

**Doktori (PhD) értekezés tézisei**

**A humán prion fehérje (103 – 112) fragmens fémion-  
katalizált oxidációját befolyásoló tényezők**

Bodnár Nikolett

Témavezető: Dr. Kállay Csilla



**DEBRECENI EGYETEM**

**Kémiai Tudományok Doktori Iskola**

**Debrecen, 2025**

A tézisben előforduló rövidítések magyarázata

4CF <sub>3</sub> O-Salan	2-(((2-((2-hidroxibenzil)amino) etil)amino)- metil)-4-(trifluormetoxi)fenol
4CF <sub>3</sub> O -Salpyran	2-(((2-((piridin-2-ilmetil) amino)etil)- amino)metil)-4-(trifluorometoxi)fenol
4F-Salpyran	4-fluor-2-(((2-((piridin-2-ilmetil)amino)etil)- amino)metil)fenol
6F-Salpyran	6-fluor-2-(((2-((piridin-2-ilmetil)amino)etil)- amino)metil)fenol
AA	aszkorbinsav
Ac	acetilcsoport (védőcsoport)
ACyQ	2-(((2-aminociklohexil)amino)metil)kinolin-8-ol
AEtQ	2-(((2-aminoetil)amino)metil)kinolin-8-ol
Ala, A	alanin
Asn, N	aszparagin
CD	cirkuláris dikroizmus
CV	ciklikus voltammetria
dMKHA	Ac-SKPKTNMKHA-NH <sub>2</sub>
dMKHM	Ac-SKPKTNMKHM-NH <sub>2</sub> , HuPrP (103-112) C- és N-terminálisan védett peptid fragmens
DMSO	dimetil-szulfoxid
ditb-Salan	2,4-di-terc-butil-6-(((2-((2-hidroxibenzil)- amino)etil)amino)metil)fenol
EDTA	etilén-diamin-tetraecetsav
ESI	elektroporlasztásos ionizáció (electrospray ionization)
HEPES	4-(2-hidroxi-etil)-1-piperazin-etánszulfonsav
His, H	hisztidin
HPCFUR	piridin-2-karboxaldehid 2-furoil-hidrazon (E)-N'-(piridin-2-ilmetilén)furán-2-karbohidrazid
HPCIH	piridin-2-karboxaldehid izonikotinoil-hidrazon (E)-N'-(piridin-2-ilmetilén)izonikotino-hidrazid
HPLC	nagyhatékonyságú-folyadékromatográfia
HuPrP	humán prion fehérje
Lys, K	lizin
MCO	fémion-katalizált oxidáció (metal-catalysed oxidation)

Met, M	metionin
MetO-Salpyran	4-metoxi-2-(((2-((piridin-2-ilmetil)amino)-etil)amino)metil)- fenol
MPACs	fémion-fehérje kölcsönhatást gyengítő molekulák (metal-protein attenuating compounds)
MS	tömegspektroszkópia
NH <sub>2</sub>	aminocsoport
nMKHA	Ac-SPKTNMKHA-NH <sub>2</sub>
Pro, P	prolin
ROS	reaktív oxigén származékok
Salan	2,2'-((etán-1,2-diilbisz(azanediil))-bisz(metilén))difenol
Salpyran	2-(((2-((piridin-2-ilmetil)amino)etil)-amino)metil)fenol
Salquin	2-(((2-((izokinolin-3-ilmetil)amino)etil)amino)-metil)fenol
Ser, S	szerin
TFA	trifluor-ecetsav
Thr, T	treonin
TOF	repülési idő (time-of-flight) analizátor
Trp, W	triptofán
UV-Vis	ultraibolya-látható spektroszkópia
Val, V	valin
X1FUR	1-metil-1H-imidazol-2-karboxaldehyd-2-furanil hidrazon (E)-N'-((1-metil-1H-imidazol-2-il)metilén)furán-2-karbohidrazid
X1THIO	1-metil-1H-imidazol-2-karboxaldehyd-2-tiofenil hidrazon (E)-N'-((1-metil-1H-imidazol-2-il)metilén)tiofén-2-karbohidrazid

## I. BEVEZETÉS ÉS CÉLKITŰZÉSEK

Az élő szervezetben megtalálható egyes fémionok, mint például a réz(II)-, vas(III)- és cink(II)ionok, fontos szerepet játszanak a biológiai molekulák működésében, illetve a neurodegeneratív betegségek — többek között az Alzheimer-kór és a Creutzfeldt-Jakob-kór — kifejlődésében és azok lefolyásában. A fent említett fémionok felhalmozódása az érintett agyszövetekben jól dokumentált. A normáltól nagyobb koncentrációban jelen levő fémionok két területen járulnak hozzá a neurodegeneratív betegségek kialakulásához: (i) koordinálódva a fehérjemolekulákhoz indukálják azok konformációváltozását és az azt követő aggregációjukat, illetve (ii) a redoxaktív fémionok képesek katalizálni a biomolekulák oxidációját, ami szintén hozzájárul a molekula harmadlagos és negyedleges szerkezetének változásához, ezáltal a funkciómódosuláshoz.

