

## 综述与专论

## 端粒及端粒酶的研究进展

任建国 周军 戴尧仁

(清华大学生物科学与技术系, 北京 100084)

**摘要** 端粒是染色体末端独特的蛋白质-DNA 结构, 在保护染色体的完整性和维持细胞的复制能力方面起着重要的作用. 端粒酶则是由 RNA 和蛋白质亚基组成的、能够延长端粒的一种特殊反转录酶. 端粒长度和端粒酶活性的变化与细胞衰老和癌变密切相关. 端粒结合蛋白可能通过调节端粒酶的活性来调节端粒长度, 进而控制细胞的衰老、永生化和癌变. 研制端粒酶的专一性抑制剂在肿瘤治疗方面有着广阔的前景.

**关键词** 端粒, 端粒酶, 衰老, 永生化和癌变

**学科分类号** Q50

近年来, 有关端粒及端粒酶的研究异常活跃, 许多新的结构和功能的发现使之成为生物学和医学关注的热点. 本文拟对端粒及端粒酶的最新进展予以阐述.

## 1 端粒 (telomere)

端粒是真核细胞内染色体末端的蛋白质-DNA 结构, 其功能是完成染色体末端的复制, 防止染色体免遭融合、重组和降解<sup>[1-3]</sup>. 从单细胞的有机体到高等的动植物, 端粒的结构和功能都很保守.

### 1.1 端粒 DNA

大多数有机体的端粒 DNA 由非常短而且数目精确的串联重复 DNA 排列而成, 富含鸟嘌呤. 个别种类的端粒 DNA 重复单元很长. 此外, 果蝇的端粒结构非常新颖, 重复序列是一个可互换的因子. 端粒的 DNA 序列多种多样, 其功能不需要独特的序列来维持. 尽管在许多物种中端粒 DNA 有相当大的变化, 但仍可在进化关系非常远的生物中发现相同的端粒序列, 如所有的脊椎动物、原生动物锥虫及几种粘菌和真菌都有相同的端粒序列 T<sub>2</sub>AG<sub>3</sub>. 其他情况下, 尽管不同的有机体有不同的端粒序列, 但彼此总有明显的相关性.

端粒 DNA 的平均长度因物种而异. 在人中大约 15 kb, 在大鼠中可长达 150 kb, 在小鼠中一般在 5~80 kb 之间变化, 而在尖毛虫中却只有 20 bp. 在所有的有机体中, 端粒 DNA 的长度总是波动变化的. 酵母的端粒 DNA 在 200 到 400 bp 间

随遗传或营养状态的改变而改变. 四膜虫和锥虫等有机体的端粒长度在对数期会持续增加. 相反, 在人体中, 随着细胞的持续分裂, 端粒会缓慢缩短.

### 1.2 端粒结合蛋白

目前对端粒结合蛋白还了解甚少. 在酵母中, 端粒的主要结合蛋白是 Rap1p, 在体外以很高的亲和性与端粒上的许多识别位点相结合. 研究表明, Rap1p 与端粒长度的调节有关, Marcand 等<sup>[4]</sup>认为 Rap1p 能够阻止端粒酶接近端粒从而负调节端粒的长度. 相反, Ray 等<sup>[5]</sup>的研究结果表明 Rap1p 可以在端粒周围通过聚集端粒酶或提高端粒酶活性而延长端粒. 编码尖毛虫端粒小体蛋白的基因和 RAP1 的基因没有相似的序列. 该蛋白的结合需要单链的 T<sub>4</sub>G<sub>4</sub>T<sub>4</sub>G<sub>4</sub> 尾. 同 Rap1p 不同的是, 此蛋白仅限于同染色体的末端相结合, 故称之为末端专一性 DNA 结合蛋白. 此外, 在爪蟾提取物中也检测到末端专一性结合活性. 因此末端限制性结合蛋白可能是端粒染色质的一个普通特性.

