

OTKA ny. szám: D-048670

Vezető kutató: Dr. Mátyus Edit

## ZÁRÓJELENTÉS

**Az „Antifungális ciklusos lipodepsipeptidek membránra kifejtett hatásának vizsgálata”  
című posztdoktori ösztöndíjas munkáról  
(2004. október 1.- 2007. szeptember 30.)**

A gombás fertőzések megbetegedések számának és súlyosságának fokozódása, a rendelkezésre álló antifungális gyógyszerek nem kielégítő hatékonysága és szűk hatásspektruma, valamint toxikus mellékhatásaik és a velük szemben gyorsan kialakuló rezisztencia miatt, új antifungális vegyületek kutatása ma is a gyógyszerkutatás egyik kiemelten fontos területe [1].

A *Pseudomonas Syringae* pv. *Syringae* növényi kórokozó baktérium törzs ciklusos lipopeptideket (CLPs) termel, amelyek különböző gombafajokra (pl. *Candida* fajra, *Cryptococcus neoformans*) széles spektrumú gombaölő aktivitást fejtenek ki. Elsődleges célpontjuk a plazma membrán, ahova beépülve pórust alakítanak ki, megváltoztatva annak működését, mind az ion fluxust, a membrán potenciált és a  $K^+H^+$ -ATP aktivitást. Biológiai aktivitásukat az ismert antifungális vegyületektől eltérő mechanizmus szerint fejtik ki, amelyről egyelőre csak részleteket ismerünk. A pórus kialakításában hat, illetve három CLP molekula vesz részt, amelyet a lipid molekulák stabilizálnak [6]. Az anion szelektív pórus mérete a CLP természetének függvénye. Az eltérő hatásspektrum, antimikrobiális és patogén aktivitás, szerkezeti különbözőségük függvénye, ezért a CLP molekulák szerkezetének molekuláris szintű megismerése várhatóan közelebb visz biológiai aktivitásuk megértéséhez.

Az OTKA posztdoktori munkám három, különböző szerkezetű és biológiai aktivitású, antifungális hatású ciklusos lipodepsipeptid, a syringomycin-E (SR-E), a syringotoxin-B (ST-B) és a syringopeptin-25A (SP-25A) vegyület, hatásmechanizmusának molekula dinamikai szimulációval történő vizsgálatára irányult. A projektet három lépésben valósítottam meg: a CLP molekulák háromdimenziós szerkezetének meghatározását és jellemzését hidrofíli és hidrofób közegben, a sejtmembránt modellező lipid kettősrétegek megépítése követte, majd a peptid-lipid rendszerek összeépítését, hosszú távú molekula dinamikai szimulációját és annak analízisét végeztem el.

### I. A projekt első évének eredményei

A projekt első évében a három CLP molekula hidrofíli és hidrofób közegben kialakuló háromdimenziós (3D) szerkezetét és azok szerkezeti sajátosságait határoztuk meg. A molekula dinamikai számításokat és a trajektoriak (az atomok térkoordinátái az idő függvényében képezik a rendszer trajektóriáját) analízisét GROMACS programcsomaggal végeztük.

A nonapeptid SR-E és ST-B, illetve a syringopeptid SP-25A molekulák elsődleges szerkezetét, amelyet a szimulációnál kiindulási szerkezetként használtunk, az experimentális irodalmi adatokból (NMR és sztereokémiai vizsgálatok) ismert abszolút konfiguráció alapján

