



УДК 577.113.5 : 578.828

УЧАСТКИ ГЕНОМА ЧЕЛОВЕКА, СОДЕРЖАЩИЕ АНАЛОГИ
ОНКОГЕНОВ И ГЕНОВ РЕТРОВИРУСОВ4*. ПЕРВИЧНАЯ СТРУКТУРА *mos*-РОДСТВЕННОГО УЧАСТКА
АО ЛОКУСА ORAgr5

Блисковский В. В., Бердичевский Ф. Б., Чумаков И. М.

Институт молекулярной биологии им. В. А. Энгельгардта
Академии наук СССР, Москва

Определена первичная структура участка АО длиной 844 п.о. клонированного ранее локуса ORAgr5 генома человека. Анализ полученной нуклеотидной последовательности выявил присутствие *mos*-гомологических участков. Обнаружены также фрагменты, структурно сходные с проретровирусными элементами и участками *Alu*-повторов. Полученные данные прямо подтверждают высказанные ранее гипотезы о роли ретровирусов в образовании генов семейства *mos* и роли *Alu*-последовательностей в инактивации этих генов.

Путем молекулярной гибридизации показана структурная консервативность области локуса ORAgr5 длиной 6 т.п.о., в которую входит исследуемый участок АО, в геномах высших приматов. На основании полученных данных высказано предположение, что *mos*-родственная последовательность участка АО возникла не позднее 65–70 млн. лет назад, а формирование современной структуры АО-фрагмента происходило между 55–60 и 45 млн. лет назад.

Ранее в лаборатории в результате скрининга библиотеки генов человека при помощи пробы, содержащей онкоген *mos* вируса саркомы мышей Молони (Mo-MSV), было выделено несколько клонов, имевших гомологию с этим онкогеном [2–4]. Последовательность, содержащаяся в одном из рекомбинантных бактериофагов, обозначенном gr5, изучена более подробно [3, 4]. В этой последовательности длиной 14 т.п.о. обнаружено несколько участков гомологии с генами *mos* человека (*h-mos*) и мыши (*m-mos*) (кодирующие части последовательности гена *mos* мыши и вируса саркомы мышей Молони различаются по 24 нуклеотидам [5]). С этими участками сближены последовательности ДНК, родственные ретровирусным генам *gag* и *pol* и большому концевому повтору ретровирусов типа С [3, 4]. Кроме того, в локусе обнаружено около 10 копий *Alu*-повторов [4]. Перечисленные особенности позволили описать новый тип генетических элементов в ДНК человека, обозначенных ORA (Onc-Retro-Alu) и характеризующихся тесной ассоциацией последовательностей, родственных онкогенам, ретровирусным генам и *Alu*-повторам [4].

Определена первичная структура некоторых районов локуса, анализ которой подтвердил данные гибридизации о присутствии в ORAgr5 участков, родственных онкогену *mos*, геномам ретровирусов и *Alu*-повторам [1, 6–8]. На основании данных, полученных в результате гибридизационного анализа и компьютерной обработки известных нуклеотидных последовательностей ORAgr5, выдвинуты гипотезы об участии ретровирусов в образовании генов семейства *mos*, а также о роли *Alu*-повторов в инактивации этих генов [1, 4, 6, 8].

Цель настоящей работы заключалась в дальнейшем изучении структуры локуса ORAgr5 человека и использовании полученных данных для проверки выдвинутых гипотез и для определения времени образования входящих в локус последовательностей.

Физическая карта локуса ORAgr5 приведена на рис. 1а. Мы реклонировали и определили нуклеотидную последовательность фрагмента АО,

* Сообщение 3 см. [1]. Обозначения фрагментов локуса ORAgr5 см. рис. 1. Прочие сокращения аналогичны использованным в работе [1].

