

Doktori (PhD) értekezés tézisei

**Molekuláris szerkezet és dinamika NMR spektroszkópiai  
és *in silico* módszerek tükrében**

Nagy Tamás Milán

Témavezető: Dr. E. Kövér Katalin



DEBRECENI EGYETEM

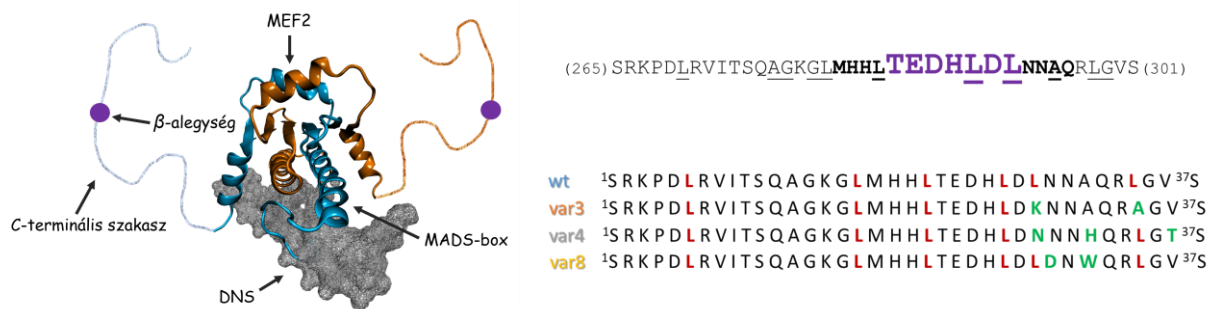
Kémia Tudományok Doktori Iskola

Debrecen, 2022

## I. A doktori értekezés előzményei és célkitűzései

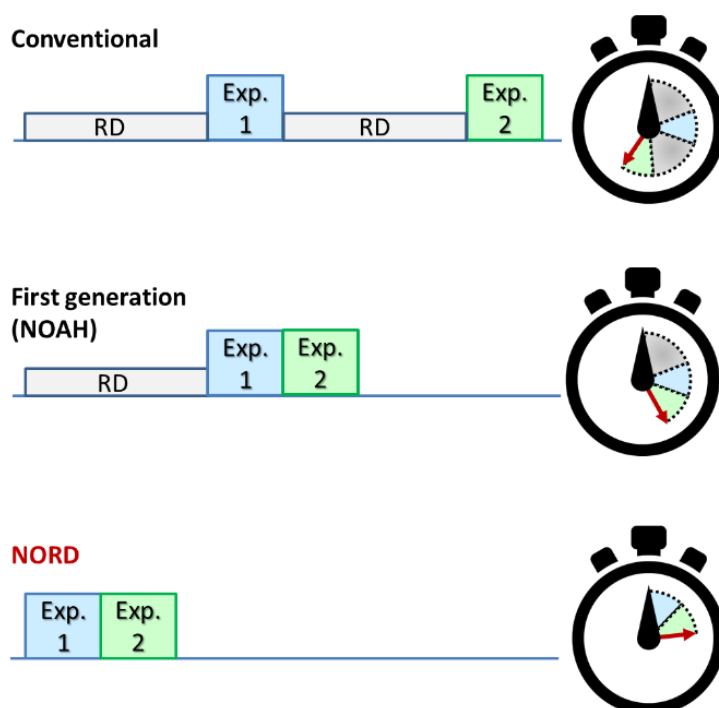
1. A fehérjék biológiai szerepe és működése egy jól meghatározott térszerkezet kialakulásához kapcsolható. A konformációs sokszínűségüknek köszönhetően ezek az ún. natív szerkezetek időbeli fluktuációt mutatnak, vagy molekuláris kölcsönhatások során át is alakulhatnak. Statikus leírásuk nem teljeskörű, így a biológiai hatás molekuláris értelmezéséhez elengedhetetlen a fehérjedinamika hozzájárulását is figyelembe venni, különös tekintettel az elmúlt évtizedekben látókörbe került rendezetlen fehérjék esetében.

Az evolúció során a fehérjék tulajdonságait kódoló aminosav szekvencia mutálódhat, szerkezeti és dinamikai változásokat és ezáltal eltérő biológia aktivitást idézve elő. A géntechnológiának köszönhetően tervezett mutációkkal racionalizálhatjuk és „felgyorsíthatjuk” az evolúciós folyamatot, előnyösebb tulajdonságú biomolekulákat létrehozva. Doktoranduszi éveim alatt egy együttműködés keretein belül egy fehérje működését vizsgáltuk olyan tervezett mutációkkal, melyek kifejezetten a fehérjedinamika megváltoztatásán keresztül fejtik ki hatásukat. A MEF2 transzkripciós faktorok komplex élettani folyamatokban vesznek részt a génátírás szabályozásán keresztül, és bizonyított a szerepük az ideg- és izomszövetek embrionikus fejlődési folyamataiban, valamint a programozott sejthalálban is. A vizsgált MEF2D izoforma például az izomszövetek differenciálódásában tölt be szabályozó szerepet, hiánya egerekben szívproblémák kialakulásához vezet. A transzaktiválásban kulcsszerepet játszik egy alternatív hasítással szabályozott  $\beta$ -alegység, mely fokozza a transzkripciós aktivitást. Ez a kis fehérjeszakasz (286-292, *TEDHLDL*) a kiterjedt, rendezetlen karakterű C-terminális régióban található, ahova szabályozó partnerfehérjék, transzkripciós koregulátorok kötődnek. A Fuxreiter csoporttal való együttműködésünk során feltételeztük, hogy a MEF2D  $\beta$ -alegység biológiai funkcióját a szerkezet hiányában döntően a fehérjedinamika határozza meg. Ennek bizonyítására a  $\beta$ -alegységben és környezetében célzott aminosav mutációkat hoztunk létre a dinamikai karakter módosítására és követtük, hogy történik-e változás a biológiai viselkedésben. Doktori munkám során célul tűztük ki az előzetes bioinformatikai és sejtes vizsgálatok alapján ígéretes  $\beta$ -alegység mutáns MEF2D mini-fehérjék részletes szerkezeti és dinamikai jellemzését NMR és számításmos (molekuladinamika, MD) technikákkal.



