

Doktori (Ph.D.) értekezés tézisei



Proteinek fémkötőhelyeinek szerkezeti illetve funkcionális modellezése nitrogéndonor ligandumok fémkomplexeivel

Jancsó Attila

**Szegedi Tudományegyetem, Szervetlen és Analitikai Kémiai Tanszék
Szeged, 2001**

Készült: a SOROS ALAPÍTVÁNY támogatásával

Doktori (Ph.D.) értekezés tézisei

Proteinek fémkötőhelyeinek szerkezeti illetve funkcionális modellezése nitrogén-donor ligandumok fémkomplexeivel

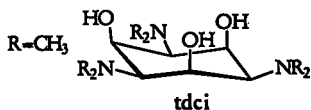
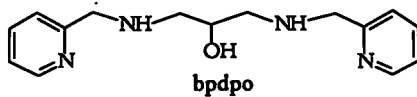
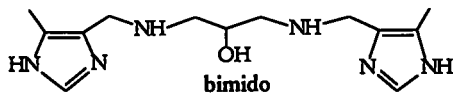
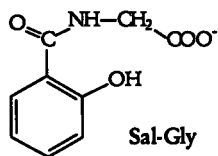
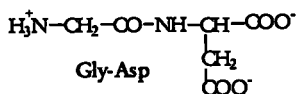
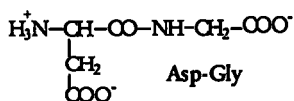
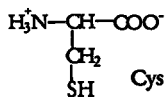
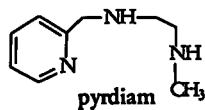
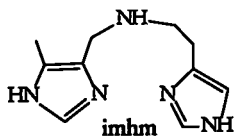
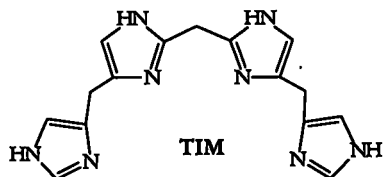
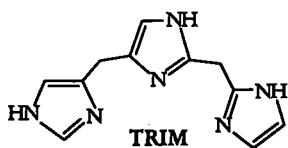
Jancsó Attila

Témavezető: Dr. Gajda Tamás

**Szegedi Tudományegyetem, Szervetlen és Analitikai Kémiai Tanszék
Szeged, 2001**

Készült: a SOROS ALAPÍTVÁNY támogatásával

A tanulmányozott ligandumok szerkezete



1. Bevezetés és célkitűzések

Metalloproteinek fémkötő sajátságainak, illetve a fémkötő helyek szerkezetének és működésének részletesebb megismeréséhez gyakori és általánosan elfogadott kis molekulatömegű modelligandumok illetve azok fémkomplexeinek tanulmányozása. A modellvegyületek kiválasztása kétféle szempont szerint történhet: (1) a ligandumok donorcsoportjai illetve az azok fémion-koordinációjával kialakuló geometria jól közelíti a modellezett protein fémkötőhelyeit (szerkezeti modellek), (2) a kismolekula fémkomplexe a metalloprotein által irányított/katalizált reakció(típus) lejátszódását képes elősegíteni, rendszerint a proteinnél jóval szerényebb hatásokkal (funkcionális modellek). Természetesen az ideális modellrendszerek mindkét szempontnak megfelelnek. A natív enzimek jelentősen nagyobb aktivitásának fő oka az, hogy a modellvegyületeknél a koordinálódó donorcsoportok tökéletes analógiája esetén sem található meg a makromolekulák másodlagos-harmadlagos szerkezetéből fakadó egyéb szerkezetalkító-szerkezetstabilizáló kölcsönhatások. A fémionok a proteinekben rendszerint apoláris környezetben, úgynevezett hidrofób "zsebekben" találhatóak (ez természetesen a közvetlen koordinációs szférára nem igaz), ugyanakkor a funkcionális vizsgálatok általában vizes közegben történnek, ahol gyakran nincs lehetőség az aktív centrum hidrofób környezetének szimulálására. A szerkezeti modellvizsgálatok túlnyomó többsége nemvizes közegből előállított szilárd komplexek szerkezetének meghatározását takarja.

