

## TELOMER VE HÜCRESEL YAŞLANMA

Dr. Kurtuluş Atlı  
Dr. A. Nihat Bozcuk

TELOMERE AND CELLULAR AGEING

### ÖZET

Neden yaşılanıyoruz? İnsanlığın uzun süredir kendine sorduğu ve yanıtını aradığı bu soru çalışmamızın da temelini oluşturmaktadır. Hazırladığımız derlemede, genç insanlardan alınan hücrelerle yaşlı insanlardan alınan hücrelerin, kısa ömürlü canlılarla uzun ömürlü canlıların hücre bölünmesi sayılarının karşılaştırmalarına kısaca yer verilmiştir. Ayrıca yaşlanmanın nedenlerinden biri olduğu düşünülen "telomer kaybı" hipotezi ayrıntılı biçimde ele alınmıştır. Telomer kaybı hipotezi, ökaryotik organizmaların kromozomlarının uçlarında bulunan özelleşmiş DNA tekrar dizileri olan telomerlerin, her bölünme sonunda belli miktarlarda azalarak yaşlanmaya neden olduğu fikri üzerine kurulmuştur. Yine bu hipoteze göre telomerler DNA'nın son kısmının tamamlanmasında rol oynar. Bu uç kısmı, kromozomları rekombinasyon, yıkım ve füzyon gibi dış etkilere karşı korurken telomerler ayrıca kromozomun bütünlüğünü ve nükleus zarına tutunarak uygun bir pozisyon almasını sağlar. Derlememiz içerisinde, telomerlerin canlı gruplarına göre değişen - Örneğin insanda TTAGGG şeklinde iken tek hücreli silli olan Tetrahymena'da TTGGGG şeklindedir - nükleotit ve tekrar sayılarına sahip oldukları belirtilmiştir. Bunlara ek olarak, doğrusal bir DNA'nın uçlarındaki replikasyon sorununa değinilmiştir. Replikasyon başlangıcında kullanılan 8-12 bazlık RNA primeri ayrıldıktan sonra kromozom uçlarında kalan boşluklar nedeni ile oluşan telomer kayıplarının, arka arkaya gelen telomer tekrarlarını DNA uçlarına ekleyen telomeraz ile nasıl giderildiği açıklanmıştır. Bu enzimin genel yapısı da incelenmiştir. Özellikle insanda bulunan telomeraz enziminin alt ünitelerinden bahsedilmiş ve telomeraz aktivitesi görülen diğer hücreler belirtilmiştir. Organizmalarda varolan telomer uzunluğu ile yaşlanma arasındaki ilişki irdelenmiştir. Yaşlanma ile ilgili genel tanımlamalara yer verildikten sonra insan hücrelerinde yaşlanmanın, M1 ve M2 olmak üzere iki aşamada gerçekleştiği vurgulanmış, bu aşamalarda hangi olayların meydana geldiği açıklanmıştır. Telomeraz aktivitesine yönelik yapılan bir özetten sonra yapay telomer artışı sağlanmasının ve hTERT (human telomerase reverstranscriptase) varlığının ne tür etkilere neden olacağı sorgulanmıştır. Son kısımda ise geleceğe yönelik sorularla birlikte genel bir yorum yapılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Telomer, Replikasyon Sonu Problemi, Telomeraz, Yaşlanma.

### ABSTRACT

Why do we get old? The basic theme of our inquiry concerns the answer of this question which have been asked by the people themselves for a long time. In our review, the cell of younger people are compared with those of elderly, as well as the cells of organisms with shorter and longer life - span are compared. In addition, the hypothesis of "telomere lost" is reviewed in detail as it is supposed to be one of the fundamental cause of ageing. Telomere loss hypothesis states that the telomeres which are specific nucleotide repeats at the eucaryotic chromosome tips are reduced per division and hence are a causal factor in ageing. Again this hypothesis also observes that telomeres have crucial function for chromosomal integrity by reducing recombination, being a signal for cellular recognition preventing nonfunctional chromosome fusion and attaching chromosomes to nuclear membrane. Our review gives an interspecific account of the repeated structures ( e. g. TTAGGG in human and TTGGGG in unicellular Tetrahymena). We also provide mechanistic explanations about how gaps left after replication are filled up by specific action of the enzyme, telomerase. Further on, the structure and function of telomerase enzyme and its tissue expression are explicated especially for humans. Above all the relationship between ageing and telomere length is discussed. Few important general definitions of "ageing" are given and specifically it is emphasized that cellular ageing in human occurs at two steps, M1 and M2 and additionally which events take place in these two steps are explained. Artificial telomere induction and the presence of human telomerase reverstranscriptase (hTERT) in cells are discussed in relation to their possible effects. In the end, the review is completed by considerations of future concern.