1. ábra Bal: a MEF2D-dimer (kék/narancs) DNS-kötő szakaszának szerkezete egy oligonukleotiddal. (szürke). A kézzel rajzolt szakasz az ismeretlen szerkezetű, rendezetlen C-terminális régiót jelöli, mely magában foglalja a transzaktiválási feladatokat ellátó  $\beta$ -alegységet. Jobb (fent): a  $\beta$ -alegység (lila) és a környező régió aminosav szekvenciája. Jobb (lent): a vizsgált 37 aminosavas mini-fehérjék szekvenciája. A <sup>15</sup>N-jelölt leucinok pirossal, míg a mutációk zöld színnel vannak jelölve.

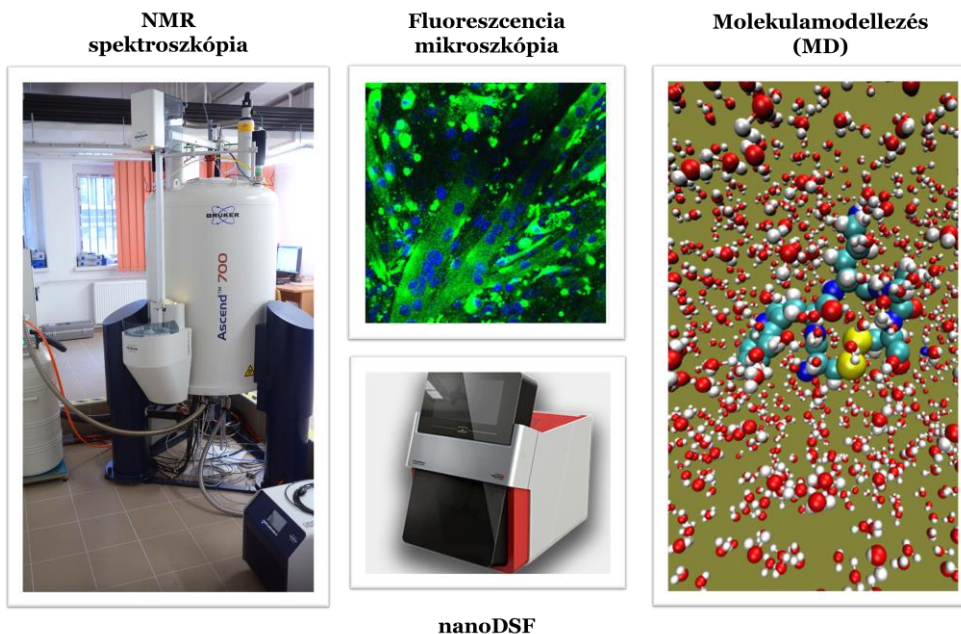
2. Az NMR spektroszkópia széles körben alkalmazott nagyműszeres technika, fontos vizsgálati eszköze a biológiailag releváns vegyületeknek, így a fehérjéknek is. A mérési technikák az intenzív módszerfejlesztésnek köszönhetően folyamatosan fejlődnek. Előrelépések vannak mind a hardver (pl.: mágneses tér növelése, hűtött mérőfej), a mérőprogram (impulzusszekvencia) optimalizálás és az adatgyűjtés (pl.: nem-lineáris mintavételezés, NUS) tekintetében. Kutatócsoportunk 2017-ben csatlakozott be az NMR 'szuperszekvencia-módszerek' fejlesztésébe (NOAH kísérletek), melyeknek célja különböző kísérletek kombinálása révén a mérési időhatékonyság és a spektrális információtartalom növelése. Doktori munkám második célkitűzése volt, hogy rendkívül gyors és hatékony NMR módszereket hozzunk létre és optimalizáljunk olyan kísérletek összefűzésével, amelyeket elsősorban kis és közepes méretű molekulák jelhozrendelésére használnak. Munkánk során az NMR mérések idejét döntően meghatározó szekvenciaelemet, a mágnesszettség egyensúlyi állapotba való visszatéréséhez szükséges relaxációs időt optimalizáltuk, illetve próbáltuk különböző technikákkal annak időtartamát csökkenteni.



**2. ábra** A relaxációs várakozási idő hossza (tipikusan 0.5 - 3 s között) fontos tényező az NMR kísérletek mérési idejében. A hagyományosan végzett kísérletsorozat esetében minden kísérlet előtt szükséges beiktatni várakozási időt. Az első generációs (NOAH) kísérletek esetében a hatékony mágnesszettség megosztásnak köszönhetően csak a kísérletsorozat előtt szükséges relaxációs időt beépíteni. A kutatócsoportunk által javasolt NORD impulzusszekvenciákban pedig speciális gerjesztőimpulzusok terelik és tartálékolják a minta mágnesszettségét. Amíg egy kísérleti modul fut, addig a többi „pihen”, így az általuk később felhasználásra kerülő mágnesszettségi komponenseknek elég idő jut a relaxálódásra, és ennek köszönhetően egyáltalán nem szükséges várakozási időt beépíteni a szekvenciába.

## II. Alkalmazott vizsgálati módszerek

A doktori értekezés NMR spektroszkópiai mérései egy Bruker Avance Neo 700 MHz típusú spektrométeren történtek, Prodigy TCI hűtött mérőfej használatával. A mérési adatok feldolgozását és a spektrumok kiértékelését a TopSpin 3.0 szoftver segítségével végeztem. A molekuladinamikai számítások az AMBER szimulációs motorral futottak le a Debreceni Egyetem Leo szuperszámítógépén. A kapott adatokat az AmberTools programcsomaggal és saját, shell és python alapú scriptekkel elemeztem. A különböző MEF2D mutánsok biológiai hatásvizsgálatait (mikroszkópia, luciferáz próba) Prof. Fuxreiter Mónika csoportjában végezték HEK293 és C2C12 sejtvonalakon. A nanoDSF mérések Prof. Erdődi Ferenc laboratóriumában történtek egy Prometheus NT.48 típusú készüléken.

