

**MODERN BİYOKİMYA ÇAĞINDA**

**UFUK AÇICI BİR FİĞÜR**

**ARTHUR B. PARDEE**



# Arthur B. Pardee

## (1921–2019)

Merve Çalışır ve Dr. Adil Denizli

Hacettepe Üniversitesi, Kimya Bölümü, Beytepe, Ankara

Arthur Pardee, keşifleri moleküler biyolojinin gelişiminde kritik bir rol oynayan modern biyokimya çağında ufuk açıcı bir figürdü. Bakterilerde geribildirim regülasyonu ve gen ekspresyonu konusunda öncü çalışmalar yaptı, daha sonra haberci RNA olarak tanımlanan DNA ve protein sentezi arasında kararsız bir ara ürün kavramını açıkladı. Daha sonra ise memeli hücre büyümesinin ve hücre döngüsünün kontrolünün anlaşılması adına büyük katkılarda bulundu.

### ERKEN DÖNEM

Arthur Beck Pardee, 13 Temmuz 1921'de Chicago'da bir doktor olan Charles Arthur Pardee ve Elizabeth Beck Pardee'nin oğlu olarak dünyaya geldi. Devlet okullarına gitti ve buralarda sanat, müzik, açık hava ve satranç sevgisi geliştirdi. Atletikti ve yüzme, dalma ve eskrimde yetenekliydi. Üniversitede, eskrim takımında bir turnuva kazandı ve 80'li yaşlara kadar hevesli bir tenis oyuncusuydu. Pardee, oluşum yıllarında entelektüel olarak kendi kendine ilerlemesine rağmen, bilime olan ilgisinin anne tarafından dedesi, doktor ve tıp araştırmacısı Emil Beck tarafından tetiklendiğini vurguladı. Dr. Beck ve erkek kardeşleri, 1906'da Kuzey Chicago Hastanesi'ni kurdular. Beck ailesi, Mayo kardeşler ve evlerini birkaç kez ziyaret eden Albert Einstein dâhil diğer birçok ünlüyle tanışıyorlardı. Bir diğer önemli etki ise doktora derecesi alan ilk kadın olan büyük teyzesi Ida Hyde idi. Daha sonra Massachusetts, Woods Hole'daki Deniz Biyoloji Laboratuvarı'nda nörobiyoloji üzerine araştırma yaptı, 1911'de Rush Tıp Fakültesi'nden bir tıp doktoru diplomasını aldı ve seçkin bir fizyolog oldu. Doktora çalışmalarını tamamlarken, 1947'de Marjorie Maxstadt'la evlenen Pardee'nin tam beş çocuğu oldu. Oğulları Michael, Berkeley'nin kuzeyindeki El Cerrito'daki ev hakkında "sık sık düzenlenen akşam yemekleri ve arkadaşlarla, öğrencilerle ve meslektaşlarla müzikli sohbetler edilen, büyüyen genç bir aile idi. Asya sanatı, iyi yemekler ve California şarapları dahil olmak üzere aktivitelerle doluydu" dedi. Pardee bir çellisti

### EĞİTİM VE ÖĞRETİM

Pardee 1942'de California Üniversitesi, Berkeley'den (UCB) kimya diploması aldı. Orada, fotosentez öncüsü ve daha sonra Nobel ödüllü Melvin Calvin laboratuvarında çalışarak araştırmada ilk önemli deneyimini yaşadı. Üniversiteden sonra, California Teknoloji Enstitüsü'ne (Caltech) girdi ve burada doktora çalıştı. Yirminci yüzyıl biliminin devlerinden biri olarak her zaman hayranlık duyduğu bir başka bilimsel aydınlatıcı Linus Pauling ile antikor özgüllüğü üzerine çalışmalar yaptı. Lisansüstü çalışmaları maalesef II. Dünya Savaşı nedeniyle kesintiye uğradı ve bu sırada uranyum ve bazı gazların toksisitesi üzerine silahlarla ilgili askeri araştırmalara dahil oldu. Annesinin kanserden ölümü, tümörlerde metabolik bozukluklar üzerinde çalışma arzusuna yol açtı. 1947'de Wisconsin Üniversitesi'ndeki Van Rensselaer Potter laboratuvarına katıldı ve burada trikarboksilik asit döngüsünün enzimolojisi üzerinde çalıştı ve 22 ayda normal hücrelerin ve tümörlerin metabolizması üzerine altı önemli makale yayınladı. Bu makalelerden birinde, o ve Potter, oksaloasetatın döngüde daha önceki bir enzim olan süksinik dehidrojenazı nasıl inhibe edebileceğini analiz ettiler. Daha sonra belirttiği gibi, "... orada geri bildirim vardı, ancak bu terimler [o sırada] kullanılmıyordu."

