

# Alu-elementer i det humane genom

## Sammendrag

**Bakgrunn.** Sekvenseringen av det humane genom har vist at nesten halvparten av genomet består av innskutt repetitivt DNA. Alu-elementene er den hyppigst forekommende typen, og nye slike elementer integreres fremdeles inn i nye posisjoner i primatgenomer. To aspekter ved akkumuleringen av Alu-elementer belyses i denne oversiktsartikkelen: Hvordan de kan forårsake sykdom, og hvordan de benyttes som nyttige molekylære verktøy.

**Materiale og metode.** Artikkelen er basert på litteratursøk i Medline.

**Resultater og fortolkning.** Alu-elementer forårsaker genetisk sykdom på to prinsipielt ulike måter. En de novo-insersjon av et slikt element inn i, eller nær, et gen kan ødelegge genets normale funksjon, mens homolog rekombinasjon mellom to Alu-elementer kan føre til sykdomsfremkallende delesjoner eller duplikasjoner. Den høye tettheten av Alu-elementer i det humane genom kombinert med deres primat-spesifisitet er grunnlaget for at de kan benyttes som molekylære verktøy. Disse elementene er også molekylære fossiler som gir fylogenetisk informasjon om primater og informasjon om historiske DNA-rearrangementer i det humane genom.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på [www.tidsskriftet.no](http://www.tidsskriftet.no)

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

## Rune Andreassen\*

*rune.andreassen@hf.hio.no*  
Rettsmedisinsk institutt  
Universitetet i Oslo  
og  
Bioingeniørutdanningen Avdeling Helsefag  
Høgskolen i Oslo

\* Nåværende adresse:  
Rettsmedisinsk institutt  
Rikshospitalet  
0027 Oslo

Alu-elementer tilhører en gruppe DNA-sekvenser som kalles innskutt repetitivt DNA. De har økt i antall over tid ved å kopiere seg selv. Disse elementene er også blitt kalt «egoistisk DNA», siden de tilsynelatende mangler en generell funksjon. Mer enn 45 % av vårt genom består av innskutt repetitivt DNA – det er et lappeteppes av relativt korte unike DNA-sekvenser, hyppig avbrutt av ulike typer innskutt repetitivt DNA (1, 2). Tabell 1 viser de ulike hovedgruppene av innskutt repetitivt DNA i det humane genom. Alu-elementer klassifiseres sammen med andre korte repetitive elementer i en gruppe som kalles SINE (short interspersed elements) (2). I denne oversiktsartikkelen belyses spesielt den genteknologiske nytten av Alu-elementer samt hvordan deres aktivitet kan føre til genetisk sykdom. Oversikten som presenteres er basert på en litteraturstudie av originalartikler fra Medline.

Alu-elementene (fig 1) ble identifisert for mer enn 20 år siden. De består av en 300 basepar lang sekvens som kuttes i to av restriksjonsenzymet Alu-I, derav navnet Alu-elementer (1). Elementene har økt i antall ved en prosess som kalles retroposisjon. Denne starter ved at en RNA-polymerase III transkriberer Alu-elementet slik at det dannes et Alu-RNA. Alu-elementets egne RNA-polymerase III-promotorer (fig 1, boks A og boks B) er med på å initiere transkripsjonen (prosess der en RNA-kopi dannes fra DNA), og promotorer blir selv en del av RNA-transkriptet. Ved hjelp av enzymene reverstranskriptase og endonuklease vil det dannes et nytt Alu-element (DNA) fra Alu-RNA-transkriptet. Det integreres i en ny posisjon i genomet uavhengig av posisjonen til det originale Alu-elementet. Den siste delen av retroposisjon er lite karakterisert, men antas å være avhengig av poly-A-halen på Alu-elementet (fig 1), mens enzymerne «lånes» fra LINE-gruppen. Alu-elementene er med andre ord avhengig av en annen gruppe innskutt repetitivt DNA (tab 1,

LINE, long interspersed elements) for retroposisjon, de blir derfor også omtalt som parasittens parasitter (1).