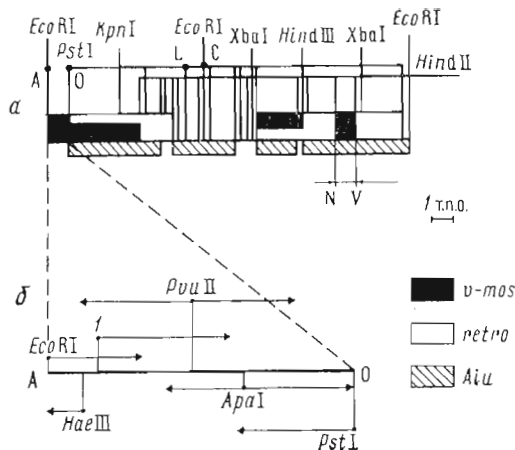


Рис. 1. Рестрикционная карта локуса ORAgr5 [1] с уточнениями (а) и стратегия определения первичной структуры фрагмента АО (б). Показаны участки, гибридизующиеся с пробами, содержащими *v-mos*, гены ретровирусов (*retro*) и *Alu*-последовательности

который, по нашим данным, непосредственно отвечает за гибридизацию фрагмента АС с *mos*-пробой. Стратегия субклонирования и секвенирования фрагмента показана на рис. 1б.

Результаты гибридизации фрагмента АО и двух его субклонов с ^{32}P -меченой *v-mos*-пробой свидетельствуют, что проба гибридизуется с полным фрагментом АО и с одним из его субклонов *EcoRI*—*PvuII* длиной 410 нуклеотидов (рис. 2).

Полная нуклеотидная последовательность участка АО длиной 844 нуклеотида (рис. 3) определена по двум цепям. В последовательности обнаружено несколько участков, имеющих гомологию с генами *h-mos* и *mu-mos*.

На рис. 4 показаны пять фрагментов АО, гомология которых с генами *mos* составляет не менее 60%. Первый, короткий участок гомологии расположен между 210-м и 240-м нуклеотидами последовательности АО и 753—782-м и 2123—2152-м нуклеотидами соответственно *h-mos* и *mu-mos* (нумерация нуклеотидов соответствует принятой в работе [5]). Гомология АО с *h-mos* составляет 73%, а с *mu-mos* — 84% (гомология между *h-mos* и *mu-mos* на этом участке составляет 84%). Второй участок расположен между 311-м и 396-м нуклеотидами АО и 917—1179-м и 2287—2531-м нуклеотидами *h-mos* и *mu-mos*. На этом участке гомология имеет прерывистый характер и составляет с *h-mos* приблизительно 60% и значительно меньше — с *mu-mos*. Третий участок, расположенный между 444-м и 494-м нуклеотидами АО, имеет гомологию 60% с областью *mu-mos*, расположенной между 2687-м и 2737-м нуклеотидами, но не обнаруживает значимой гомологии с какими-либо участками *h-mos*. Напротив, 4-й и 5-й фрагменты АО, расположенные между нуклеотидами 604—663 и 685—731, обнаруживают гомологию ~60% с участками *h-mos*, находящимися между 1538—1589-м и 1619—1662-м нуклеотидами, но не имеют значимой гомологии с геном *mu-mos*.

Хотя гомология между последовательностью АО и генами *mos* носит прерывистый характер, порядок расположения гомологичных районов в АО и генах *mos* одинаков. Вероятно, это указывает на существование в прошлом в исследуемой области целостного гена, подвергавшегося затем изменению в процессе эволюции.

Интересно присутствие в области АО участков, имеющих высокую степень гомологии как с обоими генами *h-mos* и *mu-mos*, так и только с одним из них. Вероятно, этот факт свидетельствует о возникновении изучаемой области до расхождения генов *h-mos* и *mu-mos*.

