



УДК 577.113.5:578.828

УЧАСТКИ ГЕНОМА ЧЕЛОВЕКА, СОДЕРЖАЩИЕ АНАЛОГИ
ОНКОГЕНОВ И ГЕНОВ РЕТРОВИРУСОВ3*. ПЕРВИЧНАЯ СТРУКТУРА *mos*-РОДСТВЕННОГО УЧАСТКА
CL-1 ИЗ ЛОКУСА ORA_{gr5}Забаровский Е. Р., Прасолов В. С., Третьяков Л. О.,
Чумаков И. М., Киселев Л. Л.

Институт молекулярной биологии Академии наук СССР, Москва

В клонированном ранее локусе генома человека ORA_{gr5} расшифрована первичная структура участка CL-1 длиной 686 п.о. Анализ его нуклеотидной последовательности выявляет неслучайную гомологию с генами *v-mos* и *hu-mos*, структура которых известна. В участке CL-1 два *mos*-родственных района соединены в непрерывную последовательность, тогда как эти же участки в других *mos*-генах разнесены. Обсуждаются возможные пути возникновения этих различий и дивергенции участка CL-1 и других *mos*-генов.

Примыкание CL-1 к участку, гомологичному U5-области большого концевой повтора проретровируса, подтверждает ранее высказанную гипотезу об участии ретровирусов в амплификации протоонкогенов.

Трансформирующие гены (онкогены), способные индуцировать и поддерживать трансформированное состояние клеток-мишеней, были впервые обнаружены в составе высокоонкогенных ретровирусов (см. [2-4]). Позднее сходные гены выделены и из ряда линий клеток, трансформированных путем спонтанного и индуцированного канцерогенеза [5, 6]. Показано, что такого рода онкогены являются продуктами изменения неких генов, присутствующих в геномах эукариот. О функционально важной роли этих так называемых протоонкогенов говорит их высокая эволюционная консервативность. Исследование их структуры представляет двойкий интерес. Это, с одной стороны, выяснение структурных основ активации протоонкогенов. Такая активация может быть достигнута, по-видимому, как в результате изменений в кодирующей части этих генов, так и благодаря перестройкам, вставкам и т. д. в их регуляторной части. Исследование этих изменений поможет выявить ту цепь событий, которая ведет от воздействия на клетку мутагена к активации протоонкогена, а затем к возникновению неопластического заболевания. С другой стороны, выявление областей генов, за счет которых может происходить активация, поможет связать ее с конкретной функцией полифункционального онкобелка — продукта онкогена. Изучение структуры и функции протоонкогенов представляет интерес и как подход к выяснению механизмов пролиферации и дифференцировки эукариотических клеток.

Объектом наших исследований служит один из онкогенов — ген *mos*.

Этот ген был впервые обнаружен в составе вируса саркомы мышей Молони (VCM). Онкоген *v-mos* этого вируса клонирован в ряде лабораторий [7-9], что создало предпосылки для изучения его клеточного протоонкогена.

* Сообщение 2 см. [1]. Использованные сокращения: т. п. о. — тысяч пар оснований; п. о. — пар оснований; VLM — вирус лейкоза мышей Молони (MoLV); VCM — вирус саркомы мышей Молони (MoSV); ЭВП — эндогенный вирус павианов (BaEV); ORA (Onc-Retro-Alu) — сокращенное название участков генома человека, содержащих последовательности, родственные онкогену, ретровирусам, и *Alu*-повторы и тесно связанных между собой; *v-mos* — онкоген VCM, *c-mos* — клеточный протоонкоген, родственник *v-mos*; *hu-mos* — ген *c-mos-1* человека; *mu-mos* — ген *c-mos-1* мыши.

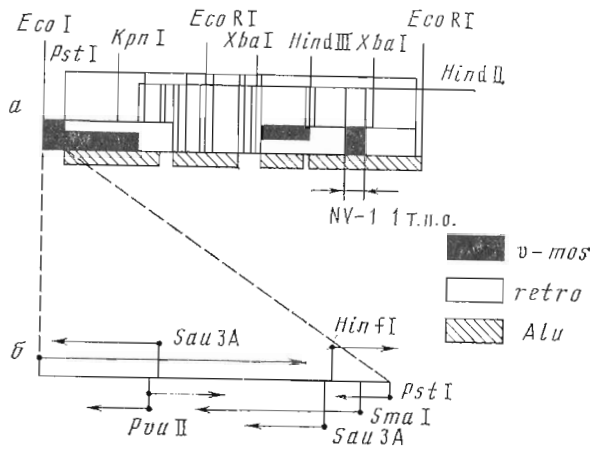


Рис. 1. Физическая карта локуса ORAgp5 (а) и схема определения первичной структуры участка CL-1 (б). Участки, имеющие гомологию с *v-mos*-пробой, с генами ретровирусов (*retro*) и с повторами *Alu*-B1, обозначены как указано на рисунке

Пользуясь клонированным геном *mos* как зондом, мы обнаружили в геноме человека семейство *mos*-родственных нуклеотидных последовательностей [10–12]. Несколько членов этого семейства было извлечено из библиотеки генов человека, полученной в векторе λ Харон 4А [12, 13], а один из рекомбинантных бактериофагов, λ gp5, изучен более подробно [11, 12]. Показано, что фрагмент ДНК человека в этом фаге эквивалентен существующему в хромосомах; соответствующий локус генома обозначен ORAgp5 [12].

