

ОЛОВНИКОВ, ТЕЛОМЕРЫ И ТЕЛОМЕРАЗА. ВОЗМОЖНО ЛИ ПРОДЛЕНИЕ ЗДОРОВОЙ ЖИЗНИ?

Обзор

© 2023 Е.Е. Егоров

Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН,
119991 Москва, Россия; электронная почта: yegorov58@gmail.com

Поступила в редакцию 20.07.2023

После доработки 29.08.2023

Принята к публикации 31.08.2023

Наука о теломерах и теломеразе сделала огромный прогресс за последние десятилетия. В этом обзоре мы рассматриваем ее сначала в историческом контексте (цепочка открытий Каррель → Хейфлик → Оловников → Блекборн), а затем рассматриваем современные знания об устройстве и динамике теломер в норме и патологии. Центральной темой обзора являются последствия укорочения теломер, включая теломерный эффект положения, сигнал повреждения ДНК и увеличение генетической нестабильности. Отдельно рассматривается клеточная сенильность и роль длины теломер в ее развитии. Также обсуждаются терапевтические аспекты и риски применения теломеразы и других способов удлинения теломер.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: теломеры, теломераза, старение, канцерогенез, Оловников, теломерный кризис, клеточное старение, воспалительное старение, генетическая нестабильность.

DOI: 10.31857/S0320972523110040, EDN: MMNSJH

ИСТОРИЧЕСКОЕ ВВЕДЕНИЕ

Цитологи называют теломерами концевые участки хромосом, видимые в световом микроскопе. Это очень большие структуры, охватывающие районы в миллионы пар оснований ДНК. Впервые описания теломер как особых структур, обеспечивающих целостность хромосом, появились в работах Меллера, выполненных на хромосомах дрозофилы в 1938 г. [1], и в работах МакКлинток, выполненных на хромосомах кукурузы в 1938–1941 гг. [2–4]. Суть этих ранних наблюдений заключается в том, что разорванная хромосома остается нестабильной до тех пор, пока не обретет новую теломеру либо за счет рекомбинации, либо *de novo*. Современные биологи называют теломерами значительно меньшие концевые районы хромосом — длиной тысячи нуклеотидных пар.

Идея о стабилизации линейной хромосомы за счет особой организации концевой области, хотя и осознавалась учеными, но не была особо плодотворной. Драйвером изучения теломер послужили исследования о смертных и бессмертных клетках.

Еще в XIX веке после многочисленных доказательств клеточной теории стало ясно, что существуют смертные и бессмертные клетки многоклеточных организмов, в том числе человека. Бессмертные клетки должны быть, поскольку живые организмы, являясь продуктом длительной эволюции, до сих пор живы. При этом наши клетки умирают, в том числе и программным образом. Ранние опыты по культивированию клеток указывали на потенциальное бессмертие клеток. Опыты по серийной трансплантации опухолевых клеток в перитонеальных полостях крыс (конец XIX века) [5], потом известный опыт Алексиса Карреля, когда клетки цыпленка непрерывно размножались 30 лет, создали не совсем верное представление о бессмертии клеток [6].

Ретроспективно мы понимаем, что опыты, демонстрирующие смертность клеток в культуре, мало информативны. Такой результат всегда можно объяснить технической ошибкой. В качестве яркого примера можно привести с большим трудом опубликованную работу Леонарда Хейфлика, которая говорила о том, что «в наших руках клетки не способны к бесконечному делению» [7].

Будущий нобелевский лауреат Пейтон Раус (Peyton Rous) в качестве рецензии написал всего одно слово — «чужь» [8]. Тем не менее «предел Хейфлика» оказался реальным, а термин стал общепринятым.

Главной причиной устойчивости мнения о том, что культивируемые клетки бессмертны, была известность Карреля. Автор идеи делать органы из клеток пациента, чтобы избежать отторжения (еще до открытия групп крови), автор сосудистого шва (Нобелевская премия 1912 г.), изобретатель массы приспособлений для трансплантации и стерильной работы — он был чрезвычайно авторитетен. Фактически, им была разработана технология первичной хирургической обработки ран во время Первой мировой войны, что спасло тысячи жизней. В то же время он был человеком, предложившим «гуманный и экономичный способ утилизации неполноценных людей в газовых камерах» («should be humanely and economically disposed of in small euthanasic institutions supplied with proper gases»), что было реализовано уже во время Второй мировой войны. После 1945 г. в 20 городах Франции были обратно переименованы улицы, названные в честь Карреля. Французы очень не любили тех, кто сотрудничал с нацистами [9–11].

Итак, обнаруженное в опытах Хейфлика ограничение пролиферативного потенциала должно было найти объяснение. После того, как в общих чертах стали ясны механизмы репликации ДНК, появилась гипотеза, предлагающая механизм работы такого счетчика. В 1971 г. Алексей Оловников предложил «принцип маргинотомии в матричном синтезе полинуклеотидов», который заключается в том, что ДНК-полимераза не в состоянии полностью реплицировать линейную матрицу, реплика получается всегда короче в начальной ее части [12]. Постепенное укорачивание ДНК (недорепликация) ограничивает пролиферативный потенциал клеток и может служить основой счетчика клеточных делений в опытах Хейфлика. В той же работе было постулировано, что в бессмертных клетках должен существовать фермент, который достраивает хромосомные концы.

Подобный фермент, впоследствии названный теломеразой, был обнаружен в 1985 г. в клетках простейшего [13]. Авторы в то время посчитали, что обнаруженный ими в клетках инфузории фермент нужен только для репликации особых теломер этого простейшего. Позже они (Нобелевские лауреаты Элизабет Блекборн и Кэрл Грейдер) вспоминали: «Мы не знали об идеях Оловникова до 1988 г., когда

Кальвин Харли рассказал о них Грейдер. Заинтригованные, Грейдер, Харли и их коллеги решили выяснить, не происходит ли со временем укорочение хромосом в клетках человека» [14].

Уже в следующем 1989 г. теломераза была обнаружена в клетках человека, и было обнаружено изменение длины теломер человека в процессе развития. Через год было выявлено укорочение теломер при старении клеток. В 1998 г. было доказано, что экспрессия теломеразы, индуцированная путем введения гена, ведет к иммортализации клеток.

Помимо провидческих статей Оловникова 1971 и 1973 гг., можно выделить несколько других его важных работ. Несколько месяцев назад Алексея Матвеевича не стало, и при написании исторической части обзора хотелось бы особенно остановиться на некоторых его гипотезах: подтвержденных и нет. Во-первых, мало кто вспоминает, что Оловников предположил, что, помимо недорепликации, к укорочению теломер может приводить и недорепарация [15, 16]. Действительно, впоследствии было обнаружено, что теломеры укорачиваются с разной скоростью (из расчета на деление) в зависимости от условий культивирования клеток [17, 18]. Таким образом, укорочение теломер превращается не в простой счетчик делений, а в суммарный показатель, учитывающий различные факторы, в том числе условия окислительного стресса.

Во-вторых, примерно на границе тысячелетий Оловников выдвинул гипотезу о существовании перихромосомных частиц, представляющих собой копии сегментов хромосом [19]. Было предположено, что транскрипция этих частиц дает некие короткие РНК, управляющие многими процессами, связанными с пространственной и временной регуляцией генов и перестройкой хроматина. Были введены термины: редусомы, хрономеры, принтомеры, фонтанная РНК и др. Эта гипотеза до сих пор ждет своего подтверждения. Отдаленным аналогом таких частиц можно считать TERRA (см. далее).

Следует отметить, что научные события, связанные с изучением клеточного бессмертия, приобрели широкую известность в силу их интенсивного освещения массовой прессой. Автор данной статьи узнал о пресловутых 50 делениях, на которые способны клетки человека, из газеты «*За рубежом*». Термин «предел Хейфлика» вошел в энциклопедии. В отличие от Хейфлика и Карреля, работы Оловникова были мало известны, в том числе из-за оторванности советской науки от мирового процесса. Только перевод работы 1971 г.

(через 2 года) на английский [20] позволил познакомиться с ней мировую общественность. И это сработало через 15 лет, приведя к взрывному росту количества работ на тему роли теломер и старения во всем мире и в итоге — к Нобелевской премии, но не А.М. Оловникову.

ТЕЛОМЕРЫ

Теломеры являются концами хромосом, поэтому они должны быть упакованы так, чтобы системы репарации не путали их с двунитевыми обрывами. Для этого в ходе

эволюции появились теломерные последовательности, имеющие способность сворачиваться специальным образом, и специализированные белки, которые защищают эти «обрывы». У людей и всех позвоночных теломерная ДНК представлена последовательностью 5'-(TTAGGG) n -3' [21]. На концах теломер человека имеются одноцепочечные 3'-участки длиной около 100–150 нуклеотидов [22] (рис. 1).

Этот одноцепочечный участок имеется как в клетках с теломеразой, так и без нее, поэтому не может быть объяснен теломеразной активностью. Присутствие этого свободного

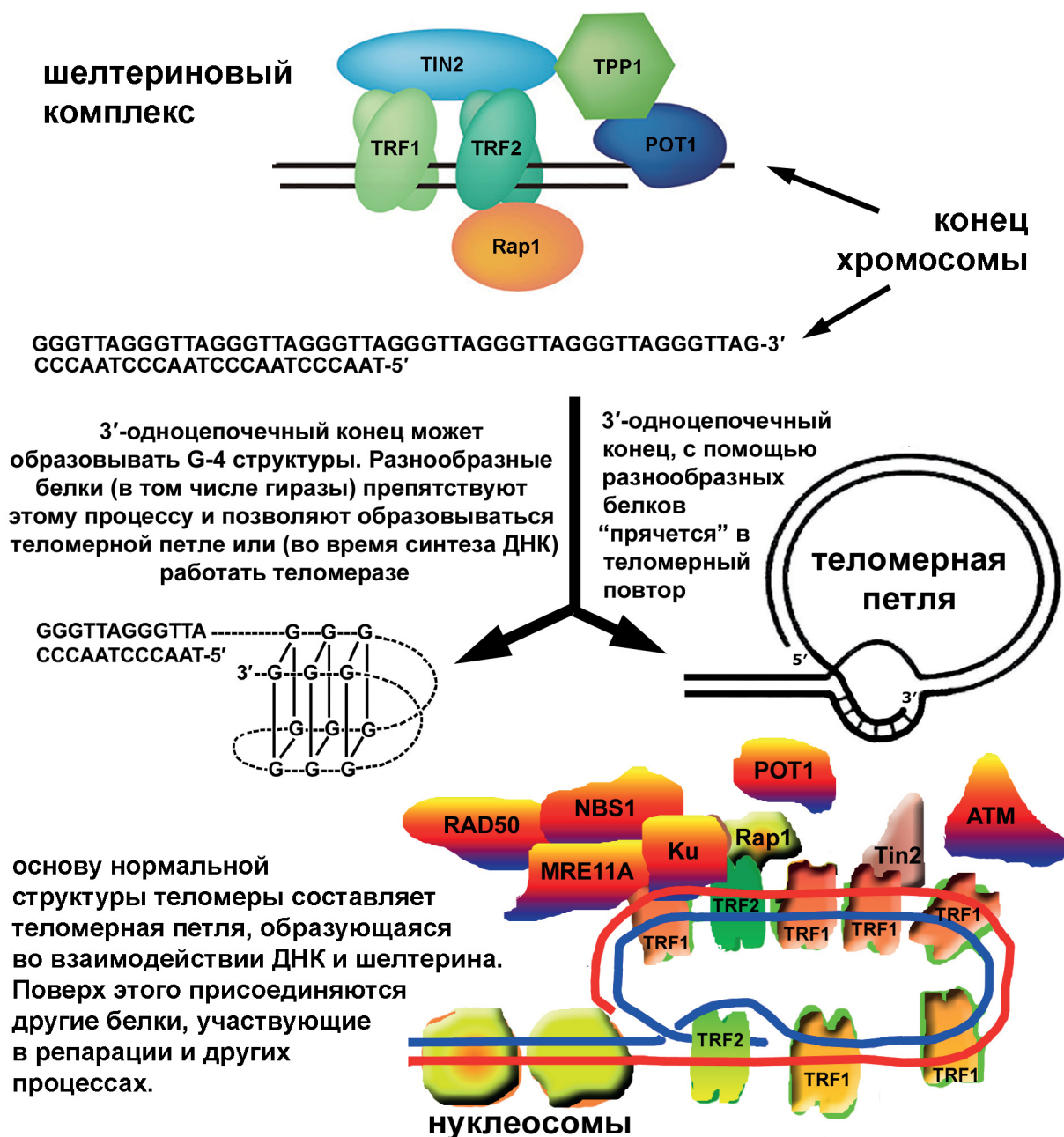


Рис. 1. Сильно упрощенная схема организации теломер

3'-конца является прямым следствием концевой недорепликации, а именно: удаления 5'-концевой РНК-затравки на противоположной цепи и невозможность ее заполнить ДНК-полимеразой при репликации.

