

Egyetemi doktori (PhD) értekezés tézisei

**A TIOLÁTCSOPORT HATÁSA OLDALLÁNCBAN
EGYÉB DONORCSOPORTOT TARTALMAZÓ
PEPTIDEK KOMPLEXKÉPZŐ SAJÁTSÁGAIRA**

Lihi Norbert

Témavezető: Dr. Várnagy Katalin egyetemi tanár



Debreceni Egyetem

Kémiai Tudományok Doktori Iskola

Debrecen, 2017.

I. BEVEZETÉS, CÉLKITŰZÉSEK

Számos fémion létfontosságú szerepet tölt be a szervezetben lejátszódó katalitikus folyamatok szabályozásában, így különböző redoxi vagy sav-bázis reakciók katalízisében. Ezen túlmenően szerkezetalakító funkciójuk révén kialakítják a metalloenzimek vagy metalloproteinek azon struktúráját, amelyekkel a fent leírt kölcsönhatások megvalósulhatnak.

Az ilyen fémion-fehérje kölcsönhatások általában koordinatív jellegűek és a fémionhoz történő koordinációban az olyan típusú aminosavak vesznek részt, amelyek oldalláncaikban gyengén, vagy erősen koordinálódó donorcsoportokat tartalmaznak. Az ilyen aminosavakra példa az aszparaginsav karboxilátcsoportja, mint gyengén koordinálódó donorcsoport, vagy a hisztidin imidazolnitrogénje, mint erősen koordinálódó donorcsoport. Utóbbi aminosav koordinációs kémiájának megismerése több hisztidint tartalmazó ún. multihisztidin peptidekben különösképp motiváló, mivel ilyen fehérjék vannak jelen számos neurodegeneratív betegségben (amiotrófiás laterálszklerózis, Alzheimer-kór, prion betegségek) megjelenő idegsejt plakkokban is.

Azonban nemcsak multihisztidin vagy multicisztein típusú fehérjék ismereteseek, hanem a természetben számos példa található arra, mikor egyazon fehérje több különböző kötőhelyet tartalmaz (pl. cink-ujj fehérjék). Ezen donorcsoportok együttes jelenléte koordinációs kémiai szempontból növelheti a kialakult komplexek szerkezeti diverzitását, ugyanakkor a természetben mégis egyfajta kötési mód kialakulása teszi lehetővé, hogy egy enzim betöltse funkcióját. Ezen szelektív kötésmódok megismerése történhet olyan kistagszámú peptidekkel, amelyek több, de egymástól jól elkülönült kötőhelyet tartalmaznak.

A peptid-fémion kölcsönhatások azonban nemcsak az oldalláncok donorcsoportjaihoz történő koordinációval valósulhatnak meg, hanem bizonyos fémionok képesek a peptidváz amidnitrogénjének savasságát oly mértékben megnövelni, hogy annak deprotonálódása és koordinációja a mérhető pH-tartományban is bekövetkezik. Így például palládium(II)ionok jelenlétében ez a folyamat már pH 2-3 között lejátszódhat, míg a réz(II)ionok pH 4-5 tartományban indukálják az amidnitrogén deprotonálódást és koordinációt. Ezen kölcsönhatás a fémion minőségén túl számos tényezőtől függhet, mint például a fémionnal kelátképző helyzetben lévő donoratomok száma és minősége vagy a makrokelát szerkezetű komplexek stabilizáló hatása.

A fent leírtakból egyértelmű, hogy egy elkülönült donorcsoportokat tartalmazó kistagszámú peptid komplexképződési folyamatai rendkívül bonyolultak is

lehetnek, ugyanis a képződő komplexek szerkezeti diverzitása, koordinációs izomerek megjelenése igen kedvezményezetté válhat. Így munkánk során célul tűztük ki annak a vizsgálatát, hogy egy távoli C-terminális pozícióban lévő cisztein hogyan módosíthatja a komplexképződési folyamatokat abban az esetben, ha a peptid N-terminális régiója erős fémkötő domént tartalmaz. Ezért egy szisztematikus vizsgálat keretein belül olyan C-terminuson ciszteint tartalmazó és N-terminálisan szabad peptidek átmenetifém (réz(II), nikkel(II), cink(II), kadmium(II), palládium(II)) komplexeit vizsgáltuk, ahol az N-terminushoz közel vagy nem-koordinálódó csoportot vagy gyengén-, illetve erősen koordinálódó donorcsoportot tartalmazó aminosavat építettünk be a peptidláncba. Célunk volt vizsgálni ezáltal egy távoli csoport kötődésével létrejövő makrokelát hozzájárulását az N-terminális régió komplexképződési folyamataira, illetve felderíteni azt, hogy milyen hatások szükségesek ahhoz, hogy a C-terminális régió szolgáljon a fémionok elsődleges kötőhelyéül. Ezen túlmenően célunk volt elméleti módszerrel a nikkel(II)ionok egyszerű peptidekkel alkotott komplexeinek UV-látható spektrumát számolni és összevetni a mért spektrumokkal annak eldöntésére, hogy milyen funkcionál alkalmazása mellett kapjuk a legjobb egyezést a mért és számított spektrummal. Ezen eredmények segítségével szolgálhatnak bonyolultabb rendszerek spektroszkópiai tulajdonságainak értelmezésében.

II. ALKALMAZOTT TECHNIKÁK

A vizsgált ligandumok előállítása **szilárdfázisú peptidszintézissel**, a Bioszervetlen Kémiai Kutatócsoportban található Liberty 1 (CEM, Matthews, NC) mikrohullámú peptidszintetizáló készülékkel történt. A szilárd hordozó Rink Amide AM gyanta volt, amely felületén aminocsoportot tartalmaz, amivel C-terminuson amidált peptidek előállítása lehetséges. A szintézis során az egyes aminosavak α -aminocsoport védelmére Fmoc-védőcsoport szolgált, míg a karboxil- és aminocsoportok aktiválása TBTU/HOBt/DIPEA stratégia szerint történt. A szintézis során az alkalmazott oldószer N,N-dimetilformamid (DMF) volt. Az előállított ligandumok szerkezete az 1. ábrán látható.

A peptidek tisztaságát **nagyhatékonyságú folyadékkromatográfia (HPLC)** segítségével ellenőriztük. Ehhez Teknokroma Europa Peptide C18 (250 x 4,6 mm, pórusméret: 120 Å, szemcseméret: 5 μ m) kolonnát használtunk, a detektálás Jasco MD-2010 diódasoros detektorral történt 222 nm-en, amely a peptidkötésre jellemző elnyelési maximum helye. A kromatogramok felvétele gradiens elúcióval történt, ahol az A oldószer víz 0,1 V/V%-ban TFA-t tartalmazó oldata, míg a B oldószer acetonitril 0,1 V/V%-ban TFA-t tartalmazó oldata volt. Az eluens összetétele az 1-15 percben 0-ról 25%-ra nőtt a B eluens esetén, amelyet további 5 percig tartottunk 25%-on, majd a következő 5 percben lecsökkentettünk 0 %-ra.

