

## 雷鸣研究组在 Cell 杂志发表端粒酶相关新成果

The Group of Ming Lei Has Published the Results Related to Telomerase in Cell



雷鸣教授

**【Cell 系列】**2018 年 1 月 11 日，上海交通大学医学院附属第九人民医院上海精准医学研究院雷鸣课题组在 Cell 杂志在线发表了题为“Structural insights into yeast telomerase recruitment to telomeres”的研究论文，该研究报道了端粒酶组分 Est1 和 Ku 分别介导端粒酶招募的分子机制。这项研究为端粒酶的招募提供了新认识，解决了端粒研究领域关于端粒酶招募由来已久的争议。中国科学院生物化学与细胞生物学研究所武健教授是论文的共同通讯作者。

端粒酶的招募是端粒维持过程中所必需的关键一步，且受到严格调控。在模式生物芽殖酵母中，有两条途径——Ku 途径和 Est1 途径——被发现介导了端粒酶的招募。然而，Ku 蛋白的另一个著名的功能是其通过结合双链 DNA 在非同源末端连接（NHEJ）修复机制中发挥重要功能。Ku 是如何既能非特异性结合双链 DNA 又能特异性结合端粒酶 RNA 组分 TLC1 的目前还不清楚。此外，Est1 是仅仅发挥招募作用还是后续激活端粒酶长久以来在端粒研究领域存在巨大争议；并且，上述两条招募途径的结构基础以及二者之间是如何分工协作从而共同招募端粒酶的也一直不清楚。

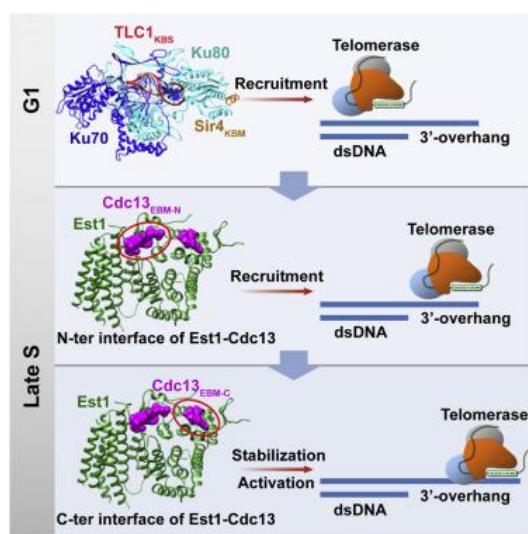
在雷鸣课题组完成的这项研究中，研究人员成功解析了 Ku 和 Est1 分别与其相应的相互作用因子形成的复合物的晶体结构。根据晶体结构信息，找到了特异性破坏它们相互作用界面的点突变，在体内分别检测了破坏这些相互作用的点突变对端粒酶招募的影响，并首次提出了关于酵母端粒酶招募的完备性模型。

通过生化试验和对结构进行分析，研究人员发现 Ku 采用一个环状结构结合端粒酶的 RNA 组分（TLC1）。这一环状结构被 TLC1 占据后就不可能再结合端粒 DNA 的末端，因此 Ku 无法通过同时直接结合 TLC1 和双链 DNA。那么 Ku 是如何将端粒酶招募到端粒的双链 DNA 区域的？他们发现 Ku 通过与双链区的沉默信息调节因子 Sir4 直接相互作用而形成 Sir4-Ku-TLC1 相互作用链，从而将端粒酶招募到端粒 DNA 的双链区。

端粒酶被招募到端粒 DNA 的双链区只是整个招募过程的第一步，它发挥催化功能还需要第二步，也就是从端粒 DNA 的双链区被转移到单链区。Est1 与端粒单链 DNA 结合蛋白 Cdc13

的相互作用则介导了这一过程。出乎意料的是，Est1 采用两个独立的结合口袋分别结合了 Cdc13 的两个不同的基序（motif）。N 端基序对 Est1-Cdc13 相互作用至关重要，该相互作用协同 Ku 途径，共同招募端粒酶到端粒上；Cdc13 的 C 端基序与 Est1 的体外相互作用在端粒酶被招募到端粒 DNA 单链区之后发挥了激活端粒酶催化活性的关键作用。

在这项研究中，酵母中端粒酶招募的机制模型让人联想到排球运动，Ku 途径如同接发球，而 Est1 途径则像二传手，两条途径相互配合，为激活端粒酶的催化活性做好准备。最近的研究表明，在人的细胞中可能存在着类似的端粒酶招募途径。因此，这项研究结果为端粒酶的调控提供了新的认识，也为研究人的端粒酶的调控提供了新思路，为从阻断端粒酶招募途径出发寻找端粒酶抑制剂从而研发抗癌药物提供了新方向。



## Structural Insights into Yeast Telomerase Recruitment to Telomeres 酵母端粒酶招募到端粒的结构观察

上海交通大学医学院 雷鸣  
中国科学院 武健

1 月 11 日

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.12.008>

Telomerase maintains chromosome ends from humans to yeasts. Recruitment of yeast telomerase to telomeres occurs through its Ku and Est1 subunits via independent interactions with telomerase RNA (TLC1) and telomeric proteins Sir4 and Cdc13, respectively. However, the structures of the molecules comprising these telomerase-recruiting pathways remain unknown. Here, we report crystal structures of the Ku heterodimer and Est1 complexed with their key binding partners. Two major findings are as follows: (1) Ku specifically binds to telomerase RNA in a distinct, yet related, manner to how it binds DNA; and (2) Est1 employs two separate pockets to bind distinct motifs of Cdc13. The N-terminal Cdc13-binding site of Est1 cooperates with the TLC1-Ku-Sir4 pathway for telomerase recruitment, whereas the C-terminal interface is

dispensable for binding Est1 in vitro yet is nevertheless essential for telomere maintenance in vivo. Overall, our results integrate previous models and provide fundamentally valuable structural information regarding telomere biology.