

DOI:10.13656/j.cnki.gxkx.20180604.002

朱绮霞,李一向,成春燕,等. 逆转录转座子 LINE-1 的活性调控及其在癌症中的作用[J]. 广西科学,2018,25(3):268-273.

ZHU Q X,LI Y X,CHENG C Y,et al. The regulation of retrotransposon LINE-1 and its function in tumorigenesis[J]. Guangxi Sciences,2018,25(3):268-273.

逆转录转座子 LINE-1 的活性调控及其在癌症中的作用*

The Regulation of Retrotransposon LINE - 1 and Its Function in Tumorigenesis

朱绮霞¹,李一向^{2**},成春燕³,胡文进¹,周礼芹^{1***}

ZHU Qixia¹,LI Yixiang²,CHENG Chunyan³,HU Wenjin¹,ZHOU Liqin¹

(1. 广西科学院,国家非粮生物质能源工程技术研究中心,非粮生物质酶解国家重点实验室,广西生物炼制重点实验室,广西南宁 530007;2. 南宁市新科健生物技术有限责任公司,广西南宁 530003;3. 广西科学院生物研究所,广西南宁 530007)

(1. National Engineering Research Center for Non-Food Biorefinery, State Key Laboratory of Non-Food Biomass and Enzyme Technology, Guangxi Key Laboratory of Bio-refinery, Guangxi Academy of Sciences, Nanning, Guangxi, 530007, China; 2. Nanning Newkergen Biotechnology Sciences Co. Ltd., Nanning, Guangxi, 530003, China; 3. Biology Institute, Guangxi Academy of Sciences, Nanning, Guangxi, 530007, China)

摘要: 逆转录转座子长散布核元件-1(LINE-1)是一种跳跃基因,约占人类基因组的17%。LINE-1采用“复制-粘贴”的方式,以RNA为媒介,在基因组中进行转座易位。一般地,细胞中LINE-1的转座活性受到严格调控。而在肿瘤细胞中,LINE-1异常活化,以逆转录座依赖或非依赖的方式,影响基因组的稳定性;前者可以改变靶基因表达、引起染色质重排或协助其他转座子(如SINEs等)进行转座;后者为表观遗传的方式,通过产生内源的调节性RNAs、形成LINE-1嵌合性转录、形成新的剪切位点或启动位点来改变临近基因的表达等。本文主要介绍LINE-1的组成及其转座活性调控,并讨论LINE-1转座在肿瘤中的功能,以期对LINE-1的深入研究、肿瘤的形成机制及治疗探索提供一些参考。

关键词: 逆转录转座子 LINE-1 癌症

中图分类号: Q71 **文献标识码:** A **文章编号:** 1005-9164(2018)03-0268-06

Abstract: Long Interspersed Nucleotide Element 1 (LINE-1) is a jumping gene that accounts for about 17% of the human genome. LINE-1 translocates through the genome in a "copy-paste" way, using RNA as a medium. Generally, transposition activity of LINE-1 in cells is strictly regulated. In tumor cells, LINE-1 is abnormally activated, affecting the stability of the genome in a Retrotransposon-dependent or non-dependent manner. The former can change the expression of target genes, cause chromatin rearrangement, or assist other transposons (e. g. SINEs, etc.) in transposition. The latter involves in a variety of activities through epigenetic modalities in cancerous cells, such as the generation of endogenous regulator RNAs, LINE-1 chimeric transcription, or the supply of new shear sites or variable promoters to change the expression of adjacent genes. This article mainly introduces the composition of LINE - 1 and its regulation of transposition activity, and discusses the function of LINE-1 transposition in tumors, in order to provide some references for the in-depth study of LINE-1, the mechanism of tumor formation and therapeutic exploration.

