

逆转座子与生物遗传多样性*

徐来祥^{①②} 张知彬^{①**} 宋铭晶^①

(①中国科学院动物研究所 北京 100080; ②曲阜师范大学生命科学学院 曲阜 273165)

摘要: 生物为了适应环境变化,需要遗传物质发生变化来为进化提供材料,在进化过程中遗传物质的变化方式主要包括突变和基因重排。对一个种群或个体来讲,在不同的环境或一定生活周期内的不同阶段,基因组存在着基因的差次表达,这种调控在核酸分子水平上主要是通过突变和基因重排来实现,由此使得基因组成为一个动态变化的体系,使种群或个体的遗传多样性发生相应的变化。分子生物学中最惊人的发现之一是在基因组内存在着通过 DNA 转录为 RNA 后,再经逆转录成为 cDNA 并插入到基因组的新位点上的因子,被称为逆转座子。按照其结构特点以及所编码反转录蛋白因子的不同,可分为反转录转位因子,反转录子,反转录病毒,能编码反转录所需蛋白的因子,不能编码反转录所需蛋白的因子。逆转座子在转位过程中须以 RNA 作为中间体, RNA 较易变异,且 RNA 聚合酶和逆转录酶均无校对功能,这就使得逆转座子具有高度变异性。逆转座子可通过遗传变异、基因重排或对基因表达的影响,导致生物遗传多样性的形成。逆转座子除了能够促进基因的流动性增加遗传多样性外,它们散布在基因组中,还能够成为进化的种子。

关键词: 逆转座子;遗传多样性;基因突变;基因重排;RNA 中间体

中图分类号: Q953 **文献标识码:** A **文章编号:** 0250-3263(2002)06-88-06

Retroposon and Genetic Diversity

XU Lai-Xiang^{①②} ZHANG Zhi-Bin^① SONG Ming-Jing^①

(① Institute of Zoology, Chinese Academy of Sciences Beijing 100080;

② College of Life Sciences, Qufu Normal University Qufu 273165, China)

Abstract: In order to adapt to changing environments all species need variation in genetic material. This variation is mainly created by two processes—mutation and gene rearrangement. With respect to a population or an individual inside a population, there is differential expression of genes in genome in different environments or various phases of a specific life cycle. This kind of gene regulation is achieved by mutation and gene rearrangement at the nucleotide level. The genome is a dynamic system, and the genetic diversity of the population or individual is changing accordingly. Retroposons are one of the most surprising elements in molecular biology. Retroposons use RNA as their midbody, transcript DNA to RNA, and reverse transcript RNA to cDNA, finally inserting this cDNA into a new part of the genome. Because of this transposition function they can be considered a transposable element. According to the character of their structure and the different reverse transcription protein factors they code for, they have been classed as reverse transposition elements; retrotransposons, retroviruses, retroposons which can code reverse transcriptase and those which can not code reverse transcriptase. Retroposons need RNA as a midbody to complete transposition. How-

* 国家自然科学基金项目(No. 39730090; 30270245), 中国科学院重要创新项目(No. KSCX2-SW-103; KSCX2-1-03)资助;

** 通讯作者, E-mail: zhangzb@panda.ioz.ac.cn;

第一作者介绍 徐来祥,男,41岁,博士,教授;主要研究方向:分子遗传学,分子生态学。

收稿日期:2001-11-20,修回日期:2002-09-25

ever, RNA is apt to change, and RNA polymerase and reverse transcriptase lack an error correction function. For these reasons, retroposons have high genetic variability. Retroposons can increase the genetic diversity of living beings by causing hereditary variation, directly rearranging genes, or by affecting gene expression. Besides the functions of accelerating gene flux and increasing genetic diversity, retroposons scattered within the genome could be the very source of the variation required for adaptation and evolution.

