

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

IN SILICO АНАЛІЗ ОРТОЛОГІВ ГЕНА *MGMT* У НАЙДРЕВНІШИХ ПРИМАТІВ STREPSIRRHINI

Мета. Проаналізувати еволюцією гена *MGMT* на прикладі найпростіших приматів з акцентом на участі у цьому процесі мобільних генетичних елементів (МГЕ). **Методи.** Гомологію між нуклеотидними послідовностями визначали програмою *BLAST 2.6.1*. Результати пошуку та ідентифікації МГЕ здійснено за допомогою програми *CENSOR*. **Результати.** На прикладі варіабельних екзонів з'ясовано, що некодуючі послідовності можуть виконувати кодуєчу роль на різних етапах еволюції гена. У випадку гена *MGMT P. coquereli* виявлено, що екзонні послідовності можуть бути джерелом додаткового мікроінтрону. На основі порівняння послідовностей Мокроносих приматів і *H. sapiens* можна висловити припущення, що у формуванні кодуєчої ділянки екзону 5 і 3'UTR людини могли брати участь фрагментовані послідовності ендегенного ретровірусу *HERV-Fc1*. **Висновки.** Еволюційні зміни гена *MGMT* відбуваються на рівні різних структурних одиниць, причому МГЕ можуть бути не лише компонентами інтронів, але і складовими екзонів у вигляді фрагментованих послідовностей і не ідентифікуватися як мобільні елементи.

Ключові слова: Strepsirrhini, ген *MGMT*, МГЕ, *HERV-Fc1*.

Оскільки геном клітини постійно зазнає різноманітних зовнішніх впливів, еволюційно клітина сформувала різні системи репарації для захисту і виправлень пошкоджень ДНК. Зокрема, до ферментів прямої репарації належить ензим O^6 -метилгуанін-ДНК метилтрансфераза (*MGMT*), який видаляє алкільні групи з O^6 -позиції гуаніну у ДНК і захищає клітини від їхнього токсичного та мутагенного впливів [1]. Відомо, що цей ензим також відіграє значну роль у алкілувальній хімотерапії раку [2, 3]. *MGMT* широко розповсюджений у про- та еукаріотних організмах. Небагато відомо про еволюцію цього ензиму [4], ще менше даних про еволюцію цього гена. У попередніх досліджен-

нях ми сконцентрували увагу на вивченні гена *MGMT* людини, а саме на детальному аналізі його мобільних генетичних елементів (МГЕ), зокрема на їхньому потенційному регуляторному потенціалі [5]. Цікаво простежити за еволюцією цього гена у приматів з акцентом на участі МГЕ у цьому процесі. Метою нашої роботи було проаналізувати ортологів гена *MGMT* на прикладі найпростіших приматів, а саме Мокроносих (*Strepsirrhini*).

Матеріали і методи

Інформацію про ген репаративного ензиму *MGMT* і про його нуклеотидні послідовності у людини (*Homo sapiens*) і у Мокроносих приматів (*Strepsirrhini*) – Кокерелевої сифаки (*Propithecus coquereli*), Широконосого лемура (*Prolemur simus*), Мишачого лемура (*Microcebus murinus*) – одержано із баз даних *Ensembl* та *OrthoDB*. Гомологію між досліджуваними послідовностями визначали програмою *BLAST 2.6.1*. Результати пошуку та ідентифікації МГЕ здійснено за допомогою програми *CENSOR*.

Результати та обговорення

Сучасні примати представлені двома великими еволюційними гілками – Сухоносими (*Haplorrhini*) і Мокроносими (*Strepsirrhini*) приматами, або мавпами. До Сухоносих приматів належать усі мавпи, разом із нами – людьми, а до Мокроносих – лорі та лемури. Обидві групи приматів мають багато спільних ознак і походять від єдиного предка, проте розділились вони приблизно 87 млн. років тому [6]. Мокроносі примати (нижчі примати, або напівмавпи) є еволюційно древнішим і примітивнішим підрядом. Вони об'єднують 3 надродина (інфраряди) і 5–7 родин. Дані про ортологів гена *MGMT* у базі даних *Ensembl* представлено лише для трьох представників *Strepsirrhini*. Усі вони належать до інфраряду Лемуриформид (*Lemuriformes*).