Key words: retrotransposon, LINE-1, tumorigenesis

收稿日期:2018-05-04

作者简介:朱绮霞(1977—),女,工程师,主要从事微生物学研究。

* 国家自然科学基金项目(31660018)资助。

** 共同第一作者:李一向(1986—),女,助理研究员,主要从事细胞生物学、结构生物学研究。

*** 通信作者:周礼芹(1967—),女,研究员,主要从事分子生物学、结构生物学研究,E-mail:zhouliqin@hotmail.com。

0 引言

20世纪50年代,McClintock通过对玉米粒色与斑点变化的遗传学实验,提出生物基因组中存在着可移动的遗传因子^[1]。这些遗传因子可以沿着染色体移动,并在不同的染色体之间跳跃,其转位可以使被控制基因的表达发生改变,对基因组有不稳定的诱变效应,从而影响某些遗传性状。现在人们已经证实,这些遗传因子是一类能够在基因组中自由移动的DNA序列,称为转座子(Transposon,又称可移动基因或者是跳跃基因),它广泛存在于原核生物和真核生物中。在人类基因组中,有高达40%以上的序列为转座子序列,被认为与人类进化和疾病等密切相关^[2-5]。

根据转座方式的不同,可将转座子分为DNA转座子和逆转录转座子两大类型。DNA转座子的转座方式是“剪切-粘贴转座”,即DNA转座子基因自身可编码转座酶,特异识别染色体DNA中的特定序列并对其进行切割,将该序列插入到新的位点。这种类型的转座子只占人类基因组的3%左右,均处于失活的状态。逆转录转座子(Retrotransposons)又称为RNA转座子,它的转座模式是以RNA为中间体的“复制-粘贴转座”,即首先将基因序列转录合成为RNA,再以此RNA为模版逆转录得到DNA序列,并将该序列插入到基因组中的其他位置^[2,4,6]。在人类基因组中逆转录转座子包含两种,一种是长末端重复序列(又被称为内源性逆转录病毒),它源自进化早期整合到人类基因组的逆转录病毒的DNA重复序列,已不具有转座活性,约占人类基因组的8%;另一种是非长末端重复序列,包括长散布核元件LINEs、短散布核元件SINEs、可变数目串联重复序列VNTR和SVA。其中,SINEs、VNTR和SVA均为非自主性逆转录转座子,它们的转座需要依赖于具有自主转座活性的LINEs^[7-8]。

Long interspersed elements-1(LINE-1)是LINEs家族的主要成员,是目前在人类基因组中发现的唯一具有自主转座活性的转座子,大约含有 5×10^5 个拷贝,占基因组总量的17%。LINE-1可对基因组中其他基因的表达调控进行调控;也可以协助其他不具有自主转座能力的转座子(如SINEs等)进行转座。现有资料表明,在正常生理条件下,LINE-1的逆转座插入存在于生殖细胞系、胚胎细胞及成体的神经细胞中,而在其他组织中LINE-1活性处于受抑制状态。然而,LINE-1在多种肿瘤中呈活跃状态,对肿瘤细胞的生命活动具有重要的作用^[3,9-10]。本文主要

介绍LINE-1的结构和转座方式,着重讨论LINE-1转座活性调控及其在肿瘤发生发展中的可能机制,以期为深度探索肿瘤的发生机理和治疗研究提供一些线索。

1 LINE-1 的结构

LINE-1基因全长为6~7Kb,包括3'端和5'端的非编码区(Untranslated region,UTR),以及中间的两个开放阅读框(Open Reading Frame,ORF)。3'UTR带有poly(A)序列尾部^[3]。5'UTR包含两个启动子区域,一个是正向启动子(sense promoter),可与RNA聚合酶II结合并起始LINE-1从5'端到3'端的转录;另一个是反向启动子(antisense promoter),其具体作用尚不明确。有研究认为,5'UTR的反向启动子可以通过引导小干扰RNA的合成,参与对正向启动子转录活性的调节,从而影响LINE-1的逆转座;另有报道指出,反向启动子还可以调节邻近其他基因的转录^[9,11-12]。除此之外,5'UTR还存在一些转录因子(P53、YY1、Runx、SPY和Socs1等)的结合位点,是其转座活性调控的重要元件^[13-15]。LINE-1基因主要包括两个不重叠的ORFs:ORF1编码一个40kDa的蛋白质ORF1P,其中包含一个RNA识别基序;ORF2则编码一个锌指样蛋白质ORF2P(150kDa),它同时具有核酸内切酶和逆转录酶活性^[16-17]。

