



KİMYANIN
BAŞARILI
BİR YÜZÜ

CHRISTIAN B.
ANFINSEN

Christian B. Anfinsen

1916–1995

Halit Burak Enez, Yeşeren Saylan ve Adil Denizli

Hacettepe Üniversitesi, Kimya Bölümü, Beytepe, Ankara

1959 yılında Ulusal Kalp Enstitüsü'nde çalışan az tanınmış bir biyolog "Evrimin Moleküler Temelleri" başlıklı iddialı bir yazısını John Wiley Yayınevine gönderdi. Aynı yıl içerisinde yayınlandı ve yeni gelişen protein kimyası alanını klasik genetik kavramlarıyla bütünleştirmeye yönelik ilk titiz girişim olarak ortaya çıkmış oldu. Daha da önemlisi, kitap, önsözde belirtildiği gibi "Bilimdeki herkesin biyolojinin ana teması olarak evrimsel sürece ilgi duyması gerektiği" temeline dayanıyordu. Sonuç olarak, Moleküler Evrimin Temelleri, takip eden on yıllarda Moleküler Biyolojinin -özellikle proteinlerin ve nükleik asitlerin kimyasal dizi tayinine dayanan bu cepheden- olağanüstü bir şekilde çiçeklenmesini sağlamıştı.

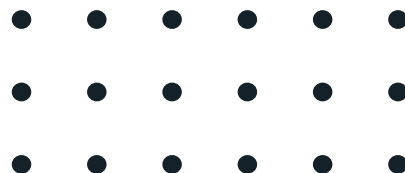
Bu bibliyografyada önemli biyokimyacı Christian B. Anfinsen'in geçmişini ve başarıları anlatılmıştır. Aynı zamanda 1972 Nobel Ödülü'nü "amino asit dizisi ve biyolojik aktiflik arasındaki bağlantı ile özellikle ribonükleaz üzerinde yaptığı çalışmaları için" kazanmasına öncülük eden deneysel çalışmalar da yer almıştır.

Anfinsen Monessen, Pennsylvania'da doğmuştur ve Bergen'den çalışabilmek için Amerika'ya göç eden Norveçli bir yol mühendisinin oğludur. 1920'li yıllarda aile, Anfinsen'in büyüdüğü ve koleje gittiği Philadelphia bölgesine taşındı. Swathmore Koleji, yenilikçi müfredatı ve seçkin gençler için Oxford Üniversitesi Modeli'ne göre hazırlanmış seminerler vermesi ile tanınıyordu. Ancak, Anfinsen akademik arayışların onun en önemli önceliği olmadığını kabul etti ve ders dışı etkinlikler arasında, bu küçük kolejin futbol takımında futbol oynadı. 1937 yılında Swathmore Koleji'nden lisans derecesini aldı ve organik kimya eğitimi almak üzere Pennsylvania Üniversitesi'ne giderek 1939 yılında yüksek lisans derecesini aldı.

Kısa bir süre sonra, Anfinsen'in protein kimyacısı Kaj Linderström-Lang'ın Kopenhag'daki Carlsberg Laboratuvarı'nda enzim tabanlı mikro-yöntemleri incelemek için Amerikan-İskandinav Vakfı'ndan bir burs kazandı. Bu etkileşim 1940 yılında, İkinci Dünya Savaşı'nın İskandinavya'ya yayılmasıyla kısa kesildi. Bunun üzerine Anfinsen ülkesine döndü. Fakat bu ziyaret, daha sonra diğer denizacı ülkelerle birlikte, Anfinsen'in yaşamı boyunca bilimsel bakış açıları ve deneysel yaklaşımlarını etkiledi. Sıklıkla bilimsel değişimin ve gelişmelerin bu tür "bilim adamlarının değişimi" aracılığıyla gerçekleştiğine dikkat çekti.

Anfinsen Amerika'ya döndükten sonra hayatını değiştiren iki karar aldı: Harvard Tıp Okulu'nda Biyolojik Kimya'da yüksek lisans programına girdi. Burada, A. Baird Hastings ile retinal histokimya'yı inceleyerek mikroenzimatik yöntemlere olan ilgisini sürdürdü ve 1941'de Floransa "Flossie" Kenenger ile evlendi. 1978 yılında sonlanan bu evlilikten 3 çocuğu oldu.

Anfinsen, 3 yıl sonra, 1943 yılında muhtemelen savaş nedeniyle hızlandırılan bir dönem sonunda doktorasını tamamladı. Derhal Harvard Üniversitesi'nde -Federal Bilimsel Araştırma ve Geliştirme Dairesi yaptığı bir sözleşme ile Vannevar Bush'un denetimi altında- Anfinsen'in ilk yayınları ile sonuçlanan malaria araştırmalarında çalışmaya başladı. Bu dönemde elde ettiği başarılarından, azaltılmış oksijen derişimlerinde in vitro sıtma parazit kültürü yönteminin, onlarca yıl sonra başkaları tarafından yeniden keşfedilmiş olmasına rağmen, önemli bir adım olduğu için her zaman gurur duydu. 1950 yılına kadar Harvard Üniversitesi öncelikli olmak üzere çeşitli bölümlerde çalıştı ve çeşitli bilimsel problemlerle ilgilendi. Kartezyen dalgıçlar denilen zarif mikro yöntemlere geri döndü ve ayrıca protein preparatlarında proteolitik enzimler kullanarak çalışmalara başladı. Ek olarak, proteinlerin biyosentezi de dahil olmak üzere



