

DNA'NIN FİKİR B**A**BASI

8 Haziran 1916—28 Temmuz 2004

Francis Crick

Francis Harry Compton Crick

Merve Çalışır ve Dr. Adil Denizli

Hacettepe Üniversitesi, Kimya Bölümü, Beytepe, Ankara

Yirminci yüzyılın ilk yarısı, biyolojinin altında yatan kimya anlayışımızı değiştirdi. Yaşamın dayandığı küçük moleküllerin, karmaşıklığı artıran belirli enzimlerle birlikte nasıl modern biyokimya haline dönüştürüldüğünü ayrıntılı olarak öğrenmeye başladık. Entelektüel olarak, oldukça farklı bir disiplin olan moleküler biyoloji, proteinlerin yapısını X ışınları ile inceleyen fizikçiler ve kimyagerler ile bakterileri enfekte eden virüsleri inceleyen biyologlar tarafından ortaya çıkarıldı. Entelektüellik dürtüsü, genlerdeki bilgilerin nasıl ifade edildiğini ve kontrol edildiğini keşfetmekti. Bu, biyoloji anlayışımızda bir devrime yol açtı ve ortaya çıkan bu alanın şekillenmesinde ve yönlendirilmesinde Francis Crick kadar hiç kimse etkili olamadı.

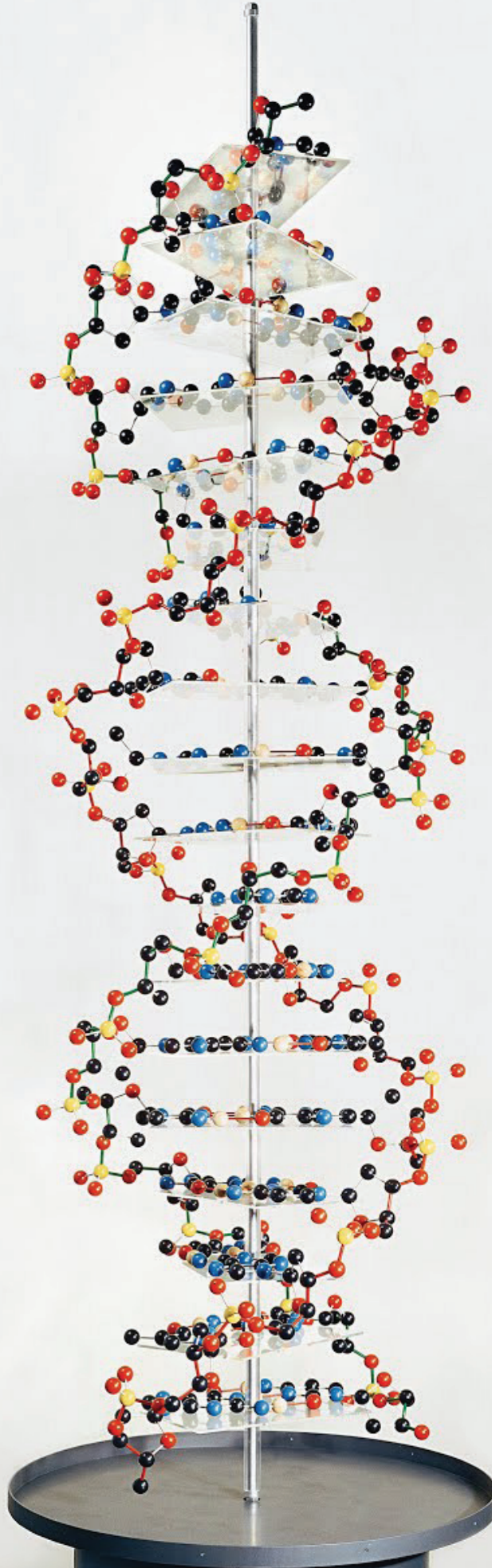
Erken dönem

Annie ve Harry Crick'in oğlu Francis Harry Compton Crick, 8 Haziran 1916'da Northampton yakınlarındaki Weston Favell köyünde doğdu. Cricks, Northampton'da bir zamanlar başarılı olan ayakkabı ve çizme üretim işinin Londra'daki birkaç perakende mağazasını da içeren bir payını devralmıştı ve oldukça iyi durumdaydı. Annie Wilkins'in Northamptonlı ailesinin, kendisinin ve kız kardeşi Ethel'in miras aldığı bir giyim mağazaları zinciri vardı. Ethel Teyze yeğeni Francis'e hayrandı ve ardından ona maddi yardımda bulundu. Anthony, Francis'in küçük kardeşi, tıp alanında nitelikli bir araştırmacı oldu ve daha sonra Yeni Zelanda'ya göç etti.

Francis çocukken etrafındaki dünya hakkında oldukça meraklıydı. Arthur Mee'nin Çocuklar Ansiklopedisi'ni hevesle bir nefeste okudu ve büyüdüğünde her şeyin keşfedilmiş olacağından endişelenmeye başladı. Francis'in ailesi iş hayatına dalmış olmasına rağmen, büyükbabası Walter Drawbridge Crick, Charles Darwin FRS tarafından türlerin kökeni üzerine odaklanan hevesli bir doğa bilimciydi. Kendi adıyla anılan iki yeni gastropod fosili keşfetti. Daha sonra, Charles Darwin ile bir su böceğine bağlı olarak bulduğu küçük bir yumuşakça hakkında yazdı.

Francis, eğitimine Northampton Grammar School'da başladı ve burs kazandığı 1925'te yatılı olarak Londra'daki Mill Hill School'a taşındı. Orada fizik, kimya ve matematikte uzmanlaşarak kendini geliştirdi. Mill Hill'deki çağdaşları, onu eğlenceli ve kurnazlıkla dolu esprili bir şakacı olarak hatırlıyor. Örneğin, akşam hazırlık saatlerinde radyo dinlemek kesinlikle yasaktı. Öğretmenler ihlalleri tespit etmek için çalışma koridorlarında devriye geziyorlardı. Francis ev yapımı telsizi için çalışma odası kapısı açıldığında elektrik devresinin kırılıp ve telsizin kapanmasını sağlayan bir düzenek kurdu. Bir gün öğretmen çalışma odasına girdi ve içeride kalarak kapıyı arkasından kapattı. Radyo tekrar çalışmadı. Francis bunun olacağını tahmin ederek masasına manuel bir kontrol yerleştirmişti. Okul tatillerinde amcası Walter'ın bahçesinde uzaktan kumandayla tutuşturduğu patlayıcı cihazlar, şişe bombaları, patlayıcılarla doldurulmuş cam şişeler yaptı. Bazende Anthony ile tenis oynadı. Ancak, Oxford veya Cambridge'deki giriş sınavlarını muhtemelen 1936 yılına kadar bir gereklilik olan ölü dil Latince'yi öğrenmeye olan ilgisinin olmadığından veremedi.

Francis, 1934'te fizik okumak için University College London'a katıldı; teşvik edici olmayan dersler yüzünden ata binmeye başladı ve aktif bir sosyal yaşam sürdü. Çevresinde, 1940'ta evlendiği ve Michael adında bir oğlu olduğu İngiliz edebiyatı öğrencisi Ruth Dodd da vardı. Lisans öğrencisi olarak geçirdiği üç yıl 1937'de iyi bir sınıf derecesi ile sona erdi. En kolay yolu izleyerek, doktora çalışması için UCL'de kaldı. 1000 C'nin üzerindeki sıcaklıklarda suyun viskozitesinin nasıl değiştiği konusu ona Profesör Edward ve Costa Andrade FRS tarafından verildi. Elektronik bir devre tarafından harekete geçirilen bir osilatörün sönümlenmesiyle suyun viskozitesinin ölçülebildiği yüksek basınçlı bir cihaz geliştirmek için iki yıl harcadı. Daha sonra tanımladığı şekliyle "akla gelebilecek en sıkıcı sorun" olan bu proje, başlangıçta savaşın patlak vermesi ve son olarak da UCL'nin üzerine düşen bir paraşüt mayını nedeniyle kesintiye uğradı.



Savaş yılları

Francis, Harrie Massey (FRS 1940) liderliğindeki bir gruba Batı Londra, Teddington'daki Admiralty Araştırma Laboratuvarı'nda çalışmak üzere sivil olarak atandı. Amaçları, Alman manyetik mayınlarını ve mayın temizleyicilerini etkisiz hale getirmenin yollarını bulmaktı. Bu nedenle, bir Fransız limanından çıkan Alman denizaltılarından önce genellikle bir mayın tarama gemisi geldiği için, grup, mayın tarama gemisinin üzerinden geçerken güçlü manyetik alanı tespit eden bir devresi olan bir mayın tasarladı. Ardından mayını tespit etmek için çok daha hassas bir sistem etkinleştirildi. Daha sonra Almanya, etkili bir mayın tarama gemisi olan Sperrbrecher'ı geliştirdi. Burada ışın püf noktası, algılama cihazını o kadar duyarsız hale getirmekti. Yalnızca Sperrbrecher doğrudan üzerindeyken yanıt vermesi isteniyordu. Bütün bunlarda, Crick'in ustalığı ve fizik bilgisi, özellikle de elektrik devresi ve hidrodinamik bilgisi ışın içindeydi. Savaşın sona ermesinden sonra istihbarat bölümüne transfer edildi ve başlangıçta kalıcı bir görev için başvurdu. Ancak daha sonra donanmayı terk etmeye ve yönünü kökten değiştirmeye karar verdi. Meslektaşları arasında açık ve keskin bir düşünür olarak ün kazanmıştı. Bu nedenle ordu içinde sabırsız, kibirli ve itaatsiz olarak görülüyordu. Ancak yöneticilerin nasıl düşündüğünü ve onlarla nasıl başa çıkılacağını öğrendi. Bu paha biçilmez bir beceriydi.

Özel hayatında ise Ruth ile boşanmıştı ve annesi Annie, Michael'a bakmak için devreye girdi. Francis, ilk olarak WREN (Kadın Kraliyet Donanması'nın bir üyesi) olan Odile Speed ile Donanma binasının zeminine bir torba brüksel lahanasını döktükten sonra tanıştı. Her zaman bir centilmen olan Francis, dökülen lahanaların toplamasına yardım etti ve böylece hayat boyu sürecek bir ilişki kuruldu. Canlı bir karakter olan Odile, hem Fransızca hem de Almanca'yı akıcı olarak konuşabilse de bilimsel konularda oldukça bilgisizdi. Birçok yönden Francis

ile farklıydılar dolayısıyla birbirlerini tamamlıyorlardı. 1949'da evlendiler.

Savaşın sona ermesiyle Francis, hayatının geri kalanında ne yapacağını bilmiyordu ve kendisini büyük bir boşlukta buldu. Fizik, kimya ve biyolojiyi kapsayan birçok popüler bilimsel makale okuduktan sonra, herhangi bir uzmanlığı olmamasını fırsata çevirmeye karar verdi. Özgür bir seçim şansı ve açık bir zihni vardı. Bir gün, aslında çok az bildiği penisilin ve antibiyotiklerden başkalarına bahsettiğini fark etti. İnsanların ilginç buldukları şey hakkında sohbet ettiklerini fark etti, adeta bir "dedikodu testi" idi. Bunu son konuşmalarına uygulayarak, ilgi alanlarını canlı ve cansız ile beyin arasındaki sınır çizgisine daralttı. Her biri bir gizem içeriyordu: hayat nedir ve bilinç nedir gibi. Kimya bilgisi, yaşayan ve cansız arasındaki sınırı seçmesine yardımcı oldu. Erwin Schrödinger'in küçük kitabını okumuştur (ForMemRS 1949) Hayat nedir? (Schrödinger 1945). Bu kitap ona büyük keşiflerin "hemen köşede" olduğunu öne sürdü.

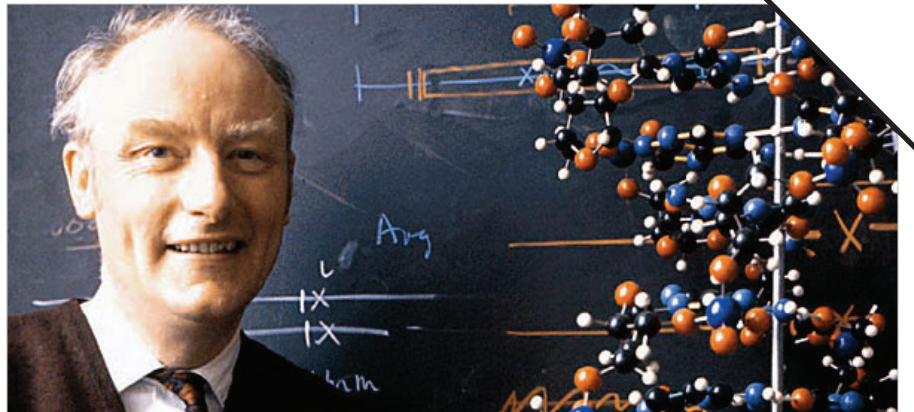
Tıbbi Araştırma Konseyi (MRC) Sekreteri Edward Mellanby FRS'nin tavsiyesini alarak, Cambridge'e gitti ve bir hücrenin sitoplazmasının viskozitesini ölçen Arthur Hughes ile çalışmak üzere 1947'nin sonlarında Strangeways Laboratuvarı'na katıldı. Deneysel sistemleri, bu parçacıkların uygulanan manyetik alanlarda nasıl davrandığını gözlemek için manyetik parçacıkları alan kültürlenmiş civiv fibroblastlarını kullandı. İlk yayınında

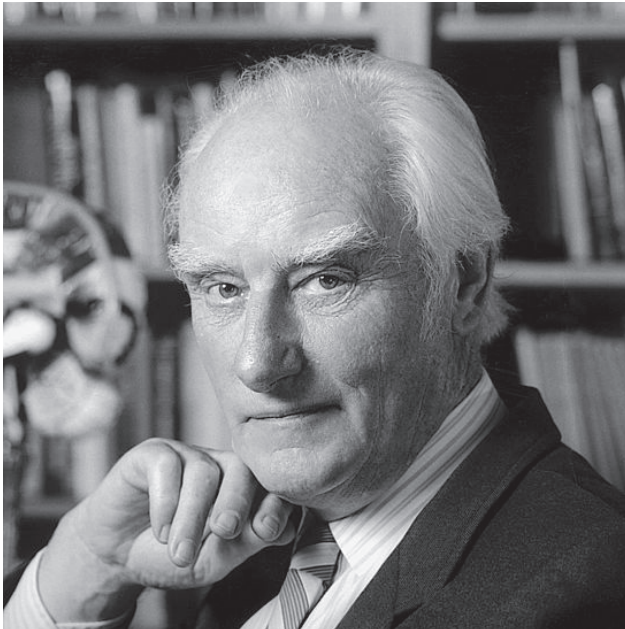
vardıkları sonuçlar, sitoplazmanın daha çok 'Annenin örgü sepeti'ne benzediği idi. İyi bir ölçü için iğneler ve ipliklerle her şekil ve boyutta boncuk ve düğmelerden oluşan karmakarışık "koloidal kuvvetler".

