

端粒和端粒酶的发现

——2009 年度诺贝尔生理学或医学奖成果介绍

郝 鹏

北京师范大学生命科学学院, 北京 100875

摘要 2009 年度诺贝尔生理学或医学奖在瑞典卡罗林斯卡医学院揭晓, 美国加利福尼亚旧金山大学的 Elizabeth H. Blackburn、美国巴尔的摩约翰·霍普金斯医学院的 Carol W. Greider 和美国哈佛医学院的 Jack W. Szostak 获得该奖, 以表彰他们发现了端粒和端粒酶保护染色体的机制。端粒是染色体末端由 DNA 重复序列组成的一种特殊结构, 具有维持染色体结构稳定性的功能, 会随染色体复制与细胞分裂而缩短。端粒酶作用于端粒, 依靠自身 RNA 模板合成端粒 DNA, 维持端粒的长度与结构完整。端粒和端粒酶的发现解释了生物学中长期未解决的染色体末端复制问题, 推动了生物学和生物医学相关领域的发展, 为研究衰老、与衰老相关的疾病和肿瘤发生发展的分子机制提供了新的思路。

关键词 端粒; 端粒酶; 衰老; 肿瘤

中图分类号 R73-3

文献标识码 A

文章编号 1000-7857(2009)24-0029-05

Discovery of Telomeres and Telomerase: Brief Introduction of the 2009 Nobel Prize in Physiology or Medicine

XI Peng

College of Life Science, Beijing Normal University, Beijing 100875, China

Abstract The 2009 Nobel Prize in Physiology or Medicine is awarded to Dr. Elizabeth H. Blackburn, Carol W. Greider and Jack W. Szostak for their discovery of how chromosomes are protected by telomeres and the enzyme telomerase. Telomere is a specific structure of chromosomal termini composed of a series of DNA repeats, to protect the stability and integrity of chromosome. Depending on an intrinsic RNA template, telomerase synthesizes telomere DNA, and maintains the length of telomere. The discovery of telomere and telomerase has solved a long-standing fundamental problem in biology: how can the end of chromosomes be maintained and spared from erosion during repeated cellular divisions. The discovery has a deep influence on biological and biochemical research, and has provided insights into our understanding of the molecular mechanisms of aging, aging related diseases and cancers.

Keywords telomere; telomerase; aging; cancer

2009 年度诺贝尔生理学或医学奖在瑞典卡罗林斯卡医学院揭晓, 美国加利福尼亚旧金山大学的 Elizabeth H. Blackburn、美国巴尔的摩约翰·霍普金斯医学院的 Carol W. Greider 和美国哈佛医学院的 Jack W. Szostak 共享该奖(图 1), 以表彰他们发现了端粒和端粒酶保护染色体的机制。



图 1 2009 年诺贝尔生理学或医学奖获得者
Elizabeth H. Blackburn(左), Carol W. Greider(中),
Jack W. Szostak(右)

Fig. 1 Winners of the 2009 Nobel Prize in Physiology or Medicine: Elizabeth H. Blackburn (left), Carol W. Greider (middle), Jack W. Szostak (right)