В этом локусе содержится несколько участков гомологии с геном *mos*, находящихся на некотором расстоянии друг от друга. С этими нуклеотидными последовательностями сближены участки ДНК, родственные ретровирусным генам *gag* и *pol* и, вероятно, большому концевому повтору ретровирусов С-типа. В этом же локусе ORAgp5 обнаружено около 10 копий *Alu*-повторов. Определена первичная структура некоторых районов локуса [1, 14, 15].

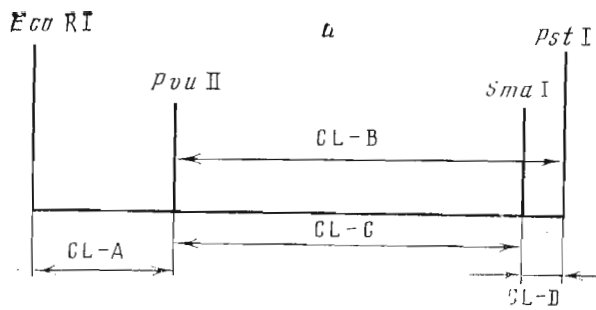
В данной работе, продолжая изучение первичной структуры локуса ORAgp5, мы расшифровали участок CL-1, в котором обнаружились необычные, интересные особенности, обсуждаемые в статье.

Карта локуса ORAgp5 и общая стратегия расшифровки структуры показаны на рис. 1. В ходе работы использовали сконструированную нами рекомбинантную плазмиду pCL-1, содержащую участок CL-1, клонированный в плазмиду pBR322 по сайтам *Pst*I и *Eco*RI [16], а также субклоны этого фрагмента в плазмиде pUR222 [17] и в фагах M13mp10 и M13mp11 [18].

На рис. 2 приведена первичная структура участка CL-1 длиной 686 пар нуклеотидов. Большая часть последовательности определена по обеим цепям ДНК.

Начиная с нуклеотида A²⁷⁴ нуклеотидная последовательность участка CL-1 гомологична последовательности гена *hu-mos* после 74-го нуклеотида, считая от иницирующего кодона ATG (рис. 3). Гомология заканчивается на нуклеотиде A⁴⁵³ участка CL-1 и составляет свыше 55%. Гомология между генами *hu-mos* и *mu-mos* в той же области выше (~60%) [20], однако, например, между нуклеотидами A²⁷⁴ и A³⁵¹ участка CL-1 гомология с *mu-mos* несколько выше (53%), чем гомология генов *mu*- и *hu-mos* на эквивалентном участке (49%), а на участке между нуклеотидами C³⁹² и A⁴⁵³ участка CL-1 она достигает 65% гомологии с *mu-mos*.

Интересно и, по-видимому, неслучайно, что гомология CL-1 с геном *mos* начинается приблизительно в том же месте, где произошла рекомбинация при захвате гена *c-mos* вирусом лейкоза мышей (ВЛМ) Молони



б

1 PstI				SmaI
CTGCAGTTC	AGCTACTTGG	GAGGCTGAGG	CAGGAGGATG	GCTGGAACTCC
51 GGGAGGTGAA	GGTTGCAGTC	AGCTGAGATC	ACACCACTGC	ACTCCAGCCT
101 GGGCAACAGA	ACAAGACTCC	ATCTCTAAA	TAACATAAAA	ATAACGAAAA
151 GCAGATTCTT	CTCATATCGA	TAGATGAATG	AAAGCAGAGG	CAGTCATGTA
201 TGAATTCATT	CATTCACTCA	TGCATTCATA	CTAATGGGGG	TACAAACAGTT
251 AACAAAGTTC	CTGTTGGATT	TGGAAAGGTC	ATGGCTGATG	CTAAAAGTTT
301 GCCATTATTA	GCACACAGCT	GGTCTCCCGT	GAGTGCACAC	TGGGAGAATG
351 AATGGATTCT	CTAGGTAGA	GAAGAGGCCT	GTGGATTGAT	CCCTGGGGGC
401 CTCACAGATT	CAGTCGTTGG	TGGGAGGAA	GAGCTAGCGA	GGGAAGCTGA
451 GGAAGCAAG	CATTTTGAGA	GGAAGGAGAG	ATCCATGTGT	CAAACACAGC
501 TCTGAGTCA	GGCAGGATAA	GCCTGTGGTT	TGACTCGATA	TGAGCAACAT
551 GGGAAATATT	AACAACTTTG	GCAGGAAGAG	CTTCGGTGGG	GTGGCGGGGA
601 TGAACAACCTA	TTGGAGCGA	GTTCAAGGGA	GAAAGAGAGC	AGAGGAATCC
651 GAGGGAGTGA	GTACACAAGA	TTCTTTTGAG	<u>EcoRI</u> GAATTC	

Рис. 2. Физическая карта участка CL-1 локуса ORAgp5 (а) и первичная структура этого участка (б). Показана комплементарная цепь (участок PstI на 5'-конце цепи), так как именно она гомологична значащей цепи гена *c-mos* и большого концевового повтора ретровирусом

[21] и где интегрирует А-частица при активации гена *c-mos* в плазмаци-
томах [22—24] (рис. 4).

Как было сказано, гомология CL-1 с *mu-mos* прерывается на нуклеоти-
де A⁴⁵³ (нуклеотид A²⁶² гена *mu-mos*), однако несколько раньше (G⁴⁴³)
появляется гомология CL-1 с другим участком гена *mos*, начиная с
нуклеотида G⁷³², т. е. значительно ближе к 3'-концу. Эта гомология сохра-
няется до конца определенной нами последовательности.

