

Doktori (PhD) értekezés tézisei

**Az oldalláncok hatása a CuZnSOD enzimet
modellező peptidek komplexképző sajátosságaira**

Székely Enikő

Témavezető: Prof. Dr. Várnagy Katalin



DEBRECENI EGYETEM

Kémiai Tudományok Doktori Iskola

Debrecen, 2025

A tézisben előforduló rövidítések magyarázata

Ac-	acetylsoport (védőcsoport)
Ala, A	alanin
Asn, N	aszparagin
Asp, D	aszparaginsav
CD	cirkuláris dikroizmus
CV	ciklikus voltammetria
CuZnSOD	Cu(II)-, és Zn(II)-ionokat tartalmazó szuperoxid-dizmutáz enzim
DIPEA	<i>N,N</i> -diizopropil-etilamin
Fmoc	9-fluorenil-metoxi-karbonil (védőcsoport)
Glu, E	glutaminsav
Gly, G	glicin
His, H	hisztidin
HOBt	<i>N</i> -hidroxi-benzotriazol
HPLC	nagyhatékonyságú folyadékkromatográfia
IC ₅₀	az a komplexkoncentráció, mely az NBT redukciójának 50%-os inhibícióját okozza
MALDI	mátrix által segített lézereszorpciós ionizáció
NBT	nitroblue-tetrazólium-klorid
NH ₂	aminocsoport
NHE	normál hidrogén elektród
N _{Im}	imidazolnitrogén
N ⁻	deprotonált amidnitrogén
Pro, P	prolin
Sar	szarkozin, N-metil-glicin
SOD	szuperoxid-dizmutáz
SOD-E5-N10	Ac-FHVHEGPHFN-NH ₂
SOD-E5-D16	Ac-FHVHEGPHFNNGGHVGD-NH ₂
SOD-A5-G15	Ac-FHVHAGPHFNNGGHVG-NH ₂
TBTU	2-(1- <i>H</i> -benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurónium tetrafluoroborát
<i>t</i> Bu	<i>tert</i> -butil (védőcsoport)
TOF	repülési idő (time of flight)
UV-látható	ultraibolya-látható spektroszkópia (UV-visible)
Val, V	valin

1. BEVEZETÉS ÉS CÉLKITŰZÉSEK

A legfejlettebb biológiai szervezetekben előforduló Cu,Zn-szuperoxid-dizmutáz (CuZnSOD) egy metalloenzim, amelynek aktív centrumában réz(II)- és cink(II)ionok találhatók. A Cu(II)-ion három imidazolnitrogénhez koordinálódik, míg a Zn(II)-ion két imidazolnitrogén és egy aszparaginsav karboxilátsoportjának kötődése révén stabilizálódik. Mindezek mellett a két fémiont egy imidazolatóhíd köti össze. A réz(II)ion redoxiaktív központként működik, amely lehetővé teszi a szuperoxid gyökianion átalakítását, míg a cink(II)ion szerkezetalkító szerepet tölt be. A CuZnSOD enzim működésének zavara vagy csökkent aktivitása számos neurodegeneratív betegség, például az amyotrófiás laterálsklerózis (ALS) kialakulásával is összefüggésbe hozható, így ennek a metalloenzimnek a modellezése és vizsgálata jelentős biológiai és orvosi relevanciával bír.

A bioszervetlen kémia egyik kiemelt területe a természetben előforduló enzimek működésének utánzása, vagyis a mimetikumok fejlesztése. A CuZnSOD mimetikumok célja, hogy hatékonyan helyettesítsék az enzimet biológiai rendszerekben, különösen olyan esetekben, amikor annak működése károsodik. Az oligopeptidek fémkomplexeinek alkalmazása lehetőséget nyújt az enzim szerkezeti és funkcionális tulajdonságainak utánzására, miközben stabilabb vagy akár jobb katalitikus aktivitású modellek fejlesztésére is alkalmasak lehetnek.