1 端粒和端粒酶的发现历程

1.1 染色体末端复制问题与端粒的发现

端粒的发现与生物学领域两个重要的基本问题息息相

收稿日期: 2009-11-28

作者简介: 郝鹏, 博士研究生, 研究方向为细胞衰老及无限增殖化的分子机理, 电子信箱: xipengbnu@bnu.edu.cn

关,其中之一出现在 DNA 分子结构以及 DNA 聚合酶被发现后不久,被称为“染色体末端复制问题”。染色体线性 DNA 的半保留复制由 RNA 引物起始,DNA 聚合酶沿 5' 至 3' 方向完成复制后,RNA 引物被切除。由于 DNA 聚合酶不具备 3' 至 5' 方向的合成能力,这样 5' 末端引物切除后的空隙无法填补,使得染色体随着细胞不断分裂而逐渐缩短,最终影响染色体的稳定性 (图 2)^[1]。另一个问题涉及到染色体稳定性。McClintock 和 Muller 在以玉米、果蝇为材料的实验中同时注意到,损伤断裂后的染色体会变得很不稳定,彼此很容易发生融合,造成染色体易位、倒位、双着丝点等畸变^[2-3]。既然染色体的断裂末端容易相互融合,那么染色体的自然末端为什么不容易相互融合呢?这使他们猜想那里必定存在着某种特殊的结构提供了染色体的稳定性,Muller 将这一结构称之为端粒,但对于其具体结构,当时并不清楚。

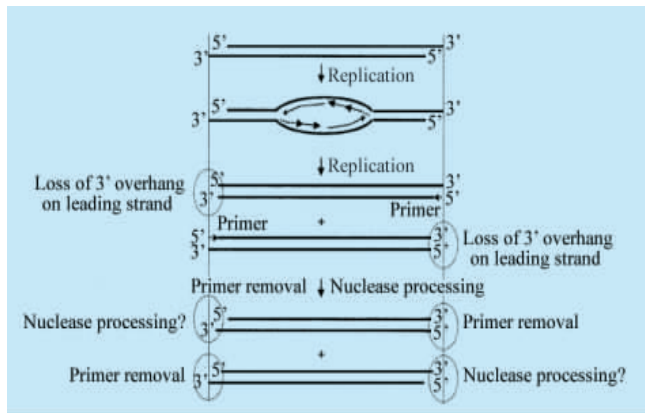


图 2 染色体末端复制问题示意

Fig. 2 Schematic diagram of chromosome end replication problem

注:染色体线性 DNA 的半保留复制由 RNA 引物起始,DNA 聚合酶沿 5' 至 3' 方向完成复制后,RNA 引物被切除。由于 DNA 聚合酶不具备 3' 至 5' 方向的合成能力,导致染色体复制后末端缩短

Notes: The replication of linear DNA initiates from RNA primers, and proceeds in the 5' to 3' direction. After replication is finished, RNA primers are removed. So chromosome would lose its 3' extreme

20 世纪 70 年代早期,研究人员发现真核细胞染色体末端存在 DNA 重复片段^[4-5],但具体的 DNA 序列直到 1978 年才被确定。1975 年,Elizabeth H. Blackburn 在剑桥大学 Frederick Sanger 实验室完成博士学位之后,到位于耶鲁大学的 Joseph Gall 实验室工作。Joseph Gall 对研究编码核糖体 RNA 的基因 (rDNA) 有浓厚兴趣,发现在单细胞模式生物四膜虫 (*Tetrahymena thermophila*) 中,大量的 rDNA 基因以线性 DNA 的形式存在^[6]。四膜虫有两个细胞核,在接合细胞的发育过程中,大核的染色体断裂成 200~300 个小染色体,rDNA 从染色体上断裂后通过复制形成高达约 10 000 个小染色体。众多的小染色体为端粒研究提供了得天独厚的材料。1978 年,Elizabeth H. Blackburn 利用四膜虫纯化了 rDNA 片段并分析其序列,结