Гомология правой части CL-1 и гена *mu-mos* составляет здесь ~50%,
хотя, например, участок между нуклеотидами G⁴⁴³ и G⁵³² гомологичен на
59%, а участок между G⁶⁰² и G⁶³⁵ — на 62%.

На первом участке гомологии (A²⁷⁴—A⁴⁵³) вероятность случайного
совпадения с геном *mu-mos* составляет ~10⁻¹⁶, как показывают соответст-
вующие расчеты, а на участке G⁴⁴³—G⁶⁸⁸ (второй участок гомологии) —
10⁻¹³. Не является ли гомология этого второго участка с геном *mu-mos*
случайной? Мы считаем, что это не так.

Во-первых, вероятность 10⁻¹³ — величина довольно малая, даже учиты-
вая колоссальные размеры генома человека (~3·10⁹ п.о.). Во-вторых, нами
были поставлены специальные опыты по молекулярной гибридизации
участков CL-A и CL-B (пробы CL-A и CL-B были получены из плазмиды
pCL-1 после гидролиза ее эндонуклеазой PvuII и очистки электрофорезом
(рис. 2)) с полным геном *v-mos*, а также с его BglI-HindIII-фрагментом,
несущим 3'-концевую часть (рис. 5). Результаты этих экспериментов дают
основание заключить, что CL-B действительно имеет гомологию с геном

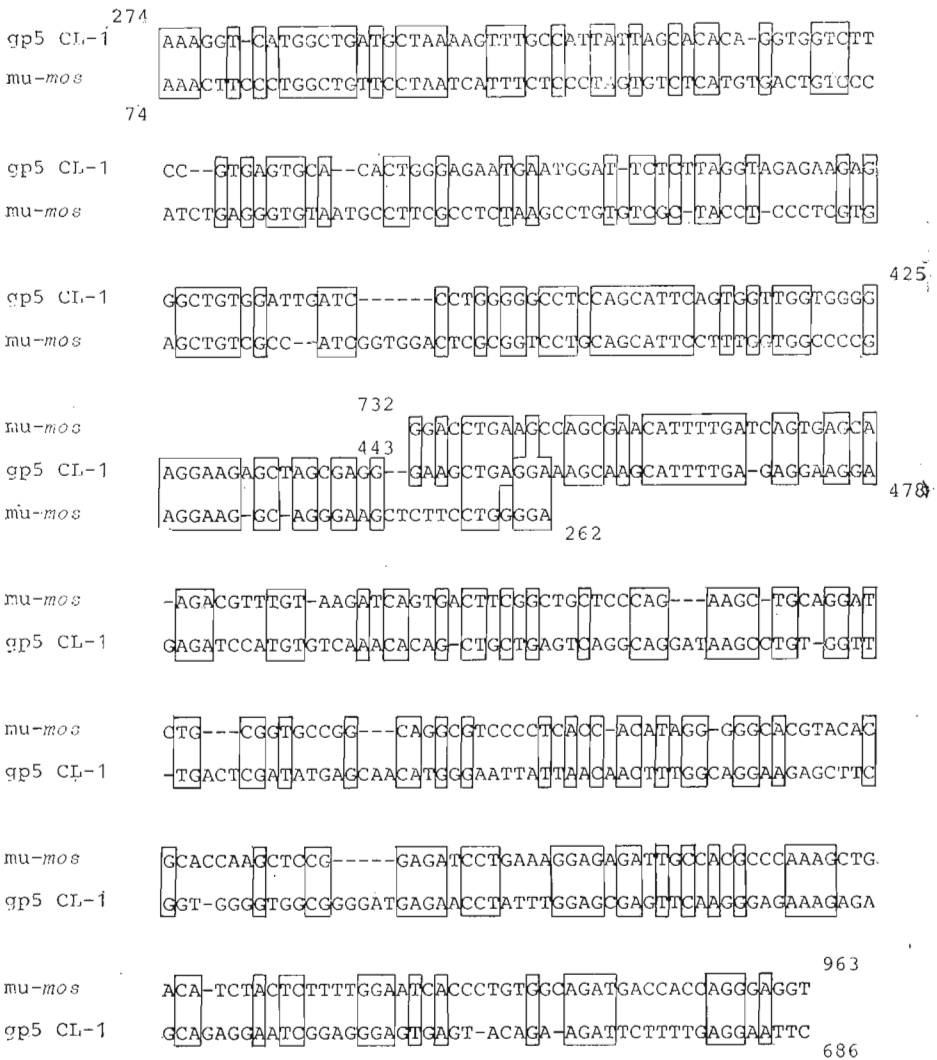


Рис. 3. Сравнение нуклеотидных последовательностей гена *mu-mos* [19] и CL-1. (-) - вводимые в последовательность делеции

v-mos как до *Bgl*I-участка, так и после, а участок CL-A гибридизуется с *Bgl*I-*Hind*III-фрагментом гена *v-mos*.

В-третьих, второй участок гомологии CL-1 с геном *mu-mos* охватывает наиболее консервативный домен генов *mos* [25], имеющий гомологию с участком, родственным у всех онкогенов, кодирующих тирозиновые протеинкиназы, а также у некоторых других [26, 27].