A peptidek tisztaságáról további információt a **pH-potenciometriás** titrálások is adtak. Emellett a titrálási görbék illesztéséből a ligandum törzsoldatok pontos koncentrációja, illetve az egyes disszociábilis protonnal rendelkező csoportok deprotonálódási állandója is meghatározható volt. Ehhez a SUPERQUAD számítógépes programot alkalmaztuk, míg a fémiont is tartalmazó rendszerek titrálási görbéinek kiértékelése, így a képződő komplexek sztöchiometriájának és stabilitási állandójának meghatározása a *Debreceni Egyetem Szervetlen és Analitikai Kémiai Tanszékén* kifejlesztett PSEQUAD nevezetű számítógépes programmal történt. A vizsgálatok vizes oldatban, 25 °C-on történtek ~ 3 mM koncentrációjú mintákban, ahol a fémion és ligandum arányát 1:2 és 2:1 között változtattuk. A minták állandó ionerőssége 0,2 M volt, amelyet KCl vagy KNO₃ hozzáadásával állítottunk be. A ligandum deprotonálódási állandóinak, illetve a képződő komplexek stabilitási állandóinak ismeretében egy adott rendszert jellemző komplexeloszlási görbét a MEDUSA programmal szerkesztettünk meg.

A képződő komplexekről szerkezeti információkat spektroszkópiai módszerek kombinált alkalmazásával nyertünk. **UV-látható spektroszkópia** segítségével a nikkel(II)-, palládium(II)- és réz(II)ionok koordinációs szférájában található donorcsoportok száma és minősége volt meghatározható. A spektrumokat 250 – 800 nm hullámhossz tartományban rögzítettük Perkin Elmer Lambda 25 típusú kétsugaras spektrométeren, 1,000 cm-es küvettában. Mivel a vizsgált

fémkomplexek optikailag aktívak, így további szerkezeti információkat **cirkuláris dikroizmus** segítségével nyertünk. A CD spektrumok általánosságban több információt hordoznak ilyen esetben az UV-látható spektrumokhoz képest, mivel az elektronátmenetek viszonylag keskeny sávokkal jelentkeznek, illetve az átmenet előjele is szerkezeti információt hordoz magában. A CD spektroszkópiás méréseket a *Debreceni Egyetem Szerves Kémiai Tanszékén* végeztük, JASCO-810 típusú CD-spektrométeren 220 – 800 nm hullámhossz tartományban 0,100 cm és 1,000 cm úthosszú küvetében. A vizsgálatok során a pH-potenciometriás titrálások körülményeit (koncentráció, ionerősség) alkalmaztuk.

A ligandumok tisztaságáról, illetve a cink(II)-, kadmium(II)-, palládium(II)- és a d pályák nagymértékű felhasadása miatt a síknégyzetes és diamágneses sajátágú nikkel(II)-komplexeiről további szerkezeti információt **¹H NMR spektroszkópia** segítségével nyertünk. A vizsgálatok során ¹H, egy rendszer esetén ¹¹³Cd 1D spektrumokat, illetve diffúzió NMR (DOSY) és különböző homonukleáris 2D spektrumokat rögzítettünk, amelyeket több esetben vízelnyomásos technikával kombináltunk. Az NMR vizsgálatokat Bruker AM 360 MHz FT-NMR, illetve Bruker Avance 400 MHz FT-NMR készüléken végeztük, a kiértékeléshez a TopSpin 3.2, Mestrenova 8.1 és OriginPro 9.0 szoftvereket használtuk.

Elektronspin rezonancia segítségével a paramágneses réz(II)ionokat tartalmazó komplexeiről nyertünk szerkezeti információt. Ezen spektrumok felvétele 120 K-re fagyasztott etilén-glikolt tartalmazó mintákban történt, az olaszországi *Istituto CNR di Chimica Biomolecolare* (Sassari) intézményben egy HP 53150A mikrohullámú frekvenciaszámlálóval felszerelt Bruker EMX spektrométeren. A mintákban ⁶³Cu(II) izotópot használtunk 1 mM koncentrációban.

ESI-TOF MS segítségével azonosítottuk a ligandumokat, illetve a cink(II)- és kadmium(II)ionokat tartalmazó komplexek molekulatömegét határoztuk meg tömeg/töltés értékük alapján. A méréseket a *Debreceni Egyetem Alkalmazott Kémiai Tanszékének* munkatársai végezték, Bruker micrOTOF-Q 9 ESI-TOF készüléken.

DFT számításokat végeztünk egyes rendszerekben a lehetséges koordinációs izomerek relatív energiájának összevetése miatt, illetve TD-DFT segítségével számoltuk egyes komplexek UV-Vis és ECD spektrumát. A számítások során az oldószerhatást PCM modell segítségével vettük figyelembe. Az abszorpciós és ECD spektrumok esetén az átmeneteket reprezentáló Gauss görbék félértékszélességét 0,6 eV-nak definiáltuk. Gaussian 09. szoftvert használtunk a geometriaoptimalás, a frekvenciaanalízis és a spektrumszimuláció során is, amely elérhető a *Nemzeti Információs Infrastruktúra Fejlesztési Program* szuperszámítógépein.

III. ÚJ TUDOMÁNYOS EREDMÉNYEK

3.1 Módszert javasoltunk nikkel(II)ionok egyszerű peptidekkel alkotott komplexei UV-látható spektrumának számolására DFT módszerrel.

- Négy egyszerű peptid (glicil-glicil-glicin (GGG), glicil-glicil-glicil-glicin (GGGG), glicil-glicil-hisztidin (GGH) és glicil-glicil-cisztein (GGC)) nikkel(II)ionokkal alkotott ($\text{NH}_2, \text{N}^-, \text{N}^-, \text{COO}^-$), ($\text{NH}_2, \text{N}^-, \text{N}^-, \text{N}^-$), ($\text{NH}_2, \text{N}^-, \text{N}^-, \text{N}_{\text{im}}$) és ($\text{NH}_2, \text{N}^-, \text{N}^-, \text{S}^-$) kötésmódú, síknégyezetes geometriájú nikkel(II)-komplexeinek geometriaoptimalását végeztük el különböző funkcionálok felhasználásával, def2-TZVP báziskészlet és PCM módszer alkalmazásával. Ezután TD-DFT segítségével számítottuk a komplexek UV-vis spektrumát és megállapítottuk, hogy az mPW1PW91 és PBE0 funkcionálok alkalmazása esetén a legkisebb a mért és számított abszorpciós maximumok közötti eltérést jellemző relatív hiba.

3.2 Vizsgáltuk a szintetizált ligandumok sav-bázis sajátosságait mind egyensúlyi, mind spektroszkópiai szempontból, így a ligandumok deprotonálódási folyamatait makro- és mikroszkopikus szinten egyaránt jellemeztük.

