

OTKA: K61577 (2006.01.-2009.01.)

A peptid nuklein savak (PNS) napjainkban igen intenzíven kutatott vegyületek [1]. Noha kétségtelenül a legnagyobb inspirációt az antiszensz génterápiás alkalmazási lehetőség adja, más területen is (például diagnosztika, biotechnológia) sikeresen használják a PNS molekulákat, főként bioszenzorok vagy biochipek [2] fejlesztésénél. PNS láncok szerkezetének elméleti vizsgálatát lényegében a következő részekre lehet bontani:

1. Módosított nukleobázisok viselkedése PNS láncban, illetve közvetlenül ehhez kapcsolódóan a mesterséges nukleobázisok párképző tulajdonságainak vizsgálata.
2. PNS lánc módosításának hatása a szerkezeti tulajdonságokra (konformáció analízis)
3. PNS lánc kölcsönhatása természetes nukleinsavláncokkal (duplex és triplex képződés).
4. PNS kölcsönhatása fémionokkal.
5. PNS analitikai tulajdonságainak megközelítése.
6. PNS molekulák kölcsönhatása fehérjékkel.

A jelen pályázat az 1)-3) kutatási területet célozta meg, a kutatás folyamán felmerült problémák a 4)-6) kutatási területekkel bővült. Ezen kutatások eredményeit a következőkben lehet összefoglalni.

### 1. Mesterséges nukleobázisok vizsgálata

Kísérleti terveink között szerepel olyan nukleobázis beépítése PNS láncba, amely többféleképpen is képes bázispárt alkotni, azaz a timin/uracil ADA (akceptor-donor-akceptor) H-híd kötésre képes csoportjain túl további H-híd kötésre is alkalmas csoportot tartalmaz. Ennek egyik (szintetikus kémikus szemmel is) lehetséges megvalósulása lenne a 3- illetve 5-szubsztituált 6-aminouracil molekula, amelyhez kapcsolódóan első lépésben *ab initio* szinten vizsgáltuk a természetes nukleobázisokkal való párképző tulajdonságát [3]. A számolásokat a „Free University of Amsterdam” Elméleti Kémiai Tanszékével együttműködve végeztük. A lehetséges párok közötti kölcsönhatási energiát az ADF programcsomagban elérhető SFO módszer segítségével számoltuk ki BP86/TZ2P szinten optimalizált esetben. Megállapítottuk, hogy a mesterséges nukleobázisoknak valamely természetes bázissal alkotott bázispár rendszere energetikailag többnyire az adenin (A) - timin (T) párhoz áll közel (-13 kcal/mol körüli kötési energia). Néhány esetben azonban azt tapasztaltuk, hogy képesek a guanin (G) – citozin (C) párhoz hasonló, -26 kcal/mol körüli kölcsönhatási energia kialakítására. Mivel a nagyobb kölcsönhatási energiát a szintén egy gyűrűből álló C-nal tudják kialakítani a mesterséges bázisok, így DNS, vagy RNS láncba építve inkább az A-T párhoz közeli kölcsönhatási energiát várunk. A nagyobb konformációs szabadsággal bíró PNS esetében viszont már könnyebben előállhatnak a nagyobb kötésienergiájú geometriák, így PNS esetében alkalmazásuk alternatívát jelenthet a C, vagy G nukleobázisokkal való párképzésre.

