

УДК 575.21 + 577.2

О.В. ПІДПАЛА, А.П. ЯЦИШИНА, Л.Л. ЛУКАШ

Інститут молекулярної біології та генетики НАН України

Україна, 03680, Київ, вул. Акад. Заболотного, 150

E-mail: specrada@imbg.org.ua

МОБІЛЬНІ ГЕНЕТИЧНІ ЕЛЕМЕНТИ ГЕНОМУ ЛЮДИНИ: СТРУКТУРА, РОЗПОДІЛ І ФУНКЦІОНАЛЬНА РОЛЬ



Наведено дані про мобільні генетичні елементи (МГЕ) людини, на частку яких припадає майже 45 % геному. Поряд із класифікацією і локалізацією МГЕ особливу увагу приділено їхній ролі у функціонуванні геному, зокрема участі у рекомбінаційних процесах, регуляції активності генів та у утворенні нових генів.

© О.В. ПІДПАЛА, А.П. ЯЦИШИНА, Л.Л. ЛУКАШ, 2008

ISSN 0564–3783. Цитология и генетика. 2008. № 6

Вступ

Мобільні генетичні елементи (МГЕ), або транспозони, – це нуклеотидні послідовності, які можуть змінювати свою локалізацію у геномі [1]. Відкриті вони Барбарою МакКлінток у 40-х роках минулого століття на кукурудзі [2]. Відтоді їх знайдено в геномах різних організмів [3]. Вони здебільшого становлять значну частину ДНК еукаріотів [4–10], зокрема, майже 45 % геному людини [11] (рис. 1). За різними підрахунками це від 3 до 4 млн окремих копій транспозонів. Значна частина унікальної ДНК також походить від древніх копій МГЕ, але вони мутували і вже не розпізнаються як транспозони [12]. Геном людини містить не лише власні МГЕ або їхні фрагменти. Є дані про наявність В2 елементів миші [13], а також фрагментів еукаріотних ретроелементів та бактеріальних IS-елементів у складі мтДНК та мітохондріальноподібних послідовностей у ядерній ДНК [14]. Очевидно, частка МГЕ у геномі людини більша, ніж прийнято вважати дотепер.

Класифікація і структура МГЕ

Мобільні елементи відрізняються структурою і особливостями транспозиції, що дозволило поділити їх на дві групи – ДНК-транспозони і ретроелементи (рис. 2). ДНК-транспозони переміщуються по геному у вигляді ДНК-ових копій із використанням різних механізмів. Ретроелементи розмножуються за допомогою своїх РНК-ових копій, використовуючи для цього зворотну транскриптазу. Ретроелементи поділяють на три класи: LINE (Long Interspersed Nuclear Elements), або довгі дисперговані повтори; SINE (Short Interspersed Nuclear Elements), чи короткі дисперговані повтори; LTR (retrovirus-like elements with Long Terminal Repeats), або ретровірусоподібні елементи, до яких належать і ендегенні ретровіруси [9, 10, 15].

LINE елементи (довжина 3,5–8 тис.п.н.) широко розповсюджені у геномах еукаріотів (за винятком *Saccharomyces cerevisiae*). Вони кодують два білки – ДНК-зв'язувальний білок р40, який, можливо, прискорює асоціацію РНК-інтермедіата транспозиції та ДНК-мішені інтеграції [16], і білок, який має ендонуклеазну та зворотнотранскриптазну активність. На 3'-кінці LINE елементи містять полі(А)-ділянки, які відіграють важливу роль у інтеграції до нових геномних локусів [17, 18]. Транскрипція здійснюється клітинною РНК-полімеразою II

із внутрішнього промотора [19]. У геномі людини знайдено три родини LINE послідовностей, на частку яких припадає близько 21 % ядерної ДНК [11]. Тільки LINE-1 елементи є активними, до того ж лише близько 100 послідовностей [20], оскільки переважна більшість елементів делетована із 5'-кінця [21]. Усіченість 5'-кінців LINE елементів пояснюють абортивною зворотною транскрипцією, під час якої зворотна транскриптаза (ревертаза) відділяється від матриці РНК, не встигнувши здійснити синтез повної копії кДНК. Вдалося локалізувати 82 повнорозмірні послідовності LINE1 елементів [20]. Найбільше їх на хромосомах 1, 7 і X, не виявлено на хромосомах 19 і 21.

Елементи родини LINE-2 мають на 3'-кінці 50 п.н., гомологічних MIR-повторам, і кодують продукт, який на 59 % схожий з ревертазою LINE-подібного елемента риби-їжака (*pufferfish*) [22, 23]. LINE-3 елементи складаються із фрагментів древніх підродин LINE повторів і кодують білковий продукт, який на 66 % подібний до зворотної транскриптази черепахи [24].

Виявлено значну гомологію LINE елементів із ретроінтронами бактерій і органел або інтронами групи II і зворотною транскриптазою теломераз [25]. Вважають, що LINE елементи є найдревнішим класом ретротранспозонів, і,

можливо, перші LTR елементи виникли внаслідок набуття LINE елементом LTR повторів [26].

SINE елементи (довжина 50–700 п.н.) є пасивними транспозонами, оскільки не кодують ніяких білків. Вони мають внутрішній промотор для РНК-полімерази III і полі(A)-послідовність на 3'-кінці [27]. Для транспозиції SINE елементи використовують зворотну транскриптазу LINE-1 елемента [28, 29]. Геном людини містить три родини SINE елементів, які становлять близько 13 % ядерної ДНК [11].

MIR-повтори (Mammalian-wide Interspersed Repeat) присутні у геномах ссавців, а також інших хребетних [30]. Вони є класичними тРНК-подібними SINE елементами і складаються із консервативної частини, яка, в свою чергу, має тРНК-подібну ділянку і центральний коровий домен та варіабельну частину, яка виявляє гомологію із 3'-кінцями різних LINE повторів (для MIR – це LINE-2, для MIR3 – LINE-3) [23, 31, 32]. Порівняння тРНК-подібних SINE повторів із геномів рептилій, птахів, риб і безхребетних виявило схожість їхніх корових доменів. Це дозволило розглядати еволюцію MIR-повторів ссавців від предкових CORE-SINE повторів [30]. За даними Mir Database послідовності, гомологічні MIR-повторам, виявлено у рослин, бактерій і навіть у вірусів ([http:// mir.parallel.ru](http://mir.parallel.ru)).

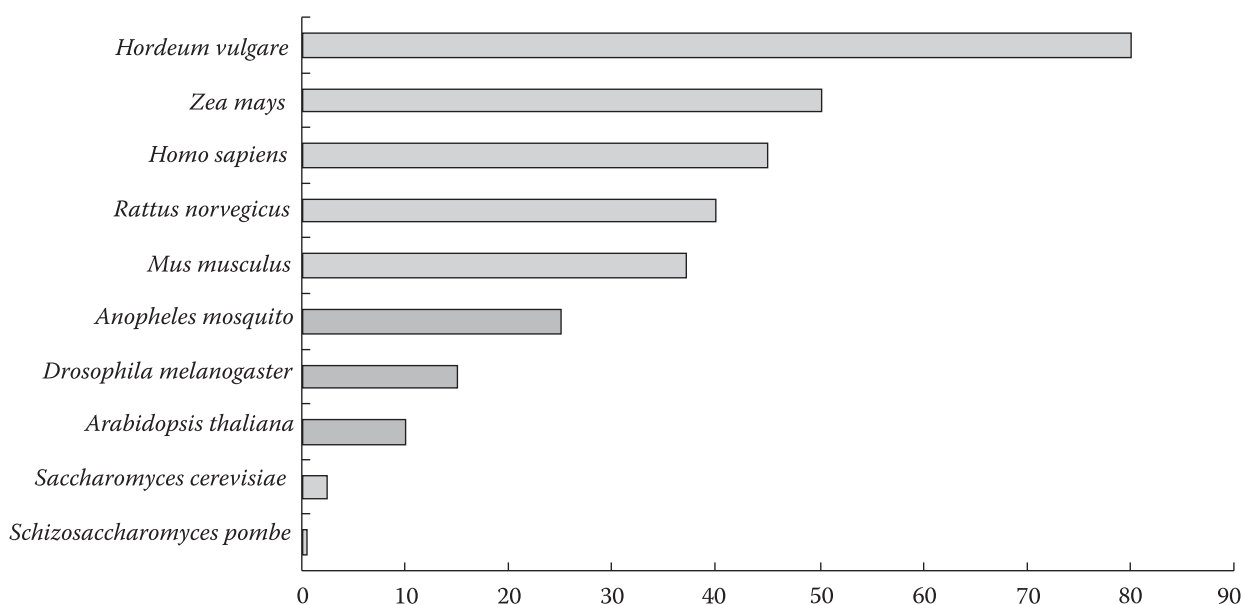


Рис. 1. Частка МГЕ у геномі еукаріотів: по вертикалі – організм, по горизонталі – кількість МГЕ, %

