

王露, 博士, 2011年毕业于安徽师范大学获理学学士学位, 2016年毕业于中国科学技术大学获理学博士学位。2016—2021年分别在美国卡内基科学研究所和杜克大学进行博士后训练。2021年5月起任中国科学院分子细胞科学卓越创新中心/生物化学与细胞生物学研究所研究员、博士生导师、研究组长。入选国家海外青年人才引进计划和上海市浦江人才计划。主持国家自然科学基金面上项目和上海市科委面上项目。该实验室主要以果蝇模式生物的卵巢和肠道组织、小鼠肝脏组织以及肿瘤细胞系为对象研究转座子在基因组水平的转座行为、潜在功能和调控机制, 并进一步解密转座子对于生殖、发育和疾病的影响。主要工作发表于Cell、Nature Genetics等杂志。

果蝇转座子的特性、调控及其在基因组进化中的作用

王也, 王露

(核糖核酸功能与应用全国重点实验室, 中国科学院分子细胞科学卓越创新中心/生物化学与细胞生物学研究所, 中国科学院大学, 上海 200031)

[摘要] 转座子 (transposable elements, TEs) 是基因组中可移动的 DNA 序列, 在物种演化、基因组稳定性及基因调控中扮演关键角色。果蝇 (*Drosophila melanogaster*) 作为经典模式动物, 其基因组中 TEs 占比约 20%, 是研究 TEs 的生物学特性、宿主防御机制及功能演化的理想模型, 也为理解高等生物乃至人类 TEs 相关疾病的机制提供了重要范式。本文系统阐述了果蝇中 TEs 的分类、分布特征及其与宿主基因组的动态互作, 重点探讨了以 piRNA (Piwi-interacting RNA) 通路为核心的宿主防御系统; 详细解析了果蝇中关键 TEs 家族 (如 Gypsy、Copia、P-element、I-element) 的生物学特性及其在基因组进化中的双重作用: 一方面, TEs 插入可引发基因组不稳定、杂种不育及衰老表型, 为研究相关人类疾病 (如神经退行性疾病、基因组不稳定综合征等) 提供了模型基础; 另一方面, 其序列可被宿主驯化 (co-option) 为新型调控元件或功能基因, 驱动适应性创新; 展望了未来研究方向, 包括环境应激对 TEs 活性的调控、piRNA 通路与其他小 RNA 系统的交互, 以及 TEs 在衰老和神经退行性疾病中的分子机制。果蝇 TEs 的研究不仅深化了人们对 TEs 生物学的理解, 其揭示的保守机制和原理, 为利用实验动物模型研究人类疾病、开发基因治疗和基因编辑技术提供了关键理论基础和重要启示。

[关键词] 果蝇; 转座子; piRNA; 功能演化; 宿主互作

[中图分类号] **[文献标志码]** **[文章编号]** 1674-5817(XXXX)XX-0001-12



Drosophila Transposons: Characterization, Regulation and Their Role in Genome Evolution

WANG Ye, WANG Lu

(Key Laboratory of RNA Innovation, Science and Engineering, Center for Excellence in Molecular Cell Science/Shanghai Institute of Biochemistry and Cell Biology, University of Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031)

Correspondence to: WANG Lu (ORCID: 0000-0003-2356-6245), E-mail: lu.wang@sibcb.ac.cn

[ABSTRACT] Transposable elements (TEs) are mobile DNA sequences in genomes that play key roles in species evolution, genome stability, and gene regulation. *Drosophila melanogaster* is a classic model

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目 (批准号: 32270600)

[第一作者] 王也 (2000—), 女, 硕士研究生, 研究方向: 转座子转录调控机制研究。E-mail: wangye2022@sibcb.ac.cn

[通信作者] 王露 (1989—), 男, 博士, 研究员, 研究方向: 转座子的调控机制和功能。E-mail: lu.wang@sibcb.ac.cn。ORCID: 0000-0003-2356-6245

animal with about 20% transposons in its genome, which makes it an ideal model for studying the biological properties, host defense mechanisms, and functional evolution of TEs. Its discovery provides an important paradigm for understanding the relevant mechanisms in higher organisms and even in humans. This review systematically elucidates the classification and distribution characteristics of transposons in *D. melanogaster* and their interactions with the host genome, mainly focused on discussing the host defense system centered on the Piwi-interacting RNA (piRNA) pathway. Additionally, we analyze the biological properties of key transposon families (e.g., Gypsy, Copia, P-element and I-element) in *Drosophila*, as well as their dual roles in genome evolution. On the one hand, transposon insertions have been demonstrated to trigger genomic instability, heterozygous sterility and aging phenotypes, thus providing a suitable model basis for the study of related human diseases (e.g., neurodegenerative diseases, genomic instability syndromes, etc.). On the other hand, their sequences can be co-opted by the host to create novel regulatory elements or functional genes, thereby driving adaptive innovation. Finally, we discuss future research directions, including the regulation of transposon activity by environmental stress, the interaction of the piRNA pathway with other small RNA systems, and the molecular mechanisms of transposons in aging and neurodegenerative diseases. The study of *Drosophila* transposons has been demonstrated to facilitate a more profound comprehension of transposon biology, whilst concomitantly unveiling conserved mechanisms and principles that provide a theoretical foundation and significant insights into the study of human diseases utilising experimental animal models. Furthermore, these insights are instrumental in the development of gene therapy and gene editing technologies.

[Key words] *Drosophila*; Transposons; piRNA; Functional evolution; Host interactions

转座子 (transposable elements, TEs), 又称“跳跃基因”, 是基因组中一类能够在不同位置间移动的 DNA 序列。自 Barbara McClintock 于 20 世纪五十年代在玉米中首次发现 TEs 以来^[1], 人们对基因组的认知发生了深刻转变, 从一个静态的遗传物质集合, 演变为一个不断重塑自身结构的动态实体。随后科学家们发现 TEs 广泛存在于各种生命体中^[2], 并且 TEs 及其衍生物占据了基因组相当大的比例, 例如在人类基因组中, TEs 及其残余序列构成了近一半的 DNA^[3-5]。这些重复序列曾长期被误解为“垃圾 DNA” (junk DNA), 认为它们仅仅是基因组的寄生虫或无功能序列^[6-7]。然而, 随着高通量测序和基因组编辑等技术的飞速发展, 研究者们发现 TEs 在基因组结构、基因调控以及物种演化中扮演着复杂而关键的角色^[7-10]。

TEs 的在基因组中的转座具有双重性, 常被形象地描述为一把“双刃剑”^[2, 4, 8, 11]。一方面, TEs 的插入和重排可能导致基因组不稳定, 破坏基因完整性, 引发染色体结构变异和基因表达异常, 从而与多种疾病的发生发展相关, 包括癌症和神经退行性疾病等^[3, 4, 12-15]。另一方面, TEs 也是基因组创新的重要源泉。它们的序列可以被宿主“驯化” (co-option) 或“预适应” (exaptation), 成为新的基因调控元件、非编码 RNA 甚至编码蛋白, 驱动适应性进化^[9-10, 16-20]。

果蝇作为经典的模式动物, 在实验动物与比较医学研究中具有不可替代的地位。其基因组中 TEs 含量约为 20%, 其活跃的 TEs 转座活动和成熟的遗传学研究体系使之成为研究 TEs 生物学特性、宿主防御机制以及功能演化的理想模型^[21-27]。果蝇具备强大的遗传操作工具, 特别是 *P-element* 系统的开发, 极大地推动了功能基因组学研究, 使得研究者能够高效、精确地进行基因插入和标记^[28-29]。此外, 果蝇生殖细胞系统在 TEs 调控机制研究中具有独特的优势, 特别是其完备的 piRNA (Piwi-interacting RNA) 通路, 已成为理解宿主如何防御 TEs 的经典范式^[30-32]。卵巢中 piRNA 簇的特异性转录、Piwi 蛋白在生殖质中的定位、以及母源 piRNA 的跨代沉默效应, 共同构建了一个精密的 TEs 调控网络^[30, 33]。这些特性使得果蝇成为深入探索 TEs 表观遗传调控^[34-35] 和进化动力学^[36-37] 不可替代的模式动物。果蝇相关的研究成果, 尤其在揭示 piRNA 介导的跨代表观遗传沉默、TEs 诱发杂种不育/基因组不稳定的机制、TEs 驯化产生新功能 (如神经通讯相关蛋白), 以及 TEs 活化在衰老和神经退行中的作用等方面, 为理解哺乳动物 (包括人类) 中保守的生命过程 (如生殖系基因组防御、神经系统功能维持、衰老机制) 和相关疾病 (如不育症、神经退行性疾病) 提供了关键见解和实验范式。因此, 深入研究果蝇

