



Yaşlanmayan Hücre Eternal Cell

Umut Kökbaş¹, Abdullah Tuli¹

¹Çukurova Üniversitesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Adana, Turkey

ÖZET

Yaşlanma ve ölümü engelleme konularındaki çalışmalar her zaman insanoğlunun odak noktalarından olmuştur ve bu uğurda birçok çalışmaya imza atmasına sebep olmuştur. Bütün bunların sonucunda, ilerleyen bilimsel gelişmeler çerçevesinde beklenen insan ömrü hem kadında hem de erkeklerde belirgin olarak uzamıştır. Bütün bunlara rağmen mevcut yaşam beklentisini yeterli görmeyen insanoğlu, yaşlanmanın ve bu sürecin sonunda meydana gelecek olan ölümün sebeplerini, fizyolojisini ve olabilecek alternatif tedavi biçimlerini anlamaya girişmiştir. Bu derlemede, gerek tarihi gerekse de güncel bilgilerimiz ışığında yaşlılığı önlemek yolunda *Schizosaccharomyces pombe* üzerine yapılan çalışmaların insan ömrüne yapacağı katkılar tartışılmaktadır.

Anahtar kelimeler: Yaşlanma, yaşlanmama, ölüm, hücre ölümü, schizosaccharomyces pombe.

ABSTRACT

All the studies, discussions and findings in order to prevent ageing or final death have to draw attention for a long time. Due to numerous studies related with ageing and its physiology, the expected life-span of human have to be significantly prolonged for both male and female species. However, due to the human nature that did not found the reached level sufficient, a great occupation realized to discover the physiology and alternative therapy strategies to quit the progression of ageing and the death. In this manuscript, the possible causes, theories and physiologic changes related with etiology of ageing which contribute to human life time with studies about *Schizosaccharomyces pombe*, have been discussed under old and recent literature.

Key words: Aging, anti-aging, death, cell death, apoptosis, schizosaccharomyces pombe.



Giriş

Günümüz dünyasında toplumların gelişmişlik seviyelerinin artması ile birlikte insanların yaş ortalaması giderek artmaktadır.¹ Bu artışta rol oynayan etkenlerin başında insanların yaşam standardının yükselmesi ile birlikte yaşam kaliteleri hakkındaki beklentilerinin artması ve buna bağlı olarak da hastaların sağlık sorunlarına karşı daha fazla duyarlı davranmaları gelebilir^{1,2}.

Tüm organizmaların, kendi türüne özel bir zaman diliminde, iç ve dış çevredeki değişikliklere uyum yeteneğinin azalması sonucu, kendi iç dengelerini sağlamakta zorlandıkları yaşam dönemine yaşlılık denilmektedir. Bu dönemde birden fazla patolojinin ve bu patolojilere ait belirti ve bulgular sıklıkla birlikte bulunmaktadır.

Yaşlanmanın genetik olarak önlenmesi ve insanlığın ömrünü uzatabilme amacı ile bazı genetik yaşlanma kontrol yolları insan ile aynı olan *Schizosaccharomyces pombe* üzerine yapılan çalışmalar, bu hücrenin yaşlanma mekanizmasının anlaşılabilmesi ile ileride yaşlanmanın genetik olarak önlenmesini ve insanlığın ömrünü uzatabilme yolunda ışık tutacağı düşüncesiyle bu derlemeyi yazmayı amaçladık.

Yaşlanma

Yaşlanma, zamanın işlevine yani kinetiğe bağlı olan genel anlamda bir eskime bozulma olayıdır. Yaşlanma için yapılan tanımlar bir organizma kadar tek bir hücre için de geçerlidir. Hatta yıldızlar, galaksiler gibi cansız maddelerle, kültür gibi nicel olarak ölçülemeyen kavramlar için de yaşlanmadan söz edilebilmektedir³.

Yaşlanmayla ilgili çalışmalar ilk dönemlerde çok hücreli organizmalarla yapılmıştır. Hücre yaşlanması çalışmaları ise ancak hücre kültürü tekniklerinin gelişmelerinden sonra başlayabilmiştir⁴. Yaşlanma ile organizma hayatının son bulması olgusu ayrı ayrı değerlendirilmesi gereken farklı kavramlardır. Kanser hücreleri gibi gençleşmiş görünen, ancak anarşik şekilde çoğalan hücreler de organizmanın ölümüne neden olmakta iken birçok organizma, hücreleri ölümü gerektirecek kadar yaşlanmadığı halde, değişik nedenlerle ölmektedir. Kendisi tamamen yaşlanmadığı halde organizma için gereken görevini yapamaz durumuna gelen ya da kendi asli görevinden farklı görevler yapmaya başlayan hücre grupları da organizmanın ölümüne sebep olabilmektedir. Organizma öldüğünde hücre ve dokularının önemli bir bölümü, çoğu kez de tamamı, canlılığını sürdürebilecek durumda bulunmaktadır^{5,6}.

