



JENNİFER DOUDNA'NIN
ÖĞRENCİLİKTEN BİLİM
İNSANLIĞINA VE AKIL
HOCALIĞINA UZANAN
YOLCULUĞU

Dr. Merve Çalışır ve Dr. Adil Denizli

Hacettepe Üniversitesi, Kimya Bölümü, Beytepe, Ankara

**DÜNYANIN EN BÜYÜK AKTİF YANARDAĞI OLAN
MAUNA LOA, GÖKYÜZÜNE DOĞRU YUMUŞAK BİR EĞİMLE
YÜKSELİR VE HAWAİİ’NİN BÜYÜK ADA’SINDAKİ KÜÇÜK
SAHİL KASABASI HILO’NUN ARKA PLANINI OLUŞTURUR.**

**GENÇ JENNİFER DOUDNA AİLESİYLE BİRLİKTE BU ADADA
YÜRÜYÜŞLER YAPAR, LAV AKINTILARINI İZLER,
YERLİ BİTKİ VE HAYVAN TÜRLERİ ARASINDA
MACERAYA ATILIR VE TROPİK KUŞLARIN
KANAT ÇIRPIŞINI SEYREDERDİ.**



2026 Priestley Madalyası sahibi ve Nobel ödüllü bilim insanı, bu büyük başarıları ulaşmadan önce okul hayatında kendi yolunu bulmakta oldukça zorlanmıştı. Jennifer Doudna Washington, DC’de doğdu. Ancak Hawaii, uzun zaman önce ayrılınmış olursa bile yalnızca “yuva” için hissedilebilecek bir saygı ve derinlik duygusuyla Doudna’nın kalbini dolduran yerdir.

“Hawaii’yi derinden seviyorum. Oradaki kültürü seviyorum. Çok özel bir yer,” diyor. “Sadece sosyolojisiyle, insanlarıyla ve nüfus yapısıyla değil, doğal tarihiyle de büyüleniyorum.”

Ada ekosistemleri biyolojiyle ilgilenenler için özellikle dikkat çekicidir. Bir adanın yalıtılmış ve sınırlı yapısı, canlıların biçim ve özelliklerinin yıllar içinde evrimsel bas-kılara yanıt olarak değiştiği doğal bir laboratuvar oluşturabilir. Charles Darwin’in Galápagos Adaları’ndaki yolculuğu sırasında evrim ve doğal seçim süreçlerini kavrayabilmesinin bir nedeni vardır.

Hawaii’nin çevresi, Doudna’nın bilime yönelişini şekillendirdi. CRISPR’in moleküler mekanizmasını ve güçlü gen düzenleme yeteneklerini ortaya koyan çalışmaları, yeni bir evrimsel dönemin kapılarını araladı. Doudna son derece mütevizdir; CRISPR’in geliştirilmesinde hayati rol oynayan sayısız kişinin katkılarını önemser. Büyük bir bilim insanının her yerden çıkabileceğine dair içten inancı ise onu danışmanlık konusunda tutkulu kılar.

“Gerçekten çok onur duyuyorum,” diyor bu yılki Priestley Madalyası’nı alması hakkında. “Kariyerime başlarken bunu ödül kazanmak için yapıyorum diye düşünmemiştim.”

Doudna’nın öğrencilik yıllarında benimseydiği ve bilimsel kariyeri boyunca koruduğu zihniyet oldukça dürüst ve sade bir düşünceye dayanıyor: “Bu çok eğlenceli. Bundan daha fazlasını yapmak istiyorum.”

BİYOKİMYAYA GİDEN YOLU BULMAK

Doudna’nın tüm başarılarına rağmen, yolculuğu şans kadar mücadele ve şüpheyle de doludur. Doudna için üniversiteye başvurma zamanı geldiğinde, ailesi onun da kendileri gibi bir liberal sanatlar eğitimi alması konusunda ısrar etti. ABD’nin komşu eyaletlerine pahalı üniversite gezileri yapmak yerine, Doudna parlak üniversite broşürlerini karıştırdı. Kampüs fotoğraflarına baktı ve verilen dersleri inceleyip sorguladı. Sonunda karşısına Kaliforniya’daki Pomona College çıktı.