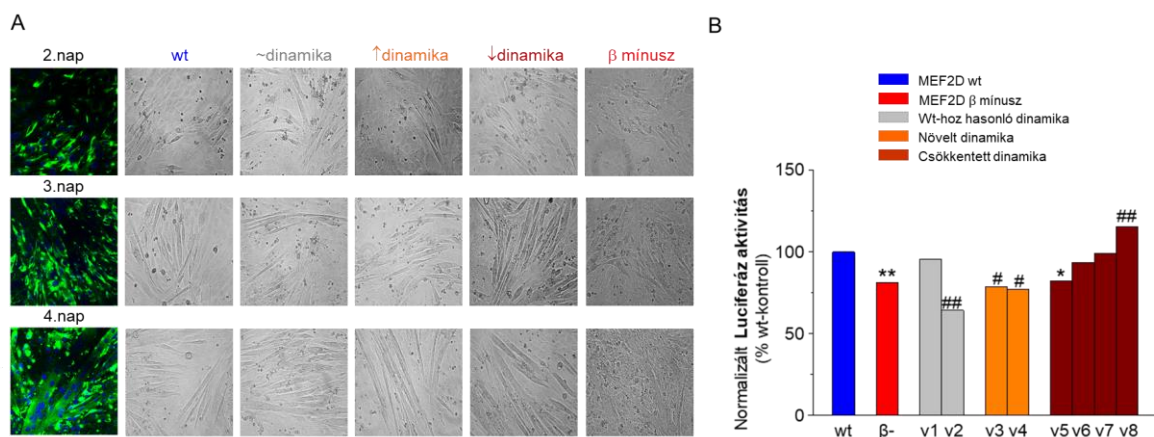


**3. ábra** A doktori munka során alkalmazott fontosabb kísérleti és számítási módszerek.

### III. Az értekezés új tudományos eredményei

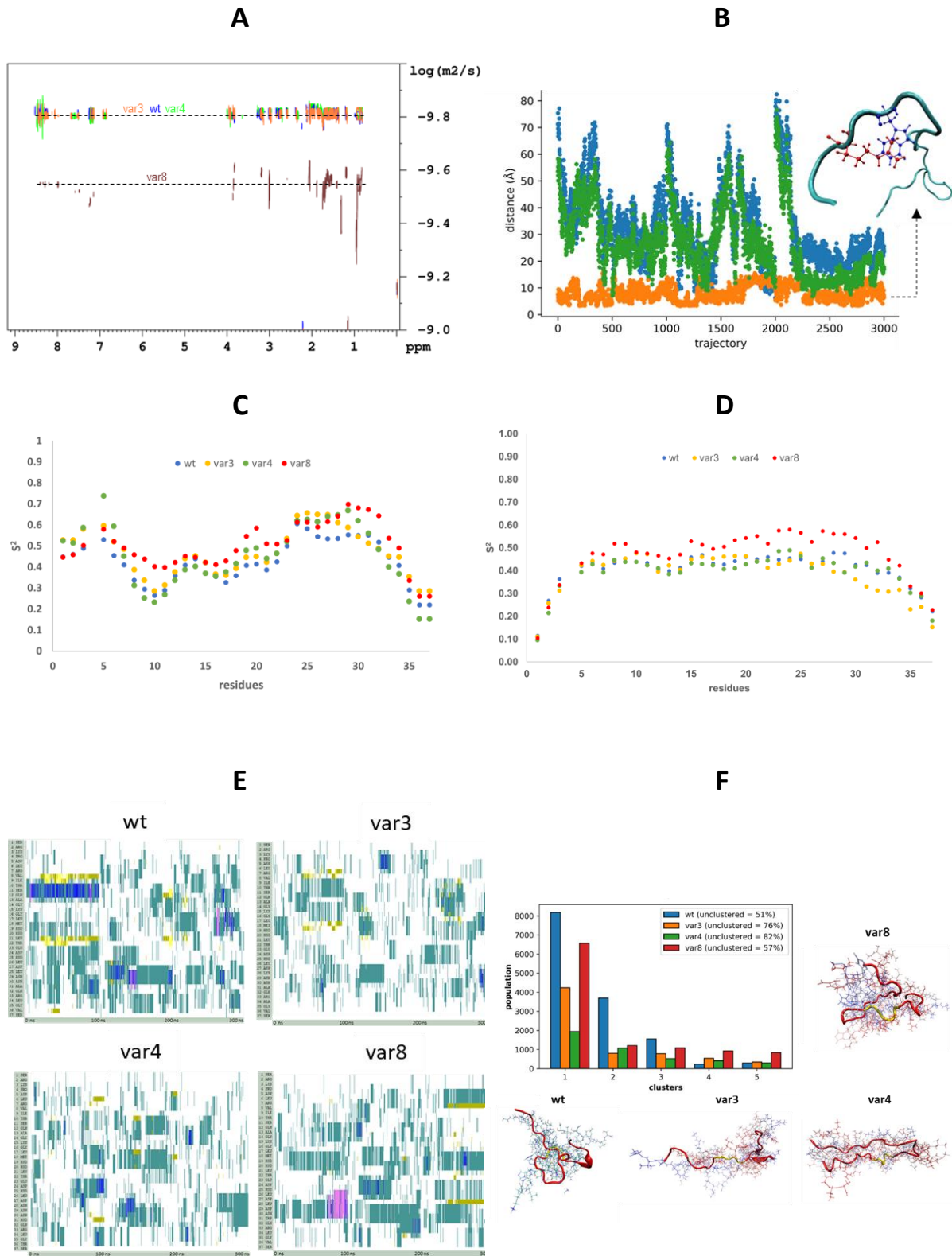
#### 1. A MEF2D fehérje $\beta$ -alegységének szerkezeti dinamikája felelős a transzkripciós aktivitás finomhangolásáért az izomsejtek differenciációs folyamatában.

Az előzetes kísérletek során a Fuxreiter csoport munkatársai különböző MEF2D  $\beta$ -alegység mutánsokat transzfektáltak sejtvonalakba és követték a változásokat a biológiai aktivitásban. Transzmissziós és fluoreszcens mikroszkóp technikák alkalmazásával megfigyelték, hogy az izomsejtek fúziója megváltozott: a fokozott dinamikájú mutánsokat kifejező sejtek differenciációja lelassult (4.ábra, A). Ezzel szemben a merevebb szerkezetű variánsok esetén, kifejezetten a korai fázisban felgyorsult a folyamat. Ezeket a megfigyeléseket a MEF2D mutánsok transzkripciós aktivitásának (4.ábra, B) és a MEF2D célgének expressziós szintjének mérésével is megerősítették.



