

MTA Doktori értekezés tézisei

**Fehérjék fémkötő-helyeinek szerkezeti és funkcionális
modellezése**

Gajda Tamás



**SZTE, Szervetlen és Analitikai Kémiai Tanszék
Szeged
2005**

1. Bevezetés és célkitűzések

A bioszervetlen kémiai kutatások széles körben alkalmazott módszere a biológiai rendszerek modellezése, hiszen a modellkomplexek a fehérjénél jóval egyszerűbbek, így könnyebben kezelhetők, egyszerűbben vizsgálhatóak. A biotánczó fémkomplexek használata ugyanakkor lehetővé teszi egy-egy részfolyamat vagy egy-egy szerkezeti motívum sajátosságainak tanulmányozását is, ami a natív rendszerek esetében sokszor lehetetlen. Végül, de nem utolsósorban, hatékony modellrendszerek segítségével lehetővé válhat a gyakorlatban is alkalmazható mesterséges enzimek kifejlesztése.

A biomimetikus kutatások általános céljai meglehetősen különbözőek lehetnek. Beszélhetünk szerkezeti ill. funkcionális modellekről. A szerkezeti modellek vizsgálata további két csoportra oszthatók: (i) egy, a szervezetbe bejutó, gyakran toxikus, fémionnak az élő szervezetekben kialakuló mobilis kémiai formáinak, biospeciációjának meghatározását célzó kutatásokra, ill. (ii) a metalloproteinek aktív centrumát imitáló modellvegyületek kifejlesztésére, ami a metalloproteinek redoxi, mágneses, spektrális vagy egyéb sajátosságainak ill. az azokat megszabó tényezőknek a feltárására irányul. A funkcionális modellek részletes vizsgálata elősegítheti a kérdéses metalloenzim funkciójának, az aktív centrum működési mechanizmusának jobb megismerését, ill. a gyakorlatban is használható biotánczó katalizátor kifejlesztését.

Az értekezésemben összefoglalt eredmények, a vizsgált rendszereket vagy a vizsgálatok közvetlen céljait tekintve, nem épülnek közvetlenül egymásra. Közöttük a biomimetikus modellezés, mint kísérleti módszer teremt szorosabb kapcsolatot. Dolgozatomban a biológiai rendszerek modellezésének mindhárom fent említett területe megtalálható. Az újabb kutatási témák kiválasztásában az vezérelt, hogy a biokoordinációs kémiai vizsgálatokat felváltsam a biológiai rendszerekhez közelelítő, de a rendelkezésre álló kísérleti módszerekkel is tanulmányozható, biotánczó vizsgálatokra.

A gyógyszerként a szervezetbe bevitt, vagy oda a környezetből bekerült fémionok, kisebb–nagyobb biomolekulákhoz kötötten fordulnak elő, így szállítódnak a biológiai nedvekben, jutnak át sejtmembránokon és fejtik ki biológiai-fiziológiai hatásukat. A nem létfontosságú fémionok (pl. az organo-ón(IV)kationok) hatásmechanizmusának felderítése nem képzelhető el a fémion biospeciációjának ismerete nélkül. Az organo-ón(IV) vegyületek viszonylag széleskörű ipari és mezőgazdasági felhasználásának következtében, az elmúlt 40-50 évben feldúsultak környezetünkben, és bekerültek a humán táplálkozási láncba is. Ugyanakkor e rendkívül mérgező, de gyógyszerként való felhasználással is kecsegtető,

vegyületek biospeciációja alig ismert. Így pl. igen kevés adat áll rendelkezésre az organo- ón(IV) kationok peptidekkel kialakított komplexeinek oldatkémiai sajátosságairól, főként vizes közegben. Egyensúlyi vizsgálatukra pedig egyáltalán nincs példa.

Az imidazolgyűrűnek a fémtartalmú fehérjék aktív centrumában betöltött kiemelkedő jelentősége miatt, rendkívül nagyszámú, és változatos szerkezetű imidazolszármazék fémkomplexeit vizsgálták az elmúlt évtizedekben. A peptidok körében, valószínűleg a hisztidin-tartalmú származékok fémmionkoordinációja az egyik legrészletesebben vizsgált terület. Ennek ellenére számos nyitott kérdés ill. ellentmondás található az irodalomban a vegyületek fémkomplexeit illetően. A fémtartalmú fehérjék szerkezeti és funkcionális modellezése céljából számos peptidkomplexet is vizsgáltak, azonban az amidnitrogén koordinációja miatt ezen modellek érvényességi köre sok esetben korlátozott. A biomimetikus célból vizsgált ligandumok túlnyomó része az imidazolgyűrű(k) mellett további N/O donoratomokat tartalmazott. A csak imidazol koordinációt tartalmazó többfogú ligandumok vizsgálata, a metalloenzimeknél igen gyakori multiimidazol környezet ellenére, rendkívül ritka. A tapasztalatok szerint a négyfogú, háromlábú (tripodális) ligandumok különösen alkalmasak a gyakran négyzetes piramis geometriájú réz(II)-t tartalmazó fehérjék szerkezeti modellezésére, ugyanakkor csak elvétve található a vegyületek fémkomplexeit érintő oldategyensúlyi vizsgálat.

A metallohidrolázok szerkezeti ill. funkcionális modellezése mind nagyobb figyelmet kap az utóbbi években, köszönhetően számos, gyakorlati szempontból is jelentős alkalmazási lehetőségüknek (géntechnológia, génspecifikus kemoterápia, specifikus inhibitorok kifejlesztése stb.). A foszfoészterázok részletes vizsgálata rávilágított, hogy a legtöbb natív enzim aktív centrumában két, esetleg három, fémmion található, melyek jól szervezett együttműködése biztosítja a gyors hidrolízist. Ebből következően, a hatékony funkcionális modellek kifejlesztésének egyik lehetséges stratégiája, olyan kétmagvú komplexek előállítása, melyeknek szerkezete ill. fém-fém távolsága lehetővé teszi a fémmionok kooperációját.

Fentiek figyelembevételével, munkám során az alábbi célokat tűztem ki:

- A dimetil- ón(IV) -peptid kölcsönhatás részletes egyensúlyi és oldatszerkezeti leírása vizes közegben. A láncvégi ill. az oldalláncban elhelyezkedő egyéb donorcsoportok hatásának vizsgálata a fémmion által elősegített amiddeprotonálódás során.

- Az imidazolgyűrűt változatos számban ill. pozícióban tartalmazó ligandumok fémionkoordinációjának egyensúlyi és oldatszerkezetvizsgálata, nagy hangsúlyt helyezve:
 - (i) az imidazol-tartalmú pszeudopeptidek fémkomplexeinek tanulmányozására, különös tekintettel az analóg hisztidin-peptidekre vonatkozó ismeretek kiegészítésére, a képződő komplexek szerkezetének, izomériaviszonyainak meghatározására;
 - (ii) olyan peptidek ill. peptidszármazékok kifejlesztésére, melyek fiziológiás pH-tartományban képződő réz(II)komplexeiben az amidnitrogének nem vesznek részt a fémionkoordinációban;
 - (iii) a kizárólag imidazol donorcsoportokat tartalmazó, ill. négyfogú, háromlábú ligandumok vizsgálatára.

Választ kerestünk arra is, hogy az imidazolgyűrűk száma, ill. további N/O donorcsoportok megléte, azok pozíciója, hogyan befolyásolja a képződött komplexek stabilitását, szerkezetét, spektrális tulajdonságait.

