

*Tekerleğin keşfinden -belki de çok daha öncesinden- bu yana, insanın ürettiği ve kullandığı her 'şey', çözdüğü her problem; ardında az veya çok oranda 'bilim'le desteklenmiştir. Tarih, birbiri üzerine yığılarak büyüyen bilimsel olgulara paralel olarak yazılmıştır. Bilim, yaratıcılığın; yaratıcılık, duygu ve düşüncenin ürünüdür; duygu ve düşünce ise insanın özü... Bilimsel gerçekler insandan önce varolmuş olsa da, onları ortaya çıkaran insandır. İçine su konulan cam bir bardağın gerisinde; binlerce yılın, binlerce insanın, binlerce düşünce ve binlerce duygunun örülü olduğu koca bir bilim öyküsü yatar. Bizse öykünün ancak çok küçük bir kısmının farkındayızdır...*



*İşte bunlardan biri; bilim ve insanın ortak bir öyküsü:*

## DNA İKİLİ SARMALININ KEŞFİ

**M**ATEMATİKÇİ G. H. Hardy, *Bir Matematikçinin Savunması* adlı kitabında, insanların seçtikleri meslekler veya yaptıkları işler için ortaya iki önemli soru atar; yapılan işin yapılmaya değer olup olmadığı ve yapılan işin neden yapıldığı. Birinci sorunun yanıtı, işin 'yararlılığını'; ikincisinin yanıtı ise kişinin kendisiyle hesaplaşmasını gündeme getirmektedir. Bir fizyoloğun, bu alana yönelmesinin nedeni insana 'yararlı' olmak mıdır, rastlantılar zinciri midir, yoksa yalnızca bu alanda sergilediği yetenek ve beceri midir? Yaptığı işin gerekçelerini dürüstlikle ortaya koyabilen belki de çok az sayıda insan vardır.

Her konuda olduğu gibi bilimde de sık sık düşülen bir hata; bilimsel bir buluşu, yapıtı ya da düşünceyi değerlendirirken, sonucu ve ardındaki etkenleri ya hakettiklerinden fazla abartmak, ya da onlara hakettikleri önemi vermemektir. Oysa taşıdığı önem ne olursa olsun, birçok bilimsel bulu-



şun ardında birbirine çok benzeyen bir nedenler zinciri yatar.

Bütün canlılığın özü olarak nitelenen genetik molekül DNA (deoksiribonükleik asit)'nin yapısının ortaya çıkarılışı da, sonucun tartışılmaz önemini, sonuca ulaşmada izlenen yollarınsa 'basit'liğini, insansılığını ve bu serüveni paylaşan (ve sonra da anlatan) bilimcilerin dürüstlüğünü ortaya koyması açısından, bilim-insan ilişkilerinin en gerçekçi örneklerinden birini oluşturmaktadır...

.....

James Watson, Chicago Üniversitesi'nde zooloji eğitimi gördüğü sıralar, ilgi alanı kuşlardı. Kendi ifadesine göre bu şekilde, gözüne biraz güç görünen tüm fizik ve kimya derslerinden kaçınmayı başarmıştı. Ancak daha sonra kariyeri yön değiştirmiş ve Indiana Üniversitesi'nde Salvador Luria'nın gözetiminde bakteriofaj denilen ve bakterileri enfekte eden çok küçük virüsler üzerinde dok-

toraya yapmaya başlamıştı. 1950'de tamamladığı doktora x-ışınlarının bakteriofajlara etkisi üzerineydi.

Bu yıllarda, virüslerin, çıplak genlerin bir biçimi oldukları düşüncesi ortaya çıkmıştı ve birtakım genetikçiler, genlerin ne olduğu ve nasıl çoğaldığının, virüslerin incelenmesiyle bulunabileceği; bunun için en uygun virüsün de en basiti, yani bakteriofaj olduğunu düşünüyorlardı. Bu görüşten hareketle 1940-1950 yılları arasında oluşan 'faj grubu'nun önderleri, Indiana Üniversitesi'nden Salvador Luria ve Cal Tech (California Institute of Technology)'den Max Delbrück'tü. Delbrück'ün faj grubu, moleküler biyoloji çalışmalarındaki "bilgi (informationist) ekolü'nü oluşturuyordu. Bu ekol, biyolojik bilginin, tek boyutlu bir moleküler semboller dizisine nasıl kodlandığı; bu bilginin bir nesilden diğerine nasıl aktarıldığı üzerine odaklanmıştı.

O yıllarda yine moleküler biyoloji alanında ortaya çıkmış "yapı (structuralist) ekolü" ise hücre özelliklerinin; hücrenin sahip olduğu moleküler bileşenlerinin üç boyutlu yerleşimlerine göre değerlendirilmesine yönelik araştırmalara merkez oluşturmuştu. Bu ekolün temsilcileri ise William ve Lawrence Bragg'di. Baba-oğul, x-ışını kristalografik yönteminin kurucularındı (bu yöntemdeki ana nokta, x-ışınlarının, bir x-ışını kaynağından, kristalize hale getirilmiş moleküllere gönderilmesidir. Işınlardan bir kısmı kristal yapının içinden geçer; geri kalanıysa birçok yönde dağılır. Dağılan ışınlar, dedektör görevini üstlenen fotoğraf filminde toplanır). Bragg'ler ve takipçileri, x-ışını kameralarını oldukça karmaşık bir yapı sergileyen protein moleküllerine yöneltmişlerdi.

Watson'un DNA'ya yönelmesindeki etken neydi? "DNA'ya olan ilgin, üniversitenin üst sınıflarındayken, genlerin ne olduğunu öğrenme isteğimden doğdu. Indiana Üniversitesi'ndeyken istediğim ise, genlerin, benim kimya öğrenmem gerek kalmadan çözümlenmeleriydi. Bu istek kısman tembellikten kaynaklanıyordu."

