

# **PROTONTRANSZFER ENERGIAÁTALAKÍTÓ FEHÉRJÉKBEN**

**MARÓTI ÁGNES MD**

**TÉZISEK**

a doktori tudományos fokozat (Ph. D.) megszerzésére.

Témavezető: Dr. Bereczki Csaba

az SZTE Gyermekklinika igazgatója

SZTE Doktori Iskola

Klinikai Tudományok Doktori Iskolája

Szegedi Tudományegyetem Gyermekklinika

Szeged

2015.

## Bevezetés

A külső energiaforrás (élelem) metabolikus energiaformává vagy a külső inger (hang, fény stb.) neurális válasszá szinte kizárólagosan csak kemiozmotikus mechanizmussal alakul át. Ennek során az oxidációs/redukciós szabadenergia átváltozik membránon keresztüli (transzmembrán) proton ( $H^+$  ion) és elektromos gradienssé (Mitchell-féle kemiozmotikus elmélet, Nobel díj 1978) (1). Az energetikai reakciók döntő többsége nem oldatokban, hanem biomembránokhoz kötött fehérjékben zajlik le. Az összes fehérje kb. harmada redoxi aktív, és ezek harmada membránfehérje. A fizikai és kémiai reakciók azokban a fehérjéhez kötött és fotobiológiai kofaktorokban (hem csoportokban, fémklaszterekben, kinonokban, flavinokban, stb.) játszódnak le, amelyeket a fehérjekörnyezet különleges tulajdonságokkal ruház fel. A légzés, a fotoszintézis, a metántermelés stb. membránfehérjei ideális rendszerek a nagy bonyolultságú, de részleteiben csodálatraméltóan egyszerű és specifikus katalízis tanulmányozására. Ezt a doktori munkát az a koncepció hozta létre, hogy azt itt megismerhető elvek más hasonló, esetleg még összetettebb (pl. humán) rendszerekben is működnek, és ezáltal ezekben tervezhető változtatásokat hajthatunk végre.

Élőlényekben a  $H^+$  ionok (protonok) vándorlásának (egyik csoportról egy másik csoportra való átadásának) két (lényegét tekintve kevésbé különböző) lehetősége merül fel: 1) sav-bázis katalízis és 2) protontranszport. Az első esetben a protonátadás erősen lokalizált, és általában szomszédos párok (pl. egy aminosav és egy szubsztrát) között jön létre a fehérje aktív helyén. A sav-bázis katalízisnek és az enzimek aktivitásában meghatározó szerepének jól dokumentált irodalma van az orvostudományban. Gondoljunk csak a vér vagy a gyomorsav pH értékeinek beállítására és stabilizálására. A hatásmechanizmus felismerése, szabályozása és betegre szabott eredményes alkalmazása több tudományterület közös erőfeszítését

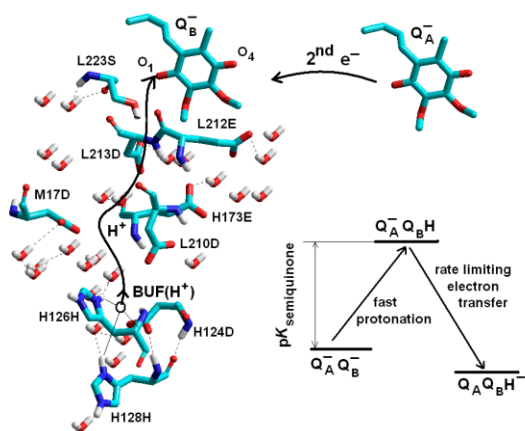
feltételezi. A másik esetben, a protontranszporthoz általában elektrontranszport (pl. légzés), konformációváltozás (pl. látás) vagy az ATP hidrolízise (pl. a gyomorsav protonpumpája) kapcsolódik. A protontranszfer nagy hatótávolságú, és a bioenergetikai folyamatokra jellemző mechanizmus. Elsődleges jelentősége abban áll, hogy képes a protonokat a sejtek, mitokondriumok vagy más sejtalkotók membránjainak egyik oldaláról a másikkra továbbítani. A protonok az állandósult vagy csak időlegesen felépülő elemek (proton donorok és akceptorok) láncolatán, mint futószalagon haladnak végig (2). A protontranszfer útjában nem csupán energetikai akadályok állhatnak (pl. a lánc szakadozhat, struktúrális vízmolekulák eshet ki, a protonálható aminosavak a hidrogen-híd kötéstávolságánál messzebbre kerülhetnek, stb.), hanem kinetikai nehézségek is felmerülhetnek, ha a protontranszfer annyira lelassul, hogy a vele versenyző veszteségi (disszipációs) folyamatok érvényre tudnak jutni (3,4).

