

转座子沉默与 DNA 甲基化

鲁亚萍, 周明兵

(浙江农林大学 省部共建亚热带森林培育国家重点实验室, 浙江 杭州 311300)

摘要: 转座子 (transposable elements, TEs) 在生物体基因组可以通过转座或逆转座移动, 它拷贝数的大规模增加是基因组不稳定的重要因素, 因此, 维持 TEs 沉默是宿主进化的方向。DNA 甲基化被认为是沉默 TEs 的可遗传表观遗传修饰方式, 同时也在维持基因组稳定、基因印迹、调节基因表达中发挥作用。本研究综述了 TEs 对生物基因组进化和基因表达的影响, 重点总结了以 DNA 甲基化为主的转座子沉默机制的最新研究进展, 归纳了环境因素通过 DNA 去甲基化调控转座子跳跃的机理。图 4 参 82

关键词: 植物学; 转座子; 转座子沉默; DNA 甲基化; 胁迫

中图分类号: S718.3 **文献标志码:** A **文章编号:** 2095-0756(2021)03-0634-10

On transposon silencing and DNA methylation

LU Yaping, ZHOU Mingbing

(State Key Laboratory of Subtropical Silviculture, Zhejiang A&F University, Hangzhou 311300, Zhejiang, China)

Abstract: Transposable elements (TEs) can be moved by means of transposition or reverse transposition in the genome of an organism, whose copy number in large numbers is an important factor for genome instability. Therefore, it is the direction of host evolution to maintain TEs silence. DNA methylation, generally considered to be a heritable epigenetic modification method for silencing TEs, plays a role in the maintainance of genome stability, genetic imprinting and the regulation of gene expression. This study is aimed at an overview of the impact of TEs on the evolution of biological genome and gene expression, a summary of the latest research progress of transposon silencing mechanism dominated by DNA methylation, and an investigation of the mechanism of environmental factors that regulate transposon jumping via DNA demethylation. [Ch, 4 fig. 82 ref.]

Key words: botany; transposon; transposon silence; DNA methylation; stress

转座子 (transposable elements, TEs) 被定义为能够在生物体基因组中移动的 DNA 序列, 能在同一染色体的不同位点或者不同染色体之间转移^[1]。由于起源和进化路径的差异, TEs 包含不同的家族。FINNEGAN^[2] 首次根据 TEs 的转座中间体和转座机制将转座子分为 I 类 RNA 转座子 (retrotransposons) 和 II 类 DNA 转座子 (DNA transposons)。I 类通过 RNA 介导的复制-粘贴过程迅速增殖, RNA 转座子进一步分为: 长末端重复序列反转录转座子 (long terminal repeat, LTR, 也称为内源性逆转录病毒)、非 LTR 反转录转座子 (non-LTR)、PLEs (penelope-like elements)、DIRS (dictyostelium intermediate repeat sequence)^[3]。II 类使用剪切-粘贴机制增加拷贝数^[4-5], 包括末端反向重复序列 (terminal inverted repeat, TIR)、微型反向重复序列转座子 (miniature inverted repeat transposable elements, MITEs) 和 Helitrons^[2]。自

收稿日期: 2020-05-22; 修回日期: 2021-01-11

基金项目: 浙江自然科学基金重点资助项目 (LZ19C160001); 国家自然科学基金资助项目 (31870656, 31470615)