Yaşlanma Kuramları

Yaşlanma olgusunu açıklamak amacıyla çeşitli teoriler ortaya atılmıştır. Ancak bu teorilerden hiç biri tek başına yaşlanmayı açıklamaya yeterli görülmemekle birlikte aşağıdaki gibi sıralanabilir^{7,9}.

1. Genetik saat teorisi

Hayflick yaşlanmanın genetik olarak programlanmış replikasyon sayısına bağlı bir eylem olduğunu ifade etmiştir⁸. Hücre gruplarına göre değişen bu maksimum katlanma sayısına, bu konudaki gözlemlerini ilk olarak ileri süren araştırmacının adına itafen "Hayflick Limiti" denilmiştir. Yaşlanma ve ölüm, bu program çerçevesinde meydana gelir. Her tür canlının kendine göre az çok belirlenmiş bir ortalama ömrünün bulunması, bu teoriyi destekler. Hayflick ve Wright'ın hücre melezleme çalışmaları da bu düşünceyi desteklemiştir⁹. Çekirdeği yok edilmiş yaşlı bir hücre ile çekirdeği bulunan genç bir hücre mezleldiğinde, bu hücrenin yaşlanma ve ölüm seyri, çekirdeğin kontrolü altında olmakta, yaşlı sitoplazmanın önemli bir etkisi görülmemektedir. Ayrıca somatik hücre kromozomlarındaki telomer kısalması^{10,11}, bu bölgelerin belli bir kısalmadan sonra hücre bölünmesinin ya durması ya da hücrenin anarşik çoğalması (kansereleşmesi), somatik hücrelerde bu bölgelerin sabit tutulmasını sağlayan telomeraz enziminin bulunmaması, genomda önceden programlanmış yaşlanma hipotezini desteklemektedir. Bu limit sayısı, genç bireylerden alınan fibroblastlarda daha yüksek (≥ 60), yaşlı bireylerden alınanlarda ise daha düşük (30-40) bulunmuştur. Ayrıca maksimum katlanma sayısı önceden bilinen hücreler, belli bir katlanma sayısından sonra sıvı azota konulup, katlanma sayıları belli bir süre durdurulacak olursa yeniden çoğalmaya başlatıldıklarında, hiç ara vermeden hangi bölünme sayısında duracaklarsa, yine aynı katlanma sayısına ulaşmaktadırlar¹². Diğer taraftan, aynı grup hücrelerin in vitro maksimum katlanma sayıları, alındıkları canlı türünün ortalama ömür uzunluğuna da bağlıdır. Daha uzun ömürlü türlerden alınan fibroblastların maksimum katlanma sayılarının daha fazla olduğu görülmüştür¹³.

2. Yıkıcı hatalar -hasarlar kuramı

Somatik hücre DNA'larında zamanla çeşitli mutasyonlar birikerek bu hücrelerin normal metabolizmalarının sürmesini engeller. Protein sentezindeki kendiliğinden oluşabilen hatalar RNA ve DNA sentezinde rol alan enzim ve proteinlerin hatalı çalışmalarına neden olabilirler¹⁴. Bunun sonucu olarak da hatalı RNA ve DNA'lar sentezleneceğinden dolayı hatalar

zinciri oluşacak ve hücre metabolizması bir yıkıma doğru sürüklenecektir. Bu nedenle hücreler yaşlanıp öleceklerdir. Tüm bu yıkıcı hata ve hasarların sebepleri serbest radikaller, bilgi aktarımı sırasında meydana gelebilecek hatalar veya gen yapısı ve ekspresyonunda olabilecek muhtemel değişiklikler olabilir¹³.

3. Telomer-telomeraz teorisi

Telomerler, ökaryotik organizmalarda doğrusal kromozomların uçlarında bulunan özelleşmiş DNA tekrar dizilerinden oluşan heterokromatik bölgelerdir¹⁶. Telomerik DNA dizileri diğer DNA dizilerinden yapı ve işlev olarak farklıdır, ayrıca temel biyolojik bir işleve de sahiptir.