在人中已经鉴定出两个端粒重复序列结合蛋白 (telomeric repeat-binding factor, TRF). TRF1 是一个 60 ku 的同源二聚体双链 TTAGGG 重复序列结合蛋白, 包含一个 Myb 型的 C 端螺旋-转折-螺旋区和一个 DNA 结合折叠的同源区, N 端是酸性疏水区<sup>[6]</sup>. 另一个端粒结合蛋白是 TRF2, 它与 TRF1 很相似, 所不同的是其 N 端碱性很强<sup>[7]</sup>. 两种蛋白在体外都专一性地与双链 TTAGGG 重复序

列结合, 在体内则位于端粒. 人的 hTRF 与 Rap1p 没有同源性. 长期过表达 TRF1 将导致端粒逐渐地和过程性地变短. 该过程可能通过抑制端粒酶活性而实现. TRF2 则可以防止染色体末端相互融合<sup>[2]</sup>. 最近, Kim 等<sup>[8]</sup> 在水稻中也鉴定出三个 TTAGGG 专一性结合蛋白复合物. 这些复合物对双链 DNA 及富含胞嘧啶的单链序列无亲和性. 其功能目前仍不清楚.

## 2 端粒酶 (telomerase)

端粒酶是一种自身携带模板的反转录酶, 催化端粒 DNA 的合成, 能够在缺少 DNA 模板的情况下延伸端粒寡核苷酸片段. 其活性取决于它的 RNA 和蛋白质亚基<sup>[9]</sup>. Prescott 等发现酵母的端粒酶至少包含两个功能性相互作用的 RNA 分子, 两者都可充当 DNA 聚合作用的模板, 端粒酶至少包含两个活性位点. 端粒酶除了具有反转录活性外, 还具有核酸内切酶的活性<sup>[10]</sup>. 小腔游仆虫中有活性的端粒酶复合物的分子质量大约是 230 ku, 含有一个约 66 ku 的 RNA 亚基及两个 123 ku 和 43 ku 的蛋白质亚基, 大亚基专一性地和端粒 DNA 底物结合. 端粒酶的主要功能是维持染色体末端的端粒序列, 从而抵消因细胞分裂而导致的端粒 DNA 的消耗. 最近发现, 端粒酶另外一个重要的功能就是合成串联重复的 TTAGGG 序列, 为 TRF2 提供结合位点, 防止染色体的末端融合<sup>[2]</sup>.

端粒酶的 RNA 亚基是合成端粒 DNA 的模板, 对于端粒酶的结构和催化活性都十分重要. 四膜虫端粒酶 RNA 有 159 个核苷酸, 模板区为 5'-CAAC-CCCAA-3'. 人端粒酶 RNA 有 455 个核苷酸, 模板区为 5'-CUAACCCUAAC-3'. 不同种类的纤毛虫, 其端粒酶 RNA 长度在 148~209 之间变化, 其中 9~15 个核苷酸具有种的专一性, 与特定种类的端粒 DNA 序列互补. 端粒酶 RNA 重要序列缺乏保守性, 但都有保守的二级结构. 这对于保持端粒酶的活性极为重要. 端粒酶 RNA 的基因已经在纤毛虫、酵母、小鼠、人等生物中得到了克隆. 将突变的 RNA 基因导入细胞后发现这些改变的序列在端粒 DNA 中出现, 表明端粒酶的 RNA 决定了端粒 DNA 的序列. 在酵母或乳酸菌中, 缺失单拷贝的端粒酶 RNA 基因会导致端粒缩短和细胞死亡. 这些证据表明模板 RNA 对端粒酶的活性至关重要.

