

## Стресс-индуцированная активация транспозонов в экологическом морфогенезе

Р.Н. Мустафин<sup>1</sup>✉, Э.К. Хуснутдинова<sup>1, 2</sup>✉

<sup>1</sup> Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия

<sup>2</sup> Институт биохимии и генетики – обособленное структурное подразделение Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук, Уфа, Россия

✉ e-mail: ruji79@mail.ru; elzakh@mail.ru

Инсерционный мутагенез, обусловленный транспозициями мобильных элементов, лежит в основе изменений геномов в естественном отборе. Транспозоны являются сенсором экологических стрессовых воздействий, благодаря чему воздействия стрессоров на организмы потенцируют изменения расположения транспозонов, что способствует адаптации и видообразованию. Это обусловлено изменением механизмов морфогенеза, так как транспозоны содержат в своем составе регуляторные последовательности, оказывающие *cis*- и *trans*-воздействие на экспрессию специфических белок-кодирующих генов. Мобильные генетические элементы способны также к сайт-специфическим перемещениям, которые приводят к активации генов стрессового ответа. Кроме того, транспозоны служат источниками микроРНК, siРНК, длинных некодирующих РНК и сайтов связывания с транскрипционными факторами. В эволюции благодаря мобильным генетическим элементам возникают новые белок-кодирующие гены путем одомашнивания, экзонизации и дупликации. Данные гены содержат нуклеотидные последовательности, которые взаимодействуют с процессированными из транспозонных транскриптов некодирующими РНК, в связи с чем они находятся под управлением эпигенетических регуляторных сетей с участием мобильных генетических элементов. Поэтому наследуемые особенности расположения и состава транспозонов могут иметь значение в характере реагирования на определенные экологические стрессорные воздействия. Это служит основой для отбора и выживания особей со специфическим составом и характером расположения транспозонов, способствующих адаптации при определенных средовых условиях. В эволюции свойство транспозонов перемещаться в специфические сайты генома, регулировать экспрессию генов и взаимодействовать с транскрипционными факторами, наряду со способностью реагировать на экологические стрессоры, является основой для быстрой изменчивости и видообразования за счет модулирования управления онтогенезом. Роль транспозонов в экологическом морфогенезе подтверждена данными об их ткане- и стадийспецифических особенностях активации и участии в управлении дифференцировкой клеток в эмбриогенезе и постнатальном развитии. Дополнительным источником изменчивости служит горизонтальный перенос транспозонов, способствующий изменению их состава в геномах.

Ключевые слова: изменчивость; морфогенез; стресс; транспозоны; эволюция.

**Для цитирования:** Мустафин Р.Н., Хуснутдинова Э.К. Стресс-индуцированная активация транспозонов в экологическом морфогенезе. Вавиловский журнал генетики и селекции. 2019;23(4):380-389. DOI 10.18699/VJ19.506

## The role of transposable elements in the ecological morphogenesis under the influence of stress

R.N. Mustafin<sup>1</sup>✉, E.K. Khusnutdinova<sup>1, 2</sup>✉

<sup>1</sup> Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

<sup>2</sup> Institute of Biochemistry and Genetics – Subdivision of the Ufa Federal Research Centre of RAS, Ufa, Russia

✉ e-mail: ruji79@mail.ru; elzakh@mail.ru

In natural selection, insertional mutagenesis is an important source of genome variability. Transposons are sensors of environmental stress effects, which contributes to adaptation and speciation. These effects are due to changes in the mechanisms of morphogenesis, since transposons contain regulatory sequences that have *cis* and *trans* effects on specific protein-coding genes. In variability of genomes, the horizontal transfer of transposons plays an important role, because it contributes to changing the composition of transposons and the acquisition of new properties. Transposons are capable of site-specific transpositions, which lead to the activation of stress response genes. Transposons are sources of non-coding RNA, transcription factors binding sites and protein-coding genes due to domestication, exonization, and duplication. These genes contain nucleotide sequences that interact with non-coding RNAs processed from transposons transcripts, and therefore they are under the control of epigenetic regulatory networks involving transposons. Therefore, inherited features of the location and composition of transposons, along with a change in the phenotype, play an important role in the characteristics of responding to a

variety of environmental stressors. This is the basis for the selection and survival of organisms with a specific composition and arrangement of transposons that contribute to adaptation under certain environmental conditions. In evolution, the capability to transpose into specific genome sites, regulate gene expression, and interact with transcription factors, along with the ability to respond to stressors, is the basis for rapid variability and speciation by altering the regulation of ontogenesis. The review presents evidence of tissue-specific and stage-specific features of transposon activation and their role in the regulation of cell differentiation to confirm their role in ecological morphogenesis.

Key words: variability; morphogenesis; stress; transposable elements; evolution.

**For citation:** Mustafin R.N., Khusnutdinova E.K. The role of transposable elements in the ecological morphogenesis under the influence of stress. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Seleksii* = *Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2019;23(4):380-389. DOI 10.18699/VJ19.506 (in Russian)

## Введение

Экологический морфогенез отражает особенности роста и развития организмов под влиянием ключевых механизмов адаптации при воздействии экологических факторов (Curran, 2015). Основные принципы экологического морфогенеза связаны с тем, что генетические программы, контролирующие дифференцировку и развитие тканей, эволюционировали под действием определенных факторов окружающей среды с отбором оптимальных адаптивных морфофункциональных возможностей организма (Deng et al., 2014). Еще в 1940-х гг. К. Уоддингтоном (Waddington, 1942) было выявлено, что некоторые фенотипические черты, индуцированные методом теплового шока у куколок дрозофилы и затем отобранные в ряду поколений, при наличии теплового шока становятся наследуемыми. То есть вызванные экологическими стрессорами (ЭС) изменения фенотипических признаков могут наследоваться через зародышевую линию. Для дарвиновского объяснения полученных данных Уоддингтон разработал концепцию «канализации и ассимиляции». Канализацией была названа устойчивость организма к стрессу и способность поддерживать постоянство фенотипа. При этом генетические вариации генов организмов одного вида, способные изменить фенотип, остаются скрытыми. Если стресс достаточно сильный, чтобы преодолеть эту устойчивость, путь развития может измениться благодаря экспрессии определенного гена из имеющихся вариаций, которые оставались скрытыми. Этот вариант может сохраниться в ходе отбора и стать наследуемым посредством процесса ассимиляции (Waddington, 1959).

В литературе накоплены данные, позволяющие предположить, что скрытыми генетическими структурами, которые способны изменять экспрессию специфических генов в ответ на определенные ЭС, преодолевающие устойчивость к постоянству фенотипа, могут быть транспозоны, так как они играют важную роль в регуляции экспрессии генов в онтогенезе (de Souza et al., 2013; Pavlicev et al., 2015; Wang et al., 2016; Ito et al., 2017; Ramsay et al., 2017; Saze, 2018) и служат источниками изменений эпигенетических (ЭГ) факторов (Li et al., 2011; Ito, 2012; Kapusta et al., 2013; Gim et al., 2014; Cho, 2018).

Транспозоны (ТЕ – transposable elements) – это генетические элементы, перемещающиеся из одной позиции в геноме в другую. Они могут быть простыми (например, инсерционные элементы – IS) или сложными, несущими гены, которые участвуют в конъюгации и лекарственной устойчивости у прокариот. Размеры ТЕ варьируют от 0.7 до 500 тыс. пар нуклеотидов (Zhang, Saier, 2012). Номен-

клатурная система IS-элементов прокариот представлена в базе данных (<http://www-IS.biotoul.fr>). Для классификации транспозонов бактерий и архей используют систему, предложенную в 2008 г. (Roberts et al., 2008). Различают два основных класса ТЕ. Класс I представлен ретроэлементами (РЭ), которые перемещаются по механизму «копирование–вставка». Среди них выделяют LTR-РЭ, которые содержат длинные концевые повторы (long terminal repeat – LTR), включающие эндогенные ретровирусы (endogenous retroviruses – ERV), и non-LTR-РЭ (не содержащие LTR). Разные их представители содержат транскриптазу (reverse transcriptase – RT) для репликации, но различаются составом каталитических компонентов, ответственных за интеграцию в геном хозяина. В класс II входят ДНК-ТЕ, перемещающиеся путем «вырезания–вставки» или «катящегося кольца». Их транспозиция возможна благодаря трем различным механизмам: DDD/Е транспозаза, тирозиназная рекомбиназа и эндонуклеаза HUH в сочетании с геликазой (Kojima, 2018). Самая распространенная классификация ТЕ представлена в Repbase (<http://www.girinst.org/repbase/>). ТЕ составляют также значительную часть геномов растений (более 80 %), грибов (3–20 %) и животных (3–45 %) (Wicker et al., 2007).

