

**TERMÉSZET IHLETTE HISZTIDINGAZDAG  
LIGANDUMOK KÖLCSÖNHATÁSA CINK(II)-,  
RÉZ(II)- ÉS NIKKEL(II)IONOKKAL**

*Doktori (Ph.D.) értekezés tézisei*

Kolozsi András

Témavezetők:

Dr. Gajda Tamás  
egyetemi tanár

Dr. Gyurcsik Béla  
egyetemi adjunktus

Szegedi Tudományegyetem  
Természettudományi és Informatikai Kar  
Kémia Doktori Iskola  
Szervetlen és Analitikai Kémiai Tanszék

**SZEGED**  
**2009**



## Bevezetés és célkitűzések

Az élőlények számára sok fémion létfontosságú, az élő szervezetben a fémionok és vegyületeik számos folyamatban vesznek részt. Mai ismereteink szerint a biológiai folyamatokat katalizáló enzimek kb. 30%-a fémion(oka)t tartalmaz. Az átmenetifémionok szinte kizárólag biomolekulához, leggyakrabban fehérjékhez kötődve fejtik ki hatásukat. Hatásmechanizmusuk felderítése nem képzelhető el a fehérjékben/enzimekben betöltött szerepük ismerete nélkül. Nem véletlen tehát, hogy napjaink bioszervetlen kémiájának két meghatározó kutatási iránya a fémtartalmú fehérjék/metalloenzimek működésének mind teljesebb megismerése, illetve a gyakorlati felhasználást lehetővé tevő mesterséges fehérjék/enzimek kifejlesztése.

E vizsgálatok két, egymást kiegészítő irányban folynak, úgymint a natív fehérjék/enzimek, illetve azok kisméretű modellkomplexeinek tanulmányozása. Mindkét megközelítésnek megvannak az előnyei és a hátrányai. A makromolekulák vizsgálata nehézkes, a rendszer bonyolultsága miatt sokszor csak nehezen értelmezhető, de közvetlen, mással nem pótolható információt szolgáltat. Másrészt, még a legjobb modellkomplexek is csak egy torzított képet adnak a modellezni kívánt fémkötőhelyről. Viszont a fehérjéknél jóval egyszerűbbek, így könnyebben kezelhetők, egyszerűbben vizsgálhatók. Általuk lehetővé válik egy-egy részfolyamat vagy szerkezeti motívum szerepének, sajátosságainak tanulmányozása is, ami a natív rendszerek esetében sokszor lehetetlen. Végül, hatékony funkcionális modellrendszerek segítségével lehetővé válhat a gyakorlatban is alkalmazható, terápiás célt szolgáló fehérjék, valamint bioutánzó katalizátorok/mesterséges enzimek kifejlesztése.

Az eddigi ismeretek azt mutatják, hogy az aminosavak között a hisztidin és a cisztein oldalláncai alakítanak ki legerősebb kölcsönhatást a legtöbb átmenetifém-ionnal. Ebből adódóan a fehérjék fémkötő helyeinek nagy részét ezek az aminosavak szolgáltatják. Nagyszámú fehérje fémkötőhelye, illetve

metalloenzimek aktív központja tartalmaz egynél több hisztidint. Tanulmányozásukhoz alkalmas módszer lehet a kismolekulájú modellezés, mely rövidláncú oligopeptidek fémkomplexeinek vizsgálatát jelenti. Az elmúlt évtizedekben igen sok hisztidint tartalmazó peptid fémkomplexét tanulmányozták. Ezek közül azonban csak kevés tekinthető a fémion-fehérje kölcsönhatás valós modelljének, hiszen elvétve vizsgáltak több, 3-4 hisztidint is tartalmazó peptidet. Ez összefüggésben van azzal a ténnyel, hogy a korábban vizsgált cinktartalmú modellrendszerek szinte mindegyikénél csapadék képződik, illetve a réz(II)-peptid rendszerek döntő többségénél amidkoordinált részecskék dominálnak a fiziológiás pH tartományban. Ezáltal megszűnik mind a szerkezeti, mind a funkcionális analógia e peptidek és a modellezni kívánt fehérjék között. Valószínűleg emiatt sem vizsgálták utóbbi időkig e metallopeptideket hidrolitikus és oxidatív enzimek funkcionális modelljeiként. A modellrendszerek kifejlesztésének további problémája, hogy az enzimek aktív központjának környezete sok esetben rögzített szerkezettel rendelkezik, ráadásul a fémionhoz kötődő donorcsoportok sokszor a szekvenciában egymástól igen távol helyezkednek el. Mindezek komoly nehézségeket támasztanak a (kis) peptidekkel való modellezés terén.