作者简介: 鲁亚萍 (ORCID: 0000-0002-3657-0094), 从事竹类植物基因组进化研究。E-mail: 2584467856@qq.com。

通信作者: 周明兵 (ORCID: 0000-0001-5674-4410), 教授, 博士, 从事竹类植物基因组进化研究。

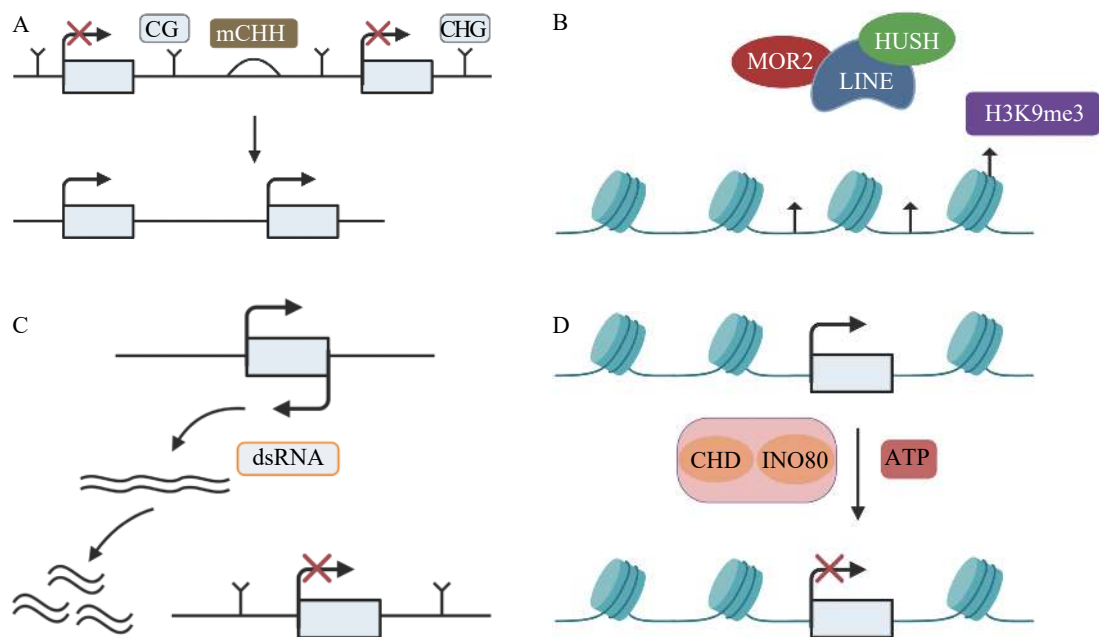
E-mail: zhoumingbing@zafu.edu.cn

然选择和遗传漂变导致 TEs 在不同物种中类别的比例和含量都不相同, 在同一物种的个体之间也存在差异^[6]。研究表明: 人类基因组大约一半为 TEs^[7], 其中 RNA 反转座子约 42%^[8], LTR 反转座子约 8%^[9]; 在小鼠 *Mus musculus* 和人类的基因组中, 长散在核元件 (long interspersed nuclear elements-1, LINE-1) 大约 20%^[10]; 小麦 *Triticum aestivum* 和小麦白粉病真菌 *Blumeria graminis* 基因组中, 90% 的序列是 TEs^[11]; 水稻 *Oryza sativa* 转座子的 20%~40% 中, II 类 DNA 转座子含量甚至高于 I 类 RNA 转座子 4 倍以上^[12], 其中 LTR 约 14%, 而 non-LTR 反转座子却只有 1%^[13]。在玉米 *Zea mays* 基因组中, TEs 含量高达 85%, 其中 LTR 反转座子和其他 TEs 家族含量分别为 70% 和 15%^[14-15]。通常, TEs 对宿主有很多积极的影响。例如, TEs 的插入控制着包括牵牛花 *Ipomoea purpurea* 在内的所有花色变化^[16], 贡献了可供选择的性状。反转录转座子的正常转座不仅可以产生果肉呈红色的血橙 *Citrus sinensis*^[17], 还控制着葡萄 *Vitis vinifera*^[18] 和番茄 *Solanum lycopersicum*^[19] 等果实的颜色和形状, 也参与着番茄茎尖分生组织的形成^[20], 还影响着哺乳动物骨骼的发育^[21]。并且, 可以利用 TEs 的激活诱导疾病的发生, 从而明确疾病的机理, 寻找出治疗的药物与方法。然而, 由于 TEs 的负面影响而被称为“垃圾 DNA”。例如, LINE-1 是人类基因组中唯一的自主转座元件, 它的表达成为许多恶性肿瘤的标志^[22], 并且导致包括精神分裂症在内的众多精神疾病^[23], 人类的 120 多种遗传疾病都是由于 LINE-1 的插入而引起的^[24], 其拷贝数的增加会导致腺瘤性息肉病基因 (APC) 肿瘤抑制基因突变从而引发人类直肠癌 (colorectal cancer, CRC)^[25]。ZmNAC111 基因是维持玉米幼苗耐旱性的关键基因, MITE 转座子的插入会下调 ZmNAC111 的表达, 从而引起玉米幼苗的干旱敏感性增强^[26]。在小鼠生殖系中, TEs 增加拷贝数会导致其不育^[27], 并有调控具有双向命运细胞的潜能^[28]。TEs 插入基因组中不仅破坏基因的功能, 而且对邻近基因的表达有极性影响^[29], 对着丝粒稳定性同样具有重要的作用。由此可见, TEs 转座破坏了宿主基因组的稳定, 也搅动了宿主的基因表达调控网络, 因此, TEs 活性通常受到宿主多种表观遗传修饰机制的调控, 例如, DNA 甲基化、抑制性组蛋白修饰、小 RNA 途径和染色质途径。DNA 甲基化是高等真核生物中广泛存在的保持 TEs 沉默的表观遗传修饰方式, 包括从头甲基化、维持甲基化和脱甲基 3 个水平^[30]。哺乳动物基因组中主要为 CG 二核苷酸序列环境的胞嘧啶甲基化, 由 DNA 甲基转移酶 1 (DNA methyltransferase 1, DNMT1) 和 DNA 甲基转移酶 3 (DNA methyltransferase 3, DNMT3) 维持, 植物中还具有 CHG 和 CHH (H 表示 A、T 或 C) 胞嘧啶环境的甲基化^[31], 则是由与 DNMT3 相似的域重排甲基转移酶 1 (domains rearranged methyltransferase 1, DRM1) 和域重排甲基转移酶 2 (domains rearranged methyltransferase 2, DRM2) 催化^[32]。本研究论述了 TEs 沉默与 DNA 甲基化的关系, 重点总结了以 DNA 甲基化为主的转座子沉默机制最新研究进展, 归纳了环境因素通过 DNA 去甲基化调控转座子跳跃的机理。

1 TEs 沉默途径

TEs 沉默分为检测、扩增和抑制 3 个部分^[33], 保持 TEs 沉默通常受 DNA 甲基化、抑制性组蛋白修饰、小 RNA 途径以及染色质途径的调控。(1) 例如, 在玉米基因组中, mCHH 甲基化岛常常插入活跃基因与沉默转座子之间, 去甲基化会导致沉默的转座子表达上调, RNA 指导的 DNA 甲基化 (RNA-directed DNA methylation, RdDM) 能够维持转座子的沉默^[34], mCHH 甲基化岛缺失会导致 CG、CHG 的丢失, 同时上调 TEs 活性 (图 1A)。DNMT1 在 hNPCs (human neural progenitor cells) 维持 DNA 甲基化, 通过 CRISPR-Cas9 技术去除 DNMT1 后, 导致 CPG 甲基化水平降低, 激活 LINE-1, 进一步影响与精神疾病有关的基因^[35]。(2) 抑制性组蛋白修饰是另一个沉默 TEs 的途径。通常认为组蛋白 H3 的赖氨酸 9 和 27 的三甲基化 H3K9me3 (histone H3 Lys9 trimethylation)、H3K27me3 (histone H3 Lys27 trimethylation) 能够沉默 TEs。MORC2 蛋白和 HUSH (human silencing hub) 与在进化上较年轻的全长 LINE-1 结合, 诱导组蛋白 H3K9me3 富集, 从而沉默 TEs (图 1B)^[36]。水稻的 H3K4 特异性脱甲基酶蛋白 JM1703 介导 H3K4 脱甲基, 当 JM1703 活性受到影响时, 增加 H3K4me3 积累, 2 个 LINE 元素被激活转座^[37]。(3) 小 RNA 途径同样是沉默 TEs 的有效途径。AT (alternative transposition) 产生的 CIs (composite insertions) 的反向复制被转录生成 dsRNA (double-stranded RNA), 等位基因 P1-WW-ID1 和 P1-WW-ID4 上富集 21、22、24 nt (nucleotide) siRNA, 然后 siRNA 介导玉米 Ac/Ds 转座子沉默 (图 1C)。这是首次提出 TEs 自主介导的沉默^[38]。RNA 与 Piwi (P-element-induced wimpy testis) 蛋白相互作用结合形成 piRNAs, Hsp70 伴侣蛋白是

piRNAs 生物合成的主要参与者, 在果蝇 *Drosophila* 生物体中, Hsp70 伴侣蛋白遭受热胁迫导致 piRNAs 的合成被破坏, 因此在转录后水平增加了 TEs 的表达^[39]。(4) 染色质途径对 TEs 的沉默同样也很重要。染色质重塑复合物 (chromatin remodelers) 包括 CHD、SWI/SNF、INO80、SWR1 等, 它能利用 ATP 水解的能量移动或者重组核小体, 从而沉默 TEs(图 1D)^[40-41]。SWI/SNF 家族中 SWI3B 协同 HDA6 (histone deacetylase 6) 增加 H3K9me2 水平, 沉默 TEs, 同时, MET1 和 SUVH4/5/6 也参与增加 H3K9me2 以及 DNA 甲基化维持 TEs 沉默^[42]。



