

## Szaktudományok interferenciája

A huszadik században a tudományok fejlődését — első közelítésben — két, méreteiben és jelentőségében nagyjából azonos „forradalommal” lehet jellemezni: a fizika (főleg a nukleáris fizika) és a biológia (főleg a molekuláris és szubmolekuláris biológia) robbanásszerű fejlődésével.

E tudományos forradalmak nem elszigetelt jelenségek. Ha struktúrájuk nem azonos is, alkotóelemeik összefüggésrendszere és dinamikája kölcsönösen kihat egymásra, kiegészíti egymást, s az egyik — újabb „mikrorobbanás”-sorozattal — részévé válik a másiknak. A nukleáris fizika forradalma s ezen belül többek közt a *mesterséges radioaktív izotópok* felfedezése így vált részévé a biológia forradalmának, így segíti előbbre napjainkban is a biokémia és természetesen az orvostudomány fejlődését. Ma már világosan látjuk, hogy az említett forradalmak „interferenciája”, például a mesterséges radioaktív izotópoknak a biokémiai és orvostudományi kutatásokba való behatolása nélkül e tudományok nem tudták volna elérni azokat az eredményeket, amelyeket önálló (viszonylag önálló) fejlődésüknek új útszakaszát jelző mérföldkövekként foghatunk fel.

A mondott „interferencia” új tudományágak létrejöttét eredményezte: az ún. nukleáris medicina, a klinikai kémia és biokémia, valamint más interdiszciplináris szakterületek nagyméretű kifejlődését. Ez az a „pást”, amelyen az utóbbi tizenkét évben megszülettek azok a — véleményem szerint szerény — eredmények, amelyek eléréséhez magam is hozzájárultam, s amelyek arra hivatottak, hogy adatokat szolgáltatassanak a *kéntartalmú aminosavak*, közöttük is elsősorban a *metionin* körül kialakult ellentmondások felszámolásához, e vegyületek szerepének tisztázásához az agresszióknak kitett élő szervezetben.

Az élő szervezet kéntartalmú anyagainak az anyagcserefolyamatokban való részvételét kutatva, nagy szerep jutott a  $^{35}\text{S}$  mesterséges radioaktív kénizotópot tartalmazó vegyületekkel végzett vizsgálatoknak. Azok az eredmények, melyeket ezen a szűk kutatási területen elértünk, részeivé váltak a biológiai tudományok forradalmának (képletesen szólva: olyan taktikai sikerek, amelyek a biológiai forradalom stratégiájába illeszkednek be). Mielőtt erről részletesebben szólnék, hogy az olvasót ne érje felkészületlenül ez a „szakmai támadás”, megkísérem vázlatosan megmagyarázni a kéntartalmú vegyületek szerepét az anyagcsere összetett rendszerében.

1810-ben fedezték fel az első kéntartalmú aminosavat, a cisztint, s ebből később — a század vége felé — a ciszteint is sikerült előállítani.

Az élő szervezetben igen fontos szerepet játszó kéntartalmú aminosavat, a metionint azonban csak 1922-ben, több mint százhusz évvel az első felfedezés után mutatták ki és írták le. Az ötvenes évek végéig az alapkutatások tisztázták a *metionin biokémiájának* főbb kérdéseit, s az e tekintetben elért eredmények a következőkben foglalhatók össze:

— a metionin az élő szervezet fő kénforrása, a belőle származó kénatom a szervezet minden más kéntartalmú vegyületében fellelhető;

— több funkciójú esszenciális aminosav, nélkülözhetetlen a szervezet számára, részleges vitamin-tulajdonságokkal rendelkezik;

— részt vesz a fehérjék szintézisében, valamint több, biológiailag igen fontos anyag bioszintézisében (az ún. transzmutálási reakció során, miközben ő maga ciszteinné alakul);

— májvédő hatása van (ez összefügg polifunkcionális bioaktivitásával), és fontos szerepet játszik a máj elzsírosodásának megelőzésében.

E nagyon sommásan ismertetett megállapítások alapján a metionint a negyvenes évek végén a *máj* megbetegedéseinek gyógyszereként kezdték használni. Az eredmények azonban nagymértékben eltérőek voltak, és a szakirodalomban egymásnak sokszor homlokegyenest ellentmondó közlemények tűntek fel. Egyes kutatók a metionin terápiás adagolása esetén toxikus kéntartalmú anyagcseretermékeket figyeltek meg a májbetegéknél. Mindez oda vezetett, hogy a hatvanas évek végén a májterápiában általánosan visszautasították e kéntartalmú aminosavak alkalmazását — egyetlen kóreset, a májzsírosodás (steatozis) kivételével.

