

dc_586_12

MTA Doktori értekezés tézisei

AZ IMIDAZOLGYŰRŰ SZEREPE A FÉMIONMEGKÖTÉSSEN:
OLDALLÁNCBAN TÖBB DONORCSOPORTOT TARTALMAZÓ
PEPTIDEK ÉS SZÁRMAZÉKAIK ÁTMENETIFÉM KOMPLEXEINEK
EGYENSÚLYI ÉS REDOXI SAJÁTSÁGAI

Várnagy Katalin

Debreceni Egyetem
Szervetlen és Analitikai Kémiai Tanszék
Debrecen

2013



dc_586_12

1. Bevezetés

A biológiai rendszerekben szerepet játszó fémionok nagyon gyakran a fehérjék oldalláncbeli donorcsoportjaihoz kapcsolódnak. Ezek a molekulák a nyomelemek közül elsősorban a réz(II), nikkel(II) és cink(II) számára biztosítanak kötődési helyet. A leggyakoribb fémkötőhely a hisztidin oldalláncának imidazolgyűrűje, de gyakran szerepet játszanak egyéb oldalláncbeli donorcsoportok is a fémionok koordinálásában.

A CuZnSOD enzim aktív centrumában a réz(II)ion hisztidin imidazolnitrogénekhez és egy vízmolekulához koordinálódik, míg a cink(II)ion egy aszparaginsav karboxilát-csoportjához és három hisztidin imidazolgyűrűjéhez kötődik, a két fémiont egy imidazolátocsoport kapcsolja össze kétmagvú centrumot létrehozva. Ebben a metalloenzimben a cinknek elsősorban szerkezetalkító szerepe van, míg a rézion redoxi folyamatot katalizál, amelynek során reverzibilis Cu(II)-Cu(I) átalakulás játszódik le.

A fémionok részvételével lejáró folyamatok vizsgálatakor a fő kérdés az, hogy hogyan kötődik a fémion az egyes proteinekhez, enzimekhez, és hogyan befolyásolja azok működését. A Debreceni Egyetem Szervetlen és Analitikai Kémiai Tanszékének Bioszervetlen Kémiai Kutatócsoportjában több évtizedes múltra tekintenek vissza azok a kutatások, amelyek célja a fémion-fehérje kölcsönhatások jellemzése különböző oldalláncbeli donorcsoportokat tartalmazó kismolekulák fémkomplexein keresztül. A kutatások a legegyszerűbb dipeptidektől kezdve az egyre nagyobb tagszámú és változatos aminosavszekvenciájú peptidek irányába folytatódtak; a vizsgálatok elsősorban a réz(II)-, nikkel(II)- és cink(II)-komplexeire terjedtek ki, de néhány esetben kiegészültek a kobalt(II), kadmium(II) és/vagy palládium(II) komplexeinek tanulmányozásával is. A molekula egyre nagyobb számú és változatos oldalláncbeli csoportjai azonban jelentős hatással vannak a peptidek komplexképző sajátságaira és előtérbe kerülhetnek az oldallánc koordinálódásával kialakuló komplexek. A legnagyobb hatást a hisztidin oldalláncbeli imidazolgyűrűje okozza, a vizsgált fémionokhoz erősen kötődő imidazolcsoport jelenléte alapvetően megváltoztathatja a molekula koordinációs sajátságait.

2. Célkitűzés

2.1. Az imidazolgyűrű hatásának vizsgálata a komplexképződési folyamatokra

Ahhoz, hogy az imidazolgyűrű szerepéről a komplexképződési folyamatokban további információkat nyerjünk egyre nagyobb tagszámú és egyre több oldalláncbeli donorcsoportot vagy funkcionális donorcsoportot tartalmazó peptidek szintézisére és vizsgálatára került sor. A nagyszámú aminosav- és peptidszármazék elsősorban réz(II)-, nikkel(II)- és cink(II)-komplexét vizsgáltuk, néhány esetben egyéb fémionokkal kiegészítve.

A kutatások során arra kerestük a választ, hogy a peptidben

- kelátképző helyzetben levő két imidazolgyűrű (bisz(imidazol-2-il)-csoport)
- a bisz(imidazol-2-il)-csoporttal analóg bisz(piridin-2-il)-csoport
- a C-terminális helyzetben levő hisztidin
- a C-terminális helyzetben levő hisztidinnel analóg aminosav
- a C- és N-terminálisan védett oligopeptidekben különböző helyen és számban elhelyezkedő hisztidin

hogyan hat az adott molekulák komplexképző sajátságaira; milyen tényezők befolyásolják egyrészt azt, hogy a fémion elősegítse az amidnitrogén deprotonálódását és koordinálódását, így a fémion peptidvázhoz való kötődését; másrészt azt, hogy az oldalláncbeli donorcsoportok kötődésével képződő fémkomplexek előtérbe kerüljenek, és meghatározóak legyenek a fiziológiai pH tartományban.

2.2. Réz(II)-komplexek elektrokémiai és SOD aktivitás vizsgálata

Két ligandumtípusnál megjelenő, csak az imidazolgyűrűn keresztül koordinálódó réz(II) komplexekben a fémion körüli koordinációs környezet hasonló néhány metalloenzim, így például a CuZnSOD enzim aktív centrumának fémkötő helyéhez. Így a kutatások folytatásában az volt a fő kérdés, hogy ezek a komplexek funkcionálisan is mutatnak-e hasonlóságot a CuZnSOD enzimhez. Ehhez a fenti komplexképződési vizsgálatokat elektrokémiai és enzimaktivitás vizsgálatokkal egészítettük ki. Céljaink voltak:

- bisz(imidazolil)-csoportot tartalmazó ligandumok réz(II)-komplexei redoxi paramétereinek meghatározása
- két-, három- és négy hisztidint tartalmazó terminálisan védett peptidek réz(II)-komplexei redoxi paramétereinek meghatározása
- három és négy imidazol koordinációjú, valamint imidazolato-hidat tartalmazó komplexek SOD-aktivitásának vizsgálata

3. Vizsgálati módszerek

A vizsgált ligandumok egy része kereskedelmi forgalomban kapható volt. Nagyszámú molekulát – a bisz(imidazol-2-il) és bisz(piridil-2-il)-csoportot tartalmazó vegyületeket – az ELTE MTA Peptidkémiai Kutatócsoportjában Prof. Süli-Vargha Helga és munkatársai állították elő. A nagyobb tagszámú peptidek szintézisét Görögországban, a Ioannina-i Egyetemen végezték Prof. Nick Hadjiladis irányításával. Az előállított ligandumok tisztaságát egyrészt HPLC, ^1H - és ^{13}C NMR- illetve tömegspektroszkópia módszerével ellenőriztük. Másrészt lehetőséget adott a %-os tisztaság meghatározására a szabad ligandum pH-potenciometriás titrálása is, amennyiben a ligandum valamely donorcsoportj(i)nak deprotonálódási folyamata elkülönülő lépés(ek)ben játszódott le. A vizsgált fémionok törzsoladatainak koncentrációját gravimetriásan határoztuk meg.

Vizsgálataink középpontjában a komplexek stabilitási állandóinak és szerkezetének a meghatározása állt. A vizes oldatban keletkező komplexek összetételének és stabilitásának a meghatározására a pH-potenciometriát alkalmaztuk, a méréseket $25\text{ }^\circ\text{C}$ -on, $0,20\text{ mol/dm}^3$ KCl vagy KNO_3 ionerősségű oldatokban végeztük. A kapott adatokat a SUPERQUAD és PSEUQAD számítógépes programmal értékeltük ki, amelynek segítségével az oldatban keletkező proton- és fémkomplexek sztöchiometriáját és bruttó stabilitási állandóját határoztuk meg.

A komplexek szerkezetének meghatározásához elsősorban, UV-látható, CD, ESR, ^1H NMR spektroszkópiát használtunk, néhány esetben kiegészítve MALDI-TOF-MS tömegspektroszkópia módszerével. Az ESR vizsgálatokat a Sassari Egyetemen (Olaszország) Prof. Giovanni Micera kutatócsoportjával együttműködésben végeztük el.

A koordinációs paraméterek mellett számos réz(II)-komplexre jellemző elektrokémiai paramétereket is meghatároztuk ciklikus voltammetria segítségével.

A legigéretesebb réz(II)-komplexek esetén SOD-aktivitás vizsgálatokat is végeztünk, közvetett fotometriás technikát alkalmazva. Az aktivitást a xantin–xantin-oxidáz reakciójában *in situ* előállított szuperoxid gyökkanion és a nitroblue-tetrazolium-klorid (nitro-kék-tetrazolium-klorid – NBT) közötti reakció spektrofotometriás nyomon követésével mértük. A SOD aktivitás méréseket adott pH-jú H_2PO_4^- - HPO_4^{2-} oldattal pufferelt közegben végeztük, és összehasonlításként a natív enzim és a Cu(II)-foszfát rendszer aktivitását is meghatároztuk.