TEs,不仅是对特定模式动物机制的探索,更是通向理解生命普遍规律、服务人类健康研究的重要桥梁。

1 果蝇TEs转座的生物学特性

果蝇基因组中含有丰富多样的TEs家族,它们根据转座机制的不同主要分为两大类:DNA TEs和逆转录TEs^[2, 27](图1)。逆转录TEs又可细分为长末端重复序列(long terminal repeat, LTR)型TEs和非LTR型TEs。在果蝇中,LTR型TEs如*Copia*和*Gypsy*,以及非LTR型TEs如*I-element*和*HeT-A*(端粒特异性)是研究较多的家族^[2, 38-40]。DNA TEs,例如*P-element*和*mariner*(*Mos1*),也广泛存在并具有重要的研究价值^[20, 36, 41]。这些TEs在果蝇基因组中的拷贝数、活性水平和分布模式差异显著,反映了它们独特的生物学特性和与宿主基因组长期协同演化的历史^[21-22]。*I-element*属于Class I非LTR型TEs亚类下的长散在核元件(LINE)家族。其结构特征包含两个开放阅读框(open reading frame, ORF):ORF1编码一个具有核酸结合功能的蛋白,而ORF2则编码核心转座功能域,包括一个核酸内切酶(endonuclease, EN)和一个逆转录酶(reverse transcriptase, RT)。*I-element*的转座机制依赖于靶序列引发的逆转录(target-primed reverse transcription, TPRT),这是非LTR型TEs的典型特征。*Copia*和*Gypsy*则同属于Class I LTR型TEs家族,但分属不同的超科。两者在遗传结构上具有LTR型TEs的典型特征:两端为LTR,内部编码区包含GAG结构域(通常具有锌指结构域ZnF)和蛋白酶(protease, PR)、逆转录酶以及整合酶(integrase, IN)等核心多聚蛋白域。它们的核心区别在于GAG蛋白的锌指结构域类型(*Copia*为CHCC型,*Gypsy*为CHHC型)以及整合酶结构域在基因序列中的相对位置(*Copia*的IN位于PR下游,*Gypsy*的IN位于PR上游)。DDE是指Class II末端反向重复(terminal inverted repeat, TIR)亚类中多个DNA TEs超科所共有的核心转座酶催化结构域特征。该结构域包含三个关键的保守氨基酸残基:两个天冬氨酸(D)和一个谷氨酸(E),它们共同构成催化活性位点,负责切割DNA并介导转座。系统发育分析表明,多个DDE TEs超科与特定类型的细菌插入序列(insertion sequence, IS)存在远缘关系,暗示其起源可能早于真核生物的出现。*Polinton*(有时也称*Maverick*)是Class II *Helitron*亚类中的一个代表性超科。其结构独特且具有嵌合性:除了编码滚环复制转

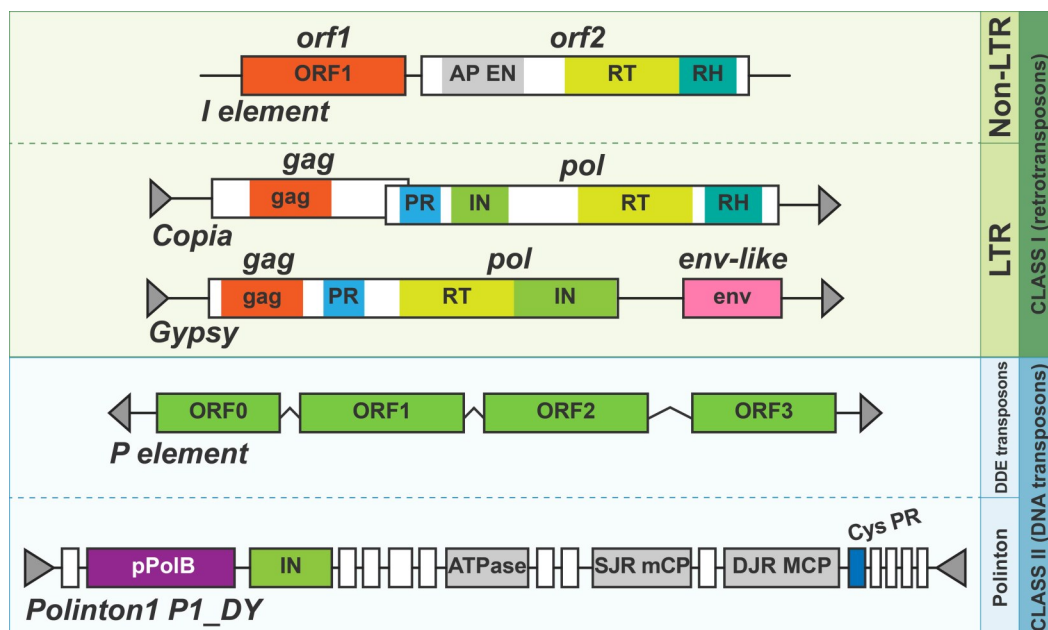
座必需的解旋酶(helicase, Hel)和核酸内切酶外,还包含一个双果冻卷结构的主要衣壳蛋白(DJR MCP)结构域(与巨型病毒和线性质粒同源)以及一个蛋白引发型DNA聚合酶B(pPolB)结构域(与线性质粒和某些噬菌体同源)。这种嵌合结构强烈暗示了*Polinton*在进化过程中可能通过模块化重组,整合了来自病毒和质粒的遗传元件。

TEs在基因组中的插入位点并非完全随机,而是受到多种因素的影响,包括染色体结构、表观遗传状态以及局部DNA序列特征^[42]。Cao等利用TEs激活的果蝇品系所进行的全基因组测序结果^[24-25],详细分析了多种TEs家族(包括LTR、LINE和DNA TEs)的*de novo*插入位点。他们发现:P因子倾向于插入到复制起始位点附近;LTR型TEs则偏好富含H3K36me3修饰的区域、启动子和活跃基因;*I-element*的插入频率随距着丝粒距离的增加而增加^[42]。这些研究表明,TEs的插入模式是其内在偏好性与宿主选择压力动态博弈的结果。对果蝇自然群体中TEs变异的研究揭示了其基因组分布的动态性^[21-22]。Rech等利用长读长测序技术对来自不同地理区域的果蝇自然群体进行了基因组分析,发现相比短读长数据,长读长测序能够多检测58%的TEs插入,其中26%至57%的插入是短读长方法遗漏的^[22]。这项工作不仅极大地丰富了我们对于果蝇群体TEs多态性的认知,还发现数百个TEs插入与基因表达变异相关,并可能对物种的适应性进化有所贡献。

TEs要实现其在基因组中的扩增,往往要借助宿主本身的发育进程^[24, 26]。在果蝇卵子发生过程中,逆转录TEs会以组织特异性的方式完成其在基因组中的扩增。这些TEs会以果蝇营养细胞为加工工厂产生TEs转座所必需的RNA、蛋白质,并且通过微管系统将这些TEs中间产物运输到卵母细胞以实现卵母细胞基因组DNA特异性的整合^[24]。与此同时,非同源末端连接(alt-EJ)等DNA修复机制可能被逆转录TEs劫持,用于其第二链DNA的合成和环状染色体外DNA(eccDNA)的生成,这对于新的插入至关重要,揭示了TEs如何利用宿主细胞机制进行传播并影响基因组动态^[26]。

