

Makromolekulák és ligandumaik önszerveződésének felületi plazmon rezonancia spektroszkópiás kinetikai és termodinamikai jellemzése

Doktori (Ph.D.) értekezés téziseinek tervezete

Juhász Ádám

Témavezetők:

Dr. Dékány Imre

egyetemi tanár, emeritus professzor

Dr. Tóth Gábor

egyetemi tanár



Kémia Doktori Iskola

Szegedi Tudományegyetem

Természettudományi és Informatikai Kar

Fizikai Kémiai és Anyagtudományi Tanszék

Szeged

2017

1. Bevezetés, előzmények és célkitűzések

A felületi plazmon rezonancia (SPR) jelenségén alapuló analitikai eljárások az elmúlt évtizedekben az elektronikai és informatika háttér rohamos fejlődésével együtt egyre szélesebb körben alkalmazott kutatási eljárássá váltak. Amíg a mérés technika fejlődésének korai szakaszában elsősorban a szenzor felületéhez kötődő vegyületek vizsgálata jellemezte a módszert, napjainkra az olyan összetett rendszerek vizsgálatára is lehetőség adódik, mint a sejtmembránt modellező lipid kettősrétegek vagy a foszfolipidekből felépülő liposzómák és fehérjék kölcsönhatása. A biokémiai kutatások szerkezet determinált funkció vizsgálatában, az önszerveződő biológiai rendszerek megismerésére irányuló kutatásokban valamint a korszerű „kismolekulás” gyógyszerkutatási fejlesztések eredményességének és költséghatékonyságának tekintetében egyaránt kulcsfontosságú az alkalmazott szenzorikai eljárás korszerűsége. A receptor-ligandum típusú kölcsönhatások mennyiségi viszonyainak és mechanizmusának felderítését lehetővé tévő, kvázi két dimenziós szenzorikai eljárások közül a SPR spektroszkópia alkalmazása révén az említett kölcsönhatások jelölésmentes, kvantitatív, valós idejű és hőmérsékletfüggő jellemzése végezhető el. Míg nemzetközi viszonylatban az SPR rendkívül széles körben alkalmazott szenzortechnika, a megjelent publikációk alapján hazai intézetekben molekuláris kölcsönhatások SPR spektroszkópiás vizsgálatára irányuló kutatások csekély számban fordulnak elő.

Az SPR spektroszkópia lehetőséget nyújt az önszerveződő makromolekulás vékonyrétegek felépülésének valós időben történő, kvantitatív nyomon követésére rendkívül kis mintamennyiség felhasználása mellett. Kutatómunkám során legfőbb célom volt az SPR szenzor felületén, fehérjék, di- és tri- peptidek valamint aminosavak kötődése révén kialakított adszorpciós réteg analízise révén az egy molekulára eső felületigény meghatározása. A módszer alkalmazhatóságának igazolásához a számított felületigényeket összevetettem kvarc kristály mikromérleg (QCM) technika által szolgáltatott analóg információval, kisszögű röntgenszórás (SAXS) vizsgálatból származó szerkezeti adatokkal valamint irodalmi adatokkal.

A szenzorfelülethez rögzített (immobilizált) makromolekulák és ligandumaik mennyiségi viszonyainak megállapításán túl a megfelelő adatfeldolgozási és kiértékelési eljárás kidolgozása révén a kötési folyamatok sebességi és egyensúlyi állandóinak meghatározása is szerves részét képezi értekezésemnek. A vázolt eljárással többek között ibuprofén (IBU) és marha szérum albumin (BSA) közötti, kötés jellegű kölcsönhatás kémhatás függő vizsgálatát végeztem el a fehérjével funkcionizált SPR szenzorfelület kialakítása révén. A rögzített szenzorgramok kinetikai modellel történő illesztését lehetővé tevő táblázatkezelő alapú programot készítettem, amely alkalmazásával lehetőség nyílt a hatóanyag megkötődéséhez és

disszociációjához rendelhető sebességi állandók meghatározására. A kötési paraméterek megerősítése érdekében izoterm titrációs kalorimetriás (ITC) vizsgálatokat is végeztem.