Az orvos- és élettudományokban számos esetet említhetünk a szabadenergia-átalakító membránfehérjékben vagy membráncsatornákban megvalósuló nagy hatótávolságú protontranszferre. A *human szén-anhidráz enzim* a széndioxidnak és víznek bikarbonáttá való gyors és szabályozott átalakítását katalizálja proton közreműködésével, amivel beállítja a kívánatos sav-bázis egyensúlyt a vérben és más szövetekben (5). A  $H^+/K^+$  *ATPáz protonpumpa* kálium iont cserél proton ellenében a membránon keresztül (6). Ilyen pumpa működik a vastagbélben, a vesében és különösen a gyomorban, ahol több mint 6 pH egység protongrádiens épít ki a vér (pH 7,3) és a gyomorsav (pH 1) között. *Bakteriorodopszin* az emlősök retinájában előforduló rodopszinnal ill. a benne levő retinállal hozható kapcsolatba, amely a szem fényérzékenységéért, végső soron a látásért felelős. A bakterio-rodopszin az elnyelt fényenergiát arra használja, hogy a membránon keresztül protonokat pumpáljon ki a sejtől. A protontranszfer protonelektrokémiai

grádienszt épít ki (7). A légzési *citokróm oxidáz* az oxigénmolekula redukálását katalizálja a sejtlégzés során, és egyidejűleg  $H^+$  ionokat pumpál ki a mitokondriumból (8). A folyamat transzmembrán pH grádienszt és elektromos potenciált kelt, amely szabad-energiát egy másik enzim ugyanebben a membránban ATP szintetizálásra használ.

## Modell-membránfehérje: bakteriális reakciócentrum-fehérje

A fotoszintetizáló bíborbaktériumok reakciócentruma (RC) ideális membránfehérje



a nagy hatótávolságú protontranszfer tanulmányozására, valamint az itt megállapított elveknek és következtetéseknek más fehérjékre való alkalmazására. Elsődleges előnyei közé tartozik, hogy a protontranszfer 1) fényimpulzussal (flash-sel) indítható, ami nagy időfelbontást tesz lehetővé, 2) hosszú-

távú ( $\sim 15 \text{ \AA}$ ), 3) elektrontranszferhez kapcsolható, 4) nyomonkövetésére rutin-szerűvé vált kinetikai, (optikai) spektroszkópiai, és biokémiai mérési módszerek alkalmazhatók és 5) mind a kinetikai, mind a termodinamikai (energetikai) jellemzői jól kidolgozott mutációs technikákkal tervezhető módon változtathatók.

## Célkitűzések

Célul tűztük ki a RC-ban a második fényfelvillanással kiváltott első  $H^+$  ion útjának nyomonkövetését a vizes fázisból a protonkapun belépve a protonálható aminosavak futószalagján keresztül a másodlagos kinonkötőhelyen ( $Q_B$ ) levő szemi-kinonig. Feladatunk olyan alapkérdések megválaszolása, mint 1) a lánc végi  $H^+$  akceptornak ( $Q_B^{\bullet-}$ ) milyen affinitása van a protonokhoz (mekkora a  $pK$ -ja), 2) hogyan változik a transzfer sebessége, ha a  $H^+$  iont deuterium ionra cseréljük

(oldószer izotóp hatás), és 3) a külső feltételek közül az oldatbeli pH és a szállításban résztvevő aminosavak hogyan határozzák meg a protontranszfert.