### 2.A) PNS-model molekulák konformáció analízise

A nukleobázisok kölcsönhatásainak DNS-ben történő elméleti leírására az elmúlt néhány évben számos új eljárást dolgoztak ki. Ennek fő oka, hogy a természetes bázisok közötti (a H-híd kötések, a gyenge poláris kölcsönhatások ( $\pi$ - $\pi$  stacking,  $\pi$ -NH,  $\pi$ -OH) kölcsönhatások a DNS-ben (peptidekben, fehérjékben), mind a HF, mind a „klasszikus” hibrid DFT módszerekkel nehezen modellezhetőek. A fő problémát a diszperziós kölcsönhatások hibás kezelése okozza. Két fő irány alakult ki a hibák helyesbítésére: (i) a létező klasszikus módszerekhez egy paraméterezett 12-6 Lennard-Jones függvényt adtak helyesbítésként, (ii) a hibrid DFT módszerekben módosításokat végeztek a diszperziós kölcsönhatások pontosabb leírására. (Az NDDO szemiempirikus kvantumkémiai módszerekben az (i) eljárást és az újraparaméterezést végezték, sajnos ezek az eljárások nem hozzáférhetőek egyelőre.) Új paraméterezésként megjelent szemiempirikus kvantumkémiai módszerként a PM6 a MOPAC2007-MOPAC2009 eljárásban [4]. A módszer

tesztelését rezgési spektrumokra elvégeztük [5]. Molekulamechanikai (MM) és molekuladinamikai (MD) módszereknél a paraméterezés lehetővé teszi a kölcsönhatások pontosabb leírását (peptidek esetében lásd pl. [6]). A PNS szerkezetének leírására MD paraméterek nem álltak rendelkezésre, így tulajdonságaik felderítésére elméleti módszereket alkalmaztunk. Sajnos, a kísérleti terület finanszírozási nehézségek miatt a kutatáshoz kevésbé tudott hozzájárulni, ez a tény a pályázat irányait némileg módosította, azaz elsődlegesen irodalmi adatokra és a lehetséges kísérleti munkák közvetlen alátámasztására szorítkoztunk. (Igen nagy számítógépidő volt szükséges, mire kiderült, hogy a B3LYP/6-31+G(d,p) diszperziós helyesbítéssel (ORCA [7]) és MPW95/6-30+G(d,p) (IOP(3/76=0560004400) (Gaussian '03 [8]) funkcionállal végzett számítások nem vezettek eredményre.)

- (1) PNS "dipeptidmodellek" (Ac-PNS(A,T,G,C,U)-NHCH<sub>3</sub> és Ac-cPNS(A,T,G,C,U)-NHCH<sub>3</sub>, cPNS: királis PNS) konformációanalízisét a következő eljárás alapján végeztük: (i) GMMX/PCMODEL konformációanalízis MERCK94 erőter alkalmazásával [9], (ii) az első 20 energetikailag legkedvezőbb szerkezetet SCC-DFTB+ módszerrel [10] diszperziós korrekcióval újraoptimalizáltuk. (iii) Az első 10 szerkezetet B3LYP/6-31+G(d,p) módszerrel optimalizáltuk (Gaussian '03 [8]), majd a kapott geometriák energiáit BHANDHLYP/aug-cc-pVDZ módszerrel számítottuk [11]. (A konformációanalízist „torziós szögre véletlen keresés” módszerrel SP4/MoMM módszerrel is elvégeztük, a kapott szerkezeteket a torziós szögek szerint klasztereztük és az energia szerint rangsoroltuk.) Az eredményeket közleményben foglaljuk össze [12].
- (2) Összehasonlítottuk a legkedvezőbb konformerekben megtalálható intramolekuláris kölcsönhatásokat az Ac-FGG-NHCH<sub>3</sub>, Ac-PNS(A)GG-NHCH<sub>3</sub>, Ac-(*cisz*)PNS(A)GG-NHCH<sub>3</sub> és Ac-cPNS(A)GG-NHCH<sub>3</sub>) molekulákban. A konformációanalízist és a számításokat a következő módon végeztük: (i) GMMX/PCMODEL konformációanalízis MERCK94 erőter alkalmazásával [9], (ii) az első 20 energetikailag legkedvezőbb szerkezetet SCC-DFTB+ módszerrel [10] diszperziós korrekcióval újraoptimalizáltuk. (iii) Az első 5 szerkezetet B3LYP/6-31+G(d,p) módszerrel optimalizáltuk (Gaussian '03 [8]), majd a kapott geometriák energiáit BHANDHLYP/aug-cc-pVDZ módszerrel számítottuk [11]. Az első 5 szerkezet geometriáit BHANDHLYP/aug-cc-pVDZ módszerrel is optimalizáltuk (lásd pl. [11]). Az eredményeket közöljük [13].
- (3) Egy szintézis alatt álló gyűrűs azetidin PNS származék (négyes gyűrűt tartalmazó) nukleinsav származék konformációanalízisét végezzük: 1: Z[NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(NCH<sub>2</sub>CHCH)(CH<sub>2</sub>B)]COQ, 1: Z[NHCH<sub>2</sub>(CHNCH<sub>2</sub>CH)(CH<sub>2</sub>B)]CH<sub>2</sub>COQ, Z: H vagy CH<sub>3</sub>CO, Q: OH, NH<sub>2</sub> vagy NHCH<sub>3</sub>, B: A, C, U, G, T (S,S; S,R; R,R; R,S kiralitással).