2 果蝇TEs的调控机制:以piRNA通路为核心

为了应对TEs带来的基因组不稳定威胁,宿主演化出了多种防御机制,其中在动物生殖细胞中以



注：黑色方框表示开放阅读框，彩色区域表示定义的蛋白质结构域，折线段表示内含子，三角形表示重复序列。颜色相同（灰色除外）的结构域表示有共同的祖先。AP，无嘌呤/无嘧啶；DJR MCP，双果冻卷主要衣壳蛋白；EN，核酸内切酶；IN，整合酶；ORF，开放阅读框；pPolB，蛋白引发型DNA聚合酶B；PR，*pol*编码蛋白酶；RH，核糖核酸酶H结构域；RT，逆转录酶；SJR mCP，单层螺旋状小衣壳蛋白。

Note: Black boxes indicate open reading frames. Colored regions indicate defined protein structural domains. Folded segments indicate introns. Triangles indicate repeated sequences. Structural domains of the same color (excluding gray) share a common ancestor. AP, apurinic/apyrimidinic; DJR MCP, double jelly-roll major capsid protein; EN, endonuclease; IN, integrase; ORF, open reading frame; pPolB, protein-primed type B DNA polymerase; PR, *pol*-encoded protease; RH, Ribonuclease H domain; RT, reverse transcriptase; SJR mCP, single jelly-roll minor capsid protein.

图1 果蝇转座元件的结构与分类示例

Figure 1 Examples of the structure and classification of *Drosophila* transposable elements

piRNA 通路最为关键和保守^[30-32, 43-44]。piRNA 是与 Piwi 家族 Argonaute 蛋白结合的一类小非编码 RNA，长度通常在 24-35nt 之间^[31-32, 44]。它们主要通过序列互补性识别并沉默 TE 转录本，从而抑制转座活性，维护基因组完整性^[30-32, 45]。

2.1 piRNA 通路的机制与果蝇特异性

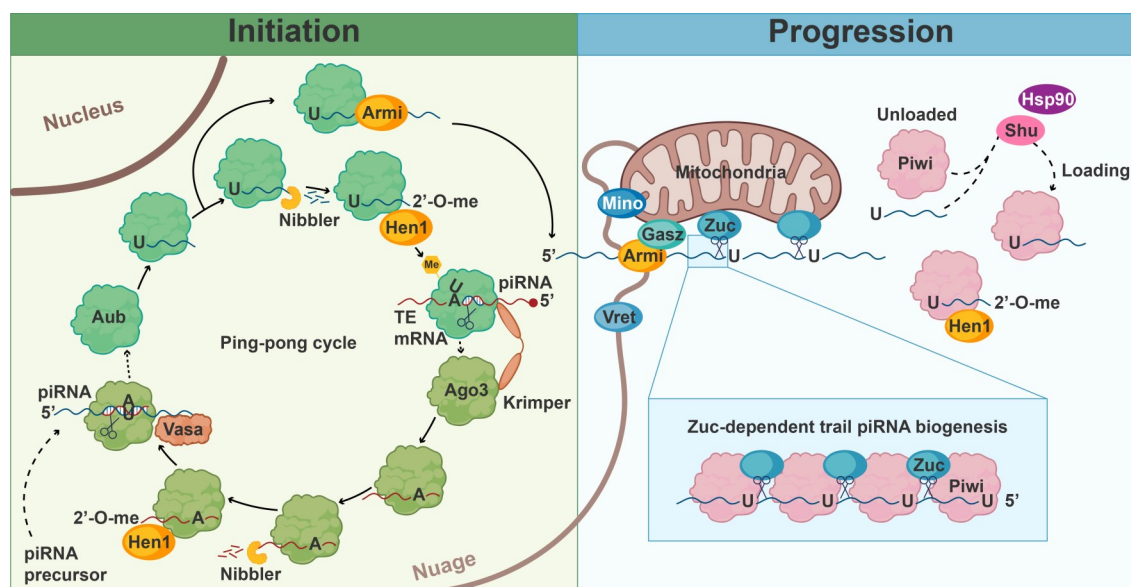
piRNA 的生成主要来源于基因组中的特定区域，称为 piRNA 簇 (piRNA clusters)^[31, 46-47]。这些簇通常富含 TE 序列或其残余，并且许多位于异染色质区域^[33]。piRNA 的生成途径复杂，与多种蛋白和细胞器有关，主要发生在生殖细胞的细胞质中，特别是被称为“nuage”或“piRNA bodies”的无膜结构中^[48]，涉及初级加工和次级扩增 (ping-pong 循环)^[31-32, 45, 49]。在果蝇生殖细胞中，双链 piRNA 簇 (如 42AB) 的转录产生长的、通常非编码的 piRNA 前体转录本。这些前体在细胞质中经过一系列蛋白 (包括 Zucchini 等核酸酶) 的处理，生成初级 piRNA，并与 Piwi 蛋白结合。结合了初级 piRNA 的 Piwi 蛋白可以识别并切割具有互

补序列的 TE 的 RNA，产生的片段又可以作为模板，通过 ping-pong 循环进一步生成更多的 piRNA，从而放大沉默信号。这种循环不仅产生了新的 piRNA，也介导了 TE 转录本的裂解 (转录后沉默)^[31]。此外，Piwi 蛋白结合 piRNA 后还可以进入细胞核，通过招募异染色质相关蛋白 (如 HP1) 和组蛋白修饰酶 (如 HMTase)，在 TE 位点沉积抑制性表观遗传标记 (如 H3K9me3)，实现转录水平的沉默^[31, 34-35]。

当前体 RNA 从细胞核中输出后，piRNA 的生物发生在 nuage 中通过 ping-pong 循环启动 (图 2)。前体转录本被与触发 piRNA 复合的 Ago3 识别并切割，这一切割过程产生了应答 piRNA，并将其装入 Aub，被切割的转录本剩余的 3' 部分可作为进一步产生 piRNA 的底物。随后，piRNA 的生物发生以 3' 为导向的方式进行。线粒体内切酶 Zuc 在辅助因子和 Piwi 自身足迹的引导下，大约每隔 25 nt 就会产生一波 piRNA。参与这一过程的还有其他几个因子，包括 Vret、Mino 和 Gasz。Armi 通过将前体 RNA 送入 Zuc 之前对其进行解旋从而

发挥螺旋酶活性。piRNA的装载依赖于Shu和Hsp90,并导致Piwi发生构象变化,从而使其能够进行核转位。作为最后一步, Hen1将成熟的、装载了Piwi的piRNA导入细胞核之前对其3'末端进行甲基化。在ping-pong循环中,与反义piRNA结合的Aub识别并切割TEs的mRNA。由此产生的3'裂解产物转化为新的正义

piRNA,与Ago3结合;其3'末端通过Nibbler的修剪生成。与正义piRNA相关联的Ago3可以反过来识别一个正义piRNA。这一切割事件的产物重新启动循环,成为与Aub结合的piRNA,而剩余的3'切割产物则通过Zuc介导的生物发生过程被加工成Piwi-loaded piRNA。



注: 2'-O-me, 2'-O-甲基化; Me, 甲基; piRNA, Piwi相互作用RNA; TE, 转座子。

Note: 2'-O-me, 2'-O-methylation; Me, methyl group; piRNA, Piwi-interacting RNA; TE, transposable element; Ago3, Argonaute 3; Armi, Armitage; Aub, Aubergine; Hsp90, Heat Shock Protein 90; Mino, Minotaur; Vret, Vasa's RESident Tudor; Zuc, Zucchini.