Modellvegyületek alkalmazása a nyilvánvaló hátrányok mellett számos előnnyel is jár, melyek közül a legnyilvánvalóbb az, hogy a kisebb molekulák vizsgálata jóval egyszerűbb és olcsóbb, mint a natív makromolekuláké. A szerkezeti modellek tanulmányozása révén arról szerezhetünk ismereteket, hogy a fémion környezetében, a donorcsoportok minőségében és pozíciójában történő kisebb-nagyobb változások hogyan befolyásolják a fémion redoxi-, mágneses, spektrális vagy egyéb sajátságait. A funkcionális modellek részletes vizsgálatai pedig elősegíthetik a kérdéses metalloprotein vagy enzim funkciójának, az aktív centrum működési mechanizmusának jobb megismerését.

A jelen munka során tanulmányozott modelligandumok dipeptidok vagy peptidszármazékok (glicil-*L*-aszparaginsav, *L*-aszpartil-glicin, szalicil-glicin) illetve kutatócsoportunk több éve folyó kutatásaihoz is kapcsolódva, imidazol- vagy az ahhoz sok szempontból hasonló piridingyűrűt tartalmazó ligandumok. A vizsgált vegyületek egy része az említett aromás gyűrűk mellett egyéb, pl. hidroxil- és/vagy aminocsoportot is tartalmaz. Az említett ligandumok mellett az 1,3,5-tridezoxi-1,3,5-triamino-inozitol dimetilszármazékát tanulmányoztuk.

A doktori munkám során a ligandumok különböző fémionokkal történő kölcsönhatását vizsgáltuk, melyekhez két átmenetifémiont (Cu^{2+} , Zn^{2+}) valamint egy, az előbbiektől alapvetően

eltérő sajátosságú ónorganikus kationt, a dimetil-ón(IV)²⁺-t választottuk ki. A cink(II)- és réz(II)ionok esszenciális nyomelemek, számos metalloproteinben és enzimben kulcsfontosságúak, vizesoldatbeli vizsgálatauk (főként a réz(II) esetében, annak kedvező spektroszkópiai tulajdonságai miatt) viszonylag könnyűnek mondható. A rendkívül mérgező ónorganikus kationok (köztük a dimetil-ón(IV)ion) biológiai fluidumok, szövetek kismolekuláival való kölcsönhatásának tanulmányozása fontos információkat nyújthat: (1) az ónorganikus kationok biológiai hozzáférhetőségéről, (2) oldatbeli speciációjukról és szerkezetükről, (3) a szervezeten belüli lehetséges átalakulásairól ill. (4) különböző biokémiai folyamatokat befolyásoló esetleges hatásairól.

A doktori munka eredményei két témakörbe csoportosíthatók: (1) a modellrendszerek egyensúlyi és oldatszerkezeti vizsgálatainak eredményei és tárgyalásuk, (2) foszfóészterázok illetve azok aktív centrumának modellezése céljából elvégzett kinetikai mérések és tárgyalásuk. A kinetikai mérésekhez modellszubsztrátként különböző aktivált (bisz-4-nitrofenil-foszfát, 2-hidroxi-propil-4-nitrofenil-foszfát) illetve nemaktivált (2'-3'-ciklikus nukleotidok, dinukleotidok) foszfátésztereket alkalmaztunk.

A két fejezet kapcsán megfogalmazható célkitűzések természetesen nem választhatók el egymástól. Vizsgálatainkkal az alábbi célokat kívántuk megvalósítani:

- A kiválasztott rendszerek teljes oldategyensúlyi leírása, a képződő komplexek szerkezetének meghatározása. Ennek segítségével:
 - Újabb ismeretek szerzése arról, hogy a ligandumok kisebb-nagyobb szerkezeti különbségei hogyan befolyásolják a képződő komplexek szerkezetét és spektrális sajátosságait.
 - A dimetil-ón(IV)ion oldatbeli speciációjának részletesebb megismerése.
- Kétmagvú komplexek kialakítására képes ligandumok előállítására révén foszfátészterek hidrolízisét jelentősen gyorsítani képes komplex vegyületek szintézise.
- A modellrendszerek kinetikai jellemzése modellszubsztrátokkal végzett kísérletek segítségével; a folyamatok formálkinetikai leírása.
 - A fentebbi vizsgálatok révén újabb ismeretekhez kívántunk jutni a foszfátészter-hidrolízis mechanizmusáról, és a fémionok szerepéről a folyamatban.