- A vizsgált ligandumok deprotonálódási folyamataikat tekintve az AAASSC-NH₂, Ac-DAAC-NH₂ és Ac-HAAC-NH₂ kivételével három, disszociábilis protonnal rendelkező csoportot tartalmaznak. Míg az egyensúlyi mérésekből a makroszkopikus, ¹H NMR segítségével a mikrofolyamatok leírása vált lehetővé.
- Ennek megfelelően a két, aszparaginsavat tartalmazó peptid esetén megállapítottuk, hogy a HL formában a tiol-csoport kb. 80 %-ban protonált, míg az aminocsoport 20 %-ban.
- Ezzel ellentétben a hisztidint tartalmazó peptidek makroállandói (jó közelítéssel) egyben mikroállandóknak is tekinthetők, míg a két ciszteint tartalmazó peptideknél a ¹H NMR spektrumban a jelek nagymértékű átfedése nem tette lehetővé a mikroállandók meghatározását.

Az aszparaginsavat és ciszteint (AADAAC-NH₂ és ADAAAC-NH₂) tartalmazó peptidek, illetve modellvegyületeik (AAASSC-NH₂ és Ac-DAAC-NH₂) koordinatív sajátosságai

3.3 Vizsgáltuk az AADAAC-NH₂ peptid komplexképző folyamatait nikkell(II)ionokkal és megállapítottuk, hogy az (NH₂,N⁻, N⁻,β-COO⁻) koordinációs mód kialakulása kedvezményezett, lúgos pH-tartományban ugyanakkor a C-terminális régió is a fémion kötési helyeül szolgál, így a vizsgált rendszerben koordinációs izomerek képződnek. Következtetéseinket két modell ligandum, az AAASSC-NH₂ és az Ac-DAAC-NH₂ peptid komplexképző sajátosságainak vizsgálata is alátámasztotta.

- Az egyensúlyi és spektroszkópai vizsgálatok alapján pH 9-ig az (NH₂,N⁻,N⁻,β-COO⁻) kötésmódú komplex az uralkodó részecske. A pH növelésével a CD spektrum változása a koordinációs szféra átrendeződésére utal, aminek megfelelően 75/25 arányban koordinációs izomerek képződnek: a fémion nagyobb részben az N-terminuson kötődik oligoglicin-szerű – (NH₂,N⁻,N⁻,N⁻) – koordinációval, míg kisebb részben a C-terminális rész koordinálja az (N⁻,N⁻,N⁻,S⁻) donorcsoportok részvételével.
- Az AAASSC-NH₂ modellvegyületben mind a terminális aminocsoport, mind pedig a C-terminális cisztein a nikkell(II)ionok elsődleges kötőhelye, lúgos pH-tartományban ennek megfelelően a tetrapeptidszerű koordinációjú, illetve a C-terminus felőli tiolát és amidnitrogének által koordinált komplexek is megjelennek.
- Az N-terminálisan védett Ac-DAAC-NH₂ modellpeptid nikkell(II)-komplexei esetén az ML komplex (β-COO⁻,S⁻) kötésmódú, amelyet két amidnitrogén deprotonálódása és koordinációja követ kooperatív módon. A pH növelésével a karboxilátcsoport kiszorul a koordinációs szférából és kialakul az (N⁻,N⁻,N⁻,S⁻) donorcsoportok által koordinált MLH₋₃ összetételű komplex.

3.4 A második helyen aszparaginsavat tartalmazó peptid esetén a tiolátcsoport a nikkell(II)ionok elsődleges kötőhelye, amit a CD spektrum egyértelműen mutat. Ennek megfelelően igazoltuk, hogy a karboxilátcsoport peptidvázbeli pozíciójának változtatásával a fémion kötődése a peptid N-, illetve C-terminális régiójához szabályozható.

- Az ADAAAC-NH₂ fiziológiás pH-n uralkodó nikkell(II)-komplexében a cisztein tiolátcsoportja a fémionhoz kötődve horgonycsoportként

indukálja az amidnitrogének kooperatív deprotonálódását és koordinációját. Lúgos pH-tartományban ugyanakkor hasonlóan az AADAAC-NH₂ nikkel(II)-komplexeihez, a CD spektrumban változás tapasztalható. Ennek megfelelően koordinációs izomerek képződnek, ahol a fémion 60%-ban az N-terminuson (NH₂, N⁻, N⁻, N⁻) koordinációval, míg 40%-ban a C-terminuson (N⁻, N⁻, N⁻, S⁻) koordinációval kötött.

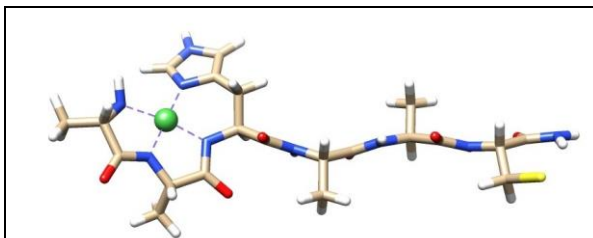
3.5 A ligandumok (AAASSC-NH₂, ADAAAC-NH₂, AADAAC-NH₂ és Ac-DAAC-NH₂) cink(II)- és kadmium(II)-komplexei esetén a tiolátcsoport a fémion elsődleges kötőhelye, ugyanakkor az aszparaginsavat tartalmazó ligandumoknál a karboxilátcsoport stabilitásnövelő hatása is érvényesül.

- Az AAASSC-NH₂ peptid savas pH-tartományban megjelenő MLH összetételű komplexében az aminocsoport protonált, így a fémionok elsődleges kötőhelye a tiolátcsoport.
- Az ML komplexben a ligandum kétfogú (NH₂, S⁻) koordinációja valósul meg, ugyanakkor ligandumfelesleg sem teszi lehetővé biszkomplexek képződését. Ez a koordinációs mód ennek következtében nem akadályozza meg a koordinált vízmolekula deprotonálódását és vegyes hidroxido-komplexek képződését.
- Az Ac-DAAC-NH₂ ML komplexében (β-COO⁻, S⁻) koordináció alakul ki, amely kétfogú koordináció ligandumfelesleget tartalmazó rendszerben biszkomplexek megjelenését eredményezi.
- Az ADAAAC-NH₂ és AADAAC-NH₂ peptidekben a karboxilátcsoport koordinációjának eredményeképpen a képződő komplexek nagyobb stabilitásúak, mint az AAASSC-NH₂ cink(II)- és kadmium(II)-komplexei. Az ML komplexekben így a ligandum háromfogúan koordinálódik a fémionhoz. Az N-terminális aminocsoport koordinációját közvetetten igazolja, hogy az Ac-DAAC-NH₂ ZnL és CdL komplexeinek képződési állandója kisebb az ADAAAC-NH₂ és AADAAC-NH₂ megfelelő ML komplexeinek stabilitási állandójához képest.
- Ligandumfelesleg esetén a biszkomplexek képződése csak a kadmium(II)ionokkal volt kimutatható, amely a fémion oktaéderes geometriájával magyarázható.