Таблиця 1. Основна інформація про досліджувані ортологи гена *MGMT* у людини і Мокроносих приматів

Організм, вид	Хромосомна локалізація	Довжина гена, п.н.	Довжина мРНК, п.н.	Довжина білка, aa	Екзон, n	Інтрон, n
<i>Homo sapience</i>	10	300330	1256	238	5	4
<i>Propithecus coquereli</i>	?	286162	726	241	6	5
<i>Plemur simus</i>	?	269603	729	242	5	4
<i>Microcebus murinus</i>	15	286849	690	215	5	4

Екзон-інтронна структура ортологів гена *MGMT* у Мокроносих приматів. Відомо, що ген *MGMT* людини локалізований на теломерній ділянці хромосоми 10 у положенні 10q26 і складається з п'яти кодуючих екзонів та чотирьох інтронів (табл. 1, табл. 2). Серед Мокроносих приматів про хромосомну локалізацію гена *MGMT* на сьогодні відомо лише для *Microcebus murinus*. Він локалізований на теломерній ділянці хромосоми 15 і складається із чотирьох кодуючих екзонів та чотирьох інтронів (табл. 1, табл. 2). У *Plemur simus* досліджуваний ген має п'ять кодуючих екзонів та чотири інтрони, тоді як у *Propithecus coquereli* ген складається із шести кодуючих екзонів та п'яти інтронів. Різниця довжини гена у представників Лемурувидних варіює переважно через довжину інтронів. Сумарна довжина екзонів суттєво не відрізняється. Найконсервативнішими є екзони 2 і 4. Екзон 3 консервативний у Мокроносих приматів, але у людини його довжина менша. Найваріабельнішими за довжиною є екзони 1 і 5 (переважно за рахунок набуття у людини 5' і 3' нетрансльованих ділянок). Цікаво простежити

за еволюцією варіабельних екзонів у ортологів гена *MGMT*.

У *Microcebus murinus* довжина екзону 1 становить 30 п. н., і він є некодуючим. У *Plemur simus* і *Propithecus coquereli* цей екзон кодуючий, і його довжина збільшилася на 51 п. н. (табл. 2). Як видно із результатів, наведених на рис. 1, некодуючий екзон 1 *Microcebus murinus* (із незначними точковими мутаціями) є частиною кодуючого екзону 1 *Plemur simus* і *Propithecus coquereli*. Нуклеотидні послідовності екзону 1 у *Plemur simus* і *Propithecus coquereli* гомологічні між собою на 93 %.

У людини екзон 1 має кодуючу (81 п. н.) і 5' нетрансльовану ділянку (26 п. н.). Якщо порівнювати його послідовність із послідовністю екзону 1 *Propithecus coquereli*, то вони гомологічні між собою у межах трансльованої ділянки на 77 % (рис. 2). Послідовність некодованого екзону 1 *Microcebus murinus* у ортолога гена людини зберегла лише часткову гомологію до цієї послідовності і теж у межах трансльованої ділянки екзону 1 (рис. 2).

Таблиця 2. Дані про екзон-інтронну структуру ортологів гена *MGMT* у людини і Мокроносих приматів

Організм, вид	Довжина структурних одиниць, п.н.										
	Ек.1	Ін.1	Ек.2	Ін.2	Ек.3	Ін.3	Ек.4	Ін.4	Ек.5	Ін.5	Ек.6
<i>Homo sapience</i>	107	68944	137	171517	149	51158	140	7446	732		
<i>Propithecus coquereli</i>	81	65354	137	169838	161	43154	140	7087	189	3	18
<i>Plemur simus</i>	81	64529	137	157904	161	39629	140	6812	210		
<i>Microcebus murinus</i>	30	77203	137	163997	161	38343	140	6166	222		



Рис. 1. Гомологія між нуклеотидними послідовностями екзону 1 у досліджуваних представників Мокроносих приматів. Наведено координати послідовностей у межах відповідного екзону.

