

Мутационный процесс, связанный с развитием канцерогенеза: роль *ALU* повторов в генетической нестабильности

Л. П. Швачко

Институт молекулярной биологии и генетики НАН Украины
252143, Киев-143, ул. Академика Заболотного, 150

*В обзоре рассматривается возможное участие *ALU* повторов, мобильных генетических элементов, в молекулярных механизмах нестабильности генома при канцерогенезе. Обсуждается роль повторов ДНК в образовании делеций как важной особенности структурных перестроек при канцерогенезе. Часто точки разрывов ДНК при образовании делеций находятся вблизи локусов, обогащенных *ALU* последовательностями. *ALU* повторы преимущественно встречаются в R-полосах хромосом — местах активной транскрипции, митотического кроссинговера и хромосомных транслокаций. Предполагается, что *ALU* элементы как регуляторные элементы генома являются не только предпочтительными местами локализации хромосомных транслокаций и образования слитых (*fusion*) генов при канцерогенезе, но также несут функциональную ответственность за их образование, в связи с чем могут быть генетическими маркерами в раннем выявлении структурных перестроек генома.*

Важной особенностью опухолей является нестабильность их генома, в которой находят место делеции, дупликации, амплификация генов и хромосомные транслокации [1—3]. Что провоцирует такие крупные перестройки генома? В последнее время подобные реорганизации связывают с местами локализации диспергированных ДНК-повторов, мобильных генетических элементов, которые, по-видимому, можно рассматривать как иницирующие точки структурных перестроек в нестабильном геноме при канцерогенезе [4—6]. Суть представленной ранее гипотезы [7] состояла в определении роли ДНК повторов *ALU* семейства в геноме человека как потенциально возможных чувствительных и специфических мишеней мутационного процесса, связанного с развитием клеточной малигнизации.

Какое же место *ALU* повторов в мутационном механизме канцерогенеза?

Мутационная теория развития опухоли объясняет причины превращения нормальной клетки в раковую возникновением соматических мутаций, передающихся раковым клеткам всех последующих

поколений [8—10]. Поэтому канцерогенез можно рассматривать как тяжелое соматическое заболевание с длительным латентным периодом, в механизме которого, на первый взгляд, много общего с молекулярными механизмами наследственных генетических заболеваний. Тем не менее, пути образования соматических мутаций при канцерогенезе и репродуктивных мутаций могут быть нетождественны [11]. Последние, как правило, связаны с генетическими нарушениями структурных функциональных генов, тогда как неопластическая трансформация затрагивает генетические изменения высококонсервативных регуляторных клеточных протонкогенов и онкосупрессорных генов, что, по-видимому, может определяться различной программой клеточного контроля этих процессов.

Генетическую природу канцерогенеза объясняет двухмутационная теория, согласно которой при развитии опухоли в одной соматической клетке происходят две рецессивные мутации обоих аллелей опухолевого гена или онкогена [10, 12, 13]. Потеря гетерозиготности по одному мутантному аллелю гена, ответственного за проявление опухо-

ли, и приобретение двух мутантных его аллелей, согласно упомянутой теории, представляют собой основное событие в механизме канцерогенеза. Предраковое состояние определяет пролиферация клетки с одной рецессивной мутацией такого гена, в то время как локус второго гена может претерпевать более сильные генетические изменения, вплоть до полного выпадения, делеции или эксцизии. Такого рода мутации, в основном, определяются действием ионизирующего излучения, индуцирующего в большей степени хромосомные нехватки, чем точечные мутации [14, 15]. Экспериментально доказано, что опухолевые клетки несут только мутантные аллели опухолевых онкогенов [16, 17]. Особое значение с точки зрения данной теории приобретает мутаторная гипотеза [18—20], построенная на допущении существования прямой связи между мутациями в генах, ответственных за репарацию повреждений ДНК, и нестабильностью повторов ДНК [21, 22]. Так, потеря гетерозиготности по локусу, кодирующему основной блок репарации hMSH2 [23, 24], обнаруживает повышение мутабельности онкосупрессорного гена и других генов, мутабельность которых проявляется, прежде всего, в мутабельности нестабильных генетических структур, таких как повторы ДНК. В представленном механизме соматических мутаций при канцерогенезе становится особенно очевидной также роль *ALU* повторов как одних из наиболее гипервариабельных локусов генома человека [25—28]. В пользу этого свидетельствует и тот факт, что потеря аллельной гетерозиготности в опухолях часто детектируется с помощью *ALU*-PCR [29—31]. Таким образом, нельзя не согласиться с тем, что *ALU* повторы реально приобретают функцию генетических маркеров мутационного процесса, связанного с развитием канцерогенеза.

