

文章编号: 1004-0374(2009)06-0757-03

· 科学奖 ·

2009年诺贝尔生理学或医学奖

摘要: 2009年诺贝尔生理学或医学奖被授予了三位科学家Elizabeth H. Blackburn、Carol W. Greider和 Jack W. Szostak, 以表彰他们解决了生物学中的一个重要问题: 在细胞分裂期间, 染色体是如何被完整地复制的, 它们又是如何受到保护而不被降解。三位获奖者在染色体的末端——端粒找到了答案, 并且发现了形成端粒的酶——端粒酶。

Elizabeth H. Blackburn 具有美国和澳大利亚双重国籍。1948年生于澳大利亚。在墨尔本大学完成本科之后, 于1975年获得英国剑桥大学的博士学位, 然后到美国耶鲁大学做博士后研究。她曾任职于加州大学伯克利分校, 1990年起在加州大学旧金山分校任生物学与生理学教授。

Carol W. Greider 美国公民, 1961年生于美国加州圣迭戈。她在美国加州大学圣巴巴拉分校和伯克利分校学习, 并于1987年取得博士学位, 导师正是Blackburn教授。在冷泉港从事博士后研究之后, 1997年起她开始在约翰霍普金斯大学医学院分子生物学和遗传学系任教授。

Jack W. Szostak 美国公民。1952年生于英国伦敦, 在加拿大长大。他曾先后就读于加拿大McGill大学和美国康奈尔大学, 并于1977年获得博士学位。1979年起在哈佛大学医学院工作, 目前是波士顿的麻省总医院遗传学教授。

这种长长的, 像丝线一样的DNA分子被组装成染色体, 端粒是染色体末端的帽子。Elizabeth Blackburn和Jack Szostak发现了位于端粒的一段特殊的DNA序列, 它保护染色体使之免于降解。Carol Greider和Elizabeth H. Blackburn鉴定了生成端粒DNA的端粒酶。这些发现解释了染色体末端如何被端粒保护, 端粒如何在端粒酶的作用下形成。

如果端粒缩短, 细胞就衰老。相反地, 如果端粒酶活性高, 端粒的长度得以保持, 细胞衰老就被延缓, 在被认为具有永生性的癌细胞中就是这样。相比之下, 某些遗传病由于存在端粒酶缺陷而导致细胞损伤。今年的诺贝尔生理学或医学奖褒奖了一个关于细胞基础机制的发现, 该发现促进了新

的治疗策略的发展。

神秘的端粒

染色体包含存在于DNA分子上的基因组。早在20世纪30年代, Hermann Muller(1946年诺贝尔生理学或医学奖得主)和Barbara McClintock(1983年诺贝尔生理学或医学奖得主)就发现了位于染色体末端的这一结构, 即端粒, 可能具有避免染色体缠在一起的功能。他们猜测端粒可能具有保护功能, 但不清楚其具体的机制。

当20世纪50年代科学家开始了解基因是如何被复制时, 另一个问题提出来了: 当细胞将要分裂, 包含构成遗传密码的四种碱基的DNA分子, 在DNA聚合酶的作用下逐个地被复制了。然而, 两条DNA链中会有一条末端不能被复制。因此, 每次细胞分裂, 染色体就被截短, 但是事实并非全都是如此(图1)。

这些问题都因今年的诺贝尔生理学或医学奖获得者发现端粒如何行使功能和复制端粒的酶而得到了解决。

端粒DNA保护染色体

在研究生涯的早期, Elizabeth H. Blackburn绘制了DNA序列图谱, 当研究四膜虫(Tetrahymena一种单细胞纤毛虫)染色体时, 她发现一段DNA序列(CCCAA)在染色体末端多次重复, 但其功能并不明确。与此同时, Jack Szostak发现一个线性DNA分子, 微小染色体的一种, 当被引入酵母细胞后被迅速降解。

Blackburn在1980年的一次会议上提交了自己的研究结果。这引起了Jack Szostak的兴趣, 于是, 他们决定作一个跨相距甚远的物种之间的实验。Blackburn分离了四膜虫DNA的CCCAA序列, Szostak将其与微小染色体连接, 并且把它们导入了酵母细胞。非常令人震惊的试验结果发表在1982年, 端粒DNA序列保护了微小染色体, 使之免于降解。因为来自一个物种——四膜虫的端粒DNA保护另外一个完全不同的物种——酵母的染色体, 这表明存在一种以前没有被认识的基本机制。不久以

后,发现具有标志序列的端粒DNA存在于从阿米巴到人的大多数的植物和动物体中(图2)。

制造端粒的端粒酶

Carol W. Greider,当时是Blackburn的研究生,开始研究是否有一种酶与端粒DNA形成有关。在1984年的圣诞节,Greider发现在一个细胞提取液中存在有酶活性的迹象。Greider和Blackburn将其命名为端粒酶,并且纯化了它,最后证明它由RNA和蛋白质构成。RNA成分被证明包含CCCAA序列,它充当端粒复制时的模板,蛋白质成分是酶活性所必需的(图3)。端粒酶延长了端粒DNA,提供了DNA复制酶复制全长染色体而不丢失末端的一个平台。