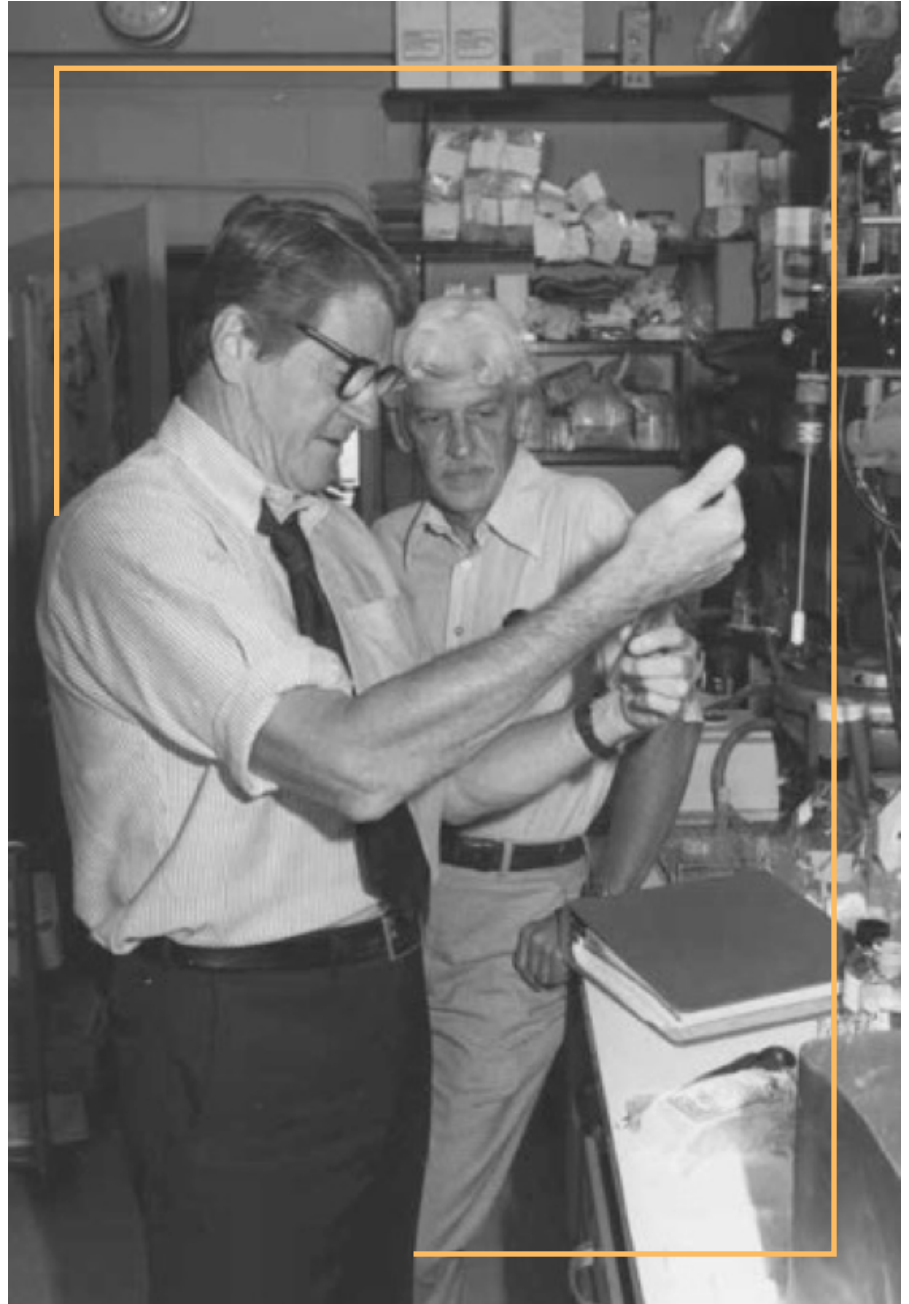
metabolik süreçlerin çalışmasında kararlı radyoaktif izotopları kullandı. Bu araştırmacı büyük kısmını Cambridge Üniversitesi'nden, Arthur K. Solomon ile yaptı.