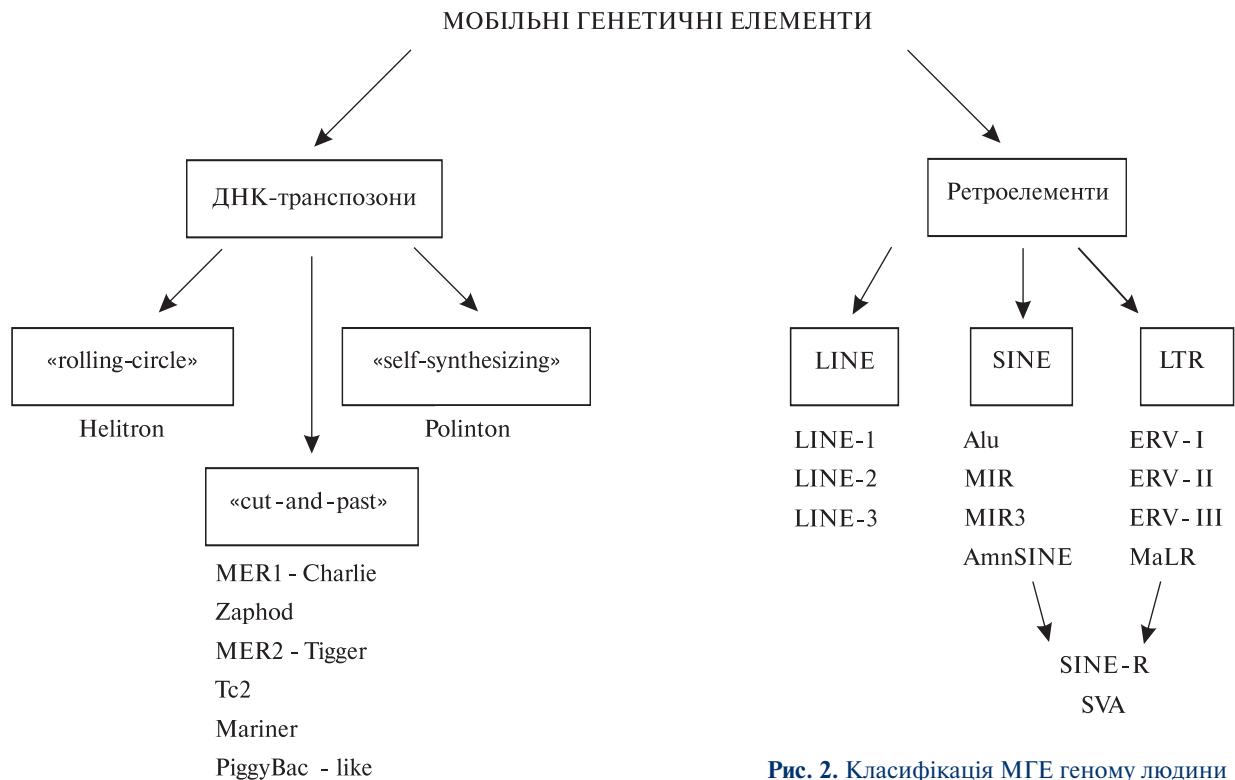


Рис. 2. Класифікація МГЕ геному людини

Alu-повтори (довжина близько 300 п.н.) найчисельніші із SINE елементів у геномі людини. Назву вони одержали від *AluI* рестриктази, для якої більшість із повторів мають внутрішній сайт пізнавання. *Alu*-повтор є димером, який складається із двох гомологічних, але не ідентичних мономерів, з'єднаних А-багатою ділянкою. На 3'-кінці також знаходиться полі(А)-послідовність [33]. Обидва мономери мають загальну предкову нуклеотидну послідовність, яка гомологічна 7SL РНК – низькомолекулярній РНК, яка бере участь у внутрішньоклітинному транспорті [34]. Мономерному варіанту *Alu*-повтора у гризунів відповідає В1 елемент [35]. Донедавна вважали, що *Alu*-повтори зустрічаються тільки у приматів [36]. Їх поділяють на три родини – молоді (Y), середні (S) і древні (J) та на 14 основних підродин, які відрізняються еволюційним віком [12, 37, 38]. *Alu*-повтори містять значну кількість точкових мутацій, спектр яких характерний для певної підродини. Такі мутації називаються «діагностичними». Для *Alu*-повторів древніх підродин характерна значна гетерогенність, деградація обох фланкуючих послідовностей і полі(А)-ді-

лянок [39]. Структура *Alu*-підродин, а також структура членів окремих підродин консервативна. *Alu*-повтори гомологічні одне одному, проте відмінності можуть сягати до 24 % [12]. Незважаючи на численні відмінності первинної структури, всі члени *Alu*-родини зберігають характерну тРНК-подібну вторинну структуру [40]. Ця особливість *Alu*-повторів може мати важливе значення у регуляції різних генетичних процесів [41].

У геномі людини є повтори, специфічні тільки для *Homo sapiens* – *Yc1*, *Ya5a2*, *Yb9* (їхня кількість близько 1000). Деякі члени *Alu*-підродини інтегрували до геному людини недавно і можуть існувати в одній популяції, в сім'ї або у однієї людини [42].

При дослідженні некодуючих ділянок геному виявлено, що деякі з них походять від древньої родини SINE елементів. Оскільки вони присутні як у геномах ссавців, так і у птахів, їх названо AmnSINE (Amniota) елементами [43]. Ці елементи є химерними структурами. Вони мають 5S рРНК-подібну ділянку і ділянку, гомологічну до тРНК-подібних SINE елементів. Крім того, у них є Deu-домен, який консерва-

тивний для SINE елементів вторинноротих (група тварин, яка охоплює голкошкірих, напівхордових і хордових). Оскільки SINE елементи є здебільшого видо- або родоспецифічними, це дало підставу говорити про утворення SINE елементів *de novo*. Проте механізм цього процесу досі невідомий.

Близько 8 % геному людини припадає на LTR елементи [11]. Вони найрізноманітніші серед МГЕ людини. До складу LTR елементів входять у зміненому вигляді три основні структурні ретровірусні гени. Ген *gag* кодує «серцевину» вірусу, ген *pol* кодує, серед інших білків, зворотну транскриптазу і ген *env* — компоненти оболонки вірусу. З обох боків вірусні гени обрамлені довгими кінцевими повторами або LTR повторами, основна функція яких — забезпечення ефективної транскрипції ретровірусу. Типовий LTR повтор має увесь комплекс регуляторних елементів: промотор, енхансер, сигнал поліаденілування [44, 45]. Крім того, деякі LTR повтори містять елементи відгуку (*response elements*, RE) або елементи реагування на сигнали, які надходять до клітини ззовні, наприклад на гормони, а також мають різноманітні сайти зв'язування транскрипційних факторів [46]. Нуклеотидні послідовності LTR повторів унікальні для кожної із родини LTR елементів. Близько 75 % LTR елементів існують у кластерах інших ретроелементів [44]. Більшість, а саме 85 % послідовностей LTR елементів, які збереглися у геномі людини, містять тільки довгі кінцеві повтори. Їх називають соло-LTR, а проміжні повтори втрачені, очевидно, внаслідок гомологічної рекомбінації між фланкуючими LTR повторами [47]. Повнорозмірний ендегенний провірус HERV-K знайдено в 9-му інтроні гена *C4A* і деяких генів *C4B* людини та вищих приматів [48]. Ендегенні ретровіруси — релікти древніх інфекцій, проте жоден із ендегенних ретровірусів не може формувати інфекційні часточки. Є дані, що деякі ендегенні ретровіруси ще й досі зберігають інфекційність. Спонтанно при поділі клітин вони можуть об'єднуватись фрагментами і формувати життєздатні віруси [45]. У мавп набагато менше ендегенних вірусів або їх взагалі немає. Це дало підставу висловити думку про можливу участь LTR елементів у дивергенції ліній людини і шимпанзе [44].

MaLR (Mammalian apparent LTR-retrotransposon) елементи, які також входять до класу LTR елементів, за структурою подібні до ретровірусів, проте їхній продукт не нагадує ретровірусні білки [49].