Как следует из структуры, этот одонитевой участок содержит повторяющиеся кластеры из трех гуанинов (GGG). Расчеты показывают, что такая последовательность легко образует неканонические структуры (триплексы, квадруплексы). G-4-структуры (квадруплексы) могут быть интрамолекулярными, бимолекулярными и даже тетрамолекулярными, то есть соединяющими 4 нити ДНК. Нити в них могут быть параллельными и антипараллельными. Считается, что для образования квадруплекса требуется минимум 12 гуанинов [23].

Существует альтернативная, более широко принятая модель поведения одноцепочечного 3'-конца ДНК. Эксперименты группы De Lange позволили предложить модель теломеры, основанную на теломерной петле [24]. Согласно ей, одноцепочечный конец вместе с белками взаимодействует с двойной спиралью теломерной ДНК. Таким образом, формируется теломерная петля. Длина этой петли коррелирует с длиной теломерного повтора, измеренной независимыми методами.

Шесть белков, присутствующих в теломерах, образуют комплекс, который получил название шелтерин. Два белка (TRF1 и TRF2) связывают двуцепочечные районы теломерной ДНК, два белка (POT1 и TPP1) связывают одноцепочечную ДНК, а еще два белка (TIN2 и Rap1) не имеют (по крайней мере у человека) ДНК-связывающих сайтов [25, 26] (рис. 1).

Несмотря на то что теломерные районы ДНК лишены последовательностей, кодирующих белки, они транскрибируются. При этом образуется длинная некодирующая РНК TERRA (TElomeric Repeat-containing RNA) [27, 28]. Экспрессия TERRA инициируется в субтеломерных областях [29]. Таким образом, она содержит субтеломерные последовательности с 5'-конца и теломерные повторы UUAGGG — на 3'-конце [30].

Различные события, ведущие к изменению экспрессии TERRA, сильно отражаются на длине теломер [31, 32]. Например, экспрессия TERRA очень чувствительна к стрессам [33, 34] и зависит от эпигенетических изменений в субтеломерных областях [35]. Интересно, что TERRA в большом количестве обнаруживается в составе экзосом плазмы и способна модулировать воспалительный ответ [36]. Также экспрессия TERRA меняется при прогерии Хатчинсона—Гилфорда [37].

В целом, однако, пока не сложилась понятная картина функционирования TERRA. Ясно, что экспрессия TERRA влияет на массу очень разнородных клеточных реакций, включая поддержание теломер, состояние хроматина, ответ на стресс, индукцию воспаления. Интенсивно изучают участие TERRA в канцерогенезе. Читателю можно рекомендовать свежие статьи [38–42].

ТЕЛОМЕРАЗА

Теломераза является обратной транскриптазой со встроенной РНК-матрицей для синтеза теломерного повтора. Основу фермента составляет белковая часть human telomerase reverse transcriptase (hTERT) и РНК-компонент (hTERC). Малая часть hTERC содержит матрицу для синтеза теломерной ДНК [43]. Фермент работает в виде большого комплекса с молекулярной массой около полумиллиона дальтон. В комплекс входят hTERT, hTERC, дискерин, TCAB1, а также временно ассоциированные белки (pontin, reptin) и шапероны HSP90 и TRiC [44].

Как и было предсказано в гипотезе Оловникова, теломераза экспрессируется в половых, стволовых и раковых клетках. В последнем случае наблюдается активация hTERT, которая в нормальных соматических клетках практически отсутствует. В сравнительно небольшом проценте случаев (в зависимости от тканевого происхождения рака) раковые клетки активируют альтернативный механизм поддержания теломер (ALT), основанный на рекомбинации.

Ограничивающим скорость работы компонентом теломеразы у человека является белок hTERT. Ген, кодирующий hTERT, имеет общую длину около 37 кб и состоит из 16 экзонов и 15 интронов. У человека описано 20 вариантов сплайсинга *hTERT* [45], некоторые из которых сильно влияют на теломеразную активность [46]. Сплайсинг *hTERT* меняется не только в процессе развития, но и при канцерогенезе [47].

Другим способом регуляции активности теломеразы является транскрипционный. Промотор *hTERT* содержит множество сайтов связывания факторов транскрипции. Среди наиболее изученных регуляторов можно выделить с-Мус, рецептор эстрогена, HIF-1, NF- κ B, Menin, STAT3/5, MAD1, ETS, Sp1/3, USF, NFX1 и др. [48]. Присутствие сайтов для многочисленных активаторов и репрессоров предполагает очень сложную систему регуляции экспрессии гена (рис. 2).

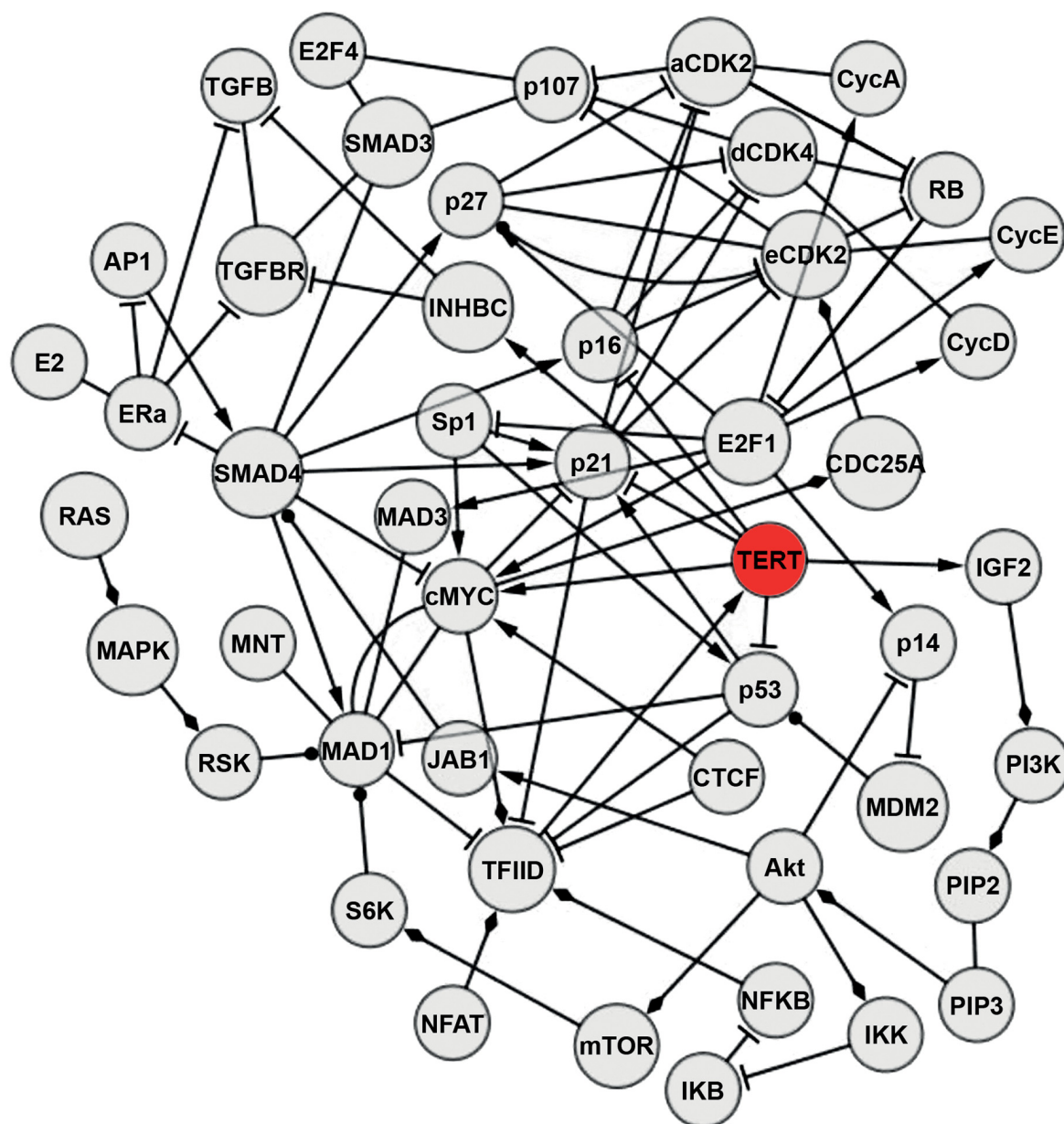


Рис. 2. Частичный интерактом в регуляции hTERT (из работы [49])

Помимо транскрипции и сплайсинга, регуляция теломеразной активности может происходить за счет посттрансляционных модификаций, включая фосфорилирование [50]. Способность теломеразы удлинять теломеры зависит также от многих факторов, включая локализацию внутри ядра или в цитоплазме, а также состояния хроматина [51]. Теломераза должна проходить этап созревания в тельцах Кахаля, где содержится TCAB1 [52, 53]. Подавление активности может достигаться за счет задержки теломеразы в ядрышке.

Регуляция hTERT главным образом связана с клеточным циклом. В ней участвуют комплексы циклинов/циклинзависимых ки-

наз (cdk), регулирующие транскрипционные факторы, которые связываются с промотором *hTERT*. В циклическом характере регуляции двойную роль играет E2F-1, выступая как репрессор и активатор. Каскады PI3K/Akt, NF-κB и MAP-киназ активируют hTERT. Фосфорилирование p107 комплексом циклинов/cdk, а также связывание эстрогена с его рецептором E_{ra} снимают тормозящие влияния каскада TGF-β. Через положительную обратную связь экспрессия hTERT активирует каскад PI3K/Akt, который, в свою очередь, активирует клеточный цикл посредством MAD1 и деградации p53, активирует каскад NF-κB и блокирует каскад TGF-β.

ВНЕХРОМОСОМНЫЕ ФУНКЦИИ ТЕЛОМЕРАЗЫ

Со временем стали накапливаться данные о действии теломеразы, которые трудно объяснить только через влияние на хромосомы. Например, усиленная экспрессия mTERT (мышинная теломераза) способствует канцерогенезу и заживлению ран [54]. Усиленная экспрессия теломеразы изменяет функции стволовых клеток [55]. Удивительный результат был получен при введении гена *hTERT* в клетки пациента, страдающего болезнью Ниманна–Пика, редким наследственным заболеванием, характеризующимся нарушением липидного метаболизма. Введение *hTERT* нормализовало фенотип клеток [56]. Было также показано, что теломераза влияет на активность генов гликолиза [57], стимулирует транскрипцию генов, ассоциированных с эпителио-мезенхимальным переходом (vimentin и snail) [58]. Теломераза может влиять на работу NF-κB-зависимых генов, то есть участвовать в регуляции воспаления [59]. Описано взаимное влияние hTERT на каскад Wnt [60].