### KARİYERİNİN İLK YILLARI

Memeli hücrelerinin karmaşıklığı ve kanser problemi, Pardee'yi bakterilerin daha basit ve daha izlenebilir metabolizmasına odaklanmaya ikna etti. 1949'da Biyokimya Yardımcı Doçenti ve Virüs Laboratuvarı üyesi olarak UCB'ye döndü. Orada bakteriyofaj enfeksiyonunun konak hücre metabolizması üzerindeki etkileri ve nükleik asitlerin ve proteinlerin sentezi arasındaki olası etkileşim üzerinde çalışmaya başladı. Bölümdeki meslektaşı Howard Schachman ile ilk işbirliğinde, daha sonra ribozom olarak bilinen

RNA içeren parçacıklar için ilk kanıtı sağladı. 1951'den 1953'e kadar Pardee, faj enfeksiyonunun konak hücre enzimlerinin aktivitelerini nasıl değiştirdiğine ve artan nükleik asit sentezine nasıl yol açtığına odaklandı.

Bu çalışmalar, E. coli'deki nükleik asitlerin sentezinin ortamdaki amino asitlerin mevcudiyetine bağlı olduğu bulgusuna dayanıyordu. Bu önemli bir keşif, "katı yanıt" olarak bilinen şeyin tanınmasına yol açtı. Protein ve nükleik asitlerin sentezi arasında bir bağlantı başkaları tarafından öne sürülmüştü, ancak Pardee kısa süre sonra, de novo enzim oluşumunun bir şekilde yeni nükleik asitlerin üretimine bağlı olduğu hipotezini doğruladığı başka bir kapsamlı makale yayınladı. Muhtemelen geniş bir izleyici kitlesine ulaşan ilk makaleydi ve sonuçların netliğinin ötesinde, meslektaşlarının önümüzdeki yıllarda hayran kalacağı bilimsel yazısının netliğini ve zarafetini de gösteriyordu. Bu makale, onun daha önceki çalışmaları tanımlamaya olan bilimsel ilgisini, sonuçların yorumlanmasındaki bonkörlüğü ve yeni fikirleri açıkça sunma konusundaki alışılmadık becerisini

gösterdi. Pardee, nükleik asit sentezinin düzenlenmesini sürdürürken, pirimidin nükleotidlerinin biyosentezine odaklandı. 1956'da, doktora sonrası arkadaşı Richard Yates ile arka arkaya yayınladıkları makalelerinde, son ürün olan sitidin trifosfatın pirimidin biyosentetik yolundaki ilk adımı inhibe ettiği bir geri bildirim mekanizması için kesin kanıtlar gösterdi. (Enzim aspartil transkarbamoilaz, son ürünün enzim substratlarına yapısal benzerliği olmamasına rağmen.) Geri bildirim düzenleme kavramı mühendislik ve fizyolojide önem kazanmıştı, ancak henüz biyokimyasal düşünceye girmemişti. Yates ve Pardee makaleleri çıktıktan sonra H. Edwin Umbarger, izolösin ve valin için biyosentetik yollarda son ürün inhibisyonunu da gösterdi. Umbarger'ın emekliliğindeki bir konferansta Pardee, Umbarger'ın makalesini cömertçe "dikkate değer" olarak nitelendirdi ve "Belki de geri besleme inhibisyonunun iki farklı sistemde ve iki bağlantısız laboratuvar tarafından hemen hemen aynı anda rapor edilmesi de iyi oldu." dedi. Sonuç olarak, birkaç yıl içinde, biyosentetik yollarda ilk adımın geri bildirim inhibisyonu haline geldi. (amino asitlerin ve nükleotidlerin üretimini kontrol