4. Új tudományos eredmények

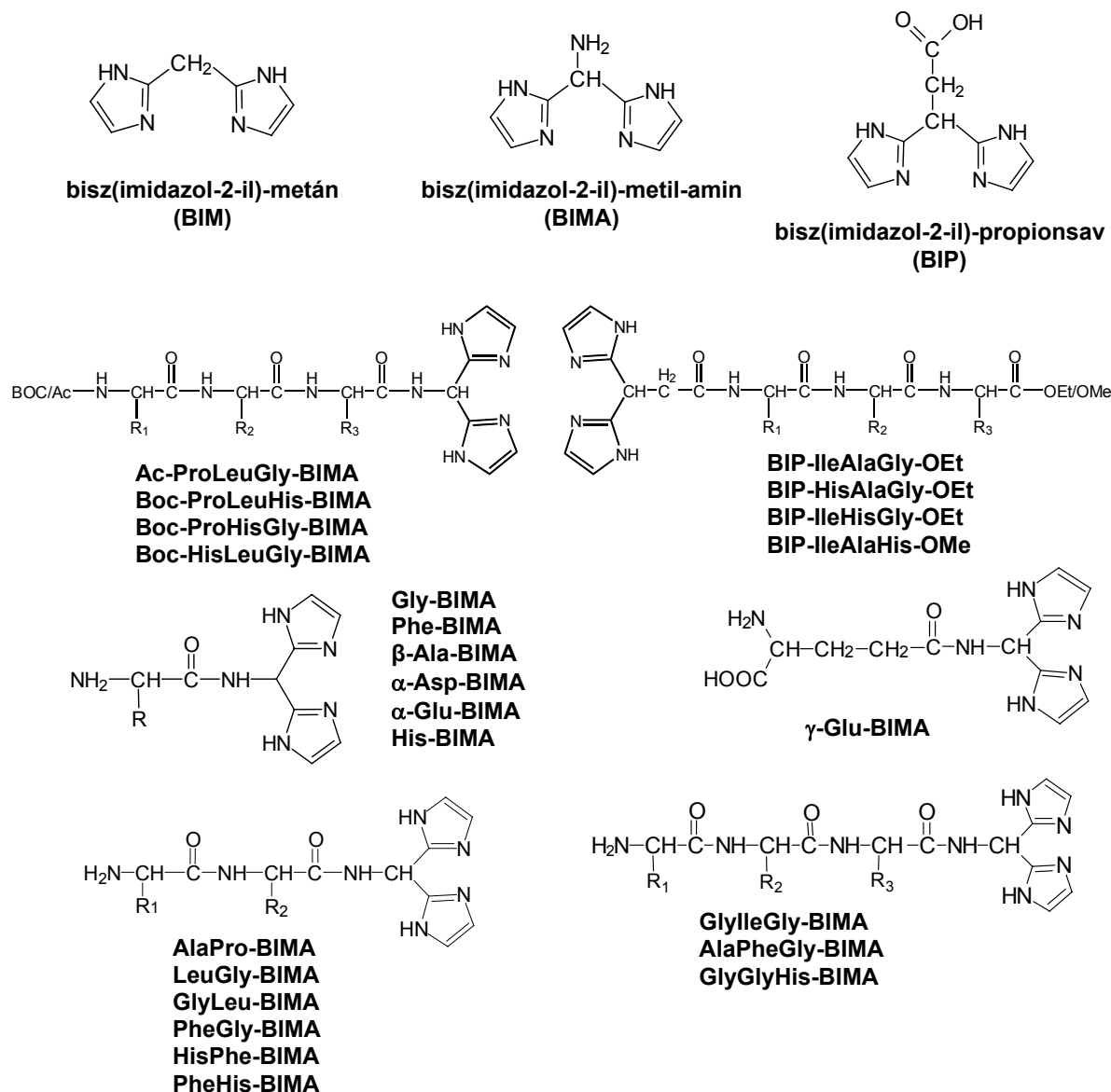
4.1. Kelátképző helyzetben levő imidazolgyűrűk hatása az aminosav- és peptidszármazékok komplexképző sajátságaira [D3-D15]

A kelátképző helyzetben levő két imidazolgyűrű kötődése a fémionhoz modellezheti egyes enzimek fémionkötő helyét, és így például jó inhibitora lehet a cink(II)-tartalmú enzimeknek. A legegyszerűbb bisz(imidazol-2-il)-csoportot tartalmazó származékok vizsgálata bizonyította, hogy ez a csoport jó fémionmegkötő számos átmenetifém számára, így az aminosav- és peptidlánc kapcsolásával létrejövő molekulákban jelentősen megváltoztatja a komplexképző sajátságokat. Az elmúlt közel 20 évben előállított 27 ligandum (1. ábra) átmenetifém-komplexeinek vizsgálatával feltérképeztük, hogy hogyan befolyásolja a bisz(imidazol-2-il)-csoport jelenléte a terminálisan védett és szabad terminális aminocsoportot tartalmazó aminosav- és peptidszármazékok komplexképző sajátságait, a kialakuló komplexek koordinációs viszonyait. Az eredményeket az alábbiakban foglalom össze.

1) A kelátképző helyzetben két imidazolgyűrűt tartalmazó BIM szinte valamennyi 3d fémion számára stabilis kötődést biztosít a savas és számos esetben a fiziológiás pH tartományban. Valamennyi vizsgált fémionnal (VO(IV), Mn(II), Fe(II), Fe(III), Co(II), Ni(II), Cu(II), Zn(II)) ML és ML₂ összetételű komplexek keletkeznek két, illetve négy imidazolgyűrű koordinálódásával. A komplexek stabilitása megfelel az Irving-Williams sornak. A bisz(imidazol-2-il)-szerű koordináció azonban nem tudja megakadályozni a fémionok hidrolízisét a lúgos pH tartományban.

2) Savas tartományban valamennyi ligandumban a bisz(imidazol-2-il)-csoport az elsődleges fémionmegkötőhely, két, illetve négy imidazolnitrogén koordinálódásával hattagú kelát alakul ki. A két, illetve négy ekvivalens nitrogén koordinációját a spektroszkópiás paraméterek alátámasztották.

3) A bisz(imidazol-2-il)-csoport önmagában nem képes horgonycsoportként viselkedni és elősegíteni az amidnitrogének deprotonálódását még akkor sem, ha a molekulában egy oldalláncbéli hisztidin imidazolgyűrű is jelen van. A terminális aminocsoport jelenlétében azonban lejátszódik az amidnitrogén(ek) deprotonálódása és koordinálódása minden réz(II)-, és nikkell(II)tartalmú rendszerben, és ezt a folyamatot a GlyBIMA esetén Zn(II) és VO(IV) jelenlétében is kimutattuk.



1. ábra A bisz(imidazolil)-csoportot tartalmazó ligandumok sematikus rajza

4) Az N-terminális rész donorcsoportjai potenciális kötőhelyek lehetnek: az aminosav-származékok esetén a terminális amino- és az oldalláncbeli karboxilátcsoport vagy imidazolnitrogén, a dipeptidszármazékok esetén a terminális amino- és karbonilcsoport koordinációja is kialakulhat. Így ligandumhidas kétmagvú Cu_2L_2 izomer szerkezetű komplexek képződését mutattuk ki az Asp-BIMA, His-BIMA, valamint a dipeptidszármazékok esetén. A tripeptidszármazékok N-terminális donorcsoportjai ugyanahhoz a fémionhoz kötődnek makroelátot kialakítva.

5) A szabad terminális aminocsoport mellett a peptidváz amidnitrogénjei is kötőhelyet jelentenek a réz(II)ion számára. pH 6 felett lejátszódik az amidnitrogén(ek) deprotonálódása és koordinálódása, és a kialakuló komplexek szerkezete a ligandumban levő aminosavak számától függ: a $\text{Cu}_2\text{H}_2\text{L}_2$ összetételű komplex az aminosavszármazékok esetén imidazolhidas kétmagvú szerkezet ($\text{NH}_2, \text{N}^-, \text{Im}(\text{N})$) koordinációval, míg a dipeptid-

származékok ligandumhidas kétmagvú komplexe (NH_2, N^-) és ($\text{Im}(\text{N}), \text{Im}(\text{N})$) koordinációjú. Ez utóbbi ligandumoknál a következő amidnitrogén deprotonálódása ($\text{NH}_2, \text{N}^-, \text{N}^-, \text{Im}(\text{N})$) koordinációval telíti a fémion koordinációs szféráját és így egymagvú CuH_2L összetételű komplexek keletkeznek.