Kutatócsoportunk korábban vizsgált olyan peptidet, amelyek a CuZnSOD enzim aktív centrumában a Cu(II)-ion kötőhelyének (Ac-HVH-NH₂ tripeptid), illetve a Zn(II)-ion kötőhelyének (Ac-HVGD-NH₂ tetrapeptid) modellezésére szolgáltak. Ezt követően olyan multihisztidin peptidet szintetizáltak, amelyek a hisztidint különböző helyzetben és környezetben tartalmazták, valamint az oldalláncok specifikus hatásainak megértéséhez megtervezetten

változtatták a szekvenciában a különböző típusú oldalláncokat. A PhD munkám során ezekbe a kutatásokba kapcsolódtam be. A munkám két fő részre tagolható: i) folytatva a korábban elkezdett szisztematikus vizsgálatokat, a negatív töltésű oldallánccal rendelkező aszparaginsavat tartalmazó peptidek tanulmányozása és ii) az eddigi eredmények felhasználásával CuZnSOD modellpeptidek szintézise, valamint vizsgálata.

A jelen doktori munka célja a CuZnSOD enzim működésének modellezése oligopeptidekkel, valamint ezek vizsgálata vizes közegben különböző fémionokkal. A kutatás során az alábbi célokat fogalmaztam meg:

- A CuZnSOD enzim aktív centrumának modellezésére potenciálisan alkalmas terminálisan védett, vizes közegben vizsgálható multihisztidin peptidek tervezése és szintézise.
- A multihisztidin ligandumok Cu(II)-, Zn(II)- és Ni(II)-komplexei összetételének, stabilitásának és szerkezetének meghatározása.
- A modellpeptidek Cu(II)-komplexeinek elektrokémiai vizsgálata.
- A Cu(II)-komplekek SOD aktivitásának meghatározása.

A fenti célok megvalósításával hozzájárulhatunk új CuZnSOD mimetikumok tervezéséhez és megértéséhez, valamint a bioszervetlen kémia területén történő alkalmazásuk előmozdításához.

II. KÍSÉRLETI KÖRÜLMÉNYEK, VIZSGÁLATI MÓDSZEREK

A vizsgált ligandumokat (1. és 2. ábra) **szilárdfázisú peptid-szintézissel**, mikrohullámú Liberty 1TM peptidszintetizátor (CEM, Matthews, NC) segítségével állítottuk elő. A vizsgált peptidek közül az Ac-HADH-NH₂, Ac-HDAH-NH₂, Ac-HAHDH-NH₂, Ac-HDHAH-NH₂, Ac-HGFHVH-NH₂, Ac-HDHAHDH-NH₂ peptideket Dr. Csire Gizella és több záródolgozatot készítő hallgató szintetizálta. Szilárd hordozóként az aminosoportot tartalmazó Rink Amide AM típusú gyantát használtunk, ezáltal C-terminálisan amidált származékokhoz jutottunk. Valamennyi peptid előállítása során az ortogonális védőcsoport (Fmoc/*t*Bu) stratégiát alkalmaztuk, míg a kapcsolni kívánt aminosavak karboxilcsoportjának aktiválása a TBTU/HOBT/DIPEA stratégiának megfelelően történt. Az N-terminális aminosoport védettségét acetyl csoport kiépítésével értük el. A peptidek tisztaságáról fordított fázisú HPLC, ESI-MS és/vagy MALDI-TOF, valamint pH-potenciometriás technikák segítségével győződünk meg. A kromatográfiai eljárások alapján a vizsgált ligandumok mindegyike egykomponensűnek bizonyult.

pH-potenciometriás mérések alapján az előállított ligandumok hatóanyagtartalma 90-95% közöttinek adódott. A technika további fontos információkkal szolgált az oldatfázisban lejátszódó komplexképződési folyamatokról is. A vizsgálatokat vizes oldatban 298 K hőmérsékleten végeztem. A fémion:ligandum arányt 1:3 és 2:1 között változtattam, a minták állandó 0,20 M-os ionerősségét KCl hozzáadásával biztosítottam. A titrálási görbék illesztéséből a SUPERQUAD számítógépes program segítségével határoztam meg a ligandum törzsoldat pontos koncentrációját, valamint a disszociációs protont tartalmazó funkció csoportok deprotonálódási állandóit. Az egy- és két fémiont tartalmazó rendszerek kiértékelése, a képződő komplexek sztöchiometriájának és stabilitásának meghatározása

PSEQUAD program segítségével történt. Az adott rendszerre jellemző koncentrációeloszlási görbéket a ligandumok protonálódási állandóinak, a komplexek összetételének, stabilitási szorzatának és a komponensek koncentrációjának ismeretében a MEDUSA nevű számítógépes programmal szerkesztettük meg.