Romero 等和 McCormick-Graham 等推导出一个端粒酶 RNA 的二级结构模型: 从 5' 到 3' 方向包

含四个保守的双螺旋, 双螺旋 I 是最保守的区域, 双螺旋 II、III、IV 是茎环结构, 这些保守的茎环通常是蛋白质结合区域. 在双螺旋 II 与 III 之间存在模板序列, 其上游的保守序列 5'-(CU)GUCA-3' 限制了模板区的 5' 边界. 在双螺旋 IV 中有一个结构上保守的 GA 结, 有助于蛋白质的识别与结合. 最近研究表明, 模板区的位置因物种而异. Autexier 等<sup>[11]</sup> 为了阐明端粒酶中 RNA 亚基的功能, 将一系列缺失或替换一定数量碱基的 RNA 与野生型端粒酶蛋白质亚基进行酶的重构, 研究了 RNA 特殊二级结构区域对端粒酶活性的影响. 当 5' 端和茎环 I、II 和 IV 中的残基缺失或替换时, 端粒酶的活性降至野生型的 15%~35%. 表明这些结构对端粒酶的活性很重要. 缺失 5' 端大于 11 以上的残基时酶活性完全丧失. 说明一些重要的序列或结构上的相互作用都发生在这一区域. 有趣的是, 影响端粒酶 RNA 潜在假结的突变、缺失整个茎环 III 和替换茎环 IV 中的 GA 结, 并不明显影响酶的活性.

端粒酶的蛋白质成分不如 RNA 亚基研究得那样清楚. 在过去几年里, 端粒酶的催化亚基已经在酵母<sup>[12,13]</sup>、原生动物的<sup>[12]</sup> 和人<sup>[14]</sup> 中分离出来. 该蛋白质亚基的功能区与已知的反转录酶 (reverse transcriptase, RT) 在序列和功能上有明显的相似性, 故称为端粒酶反转录酶 (telomerase reverse transcriptase, TRT). 酵母的 Est1p 是一个 77 ku 的多肽, 专一性地与 RNA 亚基结合. 缺失该基因, 细胞会产生如同缺失端粒酶 RNA 亚基一样的表型. Weinrich 等发现在端粒酶特殊的保守区和 RT 组分中, 单个氨基酸的改变会降低或消除端粒酶的活性, 直接证明 hTRT 是端粒酶的催化蛋白组分. 在四膜虫中, 发现两个端粒酶相关的蛋白质 p80 和 p95. p80 专一性地和端粒酶 RNA 结合, 而 p95 则可和 G 链引物交联. 在人和啮齿类动物中, 已发现 p80 的同源物<sup>[15]</sup>. 从小腔游仆虫中纯化的端粒酶中发现另外两个蛋白质 p123 和 p43, 这两个蛋白质似乎与 p80 和 p95 没有相关性<sup>[12]</sup>. p123 包含有 RT 组分, 是酵母 Est2p 的同源物<sup>[12]</sup>. Est2p 的 RT 组分对于体内、体外端粒 DNA 的合成是必需的. Est2p/p123 在真核生物中很保守, 在反转录酶的进化树上代表一个很早的分支<sup>[13]</sup>. 目前, 仍然不清楚的是生物界里是否存在两类端粒酶, 一类依赖于 p80 和 p95; 另一类依赖于 p123/Est2p.

端粒酶的特殊性使端粒酶活性的测定在研究中显得尤为重要. 早期的测定方法是通过测定细胞提

取物将端粒重复片段加到一个合成的寡聚脱氧核苷酸引物 3' 端的能力进行的。但由于哺乳动物细胞端粒酶含量低, 又有干扰现象, 故难度较大。Kim 等<sup>[16]</sup>建立了灵敏、快速、高效的端粒重复序列扩增法 (TRAP), 以后又在引物方面作了改进。此后人们又相继建立了荧光法、原位端粒重复片段扩增法及 TRAP 与闪烁技术联用的 SPA 法等敏感的检测手段, 在医疗检测中得到了迅速的应用。