A fehérjékben a reaktív gyökök elsődlegesen a cisztein, metionin és hisztidin aminosav-oldalláncok oxidációját eredményezik. Míg a metionin oxidációja reverzibilis, addig a többi aminosavé nem. Ezen oxidációs folyamatokat a biológiai szervezetben jelen levő redoxaktív fémionok katalizálják, elsődlegesen a szabad gyökök képződésének elősegítésével. A biomolekulák fémion-katalizált oxidációja során a redoxaktív fémion alkalmas elektrondonorral (például aszkorbinsav) kölcsönhatásba lépve redukálódik. A képződő redukált fémion a peptidok specifikus fémkötőhelyeihez koordinálódva hidrogén-peroxiddal reagál, aminek eredményeként hidroxilgyök képződik, ami képes oxidálni a fémionnal szomszédos fehérjeoldalláncot. Ez a folyamat függ az oldalláncok minőségétől és az aminosavszekvenciától. Ennek eredményeként a fehérje, illetve a peptid fémkötőhelye oxidálódik, de maga a peptidkötés hasadása is bekövetkezhet.

A prion fehérje szerepe az élő szervezetekben még nem tisztázott, azonban szokatlanul nagy a metionin-tartalma, ezért feltételezhetően szerepe lehet az oxidatív stressz elleni védelemben.

Épp ezért kutatómunkám során a humán prion fehérje (103-112) fragmensének fémion-katalizált oxidációja és fémion-fehérje kölcsönhatást gyengítő kismolekulák, úgynevezett MPACs (aróil-hidrazonok és szalán típusú) molekulák hatásának tanulmányozása volt a célunk. Ez utóbbit két nemzetközi együttműködés keretében végeztük el. Néhány évtizeddel ezelőtt

kezdődött a gyógyászati terápiára megfelelő, a fémion fehérje kölcsönhatást gyengítő molekulák és kelátormolekulák tervezése, szintetizálása és tanulmányozása, azonban az újabb, jobb tulajdonsággal rendelkező kelátorok felkutatása és tanulmányozása még a mai napig is aktuális feladat. A peptidek fémionokkal való kölcsönhatását a Bioszervetlen Kémiai Kutatócsoportban hosszú évtizedek óta vizsgáljuk. A prion protein és amiloid- $\beta$  fragmensek átmenetifémionokkal való komplexképzése már húsz évvel ezelőtt, míg a peptidek fémion-katalizált oxidációjának vizsgálata körülbelül tíz éve kezdődött el.

*Célkitűzéseink között szerepelt a humán prion fehérje (105-112) fragmens mutáns peptiden (Ac-SPKTNMKHA-NH<sub>2</sub>) (nMKHA) keresztül a peptid fémkatalizált oxidációjának tanulmányozása fémion/hidrogén-peroxid/aszkorbinsav rendszerben réz(II)- és vas(III)ionok jelenlétében, és a különböző oxidációs körülmények során keletkezett termékek azonosítása. Végző célunk volt a humán prion (103-112) oxidációs kísérletének tanulmányozása MPACs molekulák (aróil-hidrazonok és szalán típusú molekulák) jelenlétében. Ennek érdekében tanulmányoztuk a vizsgált MPACs kelátormolekulák koordinációs kémiáját réz(II)- és cink(II)ionnal. Továbbá a két vízdoldható aróil-hidrazon, az XIFUR és XITHIO és két szalán típusú vegyület, az AEtQ és az ACyQ esetén a humán prion (103-112) fragmenssel kompetíciós vizsgálatokat is végeztünk a képződő vegyes ligandumú fémkomplexek meghatározása érdekében.*

## II. KÍSÉRLETI KÖRÜLMÉNYEK ÉS VIZSGÁLATI MÓDSZEREK

Az oxidációs vizsgálatokhoz használt Ac-SPKTNMKHA-NH<sub>2</sub>, Ac-SKPKNMKHA-NH<sub>2</sub> és Ac-SKPKNMKHM-NH<sub>2</sub> szekvenciájú peptideket a Debreceni Egyetem Szervetlen és Analitikai Kémiai Tanszék Bioszervetlen Kémiai Kutatócsoportjában állították elő. Az aroil-hidrazon vegyületeket Nicolas Rey (Pontificia Universidade Católica Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazília) kutatócsoportjában, míg a módosított szalán és szalán típusú vegyületeket George Kostakis (University of Sussex, Brighton, Egyesült Királyság) kutatócsoportjában szintetizálták. A vizsgált vegyületeket nemzetközi együttműködés keretén belül rendelkezésünkre bocsátották.

**pH-potenciometriás** módszerrel határoztuk meg az Ac-SKPKNMKHM-NH<sub>2</sub> peptid és a vizsgált kelátormolekulák deprotonálódási állandóit, valamint a Cu(II)- és Zn(II)-komplexeiknek a stabilitási állandóját. A vizsgálatokat vizes oldatban, valamint víz:dimetil-szulfoxid (30:70 V/V%) elegyben végeztük el 25 °C hőmérsékleten és 0,2 mol/dm<sup>3</sup> ionerősséget alkalmazva, folyamatos kevertetés mellett és argon gázzal kizárva a légköri szén-dioxidot és oxigént. A ligandumok koncentrációi a mintában 1x10<sup>-3</sup> – 2x10<sup>-3</sup> mol/dm<sup>3</sup> koncentráció tartományba estek. A fémion-ligandum arányt 1:2 és 2:3 között változtattuk, míg a vegyes ligandumú minták esetén a fémion-ligandum arány 1:1 volt minden esetben. A protonálódási állandókat a SUPERQUAD, a fémkomplexekre jellemző stabilitási szorzat értékeit a PSEQUAD nevű számítógépes programmal számoltuk ki. A kapott stabilitási állandó értékekből a MEDUSA programmal készítettük el a képződő részecskék pH-függő koncentráció-eloszlását.