Существенный вклад в изучение ТЕ, их систематизацию и определение регуляторной роли внесли отечественные исследователи. Еще в 1984 г. Р.Б. Хесин в своей монографии «Непостоянство генома» подробно описал и систематизировал ТЕ прокариот и эукариот, отметив их роль в генетической рекомбинации, приводящей к умножению генов. Параллельную изменчивость Хесин объяснял влиянием ТЕ со сходной сайт-специфичностью интеграции (Хесин, 1984). В дальнейших экспериментальных работах на дрозофиле была подтверждена роль сайт-специфической интеграции ТЕ как адаптирующей способности геномов (Кайданов и др., 1996). При расположении ТЕ вблизи определенных генов из-за особенностей герминативных инсерций определенной особи возможна специфическая реакция на ЭС, что объясняет понятия «канализации и ассимиляции» на генетическом уровне. Это обусловлено активацией ТЕ в ответ на воздействие стресса (Todeschini et al., 2005; Маркель, 2008; Ito et al., 2016) и влиянием ТЕ на чувствительные к стрессу гены вследствие содержания регуляторных нуклеотидных последовательностей в транспозонах (de Souza et al., 2013; Feng et al., 2013). Например, в геноме человека выявлено 794972 сайта связывания с транскрипционными факторами (ТФ), произошедших только от LTR-РЭ, которые характеризуются специфической активацией в разные стадии

развития и в зависимости от ткани (Ito et al., 2017). Кроме того, в ходе эволюции сформировалась способность ТЕ к сайт-специфической транспозиции (Маркель, 2008; Feng et al., 2013), обеспечивающей ТЕ, помимо динамического влияния на экспрессию белок-кодирующих генов (БКГ) *in cis* и *in trans* (de Souza et al., 2013; Sahebi et al., 2018), стабильное изменение регуляции генов за счет структурных перестроек. Изменчивость, индуцированная ЭС, лежит в основе эволюционных процессов (Маркель, 2008), а многие виды эукариот возникли при «вспышках транспозиций» при межвидовой гибридизации, действовавшей в качестве «геномного шока» (Чересиз и др., 2008).

Активация ТЕ под действием стресса впервые была описана Б. Мак-Клинтон. В ее ранних наблюдениях показано, что транспозиции связаны с явлениями гетерохроматинизации, а мобилизация гетерохроматиновых доменов может изменять экспрессию генов. Мак-Клинтон предполагала, что ТЕ, которые она называла контролирующими элементами, позволяют геному более гибко реагировать на стресс (McClintock, 1984). Действительно, ТЕ играют важную роль в адаптации. Инсерции ТЕ могут влиять на особенности экспрессии генов хозяина и обеспечивать организмы механизмами быстрой генетической изменчивости за счет реагирования ТЕ на стресс. Так, у арабидопсиса (*Arabidopsis thaliana*) перемещение активируемого нагреванием ТЕ *ONSEN* приводит к мутации гена, чувствительного к абсцизовой кислоте (АВА). Это способствует нечувствительности растения к АВА и толерантности к стрессору. То есть активация ТЕ под действием ЭС может вызывать модулирование реакции хозяина на воздействия среды. Эпигенетические механизмы обычно заглушают эффект новой инсерции (для АВА при помощи IBM2), но могут выборочно «включать» ТЕ при стрессе (Ito et al., 2016). Индукция интеграционных событий под влиянием ЭС выявлена у грибов. Например, у *Saccharomyces cerevisiae* ретроэлементы *Ty1* активируются под влиянием различных ЭС, в том числе при недостатке аденина (Todeschini et al., 2005).

Роль ТЕ в эволюционной изменчивости связана также с их способностью вызывать хромосомные перегруппировки, включая делеции, инверсии и слияние репликонов – центральные события многих эволюционных процессов. Кроме того, ТЕ являются причиной значительной реорганизации генов из первоначальных случайных порядков под давлением отбора. У эукариот в ходе эволюции ТЕ способствовали возникновению адаптивных мутаций, происходящих случайным образом, но с повышенной скоростью в условиях воздействия стресса (Zhang, Saier, 2012). Наблюдаемые в ответ на стресс широкомасштабные изменения метилирования ДНК (Downen et al., 2012) могут отражать динамику экспрессии ТЕ, чувствительных к ЭС и стрессовой реакции организма (Todeschini et al., 2005; Маркель, 2008; Ito et al., 2016). Это обусловлено важной ролью ТЕ в качестве источников возникновения некодирующих РНК (нкРНК) (Li et al., 2011; Gim et al., 2014; Cho, 2018), которые оказывают регуляторное влияние на структуру хроматина и метилирование генома (Ito, 2012; Zhang et al., 2015). Кроме того, свойство ТЕ при их активации усиливать транскрипцию генов стрессового ответа (Feng et al., 2013; Ito et al., 2016), а также оказывать регу-

ляторное воздействие *in cis* и *in trans* на разнообразные БКГ (de Souza et al., 2013) делает ТЕ универсальными посредниками взаимодействия генома с ЭС. Например, при исследовании ДНК-деметилаз у растений выявлено, что их первичная функция заключается в регуляции экспрессии генов стрессового ответа за счет влияния на промоторы ТЕ (Le et al., 2014). Влияние ТЕ на регуляцию работы генома связано также с тем, что в эволюции они оказались важнейшими источниками генов ТФ (Lin et al., 2007; Feschotte, 2008) и сайтов связывания с ними, активация которых характерна для переключения экспрессии генов при дифференцировке клеток в онтогенезе (de Souza et al., 2013; Ito et al., 2017).

Экспрессия ТЕ чувствительна как к ЭС, так и к стрессовым реакциям самого организма. При этом ТЕ могут вызывать локальную регуляцию определенных генов, действуя как энхансеры (Makarevitch et al., 2015), а также изменять экспрессию специфических генов с помощью нкРНК (Cho, 2018). ТЕ могут действовать как стресс-чувствительные регуляторы, влияя *in cis* и *in trans* на работу БКГ (de Souza et al., 2013; Sahebi et al., 2018). Геномы хозяев, в свою очередь, выработали в ходе эволюции способность регулировать активность и специфичность интеграции для ТЕ, смягчая нестабильность генома, вызванную неконтролируемыми транспозициями. В недавних исследованиях показана ключевая роль малых нкРНК в регуляции транспозиций у грибов, растений и животных через консервативный механизм. Сигналы о наличии РНК транспозонов или их интеграции в специфические локусы генома передаются малым нкРНК, которые направляют эпигенетические модификации и сайленсинг гена обратно к ТЕ (Wheeler, 2013). Регуляция ТЕ геномом хозяина носит глобальный характер с вовлечением всех разновидностей нкРНК (Мустафин, Хуснутдинова, 2017). Учитывая важную роль ТЕ в качестве источников нкРНК, можно предположить, что в ходе эволюции ТЕ выработали способность саморегуляции при помощи процессированных продуктов собственной транскрипции, обеспечивающей их оптимальное взаимодействие с геномом хозяина. ТЕ могут индуцировать мутации под контролем факторов хозяина в процессе, фенотипически и механистически соответствующем определению «направленные мутации», которые происходят с высокой частотой при воздействии стресса, если они выгодны хозяину. Прототипы направленных мутаций обнаружены у бактерий. Например, линии *E. coli* с делецией гена *crp* не могут расти на глицерине (Glp(-)). Однако инсерции IS5 в специфическую область непосредственно перед промотором *glpFK* приводят к эффективному использованию глицерина (Glp(+)) со скоростями, которые значительно увеличиваются присутствием глицерина или потерей репрессора глицерина (GlpR) (Zhang, Saier, 2012). Закономерные интеграции ТЕ выявлены в геноме *Schizosaccharomyces pombe*, в котором LTR-РЭ *Ty1* встраивается в промоторы с предпочтением генов стрессового ответа (Feng et al., 2013). Были выявлены также сайты предпочтительной интеграции ТЕ под действием стресса у *D. melanogaster* (Васильева и др., 1997). У данного объекта 94 % всех инсерций P-элемента и все инсерции других элементов (*jockey*, *gipsy*) в области промоторов генов приходились на ген теплового

шока *hsp70* (Walser et al., 2006). То есть опосредованные транспозонами изменения являются «направленными мутациями» (Чересиз и др., 2008).

