

Gözler ufukta, ayaklar yerde: Tim Hunt'la söyleşi*



Resim: Ed Swinden'in izniyle

Tim Hunt

2001 Yılı Nobel Fizyoloji ve Tıp Ödülü sahibi Profesör Tim Hunt bilim şevki, pür araştırmanın önemi, hevesli arkadaşlarının etkisi- ve bilimsel keşifte şansın rolü hakkında **Philipp Gebhardt*** ile konuştu.

Türkçe çeviri: Hikmet Geçkil**

Tim Hunt “hücre döngüsünün kilit regülâtörlerinin keşfi”^{w1} için Leland Hartwell ve Paul Nurse ile birlikte 2001 yılında *Nobel Fizyoloji ve Tıp Ödülünü* kazandı.

Döllenmiş bir yumurtadan birçok hücre bölünmesinin olduğu bir olayla çok hücreli organizmalar meydana gelir. Organizmanın yaşamı boyunca belli hücreler ölür ve hücre bölünmesi ile yerleri doldurulur. Ökaryotik bir hücre iki yavru hücreye bölünmeden önce birkaç olayın olması gerekir. Genom replikasyonu, hücre büyümesi ve kromozom dağılımını içeren bir seri faz hücre döngüsü olarak bilinir (bkz. resimler).

Hasardan ve tümörlerin oluşumu gibi takip eden gelişim anormalliklerinden korunmak için hücre döngüsünün bütün basamakları sıkı bir şekilde kontrol edilmelidir. Bir şey yanlış gittiğinde hücre mekanizmasının araya girdiği “hücre döngüsü kontrol noktaları”nda kontrol sağlanır. Tim Hunt hücre döngüsü kontrol noktalarını aşmak için siklinlere gerek olduğunu, bu yeni keşfedilmiş proteinlerin her kontrol

noktasından hemen önce yapıp kontrol noktası aşıldıktan sonra yıkıldıklarını gösterdi. Siklinlerin kendileri başka proteinler olan ve bir hücre döngüsü basamağından başka bir basamağa geçmeyi sağlayan kinazları aktive ederler. Özellikle tümörlerin nasıl oluştuğunu anlamak başta olmak üzere onun çalışmasının biyoloji ve tıpta büyük etkisi olmuştur. Tim Hunt şu anda Kanser Araştırmaları UK (Cancer Research UK)'de çalışmaktadır^{w2}.

Biyoloji çalışmaya sizi ne itti?

Sanırım büyük oranda okulumun etkisi oldu. Onbir yaşında iken okulda özellikle biyoloji sınavında oldukça başarılı olunca biyolog olmaya karar verdim. Çok iyi bir fen öğretmenimiz vardı ve fen derslerinin gelmesini dört gözle beklerdim; fen dersleri daha sık gördüğümüz Yunanca ve Latince den daha ilginçti. Fizikte pek iyi değildim, ancak biyoloji için fazladan bir çaba harcamama gerek yoktu. Daha sonra çok iyi bir kimya öğretmeni oldu ve 1950'lerin sonunda üniversiteye gidip biyokimya çalışmam benim için doğal bir şey oldu. Herhangi bir karar vermek zorunda değildim; sevdiğim bir

şeyi yapıyordum ve onu büyüleyici buluyordum.

Üniversiteye gittiğimde bu benim için tam bir şok oldu. Çünkü oradaki insanlar benden çok daha fazla biliyor ve anlıyorlardı ve benden çok daha zekilerdi. [*Gülüşmeler*] Daha sonra kendimi bunun için yeterli olabileceğini gördüm ve sınavlarda yine iyi başarı gösterdim. İstedğim dersleri alabiliyordum: kendimi biraz keşfettim ve örneğin fizyolojiye takıldım. Fizyolojiyi ilginç bulmuştum fakat onda iyi değildim. Benim için eğitimin esas noktası senin neyi sevdiğini ve nede iyi olduğunu bulmaktır. Böyle olunca artık o bir iş gibi gelmez ve onu sadece yaparsın. O artık bir eğlencedir!

