

Nobel Kimya Ödülü

2020

Yaşamın Kodunu Yeniden Yazmaya Yarayan Bir Araç: Genetik Makas



Çeviri ve Uyarlama: İlay Çelik Sezer [TÜBİTAK Bilim ve Teknik Dergisi

Emmanuelle Charpentier ve Jennifer Doudna gen teknolojisinin en güçlü araçlarından birini, yani CRISPR/Cas9 genetik makasını keşfetmelerinden ötürü 2020 Nobel Kimya Ödülü'ne layık görüldüler. Araştırmacılar bu aracı hayvanların, bitkilerin ve mikroorganizmaların DNA'sında aşırı derecede yüksek bir

hassasiyetle değişiklikler yapmak için kullanabiliyor. Bu teknoloji moleküler yaşam bilimlerinde bir dönüşüme yol açtı, bitki ıslahına yönelik yeni imkânlar ortaya koydu; yenilikçi kanser tedavilerine katkı sağlamaya devam ediyor ve kalıtsal hastalıkları tedavi etme hayallerini gerçeğe dönüştürme potansiyeli taşıyor.



Emmanuelle Charpentier

1968'de Fransa'nın Juvisy-sur-Orge kentinde doğan Emmanuelle Charpentier, Paris'teki Pierre ve Marie Curie Üniversitesinde (bugün Sorbonne Üniversitesi Temel Bilimler Fakültesi) biyokimya, mikrobiyoloji ve genetik okudu. Doktora derecesini Paris'teki Pasteur Enstitüsünden aldı. 2015'ten itibaren Almanya'nın başkenti Berlin'deki Max Planck Enfeskiyon Biyolojisi Enstitüsünde yöneticilik yapan Charpentier 2018'de yine Berlin'de hâlen yöneticiliğini yürüttüğü Max Planck Patojen Bilimleri Birimini kurdu.



Jennifer Doudna

1964'te Washington DC'de (ABD) doğdu. Biyokimya alanındaki lisans derecesini 1985'te Kaliforniya, Claremont'taki Pomona College'dan; Biyolojik Kimya ve Moleküler Farmakoloji dalındaki doktorasını ise 1989'da Harvard Tıp Okulundan (ABD) aldı. University of California, Berkeley'de profesör ve Howard Huges Tıp Enstitüsünde araştırmacı olarak görev yapıyor.



Bilimin en çekici yönlerinden biri önceden kestirilemez oluşudur. Bir fikrin ya da sorunun sizi nerelere götürebileceğini asla önceden bilemezsiniz. Meraklı bir zihin bazen bir çıkmaz sokağa sapar, bazen çıkış yolunu bulmanın yıllar süreceği zorluklarla dolu bir labirente girer, bazen de muazzam olasılıklar barındıran bir ufka bakan ilk kişinin kendisi olduğunu bir anda fark eder.

İşte CRISPR-Cas9 adı verilen gen değiştirme aracının keşfi de umulmadık bir anda gerçekleşti. Emmanuelle Charpentier ve Jennifer Doudna, *Streptococcus* cinsi bir bakterinin bağışıklık sistemini incelemeye başladı. Bu çalışmalarıyla yeni bir antibiyotik türü geliştirebileceklerini düşünüyorlardı. Ancak onun yerine genetik materyalde hassas kesimler yaparak yaşamın kodunu kolayca değiştirme imkânı sunan moleküler bir araç keşfettiler.

Herkesi Etkileyen Güçlü Bir Araç

Keşfedilmesinden sadece sekiz yıl sonra bu genetik makas yaşam bilimlerini yeniden şekillendirdi. Biyokimyacılar ve hücre biyologları şimdi farklı genlerin işlevlerini ve hastalıkların gelişmesindeki olası rollerini kolayca inceleyebiliyor. Bitki ıslahı alanında araştırmacılar bitkilere, ısınan iklim koşullarında kuraklığa dayanabilme

gibi spesifik özellikler kazandırabiliyor. Tıp alanında bu gen değiştirme aracı yeni kanser tedavilerine ve ilk kez kalıtsal hastalıkları tedavi etmeye yönelik denemelerin yapıldığı araştırmalara katkı sağlıyor.

CRISPR-Cas9'un nasıl kullanılabileceğine ilişkin, aralarında etiğe uygun olmayan uygulamaların da olduğu neredeyse sonsuz sayıda örnek verilebilir. Tüm güçlü teknolojilerde olduğu gibi genetik makasın kullanımı konusunda da düzenlemeler yapılması gerekiyor. Fakat bu konuya daha sonra döneceğiz.

Şimdi bu hikâyenin en başına gidelim. Ne Emmanuelle Charpentier ne de Jennifer Doudna 2011'de Porto Riko'da bir kafedeki ilk buluşmalarının hayatlarının akışını değiştirecek bir karşılaşma olduğunun farkındaydı. Önce ikili arasındaki işbirliğini öneren taraf olan Charpentier'den söz edeceğiz.

