

MÓDOSÍTOTT PEPTIDEK SZINTÉZISE

DOKTORI ÉRTEKEZÉS TÉZISEI

Szolomájer-Csikós Orsolya

Témavezető:

Prof. Dr. Tóth Gábor K.

intézetvezető egyetemi tanár

Kémia Doktori Iskola

Orvosi Vegytani Intézet

Szegedi Tudományegyetem TTIK



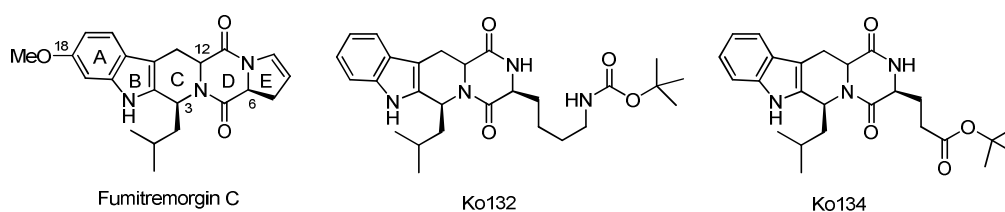
Szeged

2010

1. Irodalmi előzmények, célkitűzés

1.1 Fumitremorgin analógok tervezése és szintézise

Az ABC transzporterek ABCG alcsaládjába tartozó ABCG2 fehérje a rákos sejtek multidrog rezisztenciájában szerepet játszó fél-transzporter, mely csupán egyetlen transzmembránból és egy nukleotidkötő doménből áll. Az ABCG2 az ATP hidrolízise során felszabaduló energiát használja szubsztrátja koncentráció-gradienssel szembeni transzportjához. Az egyik legjelentősebb transzporter – az MDR1 és az MRP1 mellett – a tumorterápia során fellépő rezisztenciában, amely felelős a mitoxantron rezisztencia kialakulásáért a tumorsejtekben. Az ABCG2 (BCRP) fehérjének számos inhibitora ismert, ezek közül elsőként az FTC-t (fumitremorgin C) azonosították, amely az indol alkaloidok családjának egyik képviselője. Az utóbbi időben több kutatócsoport fordított hangsúlyt új specifikus és alacsony toxicitású inhibitorok azonosítására: Ko132, Ko134, valamint a GF120918, Gleevec stb. (1. ábra).



1. ábra Néhány ABCG2 inhibitor

Munkám során célul tűztem ki az irodalomban már közölt, észter-kötést tartalmazó Ko134 (fumitremorgin analóg) ABCG2 specifikus inhibitor előállítását, illetve új konformációsán gátolt peptidszármazékok: fumitremorgin analógok szintézisét, annak érdekében, hogy növeljem az inhibitor specificitását, kémiai valamint metabolikus stabilitását. Továbbá célom volt az új fumitremorgin analógok analitikai jellemzése, biológiai hatékonyságuk vizsgálata (*in vitro* gyógyszer-transzporter kölcsönhatások vizsgálatára alkalmazott technológiák segítségével) illetve az eredeti Ko134 inhibitor *in vivo* biológiai vizsgálata.

A potens, specifikus és alacsony toxicitású inhibitoroknak jelentőségük lehet az ABCG2-t eleve hordozó, illetve a szubsztrátokkal való előzetes kezelés hatására a

fehérjét expresszázó drog-rezisztens tumorok terápiájában. Emellett a fehérje gátlása elősegíti a szubsztrátként szereplő gyógyszerek enterális felszívódását.

1.2 Módosított minifehérjék szintézise

A minifehérjék olyan makromolekulák, amelyek segítségével jobban megérthetőek a fehérje fel- és letekeredésének fontosabb lépései, valamint tanulmányozhatóak különböző szerkezetstabilizáló hatások. Ide tartoznak a hidrogén és sóhídak, a hidrofób vagy hidrofil kölcsönhatások, valamint minden olyan interakció, amely a téralkat felvételében fontos lehet. Végeredményben ezen kölcsönhatások feltérképezése segítheti elő a fehérjék racionális megtervezését.