Millioner av år med retroposisjon har ført til en betydelig akkumulering av Alu-elementer. I det (haploide) humane genom er det i snitt ett slikt element for hver tredje kilobase DNA (ca. 1,1 millioner kopier). De er dermed den hyppigst forekommende type innskutt repetitivt DNA i mennesker (2). Et karakteristisk trekk ved dem er at de finnes i alle primater, men ikke i andre arter. Man antar at en fusjon mellom to RNA-gener for 65–80 millioner år siden var opprinnelsen til Alu-elementene (1).

Noen få Alu-elementer er fremdeles aktive. Basert på grove beregninger er det anslått at det er 1–10 nye Alu-insersjoner (et Alu-element som settes inn i en ny posisjon i genomet) per 200 fødsler (3). Enkelte Alu-elementer har adoptert viktige funksjoner. Noen deltar i reguleringen av gentranskripsjon, andre i spleising av pre-mRNA (en klippe-og-lime-modifisering av pre-mRNA). I enkelte tilfeller har Alu-elementer også gitt gener nye funksjoner (4).

## Alu-elementer og sykdom

### Sykdom forårsaket av insersjoner

Det er et faktum at Alu-elementene fremdeles øker i antall og integreres i nye posisjoner. Den mest nærliggende sykdomsmekanismen er derfor insersjon av et Alu-element i eller nær et gen. En insersjon i et ekson vil ødelegge det affiserte genets normale funksjon siden Alu-elementet både forandrer genets leseramme og legger til en sekvens som vil gi 100 ekstra aminosyrer i proteinet.

Et klassisk eksempel på en slik Alu-insersjon er et tilfelle av alvorlig hemofili A hos to brødre i en familie uten tidligere forekomst av hemofili (tab 2, nr. 1) (5). Hemofili A skyldes defekt eller mangel på faktor VIII. Sukarova og medarbeidere viste ved å sekvensere faktor VIII-genet at de to brødrene

## Hovedbudskap

- Alu-elementaktivitet forårsaker genetisk sykdom ved å inaktivere gener
- Alu-elementenes tilstedeværelse i genomet kan benyttes i en rekke genteknologiske metoder
- Mange mutasjoner som skyldes Alu-elementaktivitet oppdages ikke fordi metodene som benyttes, ikke avslører dem

**Tabell 1** Innskutt repetitivt DNA i det humane genom

Hovedgruppe	Antall <sup>1</sup>	Andel <sup>2</sup> (%)	Undergrupper
Korte repetitive elementer (SINE)	1,6 · 10 <sup>6</sup>	13	Alu, MIR, MIR3
Lange repetitive elementer (LINE)	0,9 · 10 <sup>6</sup>	21	LINE 1, 2, 3
Retrovirusliknende	0,5 · 10 <sup>6</sup>	8	ERV I-III, MaLR
DNA-transposoner	0,3 · 10 <sup>6</sup>	3	MER1, MER2
Uklassifiserte	0,03 · 10 <sup>6</sup>	0,15	Uklassifiserte

<sup>1</sup> Antall kopier i det (haploide) humane genom  
<sup>2</sup> Andel i prosent av det (haploide) humane genom

hadde en Alu-insersjon i ekson 14, og at deres mor og mormor var bærere av denne mutasjonen. Den innskutte Alu-sekvensen inneholdt et stoppkodon som resulterte i for tidlig terminering av translasjonen (en prosess der en polypeptidkjede dannes ved hjelp av informasjon fra mRNA) og dermed et trunkert funksjonsløst protein.

Nærmere undersøkelser av årsaken til en rekke ulike genetiske sykdommer, f.eks. hemofili B og arvelig desmoid tumor (familier adenomatøs polypose), har vist at sykdommene er forårsaket av liknende Alu-insersjoner i eksoner (tab 2, nr. 2, 3).

Insersjoner av Alu-elementer i introner nær eksoner kan også forårsake sykdom ved

å forandre spleisingen av pre-mRNA slik at et ekson utelates fra det ferdig prosesserte mRNA (exon skipping) (tab 2, nr. 4).

Deler av Alu-elementet, såkalte kryptiske spleiseseter, har stor likhet med sekvenser som regulerer spleising. Et nøytralt Alu-element i et gitt intron kan dermed over tid forandres til en aktiv regulator av spleising ved at en enkelt baseparmutasjon forandrer det kryptiske spleisesetet til en aktiv spleise-regulator som forårsaker genetisk sykdom (tab 2, nr. 5, 6).