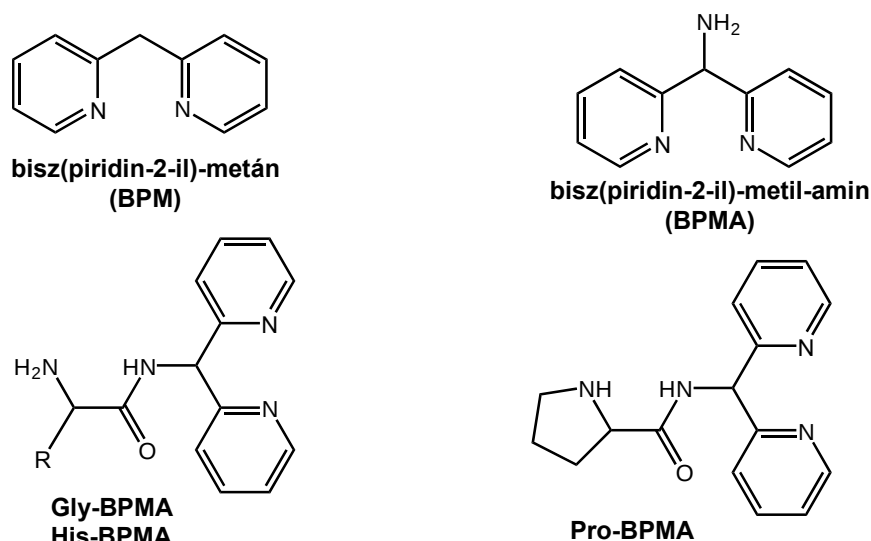
6) Az Asp-BIMA és His-BIMA kétmagvú, kettős kelátot tartalmazó Cu(II)-komplexeiben kedvezményezetté válik a koordinálódott imidazolgyűrű N(1)H csoportjának deprotonálódása. Ugyancsak a koordinálódott imidazolgyűrű N(1)H csoportjának deprotonálódását mutattuk ki a GlyLeu-BIMA, LeuGly-BIMA és PheGly-BIMA CuH_2L komplexében is. Ez a folyamat ezekben a rendszerekben ekvimoláris oldatokban pH 10-11 közötti tartományban játszódik le. A deprotonálódott N(1) donoratom azonban újabb kötőhelyet jelent a réz(II)ionok számára, így fémionfelesleg jelenlétében a deprotonálódási folyamat még kisebb pH-n (pH 6-7) játszódik le; ilyen folyamat lejátszódását ilyen kis pH-n más réz(II)-komplexek esetén még nem mutatták ki. Stabilis hárommagvú komplexek képződnek, amelyek képződését ESR spektroszkópiával, illetve MALDI-TOF-MS tömegspektroszkópiával igazoltuk. A kialakuló hárommagvú komplexekben két fémiont negatív töltésű imidazolató híd köt össze, hasonlóan a CuZnSOD enzimben megvalósuló, a réz(II)- és cink(II)-iont összekapcsoló imidazolató hidas szerkezethez.

7) Ha a di- és tripeptidszármazékokban az oldalláncban további imidazolgyűrű is jelen van (HisPhe-BIMA, PheHis-BIMA, GlyGlyHis-BIMA), ez újabb fémionkötőhelyeket és így újabb koordinációs lehetőségeket teremt. A PheHis-BIMA ligandum esetén GlyHis-szerű, a GlyGlyHis-BIMA ligandum esetén GlyGlyHis-szerű koordináció alakulhat ki, ami egynél több fémion megkötésére ad lehetőséget. Ez két, illetve hárommagvú komplexek képződéséhez vezet, melyek jelenlétét a tömegspektroszkópiás vizsgálatok is igazolták.

8) A bisz(imidazol-2-il)-csoportot tartalmazó ligandumokban a peptidlánc hosszának növelése és különösen az oldalláncbeli hisztidin imidazolgyűrű jelenléte a peptidszerű koordináció kialakulásához és dominanciájához vezet. Bár jelentős kompetíció alakul ki a peptidszerű és bisz(imidazol-2-il)-szerű koordináció között, a bisz(imidazol-2-il)-részt csak a GlyGlyHis-szerű koordináció és csak lúgos pH tartományban képes teljesen kiszorítani a koordinációs szférából. A peptidszerű koordináció előtérbe kerülése miatt további nagyobb tagszámú, láncvégi bisz(imidazolil)-csoportot tartalmazó peptidek előállítását és vizsgálatát nem tartottuk érdemesnek.

4.2. Kelátképző helyzetben levő piridinggyűrűk hatása az aminosavszármazékok komplexképző sajátságaira [D5,D16-D18]

Az imidazolgyűrűről, mint a fémionok fontos kötőhelyéről olyan módon is nyerhetünk információkat, ha a vizsgált imidazolgyűrűt tartalmazó ligandumok más heteroaromás gyűrűt tartalmazó analóg vegyületeit állítjuk elő és vizsgáljuk komplexképző sajátságait. Ennek megfelelően a bisz(imidazol-2-il)-csoportot tartalmazó származékok piridin-analógjait is tanulmányoztuk. A bisz(piridin-2-il)-csoport koordinációs sajátságait és hatását a ligandumok komplexképző sajátságaira két egyszerű vegyület (BPM, BPMA) és három aminosavszármazék (Gly-BPMA, His-BPMA, Pro-BPMA) (2. ábra) fémkomplexein keresztül tanulmányoztuk.



2. ábra A bisz(piridin-2-il)-csoportot tartalmazó származékok sematikus rajza

1) A réz(II)-, nikkel(II)-, cink(II)- és vanádium(IV)-komplexek tanulmányozása alapján megállapítottuk, hogy a bisz(piridin-2-il)-csoport jelenléte a molekulában a bisz(imidazol-2-il)-csoportéhoz képest csekélyebb mértékben, de hatással van a komplexképződési folyamatokra. Savas tartományban a fémionok kötődése a kelátképző helyzetben levő két piridinnitrogénhez történik. Ez azonban gyengébb kötődést eredményez, mint a bisz(imidazol-2-il)-csoport.

2) Az aminosav-BPMA-származékok réz(II)- és nikkel(II)-komplexeiben az aminosav rész részvételével létrejövő peptidszerű koordináció a meghatározó a gyengén savas és fiziológiás pH tartományban. A Gly-BPMA és Pro-BPMA réz(II)-, nikkel(II)-, cink(II)- és vanádium(IV)ionokkal történő vizsgálata alapján megállapítottuk, hogy a bisz(piridin-2-il)-csoport is képes elősegíteni az amidnitrogén deprotonálódását és (NH₂, N⁻, Pyr(N)) koordináció alakul ki. A bisz(imidazol-2-il)-csoportot tartalmazó aminosavszármazékok réz(II)-komplexeivel ellentétben ugyanakkor a nem koordinálódott piridingyűrű nem képes hídként kötődni egy másik fémionhoz, így minden esetben egymagvú komplexek képződnek.

3) A hisztidin oldallánc jelenléte a His-BPMA vegyületben módosítja a koordinációs viszonyokat. A réz(II)- és nikkel(II)-tartalmú rendszerekben kismértékben akadályozza az amidnitrogén deprotonálódását, míg cink(II) esetén meg is akadályozza azt. Ugyanakkor a nem koordinálódott hisztidin oldallánc hídként kötődve két-, illetve többmagvú komplexek képződéséhez vezet. Ugyancsak kimutattuk az amidnitrogén deprotonálódását a VO(IV)-His-BPMA rendszerben is, és ez a koordináció (hasonlóan a VO(IV)-Gly-BPMA rendszerhez) stabilis vegyes hidroxo komplexek képződését teszi lehetővé a lúgos tartományban.

4.3. A C-terminális hisztidin hatása a Gly_nHis (n = 2-5) peptid komplexképző sajátosságaira [D8,D19,D20]

Jól ismert, hogy a hisztidin, mint oldalláncában erősen koordinálódó donorcsoportot tartalmazó aminosav, jelentős hatással van a peptid komplexképző sajátosságaira. A számos

réz(II)- és nikkel(II)-kötő fehérje ún. ATCUN motivumának (Amino Terminal Cu(II)-Ni(II)-binding) megfelelő harmadik helyen hisztidint tartalmazó peptidek fémionkötő képessége kiugró. Az (NH₂,N⁻,N⁻,Im(N)) csoportokon keresztüli, ún. GlyGlyHis-szerű koordináció alakul ki a réz(II)-, nikkel(II)-, palládium(II)- és arany(III)-komplexeiben. Ez utóbbi két fémion komplexének szilárd formában történő előállítása és oldategyensúlyi vizsgálata a lezajló egyensúlyi folyamatok jellemzését tette lehetővé.

Felmerült az a kérdés is, hogy ha a hisztidin a peptidben távolabb – a negyedik, ötödik illetve hatodik helyen – található, ez hogyan hat a komplexképződési folyamatokra. Ehhez a **Gly₃His**, **Gly₄His** és **Gly₅His** peptidek szintézisét és réz(II)- és nikkel(II)-komplexeinek vizsgálatát végeztük el.

1) A Gly₂His arany(III) és palládium(II) [M(H₂GlyGlyHis)] komplexének potenciometriás és ¹H NMR vizsgálata bizonyította, hogy lúgos tartományban lejátsszódik a koordinálódó imidazolgyűrű N(1)H csoportjának deprotonálódása, hasonlóan a réz(II)-komplexéhez. Az oldategyensúlyi vizsgálatok alapján meghatároztuk a deprotonálódásra jellemző pK értéket (Au(III): pK = 8,63, Pd(II): pK = 11,30). Ez a folyamat arany esetén jelentősen kisebb pH-n megy végbe, mint a másik két fémion esetén (Cu(II): pK = 10,7 (irodalmi adat)). Emellett igazoltuk, hogy az arany(III) koordinálódása a terminális aminocsoporthoz pH 11 felett még ezen koordinálódott csoport deprotonálódását is elősegíti (pK(NH₂) = 11,50).