Francis, iki yılın sonunda Mellanby'ye geri döndü ve MRC'nin Cavendish Laboratuvarı'nda Max Perutz (FRS 1954) başkanlığındaki yeni bir birim kurmaya karar verdiğini keşfetti ve proteinlerin yapısını X ışınları kullanarak incelemek için çalışmalara başladı. Francis, Haziran 1949'da Gonville ve Caius Koleji'ne bağlı yüksek lisans öğrencisi olarak Perutz, John Kendrew (FRS 1960) ve Hugh Huxley'e (FRS 1960) katılmak için oraya gitti.

Protein yapısı

MRC'nin Biyolojik Sistemlerin Yapısını İnceleme Birimi, Cavendish Laboratuvarı'nda küçük bir gruptu. Profesör Sir Lawrence Bragg FRS, küçük moleküllerin yapılarını aydınlatmak için X ışınlarının kullanımına öncülük etmişti. Daha büyük moleküllerin kendi yöntemiyle çözülebileceğini umarak, Austin Kanadı'ndaki birkaç odada bulunan Perutz altındaki küçük grubu büyüttü. Biyokimyasal alanı küçük olan Perutz ve Kendrew, yakındaki Kolloid Bilim Bölümü ve Molteno Enstitüsünden çalışma alanı ödünç aldı. O sırada Fred Sanger (FRS 1954), Biyokimya bölümünde bir MRC grubundaki protein insülininin amino asit dizisini belirlemek için yöntemler geliştireyordu. Alexander Todd FRS ve Daniel Brown (FRS 1982) kimya bölümünde nükleotidler ve ilgili moleküller sentezliyorlardı.

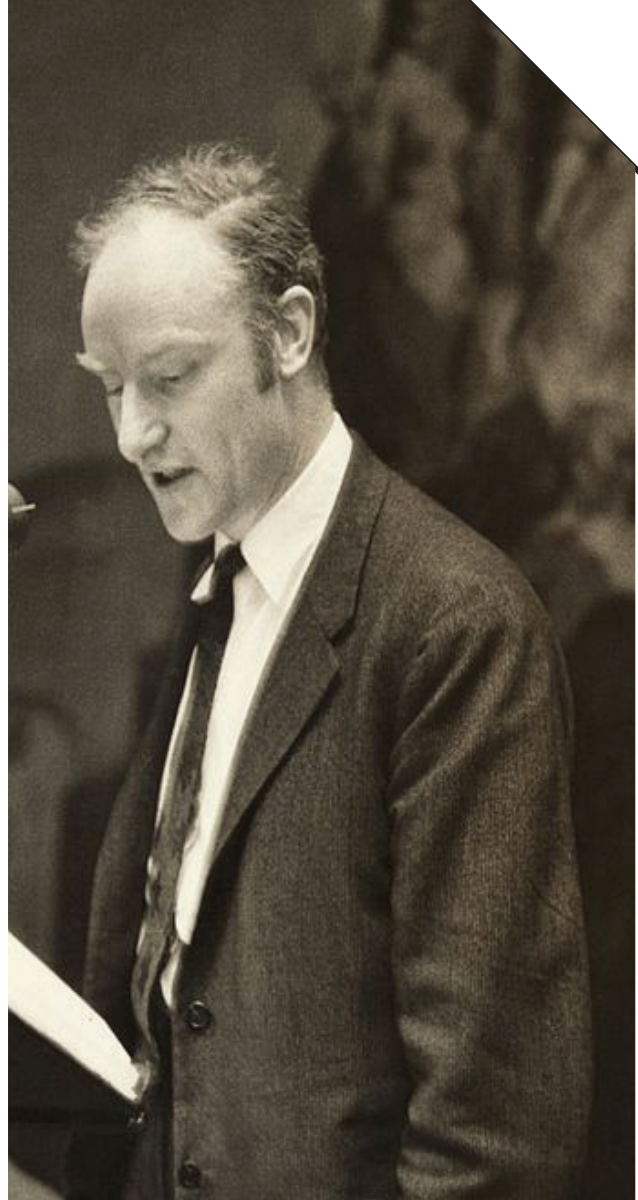




Başlangıçta kırmızı renginden etkilenen Perutz'un amacı, yaklaşık 64.000 moleküler ağırlığa (MW) sahip bir $\alpha_2\beta_2$ tetramer olan hemoglobinin üç boyutlu yapısını çözmektir. Kendrew benzer şekilde tek bir globin zincirinden oluşan daha küçük miyogloblin üzerinde çalışıyordu. Francis, Cavendish'teki ilk yılında, yapısı hemoglobinin veya miyoglobinden daha kolay çözülebilecek daha da küçük bir protein bulmaya çalıştı. Birkaç molekülü saflaştırmaya çalıştı. En büyük başarısı küçük pankreas tripsinin inhibitörü (MW 6500) ile oldu, ancak kristaller çok küçüktü. Rockefeller Üniversitesi'nden Moses Kunitz tarafından sağlanan ilgili

soya fasulyesi inhibitörünün kristalleri, kristalografik birim hücrede kullanışlı olmayacak kadar büyük olan 60 molekül içeriyordu. Aynı zamanda kristalografinin teori ve pratiğini de öğreniyordu. Ulusal bir seminerde, hemoglobin gibi büyük bir proteinin yapısını belirlemenin tek yolunun, daha önce küçük moleküller için kullanılan 'faz' problemini çözmenin bir yolu olan izomorf yer değiştirme yöntemini kullanmayı gerektireceğini öne sürdü. Perutz'un çabalarını denetleyen Bragg için, kristalografide acemice gelen bu karşılıksız tavsiye çıldırtıcıydı. Ancak, öneri ileriye dönüktü ve zamanla doğru olduğu kanıtlandı.

Doğrusal bir molekül içinde dizilmiş özdeş kimyasal birimlerin sarmal bir yapıya sahip olacağı iyi biliniyordu. Bunun bir polipeptit zincirinin omurgasına nasıl uygulanabileceği Bragg, Kendrew ve Perutz tarafından 1950'de model oluşturma yoluyla araştırıldı. Hangi yapıların makul olduğuna dair net bir sonuca varamadılar (Bragg ve diğerleri, 1950). Bununla birlikte, ertesi yıl ve aynı yaklaşımı kullanarak, Caltech'ten Linus Pauling, ForMemRS, RB Corey ve HR Branson proteinlerde yaygın olarak bulunan bir motifi keşfettiler. Her turda 5,4 ve 3,6 artıklık bir aralıkla meydana gelen α -sarmal (Pauling ve ark., 1951).



A-sarmalı keşfetmede başarısız olan Bragg ve meslektaşları iki hata yaptılar. Birinci hata peptit bağları düzlemsel değildi. İkinci hata dönüş eksenini boyunca her tekrarda tam bir sayıda kalıntı olması gerektiğini varsaydılar. Pauling'in onu α -sarmal'a kadar yenmesine izin vermiş olması, Bragg için "bilimsel kariyerinin en büyük hatası" idi.

Ertesi yıl Bill Cochran (FRS 1962), Vladimir Vand ve Francis, Francis'in Bragg ile olan ilişkisindeki duruşunu büyük ölçüde iyileştiren önemli bir makalede, sarmal bir molekülün ürettiği X-ışını kırınım modelini çıkardı. O ve Cochran daha

sonra, omurganın α -sarmal bir yapıya sahip olduğunu varsayarak, sentetik bir polipeptit olan poli-metil-glutamatın yönlendirilmiş liflerinden beklenen kırılma modelini hesaplamak için bu teoriyi uyguladılar. 5,4 sarmal aralıklı öngörülen model, Courtauld's Araştırma Laboratuvarlarında bir grup tarafından deneysel olarak bulunan sonuçlarla örtüştü. Francis, bundan yola çıkarak, doğru bir sarmal polimer modeliyle, kırınım modeli hakkında çok şey çıkarılabileceğini fark etti. Bunun tersi de geçerliydi. Bir yıl sonra, α -helislerin hafifçe deforme olması durumunda, bir sarmal üzerindeki çıkıntı yapan yan zincirlerin

"topuzlarının" bitişik bir sarmalda daha kolay bir delik bulabileceğini gösterdi. Bu şekilde, sarmallar 5.1 Å aralıklı bir sarmal bobin oluşturmak için daha sıkı bir şekilde bir araya toplanabiliyorlardı. Cilde dayanıklılığını sağlayan protein olan α -keratin söz konusu olduğunda, bu sarmal paketi, gözlemlenen güçlü meridyen 5.1 Å yansımalarını da açıklıyordu.

“

Çevremizde gördüğümüz bu geniş ve karmaşık evrende yerimizi doğru bir şekilde değerlendirmek için beynimizi biraz ayrıntılı olarak anlamamız şarttır.



Çift sarmal

1951 yılı, James (Jim) Watson'ın (ForMemRS 1981) birimine katıldı. Bunun önemli sonuçları olacaktı. Jim'in tutkusu genler ve ne olduklarıydı. Bu ilgi, bakterilerin ve onları enfekte eden virüslerin (genellikle "faj" olarak adlandırılır) genetiği konusundaki geçmişinden doğdu ve Schrödinger'in kitabını okuyarak da ateşlendi. Bu genç Amerikalı, sadece 23 yaşındaydı ve Francis ile arkadaşlık kurdular. Biyolojideki benzer problemlerle derinden ilgilendiler. Geleneksel bilgiler onlara yetmiyordu. Jim'in gelişi, Max Delbruck (ForMemRS 1967; Caltech) çevresinde kurulmuş avangart bir Amerikalı biyolog grubu olan 'Phage Group' ile bilimsel bağlantılar da getirdi, Salvador Luria (of Urbana, Illinois), Alfred Hershey (St Louis, Missouri), Seymour Benzer (ForMemRS 1976, of Purdue, Indiana) ve Renato Dulbecco (ForMemRS).

Genetik materyalin DNA olduğu, evrensel olarak kabul görmese de, 1940'larda New York'taki Rockefeller Enstitüsü'ndeki Oswald Avery 1944 ve grubunun özenli çalışmasıyla ortaya atılmıştı (Avery ve ark. 1944). Bir pnömokok suşundan yüksek oranda saflaştırılmış DNA'nın farklı bir suşu kalıcı olarak dönüştürebileceğini gösterdiler. Daha sonra, Hershey ve Martha Chase aynı sonuca vardılar. Bir faj T2, *Escherichia coli*'yi enfekte ettiğinde, DNA'nın çoğunun bakteriye enjekte edilirken faj proteinlerinin yüzeyde kaldığını gösterdiler. Ayrıca, DNA'nın önemli bir kısmında kalıtıma rastlarken, proteinde hiçbiri yoktu (Hershey & Chase 1952).

Nükleik asitlerin kimyası, yirminci yüzyılın başlarında, büyük ölçüde New York'taki Rockefeller Enstitüsünde Phoebus Levene tarafından keşfedilmişti. Bu moleküller şeker içeriklerine göre iki sınıfa ayrılır, riboz (ribonükleik asit, RNA'da) ve deoksiriboz (deoksiribonükleik asit, DNA). Her ikisi de, her şekere bir azotlu baz eklenmiş alternatif bir şeker-fosfat omurgasına sahip polimerlerdir. Dört farklı

baz vardır; iki pürin, adenin (A) ve guanin (G) ve iki pirimidin, sitozin (C) ve timin (T) (veya RNA'da yakından ilişkili urasil (U)). Levene, DNA'daki A, T, G ve C bazlarının tekrar eden bir tetranükleotid dizisinde var olduğuna dair kanıtlanmamış bir öneriyi sundu ve daha sonra bu fikir devam etti. Saf DNA preparatları oldukça viskozdur ve liflerin derişik çözeltilerden çekilmesine izin verir. Bir X-ışını demetinde, bu lifler, ilk olarak 1938'de Leeds Üniversitesi'nde Florence Bell ve William Astbury (FRS 1940) tarafından elde edilen dağınık bir X-ışını kırınım modeli verdi. Fiber eksenine dik olarak öne çıkan düz veya yassı nükleotitlerin yakın bir dizisine karşılık gelir (Astbury & Bell 1938). Daha sonra, Maurice Wilkins (FRS 1959) ve ardından Rosalind Franklin, King's College London'da John Randall FRS'nin rehberliğinde bir MRC biriminde, daha yüksek kaliteli X-ışını kırınım modelleri elde ettiler.