**Key Words:** Telomere, End Replication Problem, Telomerase, Ageing

Geliş: 01/05/2002

Kabul: 10/06/2002

Hacettepe Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü Genel Biyoloji Anabilim Dalı Beytepe / ANKARA

İletişim: Dr.A. Nihat Bozcuk, HÜFT Beytepe Kampüsü Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü Genel Biyoloji Anabilim Dalı Beytepe / ANKARA  
Tel: 0 (312) 297 80 10 e-mail: bozcuk@hacettepe.edu.tr

## GİRİŞ

Neden yaşıyoruz? Ölüme giden bu yolu tersine çevirebilir miyiz? Yapılan bazı araştırma sonuçları, bu olayın çözümünün kromozomların ucunda olabileceğini göstermiştir. Replikatif yaşlanmayı yaklaşık 35 yıl önce inceleyen Leonard Hayflick, normal insan fibroblastlarının, kabaca 50 hücre bölünmesi sonunda, gelişme ve bölünme yeteneklerini yitirdiğini bulmuştur.<sup>11</sup> Yaşlanmış hücreler metabolik olarak aktif kalırken daha fazla yeni hücreler meydana getirmiyor (proliferasyon sonu ya da "Hayflick Limiti"), en sonunda da ölüyorlardı. O zamanlar hücresel yaşlanmanın, organizmanın yaşlanması ile doğrudan ilgili olduğu bilinmiyor, ancak tahminlerde bulunuluyordu. Genç insanlardan alınan hücreler, yaşlılardan alınan hücrelere göre kültür ortamında daha fazla bölünme gösteriyordu. İnsan embriyo hücreleri, yaklaşık 60 - 80 defa bölündükten sonra yaşlanmaya başlıyordu. Eğer hücreler orta yaşlı insanlardan alınırsa, yaşlanmadan önce 10-20 defa bölünüyordu. Ömrü uzun olan türlerdeki bölünme sayısı, kısa ömürlü olan türlerden daha fazlaydı. Örneğin, fareden alınan hücreler 10-15 defa bölünürken, kaplumbağadan alınan hücreler 100'den fazla bölünme geçiriyordu. Bunun dışında erken prematüre yaşlanma sendromu (Werner Sendromu) gösteren hastalardaki hücre bölünmesi sayısının, normal insanlarınkinden daha az olduğu da gösterilmişti. Böylece o günlerden bu günlere gelirken yapılan araştırmalar sonucunda elde edilen bulgular, yaşlanan hücrelerin karakteristik özelliklerinden birinin telomerler olduğunu ortaya çıkardı.<sup>15</sup>

**Telomer:** Telomerler, ökaryotik organizmalarda lineer kromozomların uçlarında bulunan özelleşmiş DNA tekrar dizilerinden oluşan heterokromatik bölgelerdir.<sup>2,4</sup> Telomerik DNA dizileri diğer DNA dizilerinden yapı ve işlev olarak farklıdır, ayrıca temel biyolojik bir işleve de sahiptir.

### Telomerlerin Fonksiyonları:

Replikasyon sırasında lineer kromozomal DNA molekülünün son kısmının tamamlanmasında rol oynar.<sup>9,12</sup> Kromozomun son kısmını rekombinasyon, yıkım ve füzyon gibi anormal durumlara karşı korur.<sup>9,12</sup> Kromozomların bütünlüğünü ve stabilitesini sağlar.<sup>22,27</sup> Kromozomların nükleus zarına tutunarak belirli bir pozisyonu korumasını sağlar.<sup>2,9,22</sup> (Mayozda birinci profazın leptoten evresi boyunca, kromozomların telomerik bölgeleri hep birlikte bir küme halini alır. Bu evrede kromozomların uçları çekirdek membranına telomerler aracılığı ile tutunmuş durumdadır.)

