

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.17.042

· 专论与综述 ·

端粒和端粒酶及其在肝细胞癌中的研究进展 *

陈凤娇¹ 彭倩¹ 丁洁^{1Δ} 杨影¹ 陈琳¹ 陈家梁²

(1 贵州大学生命科学学院 / 农业生物工程研究院 山地植物资源保护与保护种质创新教育部重点实验室 山地生态与农业生物工程协同创新中心 贵州 贵阳 550025; 2 贵定县县委组织部 贵州 贵定 551300)

摘要:端粒是位于染色体末端的特殊核蛋白复合物,其高度保守的重复序列和蛋白复合物形成保护环结构,以维持线性染色体的稳定性和完整性。端粒酶通过添加富含鸟嘌呤的重复序列,在维持和调节端粒长度、细胞永生性和衰老中起着重要作用。通过研究病变细胞的端粒长度变化趋势和端粒酶活性,可为选择端粒酶作为治疗癌症的标记物提供理论参考。本文针对端粒、端粒酶的结构和日常作用机理,以及它们在肝细胞癌中的研究进展进行综述,以期有助于恶性肿瘤和代谢性疾病的预防、诊断和治疗。

关键词:端粒;端粒酶;细胞衰老;肝细胞癌

中图分类号:Q291;R735.7 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2021)17-3396-05

Telomere and Telomerase and Their Research Progress in Hepatocellular Carcinoma*

CHEN Feng-jiao¹, PENG Qian¹, DING Jie^{1Δ}, YANG Ying¹, CHEN Lin¹, CHEN Jia-liang²

(1 Key Laboratory of Plant Resource Conservation and Germplasm Innovation in Mountainous Region (Ministry of Education), Collaborative Innovation Center for Mountain Ecology & Agro-Bioengineering (CICMEAB), College of Life Sciences/Institute of Agro-bioengineering, Guizhou University, Guiyang, Guizhou, 550025, China; 2 Organization Department of Guiding County Party Committee, Guiding, Guizhou, 551300, China)

ABSTRACT: Telomeres are special nuclear protein complexes located at the ends of chromosomes, whose highly conserved repetitive sequences and protein complexes form a protective ring structure to maintain the stability and integrity of linear chromosomes. Telomerase plays an important role in maintaining and regulating telomere length, cell immortality and aging by adding guanine-rich repetitive sequences. By studying the change trend of telomere length and telomerase activity of diseased cells, it can provide a theoretical reference for selecting telomerase as a marker for cancer treatment. This article reviews the structure and daily action mechanism of telomeres and telomerase, as well as their research progress in hepatocellular carcinoma, in order to help prevent, diagnose and treat malignant tumors and metabolic diseases.

Key words: Telomere; Telomerase; Cellular senescence; Hepatocellular carcinoma

Chinese Library Classification(CLC): Q291; R735.7 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2021)17-3396-05

前言

端粒 (Telomere)是真核线性染色体的 DNA 蛋白复合物,覆盖在染色体末端,可防止基因组的不稳定性造成的转录或重组^[1]。正常二倍体细胞的端粒长度随着世代增加不断缩短,当端粒达到极短的长度时,就会激活端粒上持久的 DNA 损伤反应,进而诱导细胞衰老或凋亡^[2]。端粒的维护需要端粒酶 (Telomerase),端粒酶是一种特殊的依赖 RNA 的 DNA 聚合酶复合体,它携带自己的 RNA 模板,使用逆转录机制将端粒重复 DNA 序列添加到染色体末端,并在维持基因组完整性、细胞活性和机体稳定性中起重要的调控作用^[3,4]。在正常的体细胞中,端粒

酶处于失活状态,但它在人的生殖细胞和 90 %以上的癌细胞中具有高度活性^[5]。

机体受外部环境及自身因素的影响会导致遗传和表观遗传变化,这些改变主要是由端粒功能异常和端粒酶表达异常介导的。功能失调的端粒和活性突变的端粒酶可能会触发各种染色体末端的连接异常、病理性分裂、基因组不稳定、细胞周期阻滞和细胞特性改变,疾病风险随之增加^[6]。研究发现含有端粒重复 RNA 与肝脏肿瘤的发生有紧密联系,在多数晚期肝细胞癌 (Hepatocellular carcinoma, HCC) 患者组织细胞中,端粒酶被激活,端粒的长度得以维持,促使癌细胞无限增殖^[7]。端粒酶除了在端粒延长中的既定作用外,还在致癌信号传导、增强 DNA 损