A májterápiában ily módon, némiképp elhamarkodottan kialakított álláspontot — utólagos vizsgálataink alapján is — hibásnak tartom, amit a következő tényekkel indokolok meg: 1. Kimutatható, hogy a májbeteg szervezet fehérjeinek metionintartalma *csökken*. 2. Magas fokú *szabad metionin-irítés* észlelhető a májbetegéknél, ami a szervezetbe az élelmiszerekkel bejutott metionin rossz hatásfokú felhasználását bizonyítja (ez az észlelés összefügg a fehérjék metionintartalma fent említett csökkenésével). Ez azt jelenti, hogy a májbetegéknél olyan patológias helyzet áll elő, amit a kezelésnek föltétlenül ki kell egyensúlyozni.

Ezzel kapcsolatban a következő főbb kérdések merülnek fel:

— képes-e ezt az állapotot normalizálni (a megbomlott egyensúlyt helyreállítani) az a metionin-mennyiség, amely az élelmezés útján jut a beteg szervezetébe; és ha nem, akkor

— milyen körülmények között lehetne megelőzni azt, hogy a terápiás célból adagolt metioninból nemkívánatos hatású, esetleg éppen toxikus anyagcseretermékek származzanak?

Ez volt a kiindulási pontja azoknak a kutatásoknak, amelyekben a kolozsvári III. Belgyógyászati Klinika radioaktív izotóp-laboratóriumának munkaprogramja keretében részt vettem, s amelyekről a következőkben szeretnék (nem szakmai igénnyel) beszámolni azoknak, akiket esetleg érdekel a hasonló interdiszciplináris területeken, a tudományos forradalmak „interferenciája“ közepette dolgozók néha érdekfeszítő, néha gyötrően aprólékos munkája.

Klinikai metionin-anyagcsere kutatásainkhoz, amint már említettem,  $^{35}\text{S}$  radioaktív kénizotóppal jelzett metionint használtunk (gondolom, a

radioaktív izotópok „jelző szerepre“ való felhasználását itt nem kell külön megmagyarázni). Első feladatunk az volt, hogy megoldást találjunk a *májbetegségek* esetében kialakult, ellentmondásosnak tűnő *gyógyszere-lési gyakorlatra* vonatkozóan.

Igyekezünk könnyen alkalmazható, megbízható módszereket kidolgozni, s ehhez mindenekeelőtt összehasonlító kísérleti alanyokra volt szükségünk, tehát a májbetegektől eltérő anyagcsere-tüneteket mutató személyekre. A szakirodalom adataiból kiindulva, erre a célra többek között *patkóbélfekéllyel* beutalt betegeket is felhasználtunk — a közlemények ugyanis arról adtak hírt, hogy ebben a megbetegedésben szenvedők kén-tartalmú aminosav-anyagcseréje nem tér el a normálistól. S itt ért bennünket az első meglepetés: már az első megvizsgált betegnél a normálistól igen erősen eltérő adatokat mutattunk ki.

Bizonyára minden kutató életében előfordult és elő fog fordulni az, hogy egyszer csak olyan jelenséggel áll szemben, amelyet az első pillanatban nem ért és nem tud megmagyarázni. Fleming, a penicillin felfedezője jutott eszembe akkor, amikor a véletlen elvezetett bennünket a patkóbélfekélyhez, és az ő „kalandjából“ leszűrt tanulság: nem szabad hanyagul elmenni a számunkra abban a pillanatban érthetetlennek tűnő jelenség vagy vizsgálati eredmény mellett. Kutatásainkat ezután párhuzamosan folytattuk májgyulladásos és duodenum-fekélyes (patkóbélfekélyes), valamint összehasonlításul szolgáló egýenekkel.

Első eredményeink akárhányszor megismételhetők voltak (gyakori, a kutatónak sok bosszúságot okozó eset az, mikor az egyszer észlelt jelenség „nem akar“ ismétlődni); s azt tapasztaltuk, hogy a két betegség-nél kimutatott változások, anyagcsere-egyensúly megbomlások nem azonosak, de megegyező vonásaik is vannak. Felvetődött a kérdés, hogy vajon csak ennél a két kórképnél állunk-e szemben a metionin-anyagcsere konstans értékeinek megváltozásával? Megindult a „vadászat“; idült enteropáthiák, szepticémiák, pajzsmirigy-hiperfunkciók számos esetét vizsgáltuk meg — s mindegyik kórképnél találkoztunk a metionin-anyagcsere módosulásaival, konstans értékeinek megváltozásával, amelyek az egyedi jellemvonások mellett bizonyos *általános aspektust* is mutattak. Állatokon végzett kísérleteink bebizonyították, hogy a metionin-anyagcsere analóg megváltozásait lehet előidézni bizonyos mérgek krónikus adagolásával. Mindezen észlelt jelenségek mögött most már „csak“ az általános érvényű törvényszerűséget kellett meglátni.

