



Aziz SANCAR

Aziz SANCAR

Emel Ulupınar

Northwestern University, Feinberg School of Medicine, Department of Neurology, 303 East Chicago

Özet: Bu derlemede halen North Carolina Üniversitesi Tıp Fakültesi, Chapel Hill'de akademik çalışmalarına devam etmekte olan Prof. Dr. Aziz Sancar'ın otobiyografisi ve akademik çalışmaları yer almaktadır.

Anahtar Kelimeler: Nobel, Biyolojik saat, DNA tamiri, Kromofor

Abstract: In this review, autobiography and academic studies of Professor Aziz Sancar, currently working at the University of North Carolina School of Medicine, Chapel Hill, are summarized.

Keywords: Nobel, Biological clock, DNA repair, Chromophor

Ulupınar E, Aziz SANCAR 1946- , *Türk Tıbbına Hizmet Veren Bilim İnsanları Özel Sayısı, Aralık 2023;97-110*

Doi: 10.20515/otd.1395771

ORCID ID of the author: EU. [0000-0001-9684-5937](https://orcid.org/0000-0001-9684-5937)

Received 24.11.2023

Accepted 12.12.2023

Online published 12.12.2023

1. Giriş

Halen North Carolina Üniversitesi Tıp Fakültesi, Chapel Hill'de akademik çalışmalarına devam etmekte olan Prof. Dr. Aziz Sancar 2015 yılında Nobel ödülünü aldıktan sonra otobiyografisi 2016 yılında Nobel Vakfı'nın resmî sitesinde, sonrasında da Les Prix Nobel/Nobel Lectures/The Nobel Prizes adlı kitap serisinde yayınlanmıştır. Adı geçen belgelerde yer alan bilgiler bizzat kendisi tarafından hazırlanıp zaman içerisinde de güncellendiği için bu derlemede, mümkün olduğunca kendisinin orijinal ifadelerine atıfta bulunularak, ana kaynak olarak

kullanılmıştır ve telif hakkı Nobel Ödülleri Nobel Vakfı'na aittir (1).

Aile Hayatı

Aziz Sancar 8 Eylül 1946'da Meryem ve Abdulgani Sancar'ın sekiz çocuğundan yedincisi olarak, Mardin iline bağlı Savur kasabasında doğar. Günün şartlarına göre düşük-orta seviyede geliri olan bir ailede büyüyen Aziz Sancar, çocukluk ve gençlik yıllarının büyük bir kısmını çiftçilik yapan babası ve kardeşleriyle birlikte, ailelerinin geçim kaynağı olan meyve ve sebze bahçesine bakarak geçirir. Bahar aylarında

Yazışma Adresi / Correspondence Address

Emel ULUPINAR

e-mail: emel.ulupinar@northwestern.edu

bahçelerinde çiçek açan badem ve erik ağaçlarını Cennet'in bahçeleriyle özdeşleştirir. Ayakkabının lüks sayıldığı ve yedinci sınıfa kadar sadece okula giderken giyilebildiği bir dönemde yetişen küçük bir çocuk olarak, üzerine düşen ceviz hasadı, çiftlik işleri ve küçük keçileri otlatma gibi görev ve sorumlulukları pek sevmeyerek ve hatta zorlanarak yerine getirir. Öte yandan dayıları, teyzeleri ve kuzenlerinden oluşan geniş aile yapısı içerisinde büyümek, özellikle de dayısının evinin çatısındaki büyük yataklarda akrabalarıyla birlikte uyurken sabahları evlerinden yaklaşık 200 metre uzaklıktaki tarihi Şehidiye Camii'nden gelen ezan sesiyle uyanmak kendisinde güzel çocukluk anıları olarak iz bırakmıştır.

Erken Eğitim Yılları

Annesi Savur'a yakın küçük bir köydeki bir imamın kızı olmasına ve okuma-yazma bilmemesine rağmen çok ileri görüşlü ve akıllı bir kadındır (Resim 1). Atatürk'ü neredeyse taparcasına saymaktadır. Tüm çocuklarının iyi bir eğitim alması hususunda ısrarcı olmuştur. Babası da çok çalışkan bir kişidir. En büyük ağabeyi Kenan, eğitim ve sıkı çalışma konusunda mükemmeliyetçi bir kişi olarak, Aziz'e daha 5 yaşındayken okuma ve yazmayı öğrettiği için, Aziz okula başladığında sınıf arkadaşlarından çok öndedir. Kenan Sancar aynı zamanda ailesinden üniversiteye giden ilk kişidir (Resim 1). Askeri Akademi'deki kariyeri boyunca, adil davranışları, çalışkanlığı ve kararlılığı ile meslektaşları tarafından büyük saygı görür ve sonunda Türk Silahlı Kuvvetleri'nde tuğgenerallik rütbesine kadar yükselir. Kenan Sancar her sene Savur'a geldiğinde öncelikle ilçedeki askeri ve resmi erkani ziyaret eder. Bunlardan birinde kaymakam, savcı bey ve jandarma komutanıyla birlikte habersizce evlerinin bahçelerine gittiklerinde ceviz ağacının altında oturmuş ders çalışan Aziz'i görürler. Aziz o sene lise ikiden üçe yeni geçmesine rağmen bir sene sonrasının cebir kitabının alıştırmalarını çözmektedir. Kaymakam bey meraklı gözlerle kitabını incelemek ister ve görür ki Aziz tek bir silinti ve çizinti olmadan tüm alıştırmaların neredeyse sonuna gelmiştir. Bunun üzerine "Ben hayatımda böyle bir şey görmedim, sen

derslerin hepsini bitirmişsin zaten, o zaman niye gidiyorsun ki okula" diyerek hayranlığını dile getirir. Ağabeyi Kenan, Aziz'in kitap ve defterlerini daima yanında taşıdığını, nereye giderse gitsin en azından yanında 3-4 koli kitap bulunduğunu ve kendisinin yaklaşık on yaşından itibaren bilim insanı olmayı hedefleyen biri olduğunu söyler (2).

Lise yıllarında en sevdiği dersler matematik, kimya, Türkçe ve Fransızca'dır. Özellikle de lise ikinci sınıftaki kimya öğretmeninden çok etkilenecek kimyacı olmaya karar verir. Yıllar sonra Nobel ödülü aldığı İönü Ailesi'nin şerefine verdikleri yemekte, Prof. Sancar'a davette kimleri görmek istediği sorulur. Sancar, Mardin Lisesi'nden "Çok saygıdeğer, harika bir hocamdı" diyerek hiç unutmadığını söylediği Fransızca öğretmeni Melahat Şahinoğlu'nun adını verir ve 50 sene sonra Pembe Köşk'te buluşurlar. Şahinoğlu kendisiyle yapılan bir röportajda öğrencisi Sancar'la yollarının tekrar nasıl kesiştiğini şöyle ifade eder: "*Mezuniyetten sonra koptum. Evrensel ödülü aldığında 'Aziz! Benim öğrencim!' diye bağırdım ve çok heyecanlandım. İnternette iletişimini bulup kendisiyle ne kadar kıvanç duyduğumu anlattığım küçük bir mektup yolladım. Cevapsız bırakmadı, fotoğrafını ve bir kartını koydu. Beni duygulandıran bir anısı vardı; lisede ablası ve eniştesiyle kalıyordu. Eniştesinin tayini çıkınca bana 'Ayrılıyorz' demiş. Ben de 'Aziz, sen gitme, gel bende kal' demişim. Eniştesi gitmedi ve kaldılar. Bunu ölünceye kadar unutamayacağım. Zeki, onurlu öğrencilerimizi unutmayız. Bundan sonra kendimi 'Aziz Sancar'ın hocası' olarak tanıttacağım.*" (Resim 2).

