



SZÉKFOGLALÓ ELŐADÁSOK A MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIÁN

Vigh László

SEJTMEMBRÁNOK
ÉS A HŐMÉRSÉKLETSTRESSZ



Terintetes Nagy 97

szemléltető szabályainak 32. és a legy szót:
újra újonnan választott tag, a külsőt kivétel
szabályába tartozó dolgozat felolvasásáért,
személyes megnevezés esetén beüldöz
legfeljebb egy év alatt széklet foglalt; külsőben meg-
széltetés megnevezésén."

Lehetetlen esetek, melyekben kivált vidéken la-
gátolhatatlan a határidőt megtartani: de hallgat-
elűzni a szabály megnevezés tartatását, amelyet
mint összes szabályzatunkat szőlőseink tekintetén
következéseire figyelmeztetünk. J. Aladár
szélségtelen.

Indoklásba hozatik tehát, hogy egyelőre az
1861. ¹⁸⁶¹ig választott székletfoglatás által megnevezés
kelt ^{rendes} tagok nevei a hivatalból kitöröltesse, az 1861-
és 1865-ig választott a szabályokra emlékeztessenek, jö-
vőre pedig a titokzatos hivatal oda utasítsa, hogy
evidenciában tartás végett az újon választottakat,
míg széklet nem foglaltak, a sorozatba fel ne vegye."

853
1865

Jan. 26. 1865.
Zollner Mór
Lugany Béla
Hollán Ernő

Kemény László
Königsberg László
Jóshörményi
r. tag Jolly János utca
Gyöngyösi utca 3

Vigh László

SEJTMEMBRÁNOK ÉS A HŐMÉRSÉKLETSTRESSZ

SZÉKFOGLALÓK
A MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIAÁN

A 2004. május 3-án megválasztott
akadémikusok székfoglalói

Vigh László

SEJTMEMBRÁNOK
ÉS A HŐMÉRSEKLETSTRESSZ



Magyar Tudományos Akadémia • 2014

Az előadás elhangzott 2004. december 14-én

Sorozatszerkesztő: Bertók Krisztina

Olvasószerkesztő: Laczkó Krisztina

Borító és tipográfia: Auri Grafika

ISSN 1419-8959

ISBN 978-963-508-730-3

© Vigh László

Kiadja a Magyar Tudományos Akadémia
Kiadásért felel: Pálinkás József, az MTA elnöke
Felelős szerkesztő: Kindert Judit
Nyomdai munkálatok: Kódex Könyvgyártó Kft.

A kezdetek: hőmérséklet-adaptáció a membránok szintjén növényekben

A környezet egyik legfontosabb fizikai ingere a hőmérséklet. Az állandó testhőmérsékletű élőlények viszonylag védettek a külső környezet változásaival szemben, ám a növények és az alacsonyabb rendű állatok, egészen a hullőkig, már sokkal sérülékenyebbek. Az ezek sejtjeit határoló, kettős rétegű molekuláris hártálykról, membránokról már régebben tudták, hogy fontos szerepet játszanak az extrém hőmérsékletek sejtkárosító hatásában. Ennek legfontosabb eleme a hártályak halmazállapota. Megfelelő hőmérsékleten ugyanis a kettős rétegű lipidmolekulák és az ezek által alkotott filmrétegbe ágyazott fehérjék képezte membrán belső anyaga kellően folyékony, és ez alkalmas közeget nyújt az életfolyamatok lejátszódásához. Ez a varrógépolaj sűrűségéhez hasonlítható állapot azonban a hőmérséklet csökkenésével megváltozik, és egy kritikus hőmérsékleten a membránokban gélszerű szigetek jelennek meg. Abban az esetben, ha ez a dermedési folyamat kiterjed az egész membránra, a sejtmembrán „befagy”, és alkalmatlanná válik feladata ellátására, a sejtek elpusztulnak. A helyzet szerencsére a valóságban ritkán ennyire drámai, a sejtek ugyanis rendelkeznek bizonyos – fajokként eltérő – alkalmazkodóképességgel.

