

AZ IMMUNOLÓGIAI SPECIFICITÁS PROBLÉMÁI

GERGELY JÁNOS, az orvostudományok doktora

Közlésre érkezett: 1976. VIII. 16.

Az immunológiai folyamatok legfontosabb jellemzője azok specificitása. Az immunológiai specificitás klasszikus megfogalmazása Landsteiner nevéhez fűződik, aki sokoldalú vizsgálataival igazolta, hogy — kevés kivételtől eltekintve — egy immunsavó jobban reagál a termelődését kiváltó antigénnel, mint más rokon, vagy eltérő szerkezetű struktúrákkal (Landsteiner, 1942). Bár Landsteiner az ellenanyagok specificitásával foglalkozó klasszikus munkáiban viszonylag széles bázisra helyezi az antitestek specifikus reakcióját a megfelelő antigénnel — hiszen rávilágít a rokon-struktúrákkal való reakció lehetőségére, munkái és a kérdésre vonatkozó egyéb kutatások nyomán az immunológiai specificitás fogalma mégis úgy került át a köztudatba, hogy az immunfolyamatok specificitása egy adott antigén determináns, vagy haptén és a csak vele kapcsolatba lépni tudó ellenanyag antigén kötő helye közötti reakcióra szorítkozik. Ennek a felfogásnak joggal adott alapot az a számtalan megfigyelés, amely a megfelelő módon előállított immunsavók monospecificitását igazolta. Ezeknek a vizsgálatoknak „őse” éppen Landsteiner munkáiban található, aki hordozó fehérjéhez kötött haptének sztereoizomérjei között tudott immunsavóival különbséget tenni. Az immunsavók specificitásának illusztrálására jó példa az immunoglobulin molekulák könnyű lánc. Ennek, az általában 214 aminosavból álló láncnak C terminális szekvenciája alapján kappa és lambda típusát különböztetjük meg. A kappa típusú láncok genetikai polimorfizmust mutatnak és attól függően, hogy a 191. pozícióban leucin, vagy valin van, megkülönböztetünk Inv (1, 2) ill. Inv. (3) tulajdonságot. Azt a szerkezeti különbséget, amit ebben az egy pozícióban bekövetkező aminosav-csere eredményez megfelelő immunsavó jól detektálja.

Az immunológiai specificitásnak ezt a formáját *serológiai specificitásnak* nevezhetjük, mivel mindig egy adott antigén (haptén) és a csak vele reagáló ellenanyagot tartalmazó immunsavó közötti reakciót jelenti. A serológiai specificitást azonban általánosították valamennyi immunreakcióra, így az *in vivo* lezajló immunfolyamatokra is, abban jelölve meg az immunfolyamatok lénye-

* Előadás. Elhangzott az MTA Agrár-, Biológiai- és Orvostudományok Osztályának együttes ülésén 1976. május 4-én.

gét, hogy az antigén inger hatására azzal, és elsősorban csak azzal reagálni tudó ellenanyagok keletkeznek, amelyek végül az antigén specifikus eliminációját eredményezik. Ez a szemlélet később az immunválasz celluláris eseményeinek értelmezésénél éppúgy érvényesítette hatását, mint az antigén felismerés, vagy immunológiai tolerancia jelenségeinek magyarázatában.

Mindezek alapján az immunfolyamatok specificitását az antigén determináns (haptén) és a vele specifikusan kapcsolódó struktúra (ellenanyag aktív hely) kölcsönhatása biztosítja. Tekintettel arra, hogy mind a mai napig az ellenanyag molekulán kívül más struktúrát találni, amely az antigénnel effektor funkciókat megindító kapcsolatba tud lépni, nem sikerült, az immunológiai specificitás törvényszerűségeinek tanulmányozása a haptén-ellenanyag kölcsönhatás elemzésére korlátozódik *in vitro*, *in vivo* egyaránt.