Telomer yapısı incelenebilen organizmalarda, bu yapının temelde aynı olduğu fakat farklı tekrarlar içerdiği tespit edilmiştir. Örnek; Omurgalılarda TTAGGG<sup>4,13</sup> tek hücreli, silli bir organizma olan Tetrahymena'da TTGGGG gibi.<sup>17</sup>

Kromozomların uçlarında bulunan telomer bölgesi, sub telo-merik ve esas **telomerik** bölge olarak ikiye ayrılabilir. Sub telo-merik bölgenin boyu değişkendir ve DNA tekrarları heterojendir. Örnek; insan kromozomunun sub telomerik bölgesi, 40 - 60 kb (kilo baz) kadar olup TTGGGG, TGAGGG gibi farklı tekrarlardan oluşur. Esas telomerik bölge ise 5 - 15 kb kadar olup (soma hücrelerinde 5kb, germ hücrelerinde 10kb), sadece TTAGGG tekrarlarından oluşur.<sup>2</sup> Drosophila melanogaster (sirke sineği)'de

politen kromozomların bütün telomerik bölgelerinde arka arkaya tekrar eden sekanslar 3 kb'dır. Mayada ise bu sekanslar 6.7 kb olarak belirlenmiştir.<sup>3</sup>

## Doğrusal DNA'nın Uçlarındaki Replikasyon Sorunu

Replikasyon sırasında, DNA polimeraz, DNA sentezine direkt olarak başlayamaz. DNA replikasyonu sadece 5' - 3' yönünde olur ve ancak 8-12 bazlık bir ön RNA parçası ile gerçekleşebilir. Bu RNA parçasına **RNA Primeri** denir.<sup>26,27</sup> RNA primeri DNA polimerazın bağlanabilmesi için bir 3'-OH grubu sağlar. Böylece DNA polimeraz hem kesikli sentezlenen iplikte hem ele düz sentezlenen (lider) iplikte okumasını sürdürür. Yeni DNA 3' yönünde yapılabildiği için RNA primerinin uzaklaştırılmasından sonra, çift iplikli yeni DNA molekülünün 5' ucunda doldurulmamış bir boşluk olacaktır. Bu boşluk DNA polimeraz tarafından tamir edilemez. DNA, bu bölgede stabil olmayan tek iplik şeklinde kalır. Bundan dolayı, özel replikasyon mekanizmasının yokluğunda kromozomlar hücre siklusunun bütün S fazlarında (DNA replikasyonu) 8-12 kadar baz çifti kaybeder. Ardışık replikasyon döngülerinde (hücre bölünmesi tekrarlarında), yeni iplik gittikçe kısalmır. Sonuçta işlevsel öneme sahip genlerin kaybına neden olur.<sup>27</sup> Bu durum yaşlanmaya özgü bazı değişimleri beraberinde getirir. Bazı hücre tiplerinde kayıpları önlemek üzere telomeraz enzimi görev yapmakta ve böylece yaşlanmayı engellemektedir. Bakterilerde ve virüslerde çembersel DNA molekülü bulunmasından dolayı replikasyon sonu problemi yoktur, çünkü replikasyon boyunca serbest bir uç meydana gelmez.

### Telomeraz Proteinleri

Telomeraz, telomerik DNA'nın bir zincirinden sentezlenen, ribonükleoprotein yapısında bir reverstranskriptaz'dır ve büyük bir enzim kompleksidir.<sup>19</sup>

İnsanda, telomeraz denen büyük ribonükleoprotein kompleksi, aktivitesi için çok önemli olan iki alt üniteye sahiptir, a) insan telomeraz RNA'sı (**hTER**), b) insan telomeraz **revers transkriptazı (hTERT)**.<sup>17,19,20</sup>

İnsanda telomeraz aktivitesine, ilk kez servikal kanser hücre hattı olan HeLa'da rastlanmıştır.<sup>8</sup> Bunun dışında fetal, yeni doğmuş ve yetişkin, testis ve ovaryumlarında rastlanmıştır. Fakat yaşlıların spermatozoa ve oositlerinde görülmemiştir. İnsanın fetal dokularında, gelişimlerinin 16 ya da 20 haftası içinde blasto-sitlerde, yeni doğanların periferik kan hücrelerinde yüksek oranda telomeraz aktivitesi görülür. Yetişkinlerde, tek çekirdekli periferik kan hücrelerindeki telomeraz aktivitesi tümör hücrelerine göre, aynı zamanda yaşlı bireylerdeki de çocuklardakine göre daha düşüktür. Özellikle 19 yaşından daha yaşlı bireylerde telomeraz aktivitesi düşmektedir. Yeni doğanların lökositlerindeki telomeraz aktivitesine bağlı olarak bulunan telomerler, yetişkinlerinkine oranla daha uzundur.<sup>24</sup>