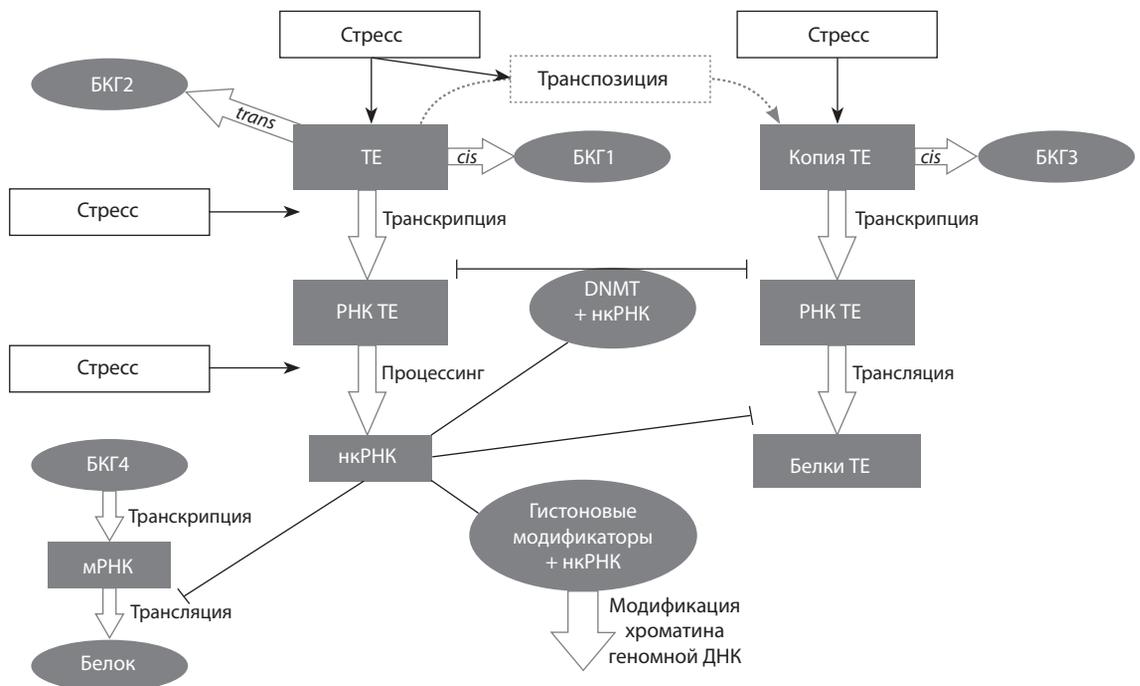
### Активация транспозонов при стрессе у растений

Растения различаются составом ТЕ, их распределением, а также особенностями микроРНК, что отражается на их морфогенезе под действием стресса (Мустафин, 2018). Влияние ТЕ на динамику экспрессии генов при формировании тканей опосредовано взаимодействием с ЭГ факторами, такими как нкРНК, метилирование ДНК и модификации гистонов. У растений siРНК ответственны за РНК-зависимое метилирование ДНК (RdDM), которое подавляет ТЕ при их активации под действием стресса и событий гибридизации (Ito, 2012). Способность регулировать активность генов воздействием на целевое метилирование и на изменение модификации гистонов выявлена также у микроРНК и длинных нкРНК (Zhang et al., 2015), важными источниками которых являются ТЕ (Li et al., 2011; Kapusta et al., 2013; Lorenzetti et al., 2016; Cho, 2018). То есть в ходе эволюции ТЕ обрели способность саморегуляции продуктами процессинга собственных транскриптов, что имеет важное значение в управлении функционированием БКГ *in cis* и *in trans* (de Souza et al., 2013) и путем сайт-специфических транспозиций (Маркель, 2008; Feng et al., 2013; Sahebi et al., 2018).

Происходящие от ТЕ нкРНК способны оказывать регуляторное воздействие непосредственно на экспрессию БКГ, которые содержат последовательности, идентичные ТЕ (рис. 1). Это связано с важной ролью ТЕ в возникновении БКГ в ходе эволюции за счет одомашнивания

(Zdobnov et al., 2005; Lin et al., 2007; Feschotte, 2008; Dupressoir et al., 2012), образования ретрокопий (Kubiak, Makalowska, 2017) и экзонизации (Lin et al., 2008; Sela et al., 2010; Schmitz, Brosius, 2011; Tajnik et al., 2015). Корреляция между стрессовой индукцией ТЕ и активацией механизмов защиты клетки от стресса связана с наличием в составе ТЕ сайтов связывания с ТФ, которые индуцируют гены защитных систем клетки (Чересиз и др., 2008) и часто кооптируются геномами хозяев для собственных нужд в связи с их адаптивной ролью. Сохранение ТЕ в геномах хозяев обусловлено их участием в активации реакций ответа на стресс для выживаемости (Feschotte, 2008; de Souza et al., 2013; Ito et al., 2017).

Основными компонентами геномов растений являются LTR-РЭ. Они регулируются разнообразными ЭС, отображая тонко настроенные ответы на данные стимулы, в основном в виде активации. Области LTR содержат аналогичные клеточным генам регуляторные мотивы и вовлечены в функциональную пластичность хозяев, действуя как диспергированные регуляторные модули, способные переориентировать стимулы стресса для соседних генов (Grandbastien, 2015). В ответ на стресс могут быть транскрипционно активированы как ТЕ, так и гены, расположенные вблизи инсерций. ТЕ служат важными источниками ЭГ факторов (Мустафин, Хуснутдинова, 2017), а большинство микроРНК растений идентичны или гомологичны ТЕ (Lorenzetti et al., 2016; Cho, 2018), поэтому для определения ответа растений на стресс исследуются микроРНК, играющие важную роль в управлении активности БКГ и ТЕ. Так, при изучении риса были обнаружены микроРНК, регулируемые такими ЭС, как засуха, холод и инсоляция. При этом 80 микроРНК из



**Рис. 1.** Роль транспозонов в регуляции работы генома под действием стресса.

ТЕ – transposable elements (мобильные генетические элементы); БКГ – белок-кодирующий ген; нкРНК – некодирующая РНК; мРНК – матричная РНК; DNMT – DNA methyltransferase (ДНК-метилтрансфераза).

227 вновь выявленных произошли от ТЕ (Barrera-Figueroa et al., 2012). Установлена активация LTR-РЭ у риса при избытке железа в почве. Оказалось, что LTR-РЭ способны усиливать экспрессию генов, участвующих в гомеостазе железа (Finatto et al., 2015).

Идеальной системой для изучения влияния ТЕ на генную регуляцию является геном кукурузы, так как в нем содержится множество разных ТЕ, чередующихся с БКГ. При анализе расположения генов вблизи ТЕ и стресс-индуцированных транскриптов было показано, что эти ТЕ могут выполнять энхансерную активность, которая стимулирует экспрессию чувствительных к стрессу генов. Получены данные о том, что ТЕ служат важными источниками регуляции аллелей генов, чувствительных к абиотическому ЭС (Makarevitch et al., 2015). Поэтому произошедшие от ТЕ сайты связывания с ТФ могут переписывать существующие транскрипционные сети, приводя к появлению новых адаптивных признаков, что важно для образования новых видов. Так, при видообразовании капусты ТЕ амплифицировали сайты связывания с ТФ E2F, поэтому у некоторых видов капусты более 85 % всех E2F находятся в пределах ТЕ (Henaff et al., 2014).