A biokémiai kutatások eredményeként viszont az elmúlt években nagyszámú fehérje/enzim esetén azonosítottak viszonylag rövid, rögzített szerkezettel nem rendelkező, hisztidinben gazdag alegységeket. Ezek a biomolekula egyéb részeitől jórészt függetlenül működve nagy jelentőséggel bírnak az adott funkció ellátása szempontjából. A szekvenciák a legtöbb esetben erős fémkötő helyek, melyekről igazolták, hogy a fémion koordinációja meghatározza/kiegészíti a fémtartalmú fehérje/enzim funkcióját. Fémionokkal való kölcsönhatásuk megismerése alapvető a hatásmechanizmus feltárása szempontjából.

Az értekezésben elsősorban ilyen, viszonylag rövid, hisztidinben gazdag szekvenciák – többek között a terápiás felhasználás lehetőségét is magukban hordozó peptidfragmensek – fémkötő sajátosságainak vizsgálata szerepel.

Az első fő fejezetben az **Ac-His-His-Pro-His-Gly-NH<sub>2</sub>** és **Ac-His-His-Pro-His-Gly-His-His-Pro-His-Gly-NH<sub>2</sub>** penta- és dekapeptidek cink(II)- és réz(II)komplexeivel a hisztidin-gazdag glikoprotein (HRG) fémkötőhelyeinek szerkezeti modellezését tűztük ki célul. A HRG egy az emberben is jelentős koncentrációban előforduló plazmafehérje, melynek hisztidinben gazdag régiója (HRR) egy tandem módon ismétlődő szekvenciát tartalmaz. (Ilyen a humán HRG-ben 12-szer egymás után ismétlődő (G)HHPH(G) fragmens). A kutatási eredmények arra utalnak, hogy HRR számos biológiai folyamat szabályzásában vesz részt, melyekben alapvető szerepet kap ezen alegység különböző fémionokkal (például Zn(II), Cu(II)) kialakított erős kölcsönhatása.

A dolgozat második részében a rákellenes hatású, cinktartalmú endostatin fehérje N-terminális szekvenciájával megegyező **His-Ser-His-Arg-Asp-Phe-Gln-Pro-Val-Leu-His-Leu-NH<sub>2</sub>** peptid cink(II)- és réz(II)komplexeit tanulmányoztuk. Legújabban kimutatták, hogy a 25 tagú N-terminális fragmens és a teljes fehérje tumorellenes aktivitása megegyezik. A cink(II)ion jelenléte mindkét esetben szükséges a tumorellenes hatás kifejtéséhez. Az általunk előállított és vizsgált tizenkét tagú peptid nagy valószínűséggel tartalmazza azokat az oldalláncbéli donorcsoportokat, melyek koordinálódhatnak a fémionhoz a 25 tagú fragmensben. Érdekes, hogy az endostatin a szabad N-terminális aminocsoport és a harmadik helyen található hisztidin révén úgynevezett ATCUN motívum is, mely igen hatékony réz(II)kötőhely számos fehérjében.

A HRG és endostatin jelentősége tumorellenes sajátságaikban rejlik, melyet az érképződés (angiogenesis) szabályzásában résztvevő makromolekulákhoz való kötődés révén fejtenek ki, fémionok (például Zn(II)) jelenlétében. Hatásuk mechanizmusa azonban máig nem ismert. E tekintetben érdekes az a nemrégiben közölt megfigyelés is, hogy az angiogenesishez lokálisan magas réz(II)koncentráció szükséges, s ez utóbbi csökkentése révén lehetséges a rákos

sejtek növekedésének gátlása. E hisztidinben gazdag peptidek ilyen célra alkalmasak lehetnek.

