

Аналіз розподілу мобільних генетичних елементів у гені *TP53* людини та його 5'-фланкованій ділянці

О. В. Підпала, А. П. Яцишина, Л. Л. Лукаш

Інститут молекулярної біології і генетики НАН України
Вул. Академіка Заболотного, 150, Київ, 03143, Україна

E. mail: specrada@imbg.org.ua

Проведено комп'ютерний аналіз розповсюдження мобільних генетичних елементів (МГЕ) в гені TP53 людини та його 5'-фланкованій ділянці. Не виявлено суттєвої різниці для SINE- і LINE-елементів, однак з'ясовано, що LINE1-елементи присутні винятково в межах гена, тоді як LINE2 — переважно у 5'-фланкованій ділянці. Серед МГЕ найчастіше зустрічаються Alu-повтори. Зовсім не знайдено LTR-елементів, а ДНК-транспозони у незначній кількості представлені лише в гені. Як у межах гена, так і його 5'-фланкованій ділянці МГЕ переважно формують кластерні мозаїчні структури, до складу яких входять елементи різних родин та підродин.

Ключові слова: ген TP53 людини, мобільні генетичні елементи, Alu-повтори, кластерні мозаїчні структури.

Вступ. Мобільні генетичні елементи (МГЕ) залежно від особливостей будови та способу переміщення поділяють на чотири основних класи: SINE (short interspersed nuclear elements), LINE (long interspersed nuclear elements), LTR (retrovirus-like elements with long terminal repeats) і ДНК-транспозони [1]. МГЕ є не лише чинниками спонтанних та індукованих мутацій [2—4], але і вагомим функціональним компонентом геному [5—8]. Завдяки МГЕ геном розглядають як динамічну систему, що активно реагує на зміни зовнішніх умов [9—12]. Маючи власні промотори, вони можуть змінювати активність прилеглого до них гена [5, 13], формувати промотори життєво важливих генів [14, 15] або виконувати роль різноманітних регуляторних послідовностей [16—18].

У геномі людини на частку МГЕ припадає близько 45 % ядерної ДНК. Вони розповсюджені

нерівномірно, переважно у міжгенних чи інтронних ділянках, рідше — в екзонах [6, 19]. У багатьох генах МГЕ або послідовності, які від них походять, присутні в промоторних, 5'- і 3'-фланкованих ділянках, що вказує на їхню важливу роль у функціонуванні геному, зокрема, у регуляції генної активності [15, 20].

Ген *TP53* людини — онкосупресор, мутації якого є найпоширенішими порушеннями в усіх типах злоякісних пухлин [21, 22]. Основна його функція полягає у підтриманні генетичної стабільності клітин, а також він бере участь у апоптозі, репарації та ангіогенезі [23—25]. Така поліфункціональність вимагає складної регуляції, до якої, можливо, причетні МГЕ. Є дослідження щодо виявлення представників класу SINE (*Alu*-повторів) у цьому гені [26] і, зокрема, у 3'-UTR ділянці [27], але не зазначається, до яких підродин вони належать і не згадується про інші МГЕ. Наведені дані стосовно розповсюдження МГЕ у гені *TP53* в базі

даних GenBank (Реєстраційний номер AY838896) не дають інформації щодо класу і підродини МГЕ, а також там відсутній детальний аналіз загальної кількості МГЕ у гені в цілому і окремо по екзонах та інтронах. Тому метою нашої роботи було детальніше проаналізувати розповсюдження МГЕ у гені *TP53* людини та його 5'-фланкованій ділянці.

Матеріали і методи. Нуклеотидну послідовність гена *TP53* людини одержано з GenBank (Реєстраційний номер U94788, 843—20303 п. н.); послідовність 5'-фланкованої ділянки цього гена (10 тис. п. н.) — з GENE DATABASE на сайті GENATLAS (http://www.dsi.univparis5.fr/genatlas/stgus_exon/TP53_1.html). Обидві послідовності аналізували на наявність повторів за допомогою комп'ютерної програми RepeatMasker, доступний на сайті BCM Search Launcher (<http://searchlauncher.bcm.tmc.edu/seq-util/seq-util.html>).