A legfontosabb kölcsönhatások: (i) H-híd kötés az (i-1)C=O...(i+1)H-N, (ii) (i)N-H...(i)O=C, (iii) a bázisok szabad N csoportja (A,G) és a lánc N-H csoportja, valamint a nukleobázisok C=O csoportja és a peptidlánc N-H csoportja között (C, T, U), (iv) a linker C=O és a peptidlánc N-H csoportja között H-híd kötés. Ezen utóbbi kölcsönhatások stabilizálhatják a PNS láncokat duplexekben (lásd később). Több szerkezetben megtalálható a  $\pi$ -NH (peptid) kölcsönhatás, amely a szerkezetet módosítja viszonyítva azokhoz a szerkezetekhez, amelyekben a diszperziós kölcsönhatás alul van becsülve.

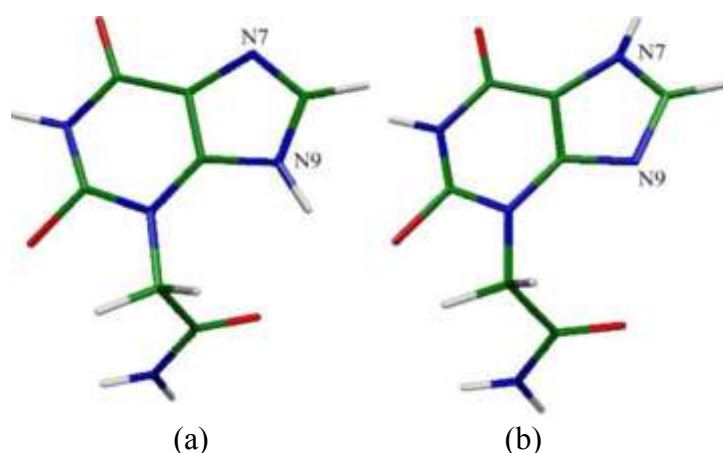
## 2.B) Egyszálú PNS-láncok vizsgálata.

Sen és Nilsson [14] egyszálú DNS, RNS és PNS oligomerek számítógépes vizsgálata kapcsán megállapította, hogy PNS esetében a főláncot és a bázist összekötő „linker” flexibilitása jelentősen befolyásolja a bázis orientációját. A DNS-hez vagy RNS-hez hasonló, rögzítettebb bázishelyzet kialakításának egyik lehetséges megoldása a lánc, vagy a linker rész merevítése, azonban érdekes elméleti megoldásnak tűnik egy olyan módosított xantinil-nukleobázis alkalmazása, ami egy belső H-híd kötésen keresztül próbálja rögzíteni a nukleobázis orientációját.

Az **1. ábrán** bemutatjuk a módosított xantil-nukleobázis két monomerjét, amely közül a 9H esetben lehetőség van a belső kölcsönhatás kialakulására. Monomer esetben az *ab inició* szintű számítások egyértelműen kimutatták a molekulán belüli H-híd kialakulását. A kérdés igazából az, hogy rövid **PNS** láncban mennyire stabil ez a kölcsönhatás.