Bár csak egyetlen hisztidint tartalmaz, tematikusan jól illeszkedik kutatásainkhoz a közelmúltban felfedezett, nikkel(II)tartalmú szuperoxid-dizmutáz család N-terminális fragmensének fémkötő sajátosságait feltáró törekvésünk, mely értekezésem harmadik pillérét képezi. Az enzimben a katalitikus hatásért felelős nikkel mind oxidált ( $\text{Ni}^{\text{III}}$ ), mind redukált ( $\text{Ni}^{\text{II}}$ ) formában kizárólag a His1, Cys2 és Cys6 aminosavakhoz kötődik. A **HCDLPCG-NH<sub>2</sub>** heptapeptid kiváló lehetőséget teremt a nikkelkötő hely valószínű modellezésére. E metallopeptid SOD-aktivitásának a már jól ismert Cu,Zn-SOD-dal, ill. a Mn/Fe-SOD-dal való összehasonlítása pedig lehetőséget kínál a szuperoxid dizmutálására vonatkozó eltérő stratégia feltárására, melynek segítségével például nagyhatékonyságú antioxidánsok fejleszthetők ki a jövőben.

A fentiekben vizsgált peptidfragmensek viszonylagos rövidsége ellenére a fémion(ok) megkötésében a fehérje egyéb részei nem játszanak szerepet, a fémionkötő helyeket kialakító aminosavak egymás közvetlen szomszédságában helyezkednek el. A természet által „kifejlesztett” fémkötőhelyek a nagyszámú hisztidin (illetve a SOD modell esetén cisztein) oldallánc miatt várhatóan a metalloproteinek aktív centrumához hasonló környezetet alakítanak ki. Az endostatin és a Ni-SOD további közös sajátága, hogy a fehérjében nem rendelkeznek szigorúan rögzített szerkezettel, hiszen N-terminális fragmensekről van szó. A HRG peptideknél a szerkezeti analógiát úgy növeltük, hogy védőcsoportok alkalmazásával meggátoltuk mindkét terminális csoport fémion-koordinációját. Ezek alapján kiküszöbölhető a rövidláncú peptidek modellként történő alkalmazásának egyik komoly, gyakran emlegetett hátránya, hogy a makromolekula térbeli szerkezetéből, konformációjából származó hatások nem érvényesülnek a kismolekulák vizsgálatakor. Az általunk kiválasztott, természet ihlette fragmensek önmagukban is alkalmasak lehetnek a

fémionok stabilis, kizárólag oldalláncok általi megkötésére, s ennek következményeként az adott funkció ellátására.

A fémtartalmú fehérjék/metalloenzimek működésének mind teljesebb megismerése mellett a bioszervetlen kémia másik meghatározó kutatási iránya a gyakorlati felhasználást lehetővé tevő mesterséges fehérjék/enzimek kifejlesztése. A hidrolitikus feladatot ellátó metallonukleázok és az oxidációs folyamatokat katalizáló 2-es és 3-as típusú réztartalmú enzimek szerkezeti és működési modellezése mind nagyobb figyelmet kapott az utóbbi években. Az irodalomból mind a metallohidrolázoknak, mind a réztartalmú oxidázoknak számos funkcionális modellvegyülete ismert. Ezek szinte kivétel nélkül szintetikus ligandumok fémkomplexei. Az utóbbi időkig fémion–peptid rendszereket ilyen célból szinte egyáltalán nem vizsgáltak, ugyanis a réz(II)–peptid rendszerek döntő többségénél amidkoordinált részecskék domináltak a fiziológiás pH-tartományban. Ezáltal megszűnt mind a szerkezeti, mind a funkcionális analógia e peptidok és a modellezni kívánt fehérjék között. Az amidkoordináció ugyanis jelentősen csökkenti a fémion Lewis-sav jellegét, illetve stabilizálja a réz +2-es oxidációs állapotát, ami a katalitikus hatás drasztikus csökkenésével jár mindkét reakciótípus esetén. Ugyanakkor nagyszámú hisztidin-peptid fémkomplex vizsgálata rámutatott arra, hogy a ligandum koordinációs módja nagymértékben függ a hisztidin-alegység(ek) számától, a peptidszekvenciában betöltött helyétől, illetve a környező donorcsoportok minőségétől. Kutatócsoportunkban alkalmasan megválasztott peptid-szekvenciával lehetőséget teremtettünk az amidnitrogének koordinációjának megakadályozására a semleges pH körül, s így a metalloenzimek szerkezeti és funkcionális modellezésére.

