

DOPRINOS MILISLAVA DEMERECA
SVJETSKOJ MEDICINSKOJ NAUCI

Tvrtko SVOB

MILISLAV DEMEREC IDE U RED SVJETSKIH ZNAČAJNIH GENETIČARA. Rođen je u Kostajnici (SR Hrvatska) 1895., a umro u New Yorku 1966. god. Nakon srednje škole, iz ljubavi prema prirodnim naukama, studira na Višem gospodarskom učilištu u Križevcima. Već tada pokazuje



Prof. Milislav Demerec

naročiti interes prema problemima oplemenjivanja bilja i genetike. Te predmete je tada tamo predavao dr Bohutinsky, istaknuti naučni radnik i prvi oplemenjivač bilja u Hrvatskoj. Nakon diplomiranja 1916., jer je bio odličan đak, primljen je kao pristav u križevački Zavod za poljoprivredna istraživanja.

Da bi proširio svoje znanje, Demerec odlazi 1919. studirati u inostranstvo. Najprije je bio u Grignonu u Francuskoj, a zatim na College of Agriculture Cornell Univerziteta u Ithaci (država New York). Pokazao se odličnim studentom, te za vrijeme samog studija naučno radi kod istaknutog genetičara prof. dr R. A. Emersona u Institutu za oplemenjivanje bilja. Na istome Institutu bude namješten kao asistent od 1921. do 1923. Te iste godine doktorira na temelju disertacije o letalnim genima na kukuruzu. Postaje naučni suradnik u Zavodu za genetiku Carnegieve institucije Washington u Cold Spring Harboru, Long Island u državi New York, u jednom od vodećih američkih instituta za genetiku.

Kako se je Demerec probio u prvi red američkih i svjetskih genetičara, to je 1936. postavljen pomoćnim direktorom spomenute institucije, a 1942. i njenim direktorom.

Predavao je izabrana poglavlja iz genetike na Columbia univerzitetu u New Yorku, bio je član raznih akademija nauka i naučnih društava u Americi i Evropi, urednik raznih američkih bioloških edicija, primio mnoga priznanja i odlikovanja. Publicirao je preko 200 naučnih radova iz genetike. Dok je svoja genetska istraživanja započeo na biljkama, nastavio ih je na drozofili, a za vrijeme posljednjeg rata i kasnije, proučava genetiku bakterija i antibiotika. Tako se zajedno s ostalim najvećim genetičarima svijeta nalazi uvijek na vrhuncu istraživanja moderne genetičke problematike svoga doba.

Premda na najvišem stručnom položaju u dalekome svijetu, Demerec je uvijek ostao vjeran svojoj domovini, stalno je bio s njome u vezi, posjećivao je i aktivno surađivao u njenom napretku.

Naročito je pitanje gena i mutacija bilo ono koje je Demereca interesiralo gotovo cijelog njegovog produktivnog života, još od 1919. kao studenta na Cornell univerzitetu. Danas znademo da ta pitanja spadaju upravo u ključne probleme moderne genetike.

Demerec je sa suradnicima upotrebljavao bakteriofage za selekciju bakterija (1946). Na jednu Petrijevu šalicu može se prenijeti oko 200 milijuna bakterija, te dodavajući dovoljan broj bakteriofaga, sve će bakterije, koje su osjetljive prema tome fagu, biti uništene. Ako je pak među njima samo jedna rezistentna bakterija, ta će preživjeti i narasti u koloniju koju možemo tačnije proučavati. Na taj način može se diferencirati vrlo malena količina otpornih prema senzitivnim bakterijama. S obzirom da je rezistentnost prema tome fagu, kako Demerec smatra, genetski uvjetovano svojstvo koje se razvilo zbog mutacije gena, to se spomenutom metodom može studirati mutiranje pojedinih gena u smjeru osjetljivosti do rezistentnosti. Slična istraživanja na mutacijama bakterija izvršio je Demerec pomoću svoje metode sa streptomycinom 1951., kao i s nekim aminokiselinama (Demerec i Cahn 1953). Pomoću ovih metoda mogu se utvrditi mutacije u pojedinim genima, koje se događaju izvanredno rijet-

ko, jer se radi s materijalom koji se sastoji od ogromnog broja individua — bakterija.