Kasım 1951'de Jim, Franklin'in King's College'daki bir seminerine katıldı. Burada DNA liflerinin çarpıcı X-ışını resimlerinin yanı sıra birim hücrenin boyutu ve su içeriğiyle ilgili sonuçlar gösterildi. Jim'in konuşmadan hatırlayabildiğine dayanarak, o ve Francis DNA için sarmal bir yapı inşa etmek için acele ettiler. Düşük su içeriği ve yüksek yoğunluğu nedeniyle, iç kısmında üç zincir sarılı tuz bağlantıları içeren silindirik bir yapı oluşturdular. Bu dağınık yapı, tabanları silindirden dışarıya doğru yerleştirildi. Yeni başlayanlar büyük bir sorunu çözme hevesiyle, aralarında Londralı Franklin ve Wilkins'in de bulunduğu birkaç konuğu sorunu görüntülemek için davet ettiler. Jim'in seminerdeki ilgisizliğinden dolayı, modellerinin su içeriğinin yanlış varsayımlara dayandığı ortaya çıktı ve bu varsayım büyük bir utançla terk edildi. Bu fiyaskodan sonra, Bragg ikilinin DNA yapısını çalışmasını yasakladı. 1952'nin başlarında Pauling ve Corey, Astbury ve Bell tarafından yayınlanan erken X-ışını

resimlerine dayanarak DNA için sarmal bir yapı yayınladılar (Pauling & Corey 1953). Yapı üç şerit içeriyordu ve ayrıca tabanları sarmal ekseninden dışarıya doğru yerleştirilmişti. Bu yapı, protonlanmış fosfat omurgasına (fosfatın pKa'sı 2'nin altında) bağlı olduğundan açıkça yanlıştı. Bragg, rakibi Pauling'in hem protein α -sarmalında hem de DNA'nın yapısında başarılı olacağından endişelendi ve önceki kararını geri çekti.

Randall'ın bir MRC raporu, Şubat 1953'ün başlarında, kardeş MRC biriminin başı olarak Perutz'a gönderildi. Bu, Franklin'in ilerlemesini içeriyordu. Islak DNA liflerinin oldukça dağınık bir X-ışını modeli verdiğini göstermişti. B formu, lifleri kuruturken, C2 simetrisine sahip daha sıkı bir A formunun daha net bir resmini sağladı. İki formun X-ışını kırınım modellerinde gözlenen aralıkların sayısal verilerini içeren bu rapor, ikiliye Perutz tarafından gösterildi. Modelin oluşturulması için önemli olan Franklin verilerinin özellikleri şunları içeriyordu:

1. A formunun C2 simetrisi: Bu, Francis'in hemoglobin kristallerinden bildiği formdan farklı olduğu için atıfılmadık bir simetri formudur. Bunun, her yapıda muhtemelen sadece iki DNA zinciri olduğu ve sözde çift eksenleri sarmal eksene dik olan zıt yönlerde çalıştıkları anlamına geldiğini fark etti. Franklin ayrıca, bir sarmalın genişliğinin yaklaşık 200 Å olduğunu gösteren birim hücrenin boyutlarını da dahil etti.

2. B formunda 340 Å'da fiber eksenine boyunca güçlü bir katman çizgisinin varlığı, sarmal boyunca 10 baz olduğunu gösterir (Astbury ve Bell x 10 tarafından görülen 3.4 yansıma). Bunu takiben ki modeli kurmak için önemlidir, sarmal eksen boyunca bir nükleotid biriminden diğerine 36° dönme vidası (3600/10) vardır.

Jim görünüşe göre bu argümanları anlamadı. Francis tezini yazarken Jim, 180°'lik bir dönüş ile paralel zincirlere sahip bir çift sarmalın yarısını oluşturacak tek bir sarmalın omurgasını oluşturmaya çalıştı. Jim'in modeli, tüm atomları sığdırmak için çok az yer olduğu için başarısız oldu. Ancak, yapıyı Pauling ile doktorasını almış ve ikiliyle bir ofisi paylaşan Amerikalı kimyager Jerry Donohue da görmüştü. Donohue, C, T ve G bazlarının kimyasal yapılarının ders kitaplarında tasvir edildiği halinin muhtemelen yanlış olduğuna dikkat çekti: Bunlar enol değil ketonlardı. Bu, hidrojen bağlama olasılıklarını kökten değiştirdi.

Francis, α -sarmal hatasından dolayı, model oluşturmanın doğru olması gerektiğini öğrenmişti. 360°'lik bir dönüş ile bir omurga oluşturmaya çalıştı. Bu yapıldığında, tabanların sarmalın içine yerleştirilmesi gerekiyordu. Şubat 1953'ün son gününde Jim, keto formlarının karton modellerini kullanarak baz çiftlerinin omurga içinde nasıl birbirine uyabileceğini görmeye çalışıyordu. Hidrojen bağlı bir AT çiftinin ve bir GC çiftinin genel şekillerinin aynı olduğunu keşfetti. Bu çiftler, Francis'in inşa ettiği model sarmal omurgaya yerleştirildi.

Francis daha sonra Jim'in baz çiftlerinin bir ikili eksen (sarmal eksene dik) şeklinde olduğunu ima ettiğini hatırlayıp zincirlerin anti-paralel olduğunu anladı. Başka bir deyişle, Francis için, C2 simetrisinden çıkarılan çift sarmalın anti-paralel doğası, Jim'in bulduğu baz çiftlerinin şekli ile doğrulandı.

Karşılıklı kutuplara, iki eş eksensli zincire ve uygun taban çiftlerine sahip bir model oluşturulduktan sonra, yapıyı görmek için ziyaretçiler akın etti. Bunların arasında Bragg, Wilkins, Franklin, Dorothy Hodgkin FRS, Brown, Todd, Pauling ve Sydney Brenner vardı (FRS 1965). 25 Nisan 1953'te Nature dergisinde Francis'in eşi Odile (şekil 6) tarafından çizilen bir çift sarmalın ana hat modeli ile güzelleştirilen olağanüstü bir makale yazıldı. Buna King'in MRC biriminden Wilkins, A.R. Stokes, H.R. Wilson (Wilkins ve diğerleri 1953), Franklin ve Raymond Gosling'in (Franklin & Gosling 1953) X ışını sonuçlarını bildiren iki makale eşlik etti.

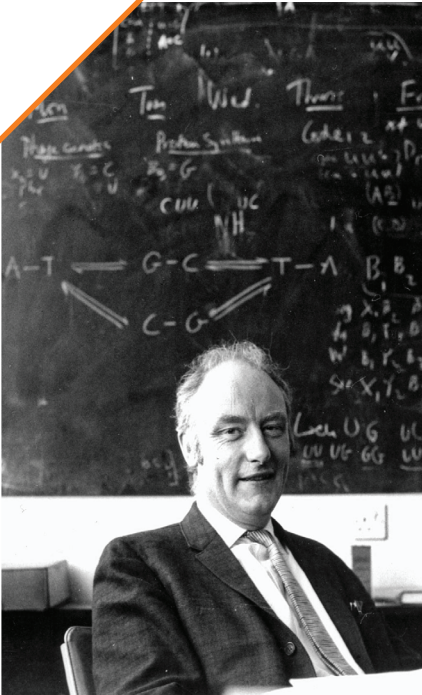
Jim onu keşfeder keşfetmez temel eşleştirme, Schrödinger gibi birçok düşünürün üzerinde düşündüğü bir soruna anında bir yanıt sağladı. Genetik bilgi nasıl kopyalanabilir ve çoğaltılabilir? Yapının genetik çıkarımları, Mayıs 1953'ün sonunda Nature'da ikinci bir makalede yayınlandı. Bu bilmecenin yanıtı şuydu; DNA'nın her bir ayrı ipliği, baz eşleştirmesi ile kopyalanabilen genetik bilginin tam bir tamamlayıcısını içerir.

Modelleri ayrıca DNA'nın bildirilen bazı özellikleri için bir temel oluşturdu. John Masson Gulland FRS (Nottingham) tarafından 1947'de yapılan titrimetrik DNA çözeltileri çalışmaları, DNA'daki bazların amino ve enol gruplarının başlangıçta hem asit hem de alkali tarafından erişilemez olduğunu, ancak bir aşamada yapının çöktüğünü ve bu grupların iyonlaştığını ortaya çıkardı. Bu gözlemi açıklamak için, bazların her iki pH aşırılığında da duyarlı bir yapı içinde hidrojene bağlı olduğunu öne sürmüştü. Her iki durumda da, yapı bozulduğunda

Çift sarmalın sadece bir ipliği proteinler için kodlama yapar mı ve eğer öyleyse, doğru iplik nasıl seçilir?

DNA çözeltilerinin viskozitesi düşüyordu (Gulland ve diğerleri, 1947). 1951 ve 1952 yılları arasında, NY'den Erwin Chargaff, farklı doku ve canlılardan elde edilen DNA'nın baz bileşimlerini ölçmüştü. Farklı türlerin farklı baz bileşimlerine sahip olabileceğini, ancak her birinin eş molar miktarlarda pürin ve pirimidin içerdiğini, yaklaşık As, Ts, Gs ve Cs molar eşdeğerleri ile birlikte olduğunu buldu (Chargaff ve diğerleri, 1952). Önerilen DNA yapısı, bu oranların tam olarak 1 olduğunu savundu.

Soruna vakıf olan kişiler arasında Watson-Crick modeli büyük bir heyecan uyandırsa da, bu grubun dışında, büyük ölçüde fark edilmedi. Sonraki yıllarda, Wilkins gitgide daha gelişmiş X-ışını kırınım modelleri elde etti. 1958'de Caltech'ten Matthew Meselson ve Frank Stahl, kopyalama sırasında DNA'nın iki ipliğinin ayrıldığını ve her birinin bir yavru çift sarmal oluşturduğunu gösterdi (Meselson & Stahl 1958). 1961'de Stanford'dan John Josse, Dale Kaiser ve Arthur Kornberg (ForMemRS 1970), DNA'daki nükleotidler arasındaki



komşuların sıklığını ölçtüler. Buldukları modeller, beklenen baz çiftlerinin var olduğunu ve çift sarmalda iki ipliğin zıt kutuplara sahip olduğunu gösterdi (Josse ve diğerleri, 1961).

Jim, 1968'de en çok satanlar arasına giren çift sarmaldaki keşfin kişisel bir kaydını yayınladı (Watson 1968). Bu atılım, tüm okullarda gösterilmesi gereken BBC filmi Life story'de de anlatıldı (Tim Pigott-Smith Francis rolünde Jeff Goldblum, Franklin rolünde Juliet Stevenson ve Wilkins rolünde Alan Howard). Bilimsel ayrıntılara ve doğruluğa büyük önem verilen, daha önce hiç kimsenin görmediğini görmenin heyecanı biten bir keşfin doğası. Rosalind Franklin, Cricks ile iyi arkadaş oldu. Ömrünün sonuna doğru yumurtalık kanseri tedavisi görürken onlarla kaldı, 1958'de vefat etti.

Virüs ve poliA yapısı

Canlı ve cansız arasındaki sınırdaki virüsler vardır. O zamanlar sadece bitki virüsleri analiz edilmişti ve sadece protein ve RNA içeriyorlardı. Jim, en iyi bilinen çubuk şeklindeki bütün mozaik virüsü (TMV) ile ilgilenmiş, onu X ışınları ile incelemiş ve sarmal bir yapıya sahip olduğunu keşfetmişti. Francis ve Jim, buna dayanarak 1956'da virüslerin protein bileşeninin rolünün genetik materyali korumak için bir örtü veya kabuk oluşturmak olduğunu öne sürdüler. TMV'de bu, aynı protein alt birimlerinin RNA molekülü boyunca bağlandığını gösterir ve böylece onu örten bir çubuk oluşturulmuş olur. Her protein birimi komşusuyla aynı kimyasal etkileşimleri yaptığından, bunların yığını gözlenen sarmalı oluşturur. Bu fikirleri, RNA'nın bir protein kaplaması içinde paketlenmesi küresel virüslere kadar genişlettiler. Bu tür iki virüsün (gür dublör virüsü ve şalgam sarı mozaik virüsü), birim hücrenin kübik olduğu kristaller oluşturduğu gösterilmiştir. Simetri değerlendirmelerinden, özdeş protein alt birimlerinin bir kabukta toplanma şeklinin sınırlı olduğunu ve 12, 24 veya 60

asimetrik birimden oluşması gerektiğini savundular. Bu gerçekten de küçük virüslerin inşa edilme şeklidir.

Polyriboadenylic asit (polyA) asidik bir pH'ta kendiliğinden birleşir. Francis, Alex Rich, David Davies ve Jim, polyA fiberleri ve X-ışınlarını kullanarak yapısını çözdü. İki zincirin paralel olduğu ve kompakt yapının dışını oluşturduğu bir çift sarmaldan oluşuyordu. İçindeki her adenin bazı, karşı zincirdeki komşusuyla üç hidrojen bağı yapıyordu.

Protein sentezi hakkında

Çift sarmalda bilgi içeriği olan nükleotid dizisi dışında hiçbir şey olmadığından, genetik bilginin olması gereken yer orasıydı. Sanger'in amino asit dizilerini analiz etmeye yönelik öncü yöntemleri, 1953 yılına kadar iki insülin zincirinin eksiksiz ve benzersiz dizilerini ortaya çıkardı (Sanger & Thompson 1953). Bu nedenle, hem polipeptidler hem de DNA doğrusal kimyasal yapılar olduğundan, DNA'daki nükleotid dizisinin, proteinlerdeki amino asit dizisi için bilgi sağlaması muhtemel görünüyordu. 1954'te Washington DC'deki kozmolog George Gamow, DNA'nın amino asitleri hizalayabileceği belirli bir yol olan "elmas" kodunu önerdi (Gamow 1953). Oldukça yanlış olmasına rağmen, sorunu tanımlamaya yardımcı oldu. Bir nükleik asidin baz dizisi ile bir protein dizisi arasındaki kesin ilişki, herhangi bir belirli amino asidi belirlemek için en az üç bazın gerekli olduğuna dikkat çekiyordu. 1954'te Gamow ve Jim, Gamow'un kodlama problemi ve RNA'nın rolüyle ilgilenen arkadaşlarından oluşan farklı bir koleksiyon olan "RNA Kravat Kulübü"nü kurdular. Grup 20 üyeyle sınırlıydı (her bir amino asit için bir kişi, Francis tirozin ve Jim prolindi). Richard Feynman ve Edward Teller'ın görevleri de üyeler arasında fikir alışverişini sağlamaktı. Ancak iletişim genellikle mektupla yapıldı ve kulüp üyeleri hiçbir zaman bir araya gelemedi.

