

## **Oldalláncban funkciós csoportot tartalmazó peptidek protonálódási és komplexképződési folyamatai. Makro- és mikroállandók meghatározása.**

A posztdoktori ösztöndíj keretein belül a prionbetegségek kialakulásáért (kergemarhakór, Creutzfeld-Jakob betegség) felelős prion protein bizonyos fragmenseinek, a SOD-ban található réz(II)- és zink(II)-kötő fehérjének és ezen fehérje kisméretű, sok hisztidint tartalmazó modelljeinek, valamint az Alzheimer-kór kialakulásában kulcsfontosságú  $\beta$ -amiloid peptidnek és származékainak a sav-bázis- és komplexképződési makro- és mikrofolyamataival foglalkoztam.

Az OTKA posztdoktori ösztöndíj első és második évében alkalmam volt arra, hogy az MTA és a CNR támogatásával egy-egy hónapot töltsék az olaszországi Università Degli Studi di Catania egyetemen Prof. Enrico Rizzarelli és Dr. Giuseppe Pappalardo laboratóriumában, ahol alkalmam nyílt a vizsgálatainkhoz szükséges újabb peptidek szilárd fázisú szintézisére, vizsgálatára, illetve szakmai konzultációkra egyaránt.

Emellett a 2005/06, 2006/07 és 2007/08-as tanévben is dolgoztak/dolgoznak vegyész szakos hallgató a témavezetésemmel diplomamunkájukon, illetve TDK dolgozatukon. Ők szintén részben ezen OTKA témakörébe tartozó kutatást végeznek/végeztek. A három év során elvégzett vizsgálatok eredményeit a következőkben szeretném összefoglalni:

- **Protonálódási mikrofolyamatok vizsgálata, a peptidek oldatbeli tulajdonságai fémionok távollétében:**

Sikerült kidolgozni egy olyan módszert, amely segítségével modellvegyületek szintézise és NMR vizsgálata nélkül lehetőség van egy molekula egymással átfedő protonálódási folyamatainak a nyomon követésére. Ez a módszer is H-NMR titrálásokon alapul, mint a legtöbb protonálódási mikroegyensúly vizsgálat, azonban az egyes,  $pK$ -val rendelkező csoportok protonálódásának az NMR aktív csoportok kémiai eltolódására gyakorolt hatását nem modellvegyületekkel, hanem egyazon molekulán belül, számítástechnikai módszerekkel határozzuk meg. Ezt a módszert azóta már több, mikroállandókkal kapcsolatos további számolásra is alkalmaztuk.

Részben ezen módszer, részben egyéb, kétdimenziós NMR technikák (COSY, TOCSY, PH-NOESY és DOSY mérések) segítségével meghatároztuk néhány, több hisztidint és/vagy lizint tartalmazó és így egymással átfedő folyamatokban deprotonálódó peptidszármazék (Ac-His-Gly-His-OH, Ac-His-Gly-His-NHMe, Ac-His-His-Gly-His-OH, HuPrP84-114, A $\beta$ 1-16PEG) protonálódási mikroállandóit, valamint értelmeztük ezeket az értékeket kisebb molekulák protonálódási állandó értéki alapján.

A peptidszármazékok esetén az egyes NMR jelek azonosítása (COSY és TOCSY) után az oldatszerkezet is meghatározható volt 2D NMR technika (NOESY) segítségével. A DOSY mérések alapján el lehetett különíteni az oldatban lévő szennyeződések (nagyreszt

ecetsav), valamint a D<sub>2</sub>O oldószerből származó HOD jelét a peptid spektrumától. Ennek többek között a ligandum p*K*-értékeinek a megadásánál volt jelentősége, ugyanis az ecetsav p*K*-ja átfed a hisztidin p*K*-értékekkel, így ez utóbbiakat az acetáttartalom pontos ismerete nélkül nem lehetett volna kiszámolni a potenciometriás titrálásokból.