2. Az alkalmazott vizsgálati módszerek

Az oldatbeli egyensúlyi folyamatok és a képződő komplexek összetételének tanulmányozásához pH-metriás és kombinált pH-metriás/spektrofotometriás módszereket alkalmaztunk. A titrálási adatsorok kiértékeléséhez a PSEQUAD nevű számítógépes programot használtuk

Az képződő komplexek oldatszerkezetének jellemzéséhez számos spektroszkópiai módszert vettünk igénybe (spektrofotometria, NMR-, ESR- és Mössbauer-spektroszkópia).

A réz(II)komplexek szerkezetének leírásához, (pl. a nitrogén donorok számának meghatározásához a réz(II)ion ekvatoriális pozícióiban) ESR-spektroszkópiát alkalmaztunk. A módszer kiválóan alkalmas olyan kétmagvú részecskék képződésének bizonyítására is, melyekben a réz(II)ionok között antiferromágneses kölcsönhatás lép fel.

A cink(II)- és dimetilón(IV)komplexek szerkezeti vizsgálataihoz ^1H és ^{13}C NMR-spektroszkópiás méréseket végeztünk. Az NMR mérések különösen lassú ligandumcseréjű komplexek képződése esetén bizonyultak rendkívül hasznosnak. A dimetil-ón(IV)komplexekben a különböző ^1H vagy ^{13}C magok és a $^{117,119}\text{Sn}$ mag között detektált csatolási állandók segítségével a ligandumok kötés módját, a koordináló donorcsoportok minőségét illetve a komplexek szerkezetének meghatározását is el tudtuk végezni.

Néhány rendszerben alkoholos közegből sikerült szilárd komplexeket előállítanunk. Ezek szerkezetét röntgenkristallográfiai módszerrel vizsgáltuk. A meghatározott szilárd szerkezetek közvetett bizonyítékot szolgáltattak az oldatbeli komplexek feltételezett szerkezetére vonatkozóan is.

A kinetikai vizsgálatokhoz során az aktívált és nem-aktívált foszfátészterek hidrolízisének követéséhez spektrofotometriás és HPLC módszereket alkalmaztunk. A spektrofotometriás mérések során a felhasznált aktívált észterek hidrolízis-termékét, a *p*-nitrofenolátion képződését követtük annak intenzív, 400 nm-nél jelentkező elnyelési sávja révén. A HPLC mérések során a kiindulási szubsztátokat és a keletkező termékeket megfelelő eluálószer segítségével tudtuk a fordított fázisú oszlopon szétválasztani. A folyamatok követése ezek arányának folyamatos mérésén alapult, a detektálás a nukleinsav bázisok 260 nm körül jelentkező UV sávjának követése révén lehetséges.

3. Új tudományos eredmények

- (1) A csak imidazolgyűrűket tartalmazó TRIM és TIM ligandumok nagy stabilitású, különböző protonáltsági állapotú mono- és biszkomplexeket képeznek réz(II)- és cink(II)ionokkal. A TIM-réz(II) rendszerben csak monokomplexeket detektáltunk. A törzskomplexek kialakulását követő deprotonálódási folyamatok csapadékleválasztást eredményeznek, amely a magasabb pH-kon történő vizsgálatokat meggátolja. A cink(II) mono- és biszkomplexében a ligandum egyaránt három foggal koordinálódik a fémionhoz, azonban konformációjuk a ZnL és ZnL_2 komplexekben eltérő. Ez tetraédres geometriát eredményez a monokomplexben, míg a biszkomplex szerkezete oktaédres. A réz(II)ion esetében a második ligandum kétfogú koordinációja feltételezhető, mely a tetragonális geometria torzulását eredményezi. Tanulmányoztuk a cink(II)tartalmú biner rendszerek kölcsönhatását *L*-ciszteinnel is. A pH-metriás és NMR-mérések jelentős mennyiségű vegyesligandumú komplex képződését mutatták. A terner komplexekben a TRIM illetve TIM ligandumok imidazolnitrogénjei mellett a cisztein amino- és tiolátcsoportja révén kétfogúként koordinálódik a cink(II)ionhoz.
- (2) A pyrdiam és imhm ligandumok ugyancsak nagy stabilitású mono- és biszkomplexeket képeznek a két átmenetifémionnal. A réz(II)ionot tartalmazó oldatokban, az előbbi ligandumokkal ellentétben, nem válik le csapadék a CuL komplexet követő deprotonálódási folyamatok során. Ezen folyamat révén hidroxó-vegyesligandumú monokomplex képződik a pyrdiam ligandum esetében, míg ESR-spektroszkópiás méréseink dihidroxohidas kétmagvú komplex jelenlétét jelezték az imhm-réz(II) rendszerben. A pyrdiam bisz-réz(II)- és cink(II)komplexei között a TRIM-hez hasonló különbség feltételezhető (5 illetve 6 nitrogéndonor koordinációja). Ugyanakkor az imhm szerkezete {5,6} csatolt kelátgyűrűk kialakulását teszi lehetővé a komplexekben, melynek révén (spektrofotometriás eredményeink alapján) feltételezhető a 6 nitrogéndonor koordinációja a réz(II)ion biszkomplexében is.
- (3) A bimido ligandum kétmagvú komplexek kialakítására képes centrális 2-hidroxi-propilcsoportja révén. A réz(II)- és cink(II)ionokkal végzett mérések kiemelkedő stabilitású ML összetételű részecskék képződését mutatták ekvimoláris körülmények között széles pH-tartományban. Az ML komplex deprotonálódása 9,5-ös ($Zn(II)$) illetve 11,1-es ($Cu(II)$) pK-val MLH_1 összetételű részecske kialakulásához vezet, melyekben a négy nitrogén mellett hidroxidion koordinálódik a cink(II)ionhoz, illetve réz(II) esetében az egyik imidazolgyűrű pirrolos nitrogénjének protonvesztése valószínűsíthető. Fémionfelesleg jelenlétében a réz(II)tartalmú oldatokban ESR-spektroszkópiás és spektrofotometriás vizsgálataink egyértelműen mutatták kétmagvú komplexek képződését semleges pH-