Результати і обговорення. У табл. 1 наведено результати аналізу розповсюдження МГЕ у гені *TP53* людини. Узагальнені дані по цьому гену та його 5'-фланкованій ділянці подано у табл. 2. Показано, що загальний відсоток елементів *SINE* і *LINE* у гені та в 5'-фланкованій ділянці суттєво не відрізняється. Проте якщо *LINE1*-елементи розміщуються винятково в межах гена, то *LINE2* — переважно у 5'-фланкованій ділянці. Серед МГЕ найчастіше зустрічаються *Alu*-повтори. Зовсім не виявлено *LTR*-елементів, а ДНК-транспозони у незначній кількості представлені лише в гені.

Проаналізовано розподіл МГЕ у межах інтронів та екзонів (рис. 1). З 10 інтронів гена *TP53* людини МГЕ виявлено в п'ятьох. Найбільший відсоток МГЕ відмічено в інтронах 1, 6 і 9 (відповідно 73,03; 68,96 і 85,48 %). В інтронах 4 і 10 відсоток нижчий (40,66 і 32,83 %). Два МГЕ класу *SINE*, а саме — один *MIR*-елемент і один *Alu*-повтор присутні в екзоні 11. Варто зауважити, що в межах гена *TP53* з 39 послідовностей МГЕ лише *Alu*-повтори є повнорозмірними елементами, решта представлені фрагментами.

Зазначено, що *Alu*-повтори мають тенденцію до кластеризації [28—30]. Описано кластери *Alu*-повторів, які складаються із різних підродин [31, 32]. Винятком є молоді підродини *Alu*-повторів, які здебільшого віддалені від кластерів [33]. Обговорюється питання про залучення кластерів *Alu*-повторів у хромосомні перебудови [34].

У межах гена *TP53* є три великих кластери *Alu*-повторів: два в інтронах 1 та один в інтронах 9. До

складу одного з кластерів, розташованого в інтронах 1, входять 11 *Alu*-повторів і один *Alu*-мономер (два з них належить до молодих підродин). Цікаво, що *Alu*-повтори у цьому кластері оточені та межують з «уламками» *L1*-елементів, утворюючи композиційні структури (рис. 2). Другий кластер інтрона 1 складається з п'яти *Alu*-повторів. Є випадки, коли один *Alu*-повтор інсерціював в інший (рис. 2). *Alu*-повтори, які входять до складу інтрона 9, формують один великий кластер, що складається із семи *Alu*-повторів та одного *Alu*-мономера. У цьому випадку кластер оточений *MER2*-послідовностями. Ще одна *MER2*-послідовність міститься в межах цього кластера. В результаті аналізу 10 тис. п. н. 5'-фланкованої ділянки, в межах якої знаходиться ген *WDR79* (попередня назва *FLJ10385*), який кодує гіпотетичний білок LOC55135 і має зворотній напрямок транскрипції, виявлено, що переважна більшість *Alu*-повторів знаходиться у трьох кластерах, характерною особливістю яких є обрамлення *L2*-послідовностями. Отже, МГЕ як у межах гена *TP53* людини, так і його 5'-фланкованої ділянки переважно (80 і 73 %) формують кластерні мозаїчні структури, до складу яких входять МГЕ різних родин і підродин (серед них і молоді підродини *Alu*-повторів).

Оскільки більшістю мутацій гена *TP53* людини є місенс-мутації, які найчастіше відбуваються в екзонах 5—8 [35], говорити про залучення МГЕ до мутаційних процесів можна лише у деяких випадках [36, 37]. Проте, зважаючи на велике представлення МГЕ у гені *TP53* людини (59,96 %), постає питання про роль, яку вони виконують у функціонуванні гена.

У роботах [7, 38] МГЕ відведено роль «рухливих касет елементів управління», а згодом — «рухливих касет функціональних сайтів», які, маючи у своїй структурі різноманітні сайти рецепції зовнішніх сигналів, можуть суттєво впливати на експресію генів. Що стосується *Alu*-повторів, то для консенсусної послідовності справді показано наявність функціональних сайтів зв'язування для рецепторів ретиноїдної кислоти [39], а для *Alu*-повторів, які знаходяться у промоторних ділянках деяких генів, — ще й гормоно-акцепторних елементів [40].