Второй аспект возможного участия *ALU* элементов в мутационном механизме канцерогенеза имеет отношение к патогенетической роли соматических генных делеций в опухолях и значению в их образовании ДНК повторов, в том числе повторов *ALU* семейства. В опухолевых клетках часто обнаруживаются крупные делеции во многих генетических локусах [32—34]. Так, в работе [34] 20 видов опухолей человека коррелировали с генетическими потерями и неожиданно высокой частотой крупных делеций. На примере большого числа генетических заболеваний доказана функциональная роль ДНК повторов в образовании делеций [35, 36]. ДНК повторам присуща особая чувствительность к рекомбинационным перестройкам, благодаря которой они могут быть кластерными участками точек разрывов ДНК в местах образования

делеций [37, 38]. Установлено, что делеции часто появляются в результате негомологической и гомологической рекомбинаций с участием ДНК повторов генома [39—42].

По-видимому, знание механизма образования делеций, в котором участвуют диспергированные повторы ДНК, мобильные генетические элементы, может иметь отношение и к пониманию онкогенеза. Достаточно убедительным объяснением механизма образования делеций и роли в нем мобильных генетических элементов есть то, что участки ДНК между прямыми или инвертированными повторами образуют палиндромные структуры [43—46], действующие как интермедиаты в процессе образования делеций (рис. 1, [45]). Такой тип вторичной структуры ДНК может инициировать «slipped misalignment» — механизм репликации ДНК, приводящий к ошибкам спаривания прямых или инвертированных повторов и делетированию ДНК между повторами. Данная модель объясняет генерацию мутаций типа сдвига рамки считывания [46]. С другой стороны, палиндромные структуры могут быть конформационными субстратами для ферментов, участвующих в механизме образования ДНК разрывов: топоизомераз I и II [36, 47—49] (рис. 2, [36]).

Часто места образования крупных делеций связаны с локусами, обогащенными *ALU* повторами [50—54]. По данным Денилса и Динингера *ALU* повторы, в основном, интегрируются в полиаденилатные области генома [55]. Обнаружено, что *ALU* элементы обеспечивают участки гомологии для незаконной рекомбинации и приводят к структурным перестройкам в генах во многих наследственных заболеваниях человека [56—60], в том числе опухолях при образовании *fusion*-генов (слитых, химерных генов) и хромосомных транслокаций [61—63]. Показано, что хромосомные транслокации, сопровождающие развитие опухоли, преимущественно сосредоточены в R-полосах хромосом, отличающихся не только активными процессами рекомбинации, но и местом основной локализации *ALU* элементов, в них участвующих [7]. В этой связи *ALU* повторы могут быть действительными молекулярными маркерами при картировании геномных перестроек в местах хромосомных транслокаций, связанных с образованием слитых генов. Отдельным примером такого подхода является обнаружение дупликации HXR-локуса в кластерном *fusion*-участке при острой лейкемии с трисомией II с помощью *ALU* повторов [64]. Геномная организация гена PAX3 в альвеолярной миосаркоме с транслокацией t(2; 13) (q35; q14), в котором обнаружены инвертированные *ALU* повторы и микросател-

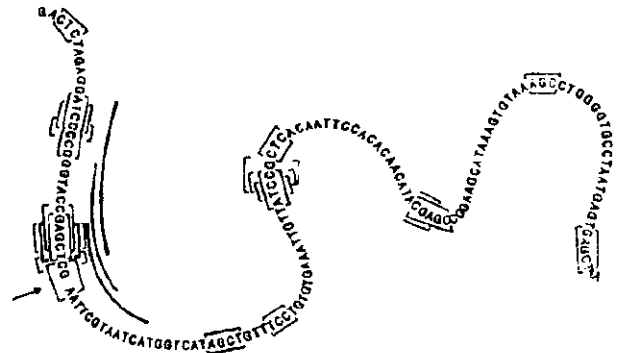
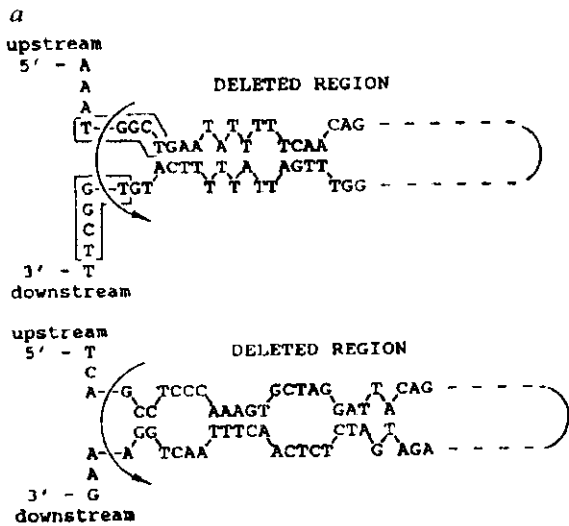