Az **UV-látható spektrumok**at a réz(II)ionokat tartalmazó rendszerek esetén Perkin Elmer Lambda 25 típusú kétsugaras fotométerrel, illetve VWR UV-1600 PC típusú egysugaras spektrofotométerrel végeztük 200-900 nm hullámhossz tartományban 1,000 cm-es kvarcküvetttákat használva.

A **cirkuláris dikroizmus (CD) spektroszkópi**ai vizsgálatokat JASCO-810 típusú készüléken végeztük a réz(II)iont tartalmazó ekvivalens arányú fémion-ligandum vegyes ligandumrendszerek esetén. A spektrumokat szobahőmérsékleten 220-800 nm-es hullámhossz tartományban vettük fel különböző pH-értékeken. A méréseket 0,100 és 1,000 cm úthosszú küvetttákban végeztük. A spektrumokat Microsoft Office Excel programban ábráztuk.

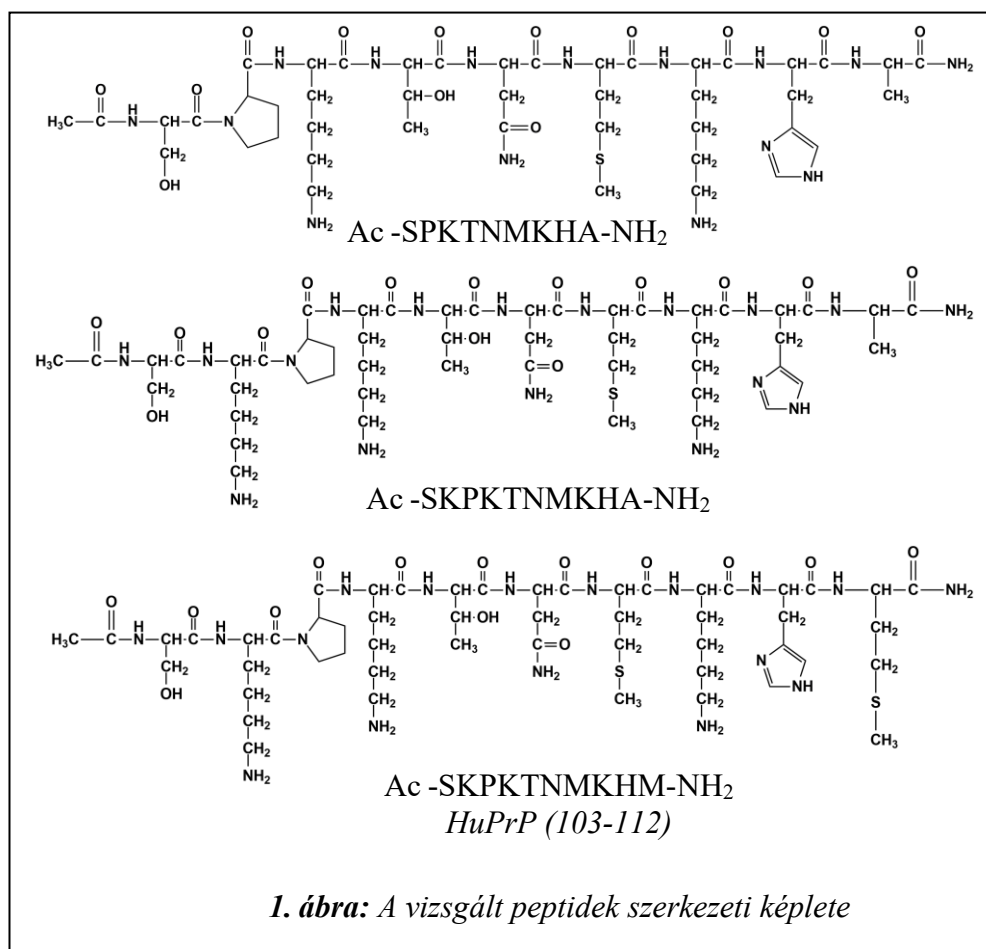
Az **oxidáció** lejátszódásának és előre haladásának követésére nagyhatékonyságú folyadékkromatográfiát (HPLC) alkalmaztunk. A vizsgálatokhoz 1,00 cm<sup>3</sup> mintát állítottunk össze, ahol a peptid koncentrációja 1x10<sup>-3</sup> mol/dm<sup>3</sup> volt. Az egyes oxidációs minták fémion-peptid arányának megfelelően változtattuk a hozzáadott fémion mennyiségét. A vizsgálatokat pH = 7,4 értéken és 25 °C-on hajtottuk végre. Az oxidációt 1%-os H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> hozzáadásával indítottuk el. Az aszkorbinsavat tartalmazó minták esetében az aszkorbinsavat a peptidhez képest hússzoros feleslegben alkalmaztuk. A fémion-katalizált oxidációt Na<sub>2</sub>EDTA-oldat ötszörös feleslegével állítottuk le a mintavétel időpontjában. A Cu(II):Ac-SPKTNMKHA-NH<sub>2</sub>:H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>:aszkorbinsav = 1:1:4:4 rendszerben képződő termékek elválasztását **félpreparatív HPLC** rendszerben végeztük 20 mg peptid felhasználásával, és a peptidhez arányosan adtuk hozzá a többi komponenst. Az oxidáció követésére használt **analitikai HPLC** Jasco MD-2010 plus diódasoros detektorral, míg a félpreparatív HPLC Jasco UV-2077 plus UV-látható detektorral volt felszerelve. A reakció követésére használt analitikai kolonna paraméterei a következők: Teknokroma Europa Protein C18 (250 mm × 4,6 mm, 300 Å, 5 µm). A félpreparatív kolonnát frakciószedésre használtuk, ennek a paraméterei a következők: Grace Vydac Protein and Peptide C18 218TP510 (250 mm × 10 mm, 300 Å, 5 µm). Elválasztáshoz eluensként vizet (Mobil A) és acetonitrilt (Mobil B) használtunk, amelyek 0,1 % (V/V%) TFA-t tartalmaztak. Áramlási sebességnek az analitikai HPLC esetén 1,00 ml/perc-et, míg a félpreparatív folyadékkromatográfiás módszer esetén 2,00 ml/perc-et választottunk.

