

Egyetemi doktori (Ph.D.) értekezés tézisei

**Hisztidintartalmú oligopeptidek és modelljeik
fél- és teljes szendvics Ru(II)-komplexei:
oldategyensúly és szintézis**

Bihari Zsolt

Témavezető: Dr. Buglyó Péter egyetemi docens



Debreceni Egyetem
Kémiai Tudományok Doktori Iskola
Debrecen, 2017.

A tézisekben előforduló rövidítések magyarázata:

Ala, A	alanin
Ac	acetyl-csoport (védőcsoport)
AcHm	N-acetyl-hisztamin
A375	humán melanómasejt
COSY	kétdimenziós homokorrelációs spektroszkópia (Correlation Spectroscopy)
Cp	ciklopentadienil anion
HAV	hisztidil-alanil-valinil szekvencia
HAVAY-NH ₂	H-His-Ala-Val-Ala-Tyr-NH ₂
H, His	hisztidin
H*, His(N3-Me)	N3-metilézett hisztidin
HSQC	kétdimenziós heterokorrelációs mérés (Heteronuclear Single Quantum Coherence)
KP1019	transz-[Ru(III)Cl ₄ (Ind) ₂]IndH, Ind = indazol
KP1339	transz-[Ru(III)Cl ₄ (Ind) ₂]IndNa, Ind = indazol
MCF-7	humán emlőkarcinóma sejtvonala
MDA-MB-231	humán emlőkarcinóma sejtvonala
Meim	N-metilimidazol
NAMI-A	transz-[Ru(III)Cl ₄ (Im)(DMSO)]ImH, Im = imidazol, DMSO = dimetil-szulfoxid
^{nat} Ga	a gallium természetes, stabil izotópjai
N _{amino}	N-terminális aminosocsoport
NH _{amid} , N ⁻ _{amid}	protonált és deprotonált amidnitrogén
N1 _{im} , N3 _{im}	1-es vagy 3-as helyzetben lévő imidazolnitrogén
NODA-GA	2,2'-(7-(1-karboxil-4-((4-benzil-izotiocianát) amino)-4-oxobutil)-1,4,7-triazononán-1,4-diil) diacetsav
OH _{karboxil} , O ⁻ _{karboxilát}	protonált karboxil és deprotonált karboxiláttoxigén
PC-3	humán prosztata sejtvonala
p-cym, p-cimol	1-izopropil-4-metilbenzol
RuCp	[(η ⁵ -C ₅ H ₅)Ru] ⁺ , [(η ⁵ -ciklopentadienil)Ru] ⁺
Val, V	valin
Tyr, Y	tirozin
⁶⁷ Ga	a gallium gamma-sugárzó izotópja, t _{1/2} = 3,3 nap

I. BEVEZETÉS ÉS CÉLKITŰZÉSEK

A kemoterápiában közel 40 éve használják a platina(II)iont tartalmazó síknégyzetes ciszplatint, $[(\text{NH}_3)_2\text{PtCl}_2]$. Használata során azonban számos mellékhatás lépett fel, továbbá az irodalomban beszámoltak a kezelések után kialakuló sejtrezisztenciáról is, melyek korlátozzák az alkalmazhatóságot. Az említett hátrányok miatt kezdődött el intenzív kutatómunka olyan új fémkomplexek kifejlesztésére, melyek hasonló aktivitással, de nagyobb szelektivitással és kisebb toxicitással rendelkeznek. A platinacsoportba tartozó ruténium vegyületei is így kerültek a kutatás előterébe. Az utóbbi évtizedekben számos ruténium(II)- és oktaéderes ruténium(III)komplex daganatellenes aktivitását igazolták; ilyen például a ruténium(III)-tartalmú KP1019, a KP1339, mely a KP1019 nátrium-sója, illetve a NAMI-A. Utóbbi volt az első ruténium fémiont tartalmazó komplex, mely a klinikai kipróbálás fázisába lépett és jelenleg a II. fázisba jutott. A kutatási eredmények azt mutatták, hogy az ezekben a vegyületekben lévő Ru(III) *in vitro* a megfelelő Ru(II)-vegyületté képes redukálódni, amely felelős lehet a megfigyelt citotoxicitásért. A +2 oxidációs állapotot például egy félszendvics szerkezetű, ún. zongoraszék geometriában penta- vagy hexahapto kötésmóddal, aromás ligandumokkal fém-szén kötést kialakítva is stabilizálni lehet. Ebben a szerkezetben a három szabad koordinációs hely közül általában kettőt egy (XY) kelátképző pl. NN- vagy OO-donor ligandum foglal el, míg a harmadik koordinációs helyen valamilyen egyfogú ligandum található.

Az irodalomban számos Ru(II)-komplext szilárd fázisban jellemeztek, oldatbeli viselkedésük tanulmányozására azonban alig található adat. Ezért a Debreceni Egyetem Szervetlen és Analitikai Kémiai Tanszékén, a Bioszervetlen Kémiai Kutatócsoportban, a félszendvics szerkezetű Ru(II)-komplexekkel végzett oldategyensúlyi vizsgálatok értékes információkat nyújthatnak a komplexek biotranszformációs, ligandumcsere reakciókban történő átalakulásának a megértéséhez. A lágy karakterű Ru(II)-kation főleg

S- és N-donoratomokkal hoz létre stabil kötéseket, így például a biológiai rendszerekben igen gyakran előforduló, felületi hisztidin imidazolil N-donoratomot tartalmazó peptidekkel is kölcsönhatásba léphet. Az utóbbi években a félszendvics szerkezetű komplexek mellett a kutatások a teljes szendvics típusú vegyületek vizsgálatára is kiterjedtek. Jelenleg az irodalomban még csak kevés, de ígéretes eredmény található a teljes szendvics szerkezetű, ruténium(II)-t tartalmazó vegyületek biológiai aktivitásáról. Az ilyen típusú komplexek többféle úton előállíthatóak, például vizes közegben, látható fény besugárzással, jó hozammal szintetizáltak vegyületeket.

Napjainkban egyre intenzívebb kutatások folynak peptidkonjugátum komplexek előállítására is, ahol a fémiont, vagy fémiont tartalmazó komplexet egy olyan bioaktív peptidhez kapcsolják hozzá, melyet a rákos sejtek felszínén található receptorok felismerhetnek, így a várhatóan rákellenes hatású vegyület könnyen és szelektíven juthat el a célsejtekig, ahol kifejtheti citotoxikus hatását. Az ilyen biokonjugátumok a peptid szekvenciában olyan aminosav sorrendet tartalmaznak, melyek a biofelismerési folyamatokban játszanak szerepet. Ilyen konzervált szekvencia például a hisztidil-alanil-valinil (His-Ala-Val, HAV). A vizsgálatok azt mutatták, hogy a HAV szekvenciát tartalmazó szintetikus peptidek számos rákos sejtvonalon mutattak apoptotikus hatást, továbbá gátolhatják a sejtek közötti adhézios folyamatokat, így a gyógyszermolekulák könnyebben eljuthatnak a rákos sejtekig. A vegyületek szervezetben történő eloszlásának követéséhez például radioaktív gallium(III)-fémiont tartalmazó triaza kelátor egységet kapcsolhatunk a peptid alapú komplexhez, így akár két fémiont is tartalmazó, peptidkonjugátum komplexet lehet előállítani.