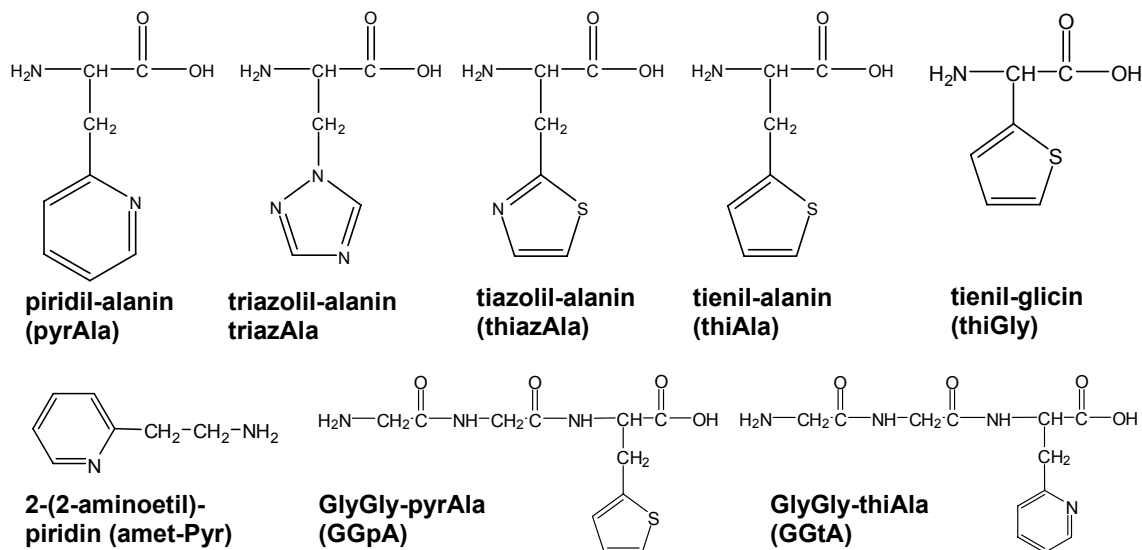
2) A Gly₃His, Gly₄His és Gly₅His peptidek elsősorban az N-terminális részen kötődnek a réz(II)- és nikkel(II)ionhoz, de a távolabb levő imidazolgyűrű koordinációja is megvalósul makrokelát kialakulásával. Ennek stabilizáló hatása a makrokelát méretének növekedésével a Gly₃His > Gly₄His > Gly₅His sorrendben csökken. Nikkel(II) esetén az oktaédes geometria miatt az (NH₂, Im(N)) koordinációval létrejövő makrokelát térbelileg kedvezőbb, mint a réz(II)-komplexeiben, így jelentősen nő az ML és ML₂ komplexek stabilitása.

3) Ez a szerkezet egyik fémion esetén sem akadályozza meg az amidnitrogén deprotonálódását. A láncvégi imidazolgyűrű kölcsönhatását az amidnitrogén lépcsőzetes deprotonálódásával képződő CuH₋₁L, CuH₋₂L, CuH₋₃L komplexekben is kimutattuk, de hatása egyre kisebb. Az (NH₂,N⁻,N⁻,N⁻) koordinációjú CuH₋₃L komplexekben már a csak a Gly₃His esetén figyelhető meg egy gyenge axiális kölcsönhatás, a lánc hosszának további növekedésével (Gly₄His, Gly₅His) a kialakuló komplexek szerkezete a Gly₄ és Gly₅ CuH₋₃L komplexével egyezik meg. A nikkel(II) esetén az amidnitrogén deprotonálódási folyamataival párhuzamosan a komplexekben geometriaváltás is létrejön. Ez az amidnitrogén kooperatív deprotonálódását és koordinálódását eredményezi, és mindhárom ligandum esetén a kialakuló síknégyzetes NiH₋₃L komplexekben 4N koordináció valósul meg. Valószínűsítettük, hogy a molekula N-terminális része kötődik a fémionhoz (NH₂,N⁻,N⁻,N⁻) koordinációval, és az imidazol-nitrogénatom kiszorul a koordinációs szférából.

4) Általánosan megállapítottuk, hogy a C-terminális hisztidin jelenléte a kistagszámú peptidekben jelentős hatással van a komplexképződési folyamatokra és a kialakuló komplexek szerkezetére, de a terminális aminocsoport az elsődleges fémkötőhely. A láncvégi imidazolgyűrű kötődése a fémionokhoz szinte minden komplexben kimutatható, de a terminális aminocsoport kiszorítására nem képes. Ugyanakkor a ligandumok háromfogú koordinációja növeli az ML komplexek stabilitását, és a stabilitás az Irving-Williams sornak megfelelően a Cu(II) > Ni(II) > Zn(II) sorrendben csökken.

4.4. Hisztidin analóg aminosavak hatása a peptidek komplexképző sajátosságaira [D21]

A hisztidin cseréje más heteroaromás gyűrűt tartalmazó analóg aminosavra magának a ligandumnak a sajátosságait is megváltoztatja. Négy, a természetben nem előforduló, a hisztidinnel analóg aminosav, valamint két tripeptidszármazék (6. ábra) réz(II)-, nikkel(II)- és cink(II)-komplexeinek tanulmányozása alapján az alábbi következtetésekre jutottunk.



2. ábra A heteroaromás gyűrűt tartalmazó aminosavak és peptidszármazékaik képlete

1) A különböző heteroaromás gyűrűt tartalmazó aminosavak réz(II)-, nikkel(II)- és cink(II)-komplexeinek pH-potenciometriás, UV-látható és ESR spektroszkópiás vizsgálata alapján megállapítottuk, hogy ezekre a származékokra az aminosav-szerű koordináció a jellemző, és kimutattuk a piridil- és thiazolilgyűrű stabilizáló hatását. A biszkomplexekben pedig az aromás gyűrűk közötti kölcsönhatás növeli a komplexek stabilitását. Így a vizsgált aromás gyűrűk esetén a komplexképződést befolyásoló hatásra az alábbi sorrendet állapítottuk meg:



2) A piridin- és tienilgyűrűt tartalmazó hisztidin analóg aminosavak jelenléte a tripeptidek C-terminális pozíciójában (GGpA, GGtA) alapvetően nem változtatja meg a ligandumok komplexképző sajátosságait, a komplexekre a tripeptidszerű koordináció a jellemző. A réz(II)- és nikkel(II)-komplexeik vizsgálatából arra a következtetésre jutottunk, hogy a pyrAla aminosavat tartalmazó származékok esetén a GlyGlyHis peptidhez hasonló komplexképződési folyamatok írhatók le, így $(\text{NH}_2, \text{N}^-, \text{N}^-, \text{Pyr}(\text{N}))$ koordinációjú komplexek képződnek. Az aromás gyűrű koordinációja elősegíti az amidnitrogének deprotonálódását, de hatása kisebb, mint az imidazolgyűrű jelenlétében. A komplexek szerkezetét ESR-, UV-látható- és CD spektroszkópiával is igazoltuk.

3) A thiAla aminosavat tartalmazó származékok viselkedése a pH-potenciometriás és UV-látható spektroszkópiás vizsgálatok alapján a GlyGlyGly-hez hasonló, az aromás gyűrű hatását ezekkel a vizsgálatokkal nem tudtuk kimutatni. Ugyanakkor a réz(II)-komplexekben az ESR, a nikkel(II)-komplexben a ^1H NMR spektroszkópiás vizsgálatokkal igazoltuk a tienilcsoport fémionhoz történő koordinációját.

4.5. Több hisztidin hatása a terminálisan védett peptidek komplexképző sajátosságaira [D1,D2,D22-D25]

A hisztidin imidazolgyűrű szerepének vizsgálatában igen fontos irányt jelent az olyan több hisztidint tartalmazó peptidek tanulmányozása, amelyek szekvenciája a CuZnSOD enzim cink(II)- és réz(II)-kötőhelyét modellezi. Az enzimben a réz(II) megkötésében hisztidin oldalláncok, míg a cink(II) megkötésében a hisztidin oldalláncok mellett egy aszparaginsav karboxiláts csoportja is részt vesz. Így számos két, három vagy négy hisztidint tartalmazó (1. táblázat), ezen kötőhelyek szekvenciáját modellező peptid szintézisére és réz(II)- és nikkel(II)-komplexeik vizsgálatára került sor.

1. táblázat: A vizsgált több hisztidint tartalmazó terminálisan védett peptidek (Sar = szarkozin)

2 hisztidint tartalmazó peptidek	3 hisztidint tartalmazó peptidek	4 hisztidint tartalmazó peptidek
Ac-HisGlyHis-NHMe Ac-His-Sar-His-NH₂ Ac-HisGlyGlyHis-NH₂ Ac-HisValValHis-NH₂ Ac-HisHisValGlyAsp-NH₂	Ac-HisHisGlyHis-NHMe Ac-HisValHisGlyHis-NH₂ Ac-HisGlyHisValHis-NH₂ Ac-HisAlaHisValHis-NH₂ Ac-HisValHisAlaHis-NH₂ Ac-HisAlaHisProHis-NH₂ Ac-HisProHisAlaHis-NH₂ Ac-His-Sar-His-Sar-His-NH₂	Ac-His-Sar-His-Sar-His-Sar-His-NH₂

Az eredmények alapján az alábbi általános következtetéseket vontuk le:

1) A több hisztidin jelenléte a molekulában jelentősen megnöveli a peptid fémionkötő képességét. Réz(II) esetén enyhén savas, nikkel(II) esetén pedig a fiziológiás pH tartományban valamennyi imidazol nitrogénatom koordinációjával stabilis komplexek alakulnak ki, amelyben az oldalláncbeli atomok koordinációja egy vagy több makrokelát kialakulásához vezet. A kistagszámú két hisztidint tartalmazó peptidek esetén mono- és biszkomplexe is megjelennek, míg a több hisztidint tartalmazó, nagyobb tagszámú peptideknél stabilis monokomplexe az uralkodóak a gyengén savas, illetve fiziológiás pH-tartományban.