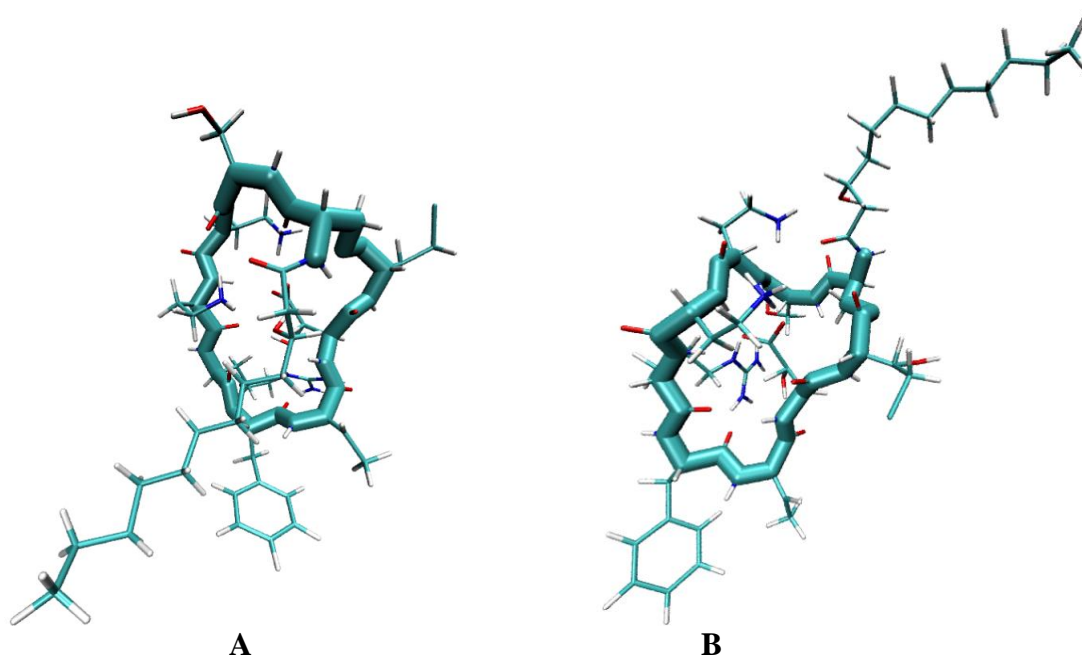


molekulaváz sugarának változását és a molekula fluktuációjára vonatkozó vizsgálatokat végeztük.

### ***Az SR-E-hidofil és az SR-E-hidrofób rendszereken végzett szimuláció eredményei***

A korlátozott rendszer trajektóriájának vizsgálata alapján megállapítottuk, hogy a kísérleti mérésekkel meghatározott geometriai korlátok, a kísérleti NOE adatok, teljes szimuláció alatt fenntarthatók, és az elsődleges szerkezetbe jól beépíthetők. Mivel a mért és az MD számolás alapján meghatározott NOE adatok igen jó egyezésbe vannak, megállapítottuk hogy a hosszú távú MD szimuláció alkalmas a SR-E molekula 3D szerkezetének leírására.

A SR-E rendszerek trajektóriájára két átlagolt közép szerkezet, az ún. 'zárt' (**A**) és 'nyitott' (**B**) konformerek a jellemzőek, amelyek között az egyensúly a közeg polaritásától függően eltolódik (3. Ábra).



**3. Ábra:** Az SR-E molekula átlagolt közép szerkezetei; **A:** 'zárt' konformer, **B:** 'nyitott' konformer

Az MD szimulációs vizsgálatok eredményeként meghatároztuk annak a két jellemző konformernek a 3D szerkezetét, amelyet a kísérleti vizsgálatok alapján Vallio és mkt. feltételeztek. MD szimulációs vizsgálatunk arra is rámutatnak, hogy hidofil és hidrofób közegben a SR-E molekula szerkezetének stabilitását a Phe, Dhb, Asp aminosavak eltérően alakítják.

A CD spektroszkópiai mérések a Dhb/Phe aminosavak között hidrofób kölcsönhatást valószínűsítettek, ami a közeg polaritásának a függvényében változott. MD szimulációval ezt a kölcsönhatás változást igazoltuk: a fenil-gyűrű és a Dhb aminosav oldallánca közötti távolság a teljes szimuláció alatt 0.75 nm-ről 0.5 nm-re, illetve 3.5 nm-ről 1 nm-re csökken hidofil, illetve hidrofób közegekben.

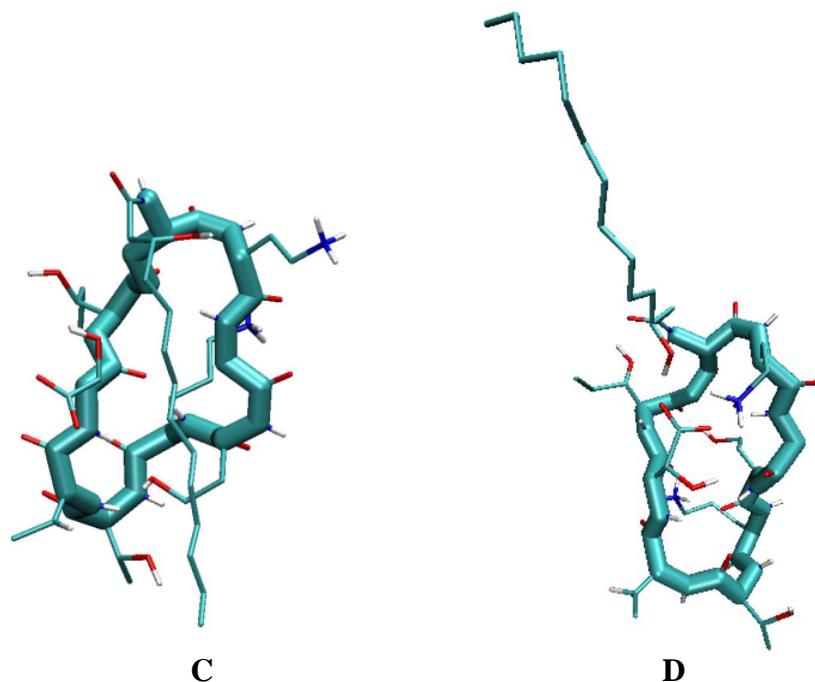
A kísérleti eredmények alapján Vallio és mkt. feltételezte, hogy a lakton gyűrűre ráhajló alkil lánc azzal hidrogén-kötést kialakítva stabilizálja a molekula szerkezetét. Ez hidofil közegben