Bu yıllarda tek tutkusu akademik başarılar değildir, yaşlıları gibi o da futbol oynayarak büyür. Lisede Mardin Lisesi'nin ve Savur Spor'un kalecisidir, ayrıca Mezopotamya Spor (Mardin) takımında da oynar. Hızlı refleklere sahip olması, korkusuz olması ve kritik kurtarışlar yapması nedeniyle maçlarda aranılan bir sporcudur (Resim 3). Bu dönemde Türkiye Futbol Federasyonu, Türkiye 18 yaş altı Milli Takımı için bölgesel seçmelere katılmasını istemelerine rağmen boy ve kilosunun yeterli olmadığını düşündüğü için seçmelere katılmaz. Onuncu sınıftan sonra futbol oynamayı bıraksa da

AZİZ SANCAR 1946-

futbol sevgisi hala devam etmektedir; Türk ve Amerikan milli takımlarını, Galatasaray futbol takımını ve Kuzey Carolina Üniversitesi-Chapel Hill Kadın Futbol Takımı'nı büyük bir tutkuyla desteklemektedir.

Aziz Sancar erken eğitim dönemine ilişkin olarak, annesi, babası ve ağabeyi Kenan dışında en önemli etkinin Mustafa Kemal Atatürk olduğunu daima vurgular ve bu konudaki düşüncelerini şu şekilde ifade eder: “Bilim ve Türk Milleti (Osmanlı İmparatorluğu ve Türkiye Cumhuriyeti), mutlaka bu sırayla olmasa da hatırlayabildiğim kadarıyla düşüncelerimi etkiledi. Ben, bir Türk vatanseveri olarak büyüdüm ve hala öyleyim. 1911'den başlayarak, 1922'de Türk Kurtuluş Savaşı'nın sonuna kadar Osmanlı İmparatorluğu, Avrupa'lıların topraklarını paylaşma girişimlerini engellemeye çalışarak sürekli bir savaş halindeydi ve ülke en verimli topraklarının ve nüfusunun büyük bir kısmını kaybetmesinden dolayı

ekonomik olarak bitkin ve harap durumdaydı. Bu çalkantılı ve ekonomik zorluklarla dolu dönemde, büyükannelerimizin, büyükbabalarımızın ve anne-babalarımızın kuşağından birçoğu, temel eğitimi bile alacak fırsata sahip değildi. Mustafa Kemal Atatürk, Avrupa işgalci güçlerine karşı Türk Ulusal Kurtuluş Savaşı'nı yönetti ve kazandı; bu savaş modern Türk Cumhuriyeti'ne yol açtı. Yeni Cumhuriyet, tüm Türk vatandaşlarına açık bir eğitim sistemi geliştirmeye öncelik verdi. Kısa bir süre içinde, ülke genelinde Atatürk'ün eğitimi bir vatandaşlık idealine bağlı öğretmenler tarafından yönetilen okullar açıldı ve bu Türk halkının tarihine duyulan gurur ve Türkiye'nin büyük başarılarına ulaşabileceğine olan güveni aşıl原因an mükemmel bir eğitim sağladı” diyerek, Türkiye'nin az gelişmiş kırsal bir bölgesinde dahi ne denli parlak öğretmenlerden nasıl mükemmel bir eğitim alabildiğine vurgu yapar.



Resim 1. Annesi Meryem Sancar; ağabeyi Kenan ve yengesi Nezihe ile Aziz Sancar (sene 1955).



Resim 2. Aziz Sancar ve Fransızca öğretmeni Melahat Şahinoğlu'nun 50 sene sonra buluşmaları.



Resim 3. Mardin Lisesi futbol takımı kalecisi Aziz Sancar (üst sıra sağdan ikinci, sene 1962).

Kariyer Kararları ve Tıp Fakültesi Yılları

Liseyi bitirdikten sonra İstanbul Üniversitesi Kimya Bölümü'ne kaydolmak amacıyla sınavına giren Aziz Sancar, Mardin'den doktor olmak isteyen arkadaşlarının önerisi üzerine, Tıp Fakültesi giriş sınavına da katılır. Her iki sınavda da başarılı olmasına rağmen, arkadaşlarının ısrarıyla Kasım 1963'te İstanbul Tıp Fakültesi'ne başlar (Resim 4).

İstanbul gibi kozmopolit bir şehirde yaşamının hem avantajları hem de dezavantajları vardır. Alevi, Ermeni, Yahudi, Yunan, Kürt ve Balkan ülkelerinden gelen Türk mülteciler de dahil olmak üzere farklı etnik kökenlerden Türk arkadaşlar edinir. Böylece, özellikle Balkan Savaşlarının, Birinci Dünya Savaşının ve dini/etnik hoşgörüsüzlüğün kötü etkileri konusundaki dünya görüşünü genişletir. Profesörlerinden bazıları; çoğunluğu Yahudi olan, II. Dünya Savaşı öncesinde veya sırasında Almanya ve çevresinden kaçan, kendi alanlarında önder olmalarına rağmen birçok Batı ülkesi tarafından reddedilen, ancak Türk üniversitelerine kabul edilerek buralarda eğitimi Avrupa standartlarına yükseltmeye katkıda bulunan değerli bilim insanlarıdır. Mardin lisesinden birincilikle mezun olmasına karşın, şimdi Türkiye'nin en iyi devlet ve özel okullarından mezun olan arkadaşlarıyla aynı sınıftadır. Onlara "geri kalmış" güneydoğudan gelen bir öğrencinin onlar kadar başarılı olabileceğini, hatta onları geride bırakabileceğini göstermeye kararlı olduğu için kendisini tamamen derslerine adanır. İstanbul'da sinemaya, konsere, tiyatroya veya maça hiç gitmez. Bu süreçte okul dışında ilgilendiği tek faaliyet, ülke genelinde güçlenen Komünist/Enternasyonalist harekete karşı

çıkan Türk Milliyetçi Hareketi'ne katılmasıdır. Ancak şiddeti hiçbir zaman tasvip etmediği için hiçbir eyleme katılmaz. Tıp fakültesi dersleri arasında da en çok temel bilim derslerinden ve özellikle de biyokimya dersinden etkilenir. O yıllarda yeni bir biyokimya kitabı yazan ve yüzlerce araştırma makalesinde ismi olan Mutaahhar Yenson hocasını kendisine örnek alır. Tıp fakültesinin ikinci sınıfında DNA çift sarmalı hakkında bilgi edindiği ilk günden itibaren bu konudan adeta büyülenir ve mezun olduktan sonra bir biyokimyacı olmaya karar verir.