<i>H. sapiens</i>	38	GCCCGCGCCCTAGAACGCTTTGCGTCCCGACGCCCGCAGGTCCTCGCGGTGCGCACCGT	97
<i>P. coquereli</i>	12	GCGCGCGCTGCTTGAGTGCTGTACGACTCGCGCCCGCAGGTCCTCGCGGTCCGCTCGGT	71
<i>M. murinus</i>		3 TCCTCGCGGTCCGCT-CGT	20
<i>H. sapiens</i>	98	TTGCGACTTG	107
<i>P. coquereli</i>	72	TCGCTACGTG	81
<i>M. murinus</i>	21	CCGCTCCGTG	30

Рис. 2. Характер гомології між нуклеотидними послідовностями екзону 1 у людини і у деяких представників Мокроносих приматів. Наведено координати послідовностей у межах відповідного екзону.

Структурні особливості гена *MGMT* у *Propithecus coquereli*. Досліджуваний ген у Кокерелевої сифаки, як зазначалося вище, має шість кодуєчих екзонів і п'ять інтронів (табл. 1). Довжина п'ятого екзону становить 189 п. н., шостого екзону – 18 п. н. а довжина п'ятого інтрону – 3 п. н. (табл. 2). Що може бути джерелом екзону 6 у *Propithecus coquereli*? У *Prolemur simus* довжина п'ятого екзону становить 210 п. н. Порівнюючи його нуклеотидну послідовність із послідовностями п'ятого і шостого екзонів *Propithecus coquereli* (рис. 3), бачимо, що екзон 6 гена *MGMT* у Кокерелевої сифаки майже гомологічний (із двома точковими замінами: G-A і A-G) екзону 5 ортологічного гена Широконосого лемура. Як видно із наведених результатів (рис. 3), послідовність інтрону 5 *Propithecus coquereli*, яка складається всього із трьох п. н., теж має гомологію (із однією точковою заміною: C-T) до екзону 5 *Prolemur simus*.

Мобільні генетичні елементи у гені *MGMT* Мокроносих приматів. МГЕ, переважно, є вагомою складовою еукаріотних геномів [7]. Для усіх просеквенованих на сьогодні

геномів приматів частка МГЕ коливається від 42 до 50 % [8], хоча є дані, що цей відсоток у людини може бути вищим [9]. МГЕ у різних видів приматів можна умовно поділити на дві групи. Перша – молоді видоспецифічні повтори, серед них *Alu*-повтори приматів. Друга група – древні мобільні елементи, які є не лише у ссавців, але й у низки хордових. До них належать послідовності *MIR*, *L2*, *L3* і деякі ДНК-транспозони.

У випадку гена *MGMT* людини МГЕ наявні в усіх інтронних послідовностях і відсутні в екзонах. Загальна кількість МГЕ становить приблизно 30 % із перевагою Non-LTR ретротранспозонів, а саме *LINE1*-елементів. У більшості інтронів серед класів МГЕ переважають Non-LTR ретротранспозони, а частка LTR ретротранспозонів, як і ДНК-транспозонів, незначна в усіх інтронах [5]. Як видно із наведених даних у табл. 3, частка ДНК-транспозонів і LTR ретротранспозонів від Лемуровидих до людини не знає суттєвих змін (5,19–4,22 і 1,55–2,49 % відповідно), тоді як частка Non-LTR ретротранспозонів та загальний відсоток МГЕ дещо зростає.