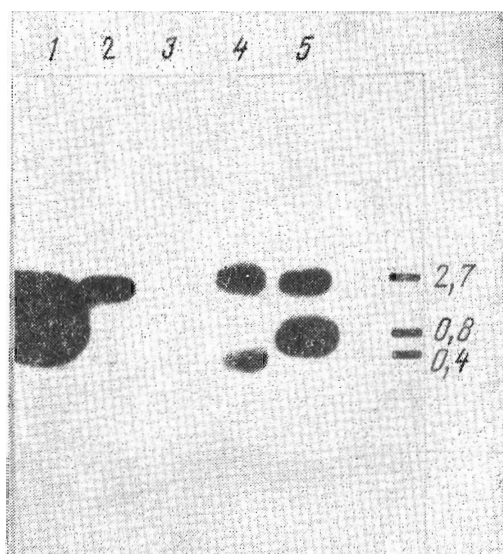


Рис. 2. Гибридизация ^{32}P -меченой *v-mos*-пробы с рекомбинантными плазмидами, содержащими участки фрагмента АО. 1 — контроль: плазмида pGEM-3 Blue, содержащая *v-mos*, гидролизованная *EcoRI* и *PstI*; 2 — плазмида pGEM-3 Blue, содержащая *PvuII-PstI*-фрагмент АО, гидролизованная *EcoRI* и *PstI*; 3 — контроль: ДНК фага λ , гидролизованная *HindIII*; 4 — плазмида pGEM-3 Blue, содержащая *EcoRI-PvuII*-фрагмент АО, гидролизованная *EcoRI* и *PstI*; 5 — плазмида pGEM-3 Blue, содержащая *EcoRI-PstI*-фрагмент АО, гидролизованная *EcoRI* и *PstI*. Справа указаны длины фрагментов (т.п.о.)

```

GAATTCAGGC TTCTCCCTGC TAACTGGCTC TGAGCCCGGG CTATGAGCGT GGGACAAGCT GTCACACCCC
CGGGGTCATC CTGGGGCAAG GCCATTTCCT GGCTTTGCGG GGTTCGTCTT TTGGCTTCCG TGGABAAGGT
GGGGGTCTCT ATATTCCGTA GGCGCTAAAC AAAGAAGACA CCAGAACCAC AGCAGACGGA GATTCGCTTC
CTCTCCCTCT GGGGCTCCAC GGCTTGTCAC AGAGGCCCCA CGCAGTCAGG GGGAGCCACG CCAAGGACAG
TCAGACACTC TGGGAGAAAT GTTTTCTCGG ACCAAGAACC CTGTGGCAAC CCAAAAATCA TCCGGGTGGG
GGCTCCCTG ATGGGGAGGA CAGAGGAAGG GCAGGAAGCG TCCCAATCTG CGGCATGCCC AGCTGGCCCA
GGGAGGATGA CCAGGCTATT ATGTCCGGC GCTGCCTCCC CACCACGCTG GAGCTAATCC GGAATCTCTT
CCGGCTCCAG CCCCAGGAGG CAGAGTCAGC GAGTGTCTTT GAAGGAGGGA GGTGAGCTCA GGGGGCCTT
CCTGCCTCCC CTGTGCTACA GGGACGTGGG ACAGAACATG TTGTCTGCT GCCGAGCTGA CCGAAGCCTC
GGGTTCCTG GGGTTCGCAT CTGGCAGATG GCACGTGACAA AAGAGTGGCC GGGACAGGAG GCGBACGGAC
AGACTGTAT ATTCAGCAGC TCACGCTCAT TCTGGCCACC GTCAGACCCT GGGGGTACTG GAGCGAAACG
GTTCCCTGA GCCAGGCTT GTCCCCAGAG AGGGTCATAA TGAGGAACCTG ATGCCACAGG TCTCCCTCT
GCAG

```

Рис. 3. Нуклеотидная последовательность фрагмента АО

В структуре АО обнаружены также участки, гомологичные последовательностям, комплементарным геному вируса лейкоза мышей Молони (Mo-MuLV) и других ретровирусов млекопитающих. Эти участки находятся между 138–182-м и 249–286-м нуклеотидами АО и ограничивают с двух сторон первый участок гомологии с генами *mos*. Гомология охватывает часть области U5, участок инвертированных повторов, участок связывания тРНК^{Pro}-затравки и часть нетранслируемой области, т. е. одни из наиболее консервативных последовательностей проретровирусов. Интересно, что в секвенированном ранее участке LC (см. рис. 1а) есть область, гомологичная фрагменту ретровирусного генома, включающему те же структурные элементы [1]. Обнаружение в последовательностях АО и LC участков, гомологичных проретровирусным последовательностям, подтверждает выдвинутую ранее гипотезу [1, 4, 6, 8] об участии ретровирусов в образовании генов семейства *mos*.

