

**BİYOLOJİK SÜREÇLERE İLİŞKİN ANLAYIŞI
TEMELDEN DEĞİŞTİREN BİR MOLEKÜLER BİYOLOG**

SİDNEY ALTMAN



Sidney Altman

Sidney Altman

(7 Mayıs 1939– 5 Nisan 2022)

Merve Çalışır ve Dr. Adil Denizli

Hacettepe Üniversitesi, Kimya Bölümü, Beytepe, Ankara

Sidney Altman, temel biyolojik süreçlere ilişkin anlayışımızı temelden değiştiren bir moleküler biyologdu. RNA'nın bir enzim olarak işlev görebileceğine dair beklenmedik ve başlangıçta tartışmalı keşfinin tanınmasıyla, 1989 Nobel Kimya Ödülü'nü Thomas Cech ile paylaştı. 1980'li yıllara kadar yalnızca proteinlerin enzim görevi görebileceği ve "Crick'in Merkezi Dogması" olarak şekillenen RNA'ların temel rolünün, DNA'da kodlanan genetik bilgiyi hücrelerdeki biyokimyasal reaksiyonları gerçekleştirecek proteinlere dönüştürmek olduğu evrensel olarak kabul edilen bir gerçektir. RNA, genlerden gelen genetik talimatları ribozomlara taşıyan haberciler (mRNA'lar) ve mRNA'daki baz dizisini genetik koda göre proteinlerin amino asit dizisine çeviren küçük adaptör molekülleri (tRNA'lar) olarak görev yapar. Ribozomların kendileri, birkaç RNA molekülü (rRNA'lar) ile ilişkili 50 veya daha fazla proteinden oluşur; bunların, protein sentezi sırasında peptid bağ oluşumunu katalize eden proteinlerin etkisini desteklemek için büyük ölçüde atıl bir iskele sağladığı düşünülür. Kuşkusuz, bazı virüslerin genomları RNA'dan oluşuyor, bu da DNA'nın genetik bilgiyi saklama ve iletilme konusunda tekel sahibi olmadığını gösteriyor; ancak hücrelerin içindeki biyokimyasal reaksiyonları katalize etmenin proteinlerin tek yetki alanı olduğu düşünülüyordu. RNA moleküllerinin enzim olabileceğine dair büyük keşif, bu görüşü altüst etti ve önemli yeni bir biyolojik prensibi ortaya çıkardı: Nobel Ödülü duyurusunda ifade edildiği gibi, "Biyoloji bilimlerinin temel dogmasını değiştirdi."



