

Смолянинов А.Б., Жаров Е.В., Новикова П.Ю., Смирнова Н.В.

## Теломеры, стволовые клетки и клеточное старение организма

Санкт-Петербургский государственный университет, кафедра госпитальной терапии  
Институт цитологии РАН, г. Санкт-Петербург  
Покровский банк стволовых клеток, Санкт-Петербург  
Центр восстановительной медицины, г. Москва

**Т**еломеры это район хромосомы, локализованный на ее конце. Хромосома имеет две теломеры. Теломера содержит специальные последовательности ДНК, обеспечивающие точную репликацию хромосом. Для теломерных участков хромосом характерна значительная гетерогенность в стволовых клетках и тканях даже одного организма. Более разительными оказываются межвидовые различия в размерах теломер. У человека теломеры содержат единственный повтор GGGTTA. Длина ДНК в теломерах хромосом человека варьирует и в клетках зародышевой линии и составляет 10–15.000 п.о, а в лейкоцитах периферической крови – 5–12.000 п.о. Для активной пролиферации стволовых клеток теломерные последовательности не должны становиться короче определенного порогового размера. Исследования обнаружили резкое повышение активности теломераз, характерное для опухолевых клеток, что служит физиологическим маркером их злокачественного перерождения. Поэтому в качестве одного из подходов к терапии опухолей рассматривают подавление активности теломераз, функционирование которых, как полагают, необходимо для иммортализации клеток и роста опухолей. Теломеры важны для стабильности хромосом, для ядерной архитектуры и определенных хромосомных перемещений. Теломеры принципиально отличаются от концов разорванных хромосом. Это важно потому, что разрывы хромосом вызывают задержку в клеточном цикле и подвергаются репарации, которая может привести к экзонуклеолитической атаке или лигированию с другими хромосомными фрагментами. Последнее приводит к образованию дицентриков или кольцевых хромосом, к транслокациям или делециям. Учитывая, что ДНК-полимераза не может реплицировать линейную хромосому полностью, требуется специальный механизм для поддержания концевых участков хромосом. В большинстве организмов эту функцию выполняет теломераза

– обратная транскриптаза с внутренней РНК-матрицей. Однако при некоторых условиях длина теломеры может поддерживаться за счет рекомбинации или транспозиции. Во многих клетках плечи хромосом определенным образом организованы внутри ядра и могут быть ориентированы от теломеры к центромере. Такое расположение может поддерживаться отчасти за счет ассоциации теломер друг с другом и с ядерной оболочкой. Есть основания предполагать, что возникающие при этом ядерные домены важны для создания и поддержания структуры хроматина и транскрипционной активности. Значительные изменения в положении хромосом внутри ядра могут происходить, к примеру, в начале мейоза. Теломеры могут играть незаменимую роль в этих движениях, критических для мейотической рекомбинации и сегрегации. В данном обзоре мы рассматриваем роль теломеры в биологии клетки, в особенности в архитектуре ядра и в транскрипционном сайленсинге, т.е. в подавлении транскрипции.

Теломеры выполняют ряд клеточных функций. Некоторые из них, такие как элонгация и кэпирование хромосом, необходимы для поддержания линейных хромосом. Назначение других особенностей теломер, таких как локализация и сайленсинг, менее понятно. В то время как большинство организмов имеет простые повторы на концах своих хромосом и использует их для элонгации и кэпинга, некоторые организмы вроде *D. melanogaster* умудряются выживать без таких теломерных последовательностей. Очевидно, что существуют иные структуры и механизмы, выполняющие те же функции. Мы только начинаем понимать особенности поведения теломер. Теломеры сложны структурно и функционально. Они состоят из набора простых повторов ДНК на самом конце хромосомы, с более сложным набором примыкающих повторов. Обнаружено значительное число белков, связывающихся с ДНК тело-

мерных повторов или с их белковыми комплексами, формирующимися на концах хромосом. Теломеры имеют тенденцию образовывать ассоциаты друг с другом. Эти ассоциаты вовлечены в формирование ядерных доменов, которые могут быть важны для регуляции транскрипции, спаривания сестринских хроматид при митозе и для гомологичного синапсиса при мейозе. Теломерные концы хромосом не влияют на ход клеточного цикла и не подвергаются репарации ДНК в отличие от разорванных концов хромосом. Теломеры также обеспечивают особый механизм введения дополнительных копий теломерной ДНК к концам хромосом. Это необходимо для компенсации потери последовательностей ДНК с концов хромосом вследствие неполной репликации их ДНК. Компоненты этого процесса и сам процесс охарактеризованы более детально, тогда как другие функции теломер менее понятны, но являются предметом активных исследований.