Az elmúlt évtizedek kutatásai fényt derítettek az ellenanyagok szerkezetére, így az ellenanyagok specificitásának strukturális bázisára is (összefoglalva: Gergely 1975). Az ellenanyag tulajdonságot hordozó immunoglobulin molekulák 4 polipeptid láncos alegységből épülnek fel. A könnyű és nehéz polipeptid láncok eredetüket tekintve egy mintegy 110 aminosavból álló ősi fehérje struktúrára vezethető vissza, amelyből megfelelő génduplikációk eredményeképpen alakultak ki a ma ismert immunoglobulin molekulák. Ennek megfelelően a láncok szerkezete sok rokon vonást mutat. Legjellegzetesebb sajátosság az N-terminális láncszakaszokat jellemző nagyfokú variabilitás és a C-terminális láncszakaszok konstans aminosav sorrendje. Ez a szerkezeti kettéosztottság egyben az N és C-terminális részek funkcionális különbségét is jelzi: a variábilis szekvenciákat tartalmazó molekularész az antigénnel való kapcsolódást, a konstans szekvenciájú rész pedig az effektor funkciókat biztosítja. A variábilis láncrészek felépítése is sajátosságos. Viszonylag homolog aminosav sorrendet mutató ún. vázszekvenciák között rendkívüli variabilitást mutató pozíciókat találunk: ezek az ún. hypervariábilis régiói a láncoknak. 3 ill. 4 ilyen hypervariábilis régiót találunk a könnyű és nehéz láncokon, amelyek a molekula térszerkezeti elrendeződése folytán ellenanyagokként változó alakú és méretű „zsebet” alkotnak. Röntgendiffrakciós vizsgálatok például egy ilyen zsebet ékalakú üregként jellemeztek, amely 12Å mély, beszájadásának átmérője pedig 15 ill. 20Å-öt mutattak (Segal és mtsai, 1974). A zseb falai kizárólag a hypervariábilis régióknak megfelelő aminosavakat tartalmazták. A röntgendiffrakciós vizsgálatok éppúgy, mint az affinity labelling segítségével nyert adatok azt igazolják, hogy a haptén „bekötődés” a hypervariábilis régiók alkotta zsebbe történik. (Amzel és mtsai, 1974, Richards és mtsai, 1974) A haptén-kötő helyeknek ez a nagyfokú variabilitása arányban áll a természetben előforduló antigén-struktúrák nagy számával és biztosítja a sok eltérő szerkezetű haptén komplementer struktúráit.

Az immunoglobulin szerkezetvizsgálatok tehát jól összhangban vannak az immunfolyamatok specificitására vonatkozó felfogással: az *ellenanyagok*

N-terminális variabilitása biztosítja az antigének nagy számával adekvát, eltérő szerkezetű antigén kötő helyet a magasabb rendű szervezetekben.

További kérdés, hogy genetikailag biztosított-e ilyen nagyszámú ellenanyag molekula képződése. Az immunoglobulin molekulák genetikai szempontból egyedülálló helyet foglalnak el a fehérjék között. A variábilis és konstans szakaszokból felépülő láncok kódolása — eltérően az egy gén egy polipeptid elvtől — legalább két, egy variábilis és egy konstans-gén részvételét feltételezi polipeptid lánconként. Ez egyben azt is jelenti, hogy a variábilis szekvenciák kódolásához közel annyi V-génnek kell lenni a genomban, amennyi az antigének feltételezett száma. Az egymással szemben álló hipotézisek szerint az immunológiailag érett egyed rendelkezhet ennyi V génnel, ezek eredetére nézve azonban eltérőek a felfogások. A germinális hipotézis hívei szerint a 10^5 – 10^6 nagyságrendű variábilis struktúra kódolásához szükséges génállomány a species evolúciója során alakul ki, a szomatikus mutációs elméletek viszont az egyedfejlődés idejére teszik a variábilis gének zömének keletkezését. Eltekintve a variábilis gén-struktúrák megjelenésétől végeredményképpen valamennyi hipotézis megegyezik abban, hogy a *rendkívüli heterogenitást mutató ellenanyagok képzésében szükséges nagy számú V-génnel az immunológiailag érett szervezet rendelkezik.* Az antigének nagy számával arányos, eltérő szerkezetű ellenanyag molekula kódolása tehát biztosított.