Від LTR ендегенного ретровірусу людини HERV-K походять ретроелементи типу SINE-R [50]. Вони мають особливості, характерні для елементів класу SINE, зокрема, у них відсутні кінцеві чи інвертовані повтори, мають полі(A)-послідовність на 3'-кінці і не кодують білки. Таких ретроелементів у геномі людини виявлено від 4 до 5 тисяч. SINE-R елементи разом із *Alu*-повторами і тандемними повторами входять до складу складних ретроелементів SVA (SVA = SINE-R + VNTR + *Alu*) [51]. У геномі людини ідентифіковано близько 3 тисяч SVA елементів. Вони наймолодші ретроелементи у приматів [52].

На частку ДНК-транспозонів у геномі людини припадає близько 3 % ядерної ДНК [11]. ДНК-транспозони кодують транспозазу і на кінцях мають інвертовані та короткі прямі повтори, які утворюються при інтеграції транспозону до сайту-мішені. Останнім часом у геномах еукаріотів знайдено ще кілька типів ДНК-транспозонів — Helitron, Merlin/IS1016 і Polinton [53–55]. Елементи класу Helitron, або їх ще називають елементи із реплікацією за типом кільця, що котиться, не мають звичайних структурних ознак МГЕ [53]. Зокрема, у них відсутні кінцеві повтори. За механізмом транспозиції вони нагадують бактеріальний інсерційний елемент IS91 і гемінівіруси. Припускають, що такі елементи дали початок рослинним вірусам. Кілька нових родин ДНК-транспозонів було ідентифіковано у широкого кола тварин від нематод до людини [54]. Ці елементи кодують транспозазу, яка подібна до транспозази бактеріальних інсерційних послідовностей IS1016. Також спільними рисами нових еукаріотних і бактеріальних інсерційних елементів IS1061 є схожість у кінцевих інвертованих повторах і величині дуплікації сайту-мішені. У геномі людини виявлено близько 30 таких послідовностей. Polinton є найскладнішим класом ДНК-транспозонів у еукаріотів. Елементи мають довжину 15–20 тис.п.н. і кодують до 10 різних білків, зокрема ДНК-полімеразу В, ретровірусоподібну інтегразу і аденовірусоподібну про-

теазу [55]. Припускають, що, можливо, Polintons походять від лінійних плазмід, а древні Polintons, у свою чергу, дали початок аденовірусам.

Хромосомна і генна локалізація МГЕ

МГЕ присутні на всіх хромосомах людини [56–79]. Найбільше їх у статевих хромосомах, а серед аутосом – у хромосомі 19 (рис. 3, а). Різні класи МГЕ розподілені на хромосомах по-різному, зокрема, на хромосомі 19 переважають SINE елементи (*Alu*-повтори) [74]. Х-хромосома на $\frac{1}{3}$ складається із LINE елементів (LINE-1) [78], а Y-хромосома збагачена ендегенними ретровірусами, особливо ERV-I і ERV-II і *AluYa* – повторами [79–81]. Інші МГЕ, такі як ДНК-транспозони, LINE-2 елементи чи MIR-повтори, розподілені на різних

хромосомах рівномірно [80, 82]. Що стосується розподілу МГЕ вздовж хромосом (рис. 3, б), то простежується пряма залежність між розподілом *Alu*-повторів і густиною генів [82, 83]. Ці елементи переважають у еухроматинових ділянках хромосом [84, 85]. Деякі автори простежують таку ж залежність і для LTR елементів [44], тоді як гетерохроматинові ділянки збагачені LINE елементами [84, 85]. Є дані, що LINE-1 елементи присутні у центромernih і прицентромernih ділянках хромосом людини і, можливо, беруть участь у забезпеченні правильної сегрегації хромосом [86].

МГЕ мають тенденцію інтегрувати до некодуючих ділянок геному (таких як інтрони, фланковані ділянки генів та у міжгенні ділянки) [87]. В середньому в інтронах МГЕ станов-

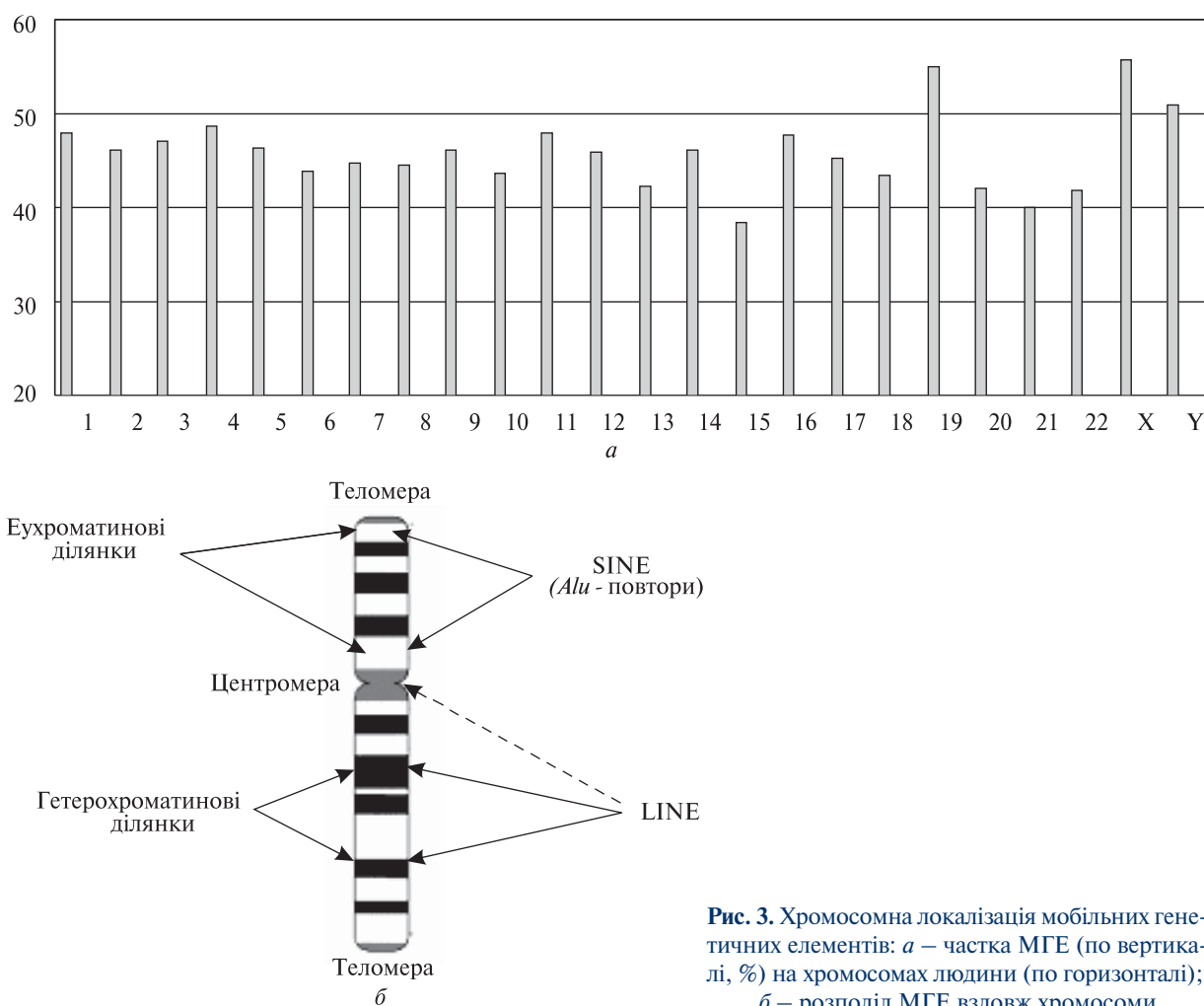


Рис. 3. Хромосомна локалізація мобільних генетичних елементів: а – частка МГЕ (по вертикалі, %) на хромосомах людини (по горизонталі); б – розподіл МГЕ вздовж хромосоми

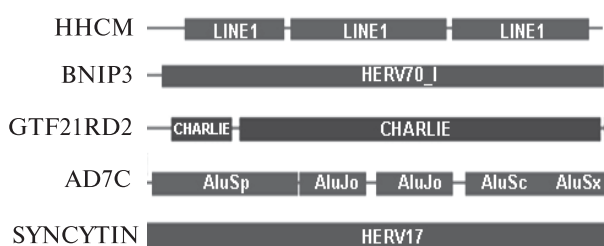


Рис. 4. МГЕ у кодуючих послідовностях генів (праворуч зазначено, які саме МГЕ входять до кодуючої послідовності відповідних генів)

лять близько 90 %, в екзонах на їхню частку припадає трохи більше 10 %, зокрема близько 4 % на кодуючі білок ділянки генів [88]. У кодуючих ділянках переважають SINE елементи. На рис. 4 наведено кілька прикладів, коли МГЕ становлять понад 80 % кодуючої послідовності [89]. Зокрема, кодуюча послідовність гена *HHCM*, продукт якого ідентифіковано у клітинах гепатокарциноми, на 89,9 % складається із трьох 5'-кінців LINE-1 послідовностей. Ген *BNIP3* кодує білок, який задіяний у контролі апоптозу, 97 % його кодуючої послідовності належить мозаїчному ендегенному ретровірусу людини, фрагменти якого об'єднуються після сплайсингу. Кодуюча послідовність гена *GTF21RD2*, який кодує транскрипційний фактор, на 97,7 % перекривається із фрагментами ДНК-транспозону Charlie. Кластером із п'яти різних *Alu*-повторів на 99,6 % є кодуюча послідовність гена *AD7C*, продукт якого експресується у нейронах і надекспресується у мозку людей із захворюванням Альцгеймера. Ген *SYNCYTIN* є частиною ендегенного ретровірусу людини HERV, у якого інактивовані *gag* і *pol* вірусні гени, але зберігся змінений ген *env*. Він експресується у плаценті і задіяний в утворенні синцитію [90, 91].