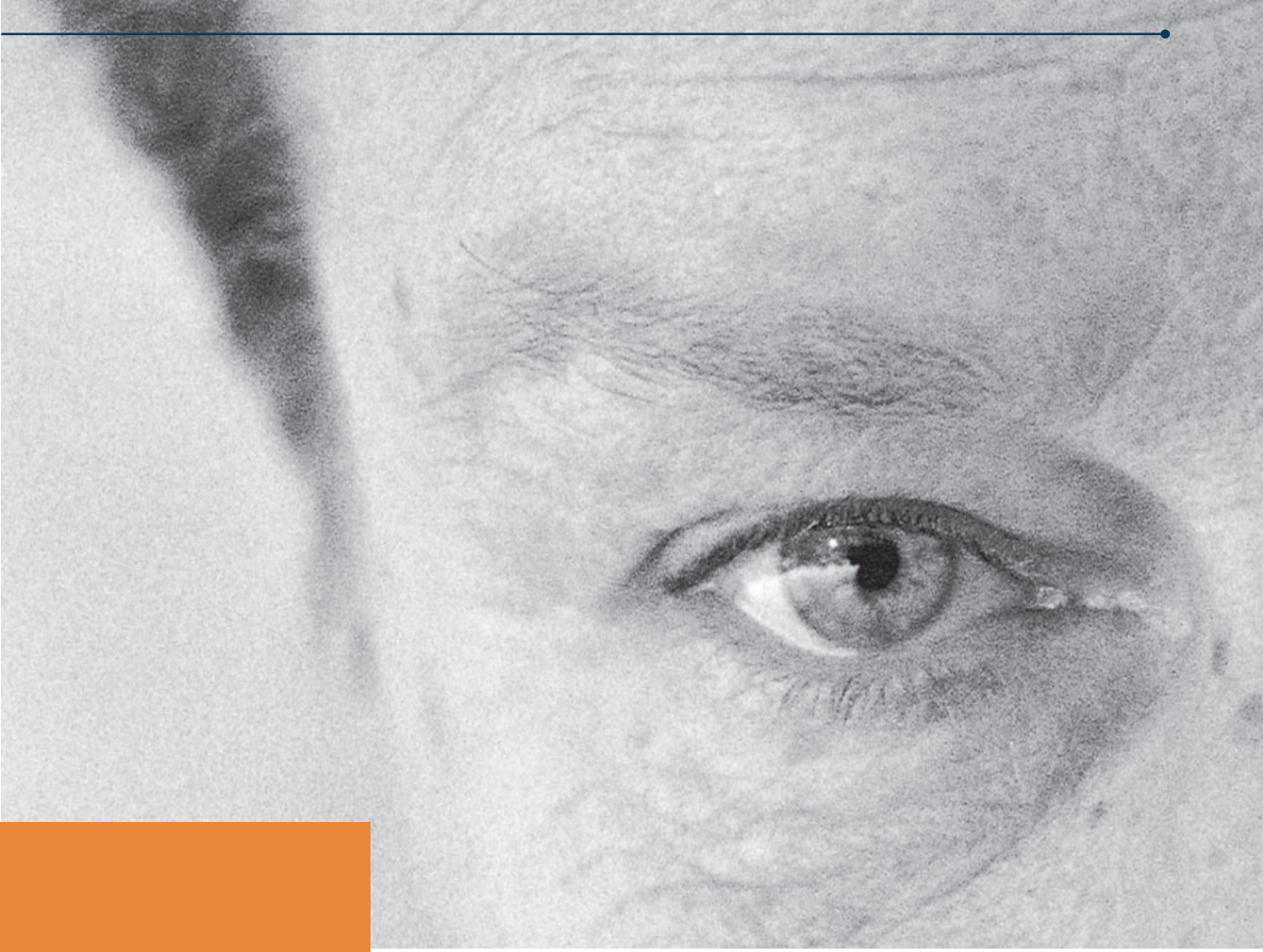
Sid Altman, Mayıs ayında Montreal, Kanada'da doğdu. Polonya ve Ukrayna'dan gelen Yahudi göçmen bir ailenin oğlu. Babası, Montreal'de küçük bir bakkal satın alıp işletene kadar Ontario'daki bir kolektif çiftlikte işçi olarak çalışıyordu. Annesi evlenmeden önce bir tekstil fabrikasında çalışıyordu. Sid, ailesini fakir olarak tanımlamasına ve ebeveynlerinden hiçbiri lise mezunu olmamasına rağmen eğitime değer veriyorlardı. Sid'in bilime olan ilgisi, küçük bir çocukken atom bombasına olan hayranlığı ve daha sonra, ilk kez on üç yaşındayken kendisine verilen bir kitapta gördüğü elementlerin periyodik tablosunun zarafeti ve tahmin gücü ile ateşlendi. Albert Einstein ona değerli bir rol model olarak gösterildi. Sid, Massachusetts Teknoloji Enstitüsü'ne (MIT) katıldı ve burada nükleer fizik okudu ve her iyi Kanadalı gibi üniversitede buz hokeyi oynadı. Elektron bozunması üzerine son sınıf tez araştırmasını Lee Grodzins'le birlikte yürüttü ve Sid, hayatı boyunca Grodzins'in bilimi bir kariyer olarak görmesi konusunda kendisine ilham verdiği için ona itibar etti. Mezun olduktan sonra doktora programına girdi. Columbia Üniversitesi'nde fizik programına katıldı, ancak bu alana olan ilgisi kısa sürede azaldı ve diploma alamadan Columbia'dan ayrıldı. Cy Levinthal'in MIT'de verdiği moleküler biyoloji lisans dersinden etkilenerek doktora yapmaya karar verdi. Bir partide tanıştığı George Gamow'un önerisi üzerine, önce Denver'daki Colorado Üniversitesi Tıp Merkezi'nde ve daha sonra Vanderbilt Üniversitesi'nde Leonard Lerman'ın laboratu-

“

Biyoloji bilimlerinin temel dogmasını değiştirdi.

