



SZÉKFOGLALÓ ELŐADÁSOK A MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIÁN

Mandl József

A MÁJ ENDOPLAZMÁS RETICULUMA:
ALKALMAZKODÁS
A KÜLSŐ/BELSŐ KÖRNYEZETHEZ



Terintetes Nagy 97

személtő szabályainak 32. és a leg szót:
újraújra választott tag, a külső kivétel
szabályába tartozó dolgozat felolvasását,
személyes megnevezés esetén beüldö
legfelelő egy év alatt széklet foglalt; külsőben meg-

széklet megnevezésén.
Lehetetlen esetek, melyekben kivált vidéken la-
gátolhatatlan a határidőt megtartani: de hallgat-
elűzni a szabály meg nem tartatását, amelyet
mint összes szabályzatunkat szőlőseink tekintetén
következéseire figyelmeztetünk J. Aladein
széklettel.

Indoklásba hozatik tehát, hogy egyelőre az
1861. igt. választott székletfoglalás által meg nem erős-
ített ^{rendes} tagok nevei a hivatalból kitöröltesse, az 1861-
és 65-ig választottak a szabályokra emeltesse, je-
vőre pedig a titoknoki 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

Mandl József

A MÁJ ENDOPLAZMÁS RETICULUMA:
ALKALMAZKODÁS A KÜLSŐ/BELSŐ KÖRNYEZETHEZ

SZÉKFOGLALÓK
A MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIAÁN

A 2004. május 3-án megválasztott
akadémikusok székfoglalói

Mandl József

A MÁJ ENDOPLAZMÁS RETICULUMA:
ALKALMAZKODÁS
A KÜLSŐ/BELSŐ KÖRNYEZETHEZ



Magyar Tudományos Akadémia • 2014

Az előadás elhangzott 2005. március 22-én

Sorozatszerkesztő: Bertók Krisztina

Olvasószerkesztő: Laczkó Krisztina

Borító és tipográfia: Auri Grafika

ISSN 1419-8959

ISBN 978-963-508-728-0

© Mandl József

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

A máj-ER akkor keltette fel érdeklődésemet, amikor megkaptam első, önálló, tudományos feladatomban az akkori Orvosi Vegytani Intézet igazgatójától, Antoni Ferencről. Az intézetbe tudományos diákkörösként kerültem be. A Puskin utca meghatározta egész munkásságomat, egyetlen kivételtől eltekintve valamennyi tudományos közleményem a Puskin utcában született. Antoni Ferenc 1976-ban azzal bízott meg, hogy állítsam be az izoláltmájsejt-technikát laboratóriumunkban. Garzó Tamás munkacsoportjában dolgoztam, és a galaktózamin-hepatitis volt a munkacsoport témája. A galaktózamin okozta májkárosodást akkor hepatitismodellnek tartották. A kísérletek részben májsejteken folytak, a májsejt izolálása abban az időben jelentősen új kísérleti megközelítésnek számított. „Kettős” nevelést kaptam: közvetlen főnököm, Garzó Tamás megfontolt, alapos személyiség lévén minden új módszer bevezetését kritikusan szemlélte, Antoni Ferenc viszont mindig változtatni kész, csapongó fantáziájú ember volt, aki folyamatosan újat akart. Izolált sejtekkel korábban nem foglalkoztam, a mikroszkópba két szemmel belenézni nem tudtam. Félttem attól, vajon meg tudom-e majd kanulálni egérben a portális vénát: ez a májsejtizolálás technikai feltétele volt. A munkacsoportban sejt-kultúrákkal senki nem dolgozott, metodikai segítségre nemigen számíthattam, májsejtizolálást más laboratóriumban először jóval később, 1979-ben láttam Varsóban. Akkoriban a vegyszerek egy évvel a megrendelésük után érkeztek. Nekem Antoni Ferenc 10 mg kollagenázt adott, egy egérből történő májsejtizoláláshoz pedig 2 mg kollagenázra volt szükség. A világ többi része patkánnyal dolgozott, arra mi ilyen kollagenázellátottság mellett nem is gondolhattunk. Az egész vállalkozás teljességgel reménytelennek tűnt, én azonban belevágtam. Antoni Ferencnek igaza lett. Ennek a módszernek később

igen sokat köszönhettem, és ezért mindkét főnökömnek hálával tartozom. Feltűnt, hogy az általam izolált sejteket időnként megtekintő morfológus szem azokat mindig az ER szempontjából vizsgálta. Ha azt írták, hogy az ER megtartott, az sikeres preparálást jelentett.