**4. ábra** A) a C2C12 izomsejtek differenciációjának követése fluoreszcencia és hagyományos mikroszkóp segítségével vad-típusú (wt), mutáns  $\beta$ -alegységet tartalmazó, módosított dinamikájú és  $\beta$ -alegység nélküli transzfektált MEF2D-vel. B) Normalizált MEF2D transzkripciós aktivitás differenciált HEK293 sejtekben, melyekben a wt és a különböző variánsok fejeződnek ki.

Szerkezetvizsgálati eredményeink alapján megállapítottuk, hogy az N29D és A31W pontmutációk csökkentették a főlánc mobilitását és a rendezetlenség fokát a MEF2D var8 mini-fehérje esetében a vad-típusú modellel való összehasonlításban. Az NMR kísérletek felgyorsult translációs diffúziót (5.ábra, A) és megnövekedett rendparamétereket ( $S^2$ ) jeleztek (5.ábra, C) a többi variánshoz képest. Az MD számítások támogatták a kísérleti megfigyeléseket és további atomi szintű szerkezeti finomításokra adtak lehetőséget. A var8 mutáns nagyobb kompaktságát megerősítették az MD trajektóriából számított rendparaméter értékek (5.ábra, D), a kisebb girációs sugár és a másodlagos szerkezeti elemek kialakítására való hajlam (5.ábra, E). Szerkezetstabilizáló kölcsönhatásokat is felderítettünk, többek között H-hidak hálózatát, sóhidakat és kation- $\pi$  effektusra utaló geometriai elrendeződést (5.ábra, B). A var3 és var4 mutánsok esetében eltérő dinamikai képet kaptunk, megnövekedett flexibilitásra utaltak a kísérleti és a számításos adatok is. A kevésbé kompakt szerkezet nagyobb molekulásugárral és kisebb diffúziós sebességgel társult. A fehérjék MD sokaságában a legtöbb konformációt nagy fokú különbözőségük miatt nem lehetett csoportosítani, a csoportosított (klaszterezett) szerkezetek pedig több, hasonló nagyságú csoportba kerültek, ez pedig jelentősebb szerkezeti sokszínűségre utal (5.ábra, F).

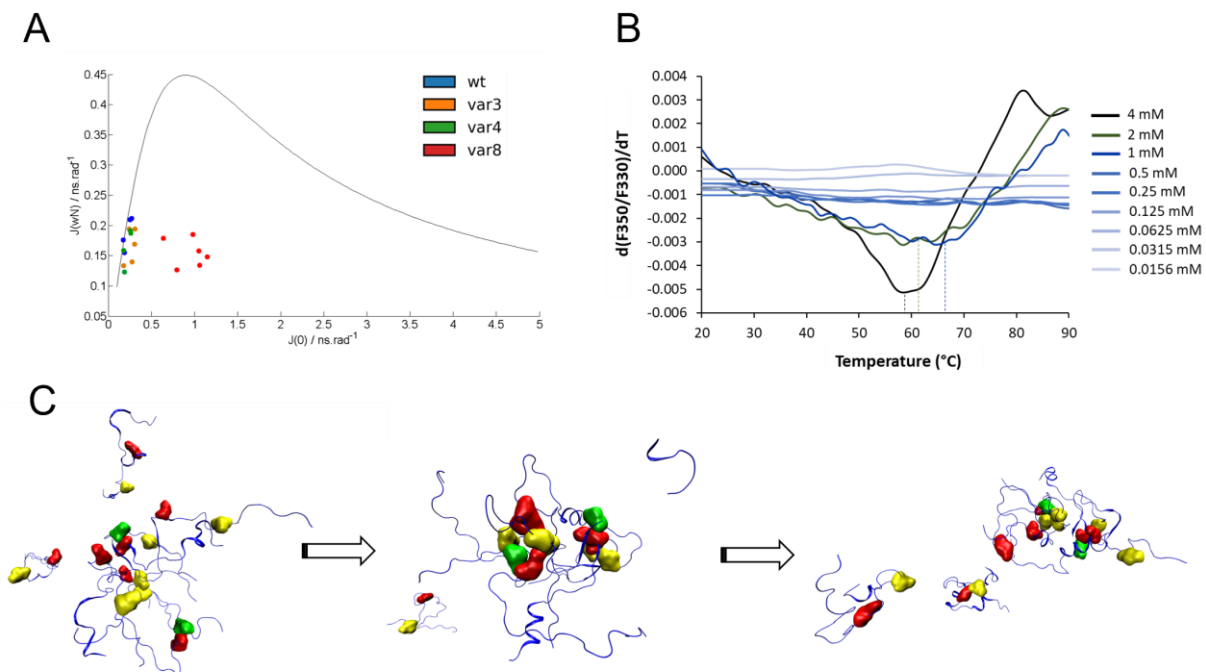


**5. ábra** A) Diffúziós (DOSY) NMR spektrumok. B) Szerkezet stabilizáló kation- $\pi$  kölcsönhatások az MD trajektóriák mentén. C) NMR eltolódásból számított rendparaméterek ( $S^2$ ). D) MD adatokból számított rendparaméterek. E) Másodlagos szerkezeti elemek előfordulása az MD számításokban. F) Reprezentatív konformerek és a klasztercsoportok méretének és eloszlásának összehasonlítása.

A mini-fehérjék atomi szintű szerkezeti-dinamikai elemzése, kiegészítve a Fuxreiter csoport sejtes vizsgálatainak eredményeivel, megerősíti a MEF2D  $\beta$ -alegységének a miogenezisben betöltött szabályozó szerepét. Kimutattuk, hogy ebben a régióban a fehérjedinamikának jelentős szerepe van az aktivitás finomhangolásában, feltehetőleg a fehérje interakciós hálózatának megváltoztatásán keresztül. A MEF2D *var8* fehérje célzott mutációi csökkentik a rendezetlen  $\beta$ -alegység flexibilitását és fokozzák a transzkripciós aktivitást az izomsejtek korai differenciációs fázisában. Ezzel szemben, a sejtek mioblasztokká történő egyesülése lassul a  $\beta$ -alegység fokozott szerkezeti dinamikájának következtében a *var3* és *var4* mutánsok esetében.

