

## vizsgálata oligopeptid fragmensek fémkomplexeivel” c. OTKA pályázathoz (PF 63978)

### *A kutatás célja*

A vállalt kutatás tágabb értelemben proteinek hisztidinben gazdag fémkötő-helyeinek kismolekulatömegű peptidek fémkomplexeivel történő modellezését célozta meg, melyen belül a fő irány az ún. hisztidin-gazdag glikoproteinek (HRG) fémkötő sajátságainak jobb megismerése volt. A HRG egy olyan, egy polipeptid láncból álló glikoprotein, mely számos gerinces (pl. ember, egér, baromfi, nyúl, patkány, szarvasmarha) vérplazmájában megtalálható jelentős mennyiségben ( $\sim 1.5 \mu\text{M}$  az emberben). Az emberi HRG (hHRG) multidomén szerkezetű, központi részén prolin-dús szakaszok által közrefogott hisztidin-gazdag régióval (HRR), mely a hisztidin egységek nagy többségét tartalmazza. A His-Pro gazdag régió elsősorban jól megőrzött öt aminosavból álló (G)HHPH(G) egységekből épül fel és a HRR 12 ilyen tandem módon ismétlődő motívumot tartalmaz. A HRG moduláris szerkezete, s ezen keresztül számos ligandummal történő kölcsönhatása, számos fiziológiai funkció betöltését teszi lehetővé. Így pl. a HRR a nagyszámú hisztidin jelenléte miatt erős fémionkötő sajátságokkal rendelkezik, melynek komoly jelentősége van a fehérje működésében. A fehérje funkcióinak részletesebb megismeréséhez elengedhetetlen a makromolekula fémkötő sajátságainak feltárása, ami a HRR peptidszekvenciáinak, illetve azok fémkomplexeinek tanulmányozásával megvalósítható. A projekt tehát a HRR ismétlődő egységein alapuló oligopeptid fragmensek, valamint ezekkel rokonítható egyéb hisztidin-gazdag szekvenciák szilárdfázisú szintézisét és azok átmenetifém-komplexeinek oldategyensúlyi- és oldatszerkezeti vizsgálatát foglalta magában.

### *A projekt eredményei*

1) Előállítottuk a hHRG HRR szakaszának tandem módon ismétlődő 5 aminosavas alapegységét ( $\text{Ac-HHPHG-NH}_2$ , **HP1**), illetve az alapegység dimerjeként felfogható decapeptidet ( $\text{Ac-HHPHGHHHPHG-NH}_2$ , **HP2**). Az N- és C-terminális pozíciókban alkalmazott védelem célja a natív molekulában meg nem jelenő potenciális koordinációs helyek blokkolása volt. A két ligandum cink(II)- és réz(II)ionokkal való kölcsönhatását, a képződő komplexek összetételét, stabilitását és szerkezetét feltáró széleskörű vizsgálatok képezik tulajdonképpen a projekt fő gerincét. A két ligandum koordinációs sajátságainak összehasonlítása ugyanis lehetőséget teremtett arra, hogy fontos információkat nyerjünk az alegységek számának fémmegekötő képességre gyakorolt hatásáról, melyek a natív

molekulában még fokozottabban érvényesülhetnek. A rendszerek jellemzésére pH-metriás titrálásokat, UV-Vis, CD, SRCD, ESR és NMR spektroszkópiai módszereket alkalmaztunk.