A lánc hatásának modellezésére szimmetrikusan bővített 3, 5 és 7 egység hosszú oligomerek szerkezetvizsgálatát végeztük el számítógépes szimuláció segítségével.

„Simulated annealing” konformációanalízist végezve (1000 szerkezet generálása Amber9 programmal, GAFF erőterrel és AM1BCC töltéssel) a különböző hosszúságú homopoli-**PNS**-ken kimutattuk, hogy a 9H esetben megjelenik a várt belső H-híd kötés. A jellemző térszerkezet megtalálásra kidolgoztunk egy kiértékelési módszert, amit a lánc másodlagos szerkezeti elemzésénél is alkalmaztunk.



**1. ábra.** A PNS láncban vizsgált módosított xantil bázis két tautomer formája: 9H (a) és 7H (b) változat. A 9H (a) esetben az N9 atomhoz kapcsolódó hidrogén és a linker rész oxigénje között alakulhat ki a belső H-híd.

Eljárásunkban kihasználjuk, hogy a vizsgált **PNS** láncokban jól meghatározható síkok találhatóak, ami lényegében a peptideknél jól ismert Ramachandran-vizsgálat általánosításának tekinthető: (i) monomerek összekötő, főláncbeli peptidkötés síkja; (ii) a linker és a főlánc kapcsolódási pontjában lévő nitrogén atom, valamint a linkerben levő karboxil csoport által meghatározott sík; (iii) a bázis purin gyűrűsíkja. A **PNS** lánc esetében, mivel nem egy atomon keresztül kapcsolódnak egymáshoz a síkok, 3 paraméter szükséges a relatív orientáció megadására. Természetes választásnak tűnt kezdetben a három Euler-szög alkalmazása, azonban a kiértékelés kapcsán, ill. az Euler-szöggel való leírás bizonyos matematikai korlátai miatt kvaternió-paraméteres leírást vezettük be a vizsgált rendszerekre [15]. Így geometriailag két irányított sík relatív orientációját a 4 dimenziós euklideszi tér egységgömb-felületén egy pont reprezentálja, és valamilyen kitüntetett térállásnak ezen gömbfelületen egy régiója felel meg. Meghatároztuk a generált konformációs tereken a középső (valamint a 7 egység hosszú esetben az összes) monomeregység nukleobázis síkjának és a linker részen megadott sík relatív orientációját, és klaszterizációval (quality threshold, vagy másként QT-klaszterezés) meghatároztuk a jellemző térállásokat. Kimutattuk, hogy a lánchossz méretétől, illetve a láncbéli elhelyezkedéstől nem függ a linker és a nukleobázis rész relatív orientációja. Megállapítottuk, hogy az általunk alkalmazott eljárás képes kimutatni a tükörkép térszerkezeti különbségeket is, amire például a hidrogén-híd kötés szerinti vizsgálat nem alkalmas. Az általunk választott QT-klaszterezési paraméterek mellett (0.5-ös cutoff, minimális elemszám 15) minden esetben 6 klasztert találtunk, melyek 3, a linker részbeli peptid-jellegű kötés síkjára vonatkozó tükörszimmetrikus párba sorolható. Ezen párok elemei

egymás atróp izomerjeinek tekinthető. Megvizsgálva a különböző klaszter-párok eseteit, kimutattuk, hogy egy pár esetében található elemszámbeli különbség a 7H és a 9H tautomer között, amit a molekulán belüli H-híddal lehet magyarázni. A többi esetben pusztán az atomok közötti szterikus gátlások rögzítenek bizonyos konformációkat. A modellezés alapján tehát elmondható, hogy oligomerek esetében is megmarad a belső kölcsönhatás, azonban a belső kötésen alapuló klaszterek kisebbek a szterikus gátláson alapuló szerkezeteket tartalmazó klaszterekhez képest.

Az így bevezetett kiértékelési eljárást (kvaternió paraméterek + QT-klaszterezés) alkalmaztuk a főláncon levő peptid kötésekre is a 7 egység hosszú láncok esetében, de nem találtunk jellemző másodrendű struktúrát.