## 2. Bebizonyítottuk, hogy a *var8* MEF2D mini-fehérje oligomerizálódik.

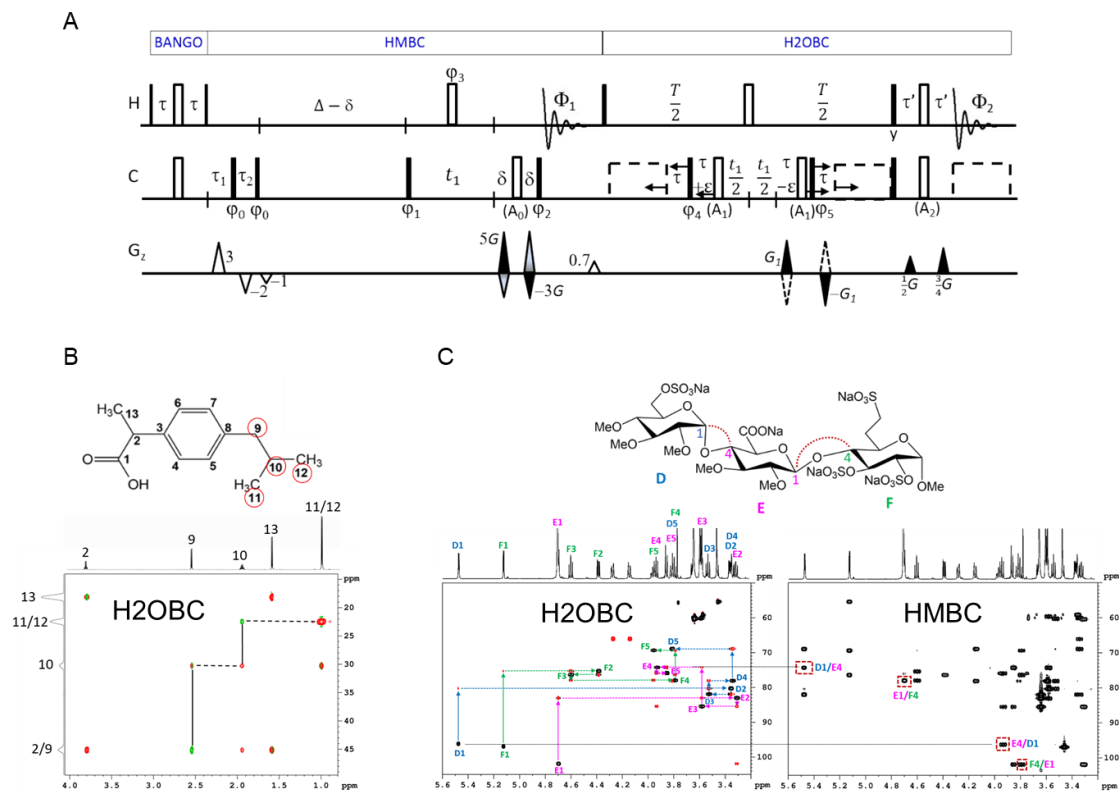
Az NMR diffúziós és relaxációs (6. ábra, A), valamint a nanoDSF (6. ábra, B) mérések oligomerizációs egyensúly jelenlétére utaltak a *var8* mini-fehérje oldatában. Ezt a jelenséget a molekuladinamikai számítások is megerősítették és további részletekkel szolgáltak. Kizárólag ez a kompaktabb szerkezetű variáns hozott létre fehérje asszociátumokat, melyeket intermolekuláris elektrosztatikus kölcsönhatások (kation- $\pi$ ,  $\pi$ - $\pi$  'stacking') és hidrofób magok képződései stabilizálnak (6. ábra, C). A transzkripciós faktorok asszociátumokká való szerveződése, esetleg fehérjecseppek képződése a lokális fehérje koncentrációt megnöveli, így fokozott transzkripciós hatékonyságot eredményezhet. Feltételezzük, hogy a MEF2D *var8* mutánsának működése hasonló molekuláris mechanizmust követ, azonban ennek megerősítéséhez még további kísérletek elvégzésére lesz szükség.



6. ábra A) A redukált spektrális sűrűségterképezés a *var8* relaxációjában jelentős cserehozzájárást mutatott (oligomerizáció). B) NanoDSF fluoreszcencia effektusok koncentrációfüggése (*var8*). C) Hidrofób magok kialakulása és szétválasztása egy *var8* MD trajektória különböző időpillanataiban (10, 60, 90 ns).

### 3. Új NOAH-típusú kombinált NMR kísérletet fejlesztettünk az izotópszelektív BANGO gerjesztési impulzus alkalmazásával.

A NOAH-típusú mérésekben a nem-szelektív gerjesztő impulzusokat BANGO izotópszelektív szekvenciaelemekre cseréltük le és ezáltal hatékonyan osztottuk meg a minta mágnesezettségét az egy szekvenciába fűzött kísérletek között. Az általunk kifejlesztett BANGO {SEA XLOC}-{H2OBC} kétmodulos kísérlet egyetlen relaxációs várakozási idővel fut, melyet egy ibuprofen mintán teszteltünk le először egy gyors, mindössze 42 percig tartó méréssel. A kísérleteket külön-külön futtatva 102 percre lett volna szükség, így a kombinált szekvenciával 59%-ot nyertünk a mérési idő tekintetében. Hasonlóan ígéretes eredményeket értünk el a BANGO {HMBC}-{H2OBC} kísérlettel ugyanezen a mintán (7. ábra, A,B). A SEA XLOC modult a sokkal érzékenyebb HMBC-re cserélve 11 perc alatt jutottunk korrelációs térképekhez. Nem-lineáris mintavételezési technika alkalmazásával (NUS) ugyanezen kísérlet lefutásához csupán 5 percre volt szükség egy tömény triszacharid mintán (7. ábra, C).

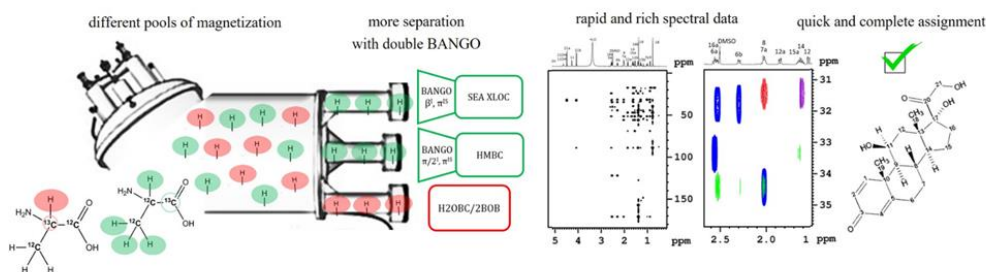


7. ábra A) A BANGO {HMBC}-{H2OBC} kétmodulos kombinált NMR kísérlet impulzus szekvenciája. B) Az ibuprofen BANGO {HMBC}-{H2OBC} méréséből kinyert H2OBC spektruma a H9-H10-H11/12 spinrendszer korrelációinak bemutatásával. C) Egy triszacharid H2OBC és HMBC spektruma a jelhozzárendelési „séta” bemutatásával.