A **HP1** – cink(II) rendszerben pH ~ 5 fölött a Zn(**HP1**) az egyetlen számottevő mennyiségben jelenlevő komplex, melyben a ligandum három hisztidin imidazolja koordinálódik a fémionhoz [2]. Egyéb, terminális pozíciókban védett peptidekhez hasonlóan pH 7,1 fölött csapadék leválását figyeltük meg, mely a további vizsgálatokat megakadályozta. A Zn(**HP1**) komplex stabilitása ( $\lg K = 4,16$ ), összevetve egyéb, három hisztidint tartalmazó peptidek cink(II)komplexeivel [1,4], arra utal, hogy a prolin jelenléte a két szomszédos hisztidint tartalmazó szekvenciában csökkenti a képződő komplex stabilitását. Ezt a következtetést megerősíti a módosított HRG alegységnek tekinthető HPHH ligandum cink(II) komplexére meghatározott állandó is (lásd 3) szakasz) [5]. A cink(II) ionokat és a **HP2** ligandumot tartalmazó rendszerben különböző protonáltsági állapotú mono-komplexek ( $ZnH_x(\mathbf{HP2})$ ,  $x = 3-0$ ) képződnek, melyek a potenciális donorcsoportok nagy száma miatt izomerek formájában vannak jelen az oldatban [9]. Ezt az NMR-spektroszkópiai vizsgálatok eredményei is alátámasztják. A Zn(**HP2**) törzskomplexre meghatározott jelentősnek mondható stabilitás ( $\lg K = 6,30$ ) négy, vagy több nitrogén donor koordinációját valószínűsíti. Azaz, a ligandumok koordinációs módja alapvetően más a decapeptid és a pentapeptid ZnL komplexeiben. A **HP2** – cink(II) rendszerben már 1:1 fém-ligandum aránynál is, de főleg fémion felesleg jelenlétében,  $Zn_2(\mathbf{HP2})$  összetételű kétmagvú komplex is képződik, mely pH 6 körül az uralkodó részecske. Ez összhangban van a natív HRG korábban megfigyelt sajátosságával, mely szerint tandem egységenként egy cink(II)ion, azaz összesen 10-12 fémion megkötésére képes. A  $Zn(\mathbf{HP2}) + Zn = Zn_2(\mathbf{HP2})$  folyamatra számolható stabilitási állandó ( $\lg K = 3,93$ ) a második fémion  $\{3N_{im}\}$  típusú koordinációs módját valószínűsíti. A kétmagvú komplex bruttó stabilitási állandója ( $\lg \beta = 10,23$ ) azonban a **HP2** ligandumban fellépő jelentős mértékű extra stabilizációs hatás ( $\Delta$ ) fellépését mutatja a **HP1** ligandum Zn(**HP1**) komplexéhez képest ( $\Delta = \lg \beta_{Zn_2(\mathbf{HP2})} - 2 \times \lg \beta_{Zn(\mathbf{HP1})} = 1,91$ ). Ez a hatás azért figyelemreméltó, mert a natív HRG lépcsőzetes cink(II) megkötésében is kooperatív hatást figyeltek meg. Szinkrotron Radiációs CD spektroszkópia (SRCD) alkalmazásával is követtük a két ligandum cink(II) koordinációját. A két dipeptid fémionokat nem tartalmazó mintákban felvett spektruma poliprolin II szerkezetnek megfelelő, mely rendkívül hasonló a HRG His-Pro-gazdag doménjének spektrális sajátosságaihoz. Cink(II) koordináció hatására az SRCD spektrumok alakjának megváltozása poliprolin I-szerű szerkezet kialakulását mutatja, mely a prolin peptid kötés *cisz* – *transz* konformáció váltásával következik be. A legfontosabb megfigyelés

azonban az, hogy  $Zn_2(\mathbf{HP2})$ -re jellemző spektrum eltér a  $Zn(\mathbf{HP1})$  spektrum kétszeresétől. Valószínűsíthető, hogy a  $\mathbf{HP2}$ -höz kötődő első fémion a lehetséges kötőhelyek közül főként a centrális (H)HPHGH szegmenshez kapcsolódik, amely mintegy előkészíti a második fémion koordinációs helyét. Ez magyarázhatja a tapasztalt extra stabilizációt is.