图2 piRNA的生物发生途径示意图

Figure 2 Biogenesis pathways of piRNA

尽管ping-pong循环是piRNA通路的核心特征,但研究表明piRNA的生成机制存在物种特异性^[43, 50]。例如,在秀丽线虫(*C. elegans*)中,piRNA的5'端加工由一个称为PUCH的Schlafen结构域核酸内切酶复合物启动,该过程依赖于前体RNA的m7G帽和3位尿嘧啶^[51]。而在纤毛裸藻(*D. eugracilis*)中,即使核心piRNA生物发生因子Yb和Ago3丢失,仍能通过不依赖于切割的phased biogenesis机制有效生成靶向TEs反义链的piRNA,维持TEs沉默,这揭示了piRNA通路在演化中的灵活性和存在替代途径的可能性^[50]。此外,在某些情况下,piRNA的生成也可能不完全依赖于典型的ping-pong循环,例如在刺客虫(*Rhodnius prolixus*)中,靶向水平转移TEs的piRNA表现出与靶向内源TEs不同的重叠模式,提示存在非ping-pong机制的参与^[52]。

果蝇的piRNA通路在生殖系防御中表现出高度的特异性和精细调控^[30]。例如,卵巢滤泡细胞中的单链

piRNA簇*flamenco* (*flam*)对抑制Gypsy家族至关重要,其表达具有空间特异性,保护邻近的生殖细胞免受感染^[39, 53]。Van Lopik等人(2023)在对119种果蝇物种的系统性分析中发现,*flam*-like的单链piRNA簇在果蝇属中在演化上是保守的,专门用于抑制Gypsy家族转座^[53]。除了生殖系,研究表明果蝇的体细胞中也存在功能性的piRNA通路^[54-55]。Jones等在果蝇脂肪体中发现了功能性的体细胞piRNA通路,并且他们发现*piwi*突变导致脂肪体piRNA耗竭、TEs活化、DNA损伤增加以及脂质储存减少。Paar等对泛节肢动物的分析进一步支持了体细胞piRNAs作为祖先防御机制的可能性,并指出小RNA沉默通路在节肢动物演化过程中被重塑用于体细胞和生殖系功能^[55]。

2.2 piRNA通路与TEs抑制的动态平衡

piRNA通路与TEs之间存在持续的“军备竞赛”^[6, 16, 56-57]。宿主通过piRNA通路抑制TEs活性,而TEs则可能演化出逃逸机制或影响宿主防

御^[46, 50, 58]。piRNA 簇作为 piRNA 的主要来源, 其演化动态对宿主防御能力至关重要^[46]。Srivastav 等通过群体基因组学方法比较了不同地理来源的果蝇品系卵巢 piRNA 簇的活性和序列组成, 揭示了 piRNA 簇在自然群体中存在快速的“生与死”过程。他们检验了 piRNA 簇演化的两种模型: “从头发生”(de novo)模型认为单个 TE 插入可以自发形成小的 piRNA 簇, 沉默整个 TE 家族; “捕获”(trap)模型则设想存在大型、演化稳定的基因组簇, TE 倾向于在此积累, 作为古老 TE 入侵的“记忆”, 产生多种 piRNA 防御相关 TE。他们发现大多数近期或当前活跃的 TE 家族倾向于插入大型 piRNA 簇, 符合“捕获”模型; 而只有一小部分活跃的 LTR 型逆转录 TE 家族倾向于形成品系特异性的 de novo piRNA 簇。然而, Gebert 等人 (2021) 的研究对 piRNA 簇作为稳定、保守的 TE 主要调节者的传统观点提出了挑战。通过在 *D. melanogaster* 中工程化删除三个最大的生殖系 piRNA 簇 (占卵巢中 TE 靶向 piRNA 总量的 40% 以上), 他们发现这些簇对于生育力或对分散在基因组中的 TE 进行 *in trans* 调控并非必需^[58]。他们的结果支持了分散的 TE 元件本身 (而非大型 piRNA 簇的调控作用) 可能才是果蝇生殖系 TE 防御的核心。

piRNA 通路的建立和有效性也存在随机性^[36]。Selvaraju 等将 *P-element* 引入对该元件天然的非洲直果蝇 (*Drosophila erecta*) 群体, 并在超过 50 代中监测其入侵过程。他们发现, 在两个重复群体中迅速建立了基于 piRNA 的宿主防御, 但在第三个群体中防御失败, *P-element* 拷贝数持续增加。尽管防御失败的群体中 *P-element* 插入了 piRNA 簇并产生了 siRNA, 但 ping-pong 循环未能被激活, 而该群体对其他 TE 的 ping-pong 循环是完全有效的^[36]。这项研究表明, 控制入侵 TE 需要 ping-pong 循环的激活, 而这一激活过程是随机事件, 可能在某些群体中失败, 导致 TE 的过度增殖, 最终威胁宿主基因组的完整性。这种随机性可能解释了 TE 在群体中传播和清除的复杂动态。

除了直接的转录和转录后沉默, piRNA 通路还通过介导异染色质形成对 TE 进行表观遗传抑制^[34-35, 59]。Lee 和 Karpen 发现, 在黑腹果蝇 (*D. melanogaster*) 和拟果蝇 (*D. simulans*) 中, 超过 50% 的常染色质 TE 会将其抑制性表观遗传标记 (H3K9me2) 扩散到附近的 DNA 区域, 扩散范围可达 20kb^[34-35]。这种表观遗传扩散导致邻近基因等位基因处于不同

的表观遗传状态, 并可能对携带 TE 的个体产生有害功能影响, 从而导致对 TE 的选择清除^[34-35]。Lee 进一步提出, 这种 piRNA 介导的异染色质扩散及其对邻近基因有害影响 (如降低基因表达) 是 TE 群体动态中一个重要但未被充分探索的因素, 可能有助于解释 TE 拷贝数的稳定控制^[35]。同时, Zhang 等发现 THO 复合体在果蝇生殖系中通过 piRNA 非依赖性机制沉默一部分 TE, 与 piRNA 通路协同维持基因组稳定性^[60]。在果蝇中, 杂交不兼容基因 *Hmr* 和 *Lhr* 编码的蛋白 HMR 和 LHR 与 HP1a 形成复合物, 共同抑制卫星 DNA 和多种 TE 家族的转录, 这些蛋白的适应性分化可能与重复序列的快速演化有关, 并导致种间杂交不兼容^[37]。

总而言之, 果蝇通过一个复杂的多层次调控网络来抑制 TE 活性, 其中 piRNA 通路是核心, 涉及精密的 piRNA 生物发生、与 Piwi 蛋白的互作、转录后沉默、核内转录沉默以及异染色质形成^[30-32, 45]。这一通路本身也在不断演化, piRNA 簇的快速变化和防御建立的随机性反映了宿主与 TE 之间持续的动态博弈^[36, 46, 58]。同时, piRNA 非依赖性机制和染色体结构等因素也可能协同作用, 共同维护基因组的稳定。

3 果蝇 TE 的功能演化与宿主互作

TE 在宿主基因组中并非仅仅是寄生关系, 它们在与宿主长期共存过程中, 其序列可以被宿主“驯化”(co-option) 或“预适应”(exaptation), 整合到宿主的遗传和功能网络中, 成为基因组创新的重要源泉, 驱动适应性进化^[9, 16, 20, 62-64]。

3.1 TE 的宿主驯化

TE 对宿主的驯化主要体现为三大类型 (表 1):

1) 调控元件驯化: 在果蝇中, 不同品系和群体之间 TE 插入位点的多态性是主要的遗传变异来源之一^[21-22, 61]。TE 携带的调控序列 (如启动子、增强子、绝缘子) 可被宿主采纳, 从而改变邻近或宿主基因的表达模式、组织特异性或环境响应性^[36-37, 40, 66-67]。例如, 在果蝇及其他动物中, TE (特别是 LTR 型) 的插入被发现是驱动体色模式快速演化的重要机制^[8-9, 18]。

