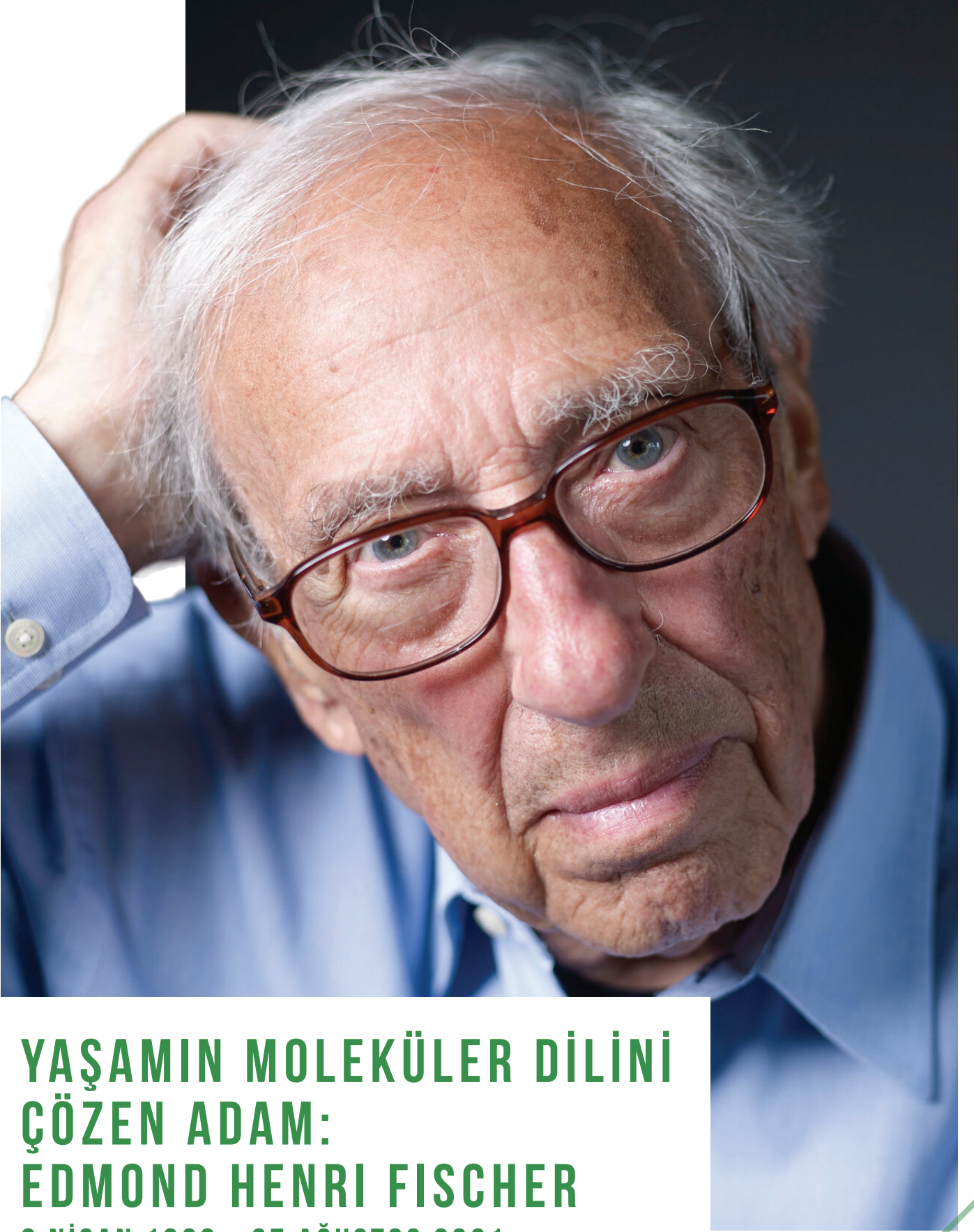




**YAŞAMIN MOLEKÜLER DİLİNİ
ÇÖZEN ADAM:
EDMOND HENRI FISCHER**

6 NİSAN 1920 - 27 AĞUSTOS 2021

Merve Çalışır ve Dr. Adil Denizli

Hacettepe Üniversitesi, Kimya Bölümü, Beytepe, Ankara

TERSİNE ÇEVİRİLEBİLİR PROTEİN FOSFORİLASYONU YOLUYLA ENZİM REGÜLASYONUNUN İLK ÖRNEĞİNİ KEŞFEDEN EDMOND FİSCHER, 27 AĞUSTOS 2021'DE 101 YAŞINDA ÖLDÜ. BU TEMEL KEŞİF, BU SÜRECİN PROTEİN FOSFORİLASYONUNU KONTROL ETTİĞİNİN ANLAŞILMASINA YOL AÇTI.