- Metallohidrolázok szerkezeti és funkcionális modellkomplexeinek kifejlesztése, azok egyensúlyi viszonyainak, oldat- és röntgenszerkezetének ill. kinetikai sajátosságainak meghatározása, különös tekintettel olyan alkoholát-hidas kétmagvú komplexekre, melyekben a fémionok egymáshoz közel helyezkednek el és szabad (v. vízmolekulák által elfoglalt) koordinációs helyekkel is rendelkeznek.

Említést érdemel, hogy az imidazolszármazékok vizsgálata a tézisek majd minden alfejezetében jelentős hangsúlyt kap, így bár nem kizárólag ilyen vegyületeket vizsgáltunk, azok mintegy gerincét képezik a disszertációnak.

2. A vizsgálati módszerek és a tanulmányozott ligandumok

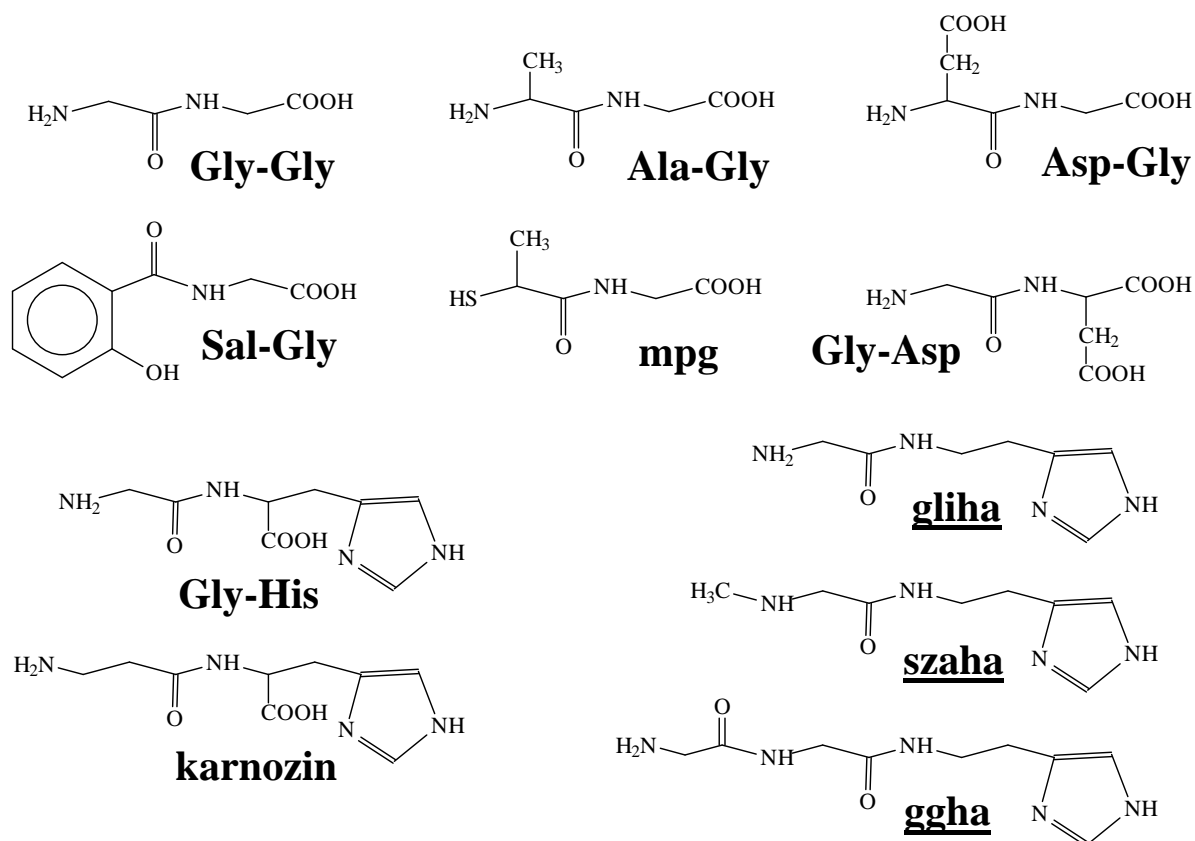
A vizsgált komplexek képződési állandójának meghatározására pH-metriás, ill. kombinált pH-metriás/spektrofotometriás(/CD)-titrálásokat végeztünk. A kísérleti adatok kiértékeléséhez a PSEQUAD programot használtuk.

A képződő komplexek oldatbeli szerkezetének meghatározására spektroszkópai (UV-VIS-, CD-, NMR-, ESR- és Mössbauer-) módszereket ill. egy esetben FAB⁺-MS-t alkalmaztunk. Az NMR-vizsgálatok különösen a diamágneses, lassú ligandumcseréjű komplexek (cobalt(III), nikkel(II), cink(II) ill. dimetil-ón(IV)) szerkezetének meghatározásában bizonyultak rendkívül hasznosnak.

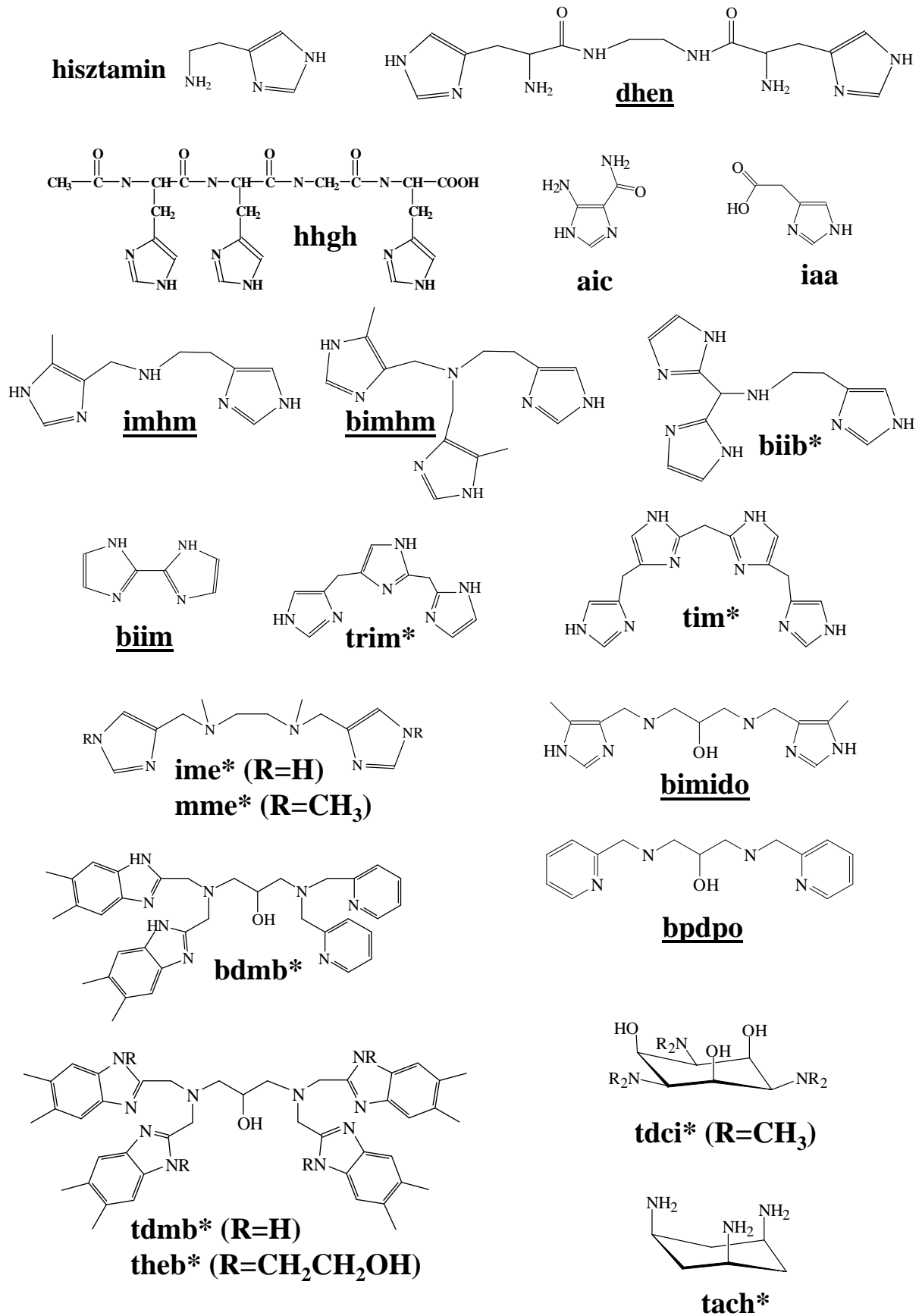
Munkánk során 14 fémkomplex kristályszerkezetét is meghatároztuk. Ezek közvetett bizonyítékot szolgáltatottak a feltételezett oldatbeli szerkezetekre ill. a hidrolitikus folyamatok mechanizmusára vonatkozóan is.