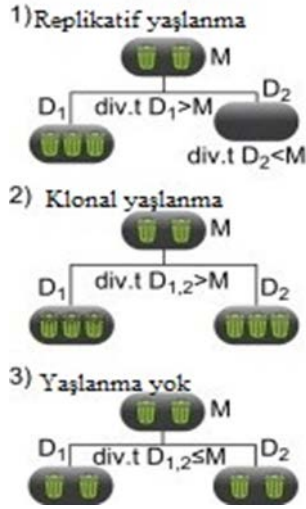
Telomerler her bölünmede belirli miktarda kısalan tekrarlı TTAGGG dizileridir¹⁷. Telomerlerin işlevi, replikasyon sırasında doğrusal kromozomal DNA molekülünün son kısmının tamamlanmasında rol oynamaktır¹⁸. Kromozomun son kısmını rekombinasyon, yıkım ve füzyon gibi anormal durumlara karşı korur¹⁹. Kromozomların bütünlüğünü ve kararlılığını kromozomların çekirdek zarına tutunarak belirli bir pozisyonu korumasını sağlar²⁰.

Telomerazlar kısalan telomerleri onaran, protein ve kısa RNA moleküllerinden oluşmuş RNA nükleotit dizileri tekrarlı telomer dizilerinin eşleniği olan ters transkriptaz benzeri bir ribonükleoprotein enzimidir¹⁹. Yaklaşık 160 baz çifti uzunluğunda olan telomeraz enzimi her bir bölünmeden sonra telomeri ortalama 10.000 baz çifti uzatır²⁰.

DNA Hasarı Kontrol Noktaları

Hücre döngüsü, çoğalma için uyarılmış bir hücrede gerçekleşen ve bir dizi geçici biyokimyasal aktivitenin ve morfolojik değişikliklerin görüldüğü bir süreçtir. Bir döngüye giren hücre, morfolojik ve genetik olarak birbirine tıpa tıp benzeyen iki hücre oluşturarak döngüyü tamamlar. Hücre proliferasyonu hücre döngüsü içinde yer alan bazı kontrol noktaları (check-points) tarafından düzenli olarak denetlenir²². Hücre döngüsü proliferasyon, farklılaşma ve apoptozis gibi temel hücresel işlevleri düzenlediğinden büyüme ve doku "turnover"ıyla yakın ilişki içinde bulunur. Bu düzenleme özelliğinin olması organizmadaki hemen hemen her tür fizyolojik ve patolojik durumlarda hücre döngüsünün ne denli kritik bir öneme sahip olduğunu göstermektedir. Yaşlanmış hücrelerde, hücre döngüsünün düzenleyici proteinleri olan siklinler veya siklin-bağımlı kinaz inhibitörlerinin düzeylerinde anormallikler görülür²³.

Genetik bilginin bütünlüğü, DNA'ya zarar veren endojen (reaktif oksijen türevleri, DNA replikasyon hatası) ve ekzojen (genotoksik kimyasallar, ultraviyole radyasyon, radyoterapötik ve kemoterapötik ajanlar) streslerden hücre döngüsü sırasında karmaşık protein haberleşme ağları ile korunur²⁴. Bu haberleşme ağlarından biri olan DNA hasarı kontrol noktası yolağı, hücrenin genomik bütünlüğünü koruyan ve organizmada tümör gelişimini engelleyen hücresel bir denetim sistemidir²⁵.



Şekil 1. Schizosaccharomyces pombe'nin muhtemel bölünme durumları³¹.

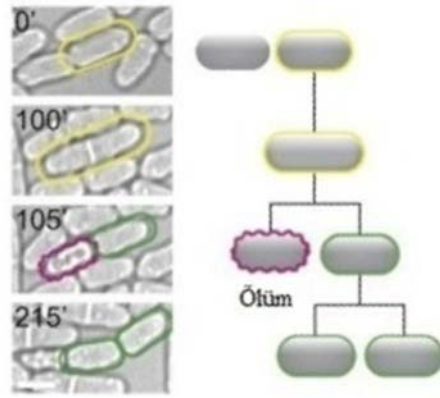
Kontrol Noktası Kinazlar

Ökaryotlar genetik materyal değişimini engellemek için DNA hasarının tespit ve onarımını amaçlayan kontrol yolları bulunmaktadır. Bu yollar DNA hasarına yanıt olarak G1 fazında ve S fazında bölünmeyi durdurur ya da G2 fazında kusurlu kromozomların ayrımını önler²⁶.