eden genel bir mekanizma olarak sağlam bir şekilde kurulmuştur). Geribildirim engellenmesi, ara metabolizmayı anlamada birleştirici ilkelerden biri haline geldi ve Pardee'nin sözleriyle, "canlı organizmaların genellikle kendi kurucu moleküllerini, ne kadar az veya çok değil, ihtiyaçlarını karşılamak için nasıl ürettiklerini" açıkladı. Ancak bu tür düzenlemelerin altında yatan mekanizmalar vardı. Bunlar Pardee'nin laboratuvarındaki parlak bir öğrenci olan John Gerhart, kritik öneme sahip olana kadar belirsizdi. Safılaştırılmış aspartat transkarbamoilaz ile çalışan Gerhart, CTP'nin geri besleme inhibisyonunun enzim depolaması veya ısıtması üzerine kaybolduğunu, ancak katalitik aktivitesini azaltmadığını gözlemledi. Böylece, enzimin katalitik bölgesinin, inhibe edici son ürünün bağlandığı yerden farklı olduğunu gösterdiler. Bu nüfuz edici keşif, enzim düzenlemesinin tüm alanını ateşledi. Bir hücre içi ligandın bir proteinin işlevsel özelliklerini değiştirebileceği fikri, elbette hemogloblin üzerine yapılan klasik çalışmalardan biliniyordu; burada ligand, oksijen, ilave oksijen atomları için afiniteyi arttırırken, karbondioksit oksijene olan afiniteyi azaltıyordu. Bununla birlikte,



“  
Geniş allosterik  
model Pasteur'de  
geliştirildi ve bence bu  
çok muhteşem  
bir katkı.”

bir enzimin katalitik aktivitesinin bir düzenleyici ligand tarafından fizyolojik olarak önemli bir şekilde değiştirilebileceği bulgusu nefes kesici bir şekilde yeniydi. Gerhardt ve Pardee bu büyük keşfi yaptığında, aspartil transkarbamoylazin tek bir polipeptit zinciri içerip içermediği veya çok alt birimli bir enzim olup olmadığı henüz bilinmiyordu. Daha sonra bunun bir düzenleyici (ligand bağlayıcı) alt birim ve katalitik (substrat bağlayıcı) bir kompleks olduğunu gösterdiler, ancak bu çığır açan konsept için elbette önemli değildi. Daha sonra, çoklu alt birim komplekslerinin varlığı ve ligandların neden olduğu büyük ölçekli yapısal değişiklikler, protein kimyası ve enzim regülasyonunun ana temaları haline geldi. Daha sonra Jean-Pierre Changeux, Jeffries Wyman ve Jacques Monod bu kavramı genelleştirdiler ve daha cüretkar bir terim olan "allostery" terimini icat ettiler. O zamanlar enzim şeklinde bir değişiklik olduğuna dair hiçbir kanıtları yoktu ve daha kesin bir terim alio loco olabilirdi. Yıllar sonra Pardee, Pasteur grubunun, ilgili moleküller hakkında çok şey bilinmeden önce, alt birim etkileşimlerini genel bir mekanizma olarak tanımlamak için allosteriy terimini önererek işleri çok fazla basitleştirmeye çalıştığını söyledi. Ama ekledi "... geniş allosterik model Pasteur'de geliştirildi ve bence bu çok muhteşem bir katkı." Alloster kavramının Gerhard ve Pardee ve Monod'un Pasteur'daki ekibi tarafından evrimi incelendi.

## PAJAMO DENEYİ

Pardee'nin erken kariyerinden, genin kendisine takıntılı olduğuna dair çok az fikir var. Protein kimyası eğitimi aldı, bunun yerine hücrelerin değişen ortamlara nasıl uyum sağladığına odaklandı ve onu zaman içinde enzim düzenlemesi üzerine öncü çalışmalara yönlendirdi. Girdiği her yeni alanda olduğu gibi, sadece hücresel fenomeni tanımlamak için değil, aynı zamanda temeldeki biyokimyasal mekanizmaları da aydınlatmak için keskin deneyler tasarladı. Araştırması her zaman temel önemi olan konuları tanımda