A doktori munkám első szakaszában egy félszendvics ruténium(II) akvaion és fehérjék felületi hisztidin imidazolilcsoportja közötti kölcsönhatást vizsgáltuk. A dolgozat második részében pedig a teljes szendvics peptidkonjugátum komplex szintézisének kapott eredményeinket foglaltam össze.

II. ALKALMAZOTT VIZSGÁLATI MÓDSZEREK

Munkánk során a különböző pozícióban hisztidin aminosavat tartalmazó peptidek (I. ábra: **III.A-D**), illetve a HAV szekvenciát tartalmazó oligopeptidek (I. ábra: **IV.A-B**) **szilárdfázisú peptidszintézisét** egy Liberty1™ automatikus mikrohullámú peptidszintetizáló készülékkel (CEM, Matthews, NC) végeztük. Az N-terminuson acilezett, illetve szabad aminosocsoporttal rendelkező peptideket Fmoc/tBu technikával állítottuk elő, melyhez a C-terminuson amid végződést biztosító Rink Amide AM típusú gyantát használtunk. Az aminosavak aktiválása a TBTU/HOBt/DIEA technika segítségével zajlott. Az előállított és liofilizált oligopeptidek tisztaságát minden esetben **nagyhatékonyságú folyadékkromatográfiával** (HPLC) ellenőriztük, melyhez analitikai Vydac C18 típusú kolonnát (250 mm × 4,6 mm; pórusméret: 300 Å; szemcseméret: 5 µm) és Jasco MD-2010 plus diódasoros detektorral (222 nm, 254 nm, 280 nm) rendelkező fotométert használtunk. A komplexek elválasztásához félpreparatív Vydac C18 típusú kolonnát (250 mm × 10 mm; pórusméret: 300 Å; szemcseméret: 5 µm) és Jasco UV-2077 plus UV-látható detektorral (222 nm, 254 nm, 280 nm) rendelkező készüléket használtunk. Eluensként 0,1 % (V/V) TFA-t tartalmazó desztillált vizet (A) és azonos TFA-tartalmú acetonnitrilt (B) alkalmaztunk. Az áramlási sebességet az 1,0–2,0 ml/perc tartományba állítottuk be.

pH-potenciometriás módszerrel meghatároztuk a vizsgált ligandumok protonálódási állandóit, valamint egyes esetekben a ruténium(II)-fémiont is tartalmazó félszendvics szerkezetű komplexek stabilitási állandóit. A méréseket Mettler Toledo készülékkel, $I = 0,20 \text{ mol/dm}^3 \text{ KNO}_3$ és számos esetben $0,20 \text{ mol/dm}^3 \text{ KCl}$ ionerősségnél is, $T = 298,0 \text{ K}$ -en végeztük. A lassú komplexképződési folyamatok miatt egyedi mintás módszerrel is dolgoztunk. Ebben az esetben ismételt NMR mérések alapján 3–7 napos egyensúly beállást tapasztaltunk. A kísérleti adatokból a

fémkomplexekre vonatkozó stabilitási állandókat a PSEQUAD és SUPERQUAD számítógépes programokkal határoztuk meg, melyek alapján a rendszerekre adott körülmények között jellemző koncentráció-eloszlási görbéket a MEDUSA program segítségével szerkesztettük meg. A komplexképződési folyamatokban képződő részecskék azonosítására, továbbá az előállított vegyületek tisztaságának ellenőrzése céljából **NMR spektroszkópiás** (^1H , ^{13}C , ^{71}Ga , 2D NMR) vizsgálatokat végeztünk. A méréseket Bruker AM 360 MHz FT-NMR, illetve Bruker Avance DRX 400 MHz FT-NMR készüléken végeztük, a kiértékeléshez pedig az 1D WIN-NMR és a MestReNova szoftvereket használtuk.

Az **UV-látható spektrumokat** Perkin Elmer Lambda 25 típusú kétsugaras fotométeren vettük fel, különböző pH értékeken, valamennyi esetben 1,000 cm úthosszú kvarc küvetta alkalmazása mellett. A spektrumok kiértékelését és a termodinamikai stabilitási állandók meghatározását a PSEQUAD program segítségével végeztük el.

A **cirkuláris dikroizmus (CD) spektroszkópia** optikailag aktív fémkomplexek szerkezetének felderítésére széles körben használt módszer. A CD méréseket a Debreceni Egyetem Szerves Kémiai Tanszékén végeztük egy JASCO-810 típusú spektrométeren. A spektrumokat szobahőmérsékletű és ionerősséget nem tartalmazó vizes oldatokban vettük fel különböző pH-értékeken, illetve fémion-ligandum arányoknál. A mérésekhez 1,000 cm-es úthosszúságú kvarc küvetát használtunk.

Tömegspektrometriás vizsgálatainkhoz a fémiont 0,1–1,0 mM koncentrációban tartalmazó mintákat állítottunk össze vizes közegben, melyeket a vizsgálat tárgyától függően különböző pH értékeken, különböző fémion–ligandum arányok mellett tanulmányoztunk. A kísérletekhez Bruker micrOTOF-Q ESI-TOF készüléket és a DataAnalysis (3.4 verzió) programot használtunk.

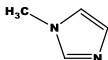
Részben nemzetközi együttműködés keretében a **DFT sűrűségfukcionál-elmélet** (Density Functional Theory) **számításokat** Dr. Eugenio Garribba és Valeria Ugone (Department of

Chemistry and Pharmacy, University of Sassari, Sassari, Olaszország), valamint Lihi Norbert (Debreceni Egyetem) végezték. A $[(\eta^6\text{-}p\text{-cimol})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ -t és három hisztidint tartalmazó oligopeptidek (Ac-HAHH-NH₂ és Ac-HAHAH-NH₂), valamint a $[(\eta^6\text{-}p\text{-cimol})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ -H-AH-OH és -H-HH-OH rendszerben keletkező 1:1 összetételű komplexek geometriájának optimalizálásához a Gaussian 09 (rev. C.01) szoftvert használták.

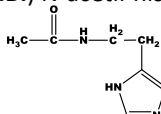
Kétfémes (Ru(II) és Ga(III)), valamint hisztidil-alanil-valinil (HAV) szekvenciát tartalmazó peptidkonjugátum komplexet állítottunk elő. A radioaktív fémion megkötésére is alkalmas peptidkonjugátum kialakítását és az *in vitro* tumorelles hatásának vizsgálatát hagyományos biológiai módszerekkel (**sejtfelvétel, retenciós és MTT vizsgálatok**) Dr. João D.G. Correia lisszaboni kutatócsoportjával együttműködve (Centro de Ciências e Tecnologias Nucleares (C²TN), Instituto Superior Técnico, Universidade de Lisboa, Portugália) végeztük.