* 基金项目:贵州省科技计划项目(黔科合 LH[2017] 7266 号);贵州省教育厅青年科技人才成长项目(黔教合 KY 字 [2017] 113);

贵州省研究生科研基金项目(黔教合 YJSCXJH[2020]080)

作者简介:陈凤娇(1996-),女,硕士研究生,主要研究方向:生物学,E-mail:997328451@qq.com

Δ 通讯作者:丁洁(1983-),女,硕士生导师,副教授,主要研究方向:生物学,E-mail:47734092@qq.com,电话:18085108128

(收稿日期:2021-01-27 接受日期:2021-02-23)

伤反应和增加抗凋亡线粒体蛋白 Bcl-2 的表达等方面发挥非典型的细胞外作用^[8-12]。

1 端粒

1.1 端粒的结构和功能

端粒是一种被染色体末端的多种蛋白质所包裹的 DNA 结构,在人体中,端粒由六聚核核苷酸序列 (5'-TTAGGG-3') 的重复序列组成,这六种蛋白的复合体也称为 Shelterin 复合物^[13], Shelterin 可以通过端粒酶正、负调节端粒重复序列的增加^[14,15],同时保护染色体末端不被识别为 DNA 损伤,形成一个锁状的染色体结构。这些端粒的蛋白复合物具有防止染色体间的误融合、供给底物端粒酶、避免 DNA 复制时出现末端隐缩、保护染色体末端以免受核溶解消化和调节细胞的复制寿命等功能。

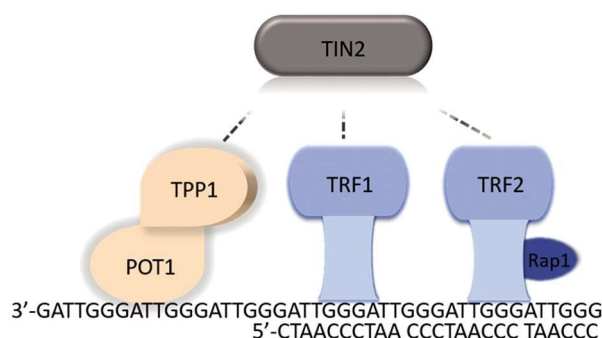


图1 端粒的结构

Fig.1 The structure of telomere

细胞在正常生理条件和培养条件下,DNA 聚合酶无法完全复制线性基因组 --" 末端复制问题 ",因此,细胞在每一轮复制中都会经历端粒缩短^[16,17]。短端粒引发细胞增殖阻滞,而端粒酶的活性抵消了末端 DNA 的损失,为 3'- 突出端添加了新的端粒重复序列。端粒酶在人体细胞中无活性表达,伴随体细胞的周期性的分裂,端粒会缩短直至达到临界长度,从而激活 DNA 损伤反应 (DNA damage response, DDR),导致复制性衰老或凋亡,端粒因这种能够洞察细胞分裂的历史、剩余复制能力和细胞增殖的潜在能力,被科学家称为 " 有丝分裂时钟 " 和 " 生命时钟 "。^[18,19]然而,癌细胞可以通过端粒酶维持机制避免衰老,从而抵消端粒丢失的影响。

1.2 端粒的长度变化机制和差异

在真核细胞的生命周期中,端粒的基本功能是维持基因组的完整性,其长度变化主要分为两种机制,一种是依赖于端粒酶作用,延长端粒以克服端粒在细胞正常分裂时受到的侵蚀,如胚胎干细胞、成体干细胞、生殖细胞等,这也在自我更新率高的肿瘤细胞中观察到;另一种是端粒的蛋白重组,端粒酶阴性的肿瘤细胞通过重组机制维持其端粒,这些细胞中端锚聚合酶 1 (Tankyrase 1, TNKS1) 的过表达迫使姐妹端粒凝聚力消退,并引起非同源物之间的过度端粒重组^[20,21]。同样地,TRF1 蛋白缺乏时,由亚端粒重组诱导的 DNA 损伤率减少,从而保护细胞免于过早衰老^[20]。在人体细胞中,端粒长度可达 15 kb,细胞每分裂一次,大约会损失 50-200 bp 的端粒 DNA,这是 DNA 不完全复制的结果^[22,23],端粒随着每次细胞分裂而缩短,最终达到一个触发衰老、停滞和凋亡的临界最小长度,后代的端粒长度会重