### **Активация транспозонов под действием стресса у животных**

Влияние стресса на активацию ТЕ подробно изучено на дрозофиле. Еще в 1985 г. было показано, что при тепловом шоке у *D. melanogaster* усиливается экспрессия РЭ  *copia* и гена *hsp-10* (Strand, McDonald, 1985). В дальнейших исследованиях обнаружено, что характер активации  *copia* различается в разных линиях *D. melanogaster* (Чересиз и др., 2008), что указывает на варьирование чувствительности ТЕ к стрессу даже у особей в пределах одного вида. Вероятными причинами подобной изменчивости могут быть нарушения взаимоотношений ТЕ с различными ТФ. Не исключено, что чувствительность ТЕ к ЭС и стрессовым изменениям организма меняется в разных клеточных линиях одного организма под действием меняющейся экспрессии генов при дифференцировке. В связи с этим клетки разных органов и тканей могут проявлять специфическую восприимчивость ТЕ в составе их геномов к стрессу. Высокочувствительными клетками являются нейроны головного мозга (Hunter, McEwen, 2013). Одним из механизмов воздействия стресса на головной мозг служит изменение ЭГ меток на разных стадиях развития в онтогенезе, за счет чего регулируется экспрессия специфических ТЕ в зависимости от их расположения (Hunter, McEwen, 2013). Возможной причиной передачи устойчивости к стрессу могут быть особенности состава, распределения и способы активации ТЕ в индивидуальном развитии, которые служат важными факторами ЭГ регуляции морфогенеза (Mustafin, Khusnutdinova, 2018b). То есть в естественном отборе сохраняются особи, особенности расположения и состава ТЕ в геноме которых способствуют адаптации и выживанию при воздействии ЭС.

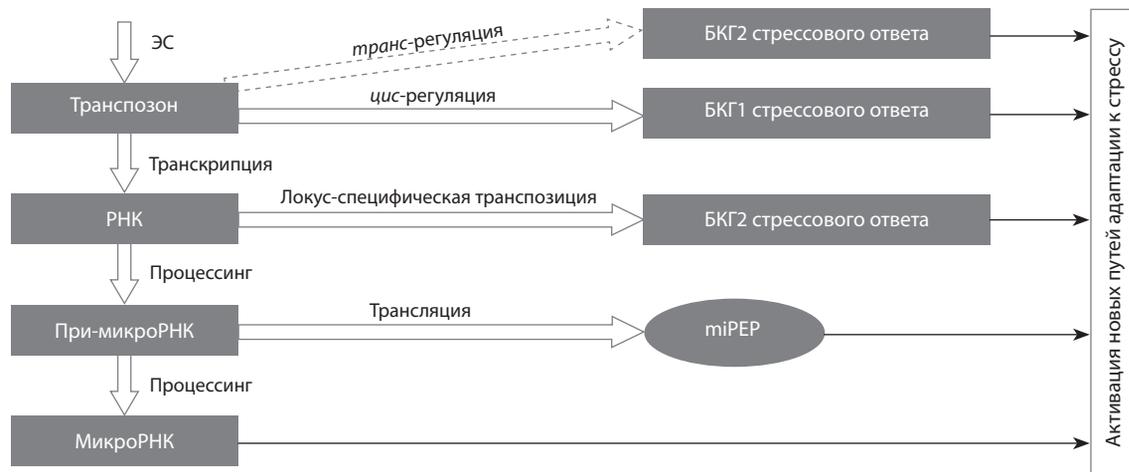
Эпигенетические факторы могут объяснить механизм, по которому ЭС вызывают длительные изменения физиологии и поведения. Стресс, а также стероидные гормоны влияют за счет изменения ЭГ маркеров (метилирования ДНК и модификаций гистонов) на пластичность в ряде

областей головного мозга, включая гиппокамп (Hunter et al., 2015), содержащий нейрональные стволовые клетки и характеризующийся активностью ТЕ, необходимой для их дифференцировки в специфические нейроны разных областей головного мозга (Mustafin, Khusnutdinova, 2018a). Показано, например, что у крыс острый стресс вызывает значительное, специфичное для гиппокампа, усиление уровня H3K9me3, который нацелен на LTR-РЭ для сдерживания потенциальной геномной нестабильности (Hunter et al., 2012). Активирующим действием на некоторые ТЕ обладает также стресс, вызванный вирусными инфекциями клеток хозяина. Так, заражение культур клеток вирусом герпеса, иммунодефицита человека и аденовирусом индуцирует транскрипцию SINE элементов (Чересиз и др., 2008).

### **Взаимосвязь гормонов и стресс-индуцированной активности транспозонов**

На характер экспрессии ТЕ влияют тип клеток и тканей (особенно в плаценте и зародышевых клетках), факторы старения и дифференцировки, цитокины, нарушающие функцию клеток агенты и стероиды (Taruscio, Mantovani, 2004). ТЕ проявляют высокую чувствительность к гормонам, уровень которых, в свою очередь, отражает реакцию организма на стресс. Исходя из этого можно предположить, что управление онтогенезом при участии гормонов формировалось под воздействием изменений среды в ходе адаптации организмов с использованием ТЕ, участвующих в регуляции экспрессии генов в различных клетках в зависимости от ткани и стадии развития. Это предположение основано на данных о ключевой роли ЭГ факторов в регуляции активности ТЕ. В то же время сами ТЕ служат источниками мкРНК (Lorenzetti et al., 2016; Cho, 2018), которые способны транслироваться в функциональные пептиды (miPEP) (Couzigou et al., 2016), регулирующие экспрессию генов. Предполагается, что пептидные гормоны могут влиять на ткане- и стадийспецифическую активацию ТЕ, используемую для управления экспрессией генов при росте и развитии организма (Mustafin, Khusnutdinova, 2018a). Это обусловлено возможностью miPEP усиливать экспрессию собственных мкРНК (Couzigou et al., 2016), участвующих в ЭГ регуляции ТЕ (Mustafin, Khusnutdinova, 2017) (рис. 2).

Стресс и стероидные гормоны оказывают воздействие на структуры головного мозга, где выявлена высокая активность ТЕ (Hunter et al., 2015), предположительно связанная с регуляторным эффектом транспозонов на дифференцировку нейрональных стволовых клеток (Mustafin, Khusnutdinova, 2018a). Взаимосвязь ТЕ с гормонами выражается как в их чувствительности к стероидам и пептидам, так и в регуляторном воздействии инсерций ТЕ на гены, влияющие на продукцию гормонов. Так, выявлена инсерция ТЕ *Taguchi* в *cis*-регуляторную область гена экдизоноксидазы, кодирующей ключевой фермент для уменьшения уровня линькового гормона 20-гидроксиэкдизона. Филогенетический анализ показал, что инсерция ТЕ произошла при одомашнивании шелкопряда и оказалась адаптивной для *Bombyx mori*, поскольку используется в качестве энхансера, индуцирующего экспрессию 20-гидроксиэкдизона (Sun et al., 2014). За финальные стадии



**Рис. 2.** Схема роли саморегуляции транспозонов в управлении стресс-индуцированной адаптивной изменчивостью геномов.

ЭС – экологические стрессоры; miPEP – пептиды, образуемые при трансляции при-микроРНК.

синтеза кортизола и альдостерона у человека отвечают гены *CYP11B1* и *CYP11B2* соответственно. Эти два гена гомологичны в проксимальных областях, однако инсерции *Alu* и *L1* стали причиной дивергенции промоторов (Cheng et al., 2012). У человека был выявлен микротранскрипционный механизм регуляции экспрессии гена *Tspo* и специфичный для гена *Tspo* стероидогенез, управляемый с помощью расположенного в его интроне SINE B2. Высокие уровни TSPO экспрессируются в клетках Лейдига в яичках, а уровни их экспрессии диктуют способность клеток формировать андрогены (Fan, Paradopoulos, 2012).

Исследование трансфекции промотора гена *DMBT1* (deleted in malignant brain tumors 1) с конструированием промотора показало, что сайт *Alu* длиной 3000 нуклеотидов левее гена обеспечивает его эстрогенную регуляцию. Обнаружено, что антагонисты эстрогена тамоксифен, ралоксифен и ICI 182,780 также индуцируют экспрессию гена через данный сайт *Alu* (Tynan et al., 2005). Было показано, что ORF-1p *L1*-элемента усиливает транскрипционную активность рецепторов андрогенов (AR) и экспрессию простат-специфического антигена (PSA) (Lu et al., 2013). У растений продуцируется большое количество гормональных веществ – фитостеролов, оказывающих разнообразное влияние на их развитие. В настоящее время широко доступными для изучения фитостеролов являются мутанты арабидопсиса по транспозонам (Suzuki, Muranaka, 2007). Таким образом, в ряде исследований показано, что гормоны могут изменять экспрессию ТЕ, тогда как сами транспозоны оказывают воздействие на продукцию гормонов за счет инсерций в специфические локусы и влияния на ЭГ регуляцию морфогенеза.