Nos, lényegében a fentiekben összefoglaltakat sejtettem akkor, amikor kutatói pályámat az SZBK Biokémiai Intézetében Farkas Tibor irányításával a hetvenes évek közepén elkezdtem. Farkas Tiborhoz előbb én, majd rövidesen a szintén vegyész feleségem, Horváth Ibolya is csatlakozott. Csoportunk tételesen feltárta az eltérő fagyúűrő képességű búzafajták membránszintű adaptáci-

ós folyamatainak mibenlétét. Szorosan együttműködve Horváth Lászlóval és Dudits Dénessel, eljárást dolgoztunk ki a plazma- és tilakoidmembrán „fluiditása” öregedés és hidegedzés közbeni változásainak a követésére, lipidspinjelölők alkalmazásával. Így kaptunk bizonyítékokat a növényi sejtmembránok fizikai állapotában és lipidösszetételében bekövetkező adaptív változások jelenlétére, azok elméleti és gyakorlati fontosságára. A növényi protoplasztok spinjelölésén alapuló membránfluiditási mérési technika sokak figyelmét felkeltette. Kidolgoztunk egy eljárást is a növényi membránok összetételének célszerű és eredményes (hidegtűrést fokozó) módosítására, és erre számos országban kaptunk szabadalmi védeltséget.

Hidegstressz hideg nélkül: a membránok telítetlen lipidjeinek katalitikus hidrogénezése

A zsírsavak alkillánc-telítettségének szerepét mi mindenki mástól eltérően egy, a Debreceni Egyetemen kollaborációban kifejlesztett módszerrel, a membránok zsírsavalkilláncainak szelektív katalitikus hidrogénezésével vizsgáltuk. A katalizátoroktól (amelyekből ma is van a finomvegyszerpiacon) a reakcióig mindent közösen terveztünk az azóta akadémikus Joó Ferenc barátommal. Jellemző, hogy a módszer iránt érdeklődők köre messze túllépte saját szűkebb tématerületünket, hiszen eljárásunk alkalmazásával akár élő sejtek membránjaiban is lehetőség nyílt a zsírsavösszetétel (telítettség), a fluiditás, a fázisállapot és a legkülönbözőbb membránfunkciók (sejtfelszíni antigének expressziójától a citokinreceptorok működéséig) szerteágazó kapcsolatának a vizsgálatára. A módszert jelentősen felértékelte, hogy amíg a membrán lipidösszetételének, fizikai állapotának módosítását célzó genetikai beavatkozásokat a homeoviszkozus adaptációs elv alapján a sejt részben vagy teljesen kompenzálta, az *in situ*, legfeljebb néhány perces hidrogénezési reakciók közben milderre nem kerülhetett sor.

Kutatásaink alapvető célja mindvégig az volt, hogy megértsük a zsírsav-telítetlenség sokrétű hatását, mindenekelőtt a stressztűrésben és a stresszadaptációban. Számos vízdékony átmeneti fém hidrogénező komplexet vizsgáltunk, amelyek mindegyike képes volt katalizálni a telítési reakciót, de nem mindegyike felelt meg azon szigorú követelményeknek, amelyek a biológiai alkalmazás feltételei voltak (biokompatibilitás, magas specifikus aktivitás fiziológiás hőmérsékleten, szelektivitás, stabilitás, valamint eltávolíthatóság a reakció végeztével). A fenti kritériumok alapján tesztelve, végül a vízdékony, ugyanakkor a membránlipidek zsírsavláncainak *cisz*-kettőskötését mind *in vitro*, mind pedig *in vivo* szelektíven és nagy aktivitással telíteni képes palládium-(di-nátrium-alizarin-monoszulfonát)-ra [Pd(QS)₂] esett a választásunk.