tartományban. Ezt csak megerősíti a metanolos közegből difenil-foszfát jelenlétében előállított egykristály röntgenanalízise, mely μ -1,1-alkoholát- és μ -1,3-foszfáthíddal összekapcsolt réz(II)centrumokat mutatott a szilárd komplexben. A két fémion koordinációs geometriája is eltérő, az egyik réz(II) környezete torzult oktaéderes, míg a másik négyzetes piramisos környezetben helyezkedik el. A cink(II)tartalmú oldatokban elvégzett egyensúlyi és NMR-mérések egy 7,4-es pH körül kialakuló kétmagvú komplex jelenlétét mutatták. A ^1H NMR-spektrumok alapján a Zn_2LH_2 összetételű komplex protonálódási izomerjeinek jelenléte feltételezhető, melyek aránya pH- és koncentrációfüggetlen. A lassú ligandumcseréjű alkoholáthidas izomer $\text{Zn}_2\text{LH}_1(\text{OH})$, míg a gyors ligandumcseréjű komplex $\text{Zn}_2\text{L}(\text{OH})_2$ összetétellel írható le helyesen. Ez utóbbiban a fémionokhoz a ligandum két-két nitrogéndonorja mellett egy-egy hidroxidion koordinálódik.

- (4) A bpdpo-réz(II) rendszer egyensúlyi vizsgálatai nagy stabilitású CuL összetételű komplex képződését mutatták ekvimoláris oldatban. A komplex szerkezetének jellemzését spektrofotometriás és ESR-mérésekkel végeztük, de a négy nitrogéndonor ekvatoriális koordinációjával kialakuló szerkezetet metanolos közegből előállított egykristály röntgen-diffrakciós vizsgálatával is sikerült alátámasztanunk. Fémionfelesleget tartalmazó oldatokban a CuL komplexet követően egy kétmagvú részecske képződik, melyhez két erősen kooperatív jellegű deprotonálódási folyamat vezet. A Cu_2LH_2 komplex 50 %-os képződésének pH-ja $\sim 6,25$, mely több, mint egy logaritmus egységgel alacsonyabb, mint az azonos bruttó összetételű cink(II)-bimido komplexé. A komplex szerkezete annak ESR-, spektrofotometriás és röntgenvizsgálata alapján hasonlatos analóg szerkezetű a bimido alkoholáthidas kétmagvú komplex-izomerjével.
- (5) A Gly-Asp, Asp-Gly és Sal-Gly ligandumokat illetve dimetil-ón(IV)iont tartalmazó oldatokban csaknem azonos összetételű komplexek képződését tapasztaltuk. Savas tartományban természetesen különbséget jelent a második karboxilátcsoport hiánya a Sal-Gly ligandumban. A karboxilátcsoportok koordinálódásával gyors ligandumcseréjű komplexek képződnek a 2-5 pH-tartományban. A két karboxilát egyidejű koordinációja révén stabilabb kelátgyűrű kialakítására képes a Gly-Asp, mint az Asp-Gly, amely az ML részecskék kialakulásához vezető folyamat eltérő pK-értékeiben is megmutatkozik. Semleges pH-tartományban mindhárom ligandum esetében MLH_1 összetételű komplexek képződnek, melyekben a ligandumcsere az NMR-időskálán lassú. Ezt új jelcsoportok megjelenése jelzi az NMR-spektrumokon. Az elvégzett részletes ^1H és ^{13}C NMR-vizsgálatok alapján megállapítható, hogy az MLH_1 komplex szerkezete mindhárom ligandum esetében trigonális bipiramis, és a fémionhoz terminális karboxilátcsoport, deprotonálódott amidnitrogén és amino- (illetve fenolos hidroxil) csoportok