E stratégia folytatásaként értelmezhető dolgozatomban negyedik fő fejezete, melyben egy új típusú ligandum koordinációs kémiai viselkedését mutatjuk be cink(II)- és réz(II)ionok jelenlétében. Az eddigi tapasztalatokat figyelembe véve megterveztük a **(His)<sub>4</sub>-(Lys)<sub>2</sub>-Lys-CONH<sub>2</sub>** hét aminosavból – 3 lizinből és 4

hisztidinből – álló elágazó láncú peptidet. A C-terminális lizin  $\alpha$  és  $\epsilon$  aminocsoportjához kapcsolt két lizin aminocsoportjaival négy hisztidin hoz létre peptidkötést. Így nagy kötőhelysűrűséget tudunk biztosítani a fémion(ok) körül, hiszen az elágazó láncú peptid ágai jóval flexibilisebbek, mint az egyenesláncú peptidek. A ligandum nyolc elsődleges nitrogéntartalmú kötőhellyel rendelkezik. Egy ilyen vegyület várhatóan képez olyan kétmagvú fémkomplexet, amely hatékony nukleáz és/vagy oxidáz enzimmodellként viselkedik.



## Alkalmazott és vizsgálati módszerek

A szilárd fázisú peptid szintézissel előállított ligandumok protonálódási állandóit, illetve a cink(II)-, réz(II)- és nikkel(II)komplexek összetételét és stabilitási állandóit potenciometriás módszer segítségével határoztuk meg. A titrálásokat vizes, illetve az endostatin fragmens esetében 80/20 (m/m%) dimetil-szulfoxid/víz közegben is elvégeztük  $298,0 \pm 0,1$  K hőmérsékleten,  $0,1 \text{ mol/dm}^3$  ionerősség mellett, inert argon atmoszféra alatt. A kísérleti adatok kiértékeléséhez a SUPERQUAD és a PSEQUAD nevű számítógépes programokat használtuk. Réz(II)- és nikkel(II)ionok jelenlétében a komplexképződés nyomon követése és a kialakuló komplexek szerkezetének meghatározása érdekében UV-látható elektrongerjesztési és cirkuláris dikroizmus (CD) spektrumokat vettünk fel. Az egyes részecskékhez rendelhető egyedi spektrumokat a PSEQUAD nevű program segítségével számítottuk ki. A HRG-peptidek fémion(ok) jelenlétében, illetve távollétében kialakuló térszerkezetének vizsgálatára szinkrotron radiációs CD (SRCD)-méréseket végeztünk a 180–260 nm hullámhossz tartományban. 1D és 2D  $^1\text{H-NMR}$ -mérések segítségével igyekeztünk a koordinálódó donoratomok számáról, minőségéről és a fémion körül kialakuló geometriáról pontosabb képet kapni. A réz(II)komplexek szerkezetének alaposabb feltárása érdekében pH függő ESR-méréseket is végeztünk. A fémkomplexek oxidatív és hidrolitikus aktivitását tesztreakciókkal vizsgáltuk. Az elágazó láncú peptid réz(II)komplexeinek pirokatechin-oxidáz aktivitását a 3,5-ditercbutil-pirokatechin spektrofotometriásan követhető oxidációja alapján határoztuk meg. A Ni-SOD-modell szuperoxid-dizmutáz aktivitását a xantin/xantin-oxidáz reakció során *in situ* termelt  $\text{O}_2^{\bullet-}$  és a nitroblue-tetrazolium-klorid (NBT) közötti reakció gátlásának alapján határoztuk meg. Az elágazó láncú peptid fémkomplexeinek a természetes DNS-re, mint makromolekuláris szubsztrátra kifejtett hidrolitikus hatását a pUC18 cirkuláris DNS gélelektroforézis vizsgálatával követtük nyomon.