III. A VIZSGÁLT LIGANDUMOK

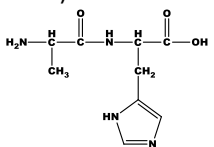
I.A.) N-metilimidazol (Meim)



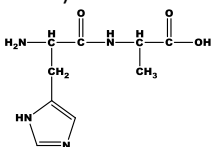
I.B.) N-acetil-hisztamin (AcHm)



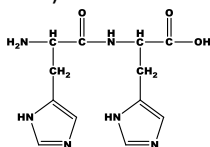
II.A.) H-Ala-His-OH



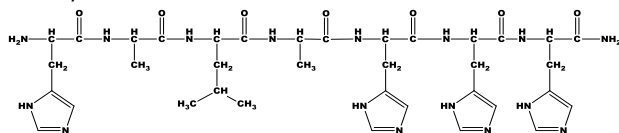
II.B.) H-His-Ala-OH



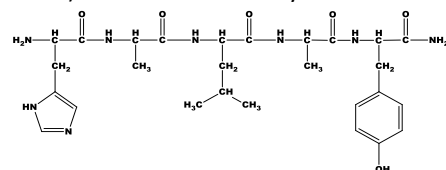
II.C.) H-His-His-OH



IV.A.) H-His-Ala-Val-Ala-His-His-NH₂

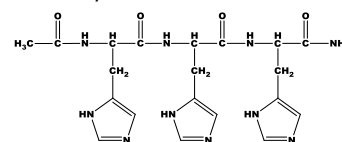


IV.B.) H-His-Ala-Val-Ala-Tyr-NH₂

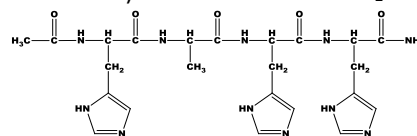


1.ábra:
A vizsgált
modell-ligandumok
szerkezeti képlete.

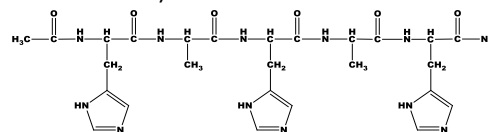
III.A.) Ac-His-His-His-NH₂



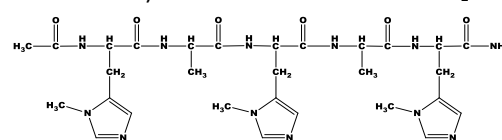
III.B.) Ac-His-Ala-His-His-NH₂



III.C.) Ac-His-Ala-His-Ala-His-NH₂



III.D.) Ac-His*-Ala-His*-Ala-His*-NH₂



IV. ÚJ TUDOMÁNYOS EREDMÉNYEK

4.1. Új peptid ligandumok szintézise és pH-potenciometriás vizsgálata

4.1.1. Szilárdfázisú peptidszintézissel új oligopeptid ligandumokat (*1. ábra: III.A-IV.B*) állítottunk elő. HPLC, ESI-MS, valamint NMR módszerrel ellenőriztük az azonosságukat és tisztaságukat és pH-potenciometriás titrálással – az *N*3-metilezett Ac-H*AH*AH*-NH₂ kivételével – meghatároztuk a deprotonálódási állandóikat 0,20 M KNO₃ ionerősség mellett (*1. táblázat*).

1. táblázat: Szilárdfázisú peptidszintézissel előállított oligopeptidek pH-potenciometriásan meghatározott deprotonálódási állandói (p*K*), $I = 0,20 \text{ mol/dm}^3 \text{ KNO}_3$, $t = 25,0^\circ\text{C}$

	Ac-HHH-NH ₂	Ac-HAHH-NH ₂	Ac-HAHAH-NH ₂	H-HAVAHHH-NH ₂	H-HAVAY-NH ₂
p <i>K</i> ₁	5,61(1)	5,71(1)	5,80(1)	5,22(5)	5,44(1)
p <i>K</i> ₂	6,32(1)	6,34(1)	6,33(1)	5,63(4)	7,27(2)
p <i>K</i> ₃	6,95(1)	6,94(1)	7,02(1)	6,35(5)	9,52(3)
p <i>K</i> ₄	-	-	-	6,83(3)	-
p <i>K</i> ₅	-	-	-	7,91(4)	-
Σp <i>K</i>	18,88	18,99	19,15	31,94	22,23

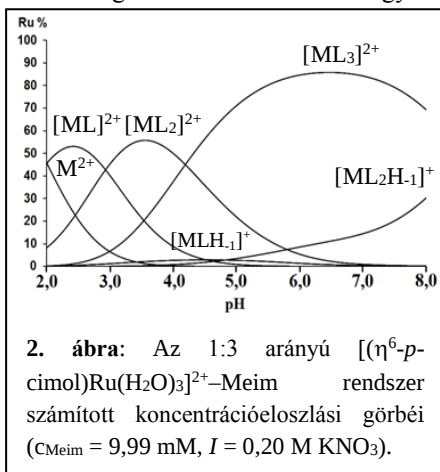
4.1.2. Oldategyensúlyi vizsgálataink során megállapítottuk, hogy lassú komplexképződési folyamatok játszódtak le minden vizsgált ligandum (*1. ábra: I.A-IV.A*) félszendvics típusú ruténium(II)-t is tartalmazó rendszerében, így egyedi mintás mérési technikát használtunk.

4.1.3. Kimutattuk, hogy a $[(\eta^6\text{-}p\text{-cimol})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}\text{-Ac-HHH-NH}_2$ rendszerben már pH 2-nél csapadékképződés történik, gátolva a további pH-potenciometriás vizsgálatokat.

4.2. A $[(\eta^6\text{-}p\text{-cimol})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ kation kölcsönhatása His-modell kismolekulákkal

Részletesen tanulmányoztuk a félszendvics $[(\eta^6\text{-}p\text{-cimol})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ kölcsönhatását a kis molekulatömegű N-donoratomú N-metilimidazol és N-acetil-hisztamin modellvegyületekkel (1. ábra: I.A-B).

4.2.1. A $[(\eta^6\text{-}p\text{-cimol})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}\text{-Meim}$ rendszerben képződő komplexek stabilitási állandóinak meghatározására készített egyedi minták pH-mérésével, a kapott titrálási pontokból szerkesztett görbékből meghatároztuk az egyensúlyi modellt és a rendszerekben képződő komplexek stabilitási szorzat értékeit, melyek felhasználásával a rendszert jellemző koncentráció-eloszlási görbét szerkesztettünk (2. ábra).



4.2.2. A rendszer tanulmányozása során 0,20 M KNO_3 ionerősség mellett két vegyes hidroxidokomplex $[\text{ML}(\text{OH})]^+$ és $[\text{ML}_2(\text{OH})]^+$ képződését is detektáltuk, míg a biológiailag relevánsabb KCl-os ionerősség mellett vegyes $[\text{MLCl}_2]$ és $[\text{ML}_2\text{Cl}]^+$ kloridokomplexek képződését és a hidrolízis visszaszorulását tapasztaltuk. ^1H NMR módszerrel kimutattuk, hogy a Meim és az AcHm ligandumok (1. ábra: I.A-B) stabilan kötődnek a fémionhoz és képesek megakadályozni a fémion hidrolízisét pH 7,4-nél már 1:3 fémion-ligandum arány esetén is.

Megállapítottuk, hogy a pH függő ESI-MS vizsgálatok során detektált, a $[(\eta^6\text{-}p\text{-cimol})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ –Meim és a $[(\eta^6\text{-}p\text{-cimol})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ –AcHm rendszerekben képződő részecskék összetétele megegyezik.

