

Gergely János születésének 100. évfordulójára – emlékek ébresztése

On the 100th Anniversary of János Gergely's Birth: Awakening Memories

Medgyesi György

az MTA doktora, ny. tud. osztályvezető, Országos Vérellátó Szolgálat, Budapest
medgyesigyorgy@gmail.com

Absztrakt

A szerző 1963-tól az 1970-es évek második feléig közvetlen munkatársként dolgozott együtt Gergely János professzorral. Röviden leírja az immunoglobulinok heterogenitásának és egyes szerkezeti tulajdonságainak feltárására irányuló kísérleti munkájukat, valamint a funkcionális sajátosságok kutatásának indulását. Felvillantja a csoport részvételét a kor szakmai közéletében.

Abstract

The author worked closely with Professor János Gergely from 1963 until the mid-1970s. He briefly describes their experimental work, which aimed to explore the heterogeneity and certain structural properties of immunoglobulins, as well as the initial research into their functional characteristics. He also highlights the participation of the research group in the professional life of the era.

Kulcsszavak: Gergely János, emlékezés, immunoglobulinok, proteázok, komplement

Keywords: János Gergely, memories, immunoglobulins, proteases, complement

Gergely János tudományos pályáját, az immunológia korszerű ágazatainak hazai meghonosításában játszott fontos szerepét, az immunológiát művelők közösségeinek formálására irányuló tevékenységének jelentőségét már sokan méltatták. A hatalmas kutatói, tudományos szervezői, oktatói életmű kis magból sarjadt, és színvonalasan működő egyetemi tanszékben, a hazai és a nemzetközi tudományos életben eredményesen betöltött vezető funkciókban teljesedett ki. Ebben a megemlékezésben arról az időszakról szeretnék írni, amelyben közvetlen munkatársaként dolgozhattam. Az időszak 1963-mal kezdődött, amikor Gergely János csatlakozott az Országos Haematológiai és Vértranszfúziós Intézethez, és az 1970-es évek második feléig tartott, amikor Gergely János tevékenységének súlypontja már az Eötvös Loránd Tudományegyetem (ELTE) újonnan megalakult Immunológiai Tanszékére helyeződött át.

Gergely János tudományos pályáját áttekintve a nagy földrajzi felfedezők juthatnak eszünkbe, akik újabb és újabb területeket jártak be, és ezeket bevonták a nyilvános

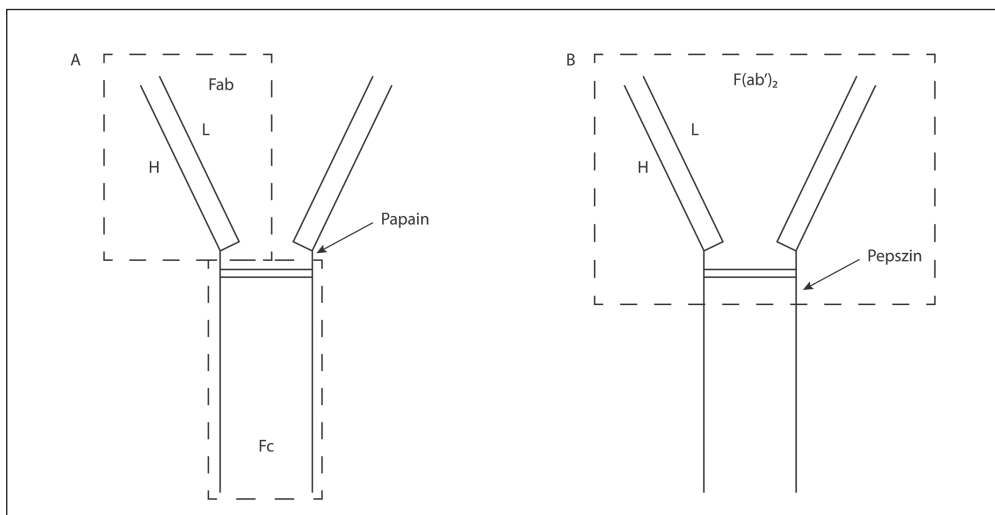
ismeretek körébe a publikált leírásokkal. David Livingstone 1866 márciusában szállt partra a kelet-afrikai Mikindiny-öbölben, és feltárta Közép-Afrika vízrendszerét, majd Ujjiából kiindulva a Lualaba folyót követve megtalálta azt a pontot, ahol a folyó a szépséges Meru-tóba torkollik (Stanley 1944). Gergely János tübingeni tanulmányútján a vérben keringő és az aorta meszesedésben lerakódó lipoproteineket vizsgálta, és ehhez immunológiai módszereket sajátított el. Ezzel mintegy partra szállt az Immunológia nevű szellemi kontinensen.