### **Anyagok és módszerek**

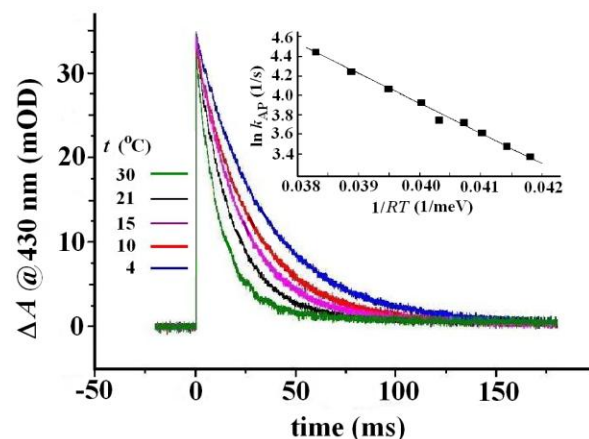
A *Rhodobacter sphaeroides* nem-kén bíbor baktériumokat vagy fényben és anaerob (levegőtől elzárt) körülmények között szukcináton, mint szénforráson (vad típus) vagy sötétben, rázógépen és szemiaerob körülmények között maláton, mint szénforráson (mutánsok esetén még antibiotikumokon) neveltük (9-11). Az egész sejtekből standard biokémiai fehérje-tisztítási eljárásokkal nyertük ki a reakciócentrum-fehérjét (9,12).

Fényfelvillanással az izolált RC-ban kiváltott elektron- és protontranszfer egyes lépéseit optikai spektroszkópai eljárásokkal követtük. Az egyes folyamatok jellegzetes abszorpció-változásait az alábbi hullámhosszaknál figyeltük meg:  $P^+Q^- \rightarrow PQ$  töltésrekombináció (P a bakterioklorofill dimért jelöli) 430 nm (vagy 860 nm),  $Q_A^-Q_B \rightarrow Q_AQ_B^-$  kinonok közötti első elektrontranszfer 398 nm és  $Q_A^-Q_B^- \leftrightarrow Q_AQ_B$  (kettős) szemikinon keletkezés/eltűnés 450 nm (ha deprotonált (ionikus) a szemikinon) ill. 420 nm (ha a protonált (semleges) a szemikinon). Ebben a spektrális tartományban más formák is mutathatnak abszorpció-változást, amelyek átlapolva a szemikinon jelét, annak meghatározását nagyban megnehezíthetik. A dimér redoxi pár ( $P/P^+$ ) és az oxidált dimért ( $P^+$ ) visszaredukáló külső elektron donor redoxi pár ( $D/D^+$ , pl. citokróm  $c^{2+}/c^{3+}$ ) mutatnak különösen zavaró abszorpcióváltozást. Emiatt olyan elektron donort (ferrocén/ferricénium) és olyan koncentrációban alkalmaztunk, amelynek nincs abszorpció-változása a 400-500 nm hullámhossz-tartományban, ill. igazodik a RC-ban lezajló reakciók kinetikájához és a gerjesztő flash-sorozat által meghatározott feltételekhez.

## Tézisek

### 1. A másodlagos (természetes) ubikinon helyére bekötött rhodokinin megszünteti a RC fiziológiai aktivitását, de helyreállítható az elsődleges kinonkötőhelyen végrehajtott M265IT pontmutációval. (II. és IV.)

Vad típusú RC-ban a  $Q_B$  kötőhelyen az ubikinon középponti potenciálja  $\sim 60$  mV-

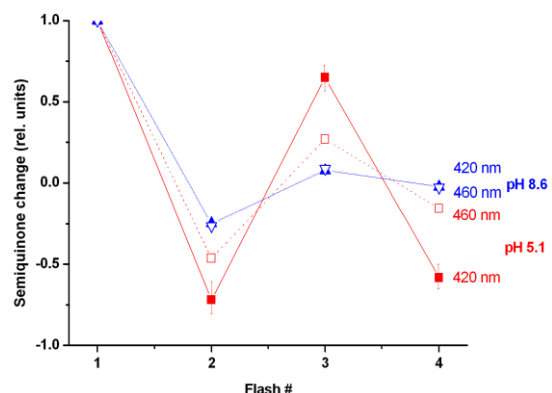


tal magasabb, mint a  $Q_A$  kötőhelyen levő, (kémiai) ugyanolyan ubikinon potenciálja (pH 8). Ez az energia-különbség a hajtóereje a  $Q_A \rightarrow Q_B$  elektrontranszfernek. Ha azonban a  $Q_B$  kötőhelyen az ubikinont rhodokinnal helyettesítjük, akkor megszűnik a két