2 LINE-1 的转座方式

LINE-1的转座是以“复制-粘贴”的方式进行。该过程起始于RNA聚合酶II结合到LINE-1的5'UTR正向启动子区,介导LINE-1全长mRNA的转录。转录完成后mRNA转位至胞质中翻译出ORF1P和ORF2P。这两个蛋白质以顺式结合方式优先与LINE-1mRNA形成核糖核蛋白颗粒(RNP)。随后RNP入核,其中的ORF2P发挥核酸内切酶作用,识别基因组DNA上的特定序列(AATTTT)并在该位点切开一条DNA链;随后ORF2P利用断口处的3'-OH,以RNP中的LINE-1mRNA为模板逆转录产生LINE-1基因的互补DNA。此后,RNP继续在另一条DNA链上进行切割和逆转录,并补平所产生的缺口,完成转座^[2-3,17-19]。到目前为止,这一过程的具体细节及相关机制仍然有待于更深入研究。

3 LINE-1 转座的调控

纵观物种的形成和进化的历程,各种活跃的转座

子发挥着巨大的作用。但是,在正常生理条件下,这些可移动的转座元件可能对基因组 DNA 的结构和功能造成不利的影响。因此,一般情况下细胞对 LINE-1 的转座有着严格的调控。综合相关研究资料,细胞对 LINE-1 转座调节主要涉及以下几个方面。

3.1 DNA 甲基化

DNA 甲基化(DNA methylation)作为沉默基因功能的关键机制之一,是遗传调控的重要方式^[20]。早在 1997 年,Woodcock 等^[21]首先发现,在人胚成纤维细胞中,采用 5-氮脱氧胞嘧啶抑制 DNA 甲基化可导致 LINE-1 元件转录活性提高 4 倍。进一步分析表明,在长度约为 460 bp 的 5' UTR 启动子区域, DNA 双链中的一条链有 29 个位点可发生甲基化修饰,其中 25 个为 CpG 岛,4 个则位于非 CpG 位点的胞嘧啶上;而在互补链上的甲基化修饰仅仅发生在 CpG 岛。这种现象被称为半甲基化修饰,即双链 DNA 上的部分位点存在的不对称性甲基化特征。随后 Burden 等^[22]采用 Hairpin-bisulfite PCR 技术也证实了 LINE-1 这一特征。此外,在 DNA 甲基化程度较低的胚胎干细胞和生殖细胞中,LINE-1 也较为活跃,进一步证实 DNA 甲基化抑制 RNA 的合成是实现 LINE-1 转录沉默的重要机制之一^[23-24]。

DNA 甲基化修饰是在 DNA 甲基化转移酶(DNMT)催化下,以 S-腺苷甲硫氨酸为甲基供体,将活性甲基转移至 DNA 链中的特定碱基上^[25]。在正常情况下,LINE-1 甲基化状态的维持涉及多种 DNMT 的共同作用,包括 DNMT1、DNMT3A 和 DNMT3B。在 DNA 复制过程中,DNMT1 负责“拷贝”DNA 甲基化模式,参与新合成链的甲基化,被认为是组成型 DNMT。DNMT3A 和 DNMT3B 是在特定的基因组位点参与甲基化修饰^[21,26]。除 DNMT 之外,还有多种蛋白因子参与 LINE-1 甲基化修饰的调控。Muotri 等^[27]发现,在神经干细胞中,LINE-1 的 5' UTR 序列是 MeCP2 (methyl-CpG-binding protein 2)作用的靶位点;MeCP2 与转录因子 Sox2、组蛋白去乙酰化酶 HDAC1 组成的抑制子复合物结合在 LINE-1 的启动子区域,从而调控 LINE-1 的逆转座。

3.2 组蛋白修饰

除 DNA 甲基化修饰之外,还存在其他的 LINE-1 沉默机制。Tachibana 等^[28]证实,组蛋白修饰形成 H3K9me2 同样表明 LINE-1 转录受到抑制,这一标志主要出现在精母细胞和早期精原细胞中。另有研究显示,在 DNA 甲基化修饰缺陷的精原细胞中(DNMT1 缺失),H3K9me2 足以维持 LINE-1 的