Munkám során a TC5b minifehérje módosított származékainak előállításával foglalkoztam. Célul tűztem ki olyan TC5b variánsok előállítását, melyek szerkezetvizsgálata közelebb vihet a Trp-kalitka minifehérje globális stabilitásának megértéséhez. Továbbá célunk volt még a TC5b D9 és R16 aminosavak között kialakuló sóhíd harmadlagos szerkezetre gyakorolt stabilizáló hatásának feltérképezése.

1.3 Glikopeptidok szintézise

A szénhidrátok glikopeptidok, glikoproteinek és más glikokonjugátumok formájában alapvető szerepet játszanak a biológiai folyamatokban sejtfelszíni receptorok, sejt-adhéziós molekulák, immunglobulinok, szérumglikoproteinek, hormonok és tumor antigének formájában.

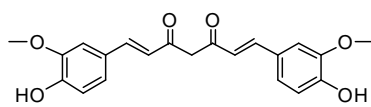
Napjainkban a glikozilált peptidok szintézise az egyik legnagyobb kihívás a peptidkémiaiban, különösen azon glikopeptidok esetében, amelyek oligoszacharid egységet tartalmaznak. Ezt részben a szénhidrát-rész előállítási problémái, másrészt az összekapcsolás nehézségei, illetve a glikopeptidok érzékenysége okozza. Két fő stratégia ismeretes a glikopeptidok előállítására: a synthon vagy más néven lépésenkénti (stepwise) eljárás, amikor a glikozil aminosav származék építőköként szolgál a szilárd fázisú peptid szintézis során, valamint a konvergens módszer, amikor a szükséges szénhidrátlánc és a peptid szintézise egymástól függetlenül történik, majd legvégül megvalósul a peptid glikozilációja. Mindkét módszer megvalósítható szilárd illetve folyadék fázisban.

Munkám során célul tűztem ki egy olyan kombinált Fmoc/Boc szilárd fázisú szintézis stratégia kidolgozását, melynek során Fmoc kémia alkalmazásával, Boc-

védőcsoporttal ellátott aszparagin illetve szerin származékokat építék be úgy, hogy a szintézis során a Boc védőcsoport eltávolítására egy új, irodalomban leírt enyhe és szelektív SnCl₄-dal történő védőcsoport hasítási módszert alkalmazok.

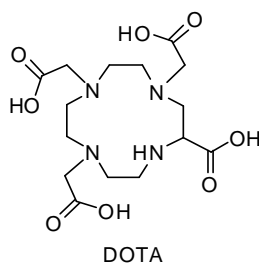
1.4 Radiofarmakonok készítéséhez prekursorok előállítása

Az Alzheimer kórra jellemző, hogy az agyban az idegsejteket elpusztító kóros fehérje-lerakódások, úgynevezett amiloid plakkok keletkeznek, amelyek az Amiloid- β (A β) 1-42 peptid kóros felhalmozódásai. Az Alzheimer-kórt főleg az amiloid prekursor protein (APP) és a presenilinek mutációi idézik elő, melyek hatására az APP-ből nagy mennyiségű, igen könnyen aggregálódó neurotoxikus peptid képződik. Az β -amiloid polipeptid láncához különböző típusú vegyületek kapcsolódnak ionos- vagy másodlagos kötésekkel. Az ilyen vegyületek megakadályozzák a peptidlánc aggregációját, így alkalmasak lehetnek az Alzheimer-kór kezelésére. Ezeket az anyagokat összefoglaló néven β -szerkezetrombolóknak nevezzük pl.: a kongó vörös és néhány β -amiloid fragmens: LPFFD, LPYFD, RVVIA, stb.. Számos közlemény született azzal kapcsolatban, hogy a kurkumin (2. ábra) *in vivo* és *in vitro* kísérletekben közvetlenül kötődik a kisebb β -amiloid származékokhoz, megakadályozva ezzel az aggregációt és a fibril kialakulását.



kurkumin
Kurkumin I
2. ábra

Célul tűztem ki olyan prekursorok előállítását, amelyek bejuttathatóak a központi idegrendszerbe és nagy affinitással kötődve az amiloid plakkokhoz lehetővé tennék a betegség korai diagnosztizálását a megfelelő képalkotó eljárás segítségével. Céлом volt egy olyan szintézis stratégia kidolgozása, melynek során az amiloid plakkokhoz nagy affinitással kötődő H-Lys-Leu-Pro-Tyr-Phe-Asp-NH₂ valamint H-Leu-Pro-Tyr-Phe-Asp-NH₂ peptidekbe olyan molekulákat építék be, mint a kurkumin, DOTA (3. ábra), illetve az *N*-karboximetil hisztidin.