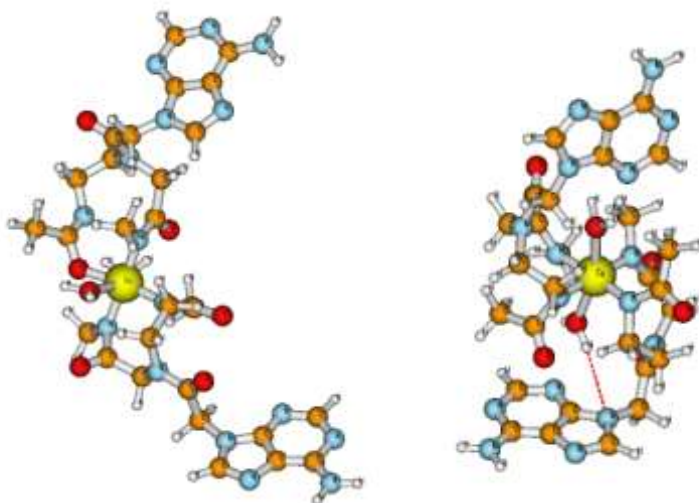
A fent említett feladatok elvégzésében egy felsőbbéves hallgatót is bevontunk a kutatásba. Az eddigi eredményekből előadás, poszter és TDK dolgozat is született, valamint elküldés előtt áll egy kézirat [16].

### 3. PNS lánc kölcsönhatása természetes nukleinsavláncokkal (duplex és triplex képződés).

**PNS.PNS** és **PNS.DNS** duplexek Rtg. szerkezeteit (1hzs, 1rru, 1pup, 176d, 1pdt) PM6/MOZYME és PM6 módszerekkel geometriai optimalizálással számítottuk. A termokémiai adatok elfogadhatóak gázfázisú számítások esetében, azonban implicit szolvatációs módszer esetében bár a szerkezetek kevésbé térnek el a kísérleti szerkezetektől, azonban a kölcsönhatási energiák nem fogadhatóak el. A duplex kialakulásakor a H-híd kötések és a  $\pi$ -stacking kialakulásával a Mulliken töltések alapján jelentős töltés eltolódás alakul ki, amelynek hatása van a szálak közötti kölcsönhatások energiájára, valamint a bázisok közötti kölcsönhatásokra. Egy hat bázispárból álló szerkezet esetében a szálak közötti kölcsönhatásoknál -20 kcal/mol energia hozzájárulás alakul ki. -24 kcal/mol adódott a bázisok közötti  $\pi$ -stacking kölcsönhatásokra [17]. Némileg nagyobb kölcsönhatások adódtak SCC-DFTB+ számítások esetében [18]. A **PNS.DNS** és triplexekre (**PNS.DNS.DNS** triplex tervezésére) vonatkozó számítások folyamatban vannak, amelyből TDK és diplomadolgozat készül.

### 4. PNS kölcsönhatása fémionokkal.

Kis peptid és **PNS** dipeptid modellek és duplex (1hzs) fém ionnal ( $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ) való kötődésében kialakuló komplexek szerkezetét elméleti (szemiempirikus kvantumkémiai (PM6 gázfázisban és implicit vizes fázisban, HF számítás a  $\text{Zn}^{2+}$  és UHF számítás a  $\text{Cu}^{2+}$  ionok esetében) és *ab initio*/DFT) módszerekkel tanulmányoztuk. Mivel kevés felhasználható irodalmi adat áll rendelkezésre, ezért elsősorban peptid-fémkomplexek (Gly-His, His-Gly és  $\text{Cu}^{2+}$ ) kísérleti és elméleti eredményeire [19,20] hagyatkoztunk a modellek kialakításakor. (Lásd a **2. ábrát**.)



**2. ábra** Két Ac-PNA(A)-NHCH<sub>3</sub> Cu<sub>2</sub> komplex lehetséges szerkezete (UHF-PM6 implicit vizes számítás eredményei).