Kinetikai méréseinknél, a reakciók követésére spektrofotometriát ill. HPLC-t alkalmaztunk.

A tanulmányozott ligandumok (1. ábra) jelentős részét magunk állítottuk elő (az ábrán aláhúzással jelölve), másokat együttműködő partnereink szintetizáltak (csillaggal jelölve).



(folytatás az előző oldalról)



1. ábra: A vizsgált ligandumok sematikus szerkezete

3. Új tudományos eredmények

3.1. A dimetil-ón(IV)kation kölcsönhatása peptidekkel és származékaikkal (P1–P4)

3.1.1. Egyensúlyi és spektroszkópiai (^1H -, ^{13}C -NMR ill. ^{119}Sn -Mössbauer) vizsgálatok révén elsőként bizonyítottuk, hogy az organo-ón(IV)kationok vizes közegben is képesek a dipeptidok amidcsoportjának deprotonálódását előidézni, mégpedig már pH 4-5 között. Eredményeink szerint e folyamatot a C-terminális karboxilátcsoporthoz segíti elő, kelátképzés révén, mint horgonydonor-csoport. E tekintetben a dimetil-ón(IV)kation különbözik az összes többi amidcsoport deprotonálására képes fémiontól, hiszen utóbbiaknál az N-terminális aminocsoport játssza ezt a szerepet (P1–P3).

3.1.2. Kimutattuk, hogy a merkaptopropionil-glicin (mpg) esetén, az 'N-terminális' tiolát rendkívül stabilis kötést alakít ki a fémionnal, s így az átveszi a horgonydonor-csoport szerepét (P4).

3.1.3. Megállapítottuk, hogy az amidkoordinált komplex minden esetben trigonális bipiramis geometriájú, s a fémionhoz kötődő metilcsoportok ekvatoriális helyzetűek. Az oldalláncban (COO^- vagy imidazolgyűrű), vagy az N-terminális pozícióban (amino-, tiol- vagy fenolcsoport) elhelyezkedő donorcsoportok nem befolyásolják ezt a szerkezetet (P1–P4).

3.1.4. Igazoltuk, hogy az N-terminális pozícióban (amino-, tiol- vagy fenolcsoport) elhelyezkedő donorcsoportok (valamint az általuk kialakított kelátgyűrű tagszáma), a dimetil-ón(IV)kation tapasztalt donorpreferenciájának ($\text{S} > \text{O} > \text{N}$) megfelelően, alapvetően meghatározzák amid-koordinált komplex stabilitását. Megállapítottuk, hogy az oldalláncban elhelyezkedő karboxilátcsoporthoz, csak kis mértékben, az ML komplex stabilizálásán keresztül képesek azt befolyásolni. Kimutattuk, hogy a csak nitrogén donoratommal bíró **hisztamin és **gliha** a hidroxidionnál gyengébb kölcsönhatást alakítanak ki vizes közegben a dimetil-ón(IV)kationnal (P1–P4).**

3.1.5. Az amidnitrogén deprotonálódása és koordinálódása egy összetett, kooperatív jellegű folyamat, melyben az amid- ill. a láncvégi donorcsoport (NH_3^+ , OH) fémion indukált deprotonálódása egy lépésben zajlik. A dimetil-ón(IV)-mpg rendszerben, ettől alapvetően eltérő, de szintén kooperatív folyamatban történik meg az amid- ill. karboxilátcsoporthoz koordinációja (P1–P4).

3.2. Imidazolgyűrűt tartalmazó peptidek és amidszármazékok kölcsönhatása fémionokkal (P5–P9)

3.2.1. Szerkezetvizsgáló (ESR, NMR) módszerekkel igazoltuk, hogy a korábbi feltételezéseknek megfelelően, a Ni(II)- és Cu(II)–Xaa-His rendszerekben pH 8 felett, imidazolát-hidas ciklikus oligomerek képződésével járó, önszerveződő (self-assembly) folyamatok játszódnak le. A Ni(II)–gliha és –szaha komplexek eltérő viselkedése rámutatott, hogy a ciklikus oligomerek tagszáma jelentős mértékben függ a ligandumok térigényétől (P5).

3.2.2. Kimutattuk, hogy a Co(II)–O₂–hisztamin, –gliha és –szaha terner rendszerekben, több oxigénhordozó komplex is képződik a pH függvényében. Rámutattunk, hogy fenti rendszerekben – egyrészt a ligandum, másrészt a μ -hidroxo- μ -peroxo hidas dimer szerkezet aszimmetriája miatt – számos sztereoizomer képződik. ¹H-NMR-vizsgálataink alapján azonosítottuk a [Co₂(hisztamin)₄(OH)(O₂)]³⁺ összetételű komplexnek az oldatban megjelenő sztereoizomerjeit (P6).

3.2.3. Röntgendiffrakciós, ESR- ill. ¹H-NMR-vizsgálatokkal igazoltuk, hogy a réz(II) ill. nikkell(II) jelenlétében széles pH-tartományban egyedülként képződő M(gghaH₂) komplexek szerkezete szoros analógiát mutat a humán szérum albumin N-terminális fémkötőhelyét elfoglaló Cu(II)- ill. Ni(II)ionok {NH₂,N⁻,N⁻,N_{im}} környezetével. Megállapítottuk, hogy kobalt(II) esetén a makrokelátot tartalmazó CoL komplex domináns a semleges pH-tartományban, míg a CoLH₂ komplex csak pH 9 felett alakul ki. pH 10 felett mindhárom fémion esetén újabb deprotonálódást tapasztaltunk, ami a nem koordinálódó imidazol-N¹ (pirrolós) nitrogén deprotonálódásához rendelhető (P7).