Tabell 2 viser genetiske sykdommer forårsaket av eller mest sannsynlig forårsaket av Alu-insersjoner. Grove estimater basert på rapportering av slike mutasjoner til databaser antyder at rundt 0,1% av genetiske sykdommer skyldes Alu-insersjoner (3).

**Sykdom forårsaket av rekombinasjon**

Homolog rekombinasjon sørger for korrekt fordeling av kromosomer i meiosen og for resiprok (gjensidig) utveksling av arvemateriale mellom to homologe kromosomer. Homolog rekombinasjon starter med en baseparing av identiske sekvenser fra komplementære enkeltråder i de to homologe kromosomer. Uten en vellykket baseparing mellom de komplementære enkeltrådene avbrytes rekombinasjonen. Baseparingen sørger for at homolog rekombinasjon vanligvis initieres mellom alleliske sekvenser i de to homologe kromosomene. Rekombinasjon er derfor en meget nøyaktig prosess der det verken legges til eller trekkes fra et eneste basepar (6).

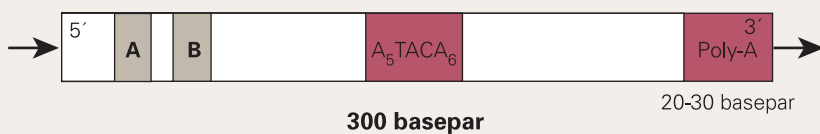
To tilfeldige Alu-elementer har en gjennomsnittlig sekvenslikhet på 85–90% (7), og det er omtrent ett Alu-element for hvert 3 Kb DNA. Det er derfor tallrike muligheter for at generell rekombinasjon kan initieres mellom to ikke-alleliske Alu-elementer siden de har nærmest identiske sekvenser. En slik ikke-allelisk homolog rekombinasjon vil imidlertid ikke være resiprok. Isteden vil den resultere i ett kromosom med en duplisering av området mellom Alu-elementene og ett kromosom med en delesjon (tap) av det samme området (fig 2).

Grove estimater basert på rapporteringer til mutasjonsdatabaser viser at rundt 0,3% av genetiske sykdommer skyldes slike Alu-rekombinasjoner (3). Dermed synes det som om denne mekanismen er en hyppigere årsak til sykdom enn Alu-insersjoner. Tabell 3 viser eksempler på genetiske sykdommer der Alu-rekombinasjon enten er den direkte årsaken til eller har bidratt til sykdommen.

Mindre duplikasjoner eller delesjoner forårsaket av rekombinasjon mellom ikke-alleliske Alu-elementer innen et gitt gen (intra-geniske mutasjoner) er den hyppigste typen Alu-rekombinasjon (tab 3, nr. 1–13), men dersom det er stor avstand mellom to Alu-elementer som rekombinerer, kan dette føre til større rearrangementer, som duplikasjon av et fragment på over 100 Kb (tab 3, nr. 17).

Alu-rekombinasjon mellom elementer på ulike kromosomer kan føre til translokasjo-

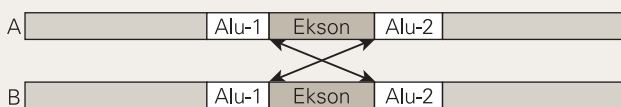
**Figur 1**



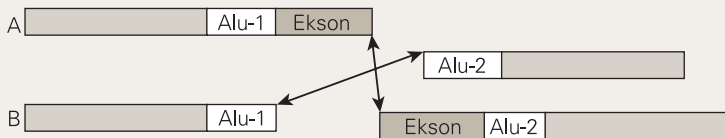
En skjematisk illustrasjon av et Alu-element. Boksen merket A<sub>5</sub>TACA<sub>6</sub> er en sentralt plassert karakteristisk AT-rik sekvens. Boks A og boks B er to promotorsekvenser for RNA-polymerase III. Poly-A er en sekvens på 20–30 basepar med adenosinmononukleotider. Pilene på hver side av Alu-elementet markerer direkte repeterte sekvenser som flankerer elementet og som er derivert fra den opprinnelige sekvensen der det ble integrert