Старение – разрушительный биологический процесс, при котором ограничивается приспособляемость организма, увеличивается вероятность смерти. Оно является домкловым мечом, занесенным над каждым человеком, начиная с 20 летнего возраста. Возраст-зависимые патологии: инфаркт, инсульт, онкологические заболевания, патология опорно-двигательного аппарата, психические расстройства пожилого возраста. Считается, что старение – это свойство многоклеточных организмов, действующее по гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковому механизму. Было многократно показано, что в ответ на различные типы стресса (включая оксидативный и радиационный, который тоже вызывает образование свободных радикалов) по цепи ГГН в надпочечниках стимулируется выработка гормонов стресса (кортикостероидов), что в результате приводит к ситуации, в геронтологии называемой: «Стресс – возраст – синдром».

В Институте геронтологии АМН Украины был проведен эксперимент, при котором сшили старую и молодую крысы, так чтобы у них была общая кровеносная система. Оказалось, что старая крыса совершенно не «помолодела», зато молодая крыса «постарела» всего за 2 месяца. Значит, старая крыса выделяла какие-то вещества в кровь, которые старили молодую крысу. Белок, обладающий похожими свойствами, имеющий размер 8 кД, был выделен в 2005 г. под руководством профессора В.А.Зуева. из культуры стареющих делящихся глиальных клеток, так что вполне можно предполагать, что именно делящиеся клетки могут выделять «стареющие» вещества. Исходя из вышеизложенного, следует искать механизмы старения внутри клетки. Причем, до недавнего времени существовало около 100 различных теорий старения. Однако, в последнее время, благодаря бурному развитию молекулярной биологии умами геронтологов владеют в основном две теории:

Первая теория, утверждает, что старение – это процесс вероятностный (накопление случайных повреждений). Это либо повреждения полученные от радиации, шлаков, ядов, свободных радикалов, либо повреждения от вирусотранспозонов которые перемещаются по нашему ДНК.

Вторая же теория гласит, что старение – это запрограммированный (обязательный) процесс. И действительно, если рассмотреть рождение ребенка у женщины средних лет, то по логике вещей, ребенок ее, в случае справедливости теории случайных повреждений, должен родиться того же возраста, что и его мать. Ведь яйцеклетка из которой он возник существует со дня рождения самой матери и следовательно, также накопила в себе все те повреждения, что и остальной организм. Однако, вопреки всему ребенок рождается абсолютно молодым (исключая мутацию в случае синдрома Хадчинсона-Гилфорда и его аналога для людей более старшего возраста – синдрома Вернера). Не значит ли это, что во время развития эмбриона происходит «сброс счетчика возраста», и если «сброс счетчика возраста» возможен, не значит ли это, что старения – это программа. Во время мейоза, теломеры (которые были причиной остановки деления и старения) ведут себя совершенно иначе, чем при митозе, наращивая при нем и во время эмбриогенеза свою длину.

Итак, в клетке должен быть «счетчик», который заставляет клетку после каждого деления становиться все старше и старше. Логично было бы предположить, что таким «счетчиком» должна быть ДНК, как самая стабильная, исполняющая роль «хранилища информации», часть клетки. Ведь старение является одной и самых древнейших и фундаментальнейших функций организма. При этом такой «счетчик» должен постепенно изменяться или «уменьшаться» со временем, подобно песочным часам. Единственно известной современной науке частью ДНК обладающей такими свойствами являются теломеры. Теломеры – это концы ДНК организма. Чем меньше становятся с возрастом теломеры, тем сильнее проявляется у организма старение. А скорость укорочения теломер напрямую влияет на скорость старения в целом. После каждого деления клетки теломеры уменьшаются на длину от 30 до 60 п.о. (а в случае патологий и до 100 п.о.). На теломерах находятся специальные белки, и когда теломеры сокращаются, эти белки отрываются от них и перемещаются к жизненно важным генам, которые «выключают», тем самым вызывая медленное старение. В то же время, уйдя с теломер эти белки открывают другие, соседние с теломерами гены, которые до этого были «закрыты» этими белками, так что эти гены наоборот начинают активно работать и возможно вырабатывают некие вещества вызывающие старение. Известно, что при старении уменьшается биосинтез белка в организме. И действительно, белки оторвавшиеся с теломер выключают ряд генов, отвечающих за биосинтез белков. При синдроме ускоренного старения Вернера, происходит мутация гена WRN который помогает работе белка topoisomerase 1, который в свою очередь помогает гену, отвечающему за синтез белков. Что вероятно вносит свой вклад в процесс старения. Однако, если в клетках больных синдромом Вернера удлинить теломеры, то болезнь проходит и клетки снова приобретают признаки молодых. Если при помощи генной инженерии в фибробластах активировать обратную транскриптазу, которая называется теломераза, и которая в свою очередь способна стабилизировать теломеры, то клетки перестают стареть, и при этом у них отсутствуют признаки канцерогенеза. Однако что же заставляет сокращаться сами теломеры? Теория Оловникова говорит, что это