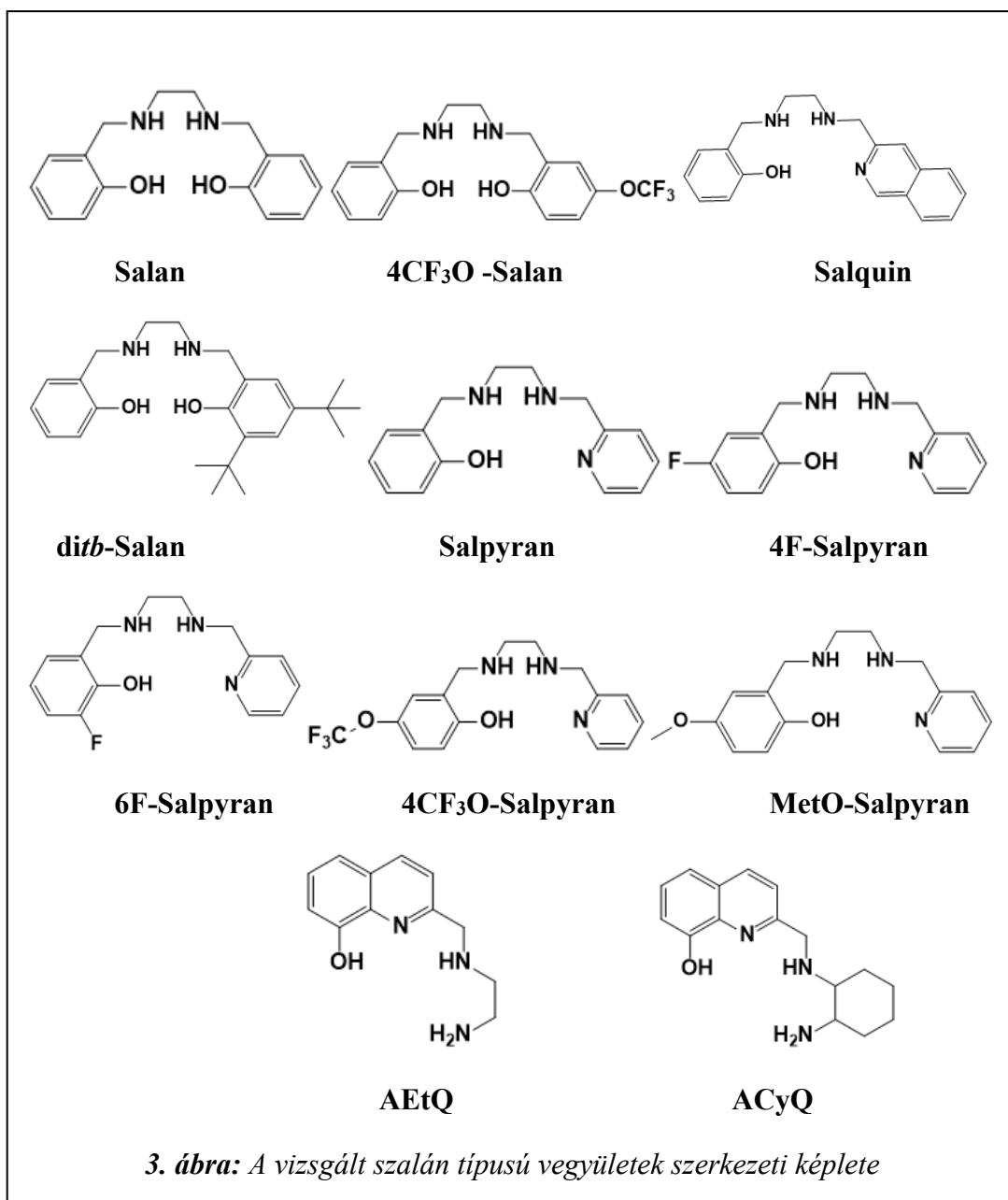
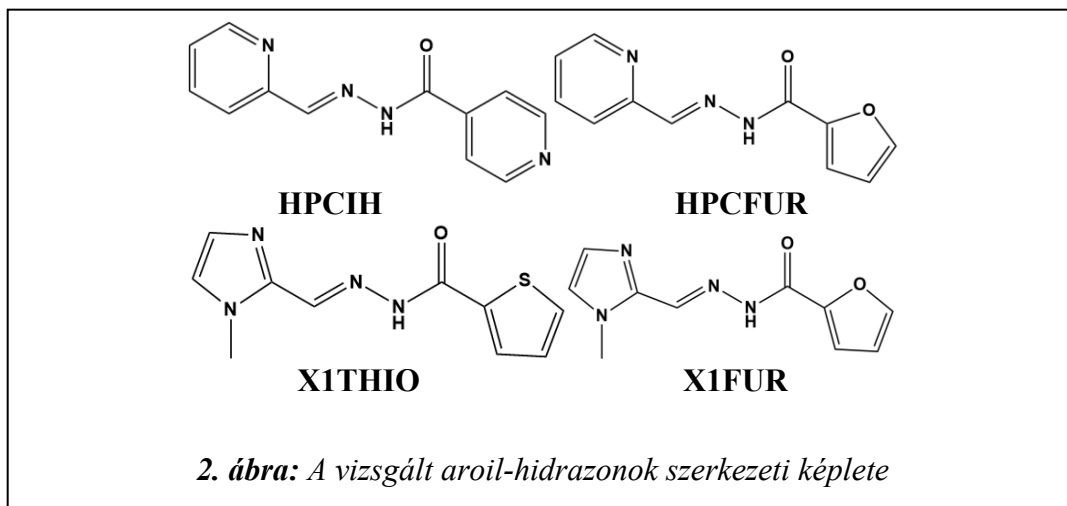
Az oxidált termékek azonosítására **tömegspektrometriát (MS)**, azon belül is LC-MS, offline ESI-MS és MS/MS technikát alkalmaztunk. A méréseket a *Debreceni Egyetem Szervetlen és Analitikai Kémia Tanszékén* található Bruker MaXis II. ESI-TOF MS készüléken Dr. Csire Gizella, illetve az *Alkalmazott Kémia Tanszékén* Dr. Nagy Lajos végezte egy MicroTOF-Q típusú Qq-TOF MS készülékkel (Bruker Daltonik, Bréma, Németország) és ESI ionforrás mellett pozitív módban. A spektrumok kiértékeléséhez a DataAnalysis programot használtuk.