果显示每个 rDNA 分子末端都包含一连串的 CCCCAG 重复序列,重复数量为 20~70 次^[7]。

同一时期,Jack W. Szostak 开始了对酵母染色体同源重组机制的研究,并试图找到使人工线性染色体能够在酵母中稳定存在并复制的方法。他发现将线性 DNA 导入酵母后便会发生重组、融合等现象,根本不可能长时间稳定存在^[8]。这恰好与 McClintock 和 Muller 早些时候发现的关于断裂染色体高度不稳定的结果相契合^[2-3]。1980 年,Elizabeth H. Blackburn 与 Jack W. Szostak 在一次学术会议会面后的合作成为端粒研究过程中的关键事件。他们将四膜虫染色体末端的重复片段加在线性质粒的两端,然后转入酵母细胞,结果发现质粒可以在酵母中稳定存在和复制。利用这种方法,可以将不同功能的 DNA 片段转入酵母细胞,人工染色体的想法由此得以实现^[9]。寻着之前的线索,越来越多的结果相继出现。首先,rDNA 中的 CCCCAG 重复序列被发现定位在四膜虫基因组的多个位置,并且与其相似的序列也很快在不同种四膜虫 rDNA 中被发现^[10];接下来,Elizabeth H. Blackburn 与几个不同的研究小组都发现 rDNA 等一些 DNA 分子的末端区域长度各异,而且可以被延伸^[11-12]。此外,Elizabeth H. Blackburn 与 Jack W. Szostak 通过将酵母端粒克隆到线性人工染色体的方法,确定酵母端粒重复序列为 $C_{1-3}A^{[13]}$ 。值得一提的是,人工染色体的实现当初也许仅仅是为了满足人们的异想天开,但它实际上使 DNA 的大片段克隆成为可能,继而为人类基因组测序做出了重要贡献。这也是基本上不属于端粒和端粒酶领域的 Jack H. Szostak 共同获得诺贝尔奖的重要原因。

1.2 端粒延长机制与端粒酶的发现

在 1984 年报道酵母端粒序列的同一篇文章中,Elizabeth H. Blackburn 还发现,不论是四膜虫还是酵母自身的端粒序列都可以在酵母中被保护和延伸。而带着四膜虫端粒的 DNA 人工染色进入酵母后,其末端会被加上酵母的而非四膜虫的端粒重复序列^[13]。此后,同源重组、转座元件、端粒回文或发卡结构等很多关于端粒复制分子机制的假说和模型相继被提出。由于端粒是由重复序列组成的,所以当时人们普遍倾向于同源重组机制的假说。但同源重组只能复制自身的序列,而对于四膜虫端粒被加上酵母端粒序列而不是四膜虫本身端粒序列的现象,同源重组假说根本无力解释。那么会不会是酵母中存在一种从未被发现的“酶”来复制端粒 DNA 呢?要证实这个假说,最有效的方法就是找到这个“酶”。

1984 年,Carol W. Greider 作为博士研究生进入 Elizabeth H. Blackburn 实验室,开始了端粒末端合成机制的研究工作。假设端粒是由某种酶合成,那么在细胞裂解液里应该有这种酶的存在,如果使用四膜虫细胞裂解液在体外能检测到端粒序列的复制和延伸,那无疑证实这种“酶”的存在并推翻同源重组的假说。Carol W. Greider 和 Elizabeth H. Blackburn 沿着这种思路,并根据四膜虫 rDNA 端粒重复序列,人工合成了其互补重复序列 $[(TTGGGG)_4]$ 寡聚核苷酸,将其作为端粒合成起始的引物与高浓度的四膜虫细胞裂解液一起孵育,通过放射

性标记的核苷酸来检测体外端粒序列的合成。结果显示,当四膜虫细胞裂解液加入 $[TTGGGG]_4$ 或酵母端粒序列 DNA 时,其明显被重新加上了 DNA 碱基,而且以 6 个碱基递增的方式延长,与四膜虫端粒重复基本单位为 6 个碱基正好吻合,而对于随机序列的 DNA 引物则并不发生延伸^[14]。实验结果证明,端粒 DNA 的延伸是通过“酶”来完成的,否定了同源重组的假说。这种酶后来被命名为“端粒酶”(telomerase)。