### Тканеспецифическая и стадийспецифическая активация транспозонов

Способность ТЕ реагировать на определенные ЭС и стрессовые изменения организма, а также регуляторная роль ТЕ в масштабе всего генома, наряду с их успешным сохранением, говорит об универсальности стресс-индуцированной активности ТЕ в эволюции и онтогенезе.

В качестве стрессовых сигналов, воздействующих на активность определенных ТЕ, могут служить изменения внутриклеточной среды при последовательных делениях клеток, начиная с первого деления зиготы. В связи со специфическим составом и распределением ТЕ для каждого вида, активация определенных ТЕ может вызывать активацию одних БКГ посредством *цис*- и *транс*-регуляции (de Souza et al., 2013; Sahebi et al., 2018) и сайленсинг других БКГ посредством нкРНК, образуемых путем процессинга транскриптов ТЕ (Gim et al., 2014; Cho, 2018). В результате возможно формирование каскада последовательных изменений экспрессии БКГ, необходимых для дифференцировки клеток. Существование подобных эволюционно сложившихся механизмов регуляции онтогенеза при помощи ТЕ можно подтвердить, если подавление активности специфических ТЕ, необходимых для дальнейшей регуляции дифференцировки клеток, приведет к остановке развития организма. Действительно, в экспериментах на эмбрионах мышей было показано, что истощение длинной нкРНК *LincGET*, связанной с LTR-РЭ, приводит к полной остановке дальнейшего развития на двухклеточной стадии (Wang et al., 2016), в которую многие транскрипты инициируются из LTR-РЭ (Macfarlan et al., 2012) и связаны с энхансерами, поддерживающими полипотентность (Fort et al., 2014).

В эмбриогенезе ТЕ способны перераспределять регуляцию экспрессии БКГ в зависимости от стадии развития и типа ткани (Pavlicev et al., 2015). У мыши и человека ТЕ служат источниками не менее 30 % стартовых сайтов транскрипции с тканеспецифическими особенностями активации (Gerdes et al., 2016). Из РЭ в раннем эмбриогенезе мыши инициируется до 20 % транскриптома. В эволюции специфические транспозиции РЭ стали основой для распределения тканеспецифических сайтов связывания с ТФ (Mak et al., 2014). На основании экспериментальных данных о накоплении инсерций LINE-1 в эмбриональных стволовых клетках человека, сопровождаемых подавлением активности определенных генов, была показана роль ТЕ в регуляции работы генома при дифференцировке

клеток (Garcia-Perez et al., 2007). Профили специфических ТЕ могут свидетельствовать о клеточной идентичности, что говорит о важном значении ТЕ в управлении работой генома при дифференцировке клеток. Доказана способствующая поддержанию плюрипотентности активная транскрипция ТЕ и реактивация определенных РЭ в раннем эмбриональном развитии животных по линиям стволовых клеток (Gerdes et al., 2016).

ТЕ служат важнейшими источниками сайтов связывания с ТФ, характеризующихся способностью к активации в зависимости от ткани и стадии развития (Lowe, Haussler, 2012; de Souza et al., 2013). Сайты связывания с ТФ, которые произошли от LTR-РЭ, отличаются ткане- и стадиейспецифическими особенностями активации (Ito et al., 2017). Кроме того, ТЕ могут управлять тканеспецифическими особенностями экспрессии генов за счет предоставления сайтов сплайсинга и нетранслируемых областей, так как альтернативные варианты транслируемых белков обладают различными свойствами (Lin et al., 2008; Tajnik et al., 2015). Было показано, что ЭГ управление функцией ТЕ, расположенных в интронах генов, способствует изменению их регуляции в онтогенезе и особенностям экспрессии (Saze, 2018). В тканевых культурах человека выявлено тканеспецифическое расщепление экспрессии генов по 62 различным классам LTR в 18 типах тканей и предложена роль ТЕ в тканеспецифической регуляции экспрессии генов в онтогенезе (Pavlicev et al., 2015). Non-LTR-РЭ обладают функциями, сходными с длинными нкРНК, регулируя экспрессию БКГ при дифференцировке стволовых клеток в эмбриогенезе (Honson, Macfarlan, 2018). В то же время у человека различные длинные нкРНК, образующиеся из ретровируса HERVH, экспрессируются и необходимы для плюрипотентности стволовых клеток (Ramsay et al., 2017).

### Горизонтальный перенос транспозонов в эволюции

Помимо особенностей распределения ТЕ в геномах эукариот, важную роль для видообразования играет состав ТЕ, изменяемый благодаря горизонтальному переносу. У прокариот горизонтальный перенос играет основную роль в эволюции, в данный процесс вовлечено более 81 % их генов (Palazzo et al., 2017). В эволюции животных отмечен характер распространения ТЕ при помощи горизонтального переноса, подобно межвидовым вирусным пандемиям. Например, около 46 млн лет назад произошел крупный всплеск активности ДНК-ТЕ семейства *SPIN*, благодаря чему их последовательности идентичны на 96 % у самых разнообразных животных (африканская когтистая лягушка, ящерица анолис, сенегальский галаго, крыса, мышь, коричневая летучая мышь) (Pace et al., 2008). У животных впервые горизонтальный перенос транспозонов был показан у *D. melanogaster* (Daniels et al., 1990). В дальнейших исследованиях выявлена способность к горизонтальному переносу большинства ТЕ у насекомых, рептилий, челюстных рыб, миног и млекопитающих (Zhang et al., 2014).

Предполагается, что гены RAG, образующие необходимый для V(D)J рекомбинации комплекс, у челюстных позвоночных возникли благодаря горизонтальному пе-

реносу ТЕ (Snieszewski et al., 2018). У насекомого *Helicoverpa zea* была обнаружена транспозаза Transib, обладающая сходными с RAG свойствами. Это говорит о возможностях горизонтального переноса в эволюции и филогенетическом родстве генов ТЕ, одомашненных геномами различных видов эукариот (Hencken et al., 2012). Филогенетические исследования позволили выявить горизонтальный перенос РЭ семейства *An-RTE* у покрытосеменных растений от предковых членистоногих. У 42 видов животных РЭ показали значительную идентичность с *An-RTE* цветковых растений (Gao et al., 2018). В международной базе данных о горизонтальном переносе (Horizontal Transposon Transfer DataBase – <http://lpa.saogabriel.unipampa.edu.br:8080/httdatabase/>) большое внимание уделено горизонтальному переносу эукариот (Dotto et al., 2018).

В настоящее время активно изучаются механизмы горизонтального переноса между различными таксонами. Один из способов распространения ТЕ путем горизонтального переноса был продемонстрирован на примере ТЕ *Bari*, относящегося к суперсемейству *Tc1-mariner*, которые в эволюции приобрели свойство «размытых промоторов» и могут перемещаться между различными геномами (Palazzo et al., 2017). В качестве векторов для горизонтального переноса ТЕ могут выступать вирусы. Так, для ТЕ *Chapaev* в качестве вектора может выступать *Bracovirus*. Благодаря горизонтальному переносу, *Chapaev* элементы широко распространены в геномах многих видов животных (Zhang et al., 2014).