происходит из-за недорепликации концов теломер, поскольку на них сидит полимеразы, которая во время деления строит за собой вторую цепочку ДНК и следовательно занимает собой некоторый участок предыдущей ДНК, который соответственно не считывается. И этот участок составляет 16 нуклеотидов, который соответственно исчезает в новой клетке. Однако, часто теломеры почему-то сокращаются больше чем на 16 нуклеотидов, что не совсем понятно. Интересно отметить, что теломерам свойственно крепиться к ядерной оболочке как раз у ядерных пор. И они даже частично выходят через эти поры за пределы ядра. При этом, находясь в непосредственной близости от теломер, такие клетки производят лизирующие факторы (эндонуклеазы общего действия, то есть ферменты рестрикции, которые как известно продуцируют постоянно. И эти неспецифические эндонуклеазы сокращают теломеры раньше, чем внутриклеточные защитные белки успевают нейтрализовать их. В норме теломеры должны сокращаться на 16 нуклеотидов за одно деление клетки. Однако, при наличии хронических инфекций они сокращаются на целых 100 нуклеотидов. При инфекциях теломеры сокращаются не только в делящихся, но и в, как считается, неделящихся клетках, таких, как клетки сердца. А с точки зрения обычной недорепликативной теории сокращения теломер это вообще необъяснимо. Зато вполне объяснимо с точки зрения негативного влияния микроорганизмов.

Таким образом, исходя из всего вышесказанного можно предположить, что микробы могут быть непосредственными индукторами процесса старения, а старение в свою очередь возникло, как способ избавления организма от паразитов. Известную же среди геронтологов фразу: «Старение подводит человека к пропасти, куда его сбрасывают болезни», можно перефразировать как: «Болезни подводят человека к старению, которое и сталкивает его в пропасть», а еще более известную фразу: «Стресс – возраст – синдром», в свете вышеизложенного, можно представить как: «Синдром – стресс – возраст». Детерминированность процесса клеточного старения предполагает наличие молекулярного механизма, позволяющего клетке «отсчитывать» число пройденных удвоений. ДНК является единственной макромолекулой, обладающей достаточной ста-

бильностью, чтобы служить базой такого механизма. Основой функционирования «молекулярных часов» могут быть изменения ДНК, сопряженные с процессом ее репликации, такие как метилирование ДНК, либо потеря части ДНК в результате ее неполной репликации. В настоящее время роль «молекулярных часов» отводится теломерам линейных хромосом эукариотических клеток.

Функциями теломерного повтора является защита хромосом от дегградации и предотвращение их слияния друг с другом. Анализ длины теломерных повторов выявил, что соматические клетки теряют от 50 до 200 нуклеотидов при каждом клеточном делении. Причиной этого явления является неполная репликация концов хромосом из-за особенностей молекулярного механизма репликативного синтеза ДНК. Отстающая цепь репликативной вилки в синтезе ДНК не может синтезироваться до 5'-конца в отсутствие рибопраймера, который, в свою очередь, не образуется непосредственно на концевом фрагменте. Потери концевой ДНК делают невозможной бесконечную пролиферацию. Предполагают, что укорачивание хромосом до определенного размера индуцирует процессы клеточного старения, а длина теломер, по этим представлениям, может служить мерой пролиферативного потенциала клеток. Предложено несколько гипотетических моделей, объясняющих каким образом клетка «определяет» длину своих теломер и в определенный момент запускает механизм блока пролиферации. Возможно, определяется общее количество TTAGGG повторов благодаря учету специфически связывающегося с ними белка. Другая модель исходит из того, что длинные теломеры молодых клеток находятся в области гетерохроматина. Предполагается, что ген, супрессирующий программу клеточного старения, локализован в субтеломерном районе. По мере укорачивания теломер область гетерохроматина включает в себя все больше субтеломерной ДНК. Включение в эту область гена-супрессора приводит к его инактивации и запуску механизма клеточного старения. В противоположность соматическим смертным клеткам, то есть клеткам, обладающим пределом размножения *in vitro*, большинство иммортаальных клеток, обладающих способностью к бесконечной пролиферации, содержит теломеразу.