koordinálódnak. Az MLH_1 részecske kialakulása olyan összetett folyamattal írható le, melyben a karboxilátcsoport játssza a horgony szerepet, elősegítve az amidnitrogén és az amino- vagy fenolos hidroxilcsoport kooperatív deprotonálódását. A ligandum kötődésének erősségét a főként ionos karakterű $Sn-OOC$ és a főként kovalens $Sn-N$ kötések szabályozzák, míg a másik terminális csoport és az oldallánci csoportok szerepe kevésbé (vagy nem) meghatározó.

- (6) A TRIM és TIM ligandumokat tartalmazó rendszerekben a korai, törzskomplexek képződését követő csapadékleválás meggátolta kinetikai vizsgálatok elvégzését. A pyrdiam-réz(II) rendszerben képződő $ML(OH)$ komplex szerény aktivitást mutatott a hpnp szubsztrát hidrolízise során. Az imhm dihidroxo-hidas réz(II)komplexe a fémionok túlságosan telített koordinációs szférája miatt nem képes a foszfoészterek hidrolízisét elősegíteni.
- (7) A bimido - réz(II) illetve -cink(II) rendszerben képződő $M_2LH_1(OH)$ komplex hatékonynak bizonyult mind az aktivált észter hpnp, mind a ciklikus nukleotid cUMP hidrolízise során. A pH-függő kinetikai mérések a pszeudo elsőrendű sebességi együtthatók növekedését mutatták, párhuzamosan az $M_2LH_1(OH)$ komplex képződésével. A cink(II) esetében megfigyelt aktivitás többszöröse a réz(II)-nél tapasztaltnak. A telítési kinetikai mérések alapján meghatározott állandók (K_{obs} , K_M) nem utalnak speciális kölcsönhatásra a komplex és a hpnp szubsztrát között, ugyanakkor a katalitikus sebességi együttható értéke alapján az aktív részecske egyike az eddig ismert legaktívabb kétmagvú cink(II)komplexeknek. A cUMP hidrolízise során az autohidrolízisre vonatkoztatott sebességnövekedés 10-20000-szeres. A k_{obs} vs. pH függvényen $pH \sim 7,5$ felett tapasztalt plató (széles maximum) arra utal, hogy a hpnp hidrolízise során a fémionhoz kötött hidroxidion a nukleofil reaktáns, mely általános bázisként elősegíti a 2-hidroxi-propilcsoport deprotonálódását, miközben a szubsztrát μ -1,3-hidas koordinációja a fémionokhoz a foszfátészter kettős Lewis-sav aktiválását eredményezi. Az aktív komplex nem azonos mértékben gyorsította a cUMP és UpU hidrolízisét. A szubsztrátok autohidrolízisére vonatkoztatott sebességnövekedés 10-15-ször nagyobb cUMP esetében. Ez a különbség nem olyan jelentős, melynek alapján feltételeznünk kellene, hogy a fémionhoz kötött hidroxidion hajtja végre a nukleofil támadást a foszforatomon (direkt nukleofil katalízis). Ennek értelmében a folyamat mechanizmusa valószínűleg hasonló a hpnp-nél tárgyalthoz, azaz a fémionhoz kötött hidroxidion általános bázisként elősegíti a támadást végrehajtó vízmolekula deprotonálódását.
- (8) A bpdpo-réz(II) rendszer rendkívül hatékonyan hidrolizálta a tanulmányozott hpnp, cUMP és UpU szubsztrátokat. A pH- és fém-ligandum arány változtatásával végzett mérések igazolták, hogy a kétmagvú $Cu_2LH_1(OH)$ komplex felelős az aktivitásért. A hpnp