В условиях окислительного стресса hTERT действует как редокс-регулятор, перемещаясь в митохондрии, где защищает митохондриальную ДНК и способствует поддержанию уровня антиокислительных ферментов [61]. Не совсем ясен вопрос о том, происходит ли передвижение hTERT из ядра в митохондрии или ново-синтезированный белок идет в митохондрии напрямую.

Экспрессия *hTERT* участвует в эпигенетической регуляции, влияя на фактор STAT3, который активирует ДНК-метилтрансферазу I [62]. В 2009 г. был обнаружен факт, что белок hTERT способен образовывать комплекс не только с hTERC, но и с RMRP (RNA component of mitochondrial RNA-processing endoribonuclease) [63]. Такой комплекс обладает

РНК-зависимой РНК-полимеразной активностью, продуцируя длинные двуцепочечные РНК. Мутации RMRP ассоциированы с болезнью гипоплазии хряща и волос у человека [64]. Высказываются предположения, что hTERT может формировать аналогичные комплексы с другими РНК [65]. Нами было показано ранее, что даже без РНК теломеразный белок обладает нематричной ДНК-полимеразной активностью [66]. Впоследствии эти данные были подтверждены [67].

ЧТО ПРОИСХОДИТ, КОГДА ТЕЛОМЕРЫ УКОРАЧИВАЮТСЯ?

В теории маргинотомии Оловникова было предложено, что триггером к остановке делений и смерти клеток является затрагивание субтеломерных генов, критических для функционирования клетки. Это предположение в прямом виде не было подтверждено, что послужило одним из пунктов, подтолкнувших Оловникова к созданию новой гипотезы старения. Тем не менее при конечной недорепликации происходит укорочение ДНК, и это имеет явные физиологические последствия. Какова же связь между этими явлениями? На данный момент мы можем ясно видеть по крайней мере три различных механизма воздействия укорачивания теломер на клетки, которые в общем виде не совпадают между собой.

Теломерный эффект положения. В 2001 г. впервые был описан эффект изменения экспрессии генов, расположенных рядом с теломерой при изменении ее длины [68]. В качестве объяснения предлагалась гипотеза «гетерохроматинового чулка», который в общем виде можно описать следующим образом: теломерные последовательности имеют особую хроматиновую упаковку и особые эпигенетические



Рис. 3. Гипотеза петлевого строения теломер. Теломерная ДНК вместе с теломер-связывающими белками может формировать петли. В силу ограничения свободного вращения ДНК и взаимодействия с разнообразными белками ДНК в петле имеет напряженную конформацию. При укорачивании теломерной ДНК наступает момент, когда длина теломерного повтора не позволяет образоваться петле. Теломерный конец ДНК приобретает свободную конформацию, которая воспринимается клеткой как сигнал повреждения

изменения, и действие этой упаковки распространяется на близлежащие гены.

Позже был описан аналогичный эффект, но уже на отдаленно расположенные гены [69, 70]. Здесь предполагается похожее объяснение: теломеры влияют на экспрессию генов, расположенных в пространстве рядом с ними, в результате образования хромосомной петли.

Многолетние исследования теломерного эффекта положения пока не выглядят очень убедительными, хотя ряд находок вызывает большой интерес. Например, ген *hTERT* подвержен теломерному эффекту положения, что открывает целый ряд гипотетических механизмов, как длина теломер может поддерживаться при старении и раке [71]. Описано по крайней мере три механизма регуляции экспрессии *hTERT* с помощью образования хроматиновых или теломерных петель [72]. Наконец, нельзя не отметить то, что при укорачивании теломер усиливается экспрессия гена *ISG15* (interferon stimulated gene 15), который способен усиливать воспаление, стимулируя продукцию IFN γ [69]. Таким образом, возникает прямая связь между старением и воспалением, что свидетельствует в пользу теории воспалительного старения (inflammaging).

Появление сигнала повреждения ДНК. После критического укорачивания теломер возникает сигнал повреждения ДНК. Клетки человека останавливают пролиферацию при средней длине теломер в несколько тысяч нуклеотидов (то есть отнюдь не полном их укорочении) и переходят в особое состояние, которое в англоязычной литературе называют «cell senescence». На русском языке это явление можно называть клеточной сенильностью, чтобы отличать от старения клеток (cell aging).

Вероятно, существует некая минимальная длина теломеры, позволяющая правильно упаковать конец хромосомы так, чтобы он отличался от разрыва ДНК. Еще в 1997 г. — за два года до обнаружения теломерных петель [24] — мы предположили гипотезу о петлевой структуре теломер [73] (рис. 3).

Существует большая гетерогенность по длине теломер не только между клетками, но и в пределах одной клетки. Поэтому критическое укорочение, которое вызывает ответ на повреждение ДНК (DNA damage response, DDR), обычно касается лишь небольшой части теломер. Этого оказывается достаточно для индукции клеточной сенильности [74, 75].

При этом в большинстве исследований длины теломер в основном фигурируют данные о некоей средней длине теломер. Такие измерения делают с помощью разных методов:

Саузерн-блот-анализа рестрикционных фрагментов, ПЦР, цифрового ПЦР, количественного FISH, FISH-цитометрии. Изредка применяют более сложные методы, позволяющие фиксировать длины отдельных, в том числе самых коротких, теломер (STELA, TeSLA) [76–78]. Развитие технологии уже позволяет секвенировать длинные последовательности, в том числе индивидуальные теломеры [79].

Наличие критически укороченных теломер и средняя длина теломер не являются жестко связанными величинами. Также стоит отметить, что в подавляющем большинстве геронтологических исследований измеряют теломеры белых клеток крови, что также вносит дополнительные неясности [80].

Существуют прямые доказательства того, что клеточная сенильность возникает в результате появления сигналов DDR от теломер [81]. При этом сигнал должен быть длительным, что говорит о том, что ДНК не может быть репарируема [82]. Было доказано, что одного двуцепочечного разрыва ДНК (если он не репарирован) достаточно для индукции сенильности [83].

Понятие клеточной сенильности за последние 60 лет меняло свое значение, и до сих пор значение этого термина не устоялось [84]. Высказывают даже мнение о необходимости замены термина [85]. Сначала термин употреблялся только для обозначения клеток, достигших предела Хейфлика, потом его распространили на клетки с повреждением ДНК в целом [86]. Появился термин онкоген-индуцированная сенильность и далее другие, уже не связанные с ДНК. В 2019 г. ведущие ученые договорились о том, что именно стоит считать сенильностью [87], и возникло следующее определение: «Клеточная сенильность — это состояние клетки, вызванное стрессовыми воздействиями и определенными физиологическими процессами, характеризующееся длительной и в целом необратимой остановкой клеточного цикла с изменениями секреции, макромолекулярными повреждениями и измененным метаболизмом». Пытаясь объяснить все разнородные явления, такое определение выглядит слишком общим и не улучшает нашего понимания сути процесса.

Упрощая, можно определить **сенильность как неэффективный ответ клетки на любое нарушение**. Исходя из такого определения становится понятным, почему до сих пор не найдено уникальных (характерных только для сенильности) признаков [88]. Ясно, что и сложное, и упрощенное определение можно применить к любым клеткам, в том числе постмитотическим и раковым.

Сложность определения клеточной сенильности усугубляется еще и тем, что сенильный фенотип зависит от исходного типа клеток и меняется во времени; происходит углубление сенильности, включаются разные механизмы [89, 90]. В последнее время описывают очень интересное явление: усиление активности эндогенных ретротранспозонов в процессе сенильности [91–93]. Скорее всего, сигналом к этому являются эпигенетические изменения [94]. В результате активации ретроэлементов, помимо увеличения генетической изменчивости, происходит активация систем врожденного иммунитета и развивается воспаление [95, 96].

Вначале сенильность является целиком внутриклеточным процессом. В своем развитии он приобретает специфический секреторный фенотип (*senescence associated secretory phenotype, SASP*). Клетка начинает воздействовать на жизнь соседних клеток и далее — всего организма. Каким-то образом в развитии клеточной сенильности начинают участвовать митохондрии, возможно, посредством редокс-регуляции [97, 98].

В сенильных клетках усиливается устойчивость к апоптозу, происходит сдвиг метаболизма в пользу гликолиза, повышается продукция активных форм кислорода. SASP включает в себя DAMPs (*damage associated molecular patterns*), различные провоспалительные цитокины и хемокины, привлекающие иммунные клетки, а также протеазы, изменяющие внеклеточный матрикс и др. [99, 100].

Резкое усиление генетической нестабильности. Теломерные слияния и их последствия. Третий механизм воздействия укорочения теломер на судьбу клетки наиболее сложен и ведет к резкому росту генетической нестабильности. Этот механизм является одним из способов образования бессмертных раковых клеток. Механизм начинает работать только в частично трансформированных клетках, в которых по какой-то причине не срабатывает обычный механизм остановки пролиферации по достижении предела Хейфлика. Такие клетки, несмотря на укорочение теломер, продолжают пролиферацию и могут делиться еще десятки раз до достижения так называемого теломерного или репликативного кризиса. Примерно 30 лет назад было теоретически постулировано существование двух барьеров, которые необходимо преодолеть нормальной клетке для достижения репликативного бессмертия: это клеточная сенильность (M1) и теломерный кризис (M2) [101].

Экспериментальное исследование теломерного кризиса проводят на клетках, в которых подавлена активность p53 или pRb. Например, в работе 2023 г. [102] это делали с помощью введения в нормальные фибробласты генетических конструкций, кодирующих антигены папилломавируса человека E6 и E7 или большой антиген SV40. Такие клетки обладают повышенным пролиферативным потенциалом, в течение которого теломеры продолжают укорачиваться; после этого клетки начинают массово погибать, но продолжают делиться. Исходом эксперимента может стать либо полная гибель клеток, либо появление репликативно бессмертного клона, чаще всего с реактивацией гена *hTERT*. Как показывают последние исследования, клетки в процессе кризиса подвергаются аутофагической гибели [103].

Если лимит Хейфлика преодолен в результате инактивации механизмов остановки клеточного цикла в ответ на повреждение ДНК, системы исправления повреждений ДНК продолжают работать. При продолжающейся недорепликации идет накопление повреждений ДНК, и в какой-то момент возникают варианты репарации неправильных концов ДНК с помощью теломерных слияний.

Слиянию могут подвергаться либо разные хромосомы, либо сестринские хроматиды. В последующем митозе эти дицентрики либо неправильно сегрегируют, либо разрываются. Возникает последовательность событий, называемая «слияние-мост-разрыв» (рис. 4).

Она может многократно повторяться. В результате таких на первый взгляд простых процессов могут образовываться самые разнообразные мутации [104].