Bir virüsün (ya da genin) kimyasal yapısının ortaya çıkarılmadan davranışını tanımlamanın olanaksız olduğunu düşünen Luria ve Delbrück, Watson'u ve Delbrück'ün laboratuvarından fajcı Gunther Stent'i, doktora sonrası çalışma yapmak üzere Kopenhag'a, biyokimyacı Herman Kalkcar'ın yanına burslu olarak gönderdiler. Stent bu



Salvador Luria (ayakta) ve Max Delbrück, Cold Spring Harbor Laboratuvarı'nın önünde

karar üzerindeki yorumunu dile getiriyor: "Delbrück, fajlarda genetik bilgi aktarımının, DNA'yla bir ilgisi olduğunu düşünerek bizi Kalkcar'a yollamıştı. Ancak DNA hakkındaki bilgisi o kadar azdı ki, Kalkcar'ın uzmanlık alanı olan ATP'nin (adenozin trifosfat - hücre metabolizmasında enerji taşınımı görevini üstlenen nükleotid) DNA'yla bir ilişkisi olmadığını farkında değildi."

Watson ve Stent, oldukça iyi niyetli ve uyar bir bilimci olan Kalkcar'ın çalışmalarının, konularıyla ilişkisiz olduğunu farkedip soluğu Kalkcar'ın yakın arkadaşı, fajcı Ole Maaløe'nin laboratuvarında almaya başlamışlardı.

Watson, 1951 baharında Napoli'de katıldığı bir konferansta Maurice Wilkins'le tanıştı. Wilkins, Londra'daki King's College'de DNA konusunda moleküler çalışmalar yapmaktaydı. Kariyerine fizikçi olarak başlayan Wilkins'in başlıca araştırma aracı x-ışını kırınım tekniğiydi.

"Yapısal analize egemen olan x-ışını kırınım teknikleri hakkında hiç birşey bilmememe rağmen, sözlü tartışmaların, kafamın içinde dolaşıp duran dergi makalelerinden daha anlaşılabilir olacağını umuyordum. Maurice beni hayal kırıklığına uğratmadı. Konuşması hiç boş değildi. Gösterdiği x-ışını kırınımı ile alınmış DNA resmi, konunun canıncı noktasına parmak basıyordu.... Kinya beni birdenbire heyecanlandırmıştı. Genlerin kristalleşebildiğini; böylelikle de doğrudan çözümlenebilecek düzenli yapıları olmasa gerektiğini biliyordum." Ancak Watson, çok istemesine rağmen Wilkins'le bu konu üzerinde konuşamamıştı.

Bu sıralarda, Cal Tech'in ünlü kimyacı Linus Pauling, verdiği bir konferansta  $\alpha$ -sarmalı (proteinlerin yapıtaşları olan aminoasitlerin dizilişleriyle oluşan poli-



Maurice Wilkins

peptid zinciri) modelini göstermiş ve yapıyı açıklamıştı. Makalenin yayınlanmasından sonra Watson, çalışmayı tam değerlendirememekle birlikte x-ışını kırınım tekniği ve kristalografye olan ilgisi artmıştı. Böylece Cambridge'deki Cavendish Laboratuvarı'na başvurmuş, laboratuvarın yöneticisi Sir Lawrence Bragg ve oradaki bir birimde hemoglobinin kristallerinde x-ışınlarının kırılmasına ilişkin çalışmalar yapan Max Perutz ve John Kendrew da kendisini kabul etmişti.

Watson, bu kararını Gunther Stent'e açıkladığında, Stent hayrete düşmüştü: "*Bana, DNA'nın üç boyutlu yapısıyla uğraşmak istediğini, çünkü bunu yapmazsa, faj deneylerinin de boşuna zaman kaybı sayılacağını söyledi. Aklını kaçırmış olduğunu düşündüm. x-ışını kristalografisi hakkında benden bile az bilgiye sahip olan bu adam, DNA'nın yapısını nasıl çözecekti!?*"

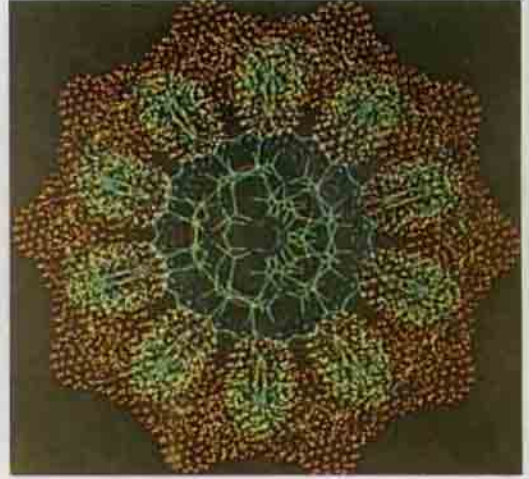
Watson'un burs kurulu, bu maymunıştaahlı araştırmacının bitmek tükenmek bilmez isteklerine dur deme zamanının geldiğine karar verdi ama Watson 1951 güzünde kendisini Cavendish Laboratuvarı'nda bulmuştu bile.

Watson'un Francis Crick'le ilk karşılaşması da Cavendish'te gerçekleşti. Crick aslında fizikçi olmasına rağmen fiziği bırakıp kendisini biyolojiye vermiş; bu kararındaki başlıca etken 1946'da Erwin Schrödinger'in *'What is Life?'* adlı kitabını okuması olmuştu (kitapta temel olarak, genlerin, canlı hücrelerin kilit unsurları oldukları ve hayatın özünü anlamak için gen 'davranış'larını bilmemiz gerektiği düşüncesi işlenmişti).