Key words: Retroposon; Genetic diversity; Gene mutation; Gene rearrangement; RNA midbody

生物的基因组是一个复杂的动态变化体系,在长期的进化过程中,生物为了适应环境变化而生存,需要遗传物质发生变化来为进化提供材料。在进化过程中遗传物质的变化方式主要包括突变(染色体畸变和基因突变)和基因重排(转座因子、逆转座子和基因内部的片段组合等),这种遗传物质的变化是造成生物变异(或新性状)产生的原因。生物发生变异的原因还有遗传物质的横向和纵向交流所导致的基因重组,但无论是来自上下代还是种群内同代不同个体之间的这种基因重组,只能导致种群内基因库中的基因频率发生变化,遗传物质并没有发生实质性地改变,即没有产生新的基因。对一个种群或个体来讲,在不同环境或一定的生活周期内的不同阶段,由于生命代谢过程中所需要产生的物质不同,基因组存在着基因的差次表达,这种基因的调控可以通过基因水平、转录水平和翻译水平三种方式进行。在 DNA 分子水平上的调控主要是通过突变和基因重排来实现,由此使得基因组成为一个动态变化的体系,所涉及到的基因座位的 DNA 序列或基因位点发生变化,使种群或个体的遗传多态性发生相应的变化^[1],本文主要讨论逆转座子分子生物学及其在生物遗传多样性形成过程中的作用。

1 逆转座子的一般特征

分子生物学中最惊人的发现之一是在基因组内存在着为数众多的能进行复制并能插入到基因组的许多位置的 DNA 顺序。其中一类是通过 DNA 转录为 RNA 后,再经逆转录成为 cDNA 并插入到基因组的新位点上的因子,被称为逆转座子^[2,3]。

由于逆转座子研究起步较晚,目前还陆续发现一些新的种类,到目前尚无统一的分类,按照结构特点以及所编码反转录蛋白因子的不同,可分为以下几种类型:(1)反转录转位因子(reverse transposition element),它们的两端有 LTR,两侧有短的正向重复,能编码反转录酶,有两个开放阅读框;酵母的 Ty 因子、果蝇的 Copia 家族、玉米的 Bs1 和人类的 THE1 重复序列均属于这一类^[4-9];(2)反转录子(retrotransposon),一般不具有末端 LTR,含有一个 3'端的富 AT 区域;如果蝇和家蚕的 I 因

子、R1 和 R2、Jockey、哺乳动物的 LINE 等^[10,11];(3)反转录病毒(retrovirus)、逆转录病毒前病毒 DNA 的两端具有长末端重复(LTR),整合部位的两侧产生靶序列的正向重复(DR),其结构类似于细菌的转位因子,因而提出逆转录病毒可能是由细胞的转位因子演化而来;如鸟类的造血白血病病毒 MuLV、MMTV 和免疫缺陷病病毒等^[12];(4)能编码反转录所需蛋白的因子,如 hepadna 病毒、植物的 caulimo 病毒、真菌的 II 群内含子、植物线粒体和质体等;(5)不能编码反转录所需蛋白的因子,如脊椎动物的 SINE、哺乳动物的 Alu 等^[13]。在真核生物基因组中存在为数众多的分散重复序列,它们通常相对应于细胞中某类 RNA 的部分或全部序列,并保留了 RNA 加工的痕迹。除少数例外,它们一般无内含子,常有 3' poly(A)尾巴,两侧有 7~21 bp 的正向重复(有的更短或更长,或者全然没有)。因此相信这类序列是由 RNA 逆转录而成。这类逆位而来的序列与其真正基因相比,虽有相同编码序列,但失去了上游启动子,通常不能表达,因而称为逆假基因(retropseudogene)或加工的假基因(processed pseudogene),显然,逆转录所需的酶并非由它们自身所编码,而是来自其它部位,几乎所有种类的细胞 RNA(惟有 rRNA 例外)都能产生其逆位序列。由 RNA 聚合酶 II 转录物构成的逆转座子包括各种 mRNA 和 snRNA 的逆假基因和半加工的逆基因(semiprocessed retrogene)以及哺乳类动物的长分散重复序列(long interspersed repeated sequence, LINES)或 L1 序列。由 RNA 聚合酶 III 转录物(tRNA、7SK RNA、7SL RNA 和 4.5S RNA 等)构成的逆转座子形成各种短分散重复序列(short interspersed repeated sequence, SINE)^[14-16]。