nem tapasztalható, azonban hidrofób közegben az alkil lánc OH csoportja a Dab4 (2,4-diaminobutánsav) amino csoportjával hidrogén kötést hoz létre, stabilizálva a molekulát. A másik jellemző különbség, a hidrofób és hidrofil közegben kialakuló konformerek szerkezetében, hogy a hidrofób közegben a konformerek vázában torzult II  $\beta$ -típusú csavar szerkezet alakul ki, ahol a Phe és a Dhb a központi aminosavak. A hidrofil közegben ez a szerkezet nem alakul ki.

#### *A ST-hidrofil és ST-hidrofób rendszereken végzett szimuláció eredményei*

A vizsgált ST-B molekula szerkezete csupán három aminosavban tér el a SR-E molekula szerkezetétől, így várható, hogy 3D szerkezeti sajátosságai igen hasonlóak a SR-E sajátosságaival. Mivel azonban a molekulák összetöltésének és hidrofóbicitásának meghatározó szerepe van a CLP-k biológiai aktivitásában, ezért a ST-B szerkezetének molekuláris szintű jellemzését is fontosnak tartottuk elvégezni.

Az ST-hidrofil és ST-hidrofób rendszereket az SR-E rendszerhez hasonló protokoll szerint analizáltuk. A trajektoriak elemzésével meghatároztuk a ST molekula 3D szerkezetét és jellemeztük annak sajátosságait. A ST-B hidrofil rendszer trajektóriáját az **C** 'zárt' konformer (teljes populáció 60%-a) és az **D** 'nyitott' konformer (a teljes populáció 17%-a) jellemzi, míg a hidrofób közegben a 'zárt' konformer igen domináns, a teljes trajektória 95 %-ban, addig a 'nyitott' konformer csupán 5%-ban van jelen (4. Ábra).



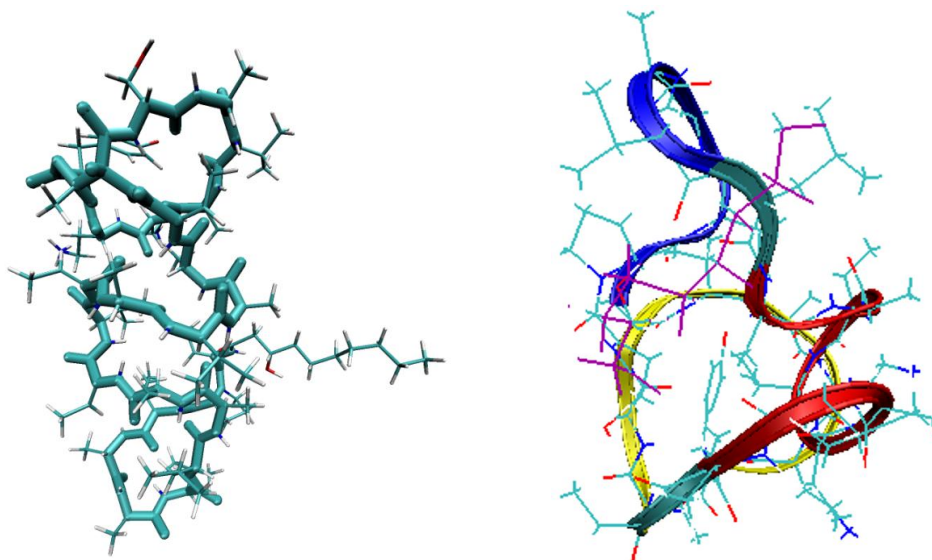
**4. Ábra.** Az ST-B molekula átlagolt közép szerkezetei; **C**: 'zárt' konformer, **D**: 'nyitott' konformer

Az ST-B molekula szerkezetét az Orn, Asp és Dab aminosavak között kialakuló sóhid és HB kötések stabilizálják. Rámutattunk, hogy a peptid vázát torzult III  $\beta$ -csavarszerkezet jellemzi, amelyben az Orn5-Asp8 aminosavak vesznek részt.