置,即在受精时配子结合的端粒长度是发生变化的起点^[24]。Turner 等提出卵母细胞可能在囊胚期端粒酶转录增加端粒长度之前,通过姐妹染色单体交换改变精子端粒 DNA 长度^[25]。这些端粒长度变化影响机体衰老、细胞分裂、减数分裂、生育能力和疾病发生^[26,27]。

端粒的长度变化受多因素影响。在小鼠模型中,皮肤、小肠、角膜、睾丸和脑室被报道具有最长的端粒,端粒的缩短会导致随着年龄增长的干细胞功能障碍^[28]。研究人员在检测 1-72 周龄不等的小鼠卵巢时发现,它们的端粒长度从青年鼠到老年鼠逐渐缩短,并且端粒的 TERT、TERC 和 POT1 的 mRNA 和蛋白表达也逐渐减少^[29]。同样,在人体中不同组织、器官、细胞的端粒功能不同,其端粒平均长度也不相同^[30],如脐带血细胞的平均相对端粒长度最长,其次是母体血细胞和胎盘细胞^[31],且不同年龄组健康人的外周血白细胞端粒长度存在差异^[32],在不同细胞或同一细胞的不同染色体之间也存在端粒长度差异^[33]。综上所述,端粒的长度变化与物种、年龄、细胞类型、环境因素均有相关性。此外,端粒长度的变化与化学接触和肿瘤的发展有关^[34]。

2 端粒酶

2.1 端粒酶的结构和功能

端粒酶是一种合成线性染色体 3' 端的核糖核酸 - 蛋白质复合物 (Ribonucleoprotein complex, RNP),也是人体细胞中延伸端粒的特异性反转录酶,由高度保守的催化端粒酶逆转录酶 (Telomerase reverse transcriptase, TERT) 和与端粒 DNA 互补的单一长链非编码端粒酶 (lnc) RNA (Telomerase RNA component, TERC),端粒酶相关蛋白质组成^[35-37]。其中,TERT 是端粒酶的一个催化亚基,由大约 37 kb 的具有转录调控的基因组 DNA 组成,包括 1 个 33 kb 的内含子和 16 个 4 kb 的外显子序列,它含有多种保护性蛋白质,该蛋白复合物由 GAR1、Dyskerin、NHP2、NOP10、TCAB1 (CAB box),snoRNA 结合蛋白 (H/ACA box)、p65 和热休克蛋白 hsp90 等组成^[38,39]。

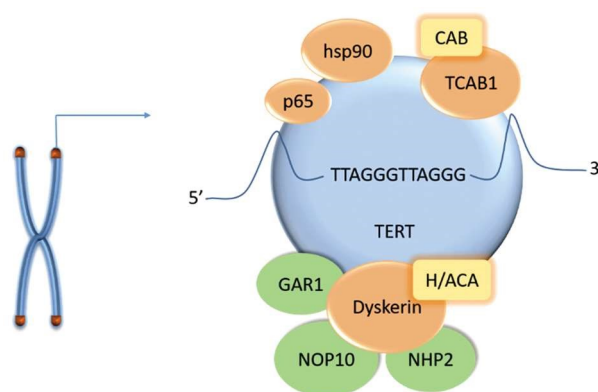


图2 TERT 的结构

Fig.2 The structure of TERT

端粒酶通过催化线性染色体末端添加简单的 DNA 序列重复序列来维持端粒长度,以限制端粒的损耗^[40,41],细胞因此获得长期的活力,然而,端粒酶的表达仅限于特定的细胞类型或细胞状态。在正常的人体的细胞中,除了干细胞、生殖细胞和造血细胞,大多数体细胞的端粒酶活性处于失活状态,只有在细胞

癌变过程中,端粒酶会被异常通路活化^[42],基因扩增、TERT 结构变异、TERT 启动子种质和体细胞突变、TERT 表观遗传变化和端粒选择性延长等复杂性的变化可维持端粒长度^[43]。研究表明原发性肿瘤中端粒酶活性的提高、端粒长度的增加与增加 TERT 的转录水平相关^[44],癌细胞的端粒酶主要是利用 TERT 作为介导物催化 TERC 的逆转录,使癌细胞端粒长度相对稳定,导致癌细胞可以无限增殖,且仅在具有端粒酶活性的细胞中发现了 TERT 基因^[45,46]。