В свете этой гипотезы присутствие в двух последовательностях генов *mos*-семейства одних и тех же важных элементов структуры ретровирусных геномов представляется не случайным. Действительно, известно, что ретровирусы, переносищие инородные гены, могут терять большую часть нормальных ретровирусных последовательностей [5]. Тем не менее для встраивания в ДНК хозяина, упаковки и репликации в геномах дефектных ретровирусов должны сохраняться определенные функциональные участки, в том числе все, обнаруженные в АО и LC. Таким образом, можно предсказать, что и в других локусах генома человека, образованных при участии ретровирусов, значительно чаще будут обнаруживаться последовательности, необходимые для встраивания, репликации и упа-

```

LTR      178 GGCAGGGGTCTCCCGATCCCGGACGAGCCCC-CAAATGAAAGACCCC
133
      ** ***** ** * * * * * ** ***** ** * **
AO      138 GGTGGGGGTGTCTATATTCGGTAGGGCCTAAACAAA-GAA-GACACC
182

h-mos   753 CCACTCTTCCTCGGGCCCCGCGGCT-GCCGC 782
      ** *** ***** ** * * * * * **
AO      210 CCTCTCCTCCTGGGGCTCCAGGGCTTGTCAC 240
      ** ***** ** * * * * * **
mu-mos  2123 CCACTCCTCCTCGGGCTCCCGGACT-GCCAC 2152

LTR      115 CACTCAG--AGGAG-ACCCTC-CCAAGGAACAGCGAGAC 81
      *** ** * * * * * ** * * * * *
AO      249 CACGCAGTCAGGGGAGCCACGCCAAGGA-CAGTCAGAC 286

h-mos   917 ACCAAGAACCGACT 930      1065 GTGGCAACGTCACCTTTACA
      ***** ** ***** *
AO      311 ACCAAGAACC--CT 322      323 GTGGCAAC-----C-
      ***** **
mu-mos  2287 ACCAAGGACC      2296

h-mos   CCAAGTCATCTATGGCG-CCGCCGGCCACCCTGAGGG 1119
      *** ** * * * * * * * * * * * * * * *
AO      CCAAA--ATC-ATGGGG-GTGGGGGCTCCCCTGATGG 364
      *** * ** * * * * * * * * * * * *
mu-mos  2417 CCATA--ATC-ATGGAGTTTGGGGGCAA-CGTGA      2446

h-mos   1148 GGAGGACAGTT-AAGTTTGGGAAAGTGTCTCAA 1179
      ***** ** * * * * * * * * *
AO      365 GGAGGACAGAGGAAGGGCAGGAA-GCGTCCCAA 396
      ** * * * * * * * * *
mu-mos   2512 AGTTTGGGGAAGTGCCTCAA 2531

AO      444 GTCCGGCGCTGCCTCCCCACCACGCTGGAGCTA
      * * ** * * * * * * * * * *
mu-mos  2687 GGCAGGCGTCCCCTCACCACATAGGGGGCACGT

AO      ATCCGGACCTGCTTCCGG 494
      * ** * * * * * * * *
mu-mos  ACACGCACCAAGCTCCGG 2737

Alu     170 C-CCAGCTACTCGGGAGGCTGAGGCAG-GAGAA
      * ***** * ***** ** * * * * *
AO      495 CTCCAGC--CCCAGGAGGCAGATCAGCGAGTG

Alu     TCGCTTGAACCCGGGAGGCGGAGGTTGCAGTG 232
      ** ***** ***** ** * * * * *
AO      TCT-TTGAAGGAGGGAG-GTGAGCT--CAGGG 553

h-mos   1538 TCC-GCTGCCGT-CTT-CG-AGGACTCGC-TCC
      *** ***** ** * * * * * * *
AO      604 TCCTGCTGCCGAGCTGACGGAAGCCTCGGGTTC

h-mos   CC-GGCAGCGCCT-TGGG-GACGTCA 1589
      ** *** ** * * * * * * *
AO      CCTGGGGTTCGCATCTGGCAGATGGCA 663

h-mos   1619 CAG-AGGCCGAGCGCGCGG-CTGCTTT-TGGTG
      *** ***** ** * * * * * * *
AO      685 CAGGAGGCGGA-CGGACAGACTTGATATTCAG

h-mos   GATCTCAC-CTCTTT 1662
      * ***** ** * * *
AO      CAGCTCACCTCAT 731