Pomona’da biyokimya bölümü yoktu, “ama bir biyokimya dersi vardı ve biyokimya alanında yeni bir profesör işe almışlardı,” diyor Doudna. “Sonunda tam burs kazandım, bilirsiniz, bu da meseleyi bir bakıma çözdü.”

17 yaşındayken Hilo’dan Los Angeles’ın hemen dışına taşınmak Doudna için “büyük bir kültür şoku” oldu. “Kendimi tamamen hazırlıksız ve boyumu aşan bir durumun içinde hissediyordum,” diyor. “Herkes benden çok daha sofistike görünüyordu. Çok farklı bir yerde büyümüştüm.”

Ayrıca birinci sınıftaki genel kimya dersinin bilime olan tutkuyu besleyen sağlam bir temel olmaktan çok uzak olduğunu gördü. Doudna, bilime doğal olarak yatkın olup olmadığını sorgulamaya başladı. Önce Fransız dili bölümüne geçmeyi düşündü; ardından üniversiteye başladıktan sonraki ilk yaz, Pomona’dan tamamen ayrılıp eve daha yakın bir yere dönmeyi bile düşündü.

“Oldukça mutsuz olduğumu ve ayrılmayı düşündüğümü babamla konuştuğumu hatırlıyorum,” diyor. Ancak babası onu Pomona’da bir dönem daha denemeye ikna etti. Geri döndü ve birkaç iyi arkadaş sayesinde ve organik kimya dersiyle yerini buldu. “Bayıldım ve iyiydim,” diyor. “Bu beni içine çekti. O dönemden sonra, ‘Hayır, bu benim için işe yarıyor. Bu yeri seviyorum,’ dedim.”

LABORATUVARDA BİR BİLİM İNSANININ YETİŞMESİ

Doudna’nın Pomona’da laboratuvar çalışmasından aldığı ilk baş döndürücü tat, bir genetik laboratuvarında bulaşıkçı olarak çalışmasıydı. “Minnettardım ve ‘Belki bulaşıkları dikkatli yıkarsam, bir gün gerçekten pipet tutmama izin verirler’ diye düşündüm,” diyor. Doudna daha sonra kampüs-teki araştırma laboratuvarlarında çalışarak ilerledi ve sonunda Sharon Panasenکو’nun biyokimya laboratuvarında bir yaz işi buldu.

“Bilimi ve laboratuvarda çalışmayı o kadar çok seviyordum ki. Bu yüzden sürekli kendime, ‘Daha fazlasını nasıl yaparım?’ diye soruyordum.”



Laboratuvardaki ilk gününde Doudna'ya, toprak bakterilerini agar yerine büyük fırın tepsilerinde nasıl yetiştireceğini bulma görevi verildi. Doudna bugün hâlâ attığı adımları anlatabiliyor: "Plağı döktüm ve steril olması için otoklavladım, sonra hücreleri ekledim ve plaka üzerine yaydım, plağı koruyacak bir kapakla örttüm, gece boyunca inkübatöre koydum ve eve gittim. Ertesi sabah laboratuvara gitmek için sabırsızlanıyordum," diyor.

Doudna geri dönüp kapağı kaldırdığında başarısını görebildi. "Eşit şekilde yaydığım hücreler şimdi küçük yapılar oluşturmaya başlamıştı. Koridorda profesörümün ofisine koştum ve 'Başardım!' dedim. Doudna'nın Panasenko'nun biyokimya laboratuvarındaki çalışması sadece o yazla sınırlı kaldı, ancak üzerinde büyük bir etki bıraktı.

Kendini lisansüstü eğitim için Harvard Üniversitesi'ne kabul ettirmeyi başardı. Doudna orada heyecanlı bir öğrenciden ciddi bir bilim insanına dönüştü. Keşfetmeye duyduğu neşeyi korudu. Erken kalkan biri olan Doudna, çoğu zaman laboratuvara ilk gelen kişi olur. İleride telomerler üzerine çalışmaları nedeniyle Fizyoloji veya Tıp alanında Nobel Ödülü alacak olan doktora danışmanı Jack W. Szostak'ın laboratuvarında sabah ışıkları açardı.

