

Egyetemi doktori (PhD) értekezés tézisei

**PAMAM DENDRIMEREK VIZES OLDATBELI VISELKEDÉSE
ÉS KÖLCSÖNHATÁSA KISMOLEKULÁKKAL**

Kéri Mónika

Témavezető: Bányai István, egyetemi tanár

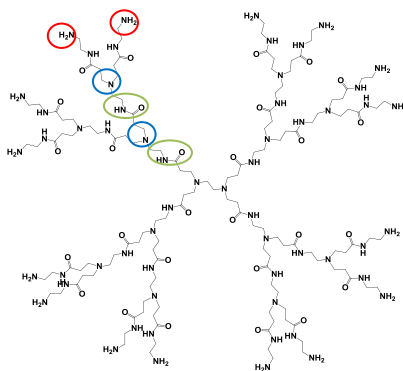


DEBRECENI EGYETEM
Kémiai Tudományok Doktori Iskola

Debrecen, 2015

I. BEVEZETÉS ÉS CÉLKITŰZÉSEK

A dendrimerek szabályosan elágazó szerkezetű, mesterséges makromolekulák. A poli(amido-amin) (PAMAM) dendrimerek etiléndiamin és akrilsav egységekből épülnek fel. A monomerek generációkat felépítve hoznak létre nanoméretű, közel gömb alakú makromolekulákat. Az elágazási pontokban terciér aminocsoportok, az ágakon peptidkötések és terminális (primer) aminocsoportok találhatók (1. ábra). A terciér és primer aminok protonálódása révén a molekula akár több mint száz pozitív töltésre is szert tehet. Hidrofil karakterűek, vízben nagyon jól oldódnak. Oldatbeli viselkedésük, kölcsönhatásaik kis molekulákkal, valamint a pH hatása a dendrimerek oldatbeli szerkezetére nagyon fontos az alkalmazhatóság szempontjából.



1. ábra: 2. generációs PAMAM dendrimer felépítése és funkációs csoportjai

A PAMAM dendrimerek oldatbeli szerkezetének és a közeggel való kölcsönhatásának a megismerésére eddig neutronszórással nyertek kísérleti adatokat, molekuladinamikai számításokkal pedig modelleket alkottak. A molekulák méretének és belső struktúrájának pH-függő változásával, valamint a molekula belsejében kialakuló üregek méretével kapcsolatban azonban a megalkotott modellek és a kísérleti eredmények különböznek.

A dendrimerek szerepe a gyógyszerkutatásban igen jelentős, mert gyógyszermolekulákkal kölcsönhatásba lépve, mint gyógyszer szállító részecskék, szerepük lehet a rák kemoterápiás kezelésében. A hatóanyag molekulái kovalensen köthetők a végcsoportokra, vagy a feltételezett nanoméretű üregekbe (pl.: hidrofób kölcsönhatással) építhetők be.

A dendrimerek polielektrolit jellege miatt fontos és érdekes kérdés a PAMAM dendrimerek ionokkal való kölcsönhatása. Molekuladinamikai szimulációk szerint az ellenionok a dendrimer töltését kompenzálva összehúzzák a struktúrát. A töltött makromolekula viselkedése ellenionok jelenlétében a számos belső töltés miatt nem írható le az ismert formulákkal. Az előállított PAMAM dendrimereket sok esetben foszfát pufferben vizsgálják, és az esetleges orvosi alkalmazás szempontjából is fontos a makromolekulák foszfátionokkal való kölcsönhatásának vizsgálata.

A PAMAM dendrimereket gyakorlatilag felfedezésük óta alkalmazzák nanorészecskék templájaként, hiszen a nanorészecskét kapszulázva vagy sztérikusan stabilizálva, vízoldhatóvá teszik azt. Az arany nanorészecskéket az utóbbi időben igen széles körben kutatják és alkalmazzák számos előnyös tulajdonságuk miatt. Katalizátorként való alkalmazásuk mellett a rákgyógyításban, valamint röntgen és CT (számítógépes tomográfia) képalkotó eljárásokban kontrasztanyagként való felhasználását is vizsgálják. Az arany nanorészecskék 5. generációs PAMAM dendrimerekkel való stabilizálásának módja az irodalom alapján nem egyértelmű.

Az olyan polielektrolitok, mint a poli(amido-amin) (PAMAM) dendrimerek, oldatbeli szerkezetének, egyensúlyi folyamatainak, dinamikájának ismerete igen fontos, ezért munkánk során célul tűztük ki az 5. generációs PAMAM dendrimerek oldatbeli viselkedésének, oldószerrel (H_2O), kisméretű ionokkal (H_3O^+ , Au^{III} , PO_4^{3-}), molekulákkal (doxorubicin) és kolloidokkal (különböző méretű arany nanorészecskék) való kölcsönhatásának vizsgálatát. Az eredmények tekintetében következtetünk a lehetséges alkalmazásokra.