Hazatérése után néhány évvel csatlakozott az Országos Haematológiai és Vértranszfúziós Intézethez (OHVI), itt létrehozhatott egy immunokémiai laboratóriumot, ahol már az ellenanyagokat nemcsak mint reagenseket alkalmazta, hanem azok megismerése felé fordult. A Haematológiai Intézetben több fehérjevizsgáló módszer állt készen, főként az elektroforézis akkor elérhető változatai. A mai fiatal kutatók nem is hiszik el, hogy a keményítőtől főzött gél is hasznos hordozója volt az elektroforézisnek. A keményítőtől-elektroforézist is bevezették az Intézetben, és haptoglobulin típusok meghatározása céljából használták (Horváth–Simon 1963). Keményítőtőlben a szérumfehérjék mobilitását nemcsak elektrosztatikus töltésük szabja meg, hanem molekulaméretük is befolyásolja. A módszert immunglobulinok heterogenitásának tanulmányozására is alkalmaztuk (Medgyesi–Miklós 1964). Az intézetben kitűnő antiglobulin reagensek is készültek, ezeket is alkalmazhattuk az immunglobulinok elemzésénél.

A hatvanas évek közepén Gergely Jánosnak újabb tanulmányútra nyílt lehetősége, ezúttal a Birminghami Egyetem Kísérletes Patológiai Intézetének immunológiai laboratóriumában dolgozott Denis Stanworth csoportjában, ami egy több évtizedes szakmai kapcsolat nyitánya lett. Ismeretes volt Rodney Porter (1959) munkája nyomán, hogy a nyúl-IgG (7S γ -globulin az akkori elnevezés szerint) kéméletes papainhidrolízissel felbontható az ellenanyag-kötőhelyet hordozó, Fab-nak nevezett fragmentumra és a kristályosítható Fc-fragmentumra. A humán 7S gamma-globulin hasonló fragmentálását is leírták (Edelman et al. 1960). Gergely János birminghami munkatársaival felismerte, hogy a normál humán plazmából izolált IgG egy része csak akkor hasítható Fab- és Fc-részre, ha megfelelő koncentrációban cisztein (vagy hasonló szulfhidril vegyület) jelen van. Ezt papainrezisztens frakciónak nevezték el, szemben a szulfhidril vegyület nélkül is felhasítható papainszenzitív frakcióval (Gergely et al. 1967). Néhány hónap múlva Gergely János már itthon folytatta felfedezőútját az Immunológia kontinens tájainak feltárására. Én magam útitársa lehettem ebben a szakaszban, munkánkat néhány kitűnő asszisztens segítette. A következő években csatlakozott a csoporthoz Puskás Éva és Csécsi Nagy Mária. Mivel a Haematológiai Intézetben plazmocitómás betegeket is kezeltek, akiknek vérében erősen felszaporodott a fehérjék γ - vagy β 2-globulin-frakciója, kézenfekvő volt, hogy az ilyen betegek vérmintájából izolált immunglobulin-frakciókat is vizsgáljuk papainszenzitivitásra. Az egészséges emberek vérében található immunglobulinok elektroforetikus elemzéssel heterogenitást mutatva, széles sávon helyezkednek el (izoelektromos tartomány pH 6,1–8,5), míg a plazmocitómás betegek vérében megjelenő felszaporodott frakció

homogén. Az ilyen betegek véréből izolált homogén IgG-preparátumok proteázszenszitivitás szempontjából sem mutattak heterogenitást (Gergely–Medgyesi–Stanworth 1967; Gergely et al. 1969). A heterogenitás, illetve homogenitás azon alapul, hogy míg a normál immunglobulinok sokféle ellenanyagot termelő sejtpopulációból (sejtklonokból) származnak, a plazmocitóma egyetlen sejtklon malignus burjánzását jelenti, terméke homogén immunglobulin-molekula. Mai terminológiával a normális immunglobulinok „poliklonálisak”, a plazmocitóma termékei „monoklonálisak”.