## A SP-25A-hidrofil és SP-25A-hidrofób rendszereken végzett szimuláció eredményei

Az SP-25A molekulát a nonapeptidekhez hasonlóan hidrofil és hidrofób közegben szimuláltuk. Az SP-25A molekula 25 aminosavból felépülő flexibilis szerkezete az MD szimuláció időtartamát lényegesen megnövelte (háromszorosa a nonapeptide SR-E rendszer szimulációs időtartamának, megközelítőleg három hónap). Az önkényesen választott kezdeti szerkezet szimulációjánál a Ballio és mkt. által meghatározott NMR NOE használtuk hidrofil rendszerben. Az SP-25A trajektoriak kiértékelésénél figyelembe vettük a Ballio és mkt. által vákuumban végzett szimuláció eredményeit is.

A hidrofil rendszerben szolvatált SP-25A molekula teljes trajektoriját két, míg a hidrofób közegben három átlagolt közép szerkezet jellemzi. A molekula háromdimenziós szerkezetét a nagyszámú Dhb és Ala aminosav jelenléte alakítja. A Pro2-Val6 aminosavak a hurok, az Ala8-Ala15 a helix és a Thr18-Tyr25 a lakton gyűrűt hoznak létre (5. Ábra.).



**5. Ábra:** A SP-25A molekula 3D szerkezet: a kék a hurok, a piros a helix tartományt és a sárga a lakton gyűrűt jelöli

A hurok tartomány szerkezetét az aminosavak változó kiralitása determinálja, amely csavar szerkezetek kialakulását indukálja. Vizsgálataink alapján  $\gamma$ - és  $\beta$ -csavarszerkezet kialakulását detektáltuk, továbbá meghatároztuk azon HB kötések, amelyek stabilizálják ezen a szerkezeteket. A Leu7 aminosav nem része ennek a tartománynak feltehetően mivel a Val6 aminosavval ellentétes kiralitású. A helix tartomány szerkezetét a nagyszámú Ala aminosavak jelenléte alakítja. Ballio és mkt. szerint négy HB kötés stabilizálja. Vizsgálataink három HB kialakulását detektált. A negyedik HB kötés csupán az oktán környezetben alakul ki. A harmadik szerkezeti egységben, a lakton gyűrűben, három csavar kialakulását prognosztizálták, de csak kettőt azonosítottak. A hidrofil és hidrofób közegben végzett MD szimuláció eredményeként sikerült megtalálni a hiányzó csavart a 19-es és a 22-es aminosav között, és definiálni a stabilizáló HB kötet.

Az első év vizsgálatait azt mutatták, hogy a szimulációs számítások alapján javasolt konformerek szerkezete összhangban van a kísérleti eredmények alapján valószínűsített

szerkezetekkel. Így a hidrofil és a hidrofób közegben legnagyobb valószínűséggel előforduló konformereket építettük be a különböző típusú és összetételű lipid kettősrétegekbe a munka további szakaszában.

## II. A projekt második évének eredményei

A projekt második évében, a GROMACS szimulációs programcsomaggal, hét különböző méretű és összetételű lipid kettősréteget építettük fel, hogy a lipid molekuláknak a peptidre, illetve a peptidnek a lipid molekulákra kifejtett hatását, azon túlmenően a lipid molekuláknak a pórus kialakulásában betöltött szerepét vizsgáljuk.

A lipid kettősrétegek méretét és összetételét, az Intézetünkben a CLP molekulákon végzett kísérletek [5], illetve az irodalomból ismert [6] kísérletek eredményeinek figyelembevételével határoztuk meg. Ismert, hogy egy pórust hat SR-E vagy ST-B, illetve három SP-25A molekula hozza létre, úgy, hogy egy peptid molekula mellett negyven lipid molekula is része a kialakuló pórusnak. Az ún. 'lipidic', toroid pórus kialakulása szignifikánsan függ a lipid kettősréteg szerkezetétől és töltésétől.

A lipid molekulák a pórus kialakulásában betöltött szerepének vizsgálatához DOPE, DOPS és különböző összetételű (1:1, 1:3, 3:1) DOPE/DOPS lipid kettősréteget szerkesztettünk. A peptid:lipid arányt, illetve a lipid:víz arányt a kísérletek alapján meghatározott 1:40-nek választottuk. Az 50000-55000 atomot tartalmazó rendszereket 3-5 ns molekula dinamikai szimulációval egyensúlyi állapotba hoztuk. A trajektoriák kiértékelése után megállapítottuk, hogy az egyensúlyban lévő kettősrétegek alkalmasak, a peptid molekulákkal összeépítve, további molekula dinamikai szimulációs vizsgálatokat elvégzésére. A lipid kettősrétegek megszerkesztésének folyamata és MD szimulációja önmagában nem leközölhető eredmény, de az egyensúlyban lévő rendszerek egy adatbázisba bekerültek, amelyek mások által is alkalmazhatóvá válhatnak.