II. ALKALMAZOTT VIZSGÁLATI MÓDSZEREK

Az 5. generációs (G5) NH_2 -végcsoportú poli(amido-amin) (PAMAM) dendrimer (G5.NH₂, Dendritech) molekula mágneses magrezonanciás (NMR) jellemzését, valamint a különböző kismolekulákkal, kolloidokkal való kölcsönhatásának vizsgálatát Bruker Avance DRX 400 típusú NMR készülékkel végeztük. A spektrumok kiértékelése Mestrec és MestreNova 8.1© szoftverekkel történt. A dendrimer ¹H jeleinek azonosítására és a térbeli szerkezet meghatározására ¹H, ¹³C, COSY (*Correlation Spectroscopy*), NOESY (*Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy*), ¹³C és ¹⁵N HMBC (*Heteronuclear Multiple Bond Correlation*) egy és kétdimenziós spektrumokat vettünk fel a D₂O-ban feloldott makromolekuláról. A dendrimer molekulák protonálódását ¹H NMR titrálással követtük (pH 2-12,6), az oldat pH értékét DCl és NaOD oldatokkal állítottuk.

A dendrimer belső szerkezetének és vízmolekulákkal való kölcsönhatásának vizsgálata során szilárd, szárított dendrimer kristályt vízzel titrálva (1000-4000 vízmolekula/dendrimer) dendrimergélt hoztunk létre. A gél állagú anyag pórusainak méretét NMR krioporozimetriás módszerrel határoztuk meg, mely során a műanyag NMR csőbe helyezett gélt folyékony nitrogénnel illetve szárított levegővel hűtöttük (239 K legalacsonyabb hőmérséklet, Eurotherm hőmérsékletszabályozó egység, Bruker BSCU V. hűtőegység), és 0,5 K fokenként felvettük a mintában lévő folyadék fázis ¹H NMR spektrumát. Az olvadáspont-csökkenés értékéből a Gibbs-Thomson-egyenlet (1) alapján következtettünk a pórusok méretére.

$$\Delta T_{m/f} = T_{m/f} - T_0 = -\frac{nK_c}{r} \quad (1)$$

ahol $\Delta T_{m/f}$ az olvadás- és fagyáspontcsökkenés, T_0 a tömbfázis és $T_{m/f}$ a pórusba zárt folyadék fázisátmeneti hőmérséklete, K_c a közegre jellemző konstans, n geometriai tényező, r a pórus mérete.

A PAMAM dendrimer foszfátionokkal való kölcsönhatásának jellemzésére ¹H és ³¹P NMR spektrumokat vettünk fel különböző pH

értékeken és foszfát-koncentrációknál. A kívánt pH-értéknek megfelelően változtattuk a Na_2HPO_4 és $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ arányát. T_1 relaxációs, NOESY és DOSY (*Diffusion Ordered Spectroscopy*) NMR méréseket végeztünk.

A dendrimer protonálódását foszfátionok nélkül és jelenlétükben pH-potenciometriával is vizsgáltuk ($I = 0,2 \text{ M KCl}$, $T = 298 \text{ K}$). A dendrimer protonálódási állandóit, a protonált csoportok számát és a foszfátionok jelenlétében kialakult új részecske összetételét a HYPERQUAD számítógépes programmal határoztuk meg.

Gyógyszermolekulaként a doxorubicinnal (DOX) való kölcsönhatást vizsgálatuk 3 különböző végcsoporttal (ecetsavval, borostyánkőssavval és glicidollal) funkcionizált PAMAM dendrimer (G5.Ac, G5.SAH és G5.GlyOH) esetében. A DOX-szal való kölcsönhatás lehetőségének vizsgálatához vizes közegű DOX – G5.Ac mintát készítettünk, melyet trietil-aminnal semlegesítettünk. A szilárdfázisú DOX–dendrimer kompozitok előállítását a következő módon történt: a $\text{DOX} \cdot \text{HCl}$ metanolos oldatát semlegesítés után adtuk a háromféle dendrimer vizes oldatához. Kevertetést és centrifugálást követően a dendrimer–DOX komplexeket liofilizáltuk. Oldatbeli viselkedésüket D_2O -ba visszaoldva, ^1H , DOSY és NOESY NMR kísérletekkel vizsgáltuk.

A dendrimerrel stabilizált arany nanorészecske szintézise során elsőként a dendrimer oldatához HAuCl_4 -oldatot adtunk, az Au^{III} -ionokkal töltött dendrimerről ^1H és DOSY NMR spektrumokat vettünk fel. Az Au^{III} redukciója NaBH_4 -del történt. A dendrimer–arany hibrid részecskéről ^1H és DOSY NMR spektrumokat készítettünk. Az átlagos diffúziós együtthatókból következtettünk a hibrid részecske hidrodinamikai méretére, melyet az Einstein-Stokes egyenlet (2) segítségével számoltunk:

$$R_H = \frac{k_B T}{6\pi\eta D} \quad (2)$$

ahol R_H a hidrodinamikai sugár, k_B a Boltzmann-állandó, T a hőmérséklet, η a közeg viszkozitása és D a diffúziós együttható.