Боле того, этот же самый участок гомологичен участку NV-1 локуса ORAgp5, первичная структура которого была нами установлена раньше [14, 15] (рис. 1, 6). Эти данные ставят вопрос об общем происхождении участков CL-1 и NV-1. Общий уровень гомологии составляет ~50%, причем гомология CL-1 относительно NV-1 имеет то же распределение, что и гены *hu-* и *mu-mos* относительно NV-1 [14]. По-видимому, это означает, что NV-1 не происходит прямо от CL-1 либо их расхождение произошло в отдаленное время, скорее всего одновременно с расхождением от генов *hu-* и *mu-mos*.

Изложенные данные касались гомологии между CL-1 и генами *mu-mos* и *v-mos* (последние два практически идентичны). Когда мы сравнили CL-1 с геном *hu-mos*, выяснилось, что качественно наблюдается та же картина, т. е. CL-1 гомологичен двум разнесенным участкам гена *hu-mos*,

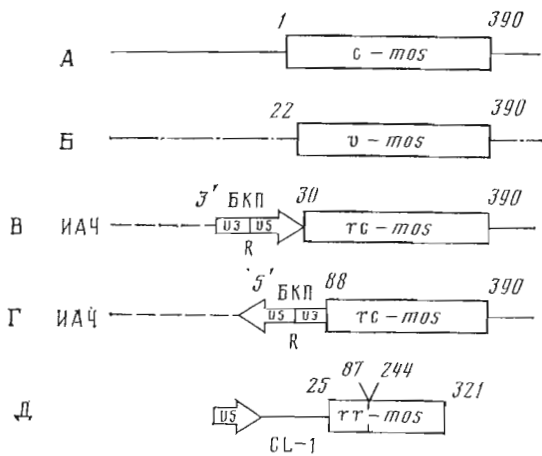


Рис. 4. Схематическое сравнение генов *c-mos* [19], *v-mos* [21], *rc-mos*^{X24} [22], *rc-mos*^{NS1} [23] и CL-1. Прямоугольниками обозначены *mos*-родственные участки. Цифрами указана нумерация аминокислот, кодируемых геном *c-mos*, а также других генов, исходя из гомологии с *c-mos*. ИАЧ — интрацистернальная А-частица. Стрелкой указано направление транскрипции с большого концевой повтора. А — ДНК генома мыши, Б — геном ВММ, В — ДНК из клеток плазмацитомы мыши NS1, Г — ДНК из клеток плазмацитомы мыши X24, Д — ДНК плаценты человека; *rc-mos*, *rr-mos* — перестроенные гены *mos*

однако количественный уровень гомологии оказался ниже. Причем для первого участка, имеющего максимальную гомологию с геном *mu-mos*, уровень гомологии всего 46% (вероятность случайного совпадения 10^{-10}), для второго — 48% (вероятность случайного совпадения 10^{-12}).

Это необычное явление (участок CL-1 гена человека ближе к гену *c-mos* мышей, чем к *c-mos* человека) объясняется, по-видимому, тем, что при поиске рекомбинантных клонов, содержащих *mos*-родственные участки ДНК, мы использовали ген *v-mos*, т. е. ген мышей, и тем самым вели отбор клонов с максимальной гомологией именно к этому гену.

Основное различие между геном *mu-mos* и участком CL-1 состоит в том, что два района гомологии во втором случае идут друг за другом вплотную, а в первом между ними содержится протяженный фрагмент (471 п.о.) (рис. 3). Как это можно объяснить?

На рис. 7б показаны нуклеотидные последовательности гена *mos*, которые ограничивают участок, отсутствующий в CL-1; они имеют структурное сходство, причем два участка гомологичны более чем на 70%. Между родственными участками может происходить гомологичная рекомбинация с вырезанием лежащего между ними промежуточного фрагмента (рис. 7в). Характерно, что именно в районе этих участков обнаруживаются делеции и вставки в генах *c-mos* человека, крысы и мыши [20, 25], что свидетельствует о нестабильности этого района гена *mos*. Делеции, ассоциированные с короткими участками гомологии, описаны [28] и считаются характерными для ретровирусов [29].

Можно, однако, предложить и другое объяснение. Известно, что ген *c-mos* в отличие от большинства генов, в том числе онкогенов, не содержит интронов [19, 20]. Однако вполне вероятно, что предковый ген *mos* содержал интрон или интроны. Локус ORAgp5 возник, по-видимому, очень давно [15], когда в геноме еще мог присутствовать предковый интронированный ген *mos*. Поэтому потерю в CL-1 промежуточного фрагмента, присутствующего в *c-mos*, можно объяснить альтернативным сплайсингом.