До 20 % генів містять МГЕ у нетрансльованих ділянках мРНК, де вони можуть впливати на регуляцію генної експресії [92, 93], зокрема МГЕ у 5'-UTR впливають на ініціацію трансляції. Наприклад, ген-онкосупресор *BRCA1*, який модулює активність багатьох факторів транскрипції і бере участь у репарації ДНК, має два промотори. Транскрипти, які утворюються із цих промоторів, відрізняються ліdersною послідовністю і характером експресії. Ізоформа із короткою 5'-UTR експресується у

клітинах раку молочної залози і нормальних клітинах, тоді як ізоформа із довшою 5'-UTR експресується лише у трансформованих клітинах. Остання мРНК транслюється менш ефективно, що пов'язують із присутністю *Alu*-повтору у ліdersній послідовності цього транскрипту. *Alu*-повтор утворює стабільну вторинну структуру, яка частково перешкоджає ініціації трансляції. Наслідком дерегуляції транскрипції гена *BRCA1* у трансформованих клітинах є зменшення рівня нормального білка, що призводить до генетичної нестабільності [94]. МГЕ у 3'-UTR можуть бути мішенями для мікроРНК [95] або джерелом регуляторних послідовностей, які впливають на стабільність мРНК [96, 97], наприклад ARE елементи [96].

У промоторних ділянках генів МГЕ виявлено за різними даними (залежно від довжини проаналізованих послідовностей) від 24 до 83 % [92, 98]. Кількість МГЕ зростає у міру віддаленості від старту транскрипції. Тут також переважають SINE елементи. Показано, що *Alu*-повторами збагачені 5'-фланковані ділянки генів, які причетні до біосинтезу білка, на відміну від генів розвитку центральної нервової системи, розвитку скелету і органогенезу, що містять меншу кількість *Alu*-повторів [99].

Роль МГЕ у функціонуванні геному

За останні роки не тільки для LTR елементів, які називають «пакетами регуляторної інформації» [100], але і для інших МГЕ було показано наявність у їхній структурі чисельних регуляторних послідовностей. Наприклад, у *Alu*-повторах ідентифіковано функціональні сайти зв'язування для рецепторів ретиноїдної кислоти [101, 102] і гормоно-акцепторні елементи [103, 104]. Цікаво, що в *Alu*-повторах також виявлено сайти зв'язування транскрипційних факторів, які задіяні у гемопоезі, Т-клітинній диференціації і при розвитку різних органів (очі, зуби, серце, легені, мозок) [99], що є ще одним доказом на користь участі *Alu*-повторів в онтогенезі.

МГЕ можуть не лише впливати на регуляцію генів, але й еволюціонувати у нові гени. Так, серед генів людини щонайменше 47 походять від МГЕ, переважно від ДНК-транспозонів [11]. Це такі гени, як *RAG1* і *RAG2*, продукти яких комбінують гени імуноглобулінів при до-

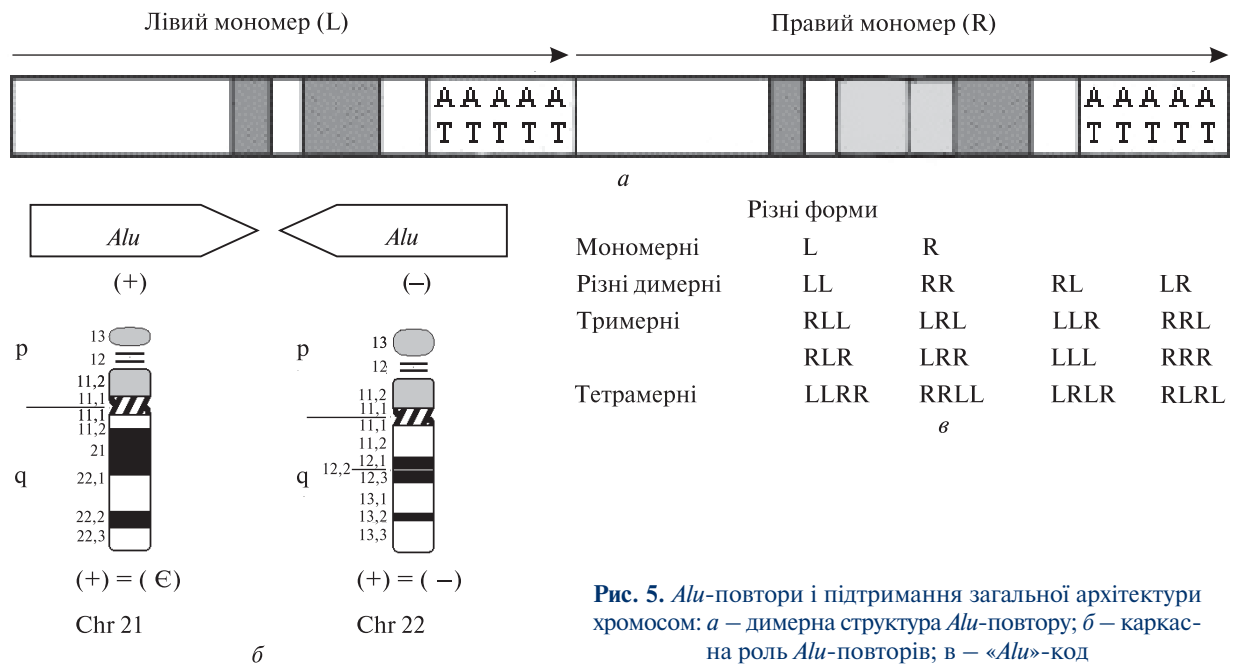


Рис. 5. *Alu*-повтори і підтримання загальної архітектури хромосом: а – димерна структура *Alu*-повтору; б – каркасна роль *Alu*-повторів; в – «*Alu*»-код

зріванні лімфоцитів. Також від ДНК-транспозону бере свій початок ген основного центромерно-зв'язувального білка CENP-B. Від ретроелементів походять гени *BC200*, теломерази уже згаданого синситину. І цей перелік збільшується, зокрема ген *PEG10*, який, як вважають, відіграв важливу роль у виникненні плацентарних ссавців, за своєю структурою подібний до ретротранспозону *Sushi-ichi*, що належить до родини LTR елементів (*Ty3/gypsy LTR*) [105, 106]. Крім гена *PEG10*, у геномі людини останнім часом ідентифіковано ще 10 неогенів, які називають *Mart* генами, що походять від гена *gag* ретроелемента *Sushi-ichi* [107, 108].

Уявлення про МГЕ як про «егоїстичну» ДНК [109–112], яке панувало понад 20 років, поступається місцем уявленню про них, як про «геномний скарб» [113–115]. Їх вважають архітекторами геному [26], оскільки вони «перетасовують» екзони [116], беруть участь в утворенні псевдогенів [117, 118], химерних ретрогенів [119, 120] та сегментних дуплікаціях [121] і є одними із основних інструментів природної генної інженерії.

Висока насиченість геному МГЕ створює широкі можливості для рекомбінаційних процесів [1, 3, 26]. Так, рекомбінація між гомологічними мобільними елементами на одній

хромосомі залежно від напрямку транспозонів може призводити або до делецій чи дуплікацій, або до інверсій. При рекомбінації між двома мобільними елементами, які розташовані на різних хромосомах, можуть виникати транслокації. На сьогодні нараховують понад 50 захворювань людини, які можуть бути спричинені МГЕ [122–124]. Серед них – нейрофіброматоз, хвороба Тея-Сакса, рак грудей, саркома Юінга, гемофілія. Мутації, спричинені МГЕ, можуть виникати як у статевих, так і соматичних клітинах [125]. Утворення філадельфійської хромосоми при хронічному мієлоїдному лейкозі може бути прикладом реципрокної транслокації, опосередкованої *Alu*-повторами [126].