随后,Carol W. Greider 和 Elizabeth H. Blackburn 继续研究端粒酶的特性。她们通过 RNA 酶降解四膜虫裂解液样品中的 RNA,结果发现端粒酶活性竟然消失了,这证明端粒酶活性依赖于 RNA^[15-16]。当时知道端粒酶依赖于蛋白,因为蛋白酶消化后的样品也不具备端粒酶活性^[14]。端粒酶活性同时依赖其 RNA 和蛋白成分,这种特性与核糖核蛋白复合体非常相似,Carol W. Greider 和 Elizabeth H. Blackburn 据此推测其中 RNA 很可能决定了端粒重复片段的序列。1989 年,Carol W. Greider 通过跟踪端粒酶活性,用柱子纯化并成功克隆了四膜虫端粒酶 RNA,发现其中一段 RNA 序列为 CAACCC-CAA,正好与四膜虫的端粒 DNA 序列互补,端粒酶可能是利用这段序列作为模板复制端粒 DNA^[17]。之后,Elizabeth H. Blackburn 研究小组发现,将这一 RNA 序列进行突变后会直接导致端粒序列的相应改变^[18]。这证明端粒酶 RNA 组分作为模板存在于端粒酶复合体中。

端粒酶 RNA 功能被确定后,其蛋白亚基的鉴定成为下一个研究目标。既然端粒酶能够利用 RNA 模板亚基来复制 DNA,那么很容易推测这个蛋白亚基可能具有逆转录酶的活性,其中应该包括逆转录酶特有的结构域。1989 年,Jack W. Szostak 实验室利用一系列遗传学筛选方法,在酵母中找到了 *EST 1* 基因。这个基因突变会导致细胞分裂过程中端粒序列不断缩短,染色体缺失频率增加,最终出现细胞衰老和死亡的表型^[19]。同时,Elizabeth H. Blackburn 实验室在四膜虫上发现一个突变会引起相似的表型,这说明端粒可能在维持基因组稳定性和细胞增殖方面发挥着重要作用^[18]。

此后,多个实验室参与到端粒酶蛋白亚基的寻找工作中。1996 年,Cech 实验室用生化手段纯化了四膜虫端粒酶复合体,其中有一个蛋白根据分子量命名为 p123^[20]。同一时期,在酵母中几个与端粒复制密切相关的基因 *EST 2*,*EST 3* 和 *EST 4* 相继被发现^[21]。四膜虫蛋白 p123 及酵母 Est 2 蛋白后来被证明是端粒酶的催化亚基:它们含有逆转录酶的结构域,如果对该结构域的关键氨基酸进行突变,则端粒酶活性消失^[22]。此后,人们用体外转录和翻译系统共表达了端粒酶的催化亚基和 RNA 亚基,在体外重建了端粒酶活性,证明这两个核心亚基是端粒酶活性所必须的条件^[23]。

端粒与端粒酶的一系列发现完美地解释了两个问题:染色体末端由简单重复的端粒序列构成,端粒保护着染色体末端使之区别于一般的断裂染色体末端,从而不被各种酶降解,相互之间也不发生融合;端粒酶负责端粒的复制,端粒酶的催化亚基利用端粒酶自身的 RNA 亚基为模板不断复制出

端粒 DNA,从而弥补在染色体复制过程中的末端缺失,保证染色体的完全复制。

2 端粒和端粒酶发现的生物学意义

2.1 为肿瘤的研究和治疗指出了新的方向

端粒被称为细胞内“有丝分裂分子钟”,维持端粒长度是细胞持续增殖的必要条件。绝大多数人类正常细胞中,端粒酶没有活性或活性很低,而在人类肿瘤组织细胞中,90%以上的具有端粒酶的活性^[24]。另一方面,若端粒太短或缺乏保护则会诱导细胞发生衰老和死亡,这一模型被广泛认为是细胞对自身无约束增殖和癌变的预防机制(图 3)。在过去的 20 多年里,很多研究工作均证实端粒长度维持机制和端粒酶参与了人类肿瘤的发病机制^[25]。于是,利用端粒酶抑制剂进行肿瘤的治疗成为一种可能。