Hücre yaşamının birçok yönünün incelenmesi, Fischer ile meslektaşı, arkadaşı ve işbirlikçisi Edwin Krebs'e 1992 Nobel Fizyoloji veya Tıp Ödülü'nü kazandırdı. Daha sonra diğer araştırmacılar, fosfatın proteinlere kovalent bağlanmasını katalize eden enzimler olan protein kinazları kapatan ilaçlar geliştirdiler. Yirmi birinci yüzyılda şimdiye kadar 75'ten fazla kinaz inhibe edici ilaç onaylandı ve bunlar birçok kanserin klinik bakım ve tedavisini değiştirdi. Kendisini kişisel olarak tanıyan herkesin Eddy olarak tanıdığı Edmond Henri Fischer, 1920'de Çin'in Şangay kentindeki Fransız İmtiyaz Bölgesi'nde doğdu. Burada anne tarafından büyükbabası, Çin'de yayınlanan ilk Fransız gazetesi olan Courier de Chine'yi kurmuştu. Eddy'nin ilkokula gittiği l'Ecole Municipale Française'nin kurulmasına da yardım etti. Annesi Renee Tapernoux Fransızdı ve babası Oscar Fischer Avusturya'dan geliyordu ve burada hukuk ve işletme alanında doktora yapmıştı. Oscar Fischer ticari nedenlerden dolayı İtalyan vatandaşlığını almıştı (ithalat-ihracat ticaretindeydi) ve böylece Eddy bir İtalyan vatandaşı olarak doğdu. Oscar'ın işi başarılıydı.

Aile, Şangay'da büyük ve güzel bir evde yaşıyordu; bir bahçıvan, bir aşçı, evin tüm işlerinden sorumlu baş kahya ve ailenin tüm kıyafetlerini diken bir terzi çalışıyordu. Aile, Japonya'daki yıllık tatilleri sırasında, aileyi Kobe'ye, devasa Kagon Şelalelerine veya antik Nara kentine götürmek için şoförlü büyük bir Rolls Royce kiraladı. 1927'de aile, Trans-Sibirya Demiryolunu kullanarak trenle Çin'den Avrupa'ya doğru yola çıktı. İsviçre'nin Fransızca konuşulan bölgesine yerleştiler; burada Eddy ve iki erkek kardeşi, Cenevre'nin yirmi mil doğusunda, Cenevre Gölü'ne ve Alpler'e bakan uluslararası bir okul olan La Châtaigneraie'de ilkokulunda eğitim gördüler. Bilime ve yeni ortaya çıkan biyolojik kimya alanına hayran kaldığı yer burasıydı. Babasının tüberkülozdan ölmesinin ardından bakteriyolog Louis Pasteur bir çocukluk kahramanı haline geldi ve Eddy'nin ilk bilimsel deneyleri, kendisine hediye olarak alınan araştırma sınıfı bir mikroskopla gerçekleştirildi. 14 yaşındayken Collage Calvin'e (eski adıyla Collage de Geneve, buradaki en eski devlet ortaokulu) giderken, prestijli Conservatoire de Musique de Geneve'de piyano profesörü Johnny Aubert'in de katıldığı Beethoven'ın İmparator Konçertosu performansına solist olarak katıldı. Ertesi gün Eddy konservatuar müdürüne Aubert'in öğrencisi olup olamayacağını sordu. Sonraki seçimlerde Eddy, Chopin'in La majör Polonaise'sini ve Mendelssohn'un Rondo Capriccioso'sunu çalarak Aubert'i etkiledi. Bu, Eddy'nin Aubert'le yedi yıl çalışmasına ve bir ara profesyonel bir müzisyen olmayı düşünmesine neden oldu. İtalyan lider Benito Mussolini, 1939'da Adolf Hitler'le anlaşma yaptığında Eddy Fischer, Cenevre'deki İtalyan konsolosluğunun merdivenlerinde İtalyan pasaportunu yaktı ve İsviçre vatandaşlığını aldı.

Eddy, savaşın ilan edildiği 1939 yılında liseden mezun olduktan sonra, İkinci Dünya Savaşı boyunca tarafsız İsviçre'de kaldı ve Cenevre Üniversitesi'nde kimya ve biyoloji okudu ve organik kimya alanında lisans derecesi aldı. Daha sonra 1931'de Cenevre'deki bir randevuyu kabul etmek için Almanya'dan ayrılan Kurt Meyer'in labo-

ratuvarında yüksek lisans öğrencisi oldu. 1947'de yirmi yedi yaşındayken Eddy doktora derecesini aldı. Konusu nişasta ve glikojeni şekerlere hidrolize eden enzimler olan polisakaritlerin ve alfa-amilazların yapısı üzerineydi. Meyer, Birleşik Krallık'taki Birmingham Üniversitesi Kimya Bölümü başkanı Norman Haworth ile amilopektin ve glikojenin yapısı hakkında güçlü bir anlaşmazlığa sahipti ve her iki grubun da saf nişasta ve amilazlar, fosforilazlar gibi glikojeni parçalayan enzimlere ihtiyacı vardı. Bu nedenle Meyer, 1948'de Cambridge, Birleşik Krallık'ta düzenlenen Birinci Uluslararası Biyokimya Kongresi'nde alfa-amilazın kristalizasyonu hakkında rapor vermesi için Eddy'yi gönderdi. Burada, kendisi için çalışan William "Bill" Whelan ile ilk kez burada tanıştı. Doktorasını Haworth bölümünde Stanley Peat ile nişastanın yapısı üzerine yaptı. Tartışacak pek çok ortak noktaları olduğunu keşfettiler ve ömür boyu arkadaş oldular.