A következőkben a proteázszenszitivitás strukturális hátterét igyekeztünk feltárni. A papainos hasítással egy mól IgG-ből két mól Fab-fragmentum és egy mól Fc képződik. Míg az intakt IgG két antigénkötő helyet hordoz, az Fab-fragmentum csak egyet. Ha a kíméletes hasítást enyhén savanyú közegben pepszinnel végezzük, olyan fragmentumot kaphatunk, mely az IgG molekulatömege mintegy kétharmadát reprezentálja, így az eredeti molekula mindkét antigénkötőhelyével rendelkezik, de az Fc-régiót nem tartalmazza (1. ábra). Megállapítottuk, hogy ezek az $F(ab')_2$ -nek nevezett fragmentumok ugyanolyan szenzitivitást mutatnak papainos hasítással szemben, mint a natív molekula, tehát a hasadás helye a nehézlánc azon szakaszára eshet, amely az $F(ab')_2$ -ben megőrződik, de a papainos hasítással képzett Fab-fragmentum már nem tartalmazza (Medgyesi–Gergely 1969; Gergely et al. 1969).



1. ábra. Az emberi IgG1-molekula szerkezeti vázlatja. H = nehézlánc, L = könnyűlánc. A: a papainos hasítással képződő fragmentumok. B: A pepszines hasítással nyerhető $F(ab')_2$ -fragmentum
Forrás: saját szerkesztés

Az IgG-molekula Fab- és Fc-részre való hasíthatóságának felfedezését követően az immunglobulinok polipeptidlánc-szerkezetére is fény derült (Edelman–Poulik 1961; Fleischmann–Porter–Press 1963). Eszerint az immunglobulinok alapegysége két-két azonos polipeptidláncból áll, melyeket diszulfid-hidak kötnek össze (1. ábra).

A polipeptidláncok a diszulfid-kötések bontása után szétválaszthatók, és megfelelő körülmények között újraegyesíthetők négyláncos egységekké. Ezt az utat követve rekombinált IgG-minták segítségével is megerősítettük, hogy a nehézláncok tulajdonságain múlik az IgG-molekula proteázérzékenysége.

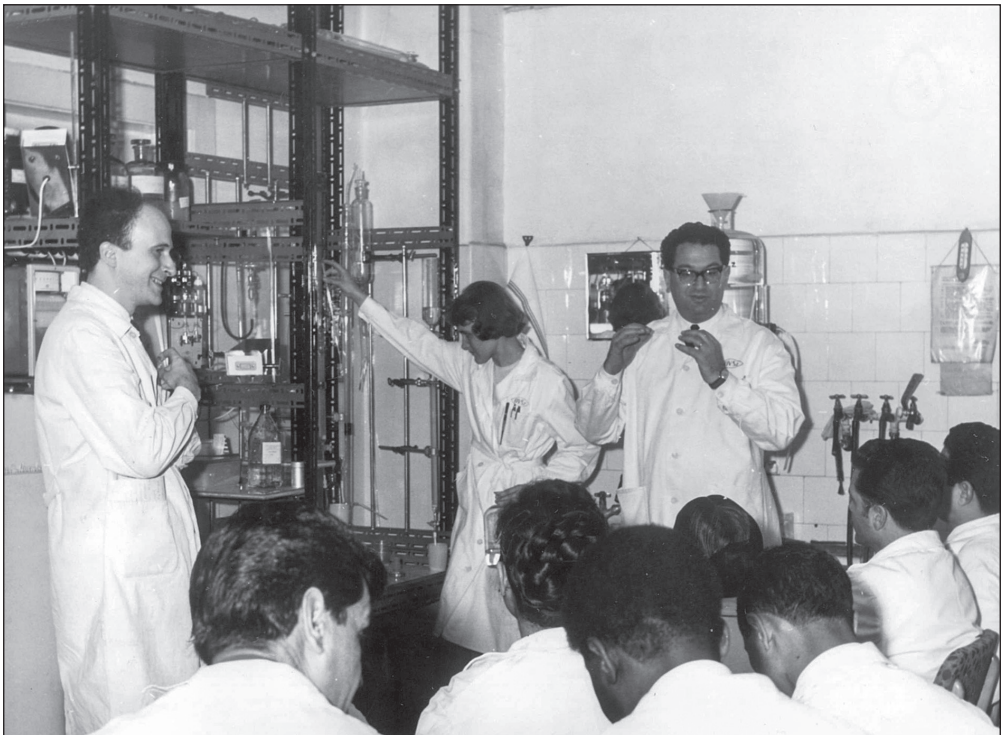
Miközben a plazmocitóma eredetű IgG-minták proteázszenzitivitását vizsgáltuk, a tengeren túl az ilyen homogén immunglobulinok antigén tulajdonságait elemezték mélyrehatóan. Ilyen alapon az IgG- (7S gamma-globulin) osztályba sorolható fehérjéken belül alosztályokat tudtak megkülönböztetni (Grey–Kunkel 1964). Az emberi IgG alosztályait később előfordulási gyakoriságuk sorrendjében számokkal jelölték (IgG1–IgG4). Természetesen felmerült, hogy a papainszenzitív, illetve -rezisztens karakter összefüggésben lehet az alosztály-tulajdonságokkal. Állatok immunizálásával alosztály-specifikus ellenanyag készítése nehéz, ilyen reagens nehezen volt hozzáférhető. IgG-mintáink egy részének alosztály-specifitását nemzetközi együttműködésben tudtuk meghatározni. Ennek során kiderült, hogy az IgG1- és IgG3- alosztályok túlnyomóan papainszenzitív, míg az IgG2- és IgG4- alosztályokba tartozó fehérjék rezisztens karakterűek (Gergely–Fudenberg–van Loghem 1970; Gergely et al. 1969). Amikor a hasítást papain helyett tripszinnel végeztük, szintén eltéréseket észleltünk a proteolitikus hasítással szembeni érzékenységben alosztályok szerint, ami lehetővé tette a homogén IgG- alosztály gyors meghatározását specifikus reagens nélkül, akár teljes sérumból is (Gergely et al. 1972).