kinon közti elektrontranszfer. Ennek az az oka, hogy a rhodokinin középponti potenciálja 80-100 mV-tal alacsonyabb, mint az ubikinoné, ezzel energetikailag kedvezőtlené teszi a  $Q_A$ -ról a  $Q_B$ -ra való elektronátadást. Az elektrontranszfer azonban helyreállítható, ha a  $Q_A$  kötőhelyen az M265 izoleucin aminosavat treoninra cseréljük. A mutáció a  $Q_A$ -hoz közeli 260-as alanin helyzetét úgy változtatja meg, hogy csökken a kinon gyűrű elektronegativitása és ezzel együtt a középponti potenciálja. A csökkenés 110 mV (pH 8), amelyet a  $P^+Q_A^- \rightarrow PQ_A$  töltésrekombináció sebességének hőmérséklet-függéséből határoztunk meg. A vad típustól eltérően, az M265IT mutáns esetén a visszreakció sebessége számottevő hőmérsékletfüggést mutatott, amely annak a bizonyítéka, hogy a kinon potenciálja alacsonyabb lett, és a  $P^+Q_A^- \rightarrow PQ_A$  töltésrekombináció már nem direkt (alagutazással, mint a vad típusban), hanem indirekt úton (relaxált  $P^+I^-$  állapoton keresztül) megy végbe. Ez a mutációval a  $Q_A$  oldalon létrehozott középponti potenciál csökkenés kompenzálni tudja a másik ( $Q_B$ ) oldalon a rhodokinnal való

helyettesítés miatt bekövetkezett középponti redoxi potenciál csökkenést. Ezzel magyarázható, hogy ez a molekuláris rendszer alkalmas az elektrontranszfer visszaállítására. Valóban, megfigyelhetjük mindazokat a jelenségeket, amelyek a RC másodlagos kinonjának működésére jellemzők:

1) a  $P^+Q_B^- \rightarrow PQ_B$  másodlagos kinontól származó töltésrekombináció a  $P^+Q_A^- \rightarrow PQ_A$  visszreakcióhoz képest lelassul, sebessége jellegzetes pH-függést mutat, 2) ismételt fény-gerjesztésekkel a szemikinon binárisan oszcillál. Az oszcilláció csillapodásából egyrészt a  $Q_B$  aktivitás

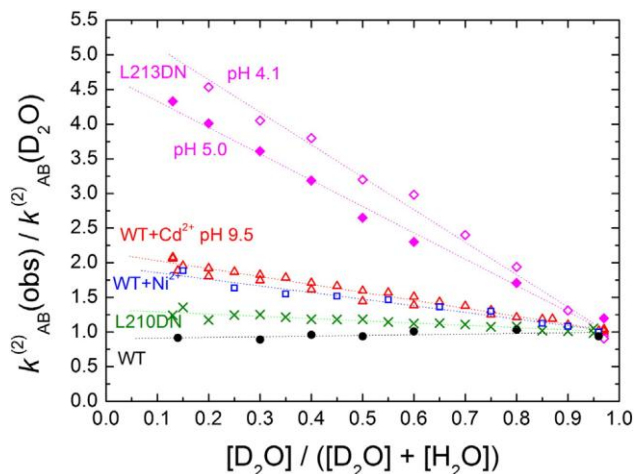


helyreállításának mértékére, másrészt a kinonok közötti egy-elektron egyensúlyi állandóra következtethetünk. Azt tapasztaltuk, hogy a RC másodlagos kinonjához köthető funkciók a vad típuséval megegyező szintre álltak vissza, azaz a rekonstrukció teljes volt.

## 2. A második elektrontranszfer sebessége oldószer izotóp effektust mutat a RC proton-transzfer mutánsaiban. (I. és III.)