Meyer'in 1952'de astım krizinden ölümünün ardından Eddy, 1953'te Kaliforniya Teknoloji Enstitüsü'nde doktora sonrası araştırmalara başlamak için Amerika Birleşik Devletleri'ne taşındı. Ancak vardığında beklenmedik bir şekilde, o zamanlar Biyokimya Bölümü başkanı olan Hans Neurath'tan Seattle Washington Üniversitesi'nde biyokimya alanında yardımcı doçentlik pozisyonu için bir teklif aldı. Seattle ona ve kansı Nelly'ye İsviçre'yi hatırlattı ve o da kabul etti, ABD ve İsviçre çifte vatandaşlığı aldı ve sonraki altmış sekiz yılını orada geçirdi. Hücresel Kontrol Mekanizması Olarak Tersinir Protein Fosforilasyonunun Keşfi 1930'larda ve 1940'larda yapılan çalışmalarda, Carl ve Gerty Cori'den oluşan karı-koca ekibi, glikojen fosforilaz enzimini ve bunun kas ve dokularda glikojenin laktata dönüşümündeki rolünü keşfetmişti. Ayrıca glikojen fosforilazın a ve b olarak adlandırdıkları iki formda bulunduğunu da keşfettiler. Fosforilaz b yalnızca adenilik asit (5'-AMP) varlığında aktifken, fosforilaz a bu molekülün yokluğunda aktifti. Fosforilaz a'nın muhtemelen sıkıca bağlı 5'-AMP içerdiğini ve 1943'te tespit ettikleri başka bir aktivitenin muhtemelen 5'-AMP'nin



uzaklaştırılmasını katalize ederek fosforilaz a'yı fosforilaz b'ye dönüştürdüğünü (yanlış bir şekilde) düşündüler. 5'-AMP'nin fosforilaz b üzerindeki etkisi, bir enzimin allosterik aktivasyonunun ilk örneğiydi; ancak allosterik terimi yirmi yıl sonra Jacques Monod tarafından icat edilecekti. O günlerde enzim katalizi için gerekli olan ancak katalitik sürece doğrudan katılmayan moleküllere prostetik gruplar deniyordu. Bu nedenle a'dan b'ye dönüştürücü enzimi "prostetik grup giderici" (veya PR) enzimi olarak adlandırdılar.

Carl ve Gerty Cori, "glikojenin katalitik dönüşüm sürecini keşsettikleri" için 1947'de Nobel Fizyoloji veya Tıp Ödülü'nü aldılar. Gerty, bu kategoride Nobel Ödülü'nü alan ilk kadın oldu. Ancak fosforilaz a ve fos-