Crick, teorisyen Bragg ve deneyci Perutz arasında bir yerlerdeydi; zaman zaman deneyler yapmakla birlikte daha çok protein yapılarını çözmeye ilişkin teorilere gömülmüştü. Watson'a göre "*önemli bir özelliği, oldukça yüksek sesle ve hızlı konuşmasıydı. Güldüğü zaman Cavendish'in neresinde olduğu hemen anlaşılırdı. Onun bu özelliği hepimizi eğlendirirdi. Bir tek istisnaıyla. Crick'in sesini duymak, Bragg'in daha emin bir yere kaçırmasına yeterdi.*"

**Crick, aslında fizikçi olmasına rağmen fiziği bırakıp kendisini biyolojiye vermiş; bu kararındaki başlıca etken 1946'da Erwin Schrödinger'in *'What is Life?'* adlı kitabını okuması olmuştu**

Watson Cavendish'e geldiğinde, Crick, DNA'yla ilgilenmekle beraber kendisini bu konuya adamaya hazır değildi. Bunda çalıştığı ortamın koşullarının etkisi olduğu kadar, DNA'nın, İngiltere'de Maurice Wilkins'in kişisel alanı olarak



DNA'nın tek zincirinin üstten görünüşü

kabul edilmesinin de payı vardı. İngilizlere ait bir tür hak anlayışı, bir bilimcinin başka bir bilimcinin konusu sayılan bir alana atlamasını engelliyordu. Üstelik Crick ve Wilkins tanışıyorlardı; daha önce sık sık birlikte yemek yemiş ve bilimsel tartışmalar yapmışlardı.

Maurice'in de bu konuda sorunları yok değildi. Asistanı Rosalind Franklin'le başı dertteydi. Franklin'in Wilkins'in laboratuvarına geldiği ilk andan itibaren sorunlar başlamıştı. x-ışını kırılması çalışmalarında yeni olan Wilkins, profesyonel yardıma gerek duyuyor, yetmişmiş bir kristalograf olan Franklin'in, çalışmalarını hızlandıracağını umuyordu. Ancak Franklin, DNA konusunun kendisine verildiğini öne sürerek Wilkins'e asistan olmayı kabul edemeyeceğini söylemişti. Aralarındaki gerginlik gitgide artıyor ve rahatsız edici bir çalışma ortamı oluşturuyordu.

Watson'un Cavendish'e gelmesi, Crick'le arasında, DNA üzerine bitmek tükenmek bilmeyen konuşma ve tartışmalar zincirini başlatmıştı. Crick, DNA hakkındaki düşüncelerini artık beyninin derinliklerinde tutmuyordu. İkisinde de hakim olan ortak bir görüş vardı: Linus'un polipeptid zinciri için yaptıkları DNA için de yapılabiliyordu. "*Linus'un başarısının anahtarı, yapısal kimyanın basit konularına güvenmesindeydi.  $\alpha$ -sarmalı yalnızca x-ışını fotoğraflarına bakılarak bulunmamıştı; ışın püf noktası, hangi atomların yanyana bulunmaktan hoşlandığını sormaktı. Başlıca çalışma araçları, kağıt-kalem yerine, okul öncesi çocukların oyuncaklarına benzeyen bir dizi moleküler modeldi.*"

İk varsayım, DNA molekülünün düzgün biçimde yanyana sıralanmış çok sayıda nükleotid (nükleik asitlerin şeker, fosfat ve bazdan oluşmuş yapıtaşları) içerdiğiydi. Ancak nükleotidler arasındaki kimyasal bağların da düzenli olduğu gösterilmeliydi. Bağların düzenli olmaması, Wil-

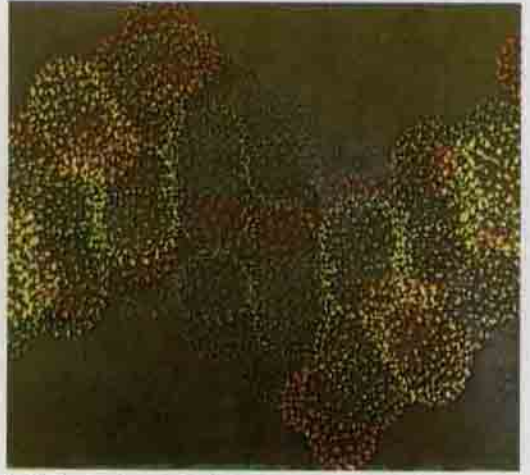
kins ve Frañklin'in üzerinde çalıştığı düzenli DNA kristal kütleleriyle çelişki oluşturacaktı. Bu durumda, DNA'yı oluşturan şeker-fosfat iskeletinin düzenli olduğu ve bu iskeleti oluşturan tüm grupların benzer kimyasal çevrelere sahip olduğu üç boyutlu bir sarmal yapı biçimi önermek en doğru yol gibi görünüyordu.

DNA'nın çözümü  $\alpha$ -sarmalından daha karmaşık bir süreç gerektirecekti.  $\alpha$ -sarmalında tek bir polipeptid zincirin sarmal şeklinde kıvrılması sözkonusuyken Wilkins, Crick'e, DNA molekülünün tek bir polinükleotid (nükleotidlerden oluşmuş kompleks) zincirinin çapından daha büyük olduğunu söylemişti. Dolayısıyla birbiri etrafında kıvrılmış birden fazla polinükleotid zincirin varlığı düşünülmeliydi. Dahası, DNA'da dört tip nükleotid vardı. Bunlar aynı şeker ve fosfat unsurlarını içermekte, ama taşıdıkları bazlar (adenin-A, guanin-G, sitozin-C ve timin-T), aralarında bir farklılık unsuru oluşturmaktaydı.

Sonuçta, inşa etmeye başladıkları DNA modellerinde, şeker-fosfat iskeletinin düzenli; baz sırasının düzensiz olduğunu kabul ettiler. Baz sıralanmasındaki fark; DNA molekülleri, dolayısıyla genler arasındaki değişkenliği de beraberinde getirecekti. Bu arada Wilkins, DNA'nın üç polinükleotid zincirinden oluşabileceğini önerirken Franklin de, DNA'nın sarmal yapıya sahip olduğunu kesinleşmesi için daha çok veriye gerek olduğunu iddia ediyordu.

Bir sonraki aşamada Watson ve Crick, şeker-fosfat iskeletinin merkezde olduğu bir model üzerinde karar kılmışlar ve üç zincirli bir model geliştirmişlerdi. Wilkins ve Franklin, sonucu görmek üzere Cavendish'e gelmişler, ancak Franklin, fosfat gruplarını birarada tutan bağın, onların öngördüğü gibi magnezyum tuzu olamayacağını söylemişti. Ayrıca model, Franklin'in daha önce yapmış olduğu nicel ölçümlerle de çelişiyordu. Sonuç başarısızdı.