**Figur 2**

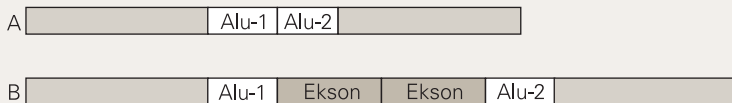
**Trinn 1**



**Trinn 2**



**Trinn 3**



En skjematisk illustrasjon av en intragenisk Alu-rekombinasjon. Trinn 1 viser to homologer (A og B) der det initieres rekombinasjon mellom to ikke-alleliske Alu-elementer (Alu-1 og Alu-2) lokalisert oppstrøms og nedstrøms for et ekson. Trinn 2: Alu-elementene består av homologe sekvenser. Initieringen avbrytes derfor ikke, men fortsetter i en fullstendig rekombinasjon der to homologer brytes og sammenføyes. Trinn 3: De to rekombinante kromosomene. A har fått en delesjon av eksonet mellom Alu-elementene, mens B har fått en duplikasjon av eksonet mellom dem

**Tabell 2** Alu-insersjoner som har forårsaket eller bidratt til ulike genetiske sykdommer

Sykdom <sup>1</sup>	Forekomst	Gen	PubMed-indeksnummer <sup>2</sup>
1. Hemofili A	De novo?	Factor VIII	11713379
2. Hemofili B	Familiær, de novo	Faktor IX	8069649, 11385709, 10679958
3. Arvelig desmoid tumor	Familiær	APC	10077730
4. Nevrofibromatose type 1	De novo	NF1	1719426
5. Ornitinaminotransferasedefekt	Ukjent	OAT	1992472
6. Alports syndrom	Familiær	COL4A3	7633417
7. Aperts syndrom	De novo	FGFR2	9973282
8. Akolinesterasemi	Familiær	Kolinesterase	1662391
9. Komplementsvikt	De novo	C1-inhibitor	2154751
10. Hyperparatyreoisme, hyperkalsemi	Familiær	CaR	7717399
11. Brankio-oto-renalt syndrom	De novo	EYA1	9361030
12. Brystkreft	De novo	BRCA2	8640237
13. Akutt porfyri	Familiær	PBGD	10408772
14. Glyserolkinasedefekt	Ukjent	GK	10737976
15. Autoimmunt lymfoproliferativt syndrom	Familiær	Fas (apo-1)	12215906

<sup>1</sup> Tabellen inneholder ulike eksempler og representerer ikke en fullstendig liste over sykdommer forårsaket av Alu-insersjon

<sup>2</sup> PubMed-indeksnummer gir direkte tilgang på referanser og sammendrag av originalartiklene i tabellen ved søk i PubMed (5)

ner som gir genetisk sykdom. Eksempler på dette er en translokasjon som har resultert i en fusjon mellom genene MOZ (histonacetyltransferase) og CBP (CREB-bindende protein) samt en translokasjon som har ført til tap av genet PLP1 (tab 3, nr. 21, 22).

I noen gener er det rapportert mange uavhengige Alu-rekombinasjoner (tab 3, nr. 1, 2). Hva som er årsaken til en høyere rate av Alu-rekombinasjon i enkelte gener er ukjent, og det er ikke funnet noen direkte sammenheng mellom høy tetthet av Alu-elementer i et gitt gen og høy rate av Alu-rekombinasjon (P. Deininger, personlig meddelelse). Et annet gen med multiple rearrangementer forårsaket av Alu-elementer er ALL-1 (akutt lymfoblastisk leukemi) (tab 3, nr. 23). Mutasjonene i ALL-1 skiller seg imidlertid fra de tidligere nevnte Alu-rekombinasjonene ved at rearrangeringen foregår i somatiske celler.