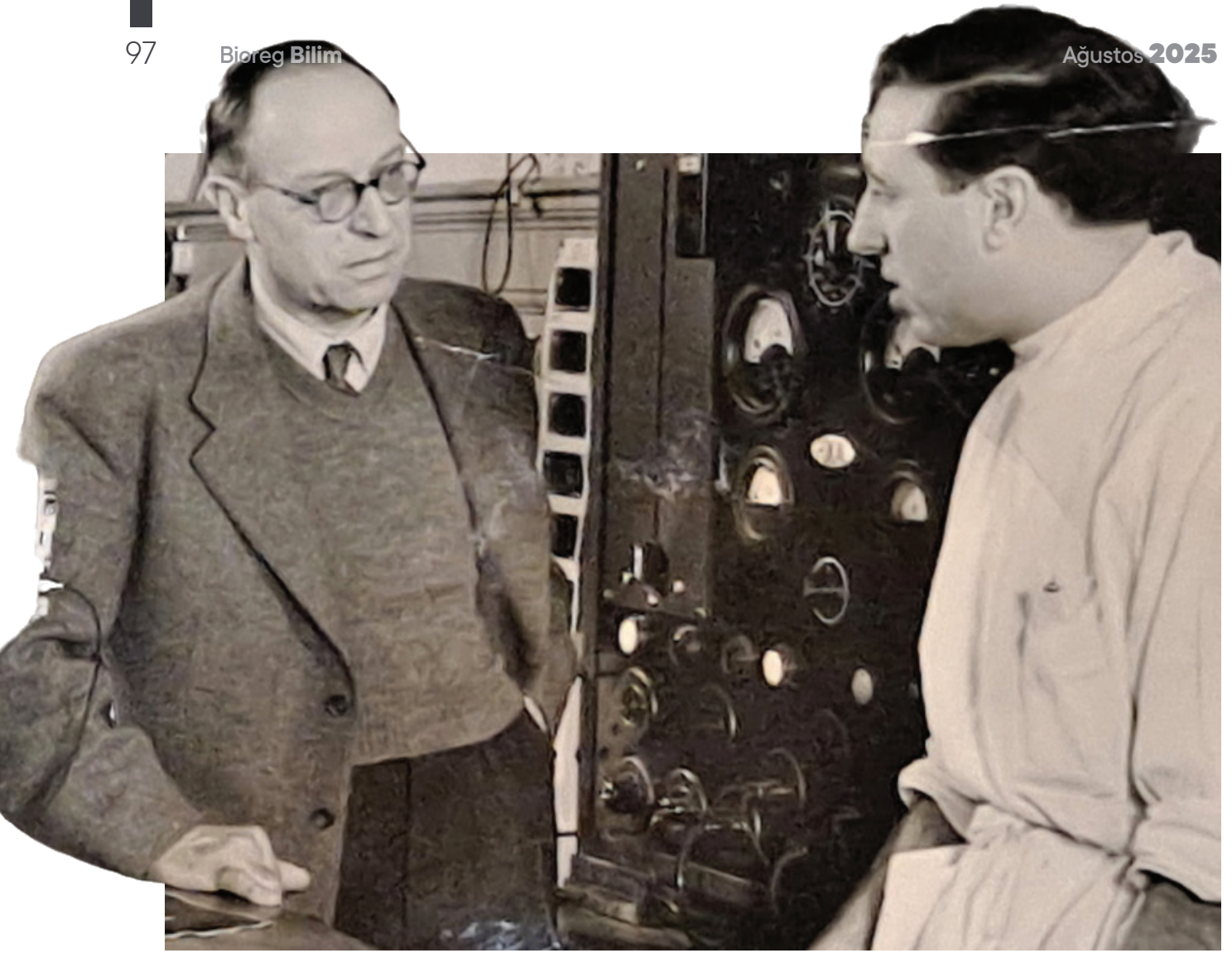


forilaz b arasındaki moleküler farkı hiçbir zaman açıklamayı başaramadılar ve sorunu çözdüler. Eddy Seattle'a vardığında öğretim üyesi arkadaşı Edwin (Ed) G. Krebs ile ortak ilgi alanlarını paylaştığını gördü. Ed, bölüme beş yıl önce, protaminin tavşan kası glikojen fosforilazı ile etkileşimi üzerinde çalıştığı St Louis'deki Washington Üniversitesi'nde Carl ve Gerty Cori ile doktora sonrası araştırmasını tamamladıktan sonra katılmıştı. Eddy ayrıca Kurt Meyer ile yaptığı doktora çalışmaları sırasında patateslerdeki glikojen fosforilaz ve bunun nişasta parçalanmasındaki rolü üzerinde çalışmıştı. Eddy ve Ed birlikte patatesteki glikojen fosforilazın neden 5'-AMP'ye ihtiyaç duymadığını ve fosforilaz a ile b arasındaki farkın ne olabileceğini tartıştılar. İlkisi aynı bankta yan yana çalışarak sorunu

çözmeye karar verdiler ve böylece ömür boyu sürecek bir işbirliği başlattılar.

Eddy ve Ed'in sorunu on sekiz ay içinde nasıl çözdüklerinin hikayesi Eddy tarafından 2009'da Edwin Krebs'in biyografik anılarında belgelendi. Kısaca, Eddy ve Ed yapısal kas proteinlerini kas homojenatlarından santrifüj yoluyla çıkardıklarında glikojen fosforilazın protein olduğunu buldular. Homojenatları filtre kâğıdından geçirerek (hazırlayıcı santrifüjler henüz icat edilmemişti) yapısal kas proteinlerini uzaklaştıran Carl ve Gerty Cori, fosforilazın tamamen a formunda olduğunu bulmuşlardı. Fischer ve Krebs daha sonra kas ekstraktlarını filtre kâğıdından geçirirlerse b formunun a formuna dönüştürülebileceğini buldular ve dönüşüm için gereken

temel bileşenlerin Mg-ATP ve kalsiyum iyonları olduğunu buldular. Filtreleme işlemi sırasında kalsiyum iyonları filtre kâğıdından sızdı. Mg-ATP gerekliliği bir fosforilasyon reaksiyonunu akla getiriyordu; bunu, 32P-fosfatın b dönüşümü sırasında [y-32P]ATP'den glikojen fosforilaz içerisine dâhil edildiğini göstererek doğruladılar ve bu da onları b'nin a'ya olduğunu önermeye yöneltti. Fischer ve Krebs daha sonra fosforilaz kinazın fosfatı ATP'den glikojen fosforilaz b üzerindeki spesifik bir serin kalıntısına aktardığını gösterdi. Bu, a'yı b'ye dönüştüren enzimin bir fosfataz olması gerektiği anlamına geliyordu, ancak uzun yıllar boyunca PR enzimi olarak adlandırılmaya devam edildi (şimdi fosfat salan enzim anlamına geliyor!). Kalsiyum iyonlarının fosforilaz kinazı aktive etme-