## Új tudományos eredmények

### A HRG hisztidingazdag tartományából származtatott Ac-HHPHG-NH<sub>2</sub> (HP1) és Ac-HHPHGHPHG-NH<sub>2</sub> (HP2) peptidek fémkötő tulajdonságai

1. A HRG His/Pro-gazdag régiójához hasonlóan mindkét peptid SRCD-spektruma poliprolin II szerkezetre utaló mintázatot vesz fel. Eredményeink szerint az 1:1 fémion:ligandum arányú rendszerekben pH ~ 7-ig a peptidek eltérő stabilitással ugyan, de kizárólag oldalláncaikon keresztül kötik meg a cink(II)- és réz(II)ionokat.
2. Lúgos közegben a cinktartalmú oldatokban csapadék, míg a réztartalmú oldatokban változatos amidkoordinált részecskék képződnek. Az ESR-mérések alapján az 1:1 arányú **HP1**–réz(II) és az 1:2 arányú **HP2**–réz(II) rendszerekben dimerek képződnek pH 7–10 között.
3. A pentapeptiddel ellentétben a **HP2** semleges közegben nagy affinitású kötőhelyet biztosít mindkét fémion számára, legalább négy imidazol donorcsoport kizárólagos koordinációja révén. Az első fémion koordinálódása során a decapeptid konformációja megváltozik, s így a második fémion egy kedvezményezett kötőhelyet foglalhat el. Az  $[M_2L]^{4+}$  részecskék bruttó stabilitási állandója figyelemre méltó extra stabilizációról ( $\Delta$ ) tanúskodik a **HP2** kétmagvú komplexekben, összevetve a **HP1**  $[ML]^{2+}$  komplexekkel:  $\Delta_{Zn} = \log\beta_{Zn_2(HP2)} - 2 \times \log\beta_{Zn(HP1)} = 1,91$  illetve  $\Delta_{Cu} = \log\beta_{Cu_2(HP2)} - 2 \times \log\beta_{Cu(HP1)} = 2,08$ ). A rendszereinkben tapasztalt egymást elősegítő fémionmegkötésnek konformációs átalakulás lehet az oka, és nem kizárt, hogy a natív HRG-ben is hasonló folyamatok játszódnak le.

## Az endostatin N-terminális fragmensének fémkötő tulajdonságai

4. Az endostatin fehérje N-terminális szekvenciájával megegyező **HSHRDFQPVLHL-NH<sub>2</sub>** peptid cink(II)komplexe oldategyensúlyi és NMR-vizsgálataink alapján fiziológiás pH-n {NH<sub>2</sub>,3N<sub>im</sub>,COO<sup>-</sup>} szerkezetű, ami feltehetőleg megegyezik a 25 tagú fragmens kötésmódjával.
5. A pH ~ 5 körül képződő [CuL]<sup>+</sup> komplexben már az albuminszerű {NH<sub>2</sub>,N<sup>-</sup>,N<sup>-</sup>,N<sub>im</sub>} kötésmód valósul meg. Kimutatható egy kismértékben képződő {NH<sub>2</sub>,3N<sub>im</sub>,COO<sup>-</sup>} koordinált izomer részecske is.
6. A peptid réz(II) affinitása rendkívül nagy (pH = 7,4-nél K<sub>D</sub> = 2,6×10<sup>-15</sup> M), megközelíti a réztartalmú fehérjékre jellemző értékeket. E tekintetben érdemes megemlíteni, hogy az érképződéshez lokálisan magas réz(II)koncentráció szükséges, s ez utóbbi csökkentése révén lehetséges a rákos sejtek növekedésének gátlása. Kísérleti eredményünk azt sugallja, hogy a réz(II) megkötése szerepet játszhat az endostatin biológiai feladatában.
7. A peptid képes megkötni egy második réz(II)iont is. Lúgos tartományban ennek környezete {N<sub>im</sub>,3N<sup>-</sup>} szerkezettel írható le.

## A Ni-SOD enzimek szerkezeti és működési modellezése

8. A közelmúltban felfedezett nikkeltartalmú szuperoxid-dizmutáz enzimek N-terminális szekvenciájával megegyező **HCDLPCG-NH<sub>2</sub>** heptapeptid kiváló lehetőséget kínál a nikkeltartó hely modellezésére. A natív enzimben már pH ~ 4 körül megfigyelhető síknégyszetes elrendeződés pH ~ 6 felett jelen van az Ni:L = 1:1 arányú rendszerben szerkezeti izomerek formájában. Az enzimre jellemző {NH<sub>2</sub>,N<sup>-</sup>,S<sup>-</sup>,S<sup>-</sup>} koordinált szerkezet 100%-ban csak pH ~ 9 körül alakul ki a nikkel(II)ion és a ligandum ekvimoláris oldatában. Ekkor viszont a peptid fémkötő képessége ( $K_D = 2,0 \times 10^{-15}$  M) már összemérhető az enzimével.