Bu süre zarfında Anfinsen, Boston'daki Massachusetts Hastanesi'nde Anesteziyoloji Bölümü'nde çalışan Henry K. Beecher (Carlsberg'te de çalışmıştır) tarafından desteklenmiştir. Beecher, temel ve klinik bilimin entegrasyonunda öncülerden biriydi. Bu durumun Anfinsen'in 1950'de Bethesda'ya taşınması ve araştırma hastanesinin aynı katlarına laboratuvar ve klinikler kurmak için değişen planları olan yeni bir hibrit araştırma kurumuna katılması kararında etkisi olduğu düşünülmektedir. Anfinsen'in birkaç yıl önceki bursu, 1947 ve 1948 yılları arası, Hugo Theorell'in Stockholm'deki Nobel Tıp Enstitüsü'ndeki laboratuvarında, yeni enzim saflaştırma ve protein karakterizasyonu alanlarına odaklandığını vurguladı. Yurtdışındaki bu konaklama, bilimsel bakış açısını sürekli genişletme ihtiyacını, bir iskele tutkusunu (İskandinav köklerine vurgu yaparak) ve kurumsal bürokrasilerin hiyerarşisine duyduğu rahatsızlığı gösterme ihtiyacını yansıtıyordu. İkinci faktör muhtemelen Anfinsen'in Harvard'daki pozisyonundan vazgeçme kararıydı ki bu mevkide akademi merdivenlerini hızla tırmanıyordu. Yeni oluşturulan NIH Ulusal Kalp Enstitüsü'ndeki Hücrel Fizioloji ve Metabolizma Laboratuvarı'nın şefi olma kararını etkiledi.

James A. Shannon, New York Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin savaş dönemi sıtma projesinin lideriydi, Ulusal Kalp Enstitüsü'nün bilim direktörü oldu -NIH'deki dört hastalık kategorisi enstitüsünden biri (daha sonra Ulusal Sağlık Enstitüsü oldu)-. Birkaç kısa yıl içinde Shannon, sıkışık ama iddialı laboratuvarlarına şaşırtıcı bir dizi seçkin bilim adamı yerleştirdi. 1953'te Anfinsen, yavaş yavaş genişleyen laboratuvarını yeni açılan Klinik Merkezi'nde daha geniş ve fonksiyonel alanlara taşıyabildi. Bu bina dünyanın en büyük tuğla binası (yaklaşık 7.000.000 tuğla ile) idi. Shannon ve diğer bir doktor Robert Berliner, Ulusal Kalp Enstitüsü hiyerarşisinde Anfinsen'in "patronları" idi (1950 yılından

geçici olarak ayrıldığı 1962 yılına kadar). Aynı zamanda en başından beri gördükleri bilimsel potansiyel nedeniyle en güçlü destekçileri oldular. Anfinsen, protein yapısı konusundaki çalışmalarına ek olarak, NIH'de de Harvard'da olduğu gibi yeni işverenin çıkarlarıyla ilgili bir dizi proje başlattı. (Bazı bilim adamlarının şimdiki "bilimsel özgürlük" konusundaki arayışında bazen gözden kaçan bir ders). Bu projeler biyolojik oksidasyonlar, lipoprotein

metabolizması ve ateroskleroz çalışmalarını içeriyordu. Nitekim, 1959 yılına kadar lipidler alanında yayımlar yapmaya devam etti ve Daniel Steinberg, Martha Vaughan ve Donald Fredrickson da dahil olmak üzere alanın sonraki liderlerinin çoğunu eğitti. Daha sonra ayrı bir Metabolizma Laboratuvarı kurulduğunda, Anfinsen'in birimi Hücrel Fizioloji Laboratuvarı oldu. Her zaman böyle yeni oluşumlara izin verdi. Fakat hiçbir zaman



C. B. Anfinsen ve J. E. Rall laboratuvarında bilimsel ya da idari tartışma için olağan forum esnasında. NIAMD'nin bilim direktörü olan Rall, 1963'te Boston'da bir yıl geçirdikten sonra Harvard Tıp Fakültesi'nden Anfinsen'i aldı ve yakın bir arkadaş ve bilimsel meslektaş olarak kaldı.

kendi idari sorumluluğunun üç bağımsız bölümden daha fazla büyümesine izin vermedi. Bu şekilde odağını kendi araştırması üzerinde tutabildi, aynı zamanda projeleriyle ilgili diğer bilim insanlarıyla düzenli olarak etkileşime girdi.

Anfinsen'in protein yapısına duyduğu ilgi açıkça, Fred Sanger'ın 1950'lerin başlarında, İngiltere, Cambridge'deki Tıbbi Araştırma Konseyi Laboratuvarı'ndaki insülin amino asit sekansını belirleme konusundaki çağdaş çalışmaları ile ortaya çıktı. Bir et işlecisi olan Chicago'daki Armor Şirketi'nin büyük bir sığır pankreas ribonükleaz (RNase) kaynağı vardı. 1954'te, bu küçük disülfid bağlı proteinin genel özellikleri hakkındaki ilk raporunu yayınlamış ve amino asit dizilimi belirlemek için peptidler elde etmek amacıyla proteolitik enzimlerle çalışmalara başlamıştı.