varına katıldı. Sid, Lerman'la birlikte daha sonra moleküler klonlamanın ilk günlerinde öncü olarak ün kazanan Tom Maniatis adlı genç bir öğrenciyle aynı laboratuvarı paylaştı. Sid, tez araştırması için, faj araştırmalarının yaşamın moleküler temeline ilişkin anlayışımızda devrim yarattığı bir dönemde, akridin boyalarının bakteriyofaj T4 DNA'sının replikasyonu üzerindeki etkilerini inceledi. 1967 yılında diplomasını tamamladıktan sonra, Harvard Üniversitesi'ne taşındı. Matthew Meselson'la doktora sonrası araştırma yaptı ve bakteriyofaj T4 DNA replikasyonu ve rekombinasyonunda yer alan bir endonükleaz üzerinde çalışmalar yürüttü. Meselson'da geçirdiği iki yılın ardından Sid, moleküler biyolojideki birçok çağdaşı gibi Tıbbi Araştırma Konseyi Moleküler Laboratuvarı'na ziyarette bulundu. Biyoloji (LMB), Cambridge, İngiltere'de. Orada Sydney Brenner, Francis Crick ve buluşlarıyla ders kitaplarını yeniden yazan diğer faj biyologlarının büyüüne kapıldı. Sid, "bilimsel cennet" olarak adlandırdığı LMB'de tRNA çalışmalarına başladı. İlk olarak, ribozomda çeviri sırasında proteinlere tirozin ekleyen tRNATyr'in aktivitesini etkileyen, akridin kaynaklı mutasyonlar içeren Escherichia coli suşlarını izole etti ve analiz etti. Bu çalışmalar, tRNATyr'in başlangıçta amino asit asilasyonu için yetkin hale gelmesi için işlenmesi gereken daha büyük bir öncü RNA olarak sentezlendiğini ortaya çıkardı. Sid ve John Smith, tRNA öncüllerini izole edip karakterize ettiler ve öncü molekülün olgun tRNA'da bulunmayan bir 5' uzantısı içerdiğini göstermek için LMB'de Fred Sanger tarafından geliştirilen RNA sıralama yöntemlerini kullandılar. Hugh Robertson ve Smith, Sid, ham bakteri hücre ekstraktlarında, bu 5' "lider dizinin" öncü tRNA'dan çıkarılmasını katalize eden bir aktivite tespit etti. Saf enzim henüz elde olmasa da, bu işleme aktivitesine RNaz P (P for for) adını verdiler. RNaz P aktivitesini açıklayan 1972'de yayınlanmış ilk makalede, RNaz P aktivitesinin fraksiyonasyon sırasındaki davranışının, Sid'den sonra "RNaz P'nin aktif formunun bazı nükleik asitlerle ilişkili olabileceğinin mümkün olduğunu" öne sürdüğünü belirtmişlerdir. 1971 yılında Yale Üniversitesi'nde yeni yardımcı doçent olarak laboratuvarını kurdu ve RNaz P tara-





1971 yılında Yale Üniversitesi'nde yeni yardımcı doçent olarak laboratuvarını kurdu.

”

findan katalize edilen bölünme reaksiyonu üzerine çalışmalarına devam etti. Yıllarca RNaz P'yi tanımlamak, saflaştırmak ve karakterize etmek için özenli biyokimyasal ve genetik deneyler yürüttü. Bu çalışma sırasında, ilk gerçek RNA enziminin keşfiyle sonuçlanan bir dizi hayret verici keşif yaptı. Sid ve ekibi ilk olarak RNaz P'yi homojenliğe kadar saflaştırmak gibi zorlu bir görevi üstlendi. Tipik proteinleri saflaştırmak için kullanılan klasik amonyum sülfat çöktürme ve kolon kromatografi yöntemlerini kullandılar, ancak RNaz P tipik bir protein gibi davranmadı. Yoğunluk gradyanlı santrifüjleme sırasında gözlemlenen RNase P'nin yüksek yüzer yoğunluğu, proteinin, proteinden daha yoğun bir molekül olan RNA ile ilişkili olduğunu ileri sürdü. Ayrıca, RNaz P

aktivitesi her zaman spesifik RNA molekülleriyle birlikte saflaştırılır ve ilk başta kirletici olduğu düşünülür. Sonuçta E. coli'den elde edilen saf RNaz P'nin, C5 adlı 119 amino asitli bir protein ve M1 adlı 377 bazlı bir RNA'dan oluştuğunu gösterdiler. Bir enzimin hem protein hem de RNA bileşenine sahip olduğu fikri diğer biyokimyacıların direnciyle karşılaştı, ancak bu bulgu şok edici olmamalıydı. Her ne kadar ribozomal proteinlerin peptit bağı oluşumunu katalize ettiği varsayılrsa da, o zamanlar ribozomların her iki molekül tipini de içerdiği iyice belirlenmişti. Ancak 1978'de Sid ve yüksek lisans öğrencisi Ben Stark, RNase P'nin, RNA'yı parçalayan enzimler olan ribonükleazlarla işlenmesiyle aktivitenin ortadan kaldırıldığını keşfettiler. Bu deney teknik



açından zorlayıcıydı çünkü bir nükleaz, aynı zamanda RNA'yı parçalamak için kullanılan öncül tRNA substratını da bozabilirdi. RNaz P aktivitesini tahlil edin. Stark'ın tez komitesinin bir üyesi olan Peter Rae, öncü tRNA substratının eklenmesinden önce, RNaz P tarafından gerekmeyen kalsiyumun diyaliz edilmesi yoluyla etkisiz hale getirilebilen, kalsiyuma bağımlı bir enzim olan mikrokokal nükleazın kullanılması yönünde temel öneride bulundu. RNaz P'nin nükleaz sindirimine duyarlılığı, aktivite için RNaz P'nin RNA kısmının gerekli olduğunu gösterdi. (Aktivite ayrıca proteazlarla muamele yoluyla da ortadan kaldırıldı, çünkü muhtemelen canlı E. coli'deki durumu taklit eden düşük magnezyum koşulları altında, kataliz için RNaz P'nin hem RNA'sı hem de protein