Відомі випадки участі МГЕ в регуляції експресії клітинних генів [17]. Зокрема, *Alu*-повтори можуть бути енансерами (наприклад, в разі аденозидаміназного гена) [41], транскрипційними мо-

Таблиця 1
Аналіз розподілу мобільних генетичних елементів та їхніх фрагментів у гені TP53 людини

МГЕ	Клас/родина	Координати в межах гена	Довжина, п. н.	Ланцюг	Локалізація
<i>L1M2</i>	<i>LINE/L1</i>	1516—1749	234	+	Інтрон 1
<i>AluSq</i>	<i>SINE/Alu</i>	1750—2043	294	—	Інтрон 1
<i>L1ME2</i>	<i>LINE/L1</i>	2044—3031	988	+	Інтрон 1
<i>AluJo</i>	<i>SINE/Alu</i>	3082—3379	298	+	Інтрон 1
<i>L1</i>	<i>LINE/L1</i>	3426—3485	60	—	Інтрон 1
<i>AluSx</i>	<i>SINE/Alu</i>	3486—3787	302	—	Інтрон 1
<i>L1</i>	<i>LINE/L1</i>	3787—3959	172	—	Інтрон 1
<i>AluSx</i>	<i>SINE/Alu</i>	3960—4095	136	—	Інтрон 1
<i>AluSq</i>	<i>SINE/Alu</i>	4096—4385	290	—	Інтрон 1
<i>AluSx</i>	<i>SINE/Alu</i>	4386—4560	175	—	Інтрон 1
<i>L1</i>	<i>LINE/L1</i>	4561—4618	58	—	Інтрон 1
<i>FLAM_C</i>	<i>SINE/Alu</i>	4621—4737	117	—	Інтрон 1
<i>L1</i>	<i>LINE/L1</i>	4749—4974	226	—	Інтрон 1
<i>AluY</i>	<i>SINE/Alu</i>	4975—5288	314	—	Інтрон 1
<i>L1</i>	<i>LINE/L1</i>	5289—5395	107	—	Інтрон 1
<i>AluY</i>	<i>SINE/Alu</i>	5396—5701	306	—	Інтрон 1
<i>AluSq</i>	<i>SINE/Alu</i>	5710—5851	142	—	Інтрон 1
<i>AluSq</i>	<i>SINE/Alu</i>	5852—6147	296	—	Інтрон 1
<i>AluSq</i>	<i>SINE/Alu</i>	6148—6327	180	—	Інтрон 1
<i>L1</i>	<i>LINE/L1</i>	6328—6401	74	—	Інтрон 1
<i>AluSq</i>	<i>SINE/Alu</i>	6402—6664	263	—	Інтрон 1
<i>AluSx</i>	<i>SINE/Alu</i>	6665—6984	320	—	Інтрон 1
<i>L1</i>	<i>LINE/L1</i>	6992—7052	387	—	Інтрон 1
<i>MER2</i>	<i>DNA/MER2</i>	7062—7281	220	—	Інтрон 1
<i>MIR</i>	<i>SINE/MIR</i>	7776—7853	58	+	Інтрон 1
<i>AluSq</i>	<i>SINE/Alu</i>	7861—8192	332	—	Інтрон 1
<i>AluSp</i>	<i>SINE/Alu</i>	8257—8557	301	—	Інтрон 1
<i>AluJo</i>	<i>SINE/Alu</i>	8668—8719	52	—	Інтрон 1
<i>AluSx</i>	<i>SINE/Alu</i>	8720—9036	317	—	Інтрон 1
<i>AluJo</i>	<i>SINE/Alu</i>	9037—9202	166	—	Інтрон 1
<i>AluSq</i>	<i>SINE/Alu</i>	9210—9520	311	—	Інтрон 1
<i>L2</i>	<i>LINE/L2</i>	9666—9863	198	+	Інтрон 1
<i>AluSx</i>	<i>SINE/Alu</i>	10235—10530	296	—	Інтрон 1
<i>L2</i>	<i>LINE/L2</i>	10532—10710	179	+	Інтрон 1
<i>AluJb</i>	<i>SINE/Alu</i>	11754—12060	307	—	Інтрон 4
<i>MIR</i>	<i>SINE/Alu</i>	12683—12774	92	+	Інтрон 6
<i>AluY</i>	<i>SINE/Alu</i>	12789—13087	299	—	Інтрон 6
<i>MER47A</i>	<i>DNA/MER2</i>	14178—14307	130	+	Інтрон 9
<i>AluSq</i>	<i>SINE/Alu</i>	14308—14624	317	+	Інтрон 9
<i>AluJo</i>	<i>SINE/Alu</i>	14637—14854	218	+	Інтрон 9
<i>AluJb</i>	<i>SINE/Alu</i>	14863—15028	166	+	Інтрон 9
<i>AluSg</i>	<i>SINE/Alu</i>	15033—15343	311	+	Інтрон 9