2.2 端粒酶的活性检测方法

端粒酶被视为重要的肿瘤标志物,其活性检测方法多样。端粒酶活性的检测最早由 Morin 等人于 1989 年建立,采用端粒重复伸长法^[47];随后,研究者开发了以聚合酶链反应 (Polymerase Chain Reaction, PCR) 为基础的端粒重复序列扩增法 (Telomeric Repeat Amplification Protocol, TRAP),近几年,研究人员开发了一些较为有效的检测法,Zhuang 等利用聚集态荧光增强效应 (Aggregation-induced emission, AIE) 开发了一种简单并且反应灵敏的生物探针,通过加入带正电荷的 AIE 染料即可实现了底物寡核苷酸、原位发光成像和细胞内端粒酶活性检测^[48,49];Zhang 等建立了一种测定细胞内端粒酶活性的比率荧光共振能量转移 (Fluorescence resonance energy transfer, FRET) 方法,它充分利用二氧化锰纳米片 (MnO₂NS) 携带不同构象的 DNA 探针进入细胞,荧光团的密切接触导致了一个有效的比率荧光反应出检测端粒酶活性^[50],精妙的 DNA 探针设计和 FRET 策略消除了对细胞的非特异性干扰。利用荧光探针的方法实现了细胞内端粒酶活性的荧光检测,

3 衰老与癌变

3.1 端粒、端粒酶对衰老的影响

端粒极短的细胞生长受限,会进入不可逆的细胞增殖停滞状态。在人体的细胞中,有两种限制细胞生长的机制:细胞衰老和周期停滞,这两种方式或许可有效地降低癌细胞的发生和扩散。当端粒缩短到临界点时,大多数基因处于不稳定的状态,细胞就进入了危机状态,机体会通过提示细胞发生 DNA 损伤的方式去启动复制衰老,导致细胞生长停滞、甚至死亡^[51]。大多数的人类细胞通过借助于细胞死亡的方式维持其生长平衡,但在少数细胞中,端粒酶过表达等机制可用于维持或延长端粒^[52]:一方面,端粒的常规复制随年龄增加变得困难^[53],过度的端粒酶活性足以补偿每次细胞分裂所造成的端粒缩短,端粒酶的激活可视为一种肿瘤逃避机制,因为细胞绕过 "复制危险" 和 "复制衰老" 而幸存^[54];另一方面,许多端粒严重缩短的退行性疾病可以通过激活端粒酶得到挽救,端粒酶活性升高可能通过促进细胞增殖而起到神经保护作用^[17,55]。

3.2 端粒酶与肝细胞癌

3.2.1 肝细胞癌的发生机制 肝细胞癌是最常见的原发性肝癌,也是癌症死亡的第四大原因^[56],肝细胞癌是肝细胞或其祖细胞恶性转化的结果,这些恶化与 TERT 突变有密切联系。

肝细胞癌的发生是一个多步骤的过程,机体首先暴露于不同的危险因素,如乙型肝炎 (Hepatitis B virus, HBV, 54 %) 和丙型肝炎 (Hepatitis C virus, HCV, 31 %) 病毒感染、酗酒、肥胖和血色素沉着症等^[57],然后发展为慢性肝病,在绝大多数病例中,肝硬化先发生于肝细胞癌^[58]。肝细胞癌由人类端粒转移酶 (hTERT) 激活而引发,与大多数实体瘤一样,肝细胞癌发生发

展过程中也有大量的体细胞突变,其突变片段包括 hTERT 基因。TERT 是端粒酶活性的决定因子,TERT 启动子突变被确定为肝细胞癌中最常见的遗传改变,总体频率约为 60 %^[59]。hTERT 是位于 5 p 染色体端粒酶复合体的催化成分,在包括肝细胞癌在内的人类癌症中调控端粒酶活性^[60]。hTERT 在胚胎发育早期表达,在大多数成人组织中表达消失,但在肝细胞癌中重新被激活^[61],Shen 等在研究中检测到 TERT 在肝细胞癌的细胞中高表达,癌细胞获得复制性永生^[62],TERT 可能是一个重要的致癌基因,它在癌细胞中的沉默可能会减少癌细胞的增殖。有研究报道 TERT 突变是导致肝细胞癌发生的重要原因^[63,64],因此 TERT 启动子突变成为肝细胞癌的检测标志物之一。TERT 启动子突变发生在肝癌发生的早期^[65],这一发现验证了端粒酶活性对肿瘤细胞存活的重要性。