Crick'in durmayan çenesi, gü-rültülü kahkahası ve kendinden emin tavrından zaten bıkmış usanmış olan Bragg'ın, Watson'la ikisine DNA çalışmalarını bırakmalarını söylemesi, kimse için çok şaşırtıcı olmamıştı. Crick, geçici olarak proteini çalışmalarına dönse bile ne kendisi, ne de Watson DNA'yı aklından çıkarabilmişti. Watson ise kurtuluşu Tütün Mozaik Virüsü



(TMV) denilen bir virüs üzerinde çalışmakta bulundu: "TMV'nin önemli bir unsuru nükleik asittir. Ayrıca bu, DNA'ya ilgimi gizlemek için mükemmel bir alandı. TMV'nin nükleik asit unsuru DNA değil, RNA (ribonükleik asit) olarak bilinen, nükleik asitin ikinci bir şekliydi. Maurice RNA üzerinde de hak iddia edemeyeceğine göre aradaki farklılık bir avantajdı."

Böylece Watson, x-ışını kırınım yöntemiyle TMV'leri resimlemeye başladı ve sonunda bir gece sarmal yapıyı ortaya çıkarmayı başardı. TMV'den istediğini elde etmişti; bu virüsün artık onu daha ileriye götüremeyeceği açıktı. Hem zaten Crick de DNA'yla yeniden ilgilenmeye başlamıştı.

Bu sıralarda yapılan başka çalışmalarda A'nın G; C'nin de T miktarıyla aynı olduğunu gösterilmesi, bazların arasındaki çekim güçlerine işaret etmekteydi. Böylece, üzerine gidilmesi gereken bir başka boyut daha ortaya çıkmış oldu. Bundan sonraki gelişmeler oldukça hızlıydı. Rosalind Franklin,



Kopenhag'da düzenlenen mikrobiyal genetik toplantısından bir görüntü

Franklin, şeker-fosfat iskeletinin molekülün merkezinde değil, dışında olduğuna dair kanıtlar ileri sürdü; Watson ise kendisini DNA, RNA ve protein sentezi arasındaki ilişkileri irdeleyen makalelerin içine gömülmüş buldu. Bunları okudukça, DNA moleküllerinin, üzerinde RNA zincirlerinin geliştiği kalıplar olduğu inancı onda gitgide güçleniyordu.

## DNA Çalışmalarına Kronolojik Bir Bakış

**1871** - REN Nehri'nden elde edilen alabalığın sperminden DNA keşfediliyor.

**1920 - 1930** - DNA'nın yalnızca kromozomlarda yer aldığı açıklanıyor.

**1943** - DNA'nın bakteriyel kalıtımı değiştirecek güçte bir genetik molekül olduğu ortaya çıkıyor.

**1953** - DNA'nın çift sarmal yapısı açıklanıyor.

**1956** - Genetik deneyler, DNA'daki genetik bilginin baz çifti sırasıyla belirlendiğini destekliyor.

**1958** - DNA replikasyonunda, ikili sarmalın zincirlerinin birbirlerinden ayrıldığı kanıtlanıyor.

- DNA'nın test tüpünde oluşmasını sağlayan DNA polimeraz I enzimi izole ediliyor.

**1965** - Bakterilerde antibiyotik direncini oluşturan genlerin, "plasmid" lerde taşındığı anlaşılıyor.

**1970** - DNA moleküllerini belirli bölgelerinden koparan enzim izole ediliyor.

**1972** - DNA-ligaz enzimi, kopan DNA parçalarını birleştirmede kullanılıyor; Stanford Üniversitesi'nde ilk rekombinant (= yeniden birleştirilmiş) DNA üretiliyor.

**1978** - İlk kez olarak rekombinant DNA kullanımıyla insan hormonu 'somatostatin' üretiliyor.

**1981** - Orak Hücreli Anemisi, DNA enzim analiziyle genetik düzeyde tanısı yapılan ilk genetik hastalık oluyor.

**1983** - 48.502 baz çiftinden oluşan  $\lambda$  bakteriofajının bütün DNA dizisi gösteriliyor.

**1987** - Genetik olarak modifiye edilmiş bitkiler ve mikroorganizmalarla deneyler yapılıyor (Kaliforniya'da, çilekleri don hasarından koruyacak bakterilerin tasarımı gibi).

**1989** - A.B.D. yetkilileri, insanda yürütülecek bir gen transfer deneyine izin veriyorlar. Ölüm döşegindeki kanser hastalarının akyuvarlarına yabancı "marker" genler implante ediliyor.

**1993** - Huntington Hastalığı'ndan sorumlu gen tespit ediliyor.

**Y**AKIN zamana kadar insanın genetik geçmişi konusunda yapılan araştırmalarda, mumyaların deri ve kemikleri değil, canlı insan kanı kullanılıyordu. 10 yıl kadar önce yeni biokimyasal tekniklerin gelişimi ile araştırmaların odak noktası proteinlerden, DNA'ya doğru kaydı. 1984'de Wilson ve ekibi eski dokulardaki genleri belirlediler. Bir yıl sonra İsveç'te Svante Pääbo 4400 yıllık Mısır mumyasından DNA elde etti. Pääbo 1988'de Wilson'un laboratuvarında çalışırken insan kalıntılarına polimerize zincir reaksiyonu uygulamayı başardı. 1989'da Sykes ve meslekdaşları insan kemiğinden DNA elde etmeyi başardılar. 1991 Eylül'ünde Ötztal Alplerinde bulunan Buzadam'dan (bu konu bir önceki sayımızda ayrıntılıyla işlenmişti) da aynı yöntemle DNA elde edilmeye çalışılmaktadır. Vücudunun donarak kurumuş olması araştırmacılara bu konuda ümit vermektedir. Buzadam'ın dokularından, bakteri ya da hastalığa neden olan diğer organizmaların elde edilebileceği de düşünülmektedir; Hatta canlılığını koruyabilmiş sporlar bulmayı uman araştırmacılar vardır.