3.2.4. Kimutattuk, hogy a dhen ligandum, M₂L₂ összetételű, biszisztamin-szerű koordinációval bíró, réz(II)- és cink(II)komplexet alakít ki pH 5-8 között. E komplex nagy stabilitása jelentősen eltolja az amid-koordinált komplexek kialakulását, a {2N⁻,2NH₂} koordinációjú CuLH₂ komplex csak pH 10 felett válik dominánssá. ESR-, CD- és NMR-vizsgálataink szerint, pH 8 – 10 között imidazoláthidas ciklikus oligomerek képződnek (P8).

3.2.5. Megállapítottuk, hogy a hghh semleges pH-tartományban domináns Cu(II)-komplexeiben (CuL: pH 6-7, CuLH₁: pH 7-8), ellentétben minden más His-tartalmú

peptiddel, a ligandum csak az oldalláncban elhelyezkedő imidazolcsoportjaival kötődik a fémionhoz. Az amid-koordinált komplexek megjelenésének eltolódása (~ 2 pH egységgel), valószínűleg a nagy "sűrűségben" jelenlévő, egymáshoz közeli hisztidin-egységek következménye. A pH 8 felett képződő CuLH₂ komplex szerkezete alátámasztja az amiloid prekursor protein rézkötőhelyének korábban javasolt szerkezetét. A Cu(II)–**hhgh** rendszer fiziológiás pH-n tapasztalt sajátságai új lehetőséget kínálnak a 2.-es típusú rézproteinek aktív centrumának modellezésére, így pl. a Cu(II)–**hhgh** rendszer egyike a legaktívabb SOD-modelleknek (P9).

3.3. Imidazolgyűrűt tartalmazó poliaminok, ill. néhány egyszerűbb szubsztituált származék fémionkoordinációja (P10–13)

3.3.1. Kimutattuk, hogy még a nagyon kevésé bázikus (pK < 1) imidazolgyűrű is rendkívül stabil koordinációt biztosít a fémionok számára, ha lehetőség nyílik kelát típusú koordinációra (P10).

3.3.2. Meghatároztuk két négyfogú, háromlábú multiimidazol ligandum (biib, bimhm), valamint háromfogú származékuk (imhm) réz(II)- és cink(II)komplexeinek egyensúlyi viselkedését és oldatszerkezetét. Kimutattuk, hogy a két hasonló felépítésű háromlábú ligandum, az eltérő 'lábhosszúság' következtében, alapvetően különböző szerkezetű komplexek kialakítására képes. A Cu₂(**biib**)₂ komplex szimmetrikus szerkezetű, imidazol-hidas, egymással közvetlenül nem csatolódó fémcentrumokat tartalmaz. A Cu₂(**biibH**₁) összetételű kétmagvú komplexben, már pH 4–5 körül, imidazolát-híd alakul ki. A Cu(**bimhm**) komplex négyzetes piramis, a Zn(**bimhm**) trigonális bipiramis szerkezettel írható le. A Cu(II)–**imhm** rendszerben, pH 8 felett imidazoláthidas, a 3.2.1. pontban említetthez hasonló szerkezetű, [Cu_n(LH₁)_n]ⁿ⁺ oligomer komplexek képződnek (P10,P11).

3.3.3. Meghatároztuk a metalloproteinek multiimidazol környezetét modellező, kizárólag imidazol donorcsoportokat tartalmazó, három- ill. négyfogú trim és tim ligandumok réz(II)- és cink(II)komplexeinek oldatkémiai jellemzőit. A Zn(**trim**) tetraéderes, míg a Zn(**trim**)₂ oktaéderes szerkezetű, amit a ligandum eltérő konformációja eredményez. A rendkívül nagy stabilitású réz(II)-**trim** komplexek torzult oktaéderes szerkezetűek, a biszkomplexek axiálisan koordinálódó imidazolgyűrűt tartalmaznak. A réz(II)–**tim** rendszerben csak erősen torzult oktaéderes geometriájú 1:1 komplexeket

detektáltunk. A $\text{Zn}(\text{tim})_2$ komplexben mindkét ligandum 3-3 imidazolcsoportjával koordinálódik. A cink(II)komplexek stabilis terner komplexeket képeznek ciszteinnel (**P12**).

3.3.4. Megállapítottuk, hogy a lineáris ime és mme ligandumok rendkívül stabilis, $\{2N_{\text{im}}, 2N_{\text{am}}\}$ koordinációjú CuL és ZnL részecskéket képeznek, melyek, kedvezményezett folyamatban, terner komplexeket alakítanak ki pirokatechinszármazékokkal. A dopamin és L-dopa jelenlétében MLAH_2 , MLAH illetve MLA összetételű vegyes-komplexek alakulnak ki. Az L-dopa MLAH_2 komplexe kivételével, ahol aminosavtípusú koordináció a domináns, a pirokatechinszármazékok $\{\text{O}^-, \text{O}^-\}$ típusú koordinációval kötődnek a fémionhoz. A négyfogú **ime** és **mme** ligandumok a vegyesligandumú komplexekben a réz(II)ionhoz három, a cink(II)ionhoz pedig négy nitrogénnel koordinálódnak. Az eredmények magyarázatot adhatnak a pirokatechin oxidáz enzim funkcionális modellkomplexei esetén, az aktivitás nemrégiben tapasztalt pH-függésére.

3.4. Metallohidrolázok funkcionális modellezése (P14-P21)

3.4.1. Számos kétmagvú komplexet tanulmányozva, igazoltuk, hogy a μ -1,1-alkoxo-hidas szerkezeti motívumot biztosító ligandumok igen alkalmasak a bimetallohidrolázok szerkezeti és funkcionális modellezésére. Összesen nyolc kétmagvú komplex kristályszerkezetét határoztuk meg, melyek igazolták, hogy a vegyületeinkben 3,50–3,78 Å fém-fém távolságot biztosító μ -1,1-alkoxo-híd, lehetővé teszi a foszforsavészterek μ -1,3-hidas kötődését a kétmagvú fémcentrumhoz. A **bimido** és **bpdpo** ligandumok szimmetrikus volta ellenére, kétmagvú réz(II)komplexeikben, a két fémion eltérő geometriájú, az egyik négyzetes piramis a másik torzult oktaéderes. A tetraszubsztituált **dap** (1,3-diamino-2-propanol)-származékok (**tdmb**, **theb** és **bdmb**) vegyesmagvú Fe(III)–Zn(II), valamint kétmagvú Zn(II)–Zn(II)-komplexeiben, a cink(II) trigonális bipiramis, míg a vas(III) oktaéderes környezetben található. A vas(III)-hoz terminális helyzetben egy metanol ill. vízmolekula koordinálódik, ami a bíborsav foszfatáz működési mechanizmusában alapvető szerepet játszó nukleofil reaktáns (hidroxidion) kialakulása szempontjából igen fontos szerkezeti motívum. A **tdci** esetén, az oldatban levő komplexek aggregációjával létrejövő, ötmagvú komplex kristályosodott ki, ami egy igen érdekes Cu_5O_6 klasztert tartalmaz (**P16–P20**).

3.4.2. Megállapítottuk, hogy mind di-, mind a tetraszubsztituált dap származékok (bimido, bpdpo ill. tdm_b, bdm_b) esetében, egy pH 6–8 között képződő, alkoxo-hidas M₂LH₁(OH) (M = Cu(II) és Zn(II)) komplex felelős a tapasztalt ribonukleáz-aktivitásért. A vizsgált rendszerek közül a Cu₂(bpdpoH₁)(OH) komplex mutatkozott a leghatékonyabbnak, ami 4 mM koncentrációban, pl. a 2',3'-cUMP autohidrolízisét kb. 200000-szeresére képes felgyorsítani (P16–P18).