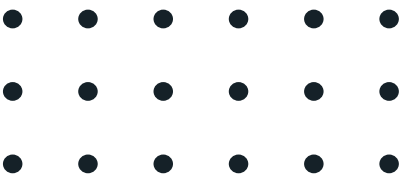
NIH'nin cömert davranmasıyla yurtdışında kalan Anfinsen, bu dönemi Linderstrøm-Lang ve diğerleri ile RNase'nin fiziksel biyokimyası üzerinde tekrar çalışmak için Carlsberg Laboratuvarı'nda geçirdi. Bir yıl sonra NIH'ye döndüğünde, Rockefeller Enstitüsü'ndeki William H. Stein ve Stanford Moore'un köklü protein kimyası laboratuvarının ilk önce RNase'nin dizilimini belirleyebileceği anlaşıldı. Fakat bu "yarışın" kaybedilmesi, bazı bilim adamlarını Anfinsen'den daha fazla ilgilendiren, kariyeri boyunca izole edilmiş yarışmaların aksine büyük resmi göz önünde bulundurma eğilimindeydi. Sonuçta, RNase'nin spesifik dizisinden daha büyük öneme sahip bir soruyu çerçevelemesine ve cevaplmasına neden oldu.

Proteinlerin kendiliğinden katlanma yeteneği ile ilgili bu soru, RNase'deki sekiz sistein bölgesinin eşleşmesinden kopma ve disülfid bağlarının oluşması konusundaki çalışmasından ortaya çıkmıştır.

Stein ve Moore sekanslama için disülfid bağlarını parçalamak için geri dönüşü olmayan oksidasyon yöntemleri kullanmış, Anfinsen ise bazıları tersine çevrilebilirlik sağlayan diğer reaktifleri kullanmıştı. Her iki durumda da, enzimatik aktivite, tam disülfid bölünmesiyle kaybedilmişti. Ancak



Anfinsen Kimyasal Biyoloji Bölümü'ndeki laboratuvarındaki masasında. Burada, güvenilir Kraliyet daktilo ve sınırlı bir hatıra çeşitliliği ile gün boyunca kısa bir süre geçirirdi. Fotoğraf muhtemelen 1981 yılında emeklilikten hemen önce çekilmiş, kitaplığın alt rafı genellikle Protein Kimyası'nda Gelişmeler seti için kullanılırdı.



geri dönüşümlü reaktifler tam indirgeme elde etmek için 8 M üre gibi denatüre edici koşulların kullanılmasını gerektirmişti. 1957'den 1960'a kadar, bu çalışmalar, peptit aktif enzim merkezlerinin daha büyük küresel proteinlerden izole edilebildiğini ve esansiyel ve esansiyel olmayan disülfid bağları açısından yorumlandığını öne süren önceki sonuçların ışığında gerçekleştirildi. Ancak Anfinsen bu hipotezi yavaş yavaş terk etti.

Anfinsen ve meslektaşları, çoğu bilim insanının muhtemelen ilgisiz olduğunu düşüneceği, hem denatüre edici ajanın hem de indirgeyici ajanın çıkarılmasının, havaya maruz kalma gibi oksitleyici koşullar altında bazı enzimatik aktivitenin geri dönmesine

izin verdiğini belirtmişti. Bu faaliyet izinin farklı bir hipotez -çözültide mevcut diğer makromoleküller veya katlanma enzimleri olmadan, katlanmış ve hatta geri dönüşümlü olarak modifiye edilmiş bir proteinin kimyasal aktif formuna katlanabileceği hipotezi önerdiğini fark etmeye başladı. Enzimatik aktivitenin geri dönüşüyle ilgili ilk raporlar (1961 yılı civarı), enzimoloji topluluğunda herkes tarafından pek iyi karşılanmamıştı ve J. B. Haldane'nin yeni bilimsel fikirlere direnişin dört aşamalı karakterizasyonunu yansıtan bu sonuçların geçerliliği veya önemini sorgulayan birçok kişi olmuştu.

Cevap olarak, önümüzdeki birkaç yıl boyunca Anfinsen ve meslektaşları, enzimatik

aktivitenin geri dönüş oranını ve kapsamını optimize etmek için gerekli koşulları belirlediler ve protein üçüncül yapılarının (disülfid bağları da dahil olmak üzere bazı ikincil yapıları) parametrelerini gösterdiler ve bu olgunun bir dizi başka proteinler için uygulanabileceğini gösterdiler. **Yavaş yavaş**, Anfinsen ekibinin deneysel sonuçları ve bu sonuçların etkileri kabul edildi. Belki de ekibin "Üçüncül Protein Yapısının Genetik Kontrolü: Model Sistemlerle Çalışmalar" (Epstein, Goldberger ve Anfinsen; 1963) adlı makalesi, protein katlanmasının bu yeni termodinamik hipotezinin ipucuydu.

Hipotez, Anfinsen'in Nobel konuşmasına dayanarak 1973 yılında Science dergisinde yayınlandı:

"Doğal bir proteinin normal fizyolojik ortamında (çözücü, pH, iyonik şiddet, metal iyonları veya protestetik grupları gibi diğer bileşenlerin varlığı, sıcaklık ve diğerleri gibi) üç boyutlu yapısı, tüm sistemin Gibbs serbest enerjisinin tüm sistem için en düşük; yani, doğal konformasyonun, belirli bir ortamda, interatomik etkileşimlerin toplamı ve dolayısıyla amino asit dizisi tarafından belirlendiği anlamına gelir. Evrim sırasındaki makromoleküllerin "tasarımı" ile doğal seçim açısından, bu fikir, bir protein molekülünün, fizyolojik durum olarak adlandırılan ve seçildiğine benzer koşullar altında bulunduğu, yalnızca kararlı ve yapısal bir anlam ifade ettiği gerçeğini vurgulamaktadır."