3.2.2 肝细胞癌基于 TERT 的治疗方法的研究进展 细胞衰老也可介导清除肝癌细胞的抗癌治疗。在肝癌细胞中,敲除 TERT 可导致细胞周期阻滞和凋亡增加,这表明下调 TERT 对肝癌细胞具有潜在的抗癌作用^[62]。近几年,基于 TERT 在肿瘤细胞中的作用机制和治疗手段的研究逐渐增多。研究表明,TERT 过表达增强了细胞端粒酶活性,延长了端粒长度,还会导致肝癌细胞恶性转化和增殖,正常细胞的周期进程失调^[66,67]。从负向调控来说,TERT 的沉默抑制了细胞周期,同时增加了肝癌细胞的凋亡^[62]。Choi 等研究表明,下调 hTERT 和过表达的 HKR3 (Human kruppel-related 3) 可导致肝细胞癌细胞周期阻滞和凋亡增加,因此,下调 hTERT 的表达具有潜在的抗肝细胞癌作用^[61]。在了解肝细胞癌发展趋势的基础上,TERT 抑制剂的研究的也在跟进。最新的一项研究显示,阿托伐他汀 (一种 HMG-CoA 还原酶抑制剂) 可抑制肿瘤细胞 hTERT 的表达,进而诱导恶性肿瘤细胞凋亡或自噬和 G0/G1 期细胞周期阻滞,同时,阿托伐他汀能降低小鼠异种移植瘤模型肝癌组织细胞 HepG2 的生长速度,诱导肝癌细胞非典型衰老,从而抑制肿瘤生长^[68]。由此可见,通过端粒酶抑制剂可有效控制癌细胞生长周期,然而,现研发的端粒酶抑制剂的准确特异性、治疗普遍性和抗逆性有待进一步临床研究。除了抑制剂的研发,基因治疗也可能抗肝癌的策略,腺病毒编码转录后核酶不仅降低了 hTERT RNA 水平,还能特异性诱导靶向自杀基因活性,有效和选择性地延缓 hTERT 阳性肝癌^[69],类似地,利用抗 TERT 反义寡核苷酸调控 HCC 细胞系,结果发现,治疗 3-16 周后,12 个细胞系通过端粒缩短、DNA 损伤和增强凋亡等方式抑制肝癌细胞增殖^[70]。因此,基因特异性介导可能是具有高癌症选择性和高效抗癌效果的抗肝细胞癌的新方法。

4 小结与展望

端粒作为染色质、保护蛋白和端粒酶复合物的支架,维护着基因组完整性和自然衰老的平衡,其长度通过端粒酶激活和端粒蛋白重组得以维持,端粒长度因物种、年龄、细胞类型、环境因素等因素的不同而存在差异。端粒酶是一种核糖核蛋白逆转录酶,可防止端粒缩短,多数体细胞必须保持端粒酶的最佳水平,即失活状态,这足以支持组织稳态,又能降低病变的风险,对端粒酶活性进行及时又准确的检测是一种前瞻性的机体健康评估办法。

大量研究表明,端粒酶逆转录酶 TERT 突变导致肝细胞癌发生,通过下调肝细胞癌中的 TERT 具有潜在的抗癌作用,进

一步破译肝癌细胞癌 TERT 启动子突变诱导端粒酶再激活的机制,可能有助于识别新的治疗靶点。目前,端粒酶抑制剂和基因治疗已被证实具有抑制肝癌细胞发展的作用,它们的应用广泛性、时效性和安全性仍需要大量临床验证。

总之,端粒生物学为更深入地了解癌症标志物和循环标志物提供了线索,通过掌握各种端粒长度变化机制和准确检测端粒酶活性,并不断深入靶向药物研究,相信未来会扩大筛查端粒疾病和发现创新抗癌药物的机会。

参考文献(References)