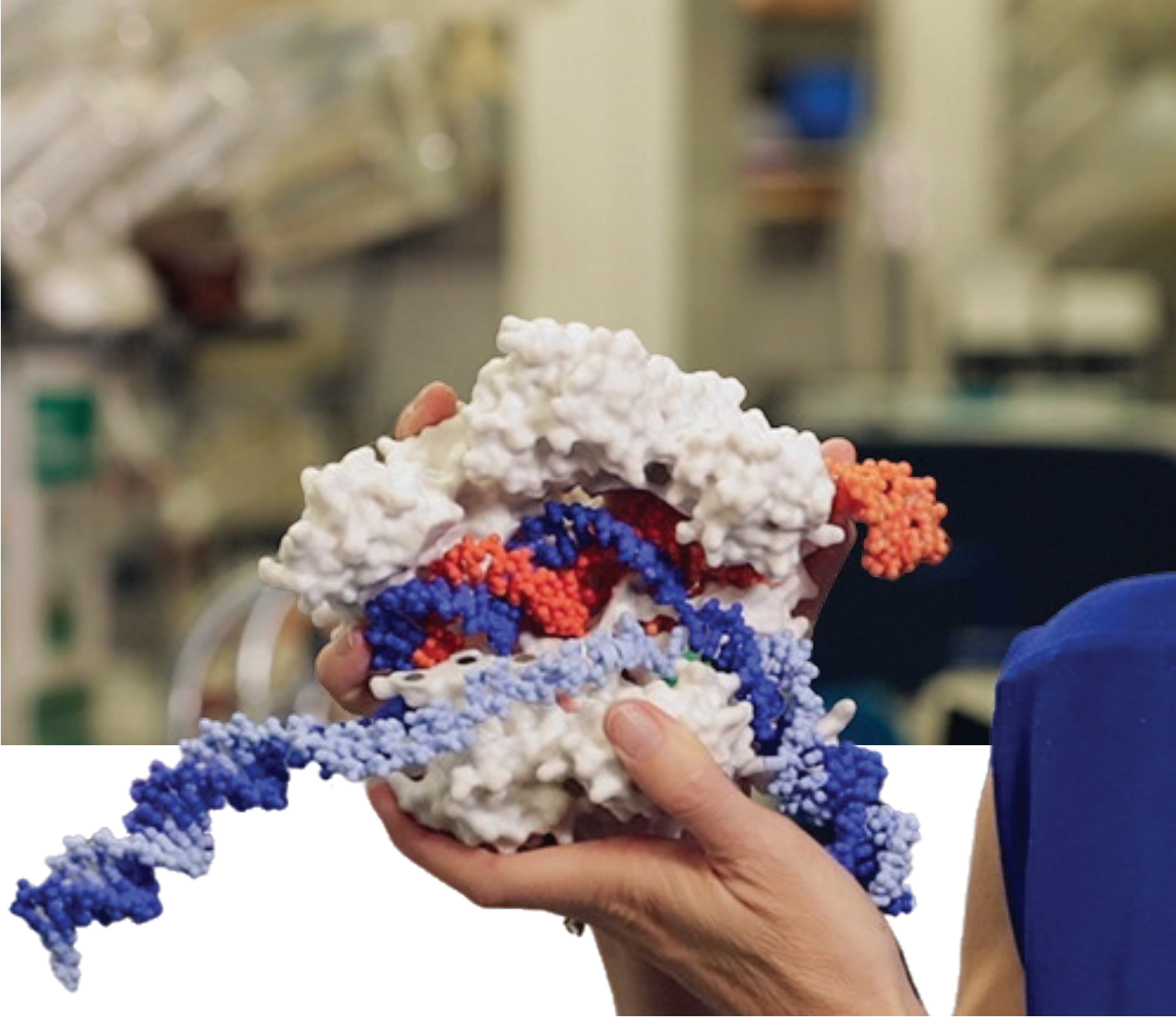
Doudna başka bir şey üzerinde çalışıyordu; ribozimlerin yeteneklerini anlamaya çalışıyordu-enzimler gibi katalitik özelliklere sahip RNA zincirleri. Özellikle, bir protozoon olan *Tetrahymena thermophila*'da bulunan ve preribozomal RNA transkriptinden kendi kendini kesip çıkarabilen bir ribozimi inceliyordu. Doudna, danışmanının ve laboratuvarının yardımıyla, bu RNA'nın kesip-birleştirme (splicing) yeteneğinin dizisinden değil, ikincil yapısından kaynaklandığını ortaya koymayı başardı.