Az immunológiai specificitásnak fenti értelmezése jól összhangban áll az ellenanyagképzés klonszelekciós elméletével (Burnet, 1959), amely azon alapul, hogy egy ellenanyag-termelő sejt csak egy adott primer szerkezetű ellenanyag molekula termelésére képes. Ez az ellenanyag molekula — amikor az immunfolyamatokban kompetens lymphocyták antigén iránti elkötelezettsége az érési folyamat során kialakul — antigén felismerő receptorként a sejt felületén megtalálható. Az immunológiai specificitás tehát már az antigén felismerés alkalmával is érvényesül: klonális osztódás — a tulajdonképpeni immunfolyamat első fázisa — csak azokban a sejtekben következik be, amelyek felületén a specifikus receptor-haptén kapcsolódás létrejött.

Az ellenanyag szerkezetre, az ellenanyag képzés genetikai regulációjára vonatkozó adatok éppúgy, mint az ellenanyagképzés egyelőre időtállóan látszó klonszelekciós elmélete nem szól az ellen, hogy az immunfolyamatok specificitása az antigén-determináns és antigénkötő hely komplementer kapcsolódásán nyugszik. Nem szabad figyelmen kívül hagynunk azonban, hogy az antigén-antitest kapcsolódásnak ez a nagyfokú fajlagossága általában mesterségesen monospecifikussá tett immunsavókkal tanulmányozható. Ez pedig rendkívül leegyszerűsített situációt jelent az *in vivo* lezajló immunfolyamatokhoz képest. *Kérdés tehát, hogy a serologiai specificitás sokszorosan igazolt jelensége in vivo is jellemzi-e az antigén hatására meginduló folyamatokat.*

Mindenekelőtt vizsgáljuk meg azt a kérdést, hogy egy ellenanyag molekula antigén-kötő helye („zsebe”) csak egy hapténnel tud-e reagálni, vagy

esetleg többel, továbbá, hogy egy adott haptén csupán egy adott H-L-lánc párral reagál-e? Ez ugyanis a szerkezeti alapfeltétele annak, hogy a „serologiai specifitás” in vivo körülmények között is meghatározza az immunválasz specifikitását.

Több olyan adatot találunk az irodalomban, amely azt mutatja, hogy egy *monotípusos immunoglobulin antigén kötő helye egynél több haptén kötésére alkalmas* (Richards és mtsai, 1974). Egy amerikai kutatócsoport pl. egy nyúlban termelt anti-DNP specifitásátú immunsavót 144 különböző hapténnel vizsgálva 4 esetben talált keresztreakciót. Még érdekesebbek azok a röntgenkristallográfiás vizsgálatok, amelyek azt bizonyították, hogy vannak olyan haptén-kötő helyek, amelyekben nemcsak egy, hanem több haptén is be tud kötődni, továbbá lokalizálva a különböző haptének kötődési helyét megállapították, hogy a különböző haptének a „zseb” más-más helyéhez kapcsolódnak. Ezekből a vizsgálatokból az a kép alakul tehát ki, hogy egy immunoglobulin molekula többféle haptén-specifitást is reprezentálhat. Ez egyúttal azt is jelenti, hogy egy „A” hapténnel történő immunizálás után keletkező ellenanyag molekulák nemcsak az „A” hapténnel, hanem pl. „C” és „G” hapténnel is képesek reagálni. Ez természetesen azzal a konzekvenciával jár, hogy az „A” antigénnel történő immunizálás után „C” és „G” hapténnel reagáló „természetes ellenanyagok” keringenek a vérben és, hogy a „C” vagy „G” antigénnel való oltás nem primer, hanem sekunder immunválaszt vált ki.

A második kérdésre, tehát arra, hogy *egy adott antigén csupán egy meghatározott H-L-lánc párral reagál-e*, saját vizsgálataink alapján adhatunk választ.