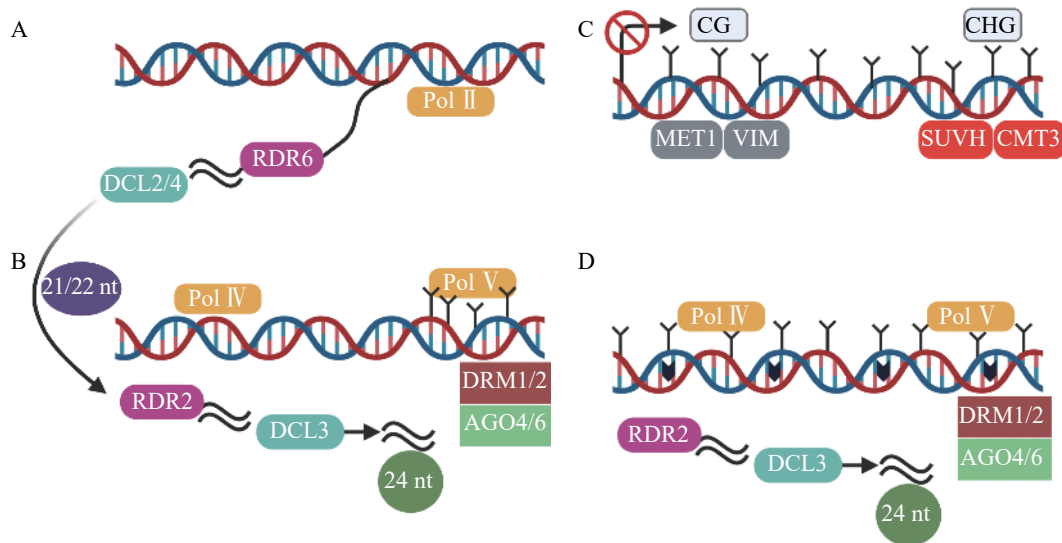
A. 玉米基因组 mCHH 甲基化岛丧失同时导致 CG、CHG 甲基化丧失, TEs 增加拷贝数^[34]; B. HUSH 复合物由 MPP8(MPHOSPH8)、TASOR、PPHLN(PERIPHILIN) 组成, MPP8 和 TASOR 亚基以及 MORC2 蛋白与 LINE-1 结合, 组蛋白甲基化沉默 TEs^[36]; C. TEs 介导产生 dsRNA, 然后 siRNA 介导的甲基化沉默 TEs^[38]; D. 染色质重塑复合物依赖 ATP 介导核小体发生改变, 从而导致 TEs 沉默^[41]

图 1 TEs 沉默的途径
Figure 1 Mechanisms of TEs silence

2 DNA 甲基化使 TEs 沉默

DNA 甲基化在 TEs 沉默中的作用已被很多研究证实。毛竹 *Phyllostachys edulis* 的 DNA 甲基化水平经过甲基化抑制剂 5-氮杂胞苷和 γ 射线的处理后显著降低, 具有转座活性的 MITEs 家族转座子 PhTst-3-79 的转座频率相比野生型对照显著增加, 并且 DNA 甲基化随甲基化抑制剂浓度和 γ 射线辐照剂量增加而下降, TEs 的转座频率也随之增加^[43]。ZHOU 等^[44] 鉴定的毛竹基因组全长 LTR 反转录转座子 PHRE2(*Phyllostachys edulis* retrotransposon 2) 经过脱落酸 (ABA)、水杨酸 (SA)、 γ 射线处理后, 甲基化水平显著降低, 而拷贝数显著增加。

转录后基因沉默 (post-transcriptional gene silencing, PTGS) 以 RDR6 合成的双链 RNA 为起始, 然后在由 DCL2/4(dicer-like 2/4) 介导产生 21~22 nt (nucleotide) sRNA(图 2A), 招募 DRM1/2 产生 5-甲基胞嘧啶 (5mC)^[45]。其中, 21 nt sRNA 在转录后水平和 24 nt sRNA 在转录水平指导 TEs 沉默^[46]。RdDM 是开花植物维持 TEs 沉默的主要机制^[47]。RdDM 是由 RNA 聚合酶 IV (RNA polymerase IV, Pol IV) 介导 RNA 转录起始, 依赖 RNA 的 RNA 聚合酶 2 (RDR2) 合成双链 RNA, 然后双链 RNA 在 RDR2 和 DCL3(dicer-like 3) 作用下, 降解为 24 nt sRNA, AGO4/6 (ARGONAUTE 4/6) 蛋白与 24 nt sRNA 结合, 最终由 DRM1/2 介导 DNA 甲基化 (图 2B)^[31, 48-49]。最新的关于植物 non-CG 甲基化的研究中, 在转座子失活的 3 个阶段基础上, 提出了第 4 个阶段^[45]。在番茄基因组中, 第 1 阶段为转录后基因沉默, LTR 反转座子在 Pol II(RNA polymerase II) 等参与下, 生成 21~22 nt sRNA(small RNA)(图 2A)。第 2 阶段是 RdDM 的短暂参与, LTR 拷贝数增加, RdDM 导向 LTR 甲基化 (图 2B)。第 3 阶段不包含 RdDM 途径, 而是由 MET1 和



A. DCL2/4 切割 RDR6 合成的双链 RNA 产生 21~22 nt sRNA; B. RdDM 维持的 LTR 反转座子甲基化; C. MET1、VIM 维持的 CG 甲基化与 CMT3、SUVH 维持的 CHG 甲基化; D. RdDM 再次增加 LTR 反转座子甲基化水平^[45]

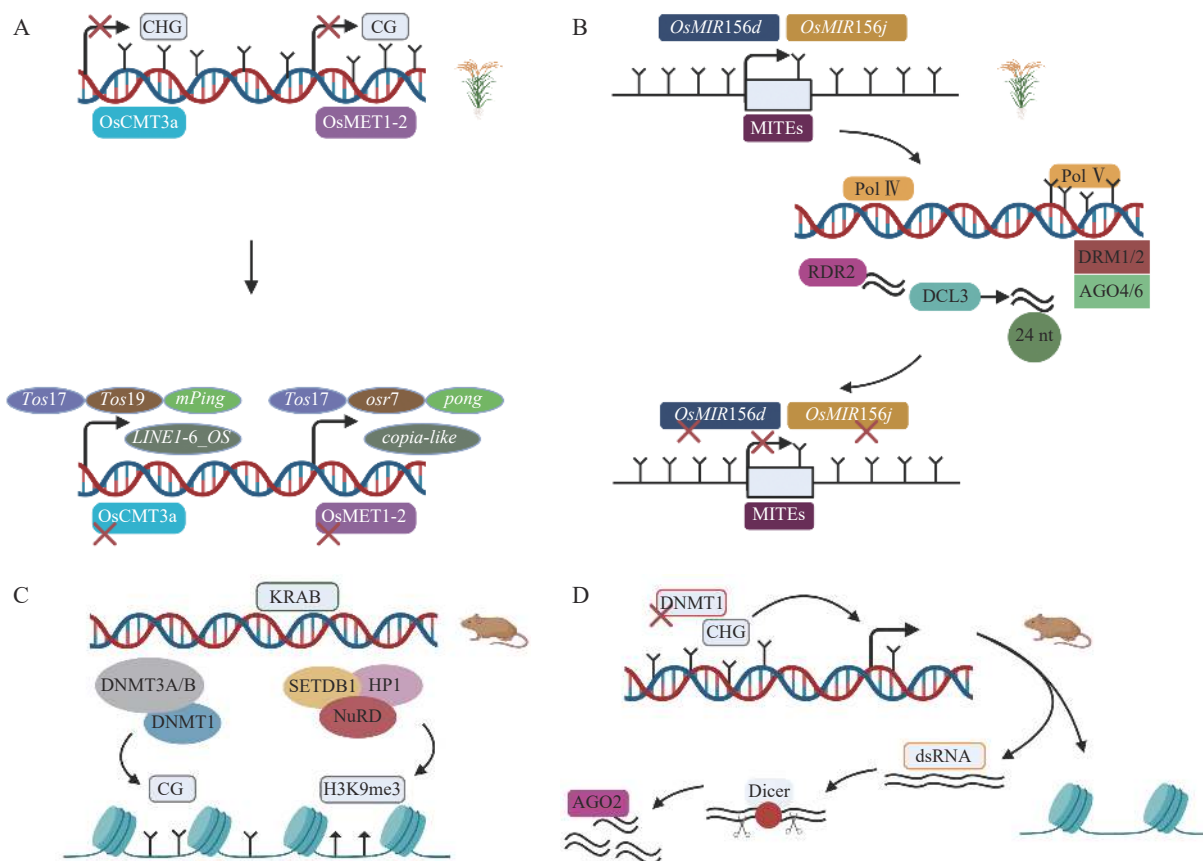
图 2 番茄中 TEs 沉默的 4 个阶段^[45]