逆转座子的整合机制至今了解不多,目前只能根据其结构特征作一些推测。病毒超家族逆转座子能编码整合酶,它们的两侧有固定长度的正向重复,其整合方式可能类似于细菌的转座子。非病毒超家族逆转座子两侧的正向重复长度不固定,最长可达 41 bp,不像是由整合酶交错切开而成,很可能是随机插入染色体 DNA 的断裂部位,然后由连接酶接上, DNA 富含 A-T 区最易断裂,由此可以解释为什么该区是插入的热点^[17]。

逆转录酶的作用需要有引物,已知逆转录病毒利

用 tRNA 作为逆转录的引物,细胞内 RNA 逆转录的引物可以是另外的互补分子,也可以是自身回折的 3' 端互补片段。mRNA 和 7SL RNA 都有 poly(A) 尾巴, tRNA 和 snRNA 也可以不正常引入 poly(A), 它们与 DNA 断裂处 poly(dT) 配对, 即可由后者引发 cDNA 的合成。许多逆转录座子(包括 tRNA 和 snRNA 的逆假基因)都具有 3' poly(A) 结构可以说明这点。

RNA 常形成自身回折的高级结构,回折的 3' 端也能引发逆转录,但由此整合的逆转录座子将截去 3' 端的回折部分。许多短分散重复序列无 3' poly(A) 结构,而在 3' 端被截短,与此解释相符。至于一些短分散重复序列在 5' 端被切短,可以用不完全逆转录常拼接来说明。

编码蛋白质的逆假基因(加工的假基因)因无启动子,故不能表达。但是有些基因往往并不只有一个启动子,如果由上游启动子进行转录,那么转录物将带有下游启动子的结构信息,这类基因通常加工并不完全,因此称为半加工的逆假基因。此外,逆转录序列如正好整合在类似启动子结构的下游,也能获得转录功能^[2,3]。

RNA 聚合酶 III 的启动子通常位于基因内部,这类逆转录序列仍可进行转录。人类的 Alu 家族与 7SL RNA(信号识别颗粒的 RNA 成分)的两端序列高度同源,3' 末端为 An,当 7SL RNA 发夹结构的中间部分被切除后再连接即构成 Alu 序列。人类 Alu 序列常以二聚体(或四聚体)形式存在,灵长类和啮齿类常为单体,它们都有 RNA 聚合酶 III 的启动子, RNA 聚合酶 III 转录终止于 oligo(U), Un 回折与 An 配对,从而引发 cDNA 的合成,以这种方式可以大量扩增 Alu 序列,在单倍体基因组中它的拷贝数可以高达 30~50 万^[18,19]。

2 逆转座子的遗传变异与生物遗传多样性

2.1 逆转座子的遗传变异 逆转座子在转位过程中须以 RNA 作为中间体, RNA 较易变异,且 RNA 聚合酶和逆转录酶均无校对功能,这就使得逆转座子具有高度变异性。在细胞的各种遗传因子中,逆转座子是变异性最大的一种。

逆转录病毒可看作是逆转录因子的原型,许多有关逆转座子的认识来自对逆转录病毒的研究。经测定逆转录病毒每感染周期基因组的核苷酸错误掺入率高达 $10^{-3} \times 10^{-4}$ 。这样高的突变率使得基因组根本无法确定,它们在一个群体内处于平衡,也即是个别基因组遗传信息内容的“平均”。造成逆转录病毒高变异率的

主要原因有:(1)逆转录酶在合成 cDNA 时易错误掺入核苷酸,例如,人类免疫缺陷病毒(HIV)、鸟类内瘤——白细胞增生病毒(ASLV)和鼠类白血病病毒(MuLV)的逆转录酶错误率分别为 $2.5 \times 10^{-4} \sim 6 \times 10^{-4}$ 、 $6 \times 10^{-5} \sim 11 \times 10^{-5}$ 和 3×10^{-5} ; (2)杂合的逆转录病毒粒子在合成负链或正链 DNA 时均能发生重组,经测定重组率为每个复制循环每千碱基 2%; (3)逆转录病毒基因组在复制时常发生重排,包括序列片段的删除和倍增,例如模板的滑动、整合酶错切左 LTR 的 U5 接点、逆转录的错误引发以及重复序列间的同源重组等均会造成重排^[20]。