Évek óta tanulmányozzuk azokat a szerkezeti tényezőket, amelyek a H és L láncok legkedvezőbb kapcsolódását meghatározzák (Gergely és mtsai, 1973a, Gergely és mtsai, 1973b, Gergely és Medgyesi, 1975, Rajnavölgyi és mtsai, 1975, Rajnavölgyi és mtsai, 1976). Ezekben a vizsgálatokban homogén immunoglobulin molekula-populációkból (myeloma fehérjékből) izoláltuk a H és L láncokat, majd azokat — a láncok különböző szerkezeti sajátságait szem előtt tartva — rekombináltuk. Kompetitív rekombinációs kísérletekben, melyekben azt vizsgáltuk, hogy egy nehéz lánc az egyidejűleg azonos koncentrációban felkínált két különböző könnyű lánc közül melyikkel alkot inkább négyláncos immunoglobulin molekulát, azt tapasztaltuk, hogy a láncok preferenciális kapcsolódását térszerkezeti tulajdonságuk szabja meg. E tekintetben elsősorban a konstans szekvenciák a fontosak; ha ezek azonosak, akkor pedig a könnyű láncok alcsoport tulajdonsága — tehát a variábilis láncszakasz ún. vázszekvenciái befolyásolják a láncok kapcsolódását. Ennél a megfigyelésnél kísérleteink kritikus szakaszába jutottunk. Feltehetjük ugyanis azt a kérdést: mi történik, ha egy H láncnak egyidejűleg felkínáljuk azt az L láncot, amelyekkel eredetileg egy molekulát alkotott és egy olyan L láncot, amely ez utóbbitól csak hypervariábilis régióiban tér el. Joggal számítottunk

arra, hogy az ellenanyag tulajdonságot meghatározó hypervariábilis régiók befolyásolják ilyen körülmények között a láncok preferenciális kapcsolódását és a H lánchoz elsősorban azok a könnyű láncok kötődnek, amelyekkel eredetileg is egy molekulát alkottak. Eredményeink azonban nem ezt mutatták, hanem ez esetben is a láncok térszerkezete és nem az antigén kötő helyet kialakító aminosavak befolyásolták a láncok kapcsolódását. Ezek után érdemesnek láttuk megvizsgálni, hogy vajon a két lánc egyenrangú szerepet játszik-e az ellenanyag tulajdonság kialakításában. Vizsgálatainkhoz ismert ellenanyagtulajdonságú immunoglobulin molekulákat használtunk, izoláltuk azok polipeptid láncait és a H-láncokat heterolog molekulákból származó L láncokból rekombináltuk, majd megvizsgáltuk, hogy az L-láncok ilyen módon történő kicserélése befolyásolta-e az ellenanyagok kapcsolódását a megfelelő antigénhez. Eddig 3 ilyen immunoglobulint vizsgáltunk; anti-I specificitású, vörösvérsejteket hidegen agglutináló ún. hidegagglutinineket, egy myelomás beteg IgG1 fehérjéjét, amelynek ló-alfa-2-makroglobulin ellenes antitest-specificitása van és egy anti-IgG specificitású kryoglobulint. Vizsgálataink azt mutatták, hogy a könnyű láncok „cseréje” nem befolyásolja az ellenanyagok specificitását: az eredeti nehéz láncot tartalmazó heterolog rekombinátum kötődik az antigénhez. Ez csak abban az esetben képzelhető el, ha az antigénnel közvetlen reakcióba lépő ún. kontakt aminosavak a H láncokon helyezkednek el, és az antigénnel való kapcsolódás a H lánc funkciója. Ezt a vizsgált ellenanyagok esetében igazolni is tudtuk. Eredményeink jól egyeznek olyan régebbi vizsgálatokkal, amelyek szerint nem minden ellenanyag esetében kötődik mindkét lánc az antigénhez, (Utsumi és Karush, 1964, Padlan és mtsai, 1974) továbbá olyan röntgendiffrakciós vizsgálatokkal, amelyek szintén a H-lánc kitüntetett szerepe mellett bizonyítanak (Segal és mtsai, 1974, Amzel és mtsai, 1974).