Vad típusú RC-ban a második flash után a proton transzfer sokkal gyorsabb, mint az elektron transzfer, azaz az elektron átadás a sebességmeghatározó lépés. Emiatt olyan hatások, amelyek a protontranszfer sebességét érintik, nem mutatkoznak a megfigyelt transzfersebességben. Oldószer izotóp-effektus, azaz a természetes víznek ( $H_2O$ ) nehézvízre ( $D_2O$ ) cserélése a vad típusú RC-ban (ill. az olyan (ú.n. elektrontranszfer)-mutánsokban, ahol az elektrontranszfer továbbra is (a protontranszferéhez képest) lassú marad) semmiféle hatást nem fejt ki. Ha ellenben olyan mutánsokat hozunk létre, amelyek a protonátadás sebességét jelentősen (jóval az

elektrontranszfer sebessége alá) csökkentik, akkor már várható izotóp oldószerhatás.



Azt találtuk, hogy a protontranszfer sebessége különösen érzékeny egyrészt az ún. protonkapu összetételére, másrészt a  $Q_B$  körüli savas klaszter egyes protonálható aminosavjaira. A protonkapunak divalens kationokkal ( $Cd^{2+}$  ionnal vagy

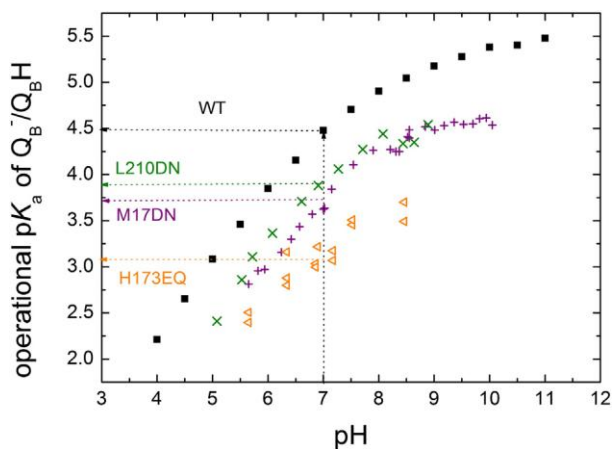
$Ni^{2+}$  ionnal) való blokkolása és/vagy a protonútba eső aminosavaknak (az L212 glutaminsavnak vagy az L213 aszparaginsavnak) nem protonálható aminosavakra való kicserélése protontranszfer mutánsokat hozott létre. Az így módosított RC-ban a protontranszfer mutáció típusától és a pH-től függő oldószer izotóp hatás lépett fel. A deutériumfelvétel sebessége az L213DN mutánsban különösen nagy esést mutatott a protonfelvétel sebességéhez képest. A kísérletileg meghatározott oldószer izotóp effektus (a  $H^+$  és  $D^+$  ionok megfigyelt transzfer-sebességeinek aránya) egy egyszerűsített modellel kiszámítható elméleti határt ( $k_H/k_D \sim 6$ ) megközelítette. A kinetikai izotóp effektus mellett egyensúlyi izotóp hatást (a protonálható csoportok  $pK$  értékeiben való eltolódást,  $pK_D - pK_H < 0,8$  pH egység nagyságrendben is megfigyeltünk).

**3. A másodlagos ubikinon erősen savas jellegű ( $pK < 4.5$ ),  $pK$ -ja az oldat pH-jával és a fehérje egyes kitüntetett aminosavjainak cseréjével változtatható. (I. és III.)**

Az  $UQ/UQH^\bullet$  redoxi pár (szerves és vizes) oldatbeli  $pK$  értéke igen alacsony ( $pK \approx 4,0$ ), és hasonlóan csekély proton affinitást mutat a RC fehérje  $Q_B$  kötőhelyén.



