

GEN HE
TEKNO
ÖNCÜL
BİR BİY
OLVER

Gen Hedefleme Teknolojisine Öncülük Eden Bir Biyokimyacı

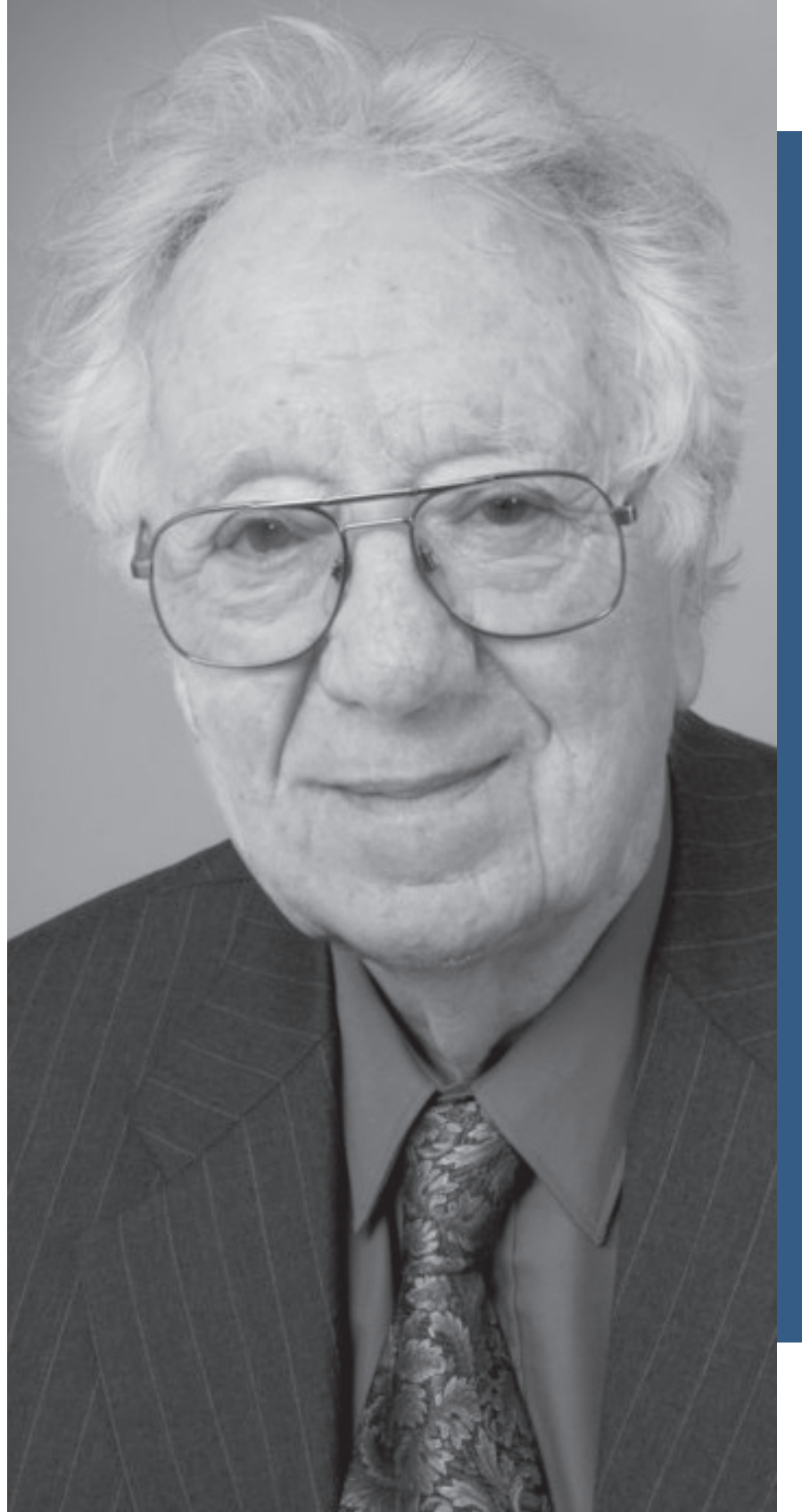
Aziz Sancar, North Carolina Üniversitesi