Действительно, показано, что на одном гене в результате альтернативного сплайсинга, т. е. вырезания разных интронов в про-мРНК, могут образовываться разные формы зрелой мРНК, кодирующие различные белковые продукты [30]. Известно также, что определенную роль при этом может играть инициация транскрипции таких генов с разных промоторов [30]. В этой связи интересными представляются недавние данные [25],

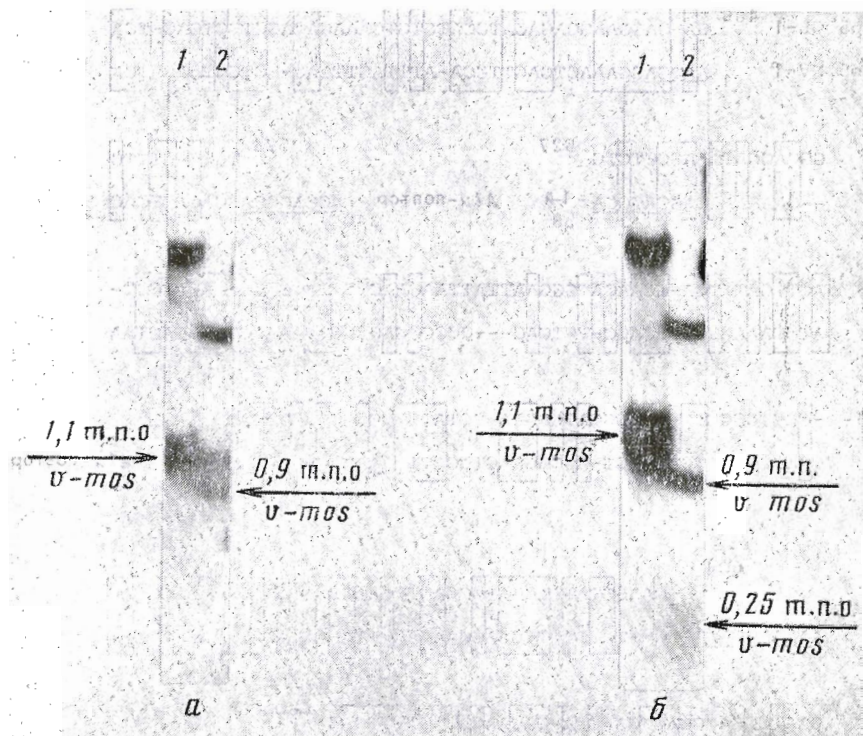


Рис. 5. Гибридизация меченых ^{32}P фрагментов CL-A (а) и CL-B (б) с фрагментами гена *v-mos*. На дорожки 1а и 1б нанесено 0,1 мкг *XbaI-HindIII-mos*-содержащего фрагмента p126 [9, 12]; частично очищенного электрофорезом. На дорожки 2а и 2б нанесено 0,1 мкг того же материала, но дополнительно гидролизованного *BglI*

свидетельствующие о возможности трансляции генов *mos* с разных иницирующих кодонов, что, по-видимому, может указывать и на существование разных промоторов для этих генов.

Таким образом, несходство структурной организации CL-1 и *mu-mos* мы объясняем гомологичной рекомбинацией или альтернативным сплайсингом, однако имеющиеся данные не позволяют пока сделать между ними выбора.

Mos-гомологичные участки CL-1 во всех рамках считывания содержат терминирующие кодоны. Хотя можно обнаружить два участка общей протяженностью около 500 п.о. (между A¹⁸² и T⁵¹⁷ и между C³³⁴ и C⁶⁸⁶, см. рис. 2), не содержащих терминирующих кодонов, они разнесены и около них не обнаружено участков, содержащих сигналы для сплайсинга.

Как отмечалось выше, гомология CL-1 с геном *mos* имеет блочный характер: наряду с участками сравнительно высокой гомологии (65% на участке C³⁹²-A⁴⁵³; 59% — между G⁴⁴³ и G⁵³²) встречаются участки с низким родством (35% на участке A³³³-T⁶⁰¹; 37% на участке A⁶³⁶-C⁶⁸⁶). Сходные результаты были получены недавно при сравнении функционально активного гена человека *c-Ha-ras-2* с псевдогеном *c-Ha-ras-1*: здесь также соседствуют участки высокой гомологии (79% на участке C²⁶⁴-G⁴⁹⁰ и 74% на участке C⁷⁵¹-G⁸⁴⁷) с практически негомологичными областями (35% на участке T⁷¹⁴-C⁷⁵⁰ и 37% на участке A⁸⁴⁸-C⁹²⁶) [31]. Общая гомология между этими генами ~56%, что несколько выше обнаруженной нами. В целом анализ гомологий между генами CL-1 и *mu-mos* с учетом присутствия терминирующих кодонов создает впечатление, что это довольно типичный пример пары псевдоген — ген.

Однако эта интерпретация встречает определенные затруднения. Действительно, в псевдогене все участки должны дивергировать с приблизительно одинаковой скоростью, так как нет давления естественного отбора. Однако, как было показано, в CL-1 существует блочность гомологии, а не равномерность.