A hisztidint és ciszteint (AAHAAC-NH₂ és AHAAAC-NH₂) tartalmazó peptidek, illetve modellvegyületük (Ac-HAAC-NH₂) komplexképző sajátságai

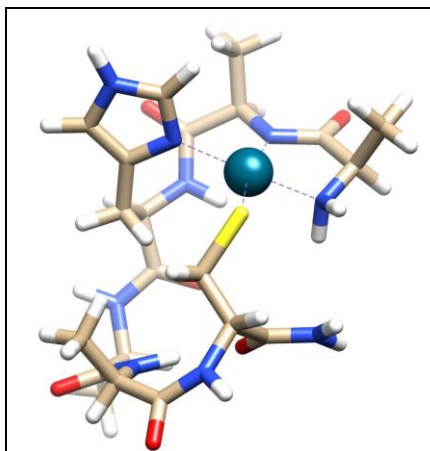
3.6 A harmadik helyen hisztidint tartalmazó peptid (AAHAAC-NH₂) nikkel(II)-komplexeiben albumin-szerű koordináció valósul meg, ugyanakkor palládium(II)ionok esetén ezen csatolt kelátrendszer kialakulása a tiolátcsoport koordinációja miatt gátolt.

- A nikkel(II)-ionok nagy stabilitású komplexet képeznek a fenti ligandummal az (NH₂, N⁻, N⁻, N_{im}) csatolt kelátrendszer kialakulása által. (2. ábra)



2. ábra A Ni(II):AAHAAC-NH₂ MLH₋₂ összetételű komplexének DFT optimált oldatbeli szerkezete.

- Ez ugyanakkor azt is jelenti, hogy a cisztein tiolátcsoportja egy másik ekvivalens fémion független kötőhelyeül szolgál, így a nikkel(II)ionokat feleslegben tartalmazó rendszerben dinukleáris komplexek képződését írtuk le.
- Palládium(II)ionok jelenlétében a tiolátcsoport koordinációja eredményeképpen a fémion koordinációs szférájában csak egy amidnitrogén található. A háromfoglú koordináció ugyanakkor ezen amidnitrogén deprotonálódását és koordinációját gátolja pH ~ 7-ig, amely a palládium(II) esetén egyedülálló, ugyanis egyszerű peptidekben ezen folyamat pH 2 - 3-ra tehető.
- DFT segítségével számítottuk a koordinációs izomerek egymáshoz viszonyított relatív energiáját. Ezek alapján megállapítottuk, hogy az N-terminális felőli első amidnitrogén koordinációja (3. ábra) energetikailag kedvez-



3. ábra A Pd(II):AAHAAC-NH₂ MLH₋₁ összetételű komplexének DFT optimált oldatbeli szerkezete.

ményezett, amely komplexre számolt ECD spektrum jó egyezést adott a kísérleti spektrummal.

- Mivel a tiolátcsoport hajlama a polimer szerkezetek képződésére jól ismert, a palládium(II)-komplex esetén diffúzió NMR segítségével vizsgáltuk a komplex hipotetikus hidrodinamikai sugarát két különböző koncentrációnál, és megállapítottuk, hogy a vizsgált rendszerben nem történik polimerizáció.
- Az Ac-HAAC-NH₂ peptidben mind az imidazol nitrogén, mind a tiolát kénatomja koordinálódik a fémionhoz, ML és ligandumfelesleg esetén ML₂ összetételű komplexek képződése közben. A pH növelésével két amidnitrogén deprotonálódása és koordinációja következik be MLH₂ összetételű komplexet eredményezve. A kialakuló (N_{im}, N⁻, N⁻, S⁻) komplex nagy stabilitású és a harmadik amidnitrogén deprotonálódást az erősen lúgos pH-tartományba (pH > 10) tolja.

3.7 Kimutattuk, hogy az AAHAAC-NH₂ réz(II)ionokkal stabil (NH₂, N⁻, N⁻, N_{im}) kötésmódú komplexet alakít ki, amely gátolja a redoxi reakciót a tiolátcsoport és a fémion között.

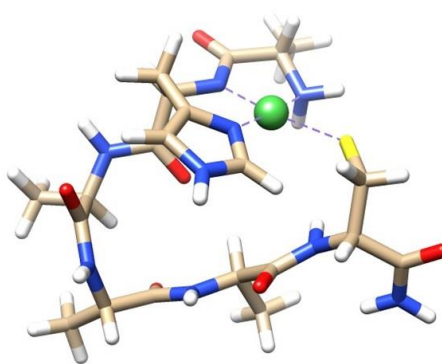
- Az egyensúlyi és spektroszkópiai vizsgálatok alapján a réz(II)ionok az albumin-szerű koordináció eredményeképpen védhetőek a tiolátcsoport általi redukciótól, amely a réz(II)/réz(I) redoxipotenciál megváltozásával értelmezhető.

3.8 Megállapítottuk, hogy az AAHAAC-NH₂ cink(II)- és kadmium(II)-komplexeiben a tiolátcsoport a fémion elsődleges kötőhelye, ugyanakkor a kadmium(II)-komplexek minden esetben nagyobb termodinamikai stabilitásúak, amely a kadmium(II) kéndonoratom preferenciájával magyarázható.

- A cink(II)- és kadmium(II)ionok esetén savas pH-tartományban a tiolátcsoport és hisztidin imidazol nitrogén koordinálják a fémiont. Ez a kétfogú koordináció ligandumfelesleget alkalmazva biszkomplexek megjelenését teszi lehetővé. Az ML összetételű monokomplexben ugyanakkor a terminális aminosocsoport is kötődik a fémionhoz.
- Az Ac-HAAC-NH₂ modell származtatott állandói közvetetten bizonyítják az imidazolnitrogén és tiolátcsoport koordinációját. Az itt kialakuló kétfogú koordináció ugyanakkor nem akadályozza meg a koordinált vízmolekula deprotonálódását és vegyes hidroxido-komplexek képződését.

3.9 Tanulmányoztuk a második helyen hisztidint tartalmazó peptid (AHAAAC-NH₂) komplexkémiai viselkedését nikkel(II)- és cink(II)ionokkal és igazoltuk, hogy a komplexképződés folyamatait a hisztidin pozíciójának változtatása jelentősen befolyásolja.

- A nikkel(II)- és cink(II)ionok esetén megjelenő ML összetételű komplexben a ligandum háromfogú koordinációja valósul meg a terminális aminos csoport és az oldalláncbeli donorcsoportok koordinációja által. Ebben az esetben a cink(II)-komplex nagyobb stabilitású, amely az Irving-Williams sortól eltérő stabilitási sorrendet eredményez.
- A ligandum háromfogú koordinációja stabilizálja az ML összetételű komplexet és az N-terminális felőli első amidnitrogén deprotonálódását és koordinációját a lúgosabb pH tartományba tolja, az egyszerűbb, második helyen hisztidint tartalmazó peptidekhez képest.
- A nikkel(II)ionoknál a távoli cisztein koordinációjával kiegészülő makrokelát (4. ábra) gátolja újabb fémion koordinációját, így ellentétben az AAHAAC-NH₂ peptiddel, ez a ligandum nem képes két ekvivalens fémiont megkötni.