Транспозоны обнаруживаются в составе геномов гигантских вирусов, где они участвуют в функционировании и эволюционных преобразованиях, и не исключен их перенос в геномы хозяев (Filee, 2018). Так, в составе *Pandoravirus salinus* имеется ТЕ *Submariner*. Хозяином данного пандоравируса является амеба *Acanthamoeba castellanii*, в геноме которой выявлены ТЕ *Submariner* и связанные с ними ДНК-ТЕ, что говорит о наличии горизонтального переноса между вирусом и хозяином (Sun et al., 2015). Кроме того, вирусы способны активировать ТЕ; например, цитомегаловирусная инфекция может вызывать экспрессию HERV (Assinger et al., 2013). В то же время ТЕ могут участвовать как в интеграции вирусных геномов в ДНК хозяев (Speiseder et al., 2014; Tarocchi et al., 2014), так и в защите от вирусных инфекций. Например, у животных показана способность ERV вызывать рестрикцию родственных экзогенных ретровирусов (Malfavon-Borja, Feschotte, 2015). Описана способность взаимопревращений ERV в экзогенные ретровирусы, а последних – обратно в РЭ в геномах различных хозяев (Zhuo, Feschotte, 2015). От LTR-РЭ произошли вирусы семейства *Caulimoviridae* у растений (Llorens et al., 2009). Анализ литературных данных показал, что взаимосвязь ТЕ и вирусов в эволюции эукариот является глобальной и играет важнейшее значение в изменчивости геномов хозяев. В ряде исследований показаны взаимопревращения вирусов и ТЕ (Zhuo, Feschotte, 2015), а также существование элементов, объединяющих в себе свойства вирусов и транспозонов. Промежуточным эволюционным звеном между ДНК-ТЕ и вирусами являются вирофаги (Fisher, Suttle, 2011). Выявлены вирофаги RVP, представляющие собой гибрид

вирусами с полинтонами, способный вызвать вирусные инфекции (Yutin et al., 2015). Свойствами ТЕ и вирусов обладают также полинтоны, существующие как автономные и неавтономные элементы и распространенные среди различных видов животных, грибов и протистов. Предполагают, что от полинтонов произошли многие вирусы эукариот, включая мегавирусы и аденовирусы (Kurovic, Koonin, 2016).

### Заключение

Накоплено достаточно экспериментальных данных, подтверждающих чувствительность ТЕ к стрессу у всех живых организмов. Активация ТЕ под действием стресса ведет к изменению и появлению новых регуляторных генных сетей, способствующих изменчивости. Это важнейший фактор естественного отбора особей, обладающих специфическим составом и расположением в их геномах ТЕ, активация которых под действием стресса в онтогенезе способствует адаптации.

Изучение влияния определенных стрессорных воздействий на активацию ТЕ в разных тканях и в различные стадии развития может стать ключом к выяснению механизмов экологического морфогенеза. Данные исследования перспективны для диагностических и терапевтических моделей в биологии, генетике и биохимии. Определение роли микроРНК и гормонов в изменении дифференцировки клеток под влиянием ТЕ перспективно для планирования таргетной терапии патологий, связанных с дисфункцией эпигенетических факторов, а также возможного воздействия на процессы старения. Исследование различных ТЕ, способных к сайт-специфической транспозиции, перспективно для модулирования роста и развития организмов, что важно для использования стволовых клеток в органозамещающих технологиях. Сравнение чувствительности к стрессу определенных ТЕ различных видов является предпосылкой для изучения изменений регуляторных генных сетей в эволюции.

### Список литературы / References

Васильева Л.А., Ратнер В.А., Бубенщикова Е.В. Стрессовая индукция транспозиций ретротранспозонов дрозофилы: реальность явления, характерные особенности и возможная роль в быстрой эволюции. *Генетика*. 1997;33(8):1083-1093.  
[Vasileva L.A., Ratner V.A., Bubenschikova E.V. Stress induction of retrotransposon transpositions in *Drosophila*: reality of the phenomenon, characteristic features, and possible role in rapid evolution. *Russ. J. Genet.* 1997;33(8):918-927.]  
Кайданов Л.З., Галкин А.П., Иовлева О.В., Сиделева О.Г. Направленные перемещения по геному мобильного элемента хобо в длительно селекционируемой линии НА *Drosophila melanogaster*. *Цитология и генетика*. 1996;30(1):23-30.  
[Kaidanov L.Z., Galkin A.P., Iovleva O.V., Sideleva O.G. Directed transpositions in the genome of the hobo mobile element in a long selected strain of *Drosophila melanogaster*. *Tsitologiya i Genetika = Cytology and Genetics*. 1996;30(1):23-30. (in Russian)]  
Маркель А.Л. Стресс и эволюция. *Вестн. ВОГиС*. 2008;12(1/2): 206-215.  
[Markel A.L. Stress and evolution. *Vestnik VOGiS = Herald of Vavilov Society for Geneticists Breeding Scientists*. 2008;12(1/2): 206-215. (in Russian)]  
Мустафин Р.Н. Особенности эпигенетической регуляции онтогенеза растений. *Успехи соврем. биологии*. 2018;138(3):227-242.

[Mustafin R.N. Specific features of the epigenetic regulation of plant ontogenesis. *Uspekhi Sovremennoi Biologii = Biology Bulletin Reviews*. 2018;138(3):227-242. (in Russian)]  
Мустафин Р.Н., Хуснутдинова Э.К. Некодирующие части генома как основа эпигенетической наследственности. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2017;21(6):742-749.  
[Mustafin R.N., Khusnutdinova E.K. Non-coding parts of genomes as the basis of epigenetic heredity. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Seleksii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2017;21(6): 742-749. (in Russian)]  
Хесин Р.Б. Непостоянство генома. М.: Наука, 1984.  
[Khesin R.B. Genome Inconstancy. Moscow: Nauka Publ., 1984. (in Russian)]  
Чересиз С.В., Юрченко Н.Н., Иванников А.В., Захаров И.К. Мобильные элементы и стресс. *Вестн. ВОГиС*. 2008;12(1/2):216-241.  
[Cheresiz S.V., Yurchenko N.N., Ivannikov A.V., Zakharov I.K. Transposable elements and stress. *Vestnik VOGiS = Herald of Vavilov Society for Geneticists Breeding Scientists*. 2008;12(1/2): 216-241. (in Russian)]  
Assinger A., Yaiw K.C., Gottesdorfer I., Leib-Mosch C., Soderberg-Naucler C. Human cytomegalovirus (HCMV) induces human endogenous retrovirus (HERV) transcription. *Retrovirology*. 2013;10: 132. DOI 10.1186/1742-4690-10-132.  
Barrera-Figueroa B.E., Gao L., Wu Z., Zhou X., Zhu J., Jin H., Liu R., Zhu J.K. High throughput sequencing reveals novel and abiotic stress-regulated microRNAs in the inflorescences of rice. *BMC Plant Biol*. 2012;12:132.  
Cheng L.C., Pai T.W., Li L.A. Regulation of human *CYP11B1* and *CYP11B2* promoters by transposable elements and conserved cis elements. *Steroids*. 2012;77:100-109.  
Cho J. Transposon-derived non-coding RNAs and their function in plants. *Front. Plant Sci*. 2018;9:600.  
Couzigou J.M., Andre O., Guillotin B., Alexandre M., Combier J.P. Use of microRNA-encoded peptide miPEP172c to stimulate nodulation in soybean. *New Phytol*. 2016;211(2):379-381.  
Curran S.C. Exploring *Eucladoceros* ecomorphology using geometric morphometrics. *Anat. Rec*. 2015;298:291-313.  
Daniels S.B., Peterson K.R., Strausbaugh L.D., Kidwell M.G., Chovnick A. Evidence for horizontal transmission of the *P* transposable element between *Drosophila* species. *Genetics*. 1990;124(2):339-355.  
de Souza F.S., Franchini L.F., Rubinstein M. Exaptation of transposable elements into novel *cis*-regulatory elements: is the evidence always strong? *Mol. Biol. Evol*. 2013;30(6):1239-1251.  
Deng P., de Vargas Roditi L., van Ditmarsch D., Xavier J.B. The ecological basis of morphogenesis: branching patterns in swarming colonies of bacteria. *New J. Phys*. 2014;16:15006. DOI 10.1088/1367-2630/16/1/015006.  
Dotto B.R., Carvalho E.L., da Silva A.F., Dezordi F.Z., Pinto P.M., Campos T.L., Rezende A.M., Wallau G.D.L. HTT-DB: new features and updates. *Database (Oxford)*. 2018;bax102. DOI 10.1093/database/bax102.  
Down R.H., Pelizzola M., Schmitz R.J., Lister R., Downen J.M., Nery J.R., Dixon J.E., Ecker J.R. Widespread dynamic DNA methylation in response to biotic stress. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2012; 109:E2183-E2191.  
Dupressoir A., Lavialle C., Heidmann T. From ancestral infectious retroviruses to bona fide cellular genes: role of the captured syncytins in placentation. *Placenta*. 2012;33:663-671.  
Fan J., Papadopoulos V. Transcriptional regulation of translocator protein (*Tspo*) via a SINE B2-mediated natural antisense transcript in MA-10 Leydig cells. *Biol. Reprod*. 2012;86(5):147.  
Feng G., Leem Y.E., Levin H.L. Transposon integration expression of stress response genes. *Nucleic Acids Res*. 2013;41(2):775-789.  
Feschotte C. Transposable elements and the evolution of regulatory networks. *Nat. Rev. Genet*. 2008;9:397-405.  
Filee J. Giant viruses and their mobile genetic elements: the molecular symbiosis hypothesis. *Curr. Opin. Virol*. 2018;33:81-88.