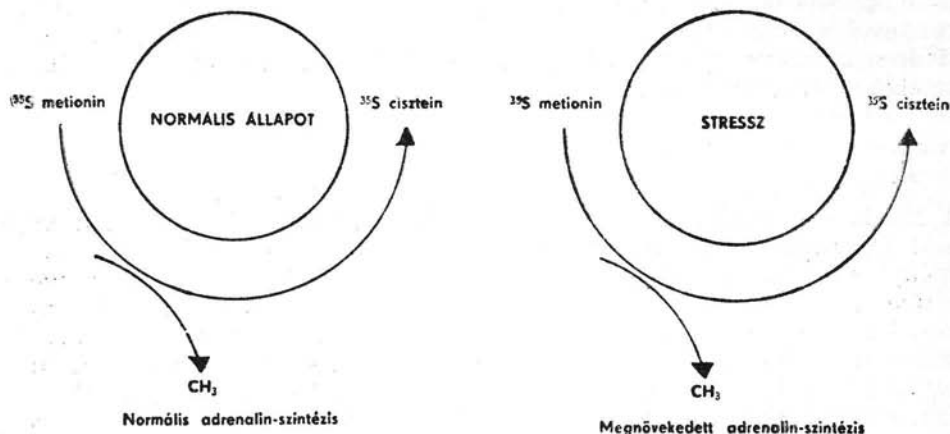
A huszadik század orvostudományának egyik legérdekesebb felfedezése a *stressz* — a szervezetet ért agresszió és a szervezet alkalmazkodása az emiatt fellépő túlterhelt állapothoz —, aminek kimutatása a kanadai Selye János professzor nevéhez fűződik. A mi fentebb röviden ismertetett vizsgálataink közben felvetődött a kérdés: vajon a kén-tartalmú aminosavak bizonyos biokémiai reakciói nem kapcsolódnak-e be a szervezet átfogó védekezőrendszerébe, melyet felfedezője generális adaptációs szindrómának (általános alkalmazkodási tünetegyüttesnek) nevezett el? A figyelemre méltó gondolat még alapos kísérleti bizonyításra szorult.

Ismeretes és számtalanszor igazolt tény, hogy a sebészeti beavatkozások előtt a betegeknél elkerülhetetlenül fellép az ún. *pszichikai stressz*, s ez szintén kiváltja az alkalmazkodási tünetegyüttest. Ha ebben az esetben szintén sikerül kimutatnunk a metionin-anyagcsere már észlelt meg-

változásait, a jelenség „stressz-természete“ bizonyítást nyert. Erre a célra olyan — műtetre javasolt — betegeket kellett kiválogatnunk, akiknél más okokból nem állhatott elő a metionin-anyagcsere megváltozása; s ezt a problémát szigorú aprólékossággal végzett előtanulmányokkal sikerült megoldanunk. A végső eredmények igazolták feltételezésünket, amennyiben mindezen esetekben újra észleltük a megfigyelt jelenség előállítását. Ugyanilyen eredményeket kaptunk a sebészeti beavatkozás után (az első huszonnégy órában) végzett vizsgálatokkor — ám mindezt még nem tekintettük eléggé meggyőzőnek, eléggé bizonyító erejűnek a végső konklúzió levonásához, és még egy ellenőrző eljárást alkalmaztunk.

Feltettük a következőket: ha a metionin bizonyos biokémiai reakciói valóban részt vesznek a generális adaptációs szindróma kialakításában, akkor abban az esetben, ha pantopon (a morfium alkaloidja) adagolásával megszakítjuk, „blokkáljuk“ a hipofízis—mellékvesekéreg tengelyt, az alkalmazkodási tünetegyüttes előállításának fő tényezőjét — ennek meg kell nyilvánulnia a tanulmányozott metionin-anyagcsere szintjén is. Elvégeztük a megfelelő vizsgálatokat, s az eredmény döntő volt: a bennünket érdeklő paraméterek változásai pantopon adagolása után *gyakorlatilag elhanyagolhatók voltak*.