A HOD és a peptid diffúzióállandójának a mérésével meghatározható volt a peptidekhez koordinálódott vízmolekulák száma. Ez nagyon jó összhangban van a peptidnek a diffúzióállandó lapján számolt térfogatával, ami egy újabb igazolása a módszer használhatóságának.

A pH függvényében felvett DOSY mérések alapján megvizsgáltuk, hogy történik-e konformáció változás a pH változtatásával. Ezek a mérések egyértelműen azt mutatták, hogy a HuPrP84-114 szegmens harmadlagos szerkezete pH-független.

Vizsgáltuk néhány, a Cu,Zn-SOD enzim aktív centrumának, valamint az amilod-β peptidnek a modelljéül szolgáló kisméretű, több hisztidint tartalmazó tetra- és pentapeptid protonálódási makro-és mikrofolymatait NMR technika alkalmazásával. Ezek a mérések azt mutatták, hogy a hisztidinek deprotonálódási mikroállandóinak az értéke közelítőleg minden esetben megegyezik (p*K* 6,4) kivéve ha a hisztidin a peptid C-terminális végén található, és a karboxilcsoportja szabad. Ez esetben a mikroállandó a nagyobb értékek felé tolódik (p*K* 7,0).

Emellett valamennyi, általunk vizsgált peptid esetében a vizsgálat első lépése a deprotonálódási makrofolymatoknak a tisztázása volt. Az esetek többségében a makrofolymatok nem fednek át egymással, így nem volt szükség a mikrofolymatok tanulmányozására, hanem magukból a makroszkopikus p*K*-kból is el lehetett dönteni, hogy melyik p*K* melyik csoport protonálódásához rendelhető.

- **Az emberben (Hu) és a csirkében (Ch) található prion protein (PrP) különféle fémionokkal alkotott komplexeinek a vizsgálata:**

A HuPrP(184-188) esetén mind Zn(II), mind Cu(II)ionnal végeztünk potenciometriás és spektroszkópiás (UV-Vis, CD, ESR) méréseket. Ezek azt mutatták, hogy ez a prion fragmens igen szelektív rézre, a cink(II)ionnal csak nagyon kis stabilitású, 1N komplex képződött 6-os pH felett, azonban ennek a moltörtje max. 30%. Ezen [ZnLH]<sup>3+</sup> komplexben a hisztidin imidazol-nitrogénje koordinálódik. Ezzel szemben a Cu(II)/HuPrP(184-188) rendszerben már 4-es pH-n megkezdődik a komplexképződés a cink(II)komplexszel azonos 1N szerkezettel, majd ezt 5,5-ös pH-nál a két, N-terminális vég felőli amidnitrogén egy lépéses deprotonálódása, 8-as pH-n pedig [N<sub>im</sub>,3×N<sup>-</sup>] váltja fel. A nemkoordinálódó lizin deprotonálódása a szabad liganduméval egyező p*K*-val jellemezhető. A rendszeren a réz(II)/ligandum aránytól függetlenül csak 1:1 összetételű komplexek alakulnak ki.

A HuPrP(106-126)<sup>Scrambled</sup> szekvencia vizsgálata során problémát jelentett, hogy vizes oldatban 6-os pH felett drasztikusan lecsökkent a ligandum oldhatósága, így a mérések egy részét igen híg oldatokban, víz/etanol elegyben végeztük. A Cu(II)/HuPrP(106-126)<sup>Scrambled</sup> rendszer esetén is csak 1:1 összetételű komplexeket sikerült kimutatni. A ligandum egyetlen hisztidint tartalmaz, és a várakozásoknak megfelelően a koordinációs módok megegyeznek a

Cu(II)/HuPrP(184-188) rendszernél tapasztalattal, mindössze a deprotonálódási lépések  $pK$ -i térnek el kis mértékben, valamint a 4N koordináció kialakulása után itt nem egy hanem két lizin deprotonálódását lehet detektálni. A ligandum tartalmaz metionint is, ami azonban – a Cu(II)/HuPrP(106-114) rendszerrel ellentétben – itt nincs megfelelő helyzetben ahhoz, hogy koordinálódjon.