Az izolált polipeptidláncok rekombinációja terén tovább folytatott vizsgálataink során megállapítottuk, hogy egy adott IgG-nehézlánc preferenciálisan rekombinálódik ugyanolyan alosztályból származó könnyűláncal, továbbá az eredeti könnyűláncal azonos variábilis-szekvencia alcsoportba tartozóval (Gergely et al. 1973; Rajnavölgyi et al. 1975). Visszaemlékezhetünk ezekre a régi vizsgálatainkra, amikor mai beszámolókat olvasunk arról, hogy génszerkesztéssel előállított kettős specificitású ellenanyagok tervezésénél hogyan alakítják ki a megfelelő nehézlánc-könnyűlánc párokat (Barlow et al. 2025).

Az 1960-as és 1970-es évek fordulóján kezdődött Gergely János kapcsolata az ELTE Természettudományi Kar Mikrobiológiai Intézetével, ami azzal járt, hogy tehetséges és lelkes hallgatók csatlakoztak a felfedezőúthoz diákkörösként vagy később szakdolgozatosként. Ezzel nagyjából egyidejűleg expedíciónk új terület felé indult, az immunglobulinok funkcionális tulajdonságainak tartománya felé. Az immunglobulinok elsődleges funkcionális sajátása az antigén megkötésére való képesség (az Fab-rész tulajdonsága), ennek folyamánya a kapcsolódás (az Fc-részen keresztül) olyan rendszerekhez, amelyek meghatározzák a megkötött antigén további sorsát. Ilyen az egymást aktiváló plazmafahérjékből felépülő komplementrendszer. Meg is kezdtük az immunglobulinok és a komplementrendszer kölcsönhatásainak tanulmányozását (Pákh et al. 1970), amit nagymértékben elősegített Füst György csatlakozása 1974-ben. Ő már előző munkahelyén elmélyedt a komplementrendszer működésének kutatásában. További munkáink során összefüggést találtunk a fehérje antigének esetében az ellenanyagkötés aviditása és a komplementaktiváció mértéke között (Rajnavölgyi

et al. 1975). Tanulmányoztuk a C1 (a komplementrendszer első tényezője) és az antigén-antitest komplexek közötti kölcsönhatásokat (Füst et al. 1978). Figyelemre méltó munkánk volt az antigén-antitest komplex mérete és a C1-aktiválás közötti összefüggés feltárása, amit III. típusú pneumokokkusz poliszaharid elleni nyúl ellenanyaggal és különböző méretű oligoszacharidokkal végeztünk Jean Claude Jatonnal együttműködésben. A közelmúltban is publikáltak vizsgálatokat arról, hogy az antigénnel való kapcsolódás során létrejövő ellenanyag-oligomerizáció hogyan befolyásolja a komplementtel való kölcsönhatást (Frischauf et al. 2024). Az immunglobulinok és az immunrendszer különböző sejtfelszíni receptoraival való kölcsönhatásának tanulmányozása az 1973-tól önálló Immunológiai Tanszék (akkor) fiatal munkatársai tevékenységéhez fűződik, erről ők hivatottak beszámolni.