A  $\mathbf{HP1}$  – réz(II) illetve  $\mathbf{HP2}$  – réz(II) rendszerekben a cink(II) tartalmú oldatokkal analóg folyamatok játszódnak pH  $\sim 7$ -ig [9], de a réz(II)komplexek természetesen jelentősen nagyobb stabilitással bírnak. Említést érdemel a komplex izomerek jelenléte a deka-peptid egymagvú komplexei esetében, valamint a  $Cu(\mathbf{HP2})$  részecske kiemelkedő stabilitása ( $\lg K = 10,03$ ). A  $Cu_2(\mathbf{HP2})$  komplexben a második réz(II)ion kötődésekor a cink(II)-nél is megfigyelt extra stabilizáló hatás lép fel. Magyarázata ezúttal is az első fémion koordinációja által előidézett konformáció változás, mely elősegíti a második fémion megkötődését. A  $\mathbf{HP1}$  – réz(II) rendszerben ligandum felesleg alkalmazásakor jelentős mennyiségű bisz-komplex képződést is megfigyeltünk ( $CuH(\mathbf{HP1})_2$  és  $Cu(\mathbf{HP1})_2$ ), melyekben ESR vizsgálatok valamint T1 proton relaxációs NMR mérések is a ligandumok oldallánci nitrogénjeinek kizárólagos koordinációját bizonyították. Réz(II)ionok jelenlétében pH 7 fölött is vízoldható komplexek képződnek mindkét ligandummal, ellentétben a cink(II) tartalmú mintákkal, melyekben a csapadékképződés meggátolta a vizsgálatokat. A  $\mathbf{HP1}$  – réz(II) rendszerben pH 7 fölött lejátszódó deprotonálódási folyamatok bonyolult izomer oligomer szerkezetek kialakulásához vezetnek. Az UV-Vis, CD és ESR spektrumokon megfigyelt változások amidnitrogének fémion-koordinációját mutatják a lúgos tartományban kialakuló komplexekben. Ellentétben a  $\mathbf{HP1}$  ligandummal, a  $\mathbf{HP2}$  molekula központi része tartalmaz egy HGH(H) szegmenst, amely a réz(II)ion számára  $\{N_{im}, N_{amid}^-, N_{amid}^-, N_{im}\}$  típusú, kiemelkedő stabilitást biztosító koordinációs környezetben való megkötődést tesz lehetővé. A semleges pH-n 1:1 fém-ligandum arány mellett domináns  $Cu(\mathbf{HP2})$  komplexből két erősen átfedő deprotonálódási folyamat révén alakul ki a fentebb leírt szerkezetű  $CuH_2(\mathbf{HP2})$  részecske, melynek képződésével járó szerkezeti átrendeződést az UV-Vis, CD és ESR-jellemzők megváltozása is igazolja. Hasonló kooperatív folyamatok vezetnek más His-X-His ( $X \neq Pro$ ) szekvenciát tartalmazó peptidek esetében is a megfelelő, amidnitrogének által koordinált réz(II)komplexek képződéséhez [3]. Érdemes megemlíteni, hogy a ligandum szerkezetéből fakadóan a  $CuH_2(\mathbf{HP2})$  komplex többféle izomer formájában is jelen lehet az oldatban, melyekben a ligandum vagy a fentebb említett  $\{N_{im}, N_{amid}^-, N_{amid}^-, N_{im}\}$  vagy  $\{N_{im}, N_{amid}^-, N_{amid}^-, H_2O\}$  kötésmóddal koordinálódik a réz(II)ionhoz. A pH  $\sim 9,5$  fölött uralkodóvá váló  $CuH_3(\mathbf{HP2})$  komplex kialakulásához vagy egy újabb amidnitrogén vagy egy fémionhoz kötött vízmolekula deprotonálódása vezet, ami izomer szerkezeteket eredményez.