非病毒逆转座子的变异率较难检测。然而,从已知的人类 Alu 序列,它们之间无例外的存在一些差别,它们插入的靶位点也各不相同。分析近 40 年果蝇的 copia 因子,表明它们的序列和在不同品系果蝇中的插入位点也都有变化,并且不断增加新的插入位点^[21]。

2.2 逆转座子介导的基因重排 逆转座子自身在复制时易发生重排。分散在真核生物基因组中的大量逆转座子是基因组的不稳定因素,它们可能引起基因组序列的删除、扩增、倒位、移位、断裂等重排。由逆转座子引起基因重排主要有以下几种方式:(1)由逆转座子提供同源序列促进同源重组;(2)逆转座子经逆转位作用插入新的位点;(3)逆转座子编码的反式作用因子或顺式作用序列引起基因重排^[3,22]。

由逆转座子介导的基因重排是人类某些遗传疾病的形成原因。血友病 A 是由于缺乏凝血因子 VIII 所致,经分析知道这是因为 L1 因子插入该凝血因子基因造成的。已知癌基因的形成和活化与基因重排有关。曾发现一些肿瘤组织的特定基因位点内存在 L1,但其周围正常细胞的该位点则不存在 L1 因子。人类基因组中 L1 因子的拷贝数大于 10 000,该因子造成了人类的许多遗传突变^[2]。脉络膜和视网膜的回状萎缩(GA),一种常染色体隐性的脉络膜视网膜变性(chorioretinal degeneration),已知是由于鸟氨酸 δ -转氨酶缺陷所致。经研究发现这一突变是由于以反方向插在基因内含子 3 内的 Alu 序列发生了一个 G 变为 C 的颠换,从而使 Alu 的反义链上产生新的拼接给体位点,并活化其 5' 端的隐蔽受体位点,结果使得拼接(Splicing)后的 mRNA 在外显子 3 和 4 之间留下了一段 Alu 反义序列,该序列长 142 个核苷酸,使鸟氨酸 δ -转氨酶失活^[22-24]。

2.3 逆转座子对基因表达的影响 逆转录座子的两个 LTR 是由逆转录酶重复逆转录 RNA 基因组两端序列而构成,包括 U3(unique to the 3'-end)、R(repeat)和 U5(unique to the 5'-end)。U3 区含有正向重复序列构成的

增强子及转录起始信号 CCAAT 和 TAATA, U5 区含有 poly(A)加工信号 AATAA, 左 LTR 可启动自身的表达, 右 LTR 可启动邻近宿主基因的表达^[2,5]。

逆转录转座子编码有关逆位作用的酶, 它们的作用包括反式因子和顺式序列两个方面, 一般的逆转录序列不编码逆位有关的酶, 它们只有顺式序列的作用。逆转座子对宿主基因表达的影响与其整合的部位有关, 当它们插入基因的编码序列或启动子序列时即造成基因失活; 插入基因 3' 和 5' 非翻译区或内含子时可能会影响到基因的转录、转录后加工或翻译水平, 有时还会影响到表达的组织特异性和发育阶段性。逆转座子如插入在基因上游的调控区, 其启动子和增强子可能使邻近沉默的基因得以表达。

果蝇的 I 因子是造成 I-R 杂交不育的起因。存在两种类型的果蝇: I 品系 (inducer) 含有活性 I 因子; R 品系 (reactive) 不含活性 I 因子, 它们的细胞型不同。当 I 雄性与 R 雌性杂交时, 产生不育的 F1 雌性果蝇。I-R 不育的机制很复杂, 它是一种综合征候群, 主要涉及雌性不育、增加突变频率和 I 因子的高频转位。在此, I 因子的活化是组织特异的, 仅限于雌性的生殖细胞, 体细胞发育则是正常的。与此相类似的系统还有 P (paternal contributing) 和 M (maternal contributing) 构成的 P-M 杂交不育, 但是 P 因子的转位作用仅限于 DNA 水平, 不经过 RNA 中间体^[25,26]。