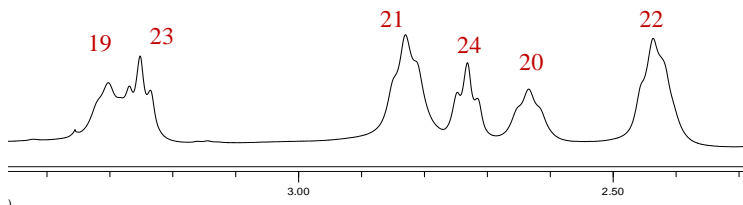
III. ÚJ TUDOMÁNYOS EREDMÉNYEK

1. A G5.NH₂ dendrimer jellemzése, kölcsönhatása az oldószerrel és annak ionjaival

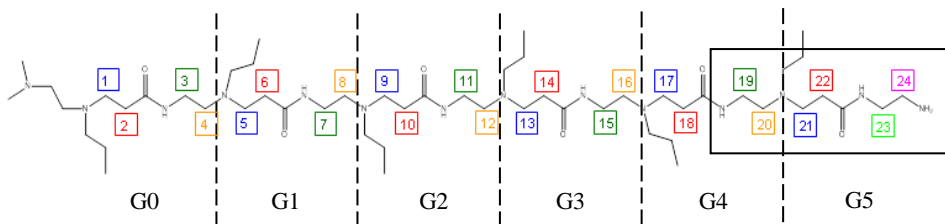
1.1. A G5.NH₂ dendrimer ¹H NMR jeleinek azonosítása:

Azonosítottuk a G5.NH₂ dendrimer különböző kémiai környezetben lévő protonjait a molekula ¹H NMR spektrumában, amely az irodalomban sok esetben tévesen szerepel, és átfogó NMR jellemzést készítettünk a makromolekuláról.

A dendrimer egy dendronjának CH₂-csoportjait, az elágazásokat figyelmen kívül hagyva, 1-24 számozással jelöltük (3. ábra). A kémiai környezetet tekintve 6 féle CH₂-csoportot különítettünk el az ábrán különböző színnel jelölve. A továbbiakban a dendrimer protonjainak azonosítására a külső hat CH₂-csoport számozását használtuk.



2. ábra: G5.NH₂ dendrimer ¹H NMR spektruma és a jelek azonosítása (10 mg/g dendrimer D₂O-ban, pH = 10,5, T = 298 K).



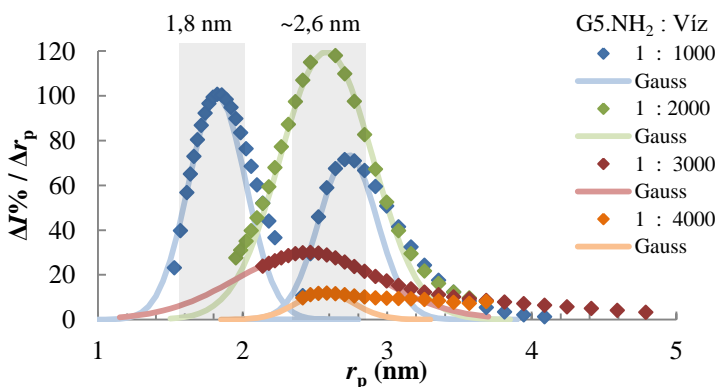
3. ábra: G5.NH₂ dendrimer CH₂-csoportjainak számozása.

Az ^1H NMR spektrum (2. ábra) azonosításához COSY, ^{13}C HMBC és HSQC spektrumokat vettünk fel. A NOESY spektrum alapján térbeli közelséget a skalárisan csatolt protonokon kívül a tercier nitrogének körüli protonok mutattak. ^{15}N HMBC spektrumon is azonosítottuk a dendrimer három féle típusú N-tartalmú csoportját.

1.2. A G5.NH₂ dendrimer kölcsönhatása vízmolekulákkal, a dendrimergél pórusainak jellemzése:

Meghatároztuk a G5.NH₂ dendrimergélben található pórusok méreteloszlását NMR krioporozimetriás módszerrel. Megállapítottuk, hogy a 3,6 és 5,2 nm átlagos átmérőjű pórusokat a dendrimer molekulák közrefogják. Kimutattuk, hogy a dendrimer gélben a víz diffúziója gátolt, a pórusok összefüggőek, faluk átjárható a víz számára.

1000 vízmolekula/dendrimer aránynál 1,8 és 2,6 nm sugarú pórusokat találtunk a pórusok alakját gömbnek feltételezve (4. ábra). 2000 és 3000 vízmolekula/dendrimer aránynál már csak a nagyobb pórusok vannak jelen. 4000 vízmolekula/dendrimer arány esetén már jelentős részben a tömbfázisú víz detektálható. Ez az eredmény jó egyezést mutat az általunk korábban meghatározott, modelltől függően kb. 3700-as hidratációs számmal.



4. ábra: Pórusméreteloszlás G5.NH₂ dendrimergélben.