2) 编码序列驯化: TE 的编码区被宿主利用, 产生新的功能蛋白。这包括两种情况: 一是完整或近乎完整的 TE 编码序列被驯化为具有全新功能的结构蛋白或酶 (如多次在果蝇属中独立驯化产生的 PIF-like

功能基因家族)^[20]；二是TEs编码蛋白的特定功能域（如逆转录TEs Gag蛋白的结构域）被宿主蛋白“征用”，赋予其新能力。最突出的例子是神经元基因*Arc*编码蛋白及其果蝇同源物*Arc1*，它们利用源于*Gypsy/Copia* TEs Gag蛋白的结构域，形成介导细胞间RNA运输的衣壳，对突触可塑性和神经系统功能至关

重要^[68-69, 77]。

3) 整体元件利用：特定TEs家族的整体活性或其产物在宿主特定的生理或发育过程中被利用。例如，*Gypsy*家族的*mdg4*元件在果蝇蛹期变态的关键窗口期被激活，诱导建立一种全身性的抗病毒免疫防御状态，体现了逆转录TEs在宿主免疫适应中的有益作用^[71]。

表1 果蝇中TEs宿主驯化的主要类型、机制与功能实例

Table 1 Major Types, Mechanisms and Functional Examples of TEs Host Co-option in *Drosophila*

驯化类型	驯化机制/来源	功能影响	代表性案例与功能
Type of Co-option	Mechanism/Source	Functional Impact	Representative Case & Function
调控元件驯化 Regulatory Element Co-option	TEs 调控序列 (如启动子、增强子、绝缘子) TE-derived regulatory sequences (e.g., promoters, enhancers, insulators)	改变邻近/宿主基因的表达模式、组织特异性、发育时序或环境响应性 Altering expression patterns, tissue specificity, developmental timing, or environmental responsiveness of adjacent/host genes	果蝇体色演化: TEs (尤其 LTR 型) 插入影响色素相关基因调控, 驱动体色模式快速变化 Body color evolution: TE insertions (particularly LTR retrotransposons) drive rapid diversification of pigmentation patterns by modifying regulatory landscapes of pigment-related genes
编码序列驯化 (完全蛋白) Protein-Coding Sequence Co-option (Full-length)	TEs 完整或近乎完整的编码序列 Full or near-full TE coding sequences	产生具有全新细胞功能的结构蛋白或酶 Generating novel structural proteins or enzymes with cellular functions	PIF-like 基因: 果蝇属中多次独立驯化自 PIF 转座酶, 形成新的功能基因家族 PIF-like genes: Independently co-opted from PIF transposases in <i>Drosophila</i> phylogeny, forming new functional gene families
编码序列驯化 (功能域/模块) Protein-Coding Sequence Co-option (Functional Domain/Module)	TEs 编码蛋白的特定结构域 Specific domains of TE-encoded proteins	赋予宿主蛋白新功能或参与新细胞过程 Conferring novel functions to host proteins or enables new cellular processes	Arc/Arc1 蛋白 (Gag 域): 来源于逆转录 TEs (如 <i>Gypsy</i> , <i>Copia</i>) Gag 蛋白, 形成衣壳样结构, 包装自身 mRNA, 介导神经元-肌肉或神经元间 RNA 运输, 对突触可塑性和记忆至关重要 Arc/Arc1 proteins (Gag domain): Derived from Gag structural domains of retrotransposons (e.g., <i>Gypsy</i> , <i>Copia</i>). Form capsid-like structures for intercellular RNA trafficking between neurons and muscles, essential for synaptic plasticity and memory consolidation
整体元件利用 Holistic Element Utilization	特定 TEs 家族的活性或产物 Activity or products of specific TE families	在特定生理或发育过程中被宿主利用 Exploited by host in defined physiological or developmental contexts	<i>mdg4</i> (<i>Gypsy</i> 家族): 在果蝇蛹期变态窗口期激活, 通过 STING-Relish 通路诱导全身性抗病毒免疫状态 <i>mdg4</i> (<i>Gypsy</i> family): Activated during pupal metamorphosis, establishing a systemic antiviral immune defense state via the STING-Relish pathway

总之，TEs 的驯化是宿主-TEs 协同进化中一个核心且活跃的过程。它深刻重塑了宿主基因组的调控景观和蛋白质组构成，为宿主应对环境挑战（如病原体防御、神经通讯需求）和表型创新（如体色演化）提

供了关键的遗传和功能素材，是基因组适应性进化的重要驱动力^[9-10, 16, 20]。

3.2 TEs 与衰老及疾病

越来越多的研究表明，TEs 的异常活化与衰老和

年龄相关疾病密切相关^[4, 12-15, 59, 72]。在果蝇和哺乳动物中,衰老过程中异染色质结构的丢失和TEs沉默的解除是普遍现象,导致TEs转录和转座活性增加^[12, 14-15, 59]。这种年龄依赖性的TEs活化会引发基因组不稳定、DNA损伤、炎症反应以及表观遗传改变,这些都是衰老的标志性特征^[12, 14]。

在神经退行性疾病相关的果蝇神经组织中,多种TEs表现出高活性现象^[73-74]。而piRNA通路关键组分Ago2的突变会加剧TEs表达,导致年龄依赖性的记忆障碍和寿命缩短,提示TEs活化可能导致神经元功能丧失^[15]。在人类tau蛋白疾病模型果蝇和人脑样本中,致病性tau蛋白诱导的piRNA耗竭导致TEs失调,进而促进神经元死亡,内源性逆转录病毒(ERVs)转录本在阿尔茨海默病和进行性核上性麻痹患者脑中显著增加,表明TEs失调在人类tau蛋白病神经退行性变中是保守的机制驱动因素^[13]。

环境应激,如化学物质、辐射和代谢挑战,可以进一步促进TEs的再活化,加速衰老过程^[14]。针对TEs沉默机制的干预,例如过表达异染色质相关基因(如Sir2, Su(var)3-9, Dicer-2)或使用逆转录酶抑制剂,可以抑制年龄相关的TEs活化并延长果蝇寿命,支持了逆转录TEs衰老理论,即TEs的失控活化是衰老过程中的有害因素^[59]。利用细胞标记技术(CLEVR)可以直接追踪Gypsy等ERVs在衰老果蝇神经元和胶质细胞中的复制事件,发现siRNA沉默系统受损会增加复制率,为研究体细胞TEs活性与衰老的关系提供了工具^[72]。

4 特定果蝇TEs家族的研究进展

4.1 Gypsy家族

Gypsy是一种LTR型逆转录TEs,因其具有编码Env蛋白的第三个开放阅读框而与逆转录病毒高度相似,被认为是昆虫内源性逆转录病毒(iERVs)的典型代表^[39, 75-76]。Song等提供了证据表明Gypsy编码的Env样蛋白是糖基化和加工的,并在活跃品系中高水平表达,主要存在于病毒颗粒中。这些颗粒具有感染性,能够诱导非活跃品系产生高水平的Gypsy插入活性,表明Gypsy具有昆虫逆转录病毒的特性^[75]。Touret等进一步强调了Gypsy作为研究内源性逆转录病毒演化的强大模型,其在体细胞层表达后转移到卵母细胞的过程是内源化(endogenization)的关键步骤^[39]。除了其作为内源性逆转录病毒的特性,Gypsy家族的mdg4

元件还被发现参与果蝇变态发育过程中的免疫适应,诱导抗病毒反应^[71]。此外,如前所述,哺乳动物神经元基因Arc被证明来源于Gypsy家族的Gag蛋白,并在细胞间RNA运输中发挥关键作用^[68]。这些研究共同揭示了Gypsy家族在果蝇中的复杂生物学特性,包括其感染性、与宿主防御的协同演化以及在免疫和神经功能中的驯化作用。