Ennek megállapítására a szokásos polarografikus vagy radiolitikus mérések vagy nem alkalmazhatók vagy csak kevésbé megbízható eredményeket adnak. Mi az  $UQ_B/UQ_BH^\bullet$  redoxi pár  $pK$  értékére ill. annak változására a különböző mutánsokon elvégzett kinetikai, spektroszkópai és izotóphelyettesítési méréseinkből következtettünk. A legfontosabb megállapításunk szerint a  $UQ/UQH^\bullet$  redoxi pár nem egy egyszerű Henderson-Hasselbalch egyenlet szerint titrálódik, mint ahogy azt a közönséges savak (bázisok) esetén azok vizes oldataiban megszoktuk, hanem a titrálási görbe összetett. Ha mégis formálisan megszeretnénk tartani a Henderson-Hasselbalch egyenletet a pH-titrálás leírására, akkor ezt csak annak árán tehetjük meg, hogy a protonálható csoport  $pK$  értékét pH-függőnek vesszük. Ez az általánosítás azt veszi figyelembe, hogy a protonálható csoport egy olyan kör-nyezetben van, amelynek térbeli és legfőképp elektrosztatikai szerkezete nem állandó, hanem a pH változásával folyamatosan változik. A  $UQ/UQH^\bullet$  redoxi pár ilyen helyen van a RC  $Q_B$  kötőhelyén, hiszen vele a környező savas klaszter erősen pH-függő kölcsönhatást létesít, amelynek formális következménye a pH-függő  $pK$  érték. Mivel a főleg karboxil csoportot tartalmazó klaszterbeli aminosavak a növekvő pH-val egyre inkább negatív töltésűekké válnak, ezek hatása kvalitatívan a kinon/szemikinon pár  $pK$  értékének megemelését, ezzel a pH-titrálás „elnyújtását” okozzák. Emiatt (is) mérhetünk a  $UQ_B/UQ_BH^\bullet$  redoxi pár  $pK$  értékére egy kissé magasabb (~4,5) értéket, mint amit pl. az 1,4-benzokinon esetén oldatban megfigyelhetünk (4,0). Bemutattuk, hogy a  $UQ_B/UQ_BH^\bullet$  redoxi pár  $pK$  értéke erősen függ a RC fehérje szerkezetétől. A szerkezet (esetünkben elsősorban az elektrosztatikus térkép) megváltoztatását azonban nem csak a pH változtatásával, hanem néhány kulcsfontosságú aminosav jól irányzott cseréjével (mutációjával) is előállíthatjuk. Azt kaptuk, hogy a vad típusban mért 4,5  $pK$  érték egy-egy negatív töltésű amino-savnak semleges (és közel azonos térigényű) társra való cseréjével 3,9 (L210DN), 3,7 (M17DN) vagy



3,1 (H173EQ) értékre csökkenhet pH 7-nél. (Ne feledjük, hogy itt látszólagos  $pK$  értékekről beszélünk, amely adatok a pH 7-nél mért fehérje konfigurációra vonatkoznak).

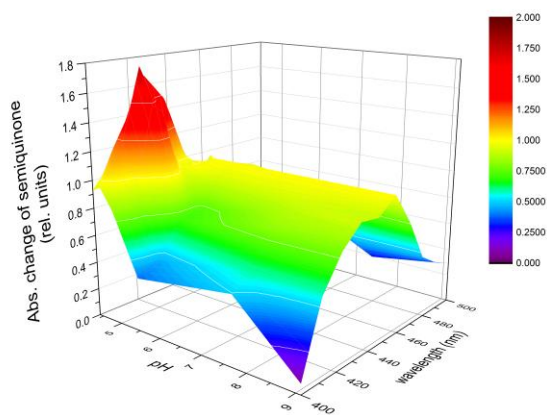
#### 4. A kis protonaffinitás (alacsony $pK$ ) ellenére sikerült stabil és protonált

**rhodoszemikint a másodlagos kinonkötőhelyen megfigyelni.** (II. és IV.)

A  $Q_A$  és  $Q_B$  kinonok között a második elektron (a második flash után) csak akkor adódik át, ha ezt megelőzően az első fényfelvillanással létrehozott  $Q_B^-$  szemikinin protont vesz fel. Vad típus esetén a  $H^+$  ion bekötése legalább egy nagyságrenddel gyorsabban következik be ( $>10^7$  s, pH 8), mint az ezt követő elektrontranszfer ( $\sim 10^6$  s). A szemikinin protonációja azonban szabadenergia igényes folyamat ( $\Delta G = 60 \text{ meV} \cdot (\text{pH} - pK)$ ), és emiatt messze nem teljes mértékű, noha a mindenkori egyensúlyi helyzet a protonált és a deprotonált formák között nagyon gyorsan beáll. Az elektrontranszfer megfigyelhető sebességét (az általában igen alacsony a protonegyensúlyi állandó jelentékenyen csökkenti a „tisztá” elektronátadás sebességéhez képest).