2) A hisztidin oldalláncok koordinálódása a fémionhoz nem akadályozza meg az amidnitrogének deprotonálódását. Az oldalláncbeli imidazolgyűrű horgonycsoportként viselkedik és elősegíti a hisztidint megelőző amidnitrogének lépcsőzetes deprotonálódását. Az amidnitrogének deprotonálódását azonban gátolja, és így a fiziológiás tartományban is jelentős mennyiségben van jelen az imidazolnitrogén koordinációjú komplex, ha a hisztidin aminosavak között szarkozin vagy prolin van jelen, amelyek amidcsoportja nem képes a deprotonálódásra.

3) A HisXaaHis szekvenciát tartalmazó peptideknél az (Im(N),N⁻,N⁻,Im(N)) koordinációjú MH₂L összetételű komplex stabilitását jelentősen növeli a (7,5,6) tagú csatolt kelátrendszer kialakulása. Ez gátolja, de nem akadályozza meg a következő amidnitrogén deprotonálódását. Ha a hisztidinek között több, mint egy aminosav van, akkor az (N⁻,N⁻,N⁻,Im(N))

donoratomok telítik a fémion koordinációs szféráját, a kötésben részt nem vevő imidazolgyűrű legfeljebb gyenge kölcsönhatása mutatható ki.

4) A HisXaaHisYaaHis peptidek esetén több potenciális kötőhely van jelen a molekulában, és az UV-látható és CD spektroszkópia, valamint nikkel(II) komplexek esetén az ^1H NMR spektroszkópia segítségével többféle izomer komplex keletkezését igazoltuk. Általában a fémionnak a peptid C-terminális részéhez való kötődése kedvezményezettebb, de ha a C-terminális aminosav nagyméretű oldalláncot tartalmaz, akkor a kétféle izomer összemérhető mennyiségben van jelen. Ennek arányát a HisGlyHisValHis peptid NiH_3L komplexére az ^1H NMR adatok alapján megbecsültük:

C-terminális kötődésű komplex : közbenső részen kötődő komplex = 83 % : 17 %

Az HisXaaHisYaaHis peptidek egynél több fémion megkötésére is képesek, így kétmagvú komplexek keletkezését is kimutattuk.

5) A két, három, illetve négy imidazol koordinálta ML komplexek szerkezetükben hasonlóságot mutatnak a CuZnSOD enzim aktív centrumában levő réz(II) koordinációs módjához. Ezeknek a komplexeknek a stabilitását több tényező befolyásolja:

- a *fémion minősége*: az ML komplexek stabilitása a $\text{Cu(II)} > \text{Ni(II)} > \text{Zn(II)} > \text{Co(II)} \sim \text{Cd(II)}$ sorrendben csökken
- a *C-terminális karboxilátcsoport jelenléte*: a karboxilátcsoport szerepet játszik a komplexképzésben, ennek hatása a cink(II) esetén a legnagyobb, így a NiL és ZnL komplexek stabilitásában a fenti a sorrend megfordul: $\text{Zn(II)} > \text{Ni(II)}$
- a *peptidben levő hisztidinek számának* növelésével nő a koordinálódó imidazol-N donortomok száma és ezzel együtt a keletkező komplexek stabilitása is
- a *hisztidinek közötti aminosav minősége*: a peptidláncba beépített prolin, illetve szarkozin aminosav akadályozza az amidnitrogének deprotonálódását és ezáltal kismértékben növekszik az ML komplexek stabilitása
- a *hisztidinek közötti aminosavak számának* növekedésével nő a komplexekben kialakuló makroelátgyűrűk tagszáma és csökken a képződő komplexek stabilitása. A CuZnSOD enzimben a réz(II) kötőhelyeként megjelenő HisValHis fragmenshez hasonló HisXaaHis szekvenciát tartalmazó peptidek esetén mutattuk ki a legnagyobb stabilitásnövekedést a többi peptidhez képest.

4.6. Az imidazol koordinációjú réz(II)-komplexek elektrokémiai vizsgálata [D26]

A vizsgált rendszerek közül a bisz(imidazolil)-származékok és a védett multihisztidin peptidek réz(II)-komplexei között jelennek meg olyan komplexek, amelyek imidazolnitrogén donortomokon keresztül koordinálódnak, és gyengén savas, közel fiziológiás pH tartományban uralkodóak a rendszerben. Ezek a komplexek abból a szempontból fontosak, hogy a fémion körüli koordinációs környezet hasonló a CuZnSOD enzim aktív centrumában levő réz(II)ion koordinációs szférájához. A CuZnSOD enzimben levő réz(II) redoxi átalakulást katalizál, melynek során a szuperoxid gyökkanion hidrogén-peroxiddá és oxigénné alakul, miközben reverzibilis $\text{Cu(II)}\text{-Cu(I)}$ átalakulás játszódik le. Azok a réz(II)-komplexek lehetnek alkalmasak ennek a folyamatnak a katalizálására, melyekre jellemző redukciós potenciál érték $-0,16\text{ V} - +0,89\text{ V}$ között van. Így annak eldöntésére, hogy ezek a komplexek tulajdonságaikban is mutatnak-e hasonlóságot az enzimben levő réz(II)ionhoz, a komplexek

elektrokémiai paramétereit is meghatároztuk. A vizsgálatokat ciklikus voltammetria módszerét alkalmazva, vizes közegben végeztük el.

1) Néhány bisz(imidazol-2-il)származék négy imidazolnitrogén koordinációjú biszkomplexének redoxi paramétereit határoztuk meg. Az eredmények alapján megállapítottuk, hogy a redoxi átalakulás során egyelektronos, kvázireverzibilis folyamat játszódik le, a komplexekre jellemző formál potenciál 0 V körüli érték, és az oldallánc mérete nem befolyásolja jelentős mértékben ezt a paramétert. Az eredmények azt is tükrözik, hogy a kívánatos redoxipotenciál tartomány alsó határához közeli értékek miatt jelentős mértékű SOD aktivitást nem várhatunk a komplexektől. A vizsgálathoz szükséges ligandumfelesleg alkalmazása ugyanakkor nem tette lehetővé az az oldategyensúlyi vizsgálatok során a His-BIMA rendszerben kimutatott imidazoláto hidat tartalmazó hárommagvú komplex elektrokémiai vizsgálatát.

2) Azon védett multihisztidin peptidek 2, 3 és 4 imidazol koordinációjú CuL és CuL₂ komplexének a redoxi paramétereit határoztuk meg, amelyek jelentős mennyiségben képződnek a gyengén savas, illetve fiziológiás pH tartományban. Az elektrokémiai vizsgálatok alapján megállapítottuk, hogy minden esetben egyelektronos, kvázireverzibilis redoxi átmenet valósul meg. A komplexek redukálhatósága függ a koordinációban részt vevő imidazol nitrogénatomok számától, és következésképpen a képződő komplex stabilitásától. A formálpotenciál érték annál kisebb, minél több nitrogénatom vesz részt a koordinációban, és minél stabilisabb a keletkező komplex. A jellemző redukciós potenciál érték a 200-400 mV tartományba esik valamennyi vizsgált komplex esetén, amely alapján ezek a komplexek képesek lehetnek a szuperoxid gyökanion elbontásának katalizálására.

3) A vizsgálatok alapján megállapítottuk, hogy a komplexek redukálhatóságát jelentősen befolyásolja a komplex szerkezetének merevsége, illetve flexibilitása: nagyobb redoxipotenciál és könnyebb redukálhatóság jellemzi a peptid-komplexek makrokelátot tartalmazó, torzult geometriájú imidazol koordinációjú komplexeit, és kisebb, ~0 V körüli érték, és nehezebb redukálhatóság állapítható meg a merev szerkezetű bisz(imidazol-2-il) komplexekre. Ennek megfelelően a makrokelátot tartalmazó a peptid-komplexek ígéretesebbek az enzim modellezése szempontjából.

4.7. Réz(II)-komplexek SOD aktivitásának vizsgálata

Az elektrokémiai vizsgálatok alapján azok a réz(II)-komplexek, amelyekben ligandumok csak imidazolgyűrűn keresztül kötődnek a fémionhoz, ígéretes CuZnSOD modellek lehetnek. Így hét multihisztidin peptid és három bisz(imidazol-2-il)-csoportot tartalmazó aminosav-származék CuL és CuL₂ komplexének SOD aktivitását vizsgáltuk közvetett fotometriás módszerrel. A vizsgálatokat kiegészítettük a Cu(II)-His-BIMA rendszerben képződő ugyancsak potenciális CuZnSOD modell, az imidazoláto hidas hárommagvú komplex SOD aktivitásának mérésével is.

1) A komplexekre meghatározott IC₅₀, illetve relatív aktivitás értékek alapján megállapítottuk, hogy a vizsgált komplexek, amelyek szerkezetükben modellezik a CuZnSOD enzim réz(II)kötőhelyét, általában nem mutatnak jelentős mértékű SOD aktivitást. A négy hisztidint tartalmazó heptapeptid CuL komplexe és a His-BIMA imidazoláto-hidas hárommagvú komplexét ugyanakkor kiemelkedő SOD aktivitás jellemzi.

