

## 苏州医工所等揭示端粒酶装配的新机制---中国科学院

2019-05-29 来源：苏州生物学工程技术研究所

【字体：大 中 小】

语音播报

2009年，诺贝尔生理学或医学奖颁发给了端粒研究领域的三位科学家——Elizabeth H. Blackburn、Carol W. Greider和Jack W. Szostak，以表彰他们发现了端粒和端粒酶是如何保护染色体末端的机理。端粒是一种存在于真核细胞染色体末端的特殊的DNA-蛋白质复合体，由于DNA复制的“末端复制问题”，端粒DNA会随着细胞分裂而缩短，当其缩短到一定程度后，就会触发DNA损伤反应，进而诱发细胞发生衰老和死亡。端粒酶则是细胞中一种负责端粒的延长的逆转录酶，其由几十个生物大分子组成。端粒酶的核心成分是蛋白亚基TERT和RNA亚基TR，二者装配在一起就可以产生端粒酶活性，然而目前尚不清楚TERT和TR的装配机制。90%的肿瘤细胞会通过激活端粒酶维持端粒长度，这也是肿瘤细胞永生化的重要机制。

中国科学院苏州生物学工程技术研究所高山课题组与军事科学院军事医学研究院叶棋浓课题组、杨晓课题组合作，率先通过免疫沉淀和质谱技术联合使用发现了TERT的相互作用蛋白PES1，当前已知的PES1主要功能是调节核糖体发生与细胞增殖，而其与端粒酶的相互作用及在端粒调节中的功能尚不清楚。

为了探索PES1在端粒酶中的作用，研究人员首先通过蛋白互助及蛋白-RNA互助实验证实了PES1确实直接结合TERT，并通过TERT结合TR，进而形成一个复合物，而且细胞内超过50%的端粒酶活性都有PES1的参与。这其中尤为重要的一点就是，PES1与已知的端粒酶复合物成分并没有相互作用，这就说明PES1与端粒酶形成一个新的具有酶活性的复合物。

与此同时，进一步的实验发现，在PES1的条件敲除小鼠中，其肝脏特异敲除PES1会导致小鼠肝细胞的端粒酶活性明显减弱、端粒长度明显缩短并诱发肝细胞衰老。此外，在端粒酶阳性的乳腺癌标本中也发现了PES1的表达水平与肿瘤组织的端粒酶活性正相关。这些结果显示，PES1可以调节端粒酶的装配，并且PES1可能成为治疗衰老性疾病和肿瘤的新靶点。

5月15日，上述相关成果在《科学-进展》( *Science Advances* ) 上以 *PES1 is a critical component of telomerase assembly and regulates cellular senescence* 为题发表，即发现PES1蛋白通过与TERT的相互作用调节TERT和TR的装配，进而调节端粒酶阳性细胞的端粒酶活性、端粒长度以及细胞衰老。