沉默^[29]。

值得注意的是,H3K9me2 是一种与异染色质相关的组蛋白修饰,该过程与 Piwi-piRNA 密切相关: Piwi-piRNA 复合物是在转座元件位点形成 H3K9me2 所必需的。在细胞核中, Piwi-piRNA 复合物识别并结合到新形成的转座序列,接头蛋白 Silencio 与复合物相互作用,进一步募集 H3K9 甲基转移酶,对该序列处进行组蛋白的甲基化修饰,从而导致该转座子富集的基因组区域形成异染色质^[30-31]。目前,关于 Piwi-piRNA 介导 H3K9me2 形成的具体机制仍不清楚。而与组蛋白甲基化修饰致 LINE-1 沉默相关的甲基转移酶仅鉴定出 G9a、SetDB1 等几种,有可能存在更多未知的蛋白因子待挖掘^[28-30]。

3.3 piRNA 通路介导的 LINE-1 沉默

piRNA 通路是一种在生殖细胞中高度保守的机制,主要依赖于 Piwi-相互作用 RNAs(piRNA)和 Piwi 蛋白,它在 LINE-1 转录抑制中具有重要作用^[23]。Piwi 蛋白是 Argonaute 家族蛋白在动物的性腺组织中特异表达的一组蛋白质,包括 MIWI、MIL1 和 MIWI2 等。piRNA 则是长度为 24~30 nt 的核苷酸序列,能够与 Piwi 蛋白特异结合形成 piRNA 核蛋白复合物(piRNP)^[32]。有学者提出,piRNA 可能主要产生于转座子序列,它的合成是 Dicer 非依赖的,但具体的细节尚不明确^[33]。

除 Piwi 蛋白之外,piRNA 通路还涉及许多其他蛋白质,包括含 Tudor 结构域的蛋白质 TDRDs、载脂蛋白 B mRNA 编辑酶催化多肽样蛋白 3(APO-BEC3)、SAMHD1、ZAP、RNA 解旋酶 DDX4、MOV10L1 等。这些蛋白质与 Piwi 蛋白相互作用,构成了复杂的调控网络^[23,34]。

4 LINE-1 转座与癌症相关研究

当抑制作用被减弱时,LINE-1 转座再度活跃,会对基因组产生显著影响。LINE-1 的插入可能会给其他基因提供新的剪切位点、Poly(A)信号、启动子、转录因子结合位点等等,从而影响相关基因的表达(激活/抑制),提高不同基因之间的重组概率,导致大片的基因重复或缺失,影响基因组的稳定性,最终引发各种基因相关疾病,包括癌症^[35]等。

1988 年,LINE-1 与癌症相关被首次提出: Morse 等^[36]研究发现 LINE-1 转座引起癌基因 MYC 的重排和扩增,促进乳腺癌的发生。随后, Miki 等^[37]报道结肠癌中 LINE-1 插入可导致抑癌基因 APC 失活。随着研究的深入,在多种癌症中发现 LINE-1 转座的现象,包括肺癌、肝癌、卵巢癌和前列腺癌等。LINE-

1 与癌症相关性愈发受到人们的关注。

4.1 LINE-1 在癌细胞中的表达

研究者陆续发现,在生殖细胞、血管内皮细胞、淋巴瘤母细胞及脑部神经细胞中存在 LINE-1 的表达;但在其他正常组织中,检测不到 LINE-1 mRNA 及其所编码的蛋白质。而在乳腺癌、宫颈癌、肺癌等多种类型癌症当中,可检测到 LINE-1 mRNA 表达以及 LINE-1 转座的现象,这表明 LINE-1 摆脱了沉默机制对其的控制,进而复制和转座。Ting 等^[38]指出,活跃的 LINE-1 转座反映出较为晚期的癌变程度,即 LINE-1 转座活性升高伴随着较深程度的病变和较差的预后。