içgörüyü sergilemiştir. Pardee, uzun süredir Monod'un Pasteur Enstitüsü'nde yürüttüğü çalışmaları takip ediyordu; burada bakteriyel fizyoloji ve faj genetiğiyle ilgili keskin çalışmalar mikrobiyolojide devrim yarattı. Pardee bir yıl boyunca bu gruba katılmanın avantajlarını fark etti ve orada 1957'de moleküler biyoloji tarihindeki en ustaca deneylerden birini gerçekleştirdi. Daha önceki klasik çalışmalarda, Monod ve arkadaşları, E. coli'de, laktoz metabolizmasındaki anahtar enzim olan -galaktosidazın ve laktoz taşınması için aşağı akış geninin laktoz ile koordinat indüksiyonunu tanımlamışlardı ve bu iki geni lac operon olarak adlandırıyorlardı. Ayrıca bu operonun kurucu ifadesini sergileyen çeşitli mutantları da izole etmişlerdi. Daha sonra, bakterilere laktoz tedarikinin operonun ekspresyonunu bu kadar hızlı bir şekilde nasıl etkileyebileceği ve mutantlarda yapıcı enzim ekspresyonunun temelini ne olduğu sorusu ortaya çıktı. Pardee tarafından ve enzim indüksiyonunun kinetiğini takip etmek için kronometre tutan ev sahibi laboratuvarın kıdemli üyelerinden biri ile yapılan bir dizi deneyde, laktozla indüklenebilirliğin, enzimin yapısal ekspresyonu üzerinde genetik olarak baskın olduğunu keşfettiler. Bu, laktoz yokluğunda glikoz üzerinde büyüyen hücrelerde, laktoz metabolizması için genlerin başka bir düzenleyici genin ürünü tarafından bastırıldığını, ancak bu bastırmanın, hücreye laktoz sağlandığında salındığını ima etti. Bu zarif deney, bir bakterilerde gen baskılamasının düzenlenmesinin anlaşılmasındaki dönüştürücü dönem ve ökaryotik hücrelerde gen düzenlemesi hakkındaki düşünceyi büyük ölçüde etkiledi. Bu bulgulara dayanarak, Monod ve Jacob, gen bastırma kavramını faj lizojenine genelleştirdiler ve bu da sonunda lac operon ve bakteriyofaj lambda cI geninin baskılayıcılarının başkaları tarafından izole edilmesine yol açtı. Yaygın olarak PaJaMo deneyi (ortak yazarlar Pardee, Jacob ve Monod için) olarak adlandırılan bu anıtsal çalışmada Pardee ve Pasteur grubunun ilgili rolleri ve baskı ve tümevarım kavramlarının geliştirilmesinde pek çok

bakış açısı vardır. Konak araştırmacılar seçkin mikrobiyal fizyologlar ve genetikçiler olmalarına rağmen, Pardee'nin aksine, moleküler mekanizmalara yönelmiş biyokimyacılar değillerdi. Büyük olasılıkla, bu işbirliği, Pardee'nin biyokimyasal anlayışlarının ve Pasteur grubu tarafından geliştirilen bu sistemdeki verimli altyapının birleşiminden dolayı benzersiz bir şekilde güçlüydü. Berkeley'e döndükten sonra Pardee faj enfeksiyonunun konakçı hücre metabolizması üzerindeki etkisi ve nükleik asitler ile enzim sentezi arasındaki bağlantılar hakkında düşünmeye devam etti. 1959'da en ileri görüşlü ancak en az tanınan makalelerinden birini yayınladı. İçinde, enzim indüksiyonunun büyük olasılıkla DNA ile yeni bir enzimin sentezi arasında bir ara maddeyi içerdiği ve bu ara maddenin muhtemelen olduğu konusunda ikna edici bir vaka ortaya koydu. Bu makale, bir konferansın tutanağının bir parçası olarak bir hücre biyolojisi dergisinde yayımlandığı için çok az ilgi gördü. Bu önemli bulguları düzenli bir araştırma makalesinde yayınlamak takip etmedi. Daha sonra, kısa ömürlü bir ara ürün hipotezi, öğrencisi Monica Riley ile bir enzimin sürekli sentezinin kodlayan genin bozulmadan kalmasını gerektirdiğini gösterdiğinde daha da desteklendi. İki yıl sonra, haberci RNA'nın varlığı faj enfeksiyonundan sonra ve normal büyüme sırasında bakterilerde doğrudan gösterilmiştir. Bu keşiflerde yer alan bazıları da dahil olmak üzere çoğu, Pardee'yi anahtar kavramı formüle ettiği için övüyor.