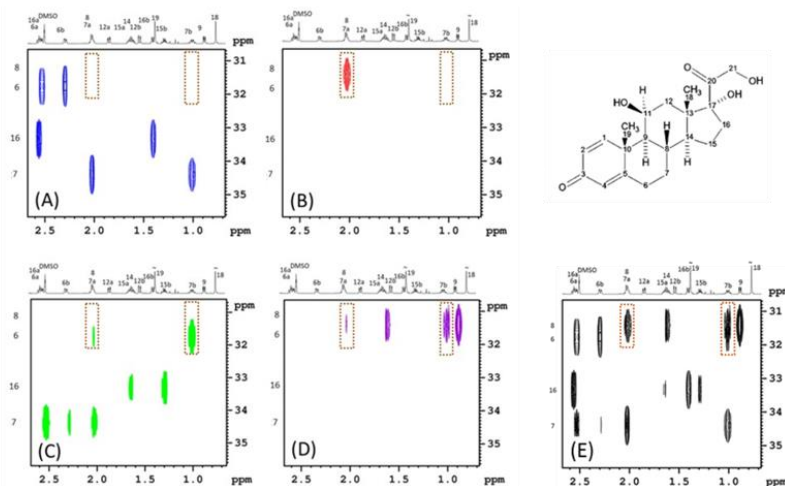
#### 4. Hatékony NOAH-típusú kombinált NMR kísérletet fejlesztettünk két BANGO gerjesztési impulzus beépítésével

A NOAH-típusú kombinált kísérletek fejlesztésének következő lépéseként egy további, harmadik kísérleti modult építettünk be. A mágnesezettség hatékony elosztását két különböző BANGO elem felhasználásával oldottuk meg. Az általunk kifejlesztett BANGO {SEA XLOC}-{HMBC}-{H2OBC} (8. ábra, 1) és {SEA XLOC(ZQ)}-{SEA XLOC(2Q)}-{H2OBC} mérési szekvenciák az ú.n. 'Ernst-szög elv' alapján optimalizált gerjesztő, izotóp-szelektív impulzusokat használnak. Az első két kísérleti modul a  $^{13}\text{C}$  -  $^{12}\text{C}$  -  $^1\text{H}$  protonok mágnesezettségén osztozkodik, míg a harmadik a  $^{13}\text{C}$  -  $^1\text{H}$  mágnesezettségi tartályt meríti ki teljesen. A szekvenciasorozat lefutása után egyetlen várakozási idő beépítésére van szükség az egyensúlyi mágnesezettség visszaépüléséhez. Az új kísérletek alkalmazhatóságát ibuprofen és prednizolon mintákon mutattuk be. Az utóbbi vegyület jelhozzárendelése kihívást jelent a spektrális zsúfoltság miatt, melynek feloldására a korrelációs csúcsok típusának valamint multiplicitásának megkülönböztetésére alkalmas, a kapott alspektrumok lineáris kombinációján alapuló szerkesztési eljárást dolgoztunk ki (8. ábra, 2).

1



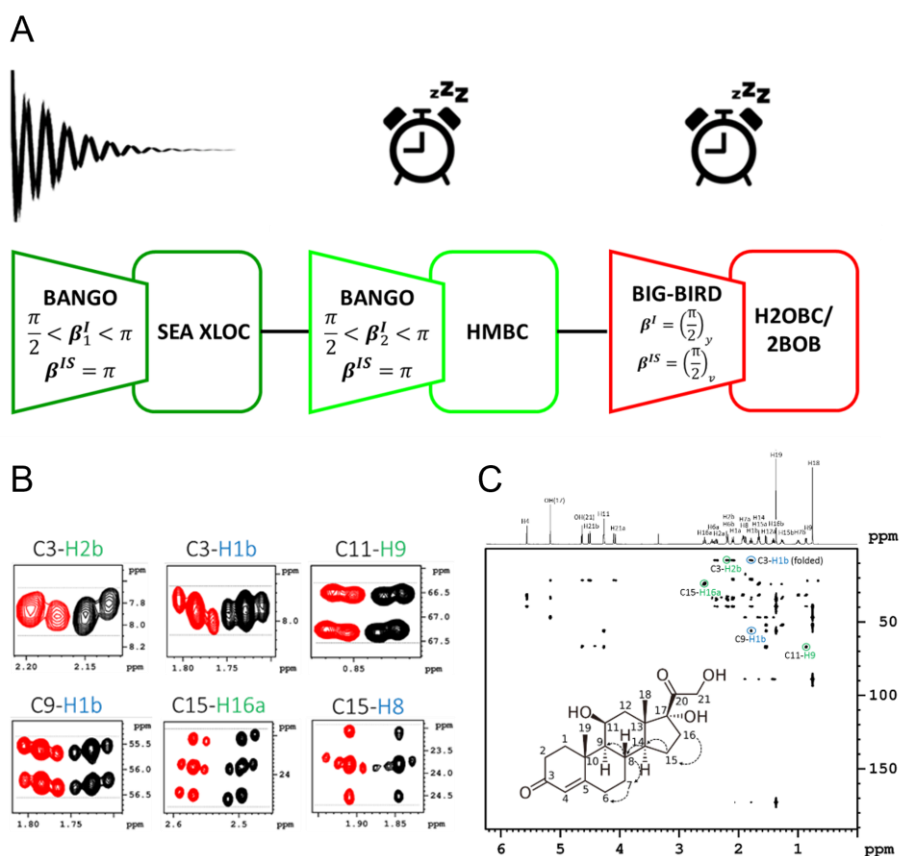
2



**8. ábra 1)** A három modulós BANGO {SEA XLOC}-{HMBC}-{H2OBC} kísérlet különböző mágnesezettségi tartályokat használ fel (piros:  $^{13}\text{C}$  -  $^1\text{H}$  és zöld:  $^{13}\text{C}$  -  $^{12}\text{C}$  -  $^1\text{H}$  protonok). A mérésekből nyert spektrumok szétválogatása után elvégezhető a vizsgált molekula teljes homo- és heteronukleáris jelhozzárendelése. **2)** A prednizolonon felvett H2OBC kísérlet szerkesztett spektrumai feloldják a jelátfedéseket. Páros és páratlan multiplicitású szerek egykötéses (A,B) és kétkötéses korrelációi (C,D) különböző spektrumokban. H2OBC spektrum az összes korrelációval, szerkesztés nélkül (E).