### Alu-elementer og kreft

Både Alu-insersjoner og Alu-rekombinasjoner kan bidra til utvikling av kreft ved å inaktivere tumorsuppressorgener eller «mismatch»-reparasjonsgener (feilparingsreparasjonsgener). I tumorsuppressorgenet BRCA1 (tab 3, nr. 20) er det vist at en Alu-rekombinasjon som resulterte i en delesjon av ekson 17 førte til inaktivering av genet, mens en Alu-insersjon som førte til alternativ spleising og «exon skipping» har forårsaket inaktivering av tumorsuppressorgenet BRCA2 (tab 2, nr. 12). Inaktivering av de nevnte gener (BRCA1 og BRCA2) bidrar til utvikling av brystkreft.

Inaktiverende delesjoner som følge av Alu-rekombinasjon er også funnet i «mismatch»-reparasjonsgenene hMLH1 og hMSH2 (tab 3, nr. 9, 10). Blant annet synes en inaktivering av hMLH1 å være spesielt utbredt blant finner. I en studie av Nystrom-Lahti og medarbeidere ble denne mutasjonen funnet i ca. 40% av alle tilfeller med arvelig predisposisjon for tykktarmskreft i Finland (8).

Alu-rekombinasjon kan også være en bi-

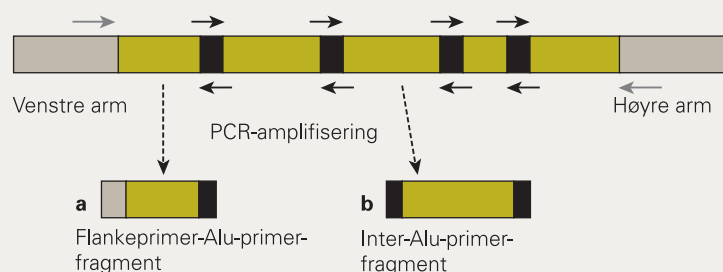
dragsyter til tap av heterozygositet (LOH), en generell økning av delesjoner som observeres i kreftceller. Mekanismen for dette er knyttet til P53. Ved inaktivering av P53 er det vist at Alu-rekombinasjonsraten øker 20 ganger (9). En slik øking av rekombinasjonsraten fører til en tilsvarende økning av antall delesjoner. Det er derfor sannsynlig at Alu-rekombinasjon bidrar sterkt til tap av heterozygositet i kreftceller.

De fleste eksemplene på sykdomsfremkallende Alu-elementer i tabell 2 og tabell 3 beskriver de novo-mutasjoner, andre er mutasjoner som representerer familiære genetiske sykdommer eller historiske mutasjoner som i dag er relativt hyppige i enkelte populasjoner (f.eks. mutasjonen i hMLH1 i finner). Man kan også tenke seg at det finnes prehistoriske gendefekter som er forårsaket av Alu-elementer for så lenge siden at de er fiksert i hele den

humane populasjon. Et fascinerende eksempel på dette synes å være tap av evnen til å syntetisere vitamin C. Genet GLO (gulonolaktoksidase) koder for et enzym som katalyserer det siste trinnet i syntesen av vitamin C. En studie av Challem & Taylor indikerer at Alu-elementaktivitet kan være årsaken til tapet av dette genet i høyere primater for rundt 45 millioner år siden (10).

### Alu-elementer som molekylære verktøy

*Tallrike og primatspesifikke elementer*  
Alu-sekvensen har en kompleksitet som er tilstrekkelig til at både prober og primere (polymerasekjedereaksjonsmetoder, PCR) binder spesifikt til Alu-elementer. Det enorme antallet Alu-elementer kombinert med at de bare er til stede i primatgenomer kan derfor utnyttes i en rekke applikasjoner der man ønsker å

**Figur 3**

PCR-amplifisering av humant DNA fra Yeast Artificial Chromosomes (YAC). Rektangelet øverst illustrerer et YAC-kromosom som består av gjær-DNA (mørkegrå flankerende bokser), humant klonet DNA (lysegrå) og Alu-elementer som er en del av det klonede humane DNA (svarte bokser). To grå piler illustrerer PCR-primere derivert fra overgangen mellom gjærsekvensen i de flankerende armene og det humane DNA (flankeprimere). De svarte pilene illustrerer PCR-primere derivert fra sekvensen til Alu-elementer (Alu-primere). Nederst en illustrasjon av produktene fra PCR-amplifiseringer med flankeprimere og Alu-primere. To typer fragmenter genereres. a) Humant DNA mellom en flankeprimer og en Alu-primer. b) Humant DNA mellom to Alu-primere. I begge tilfeller er det en spesifikk amplifisering av den humane komponenten i blandingen av gjær og humant DNA