4.3. A $[(\eta^6\text{-}p\text{-cimol})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ kölcsönhatása hisztidint tartalmazó oligopeptidekkel

A potenciálisan koordinálódni képes hisztidin imidazolilcsoportot különböző szekvenciában és távolságban tartalmazó oligopeptidek – egy, ill. két hisztidint tartalmazó, nem védett dipeptidek (1. ábra: **II.A-C**), valamint három hisztidin aminosavat tartalmazó, mindkét végén védett oligopeptidek (1. ábra: **III.A-D**) – kölcsönhatását vizsgáltuk a $[(\eta^6\text{-}p\text{-cimol})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ kationnal.

4.3.1. Egy és két hisztidin aminosavat tartalmazó dipeptidek ruténium(II)komplexei

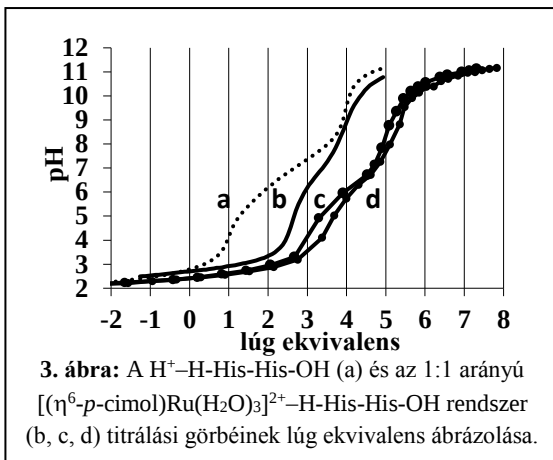
4.3.1.1. Részletes NMR és MS vizsgálatokkal megállapítottuk, hogy a H-Ala-His-OH, H-His-Ala-OH és H-His-His-OH Ru(II)-t is tartalmazó rendszereiben már $\text{pH} < 2$ esetén megindul a komplexképződés és a 0,20 M-os KCl ionerősség mellett végzett NMR mérésekből igazoltuk, hogy a kloridion nem vesz részt a koordinációban.

4.3.1.2. Víznyomásos NMR és MS eredmények alapján a H-Ala-His-OH Ru(II)-rendszerében, savas pH-n $[\text{ML}]^+$ összetételű, $(\text{N}^-_{\text{amid}}, \text{N}3_{\text{im}}, \text{O}^-_{\text{karboxilát}})\text{NH}_3^+$ koordinációs módú komplex van jelen, mely pH 4,8 fölött gyors cserében van a $(\text{N}_{\text{amino}}, \text{N}^-_{\text{amid}}, \text{N}3_{\text{im}})\text{O}^-_{\text{karboxilát}}$ kötési izomerrel. Azt, hogy az $\text{N}3_{\text{im}}$ koordinálódik az $\text{N}1_{\text{im}}$ helyett, DFT számításokkal is igazoltuk.

4.3.1.3. Az előbb említett módszerekkel a H-His-Ala-OH ruténium(II)-fémiont tartalmazó rendszerében széles pH tartományban (pH 1,7–7,0) megjelenő $(\text{N}_{\text{amino}}, \text{N}3_{\text{im}}, \text{O}^-_{\text{karboxilát}})\text{NH}_{\text{amid}}$ kötémódú komplexet azonosítottunk.

4.3.1.4. A H-His-His-OH vizsgálata során igazoltuk, hogy a szokásos módon elvégzett titrálás során (3. ábra: b) nem történik valódi pH egyensúly beállása, amit az egyedi mintás görbék adatai (3. ábra: c, d) támasztanak alá.

4.3.1.5. Az egyedi mintás KCl (c) és a KNO₃ (d) ionerősség mellett kapott titrálási görbék hasonló lefutásából megállapítottuk, hogy a Cl⁻-ion nem vesz részt a koordinációban. Ezt ESI-MS és ¹H, ¹³C, ¹H-¹H COSY, ¹H-¹³C HSQC valamint ¹H-¹³C HMBC NMR technikák használatával is alátámasztottuk.



4.3.1.6. Az ESI-MS mérések azt mutatták, hogy az [MLH]²⁺ komplexből a pH növelésével [ML]⁺ komplex alakul ki.

4.3.1.7. Különböző fémion-ligandum arányú minták ¹H NMR vizsgálatával pH = 1,1-nél igazoltuk a komplexhez és a szabad ligandumhoz, illetve a fémionhoz tartozó jelek arányából, hogy egy 1:1 arányú [MLH]²⁺ komplex van jelen. A minták pontos M, L, H⁺ koncentrációjának, a ligandum protonálódási állandójának, illetve a szabad fémionhoz és a ligandumhoz tartozó jelek intenzitás-arányának ismeretében az [MLH]²⁺ összetételű részecske stabilitási állandójára logβ_{[MLH]²⁺} = 21,6(2) értéket számoltunk. Az [MLH]²⁺ lehetséges kötési izomerjeit vizsgálva, a különböző pH-kon felvett NMR spektrumokból kimutattuk, hogy a pH 5-ig egyedülként jelenlevő [MLH]²⁺ (N_{amino}, N_{im}, N_{im}) koordinációjú. ¹H NMR

módszerrel megállapítottuk, hogy a H-His-His-OH dipeptid képes megakadályozni a fémion hidrolízisét pH 7,4-nél.

4.3.1.8. Az $[\text{MLH}]^{2+}$ szerkezetének felderítésére DFT számításokat is végeztünk, amelyek, összhangban az oldategyensúlyi mérések eredményeivel, azt igazolták, hogy az (N_{amino} , N_{im} , N_{im}) koordináció nagyobb stabilitású komplexet eredményez, mint a ($\text{O}^-_{\text{karboxilát}}$, N_{im} , N_{im}). Kimutattuk továbbá, hogy az (N_{amino} , N3_{im} , N3_{im}) és (N_{amino} , N3_{im} , N1_{im}) kötémódok közül az utóbbi a stabilabb szerkezet, amikor az N-terminus felőli imidazolcsoport N3 (hisztaminszerű koordináció), míg a C-terminus felőli hisztidin az N1 -es nitrogénnel koordinálódik a $[(\eta^6\text{-p-cimol})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ kationhoz.

4.3.1.9. A (N_{amino} , N3_{im} , N1_{im}) kötési izomer CD spektrumában (pH 1,76) kb. 420 nm-nél lévő nagy negatív, illetve 360 nm-nél megjelenő nagy pozitív Cotton-effektus a hisztaminszerű (N_{amino} , N3_{im}) hattagú kelát kialakulását igazolja és ez jó egyezést mutatott a DFT-vel számított CD spektrummal, ezzel is igazolva a képződő kötési izomer szerkezetét.

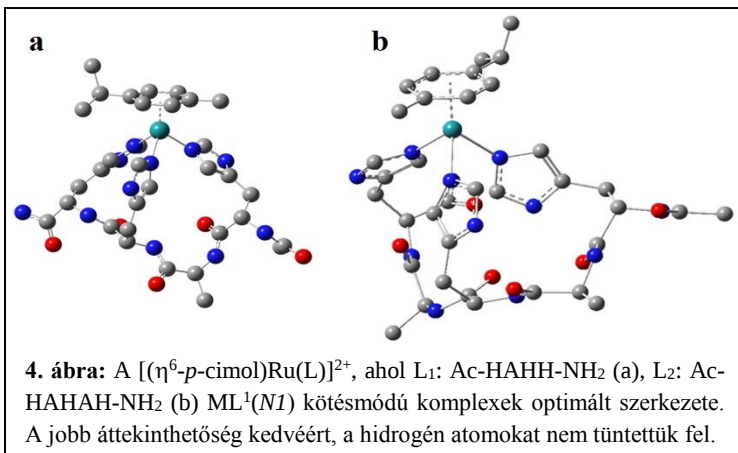
4.3.1.10. A pH = 5 fölött megfigyelhető újabb lúgfogyasztó folyamat (3. ábra: c, d), valamint az ESI-MS-ben detektálható kétmagvú $[\text{M}_2\text{LH}_2]^{2+}$ részecske közvetett bizonyítékkal szolgál a peptid amidcsoportjának deprotonálódására és koordinációjára.