Рис. 2. Палиндромные структуры с прямыми повторами ДНК — сайты узнавания для ДНК топоизомеразы II и распределение точек разрывов ДНК в местах образования делеций [36]

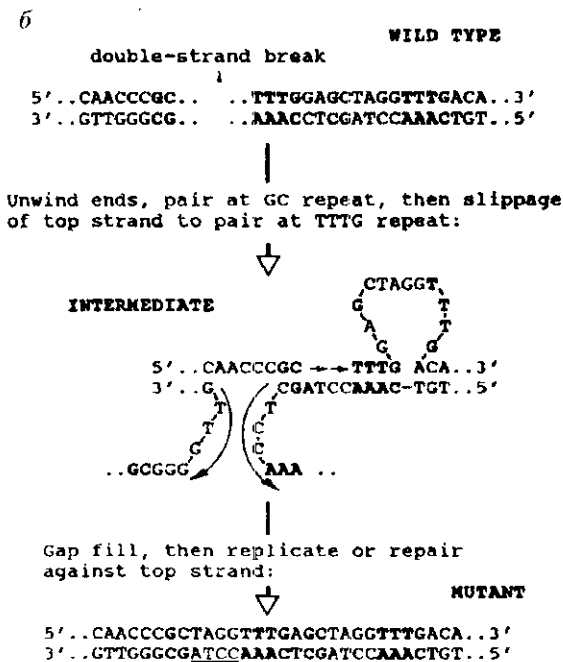


Рис. 1. Гипотетическая схема образования палиндромных структур в местах ошибочного спаривания коротких инвертированных повторов ДНК с последующим образованием делетирующих участков: *a* — одноцепочечная и *b* — двухцепочечная последовательности ДНК [45]

литные участки (CG)_n, также определена с помощью *ALU* маркеров в *ALU*-PCR [65]. Последовательности, гомологичные *ALU* повторам, иденти-

фицированы в местах транслокаций t(9; 22; 11) (q34; q11; q13) при хроническом миелолейкозе (CML) [66] и t(4; 11) (q21; q23) при остром миелобластном лейкозе (AML) [67, 68]. Высокая плотность и других мобильных элементов, например LINE-1, отмечена при анализе *fusion*-генов DEK-CAN при AML и SEN-CAN в случае недифференцированной лейкемии в местах интронов, обогащенных А/Т, где сосредоточены точки разрывов ДНК при соответствующих хромосомных транслокациях [69]. Следует отметить, что в приведенных работах обращено внимание на роль мобильных элементов как *ALU* повторов, так и LINE-1, скорее не случайную, а, по-видимому, связанную с облегчением рекомбинационных событий в хромосомных перестройках. К сожалению, роль мобильных генетических элементов в механизмах дестабилизации генома в опухолевых клетках далеко не выяснена и остается на уровне отдельных фактов и гипотез.

Наконец, особое внимание к функциональной роли *ALU* повторов в структурных перестройках генома при развитии опухоли может определять их свойство ретротранспозиции (главный механизм амплификации *ALU* элементов в геноме человека) [70—72]. Впервые в работе [73] в клетках больных лейкемией обнаружены локальные перестройки ДНК в коротких областях генома длиной несколько тысяч пар нуклеотидов, содержащих сгруппированные *ALU* повторы. На возможное функциональное участие *ALU* элементов в хромосомных перестрой-

обратили внимание Филатов и соавт. [74]. В хромосомах 3, 8 и 14 показаны крупномасштабные перестройки с участием *ALU* повторов, захватывающие районы порядка миллионов пар нуклеотидов в областях генома, имеющих тот же высокий процент CG-пар, что и сами *ALU* повторы [74]. Появление новых кластеров *ALU* повторов в этих хромосомах, по мнению авторов, отражает процесс массовой направленной транспозиции *ALU* элементов и их амплификации. Однако активация транскрипции *ALU* повторов и перемещение их в опухолевом геноме остаются совершенно неясными. Транспозиция мобильных генетических элементов — крайне редкое событие в нормальном геноме. По мнению Георгиева [75], решающим следствием такой активации транспозиции мобильных генетических элементов в мутационном процессе, связанном с развитием клеточной малигнизации, является их перемещение в разные места генома, что служит мощным фактором его изменчивости. Роль транспозиции мобильных элементов, по мнению автора, можно рассматривать в двух основных процессах: первичной трансформации клеток вследствие активации онкогенов и в дальнейшей прогрессии опухоли, за счет активации одних и инактивации других генов [75].