Telomeraz aktivitesi, birçok insan somatik dokusunda görülmez. Genellikle yüksek replikatif kapasitesi olan dokularda ve birçok insan kanser türünde görülür.<sup>19</sup>

## TELOMER UZUNLUĞU VE YAŞLANMA ARASINDAKİ İLİŞKİ

Replikatif yaşlanma ve bunun hücrel yaşlanma ile ilişkisini, kültüre alınmış insan fibroblastları ile çalışan Hayflick ve Moor-head tanımlamıştır.<sup>10,11</sup> Normal memeli somatik hücreleri, in vitro koşullarda belli sayıda bölünebilir. Bu maksimum bölünme sayısına "Hayflick Limiti" denir.<sup>21</sup> Proliferasyon limiti, "mitotik saat" olarak da adlandırılabilir. Replikatif yaşlanma, toplam hücre bölünme sayısına bağlı iken kronolojik ya da metabolik zamana bağlı değildir.<sup>5</sup>

Olovnikov,<sup>18</sup> DNA replikasyonu sonucunda bütün kromozomların fiziksel olarak sonlarında bir eksilme olduğunu, belli sayıda bölünme yapabildiğini, kritik bir eksilme noktasından sonra hücrenin ölümüne neden olduğunu göstermiştir.

Germ-line hücrelerinde telomeraz aktivitesi sürekli olarak vardır. Bu yüzden germ-line hücreleri mutasyona uğrayabilir fakat yaşlanmazlar. Çok hücreli hayvanların evriminde non-germline (somatik) hücrelerin programlı yaşlanması selektif bir avantaja sahiptir. Hücrel ölüm ve düzenli büyüme kurallara uygun olarak gerçekleşir ve kanser olma riski azalır.

Öte yandan organizmalarda yaşlanma ise değişik şekillerde tanımlanmaktadır. Bunlardan yalnız ikisi burada verilecektir. Bu tanımlar yaşlanmayı belirli kapsamlarda ele almaktadır. "Yaşlanma, genetik bir programla düzenlenen ve organizmayı yapısal ve işlevsel değişimlerle, ölüme götüren olaylar toplamıdır".<sup>6</sup> Öteki tanımlama ise Rockstein ve Ark.na aittir: "insan yaşlanması karmaşık bir olaydır ya da olaylar toplamıdır; ilerleyen kronolojik yaşla birlikte ortaya çıkan, biyolojik, sosyal, ekonomik ve psikolojik değişimlerin toplamıdır. Bu iç ve dış değişiklikler, ayrıca et-kileşebilir ve birbirine bağlı olabilir".<sup>23</sup>

Genel olarak incelendiğinde insan hücrelerinde yaşlanma ve ölüm iki evrede gerçekleşir:

**M1 evresi:** Telomer tek dalının önemli miktarda kısalması sonucu ortaya çıkar. Bu kısalık kritik bir noktaya ulaşınca hücre bölünmesi durur ve yaşlanma başlar. Bu noktadaki telomer boyu korunabilirse hücre yaşlı olarak hayatını sürdürür. Cyclin Dependent Kinase (CDK) oluşumu engellenir ve hücrenin G<sub>0</sub> ya da G<sub>1</sub>'den S fazına geçişi durdurulur. Böylece hücre bölünemez ve yaşlanır.<sup>7,14</sup>