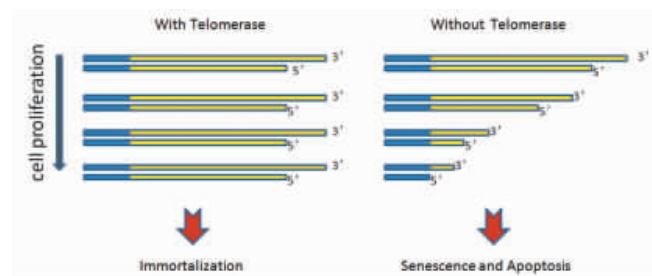


图 3 端粒酶通过合成端粒维持细胞永生机制模型示意

Fig. 3 The mode of Telomerase maintaining cell immortalization by synthesising telomere

注:端粒酶通过合成端粒使染色体末端不会随细胞复制而逐渐缩短,从而使细胞最终获得了永生化的能力

Notes: Telomerase prevents the shortening of chromosome end by synthesizing telomere during cell replication, for the cells to have the ability of immortalization

较流行的观点认为,如果没有端粒酶的激活,当早期的肿瘤细胞把自身端粒消耗到一个临界点时,它们最终会经历生长抑制或者死亡。端粒的缩短可看作是一种肿瘤抑制机制,抑制肿瘤细胞端粒酶的表达,使其不能维持端粒 DNA 的长度,细胞会因为染色体稳定性丧失而最终走向死亡。目前,这在端粒酶抑制实验中已得到证实,基于上述原理的大量临床实验已经在多种癌症治疗中开展。

尽管端粒酶在癌症治疗方面有着广阔的应用前景,但仍存在很多潜在困难。首先,端粒缩短所引起的细胞衰老和凋亡依赖 P53 的活性^[26],但大多数肿瘤细胞中 P53 发生突变,丧失了功能。其次,以小鼠为模型的实验发现,端粒酶缺失后,细胞依然会发生肿瘤的转变,可能是端粒的缩短增加了基因组的不稳定性,在某些情况下反而促进了肿瘤细胞的生成,这恰好与端粒酶功能缺失而导致的一些家族遗传性肿瘤倾向性相一致^[27]。Carol W. Greider 研究小组在小鼠中发现,不论是正常细胞还是肿瘤细胞,在端粒酶缺失的情况下,端粒的

缩短会导致端粒重组等其他端粒维持机制的启动^[28]。此外,由于体内干细胞同样依赖端粒酶来维持其端粒长度,所以怎样保证不影响正常干细胞的同时,抑制肿瘤细胞端粒酶活性,成为当前很难解决的难题。

总之,在端粒酶与肿瘤的关系方面存在众多基础的生物学问题还未被解决,针对端粒酶活性的肿瘤治疗方法还有很长的路要走。

2.2 推动了衰老相关研究领域的发展

衰老是生物在生命过程中整个机体形态、结构和功能逐渐衰退的综合现象。端粒酶过表达和缺失小鼠的研究将机体衰老、端粒长度和端粒酶活性联系在了一起^[29-30]。对于体外培养的细胞而言,伴随端粒的缩短,其分裂增殖的潜力会逐步降低,最终诱导细胞衰老^[18]。相反,在正常细胞中引入端粒酶后会明显延长细胞的寿命^[31]。目前普遍认为,随着细胞分裂增殖的不断进行,端粒的长度逐渐缩短,当端粒缩短到一定程度时,细胞无法维持正常的端粒结构而导致细胞发生不可逆的生长停滞,最终进入细胞衰老状态。

实验证据表明,端粒、端粒酶与衰老之间存在相关性。通过对不同年龄人群的端粒长度进行检测,研究人员发现细胞中端粒长度与供体年龄呈高度负相关^[32]。老年个体的端粒长度较年轻个体短得多,年轻个体细胞中的某些细胞,如淋巴细胞中的端粒酶活性会随年龄的增加而逐渐下降^[33]。此外,研究发现干细胞等具有无限分裂能力细胞端粒较长,且具有较高的端粒酶活性,而大多数具有有限增生能力的体细胞的端粒较短,不具有或仅有很低的端粒酶活性^[34]。在早老症和 Werner 综合征等临床研究的结果也显示,病人的培养细胞中端粒的平均长度明显比正常个体短得多^[35]。