3.4.3. Igazoltuk, hogy az alkoxo-hidas kétmagvú centrumhoz kötődő ribonukleáz-modellek (foszfodiészterek) hidrolízise bifunkciós mechanizmus, ún. dupla Lewis-sav aktiválás ill. a fémhez kötött hidroxidion báziskatalízise, révén valósul meg. A cink(II)–tdm_b és –bdm_b rendszerekben tapasztaltak szerint, fenti folyamatban, a fémionhoz kötődő nukleofil hidroxidion szerepe a meghatározó (P16–18).

3.4.4. Kimutattuk, hogy a pH 8-9 körül képződő, kétmagvú Cu₂(tdciH₃) komplex rendkívüli mértékben, maximálisan kilenc nagyságrenddel képes felgyorsítani a vizsgált két DNS modell (bnpp és dnpep) hidrolízisét, továbbá, hogy hatása a foszfodiészterekre szelektív. Igazoltuk, hogy a réz(II)–tdci rendszerben, a ligandum három faciális {O_{ax},N_{eq},O_{ax}} kötőhelyének megfelelően, a pH-tól ill. a fém/ligandum aránytól függően, különböző protonáltsági állapotú egy-, két- ill. hárommagvú komplexek képződnek, melyekben alkoxo-hidak kötik össze a fémionokat. A bnpp és dnpep hidrolízise bifunkciós mechanizmus (dupla Lewis-sav aktiválás ill. az egyik fémhez kötött hidroxidion közvetlen báziskatalízise) révén valósul meg. Kimutattuk, hogy a Cu₂(tdciH₃) komplex a ciklikus nukleotidfoszfátok hidrolízisét is jelentős mértékben elősegíti, s hogy a reakció során 80-90 %-os regioszelektivitással a 2'-O–P kötés hasad fel. A tdci vegyesmagvú, Cu(II)-Zn(II) komplexe, a biner részecskénél kb. 50-szer hatékonyabbnak mutatkozott pl. az UpU hidrolízisének meggyorsításában, amely valószínűleg trifunkciós mechanizmus (dupla Lewis-sav aktiválás, az rézhez kötött hidroxidion általános bázis ill. a cinkhez kötött vízmolekula általános sav katalízis) révén játszódik le (P19,P20).

3.4.5. Megállapítottuk, hogy a Cu(II)-tach rendszer hatékonyan képes elősegíteni nem aktivált dipeptidek hidrolízisét. Meghatároztuk a [Cu(tach)(OH)]₂, [Cu(tach)(Gly)] és [Cu(tach)(Gly-Gly)] komplexek kristályszerkezetét. A glicin {NH₂,COO⁻}, a Gly-Gly {NH₂,C=O} típusú koordinációval kötődik a fémionhoz. Meghatároztuk a Cu(II)–tach biner, ill. Cu(II)–tach–L (L = Gly, Ser, Gly-Gly, Gly-Leu, Gly-Ser, Leu-Gly) terner komplexek

oldatkémiai sajátosságait. A Cu(**tach**)L komplexek oldatszerkezete azonos a krisztallográfiásan meghatározottal, az amidnitrogén csak a Cu(**tach**)LH₁ komplexekben kötődik a fémionhoz. Megállapítottuk, hogy a pH 7-10 között képződő Cu(**tach**)L vegyeskomplex felelős a tapasztalt hidrolitikus hatásért. Kimutattuk, hogy a Gly-Ser hidrolízisének mechanizmusa eltér a többi dipeptidétől, ami a szerin hidroxilcsoportjának, valószínűleg a réz(II)ion által elősegített, intramolekuláris nukleofil részvételével magyarázható. A rendszer érdekessége, hogy a reakció kiindulási, átmeneti ill. végtermékét is sikerült egykristály formában kinyerni, s a krisztallográfiás vizsgálatok igazolták a fémion Lewis-sav szerepét az amidcsoport aktiválásában.

4. Az eredmények hasznosítási lehetőségei

Az értekezésben összefoglalt vizsgálatok célja a peptidek ill. imidazolszármazékok fémkomplexeire vonatkozó ismereteket kibővítése, ill. a metalloenzimek szerkezeti és funkcionális modellezése volt. Így azok döntően alapkutatás jellegűek, de néhány terület gyakorlati szempontból is érdeklődésre tarthat számot.

Vizsgálataink egy része tisztázta a dialkil-ón(IV)kationok és a dipeptidek között kialakuló kölcsönhatást. Az eredmények hozzájárulhatnak e rendkívül mérgező fémion biospeciációjának, a természetes környezetben kialakuló mobilis kémiai formáinak, migrációjának, ill. az organo-ón(IV)vegyületek toxikus hatásának megértéséhez.

A metalloproteinek aktív centrumának szerkezeti modellezése során gyűjtött, néhány általánosítható, a kialakuló komplexek szerkezetét és oldatkémiai sajátosságait érintő tapasztalat, az imidazolgyűrű koordinációs kémiájára vonatkozó ismeretek bővítése mellett, újabb szintetikus modellvegyületek tervezése során hasznosítható.

A metallohidrolázok funkcionális modellezése terén elért eredmények (pl. egy kétmagvú réz(II)komplex a foszfodiészter bnpp autohidrolízisének maximálisan 9 nagyságrendnyi gyorsulását idézi elő), hozzásegíthetnek az ún. mesterséges nukleázok kifejlesztéséhez, melyek igen nagy gyakorlati jelentőségre tehetnek szert, a talán nem is oly távoli jövő orvostudományában és molekuláris biológiájában.

5.1. Az értekezés alapját képező közlemények

- (P1) P. Surdy, P. Rubini*, N. Buzás, B. Henry, L. Pellerito and **T. Gajda***, "Interaction of dimethyltin(IV) cation with Gly-Gly, Gly-His and some related ligands. A new case of a metal ion able to promote peptide nitrogen deprotonation in aqueous solution", *Inorg. Chem.*, 1999, **38**, 346-352.
- (P2) A. Jancsó, B. Henry, P. Rubini*, Gy. Vankó, **T. Gajda***, "Dimethyltin(IV) cation induced amide deprotonation of aspartic acid containing dipeptides" *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 2000, 1941-1947.
- (P3) A. Jancsó, **T. Gajda***, A. Szorcsik, T. Kiss, B. Henry, Gy. Vankó and P. Rubini "Potentiometric and spectroscopic studies on the dimethyltin(IV) complexes of 2-hydroxyhippuric acid", *J. Inorg. Biochem.*, 2001, **83**, 187-192
- (P4) K. Gajda-Schranz, A. Jancsó, C. Pettinari, **T. Gajda***, "Equilibrium and NMR spectroscopic studies of dimethyltin(IV) complexes formed with *N*-(2-mercapto-propionyl)glycine and L-alanyl-glycine", *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 2003, 2912-2916.
- (P5) **T. Gajda***, B. Henry* and J.-J. Delpuech, "Potentiometric and spectroscopic study of nickel(II) and cobalt(II) complexes of histamine-containing dipeptides", *Inorg. Chem.*, 1995, **34**, 2455-2460.
- (P6) **T. Gajda***, B. Henry* and J.-J. Delpuech, "Stereoisomerism and Equilibrium Properties of Oxygen-carrying Cobalt(II) Complexes of Histamine and its Derivatives : New Approach to an Old System", *Inorg. Chem.*, 1997, **36**, 1850-1859.
- (P7) **T. Gajda***, B. Henry*, A. Aubry and J.-J. Delpuech, "Proton and metal-ion interactions with glycyl-glycyl-histamine, a serum albumin mimicking pseudopeptide", *Inorg. Chem.*, 1996, **35**, 586-593.
- (P8) I. Török, **T. Gajda***, B. Gyurcsik, G.K. Tóth, A. Péter, "Metal complexes of imidazole ligands containing histamine-like donor sets: equilibrium, solution structure and hydrolytic activity", *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 1998, 1205-1212.
- (P9) A. Jancsó, Z. Paksi, B. Gyurcsik, L. Korecz, A. Rockenbauer, **T. Gajda***, "The solution chemical properties of the copper(II)-Ac-His-His-Gly-His system, a relevant model for type II copper proteins", közlésre előkészítve
- (P10) I. Török, P. Surdy, A. Rockenbauer, L. Korecz, G.J.A.A. Koolhaas and **T. Gajda***, "Nickel(II)-, copper(II)- and zinc(II) complexes of some substituted imidazole ligands", *J. Inorg. Biochem.*, 1998, **71**, 7-14.