sini sağlayan moleküler mekanizmanın belirlenmesinin şaşırtıcı derecede zor olduğu ortaya çıktı ve problemin çözümü ancak nispeten spesifik kalsiyum şelatörü EGTA'nın 1960'larda piyasaya sunulmasından sonra ortaya çıktı. Daha sonra kalsiyum iyonlarının fosforilaz kinazı iki farklı şekilde aktive ettiği anlaşıldı. Birincisi, Fischer ve Krebs'in kinaz aktive edici faktör (KAF) olarak adlandırdığı, şimdi proteinaz kalpain olarak bilinen, kalsiyuma bağımlı bir proteolitik enzim tarafından katalize edilen dolaylı bir mekanizma aracılığıyla gerçekleşti. KAF tarafından aktivasyon, milimolar konsantrasyonlarda kalsiyum iyonları gerektiriyordu, geri döndürülemezdi ve herhangi bir fizyolojik öneme sahip olmayabilir. İkinci yol, kalsiyum iyonlarının mikromolar konsantrasyonlarda fosforilaz kinaza doğrudan ve geri dönüşümlü bağlanmasıydı; bu, glikojen parçalanmasının kas kasılmasının başlangıcıyla nasıl senkronize edildiğini açıklayan bir me-

kanizmaydı. Daha sonra, bu anıların yazarı, kalsiyum iyonlarının, fosforilaz kinaz kompleksinin (onun alt birimi) ayrılmaz bir bileşeni olan ve yapı olarak troponin C ile yakından ilişkili olan kalsiyum bağlayıcı protein kalmodulin ile etkileşime girerek fosforilaz kinazı aktive ettiğini buldu. Kas kasılma aparatına kalsiyum duyarlılığı kazandıran protein. 1950'lerin başlarında, Carl Cori ile eğitim almış olan Earl Sutherland, epinefrin (adrenalin) hormonunun fosforilaz b'nin a'ya dönüşümünü uyardığını ve 3', 5'-siklik adenosin monofosfat (siklik AMP) üreterek glikojenolizi başlattığını buldu ve bu tanımlanan ilk "ikinci haberci" olarak Sutherland'ın 1970 yılında Nobel Fizyoloji veya Tıp Ödülü'ne layık görüldüğü bir keşifti.

Krebs ve Fischer, kısmen saflaştırılmış fosforilaz kinaz preparatlarının Mg-ATP ile inkübasyon yoluyla aktive edildiğini buldu ve bu reaksiyonun siklik AMP ilavesiyle

hızlandırıldığı görüldü. Daha sonra Donal Walsh, Ed Krebs laboratuvarında çalışırken, siklik AMP'nin etkisine ayrı bir siklik AMP'ye bağımlı protein kinazın aracılık ettiğini keşfetti; bu proteinin izleri, o sırada kullanılmakta olan kısmen saflaştırılmış fosforilaz kinaz preparatlarını kirlletmişti. Fosforilaz kinazın siklik AMP'ye bağımlı protein kinaz tarafından aktivasyonu, bir protein kinazın diğerini aktive ettiği, keşfedilen ilk protein kinaz "kademesi" idi. Uzun yıllar boyunca fosforilasyonun glikojen metabolizmasının düzenlenmesiyle sınırlı enzim kontrol mekanizmasının özel bir formu olduğu düşünülüyordu. Ancak düzenleyici bir araç olarak protein fosforilasyonunun diğer örnekleri 1970'lerde yavaş yavaş ve 1980'lerde daha hızlı bir şekilde ortaya çıktı. Src ve abl gibi kansere neden olan onkogenlerin protein ürünleri ve epidermal büyüme faktörü ve insülin reseptörleri de protein kinazlar olarak tanımlandı. Ayrıca, büyüme faktörü resept-

törlerinin aşırı üretimi veya mutasyonunun düzensiz formlara dönüşmesinin kansere neden olduğu bulunmuştur. Ayrıca hücre bölünme döngüsündeki ilerlemenin protein kinazların etkisiyle gerçekleştiği de ortaya çıktı. Daha sonra 1990 yılında, organ transplantasyonunun yaygın kullanımına izin veren immünosupresan ilaç olan siklosporinin, kalsiyum/kalmodulin tarafından düzenlenen protein fosfatı inhibe ederek etkilerini gösterdiği keşfedildi; bu, ilaç hedefleri olarak hem fosfatazların hem de kinazların potansiyel önemini altını çizdi. Protein Tirozin Fosfatazların Tanımlanması Yeni ufuklar açan keşiflerinden kısa bir süre sonra Eddy ve Ed, birinin fosforilaz kinaz (Ed Krebs) ve diğerinin fosforilaz fosfat (Eddy Fischer) üzerine odaklanması gerektiği konusunda anlaştılar.