Обнаружено, что в соматических клетках, делящихся в организме, длина теломер со временем уменьшается. Укорочение теломер наблюдается также по мере старения фибробластов в культуре. Более того, оказалось, что длина теломер лучше предсказывает способность клетки к делению, чем возраст донора клеток. Предположительно, теломеры укорачиваются в результате того, что механизм, ответственный за удвоение ДНК в процессе клеточного деления, делает характерную ошибку – в каждой новой копии ДНК элиминируется маленький участок каждой теломеры. Из этого следует, что теломеры могут быть теми часами, которые определяют в клетках потерю способности к пролиферации. Интересно, что, по данным Харли и Грейдера, длина теломер сохраняется или даже немного увеличивается в сперматозоидах и в трансформированных («бессмертных») клетках. Такое постоянство помогает объяснить, каким образом половые и злокачественные клетки не утрачивают способности к делению. Можно, таким образом, выдвинуть предположение, что организм в целом угасает, когда его отдельные органы неизбежно утрачивают способность замещать поврежденные клетки. Однако, как отмечают скептики, люди ведь не умирают от того, что их фибробласты перестают удваиваться. Обычно у клеток остается неиспользованный запас потенциальных делений, когда их «владелец» погибает. В числе критических аргументов также заявляется, что изучение ослабления способности к пролиферации никак не проясняет процессы, приводящие к гибели неделящихся клеток, а именно нейронов и клеток сердечной мышцы, которые годами превосходно функционируют. Мало изучать процесс клеточной пролиферации, его возможности и пределы – надо еще показать, как получаемые результаты соотносятся со старением человека. Генетические изменения, наблюдаемые в фибробластах, отражают, быть может, лишь один аспект процесса старения, но зато весьма важный. Возможно, возникают локальные области, в которых клетки функционируют неправильно и не могут быть заменены. Слой эндотелия кровеносных сосудов толщиной в одну клетку. Если клетки эндотелия на небольшом участке кровеносного сосуда теряют способность к пролиферации и утрачиваются или же не функционируют, это может привести к атеро-

склерозу. Кроме того, уменьшение способности к пролиферации составляет серьезную проблему в иммунной системе. Соматические клетки совершают ограниченное число делений в культуре и приходят в состояние необратимой остановки в фазах клеточного цикла G1 и G2/M, которое и называется старением (senescence). Было высказано предположение, что укорочение теломер, связанное с проблемой концевой репликации, служит митотическими часами, работа которых в конце концов приводит к старению. Предложено несколько моделей для объяснения того, как укорочение теломер ведет к старению клетки. Мы ранее предположили, что укорочение теломер может в конце концов привести к формированию дицентрических хромосом, последующий разрыв которых активирует реакцию на повреждение ДНК, опосредованную белком p53. Поэтому мы предположили, что сигнал укорочения теломер воспринимается клеткой как повреждение ДНК. Получены экспериментальные доказательства посттрансляционной активации белка p53 в фибробластах человека, в которых происходят укорочение теломер и последующее старение в культуре. В этой статье мы также показываем, что повышение активности белка p53 совпадает с формированием дицентрических хромосом и старением. Ранее мы также показали, что повышение уровня p21WAF1 /SDI1/ CIP1, т.е. иерархически одной из ближайших мишеней белка p53, зависит как от белка p53, так и от p300. Мы также показали, что фибробласты, взятые у больных с атаксией-телангиэктазией, ускоренно теряют теломерную ДНК, активируют белок p53 и подвергаются преждевременному старению в культуре. Эти данные свидетельствуют о том, что ATM и p53 участвуют в мониторинге и регуляции теломерной ДНК. После достижения критической длины теломерной ДНК ATM и p53 воспринимают и передают этот сигнал в клеточный цикл, что ведет к старению.