A kisebb méretű HuPrP szegmensek vizsgálatát elvégeztük a réz(II)- és cink(II)-ionon kívül egyéb, esszenciális és toxikus fémekkel is, amelyek – a korábbi irodalmi adatok alapján – szintén felelősek lehetnek a prion betegségek kialakulásáért. Ezen fémionok a következők: palládium(II), nikkel(II), kadmium(II), kobalt(II), mangán(II). Az összes vizsgált fém koordinációs erőssége Pd(II)  $\gg$  Cu(II)  $>$  Ni(II)  $\geq$  Zn(II)  $>$  Cd(II)  $\sim$  Co(II)  $>$  Mn(II) irányban csökken. Emellett minden esetben sikerült igazolni a His85-öt tartalmazó „octarepeat monomer” egység többi hisztidinhez képesti (His96, His111, His187) gyengébb koordinációs képességét.

A HuPrP(84-114) esetében három egymástól független hisztidin fémmegkötőhely található. Ennek megfelelően a fragmens maximum 3 rezet képes megkötni, ezek közül kettőt nagyobb stabilitással, míg a harmadikat (a His85 pozícióban) semleges pH körül csak gyengébben. A fémmegkötésben kooperativitás nem mutatható ki. A három hisztidin rézmegkötő képessége His111  $>$  His96  $>$  His85 irányba csökken.

A CD spektroszkópia segítségével a Cu(II)/PrP(84-114) rendszerben lehetőség van a komplexképződési mikrofolyamatok nyomon követésére is, ugyanis a három független rézmegkötőhelyek a CD paraméterei eltérnek. Ezen eredmények kiszámításához szükség van az egyes fémmegkötőhelyek spektroszkópiás paramétereinek az önálló meghatározására is. Ennek keretein belül megtörtén a His111, His96 és His85 körüli peptidszekvencia szintézise és vizsgálata, valamint a His85-höz kapcsolódóan a ProHisGly ligandum vizsgálata. Ezen vizsgálatok alapján is megállapíthatjuk, hogy a három, különböző környezetben lévő hisztidinen történő réz(II) koordináció eltérő CD paramétereket eredményez. Ugyanakkor a His85 esetén nem csak a CD paraméterek, hanem a koordináció is különbözik a másik kettőtől, itt ugyanis az amid-deprotonálódás nem az N- hanem a C-terminális irányba indul. A HuPrP(84-114) koordinációs módjának a megállapításához négy további, 2-2 hisztidint tartalmazó származék szintézise és oldategyensúlyi vizsgálata is megtörtént. Ezen ligandumok a következők: HuPrP(84-114)His85Ala (ahol a 85-ös helyzetben lévő hisztidin helyett alanin van a peptidszekvenciában), HuPrP(84-114)His96Ala, HuPrP(84-114)His111Ala és HuPrP(91-115). Részben ezen peptidok vizsgálatával támasztottuk alá a HuPrP(84-114) koordinációs kémiájáról az előző pontokban tett megállapításainkat. A két és a három hisztidint tartalmazó HuPrP szekvenciák vizsgálata alátámasztotta, hogy semleges pH körül kialakulhat egy  $2 \times N(\text{Im})$ , makrokelátos szerkezet főleg a His85 és His96 aromás nitrogénjének a részvételével. Ezen szerkezet alátámasztására további ESR vizsgálatokat szeretnénk végezni.

Ezután a HuPrP(84-114) szekvenciát az octarepeat rész felé növeltük tovább. Egyrészt egy olyan peptidnek a vizsgálatát végeztük el, amely a HuPrP(84-114)-ben lévő két, octarepeat tartományon kívül lévő hisztidinen kívül nem egy, hanem két octarepeat szekvenciában lévő hisztidint tartalmaz (HuPrP(76-114)). Ezen ligandum vizsgálata azt

mutatta, hogy abban az esetben, ha legalább egy octarepeat dimer található a ligandumban, akkor ez jelentősen megnöveli az octarepeat részen való koordinációt kooperatív hatásokon keresztül. Ennek megfelelően a teljes peptidben (mely egy octarepeat tetramert tartalmaz) sokkal nagyobb az octarepeat egységekhez való koordináció jelentősége, mint azt az egy-egy hisztidint tartalmazó modellek alapján várnánk.