1. Анеуплоидии — нехватка или приобретение хромосомы.
2. Нерцепирующие транслокации в результате индуцированной разрывом репликации.
3. Потеря гетерозиготности (*Loss of Heterozygosity, LOX*) в результате терминальной делеции. Может закрепляться в геноме раковых клеток из-за потери генов опухолевых супрессоров.
4. Общее увеличение пloidности.
5. При слиянии хроматид может происходить локальная амплификация с последующим образованием гомогенно окрашенного района (*HSR*) или двойных минутных хромосом (*DM-хромосом*).
6. Хромотрипсис — десятки перестроек в пределах одного сегмента хромосомы. Образуется, когда при разрыве ядерной оболочки фрагмент хромосомы оказывается

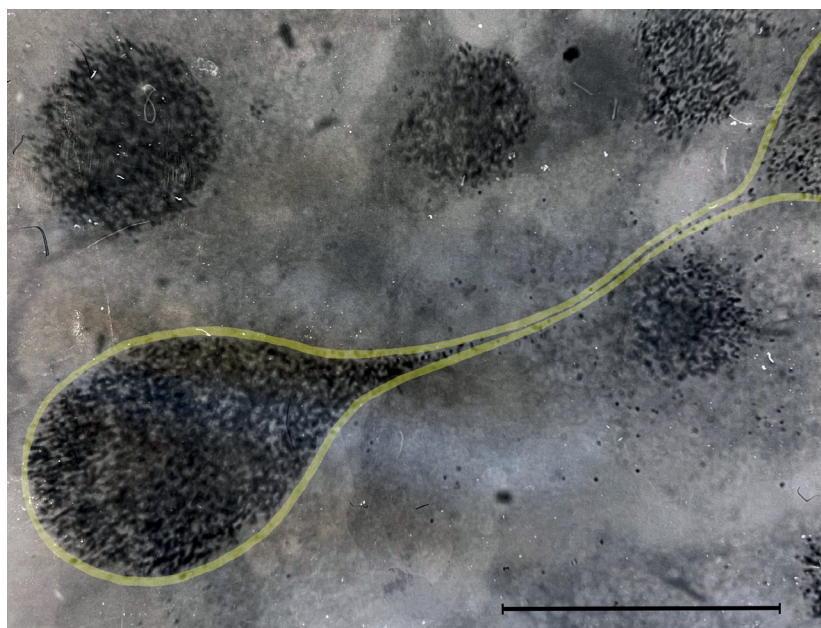


Рис. 4. Хромосомный мост в клетках 3T3Swiss. Клетка (клетки) напоминают сиамских близнецов. Митоз давно кончился (хромосом не видно) и ядра (клетки) начали движение друг от друга, при этом ядро (да и сами клетки) не отделились друг от друга (желтым обведено неразделившееся ядро). ДНК клеток была предварительно помечена ^3H -тимидином. Радиоавтография. Масштабная линейка — 20 мкм. Фото автора

в цитоплазме и сильно фрагментируется под влиянием экзонуклеазы TREX1.

7. Катаегис — редактирование фрагментов ДНК, образованных в процессе хромотрипсиса, за счет дезаминазы АРОВЕС3, которая превращает цитозиновые остатки в урацил. Работа этих ферментов в норме ограничивает инфекцию ДНК- и РНК-вирусов.

В процессе разрыва «моста» ДНК в его середине сильно вытягивается, она лишена нуклеосом [105]. После разрыва ядерной оболочки ДНК оказывается мишенью цитоплазматических нуклеаз и дезаминаз. В последние годы стало ясно, что в эти процессы вовлечены компоненты врожденного иммунитета, ответственные за противовирусную защиту. При появлении ДНК в цитоплазме активируется путь cGAS/STING, индуцирующий ZBP1 (Z-ДНК связывающий белок 1), который соединяется с транскриптом TERRA, количество которого растет при дисфункции теломер. Комплексы TERRA/ZBP1 олигомеризуются в виде филаментов на поверхности внешней митохондриальной мембраны, где они способствуют образованию MAVS (митохондриальный антивирусный сигнальный комплекс). Начинается интерфероновый ответ [102]. В конце концов сильно поврежденная ДНК с однонитевыми разрывами включается в состав ядра, что приводит к явлениям хромотрипсиса и катаегиса.

Подробности процессов перестройки хромосом и теломерного кризиса слишком обширны и не являются предметом этого обзора. Хочется подчеркнуть, однако, что при исследовании самых разнообразных раковых клеток с той или иной частотой находят следы вышеописанных событий. Так, проявляется участие теломер с нарушенной функцией в канцерогенезе [106–113].

Итак, мы видим, что укорачивание теломер (отсутствие теломеразной активности) ведет к появлению сенильных клеток, что способствует старению как местно (уменьшается функциональность тканей), так и генерализованно (развитие воспалительного старения во всем организме). Те же процессы способствуют росту генетической изменчивости, являющейся важной частью канцерогенеза. Давно замечено, что несмотря на теломеразную активность, раковые клетки обычно имеют укороченные теломеры [114]. Существует гипотеза, что раковым клеткам выгодно поддерживать короткие теломеры, чтобы обеспечивать повышенный уровень генетической нестабильности.

ТЕЛОМЕРАЗА, ОМОЛОЖЕНИЕ (ОЗДОРОВЛЕНИЕ) И РАК

Поскольку теломераза предотвращает клеточную сенильность, вызванную недорепли-

кацией, а также обеспечивает возможность клеточной пролиферации для поддержания нормального функционирования тканей, уже давно рассматривалось ее использование в терапевтических целях для омоложения (оздоровления). В последние десятилетия идет постепенное замещение понятия удлинения жизни (lifespan) на удлинение здоровой жизни (healthspan) как целевого показателя, на который направляются усилия ученых и медиков. В вопросе использования теломеразы главным аспектом является безопасность.

С одной стороны, экспрессия теломеразы не обязательно ведет к изменениям, связанным с раком [115, 116], и многие нормальные (не раковые) клетки обладают теломеразной активностью. Это клетки развивающегося эмбриона, различные стволовые клетки и предшественники, клетки половой линии у мужчин. В начале века Кальвин Харли, желая подчеркнуть безопасность теломеразы, написал статью под названием «Теломераза — не онкоген» [117].

С другой стороны, активация теломеразы является наиболее общим признаком раковых клеток (около 90%), и в связи с этим, чисто феноменологически, мы ее должны отнести к онкогенам [118]. Активация теломеразы в процессе канцерогенеза происходит разными путями: это мутации промотора *hTERT*, геномные перестройки и амплификация гена. Есть позиции внутри промотора, которые чаще всего подвергаются изменениям [119]. Мутации в промоторе *hTERT* являются самыми частыми некодирующими мутациями в раковых клетках человека [120]. В тканях с медленным самообновлением клеток (опухоли центральной нервной системы, печени и меланоциты) мутации промотора *hTERT* встречаются чаще и появляются раньше, чем в опухолях кишечника и крови [121–123].

Вирус гепатита В (HBV) способен встраиваться в геном рядом с промотором *hTERT* и усиливать его экспрессию [124]. В нейробластомах часто наблюдают геномные перестройки, усиливающие экспрессию *hTERT* [125, 126]. В опухолях яичника и аденокарциномах легких наблюдают амплификации *hTERT* [127].

Помимо функциональной связи теломеразы с раком, а именно частым приобретением раковыми клетками теломеразной активности, описаны различные неканонические активности теломеразы, не связанные с поддержанием теломера, но так или иначе выгодные раковым клеткам [128, 129].

Известно, что раковая клетка должна иметь ряд изменений, одним из которых явля-

ется иммортализация. В стареющем организме имеется немало клеток, в которых уже произошли многие предраковые изменения, и этим клеткам не хватает лишь бессмертия. Экспрессия теломеразы позволяет пройти этот этап и превратить их в настоящие раковые клетки. Следовательно, массовое обретение многими клетками нерегулируемой теломеразной активности явно опасно.

Известно, что для раковых клеток характерна высокая теломеразная активность и злокачественность опухоли коррелирует с уровнем активности теломеразы [130, 131], а уровень активности может различаться в сотни раз [132]. Можно предположить, что если активность теломеразы будет сравнительно низкая или непостоянная, то она будет лишь «исцелять» дисфункциональные, критически укороченные теломеры, тем самым снижая DDR и SASP и уменьшая воспаление, но не обеспечивая возможность долгосрочного роста [133]. Защитный эффект теломеразы в условиях окислительного стресса также, скорее всего, полезен [61, 134–135].

Как можно оценить возможные позитивные результаты активации теломеразы на здоровье? При внедрении гена теломеразы стареющим мышам с помощью адено-ассоциированных вирусов были достигнуты значительные результаты в улучшении биомаркеров, ассоциированных со старением [136]. Аналогичный результат на мышах был достигнут теми же авторами с использованием низкомолекулярного активатора теломеразы TA-65 вместо AAV9 [137].

TA-65 — это натуральный продукт, полученный из традиционного китайского лекарственного растения (астрагала). Экстракты этого растения использовались на протяжении веков без сообщений о побочных эффектах. Дозировку препарата легко контролировать, и он является довольно слабым активатором теломеразы. В испытаниях на людях недавно было показано, что TA-65 улучшает основные маркеры риска сердечно-сосудистых заболеваний — ведущей причины смертности в развитых странах. Уровень TNF плазмы также снижался. Авторы делают вывод, что произошли изменения, связанные с уменьшением воспаления [138]. Также снижение воспаления и нормализация лимфоцитарного профиля были показаны в другом длительном испытании TA-65, проведенном на возрастных пациентах после инфаркта [139].

Снижение воспаления приобретает все большее значение по ходу развития старения [140, 141]. Поэтому воздействия, направ-

ленные на блокировку воспалительного старения, могут быть оправданы.

В последние годы особый интерес вызывает экзосомный путь межклеточной коммуникации. Было показано, что через экзосомы клетки могут передавать транскрипты *hTERT*, которые делают клетки-доноры на время теломеразо-положительными [142, 143].

Помимо двух известных способов поддержания теломер (теломеразо-зависимого и альтернативного), недавно был открыт способ прямой передачи теломер от клетки к клетке в процессе развития иммунного ответа [144]. При контакте с Т-лимфоцитом в антиген-презентирующей клетке происходит деградация шелтерина и отрезание теломер при участии фактора TZAP. После этого теломеры вместе с Rad51 (необходим для рекомбинации) упаковываются в везикулы, которые посредством иммунологического синапса передаются Т-лимфоциту. В результате теломеры Т-лимфоцита удлиняются в среднем на 3000 пар оснований, а у презентирющей клетки — укорачиваются. Возможное освоение прямой передачи теломер в медицине откроет новые возможности для борьбы со старением иммунной системы, повышения эффективности вакцинации, а в будущем — для разработки новых технологий клеточного омоложения, в частности, клеток сосудистой стенки. Также вышедший из моды вопрос о применении теломеразы для лечения патологий, связанных со старением, требует дальнейшего изучения, и, возможно, нас ждет вторая и более успешная волна интереса к этому важнейшему ферменту [80, 145].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

История исследований теломеразы, начавшихся с предсказания существования фермента А.М. Оловниковым в 1971 г., продолжается.

Проблема недорепликации, как ее называли ранее, на самом деле, видимо, является

не столько проблемой, сколько механизмом, адаптированным в результате эволюции для контроля судьбы отдельных клеток в организме. На сегодняшний день известны три способа поддержания теломер у человека: теломеразный, альтернативный и прямой перенос теломерной ДНК. Все три способа организм применяет в нормальном развитии. Ограничения, связанные с подавлением теломеразы в развитии, носят превентивный характер и связаны с защитой от рака. В тех случаях, когда эти ограничения мешают нормальному функционированию, организм ограниченно применяет активацию теломеразы (в стволовых клетках и некоторых клетках-предшественниках) — альтернативный способ удлинения теломер (в эмбриогенезе, до имплантации). Когда требуется сверхсрочное увеличение пролиферативного потенциала лимфоцитов, существует способ прямой передачи теломер, обеспечивающий необходимую скорость работы иммунной системы.

В процессе старения организма все большую роль играет возрастание стерильного воспаления. Видна прямая связь между состоянием теломер и активацией иммунной противовирусной защиты. То, что когда-то называли репликомером (укорачивание теломер как счетчик количества пройденных делений), оказалось частью сложного механизма, во многом определяющего состояние нашего здоровья и увеличивающего свое значение с возрастом.

Благодарности. Выражаю благодарность И.А. Оловникову за редакторскую правку рукописи.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Соблюдение этических норм. Настоящая статья не содержит описания выполненных авторами исследований с участием людей или использованием животных в качестве объектов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Muller, H. J. (1938) The remaking of chromosomes, *Coll. Net.*, **8**, 182-195.
2. McClintock, B. (1938) The fusion of broken ends of sister half-chromatids following chromatid breakage at meiotic anaphases, *Missouri Agric. Exp. Sta. Res. Bull.*, **290**, 1-48.
3. McClintock, B. (1939) The behavior in successive nuclear divisions of a chromosome broken at meiosis, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **25**, 405-416, doi: 10.1073/pnas.25.8.405.
4. McClintock, B. (1941) The stability of broken ends in zea mays, *Genetics*, **26**, 234-282, doi: 10.1093/genetics/26.2.234.
5. Вильсон Э. (1936) Клетка и ее роль в развитии и наследственности, М.-Л. ГИБМЛ, стр. 211-212.