Figure 2 Four stages of TEs silence in tomato^[45]

CMT3 维持沉默 (图 2C)^[50]。第 4 阶段中, 沉默的 LTR 反转座子失去转座能力, 不再受 MET1 和 CMT3 的靶向, 再次开始转录, RdDM 第 2 次增加 LTR 反转座子甲基化水平 (图 2D)。

甲基化酶对 DNA 甲基化的维持是非常重要的, 间接调控 TEs 的活性。在水稻基因组中, 染色体甲基化酶 OsCMT3a 维持 CHG 甲基化维持 TEs 沉默, 转座子 Tos17 处理的 OsCMT3a 突变体甲基化水平降低, 繁殖阶段时, 8 个 TEs 家族发生转座, 其中包括 1 个 LINE, 1 个 MITE 等^[51]。关于水稻基因组甲基化水平下调而沉默 TEs 的研究中, 在 DNA 甲基转移酶 OsMET1-2 纯合突变体中发现, CG 甲基化损失激活包括低拷贝 LTR 反转座子 copia-like 在内的 TEs^[52](图 3A)。在拟南芥 *Arabidopsis thaliana* 中, 关于 RdDM 通路的研究已有很多, 但很少有明显 RdDM 通路介导的发育表型变化。RdDM 途径影响水稻 TEs 表达从而导致水稻表型发生变化。OsMIR156d 和 OsMIR156j 是水稻中促进分蘖的基因, 其启动子区域的 MITEs 被 RdDM 介导甲基化, 抑制 OsMIR156d 和 OsMIR156j 基因的表达, 从而调控水稻的分蘖^[49](图 3B)。这在表观遗传水平上对调控农艺性状的表达具有重要意义。另一个沉默 TEs 的关键通路涉及 KRAB-ZFPs(krüppel-associated box-zinc-finger proteins)。在小鼠胚胎发生早期, KRAB-ZFPs 特异识别 TEs, KAP1(KRAB-associated protein 1)作为辅助因子, 在组蛋白甲基转移酶 SETDB1(SET domain bifurcated 1)、HP1(heterochromatin protein 1)以及组蛋白去乙酰化酶复合物 NuRD(nucleosome remodeling deacetylase)等作用下形成压制性染色质结构, 维持 H3K9me3, 抑制内源性逆转录病毒 (endogenous retrovirus, ERVs), 胚胎干细胞 (embryonic stem cells, ESCs)KAP1 缺失将导致 ERVs 的上调, 并且, DNMT1、DNMT3A/B 也参与沉默 ERVs, 但是敲除 DNMT1、DNMT3a/b 后, KRAB-ZFPs 仍然维持绝大多数 ERVs 的沉默^[53-55](图 3C)。小 RNA 途径可以作为 TEs 激活后的快速防御, 而抑制性组蛋白修饰作为接下来的缓慢防御。小鼠 ESCs 中, DNMT1 缺失导致 CPG 甲基化水平从 85% 降到 20%, DNA 去甲基化诱导 TEs 激活, 这是因为低甲基化时的反义 TEs 转录, 核酸内切酶 Dicer 切割 dsRNA, 接下来 AGO2(ARGONAUTE2)与小 RNA 结合, 基于 endosRNA(endogenous short interfering RNAs)的抑制机制沉默甲基化丧失激活的 TEs^[56](图 3D)。

无论 I 类或 II 类 TEs 的活性, 都与 DNA 甲基化水平密切相关。En/Spm DNA 家族转座子也称 CACTA 转座子^[57]。在红肉萝卜 *Raphanus sativus* 中, CACTA 转座子高度甲基化导致其拷贝数下降, 同时甲基化扩散至花青素合成基因 RsMYB1 启动子区域, 导致基因 RsMYB1 表达下调, 影响花青素的积累^[58]。有研究通过分析癌症数据库, 发现 400 多个 TEs 表达上调, 其中包括 HERVs (human endogenous retroviral)、LINE、SINE 等, 接近 2/3 的 TEs 表达上调似乎是由于邻近区域 DNA 甲基化的损失导致的^[59]。



A. 水稻 *OsCMT3a* 发生突变, DNA 甲基化的丧失导致 *Tos17*、*Tos19*、*mPing*、*Dasheng*、*Osr4*、*Osr13*、*DaiZ*、*LINE1-6_OS* 上调; *OsMET1-2* 突变, DNA 甲基化的丧失导致 *Tos17*、*Osr7*、*Ping/Pong*、*mPing* 上调^[51-52]。B. RdDM 途径沉默转座子 *MITEs*、*OsMIR156d* 和 *OsMIR156j* 基因失去活性, 调控水稻表型变化^[49]。C. KRAB-ZFPs 通路涉及 *SETDB1*、*HP1* 元件, 形成压制性染色质结构沉默 *TEs*, *TEs* 也能被 *DNMT1*、*DNMT3A/B* 维持的 CG 甲基化沉默, 丧失 CG 甲基化后只有少部分 *TEs* 上调^[53]。D. 去甲基化上调 *TEs*, 核酸内切酶 *Dicer* 切割 dsRNA 产生的小 RNA 与 *AGO2* 蛋白结合沉默 *TEs*^[56]