átészterestése katalitikus folyamat, az aktivitás számottevő csökkenése nélkül négy katalitikus ciklust detektáltunk. Az aktív komplex öt nagyságrenddel gyorsította a cUMP, és ~ négy nagyságrenddel az UpU hidrolízisét. A folyamat mechanizmusában, a bimido komplexeihez hasonlóan, nagy szerepe van a két fémion kooperatív működésének és az általuk kialakított kettős Lewis-sav aktiválásnak. A hpnp és UpU hasításának mechanizmusa feltételezhetően azonos, a hidroxidion általános bázisként elősegíti a 2-hidroxi-propil- ill. 2'-OH csoport deprotonálódását. cUMP esetében nem zárható ki a közvetlen nukleofil támadás sem, azonban a cUMP-re és UpU-ra vonatkozó sebesség-növekedésben nincs akkora különbség, melynek alapján alapvető mechanizmus-különbséget kellene feltételeznünk.

- (9) A tdcí-réz(II) rendszerben képződő Cu_2LH_2 összetételű komplex hatékonyan hidrolizálta a vizsgálatokhoz használt ciklikus nukleotidokat. A folyamat során jelentős bázisszelektivitást tapasztaltunk az adenzin származék javára. A cUMP hasítása során ugyanakkor kiemelkedő regioselektivitás tapasztalható, mely a 3'UMP termék képződését teszi kedvezményezetté. A komplex nem képes elősegíteni a dinukleotidok hidrolízisét. Ez a tény, valamint a ciklikus nukleotidokra vonatkozó jelentős k_2 értékek felvetik annak lehetőségét, hogy a fémionhoz kötött hidroxidion nem általános bázisként, hanem közvetlen nukleofilként működik a folyamat katalízise során. A tdcí-réz(II)-cink(II) terner rendszer a biner rendszereknél is csaknem egy nagyságrenddel gyorsabban hasította a ciklikus nukleotidokat. Emellett hatékonyak mutatkoztak öt különböző dinukleotid hidrolízise során is. A 3'5'- és 2'5'-ApA dinukleotid-izomerek hidrolízise jelentősen eltérő sebességgel játszódik le a terner rendszerben. Előbbi félféltetidejét az aktív komplex(ek) 3,4 évről 13 órára csökkentette. Mind a biner rendszer kapcsán tapasztalt bázisszelektivitásban, mind a dinukleotidizomereknél megfigyelt sebességkülönbségben szerepe lehet az aktív komplex és a szubsztrát bázis része közötti valamilyen kölcsönhatásnak is. A terner rendszer látványos példát jelent arra, hogy az eltérő sajátságú fémionok együttes jelenléte és kooperációja jelentősen elősegítheti foszfátészterek hidrolízisét.

Az értekezés anyagához kapcsolódó közlemények

1. A. Jancsó, B. Henry, P. Rubini, Gy. Vankó, T. Gajda, "Dimethyltin(IV)²⁺ cation induced amide deprotonation of aspartic acid containing dipeptides", *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 2000, 1941-1947. (Imp. fakt.: 2,310)
2. T. Gajda, R. Krämer, A. Jancsó, "Structure, equilibrium and ribonuclease activity of copper(II)- and zinc(II) complexes formed with a dinucleating bis-imidazole ligand", *Eur. J. Inorg. Chem.*, 2000, 1635-1644. (Imp. fakt.: 2,222)
3. A. Jancsó, T. Gajda, E. Mulliez, L. Korecz, "Equilibrium and solution structural study of the interaction of tri- and tetradentate polyimidazole ligands with transition metal ions", *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 2000, 2679-2684. (Imp. fakt.: 2,310)
4. A. Jancsó, T. Gajda, A. Szorcsik, T. Kiss, B. Henry, Gy. Vankó, P. Rubini, "Potentiometric and spectroscopic studies on the organotin(IV) complexes of 2-hydroxyhippuric acid", *J. Inorg. Biochem.*, 2001, 83, 187-192. (Imp. fakt.: 1,463)
5. T. Gajda, A. Jancsó, H. Sirges, S. Mikkola, H. Lönnberg, "Copper(II)-complexes of a dinucleating bis-pyridil ligand: structure and phospho-diesterase activity", *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, közlésre benyújtva (2001). (Imp. fakt.: 2,310)
6. A. Jancsó, I. Török, L. Korecz, A. Rockenbauer, T. Gajda, "Metal ion co-ordination of a tripodal imidazole-derivative and its tridentate constituent: equilibrium and structural studies", *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, közlésre benyújtva (2001). (Imp. fakt.: 2,310)