6. Carrel, A. (1912) On the permanent life of tissues outside of the organism, *J. Exp. Med.*, **15**, 516-528, doi: 10.1084/jem.15.5.516.
7. Hayflick, L., and Moorhead, P. S. (1961) The serial cultivation of human diploid cell strains, *Exp. Cell Res.*, **25**, 585-621, doi: 10.1016/0014-4827(61)90192-6.
8. Hayflick, L. (1998) *Conference: Telomeres and Telomerase: Implications for Cell Immortality, Cancer, and Age Related Disease*, California.
9. Benveniste, G. L. (2013) Alexis Carrel: the good, the bad, the ugly, *ANZ J. Surg.*, **83**, 609-611, doi: 10.1111/ans.12167.
10. Dutkowski, P., de Rougemont, O., and Clavien, P.-A. (2008) Alexis Carrel: genius, innovator and ideologist, *Am. J. Transplant.*, **8**, 1998-2003, doi: 10.1111/j.1600-6143.2008.02364.x.
11. Carrel, A. (1939) *Man, the Unknown*, New York: Harper & Brothers.
12. Оловников А. М. (1971) Принцип маргинотомии в матричном синтезе полинуклеотидов, *Докл. Акад. Наук*, **201**, 1496-1499.
13. Greider, C. W., and Blackburn, E. (1985) Identification of a specific telomere terminal transferase activity in *Tetrahymena* extracts, *Cell*, **43**, 405-413, doi: 10.1016/0092-8674(85)90170-9.
14. Greider, C. W., and Blackburn, E. H. (1996) Telomeres, Telomerase and Cancer, *Sci. Am.*, **274**, 92-97, doi: 10.1038/scientificamerican0296-92.
15. Оловников А. М. (1992) Старение есть результат укорочения «дифферотены» в теломере из-за концевой недорепликации и недорепарации ДНК, *Известия АН СССР. Сер. Биол.*, **4**, 641-643.
16. Olovnikov, A. M. (1995) The role of incomplete terminal repair of chromosomal DNA in the aging of neurons and postmitotic organisms [in Russian], *Biol. Bull.*, **4**, 504-507.
17. Von Zglinicki, T., Saretzki, G., Docke, W., and Lotze, C. (1995) Mild hyperoxia shortens telomeres and inhibits proliferation of fibroblasts: a model for senescence? *Exp. Cell. Res.*, **220**, 186-193, doi: 10.1006/excr.1995.1305.
18. Von Zglinicki, T. (2002) Oxidative stress shortens telomeres, *Trends Biochem. Sci.*, **27**, 339-344, doi: 10.1016/S0968-0004(02)02110-2.
19. Оловников А. М. (2003) Редусомная гипотеза старения и контроля биологического времени в индивидуальном развитии, *Биохимия*, **68**, 7-41.
20. Olovnikov, A. M. (1973) A theory of marginotomy, *J. Theor. Biol.*, **41**, 181-190, doi: 10.1016/0022-5193(73)90198-7.
21. Doksani, Y. (2019) The response to DNA damage at telomeric repeats and its consequences for telomere function, *Genes*, **10**, 318, doi: 10.3390/genes10040318.
22. Runnberg, R., Narayanan, S., Itriago, H., and Cohn, M. (2019) Either Rap1 or Cdc13 can protect telomeric single-stranded 3' overhangs from degradation *in vitro*, *Sci. Rep.*, **9**, 19181, doi: 10.1038/s41598-019-55482-3.
23. Burge, S., Parkinson, G. N., Hazel, P., Todd, A. K., and Neidle, S. (2006) Quadruplex DNA: sequence, topology and structure, *Nucleic Acids Res.*, **34**, 5402-5415, doi: 10.1093/nar/gkl655.
24. Griffith, J. D., Comeau, L., Rosenfield, S., Stansel, R. M., Bianchi, A., Moss, H., and De Lange, T. (1999) Mammalian telomeres end in a large duplex loop, *Cell*, **97**, 503-514, doi: 10.1016/s0092-8674(00)80760-6.
25. De Lange, T. (2018) Shelterin-mediated telomere protection, *Annu. Rev. Genet.*, **52**, 223-247, doi: 10.1146/annurev-genet-032918-021921.
26. De Lange, T. (2018) What I got wrong about shelterin, *J. Biol. Chem.*, **293**, 10453-10456, doi: 10.1074/jbc.AW118.003234.
27. Azzalin, C. M., Reichenbach, P., Khoraiuli, L., Giulotto, E., and Lingner, J. (2007) Telomeric repeat containing RNA and RNA surveillance factors at mammalian chromosome ends, *Science*, **318**, 798-801, doi: 10.1126/science.1147182.
28. Porro, A., Feuerhahn, S., Delafontaine, J., Riethman, H., Rougemont, J., and Lingner, J. (2014) Functional characterization of the TERRA transcriptome at damaged telomeres, *Nat. Commun.*, **5**, 5379, doi: 10.1038/ncomms6379.
29. Kwapisz, M., and Morillon, A. (2020) Subtelomeric transcription and its regulation, *J. Mol. Biol.*, **432**, 4199-4219, doi: 10.1016/j.jmb.2020.01.026.
30. Feretzaki, M., Nunes, P. R., and Lingner, J. (2019) Expression and differential regulation of human TERRA at several chromosome ends, *RNA*, **25**, 1470-1480, doi: 10.1261/rna.072322.119.
31. Montero, J. J., de Silanes, I., Graña, O., and Blasco, M. A. (2016) Telomeric RNAs are essential to maintain telomeres, *Nat. Commun.*, **7**, 12534, doi: 10.1038/ncomms12534.
32. Bettin, N., Pegorar, C., and Cusanelli, E. (2019) The emerging roles of TERRA in telomere maintenance and genome stability, *Cells*, **8**, E246, doi: 10.3390/cells8030246.
33. Koskas, S., Decottignies, A., Dufour, S., Pezet, M., Verdel, A., Vourc'h, C., and Faure, V. (2017) Heat shock factor 1 promotes TERRA transcription and telomere protection upon heat stress, *Nucleic Acids Res.*, **45**, 6321-6333, doi: 10.1093/nar/gkx208.
34. Galigniana, N. M., Charó, N. L., Uranga, R., Cabanillas, A. M., and Piwien-Pilipuk, G. (2020) Oxidative stress induces transcription of telomeric repeat-containing RNA (TERRA) by engaging PKA signaling and cytoskeleton dynamics, *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell Res.*, **1867**, 118643, doi: 10.1016/j.bbamcr.2020.118643.
35. Le Berre, G., Hossard, V., Riou, J.-F., and Guieysse-Peugeot, A.-L. (2019) Repression of TERRA expression by subtelomeric DNA methylation is dependent on NRF1 binding, *Int. J. Mol. Sci.*, **20**, E2791, doi: 10.3390/ijms20112791.

36. Wang, Z., Deng, Z., Dahmane, N., Tsai, K., Wang, P., Williams, D. R., Kossenkoy, A. V., Showe, L. C., Zhang, R., Huang, Q., Conejo-Garcia, J. R., and Lieberman, P. M. (2015) Telomeric repeat-containing RNA (TERRA) constitutes a nucleoprotein component of extracellular inflammatory exosomes, *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, **112**, E6293-E6300, doi: 10.1073/pnas.1505962112.
37. Aguado, J., Sola-Carvajal, A., Cancila, V., Revêchon, G., Ong, P. F., Jones-Weinert, C. W., Wallén Arzt, E., Lattanzi, G., Dreesen, O., Tripodo, C., Rossiello, F., Eriksson, M., and d'Adda di Fagagna, F. (2019) Inhibition of DNA damage response at telomeres improves the detrimental phenotypes of Hutchinson–Gilford progeria syndrome, *Nat. Commun.*, **10**, 4990, doi: 10.1038/s41467-019-13018-3.
38. Kroupa, M., Tomasova, K., Kavec, M., Skrobánek, P., Buchler, T., Kumar, R., Vodickova, L., and Vodicka, P. (2022) Telomeric repeat-containing RNA (TERRA): physiological functions and relevance in cancer, *Front. Oncol.*, **12**, 913314, doi: 10.3389/fonc.2022.913314.
39. Chebly, A., Ropio, J., Baldasseroni, L., Prochazkova-Carlotti, M., Idrissi, Y., Ferrer, J., Farra, C., Beylot-Barry, M., Merlio, J.-P., and Chevret, E. (2022) Telomeric repeat-containing RNA (TERRA): a review of the literature and first assessment in cutaneous T-cell lymphomas, *Genes*, **13**, 539, doi: 10.3390/genes13030539.
40. Pérez-Martínez, L., Wagner, T., and Luke, B. (2022) Telomere interacting proteins and TERRA regulation, *Front. Genet.*, **13**, 872636, doi: 10.3389/fgene.2022.872636.
41. Bhargava, R., Lynskey, M. L., and O'Sullivan, R. J. (2022) New twists to the ALternative endings at telomeres, *DNA Repair (Amst)*, **115**, 103342, doi: 10.1016/j.dnarep.2022.103342.
42. Fernandes, R. V., Feretzaki, M., and Lingner, J. (2021) The makings of TERRA R-loops at chromosome ends, *Cell Cycle*, **20**, 1745-1759, doi: 10.1080/15384101.2021.1962638.
43. Smith, E. M., Pendlebury, D. F., and Nandakumar, J. (2020) Structural biology of telomeres and telomerase, *Cell. Mol. Life Sci.*, **77**, 61-79, doi: 10.1007/s00018-019-03369-x.
44. Roake, C. M., and Artandi, S. E. (2020) Regulation of human telomerase in homeostasis and disease, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, **21**, 384-397, doi: 10.1038/s41580-020-0234-z.
45. Liu, X., Wang, Y., Chang, G., Wang, F., Wang, F., and Geng, X. (2017) Alternative splicing of hTERT Pre-mRNA: a potential strategy for the regulation of telomerase activity, *Int. J. Mol. Sci.*, **18**, 567, doi: 10.3390/ijms18030567.
46. Jeung, H. C., Rha, S. Y., Shin, S. J., Ahn, J. B., Park, K. H., Kim, T. S., Kim, J. J., Roh, J. K., and Chung, H. C. (2017) Changes in telomerase activity due to alternative splicing of human telomerase reverse transcriptase in colorectal cancer, *Oncol. Lett.*, **14**, 2385-2392, doi: 10.3892/ol.2017.6438.
47. Ludlow, A. T., Slusher, A. L., and Sayed, M. E. (2019) Insights into telomerase/hTERT alternative splicing regulation using bioinformatics and network analysis in cancer, *Cancers*, **11**, 666, doi: 10.3390/cancers11050666.
48. Ramlee, M. K., Wang, J., Toh, W. X., and Li, S. (2016) Transcription regulation of the human telomerase reverse transcriptase (hTERT) gene, *Genes*, **7**, 50, doi: 10.3390/genes7080050.
49. Daniel, M., Peek, G. W., and Tollefsbol, T. O. (2012) Regulation of the human catalytic subunit of telomerase (hTERT), *Gene*, **498**, 135-146, doi: 10.1016/j.gene.2012.01.095.
50. Leão, R., Apolónio, J. D., Lee, D., Figueiredo, A., Tabori, U., and Castelo-Branco, P. (2018) Mechanisms of human telomerase reverse transcriptase (hTERT) regulation: clinical impacts in cancer, *J. Biomed. Sci.*, **25**, 22, doi: 10.1186/s12929-018-0422-8.
51. Abreu, E., Terns, R. M., and Terns, M. P. (2017) Visualization of human telomerase localization by fluorescence microscopy techniques, *Adv. Struct. Saf. Stud.*, **1587**, 113-125, doi: 10.1007/978-1-4939-6892-3_11.
52. Venteicher, A. S., and Artandi, S. E. (2009) TCAB1: driving telomerase to Cajal bodies, *Cell Cycle*, **8**, 1329-1331, doi: 10.4161/cc.8.9.8288.
53. Nguyen, K. T. T. T., and Wong, J. M. Y. (2020) Telomerase biogenesis and activities from the perspective of its direct interacting partners, *Cancers*, **12**, 1679, doi: 10.3390/cancers12061679.
54. González-Suárez, E., Samper, E., Ramírez, A., Flores, J. M., Martín-Caballero, J., Jorcano, J. L., and Blasco, M. A. (2001) Increased epidermal tumors and increased skin wound healing in transgenic mice overexpressing the catalytic subunit of telomerase, mTERT, in basal keratinocytes, *EMBO J.*, **20**, 2619-2630, doi: 10.1093/emboj/20.11.2619.
55. Chen, K.-H., Guo, Y., Li, L., Qu, S., Zhao, W., Lu, Q.-T., Mo, Q.-Y., Yu, B.-B., Zhou, L., Lin, G.-X., Sun, Y.-C. and Zhu, X.-D. (2018) Cancer stem cell-like characteristics and telomerase activity of the nasopharyngeal carcinoma radioresistant cell line CNE-2R, *Cancer Med.*, **7**, 4755-4764, doi: 10.1002/cam4.1729.
56. Walter, M., Davies, J. P., and Ioannou, Y. A. (2003) Telomerase immortalization upregulates Rab9 expression and restores LDL cholesterol egress from Niemann–Pick C1 late endosomes, *J. Lipid Res.*, **44**, 243-253, doi: 10.1194/jlr.M200230-JLR200.
57. Bagheri, S., Nosrati, M., Li, S., Fong, S., Torabian, S., Rangel, J., Moore, D. H., Federman, S., Laposa, R. R., Baehner, F. L., Sagebiel, R. W., Cleaver, J. E., Haqq, C., Debs, R. J., Blackburn, E. H., and Kashani-Sabet, M. (2006) Genes and pathways downstream