<i>P. simus</i>	1	GTCCSTATCCTCATCCCGTGCCATCGCGTGGTCTGCAGCAGCGGAGCCCTGGGCAACTAC	60
<i>P. coquereli</i>	1	GTCCCATCCTCGTCCCGTGCCATCGCGTGGTCTGCAGCAGCGGAGCCCTGGGCAGCTAC	60
<i>P. simus</i>	61	TCTGGAGGAGTGGCCGTGAAGGAGTGGCTTCTGGCGCACGAAGGCGGCCAGGCAGGGAAG	120
<i>P. coquereli</i>	61	TCCGGAGGCGTGGCCGTGAAGGAGTGGCTTCTGGCACACGAAGGCGACCAGACAGGGAAG	120
<i>P. simus</i>	121	CCAACCTGGGGAGGGAGCTCGGGCCCGGCGAGGGCTTGGCTGGGGGAGCGGGGACGCC	180
<i>P. coquereli</i>	121	CCGAACCGGGCAGGGAGCTCGGGCCCGGCCAGGGCTTGGCTCGGGGAGCGGGGACGGC	180
<i>P. simus</i>	181	ACCAGCCCCAGCACGCTGGCCGAAGTTGA	210
<i>P. coquereli</i>	181	GCCAGCCCCAGCACACTGGCCGAGTTGA	210

Рис. 3. Характер гомології між нуклеотидними послідовностями екзону 5 *Prolemur simus* та екзонами 5 і 6 *Propithecus coquereli*. Наведено координати послідовностей у межах відповідних екзонів. Підкреслено послідовність мікроінтрону.

Таблиця 3. Частка МГЕ у гені *MGMT* людини і Мокроносих приматів

Організм, вид	Кількість МГЕ, %			
	Загальна (n*)	ДНК-транспозони	LTR ретро-транспозони	Non-LTR ретро-транспозони
<i>Homo sapience</i>	30,10 (n=250)	4,22	2,49	23,39
<i>Propithecus coquereli</i>	25,13 (n=211)	4,98	2,17	17,98
<i>Prolemur simus</i>	23,73 (n=178)	5,19	1,55	16,99
<i>Microcebus murinus</i>	25,92 (n=199)	4,42	2,30	19,20

Примітка. *У дужках наведено кількість мобільних генетичних елементів.

Найбільше МГЕ в інтроні 3, а найменше в інтроні 4 (табл. 4). Винятком є ген *MGMT Microcebus murinus*. Він не містить МГЕ в інтроні 4, але містить фрагмент ендегенного ретровірусу в екзоні 5 (рис. 4). Довжина фрагмента *HERV-Fc1* становить 110 п. н., а його частка відповідно 49,5 %. Цікаво зазначити, що ендегенний ретровірус *HERV-Fc1* належить до групи ERV1 і є характерним ендегенним ретровірусом для Hominidae [10]. Чи зберігся він у гені *MGMT* людини у такому ж вигляді чи зазнав еволюційних змін?

Результати пошуку гомології між фрагментом ендегенного ретровірусу *HERV-Fc1* і послідовностями екзону 5 досліджуваних приматів представлено на рис. 5. У *Microcebus murinus* цей фрагмент гомологічній послідовності з координатами 33–142 відповідного екзону. У *Prolemur simus* послідовність фрагмента *HERV-Fc1* зазнала тринуклеотидної (у межах 70 п. н.) і дев'ятинуклеотидної (у межах 110 п. н.) делецій, та її послідовність зменшилась до 98 п. н. У *Propithecus coquereli* простежується така ж картина, як і в *Prolemur simus*. Це чітко видно із результатів, наведених на рис. 5. У людини у межах кодуєчої ділянки екзону 5 послідовність фрагмента *HERV-Fc1* зменшилась до 72 п. н. Крім того, наявні ще 14 фрагментів різних за

довжиною (від 7 до 10 п. н.) і за напрямком: сім фрагментів у кодуєчій ділянці екзону 5 і сім фрагментів у межах 3'UTR.

Ендегенні ретровіруси (ERV) – це залишки давніх ретровірусів, які були активними мільйони років тому, інфікували клітини, а потім зазнали різних мутацій, що призвело до втрати їх інфекційних властивостей [11]. Більшість ERV втратили здатність до ретротранспозиції, хоча і зберігають довгі термінальні повтори (LTR), що фланкують функціональні регуляторні послідовності і можуть використовуватися як альтернативні промотори для клітинних генів. ERV належать до родини LTR-ретроелементів, які широко представлені у хребетних.