Bu yıllarda Aziz'i çok etkileyen bir başka isim de iç hastalıkları uzmanı Prof. Dr. Muzaffer Aksoy'dur. Kendisinin Türkiye'deki orak hücre anemisi ve talasemi sıklığı vb. üzerine yaptığı çalışmalar Nature, Blood, Acta Haematologica gibi etki faktörü çok yüksek dergilerde yayınlanmıştır. İş sağlığı üzerine yaptığı çalışmalar da uluslararası alanda yankı uyandırmış, benzenin lösemiye neden olduğunu gösterdiği makalesi üzerine ABD'de işyerlerinde kullanılan benzen miktarı yirmi ppm'den bir ppm'e düşürülerek, kullanımına sınırlama getirilmiştir. Aksoy hoca, 1952 yılında doçentlik tezi araştırmalarını yapmak üzere ABD'ne giden, kendisini bilime adanmış ve parlak zekâsı nedeniyle arkadaşlarının "Dahi Muzaffer" adını taktığı bir hekimdir ve tıp fakültesi öğrencisi Aziz üzerinde derin izler bırakmıştır. Nitekim Nobel ödülü sunumunun başında "Mentorlarım" başlığı altındaki slaytta adı geçen ilk isimdir. Aksoy hoca, öğrencisi Aziz'in yüksek kapasitesini ve azmini görerek, bilim yapmak istiyorsa ABD'ne, imkânların çok fazla ve araştırma kültürünün

çok yerleşik olduğu Johns Hopkins Üniversitesi'ne, gitmesi gerektiğini söyler. Aziz, parazitoloji hariç tüm derslerinden pekiyi alarak, Tıp Fakültesini de birincilikle bitirir. Esasen parazitoloji dersi en iyi bildiği ve dersin hocası Dr. Ekrem Kadri Unat da en sevdiği hocalarından birisidir. Bu nedenle sınavda hocasının sorduğu sorular üzerindeki bilgi derinliğini gösterebilmek için cevapları tüm ayrıntısıyla uzun uzadıya yazmaktan, zamanın nasıl da geçip gittiğinin farkına varmaz. Ancak diğer arkadaşlarına karşı haksızlık yapmak istemeyen Unat hoca Aziz'i çok sevmesine ve takdir etmesine

rağmen ek süre vermediği için sadece bu dersten iyi alarak mezun olur.

Mümkün olan en kısa sürede araştırmalara başlamak için yanıp tutuşan Aziz, tıp fakültesinin son yılında, mezuniyet sonrasında bölüme katılma olasılığı hakkında görüşmek üzere Yenson hocasına gider. Ancak hocasının bir tıp diploması alan herkesin, temel bilim araştırmalarında uzmanlaşmadan önce en az iki yıl boyunca tıp uygulaması yapması gerektiği konusundaki fikrini beyan etmesi üzerine, mezuniyet sonrasında, Haziran 1969'da hekimlik mesleğini icra etmek üzere Savur'a geri döner.



Resim 4. Aziz Sancar ve arkadaşları Tıp Fakültesi'nde Histoloji dersindeyken (sene 1964)

Hekimlik Yılları

Dr. Aziz Sancar Savur'a döndükten sonra ailesinin evinde bir odayı ücretsiz bir kliniğe dönüştürerek, Sağlık Bakanlığı tarafından ödenen maaşının büyük bir kısmını hastaları için ilaç temin etmek veya imkânı olmayan ailelerin küçük çocuklarına oyuncaklar almak için harcar. Aynı yılın sonbahar aylarında Sağlık Bakanı Savur'u ziyareti esnasında bu klinikten haberdar olur ve kendisini yakındaki Sürgücü köyüne Baştabip olarak atayarak bir Jeep ile bir de şoför tahsis eder. Böylece ertesi sene boyunca Sürgücü'de, yakınındaki köylerde, mezralarda ve çok daha uzak köylerde hizmet veren Dr. Sancar, pek çok hastanın hayatında gördüğü ilk doktor olarak, basit tıbbi müdahalelerle birçok çocuğun ve hastasının hayatını kurtarır.

Bu tıbbi uygulamalar esnasında en zorlandığı hususlardan birisi, çoğu kadın hastalarının sadece Kürtçe konuşuyor olmasıdır. O zamanlarda ve o bölgelerde aileler kızlarını okula göndermediği için

kızların çoğu Türkçe bilmemektedir, yerel tercümanlar da genellikle erkek olduğu için kadınlar köylerinden gelen bir erkeğe kişisel sağlık problemlerini açıklamaktan genellikle rahatsız olurlar. Dr. Sancar bu sorunu Kürtçe öğrenerek aşmaya çalışsa da hiç akıcı hale gelemmez; ama yine de kadın hastalarının kendisinin bu çabasının farkında olduklarını ve yazdığı reçetelerini ilaçları kullandıktan sonra tılsım olarak sakladıklarını görür. Bu nedenlerle geriye baktığında, hekimlik yaptığı 18 ayı hayatının en mutlu zamanları olarak hatırlar.

O zamanlarda aklında hep araştırmaya başlamak olduğundan sürekli olarak yurtdışında biyokimya okumak üzere burs başvuruları yapar. Bu esnada birlikte çalıştığı hemşiresi İ. Derdiyok'un adını da eklediği 'Mardin'de guatr hastalığının yaygınlığı' başlıklı ilk makalesini, Türk Tıp Cemiyeti Mecmuası'nın Şubat 1971 tarihli sayısında yayınlar.

Doktora Yılları

Aziz Sancar 1971 yılında, TÜBİTAK'tan NATO üyesi ülkelerden birinde doktora yapmak üzere burs kazanır. Hocalarının tavsiye mektupları ile bilimsel araştırmalarda dünya genelinde öncü kurumlardan birisi olan Johns Hopkins Üniversitesi'nde Biyokimya Lisansüstü Programı'na kabul edilir. Ancak burada karşılaşacağı sorunlar için yeterince hazırlıklı değildir. Tıp fakültesinin son senesinde İngilizce kursları almasına rağmen, lisansı profesörleri ve diğer öğrencilerle iletişim kurmak için yeterli değildir. Üstelik önceki akademik başarıları, aşırı özgüven sahibi olması ve vatansever olarak yetiştirilmesi insanların kendisinden kaçınmasına neden olur ve bir süre sonra kendisini adeta tecritteymiş gibi hisseder. Birlikte çalıştığı hocası Biyokimya Bölüm başkanı Roger Herriott, enzimler üzerinde önemli keşifler yapmış bir bilim insanıdır ve Aziz'in her gün yeni fikirlerle karşısına gelmesinden pek hoşnut değildir. Hatta bir keresinde kendisine 'hoca sen misin ben miyim' çıkışını yaparak, ona verdiği işlere odaklanmasını söyler. Bu bilimsel anlaşmazlıklar gün geçtikçe her iki taraf açısından zorlayıcı bir hal alır ve psikoloğunun da önerisi üzerine girdiği açmazdan kurtulamayan Aziz, Haziran 1972'de Johns Hopkins Üniversitesi'nden ayrılarak, kendini toparlamak üzere Savur'a geri döner. Memleketinde yaklaşık 6 ay boyunca tekrar doktorluk mesleği yaptıktan sonra bursu ile 1973 şubat ayında İngiltere'ye Lancaster Üniversitesi'ne gider. Ancak buradaki araştırma imkanlarını Amerika Birleşik Devletleri'ne göre çok kısıtlı bulur ve bursunun kesilmesi pahasına da olsa 1973 yılı temmuz ayı itibarıyla cebindeki 60 dolar ile Baltimore'a geri döner.