Vizsgálatainkból arra következtetünk tehát, hogy egy adott antigénnel nemcsak egy adott H-L-lánc pár tud kapcsolódni, hanem különböző láncpárok egész sora.

Összevetve saját vizsgálati eredményeinket azokkal, amelyek az antigénkötő hely polisppecificitását igazolják, az alábbi következtetésekre juthatunk:

1. Tekintettel arra, hogy egy adott ellenanyag több, különböző szerkezetű hapténnel reagálhat, továbbá arra, hogy egy meghatározott primer szerkezetű H lánc több különböző primer szerkezetű L láncsal azonos specificitású ellenanyag molekulát alkothat, a szervezet ellenanyag-reperoire-jának kódolásához lényegesen kevesebb V-génre van szükség, mint általában feltételezik.

2. A klasszikus értelemben vett serologiai specificitás csak in vitro körülmények között, adott haptén-ellenanyag párok vizsgálatakor érvényesíthető. Már ezen szerkezet-vizsgálatok eredményei alapján is feltételezhető, hogy in vivo ilyen természetű specificitással számolni nem lehet.

3. Egy antigén inger hatására keletkező ellenanyag-molekula populáció függetlenül attól, hogy szerkezetileg homogén, vagy heterogén — más hapténnel is tud kapcsolódni, mint amely termelődését kiváltotta. Természetesen az ellenanyag termelést kiváltó antigén iránti affinitás dominál tekintve, hogy ez a tulajdonság valamennyi molekula sajátja, míg más haptének iránti specificitás egyedi molekulákként változik.

Az eddig elmondottak csak az ellenanyagok specificitására — tehát nem az immunológiai specificitásra általában — vonatkoznak és a következtetések az ellenanyag szerkezet-vizsgálatok eredményeire támaszkodnak. Ha általában az *immunológiai folyamatok specificitásának kérdését* kívánjuk elemezni, úgy figyelemmel kell lennünk az antigén sajátosságaira, a szervezetbe jutásának körülményeire, továbbá arra a rendkívül bonyolult, minden részletében még távolról sem ismert eseménysorozatra, amely a szervezetben az antigén hatására megindul. Nem kívánok az antigénnel foglalkozni: köztudott, hogy az antigén partikuláris, vagy oldott volta, behatolásának helye, a hordozó és haptén viszonya, az antigén elektrosztatikus töltése stb. jelentős mértékben befolyással van az immunválaszra.

Az immunválaszban kompetens lymphocyták szempontjából az antigének lehetnek thymus dependensek és thymus independensek. Az antigének túlnyomó többsége thymus dependens, ami annyit jelent, hogy az antigén felismerésében, az antigénről szóló információ átadásában, az immunválasz folyamatának megindításában a thymus-dependens ún. T-lymphocyták állnak előtérben. Csupán az antigének bizonyos szerkezeti jellegzetességet mutató kis hányada képes arra, hogy a B sejteket közvetlenül stimulálja. Megjegyzendő, hogy legújabb vizsgálatok szerint a T sejtek reguláló suppressor hatása ezen antigének esetében is érvényre jut (Baker, 1975). Ha ettől eltekintünk, úgy eredeti értelemben csak a T-independens antigének kis csoportja esetében számolhatunk olyan mechanizmussal, amit az ellenanyagtermelés klonszelekciós elmélete alapján feltételezni lehet. A B lymphocyták felületén az antigén-felismerő receptorok ellenanyag molekulák, maga a sejt és a belőle differenciálódó plasmasejtek a receptornak megfelelő szerkezetű immunoglobulin molekulát tudják termelni. Így feltételezhető, hogy az antigén csak a megfelelő receptorokat felszínükön hordozó B lymphocytákkal reagál és azok stimulációja után viszonylag homogén ellenanyag molekulák képződése indul meg. Valóban, a korlátozott heterogenitást mutató ellenanyag termelés éppen T-independens antigének hatására következik be (Jaton és Haimovich, 1974, Krause, 1970).