A kialakuló fémkomplexekről a különféle szerkezetvizsgálati módszerek szolgáltatnak további információt.

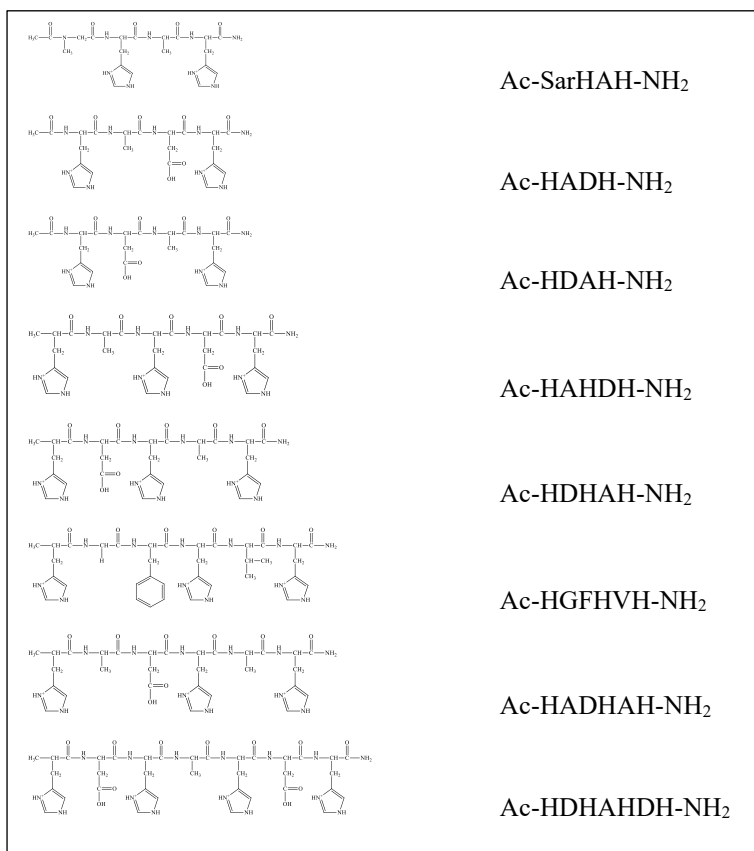
Az **UV-látható spektrofotometria** a fémionhoz koordinálódó donoratomok számáról és minőségéről adott tájékoztatást. A különböző fémion:ligandum arányú minták abszorpciós spektrumait 200-900 nm közötti hullámhossztartományban, 1,000 cm-es úthosszúságú küvetében, különböző pH-értékeken rögzítettük Perkin Elmer Lambda 25 típusú kétsugaras és VWR UV-1600PC típusú egysugaras spektrofotométerrel.

Mivel a réz(II)- és nikkell(II)ionokkal kialakuló peptidkomplexek optikailag aktívak, ezért a **cirkuláris dikroizmus (CD)** spektroszkópia jól alkalmazható technika a szerkezetük felderítésére. A CD méréseket a Debreceni Egyetem Szerves Kémiai Tanszékén végeztük egy JASCO-810 típusú készüléken. A spektrumokat eltérő fémion-ligandum arányoknál, különböző pH-kon vettük fel 200-800 nm hullám-hossztartományban. A méréshez használt küveták 0,100 és 1,000 cm úthosszúságúak voltak.