Bütün genç bilim adamları başarılı bir araştırma için iyi planlanmış deneylerin olmasını önemli görürler, fakat er veya geç her deneyin aynı zamanda iyi yorumlanması gerektiğini keşfederiz. Çoğu zaman sonuçlar tamamen beklenmeyen yönde olur ve gerçek çalışma bundan sonar başlar... ve sıklıkla şans ve tesadüfler olayın içine



Hücre döngüsünün M-fazının farklı basamaklarında bulunan canlı bir memeli (kangaroo sıçanı) hücresi. Soldan sağa: profaz, prometafaz, metafaz, anafaz, telofaz. DNA (mavi) ve mikrotübüller (sarı) sırası ile floresan proteinlerle veya vital boyalarla işaretlenmişlerdir.

Resim Jan Ellenberg'in izniyle

girer. Sizin araştırma kariyerinizde şans ve tesadüfler ne rol oynadı?

Ooo, büyük bir rol... tekrar, tekrar ve tekrar. İlk gerçek buluşumu bir lisansüstü öğrencisi iken yaptım ve bazı arkadaşlar ve ben mesajcı RNA üzerinde ribozomların muntazam (uniform) dağılıp dağılmadıklarını bulmaya çalışıyorduk. Sükröz gradientlerinin yapılmasını kapsayan bu çalışmalar oldukça uzun zaman alıyordu. Bir keresinde deneyler yürürken öğle yemeğine gittik ve biraz fazlaca kaldık. Bu tembelliğimize rağmen sonuçları analiz ettik. Bir parça bu tembelliğimizin sonucu olarak başka türlü asla olmayacak yeni bir şey keşfettik! Alfa zincirleri yapan mRNA üzerinde beta zincirleri yapan mRNA üzerindeki göre daha az ribozom vardı. Bu benim *Nature*'deki ilk makalem! O zamanlar yayın için üzerinizde herhangi bir baskı yoktu; bunun ilginç bir sonuç olduğunu düşündük ve gönderdik. Bu oldukça önemli bir sonuçtu, fakat tamamen kazara olan tam bir şans ürünü –biraz uzun süre öylece bırakılan bir deney.

Ancak şunu belirtmeliyim ki o zaman bulgumuzu yanlış yorumladık ve yapmış olduğumuz diğer deneylerde uygun kontroller kullanmadık ve bu nedenle yanlış bir cevap vermiştik. İyi bir arkadaş olan Harvey Lodish daha sonra yanlışımızı düzeltti ve doğru yorumu yaptı. Bu bizim için büyük bir dersti: tesadüf ve şans size beklemediğiniz bir şey sunuyor, siz “iyi-planlanmış deneylerle” onu

anlamaya çalışıyorsunuz, deneyleri yanlış yorumluyorsunuz, bir meslektaşınız size doğrusunu gösteriyor.... Bu eğlenceli ve iyi bir öğrenme deneyimidir.

Bir takım lideri çalışma arkadaşlarını nasıl korumalı ve onların yaratıcılıklarını teşvik etmelidir?

Liderlik konusunda gerçekten o kadar meraklı olmadım; insanlarla gevşek bir bağlantıyı tercih ederim. İnsanların moral ve isteklerine destek vermek muazzam öneme sahiptir. Ancak, bunda iyi olduğumdan o kadar emin değilim. Bazan kendini ve etrafındakileri oldukça eleştirmelisin; sıklıkla onlar bunu çok kişisel algılarlar. Gerçek şudur ki, bir şeyleri bulmak oldukça zordur. Kendi kendini ileri düzeyde eleştirmedikçe, yanlış fikirlere sahip olursun ve fikirleri o kadar çok seversiniz ki onları ret etmeye hazır değilsiniz.