4.3.2. A három hisztidint tartalmazó oligopeptidek ruténium(II)komplexei

4.3.2.1. Bebizonyítottuk ^1H , ^{13}C , ^1H - ^1H COSY, ^1H - ^{13}C HSQC NMR és ESI-MS technikák kombinált alkalmazásával, hogy a Ru(II)-fémiont és Ac-HAHH-NH₂-t vagy Ac-HAHAH-NH₂-t tartalmazó rendszerekben, pH 7,4-nél képződő $[\text{ML}]^{2+}$ összetételű komplexben mind a három imidazolnitrogén koordinálódik a fémionhoz.

4.3.2.2. A sassari kutatócsoporttal együttműködve, DFT számításokkal igazoltuk, hogy az N1 -es nitrogén koordinálódásával energetikailag stabilabb komplex jön létre, mintha az N3 -nitrogén kötődne a fémionhoz (4. ábra).

4.3.2.3. Az Ac-HAHH-NH₂, Ac-HAHAH-NH₂ ligandumok és [ML]²⁺ ruténium komplexeik $\delta^{13}\text{C}$ -imidazol (C2, C4, C5) kémiai eltolódásaiból számított $\Delta\delta^{13}\text{C}$ kémiai eltolódás különbségek felhasználásával valószínűsítettük, hogy az imidazolgyűrűn lévő két nitrogén közül az *N1* koordinálódik a ruténium(II)-fémionhoz.



4.3.2.4. ESI-MS és NMR technikákkal kimutattuk, hogy a referenciaként használt, *N3*-pozícióban metilezett hisztidin egységeket tartalmazó Ac-H*AH*AH*-NH₂ (*I. ábra, III.D*) mind a három *N1*-nitrogénjével koordinálódik a ruténium(II)-fémionhoz, pH 8 körül.

4.3.2.5. ¹H NMR módszerrel igazoltuk, hogy a $[(\eta^6\text{-}p\text{-cimol})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ -Ac-HAHH-NH₂ és -Ac-HAHAH-NH₂ 1:1 arányú, 0,20 M KNO₃ ionerősségű mintákban a fémion hidrolizise pH 9-ig, míg 0,20 M KCl ionerősségnél pH 11,5-ig visszaszorult.

4.4. HAV szekvenciájú peptidek ruténium(II)komplexei

A sejtadhéziós molekulákat felismerő, konzervált hisztidil-alanil-valinil (HAV) szekvenciát tartalmazó szintetikus peptidek különböző rákos sejtvonalakon mutattak rákellenes hatást, valamint a sejtek közötti adhéziós folyamatok megváltoztatása révén

elősegíthetik a gyógyszermolekulák könnyebb átjutását a biológiai membránokon. Ilyen HAV szekvenciát és potenciálisan rákellenes ruténium(II)-kationt is tartalmazó fél- és teljes szendvics típusú komplexeket állítottunk elő. A félszendvics szerkezetű komplex előállításához $[(\eta^6\text{-}p\text{-cimol})\text{Ru}]^{2+}$ -t, a teljes szendvics típusúéhoz $[(\eta^5\text{-Cp})\text{Ru}]^+$ -t használtunk.

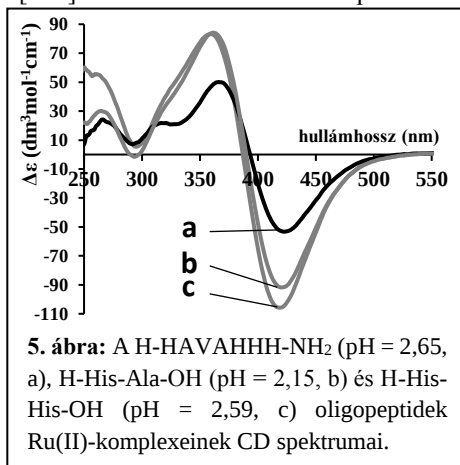
4.4.1. HAV szekvenciát tartalmazó félszendvics Ru(II)-komplex

4.4.1.1. A H-HAVAHHH-NH₂ szekvenciájában, az Ac-HHH-NH₂-hez hasonlóan, egymás mellett helyezkedik el három hisztidin aminosav, azonban a ruténium(II) – tripeptid rendszerrel ellentétben nem tapasztaltunk csapadék kiválást a heptapeptid ruténium 1:1 arányú rendszerében hasonló körülmények között. ESI-MS módszerrel egy 1:1 arányú $[\text{ML}]^{2+}$ részecskét detektáltunk pH 8-nál.

4.4.1.2. ^1H , ^1H - ^1H COSY, ^1H - ^{13}C HSQC NMR és CD módszerekkel kimutattuk, hogy egy részecske van jelen a pH 2-8 tartományban, valamint a H-HA-OH és H-HH-OH rendszerhez hasonlóan a H-HAVAHHH-NH₂ N-terminusán

hisztaminszerű (N_{amino} , $N_{3\text{im}}$) a koordináció (5.

ábra), és a $[(\eta^6\text{-}p\text{-cimol})\text{Ru}]_2(\text{OH})_3^+$ hidroxidokomplex csak pH 8,4 fölött képződik.



5. ábra: A H-HAVAHHH-NH₂ (pH = 2,65, a), H-His-Ala-OH (pH = 2,15, b) és H-His-His-OH (pH = 2,59, c) oligopeptidek Ru(II)-komplexeinek CD spektrumai.