3 逆转座子的生物多样性与生物进化

逆转座子除了能够促进基因的流动性, 从而有利于遗传的多样性外, 它们散布在基因组中, 还能成为进化的种子。它们一旦遇到合适的基因组环境, 即可通过突变而形成新的基因或基因的结构域, 或是与先存的基因匹配成为新的调节因子^[27,28]。

在众多逆转座子中, 也有一些具有表达功能, 称为半加工的逆基因。例如, 大鼠和小鼠 (还有少数鱼类) 有两个非等位的前胰岛素原基因, 基因 I 在 5' 非翻译区含有单个小的内含子, 而基因 II 除此小内含子外, 在 C 肽编码区还有一个大的内含子。比较这两个基因的结构可以看到, 基因 I 的两侧有 41 bp 的正向重复, 5' 端有与基因 II 类似的启动子和调控序列, 但少一个内含子, 3' 端有 oligo(A)。显然基因 I 是由基因 II 的不正常转录产物, 即从基因 II 上游至少 0.5 kb 处由另一启动子 (或类似序列) 转录出来, 经部分加工然后逆位而形成。

由逆转座子衍生的基因还包括人类和小鼠的磷酸甘油酸激酶基因 2 (Pgk-2)。基因 1 (Pgk-1) 与 X 染色体

连锁, 在体细胞中组成性表达, 它含有 10 个内含子; 而常染色体的 Pgk-2 为逆基因, 它的表达则是组织特异的, 仅在产生精子的细胞进行减数分裂时表达。在选择压力下, 通常一个有功能的基因很难转变成另一个新的基因, 只有经过基因倍增后才能逐渐歧化。基因倍增有两种途径: 一是染色体间不等量重组; 二是基因的转位或逆位。在这里 Pgk-2 是通过逆位并获得新性状 (组织特异表达) 的一个成功进化的例子。人类唾液腺淀粉酶启动子区 (AMY 1A, AMY 1B, AMY 1C) 是由 γ -肌动蛋白假基因的 3' 非翻译区衍变而来, 这表明逆转录转座子还可以作为新的调节元件的来源^[29,30]。

鲑鱼属 (*Oncorhynchus*) 有许多种, 其中多数是近期 (按进化时间尺度衡量) 产生的。根据生物地理学的观点, 许多太平洋鲑鱼被认为是晚更新纪冰河期 (约 100 万年前) 由日本海中櫻桃鲑衍变而来, 这些新种就成为研究逆转座子与物种形成的极好生物材料。分析鲑鳟亚目 (科) 13 个种的基因组结构, 发现有 3 个 SINE 家族, 它们均来源于 tRNA^{Lys}。其中 Sma I 家族仅存在于鲑鱼属的 2 个种中, 另 5 个种则无, 按其特征来看, 它是迄今所知最年轻的逆转座子。Fok I 家族仅存在于嘉鱼属 (*Salvelinus*) 的 4 个种和亚种中。第三个家族 Hpa I 则存在于所有 4 个属的 13 个种中, 但其它科的鱼类无此 SINE。这可能是原始鲑鳟类鱼的基因组通过 Hpa I 家族的扩增和散布而形成的, 其后又经 Sma I 和 Fok I 的扩增和散布而再形成今日的鲑鱼和鳟鱼。逆转录转座子的扩增和散布在鲑鳟鱼的物种形成中起着重要作用^[31]。

生物进化归根结底是模板的进化。RNA 不仅是蛋白质合成的模板, 也可成为指导 DNA 和 RNA 自身合成的模板。RNA 能够广泛进行各种信息加工, 包括选择性拼接和编辑, 并且较易变异, 而且与环境有着更直接的联系。它通过逆位作用能将所获得的遗传信息逆向转移给 DNA, 并促进基因结构域或基因的最优化组合。昆虫和哺乳动物在进化上的优势很可能与它们含有大量活跃的逆转录转座子有关。