Hocası Herriott'ın eski bir asistanı olan Dr. S. Claud Rupert bir gün Johns Hopkins Üniversitesi'ne seminer vermeye davet edilir. Konuşmasında anlattığı fotolizaz enzimi Aziz Sancar'ın çok ilgisini çeker ve hocasına bu enzim üzerine çalışmak istediğini söyler. Hocası da Dr. Rupert'e mektup yazmasını ve kabul aldığı takdirde onun yanında çalışmak üzere Dallas'taki Texas Üniversite'sine (UTD) gitmesini

tavsiye eder. Bu süreçte bursu olmadığı için parasız kalan ve geçinmek için pek çok işe girip çıkan Aziz'e çevresindeki Türkler destek olurlar ve ne yazık ki Dr. Rupert'den gelen yanıtta da kendisine verecek burslarının olmadığı yazılıdır. Bunun üzerine derhal kendini toparlayıp harekete geçen Aziz Sancar Texas'a gider ve Dr. Rupert'e kendisinden para değil, fotolizaz enzimi üzerinde çalışma yapmak üzere laboratuvarına katılma isteğinde bulunur. Bu görüşmeden sonra 1974 yılında UTD'de Biyoloji Doktora Programı'na kabul edilir.

Dr. Rupert, 1958 yılında fotolizaz enzimini keşfeden bilim adamıdır. Bu enzim, fotoreaktivasyon adı verilen süreçte, *E. coli* bakterisinde UV ışığının DNA'da hasar yaparak organizmanın ölümüne yol açan etkisini görünür ışığa maruz kaldığında tersine çevirmektedir. Dr. Rupert 1962 yılında yayınladığı makalesinde güneşin UV ışınlarının DNA'yı oluşturan dört temel bazdan biri olan timin nükleotidinde dimerizasyona neden olarak işlev kaybına yol açtığını gösterir. Akabinde 1970 yılında insan dışındaki canlılarda ışıkla aktive olan fotolizaz enziminin varlığını ve 1972'de de bu enzimi kodlayan genleri açıklığa kavuşturur. Bu nedenle bu keşifler DNA onarımı bilimi ile ilgili araştırmaların başlangıç noktası sayılmaktadır (3). Ancak bu olayın nasıl gerçekleştiği, enzimin ışığı nasıl emdiği ve enzimi DNA'yı onarmak üzere harekete geçiren mekanizmaların neler olduğu gibi pek çok soruya yanıt bulamaz. Çünkü bunun için öncelikle enzime büyük miktarlarda ve yüksek saflıkta sahip olmak gereklidir. Aziz Sancar Dr. Rupert'in laboratuvarına katıldığında çok sayıda bilim insanı bu soru(n)lar üzerinde çalışmasına rağmen hiç kimse enzimi yeterli miktarda saflaştıramamıştır. Aynı dönemlerde, Stanford Üniversitesi'nde de ilk kez moleküler klonlama tekniği keşfedilir. Aziz Sancar bu teknikle ilgili gelişmeleri takip ederken bu yöntemin fotolizaz üretim sorununu çözme potansiyeline sahip olduğunu öngörür; *E. coli* bakterisinde fotolizaz genini klonlayıp, enzimi amplifiye etmeye ve ardından da saflaştırıp kromoforlarını ve işlem mekanizmasını karakterize etmeye karar verir.

Bu esnada bursu ve kalacak bir yeri olmayan Aziz, geceleri laboratuvarın bir köşesinde uyuyarak tüm zamanını hastanede geçirmektedir ve bir gece acil serviste duş alırken gece nöbetçisine yakalanır. Bu durum ertesi gün Dr. Rupert'e rapor edildiğinde öğrencisinin geçen birkaç aylık sürede sergilemiş olduğu çalışma azmi, ciddiyeti, başarı odaklı çalışmaları ve orijinal fikirlerini göz önünde bulunduran hocası kendisine burs fonu bulur. Böylelikle

çok daha sıkı bir şekilde deneylerine yoğunlaşan Aziz hocası hakkındaki duygularını şu şekilde dile getirir: *“Benim eksikliklerimi ve üstün olduğum yönleri anlamıştı. Beni yüreklendirdi, tavsiyelerde bulundu ve bana doğru yolu gösterdi. Ancak hepsinden önemlisi kendi fikirlerimi oluşturmamda ve bunları test etmemde beni özgür bıraktı. Bir bilim adamı ve beyefendi olarak benim mesleki yaşamımda en etkili kişidir”* (Resim 5).



Resim 5. Aziz Sancar ve doktora tez danışmanı Prof.Dr. Claud Stanley Rupert.

İlk Yaratıcı Deneyler

Aziz Sancar laboratuvarında çalışmalarına başladığında, bölümlerindeki diğer profesörler de fotoliyaz enzimini mayadan saflaştırmaya uğraşmaktadır. Oysa Aziz, *E. coli* bakterisiyle çalışarak, tersine bir yaklaşımla fotoliyaz geninde kusur taşıyan bir mutant izole etmeyi ve bu mutantı da geni klonlamak üzere kullanmayı planlar. Böylece rekombinant DNA teknolojisini kullanarak normal *E. coli*'nin kromozomundaki geni bir plazmid aracılığıyla mutant bakteriye koyacak ve 1 yerine yüzlerce gen ile çok miktarda enzim üretmiş olacaktır. Ancak mutantı geliştirmek tahmin ettiği kadar kolay olmaz. Mutanı seçmek ve oluşturmak için aylarca, her gün en az 1-2 kez genetik taramalar yapar. Bu zorlu süreç zarfında tekrarlayan başarısızlıklar ve bazı arkadaşlarının yaptığı olumsuz yorumlar nedeniyle özgüveni sarsılır. Aralarında kendisine laboratuvar araştırmaları için yeteneğinin olmadığını söyleyenler ve hekimlik mesleğine geri dönmesini tavsiye edenler olur. Ancak inatçı karakterinin de sayesinde, 11 ay sonra, fotoliyaz içermeyen phr (photoreactivation

geni)-mutant bakteriyi izole etmeyi başarır. Bu deneyin nihai başarısının, kendisinin bilim adamı olarak evriminde kilit bir rol oynadığını söyler; çünkü bir yöntem oluşturmak için kendi uzmanlık alanının dışından bilgi toplamakla kalmayıp, bu yeni yöntemi çalıştırana dek dayanıklılık göstermeyi de başarmıştır. Bu yöntemi tanımlayan makalesini 1978 yılında yayımlar ve ikisi de kendisine atıf olmak üzere sadece 6 kez alıntılanmış olmasına rağmen, kariyeri açısından en önemli makalelerinden biri olarak kabul eder (4). Zira bu makale, sadece araştırmaya devam etme konusundaki güveni artırmakla kalmayıp, aynı zamanda Dr. Rupert'a da iyi bir öğrenci olduğunu ispat etmesine ve böylece kendi araştırma hedeflerinin pesinden koşma özgürlüğünü elde etmesine vesile olmuştur. Bu nedenledir ki kendisi ile yapılan röportajlarda da bu yayınına atfen başarılı bir bilim insanı olabilmek için üç esas özellik olduğuna inandığını söyler: *“Bilgiye dayalı yaratıcılık, sıkı çalışma ve başarısızlık karşısında dayanma azmi”*.