4.4.2. HAV szekvenciát tartalmazó teljes szendvics típusú Ru(II)-komplex szintézise, jellemzése és biológiai vizsgálata

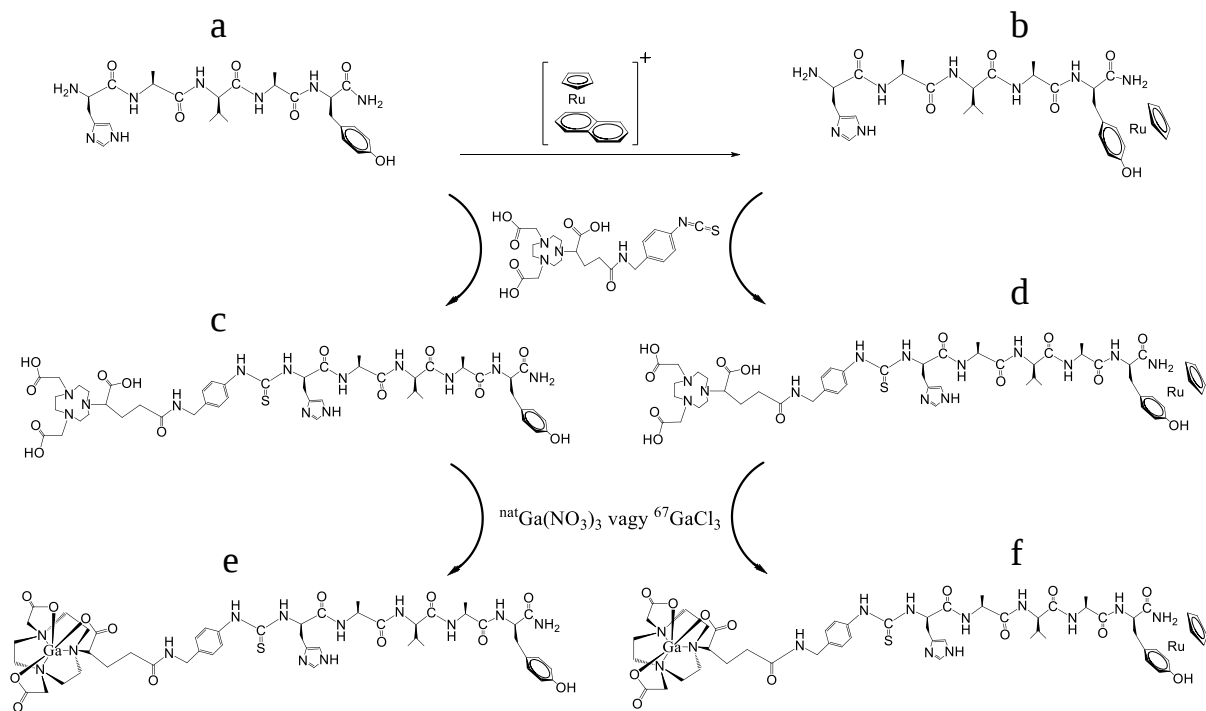
4.4.2.1. Először állítottunk elő Ru(II)- és Ga(III)-fémionokat is tartalmazó teljes szendvics szerkezetű peptidkonjugátum komplexet, melyet ^1H , ^{13}C , ^{71}Ga , ^1H - ^1H COSY, ^1H - ^1H ROESY, ^1H - ^{13}C HSQC NMR és ESI-MS technikákkal jellemeztünk (6. ábra: f).

4.4.2.2. $[(\eta^6\text{-naftalin})\text{Ru(II)}(\eta^5\text{-Cp})]\text{PF}_6$ prekursorból kiindulva látható-fény besugárzással vizes közegben kialakítottuk a teljes szendvics típusú $(\eta^6\text{-Tyr-RuCp})\text{-HAVAY-NH}_2$ komplexet, ahol a ruténiumot a H-HAVAY-NH₂ oligopeptid oldalláncában található tirozin (Y) fenilgyűrűjéhez kapcsoltuk (6. ábra: b).

4.4.2.3. A $(\eta^6\text{-Tyr-RuCp})\text{-HAVAY-NH}_2$ pH-függő NMR spektrumaiban megjelenő szokatlan multiplicitású Tyr-jelek megértése céljából *L*-fenilalanin és *L*-tirozin aminosavakkal is kialakítottuk a teljes szendvics komplexet, és különböző pH-kon vizsgáltuk NMR-rel. Kimutattuk, hogy a 6-tagú Tyr-gyűrű és az 5-tagú Cp-gyűrű teljes szendvics formában kötve megváltoztatja a Tyr aminosav fenilgyűrűjén lévő protonok kémiai környezetét, valamint a pH növelésével η^6 -ról η^5 -re változik a haptocitása a Ru-Tyr közötti fém-szén kötésnek.

4.4.2.4. A H-HAVAY-NH₂ és a $(\eta^6\text{-Tyr-RuCp})\text{-HAVAY-NH}_2$ peptid komplex NODA-GA makrociklussal való reakciójával (6. ábra: c, d), majd a $^{\text{nat}}\text{Ga(III)}$ - és $^{67}\text{Ga(III)}$ -fémionnal való komplexképzéssel kialakítottuk, tisztítottuk és jellemeztük a teljes szendvics szerkezetű peptidkonjugátumot (6. ábra: e, f).

4.4.2.5. A lisszaboni kutatócsoporttal együttműködve több sejtvonalon biológiai vizsgálatokat végeztünk el a H-HAVAY-NH₂ ligandummal és a belőle kialakított komplexekkel (6. ábra: a - f), és bár a MDA-MB-231-es sejtvonalon nagyobb mértékű sejtfelvételt figyeltünk meg, a komplexek nem mutattak jelentős citotoxicitást a vizsgált MCF-7, MDA-MB-231, A375 és PC-3 sejtvonalakon a 0,1–200 μM -os koncentráció tartományban.



6. ábra: A Ga-NODA-GA-HAVAY-NH₂ (e) és a Ga-NODA-GA-(η^6 -Tyr-RuCp)-HAVAY-NH₂ (f) szintézisének útvonala.

V. AZ EREDMÉNYEK HASZNOSÍTÁSI LEHETŐSÉGEI

A félszendvics szerkezetű $[(\eta^6\text{-}p\text{-cimol})\text{Ru}(\text{L})]^{n+/-}$ komplexek a szervezetbe kerülve, biotranszformációs folyamatokon keresztül disszociálhatnak $[(\eta^6\text{-}p\text{-cimol})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ akvakationná, mely a biológiai rendszerekben igen nagy számban előforduló imidazolil N-donoratomot tartalmazó ligandumokkal kölcsönhatásba léphet.

Munkánk során részletesen tanulmányoztuk a fehérjék felületi hisztidin aminosav imidazolilcsoportjának fémionmegkötését modellező, különböző számú és pozícióban elhelyezkedő imidazolgyűrűt tartalmazó ligandumok kölcsönhatását ruténium(II)-fémionnal.

Noha vizsgálataink alap kutatás jellegűek, a kapott eredmények lehetővé teszik a potenciálisan rákellenes hatású, félszendvics szerkezetű ruténium(II)komplexek biotranszformációja során képződő kationok és N-donoratomot tartalmazó bioligandumok közötti kölcsönhatások számszerű jellemzését és speciációs modellek felállítását.

Először állítottunk elő Ru(II)/Ga(III) kétfémes teljes szendvics típusú peptidkonjugátum komplexet, mely egy biológiailag fontos HAV szekvenciát, egy várhatóan rákellenes hatású Ru(II) -egységet és a komplex szerkezetbeli eloszlásáról információt nyújtó radioaktív Ga(III) -fémiont tartalmaz. Ezen eredményeink felhasználása, valamint a fenti vegyületek szerkezeti egységeinek módosítása hozzájárulást jelenthet új és rákellenes hatásukat tekintve hatékonyabb fémkomplexek tervezéséhez.