МГЕ є не лише «гарячими точками» рекомбінації, але і місцями фрагментації чи ламкості хромосом [127] та переважної інтеграції вірусів [128]. Гени, які розташовані у ламких ділянках, часто містять підвищену кількість LINE та LTR елементів. Кінці багатьох делецій, які формуються у ракових клітинах, локалізуються недалеко від LINE-1 елементів, тому припускають, що ці елементи сприяють репарації розривів ламких ділянок шляхом рекомбінації між гомологічними копіями [127]. У ламкі ділянки часто відбувається інтеграція вірусної ДНК. Наприклад, віруси папіломи 16

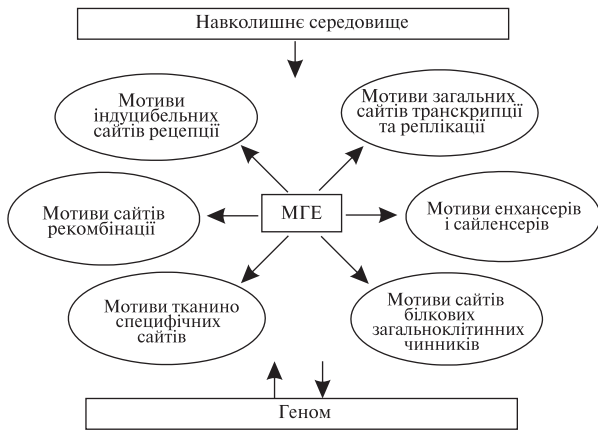


Рис. 6. МГЕ – рухливі касети функціональних сайтів чи елементів управління

і 18, які виявляють у хворих із карциномою шийки матки, переважно інтегрують у ламкі ділянки хромосом [129–131].

Як правило, МГЕ знаходяться у геномі в неактивному стані. Це є наслідком мутування і перетворення їх у дефектні копії [11, 26, 132]. Існують й інші механізми пригнічення активності МГЕ (серед яких РНК-інтерференція, метилування і сайленсинг) [133, 134]. Разом із тим збільшити швидкість транспозицій можуть, зокрема, стресові умови зовнішнього середовища [1, 2, 135].

Збільшення або зменшення кількості копій МГЕ змінює розмір геному і може впливати на його збалансованість.

У геномі людини *Alu*-повтори можуть бути у двох орієнтаціях, прямій і зворотній, які умовно позначені як (+) і (–). Аналізуючи розподіл *Alu*-повторів у різних орієнтаціях, на хромосомах 21 і 22 виявлено, що кількість *Alu*-повторів у прямій орієнтації (+) збігається із кількістю *Alu*-повторів у зворотній орієнтації (–) вздовж кожної із цих хромосом (рис. 5, б). Можливо, *Alu*-повтори виконують каркасну роль і підтримують загальну архітектуру хромосом [82]. Крім того, у геномі людини знаходяться не лише канонічні димерні *Alu*-повтори (LR) (рис. 5, а), але і мономерні (L, R), різні димерні (LL, RR, RL, LR), тримерні (RLL, LRL, LLR, RRL, RLR, LRR, LLL, RRR) і тетрамерні форми (LLRR, RRLL, LRLR, RLRL) (рис. 5, в). Використовуючи різну комбінацію мономерів у прямій і зворотній орієнтації,

Alu-повтори можуть створювати унікальний малюнок вздовж хромосомної ДНК. Цей малюнок може бути кодовим записом, який визначає порядок розгортання генетичної інформації у часі [41].

Це далеко не повний перелік процесів, у яких задіяні МГЕ людини. Але все ж із такого розмаїття функцій МГЕ можна виділити основні: це участь у рекомбінаційних процесах та регуляції активності генів. Яким чином визначаються напрямки функціонування МГЕ? Запропоновано концепцію, яка в загальних рисах відповідає на це питання. Оскільки МГЕ містять різноманітні мотиви функціональних сайтів, що вказує на потенційні можливості, їх пропонують розглядати як «рухливі касети функціональних сайтів» чи «рухливі касети елементів управління» [136, 137] (рис. 6). Маючи у своїй структурі мотиви енансерів і сайленсерів, МГЕ можуть впливати на активність сусідніх генів. Через сайти рецепції зовнішніх сигналів вони можуть індукувати транскрипцію і транспозицію. Через тканиноспецифічні і гормоночутливі сайти вони можуть бути залучені в онтогенетичне управління і диференціювання, а через сайти рекомбінації МГЕ можуть стати «гарячими точками» рекомбінацій і хромосомних перебудов. Переміщуючись у геномі, а також захоплюючи інші елементи управління, вони можуть змінювати підпорядкування і експресію генів.

Таким чином, МГЕ можуть бути посередниками між зовнішнім середовищем і геномом. Це переформується із думкою Барбари МакКлінток про те, що при стресових ситуаціях геном сам себе реконструює за допомогою МГЕ [2]. Підсумовуючи, можна зазначити, що вплив МГЕ на функціонування геному людини величезний і виявляється як на хромосомному рівні, так і на рівні роботи окремих генів.

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

HUMAN MOBILE GENETIC ELEMENTS: STRUCTURE, DISTRIBUTION AND FUNCTIONAL ROLE

Data concerning human mobile genetic elements which make up 45 % of the genome are reviewed. Much attention is focused on their role in genome functioning, such as recombination, regulation of gene expression and neogenes besides classification and distribution.

Е.В. Підпала, Я.П. Яцишина, Л.Л. Лукаш

МОБИЛЬНЫЕ ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ЭЛЕМЕНТЫ
ГЕНОМА ЧЕЛОВЕКА: СТРУКТУРА,
РАСПРЕДЕЛЕНИЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ РОЛЬ

Представлены данные о мобильных генетических элементах (МГЭ) человека, доля которых составляет около 45 % генома. Кроме классификации и локализации МГЭ, особое внимание уделено их роли в функционировании генома, а именно участию в рекомбинационных процессах, регуляции активности генов и в образовании новых генов.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Хесин Р.Б. Непостоянство генома. — М.: Наука, 1984. — 472 с.
2. McClintock B. Controlling elements and the gene // Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol. — 1956. — № 21. — P. 197–216.
3. Mobile DNA / Eds D.E. Berg, M.M. Howe. — Washington : Amer. Soc. Microbiol. publ., 1989. — 972 p.
4. Wood V., Gwilliam R., Rajandream M.A., Lyne M. et al. The genome sequence of *Schizosaccharomyces pombe*. — Nature. — 2002. — **415**, № 6874. — P. 871–880.
5. Arabidopsis Genome Initiative. Analysis of the genome sequence of the flowering plant *Arabidopsis thaliana* // Nature. — 2000. — **408**, № 6814. — P. 796–815.
6. Celniker S.E., Rubin G.M. The *Drosophila melanogaster* genome // Annu. Rev. Genom. Hum. Genet. — 2003. — **4**. — P. 89–117.
7. Mouse Genome Sequencing Consortium : Initial sequence and comparative analysis of the mouse genome // Nature. — 2002. — **420**, № 6915. — P. 520–562.
8. Rat Genome Sequencing Project Consortium : Genome sequence of the Brown Norway rat yields insights into mammalian evolution // Nature. — 2004. — **428**, № 6982. — P. 493–521.
9. Wessler S.R. Transposable elements and the evolution of gene expression // Symp. Soc. Exp. Biol. — 1998. — **51**. — P. 115–122.
10. Kidwell M.G., Lisch D. Transposable elements as sources of variation in animals and plants // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. — 1997. — **94**, № 15. — P. 7704–7711.
11. International Human Genome Sequencing Consortium : Initial sequencing and analysis of the human genome // Nature. — 2001. — **409**, № 6822. — P. 860–921.
12. Batzer M.A., Deininger P.L. Alu repeats and human genomic diversity // Nature Rev. Genet. — 2002. — **67**, № 3. — P. 370–379.
13. Mayorov V.I., Rogozin I.B., Elisaphenko E.A., Adkinson L.R. B2 elements present in the human genome // Mamm. Genome. — 2000. — **11**, № 2. — P. 177–179.
14. Підпала О.В., Яцишина А.П., Лукаш Л.Л. Фрагменти бактеріальних IS-елементів і мобільних генетичних елементів еукаріотів у мтДНК людини // Досягнення і проблеми генетики, селекції та біотехнології : 36. наук. пр. / Укр. т-во генетиків і селекціонерів ім. М.І. Вавилова. — К.: Логос, 2007. — Т. 1. — С. 498–502.
15. Prak E.T., Kazazian H.H. Mobile elements and the human genome // Nature Rev. Genom. — 2000. — **1**, № 2. — P. 134–144.
16. Holmes S.E., Singer M.F., Swergold G.D. Studies on p40, the leucine zipper motif-containing protein encoded by the first open reading frame of an active human LINE-1 transposable element // J. Biol. Chem. — 1992. — **267**, № 28. — P. 19765–19768.
17. Finnegan D.J. Transposable elements: how non-LTR retrotransposons do it // Curr. Biol. — 1997. — **7**, № 4. — P. 245–248.
18. Volff J.N., Korting C., Froschaner A., Sweeney K., Schartl M. Non-LTR retrotransposons encoding a restriction enzyme-like endonuclease in vertebrates // J. Mol. Evol. — 2001. — **52**, № 4. — P. 351–360.
19. Mizrokhi L.J., Georgieva S.G., Ilyin Y.V. jockey, a mobile *Drosophila* element similar to mammalian LINES, is transcribed from the internal promoter by RNA polymerase // Cell. — 1988. — **54**, № 5. — P. 685–691.
20. Brouha B., Shustak J., Badge R.M. et al. Hot L1s account for the bulk of retrotransposition in the human population // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. — 2003. — **100**, № 9. — P. 5280–5285.
21. Furano A.V. The biological properties and evolutionary dynamics of mammalian LINE-1 retrotransposons // Prog. Nucl. Acid. Res. Mol. Biol. — 2000. — **64**. — P. 255–294.
22. Degen J.S., Davie W.E. Nucleotide sequence of the gene for human prothrombin // Biochemistry. — 1987. — **26**, № 19. — P. 6165–6177.
23. Smit A.F., Riggs D.A. MIRs are classic tRNA-derived SINEs that amplified before the mammalian radiation // Nucl. Acids. Res. — 1995. — **23**, № 1. — P. 98–102.
24. Kapitonov V.V., Jurka J. The esterase and PHD domains in CR1-like non-LTR retrotransposons // Mol. Biol. Evol. — 2003. — **20**, № 1. — P. 38–46.
25. Malik H.S., Eickbush T.H. Phylogenetic analysis of ribonuclease H domains suggests a late, chimeric origin of LTR retrotransposable elements and retroviruses // Genome Res. — 2001. — **11**, № 7. — P. 1187–1197.
26. Колотова Т.Ю., Стегний Б.Т., Кучма І.Ю., Дубинина Н.В., Головка А.Н., Чайковський Ю.Б., Волянський Ю.Л. Механізми і контроль перестроек генома еукаріот. — Харків : Коллегиум, 2004. — 264 с.
27. Kramerov D.A., Vassetzky N.S. Short retroposons in eukaryotic genomes // Int. Rev. Cytol. — 2005. — **247**. — P. 165–221.
28. Kajikawa M., Okada N. LINES mobilize SINEs in the eel through a shared 3r sequence // Cell. — 2002. — **111**, № 3. — P. 433–444.
29. Ohshima K., Okada N. SINEs and LINES: symbionts of