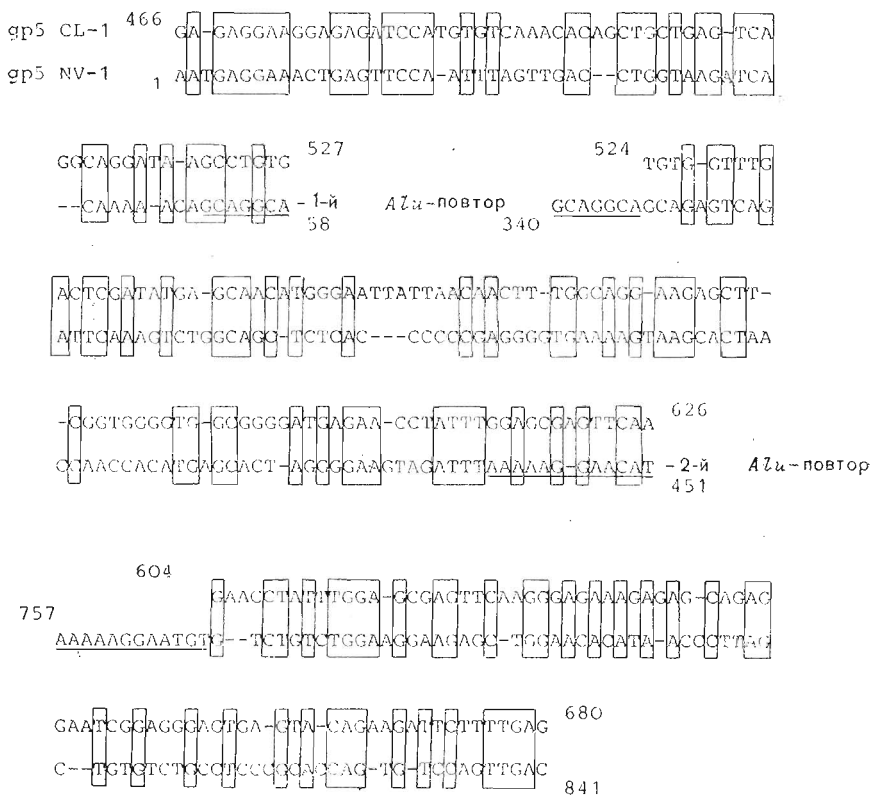


Рис. 6. Сравнение нуклеотидных последовательностей участков локуса ORAgr5 CL-1 и NV-1; обозначения такие же, как и на рис. 3. Подчеркнуты нуклеотиды, входящие в состав повторов, фланкирующих *Alu*-элементы в участке NV-1 [14]

Далее, молекулярная гибридизация участка CL-1 с геномной ДНК разных видов (опыты выполнены И. М. Чумаковым и Ф. Б. Бердичевским) выявила его высокую консервативность, что мало вероятно, если бы этот участок был псевдогеном.

Кроме того, возможно, что CL-1 — ген, родственный *mos* по происхождению, но не функционально и поэтому от него отличающийся. Например, недавно с помощью гибридизации с *c-myc* найден новый онкоген — *N-myc* [32], однако гомология этих генов касается только двух относительно коротких участков и скорее всего это разные гены.

Таким образом, природа гена CL-1 остается неясной в том, относить ли его к *mos*-псевдогену или к еще неизвестному гену, имеющему с *mos* общее происхождение.

В CL-1-участке содержатся также последовательности, родственные U5-области большого концевго повтора ретровирусов [1]. Максимальная гомология обнаружена с U5-областью большого концевго повтора ВЛМ (58%). За этим участком расположен район, гомологичный тРНК^{Met} и нетранслируемому району ВЛМ (рис. 8). Таким образом, участок CL-1 напоминает по строению фрагмент трансформирующего проретровируса. Это подтверждает выдвинутую нами гипотезу [12] об участии ретровирусов в образовании семейства генов *mos*.

Учитывая новые данные, можно думать, что локус ORAgr5 мог возникнуть в результате прямой транспозиции однажды образованного эндогенного саркомоподобного провируса без стадии выхода из клетки. Другими словами, происходит интеграция проретровируса в ДНК клеток зародышевой линии в район гена *c-mos* и в конечном счете образование саркомоподобного вируса, дефектного по репликации. Экспрессия такого локуса не приводит ни к трансформации, так как на ранних стадиях клетки нечувствительны к действию продукта гена *mos*, ни к образованию вирус-

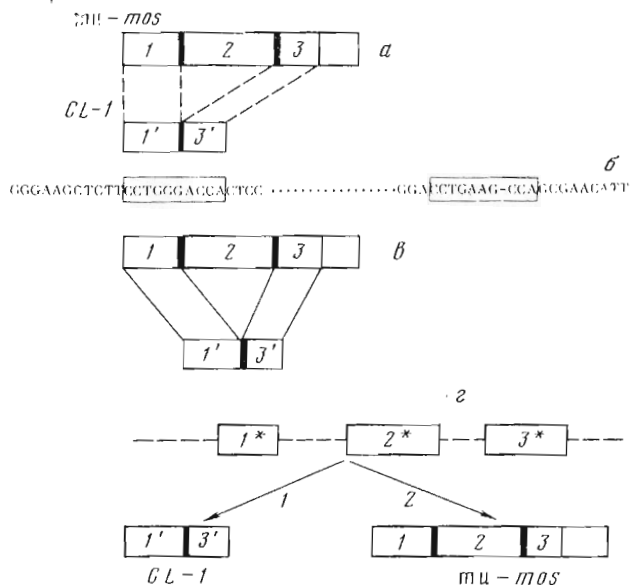


Рис. 7. Схематическое строение гена *mu-mos* и *CL-1* (а) и возможные пути образования *CL-1* (б-г). б — нуклеотидная последовательность участков гена *mu-mos* [19], фланкирующих фрагмент этого гена, отсутствующий в *CL-1*. Незащитированными прямоугольниками показаны участки гена *mos* и родственные последовательности в *CL-1*. Затемненные прямоугольники — области гена *mu-mos*, имеющие между собой гомологию и представленные один раз в *CL-1*

ной частицы. Однако изредка происходит транспозиция этого локуса в другие участки генома и таким образом формируется обнаруженное нами семейство *mos*-родственных последовательностей.