- (P11) 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.*, 2002, 2601-2607.
- (P12) 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.
- (P13) I. Török, B. Gyurcsik, A. Rockenbauer, T. Kiss*, **T. Gajda***, "Copper(II)- and zinc(II)-complexes of imidazole containing polidentate ligands in binary and ternary systems with catecholamines", közlésre előkészítve
- (P14) R. Krämer and **T. Gajda**, "Functional Model Complexes for Dinuclear Phosphoesterase Enzymes", in *Perspectives on Bioinorganic Chemistry*, Vol. 4 (Ed.:R.W. Hay, J.R. Dilworth, K. Nolan), JAI Press Inc., 1999, pp. 207-240.
- (P15) **Gajda T.**, "Fém tartalmú foszfoészteráz enzimek funkcionális modellezésének irányai" *Acta Pharm. Hung.*, 2000, **LXX.**, 109-118.
- (P16) **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.
- (P17) **T. Gajda***, A. Jancsó, S. Mikkola, H. Lönnberg, H. Sirges, "Crystal structure, solution properties and hydrolytic activity of an alkoxo-bridged dinuclear copper(II) complex, as a ribonuclease model", *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 2002, 1757-1763.
- (P18) S. Albedyhl, D. Schnieders, A. Jancsó, **T. Gajda***, B. Krebs*, "Heterodinuclear Zinc(II)-Iron(III) Complexes and Dinuclear Zinc Complexes as Models for Zinc Containing Phosphatases", *Eur. J. Inorg. Chem.*, 2002, 1400-1409.
- (P19) **T. Gajda***, Y. Düpre, I. Török, J. Harmer, A. Schweiger, J. Sander, D. Kuppert, K. Hegetschweiler*, "Highly efficient phosphodiester hydrolysis promoted by a dinuclear copper(II) complex", *Inorg. Chem.*, 2001, **40**, 4918-4928.
- (P20) A. Jancsó*, S. Mikkola, H. Lönnberg, K. Hegetschweiler, **T. Gajda**, "Phosphodiester Cleavage of Ribonucleoside Monophosphates and Polyribonucleotides by Homo- and heterodinuclear Metal Complexes of a Cyclohexane-Based Polyamino-Polyol Ligand", *Chem. Eur. J.*, 2003, **9**, 5404-5415.
- (P21) Y. Fujii*, T. Kiss, **T. Gajda**, X.S. Tan, T. Sato, Y. Nakano, Y. Hayashi, M. Yashiro, "Copper(II)-cis,cis-1,3,5-triaminocyclohexane complex promoted hydrolysis of dipeptides: kinetics, speciation and structural studies", *J. Biol. Inorg. Chem.*, 2002, **7**, 843-851.

5.2. Az értekezéshez témaköréhez kapcsolódó, a fokozatszerzés (Ph.D. 1993, kandidátusi 1994) óta megjelent közlemények

- (22) B. Gyurcsik, N. Buzás, **T. Gajda**, L. Nagy, E. Kuzmann, A. Vértes and K. Burger*, "The stability and structure of complex species formed in equilibrium reaction of diethyltin(IV) with N-D-gluconylamino acids in aqueous solution", *Z. Naturforsch.*, 1995, **50B**, 515-523.
- (23) N. Buzás, **T. Gajda**, E. Kuzmann, L. Nagy, A. Vértes and K. Burger*, "Coordination properties of L-cysteine and its derivatives towards diethyltin(IV) in aqueous solution" *Main Group Met. Chem.*, 1995, **18**, 641-649.
- (24) L. Nagy, **T. Gajda**, J. Kürti, K. Schrantz, K. Burger*, "Spectroscopic study of iron(III) complexes formed with D-saccharose and D-glucose in solid state and in solution", *J. Radioanal. Nucl. Chem.*, 1996, **209**, 225-230.
- (25) B. Gyurcsik, **T. Gajda**, L. Nagy*, L. Párkány, "Synthesis, ¹³C-NMR characterization and crystal structure of some new N-D-gluconylamino acids", *ACH Models in Chemistry*, 1997, **143**, 71-82.
- (26) L. Kálmán, **T. Gajda**, P. Sebban, P. Maróti*, "pH-metric study of reaction centers from photosynthetic bacteria in micellar solutions : protonable groups equilibrate with the aqueous bulk phase", *Biochemistry*, 1997, **36**, 4489-4496.
- (27) B. Gyurcsik, **T. Gajda**, A. Jancsó, H. Lammers and L. Nagy*, "Equilibrium and solution structural study of the proton, copper(II), nickel(II) and zinc(II) complexes of N-(2-aminoethyl)-D-galactamine", *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 1997, 2125-2131.
- (28) K. Burger*, N. Buzás, K. Gajda-Schrantz, **T. Gajda**, I. Dékány, M. Szekeres, "Mössbauer and NMR study of the N-D-gluconyl-glycine complex of dimethyltin(IV) and the ascorbic acid - chloride mixed complex of iron(III) in solutions fixed as nanosize droplets in solid matrixes", *Spectrochim. Acta, Part A*, 1997, **53**, 2525-2536.
- (29) D. Sanna, G. Micera, P. Buglyó, T. Kiss*, **T. Gajda**, P. Surdy, "Oxovanadium(IV) complexes of Imidazole-4-acetic, Imidazole-4,5-dicarboxylic and Pyrralozze-3,5-dicarboxylic acids", *Inorg. Chim. Acta*, 1998, **268**, 297-304.
- (30) **T. Gajda**, B. Gyurcsik, T. Jakusch, K. Burger*, B. Henry and J.-J. Delpuech (1998) "Coordination chemistry of polyhydroxy acids: role of the hydroxy groups", *Inorg. Chim. Acta*, 1998, **275-276**, 130-140.
- (31) N. Buzás, **T. Gajda**, L. Nagy, E. Kuzmann, A. Vértes, K. Burger*, "Unusual coordination behavior of D-fructose towards dimethyltin(IV): metal-promoted deprotonation of alcoholic OH groups in aqueous solutions of low pH", *Inorg. Chim. Acta*, 1998, **274**, 167-176.
- (32) J. Costa-Pessoa*, **T. Gajda**, R.D. Gillard, T. Kiss*, S.M. Luz, J.J.G. Moura, I. Tomaz, J.P. Telo and I. Török, "Oxovanadium(IV) complexes of the dipeptides glycyl-L-aspartic acid, L-aspartylglycine and related ligands; a spectroscopic and potentiometric study", *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 1998, 3587-3600.