逆转座子广泛分布于真核生物的基因组中, 迄今未发现原核生物有逆转座子, 因此逆转座子的存在是形成生物遗传多样性的重要因素。曾报道发现某些大肠杆菌含有逆转座子噬菌体 (retrophage), 其前噬菌体位于噬代半胱氨酸 tRNA 基因的 3' 端。该噬菌体编码逆转录酶, 能够逆转录产生分支、多拷贝、与 RNA 相连的单链 DNA, 但并不产生逆位作用, 因此不能认为是逆转座子。这种情况与细菌不存在内含子, 但某些 T 偶列噬菌体基因存在自我拼接的内含子十分类似。也许

它们都是进化过程中的某些痕迹。为什么细菌不存在内含子,也不存在逆转录转座子呢?一种可能是,细菌适应于快速生长,它们的基因组被压缩到最小,RNA在转录过程同时进行翻译,经过几次翻译RNA即被降解,从而使RNA中心的作用被DNA中心所完全取代,其结果大大限制了新基因的产生。真核生物的进化则沿着另一途径发展,它们通过逆转位不断扩充基因组并产生出新的基因,又通过重组而得到最优组合,继续发挥着某种RNA中心的作用。酵母菌虽是真核生物,但其核内编码蛋白质的基因却缺乏内含子,这可能是因为原先酵母菌的核基因也存在内含子,但在进化过程中适应于类似大肠杆菌快速生长的需要,它们被无内含子的逆基因所取代^[32]。逆转座子的功能和活动规律虽还不很清楚,但它们在真核生物遗传多样性的形成和进化中无疑起着重要作用。