Закінчення табл. 1

МГЕ	Клас/родина	Координати в межах гена	Довжина, п. н.	Ланцюг	Локалізація
<i>AluJo</i>	<i>SINE/Alu</i>	15346—15637	292	+	Інtron 9
<i>MER47A</i>	<i>DNA/MER2</i>	15638—15792	155	+	Інtron 9
<i>AluSx</i>	<i>SINE/Alu</i>	15855—16151	297	-	Інtron 9
<i>FLAM_A</i>	<i>SINE/Alu</i>	16155—16279	125	-	Інtron 9
<i>AluSx</i>	<i>SINE/Alu</i>	16281—16571	291	-	Інtron 9
<i>MER47A</i>	<i>DNA/MER2</i>	16587—16692	106	+	Інtron 9
<i>AluSp</i>	<i>SINE/Alu</i>	17250—17551	302	-	Інtron 10
<i>MIR</i>	<i>SINE/MIR</i>	18206—18308	102	-	Екзон 11
<i>AluJb</i>	<i>SINE/Alu</i>	18601—18900	300	+	Екзон 11

Таблиця 2

Мобільні генетичні елементи в гені *TP53* людини та його 5'-фланкованій ділянці

Тип елемента	Кількість елементів у проаналізованій ділянці	Довжина нуклеотидної послідовності, яку складають елементи даного типу, п. н.	Частка від загальної довжини проаналізованої ділянки, %
<i>Ген TP53 людини</i>			
<i>SINE</i>	33	8686	44,63
<i>Alu</i>	30	8433	43,33
<i>MIR</i>	3	253	1,30
<i>LINE</i>	4	2372	12,19
<i>LINE1</i>	2	1995	10,25
<i>LINE2</i>	2	377	1,94
<i>L3/CR1</i>	0	0	0
<i>LTR</i> елементи	0	0	0
ДНК-транспозони	2	611	3,14
<i>MER1</i>	0	0	0
<i>MER2</i>	2	611	3,14
Разом	39	11669	59,96
<i>5'-фланкована ділянка, 10 тис. п. н.</i>			
<i>SINE</i>	18	4719	47,19
<i>Alu</i>	17	4575	45,75
<i>MIR</i>	1	144	1,44
<i>LINE</i>	6	1825	18,25
<i>LINE1</i>	0	0	0
<i>LINE2</i>	6	1825	18,25
<i>L3/CR1</i>	0	0	0
<i>LTR</i> елементи	0	0	0
ДНК-транспозони	0	0	0
<i>MER21</i>	0	0	0
<i>MER2</i>	0	0	0
Разом	24	6544	65,44