Особым фактом, заслуживающим внимания при обсуждении роли *ALU* элементов в канцерогенезе, являются данные Томилина [76—78] о возможном участии *ALU* повторов как наиболее многочисленном семействе ретротранспозонов человека в модуляции экспрессии генов. Показано, что *ALU* повторы, находящиеся с 5'-стороны от гена или в его интроне, содержат сигнальный элемент для транскрипции этого гена, который, по-видимому, является сайтом связывания транскрипционного фактора [77]. По мнению Томилина [77], значительная часть *ALU* повторов в геноме человека в составе структурных генов обладает потенциалом модулировать генную экспрессию и оказывать влияние на фенотип организма. С данной работой созвучно еще одно исследование, в котором при выявлении HERV-элемента (человеческого эндогенного ретровируса в 1-м интроне гена *CD4*-рецептора вируса иммунодефицита) были обнаружены *ALU* повторы, встроенные в LTR HERV [79]. Этот факт, описанный впервые и пока не имеющий никаких научных объяснений, бесспорно, наводит на мысль о том, что *ALU* элементы в цепи событий механизма канцерогенеза могут занимать свое определенное функциональное место. Роль HERV-элементов в геноме человека пока до конца не изучена. Известно, что они могут экспрессироваться в клетках различных опухолей, участвовать в

перестройках генома и регуляции экспрессии генов [79]. По крайней мере, становится все более вероятным, что транспозоноподобные элементы в геноме человека, такие как HERV, LTR. и *ALU* элементы, способны индуцировать механизм мутагенеза, связанный с развитием клеточной малигнизации. Активация подобных мобильных генетических элементов может служить решающим фактором геномных реорганизаций в опухолевой клетке. Предстоит выяснить, какова же роль *ALU* повторов в фатальных перестройках генома при канцерогенезе, которые, в свою очередь, как было показано, часто связаны с местами локализации *ALU* элементов? Могут ли *ALU* повторы действительно быть специфическими мишенями мутационного процесса, следствием которого становится канцерогенез?

Л. П. Швачко

Мутаційний процес, пов'язаний з розвитком канцерогенезу: роль *ALU* повторів у генетичній нестабільності

Резюме

*В огляді розглядається можлива участь *ALU* повторів, мобільних генетичних елементів, у молекулярних механізмах нестабільності геному при канцерогенезі. Обговорюється роль повторів ДНК в утворенні делецій як важливої особливості структурних перебудов при канцерогенезі. Часто точки розривів ДНК при утворенні делецій знаходяться поблизу локусів, збагачених *ALU* послідовностями. *ALU* повтори переважно зустрічаються в R-смугах хромосом — місцях активної транскрипції, мітотичного кросинговеру і хромосомних транслокацій. Припускається, що *ALU* елементи як регуляторні елементи геному є не лише місцями переважної локалізації хромосомних транслокацій і утворення злитих (fusion) генів при канцерогенезі, але й несуть функціональну відповідальність за їхнє утворення, у зв'язку з чим можуть бути генетичними маркерами в ранньому розпізнаванні структурних перебудов геному.*

L. P. Shvachko

The mutation processes resulting to cancer: the role of *ALU* repeats in genetic instability

Summary

*ALU repeats is numerous the family of mobile genetic elements or retroelements of human genome. This elements take part in the activity recombination events and often participating in the deletion formation, translocations and fusion genes in cancer. It's shown the *ALU* transposition and increasing of the *ALU* transcriptions in cancer as leukemia. *ALU* repeats have been relationship to genetic rearrangements in number human inhereditary diseases too. At last time it's have been observation about the ability of *ALU* retroelements to modulate the gene expression. It's assumed the role of *ALU* elements could be important in the search of the early genetic targets of tumorigenesis.*

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Bishop Y. V. Molecular origins of cancer / Ed. R. A.