Az ilyen proton-aktivált elektrontranszfer mechanizmus érvényesülése szempontjából kruciális jelentőségű a protonált szemikinin forma kísérletes megfigyelése, mert ez az elektrontranszfer kiindulási anyaga (prekurzora). A detektálás elsősorban azért nehéz, mert az ubikinon/ubiszemikinin redoxi pár  $pK$ -ja a fehérje  $Q_B$  kötőhelyén igen alacsony ( $<4.5$ ), és az erősen savas tartományban az izolált RC könnyen instabillá válik. Megbízható mérést akkor várhatunk, ha a natív ubikinont olyan kinon-származékkal helyettesítjük a RC  $Q_B$  kötőhelyén,

amelynek magasabb a  $pK$ -ja. Erre a célra rhodokinont választottunk, és sikerült annak protonált formáját megfigyelni. Felvettük az első (és minden további páratlan számú) flash után *keletkező* ill. a második (és minden további páros számú flash után *eltűnő*) szemirhodokinin optikai abszorpciós spektrumát a 400-500 nm közötti hullámhossz-tartományban. A spektrumban két abszorpciós sáv különült el 420 nm és 450 nm körüli maximumokkal, amely komponensek a protonált (anionikus) ill. a deprotonált (ionikus) rhodoszemikinsonra jellemzők. A protonált forma jól felismerhető volt a  $pH < 5$  tartományban, és teljesen eltűnt  $pH > 5.5$  értékeknél. A protonált rhodoszemikinin megfigyelése egyértelmű kísérleti bizonyítéka annak, hogy proton-aktiváció előzi meg, és teszi lehetővé a második elektron átadását. Ez eklatáns példája a fehérjéken belüli proton- és elektrontranszferek kölcsönös feltételezésének.



## Irodalom

1. Mitchell P. *Chemiosmotic Coupling in Oxidative and Photosynthetic Phosphorylation*, Glynn Research Ltd., Bodmin, UK, 1966.
2. Nagle J.F. and Tristram-Nagle S. Hydrogen Bonded Chain Mechanisms for Proton Conduction and Proton Pumping. *J. Membrane Biol.* 74, 1-14 (1983)
3. Wraight C.A. Intraprotein proton transfer - Concepts and realities from the bacterial photosynthetic reaction center. In: Wikström M (ed) *Biophysical and Structural Aspects of Bioenergetics*, Royal Society of Chemistry, Cambridge, U.K. pp 273-313 (2005)

4. Wraight C. A. Chance and design—proton transfer in water, channels and bioenergetic proteins. *Biochim. Biophys. Acta* 1757, 886–912 (2006)
5. Silverman D.N. and Lindskog S. The Catalytic Mechanism of Carbonic Anhydrase: Implications of a Rate-Limiting Protolysis of Water. *Acc. Chem. Res.* 21, 30-36 (1988)
6. Morii M., Yamauchi M., Ichikawa T., Fujii T., Takahashi Y., Asano S., Takeguchi N. and Sakai H. Involvement of the H<sub>3</sub>O<sup>+</sup>-Lys-164 -Gln-161-Glu-345 Charge Transfer Pathway in Proton Transport of Gastric H<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPase. *The Journal of Biological Chemistry*, 283, 16876-16884 (2008)
7. Lanyi J.K. A structural view of proton transport by bacteriorhodopsin, in: M. Wikström (Ed.), *Biophysical and Structural Aspects of Bioenergetics*, Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK, pp. 227–248 (2005)
8. Gennis R.B. Principles of molecular bioenergetics and the proton pump of cytochrome oxidase, in: M. Wikstrom (Ed.), *Biophysical and Structural Aspects of Bioenergetics*, Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK, pp. 1–25 (2005)
9. Maróti P. and Wraight C.A. Flash-induced H<sup>+</sup> binding by bacterial photosynthetic reaction centers: comparison of spectrophotometric and conductimetric methods. *Biochim. Biophys. Acta* 934, 314-328 (1988)
10. Takahashi E., Maróti P. and Wraight C.A. In *Current Research in Photosynthesis* (Baltscheffsky M., Ed.), Kluwer Academic Publishers, Boston, pp 169-172 (1990)
11. Takahashi E. and Wraight C.A. Proton and electron transfer in the acceptor quinone complex of *Rhodobacter sphaeroides* reaction centers: characterization

