

Doktori (Ph.D.) értekezés tézisei

FEHÉRJÉK FÉMKÖTŐ TULAJDONSÁGAINAK
MODELLEZÉSE TÖBBCÉLÚ FELHASZNÁLÁSRA
ALKALMAS PEPTIDEK FÉMKOMPLEXEIVEL

Simon Ida Noémi

Témavezetők:

Dr. Gajda Tamás

egyetemi tanár

Dr. Gyurcsik Béla

egyetemi adjunktus

Szegedi Tudományegyetem – Kémia Doktori Iskola

SZTE – Szervetlen és Analitikai Kémiai Tanszék

MTA-SZTE Bioszervetlen Kémiai Kutatócsoport

Szeged, 2008

I. Bevezetés és célkitűzések

A biológiai folyamatokban a különböző kémiai reakciók végbemenetelét katalizátorok segítik elő, amelyek meghatározzák a kémiai átalakulások mechanizmusát, és csökkentik a reakciók lejátszódásához szükséges aktiválási energiát. Ezen biokatalizátorok legnagyobb része speciális fehérje, melyeket enzimeknek nevezünk. Az eddigi ismereteink alapján, a természetben előforduló enzimek egyharmada tartalmaz fémion(oka)t. Mivel a metalloenzimek a biokémiai folyamatok minden szintjén meghatározó szerepet játszanak, szerkezetük és működésük leírása alapvető fontosságú a biológiai rendszerek megismerését illetően.

A metalloenzimek aktív központjának fémkomplexekkel történő modellezése során pontosabb képet kaphatunk az enzimek működési mechanizmusáról, az eredmények pedig hozzájárulhatnak új, mesterséges enzimek kifejlesztéséhez. A modellvegyületek előnye, hogy viszonylag olcsón és egyszerűen előállíthatók nagy mennyiségben, és méretük miatt könnyebben tanulmányozhatók. Eddigi ismereteink alapján több szerves szintetikus modellvegyület fémkomplexei bizonyultak sikeresnek egyes enzimek modellezésében. Jóval kevesebb ismeret áll rendelkezésünkre azonban a fehérjék fémionkötő helyeinek oligopeptidekkel való modellezéséről, pedig a vizsgálatokhoz a peptidek megfelelő választásnak tűnnek a fehérjékhez való hasonlóságuk miatt. Másrészt a kis peptidek fémion-koordinációja sokszor különbözik a natív rendszerekben tapasztaltaktól, hiszen a réz(II)- vagy nikkell(II)ionok a fiziológiás pH körül amid-nitrogén deprotonálódást indukálnak, míg a cink(II)ionokat tartalmazó oldatokból az esetek többségében a fémion teljes vagy részleges hidrolízise miatt csapadék válik ki. Eközben a természetes enzimek aktív központjában a fémionok szinte kizárólag a fehérjéket felépítő aminosavak oldallánci donorcsoportjaihoz kötődnek, az amid-nitrogén koordinációja csak ritkán fordul elő. Ezenkívül, amíg a fehérjék a molekulán belüli kölcsönhatások révén jól meghatározott térbeli szerkezetet, s így a fémionok részére megfelelő "üreg" alakítanak ki, addig erre a kisméretű peptidmolekulák nem képesek.

A megfelelő funkciós csoportokkal ellátott, köztes mérettartományba eső oligopeptid molekulákkal a fenti problémák várhatóan áthidalhatók. Ilyenek lehetnek az

általunk vizsgálni kívánt hisztidintartalmú peptidek, melyekben az aminosav-sorrend, vagyis a fémionkötő helyek száma és egymáshoz viszonyított helye megfelelő tervezéssel könnyen módosítható a szilárd fázisú szintézis során. Ezenkívül a peptidek modellvegyületként történő alkalmazásának előnye még, hogy e molekulák nem testidegen anyagok, és genetikailag kódolhatók. Így biotechnológiai eszközök segítségével is viszonylag egyszerűen és olcsón tudunk olyan fémion(oka)t kötő peptideket vagy fehérjéket összeállítani, melyek mesterséges enzimekként a természetes enzimektől eltérő specifikusságot, funkciót és hatékonyságot mutathatnak.