5. Az eredmények hasznosítási lehetőségei

A nagyszámú, változatos szekvenciájú peptid és peptidszármazék komplexeinek vizsgálatában elért eredményeink általánosan elősegíthetik a fémion-protein kölcsönhatás modellezésére alkalmas peptidek tervezését. Így az általunk vizsgált réz(II)-komplexek közül a legnagyobb SOD aktivitást mutató komplexek megfelelő kiindulópontot jelenthetnek olyan molekulák tervezéséhez, amelyek réz(II)-komplexei nemcsak koordinációs módban, hanem funkcionálisan is modellezik a CuZnSOD enzim működését.

A vizsgált ligandumok szekvenciájában modellezik a biológiai rendszerek fémionkötőhelyeit, és a komplexképződés során előtérbe kerül az oldalláncokon keresztüli koordináció. Így ezeknek az egyre nagyobb tagszámú, oldalláncban koordinálódó donorcsoportokat tartalmazó peptideknek a komplexképző sajátságai területén végzett kutatásaink egyúttal hozzájárulhatnak a biológiai rendszerekben kialakuló fémion-protein kölcsönhatások megértéséhez is.

Emellett annak ismeretében, hogy a különböző donorcsoportot tartalmazó oldalláncok hogyan hatnak a peptidek komplexképző tulajdonságaira, a különböző peptidek fémmegkötő képessége megbecsülhető az aminosav szekvencia ismeretében.

Az eredmények alapján a különböző fémionokhoz szelektíven koordinálódó peptidek tervezhetők és szintetizálhatók: a réz(II)ion szelektív megkötésére leginkább a hisztidintartalmú peptidek lehetnek alkalmasak, a nikkel(II)iont nagy stabilitással és szelektíven köthetik a különböző oldalláncbeli imidazolt és kéndonoratomot tartalmazó peptidek, míg a cink(II)iont szelektíven kötő ligandumok tervezésénél a bisz(imidazolil)-csoportot tartalmazó származékok jelenthetnek egy lehetséges irányt.

A réz(II)-peptidek és peptidszármazékok komplexeire meghatározott jellemző redoxi, illetve SOD aktivitási adatok (IC_{50} értékek) azontúl, hogy információt adnak a komplexekről, mint lehetséges enzimmodellekről, bővíti a fémkomplexekre vizes oldatban meghatározott elektrokémiai paraméterek körét, és jól hasznosíthatók más réz(II)-ligandum rendszerek elektrokémiai vizsgálata és redoxi sajátságainak elemzése során is.

AZ ÉRTEKEZÉS ALAPJÁT KÉPEZŐ KÖZLEMÉNYEK

- D1. Imre Sóvágó*, Csilla Kállay, Katalin Várnagy
Peptides as complexing agents: Factors influencing the structure and thermodynamic stability of peptide complexes
Coord. Chem. Rev., **2012**, **256**, 2225– 2233.
- D2. Imre Sóvágó, Katalin Várnagy
Cadmium(II) Complexes of Amino Acids and Peptides in “*Cadmium: From Toxicity to Essentiality*” in “*Metal Ions in Life Sciences*” eds. A. Sigel, H. Sigel and K.O. Sigel, Springer Science + Business Media B.V., Dordrecht, **2013**, vol. 11, ch. 9, pp. 275-302.
- D3. Katalin Várnagy, Imre Sóvágó*, Károly Ágoston, Zsuzsanna Likó, Helga Süli-Vargha, Daniele Sanna, Giovanni Micera
Potentiometric and spectroscopic studies on the copper(II) and zinc(II) complexes of peptides containing bis(imidazolyl) ligands
J. Chem. Soc., Dalton Trans., **1994**, 2939-2945.
- D4. Katalin Várnagy* and Helga Süli-Vargha
Copper(II) and zinc(II) complexes of peptides as models for collagenase inhibitors in “*Molecular Modeling and Dynamics of Bioinorganic Systems*”, NATO ASI Series, ed. L. Banci and P. Comba, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht/Boston/London, **1997**, p. 441-463.
- D5. Katalin Várnagy, Imre Sóvágó*, Wolfgang Goll, Helga Süli-Vargha, Giovanni Micera, Daniele Sanna
Potentiometric and spectroscopic studies on transition metal complexes of bis(imidazolyl) and bis(piridyl) derivatives of amino acids
Inorg. Chim. Acta, **1998**, **283**, 233-242.
- D6. Katalin Várnagy*, Imre Sóvágó, Helga Süli-Vargha, Daniele Sanna, Giovanni Micera
The effect of histidyl residues on the complexation of bis(imidazolyl) containing tripeptides with copper(II) ion
J. Inorg. Biochem., **2000**, **81**, 35-41.
- D7. Katalin Ösz, Katalin Várnagy, Helga Süli-Vargha, Daniele Sanna, Giovanni Micera, Imre Sóvágó*
Copper(II), nickel(II) and zinc(II) complexes of amino acids containing bis(imidazol-2-yl)methyl residues
Inorg. Chim. Acta **2002**, **339**, 373-382.
- D8. Imre Sóvágó, Katalin Várnagy*, Katalin Ösz
Metal complexes of peptides containing monodentate or chelating imidazole nitrogen donors: Factors influencing the coordination of amide groups and imidazole side chains
Comments on Inorg. Chem., **2002**, **23**, 149-178.
- D9. Katalin Ösz, Katalin Várnagy, Helga Süli-Vargha, Daniele Sanna, Giovanni Micera, Imre Sóvágó*
Transition metal complexes of bis(imidazol-2-yl) derivatives of dipeptides
J. Chem. Soc., Dalton Trans., **2003**, 2009-2016.
- D10. Imre Sóvágó*, Katalin Ösz, Katalin Várnagy
Copper(II) complexes of amino acids and peptides containinig chelating bis(imidazolyl) residues
Bioinorg. Chem. Appl., **2003**, **1**, 123-139.

- D11. Katalin Várnagy*, Katalin Ósz, Csilla Kállay, Imre Sóvágó
The effect of side chain donor groups on the coordination ability of the bis(imidazol-2-yl) ligands
Progress in Coordination and Bioinorganic Chemistry, **2003**, 6, 95-100.
- D12. Csilla Kállay, Manuela Cattari, Daniele Sanna, Katalin Várnagy*, Helga Süli-Vargha, Imre Sóvágó, Giovanni Micera
Copper(II) complexes of amino acid derivatives of bis(imidazol-2-yl)methyl residue
New J. Chem., **2004**, 28, 727-734.
- D13. Katalin Ósz, Katalin Várnagy, Helga Süli-Vargha, Antal Csámpay, Daniele Sanna, Giovanni Micera, Imre Sóvágó*
Acid-base properties and copper(II) complexes of dipeptides containing histidine and additional chelating bis(imidazol-2-yl) residues
J. Inorg. Biochem., **2004**, 98, 24-32.
- D14. Olga Szilágyi, Katalin Ósz, Daniele Sanna, Helga Süli-Vargha, Imre Sóvágó, Giovanni Micera, Katalin Várnagy*
Potentiometric and spectroscopic studies on the copper(II) and zinc(II) complexes of bis(imidazol-2-yl) derivatives of tripeptides,
Polyhedron, **2006**, 25, 3173-3182.
- D15. Katalin Várnagy, Timea Csorba, Dóra Kiss, Eugenio Garribba*, Giovanni Micera*, Daniele Sanna
V^{IV}O complexes of bis(imidazolyl) derivatives: a potentiometric, spectroscopic and dft study,
Eur. J. Inorg. Chem., **2007**, 4884-4896.
- D16. Paul V. Bernhardt, Peter Comba*, Anna Mahu-Rickenbach, Sandra Stebler, Silvio Steiner, Katalin Várnagy, Maragarea Zehnder
Transition metal complexes of the novel tridentate di-2-pyridylmethanamine (dipa)
Inorg. Chem., **1992**, 31, 4194-4200.
- D17. Katalin Ósz, Katalin Várnagy*, Imre Sóvágó, Lídia Lennert, Helga Süli-Vargha, Daniele Sanna, Giovanni Micera
Equilibrium and structural studies on transition metal complexes of amino acid derivatives containing the bis(pyridin-2-yl)methyl residue
New J. Chem., **2001**, 25, 700-706.
- D18. Luisa Pisano, Dóra Kiss, Katalin Várnagy, Daniele Sanna, Giovanni Micera*, Eugenio Garribba*
Potentiometric, spectroscopic and DFT study of the V^{IV}O complexes formed by bis(pyridin-2-yl) ligands
Eur. J. Inorg. Chem., **2009**, 2362-2374.
- D19. Sabine L. Best, Tapan K. Chattopadhyay, Milos I. Djuran, Rex A. Palmer, Peter J. Sadler*, Imre Sóvágó, Katalin Várnagy
Gold(II) and palladium(II) complexes of glycylglycyl-L-histidine: crystal structures of [AuIII(Gly-Gly-L-His-H-2)]Cl·H₂O and [PdII(Gly-Gly-L-His-H-2)·1.5H₂O and HisNH deprotonation
J. Chem. Soc., Dalton Trans., **1997**, 2587-2596.