## PRINCETON VE MEMELİ HÜCRELERİNE GEÇİŞ

1961'de, akademik kariyerini Kaliforniya'da geçiren Pardee, New Jersey'deki Princeton Üniversitesi'ne çekildi. Bir nükleik asit biyokimyacısı olan Jacques Fresco, Princeton'ın Kimya Bölümüne bir yıl önce katılmış ve biyokimya bilimlerinde bir program fikrini başarıyla desteklemişti. Pardee yeni fırsatlara açık hale gelmişti ve Princeton'a taşınması daha sonra



Biyokimyasal Bilimler Bölümü'nün Başkanı olmasını sağladı. Daha sonra Fresco'nun Harvard'da öğrencisi olan Bruce Alberts'i işe aldı ve kısa süre sonra diğer birkaç yetenekli genç araştırmacı da onu takip etti. Pardee Princeton'a vardığında, sadece bakterilerde değil, aynı zamanda memeli hücrelerinde de hücre büyümesinin düzenlenmesi hakkında daha fazla düşünmeye başlamıştı. Princeton yıllarında etkili bir bilimsel katkı, besinlerin bakteriler tarafından aktif taşınmasının mekanizmalarıyla ilgiliydi. Salmonella typhimurium tarafından sülfat alımını inceleyen laboratuvarı, periplazmada birçok besin ve kemotaksin yokmuş yukarı taşınması için kritik olan bir yüksek afiniteli substrat bağlayıcı protein sınıfı keşfetti. Ayrıca çabalarına yeniden odaklanmaya başladı. Bu çabalar memeli hücre büyümesini ve kanser biyolojisini incelemek ve bakteriyel taşıma çalışmasından gelişen ilk denemeleri, besinlerin memeli hücreleri tarafından

aktif taşınmasının büyüme kontrolü ile nasıl ilişkili olduğu üzerine yapılan çalışmaları. Bu sırada protein ekspresyonunu da araştırmaya başladı. (memeli hücre döngüsü sırasında, daha sonra geliştireceği çığır açan bir tekniğin habercisi olan çalışma) Kendilerini kanser araştırmalarına daha iyi hazırlamak için, 1972-73'te Pardee ve seçkin genetikçi Ruth Sager, Londra'daki Imperial Cancer Research Fund'da Sir Michael Stoker'ın laboratuvarından izin aldı. Sager, sitoplazmik kalıtım üzerine temel çalışmalar yapmış ve Pardee gibi, kanser biyolojisine yeniden odaklanmaya karar vermişti, Londra sabbatikalı onu daha sonra tümör baskılayıcı genler alanına yönlendirmişti. Pardee, sabbatical çalışmasına dayanarak, hücre döngüsünün G1 fazında bir "kısıtlama noktası" olduğunu öne süren ufuk açıcı bir makale yayınladı. Anahtar kavram, hücrelerin dönmeyi düşünmek için durduğu DNA replikasyonundan hemen önce bir zaman olduğuydu.

Hücre döngüsünün kontrolü hakkındaki bilgiler, maya mutantlarının izolasyonu yoluyla zaten ilerlemekteydi ve Pardee'nin konsepti bu gelişmeleri tamamladı. Serumdaki büyüme faktörlerinin normal hücrelerde bu adımı düzenlediğini, ancak dönüştürülmüş hücrelerde serum faktörlerinin normal G1'den S'ye düzenleyici sistemdeki bir bozulma nedeniyle daha az etkiye sahip olduğunu kabul ederek, birçok ileri çalışmasının odak noktası haline geldi. Bu düşünce tarzı, Pardee'nin kalan kariyerinin çoğunu güçlendirdi. Bu izin gününden Princeton'a döndükten sonra Pardee, hem maya hem de memeli hücrelerinde hücre döngüsünde kilit bir düzenleyici nokta olarak "kısıtlama noktası" kavramını geliştirmeye devam ederken, aynı zamanda Salmonella'nın sülfat bağlayıcı proteini üzerindeki önceki çalışmalarına da devam etti. Harvard Yılları 1975'te, şimdi evli olan Pardee ve Sager, Boston'daki yeni Sidney Farber Kanser Merkezi'ne (daha sonra adı Dana-Farber Kanser Enstitüsü) alındı. Pardee ayrıca Harvard Tıp Fakültesi Farmakoloji Bölümü'nün aktif bir üyesi oldu. Pardee ve Sager, Farber'de Hücre Büyümesi ve Düzenleme Bölümü Başkanı olarak hizmet vermenin yanı sıra, bu kurumun temel bilimdeki saygınlığını büyük ölçüde artırdı. En önemlisi, yetenekli genç öğretim üyelerinin dikkatini çekmeye ve onları geliştirmeye yardımcı olmada kritik öneme sahiplerdi. Bu acemilerden biri olan Charles Stiles, Pardee'nin etkisini şu şekilde özetledi: Bugün, Dana-Farber Kanser Enstitüsü... tanınmış ve ulusal olarak derecelendirilmiştir. Ancak, başlangıçta küçük ve bilinmiyordu - Richard Nixon'un kongredeki 'Kansere Karşı Savaş'tan de novo yaratıldı. Art Pardee'nin varlığı, bu yeni girişimdeki temel araştırmalara anında güvenilirlik (hem bilimsel hem de kişilerarası) verdi. 1976'dan onkojen çağına kadar, en başarılı temel bilim adamlarımızın çoğu Farber işini Sanat nedeniyle aldı. Harvard'a geçiş, Pardee'nin çalışmasında, normal ve kanser hücrelerinde membran taşınmasının nasıl farklılaştığını, hücre döngüsü sırasında proteinlerin genel sentezinin nasıl değiştiğini ve proteinin nasıl değiştiğini araştırmak da dahil

