGGTGGGGGAGGGATAGCA 350
   CA 14883 L1ME_ORF2
   27594 GGACACAGGGCAGGG A 27579 39309 AGCA
351 TTAGGAGAAATATCTAATATAAATGACAAATAGATGGGTGCAGCACACTAACATAGCACATGTATACCTA 420
   30465 AAATATAAATGACAAA T 30450 L1ME_ORF2
   TTAGGAGAAATATCT 39327 27465 TGGGTGCAGCA 27475
421 TGTAACAAACCTGCACATTTCTGTACATGTACCCTAGACCTTCAGATAATAAAAA

```

Рис. 3. Ділянки гомології між фрагментом *L1PA6* елемента в інтроні 3 гена *MGMT* орангутана та повною послідовністю інтрону 3 гена *MGMT* гібона: жирним шрифтом виділено фрагменти, гомологічні до МГЕ (назви відповідних МГЕ і координати у межах інтронної послідовності зазначено); курсивом – послідовності, які не мають гомології із МГЕ.

Отже, аналізуючи послідовності інтрону 3 гена *MGMT* у людиноподібних мавп можна зробити висновок, що формування людино-специфічного *L1Hs* елемента відбувалось упродовж еволюції гоміноїдів. Утворення кластера із різних фрагментів *LINE1*-елементів і самого *L1Hs* елемента відбувалось паралельно. Також на основі одержаних даних можна висловити припущення про те, що у формуванні *L1Hs* елемента могли брати участь не лише фрагменти

різних МГЕ (переважно *LINE1*-елементів), але і послідовності, які не ідентифікуються як МГЕ.

Висновки

Формування людино-специфічного *L1Hs* елемента відбувалось упродовж еволюції гоміноїдів паралельно з утворенням кластерної структури МГЕ у людинових із різних підродин *LINE1*-елементів, складові компоненти якого, очевидно, також задіяні в утворенні *L1Hs* елемента.

References

1. Chénais B., Caruso A., Hiard S., Casse N. The impact of transposable elements on eukaryotic genomes: from genome size increase to genetic adaptation to stressful environments. *Gene*. 2012. Vol. 509, № 1. P. 7–15. doi: 10.1016/j.gene.2012.07.042.
2. International Human Genome Sequencing Consortium: Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature*. 2001. Vol. 409, № 6822. P. 860–921.
3. de Koning A.P., Gu W., Castoe T.A., Batzer M.A., Pollock D.D. Repetitive elements may comprise over two-thirds of the human genome. *PLoS Genet*. 2011. Vol. 7, № 12. e1002384. doi: 10.1371/journal.pgen.1002384.
4. Mills R.E., Bennett E.A., Iskow R.C., Devine S.E. Which transposable elements are active in the human genome? *Trends Genet*. 2007. Vol. 23, № 4. P. 183–191.
5. Brouha B., Schustak J., Badge R.M., Lutz-Prigge S., Farley A.H., Moran J.V., Kazazian H.H. Jr. Hot L1s account for the bulk of retrotransposition in the human population. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2003. Vol. 100, № 9. P. 5280–5285.
6. Skowronski J., Fanning T.G., Singer M.F. Unit-length line-1 transcripts in human teratocarcinoma cells. *Mol. Cell. Biol*. 1988. Vol. 8, № 4. P. 1385–1397.
7. Kaina B., Christmann M., Naumann S., Roos W.P. MGMT: key node in the battle against genotoxicity, carcinogenicity and apoptosis induced by alkylating agents. *DNA Repair (Amst)*. 2007. Vol. 8, № 8. P. 1079–1099. doi: 10.1016/j.dnarep.2007.03.008.
8. Pidpala O., Lukash L. Regulatory potential of mobile genetic elements in the human MGMT gene. *J. Genet. Genomic Sci*. 2018. Vol. 3. P. 008–015. doi: 10.24966/GGS-2485/100008.
9. Sotero-Caio C.G., Platt R.N., Suh A., Ray D.A. Evolution and diversity of transposable elements in vertebrate genomes. *Genome Biol. Evol*. 2017. Vol. 9. P. 161–177. doi: 10.1093/gbe/evw264.

10. Kazazian H.H. Jr., Moran J.V. The impact of L1 retrotransposons on the human genome. *Nat. Genet.* 1998. Vol. 19, № 1. P. 19–24.
11. Furano A.V. The biological properties and evolutionary dynamics of mammalian LINE-1 retrotransposons. *Prog. Nucleic Acid Res. Mol. Biol.* 2000. Vol. 64. P. 255–294.
12. Boissinot S., Chevret P., Furano A.V. L1 (LINE-1) retrotransposon evolution and amplification in recent human history. *Mol. Biol. Evol.* 2000. Vol. 17, № 6. P. 915–928.
13. Gu Z., Wang H., Nekrutenko A., Li W.H. Densities, length proportions, and other distributional features of repetitive sequences in the human genome estimated from 430 megabases of genomic sequence. *Gene.* 2000. Vol. 259, № 1–2. P. 81–88.
14. Smit A.F., Tóth G., Riggs A.D., Jurka J. Ancestral, mammalian-wide subfamilies of LINE-1 repetitive sequences. *J. Mol. Biol.* 1995. Vol. 246, № 3. P. 401–417.
15. Cantrell M.A., Grahn R.A., Scott L., Wichman H.A. Isolation of markers from recently transposed LINE-1 retrotransposons. *Biotechniques.* 2000. Vol. 29, № 6. P. 1310–1316.

PIDPALA O. V., LUKASH L. L.

*Institute of Molecular Biology and Genetics of Natl. Acad. Sci. of Ukraine,
Ukraine, 03680, Kyiv, Akad. Zabolotnogo str., 150, e-mail: pidpala@ukr.net*

FORMATION OF THE *L1Hs* RETROELEMENT IN THE INTRON OF THE *MGMT* GENE OF HOMINOIDEA

Aim. Analyze the formation of a human-specific *L1Hs* element in the intron 3 of the *MGMT* gene on an example of a hominid. **Methods.** The results of the search and identification of mobile genetic elements were performed using the CENSOR program. The homology between nucleotide sequences was determined by BLAST 2.6.1. **Results.** The components of the cluster, where the *L1Hs* element in the human being was formed, are fragments of the *L1PA6* element, which are common in the monkeys of the Old and New World. In the gibbon, among the *L1* element groups, there are representatives of older subfamilies (L1PB, L1MC, L1MD and L1ME), and the partial homology to the *L1Hs* of the element is predominantly of elements of groups that have arisen in the mammalian genomes. **Conclusions.** Formation of a human-specific *L1Hs* element occurred during the evolution of Hominoidea in parallel with the formation of the cluster structure of MGE in humans from different subfamilies of *LINE1*-elements whose component components, obviously, also involved in the formation of the *L1Hs* element.

Keywords: Hominoidea, *MGMT* gene, intron 3, human-specific *L1Hs* element.