3. ábra

2. Kísérleti eredmények tárgyalása

2.1 Fumitremorgin analógok tervezése és szintézise

A Ko134 (fumitremorgin analóg) specificitásának és szelektivitásának növelése érdekében új fumitremorgin analógokat terveztem és szintetizáltam. Munkám során szilárd- és többlépéses oldat fázisú szintézis stratégiák segítségével új fumitremorgin analógokat állítottam elő, illetve egy hatékony, egyszerűen kivitelezhető oldat fázisú szintézis stratégiát dolgoztam ki az irodalomból már ismert Ko134 inhibitor előállítására. A Ko134 szintézise során sikeresen ötvöztem az RP-HPLC kromatográfiát a normál fázisúval. Alkalmazva az RP-HPLC kromatográfiát a szintézisek során keletkező diasztereomerek elválasztását sikeresen megvalósítottam, előállítva ezáltal diasztereomer-tiszta fumitremorgin analógokat.

Munkám első részében a szilárd fázisú szintézisek során a peptidok tetrahydro- β -karbolin oldalláncának meghosszabbítása Fmoc-védett aminosavval nem volt sikeres, sem a reakció körülmények változtatása, sem a különböző kapcsolószerek alkalmazása CIP, TFFH, TCFH, HATU nem volt célravezető. A tetrahydro- β -karbolin szekunder aminjának acilezése szilárd fázisú szintézis során nem valósult meg, ezért úgy döntöttem, hogy megpróbálkozom a fumitremorgin analógok oldatban történő előállításával. Az oldat fázisú szintézisek során a Fmoc- illetve Boc-védőcsoporttal ellátott aminosavak beépítése sikeresen megtörtént (TCFH kapcsolószer segítségével, bázis jelenlétében és inert körülmények között).

Szilárd és többlépéses oldat fázisú szintézis stratégiák segítségével új fumitremorgin analógokat állítottam elő, illetve egy hatékony, egyszerűen kivitelezhető oldat fázisú szintézis stratégiát dolgoztam ki az irodalomból már ismert Ko134 inhibitor előállítására. A Ko134 szintézise során sikeresen ötvöztem a HPLC kromatográfiás módszert a normál fázisúval folyadék kromatográfiával. A HPLC kromatográfiás módszert segítségével, a szintézisek során keletkező diasztereomerek

elválasztását sikeresen megvalósítottam, előállítva ezáltal diasztereomer tiszta fumitremorgin analógokat.

Az FTC-Ko család képviselői megfelelő kiindulási pontnak bizonyultak, mivel jelentős specifitást tanúsítottak a biológiai vizsgálatok során. Vizsgálataink során bebizonyosodott, hogy az FTC típusú diketopiperazin gyűrűs váz szerkezete nélkülözhetetlen az aktivitás szempontjából, mivel a IIIa-III d triciklusos molekulák vizsgálataink során nem tanúsítottak aktivitást (Hoechst esszé). Másrészt azon vegyületek amelyek tartalmazták a diketopiperazin gyűrűs szerkezetet aktívnak bizonyultak, abban az esetben ha 3*S*, 6*S*, 12*aS* konfigurációval rendelkeztek. Előzetes vizsgálatokat alapul véve a 3*S*, 6*R*, 12*aS* konfigurációjú vegyületek inaktívnak bizonyultak a várakozásoknak megfelelően, kivéve a 3*eS* (3*S*, 6*R*, 12*aS*) molekulát amely részleges aktivitást tanúsított. Viszont a 3*eS* (3*S*, 6*S*, 12*aS*) disztereomer pár 110-szer hatékonyabb IC₅₀ értékeket tanúsított (16,7 μM és 0,14 μM). Megjegyzendő, hogy az ABCG2 gátlás esetében tapasztalt szelektív sztereospecifitást teljesen hiányzott az ABCB1 és ABCC1 gátlás esetén. Az a tény, hogy a 6-os helyzetben lévő konfiguráció önmagában specifitást adott az ABCG2-nek az ABCB1 illetve ABCC1-el szemben, még nem lett közölve.