Az irodalomban egymásnak ellentmondó adatok voltak találhatóak az octarepeat tartományban lévő hisztidineken való réz(II) koordináció kooperativitását illetően. Ennek eldöntésére előállítottunk egy olyan octarepeat tetramert is, amelyen egy PEG oldallánc található. Sajnos várakozásainkkal szemben így sem tudtuk olyan mértékben megnövelni az octarepeat tetramer oldhatóságát, hogy mM-os tartományban tudjuk vizsgálni a kooperativitás megjelenését.

- **A  $\beta$ -amiloid ( $A\beta$ ) szegmenseinek réz(II)- és cink(II)ionnal alkotott, valamint vegyes komplexeinek a vizsgálata:**

Az amiloid- $\beta$  peptidnek több szegmensét is vizsgáltuk ( $A\beta(1-16)$ ,  $A\beta(1-16)PEG$ ,  $A\beta(1-16)Tyr10Ala$ ,  $A\beta(8-16)Y10A$ ,  $A\beta(1-6)$ ,  $A\beta(1-4)$  Ac- $A\beta(1-6)$ ). A törzrendszerben végzett mérések azt mutatták, hogy a teljes (1-16) szekvencia minimum három réz(II), valamint ugyanennyi cink(II) megkötésére képesek a teljes mérhető pH-tartományban (pH 2-12). A fémmegkötésben kooperativitás nem mutatható ki. A réz(II)ion preferáltan a peptid N-terminális végén, az aszparaginsav-rész karboxilcsoportjának és a szabad terinális aminocsoportnak a részvételével kötődik. A pH növelésével megkezdődik az amid-nitrogének deprotonálódása. Cink(II) esetében hasonló koordinációs módok valósulnak meg, de a komplexképzés nagyobb pH-n kezdődik el, és a kialakuló komplexek stabilitása jóval kisebb. Ugyanakkor a cink(II) ekvimoláris oldatokban inkább a ligandum középső részét preferálja, azaz a szomszédos His13-His14-en kötődik erősebben. Ezzel nagyon jó egyezést mutattak a vegyes komplexekre mért eredmények is, azaz hogy a két fémion nem verseng egymással a kötőhelyekért, mivel különböző helyeket kedvelnek a ligandumon belül. A vegyes fémionos rendszerekben (Cu(II)/Zn(II)/ $A\beta(8-16)Tyr10Ala$ , Cu(II)/Zn(II)/ $A\beta(1-16)PEG$  és Cu(II)/Zn(II)/ $A\beta(1-16)Tyr10Ala$ ) kimutatható volt a vegyes komplexek kialakulása nagyobb pH-értékek esetén (pH = 6-9). A vegyes rendszerekben is egyetlen ligandum képes három fémiont megkötni tetszőleges kombinációban. A törzskomplexek stabilitási állandóinak az összehasonlítása, valamint a vegyes komplexek vizsgálata is azt mutatta, hogy a réz(II) számára az amino-terminus a preferált kötődési hely, míg a cink(II) inkább a két szomszédos hisztidinen szeret kötődni. Emiatt a két fémion viszonylag széles koncentrációtartományban nem verseng egymással a kötőhelyért. A versengés csak akkor jelentős, ha kettőnél több ekvivalensnyi réz(II)ion mellett kell a cinknek koordinálnia, ekkor viszont a cink(II) kötődése egyértelműen háttérbe szorul.