端粒延缓衰老

科学家们现在开始研究端粒在细胞中充当的角色。Szostak小组鉴定出一个端粒逐步缩短的酵母突变株。这些细胞生长得不好,最后停止分裂。Blackburn小组研究端粒酶中的RNA的突变,也发现在四膜虫中有相似的效果。他们研究的结果提示,细胞端粒突变导致过早衰老。相反,功能性端粒阻止染色体损伤,延缓细胞衰老。后来,Greider小组证明人类细胞的衰老也可以被端粒酶延缓。该领域的研究是个热点,现在知道了端粒的DNA序列可以吸引蛋白质,形成包裹脆弱的DNA链末端的保护帽。

人类衰老、癌症和干细胞——这些难题的重要方面

这些发现对于科学界产生了重大影响。许多科学家推测端粒缩短可能是衰老的原因,不仅在单个细胞是这样子,有机体作为一个整体也是这样。

但是,衰老过程非常复杂,现在认为可能有多种因素,端粒只是其中之一。这方面的研究仍然是个热点。

大部分正常细胞不会经常分裂,因此,它们的端粒不具有缩短的风险,也不具有高的端粒酶活性。相反,癌细胞具有无限分裂能力,需要保护其端粒。它们是如何逃避细胞衰老的?其中一个解释是非常显而易见的,就是发现癌细胞的端粒酶活性升高。因此,有人设想可以通过去除端粒酶而治疗癌症。这方面已经有些研究正在进行,包括针对升高的端粒酶活力的疫苗的临床试验。由于端粒酶缺陷引起的遗传病,包括某种类型的先天性再生障碍性贫血,就是由于骨髓干细胞细胞分裂不足而引起的严重贫血。某些遗传性皮肤病和肺病也是由于端粒酶缺陷引起的。

综上所述,Blackburn、Greider和Szostak的发现为我们对细胞的理解开辟了新的方向,对疾病机理也有了新的启示,促进了潜在的新的疗法的发展。

[参 考 文 献]

- [1] Szostak JW, Blackburn EH. Cloning yeast telomeres on linear plasmid vectors. *Cell*, 1982, 29:245-55
- [2] Greider CW, Blackburn EH. Identification of a specific telomere terminal transferase activity in *Tetrahymena* extracts. *Cell*, 1985, 43:405-13
- [3] Greider CW, Blackburn EH. A telomeric sequence in the RNA of *Tetrahymena* telomerase required for telomere repeat synthesis. *Nature*, 1989, 337:331-7

岳东方 摘译自 <http://www.nobelprize.org>

· 简讯 ·

“欧莱雅科学校园行”正式启程

2009年11月17日,第64届“国际大学生日”来临之际,“欧莱雅科学校园行”活动将面向全国高校正式启动。本次活动将借助人人网这一“超人气”的网络社区平台,开展“欧莱雅校园科学之星”评选活动和“欧莱雅减碳达人”活动,鼓励和推动更多的大学生关注科技进步、投身环保事业。

“欧莱雅科学校园行”是“中国青年女科学家奖”面向青年和大学生群体的延伸和发展,其前身“欧莱雅校园科学之星”评选活动已成功举办两届。本届开始,“欧莱雅科学校园行”将每年设定一个热点课题在大学生中展开深入讨论。随着近期联合国气候变化峰会、哥本哈根气候变化大会的召开,环境问题备受世人瞩目,也无可争议地成为本届“欧莱雅科学校园行”的核心话题。此次活动将以节能低碳为主题设定四个环保课题,在全国重点大学中征集环保畅想及提案,最终评选出6名女性“欧莱雅校园科学之星”。此外,今年的活动中还特别设置了“欧莱雅减碳达人”活动,鼓励更多的大学生提升环保意识,倡导科学健康的低碳生活。欧莱雅希望通过“欧莱雅科学校园行”活动的持续开展,在高校中推广减少碳排放的各种方式和创意,力图以更少的碳排放,成就更美好的地球。