Ендегенні ретровіруси відіграли активну роль у формуванні геномів. Більшість досліджень зосереджені переважно на геномах вищих приматів і людини. Довгі кінцеві повтори (LTR), що фланкують геноми ERV, можуть відігравати роль альтернативних промоторів для клітинних генів. Крім того, ретровірусні білки можуть бути задіяні у процесах відтворення і розвитку. Рекомбінація між гомологічними послідовностями ретровірусних геномів також сприяє перетасуванню генів і генерації генетичної мінливості [12].

Таблиця 4. Порівняння розподілу МГЕ в інтронах гена *MGMT* людини і Мокроносих приматів

Організм, вид	Інтрони			
	1	2	3	4
<i>Homo sapience</i>	28,02 % (n=61)	27,74 % (n=142)	44,75 % (n=44)	8,26 % (n=3)
<i>Propithecus coquereli</i>	27,16 % (n=55)	23,79 % (n=120)	31,91 % (n=34)	2,55 % (n=2)
<i>Prolemur simus</i>	24,17 % (n=48)	24,15 % (n=107)	25,77 % (n=22)	2,73 % (n=2)
<i>Microcebus murinus</i>	24,41 % (n=64)	25,64 % (n=110)	35,06 % (n=26)	-

Примітка. У дужках наведено кількість мобільних генетичних елементів.

HERV-Fc1

Рис. 4. Фрагмент ендегенного ретровірусу в екзоні 5 гена *MGMT Microcebus murinus*.

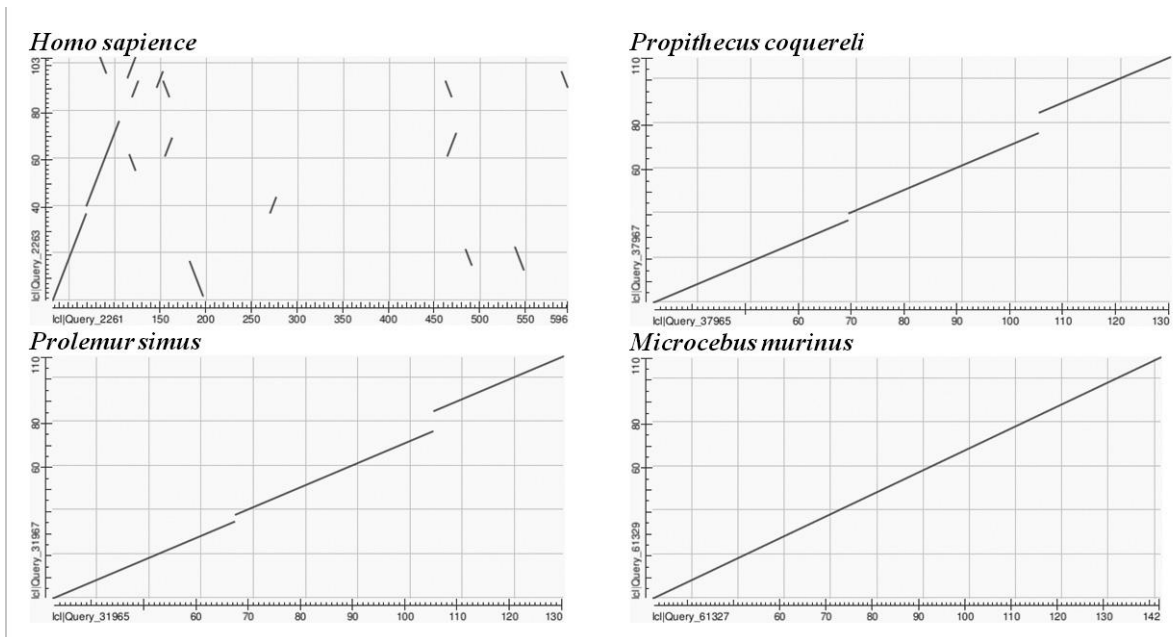


Рис. 5. Доля фрагмента *HERV-Fc1* в екзоні 5 досліджуваних приматів. По осі абсцис – координати гомологічної послідовності у межах екзону, по осі ординат – координати фрагмента ендегенного ретровірусу.