(33) L. Nagy*, T. Yamaguchi, S. Yamashita, M. Nomura, **T. Gajda**, H. Wakita, "EXAFS and XANES studies of Ni(II), Zn(II), Mn(II) and Ag(I) complexes of some 2-(polyhydroxy-alkyl)thiazolidine-4-carboxylic acids", *ACH-Models in Chemistry*, 2000, **137**, 1-23.

(34) K. Gajda-Schranz, L. Nagy, T. Fiore, L. Pellerito, **T. Gajda***, "Equilibrium and spectroscopic studies of diethyltin(IV) complexes formed with hydroxymono- and dicarboxylic acids and their thioanalogues", *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 2002, 152-158.

(35) K.J. Powell, P.L. Brown, L.H. Byrne, **T. Gajda**, G. Hefter, S. Sjöberg, H. Wanner, "Chemical Speciation of Hg(II) with environmental inorganic ligands", *Aust. J. Chem.* 2004, **57**, 993-1000.

(36) Zs. Árkosi, Z. Paksi, L. Korecz, **T. Gajda***, B. Henry* and A. Rockenbauer*, "Reinvestigation of the copper(II) - carcinine equilibrium system: "two-dimensional" epr simulation and NMR relaxation studies for determining the formation constants and coordination modes", *J. Inorg. Biochem.*, 2004, **98**, 1995-2005.

5.3. Az értekezés anyagából nemzetközi fórumon bemutatott előadások (E) és poszterek (P)

(1) **T. Gajda**, B. Henry and J.-J. Delpuech, "Coordination properties of histamine-containing pseudo-peptides", Book of Abstracts of Donation'95, *IInd Workshop on Bioinorganic Chemistry*, Karpacz, Poland, 25-30, 1995. (E)

(2) B. Henry, **T. Gajda**, D. Bayuel and A. Aubry (1995) "Structure of Ni(II)-Glycylglycylhistamine by X-ray and NMR", *4th International Conferences on Amino Acides and Peptides*, Wien, Austria, 7,6, 1995. (E)

(3) **T. Gajda**, B. Henry and J.-J. Delpuech, "Stereoisomerism and Equilibrium Properties of Oxygen-carrying Cobalt(II) Complexes of Histamine and its Derivatives", Abstracts of *COST Chemistry D1 Workshop*, Copenhagen, Denmark, 55, 1996. (E)

(4) **T. Gajda**, "Di- and oligonuclear metal complexes, equilibrium and structure", Departmental seminars, Université Henry Poincaré, Nancy, Franciaország, 1997. (E)

(5) A. Jancsó, E. Mulliez, **T. 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, Hungary, 1998., Book of Abstracts p. L5., (E)

(6) P. Surdy, P. Rubini, **T. Gajda**, B. Henry, "Complexation of the dimethyltin(IV) cation with Gly-Gly, Gly-His. Evidence for the deprotonation of the peptide nitrogen in aqueous solutions", *COST D8 and ESF Workshop on Biological and Medicinal Aspects of Metal Ion Speciation*, Szeged, Hungary, Book of Abstracts p. L42., 1998. (E)

(7) **T. Gajda**, "Phosphoesterase-mimicking dinuclear copper(II) and zinc(II) complexes", Departmental seminars, University of Münster, Münster, Németország, 1999. (E)

(8) **T. Gajda**, "Solution speciation, structure and ribonuclease activity of some alkoxo-bridged dinuclear complex", Departmental seminars, University of Turku, Turku, Finnország, 1999. (E)

(8) **T. Gajda**, "Dinuclear model complexes of metallophosphatases", Departmental seminars, University of Dortmund, Dortmund, Németország, 2000. (E)

(9) **T. Gajda**, "Functional model complexes of metallohydrolases", Departmental seminars, Université Henry Poincaré, Nancy, Franciaország, 2001. (E)

(10) **T. Gajda**, A. Jancsó, K. Hegetschweiler, B. Krebs, "Functional mimicking of phosphoesterase enzymes by alkoxo-bridged dinuclear metal complexes" XXXV. *International*

Conference on Coordination Chemistry, July 21-26, Heidelberg, Germany, 2002. p: O 1.18, page 32. (E)

(11) A. Jancsó, S. Mikkola, H. Lönnberg, **T. Gajda**, K. Hegetschweiler, "Hydrolytic of ribonucleoside monophosphates and polyribonucleotides by homo- and heterodinuclear metal complexes of a cyclohexane-based polyamino-polyol ligand", *28th International Conference on Solution Chemistry*, 2003, Debrecen, Hungary, Book of Abstract p. 81. (E)

(12) **T. Gajda**, A. Jancsó, B. Henry, P. Rubini, "Solution chemistry of dialkyltin(IV)-peptide interaction: equilibrium and structure", *28th International Conference on Solution Chemistry*, 2003, Debrecen, Hungary, Book of Abstract p. 80. (E)

(13) **T. Gajda**, N. Jakab, Z. Paksi, B. Gyurcsik

"Metallopeptides mimicking the structure and/or function of metalloenzymes", *International Symposium on Metals, Environment and Health*, Szklarska Poreba, Poland, 2004, June. (E)

(14) **T. Gajda**, I. Török, G.J.A. Koolhaas, "Equilibrium and spectroscopic study on Cu(II) complexes of poly-imidazole ligands", *7th International Conference on Bioinorganic Chemistry*, Lübeck, Germany, 1995, *J. Inorg. Biochem.*, 1995, **59**, 713. (P)

(15) A. Jancsó, E. Mulliez, **T. Gajda**, "Binary and ternary complexes of new imidazole based ligands", *23th International Conference on Coordination Chemistry*, Aug.30-Sept.4, 1998, Florence, Italy, Book of Abstracts p. 266. (P)

(16) I. Török, **T. Gajda**, "Metal complexes of imidazole containing ligands: equilibrium, solution structure and hydrolytic activity", *XXXIII. International Conference on Coordination Chemistry*, 30 August - 4 September 1998, Florence, Italy, Book of Abstracts p. 321. (P)

(17) I. Török, **T. Gajda**, T. Kiss, "Copper(II) and zinc(II) complexes of imidazole containing polidentate ligands in binary and ternary systems with catecholamines", *COST D8 and ESF Workshop on Biological and Medicinal Aspects of Metal Ion Speciation*, 1998. August 22-25, Szeged, Hungary, Book of Abstracts p. P20. (P)

(18) **T. Gajda**, R. Kramer, A. Jancsó, "Zinc(II) complexes of a binucleating imidazole ligand and their ribonuclease activity", *Poszter, 4th European Biological Inorganic Chemistry Conference*, 1998. July 20-25, Sevilla, Spain, Book of Abstracts p. 215. (P)

(19) I. Török, A. Jancsó, **T. Gajda**, T. 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)

(20) **T. Gajda**, A. Jancsó, I. Török, K. Hegetschweiler, H. 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)