Araştırmacılar genetik makası kullanarak hemen hemen bütün canlı varlıkların genomunda değişiklik yapabiliyor.



Charpentier Patojen Bakterilere Kendini Kaptırmıştı

Bazıları Charpentier’yi azimli, dikkatli ve titiz biri olarak niteliyor. Bazıları da onun hep beklenmedik şeylerin peşinde koşan biri olduğunu söylüyor. Kendisine sorulduğunda ise Louis Pasteur’e gönderme yapıyor: “Şans yalnızca hazır olan zihinlere güler”. Yeni keşifler yapma dürtüsü ile özgür ve bağımsız olma tutkusunu Charpentier’ye bu yolda rehberlik etti. Charpentier Paris’teki Pasteur Enstitüsündeki doktora çalışmaları da dâhil olmak üzere kariyeri boyunca beş farklı ülkede, yedi farklı şehirde yaşadı ve on farklı araştırma kuruluşunda çalıştı.

Bulunduğu ortam ve yaklaşımları zaman içinde değişse de araştırmalarının çoğunluğu ortak bir paydaya sahipti: patojen bakteriler. Neden bu kadar saldırganlar? Antibiyotiklere karşı nasıl direnç kazanıyorlar? Ve onları durdurmak için yeni tedaviler bulmak mümkün mü?

Emmanuelle Charpentier 2002’de Viyana Üniversitesinde kendi araştırma grubunu kurduğunda insanlığa en çok zarar veren bakterilerden birine, *Streptococcus pyogenes*’e odaklandı. Bu bakteri her yıl milyonlarca insana bulaşıp genellikle tonsilit (bademcik iltihabı) ve impetigo (bir çeşit deri enfeksiyonu) gibi kolayca tedavi edilebilen enfeksiyonlara neden olur. Fakat aynı bakteri hayati tehlike oluşturan sepsise ve vücuttaki yumuşak dokuların parçalanmasına da neden olabilir. Hatta bu ikinci etkisinden dolayı “et yiyici” lakabını da taşır.

Charpentier *S. pyogenes*’i daha iyi anlayabilmek için bu bakterinin genlerinin nasıl düzenlendiğini derinlemesine araştırmaya başladı. Bu karar genetik makasın keşfine giden yoldaki ilk basamaktı -fakat bu yolda daha fazla ilerlemeden önce biraz da Jennifer Doudna’yı anlatacağız.

Polisiye Hikâyeleri Andıran Bir Bilim Öyküsü

Hawaii’de büyüyen bir çocuk olan Jennifer Doudna’da hep bir şeyleri bilme isteği vardı. Bir gün babası yatağına James Watson’ın *The Double Helix (İkili Sarmal)* kitabını bıraktı. James Watson ve Francis Crick’in DNA’nın yapısını nasıl çözdüğünü konu alan ve âdeta polisiye tarzda yazılmış bu kitap Doudna’nın okuldaki ders kitaplarında okuduğu hiçbir şeye benzemiyordu. Bilimsel araştırmanın işleyişi onu büyülemişti ve bilimin sadece birtakım gerçeklerden ibaret olmadığını anladı. Ancak bilimsel gizemleri çözmeye başladığında dikkatini DNA’ya değil onun moleküler kardeşi olan RNA’ya yöneltti.

Şimdi Doudna’nın ana hikâyeye dâhil olduğu 2006 yılına gidiyoruz. O tarihlerde Doudna University of California, Berkeley’de bir araştırma grubuna liderlik ediyordu ve RNA’yla ilgili çalışmalarda yirmi yıllık deneyime sahipti. Çığır açıcı projeler bulma konusunda güçlü sezgilere sahip başarılı bir araştırmacı olarak bilinen Doudna yakın zamanda heyecan verici yeni bir alana el atmıştı: RNA girişimi. RNA girişimi birtakım RNA molekülleri vasıtasıyla genlerin anlatımının (gendeki kalıtsal bilgiye dayanılarak protein üretilmesi sürecinin) engellendiği bir gen etkinliği düzenleme mekanizmasıdır. Araştırmacılar uzun yıllar boyunca RNA’nın temel işlevini anladıklarını düşünüyorlardı fakat sonra bir anda hücrelerdeki gen etkinliğini düzenleyen bir sürü küçük RNA molekülü bulunduğunu keşfettiler.

Jennifer Doudna’nın 2006’da RNA girişimine merak salması, o sıralarda başka bir bölümde çalışan bir arkadaşının onu telefonla aramasına vesile oldu.