- [1] Maestroni L, Reyes C, Vauris M, et al. Nuclear envelope attachment of telomeres limits TERRA and telomeric rearrangements in quiescent fission yeast cells [J]. *Nucleic Acids Research*, 2020, 48 (6): 3029-3041
- [2] Wu F, Huang Y, Hu J, Shao Z. Mendelian randomization study of telomere length and bone mineral density[J]. *Aging-us*, 2020, 12
- [3] Roake CM, Artandi SE. Regulation of human telomerase in homeostasis and disease [J]. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2020, 21 (7): 384-397
- [4] Zhang Q, Kim NK, Feigon J. Architecture of human telomerase RNA [J]. *Proceedings Of The National Academy of Sciences of the United States of America*, 2011, 108(51): 20325-20332
- [5] Jaiswal RK, Yadava PK. Assessment of telomerase as drug target in breast cancer[J]. *Journal of Biosciences*, 2020, 45: 72
- [6] Bilgili H, Bialas AJ, Gorski P, et al. Telomere Abnormalities in the Pathobiology of Idiopathic Pulmonary Fibrosis[J]. *Journal of Clinical Medicine*, 2019, 8(8): 1232
- [7] Cao H, Zhai Y, Ji X, et al. Noncoding telomeric repeat-containing RNA inhibits the progression of hepatocellular carcinoma by regulating telomerase-mediated telomere length [J]. *Cancer Science*, 2020, 111(8): 2789-2802
- [8] Bermudez Y, Erasso D, Johnson NC, et al. Telomerase confers resistance to caspase-mediated apoptosis [J]. *Clinical Interventions in Aging*, 2006, 1(2): 155-67
- [9] Betori RC, Liu Y, Mishra RK, et al. Targeted Covalent Inhibition of Telomerase[J]. *Acs Chemical Biology*, 2020, 15(3): 706-717
- [10] Ding X, Cheng J, Pang Q, et al. BIBR1532, a Selective Telomerase Inhibitor, Enhances Radiosensitivity of Non-Small Cell Lung Cancer Through Increasing Telomere Dysfunction and ATM/CHK1 Inhibition[J]. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 2019, 105(4): 861-874
- [11] Baerlocher GM, Rusbult J, Bussolari J, et al. Myelosuppression in Patients Treated with the Telomerase Inhibitor Imetelstat Is Not Mediated through Activation of Toll-Like Receptors [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, 21(18)
- [12] Gama S, Rodrigues I, Mendes F, et al. Anthracene-terpyridine metal complexes as new G-quadruplex DNA binders[J]. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 2016, 160: 275-286
- [13] 营孙,熊加秀,麦洪旭,等.端粒酶调控研究进展[J].*遗传*, 2016, 38 (4): 289-299
- [14] Palm W, de Lange T. How shelterin protects mammalian telomeres [J]. *Annual Review of Genetics*, 2008, 42: 301-334
- [15] Pike AM, Strong MA, Ouyang JPT, et al. TIN2 Functions with TPP1/POT1 To Stimulate Telomerase Processivity[J]. *Molecular and Cellular Biology*, 2019, 39(21): e00593
- [16] Liu Y, Wu BQ, Zhong HH, et al. Quantification of Alternative Splicing Variants of Human Telomerase Reverse Transcriptase and Correlations with Telomerase Activity in Lung Cancer [J]. *Plos One*, 2012, 7(6): e38868
- [17] Whittemore K, Derevyanko A, Martinez P, et al. Telomerase gene therapy ameliorates the effects of neurodegeneration associated to short telomeres in mice[J]. *Aging-us*, 2019, 11(10): 2916-2948
- [18] Tatar M, Bagheri Z, Varedi M, et al. Blackberry Extract Inhibits Telomerase Activity in Human Colorectal Cancer Cells [J]. *Nutrition and Cancer-an International Journal*, 2019, 71(3): 461-471
- [19] Zheng Q, Huang J, Wang G. Mitochondria, Telomeres and Telomerase Subunits[J]. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 2019, 7: 274
- [20] Azarm K, Bhardwaj A, Kim E, et al. Persistent telomere cohesion protects aged cells from premature senescence [J]. *Nature Communications*, 2020, 11(1): 3321
- [21] Nasser MM, Mehdipour P. Exploration of Involved Key Genes and Signaling Diversity in Brain Tumors[J]. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 2018, 38(2): 393-419
- [22] Armanios M, Blackburn EH. The telomere syndromes[J]. *Nature Reviews Genetics*, 2012, 13(10): 693-704
- [23] Wong SK, Ima-Nirwana S, Chin KY. Can telomere length predict bone health? A review of current evidence[J]. *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences*, 2020, 20(4): 423-429
- [24] Yu GL, Bradley JD, Attardi LD, et al. In vivo alteration of telomere sequences and senescence caused by mutated Tetrahymena telomerase RNAs[J]. *Nature*, 1990, 344(6262): 126-132
- [25] Turner S, Hartshorne GM. Telomere lengths in human pronuclei, oocytes and spermatozoa [J]. *Molecular Human Reproduction*, 2013, 19(8): 510-518
- [26] Liu L, Blasco M, Trimarchi J, et al. An essential role for functional telomeres in mouse germ cells during fertilization and early development[J]. *Developmental Biology*, 2002, 249(1): 74-84
- [27] Sahin E, Colla S, Liesa M, et al. Telomere dysfunction induces metabolic and mitochondrial compromise [J]. *Nature*, 2011, 470 (7334): 359-365
- [28] Flores I, Canela A, Vera E, et al. The longest telomeres: a general signature of adult stem cell compartments[J]. *Genes & Development*, 2008, 22(5): 654-667
- [29] Kosebent EG, Uysal F, Ozturk S. The altered expression of telomerase components and telomere-linked proteins may associate with ovarian aging in mouse [J]. *Experimental Gerontology*, 2020, 138: 110975
- [30] Dlouha D, Maluskova J, Kralova Lesna I, et al. Comparison of the relative telomere length measured in leukocytes and eleven different human tissues[J]. *Physiological Research*, 2014, 63(3): 343-350
- [31] Harnung Scholten R, Moller P, Jovanovic Andersen Z, et al. Telomere length in newborns is associated with exposure to low levels of air pollution during pregnancy[J]. *Environment International*, 2020, 146: 106202
- [32] 叶兴,贺子强,邓鹏飞,等.人体端粒长度分布特点及变化[J].*中南大学学报*, 2018, 43(9): 945-949
- [33] Samassekou O, Gadj M, Drouin R, et al. Sizing the ends: normal length of human telomeres [J]. *Annals of Anatomy-anatomischer Anzeiger*, 2010, 192(5): 284-291
- [34] Uppuluri L, Varapula D, Young E, et al. Single-molecule telomere length characterization by optical mapping in nano-channel array: Perspective and review on telomere length measurement [J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2020, 82: 103562