Nem ismeretes ma még a T-lymphocyták antigén felismerő receptorainak szerkezete. Lehet, hogy ezek is immunoglobulinok, csak másként beépülve a sejtmembránba, mint a B-sejtek esetében, lehet, hogy H-láncuk szerkezete eltér az ismert immunoglobulinokétól — de az is lehetséges, hogy nem immunoglobulin természetű anyagról van szó (Ceppellini és mtsai, 1971, Marchalo-

nis és Cone, 1973, Rabellino és mtsai, 1971, Vitetta és Uhr, 1973). Az viszont kétségtelen, hogy az antigénnel való kölcsönhatáskor humorális faktorok egész sora szabadul fel ezekből a sejtekből. E faktorok egy része fontos szerepet játszik az antigénről szóló információ más sejteknek — köztük a B-lymphocytáknak — történő átadásában, és így jelentősen befolyásolhatják az immunválasz specificitását. A teljességre és részletek ismertetésére való törekvés nélkül kísérlem meg felhívni e faktorok immunológiai specificitást befolyásoló esetleges szerepére.

Az ellenanyag-válasz kiváltása szempontjából a T-sejtek legalább két populációjának — a helper és suppressor T sejtnek funkciójával kell számolnunk (Gershon, 1974). Ezek a sejtek a B-sejtek funkcióját segítő, ill. gátló faktorokkal befolyásolják azok működését. A helper és suppressor hatású faktorok között egyaránt találunk az antigénre specifikus ill. aspecifikus hatásúakat. Ez azt jelenti, hogy a T-sejtek produktuma az antigénre specifikusan reagálni tudó B-sejtek mellett olyanokat is mobilizál (vagy gátol), amelyeknek az antigénhez látszólag semmi közük nincs (Feldman és Basten, 1972, Moticha, 1974, Paraskevas és mtsai, 1972, Schimpl és Wecker, 1972, Taussig, 1974). Kimutatták olyan faktorok képződését is, amelyek meghatározzák, hogy milyen osztályba tartozó ellenanyag molekulák termelődjenek: az IgE és IgG képzést meghatározó komponensek izolálása is sikerült (Kishimoto és Ishizaka, 1975). A T-lymphocytákból felszabaduló faktorok hatására tehát immunválaszt megindító, antigénre specifikus és nem specifikus sejtek osztódása, toborzása indul meg. Ha szem előtt tartjuk mindazt, amit az ellenanyag molekulák polisppecificitásáról, valamint a különböző láncpárokból felépülő, de azonos specificitást is kifejtő ellenanyag molekulákról leírtak, úgy nyilvánvaló, hogy *egy homogénnek imponáló haptén hatására is a különböző immunológiai specificitást reprezentáló sejtek egész sora mobilizálódik*. Cunningham (1974) számolt be arról, hogy antigénnel stimulált sejtek leány sejtjei között olyanok is találhatók, amelyek teljesen más specificitású ellenanyagokat termelnek, mint ami a stimuláló antigénnek megfelelne. Nem tudni, hogy ez a V-génekben bekövetkező pontmutációnak, vagy pedig egy meglevő gén derepressiójának következménye-e. Mindenesetre arra mutat, hogy az antigén stimulusra meginduló klonális osztódás során is keletkeznek az antigénre nem specifikus ellenanyagokat termelő sejtek.

Az ellenanyagoknak a homolog, illetve heterolog antigének iránti affinitása az immunizáció után eltelt idővel változik. Az immunválasz kezdeti stádiumában — függően természetesen a vizsgáló módszer érzékenységétől — több specifikus, mint aspecifikus sejtet lehet találni, a termelt antitest affinitása nagyon kicsi. Később az általános affinitás nagyobb, de egyben nő a más antigénnel keresztreakciót adó ellenanyagokat termelő sejtek száma (Cunningham és Pilarski, 1974).