A pórusméreteket és a dendrimer kb. 6 nm-es átmérőjét figyelembe véve, megállapítottuk, hogy a pórusokat legalább két dendrimer molekula fogja közre.

A diffúziós együttható diffúziós idő függése lineáris. A víz diffúziója a víztartalom növekedésével gyorsul, megközelíti a tömbfázisú vizét.

1.3. A G5.NH₂ dendrimer kölcsönhatása oxóniumionokkal:

Kétféle módszerrel meghatároztuk a G5 PAMAM dendrimer tercier, N_(T) és primer, N_(P) aminocsoportjainak csoportállandóit. NMR titrálással igazoltuk a pH-potenciometriával meghatározott csoportállandók hovatartozását, illetve elkülönítettük a különböző helyzetben lévő tercier aminocsoportokat.

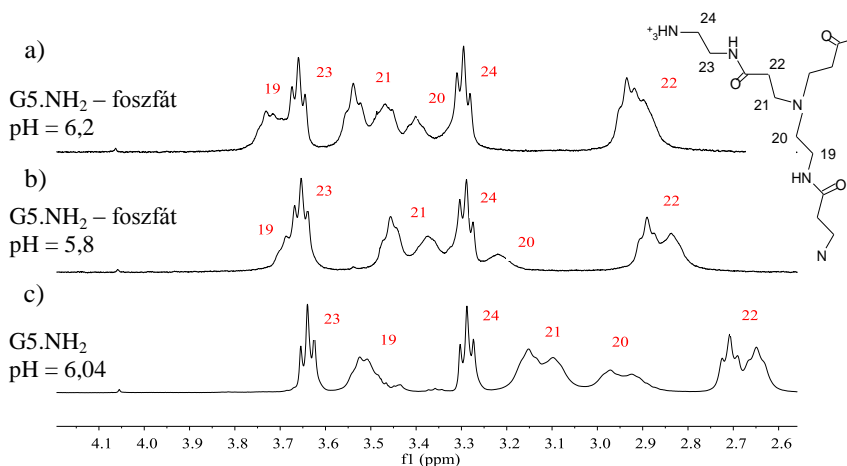
pH-potenciometriás titrálással a tercier nitrogén esetén $pK_{N(T)} = 5,7(2)$, a primer N-ek esetében $pK_{N(P)} = 8,9(2)$. A protonálódó csoportok száma: 119 db tercier illetve 123 db primer aminocsoport, így megállapítottuk, hogy a dendrimer gyakorlatilag megfelel a megadott szerkezetnek (teljesen szabályos szerkezet esetén: 126 db tercier és 128 db primer aminocsoport). NMR titrálást is végeztünk pH 2-12,6 között. Az NMR titrálással igazoltuk, hogy a G5.NH₂ dendrimer primer aminocsoportjainak protonálódása a ~7,5 - 10,5 pH-tartományban, míg a tercier aminocsoportok protonálódása pH ~4 és 8,5 között történik. A protonjelek kémiai eltolódásának pH-függő változásából is meghatároztuk a csoportállandókat. A primer aminocsoportok esetében a $pK_{N(P)} = 8,7$. A tercier nitrogének esetében a jelek megkettőződése alapján megállapítottuk, hogy a tercier aminok egy része kevésbé ($pK_{N(T)} = 5,76$), másik része erősebben köti a protonokat ($pK_{N(T)} = 5,96$).

Az NMR titrálás során kapott ¹H NMR spektrumsorozat fontos alapot képez a G5.NH₂ dendrimer pH-változással járó reakcióinak NMR vizsgálatához. A spektrum ilyen mértékű, pH-függő változását az irodalomban is sok esetben figyelmen kívül hagyják.

2. A G5.NH₂ dendrimer kölcsönhatása ionokkal, kismolekulákkal

2.1. Foszfátionok beépülése a G5.NH₂ dendrimer molekulába:

Többrétű NMR vizsgálatok alapján megállapítottuk, hogy az oldatbeli szerkezetvizsgálatokban és biológiai vizsgálatokban rendszeresen alkalmazott foszfát puffer ($H_2PO_4^-/HPO_4^{2-}$) specifikus kölcsönhatásba lép a G5.NH₂ dendrimerrel. A kölcsönhatás mértéke és természete függ a pH-tól és a koncentráció-viszonyoktól. $pH < 6$ és $pH > 8$ esetben a foszfátionok a dendrimer végcsoportjaival ionpárt képeznek, míg $pH = 6-8$ között valószínűleg a dendrimer belsejében, $N_{(T)}H_2PO_4$ formában kötődnek.



5. ábra: A G5.NH₂ ¹H NMR spektruma foszfátionok jelenlétében (a és b) és azok nélkül (c) (10 mg/g dendrimer D₂O-ban).