Meslektaşlarınızla çalışırken bu çok daha kolaydır. James Watson ve Francis Crick ile yapılmış ünlü bir söyleşi var- “Biz neden başardık ve diğerleri neden yapamadı”; Francis Crick nedenlerden birinin kendilerinin bir birlerine karşı gerçekten dürüst olabildiklerini ve olayları kişiselleştirmediklerini söylemişti: “O kötü bir fikir. O senin fikrin ve hala o kötü bir fikir ve daha iyi bir fikre bakmalısın.” Fakat senden yaşlı biri bunu sana söylerse bu daha da incitici olabilir.

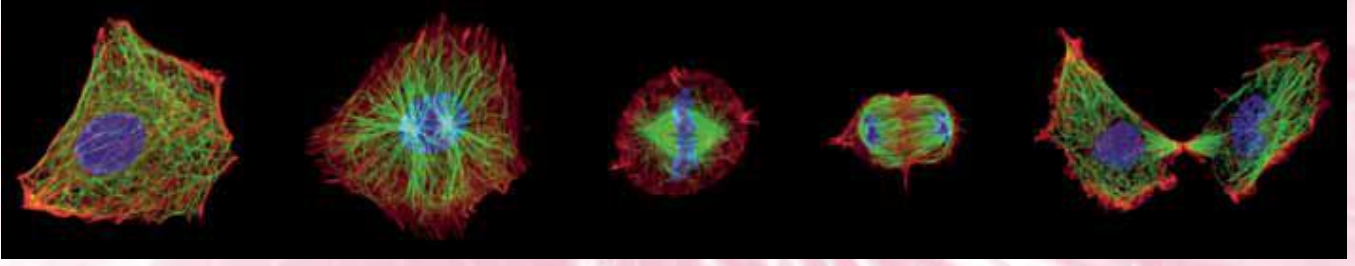
How Araştırma kariyeriniz nasıl gelişti?

Şey, sanırım kariyerim gelişti. *[Gülüsmeler]*. Arkadaşlarım ve ben daima yeterli paraya sahip olduk-fakat çok paraya değil. Amerika'dan İngiltere'ye dönünce maaşım 5 kat düştü! Çok fakirdik ve yeterince yiyeceğimizin olup olmadığını merak ederdik, fakat çok güzel zamanlarımız da oluyordu. Harika, hareketli ve entelektüel bir ortamdıydık; birşeyler keşfediyorduk ve bu bir kariyerdan daha önemliydi. Sadece araştırma için bir ödeneğe sahip olmak serbestliği harika bir şeydi. O zamanlar, yaklaşık 10 yıl boyunca 3 yıldan fazla görev srem olmadı ve bu durum birçok başarılı arkadaşım için de geçerli idi. Hiç bir sorumluluğun yok, dünyada her yere gidebilirsin, istediğini yapabilirsin. Fakat bir şeyler keşfetmek, bulmak zorundasın. Aksi halde, insanlar sana bir daha ödenek vermezler. Daha sonra bir iş buldum ve bu artık bitti *[Gülüsmeler]*

İnsanlara çoğu zaman “yirmili yaşlarda biri olmadığımı şükrettiğimi” söylerim. Şimdilerde her şey benim zamandakine göre daha zor sanırım. Benim kendi alanımda o zamanlar o kadar az şey biliniyordu ki, adeta hangi taşı çevirsen altından ilginç bir şey çıkıyordu. Sanırım biyolojide bu şimdi daha zor.

Şimdi neyi araştırıyorsunuz?

Hücre döngüsü kontrolü hakkında birkaç soru üzerinde çalışıyorum. Hücre döngüsünde bir fazdan diğerine geçişin protein kinazlar tarafından katalizlendiğini keşfetmiştik, fakat şimdi soru mitozu girmek



Resim :Jan Ellenberg'in izniyle

Hücre döngüsünün M-fazının farklı basamaklarında bulunan fikse edilmiş memeli (sıçan) hücreleri. Soldan sağa: interfaz, profaz, metafaz, anafaz, sitokinez. DNA (mavi), mikrotübüller (yeşil) ve aktin filamentleri (kırmızı) olup sırası ile floresan işaretli antikolar veya boyalarla işaretlenmişlerdir.