9. A Ni-SOD enzim Pro5 amid kötésének *cisz* geometriája a nikkel bekötésével párhuzamosan alakul ki, s az így létrejövő H-hidak stabilizálják ezt a szerkezetet. Peptidünk nikkel jelenlétében felvett NMR-spektrumai is a prolin amid kötésének *cisz-transz* izomériájáról árulkodnak, de a stabilizáló H-hidak hiányában a *cisz* geometria nem kizárólagos.

10. Az [NiL]<sup>-</sup>/[NiH<sub>1</sub>L]<sup>2-</sup> részecskék a Ni-komplexek körében kiemelkedő SOD-aktivitást mutatnak ( $IC_{50} = 1,9 \times 10^{-6}$  M), bár aktivitásuk két nagyságrenddel kisebb, mint a természetes enzimé. Ennek oka valószínűleg az eltérő konformációban, továbbá a Tyr9 fenolos hidroxilcsoport a szubsztrát megkötődését irányító/stabilizáló hatásának hiányában keresendő.

## A (His)<sub>4</sub>-(Lys)<sub>2</sub>-Lys-CONH<sub>2</sub> elágazó láncú peptid fémkötő tulajdonságai

11. A hét aminosavból – 3 lizinből és 4 hisztidinből – álló elágazó láncú (His)<sub>4</sub>-(Lys)<sub>2</sub>-Lys-CONH<sub>2</sub> peptid hajlékonyabb, mint az egyenesláncú peptidek, így pH ~ 8-ig kizárólag az amino- és imidazolcsoportokon keresztüli *bisz*-hisztaminszerű fémion-koordináció valósult meg cink(II)- és réz(II)ion jelenlétében.

12. Az enyhén lúgos pH-tartományban csapadékként kiváló töltéssemleges réz(II)komplex pH 10 felett feloldódott amid-koordinált, csatolt öttagú kelátgyűrűs [CuH<sub>3</sub>L]<sup>-</sup> részecske képződése során.

13. A ligandum képes két fémiont is megkötni. Rézfelesleg alkalmazásakor a csapadékképződés után kialakuló [Cu<sub>2</sub>H<sub>5</sub>L]<sup>-</sup> komplexben a második réz kötésmódja eltér az elsőétől. Feltehetőleg két amid- és két aminonitrogén veszi körül.

14. Az egymagvú [CuL]<sup>2+</sup> és a kétmagvú [Cu<sub>2</sub>L]<sup>4+</sup> komplex oxidatív aktivitása elmarad a várakozásainktól, a H<sub>2</sub>dtbc autooxidációja és a hatékony modell komplexek esetén mérhető, több nagyságrendbeli különbségtől.

15. A hidrolitikus vizsgálatok pozitívabb eredménnyel zárultak. A kétmagvú [Cu<sub>2</sub>L]<sup>4+</sup> komplex viszonylag hatékonyan hasítja a DNS-t pH = 7,1-nél, habár nem állíthatunk biztosat arról, hogy oxidatív módon vagy hidrolitikus úton fejti-e ki hatását. A hasítási kísérletet megismételtük a gyantára kötött ligandum fémkomplexeivel is pH = 7,1-nél. A cink(II)tartalmú rendszer különösen aktívnak bizonyult, 18 óra alatt a DNS szuperhelikális formája teljes mértékben nyílt cirkuláris formává alakult.