Такие рекомбинантные вирусы не обязательно должны выходить за пределы клеток, где они образуются. Их провирусные копии могли бы возвращаться в геном за счет обратной транскрипции синтезированной в той же клетке РНК. Для некоторых эндогенных ретровирусов, в частности для ЭВП, характерна преимущественная интеграция провирусов в определенные участки хромосом [34]. Не исключено, что и в случае локуса *ORAgp5* мы имеем дело с таким же расположением провирусов.

Выдвинутые предположения, объясняющие парадоксальную на первый взгляд структуру локуса *ORAgp5*, могут быть проверены экспериментально путем дальнейшей расшифровки первичной структуры как других представителей семейства генов *mos* человека, так и путем клонирования этих генов из других организмов.

Экспериментальная часть

Определение первичной структуры проводили двумя способами: химической деградацией по видоизмененному методу Максама и Гилберта [35–37] и с использованием дидезоксирибонуклеотидов по видоизмененному методу Сэнджера [38]. Фрагменты вставки ДНК в *λgr5* клонировали в бактериофагах *M13mp10* и *M13mp11* [18]. В качестве затравки использовали синтетический 17-членный олигонуклеотид, любезно предоставленный Б. К. Черновым (ИМБ АН СССР). Гибридизацию вели в растворе (конечный объем 7 мкл) 45 мМ трис-НСl (рН 8,0), 6 мМ $MgCl_2$, 70 мМ NaCl, содержащем 0,1–0,5 мкг ДНК *M13mp10* или *M13mp11* и 0,5 пмоль затравки, при 55°С в течение 10 мин. Затем выдерживали 10 мин при 25°С, добавляли смесь немеченых dNTP, ddNTP и [^{32}P]NTP в концентрациях, приведенных в работе [38], дитиотреит до 2 мМ и 1 ед. акт. ДНК-полимеразы I *E. coli* (фрагмент Кленова). После инкубации в течение 15 мин при 20°С добавляли меченые dNTP до концентрации 50 мкМ и продолжали инкубацию 15 мин при 25°С. Реакцию остано-

ливали добавлением EDTA до 5 мМ и формамида до 50%. Электрофорез и перенос ДНК на нитроцеллюлозные фильтры осуществляли как описано ранее [10–12]. Прегибридизацию проводили при 55°С в растворе, содержащем 0,75 М NaCl, 100 мМ трис-НСl (рН 8,0), 5 мМ EDTA, 0,1% додецилсульфата Na, 0,1% бычьего сывороточного альбумина, 0,1% поливинилпирролидона, 0,1% фиколла и 50 мкг/мл денатурированной ДНК; лососа в течение 2 ч. Гибридизацию вели 14 ч при 55°С в том же растворе, но в присутствии 10^6 имп/мин/мл [32 P]-ДНК. Фильтры отмывали 3 раза по 5 мин при 20°С раствором, содержащим 150 мМ NaCl, 15 мМ цитрат Na и 0,1% додецилсульфата Na, а затем инкубировали 1 ч в том же растворе при 55°С.

Поиск гомологии был выполнен по программе, составленной Е. И. Головановым и Ю. А. Сприжницким (ИМГ АН СССР). Компьютерный анализ проводил Ю. А. Сприжницкий (ИМГ АН СССР).

Авторы искренне благодарят Ю. А. Сприжницкого за творческое участие в машинной обработке данных, Б. К. Чернова — за любезное предоставление синтетической затравки, А. Н. Гуляеву и И. И. Сустанович — за помощь в работе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чумаков И. М., Забаровский Е. Р., Прасолов В. С., Метт В. Л., Киселев Л. Л.: Молекуляр. биология, 1985, т. 19, № 2.
2. RNA tumour viruses/Eds Weiss R., Teich N., Varmus H., Coffin J. N. Y.: Cold Spring Harbor Laboratory, 1982.
3. Фролова Л. Ю. В кн.: Итоги науки и техники. Молекулярная биология/Ред. Киселев Л. Л. М.: ВИНТИ АН СССР, 1982, т. 19, с. 117–182.
4. Чумаков И. М. В кн.: Итоги науки и техники. Молекулярная биология/Ред. Киселев Л. Л. М.: ВИНТИ АН СССР, 1979, т. 16, с. 53–92.
5. Tabin C. J., Bradley S. M., Bergmann C. I., Weinberg R. A., Papageorge A. G., Scolnick E. M., Dhar R., Lowy D. R., Chang E. H. Nature, 1982, v. 300, № 5887, p. 143–149.
6. Reddy E. P., Reynolds R. K., Santos E., Barbacid M. Nature, 1982, v. 300, № 5887, p. 149–152.
7. Vande Woude G. F., Oskarsson M., Emquist L. W., Nomura S., Sullivan M., Fishinger P. J. Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1979, v. 76, № 9, p. 4464–4468.
8. Verma I. M., Lai M.-H. T., Bosselman R. A., McKennett M. A., Fan H., Berns A. Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1980, v. 77, № 4, p. 1773–1777.
9. Чумаков И. М., Забаровский Е. Р., Метт В. Л., Прасолов В. С., Киселев Л. Л. Докл. АН СССР, 1981, т. 259, № 1, с. 219–222.
10. Chumakov I. M., Zabarovsky E. R., Prassolov V. S., Mett V. L., Kisselev L. L. Gene, 1982, v. 17, № 1, p. 19–26.
11. Zabarovsky E. R., Chumakov I. M., Kisselev L. L. Gene, 1983, v. 23, № 3, p. 279–384.
12. Забаровский Е. Р., Чумаков И. М., Прасолов В. С., Киселев Л. Л. Молекуляр. биология, 1984, т. 18, № 1, с. 60–82.
13. Забаровский Е. Р., Чумаков И. М., Прасолов В. С., Киселев Л. Л. Докл. АН СССР, 1980, т. 255, № 5, с. 1275–1277.
14. Забаровский Е. Р., Прасолов В. С., Чумаков И. М., Киселев Л. Л. Докл. АН СССР, 1984, т. 277, № 2, с. 504–508.
15. Zabarovsky E. R., Chumakov I. M., Prassolov V. S., Kisselev L. L. Gene, 1984, v. 30, p. 107–111.
16. Bolivar F., Rodriguez R. L., Greene P. J., Betlach M. C., Heynecker H. L., Boyer H. W., Crosa J. H., Falkow S. Gene, 1977, v. 2, № 2, p. 95–113.
17. Rütther U., Koenen M., Otto K., Müller-Hill B. Nucl. Acids Res., 1981, v. 9, № 16, p. 4084–4098.
18. Messing J., Vieira J. Gene, 1982, v. 19, № 3, p. 269–276.
19. Van Beveren C., Van Straaten F., Galleghaw J. A., Verma I. M. Cell, 1981, v. 27, № 1, p. 97–108.
20. Watson R., Oskarsson M., Van de Woude G. F. Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1982, v. 79, № 13, p. 4078–4082.
21. Van Beveren C., Galleghaw J. A., Jonas V., Berns A. J. M., Doolittle R. F., Donoghue D. J., Verma I. M. Nature, 1981, v. 289, № 5795, p. 258–262.
22. Kuff E. L., Freenstra A., Lueders K., Rechavi G., Givol D., Canaani E. Nature, 1983, v. 302, № 5908, p. 547–548.
23. Cohen J. B., Unger T., Rechavi G., Canaani E., Givol D. Nature, 1983, v. 306, № 5945, p. 797–799.
24. Gattoni-Celli S., Hsiao W.-L. W., Weinstein I. B. Nature, 1983, v. 306, № 5945, p. 795–796.
25. Hoorn van der F. A., Firzlauff J. Nucl. Acids Res., 1984, v. 12, № 4, p. 2147–2156.
26. Groffen J., Heisterkamp N., Reynolds F. H., Jr., Stephenson J. R. Nature, 1983, v. 304, № 5922, p. 167–169.