图3 DNA 甲基化与转座子作用机制

Figure 3 DNA methylation and transposon mechanism

敲除番茄基因组中对 CHG 甲基化起关键作用的 *KYP* 和 *CMT3* 基因后, LTR 反转座子富集在上调基因的启动子区域^[45]。DNA 糖基化酶介导的主动去甲基化同样可以激活水稻反转座子^[60]。反转录转座子 *MRL* (multiretrotransposon-like) 插入大麦 *Hordeum vulgare* 基因组启动子区域, 可以极大增强 *HvAACT1* 基因的表达, 从而增强大麦抵抗铝毒害的能力。但是 *MRL* 的插入通常伴随着高甲基化, 因此只有 *MRL* 转座子去甲基化才能增强大麦耐铝性^[61]。水稻中, LTR 反转座子的插入导致有害的异位重组, 高度甲基化抑制 LTR 反转座子的活性, 从而抑制这种有害作用^[62]。在小鼠中, 胞嘧啶甲基化在缺乏 *DNMT1* 的胚胎中下调, 导致内源性逆转录病毒 *ERVs*(endogenous retrovirus) 上调, 这是首次证明 DNA 甲基化在小鼠中沉默 *TEs* 的研究^[63]。丝状真菌 *Neurospora crassa* 中的 I 类 *TEs* 在胞嘧啶甲基化信号诱导下发生甲基化, 下调了 *TEs* 的表达^[64]。在斑马鱼 *Danio rerio* 基因组中, DNA 低甲基化上调 RNA 转座子表达^[65]。

3 *TEs* 抵抗 DNA 甲基化的抑制

DNA 甲基化是当 *TEs* 对宿主产生有害影响时的防御机制, 但在拟南芥中, 进化出转座子 *Hi* (*Hiun*) 编码的抗沉默蛋白 *VANC*, 上调被 DNA 甲基化沉默的 *TEs* 表达。这种抗沉默蛋白 *VANC* 不仅可以诱导低甲基化, 增加 *TEs* 的拷贝数, 而且能够把对宿主的不利影响降到最小^[66-67](图 4A)。与抗沉默蛋白 *VANC* 一样诱导低甲基化的还有玉米转座子编码蛋白 *TnpA*, *TnpA* 介导玉米转座子 *Spm* DNA 脱甲基化, 这是由 *TnpA* 结合到 *Spm* 上, 在脱甲基底物和脱甲基酶的参与下进行的 DNA 去甲基化^[68](图 4B)。

在拟南芥中, Harbinger 转座子编码的 2 个蛋白 HDP1(Harbinger-derived protein 1) 和 HDP2(Harbinger-derived protein 2) 的正常表达可以维持低甲基化和内源 TEs 的沉默, HDP1、HDP2、IDM1(increased DNA methylation 1)、IDM2 等作为 IDM(increased DNA methylation) 组蛋白乙酰转移酶复合物的组成成分, 任一结合因子的突变都会升高甲基化水平和影响 TEs 的表达。HDP1、HDP2 突变后下调了 AT1TE46455、AT1TE36115 和 AT1TE35325 的表达^[69-70](图 4C)。

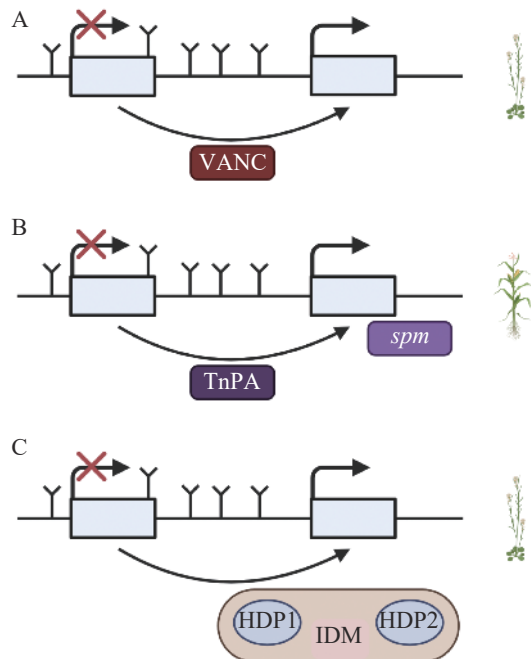
4 生物或非生物胁迫通过调控 DNA 甲基化激活 TEs

生物或非生物胁迫会导致 DNA 甲基化发生改变, 例如, 强烈的锌缺乏会导致拟南芥全基因组的 DNA 甲基化水平发生变化^[71]。在 CG 对称环境中, 缺磷对甲基化水平影响较小, 但缺氮会导致玉米根甲基化水平降低^[72]。水稻在遭受盐胁迫时, 盐敏感的 IR29 缺乏改变 DNA 甲基化水平的能力, 而耐盐水稻能降低甲基化水平^[73]。双生病毒干扰植物 DNA 甲基转移酶 MET1 和 CMT3, 导致 DNA 去甲基化^[74]。连作胁迫导致大豆 *Glycine max* 基因组 DNA 去甲基化酶 ROS1 和 DML 增加表达, 从而降低基因组 DNA 甲基化水平^[75]。

环境胁迫会降低 DNA 甲基化水平, 可能诱导 TEs 激活。用鞭毛蛋白衍生肽 flg22(flagellin peptide 22) 处理拟南芥叶片, 会触发 DNA 去甲基化, 导致某些 TEs 转录增加^[76]。在棉花 *Gossypium hirsutum* 基因组中, 高温胁迫导致 DNA 甲基化水平降低, 甲基化程度较高的 TEs 被激活增加拷贝数^[77]。在拟南芥的精子伴细胞 (vegetative cell, VC) 中, H1 组蛋白缺失会使转录起始位点发生去甲基化, 从而激活 TEs^[78]。用去甲基化剂 5-azaC 处理水稻种子后, 激活 Dart1-24 DNA 转座子, 同时验证了转座子拷贝数增加是 5'区域的核苷酸去甲基化导致的^[79]。在磷酸盐缺乏的环境中, 水稻基因组 DNA 甲基化水平优先在 TEs 中瞬时变化, 在抑制 TEs 方面发挥潜在的作用。磷酸盐不足的压力环境诱导高甲基化, 从而沉默 TEs^[80]。

5 结语

通常, TEs 对宿主不利影响是由于 TEs 的插入破坏启动子区域或基因区域, 导致基因组重排, 以及引起的缺失、重复、倒位等基因组结构变异^[81-82]。调控 TEs 表达对维持基因组稳定性具有重要意义, DNA 修饰是物种进化过程中普遍采用的调控 TEs 表达的方式。现阶段, 基因组学和表观基因组学的快速发展推动了 DNA 修饰的研究, 其中, DNA 甲基化是最主要的调控机制之一。然而, DNA 修饰的这种作用具有不稳定性, 包括在亲缘关系很近的物种中也存在变异^[31]。并且, DNA 甲基化水平变化涉及特定酶的参与, 影响甲基化酶发挥作用的因素也在间接影响 TEs 表达。因此, 与 DNA 甲基化相关的酶和基因的作用被进一步发现, 可以明确 DNA 甲基化调控 TEs 表达的机制。生物或非生物胁迫导致的甲基化水平降低以及主动去甲基化上调 TEs, TEs 抵抗由 DNA 甲基化介导的沉默, 编码了例如 VANC、TnpA 等抗沉默蛋白, 促进 DNA 脱甲基从而增加 TEs 拷贝数^[67-68]。宿主在遗传进化过程中更好适应环境的前提就是基因组的稳定, TEs 的表达则是破坏基因组稳定的重要因素, 环境因子诱导 DNA 甲基化水平发生变化, 进一步影响 TEs 的表达。DNA 甲基化和 TEs 响应环境因子的互作机制, 以及最终调控宿