"İlk makalemin reddedildiğini hatırlıyorum. Cell'e göndermiştik," diyor. "Gerçekten yıkılmıştım... O noktada projeye sanırım birkaç yılımı vermiştim."

Doudna'nın ilk makalesi sonunda 1989'da yayımlandı (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, doi: 10.1073/pnas.86.19.7402). O anı büyük bir başarı olarak hatırlasa da, reddedilme ile yayımlanma arasındaki süreçte Doudna daha da büyük etki yaratacak olan bir çalışma yürütüyordu: *Tetrahymena* riboziminin tamamen tamamlayıcı bir ürün zinciri oluşturabildiğini göstermesi. Bu bulgu, RNA'nın kendi kendini kopyalayabileceğini düşündürdü ve yaşamın kökeninde neler yaşanmış olabileceğine dair ipuçları verdi (Nature 1989, doi: 10.1038/ 339519a0).

ŞANSLI BULGULAR VE İŞ BİRLİKLERİ

Doktora sonrası çalışması için Doudna, Harvard'dan Colorado Boulder Üniversitesi'ne, *Tetrahymena* ribozimini ilk keşfeden ve RNA'nın katalitik özelliklerini ortaya koyduğu için Kimya Nobel Ödülü'nü yeni almış olan Thomas Cech'in laboratuvarına geçti. Burada Doudna, yüksek lisans öğrencisi Jamie H. Cate'in yardımıyla *Tetrahymena* riboziminin kristal yapısını incelemeye başladı. RNA'nın kristalleştirilmesi süreci oldukça zorlu; ta ki bir gün kristalizasyon odasındaki rastgele bir sıcaklık artışı "oldukça büyük, oldukça güzel bir kristale" yol açana kadar, diyor Doudna. Bu şanslı an, RNA kristalizasyonu için tekrarlanabilir bir sürecin geliştirilmesine ve o yıl Boulder'da bulunan Yale Üniversitesi profesörleri Joan ve Thomas Steitz ile bir iş birliğine zemin hazırladı (Science 1996, doi: 10.1126/science.273.5282.1678). Thomas Steitz, kriyojenik elektron mikroskopisi konusunda uzmandı. Doudna'yı ribozim örnekleri üzerinde bu tekniği kristalografi çalışmalarını desteklemek için denemek üzere Yale'e davet etti ve sonuçlar mükemmeldi. "O nadir sihirli anlardan biriydi; çok sık yaşanmaz," diyor.



Kısa süre sonra Cate, doktora yapmak üzere Yale'e geçti ve Steitz çifti Doudna'yı da orada bir öğretim üyesi pozisyonu almaya ikna etti. Yale'de iş birliği devam etti; ribozimin yapısal belirlenmesine yönelik çalışmalar sürdü ve Doudna RNA yapısal biyolojisi dünyasında adını duyurdu. Bu arada Thomas Steitz, ribozomun yapısını ortaya çıkarmaya yönelik çalışmalara da katkı sağlıyordu. Bu çabaları nedeniyle 2009 yılında Kimya Nobel Ödülü'nü aldı.

Cate, doktora sonrası çalışması için Kaliforniya Üniversitesi, Santa Cruz'a gittiğinde, ikili "birlikte vakit geçirmekten gerçekten hoşlandığımızı fark ettik," diye hatırlıyor Doudna. Cate 1999'da Massachusetts Teknoloji Enstitüsü'nde bir öğretim üyesi pozisyonu alana kadar uzun mesafeli bir ilişki yürüttüler. Ardından Boston bölgesi ile Connecticut, New Haven arasında zamanlarını bölmeye başladılar. Bir sonraki yıl evlendiler ve sonunda Kaliforniya Üniversitesi, Berkeley'e taşındılar.