U genetskim istraživanjima na bakterijama, osobito su interesantne slijedeće pojave koje je prikazao Demerec (1953). Naišao je na nekoliko slučajeva da je gen mutirao spontano, ali nije uspio povisiti to mutiranje ni s jednim od mutagena, koje je upotrebljavao (rtg. i UV zrake i 10 kemijskih mutagena). Dakle, ti geni mogu spontano mutirati, ali su otporni prema navedenim mutagenima. Nađeno je, na primer, i to da je jedan gen stabilan prema trijzinu, a drugi prema rtg. zrakama, ali se u oba gena mogu lako izazvati mutacije s drugim mutagenim sredstvima. Sve inducirane mutacije ne trebaju se pojaviti za vrijeme prve diobe nakon indukcije bakterija. Kod mnogih, stanice moraju proći izvjestan broj dioba da bi se mogle pojaviti sve inducirane mutacije. Sve veći broj mutacija može se pojavljivati sa svakom daljom generacijom. To Demerec naziva »naknadnim efektom« (delayed effect). Uzrok tome trebala bi biti specifična osobina nekih gena da mutiraju u nestabilne forme koje dalje mutiraju kroz nekoliko dioba stanica. Prema Demerecu svaki gen ima svoje karakteristično ponašanje prema mutagenima, odnosno, on govori o specifičnosti mutagenog sredstva. Prema radovima s UV zrakama (Demerec i Berrie 1953.), mutagena akcija ovih zraka znatno je niža ako se bakterije poslije aplikacije drže na temperaturi od 15°C. Tu pojavu zovemo modifikacija mutageneze. Kod toga se vidi da genetska akcija traje i dalje pošto je aplikacija prestala. Iz toga se može izvesti zaključak da efekt mutagena na genetski materijal nije direktan na gene, nego indirektan na neki drugi organel bakterije.

Naročito su se genetska istraživanja bakterija u vezi s antibioticima pokazala kao značajna za medicinu. Pošto je bilo poznato da se penicilin ne može dobiti iz svake vrste penicilija i da ga neke vrste produciraju više nego druge, postavljen je cilj da se uzgoji i takva vrsta penicilija od koje će se dobiti više penicilina. Upotrebom induciranih mutacija pomoću rtg. i UV zraka dobivena je u laboratoriji Demereca (1943) jedna vrsta penicilija koja je davala 3 — 5 puta više penicilina nego najbolja vrsta koja je do tada bila upotrebljena u industrijskoj proizvodnji. Tek nakon toga i drugdje su uzgojene druge vrste koje daju još veću količinu toga antibiotika.

S obzirom da se pokazalo da neke bakterije postaju postepeno otporne prema raznim antibioticima, to se postavilo pitanje da li je otpornost protiv penicilina uzrokovana utjecajem penicilina na bakterije, ili je ona uzrokovana genetskom mutacijom, te da li otpornost proizlazi neovisno od akcije antibiotika, a akcija antibiotika jedino uništi senzitivne bakterije i daje mogućnost da se razmnože otporne bakterije. Rezultati eksperimenata s bakterijom *Staphylococcus aureus* (Demerec 1945) podupiru tezu da je mutacija uzrok razvoja bakterija koje su otporne na određene količine penicilina. Penicilin, prema tome, djeluje samo kao sredstvo koje selekcionira rezistentne bakterije iz goleme množine senzitivnih i time im daje priliku da se razmnože i stvore rezistentnu populaciju. Dobivene nove populacije bakterija imaju veću rezistentnost prema peniclinu nego originalna kultura od koje je počeo pokus. Slični pokusi vršeni su i sa streptomycinom (Demerec 1948). Ali tu se pokazalo da je u svakoj

velikoj populaciji bakterija prisutno i nekoliko bakterija koje su odmah potpuno rezistentne prema streptomycinu.