A hisztidint tartalmazó peptidek koordinációs kémiája igen bonyolult, és a fémion-koordináció típusa már a kis tagszámú peptidkomplexeknél is erősen függ a hisztidinnek az aminosav-sorrendben elfoglalt helyétől. Munkánk során célul tűztük ezért ki, hogy az egyszerű hisztidintartalmú tripeptidek réz(II)komplexeiben kialakuló lehetséges kötéstípusokat és az oldatkémiai viselkedést jobban megismerjük. Szisztematikus CD spektroszkópiás vizsgálatok segítségével a spektrumok alakja, előjele és intenzitása, valamint a koordináció módja közötti kapcsolatok megértésére törekedtünk, hogy ezen összefüggéseket a bonyolultabb rendszerek értékelése során alkalmazhassuk. Az e vonatkozásban vizsgált tripeptidek a következők voltak: **HisGlyGly, GlyHisGly, GlyGlyHis, HisAlaAla, AlaHisAla, AlaAlaHis, Ac-HisGlyGly-NH₂.**

A réz(II)ionok a kis tagszámú peptideknél általában hisztidin jelenlétében is amid-nitrogén deprotonálódást idéznek elő, a cink(II)ionok ezen ligandumok többségével pedig csapadékot képeznek. A metalloenzimek modellezésében tehát nagy jelentőségűek lehetnek a több hisztidint tartalmazó peptidek, amelyek fiziológiás pH-n várhatóan csak az imidazol-nitrogéneken keresztül koordinálódnak a fémionokhoz. Jelenleg is több kutatócsoport foglalkozik ilyen típusú peptidek fémkomplexeinek tanulmányozásával. A napvilágot látott újabb eredmények is arra utaltak, hogy a csupán három vagy több hisztidin beépítése a peptidláncba nem képes megakadályozni az előbb említett problémákat. A disszertációm fő irányvonalát a fentiek alapján olyan, hisztidinben gazdag, N- és C-terminális végükön is védett oligopeptidek tervezése, majd

előállítás, és réz(II)-, cink(II)- illetve nikkel(II)komplexeinek tanulmányozása alkotja, amelyek egy vagy két prolint is tartalmaznak a peptidszekvenciában, ugyanis a szekunder amid-kötést kialakító prolin töréspontot jelent a sorozatos amid-nitrogén koordinációban. A töltéssel rendelkező aminosavak beépítésével a komplexek vízdoldhatóságának növelése volt a célunk. A kísérleti munkánk során ezért a következő oligopeptideket állítottuk elő: **Ac-HisProHisHis-NH₂**, **Ac-HisProHisProHis-NH₂** és **Ac-LysHisProHisProHisGln-NH₂**.

Sok esetben a kistagszámú peptidek fémkomplexeinek enzimmodellként való alkalmazása korlátokba ütközik, mivel a koordinációs mód és a kinetikai sajátosságok nagymértékben különböznek a natív enzimekétől, ezenkívül sem szubsztrát-specifikusságot, sem szelektivitást nem mutatnak. Célszerű lehet tehát nagyobb tagszámú peptidek vizsgálata. E területen első lépésként a bíborsav-foszfátáz enzimek aktív centrumának modellezését terveztük. Molekuláris dinamikai számítások alapján egy 20 és egy 24 aminosavból álló, két fémion megkötésére képes oligopeptidet választottunk ki vizsgálataink célpontjául, melyek aminosav-sorrendje:

P20: TyrLysAspProProThrAspHisLeuAspGlnArgValLeuAspLeuProHisHisAsn és **P24: AspProProGlnValProHisLeuTyrGlyLeuPheGlnIleAsnAspThrValHisGlyCysCysHisAsn.**

Célul tűztük ki ezen peptidek előállítását és fémionkötő tulajdonságainak vizsgálatát. Első lépésként az előállítás és tisztítás megkönnyítése érdekében az oligopeptideket egy Glutathion S-transzferáz fehérjéhez fűzve, fúziós fehérjeként terveztük előállítani, a molekuláris biológia eszközeit használva, ún. rekombináns DNS technológiával. A fehérjerész esetleges zavaró hatásának kiküszöbölése érdekében, szilárd fázisú peptidszintézissel is előállítható az N- és C-terminális részein védett peptidmolekula, melynek fémkomplexeit a kisebb tagszámú peptideknél alkalmazott módszerekkel tanulmányozhatjuk.