Bundan sonra ikinci büyük adım olarak enzimi kodlayan geni klonlamayı hedefler. 1975 yılı sonbaharında başladığı deneyleri 1976 baharında tamamlayarak geni çoğaltmayı başarır ve geni taşıyan plazmidin karakterizasyonu için deneylere başlar. Ancak, 1976 yılında askerlik hizmetini tamamlamak üzere Türkiye'ye çağrılır. Önce Etimesgut'ta bir ay temel eğitimin ardından 3 ay süreyle Diyarbakır Askeri hastanesinde hekim olarak askerliğini tamamlar ve hemen Texas'a geri dönerek klonladığı geni enzimi saflaştırmak üzere kullanmaya devam eder. O dönemde bir geni klonlayarak büyük bir başarıya imza atan Aziz'e doktora danışmanı Dr. Rupert bir an önce tezini yazması gerektiğini söyler. 1977 yılında tez savunmasını yapar ve danışmanının teşvikiyle DNA tamiri alanında en önde gelen 3 laboratuvara doktora sonrası araştırmacı olarak başvurur. Ancak tüm zamanını klonlama çalışmalarına ayırmaktan, en az 6-7 makaleye yetecek kadar verisi olduğu halde bunları makaleye dönüştüremediğinden olsa gerek bu laboratuvarların hiçbirinden teklif almaz. Bu esnada Yale Üniversitesi'nden mezun bir arkadaşından Dr. W. Dean Rupp'un *E. coli*'nin nükleotid eksizyon tamirinden sorumlu UvrA, UvrB ve UvrC genlerini klonlamayı planladığını öğrenir ve Dr.

Rupert'in güçlü referans mektubu temelinde Dr. Rupp'un laboratuvarına kabul edilir.

Evlilik Kararı

Dr. Rupp'un laboratuvarında bulunduğu süre içinde, özel hayatında da heyecan verici olaylar yaşanmaktadır. Aynı bölümde yüksek lisans öğrencisi olan Gwen Boles ile yakın arkadaş olurlar. Gwen Aziz'i Texas'ta yaşayan ailesiyle tanıştırdıktan sonra 1978 yılı ağustos ayında evlenirler (Resim 6). Ancak her ikisi de kendi akademik kariyerlerini geliştirmeye odaklıdır. Gwen kendisinden üç ay önce mezun olarak talaseminin moleküler temeli üzerine doktora sonrası çalışmalar yapmak üzere New York'taki bir hastanede çalışmaya başlar. Aziz ise Yale'e taşınır ve ancak hafta sonları bir araya gelebilirler. Ayrı şehirlerde yaşamak ideal olmasa da, idealleri doğrultusunda, doktora sonrası çalışmalarını tamamlamak ve makalelerini yayınlamak için iki sene daha ayrı kalmayı göze alırlar. Gwen ve Aziz daha sonra Yale'de bir araya gelseler de haftanın hemen her günü, günde 12-15 saat yoğun bir tempoda çalışırlar. Aziz Sancar eşi Gwen'in de kendisi gibi bilim etiği konusunda son derece hassas bir bilim kadını olduğunu ve Türkiye'yi çok sevdiğini her fırsatta önemle vurgular.



Resim 6. Gwen ve Aziz Sancar, evlilik merasiminde (sene 1978) ve Nobel ödülüne layık görüldüğü açıklandığı zaman (sene 2015).

Doktora Sonrası Çalışma Yılları

Aziz Sancar, Dr. Rupp'un laboratuvarına katıldığında Yale Üniversitesi, dünyanın en iyi üç DNA araştırma merkezinden birisidir ve bu alanda diğer öncü hocaların da yer aldığı heyecan verici bir araştırma ortamına sahiptir. Burada üzerine düşen görev olan UvrA, UvrB ve UvrC genlerini klonlarken,

aklında Dallas'tayken, klonlanmış genler tarafından kodlanan proteinleri tanımlamak için geliştirmeye çalıştığı ve "Maxicell (büyük hücreler)" adını verdiği yöntem vardır ve hocasına bu yöntemi geliştirmek istediğini söyler. Dr. Rupp'un yanıtı şöyledir: "*Sen o konuyu ancak*

laboratuvardaki işlerin bittikten sonra kendine ait zamanlarında çalışabilirsin!" Bunun üzerine tüm klonlama deneylerini birkaç sene içinde hızla tamamlayan Dr. Sancar, aynı zamanda teknisyeniyle birlikte çalışarak bir sene gibi kısa bir süre zarfında Maxicell yöntemini de oturtmayı başarır ve bu büyük hücrelerin ürettiği proteinleri radyoaktivite ile izlediği gün adeta sevinçten havalara uçar. Bu durumdan büyük memnuniyet duyan Dr. Rupp da yöntemi daha da geliştirmek için önemli önerilerde bulunur. Dr. Rupp bir toplantıdan döndüğünde masasında Aziz'in yazarak teknisyenin daktilo ettiği makaleyi hazır bulur ve ufak birkaç düzeltmeden sonra derhal Nature dergisine gönderirler. Ancak birkaç ay sonra dergi editöründen red cevabı gelir; çünkü hakemler böyle bir yöntemin çalışacağına inanmazlar. Bunun üzerine hiç vakit kaybetmeden makaleyi olduğu gibi Journal of Bacteriology dergisine gönderirler ve makale üç ay içinde, 1979 yılı Ocak ayında yayınlanır (5). Bu yöntem herhangi bir plazmid tarafından kodlanan herhangi bir proteini tanımlamak için uygulanabileceği için yayınlanır yayınlanmaz çok ilgi toplar ve 1980'ler boyunca bilim dünyasında yaygın olarak kullanılır. Aziz Sancar'ın da bugüne dek en çok atıf alan araştırma makalesidir.

Daha sonra UvrA, UvrB ve UvrC genlerini tarafından kodlanan proteinleri etiketlemek, tanımlamak ve saflaştırmak üzere çalışmalarına devam ederken (6-10), 1982 ilkbaharında, büyük bir keşife daha imza atar. Saflaştırdığı proteinleri kullanarak *in vitro* ortamda kesim reaksiyonunu yeniden oluşturduğunda, UvrABC nükleazın, DNA sarmalındaki hasarlı timin dimerinin 5' ucundan 7 nükleotit ve 3' ucundan da 3-4 nükleotit olmak üzere eş zamanlı olarak çift kesim yaptığını bulur ve dimeri taşıyan 12-13 nükleotitlik parçayı bir zincir halinde izole eder. Üç genin ortaklığında, hasarlı DNA parçasını kesip uzaklaştıran bu enzime "ABC excinuclease" adını verir (*Bu ikili kesim mekanizması daha sonra hücrelerdeki yüze yakın temel tepkimeden biri olarak biyokimya ve moleküler biyoloji kitaplarında yerini alacaktır*). DNA onarımı alanındaki bu önemli çift kesim mekanizmasını yayına hazır olana kadar Dr. Rupp haricinde hiç kimseyle paylaşmaz. Bu

önemli buluşlarını Fransa'da rekombinasyon ve onarım üzerine düzenlenen uluslararası bir kongrede sunan Dr. Rupp'un konuşması bilim camiasında büyük heyecan yaratır ve hemen akabinde 1983'te de yayınlanır (11).

Doçentlik Yılları

Ardı sıra gelen başarılarla cesaretlenerek artık kendi laboratuvarlarını kurmak üzere öğretim üyeliği pozisyonlarına başvurmaya başlayan Sancar çifti, güçlü akademik dosyalarına rağmen, yaklaşık 50 üniversitenin hiçbirinden olumlu bir yanıt alamazlar. Aylar sonra North Carolina Üniversitesi-Chapel Hill (UNC-CH) biyokimya bölüm başkanı Mary Ellen Jones kendilerini arayarak, kurumlarının yeniden yapılandırılmasına katkı sunacak ve yeni laboratuvarlar kuracak moleküler biyologlar aradıklarını söyler. Tam bu sırada 12 baz ikili kesiminin moleküler mekanizmasını aydınlatmak üzere olduklarından bu teklifi kabul etmek için bir sene süre isterler. Bu karşılıklı fedakârlık süreci sonunda, hatalı DNA'nın ikili kesim onarım mekanizmasını tamamıyla aydınlatan makalelerini yayınlamaya (12-13) ve kendi laboratuvarlarını kurduklarında fotoliz enzimi üzerindeki çalışmalarına devam etmek üzere National Institutes of Health (NIH)'den ilk proje desteklerini de alarak mükemmel bir zamanlama ile Chapel Hill'e taşınırlar.