Az irodalomban közölt egyes eredményekkel szemben a mi vizsgálataink alapján a fémmegkötésben sem réz(II)-, sem cink(II) esetében nincs mérhető szerepe a tirozin oldalláncnak, azonban a tirozin jelenléte a peptidszekvenciában nagyban csökkenti a peptid

vízben való oldhatóságát, és ezáltal erősen korlátozza, vagy legalábbis nehezíti az oldategyensúlyi méréseket, rontja a megbízhatóságukat.

A kis peptidek vizsgálata alapján a fémmegkötőhelyek a hisztidinek (His6, His13 és His14), valamint a szabad terminális aminocsoport. Ezek közül a réz(II) esetében a két szomszédos hisztidin (His13 és His14) független fémmegkötőhelyként viselkedik, és a His14 esetében az amidnitrogének deprotonálódása a szokásostól eltérően a C-terminális irányba megy, csatolt (7,5,5)-tagú kelát kialakulásával lúgos pH-ra. Ezzel szemben cink(II)ion esetén a két szomszédos His egyetlen fémiont képes megkötni, makrokelát-szerű koordinációval.

- **„Turn” konformációt stabilizáló peptidkomplexek:**

Kétféle, szisztematikusan tervezett, két hisztidint és egy prolint tartalmazó hexapeptidet állítottam elő szilárd fázisú peptidszintézissel, melyek a természetes, nagyméretű peptidekben is jelen lévő „turn” vagy  $\beta$ -redő konformációt modellezik, amelynek a biokémiai kutatások eredményei alapján a molekuláris felismerésben van nagy szerepe.

pH-potenciometriás, valamint különféle spektroszkópiás módszerekkel vizsgáltuk az előállított peptidek oldatbeli tulajdonságait, protonálódási folyamatait, valamint a réz(II)ionnal alkotott komplexeinek a stabilitását és szerkezetét. A két peptid összehasonlítása alapján találtunk egy olyan peptidszekvenciát, amely igen nagy mértékben stabilizálni képes a  $\beta$ -turn konformációt, azáltal, hogy a prolinnak a peptidláncba helyezésével egyrészt töréspontot hozunk létre a peptidláncban. másrészt megállítjuk az amidnitrogéneknek a lépcsőzetes deprotonálódását, amit a réz(II)ion hisztidin horgonycsoportok jelenlétében normálisan indukálna már fiziológias pH-n. Az előbbi két peptid vizsgálata megtörtént palládium(II)ionnal is, ahol az amid-deprotonálódás még jellegzetesebb folyamat.

- **Hisztidineket tartalmazó peptidek vizsgálata cink(II), nikkell(II) és kadmium(II)ionnal:**

Néhány, egyrészt a SOD modellezésére, másrészt az amiloid- $\beta$  és a prion modellezésére alkalmas, több hisztidint tartalmazó kisméretű peptid esetében vizsgálatokat végeztünk cink(II), nikkell(II) és kadmium ionnal. Ezek az eredmények azt mutatták, hogy a cink esetében a szomszédos helyzetű hisztidinek biztosítanak viszonylag stabil fémmegkötő helyet, míg a kadmium esetében a komplexek stabilitása még kisebb mint cinkkel a Cd(II) nagyobb mérete miatt. A nikkell(II) viszonylag stabil komplexeket képez, és a komplexek szerkezete is jelentősen eltér a Zn(II)-, illetve Cd(II)-komplexekétől. Ez főként a biszkomplexek nagy stabilitásában, valamint a többmagvú komplexek létében mutatható ki.

Debrecen, 2007. október 30.