Pályám sok szempontból sajátosan alakult. A sajátosságok között van a szokatlan formában történt témaválasztásom is, amely „irodalmi” volt. A nyolcvanas évek elején kezembe került Ronald Thurman összefoglaló közleménye a drogmétabolizmusról, és ez annyira megtetszett, hogy elhatároztam: kandidátusi értekezésem megvédése után témám a drogmétabolizmus lesz. Azon túl, hogy addig a májműködéssel, elsősorban májkárosító szerek fehérjeszintézist gátló hatásaival foglalkoztam, más előzményem e területen nem volt. Akkor még nem sejtettem, hogy tíz évvel később személyesen is megismerem Ron Thurmant, sőt jó kapcsolatba kerülök vele, vendégprofesszor leszek nála Chapel Hillben, együtt publikálunk, és később ő is el látogat a Puskin utcába. Ez az „első” közlemény, amely az érdeklődésemet felkeltette, ám nem az ER-drogmétabolizmus vonatkozásairól, hanem a drogmétabolizmus és az intermedier anyagcsere kapcsolatáról szolt, és engem főleg a máj vonatkozásai miatt érdekelt.

A kémiai környezethez történő alkalmazkodásban a drogmétabolizmusnak vagy biotranszformációnak nevezett folyamatrendszer meghatározó jelentőségű. Kezdeti kísérleteinkben azt vizsgáltuk, hogy a drogmétabolizmus első, oxidatív, előkészítő fázisát katalizáló citokróm P₄₅₀-enzimek (CYP), illetve a második, konjugációs fázis reakcióinak a döntő többségét, mintegy 80%-át jelentő glukuronidációs reakciók kofaktorszükséglete hogyan terheli a máj szénhidrát-anyagcserejét. A CYP működéséhez NADPH, a glukuronidációt katalizáló UDP-glukuronozil-transzferázok (UGT) aktivitásához pedig UDP-glukuronsav (UDPGA) szükséges. Ezeknek a kofaktoroknak a forrása az intermedier anyagcsere. Leírtuk a szénhidrát-

anyagcsere, a NADP-redukció, az ureaciklus és a biotranszformáció koordinált metabolikus szabályozását. Megállapítottuk, hogy míg az első fázisban a domináns kevert funkciójú oxigenázok NADPH-ellátása elsősorban a glükoneogenesis-intermedierek terhére történik, addig a glukuronidáció UDPGA-igényének forrása a májban zajló glikogenolízis. Leírtuk, hogy a glikogén-anyagcsere (hormonális) befolyásolása megváltoztatja a glukuronidáció sebességét. Ezzel a drog glukuronidáció és a szénhidrát-anyagcsere regulációjának szempontjából is igen fontos kapcsolatot ismertünk fel. Addig azonban, amíg glükoneogenesis-intermedierek adásával különböző módokon és rendszerekben a drogoxidációt fokozni tudtuk, a drogkonjugáció sebességét ily módon nem gyorsítottuk. Metabolikus utakkal nem volt magyarázható, hogy miért nem képződik glükoneogenesis-intermedierekből UDPGA. Új kiindulási pontot kellett keresnünk, és ezt az ER-ben találtuk meg.

A drogmetabolizmust katalizáló CYP- és UGT-izoenzimekben többek között az a közös, hogy ER-enzimek. A kilencvenes évek elején az integráns membránfehérjék működéséről két elképzelést közöltek: a konformációs és a kompartmentációs hipotézist.

A konformációs hipotézis szerint az integráns membránfehérjék működését a membránkörnyezet korlátozza. Aktiválódásuk alapja a konformációváltozás. A kompartmentációs hipotézis szerint viszont számos olyan ER-enzim esetében, amelynek az aktív centruma intraluminalis, így például a glukóz-6-foszfátáz-rendszer (G6P-áz) vagy az UGT-k esetében – a szubsztrátok membrántranszportja a sebességmeghatározó lépés. Ha a membránbarrier megszűnik – például permeabilizálással –, aktivitásuk a többszörösére nő (ez a latencia jelensége). Izolált hepatocitákon szelektív membránpermeabilizálással bizonyítottuk, hogy az UDPGA-nak az ER-membránon keresztül történő transzportja az UGT-aktivitás sebességmeghatározó lépése. Ezzel a kompartmentációs hipotézis egyik

bizonyítékát szolgáltatottuk. Ezek a vizsgálatok ugyanakkor a transzportfolyamatok jelentőségére irányították a figyelmünket a biotranszformáció folyamatrendszerén belül.