```

Рис. 4. Первичная структура участка АО, гомологичного генам *mos*, проретровирусный элемент (LTR) и *Alu*-повторам, и ее сравнение с соответствующими последовательностями

ковки геномов дефектных ретровирусов в присутствии вируса-помощника, чем любые другие ретровирусные последовательности.

Существенным подтверждением гипотезы об участии ретровирусов в образовании генов семейства *mos* служит следующий установленный нами факт: гомология АО с генами *mos* начинается точно в той точке гена *mu-mos*, в которой произошла интеграция А-частицы в геном клеток мышинной плазмацитомы XRPC24, вызвавшая активацию гена *mos* [5]. Важно отметить, что гомология ЛС с геном *mu-mos* также начинается недалеко от места интеграции А-частицы. Характерно, что точка, в которой начинается гомология и АО, и ЛС с генами *mos*, находится на незначительном расстоянии от последовательностей, гомологичных проретровирусным элементам.

Описанные совпадения вряд ли случайны. Можно предположить, что гены-предшественники обеих областей генома человека имели структуру, аналогичную структуре гена *mu-mos*. В регуляторной области *mu-mos* находятся элементы, пренацеленные на эффективную транскрипцию гена *mu-mos* даже в том случае, когда полный ген ставится под контроль ретровирусных регуляторных элементов [5]. Поэтому внедрение ДНК проретровирусов перед регуляторными участками генов не приводило к трансформации клеток и такие структуры отбором не поддерживались.

В последовательности АО обнаружен также фрагмент *Alu*-повтора, который находится между 495-м и 553-м нуклеотидами. Его присутствие между *mos*-родственными участками согласуется с выдвинутой ранее [8] гипотезой о роли *Alu*-повторов в инактивации генов семейства *mos*, вышедших из-под контроля клеточных регуляторных элементов. Необходимость подобной инактивации следует из возможности несвоевременной и высокоэффективной экспрессии генов *mos* под контролем вирусных регуляторных элементов, в то время как даже незначительные концентрации *mos*-белка оказывают на клетки трансформирующее и токсическое действие [9].

В связи с рассматриваемой гипотезой следует отметить интересную особенность структуры АО, подтверждающую, на наш взгляд, предложенный механизм инактивации. Все *mos*-гомологичные участки АО, за исключением части 3-го фрагмента, находятся внутри двух наиболее протяженных открытых рамок трансляции длиной 270 и 210 нуклеотидов, расположенных соответственно между 202—474-м и 598—808-м нуклеотидами. Эту особенность, по-видимому, нельзя признать случайной, так как указанные открытые рамки включают чуть более половины последовательности АО. (Отметим, что в представленной на рис. 3 цепи имеется лишь еще одна очень короткая открытая рамка протяженностью 60 нуклеотидов, а в комплементарной цепи — три рамки протяженностью ~110 нуклеотидов.) Можно предположить, что эти две рамки представляют собой остатки протяженной открытой рамки разрушенного в процессе эволюции *mos*-гомологичного гена. Более того, поскольку последний *mos*-гомологичный район АО соответствует участку *h-mos*, находящемуся на расстоянии 100 нуклеотидов от 3'-конца гена, возможно, мы имеем дело с последовательностью, содержащей в прошлом большую часть кодирующей области гена *mos*. Интересно также, что вторая рамка заканчивается двумя терминирующими кодонами. Область, гомологичная *Alu*-повтору, находится как раз между двумя наиболее протяженными открытыми рамками. Следовательно, можно предположить, что ген был инактивирован в результате встраивания *Alu*-повтора, а затем при отсутствии давления отбора в *mos*-гомологичной области появился терминирующий кодон. Неясно, какое значение имеет появление терминирующего кодона вблизи фрагмента *Alu*-повтора.