Kontrol noktası kinazlar(Chk), hücre döngüsünün kontrol noktaları olup, serin/treonin kinaz olarak işlev görür. Chk1 ve Chk2 olarak iki alt grubu olan Kontrol noktası kinazlar, hücre döngüsünün ilerlemesini kontrol eder²⁶.

1. **Chk1**: CHEK1 geni ile kodlanan, hücre döngüsünde özellikle de mitoz bölünmenin kontrolünü sağlayan önemli bir fosforilaz enzimidir²⁷.
2. **Chk2**: CHECK2 geni ile kodlanan ve protein kinaz aktivitesine yanıt olarak aktifleşen DNA hasar onarıcısı ve hücre bölünmesini geciktirici bir proteindir²⁸.

CHEK2'nin hücre yaşlanmasını indüklediği de bildirilmiştir. Sürekli replikasyon sonucunda meydana gelen telomer erozyonu CHEK2'yi aktive eder. CHEK2 proteini hücre yaşlanmasını p53 aracılığı ile başlatır²⁸.



Şekil. 2. Schizosaccharomyces pombe'nin replikatif yaşlanması³³.

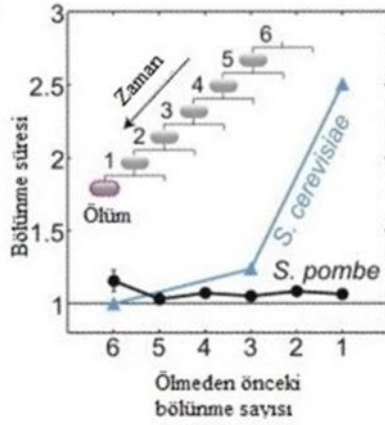
CHEK2 bir serin/treonin kinaz olup DNA hasarı kontrol noktası yolağında bulunan merkezi bir öneme sahip proteindir. CHEK2 proteini hücre döngüsü süresince hücre içerisinde aktif olmayan bir biçimde bulunur. Hücre içerisinde DNA hasarı meydana geldiğinde CHEK2 proteini etkin forma dönüşür. Aktif CHEK2 proteini hücrede birçok CHEK2 substratını fosforilasyon ile etkinleştirir. Etkinleşen bu substratlar hücre döngüsünü durdurarak DNA hasarı meydana gelen hücrenin yaşamının geleceğini belirlerler. Böyle bir durumdaki hücrede sonuç olarak ya DNA tamiri ya da apoptozis başlatılır²⁹.

Schizosaccharomyces Pombe'nin Yaşlanma Çalışmaları

Schizosaccharomyces pombe, fizyon mayası olarak da bilinen tek hücreli bir maya türüdür. Bu güne kadar, biyologlar tarafından ökaryotik canlıların moleküler biyoloji ve hücre biyolojisini

çalışmak için bir model organizma olarak kullanılmıştır. Hücreler çubuk şeklinde, 2-3 µm çapında, 7-14 µm uzunluğundadır. Bu hücreler hücre uçlarında uzayarak şekillerini korurlar, hücre ortasından bölünerek eşit büyüklükte iki yavru hücre oluştururlar³⁰.

Schizosaccharomyces pombe'nin hücre döngüsü üzerine yapılan son çalışmalarda, bu hücrenin yaşlanmasının strese bağımlı olduğunu ve hücre bölünmeleri sonucunda oluşan yeni hücrelerin, üç çeşit kaderi olduğu keşfedilmiştir. İlk durumda, oğul hücreler bölünme sonucu ana hücreden daha yaşlı olabilmekte iken diğer durumlarda oğul hücrelerin bir kısmı veya tamamı kendisini yenileyip, daha genç hücreler meydana getirmektedirler. (Şekil.1) *Schizosaccharomyces pombe*'de hücre bölünmesi hücre yaşlanmasından çok, hücre hacminin artarak, yüzey kütle indeksinin azalmasından dolayı olmaktadır³¹.



Şekil. 3. Schizosaccharomyces pombe'nin hücre ölümünden önceki son 6 bölünmesinin Saccharomyces cerevisiae ile karşılaştırılması³⁴.