- Weinberg.—New York: Cold Spring Harbor Lab. press, 1989.—367 p.
2. Oncogenes and molecular origins of cancer // *Cell*.—1991.—64, N 2.—P. 235—248.
 3. Honche L. R., Halling K. C., Thiboden S. N. Genomic instability in neoplasia // *Sem. Cell Biol.*—1995.—6, N 1.—P. 45—52.
 4. Mao L., Lee D. Y., Tockman M. S. et al. Microsatellite alterations as clonal markers for the detection of human cancer // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*.—1994.—91, N 21.—P. 9871—9875.
 5. Wahlis W. P., Wallace L. J., More P. D. Hypervariable minisatellite DNA is a hotspot for homologous recombination in human cells // *Cell*.—1990.—60, N 1.—P. 95—103.
 6. Ionov J., Peinado M. A., Malkhosyan S. et al. Ubiquitous somatic mutations in simple repeated sequences reveal a new mechanism for clonic carcinogenesis // *Nature*.—1993.—368, N 6429.—P. 558—561.
 7. Лукаш Л. Л., Швачко Л. П., Костецкая Е. В. Мобильные генетические элементы в процессах мутагенеза, рекомбинации и злокачественной трансформации клеток человека // *Биополимеры и клетка*.—1996.—6, № 2.—С. 1—19.
 8. Barret J. C., Ts'o O. P. P. Relationship between somatic mutation and neoplastic transformation // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*.—1978.—75, N 7.—P. 3297—3301.
 9. Moolgavkar S. H., Knudson A. G. Mutation and cancer: a model for human carcinogenesis // *J. Nat. Cancer Inst.*—1981.—66, N 6.—P. 1037—1052.
 10. Knudson A. G. Hereditary cancer of man // *Cancer Invest.*—1983.—1, N 2.—P. 187.
 11. Rossi A. M., Thijsen J. C., Tates Ad. D. et al. Mutations affecting RNA splicing in man are detected more frequently in somatic than in germ cells // *Mutat. Res.*—1990.—244, N 4.—P. 353—357.
 12. Струнников И. А., Урываева И. В., Бродский В. Я. Двухмутационная гипотеза канцерогенеза // *Цитология и генетика*.—1984.—18, № 5.—С. 380—391.
 13. Renan M. J. How many mutations are required for tumorigenesis: implications from human cancer data // *Mol. Carcinogene*.—1993.—7, N 1.—P. 139—146.
 14. Box H. C., Budzinski E. E., Freund H. G. et al. Vicinal lesions in X-irradiated DNA // *Int. J. Radiat. Biol.*—1993.—64, N 3.—P. 261—263.
 15. Москалева У. Ю., Илюшина Н. А. Повреждение ДНК при действии ионизирующих излучений и их репарация // *Итоги науки и техники*.—М.: ВИНТИ, 1990.—С. 3—113. (Сер. Радиационная биология; Т. 9).
 16. Koufas A., Hancan M. F., Copeland N. G. et al. Loss of heterozygosity in three embryonal tumors suggests common pathogenetic mechanism // *Nature*.—1985.—316, N 6026.—P. 330—334.
 17. Serable H. J., Sapienze C., Cavenee W. K. Genetic and epigenetic losses of heterozygosity in cancer predisposition and progression // *Adv. Cancer Res.*—1990.—54, N 1.—P. 25—62.
 18. Kolodren R. D. Mismatch repair-mechanisms and relationship to cancer susceptibility // *Trends Biochem. Sci.*—1995.—20, N 2.—P. 397—401.
 19. Boyer J. C., Umar C. A., Risinger J. J. et al. Microsatellite instability, mismatch repair deficiency, and genetic defects in human cancer lines // *Cancer Res.*—1995.—55, N 24.—P. 6063—6070.
 20. Киселев Ф. Л. Гены стабилизации ДНК и канцерогенез // *Молекуляр. биология*.—1998.—32, № 2.—С. 197—205.
 21. Perucho M., Peinad H. A., Ionov Y. et al. Defects in replication fidelity of simple repeated sequences reveal a new mutator mechanism of oncogenesis // *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.*—1994.—52.—P. 339—348.
 22. Perucho M. Cancer of the microsatellite mutator phenotype // *Biol. Chem.*—1996.—377, N 11.—P. 675—684.
 23. Fishel R., Lescol M. K., Rao M. R. et al. The human mutator gene homolog MSH2 and its association with hereditary nonpolyposis colon cancer // *Cell*.—1993.—75, N 5.—P. 1027—1038.
 24. Wing N., Dekker M., Berns A. et al. Inactivation of the mouse Msh2 gene results in mismatch repair deficiency, methylation tolerance, hyperrecombination and predisposition to cancer // *Ibid.*—1995.—82, N 2.—P. 321—330.
 25. Mitchell G. A., Labuda D., Fontaine G. et al. Splice-mediated insertion of an Alu sequence inactivates ornithine aminotransferase: a role for Alu elements in human mutations // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*.—1991.—88, N 1.—P. 815—819.
 26. Nguen T., Marchese A., Rennrdy J. L. An Alu sequence interrupts a human 5-hydroxytryptamine receptor pseudogene // *Gene*.—1993.—124, N 6.—P. 295—301.
 27. Ma T. S., Ifegwu J., Watts L. et al. Serial Alu sequence transposition interrupting a human b-creatine kinase pseudogene // *Genomics*.—1991.—10, N 2.—P. 390—399.
 28. Muratani K., Hada T., Yamamoto Y. et al. Inactivation of the cholinesterase gene by Alu insertion: possible mechanism for human gene transposition // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*.—1991.—88, N 12.—P. 11315—11319.
 29. Krajinovic M., Richer C., Labuda D., Sinnott D. Detection of mutator phenotype in cancer cells by inter-Alu polymerase chain reaction // *Cancer Res.*—1996.—56, N 12.—P. 2733—2737.
 30. Jarnik M., Tang J. O., Larab-Laskowska M. et al. Overall informativity, OI, in DNA polymorphisms revealed by inter-Alu PCR: detection of genomic rearrangements // *Genomics*.—1996.—36, N 3.—P. 388—398.
 31. Lazaro C., Gregory P., Alover T. et al. Novel alleles, hemizygosity and deletions at an Alu repeat within the neurofibromatosis type 1 (NF1) gene // *Hum. Mol. Genet.*—1993.—2, N 5.—P. 725—730.
 32. Harwood J., Tachibana A., Davis R. et al. High rate of multilocus deletion in human tumor cell line // *Ibid.*—N 2.—P. 165—171.
 33. Kaden D. A., Bardwell L., Newmark P. et al. High frequency of large spontaneous deletions of DNA in tumor-derived CHEF cells // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*.—1989.—86, N 7.—P. 2306—2310.
 34. Ponder B. Gene losses in human tumors // *Nature*.—1988.—335, N 6189.—P. 400—402.
 35. Krawezak M., Cooper D. N. Gene deletions causing human genetic diseases: mechanism of mutagenesis and the role of the local DNA sequence environment // *Hum. Genet.*—1991.—86, N 2.—P. 425—441.
 36. Thacker J., Chalk J., Ganesh A., North P. A mechanism for deletion formation in DNA by human cell extracts: the involvement of in short sequence repeats // *Nucl. Acids Res.*—1992.—20, N 23.—P. 6183—6188.
 37. Canning S., Dryi T. P. Short direct repeats at the breakpoints of deletions of the retinoblastome gene // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*.—1989.—86, N 13.—P. 5044—5048.
 38. Love D. R., England S. B., Speer A. et al. Sequences of junction fragments in the deletion-prone region of the dystrophine gene // *Genomics*.—1991.—10, N 1.—P. 57—67.
 39. Yen P. H., Li X-M., Tsai S-P. et al. Frequent deletions of the human X chromosome distal short arm result from recombination between low copy repetitive elements // *Cell*.—1990.—61, N 4.—P. 603—610.