Na temelju tih otkrića može se predvidjeti vladanje nekog antibiotika pri kliničkoj upotrebi. Kada se upotrebljava penicilin u dovoljno jakoj koncentraciji, onda se ne treba bojati da će se razviti otporne bakterije, jer će se uništiti sve prvostepene mutacije, koje imaju malo veću otpornost. S druge strane, kada se upotrebljava streptomycin, onda se nikakvom koncentracijom neće uništiti potpuno otporne prvostepene mutacije. Prema tome, kod razumne, dovoljno velike doze penicilina, ne treba se bojati razvoja otpornih bakterija, dok se u slučaju streptomicina, ne može izbjeći i razvoj otpornih bakterija. Ova se predviđanja ispoljavaju i u medicinskoj praksi.

Genetski mehanizam, koji je odgovoran za otpornost kako se smatra, uključuje mnogo gena. Zbog toga bakterije koje su, na primer, postale otporne prema penicilinu, mogu ostati osjetljive prema streptomycinu, i obratno. To je potvrđeno pokusima u laboratoriju Demereca s brojnim antibioticima (Szybalski i Bryson 1952., 1953., 1954.). S obzirom da razni geni odlučuju o otpornosti prema raznim antibioticima, izlazi da otpornost prema dva nesrodna antibiotika može nastati samo zbog mutacija u dva gena. Da se takva otpornost ispolji u jednom organizmu, potrebno je da se pojave mutacije u dva gena istovremeno. Kako mutacije nastaju slučajno i pošto su one vrlo rijetke, izlazi da u terapiji treba da bude mješavina dvaju antibiotika vrlo efektivna za sprečavanje otpornosti bakterija što potvrđuju laboratorijski pokusi i medicinska praksa.

Tako je Milislav Demerec, premda se bavio uglavnom istraživanjima fundamentalnih problema genetike, pridonio vrlo mnogo i uspješnoj primjeni ovih problema u medicini, dao veoma veliki doprinos i svjetskoj medicinskoj nauci, čime se ponovno dokazuje izvanredna povezanost bakterioloških istraživanja i medicinske prakse.

Literatura

- ¹ Demerec M., Production of Staphylococcus strains resistant to various concentrations of penicilline, Proc. Nat. Acad. Sci, 1945, 31, 16—24. — ² Demerec M., Induced mutations and possible mechanisms of the transmission of heredity in Escherichia coli. Proc. Nat. Acad. Sci, 1946, 32, 36—46. — ³ Demerec M., Origin of bacterial resistance to antibiotics, J. Bact., 1948, 56, 63—74. — ⁴ Demerec M., Studies of the streptomycin-resistance system of mutations in E. coli, Genetics, 1951, 36, 585—597. — ⁵ Demerec M., Reaction of genes of Escherichia coli to certain mutagens, Symp. Soc. Exp. Biol., 1953, 7, 43—54. — ⁶ Demerec M., Bertani G., Flint J., A survey of chemicals for mutagenic action on E. coli, Amer. Naturalist, 1951, 85, 119—136. — ⁷ Demerec M., Cahn M., Studies of mutability in nutritionally deficient strains of Escherichia coli, J. Bact., 1953, 65, 27—36. — ⁸ Demerec M., Hanson J., Mutagenic action of manganous chloride, Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol., 1951, 16, 215—228. — ⁹ Demerec M., Dva predavanja o genetici mikroorganizama, Zagreb, 1955.

MILISLAV DEMEREC (1895—1966) WAS ONE OF THE FOREMOST AMERICAN and world geneticists. He began his research in genetics with plants, he then investigated *Drosophila*, and gained world-wide fame for his research in the genetics of bacteria and antibiotics. He was always among the top scientists engaged in the current problems of modern genetic science. The question of genes and mutation was one that Demerec was interested in almost all his profligate life. What he was particularly concerned with was the prolific life. What he was particularly concerned with was the question as to whether the increased resistance of some bacteria to penicillin was due to its direct effect on bacteria or to genetic mutation, or whether resistance is irrespective of the action of antibiotics (by which only the sensitive bacteria are destroyed and the resistant bacteria enabled to propagate). Demerec established that penicillin operates only as a device selecting the resistant bacteria from a huge body of sensitive bacteria, thus making it possible the latter to propagate and form a resistant population. In this way Demerec dealt a final blow to the Lamarck conception of adaptation, which was till then maintained in microbiology.