Schizosaccharomyces pombe hücrelerinin kaderi bulunduğu ortama uygulanan strese bağlı olarak belirlenmektedir. Stres uygulandığında ana hücreden oluşan oğul hücrelerde, protein çökmesinin artmasıyla hücre yaşlanmaya başlayarak, ölüme doğru gidebilecek bir yola girmekte, ancak hücrenin bölünme süresi gittikçe uzamaktadır (Şekil.2). Bu bölünme süresinin uzaması, bir çeşit hücrenin kendini koruma mekanizması oluşturduğu yönünde yorumlanmaktadır^{31,32}. (Şekil.3)

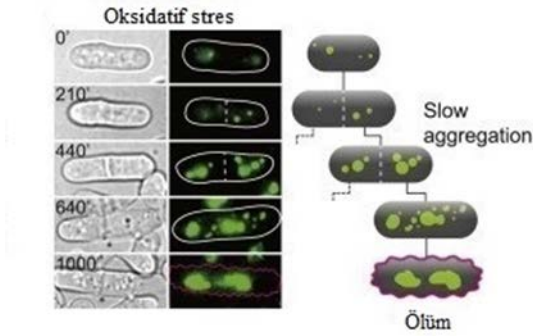
Stres uygulanan ortamda bulunan hücreler, uygulanan stresin türüne göre farklı kaderler de izleyebilmektedirler. Isı stresine maruz bırakılan *Schizosaccharomyces pombe* hücrelerinin bazı oğul hücrelerinde, protein çökeltilerinin aktarıldığı ve buna bağlı olarak yaşlanmanın olduğu görülür iken bazı oğul hücrelerine oluşan protein çökeltilerinin aktarılmadığı ve bu oğul hücrelerinin ebeveyn hücresinden daha genç olduğu gözlenmiştir³⁵.(Şekil4)



Şekil. 4. Schizosaccharomyces pombe'ye ısı stresi uygulandığında replikatif yaşlanma görülmektedir.¹⁰

Oksidatif strese maruz bırakılan tüm oğul *Schizosaccharomyces pombe* hücrelerinin kendi ebeveyn hücrelerinden daha yaşlı olduğu ve stres ortamdan uzaklaştırılmadığı takdirde tüm hücrelerin ölmesi ile sonuçlandığı belirlenmiştir³⁵.(Şekil.5)

Herhangi bir strese maruz kalmamış *Schizosaccharomyces pombe* kolonisinde yapılan incelemelerde tüm hücrelerin genç hücreler olduğu belirlenmiştir. Oluşan tüm oğul hücreler kendi ebeveyn hücreleri ile aynı yaşta olduğundan, bu durum DNA'nın PCR cihazında çoğaltılmasına benzetilmektedir^{35,36}. *Schizosaccharomyces pombe* kolonisinin bulunduğu ortamlara göre muhtemel durumlarda yaşamını sürdürebilme yeteneği özetlenmektedir. (Şekil.6)



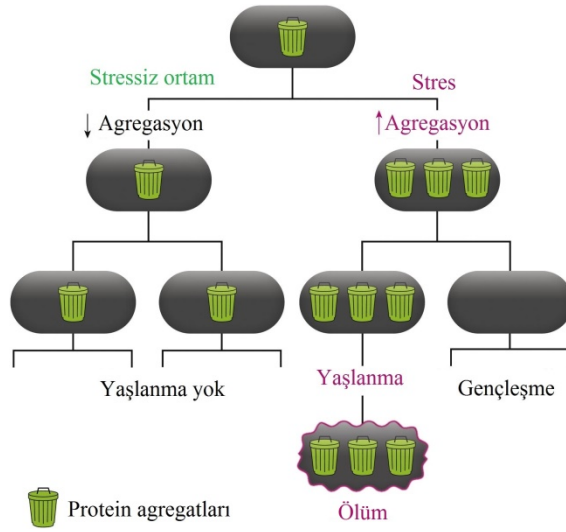
Şekil.5. Schizosaccharomyces pombe'ye oksidatif stres uygulandığı durumda tüm hücrelerin yaşlandığı görülmektedir³⁵.

Sonuç

İnsanoğlu yüzyıllardır; “Yaşlanma yavaşlatılabilir ve hatta durdurabilir mi?”, Bir canlının ne zaman ölebileceği hesaplanabilir mi?; sorularına yanıt aramıştır. Ölümü biyokimyasal ve fizyolojik açılarından incelemiş ve bu konuda önemli yol kat etmiştir.