Resim Jan Ellenberg'in izniyle

için bu kinazların kaç proteini ve hangi derecede fosforlaması gerektiğidir? Ayrıca bu olayı tersine döndüren fosfatazlardan ne haber? Bunun çok zor bir problem olduğu ortaya çıkıyor; birkaç yıldır bununla uğraşıyoruz ve asla da yeterli bir sonuca varabileceğimizi de bilemiyorum. Diğer ilginç bir şey, benim keşfettiğim protein, siklinin, ani bir şekilde ortadan kalktığı bilinmektedir ve bunun mekanizmasını henüz tam olarak bilmiyoruz.

Bu oldukça rekabetçi bir alan fakat aynı zamanda eğlenceli. Ayrıca da zor: temel mekanizmaları bulmamızın üzerinden yaklaşık on yıl geçti fakat onun gerçekten nasıl çalıştığını hala bilmiyoruz. Sanırım

emekliliğimden sonra (bun ne zaman olacaksa) bile bu konuda şaşkınlık yaşayabilirim.

Araştırmalarınız hakkında hala heyecanlı görünüyorsunuz.

Şunu kabul etmeliyim, her şey gelir ve gider. Nobel Ödülünü kazandığımda artık durmanın zamanı geldiğini düşündüm. Bilirsiniz ki artık bu kadar büyük bir buluş asla yapamayabilirsiniz ve bundan dolayı neden artık durma? Dur ve diğer insanlara yardımcı ol.

Bir süre, örneğin Avrupa Araştırma Konseyi için lobi faaliyetlerinde bulundum. Bu benim için bir tutku oldu. Ancak sonunda en iyi

yaptığım şeyin deneyler, bir laboratuarda çalışma zevki olduğunu anladım ve bir şeyleri bulmak geri geldi. Yani o şimdi yaptığım işim.

[Tırmıklı Afrika kurbağası *Xenopus laevis*'in yumurta ve oositleri biyolojik araştırmada önemli bir araç oldular. Bu nispeten büyük hücreler kolayca manipüle edilebilir ve gelişim olayları için kullanılırlar. Moleküler biyolojide bu yumurtalar manipüle edilmiş proteinlerin ekspresyonu için kontrollü bir sistem olarak kullanılırlar. Tim Hunt ve arkadaşları kompleks hücre döngüsü regülasyon ağında kilit rol oynayan proteinleri analiz etmek için bu kurbağa yumurtalarını kullandılar. Tim Hunt ve arkadaşları daha önce deniz kestanesi ve midyede belirlenen bu düzenleyici sistemin, omurgalıların hücrelerinde de olduğunu göstermekle kalmadılar aynı zamanda görev alan diğer molekülleri de belirlediler.]

Resim ABD Ulusal Okyanus ve Atmosferik İdaresi/Ticaret Bakanlığı izniyle



Deniz yıldızı

2001 Nobel Ödülünü paylaştığınız Paul Nurse bir keresinde "iyi bilim sosyal olarak inetaktif bilimsel bir topluluk içinde özgürce kendi bilimsel fikirlerinin peşine düşen bireyler tarafından yapılır" demişti. Sağlık ve refahtaki gelişmeler gibi bir şeyin getirisi beklentisi içinde olan toplumlar bunu destekler. Bilim adamı olamayan birine kurbağa yumurtalarının sosyal faydasını nasıl açıklarsınız?

Bu kolay değil! Sanırım bunu bir kültürel aktivite olarak kabul edebiliriz. Birşeyleri bilmek iyidir ve eğer siz birşeyler biliyorsanız o çok, çok güzel bir şey.