A CLP molekulák és lipid kettősréteg hosszútávú MD modellezését a peptid molekulák kiindulási helyzetének meghatározása előzte meg. Az irodalomból ismert, hogy feltehetően a peptid poláros része a lipid/víz határfelület közelében tartózkodik, míg az apoláris alkilánc belenyúlik a hidrofób részbe. A feltételezett 'ideális' helyzet meghatározásához kisebb méretű, 72 lipid molekulából álló kettősréteget szerkesztettünk (a lipid:víz arányt nem módosítottuk), így szimulációs időt lerövidítettük. A trajektoriák kiértékelése után a peptid 'ideális' helyzetét számszerűsítettük. Továbbá, azt is megállapíthattuk, hogy amennyiben a peptidet az 'ideálistól' eltérő mélységbe helyezük, az alkilánc ráhajlik a peptid lakton gyűrűjére, és a teljes szimuláció alatt helyzetét megtartja.

## III. A projekt harmadik évének eredményei

A projekt harmadik évében tizennégy, különböző összetételű és méretű peptid-lipid kettősréteg rendszeren további MD szimulációt végeztünk, hogy a peptid-lipid és peptid-peptid kölcsönhatás, továbbá a peptid és a lipid kettősréteg szerkezetén bekövetkező változásokat molekuláris szinten megfigyeljük és értelmezzük. Mivel a peptid-lipid rendszerek igen nagyszámú atomot tartalmaznak, így ezek MD szimulációja igen időigényes. Az alábbi táblázatban foglalom össze a jelenlegi szimulációs időintervallumokat.

	<b>6SR-E</b>	<b>6ST-B</b>	<b>3SP-25A</b>
<b>72DOPE</b>	176 ns	-	-
<b>288DOPE</b>	71.8 ns	25.2 ns	43.6 ns
<b>72DOPS</b>	180.2 ns	-	-
<b>288DOPS</b>	23.6 ns	25.2 ns	-
<b>DOPE:DOPS=1:1(288)</b>	31.2 ns	70.2 ns	-
<b>DOPE:DOPS=1:4(288)</b>	31.0 ns	25.6 ns	44.8 ns (12SP-25A)
<b>DOPE:DOPS=4:1(288)</b>	27.2 ns	28.6 ns	-

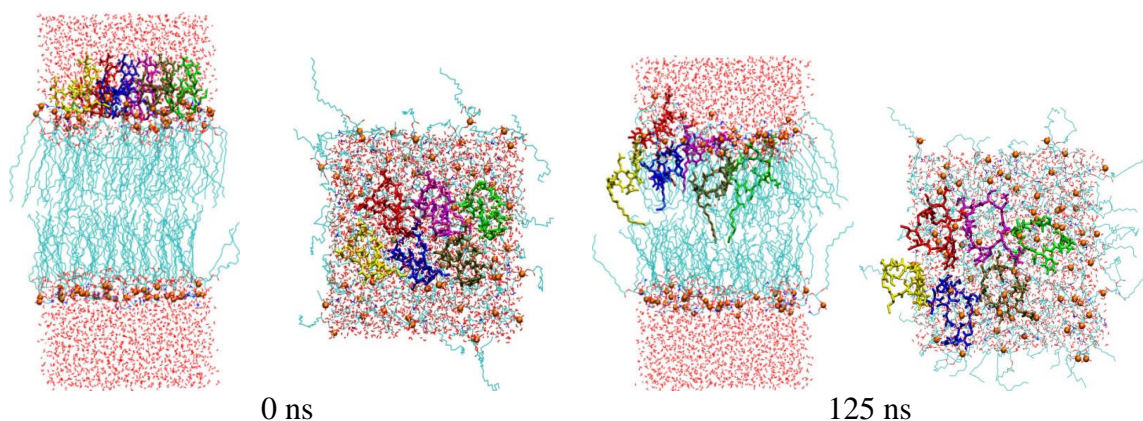
**1. Tábla:** A szimulált peptid-lipid rendszerek

Jelen beszámolóban a 72DOPE-6SR-E, 72DOPS-6SR-E és a DOPE:DOPS(4:1)-6SR-E szimulációs eredményeket ismertetem.

### A 6SR-E-DOPE rendszer vizsgálati eredményei

A peptid-lipid rendszereken a korábban ismertetett analíziseket végeztük, vizsgálva, hogy a lipid környezetben hogyan módosul a peptid szerkezete. Új vizsgálati módszereket is kidolgoztunk, hogy a peptid-peptid, illetve a peptid-lipid molekulák között kialakuló kölcsönhatásokat feltárjuk és jellemezzük.