(21) A. Jancsó, **T. Gajda**, S. Mikkola, H. Lönnberg, K. Hegetschweiler, "Hydrolysis of unactivated phosphate esters with homo- and heterodinuclear metal complexes", *5th European Biological Inorganic Chemistry Conference*, July 17-20, Toulouse, France, 2000. (P)

(22) I. Török, **T. Gajda**, K. Hegetschweiler, "Highly efficient and selective hydrolysis of phosphate esters promoted by dinuclear copper(II) complexes", *5th European Biological Inorganic Chemistry Conference*, 17-20 July 2000, Toulouse, France. (P)

(23) A. Jancsó, **T. Gajda**, S. Mikkola, H. Lönnberg, K. Hegetschweiler, "Hydrolysis of unactivated phosphate esters by some dinuclear metal complexes", *The International Conference: Metals in Environmental Medicine*, October 19-21, Wroclaw, Poland, 2000, Book of Abstract, p. 47. (P)

(24) **T. Gajda**, A. Jancsó, K. Gajda-Schranz, B. Henry, P. 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. (P)

(25) A. Jancsó, **T. Gajda**, B. Henry, P. 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. (P)
- (26) A. Jancsó, T. Gajda, S. Albedyhl, B. Krebs, "Alcoholate-bridged dinuclear metal complexes as functional models of phosphodiesterases: equilibrium, structural and functional studies", *Role of Metals in Biology, Medicine and the Environment*, FEBS/EU, Practical Training Course, May 20-30, Louvain-la-Neuve, Belgium, 2002. (P)
- (27) T. Gajda, A. Jancsó, K. Hegetschweiler, B. Krebs, "Functional mimicking of phosphoesterase enzymes by alkoxo-bridged dinuclear metal complexes", *VIII. International Symposium on Inorganic Biochemistry, Metals in Environment and Medicine*, September 19-22, Szklarska Poreba, Poland, 2002., p: 61. (P)
- (28) A. Jancsó, S. Mikkola, H. Lönnberg, K. Hegetschweiler, **T. Gajda**, "Copper(II)-zinc(II) heterodinuclear metal complex promoted phosphodiester bond cleavage studied on mono-, di and oligonucleotide level", *5th Cambridge Symposium on Nucleic Acid Chemistry and Biology*, August 31 - September 3, Queens' College, Cambridge, Great Britain, 2003. (P)
- (29) A. Jancsó, S. Mikkola, H. Lönnberg, **T. Gajda**, "Nitrogen donor based alcoholate bridged bimetallic catalysts for the cleavage of RNA and mRNA 5'-cap model substrates", 7th Biomolecular Chemistry Conference (ISBOC-7), Jun6 26 – July 1, Sheffield, UK, 2004. (P)
- (30) Attila Jancsó, Satu Mikkola, Harri Lönnberg, Tamás Gajda, "Hydrolysis of mRNA 5'-cap model substrate, 5',5'-ApppA by di- and trinuclear zinc(II) complexes of a polyamino-polyol ligand", Reaction Mechanisms VII Conference, July 4 – 8, Dublin, Ireland, 2004. (P)

5.4. Az értekezés anyagából hazai fórumon bemutatott előadások

- (31) Török I., **Gajda T.**, Kiss T., "Imidazoltartalmú ligandumok fémkomplexeinek vizsgálata: egyensúly, szerkezet, kinetika", *XXXIII. Komplexkémiai Kollokvium*, május 27-29., Tata, 1998
- (32) Jancsó A., Török I. és **Gajda T.**, "A donorcsoportok számának és elhelyezkedésének hatása poliimidazol ligandumok átmenetifém-komplexeinek szerkezetére és stabilitására", *XXXIV. Komplexkémiai Kollokvium*, május 19-21., Tata, 1999
- (33) **Gajda T.**, "Egyensúly és kinetika foszfátáz enzimek funkcionális modellezésében", *XXXIV. Komplexkémiai Kollokvium*, május 19-21., Tata, 1999
- (34) Jancsó A., **Gajda T.**, Mikkola S., Lönnberg H. és Hegetschweiler K., "Nem-aktivált biológiai foszfátázterek hidrolízise többmagvú, homo- és heteronukleáris fémkomplekek segítségével", *XXXV. Komplexkémiai Kollokvium*, május 24-26., Kecskemét, 2000.
- (35) Jancsó A., **Gajda T.**, B. Henry, P. Rubini, "Terminális és oldallánci donorcsoportok szerepe a dimetil-ón(IV)kation indukálta amid nitrogén deprotonálódás során", *XXXVI. Komplexkémiai Kollokvium*, május 23-25., Pécs, 2001.
- (36) **Gajda T.**, Jancsó A., Albedyhl S., Krebs B., "Két heptadentát ligandum alkoxo-hidas cink(II)komplexének egyensúlyi viszonya, szerkezete és ribonukleáz aktivitása", *XXXVII. Komplexkémiai Kollokvium*, május 29-31., Mátraháza, 2002.
- (37) Jakab Noémi, Paksi Zoltán, Gyurcsik Béla, Győr Miklós, **Gajda Tamás** „II-es típusú rézfehérjék szerkezeti és funkcionális modellezése multihisztidin peptidok segítségével”, *XXXIX. Komplexkémiai Kollokvium*, Gárdony, 2004. május 26-28.
- (38) Paksi Zoltán, Jakab Noémi, Gyurcsik Béla, Rockenbauer Antal, **Gajda Tamás** „Multihisztidin peptidok réz(II) és cink(II) komplexeinek oldatkémiai vizsgálata és DNS-sel való kölcsönhatása”, *XXXIX. Komplexkémiai Kollokvium*, Gárdony, 2004. május 26-28.

6. Tudománymetriai adatok

– összes közlemények száma (ebből a tud. fokozat megszerzése óta*)	:	48 (35)
– nemzetközi folyóiratban (ebből a tud. fokozat megszerzése óta*)	:	43 (33)
– első v. levelező szerző (a tud. fokozat megszerzése óta*)	:	25 (19)
– egy-szerzős közlemények	:	–
– magyar nyelvű folyóiratban (a tud. fokozat megszerzése óta*)	:	2 (1)
– kongresszusi kiadványban (a tud. fokozat megszerzése óta*)	:	3 (1)
– összefoglaló közlemények	:	–
– könyvfejezetek	:	1 (1)
– könyvek	:	–
– összes dolgozatának idézettsége, önhivatkozás nélkül**	:	350
– könyvfejezeteinek idézettsége	:	7
– közleményeinek összesített hatása***	:	85,82
– a minősítésre kiválasztott dolgozatok száma	:	20
– a kiválasztott dolgozatok összesített hatása	:	50,29
– a kiválasztott dolgozatok összesített idézettsége	:	216

– frakcionált adatok	20 rangos közlemény	összes közlemény
– frakcionált dolgozatszám	5,45	10,77
– frakcionált hatás	12,69	18,74
– frakcionált idézettség	60,88	81,88

* 1995-től (PhD 1993, kandidátusi 1994)

** Az idéző és az idézett műnek nincs közös szerzője (A 'Web of Science' és a 'Scifinder' alapján)

*** 1992–2002 között az adott évre vonatkozó, 1992 előtt az utóbbi 11 év átlaga, ill. 2004 évre vonatkozóan a 2003-as impakt faktor lett figyelembe véve.

Szeged, 2005. február 7.

Gajda Tamás