4.2 Copia家族

Copia是果蝇中最早被发现和研究的LTR型逆转录TEs之一。Shiba和Saigo在果蝇培养细胞中发现了含有与Copia元件同源RNA的逆转录病毒样颗粒(VLPs),这些VLPs呈球形,含有蛋白和RNA组分,并具有逆转录酶样活性^[38]。Klumpe等人(2025)利用冷冻电镜断层扫描技术,在果蝇卵巢细胞和完整卵室中解析了Copia VLPs的结构^[70]。他们发现细胞质中的Copia VLPs大小不一,而核内的VLPs大小均一并形成致密聚集体。在piRNA通路缺陷的果蝇中,他们观察到Copia在精子发生过程中易位到细胞核,为理解活跃LTR型逆转录TEs的复制周期和细胞结构生物学提供了深入见解^[70]。与Gypsy家族类似,Copia家族的Gag蛋白也被牵涉到细胞间物质运输中,果蝇Arc1蛋白(与哺乳动物Arc同源)被发现其Gag区域与Copia逆转录TEs的Gag蛋白具有相似性,并参与结合dArc1 mRNA并通过EVs进行转移^[69]。Brassicaceae科植物中的研究表明,Copia元件(如ONSEN)能够通过其LTR中的热应激响应元件(HREs)对热产生特异性应激,提示了TEs可能通过响应环境信号来调节其活性,这种机制在果蝇中也可能存在或具有类似原理^[65]。

4.3 P-element家族

P-element是果蝇中研究最深入的DNA TEs之一,以其引发杂种不育综合征的能力而闻名。P-element的发现和研发极大地推动了果蝇遗传学的发展,并被广泛用作基因插入、诱变和基因功能研究的工具^[28-29]。P-element的转座需要其编码的转座酶作用于其末端的反向重复序列(ITRs)^[41]。P-element在M型品系(缺乏P因子)雌蝇与P型品系(携带P因子)雄蝇的杂交后代中表现出高活性,而在相反的杂交组合中则受到抑制,这种不对称性是杂种不育的基础^[25, 36]。Selvaraju等人(2024)通过将P-element引入天然的D. erecta品系,研究了宿主防御建立的动态过程,发现piRNA防御的激活是一个随机事件,其失败可能导致P-element的持续增殖^[36]。Cao等人(2023)的研究揭

示了 *P-element* 在果蝇基因组中的插入偏好性，倾向于插入复制起始位点附近，靠近转录起始位点和染色质开放区域^[42]。对 *P-element* 及其调控机制的研究，不仅使我们深入理解了 TE 的生物学特性，也为开发基因操作工具提供了理论基础。

4.4 *I-element* 家族

I-element 是果蝇中的另一类非 LTR 型逆转录 TE，它也参与引发杂种不育综合征，即 I-R 系统。*I-element* 在反应型 (R) 雌蝇与诱导型 (I) 雄蝇的杂交后代中表现出高转座活性^[40]。Moschetti 等人 (2010) 的研究发现，在某些诱导型品系中，即使没有经典的杂交条件，*I-element* 也可能表现出基因组不稳定性，这与 *I-element* 转录本水平相关，提示其活性受到复杂的细胞内调控^[40]。Cao 等的插入位点分析显示，I 因子的插入频率随距着丝粒距离的增加而增加，并且在启动子和外显子区域受到强烈的选择清除^[42]。对 *I-element* 的研究为理解非 LTR 型逆转录 TE 的调控和其引发基因组不稳定性的机制提供了重要模型。

5 总结与展望

果蝇作为实验动物模型研究的基石，其 TE 研究为揭示生命体基因组稳定性维护、适应性进化及疾病发生发展的共性机制提供了强大平台。通过果蝇模型，我们深入理解了 TE 插入的偏好性、宿主防御（尤其是高度保守的 piRNA 通路）的精妙调控网络^[22, 42]，以及 TE “双刃剑”特性在基因组演化中的核心作用^[4, 8]：既是基因组不稳定、杂种不育和衰老相关表型（如神经退化）的驱动者^[13, 37, 59]，又是新型调控元件和功能基因（如参与神经元通讯的 Arc 同源物）的创新源泉^[20, 68-69, 77]。这些发现不仅阐明了果蝇自身的生物学，更深刻揭示了在包括人类在内的其他生物中普遍存在的核心生命机理，例如生殖细胞如何防御“基因组寄生虫”、神经细胞如何利用“驯化”的 TE 实现复杂功能、以及 TE 失控如何参与衰老和神经退行性病变。

面向未来，果蝇 TE 研究将继续在实验动物与比较医学领域发挥引领作用，重点方向包括：

1) 环境应激与 TE 调控的互作机制：深入探究温度、毒素、营养等环境因素如何精确调控特定 TE 活性及宿主防御（如 piRNA 通路）^[14, 30, 54-55, 65]，这不仅关乎生物适应性，也为理解环境因素（如污染物、生活方式）通过表观遗传和基因组不稳定性影响人类

健康（如衰老加速、癌症风险）提供模型和机制线索。

2) 复杂防御网络的解析与模拟：精细剖析 piRNA 通路与其他小 RNA 系统（如 siRNA、miRNA）及表观遗传修饰（如组蛋白甲基化）之间的交互作用^[31-32, 50]。这种多层次防御网络的深入理解，将为开发靶向沉默致病性重复序列或内源性病毒的新型基因治疗策略（如基于小 RNA 或表观编辑器的疗法）提供理论基础和优化思路。

3) TE 在衰老与神经退行性疾病中的核心作用与干预^[12-13]：利用果蝇强大的遗传工具和明确的衰老/神经疾病模型，精确解析特定 TE 家族（如 *Gypsy*、*Copia*）活化的分子开关、下游效应通路（如 DNA 损伤反应、炎症激活）及其在神经元功能障碍和死亡中的贡献。这将直接服务于寻找干预年龄相关性疾病（如阿尔茨海默病）的新靶点（如逆转录酶抑制剂、增强异染色质稳定性的化合物），并为评估相关干预措施在模式生物中的效果提供高效平台。

4) TE 驯化机制与生物技术创新：深入研究 TE 序列被宿主“驯化”为功能基因或调控元件的分子过程与选择压力^[9-10]。这不仅深化对基因组进化动力的认识，更可启发新型生物工具的开发。例如，理解 TE 编码蛋白（如 Gag）介导的 RNA 包装和细胞间运输机制，有望为开发高效、靶向的基因治疗递送载体提供全新设计思路；对转座酶（如 *P-element* 转座酶）作用机制的持续优化，也将推动更安全、高效的基因编辑技术的发展。

总之，果蝇 TE 研究是连接基础生物学发现与实验动物医学、比较医学乃至临床转化应用的典范。其持续深入必将为阐明生命基本规律、理解疾病发生机制、以及最终发展精准医疗和基因治疗新策略，提供源源不断的核心洞见和关键技术支撑。

[作者贡献 Author Contribution] 王也检索文献，制作图 1、图 2 和表 1，撰写和修改文稿。

王露确定文章选题，指导写作和修改。

[利益声明 Declaration of Interest] 所有作者均声明本文不存在利益冲突。

[参考文献 Reference References]

- [1] B M. The Origin and Behavior of Mutable Loci in Maize [J]. PNAS, 1950, 36(6): 344-55.
- [2] WELLS J N, FESCHOTTE C. A Field Guide to Eukaryotic Transposable Elements [J]. Annu Rev Genet, 2020, 54: 539-61.
- [3] BHAT A, GHATAGE T, BHAN S, et al. Role of Transposable Elements in Genome Stability: Implications for Health and

- Disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(14).
- [4] LIANG Y, QU X, SHAH N M, et al. Towards targeting transposable elements for cancer therapy [J]. *Nat Rev Cancer*, 2024, 24(2): 123-40.
 - [5] KAZAZIAN H H, JR., MORAN J V. Mobile DNA in Health and Disease [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(4): 361-70.
 - [6] BIER E. Gene drives gaining speed [J]. *Nat Rev Genet*, 2022, 23(1): 5-22.
 - [7] KLEIN S J, O'NEILL R J. Transposable elements: genome innovation, chromosome diversity, and centromere conflict [J]. *Chromosome Res*, 2018, 26(1-2): 5-23.
 - [8] DRONGITIS D, ANIELLO F, FUCCI L, et al. Roles of Transposable Elements in the Different Layers of Gene Expression Regulation [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(22).
 - [9] GASPAROTTO E, BURATTIN F V, DI GIOIA V, et al. Transposable Elements Co-Option in Genome Evolution and Gene Regulation [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(3).
 - [10] NISHIHARA H. Transposable elements as genetic accelerators of evolution: contribution to genome size, gene regulatory network rewiring and morphological innovation [J]. *Genes Genet Syst*, 2020, 94(6): 269-81.
 - [11] COSBY R L, CHANG N C, FESCHOTTE C. Host-transposon interactions: conflict, cooperation, and cooption [J]. *Genes Dev*, 2019, 33(17-18): 1098-116.
 - [12] GORBUNOVA V, SELUANOV A, MITA P, et al. The role of retrotransposable elements in ageing and age-associated diseases [J]. *Nature*, 2021, 596(7870): 43-53.
 - [13] SUN W, SAMIMI H, GAMEZ M, et al. Pathogenic tau-induced piRNA depletion promotes neuronal death through transposable element dysregulation in neurodegenerative tauopathies [J]. *Nat Neurosci*, 2018, 21(8): 1038-48.
 - [14] DELLA VALLE F, REDDY P, AGUIRRE VAZQUEZ A, et al. Reactivation of retrotransposable elements is associated with environmental stress and ageing [J]. *Nat Rev Genet*, 2025.
 - [15] LI W, PRAZAK L, CHATTERJEE N, et al. Activation of transposable elements during aging and neuronal decline in *Drosophila* [J]. *Nat Neurosci*, 2013, 16(5): 529-31.
 - [16] SCHRADER L, SCHMITZ J. The impact of transposable elements in adaptive evolution [J]. *Mol Ecol*, 2019, 28(6): 1537-49.
 - [17] HSU P S, YU S H, TSAI Y T, et al. More than causing (epi) genomic instability: emerging physiological implications of transposable element modulation [J]. *J Biomed Sci*, 2021, 28(1): 58.
 - [18] GALBRAITH J D, HAYWARD A. The influence of transposable elements on animal colouration [J]. *Trends Genet*, 2023, 39(8): 624-38.
 - [19] DOPKINS N, O'MARA M M, LAWRENCE E, et al. A field guide to endogenous retrovirus regulatory networks [J]. *Mol Cell*, 2022, 82(20): 3763-8.
 - [20] CASOLA C, LAWING A M, BETRAN E, et al. PIF-like transposons are common in *drosophila* and have been repeatedly domesticated to generate new host genes [J]. *Mol Biol Evol*, 2007, 24(8): 1872-88.
 - [21] BARRON M G, FISTON-LAVIER A S, PETROV D A, et al. Population genomics of transposable elements in *Drosophila* [J]. *Annu Rev Genet*, 2014, 48: 561-81.
 - [22] RECH G E, RADIO S, GUIRAO-RICO S, et al. Population-scale long-read sequencing uncovers transposable elements associated with gene expression variation and adaptive signatures in *Drosophila* [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 1948.
 - [23] SHEN D, XU Y, SHI Q, et al. Retrotransposon 3S18 forms self-protective aggregates and prolongs mid-oogenesis [J]. *Cell Rep*, 2025, 44(7): 115914.
 - [24] WANG L, DOU K, MOON S, et al. Hijacking Oogenesis Enables Massive Propagation of LINE and Retroviral Transposons [J]. *Cell*, 2018, 174(5): 1082-94 e12.
 - [25] MOON S, CASSANI M, LIN Y A, et al. A Robust Transposon-Endogenizing Response from Germline Stem Cells [J]. *Dev Cell*, 2018, 47(5): 660-71 e3.
 - [26] YANG F, SU W, CHUNG O W, et al. Retrotransposons hijack alt-EJ for DNA replication and eccDNA biogenesis [J]. *Nature*, 2023, 620(7972): 218-25.
 - [27] MÉREL V, BOULESTEIX M, FABLET M, et al. Transposable elements in *Drosophila* [J]. *Mobile DNA*, 2020, 11(1).
 - [28] SPRADLING A C, RUBIN G M. Transposition of cloned P elements into *Drosophila* germ line chromosomes [J]. *Science*, 1982, 218(4570): 341-7.
 - [29] RUBIN G M, SPRADLING A C. Genetic transformation of *Drosophila* with transposable element vectors [J]. *Science*, 1982, 218(4570): 348-53.
 - [30] HO S, THEURKAUF W, RICE N. piRNA-Guided Transposon Silencing and Response to Stress in *Drosophila* Germline [J]. *Viruses*, 2024, 16(5).
 - [31] CZECH B, MUNAFO M, CIABRELLI F, et al. piRNA-Guided Genome Defense: From Biogenesis to Silencing [J]. *Annu Rev Genet*, 2018, 52: 131-57.
 - [32] WANG X, RAMAT A, SIMONELIG M, et al. Emerging roles and functional mechanisms of PIWI-interacting RNAs [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2023, 24(2): 123-41.
 - [33] LUO Y, HE P, KANRAR N, et al. Maternally inherited siRNAs initiate piRNA cluster formation [J]. *Mol Cell*, 2023, 83(21): 3835-51 e7.
 - [34] LEE Y C G, KARPEN G H. Pervasive epigenetic effects of *Drosophila* euchromatic transposable elements impact their evolution [J]. *Elife*, 2017, 6.
 - [35] LEE Y C. The Role of piRNA-Mediated Epigenetic Silencing in the Population Dynamics of Transposable Elements in *Drosophila melanogaster* [J]. *PLoS Genet*, 2015, 11(6): e1005269.
 - [36] SELVARAJU D, WIERZBICKI F, KOFLER R. Experimentally evolving *Drosophila erecta* populations may fail to establish an effective piRNA-based host defense against invading P-elements [J]. *Genome Res*, 2024, 34(3): 410-25.
 - [37] SATYAKI P R, CUYKENDALL T N, WEI K H, et al. The Hmr and Lhr hybrid incompatibility genes suppress a broad range of heterochromatic repeats [J]. *PLoS Genet*, 2014, 10(3): 1-11.