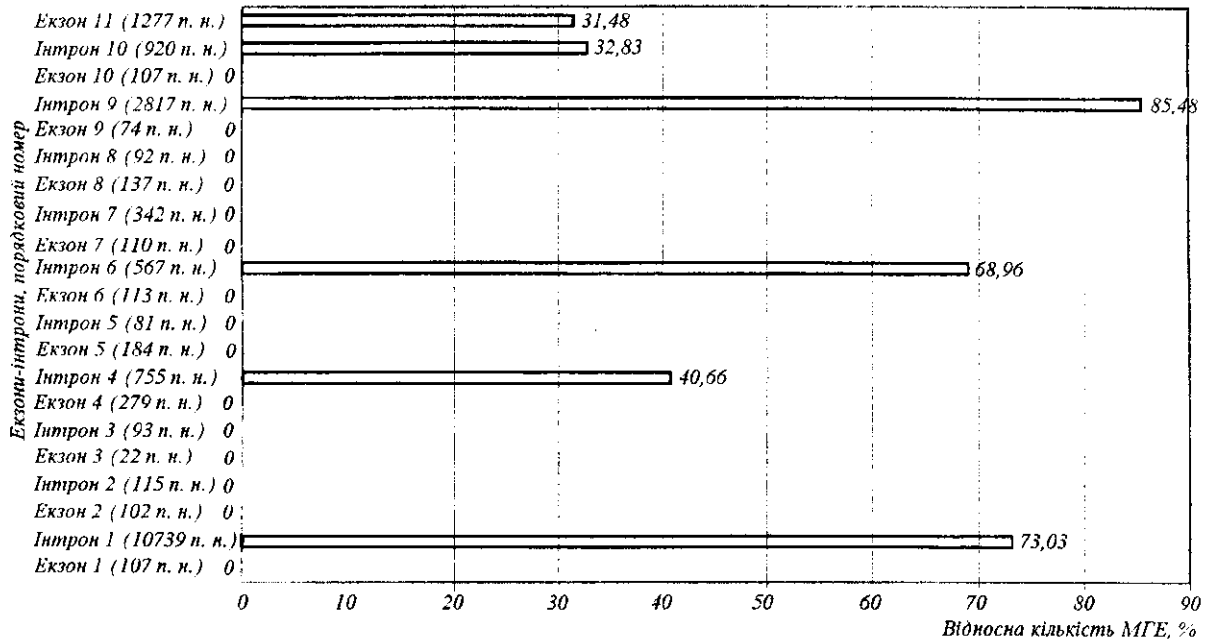


Рис 1. Розподіл мобільних генетичних елементів у межах гена TP53 людини

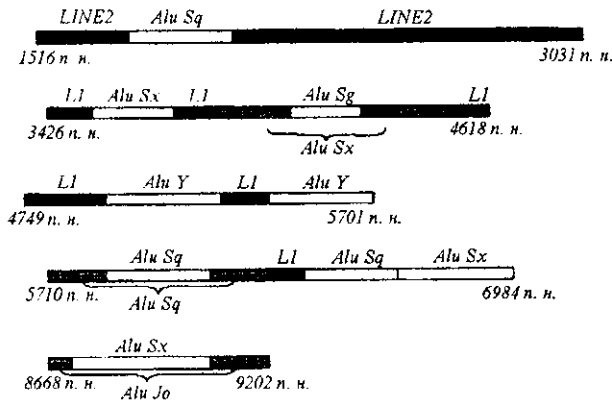


Рис 2. Композиційні структури з різних родин/підродин мобільних генетичних елементів у межах кластерів інтрона 1 гена TP53 людини (цифрами позначено координати в межах даного гена)

дуляторами (ген *c-myc*) [42] чи транскрипційними сейленсерами (ген *PCNA*) [43]. *Alu*-повтори можуть інактивувати або змінювати функції генних продуктів, створюючи альтернативні сайти сплайсингу або втручатися у його механізм (як це відбувається у випадку субодиниці $\beta 1C$ -інтегрину) [44]. Також вони можуть діяти як інсулятори (ген *KRT18*) [45] і, очевидно, виконувати інші функції [46—48]. Наявність *Alu*-повторів, як і інших ретропозонів, у пре-мРНК може зачіпати поліаде-

нілювання транскриптів, а також впливати на ефективність трансляції [49—51]. *Alu*-повтори сприяють метилюванню сусідніх локусів, забезпечуючи ще один механізм контролю експресії генів [52, 53].

Висока насиченість мобільними генетичними елементами проаналізованого гена TP53 людини та його 5'-фланкованої ділянки, можливо, пов'язана з участю останніх у регуляції даного гена. Тому у подальших дослідженнях ми плануємо детальніше проаналізувати представників підродини *Alu*-повторів на наявність різноманітних функціональних сайтів для з'ясування їхньої ролі в експресії гена TP53 людини.

Висловлюємо щирю подяку С. М. Кваші за методичну та консультативну допомогу.