detektere eller ekstrahere den humane komponenten i en blandingsprøve. Alu-elementenes spesielle egenskaper kan bl.a. utnyttes ved PCR-amplifisering av den klonede humane komponenten i Yeast Artificial Clones (YAC) (11). Prinsippet for denne metoden er illustrert i figur 3. Ved å benytte PCR-primere som binder spesifikt til Alu-elementer som er til stede i det klonede humane DNA kan man amplifisere den humane komponenten fra en blanding av humant DNA og gjær-DNA. Ved hjelp av liknende metoder ble de første humane onkogene isolert (12).

De primatspesifikke egenskapene til Alu-elementer kan også utnyttes i rettsgenetikk. Det biologiske prøvematerialet er ofte en blanding av humant DNA og DNA fra andre arter (bakterier, hund, katt). Ved å måle andelen Alu-elementer i prøven kan andelen humant DNA beregnes (13).

**Alu-elementer er molekylære fossiler**

Retroposisjon av Alu-elementer startet tidlig i primatenes utvikling. Et element som er blitt integrert i en bestemt posisjon, vil arves av alle etterkommere av dette individet, siden det ikke er noen mekanisme som presist fjerner et Alu-element. Det er lite sannsynlig at to Alu-elementer uavhengig av hverandre er blitt integrert i eksakt samme posisjon i to individer. En insersjon i en gitt posisjon regnes derfor som en unik hendelse som indikerer et felles opphav (identity by descent). Samtidig representerer fraværet av Alu-elementet den opprinnelige tilstanden (ancestral state) for posisjonen man undersøker (14).

Disse egenskapene er utnyttet i ulike fylogenetiske undersøkelser. En studie av Hamdi og medarbeidere (15) illustrerer hvordan Alu-elementer er benyttet for å kartlegge slektskap mellom ulike primater. Ved å undersøke for tilstedeværelse av Alu-elementer i ortologe posisjoner kunne to arter klassifiseres som nærmere beslektet enn det slektskapet de hadde til en tredje art fordi de hadde et Alu-element i en posisjon der den tredje arten manglet det. Slektskap ble med andre ord basert på at to arter hadde fått en felles karakteristisk markør, aldri på at de manglet markøren. Den samlede informasjonen fra 15 Alu-elementer støttet kun ett fylogenetisk slektstre for de åtte arter som ble undersøkt, i samsvar med at Alu-insersjoner er unike hendelser.

Alu-elementer kan benyttes på liknende måter for å kartlegge rekkefølgen av genomiske rearrangementer. Ved slike undersøkelser kan man få ytterligere informasjon ved å sammenlikne sekvensdiversitet mellom de enkelte elementene. Veksthormoner (16) og HLA-gener (17) er gode eksempler på historiske rearrangementer i det humane genom som er kartlagt ved hjelp av informasjon fra Alu-elementinsersjoner.

**Bialleliske Alu-polymorfismer**

Enkelte Alu-elementer som er blitt integrert inn i nye posisjoner de siste 30 000 år, er ikke fiksert i det humane genom, men kan enten være til stede eller ikke være til stede. Slike bialleliske Alu-polymorfismer kan benyttes til å studere populasjonshistorie og genetisk diversitet (18).

Et Alu-element på den ikke-rekombinerende delen av Y-kromosomet (Y-Alu-polymorphic element, YAP) er en biallelisk polymorfisme som er spesielt mye benyttet i kartleggingen av historisk slektskap mellom menn. YAP er høyfrekvent i asiatiske populasjoner, og siden tilstedeværelsen av dette Alu-elementet indikerer historisk slektskap, er det blitt en viktig markør for å kartlegge historiske migrasjoner i ulike folkegrupper (19, 20).

**Diskusjon**

Den tilsynelatende parasittiske amplifiseringen av Alu-elementer har frembrakt markører i det humane genom som kan benyttes for en rekke ulike formål. Hvorvidt den enorme mengden Alu-elementer i primatgenomer har en eller annen generell funksjon, for eksempel ved stressrespons, er fremdeles et åpent spørsmål (4).