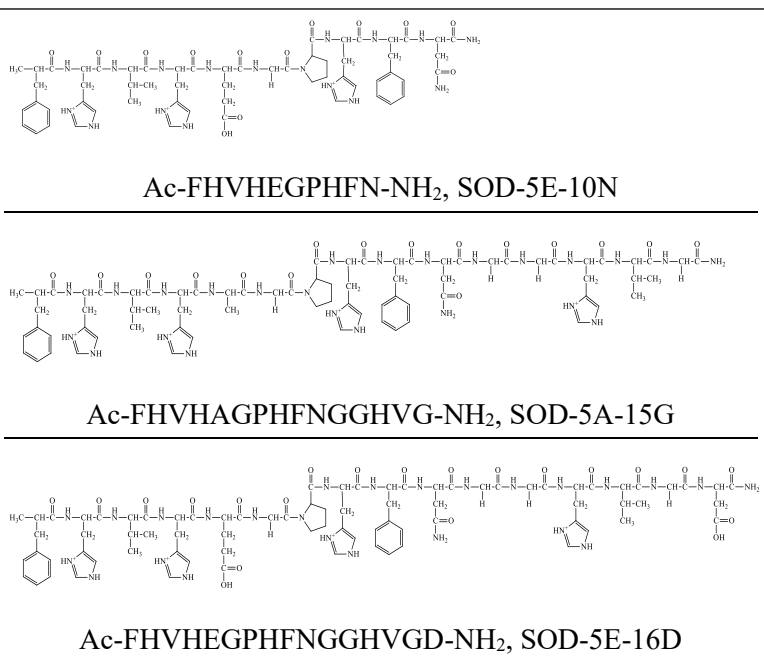
A fémkomplexek redoxi sajátságait **ciklikus voltammetriával (CV)** tanulmányoztam. A méréseket Methrom 746 VA Trace Analyzer és Basi Epsilon Eclipse típusú készülékkel végeztem. A háromelektrodos (Ag/AgCl referenciaelektrod, platina segédelektrod, valamint szén- és platina munkaelektrod) rendszerben különböző pásztázási sebességek, 800-(–800) mV feszültségtartományban és 140 μ A határáram mellett rögzítettem a voltammogramokat. Az értékeléshez szükséges paramétereket az eL-Chem Viewer program segítségével kaptam meg.

A **szuperoxid-dizmutáz (SOD) aktivitás** vizsgálatának egyik legelterjedtebb módszere a közvetett technikák közül a xantin/xantin-

oxidáz rendszerrel in situ előállított szuperoxid gyökkanion és a nitroblue-tetrazólium-klorid (NBT) közötti reakció spektrofotometriás nyomon követése. A mérések kivitelezéséhez foszfát puffert (pH = 6,8) használtam. A xantin-oxidáz mennyiségét úgy állítottuk be, hogy az abszorbanciaváltozás 560 nm-nél $0,020\text{-}0,025\text{ min}^{-1}$ értékek közé essen. A reakciót szobahőmérsékleten, $1,00\text{ cm}$ úthosszú küvetában Agilent Cary 8454 diódasoros fotométeren követtem.



1. ábra: A vizsgált oldalláncban különböző donorcsoportot tartalmazó ligandumok szerkezeti képletei