端粒-功能和形成

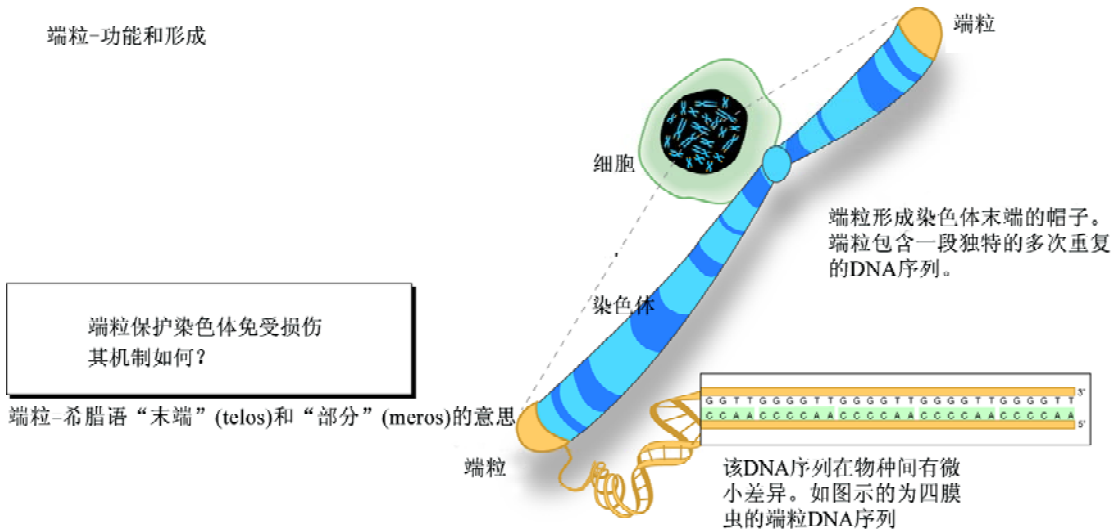


图1 神秘的端粒

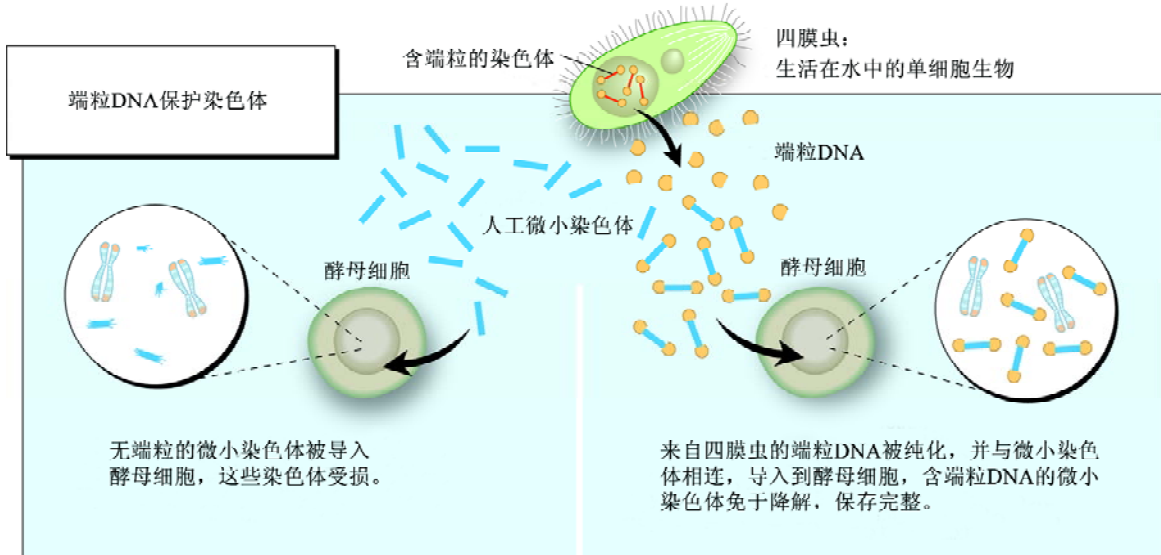
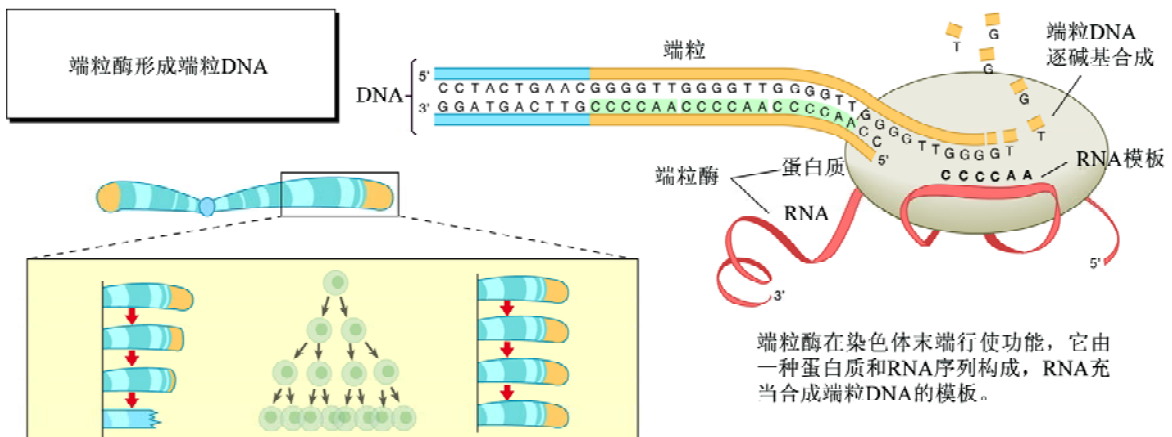


图2 端粒的功能



端粒酶不存在, 每次细胞分裂染色体变短。最终, 端粒DNA被降解, 染色体受损。

端粒酶保护DNA末端的端粒, 这使得细胞分裂时染色体完整复制。

图3 端粒的形成