LINE-1 基因的正向启动子关联两个开放阅读框 ORF1 和 ORF2 的转录。ORF1 所编码的 ORF1P 的含量高于 ORF2 所编码的 ORF2P。目前认为,ORF1P 过表达可能是癌症的一个生物学标志分子。对多种类型的癌症分析发现,在乳腺癌、卵巢癌及前列腺癌中可广泛检测到明显的 ORF1P 表达(可达 90%);在消化道癌症(食管癌和胃癌)中,约 50%~60%可检测到 ORF1P 表达^[39]。值得注意的是,ORF1P 的表达具有异质性和组织差异性,细胞微环境及遗传差异性均对 ORF1P 的表达有所影响;并且 ORF1P 的表达与癌变程度高度相关,在病程晚期 ORF1P 表达显著,而在正常组织或恶性程度较低的肿瘤组织中几乎检测不到 ORF1P^[40-41]。ORF2 编码的 ORF2P 仅在胚胎细胞和少数正常细胞中存在活性,其异常表达与细胞癌变有着重要关联。一方面,ORF2P 具有核酸内切酶活性,它的高表达会造成大量 DNA 双链断裂,加剧复制过程中 DNA 损伤修复压力,增加基因组的不稳定性。另一方面,ORF2P 的逆转座酶活性在体细胞中的重新激活可能导致细胞出现类似于胚胎发育早期的细胞加速增殖和去分化等表型,促进细胞恶性增殖的发生;此外,ORF2P 逆转录酶的激活可能通过改变非编码 RNA 转录组谱及其他表观遗传表型,从而导致细胞内调控网络的变化,影响肿瘤发生发展等重要病理过程^[3,41-42]。截至目前,虽然已经积累较多相关的实验证据,但是关于 ORF1P 和 ORF2P 在肿瘤中的表达及其作用机制仍有待深入研究和阐明。

4.2 LINE-1 的致癌机理

4.2.1 LINE-1 转座依赖型方式

LINE-1 转座插入可以改变靶基因的表达水平,在癌细胞中主要表现在引起抑癌基因失活或者活化原癌基因。Shukla 等^[43]发现,在肝癌细胞中 LINE-1 插入到抑癌基因 MCC 中,下调 MCC 的表达,进而提

高 β -catenin 的表达水平(在肝癌中 MCC 是 Wnt/ β -catenin 通路的上游抑制因子);同时,实验中观察到原癌基因 ST18 的异常活化也与 LINE-1 转座插入有关。基于此,该学者认为 LINE-1 的转座插入可能参与了肝癌相关的基因突变,从而促进癌症的发生。此外,有报道称 LINE-1 的启动子可为邻近的其他基因提供一个可供选择的启动位点,起始基因的表达。在结直肠癌和肝癌中,发现包含有 5'UTR 启动子序列的 LINE-1 转座到 Met 基因的内含子区域,这一现象被证实与 Met 表达异常提高相关,对癌细胞的恶性增殖具有重要作用^[44]。

在肿瘤发生的过程中,染色质重组可能导致原癌基因的异常活化、抑癌基因缺失,或者致癌融合蛋白的表达(如慢性髓系白血病相关 BCR-ABL)。LINE-1 的插入可以引起多种形式的染色体重组,包括基因缺失、重复、倒置或易位,被认为是肿瘤发生发展过程中的重要事件之一^[3,38]。值得注意的是,在 LINE-1 转座作用下,成熟的 mRNA 逆转录并整合到新的位点中,形成假基因(Pseudogenes)。最初,假基因被认为是非功能性的“垃圾 DNA”。而近年来的研究显示,假基因在 DNA、RNA 及蛋白水平上发挥着多重作用。LINE-1 介导的假基因形成可能是其在癌症中的又一功能。学者对 18 种肿瘤假基因谱分析发现,在肿瘤发展过程中相当一部分假基因是由于 LINE-1 逆转座形成的,其中以非小细胞肺癌和结直肠癌最为明显^[45-46]。关于 LINE-1 转座导致假基因形成的具体机制及其效应仍需要深入的探究。

4.2.2 LINE-1 转座非依赖型方式

除转座依赖性作用外,LINE-1 还以转座非依赖的方式,通过产生调节性 RNAs、LINE-1 嵌合性转录,或者介导转录干扰等方式影响基因表达^[3]。

LINE-1 转录生成的 dsRNA 可在 Dicer 复合体作用下形成内源性 siRNA、miRNAs,通过 RNA 干扰相关的机制发挥调控作用^[47]。有观点认为,在正常的体细胞中,LINE-1 逆转座活性被抑制,其转录产物被降解或者加工形成调节性 RNAs,参与细胞内稳态的调控;而在癌细胞中,LINE-1 转录生成互补 DNA 并发生逆转座,引发调节性 RNAs 网络的失衡,从而促使肿瘤发生^[48]。