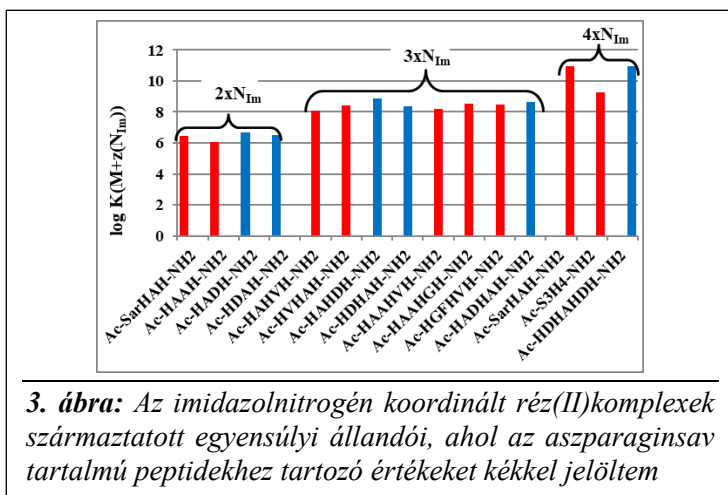


2. ábra: A vizsgált SOD modellpeptidek szerkezeti képletei

III. ÚJ TUDOMÁNYOS EREDMÉNYEK

3.1. Az általam és a kutatócsoportban korábban vizsgált két vagy három hisztidint és aszparaginsavat tartalmazó terminálisan védett peptidek (*Ac-SarHAH-NH₂*, *Ac-HADHAH-NH₂*, *Ac-HDHAHDH-NH₂*, *Ac-HADH-NH₂*, *Ac-HDAH-NH₂*, *Ac-HAHDH-NH₂*, *Ac-HDHAH-NH₂* és *Ac-HGFHVH-NH₂*) Cu(II)-, Ni(II)- és Zn(II)-komplexeire kapott eredmények összegzéséből és összehasonlításából megállapítottam, hogy az aszparaginsav oldalláncának jelenléte és pozíciója a multihisztidin peptidek Cu(II)-, Ni(II)- és Zn(II)-komplexeinek stabilitását növeli, különösen az imidazolnitrogén koordinációjú komplexek esetében.

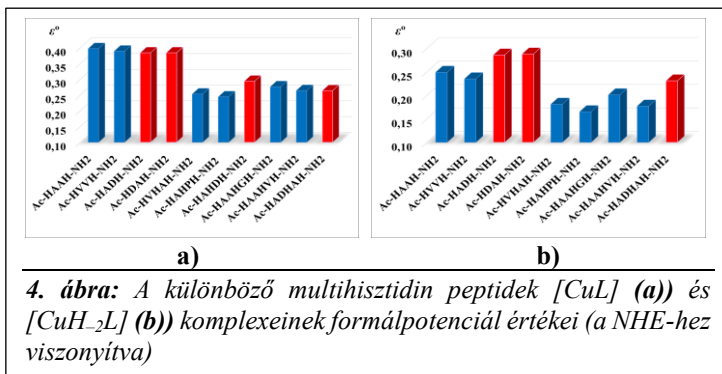
- Az aszparaginsav oldalláncának van a legnagyobb hatása a peptidláncban jelenlevő egyéb aminosav oldalláncokhoz (alanin, valin, fenilalanin, lizin) képest.
- A negatív töltésű oldallánc jelenléte és a karboxilátcsoport gyenge axiális koordinációja növeli a mindhárom vizsgált fémionnal képződött imidazolkoordinált komplexek stabilitását (3. ábra).



- Az aszparaginsavat tartalmazó penta- és heptapeptidek esetében a $[\text{CuH}_x\text{L}]$ ($x = 1-3$) komplexek koordinációs izomerjei képződnek, amelyek arányát befolyásolja az aszparaginsav aminosav helyzete.
- Az aszparaginsav karboxilátcsoportjának axiális kölcsönhatása miatt az Ac-HADHAH-NH₂ hexapeptid esetén a réz(II)ion kötődése a közbenső hisztidinhez kedvezményezett, míg a heptapeptid (Ac-HDHAHDH-NH₂) esetében a –HDH– motívumok a fémion fő kötőhelyei.
- Az aszparaginsav oldalláncának karboxilátcsoportja a Ni(II)-komplexek esetén is – a Cu(II)-ionhoz hasonló módon – kismértékben növeli a széles pH-tartományban (pH = 4-8) jelenlévő imidazolkoordinált komplexek stabilitását.
- Minden vizsgált peptid esetén pH = 9 felett az egymagvú $[\text{NiH}_3\text{L}]$ komplex az uralkodó részecske. Az amidnitrogének deprotonálódását egy intenzív sáv megjelenése kíséri 435 nm körül, melynek intenzitása a $[\text{NiH}_2\text{L}]$ és $[\text{NiH}_3\text{L}]$ komplexek képződésével párhuzamosan nő, ami a két és három amidnitrogén deprotonálódásának felel meg.
- A nikkell(II)komplexek CD spektrumai alapján a kistagszámú peptideknél a koordináció a C-terminus irányából indul, míg a nagyobb tagszámú peptideknél izomer szerkezetek jelentek meg és elsősorban a közbenső hisztidin a fő fémion kötőhely.
- Az aszparaginsav jelenléte jelentős hatással van a cink(II)ionok jelenlétében lejátszódó komplexképződési folyamatokra. A –HADH– és –HDAH– szekvenciákat tartalmazó peptidek esetében a karboxilátcsoport koordinációja stabilizálja a cink(II)komplexeket a fiziológiás pH-tartományban, illetve elősegíti a cink(II)ion által kiváltott amidnitrogén deprotonálódást és koordinációt.