Bakteriler Kadim Bir Başıklık Sistemine Sahip

Doudna'nın mikrobiyolog olan bir çalışma arkadaşı ona yeni bir keşiften söz etti: Araştırmacılar birbirinden çok farklı bakterilerin ve arkelerin (bakteri olmayan prokaryot mikroorganizmalar) genetik materyallerini karşılaştırdıklarında hepsinde şaşırtıcı biçimde iyi korunmuş olan tekrarlı DNA dizilerine rastlamışlardı. Aynı kod defalarca tekrar ediyor ancak bu tekrarların arasında farklı özgün diziler bulunuyordu (Şekil 1). Bu, bir kitapta yer alan özgün cümlelerin arasında aynı kelimenin sürekli tekrarlanmasına benzetilebilir.

Bu tekrarlanan dizi sıraları, "düzenli aralıklarla bölünmüş kısa palindromik tekrar kümeleri" (CRISPR: clustered regularly interspaced short palindromic repeats) şeklinde tanımlandı. İlginç olan bir nokta CRISPR'lerdeki özgün, tekrarsız dizilerin çeşitli virüslerin genetik koduyla uyum göstermesiydi, bu yüzden de mevcut görüş bunun bakterileri ve arkeleri virüslerden koruyan kadim başıklık sisteminin bir parçası olduğu yönündeydi. Bir virüs enfeksiyonunu atlatabilen bir bakterinin virüsün genetik kodunun bir kısmını bir çeşit başıklık hafızası oluşturmak üzere genomuna eklediği düşünülüyordu.

Doudna'nın arkadaşı, tüm bu mekanizmanın nasıl çalıştığını henüz kimsenin bilmediğini ancak bir bakterinin bir virüsü etkisiz hâle getirmek için kullandığı mekanizmanın Doudna'nın ilgi alanı olan RNA girişimine benzetildiğini de söyledi.

RNA girişimi (RNAi) çift zincirli RNA moleküllerinin müdahil olduğu bir gen etkinliği düzenleme mekanizması. Şekildekine benzer çift zincirli RNA molekülleri belirli genlerin etkinliğinin bloke edilmesinde görev alabilir.

Doudna Karmaşık Bir Düzeneği Çözümlüyor

Bu haber hem dikkate değer hem de heyecan vericiydi. Eğer bakterilerin kadim bir başıklık sistemine sahip olduğu doğruysa bu çok önemli bir bulguydu. Jennifer Doudna'nın güçlü merak duygusu devreye girdi ve CRISPR sistemi hakkında derin araştırmalara başladı.

Araştırmaya başlayınca bu konuda çalışan başka bilim insanlarının CRISPR dizilerinden ayrı bir de CRISPR-associated (CRISPR-ilintili, kısaca "Cas") adını verdikleri özel genler keşfettiklerini fark etti. Doudna'nın ilginç bulduğu şey bu genlerin, DNA molekülünün (sarmallar biçiminde paketlenmiş hâlden) çözülmesinden ve kesilmesinden sorumlu olan ve hâlihazırda bilinen proteinleri kodlayan genlere çok benzemesiydi. O hâlde Cas proteinleri de aynı işleve sahip miydi? Virüslerin DNA'sını kesebilirler miydi?

Doudna grubunu işe koştı ve birkaç yıl sonra birkaç farklı Cas proteininin işlevini ortaya çıkarmayı başardılar. Bu süreçte başka

üniversitelerdeki birkaç araştırma grubu da yeni keşfedilen CRISPR/Cas sistemi üzerinde çalışıyordu. Bu araştırmalarda elde edilen bulgular bakterilerin bağışıklık sisteminin çok farklı biçimlerde işlediğini gösterdi. Doudna'nın üzerinde çalıştığı CRISPR/Cas sistemi 1. sınıfa dâhildir; bu sistem bir virüsü etkisiz hâle getirmek için çok sayıda farklı Cas proteinine ihtiyaç duyan karmaşık bir düzendir. 2. sınıfa giren sistemler ise daha az proteine ihtiyaç duyduklarından daha basit sistemlerdir.