Таким образом, в результате анализа структуры последовательности фрагмента АО нами показано, что фрагмент содержит три вида последовательностей, родственных генам *mos*, проретровирусным последовательностям и участкам *Alu*-повторов, сочетание которых характеризует последовательности типа ORA, и, значит, фрагмент может быть отнесен к этому типу.

По структуре последовательность АО значительно отличается от исследованных ранее последовательностей NV и LC локуса ORAgp5 [1, 6, 8]. Последовательность NV включает три протяженных *mos*-гомологических участка, разделенных двумя полными *Alu*-повторами, по первичной структуре близкими к консенсусу [8]. Фрагмент LC содержит протяженный участок гомологии с генами *mos* и предшествующую ему последовательность, гомологичную ретровирусным геномам [1, 6]. Участок АО содержит все три типа последовательностей, причем в крайне фрагментированной форме. Подобная мозаичная структура сильно затрудняет как компьютерный анализ последовательности, так и выяснение путей и механизмов ее возникновения. Если фрагмент NV представляет собой, вероятно, *mos*-родственный ген, инактивированный в результате встраивания двух *Alu*-повторов [8], а LC по структуре сильно напоминает участок саркомоподобного ретровируса [1, 6] и механизм их возникновения относительно понятен, то возникновение структуры АО пока не удается представить как результат действия более или менее простых механизмов. Возможно, что на формирование АО-фрагмента повлияло присутствие в нем последовательностей всех трех видов, что создавало возможность для широкого спектра рекомбинационных событий. Однако присутствие даже трех разных видов последовательностей вряд ли могло само по себе вызвать столь значительное повышение уровня гомологичной рекомбинации, необходимое для образования подобной структуры.

Отсутствие в последовательности протяженных открытых рамок трансляции и сигналов сплайсинга между короткими открытыми рамками, вероятно, указывает на существование в области АО псевдогена. С этим предположением согласуется предложенный механизм [6, 8] инактивации генов при помощи внедрения *Alu*-повторов. Однако предположение о присутствии в данной области псевдогена противоречит полученным нами данным о консервации фрагмента АО в геномах высших приматов.

Проведена гибридизация проб, представляющих собой клонированные фрагменты локуса ORAgp5, с ДНК приматов. Обнаружено, что проба, содержащая часть фрагмента LC (LC³, см. работу [6]), гибридизовалась с *EcoRI*-фрагментами ДНК всех исследованных высших приматов, равными по величине фрагменту AC (~6 т.п.о.) (рис. 5б). Наиболее вероятным объяснением данного результата может служить консервативность всего *EcoRI*-фрагмента AC в геномах высших приматов. Для подтверждения этого предположения необходимо показать, что проба, содержащая другой концевой фрагмент области AC, гибридизуется с *EcoRI*-фрагментами ДНК высших приматов той же длины, что и проба LC. Мы провели гибридизацию ДНК высших приматов с меченой АО-пробой. Как и предполагалось, проба гибридизовалась с *EcoRI*-фрагментами ДНК, равными по величине фрагменту AC (рис. 5а).

Таким образом, результаты гибридизационного анализа с большой вероятностью указывают на консервативность фрагмента AC в геномах высших приматов. В то же время мы не имеем информации о различиях в структуре центральных областей фрагментов, а также об относительно небольших различиях в их длинах, которые мы не могли обнаружить в результате проведенных опытов.

Молекулярной гибридизацией с ДНК приматов нами определен временной интервал, в котором последовательность АО могла сформироваться в том виде, в котором она присутствует в данный момент в геномах высших приматов.

Верхней границей этого интервала стало время расхождения двух эволюционно наиболее удаленных друг от друга групп из числа представленных в эксперименте — широконосовых обезьян (*Platyrrhini*), представителем которых является ночная обезьяна, и узконосовых обезьян (*Calarrhini*), к которым относятся все остальные использованные виды. Это расхождение произошло около 45 млн. лет назад [10, 11].