- of telomerase in melanoma metastasis, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **103**, 11306–11311, doi: 10.1073/pnas.0510085103.
58. Liu, Z., Li, Q., Li, K., Chen, L., Li, W., Hou, M., Liu, T., Yang, J., Lindvall, C., Björkholm, M., Jia, J., and Xu, D. (2013) Telomerase reverse transcriptase promotes epithelial–mesenchymal transition and stem cell-like traits in cancer cells, *Oncogene*, **32**, 4203–4213, doi: 10.1038/onc.2012.441.
 59. Ghosh, A., Saginc, G., Leow, S. C., Khattar, E., Shin, E. M., Yan, T. D., Wong, M., Zhang, Z., Li, G., Sung, W.-K., Zhou, J., Chng, W. J., Li, S., Liu, E., and Tergaonkar, V. (2012) Telomerase directly regulates NF- κ B-dependent transcription, *Nat. Cell Biol.*, **14**, 1270–1281, doi: 10.1038/ncb2621.
 60. Chen, K., Chen, L., Li, L., Qu, S., Yu, B., Sun, Y., Wan, F., Chen, X., Liang, R., and Zhu, X. (2020) A positive feedback loop between Wnt/ β -catenin signaling and hTERT regulates the cancer stem cell-like traits in radioresistant nasopharyngeal carcinoma cells, *J. Cell. Biochem.*, **121**, 4612–4622, doi: 10.1002/jcb.29681.
 61. Rosen, J., Jakobs, P., Ale-Agha, N., Altschmied, J., and Haendeler, J. (2020) Non-canonical functions of Telomerase Reverse Transcriptase—Impact on redox homeostasis, *Redox Biol.*, **34**, 101543, doi: 10.1016/j.redox.2020.101543.
 62. Zhang, Q., Wang, H. Y., Woetmann, A., Raghunath, P. N., Odum, N., and Wasik, M. A. (2006) STAT3 induces transcription of the DNA methyltransferase 1 gene (DNMT1) in malignant T lymphocytes, *Blood*, **108**, 1058–1064, doi: 10.1182/blood-2005-08-007377.
 63. Maida, Y., Yasukawa, M., Furuuchi, M., Lassmann, T., Possemato, R., Okamoto, N., Kasim, V., Hayashizaki, Y., Hahn, W. C., and Masutomi, K. (2009) An RNA-dependent RNA polymerase formed by TERT and the RMRP RNA, *Nat. Cell Biol.*, **461**, 230–235, doi: 10.1038/nature08283.
 64. Ridanpää, M., Van Eenennaam, H., Pelin, K., Chadwick, R., Johnson, C., Yuan, B., Vanvenrooij, W., Pruijn, G., Salmela, R., Rockas, S., Mäkitie, O., Kaitila, I., and de la Chapelle, A. (2001) Mutations in the RNA component of RNase MRP cause a pleiotropic human disease, cartilage-hair hypoplasia, *Cell*, **104**, 195–203, doi: 10.1016/s0092-8674(01)00205-7.
 65. Sharma, N. K., Reyes, A., Green, P., Caron, M. J., Bonini, M. G., Gordon, D. M., Holt, I. J., and Santos, J. H. (2011) Human telomerase acts as a hTR-independent reverse transcriptase in mitochondria, *Nucleic Acids Res.*, **40**, 712–725, doi: 10.1093/nar/gkr758.
 66. Чернов Д. Н., Егоров Е. Е., Акимов С. С. (1996) Теломеразная активность клеток мыши при спонтанной трансформации, *Докл. Акад. Наук*, **349**, 121–123.
 67. Lue, N. F., Bosoy, D., Moriarty, T. J., Autexier, C., Altman, B., and Leng, S. (2005) Telomerase can act as a template- and RNA-independent terminal transferase, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **102**, 9778–9783, doi: 10.1073/pnas.0502252102.
 68. Baur, J. A., Zou, Y., Shay, J. W., and Wright, W. E. (2001) Telomere position effect in human cells, *Science*, **292**, 2075–2077, doi: 10.1126/science.1062329.
 69. Lou, Z., Wei, J., Riethman, H., Baur, J. A., Voglauer, R., Shay, J. W., and Wright, W. E. (2009) Telomere length regulates ISG15 expression in human cells, *Aging*, **1**, 608–621, doi: 10.18632/aging.100066.
 70. Stadler, G., Rahimov, F., King, O. D., Chen, J. C., Robin, J. D., Wagner, K. R., Shay, J. W., Emerson, C. P., Jr., and Wright, W. E. (2013) Telomere position effect regulates DUX4 in human facioscapulohumeral muscular dystrophy, *Nat. Struct. Mol. Biol.*, **20**, 671–678, doi: 10.1038/nsmb.2571.
 71. Kim, W., Ludlow, A. T., Min, J., Robin, J. D., Stadler, G., Mender, I., Lai, T. P., Zhang, N., Wright, W. E., and Shay, J. W. (2016) Regulation of the human telomerase gene TERT by Telomere Position Effect-Over Long Distances (TPE-OLD): implications for aging and cancer, *PLoS Biol.*, **14**, e2000016, doi: 10.1371/journal.pbio.2000016.
 72. Sharma, S., and Chowdhury, S. (2022) Emerging mechanisms of telomerase reactivation in cancer, *Trends Cancer*, **8**, 632–641, doi: 10.1016/j.trecan.2022.03.005.
 73. Yegorov, Y. E., Chernov, D. N., Akimov, S. S., Akhmalisheva, A. K., Smirnova, Y. B., Shinkarev, D. B., Semenova, I. V., Yegorova, I. N., and Zelenin, A. V. (1997) Blockade of telomerase function by nucleoside analogs, *Biochemistry (Moscow)*, **62**, 1296–1305.
 74. Harley, C. B. (2008) Telomerase and cancer therapeutics, *Nat. Rev. Cancer*, **8**, 167–179, doi: 10.1038/nrc2275.
 75. Lansdorp, P. (2022) Telomere length regulation, *Front. Oncol.*, **12**, 943622, doi: 10.3389/fonc.2022.943622.
 76. Montpetit, A. J., Alhareeri, A. A., Montpetit, M., Starkweather, A. R., Elmore, L. W., Filler, K., Mohanraj, L., Burton, C. W., Menzies, V. S., Lyon, D. E., and Jackson-Cook, C. K. (2014) Telomere length: a review of methods for measurement, *Nurs. Res.*, **63**, 289–299, doi: 10.1097/NNR.0000000000000037.
 77. Lai, T.-P., Wright, W. E., and Shay, J. W. (2018) Comparison of telomere length measurement methods, *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.*, **373**, 20160451, doi: 10.1098/rstb.2016.0451.
 78. Lin, J., and Epel, E. (2022) Stress and telomere shortening: insights from cellular mechanisms, *Ageing Res. Rev.*, **73**, 101507, doi: 10.1016/j.arr.2021.101507.
 79. Tham, C. Y., Poon, L., Yan, T., Koh, J. Y. P., Ramlee, M. K., Teoh, V. S. I., Zhang, S., Cai, Y., Hong, Z., Lee, G. S., Liu, J., Song, H. W., Hwang, W. Y. K.,