Elementene kan bidra til genetisk sykdom på flere måter. De fleste eksemplene i denne artikkelen illustrerer mekanismer der det er en direkte sammenheng mellom Alu-element og sykdom. I tillegg kan sannsynligvis insersjon av slike elementer nær gener gi disposisjon for sykdom ved å påvirke ekspresjonen av disse genene.

Det er sannsynligvis en underrapportering av Alu-elementer som genererer sykdom. Dette skyldes at de mest benyttede metodene i mutasjonsundersøkelser (SSCP, DGGE, DNA-sekvensering) er designet for å oppdage baseparmutasjoner i eksoner. Tap av et helt ekson pga. en Alu-rekombinasjon vil derfor ofte ikke bli oppdaget (21, 22). Dersom man

**Tabell 3** Oversikt over Alu-rekombinasjoner som har forårsaket eller bidratt til ulike genetiske sykdommer

Sykdom <sup>1</sup>	Mekanisme	Gen	PubMed-indeksnummer <sup>2</sup>
1. Hyperkolesterolemi	Intragenisk Alu-rekombinasjon	LDLR	3155573, 3815525, 2544509
2. Angionevrotisk ødem	Intragenisk Alu-rekombinasjon	C1-inhibitor	2572212, 2276734
3. Tay-Sachs' sykdom	Intragenisk Alu-rekombinasjon	b-HEXA	2824459
4. Insulinuavhengig diabetes	Intragenisk Alu-rekombinasjon	Ins. Rec. B	1971035
5. Arvelig C3-defekt	Intragenisk Alu-rekombinasjon	C3	1350678
6. Sandhoffs sykdom	Intragenisk Alu-rekombinasjon	HEXB	2147027
7. Hypobetalipoproteinemi	Intragenisk Alu-rekombinasjon	apoB	2567736
8. Alvorlig kombinert immunsvikt (SCID)	Intragenisk Alu-rekombinasjon	ADA	3366897, 1696926
9. Arvelig tykktarmskreft (HNPCC)	Intragenisk Alu-rekombinasjon	hMSH2	12494471
10. Arvelig tykktarmskreft (HNPCC)	Intragenisk Alu-rekombinasjon	hMLH1	7584997, 8971183
11. B-cellelymfom	Intragenisk Alu-rekombinasjon	p107 (Rb)	10863094
12. Hunters syndrom	Intragenisk Alu-rekombinasjon	IDS	12579417
13. Fabrys sykdom	Intragenisk Alu-rekombinasjon	α-gal A	2160973
14. α-talassemi	Subtelomere Alu-rearrangement	α-globin	3032452, 8842736, 9462544
15. Glanzmanns trombocytopeni	Alu-inversjon/-delesjon	Integrin	8317479
16. Ehlers-Danlos syndrom	Alu-rekombinasjon. Stor duplikasjon	Lysinhydroksylase	7977351
17. Duchennes muskeldystrofi	Alu-rekombinasjon. Meget stor duplikasjon	DMD	1868831
18. Lesch-Nyhans syndrom	Alu-rekombinasjon. Stor duplikasjon	HPRT	8381385
18. Li-Fraumenis syndrom	Alu-rekombinasjon. Stor delesjon	TP53	12584563
19. XX-mann	Alu-XY-rekombinasjon	XY	2822256
20. Brystkreft	Intragenisk Alu-rekombinasjon samt somatisk	BRCA1	9041180, 9285788
21. Akutt myeloid leukemi	Translokasjon t(8;16)	MOZ/CBP	12461753
22. Pelizaeus-Merzbackers sykdom	Translokasjon t(19;X)	PLP1	12297985
23. Akutt lymfoblastisk leukemi	Somatisk alu-rearrangem.	ALL-1	8044771, 9482895, 8988051
24. Ewings sarkom	Somatisk interkromosomal alu-rek	TRE	1461655

<sup>1</sup> Tabellen inneholder ulike eksempler, og representerer ikke en fullstendig liste over sykdommer forårsaket av Alu-rekombinasjon

<sup>2</sup> PubMed-indeksnummer gir direkte tilgang på referanser og sammendrag av originalartiklene i tabellen ved søk i PubMed (5)

ønsker å finne alle mutasjoner i et gen, bør derfor metoder som proteintrunkeringstest (testet på mRNA) og kvantitativ PCR-undersøkelse vurderes, slik at også mutasjoner som er forårsaket av Alu-elementer blir oppdaget.