5. Új impulzus szekvencia tervezési stratégiát dolgoztunk ki, mely gyors, holtidő idő nélküli NMR méréseket tesz lehetővé ('NO Relaxation Delay', NORD spektroszkópia).

A NORD spektroszkópia kifejlesztésével teljesen megszüntettük a kísérletek közötti várakozási időt, így a mérések idejét döntően meghatározó szekvenciaelemtől sikerült megszabadulnunk. A különböző mágnesezettségi komponensek tetszőleges billentési szöggel és fázissal történő szelektív gerjesztését a BANGO és a BIG-BIRD szekvenciák beépítése tette lehetővé, és ezáltal rendkívül hatékony mágnesezettség elosztást értünk el. Az aktív kísérleti modul futásának ideje alatt az éppen nem használt (passzív) mágnesezettségi tartály(ok)nak elegendő idő jut a relaxációhoz (9.ábra, A). A kétmodulos NORD {HMBC}-{H2OBC} kísérlet kevesebb, mint 2 illetve 6 perc alatt futott le egy triszacharid és egy pentaszacharid modellvegyületen. Bonyolult spinrendszereket és jelátfedéseket oldottunk fel a hidrokortizon molekula NORD {SEA XLOC}-{HMBC}-{H2OBC} mérésével, 42 perc alatt jutottunk az egyértelmű, homo- és heteronukleáris jelhozzárendeléshez szükséges spektrális adatokhoz (9.ábra B,C).



9. ábra A) A NORD {SEA XLOC}-{HMBC}-{H2OBC} kísérlet sematikus felépítése. A harmadik kísérlet által használt mágnesezettségi tartály visszanyeri egyensúlyi állapotát, amíg az első két modul fut. B) Jelszélesség analízissel megkülönböztethetők a hidrokortizon két- és háromkötéses  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  korrelációi a SEA XLOC mérés ZQ (piros) és 2Q (fekete) alspektrumainak segítségével. C) A hidrokortizon HMBC spektruma, melyet a jelhozzárendeléshez használtunk fel.

## **IV. Az eredmények hasznosítási lehetőségei**

A dolgozat eredményei hozzájárulnak az izomsejtek differenciációját szabályozó folyamatok molekuláris szerkezeti-dinamikai hátterének megértéséhez. A MEF2D mutánsok tanulmányozásával példát mutattunk arra, hogyan lehet a differenciációt mesterségesen finomhangolni. Bizonyítottuk a fehérjedinamikai jelenségek szerepét, melyeket fontos figyelembe venni a szerkezet-hatás összefüggések tárgyalásakor, kifejezetten a rendezetlen fehérjék esetében. A kapott atomi szintű adatok és megfigyelések felhasználhatók a jövőben a MEF2D fehérjét célzó szerkezet alapú gyógyszertervezésben.

Az új, kombinált kísérletek létrehozásával hozzájárultunk az NMR közösség módszerfejlesztési törekvéseihez. A BANGO és dupla BANGO szekvenciák időhatékonyságuknak és bőséges spektrális információ tartalmuknak köszönhetően a jövőben ígéretes rutinkísérletté válhatnak a kismolekulás NMR területén. Elsősorban a jelhozzárendelési lépéshez járulhatnak hozzá, gyors és hatékony kísérleti módszert biztosítva az automatizált szerkezetigazoláshoz, és ezáltal gyógyszeripari alkalmazása is gyümölcsöző lehet.

A NORD spektroszkópiával egy új impulzusszekvencia tervezési stratégiát hoztunk létre, mely utat nyit egy nagy teljesítőképességű 'kísérleti család' létrehozásának. A dolgozatban bemutatott NORD kombinált kísérletek jelenleg  $^{13}\text{C} - ^1\text{H}$  és  $^1\text{H} - ^1\text{H}$  korrelációs adatok begyűjtésére alkalmasak, melyek elsősorban kis és közepes méretű molekulák NMR jelhozzárendelését segítik. Kutatócsoportunkban a fejlesztés folyamatos, így terveink közt szerepel például többdimenziós kísérletek beépítése, valamint más NMR aktív magok mérése is. Az elérhető NMR módszerek közül a NORD kísérletek a leggyorsabbak között foglalnak helyet, így alkalmazásukra mind alapkutatási, mind ipari szinten jelentős érdeklődés várható.



**DEBRECENI  
EGYETEM**

**DEBRECENI EGYETEM  
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR**

H-4002 Debrecen, Egyetem tér 1, Pf.: 400  
Tel.: 52/410-443, e-mail: publikaciok@lib.unideb.hu

Nyilvántartási szám: DEENK/374/2022.PL  
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Nagy Tamás Milán  
Doktori Iskola: Kémiai Tudományok Doktori Iskola  
MTMT azonosító: 10057983

### A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

#### Idegen nyelvű tudományos közlemények külföldi folyóiratban (3)

1. **Nagy, T. M.**, Kövér, K. E., Sørensen, O. W.: NORD: NO Relaxation Delay NMR Spectroscopy.  
*Angew. Chem.-Int. Edit.* 60 (24), 13587-13590, 2021. ISSN: 1433-7851.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/anie.202102487>  
IF: 16.823
2. **Nagy, T. M.**, Kövér, K. E., Sørensen, O. W.: Double and adiabatic BANGO for concatenating two NMR experiments relying on the same pool of magnetization.  
*J. Magn. Reson.* 316, 1-4, 2020. ISSN: 1090-7807.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmr.2020.106767>  
IF: 2.229
3. **Nagy, T. M.**, Gyöngyösi, T., Kövér, K. E., Sørensen, O. W.: BANGO SEA XLOC/HMBC-H2OBC: complete heteronuclear correlation within minutes from one NMR pulse sequence.  
*Chem. Commun.* 55 (81), 12208-12211, 2019. ISSN: 1359-7345.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1039/C9CC06253J>  
IF: 5.996

### További közlemények

#### Magyar nyelvű tudományos közlemények hazai folyóiratban (1)

4. Gróf, P., Knapp, K., Schlosser, G., **Nagy, T. M.**, Timári, I., Borics, A., Kövér, K. E., Csík, G., Májér, Z.: Diszulfidhidat tartalmazó ciklikus peptidok UV-besugárzásának hatására keletkező szabadgyökök és szulfhidril-csoportok detektálása.  
*Magyar Tud.* 177 (1), 50-54, 2016. ISSN: 0025-0325.