## Közlemények

### Az értekezés anyagához kapcsolódó közlemények

1. A. Jancsó, **A. Kolozsi**, B. Gyurcsik, N.V. Nagy, T. Gajda  
Probing the Cu<sup>2+</sup> and Zn<sup>2+</sup> binding affinity of histidine-rich glycoprotein  
*Journal of Inorganic Biochemistry* (nyomtatásban)  
2009 doi: 10.1016/j.jinorgbio.2009.09.002 IF<sub>2008</sub>: 3,133
  2. **A. Kolozsi**, A. Jancsó, N.V. Nagy, T. Gajda  
N-terminal of anti-angiogenic endostatin binds copper(II) with very high  
affinity  
*Journal of Inorganic Biochemistry*, 2009, 103, 940 IF<sub>2008</sub>: 3,133
  3. **A. Kolozsi**, I. Vosekalna, T. Martinek, E. Larsen, B. Gyurcsik  
Copper(II) and zinc(II)ion binding properties of a MAP type branched ligand  
with histidines as surfaces functionalities  
*Dalton Transaction*, 2009, 5647 IF<sub>2008</sub>: 3,580
- A közlemények összesített hatástényezője (ΣIF): 9,846**

### Az értekezés anyagához nem kapcsolódó közlemény

4. **A. Kolozsi**, A. Lakatos, G. Galbács, A.Ø. Madsen, E. Larsen, B. Gyurcsik  
A pH-Metric, UV, NMR, and X-ray Crystallographic Study on Arsenous  
Acid Reacting with Dithioerythritol  
*Inorganic Chemistry*, 2008, 47, 3832 IF<sub>2008</sub>: 4,147

## Konferenciaelőadások és poszterek

1. **Kolozsi A.**, Gyurcsik B.

Egy elágazó láncú hisztidintartalmú ligandum előállításának és réz(II)komplexeinek vizsgálata.

*Szegedi Ifjú Szerves Kémikusok Támogatásáért Alapítvány Tudományos Előadóünlés*

2003. január 16. Szeged. (előadás)

2. **B. Gyurcsik**, **A. Kolozsi**, I. Vosekalna and E. Larsen

Synthesis, proton and copper(II) complexes of a novel polyhistidine type ligand

*28<sup>th</sup> ICSC - International Conference on Solution Chemistry*, Debrecen, Hungary, August 23–28

(2003) Abstract book C12. (előadás)

3. **I. Vosekalna**, **B. Gyurcsik**, **A. Kolozsi**, E. Larsen

Synthesis, proton and copper(II) complexes of a novel polyhistidine type ligand

*Russian Symposium on Peptide Chemistry and Biology*, Moscow, Russia, November 17–19, Abstract

book I-10, p. 14, (2003) (poszter)

4. **I. Vosekalna**, **B. Gyurcsik**, **A. Kolozsi**, E. Larsen

Synthesis, proton and copper(II) complexes of a novel polyhistidine type ligand.

*3<sup>rd</sup> International and 28<sup>th</sup> European Peptide Symposium*, Prague, Czech Republic, Sept. 5–10. (2004)

(poszter)

5. **I. Vosekalna**, **B. Gyurcsik**, **A. Kolozsi**, E. Larsen

Synthesis, proton and copper(II) complexes of a novel polyhistidine type ligand.

*Synchrotron Radiation and Storage Rings at the University of Aarhus - ISA/ASTRID User Meeting*,

Aarhus, Denmark, 22–23 Oct (2004) (poszter)

6. **Kolozsi A.**, Gyurcsik B.

Egy elágazó láncú, hisztidintartalmú ligandum előállításának, réz(II)- és cink(II) komplexeinek vizsgálata

*XXVIII. Kémiai Előadói Napok*, Szeged, 2005. október 14–16. (előadás)

7. **A. Kolozsi**, **B. Gyurcsik**

Synthesis, proton, copper(II) and zinc(II) complexes of a novel polyhistidine type ligand.

*The 10<sup>th</sup> International Symposium for students in Chemistry*, Temesvár, 2005. dec. 11–13. (előadás)

8. **B. Gyurcsik**, **A. Kolozsi**, I. Vosekalna, E. Larsen

Bio-inspired metal binding molecules for environmental applications

*Second International IMBG Meeting on Metals in Biocatalysis: from metalloenzymes to bio-inspired*

*systems*, 24–27 September, Autrans, France, 2006 (poszter)

9. **Gyurcsik B.**, **Kolozsi A.**, Larsen E.

As(III) megkötésére alkalmas ligandumok

*XLI. Komplexkémiai Kollokvium*, május 31–június 2., Mátrafüred, 2006 (előadás)

10. **Kolozsi A.**, Gyurcsik B., Gajda T.