参 考 文 献

- [1] Nei M. Molecular Evolutionary Genetics. New York: Columbia University Press, 1987. 236 ~ 348.
- [2] Charlesworth B, Sniegowski P, Stephan W. The evolutionary dynamics of repetitive DNA in eukaryotes. *Nature*, 1994, **371**:215 ~ 220.
- [3] Labrador M, Cortes V G. Transposable elements-host interactions: Regulation of insertion and excision. *Annu Rev Genet*, 1997, **31**:381 ~ 404.
- [4] Kidwell M G. Lateral transfer in natural population of eukaryotes. *Annu Rev Genet*, 1993, **27**:235 ~ 256.
- [5] King C C. Modular transposition and dynamics structure of eukaryote regulatory evolution. *Genetica*, 1992, **86**:127 ~ 142.
- [6] King M. Species evolution: the role of chromosome change. Cambridge: Cambridge Univ Press, 1993.25 ~ 342.
- [7] Boeke J D, Devine S E. Yeast retritransposons: Finding a nice quiet neighborhood. *Cell*, 1998, **97**(3): 1 087 ~ 1 089.
- [8] Flavell A J. Ty-1-copia group retrotransposons and evolution of reelements in the eukaryotes. *Genetica*, 1992, **86**:203 ~ 214.
- [9] Flavell A J, Jackson V, Iqbal M P. Ty-1-copia group retrotransposon sequences in Amphibia Reptilia. *Mol Gen Genet*, 1995, **246**:65 ~ 71.
- [10] Mouches C, Benseadi N, Salvado J C. Characterization of a LINE retroposon despered in the genome of three non-sibling *Aedes mosquito* species. *Gene*, 1992, **120**:183 ~ 190.
- [11] Burke W, Eickbush D G, Xiong Y. Sequence relationship of retrotransposable elements R1 and R2 within and between divergent insect species. *Mol Bol Evol*, 1993, **10**:163 ~ 185.
- [12] Luan D D, Korman M H, Jakubczak J L. Reverse transcription of R2Bm RNA is primed by a nick at the chromosomal target site: A mechanism for nonLTR retrotransposable. *Cell*, 1993, **72**:595 ~ 605.
- [13] Ohshima K, Koishi R, Matsuo M. everal short interspersed repetitive elements(SINEs) in diatant species may have originated fome a common ancestral retrovirus: characterization of a squid SINE and a possible mechanism for generation of tRNA-derived retroposons. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1993, **90**(13): 6 260 ~ 6 264.
- [14] Stemberg R M, Novick G E, Cao G P. Genome canalization: the coevolution of transposable and interspersed repetitive elements with single copy DNA. *Genetica*, 1992, **86**:215 ~ 246.
- [15] Myouga F, Tsuchimoto S, Noma K. Identification and structural analysis of SINE elements in the *Arabidopsis thaliana* genome. *Genes Genet Sy*, 2001, **76**(3): 169 ~ 179.
- [16] 徐来祥,朱圣庚.小鼠4.5S RNA逆转座子对Luc基因表达的影响. *动物学报*, 2000, **46**(3):339 ~ 345.
- [17] 朱圣庚.逆转座子介导的基因突变和重排. *基因分子生物学进展*, 1992, **9**:160 ~ 166.
- [18] Damian L, Strick G. Sequence conservation in Alu evolution. *Nucl Acids Res*, 1989, **17**:2 477 ~ 2 491.
- [19] Hanke J H, Hamber J E, Kavathas P. Repetitive Alu elements from a cruciform structure that regulates the function of the human CD8 α T cell-specific enhancer. *J Mol Biol*, 1995, **246**: 63 ~ 73.
- [20] Katz R A, Skalka A M. The retroviral enzymes. *Ann Rev Biochem*, 1994, **63**:133 ~ 173.
- [21] Mizrokhi L J, Mazo A M. Evidence for horizontal transmission of the mobile elements Jockey between distant *Drosophila* species. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1990, **87**:9 216 ~ 9 220.
- [22] Michel F, Cummings D J. Analysis of class I introns in a mitochondrial plasmid associated with senescence of *Podospora anserine* reveals extraordinary recemblance to the *Tetrahymena* ribosomal intron. *Curr Genet*, 1985, **10**:69 ~ 79.
- [23] Debniak T, Gorski C, Cybulski B. Comparison of Alu-PCR, microsatellite instability, and immunohistochemical analyses in finding features characteristic for hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *J Cancer Res Clin Onco*, 2001, **127**(9):565 ~ 569.
- [24] Clewley J P. Data mining, endogenous retroviruses and human disease. *Commun Dis Public Health*, 2001, **4**(2):147 ~ 148.
- [25] Pimpinell S M, Berloco L, Panti P. Transposable elements are stable structural components of *Drosophila melanogaster* heterochromatin. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1995, **92**:3 804 ~ 3 808.
- [26] Cizeron G, Lemeunier F, Leevenbruck C. Distribution of retrotransposable elements 412 in *Drosophila* species. *Mol Bol*

- Evol*, 1998, **51**:1 589 ~ 1 599.
- [27] Sharp J A. Natural genetic engineering in evolution. *Genetica*, 1992, **86**:99 ~ 111.
- [28] Shcherban A B, Vaughan D A, Tomooka N. Diversity in the integrase coding domain of a gypsy-like retrotransposon among wild relatives of rice in the *Oryza officinalis* complex. *Genetica*, 2000, **110**(1):43 ~ 53.
- [29] Syvanen M. Horizontal gene transfer: Evidence and possible consequences. *Annu Rev Genet*, 1994, **28**:237 ~ 261.
- [30] Hughes D C. Alternative splicing of the human VEGFR-3/FL T4 gene as a consequence of an integrated human endogenous retrovirus. *J Mol Evol*, 2001, **53**(2):77 ~ 79.
- [31] Yukiharu K, Aono M, Yamaki T. Shaping and reshaping of slamoned genomes by amplification of tRNA-derived retrotransposons during evolution. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1991, **88**:2 326 ~ 2 330.
- [32] Hickey D A. Evolutionary dynamics of transposable elements in prokaryotes and eukaryotes. *Genetica*, 1992, **86**:269 ~ 271.