Az ellenanyagok szerkezetének alapos ismerete könnyebb tájékozódást

enged a humorális immunválasz specificitásának kérdésében. A *celluláris immunválaszról* e tekintetben is lényegesen kevésbé vagyunk tájékozottak. Ennek ellenére kétségtelennek látszik, hogy az ennek során lezajló folyamatokat csak receptor és antigéndetermináns közötti specifikus kapcsolattal magyarázni nem lehet. Ismeretes, hogy különböző egyedekből származó, allogén lymphocyták kölcsönhatása során a sejtek viszonylag magas százaléka (kb. 2%) proliferálódik (Wilson és mtsai, 1972). Ez azt jelenthetné, hogy a sejtek 2%-a rendelkezik olyan receptorokkal, melyek ugyanazon species másik egyedének antigénjeit felismerik. Ez azonban nem lehetséges, mert azt jelentené, hogy ezeknek az antigéneknek a felismerésére több nagyságrenddel nagyobb számú lymphocytá áll rendelkezésre, mint a természetben előforduló többi antigének részére. Sokkal valószínűbb, hogy ez a nagymértékű proliferáció más tényezőkkel áll összefüggésben. Feltehető például, hogy a sejt-sejt kapcsolódás során, az érintkező nagy felületen nemcsak az adott antigén és receptora között jön létre kapcsolat, hanem több ponton, esetleg egymással keresztreakciót adó struktúrákon. Ez a jelentős sejtproliferáció feltehetően a T-sejtekre ható antigén specifikus és nem specifikus faktorok hatását is tükrözi.

Az ismertetett adatok szem előtt tartásával *nem beszélhetünk olyan értelemben az in vivo lezajló immunfolyamatok specificitásáról, mint ahogy ezt a serológiai reakciók esetében megtehetjük.* A serológiai specificitás egy szűk értelemben vett fajlagosságot jelent, amit joggal tekintünk kémiai értelemben is specificitásnak. A serológiai specificitás a haptén és egy olyan immunsavó reakcióján alapul, amely túlnyomórészt már csak a hapténnel reagáló antigén-kötő helyeket reprezentálja, a más hapténnel reagáló kötőhelyek általában a kimutathatóság határa alatt vannak. Az antigén in vivo specificitás tekintetében rendkívül heterogén immunválaszt indukál. Úgy látszik, hogy az immunapparátus rendkívüli plaszticitásának éppen ez a specificitás tekintetében is heterogén immunválasz az alapja, hiszen egy — relatíve egyszerű szerkezetű haptén is képes széles körű specificitást reprezentáló sejtek és humorális-faktorok (ellenanyagok) mobilizálására. Vajon azt jelenti-e ez, hogy egyáltalán nem beszélhetünk az immunválasz specificitásáról? Természetesen nem, mert — ha az immunválasz különböző stádiumaiban különböző mértékben is — de az adott antigénre vonatkozó specificitás dominál. Az aspecifikus „mobilizáció” jelentheti azt, hogy minden antigén inger számos más antigénnel szemben is allarmirozza az immunapparátust, de jelentheti azt is, hogy különböző információt átadó faktorok hatására a mobilizált nem specifikus sejtek elkötelezettsége változik meg. Ez utóbbi lehetőség az immunapparátus nagy tartalékaira utal. Nagyon kevés adat áll ma még rendelkezésre ahhoz, hogy ezekről egységes képet alkothassunk. Az azonban kétségtelen, hogy az immunológiai folyamatok specificitását meghatározó tényezők vizsgálata nem szorítkozhatik a determináns és receptor (ill. ellenanyag) közötti specifikus

kapcsolódás problémájára. Sejtek, sejt-produktumok bonyolult kölcsönhatására kell gondolnunk, amikor az antigén kiváltotta *in vivo* reakciók specificitását elemezni kívánjuk és ez szemléletileg jelent változást ahhoz képest, amikor az immunfolyamatok fajlagosságát a serologiai specificitás törvényszerűségei alapján ítélték meg.