Az X1FUR és Salpyran réz(II)-komplexeinek **ciklikus voltammogramját** BASI Epsilon ECLipse ciklikus voltaméter készüléken vettük fel. A mérést szén munkaelektrod (CHI104), Ag/AgCl 3M NaCl referencia elektrod ( $E_{1/2} = +209$  mV, normál hidrogénelektrodra

vonatkoztatva) és platina ellenelektrod (ALS Co. Japan) mellett végeztük 800 – (- 600) mV tartományban 100 mV/sec pásztázási sebességgel 25 °C-on. A mérésekhez az állandó ionerősséget 0,20 mol/dm<sup>3</sup> KNO<sub>3</sub> biztosította. Az oldatban a vegyületek koncentrációja 1,0x10<sup>-3</sup> mol/dm<sup>3</sup> volt, míg a Cu(II)-ligandum arányt 1:5-re állítottuk be.

A Salpyran vegyület esetén **aszkorbátfogyás kísérletet** végeztünk, mely a képződő reaktív oxigén származékok megakadályozásának mérésére szolgáló egyszerű indirekt módszer. Az aszkorbinsav, mint redukálószer a jelen levő réz(II)ionokat redukálja réz(I)ionná, miközben reaktív oxigén származékok keletkeznek. A reakció során az aszkorbinsav fogyását 265 nm hullámhosszon követtük folyamatos kevertetés mellett 25 °C-on. Közegként 7,1-es pH értékre beállított HEPES puffert használtunk. A kísérlethez Agilent 8453 spektrofotométert alkalmaztunk, a használt kvarcküvetta úthossza 1,000 cm volt.