O. V. Pidpala, A. P. Iatsyshyna, L. L. Lukash

Analysis of distribution of mobile genetic elements within the human TP53 gene and its 5'-flanking region

Summary

Computational analysis of distribution of mobile genetic elements within the human TP53 gene and its 5'-flanking region has been performed. There was no difference revealed for SINE and LINE repeats, but it has been shown that the LINE elements are preferentially present within the TP53 gene and the LINE2 elements are preferentially distributed within 5'-flanking region of the TP53 gene. Alu repeats have been found to be the most common repeats within the TP53 gene and its 5'-flanking region. LTR repeats have

been absent at all and DNA transposons have been determined only within the TP53 gene. It has been revealed that mobile genetic elements within TP53 gene and its 5'-flanking region preferentially form clusters, which contain mobile genetic elements from different repeat families and subfamilies.

Key words: human TP53 gene, mobile genetic elements, Alu-repeats, mosaic cluster structures.

О. В. Підпала, А. П. Яцьшина, Л. Л. Лукаш

Анализ распределения мобильных генетических элементов в гене TP53 человека и его 5'-фланкирующем участке

Резюме

Проведен компьютерный анализ распространения мобильных генетических элементов (МГЭ) в гене TP53 человека и его 5'-фланкирующем участке. Не выявлено существенной разницы для SINE- и LINE-элементов, однако показано, что LINE1-элементы присутствуют исключительно в гене, тогда как LINE2 — преимущественно в 5'-фланкирующем участке. Среди МГЭ чаще всего встречаются Alu-повторы. Совсем не обнаружено LTR-элементов, а ДНК-транспозоны в незначительном количестве представлены лишь в гене. Как в гене, так и его 5'-фланкирующем участке МГЭ преимущественно формируют кластерные мозаичные структуры, в состав которых входят элементы разных семейств и подсемейств.

Ключевые слова: ген TP53 человека, мобильные генетические элементы, Alu-повторы, кластерные мозаические структуры.