值得一提的是,尽管端粒和端粒酶在细胞衰老及无限增殖过程中的重要作用不容质疑,但目前绝大多数相关研究还只是停留在细胞水平。与细胞衰老相比,生物整体衰老进程要复杂得多,是多种因素共同作用的结果。端粒缩短引起的细胞衰老在其中究竟扮演何种角色,端粒酶是否有可能应用于个体寿命延长等问题还远远没有答案。

2.3 揭示了多种疾病的机理

不管是在器官水平还是机体水平上,端粒酶与许多重要的生理、病理过程都紧密相关。研究发现,缺失端粒酶模板 RNA 的小鼠(mTR^{-/-}小鼠)在连续传代时,后代会丧失精子生成的能力,同时出现细胞凋亡速度加快、造血细胞功能下降等性状^[36-37]。对人类而言,很多遗传性疾病与端粒酶具有紧密的联系。虽然端粒酶在人体内绝大多数正常细胞中不表达,但由于功能的需要,少数细胞内(如骨髓造血干细胞)仍表达具有活性的端粒酶,而其中 hTR、hTERT 发生的突变可能会直接影响端粒酶活性,从而导致一些疾病的发生。如遗传性再生障碍性贫血中,有一种类型叫先天角化不良,这种疾病就是由于人体造血干细胞端粒酶发生基因突变,细胞过早凋亡而失去造血功能。在疾病和遗传学的研究中,研究人员在一些血液相关疾病、骨髓衰竭、肺部组织纤维化等患者

细胞中都发现了 hTR、hTERT 不同位置的缺失与突变,其中一些突变直接使得细胞内的端粒酶活性丧失^[38-39]。

端粒和端粒酶的发现不仅有助于揭示某些疾病发生的机理,还对生物学研究、生物工程制药等领域具有重要意义。细胞经过一定次数的细胞分裂后,最终都要进入复制衰老状态而终止分裂。当正常细胞稳定高表达端粒酶的活性后,端粒长度得到维持,细胞增殖重新变得旺盛且细胞寿命大大延长。在研究生长和分化的生理生化特征方面,端粒酶稳定表达的永生化正常细胞比肿瘤细胞系具有更加严密和完整的信号转导网络,更能反映机体内部正常的生理状态。此外,永生化正常细胞可用来生产工程化的生物技术产品,这使得生物工程制药在一定程度上摆脱了肿瘤细胞融合的瓶颈,丰富了工程技术手段,扩展了产品的范围。

3 展望

端粒和端粒酶的发现揭示了细胞复制过程中染色体末端的保护机制,揭示了正常细胞有限分裂能力和癌细胞可以无限增殖的秘密,使人们对于细胞衰老和增殖过程有了更加深刻的认识。更重要的是,这一发现将衰老、肿瘤、干细胞等生命科学重大领域联系在一起,为相关领域的发展开辟了一条新的道路。

目前,人们关注于端粒酶是否能有效地应用于肿瘤的治疗,希望通过抑制端粒酶活性从而使肿瘤细胞丧失无限增殖能力。同时,端粒酶活性也有可能成为肿瘤早期诊断的重要分子指标之一。最近研究显示,端粒酶蛋白亚基(TERT)在细胞凋亡、DNA 损伤和修复、基因转录调控等方面具有独立于端粒酶活性之外的新功能^[40],对于这些新功能的研究将有助于全面了解端粒酶的生物学功能。最终,时间将告诉人们端粒及端粒酶对于人类健康研究的价值。

参考文献 (References)