40. Rudiger N. S., Hausen P. S., Jorgensen M. et al. Repetitive sequences involved in the recombination leading to deletion of exon-5 of the low-density-lipoprotein receptor gene in a patients with familial hypercholesterolemia // *Eur. J. Biochem.*—1991.—198, N 1.—P. 107—111.
Roth D. V., Wilson J. H. Nonhomologous recombination in mammalian cells: role for short sequence homologies in the joining reaction // *Mol. Cell Biol.*—1986.—6, N 12.—P. 4295—4304.
42. Mager D. L., Goodchild N. L. Homologous recombination between the LTRs of a human retrovirus-like elements causes a 5-kb deletion in two syblings // *Amer. J. Hum. Genet.*—1989.—45, N 6.—P. 848—854.
43. Preiffer P., Thode S., Haucker J., Vielmetter W. Mechanisms of overlap formation in nonhomologous DNA and joining // *Mol. Cell Biol.*—1994.—14, N 2.—P. 888—895.
44. Taghian D. G., Hough H., Nickoloff J. A. Biased short tract repair of palindromic loop mismatches in mammalian cells // *Genomics.*—1998.—148, N 3.—P. 1257—1268.
45. Morris T., Thacker J. Formation of large deletions by illegitimate recombination in the HPRT gene of primary human fibroblasts // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.*—1993.—90, N 4.—P. 1392—1396.
46. Kunkel T. A. Misalignment-mediated DNA synthesis errors // *Biochemistry.*—1990.—29, N 35.—P. 8003—8010.
47. Phillips J. W., Morgan W. F. Illegitimate recombination induced by DNA double-strand breaks in mammalian chromosome // *Mol. Cell Biol.*—1994.—14, N 9.—P. 5794—5803.
48. Lonza A., Tornaletti S., Rodolfo C. et al. Human DNA topoisomerase I-mediated cleavages stimulated by ultraviolet light-induced DNA damage // *J. Biol. Chem.*—1996.—271, N 12.—P. 6978—6986.
49. Bae Y.-S., Kawasaki J., Ikeda H., Liu L. F. Illegitimate recombination mediated by calf thymus DNA topoisomerase II *in vitro* // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.*—1988.—85, N 7.—P. 2076—2080.
50. Berkvens T. M., Ormondt H., Gerritsen E. J. et al. Identical 3250-bp deletion between two *Alu* I repeats in the ADA genes of unrelated ADA SCID patients // *Genomics.*—1990.—7, N 4.—P. 486—490.
51. Mauillon J. L., Michel P., Limacher Y. M. et al. Identification of novel germline mutations including a 22 kb *Alu*-mediated deletion in patients with familial colorectal cancer // *Cancer Res.*—1996.—56, N 24.—P. 5728—5733.
52. Myerowitz R., Hogikyan N. D. A deletion involving *Alu* sequences in α -hexosamidase-chain gene of French Canadians with Tay-Sachs disease // *J. Biol. Chem.*—1987.—262, N 32.—P. 15396—15399.
53. Stoppa-Lyonnet D., Carter P. E., Meo T., Tosi M. Clusters of intragenic *Alu* repeats predispose the human C1 inhibitor locus to deleterious rearrangements // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.*—1990.—87, N 4.—P. 1551—1555.
54. Vnencak-Jones C. L., Phillips J. A. Hot spots for growth hormone gene deletions in homologous outside of *Alu* repeats // *Science.*—1990.—250, N 4987.—P. 1745—1748.
55. Daniels G. R., Deininger P. L. Integration site preferences of the *Alu* family and similar repetitive DNA sequences // *Nucl. Acids Res.*—1985.—13, N 24.—P. 8939—8998.
56. Ronger F., Simmler M., Page P. C. et al. A sex chromosome rearrangement in human XX male caused by *Alu-Alu* recombination // *Cell.*—1987.—51, N 6.—P. 417—425.
57. Lehrman M. A., Goldstein J. L., Russel P. M. et al. Duplication of seven exons in LDL receptor gene caused by *Alu-Alu* recombination in a subject with familial hypercholesterolemia // *Ibid.*—48, N 8.—P. 827—835.