### 3 端粒及端粒酶与衰老和癌变的关系

#### 3.1 端粒及端粒酶与衰老的关系

越来越多的证据表明端粒长度控制着衰老进程, 端粒缩短是触发衰老的分子钟。在大多数正常的人体细胞中并不能检测到端粒酶的活性, 端粒随细胞分裂每次丢失 50~200 个碱基。Cooke 等认为, 这是由于正常的人体细胞中端粒酶未被活化, 导致了端粒 DNA 缩短的缘故。保护性端粒酶的减少可能最终制约了细胞的增殖能力。当几千个碱基的端粒 DNA 丢失后, 细胞就停止分裂而衰老。端粒及端粒酶涉及衰老最有力的证据是 Bodnar 等的工作。Bodnar 等<sup>[17]</sup>将人的端粒酶基因导入正常的细胞中, 使得端粒酶异常表达。活化的端粒酶导致端粒序列异常延长, 细胞旺盛增殖, 细胞寿命大大延长。这一结果首次为端粒钟学说提供了直接的证据。

#### 3.2 端粒酶活化与肿瘤

在正常的人体细胞中, 端粒程序性地缩短限制了转化细胞的生长能力, 这很可能是肿瘤形成的一个抑制机制。端粒酶的重新表达在细胞永生化和癌变过程中起着重要的作用。有人甚至认为表达端粒酶的正常细胞更易癌变。人们在代表不同肿瘤类型的大约 1 000 多个活检样品中发现大约 85% 的样品呈端粒酶阳性反应。相反, 90% 以上的邻近正常组织却是端粒酶阴性。从而将这个酶与永生化和肿瘤的形成密切联系在一起! 端粒酶活性与肿瘤的这种特殊关系使之在诊断与治疗方面具有重要的应用价值<sup>[18, 19]</sup>。对端粒酶活性的抑制可能对某些类型的肿瘤来说是一个很有意义的治疗方法<sup>[20]</sup>。

#### 3.3 衰老和肿瘤发生的分子机制

细胞衰老和癌变与端粒及端粒酶的关系可以表述如下: 端粒的数量控制着细胞的增殖能力, 是细胞内的分裂钟。端粒酶在生殖细胞系中维持端粒的长度, 随着细胞的发育端粒酶活性受到抑制, 端粒持续变短。当正常人体细胞的端粒缩短至一定程度

时, 启动阻止细胞分裂的信号, 细胞开始衰老死亡, 此即所谓的 Hayflick 界限 (M1 期)。另外一些细胞由于癌基因、抑癌基因等的突变逃逸 M1 期, 获得一定的额外增殖能力, 进入第二死亡期 (M2)。此时端粒酶仍为阴性, 端粒进一步缩短。大部分细胞达到极限而死亡, 生存下来的细胞具有无限增殖的能力, 端粒酶重新活化, 成为永生细胞。在肿瘤形成过程中, 端粒的延长是一个重要的甚至是一个必要的步骤!

既然端粒异常缩短后会触发细胞衰老和癌变, 那么细胞一定有某种方式监测端粒的长度变化并用这些信息来调节端粒酶的活性, 从而将这些重复序列加到染色体的末端。研究酿酒酵母时, 发现端粒重复序列结合蛋白 Rap1p 负调节端粒的延长。最近 van Steensel 等<sup>[21]</sup>与 Cooper 等<sup>[22]</sup>分别在酵母和人的发现一个新的端粒重复序列结合蛋白, 同样阻止端粒的延长。Cooper 等<sup>[22]</sup>在粟酒裂殖酵母中克隆了 Taz1p 的基因, 此蛋白质与端粒 DNA 的双链结合。值得注意的是, 尽管粟酒裂殖酵母, 酿酒酵母和人的端粒重复序列不同, Taz1p、Rap1p 和 TRF1 这三个端粒序列结合蛋白却有相似的 DNA 结合区 (类 Myb 型)。在这个结合区以外, Taz1p 与 TRF1 几乎没有同源性, 与 Rap1p 就根本没有同源性。然而, taz1<sup>+</sup> 基因的突变与 Rap1p 碳末端平头突变却有相似的表型, 即端粒片段大大延长。这些新的工作表明端粒长度的调节机制是高度保守的。