Gamow'un kodu Francis ve diğerlerini belirli kodlama mekanizmaları hakkında düşünmeye ve proteinlerin nasıl bir araya getirilebileceğine odaklanmaya teşvik etti. Çift sarmalın sadece bir ipliği proteinler için kodlama yapar mı ve eğer öyleyse, doğru iplik nasıl seçilir? Şablon nükleik asit DNA mı yoksa RNA mı? Bireysel genlerin sınırları nasıl belirlenir? Kod bakteri ve fareler için aynı mı? Kaç tane ve hangi amino asit kodlanmıştır? Francis ve Jim, hidrokisprolin, fosfoferin gibi yapıların yalnızca birkaç proteinde bulunduğunu reddederek 'standart' 20 tanede olduğuna karar verdiler. Ancak Francis sayının 21 olduğunu düşünüyordu ve aynı zamanda polipeptidin bittiği yerde 'sonlandırmayı' da yaptığını öne sürdü.

1957'de Francis, John Griffiths ve Leslie Orgel (FRS 1962) ile birlikte, başlangıçta RNA Tie Club'da yayınlanan bir makalede "virgülsüz kod"u önerdi. Bir nükleotid dizisinin üçlük halinde okunduğunu varsayarak, diziyi okumanın benzersiz bir yolu olup olmadığını sordular, böylece yalnızca bir faz okunabilirdi (diğer iki faz "anlamsızdı"). ATC.GTG dizisi şablonda anlamlı görünüyorsa, TCG ve CGT okunamaz olmalıydı. Bu kısıtlama, Francis'in bir el yazmasını onaylarken ortaya attığı "kodonlar" (Bretscher & Grunberg-Manago 1962) olan kodlama birimlerinin sayısını 64'ten "sihirli sayı" olan 20'ye düşürdü. Francis'in daha sonra dediği gibi, "Tamamen yanlış olan güzel bir fikirdi!"

Francis, kod hakkındaki bu düşüncelerin yanı sıra, nükleik asitlerden proteinlere bilgi akışının doğası üzerinde de kafa yordu. Protein yapımında oldukça aktif olan hücrelerin, yüksek seviyelerde RNA içerdiği ve bu RNA'nın sitoplazmada çekirdeğin dışında olduğu bulundu Bursayı proteinlerin yapıldığı yerdir. RNA konumu ve protein sentezi arasındaki bu bağlantı, 1955'te, Boston'daki Massachusetts General Hospital'dan Paul Zamecnik ve meslektaşlarının, daha sonra mikrozomlar olarak adlandırılacak sitoplazmik parçacıkların hücrenin RNA'sının çoğunu

içeren ribozomların protein bölgeleri olduğunu gösterdiklerinde daha net hale geldi. (Littlefield ve diğerleri 1955). RNA, baz eşleştirme kullanılarak DNA'dan kopyalanabildiğinden doğan resim birbirine bağlı görünüyordu. Ribozomlardaki RNA, genlerden gelen bilgileri içeriyordu ve bu, polipeptit sentezi için şablon görevi görecekti.

Francis fikirlerini ilk olarak, Eylül 1957'nin sonunda Londra'daki Deneysel Biyoloji Derneği'ne verdiği 'Protein sentezi üzerine' konuşmasında kamuoyuna açıkladı ve 1958'de yayınladı. DNA makalelerinin yanı sıra, bu onun en etkili teorik makalesiydi. Şu anda modern moleküler biyolojinin kalbi olarak gördüğümüz şeyi tanımladı. Düşüncelerinin çok daha fazlası sunulsa da, bu makalenin özü aşağıdadır.

İlk önce pek çok kişinin varsaydığı şeyi resmileştirdi. Bir nükleik asit parçasındaki bilginin, bazlarının sekansında yer aldığını ve bunun bir polipeptit zincirindeki amino asit sekansına çevrildiğini ('Sekans Hipotezi'). Bu bilgi akışına dahil olduğunu düşündüğü 20 amino asiti listeledi. Daha da önemlisi, amino asitler bir polipeptit zinciri halinde birleştirildiğinde, polipeptit zincirinin son üç boyutlu yapısına katlanmasına rehberlik eden şeyin amino asit dizisinin kendisi olduğunu öne sürdü. Bu, "katlanma sorunu" olarak bilinen şeyi çözüme kavuşturdu.

DNA'da tutulan genetik bilginin doğası üzerine, bilginin DNA'dan DNA'ya (kopyalama sırasında) veya RNA'ya (transkripsiyonda) ve daha sonra muhtemelen tekrar DNA'ya aktığını öne sürdü. Bilgi aynı zamanda nükleik asit dizisinden bir protein dizisine akar ama asla tersi olmaz. Protein üretildikten sonra, gerekli bilgi asla bir nükleik aside geri dönemez. Buna "Merkezi Dogma" adını verdi.

Daha sonra protein sentezi hakkında bilinenleri, özellikle proteinlerin mikrozomlar üzerinde yapıldığını ve her bir amino asidin mikrozoma geçmeden

önce belirli bir enzim ve ATP tarafından aktive edildiğini özetledi. Mikrozomların çok fazla RNA içerdiği bilindiğinden, amino asit birleşimini yönlendirmek için bir şablon olduğu varsayıldı. Ancak, aktive edilmiş bir amino asit, şablonla nasıl etkileşime giriyordu? polipeptide başka bir şey de dahil edildi mi? Bir amino asit, örneğin AGC tarafından kodlanıyorsa, bu amino asit bu üçlüyü nasıl tanıyabiliyordu? Francis, amino asitler arasındaki farklılıkların yan zincirlerinde yattığını öne sürdü. Bazıları çeşitli hidrofobik şekillere sahipken, diğerleri iyonize gruplara sahipti. Bu özellikler en iyi şekilde proteinlerle ayırt edilebilirdi. Diğer yandan, ister DNA ister RNA olsun, şablon nükleik asit, kimyasal karakteri nükleik asitler arasında ayırım yapmak olan ve amino asit yan zincirleri arasında ayırım yapmak için uygun olmayan bir hidrojen bağlama yüzeyi sunar. Bu, Francis'e ikisi arasında bir aracının, bir adaptör nükleik asit molekülünün var olması gerektiğini düşündürdü. Her amino asit için bir tane olmak üzere 20 farklı adaptör olduğunu ve bunların kısa bir nükleik asitten oluştuğunu hayal etti. Bu şemada, bir enzim bir amino asidi kendi özel adaptörüne bağlayacak ve bundan sonra kompleksin kimliği yalnızca adaptörde kalacaktı. Adaptör, amino asiti şablondaki doğru yerine yerleştiriyordu. Buna "Adaptör Hipotezi" adını verdi. Moleküler etkileşimler hakkındaki şaşırtıcı kavrayışını ve anlayışını ortaya koydu, RNA Tie Club'a (Kravat Kulübü) ilk kez 1955'in başlarında iletili.

Francis'in 'Protein sentezi üzerine' konuşmasıyla hemen hemen aynı zamanda Mahlon Hoagland ve Zamecnik, protein sentezinde bir amino asit-RNA kompleksi olan geçici bir sitoplazmik ara ürün keşfetti (Hoagland ve diğerleri, 1958). Francis, adaptörlerin birkaç nükleotid uzunluğunda olacağını hayal ederken, bu "çözünür RNA", şimdi "transfer RNA" olarak adlandırılıyor, molekülleri yaklaşık 80 nükleotid uzunluğundadır. Protein sentezi sırasında, rolleri sadece adaptörlerden daha karmaşıktır. karmaşık üç boyutlu bir yapıya sahip olan ve genellikle alifatik

yan zincirlerle süslenen bu yapılar daha sonra Francis tarafından doğanın nükleik asitten bir protein yapma girişimi olarak tanımlandı.

1959'da Francis, Fellowship of the Royal Society' ye kabul edildi. Daha sonra bu onuru kendisine en büyük zevki veren şey olarak nitelendirdi.

GENLER VE MUTANTLAR

Mutasyonların doğasından ve etkilerinden çok az bilgi geliyordu. 1949'da Pauling ve meslektaşları, orak hücre hastalığında hemoglobinin değişmiş bir elektroforetik hareketliliğe sahip olduğunu buldular. 1957'de Cambridge MRC Birimindeki Vernon Ingram (FRS 1970), bu farkı zincirindeki bir alanin için bir glutamatın tek bir amino asit değişimine bağladı. Mutasyonların genellikle yalnızca tek bir amino asiti etkilediği gözlemi, kodun örtüşmediğini (yani, bitişik kodonlar tarafından hiçbir nükleotidin paylaşılmadığını) gösterdi; Ek olarak, kodonlar ve amino asitler arasında bir ilişki ortaya çıkmaya başlamıştı, örneğin, glutamat ve alanin kodonları tek bir baz değişikliği ile ilişkilendirilebilirdi.

Mutasyonlar kendiliğinden ortaya çıkan, radyasyon veya bir dizi kimyasal madde tarafından tetiklenen nadir olaylardır. Mutant üretim hızı, mutajenlerin varlığıyla büyük ölçüde hızlandırılabilir, etil-metan sülfonat, bromourasil (BU), metil nitroso-guanidin ve akridin boyası proflavin (PF) gibi "kötü" kimyasallar (genellikle kanserojenler) bunlara örnektir. Mutajenlerin DNA replikasyonuna bir şekilde müdahale ederek bu kompleksten sorumlu enzimlere neden olduğu düşünülmüyordu.

Mutantlar genellikle bir mutajen tarafından agresifçe oluşabilir. Fakat genellikle orijinal mutasyonla aynı genetik bölgede veya yakınında meydana gelerek geri dönüşür ve bu da orijinal kusurun düzeltildiğini gösterir (Benzer 1961).

Sydney Brenner Birim'e 1957'de katıldı. Benzer ile, faj rll bölgesinde PF mutantlarının bir koleksiyonunu oluşturdular. Mutantların BU tarafından indüklendiği sahaların, gen boyunca PF tarafından indüklenenlerden çarpıcı şekilde farklı bölgelerde olduğunu buldular. Ayrıca Sydney Brenner ve Alice Orgel, PF tarafından indüklenen ve BU tarafından indüklenen mutantların iki ayrı sınıfa ayrıldığını gösterdi, BU tarafından indüklenenler PF tarafından geri döndürülemez ve bunun tersi de geçerlidir. Bu, Sydney ve Francis'i, Leslie Barnett ve Alice Orgel ile birlikte 1961'in başlarında 'Mutagenез teorisi'ni (11) öne sürmeye sevk etti. Onlar iki kimyasal mutajen sınıfı olduğunu öne sürdüler: (1) diğeri için bir baz, "baz analog" mutajenler (BU gibi); ve (2) DNA'daki bir bazın eklenmesini (veya çıkarılmasını) etkileyenler, akrinin mutajenleri (PF gibi). İkinci durumda, şablondaki fazladan bir bazın, protein sentezi sırasında şablondaki okuma fazını değiştireceğini ve böylece bu bölgeden sonra anlamsız bir polipeptidin üretileceğini öne sürdüler. Bir bazdan, orijinal eklemenden yukan veya aşağı yönde daha fazla çıkarılması, doğru fazı geri yükleyecektir (ancak proteini iki bölge arasında yeni bir sekansla bırakacaktır). Bu şekilde orijinal mutasyon geri alınabilir. Bu akrinin mutajenleri, akrinin boyalarının bazlar arasında araya girerek DNA'ya bağlandığını (böylece çift sarmalın uzamasını sağlamak için) Leonard Lerman'ın gözlemine uyan DNA'ya bir bazın eklenmesine yol açabilir (Lerman 1961).

Francis, Benzer ve Sydney tarafından izole edilen akrinin mutantlarının koleksiyonunu incelemeye karar verdi. Bu mutantların keyfi olarak "+" ve "-" olarak adlandırdığı iki sınıftan birine atanabileceğini buldu. + Mutantların çoğu, herhangi bir - ile birleştirildiğinde, agresifleşiyordu. Bu, PF'nin nasıl davrandığına dair yeni yorumlarıyla uyuyordu. Çalışmayan birkaç kombinasyon vardı ve bunlar bir kenara bırakıldı. Daha sonra bu "engellerin" faza duyarlı sonlandırma kodonları olduğu bulundu.