58. Marcus S., Hellfgren D., Lambert B. Duplication in the HPRT gene caused by *Alu-Alu* recombination in patients with Lesch-Nyhan syndrome // *J. Hum. Genet.*—1993.—90, N 5.—P. 477—482.
59. Ariga T., Carter P. E., Davis A. E. Recombinations between *Alu* repeat sequences result in partial deletions within the C1 inhibitor gene // *Genomics.*—1990.—8, N 4.—P. 607—613.
60. Huang L. S., Ripps M. E., Korman S. H., Deckelbaum R. J. Hypobetalipoproteinemia due to an apolipoprotein B gene exon 21 deletion derived by *Alu-Alu* recombination // *J. Biol. Chem.*—1989.—264, N 19.—P. 11394—11400.
61. Strout M. P., Marcucci G., Bloomfield C. D., Calligiuri M. A. The partial tandem duplication of ALL1 (NLL) is consistently generated by *Alu*-mediated homologous recombination in acute myeloid leukemia // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.*—1998.—95, N 5.—P. 2390—2395.
62. Rothberg P. Y. A deletion polymorphism due to *Alu-Alu* recombination in intron 2 of the retinoblastoma gene: association with human gliomas // *Mol. Carcinogene.*—1997.—19, N 2.—P. 69—73.
63. Chen S. J., Berger R., Taylor J. M. et al. Structural alterations of the BCR and ABL genes in Ph positive acute leukemias with rearrangements in the BCR gene first intron: further evidence implicating *Alu* sequences in the chromosome translocation // *Nucl. Acids Res.*—1988.—17, N 18.—P. 7631—7642.
64. Zaburovsky E. R., Kashuba V. I., Pokrovskaya T. S. et al. *Alu*-PCR approach to isolating *NotI*-linking clones from 3p14-p21 region frequently deleted in renal cell carcinoma // *Genomics.*—1993.—16, N 3.—P. 713—719.
65. Bernard O. A., Romana S. P., Schichman S. A. et al. Partial duplication of HRX in acute leukemia with trisomy 11 // *Leukemia.*—1995.—9, N 9.—P. 1487—1490.
66. Macina R. A., Barr F. G., Galili N., Rietman H. C. Genomic organization of the human PAX3 gene: DNA sequence analysis of the region disrupted in alveolar rhabdomyosarcoma // *Genomics.*—1995.—26, N 1.—P. 1—8.
67. Kodurn P. R., Goh J. C., Pergolizzi R. G. et al. Molecular characterization of a variant Ph1 translocation t(9; 22; 11)(q34; q11; q13) in chronic myelogenous leukemia (CML) reveals the translocation of the 3'-part of BCR gene to the chromosome band 11q13 // *Oncogene.*—1993.—8, N 12.—P. 3239—3247.
68. Megonigal M. D., Rappaport E. F., Jones D. H. et al. Panhandle PCR strategy to amplify MLL genomic breakpoints in treatment-related leukemias // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.*—1997.—94, N 21.—P. 11583—11588.
69. Gu Y., Alder H., Nakamura T. et al. Sequence analysis of the breakpoint cluster region in the ALL-1 genes // *Cancer Res.*—1994.—54, N 9.—P. 2326—2330.
70. Lindern M., Breems D., Baal S. et al. Characterization of the translocation breakpoint sequences of two DEC-CAN fusion gene found in a case of acute undifferentiated leukemia // *Genes Chromosomes Cancer.*—1992.—5, N 3.—P. 227—234.
71. Schmid C. W., Jelinec W. R. The *Alu* family of dispersed repetitive sequences // *Science.*—1982.—216, N 7.—P. 1065—1070.
72. Slagel V., Flemington E., Traina-Dorge V. et al. Clustering and subfamily relationships of the *Alu* family in the human genome // *Mol. Cell Biol.*—1987.—4, N 1.—P. 19—24.
73. Maraiq R. J., Driscoll C. T., Bilyeu T. et al. Multiple dispersed loci produce small cytoplasmic *Alu* RNA // *Ibid.*—1993.—13, N 7.—P. 4233—4241.
74. Calabretta B., Robberson D. L., Barrera-Saldana H. A. et al. Genome instability in region of human DNA enriched in *Alu*-repeat sequences // *Nature.*—1982.—296, N 5854.—P. 219—225.
75. Filatov L. V., Mamaeva S. E., Tomilin N. V. *Alu* family