Ayrıca, pür araştırmanın yararları çoğu zaman oldukça beklenmedik olur. Söylendiği kadarı ile Michael Faraday 1830'larda bir dinleyici grubuna elektriği açıklıyordu ve bir kadın ona "Keşfettiğiniz elektrik ne işe yarayacak?" diye sordu. Faraday'ın kadına "Bayan, yeni doğan bir çocuk ne işe yarar?" diye cevap verdiği söylenir. Ben kendi *Xenopus* araştırmam hakkında buna benzer düşünüyorum. Faraday elektriği keşfettiği zaman onun toplumda yapacağı transformasyon öngörülemezdi. O sadece dünyanın nasıl çalıştığını anlamaya çalışıyordu ve sanırım aynı şey kurbağa yumurtaları ile çalışmak için de geçerli.

Diğerleri, örneğin ABD ile karşılaştırdığınızda Avrupa araştırma toplumunun güçlü yönlerini nerede görürsünüz?

Amerika ile karşılaştırdığımda Avrupa'nın araştırma gayreti konusunda endişeleniyorum. Her nasılsa, Amerikalılar hareketli ve yaratıcı araştırma kültürünü ortaya çıkarmak ve devam ettirmek bakımından çok daha başarılılar. Kısmen bunun sebebi onların tonlarca daha fazla paraya sahip olmalarıdır- her ne kadar, insanlar bunu bazen kabul etmezlerse de. Onların yeni fikirlere muazzam biçimde açık olduklarını ve pür araştırmaların hazınını sadece bilim adamları tarafından değil toplumun birçok kesimi tarafından yaşandığını düşünüyorum. Her hangi bir Amerikan üniversitesine gittiğinizde binaların zengin yerel Amerikalı insanlar tarafından yapılmış olduklarını görürsünüz. Bu çeşit şeyler Avrupa'da o kadar görülmez.

Avrupa üniversiteleri genel olarak kötü bir tamir durumunda bulunuyorlar. Hangi ölçütle bakarsanız bakın Amerikan üniversitelerinin en iyiler arasında olduğunu görmek hayret vericidir: Dünyadaki en başarılı 20 üniversitenin 15'i ABD'dedir! Paris Üniversitesini ve Berlin Üniversitesini orada üst ligde görmeyi beklerdiniz- fakat onlar orada yok. Sanırım kendimize bunun niçin böyle olduğunu sormalı ve acaba bunu değiştirmek için yapabileceğimiz bir şeyin olup olmadığına bakmalıyız.

Resim Tomasz Sienicki'nin izniyle



Deniz kestanesi

Size göre Avrupa Birliği, Avrupa bilimini ileri taşımak için doğru adımları atıyor mu?

Avrupa Araştırma Konseyi oluşturulmasının buna yardım edeceği konusunda oldukça iyimserim. Geçmişte sanırım çok fazla pratik yararlar üzerine vurgulama yapıldı- tarım, tıp, teknoloji ve benzeri gibi. Kendim, hareketli pür araştırma toplumlarına inananlardanım. Çünkü bu toplumlar daha sonra hangi iş olursa olsun onu başarı ile yapabilecek parlak ve yaratıcı bireyler üretirler. Bilim adamlarının tüm kariyerleri boyunca pür araştırma yapmaları veya tüm araştırmalarının pür araştırma olması gerektiğini söylemiyorum. Fakat Avrupada yaptığı işten keyif almayı, yaratıcılığı ve *sadece anlamının değerini kavrayacak* üniversite ortamları için yeterince vurgu yapılmadı. Biz bilimde faydacı anlayışa çok kafayı takmışız ve bilimin kıymetini bilmiyor ve zevkini yeterince yaşamıyoruz.

Lütfen şu cümleyi tamamlayınız: "Araştırma yapmak için en iyi yer..."