A SR-E-DOPE teljes trajektoriát egyetlen átlagolt közép szerkezet jellemzi. A peptidek alkilánca mélyen benyúlik a lipid kettős réteg hidrofób részébe, míg a poláros lakton gyűrűt az Arg és Dab4 pozitív töltésű aminosav a DOPE molekulák fejcsoportjához kapcsolja. Az un. 'nyitott' konformerű peptidek három vagy négy HB kötést kettő/három lipid molekulával alakítanak ki.



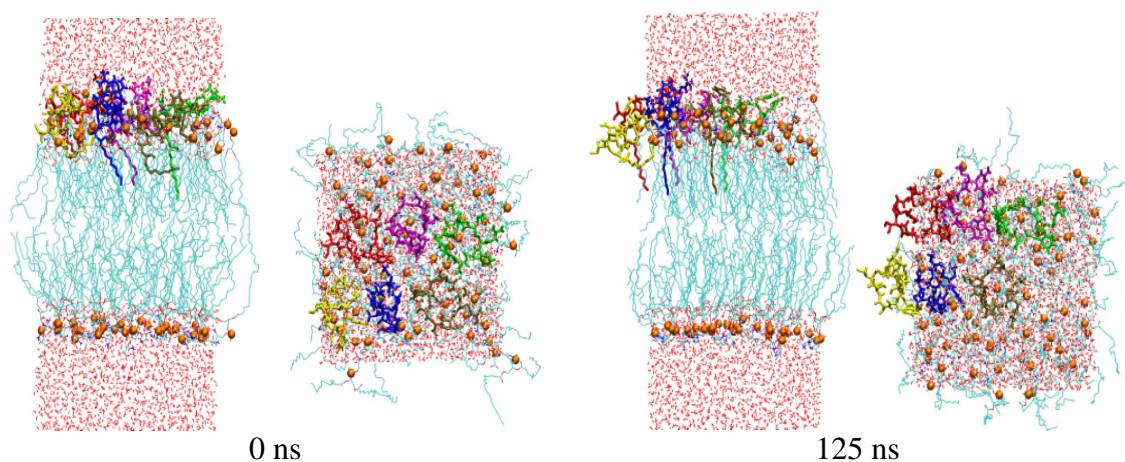
**6. Ábra:** A 6SR-E/DOPE rendszer 0 ns, illetve 125 ns MD szimulációt követően

Intermolekuláris sóhíd kapcsolja össze a zöld-sárga, piros-zöld és a zöld-barna peptideket. Továbbá, HB kötés alakul ki a barna-kék és lila-zöld peptidek között (6. Ábra).

A CD spektroszkópiai mérésekkel valószínűsített Dhb/Phe aminosavak közötti hidrofób kölcsönhatás DOPE lipid környezetben is megfigyelhető (Dhb-Phe közötti távolság a teljes trajektória alatt < 0.5 nm). Adott peptiden belül a Dab5 és Aso9 aminosav sóhidat hoz létre, stabilizálva a 'nyitott' konformert, amely vázában II  $\beta$ -típusú csavar szerkezet nem alakul ki.

## A 6SR-E-DOPS rendszer vizsgálati eredményei

A SR-E-DOPS teljes trajektoriát szintén a 'nyitott' konformer jellemzi, azonban a peptid és lipid molekulák közötti kölcsönhatások eltérőek a DOPE lipid kettősrétegben megfigyeltektől. A peptidek átlagosan hat DOPS lipid molekulával kapcsolódnak. A Dab5 és az Aso9 aminosavak kapcsolják a peptidet a kettősréteghez. Mind a négy töltéssel rendelkező aminosav HB kötéssel kötődik átlagosan hat DOPS molekulához. A peptidek között intermolekuláris kölcsönhatások is megfigyelhetők, azonban kisebb számban, mint a DOPE rendszerben. A barna és a kék sóhidat, a kék és a sárga, valamint a lila és zöld aminosavak HB kötést alakítanak ki (7. Ábra).