Bu kavram hızla 1950'lerin moleküler biyoloji paradigmasının, DNA, RNA, protein olan "merkezi dogmanın" temel bir uzantısı haline geldi. İronik olarak bilimde sürekli gözlemlendiği gibi, termodinamik hipotezin geçerliliği, onun neredeyse önemsiz olduğunu ve kendini kanıtladığını söyleyen muhalifler tarafından başarılıydı. Zerafetine ve teorik önemine ek olarak, termodinamik hipotez, biyoteknoloji alanında hızlı gelişmelere yardımcı oldu. Anfinsen'in farkına vardığı gibi, proteinlerin kimyasal veya DNA/RNA'ya yönelik sentezlerinin uygulanabilir olması gerektiği ima edildi. Bu tür in vitro sistemlerin, eğer doğru bir şekilde oluşturulmuşsa, doğrusal diziyi harekete geçirmek için



Sularda 31 ayaklı, iki direkli yelkenli "Good Girl" isimli gemisinin dümenindeki Anfinsen.

herhangi bir türde şablonlar gerektirmesi beklenmez. Ayrıca, Anfinsen'in doğal seçilim ve evrimin önemine dikkatinin devam ettiğini unutmamak gerekir.

Hücrelerin içindeki proteinlerin katlanması veya yeniden katlanmasını katalize eden şaperonların geç ortaya çıkışları, bazılarının termodinamik hipotezin önemini ve hatta geçerliliğini sorgulamasına yol açmıştır. Ancak, bu kaygıların, biyokimyasal işlemlere bakmanın alternatif yolları (termodinamik ve kinetik) konusunda temel bir karışıklığı temsil ettiğine inanılmıştır. Her ne kadar Anfinsen ve meslektaşları (bu yazar dahil) yeniden katlanma kinetiği üzerine çeşitli çalışmalar yapmış olsalar da, temel ilgi alanları her zaman biyolojik olarak aktif küresel proteinlerin aktif son yapılarında olmuştur. Böylece, bu kavram termodinamik bir hipotez olarak kabul edildi. Enzimatik aktivite veya fonksiyon ve modülasyonu veya allosterik kontrolü için çok önemli olan bu yapıydı. Anfinsen ve meslektaşları, bu yapıların in vitro veya hücrelerde sentez de dahil olmak üzere çeşitli in vivo sistemlerde elde edildiği yolların detaylarına odaklanmamıştır. Nitekim kinetik çalışmaların yorumlanması, günümüzde modellemede yavaş ilerlemeyle birlikte, büyük bir zorluk olduğunu kanıtlamıştır.

Çoğu proteinin bir veya birkaç katlama yolunu takip edip etmediği veya katlanmanın çok büyük, neredeyse rastgele, çok sayıda yoldan meydana gelip gelemeyeceği konusunda bile hala belirsizlik vardır. Ayrıca Anfinsen'in laboratuvarında karakterizasyonu yapılan karaciğerden alınmış olan protein, daha sonra protein disülfid izomeraz olarak tanımlanmış, disülfid bağlı proteinlerin yeniden katlanmasını katalize etmek ve yanlış bağlanmış proteinleri düzeltmek için bir arayışının bir parçasıydı. 1964'teki ilgili yayın, şaperonların hücre içindeki proteinlerin katlanmasını veya yeniden katlanmasını katalize etmekte oynadığı rolün keşfinde önemli bir başlangıç olmuştur.

1962'de Anfinsen Harvard Tıp Fakültesi'ne döndü ve Biyoloji-Kimya Bölümü'ne başkanlık etmek için sıraya girdiği söylendi. Ancak okulun genel atmosferinin bazı yönlerini,

önceki işinden daha iyi olmadığını gördü. Bir yıl içinde Anfinsen, NIH'ye geri döndü, birkaç on yıl boyunca yakın bir arkadaş ve büyük destekçisi olan bilimsel direktör J. Edward Rall tarafından Ulusal Artrit ve Metabolik Hastalıklar Enstitüsü'ne (NIAMD) alınarak görev yaptı. Bu süre zarfında Anfinsen'in temel görevi, NIAMD'nin Klinik Merkezi'ndeki eski Ulusal Kalp Enstitüsü laboratuvarının iki kat üstünde yer alan Kimyasal Biyoloji Laboratuvarı'nın öncülüğünü yapmaktır.

Burada Anfinsen araştırma odağını, her 10 yılda bir niyetlendiği gibi, RNase'nin model protein olarak araştırmasının yerine Staphylococcal nükleaz olarak değiştirdi. Bu protein nispeten küçük, çözünür ve kararlı bir proteindi. Ancak RNase'den farklı olarak Staphylococcal nükleaz, toplam kimyasal sentezini daha kolay hale getiren reaktif sistein kalıntılarından yoksundur. Rockefeller Enstitüsü'ndeki Bruce Merrifield, birkaç yıl önce katı faz protein sentezi çalışmalarına başlamış ve 1963'te yöntemin ilk ana makalesini yayınlamıştır.