- D20. Katalin Várnagy, Julianna Szabó, Imre Sóvágó*, Gerasimos Malandrinos, Nick Hadjiliadis, Daniele Sanna, Giovanni Micera
Equilibrium and structural studies on copper(II) complexes of tetra-, penta- and hexapeptides containing histidyl residues at the C-termini
J. Chem. Soc., Dalton Trans., **2000**, 467-472.
- D21. Katalin Várnagy*, Eugenio Garribba, Daniele Sanna, Imre Sóvágó, Giovanni Micera
Potentiometric and spectroscopic studies on copper(II) complexes of non-proteinogenic histidine analogues
Polyhedron, **2005**, 24, 799-806.
- D22. Csilla Kállay, Katalin Várnagy, Gerasimos Malandrinos, Nick Hadjiliadis, Daniele Sanna, Imre Sóvágó*
Copper(II) complexes of terminally protected pentapeptides containing three histidyl residues in alternating positions, Ac-His-Xaa-His-Yaa-His-NH₂
Dalton Trans., **2006**, 4545-4552.
- D23. Csilla Kállay, Zoltán Nagy, Katalin Várnagy, Gerasimos Malandrinos, Nick Hadjiliadis, Imre Sóvágó*
Thermodynamic and structural characterization of peptides containing both histidyl and aspartyl residues
Bioinorg. Chem. Appl., DOI: 10.1155/2007/30394, **2007**
- D24. Csilla Kállay, Katalin Várnagy, Gerasimos Malandrinos, Nick Hadjiliadis, Daniele Sanna, Imre Sóvágó*
Thermodynamic and structural characterization of the macrochelates formed in the reactions of copper(II) and zinc(II) with peptides of histidine
Inorg. Chim. Acta., **2009**, 362, 935-945.
- D25. Sarolta Timári, Csilla Kállay, Katalin Ösz, Imre Sóvágó, Katalin Várnagy*
Transition metal complexes of short multihistidine peptides
Dalton Trans., **2009**, 1962-1971.
- D26. Sarolta Timári, Riccardo Cerea, Katalin Várnagy*
Characterization of CuZnSOD model complexes from a redox point of view: redox properties of copper(II) complexes of imidazole containing ligands
J. Inorg. Biochem., **2011**, 109, 1009-1017.

AZ ÉRTEKEZÉSHEZ KAPCSOLÓDÓ ELŐADÁSOK

1. **Várnagy Katalin**, Sóvágó Imre, Süli-Vargha Helga, Likó Zsuzsanna
Bisz-imidazolil csoportot tartalmazó peptidszármazékok komplexeinek egyensúlyi vizsgálata
XXVIII. Komplexkémiái Kollokvium, Szekszárd, 1 - 3 June, 1993
2. **Várnagy Katalin**, Sóvágó Imre, Ágoston Károly, Likó Zsuzsanna és Süliné Vargha Helga
Bisz-imidazolil csoportot tartalmazó peptidszármazékok átmenetifém komplexeinek egyensúlyi vizsgálata, *Peptidkémiai Munkabizottság ülészsaka, Budapest, 24 - 25 Januar, 1994*
3. **Katalin Várnagy**, Imre Sóvágó, Wolfgang Goll
Potentiometric and spectroscopic studies on transition metal complexes of di-pyridyl derivative of prolineamide, *COST Chemistry D1 Workshop, Copenhagen, 16-18 May, 1996*
4. **Katalin Várnagy**, Helga Süli-Vargha
Copper(II) and zinc(II) complexes of peptides, as the models of collagenase inhibitors
NATO Advanced Research Workshop on Molecular Modeling and Dynamics of Biological Molecules Containing Metal Ions, San Miniato (Italy), 15-21 March, 1997
5. **Várnagy Katalin**, Sóvágó Imre, Süliné Vargha Helga, Likó Zsuzsanna
Bisz(2-imidazolil)-csoportot tartalmazó peptid- és aminosavszármazékok átmenetifém komplexei,
XXXII. Komplexkémiái Kollokvium, Kecskemét, 4 - 6 June, 1997
6. **Katalin Várnagy**, Imre Sóvágó
Metal ion speciation in the bis(imidazolyl) containing systems, *COST D8 and ESF Workshop on Biological and Medicinal Aspects of Metal Ion Speciation, Szeged, 22-25 August, 1998.*
7. **Katalin Várnagy**
Effect of the side chain donors on the complexation of peptides, *Tanszéki Szeminárium, University of Ioannina, Department of Chemistry, Ioannina (Greece), 22 October, 1998*
8. Szabó Julianna, **Várnagy Katalin**, Sóvágó Imre
C-terminális hisztidint tartalmazó oligopeptidek átmenetifém komplexei, *XXXV. Komplexkémiái Kollokvium, Kecskemét, 2000. május 24-26.*
9. **Katalin Várnagy**, Katalin Ösz, Imre Sóvágó, Helga Süli-Vargha
The effect of C-terminal chelating group on the complexation of oligopeptides, *International Symposium, Metals in Environmental Medicine, Wroclaw, Poland, 18-21 October, 2000*
10. **Várnagy Katalin**, Ösz Katalin, Kállay Csilla, Sóvágó Imre, Süli-Vargha Helga
Oldalláncbeli donorcsoportok hatása a bisz(imidazolil) származékok komplexképző sajátságaira,
XXXVII. Komplexkémiái Kollokvium, Mátraháza, Május 29-31, 2002,
11. **Katalin Várnagy**, Katalin Ösz, Csilla Kállay, Imre Sóvágó
The effect of side chain donor groups on the coordination ability of the bis(imidazol-2-yl) ligands,
19th International Conference on Coordination and Bioinorganic Chemistry, Smolenice, Slovakia, 2-6 June, 2003
12. **Katalin Várnagy**, Katalin Ösz, Csilla Kállay, Imre Sóvágó
Coordination chemistry of amino acid and peptide derivatives containing bis(imidazol-2-yl)methyl residue, *XXXVI International Conference on Coordination Chemistry (ICCC36), Merida-Yucatan, Mexico, July 18-23, 2004*
13. **Várnagy Katalin**, Ösz Katalin, Kállay Csilla, Süli-Vargha Helga
Bisz(imidazol-2-il) csoportot tartalmazó aminosav- és peptidszármazékok komplexképző sajátságai, *XL. Komplexkémiái Kollokvium, Dobogókő, 2005. május 18-20.*
14. **Várnagy Katalin**
Több donorcsoportot tartalmazó aminosav- és peptidszármazékok koordinációs viszonyai
XLIV. Komplexkémiái Kollokvium, Siófok, 2009. május 27-29.
15. **Várnagy Katalin**
Coordination ability of amino acid and peptide derivatives containing various donor atoms
MKE. I. Nemzeti Konferencia (National Conference I.), Sopron, Hungary, Május 22-25, 2011
16. **Katalin Várnagy**
Coordination ability of amino acid and peptide derivatives containing various donor atoms. Modelling of metal ion – protein interaction, *4th European Conference on Chemistry for Life Sciences, Budapest, Hungary, Aug. 31-Sept. 3, 2011*

AZ ÉRTEKEZÉSHEZ KAPCSOLÓDÓ POSZTEREK

1. Katalin Várnagy, Imre Sóvágó, Zsuzsanna Likó and Helga Süli-Vargha
Equilibrium studies on transition metal complexes of peptides containing bis-imidazole ligands
ESF Workshop, Impact of Non-platinum Metal Ions on Drugs, Chemotherapeutics and Related Compounds, Wrocław-Karpacz (Poland), 1 - 4 September, 1993
2. Katalin Várnagy, Imre Sóvágó, Zsuzsanna Likó, Helga Süli-Vargha, Daniele Sanna, Giovanni Micera
Equilibrium and spectroscopic studies on transition metal complexes of peptides containing bis-imidazole ligands, *Eurobic II, Metal Ions in Biological Systems, Florence (Italy)*, 30 August - 3 September, 1994
3. Katalin Várnagy, Imre Sóvágó, Wolfgang Goll
Potentiometric and spectroscopic studies on transition metal complexes of di-pyridyl derivative of prolineamide, *Cytotoxic, Mutagenic and Carcinogenic Potential of Heavy metals Related to Human Environment, Prziesieka (Poland)*, 15-26 June, 1996
4. Katalin Várnagy, Imre Sóvágó
Metal ion speciation of peptide complexes containing bis(imidazolyl) agents, *EUROBIC 4, Fourth European Biological Chemistry Conference, Seville (Spain), July 20-25, 1998*
5. Katalin Várnagy, Imre Sóvágó, Helga Süli-Vargha, Katalin Ösz, Lídia Lennert
The effect of bis(imidazol-2-yl) and bis(pyridin-2-yl) groups on complex formation processes of amino acids and peptides,
XXXIII International Conference on Coordination Chemistry (ICCC), Florence (Italy), August 30 - September 4, 1998
6. Katalin Várnagy, Julianna Szabó, Katalin Ösz, Imre Sóvágó, Helga Süli-Vargha, Katalin Giovanni Micera, Daniele Sanna
The effect of C-terminal imidazol ring on the complexation of oligopeptides containing histidyl or bis(imidazolyl) groups, *5th European Biological Inorganic Chemistry Conference (EUROBIC 5), Toulouse (France), July 17-20, 2000*
7. Katalin Várnagy, Katalin Ösz, Csilla Kállay, Imre Sóvágó, Helga Süli-Vargha, Daniele Sanna, Giovanni Micera
The effect of coordinating donor group on the complexation of bis(imidazolyl) derivatives, *XXXVth International Conference on Coordination Chemistry, ICC35, Heidelberg, Germany, 21-26 July, 2002*
8. Katalin Várnagy, Csilla Kállay, Helga Süli-Vargha, Daniele Sanna, Giovanni Micera
The effect of carboxylate group on the complexation of amino acid derivatives of bis(imidazol-2-yl) group, *28th International Conference on Solution Chemistry, Debrecen, Hungary, 23-28 August, 2003*
9. K. Várnagy, K. Ösz, Cs. Kállay, O. Szilágyi, M. Cattari, D. Sanna, I. Sóvágó, G. Micera
Coordination chemistry of amino acid and peptide derivatives containing bis(imidazol-2-yl)methyl residue, *7th European Biological Inorganic Chemistry Conference (Eurobic7), Garmisch-Partenkirchen, Germany, August 29 – September 2, 2004*
10. Katalin Várnagy, Csilla Kállay, Imre Sóvágó, Gersaimos Malandrinos, Nick Hadjiliadis
Copper(II) complexes of pentapeptides related to the active site of Cu,Zn-SOD, *Cost Chemistry D20, 10th Management Committee Meeting and Final Conference, "Metal Compounds in the Treatment of Cancer and Viral Diseases, Brno, Czech Republic, June 15-18, 2006*
11. K. Várnagy, S. Timári, A. Dávid, Cs. Kállay, K. Ösz, I. Sóvágó
Transition metal complexes of small multihistidine peptides, *2nd European Conference on Chemistry for Life Sciences, Wrocław, Poland, 4-8 September, 2007*
12. Katalin Várnagy, Imre Takács, Tamás Tarcsa, Csilla Kállay
Copper(II) and nickel(II) complexes of peptides containing histidine analogue amino acids
4th EuCheMS Conference on Nitrogen Ligands, Garmisch-Partenkirchen, Germany, August 24-28, 2008