细胞究竟是怎样调节端粒的长度的呢? van Steensel 等<sup>[21]</sup>首次报道了人端粒结合蛋白 (TRF1) 的功能性研究, 并提出端粒长度的调节机制。在端粒酶阳性的肿瘤细胞系 HI1080 中, 长期过表达 TRF1 导致端粒逐渐的和持续性的缩短。相反, 当 TRF1 负显性突变后, 失去与端粒 DNA 结合的功能, 最终诱导了端粒的延长。证明 TRF1 是端粒延长的一个抑制因子, 负反馈调节端粒的长度。由于在可检测的水平上并不影响端粒酶的表达, 因此, van Steensel 等认为 TRF1 与端粒 DNA 结合后, 顺式抑制端粒酶的活性, 从而控制端粒的长度。根据这些结果, 他们提出一个简单的端粒长度调节模型: 与端粒重复片段结合的 TRF1 的数量可以调节端粒酶。野生型蛋白的加入, 增加了端粒上 TRF1 的数量, 从而为端粒酶提供了一个负信号。然而, 通过负显性突变使 TRF1 功能缺失, 却导致端粒酶的活化和端粒的延长。总之, 这些研究表明, 端粒

重复序列的双链结合蛋白负调节端粒的延长。Shore<sup>[23]</sup>指出: 细胞内可能存在一个感受染色体末端重复序列结合蛋白数量的机制, 当这个数量超过一定的界限后, 就产生一个信号阻止由端粒酶引起的端粒延长, 或者, 此信号可以活化缩短端粒重复片段的核苷降解或重组的过程。去除重复片段结合位点的不完全复制或降解事件, 将消除对端粒酶的抑制。目前, 人们还不清楚上述信号是如何产生与传导的。Ku 等发现一些细胞周期抑制剂、DNA 损伤因子、Top II 抑制剂均不能抑制端粒酶的活性, 相反, 一些蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC) 的抑制剂却能大大地降低端粒酶的活性。究其原因一方面可能因为 PKC 的失活使得活化端粒酶表达的效应分子不能活化, 另一方面 PKC 可能在体内直接调节端粒酶的活性。*c-myc* 是细胞增殖与凋亡的一个中心调节子, *c-myc* 的表达严格依赖于分裂信号, 被生长抑制信号或分化信号所抑制。Fujimoto 等发现抑制 *c-myc* 的表达能够抑制端粒酶的活性, 表明原癌基因 *c-myc* 对于端粒酶的调节是必需的。Mandal 等发现在 HeLa 细胞中过表达 Bcl-2 导致端粒酶的活性增加 5~10 倍。Maxwell 等的结果却表明端粒酶的活性不受 P53 的过量表达及凋亡的影响。这些证据表明端粒酶活性的调节是一个复杂的过程, 它与细胞内一系列信号识别与传导有关系, 其详细的调节机制还有待进一步的研究。

### 3.4 端粒假说遇到的挑战

最近的研究表明, 端粒酶的活化并非肿瘤细胞中的独特现象, 许多正常增殖的细胞中也观察到了端粒酶的活化。Starling 等、Kipling 等及 Broccoli 等在小鼠中的研究表明, 端粒缩短同衰老和肿瘤间并没有密切的联系。在正常人的口腔角化细胞的衰老过程中, 也未观察到端粒的缩短。Blasco 等<sup>[1]</sup>通过基因敲除使小鼠中的端粒酶 RNA 基因缺失, 导致端粒酶的活性丧失。发现在快速增殖的器官中, 细胞由于缺乏端粒酶而凋亡<sup>[3]</sup>。但丧失端粒酶活性的细胞在培养中能够永生、被病毒癌基因转化及在裸鼠中形成肿瘤。在某些肿瘤去分化的过程中端粒酶活性也未受到抑制。研究小鼠皮肤乳头状瘤的结果表明, 端粒酶的活性与增殖率没有密切联系。总之, 澄清这些例外的事实需要更加深入细致的研究, 以期找到一个合理的解释。