- Finatto T., de Oliveira A., Chaparro C., da Maia L.C., Farias D.R., Woyann L.G., Mistura C.C., Soares-Bresolin A.P., Llauro C., Pinaud O., Picault N. Abiotic stress and genome dynamics: specific genes and transposable elements response to iron excess in rice. *Rice*. 2015;8:13.
- Fischer M.G., Suttle C.A. A virophage at the origin of large DNA transposons. *Science*. 2011;332(6026):231-234.
- Fort A., Hashimoto K., Yamada D., Salimullah M., Keya C.A., Saxena A., Bonetti A., Voineagu I., Bertin N., Kratz A., Noro Y., Wong C.H., de Hoon M., Andersson R., Sandelin A., Suzuki H., Wei C.L., Koseki H., FANTOM Consortium, Hasegawa Y., Forrest A.R., Carninci P. Deep transcriptome profiling of mammalian stem cells supports maintenance. *Nat. Genet.* 2014;46:558-566.
- Gao D., Chu Y., Xia H., Xu C., Heyduk K., Abernathy B., Ozias-Akins P., Leebens-Mack J.H., Jackson S.A. Horizontal transfer of non-LTR retrotransposons from arthropods to flowering plants. *Mol. Biol. Evol.* 2018;35(2):354-364.
- Garcia-Perez J.L., Marchetto M.C., Muotri A.R., Coufal N.G., Gage F.H., O'Shea K.S., Moran J.V. LINE-1 retrotransposition in human embryonic stem cells. *Hum. Mol. Genet.* 2007;16:1569-1577.
- Gerdes P., Richardson S.R., Mager D.L., Faulkner G.J. Transposable elements in the mammalian embryo: pioneers surviving through stealth and service. *Genome Biol.* 2016;17:100.
- Gim J., Ha H., Ahn K., Kim D.S., Kim H.S. Genome-wide identification and classification of microRNAs derived from repetitive elements. *Genomic Inform.* 2014;12:261-267.
- Grandbastien M.A. LTR retrotransposons, handy hitchhikers of plant regulation and stress response. *Biochim. Biophys. Acta*. 2015;1849(4):403-416.
- Henaff E., Vives C., Desvoyes B., Chaurasia A., Payet J., Gutierrez C., Casacuberta J.M. Extensive amplification of the E2F transcription factor binding sites by transposons during evolution of *Brassica* species. *Plant J.* 2014;77:852-862.
- Hencken C.G., Li X., Craig N.L. Functional characterization of an active Rag-like transposase. *Nat. Struct. Mol. Biol.* 2012;19(8):834-836. DOI 10.1038/nsmb.2338.
- Honson D.D., Macfarlan T.S. A lncRNA-like role for LINE1s in development. *Dev. Cell*. 2018;46(2):132-134.
- Hunter R.G., Gagnidze K., McEwen B.S., Pfaff D.W. Stress and the dynamic genome: steroids, epigenetics, and the transposome. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2015;112(22):6828-6833.
- Hunter R.G., McEwen B.S. Stress and anxiety across the lifespan: structural plasticity and epigenetic regulation. *Epigenomics*. 2013;5(2):177-194.
- Hunter R.G., Murakami G., Dewell S., Seligsohn M., Baker M.E., Datson N.A., McEwen B.S., Pfaff D.W. Acute stress and hippocampal histone H3 lysine 9 trimethylation, a retrotransposon silencing response. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2012;109:17657-17662.
- Ito H. Small RNAs and transposon silencing in plants. *Dev. Growth Differ.* 2012;54(1):100-107.
- Ito H., Kim J.M., Matsunaga W., Saze H., Matsui A., Endo T.A., Harukawa Y., Takagi H., Yaegashi H., Masuta Y., Masuda S., Ishida J., Tanaka M., Takahashi S., Morosawa T., Toyoda T., Kakutani T., Kato A., Seki M. A stress-activated transposon in *Arabidopsis* induces transgenerational abscisic acid insensitivity. *Sci. Rep.* 2016;6:23181. DOI 10.1038/srep23181.
- Ito J., Suqimoto R., Nakaoka H., Yamada S., Kimura T., Hayano T., Inoue I. Systematic identification and characterization of regulatory elements derived from human endogenous retroviruses. *PLoS Genet.* 2017;13(7):e1006883.
- Kapusta A., Kronenberg Z., Lynch V.J., Zhuo X., Ramsay L., Bourgue G., Yandell M., Feschotte C. Transposable elements are major contributors to the origin, diversification, and regulation of vertebrate long noncoding RNAs. *PLoS Genet.* 2013;9:e1003470.
- Kojima K.K. Structural and sequence diversity of eukaryotic transposable elements. *Genes Genet. Syst.* 2018;9:1-20. DOI 10.1266/ggs.18-0024.
- Krupovic M., Koonin E.V. Self-synthesizing transposons: unexpected key players in the evolution of viruses and defense systems. *Curr. Opin. Microbiol.* 2016;31:25-33.
- Kubiak M.R., Makalowska I. Protein-coding genes' retrocopies and their functions. *Viruses*. 2017;9(4):80.
- Le T.N., Schuman U., Smith N.A., Tiwari S., Au P.C., Zhu Q.H., Taylor J.M., Kazan K., Llewellyn D.J., Zhang R., Dennis E.S., Wang M.B. DNA demethylases target promoter transposable elements to positively regulate stress responsive genes in *Arabidopsis*. *Genome Biol.* 2014;15:458.
- Li Y., Li C., Xia J., Jin Y. Domestication of transposable elements into microRNA genes in plants. *PLoS One*. 2011;6:e19212.
- Lin L., Shen S., Tye A., Cai J.J., Jiang P., Davidson B.L., Xing Y. Diverse splicing patterns of exonized Alu elements in human tissues. *PLoS Genet.* 2008;4(10):e1000225.
- Lin R., Ding L., Casola C., Ripoll D.R., Feschotte C., Wang H. Transposase-derived transcription factors regulate light signaling in *Arabidopsis*. *Science*. 2007;318:1302-1305.
- Llorens C., Munoz-Pomer A., Bernad L., Botella H., Moya A. Network dynamics of eukaryotic LTR retroelements beyond phylogenetic trees. *Biol. Direct*. 2009;4:41-72.
- Lorenzetti A.P.R., de Antonio G.Y.A., Paschoal A.R., Domingues D.S. Plant TE-MIR DB: a database for transposable element-related microRNAs in plant genomes. *Funct. Integr. Genomics*. 2016;16:235-242.
- Lowe C.B., Haussler D. 29 mammalian genomes reveal novel exaptations of mobile elements for likely regulatory functions in the human genome. *PLoS One*. 2012;7(8):e43128.
- Lu Y., Feng F., Yang Y., Gao X., Cui J., Zhang C., Zhang F., Xu Z., Qv J., Wang C., Zeng Z., Zhu Y., Yang Y. LINE-1 ORF-1p functions as a novel androgen receptor co-activator and promotes the growth of human prostatic carcinoma cells. *Cell. Signal*. 2013;25:479-489.
- Macfarlan T.S., Gifford W.D., Driscoll S., Lettieri K., Rowe H.M., Bonanomi D., Firth A., Singer O., Trono D., Pfaff S.L. Embryonic stem cell potency fluctuates with endogenous retrovirus activity. *Nature*. 2012;487(7405):57-63.
- Mak K.S., Burdach J., Norton L.J., Pearson R.C., Crossley M., Funnell A.P. Repression of chimeric transcripts emanating from endogenous retrotransposons by a sequence-specific transcription factor. *Genome Biol.* 2014;15(4):R58.
- Makarevitch I., Waters A.J., West P.T., Stitzer M., Hirsch C.N., Ross-Ibarra J., Springer N.M. Transposable elements contribute to activation of maize genes in response to abiotic stress. *PLoS Genet.* 2015;11(1):e1004915.
- Malfavon-Borja R., Feschotte C. Fighting fire with fire: endogenous retrovirus envelopes as restriction factors. *J. Virol.* 2015;89(8):4047-4050.
- McClintock B. The significance of responses of the genome to challenge. *Science*. 1984;226:792-801.
- Mustafin R.N., Khusnutdinova E.K. Epigenetic hypothesis of the role of peptides in aging. *Adv. Gerontol.* 2018a;8(3):200-209.
- Mustafin R.N., Khusnutdinova E.K. The role of transposable elements in emergence of Metazoa. *Biochemistry (Moscow)*. 2018b;83(3):185-199.
- Pace J.K., Gilbert C., Clark M.S., Feschotte C. Repeated horizontal transfer of a DNA transposon in mammals and other tetrapods. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2008;105(44):17023-17028.
- Palazzo A., Caizzi R., Viggiano L., Marsano R.M. Does the promoter constitute a barrier in the horizontal transposon transfer process? Insight from *Bari* transposons. *Genome Biol. Evol.* 2017;9(6):1637-1645.
- Pavlicev M., Hiratsuka K., Swaggart K.A., Dunn C., Muglia L. Detecting endogenous retrovirus-driven tissue-specific gene transcription. *Genome Biol. Evol.* 2015;7:1082-1097.
- Ramsay L., Marchetto M.C., Caron M., Chen S.H., Busche S., Kwan T., Pastinen T., Gage F.H., Bourgue G. Conserved expression of transposon-derived non-coding transcripts in primate stem cells. *BMC Genomics*. 2017;18:214-226.