Нижней границей стало время расхождения протолемуридов (предков современных тупай и лемурув) и прототарзиодов (предков долгопя-

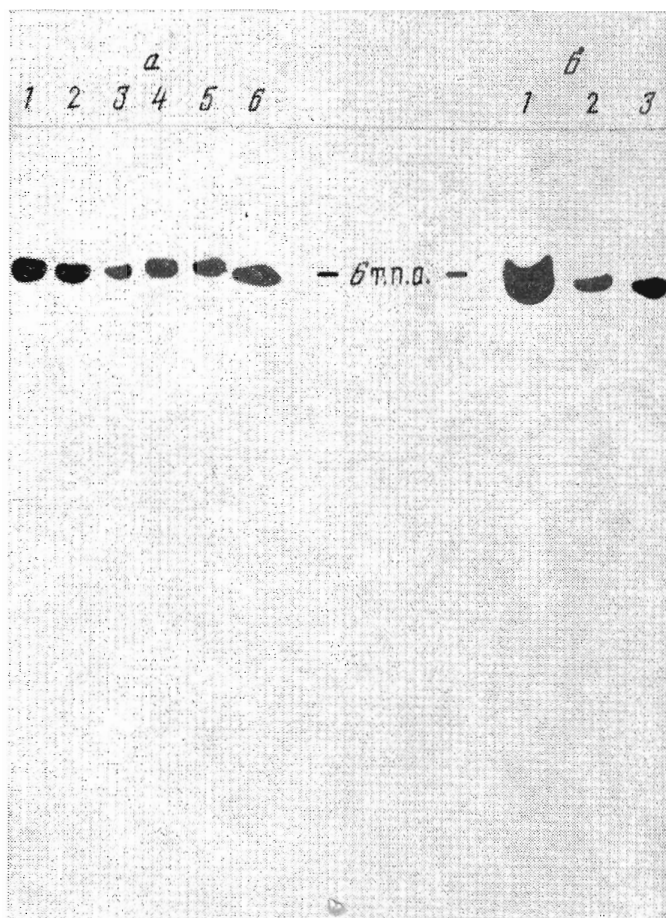


Рис. 5. Гибридизация ^{32}P -меченой пробы АО (а) и LC (б) с ДНК высших приматов, гидролизованной *EcoRI*. а: 1 — контроль (10 пг фрагмента АС); 2 — человек (*Homo sapiens*); 3 — мангобей (род *Cercocebus*); 4 — зеленая мартышка (род *Cercopithecus*); 5 — ночная обезьяна (род *Aotus*); 6 — макакрезус (род *Macaca*); б: 1 — человек; 2 — мангобей; 3 — ночная обезьяна

тов и обезьян), так как нами показано отсутствие характерного фрагмента длиной 6 т.п.о. при гибридизации пробы АО с ДНК тупайи. Это расхождение произошло 55–60 млн. лет назад [10, 11].

Если верны наши предположения относительно образования *mos*-гомологичной последовательности фрагмента АО до расхождения генов *mos* мыши и человека, то верхней границей времени образования этой последовательности будет период 65–70 млн. лет назад. Значит, время формирования современной последовательности АО из гена-предшественника могло составлять 10–45 млн. лет.

Таким образом, в результате определения первичной структуры фрагмента ДНК человека показано существование в геноме еще одной *mos*-гомологичной последовательности. Получены оценки времени ее возникновения и временной интервал, в который она оформилась в структуру, присутствующую в данный момент в геномах высших приматов. Структура последовательности согласуется с выдвинутыми ранее гипотезами относительно возможной роли ретровирусов в образовании некоторых семейств протоонкогенов и роли подвижных генетических элементов в инактивации областей, гомологичных протоонкогенам.

Экспериментальная часть

Реклонирование проводили в векторы M13mp18 и M13mp19 [12] и плазмиде pGEM-3 Blue (Promega Biotec; последовательность рестрикционных сайтов в полилинкере аналогична таковой mp18).