A tercier aminocsoportok körüli protonok (19-22) ¹H NMR jeleinek kémiai eltolódása megnő, a jelek kettőződése kifejezettebb foszfátionok hatására (5. ábra). A tercier aminocsoportok protonálódása során eltérő módon viselkednek a külső, 5. generáció protonjai (19-22-es protonok) és a belső tercier nitrogénekhez közeli protonok (1-18-as protonok). A dendrimer szerkezetét ez alapján 3 zónára osztottuk: a primer aminocsoportok és a hozzájuk közeli 23-24-es CH₂-csoportok egy külső

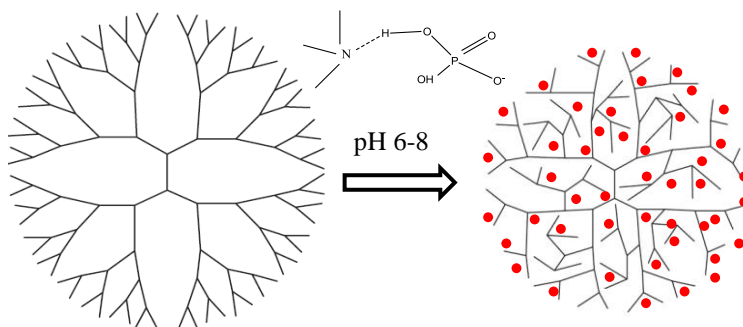
zónát alkotnak. Az átmeneti zónában lévő protonok (5. generáció 19-22-es protonjai) a kisebb árnyékoltság miatt nagyobb kémiai eltolódásnál jelentkeznek az ^1H NMR spektrumon. A T_1 relaxációs idejük rövidebb ($T_1 = 0,33-0,4$ s), amit a feltehetően kisebb korrelációs idő, azaz gyorsabb mozgás magyaráz, így NMR jeleik felbontása jobb. A belső zóna protonjai (belső generációk 1-18-as protonjai) kisebb kémiai eltolódású jelet adnak, és T_1 relaxációjuk lassabb ($T_1 = 0,39-0,43$ s) a protonálódási pH-tartományban, mint az átmeneti zóna protonjaié. Mivel a molekula belsejében helyezkednek el, a csoportok mozgása korlátozott, a rotációs-korrelációs idő nagyobb, a jelek felbontása rosszabb.

Az *aminocsoportok bázicitása megnő foszfátionok jelenlétében*. NMR titrálással meghatároztuk a dendrimer tercier és primer aminocsoportjainak csoportállandóit foszfátionok jelenlétében: a kettévált csúcsoknak megfelelően $pK_{N(T)} \approx 6,75$ illetve $6,5$ (az átmeneti és a belső zóna protonjainak kémiai eltolódásából), míg a $pK_{N(P)} = 9,7$. A foszfát nélküli dendrimerre jellemző pK értékeknél nagyobb csoportállandók arra utalnak, hogy a foszfátionok jelenlétében a dendrimer aminocsoportjai erősebben kötik a protonokat.

Megállapítottuk, hogy a foszfátionok egy dinamikai egységet képeznek a dendrimerrel a teljes pH-tartományban. A foszfátionok diffúziója a teljes pH tartományban lassabb a szabad ionokénál, tehát azok egy része együtt mozog a dendrimerrel.

Kimutattuk, hogy pH 6-8 tartományban a dendrimer mérete csökken (gyorsabban diffundál). A dendrimer méretcsökkenését azzal magyaráztuk, hogy a belső tercier aminocsoportok 8-nál kisebb pH-n kezdenek protonálódni, pozitív töltésüket a $\text{H}_2\text{PO}_4^-/\text{HPO}_4^{2-}$ -ionok leárnyékolják, gátolva a protonált csoportok közötti taszítást (6. ábra). Ebben a pH-tartományban a foszfátionok relaxáció sebessége jelentősen megnő, ami ^{31}P spektrumokon jelszélesedést okoz. Ezt azzal magyarázzuk, hogy a foszfátionok a dendrimer belsejében is tartózkodnak, aminek következtében a rotációs-korrelációs idejük megnő. Növekvő foszfátion-koncentrációnál a dendrimer mérete tovább csökken. Számításaink szerint akár $145 \text{H}_2\text{PO}_4^-/\text{HPO}_4^{2-}$ -ion is beépülhet a dendrimer molekulába. pH-potenciometriás méréseink azt mutatták, hogy

H-kötés is kialakul a deprotonált terciér aminocsoportok és a dihidrogén-foszfátionok között, $N_{(T)}H_2PO_4$ -összetétel szerint.



6. ábra: A PAMAM dendrimer szerkezetének változása a hidrogén- és dihidrogén-foszfátionokkal való kölcsönhatás során.

pH<6 és pH>8 esetben a foszfátionok relaxációja nem tér el a szabad foszfátionokétól, de a diffúzió sebességük kisebb. Ebből arra következtettünk, hogy a foszfátionok elsősorban a dendrimer végcsoportjainak töltését kompenzálják. Ezt alátámasztja az is, hogy a dendrimer diffúzió sebessége (mérete) közel azonos a szabad dendrimerével.

2.2. G5.NH₂ dendrimer ionpár képzése Au^{III}-ionokkal:

Megállapítottuk, hogy a G5.NH₂ PAMAM dendrimer protonált primer aminocsoportjai az Au^{III}-ionokkal ionpárt képeznek, a dendrimer-stabilizált aranykolloidok képződését tehát nem előzi meg komplexképződés.