- Teh, B. T., Tan, P., Xu, L., Koh, A. S., Osato, M., and Li, S. (2023) High-throughput telomere length measurement at nucleotide resolution using the PacBio high fidelity sequencing platform, *Nat. Commun.*, **14**, 281, doi: 10.1038/s41467-023-35823-7.
80. Yegorov, Y. E., Poznyak, A. V., Nikiforov, N. G., Starodubova, A. V., and Orekhov, A. N. (2021) Role of telomeres shortening in atherogenesis: an overview, *Cells*, **10**, 395, doi: 10.3390/cells10020395.
 81. Di Fagagna, D., Reaper, F., Clay-Farrace, P. M., Fiegler, L., Carr, H., Von Zglinicki, T., Saretzki, G., Carter, N. P., and Jackson, S. P. (2003) A DNA damage checkpoint response in telomere initiated senescence, *Nature*, **426**, 194-198, doi: 10.1038/nature02118.
 82. Fumagalli, M., Rossiello, F., Clerici, M., Barozzi, S., Cittaro, D., Kaplunov, J. M., Bucci, G., Dobrev, M., Matti, V., Beausejour, C. M., Herbig, U., Longhese, M. P., and d'Adda di Fagagna, F. (2012) Telomeric DNA damage is irreparable and causes persistent DNA-damage-response activation, *Nat. Cell Biol.*, **14**, 355-365, doi: 10.1038/ncb2466.
 83. Di Leonardo, A., Linke, S. P., Clarkin, K., and Wahl, G. M. (1994) DNA damage triggers a prolonged p53-dependent G1 arrest and long-term induction of Cip1 in normal human fibroblasts, *Genes Dev.*, **8**, 2540-2551, doi: 10.1101/gad.8.21.2540.
 84. Sikora, E., Bielak-Zmijewska, A., and Mosieniak, G. (2018) What is and what is not cell senescence, *Postepy Biochem.*, **64**, 110-118, doi: 10.18388/pb.2018_120.
 85. Gems, D., and Kern, C. C. (2022) Is "cellular senescence" a misnomer? *Geroscience*, **44**, 2461-2469, doi: 10.1007/s11357-022-00652-x.
 86. Nakamura, A. J., Chiang, Y. J., Hathcock, K. S., Horikawa, I., Sedelnikova, O. A., Hodes, R. J., and Bonner, W. M. (2008) Both telomeric and non-telomeric DNA damage are determinants of mammalian cellular senescence, *Epigenet. Chromatin*, **1**, 6, doi: 10.1186/1756-8935-1-6.
 87. Gorgoulis, V., Adams, P. D., Alimonti, A., Bennett, D. C., Bischof, O., Bishop, C., Campisi, J., Collado, M., Evangelou, K., Ferbeyre, G., Gil, J., Hara, E., Krizhanovsky, V., Jurk, D., Maier, A. B., Narita, M., Niedernhofer, L., Passos, J. F., Robbins, P. D., Schmitt, C. A., Sedivy, J., Vougas, K., von Zglinicki, T., Zhou, D., Serrano, M., and Demaria, M. (2019) Cellular senescence: defining a path forward, *Cell*, **179**, 813-827, doi: 10.1016/j.cell.2019.10.005.
 88. Yegorov, Y. E., Akimov, S. S., Hass, R., Zelenin, A. V., and Prudovsky, I. A. (1998) Endogenous beta-galactosidase activity in continuously nonproliferating cells, *Exp. Cell Res.*, **243**, 207-211, doi: 10.1006/excr.1998.4169.
 89. Passos, J. F., Nelson, G., Wang, C., Richter, T., Simillion, C., Proctor, C. J., Miwa, S., Olijslagers, S., Hallinan, J., Wipat, A., Saretzki, G., Rudolph, K. L., Kirkwood, T. B. L., and von Zglinicki, T. (2010) Feedback between p21 and reactive oxygen production is necessary for cell senescence, *Mol. Systems Biol.*, **6**, 347, doi: 10.1038/msb.2010.5.
 90. Correia-Melo, C., Marques, F. D. M., Anderson, R., Hewitt, G., Hewitt, R., Cole, J., Carroll, B. M., Miwa, S., Birch, J., Merz, A., Rushton, M. D., Charles, M., Jurk, D., Tait, S. W. G., Czapiewski, R., Greaves, L., Nelson, G., Bohlooly-Y, M., Rodriguez-Cuenca, S., Vidal-Puig, A., Mann, D., Saretzki, G., Quarato, G., Green, D. R., Adams, P. D., von Zglinicki, T., Korolchuk, V. I., and Passos, J. F. (2016) Mitochondria are required for pro-ageing features of the senescent phenotype, *EMBO J.*, **35**, 724-742, doi: 10.15252/embj.201592862.
 91. De Cecco, M., Ito, T., Petrashen, A. P., Elias, A. E., and Skvir, N. J., (2019) L1 drives IFN in senescent cells and promotes age-associated inflammation, *Nature*, **566**, 73-78, doi: 10.1038/s41586-018-0784-9.
 92. Zhao, N., Yin, G., Liu, C., Zhang, W., Shen, Y., Wang, D., Lin, Z., Yang, J., Mao, J., Guo, R., Zhang, Y., Wang, F., Liu, Z., Lu, X., and Liu, L. (2023) Critically short telomeres derepress retrotransposons to promote genome instability in embryonic stem cells, *Cell Discov.*, **9**, 45, doi: 10.1038/s41421-023-00538-y.
 93. Liu, X., Liu, Z., Wu, Z., Ren, J., Fan, Y., et al. (2023) Resurrection of endogenous retroviruses during aging reinforces senescence, *Cell*, **186**, 287-304, doi: 10.1016/j.cell.2022.12.017.
 94. Pal, S., and Tyler, J. K. (2016) Epigenetics and aging, *Sci. Adv.*, **2**, e1600584, doi: 10.1126/sciadv.1600584.
 95. Gorbunova, V., Seluanov, A., Mita, P., McKerrow, W., Fenyö, D., Boeke, J. D., Linker, S. B., Gage, F. H., Kreiling, J. A., Petrashen, A. P., Woodham, T. A., Taylor, J. R., Helfand, S. L., and Sedivy, J. M. (2021) The role of retrotransposable elements in ageing and age-associated diseases, *Nature*, **596**, 43-53, doi: 10.1038/s41586-021-03542-y.
 96. Miller, K. N., Vettorelli, S. G., Salmonowicz, H., Dasgupta, N., Liu, T., Passos, J. F., and Adams, P. D. (2021) Cytoplasmic DNA: sources, sensing, and role in aging and disease, *Cell*, **184**, 5506-5526, doi: 10.1016/j.cell.2021.09.034.
 97. Chandrasekaran, A., Idelchik, M. P. S., and Melendez, J. A. (2017) Redox control of senescence and age-related disease, *Redox Biol.*, **11**, 91-102, doi: 10.1016/j.redox.2016.11.005.
 98. Martini, H., and Passos, J. F. (2023) Cellular senescence: all roads lead to mitochondria, *FEBS J.*, **290**, 1186-1202, doi: 10.1111/febs.16361.
 99. Kirkland, J. L., and Tchkonian, T. (2017) Cellular senescence: a translational perspective, *EBioMed.*, **21**, 21-28, doi: 10.1016/j.ebiom.2017.04.013.
 100. Kumari, R., and Jat, P. (2021) Mechanisms of cellular senescence: cell cycle arrest and senescence associated secretory phenotype, *Front. Cell Dev. Biol.*, **9**, 645593, doi: 10.3389/fcell.2021.645593.
 101. Shay, J. W., Wright, W. E., and Werbin, H. (1993) Toward a molecular understanding of human breast

- cancer: a hypothesis, *Breast Cancer Res. Treat.*, **25**, 83-94, doi: 10.1007/BF00662404.
102. Nassour, J., Aguiar, L. G., Correia, A., Schmidt, T. T., Mainz, L., Przetocka, S., Haggbloom, C., Tadepalle, N., Williams, A., Shokhirev, M. N., Akincilar, S. C., Tergaonkar, V., Shadel, G. S., and Karlseder, J. (2023) Telomere-to-mitochondria signalling by ZBP1 mediates replicative crisis, *Nature*, **614**, 767-773, doi: 10.1038/s41586-023-05710-8.
 103. Nassour, J., Radford, R., Correia, A., Fusté, J. M., Schoell, B., Jauch, A., Shaw, R. J., and Karlseder, J. (2019) Autophagic cell death restricts chromosomal instability during replicative crisis, *Nature*, **565**, 659-663, doi: 10.1038/s41586-019-0885-0.
 104. Maciejowski, J., and de Lange, T. (2017) Telomeres in cancer: tumour suppression and genome instability, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, **18**, 175-186, doi: 10.1038/nrm.2016.171.
 105. Maciejowski, J., Li, Y., Bosco, N., Campbell, P. J., and de Lange, T. (2015) Chromothripsis and kataegis induced by telomere crisis, *Cell*, **163**, 1641-1654, doi: 10.1016/j.cell.2015.11.054.
 106. Lo, A. W. I., Sabatier, L., Fouladi, B., Pottier, G., Ricoul, M., and Murnane, J. P. (2002) DNA amplification by breakage/fusion/bridge cycles initiated by spontaneous telomere loss in a human cancer cell line, *Neoplasia*, **4**, 531-538, doi: 10.1038/sj.neo.7900267.
 107. Bignell, G. R., Santarius, T., Pole, J. C. M., Butler, A. P., Perry, J., Pleasance, E., Greenman, C., Menzies, A., Taylor, S., Edkins, S., Campbell, P., Quail, M., Plumb, B., Matthews, L., McLay, K., Edwards, P. A. W., Rogers, J., Wooster, R., Futreal, P. A., and Stratton, M. R. (2007) Architectures of somatic genomic rearrangement in human cancer amplicons at sequence-level resolution, *Genome Res.*, **17**, 1296-1303, doi: 10.1101/gr.6522707.
 108. Campbell, P. J., Yachida, S., Mudie, L. J., Stephens, P. J., Pleasance, E. D., Stebbings, L. A., Morsberger, L. A., Latimer, C., McLaren, S., Lin, M.-L., McBride, D. J., Varela, I., Nik-Zainal, S. A., Leroy, C., Jia, M., Menzies, A., Butler, A. P., Teague, J. W., Griffin, C. A., Burton, J., Swerdlow, H., Quail, M. A., Stratton, M. R., Iacobuzio-Donahue, C., and Futreal, P. A. (2010) The patterns and dynamics of genomic instability in metastatic pancreatic cancer, *Nature*, **467**, 1109-1113, doi: 10.1038/nature09460.
 109. Lin, T. T., Letsolo, B. T., Jones, R. E., Rowson, J., Pratt, G., Hewamana, S., Fegan, C., Pepper, C., and Baird, D. M. (2010) Telomere dysfunction and fusion during the progression of chronic lymphocytic leukemia: evidence for a telomere crisis, *Blood*, **116**, 1899-1907, doi: 10.1182/blood-2010-02-272104.
 110. Tanaka, H., Abe, S., Huda, N., Tu, L., Beam, M. J., Grimes, B., and Gilley, D. (2012) Telomere fusions in early human breast carcinoma, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **109**, 14098-14103, doi: 10.1073/pnas.1120062109.
 111. Davoli, T., and de Lange, T. (2012) Telomere-driven tetraploidization occurs in human cells undergoing crisis and promotes transformation of mouse cells, *Cancer Cell*, **21**, 765-776, doi: 10.1016/j.ccr.2012.03.044.
 112. Li, Y., Schwab, C., Ryan, S., Papaemmanuil, E., Robinson, H. M., Jacobs, P., Moorman, A. V., Dyer, S., Borrow, J., Griffiths, M., Heerema, N. A., Carroll, A. J., Talley, P., Bown, N., Telford, N., Ross, F. M., Gaunt, L., McNally, R. J. Q., Young, B. D., Sinclair, P., Rand, V., Teixeira, M. R., Joseph, O., Robinson, B., Maddison, M., Dastugue, N., Vandenberghe, P., Stephens, P. J., Cheng, J., Loo, P. V., Stratton, M. R., Campbell, P. J., and Harrison, C. J. (2014) Constitutional and somatic rearrangement of chromosome 21 in acute lymphoblastic leukaemia, *Nature*, **508**, 102, doi: 10.1038/nature13115.
 113. Waddell, N., Pajic, M., Patch, A. M., Chang, D. K., Kassahn, K. S., Bailey, P., Johns, A. L., Miller, D., Nones, K., Quek, K., Quinn, M. C. J., Robertson, A. J., Fadlullah, M. Z. H., Bruxner, T. J. C., Christ, A. N., Harliwong, I., Idrisoglu, S., Manning, S., Nourse, C., et al. (2015) Whole genomes redefine the mutational landscape of pancreatic cancer, *Nature*, **518**, 495-501, doi: 10.1038/nature14169.
 114. De Lange, T., Shiue, L., Myers, R. M., Cox, D. R., Naylor, S. L., Killery, A. M., and Varmus, H. E. (1990) Structure and variability of human chromosome ends, *Mol. Cell. Biol.*, **10**, 518-527, doi: 10.1128/mcb.10.2.518-527.1990.
 115. Morales, C. P., Holt, S. E., Ouellette, M., Kaur, K. J., Yan, Y., Wilson, K. S., White, M. A., Wright, W. E., and Shay, J. W. (1999) Absence of cancer-associated changes in human fibroblasts immortalized with telomerase, *Nat. Genet.*, **21**, 115-118, doi: 10.1038/5063.
 116. Yegorov, Y. E., Moldaver, M. V., Vishnyakova, K. S., Terekhov, S. M., Dashinimaev, E. B., Cheglaikov, I. B., Toropygin, I. Y., Yarygin, K. N., Chumakov, P. M., Korochkin, L. I., Antonova, G. A., Rybalkina, E. I., Saburina, I. N., Burnaevskii, N. S., and Zelenin, A. V. (2007) Enhanced control of proliferation in telomerized cells, *Russ. J. Dev. Biol.*, **38**, 76-89.
 117. Harley, C. B. (2002) Telomerase is not an oncogene, *Oncogene*, **21**, 494-502, doi: 10.1038/sj.onc.1205076.
 118. Hanahan, D., and Weinberg, R. A. (2011) Hallmarks of cancer: the next generation, *Cell*, **144**, 646-674, doi: 10.1016/j.cell.2011.02.013.
 119. Akincilar, S. C., Unal, B., and Tergaonkar, V. (2016) Reactivation of telomerase in cancer, *Cell. Mol. Life Sci.*, **73**, 1659-1670, doi: 10.1007/s00018-016-2146-9.
 120. Weinhold, N., Jacobsen, A., Schultz, N., Sander, C., and Lee, W. (2014) Genome-wide analysis of noncoding regulatory mutations in cancer, *Nat. Genet.*, **46**, 1160-1165, doi: 10.1038/ng.3101.