Специфическая теломерная последовательность привлекает особый комплекс белков, которые формируют и стабилизируют петлевою структуру хроматина в данной области, при этом выступающий на 100–150 нуклеотидов 3' конец ДНК вытесняет комплементарную цепь и закрепляется в петле (рис. 1) [1, 2].

Данная конформация теломер позволяет клетке не только защитить кон-

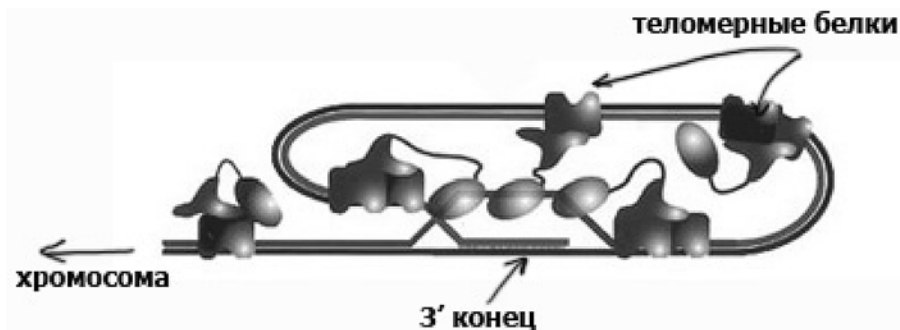


Рисунок 1. Пространственная структура концевых участков хромосом – теломер. Схематично изображена образованная петля и теломерные белки.

цевые участки ДНК от нуклеаз, которые не смогут добраться до свободного конца ДНК, но и отличать их от двойных разрывов цепи ДНК, поэтому в норме теломеры никогда не соединяются друг с другом [3, 4].

Однако, как выяснилось после расшифровки молекулярного механизма репликации ДНК, существует так называемая «проблема концевой недорепликации». В связи с особенностью работы ДНК-полимераз синтез одной из цепей осуществляется с помощью РНК-затравок (праймеров), которые позже удаляются и заменяются на ДНК. При этом на 5' конце хромосомы место РНК-затравки после её удаления останется пустым, и хромосома укоротится на длину этого праймера (рис. 2).

Получается, что при каждом клеточном делении теломеры укорачиваются, и этот процесс можно расценивать как часовую молекулярный механизм. Еще в 1961 г. Л. Хейфлик и его коллеги показали, что число делений, которые способна пройти клетка человека в культуре, ограничено и зависит от числа уже пройденных делений. Для фибробластов это число составило  $50 \pm 10$  делений. Каков же механизм, обуславливающий данное яв-

ления стало ясно гораздо позже. Укорочение теломер до некоторой критической длины вызывает так называемое репликативное старение, при котором останавливается пролиферация клеток. Это происходит потому, что слишком короткая теломера не способна образовать петлевую структуру, и клетка воспринимает такую изменённую конформацию как двойной разрыв. При любом повреждении такого уровня вызывается определённый клеточный ответ, обусловленный работой белков p53 и Rb. Этот контрольный пункт в системе клеточного цикла останавливает клеточное деление при наличии повреждений ДНК [5]. Такие процессы являются нормой для соматических клеток, где не работают механизмы удлинения теломер.

Факт того, что каждое новое поколение начинает свой путь старения с нулевой отметки, говорит о необходимости существования механизмов удлинения теломер [6]. В клетках половой линии и эмбриональных клетках экспрессируется особый фермент – теломераза. Он состоит из ферментативной белковой части и РНК-матрицы, комплементарной теломерной последовательности. Теломера достраивается по РНК ма-

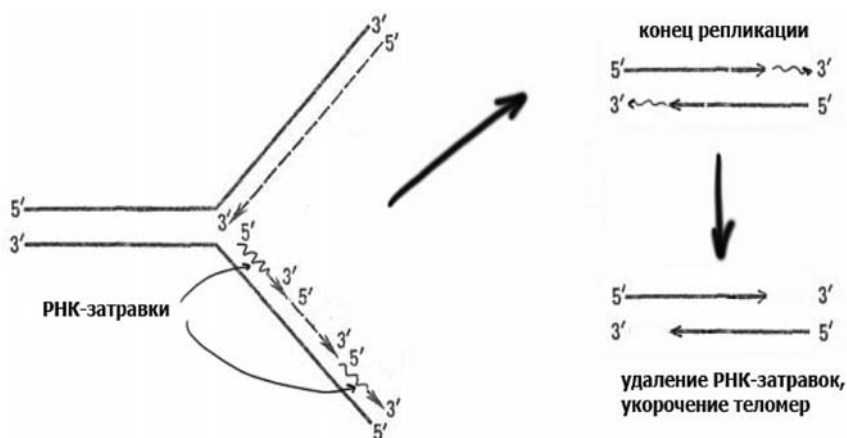


Рисунок 2. Схема механизма концевой недорепликации. Последовательно показаны этапы репликации, которые приводят к укорочению теломер.