Egy elágazó láncú hisztidin-tartalmú ligandum előállításának, proton, cink(II) és réz(II) komplexeinek vizsgálata

*XLI. Komplexkémiai Kollokvium*, május 31–június 2, Mátrafüred, 2006 (előadás)

11. **I. Vosekalna**, **B. Gyurcsik**, **A. Kolozsi**, E. Larsen

A novel polyhistidine type ligand for zinc(II) and copper(II) binding

*10<sup>th</sup> Naples Workshop on Bioactive peptides*, 11–14 June, Naples, Italy, 2006 (poszter)

12. **I. Vosekalna**, B. Gyurcsik, **A. Kolozsi**, E. Larsen  
A novel polyhistidine type ligand for zinc(II) and copper(II) binding  
*29<sup>th</sup> European Peptide Symposium*, 3–8 September, Gdansk, Poland, 2006 (poszter)
13. **A. Kolozsi**, B. Gyurcsik, E. Larsen  
Ligands for As(III): A study on the arsenite dithioerythritol and dithiothreitol systems  
*Postgraduate course held by the Graduate School on Metal Ions in Biological systems (MIBS)*  
Copenhagen, Denmark, May(2006) (poszter)
14. **Kolozsi A.**, Fekete Zoltán, Gajda Tamás  
A Ni-SOD enzimek fémkötő szekvenciájának vizsgálata  
*XLII. Komplexkémi Kollokvium*, Mátrafüred, 2007. május 23–25. (előadás)
15. Gyurcsik B., Jakab I. Noémi, **Kolozsi A.**, Jancsó Attila, Gajda Tamás  
Nukleáz hatású peptidkomplexek tervezése és vizsgálata  
*XLII. Komplexkémi Kollokvium*, Mátrafüred, 2007. május 23–25. (előadás)
16. **B. Gyurcsik**, I. N. Jakab, **A. Kolozsi**, A. Jancsó, T. Gajda  
Nukleáz hatású peptidkomplexek tervezése és vizsgálata  
*Centenáriumi vegyészkonferencia*, 2007, május 29 – Június 2., Sopron (előadás)
17. **A. Kolozsi**, Z. Fekete, T. Gajda  
Investigation of the metal-binding sequence of Ni-SOD enzymes  
*2<sup>nd</sup> European Conference on Chemistry for Life Science*, Wroclaw, Poland, Sept. 4-8 (2007), Abstract book poster Nr. 101., p. 215 (poszter)
18. **T. Gajda**, A. Jancsó, **A. Kolozsi**, A. Battistoni, Z. Paksi  
N-terminal, Histidine-containing Metal Binding Sites in Proteins: Lessons from Model Studies  
*9<sup>th</sup> European Biological Inorganic Chemistry Conference*, 2–6 September, Wroclaw, Poland, p. 64., 2008 (poszter)
19. **A. Jancsó**, T. Gajda, **A. Kolozsi**  
Oligopeptides as probes for the metal binding of histidine-rich glycoprotein  
*4<sup>th</sup> Central European Conference: Chemistry towards Biology*, 8–11 September, Dobogókő, Hungary, p. 93., 2008 (poszter)
20. **A. Jancsó**, **A. Kolozsi**, T. Gajda, N.V. Nagy  
Cu<sup>2+</sup> and Zn<sup>2+</sup> binding affinity of oligopeptides derived from the His-rich region of histidine-rich glycoprotein  
*6. International Copper Meeting: Copper and Related Metals in Biology*, 11–16 October, Alghero, Sardinia, Italy, 2008 (poszter)
21. **Kolozsi A.**, Gajda T., Jancsó A.  
A tumorelleses hatású endostatin fehérje N-terminális részének kölcsönhatása cink(II)- és réz(II)ionokkal  
*XLIII. Komplexkémi Kollokvium*, május 28–30., Siófok., 2008 (előadás)
22. **A. Kolozsi**, T. Gajda, A. Jancsó  
Metal ion interaction with the N-terminal part of endostatine, a protein with antitumor activity  
*4<sup>th</sup> Central European Conference: Chemistry towards Biology*, 8–11 September, Dobogókő, Hungary, p. 97., 2008 (poszter)