Hücre bölünmesi, insan dahil diğer ökaryotlarda da benzer mekanizmalarla gerçekleştiğinden dolayı metabolik mekanizmaları üzerine daha kolay çalışmalar gerçekleştirilebilecek organizmalar üzerinde çalışmalar yapılmıştır. Halen çözümlenememiş metabolik mekanizmaları ile kendini yaşlanma ve ölümden korumayı başarmış *S. Pombe* hücresinin yaşam döngüsü üzerine yapılan çalışmalar derlenmiştir. İleride metabolik mekanizmalarının çözümlenmesi ile beraber *S. pombe*'de yapılan keşifler insana kolaylıkla uygulanabilecektir²⁴ Ayrıca, genom dizinine bakıldığında diyabet ve kistik fibroz gibi hastalıklarda bozukluğu gösterilmiş genlerin *S. pombe*'de de bulunduğundan bu mayanın başka alanlarda da bilime önemli katkıları olacaktır.

DNA hasarı kontrol noktası yolağı, evrimsel süreç boyunca mayalardan insanlara kadar korunmuştur. Hücre yaşlanmasını önleyen insan ile *S. Pombe*'in CHECK2 geninin homolog olduğu bulunmuş ve yeni araştırmalarda bu konuya önem verilmiştir^{28,29}. Yapılacak çalışmaların sonucunda yaşlanmanın önlenmesine ya da geciktirilebilmesine yönelik ışık tutacak bilgiler elde edilecektir.



Şekil. 6. Tek bir Schizosaccharomyces pombe hücresinin muhtemel kaderi³⁵.

Kaynaklar

1. Chua CC, Geiman DE, Ladda RL. Receptor for epidermal growth factor retains normal structure and function in aging cells, Mech Ageing Dev. 1986;34:35-55.
2. Fleming JE, Quattrochi E, Latter G, Miquel J, Marcuson R, Zuckerkandl E et al. Age-dependent changes in proteins of Drosophila melanogaster, Science. 1986;231:1157-9.
3. Dell'orco RT, Whittle WL, Maciera-Coelho A: Changes in the higher order organization of DNA during aging of human fibroblast-like cells., Mech Ageing Dev. 1986;35:199-208.
4. Miquel J, Lundgren PR, Bensch KG. Effects of oxygen-nitrogen (1:1) at 760 Torr on the life span and fine structure of Drosophila melanogaster: Mech Ageing Dev. 1975;4:41-57.
5. Lamberts SW, van den Beld AW, van der Lely AJ. The endocrinology of aging. Science. 1997;278:419-24.
6. Davies I, Fotheringham AP, Robert SC. The effect of osmotic challenge and subsequent rehydration on the aging hypothalamo- neurohypophyseal system. A quantitative morphological study of the supraoptic nucleus: Mech Ageing Dev. 1984;26:299-310.
7. Medvedev ZA. An attempt at a rational classification of theories of ageing. Biol Rev. 1990;65:375-98.
8. Hayflick L. The cell biology of human aging: N Engl J Med. 1976;295:1302-8.