**7. Ábra:** A 6SR-E/DOPS rendszer 0 ns, illetve 125 ns MD szimulációt követően

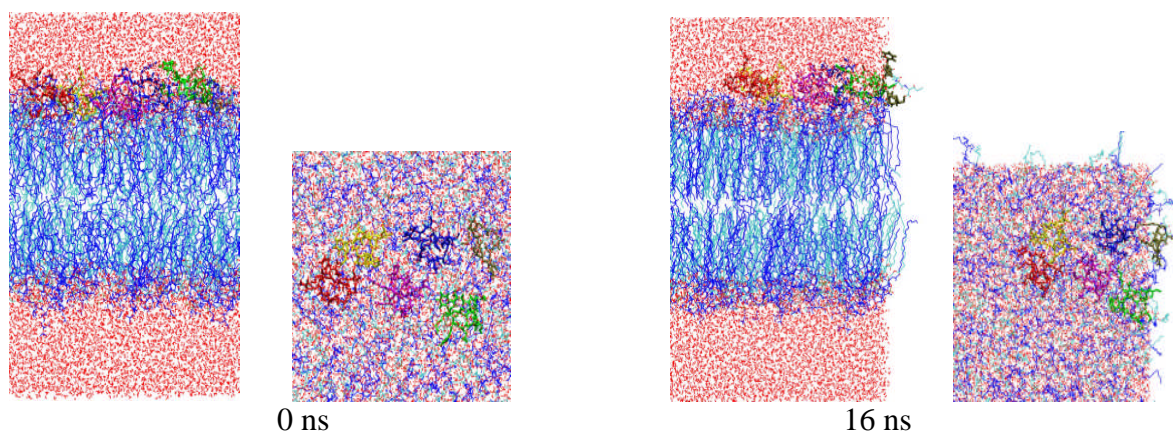
A CD spektroszkópiai mérésekkel valószínűsített Dhb/Phe aminosavak közötti hidrofób kölcsönhatás DOPS lipid környezetben nem figyelhető meg (Dhb-Phe közötti távolság a teljes trajektória alatt  $> 0.5$  nm). A hidrofób közegben a konformerek vázában azonosított torzult II  $\beta$ -típusú csavar szerkezet a DOPE rendszerhez hasonlóan a DOPS közegben sem figyelhető meg. Az intramolekuláris HB kötésben az Aso, Sec vesznek részt, stabilizálva a 'nyitott' konformert. A kísérleti eredmények alapján Vallio és mkt. feltételezte, hogy a lakton gyűrűre ráhajló alkil lánc azzal hidrogén-kötést kialakítva stabilizálja a molekula szerkezetét. Az MD szimulációs vizsgálatok azt mutatják, hogy alkilánc OH csoportja a DOPS lipid molekulával alakít ki HB kötést.

A DOPS környezetben végzett vizsgálatokat összehasonlítva a DOPE környezetben végzett megfigyelésekkel megállapítható, hogy a SR-E molekulák nagyobb számú DOPS molekulákkal hatnak kölcsön. Nagyobb mértékben alakítja a DOPS kettősréteg a SR-E szerkezetét, mint a DOPE kettősréteg.

## A 6SR-E-DOPE/DOPS rendszer vizsgálati eredményei

A SR-E-DOPE/DOPS rendszerben a SR-E molekula több átlagolt közép szerkezetét is azonosítottuk. A lila, kék és barna egy; a zöld és a sárga kettő; valamint a piros peptid három domináns konformert mutat (8. Ábra).





**8. Ábra:** A 6SR-E/DOPS rendszer 0 ns, illetve 125 ns MD szimulációt követően

A legnagyobb klaszterek átlagolt közép szerkezetét, mind a hat peptid esetében, az Aso aminosav HB kötéssel stabilizálják. A piros, kék és sárga peptideknél a lakton gyűrűre ráhajló alkillánc OH csoportja az Aso illetve a Ser aminosavval HB kötést hoz létre. A zöld, kék, sárga és a barna peptidek szerkezetét a Sec aminosav további HB kötéssel stabilizálja. Az intramolekuláris HB kötések indukálják a konformerek vázában torzult II  $\beta$ -típusú csavar szerkezet kialakulását, ahol a Phe és a Dhb a központi aminosavak. A peptidek között intermolekuláris HB kötés nem képződik. A peptidek a lipid molekulával kisebb számú kölcsönhatást hoznak létre, mint a homogén lipid kettősrétegekben. A töltéssel rendelkező peptidek a DOPS lipidekkel kapcsolódnak. A DOPE –peptid kölcsönhatás nem alakul ki. Az aminosavak preferáltabban alakítanak ki egymással kölcsönhatás, mind a kettősréteg molekuláival.

A vizsgálati eredményeket összefoglalva megállapítható, hogy a Gromacs programcsomagot alkalmazva molekula dinamikai szimulálással meghatároztuk a három fő CLP molekula 3D szerkezetét hidrofil és hidrofób környezetben. A kísérleti NOE-NMR értékeket is beépítettünk a szimulációba, amelyek a teljes szimuláció alatt fenntarthatók, és az elsődleges szerkezetbe jól beépíthetők. A trajektóriák részletes analízise azt mutatják, hogy a szimulációs számítások alapján javasolt konformerek szerkezete összhangban van a kísérleti eredmények alapján valószínűsített szerkezetekkel. Így a hidrofil és a hidrofób közegben legnagyobb valószínűséggel előforduló konformereket beépítettük különböző típusú és összetételű lipid kettősrétegekbe, hogy a membránt modellező rendszerekben vizsgálhassuk a peptid és a lipid molekulák szerkezetében egymás hatására bekövetkező változásokat.