Eddy, 1960'larda ve 1970'lerde fosforilaz fosfat üzerine, iskelet kası enziminin kısmi saflaştırılmasını ve karakterizasyonunu açıklayan birkaç makale yayınladı, ancak bu alandaki belirleyici atılımlar daha sonra başkaları tarafından yapıldı. Onkogenler ve büyüme faktörü reseptörlerinin, proteinlerdeki amino asit tirozinin yan zincirinin hidroksil grubuna fosfatı bağlayan protein kinazları tanımlandıktan sonra Eddy, protein tirozin fosfatlar ve bunların nasıl düzenlenebileceği konusuna ilgi duymaya başladı. 1980'lerin sonunda Nick Tonks'un doktora sonrası araştırmacı olarak laboratuvarına katılmasıyla bu sorunla mücadele etmeye başladı. Tonks ve Fischer, ilk protein tirozin fosfatları saflaştırıp karakterize ederek, yaklaşık 100 üyeden oluşan ve hem sیتoplazmik hem de transmembran reseptör tirozin fosfatları içeren yeni bir gen ailesini ortaya çıkardı. Tonks ve Fischer, lökosit ortak antijeni CD45'in bir tirozin fosfat olduğunu buldu ve CD45'in T hücresi aktivasyonundaki anahtar rolünün keşfedilmesine yol açan temeli attı. Aynı zamanda protein tirozin fosfat 1B (PTP-1B) enzimini de tanımladılar ve bunun insülin eyleminde önemli bir role sahip olabileceğine dair ilk kanıtı sağladılar; bu daha sonra PTP-1B nakavt farenin üretilmesi ve karakterizasyonu ile belirlendi.

Eddy, 1990'ların başında Ed Krebs ile yeni bir işbirliği kurdu; bu, bir protein tirozin fosfatı (T hücresi protein fosfatı veya TC-PTP, aynı zamanda PTP-N2 olarak da adlandırılır) kodlayan ilk cDNA'nın klonlanması ve ekspresyonu ile sonuçlandı. Bu konuyla ilgili 1995'te yayınlanan büyük makale, TC-PTP'nin alternatif olarak eklenmiş varyantlarını tanımladı.

Protein tirozin fosfat alanı bugüne kadar çok aktif olmayı sürdürüyor ve Nick Tonks bu alanda önemli bir rol oynamaya devam ediyor. Protein tirozin fosfatların ilk inhibitörleri klinik deneylere henüz yeni başlıyor. Nobel Ödülü 1990'ların başında protein fosforilasyonunun hücre yaşamının birçok yönünü düzenlediği ve fosforilasyon tarafından kontrol edilen süreçlerdeki düzensizliğin kansere ve diğer hastalıklara neden olduğu açık hale geldi. Bu nedenle, Eddy ve Ed'in, ufuk açıcı buluşlarından otuz yedi yıl sonra, "biyolojik düzenleyici bir mekanizma olarak tersinir protein fosforilasyonu" ile ilgili keşifleri nedeniyle 1992'de Nobel Fizyoloji veya Tıp Ödülü'nü ortaklaşa almaları pek de sürpriz olmadı. Bir araştırma alanı Nobel Ödülü'ne layık görüldüğünde, bu genellikle alanın zaten çiçek açtığı anlamına gelmez, çiçek açmak üzere olduğu anlamına gelir ve böyle bir tahminin protein fosforilasyonu için kesinlikle doğru olduğu kanıtlanmıştır. Aslında son otuz yılda bu süreç hakkında ne kadar çok şey keşfedildiği dikkat çekicidir. Daha yeni keşifler, çok katmanlı mitojenle aktive edilen protein kinaz kaskadlarının ve insülinin hücre içi etkilerine aracılık eden ikinci haberci fosfatidilinositol-3,4,5-fosfat tarafından aktive edilen protein kinaz kaskadının tanımlanmasını içermektedir. Doğuştan gelen ve kazanılmış bağışıklığı düzenleyen protein fosforilasyonu ve defosforilasyon olayları da aydınlatılmıştır. Protein kinazların ilk gerçekten güçlü ve spesifik inhibitörleri 1993 ile 1995 yılları arasında tanımlandı ve protein kinazları hedef alan yetmiş beşten fazla ilaç daha sonra klinik kullanım için onaylandı ve birçok kanserin klinik tedavisini dönüştürdü. Örneğin, 2001 yılında klinik kullanım için onaylanan ilk protein

kinaz inhibitörü olan İmatinib, kronik miyeloid lösemiye hızla ölümcül bir hastalıktan yönetilebilir bir duruma dönüştürdü.