- [1] Cong Y, Wright W E, Shay J W. Human telomerase and its regulation[J]. *Microbiology and Molecular Biology Review*, 2002, 66: 407-425.
- [2] McClintock B. The Behavior in successive nuclear divisions of a chromosome broken at meiosis [C]//Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 1939, 25: 405-416.
- [3] Muller H J. The remaking of chromosome [J]. *Collecting Net*, 1938, 13: 181-198.
- [4] Pardue M L. Localization of repeated DNA sequences in *Xenopus* chromosome[J]. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*, 1974, 38: 475-482.
- [5] Blackburn E H, Szostak J W. The molecular structure of centromeres and telomeres[J]. *Ann Rev Biochem*, 1984, 53: 163-194.
- [6] Gall J G. Free ribosomal RNA gene in the macronucleus of *Tetrahymena* [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1974, 71(8): 3078-3081.
- [7] Blackburn E H, Gall J G. A tandemly repeated sequence at the termini of extrachromosomal ribosomal RNA genes in *Tetrahymena*[J]. *J Mol Biol*, 1978, 120(1): 33-53.
- [8] Orr-Weaver T L, Szostak J W, Rothstein R J. Yeast transformation: A model system for the study of recombination[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*,

- 1981, 78(10): 6354–6358.
- [9] Szostak J W, Blackburn E H. Cloning yeast telomeres on linear plasmid vectors[J]. *Cell*, 1982, 29: 245–255.
 - [10] Yao M C, Blackburn E H, Gall J. Tandemly repeated C–C–C–A–A hexanucleotide of Tetrahymena rDNA is present elsewhere in the genome and may be related to the alteration of the somatic genome[J]. *J Cell Biol*, 1981, 90(2): 515–520.
 - [11] Blackburn E H, Budarf M L, Challoner P B, *et al.* DNA termini in ciliate macronuclei [J]. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*, 1983, 47: 1195–1207.
 - [12] Boswell R E, Klobutcher L A, Prescott D M. Inverted terminal repeats are added to genes during macronuclear development in *Oxytricha nova* [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1982, 79(10): 3255–3259.
 - [13] Shampay J, Szostak J W, Blackburn E H. DNA sequences of telomeres maintained in yeast[J]. *Nature*, 1984, 310(5973): 154–157.
 - [14] Greider C W, Blackburn E H. Identification of a specific telomere terminal transferase activity in Tetrahymena extracts[J]. *Cell*, 1985, 43: 405–413.
 - [15] Greider C W, Blackburn E H. The telomere terminal transferase of Tetrahymena is a ribonucleoprotein enzyme with two kinds of primer specificity[J]. *Cell*, 1987, 51: 887–898.
 - [16] Greider C W, Blackburn E H. Tracking telomerase [J]. *Cell*, 2004, 116 (Suppl): S83–86.
 - [17] Greider C W, Blackburn E H. A telomeric sequence in the RNA of Tetrahymena telomerase required for telomere repeat synthesis [J]. *Nature*, 1989, 337(6205): 331–337.
 - [18] Yu G L, Bradley J D, Attardi L D, *et al.* In vivo alteration of telomere sequences and senescence caused by mutated Tetrahymena telomerase RNAs[J]. *Nature*, 1990, 344(6262): 126–132.
 - [19] Lundblad V, Szostak J W. A mutant with a defect in telomere elongation leads to senescence in yeast[J]. *Cell*, 1989, 57(4): 633–643.
 - [20] Lingner J, Cech T R. Purification of telomerase from *Euplotes aediculatus*: Requirement of a primer 3' overhang[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1996, 93: 10712–10717.
 - [21] Lendvay T S, Morris D K, Sah J, *et al.* Senescence mutants of *Saccharomyces cerevisiae* with a defect in telomere replication identify three additional EST genes[J]. *Genetics*, 1996, 144: 1399–1412.