Munkánk egyik célja nukleáz enzimek funkcionális modelljeinek kialakítása volt, melyek például aktivált foszfátészter kötést tartalmazó modellszubsztrátok, illetve természetes makromolekuláris szubsztrátok (például cirkuláris DNS) hidrolízisét képesek elősegíteni. E célból az előállított ligandumok cink(II)- és réz(II)komplexeinek

hidrolitikus aktivitását tanulmányozzuk. A vizsgált rendszerek réz(II)komplexei redoxireakciók lejátszódását is elősegíthetik, ezért a réz(II)komplexek szuperoxid-dizmutáz (SOD) és/vagy pirokatechin-oxidáz aktivitás vizsgálatát is célul tűztük ki.

II. Alkalmazott kísérleti- és vizsgálati módszerek

A szilárd fázisú peptid szintézissel előállított ligandumok protonálódási állandóit, illetve a réz(II)-, cink(II)- és nikkell(II)komplexek stabilitási állandóit potenciometriás módszer segítségével határoztuk meg. A titrálásokat vizes közegben végeztük $298,0 \pm 0,1$ 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 nikkell(II)ionok jelenlétében a komplexképződés nyomon követésére a titrálás minden pontjában az elektrongerjesztési spektrumokat *in situ* is rögzítettük 400 – 800 nm hullámhossz tartományban, hogy a koordinálódó donoratomok számáról, minőségéről és a fémion körül kialakuló geometriáról pontosabb képet kaphassunk. Az egyes részecskékhez rendelhető egyedi spektrumokat a PSEQUAD nevű program segítségével számítottuk ki.

A látható fény hullámhossz-tartományában felvett cirkuláris dikroizmus (CD) spektrumokból a koordináció során indukált optikai aktivitásáról nyerhetünk információt, mivel a központi fémionhoz, mint kromofórhoz (*d-d* átmenetek) koordinálódó donorcsoportok minősége, valamint a fémion körüli geometriai elrendeződése befolyásolja az elnyelés mértékét. A peptidkomplexek UV/látható CD spektumait vizes közegben, szobahőmérsékleten, 300 – 800 nm tartományban rögzítettük. A fúziós fehérjék fémion(ok) jelenlétében, illetve távollétében kialakuló térszerkezetének vizsgálatára szinkrotron radiációs CD (SRCD) méréseket végeztünk 165 – 350 nm hullámhossz tartományban.

A fúziós fehérjék előállításához a molekuláris biológia eszközei közül a DNS alapú fehérjegyártást használtuk (az ún. rekombináns DNS technológiát alkalmaztuk), melynek során a peptidet kódoló gént beépítjük egy hordozó DNS-be (plazmid vektor),

majd ezt baktériumokba juttatjuk, amelyek a célpeptidet annak génje alapján termelik. Esetünkben az előállított peptid N-terminális részén egy Glutation S-Transzferáz (GST) fehérjemolekula található (fúziós fehérje). A fúziós GST-P20 és GST-P24 fehérje fémionkötő tulajdonságainak vizsgálatára az UV-CD spektroszkópia mellett, affinitás-kromatográfiás méréseket is végeztünk.

A fémkomplexek oxidatív és hidrolitikus aktivitását tesztreakciókkal vizsgáltuk. A pirokatechin-oxidáz aktivitás meghatározásához a 3,5-di-tercbutil-pirokatechin oxidációját 3,5-di-tercbutil-ortokinonná követtük nyomon spektrofotometriás módszerrel. A szuperoxid-dizmutáz aktivitást a xantin/xantin-oxidáz reakció során *in situ* termelt $O_2^{\bullet-}$ és a nitro-tetrazolium-klorid (NBT) közötti reakció inhibíciója alapján vizsgáltuk. A peptidkomplexek aktivitását a foszfátészter kötés hidrolízisében az RNS modellnek számító 2-hidroxi-propil-4-nitrofenil-foszfát (hpnp) hidrolízisének nyomon követésével vizsgáltuk. A fémkomplexeknek a natív DNS-re, mint makromolekuláris szubsztrátra, kifejtett hidrolitikus hatásának tanulmányozása során pUC18 cirkuláris DNS-t alkalmaztunk.