Az Au^{III}-ionok ([AuCl_x(OH)_{4-x}]⁻) koncentráció-növekedésével, az egyre savasabb közegben csak a dendrimer külső (23-as és 24-es) CH₂-csoportjainak ¹H NMR csúcsai mutattak kisebb kémiai eltolódás értéket az adott pH-n az arany nélküli dendrimerhez képest. A nagyobb árnyékoltóság az -NH₃⁺ - [AuCl_x(OH)_{4-x}]⁻ ionpár kialakulására enged következtetni.

2.3. Különböző módon funkcionizált G5 PAMAM dendrimerek kölcsönhatása doxorubicinnal (DOX):

A doxorubicin nem kovalens, kismértékű kölcsönhatásba lép a funkcionizált dendrimerekkel. A szilárd preparátumokba viszonylag kevés DOX-ot tudunk beépíteni.

Kimutattuk, hogy az ecetsavval (G5.Ac) és borostyánkőssavval (G5.SAH) funkcionizált G5 PAMAM dendrimerek jelentős mértékben, míg a glicidollal funkcionizált dendrimer (G5.GlyOH) kevésbé kötötte a DOX-ot.

Igazoltuk, hogy a DOX molekulák egy része erősen kötődik a G5.Ac és G5.SAH dendrimer molekulához, együtt mozog azzal. Az erősen kötött és a gyengén kötött vagy szabad doxorubicin molekulák között lassú kémiai csere áll fent az ^1H NMR időskálán, így szeparált csúcsokat látunk a spektrumokon. Az erős kölcsönhatást a belső deprotonált tercier aminocsoportok és a doxorubicin molekulán található hidroxilcsoportok között kialakuló hidrogénkötések okozhatják. A G5.SAH esetében az enyhén lúgos közegben deprotonált karboxil csoportok miatt kialakulhat gyenge elektrosztatikus kölcsönhatás is a pozitívan töltött DOX molekulákkal. A gyengén kötött és szabad DOX molekulák közötti cserefolyamat gyors.

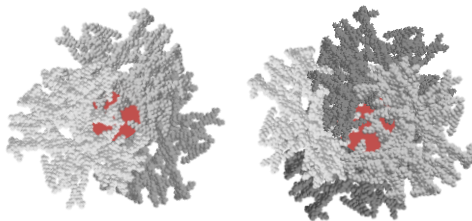
Megállapítottuk, hogy a glicidollal (G5.GlyOH) funkcionált dendrimerrel a doxorubicin egy része együtt mozog, de a kölcsönhatást nem tudtuk jellemezni.

3. G5.NH₂ dendrimer kölcsönhatása kolloidokkal

3.1. Arany nanorészecskék stabilizálása G5.NH₂ dendrimer molekulákkal:

Megállapítottuk, hogy 3 vagy 4 G5.NH₂ dendrimer fog közre egy arany nanorészecskét, így a kölcsönhatás természete átmenetet képez a sztérikus stabilizálás és a dendrimerbe kapszulázás között.

G5.NH₂ dendrimerrel stabilizált 1,9-2,6 nm-es arany nanorészecskéket vizsgáltunk különböző arany – dendrimer arányoknál (25, 50, 75, 100 Au^{III}/G5.NH₂). A minták ¹H NMR spektrumain az arany nanorészecskével való kölcsönhatás a makromolekula külső protonjainak kémiai eltolódását változtatja meg, amiből megállapítottuk, hogy az arany nanorészecskék a dendrimer külső rétegével vannak kölcsönhatásban. A transzmissziós elektronmikroszkópos és a diffúzió adatok összevetéséből arra következtettünk, hogy oldatfázisban arany-tartalmú (hibrid nanorészecskék) és szabad dendrimer molekulák vannak egyensúlyban. Közöttük az ¹H NMR kémiai eltolódás skáláján a cserefolyamat gyors. A hibrid részecskék diffúzió együtthatóinak részletes elemzésével arra jutottunk, hogy a hibrid részecskék mérete 8-10 nm. A legvalószínűbb magyarázat az, hogy 3 vagy 4 dendrimer fog közre egy arany nanorészecskét, amely a dendrimer molekulák periférikus részébe épül be (7. ábra). A stabilizálásnak ezt a módját alátámasztják a korábban részletezett NMR krioporozimetriás eredmények is.



7. ábra: 3 illetve 4 G5.NH₂ dendrimerrel stabilizált arany nanorészecske.

IV. AZ EREDMÉNYEK HASZNOSÍTÁSI LEHETŐSÉGEI

A doktori disszertációmban leírt eredmények összességében hozzájárulnak a PAMAM dendrimerek különböző célú felhasználásainak hatékonyabbá tételéhez. A gyógyszermolekulák kapszulázása, kontrasztanyagok szállítása során ismerni kell a kölcsönhatás jellegét, és nem elhanyagolható a közeg, az ott előforduló ionok és a pH hatása sem. A dendrimer méretének jelentős a szerepe ezekben az alkalmazásokban, így minősítési eljárások, analitikai protokollok során is. Az ötödik generációs, leggyakrabban alkalmazott dendrimerek kolloidstabilizáló hatásának részletes ismerete elősegíti a nanorészecskék kapszulázásának tervezését, és annak természetének megértését.