 - [22] Lingner J, Hughes T R, Shevchenko A, *et al.* Reverse transcriptase motifs in the catalytic subunit of telomerase [J]. *Science*, 1997, 276: 561–567.
 - [23] Weinrich S L, Pruzan R, Ma L, *et al.* Reconstitution of human telomerase with the template RNA component hTR and the catalytic protein subunit hTRT[J]. *Nature Genetics*, 1997, 17: 498–502.
 - [24] Kim N W, Piatyszek M A, Prowse K R, *et al.* Specific association of human telomerase activity with immortal cell and cancer [J]. *Science*, 1994, 266(5193): 2011–2015.
 - [25] Stewart S A, Weinberg R A. Telomeres: Cancer to human aging[J]. *Ann Rev Cell Dev Biol*, 2006, 22: 531–557.
 - [26] Deng Y, Chan S S, Chang S. Telomere dysfunction and tumour suppression: The senescence connection[J]. *Nat Rev Cancer*, 2008, 8(6): 450–458.
 - [27] Kirwan M, Dokal I. Dyskeratosis congenita, stem cells and telomeres[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2009, 1792(4): 371–379.
 - [28] Morrish T A, Greider C W. Short telomeres initiate telomere recombination in primary and tumor cells[J]. *PLoS Genet*, 2009, 5(1): e1000357.
 - [29] Tomás-Loba A, Flores I, Fernández-Marcos P J, *et al.* Telomerase reverse transcriptase delays aging in cancer-resistant mice [J]. *Cell*, 2008, 135(4): 609–622.
 - [30] Blasco M A, Lee H W, Hande M P, *et al.* Telomere shortening and tumor formation by mouse cell lacking telomerase RNA [J]. *Cell*, 1997, 91(1): 25–34.
 - [31] Bodnar A G, Ouellette M, Frolkis M, *et al.* Extension of life-span by introduction of telomerase into normal human cells [J]. *Science*, 1998, 279(5349): 349–352.
 - [32] Slagboom P E, Droog S, Gayken J, *et al.* Genetic determination of telomere sizes in humans: A twin study of three age groups [J]. *Am J Hum Genet*, 1994, 55(5): 876–882.
 - [33] Hiyama K, Hind Y, Wiltse C, *et al.* Activation of telomerase in human lymphocytes and hematopoietic cells[J]. *J Immunol*, 1995, 155(8): 3711–3715.
 - [34] Son N H, Murray S, Lesley M A, *et al.* Lineage-specific telomere shortening and unaltered capacity for telomerase expression in human T and B lymphocytes with age[J]. *J Immunol*, 2000, 165(3): 1191–1196.
 - [35] Lindsey J, McGill N, Nagata E, *et al.* In vivo loss of telomeric repeats with age in humans[J]. *Mutat Res*, 1991, 256(1): 45–48.
 - [36] Feng J, Funk W D, Wang S S, *et al.* The RNA component of human telomerase[J]. *Science*, 1995, 269: 1236–1231.
 - [37] Kyo S, Takakura M, Kanaya T, *et al.* Estrogen activates telomerase[J]. *Cancer Res*, 1999, 59: 5917–5921.
 - [38] Tsakiri K D, Cronkhite J T, Kuan P J, *et al.* Adult-onset pulmonary fibrosis caused by mutations in telomerase [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(18): 7552–7557.
 - [39] Xin Z, Beauchamp A D. Functional characterization of natural telomerase mutations found in patients with hematologic disorders [J]. *Blood*, 2007, 109: 524–532.
 - [40] Cong Y, Shay J W. Actions of human telomerase beyond telomeres[J]. *Cell Research*, 2008, 18: 725–732.

(责任编辑 吴晓丽)

《科技导报》“图书推介”栏目征稿

“图书推介”栏目专门介绍新近出版的学术专著以及涉及科学精神、科学方法、科技哲学、工程理论、科学人文、科学家传记、经典科学著作、科学通俗读物、科学道德等方面的图书,为读者提供优秀图书信息、搭建交流读书心得平台。欢迎将自己认为的好书推荐给读者,每条推荐语约 300 字,要求简明扼要、精辟独到,富有吸引力。推介信息包含:书影、书名、作者、出版社、定价、出版日期、推荐语,以及推荐者单位、姓名。欢迎各出版社提供相关图书样本,本刊将免费推介。栏目责任编辑:陈广仁;投稿邮箱:chenguangren@cast.org.cn。