III. Új tudományos eredmények

III./1. A HisGlyGly, GlyHisGly, GlyGlyHis, HisAlaAla, AlaHisAla, AlaAlaHis, Ac-HisGlyGly-NH₂ tripeptidek réz(II)komplexeinek CD spektroszkópiai vizsgálata

1. Kombinált potenciometriás, spektrofotometriás, CD és ESR spektroszkópiás vizsgálataink eredményeként a komplexek szerkezete és a spektrális viselkedés közti összefüggést illetően megállapítottuk, hogy a kelátgyűrűk királis hozzájárulása a tripeptidekben egymástól független, ezért additív módon jelentkezik.

2. Vizsgálataink során rávilágítottunk arra, hogy a hisztidin imidazol gyűrűjének koordinációja jelentős királis hozzájárulást eredményez, ami minden esetben pozitív Cotton-effektusban nyilvánult meg, és ennek mértéke a hisztidinnek a szekvenciában elfoglalt helyével jelentősen változhat.

3. Megállapítottuk, hogy a *bisz*-komplexekben a két ligandum kölcsönhatása miatt jelentősen megnő a CD spektrumok intenzitása, amit az imidazolgyűrűk ekvatoriális síkból történő propellerszerű kifordulásának királis hozzájárulásával értelmeztünk.

4. Eredményeink alátámasztják, hogy a CD hozzájárulások ismeretében, az oldategyensúlyi adatok segítségével számított moláris CD spektrumok alapján, kellő körültekintéssel, megjósolható néhány bonyolultabb réz(II)komplex oldatbeli szerkezete.

III./2. A hisztidinben gazdag peptidkomplexek oldatkémiai viselkedése

5. A pH-potenciometriás titrálások során meghatároztuk az Ac-HisProHisHis-NH₂, az Ac-HisProHisProHis-NH₂ és az Ac-LysHisProHisProHisGln-NH₂ ligandumok protonálódási állandóit, és a különböző fémionok jelenlétében képződő komplexek stabilitási állandóit.

6. Megállapítottuk, hogy a réz(II)-Ac-HisProHisHis-NH₂ esetében pH 7 körül {2×ImN, N⁻, H₂O} típusú koordináció jött létre, egy deprotonálódott amid-nitrogén részvételével, illetve, hogy ez a szerkezet fenntartható pH ~10-ig egy koordinálódott vízmolekula deprotonálódása révén. Nikkel(II)ionok jelenlétében a fémion indukálta amid-nitrogén deprotonálódás pH 8 felett egy lassú folyamatban következett be, így a {3×ImN} koordinációt tartalmazó [NiL]²⁺ a domináns részecske pH 6,5 – 8,5 tartományban. Cink(II)ionok jelenlétében a {3×ImN} koordinációjával kialakuló részecskék kialakulása nem akadályozta meg a csapadékképződést pH 7 felett.

7. Az Ac-HisProHisProHis-NH₂ réz(II)-, és cink(II)komplexei esetén csapadék kiválását tapasztaltunk pH 6,9 felett, annak ellenére, hogy a képződő törzskomplexek stabilitása nagyobb volt, mint a megfelelő Ac-HisProHisHis-NH₂ komplexek esetén. Kimutattuk, hogy az oldatból kiváló csapadék mindkét esetben a töltéssemleges komplex volt.

8. Az Ac-LysHisProHisProHisGln-NH₂ peptid komplexei vízoldhatóak voltak pH 2 – 11 tartományban. Kimutattuk, hogy fiziológiás pH körül vegyes hidroxokomplexek dominálnak a cink(II)- és réz(II)ionok esetén is, vagyis ismereteink szerint először sikerült a kistagszámú, egymagvú oligopeptidek fémkomplexeinél a réz(II)komplexek esetében az amid-nitrogén deprotonálódást, illetve a réz(II)- és cink(II)komplexek esetében a csapadékképződést is megakadályozni.