A. 拟南芥抗沉默蛋白 VANC 导致 DNA 脱甲基, 激活转座子^[66]; B. 与图 4A 中 VANC 起相同作用的玉米 TnpA 蛋白介导 DNA 脱甲基激活转座子 *Spm*^[68]; C. HDP1、HDP2、IDM1、IDM2、IDM3 和 MBD7 为 IDM 组蛋白乙酰转移酶复合物的组成成分, HDP1、HDP2 促进 DNA 甲基化水平降低, 激活转座子^[69]

图 4 转座子抵抗 DNA 甲基化介导的沉默
Figure 4 Transposons resist DNA methylation-mediated silencing

主基因表达的机制是未来研究的方向。

6 参考文献

- [1] MITA P, BOEKE J D. How retrotransposons shape genome regulation [J]. *Curr Opin Genet Dev*, 2016, **37**: 90 – 100.
- [2] FINNEGAN D J. Eukaryotic transposable elements and genome evolution [J]. *Trends Genet*, 1989, **5**(4): 103 – 107.
- [3] WICKER T, SABOT F, HUA-VAN A, *et al.* A unified classification system for eukaryotic transposable elements [J]. *Nat Rev Genet*, 2007, **8**(12): 973 – 982.
- [4] SCHULMAN A H. Retrotransposon replication in plants [J]. *Curr Opin Virol*, 2013, **3**(6): 604 – 614.
- [5] OROZCO-ARIAS S, ISAZA G, GUYOT R. Retrotransposons in plant genomes: structure, identification, and classification through bioinformatics and machine learning [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, **20**(15): 3837. doi: 10.3390/ijms20153837.
- [6] GONZALEZ J, PETROV D A. Evolution of genome content: population dynamics of transposable elements in flies and humans[C]//ANISIMOVA M. *Evolutionary Genomics. Methods in Molecular Biology (Methods and Protocols)*, vol 855. Totowa: Humana Press, 2012: 361 – 383.
- [7] de KONING A P J, GU Wanjun, CASTOE T A, *et al.* Repetitive elements may comprise over two-thirds of the human genome[J]. *PLoS Genet*, 2011, **7**(12): e1002384. doi: 10.1371/journal.pgen.1002384.
- [8] SAVAGE A L, SCHUMANN G G, BREEN G, *et al.* Retrotransposons in the development and progression of amyotrophic lateral sclerosis [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2019, **90**(3): 284 – 293.
- [9] LANDER E S, LINTON L M, BIRREN B, *et al.* Initial sequencing and analysis of the human genome [J]. *Nature*, 2001, **409**(6822): 860 – 921.
- [10] YANG Fang, WANG P J. Multiple LINEs of retrotransposon silencing mechanisms in the mammalian germline [J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2016, **59**: 118 – 125.
- [11] CHOLET F, WICKER T, RUSTENHOLZ C, *et al.* Megabase level sequencing reveals contrasted organization and evolution patterns of the wheat gene and transposable element spaces [J]. *Plant Cell*, 2010, **22**(6): 1686 – 1701.
- [12] SONG Xianwei, CAO Xiaofeng. Transposon-mediated epigenetic regulation contributes to phenotypic diversity and environmental adaptation in rice [J]. *Curr Opin Plant Biol*, 2017, **36**: 111 – 118.
- [13] SASAKI T. The map-based sequence of the rice genome [J]. *Nature*, 2005, **436**(7052): 793 – 800.
- [14] JIAO Jinping, PELUSO P, SHI Jinghua, *et al.* Improved maize reference genome with single-molecule technologies [J]. *Nature*, 2017, **546**(7659): 524 – 527.
- [15] SCHNABLE P S, WARE D, FULTON R S, *et al.* The B73 maize genome: complexity, diversity, and dynamics [J]. *Science*, 2009, **326**(5956): 1112 – 1115.
- [16] ENNOS R A, CLEGG M T. Flower color variation in the morning glory, *Ipomoea purpurea* [J]. *J Hered*, 1983, **74**(4): 247 – 250.
- [17] BUTELLI E, LICCIARDELLO C, ZHANG Yang, *et al.* Retrotransposons control fruit-specific, cold-dependent accumulation of anthocyanins in blood oranges [J]. *Plant Cell*, 2012, **24**(3): 1242 – 1255.
- [18] LISCH D. How important are transposons for plant evolution? [J]. *Nat Rev Genet*, 2013, **14**(1): 49 – 61.
- [19] BENOIT M, DROST H G, CATONI M, *et al.* Environmental and epigenetic regulation of *Rider* retrotransposons in tomato [J]. *PLoS Genet*, 2019, **15**(9): e1008370. doi: 10.1371/journal.pgen.1008370.
- [20] SANCHEZ D H, GAUBERT H, YANG Weibing. Evidence of developmental escape from transcriptional gene silencing in MESSI retrotransposons [J]. *New Phytol*, 2019, **223**(2): 950 – 964.
- [21] KUBOTA S, ISHIKAWA T, KAWATA K, *et al.* Retrotransposons manipulating mammalian skeletal development in chondrocytes [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, **21**(5): 1564. doi: 10.3390/ijms21051564.
- [22] BUNDO M, TOYOSHIMA M, OKADA Y, *et al.* Increased l1 retrotransposition in the neuronal genome in schizophrenia [J]. *Neuron*, 2014, **81**(2): 306 – 313.
- [23] 陈文充, 贾宁, 董昂, 等. 山核桃甲基化敏感扩增多态体系的建立与甲基化初步分析 [J]. *浙江农林大学学报*, 2019, **36**(3): 468 – 478.
- CHEN Wenchong, JIA Ning, DONG Ang, *et al.* A protocol for methylation-sensitive amplified polymorphism markers and its application to a methylation analysis in *Carya cathayensis* [J]. *J Zhejiang A&F Univ*, 2019, **36**(3): 468 – 478.