Az *Anacystis nidulans* kékalga (prokariótamodell) sejtjeinek katalitikus hidrogénezésével direkt módon bizonyítottuk azt a hipotézist, miszerint a citoplazmás membrán fázisállapota határozza meg a sejt hidegérzékenységét. Amikor a 28 °C-on nevelt sejtek felszíni membránjait telítettük, hasonló hidegérzékenységet mutattak, mint a 38 °C-on nőtt társaik. Ugyancsak értékes információkhoz jutottunk a hidrogénezés mechanizmusát illetően, valamint a lipidelítetlenség helyreállításáról a *Dunaliella salina* egysejtes zöldalgán (eukariótamodell) végzett kísérleteink során. Fagyasztva töréses elektronmikroszkópiás módszerrel igazoltuk, hogy a fotoszintetikus membránok rendezettsége a lipidelítetlenséggel nem egyenesen arányos: gélfázis csak 30%-nál magasabb hidrogénezést követően jelent meg a membránokban.

A katalitikus hidrogénezést sikerrel alkalmaztuk a membránlipidek alacsony hőmérsékleti adaptáció során bekövetkező „retailoring” mechanizmusának tanulmányozásában *Tetrahymena cilia* membránon. Egy olyan kis-mértékű lipidelítés, amely a membrán fluiditását még nem változtatta meg, drasztikusan csökkentette az endogén foszfolipáz-A aktivitását. Ez a válasz ellentmondani látszott az alacsony hőmérsékleti adaptációról alkotott korábbi

feltételezéseknek. A későbbi, mitokondriumon végzett kísérleteink is megerősítették azonban, hogy a foszfolipáz-A aktivitása inkább bizonyos telítetlen zsírsavak elvesztésével, mintsem a membrán fluiditásának változásával mutat korrelációt.

Lipidhőmérők a sejtmembránokban?

A cianobaktériumok katalitikus hidrogénezésével a hidegstressz membránke-ményítő hatását utánozva, ám azt kizárólag a plazmamembránra korlátozva jutottunk el a plazmamembrán hidegkárosodásban játszott elsődleges szerepé-nek a bizonyításához. Ugyanez a kísérletes megközelítés vezetett el később a „membránszenzor” elvének a felismeréséhez. Módszerünk segítségével a te-lítést a plazmamembránra korlátozva utánozni tudtuk a hideg membránokra gyakorolt hatását, anélkül, hogy valóban lehűtöttük volna a kéalgasejteket. Kí-sérletesen bizonyítottuk, hogy a sejtfelszíni membránok lipidmátrixának finom és diszkrét hőmérsékletfüggő változásai képesek arra, hogy a termostressznek kitett kéalgasejtek molekuláris hőmérői legyenek. Amikor a lehűlés során az első gélszigetek megjelentek, a sejtek a létüket veszélyeztető folyamatot igye-keztek hatástalanítani bizonyos deszaturázok génexpressziójának azonnali, kb. százszoros aktivációjával. A deszaturázfehérjék a pálcikaszerű zsírmolekulákba *cis*-kettőskötéseket építenek be. Ezáltal a membránt alkotó merev zsírmoleku-la-pálcikákat „meghajlítják”, így akár a részben már megdermedt membránré-szek is visszanyerhetik eredeti halmazállapotukat, és a sejtek életben maradnak. Ahogy megfigyelésünk nyomán arra egy *Nature News and Views* elemzés is rámutatott, felismerésünk jelentősége abban állt, hogy elsőként hívta fel a fi-gyelmet a lipidvezérelt celluláris termométerek létezésére.

A membránszenzor elve kiterjeszhető a magas hőmérsékletek irányába is

Az élő szervezetek optimális növekedési hőmérsékletük emelkedésére az úgynevezett hősokkproteinek (Hsp-k) fokozott szintézisével válaszolnak. Az elmúlt évtizedek intenzív kutatásai során kiderült, hogy nagy részük – a molekuláris chaperone-ok – kiemelkedően fontos szerepet játszanak az újonnan képződő fehérjék aktív térszerkezetének a kialakításában, valamint a magas hőmérséklet okozta citoszolikus proteindenaturáció és aggregáció elhárításában. A *de novo* szintetizált fehérjék és komplexeik összeszerelését főleg a Hsp70 (prokariótákban DnaK), valamint a Hsp60 (GroEL) család tagjai végzik, míg az aggregátumok megszüntetésében a kis mólsúlyú Hsp-k vállalnak orozslánrészét. A magas hőmérséklet azonban számos egyéb sejtalkotót is károsít, többek között a különösen stresszérzékeny tilakoidmembránt. A *Synechocystis* PCC6803 kéalgamodell segítségével végzett kísérleteink rámutattak, hogy a „membrán mint hőmérő” elve kiterjeszhető a hősokk esetére is, ennek megfelelően a hősokkfehérjék (Hsp) (dajkafehérjék; chaperone-ok) indukciója, valamint védőszerpe egyaránt szoros összefüggésbe hozható a fotoszintetikus membrán összetételével és fizikai állapotával. Modellünk ilyen irányú kiterjesztéséhez értelemszerűen szükségessé vált tehát a kéalgamodell hőstresszválaszainak tanulmányozása.