121. Killela, P. J., Reitman, Z. J., Jiao, Y., Bettegowda, C., Agrawal, N., Diaz Jr, L. A., Friedman, A. H., Friedman, H., Gallia, G. L., Giovannella, B. C., Grollman, A. P., He, T.-C., He, Y., Hruban, R. H., Jallo, G. I., Mandahl, N., Meeker, A. K., Mertens, F., Netto, G. J., et al. (2013) TERT promoter mutations occur frequently in gliomas and a subset of tumors derived from cells with low rates of self- renewal, *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, **110**, 6021-6026, doi: 10.1073/pnas.1303607110.
122. Nault, J. C., Mallet, M., Pilati, C., Calderaro, J., Bioulac-Sage, P., Laurent, C., Laurent, A., Cherqui, D., Balabaud, C., and Zucman-Rossi, J. (2013) High frequency of telomerase reverse- transcriptase promoter somatic mutations in hepatocellular carcinoma and preneoplastic lesions, *Nat. Commun.*, **4**, 2218, doi: 10.1038/ncomms3218.
123. Shain, A. H., Yeh, I., Kovalyshyn, I., Sriharan, A., Talevich, E., Gagnon, A., Dummer, R., North, J., Pincus, L., Ruben, B., Rickaby, W., D'Arrigo, C., Robson, A., and Bastian, B. C. (2015) The genetic evolution of melanoma from precursor lesions, *N. Engl. J. Med.*, **373**, 1926-1936, doi: 10.1056/NEJMoa1502583.
124. Kawai- Kitahata, F., Asahina, Y., Tanaka, S., Kakinuma, S., Murakawa, M., Nitta, S., Watanabe, T., Otani, S., Taniguchi, M., Goto, F., Nagata, H., Kaneko, S., Tasaka-Fujita, M., Nishimura-Sakurai, Y., Azuma, S., Itsui, Y., Nakagawa, M., Tanabe, M., Takano, S., Fukasawa, M., Sakamoto, M., Maekawa, S., Enomoto, N., and Watanabe, M. (2016) Comprehensive analyses of mutations and hepatitis B virus integration in hepatocellular carcinoma with clinico-pathological features, *J. Gastroenterol.*, **51**, 473-486, doi: 10.1007/s00535-015-1126-4.
125. Valentijn, L. J., Koster, J., Zwijnenburg, D. A., Hasselt, N. E., van Sluis, P., Volckmann, R., van Noesel, M. M., George, R. E., Tytgat, G. A. M., Molenaar, J. J., and Versteeg, R. (2015) TERT rearrangements are frequent in neuroblastoma and identify aggressive tumors, *Nat. Genet.*, **47**, 1411-1414, doi: 10.1038/ng.3438.
126. Peifer, M., Hertwig, F., Roels, F., Dreidax, D., Gartlgruber, M., Menon, R., Krämer, A., Roncaioli, J.L., Sand, F., Heuckmann, J. M., Ikram, F., Schmidt, R., Ackermann, S., Engesser, A., Kahlert, Y., Vogel, W., Altmüller, J., Nürnberg, P., Thierry-Mieg, J., et al. (2015) Telomerase activation by genomic rearrangements in high- risk neuroblastoma, *Nature*, **526**, 700-704, doi: 10.1038/nature14980.
127. Barthel, F. P., Wei, W., Tang, M., Martinez-Ledesma E., Hu, X., Amin, S. B., Akdemir, K. C., Seth, S., Song, X., Wang, Q., Lichtenberg, T., Hu, J., Zhang, J., Zheng, S., and Verhaak, R. G. W. (2017) Systematic analysis of telomere length and somatic alterations in 31 cancer types, *Nat. Genet.*, **49**, 349-357, doi: 10.1038/ng.3781.
128. Koh, C. M., Khattar, E., Leow, S. C., Liu, C. Y., Muller, J., Ang, W. X., Li, Y., Franzoso, G., Li, S., Guccione, E., and Tergaonkar, V. (2015) Telomerase regulates MYC-driven oncogenesis independent of its reverse transcriptase activity, *J. Clin. Invest.*, **125**, 2109-2122, doi: 10.1172/JCI79134.
129. Low, K. C., and Tergaonkar, V. (2013) Telomerase: central regulator of all of the hallmarks of cancer, *Trends Biochem. Sci.*, **38**, 426-434, doi: 10.1016/j.tibs.2013.07.001.
130. Hiyama, E., Hiyama, K., Yokoyama, T., Matsuura, Y., Piatyszek, M. A., and Shay, J. W. (1995) Correlating telomerase activity levels with human neuroblastoma outcomes, *Nat. Med.*, **1**, 249-255, doi: 10.1038/nm0395-249.
131. Hiyama, E., Kodama, T., Shinbara, K., Iwao, T., Itoh, M., Hiyama, K., Shay, J. W., Matsuura, Y., and Yokoyama, T. (1997) Telomerase activity is detected in pancreatic cancer but not in benign tumors, *Cancer Res.*, **57**, 326-331.
132. Naito, Y., Takagi, T., Handa, O., Ishikawa, T., Matsumoto, N., Yoshida, N., Kato, H., Ando, T., Takemura, T., Itani, K., Hisatomi, H., Tsuchihashi, Y., and Yoshikawa, T. (2001) Telomerase activity and expression of telomerase RNA component and catalytic subunits in precancerous and cancerous colorectal lesions, *Tumor Biol.*, **22**, 374-382, doi: 10.1159/000050640.
133. Ouellette, M. M., Liao, M., Herbert, B.-S., Johnson, M., Holt, S. E., Liss, H. S., Shay, J. W., and Wright, W. E. (2000) Subsenescent telomere lengths in fibroblasts immortalized by limiting amounts of telomerase, *J. Biol. Chem.*, **275**, 10072-10076, doi: 10.1074/jbc.275.14.10072.
134. Marinaccio, J., Micheli, E., Udriou, I., Di Nottia, M., Carrozzo, R., Baranzini, N., Grimaldi, A., Leone, S., Moreno, S., Muzzi, M., and Sgura, A. (2023) TERT extra-telomeric roles: antioxidant activity and mitochondrial protection, *Int. J. Mol. Sci.*, **24**, 4450, doi: 10.3390/ijms24054450.
135. Martens, A., Schmid, B., Akintola, O., and Saretzki, G. (2020) Telomerase does not improve DNA repair in mitochondria upon stress but increases MnSOD protein under serum-free conditions, *Int. J. Mol. Sci.*, **21**, 27, doi: 10.3390/ijms21010027.
136. De Jesus, B. B., Vera, E., Schneeberger, K., Tejera, A. M., Ayuso, E., Bosch, F., and Blasco, M. A. (2012) Telomerase gene therapy in adult and old mice delays aging and increases longevity without increasing cancer, *EMBO Mol. Med.*, **4**, 691-704, doi: 10.1002/emmm.201200245.
137. De Jesus, B. B., Schneeberger, K., Vera, E., Tejera, A., Harley, C. B., and Blasco, M. A. (2011) The telomerase activator TA-65 elongates short telomeres and increases health span of adult/old mice without increasing cancer incidence, *Aging Cell*, **10**, 604-621, doi: 10.1111/j.1474-9726.2011.00700.x.

138. Fernandez, M. L., Thomas, M. S., Lemos, B. S., DiMarco, D. M., Missimer, A., Melough, M., Chun, O. K., Murillo, A. G., Alyousef, H. M., and Medina-Vera, I. (2018) TA-65, a telomerase activator improves cardiovascular markers in patients with metabolic syndrome, *Curr. Pharm. Des.*, **24**, 1905-1911, doi: 10.2174/1381612824666180316114832.
139. Bawamia, B., Spray, L., Wangsaputra, V. K., Bennaceur, K., Vahabi, S., Stellos, K., Kharatikoo-paei, E., Ogundimu, E., Gale, C. P., Keavney, B., Maier, R., Hancock, H., Richardson, G., Austin, D., and Spyridopoulos, I. (2023) Activation of telomerase by TA-65 enhances immunity and reduces inflammation post myocardial infarction, *Geroscience*, doi: 10.1007/s11357-023-00794-6.
140. Yegorov, Y. E., Poznyak, A. V., Bezsonov, E. E., Zhuravlev, A. D., Nikiforov, N. G., Vishnyakova, K. S., and Orekhov, A. N. (2022) Somatic mutations of hematopoietic cells are an additional mechanism of body aging, conducive to comorbidity and increasing chronification of inflammation, *Biomedicines*, **10**, 782, doi: 10.3390/biomedicines10040782.
141. Yegorov, Y. E. (2022) Telomerase: role in health and aging, *Biomedicines*, **10**, 2957, doi: 10.3390/biomedicines10112957.
142. Gutkin, A., Uziel, O., Beery, E., Nordenberg, J., Pinchasi, M., Goldvaser, H., Henick, S., Goldberg, M., and Lahav, M. (2016) Tumor cells derived exosomes contain hTERT mRNA and transform nonmalignant fibroblasts into telomerase positive cells, *Oncotarget*, **7**, 59173-59188, doi: 10.18632/oncotarget.10384.
143. Likonen, D., Pinchasi, M., Beery, E., Sarsor, Z., Signorini, L. F., Gervits, A., Sharan, R., Lahav, M., Raanani, P., and Uziel, O. (2022) Exosomal telomerase transcripts reprogram the microRNA transcriptome profile of fibroblasts and partially contribute to CAF formation, *Sci. Rep.*, **12**, 16415, doi: 10.1038/s41598-022-20186-8.
144. Lanna, A., Vaz, B., D'Ambra, C., Valvo, S., Vuotto, C., Chiurchiù, V., Devine, O., Sanchez, M., Borsellino, G., Akbar, A. N., De Bardi, M., Gilroy, D. W., Dustin, M. L., Blumer, B., and Karin, M. (2022) An intercellular transfer of telomeres rescues T cells from senescence and promotes long-term immunological memory, *Nat. Cell Biol.*, **24**, 1461-1474, doi: 10.1038/s41556-022-00991-z.
145. Wang, S., Madu, C. O., and Lu, Y. (2019) Telomere and its role in diseases, *Oncomedicine*, **4**, 1-9, doi: 10.7150/oncm.28210.

OLOVNIKOV, TELOMERES AND TELOMERASE. IS IT POSSIBLE TO PROLONG A HEALTHY LIFE?

Review

Y. E. Yegorov

*Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences,
119991 Moscow, Russia; e-mail: yegorov58@gmail.com*

The science of telomeres and telomerase has made tremendous progress in recent decades. In this review, we consider it first in a historical context (the Carrel-Hayflick-Olovnikov-Blackburn chain of discoveries) and then review current knowledge of telomere structure and dynamics in norm and pathology. Central to the review are the consequences of telomere shortening, including telomere position effects, DNA damage signaling, and increased genetic instability. Cell senescence and the role of telomere length in its development are discussed separately. Therapeutic aspects and risks of telomerase and other telomere lengthening methods are also discussed.

Keywords: telomeres, telomerase, aging, carcinogenesis, Olovnikov, telomere crisis, cell senescence, inflammatory aging, genetic instability