Taşındıktan sonra üç gün içerisinde deneylerine başlayan Sancar çifti, 1984 yılında art arda yayınladıkları makaleler ile enzimin kromoforlarını yani ışık algılayıcılarını tanımlayarak ışığı emen iki kofaktörü olduğunu (flavin ve folik asit) keşfederler ve eylem mekanizmasını büyük ölçüde aydınlatırlar (14-16). Sonraki 20 yıl boyunca, kofaktör kimyası, flavin foto-kimyası, kristalografi ve ultra-hızlı kimya alanlarındaki dünya çapında ünlü birçok meslektaşları ile iş birlikleri yaparak, ışık emiliminden dimerin bölünmesine ve elektronun flavin kofaktörüne geri dönmesine kadar onarıcı tepkinin tüm adımlarını gerçek zamanlı olarak çözümlerler. En son olarak da Dongping Zhong ile 2011'de yayınladıkları bir makale ile yaklaşık 62 yıl önce başlayan fotoliz

serüvenindeki bilinmeyenleri eksiksiz bir şekilde açıklığa kavuştururlar (17-18).

Transkripsiyonla Eşleşmiş Onarım Faktörünün Keşfi; Yunus Emre Destanı

Vücudumuzda bulunan hücrelerin sağlıklı bir şekilde yaşamını sürdürebilmeleri için protein yapan genlerdeki hasarın öncelikle onarılması şarttır. Philip Hanawalt ve meslektaşları, 1985 ve 1987 yıllarında, insan hücrelerinde ve *E. coli*'de transkripsiyonun nükleotid eksizyon onarımını güçlü bir şekilde uyardığını gösterirler. Bu model Sancar laboratuvarında *E. coli* proteinleri kullanılarak test edildiğinde hasarlı bir bölgede takılı kalan RNA polimerazın aslında onarımı engellediği bulunur (19-25). Bunun üzerine takılı kalan RNA polimerazı tanıyan ve onu hasarlı bölgeden uzaklaştıran, aynı zamanda onarımcı nükleazın hasara montajını kolaylaştıran bir ek faktörün olabileceği hipotezini öne sürerler. Kısa bir süre zarfında da böyle bir faktör olduğunu tanımlayıp saflaştırırlar ve buna TRCF (Transcription-Coupled Repair Factor) adını verirler. Saflaştırılmış TRCF'nin *in vitro* ortamda transkripsiyonla eşleşmiş onarımı yeniden oluşturabildiğini gösteren bu makale Aziz Sancar'ın hem bilimsel hem de kurgusal açıdan en beğendiği çalışmasıdır (26). *“Bir hipotez oluşturduk, bunu test etmek için gerekli reaksiyonları elde ettik ve hipotezin doğru olduğunu bulduk. Bu süreçte 30 yıllık bir gizemi (mutasyon sıklığı düşüşü) çözdük. Makale iyi yazılmış, sorunu öz olarak belirtiyor ve deneysel sonuçları öz olarak açıklıyor. Veriler açık ve belirsiz değil ve model zamanın testinden geçmiştir. Türk meslektaşlarıma, araştırma konusunda soru soranlara, bu benim ‘Yunus Emre Destanımdır’ diyorum. Çünkü her Türk, Yunus Emre'nin seçtiği alanda ulaştığı mükemmelliğe erişmeye çalışır”* der.

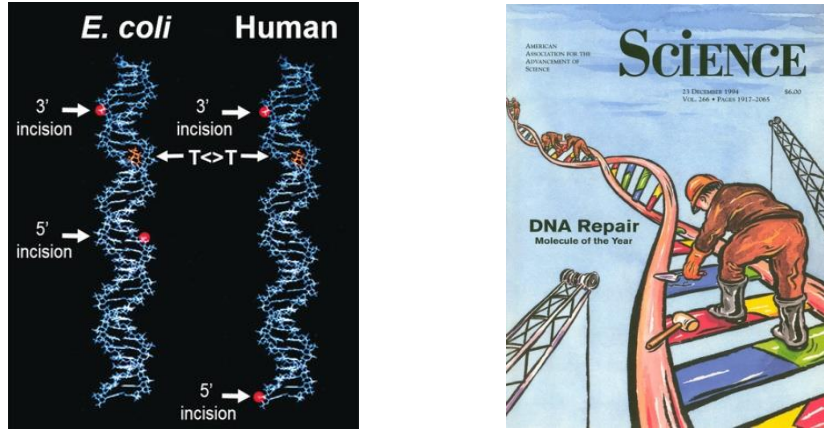
İnsanlarda Eksizyon Onarımı; Çift Kesim-II

E. coli'deki çift kesim mekanizmasını aydınlatan Sancar ve ekibi bundan sonraki yıllarda, dünyaca ünlü başka gruplarla bir

yarış halinde, insanlarda da benzer bir nükleotid eksizyon onarım mekanizmasının olup olmadığını araştırmaya odaklanırlar. Beş yıl boyunca birçok sistem, hücre tipleri, farklı hücre ekstraktı hazırlıkları ve farklı türde substratlar denemelerine rağmen, hiçbir sonuca ulaşamazlar (27-29). Sonunda, 8 Kasım 1991'de çift kesim mekanizmasıyla eksize edilmiş 27 baz uzunluğundaki oligonükleotidi yakalarlar. Aziz Sancar bu keşfini şöyle anlatır: *“Bu keşif, araştırma kariyerimin önemli anlarından biriydi. 27-mer'i ilk olarak gördüğümde Gwen'e insanlarla ilgili sadece Tanrı ve benim bildiğim önemli bir biyolojik gerçek var dedim”*. Bu keşfi takiben, çift kesim reaksiyonu için gerekli olan tüm proteinleri izole edip saflaştırırlar. DNA onarımı açısından büyük öneme sahip olan bu tamir mekanizmasına “Nükleotid ikili kesim onarımı-2 (Dual Excision Repair-2) adını vererek 15 Nisan 1992'de yayınlar ve rakipleriyle girdiği yarışı kazanırlar (30). Hücrenin temel mekanizmalarından biri olarak 1994'te ‘Yılın Molekülü’ başlığıyla Science dergisinin özel sayısının kapağında (Resim 7) ve klasik kitaplarda yerini alır (31).

Sonraki aşamada UV ışınına maruz kalan insan genomunun tamamında onarım sitelerinin tek nükleotid çözünürlüğünde haritasını çıkarırlar (32). Böylece, onarım verimliliğini etkileyen birincil onarım proteinleri dışındaki faktörlerin de araştırılmasına zemin hazırlamış olurlar. Bu keşfine ilişkin bir anekdot da şöyledir: *“Kişisel olarak, bu son on yıldaki laboratuvarımdaki en tatmin edici başarıdır ve buna benim ‘Piri Reis Haritam’ diyorum. Tedavi ile ilgilenen bir bilim insanı bize genomun hangi bölgesiyle ilgilendiğini söylerse, biz de ona o gen ve bölgede onarımın nasıl yapıldığını söyleyebiliriz”*

Bu araştırma sonuçları 2015 yılında yayınlandığında bilim dünyasında büyük yankı uyandırır (33). Bu sonuçları bilim insanlarıyla paylaştıkları bir konferans turu dönüşünde uçakları And Dağları'nın üzerinden geçerken eşi Gwen'e *“Eğer uçağım bu dağlara çarpar ve ölürsem, mutlu bir adam olarak öleceğim.”* der.