III./3. A P20 és P24 rendszerek vizsgálata

9. Munkánk során vizsgáltuk a GST-fúziós fehérjék cink(II)- és vas(III)ionkötő tulajdonságait CD spektroszkópia segítségével, és kimutattuk, hogy kis fémion felesleg esetén specifikus, nagyobb felesleg alkalmazásakor viszont nem-specifikus kölcsönhatás alakul ki a fehérje és a fémion között, mely utóbbi esetben a fehérje denaturálódásához vezet.

10. Vizsgáltuk a szilárd fázisú peptidszintézissel előállított P20 oligopeptid oldatkémiai viselkedését; meghatároztuk a ligandum protonálódási állandóit és a cink(II)ionok jelenlétében képződő komplexek stabilitási állandóit.

III./4. Katalitikus aktivitás vizsgálatok

11. Megállapítottuk, hogy a vizsgált peptidkomplexek változatos (oxidatív és hidrolitikus) katalitikus aktivitással rendelkező többfunkciós modelleknek bizonyultak.

12. A réz(II)-Ac-HisProHisHis-NH₂ rendszerben kimutattuk, hogy a [CuH₁L(OH)]⁰ részecske kimagasló pirokatechin-oxidáz aktivitással bír az egymagvú réz(II)komplexek körében ($k_{\text{kat}} = 0,12 \text{ s}^{-1}$).

13. Eredményeink alapján a réz(II)-Ac-HisProHisHis-NH₂ rendszerben a pH 7,4 körül donimáns [CuH₁L]⁺ részecske jelentős SOD-aktivitással rendelkezik (IC₅₀ = 0,26×10⁻⁶ mol/dm³).

14. Kimutattuk, hogy a cink(II)-Ac-LysHisProHisProHisGln-NH₂ rendszerben pH 7,3 körül a hpnp modellszubsztrát hidrolízisében ~130-szoros gyorsítást érhetünk el, a nem katalizált reakcióhoz képest, amely a [ZnL]²⁺ ([ZnHL(OH)]²⁺) részecskének tulajdonítható. Ez kimagasló eredménynek számít az egymagvú cink(II)komplexek körében.

15. Eredményeink azt mutatják, hogy a cink(II)-Ac-LysHisProHisProHisGln-NH₂ rendszerben a pH 7,1 körül képződő [ZnHL]³⁺ részecskék aktivitása egyedülálló a kettős szálú cirkuláris DNS hidrolízisében. A tapasztalt nagy hatékonyság reményt ad arra, hogy ezen peptidszekvencia mesterséges nukleázok aktív központját alkothassa.

IV. Közlemények*

IV./1. Az értekezés alapjául szolgáló közlemény

(1.) **I.N. Jakab**, B. Gyurcsik, T. Körtvélyesi, I. Vosekalna, J. Jensen, E. Larsen: “Design of histidine containing peptides for better understanding of their coordination mode toward copper(II) by CD spectroscopy”

Journal of Inorganic Biochemistry (2007) **101**, 1376-1385

IF: 3,663

(2.) **I.N. Jakab**, A. Jancsó, T. Gajda, B. Gyurcsik, A. Rockenbauer: “The coordination behaviour of N-acetyl-His-Pro-His-His-NH₂ peptide toward copper(II), nickel(II) and zinc(II) ions”

Journal of Inorganic Biochemistry (2008) **102**, 1438-1448

IF: 3,663

(3.) **I.N. Jakab**, O. Lőrincz, A. Jancsó, T. Gajda, B. Gyurcsik: “Approaching the minimal metal ion binding peptide for structural and functional metalloenzyme mimicking”

Dalton Transactions (2008), elfogadva

IF: 3,212

(4.) **N.I. Jakab**, Zs. Jenei, B. Gyurcsik, T. Gajda, T. Körtvélyesi, A. Mikulová, L. Rulíšek, T. Raskó, A. Kiss: „Design, synthesis and metal ion binding properties of a peptide mimicking the active centre of purple acid phosphatases”

Achievements In Coordination, Bioinorganic And Applied Inorganic Chemistry (2007) **8**, 80-90 (Eds: M. Melník, J. Šima, M. Tatarko,) Slovak Technical University Press, Bratislava