of site-directed mutants of the two ionizable residues, GluL212 and AspL213, in the  $Q_B$  binding site. *Biochemistry* 31, 855-866 (1992)

12. Goldsmith J.O. and Boxer S.G. Rapid isolation of bacterial photosynthetic reaction centers with an engineered poly-histidine tag. *Biochim.Biophys. Acta* 1276, 171-175 (1996)

### A tézisekben felhasznált saját publikációk

- I. **Ágnes Maróti**, Colin A. Wraight and Péter Maróti: The rate of second electron transfer to  $Q_B^-$  in bacterial reaction center of impaired proton delivery shows hydrogen-isotope effect. *Biochim. Biophys. Acta, Bioenergetics*, 1847 (2015) 223–230.  
Impakt faktor: 4.829.
- II. **Ágnes Maróti**, Colin A. Wraight and Péter Maróti: Protonated rhodosemiquinone at the  $Q_B$  binding site of M265IT mutant reaction center of photosynthetic bacterium *Rba. sphaeroides*. *Biochemistry*, Americal Chemical Society (nyomdában).  
Impakt faktor: 3.194.
- III. **Ágnes Maróti**, Colin A. Wraight and Péter Maróti: Equilibrium- and kinetic isotope effects of electron transfer in bacterial reaction center of photosynthetic bacteria. COST konferencia, Visegrád, 2014. előadás.
- IV. **Ágnes Maróti**, Colin A. Wraight and Péter Maróti: Spectroscopic evidence for protonated semiquinone in reaction center protein of photosynthetic bacteria. Molecular Machines Conference, Ringberg, Germany, 2014. poszter.

## **Az eddigi egyéb tudományos tevékenységem**

Zita Gyurkovits, **Ágnes Maróti**, Lóránd Rénes, Gábor Németh, Attila Pál, and

Hajnalka Orvos: Adrenal haemorrhage in term neonates: a retrospective study from the period 2001–2013

*The Journal of Maternal-Fetal Neonatal Medicine*, Early Online: 1–4, 2014.

DOI: 10.3109/14767058.2014.976550

Impakt faktor: 1.21

**Maróti Ágnes:** Inzulinpumpa kezelése és alkalmazása gyermekkorban.

*Gyermekorvos Továbbképzés. 2014.*

Összesített impakt faktor: 9.23

Külföldi tanulmányutak

2007-2011 American – Austrian Foundation, Open Medical Institute, tag és a szervezet magyar koordinátora, az alábbi szemináriumokon való részvétel (előadásokkal):

Seminar in Pediatric Anesthesiology / Critical Care, Salzburg, Ausztria

Seminar in Pediatric Emergency Medicine, Salzburg, Ausztria

Seminar in Pediatric Endocrinology and Diabetes, Salzburg, Ausztria

2010. Andlinger ösztöndíj, Childrens Hospital of Philadelphia, USA

Emergency Medicine, Pediatric Endocrinology and Diabetes

2010. 49th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE), Prága

2013. Graz, University Hospital, Intensive Care Unit, Ausztria

2013. Great Ormond Street Childerens Hospital, Hiperinsulinaemia Group, London

2014. 50th Annual Meeting of European Association for the Study of Diabetes  
(EASD), Bécs

### **Társszerzői nyilatkozat**

Hozzájárulok ahhoz, hogy a doktorjelölt a disszertációban felsorolt közös publikációkat és a benne foglalt eredményeket a védési eljárásban felhasználja.

Szeged, 2015. március 15.

Dr. Maróti Péter

SZTE Orvosi Fizikai és Informatikai Intézet