.....  
Dr. Ösz Katalin

A posztdoktori ösztöndíjhoz kapcsolódó megjelent közlemények:

1. Katalin Ósz, Gábor Lente, Csilla Kállay  
**New protonation microequilibrium treatment in the case of some amino acid and peptide derivatives containing bis(imidazolyl)methyl group**  
*Journal of Physical Chemistry B* 2005, **109**, 1039-1047.
2. Imre Sóvágó, Katalin Ósz, Zoltán Nagy, Viktória Rigó, Daniele Sanna, Diego La Mendola, Giuseppe Di Natale, Giuseppe Pappalardo, Enrico Rizzarelli  
**Transition metal complexes of peptide fragments of prion proteins**  
*Advances in Coordination, Bioinorganic and Inorganic Chemistry* 2006, 1-13.
3. Giuseppe Di Natale, Giulia Grasso, Giuseppe Impellizzeri, Diego La Mendola, Giovanni Micera, Nikoletta Mihala, Zoltán Nagy, Katalin Ósz, Giuseppe Pappalardo, Viktória Rigó, Enrico Rizzarelli, Daniele Sanna, Imre Sóvágó  
**Copper(II) Interaction with Unstructured Prion Domain Outside the Octarepeat Region. Speciation, Stability and Binding Details of Copper(II) Complexes with PrP106-126 Peptides**  
*Inorganic Chemistry* 2005, **44**, 7214-7225.
4. D. Grasso, Giulia Grasso, V. Guantieri, Giuseppe Impellizzeri, C. La Rosa, D. Milardi, Giovanni Micera, Katalin Ósz, Giuseppe Pappalardo, Enrico Rizzarelli, Daniele Sanna, Imre Sóvágó  
**Environmental effects on prion's helix II domain: Copper(II) and membrane interactions with PrP180-193 and its analogues.**  
*Chemistry – A European Journal* 2006, **12**, 537-547.
5. 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.
6. Imre Sóvágó, Viktória Józai, Zoltán Nagy, Katalin Ósz, Daniele Sanna, Giuseppe Di Natale, Giulia Grasso, Giuseppe Impellizzeri, Diego La Mendola, Giuseppe Pappalardo, Enrico Rizzarelli  
**Transition metal complexes of terminally protected peptides containing histidyl residues**  
*Journal of Inorganic Biochemistry* 2006, **100**, 1399-1409.
7. Imre Sóvágó, Katalin Ósz  
**Metal ion selectivity of oligopeptides**  
*Dalton Transactions* 2006, 3841-3854 (PERSPECTIVE).
8. Csilla Kállay, Katalin Ósz, Adrienn Dávid, Zita Valastyán, Gerasimo Malandrinos, Nick Hadjiliadis, Imre Sóvágó  
**Zinc(II) binding ability of tri-, tatra- and penta-peptides containing two or three histidyl residues**  
*Dalton Transactions* 2007, 4040-4047.

9. Katalin Ósz, Zoltán Nagy, Giuseppe Pappalardo, Giuseppe Di Natale, Daniele Sanna, Giovanni Micera, Enrico Rizzarelli, Imre Sóvágó  
**Copper(II) Interaction with Prion Peptide Fragments Encompassing Histidine Residues Within and Outside the Octarepeat Domain: Speciation, Stability Constants and Binding Details**  
*Chemistry – A European Journal* 2007, **13**, 7129-7143.

Közlésre összeállított/beküldött kéziratok:

10. Chiara A. Damante, Katalin Ósz, Zoltán Nagy, Giuseppe Pappalardo, Giulia Grasso, Giuseppe Impellizzeri, Enrico Rizzarelli, Imre Sóvágó  
**The Metal Loading Ability of  $\beta$ -Amyloid N-Terminus. A Combined Potentiometric and Spectroscopic Study of Copper(II) Complexes with  $\beta$ -Amyloid(1-16), its Short or Mutated Peptide Fragments and its PEG-ylated Analogue**
11. Giuseppe Di Natale, Katalin Ósz, Zoltán Nagy, Imre Sóvágó, Giuseppe Pappalardo, Daniele Sanna, Enrico Rizzarelli  
**The interaction of copper(II) with the prion peptide fragment HuPrP(76-114) including four histidyl residues within and outside the octarepeat domain**
12. Katalin Ósz, Imre Sóvágó  
**A new calculation method to determine the coordination modes and distribution of copper(II) between three histidines of HuPrP (His85, His96 and His111) by using CD spectroscopy**