ПЕРЕЛІК ЛІТЕРАТУРИ

1. International Human Genome Sequencing Consortium: Initial sequencing and analysis of the human genome // *Nature*.—2001.—409.—P. 860—921.
2. Eukaryotic transposable elements as mutagenic agent / Eds M. E. Lambert, J. F. McDonald, J. B. Weinstein.—New York: Cold Spring Harbor Lab. press, 1988.—345 p.
3. Георгиев П. Г. Роль мобильных элементов в мутагенезе, индуцированном химическими и физическими агентами: Автореф. дис. ... канд. биол. наук.—М.: ИМБ АН СССР, 1991.—24 с.
4. Kazazian H. H. J. Mobile elements and disease // *Curr. Opin. Genet. Develop.*—1998.—8.—P. 343—350.
5. Хесин Р. Б. Непостоянство генома.—М.: Наука, 1984.—472 с.
6. Mobile DNA / Eds D. E. Berg, M. M. Howe.—Washington: Amer. Soc. Microbiol. publ., 1989.—972 p.
7. Ратнер В. А., Васильева Л. А. Мобильные генетические элементы (МГЭ): «эгоистическая ДНК» или функциональная часть генома? // *Современные концепции эволюционной генетики* / Под ред. Б. К. Шумного, А. Л. Маркеля—Новосибирск: Изд-во Ин-та цитологии и генетики СО РАН, 2000.—С. 128—150.
8. Shapiro J. A. Repetitive DNA, genome system architecture and genome reorganization // *Res. Microbiol.*—2002.—153.—P. 447—453.
9. McClintock B. The significance of responses of the genome to challenge // *Science*.—1984.—226.—P. 792—801.
10. Fedoroff N., Botstein D. The dynamic genome: Barbara McClintock's ideas in the century of genetics.—New York: Cold Spring Harbor Lab. press, 1992.—422 p.
11. Capy P., Gasperi G., Biemont C., Bazin C. Stress and transposable elements: co-evolution or useful parasites? // *Heredity*.—2000.—85.—P. 101—106.
12. Fedoroff N. V. Transposable elements as a molecular evolutionary force // *Ann. New York Acad. Sci.*—2002.—981.—P. 154—188.
13. Britten R. J. DNA sequence insertion and evolutionary variation in gene regulation // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*.—1996.—93.—P. 9374—9377.
14. Kidwell M. G., Lisch D. Transposable elements as sources of variation in animals and plants // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*.—1997.—94.—P. 7704—7711.
15. Jordan I. K., Rogozin I. B., Glasko G. V., Koomin E. V. Origin of a substantial fraction of human regulatory sequences from transposable elements // *Trends Genet.*—2003.—19.—P. 68—72.
16. Britten R. J. Mobile elements inserted in the distant past have taken on important functions // *Gene*.—1997.—205.—P. 177—182.
17. Brosius J. RNAs from all categories generate retrosequences that may be exapted as novel genes or regulatory elements // *Gene*.—1999.—238.—P. 115—134.
18. van de Lagemaat L. N., Landry J. R., Mager D. L., Medstrand P. Transposable elements in mammals promote regulatory variation and diversification of genes with specialized functions // *Trends Genet.*—2003.—19.—P. 530—536.
19. Nekrutenko A., Li W.-H. Transposable elements are found in a large number of human protein-coding genes // *Trends Genet.*—2001.—17.—P. 619—621.
20. Hon L. S., Jain A. N. Compositional structure of repetitive elements is quantitatively related to coexpression of gene pairs // *J. Mol. Biol.*—2003.—332.—P. 305—310.
21. Hollstein M., Sidransky D., Vogelstein B., Harris C. C. P53 mutations in human cancer // *Science*.—1991.—253.—P. 49—53.
22. Levine A. J., Momand J., Finlay C. A. The p53 tumor suppressor gene // *Nature*.—1991.—351.—P. 453—456.
23. Lane D. P. P53, guardian of the genome // *Nature*.—1992.—358.—P. 15—16.
24. Bargonetti J., Manfredi J. J. Multiple roles of the tumor suppressor p53 // *Curr. Opin. Oncol.*—2002.—14.—P. 86—91.
25. Fridman J. S., Lowe S. W. Control of apoptosis by p53 // *Oncogene*.—2003.—22.—P. 9030—9040.
26. Futreal P. A., Barrett J. C., Wiseman R. W. An Alu polymorphism intragenic to the TP53 gene // *Nucl. Acids Res.*—1991.—19.—P. 6977.
27. Fu L., Ma W., Benchimol S. A translation repressor element resides in the 3' untranslated region of human p53 mRNA // *Oncogene*.—1999.—18.—P. 6419—6424.
28. Шахмурадов И. А., Колчанов Н. А., Капитонов В. В. Распространение повторов Alu человека по геному: формирование кластеров и особенности участков встраивания // *Молекуляр. биология*—1989.—23, № 2.—С. 526—536.
29. Pavlicek A., Jabbari K., Paces J., Paces V., Hejnar J. V., Bernardi G. Similar integration but different stability of Alus and LINEs in the human genome // *Gene*.—2001.—276.—P. 39—45.
30. Jurka J., Krujajic M., Kapitonov V. V., Stenger J. E., Kohany O. Active Alu elements are passed primarily through paternal germlines // *Theor. Popul. Biol.*—2002.—61.—P. 519—530.
31. Toda G., Tomita M. Alu elements as an aid in deciphering genome rearrangements // *Gene*.—1997.—205.—P. 173—176.
32. Kulski J. K., Gandierrri S., Bellgard M., Balmer L., Giles K., Inoko H., Dawkins R. L. The evolution of MNC diversity by segmental duplication and transposition of retroelements // *J. Mol. Evol.*—1997.—45.—P. 599—609.