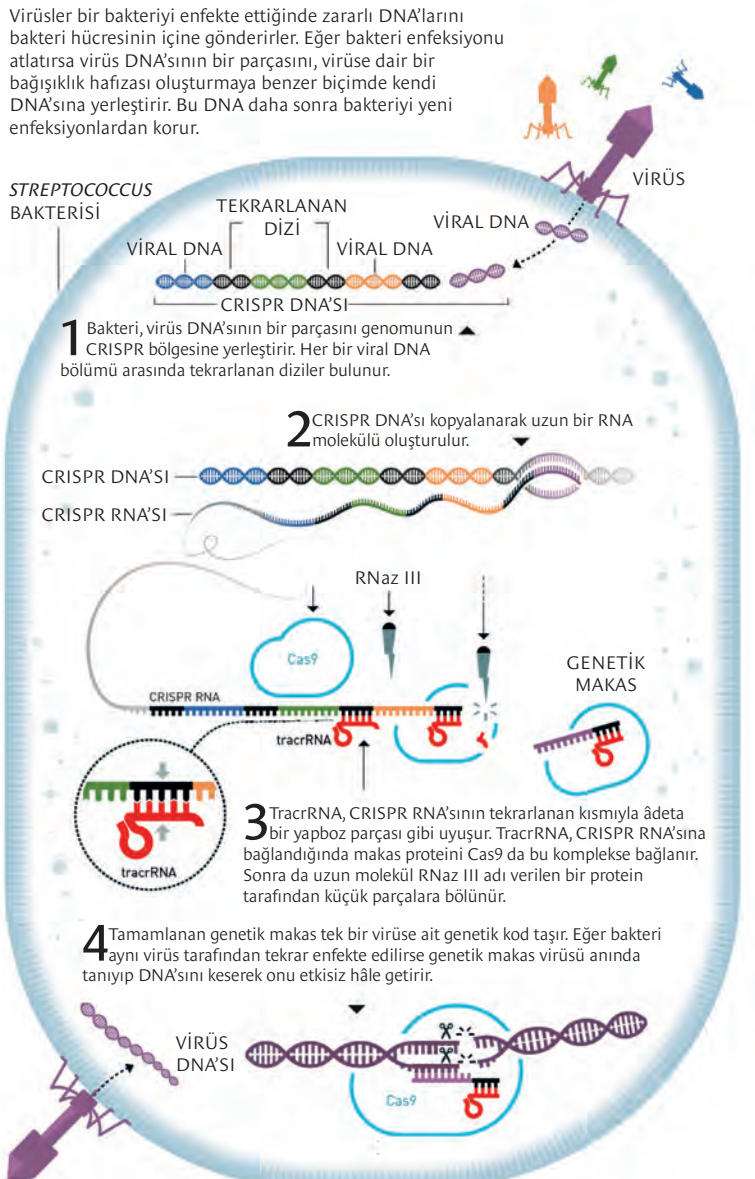
Bu çalışmalar devam ederken dünyanın başka bir yerinde Emmanuelle Charpentier de benzer bir sistemle karşılaştı. Şimdi ona geri dönelim.

CRISPR Sistemi Bulmacasının Bilinmeyen Yeni Bir Parçası

Kendisinden bahsetmeye ara verdiğimiz noktada Viyana'da yaşayan Charpentier, 2009'da İsveç'in kuzeyinde bulunan Umeå Üniversitesinde iyi araştırma olanaklarına sahip bir pozisyona geçti. Onu dünyanın en ücra yerlerinden birine taşındığı konusunda uyarılar olsa da uzun ve karanlık kış mevsimi ona çalışmak için çokça sessizlik ve huzur sağladı. Ki buna ihtiyacı da vardı. Genleri düzenleyen küçük RNA molekülleriyle ilgileniyordu ve Berlin'den araştırmacılarla birlikte çalışarak *S. pyogenes*'te bulunan küçük RNA'ları belirlemişti. Sonuçlar üzerinde hayli düşünmesi gerekiyordu. Zira bu bakteride çok miktarda bulunan küçük RNA molekülleri henüz bilinmeyen bir türdü ve bu RNA'nın genetik kodu bakterinin genomundaki tuhaf CRISPR dizisine çok yakındı.

Bu ikisi arasındaki benzerlikler Charpentier'yi bunların birbiriyle bağlantılı olduğunu düşünmeye sevk etti. Bunların genetik kodlarının dikkatlice analizi bilinmeyen küçük RNA molekülünün bir kısmının CRISPR'nin tekrarlanan kısmıyla uyduğunu ortaya koydu. Bu, birbirine tam oturan iki yapboz parçası bulmak gibiydi (Şekil 1).