A közlemények összesített hatástényezője (impakt faktora): 10,538

* A szerző születési neve: **Jakab Ida Noémi**

IV./2. A szerző egyéb közleményei

(5.) A. Jancsó, Z. Paksi, **I.N. Jakab**, B. Gyurcsik, A. Rockenbauer, T. Gajda: “Solution chemical properties and catecholase-like activity of the copper(II)-Ac-His-His-Gly-His-OH system, a relevant functional model for copper containing oxidases”

Journal of the Chemical Society: Dalton Transactions (2005) 3187-3194 IF: 3,003

(6.) **I.N. Jakab**, K. Hernadi, D. Méhn, T. Kollár, I. Pálinkó: “Anchoring copper–amino acid complexes on silica or in montmorillonite”

Journal of Molecular Structure (2003) **651-653**, 109-114 IF: 1,122

(7.) I. Labádi, I. Szilágyi, **I.N. Jakab**, K. Hernádi, I. Pálinkó: “Metal complexes immobilised on porous matrices - possible enzyme mimics”

Materials Science (2003) **21**, 235-244 IF: 0,099

(8.) **I.N. Jakab**, K. Hernadi, J.T. Kiss, I. Palinko: “Covalent grafting of copper-amino acid complexes onto chloropropylated silica gel - an FT-IR study”

Journal of Molecular Structure (2005) **744-747**, 487-494 IF: 1,440

(9.) **I.N. Jakab**, É. Szabó, K. Hernádi, I. Pálinkó: “The synthesis and the catalytic (catalase and tyrosinase) activities of amino acid copper complexes covalently grafted onto silica gel”

Proc. 8th Pannonian Intern. Catal. Symp., Sampling Catalysis Research in the Pannonian Region (2006) pp. 51-56 (Ed. I. Pálinkó), Hungarian Zeolite Association, Szeged, Hungary

ΣIF: 16,202

IV./3. Konferencia előadások és poszterek

(1.) **I.N. Jakab**, K. Hernádi, D. Mehn, T. Kollar, I. Pálinkó: “Anchoring copper-amino acid complexes on silica or in montmorillonite – an FT-IR study” (előadás); 26th

European Congress on Molecular Spectroscopy (EUCMOS XXVI), 2002, szeptember 1 - 6, Villeneuve d'Ascq, Franciaország

(2.) **I.N. Jakab**, Z. Paksi, B. Gyurcsik, M. Győr, T. Gajda: "II-es típusú rézfehérjék szerkezeti és funkcionális modellezése multihisztidin peptidek segítségével" (előadás); *XXXIX. Komplexkémiái Kollokvium*, 2004, május 26 - 28, Agárd-Gárdony, Magyarország

(3.) **Z. Paksi**, **I.N. Jakab**, B Gyurcsik, A. Rockenbauer, T. Gajda: "Multihisztidin peptidek réz(II)- és cink(II)komplexeinek oldatkémiai vizsgálata és DNS-sel való kölcsönhatása" (előadás); *XXXIX. Komplexkémiái Kollokvium*, 2004, május 26 - 28, Agárd-Gárdony, Magyarország

(4.) **I.N. Jakab**, É. Szabó, K. Hernádi, **I. Pálinkó**: "The synthesis and catalytic activities of amino acid copper complexes covalently grafted onto silica gel" (poszter); *13th International Congress on Catalysis*, 2004, július 11 - 16, Párizs, Franciaország

(5.) **I.N. Jakab**, K. Hernádi, J.T. Kiss, **I. Pálinkó**: "Covalent grafting of copper-amino acid complexes onto chloropropylated silica gel – an FT-IR study" (poszter); *XXVII European Congress on Molecular Spectroscopy*, 2004, szeptember 5 - 10, Kraków, Lengyelország

(6.) **T. Gajda**, **I.N. Jakab**, Z. Paksi, B. Gyurcsik: "Metallopeptides mimicking the structure and/or function of metalloenzymes" (előadás); *International Symposium on Metals, Environment and Health*, 2004, június 24 - 27, Szklarska Poreba, Lengyelország