- eukaryotic genomes with a common tail // *Cytogenet. Gen. Res.* – 2005. – **110**, № 1–4. – P. 475–490.
30. Gilbert N., Labuda D. CORE-SINES: eukaryotic short interspersed retroposing elements with common sequence motifs // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* – 1999. – **96**, № 6. – P. 2869–2874.
 31. Jurka J., Zietkiewicz E., Labuda D. Ubiquitous mammalian-wide interspersed repeats (MIRs) are molecular fossils from the mesozoic era // *Nucl. Acids Res.* – 1995. – **23**, № 1. – P. 170–175.
 32. Коротков Е.В., Короткова М.А., Руденко В.М. MIR-семейство повторов, общее для геномов позвоночных // *Молекуляр. биология.* – 2000. – **34**, № 4. – С. 553–559.
 33. Quentin Y. Origin of the Alu family: a family of Alu-like monomers gave birth to the left and the right arms of the Alu elements // *Nucl. Acids Res.* – 1992. – **20**, № 13. – P. 3397–3401.
 34. Ullu E., Tschudi C. Alu sequences are processed 7SL RNA genes // *Nature.* – 1984. – **312**, № 5990. – P. 171–172.
 35. Quentin Y. A master sequence related to a free left Alu monomer (FLAM) at the origin of the B1 family in rodent genomes // *Nucl. Acids Res.* – 1994. – **22**, № 12. – P. 2222–2227.
 36. Yolland L.Z. A SINE in the genome of the cephalochordate amphioxus is an Alu element // *Int. J. Biol. Sci.* – 2006. – **2**, № 2. – P. 61–65.
 37. Kapitonov V., Jurka J. The age of Alu subfamilies // *J. Mol. Evol.* – 1996. – **42**, № 1. – P. 59–65.
 38. Roy-Engel A.M., Carroll M.L., El-Sawy M., Salem A.H., Garber R.K., Nguyen S.V., Deininger P.L., Batzer M.A. Non-traditional Alu evolution and primate genomic diversity // *J. Mol. Biol.* – 2002. – **316**, № 5. – P. 1033–1040.
 39. Jurka J., Milosavljevic A. Reconstruction and analysis of human Alu genes // *J. Mol. Evol.* – 1991. – **32**, № 2. – P. 105–121.
 40. Jacobson A.B., Good L., Simonetti J., Zuker M. Some simple computational methods to improve the folding of large RNAs // *Nucl. Acids Res.* – 1984. – **12**, № 1(Pt.1). – P. 45–52.
 41. 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.
 42. Roy A.M., Carroll M.L., Nguyen S.V., Salem A.H., Oldridge M., Wilkie A.O., Batzer M.A., Deininger P.L. Potential gene conversion and source genes for recently integrated Alu elements // *Genome Res.* – 2000. – **10**, № 10. – P. 1485–1595.
 43. Nishihara H., Smit A.F., Okada N. Functional noncoding sequences derived from SINES in the mammalian genome // *Genome Res.* – 2006. – **16**, № 7. – P. 864–874.
 44. Свердлов Е.Д. Ретровирусные регуляторы экспрессии генов в геноме человека как возможные факторы его эволюции // *Биоорганич. химия.* – 1999. – **25**, № 11. – С. 821–827.
 45. Лебедев Ю.Б. Эндогенные ретровирусы: возможная роль в функционировании клеток человека // *Молекуляр. биология.* – 2000. – **34**, № 4. – С. 635–645.
 46. Seifarth W., Baust C., Murr A., Skladny H., Krieg-Schneider F., Blusch J., Werner T., Hehlman R., Leib-Mosch C. Proviral structure, chromosomal location, and expression of HERV-K-T47D, a novel human endogenous retrovirus derived from T47D particles // *J. Virol.* – 1998. – **72**, № 10. – P. 8384–8391.
 47. Liao D., Pavelitz T., Weiner A.M. Characterization of a novel class of interspersed LTR elements in primate genomes: structure, genomic distribution, and evolution // *J. Mol. Evol.* – 1998. – **46**, № 6. – P. 649–660.
 48. Tassabehji M., Strachan T., Anderson M., Campbell R.D., Collier S., Lako M. Identification of a novel family of human endogenous retroviruses and characterization of one family member, HERV-K (C4), located in the complement C4 gene cluster // *Nucl. Acids Res.* – 1994. – **22**, № 24. – P. 5211–5217.
 49. Smit A.F. Identification of a new, abundant superfamily of mammalian LTR-transposons // *Nucl. Acids Res.* – 1993. – **21**, № 8. – P. 1863–1872.
 50. Ono M., Kawakami M., Takezawa T. A novel human non-viral retroposon derived from an endogenous retrovirus // *Nucl. Acids Res.* – 1987. – **15**, № 21. – P. 8725–8737.
 51. Shen L., Wu L.C., Sanlioglu S., Chen R., Mendoza A.R., Dangel A.W., Carroll M.C., Zipf W.B., Yu C.Y. Structure and genetics of the partially duplicated gene RP located immediately upstream of the complement C4A and C4B genes in the HLA class III region // *J. Biol. Chem.* – 1994. – **269**, № 11. – P. 8466–8476.
 52. Wang H., Xing J., Grover D., Hedges D.J., Han K., Walker J.A., Batzer M.A. SVA elements: a hominid-specific retroposon family // *J. Mol. Biol.* – 2005. – **354**, № 4. – P. 994–1007.
 53. Kapitonov V.V., Jurka J. Rolling-circle transposons in eukaryotes // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* – 2001. – **98**, № 15. – P. 8714–8719.
 54. Feschotte C. Merlin, a new superfamily of DNA transposons identified in diverse animal genomes and related to bacterial IS1016 insertion sequences // *Mol. Biol. Evol.* – 2004. – **21**, № 9. – P. 1769–1780.
 55. Kapitonov V.V., Jurka J. Self-synthesizing DNA transposons in eukaryotes // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* – 2006. – **103**, № 12. – P. 4540–4545.
 56. Venter J.C., Adams M.D., Myers E.W., Li P.W. et al. The sequence of the human genome // *Science.* – 2001. – **291**, № 5507. – P. 1304–1351.
 57. Gregory S.G., Barlow K.F., McLay K.E., Kaul R. et al. The DNA sequence and biological annotation of