A transzportfolyamatok mind a G6P-áz, mind az UGT működésében igen jelentősek. Az intraluminalis aktív centrumon kívül a G6P-áz és az UGT további, általunk felismert közös tulajdonsága, hogy mindkét enzimszisztéma kofaktorellátása a glikogénlebontás függvénye, valamint mindkettő azok közé az enzimek közé tartozik, amelyek a születés után indukálódnak. A G6P-áz a szervezet belső környezetének homeosztázisában meghatározó vércukorszint fenntartásának az egyik kulcsenzime. Kimutattuk, hogy szemben a felnőtt májjal, foetalis májban a G6P-áz aktív centruma nem az ER-lumen felé orientált. Ez feltehetően összefügg azzal, hogy a G6P-áz funkciója a születés után jelentősen megváltozik, ekkor válik a vércukorszint egyik fenntartójává, szemben a magzati étellel. E funkcióváltozás egyik molekuláris alapja az a változás, hogy az enzim aktív centruma intraluminalissá válik.

Mindkét enzimszisztéma kofaktorellátása transzporterfüggő. Bennünket azonban nemcsak az foglalkoztatott, hogyan jut be az UGT működéséhez alapvető UDP-glukuronát (UDPGA) az ER luminalis kompartmentjébe, hanem az is, hogy a képződött glukuronidok hogyan hagyják el azt. Az UDPGA/fenol-glukuronid-antiporter leírásával először írtunk le funkcionális glukuronid-transzportrendszert az ER-membránban. Később a Dundee Egyetem glukuronidációval foglalkozó munkacsoportjával végzett kooperációban legalább három ER-glukuronid-transzportert jellemeztünk. ER-membrántranszporter tisztítása, izolálása azonban a jelentős technikai nehézségek következtében még senkinek nem sikerült. A sikeres felfedezések, így a glukóz-6-foszfát-transzporter megismerése során is, a kísérletes megközelítés bakteriális transzporterből indult. A dundeei munkacsoporttal

folytatott kooperációban mi hasonló kísérleti stratégia szerint dolgozunk a glukuronidtranszporter kutatásában. A bakteriális glukuronidtranszporter humánhomológjainak *in silico* azonosítása génadatbankokban megtörtént. Jelenleg a homológ gén expresszióját igyekszünk bizonyítani humánmájban.

Az intracellularis kalciumhomeosztázis egyik alapja a citoszól és az ER-lumen kalciumkoncentrációi közötti jelentős különbség: amíg a citoszól kalciumkoncentrációja 10^{-7} M, a lumené 10^{-3} M nagyságrendben van. A sejt-környezethez történő alkalmazkodását biztosító jelátviteli rendszerek egyik legfontosabbika éppen az intracellularis kalciumhomeosztázis változásainak szabályozásán alapul. Leírtuk, hogy a glukuronidáció kalciumfüggő szabályozás alatt áll. Megállapítottuk, hogy a Ca^{2+} kiáramlása az ER-ből az UGT-aktivitás csökkenését okozza. Több rendszeren és többféle kísérletsorozatban bizonyítottuk, hogy ez a mechanizmus áll számos gyógyszer biotranszformációja – hormonális és extrahepatikus metabolikus hatásokra bekövetkező – változásainak a hátterében.

A kémiai környezethez történő alkalmazkodásban az aromás molekulák metabolizmusa különösen jelentős – átalakulásuk eltérő fiziológiai és patológiai állapotokban jelentősen módosulhat. Tanulmányoztuk egyes fenolok és aromás aminok biotranszformációját éhezésben, diabetes mellitusban, illetve acetonaemiában. Ezekben az állapotokban közös, hogy az oxidációjukat katalizáló CYP_{2E1} aktivitása jelentősen fokozódik, így jóval több oxidált intermedier képződik. Ugyanakkor a máj glikogéntartalmának csökkenése következtében gyengül az oxidált intermediereket konjugáló UGT1-izoenzimek UDPGA-ellátása. Többféle rendszerben leírtuk, hogy az oxidáció dominanciája, a glukuronidáció csökkenése miatt a biotranszformációs egyensúly megváltozik: konjugátlan katekolok, aminofenolok, hidrokinonok halmozódnak fel. Ennek toxikológiai következményei vannak: adduktképződés, redoxciklusok, ROS-képződés, redoxstátus-