bileşenleri gerekiyordu.) RNaz P'nin raporu Sid, RNA'nın katalize doğrudan katıldığına iddia etmese de, RNA'nın gerekliliği, RNA'nın enzimatik aktiviteye katkıda bulunabileceğine inanmak istemeyen bilim adamlarının önemli eleştirilerine yol açtı. Aslında, Stark ve ortak yazarları tarafından yazılan makale, parantez içinde "enzimin nükleolitik aktivitesinin protein kısmı için ayrıldığını" belirtmektedir. 1979'da Sid ve doktora sonrası arkadaşı Ryszard Kole, RNaz P'den yüksek derecede saflaştırılmış RNA ve protein preparatlarını izole etti. Preparatlar tek tek test edildiğinde in vitro inaktif, ancak RNA ve protein karıştırıldığında RNaz P aktivitesi yeniden oluşturuldu. Bu sonuç, RNaz P aktivitesi için hem RNA hem de proteinin gerekli olduğuna

dair ek kanıt sağladı. Daha sonra, Denver'daki Ulusal Yahudi Hastanesi'nden Norman Pace ve öğrencisi Katheleen Gardiner, farklı bir Gram-pozitif bakteri olan Bacillus subtilis'ten gelen RNase P'nin de temel bir RNA bileşeni içerdiğini ve inaktif RNA ve protein alt birimlerinden yeniden oluşturulabileceğini bildirdi. 1980 yılında Kole, RNaz P RNA'sını (o zamanlar M1 RNA olarak biliniyordu) tRNA işlemede sıcaklığa duyarlı bir kusura sahip bir E. coli mutantından izole etti ve ardından RNaz P'nin bu RNA'dan yeniden oluşturulduğunu ve vahşi tip C5 proteininin görüntülendiğini gösterdi. Genetik ve biyokimyanın bu akıllı kombinasyonu, RNA'nın in vivo RNase P aktivitesini düzenleyebileceğini gösterdi. Heinz Fraenkel-Conrat ve Beatrice Singer,

1950'lerde RNA'nın bütün mozaik virüsünün aktif genetik bileşeni olduğunu göstermek için esas olarak aynı deney tasarımını kullanmışlardı; bu, genlerin RNA'dan oluşabileceğine dair ilk kanıttı. Biriken bu kanıt yığınınından ikna olarak, Sid nihayet 1981'de bu işe girişti. Kole ile birlikte Biyokimya alanında yayınlanan bir makalede şunları belirtti: RNaz P, RNA molekülünün bir enzimin aktif bölgesinin oluşumuna katılma olasılığı yeni görünüyor. Bu sapkınlığa yönelik doğrudan deneysel kanıttı. Bu öneri iki yıl sonra Sid'in doktora sonrası arkadaşları Cecelia Guerrier-Takada'nın magnezyumun E. coli ve B. subtilis'ten yeniden oluşturulan RNaz P'nin aktivitesi üzerindeki etkisini analiz etmesiyle geldi. 60 mM magnezyum içeren sözde bir kontrol reaksiyonunda, protein olmadan tek başına M1 RNA, bozulmamış RNaz P14'üne yaklaşan bir verimlilikle bir öncü tRNA substratını spesifik olarak parçaladı. Bu koşullar altında RNaz P'nin katalitik olarak aktif kısmı protein değildi, hatta bozulmamış protein-RNA kompleksi değil, daha ziyade RNA molekülünün kendisiydi. M1 RNA sadece aktif bölgenin oluşumuna katılmakla kalmadı; enzimatik aktivite için yeterliydi ve gerçek bir enzim görevi görüyordu. Yani reaksiyonda tüketilmedi veya değiştirilmedi, substratla karşılaştırıldığında stokiometrik konsantrasyonların altında işlev gördü ve ayrı moleküllerin birden fazla bölünmesini katalize etti. Bu çığır açan keşif, 1983 yılında Cell dergisinde net bir başlıkla yayınlandı: Ribonükleaz P'nin RNA Parçası, Enzimin Katalitik Alt Birimidir. Guerrier-Takada bu ufuk açıcı makalenin ilk yazarıydı ve şu anda Sid ile işbirliği yapan Norman Pace ve ekibinin üyeleri de ortak yazarlardı. Bu olağanüstü sonuçlar başlangıçta inançsızlıkla karşılandı. Reaksiyonda kullanılan M1 RNA, SDS-fenol işlemine ve proteaz sindirimine tabi tutulmuştu, ancak gerçekten proteinden yoksun muydu? Bu itiraz aynı zamanda in vitro RNaz P yeniden oluşturma deneylerinde de dile getirildi ve bu, Avery'nin DNA'nın genetik bilgi taşıdığına dair anıtsal keşfine karşı çıkmak için kırk yıl önce başarısız bir şekilde kullanılan argümana benziyordu. Ancak Sid'in laboratuvarında yüksek lisans öğrencisi olan Robin Reed, E. coli'den M1 genini klonladı, di-