GLİKOJEN FOSFORİLAZ-DA PİRİDOKSAL FOSFATIN ROLÜ

1971 yılında Eddy Fischer'in laboratuvarına doktora sonrası araştırmacı olarak katıldığında, laboratuvarın yaklaşık yarısının glikojen fosforilazın fosforilasyon yoluyla kontrolü üzerinde değil, glikojen fosforilazın rolü üzerinde çalıştığını görünce şaşırdım. Tüm ökaryotlardan ve yüksek bitkilerden izole edilen fosforilaz, kataliz için gerekli olan ve iskelet kası ve karaciğerdeki yüksek bolluğu nedeniyle vücuttaki B6 vitamininin yüzde 80'i kadarının buna bağlı olduğu stokiyometrik miktarlarda PLP içerir. Diğer PLP'ye bağımlı enzimler için gözlemlendiği gibi PLP, fosforilazdaki spesifik bir lizin tortusunun İu-amino grubuyla bir Schiff bazı oluşturur. Fischer, Schiff bazının PLP'yi enzime geri dönüştürmez şekilde sabitleyen borohidrit ile işlem yoluyla indirgenmesi durumunda fosforilazın tam katalitik aktivitesini koruduğuna dair dikkat çekici ve önemli bir keşif yaptı. Bu sonuç, bu tedaviyle etkisiz hale getirilen diğer tüm PLP'ye bağımlı enzimlerin tersiydi. Bu nedenle PLP'nin fosforilazdaki rolünün benzersiz olması gerekiyordu. Fischer laboratuvarı birçok PLP türevini sentezledi ve PLP'yi fosforilazdan çıkarmak ve ardından onu veya bir türevi enzime yeniden yerleştirmek için yöntemler geliştirdi. Bu çalışmalar, piridoksal fosfatın kataliz için gerekli olduğunu, ancak piridoksalin olmadığını ortaya çıkardı ve bu da PLP'nin fosfat grubunun katalizdeki önemine işaret etti. Fosforilazın üç boyutlu yapısı Dame Louise Johnson ve onun PhD öğrencisi David Barford tarafından açıklığa kavuşturulduğunda sorun sonunda çözüldü. Daha sonra, piridoksal fosfatın 5'-fosfat grubunun, glikojen üzerindeki substrat fosfatın saldırısını teşvik etmek için bir asit-baz olarak işlev gördüğü anlaşıldı.

KİŞİSEL ANILAR

Eddy'nin laboratuvarına katıldığımda öğrendiğime göre araştırma ekibine sanki kendi ailesiymiş gibi davranmış, vardıklarında onlarla havaalanında bizzat buluşmuş ve uygun bir kiralık daire bulana kadar kendi evinde kalmaları konusunda ısrar etmiş. Hatta geldikten kısa bir süre sonra beni ilk futbol maçımı izlemeye bile götürdü (Washington Huskies Üniversitesi ile Stanford Üniversitesi Kardinaline karşı). Başarılı bir kayakçıydı ve kışın Cascade Dağları'nda laboratuvarında kayak yapmaya, yazın ise San Juan Adaları'ndaki Lopez Adası'ndaki tatil evine gidiyordu. Hafta sonları Lopez'e daha çabuk ulaşabilmek için altmış yaşında bir uçak alıp uçmayı öğrendi ve seksen yaşına kadar uçmaya devam etti. Benim tek uçuş dersim, beni San Juans'taki Orcas Adası'ndaki Ed Krebs altmış beşinci doğum günü sem-

pozyumundan dört koltuklu Cessna'sıyla Seattle'a uçurduğunda, kokpitte oturmam konusunda ısrar ettiği "Air Fischer" hakkındaydı. Eddy'nin çok sevdiği 1958 model bir Cadillac'ı vardı ve gövdesinin şeklinden dolayı ona sevgiyle "Küvet" di-yordu. Birleşik Krallık'a dönmek için Seattle'dan ayrılmadan altı hafta önce arabam bozulduğunda Eddy, Seattle'da geçirdiğim zamanın geri kalanında Küveti kullanmam konusunda ısrar etti ve Bev'in (ikinci karısı Beverly) onu işe gidip getireceğini söyledi. Neyse ki, yola çıkmadan önce Küveti bozulmadan havaalanındaki Eddy'ye teslim etmeyi başardım!

Eddy'nin tarih ve sanat konusunda büyük bir bilgisi ve sevgisi vardı ve bu, gençliğinde Venedik'te geçirdiği birçok yaz sırasında alevlenmişti. İlk protein kinazın keşfinin ellinci yıldönümünü kutlamak için 2004 yılında Venedik'te düzenlenen bir toplantıda, bana şehirde kişisel bir yürüyüş turu verdi; yanından geçtiğimiz birçok