A dajkafehérjegének szerveződése és transzkripciós szabályozása

A *Synechocystis* PCC6803 első chaperone-génjeit a kilencvenes évek elején Chitnis és Nelson izolálta. A szerzőpáros szerint a két gén (*dnaK*, illetve *cpn60*) egy-egy kópiában fordul elő a genomban, és azok számos stresszhatásra (hő, UV-sugárzás stb.) indukálódnak. Kutatócsoportunk azonban kiderítette, hogy a hsp60 típusú *cpn60* valójában nem magányos, és párja (a *groEL*) közös operont alkot „cochaperonin”-jával, a *groES*-sel. Megmutattuk, hogy mind

a *groESL*, mind a *cpn60* erősen indukálódik már alacsonyabb hőstressz hatására is, promóterrégiójukban pedig megtalálható az eubaktériumok világának egyik legkonzervatívabb szabályozó eleme, a CIRCE. Mindkét gén transzkripció startpontja a CIRCE-ben lokalizálódik, és azonosítottuk a szabályozó fehérje (HrcA) génjét is. A *Synechocystis* genom teljes szekvenálása során derült fény arra, hogy létezik 3 *dnaK*, valamint négy *dnaJ*-homlóg ORF is a *Synechocystis*-ben, míg a *grpE* „co-chaperone” gén csak egy kópiában van jelen. Bizonyítottuk, hogy a mindvégig ismert *dnaK2* gén expressziója a chaperoninokhoz képest csak a magasabb hőmérsékleti tartományban fokozódott. Megmutattuk továbbá, hogy a család „co-chaperone”-jai konstitutív expressziót mutatnak normál körülmények között, de nem hőindukálhatók.

A harmadik fontos chaperone-csoport, az emlősök alfaB-krisztallin fehérjéjével rokon kis mólsúlyú Hsp-k képviselőjét (*Hspr17*) elsőként csoportunk azonosította. Igazoltuk, hogy a *hspr17* génje monocisztronos, a hőindukálható többi chaperone-nal ellentétben csak jóval magasabb hőmérsékleten indukálódik. A gén potenciális szabályozó elemei – csakúgy mint a *dnak* család esetében – nem mutattak érdemi hasonlóságot más ismert elemekkel. A fenti és egyéb itt nem említett különbségekre tekintettel kijelenthettük, hogy rokon funkciójuk ellenére a különböző hősokkfehérjék szabályozása meglehetősen eltérő a *Synechocystis* PCC6803-ban.

**A chaperone-ok hőindukciója és a tilakoidmembránok fizikai állapotának szoros kapcsolata:
ismét igaz a membránszenzor elve**

Szem előtt tartva, hogy egy fotoszintetizáló szervezet léte erősen függ a fényviszonyoktól, illetve a tilakoidjának állapotától, megvizsgáltuk, hogy ezen tényezőök változtatása befolyásolja-e a *Synechocystis* chaperone-génjeinek expresszióját. Először a chaperoninok kifejeződésének fényfüggését teszteltük. Arra következtettünk, hogy – a közös „CIRCE”-elem ellenére – a chaperoninok szabá-