2) Fenti munkák folytatásaként előállítottuk a hHRG HRR három ismétlődő egységét tartalmazó Ac-KHHPHGHHHPHGHHHPHGK-NH<sub>2</sub> peptidet. A terminális pozíciókba beépített pozitív töltést hordozó lizinek a cink(II)tartalmú rendszerekben tapasztalt csapadékosodást hivatottak megakadályozni. A ligandum cink(II) és réz(II)ionokkal történő kölcsönhatásának vizsgálata még folyamatban van. Ezek eredményei reményeink szerint további információval szolgálhatnak, illetve megerősíthetik a rövidebb peptidek tanulmányozása során levont következtetéseinket a fémionok kooperatív megkötődésével és az ezt elősegítő peptid konformáció változással kapcsolatban.

3) Különböző típusú HRG-k összevetése alapján úgy tűnik, hogy hisztidineket a hHRG HRR régiója tartalmazza a legkoncentráltabban. A hHRG ismétlődő alapegysége ((G)HHPH(G)) megtalálható pl. szarvasmarhából vagy nyúlból izolálható fehérjékben is, azonban a nyúl HRG egyéb ismétlődő egységeiben egyes hisztidinek helyett prolin szerepel (HPPHG és PPPHG), ami a fémionok megkötése szempontjából kevésbé kedvező. Így az ilyen szekvenciák helyett célszerűnek látszott a (G)HHPH(G) olyan módosított aminosav-sorrendű verzióit előállítani és vizsgálni, melyek extra információt nyújthatnak a hHRG fémionokkal való kölcsönhatásának jobb megismeréséhez (lásd még a 4) szakaszt). Egy ilyen módosított szekvencia a terminális pozíciókban védett tetrapeptid Ac-HPHH-NH<sub>2</sub>, mely a szomszédos hisztidineket és a prolint fordított sorrendben tartalmazza. A ligandum kölcsönhatását különböző átmenetifém-ionokkal (Cu<sup>2+</sup>, Zn<sup>2+</sup>, Ni<sup>2+</sup>) vizsgáltuk [5]. A **HP1** ligandumhoz hasonlóan a három oldallánci hisztidin koordinációjával kialakuló ZnL komplex az uralkodó részecske semleges pH környékén. Deprotonálódásával párhuzamosan csapadék leválása indul meg pH ~ 7 fölött, így a lúgos pH-tartományban nem végeztünk méréseket. A ZnL részecske stabilitása (lgK = 3,99) valamelyest elmarad, a **HP1** azonos komplexétől, az eltérés azonban igen csekély. Az Ac-HPHH-NH<sub>2</sub> és **HP1** ligandumokkal kapott eredményeket összevetve úgy tűnik, hogy a prolin három hisztidin közötti helyzetének nincs jelentős hatása a cink(II) speciációjára illetve a ligandumok zinc(II)ionhoz való affinitására. Réz(II)ionok jelenlétében is a **HP1**-nél tapasztaltakkal megegyező folyamatok játszódnak le 6-os pH-ig. A három hisztidin koordinációjával kialakuló CuL komplexek stabilitása nagyon hasonló, és a CuHL = CuL + H<sup>+</sup> folyamatokra vonatkozó pK-értékek is csaknem megegyeznek a **HP1** és Ac-HPHH-NH<sub>2</sub> esetében. Utóbbi ligandum CuH<sub>1</sub>L komplexének képződését jellemző pK azonban ~1 logaritmus egységgel kisebb, és – ellentétben a **HP1** ligandummal – a folyamatot intenzív CD-effektus megjelenése kíséri. Ez amidnitrogén deprotonálódását és koordinációját valószínűsíti a CuH<sub>1</sub>L részecskében, ellentétben a **HP1** azonos komplexében feltételezett víz deprotonálódással. A jelenség magyarázata csak az aminosav-sorrenddel magyarázható, s az

eredmények arra engednek következtetni, hogy a **HP1** HHPH szekvenciája által biztosított  $\{3N_{im}\}$  koordinációs mód – hasonlóan az Ac-HHGH-OH peptidhez [1] – késlelteti a szerkezeti átrendeződést, azaz, egy amidnitrogén belépését és az egyik imidazol távozását a koordinációs szférából.