A Ko134-el kapcsolatos in vivo biológiai vizsgálatok folyamatban vannak.

2.2 Módosított minifehérjék szintézise

Munkám első részében olyan TC5b analógokat állítottam elő melyek alkalmasak lehetnek annak vizsgálatára, hogy a TC5b minifehérjében jelenlévő Asp9-Arg16 sóhid milyen mértékben járul hozzá a minifehérje szerkezetének globális stabilitásához, illetve a fehérje feltekeredéséhez. Korábbi *Hudáky és mts.* által végzett kísérletek során bebizonyosodott, hogy az eredeti TC5b fehérjének a 9. pozícióban metilén hosszabbított változata (Asp9→Glu9) térszerkezetiileg stabilabb.

A sóhid-optimált TC5b_D9E (NLYIQWLK**E**GGPSSGR**R**PPPS) mutánst alapul véve előállítottam ennek a minifehérjének néhány variánsát: TC5b_D9N (NLYIQWLK**N**GGPSSGR**R**PPPS), TC5b_R16A (NLYIQWLK**D**GGPSSG**A**PPPS), TC5b_D9N_R16A (NLYIQWLK**N**GGPSSG**A**PPPS), TC5b_D9S (NLYIQWLK**S**GGPSSGR**R**PPPS), TC5b_R16hR (NLYIQWLK**D**GGPSSG**h**R**R**PPPS) (hR, homo-arginin, az arginin metilén-hosszabbított változata), TC5b_D9AaD_R16K (NLYIQWLK**Aa**DGGPSSG**K**PPPS) (AaD, adipinsav, a glutaminsav metilén-

hosszabbított változata). A minifehérjék szintézisét manuálisan, szilárd fázisú szintézis stratégiával végeztem, Fmoc-kémia alkalmazásával.

Arra kerestük a választ, hogy milyen mértékben lehet egy metilén-csoport „mozgatásával” finoman hangolni egy meglévő kölcsönhatást. A sóhíd szerepére abból is lehet következtetni, hogy ha az nincs jelen a szerkezetben, ez elérhető a sóhíd mutációjával (TC5b_D9S, TC5b_D9N), valamint savas körülmények közötti vizsgálatokkal.

Az elvégzett vizsgálatok alapján a Trp-kalitka sóhídja nem egy izolált stabilizáló szerkezeti elem, de egy eléggé fontos integrált része a rendezett struktúrának. A megvizsgált mutánsok esetében a stabilizáló tendenciák három specifikus ugyanakkor egymáshoz kapcsolódó kölcsönhatások segítségével jellemezhetők: elektrosztatikus, hélix-stabilizáló (QxxxY) és hidrofób (Arg16 aminosav $-(CH_2)_3-$ oldallánca valamint Trp6 aminosav indol gyűrűje között). A vizsgált mutációk alapján az Arg16 aminosav $-(CH_2)_3-$ oldallánc maradék hálózati kölcsönhatása sokkal fontosabb, mint egy negatív töltésű Asp9/Glu9 és egy pozitív töltésű guanidin csoport közötti. A sóhíd mutációja (TC5b_D9S, TC5b_D9N) kevésbé drasztikus mint az Arg16 aminosav hidrofób oldallancának megszüntetése (TC5b_R16A).

Az előállított TC5b variánsokról savas ($2,8 \leq \text{pH} \leq 3,2$) és semleges ($6,5 \leq \text{pH} \leq 7,1$) körülmények között készült H^1-H^1 NMR mérésekből ($T = 280 \text{ K}$), valamint a közeli és távoli ECD (elektronikus cirkuláris dikroizmus) spektroszkópia segítségével meghatározott másodlagos szerkezetbeli változások adataiból kiderült, hogy ezen minifehérjék gombolyodása (unfolding) nem egy kétállapotú folyamat, hanem annál sokkal bonyolultabb.

A széles hőmérsékleti tartományban ($5 \leq T \leq 85 \text{ }^\circ\text{C}$) végzett ECD olvadási görbék, savas NMR vizsgálatok és a CCA+ eredmények alapján kijelenthetjük, hogy a tipikus Trp-kalitka olvadása egy bonyolult folyamat, amely minimum egy intermedieren keresztül játszódik le és vezet a stabil szerkezet eléréséhez.