IRODALOM

- Amzel L. M., Poljak R. J., Saul F., Saul F., Varga J. M., Richards F. F.: *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **71**, 1427, (1974).
- Baker J. P.: *Transplant. Rev.* **26**, 3, (1975).
- Burnet F. M.: *The Clonal Selection Theory of Acquired Immunity*, Cambridge University Press London, (1959).
- Ceppellini R., Miggiano M., Curtoni E. S. és Pellegrino M.: *Transplant. Proc.* **3**, 63, (1971).
- Cunningham A. J., Fordham S. A.: *Nature* **250**, 669, (1974).
- Cunningham A. J., és Pilariski L. M.: *Europ. J. Immunol.* **4**, 319, (1974).
- Feldman M. és Basten A.: *Nature New Biology* **237**, 13, (1972).
- Gergely J.: Az ellenanyagok szerkezete. In: *Az orvostudomány aktuális problémái 1975/1*, Medicina Budapest, pp 169–189.
- Gergely J., Medgyesi G. A.: In: *Antibody Structure and Molecular Immunology*, FEBS Ninth Meeting, Budapest 1974, Gergely J., Medgyesi G. A. eds. North Holland–Akadémiai Kiadó, 1975, pp. 77–86.
- Gergely J., Medgyesi Gy., Csécsi-Nagy M., és Puskás É.: *Orvostudomány* **24**, 23/1973.
- Gergely J., Medgyesi Gy., Csécsi-Nagy M., és Puskás É.: *Nature* **107**, 92, (1973).
- Gershon R. K.: *Contemp. Top. Immunobiol.* **3**, 1, (1974).
- Jaton J. C. és Haimovich J.: *Biochem. J.* **139**, 281, (1974).
- Kishimoto T., és Ishizaka K.: *J. Immunol.* **114**, 1177, (1975).
- Krause R. M.: *Advan Immunol* **12**, 1 (1970)
- Landsteiner K.: *The Specificity of Serological Reactions*, Dover Publications N. Y. 1942.
- Marchalonis J. J. és Cone R. E.: *Transplant. Rev.* **14**, 3, (1973).
- Moticka E. J.: *Immunology* **27**, 401, (1974).
- Padlan E. A., Segal D. M., Cohen G. H. és Davies D. R.: In: *The Immune System — Genes, Receptors, Signals*, Sercarz E.E., Williamson A. T., Fox C. F. eds. Academic Press N. Y. 1974. pp 7–14.
- Paraskevas F., Orr K. B. és Lee S. T.: *J. Immunol.* **109**: 1254, (1972).
- Rabellino E., Colon S., Grey H. M. és Unaune E. R.: *J. exp. Med.* **133**, 156, (1971).
- Rajnavölgyi Éva és Gergely J.: *Acta Biochim. Biophys. Acad. Sci. Hung.* **9**, 303, (1974).
- Rajnavölgyi Éva, Wang A. C., Medgyesi G. A., és Gergely J.: *Immunochimistry* **12** 663, (1975).
- Rajnavölgyi É., Wang A. C., Medgyesi G. A., és Gergely J.: *Kísér. Orvostudomány* **28**, 1, (1976).
- Richards F. F., Amzel L. M., Konigsberg W. H., Manjula B. N., Poljak R. J., Rosenstein R. W., Saul F. és Varga J. M.: In *The Immune System — Genes, Receptors, Signals*, Sercarz E. E., Williamson A. R., Fox C. F. eds. Academic Press N. Y. 1974. pp. 53–67.
- Schimpl A., és Wecker E.: *Nature New Biology* **237**, 15, (1972).
- Segal D. M., Padlan E. A., Cohen G. H., Rudikoff S., Potter M., és Davies D. R.: *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **71**, 4298, (1974).
- Taussig M. J.: *Nature* **248**, 234, (1974).
- Utsumi S. és Karush F.: *Biochemistry* **3**, 1329, (1964).
- Venjaminov, Rajnavölgyi Éva, Medgyesi G. A., Gergely J. és Závodszky P.: *Eur. J. Biochem.* **67**, 81, (1976)
- Vitetta E. S. és Uhr J. W.: *Transplant. Rev.* **14**, 50, (1973).
- Wilson D. B., Howard J. C. és Nowell P. C.: *Transplant. Rev.* **12**, 3, (1972).