4. ábra A Ni(II):AHAAAC-NH₂ MLH₋₁ összetételű komplexének DFT optimált oldatbeli szerkezete.

3.10 A palládium(II)ionok az AHAAAC-NH₂ ligandummal nagy termodinamikai stabilitású komplexet képeznek, hasonlóan az AAHAAC-NH₂ ligandumhoz és a terminális aminos csoport és az oldalláncok koordinációja az amidnitrogén deprotonálódást és koordinációt a lúgosabb pH tartományba szorítja.

- Palládium(II)ionok esetén savas pH-tartományban koordinációs izomerek képződnek, amelyben az N-terminális aminos csoport, valamint a hisztidin imidazolnitrogén vagy tiolátcsoport koordinálja a fémiont.
- A pH növelésével stabil háromfogú koordináció alakul ki, aminek következtében az amidnitrogén deprotonálódás és koordináció az AAHAAC-NH₂ palládium(II)-komplexéhez hasonlóan szokatlanul nagy, pH 7 körül játszódik le.

3.11 Réz(II)ionok esetén az AHAAAC-NH₂ donoratomjainak belépése a koordinációs szférába eltérést mutat a nikkel(II)-, cink(II)- és palládium(II)ionokhoz képest, amelyet a nagy stabilitású (NH₂,N⁻,N_{im}) csatolt kelát kialakulásával magyarázunk.

- A réz(II)ionok esetén a komplexképződés az (NH₂,N⁻,N_{im}) donorcsoportok koordinációjával valósul meg enyhén savas oldatban, ugyanakkor a telítetlen koordinációs szféra nem akadályozza meg a tiolátcsoport és a réz(II)ionok közötti koordinatív kölcsönhatást, amelyet UV-vis spektroszkópia segítségével igazoltunk.
- Ezt a típusú koordinációs módot modelleztük a Cu(II):NAC-Pen:AlaHis 1:1:1 vegyes rendszer oldategyensúlyi és spektroszkópai vizsgálatával, ahol kimutattuk a vegyes komplex képződését, melyben a réz(II)ion az alanil-hisztidin (NH₂,N⁻,N_{im}) donoratomjaihoz kötődik, míg a tiolátcsoport koordinációja valósul meg az N-acetil-penicillamin által.

3.12 Megállapítottuk, hogy a kadmium(II)-komplexek eloszlása a pH függvényében a második helyen hisztidint tartalmazó ligandum esetén megegyezik a kadmium(II):AAHAAC-NH₂ rendszer speciációjával, vagyis a hisztidin pozíciójának a változtatása nincs jelentős hatással a komplexképződésre.

- A kadmium(II)ionok esetén a komplexképződés a tiolátcsoport és hisztidin imidazol koordinációjával kezdődik az enyhén savas pH-tartományban, amelyet a terminális aminocsoport deprotonálódása és koordinációja követ.
- Ligandumfelesleget tartalmazó rendszerben biszkomplexek megjelenése írható le a titrálási görbék illesztése alapján, itt azonban a terminális aminocsoport nem vagy csak gyengén koordinált.

A két ciszteint (CSSACS-NH₂ és ACSSACS-NH₂) tartalmazó peptidek komplexkémiai viselkedése cink(II)- és kadmium(II)ionokkal

3.13 A CSSACS-NH₂ peptid oldategyensúlyi vizsgálatával igazoltuk, hogy mind a cink(II)-, mind pedig a kadmium(II)ionok nagy stabilitású komplexet képeznek a ligandummal, amely a fémion hidrolízisét eltolja az erősen lúgos pH-tartományba.

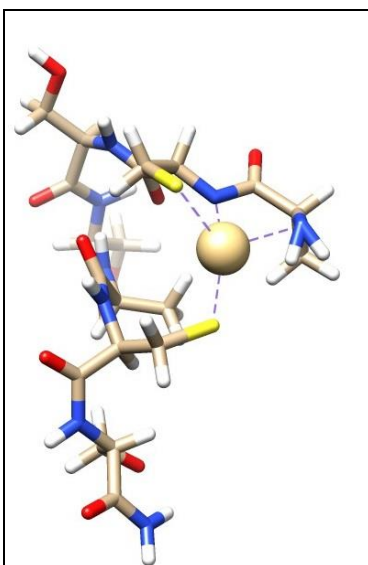
- A vizsgált ligandumban az aminocsoport a cisztein tiolátcsoportjával kelátképző helyzetben van, amely ezáltal a cink(II)- és kadmium(II)ionok elsődleges kötőhelye. Az ML összetételű komplexben ezt egészíti ki a távoli cisztein tiolátcsoportjának koordinációja egy makrokelát szerkezetet képezve, amelynek eredményeképpen a kialakuló komplex széles pH tartományban uralkodó részecske.
- ¹¹³Cd NMR segítségével kimutattuk ezen komplex jelenlétét és a spektrumban kapott kadmium rezonanciafrekvencia megfelelt az (NH₂,S⁻,S⁻) koordinációs módnak.
- Az ESI-MS vizsgálatok szintén igazolták ezen részecske kizárólagosságát a cink(II)- és kadmium(II)ionokat tartalmazó rendszerekben.

3.14 Az ACSSACS-NH₂ szekvenciájú peptid cink(II)- és kadmium(II)ionokkal alkotott komplexeit részletesen vizsgáltuk és megállapítottuk, hogy a fémionok elsődleges kötőhelyei az oldalláncbeli tiolátcsoportok, amit az N-terminális aminocsoport koordinációja követ.

- A ligandum cink(II)- és kadmium(II)ionokkal alkotott ML komplexeinek a stabilitása kisebb, mint a CSSACS-NH₂ peptiddel alkotott komplexeké, amelyet az N-terminális kelátképző csoport hiányával magyarázunk.
- Emiatt gyengén savas oldatban a komplexképződés a két tiolátcsoport koordinációjával valósul meg, amelyet NMR segítségével is igazoltunk.
- Ez a kétfogú koordináció lehetővé teszi biszligandumú komplexek megjelenését, ellentétben a CSSACS-NH₂ peptiddel.
- A biszkomplexek jelenlétét az ESI-MS vizsgálatok egyértelműen igazolták.

3.15 Az ekvimoláris oldatban megjelenő MLH₋₁ összetételű komplex esetén az ACSSACS-NH₂ ligandum speciális komplexkémiai viselkedését mutattuk ki, nevezetesen a cink(II)- és kadmium(II) indukált amidnitrogén deprotonálódást és koordinációt.