Şekil 1 *Streptococcus*'un Doğal Bağışıklık Sistemi Virüslere Karşı: CRISPR/Cas9



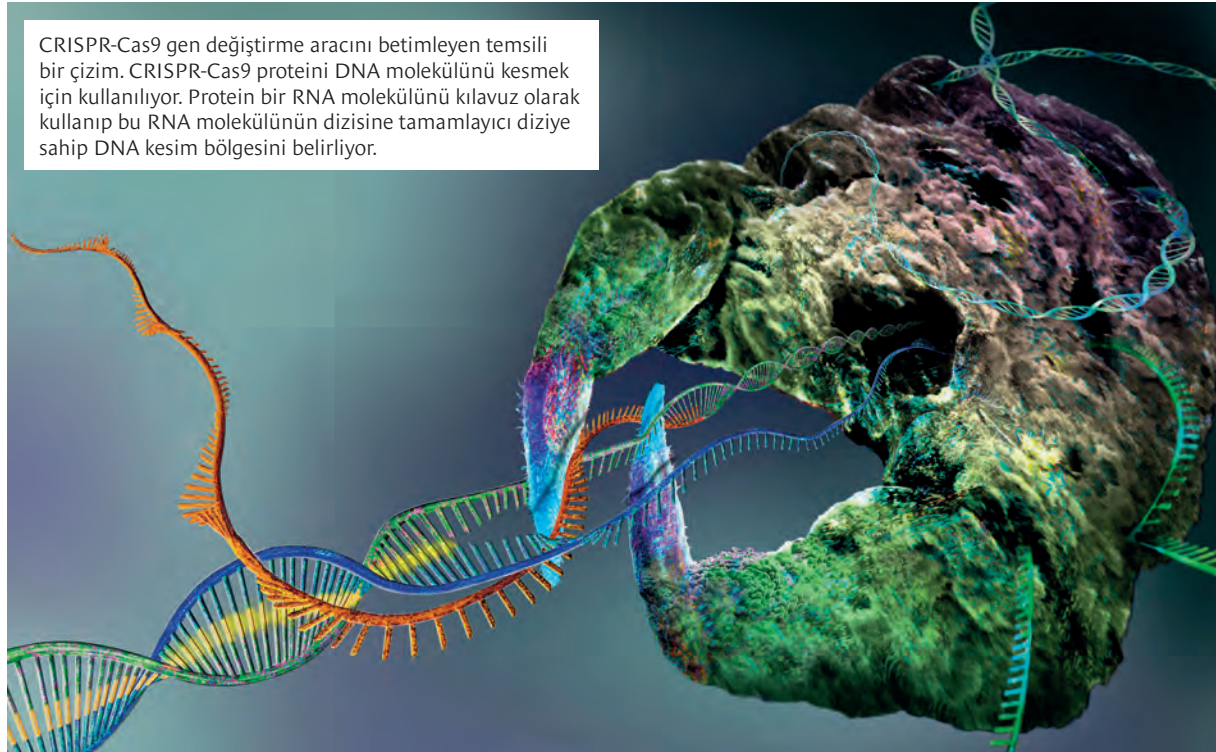
Charpentier daha önce CRISPR ile hiç çalışmamıştı fakat lideri olduğu araştırma grubuyla birlikte *S. pyogenes*'teki CRISPR sistemini ayrıntılarıyla tanımlamak üzere bir çeşit kapsamlı mikrobiyolojik dedektiflik işine girişti. 2. sınıfa dâhil olan bu sistemin virüs DNA'sını kesmek için Cas9 adlı tek bir Cas proteinine ihtiyaç duyduğu önceden biliniyordu. Charpentier trans-activating crisper RNA (tracrRNA) adı verilen bilinmeyen RNA molekülünün aynı zamanda belirleyici bir işlevi de olduğunu gösterdi, bu molekül genomdaki CRISPR dizisinden elde edilen uzun RNA molekülünün olgunlaşarak etkin biçimine dönüşmesi için gerekiyordu (Şekil 1).

Yoğun ve hedefli bir deneysel sürecin ardından Emmanuelle Charpentier tracrRNA'nın keşfini 2011 Mart'ında yayımladı. Çok heyecan verici bir şeyin arifesinde olduğunun farkındaydı. Mikrobiyolojide

uzun yılların tecrübesine sahipti ve CRISPR-Cas9 sistemi üzerinde devam edeceği araştırmalarında bir biyokimyacı ile birlikte çalışmak istiyordu. Jennifer Doudna bu iş için düşündüğü adaydı. Bu yüzden o ilkbaharda Porto Riko'da davetli konuşmacı olarak katılacağı konferansa giderken bu yetenekli araştırmacı ile tanışmayı kafasına koymuştu.

Porto Rico'daki Bir Kafede Buluşma Yaşamlarının Akışını Değiştiriyor

İkili konferansın ikinci gününde tesadüfen bir kafede karşılaştı. Doudna'nın bir iş arkadaşı onları birbirlerine takdim etti. Ertesi gün Charpentier Doudna'ya şehrin eski mahallelerini birlikte gezmeyi teklif etti. Parke



taşlı sokaklarda yürürken araştırmaları hakkında konuşmaya başladılar. Charpentier, Doudna'nın bir iş birliğiyle ilgilenip ilgilenmeyeceğini merak ediyordu -acaba Cas9'un *S. pyogenes*'in basit 2. sınıf sistemindeki işleviyle ilgili araştırmalara katılmak isteyecek miydi?

Birlikte epey beyin fırtınası ve çok sayıda başarısız deney yaptıktan sonra iki araştırmacı nihayet tracrRNA'yı testlerine dâhil ettiler. Daha önce tracrRNA'nın sadece CRISPR-RNA kesilerek etkin biçimine dönüştüğünde gerekli olduğunu düşünüyorlardı (Şekil 1) ancak Cas9 tracrRNA'ya erişim sağladığı anda herkesin olmasını hayal ettiği şey bir anda gerçekleşti: DNA molekülü kesilerek ikiye bölündü.