ziledi ve Sid ve Guerrier-Takada daha sonra klonlanan genin in vitro transkripsiyonuyla M1 RNA'yı sentezledi ve 1984'te sentetik RNA'nın ürettiğini gösterdi. C5 proteininin yokluğunda bölünme aktivitesi sergiledi. Bu zarif deney, şüphelerini ikna etmeye yardımcı oldu. Batıdan gelen takviye kuvvetleri de aynı şekilde. 1982'de, Sid ve Guerrier-Takada'nın RNase P RNA'nın bir enzim gibi davrandığını göstermesinden bir yıl önce, Colorado Üniversitesi'nden Thomas Cech, tek hücreli bir protozoan olan Tetrahymena'dan gelen belirli RNA mole-

küllerinin, yokluğunda kendi kendine bölünebileceğini ve ligasyona uğrayabileceğini keşfetti. Böylece Cech, "bir RNA molekülünün, kovalent bağları kırma ve oluşturma konusunda kendine özgü bir yeteneğe sahip olduğunu" gösteren ilk kişi oldu. Aynı zamanda, kendi kendini birleştiren bu RNA'ların gerçek enzimler olmadığını, çünkü ayrı substrat molekülleri üzerinde etki göstermediklerini ve yalnızca tek bir işlemden geçtiklerini belirtti. Reaksiyon turunu inceledi ve onları gerçek enzimlerden ayırmak için onlara ribozim adını verdi. İki fark-



lı RNA molekülü sınıfının katalitik aktiviteye sahip olduğunun keşfi, RNA'ların enzim olabileceği yönündeki radikal fikri normalleştirdi. Daha sonra birçok laboratuvarda yapılan çalışmalar, RNA'nın yalnızca fosfodiester bağlarının kırılması ve oluşumunu değil, aynı zamanda, ironik bir şekilde, ribozomda protein sentezi sırasında peptid bağı oluşumu da dahil olmak üzere çeşitli başka kimyasal reaksiyonları da katalize edebildiğini gösterdi. Böylece, protein sentezinin merkezi kimyasal reaksiyonu, ribozomal proteinlerin destekleyici bir role indirgen-

mesiyle RNA tarafından gerçekleştirilir. RNA'nın biyokimyasal reaksiyonları katalize edebildiğinin keşfi, biyokimya ve aslında biyoloji anlayışımızı temelden değiştiren bir paradigma değişikliğiydi. Bu keşifler için Sid ve Thomas Cech, 1989 Nobel Kimya Ödülü'nü paylaştılar. Çalışmaları o zamanlar "biyolojik bilimlerde son 40 yıldaki en önemli ve olağanüstü keşifler" olarak selamlanmıştı ve Ödülü veren İsveç Kraliyet Bilimler Akademisi, "Ders kitaplarımızdaki pek çok bölümün revize edilmesi gerekiyor" dedi. Ayrıca katalitik RNA'ların varlığı-

Biyolojik bilimlerde son 40 yıldaki en önemli ve olağanüstü keşifler...



“

RNA DÜNYASI



nın, yaşamın kökenine dair fikir vermesinin muhtemel olduğu, çünkü bu durumun bilimi desteklediği kaydedildi. Önce proteinlerin nasıl sentezleneceğini çözmeye gerek kalmadan biyolojik katalizin gerçekleşebileceği bir "RNA dünyası" fikri. Sid, Nobel Ödülü'nün yanı sıra 1988'de Brandeis Üniversitesi'nden Rosenstiel Ödülü'ne ve 2016'da Rusya Bilim Akademisi'nden Lomonosov Altın Madalyası'na layık görüldü. Amerikan Felsefe Topluluğu ve Ulusal Bilimler Akademisi. Sid'in başka önemli başarıları da vardı. En önemlisi, dört yıl boyunca Yale Koleji'nin dekanı olarak görev yaptı. Bu görevde, kendi geniş ilgi alanlarını yansıtarak, bilim adamlarının sağlıklı bir beşeri bilimler dozu alması ve hümanistlerin bi-