Yaşlanma programını uyarıcı (stimüle eden) farklı etmenler vardır. Telomer kısalması, yaşlanma programı için en iyi tanımlanmış fizyolojik uyarıcıdır (stimülatör). Bu olayın yaşlanma açısından merkezi rolü tanımlanmıştır. Değişmiş DNA metabolizması, erken yaşlanma gibi birçok hastalığı belirler. Bu hastalıklar tarafından etkilenen enzimler, DNA metabolizmasının ya da tamirinin çeşitli aşamalarında işe karışır. Bu hastalıklar gelecekte erken yaşlanmayı beraberinde getirir. Aktive edilmiş onkogenlerin ekspresyonu da yaşlanmayı başlatır. Yaşlanma, bir tür tümör baskılayıcı sistem olarak çalışır. Ataxia telangiectasia, Werner sendromu, Hutchinson - Gilford progeria, Down sendromu ve Nijmegen - breakage sendromu DNA'nın değişmiş metabolizması ile meydana gelen hastalıklardır. DNA hasarlarının, yaşlanma-

nın moleküler mekanizmasını nasıl uyardığı tam olarak bilinmemekle birlikte bu hastalıkların telomer uzunluğunu ve fonksiyonunu etkilediği söylenebilir.<sup>1</sup>

**M2 evresi:** Bu evre, M1 evresini aşan hücrelere aittir. Bir hücrenin M1 evresini aşarak M2 evresine geçebilmesi için, M1 evresinde bekleyen hücrenin p53 ve Rb benzeri proteinleri, viral onkoproteinlerce (viral onkogenler kullanılarak) bozulur. Böylece bu proteinler, G<sub>1</sub> evresinde görev yapamayacağından hücre siklu-su, G<sub>2</sub>'den S fazına atlar ve hücre bölünmesi devam eder. Fakat böyle bir durumdaki soma hücresinde, telomeraz enzim aktivitesi yok denecek kadar azaldığından, telomer boyu giderek kısalır. Telomer boyu aşırı kısalan hücreler M2 noktasında ölür. Eğer M2 noktasında hücrenin telomer boyu stabil bir halde kalırsa, hücre M2 noktasını aşarak ölümsüzleşir ve bölünmeye devam eder. Bu olay, telomeraz enziminin regülasyonu ya da yeniden aktifleşmesi sonucu ortaya çıkar. Kanser hücreleri, M2 evresini aşabilen bu tip hücrelerdir.<sup>2</sup>

Telomer kısalması primer insan hücrelerinde replikatif yaşlanmaya öncülük eder. Kontrol noktaları da p53 ve R b proteinlerine bağlıdır. P53/Rb inhibisyonu, hücreye bölünmesi için izin verir fakat daha sonra hücre "telomer krizine" girer. Bu periyotta kromozomların yapısı bozulur ve hücre ölümü gerçekleşir. p53 kaybı nedeniyle hücre büyüklüğü kontrol edilemez. Telomer fonksiyonu aksar ve hücre mikro düzeyde bir kaosa sürüklenir. Bu aşamada hücrede meydana gelebilecek ikinci bir genetik değişiklik, hücreyi ya ölüme götürür ya da hücrel değişime yol açar. Genetik kaos, insanda birçok kanser çeşidinin gelişimindeki en önemli adımdır. Telomer krizi, replikatif yaşlanmayı başlatır. Telomeraz ekspresyonu ile replikatif yaşlanma ya da telomer krizi atlatılır ve ölümsüzlük gerçekleşir.<sup>1</sup>

Özet olarak:

- Telomeraz, gametogenezde bazı aşamalarda aktiftir ve telomer uzunluğu, kök hücrelerinde kuşaktan kuşağa aktarılır.
- Farklılaşmanın devam ettiği kuşaklar boyunca - bütün somatik dokularda değil - telomeraz baskılanır. Özellikle kültürü yapılmış insan fibroblastlarında bu gösterilmiştir.
- Somatik hücrenin bölünmesi sürdükçe telomerik DNA ucunda kayıplar meydana gelir.
- Hücre siklusundaki "checkpoint" denen kontrol noktası, hücre döngüsünü yönetir. Telomer uzunluğundaki azalma kritik noktaya geldiğinde, hücre döngüsü Hayflick Limiti'ni başlatır ve hücre bölünmesi durur.
- Hayflick Limiti, mutasyonlarla ya da viral onkogenlerin ekspresyonu ile atlatılabilir.
- Bir hücre ilk andan itibaren ölümsüz olabilir; birkaç bölünme sonra, kriz sırasında ya da krizin başlamasına yakın bir aşamada telomerazın aktivasyonu ile ölümsüzlüğe ulaşır.<sup>10</sup>