除调节性 RNAs,LINE-1 可通过形成嵌合转录物(LINE-1 Chimeric Transcripts, LCT)的方式调节基因的表达。例如,在乳腺癌和结肠癌中可检测到包含有转移抑制基因 TFPI-2 部分序列的 LCT,这是由 LINE-1 反义启动子起始合成的。LCT 所包含的 TFPI-2 反义 RNA 可引起 TFPI-2 mRNA 翻译阻

滞,下调 TFPI-2 的表达^[49]。在 HBV 阳性的肝癌组织中,Lau 等^[50]检测到由病毒 HBx 启动子起始的、长度为 674 bp 的嵌合性 HBx/LINE-1 的转录,这与患者不良预后密切相关;进一步研究显示,HBx/LINE-1 作为一个 lncRNA,通过上皮间质转化促进细胞迁移。

在多外显子基因中,高达 95% 可能发生可变剪接。值得注意的是,来自同一基因的不同剪接产物在生理或病理条件下发挥着不同的作用。LINE-1 可通过可变剪接的方式介导转录干扰。LINE-1 基因中包含聚腺苷酸化位点及剪接供体和受体,通过对上游内含子序列的修饰(如保留、外显子化或多聚腺苷酸化)诱导新的可变剪接,所产生的剪接片段可能转录成具有新功能的蛋白质亚型,在肿瘤发生中可能具有重要的作用^[3,18,51]。

5 展望

目前,在人类基因组中占有 17% 的 LINE-1 是唯一被证实具有自主转座活性的逆转录转座子。越来越多的研究表明,LINE-1 是影响人类基因组稳定性的重要因素,在正常生理条件下受到严格的调控。而在肿瘤形成中,LINE-1 可通过多种机制调节相关基因的表达,对肿瘤发生发展具有不可忽视的重要作用。近年来,寻求以 LINE-1 为靶点的肿瘤诊疗方法也是研究关注点之一,针对 LINE-1 甲基化检测的应用以及针对其逆转录酶活性的抑制剂开发为肿瘤的检测和治疗提供了新的方法和思路。

参考文献:

- [1] McCLINTOCK B. The origin and behavior of mutable loci in maize[J]. Proc Nat Acad Sci USA, 1950, 36(6): 344-355.
- [2] CHÉNAIS B, CARUSO A, HIARD S, et al. The impact of transposable elements on eukaryotic genomes: From genome size increase to genetic adaptation to stressful environments[J]. Gene, 2012, 509(1): 7-15.
- [3] XIAO J L, HUI Y X, QI X, et al. LINE-1 in cancer: Multifaceted functions and potential clinical implications [J]. Genetics in Medicine, 2016, 18(5): 431-439.
- [4] GARCIA-PEREZ J L, WIDMANN T J, ADAMS L R. The impact of transposable elements on mammalian development[J]. Development, 2016, 143(22): 4101-4114.
- [5] SCARFÒ I, PELLEGRINO E, MEREU E, et al. Transposable elements: The enemies within[J]. Experimental Hematology, 2016, 44(10): 913-916.
- [6] LANCIANO S, MIROUZE M. Transposable elements: All mobile, all different, some stress responsive, some adaptive? [J]. Current Opinion in Genetics & Development, 2018, 49: 106-114.
- [7] PLATT R N, VANDEWEGE M W, RAY D A. Mammalian transposable elements and their impacts on ge-