Bu gerçekten sıra dışı bir olaydı. Streptokokların virüslerden korunma şekli basit, etkili, hatta muhteşemdi. Genetik makasın tarihçesi burada son bulabilirdi; Charpentier ve Doudna insanlığa çok çile çektiren bir bakterideki temel bir mekanizmayı aydınlatmıştı. Bu tek başına bile muhteşem bir keşifti. Ancak Pasteur'ün dediği gibi, "Şans yalnızca hazır olan zihinlere güler"di.

Çığır Açan Bir Deney

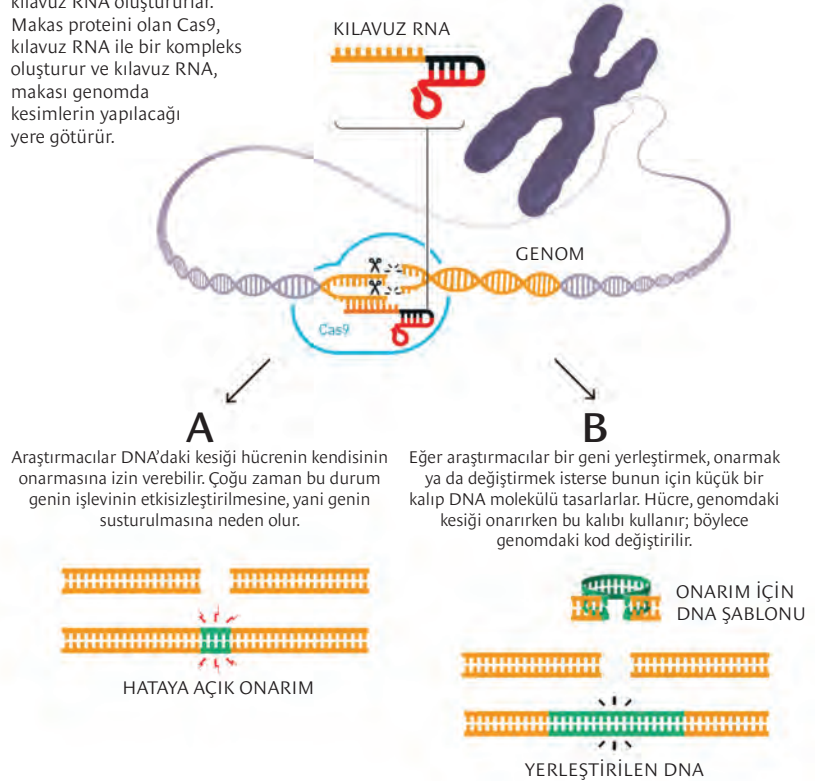
İkili genetik makası basitleştirmeye karar verdi. TracrRNA ve CRISPR-RNA hakkındaki yeni bilgilerini kullanarak bu ikisini kılavuz RNA adını verdikleri tek bir molekülde birleştirmenin bir yolunu buldular. Sonra da genetik makasın bu basitleştirilmiş versiyonuyla çığır açıcı

bir deneye giriştiler: bu genetik aracı DNA'yı kendi belirleyecekleri bir konumdan kesmelerini sağlayacak biçimde kontrol edip edemeyeceklerini araştırmaya koyuldular.

Bu noktada artık iki araştırmacı da büyük bir buluşa yakın olduklarının farkındaydı. Doudna'nın laboratuvarındaki derin dondurucuda bulunan bir geni alıp genin kesileceği beş farklı konum seçtiler. Sonra da makasın CRISPR kısmının kodunu, DNA'da kesimlerin yapılacağı konumların koduyla uyuşacak biçimde değiştirdiler (Şekil 2). Sonuç inanılmazdı. DNA molekülü tam da istedikleri konumlardan kesilmişti.

Şekil 2 CRISPR/Cas9 Genetik Makası

Araştırmacılar bir genomu genetik makası kullanarak değiştirecekleri zaman yapay yollarla, DNA kodunda kesimlerin yapılacağı kısımların koduna uyumlu bir kılavuz RNA oluştururlar. Makas proteini olan Cas9, kılavuz RNA ile bir kompleks oluşturur ve kılavuz RNA, makası genomda kesimlerin yapılacağı yere götürür.



Genetik Makas Yaşam Bilimlerini Dönüştürüyor

Emmanuelle Charpentier ve Jennifer Doudna CRISPR/Cas9 makasını keşfettiklerini 2012'de yayımladıktan kısa bir süre sonra birkaç araştırma grubu bu aracın fareden ve insandan alınan hücrelerde genom değişikliği yapmak için kullanılabildiğini gösterdi ve bu haber bilim gündemine bomba gibi düştü. Daha önce bir hücredeki, bitkideki ya da başka bir organizmadaki genleri değiştirmek çok zaman alan bir işti, bazen de imkânsızdı. Oysa genetik makası kullanarak araştırmacılar -prensipte-istedikleri genomda kesikler oluşturabiliyor. Sonrasında ise hücrenin doğal DNA onarım sistemlerini kullanarak yaşamın kodunu yeniden yazmak zor olmuyor (Şekil 2).