- [35] Jiang J, Wang Y, Susac L, et al. Structure of Telomerase with Telomeric DNA[J]. *Cell*, 2018, 173(5): 1179-1190
- [36] Li H, Wang B, Li D, et al. Roles of telomeres and telomerase in age-related renal diseases (Review) [J]. *Molecular Medicine Reports*, 2021, 23(2): 96
- [37] Palka C, Forino NM, Hentschel J, et al. Folding heterogeneity in the essential human telomerase RNA three-way junction [J]. *RNA*, 2020, 26(12): 1787-1800
- [38] Khosravi-Maharlooei M, Jaberipour M, Hosseini Tashnizi A, et al. Expression Pattern of Alternative Splicing Variants of Human Telomerase Reverse Transcriptase (hTERT) in Cancer Cell Lines Was not Associated with the Origin of the Cells [J]. *International Journal of Molecular Medicine*, 2015, 4(2): 109-119
- [39] Stone MD. A closer look at human telomerase [J]. *Nature*, 2018, 557(7704): 174-175
- [40] Podlevsky JD, Chen JJ. Evolutionary perspectives of telomerase RNA structure and function[J]. *RNA Biology*, 2016, 13(8): 720-732
- [41] Wang Y, Feigon J. Structural biology of telomerase and its interaction at telomeres[J]. *Current Opinion in Structural Biology*, 2017, 47: 77-87
- [42] Dogan F, Biray Avci C. Correlation between telomerase and mTOR pathway in cancer stem cells[J]. *Gene*, 2018, 641: 235-239
- [43] Dratwa M, Wysoczanska B, Lacina P, et al. TERT-Regulation and Roles in Cancer Formation [J]. *Frontiers in Immunology*, 2020, 11: 589929
- [44] Li Y, Tergaonkar V. Telomerase reactivation in cancers: Mechanisms that govern transcriptional activation of the wild-type vs. mutant TERT promoters[J]. *Transcription*, 2016, 7(2): 44-49
- [45] 唐珍, 王含彦, 郭冬梅. 端粒(酶)对衰老及肿瘤的调节研究进展[J]. *中国现代医学杂志*, 2018, 28(30): 43-49
- [46] Liu N, Guo XH, Liu JP, et al. Role of telomerase in the tumour microenvironment [J]. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 2020, 47(3): 357-364
- [47] Morin G B. The human telomere terminal transferase enzyme is a ribonucleoprotein that synthesizes TTAGGG repeats[J]. *Cell*, 1989, 59(3): 521-529
- [48] Perera ON, Sobinoff AP, Teber ET, et al. Telomerase promotes formation of a telomere protective complex in cancer cells [J]. *Science Advances*, 2019, 5(10): eaav4409
- [49] Zhuang Y, Huang F, Xu Q, et al. Facile, Fast-Responsive, and Photo-stable Imaging of Telomerase Activity in Living Cells with a Fluorescence Turn-On Manner [J]. *Analytical Chemistry*, 2016, 88(6): 3289-3294
- [50] Zhang B, Shi L, Liu W, et al. Sensitive detection of intracellular telomerase activity via double signal amplification and ratiometric fluorescence resonance energy transfer [J]. *Analyst*, 2020, 145(21): 6992-6999
- [51] Wang J, Liu Y, Xia Q, et al. Potential roles of telomeres and telomerase in neurodegenerative diseases [J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2020, 163: 1060-1078
- [52] Tomasova K, Kroupa M, Forst A, et al. Telomere maintenance in interplay with DNA repair in pathogenesis and treatment of colorectal cancer[J]. *Mutagenesis*, 2020, 35(3): 261-271
- [53] Boccardi V, Cari L, Nocentini G, et al. Telomeres Increasingly Develop Aberrant Structures in Aging Humans[J]. *Journals of Gerontology Series A-biological Sciences and Medical Sciences*, 2020, 75(2): 230-235