Anfinsen, Staphylococcal nükleazın izolasyonu ve karakterizasyonu ile katı faz sentetik yöntemlerini uygulama ve optimize etme üzerinde eşzamanlı olarak çalışmıştır. Anfinsen'in, neredeyse 25 yıldır büyük ölçüde çıkarılan klasik kimya metodolojilerine geri dönme cesareti ve diğer metodolojik değişikliklerdeki cesareti araştırma kariyerinin temel özellikleri olarak belirtilmelidir. Diğer birçok protein kimyagerinin aksine, küresel proteinlerin X-ışını kırınımı ile saptanmış yapılarını büyük bir hevesle kendi çalışmasına dahil etmiştir.

Ne yazık ki, ister çözelti halinde ister katı fazda olsun, peptid sentetik yöntemlerinin geliştirilmesi, birkaç düzineden fazla kalıntıdan oluşan peptitlerin/proteinlerin sentezi için yetersiz kalmıştır. Sonuçta toplam sentez hiçbir zaman gerçekleştirilememiştir. Aksine, yapı-işlev ilişkilerini incelemek için protein fragmanları kullanılmıştır. Gerçekten de, çeşitli hücresel sistemlerde proteinleri eksprese etmek için rekombinant DNA yöntemlerinin geliştirilmesi, kimyasal senteze odaklanma süresini büyük ölçüde

desteklemiştir. Bununla birlikte, nükleazlara odaklanma neredeyse on yıl boyunca devam etti ve Anfinsen ve meslektaşları, küresel proteinlerin çözelti incelemesinde başka kavram ve yöntemler geliştirmeye yardımcı oldu. Bunlar arasında aktif bölgeleri etiketleme teknikleri vardı.

Spesifik ligandların immobilizasyonu temelinde dayanan afinite kromatografisi, peptid fragmanlarının immünojenliğinin keşfedilmesi ve proteinlerin yakından ilişkili konformasyonlar arasında normal olarak titremelerine rağmen, ligandların veya substratların bağlanması bu titreşimleri sınırladığı ve bir konformasyonu kararlı hale getirme eğiliminde olduğu fikrini temel alır.

Anfinsen, Stein ve Moore ekibi tarafından paylaşılan 1972 Nobel Kimya Ödülü, yapıların birincil, ikincil ve üçüncül seviyeleri arasındaki ilişkilere farklı bir anlayış kazandırmak amacıyla yapılan 20 yıllık bir protein modeli çalışmasının sonucudur (Linderström-Lang terminolojisi). Anfinsen'in 100 ya da daha fazla birincil yayını incelendiğinde, araştırılmakta olan proteinin eksiksiz bir görünümünü elde etmek için kullandığı çok geniş bir teknik (yeni izolasyon yöntemleri, enzimoloji, amino asit dizilimi, kimyasal sentez, immünokimya, fiziksel biyokimya ve diğerleri dahil) paletle rastlanır.

Nobel Ödülü'nü aldıktan sonra Anfinsen yeni bir araştırma alanı seçti. İnterferonu izole etmek için bir program başlattı, daha sonra bir antiviral ajanın yanı sıra çeşitli kanserler için potansiyel bir tedavi olarak değerlendirildi. Orta düzeyde ilerleme kaydedildi, ancak yine DNA metodolojilerinin geliştirilmesi klasik protein kimyası yaklaşımını etkileyecekti.

1981'de Anfinsen, birçok arkadaş edineceği İsrail'e taşınmak üzere NIH'den emekli oldu. Kısa süre sonra Weizmann Enstitüsü'nden ayrılarak, Rehovot merkezli bir biyoteknoloji şirketinin başkanlığına atandı. Ancak bu yeni alanın potansiyeli henüz yatırımcılar tarafından görülüyordu ve muhtemelen Anfinsen yönetim tarzı da uygun değildi.

Bir yıl sonra Amerika Birleşik Devletleri'ne Baltimore banliyösündeki evine-mütevazı, deniz kenarında, rıhtımda, Annapolis'e döndü ve Johns Hopkins Üniversitesinde Biyofizik Kimya profesörü oldu. Anfinsen, yaşamı boyunca profesyonel olarak aktif kaldı. Hem ısı denatürasyonuna karşı dirençlerinin kimyasını anlamak ve hem de potansiyel uygulamaları için son derece termokararlı enzimler üzerinde çalışmak için yeterince fon buldu.