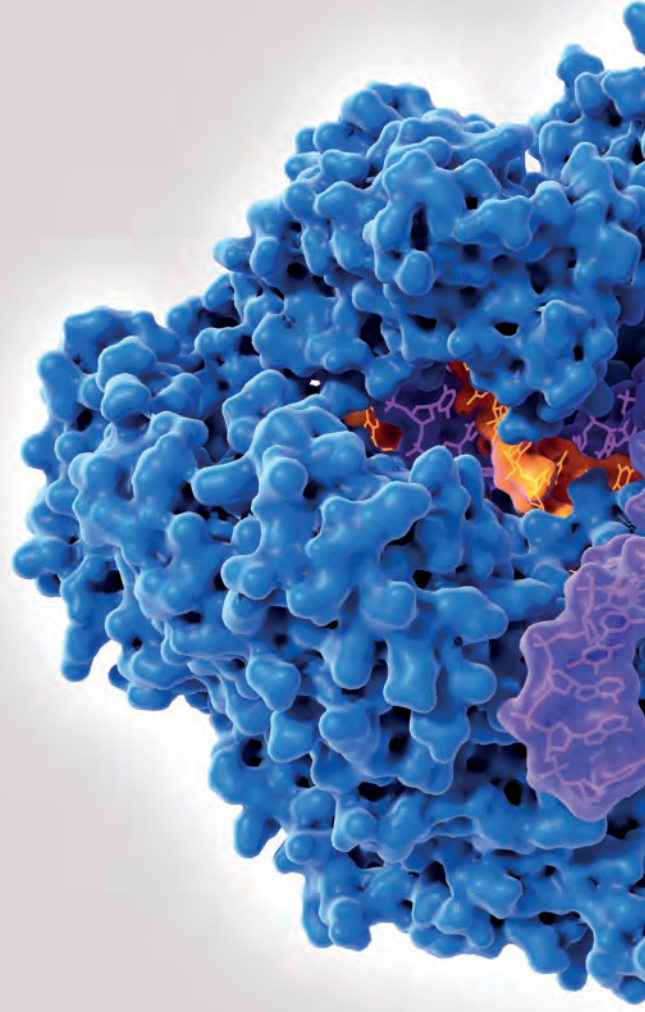
Kullanım kolaylığından dolayı günümüzde bu aracın temel araştırmalarda kullanımı hayli yaygın. Genetik makas farklı genlerin, örneğin bir hastalık sürecinde nasıl işlediğini ve etkileştiğini anlamak amacıyla hücrelerin ve laboratuvar hayvanlarının DNA'sını değiştirmekte de kullanılıyor.

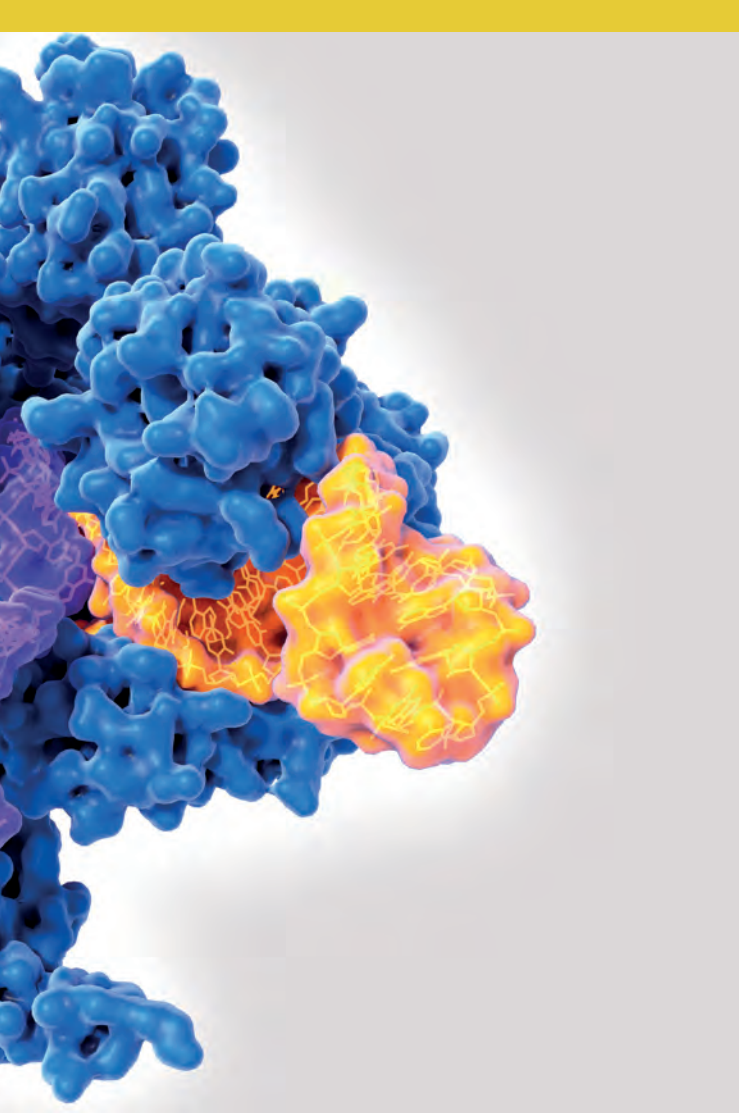
Genetik makas bitki ıslahında da standart bir araç hâline geldi. Araştırmacılar bitki genomlarında değişiklik yapmak için daha önce sıklıkla antibiyotik direnci genlerinin de eklenmesini gerektiren yöntemler kullanıyordu. Bu şekilde geliştirilen tarım ürünleri hasat edilince de antibiyotik direncinin çevredeki mikroorganizmalara yayılma riski bulunuyordu. Genetik makas sayesinde araştırmacılar bu eski yöntemleri kullanmak zorunda kalmadan genom üzerinde çok hassas değişiklikler yapabiliyor. Çok sayıdaki örnekten birinde, pirincin topraktan ağır metalleri absorbe