lyozása eltérő, és nem csupán a fény, hanem a valószínűleg PSII redoxállapota is jelentősen befolyásolhatja ezt, azaz a tilakoid-szenzorszereppel rendelkezik. A következőkben a membránok fizikai állapotának hatását vizsgáltuk a chaperone-gének expressziójára. E célból a cianobaktériumokat alacsony és magas hőmérsékletre adaptáltuk (22, illetve 36 °C-on). Ily módon jelentős mértékben megváltoztattuk a lipidek zsírsavláncainak telítettségét, és ez, mint tudjuk, befolyásolja a membrán molekuláris rendezettségét, „fluiditását”. A magas hőmérsékletekre a sejtek a telített zsírsavak beépítésével válaszoltak, annak fluidizáló hatására. A különböző hőmérsékletekhez történt adaptálással tehát a sejtek membránjait eltérő módon „szenzitizáltuk” a hősokkra. A „ridegebb” membránnal rendelkező (36 °C) sejtek membránfluiditását izoterm körülmények között is növeltük benzilalkohol (BA) hozzáadásával. A különböző módokon kezelt *Synechocystis*-sejtek tilakoidmembránjának hőstabilitása az elvártaknak megfelelően alakult, azaz a fluidabb membránnal (36 °C + BA, 22 °C) rendelkező sejtek fotoszintetikus apparátusa alacsonyabb hőmérsékleten inaktíválódott, mint a rigidebb membránnal bíró sejteké (36 °C). Ezután feltettük, hogy amennyiben a tilakoid termoszenzorszereppel bír, elvárható, hogy a különböző fizikai állapotú membránnal rendelkező sejtekben eltérő a hősokkválasz küszöbhőmérséklete. A korábban említett különbségek ellenére mind a négy chaperone-gén (*groESL*, *cpn60*, *dnaK2* és *hsp17*) hasonlóan viselkedett, azaz maximális indukciós hőmérsékletük eltérően alakult, hiszen tükrözve a fent említett módokon kezelt sejtek tilakoidmembránjainak fizikai állapotát. A legmagasabb indukciós küszöbértéket a legrigidebb membránnal rendelkező sejtekben kaptuk. Amennyiben ezen sejtek membránját benzilalkohollal fluidizáltuk a hősokk során, a chaperone-gének indukciós maximuma eltolódott az alacsonyabb hőmérsékleti tartományba. A „köztes” fluiditással rendelkező sejtekben a chaperone expressziós maximuma is „köztes” hőmérsékleten következett be. Fontos megjegyezni, hogy a négy chaperone-gén közül a *hsp17* reagált legérzékenyebben a membrán fizikai állapotának a változásaira, ezért a „fluiditásgén” elnevezéssel illettük. E kísérletek összegzéseképpen tehát igazol-

tuk, hogy nem csupán a denaturálódó citoszolikus fehérjék, de a hőstressznek kitett membrán maga is hőmérséklet-érzékelő szereppel bír.

Dajkafehérjék új szerepben: a membránok integritásának védelme a lipidközvetített membránasszociáció révén

Az 90-es évek közepétől tudtuk, hogy hősokk hatására bizonyos chaperone-ok egy része tilakoidkötötté válik a *Synechocystis*-sejtekben. Funkciójuk ismeretében kézenfekvőnek tűnt, hogy a fotoszintetikus apparátus fehérjekomponenseit védhetik a hőstresszel szemben. A „membrán mint szenzor elv” értelmében feltételeztük azonban, hogy maga a lipidmátrix is védelemre szorul. Ezt a munkahipotézist szem előtt tartva csoportunk *in vitro* kísérletekben elsőként mutatta ki, hogy a tisztított – korábban tipikusan citoszolikus fehérjének tartott – *E. coli* GroEL képes modellmembránokhoz kötődni oligomer formában. Érdekes módon sem a GroES-, sem pedig a chaperone-aktivitás mérésére használt részlegesen denaturált malát-dehidrogenáz (MDH) nem befolyásolta az asszociáció mértékét. A membránkötött chaperoninkomplex „klasszikus” chaperone-funkcióját is megtartotta, azaz képes volt szubsztrátjának (MDH) reaktiválására. Külön kiemelendő, hogy a kölcsönhatás jelentős membránfluiditás-csökkenéssel is járt. További érdekesség, hogy a membránasszociáció erősségét növelte az emelkedő hőmérséklet. Figyelembe véve a hősokk membránt fluidizáló, valamint a GroEL-kötés rigidizáló hatását, felvetettük, hogy a chaperone-ok pusztán magát a membránmátrixot is védhetik hősokk során, azaz „lipochaperoninként” is funkcionálhatnak.