Resim 7. Bakteride ve insanda 'fotoliaz ve eksizyon nükleaz' ile DNA onarım mekanizmaları.

Memelilerde Biyolojik Saat ile Kanser İlişkisi

1995-2003 yılları arasında hayata geçirilen 'İnsan Genom Projesi' kapsamında bulunan genlerden birinin, daha önce Aziz Sancar'ın bakterilerde bulunduğu fotoliaz geninin insanlardaki karşılığı olduğu açıklanır. Genin işlevlerini aydınlatmak üzere de konunun uzmanı olan Aziz Sancar ile iletişime geçilir. İlk bakışta fotoliaz geni olarak lanse edilen bu genin ürettiği proteinde DNA onarım aktivitesi görmeyen Sancar, bu genin ışıkla aktive olan ve farklı işlevlere sahip bir gen olduğunu anlar. 1996 yılının Mayıs ayında Türkiye'den ABD'ne geri dönüşte uçaktaki bir dergiyi karıştırırken jet-lag ve biyolojik saat üzerine yazılan bir makaleye rast gelir. Yazıda görme engelli kişilerin biyolojik saatlerinin de günün aydınlık-karanlık saatlerine göre çalıştığını okuduğunda, vücudumuzda ışıkla aktive olan proteinlerin varlığı konusunda aklında yeni hipotezler belirir ve uçak havaalanına iner inmez üniversitenin patent ofisini arayarak "Kriptokrom" adını derhal tescillemelerini söyler (34).

O tarihlerde insan biyolojik saati üzerine çalışan birçok araştırmacı olmasına rağmen hiç kimse genomda bulunan ve fotoliaz geni sanılan genlerin sirkadiyen ritmimizi ayarlayan genler olabileceği olasılığını aklına getirmemiştir. Bu nedenle önce hipotezini 1996 yılında bir biyokimya dergisinde yayınlayan (35) ve daha sonra deneylerine başlayan Sancar ekibi, CRY1 (kriptokrom) geninin hipotalamus'taki suprakiazmatik çekirdekte, CRY2'nin ise

gözde yüksek aktivite gösterdiğini bulurlar. Üstelik suprakiazmatik çekirdekteki aktivite saat 14:00'de maksimuma ulaşırken, saat 02:00'de minimuma inmektedir. Bu önemli buluşu yayınlanmak üzere Science dergisine gönderirler ancak kesin kanıtları olmadığı için ret alırlar. Bunun üzerine Proceedings of the National Academy of Sciences'da yayınlanan makale tüm dünyada büyük yankı uyandırır (36). Kanıt bulmak üzere kriptokrom genlerini farelerde mutasyona uğrattıklarında biyolojik saatin kaybolduğunu göstererek, nörobiyoloji alanındaki birçok araştırmacıyı geride bırakırlar ve bulgularını bu kez Science dergisinde yayınlamayı başarırlar (37).

Bu esnada klinik ile iş birliği yapan bir grup temel bilim insanı da biyolojik saat ile kanser gelişimi ve tedavisi arasında önemli bir ilişki olduğunu gösterirler. Örneğin, over kanseri vakalarında kemoterapi ilaçları vücudun biyolojik ritmine uygun olarak verildiğinde 5 yıllık survival %11'den 44'e çıkmaktadır. Bu veriler tam da Aziz Sancar'ın o güne dek yaptığı buluşlar silsilesi ile örtüşür. Onlar da sabahları UV ışığına maruz kalan farelerde, aynı UV dozuna gün içinde maruz kalan farelere göre invaziv cilt kanseri geliştirme olasılığının 4 kat daha fazla olduğunu gösterirler (38-39). Bunun üzerine sık kullanılan bir kemoterapi ajanı olan cisplatin'in neden olduğu DNA hasarında sirkadiyen kontrollü genlerin etkinliklerini ortaya çıkartmak amacıyla farelere her bir gen için günün belirli

saatlerinde tedavi uygulayarak DNA'daki onarım düzeyini tek bir nükleotid çözünürlüğünde analiz etmeyi başarırlar (40). Halen yürütmekte oldukları araştırmalarında, normal dokudaki düzenli

onarımına karşı kanserli dokuda meydana gelen düzensiz onarımla ilgili verilerinden yararlanarak, hastalarda kemoterapi etkinliğini artırmayı ve yan etkilerini azaltmayı hedeflemektedirler.



Resim 8. Aziz Sancar'a Nobel ödülü takdim edilirken.

Bu derlemede özetlenmeye çalışılan tüm bu zorlu çalışmalar sonrasında yapılan keşifler, uykusuz geceler ve dökülen alın terleri yıllar sonra karşılığını bularak, 2015 yılında, Aziz Sancar'a "Nobel Kimya Ödülü"nü getirir (Resim 8). Stockholm'de yapmış olduğu Nobel dersinde hücre döngüsü, biyolojik saat ve DNA onarım sistemlerine ilişkin keşiflerini ve araştırmalarını birbirleriyle ilişkilendirerek ve mükemmel bir bütüncül yaklaşımla sunan Sancar, Nobel ödülünü Atatürk ve Cumhuriyet sayesinde

kazandığını belirterek Anıtkabir'e hediye eder.

Anıtkabir'de yapılan törende: "*Bu madalyayı buraya vermekle, Atatürk'e ve Atatürk'ün silah arkadaşlarına, Türkiye Cumhuriyeti'ni kuranlara vefa borcumu ödedim ve bu fırsatı bana verdiği için Allah'a şükrediyorum*" diyen Aziz Sancar'a Türk milletine böyle bir sevinç yaşattığı ve özellikle gençlere örnek bir bilim insanı olarak ilham kaynağı olduğu için hepimiz minnettarız.

KAYNAKLAR

1. Aziz Sancar – Biographical. NobelPrize.org. Nobel Prize Outreach AB 2023. <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2015/sancar/biographical>.
2. Bursalı O. Aziz Sancar ve Nobel'in öyküsü. Kırmızı Kedi Yayınevi. 2016.
3. Pehlivanoglu B, Aysal A, Kececi SD ve ark. A Nobel-Winning scientist: Aziz Sancar and the impact of his work on the molecular pathology of neoplastic diseases. Turk Patoloji Derg. 2021;37(2):93-105.
4. Sancar A, Rupert CS. Cloning of the phr gene and amplification of photolyase in Escherichia coli. Gene. 1978; 4:295-308.
5. Sancar A, Hack AM, Rupp WD. Simple method for identification of plasmid-coded proteins. J. Bacteriology. 1979; 137:692-693.
6. Sancar A, Clarke ND, Griswold J, Kennedy WJ, Rupp WD. Identification of the uvrB gene product. J Mol Biol. 1981a; 148: 63-76.
7. Sancar A, Kacinski BM, Mott DL, Rupp WD (). Identification of the uvrC gene product. Proc Natl Acad Sci USA. 1981b; 78: 5450-5454.
8. Sancar A, Wharton RP, Seltzer S, Kacinski BM, Clarke ND, Rupp WD. Identification of the uvrA gene product. J Mol Biol. 1981c; 148: 45-62.
9. Sancar A, Sancar GB, Rupp WD, Little JW, Mount DW. LexA protein inhibits transcription of the E. coli uvrA gene in vitro. Nature. 1982a; 298: 96-98.
10. Sancar GB, Sancar A, Little JW, Rupp WD (). The uvrB gene of Escherichia coli has both lexA-repressed and lexA-independent promoters. Cell. 1982b; 28: 523-530.
11. Sancar A, and Rupp WD. A novel repair enzyme: UVRABC excision nuclease of