limlerle tanışması için müfredatın dağıtım gerekliliklerini içerecek şekilde yeniden tasarlanmasına yardımcı oldu. Aynı zamanda Yale'deki Musevilik araştırmaları programında yer aldı ve Yale'deki Joseph Slifka Yahudi Yaşamı Merkezi'nin mütevelli heyetinin eski başkanıydı. Sid ve laboratuvarı, RNA'nın enzimatik aktivitesini keşfettikten sonraki yıllarda, RNaz P ve substratları üzerinde önemli mekanik, kinetik ve mutasyon deneyleri gerçekleştirdi. Bu deneyler, M1 RNA dizisinin çoğunun bölünme aktivitesi için vazgeçilebilir olduğunu ve iki RNA molekülü arasındaki baz eşleşmesinin, tRNA öncü moleküllerine benzedikleri için RNaz P tarafından bölünme için substrat olan yapılar oluşturabildiğini ortaya çıkardı. Aslın-

“

Eğer deneylerinizi doğru yaptıysanız, o zaman doğanın size söylediklerine güvenmekten başka seçeneğiniz yoktur.

Gerçek er ya da geç ortaya çıkacak.

da, uygun hibridizasyon partnerinin sağlanmasıyla hemen hemen her RNA'nın yeni bir RNaz P substratına dönüştürülmesi mümkündür. Bu içgörüyü dayanarak, Sid ve stajyerleri, bir hedef RNA ile baz çiftine trans olarak ifade edilebilecek veya iletilebilecek ve endojen RNaz P tarafından bölünebilecek bir molekül üretebilecek kısa harici kılavuz RNA'ları tasarlamak veya seçmek için stratejiler geliştirdiler. Alternatif olarak hücreler, hedef RNA ile baz çifti oluşturan kısa bir RNA segmentine kaynaşmış M1 RNA'yı eksprese edecek şekilde tasarlanabilir ve bu da hedefin bölünmesine neden olabilir. Bu stratejiler, belirli viral, bakteriyel ve hücrel RNA'ların inaktivasyonu ile sonuçlandı. Potansiyel terapötik uygulamaları olan bir yaklaşım. M1 RNA'nın enzimatik aktivitesinin keşfini tekil bir olay, bir kontrol reaksiyonunda yapılan beklenmedik bir gözlem olarak görmek cazip gelse de, bu görüş yanlıştır. Daha ziyade bu keşif, 1983 tarihli Cell gazetesinin yayınlanmasından yıllar önce başlayan ve makalenin yayınlanmasından sonra da devam eden çalışmaların doruk noktasıydı. Bu,

1970 civarında LMB'de Sid'in tRNA öncüllerini keşfetmesi ve dizilemesi ve hücre ekstraktlarında bir işleme aktivitesinin saptanması ile başladı ve Yale'de aktif RNase P'nin zor saflaştırılması, saf enzimdeki RNA'nın saptanması ile devam etti. RNA alt biriminin in vitro enzimatik aktivite için gerekli olduğunun keşfi, inaktif RNA ve protein alt birimlerinin saflaştırılması ve bunların in vitro olarak aktif bir enzime dönüştürülmesi, RNA'nın in vivo RNase P aktivitesi için gerekli olduğunun gösterilmesi ve klonlama ve kullanım M1 geni. 1972 gibi erken bir tarihte Sid, RNase P'nin bir nükleik asit ile ilişkili olabileceği yönünde yeni bir öneride bulundu ve 1981 yılına gelindiğinde, RNA'nın enzimatik aktiviteye doğrudan katkıda bulunabileceğini basılı olarak önerme cesaretini gösterdi. M1 RNA'nın bir enzim gibi davranabileceğinin keşfi şans eseri bir tesadüf değildi; uzun yıllar boyunca yürütülen odaklanmış ve titiz deneylerin mantıksal ilerlemesinin sonucuydu. Ancak her zaman olduğu gibi şans da rol oynadı. İlginç bir evrimsel tuhaflık olarak, Archaea ve ökaryotlardan gelen RNaz P