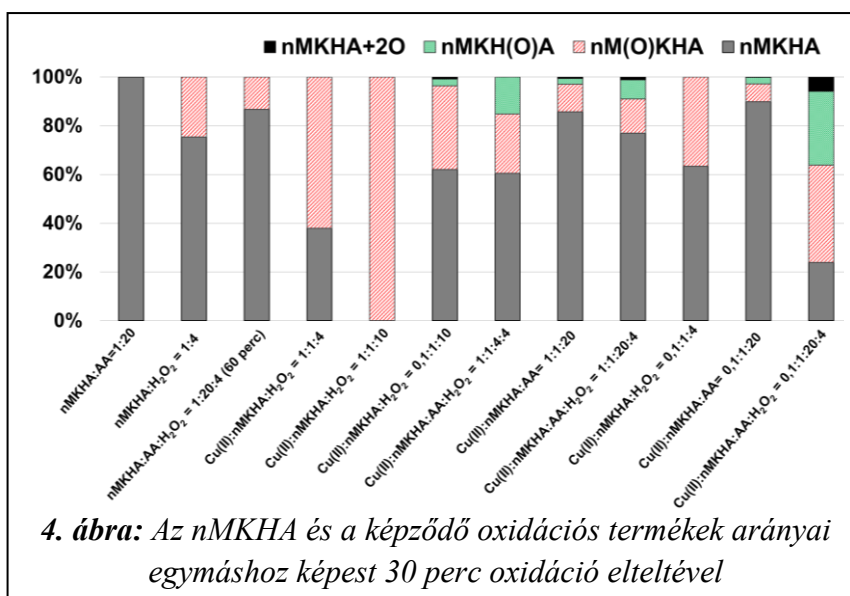




### III. ÚJ TUDOMÁNYOS EREDMÉNYEK

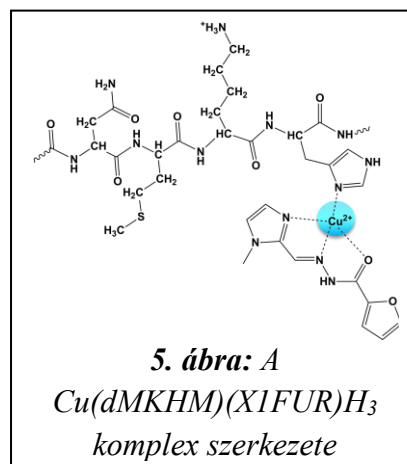
***Tanulmányoztuk a humán prion (105-112) mutáns N- és C-terminálison védett peptid (Ac-SPKTNMKHA-NH<sub>2</sub>) (nMKHA) oxidációját Cu(II)- és Fe(III)-ionok jelenlétében, hidrogén-peroxiddal és aszkorbinsavval, valamint azonosítottuk a képződő termékeket.***

- Igazoltuk, hogy elsődlegesen a metionin oxidációja megy végbe, és minden esetben metionin-szulfoxiddá oxidálódik (nM(O)KHA). A peptid csak H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> hatására, redoxaktív fémion jelenléte nélkül is oxidálódik. A fémion jelenléte nem szükséges az oxidációhoz, azonban a Cu(II) gyorsítja az oxidáció folyamatát.
- Azokban a rendszerekben, amelyek katalitikus mennyiségű réz(II)iont vagy aszkorbinsavat is tartalmaznak megfigyeltük a hisztidin oxidációját is. A hisztidin egyszeres oxidációjából származó 2-oxo-hisztidin (nMKH(O)A) mellett a kétszeresen oxidált dioxo-hisztidin termék (nMKH(2O)A) kialakulását is kimutattuk. Emellett a metionin és hisztidin oldalláncok együttes oxidációját is detektáltuk (nM(O)KH(O)A).
- A hisztidin oxidációját legnagyobb mértékben a Cu(II):nMKHA:H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>:Aszkorbinsav = 0,1:1:4:20 rendszer esetén figyeltük meg.
- Megállapítottuk, hogy a hisztidin oxidációjához hozzájárul a peptid - aszkorbinsav addukt képződése, míg a nagyobb réz(II)ion koncentráció valamelyest visszaszorítja a hisztidin oxidációját a katalitikus mennyiségű fémiont tartalmazó reakcióelegyhez képest.
- Arra következtettünk, hogy a vas(III)ion jelenléte is katalitikus hatással van a peptid oxidációjára, azonban a réz(II)- és vas(III)ionok által katalizált kísérleteket összehasonlítva a réz(II)ion hatékonyabb katalizátornak mutatkozott. A katalitikus aktivitásukban fennálló különbséget az eltérő koordinációs tulajdonságokkal magyaráztuk.
- Igazoltuk, hogy az aszkorbinsav jelenléte csökkenti a peptid oxidációjának mértékét, mind a fémion jelenlétében és mind anélkül. Azonban, a kettős természetű antioxidáns és pro-oxidáns tulajdonságú aszkorbinsav elősegíti a hisztidin oldallánc irreverzibilis oxidációját, szemben a metionin reverzibilis oxidációjával.



**Nemzetközi együttműködés keretén belül tanulmányoztuk két vízoldható aroil-hidrazon (X1THIO és X1FUR) mint fémion-peptid kölcsönhatást gyengítő kismolekulák (MPACs) hatását a HuPrP (103-112) fragmens fémion-katalizált oxidációjára. Az oxidáció során az oldatban fellépő kölcsönhatások megértése érdekében oldategyensúlyi vizsgálatokat végeztünk Cu(II)- és Zn(II)-ionok jelenlétében, illetve vizsgáltuk a prion fragmens/aroil-hidrazon vegyes ligandumú rendszerek komplexképződési folyamatát.**