olmak üzere sorunsuz ve mantıklı bir süreklilik oluşturdu. Pardee'nin bu dönemdeki katkılarından bir diğeri de, DNA replikasyonuna "replitase" adını verdiği büyük, çok enzimli bir kompleksin aracılık ettiği keşfiydi.

Bulgunun ilgi çekici bir yönü, bu kompleksin sadece DNA polimerazı değil, aynı zamanda ribonükleositlerin enzimatik redüktazı yoluyla deoksiribonükleosit senteziyle ilgili enzimleri de içermesiydi, bu da öncüllerin doğrudan replikasyon DNA'sına yönlendirilmesi olasılığını artırdı. Pardee'nin bulgularının ve kavrayışlarının birçoğu, bu fikir yakalandı ve diğerlerini DNA replikasyon mekanizmasını daha da incelemeye yöneltti. Pardee'nin vizyonu. 1980'lerin ortalarına gelindiğinde, Pardee'nin çalışması, memeli hücre büyümesinin kontrolünden kanser probleminin ve kendisinin ve diğerlerinin yaptığı temel araştırmalar göz önüne alındığında düşünülebilecek potansiyel terapötik maddelere geçmeye başlamıştı. Bunu yıllardır düşünüyordu, 1964'te aseminal bir bakış açısı yazarak ve 1987'de bu konu hakkında daha da derinlemesine bir anlayışla büyük bir konferans verdi. Laboratuvarı, mevcut kanser ilaçlarının hücre açısından nasıl işlediğine dair araştırmalara başladı. Geriye dönüp Pardee'nin kanserlerin metabolik hassasiyetlerine nasıl odaklandığını ve tümör hücrelerinin hücre döngüsü ilerlemesindeki normal kontrollerden nasıl kaçtığına görmek ilginç. Bu fikri benimseyen ilk kişiler arasındaydı ve laboratuvarı bu cephede klinik öncesi önemli ilerlemeler kaydetti. Pardee'nin laboratuvarı, 1980'ler ve 1990'lar boyunca, kanser hücrelerinde hücre döngüsü ilerleme kontrollerinin nasıl değiştirildiği ve çeşitli kemoterapötik ilaçların etkilerinin hücre döngüsünü nasıl etkileyebileceği konusunda önde gelen çalışmaları yayınlamaya devam etti. Grubu ayrıca, besinlerin taşınmasını ve büyüme faktörlerinin eylemlerini kanser probleminin anahtarı olarak takip etmeye devam ederken, aynı zamanda hücre döngüsü sırasında gen ifadesinin düzenlenmesini daha derinlemesine araştırmaya devam etti. Doğrudan bu