Bu arada gelişen bir olay, hem Watson, hem de Crick'in uyularının kaçmasına neden oldu. Linus Pauling'in, DNA için bir yapı oluşturduğu haberini almışlardı. Pauling'in geliştirdiği model, şeker-fosfat iskeleti merkezde olan üç zincirli bir sarmaldı. Konuyla ilgili yazıyı okuyan Watson, pek de fazla güçlük çekmeden büyük bir hata bulmuştu. Pauling'in önerdiği modelde fosfat grupları iyonlaşmamıştı. Yapı, bu haliyle, DNA bir yana, nükleik asit olmaktan bile uzaktı.

Linus'un bu önemli bilimsel gafı, Watson ve Crick'i yeniden hızla harekete geçiren bir dönüm noktası oldu. Amaç, Linus'un yazısı yayınlanıp hatanın anlaşılmasından önce çözümünü ortaya koymaktı; zira Linus, hata anlaşılır anlaşılmaz büyük bir hızla yine DNA'ya eğilecekti.

Haber, hemen Franklin ve Wilkins'e yetiştirilmeliydi. Ancak Watson'un heyecanlı açıklamalarını sabırsızlıkla dinleyen Franklin, konuya ilgisiz gibi davranmış ve aralarında şiddetli bir kavga kopuvermişti. Wilkins ise, Franklin'in yeni bir üç boyutlu DNA için kanıtları olduğunu daha sonra açıklamış ve buna ilişkin resmi Watson'a göstermişti. Bu yeni "B-tipi" DNA, sarmal bir yapıya işaret ediyor; ayrıca veriler de Franklin'in, şeker-fosfat iskeletinin dışarıda olduğu tezıyla paralellik gösteriyordu.

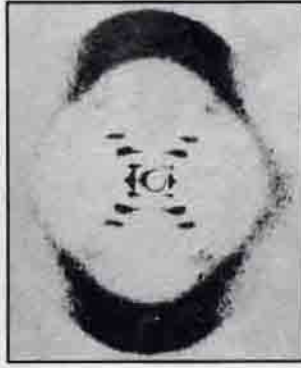
Watson, Cavendish'e dönüp yeni bulguları Crick ve Bragg'e anlattı. Sonuca ramak kalmıştı. Bragg de kendi laboratuvarı dururken, bu önemli buluşu başkalarına kaptıracak değildi ya! Crick ve Watson'u model inşası için destekle-

mek, yapılacak en iyi şeydi. Hem Francis'in gürlütülü kahkahasına bir süre daha dayanabilirdi.

Model yapımı böylece yenden başladı. Şeker-fosfat iskeleti dışında olan modeller üretiliyor, ancak baz sıraları sorun yaratıyordu. "Düzensiz baz sıralarıyla iki veya daha fazla zincir nasıl biraraya getirilecekti? Bazların sırrını çözmeye, genellikle akşam geç vakti odama döndüğümde uğraşıyordum. Amacım merkezde olan bazları, dıştaki iskeletler tamamen düzenli olacak şekilde yerleştirmekti. Yani her nükleotidin şeker-fosfat gruplarını aynı üç boyutlu yapıya oturtmak istiyordum. Ancak her seferinde, tam bir çözüm bulacakken karşılaştığım bir engel vardı: dört bazdan her birinin oldukça farklı bir şekli olması. Can sıkıcı bir sorun daha vardı. Birbirine dolanan zincirler, bazlar arasındaki hidrojen bağları ile nasıl birarada tutulacaktı? Belki de sorunun özü, bazlar arasındaki hidrojen bağlarını düzenleyen bir kuraldaydı."

### Linus'un bilimsel gafı, Watson ve Crick'i yeniden harekete geçiriyor...

Watson'un yöntemi, kendisinin de söylediği gibi basitti. Hidrojen bağlarıyla birarada tutulan baz çiftlerini oluşturmak üzere modellerle oynuyor, olası baz eşleşmelerini bulmaya çalışıyordu. Sonuçta iki hidrojen bağıyla birarada tutulan A-T çiftinin, şekil olarak iki hidrojen bağıyla birarada tutulan G-C çiftiyle aynı olduğunu; hidrojen bağı şartına göre A'nın her zaman T, G'nin her zaman



B-tipi DNA kristalinin, 1952'de Franklin tarafından alınmış x-ışını fotoğrafı

C ile eşleştiğini buldu. Crick ise zincir üzerindeki diğer bağların (bazla şeker arasında) konumunu ortaya koydu. Açıkta kalan tek nokta, baz çiftlerinin son iki haftada geliştirilen iskelete uyup uymayacağı idi. Bu sorun da çözüldükten sonra metal model inşa edildi.

Wilkins'in, Franklin'le kendisinin elde ettikleri yeni x-ışını verilerinin bu ikili sarmal modelini kuvvetle desteklediğini söylemesi, durumu kesinliğe kavuşturuyordu. Üstelik Franklin de modeli onaylamıştı. Artık haberi vermenin, DNA yapısının çözüldüğünü duyurmanın zamanı; bu önemli dönüm noktasını oluşturmak için süregelen yarışın da sonu gelmişti. İkili sarmal modelini açıklayan yazı, 25 Nisan 1953'te *Nature* dergisinde yayınlandı...

\*\*\*\*\*

Watson ve Crick, ikili sarmal yapıyı keşfetmekle biyoloji bilimine yeni bir bakış açısı getirmiş oldular. Biyolojik moleküllerdeki üç boyutlu şekillerin; çizgisel, tek boyutlu kodlarla tayin edildiği gerçeği artık gözardı edilemeyecek bir aşamanın odak noktasıydı. *Nature*'da yayınlanan yazıları, daha önce sözü edilen "bilgi" ve "yapı" ekollerinin birleşmesinde dönüm noktası olmuştu. Max Delbrück'ün de katkılarıyla yayılan haber, kalıtımla ilgilenen birçok biyoloğun; genetiği, bilgi taşıyan büyük moleküller kapsamında görmesine yol açmıştı.