- [24] HANCKS D C, KAZAZIAN H H. Roles for retrotransposon insertions in human disease[J]. *Mob DNA*, 2016, 7: 9. doi: 10.1186/s13100-016-0065-9.
- [25] SCOTT E C, GARDNER E J, MASOOD A, *et al.* A hot L1 retrotransposon evades somatic repression and initiates human colorectal cancer [J]. *Genome Res*, 2016, 26(6): 745 – 755.
- [26] MAO Hude, WANG Hongwei, LIU Shengxue, *et al.* A transposable element in a NAC gene is associated with drought tolerance in maize seedlings [J]. *Nat Commun*, 2015, 6(1): 1 – 13.
- [27] MOLARO A, MALIK H S. Hide and seek: how chromatin-based pathways silence retroelements in the mammalian germline [J]. *Curr Opin Genet Dev*, 2016, 37: 51 – 58.
- [28] CHOI Y J, LIN C P, RISSO D, *et al.* Deficiency of microRNA miR-34a expands cell fate potential in pluripotent stem cells [J]. *Science*, 2017, 355(6325): eaag1927. doi: 10.1126/science.aag1927.
- [29] HUTCHISON C A, MERRYMAN C, SUN Lijie, *et al.* Polar effects of transposon insertion into a minimal bacterial genome [J]. *J Bacteriol*, 2019, 201(19): e00185-19. doi: 10.1128/JB.00185-19.
- [30] FURNER I J, MATZKE M. Methylation and demethylation of the *Arabidopsis* genome [J]. *Curr Opin Plant Biol*, 2011, 14(2): 137 – 141.
- [31] DENIZ Ö, FROST J M, BRANCO M R. Author correction: regulation of transposable elements by DNA modifications [J]. *Nat Rev Genet*, 2019, 20(7): 432 – 432.
- [32] CHAN S W L, HENDERSON I R, JACOBSEN S E. Gardening the genome: DNA methylation in *Arabidopsis thaliana* [J]. *Nat Rev Genet*, 2005, 6(5): 351 – 360.
- [33] GIRARD A, HANNON G J. Conserved themes in small-RNA-mediated transposon control [J]. *Trends Cell Biol*, 2008, 18(3): 136 – 148.
- [34] LI Qing, GENT J I, ZYND A G, *et al.* RNA-directed DNA methylation enforces boundaries between heterochromatin and euchromatin in the maize genome [J]. *Proc Natl Acad Sci*, 2015, 112(47): 14728 – 14733.
- [35] JÖNSSON M E, BRATTÅS P L, GUSTAFSSON C, *et al.* Activation of neuronal genes via LINE-1 elements upon global DNA demethylation in human neural progenitors [J]. *Nat Commun*, 2019, 10: 3182. doi: 10.1038/s41467-019-11150-8.
- [36] LIU Nian, LEE C H, SWIGUT T, *et al.* Selective silencing of euchromatic L1s revealed by genome-wide screens for L1 regulators [J]. *Nature*, 2018, 553(7687): 228 – 232.
- [37] CUI Xiekui, JIN Ping, CUI Xia, *et al.* Control of transposon activity by a histone H3K4 demethylase in rice [J]. *Proc Natl Acad Sci*, 2013, 110(5): 1953 – 1958.
- [38] WANG Dafang, ZHANG Jianbo, ZUO Tao, *et al.* Small RNA-mediated De Novo silencing of Ac/Ds transposons is initiated by alternative transposition in maize [J]. *Genetics*, 2020, 215(2): 393 – 406.
- [39] CAPPUCCI U, NORO F, CASALE A M, *et al.* The Hsp70 chaperone is a major player in stress-induced transposable element activation [J]. *Proc Natl Acad Sci*, 2019, 116(36): 17943 – 17950.
- [40] BARTHOLOMEW B. Regulating the chromatin landscape: structural and mechanistic perspectives [J]. *Annu Rev Biochem*, 2014, 83: 671 – 696.
- [41] HORVÁTH V, MERENCIANO M, GONZÁLEZ J. Revisiting the relationship between transposable elements and the eukaryotic stress response [J]. *Trends Genet*, 2017, 33(11): 832 – 841.
- [42] JIE Yang, YUAN Lianyu, YEN M R, *et al.* SWI3B and HDA6 interact and are required for transposon silencing in *Arabidopsis* [J]. *Plant J*, 2019, 102(4): 809 – 822.
- [43] 陈昂. 毛竹微型反向重复转座子 (MITEs) 鉴定及对宿主基因表达的影响[D]. 杭州: 浙江农林大学, 2016.
CHEN Ang. *Identification of Miniature Inverted Repeat Transposable Elements (MITEs) from Phyllostachys edulis and Their Effects on Host Gene Expression*[D]. Hangzhou: Zhejiang A&F University, 2016.
- [44] ZHOU Mingbing, LIANG Linlin, HÄNNINEN H. A transposition-active *Phyllostachys edulis* long terminal repeat (LTR) retrotransposon [J]. *J Plant Res*, 2018, 131(2): 203 – 210.
- [45] WANG Zhengming, BAULCOMBE D C. Transposon age and non-CG methylation [J]. *Nat Commun*, 2020, 11: 1221. doi: 10.1038/s41467-020-14995-6.
- [46] ZHANG Huiming, LANG Zhaobo, ZHU Jiankang. Dynamics and function of DNA methylation in plants [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2018, 19(8): 489 – 506.