Az értekezés anyagához közvetlenül nem kapcsolódó közlemények

1. B. Gyurcsik, T. Gajda, A. Jancsó, R. Lammers, L. Nagy, "Equilibrium and solution structural study of the proton, copper(II), nickel(II) and zinc(II) complexes of 1-(2-aminoethylamino)-1-deoxy-D-galactitol", *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 1997, 2125-2130. (Imp. fakt.: 2,251)

Magyar nyelvű:

Gyurcsik B., Gajda T., Jancsó A., Lammers H., Nagy L., "Az N-(2-aminoetil)-D-galakتامin proton, réz(II)-, nikkell(II)- és cink(II)komplexeinek egyensúlyi- és oldatszerkezet-vizsgálata", *Magy. Kém. Foly.*, 1998, 104, 67-76.

2. G. Peintler, I. Nagypál, A. Jancsó, I.R. Epstein, K. Kustin, "Extracting experimental information from large matrixes. 1. A new algorithm for the application of matrix rank analysis", *J. Phys. Chem. A*, 1997, 101, 8013-8020. (Imp. fakt.: 3,392)
3. A. Jancsó, L. Nagy, E. Moldrheim, E. Sletten, "Potentiometric and spectroscopic evidence for co-ordination of dimethyltin(IV)²⁺ to phosphate groups of DNA fragments and related ligands", *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 1999, 1587-1594. (Imp. fakt.: 2,310)
Magyar nyelvűen:
Jancsó A., Nagy L. Moldrheim E., Sletten E., "Nukleinsav fragmensek és rokon ligandumok foszfát csoportjai és a (CH₃)₂Sn(IV)²⁺ kölcsönhatásának igazolása potenciometriás és spektroszkópiás módszerekkel", *Magy. Kém. Foly.*, 2000, 106, 414-426.

Az értekezés anyagához kapcsolódó előadások és poszterek

1. Attila Jancsó, Etienne Mulliez and Tamás Gajda, "Metal ion complexation of some new imidazole based ligands", *COST D8 and ESF WORKSHOP on Biological and Medicinal Aspects of Metal Ion Speciation*, August 22-25, Szeged, 1998. p: L5. (előadás)
2. Tamás Gajda, Roland Krämer and Attila Jancsó, "Zinc(II) complexes of a binucleating ligand and their ribonuclease activity", *COST D8 and ESF WORKSHOP on Biological and Medicinal Aspects of Metal Ion Speciation*, August 22-25, Szeged, 1998. p: P37. (poszter)
3. Tamás Gajda, Roland Krämer and Attila Jancsó, "Zinc(II) complexes of a binucleating ligand and their ribonuclease activity", *EUROBIC4* July 20-25, Seville, Spain, 1998. p: MP-124. (poszter)
4. Attila Jancsó, Etienne Mulliez and Tamás Gajda, "Binary and ternary complexes of new imidazole based ligands", *XXXIII. International Conference on Coordination Chemistry "The Chemistry of Metal Ions in Everyday Life"* August 30 - September 4, Florence, Italy, 1998. p: XXXIII ICC/266. (poszter)
5. Jancsó Attila, Török Ibolya és Gajda Tamás "A donorcsoportok számának és elhelyezkedésének hatása poliimidazol ligandumok átmenetifém-komplexeinek szerkezetére és stabilitására", *XXIV. Komplexkémiái Kollokvium*, május 19-21., Tata, 1999. o: 44. (előadás)