3.2. Az elektrokémiai vizsgálatok alapján megállapítottam, hogy a Cu(II)-komplexek redoxipotenciál értékeit alapvetően a koordinálódó donoratomok száma határozza meg, de az aszparaginsav jelenléte az amidnitrogén koordinált komplexek redoxipotenciálját kismértékben növelik.

- Az imidazolkoordinált Cu(II)-komplexek redoxipotenciál értéke csökken a koordinációs szférában lévő imidazolnitrogének számának, valamint a [CuL] komplexek stabilitásának növekedésével.
- Mivel az imidazolkoordinált komplexek formálpotenciál értékei gyakorlatilag megegyeznek a korábban vizsgált alifás oldalláncot tartalmazó peptidekéhez, ezért az aszparaginsav jelenléte nem befolyásolja jelentősen a szekvenciában az imidazolkoordinált komplexek redoxi tulajdonságait (4. a) ábra.).



- Az [N_{Im}, N⁻, N⁻, N_{Im}] koordinációs környezettel rendelkező réz(II)komplexek esetén jelentősebb különbség volt megfigyelhető (4. b) ábra), mert az aszparaginsavat tartalmazó peptidek [CuH₂L] komplexének redoxipotenciál értéke megnövekedett a korábban vizsgált peptidekéhez képest. Ez a változás az aszparaginsav karboxilátcsoportjának koordinációjával magyarázható az amidnitrogén koordinált

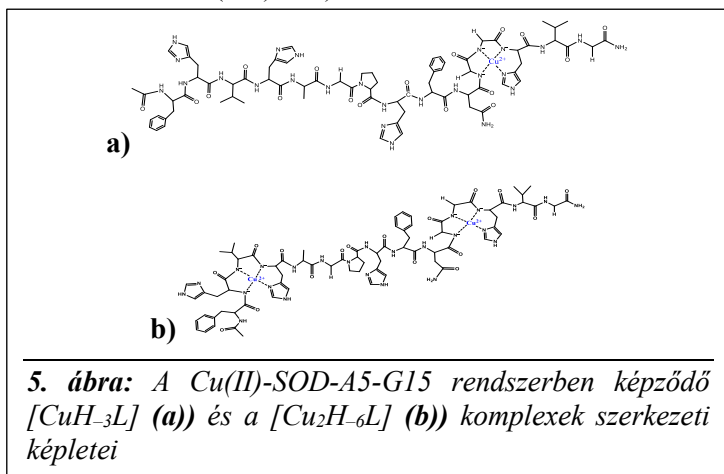
Cu(II)-komplexekben, amely hatás a $[\text{CuH}_{-1}\text{L}]$ és $[\text{CuH}_{-2}\text{L}]$ komplexek redoxipotenciál értékeinek növekedését, valamint a nagyobb mértékű torzult geometria miatti nagyobb redukálhatóságot eredményezte.