Korábbi kutatások szerint sok globuláris fehérjének van egy második térszerkezete, amely fonál alakú aggregátum, vagy „amiloid” szerű. (mint az Alzheimer-kór esetében). Ilyen aggregációt figyeltek meg a TC5b_D9N és további foszfatált mutánsok esetében (megváltozott a térszerkezet $\rightarrow \beta$ -redővé). Aggregációs tulajdonságai alapján a TC5b kiváló modellje lehet az *Alzheimer* kórismérvért felelős aggregátumoknak. Munkám második részében olyan TC5b mutánsokat állítottam elő,

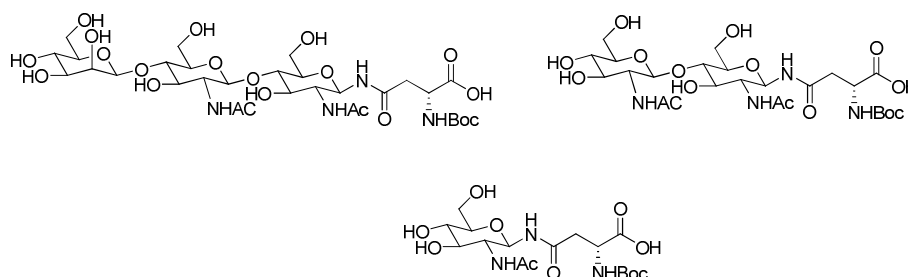
amelyek alkalmasak lehetnek, mint referensek a már foszfatált analógokkal kapcsolatos vizsgálatok során: TC5b_D9Q (NLYIQWLKQGGPSSGRPPPS), TC5b_S14E (NLYIQWLKDGGPSEGRPPPS), TC5b_S14Q (NLYIQWLKNGGPSQGRPPPS), TC5b_S20E (NLYIQWLKNG GPSSGRPPPE), TC5b_S20Q (NLYIQWLKNGGPSSGRPPPQ). A szintetizált TC5b minifehérjével kapcsolatos vizsgálatok folyamatban vannak.

2.3 Glikopeptidok szintézise

Munkám során egy új szintézis stratégiát dolgoztam ki melynek során a glikopeptidok szintézise egy kombinált Fmoc/Boc szintézis stratégia révén valósult meg úgy, hogy az aminosavak beépítése Fmoc szintézis stratégia alkalmazásával történt, viszont a cukorrész beépítésére Boc-védett glikozilált aminosav származékokat alkalmaztam. A szintézis során a Boc-védőcsoport eltávolítása egy új szelektív védőcsoport hasítási módszerrel történt, SnCl_4 segítségével.

Az aszparaginon glikozilált peptidok szintézisére modellnek kiválasztott hexapeptid a Tc5b minifehérje 7-12 fragmense NLYIQWLKD*GGPRPPPS, ahol „*” a glikoziláció helyét jelöli. Az *N*-glikopeptidok szintézise Fmoc kémia alkalmazásával, Rink amid MBHA gyantán történt. Előzetes kísérleteim során más Fmoc kémiában általában alkalmazott: Wang, 2-klórtritol klorid valamint Rink amid gyanták nem bizonyultak megfelelőnek, mivel az SnCl_4 -dal történő védőcsoport hasítás következtében a peptid-gyanta közötti kötés hasadása volt megfigyelhető, kivéve a Rink amid MBHA gyanta esetében.

Az *N*-glikopeptidok szintézise során Boc-védett glikozilált mono- di- illetve triszacharid egységeket tartalmazó aszparagin származékokat építettem be (4. ábra).



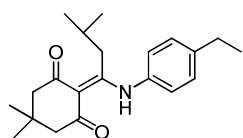
4. ábra A szintézis során beépített GlcNAc(β 1-N)]Asn, GlcNAc(β 1-4)GlcNAc(β 1-N)]Asn, [Man(β 1-4)GlcNAc(β 1-4)GlcNAc(β 1-N)]Asn származékok

A szintézisek során a peptidek első három aminosavát Fmoc-kémia alkalmazásával Rink amid MBHA gyantára kötöttem, majd megtörtént a Boc-védett glikozilált aszparagin származékok beépítése, ezt követte a Boc-védőcsoport eltávolítása 0,2M SnCl₄/DCM oldattal, végül az utolsó két aminosav kapcsolása szintén Fmoc-kémia alkalmazásával történt. A peptidek gyantáról történő hasítása TFA oldattal történt.