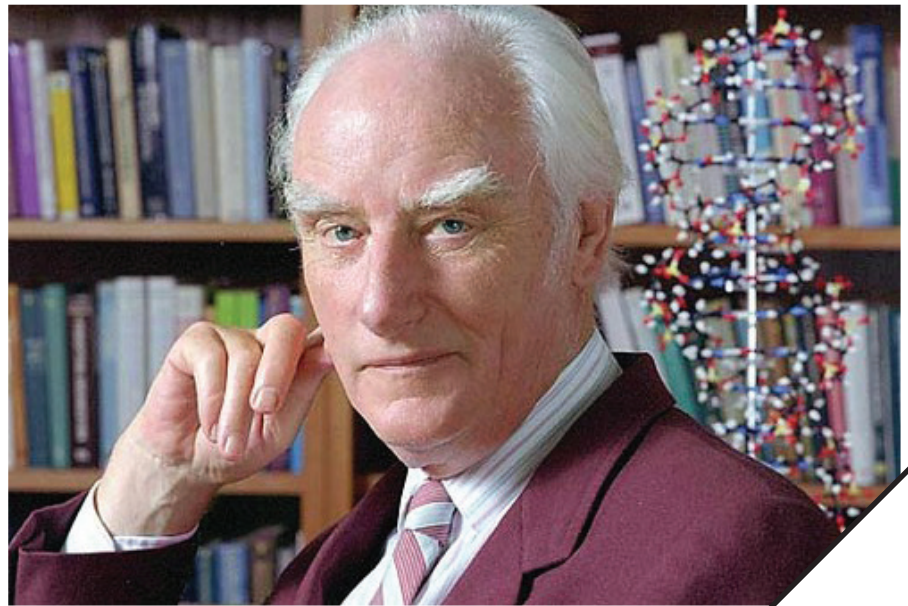
Francis, o yaz Fas'ta tatil deyken, eğer teorileri doğruysa ve kod üçlü bir kodsda, o zaman herhangi bir +++ veya --- kombinasyonunun agresif davranması gerektiğini fark etti. Bu düşünce kalan tatilini mahvetti. Doğru olup olmadığını öğrenmek için Cambridge'e döndü. 17 Ekim 1961'de, ilk üçlü +++ 'sını oluşturmuştu ve bunun agresif tip olduğu ortaya çıktı.' kodlama oranı 3 'diye kaydetti. Daha birçok kombinasyon (örneğin, mutant bir fenotipe sahip olan +- gibi) yapmaya başladı, ancak +++ ve ---'nin genellikle agresif tip verdiğini (bölgede hiçbir engel olmaması koşuluyla) buldu. Nature'ın 1961'deki son sayısında, genetik alanındaki en derin makalelerden biri çıktı. Francis, Leslie Barnett, Sydney ve Richard Watts-Tobin tarafından yazılan 'Proteinler için genetik kodun genel doğası'. Genetik kodun üçlükler halinde (veya daha az olasılıkla altlıklar) okunduğunu göstermenin yanı sıra, bir gende kodlanan bilginin genin bir ucundan diğerine okunduğunu da gösterdi. Faz dışı DNA'nın geniş bölgeleri anlamlı bir şekilde okunabileceğinden, çoğu nükleotid dizisinin şu veya bu tür amino asitleri kodladığını öne sürdü. Birkaç "saçma" sekans olmalıydı ve bu, kodun son derece "dejenere" olduğu anlamına geliyordu. Francis'in akrinin mutantları üzerindeki

deneysel çalışması, biyolojideki en uzun süreli laboratuvar çalışmasıydı.

Şubat 1962'ye kadar, Birimin konaklama yeri oldukça ilkel idi. Cavendish Laboratuvarı'nın Austin Kanadında birkaç oda, geçici bir kulübe ('The Hut'), cam eşyaların temizlendiği yalın bir kış bahçesine sahip ayrı bir oda ('The Greenhouse') ve bir tarafında bir bank bulunan kısa bir kapalı koridordan ibaretti. Daha sonra, 1962'nin başlarında, Birim, Addenbrooke Hastanesi'nin yanındaki Hills Road'daki Moleküler Biyoloji Laboratuvarına (LMB), büyük yeni bir binaya taşındı. O yılın ilerleyen vakitlerinde, yeni LMB'de Francis'e (Jim ve Wilkins ile Fizyoloji veya Tıp alanında) ve Kendrew ve Perutz'a (Kimya alanında) verilen Nobel Ödülleri kutlandı. O çetin günlerden sonra, sanki yeni laboratuvar şampanya ile vaftiz ediliyor gibiydi.

Genetik Kod

1950'lerin sonlarına doğru, ribozomların doğası ve protein sentezi yerleri daha net hale geldi. Toplam kütle yaklaşık 3×10^6 dalton olan iki büyük alt birimden (30S ve 50S'de bakteri çökeltisinde) yapılmıştır. Kimyasal olarak, yaklaşık % 65 RNA (küçük ve büyük alt birimlerde 16S





ve 23S RNA'lar) içerdikleri biliniyordu ve geri kalanı ise proteindi. 1960'ın başlarına kadar, protein sentezi için şablonun RNA bileşeninde olduğu varsayılıyordu. Ancak, birkaç uygunsuz gerçek ortaya çıktı:

1. Yalnızca iki boyutta gelen ribozomal RNA, çok çeşitli polipeptit boyutlarına uymuyordu. Daha da kötüsü, Gs ve Cs bakımından zengin olan baz bileşimi, genomunkini yansıtmıyordu.

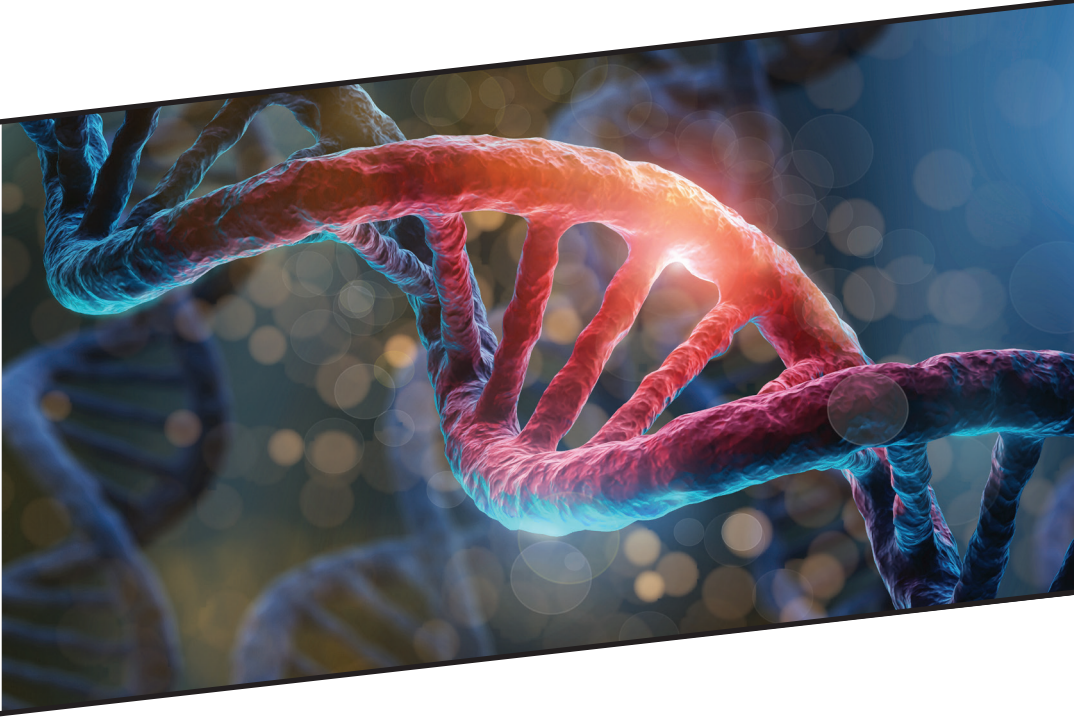
2. Paris'teki Institut Pasteur'den Jacques Monod (ForMemRS 1968) ve François Jacob (ForMemRS 1973) gruplarında yapılan deneyler, bir bakteriyel proteinin sentezinin geni bir hücreye girdiği anda gecikmeden gerçekleşebileceğini gösterdi. Bu, önce bütün bir ribozomu ve sonra kodladığı proteini yapmak için çok kısa bir süre gibi görünüyordu. Dahası, belirli bir proteinin sentezi hızlı bir şekilde kapanırken ribozomlar oldukça kararlı görünüyordu.

Bu paradoks teoride, 1960 baharında Cambridge'deki King's College'da Brenner, Jacob ve Francis'in de dahil olduğu bir toplantıda çözüldü. Ribozomların, o ribozomu bir protein yapmak üzere yönlendirmek için herhangi bir ribozomla geçici olarak birleşen genetik RNA'yı çeviren, şimdi mesajcı RNA (mRNA) olarak adlandırılan, spesifik olmayan çeviri makineleri olduğunu hayal ettiler. Bu, Paris grubunun gözlemlerine göre, genlerin hızlı bir şekilde açılabilirdiğini ve mRNA'nın istikrarsız olması durumunda hızlı bir şekilde kapatılabileceğini gösteriyordu. Sydney ve Francis, 1956'da Eliot Volkin ve Lazarus Astrachan (Volkin & Astrachan 1956) tarafından daha önce T2 faj ile enfekte *E. coli*'de böyle kararsız bir RNA'nın keşfedildiğini fark ettiler ve bu RNA, faj T2'nin DNA'sına benzer bir baz bileşimine sahipti. Faj T4 ile enfekte bakterilerde mRNA'nın varlığının, Sydney, Jacob ve Matthew Meselson (ForMemRS

1984) tarafından 1961'in başlarında (Brenner ve diğerleri 1961) doğru olduğu gösterilmiştir.

Bu keşif, Francis dâhil birçok kişi tarafından DNA çift sarmalından sonra moleküler biyolojideki en önemli keşif olarak kabul edildi. Genlerin nasıl çalıştığına dair temel resmi bir çerçeveye oturttu. Bu, biyokimyacıların, protein sentezine hazır hale getirmek için hücre özlerine eklenebilecek viral RNA'lar gibi eksojen haberci RNA'ları da araştırmalarının yolunu açtı.

O yaz Washington DC'deki NIH'den Marshall Nirenberg, laboratuvarında Alman doktora sonrası ziyaretçi olan Heinrich Matthaei'nin kodu çözmeye doğrudan bir yaklaşım getiren keşfini duyurdu. Matthaei, *E. coli*'den hazırlanan bir in vitro ekstraktına polyU'yu (Us tekrardan oluşan bir RNA) eklemiş ve tek



Francis'in en görünür ve kalıcı katkılarından biri, kodun şu anda sunulduğu her yerde bulunan kare biçimini oluşturmaktı.

bir polipeptit türü olan polifenilalaninin sentezini yönettiğini keşfetti. Bu önemli keşif, fenilalanin için bir kodonun muhtemelen UUU olduğunu (Nirenberg & Matthaei 1961) gösterdi ve hücre özlerini gittikçe karmaşıklaşan sentetik mRNA'larla hazırlayarak genetik kodu çözmek için bir mücadeleyi hızlandırdı. Sonraki yıl, birçok kodonun bileşimi amino asitlere tahsis edildi. Memeli özleri, kodun evrenselliğini göstererek benzer şekilde yanıt verdi. Popüler basın birdenbire sadece "Yaşam Kodu" na değil, çift sarmal ve kalıtıma ilgi duymaya başladı. Bu ateşli dönemde Francis büyük talep görüyordu, devrimin arkasındaki yüce anıttı. Sydney'le paylaştığı ofisi, tavsiye ve tebrik mektuplarıyla dolup taşmıştı. Gelişen kavramla ilgili birçok konuşma yaptı ve bunu yaptığında önceliklerin hakimi olarak görüldü ve tüm dikkati üzerine topladı. Bu görüşmelerde, ortaya çıkan gözlemlerin nasıl birbirine örüldüğünü anlatırken alana

yeni bir anlayış derinliği sağladı. Böylece, Noboru Sueoka, farklı bakteri türlerinin AT/GC bileşimi (4 kat değişir) ile içlerindeki farklı amino asitlerin bolluğu (Sueoka 1961) arasında güçlü bir ilişki olduğunu gösterdi. Benzer şekilde, Hans-Günther Wittman'ın Berlin'deki Max Plank Enstitüsü grubu tarafından yapılan bir dizi çalışma özellikle ilginçti (Wittmann & Wittmann-Liebold 1963). CU ve AG'yi etkili bir şekilde dönüştüren bir mutajen olan nitroz asit ile TMV mutantlarını ürettiler. Mutasyonların çoğunun, kaplama proteininin amino asit dizisinde bulunduğu keşfedildi ve bunlar tanımlandı. Şaşırtıcı bir şekilde, mutasyonların aralığı oldukça kısıtlıydı. Örneğin, birkaç bağımsız mutantta, amino asit prolin bazen bir serine veya bir lösine dönüştürülmüş, ancak başka bir amino aside dönüştürülmemişti. Diğer mutantlarda ise son iki amino asit sadece fenilalanine dönüştürülmüştü. Çağdaş in vitro çalışmaları, bir polyUC'nin sadece

bu dört amino asit için kodlandığını göstermiştir! Her iki sonuç seti de prolin için bir kodonun C açısından zengin olduğunu, serin ve lösün kodonlarının Cs ve Us'den oluştuğunu ima etti. Genetik kod üzerine olan 1966 Cold Spring Harbor Sempozyumu, "Genetik kod: dün, bugün ve yarın" konuşmasıyla başladı. Sempozyumda ellinci doğum günü, Blackford Hall'un dışındaki çimenlerde, Jim'den gelen unutulmaz ama utanç verici hediye ve şampanya ile kutlandı, hediyesi neredeyse çıplak bir kadın modeli içeren dev bir karton kutuydu.

Ortaya çıkan kod tutarlıydı. Kodonlar, farklı amino asitlere rastgele tahsis edilmiş gibi görünmüyordu. Bu, Francis'i kodonların adaptörler tarafından nasıl tanındığını düşünmeye yöneltti. Standart baz eşleştirmeden daha fazlası var mıydı? Bundan 1966'da 'Yalpalama Hipotezi' geldi. Bir kodonun bağdaştırıcı antikodon

tarafından tanınması, ilk iki bazda daha az sıkı eşleştirme veya bir 'yalpalama' ile elde ediliyordu. Bu yalpalama, antikodonda bir G'nin bir kodon C veya U ile, antikodonda bir U ile bir A veya G ile ve bir U, C veya A ile antikodonda bir I (hipoksantin, G ile ilgili bir baz) ile eşleşmesine izin veriyordu. Bu, her kodon için birden daha az tRNA'nın var olmasına da izin verdi. Kodonların doğru okunmasıyla birleştirilen bu sınırlı özgüllüğün nasıl elde edildiği, ribozomun bir kompleksinin, bir mRNA'nın ve ribozomun kod çözme alanındaki bir tRNA'nın X-ışını yapısından çok daha sonra geldi (Ogle ve diğerleri, 2001). Francis'in en görünür ve kalıcı katkılarından biri, kodun şu anda sunulduğu her yerde bulunan kare biçimini oluşturmaktır.