- Ezen információk alapján elmondható, hogy a különböző típusú ligandumokkal alkotott Cu(II)-komplexek vizsgálatai alapján a Cu(II)-komplex merev szerkezete nem tudja teljesíteni a Cu(I)-komplexek koordinációs követelményeit. Tehát azok a réz(II)komplexek, amelyekben a koordinálódó donorcsoportok egy síkban helyezkednek el, kis (negatív) redoxipotenciál értékekkel rendelkeznek.
- Ha a Cu(II)-komplexek geometriája ehhez képest torzul, akkor a redukciós folyamatban, a réz(II)iont tartalmazó részecskék redukciója során könnyen tetraédes geometria alakulhat ki, nő a Cu(I)-komplexek stabilitása. Ezek alapján a redoxipotenciál értékek a multihisztidin peptidek $[\text{CuH}_{-2}\text{L}]$ komplexének torzult geometriája miatt a pozitív tartományba esnek és a komplex geometriáját tovább torzítja a fémcentrum és az aszparaginsav karboxilátcsoportja közötti kölcsönhatás.
- Ezek az eredmények alátámasztják, hogy a Cu(II)-komplexek redoxi tulajdonságait nemcsak a koordinálódó donorcsoportok minősége és száma, hanem azok térbeli elrendeződése és a ligandum szerkezeti sajátosságai is jelentős mértékben befolyásolják.

3.3. A kistagszámú oligopeptidek eredményeire alapozva olyan terminálisan védett multihisztidin peptideket terveztem és szintetizáltam, amelyek a CuZnSOD enzim Cu(II)- és Zn(II)-kötőhelyeinek megfelelő aminosavszekvenciát tartalmaznak. Ezek a szekvenciárészek nevezetesen a Zn(II)-kötő HVGD (80-83. rész), a Cu(II)-kötő HVH szekvencia (46-48. rész), valamint a hisztidin (His63), amely imidazolátóhídként köti össze a két fémiot az enzim aktív centrumában.

3.4. A potenciometriás és spektroszkópiás vizsgálatok alapján megállapítottam, hogy a Cu(II)-L (L = SOD-A5-G15 és SOD-E5-D16) rendszerek ekvimoláris oldatában a fő koordinációs hely a –GGHVG(D)– szekvenciárész, fémionfelesleg esetén a többmagvú komplexekben a fémionok az –FHVH– és a –GGHVG(D)– szekvenciákhoz kötődnek.

- A vizsgált peptidekben az összes hisztidin-imidazolgyűrű képes horgonycsoportként viselkedni a Cu(II)-ion számára.
- Fiziológiás pH-tartományban az imidazolkoordinált komplexek dominálnak, míg lúgos közegben az amidnitrogének deprotonálódását követően az $[N^-, N^-, N^-, N_{Im}]$ donoratommokkal telítődik a Cu(II)-ion koordinációs szférája.
- Az UV-látható és CD spektroszkópiai vizsgálatok alapján igazoltam, hogy ekvimoláris oldatban a peptidek –GGHVG(D)– szekvenciája bizonyul a preferált kötőhelynek (5. a) ábra), ami a natív enzim Zn(II)-kötőhelyét modellezi.
- A Cu(II)-ion feleslegét tartalmazó oldatokban kétmagvú komplexek képződtek, amelyekben a réz(II)ion közel azonos arányban kötődik az –FHVH– és a –GGHVG(D)– szekvenciákhoz (5. b) ábra).



3.5. A Cu(II)-, Zn(II)- és Ni(II)-ionokat tartalmazó vegyes rendszerek potenciometriás és spektroszkópiás eredményei alapján arra következtettem, hogy a fémionok megoszlása a kötőhelyeken megváltozik a csak egy fémiont tartalmazó komplexekhez képest, és a natív enzim aktív helyeinek megfelelően koordinálódnak a Cu(II)- és Zn(II)-ionok a modellpeptidekben.

- A Ni(II)-SOD-A5-G15 rendszerben lúgos pH-tartományban a spektrális paraméterek alapján $[\text{NiH}_3\text{L}]$ komplex képződött, amelyben a nikkell(II)ion preferált kötőhelye a C-terminális –GGHVG(D)– szekvenciárész.
- A Cu(II)-Ni(II)-SOD-A5-G15 vegyes rendszer CD spektroszkópiás vizsgálata igazolta, hogy fiziológiás pH-tartományban a Cu(II)-komplexek a meghatározó részecskék, míg lúgos közegben a réz(II)ion a Cu(II)-kötőhelyet modellező, a nikkell(II)ion pedig a Zn(II)-kötőhelyet modellező szekvenciához kötődik.
- A Cu(II)-Zn(II)-L (L = SOD-A5-G15 vagy SOD-E5-D16) vegyes rendszerekben a Cu(II)-Zn(II) vegyes komplexek jelenlétét csak a lúgos tartományban lehetett kimutatni. A spektroszkópiai eredmények alapján a cink(II)ion koncentrációjának növelése a réz(II)ion átrendeződését eredményezi a potenciális kötőhelyek között és a cink(II)ion a peptidek C-terminális részéhez kötődik, ami megfelel a natív CuZnSOD enzim Zn(II)-kötőhelyének.