9. Wright, WE, Hayflick, L. Nuclear control of cellular ageing demonstrated by hybridization of anucleate and whole cultured normal human fibroblasts. *Exp Cell Res.* 1975;96:113–21.
10. Jaskelioff M, Muller FL, Paik J, Thomas E, Jiang S, Adams AC et al. Telomerase reactivation reverses tissue degeneration in aged telomerase-deficient mice. *Nature.* 2011;469:102-6.
11. Nakamura TM, Morin GB, Champman KB, Weinrich SL, Andrews WH, Lingner J et al. Telomerase catalytic subunit homologs from fission yeast and human. *Science.* 1997;277: 955-9.
12. Eagon RG. *Pseudomonas natriegens*, a marine bacterium with a generation time of less than 10 minutes. *J Bacteriol.* 1962;83:736-7.
13. Koch A "Control of the bacterial cell cycle by cytoplasmic growth". *Crit Rev Microbiol.* 2002;28:61–77
14. Hart RW, Setlow RB. Correlation between deoxyribonucleic acid excision-repair and life-span in a number of mammalian species: *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1974;71:2169-73.
15. Balajee AS, Bohr VA. Genomic heterogeneity of nucleotide excision repair. *Gene.* 2000;250:15-30.
16. Coelho M, Tolić-Nørrelykke IM. Microtubule guided telomere clustering during meiosis. *Cell.* 2010;9:4501-5.
17. Shawi M, Autexier C. Telomerase, senescence and ageing. *Mech Ageing Dev.* 2008;129:3-10.
18. Shay JW, Wright WE. Hallmarks of telomeres in ageing research. *J Pathol.* 2007;211:114-23.
19. Jaskelioff, M, Muller FL, Paik J, Thomas E, Jiang S, Adams A et al Telomerase reactivation reverses tissue degeneration in aged telomerase-deficient mice. *Nature.* 2011;469:102-6.
20. Bestilny LV., Brown CB., Miura Y, Robertson DL, Riabowol KT. Selective inhibition of telomerase activity during terminal differentiation of immortal cell lines. *Cancer Res.* 1996;56:3796-3802.
21. Bartek J, Lukas J. Chk1 and Chk2 kinases in checkpoint control and cancer. *Cancer Cell.* 2003;3:421-9.
22. Liang Y, Lin SY, Brunnicardi FC, Goss J, Li K. "DNA damage response pathways in tumor suppression and cancer treatment". *World J Surg.* 2009;33:661–6.
23. Pfisterer SG, Mauthe M, Codogno P, Proikas-Cezanne T. Ca²⁺/Calmodulin-dependent kinase signaling via CaMKI and AMPK contributes to the regulation of WIPI-1 at the onset of autophagy. *Mol Pharmacol.* 2011;80:1066-75.
24. Ogi er-Denis E, Couvineau A, Maoret JJ, Houry JJ, Bauvy C, De Stefanis D et al. A heterotrimeric Gi3-protein controls autophagic sequestration in the human colon cancer cell line HT-29. *J Biol Chem.* 1995;270:13-6.
25. Liang XH, Jackson S, Seaman M, Brown K, Kempkes B, Hibshoosh H et al. Induction of autophagy and inhibition of tumorigenesis by beclin 1. *Nature.* 1999;402:672-6.
26. Antoni, L., Sodha, N., Collins, I., Garred, M.D. CHEK2 kinase: cancer susceptibility and cancer therapy-two side of the same coin. *Nat. Rev. Cancer.* 2007;7:925-36.

27. Goto H, Izawa I, Li P, Inagaki M Novel regulation of checkpoint kinase 1: Is checkpoint kinase 1 a good candidate for anti-cancer therapy?. *Cancer Sci.* 2012;103:1195–200.
28. Chen Z, Xiao Z, Gu W, Xue J, Bui MH, Kovar P et al. Selective Chk inhibitors differentially sensitize p53-deficient cancer cells to cancer therapeutics.. *Int J Cancer.* 2006;119:2784–94.
29. Schweichel JU, Merker HJ. The morphology of various types of cell death in prenatal tissues. *Teratology.* 1973;7:253-66.
30. Barker MG, Smart KA. Morphological changes associated with the cellular aging of a brewing yeast strain. *J Am Soc Brew Chem.* 1996;54:121–6.
31. Coelho M, Dereli A, Haese A, Kühn S, Malinowska L, DeSantis ME et al. Fission yeast does not age under favorable conditions, but does so after stress *Curr Biol.* 2013;23:1844-52.
32. Egel R, Eie B. Cell lineage asymmetry in *Schizosaccharomyces pombe* unilateral transmission of a high-frequency state for mating-type switching in diploid pedigrees. *Curr Genet.* 1987;12:429–33.
33. Barker MG, Walmsley RM. Replicative ageing in the fission yeast *Schizosaccharomyces pombe*. *Yeast.* 1999;15:1511–8.
34. Buttner S, Eisenberg T, Herker E, Carmona-Gutierrez D, Kroemer G, Madeo F. Why yeast cells can undergo apoptosis: death in times of peace, love, and war, *J. Cell Biol.* 2006;175:521–5.
35. Vivancos AP, Jara M, Zuin A, Sanso M, Hidalgo E. Oxidative stress in *schizosaccharomyces pombe*: different H₂O₂ levels, different response pathways. *Mol Genet Genomics.* 2006;276:495-502.

Correspondence Address / Yazışma Adresi

Umut Kökbaş
Çukurova Üniv. Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı.
Adana, Turkey
e-mail: umutkokbas@gmail.com