总之, 端粒和端粒酶在衰老和癌变中的作用使得人们对研究前景充满信心。对端粒和端粒酶深入细致的研究将有助于清楚地阐明衰老和肿瘤的机

理, 为在实践中抗衰老和治疗肿瘤提供新的理论基础。目前关于端粒及端粒酶的研究主要集中在以下几个方面: a. 端粒酶的结构和功能。b. 端粒酶的纯化和激活机制。c. 寻找端粒酶的专一性抑制剂及其在抗癌中的应用。d. 端粒的高级结构及结合蛋白的作用机理。这几个方面仍需进一步的探索。衰老和癌变无疑都是多因素作用的结果, 但端粒和端粒酶很可能在其中扮演重要的角色。

### 参 考 文 献

- Blasco M A, Lee H W, Hande M P, *et al.* Telomere shortening and tumor formation by mouse cells lacking telomerase RNA. *Cell*, 1997, **91** (1): 25~34
- van Steensel B, Smogorzewska A, de Lange T. TRF2 protects human telomeres from end-to-end fusions. *Cell*, 1998, **92** (3): 401~413
- Lee H W, Blasco M A, Gottlieb G J, *et al.* Essential role of mouse telomerase in highly proliferative organs. *Nature*, 1998, **392** (6676): 569~574
- Marcand S, Gilson E, Shore D. A protein-counting mechanism for telomere length regulation in yeast. *Science*, 1997, **275** (5302): 986~990
- Ray A, Runge K W. The C-terminus of the major yeast telomere binding protein Rap1p enhances telomere formation. *Mol Cell Biol*, 1998, **18** (3): 1284~1295
- Bianchi A, Smith S, Chong L, *et al.* TRF1 is a dimer and bends telomeric DNA. *EMBO J*, 1997, **16** (7): 1785~1794
- Bilaud T, Brun C, Ancelin K, *et al.* Telomeric localization of TRF2, a novel human telobox protein. *Nature Genet*, 1997, **17** (2): 236~239
- Kim J H, Kim W T, Chung I K. Rice proteins that bind single-stranded G-rich telomere DNA. *Plant Mol Biol*, 1998, **36** (5): 661~672
- Nakamura T M, Cech T R. Reversing time: origin of telomerase. *Cell*, 1998, **92** (5): 587~590
- Greene E C, Bednenko J, Shippen D E. Flexible positioning of the telomerase associated nuclease leads to preferential elimination of nontelomeric DNA. *Mol Cell Biol*, 1998, **18** (3): 1544~1552
- Autexier C, Greider C W. Mutational analysis of tetrahymena telomerase RNA: identification of residues affecting telomerase activity *in vitro*. *Nucl Acids Res*, 1998, **26** (3): 787~795
- Lingner J, Hughes T R, Shevchenko A, *et al.* Reverse transcriptase motifs in the catalytic subunit of telomerase. *Science*, 1997, **276** (5312): 561~567
- Nakamura T M, Morin G B, Chapman K B, *et al.* Telomerase catalytic subunit homologs from fission yeast and human. *Science*, 1997, **277** (5328): 955~959
- Meyerson M, Counter C M, Eaton E N, *et al.* Hest2, the putative human telomerase catalytic subunit gene, is up-regulated in tumor cells and during immortalization. *Cell*, 1997, **90** (4): 785~795
- Harrington L, Mcphail T, Mar V, *et al.* A mammalian telomerase-associated protein. *Science*, 1997, **275** (5302): 973~977
- Kim N W, Piatyszek M A, Prowse R K, *et al.* Specific association of human telomerase activity with immortal cells and cancer. *Science*, 1994, **266** (5193): 2011~2015
- Bodnar A G, Ouellette M, Frolkis M, *et al.* Extension of life-span