3.6. A SOD-A5-G15, SOD-E5-D16 és az Ac-HDHAHDH-NH₂ peptidek Cu(II)-komplexei szuperoxid-dizmutáz aktivitás vizsgálatai alapján bizonyítottam, hogy fiziológiás pH tartományban (pH = 6,8) mindhárom peptid Cu(II)-komplexeinek kiemelkedően jó a SOD aktivitása. A mért IC₅₀ értékek bár a natív enzimhez képest kisebb aktivitást mutatnak, de jelentősen meghaladják más ismert SOD modellkomplexek értékeit.

IV. AZ EREDMÉNYEK HASZNOSÍTÁSI LEHETŐSÉGEI

A természetben előforduló metalloenzimek, köztük a szuperoxid-dizmutáz (SOD) enzimek szerkezeti és funkcionális modelljeinek létrehozása a bioszervetlen kémia kiemelt kutatási területe. Doktori dolgozatom fő célkitűzése, olyan oligopeptid előállítás volt, amely mind szerkezetében és mind funkciójában képes utánozni a CuZnSOD enzim aktív centrumát.

A kutatás során részletes összehasonlító elemzést végeztem a hisztidin oldalláncok számának és térbeli elrendeződésének hatásairól a Cu(II)-, Zn(II)- és Ni(II)-ionok komplexképződésére. Az eredmények alapján a szintetizált multihisztidin peptidek szerkezeti adottságai révén stabil, imidazol-koordinált fémkomplexeket képeznek, amelyek közül több is kiemelkedő SOD aktivitást mutatott. Az aktivitás értékek több esetben meghaladták az irodalomban közölt hasonló modellek eredményeit.

Ezek az eredmények jelentős előrelépést jelenthetnek a mesterséges antioxidáns rendszerek fejlesztésében. A vizsgálatok hozzájárulnak a peptidalapú metalloenzimek modellezésével kapcsolatos ismeretek pontosabb megértéséhez, új lehetőséget nyitnak meg a bioaktív komplexek kutatásában és potenciális alapot szolgáltatnak a jövőbeni terápiás célokra is alkalmazható antioxidáns anyagok kifejlesztéséhez.



Nyilvántartási szám: DEENK/415/2025.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Székely Enikő
Doktori Iskola: Kémiai Tudományok Doktori Iskola
MTMT azonosító: 10080189

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

Idegén nyelvű tudományos közlemények külföldi folyóiratban (2)

1. **Székely, E.**, Molnár, M., Lihl, N., Várnagy, K.: Characterization of Copper(II) and Zinc(II) Complexes of Peptides Mimicking the CuZnSOD Enzyme.
Molecules. 29 (4), 1-27, 2024. ISSN: 1420-3049.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/molecules29040795>
IF: 4.6
2. **Székely, E.**, Csire, G., Balogh, B. D., Erdei, J. Z., Király, J. M., Kocsi, J., Pinkóczy, J., Várnagy, K.:
The Role of Side Chains in the Fine-Tuning of the Metal-Binding Ability of Multihistidine Peptides.
Molecules. 27, 1-29, 2022. ISSN: 1420-3049.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/molecules27113435>
IF: 4.6

Magyar nyelvű konferencia közlemények (1)

3. **Székely, E.**, Várnagy, K.: Az oldalláncok szerepe a peptidek fémionkötő képességének finomszabályozásában.
In: Tavaszí Szél = Spring Wind 2020: Konferenciakötet. Szerk.: Szabó Csaba,
Doktoranduszok Országos Szövetsége, Budapest, 626-642, 2020.

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 9,2

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre): 9,2

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

Debrecen, 2025.06.19.