Telomer artışı yapay olarak sağlanırsa ne olur? Telomeraz aktivitesi, TTAGGG tekrarlarının normal insan kromozomlarının ucuna eklenmesi ile gerçekleşir. Hücrelerde suni olarak telomer eklenmesi ile büyüme potansiyelinde çok büyük

artışlar gözlenmiştir. İnsan primer hücrelerinin kullanıldığı deneylerde, belli sayıdaki hücre bölünmesinden sonra yaşlanmanın görüldüğü fakat telomeraz pozitif olan hücrelerde, yaşlanma özelliğinin ortadan kalktığı ve bölünmeye devam ettiği görülmüştür. Bazı hücre hatları, normal yaşlanma noktalarından sonra 20 popu-lasyon boyunca incelenmiş ve sadece büyümelerine devam etmekle kalmadıkları aynı zamanda normal bir karyotip ve genç bir morfoloji de gösterdikleri de görülmüştür. Retinal epitelial hücreler, fibroblastlar ve vascular endotel hücreler gibi üç farklı hücre tipinde yapılan denemeler de benzer sonuçlar vermiş ve telomer kısalmasının insan hücrelerinin ömür uzunluğunun kısalmasında üniversal bir rol oynadığı doğrulanmıştır.<sup>16</sup>

#### hTERT varlığının etkisi

Telomeraz holoenziminin katalitik alt ünitesi olan hTERT' in ekspresyonu insan hücrelerinin sonsuz sayıda çoğalması ile ilgili geleceğini belirleyebilir. Ayrıca, hTERT'in ekspresyonuna izin veren retinal pigment epitel (neuroektodermal) hücreleri ve fibroblastlarla yapılan çalışmalarda yaşlanmanın, telomerlerin tükenme noktası olan kriz aşamasında atlatıldığı gözlenmiştir.<sup>25</sup> Bu arada aklımıza şöyle bir soru geliyor: Acaba, telomer uzunluğunu artırarak sonsuz gençliğe ve canlılığa sahip olabilir miyiz? Son yapılan çalışmalar, hücre içindeki telomeraz miktarının yapay olarak artırılması ile yaşlanmanın tersine çevrilebileceğini göstermiştir. Kültürü yapılmış insan hücrelerindeki telomeraz genlerini klonlayan araştırmacılar, 1000 baz çifti uzayan telomerlerle hücrenin yaşlanma noktasından sonra bile bölünmeye devam ettiğini göstermişlerdir. Fakat böyle bir işlemin yüksek oranda kanser riski taşıdığı da belirtmek gerekir!<sup>15</sup>

#### SONUÇ

Telomer - kanser ve telomer - yaşlanma ilişkisinin tam olarak açıklığa kavuşabilmesi için çok sayıda yeni araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Hatırı sayılır bir ilerlemeye karşın, alınacak yol epeyce uzundur. Herşeye rağmen elimizde yanıtlanması gereken iki büyük soru bulunmaktadır: i) Transplantasyon yapılmış dokularda, telomerazın dışardan ekspresyonu ile yaşlanmayı önleyebilir miyiz? ve ii) Telomeraz ekspresyonu, transplantasyon yapılmış dokularda hassas onkogenik değişikliklerin oluşma olasılığını artırabilir mi?<sup>19</sup> Şu ana kadar bilinen bulgulara dayanarak telomer

hipotezi, mitotik saat olarak, normal somatik hücrelerin replikatif öyküsünü anlatabilecek durumdadır. Hücrenel yaşlanma sırasında kromozomal anormalliklerin oluşmasına ve hücrelerin transformasyonuna katkıda bulunduğu için telomer kaybı adeta bir genetik saatli bombaya da benzetilebilir<sup>10</sup>. Hücrenel kaos bu kayıplardan sonra ortaya çıkacaktır.

Bu nedenlerle, konuyla ilgili ilginç ve yararlı yeni bulguların hızla ortaya çıkarılması umutla beklenmektedir.