- human chromosome 1 // *Nature*. — 2006. — **441**, № 7091. — P. 315–321.
58. Hillier L.W., Graves T.A., Fulton R.S., Fulton L.A. et al. Generation and annotation of the DNA sequences of human chromosomes 2 and 4 // *Nature*. — 2005. — **434**, № 7034. — P. 724–731.
59. Muzny D.M., Scherer S.E., Kaul R. et al. The DNA sequence, annotation and analysis of human chromosome 3 // *Nature*. — 2006. — **440**, № 7088. — P. 1194–1198.
60. Schmutz J., Martin J., Terry A. et al. The DNA sequence and comparative analysis of human chromosome 5 // *Nature*. — 2004. — **431**, № 7006. — P. 268–274.
61. Mungall A.J., Palmer S.A., Sims S.K., Edwards C.A. et al. The DNA sequence and analysis of human chromosome 6 // *Nature*. — 2003. — **425**, № 6960. — P. 805–811.
62. Hillier L.W., Fulton R.S., Fulton L.A., Graves T.A. et al. The DNA sequence of human chromosome 7 // *Nature*. — 2003. — **424**, № 6945. — P. 157–164.
63. Nusbaum C., Mikkelsen T.S., Zody M.C., Asakawa S. et al. DNA sequence and analysis of human chromosome 8 // *Nature*. — 2006. — **439**, № 7074. — P. 331–335.
64. Humphray S.J., Oliver K., Hunt A.R., Plumb R.W. et al. DNA sequence and analysis of human chromosome 9 // *Nature*. — 2004. — **429**, № 6990. — P. 369–374.
65. Deloukas P., Earthwold M.E., Grafham D.V., Rubinfeld M. et al. The DNA sequence and comparative analysis of human chromosome 10 // *Nature*. — 2004. — **429**, № 6990. — P. 375–381.
66. Taylor T.D., Noguchi H., Totoki Y., Toyoda A. et al. Human chromosome 11 DNA sequence and analysis including novel gene identification // *Nature*. — 2006. — **440**, № 7083. — P. 497–500.
67. Scherer S.E., Muzny D.M., Buhay C.J., Chen R. et al. The finished DNA sequence of human chromosome 12 // *Nature*. — 2006. — **440**, № 7082. — P. 346–351.
68. Dunham A., Matthews L.H., Burton J., Ashurst J.L. et al. The DNA sequence and analysis of human chromosome 13 // *Nature*. — 2004. — **428**, № 6982. — P. 522–528.
69. Heilig R., Eckenberg R., Petit J.L., Fonknechten N. et al. The DNA sequence and analysis of human chromosome 14 // *Nature*. — 2003. — **421**, № 6923. — P. 601–607.
70. Zody M.C., Garber M., Sharpe T., Young S.K. et al. Analysis of the DNA sequence and duplication history of human chromosome 15 // *Nature*. — 2006. — **440**, № 7084. — P. 671–675.
71. Martin J., Han C., Gordon L.A., Terry A. et al. The sequence and analysis of duplication-rich human chromosome 16 // *Nature*. — 2004. — **432**, № 7020. — P. 988–994.
72. Zody M.C., Garber M., Adams D.J., Sharpe T. et al. DNA sequence of human chromosome 17 and analysis of rearrangement in the human lineage // *Nature*. — 2006. — **440**, № 7087. — P. 1045–1049.
73. Nusbaum C., Zody M.C., Borowsky M.L., Kamal M. et al. DNA sequence and analysis of human chromosome 18 // *Nature*. — 2005. — **437**, № 7058. — P. 551–555.
74. Grimwood J., Gordon L.A., Olsen A., Terry A. et al. The DNA sequence and biology of human chromosome 19 // *Nature*. — 2004. — **428**, № 6982. — P. 529–535.
75. Deloukas P., Matthews L.H., Ashurst J., Burton J. et al. The DNA sequence and comparative analysis of human chromosome 20 // *Nature*. — 2001. — **414**, № 6866. — P. 865–871.
76. Hattori M., Fujiyama A., Taylor T.D., Watanabe H. et al. The DNA sequence of human chromosome 21 // *Nature*. — 2000. — **405**, № 6784. — P. 311–319.
77. Dunham I., Shimizu N., Roe B.A., Chissole S. et al. The DNA sequence of human chromosome 22 // *Nature*. — 1999. — **402**, № 6761. — P. 489–495.
78. Ross M.T., Grafham D.V., Coffey A.J., Scherer S. et al. The DNA sequence of the human X chromosome // *Nature*. — 2005. — **434**, № 7031. — P. 325–337.
79. Bachtrog D., Charlesworth B. Towards a complete sequence of the human Y chromosome // *Genome Biol.* — 2001. — **2**, № 5. REVIEWS1016.
80. Gu Z., Wang H., Nekrutenko A., Li W.H. Densities, length proportions, and other distributional features of repetitive sequences in the human genome estimated from 430 megabases of genomic sequence // *Gene*. — 2000. — **259**, № 1/2. — P. 81–88.
81. Steinemann S., Steinemann M. Y chromosomes : born to be destroyed // *Bioessays*. — 2005. — **27**, № 10. — P. 1076–1083.
82. 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.
83. Grover D., Majumder P.P., Rao C., Brahmachari S.K., Mukerji M. Nonrandom distribution of *Alu* elements in genes of various functional categories: insight from analysis of human chromosomes 21 and 22 // *Mol. Biol. Evol.* — 2003. — **20**, № 9. — P. 1420–1424.
84. Korenberg J.R., Rykowski M.C. Human genome organization: *Alu*, lines, and the molecular structure of metaphase chromosome bands // *Cell*. — 1988. — **53**, № 3. — P. 391–400.
85. Wichman H.A., Van den Bussche R.A., Hamilton M.J., Baker R.J. Transposable elements and the evolution of genome organization in mammals // *Genetica*. — 1992. — **86**, № 1–3. — P. 287–293.
86. Chueh A.C., Wong L.H., Wong N., Choo K.H. Variable and hierarchical size distribution of L1-retroelement-enriched CENP-A clusters within a functional human neocentromere // *Hum. Mol. Genet.* — 2005. — **14**, № 1. — P. 85–93.
87. Prak E.T., Kazazian H.H. Jr. Mobile elements and the