### 5. PNS analitikai tulajdonságai

PNS és egyéb kis biopolimerek analizisét gáz-kromatográfiás (GC) módszerekkel is el lehet végezni. A GC módszerek olcsóak és gyorsan elvégezhetőek. Az eddigi modellek az eluálódó anyagokon alapultak. A közölt modell a megosztófolyadékok (monomerek) kvantumkémiai módszerekkel számított tulajdonságait veszi figyelembe [21], általánosan alkalmazható szerves molekulák analizisének elősegítésére. Új modellt dolgoztunk ki a biopolimerek (spermidin és PNS molekulák) polisziloxánokon történő megkötődésének modellezésére, amely a kísérleti eredményeket elfogadhatóan leírja. Polisziloxánok szimulációs annellációval kapott szerkezetei (PCMODEL/MMX [9]) közül energetikailag legkedvezőbb szerkezetre végeztük a biopolimerek dokkolását és megvizsgáltuk a kialakult kölcsönhatásokat a dokkolt eredmények és PM6 [4] szemiempirikus kvantumkémiai számítások alkalmazásával [22].

### 6. PNS molekulák kökcsönhatása fehérjékkel

PNS-peptid kevert modellek és peptidek kötődését tanulmányoztuk HSP90 fehérje kötőhelyén dokkolási eljárásokkal (UCSF-DOCK4-6 és AUTODOCK 3.05 (4.0)) és molekuladinamikai módszerekkel kissejtes tüdőrákkal kapcsolatos biológiai kísérleti eredményekre alapozva [23]. A dokkolások eredményei arra mutatnak, hogy a PNS-peptid kevert modellek megkötődése a biológiailag aktívnak talált peptidszármazékokhoz viszonyítva közepes aktivitást mutat. A peptidszármazékok antagonistá (allostérikus) kötődést mutatnak [24]. Jelenleg folyik a kötődés kísérleti NMR validálása.

### Irodalom

1. Peptide Nucleic Acids: Protocols and Applications. Nielsen, P. E., Engholm M., Eds. Horizon Scientific, Wymondham, UK, 1999.
2. Brandt O, Hoheisel JD *Trends in Biotechnology* **2004**, 22(12), 617-622
3. G. Paragi, E. Szájli, F. Bogár, L. Kovács, C. F. Guerra, F. M. Bickelhaupt, *New J. Chem.* 32, 1981-1987(2008).
4. J. J. P. Stewart, *J. Mol. Mod.*, 13, 1173-1213 (2007).
5. Zoltán Fekete, Eufrozina Hoffmann, Tamás Körtvélyesi, Botond Penke, Harmonic Vibrational Frequency Scaling Factors for the new NDDO Hamiltonians RM1 and PM6, *Mol. Phys.* 2597-2605(2007).
6. T.Körtvélyesi, R.F.Murphy, S.Lovas: Molecular Dynamics Studies on the Secondary Structures and Intramolecular Interactions in the B-Loop Fragments of the Epidermal Growth Factor Analogs. *J. Biomolec. Struct. and Dynamics*, 17(2), 393-407(1999).
7. Neese, F. ORCA – an ab initio, Density Functional and Semiempirical program package, Version 2.6. University of Bonn, 2008. (Written by U. Becker, D. Ganiouchine, S. Kößmann, T. Petrenko, C. Riplinger and F. Wennmohs.)
8. Gaussian 03, Revision B.05, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, J. A. Montgomery, Jr., T. Vreven, K. N. Kudin, J. C. Burant, J. M. Millam, S. S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J. E. Knox, H. P. Hratchian, J. B. Cross, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, P. Y. Ayala, K. Morokuma, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, V. G. Zakrzewski, S. Dapprich, A. D. Daniels, M. C. Strain, O. Farkas, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, Q. Cui, A. G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C.

- Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, C. Gonzalez, and J. A. Pople, Gaussian, Inc., Pittsburgh PA, 2003.
9. PCMODEL Version 9.0, Serena Software, Bloomington, USA, 2008.
  10. M. Elstner, D. Porezag, G. Jungnickel, J. Elsner, M. Haugk, T. Fraunheim, S. Suhai, G. Seifert, *Phys. Rev. B.* 7260(1998).
  11. J. Csontos, N. Y. Palermo, R. F. Murphy, S. Lovas, *J. Comput. Chem.* DOI 10.1002/jcc20898 (2008).
  12. T. Körtvélyesi, E. A. Hoffmann, B. Penke, Interactions in small Peptide Nucleic Acid models of Ac-FGG-NHCH<sub>3</sub>, Ac-PNA(A)-NHCH<sub>3</sub>, Ac-(*cisz*)PNA(A)-NHCH<sub>3</sub> és Ac-cPNA(A)-NHCH<sub>3</sub>): A Theoretical Study. *J. Mol. Model.*, Közlésre előkészítve.
  13. T. Körtvélyesi, E. A. Hoffmann, B. Penke, Interactions in small Peptide Nucleic Acid models of Ac-FGG-NHCH<sub>3</sub>, Ac-PNA(A)GG-NHCH<sub>3</sub>, Ac-(*cisz*)PNA(A)GG-NHCH<sub>3</sub> and Ac-cPNA(A)GG-NHCH<sub>3</sub>): A Theoretical Study. *Biopolymers*, Közlésre előkészítve.
  14. S. Sen, and L. Nilsson, *J. Am. Chem. Soc.*, 123 (30), 7414-7422(2001).
  15. W. R. Hamilton. *Elements of Quaternions*, Vol. I. Chelsea Publishing Company, 3rd Ed., 1969.
  16. G. Paragi, J.L. Németh, L. Kovács, Investigation of 7H- and 9H-3-xanthinyl residues in PNA Oligomers *New J. Chem.*, Közlésre előkészítve
  17. T. Körtvélyesi, E. A. Hoffmann, P. Körtvélyesi, L. Kovács, I. Pálinkó and Botond Penke, On the Structure and Stability of Peptide Nucleic Acid Duplexes (PNA.PNAs), *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)*. Közlésre előkészítve.
  18. T. Körtvélyesi, E. A. Hoffmann, P. Körtvélyesi, and Botond Penke, Interactions to Stabilize Peptide Nucleic Acid Duplexes (PNA.PNAs), *Biopolymers*, Közlésre előkészítve.
  19. N. J. Jakab, B. Gyurcsik, T. Körtvélyesi, I. Vosekalna, J. Jensen, E. Larsen, Design of histidine containing peptides for better understanding of their coordination mode toward copper(II) by CD spectroscopy. *J. Inorg. Biochem.*, 101, 1376-1385(2007).
  20. N. J. Jakab, B. Gyurcsik, T. Körtvélyesi, Study of glycine-histidine peptide coordination mode toward copper(II) *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)*, Közlésre előkészítve.
  21. E. A. Hoffmann, Z. A. Fekete, R. Rajkó, I. Palinkó, T. Körtvélyesi, Theoretical Characterization of Gas-Liquid Chromatographic Stationary Phases with Quantum Chemical Descriptors, *J. Chrom. A*, 2540-2547(2009).
  22. E. A. Hoffmann, L. S. Korugic-Karasz, T. Körtvélyesi, Interaction of Biopolymers and Polysiloxanes: a Theoretical Study. *Contemporary Science of Polymeric Materials* (Malta, 2009), ACS Symposium Series, Közlésre előkészítve.
  23. Orosz, A., Szabó, A., Szemán, G., Janáky, T., Somlai, Cs., Penke, B., Bodor, A. Perczel, A., *Int. J. Biochem. and Cell Biol.*, 38(8), 1352-1362(2006).
  24. T. Körtvélyesi, K. Kövér, Cs. Somlai, B. Penke, A. Orosz, Binding of Peptide Derivatives on HSP90. *Eur. J. Med. Chem.* Közlésre előkészítve.