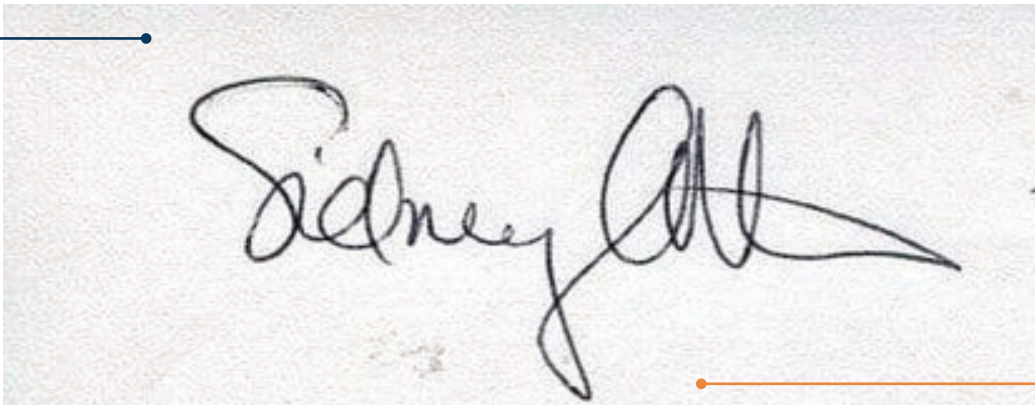
RNA'ları, protein alt birimleriyle birleşmedikleri sürece in vitro zayıf katalitik aktivite sergiler. E. coli RNase P için bile, C5 proteininin yokluğunda M1 RNA, 4.5S RNA öncüsü gibi bazı substratlara karşı etkisizdir. Yani Sid, insan hücrelerinde deneylere geçmişse veya "yanlış" substrat üzerinde çalışmış olsaydı olsaydı çığır açan keşfini kaçırmış olurdu. Sid, yoğun şüphecilik ve eleştiriyle karşılaştı ve hatta yeni keşifleri nedeniyle alay konusu oldu: RNaz P'de RNA'nın varlığı, enzimatik aktivite için RNA gerekliliği ve son olarak RNA'nın kendisinin enzimatik aktiviteye sahip olduğunun keşfi. Bu zor zamanlarda, konuşma davetleri nadirdi, fon bulmak zordu, taslaklar sıklıkla anında reddediliyordu ve mesleki ilişkiler yıpranıp parçalanıyordu. Sid'in eski akıl hocası Matt Meselson onu teşvik etti: "Eğer deneylerinizi doğru yaptıysanız, o zaman doğanın size söylediklerine güvenmekten başka seçeneğiniz yoktur. Gerçek er ya da geç ortaya çıkacak.". Meselson elbette haklıydı ama bu aşağılamalar Sid'in sonuçlarının geçerliliği kabul edildikten ve kendisine Nobel Ödülü verildikten sonra bile



devam etti. Sid'in M1 RNA'nın enzimatik aktivitesini keşfetmesinden yirmi beş yıl sonra, bazı yorumcular onun bilimsel katkılarını küçümsemeye devam etti. Daha sonra, önemli keşiflerin yapıldığı sırada Sid ve Norman Pace ile konuşmuş olan Sid'in uzun süredir arkadaşı ve LMB meslektaşı Bill McClain, orijinal laboratuvar defterlerine ve otoradyogramlara erişim sağladı ve bazı merkezi katılımcılarla deneyleri tartıştı. 2010 yılında McClain, M1 RNA'nın enzimatik aktivitesinin keşfine ilişkin, deneylerin ayrıntılı bir zaman çizelgesini de içeren kapsamlı bir şekilde araştırılmış bir açıklama yayınladı. Journal of Molecular Biology'de yayınlanan bu makale, sonunda Sid'in öne sürdüğü sahtekârlığı çürütmüş gibi görünüyor. Bu son haklılığa rağmen Sid, bilimsel mirasını yok etme çabaları nedeniyle derinden yaralandı ve hiçbir zaman tam olarak iyileşemedi. Sid sana her zaman tam olarak ne düşündüğünü anlattı ve son derece dürüsttü. Özensiz düşünme konusunda sabırsızdı ve yeterince titiz olmadığını düşündüğü deneyleri önemsemiyordu. Bu nedenle çoğu zaman kaba ve sert görünüyordu. İlk konuştuğumuzda, ben onun sınıflarından birinde öğrenciyken, öğrencilerin onunla genellikle sadece notlarından şikayet etmek için konuşmak istediklerini açıkça gözlemledim. Ama aynı zamanda daha yumuşak bir tarafı da vardı. Nobel Ödülü'nün açıklandığı gün Sid'i aradım ve konuşmayı bitirdiğimizde şöyle dedi: "Ama Dan, biz hala arkadaşız, değil mi?" Arkadaşlarıyla sosyal durumlarda dost canlısıydı ve çok çeşitli konulara ilgi bilgisini sergiliyordu. Sid'in ölümünden sonra RNA dergisinde yayınlanan uzun bir anma yazısında çok sayıda meslektaşı ve