binanın tarihine ilişkin ansiklopedik bilgi-siyle beni şaşırttı. Genellikle turistlerin uğrak yeri olmayan karanlık arka sokaklardı. Ayrıca resim yapmayı da seviyordu, eserlerine annesinin kızlık soyadıyla (Tapernoux) imza atıyordu. Evimin çalışma odasında orijinal bir tabloya sahip olmaktan gurur duyuyorum. Eddy, 1963'te İsrail'deki Weizmann Bilim Enstitüsü'nde ücretli izin aldı ve daha sonra yönetim kurulu ve Bilimsel ve Akademik Danışma Komitesi üyesi oldu ve 2010'dan itibaren Uluslararası Yönetim Kurulu'nun ömür boyu üyesi oldu. Maaşlı izni sırasında, daha sonra Knesset tarafından İsrail'in dördüncü cumhurbaşkanı olarak görev yapmak üzere seçilen tanınmış bir biyofizikçi olan ve o zamanlar Ephraim Katchalski olarak bilinen Ephraim Katzir'in iyi bir arkadaşı oldu. Başkan Katzir, arkadaşının 1978'de Ölü Deniz yakınlarında bir konferansa katılacağını duyduğunda, konferanstaki herkesi Kudüs'teki Başkanlık Evi'ndeki resepsiyona davet etti; ben de dahildim! Ne yazık ki, önceden uya-





rlmadığımdan ve havanın oldukça sıcak olacağını bildiğimden, bu büyük etkinliğe uygun herhangi bir kıyafeti yanıma getirememiştim ama Eddy hemen yardımına geldi ve ceketlerinden birini ve kravatını bana ödünç verdi.

Her ne kadar Eddy profesyonel bir piyanist olmasa da, katıldığım birçok bilimsel toplantıda resitaller verdi; bunlar arasında 2005 yılında büyük keşfinin ellinci yıldönümünü ve Glamis Kalesi'nde düzenlenen seksen beşinci doğum gününü kutlamak için düzenlediğim toplantı da vardı. Shakespeare'in Macbeth oyununun geçtiği Dundee'nin yaklaşık yirmi kilometre kuzeyinde, on dördüncü yüzyıldan kalma görkemli bir yapı. Eddy, ölümünden birkaç hafta öncesine kadar her gün piyano çalmaya devam etti. Haziran 2021'de Lindau organizasyonunun sanal orkestrası kapsamında piyanosunun başına oturup Beethoven'ın "Ode to Joy" adlı eserinin açılış dizelerini ezberden çaldı ve 31 Temmuz 2021'de torunu Leo'nun düğününde piyano çaldı. Bilim hakkında konuşan Eddy bir

defasında şunu söylemişti: Beni her zaman bilimsel araştırmaya çeken şeyin ne olduğuna gelince,... Bunun, kişinin bilimde ilerlemesi gereken sistematik yol, belirli bir sorunu çözmek için uygulamak zorunda olduğu mantık türü olduğuna inanıyorum. Bilim, elde edilen her sonucun bir dizi soruyu önerdiği ve sorulan her sorunun bir sonraki deneyi önerdiği bilim üzerine kuruldur. Tıpkı bir dedektifin bir cinayet gizemini çözmek için farklı ipuçlarını takip etmesi gibi, kişi de bu ipuçlarını takip etmelidir; bunun sizi çıkmaz sokağa mı yoksa bir sonraki büyük buluşa mı götüreceğini asla bilemez. Çünkü bilimde büyük bir buluşu isteyerek sipariş edemez veya ne pahasına olursa olsun satın alamazsınız çünkü onun ne zaman ve nereden geleceğini tahmin etmenin bir yolu yoktur.

AİLE

Eddy'nin iki oğlu ve dört torunu vardı. Torunu Elyse, başlı başına bir bilim adamı oldu. Çeşitlilik içeren eğitimine değer veren Eddy, Elyse'nin İskoçya'da lisans öğrencisi olmaya karar vermesi ve 2017 yılında St. Andrews Üniversitesi'nden biyokimya mezuniyetine katılmasından memnun oldu. Elyse daha sonra David Barford'un Tıp Fakültesi'ndeki laboratuvarında yüksek lisans öğrencisi olarak dört yıl geçirdi. İngiltere, Cambridge'deki Araştırma Konseyi Moleküler Biyoloji Laboratuvarı'nda doktora derecesini aldı. 2021'de ve 1947'de tıpkı büyükbabası gibi yirmi yedi yaşında Dr. Elyse Fischer oldu. Eddy, Elyse'nin hücre bölünmesi döngüsünün düzenlenmesiyle ilgili önemli bir yönü çözen ikinci araştırma makalesinin yayınlanmasına tanık olacak kadar uzun yaşadı hem de fosforilasyon yoluyla! Eddy Fischer, 1948'den 1961'deki ölümüne kadar Nelly Gagnaux'yla, ardından 1963'ten 2006'daki ölümüne kadar Beverly Bullock'la evli kaldı. İlk evliliğinden François ve Henri adında iki oğlu ve dört torunu vardır.



BiOREGBİLİM

Bioreg Bilim Dergisi

Hacettepe Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü, Beytepe, Ankara
Tel: +90 312 297 7963