трице и, таким образом, удлиняется (рис. 3) [1, 2].

В процессе клеточной дифференцировки активность экспрессии теломеразы снижается. Стволовые клетки являются наименее дифференцированными клетками взрослого организма, поэтому они ещё проявляют теломеразную активность на низком уровне [7, 8]. Дифференцированные соматические клетки в норме не проявляют активности теломеразы. В некоторых случаях стволовые клетки могут ускользать из состояния репликативного старения и переходить в следующее состояние – кризис. В состоянии кризиса белки репарации, привлеченные к коротким теломерам, воспринимаемым клеткой как двойной разрыв ДНК, могут не дать сигнала к остановке клеточного деления. При этом образуются межхромосомные сшивки, которые приводят к хромосомным aberrациям в следующем клеточном цикле. Данный процесс характеризуется множественными мутациями и массовой гибелью клеток. Однако если среди всех этих геномных перестроек создадутся условия для активации гена теломеразы, то хромосомы перестанут сшиваться, так как будут восстановлены теломеры, изменения генома стабилизируются, а такие выжившие клетки будут называться раковыми [8].

Описанные процессы, связанные с изменениями в структуре теломер по мере пройденных клеточных делений, отражают лишь отдельную грань механизмов старения. В процессах старения затрагиваются все уровни клеточной организации. Изменяется морфология клетки, увеличивается клеточный объем, происходят изменения в цитоскелете, меняются адгезивные структуры, увеличивается общая гранулярность клетки и содержание лизосом, происходят морфологические и функциональные изменения митохондрий, меняется



Рисунок 3. Структура и механизм действия теломеразы.

профиль экспрессии большого количества генов [9]. Несмотря на это, длина теломер является наиболее адекватным маркером клеточного старения и биологического возраста организма.

Теломеры, как и любые другие клеточные структуры, не являются отдельным образованием. Они связаны и возможно косвенно обуславливают многие клеточные процессы. Теломеры относятся к гетерохроматиновой области генома. При изменении в их структуре происходят различные эпигенетические перестройки, а, следовательно, меняется и экспрессия генов, причем не только в прилежащих областях, но и во всем геноме [10]. Известно, так же, что теломеры структурно связаны с ядерной ламинной, подстилающей изнутри ядерную мембрану. Ядерная ламина в свою очередь связана с остальными цитоскелетными белками. Поэтому изменения в структуре теломер могут оказывать влияние на состояние цитоскелета, а следовательно, и общей морфологии клетки [11].

В целом, анализ динамики изменения длины теломер является информативным показателем, как на клеточном, так и на организменном уровнях исследования. Кроме данных о пролиферативном потенциале, исследование структуры теломер на различных клеточных культурах и тканях позволяет косвенно оценивать уровень клеточной онкогенности. Оба эти показателя имеют большое значение при культивировании клеток для клинического применения.

Как уже было сказано, в некоторых работах показана корреляция между длиной теломер и старением, как клеточной культуры, так и целого организма [12, 13]. Точная оценка биологического возраста человека, представляющая интерес, как для антропологических, так и для криминалистических исследований, несет в себе большие методические сложности [14]. Не только абсолютное значение, но и распределение длин теломер в клеточных популяциях периферической крови может стать информативным маркером для этих целей. На данный момент известен целый ряд заболеваний, при которых происходит ускоренное укорочение теломер в клетках различных тканей [15].