#### KAYNAKÇA

1. Artandi S.E., Depinho R.: A Critical Role for Telomeres in Suppressing and Facilitating Carcinogenesis. *Curr. Opin. In Genetics and Development*, 2000. 10: 39 – 46.
2. Başaran A.: Telomer-telomeraz ve Hücre Yaşlanması. De-

- nizli Tıbbi Biyoloji Kongre Özet Kitabı, 2000. 40 – 41.
3. Blackburn E.H., Szostak J.W.: The Molecular Structure of Centromeres and Telomeres. *Ann. Rev. Biochem.*, 1984. 53: 163 – 194.
4. Blackburn E.H.: Telomerases. *Annu. Rev. Biochem.*, 1992. 61: 113 – 129.
5. Bodnar A.G., Qujellete M., Frolkis M., Holt S.E., Chlu C.P., Morin G.B., Harley C.B., Shay J.W., Lichtsteiner S., Wright W.E.: Extension of Life-span by Introduction of Telomerase into Normal Human Cells. *Science*, 1998. 279: 349 – 352.
6. Bozcuk A. N.: Ömür Uzunluğunun Genetik Evrimi. *Doğa Bilim Dergisi: Temel Bilimler*, 1982. Cilt: 6, Sayı:3.
7. Bozcuk A. N.: Genetik, 2000. Palme Yayıncılık, İkinci Bölüm, 20 – 22.
8. Bryan T. M., Reddel R. R.: Telomere Dynamics and Telomerase Activity in *In vitro* Immortalised Human Cells. *Eur. Jor. Cancer*, 1997. 33: 767 – 773.
9. Dubrona K., Perrod S., Gasser S. M.: Turning Telomeres Off and On. *Curr. Opin. Cell Biology*, 2001. 13: 281 – 289.
10. Harley C.B.: Telomere Loss: Mitotic Clock or Genetic Time Bomb?. *Mutation Research*, 1991. 256: 271 – 282.
11. Hayflick L.: Aging under Glass. *Mutation Research*, 1991. 256: 69 – 80.
12. Henderson E., Larson D., Melton W., Shampay E., Spongler E., Greider C., Ryan T., Blackburn E.: Structure, Synthesis and Regulation of Telomeres. *Cancer Cells*, 1988. 6: 453 – 461.
13. Kim N. W., Piatszek M. A., Prowse K. R., Harley C. B., West M. D., Ho P. L. C., Coviello G. M., Wright W. E., Weinrich S. L., Shay J. W.: Specific Association of Human Telomerase Activity with Immortal Cells and Cancer. *Science*, 1994. 266: 2011 – 2015.
14. Karp G.: *Cell and Molecular Biology*, 2002. Third Edition, 581 – 588.
15. Klug W.S., Cummings M.R.: *Concepts of Genetics*, 2000. Chapter 12, 340 – 341.
16. Lange T.: Telomeres and Senescence: Ending the Debate. *Science*, 1998. 279: 334 – 335.
17. Nugent C. I., Lundblad V.: The Telomerase Revers Transcriptase: Components and Regulation. *Genes and Development*, 1998. 12: 1073 – 1085.
18. Olovnikov A. M.: A Theory of Marginotomy. *J. Theor. Biol.*, 1973. 41: 181 – 190.
19. Prescott J. C., Blackburn E. H.: Telomerase: Dr. Jekyll or Mr. Hyde?. *Curr. Opin. Genetics and Development*, 1999. 9: 368 – 373.
20. Qulton R., Harrington L.: Telomeres, Telomerase and Cancer: Life on the Edge of Genomic Stability. *Curr. Opin. Oncol.*, 2000. 12: 74 – 81.
21. Reddel R.R.: The Role of Senescence and Immortalization in Carcinogenesis. *Carcinogenesis*, 2000. 21: 477 – 484.
22. Riethman H. C., Xiang Z., Paul S., Morse E., Hu X. – L., Flint j., Chi H. C., Grady D. L., Moyzis R. K.: Integration of Telomere Sequences with the Draft Human Genome Sequence. *Science*, 2001. 409: 948 – 950.
23. Rockstein M., Sussman M.: *Biology of Aging*. Wadsworth Publishing Company, Belmont, California, 1979.
24. Shay J.W., Wright E.W.: Telomerase Activity in Human Cancer. *Curr. Opin. Oncol.*, 1996. 8: 66 – 71.
25. Weinberg R.A.: Bumps on the Road to Immortality. *Nature*, 1998. 396: 23 – 24.
26. Zakian V.A.: Telomeres: Beginning to Understand the End. *Science*, 1995. 1601 – 1607.
27. Zakian V.A.: Life and Cancer Without Telomerase. *Cell*, 1997. 91: 1 – 3.