- Igazoltuk, hogy mindkét aroil-hidrazon (N, N, O) koordinációs móddal kialakított (5,5) csatolt kelátrendszerű komplex kialakítására képes az azometin és 1-metilimidazol nitrogén donoratomjain és a karbonilcsoport oxigén donoratomjain keresztül.
- Monokomplexek és biszkomplexek képződését is kimutattuk, de a Zn(II)-komplexek kisebb stabilitásúak, mint a Cu(II)-komplexek.
- Kompetíciós vizsgálatok alapján megállapítottuk, hogy a dMKHM és X1THIO vegyületet tartalmazó rendszerben a  $\text{Cu(dMKHM)(X1THIO)H}_3$  vegyes ligandumú komplex képződik, míg az X1FUR aroil-hidrazon esetén több vegyes ligandumú komplexet tudunk azonosítani.
- Megállapítottuk, hogy a vegyes ligandumú



összetételű komplexben a koordinációs módok megegyezők, az X1FUR esetén a különbség a lizil oldalláncok eltérő protonáltságából ered. A peptid a hisztidin oldalláncon keresztül egyfogú koordinációval kapcsolódik a réz(II)ionhoz, míg az aroil-hidrazon az (N, N, O) donoratomjain keresztül kötődik.

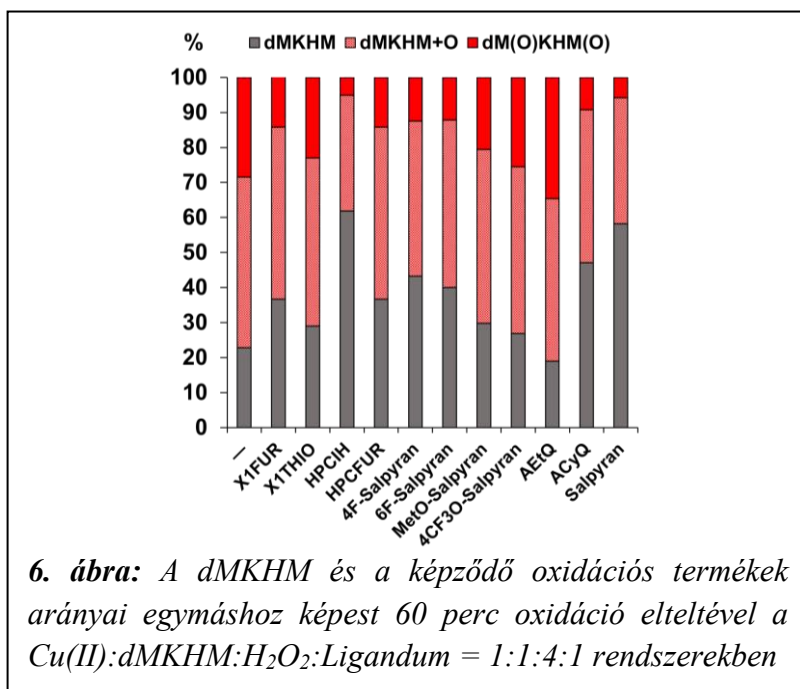
- Kimutattuk a  $Zn(dMKHM)(X1FUR)H$  vegyes ligandumú cink(II)-komplex képződését is, a komplex koordinációs módja a réz(II)-komplexszel megegyező és megállapítottuk, hogy a stabilitási állandója kisebb.
- Az oldategyensúlyi kísérleteknél kapott eredmények alapján megállapítottuk, hogy a peptid oxidációjakor a vizsgálati 7,4-es pH-értéken a vegyes ligandumú réz(II)-komplex a domináns részecske a reakcióelegyben.
- A dMKHM peptid oxidációjakor az aroil-hidrazonok jelenlétében a  $Cu(II)/H_2O_2$  rendszerben két oxidált termék képződését figyeltük meg, – a  $dMKHM + O$  és a  $dM(O)KHM(O)$  – ahol vagy az egyik, vagy mindkettő metionin metionin-szulfoxidá oxidálódik.
- A vízoldható aroil-hidrazonok esetében megállapítottuk, hogy az X1FUR kis különbséggel, de jobban visszاسzorította az oxidáció mértékét, mint az X1THIO.
- Igazoltuk, hogy a vízben rosszul oldódó aroil-hidrazonok, a HPCIH és HPCFUR, hatásosabbnak bizonyultak az oxidáció visszاسzorításában.

***Tanulmányoztuk a HuPrP (103-112) fragmens M112A mutánsának oxidációját  $Cu(II)/H_2O_2$  rendszerben X1THIO, HPCIH és HPCFUR aroil-hidrazonok jelenlétében.***

- Már 0,1:1 aroil-hidrazon:dMKHA aránynál is megfigyeltük a peptid oxidációjának enyhe csökkenését, azonban 1:1 arány mellett ez a védő hatás jelentősebbnek bizonyult.
- Az aroil-hidrazonok közül a HPCFUR bizonyult hatékonynak, azonban aszkorbinsav jelenlétében a hisztidin oxidációját nem képes meggátolni.