Kísérletesen igazoltuk, hogy az egyetlen hőindukálható DnaK₂ fehérje szerepe esszenciális, amennyiben nem eliminálható teljesen a *Synechocystis* genomból. A részleges mutáns érdekessége, hogy az összes chaperone génjének hőindukálhatósága alacsonyabb a vad típushoz képest mind fehérje-, mind mRNS-szinten. A mutáns tilakoidja fokozott hő- és UVB-érzékenységet mutatott, ez pedig a chaperone-szint csökkenésével is magyarázható volt. Rejtélyes

módon a mutáns membránjának zsírsavösszetétele is megváltozott, egyértelmű jelét adva a funkcionális stresszfehérje-membrán kapcsolatnak.

A dajkafehérjék membránvédő tevékenységét a fentieknél hangsúlyosabban támasztják alá a *Synechocystis* „fluiditás gén” termékével, a rekombináns amfitróp Hsp17-tel végzett kísérletek. Megmutattuk, hogy e fehérje is képes már extrém alacsony lipid-fehérje arány esetén is modellmembránokoz kötődni és stabilizálni a folyékony kristályos, kettősréteg-szerkezetet. Ellentétben a GroEL-lel a Hsp17 nem a membránok felszínéhez kötődik, hanem azok mélyebb, hidrofób régiójába penetrál. Érdekes módon a lipidkötés jelentősen csökkentette a Hsp17 chaperone-aktivitását jelezvén, hogy stressz esetén a membránvédő szerep kerülhet előtérbe. A Hsp17 membránprotektív szerepét *in vivo* eredmények is alátámasztják. A fehérje fokozott tilakoidkötést mutat, mégpedig annak fluidizációja függvényében. A gén nem esszenciális, de a *hsp17*-sejtjeinek tilakoidja minden hőmérsékleten fluidabb, mint a *hsp17+* sejtéké. A mikrovizkozítás-különbség szubletális hőmérsékleten történő preadaptációval csökkenthető ugyan, de nem szűnik meg teljesen, és ez egyértelműen a Hsp17 membránvédő szerepére utal. Nyitott kérdés, hogy mindezek fényében milyen faktorok határozzák meg az amfitróp sHsp-k munkahipotézisünk szerint reverzibilis és hőmérsékletfüggő, lipidmediált membránasszociációját.

Összefoglalva: a stresszfehérjék és membránok párbeszédét hősokk esetén az alábbiak szerint képzeljük el. A magas hőmérsékletnek kitett sejtekben nemcsak a denaturálódó fehérjék, de a hiperfluidizálódó membrán maga is jeladó szereppel bír. Az indukálódó chaperone-ok egy része a károsodott fehérjéket menti, míg más részük a membrán segítségére siet, fenntartva annak integritását. Feltételezzük tehát, hogy a fiziológias állapot visszanyerése után a membránszenzor is részt vehet a hősokkválasz leállításában, biztosítva annak tranziens jellegét.

Alkalmazások a gyakorlatban: a stresszválasz gyógyszeres befolyásolása

A termométermembrán modelljének érvényességét számos prokarióta és eukarióta szervezetben végzett kutatás eredményei is alátámasztották. Befejezésül hadd említsem meg ezek közül a talán leglátványosabbat.