*Jeg takker Karen Helene Ørstavik for konstruktiv kritikk av manuskriptet.*

#### Litteratur

1. Batzer MA, Deininger PL. Alu repeats and human genomic diversity. *Nat Rev Genet* 2002; 3: 370–9.
2. Lander ES, Linton LM, Birren B et al. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 2001; 409: 860–921.
3. Deininger PL, Batzer MA. Alu repeats and human disease. *Mol Genet Metab* 1999; 67: 183–93.
4. Smit AF. Interspersed repeats and other remnants of transposable elements in mammalian genomes. *Curr Opin Genet Dev* 1999; 9: 657–63.
5. PubMed søkemotor for litteraturlisten. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi>
6. Roeder GS. Meiotic chromosomes: it takes two to tango. *Genes Dev* 1997; 11: 2600–21.
7. Deininger PL, Jolly DL, Rubin CM et al. Base sequence studies of 300 nucleotide renatured repeated human DNA clones. *J Mol Biol* 1981; 151: 17–33.
8. Nystrom-Lahti M, Kristo P, Nicolaidis NC et al. Founding mutations and Alu-mediated recombination in hereditary colon cancer. *Nat Med* 1995; 1: 1203–6.
9. Gebow D, Miselis N, Liber HL. Homologous and nonhomologous recombination resulting in deletion: effects of p53 status, microhomology, and repetitive DNA length and orientation. *Mol Cell Biol* 2000; 20: 4028–35.
10. Challem JJ, Taylor EW. Retroviruses, ascorbate, and mutations, in the evolution of *Homo sapiens*. *Free Radic Biol Med* 1998; 25: 130–2.
11. Nelson DL, Ledbetter SA, Corbo L et al. Alu polymerase chain reaction: a method for rapid isolation of human-specific sequences from complex DNA sources. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86: 6686–90.
12. Shih C, Weinberg RA. Isolation of a transforming sequence from a human bladder carcinoma cell line. *Cell* 1982; 29: 161–9.
13. Tyler MG, Kirby LT, Wood S et al. Human blood stain identification and sex determination in dried blood stains using recombinant DNA techniques. *Forensic Sci Int* 1986; 31: 267–72.
14. Shedlock AM, Okada N. SINE insertions: powerful tools for molecular systematics. *Bioessays* 2000; 22: 148–60.
15. Hamdi H, Nishio H, Zielinski R et al. Origin and phylogenetic distribution of Alu DNA repeats: irreversible events in the evolution of primates. *J Mol Biol* 1999; 289: 861–71.
16. Toda Y, Tomita M. Alu elements as an aid in deciphering genome rearrangements. *Gene* 1997; 205: 173–6.
17. Del Pozzo G, Guardiola J. A SINE insertion provides information on the divergence of the HLA-DQA1 and HLA-DQA2 genes. *Immunogenetics* 1990; 31: 229–32.
18. Romualdi C, Balding D, Nasidze IS et al. Patterns of human diversity, within and among continents, inferred from biallelic DNA polymorphisms. *Genome Res* 2002; 12: 602–12.
19. The Y-chromosome consortium. A nomenclature system for the tree of human Y-chromosomal binary haplogroups. *Genome Res* 2002; 12: 339–48.
20. Hammer MF. A recent insertion of an alu element on the Y chromosome is a useful marker for human population studies. *Mol Biol Evol* 1994; 11: 749–61.
21. Wang Y, Friedl W, Sengteller M et al. A modified multiplex PCR assay for detection of large deletions in MSH2 and MLH1. *Hum Mutat* 2002; 19: 279–86.
22. Wang Y, Friedl W, Lamberti C et al. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer: frequent occurrence of large genomic deletions in MSH2 and MLH1 genes. *Int J Cancer* 2003; 103: 636–41.