**Nemzetközi együttműködés keretén belül vizsgálatainkat kiterjesztettük a HuPrP (102–113) peptid fémion-katalizált oxidációjára módosított szalán típusú vegyületek jelenlétében.**

- Megállapítottuk, hogy minden ligandum esetén egymagvú, monokomplexek képződnek.
- Kimutattuk, hogy a ligandumon található elektronküldő csoport befolyással van a fémkomplexek stabilitási állandójára.
- A dMKHM peptid és az AEtQ és ACyQ vegyületek esetén végzett kompetíciós vizsgálatokból arra következtettünk, hogy az ACyQ nem képez vegyes ligandumú komplexet a peptiddel. Ezzel ellentétben a kisebb stabilitású réz(II)komplexeket képző AEtQ vegyület esetén, több vegyes ligandumú réz(II)komplex, illetve egy cink(II)komplex képződését is kimutattuk.
- Igazoltuk, hogy a vegyes ligandumú komplexek esetén a peptid a hisztidin oldalláncon keresztül egyfogú koordinációval kapcsolódik a fémionhoz, míg az AEtQ a három nitrogén donoratomján keresztül koordinálódik.
- Megállapítottuk, hogy a vizsgált vízoldható szalán típusú vegyületek közül a Salpyran bizonyult a leghatásosabbnak a dMKHM peptid oxidációjának visszaszorítására.
- Az aszkorbátfogyás monitorozásával megállapítottuk, hogy a Salpyran képes a reaktív oxigén származékok képződését megakadályozni, és azok mennyiségét jelentősen visszaszorítani.



#### **IV. EREDMÉNYEK HASZNOSÍTÁSA**

A kelátképző fémion-peptid kölcsönhatást gyengítő vegyületek tanulmányozása és kölcsönhatásuk a biológiailag releváns fémionokkal, mint például a réz(II)- és cink(II)ionokkal, segíthet megérteni, mely kismolekulák lehetnek hatékonyak bizonyos neurodegeneratív megbetegedések, elváltozások kezelésében. Tanulmányozásuk egyrészt koordinációs kémiai, másrészt biológiai szempontból – különösen a biológiailag fontos molekulák oxidációs folyamatainak befolyásolása révén – elősegítheti a biológiai rendszerekben lezajló oxidációs folyamatok molekuláris szintű megértését. Mindezen eredmények hozzájárulnak ahhoz, hogy a jövőben olyan kedvezőbb tulajdonságú fémkelátorokat fejlesszenek ki, amelyek potenciálisan terápiás alkalmazásra is megfelelők lehetnek.



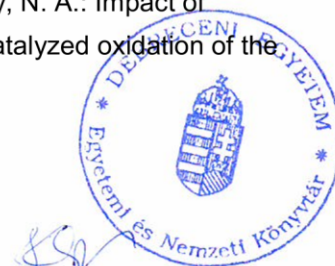
Nyilvántartási szám: DEENK/375/2025.PL  
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Bodnár Nikolett  
Doktori Iskola: Kémiai Tudományok Doktori Iskola  
MTMT azonosító: 10078483

## A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

### Idégen nyelvű tudományos közlemények külföldi folyóiratban (4)

1. Cukierman, D. S. \*, **Bodnár, N.**\*, Diniz, R., Nagy, L., Kállay, C., Rey, N. A.: Full Equilibrium Picture in Aqueous Binary and Ternary Systems Involving Copper(II), 1-Methylimidazole-Containing Hydrazonic Ligands, and the 103-112 Human Prion Protein Fragment.  
*Inorg. Chem.* 61 (1), 723-737, 2022. ISSN: 0020-1669.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1021/acs.inorgchem.1c03598>  
IF: 4.6  
\*Megosztott első szerzős közlemény.
2. **Bodnár, N.**, Várnagy, K., Nagy, L., Csire, G., Kállay, C.: Ambivalent role of ascorbic acid in the metal-catalyzed oxidation of oligopeptides.  
*J. Inorg. Biochem.* 222, 111510-111519, 2021. ISSN: 0162-0134.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2021.111510>  
IF: 4.336
3. Devonport, J., **Bodnár, N.**, McGown, A., Bukar, M. M., Serpell, L. C., Kállay, C., Spencer, J., Kostakis, G. E.: Salpyran: A Cu(II) Selective Chelator with Therapeutic Potential.  
*Inorg. Chem.* 60 (20), 15310-15320, 2021. ISSN: 0020-1669.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1021/acs.inorgchem.1c01912>  
IF: 5.436
4. Cukierman, D. S., **Bodnár, N.**, Evangelista, B. N., Nagy, L., Kállay, C., Rey, N. A.: Impact of pyridine-2-carboxaldehyde-derived aroylhydrazones on the copper-catalyzed oxidation of the M112A PrP103-112 mutant fragment.  
*J. Biol. Inorg. Chem.* 24 (8), 1231-1244, 2019. ISSN: 0949-8257.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00775-019-01700-2>  
IF: 3.246





## További közlemények

### Idegen nyelvű tudományos közlemények külföldi folyóiratban (1)

5. Grenács, Á., **Bodnár, N.**, Pálinkás, D. C., Lihi, N., Várnagy, K.: The effect of side chains on the complex formation processes of N-terminally free hexapeptides containing C-terminal cysteinyl functions.

*New J. Chem.* 46 (8), 3754-3765, 2022. ISSN: 1144-0546.

DOI: <http://dx.doi.org/10.1039/D1NJ05383C>

IF: 3.3

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 20,918**

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre):  
17,618**

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

Debrecen, 2025.06.10.