Çeviri: Merve Çalışır ve Adil Denizli, Hacettepe Üniversitesi, Kimya Bölümü, Beytepe, Ankara

GEN HEDEFLEME
TEKNOLOJİSİNE
ÖNCÜLÜK EDEN
BİYOKİMYACI
OLİVER SMITHIES

Oliver Smithies, 10 Ocak 2017'de 91 yaşında, Kuzey Carolina'daki Chapel Hill'de vefat etti. O gün dünya efsanevi bir bilim adamını kaybetti Ben de bir meslektaşımı, ortağımı ve arkadaşımı kaybettim. Smithies kariyerine fiziksel biyokimyacı olarak başladı ve genetik çalışmalarına geçti ve 2007'de yaptığı çalışmalar nedeniyle Nobel Ödülü aldı. İlgili alanları ve yetenekleri geniş bir yelpazedeydi. Araştırmalarına ek olarak, genç bir delikanlı gibi motosiklet sürdü, hayatı boyunca profesyonel korolarda şarkı söyledi ve ikili transatlantik uçuş için bir rekor kırarak küçük uçaklara pilotluk yaptı. 1925 yılında İngiltere'de Halifax'ta doğan Smithies, Oxford Üniversitesi'nde okudu ve 1951'de "protein çözeltilerinin fiziko-kimyasal özellikleri" için biyokimya alanında doktora yaptı. Kariyerinin başlarında Toronto Üniversitesi'nde çalıştı, 1960'da Wisconsin Üniversitesi, Madison'a ve daha sonra kariyerinin geri kalanını geçirdiği 1988'de Chapel Hill'deki (UNC) Kuzey Carolina Üniversitesi'ne geçti. Türkiye'de ilk kez Smithies ile tıp öğrencisi olarak "karşılaştım". Haptoglobulin proteinlerini hasta örneklerinden ayırmak için nişasta jel elektroforezi kullandım. Yöntemi kimin icat ettiğine dair hiçbir fikrim yoktu. Yirmi yıl sonra, Smithies'in biyokimyasal bir genetikçi olan eşi Nobuyo Maeda'yı UNC'ye almaya çalışan araştırma komitesindeydim. Bu işe alım Smithies'i de içerecek şekilde genişletildiğinde, araştırma kariyerimin başında kullandığım güçlü protein ayırma tekniğinin mucidi olduğunu öğrendim. UNC'ye gelmeden kısa bir süre önce Smithies ve meslektaşları, Nobel Ödülünü almasına neden olan gen hedefleme yöntemini zaten geliştirmişlerdi. UNC'deki ilk yılında, kalıtsal bir kan bozukluğundan muzdarip bir lisans öğrencisi, durumunu tedavi etmek için kullanılabilecek yöntemleri iletirmek için Smithies laboratuvarında çalışmaya gönüllü oldu. Öğrenci yaşam bilimleri hakkında sınırlı bilgiye sahip olmasına rağmen, Smithies onu memnuniyetle karşıladı ve benden bir Türk arkadaşın da, öğrenciye moleküler biyolojinin temellerini öğretmesini istedi, böylece laboratuvarında neler yapıldığını anlayabilirdi.

Gen terapisi vaadi henüz tam olarak gerçekleşmemiş olsa da, bu Smithies'in gen hedefleme yöntemlerinin bilim camiasının ve halkın hayal gücünü ve umutlarını nasıl yakaladığını göstermektedir. Smithies, kariyerimin en profesyonel ve heyecan verici işbirliğinde hayati bir rol oynadı. 1995 yılında, İnsan Genom Projesi, araştırmalarımın odak noktası olan Escherichia coli onarım proteini fotolizine dizi homolojisi olan bir geni ortaya çıkardı. Bu insan geninin bir sirkadiyen saat proteinini kodlayabileceğinden şüphelendim. Bu gen, Cry1 veya ilgili gen Cry2'nin bozulduğu fareleri oluşturmak için Smithies ile bir işbirliği başlattık. Bu çalışma devam ederken, beyindeki bu genlerin ifade modellerini inceledik. Bunların saat proteinleri ile tutarlı olan salınımlar keşfettik ve ilk gözlemlerimizi yayınladık. Sirkadiyen ritimlerini inceleyen bilim insanları topluluğunun üyeleri ilk çalışmalarımıza şüpheyle yaklaştı ve aptalca bir hata yaptığım konusunda kabuslar gördüm. Smithies, "nakavt" farelerin üretimini coşkuyla hızlandırdı. Fareler hazır olduğunda, saat uzmanı Joseph Takahashi ile Cry2'nin gerçekten bir saat geni olduğunu göstermek için çalıştık. Sonuçlarımızı bildirmeye hazırlanırken, saat çalışmasının tartışıldığı birkaç Smithies laboratuvar toplantısına katıldım. Proje ile ilgili heyecanını ilk elden gözlemledim. Ancak bunu bir makale ile yayınlamamız gerektiğini söyledi. Projedeki rehberliğinin makale yazarlığını gerektirdiği konusunda ısrar ettim. Makaleyi 1998 yılında Takahashi ve iş arkadaşlarımızla birlikte yayınladık ve o yılın bilimsel kariyerimin en heyecan verici yılı olduğunu hatırlıyorum;