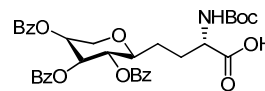
A kombinált szintézis stratégia alkalmazásával sikeresen előállítottam a kívánt Leu-Lys-[GlcNAc(β1-N)]Asn-Gly-Gly-Pro-NH₂, Leu-Lys-[GlcNAc(β1-4)GlcNAc(β1-N)]Asn-Gly-Gly-Pro-NH₂ illetve a Leu-Lys-[Man(β14)GlcNAc(β1-4)GlcNAc(β1-N)]Asn-Gly-Gly-Pro-NH₂ glikopeptideket, kiküszöbölve a di- illetve triszacharid egységeket tartalmazó glikopeptidek esetében a cukorrész hasadásából származó melléktermékek keletkezését.

Az SnCl₄-al történő szelektív Boc védőcsoport hasítási módszert *O*-glikopeptidek esetében is szerettem volna alkalmazni, ennek megfelelően modellként kiválasztottam az aggrecan fehérje egy fragmensét **GVEDIS*GLPSG** amely a fehérje legerősebben glikozilezett régiójából származó repetitív szekvencia („*” a glikoziláció helyét jelöli). A H-Gly-Val-Glu-Asp-Ile-[Xil(β1-O)]Ser-Gly-Leu-Pro-Ser(Bzl)-Gly-NH₂ peptid esetében ugyanazt a szintézis stratégiát alkalmaztam, mint az *N*-glikopeptidek esetében azzal a különbséggel, hogy ebben az esetben védenem kellett a glikozilált szerin származék hidroxilcsoportjait valamint a peptidben található trifunkciós aminosavak oldalláncait.

A korábbi *O*-glikopeptidek előállításával kapcsolatos kísérleteink során Fmoc szintézis stratégia alkalmazásával a **Ser-Bzl**, **Ser(Xil)-Bz**, **Glu-**, **Asp-ODmab** (5.ábra) védőcsoport kombináció bizonyult a legoptimálisabbnak, ennek megfelelően az *O*-glikopeptid előállításánál ugyanezt a védőcsoport kombinációt alkalmaztam. A szintézise során Boc védőcsoporttal ellátott glikozilált szerin származékot **Boc-Ser[Xil(OBz)₃]-OH** (6.ábra) építettem be. A szintézis során ugyanazt a stratégiát követtem, mint az *N*-glikopeptidek esetében azzal a különbséggel, hogy a szintézis végeztével eltávolítottam az ODmab védőcsoportot hidrazin-hidrát eleggyel, majd lehasítottam a peptidet a gyantáról TFA oldattal, legvégül pedig megtörtént a Bz védőcsoport eltávolítása hidrazin-hidrát oldattal.



5. ábra Dmab védőcsoport



6. ábra Boc-Ser[Xil(OBz)₃]-OH

A fentiekben leírt *N*- illetve *O*- glikopeptidek esetében sikeresen kidolgoztam egy új kombinált szintézis stratégiát, mely lehetővé teszi Boc-védett glikozilált aminosav származékok beépítését Fmoc stratégiát alkalmazva.

2.4 Radiofarmakonok készítéséhez prekursorok előállítása

Munkám során egy kombinált szilárd és oldat fázisú szintézis stratégia segítségével, korábbi vizsgálatok szerint az amiloid plakkokhoz nagy affinitással kötődő H-Lys-Leu-Pro-Tyr-Phe-Asp-NH₂ valamint H-Leu-Pro-Tyr-Phe-Asp-NH₂ peptidekbe sikeresen beépítettem a kurkumin, DOTA és *N*-karboximetil hisztidin molekulákat.