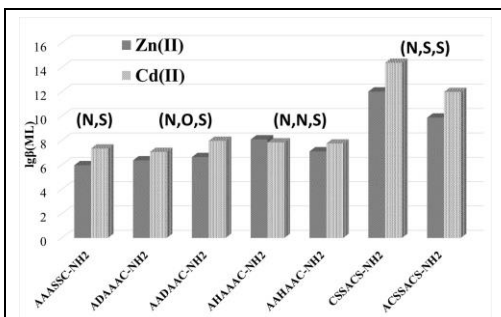
- Az MLH₋₁ összetételű komplex a CSSACS-NH₂ peptidtől eltérően nem vegyes hidroxido-komplex, hanem (NH₂,N⁻,S⁻,S⁻) koordinációs módú részecske, amelyet mind NMR, mind ESI-MS segítségével igazoltunk (5. ábra).
- Ezáltal az irodalomban először bizonyítottuk a kadmium(II) indukált amidnitrogén deprotonálódást és koordinációt, míg a cink(II)ionoknál ez a folyamat a ciszteint tartalmazó peptidekkel még szintén nem volt ismert.



5. ábra A Cd(II):ACSSACS-NH₂ MLH₋₁ összetételű komplexének DFT optimalt szerkezete.

3.16 Az eredmények alapján a cink(II)- és kadmium(II)ionok ML komplexeire donoratom preferenciát javasoltunk, amely alapján a két ciszteint tartalmazó peptidek képezik a legnagyobb stabilitású komplexeket.

- A cisztein stabilitásnövelő hatása a cink(II)- és kadmium(II)ionok esetén ismert volt. Eredményeink alapján egy másik donorcsoport hozzájárulása ehhez a stabilitásnövekedéshez a COO⁻ < N_{im} << S⁻ sorrendben nő, ugyanakkor a donorcsoport pozíciójának változtatása az N-terminális régióban nincs számottevő hatással a képződő komplexek stabilitására (6. ábra).



6. ábra A cink(II)- és kadmium(II)ionok ML komplexeinek stabilitási állandói.

A fent bemutatott eredmények alapján a tiolátcsoport hatásáról az alábbi általános következtetéseket vonhatjuk le fémiononként.

Nikkel(II)ionok:

- (i) Csak N-terminális aminocsoportot tartalmazó peptidben a C-terminális cisztein tiolátcsoportja az elsődleges fémkötőhely és az aminocsoport koordinációja makrokelát szerkezetet eredményez.
- (ii) Az aszparaginsav peptidvázbeli második, vagy harmadik pozíciója már segíti a nikkel(II) kötődését az N-terminális régióhoz, ez a hatás ugyanakkor még összemérhető a C-terminális domén fémionaffinitásával is, így izomer szerkezetek képződése tapasztalható.
- (iii) A hisztidin jelenléte a peptid N-terminális régiójában már azt eredményezi, hogy a fémion elsődleges kötőhelye az a domén lesz, ami miatt a tiolátcsoport kötődése csak akkor valósulhat meg, ha a fémion feleslegben van, vagy ha a koordinációs szférája telítetlen.
- (iv) A fentiek alapján egyértelmű, hogy az N-terminális aminosav minőségének változtatásával egy szelektív szabályzásra nyílik lehetőség.

Réz(II)ionok:

- (i) A réz(II)ionok és tiolátcsoportot tartalmazó ligandumok között ismert a redoxi reakció, amelynek során a fémcentrum redukálódik. Ugyanakkor az albumin-szerű szekvenciát tartalmazó ligandumok, mint a vizsgált AAHAAC-NH₂ peptid, képesek védeni a fémiont a redukciótól.
- (ii) A réz(II)-tiolát koordinatív kölcsönhatás azonban megvalósítható, ha a fémion koordinációs szférája telítetlen. A vizsgált AHAAAC-NH₂ peptidben a kialakuló (NH₂, N⁻, N_{im}) koordináció kellő mértékben megváltoztatja a réz(II)/réz(I) redukciós potenciált, aminek eredményeképpen a tiolátcsoport redoxi tulajdonsága háttérbe szorul és a réz(II) szabad koordinációs helyét koordinatív telíteni tudja.
- (iii) A fenti effektusok az N-terminuson aszparaginsavat tartalmazó peptidek esetén nem tudnak megvalósulni, aminek eredményeképpen a fémion redukciója következik be.

Palládium(II)ionok:

- (i) Palládium(II)ionok számára az elsődleges kötőhelyet a tiolátcsoport jelenti.

- (ii) A tiolátcsoport koordinációjának eredményeképpen, illetve a terminális aminos csoport és hisztidin imidazol koordinációjával kialakuló háromfogú koordinációval az amidnitrogén deprotonálódás és koordináció a semlegeshez közeli pH tartományba tolható.

Cink(II)ionok:

- (i) A cink(II)ionok számára a fémion elsődleges kötőhelye a tiolátcsoport.
- (ii) Emiatt az N-terminális régióban található donorcsoportok a képződő makroelát szerkezetű komplexek stabilitását az alábbi donoratom sorrendben növelik: $\beta\text{-COO}^- < \text{N}_{\text{im}} < \text{S}^-$.
- (iii) Önmagában a C-terminális pozícióban lévő cisztein tiolátcsoportja és a terminális aminos csoport nem képes biszligandumú komplexek képzésére és ez a megállapítás tehető az aszparaginsavat tartalmazó peptidek esetén is. A hisztidin jelenléte ugyanakkor már lehetővé teszi a biszkomplexek képződését. Ennek oka lehet, hogy mivel a cink(II)ionok esetén nincs kitüntetett geometria – hiszen a d^{10} elektronszerkezetnek köszönhetően nincs ebből adódó CFSE (kritstálytér stabilizációs energia) energianyereség –, az aszparaginsavat tartalmazó peptidekben tetraédes geometria alakul ki. Ez az elrendeződés akadályozza egy másik ligandum belépését a koordinációs szférába. Ezzel szemben a hisztidint tartalmazó peptideknél már oktaédes geometria valósul meg, aminek eredményeképpen lehetőség van biszkomplexek képződésére.
- (iv) A specifikus AlaHisXaa szekvencia lehetővé teszi az amidnitrogén deprotonálódást, ami miatt a fémion az N-terminushoz kötődik, amelyet a tiolátcsoport koordinációja révén létrejövő makroelát egészít ki.
- (v) Hasonló hatás érhető el az AlaCysXaa.....YaaCys szekvenciával is.

Kadmium(II)ionok:

- (i) Hasonlóan a cink(II)ionokhoz, a tiolátcsoport az elsődleges fémkötőhely, ugyanakkor a cink(II), kadmium(II) viszonylatban utóbbi komplexek stabilitási állandója 1-2 log egységgel nagyobb, amely a kadmium(II) nagyobb S-donoratom preferenciájával magyarázható.
- (ii) Újabb donoratomok jelenléte a koordinációs szférában a képződő komplexek stabilitását, hasonlóan a cink(II)-komplexekhez az $\beta\text{-COO}^- < \text{N}_{\text{im}} < \text{S}^-$ sorrendben növeli.