Az eredmények bemutatják a legkülönbözőbb NMR módszerek alkalmazhatóságát kolloid rendszerek, és nem dendrimer, polielektrolit jellegű makromolekulák vizsgálatára. A makromolekulákon túl az NMR használható diszperziós kolloidok tanulmányozására is, amelynek mindennapi gyakorlatába beépülhet az NMR diffúziometria. Igazoltuk, hogy az NMR krioporozimetria lágy anyagok pórusméretének meghatározására is felhasználható.

V. TUDOMÁNYOS KÖZLEMÉNYEK

Az értekezés alapját képező közlemények:

1. Mónika Kéri, Chen Peng, Xiangyang Shi and István Bányai
NMR characterization of G5_PAMAM.NH₂ entrapped atomic and molecular assemblies
The Journal of Physical Chemistry B, 2015 *Epub változat, nyomtatás előtt* (IP:3,377)
2. Zhang M, Guo R, Kéri M, Bányai I, Zheng Y, Cao M, Cao X, Shi X
Impact of dendrimer surface functional groups on the release of doxorubicin from dendrimer carriers.
The Journal of Physical Chemistry B, 2014, 118 (6), 1696-1706.
(IP:3,377) *független hivatkozások: 1*

Egyéb közlemények:

1. Mónika Kéri, László Palcsu, Marianna Túri, Enikő Heim, Andrea Cébely, István Bányai
¹³C-NMR Analysis of Cellulose Samples of Different Preparation Methods
Cellulose, 2015 *Revízió alatt* (IP:3,476)
2. István Bányai, Mónika Kéri, Zoltán Nagy, Márta Berka and Lajos P. Balogh
Self-diffusion of water and poly(amidoamine) dendrimers in dilute aqueous solutions
Soft Matter, 2013, 9, 1645-1655 (IP: 4,151) *független hivatkozások: 4*
3. Kéri Mónika: Milyen halból főzzünk halászlevet? (Hortobágyi halastavakból vett halminták ICP analízise)
Természet világa (Természettudományi Közlöny) 131.évf.8.sz. 2000
4. Kéri Mónika: A laboratórium régen és most
Természet világa (Természettudományi Közlöny) 130.évf.6.sz. 1999

Posztterek:

1. Zoltán Nagy*, Mónika Kéri*, István Bányai and Lajos Balogh
PAMAM dendrimers in solution: Interactions with small molecules and ions
10th International Symposium on Applied Bioinorganic Chemistry, ISABC, 25-28 September, 2009, Debrecen, Hungary
2. István Bányai*, Mónika Kéri*, Zoltán Nagy, Márta Berka
Dynamics and Hydration of PAMAM_G5 dendrimers as PGSE NMR sees
EUROMAR 2011 Conference, 21-25 August, 2011, Frankfurt am Main, Germany

Előadások:

1. Kéri Mónika*, Nagy Zoltán, Bányai István, Balogh Lajos
PAMAM dendrimerek kölcsönhatása foszfát- és vanadátionokkal vizes oldatban
MTA Kolloidkémiai és Anyagtudományi Munkabizottsági Ülés, 2009. október 29-30., Mátrafüred
2. Bányai István*, Kéri Mónika*, Nagy Zoltán, Balogh Lajos
Where are the phosphates in PAMAM_NH2 dendrimers?
Chemical Speciation in Solution and at Solid/Solution Interfaces, Symposium, 23-24 September 2010, Umeå University, Umeå, Sweden
3. Kéri Mónika*
PAMAM dendrimerek kölcsönhatása foszfát- és vanadátionokkal vizes oldatban
Doktoranduszok Fóruma, MTA Tudomány Napja konferencia sorozat, 2010. november 4., Debrecen
4. Rácz András, Takács Anett, Kócs Tamara, Serra Bendegúz, Kéri Mónika*, Tóth Imre, Bányai István*
Triklór-etilén oxidációja hidrogén-peroxiddal: katalízis vanádium komplexekkel
MKE 1. Nemzeti Konferencia, 2011. május 22-25., Sopron

5. Prof István Bányai*, Mónika Kéri, prof Lajos Peter Balogh
Interaction of poly(amidoamine) dendrimers with small molecules in dilute aqueous solutions: Multinuclear NMR studies
85th Colloid and Surface Science Symposium June 19-22. Montreal, Canada

6. Istvan Banyai*, Monika Keri and Lajos P. Balogh
Unexpected Dynamic Behavior of Hydrated Poly(Amidoamine) Dendrimers in Dilute Aqueous Solutions: Interaction with Small Molecules.
7th International Dendrimer Symposium (IDS7), June 26 - July 1, 2011 , Gaithersburg, Maryland, USA