- [54] 刘惠芬, 李峰, 彭东旭, 等. 端粒、端粒酶及靶向抗衰老研究[J]. *现代预防医学*, 2017, 44(03): 557-560
- [55] Wan T, Weir EJ, Johnson M, et al. Increased telomerase improves motor function and alpha-synuclein pathology in a transgenic mouse model of Parkinson's disease associated with enhanced autophagy[J]. *Progress in Neurobiology*, 2020, 101953
- [56] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *Ca-a Cancer Journal For Clinicians*, 2018, 68(6): 394-424
- [57] Ding XX, Zhu QG, Zhang SM, et al. Precision medicine for hepatocellular carcinoma: driver mutations and targeted therapy [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(33): 55715-55730
- [58] Nault JC, Zucman-Rossi J. TERT promoter mutations in primary liver tumors[J]. *Clinics And Research in Hepatology and Gastroenterology*, 2016, 40(1): 9-14
- [59] Nault JC. Pathogenesis of hepatocellular carcinoma according to aetiology [J]. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2014, 28(5): 937-947
- [60] Takuma Y, Nouse K, Kobayashi Y, et al. Telomerase reverse transcriptase gene amplification in hepatocellular carcinoma [J]. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2004, 19(11): 1300-1304
- [61] Choi SH, Cho KJ, Yun SH, et al. HKR3 regulates cell cycle through the inhibition of hTERT in hepatocellular carcinoma cell lines [J]. *Journal of Cancer*, 2020, 11(9): 2442-2452
- [62] Shen Y, Xi F, Li H, et al. Telomerase reverse transcriptase suppression inhibits cell proliferation and promotes cell apoptosis in hepatocellular cancer[J]. *Iubmb Life*, 2018, 70(7): 642-648
- [63] Pezzuto F, Buonaguro L, Buonaguro FM, et al. Frequency and geographic distribution of TERT promoter mutations in primary hepatocellular carcinoma[J]. *Infectious Agents and Cancer*, 2017, 12: 27
- [64] Heidenreich B, Kumar R. TERT promoter mutations in telomere biology[J]. *Mutat Res-Rev Mutat*, 2017, 771: 15-31
- [65] In der Stroth L, Tharehalli U, Gunes C, et al. Telomeres and Telomerase in the Development of Liver Cancer[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(8): 2048
- [66] Kim H, Yoo JE, Cho JY, et al. Telomere length, TERT and shelterin complex proteins in hepatocellular carcinomas expressing "stemness"-related markers[J]. *Journal of Hepatology*, 2013, 59(4): 746-752
- [67] Pu H, Zheng QD, Li HY, et al. CUDR promotes liver cancer stem cell growth through upregulating TERT and C-Myc[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(38): 40775-40798
- [68] Wang ST, Huang SW, Liu KT, et al. Atorvastatin-induced senescence of hepatocellular carcinoma is mediated by downregulation of hTERT through the suppression of the IL-6/STAT3 pathway [J]. *Cell Death Discovery*, 2020, 6: 17
- [69] Han SR, Lee CH, Im JY, et al. Targeted suicide gene therapy for liver cancer based on ribozyme-mediated RNA replacement through post-transcriptional regulation[J]. *Molecular Therapy - Nucleic Acids*, 2020, 23: 154-168
- [70] Ningharhari M, Caruso S, Hirsch TZ, et al. Telomere length is key to hepatocellular carcinoma diversity and telomerase addiction is an actionable therapeutic target [J]. *Journal of Hepatology*, 2020 [Epub ahead of print]