változás. Számos ilyen szerkezetű gyógyszer szedése (pl. acetaminofen) igen jelentős metabolikus terhet jelent a májnak: oxidációjuk glükoneogenezis-intermedierek terhére történő NADP-redukciót igényel, és ez a vércukorszintet fenntartó glükózszekekréció biztosító glükoneogenezist csökkenti, amíg a konjugációjukhoz szükséges glukuronidáció UDPGA-ellátása a vércukorszintet fenntartó másik szénhidrátanyagcsere-folyamatot, a glikogenolízist gyengíti. Kérdés, hogy a környezethez való alkalmazkodásban minek van prioritása: a glükózszekekréció biztosításának vagy az ezzel ellentétes folyamatot, a drogoxidációt, majd glukuronidképződést, a glukuronidok vérbe, illetve epecanaliculusokba történő szekekrécióját jelentő detoxikációnak. Megállapítottuk, hogy a glükózszekekréció és a droglukuronidáció ellentétesen szabályozódik, és a két folyamat viszonyában a glükózszekekréciónak van prioritása. Több kísérletsorozatban különböző mediátorok szerepét bizonyítottuk, illetve közzöltük az ilyen típusú szabályozásokban. Így különböző modellszubsztrátokat használva egyes cAMP-, Ca^{2+} -, PGD_2 -, PGE_2 -mediált folyamatokat, valamint a Kupffer-sejtek regulációs szerepét írtuk le perfundált májon, izolált sejteken, illetve *in vivo* kísérletek alapján.

A glukuronidáció talán legfontosabb élettani szubsztrátjának a bilirubin tekinthető. Először írtunk le UGT expressziós változást diabetes mellitusban. Megállapítottuk, hogy a bilirubin glukuronidációját katalizáló ER-enzim, az UGT1A1-enzim éhezésben, krónikus etanolkezelés hatására, illetve diabetes mellitus kezdetén, transzkripciós szinten indukálódik. Feltételeztük, hogy éhezésben, illetve diabetes mellitus kezdetén az indukció a fellépő acetonszint-emelkedés következménye, a folyamat során pedig az aceton az induktor. Ennek bizonyítására külön vizsgáltuk az acetonaemiát. Acetonaemiában azonban az indukció csak poszttranszkripciós szinten következett be, így e hipotézis nem bizonyult helyesnek.

Az etanol UGT1A1-t indukáló hatásának a Kupffer-sejtek jelenléte volt a feltétele, így leírtuk, hogy ebben az etanolhatásban is alapvető a hepatocita és a Kupffer-sejt kölcsönhatása a májban. A hepatocita és a Kupffer-sejt kapcsolatának vizsgálata fontos része volt annak a kooperációnak, amelyet a Chapel Hill-i munkacsoporttal folytattunk.

Az ER szerepe nemcsak a Ca^{2+} -homeosztázisban, hanem a redox-homeosztázisban is kitüntetett. Az ER mint metabolikus kompartment és a citoszól között az eltérő kalciumkoncentrációkon kívül alapvető különbséget jelentenek a glutation különböző oxidáltsági viszonyai. A glutation meghatározó vízdékony antioxidáns és redoxpuffer-alkotó. Míg a citoszólban a redukált (GSH) és az oxidált (GSSG) glutation aránya körülbelül 100 : 1, addig az ER-lumenben 1 : 1 – ez nagymértékben meghatározza a lumen citoszóltól jelentősen eltérő oxidatív környezetét. Kérdés: miért jön létre ez az eltérő állapot? Munkacsoportunk leírta az ER GSH-transzportját, ugyanakkor azt találta, hogy a GSSG nem transzportálódik a mikroszomális membránon keresztül. Ez fontos összetevője a GSSG luminalis felhalmozódásának és az oxidatív intraluminalis környezet kialakításának. A glutation mellett az intraluminalis redoxhomeosztázis meghatározó komponense az aszkorbát/dehidroaszkorbát redoxpár is. Megállapítottuk, hogy a dehidroaszkorbát – tehát szemben a glutationnal az oxidált forma – a preferált a mikroszomális transzportban. A dehidroaszkorbát luminalis redukciója vezet az ismert aszkorbátfelhalmozódáshoz az ER-ben.