etmesine neden olan genler üzerinde değişiklik yapılarak daha düşük düzeylerde kadmiyum ve arsenik içeren pirinç elde edildi. Araştırmacılar ayrıca daha sıcak bir iklimde kuraklığa karşı daha fazla dayanıklılık gösterecek ve öteki türlü ancak pestisit kullanımıyla baş edilebilecek böceklerle ve tarım zararlılarına direnç gösterecek tarım ürünleri de geliştirdi.

Kalıtsal Hastalıklar Tedavi Edilebilir

Genetik makas tıp alanında kansere yönelik yeni immünoterapilerin geliştirilmesine katkı sağlıyor. Genetik makası kullanarak bir rüyayı gerçekleştirmeye, kalıtsal hastalıkları tedavi etmeye yönelik denemeler de yolda. Araştırmacılar





Genetik Makasın Potansiyel Gücü Hukuksal Düzenleme Gerektiriyor

Tüm faydaları bir yana, genetik makasın kötüye kullanılma ihtimali de var. Örneğin bu teknoloji genetik olarak değiştirilmiş embriyolar oluşturmakta kullanılabilir. Ancak uzun yıllardır, insan genomunda kalıtsal olarak aktarılacak değişiklikler yapılmasına yönelik yasaklamalar da dâhil olmak üzere, genetik mühendisliğinin uygulamalarını kontrol eden yasalar ve düzenlemeler bulunuyor. Ayrıca insanların ve hayvanların müdâhil olduğu deneylerin her zaman gerçekleştirilmeden önce etik kurulların incelemesinden ve onayından geçmesi gerekiyor.

Kesin olan birşey var ki bu genetik makas hepimizi etkileyecek. Genetik makasın kullanımı yeni etik meseleleri gündeme getirecek ancak bu yeni güçlü aracın insanlığın bugün karşı karşıya olduğu pek çok sorunun çözümüne katkı sağlaması da gayet mümkün.

Emmanuelle Charpentier ve Jennifer Doudna yaşam bilimlerinde yeni bir çağ başlatan kimyasal bir araç geliştirdi. İkili daha önce hayal bile edemeyeceğimiz imkânlar barındıran bir ufka bakmamızı sağladı. Bu ufuklarda gezinirken yeni ve beklenmedik keşifler yapacağımıza kuşku yok. ■

şimdi CRISPR/Cas9'un orak hücre anemisi ve beta talasemi gibi kan hastalıklarının ve kalıtsal göz hastalıklarının tedavisinde kullanımıyla ilgili klinik denemeler yapıyor.

Araştırmacılar ayrıca beyin ve kaslar gibi büyük organlardaki genleri onarmak için de yöntemler geliştiriyor. Hayvanlar üzerinde yapılan deneylerde özel olarak tasarlanmış virüslerin genetik makası istenen hücrelere dağıtabildiği ve kas distrofisi, spinal kas atrofisi ve Huntington hastalığı gibi dejeneratif hastalıklar için oluşturulan modelleri (hastalığı ya da semptomların bir kısmını taşıyan model organizma) tedavi edebildiği gösterildi. Ancak teknolojinin insanlar üzerinde denemeye başlamadan önce daha da geliştirilmesi gerekiyor.

Kaynak

Popular information. NobelPrize.org. Nobel Media AB 2020. 13 Kasım 2020.
<https://www.nobelprize.org/uploads/2020/10/popular-chemistryprize2020.pdf>