Ez irányú kísérleteinket a hatvanas évek végén, levelezés útján megvalósított együttműködéssel, a Stuttgartban élő Szirmai Endre professzorral fejeztük be, aki már korábban is nagy érdeklődést tanúsított a metionin-anyagcserével kapcsolatos kutatásaink iránt. „Távolsági kollaborációnk“ keretében rögzítéssel stresszelt (huzamos ideig kikötött) kísérleti állatokon (patkányokon) vizsgáltuk a fehérjékbe beépülő metionin és cisztein mennyiségét. Hogy az olvasó mindezt könnyebben megérthesse, grafikusán is felvázolom a feltételezéseket, amelyekből kiindultunk:



Ha feltételezésünk helyes, stressz esetében megnövekedik az adrenalin-szintézis, valamint a metioninból való ciszteinképződés, s így a fehérjékbe nagyobb mennyiségű cisztein épül be. A kísérletek elvégzése és a kapott eredmények értékelése azt igazolta, hogy ez a hipotézis helytálló; most tehát már tényként könyvelhetjük el, hogy a Selye professzor által kimutatott és leírt generális adaptációs szindrómában a metionin biokémiai reakciói is kötelező módon részt vesznek.

Függetlenül a kórkép fajlagos jellemzőitől, minden általunk vizsgált megbetegedés esetében megváltozott (a normálistól eltérő) metionin-anyagcserével találtuk szemben magunkat, s ez minden alkalommal megnövekedett organikus és anorganikus anyagcseretermékek ürítésével járt együtt. Kísérleti eredményeink statisztikai elemzéséből kiderült, hogy a betegség során fellépő agresszorral szemben kialakult alkalmazkodás a szervezet számára jelentős mennyiségű kéntartalmú anyag *elvezetését* jelenti, s ezt normális táplálkozás útján alig lehet kiegyensúlyozni.

Feltételeztük, hogy ilyen körülmények között — az ismert negatív nitrogénmérleg analógiájára — hasonló esetekben ki kell alakulnia a negatív kénmérlegnek is. Patkóbélfekélyes betegekkel végzett kísérleteink, melyeknek során a kéntartalmú vegyületekben mutatkozó veszteség kiegyensúlyozására egy hónapon át napi 3 gramm metionint adagoltunk (a normális táplálkozáson kívül), azt bizonyították, hogy feltételezésünk helyes volt: az említett metionin-adagolás után a patkóbélfekélyes betegek által ürített kéntartalmú vegyületek mennyisége a normális határok közé került. Ugyanakkor — s ez klinikai szempontból még fontosabb — a szóban forgó értékek normalizálódása együtt járt a patkóbélfekély aktív szakaszára jellemző tünetek megszűnésével.

Visszatérve vizsgálataink kiindulási pontjához, a krónikus májgyulladásához, a metionin-anyagcsere itt jelentkező káros elváltozásait csak úgy sikerült bizonyos mértékig befolyásolnunk, ha ezt a kéntartalmú aminosavat (a metionint) más, hatásos *májvédő anyagokkal együttesen* adagoltuk. Ezeket ugyanott, ahol mi is folytattuk vizsgálatainkat, valamint a kolozsvári III. Sebészeti Klinikán kísérletezték ki az illetékes munkaközösségek, s májvédő hatásukat, valamint a metioninnal való együttes alkalmazásukat. az Octavian Fodor professzor vezette munkaközösség tanulmányozta behatóan. Végül meg kell jegyezni, hogy vizsgálataink körét tovább szélesítve, nagyjából hasonló eredményeket kaptunk nem specifikus krónikus enteropáthiák esetében is, ezeket azonban még részletesebben kell tanulmányoznunk.

Több tudományág — az orvostudomány, a biológia, a nukleáris fizika, a kémia — érintkezési pontján, egymással „interferáló” határain végzett kutatásaink elég sok, talán figyelemre méltónak minősíthető eredményt szolgáltatottak, s ezeknek mind hazai, mind nemzetközi viszonylatban pozitív visszhangjait regisztrálhattuk (sőt alkalmunk volt városunkban egy rangos nemzetközi szimpoziumot is tartani az említett kutatások témakörében). Mindez azonban nem jelenti — s a tudományos forradalmak körülményei közepette nem is jelentheti — azt, hogy a felvetett bonyolult kérdéseket véglegesen megoldottnak tekinthetjük; még sok munkára, kitartásra van szükség, hogy közelebb jussunk tisztázásukhoz.

Az eddig elért eredmények azonban bizonyos mértékig biztosítékot jelentenek arra vonatkozóan, hogy a még elvégzendő munka (ami több az eddig elvégzettnél) nem lesz hiábavaló, hiszen kísérleti eredményeink „társadalmi konkretizálódását” máris két új, hasznosnak bizonyult gyógyszer rövidesen sorra kerülő bevezetése jelzi.

Szántay János