Watson ve Crick, açmış oldukları moleküler biyoloji çığırının ilk on yılında merkezde yer aldılar. Bu sırada, genetik yapıların, sahip oldukları bilgiyi nasıl ifade ettikleri ve nasıl replike oldukları (kendi kopyalarını ürettikleri) üzerinde duruldu.

Peki, bu önemli keşif iki benzersiz dahinin biraraya gelmesinin mi ürünüydü; yoksa o zamanın kaçınılmaz bir sonucu muydu? Watson ve Crick'in bu çalışmaları olmasaydı, moleküler biyoloji başka türlü mü gelişecekti?

Watson'un ilk olarak 1968'de yayınlanan ve büyük ilgi gören *İkili Sarmal* (The Double Helix) adlı kitabının üzerinde yürütülen görüşlerde bu sorunun cevabına yönelen birçok kişi oldu. Embriyolog Conrad Waddington, Watson ve Crick'in katkılarının fazla abartıldığını; onların bu çalışmalarını devlerin omuzlarında durarak yürütmüş olduklarını ve DNA'yı, çözümlenmesi zevkli, sevimli bir bilmece olarak gördüklerini iddia ediyordu. Biyokimyacı Erwin Chargaff ise Watson ve Crick'in çalışmalarının fazla özel bir ni-



telik taşıyamayacağı görüşündeydi. Ona göre "bilimi yaratan insan değil; insanı yaratan bilimdi." Chargaff, aynı şeyin sanat için geçerli olmadığını, "Atina'lı Timon'un Shakespeare'siz varolmuş olamayacağını" savunuyordu. İlginçtir ki Chargaff, Watson ve Crick'in çalışmalarına büyük katkıda bulunmuş olan 'baz eşleşmeleri' kurallarını açıklayan kişiydi.

Doku uyumsuzluğu konusunda yaptığı çalışmalarla 1960'da Nobel Ödülü kazanan Sir Peter Medawar'ın bu konu üzerindeki yorumları ise şöyle: "Watson'la Crick'in buluşlarının en büyük tarafı, sonucun taşıdığı bütünlük ve kesinliktir. Sorunun çözümü, bir anlık bir anlayış dalgasıyla belirivermek yerine parça parça gelmiş olsaydı bile, biyoloji tarihinde büyük bir çığıra

damgasını vuracaktı. Ama hiçbir zaman böylesi-ne göz kamaştırıcı olmayacaktı."

Topladığı övgüler kadar eleştirilere de hedef olmuş bu çalışma için Francis Crick'in kendisinin de söyleyeceği birşeyler vardı: "Buluşumuzdan sonra herkesin ayağa kalkıp bizi alkışladığını, herkesin birden bu konuya eğilmeye başladığını ve bilim toplumunun yaptığımızla ikna olduğunu sanmayın sakın. Jim ve benim için, artık biyokimyacılarla içli dışlı olmamız gerektiği son derece açıktı; ancak biyokimyacılar için, artık bizimle içli dışlı olmaları gerektiği hiç de açık değildi... Bütün bu olup bitenlerde, arka plana atılmaması gereken olağanüstü bir boyut var. Neredeyse kesin olarak biliyoruz ki nükleik asitler, milyarlarca yıl boyunca yeryüzünde varol-

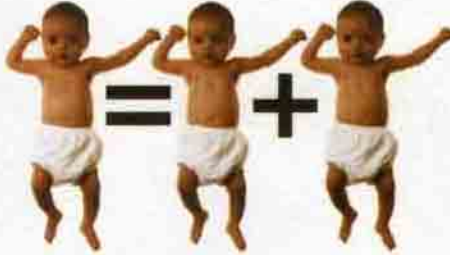
## Watson ve Crick'ten Sonrası...

Süknye Ayter

H.Ü. Tıp Fak. Tıbbi Biyoloji Bilim Dalı

**W**ATSON VE CRICK kendi başlattıkları çalışmaların bugün geldiği noktayı görme şansına sahip olan ender bilim adamlarındandır. DNA yapısının bulunmasının diğer yapısal keşiflerden önemli bir farkı, araştırmacıların yapıda saklı olan fonksiyonları da tanımlamış olmalarıdır. Watson ve Crick tarafından DNA ikili sarmal yapısının açıklanmasından sonra biyolojiye yeni bir kavram gelmiş, moleküler biyoloji doğmuş ve 20. yüzyılda biyolojik bilimlerin çalışma alanını oluşturmuştur. Hatta bunun da ötesinde moleküler biyoloji değişik disiplinlerin vazgeçilmez bir parçası haline gelmiştir. DNA yapısının öğrenilmesi ile moleküler biyolojide "santral dogma" formüle edilmiş; genetik bilginin nasıl saklandığı, kopyalandığı ve ifade edildiği açıklanmaya çalışılmıştır. Genetiğin gelişmesinde, protein yapısının genler tarafından belirlendiğinin farkedilmesi çok önemli bir kilometre taşıdır. Gen-protein ilişkisi üzerinde konuşmak ise ancak DNA çift sarmal yapısının anlaşılmasından sonra mümkün olmuştur. Yapının anlaşılmasını takiben genetik şifre çözülmüş ve baz dizilimindeki herhangi bir değişikliğin mutasyon olduğu; mutasyonların protein yapısında amino asit değişikliği şeklinde gözlenebileceği farkedilmiştir. Daha sonra gen ifadesi çalışmalarının başlamasına paralel olarak bu ifadenin kontrolü konusu gündeme gelmiş ve çalışılmıştır. 1960'lı yıllarda moleküler genetik çalışmaları bakteri veya virus gibi genom kapasitesi düşük, hücre yapısı basit canlılarda yapılırken, 1970'li yılların ortalarında rekombinant DNA molekülleri oluşturulmuş, böylece yüksek yapılı organizmalara ait kompleks genlerin klonlanması ve basit hücrelerde ifade ol-