eski stajyer, Sid'in ilgisini, sıcaklığını ve hayatları ve kariyerlerindeki önemli anlardaki desteğini anlatıyor. 2016'daki bir emeklilik sempozyumu, bazıları çok sayıda arkadaşı ve meslektaşı bir araya getirdi. Sid'i yüksek lisans öğrencisi olduğundan beri tanıyanlar vardı ve Sid'e olan saygı ve sevgileri elle tutulur cinstendi. Sağlığının bozulduğu ilerleyen yıllarda Sid, bilimden, güncel olaylardan, politikadan, çocuklarından ve çocukluğundan uzun uzun bahsedirdi. Babasının bakkalının satılacak ürünlerle dolu bir resmini gururla sergiledi. En sevdiğim konu beyzboldu. Sadık (ve çoğu zaman hayal kırıklığına uğramış) bir Mets hayranıydı ve zaman zaman o zamanın takım sahipleri olan Wilpons'un konuğu olarak Shea Stadyumu'ndaki maçlara katıldı. Sık sık kampüs içinde ve dışında mavi ve turuncu bir Mets ceketi giyerken görülüyordu. Son konuşmamızda bana en eski anılarından birini anlattı. Küçük bir çocukken, amcasıyla birlikte yerel ikinci lig beyzbol takımı Montreal Royals'ı görmeye gitti ve ilk kez siyahı bir beyzbol oyuncusu olan Jackie Robinson'u göreceği için heyecanlıydı. Ancak basketbol sahasına vardığında, Robinson'un kadroda olmaması nedeniyle hayal kırıklığına uğradı çünkü o, modern beyzbol çağında ilk Siyah büyük lig oyuncusu olmak üzere Brooklyn Dodgers'a çağrılmıştı. Sid, neredeyse yetmiş beş yıl sonra, koşullar göz önüne alındığında Robinson'u görememesinin muhtemelen sorun olmadığını gönülsüzce itiraf etti. 1972'de Sid, o zamanlar Yale'de Dieter Söll ile çalışan yüksek lisans öğrencisi olan Ann Körner ile evlendi. Daniel Altman ve Leah Hazard adında iki çocuk yetiştirdiler. Daniel, New Jersey'de yaşayan bir ekonomist, yazar ve spor

danışmanıdır. Leah İskoçya'da yaşıyor ve çok satan bir anı kitabı olan Hard Pushed: A Midwife's Story'yi yazdı. Bu kitap onun bazen üzücü, bazen de esprili bir ebe olarak yaşadığı deneyimleri anlatıyor. Sid'in evliliği 2018'de boşanmayla sonuçlandı. Sid, uzun bir hastalığın ardından 5 Nisan 2022'de vefat etti. Sid öldüğünde, Yale Üniversitesi'nde Moleküler, Hücresel ve Gelişimsel Biyoloji alanında Sterling Fahri Profesörü idi. 50 yıllık öğretim üyesiydi. Ann ve çocuklarının yanı sıra Sid'in dört torunu vardır. Sid'in olağanüstü bilimsel katkıları da daha geniş bir bağlamda değerlendirilmelidir. Görünürde pratik bir anlamı olmasa da ilginç bulunduğu bakterilerdeki bir olguyu incelemek için bağımsız olarak veya birkaç ortakla birlikte çalışan küçük bir laboratuvara başkanlık etti. İşin kendisi, titizlikle tasarlanmış deneyler (ve kontroller!) içeren sıkı biyokimya'dı. Büyük konsorsiyumlara, genom çapında ekranlara, yeni nesil ve tek hücre dizilimine, yalnızca bilgisayarlarla analiz edilebilecek çok büyük miktarda verinin bir araya getirilmesine veya çağdaş biyolojik araştırmalarda öne çıkan diğer güçlü yöntemlerden herhangi birine bağlı değildi. Daha ziyade sorun, hayatın nasıl işlediğini anlama tutkusuydu hareket eden Sid ve stajyerleri tarafından yedek kulübesinde çözüldü. Küçük bilim. Bu yaklaşım özellikle Sid'in kişiliğine ve titiz standartlarına uygun olmuş olabilir, ancak artık gözden düşmüş durumda. Küçük laboratuvarı bekleyen başka kaç büyük keşif var? Büyük bilimin ezici gücü kaç kişiyi gözden kaçırıyor?



“

Sid'in ölümünden sonra RNA dergisinde yayınlanan uzun bir anma yazısında çok sayıda meslektaşı ve eski stajyeri, Sid'in ilgisini, sıcaklığını ve hayatları ve kariyerlerindeki önemli anlardaki desteğini anlatıyor.

סידני אלטמן
קנדה

כימיה

1989

CHEMISTRY.

CANADA
SIDNEY ALTMAN

סידני אלטמן

זוכה פרס נובל לכימיה בשנת 1989 על גילוי התנסחות הקטליטיות של RNA

SIDNEY ALTMAN,

WAS AWARDED THE NOBEL PRIZE IN CHEMISTRY IN 1989
FOR THE DISCOVERY OF THE RNA CATALYTIC ACTIVITY.