çalışmalardan yola çıkarak, 1992'de o ve Peng Liang, bir hücre veya dokudaki tüm haberci RNA popülasyonunu tanımlamak için "diferansiyel gösterim" olarak adlandırılan dönüştürücü bir yöntem geliştirdiler. Onların amacı, değişikliklerin spektrumunu anlamaktı. O zamanlar, haberci RNA popülasyonunu belirleme yöntemleri zahmetliydi. Diferansiyel görüntüleme, zaman ve maliyeti büyüklük sırasına göre azalttı ve dış sinyallere yanıt olarak, hastalıkta ve farklılaşma sırasında mRNA'daki değişiklikleri tanımlamak için yaygın olarak benimsendi. Ayrıca, özellikle ilgi çekici mRNA'ların izole edilmesine ve klonlanmasına izin verdi. Sonunda, bu yaklaşım diğer gen dizisi yöntemleriyle değiştirildi, ancak o zamanlar dönüştürücü bir teknolojik ilerlemeydi ve Pardee'nin bu tür küresel bilginin önemini, genomik ve sistem biyolojisi çağından çok önce fark etmedeki kavrayışını gösteriyor. Kariyerinin son aşamasında Pardee, kanser savunmasızlığı ve kemoterapötik mekanizmalara giderek daha fazla odaklandı ve ayrıca klinik meslektaşları da dahil olmak üzere Dana-Farber Kanser Enstitüsü'ndeki diğer gruplarla etkileşime girdi. Vefatına yakın zamanlarda dahi öğrencisi, ve daha sonra arkadaşı ve meslektaşı Chiang J. Li ile birlikte ortaya çıkan kök hücre alanı ile uğraşıyordu. Pardee, geç yıllarında aktif bir laboratuvar sürdürerek sürekli çalıştı. Aslında, yetmişli yaşlarının sonlarında diferansiyel görüntüleme yöntemini geliştirdi. 90'lı yaşlarının başlarında, üretkenliği çok azdı ve 97. doğum günü partisinde, arkadaşlarına vermek üzere son makalesinin ön baskılarını el altında bulunduruyordu

## TANINIRLIĞI

Pardee, Ulusal Bilimler Akademisi (ABD), Ulusal Tıp Akademisi (önceki adıyla Tıp Enstitüsü), Amerikan Sanat Akademisi ve Bilimler ve Amerikan Felsefe Topluluğu, Sorbonne Üniversitesi'nden fahri doktora ve Çin'in Nanjing kentindeki Southeast Üniversitesi'nden fahri profesörlük. En önemli ödülleri arasında Amerikan

Kimya Derneği'nden Paul Lewis Ödülü, Avrupa Biyokimyasal Topluluklar Federasyonu Krebs Madalyası, Brandeis Üniversitesi'nden Rosenstiel Madalyası, Deneysel Biyoloji için Amerikan Dernekleri Federasyonu'nun 3M Ödülü, Boehringer Mannheim yer alıyor. Moleküler Biyoanalitik Ödülü, Kaliforniya Teknoloji Enstitüsü'nün Seçkin Mezunlar Ödülü ve Japonya'nın Prenses Takamatsu Ödülü. Meslektaşlarının saygısının ve sevgisinin açık bir göstergesi, hem Amerikan Biyokimya ve Moleküler Biyoloji Derneği hem de Amerikan Kanser Araştırmaları Derneği başkanlıklarına seçilmesiydi. Büyük bilimsel başarılarına ve pek çok onuruna rağmen, Pardee her zaman dikkat çekici bir şekilde yaklaşılabılır, zarif, yumuşak dilli ve başkalarıyla ilişkilerinde mütevazı biriydi. Ayrıca, çoğu seçkin bağımsız bilimsel kariyerlerine devam eden stajyerlerinin kariyerlerini beslemede de göze çarpıyordu. Son zamanlarda, eski stajyerlerinin üçü, akıllı hocalığına nasıl değer verdiklerini anlattı. Herkesin birlikte çalıştığı ve amacın yeni biyolojiyi keşfederek eğlenmek olduğu harika bir ortam yarattığını anlattılar. Pardee, ilk eşinden, beş çocuğundan ikisinden ve Dr Sager'den sonra vefat etti. Cambridge'deki hayatının son yirmi yılı ve Woods Hole'daki yazları, sınırsız merakını, geniş entelektüel ilgi alanlarını ve Asya sanatı ve klasik müziğine olan tutkusunu paylaşan eşi Ann B. Goodman tarafından zenginleştirildi. Pardee, 24 Şubat 2019'da 97 yaşında uykusunda öldü. 2005'teki kariyeri üzerine düşünürken Konfüçyüs'ten alıntı yaptı: "Sevdiğiniz bir işi seçin ve hayatınızda bir gün bile çalışmak zorunda kalmayacaksınız." Arthur Pardee uzun zamandır parlak ama alçakgönüllü bir biyokimyacı, ilgi çekici ve şefkatli bir meslektaş ve kamu yararı için bilimin güçlü bir uygulayıcısı olarak hatırlanacak.