Ендегенні ретровіруси людини (HERV) складають значну частину геному людини. За різними підрахунками, це приблизно 100 000 ERV-елементів та фрагментів, що становлять приблизно 8 % [13]. Вони найрізноманітніші серед МГЕ людини. На сьогодні, на жаль, не існує загальноприйнятої класифікації HERV [14, 15]. Їх об'єднують у 30–50 родин, які у свою чергу поділяють на більш ніж 200 груп і підгруп. Труднощі з класифікацією HERV відображають їхню тривалу і складну еволюцію. Є дані, що HERV, можливо, притаманні не лише лінії приматів. Це наводить на думку про те, що різниця між HERV та ERV може бути умовною, і дозволяє припустити, що екзогенні аналоги деяких HERV інтегрували до геномів ссавців задовго до появи приматів та людини [16].

Ендегенний ретровірус людини *HERV-Fc1* належить до родини HERV-H/F, яка є однією із найдавніших серед HERV (приблизний час інтеграції 60–70 млн років тому). Зазначається, що елемент *HERV-Fc1*, можливо, пройшов через позаклітинну інфекційну стадію, перш ніж потрапити до Людинових (за різними підрахунками, час інтеграції від 35–20 до 15–10 млн років тому) [10].

Розходження Мокроносих і Сухоносих приматів, до яких належить людина, відбулося приблизно 87 млн. років тому [7]. Оскільки фрагмент притаманного людині *HERV-Fc1* виявлено у представників Мокроносих, можна припустити, що ендегенні ретровіруси приматів прой-

шли тривалий і неоднозначний процес ендегенізації. З одного боку, ретровірусні послідовності еволюціонували у нові ERV, а з іншого боку, зазнаючи фрагментації, ставали складовими компонентами різних структур компонентів геному.

Отже, аналізуючи нуклеотидні послідовності ортологів гена *MGMT* у Мокроносих приматів у порівнянні із геном *MGMT* людини, можна зробити висновок, що еволюційних процесів зазнавали як екзонні, так і інтронні послідовності. Цікаво, що при цьому некодуючі послідовності екзонів могли ставати кодуючими. Умовність кодуючих і некодуючих послідовностей простежується не лише на прикладі екзону 1, але і у випадку появи у *Propithecus coquereli* мікро-інтрону 5. Що стосується МГЕ, то їхня роль відчутна у збільшенні довжини інтронних послідовностей, а отже, і гена загалом. Також на основі одержаних даних можна висловити припущення про те, що у формуванні кодуючої ділянки екзону 5 і 3'UTR людини могли брати участь фрагментовані послідовності ендегенного ретровірусу *HERV-Fc1*.

Висновки

Еволюційні зміни гена *MGMT* відбуваються на рівні різних структурних одиниць, причому МГЕ можуть бути не лише компонентами інтронів, але і складовими екзонів у вигляді фрагментованих послідовностей і не ідентифікуватися як МГЕ.