**DEBRECENI  
EGYETEM**

**DEBRECENI EGYETEM  
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR**

H-4002 Debrecen, Egyetem tér 1, Pf.: 400  
Tel.: 52/410-443, e-mail: publikaciok@lib.unideb.hu

Idegen nyelvű tudományos közlemények külföldi folyóiratban (4)

5. Timári, I., **Nagy, T. M.**, Kövér, K. E., Sørensen, O. W.: Synergy and sensitivity-balance in concatenating experiments in NO relaxation delay NMR (NORD).  
*Chem. Commun.* 58 (15), 2516-2519, 2022. ISSN: 1359-7345.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1039/D1CC06663C>  
IF: 6.065 (2021)
6. Bereczki, I., Szűcs, Z., Batta, G., **Nagy, T. M.**, Ostorházi, E., Kövér, K. E., Borbás, A., Herczegh, P.: The First Dimeric Derivatives of the Glycopeptide Antibiotic Teicoplanin.  
*Pharmaceuticals (Basel)*. 15 (1), 1-17, 2022. EISSN: 1424-8247.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/ph15010077>  
IF: 5.215 (2021)
7. Gyöngyösi, T., **Nagy, T. M.**, Kövér, K. E., Sørensen, O. W.: Distinguishing between two- and three-bond correlations for all <sup>13</sup>C multiplicities in heteronuclear NMR spectroscopy.  
*Chem. Commun.* 54 (70), 9781-9784, 2018. ISSN: 1359-7345.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1039/C8CC05156A>  
IF: 6.164
8. **Nagy, T. M.**, Knapp, K., Illyés, E., Timári, I., Schlosser, G., Csík, G., Borics, A., Májer, Z., Kövér, K. E.: Photochemical and structural studies on cyclic peptide models.  
*Molecules*. 23 (9), 1-20, 2018. EISSN: 1420-3049.  
DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules23092196>  
IF: 3.06

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 45,552**

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapján szolgáló közleményekre):  
25,048**

A DEENK a Jelölt által az iDEa Tudóstérbe feltöltött adatok bibliográfiai és tudományometriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2022.07.25.



## V. Az értekezés témájában tartott előadások

- 1.) Nagy, T. M., E. Kövér, K., Sørensen O. W: **NORD spektroszkópia: mérések holtidő nélkül!**  
*NMR Munkabizottsági Ülés, 2021.09.09., Mád.*
- 2.) Nagy, T.M., Gönczi, M., Fehér, K., Bécsi, B., Erdődi, F., E. Kövér, K., Fuxreiter, M.:  
**Az aggregáció szerepe a rendezetlen fehérjék működésében: NMR módszerfejlesztés és számításos kémiai vizsgálatok.**  
*Új Nemzeti Kiválóság Program intézményi konferenciája, 2021.06.14., online.*
- 3.) Nagy, T.M., Gönczi, M., Fehér, K., Fuxreiter, M., E. Kövér, K.:  
**A dinamika és az oligomerizáció szerepe a MEF2D rendezetlen fehérje működésében.**  
*NMR Munkabizottsági ülés, 2020.10.13., online.*
- 4.) Nagy, T.M., Gönczi, M., Fehér, K., Fuxreiter, M., E. Kövér, K.:  
**Rendezetlen fehérjék dinamikai vizsgálata és NMR-kísérletek fejlesztése.**  
*Új Nemzeti Kiválóság Program intézményi konferenciája, 2020.06.15., online.*
- 5.) Nagy, T.M., Gönczi, M., Fehér, K., Fuxreiter, M., E. Kövér, K.:  
**Rendezetlen fehérjemodellek NMR és számításos vizsgálata.**  
*Alkalmazott Kvantumkémiai és Molekuladinamikai Műhely, 2020.03.12., Debrecen.*
- 6.) Nagy, T.M., Gönczi, M., Fehér, K., Fuxreiter, M., E. Kövér, K.:  
**A MEF2D  $\beta$ -domén bolyhossága és szerepe a biológiai aktivitásban: NMR és számításos vizsgálatok. I. Fiatal Kémikusok Fóruma Szimpózium, 2019.04.03., Debrecen.**
- 7.) Nagy, T.M., Gönczi, M., Fehér, K., Fuxreiter, M., E. Kövér, K.:  
**Fuzziness of MEF2D  $\beta$ -domain and its role in biological activity: NMR and in-silico studies**  
*NMR munkabizottsági ülés, 2019.05.17., Balatonszemes.*
- 8.) Nagy, T.M., Gönczi, M., Fehér, K., Fuxreiter, M., E. Kövér, K.:  
**Determining fuzziness of the Mef2D  $\beta$ -domain by NMR-experiments and MD-calculations.**  
*9th Chemistry towards Biology Conference, 2018.09.24., Budapest.*
- 9.) Nagy, T.M., Gönczi, M., Fehér, K., Fuxreiter, M., E. Kövér, K.:  
**Rendezetlen peptidmodellek dinamikájának vizsgálata NMR-rel és számításos módszerekkel.**  
*NMR munkabizottsági ülés, 2018.05.16., Balatonszemes.*

## VI. Az értekezés témájában bemutatott poszterek

- 1.) Nagy, T.M., Gönczi, M., Fehér, K., Fuxreiter, M., E. Kövér, K.:  
**Dynamical studies of the Mef2D  $\beta$ -domain by NMR and computational methods.**  
*European Magnetic Resonance Meeting, 2018.08.26., Nantes, Franciaország.*
- 2.) Nagy, T.M., Gönczi, M., Fehér, K., Fuxreiter, M., E. Kövér, K.:  
**The fuzzy  $\beta$ -domain of MEF2D: NMR and computational studies.**  
*European Magnetic Resonance Meeting, 2019.08.27., Berlin, Németország.*