- (iii) Ellentétben a cink(II)ionokkal, biszkomplexek képződése már az aszpraginsavat tartalmazó peptidek esetén is megvalósul, habár itt sincs a CFSE-ből származó energianyereség.
- (iv) A terminális aminos csoport, illetve a két tiolátcsoporthoz jelenléte nagy stabilitású komplexek megjelenését eredményezi.
- (v) A specifikus AlaCysXaa szekvencia, kiegészítve a távoli tiolát kötésével lehetőséget ad az N-terminustól számított első amidnitrogén deprotonálódására és koordinációjára.

IV. AZ EREDMÉNYEK HASZNOSÍTÁSI LEHETŐSÉGEI

A fémionok a különböző biológiai rendszerekben a fehérjék oldalláncaihoz kötődve találhatók meg, amely kölcsönhatás általában koordinatív jellegű. Az ezekben a rendszerekben kialakuló fémion-fehérje kölcsönhatásokat modellezhetjük olyan kistagszámú peptidekkel, amelyek elkülönülten tartalmazzák az aktív centrumért felelős aminosav részleteket. Ezáltal információt nyerhetünk az így létrejövő komplexek stabilitásáról és olyan szelektív kötésmódokat ismerhetünk meg, amelyek hozzájárulnak a metalloproteinek és metalloenzimek funkcióinak mélyebb megértéséhez.

A korábbi fejezetben részletezett eredmények a bioszervetlen és biokoordinációs kémiában alap kutatás jellegűek, ugyanakkor egyértelműen mutatják, hogy már egy kis tagszámú peptid is rendkívül változatos komplexkémiailag viselkedést mutathat a koordinálódó donorcsoport minősége és helyzete változtatása által. Ezen ismeretek birtokában pedig lehetőségünk van olyan peptidek tudatos tervezésére, amelyekben a fémionhoz való kötődés szelektíven szabályozható. Így alakíthatóak ki az ún. *chimera* peptidek, amelyekben két vagy több enzim funkcióját ötvözzük egyazon fehérjében. A szelektív kötésmódok ismerete révén tehát kialakíthatjuk a fehérjék azon részét, ahová két különböző, például redoxi aktív fémion kötődhet, ami által lehetőség van összetett redoxi reakciók katalízisére is. A donorcsoportok specifikus kötődésével kialakított *de novo* peptidek pedig különböző természet inspirált szabályzó fehérjék szintézisét valósíthatják meg.

V. TUDOMÁNYOS PUBLIKÁCIÓK

Az értekezés alapját képező közlemények

Tudományos folyóiratban megjelent közlemények

1. N. Lihi, Á. Grenács, S. Timári, I. Turi, I. Bányai, I. Sóvágó, K. Várnagy, **Zinc(II) and cadmium(II) complexes of N-terminally free peptides containing two separate cysteinyl binding sites**, *New Journal of Chemistry*, 39 (2015) 8364-8372.
Hatástényező: 3,277 (2015)
2. M. Raics, N. Lihi, A. Laskai, Cs. Kállay, K. Várnagy, I. Sóvágó, **Nickel(II), zinc(II) and cadmium(II) complexes of peptides containing separate histidyl and cysteinyl binding sites**, *New Journal of Chemistry*, 40 (2016) 5420-5427.
Hatástényező: 3,277 (2015)
3. I. Sóvágó, K. Várnagy, N. Lihi, Á. Grenács, **Coordinating properties of peptides containing histidyl residues**, *Coordination Chemistry Reviews*, 327-328 (2016) 43-54.
Hatástényező: 12,944 (2015)
4. N. Lihi, D. Sanna, I. Bányai, K. Várnagy, I. Sóvágó, **Unusual binding modes in the copper(II) and palladium(II) complexes of peptides containing both histidyl and cysteinyl residues**, *New Journal of Chemistry*, 41 (2017) 1372-1379.
Hatástényező: 3,277 (2015)
5. N. Lihi, M. Lukács, D. Szűcs, K. Várnagy, I. Sóvágó, **Nickel(II), zinc(II) and cadmium(II) complexes of peptides containing separate aspartyl and cysteinyl residues**. *Polyhedron*, 133 (2017), 364-373.
Hatástényező: 2,107 (2015)

Tudományos folyóiratban még meg nem jelent közlemények

1. N. Lihi, T. Czine, G. Sciortino, E. Garribba, **DFT and TD-DFT studies on nickel(II) complexes containing peptides and Schiff base ligands**. (közlésre előkészítve)

Az értekezés anyagához szorosan nem kapcsolódó közlemények

1. D. Sanna, K. Várnagy, N. Lihi, G. Micera, E. Garribba, **Formation of new non-oxido vanadium(IV) species in aqueous solution and in the solid state by tridentate (O, N, O) ligands and rationalization of their EPR behavior**. *Inorganic Chemistry* 52(14) (2013) 8202-8213.
Hatástényező: 4,820
2. Á. Dávid, Cs. Kállay, D. Sanna, N. Lihi, I. Sóvágó, K. Várnagy, **Potentiometric and spectroscopic studies on the copper(II) complexes of rat amylin fragments. The anchoring ability of specific non-coordinating side chains**. *Dalton Transactions*, 44(39) (2015) 17091-17099.
Hatástényező: 4,177

3. Zs. Bihari, V. Ugone, E. Garribba, N. Lihi, P. Buglyó, **Complex formation between $[(\eta^6\text{-p-cym})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ and oligopeptides containing three histidyl moieties.** *Journal of Organometallic Chemistry* 823 (2016) 116-125. Hatástényező: 2,336
4. N. Lihi, A. J. Godó, G. Sciortino, E. Garribba, K. Várnagy, **Tridentate (O, N, O) ligands as potential chelator compounds for iron overload.** *Polyhedron*, 123 (2017) 192-205. Hatástényező: 2,107
5. N. Lihi, M. Lukács, M. Raics, Gy. Szunyog, K. Várnagy, Cs. Kállay, **The effect of carboxylate groups on the complexation of metal ion with oligopeptides.** *Inorganica Chimica Acta*, (2017) kézirat beküldve.

Az értekezés anyagához kapcsolódó előadások (lectures)

1. Várnagy Katalin, Lihi Norbert, Raics Mária, Grenács Ágnes, Szunyog Györgyi, Timári Sarolta, Turi Ildikó: **A cisztein tartalmú peptidek fémionmegkötő képességének szelektivitása.** 49. *Komplexxémiai Kollokvium*, Siófok, 2015. május 26-28.
2. Várnagy Katalin, Lihi Norbert, Raics Mária, Grenács Ágnes, Szunyog Györgyi, Timári Sarolta, Turi Ildikó: **Az oldalláncok hatása a cisztein tartalmú peptidek fémionmegkötő képességének szabályozására.** *MKE 2. Nemzetközi Konferencia*, Hajdúszoboszló, 2015. augusztus 31-szeptember 2.
3. Lihi Norbert, Raics Mária, Daniele Sanna, Várnagy Katalin, Sóvágó Imre: **A cisztein hatása hisztidint is tartalmazó peptidek átmenetifém-komplexeiben.** 50. *Komplexxémiai Kollokvium*, Balatonvilágos, 2016. május 30-június 1.
4. Norbert Lihi, Mária Raics, Daniele Sanna, Katalin Várnagy, Imre Sóvágó: **Transition metal complexes of peptides with cysteine and histidine binding sites: a thermodynamic and structural study.** *13th European Biological Inorganic Chemistry Conference*, Budapest, 2016. augusztus 28-szeptember 1.
5. Lihi Norbert: **A tiolátcsoporthatása peptidek fémionmegkötő sajátosságaira.** *MTA Fizikai-Kémiai Bizottság kihelyezett ülése*, Debrecen, 2016. november 25.