- e1004240.
- [38] SHIBA T, SAIGO K. Retrovirus-like particles containing RNA homologous to the transposable element copia in *Drosophila melanogaster* [J]. *Nature*, 1983, 302(5904): 119-24.
 - [39] TOURET F, GUIGUEN F, GREENLAND T, et al. In between: gypsy in *Drosophila melanogaster* reveals new insights into endogenous retrovirus evolution [J]. *Viruses*, 2014, 6(12): 4914-25.
 - [40] MOSCHETTI R, DIMITRI P, CAIZZI R, et al. Genomic instability of I elements of *Drosophila melanogaster* in absence of dysgenic crosses [J]. *PLoS One*, 2010, 5(10).
 - [41] JAILLET J, GENTY M, CAMBEFORT J, et al. Regulation of mariner transposition: the peculiar case of *Mos1* [J]. *PLoS One*, 2012, 7(8): e43365.
 - [42] CAO J, YU T, XU B, et al. Epigenetic and chromosomal features drive transposon insertion in *Drosophila melanogaster* [J]. *Nucleic Acids Res*, 2023, 51(5): 2066-86.
 - [43] LOUBALOVA Z, KONSTANTINIDOU P, HAASE A D. Themes and variations on piRNA-guided transposon control [J]. *Mob DNA*, 2023, 14(1): 10.
 - [44] ILIK I A, YANG X, ZHANG Z Z Z, et al. Transcriptional and post-transcriptional regulation of transposable elements and their roles in development and disease [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2025.
 - [45] JOURAVLEVA K, ZAMORE P D. A guide to the biogenesis and functions of endogenous small non-coding RNAs in animals [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2025, 26(5): 347-70.
 - [46] SRIVASTAV S P, FESCHOTTE C, CLARK A G. Rapid evolution of piRNA clusters in the *Drosophila melanogaster* ovary [J]. *Genome Res*, 2024, 34(5): 711-24.
 - [47] PANE A, JIANG P, ZHAO D Y, et al. The Cutoff protein regulates piRNA cluster expression and piRNA production in the *Drosophila* germline [J]. *EMBO J*, 2011, 30(22): 4601-15.
 - [48] SUYAMA R, KAI T. piRNA processing within non-membrane structures is governed by constituent proteins and their functional motifs [J]. *FEBS J*, 2025, 292(11): 2715-36.
 - [49] WU P H, ZAMORE P D. Defining the functions of PIWI-interacting RNAs [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2021, 22(4): 239-40.
 - [50] CHARY S, HAYASHI R. The absence of core piRNA biogenesis factors does not impact efficient transposon silencing in *Drosophila* [J]. *PLoS Biol*, 2023, 21(6): e3002099.
 - [51] PODVALNAYA N, BRONKHORST A W, LICHTENBERGER R, et al. piRNA processing by a trimeric Schlafen-domain nuclease [J]. *Nature*, 2023, 622(7982): 402-9.
 - [52] DE BRITO T F, ARRUDA CARDOSO M, ATINBAYEVA N, et al. Embryonic piRNAs target horizontally transferred vertebrate transposons in assassin bugs [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2024, 12: 1481881.
 - [53] VAN LOPIK J, ALIZADA A, TRAPOTSI M A, et al. Unistrand piRNA clusters are an evolutionarily conserved mechanism to suppress endogenous retroviruses across the *Drosophila* genus [J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 7337.
 - [54] JONES B C, WOOD J G, CHANG C, et al. A somatic piRNA pathway in the *Drosophila* fat body ensures metabolic homeostasis and normal lifespan [J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 13856.
 - [55] LEWIS S H, QUARLES K A, YANG Y, et al. Pan-arthropod analysis reveals somatic piRNAs as an ancestral defence against transposable elements [J]. *Nat Ecol Evol*, 2018, 2(1): 174-81.
 - [56] YU T, BLYTON M B J, ABAJORGA M, et al. Evolution of KoRV-A transcriptional silencing in wild koalas [J]. *Cell*, 2025, 188(8): 2081-93 e16.
 - [57] YU T, KOPPETSCH B S, PAGLIARANI S, et al. The piRNA Response to Retroviral Invasion of the Koala Genome [J]. *Cell*, 2019, 179(3): 632-43 e12.
 - [58] GEBERT D, NEUBERT L K, LLOYD C, et al. Large *Drosophila* germline piRNA clusters are evolutionarily labile and dispensable for transposon regulation [J]. *Mol Cell*, 2021, 81(19): 3965-78 e5.
 - [59] WOOD J G, JONES B C, JIANG N, et al. Chromatin-modifying genetic interventions suppress age-associated transposable element activation and extend life span in *Drosophila* [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, 113(40): 11277-82.
 - [60] ZHANG G, YU T, PARHAD S S, et al. piRNA-independent transposon silencing by the *Drosophila* THO complex [J]. *Dev Cell*, 2021, 56(18): 2623-35 e5.
 - [61] SONG J, LIU J, SCHNAKENBERG S L, et al. Variation in piRNA and transposable element content in strains of *Drosophila melanogaster* [J]. *Genome Biol Evol*, 2014, 6(10): 2786-98.
 - [62] ZATTERA M L, BRUSCHI D P. Transposable Elements as a Source of Novel Repetitive DNA in the Eukaryote Genome [J]. *Cells*, 2022, 11(21).
 - [63] CASACUBERTA E. *Drosophila*: Retrotransposons Making up Telomeres [J]. *Viruses*, 2017, 9(7).
 - [64] LEVIS R W, GANESAN R, HOUTCHENS K, et al. Transposons in place of telomeric repeats at a *Drosophila* telomere [J]. *Cell*, 1993, 75(6): 1083-93.
 - [65] PIETZENUK B, MARKUS C, GAUBERT H, et al. Recurrent evolution of heat-responsiveness in Brassicaceae COPIA elements [J]. *Genome Biol*, 2016, 17(1): 209.
 - [66] WIDEN S A, BES I C, KORESHOVA A, et al. Virus-like transposons cross the species barrier and drive the evolution of genetic incompatibilities [J]. *Science*, 2023, 380(6652): eade0705.
 - [67] SCHWARZ F, WIERZBICKI F, SENTI K A, et al. Tirant Stealthily Invaded Natural *Drosophila melanogaster* Populations during the Last Century [J]. *Mol Biol Evol*, 2021, 38(4): 1482-97.
 - [68] PASTUZYŃ E D, DAY C E, KEARNS R B, et al. The Neuronal Gene *Arc* Encodes a Repurposed Retrotransposon Gag Protein that Mediates Intercellular RNA Transfer [J]. *Cell*, 2018, 172(1-2): 275-88 e18.
 - [69] ASHLEY J, CORDY B, LUCIA D, et al. Retrovirus-like Gag Protein *Arc1* Binds RNA and Traffics across Synaptic Boutons [J]. *Cell*, 2018, 172(1-2): 262-74 e11.
 - [70] KLUMPE S, SENTI K A, BECK F, et al. In-cell structure and snapshots of copia retrotransposons in intact tissue by cryo-ET [J]. *Cell*, 2025, 188(8): 2094-110 e18.

[71] WANG L, TRACY L, SU W, et al. Retrotransposon activation during *Drosophila* metamorphosis conditions adult antiviral responses [J]. *Nat Genet*, 2022, 54(12): 1933-45.

[72] CHANG Y H, KEEGAN R M, PRAZAK L, et al. Cellular labeling of endogenous retrovirus replication (CLEVR) reveals de novo insertions of the gypsy retrotransposable element in cell culture and in both neurons and glial cells of aging fruit flies [J]. *PLoS Biol*, 2019, 17(5): e3000278.

[73] HOU Y, LI Y, XIANG J F, et al. TDP-43 chronic deficiency leads to dysregulation of transposable elements and gene expression by affecting R-loop and 5hmC crosstalk [J]. *Cell Rep*, 2024, 43(1): 113662.

[74] KRUG L, CHATTERJEE N, BORGES-MONROY R, et al. Retrotransposon activation contributes to neurodegeneration in a *Drosophila* TDP-43 model of ALS [J]. *PLoS Genet*, 2017, 13(3): e1006635.

[75] SONG S U, GERASIMOVA T, KURKULOS M, et al. An env-like protein encoded by a *Drosophila* retroelement: evidence that gypsy is an infectious retrovirus [J]. *Genes Dev*, 1994, 8(17): 2046-57.

[76] YOTH M, MAUPETIT-MEHOUAS S, AKKOUICHE A, et al. Reactivation of a somatic errantivirus and germline invasion in *Drosophila* ovaries [J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 6096.

[77] DECHAUD C, VOLFF J N, SCHARTL M, et al. Sex and the TEs: transposable elements in sexual development and function in animals [J]. *Mob DNA*, 2019, 10: 42.

(收稿日期:XXXX-XX-XX 修回日期:XXXX-XX-XX)

[引用本文]

王也,王露.果蝇转座子的特性、调控及其在基因组进化中的作用[J].实验动物与比较医学,DOI:10.12300/j.issn.1674-5817.2025-112.

WANG Ye, WANG Lu. *Drosophila* Transposons: Characterization, Regulation and Their Role in Genome Evolution[J]. *Laboratory Animal and Comparative Medicine*, DOI: 10.12300/j. issn. 1674-5817.2025-112.