33. Jurka J., Kohany O., Pavlicek A., Kapitonov V. V., Jurka M. Y. Duplication, coclustering, and selection of human *Alu* retrotransposones // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.*—2004.—101.—P. 1268—1272.
34. Kolomietz E., Meyn M. S., Pandita A., Squire J. A. The role of *Alu* repeat cluster as mediators of recurrent chromosomal aberrations in tumors // *Genes, Chromosomes, Cancer.*—2002.—35.—P. 97—112.
35. Ory K., Legros Y., Auguin C., Soussi T. Analysis of the most representative tumor-derived p53 mutants reveals that changes in protein conformation are not correlated with loss of transactivation or inhibition of cell proliferation // *EMBO J.*—1994.—13.—P. 3496—3504.
36. Slebos R. S., Resnick M. A., Taylor J. A. Inactivation of the p53 tumor suppressor gene via a novel *Alu* rearrangement // *Cancer Res.*—1998.—58.—P. 5333—5336.
37. Bougeard G., Brugieres L., Chompret A., Gesta P., Charbonnier F., Valent A., Martin C., Raux G., Feunteun J., Paillet B. B., Frebourg T. Screening for *TP53* rearrangements in families with the Li-Fraumeni syndrome reveals a complete deletion of the *TP53* gene // *Oncogene.*—2003.—22.—P. 840—846.
38. Ратнер В. А., Васильева Л. А. Роль мобильных генетических элементов (МГЭ) в микроэволюции // *Генетика.*—1992.—28, № 12.—С. 5—15.
39. Vansant G., Reynolds W. F. The consensus sequence of a major *Alu* subfamily contains a functional retinoic acid response element // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.*—1995.—92.—P. 8229—8233.
40. Babich V., Aksenov N., Alexeenko V., Oei S.L., Buchlow G., Tomilin N. Association of some potential hormone response elements in human genes with the *Alu* family repeats // *Gene.*—1999.—239.—P. 341—349.
41. Aronow B. J., Sibiger R. N., Dusing M. R., Stock J. L., Yager K. L., Potter S. S., Hutton J. J., Wiginton D. A. Functional analysis of the human adenosine deaminase gene thymic regulatory region and its ability to generate position-independent transgenic expression // *Mol. Cell. Biol.*—1992.—12.—P. 4170—4185.
42. Tomilin N. V., Iguchi-Aruga S. M., Ariga H. Transcription and replication silencer element is present within conserved region of human *Alu* repeats interacting with nuclear protein // *FEBS Lett.*—1990.—263.—P. 69—72.
43. Sell C., Chang C. D., Koniecki J., Chen H. M., Baserga R. A cryptopromoter is activated in the proliferating cell nuclear antigen gene of growth arrested cells // *J. Cell Physiol.*—1992.—152.—P. 177—184.
44. Svineng G., Fassler R., Johansson S. Identification of $\beta 1C-2$, a novel variant of the integrin $\beta 1$ subunit generated by utilization of an alternative splice acceptor site in exon C // *Biochem J.*—1998.—330.—P. 1255—1263.
45. Neznanov N. S., Oshima R. G. *cis* regulation of the keratine 18 gene in transgenic mice // *Mol. Cell. Biol.*—1993.—13.—P. 1815—1823.
46. Chu W. M., Ballard R., Carpick B. W., Williams B. R., Schmid C. W. Potential *Alu* function: regulation of the activity of double-stranded RNA-activated kinase PKR // *Mol. Cell. Biol.*—1998.—18.—P. 58—68.
47. Блинов В. М., Ресенчук С. М., Уваров Д. Л., Чирикова Г. Б., Денисов С. И., Киселев Л. Л. *Alu*-элементы генома человека. Инвариантная вторичная структура левого и правого мономеров // *Молекуляр. биология.*—1998.—32, № 1.—С. 84—92.
48. Блинов В. М., Денисов С. И., Сараев Д. В., Швецов Д. В., Уваров Д. Л., Опарина Н. Ю., Сандахчиев Л. С., Киселев Л. Л. Структурная организация генома человека: распределение нуклеотидов, *Alu*-повторов и экзонів в хромосомах 21 и 22 // *Молекуляр. биология.*—2001.—35, № 6.—С. 1032—1038.
49. Smit A. F., Riggs A. D. MIRs are classic, tRNA-derived SINES that amplified before the mammalian radiation // *Nucl. Acids Res.*—1995.—23.—P. 98—102.
50. Harendza C. J., Johnson L. F. Polyadenylation signal of the mouse thymidylate synthase gene was created by insertion of an L1 repetitive element downstream of the open reading frame // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.*—1990.—87.—P. 2531—2535.
51. Schmid C. W. *Alu* structure, origin, evolution, significance, and function of one-tenth of human DNA // *Progr. Nucl. Acids Res. and Mol. Biol.*—1996.—53.—P. 283—319.
52. Heller H., Kammer C., Wilgenbus P., Doerfler W. Chromosomal insertion of foreign (adenovirus type 12, plasmid, or bacteriophage lambda) DNA is associated with enhanced methylation of cellular DNA segments // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.*—1995.—92.—P. 5515—5519.
53. Cox G. S., Gutkin D. W., Haas M. J., Cosgrove D. E. Isolation of an *Alu* repetitive DNA binding protein and effect of CpG methylation of binding to its recognition sequence // *Biochim. et Biophys. Acta.*—1998.—1396.—P. 67—87.