CRISPR ÇILGINLIĞININ BAŞLANGICI

Berkeley, Doudna'nın hikâyesinin efsaneye dönüştüğü yerdir. 2006 yılında Berkeley'li mikrobiyolog Jill Banfield, Doudna'yı bakterilerde bulunan ve kümelenmiş düzenli aralıklı palindromik tekrarlar olarak adlandırılan, kısaca CRISPR diye bilinen bu tuhaf genomik özelliklerle tanıştırdı. Zamanla Doudna, doktora sonrası araştırmacılar Blake Wiedenheft, Sam Sternberg ve Martin Jinek; daha sonra Nobel Ödülü'nü



birlikte paylaşacağı Fransız bilim insanı Emmanuelle Charpentier; ve dünya genelinde küçük bir CRISPR topluluğu oluşturmuş seçkin birkaç laboratuvar üyesi ve araştırmacıyla birlikte CRISPR ile ilişkili (Cas) proteinlerin işlevini ortaya çıkarmaya başladı.

2012'de ekip, Cas9 adlı bir proteinin, iki özelleşmiş RNA zinciri-CRISPR RNA (crRNA) ve trans-aktif edici crRNA (tracrRNA) ile eşleştiğinde, hedeflenen genomik bölgelerde DNA'yı kesebilen moleküler bir makas gibi davrandığını gösterdi (Science, doi: 10.1126/science.1225829). Araştırmacılar ayrıca bu iki RNA'nın,

kolayca tasarlanabilen tek bir kılavuz RNA'da birleştirilebileceğini de gösterdi; "o deney makalenin ek şekil 15'inde yer aldı," diyor Doudna. Tek kılavuz RNA, bugün CRISPR gen düzenleme sisteminin tanımlayıcı özelliklerinden biri olarak kabul edilmektedir.

2012'deki makale, CRISPR gen düzenlemenin memeli hücrelerinde kullanılabileceğini göstermeye yönelik bir yarış başlattı-ki bu, Doudna'nın deneyimi olmayan bir sistemdi. Ancak Doudna'nın laboratuvarında rotasyon yapan yeni bir lisansüstü öğrenci olan Alexandra East, tesadüfen Broad Institute'ta insan doku kültü-

rü çalışmalarını konusunda deneyime sahipti. "Bilimin gerçekte nasıl işlediği bana çok ilginç geliyor. İçinde tesadüf var. En yüksek düzeyde eğitilmiş uzmana sahip olmak zorunda değilsiniz. Sadece belirli bir tekniği nasıl yapacağını bilen birine ihtiyacınız var," diyor Doudna.

Ekip hızla CRISPR'ın insan hücrelerinde DNA'yı düzenleyebildiğini göstermeye yöneldi ve Doudna laboratuvarı başarılı olsa da, aynı şeyi yapmaya çalışan iki farklı ekip tarafından geride bırakıldı biri Harvard Üniversitesi'nde George Church, diğeri Broad Institute'ta Feng Zhang.



Doudna diğer ekiplerin başarısını ilk olarak, kendisini doktora öğrenciliğinden beri tanıyan Church'ün telefonuyla öğrendi; Church, CRISPR ile insan hücrelerinde düzenleme yaptığını gösteren makalesinin yakında yayımlanacağını haber veriyordu. "Bu makaleyi yazmak için yaklaşık 3 günüm olduğunu biliyordum," diyor Doudna.

"Yale'de ilk NIH (Ulusal Sağlık Enstitüleri) hibe başvurumu yazarken ilk kez sabahladım," diyor Doudna. Ancak Kaliforniya'daki bir yazı inzivasında, gecenin geç saatlerine kadar ayakta kaldı. Evdeki ısıtma sistemi bozuk olduğu için çölün soğuk havasını engellemek amacıyla makaleyi yorganının altında yazdı. CRISPR ile insan genom düzenlemesi üzerine makalesini bitirmek için çaresizce uğraştı. Doudna makaleyi tamamladı; makale gönderildi, hızla kabul edildi ve aynı ay Church'ün Cas9 kullanarak insan genom düzenlemesini gösteren makalesi ve Zhang'ın ökaryotik hücrelerde CRISPR düzenlemesini gösteren makalesiyle birlikte çevrim içi yayımlandı (eLife 2013, doi: 10.7554/elife.00471; Science

2013, DOI: 10.1126/science. 1232033 ve 10.1126/science.1231143).