maları sağlanmıştır. Gen teknolojisindeki bu gelişmeler sayesinde ökaryotik genlerin analizi mümkün olmuş, hatta in vitro sistemlerde DNA amplifikasyonu, PCR (Polimeraz Zincir Reaksiyonu) ile gerçekleştirilerek genlerin analizi yönünde bir devrim yaratılmıştır. PCR yöntemi ile DNA üzerindeki hedef diziler laboratuvar şartlarında çoğaltılabilmekte, böylece bir damla kan, fikse edilmiş patolojik preparatlar, hatta yıllar öncesine ait muma ve fosillerdeki DNA'lar genetik çalışmalara alınabilmektedir. Gen teknolojisinin tıp ve endüstri alanına uygulanması ile kısa zamanda büyük bir bilgi birikimi olmuş, bu da yeni çalışmalar için temel oluşturmuştur. Bugün kalıtsal hastalıkların tanı ve tedavisine yönelik çalışmalarda DNA teknolojisinden yararlanılmakta; hasta genlerden hareket edilerek normal gen yapısı ve ifadesi hakkında bilgi sağlanmakta ve genlerde yapay mutasyonlar oluşturularak gen ifadesi çalışılabilmektedir. Bütün bu çalışmalar sonunda bugün gen tedavisinden söz edilmekte ve "insan genom projesi" adı altında insan genlerinin haritalanması ve analiz çalışmaları devam etmektedir. 2000 yılı başlarında insan genlerinin haritalanması tamamlanma aşamasına gelecektir. Gen teknolojisinin tıbbi uygulanması sayesinde birçok kalıtsal hastalığın doğum öncesi tanısı yapılabilmiş ve ailelerin sağlam çocuk sahibi olmaları sağlanmıştır. Bu teknolojinin tıp alanındaki uygulamaları, faydaları yanında bazı tartışmaları da beraberinde getirmiş ve etik sorunlar yeni boyutlar kazanmıştır. Kısa bir geçmişte insan haklarından ancak söz ederken, bugün genetik çalışmalar sırasında fetüsün hakları, embriyonun hakları, hatta hücrenin haklarından söz edilmeye başlanmıştır.



muşlardır. DNA, bütün yaşam biçimlerinin temelini oluşturmaktadır. Ama yeryüzündeki yaşam biçimlerinden birinin olsun DNA'nın yapısının farkına varması bile, ancak şu son yarım yüzyılda sözkonusu olmuştur."

\*\*\*\*\*

Mart 1993'te, ikili sarmal yapısının ortaya çıkarılışının 40. yıldönümü kutlandı.

65 yaşındaki James Watson, 25 yıldır sürdürdüğü New York, Cold Spring Harbor Laboratuvarı yöneticiliğine devam etmekte; 77 yaşındaki Francis Crick ise şu anda San Diego, California'daki Salk Institute'da, beyindeki görme sistemi üzerine çalışıyor. Crick, yıldönümü toplantısında DNA'nın ikili sarmal yapısının ortaya çıkarıldığı günleri şöyle anlatıyor: "Jim, konuyla ilgili herhangi bir şeyi ilan etmeye çe-



Stockholm, Aralık 1962: Nobel Ödül Töreni. Soldan sağa: M. Wilkins, J. Steinbeck, J. Kendrew, M. Perutz, F. Crick ve J. D. Watson

*"Sabahları işe koşturmazdık; tempomuz rahattı; ziyaretçilerimiz çok az olurdu; çok az sayıda seminere katılırdık; laboratuvarlarda sabahlamak gibi adetlerimiz yoktu; rapor yazmazdık ve çok fazla da okumazdık."*

kiniyordu; bense ne olursa olsun **birşeyler** söylemek gerektiğinde diretiyordum. Öyle yapmazsak, insanlar bizi, kendi yaptıkları için önemini farkedemeyecek kadar ahmak iki gariban olarak düşüneceklerdi."

Watson ise hayatını altı döneme böldüğünü; sırasıyla öğrenci, bilimci, üniversite hocası, yönetici, yazar, bürokrat rollerini üstlendiğini söylüyor. İlk tutkusunun ornitoloji (kuş bilimi) olmasının nedenini de açıklıyor: "Kuşlar olsun, insanlar olmasın. Amaç buydu işte. Çünkü ben insanlarla konuşmayı beceremiyordum."

Bir bilimciyi başarıya götüren nedir? Watson'a göre bunun önemli bir bölümü, insanın, kendisinden daha akıllı, bilgili ve parlak kişilerle

birlikte olmasında yatıyordu. "İnsanların, sizin yetersiz olduğunuzu söyledikleri konulara kimi zaman atılmaya hazırlıklı olmalısınız. Tabii, başınızın belaya girebileceğini de unutmayın. İşte böyle zamanlarda yanınızda sizi batığınız yerden çıkaracak birileri olmalı!"

Crick, toplantıda biraz da çalışma tempolarından söz ediyor: "Sabahları işe koşturmazdık; tempomuz rahattı; ziyaretçilerimiz çok az olurdu; çok az sayıda seminere katılırdık; bazı özel durumlar dışında laboratuvarlarda sabahlamak gibi adetlerimiz yoktu; rapor yazmazdık ve çok fazla da okumazdık."

Öyleyse yöntemleri neydi? Çok basit: konuşmak! Öyle çok konuşuyorlardı ki, Cavendish Laboratuvarı'nı paylaştıkları Kendrew, bir keresinde onları aynı odaya kapatmak gerektiğinden, böylece herkesin başağrısından kurtulabileceğinden söz etmişti. Ama, sonucu herkesten önce bulmalarını da bu konuşmalara borçluydular. Bu herkesin içine Linus Pauling, Maurice Wilkins ve Rosalind Franklin de dahildi.

İkili sarmalın araştırma öyküsünde adı geçip hakettiği yere oturmamış belki de yalnız bir kişi vardı. O da, o döneme ait anılarda daha çok huysuzluğu, dikbaşlılığı ve ciddiyetiyle yer alan Rosalind Franklin'di.