Длина теломер считается наиболее обобщенным маркером злокачественных образований [16]. Анализ динамики изменения длины теломер может приме-

няться как дополнительный метод для диагностики, так и для оценки тяжести течения подобных заболеваний. Существует большое количество методов, используемых для измерения длины теломерных областей. Однако измерение теломер на проточном цитометре является наиболее удобной и воспроизводимой методикой в условиях большого потока исследуемых образцов. Для этого метода используют специальные зонды – пептидо-нуклеиновые кислоты, комплементарные к повторяющейся теломерной последовательности, связанные с флуоресцентным красителем. Уровень флуоресценции клетки соответствует количеству связанных с теломерами зондов и, следовательно, средней длине теломер по клетке. В данной методике при каждом измерении используется внешний клеточный контроль, то есть клетки с известной длиной теломер, относительно флуоресценции которых производится расчет абсолютной длины теломер в образце [17–23]. Несмотря на то, что за исследования в данной области была выдана Нобелевская премия 2009 г., и, что методики с различными манипуляциями над теломерами и активностью теломеразы близки к практическому применению в медицине, с фундаментальной точки зрения здесь остаётся еще много интересных и нерешенных вопросов, достойных внимания современных исследователей.

#### *Литература*

1. Коряков Д.Е., Жимулёв И.Ф. Хромосомы. Структура и функция, 2009
2. Биология стволовых клеток и клеточные технологии. Под редакцией М.А. Пальцева. Т.1, 2009.
3. Mirsi S., Pandita S., Kumar R., Pandita T.K. Telomeres, histone code, and DNA damage response // Cytogenet Genome Res : 122 :297–307, 2008
4. Shay JW, Wright WE. Hallmarks of telomeres in ageing research // Journal of Pathology 211: 114–123
5. Mikhelson VM. Replicative mosaicism might explain the seeming contradictions in the telomere theory of aging // Mech Ageing Dev.,122(13):1361–5, 2001
6. Wai-Leong Tam, Yen-Sin Ang, Lim B. The molecular basis of ageing in stem cells // Mechanisms of Ageing and Development 128: 137–148, 2007
7. Wolfgang Wagner et al. Aging and Replicative Senescence Have Related Effects on Human Stem and Progenitor

Cells // PLoS ONE 4(6): e5846.

8. Анисимов В.Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения, 2003
9. Eun Seong Hwang, Gyeosoon Yoon, Hyun Tae Kang. A comparative analysis of the cell biology of senescence and aging // Cell. Mol. Life Sci. 66:2503–2524, 2009
10. Michan S, Sinclair D. Sirtuins in mammals: insights into their biological function. // Biochem J. May 15;404(1):1–13, 2007
11. Смирнова Н.В. Клеточные маркеры старения при прогериях // диссертация, Санкт-Петербург, 2008.– 111 с
12. Tsuji A, Ishiko A, Takasaki T, Ikeda N. Estimating age of humans based on telomere shortening // Forensic Science International 126 197–199, 2002
13. Richard M Cawthon et al. Association between telomere length in blood and mortality in people aged 60 years or older // Lancet; 361: 393–95, 2003
14. Thomas E. Johnson. Recent results: Biomarkers of aging // Experimental Gerontology 41:1243–1246, 2006
15. Peter M Lansdorp. Telomeres and disease, The EMBO Journal, 1–9, 2009
16. Ulrika Svenson, G?ran Roos. Telomere length as a biological marker in malignancy // Biochimica et Biophysica Acta, 1792 317–323, 2009
17. GM. Baerlocher, J Mak, T Tien and PM. Lansdorp. Telomere Length Measurement by Fluorescence In Situ Hybridization and Flow Cytometry: Tips and Pitfalls // Cytometry 47:89–99, 2002
18. Richard M. Cawthon. Telomere measurement by quantitative PCR // Nucleic Acids Research, Vol. 30, No. 10, 2002
19. M. Hultdin et al. Telomere analysis by fluorescence in situ hybridization and flow cytometry // Nucleic Acids Research, Vol. 26, No. 16, 1998
20. Helen K.W. Law and Yu Lung Lau. Validation and Development of Quantitative Flow Cytometry-Based Fluorescence In Situ Hybridization for Intercenter Comparison of Telomere Length Measurement // Cytometry 43:150–153, 2001
21. Kai-da Wu and Malcolm A. S. Moore. Determination of Telomerase Activity and Telomere Length // Methods in Molecular Medicine, V. 113, 2005
22. Fajkus J, Dvor?ckov? M, S?korov? E. Analysis of Telomeres and Telomerase // Methods Mol Biol.;463:267–96, 2008.
23. Elisa Pavesi et al. Analysis of Telomeres in Peripheral Blood Cells From Patients With Bone Marrow Failure // Pediatr Blood Cancer; 53:411–416, 2009