A posztdokori ösztöndíjhoz kapcsolódó konferencia-részvételek listája:

1. Katalin Ósz, Zoltán Nagy, Imre Sóvágó, Daniele Sanna, Giovanni Micera, Diego La Mendola, Giuseppe Di Natale, Giuseppe Pappalardo, Enrico Rizzarelli  
**A Possible Mechanism for Formation of Prion Diseases: Copper(II) Coordination to Prion Protein Fragments Containing Histidines** (poszter)  
*Gordon Research Conferences, Inorganic Reaction Mechanisms*, 2005. február 13-18, Ventura, CA, USA.
2. Várnagy Katalin, Ósz Katalin, Kállay Csilla, Süli-Vargha Helga  
**Bisz(imidazol-2-il) csoportot tartalmazó aminosav- és peptidszármazékok komplexképző sajátságai** (előadás)  
*XL. Komplexkémiái Kollokvium*, 2005. május 18-20, Dobogókő.
3. Rigó Viktória, Ósz Katalin, Nagy Zoltán, Sóvágó Imre  
**A prion protein peptidfragmenseinek átmenetifém komplexei** (előadás)  
*XL. Komplexkémiái Kollokvium*, 2005. május 18-20, Dobogókő.

4. Ősz Katalin, Nagy Zoltán, Rigó Viktória, Sóvágó Imre  
**A HuPrP(84-114) protonálódási és réz(II)ionnal való komplexképződési makro- és mikrofolyamatai** (előadás)  
*XL. Komplexkémiai Kollokvium*, 2005. május 18-20, Dobogókő.
5. Imre Sóvágó, Katalin Ősz, Zoltán Nagy, Viktória Rigó, Daniele Sanna, Diego La Mendola, Giuseppe Di Natale, Giuseppe Pappalardo, Enrico Rizzarelli  
**Transition Metal Complexes of Peptide Fragments of Prion Proteins** (előadás)  
*20<sup>th</sup> International Conference on Coordination and Bioinorganic Chemistry*, 2005. június 5-10, Smolenice, Szlovákia.
6. Katalin Ősz, Zoltán Nagy, Viktória Józai, Imre Sóvágó, Daniele Sanna, Giovanni Micera, Diego La Mendola, Giuseppe Di Natale, Giuseppe Pappalardo, Enrico Rizzarelli  
**Protonation and coordination macro- and microscopic equilibria in the copper(II) – Human Prion Protein (84-114) system** (poszter)  
*20<sup>th</sup> International Conference on Solution Chemistry*, 2005. augusztus 21-25, Portoroz, Szlovénia.
7. Viktória Józai, Zoltán Nagy, Katalin Ősz, Imre Sóvágó, Daniele Sanna, Giovanni Micera, Giuseppe Pappalardo, Diego La Mendola, Giuseppe Di Natale, Enrico Rizzarelli  
**Transition metal complexes of peptide fragments of prion protein outside the octarepeat region** (poszter)  
*X International Symposium on Bioinorganic Chemistry – Challenge for new generation*, 2005. szeptember 20-25, Szklarska Poreba, Lengyelország.
8. Katalin Ősz, Zoltán Nagy, Viktória Józai, Imre Sóvágó, Daniele Sanna, Giovanni Micera, Diego La Mendola, Giuseppe Di Natale, Giuseppe Pappalardo, Enrico Rizzarelli  
**Protonation and coordination equilibria in the copper(II) – Human Prion Protein (84-114) system** (poszter)  
*X International Symposium on Bioinorganic Chemistry – Challenge for new generation*, 2005. szeptember 20-25, Szklarska Poreba, Lengyelország.
9. Imre Sóvágó, Katalin Ősz, Zoltán Nagy, Viktória Józai, Daniele Sanna, Giovanni Micera, Diego La Mendola, Giuseppe Di Natale, Giuseppe Pappalardo, Enrico Rizzarelli  
**Copper(II) Complexes of the (84-114) Peptide Fragment of Human Prion Protein** (előadás)  
*X International Symposium on Bioinorganic Chemistry – Challenge for new generation*, 2005. szeptember 20-25, Szklarska Poreba, Lengyelország.
10. Ősz Katalin, Nagy Zoltán, Józai Viktória, Sóvágó Imre  
**CD spektroszkópiából nyerhető információk a réz(II)ion koordinációs módjaira és a hisztidinek közötti eloszlására a humán prion protein egy háromhisztidines szegmensében** (előadás)  
*42. Komplexkémiai Kollokvium*, 2006. május 31-június 2, Mátrafüred.