Определение первичной структуры проводили по модифицированному методу Сенгера [13] как описано в работе [1]. Перенос на нитроцеллюлозные фильтры осуществлялся как описано ранее [2-4]. Гибридизацию фрагментов АО с *v-mos*-пробой проводили в «нестрогих» условиях, как указано в работе [6], гибридизацию АО с ДНК приматов — в «строгих» условиях [6]. Приготовление меченых проб осуществлялось методом ник-трансляции по стандартной методике [14].

Поиск гомологии проводили по программе, составленной А. Н. Мионовым (ВНИИгенетика Минмедбиопроста СССР).

Авторы искренне благодарят Л. Л. Киселева за внимание и ценные замечания, А. Н. Миронова за помощь в машинной обработке данных и И. И. Сустеревич за помощь в работе.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Забаровский Е. Р., Прасолов В. С., Третьяков Л. О., Чумаков И. М., Киселев Л. Л. // Биоорг. химия. 1985. Т. 11. № 3. С. 380-390.
2. Chumakov I. M., Zabarovsky E. R., Prassolov V. S., Mett V. L., Kisselev L. L. // Gene. 1982. V. 17. № 1. P. 19-26.
3. Zabarovsky E. R., Chumakov I. M., Kisselev L. L. // Gene. 1983. V. 23. № 3. P. 279-384.
4. Забаровский Е. Р., Чумаков И. М., Прасолов В. С., Киселев Л. Л. // Молекуляр. биология. 1984. Т. 18. № 1. С. 60-82.
5. RNA tumor viruses/Eds Weiss R., Teick N., Varmus H., Coffin J.: Cold Spring Harbor Laboratory, 1985.
6. Чумаков И. М., Забаровский Е. Р., Прасолов В. С., Метт В. Л., Киселев Л. Л. // Молекуляр. биология. 1985. Т. 19. № 2. С. 425-432.
7. Забаровский Е. Р., Чумаков И. М., Прасолов В. С., Киселев Л. Л. // Докл. АН СССР. 1980. Т. 255. № 5. С. 1275-1277.
8. Zabarovsky E. R., Chumakov I. M., Prassolov V. S., Kisselev L. L. // Gene. 1984. V. 30. № 1-3. P. 107-111.
9. Parkoff J., Ringold G. M. // J. Virol. 1984. V. 52. № 2. P. 420-430.
10. Britter R. J. // Science. 1986. V. 231. № 4744. P. 1393-1398.
11. Соколов В. Е. Систематика млекопитающих. М.: Высш. школа, 1979.
12. Janisch-Perron C., Vieira J., Messing J. // Gene. 1985. V. 33. № 1. P. 103-119.
13. Sanger F., Coulson A. R., Barrell B. R., Smith A. J. M., Roe B. // J. Mol. Biol. 1980. V. 143. № 2. P. 161-178.
14. Маниагис Т., Фрич Э., Сэмбрук Дж. Молекулярное клонирование. М.: Мир, 1984.

Поступила в редакцию
19.VII.1988

HUMAN GENOME REGIONS CONTAINING ONCOGENE ANALOGUES AND RETROVIRAL GENE SEQUENCES.

4. PRIMARY STRUCTURE OF *mos*-RELATED REGION AO OF ORAgp5 LOCUS

BLISKOVSKY V. V., BERDICHEVSKY F. B., CHUMAKOV I. M.

V. A. Engelhardt Institute of Molecular Biology,
Academy of Sciences of the USSR, Moscow

AO region (884 b.p.) of ORAgp5 locus has been sequenced and proved to contain *mos*-related regions, as well as fragments structurally similar to proviral elements and *Alu* repeats. The data obtained are in accordance with earlier hypotheses on retroviral involvement in *mos* gene family generation and the role of *Alu* repeat insertion in the inactivation of *mos*-related genes. Molecular hybridisation studies showed the structural conservation of the segment in ORAgp5 locus comprising the AO region among higher primates. These data indicate that AO region of ORAgp5 was formed not later than 65-70 MYR ago and that the present structure of this region was kept during last 50 MYR.