Anfinsen, maceraperest bir kişiliğe sahipti, 50 yıldan fazla aktif bir kariyere sahip ve yurtdışında geçirdiği birkaç yıl boyunca arkadaşlıklardan da kaynaklanan cesaretinin çoğunun çeşitli bilimsel problemlere dalmaya yeteceğine inanırdı. Bu eserler sırasında ziyaret ettiği laboratuvarlardan yeni yaklaşımlar öğrendi ve diğer misafir bilim adamları ile sayısız temas kurdu. Yerel bilim adamları da dahil olmak üzere birçoğu ile yakın arkadaş oldu. İskandinavya'daki çalışmalarına ek olarak, Anfinsen sadece Weizmann Enstitüsü'nde değil aynı zamanda Cambridge deki Moleküler Biyoloji Tıbbi Araştırma Konseyi Laboratuvarı'nda da araştırmalar yaptı.

Asıl önemli olan, ne kadar küçük olursa olsun Anfinsen'in her zaman işbirliği yapmaya ve onlardan ders almaya istekli olmasıydı. Ayrıca, Nobel Ödülü'nü kazanmasının hemen ardından, NIH kampüsü boyunca, Klinik Merkezi'nden büyük ölçekli hücre kültürü için tasarlanmış bir birime hücre büyüme aracı kaplarını götürdüğünü hatırlıyorum -ki bu stiline başka bir göstergesidir-. Bu bilim yapma modu -projelerde, yayınlarda ve şimdi patentlerde- ile rekabet üzerine yapılan güncel vurgu arasındaki fark diğerleri bana o günlerde farkettiğimden daha fazla rekabet olduğunu söylüyor. Anfinsen, sadece onun çeşitli araştırma yollarıyla değil aynı zamanda kapsamlı sosyal yardım çabalarının bir sonucu olarak modern makromoleküler kimyanın gelişimini etkiledi. Yeni ufuklar açan kitabı Evrimin Moleküler Temeli'ni yazmanın yanı sıra, Protein Kimyasında Gelişmeler'in koordinatörü olarak on yıllarca görev yaptı ve Nobel dersi dahil olmak üzere birçok etkileyici derleme makalesi yazdı.

Anfinsen'in NIH yıllarını karakterize eden iki profesyonel faaliyeti daha vardır. Birincisi, 1959'da kurum içi İleri Eğitim Vakfı'nın oluşturulmasında etkili oldu. NIH'yi bir üniversite gibi yapma konusunda çalışmalar yaptı ve vakıf, lisansüstü program, kitap ve müzik dizisi gibi çok çeşitli kurslar ve diğer akademik aktiviteler sundu. Ayrıca NIH'de bir seminer öğrenme programı geliştirilmesine yardımcı oldu.

1960'lı yıllarda Anfinsen ve David Davies proteinyapısı üzerine seminerler düzenlediler. Her hafta bir katılımcı belirli bir konunun ayrıntılarını sundu ve yıl boyunca grup çeşitli proteinlerin atomik koordinatlarını çözmek üzere çalıştı. Bu seminerler hem temel hem de klinik araştırmaları anlayan ve kariyerleri için bilgi sahibi olmak isteyen pek çok araştırmacıya katkıda bulundu. Aslında, Anfinsen, doktorların eğitiminde diğer temel bilimcilerin eğitimine kıyasla muhtemelen daha başarılıydı.

Oldukça sıradışı bir bilim adamı olan Anfinsen 1950'lerin sonunda, Amerikan Bilim Adamları Federasyonu'nun kurucularından biriydi ve çabaları, nükleer silahların atmosferik testini yasaklayan 1963 Antlaşmasını getirmeye yardımcı oldu. Daha sonra Vietnam Savaş hareketi ve etkinliklerinde bilim insanlarının özgürlüğünü artırmak için anti-aktif oldu. Ayrıca ABD Ulusal Bilimler Akademisi İnsan Hakları Komitesi'ne katıldı.

Anfinsen'i iyi bilen ve yakından tanıyan şanslılar müzik ile ilgilendiğinin -piyano ve viyola çalardı- ve yelkene olan sevgisinin farkındaydı. Geniş yelken tecrübesine sahip kişiler de dahil olmak üzere mürettebat üyeleri sık sık endişe duyuyorlardı ama sudaki iyimserliğinden ve cesaretinden etkileniyorlardı. Tüm başarıları için, en çok bir tanesi -herkese eşit mesafede durması ve zarafetle davranması- alçak gönüllülüğünün ve yüksek saygısının göstergesi oldu. Arada bir depresyon döneminde acı çekti, ancak meslektaşlarının çoğuna belli etmedi. Anfinsen için 7 yaşındaki Leonard Woolf'un deyişiyle "önemli olan varış değil yolculuk" ve bu yolculuk öldüğü günde bile hala tam olarak devam ediyordu.