GELİŞİM

1960'ların ortalarından sonlarına kadar, moleküler biyolojinin altın çağı yaklaşırken, pek çok maceracı moleküler biyolog, Kendrew'in yaptığı gibi, yeni bir enstitüyü fethetmek veya kurmak için yeni alanlar aradılar. Brenner, Caenorhabditis elegans nematodunu, Drosophila ile karşılaştırılabilir bir genetik model organizma yapmak için oldukça iddialı bir plan oluşturdu ve aynı zamanda genetiği nöral fonksiyon üzerine haritalamak için onun nöroanatomi hakkında ayrıntılı bilgiler edindi. LMB'deki Moleküler Genetik bölümü, Francis ve Sydney'in ortak başkanları olduğu Hücre Biyolojisi bölümü oldu. John Gurdon (FRS 1971), Peter Lawrence (FRS 1983), John White (FRS 2005) ve John Sulston (FRS 1986) da dahil olmak üzere birkaç yeni atama yaptılar.

Yeni bölüm, gelişim biyolojisi üzerine çalışan birkaç grubu içeriyordu. Francis, pek çok epitelde görülen parmak izleri gibi hücre kalıplarından özellikle etkilendi ve bu kalıpların altında yatan süreçlerin neler oluşturabileceğine dair fikirler edindi. Michael Locke, Lawrence ve diğerleri böceklerin epidermis parçalarının nakledildiği deneylerine dayanarak, epidermisteki hücrelerin polaritesini ve gelişimsel kaderini bir konum bilgisi gradyanının yönlendirdiğini öne sürdüler. Bu fikir genelleştirildi ve belirli bir açıklıkla formüle edildi (Lewis Wolpert FRS 1980). Aynı zamanda konumsal bilginin kimyasal bir morfojen derişiminde somutlaştığı şeklindeki uzun süredir devam eden varsayımı da gözden geçirdi. Francis, kimyasal bir morfojenin kararlı bir gradyan oluşturmasını beklemenin makul olduğu mesafeyi tahmin etmeye çalıştı. Embriyoda kalıplar oluşturmak için gereken süreyi birkaç saat içinde hazır olacak getirdi. Yaklaşık 70 hücre tahmini (her biri 10 µm çapında), Wolpert'in 100'den az hücrenin

Francis, Lawrence ile bir hayvanın nasıl oluşturduğunu anlamamızı sağlayan büyük katkıların

etkili bir
incelemesini
yazdı.

dahil olabileceği gözlemiyle oldukça uyumluydu ve 1970'te yayınlandı.

Daha sonra, 1972'de Mary Munro ve Lawrence ile Francis, kan emen Rhodnius böceğinin kütikülündeki hücrelerin modelini inceledi. Kütikül, altta yatan bir morfojen gradyanının konturları olarak yorumlanabilen tutarlı bir şekilde yönlendirilmiş dalgaların bir modelini oluşturuyordu. Böceğin epidermisinin bir parçasının döndürüldüğü ve ardından iyileşmesine ve yeni bir kütikül salgılamasına izin verilen bir operasyondan sonra, işlemle gradyanın rahatsızlığını yansıtan yeni bir dalgalanma modelini ortaya çıkardı. Bilgisayar simülasyonları, difüzyon tabanlı bir modelin verilere iyi bir uyum sağladığını göstermiştir.

Francis, Lawrence ile bir hayvanın nasıl oluşturduğunu anlamamızı sağlayan büyük katkıların etkili bir incelemesini yazdı. Büyük ölçüde Antonio Garcia-Bellido'nun (ForMemRS 1986; Madrid'den) Drosophila ve Lawrence'in süt otu böceği Oncopeltus üzerindeki çalışmasına dayanarak, gelişimsel kompartmanlar ve morfojenetik gradyanlar hakkındaki fikirleri açıkladı ve genişletti. Ayrıca seçici genlerin bölgeleri nasıl kademeli olarak tanımlayabileceğini tartıştı.

KROMOZOMLAR

Francis, diğerleri gibi, Drosophila tükürük bezlerinde görülen politen kromozomlarının görüntülerinden, uzunlukları boyunca değişen boyutlarda bantlara sahip yapılardan etkilendi. Bu bantlar ve aralarındaki boşluklar yapısal

düzye de ne anlama geliyordu? Francis, kromozom yapısının anlaşılmasının, yüksek organizmalardaki genlerin nasıl organize edildiğini ve kontrol edildiğini aydınlatılabileceğini ve bunun da gelişimsel süreçlere ışık tutabileceğini düşündü. Daha gelişmiş bir hücredeki DNA miktarı, kodladığı proteinleri belirtmek için gereken miktardır. "Daha gelişmiş organizmaların kromozomları için genel model" de , bantlar arasındaki DNA'nın proteini kodladığını ve bitişik bantın ekspresyonunu kontrol ettiğini öne sürdü. Ek olarak, bu kontrol bölgelerinin tek sarmallı olması durumunda bantlar içindeki kontrol dizilerinin tanınmasına yardımcı olacağını ekledi. Francis'in bu makaleye ilişkin yüksek beklentileri çabucak ortadan kalktı. Hepsini bir hayaldi ve bu Francis'i birkaç ay sürecek bir depresyona soktu. Bununla birlikte, soruna olan ilgisi Roger Kornberg'e (ForMemRS 2009) LMB'deki kromozomların yapısını takip etmesi için cesaret verdi ve bu da nükleozomun keşfiyle sonuçlandı.

LABORATUVARDA BİR MESLEKTAŞ

LMB kurulduğunda Francis, başkan Perutz'a laboratuvarın tüm bilimsel üyelerin ne yaptıkları, neden yaptıkları ve keşfettikleri hakkında kısa bir konuşma yapacağı bir hafta sürecek bir iç toplantı yapmasını önerdi. Ekim 1962'de laboratuvar ders odasında "Crick Week" düzenlendi ve başka yerlerde yaygın olarak taklit edilen yıllık bir etkinlik haline geldi. Bu ve diğer konuşma ve toplantılarda Francis, kristalografiden immünolojiye kadar değişen konularda dinleyicilerden gelen soruları yeniden ifade etme konusunda

çok yardımcıydı. Bu kesintiler her zaman soruyu netleştirdi ve genellikle daha geniş bir bağlama oturttu. Bu davranış, özellikle bilimsel toplantılarda, ona haksız bir şekilde kibirli ününü kazandırdı.

Francis sizi kasabadan geçerken ya da laboratuvarında görünce, neşeli bir "Hey Ho!" ile karşılayacaktı. Tipik bir gününde, masasında çalışırken, mektup okurken, düşünürken ve yazarken bulunurdu. Bazen neler olduğunu görmek için etrafta dolaşırdı. Sizi görmek isterse, laboratuvar kapınıza gelir, onu fark edene kadar bekler ve sonra uygun olduğunda ofisine uğramanızı isterdi. Aksi takdirde, onu görmek isterseniz, gizli toplantılar için ofisinin kapısının kapatılmaması şartıyla, laboratuvarındaki herhangi biri tarafından her zaman ulaşılabilirdi. Çok keyifli bir insan olan Francis'in, tüm LMB'ye son derece faydası dokundu. Laboratuvar kantininde öğle yemeği sırasında, küçük masalarda oturan oldukça farklı gruplara katılır ve o sırada ne yaptıklarını veya ilginç bulduklarını tartışırdı. Sık sık neden bazı alternatiflerden ziyade bir araştırma hattının takip edildiğini sordu. Yaklaşık sekizi Nobel ödülü kazanan öğrencileri ve araştırmacılarına, bilimsel bulmacalara nasıl yaklaşılacağını öğretti. Öğle yemeğinden sonra, Sydney'le ofisinin yanındaki bölüm kahve odasına döner ve burada Sydney ile her şey hakkında sohbet ederdi. Amacı, etrafındaki doğal dünyayı ve bunların nasıl gerçekleştiğini anlamaktı. Yaşamın kökenine olan ilgisi yüzünden, insan yapımı bir engel olarak gördüğü din anlayışına karşı sabırsızdı.

Onun boyuna sahip biri için, Francis'inyayın listesinin uzunluğu oldukça mütevazı. Bu

kısmen yazarlık hakkındaki görüşlerini, hem Jim hem de Sanger tarafından paylaşılan görüşleri yansıtıyor. Francis'e göre, yalnızca deneysel bölüme katkıda bulunanlar veya önemli bir teorik katkı sağlamış olanlar yazar olmalıdır. Bugünün ikliminde, bu herhangi bir bilim adamının kariyeri için intihar anlamına gelebilir; yansıttığı dürüstlük o zaman bile nadirdi. Şaşırtıcı derecede katolik bir bilim görüşüne sahipti: bilimsel görüşlere, görünüşte saçma bile olsa, yanlış olduğu gösterilinceye kadar saygı gösterilmesi gerektiğini çok iyi anlamıştı.

Bilim adamlarının zihninde, bireyler ve fikirleri arasında yakın bir ilişki vardır: bir kişiyi bir kaide üzerine yerleştirmek, onu meslektaşlarından ayırır ve onu eleştiriden izole eder. Bu nedenle Francis, 1991'de bir OM'yi kabul etmesine rağmen (1963'te bir CBE'yi reddetmiş) birçok onurdan kaçındı. 1960'ların başında kullandığı bir kartta - şimdi bir koleksiyoncu eşyası - çeşitli "nazik davetleri" kabul edememekten duyduğu üzüntüyü dile getirdi.

FRANCIS VE MOLEKÜLER BİYOLOJİYE GENEL BAKIŞ

Francis'in keşifleri - örneğin DNA yapısı, adaptör hipotezi, kodun üçlü doğası, yalpalama hipotezi - her biri büyük bir entelektüel başarıdır.

Bilimsel başarılarının açıklamasında başarısız olduğu şey, moleküler biyolojinin tamamına getirdiği entelektüel etkidir. Durmadan konuşup dinledikten sonra hangi deneyleri deneyeceğini sorarak

Francis sizi kasabadan geçerken ya da laboratuvarında görünce, neşeli bir "Hey Ho!" ile karşılayacaktı.

muhababının düşüncesini netleştirmeye çalıştı ve daha geniş resme bakmaya zorladı. Bu cömertliği oldukça özgürce paylaştı. Jim gibi o da moleküler biyolojiye hakim bir yaklaşım ve dürüstlük getirmişti. Bireyler arasındaki rekabet, doğal bir insan çabasıdır ve bilimin eğlencesinin bir parçasıdır. Ancak, başarının doğru yere gitmesini sağlamaya yardımcı olmak etik bir davranış için önemlidir. Francis, bu hedefi gerçekleştirmek için hatırı sayılır nüfuzunu kullanmaya her zaman dikkat etti. Francis olmasaydı da, moleküler biyoloji yapısı ortaya çıkardı, ancak siyah beyaz olarak. Francis ona heyecan, bütünlük ve renk kattı.

What del pursuit (1988)'de, "Watson ve Crick'in DNA yapısını yaptığına inanmak yerine, yapının Watson ve Crick'i oluşturduğunu vurgulamayı tercih ederim" dedi.

Moleküler biyolojinin temellerinin atılmasıyla, DNA klonlama ve diğer tekniklerin icadı için zemin hazırlandı; bunlar, yüksek organizmalardaki genlerin nasıl organize edildiğini ortaya çıkaracak ve biyolojinin tamamına, özellikle gelişim, immünoloji ve genetik hastalıkların anlaşılmasına yol açacaktır. Bu ilerlemelerden yararlanılarak birçok yeni ilaç ve tıbbi yönelik iyileştirmeler geliştirilmiştir.

KALİFORNİYA

Francis, 1976'da Salk Enstitüsü'nde maaşlı bir yıl geçirdi ve bir yıl sonra J. W. Kieckhefer Distinguished Fellow olarak oraya taşındı. Başlangıçta, o zamanlar Salk'ta ikamet eden Leslie Orgel ile Richard Dawkins'in (FRS 2001) bencil gen fikirlerinin bir uzantısı olan bencil DNA kavramı üzerinde çalıştı. 1980'lerden itibaren, beyin üzerinde çalışmak için moleküler biyolojiyi büyük ölçüde bir kenara bıraktı. Yaşamının çok geç dönemlerinde moleküllerden kafatasının içinde geçmek cesur bir adımdı. Yeni konuyla yüzeysel ilgileneneği düşünülebilirdi. Fakat bunun yerine en baştan başladı, nöroanatomi, nörofizyoloji

ve psikoloji üzerine geniş okumalar yaptı ve bu alanlardaki birçok uzmanı kendisine Salk'ta ziyaret etmeye davet etti.

Salk'taki odası Jacob Bronowski'ye aitti ve uçurumun tepesinde Pasifik Okyanusu'nun muhteşem manzarasına sahipti. Bir beyin modeli masasının üstünde ikamet ediyordu.

BEYİN HAKKINDA DÜŞÜNMEK

Francis'in beyin üzerindeki çalışması iki aşamaya ayrılabilir. İlkinde, beyin fonksiyonunun altında yatan mekanizmalar, özellikle görsel algı hakkında spekülasyon yaptı. İkincisinde ise, gençken üzerinde çalışmayı düşündüğü bilince odaklandı.