References

1. Pegg A.E. Repair of O(6)-alkylguanine by alkyltransferases. *Mutat.Res.* 2000. Vol. 462, № 2–3. P. 83–100.
2. 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. 6, № 8. P. 1079–1099.
3. Pegg A.E. Multifaceted roles of alkyltransferase and related proteins in DNA repair, DNA damage, resistance to chemotherapy, and research tools. *Chem. Res. Toxicol.* 2011. Vol. 24, № 5. P. 618–639. doi: 10.1021/tx200031q.
4. Margison G.P., Butt A., Pearson S.J., Wharton S., Watson A.J., Marriott A., Caetano C.M., Hollins J.J., Rukazenkova N., Begum G., Santibóchez-Koref M.F. Alkyltransferase-like proteins. *DNA Repair (Amst)*. 2007. Vol. 6, № 8. P. 1222–1228.
5. 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.
6. Perelman P., Johnson W.E., Roos C., Seuñez H.N., Horvath J.E., Moreira M.A., Kessing B., Pontius J., Roelke M., Rumpler Y., Schneider M.P., Silva A., O'Brien S.J., Pecon-Slaterry J. A molecular phylogeny of living primates. *PLoS Genet.* 2011. Vol. 7, № 3. e1001342. doi: 10.1371/journal.pgen.1001342.
7. Chñnais 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.
8. 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.
9. de Koning A.P., Gu W., Castoe T.A., Batzer M.A., Pollock D.D. Repetitive elements may comprise over two-thirds of the human genome. *PLoS Genet.* 2011. Vol. 7, № 12. e1002384. doi: 10.1371/journal.pgen.1002384.
10. Bñnit L., Calteau A., Heidmann T. Characterization of the low-copy HERV-Fc family: evidence for recent integrations in primates of elements with coding envelope genes. *Virology*. 2003. Vol. 312, № 1. P. 159–168.
11. Mager D.L., Stoye J.P. Mammalian Endogenous Retroviruses. *Microbiol. Spectr.* 2015. Vol. 3, № 1. MDNA3-0009-2014. doi: 10.1128/microbiolspec.MDNA3-0009-2014.
12. Lee H.-E., Eo J., Kim H.-S. Composition and evolutionary importance of transposable elements in humans and primates. *Genes Genomics*. 2015. Vol. 37, № 2. P. 135–140.
13. International Human Genome Sequencing Consortium: Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature*. 2001. Vol. 409, № 6822. P. 860–921.
14. Blomberg J., Benachenhou F., Blikstad V., Sperber G., Mayer J. Classification and nomenclature of endogenous retroviral sequences (ERVs): problems and recommendations. *Gene*. 2009. Vol. 448, № 2. P. 115–123. doi: 10.1016/j.gene.2009.06.007.
15. Vargiu L., Rodriguez-Tomñ P., Sperber G.O., Cadeddu M., Grandi N., Blikstad V., Tramontano E., Blomberg J. Classification and characterization of human endogenous retroviruses; mosaic forms are common. *Retrovirology*. 2016. Vol. 13. P. 7. doi: 10.1186/s12977-015-0232-y.
16. Escalera-Zamudio M., Greenwood A.D. On the classification and evolution of endogenous retrovirus: human endogenous retroviruses may not be 'human' after all. *APMIS*. 2016. Vol. 124, № 1–2. P. 44–51. doi: 10.1111/apm.12489.

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*

IN SILICO ANALYSIS OF MGMT GENE ORTHOLOGOUS IN THE MOST ANCIENT MAMMALS STREPSIRRHINI

Aim. To analyze the evolution of the *MGMT* gene with using the example of primitive primates with an emphasis on the participation of mobile genetic elements (MGE) in this process. **Methods.** The homology between nucleotide sequences was determined by *BLAST 2.6.1*. The results of the search and identification of MGE were performed using the *CENSOR* program. **Results.** It was shown on the the example of variable exons, that non-coding sequences can play a coding role at various stages of gene evolution. In the case of the *P.coquereli MGMT* gene, it was found that exon sequences could be a source of an additional micro-intron. Based on a comparison of the sequences of Strepsirrhini primates and *H.sapience*, it can be assumed that fragmented sequences of the endogenous retrovirus *HERV-Fc1* could participate in the formation of the coding region of human exon 5 and 3'UTR. **Conclusions.** The evolutionary changes in the *MGMT* gene occur at the level of various structural units (exons and introns), and the MGE can be not only components of introns, but also components of exons in the form of fragmented sequences which could not be identified as mobile genetic elements.

Keywords: Strepsirrhini, MGMT gene, MGE, HERV-Fc1.