Rosalind Franklin





Franklin 1958'de 37 yaşındayken hastalanarak ölmüştü. Watson, *İkili Sarmal* kitabının sonsözünde ondan saygı ve şefkatle bahsetmiştir: "...Didişmelerimizin tüm izleri silinmişti. Hem Francis hem de ben, Rosy'nin kişisel dürüstlüğü ve soyluluğunu kabul ediyor ve akıllı bir kadının, kadınları ciddi düşünce işlerinin dışında bir eğlence aracı olarak gören bir bilim dünyasına kabul edilebilmek için verdiği mücadeleleri, yıllar sonra da olsa kavırıyorduk. Rosy'nin örnek cesareti, kurtuluşu olmayacak derecede hasta olduğunu bildiği halde şikayet etmeyip ölümünden birkaç hafta öncesine kadar olağanüstü çalışmasını sürdürmesiyle hepimizi duygulandırdı."

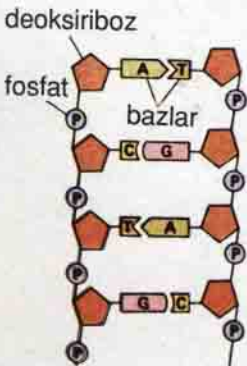
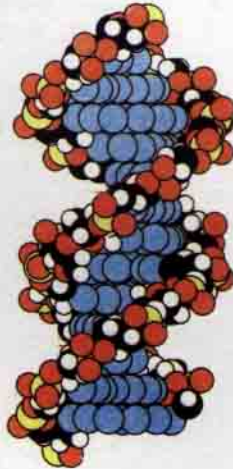


## DNA'nın Bileşim ve Yapısı

**B**iyokimyacı P.A. Levene, 1920'lerde yaptığı kimyasal analiz çalışmalarıyla DNA'nın kimyasal çatısını belirlemiştir.

Zincir şeklindeki DNA'da yer alan kimyasal gruplar şunlardır: Beş karbonlu bir şeker olan deoksiriboz; fosfat grubu; nitrojen içeren dört tür baz (adenin-A, guanin-G, sitozin-C, timin-T). Bu kimyasal gruplar temel alınarak, bir DNA zincirinde, şeker, fosfat ve bazdan oluşmuş birimlere "nükleotid" adı verilmektedir. 4 farklı baz olduğu için DNA'da dört farklı nükleotid bulunmaktadır.

Watson ve Crick tarafından belirlenen yapı modeline göre ise, DNA molekülünde birbiri ardısına dizili şeker-fosfat gruplarının oluşturduğu ve molekülün "iskeleti" olarak nitelenen iki zincir bulunmaktadır. Zincirler birbirlerine baz çiftleriyle bağlanmıştır. Baz eşleşmesi kuralı, A'nın her zaman G, C'nin her zaman T'ye hidrojen bağıyla bağlanmasını öngörmektedir. Bu tür bağlanma, moleküldeki zincirlerin birbiri çevresinde kıvrılmasına; "İkili Sarmal" adını verdiğimiz yapının ortaya çıkmasına neden olmaktadır.



sına kabul edilebilmek için verdiği mücadeleleri, yıllar sonra da olsa kavırıyorduk. Rosy'nin örnek cesareti, kurtuluşu olmayacak derecede hasta olduğunu bildiği halde şikayet etmeyip ölümünden birkaç hafta öncesine kadar olağanüstü çalışmasını sürdürmesiyle hepimizi duygulandırdı."

X-ışını kristalografisi hakkında hiçbir şey bilmeyen 24 yaşındaki toy bir Amerikalı ile genetik hakkında hiçbir şey bilmeyen 36 yaşındaki çenesi düşük bir fizikçinin; bir fizik laboratuvarında, ardından gitmemeleri söylenen bir biyolojik problem üzerinde çalışmaları, DNA olarak nitelenen genetik mucizenin yapısının çözülmesiyle sonuçlandı. Daha da ilginç, sırf biyokimyadan kaçmak dürtüsünün belirlediği bir yolda yapılan yürüyüş, James Watson'a, biyokimya biliminin geleceğini değiştiren bu buluşu; 1962'de de Francis Crick ve Maurice Wilkins'le paylaştığı Nobel Ödülü'nü kazandırdı.

Bütün büyük araştırmalar, buluşlar, yapıtlar; deha, bilgi, yaratıcılık ve tesadüflerin belirli oranlarda yer aldığı karmaşık bir sürecin ürünüdürler. Bu bilim öyküsü de böyle bir sürecin örneğini oluşturuyor. Bu nedenle sözlerimizi, öykünün başkahramanlarından biri olan Watson'un *İkili Sarmal* kitabının önsözünde yazdıklarıyla kapatalım:

"Bilim, dışarıdan insanların sandığı şekilde doğrudan, mantıklı bir biçimde ilerlemez. Tam tersine, bilimin ileriye (bazen de geriye) doğru olan adımları, çoğunlukla kişiliklerin ve kültürel geleneklerin rol oynadığı son derece insani olaylardır..."

Zeynep Tozar

### KAYNAKLAR

- Hall, S. S. *Old School Ties: Watson, Crick and 40 years of DNA*. Science, 12 March 1993.  
 Hardy G.H. *Bir Matematikçinin Savunması*. Tübitak Yay. 1993  
 Medawar, P. *Advice to a Young Scientist*. Harper and Row, 1981.  
 Ross, P.E. *Eloquent Remains*. *Scienc. Amer.*, May 1992.  
 Schraer, W.D.; Stoltze, H.J. *Biology - the Study of Life*. Allyn and Bacon Inc. 1987.  
 Sient, G. *DNA's Stroke of Genius*. *Newsweek*, 24 Apr. 1993.  
 Stryer, L. *Biochemistry* W.H. Freeman and Co. 1981.  
 Watson, J.D. *İkili Sarmal-DNA Yapı Çözümününün Öyküsü*. TÜBİTAK Yay. 1993.  
 Watson, J.D.; Tootz, J.; Kurtz, D.T. *Recombinant DNA-A Short Course* W.H. Freeman and Co. 1983.