A membrán szenzorfunkciójának felismerése révén kerültünk közel a gyógyszerkutatáshoz, és fedeztünk föl, illetve jellemeztünk elsőként egy olyan molekulacsaládot, amelynek hatására a sejtek stresszfehérjeválasza a stresszhatásnak egy sokkal alacsonyabb szintjén is beindul. Ezek az úgynevezett hidroximsav-származékok nem toxikusak, maguk tehát nem okoznak stresszt, hanem leszállítják a stresszfehérjeválasz küszöbértékét. Világviszonylatban is kiemelkedő szenzáció volt a molekulák stresszfehérje-koindukciós képességének a felfedezése, hiszen a stresszfehérjeválaszt jelentősen fokozni képes molekulák potenciális gyógyszerjelöltek. Valóban, állatkísérletekben és klinikai tesztekben (fázis 2) egyaránt hatásosnak bizonyultak neurodegeneratív betegségek vagy diabéteszes szövődmények, így például a diabéteszes rethinopathia, nephropathia, angiopathia és neuropathia ellen. Bizonyítottuk, hogy a molekulák specifikusan kölcsönhatásban vannak bizonyos membránlipidekkel, és feltételezzük, hogy ez a kölcsönhatás alapvetően közrejátsszik azok stresszfehérje-indukciós képességében.

Kitekintés

Létezhetnek tehát olyan speciális, nem toxikus, szintetikus vagy természetes membránperturberek, amelyek a stressz egy alacsonyabb szintjénél is kiváltják az ősi sejtvédő szereppel bíró hősokkfehérjék (molekuláris chaperone-ok) fokozott expresszióját. A membránok azonban csak egy optimális lipid- és fehérje-összetételnél képesek biztosítani a stresszjelképzés és jelátvitel egészséges szervezetre jellemző, optimális működését. A membránok lipidösszetétele

és fizikai állapota hibás táplálkozási szokásokkal vagy bizonyos kórállapotokban az állandó testhőmérsékletűekben is módosulhat. Értelemszerűen változnak a membránok az öregedés során is – talán ezért van az, hogy ugyanarra a stresszre kevésbé jól válaszol az idős szervezet. Ha a membránok „elromlanak”, a terápiás – gyógyszeres vagy genetikus – beavatkozás hatékonyságához nélkülözhetetlen a pontos membrántérkép, a membránhibák feltárása. Így haladunk tehát az eredményes lipidterápia felé.

Végezetül hálámat és köszönetemet fejezem ki összes múltbéli, illetve meglévő, külföldi és hazai munkatársamnak és a családomnak.

Erdy János
Bochtovich Ruffózsé

Wenzel Gusztáv

Jábiar Gabon

Nagy János

Terintetes Nagygyűlés! Arany János

Minia felemelő szabályainak 32. §-a egy szót:
Mindem sijnomon választott tag, a külső kövétel
lével, osztályába tartozó dolgotat felolvasásával,
vagy személyes meg nem jelenhetés esetén beüldé
sével, legfeljebb egy év alatt sörét foglat; külsőben meg
választása meg nem működően:

Tehetnek esetek, melyekben kivált vidéken la
kolé gátolhatatlan a határidőt megtartani: de hallga
tag elvérsni e szabály meg nem tartatását, amnyel
tesz, mint örves szabályzatunkat erőlköndé terintés
át söröségteleu. Indítványba hozatik tehát, hogy egyelőre a
határidőt s sörfoglalás által meg nem
hát kitöröltessék, az 186
terintésnek, je

Terintkezés
mállo szabályainak 32. §-a egy szót:
újraam választott tag, a hűlő kivétel
tálya tartozó dolgot felolvasását,
helyes meg nem jelenhetés esetén beüld.
felelt egy ératatt szót foglat; hűlőben meg
a meg nem misítően.
Lehetett esetek, melyekben hívott vidéken la
toltatnak a határidőt megtartani: de hallat
szerint a szabály meg nem tartását, amíg
mint örszét szabályzatokat erőfőnd, hűlőben
székesszerűen figyelemre kenna J. Aladon
szérségtelen.
Indoklásnyba hozakir tehát, hogy egyelőre a
1861 választott székfoglalás által meg nem
1861 választott névnyvből hűlőre kerül, ar 1861
1861 választott a szabályokra emeltesse, ar
1861 választott a hivatal oda utasítsa, hogy
1861 választott az újban választottakat,
1861 választott nem foglaltat, a sorozatba fel ne vegye.

jan. 26. 1865.
Balla J. Mór
Loyau J. János
Hollán Ernő

853
1865
Kemény László
Mönster László
Jolly János
György János