Az értekezés anyagához kapcsolódó poszterek (posters)

1. Norbert Lihi, Ágnes Grenács, Sarolta Timári, Ildikó Turi, Györgyi Szunyog, Katalin Várnagy and Imre Sóvágó: **Metal ion selectivity of cysteine containing peptides**, *13th International Symposium on Applied Bioinorganic Chemistry (ISABC13)*, Galway, Írország, 2015. június 12-15.
2. Katalin Várnagy, Mária Raics, Norbert Lihi, Daniele Sanna, Csilla Kállay and Imre Sóvágó: **The effect of side chain donor groups on the metal binding selectivity of cysteine containing peptide**, *13th International Symposium on Applied Bioinorganic Chemistry (ISABC13)*, Galway, Írország, 2015. június 12-15.

3. Ágnes Grenács, Norbert Lihi, Sarolta Timári, Ildikó Turi, Katalin Várnagy and Imre Sóvágó: **Transition metal complexes of peptides containing thiolate functions**, *13th International Symposium on Inorganic Biochemistry*, Karpacz, Lengyelország, 2015. szeptember 1-7.
4. Györgyi Szunyog, Márton Lukács, Norbert Lihi, Ágnes Grenács and Katalin Várnagy: **Metal complexes of cysteine containing peptides**, *International Symposium on Metal Complexes 2016 (ISMEC 2016)*, Barcelona, Spanyolország, 2016. június 7-10.
5. Norbert Lihi, Mária Raics, Csilla Kállay, Katalin Várnagy and Imre Sóvágó: **Thermodynamic and structural characterization of transition metal complexes of peptides with thiolate and other binding sites**, *International Symposium on Metal Complexes 2016 (ISMEC 2016)*, Barcelona, Spanyolország, 2016. június 7-10.
6. Norbert Lihi, Ágnes Grenács, Katalin Várnagy, Imre Sóvágó: **The effect of distant cysteinyl residues on the complex formation processes of peptides containing other binding sites**, *14th International Symposium on Applied Bioinorganic Chemistry (ISABC 14)*, Toulouse, Franciaország, 2017. június 7-10.



DEBRECENI EGYETEM
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR



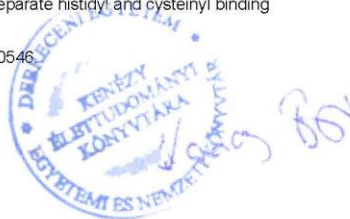
Nyilvántartási szám: DEENK/17/1/2017.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Lihi Norbert
Neptun kód: D15S9W
Doktori Iskola: Kémiai Tudományok Doktori Iskola
MTMT azonosító: 10040645

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

Idegén nyelvű tudományos közlemények külföldi folyóiratban (5)

1. **Lihi, N.**, Lukács, M., Szűcs, D., Várnagy, K., Sóvágó, I.: Nickel(II), zinc(II) and cadmium(II) complexes of peptides containing separate aspartyl and cysteinyl residues.
Polyhedron. "Accepted by Publisher", [31], 2017. ISSN: 0277-5387.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.poly.2017.05.044>
IF: 2.108 (2015)
2. **Lihi, N.**, Sanna, D., Bányai, I., Várnagy, K., Sóvágó, I.: Unusual binding modes in the copper(II) and palladium(II) complexes of peptides containing both histidyl and cysteinyl residues.
New J. Chem. 41 (3), 1372-1379, 2017. ISSN: 1144-0546.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1039/C6NJ03735F>
IF: 3.277 (2015)
3. Sóvágó, I., Várnagy, K., **Lihi, N.**, Grenács, Á.: Coordinating properties of peptides containing histidyl residues.
Coord. Chem. Rev. 327-328, 43-54, 2016. ISSN: 0010-8545.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccr.2016.04.015>
IF: 12.994 (2015)
4. Hadháziné Raics, M., **Lihi, N.**, Laskai, A., Kállay, C., Várnagy, K., Sóvágó, I.: Nickel(II), zinc(II) and cadmium(II) complexes of hexapeptides containing separate histidyl and cysteinyl binding sites.
New J. Chem. 40 (6), 5420-5427, 2016. ISSN: 1144-0546.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1039/C6NJ00081A>
IF: 3.277 (2015)





DEBRECENI EGYETEM
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR



5. **Lihi, N.**, Grenács, Á., Timári, S., Turi, I., Bányai, I., Sóvágó, I., Várnagy, K.: Zinc(II) and cadmium(II) complexes of N-terminally free peptides containing two separate cysteinyl binding sites.
New J. Chem. 39 (11), 8364-8372, 2015. ISSN: 1144-0546.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1039/C5NJ01677K>
IF: 3.277

További közlemények

Idégen nyelvű közlemények külföldi folyóiratban (4)

6. **Lihi, N.**, Godó, A. J., Sciortino, G., Garribba, E., Várnagy, K.: Tridentate (O,N,O) ligands as potential chelator compounds for iron overload.
Polyhedron. 123, 192-205, 2017. ISSN: 0277-5387.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.poly.2016.11.030>
IF: 2.108 (2015)
7. Bihari, Z., Ugone, V., Garribba, E., **Lihi, N.**, Buglyó, P.: Complex formation between [[eta]6-p-cym)Ru(H₂O)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)
8. Dávid, Á., Kállay, C., Sanna, D., **Lihi, N.**, Sóvágó, I., Várnagy, K.: Potentiometric and spectroscopic studies on the copper(II) complexes of rat amylin fragments. The anchoring ability of specific non-coordinating side chains.
Dalton Trans. 44 (39), 17091-17099, 2015. ISSN: 1477-9226.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1039/C5DT02445E>
IF: 4.177





DEBRECENI EGYETEM
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR



9. Sanna, D., Várnagy, K., **Lihi, N.**, Micera, G., Garribba, E.: Formation of New Non-oxido Vanadium(IV) Species in Aqueous Solution and in the Solid State by Tridentate (O, N, O) Ligands and Rationalization of Their EPR Behavior.
Inorg. Chem. 52 (14), 8202-8213, 2013. ISSN: 0020-1669.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1021/ic401080q>
IF: 4.794

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 38,348

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre): 24,933

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, 2017.06.07.