- [47] KIM M Y, ZILBERMAN D. DNA methylation as a system of plant genomic immunity [J]. *Trends Plant Sci*, 2014, **19**(5): 320 – 326.
- [48] CZECH B, HANNON G J. One loop to rule them all: the ping-pong cycle and piRNA-guided silencing [J]. *Trends Biochem Sci*, 2016, **41**(4): 324 – 337.
- [49] XU Le, YUAN Kun, YUAN Meng, *et al.* Regulation of rice tillering by RNA-Directed DNA methylation at miniature inverted-repeat transposable elements [J]. *Mol Plant*, 2020, **13**(6): 851 – 863.
- [50] MIROUZE M, REINDERS J, BUCHER E, *et al.* Selective epigenetic control of retrotransposition in *Arabidopsis* [J]. *Nature*, 2009, **461**(7262): 427 – 430.
- [51] CHENG Chaoyang, TARUTANI Y, MIYAO A, *et al.* Loss of function mutations in the rice chromomethylase Os CMT 3a cause a burst of transposition [J]. *Plant J*, 2015, **83**(6): 1069 – 1081.
- [52] HU Lanjuan, LI Ning, ZHANG Zhibin, *et al.* CG hypomethylation leads to complex changes in DNA methylation and transpositional burst of diverse transposable elements in callus cultures of rice [J]. *Plant J*, 2020, **101**: 188 – 203.
- [53] ROWE H M, JAKOBSSON J, MESNARD D, *et al.* KAP1 controls endogenous retroviruses in embryonic stem cells [J]. *Nature*, 2010, **463**(7278): 237 – 240.
- [54] MATSUI T, LEUNG D, MIYASHITA H, *et al.* Proviral silencing in embryonic stem cells requires the histone methyltransferase ESET [J]. *Nature*, 2010, **464**(7290): 927 – 931.
- [55] IMBEAULT M, HELLEBOID P Y, TRONO D. KRAB zinc-finger proteins contribute to the evolution of gene regulatory networks [J]. *Nature*, 2017, **543**(7646): 550 – 554.
- [56] BERRENS R V, ANDREWS S, SPENSBERGER D, *et al.* An endosRNA-based repression mechanism counteracts transposon activation during global DNA demethylation in embryonic stem cells [J]. *Cell Stem Cell*, 2017, **21**(5): 694 – 703.
- [57] NOUROZ F, NOREEN S, HESLOP-HARRISON J S. Identification and evolutionary dynamics of CACTA DNA transposons in brassica [J]. *Pak J Bot*, 2017, **49**(2): 789 – 798.
- [58] WANG Qingbiao, WANG Yanping, SUN Honghe, *et al.* Transposon-induced methylation of the RsMYB1 promoter disturbs anthocyanin accumulation in red-fleshed radish [J]. *J Exp Bot*, 2020, **71**(9): 2537 – 2550.
- [59] KONG Yu, ROSE C M, CASS A A, *et al.* Transposable element expression in tumors is associated with immune infiltration and increased antigenicity [J]. *Nat Commun*, 2019, **10**: 5228. doi: 10.1038/s41467-019-13035-2.
- [60] LA Honggui, DING Bo, MISHRA G P, *et al.* A 5-methylcytosine DNA glycosylase/lyase demethylates the retrotransposon Tos17 and promotes its transposition in rice [J]. *Proc Natl Acad Sci*, 2011, **108**(37): 15498 – 15503.
- [61] KASHINO-FUJII M, YOKOSHO K, YAMAJI N, *et al.* Retrotransposon insertion and DNA methylation regulate aluminum tolerance in European barley accessions [J]. *Plant Physiol*, 2018, **178**(2): 716 – 727.
- [62] CHOI J Y, PURUGGANAN M D. Evolutionary epigenomics of retrotransposon-mediated methylation spreading in rice [J]. *Mol Biol Evol*, 2018, **35**(2): 365 – 382.
- [63] WALSH C P, CHAILLET J R, BESTOR T H. Transcription of IAP endogenous retroviruses is constrained by cytosine methylation [J]. *Nat Genet*, 1998, **20**(2): 116 – 117.
- [64] ZHOU Y, CAMBARERI E, KINSEY J. DNA methylation inhibits expression and transposition of the neurospora tad retrotransposon [J]. *Mol Genet Genomics*, 2001, **265**(4): 748 – 754.
- [65] CHERNYAVSKAYA Y, MUDBHARY R, ZHANG Chi, *et al.* Loss of DNA methylation in zebrafish embryos activates retrotransposons to trigger antiviral signaling [J]. *Development*, 2017, **144**(16): 2925 – 2939.
- [66] HOSAKA A, SAITO R, TAKASHIMA K, *et al.* Evolution of sequence-specific anti-silencing systems in *Arabidopsis* [J]. *Nat Commun*, 2017, **8**: 2161. doi: 10.1038/s41467-017-02150-7.
- [67] FU Yu, KAWABE A, ETCHEVERRY M, *et al.* Mobilization of a plant transposon by expression of the transposon-encoded anti-silencing factor [J]. *EMBO J*, 2013, **32**(17): 2407 – 2417.
- [68] CUI Hongchang, FEDOROFF N V. Inducible DNA demethylation mediated by the maize suppressor-mutator transposon-encoded TnpA protein [J]. *Plant Cell*, 2002, **14**(11): 2883 – 2899.
- [69] DUAN Chengguo, WANG Xingang, XIE Shaojun, *et al.* A pair of transposon-derived proteins function in a histone acetyltransferase complex for active DNA demethylation [J]. *Cell Res*, 2017, **27**(2): 226 – 240.

- [70] QIAN Weiqiang, MIKI D, ZHANG Heng, *et al.* A histone acetyltransferase regulates active DNA demethylation in *Arabidopsis* [J]. *Science*, 2012, **336**(6087): 1445 – 1448.
- [71] CHEN Xiaochao, SCHÖNBERGER B, MENZ J, *et al.* Plasticity of DNA methylation and gene expression under zinc deficiency in *Arabidopsis* roots [J]. *Plant Cell Physiol*, 2018, **59**(9): 1790 – 1802.
- [72] MAGER S, LUDEWIG U. Massive loss of DNA methylation in nitrogen-, but not in phosphorus-deficient *Zea mays* roots is poorly correlated with gene expression differences [J]. *Front Plant Sci*, 2018, **9**: 497. doi: 10.3389/fpls.2018.00497.
- [73] FERREIRA L J, AZEVEDO V, MAROCO J, *et al.* Salt tolerant and sensitive rice varieties display differential methylome flexibility under salt stress [J]. *PLoS One*, 2015, **10**(5): e0124060. doi: 10.1371/journal.pone.0124060.
- [74] RODRÍGUEZ-NEGRETE E, LOZANO-DURÁN R, PIEDRA-AGUILERA A, *et al.* Geminivirus Rep protein interferes with the plant DNA methylation machinery and suppresses transcriptional gene silencing [J]. *New Phytol*, 2013, **199**(2): 464 – 475.
- [75] LIANG Xiong, HOU Xue, LI Jianying, *et al.* High-resolution DNA methylome reveals that demethylation enhances adaptability to continuous cropping comprehensive stress in soybean [J]. *BMC Plant Biol*, 2019, **19**(1): 79. doi: 10.1186/s12870-019-1670-9.
- [76] YU A, LEPÈRE G, JAY F, *et al.* Dynamics and biological relevance of DNA demethylation in *Arabidopsis* antibacterial defense [J]. *Proc Natl Acad Sci*, 2013, **110**(6): 2389 – 2394.
- [77] ZHANG Meng, ZHANG Xuexian, GUO Liping, *et al.* Single-base resolution methylomes of cotton CMS system reveal epigenomic changes in response to high-temperature stress during anther development [J]. *J Exp Bot*, 2019, **71**(3): 951 – 969.
- [78] HE S, VICKERS M, ZHANG J, *et al.* Natural depletion of histone H1 in sex cells causes DNA demethylation, heterochromatin decondensation and transposon activation [J]. *eLife*, 2019, **8**: e42530. doi: 10.7554/eLife.42530.002.
- [79] NISHIMURA H, HIMI E, EUN C H, *et al.* Transgenerational activation of an autonomous DNA transposon, Dart1-24, by 5-azaC treatment in rice [J]. *Theor Appl Genet*, 2019, **132**(12): 3347 – 3355.
- [80] SECCO D, WANG Chuang, SHOU Huixia, *et al.* Stress induced gene expression drives transient DNA methylation changes at adjacent repetitive elements [J]. *eLife*, 2015, **4**: e09343. doi: 10.7554/eLife.09343.001.
- [81] KOFLER R. Dynamics of transposable element invasions with piRNA clusters [J]. *Mol Biol Evol*, 2019, **36**(7): 1457 – 1472.
- [82] GRAY Y H M. It takes two transposons to tango: transposable-element-mediated chromosomal rearrangements [J]. *Trends Genet*, 2000, **16**(10): 461 – 468.