A glutation nemcsak a redoxhomeosztázis meghatározó komponense. A glutationnal történő konjugáció a biotranszformáció második fázisának is meghatározó folyamata. Több vegyület biotranszformációjában mind a glukuronsavas, mind a glutationnal történő konjugáció lehetséges, ennek feltételei részben az anyagcsere-állapottól függenek. Ismert volt, hogy emelkedett citoszól-GSH-szint csökkenti a májban a glikogénlebontást.

Izolált egérmájsejteken bizonyítottuk, hogy a glutationdepléción fokozza a glikogénolízist. Mivel a glikogénolízis a glukuronidáció kofaktorellátásának forrása, a glikogénolízisnek a glutationdeplécióval történő fokozása az UDPGA-szint emelkedésén keresztül a glukuronidáció sebességét serkenti. Így metabolikus kapcsolatot tártunk fel a biotranszformáció második fázisában két legfontosabb konjugációs forma között.

Az UDPGA azokban a fajokban, amelyek képesek aszkbát *de novo* szintézisére az uronsavúton képződő aszkbátszintézisének is prekuzora. Az aszkbátszintézis utolsó enzime az emberben hiányzó gulonolaktón-oxidáz-ER-membránenzim. Leírtuk, hogy a glutationdepléción a glikogénolízis fokozásán keresztül az aszkbátszintézis emelkedését váltja ki. Így annak felismerésével, hogy a glutationszint a glikogénolízisen keresztül a glukuronidáció mellett a *de novo* aszkbátszintézist is befolyásolja, metabolikus kapcsolatot írtunk le nemcsak a biotranszformáció konjugációs fázisának két formája, hanem a két legfontosabb vízdékony antioxidáns szintjének a szabályozása között is. Ezt igen jelentős kapcsolatnak tartjuk a szabályozás molekuláris logikájának a megértése szempontjából annak ellenére, hogy ez a regulációs út az emberben hiányzik. Bár a glutation- és aszkbát-redoxrendszerek közötti kapcsolattal sokan foglalkoztak, metabolikus kapcsolatot a két rendszer között korábban nem írtak le.

Az ER-lumenben további redoxrendszerek is találhatóak, ezek egyike a FAD. Munkacsoportunk elsőként közölte a mikroszomális FAD-transzportot. A glutation-, aszkbát-, FAD-redoxpárok kiegészülve több fehérjével, így többek között a protein-diszulfid-izomerázzal, valamint az E-vitaminnal, amelyekkel szintén foglalkoztunk, elektrontranszferlánc alkotói. A lánc pontos működése még nem ismert, de a protein-diszulfid hidak létrejöttében alapvető a funkciója. A fehérjék oxidációja diszulfidhíd-képződéssel kulcsfontosságú a proteinfoldingban – ez az ER luminalis kompartmentjében zajló

folyamatok között meghatározó jelentőségű. Az (ER-) redoxhomeosztázis különböző (környezeti) okok miatt kialakuló felborulása az oxidatív folding zavarát okozza; ER-stressz alakul ki. Az ER-stressz a környezethez történő alkalmazkodás mechanizmusának tekinthető – ennek során egy rendkívül bonyolult, sokkomponensű, jelátviteli utakat is magába foglaló rendszer aktiválódik. Ennek eredményeként beindulhat az UPR (Unfolded Protein Response), ahol a jelátviteli utak aktiválása transzlációgátláshoz, chaperon- és foldázindukcióhoz vezethet. Létrejöhethet az ER-ből kiinduló apoptózis is, amely többek között az ER-specifikus kaszpáz-12 aktiválódásával és a CHOP-GADD transzkripció faktor indukciójával jár.

Az acetaminofen jelenleg az egyik legfontosabb lázcsillapító, fájdalomcsillapító gyógyszer. UGT1-izoenzimek által katalizált reakcióban UDPGA-val konjugálódik. Nagy dózisban történő szedés esetén, illetve a glukuronidáció zavarakor – például éhezéskor – azonban az acetaminofen a CYP2E1-izoenzim segítségével oxidálódik. Az oxidáció terméke a NAPQI-nak nevezett kinonszármazék, amely viszont GSH-val konjugálódhat, adduktot képezhet, vagy redoxciklusba léphet. Mindez része lehet az acetaminofen ismert májkárosító hatásának, amely során ROS-képződés, valamint GSH-depleció (amelynek okáért mi is alkalmaztunk acetaminofent korábbi kísérleteinkben), oxidatív stressz alakul ki. Feltételeztük, hogy az acetaminofen ezért ER-stresszor. Előkísérleteink szerint acetaminofennel kiváltott májkárosodásban *in vivo* kaszpáz-12 aktiválódik, valamint CHOP-GADD indukálódik.