- nome evolution[J]. Chromosome Research, 2018, 26(1/2): 25-43.
- [8] CARNELL A N, GOODMAN J I. The long (LINEs) and the short (SINEs) of it: Altered methylation as a precursor to toxicity[J]. Toxicological Sciences, 2003, 75(2): 229-235.
- [9] FANNING T G, SINGER M F. LINE-1: A mammalian transposable element[J]. Biochimica et Biophysica Acta, 1987, 910: 203-212.
- [10] FAULKNER G J, GARCIA-PEREZ J L. L1 mosaicism in mammals: Extent, effects, and evolution[J]. Trends in Genetics, 2017, 33(11): 802-816.
- [11] ROSSER J M, AN W. L1 expression and regulation in humans and rodents[J]. Frontiers in Bioscience, 2012, 4: 2203-2225.
- [12] OSTERTAG E M, KAZAZIAN H H JR. Biology of mammalian L1 retrotransposons[J]. Annual Review of Genetics, 2001, 35: 501-538.
- [13] HARRIS C R, DEWAN A, ZUPNICK A, et al. p53 responsive elements in human retrotransposons[J]. Oncogene, 2009, 28(44): 3857-3865.
- [14] TCHÉNIO T, CASELLA J F, HEIDMANN T. Members of the SRY family regulate the human LINE retrotransposons[J]. Nucleic Acids Research, 2000, 28(2): 411-415.
- [15] YANG N, ZHANG L, ZHANG Y, et al. An important role for RUNX3 in human L1 transcription and retrotransposition [J]. Nucleic Acids Research, 2003, 31(16): 4929-4940.
- [16] HOHJOH H, SINGER M F. Cytoplasmic ribonucleoprotein complexes containing human LINE-1 protein and RNA[J]. The EMBO Journal, 1996, 15(3): 630-639.
- [17] KULPA D A, MORAN J V. Cis -preferential LINE-1 reverse transcriptase activity in ribonucleoprotein particles[J]. Nature Structural & Molecular Biology, 2006, 13(7): 655-660.
- [18] HANCKS D C, KAZAZIAN H H JR. Roles for retrotransposon insertions in human disease [J]. Mobile DNA, 2016, 7: 9.
- [19] WANG L, JORDAN I K. Transposable element activity, genome regulation and human health[J]. Current Opinion in Genetics & Development, 2018, 49: 25-33.
- [20] ZHENG Y, JOYCE B T, LIU L, et al. Prediction of genome-wide DNA methylation in repetitive elements [J]. Nucleic Acids Research, 2017, 45(15): 8697-8711.
- [21] WOODCOCK D M, LAWLER C B, LINSENMEYER M E, et al. Asymmetric methylation in the hypermethylated CpG promoter region of the human L1 retrotransposon[J]. The Journal of Biological Chemistry, 1997, 272(12): 7810-7816.
- [22] BURDEN A F, MANLEY N C, CLARK A D, et al. Hemimethylation and non-CpG methylation levels in a promoter region of human LINE-1 (L1) repeated elements[J]. The Journal of Biological Chemistry, 2005, 280(15): 14413-14419.
- [23] YANG F, WANG P J. Multiple LINEs of retrotransposon silencing mechanisms in the mammalian germline