- Escherichia coli cuts a DNA strand on both sides of the damaged region. *Cell*. 1983; 33: 249-260.
12. Sancar GB, Sancar A, and Rupp WD (1984). Sequences of the E. coli *uvrC* gene and protein. *Nucleic Acids Res* 12, 4593-4608.
 13. Beck DJ, Popoff S, Sancar A, Rupp W.D. (1985). Reactions of the UVRABC excision nuclease with DNA damaged by diamminedichloroplatinum(II). *Nucleic Acids Res* 13, 7395-12.
 14. Sancar A, Sancar GB. (1984). Escherichia coli DNA photolyase is a flavoprotein. *J Mol Biol*. 172: 223-7.
 15. Sancar GB, Smith FW, Lorence MC, Rupert CS, Sancar A. Sequences of the Escherichia coli photolyase gene and protein. *J Biol Chem*. 1984; 259: 6033-6038.
 16. Markham BE, Harper JE, Mount DW et al. Analysis of mRNA synthesis following induction of the Escherichia coli SOS system. *J Mol Biol*. 1984;178: 237-248.
 17. Arikan E, Kulkarni MS, Thomas DC, Sancar A. Sequences of the E. coli *uvrB* gene and protein. *Nucleic Acids Res*. 1986; 14: 2637-2650.
 18. Liu Z, Tan C, Guo X, Kao YT, Li J, Wang L, Sancar A, Zhong D. Dynamics and mechanism of cyclobutane pyrimidine dimer repair by DNA photolyase. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011; 108:14831-14836.
 19. Husain I, Van Houten B, Thomas DC, Abdel-Monem M, Sancar A. Effect of DNA polymerase I and DNA helicase II on the turnover rate of UvrABC excision nuclease. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1985; 82: 6774-6778.
 20. Doolittle RF, Johnson MS, Husain I, Van Houten B, Thomas DC, Sancar A. Domainal evolution of a prokaryotic DNA repair protein and its relationship to active-transport proteins. *Nature*. 1986; 323: 451-453.
 21. Van Houten B, Gamper H, Hearst JE, Sancar A. Construction of DNA substrates modified with psoralen at a unique site and study of the action mechanism of ABC excinuclease on these uniformly modified substrates. *J Biol Chem*. 1986a; 261:14135-14141.
 22. Van Houten B, Gamper H, Holbrook SR, Hearst, JE, Sancar A. Action mechanism of ABC excision nuclease on a DNA substrate containing a psoralen crosslink at a defined position. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986b; 83: 8077-8081.
 23. Van Houten B, Gamper H, Sancar A, Hearst JE. DNase I footprint of ABC excinuclease. *J Biol Chem*. 1987; 262:13180-13187.
 24. Van Houten B, Gamper H, Hearst JE, Sancar A. Analysis of sequential steps of nucleotide excision repair in Escherichia coli using synthetic substrates containing single psoralen adducts. *J Biol Chem* 1988; 263:16553-16560.
 25. Orren DK, and Sancar A. The (A)BC excinuclease of Escherichia coli has only the UvrB and UvrC subunits in the incision complex. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86: 5237-5241.
 26. Lin JJ, Sancar A. A new mechanism for repairing oxidative damage to DNA: (A)BC excinuclease removes AP sites and thymine glycols from DNA. *Biochemistry*. 1990; 28: 7979-7984.
 27. Selby CP, Witkin EM, and Sancar A. Escherichia coli *mfd* mutant deficient in "mutation frequency decline" lacks strand-specific repair: in vitro complementation with purified coupling factor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 11574-11578.
 28. Selby CP, Sancar A. Gene- and strand-specific repair in vitro: partial purification of a transcription-repair coupling factor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 8232-8236.
 29. Selby CP, Sancar A. Molecular mechanism of transcription-repair coupling. *Science* 1993; 260: 53-58.
 30. Huang JC, Svoboda DL, Reardon JT, Sancar A. Human nucleotide excision nuclease removes thymine dimers from DNA by incising the 22nd phosphodiester bond 5' and the 6th phosphodiester bond 3' to the photodimer. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1992; 89:3664-3668.
 31. Koshland DE. Molecule of the year: the DNA repair enzyme. *Science*. 1994; 266:1925.
 32. Petit C, Sancar A. Nucleotide excision repair: from E. coli to man. *Biochimie* 1999; 81:15-25.
 33. Hu J, Adar S, Selby CP, Lieb JD, Sancar A. Genome-wide analysis of human global and transcription-coupled excision repair of UV damage at single-nucleotide resolution. *Genes Dev*. 2015; 29:948-960.
 34. Sancar A. Cryptochrome: the second photoactive pigment in the eye and its role in circadian photoreception. *Annu Rev Biochem*. 2000; 69:31-67.
 35. Hsu DS, Zhao X, Zhao S et al. Putative human blue-light photoreceptors hCRY1 and hCRY2 are flavoproteins. *Biochemistry*. 1996; 35:13871-13877.
 36. Miyamoto Y, Sancar A. Vitamin B2-based blue-light photoreceptors in the retinohypothalamic tract as the photoactive pigments for setting the circadian clock in mammals. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998; 95:6097-6102.
 37. Thresher RJ, Vitaterna MH, Miyamoto Y et al. Role of mouse cryptochrome blue-light photoreceptor in circadian photoresponses. *Science (New York, N.Y.)* 1998; 282:1490-1494.
 38. Gauger MA, Sancar A. Cryptochrome, circadian cycle, cell cycle checkpoints, and cancer. *Cancer Research*. 2005; 65: 6828-6834.
 39. Sancar A, Lindsey-Boltz LA, Kang TH et al. Circadian clock control of the cellular response to DNA damage. *FEBS Lett*. 2010; 584: 2618-2625.
 40. Choi JH, Gaddameedhi S, Kim SY et al. Highly specific and sensitive method for measuring nucleotide excision repair kinetics of ultraviolet photoproducts in human cells. *Nucleic Acids Research*. 2014;42: e29.

HULUSİ BEHCET (1889-1948)

Etik Bilgiler

Etik Bilgiler Etik Kurul Onayı: Bu makale bir derleme yazısı olduğu için Etik Kurul Onayı alınmasına gerek yoktur.
Telif Hakkı Devir Formu: Yazar tarafından Telif Hakkı Devir Formu imzalanmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Hakem değerlendirmesinden geçmiştir.

Yazar Katkı Oranları: Konsept: EU. Tasarım: EU. Veri Toplama veya İşleme: EU. Analiz veya Yorum: EU. Literatür Taraması: EU. Yazma: EU

Çıkar Çatışması Bildirimi: Yazar çıkar çatışması olmadığını beyan etmiştir

Destek ve Teşekkür Beyanı: Aziz Sancar'a Türk milletine böyle bir sevinç yaşattığı ve özellikle gençlere örnek bir bilim insanı olarak ilham kaynağı olduğu için hepimiz minnettarız...

©Copyright 2023 by Osmangazi Tıp Dergisi - Available online at tip.ogu.edu.tr ©Telif Hakkı 2023 ESOGÜ Tıp Fakültesi - Makale metnine dergipark.org.tr/otd web sayfasından ulaşılabilir.