Kısa süre sonra, Berkeley, Charpentier'nin çalıştığı Viyana Üniversitesi ve Broad Institute arasında CRISPR insan gen düzenleme teknolojisinin fikri hakları üzerine bir patent savaşı başladı. Bu patent mücadelesi aradan geçen onca yıla rağmen hâlâ sürmektedir.

GEN DÜZENLEME İÇİN YENİ BİR DÖNEM

Sonraki yıllarda CRISPR'ın güçlü bir gen düzenleme aracı ve potansiyel bir tedavi yöntemi olarak gelişimini görmek tamamen meslektaşça bir ortamda gerçekleşmedi. Yine de Doudna, CRISPR'ı ticarileştirmeye ve Caribou Biosciences, Intellia Therapeutics ve Mammoth Biosciences dâhil olmak üzere birkaç şirket kurmaya başladı. Ardından 2019'da Victoria Gray, Vertex Pharmaceuticals'ın Casgevy adlı tedavisinin klinik öncesi bir versiyonuyla tedavi edildi ve ge-

nomu CRISPR ile düzenlenen ilk kişi oldu. Orak hücreli anemi genetik hastalığından başarıyla kurtuldu. Doudna, kariyerindeki en inanılmaz anlardan birinin Gray ile tanışmak olduğunu söylüyor.

Bir sonraki yıl Doudna ve Charpentier, CRISPR üzerine yaptıkları çalışmalar nedeniyle Kimya Nobel Ödülü'ne layık görüldü.

CRISPR'ın sağlayabileceği tüm faydalara rağmen, teknoloji kullanım sınırlarına dair çok sayıda etik soruyu da gündeme getiriyor. 2018'de He Jiankui, HIV direncini artırmak amacıyla insan embriyolarını düzenledi ve bu embriyolar Çin'de bir kadına implante edildi; kadın genetik olarak düzenlenmiş ikiz kızlar doğurdu. Bu olay bilim dünyasını sarstı ve Doudna, dünyanın etik sonuçları anlamlandırmasına yardımcı olmaya çalışan bilim insanlarından biri oldu.

"Bir anlamda bunun içine itilmiş durumdayım," diyor bu zor tartışmaların parçası olmak hakkında. "Ve bence bu son derece önemli, özellikle de CRISPR gibi bir yandan

çok güçlü, diğer yandan önemli riskler barındıran teknolojiler söz konusu olduğunda.”

He'nin tartışmalı deneyinden bu yana bilim daha da politize oldu ve Doudna, bilim insanlarının artık siyasi tartışmaların dışında kalabileceklerine inanmakla yetinmemeleri gerektiğini söylüyor. “Bu eski dünya anlayışı, ama artık o dünyada değiliz,” diyor. “Bence bilim insanları elimizden geldiğince sesimizi yükseltmeliyiz.”

SEVİNCİ BİR SONRAKİ KUŞAĞA AKTARMAK

Berkeley’de, CRISPR ve genomik alanlarını biyoteknoloji endüstrisiyle buluşturarak gerçek dünya sorunlarını çözmeyi amaç-

layan ve Doudna tarafından kurulan Innovative Genomics Institute’ta (IGI), Doudna çocukluğundaki Hawaii evi kadar ona neşe veren yeni bir yuva bulmuş görünüyor.

IGI’da sıradan bir ilkbahar günü yaklaşık 50 kişi Doudna grubunun toplantısı için birinci kattaki oditoryuma girdi; daha fazlası video konferans yoluyla katıldı. Günün konuşmacısı-San Francisco şehir merkezine yaklaşık 24 km uzaklıktaki Gladstone Enstitüleri’nde çalışan ve Doudna’nın uzun süreli bir doktora sonrası araştırmacısı, önde durarak kendini tanıttı ve özellikle henüz tanışmadığı grup üyelerine seslendi.