(7.) **I.N. Jakab**, T. Gajda, B. Gyurcsik, T. Raskó, A. Kiss, R. Lubomir: "Bíbersav-foszfataz enzimek aktív centrumának modellezése" (előadás), *XL. Komplexkémiái Kollokvium*, 2005, május 18 - 20, Dobogókő, Magyarország

(8.) **I.N. Jakab**, B. Gyurcsik, T. Gajda, T. Raskó, A. Kiss: “Fémion-kötő peptidek tervezése, előállítása és vizsgálata - a bíborsav foszfatáz enzim aktív centrumának modellezése” (előadás), *XLI. Komplexkémiai Kollokvium*, 2006, május 31- június 2, Mátrafüred, Magyarország

(9.) Z. Paksi, A. Jancsó, **I.N. Jakab**, B. Gyurcsik, A. Rockenbauer, T. Gajda: “Solution chemical properties and catecholase-like activity of the copper(II)-Ac-His-His-Gly-His-OH system, a relevant functional model for copper containing oxidases” (poszter), *Eurobic8*, 2006, július 1 - 6, Aveiro, Portugália

(10.) **I.N. Jakab**, B. Gyurcsik, T. Gajda, A. Kiss: “Design, preparation and investigation of metal binding peptides – models for the active site of the purple acid phosphatases” (poszter), *2nd International IMBG Meeting on Metals in Biocatalysis*, 2006, szeptember 24 - 27, Autrans, Franciaország

(11.) A. Jancsó, Z. Paksi, **I.N. Jakab**, B. Gyurcsik, A. Rockenbauer, T. Gajda: “Catecholase-like activity and solution chemical properties of the copper(II) complex of a multihistidine tetrapeptide, a functional model for copper containing oxidases” (poszter), *2nd International IMBG Meeting on Metals in Biocatalysis*, 2006, szeptember 24 - 27, Autrans, Franciaország

(12.) B. Gyurcsik, **I.N. Jakab**, A. Kolozsi, A. Jancsó, T. Gajda: “Nukleáz hatású peptidkomplexek tervezése és vizsgálata” (előadás), *XLII. Komplexkémiai Kollokvium*, 2007, május 23 - 25, Mátrafüred, Magyarország

(13.) B. Gyurcsik, **I.N. Jakab**, A. Kolozsi, A. Jancsó, T. Gajda: “Nukleáz hatású peptidkomplexek tervezése és vizsgálata” (előadás), *Centenáriumi vegyészkonferencia*, 2007, május 29 - június 2, Sopron, Magyarország

(14.) **I.N. Jakab**, Zs. Jenei, B. Gyurcsik, T. Gajda, T. Körtvélyesi, L. Rulísek, T. Raskó, A. Kiss: ”Design, synthesis and metal ion binding properties of a peptide mimicking the

active centre of purple acid phosphatases” (előadás), *XXI. International Conference on Coordination and Bioinorganic Chemistry (ICCBIC)*, 2007, június 3 - 8, Smolenice, Szlovákia

(15.) **I.N. Jakab**, O. Lorincz, T. Gajda, B. Gyurcsik “Metalloenzyme mimicking His-Pro-rich peptide complexes” (poszter), *Graduate School on Metal Ions in Biological systems (MIBS) – Characterization methods in biological systems*, 2007, június 18 - 21, Søminestationen, Holbæk, Dánia

(16.) **I.N. Jakab**, B. Gyurcsik, T. Gajda, T. Körtvélyesi: „Az L-hisztidil-glicin-Cu(II)komplexeinek konformációs analízise” (előadás), *Kemometria és Molekulamodellzés Munkabizottság – 7. KeMoMo-QSAR miniszimpózium*, 2007, december 6 - 7, Szeged, Magyarország

Társszerzői lemondó nyilatkozat

Alulírott nyilatkozom, hogy a Jelölt téziseit ismerem, a tézisekben foglalt tudományos eredményeket tudományos fokozat megszerzéséhez nem használtam fel és tudomásul veszem, hogy azokat ilyen célból a jövőben sem használhatom fel. Kijelentem, hogy a tézisekben és az értekezésben szereplő és közösen publikált eredményekben a Jelölt szerepe meghatározó fontosságú volt.

.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....

Név

dátum

aláírás