13. **Katalin Várnagy**, Imre Takács, Tamás Tarcsa, Csilla Kállay
Copper(II) complexes of peptides containing histidine analogue amino acids, *Copper 08, 6th International Copper Meeting, Copper and Related Metals in Biology, Alghero, Sardinia - Italy, October 11-15, 2008*
14. **Katalin Várnagy**, Dóra Kiss, Zsuzsanna Kovács, Katalin Ósz, Daniele Sanna, Eugenio Garribba, Giovanni Micera
Transition metal complexes of non-proteinogenic histidine analogue amino acids and their tripeptide derivatives, *10th European Biological Inorganic Chemistry Conference (Eurobic 10), Thessaloniki, Greece, June 22-26, 2010*
15. **Katalin Várnagy**, Dóra Kiss, Zsuzsanna Kovács, Katalin Ósz, Daniele Sanna, Eugenio Garribba, Giovanni Micera
Transition metal complexes of non-proteinogenic histidine analogue amino acids and their tripeptide derivatives, *The 5th Central European Conference - Chemistry towards Biology, Primosten, Croatia, 8-11 Sept, 2010*
16. **Katalin Várnagy**, Sarolta Timári, Gizella Csire, Norbert Lihi
Coordination and redox properties of copper(II) and iron(II/III) complexes of bis(imidazol-2-yl) ligands, *11th International Symposium on Applied Bioinorganic Chemistry, Barcelona, Spain, 2-5. Dec, 2011*
17. **Katalin Várnagy**, Sarolta Timári, Dóra Serfőző, József Asztalos, Mariann Kiss
Coordination ability of small multihistidine peptides, *International Symposium on Metal Complexes Lisbon, Portugal, 18-22. June, 2012*
18. **Sarolta Timári**, Katalin Várnagy
Copper(II) complexes of histidine containing peptides as models of the Cu,Zn-SOD enzyme, *International Symposium on Metal Complexes Lisbon, Portugal, 18-22. June, 2012*
19. **Sarolta Timári**, Katalin Várnagy
Copper(II) complexes of imidazole containing ligands as models of the Cu,Zn-SOD enzyme *11th European Biological Inorganic Chemistry Conference, Granada, Spain, 12-16. September, 2012*

Név : **Dr. Várnagy Katalin**

Születési év : **1961**

Szűkebb szakterülete : bioszervetlen kémia, koordinációs kémia

Tudományos fokozata, megszerzésének éve : **1987 (univ. Dr),**
1995 (PhD – univ. Dr. átminősítése)

Jelenlegi munkahelye (mely időponttól): **Debreceni Egyetem, 1985. augusztus 1.**

Munkahelyi beosztása (mely időponttól): **egyetemi docens, 2000. július 1.**

1. Publikációs tevékenység

	Tudományos közlemények	A tud. fokozat megszerzése óta	Összesen
1.0.	Összes közleményeinek száma	36	57
1.1.	Közlemények nemzetközi folyóiratban	32	49
	ebből első vagy levelező szerzőként	12	16
	egy-szerzős közlemény		
1.2.	Közlemények magyar nyelvű folyóiratban	1	3
	ebből első vagy levelező szerzőként	1	2
	egy-szerzős közlemény	1	1
1.3.	Kongresszusi kiadványban (proceedings: teljes munka, nem rövid kivonat)	3	3
1.4.	Összefoglaló közlemények	2	2
	nemzetközi folyóiratban megjelent	1	1
	magyar nyelvű folyóiratban megjelent		
	önálló könyv		
	könyvfejezet	1	1
	szerkesztett könyv		
	tankönyv		
	tankönyvi fejezet		

2. A pályázó publikációinak hatása

2.1. Közlemények minősítése

Publikáció	i, H
Összes dolgozatának idézettsége, önhivatkozás nélkül (i)	627
Szabadalmainak idézettsége, önhivatkozás nélkül (i)	—
Könyvfejezeteinek idézettsége, önhivatkozás nélkül (i)	—
Közleményeinek összesített impaktfaktora (H)	110,13

2.2. Rangos közlemények minősítése

Publikáció	i, H
A pályázó által minősítésre kiválasztott dolgozatok száma, d	20
A kiválasztott dolgozatok összesített impaktfaktora, H_d	55,93
A dolgozatok összes idézettsége, i_d	353
A pályázóra jutó frakcionált dolgozatszám, N_f	4,50
A pályázóra jutó frakcionált hatás, H_f	13,44
A pályázóra jutó frakcionált idézettség, i_f	68,82

3. Alkalmasság önálló kutatási/alkotói tevékenységre

3.1. Szakdolgozatok, diplomamunkák és disszertációs munkák (Ph.D.) vezetése

Befejezett témavezetés

PhD értekezés:	Kállay Csilla: Oldalláncban karboxil és imidazolilesoprotot tartalmazó aminosav- és peptidszármazékok átmenetifém komplexei (2006) Timári Sarolta: Peptidek és származékaik átmenetifém komplexeinek koordinációs és redoxi sajátságai (2012)
Diplomamunka:	14 (vegyész, 5 éves)
Diplomamunka:	3 (környezettudomány, 5 éves)
Diplomamunka:	3 (gyógyszerész)
Diplomamunka:	3 (vegyész, MSc)
Szakdolgozat:	9 (kémia tanár, nappali (5 éves), levelező)
Szakdolgozat:	5 (kémia BSc)
Szakdolgozat:	2 (vegyésmérnök, BSc)
Szakdolgozat:	1 (szakirányú tanár továbbképzés)
TDK dolgozat	10

Folyamatban levő témavezetés

PhD értekezés:	Dávid Ágnes: Amilin fragmensek átmenetifém komplexeinek vizsgálata
Diplomamunka:	1 (vegyész MSc)
Szakdolgozat:	2 (kémia BSc)
TDK dolgozat:	5

3.3. Elnyert kutatási pályázatai

Pályázat jele	Címe	Státusza a projektben	Támogatás összege	Évszám
F00715	Új vegyületek előállítása templát szintézissel és azok gyakorlati alkalmazhatóságának vizsgálata	témavezető	900.000	1993-1995
F042722	Az imidazolgyűrű biológiai szerepének modellezése bisz(imidazolil) és hisztidin-analóg származékok átmenetifém komplexeinek vizsgálatával	témavezető	7.200.000	2003-2006
K72956	Réz(II)-peptid komplexek és származékaik redoxi sajátosságai	témavezető	14.640.000	2008-2012

A táblázat mérete szükség szerint változtatható.

4. A pályázó tudományos közéleti tevékenysége

4.1. Részvétel az MTA bizottságaiban, munkabizottságaiban

A Koordinációs Kémiai Munkabizottság tagja

4.2. Részvétel nemzetközi tudományos bizottságokban

4.3. A doktori kérelem elbírálását pozitívan befolyásoló egyéb tevékenység, eredmény

Szervezőbizottsági tagság nemzetközi és hazai konferencián:

- *Co-Director and member of Organizing Committee*, NATO Advanced Research Workshop on Molecular Modeling and Dynamics of Biological Molecules Containing Metal Ions, San Miniato, Pisa, Italy, (1997. március 15-21.)
- *Member of Local Organizing Committee*, 28th International Conference on Solution Chemistry, Debrecen, Hungary, (2003. augusztus 23-28.)
- *Member of Local Organizing Committee*, 10th International Symposium on Applied Bioinorganic Chemistry, Debrecen, Hungary, (2009. szeptember 25-28.)
- *A Komplexkémiái Kollokviumok szervezése titkárként, illetve elnökként:*
MKE, Komplexkémiái Szakcsoport titkára (1986-1995)
MKE, Komplexkémiái Szakcsoport elnöke (2012-)

4.4. Az értekezés témáját és eredményeit bemutatta

- Munkahelyen : (dátum)
- Munkabizottsági ülésen: Koordinációs Kémiai Munkabizottság
2012. május 21.