6. Ibolya Török, Attila Jancsó, Tamás Gajda, Tamás Kiss, "Copper(II) and zinc(II) complexes of linear and tripodal imidazole containing ligands", *V. Symposium on Inorganic Biochemistry towards molecular mechanisms of metal toxicity*, September 23-27, Wroclaw, Poland, 1999. p: 65. (poszter)
7. Jancsó Attila, Gajda Tamás, Satu Mikkola, Harri Lönnberg és Kaspar Hegetschweiler "Nem-aktivált biológiai foszfátészterek hidrolízise többmagvú, homo- és heteronukleáris fémkomplexekkel", *XXXV. Komplexkémiái Kollokvium*, május 24-26., Kecskemét, 2000. o: 34. (előadás)
8. Attila Jancsó, Tamás Gajda, Satu Mikkola, Harri Lönnberg, Kaspar Hegetschweiler, "Hydrolysis of unactivated phosphate esters with homo- and hetero-dinuclear metal complexes", *5th European Biological Inorganic Chemistry Conference*, July 17-20, Toulouse, France, 2000. p: JANCZO_A.. (poszter)
9. Tamás Gajda, Attila Jancsó, Ibolya Török, Kaspar Hegetschweiler, Holger Sirges, "Nuclease activity of some alkoxo-bridged dinuclear copper(II) and zinc(II) complexes", *5th European Biological Inorganic Chemistry Conference*, July 17-20, Toulouse, France, 2000. p: GAJDA_T. (poszter)
10. Attila Jancsó, Tamás Gajda, Satu Mikkola, Harri Lönnberg, Kaspar Hegetschweiler, "Hydrolysis of unactivated phosphate-esters by some dinuclear metal complexes", *The International Conference: Metals in Environmental Medicine*, October 19-21, Wroclaw, Poland, 2000. p: 47. (poszter)
11. Jancsó Attila, Gajda Tamás, Bernard Henry, Patrice Rubini "Terminális és oldallánci donorcsoportok szerepe a dimetilón(IV)²⁺ kation indukálta amid nitrogén deprotonálódás során", *XXXVI. Komplexkémiái Kollokvium*, május 23-25., Pécs, 2001. o: 45. (előadás)
12. Tamás Gajda, Attila Jancsó, Krisztina Gajda-Schranz, Bernard Henry, Patrice Rubini, "Interaction of dimethyltin(IV) cation with peptides in aqueous solution: structure and equilibrium", *Xth International Conference on the Coordination and Organometallic Chemistry of Germanium, Tin and Lead*, July 8-12, Bordeaux, France, 2001. p: 1P50. (poszter)

13. Attila Jancsó, Tamás Gajda, Bernard Henry, Patrice Rubini, "Role of terminal and side chain donor groups in the dimethyltin(IV) induced amide deprotonation", *10th International Conference on Bioinorganic Chemistry*, August 26-31, Florence, Italy, 2001. p: *J. Inorg. Biochem.*, 2001, 86 (1), 279. (poszter)

Az értekezés anyagához közvetlenül nem kapcsolódó előadások és poszterek

1. Gyurcsik Béla, Jancsó Attila, Gajda Tamás, Burger Kálmán, "N-szubsztituált glikaminok proton és réz(II) komplexei", *XXX. Komplexkémiái kollokvium*, június 6-8., Mátraháza, 1995. o: 1. (előadás)
2. Béla Gyurcsik, Tamás Gajda, Attila Jancsó, László Nagy, Henrik Lammers, J. A. Peters, Kálmán Burger, "Equilibrium study on the proton, copper(II), nickel(II) and zinc(II) complexes of D-galactamine derivatives", *EUROBIC3*, August 4-10, Noordwijkerhout, The Netherlands, 1996. p: B25. (poszter)
3. Jancsó Attila "Amino- és karboxilcsoportok horgonydonor szerepe polialkohol származékok átmenetifém-komplexeinek képződésében", *XX. Kémiai előadói napok*, október 13-15., Szeged, 1997. oo: 35-38. (előadás)
4. Attila Jancsó, László Nagy, Erlend Moldrheim and Einar Sletten, "Potentiometric and spectroscopic evidences for co-ordination of dimethyltin(IV)²⁺ to phosphate groups of DNA fragments and related ligands", *COST D8 and ESF WORKSHOP on Biological and Medicinal Aspects of Metal Ion Speciation*, August 22-25, Szeged, 1998. p: P9. (poszter)
5. Jancsó Attila és Nagy László, "DNS építőelemek és a (CH₃)₂Sn(IV)²⁺ kation kölcsönhatásáról", *XXXIII. Komplexkémiái Kollokvium*, május 27-29., Paks, 1998. o: 43. (előadás)
6. László Nagy, Attila Jancsó, Erlend Moldrheim, Einar Sletten, "Potentiometric and spectroscopic evidence for co-ordination of (CH₃)₂Sn(IV)²⁺ to phosphate groups of DNA fragments and related ligands", *International Conference on DNA Conformation, Modification and Recognition in Biomedicine*, July 2-5, Brno, Czech Republic, 2000. p: 36. (előadás)