- human genome // *Nat. Rev. Genet.* – 2000. – **1**, № 2. – P. 134–144.
88. *Nekrutenko A., Li W.H.* Transposable elements are found in a large number of human protein-coding genes // *Trends Genet.* – 2001. – **17**, № 11. – P. 619–621.
89. *Britten R.J.* Coding sequences of functioning human genes derived entirely from mobile element sequences // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* – 2004. – **101**, № 48. – P. 16825–16830.
90. *Mi S., Lee X., Li X., Veldman G.M., Finnerty H., Racie L., LaVallie E., Tang X.Y., Edouard P., Howes S., Keith J.C. Jr., McCoy J.M.* Syncytin is a captive retroviral envelope protein involved in human placental morphogenesis // *Nature.* – 2000. – **403**, № 6771. – P. 785–789.
91. *Knerr I., Huppertz B., Weigel C., Dotsch J., Wich C., Schild R.L., Beckmann M.W., Rascher W.* Endogenous retroviral syncytin: compilation of experimental research on syncytin and its possible role in normal and disturbed human placentogenesis // *Mol. Hum. Reprod.* – 2004. – **10**, № 8. – P. 581–588.
92. *Jordan I.K., Rogozin I.B., Glazko G.V., Koonin E.V.* Origin of a substantial fraction of human regulatory sequences from transposable elements // *Trends Genet.* – 2003. – **19**, № 2. – P. 68–72.
93. *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**, № 10. – P. 530–536.
94. *Sobczak K., Krzyzosiak W.J.* Structural determinants of BRCA1 translational regulation // *J. Biol. Chem.* – 2002. – **277**, № 19. – P. 17349–17358.
95. *Smalheiser N.R., Torvik V.I.* Alu elements within human mRNAs are probable microRNA targets // *Trends Genet.* – 2006. – **22**, № 10. – P. 532–536.
96. *An H.J., Lee D., Lee K.H., Bhak J.* The association of Alu repeats with the generation of potential AU-rich elements (ARE) at 3' untranslated regions // *BMC Genom.* – 2004. – **5**, № 1. – P. 97.
97. *Athanasiadis A., Rich A., Maas S.* Widespread A-to-I RNA editing of Alu-containing mRNAs in the human transcriptome // *PLoS Biol.* – 2004. – **2**, № 12. – P. 391.
98. *Thornburg B.G., Gotea V., Makalowski W.* Transposable elements as a significant source of transcription regulating signals // *Gene.* – 2006. – **3**, № 365. – P. 104–110.
99. *Polak P., Domany E.* Alu elements contain many binding sites for transcription factors and may play a role in regulation of developmental processes // *BMC Genom.* – 2006. – **7**. – P. 133.
100. *Sverdlov E.D.* Perpetually mobile footprints of ancient infections in human genome // *FEBS Lett.* – 1998. – **428**, № 1/2. – P. 1–6.
101. *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**, № 18. – P. 8229–8233.
102. *Laperriere D., Wang T.T., White J.H., Mader S.* Widespread Alu repeat-driven expansion of consensus DR2 retinoic acid response elements during primate evolution // *BMC Genom.* – 2007. – **8**. – P. 23.
103. *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**, № 2. – P. 341–349.
104. *Piedrafita F.J., Molander R.B., Vansant G., Orlova E. A., Pfahl M., Reynolds W.F.* An Alu element in the myeloperoxidase promoter contains a composite SP1-thyroid hormone-retinoic acid response element // *J. Biol. Chem.* – 1996. – **271**, № 24. – P. 4412–4420.
105. *Volff J., Korting C., Schartl M.* Ty3/Gypsy retrotransposon fossils in mammalian genomes: did they evolve into new cellular functions? // *Mol. Biol. Evol.* – 2001. – **18**, № 2. – P. 266–270.
106. *Ono R., Kobayashi S., Wagatsuma H., Aisaka K., Kohda T., Kaneko-Ishino T., Ishino F.* A retrotransposon-derived gene, PEG10, is a novel imprinted gene located on human chromosome 7q21 // *Genom.* – 2001. – **73**, № 2. – P. 232–237.
107. *Brandt J., Schrauth S., Veith A.M., Froschauer A., Haneke T., Schultheis C., Gessler M., Leimeister C., Volff J.N.* Transposable elements as a source of genetic innovation: expression and evolution of a family of retrotransposon-derived neogenes in mammals // *Gene.* – 2005. – **345**, № 1. – P. 101–111.
108. *Brandt J., Veith A.M., Volff J.N.* A family of neofunctionalized Ty3/gypsy retrotransposon genes in mammalian genomes // *Cytogenet Genome Res.* – 2005. – **110**, № 1–4. – P. 307–317.
109. *Ohno S.* So much «junk» DNA in our genome // *Brookhaven Symp. Biol.* – 1972. – **23**. – P. 366–370.
110. *Doolittle W.F., Sapienza C.* Selfish genes, the phenotype paradigm and genome evolution // *Nature.* – 1980. – **284**, № 5757. – P. 601–603.
111. *Orgel L.E., Crick F.H., Sapienza C.* Selfish DNA // *Nature.* – 1980. – **288**, № 5792. – P. 645–646.
112. *Schmid C.W.* Alu: a parasite's parasite? // *Nat. Genet.* – 2003. – **35**, № 1. – P. 15–16.
113. *Britten R.J.* DNA sequence insertion and evolutionary variation in gene regulation // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* – 1996. – **93**, № 18. – P. 9374–9377.
114. *Brosius J.* RNAs from all categories generate retrosequences that may be exapted as novel genes or regulatory elements // *Gene.* – 1999. – **238**, № 1. – P. 115–134.
115. *Makalowski W.* Genomics. Not junk after all // *Science.* – 2003. – **300**, № 5623. – P. 1246–1247.
116. *Moran J.V., DeBerardinis R.J., Kazazian H.H. Jr.* Exon

- shuffling by L1 retrotransposition // *Science*.— 1999. — **283**, № 5407. — P. 1530–1534.
117. *Esnault C., Maestre J., Heidmann T.* Human LINE retrotransposons generate processed pseudogenes // *Nat. Genet.* — 2000. — **24**, № 4. — P. 363–367.
118. *Pavlicek A., Paces J., Elleder D., Hejnar J.* Processed pseudogenes of human endogenous retroviruses generated by LINES: their integration, stability, and distribution // *Genome Res.* — 2002. — **12**, № 3. — P. 391–399.
119. *Buzdin A.A.* Retroelements and formation of chimeric retrogenes // *Cell Mol. Life Sci.* — 2004. — **61**, № 16. — P. 2046–2059.
120. *Гогвадзе Е.В., Буздин А.А.* Новый механизм образования ретрогенов в геномах млекопитающих: рекомбинация *in vivo* при обратной транскрипции РНК // *Молекуляр. биология*. — 2005. — **39**, № 3. — С. 364–373.
121. *Bailey J.A., Liu G., Eichler E.E.* An Alu transposition model for the origin and expansion of human segmental duplications // *Amer. J. Hum. Genet.* — 2003. — **73**, № 4. — P. 823–834.
122. *Kazazian H.H. Jr.* Mobile elements and disease // *Curr. Opin. Genet. Dev.* — 1998. — **8**, № 3. — P. 343–350.
123. *Deininger P.L., Batzer M.A.* Alu repeats and human disease // *Mol. Genet. Metab.* — 1999. — **67**, № 3. — P. 183–193.
124. *Bannert N., Kurth R.* Retroelements and the human genome : new perspectives on an old relation // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. — 2004. — **101**, № 2. — P. 14572–14579.
125. *Kazazian H.H.* Retrotransposon insertions in germ cells and somatic cells // *Dev. Biol.* — 2001. — **106**. — P. 307–313.
126. *Jeffs A.R., Benjes S.M., Smith T.L., Sowerby S.J., Morris C.M.* The BCR gene recombines preferentially with Alu elements in complex BCR-ABL translocations of chronic myeloid leukaemia // *Hum. Mol. Genet.* — 1998. — **7**, № 5. — P. 767–776.
127. *Mimori K., Druck T., Inoue H., Alder H., Berk L., Mori M., Huebner K., Croce C.M.* Cancer-specific chromosome alterations in the constitutive fragile region FRA3B // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. — 1999. — **96**, № 13. — P. 7456–7461.
128. *Cannizzaro L.A., Durst M., Mendez M.J., Hecht B.K., Hecht F.* Regional chromosome localization of human papillomavirus integration sites near fragile sites, oncogenes, and cancer chromosome breakpoints // *Cancer Genet. Cytogenet.* — 1988. — **33**, № 1. — P. 93–98.
129. *Thorland E.C., Myers S.L., Persing D.H., Sarkar G., McGovern R.M., Gostout B.S., Smith D.I.* Human papillomavirus type 16 integrations in cervical tumors frequently occur in common fragile sites // *Cancer Res.* — 2000. — **60**, № 21. — P. 5916–5921.
130. *Thorland E.C., Myers S.L., Gostout B.S., Smith D.I.* Common fragile sites are preferential targets for HPV16 integrations in cervical tumors // *Oncogene*. — 2003. — **22**, № 8. — P. 1225–1237.
131. *Ferber M.J., Thorland E.C., Brink A.A., Rapp A.K., Phillips L.A., McGovern R., Gostout B.S., Cheung T.H., Chung T.K., Fu W.Y., Smith D.I.* Preferential integration of human papillomavirus type 18 near the c-myc locus in cervical carcinoma // *Oncogene*. — 2003. — **22**, № 46. — P. 7233–7242.
132. *Mills R.E., Bennett E.A., Iskow R.C., Devine S.E.* Which transposable elements are active in the human genome? // *Trends Genet.* — 2007. — **23**, № 4. — P. 183–191.
133. *Martienssen R.* Transposons, DNA methylation and gene control // *Trends Genet.* — 1998. — **14**, № 7. — P. 263–264.
134. *Гвоздев В.А.* Мобильные гены и явление РНК-интерференции // *Генетика*. — 2003. — **39**, № 2. — С. 151–156.
135. *Schmidt A.L., Anderson L.M.* Repetitive DNA elements as mediators of genomic change in response to environmental cues // *Biol. Rev. Camb. Philos. Soc.* — 2006. — **81**, № 4. — P. 531–543.
136. *Ратнер В.А., Васильева Л.А.* Роль мобильных генетических элементов (МГЭ) в микроэволюции // *Генетика*. — 1992. — **28**, № 12. — С. 5–15.
137. *Ратнер В.А., Васильева Л.А.* Мобильные генетические элементы (МГЭ): «эгоистическая ДНК» или функциональная часть генома? // *Современные концепции эволюционной генетики*. — Новосибирск, 2000. — С. 128–150.

Поступила 19.11.07