A peptid-lipid rendszerek vizsgálatával rámutattunk azon aminosavakra, amelyek részt vesznek a peptid molekulák szerkezeti stabilitásában. Továbbá meghatároztuk, hogy peptidek hogyan épülnek be a lipid kettősrétegbe, alakítva annak szerkezetét és feltártuk a peptid és lipid molekulák között kialakuló kölcsönhatásokat is. A peptidek jelentősen módosították a lipid kettősréteg szerkezetét, a DOPE kettősréteg megnyílik, de pórus kialakulása a fent említett szimulációs időtartam alatt nem alakult ki. Így annak szerkezetét, jelen beszámolóban, nem tudjuk molekuláris szinten leírni, azonban a vizsgálataink által feltárt molekuláris szintű peptid-peptid és peptid-lipid kölcsönhatások várhatóan közelebb visznek a CLP molekulák antifungális tulajdonságának molekuláris szintű megértéséhez.

A projekt a posztdoktori ösztöndíj befejezésével nem ér véget, de sajnos nem a Semmelweis Egyetemen, hanem a Calgary-i Egyetemen folytatódik, mivel az utóbbi Egyetem mutatott érdeklődést a projekt további eredményeire.

A posztdoktori ösztöndíj kutatói munka igen sok pénzügyi adminisztrációs és szervezési munkával egészült ki. Továbbá, egy olyan számítógépes infrastruktúra megvalósításával, ami lehetővé tette a fent leírt speciális számítások kivitelezését. Munkám során az SE Biofizikai és Sugárbiológiai Intézetben egy lipid rendszerek modellezésére alkalmas munkaállomást építettem ki.

Munkámat a projekt teljes időtartama alatt a Calgary-i Egyetem Professzora, Peter Tieleman segítette, mint szakmai, mint technikai támogatásával. A Calgary-i Egyetem világviszonylatban kiemelkedő kutatócsoportja mellett angol (Prof. Ian Day), osztrák (Prof. Thomas Stockner) és finn (Dr. Perttu Niemela) kutatói kapcsolatokat is kialakítottam az Intézetben folyó molekula modellezési munka szélesebb körű megismertetésére. Két spanyol nyári nemzetközi cseregyakorlatos orvostanhallgató munkáját vezettem, és mutattam be a molekula modellezés alkalmazhatóságát egy orvostanhallgató szemszögét figyelembe véve.

**Dr. Mátyus Edit,  
vezető kutató**

**Calgary, 2007. 10. 22.**

- 
- [1] V.M. Gomes, A.O. Carvalho, M. Da Cunha, M.N. Keller, C. Bloch, P. Deolindo, E.W. Alves, Purification and characterization of novel peptide with antifungal activity from, *Bothrops jararaca* venom, *Toxicon*, 45, 817-827, (2005).
- [2] A. Ballio, A. Collina, A Di Nola, C. Manetti, m. Paci, A. Segre, Determination of structure and conformation in solution of syringotoxin, a lipodepsipeptide from *Pseudomonas syringae* pv. *Syringae* by 2D NMR and molecular dynamics, *Structural Chemistry*, 5, 1 (1994).
- [3] E. Vaillo, A. Ballio, P.L. Luigi, R.M. Thomas The spectroscopic properties of the lipodepsipeptide, syringomycin E, *Biopolymers*, 32, 1317-1326 (1992).
- [4] **E. Mátyus**, L. Monticelli, K. E. Kövér, Z. Xu, K. Blaskó, J. Fidy, D.P. Tieleman, Structural investigation of syringomycin-E using molecular dynamics simulation and NMR, *Eur. Biophys. J.* 249, 53 (2006).
- [5] Zs. Szabó, P. Gróf, L. V. Schagina, P. A. Gurnev, J. Y. Takemoto, **E. Mátyus**, K. Blaskó: Syringotoxin pore formation and inactivation in human red blood cell and model bilayer lipid membranes, *Biobhimica et Biophysyca Acta*, 1567, 143-149, (2002).
- [6] V.V. Malev, L.V. Schagina, P.A. Gurnev, J.Y. Takemoto, E. M. Nestorovich, S.M. Bezrukov, Syringomycin-E channel: A Lipidic pore stabilized by lipopetide?, *Biophys. J.* 82 (2002).