Gergely János már ebben a korai időszakban is nagy figyelmet fordított a szakmai kapcsolatok ápolására. Klinikusokkal kialakított együttműködésünk sok érdekes vizsgálati mintához juttatott bennünket. Az OHVI oktatómunkájába bekapcsolódva részt vettünk a World Health Organization (WHO) által szervezett nemzetközi tanfolyamokon is (2. ábra).



2. ábra. Laboratóriumi demonstráció a WHO által szervezett nemzetközi tanfolyamon. A tanfolyam hallgatói előtt állnak, balról jobbra: Medgyesi György, Messel Klára asszisztens és Gergely János

Forrás: fotó Molnár László, a szerző gyűjteményéből



3. ábra. Diskusszió Michael Sela előadása után. Balról jobbra: Medgyesi György, Gergely János, Hollán Zsuzsa, az OHVI igazgatója és Michael Sela
 Forrás: fotó Molnár László, a szerző gyűjteményéből



4. ábra. Backhausz Richárd, a Humán Oltóanyagtermelő és Kutató Intézet igazgatóhelyettese
 hozzászól az előadáshoz, az előtérben Gergely János
 Forrás: fotó Molnár László, a szerző gyűjteményéből

Emlékezetes volt Michael Sela, a Weizmann Intézet kutatója és Howard Goodman, a WHO genfi központjának munkatársa 1966-os látogatása az Intézetben. Ők az immunológiai kutatások helyzetét mérték fel a közép- és kelet-európai régióban. Nagy érdeklődéssel fogadtak előadásokat tartottak, amelyeket hosszú diszkusszió követett (3–4. ábra).

Sokat tett a tudományág megfelelő fórumainak megteremtéséért. Fáradozása nyomán 1971-ben megalakult az önálló Magyar Immunológiai Társaság, 1974-ben az európai biokémiai (Federation of European Biochemical Societies, FEBS) kongresszuson immunológiai szimpóziumot szervezhettünk Budapesten, majd 1978-ban európai immunológiai (European Federation of Immunological Societies, EFIS) kongresszust.



5. ábra. Kötetlen beszélgetős együttlét a laborban. Balról jobbra: Medgyesi György, Puskás Éva, Messel Klára és Gergely János

Forrás: fotó Molnár László, a szerző gyűjteményéből

Az intenzív szakmai munkával járó feszültséget időnként kötetlen társasági találkozón igyekeztünk feloldani (5. ábra). Ebben is megnyilvánultak Gergely tanár úr személyiségének azon vonásai, amelyek megalapozták a munkacsoport barátságos légkörét. Munkatársaival való kapcsolata nem merült ki az eredményes munkára való buzdításban, az emberekhez valódi érdeklődéssel fordult, és nem volt híján a segítőkészségnek sem. Nem csoda, hogy egykori munkatársai ma is egy baráti közösség tagjaiként tekintenek egymásra.

Köszönetnyilvánítás

A szerző köszönetet mond Kapocsi Gergőnek és Ertl Borbálának az 1. ábra elkészítésében nyújtott segítségükért. A fényképeket Molnár László, az OHVI egykori munkatársa készítette. Köszönetét szeretné kifejezni Erdei Annának a kézirat átnézéséért és tanácsaiért.