27. Downward J., Jarden J., Mayes E., Scarce G., Totty N., Stockwell P., Ulrich A., Schlessinger J., Waterfield M. D. *Nature*, 1984, v. 307, № 5951, p. 521-527.
28. Takeya T., Hanajusa H. *Cell*, 1983, v. 32, № 3, p. 881-890.
29. Clark S. P., Mak T. W. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 1983, v. 80, № 16, p. 5037-5041.
30. Shimizu K., Birnbaum D., Ruley M. A., Fasano O., Suara Y., Edlund L., Taparowsky E., Goldfarb M., Wigler M. *Nature*, 1983, v. 304, № 5926, p. 497-500.
31. Miyoshi J., Kagimoto M., Soeda E., Sakaki J. *Nucl. Acids Res.*, 1984, v. 12, № 4, p. 1821-1828.
32. Schwab M., Alitalo K., Bishop J. M., Gilbert F., Brodeur G., Goldstein M., Trent J. *Nature*, 1983, v. 305, № 5931, p. 245-248.
33. Gauss D. H., Sprinzl M. *Nucl. Acids Res.*, 1983, v. 11, № 1, p. 55-104.
34. Cohen J. C., Murphey-Corb M. *Nature*, 1983, v. 301, № 5896, p. 129-132.
35. Maxam A. M., Gilbert W. In: *Methods in Enzymology*, v. 65, *Nucleic Acids. Part I/* Eds Grossman L., Moldave K. N. Y.: Acad. Press, 1980, p. 499-560.
36. Korobko V. G., Dobrynin V. N., Severtsova I. V., Bistrov N. S., Chuvpilo S. A., Kolosov M. N. *Nucl. Acids Res. Symp. Ser.*, 1980, № 7, p. 365-376.
37. Чупилло А., Кравченко В. В. *Биоорг. химия*, 1983, т. 9, № 12, с. 1634-1637.
38. Sanger F., Coulson A. R., Barrell B. F., Smith A. J. M., Roe B. J. *Mol. Biol.*, 1980, v. 143, № 2, p. 161-178.

Поступила в редакцию
2.VII.1984

**HUMAN GENOME REGIONS HOMOLOGOUS TO ONCOGENES AND RETROVIRUSES.
3. THE PRIMARY STRUCTURE OF *mos*-RELATED REGION CL-1 FROM
ORAgp5 LOCUS**

ZABAROVSKY E. R., PRASOLOV V. S., TRETJAKOV I. O.,
CHUMAKOV I. M., KISSELEV L. L.

*Institute of Molecular Biology, Academy of Sciences
of the USSR, Moscow*

The nucleotide sequence of 686 bp from the cloned human genome locus gp5 has been determined. Analysis of this sequence has revealed a statistically significant homology with both the viral and murine *mos* genes. The region of *mos* homology contains two adjacent homologous domains, whereas their counterparts in viral *mos* gene are separated by 471 bp. The position of *mos* homologous region in the close vicinity to LTR of endogenous human viral-like repeat is in accordance with the hypothesis of retroviral involvement in the process of *mos* gene amplification.