Az ER a környezeti stimulusok szenzora. A környezeti stimulusokhoz az ER-enzimek, -transzporterek működésének, expressziójának a megváltoztatásával alkalmazkodik. Xenogénhatások, a redox egyensúlyzavara, a kalciumhomeosztázis felborulása, hipoxia, diabetes mellitus, éhezés egyaránt kiválthatja az ER működésének, a külső és a belső környezethez történő alkalmazkodásnak súlyos zavarát, amely a fehérjesztrekció károsodását vonja

maga után amiatt, hogy a folding végén nem alakul ki a szekréciónak megfelelő fehérjekonformáció. Ugyanilyen zavar jön létre vírusfertőzések, mutáns fehérjék szintézisét követően is. A beinduló UPR különböző mechanizmusokon keresztül kompenzálhatja a megzavart egyensúlyt. Ha az egyensúly nem áll helyre, a kompenzáció sikertelen, akkor az ER-stressz nyomán apoptózis alakulhat ki. A bonyolult, ER-ből induló szignáltranszdukciós jelpályák e folyamatok bonyolításának, szabályozásának az útjai. A szabályozás bizonyos szempontból hasonló a mitokondriumokból kiinduló, részben analóg folyamatokhoz.

Végezetül mindenekelőtt az én környezetehz történő alkalmazkodásban meghatározó családomnak szeretnék köszönetet mondani, akikkel igen bonyolult jelpályák kötnek össze. Feleségem Molnár Zsuzsa, ikergyermekeim, Judit és Péter a legfontosabbak számomra, nagyon sajnálom, hogy e rendszer korábbi részei, szüleim nem érték meg ezt a napot. Nagyon sok barát, kolléga, ismerős segítette munkámat kooperációval, segítséggel, barátsággal, jó szóval, akiknek nem tudok itt és most érdemüknek megfelelő köszönetet mondani.

Ki szeretném emelni azt a munkacsoportot, amely meghatározó volt a munkámban. Elsősorban Bánhegyi Gábornak, az MTA doktorának kell köszönetet mondanom, aki több mint húsz éve pályakezdőként került mellém, és mára nemzetközi hírű tudóssá vált. Csala Miklós medikuscsoportomból került a munkacsoportunkba, és reményeim szerint komoly jövő előtt áll. Kardon Tamás szintén medikuscsoportomból lett tudományos diákkörös, majd diplomás munkatárs munkacsoportunkban, jelenleg egy vezető európai laboratóriumban van tanulmányúton. Nemzetközi kapcsolataink közül ki kell emelnem azt a szoros szakmai és baráti kooperációt, amely Angelo Benedetti professzor sienai munkacsoportjával alakult ki az elmúlt tizenöt évben, valamint együttműködésünket Brian Burchell-lel és Ann Burchell-

lel a Dundee Egyetem kutatóival. Meg szeretném említeni Braun Lászlót, rendkívül tehetséges kiváló barátunkat és munkatársunkat, aki harmincéves korában autóbalesetben hunyt el, nagyon hiányzik. Mile Valéria, Ferencz Gizella, Bajkó Ágnes és Bombicz Józsefné nagyon nagy szerepet játszottak azoknak a feltételeknek a megteremtésében, amelyek igen fontosak egy labor életében. Köszönöm Wunderlich Lívius és Nagy Gábor kutatómunkáját. Két kutatót szeretnék még kiemelni, a pályaválasztásomban meghatározó Machovich Raymund professzort és a témaválasztásomban meghatározó Ronald Thurman professzort, aki sajnos már nincs köztünk. Köszönöm a Semmelweis Egyetem Orvosi Vegytani Molekuláris Biológiai és Patobiokémiai Intézete valamennyi munkatársának a segítségét.

Erdy János
Bochtovich Ruffózsé

Wenzel Gusztáv

Jábiar Gabon

Nagy János

Terintetes Nagygyűlés! Arany János

Minia felemelő szabályainak 32. §-a egy szót.
Mindem sijnomán választott tag, a külső kövétel
lével, osztályába tartozó dolgotat felolvasásával,
vagy személyes meg nem jelenhetős 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, amlyet
tesz, mint örves szabályzatunkat erőlköndet terintetes
át söröségteleu. figyelmezzé lemin a T. Akadém
Judithányba koratit tehát, hogy egyelőre a
határidőt s sörfoglalás által meg nem
határidőltessék, az 186