İlk aşamada amacı, özellikle duyarlar üzerinde en iyi çalışılan ve insanlar da dahil olmak üzere birçok memelinin korteksinde en büyük işleme mekanizmasına sahip olan görme duyusunun özelliklerini tespit etmektir. "Beyin hakkında düşünmek" isimli makalesinde, bu görev için kolları sıvadığı izlenimi edinilir. Bu erken coşkunun bir başka tezahürü, nöro bilim için oldukça özel bir tartışma forumu olan Helmholtz Kulübü'nün kurulmasıydı.

V.S. Ramachandran ve Gordon Shaw. RNA Tie Club modeldi. Bununla birlikte, üyelerinin bir araya gelmesi (mektup yazmak yerine) ve bu toplantıların çok keyifli geçmesi ve akşam yemeğinde bol miktarda şarap tüketilmesi nedeniyle öncülünden farklıydı. Ayrıca, genetik kodu elde etmeye odaklanan ve nispeten kısa bir ömre sahip olan öncüsünden daha geniş bir yetkiye sahipti. Helmholtz Kulübü 20 yıl boyunca gelişti ve katılan birçok kişi için ömür boyu ilham kaynağı oldu.

Francis'in ilk orijinal sinirbilimsel yayını, bir nesneye ait görsel özelliklerin 'bağlanması' sorunuyla ilgilidir. Bu tür özellikleri temsil eden nöronların ateşlenmesinin, aralarındaki sinapsların geçici olarak güçlendirilmesiyle senkronize edilebileceği öne sürülmüştü

(von der Malsburg 1981). Francis, söz konusu sinapsların dendritik dikenler üzerinde olabileceğini, yakındaki aksonlardan sinaps alan dendritlerden kısa çıkıntılar olabileceğini ve uçlarını hızla şekil değiştirerek elektriksel özelliklerini değiştirebileceğini öne sürdü. Hızlı şekil değişikliği fikri doğru görünmekteydi (McAlonan ve diğerleri, 2006), ancak bunun öngördüğü o çok kısa zaman ölçeğinde mi meydana geldiği veya özellik bağlama ile bir ilgisi olup olmadığı şu anda bilinmemektedir.

Francis'in sonraki iki makalesi GJM ile birlikte yazılmıştır. İlki, yaban turpu peroksidazının ağaç faresinin birincil görsel korteksine enjekte edildiğinde bir şerit modelinin üretildiği gözlemine dayanıyordu (Rockland & Lund 1982). Bu modeli, benzer yönelim tercihlerine sahip nöronların, alıcı alanlarının uzun alıcı alanlar oluşturmak için 'birbirine bağlanmasına' izin verecek belirli bir uzun menzilli bağlantı türü olduğunu öne sürerek açıkladılar. Bu şimdi güçlü ve destekleyici kanıtlara sahip bir varsayımdır (Bosking ve diğerleri 1997). İkinci makale



daha tartışmalı bir konuyla ilgiliydi, rüya uykusunun işlevi için bir öneri. Bu, rüya uykusunu karakterize eden beyin sapından kaynaklanan aktivite dalgalarının, kortekste aşırı derecede uyarılabilir sinirsel aktivite kalıplarını ortaya çıkarabileceği fikrine dayanıyordu. Bu kalıpların hafıza işlevini bozma eğiliminde olduğu ve "ters öğrenme" adı verilen bir süreç kullanılarak ilişkili sinapsların zayıflatılmasıyla bastırılabilirliği öne sürülmüştür. Soyut sinir ağlarında somutlaşan anılar için bağımsız olarak çok benzer bir öneri yapılmıştır (Hopfield ve diğerleri, 1983). Şimdiye kadar, rüya hipotezi için çok az kanıt vardır.

Francis daha sonra bir görsel algı problemine geri döndü, bir alanda garip bir adamın tespit edilmesi. Bu görev (Treisman & Gelade 1980) bazen kolay ve hızlı bir şekilde yapılabilir, örn. yeşil harfli bir alanda kırmızı bir harfi fark ederken. Bununla birlikte, görevin daha karmaşık sürümleri genellikle alandaki özelliklerin sayısı ile orantılı bir süre gerektirir ve bu, hedefi arayan alan üzerinde hareket eden kavramsal bir "spot ışığı" ile açıklanabilir. Francis, talamusun retiküler çekirdeği olarak adlandırılan bir yapının ideal olarak bu spot ışığının sinirsel temelini oluşturduğunu gözlemledi. Talamus, duysal girdilerin kortekse giderken geçtiği bir tür geçittir ve retiküler çekirdek, talamus çevresinde ince bir zarf oluşturur ve kendi içinde geniş çaplı yanal bağlantılara sahiptir. Bu nedenle, görsel alanın belirli bölgelerini seçebilir ve böyle bir bölge içinde gönderilen sinyalleri yoğunlaştırabilir veya başka türlü değiştirebilir. Bu varsayımı destekleyen kanıtlar vardır ve sayıları giderek artmaktadır (McAlonan ve diğerleri 2006). İlk aşamanın geri kalanında, sinapslar içindeki moleküler dönüşüm karşısında uzun süreli belleğin kararlılığı için bir mekanizma öneren kısa bir notun yayınlandığını gördü.

BİLİNÇ

Francis'in beyin üzerindeki çalışmasının ikinci aşamasına dönüldüğünde, bilincin, bir şekilde beynin tüm sinirsel aktivitesinden kaynaklanan, nöron topluluklarının ortaya çıkan bir özelliği olduğu varsayılır. Francis ve çalışma arkadaşı Christof Koch, bu aşamada karşıt, aşırı indirgemeci bir pozisyon aldı ve bilincin, aktivitesi bilinçli bir algının bazı yönleriyle ilişkili olan beyindeki belirli nöronların aktivitesinin bir sonucu olduğunu varsaydı. Bu tür bir korelasyonu ortaya koyan nöronal aktiviteyi 'bilincin sinirsel ilişkisi' veya NCC olarak adlandırdılar.

Bu fikir bazı yönlerden çok doğaldı. Beyindeki aktivitenin bir kısmı bilinçle ilişkili görünmüyordu, örneğin, beyin sapında nefesi kontrol eden aktivite çoğu zaman bilinçli olarak yapılmaz. Bu nedenle, bilince katkıda bulunan belirli beyin bölgelerindeki yalnızca belirli aktivite türleri olduğu ileri sürülebilir. Bu aktivite kalıplarını tespit edebilirsek, belki bu bize bilincin altında yatan mekanizma hakkında bir şeyler söyleyecektir.

Francis ve Koch, birincil görsel kortekste (V1) aktivitenin NCC'ye hiçbir zaman katkıda bulunmadığını savunarak bu yola çıktılar. Bunu bağlamda, beynin daha yüksek zihinsel işlevle ilişkili olduğu düşünülen parçası olan serebral korteks, duysal veya motor işlemin çeşitli yönleri için uzmanlaşmış birçok bölgeye veya "alana" bölünmüştür (Zeki 1993). Bu alanlarda kaba bir hiyerarşi vardır ve V1, her zamankinden daha ayrıntılı görsel işleme türleri gerçekleştiren bir dizide ilk sırada yer almaktadır. Görsel işlemin en başında, retinada, bu nöronların görme alanı çok küçük olduğundan ve aktiviteleri göz hareketiyle bir şekilde dalgalandığından, nöronal aktivite ile bilinçli algılar arasında çok az korelasyon olması veya hiç olmaması beklenebilir. Bu bilince kayıtlı değildir. Bu nedenle, NCC yolun daha ilerisinde yatmalıdır ve iddiaları, V1'in nöronlarının istenen

özellikleri göstermesi için yolda hala çok erken olduğudur.

Bu iddiayı desteklemek için, özel görsel uyarılar kullanan çeşitli deneyler yapmayı düşündüler. Örneğin, iki göz arasında rekabet yaratmak mümkündür, böylece bir çizgi dizisinin hareketi, uyarı sabit olsa bile zaman zaman değişiyor gibi görünür. Algıyı bir kaldıraçla işaret etmek üzere eğitilmiş maymunlarda, V1'deki yönelim seçici nöronların tepkilerinin algı ile değişmediği, buna karşın MT adı verilen bir alanda görsel yolda daha yüksek nöronların ilişkili olduğu gösterilebilir. Bu nedenle, bu durumda, daha geniş alan MT NCC'ye katılırken V1 katılmamaktadır.

Koch'un ortak çalışmalarını özetleyen kitabı "Bilinç Arayışı" (Koch 2004)'ni okumak oldukça keyiflidir ve en azından beyin nörofizyolojisi hakkındaki bilgilerimizi öznel deneyimle ilişkilendirmeye yönelik kapsamlı bir girişim sunar. NCC'nin doğasını araştıran deneysel çalışmanın yakın tarihli bir incelemesi (Koch ve diğerleri 2016), alanın aktif olduğunu göstermektedir. Yine de bilince yaklaşımları birçok temelde sorgulanabilir. Örneğin, NCC'ye katılan nöronların destekleyici bir rolde olup olmadıklarını veya bilince 'doğrudan katkıda bulunup bulunmadığını' nasıl anlarsınız? İnsanların bilinç raporlarına güvenilebilir mi (örneğin, uykudan uyandırıldıklarında ve rüya görüp görmediklerini sorulduğunda)? Bilincin operasyonel bir tanımının olmaması burada bir sorundur ve Hopfield'ın Francis'in şaşırtıcı hipotezi (Hopfield 1994) incelemesinde işaret ettiği gibi, bilince yönelik gerçek anlamda bilimsel bir saldırıya engel olarak düşünülebilir. Aynı zamanda, NCC arayışının, filozof David Chalmers'ın bilincin "zor problemi" dediği şeyi, fiziksel süreçlerin öznel deneyime nasıl yol açabileceğini aydınlatması da pek olası görünmüyor. Francis ve Koch'un çürütmesine rağmen, en azından Chalmers'ın görüşü budur.

Bilinç için açık bir indirgemeci hipoteze odaklanmayı seçmesi Francis'e göre çok karakterlidir ve eğer bu kışkırtıcı ve tartışmalı olursa, küçümseyeceği bir şey değildir. Aynı şekilde, Stuart Sutherland'ın bilinç hakkındaki kararını veren şaşırtıcı hipotezin açıklık sözü de aynı fikirdedir, "Üzerine okunmaya değer hiçbir şey yazılmamıştır" (Sutherland 1995).

Francis öldüğü gün, kortikal bölgelere yaygın bağlantıya sahip derine gömülü bir beyin bölgesi olan klostrumun bilinçli deneyimi bütünleştirmede önemli olduğunu öne süren bir makale üzerinde çalışıyordu. Makalenin son cümleleri, sinirbilimcilere bilinci keşfetme işine devam etmeleri için adeta serzenişte bulunuyordu "Bundan daha önemli ne olabilir? Öyleyse neden bekliyoruz?"

FRANCIS'İN BEYİN ARAŞTIRMALARINA GENEL BİR BAKIŞ

Francis'in en büyük gücü, Goethe'nin deyişiyle "gerçeklik hayal gücü" idi. Çalışmakta olduğu biyolojik sistem hakkında olabildiğince çok şey bilmek, anahtar soruları belirlemek ve mümkünse cevaplamak istedi. Bu anlamda biyoloji bilimin gerçeklerinden ilham aldı. Ne de olsa bilim gerçeğe ilgili olduğu için bunu vurgulamak tuhaf görünebilir. Yine de, beyin hakkında matematiksel soyutlamalar arayan ve konuya teorik fizik hissiyatı vermeye çalışan bir grup var. Francis'in bu yaklaşıma vakti yoktu. Neler olduğunu anlamak istedi. Psikolojik kanıt bir "arama ışığı" na işaret ediyorsa, neredeydi? Ve eğer beyin bilincin merkezise, peki, tam olarak nerede bulunur? Bu içgüdüler moleküler biyolojide muhteşem bir şekilde çalıştı. Beyinde ne kadar başarılı olduğunu ise sadece zaman gösterecekti.

Kişisel hayat

Cambridge'deki ilk Crick ailesinin evi, şehir merkezine yakın St Clement kilisesinin yanındaki Old Vicarage'da küçük bir kiralık daire olan "Green Door"

idi. 1949 için bile ilkeldi. Mutfakta banyo yapmak için önce ahşap banyo kapağındaki pişirme kaplarını temizlemek gerekiyordu. Michael'ın kız kardeşleri olan Gabrielle ve Jacqueline'in doğduğunda yakınlardaki Portugal Place'de daha kalıcı bir eve taşındıklarında yaşam tarzları büyük ölçüde iyileşti. Kiralık bir binanın parçası olan ve beş kata yayılmış olan dekor, Odile'in sanatını yansıtıyordu ve ön kapısının üzerinde gösterişli altın bir sarmal ile "Altın Sarmal" duruyordu. Sanatçı ve bilim adamlarının parti mekânıydı. 1960'ların başlarında, Francis ve Odile, Cambridge'in dışında, Francis'in şaşırtıcı bir şekilde gül yetiştirmekle ilgilenmeye başladığı yüzme havuzlu ve bahçeli sazdan bir kulübe satın aldılar.

Her zaman bakımlı, gür kaşları, mütevazı favorileri olan ve genellikle renkli bir kravat takan Francis, güler yüzlü bir kişilikti. Kendine has oldukça gür bir sesi vardı ve bir toplantıda onu gözden



kaçırmak zordu. En çarpıcı özelliği yaşama sevinciydi. Etrafındaki her şeyi anlama hevesi ve zihinsel nüfuzu, nadir iletişim becerisiyle birleştiğinde, olağanüstü derecede eğlendirici ve düşündürücü bir kişilik ortaya çıkmıştı. Kaliforniya'ya taşındıklarında yetenek ve canlılığını beraberinde getirdi. Kıyafetine güneşten korunmak için büyük bir sarkık şapka ekledi. O ve Odile, La Jolla'da güzel bir ev buldu ve Francis'in kaktüsler ve diğer çöl bitkilerini, belki de İngiliz bahçesindeki

güllere en yakın şeyi yetiştirdiği Borrego Springs'te bir ev tasarladı ve inşa etti.