4) Az Ac-HPPH-NH<sub>2</sub> illetve Ac-KHPHPHQ-NH<sub>2</sub> szekvenciák előállításával olyan ligandumokat nyertünk, melyekben a lehetséges oldallánci fémkötőhelyek száma és minősége a korábbiakkal azonos, azonban nincsenek szomszédos hisztidinek [6]. A heptapeptidben a terminális lizin és glutamin szerepe a csapadékképződés megakadályozása volt semleges/lúgos pH-tartományban. Semleges pH környékén mindkét ligandum a három hisztidin imidazol révén koordinálódik a cink(II) illetve réz(II)ionokhoz. A pentapeptiddel képződő ZnL és CuL komplexek stabilitása közel egy nagyságrenddel nagyobb ( $\lg K_{ZnL} = 5,01$  és  $\lg K_{CuL} = 8,11$ ), mint a **HP1** azonos komplexeié. A prolint tartalmazó szekvenciákban a szomszédos hisztidinek jelenléte ugyanis csökkenti a makrokelátokat tartalmazó  $\{3 \times N_{im}\}$  koordinációjú komplexek stabilitását. Mindez megerősíti azt az 1) szakaszban tett megállapítást, mely szerint a hHRG két ismétlődő alegységéből felépített **HP2** peptidben az első fémion megkötődésének kedvezményezett helye a központi HXHXH, konkrétan a (H)HPHGH szegmens lehet. A heptapeptidet tartalmazó mintákban pH ~ 7-ig a lényegi folyamatok a pentapeptid esetében tapasztaltakkal megegyeznek, viszont lúgos pH-tartományban sem történik csapadékképződés. Figyelemre méltó, hogy réz(II)ionokkal is csak pH ~ 10 fölött következik be egy amidnitrogén deprotonálódása és koordinációja. A két ligandum vizsgálata nem csak a HRG – fémion kölcsönhatás feltérképezéséhez szolgáltatott hasznos információkat, de az Ac-KHPHPHQ-NH<sub>2</sub> vegyület az első olyan, terminálisan védett, rövid peptidszekvencia, mely pH 7 környékén egyszerre képes meggátolni az amidnitrogén koordinációt és csapadékképződést akár réz(II)-, akár cink(II)ionot tartalmazó rendszerekben.

5) A *Haemophilus ducreyi*-ből izolált Cu,Zn szuperoxid-dizmutáz hisztidinben gazdag N-terminális H<sub>2</sub>N-HGDHMHNHDTK-OH szekvenciája ugyancsak tartalmaz egy HXHXH szakaszt, emellett azonban egyéb donorcsoportokat is, így összesen kilenc potenciális fémion megkötésére alkalmas terminális és oldalláncbéli donorcsoporttal rendelkezik. Réz(II)- és cink(II)ionokkal történő kölcsönhatásának részletes vizsgálata alapján megállapítható, hogy a molekula cink(II)ionok számára egy, míg réz(II)ionok számára három nagy-affinitású fémkötőhellyel rendelkezik. A pH 6-7 tartományban domináns ZnHL komplexben 2D NMR vizsgálatokkal (COSY és TOCSY) hat donorcsoport fémion-koordinációban való részvételét sikerült kimutatni, mely vagy egy  $\{NH_2, 3N_{im}, S_{Met}, COO^-_{Asp}\}$  koordinációs szférájú diszkrét részecskében, vagy a ZnHL összetétellel leírható, egymással közepesen gyors