VI. TUDOMÁNYOS PUBLIKÁCIÓK (PUBLICATIONS)

Az értekezés alapját képező közlemények (articles related to the dissertation)

Tudományos folyóiratban megjelent közlemények (3):

1. Zsolt Bihari, Valeria Ugone, Eugenio Garribba, Norbert Lihi, Péter Buglyó: Complex formation between $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ and oligopeptides containing three histidyl moieties.
Journal of Organometallic Chemistry, 823, 116-125 (2016)
IF: 2,336 (2015)
2. Zsolt Bihari, Filipe Vultos, Célia Fernandes, Lurdes Gano, Isabel Santos, João D. G. Correia, Péter Buglyó: Synthesis, characterization and biological evaluation of a ^{67}Ga -labeled $(\eta^6\text{-Tyr})\text{Ru}(\eta^5\text{-Cp})$ complex with the HAV motif.
Journal of Inorganic Biochemistry, 160, 189-197(2016)
IF: 3,205 (2015)
3. Zsolt Bihari, Zoltán Nagy, Péter Buglyó: $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ binding capability of N-methylimidazole to model the interaction between the metal ion and surface histidine residues of peptides.
Journal of Organometallic Chemistry, 782, 82-88 (2015)
IF: 2,336 (2015); Független hivatkozások száma: 3

Konferencia kötetben megjelent tanulmány (1):

1. Bihari Zsolt, Bíró Linda, Buglyó Péter: A potenciálisan rákellenes hatású félszendvics típusú $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cimol})(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ kölcsönhatása hisztidintartalmú oligopeptidekkel és modelljeikkel, XXXVI. Kémiai Előadói Napok, 2013, Szeged, Magyarország, p. 288, JATEPress, (ISBN 978-963-315-145-7).

Tudományos kötetben megjelent fejezet (1):

1. Bihari Zsolt: A potenciálisan rákellenes hatású félszendvics típusú $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cimol})(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ kölcsönhatása hisztidintartalmú oligopeptidekkel és modelljeikkel. **Hatvani István Szakkollégium, Mitendenciánk II. tanulmánykötet**, 2013, Debrecen, Magyarország, p. 111-126, (ISSN 2063-6059).

Az értekezés anyagából készült előadások (lectures related to the dissertation) (13):

1. Zsolt Bihari, Filipe Vultos, João D. G. Correia, Célia Fernandes, Lurdes Gano, Isabel Santos, Péter Buglyó: Synthesis, characterization and biological evaluation of radiometallated $\text{Ru}(\eta^5\text{-Cp})(\eta^6\text{-Tyr})$ peptide with HAV motif, **COST meeting, 2015. szeptember 2, Varsó, Lengyelország**
2. Bihari Zsolt, Filipe Vultos, João D. G. Correia, Isabel Santos: Buglyó Péter: ^{67}Ga jelzett, HAV szekvenciát tartalmazó, potenciálisan rákellenes $\text{Ru}(\eta^5\text{-Cp})(\eta^6\text{-Tyr})$ peptid konjugátum szintézise, jellemzése és biológiai vizsgálata, **MKE 2. Nemzeti Konferencia, 2015. augusztus 31-szeptember 2, Hajdúszoboszló, Magyarország, p. 18**
3. Zsolt Bihari, Filipe Vultos, João D. G. Correia, Célia Fernandes, Lurdes Gano, Isabel Santos, Péter Buglyó: Synthesis, characterization and biological evaluation of $\text{Ru}(\eta^5\text{-Cp})(\eta^6\text{-Tyr})$ peptide conjugates with the HAV motif, **13th International Symposium on Applied Bioinorganic Chemistry, Flash Presentation, 2015. június 12-15, Galway, Írország, p. 105**
4. Zsolt Bihari, Filipe Vultos, João D. G. Correia, Célia Fernandes, Lurdes Gano, Isabel Santos, Buglyó Péter: Synthesis, characterization and biological evaluation of $\text{Ru}(\eta^5\text{-Cp})(\eta^6\text{-Tyr})$ peptide conjugates with the HAV motif, **49. Komplexkémiai Kollokvium, 2015. május 26-28, Siófok, Magyarország, 22. oldal, E12**
5. Zsolt Bihari: ^{67}Ga jelzett, HAV szekvenciát tartalmazó, potenciálisan rákellenes $\text{Ru}(\eta^5\text{-Cp})(\eta^6\text{-Tyr})$ peptid konjugátum szintézise, jellemzése és biológiai vizsgálata, **Hatvani István Szakkollégium - Tavaszi Konferencia, 2015. május 7, MTA DAB Székház, Debrecen, Magyarország, p. 3**
6. Linda Bíró, Dániel Hüse, János Patalenszki, Zsolt Bihari, Edina Balogh, Attila Cs. Bényei, Péter Buglyó: Interaction between half-sandwich platinum metal ions and bioligands capable of tridentate coordination, **VII. International Symposium on Bioorganometallic Chemistry, 2014. július 22-25, Bécs, Ausztria, p. 26**
7. Bihari Zsolt, Nagy Zoltán, Buglyó Péter: Félszendvics szerkezetű $[\text{Ru}(\eta^6\text{-p-cimol})(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ kölcsönhatása több hisztidint tartalmazó oligopeptidekkel, **48. Komplexkémiai Kollokvium, 2014. május 28-30, Siófok, Magyarország, E16**
8. Bihari Zsolt, Bíró Linda, Buglyó Péter: A potenciálisan rákellenes hatású félszendvics típusú $[\text{Ru}(\eta^6\text{-p-cimol})(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ kölcsönhatása hisztidintartalmú oligopeptidekkel és modelljeikkel, **XXXVI. Kémiai Előadói Napok, 2013. október 28-30, Szeged, Magyarország, p. 288-290**

9. Bihari Zsolt, Bíró Linda, Buglyó Péter: A potenciálisan rákellenes hatású félszendvics típusú $[\text{Ru}(\eta^6\text{-p-cimol})(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ kölcsönhatása hisztidintartalmú oligopeptidekkel és modelljeikkel, **47. Komplexkémiái Kollokvium, 2013. május 29-31, Mátraháza, Magyarország, E1**
10. Bihari Zsolt: A potenciálisan rákellenes hatású félszendvics típusú $[\text{Ru}(\eta^6\text{-p-cimol})(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ kölcsönhatása hisztidintartalmú oligopeptidekkel és modelljeikkel, **Hatvani István Konferencia, 2013. május 2-3, MTA DAB székház, Debrecen, Magyarország, p. 3**
11. Bihari Zsolt: A $[\text{Ru}(\eta^6\text{-p-cimol})(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ kölcsönhatása 1-metilimidazollal és N-acetil-hisztaminnal, **XXXI. OTDK, Kémiai és vegyipari Szekció, Koordinációs kémiai tagozat, 2013. április 4-6, Eger, Magyarország, p. 171**
12. Bihari Zsolt: A $[\text{Ru}(\eta^6\text{-p-cimol})(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ kölcsönhatása 1-metilimidazollal és N-acetil-hisztaminnal, **Hatvani István Konferencia, 2012. december 7, MTA DAB székház, Debrecen, Magyarország, p. 9**
13. Bihari Zsolt: A $[\text{Ru}(\eta^6\text{-p-cimol})(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ kölcsönhatása 1-metilimidazollal és N-acetil-hisztaminnal, **DE TTK - TDK Konferencia, 2012. november 20-23, Debrecen, Magyarország**

Az értekezés anyagából készült poszterek (posters related to the dissertation) (7):