İki sıra dışı bilim adamıyla işbirliği içinde benim için yeni olan bir alana katkıda bulundum. 2007'de Smithies, gen hedefleme ve nakavt teknolojisi için Mario Capecchi ve Martin Evans ile birlikte Nobel Fizyoloji veya Tıp Ödülü'nü kazandı, UNC topluluğunda büyük bir sevinç vardı. Smithies doğal olarak çok heyecanlandı, ancak yetişkin yaşamının tümünde hobilerine devam etti: laboratuvarında çalışmak ve kendi uçağını uçurmak. Kistik fibroz, hipertansiyon ve diyabetik nefropati için fare modelleri oluşturarak tıba inanılmaz katkılar yaptı. Ölümüne kadar seçkin bir patoloji ve tıp profesörü olarak kaldı. Araştırma faaliyetlerini titizlikle belgeledi. UNC kısa süre önce sayısallaştırdı ve 1948'den 2015'e kadar olan araştırma defterlerini halka açık hale getirdi (<http://smithies.lib.unc.edu>). Bu hazine hem bilimine olan bakış açısını hem de kişiliğini anlamak için yeterlidir bile. Smithies, cömert

bir ruha sahipti ve 2015 yılında Nobel Kimya Ödülü'ne layık görüldüğümde UNC kutlamalarına önderlik etti. Benim için ne kadar mutlu olduğunu ve işveren olarak yıllarca bize ve birçok kişiye destek veren üniversitemiz için ne kadar neşeli olduğunu asla unutmuyacağım. Önümüzdeki 15 ay boyunca, üniversitemizi temsil eden ve Nobel madalyalarımızın kopyalarını bir lisans kütüphanesinde görüntülemek üzere UNC'ye başlıyarak çeşitli yerel ve ulusal işlevlerde sık sık etkileşime girdik. Smithies'in imzası olan sıcak gülümsemesi, etrafındaki kişileri neşelendirirdi. Çok fazla çalıştığımı hissettiğim günlerde, laboratuvardaki zamanını "iş" olarak görmediğini, bunu kastederek hayatında bir gün bile çalışmadığını sık sık söylediğini hatırlarım Bilim yapma sevgisi onun hakkında her zaman hatırlayacağım bir şey. Bilim adamları bilimsel problemleri fethedilmesi gereken düşmanlar olarak ele

alırlar. Smithies başarılı olduğunda, sadece memnuniyeti değil, aynı zamanda çocuksu bir neşeyi de gösterirdi. Oliver Smithies, olağanüstü bir deneyci ve mucitti. Tüm hayatı boyunca laboratuvarında çalıştı ve ölmeden bir hafta önce hala deneyler yapıyordu. Onu en son gördüğümde, Ekim 2016'da, karısı yolcu koltuğunda, mavi Toyota'sını Nobel ödüllülerin park yerine çekiyordu. Beni gördü ve gülümseyerek bana el salladı. O gülümsemesi her zaman benimle kalacak ve ne zaman onu düşünsem kalbimi ısıtacaktır.

“
D gülümsemesi
her zaman zaman
benimle kalacak
ve ne zaman onu
düşünsem kalbimi
ısıtacaktır.