ligandumcserében levő izomer komplexekben lehetséges. A pH 8 körül domináns ZnL komplexben kimutatható nyolc koordinálódó donorcsoport már egyértelműen csak izomer komplexek jelenlétével magyarázható. Noha a kötési izomerek képződése független cink(II) kötőhelyek meglétére utalhat, fémion felesleg alkalmazásakor nem sikerült kétmagvú cink(II)komplexek képződését kimutatni. A **HP2** ligandum a tárgyalt peptidnél jóval kisebb affinitással koordinálódik az első cink(II)ionhoz, mégis alkalmas egy második cink(II)ion megkötésére, ami nagy valószínűséggel az **1**) szakaszban tárgyalt konformáció változásnak köszönhető. Réz(II)ionok feleslege esetén a H<sub>2</sub>N-HGDHMHNHDTK-OH és a **HP2** is képes oldallánci donorcsoportjai révén pH ~ 6-ig két (előbbi akár három) fémiont megkötni. Magasabb pH-n amidnitrogének is részt vesznek a két (három) réz(II)ion koordinációjában.

**6)** Terveink között szerepelt a hHRG HRR tandem módon ismétlődő egységét és cink(II)ionokat tartalmazó rendszerek kölcsönhatását megvizsgálni egy olyan ligandummal, mellyel a natív HRG fiziológiás funkciói kifejtése során kapcsolatba lép. Választásunk kezdetben a heparán-szulfát vagy heparin monomer egységére esett, mellyel a HRG sejt felületi heparán-szulfáttal való kölcsönhatását terveztük modellezni. A monomereket azonban kereskedelmi forgalomból rendkívül magas árak miatt nem tudtuk beszerezni, előállításuk pedig olyan szintű szerves-szintetikus munkát igényelt volna, melyre a projekt keretei között nem volt lehetőség. Az irodalomból jól ismert a HRG HRR szakaszának kölcsönhatása a hemmel, illetve annak oxidált formájával, a heminnel. A fehérje HHPHG egységenként ~ 1 hem megkötésére képes. Bár a kölcsönhatás fiziológiás szerepe nem ismert, az befolyásolja egyéb fémionok, így pl. a cink(II) megkötődését, s így közvetve a HRG funkcióinak kifejtésére is hatást gyakorol. A cink(II)ionokkal való kompetíció megismerése érdekében UV-Vis vizsgálatokat kezdtünk a **HP1**– és **HP2**–hemin bínér, valamint a **HP1**–cink(II) 1:1 + hemin és **HP2**–cink(II) 1:2 + hemin terner rendszerekben, melynek során a hemin kromofór Soret-sávjának változását követjük. A mérésekből a két ligandum, illetve a ligandum-cink(II) rendszerek és hemin kölcsönhatásáról próbálunk kvantitatív információkat nyerni. A fenti problémák okozta késlekedés miatt a vizsgálatok még folyamatban vannak.

**7)** A **HP1** – réz(II) rendszer részletes vizsgálata során (lásd **1**) szakasz) azt tapasztaltuk, hogy lúgos pH-tartományban, de különösen pH ~ 11 fölött, olyan változások mennek végbe, melyek a d-d elektronátmenet jelentős mértékű „kék” eltolódását eredményezik a minták elektrongerjesztési spektrumában. A változások időbeli tendenciát mutattak, így a folyamatot mind UV-Vis spektrofotometriával, mind pedig adott időközönként az oldatokból vett minták HPLC-analízisével követtük. A **HP2** – réz(II) rendszerben 1:1 aránynál egyáltalán nem, míg 1:2 arány esetén hasonló jellegű, de jóval kisebb mértékű változást tapasztaltunk. Ennek oka a