Vizsgáltam a fent említett prekursorok előállítását, oldat és szilárd fázisú szintézis stratégiát alkalmazva. Munkám során a kurkumin fenolrészének hidroxilcsoportját brómecetsav etil-észterrel alkileztem. Az előállított intermedier beépítése során probléma merült fel, ezért egy új szintézis stratégiát dolgoztam ki. Első lépésként szilárd fázisú szintézis stratégia segítségével – Fmoc kémiát alkalmazva – szintetizáltam az LPYFD illetve KLPYFD peptideket, majd szilárd fázison hozzákapcsoltam minkét peptidhez a brómecetsavat. Az elkészített bróm-acetil KLPYFD-peptidhez hozzákapcsoltam a kurkumint, majd oldat fázisban 1,4,7,10-tetraazaciklododekán-1,4,7,10-tetraecetsavval (DOTA) acileztem. Ugyanezt a szintézis stratégiát sikeresen alkalmaztam az *N*-karboximetil hisztidin beépítésére is, melynek során szintén az elkészült bróm-acetil LPYFD-peptidhez kapcsoltam az *N*-karboximetil hisztidint.

Többlépéses szilárd és oldat fázisú szintézissel sikeresen előállítottam a kívánt prekursorokat, ezen anyagok biológiai vizsgálata folyamatban van. Ugyanakkor új prekursorok tervezése, valamint új előállítási stratégiák kidolgozása van folyamatban.

Az értekezés alapjául szolgáló saját publikációk jegyzéke:

1. **Orsolya Szolomajer-Csikós**, Erzsébet Beéry, Levente Kósa, Zsuzsanna Rajnai, Márton Jani, Anasztázia Hetényi, Katalin Tauber Jakab, Péter Krajcsi, Gábor K. Tóth: Synthesis and ABCG2-inhibitory activity of novel fumitremorgin C analogs – specificity and structure activity correlations, *Medicinal Chemistry (Shāriqah, United Arab Emirates)*, PMID: 22931494 (IF = 1,64)
2. Petra Rovó, Viktor Farkas, Orsolya Hegyi, **Orsolya Szolomajer-Csikós**, Gábor K. Tóth, András Perczel: Cooperativity network of Trp-cage miniproteins: probing salt-bridges, *Journal of Peptide Science (2011)*, **17(9)**, (IF = 1,954)
3. Kinga Rákosi, **Orsolya Szolomajer-Csikós**, László Kalmár, Zoltán Szurmai, János Kerékgyártó, Gábor K. Tóth: Synthesis of N-glycopeptides applying glycoamino acid building blocks with a combined Fmoc/Boc strategy, *Protein & Peptide Letters (2011)*, **18(7)**, (IF = 1,755).
4. Anita Sztojkov-Ivanov, **Szolomajer-Csikós Orsolya**, Árpád Márki, Gábor K. Tóth, István Zupkó: Pharmacokinetics of Abcg2 transpoter Ko134 in mice by a newly developed and validated HPLC method, közlés alatt.

Poszterek, konferencia kiadványok:

1. Gábor K. Tóth, Kinga Rákosi, Orsolya Hegyi, **Orsolya Szolomájjer-Csikós**, László Kalmár, János Kerékgyártó: Glycopeptides - a synthetic challenge, *Proceedings of the 30th European Peptide Symposium*, Helsinki, Finland, Aug.31- Sept. 5., 2008,148-149.
2. **Orsolya Szolomájjer-Csikós**, Kinga Rákosi, Orsolya Hegyi, László Kalmár, János Kerékgyártó, Gábor K. Tóth: The application of the new tin(IV) chloride deprotection for the preparation of glycosylated peptides, *Proceedings of the 31st European Peptide Symposium*, Copenhagen, Denmark, Sept.5-9, 2010. 11.
3. Rákosi Kinga, **Szolomájjer-Csikós Orsolya**, Hegyi Orsolya, Váradi Györgyi, Kalmár László, Kerékgyártó János, Tóth Gábor K.: Glikopeptidek szintézise - egy szintetikus kihívás, Kolozsvár, Románia, Nov. 13-15, 2008.
4. Rákosi Kinga, **Szolomájjer-Csikós Orsolya**, Hegyi Orsolya, Kovács Anita, Váradi Györgyi, Kalmár László, Kerékgyártó János, Tóth Gábor K.: O-glikopeptidek szintézisének lehetőségei, XV. Nemzetközi Vegyészkonferencia, Marosvásárhely, Románia, Nov. 12-15, 2009.