

A bírálóbizottság értékelése

Várnagy Katalin tudományos tevékenységét a bioszervetlen kémia területén fejtette ki. Vizsgálatai változatos aminosavszerű és -szekvenciájú fehérjék és különböző fémionok – elsősorban réz(II), cink(II) és nikkel(II) – közt kialakuló komplex vegyületek jellemzésére irányultak, különös tekintettel a fehérjék oldalláncainak koordinálódására. Utóbbiak közt a legnagyobb hatású a hisztidin (aminosav) két nitrogénatomot tartalmazó imidazolgyűrűje, melynek jelenléte alapvetően megváltoztathatja a molekula koordinációs sajátosságait. A Jelölt kutató munkája során azt derítette fel, hogyan befolyásolja imidazolgyűrű(k) jelenléte a különböző fehérjék fémmegkötő tulajdonságait.

A bírálóbizottság dolgozatának valamennyi tézispontját elfogadja, s közülük az alábbiakat emeli ki:

1. Kimutatta, hogy a kelátképző helyzetben két imidazolgyűrűt tartalmazó BIM (bisz(imidazol-2-il)metán) 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.

2. Megállapította, hogy a C-terminális hisztidin jelenléte a kistszámú peptidekben jelentős hatással van a komplexképződési folyamatokra és a kialakuló komplexek szerkezetére, de a terminális aminosóport az elsődleges fémkötőhely. A láncvégi imidazolgyűrű kötődése a fémionokhoz szinte minden komplexben kimutatható, de a terminális aminosóport 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.

3. A különböző heteroaromás gyűrűt tartalmazó (hisztidin analóg) aminosavak réz(II)-, nikkel(II)- és cink(II)-komplexeire vonatkozóan kimutatta, hogy ezekre a származékokra az aminosav-szerű koordináció a jellemző, s a piridil- és tiazolilgyűrű stabilizáló hatású. A biszkomplexekben pedig az aromásgyűrűk közötti kölcsönhatás növeli a komplexek stabilitását. Így a vizsgált aromás gyűrűk esetén a komplexképződést befolyásoló hatásra az imidazol > piridil ~ triazolil > tiazolil > tienil sorrendet állapította meg.

4. Kimutatta, hogy 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. Ha a hisztidinek között több mint egy aminosav van, akkor a megfelelő nitrogén donoratomok telítik a fémion koordinációs szféráját, s a kötésben részt nem vevő imidazolgyűrű legfeljebb gyenge kölcsönhatást mutat. Megállapította, hogy a két, három, illetve négy imidazol koordinált ML komplexek szerkezetükben hasonlóságot mutatnak a CuZnSOD enzim aktív centrumában levő réz(II) koordinációs módjához. Ezeknek a komplexeknek a stabilitása fémion függvényében a Cu(II) > Ni(II) > Zn(II) > Co(II) ~ Cd(II) sorrendben csökken. E sorrendet a C-terminális karboxilátsóport jelenléte módosítja. A hisztidinek közötti aminosavak számának növekedésével nő a komplexekben kialakuló makrokelátgyűrűk tagszáma és csökken a képződő komplexek stabilitása.

5. Kimutatta, 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.

6. Megállapította, hogy a vizsgált komplexek (multihisztidin-peptidek és BIM-csoportot tartalmazó aminosavak Cu-komplexei) szerkezetükben modellezik a CuZnSOD enzim réz(II)-kötőhelyét, de nem mutatnak jelentős mértékű SOD aktivitást. A négy hisztidint tartalmazó heptapeptid CuL komplexe és a His-BIMA imidazolato-hidas hárommagvú komplexét ugyanakkor kiemelkedő SOD aktivitás jellemzi.