- by introduction of telomerase into normal human cells. *Science*, 1998, **279** (5349): 349~ 352
- 18 Hoos A, Hepp H H, Kaul S, *et al.* Telomerase activity correlates with tumor aggressiveness and reflects therapy effect in breast cancer. *Int J Cancer*, 1998, **79** (1): 8~ 12
- 19 Kyo S, Takaura M, Tanaka M, *et al.* Telomerase activity in cervical cancer is quantitatively distinct from that in its precursor lesions. *Int J Cancer*, 1998, **79** (1): 66~ 70
- 20 Hoos A, Hepp H H, Kaul S, *et al.* Telomerase activity correlates with tumor aggressiveness and reflects therapy effect in breast cancer. *Int J Cancer*, 1998, **79** (1): 8~ 12
- 21 Vansteensel B, Delange T. Control of telomere length by the human telomeric protein Trf1. *Nature*, 1997, **385** (6618): 740 ~ 743
- 22 Cooper J P, Nimmo E R, Allshire R C, *et al.* Regulation of telomere length and function by a Myb domain protein in fission yeast. *Nature*, 1997, **385** (6618): 744~ 747
- 23 Shore D. Telomeres-different means to common ends. *Nature*, 1997, **385** (6618): 676~ 677

### Progress in the Studies of Telomere and Telomerase.

REN Jiar-Guo, ZHOU Jun, DAI Yao-Ren  
( Department of Biological Science and

*Biotechnology, Tsinghua University, Beijing 100084, China).*

**Abstract** Telomeres are unique DNA-protein complexes at the terminals of chromosomes that play a critical role in protecting chromosomal integrity and in maintaining cellular replicative potential. Telomerase is a specialized reverse transcriptase, composed of both RNA and protein subunits, that elongates telomeric repeats. The changes in telomere length and telomerase activity are closely linked to cell aging and carcinogenesis. Telomere binding-protein may regulate telomere length by regulating telomerase activity, and then control cell aging, immortalization and carcinogenesis. The development of specific telomerase inhibitors will have broad prospect in the aspect of tumor therapy.

**Key words** telomere, telomerase, aging, immortalization, carcinogenesis

## 端粒结合蛋白与端粒长度调控

陈 耿 周建新 董燕麟

(第三军医大学生物化学教研室, 重庆 400038)

**摘要** 真核细胞端粒 DNA 序列的丢失与细胞的衰老及凋亡有关。端粒酶的激活可维持端粒长度并使细胞获得无限增殖的能力。端粒结合蛋白则可能通过调节端粒酶或其他相关因子的行为参与对端粒长度的调控。近年有关端粒结合蛋白的研究取得了突破性进展并在此基础上建立了端粒长度调控模型。

**关键词** 端粒, 端粒结合蛋白, 长度调控

**学科分类号** Q51

端粒 (telomere) 是真核生物线形染色体末端的一种特殊的异质化结构, 在稳定染色体及防止染色体在复制时缩短方面有重要作用。其行为的异常被认为同细胞衰老及肿瘤的发生发展有密切关系。端粒酶 (telomerase) 是一种特殊的逆转录酶, 它的存在及活化一定程度上解决了长期困扰人们的“末端复制问题”<sup>[1]</sup>。然而, 虽然端粒酶活性存在于胚系细胞、某些体细胞、许多癌细胞和所有单细胞真核生物中, 但这些细胞的端粒长度并不会持续不停地增长, 相反却维持在一定的范围内。这说明细胞中除端粒酶外, 还存在一种端粒长度的负性调控机制。近年的研究表明, 端粒结合蛋白 (telomere-binding proteins, TBP) 在该机制中可

能扮演着关键角色<sup>[2]</sup>。本文将综述有关这方面研究的新进展。

### 1 TBP 概述

早在 1986 年, 人们就从尖毛虫属 (*Oxytricha*) 的巨核 DNA 中分离出了两种分子质量分别为 55 ku 和 26 ku 的端粒特异性蛋白质。迄今为止, 已经从包括人在内的多种生物中分离提纯了数十种 TBP。按照其结合部位, 一般将其分为两类: 双链 TBP (double-strand TBP, DS-TBP) 和单链 TBP (single-strand TBP, SS-TBP)。前者