SEÇİLİ ESERLERİ

- 1946, Q. M. Geiman, R. W. McKee, R. A. Ormsbee, and E. G. Ball. Studies on malarial parasites: VIII. Factors affecting the growth of Plasmodium knowlesi in vitro. J. Exp. Med. 84:607-621.
- 1948, A. Beloff. The products of proteolysis of some purified proteins. J. Biol. Chem. 176:863-872.
- 1952, The peptidic digestion of ribonuclease. J. Biol. Chem. 196:201-208. E. Boyle and R. K. Brown. The role of heparin in lipoprotein metabolism. Science 115:583-586.
- 1954, R. R. Redfield, W. L. Choate, J. Page, and W. R. Carroll. Studies on the gross structure, cross-linkages, and terminal sequences in ribonuclease. J. Biol. Chem. 207:201-210.
- 1956, R. R. Redfield. Protein structure in relation to function and biosynthesis. Adv. Protein Chem. 11:1-100.
- 1956, R. R. Redfield. The limited digestion of ribonuclease with pepsin. J. Biol. Chem. 221:405-412.
- 1957, M. Sela and F. H. White, Jr. Reductive cleavage of disulfide bridges in ribonuclease. Science 125:691-692; M. Sela and W. F. Harrington.
- 1957, M. Sela and F. H. White, Jr. The correlation of ribonuclease activity with specific aspects of tertiary structure. Biochim. Biophys. Acta 26:502-512.
- 1959, M. Sela and F. H. White, Jr. The reductive cleavage of disulfide bonds and its application to problems of protein structure. Biochim. Biophys. Acta 31:417-426.
- 1961, E. Haber. Studies on the reduction and re-formation of protein disulfide bonds. J. Biol. Chem. 236:1361-1363.
- 1961, E. Haber, M. Sela, and F. H. White, Jr. The kinetics of formation of native ribonuclease during oxidation of the reduced polypeptide chain. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 47:1309-1314.
- 1962, Some observations on the basic principles of design in protein molecules. Comp. Biochem. Physiol. 4:229-240.
- 1963, R. F. Goldberger and C. J. Epstein. Acceleration of reactivation of reduced bovine pancreatic ribonuclease by a microsomal system from rat liver. J. Biol. Chem. 238:628-635.
- 1963, C. J. Epstein and R. F. Goldberger. The genetic control of tertiary protein structure:

Studies with model systems. Paper presented at the Cold Spring Harbor Symposium on Synthesis and Structure of Macromolecules. Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol. 28:439–449.

- 1964, R.F. Goldberger and C.J. Epstein. Purification and properties of a microsomal enzyme system catalyzing the reactivation of reduced ribonuclease and lysozyme. *J. Biol. Chem.* 239:1406–1410.

- 1965, D. Givol, F. Delorenzo, and R. F. Goldberger. Disulfide interchange and the three-dimensional structure of proteins. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 53:676–684.

- 1967, The formation of the tertiary structure of proteins. *Harvey Lect.* 61:95–116.

- 1967, J. N. Heins, J. R. Suriano, and H. Taniuchi. Characterization of a nuclease produced by *Staphylococcus aureus*. *J. Biol. Chem.* 242:1016–1020.

- 1967, P. Cuatrecasas and S. Fuchs. The interaction of nucleotides with the active site of staphylococcal nuclease. Spectrophotometric studies. *J. Biol. Chem.* 242:4759–4767.

- 1968, Characterization of staphylococcal nuclease and the status of studies on its chemical synthesis. *Pure Appl. Chem.* 17:461–517.

- 1968, P. Cuatrecasas and M. Wilchek. Selective enzyme purification by affinity chromatography. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 61:636–643.

- 1968, P. Cuatrecasas and M. Wilchek. Staphylococcal nuclease: Size and specificity of the active site. *Science* 162:1491–1493.

- 1969, H. Taniuchi. An experimental approach to the study of the folding of staphylococcal nuclease. *J. Biol. Chem.* 244:3864–3875.

- 1969, D. A. Ontjes. Solid-phase synthesis of a 42-residue fragment of staphylococcal nuclease: Properties of a semisynthetic enzyme. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 64:428–435.

- 1970, A. N. Schechter and R. F. Chen. Kinetics of folding of staphylococcal nuclease. *Science* 167:886–887.

- 1972, A. N. Schechter and H. Taniuchi. Some aspects of the structure of Staphylococcal nuclease. II. Studies in solution. *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.* 36:249–255.

- 1972, D. H. Sachs, A. N. Schechter, and A. Eastlake. An immunologic approach to the conformational equilibria of polypeptides. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 69:3790–3794.

- 1973, Principles that govern the folding of

protein chains. *Science* 181:223–230.

- 1974, S. Bose, L. Corley, and D. Gurari-Rotman. Partial purification of human interferon by affinity chromatography. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 71:3139–3142.

- 1975, H. A. Scheraga. Experimental and theoretical aspects of protein folding. *Adv. Protein Chem.* 29:205–300.

- 1979, K. C. Zoon, M. E. Smith, P. J. Bridgen, and D. zur Nedden. Purification and partial characterization of human lymphoblast interferon. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 76:5601–5605.

- 1993, K. A. Laderman, K. Asada, T. Uemori, H. Mukai, Y. Taguchi, and I. Kato. Alpha-amylase from the hyperthermophilic archaeobacterium *Pyrococcus furiosus*. Cloning and sequencing of the gene and expression in *Escherichia coli*. *J. Biol. Chem.* 268:24402–24407.

Kaynak

A Biographical Memoir by Alan N. Schechter
(www.nasonline.org/memoirs)

National Academy of Science