két peptid alapvetően eltérő kötőmódja a lúgos pH-tartományban képződő komplexekben. A HPLC analízis a **HP1** peptid fragmentálódását mutatta; a vegyület ~ 90 %-a bomlott el 20 óra alatt pH = 11,1-nél. A képződő fragmenseket ESI-MS módszerrel két rövidebb peptidként – Ac-HH-OH és PHG-NH<sub>2</sub> – azonosítottuk, melyek a magas pH-n kialakuló komplexben kötött ligandum <sup>2</sup>His és <sup>3</sup>Pro egységei közötti peptidkötés hidrolitikus hasadása révén keletkezhetnek. Az eredmények azért rendkívül érdekesek, mert irodalmi adatok azt mutatták, hogy a HRG sokak által igazolt antiangiogén/antitumor hatásának kifejtéséhez a HRR-nek ki kell szakadnia a proteinből. Noha a ligandum hidrolízise csak lúgos közegben következett be, és a fémionok szerepe a HRR távozását eredményező proteolízisben nincs igazolva, kizárni sem lehet azt, hogy a **HP1** – réz(II) rendszerben tapasztaltakhoz hasonló folyamatoknak köze lehet a HRR-régió fehérjéből történő kiszakadásához. Az eredményeket összefoglaló közlemény jelenleg szerkesztés alatt áll [8].

#### Közleményjegyzék

[1] **Jancsó A**; Paksi Z; Jakab NI; Gyurcsik B; Rockenbauer A; Gajda T, „Catecholase-like activity and solution chemical properties of the copper(II) complex of a multihistidine tetrapeptide, a functional model for copper containing oxidases”, Absztrakt #P6. 2nd International IMBG Meeting on Metals in Biocatalysis : from metalloenzymes to bio-inspired systems, September 24-27, Autrans, France, p. 40., 2006.

[2] **Jancsó A**; Gajda T, „Metal binding properties of a pentapeptide derived from the repeat sequences of human histidine-rich glycoprotein”, Absztrakt #P86. 2nd European Conference on Chemistry for Life Sciences, September 4-8, Wroclaw, Poland, p. 200., 2007.

[3] Gajda T; **Jancsó A**; Kolozsi A; Battistoni A; Paksi Z, „N-terminal, Histidine-containing Metal Binding Sites in Proteins: Lessons from Model Studies”, Absztrakt #SL12. 9th European Biological Inorganic Chemistry Conference, 2-6 September, Wroclaw, Poland, p. 64., 2008.

[4] Jakab IN; **Jancsó A**; Gajda T; Gyurcsik B, „Metalloenzyme mimicking His-Pro-rich peptide complexes”, Absztrakt #PS-05. 6. International Copper Meeting: Copper and Related Metals in Biology, October 11-15, Alghero, Sardinia, Italy, p. 39., 2008.

[5] Jakab NI; **Jancsó A**; Gajda T; Gyurcsik B; Rockenbauer A, „Copper(II), nickel(II) and zinc(II) complexes of N-acetyl-His-Pro-His-His-NH<sub>2</sub>: equilibria, solution structure and enzyme mimicking”, J. Inorg. Biochem. 102: 1438-1448, 2008.

[6] Jakab NI; Lőrincz O; **Jancsó A**; Gajda T; Gyurcsik B, „Approaching the minimal metal ion binding peptide for structural and functional metalloenzyme mimicking”, Dalton Trans. 6987-6995, 2008.

[7] Paksi Z; **Jancsó A**; Pacello F; Nagy N; Battistoni A; Gajda T, „Copper and zinc binding properties of the N-terminal histidine-rich sequence of Haemophilus ducreyi Cu,Zn superoxide dismutase”, J. Inorg. Biochem. 102: 1700-1710, 2008.

[8] **Jancsó A**; Kele Z; Gajda T, „Copper(II) mediated fragmentation of oligopeptides derived from the repeat region of histidine-rich glycoprotein”, J. Inorg. Biochem. (előkészületben), 2009.

[9] **Jancsó A**; Kolozsi A; Gyurcsik B; Nagy NV; Gajda T, „Probing the Cu<sup>2+</sup> and Zn<sup>2+</sup> binding affinity of histidine-rich glycoprotein”, J. Inorg. Biochem. (közlésre elküldve), 2009.