...bir çok diğer akıllı insanın araştırma yaptığı yerdir. Araştırmada kuvvetli bir mükemmeliyet geleneğine sahip olduğu için Cambridge'de çok mutluydum. Biraz korkotucuydu- Newton olmadığımızın farkındasınız. Diğer taraftan bu garip, oldukça sıkıcı kasabada birçok fantastik bilimsel buluşun yapıldığı gerçeği oldukça önemliydi: bilim yapabileceğin en ilginç

şeydi.

Bir araştırma kariyerinin henüz başında bulunan veya onu bir seçenek olarak düşünen insanlara tavsiyeleriniz neler olurdu? Sahip olunması gereken en önemli özellikler nelerdir?

Sanırım, esas olarak, sadece meraka ve bir şeyler keşfetmenin zevkini duymaya ihtiyacınız var. Öğrenmeyi arzu etmelisiniz. Bu gelişigüzel bir kariyer ve gelişigüzel bir çalışma değildir.

Rol modelleri de önemlidir. Cambridge'de başladığım zaman etrafta Nobel Ödülü kazanmış birçok kişi vardı ve özellikle hücrelerin nasıl çalıştığını anlama konusunda göz alıcı başarıları vardı. Bu oldukça yardımcı oluyordu. Çünkü bu adamları esasen tanıyor, bazan onlarla öğle yemeğine oturuyor ve bilimde muhtemelen görebileceğin en iyi adamlar olduğunu biliyor fakat onların da insan oğlu olduklarını görüyordun. Onlar da aptalca yorumlar yapabiliirdi; ve yine onlar da her şeyi bilmeyebiliyordu.

Ve tamamlamak için son bir cümle: "Nobel Ödülünü almak benim hayatımı öyle bir yönde değiştirdi ki ..."

...öngörmedim. Sanırım esas değişim kendine çok daha güvenen bir insan olmam oldu.

Resim EMBL Photolab'ın izniyle



Deniz yıldızı

Web referansları

w1 – Hücre döngüsüne genel bir bakış ve Tim Hunt, Leland Hartwell ve Paul Nurse'ın çalışmasının detayları Nobel Ödülü basın bildirisinde verilmiştir:

http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2001/press.html

Hücre döngüsü hakkında daha fazla bilgi için Nobel web sitesindeki “Hücre Döngüsünün Kontrolü” oyununu oynayınız:

http://nobelprize.org/educational_games/medicine/2001/

Ödül kazananların biyografileri dahil Nobel Ödülü hakkında daha fazla bilgi için:

<http://nobelprize.org/>

W2- Cancer Research UK İngiltere'nin önde gelen kanser araştırma vakfıdır:

www.cancerresearchuk.org

Kaynaklar

Bu röportajın hepsini dinleyebileceğiniz yer: <http://onlinesymposium.predocs.org/media/career-development-session/tim-hunt-interview/index.html>

***Philipp Gebhardt** Heidelberg'deki Avrupa Moleküler Biyoloji Laboratuvarında bir PhD öğrencisi olup dozaj telafi olgusunda görevli proteinleri çalışmaktadır. Bu olay eşey kromozomlarının gen ürünlerinin erkeklerde ve dişilerde aynı oranda yapılmasını sağlar. Aksi takdirde, dişiler (iki X kromozomlu) X kromozomu üzerinde bulunan genlerle erkeklerden (bir X kromozomlu) iki kat daha fazla gen ürünü kodlayacaklardı.

**Hikmet Geçkil

İnönü Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü, 44280 Malatya, Türkiye.

E-mail: hgeckil@inonu.edu.tr



Nobel Ödülü sahibi Tim

Hunt kişisel deneyimlerini ve bilim üzerine yansımalarını, çalışmasının faydalı uygulamalarını, gelişmiş toplumumuzdaki rolünü ve kültürel değer ve güzelliğini paylaşıyor.

Isabella Marini, İtalya



“Eyes on the horizon, feet on the ground: interview with Tim Hunt”

başlıklı orijinal makaleden çevrilmiştir.
Doç. Dr. Hikmet Geçkil