11. Nagy Zoltán, Ősz Katalin, Sóvágó Imre, Chiara Damante, Giuseppe Pappalardo, Enrico Rizzarelli  
**Az amiloid- $\beta$  peptidfragmenseinek és vízoldható PEG-származékainak réz(II) és cink(II) komplexei** (előadás)  
*42. Komplexkémiai Kollokvium*, 2006. május 31-június 2, Mátrafüred.
  
12. Katalin Ősz, Zoltán Nagy, Viktória Józai, Imre Sóvágó, Paolo De Bona, Giuseppe Di Natale, Giuseppe Pappalardo, Enrico Rizzarelli  
**The use of CD spectroscopy to determine the coordination modes and distribution of copper(II) among the three histidines of HuPrP 84-114** (poszter, valamint előadás az „EUROBIC-8 Young Researchers Forum”-on)  
*EUROBIC-8*, 2006. július 2-6, Aveiro, Portugália.
  
13. Zoltán Nagy, Katalin Ősz, Imre Sóvágó, Chiara Damante, Giuseppe Pappalardo, Enrico Rizzarelli  
**Copper(II) and zinc(II) complexes of  $\beta$ -amyloid peptide fragments and their soluble PEG-conjugated analogues** (poszter)  
*EUROBIC-8*, 2006. július 2-6, Aveiro, Portugália.
  
14. Katalin Ősz, Chiara Damante, Zoltán Nagy, Giuseppe Pappalardo, Imre Sóvágó, Enrico Rizzarelli  
**Copper(II) binding to the (1-16) fragment of the Alzheimer’s diseases Amyloid- $\beta$  peptide** (előadás)  
*9<sup>th</sup> ISABC*, 2006. december 2-5, Nápoly, Olaszország.
  
15. Imre Sóvágó, Katalin Ősz, Zoltán Nagy, Giuseppe Pappalardo, Giuseppe Di Natale, Diego La Mendola, Daniele Sanna, Enrico Rizzarelli  
**Studies on the metal binding affinity of histidyl residues inside and outside the octarepeat domain of prion protein** (előadás)  
*9<sup>th</sup> ISABC*, 2006. december 2-5, Nápoly, Olaszország.
  
16. Chiara Damante, Katalin Ősz, Giuseppe Pappalardo, Imre Sóvágó, Giulia Grasso, Giuseppe Impellizzeri, Enrico Rizzarelli  
**Zinc(II) interaction with peptide fragments of  $\beta$ -Amyloid** (poszter)  
*9<sup>th</sup> ISABC*, 2006. december 2-5, Nápoly, Olaszország.
  
17. Giuseppe Di Natale, Giuseppe Pappalardo, Tiziana Campagna, Chiara Damante, Katalin Ősz, Imre Sóvágó, Giuseppe Impellizzeri, Enrico Rizzarelli  
**Metal ion driven turn conformation in two histidine-containing short peptides** (poszter)  
*9<sup>th</sup> ISABC*, 2006. december 2-5, Nápoly, Olaszország.
  
18. Ősz Katalin, Nagy Zoltán, Chiara Damante, Giuseppe Pappalardo, Enrico Rizzarelli, Sóvágó Imre  
**Az Alzheimer-kór amiloid- $\beta$  peptidjének réz(II)-, cink(II)- és vegyes komplexei** (előadás)  
*43. Komplexkémiai Kollokvium*, 2007. május 23-25, Mátrafüred.