1. Zsolt Bihari, Filipe Vultos, João D. G. Correia, Célia Fernandes, Lurdes Gano, Isabel Santos, Buglyó Péter: Synthesis, characterization and biological evaluation of $\text{Ru}(\eta^5\text{-Cp})(\eta^6\text{-Tyr})$ peptide conjugates with the HAV motif, **13th International Symposium on Applied Bioinorganic Chemistry, 2015. június 12-15, Galway, Írország, p. 105**
2. Zsolt Bihari, Zoltán Nagy and Péter Buglyó: Interaction between half-sandwich type $[\text{Ru}(\eta^6\text{-p-cym})(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ with potential proliferative effect and multihistidine containing oligopeptides, **Chemistry of Metals in Biological System, Summer School, 2014. szeptember 7-14, Louvain-la-Neuve, Belgium, p. 66-67**
3. Zsolt Bihari, Zoltán Nagy and Péter Buglyó: Interaction between half-sandwich type $[\text{Ru}(\eta^6\text{-p-cym})(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ with potential proliferative effect and multihistidine containing oligopeptides, **12th European Biological Inorganic Chemistry Conference, 2014. augusztus 24-28, Zürich, Svájc, p. 142, P183**
4. Zsolt Bihari, Zoltán Nagy and Péter Buglyó: Half-sandwich type $[\text{Ru}(\eta^6\text{-p-cym})(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ complexes of short multihistidine containing oligopeptides, **VII. International Symposium on Bioorganometallic Chemistry, 2014. július 22-25, Bécs, Ausztria, p. 52, P04**

5. Bihari Zsolt, Nagy Zoltán, Bíró Linda és Buglyó Péter: Hisztidintartalmú oligopeptidek szintézise és kölcsönhatásuk oldategyensúlyi vizsgálata a rákellenes hatású $[\text{Ru}(\eta^6\text{-p-cimol})(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ kationnal, **XIX. Bolyai Konferencia, 2014. március 21-23, Budapest, Magyarország, p. 22**
6. Zsolt Bihari, Linda Bíró and Péter Buglyó: $[\text{Ru}(\eta^6\text{-p-cym})(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ binding capability of N-Methyl-imidazole to model the interaction between the metal ion and surface histidine residues of peptides. **XII. International Symposium on Inorganic Biochemistry, 2013. augusztus 28 – szeptember 1, Wrocław, Lengyelország, p. 51, P3**
7. Bihari Zsolt, Bíró Linda, Godó Attila József és Buglyó Péter: A $[\text{Ru}(\eta^6\text{-p-cimol})(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ kölcsönhatása 1-metil-imidazollal és N-acetil-hisztaminnal, **XVIII. Bolyai Konferencia, 2013. május 23-24, Budapest, Magyarország, p. 26**

Az értekezésben nem tárgyalt közlemények (articles not detailed in the dissertation) (2):

1. Linda Bíró, Attila J. Godó, Zsolt Bihari, Eugenio Garribba, Péter Buglyó: Tuning the Hydrolytic Properties of Half-Sandwich-Type Organometallic Cations in Aqueous Solution. **European Journal of Inorganic Chemistry, 17, 3090-3100 (2013) IF: 2.942 (2014)**
2. Veres Péter, Ditrói Tamás, Bogdándi Virág, Búzás Eszter Bíborka, Bihari Zsolt: Hegyközkovácsi felszín alatti vizeinek hidrokémiai vizsgálata. **Debrecen-Nagyvárad, Magyarország-Románia, 2013, p. 131-151, (ISBN 978-963-473-632-5).**

Az értekezésben nem tárgyalt előadások (lectures not detailed in the dissertation) (2):

1. Péter Buglyó, Linda Bíró, Eugenio Garribba, Zsolt Bihari: Tuning the Hydrolytic Properties of Half-Sandwich Type Organometallic Cations in Aqueous Solution. **International Symposium on Metal Complexes, 2012. június 18-22., Lisszabon, Portugália, p. 122-123, OC33**
2. Bíró Linda, Bihari Zsolt, Eugenio Garribba, Buglyó Péter: Félszendvics $[(\eta^6/\eta^5\text{-arén})\text{M}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ kationok hidrolitikus sajátosságainak szabályozása. **46. Komplexkémiái Kollokvium, 2012. május 21-23, Mátrafüred, Magyarország, p. 40**

Az értekezésben nem tárgyalt posztterek (posters not detailed in the dissertation) (1):

1. Linda Bíró, Renáta Nagy, Zsolt Bihari, Etelka Farkas and Péter Buglyó: Hydrolytic behaviour and chloride ion binding strengths of $[\text{Ru}(\eta^6\text{-arene})(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ cations – Model studies for the biospeciation of ruthenium complexes with potential anticancer activity, **4th European Conference on Chemistry Life Science, 2011. augusztus 31-szeptember 3, Budapest, Magyarország, p. 257**

Köszönetnyilvánítás:

A kutatás a TÁMOP 4.2.4.A/2-11-1-2012-0001 azonosító számú Nemzeti Kiválóság Program – Hazai hallgatói, illetve kutatói személyi támogatást biztosító rendszer kidolgozása és működése országos program című kiemelt projekt által nyújtott személyi támogatással valósult meg.

A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósult meg. A kutatáshoz a TÁMOP-4.2.2.A-11/1/KONV-2012-0043 (ENVIKUT) projekt is hozzájárult.

A kutatás egy része a GINOP-2.3.2-15-2016-00008 számú projekt keretében, az Európai Unió támogatásával, az Európai Regionális Fejlesztési Alap társfinanszírozásával valósult meg.



DEBRECENI EGYETEM
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR



Nyilvántartási szám: DEENK/267/2016.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Bihari Zsolt
Neptun kód: MAAPVL
Doktori Iskola: Kémiai Tudományok Doktori Iskola
MTMT azonosító: 10038622

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

Időlegesen nyelvtudományi közlemények külföldi folyóiratban (3)

1. **Bihari, Z.**, Ugone, V., Garribba, E., Lih, N., Buglyó, P.: Complex formation between $[\text{eta}]6\text{-p-cym})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ and oligopeptides containing three histidyl moieties.
J. Organomet. Chem. 823, 116-125, 2016. ISSN: 0022-328X.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jorganchem.2016.09.013>
IF: 2.336 (2015)
2. **Bihari, Z.**, Vultós, F., Fernandes, C., Gano, L., Santos, I., Correia, J. D. G., Buglyó, P.: Synthesis, characterization and biological evaluation of a ^{67}Ga -labeled $[\text{eta}]6\text{-Tyr})\text{Ru}([\text{eta}]5\text{-Cp})$ peptide complex with the HAV motif.
J. Inorg. Biochem. 160, 189-197, 2016. ISSN: 0162-0134.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2016.02.011>
IF: 3.205 (2015)
3. **Bihari, Z.**, Nagy, Z., Buglyó, P.: $[\text{eta}]6\text{-p-cym})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ binding capability of N-methylimidazole to model the interaction between the metal ion and surface histidine residues of peptides.
J. Organomet. Chem. 782, 82-88, 2015. ISSN: 0022-328X.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jorganchem.2014.12.026>
IF: 2.336





DEBRECENI EGYETEM
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR



További közlemények

Idégen nyelvű közlemények külföldi folyóiratban (1)

4. Blró, L., Godó, A. J., **Bihari, Z.**, Garribba, E., Buglyó, P.: Tuning the Hydrolytic Properties of Half-Sandwich-Type Organometallic Cations in Aqueous Solution.
Eur. J. Inorg. Chem. 2013 (17), 3090-3100, 2013. ISSN: 1434-1948.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/jeic.201201527>
IF: 2.965

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 10,842

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre):
7,877**

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

Debrecen, 2016.10.10.