- [J]. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, 2016, 59:118-125.
- [24] ISHIUCHI T, TORRES-PADILLA M E. LINEing germ and embryonic stem cells' silencing of retrotransposons[J]. *Genes & Development*, 2014, 28(13):1381-1383.
- [25] CHATTERJEE R, VINSON C. CpG methylation recruits sequence specific transcription factors essential for tissue specific gene expression[J]. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2012, 1819(7):763-770.
- [26] MAVRAGANI C P, NEZOS A, SAGALOVSKIY I, et al. Defective regulation of L1 endogenous retroelements in primary Sjogren's syndrome and systemic lupus erythematosus; Role of methylating enzymes[J]. *Journal of Autoimmunity*, 2018, 88:75-82.
- [27] MUOTRI A R, MARCHETTO M C N, COUFAL N G, et al. L1 retrotransposition in neurons is modulated by MeCP2[J]. *Nature*, 2010, 468(7322):443-446.
- [28] TACHIBANA M, NOZAKI M, TAKEDA N, et al. Functional dynamics of H3K9 methylation during meiotic prophase progression [J]. *The EMBO journal*, 2007, 26(14):3346-3359.
- [29] DI GIACOMO M, COMAZZETTO S, SAMPATH S C, et al. G9a co-suppresses LINE1 elements in spermatogonia[J]. *Epigenetics & Chromatin*, 2014, 7:24.
- [30] YU Y, GU J, JIN Y, et al. Panoramix enforces piRNA-dependent cotranscriptional silencing[J]. *Science*, 2015, 350(6258):339-342.
- [31] SIENSKI G, BATKI J, SENTI K A, et al. Silencio/CG9754 connects the piwi-piRNA complex to the cellular heterochromatin machinery[J]. *Genes & Development*, 2015, 29(21):2258-2271.
- [32] ZHANG P, KANG J Y, GOU L T, et al. MIWI and piRNA-mediated cleavage of messenger RNAs in mouse testes[J]. *Cell Research*, 2015, 25(2):193-207.
- [33] LI X Z, ROY C K, DONG X, et al. An ancient transcription factor initiates the burst of piRNA production during early meiosis in mouse testes [J]. *Molecular Cell*, 2013, 50(1):67-81.
- [34] ARIUMI Y. Guardian of the human genome; Host defense mechanisms against LINE-1 retrotransposition [J]. *Frontiers in Chemistry*, 2016, 4:28. DOI:10.3389/fchem.2016.00028.
- [35] HANCKS D C, KAZAZIAN H H JR. Roles for retrotransposon insertions in human disease [J]. *Mobile DNA*, 2016, 7: 9. <https://doi.org/10.1186/s13100-016-0065-9>.
- [36] MORSE B, ROTHERG P G, SOUTH V J, et al. Insertional mutagenesis of the *myc* locus by a LINE-1 sequence in a human breast carcinoma[J]. *Nature*, 1988, 333(6168):87-90.
- [37] MIKI Y, NISHISHO I, HORII A, et al. Disruption of the *APC* gene by a retrotransposal insertion of L1 sequence in a colon cancer[J]. *Cancer Research*, 1992, 52(3):643-645.
- [38] TING D T, LIPSON D, PAUL S, et al. Aberrant overexpression of satellite repeats in pancreatic and other epithelial cancers [J]. *Science*, 2011, 331(6017):593-596.
- [39] LEE E, ISKOW R, YANG L, et al. Cancer genome atlas research network. landscape of somatic retrotransposition in human cancers [J]. *Science*, 2012, 337:967-971.
- [40] ISKOW R C, MCCABE M T, MILLS R E, et al. Natural mutagenesis of human genomes by endogenous retrotransposons[J]. *Cell*, 2010, 141(7):1253-1261.
- [41] BURNS K H. Transposable elements in cancer[J]. *Nature Reviews Cancer*, 2017, 17(7):415-424.
- [42] DJEBALI S, DAVIS C A, MERKEL A, et al. Landscape of transcription in human cells[J]. *Nature*, 2012, 489(7414):101-108.
- [43] SHUKLA R, UPTON K R, MUNÑOZ-LOPEZ M, et al. Endogenous retrotransposition activates oncogenic pathways in hepatocellular carcinoma [J]. *Cell*, 2013, 153:101-111.
- [44] ZHU C, UTSUNOMIYA T, IKEMOTO T, et al. Hypomethylation of long interspersed nuclear element-1 (LINE-1) is associated with poor prognosis via activation of c-MET in hepatocellular carcinoma[J]. *Annals of surgical oncology*, 2014, 21(4):S729-S735.
- [45] COOKE S L, SHLIEN A, MARSHALL J, et al. Processed pseudogenes acquired somatically during cancer development [J]. *Nature Communications*, 2014, 5:3644.
- [46] XIAO J L, AI M G, LI J J, et al. Pseudogene in cancer: Real functions and promising signature[J]. *Journal of Medical Genetics*, 2015, 52(1):17-24.
- [47] KAPUSTA A, KRONENBERG Z, LYNCH V J, et al. Transposable elements are major contributors to the origin, diversification, and regulation of vertebrate long noncoding RNAs [J]. *PLOS Genetics*, 2013, 9(4):e1003470.
- [48] SCIAMANNA I, GUALTIERI A, COSSETTI C, et al. A tumor-promoting mechanism mediated by retrotransposon-encoded reverse transcriptase is active in human transformed cell lines [J]. *Oncotarget*, 2013, 4(12):2271-2287.
- [49] CRUICKSHANKS H A, VAFADAR-ISFAHANI N, DUNICAN D S, et al. Expression of a large LINE-1-driven antisense RNA is linked to epigenetic silencing of the metastasis suppressor gene *TFPI-2* in cancer [J]. *Nucleic Acids Research*, 2013, 41(14):6857-6869.
- [50] LAU C C, SUN T, CHING A K K, et al. Viral-human chimeric transcript predisposes risk to liver cancer development and progression [J]. *Cancer Cell*, 2014, 25(3):335-349.
- [51] KAER K, BRANOVETS J, HALLIKMA A, et al. Intronic L1 retrotransposons and nested genes cause transcriptional interference by inducing intron retention, exonization and cryptic polyadenylation [J]. *PLOS ONE*, 2011, 6(10):e26099.

(责任编辑:米慧芝)