7. Kéri Mónika*, Bányai István
PAMAM dendrimerek kölcsönhatása foszfát- és vanadátionokkal vizes oldatban
XXXIV. Kémiai Előadói Napok, 2011. november 2-4. Szeged

8. Bányai István*, Kéri Mónika, Nagy Zoltán
Unusual NMR methods for colloids
2012. évi NMR Munkabizottsági Ülés, 2012. május 4-5. Balatonszemes

9. Mónika Kéri*, Zoltán Nagy, Márta Berka, Krisztina László, István Bányai
Pore size distribution of RF polymer aerogels and gelled PAMAM dendrimer as seen by NMR cryoporosimetry
10th Conference on Colloid Chemistry, 2012. augusztus 29-31. Budapest

10. Bányai István*, Nagy Zoltán, Kéri Mónika
Kolloidok a mágnesben: a szilárd- és folyadékfázis határán
2013. évi NMR Munkabizottsági Ülés, 2013. május 9-10. Pécs

11. István Bányai*, Mónika Kéri, Krisztina László and Zoltán Nagy
Liquid NMR for solid state structures
DCIRM (Debrecen Colloquium on Inorganic Reaction Mechanisms), Debrecen, 2013.06.11-15.

12. M Kéri, C Peng, Z Nagy, X Shi, I Bányai*
Cavities in G5_PAMAM.NH2 Dendrimer. How do they exist?
8th International Dendrimer Symposium (IDS), Madrid, 2013.06.23-27.

13. Mónika Kéri, Zoltán Nagy, István Bányai*
Cavities in macromolecules: NMR cryoporometry approach
Mini - conference with Attila Szabo, 20 June 2014, Debrecen

14. Mónika Kéri*, István Bányai, Zoltán Nagy
Dynamic interaction of phosphate ions with G5 PAMAM dendrimer
ECIRM (European Colloquium on Inorganic Reaction Mechanisms), 17-
20 June 2014, Debrecen

15. Kéri Mónika*, Xiangyang Shi, Nagy Zoltán, Bányai István
Arany kolloid kapszulázása dendrimerekben: nagy és kislebontású NMR
vizsgálatok
MTA Kolloidkémiai Munkabizottság 2014. szeptember 25-26., Eger

16. Kéri Mónika*, Bányai István
Porózus anyagok jellemzése NMR krioporozimetria és diffúziometria
alkalmazásával
3. Környezetkémiai Szimpózium, 2014. október 9-10., Lajosmizse

* az előadást illetve posztert bemutató személy

Hitelesített publikációs lista:



DEBRECENI EGYETEM
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR



Nyilvántartási szám: DEENK/18/2015.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Kéri Mónika
Neptun kód: UNIL0S
Doktori Iskola: Kémiai Tudományok Doktori Iskola
Mtm azonosító: 10047944

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

Idegen nyelvű tudományos közlemény(ek) külföldi folyóiratban (2)

1. Kéri, M., Peng, C., Shi, X., Bányai, I.: NMR Characterization of PAMAM_G5.NH2 Entrapped Atomic and Molecular Assemblies.
J. Phys. Chem. B. Epub ahead of print (2015) ISSN: 1520-6106.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1021/acs.jpcc.5b00272>
IF:3.377 (2013)
2. Zhang, M., Guo, R., Kéri, M., Bányai, I., Zheng, Y., Cao, M., Cao, X., Shi, X.: Impact of Dendrimer Surface Functional Groups on the Release of Doxorubicin from Dendrimer Carriers.
J. Phys. Chem. B. 118 (6), 1696-1706, 2014. ISSN: 1520-6106.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1021/jp411669k>
IF:3.377 (2013)





DEBRECENI EGYETEM
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR



További Közlemények

Idegen nyelvű közlemény(ek) külföldi folyóiratban (1)

3. Bányai, I., **Kéri, M.**, Nagy, Z., Berka, M., Balogh, L.P.: Self-diffusion of water and poly(amidoamine) dendrimers in dilute aqueous solutions.
Soft Matter. 9 (5), 1645-1655, 2013. ISSN: 1744-683X.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1039/c2sm26726h>
IF:4.151

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 10,905

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre): 6,754

A DEENK a Jelölt által az iDEa Tudóstérbe feltöltött adatok bibliográfiai és tudományometriai ellenőrzését a Scopus és Web of Science adatbázisok, valamint a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2015.02.04.



Köszönetnyilvánítás:

A kutatás a TÁMOP-4.2.4.A/2-11/1-2012-0001 azonosító számú Nemzeti Kiválóság Program című kiemelt projekt által nyújtott személyi támogatással valósult meg. A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósult meg.

A kutatás infrastruktúrája a TÁMOP-4.2.2.A-11/1/KONV-2012-0043 számú ENVIKUT projekt által biztosított forrásból valósult meg. A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósul meg.

A kínai kutatócsoporttal való együttműködést a TÉT_12_CN-1-2012-0032 számú kínai-magyar kétoldalú kutatói program támogatta.