Doudna ön sırada, not alan ve atıştıran stajyerler ve personelin arasında oturuyordu. Salondakilerden bazıları alçak sesle o günkü deneyler hakkında heyecanla

konuşuyordu. Bir Nobel ödüllüsünün laboratuvarında çalışmanın yoğun bir baskı yaratacağı düşünülebilir, ancak durum öyle görünmüyor.

“Konuşmalarımızın çoğu, eğlenceyi nasıl sürdürürüz üzerine dönüyor,” diyor Berkeley’den yeni mezun olmuş ve şimdi Doudna laboratuvarında teknisyen olarak çalışan Kenneth Loi.

“Yaptığımız işlerin büyük bir kısmı keyifli,” diyor Doudna. Hepsisi değil, diye kabul ediyor, “ama büyük bir kısmı.”



Bu keyif, bir parti atmosferinden ya da gevşek bir çalışma anlayışından kaynaklanmıyor; laboratuvarın sosyal olduğu kadar profesyonel olarak da uyumlu olduğu açık. "İnsanların ilgi alanlarını besleyerek eğlenceli bir ortam yarattığımızı düşünüyorum," diyor Doudna'nın laboratuvarında beşinci yıl doktora öğrencisi olan Owen Tuck. "Bence bu Jennifer'ın stratejik bir kararı; geniş ilgi alanlarına sahip insanları bir araya getiriyor ve sonra laboratuvarında onların yönünü şekillendiriyor."

Doudna'nın öğrencileri, onun kendilerine ayırdığı zaman konusunda çok cömert olduğunu söylerken, medyadan uzak durmayı tercih eden ve Yale'deki ilk öğretim üyeliğinden beri laboratuvar yöneticisi

olan Kaihong Zhou günlük işleyişi yöneten kişi. "O harika," diyor Tuck Zhou hakkında. "Sadece bir yönetici, kolaylaştırıcı ve görev yöneticisi olarak değil; özellikle erken dönemde büyük bir bilimsel gücü."

2020'de Nobel Ödülleri verildiğinde, COVID-19 pandemisi nedeniyle Doudna arka bahçesinde küçük ve sosyal mesafeli bir kutlama yaptı. Ancak iki yıl sonra dünya yeniden açıldığında ve Nobel Vakfı Stockholm'de resmi bir tören düzenlediğinde, Doudna Zhou'yu da yanında götürdü.

"Evet, sanırım birlikte anılıyorlar; hatta birlikte emekli olacaklarını söylediler," diyor Tuck.

IGI grup toplantısından sonra Doudna, hayat hikâyesini en başından bugüne kadar anlatırken gülümsüyor ve oldukça sabırlı görünüyor. CRISPR ve gen düzenleme hikâyesinin merkezinde yer alsa da, artık alanın ön saflarında olmak zorunda hissetmediğini söylüyor.

CRISPR'a dayalı yeni teknolojiler, daha özel amaçlar için Doudna'nın meslektaşları tarafından geliştirildi; örneğin David Liu'nun baz düzenleme ve prime düzenleme yöntemleri ve Patrick Hsu'nun bridge düzenleme yaklaşımı.

Şimdi Doudna biraz yavaşlamayı ve en büyük etkiyi yaratabileceğini düşündüğü yere, bir sonraki kuşağa danışmanlık yap-



maya odaklanmayı planlıyor. "Şu anda Innovative Genomics Institute'u geliştirmeye devam etmek beni gerçekten heyecanlandırıyor," diyor.

Yakın vadede laboratuvarının boyutunu küçültmeyi, böylece öğrencilerine daha fazla zaman ayırarak onları olumlu değişim yaratabilecekleri bir geleceğe hazırlamayı öngörüyor. "Onların tek sınırının fikirleri olduğu bir dünya görmek isterim," diyor. Ve belki de bunu yaparken eğlenirler.

**Doudna biraz yavaşlamayı
ve en büyük etkiyi
yaratabileceğini düşündüğü
yere, bir sonraki kuşağa
danışmanlık yapmaya
odaklanmayı planlıyor.**