- Roberts A.P., Chandler M., Courvalin P., Guedon G., Mullany P., Pembroke T., Rood J.I., Smith C.J., Summers A.O., Tsuda M., Berg D.E. Revised nomenclature for transposable genetic elements. *Plasmid*. 2008;60:167-173.
- Sahebi M., Hanafi M.M., van Wijnen A.J., Rice D., Rafii M.Y., Azizi P., Osman M., Taheri S., Bakar M.F.A., Isa M.N.M., Noor Y.M. Contribution of transposable elements in the plant's genome. *Gene*. 2018; 665:155-166.
- Saze H. Epigenetic regulation of intragenic transposable elements: a two-edged sword. *J. Biochem*. 2018;164:323-328.
- Schmitz J., Brosius J. Exonization of transposed elements: a challenge and opportunity for evolution. *Biochimie*. 2011;93:1928-1934.
- Sela N., Kim E., Ast G. The role of transposable elements in the evolution of non-mammalian vertebrates and invertebrates. *Genome Biol*. 2010;11:R59.
- Sniezewski L., Janik S., Laszkiewicz A., Majkowski M., Kisielow P., Cebart M. The evolutionary conservation of the bidirectional activity of the *NWC* gene promoter in jawed vertebrates and the domestication of the *RAG* transposon. *Dev. Comp. Immunol*. 2018;81: 105-115.
- Speiseder T., Nevels M., Dobner T. Determination of the transforming activities of adenovirus oncogenes. *Methods Mol. Biol*. 2014; 1089:105-115.
- Strand D.J., McDonald J.F. Copia is transcriptionally responsive to environmental stress. *Nucleic Acids Res*. 1985;13:4401-4410.
- Sun C., Feschotte C., Wu Z., Mueller R.L. DNA transposons have colonized the genome of the giant virus *Pandoravirus salinus*. *BMC Biol*. 2015;13:38.
- Sun W., Schen Y.H., Han M.J., Cao Y.F., Zhang Z. An adaptive transposable element insertion in the regulatory region of the *EO* gene in domesticated silkworm, *Bombyx mori*. *Mol. Biol. Evol*. 2014;31: 3302-3313.
- Suzuki M., Muranaka T. Molecular genetics of plant sterol backbone synthesis. *Lipids*. 2007;42:47-54.
- Tajnik M., Vigilante A., Braun S., Hanel H., Luscombe N.M., Ule J., Zarnack K., Konig J. Inergenic *Alu* exonisation facilitates the evolution of tissue-specific transcript ends. *Nucleic Acids Res*. 2015;43: 10492-10505.
- Tarocchi M., Polvani S., Marroncini G., Galli A. Molecular mechanism of hepatitis B virus-induced hepatocarcinogenesis. *World J. Gastroenterol*. 2014;20(33):11630-11640.
- Taruscio D., Mantovani A. Factors regulating endogenous retroviral sequences in human and mouse. *Cytogenet. Genome Res*. 2004;105: 351-362.
- Todeschini A.L., Morillon A., Springer M., Lesage P. Severe adenine starvation activates Ty1 transcription and retrotransposition in *Saccharomyces cerevisiae*. *Mol. Cell. Biol*. 2005;25:7459-7472.
- Tynan S., Pacia E., Haynes-Johnson D., Lawrence D., D'Andrea M.R., Guo J.Z., Lundeen S., Allan G. The putative tumor suppressor deleted in malignant brain tumors 1 is an estrogen-regulated gene in rodent and primate endometrial epithelium. *Endocrinology*. 2005; 146:1066-1073.
- Waddington C.H. Canalization of development and the inheritance of acquired characters. *Nature*. 1942;150:563-565.
- Waddington C.H. Canalization of development and genetic assimilation of acquired characters. *Nature*. 1959;183:2654-2655.
- Walser J.C., Chen B., Feder M. Heat-shock promoters: targets for evolution by *P* transposable elements in *Drosophila*. *PLoS Genet*. 2006; 2:1541-1555.
- Wang J., Li X., Wang L. A novel long intergenic noncoding RNA indispensable for the cleavage of mouse two-cell embryos. *EMBO Rep*. 2016;17:1452-1470.
- Wheeler B.S. Small RNAs, big impact: small RNA pathways in transposon control and their effect on the host stress response. *Chromosome Res*. 2013;21:587-600.
- Wicker T., Sabot F., Hua-Van A., Bennetzen J.L., Capy P., Chalhoub B., Flavel A., Leory P., Morgante M., Panaud O., Paux E., SanMiguel P., Schulman A.H. A unified classification system for eukaryotic transposable elements. *Nat. Rev. Genet*. 2007;8:973-982.
- Yutin N., Shevchenko S., Kapitonov V., Krupovic M., Koonin E.V. A novel group of diverse Polinton-like viruses discovered by metagenome analysis. *BMC Biol*. 2015;13:95.
- Zdobnov E.M., Campillos M., Harrington E.D., Torrents D., Bork P. Protein coding potential of retroviruses and other transposable elements in vertebrate genomes. *Nucleic Acids Res*. 2005;33:946-954.
- Zhang G., Esteve P., Chin H.G., Terragni J., Dai N., Correa I.R., Jr., Pradhan S. Small RNA-mediated DNA (cytosine-5) methyltransferase 1 inhibition leads to aberrant DNA methylation. *Nucleic Acids Res*. 2015;43(12):6112-6124.
- Zhang H., Feschotte C., Han M., Zhang Z. Recurrent horizontal transfers of *Chapaev* transposons in diverse invertebrate and vertebrate animals. *Genome Biol. Evol*. 2014;6(6):1375-1386.
- Zhang Z., Saier M.H., Jr. Transposon-mediated adaptive and directed mutations and their potential evolutionary benefits. *J. Mol. Microbiol. Biotechnol*. 2012;21(1-2):59-70.
- Zhuo X., Feschotte C. Cross-species transmission and differential fate of an endogenous retrovirus in three mammal lineages. *PLoS Pathog*. 2015;11(11):e1005279. DOI 10.1371/journal.ppat.1005279.

#### ORCID ID

R.N. Mustafin orcid.org/0000-0002-4091-382X  
E.K. Khusnutdinova orcid.org/0000-0003-2987-3334

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию 21.11.2018. После доработки 17.12.2018. Принята к публикации 22.01.2019.