- variations in neoplasia // *Cancer Genet. and Cytogenet.*—1991.—56, N 1.—P. 11—22.
76. Георгиев Г. П. Мобильные генетические элементы и канцерогенез // Журн. Всесоюз. хим. о-ва им Д. И. Менделеева.—1986.—31, № 3.—С. 100—106.
77. Tomilin N. V., Bozhkov V. M. Human nuclear protein interacting with a conservative sequence motif of *Alu*-family DNA repeats // *FEBS Lett.*—1989.—251, N 1.—P. 79—83.
78. Tomilin N. V., Iguchi-Arigo H. Transcription and replication silencer elements is present within conserved region of *Alu* repeats interacting with nuclear protein // *Ibid.*—1990.—263, N 1.—P. 69—72.
79. Томилин Н. В. Модуляция генной экспрессии ретротранспозонами семейства *Alu* и контроль их размножения в геноме человека // Тез. докл. 4-й Междунар. конф. «Спид, рак и родственные проблемы».—Санкт-Петербург, 1996.—С. 168.
80. Сидоров А. В., Блинов В. М., Борзых О. А. и др. Характеристика LTR эндогенного ретровируса в гене CD4-рецептора Т-лимфоцитов человека // *Вирусология.*—1998.—43, № 1.—С. 33—36.

Поступила в редакцию 02.09.96