Bir ateist olarak Francis, Cambridge'de 'Canlılık öldü mü?' gibi birkaç popüler konuşma yaptı. Konuşmalarına bir vitalisti her zaman tanımlayabileceğinizi söyleyerek başladı. Sonraki tartışmada, bir hayati gücü veya yasayı ima edecekti ve sonra kendisinin bir vitalist olmadığını eklemek için acele edecekti. Bu konuşmanın sonunda, ilk soru çalkantılı bir neşeye yol açtı. Masum sorgulayıcı, "Ama elbette, ben bir vitalist değilim" diyerek bitirdi! Francis din ile dalga geçmeyi severdi, üniversitelerin yakınında moleküler teoloji bölümlerine sahip olacağını ve dua ile etkilenen nöronal modifikasyonların anlaşılacağından bahsederdi. Francis'in Caius bağlantılarından iyi tanıdığı Cambridge'deki Great St Mary's Vicar'ı Hugh Montefiore, Oxford'daki bir toplantıda İsa'nın gey olabileceğine karar verdiğinde, o günün BBC News'ine öncülük eden bir konuydu, Francis, alay konusu yaptı. Onu piskopos yapmaları çok uzun sürmezdi. Bu tam olarak üç yıl sonra oldu! Francis hayatın kökeniyle derinden ilgileniyordu. Arkadaşı Leslie Orgel, nükleik asitlerin kimyasal birimlerinin oluşabileceği koşulları bulmuştu.

Birlikte, ilkel bir çorbada, tek bir nükleik asit dizisinin belirli bir polipeptit dizisinin oluşumuna nasıl yardımcı olabileceğinden



ve polipeptidin bu belirli nükleik asidi nasıl desteklediğinden şüphelendiler. Bir kez elde edildiğinde, doğal seçim işlemeye başlayabilir. Ayrıca yaşamın burada Dünya'da mı yoksa başka bir yerde mi başladığını merak ettiler: Bu, yönlendirilmiş panspermi üzerine bir makaleye yol açtı.

Francis zaman zaman siyasi becerilerini kullandı. NATO sponsorluğundaki yıllık Spetsai yaz okulları, 1966'da arkadaşı, Paris'ten Marianne Grunberg-Manago tarafından, ABD'nin giderek daha fazla egemen olduğu Avrupa'da bazı moleküler biyolojinin korunmasına yardımcı olmak için başlatıldı. Francis bunlardan birkaçına katıldı; iki hafta süren küçük bir Yunan adasında dinlenmek, çeşitli arkadaşlarla sohbet etmek ve ardından teknesi Cennetin Gözü ile Yunan adalarını dolaşmak için bir fırsat sağladılar. LMB'den Brian Clark ve MSB tarafından düzenlenecek olan 1967 toplantısı, 'Albaylar'ın hükümet darbesi nedeniyle son anda iptal edilmek zorunda kaldı. 1968 toplantısı da iptal edildi, ancak rehberimiz olan Francis, 1969'da devam etmesi gerektiğine karar verdi. Kita da buna çok muhalefet vardı, ancak Francis ısrarcıydı. Yunan Hükümeti'ne, toplantının devam etmesi halinde güvence istediğini yazdı:

1. Önceki yıllarda olduğu gibi, Demir Perde'nin arkasından kabul edilen herhangi bir öğrenciye (genellikle yaklaşık 20 öğrenciye) toplantı süresi için vize verilecektir.
2. Toplantının varlığı herhangi bir propaganda amacıyla kullanılmayacaktır.
3. Toplantıya Yunan Hükümeti'nden hiçbir bakan veya başka bir yetkili katılamaz.

Organizatörlere kime vize verileceğini belirlemede Yunanistan'ın geçici olarak egemenlikten vazgeçmesini gerektiren bu güvenceler verildi ve okul devam etti. Görüşme sırasında, çoğunluğu Alman olan bir grup öğrenci, Yunan Hükümetine karşı

bir protesto düzenlemeye karar verdi. Francis tüm katılımcıları bir toplantıya çağırdı ve onlara Hükümet tarafından kendisine verilen güvenceleri açıkladı ve böyle bir gösteri olursa, toplantının geri kalanını derhal iptal edeceğini söyledi. Protesto sona erdi.

Francis, Churchill Koleji'nin kurucu üyelerinden biriydi. Ancak Kolej, John Cockcroft FRS'nin Usta ve dindar bir Hristiyan olarak bir şapel inşa etmeyi kabul etmesiyle bu görevden istifa etti.

Francis, Cambridge koleji gibi modern bir öğrenme kurumunda dinin yeri olmadığını düşünüyordu. Kararını Winston Churchill'e açıkladığında Winston Churchill, "bir şapel, Kolejde yaşayanların çoğunun yararlanabileceği ve hiç kimsenin istemedikleri sürece ona girmesine gerek olmayan bir kolaylıktır" diye yanıt verdi. Francis, eski bir Deniz Kuvvetleri Komutanı'na verdiği yanıtın büyük keyif almış olmalıydı. Doğuştan gelen eğlendirici becerilerini ve ifade gücünü yansıtıyordu.

Sayın Bay Winston,

Yazmanız çok nazikti. Neden istifa ettiğimi anlamadığınız için üzgünüm.

Pozisyonumu biraz daha netleştirmek ve Churchill College Hetairae fonunu açmak için bir çek ekliyorum. Umudum, eninde sonunda Kolej içinde kalıcı bir konaklama inşa etmek. Herhangi bir suç olmaksızın, uygun bir Madam tarafından özenle seçilmiş genç bayanlardan oluşan geleneksel bir kurum.

Böyle bir bina da, kolejde yaşayan pek çok kişinin çok keyif alacağı bir kolaylık olacaktır ve yine gitmek zorunlu değildir ve hiç kimsenin istemedikçe girmesine gerek yoktur. Dahası, sadece İngiltere Kilisesi üyelerine değil, aynı zamanda Katolıklara, Konformistlere, Yahudilere, Müslümanlara, Hindulara, Zen Budistlerine ve hatta benim gibi ateistlere ve agnostiklere de açık olacaktır (vicdanları izin verirse).

Yine de, teklifimi diğer Mütevellilere iletmişinizde - umduğum gibi - gerçekten eğitici bir proje için coşkumu paylaşmayacaklarını hissetmeden edemiyorum. Dünyanın sıradan insanları olarak, böyle bir kuruluşa ev sahipliği yapmanın, ihtiyaç ne kadar büyük olursa olsun ve ne kadar doğru yapılırsa yapılsın, evrensel desteğe sahip olmayacağını hissedebilirler. Hatta çek teklifimin oldukça tatsız bir şaka olduğunu bile hissedebilirler.

Ancak, Mütevelli Heyetlerinin 20. yüzyılın ortalarından sonra yeni bir kolejde ve özellikle bilime özel bir vurgu yapan bir kolejde bir şapel inşa etme önerisine karşılık benim tam olarak görüşüm budur. Doğal olarak Kolej'in bazı üyeleri, en azından önümüzdeki on yıl boyunca Hristiyan olacaklar. Ancak Kolej'in onlara özel imkanlar sağlayarak inançlarını neden zımnen onaylaması gerektiğini anlamıyorum. Kasabadaki kiliselerin yarısının boş olduğu söyleniyor. Oraya gitmelerine izin verin. Derstlerine gitmeleri gerekenden daha fazla zaman almayacak.

Zevkli bir şakanın bile tadını çıkarabilirim, ama bundan zevk almam sizin ünlü isminizi taşıyan Kolejden istifa etmemi gerektirdiği için üzgünüm.

Anlaşılr bir şekilde Cumartesi günü orada olmayacağım. Umarım her şey yolunda gider.

Saygılarımla,



Francis'in keskin bir mizah anlayışı vardı. 1962'de, Jim ve birkaç kişi bir sabah kahvede otururken, Jim aniden hoşuna gidecek bir şey buldu, Francis'in at üstünde oturduğu bir yağlı boya tablosu! Francis'in hızlı bir şekilde, "Ama Jim, sen orada dizginleri elinde tutmasaydın tamamlanamazdı." diyerek alay etti. Daha sonra, 1970'lerin ortalarında, Odile ile Kaliforniya çevresinde seyahat ederken bir motelde durduğunu anlatmaktan zevk aldı. Kayıt sırasında belboy Francis'e adını sordu. "Crick" diye cevap verdi. Belboy, "Francis Crick'teki gibi mi demek istiyorsun?" diye sordu.

Francis'i bu kadar olağanüstü bir teorisyen yapan nedir? Cevap çevresindeki dünya hakkında merakıdır. Kuşkusuz zekiydi, çok hızlı bir zihne ve "üç boyutlu düşünceye sahipti. Sorunların çözülebileceğine dair iyimser bir inancı vardı. Oliver Sachs'a göre biraz "entelektüel nükleer reaktör" gibiydi.

Önyargılardan kurtulmuş olarak, şaşırtıcı hayal gücünü ve azmini, çevresel olduğunu düşündüğü parçaları çıkarmak için kullandı. Bunun nasıl olabileceği hakkında basitleştirilmiş bir düşünme yolu ya da herhangi bir temel model veya ilke için araştırdı. Yeni bir hipotez oluştururken, görünüşte bağlantısız gerçekleri odak noktasına getirerek, orijinal spot ışığından daha geniş bir ışık tutulmalıdır. Bu konuda ona yardımcı olacak birkaç cihazı vardı. Böylece, o ve Jim, her bir DNA zincirini baz eşleştirmeye kopyalamanın, genetik bilginin nasıl kopyalanacağını açıklayabileceğini anladıklarında, bariz bir sorun ortaya

çıktı. Yeni birbirine dolanmış iplikler nasıl ayrılır? Merak etmeyin, cevabı buldu. Bir başka yardımcı oyun da "kara kutu" idi. Daha büyük bir entelektüel planda kendi kendine yeten bir engel varsa, bu engel bir kara kutu olarak değerlendirilebilir ve bir kenara bırakılabilir. Sık sık alıntı yaptığı bir örnek ribozomdur. 1960'larda, genel işlevi açıktı, ancak bir nükleik asit dilini bir peptid diline nasıl çevirdiğinin mekaniği, şimdi artık iyi anlaşılan bir gizemdi. Francis, otobiyografisinde (1988), becerisinin çoğunu Bragg'ın problemleri nasıl çözdüğünü gözlemlemeye bağladı ve "temelde yatan model keşfedilebilirse pek çok görünen komplikasyonun ortadan kalkabileceğini fark etti".

Francis'in, bilimsel kariyerinin farklı aşamalarında, eldeki soruna ilişkin geniş bakış açısını paylaşan ve onu bilgileriyle tamamlayan, uzun vadeli meslektaşları ve arkadaşları vardı. İkinci Dünya Savaşı'nda tanıştığı hayat boyu arkadaşı, matematiksel mantıkçı ve özgür düşünür Georg Kreisel'den (FRS 1966) tavsiye ve yardım istedi. Francis'e kafasına taktığı bir sorunun neden anlaşılmaya değer olduğunu, Francis'in başkalarına sık sık sorduğu soruları da defalarca soran Kreisel'di. Jim ile ve daha sonra Christof Koch ile yakın ortaklıklar kurdu. Ancak özellikle Sydney Brenner ile uzun süreli işbirliği verimli geçti. Her ikisi de genlerle ve içlerinde tutulan biyolojik bilginin bir hayvanı şekillendirmek için nasıl kullanıldığıyla derinden ilgilendi. Bir problem üzerinde kafa yorarken, her biri neredeyse hiç çaba harcamadan diğerinin ne yaptığını neden düşündüğünü veya önerdiğini görebiliyordu. Entelektüel uyumları şaşırtıcı derecede yaratıcıydı.

Francis, böylesine hızlı bir zihne sahip ve dikkatsiz ya da baştan savma düşünmeye karşı sabırsız birine göre şaşırtıcı derecede iyi bir dinleyiciydi. Belki karşı taraftan öğrenebileceği ilginç bir görüş olabilirdi. Sık sık hafızasının kötü olduğunu itiraf ediyordu, ama bu doğru değildi. Hatırladığı zor deneysel gerçekler, düşüncesini sağlamlaştırdılar. Periferal olarak gördüğü konular çoğu kez unutuldu. Çok az kuramcı deneysel ayrıntılara onun kadar önem veriyor. Deneysel bir makaleyi okurken, deneysel bir bilim adamının yapabileceği çok şey yaptı. Resimlerin veya verilerin kalitesine baktıktan sonra sonuçların nasıl elde edildiğini görmek için deneysel bölüme döndü. Proteinleri saflaştırma çabasındaki ilk deneyimi, deneysel biyokimyanın ne kadar zorlu olabileceğini fark etmesine yol açtı. Ayrıca birçok deneysel gözlemin gevşek bir şekilde yorumlandığını ve bu nedenle kişinin sunulan yorumları değil, sarsılmaz deneysel gerçekleri kavraması gerektiğini de biliyordu.

Francis, 2001 yılında ilerlemiş kolon kanseri olduğunu öğrendi. 2004'te ölene kadar beyin hakkında düşünmeye ve yazmaya devam etti; Odile de 2007'de vefat etti.

Francis'i anmak için Aaron Klug sözlerini şöyle bitirdi: "Bu nüfuz eden zekanın ve güçlü kişiliğin ortadan kalktığına inanmak zor. Ancak yeni bir bilim yaratan seçkin birkaç kişiden biri olarak hatırlanacak ve adı büyük ihtimalle Darwin ile birlikte biyolojide yaşayacak."

“

Bu nüfuz eden zekanın ve güçlü kişiliğin ortadan kalktığına inanmak zor. Ancak yeni bir bilim yaratan seçkin birkaç kişiden biri olarak hatırlanacak ve adı büyük ihtimalle Darwin ile birlikte biyolojide yaşayacak.

”