Irodalomjegyzék

- Barlow, Kyle A. et al. (2025). „Design of Orthogonal Constant Domain Interfaces to Aid Proper Heavy/Light Chain Pairing of Bispecific Antibodies”. *Monoclonal Antibodies* 1, 2479531. <https://doi.org/10.1080/19420862.2025.2479531>.
- Edelman, Gerald M. et al. (1960). „Immunological Studies of Human γ -Globulin: Relation of the Precipitin Lines of Whole γ -Globulin to Those of the Fragments Produced by Papain”. *The Journal of Experimental Medicine* 112, 203–223. <https://doi.org/10.1084/jem.112.1.203>.
- Edelman, Gerald M. – Poulik, Miroslav D. (1961). „Studies on Structural Units of the γ -Globulins”. *The Journal of Experimental Medicine* 113/5, 861–884. <https://doi.org/10.1084/jem.113.5.861>.
- Fleischmann, Julian B. – Porter, Rodney R. – Press, Elisabeth M. (1963). „The Arrangement of the Peptide Chains in γ -Globulin”. *The Biochemical Journal* 88/2, 220–228. <https://doi.org/10.1042/bj0880220>.
- Frischauf, Nicolaus et al. (2024). „Complement Activation by IgG Subclasses Is Governed by Their Ability to Oligomerize Upon Antigen Binding”. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 121/44, e240619212.1. <https://doi.org/10.1073/pnas.2406192121>.
- Füst, György et al. (1978). „Possible Mechanisms of the First Step of the Classical Complement Activation Pathway: Binding and Activation of C1”. *Immunology* 35/6, 873–884. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC1457433/>
- Gergely, János et al. (1967). „Structural Studies of Immunoglobulins–I. The Role of Cysteine in Papain Hydrolysis”. *Immunochemistry* 4/2, 101–111. [https://doi.org/10.1016/0019-2791\(67\)90161-9](https://doi.org/10.1016/0019-2791(67)90161-9).
- Gergely János et al. (1969). „Az IgG Papain szuszceptibilitását befolyásoló különböző strukturális tényezők vizsgálata”. *Orvostudomány* 20, 287–299.
- Gergely, János et al. (1972). „IgG Myeloma Subclass Typing by Tryptic Digestion of Whole Sera”. *Immunochemistry* 9/5, 589–592. [https://doi.org/10.1016/0019-2791\(72\)90070-5](https://doi.org/10.1016/0019-2791(72)90070-5).
- Gergely, János et al. (1973). „Preferential Recombination of H and L Chains of IgG Myeloma Proteins of Identical Subclasses”. *Nature New Biology* 241, 92–93. <https://doi.org/10.1038/newbio241092a0>.
- Gergely, János – Fudenberg, Hugh H. – van Loghem, Erna (1970). „The Papain Susceptibility of IgG Myeloma Proteins of Different Heavy Chain Subclasses”. *Immunochemistry* 7/1, 1–6. [https://doi.org/10.1016/0019-2791\(70\)90025-X](https://doi.org/10.1016/0019-2791(70)90025-X).
- Gergely, János – Medgyesi, György A. – Stanworth, Denis R. (1967). „Structural Studies of Immunoglobulins II. The Varying Susceptibility to Papain Digestion of a Group of Human Myeloma γ G-Globulins”. *Immunochemistry* 4/6, 369–374. [https://doi.org/10.1016/0019-2791\(67\)90095-X](https://doi.org/10.1016/0019-2791(67)90095-X).
- Grey, Howard M. – Kunkel, Henry G. (1964). „H Chain Subgroups of Myeloma Proteins and Normal 7S γ -Globulin”. *The Journal of Experimental Medicine* 120/2, 253–266. <https://doi.org/10.1084/jem.120.2.253>.
- Horváth, Endre – Simon, A. Jolán (1963). „Untersuchungen über die Verteilung der Haptoglobintypen bei unseren Blut-Spendern”. *Folia Haematologica* (Leipzig) 80, 208–212.
- Medgyesi György – Miklós Zsuzsanna (1964). „Vizsgálatok normál és kóros gammaglobulinok mikroheterogenitása kérdéséhez”. *Haematologia Hungarica* 4, 273–276.
- Medgyesi, György A. – Gergely, János (1969). „Structural Studies of Immunoglobulins III. Susceptibility of Human γ G Globulins to Peptic Hydrolysis and Papain Sensitivity of the F(ab')₂ Fragments”. *Immunochemistry* 6/3, 473–479. [https://doi.org/10.1016/0019-2791\(69\)90304-8](https://doi.org/10.1016/0019-2791(69)90304-8).

- Pákh Mária et al. (1970). „Papain-sensitiv és papain-resistens gamma G-globulin complement inaktiválása”. *Kísérletes Orvostudomány* 22, 152–157.
- Porter, Rodney R. (1959). „The Hydrolysis of Rabbit γ -globulin and Antibodies with Crystalline Papain”. *Biochemistry Journal* 73/1, 119–126. <https://doi.org/10.1042/bj0730119>.
- Rajnavölgyi, Éva et al. (1975). „Factors Affecting Chain-Interactions in Immungolobulins and Their Significance in Cold-Agglutinin Activity”. *Immunochemistry* 12/8, 663–666. [https://doi.org/10.1016/0019-2791\(75\)90212-8](https://doi.org/10.1016/0019-2791(75)90212-8).
- Stanley, Henry Morton (1944). *Hogyan találtam meg Livingstonet*. Ford. Juhász Vilmos. Budapest: Officina.