Az egyensúlyi állandó hőmérséklet-függésének tanulmányozása révén megismerhetők azon termodinamikai állapotfüggvények, melyek megerősíthetik vagy cáfolhatják egy feltételezett kapcsolódási mechanizmus helyességét. Dolgozatom elkészítése során a hőmérsékletfüggő SPR vizsgálatok kivitelezése és kiértékelése képezte a kutatási munkám gerincét és ezek eredményit mutatom be a legrészletesebben. A hőmérsékletfüggő mérések célja a szilárdfázisú Fmoc peptid szintézis (SZTE ÁOK Orvosi Vegytani Intézet) útján előállított AMPA (alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol-propionsav) receptor modell fragmensek és a kinurénsav (KYNA) valamint szintetikus kinurénsav analógok közötti kölcsönhatás termodinamikai paramétereinek meghatározása volt. Ezen felül összehasonlító jellegű vizsgálatokat végeztem, melyek során a receptor modelleket szérum fehérjékkel, lizozimmal (LYZ) és glutationnal (GSH) helyettesítettem. A termodinamikai paraméterek ismeretében a feltételezett kötési mechanizmus helyességét független eljárásként, a megfelelő mennyiségbe rendelkezésre álló vegyületek esetében, ITC mérésekkel is megerősítettem.

2. Alkalmazott eszközök és módszerek

A fehérje-ligandum jellegű kölcsönhatások kinetikai és termodinamikai jellemzése témakörben elvégzett kutatómunkám technikai háttérét alapvetően a SZTE TTIK Fizikai Kémiai és Anyagtudományi Tanszékén működő hullámhossz modulált SPR platform biztosította, kiegészülve a tanszék ITC (VP-ITC, MicroCal) és SAXS (PW1830/ PSD50M/ KCEC3) mérés technikáival.

A SPR méréseket a már említett szabályozható hőmérsékletű, kétcsatornás, hullámhossz modulált berendezésen végeztem el. A két érzékelő csatornához két különálló áramlási kamra áll rendelkezésre, amelyek térfogata 0,5 μ l. Az érzékelő chip befogó szerkezete egy mikroszkóp tárgylemez befogására alkalmas 20 x 26 mm² keret. Ebbe kerül elhelyezésre a chip, melynek az egyik oldalán az üveg hordozón 50 nm vastagságú aranyréteg található. A mérés közben ez az arany felület alkotja az áramlási kamrák egyik oldalát, ezáltal biztosítva a vizsgálandó vegyület oldatának és a szenzor felületének kontaktusát. Az üveg hordozó ellentétes oldala bevonatmentes, ez a felület csatlakozik immerziós olaj rétegen keresztül az áramlási kamrák mögött található prizmához, kialakítva a szenzor működéséhez szükséges elrendezést. A chip felületét mikrofluidikai áramlási rendszer köti össze a mintatartó edényekkel és egy perisztaltikus pumpa biztosítja az oldatok szállítását az áramlási csatornában. A berendezés

fényforrása egy Ocean Optics HL-2000 wolfram-halogénizzó, 6,8 mW teljesítménnyel, és 260-2400 nm-es hullámhossztartománnyal. A visszavert fényintenzitást 574-1000 nm-es hullámhossztartományon méri egy IPE AS CR S2010 spektrométer. A fotométer USB csatlakozáson keresztül egy személyi számítógéphez kapcsolódik, amelyen a szenzorgrammok regisztrálását és megjelenítését az SPR UP 1.1.11.3 (2014 IPE AS CR) szoftverrel végzi. A rögzített szenzorgramok vagyis az idő függvényében regisztrált hullámhossz eltolódás értékek ASCII formátumú szövegfájl formájában menthetők el.

Az arany felülethez köthető fehérjék, di- és tri- peptidek valamint aminosavak felületi koncentrációjának változását QCM segítségével követtem egy Stanford Research System 200 típusú készülék segítségével.

A vizsgált fehérjék szerkezeti és morfológiai tulajdonságainak jellemzésére oldatfázisú kisszögű röntgenszórás vizsgálatot végeztem. A szórásgörbéket egy Philips PW 1820 típusú generátorral előállított $\text{CuK}\alpha$ sugárral ($\lambda = 0,154$ nm, 40 kV, 30 mA) mértük meg KCEC/3 típusú kompakt Kratky-kamera alkalmazásával. A szórt sugárzás intenzitását egy PDS 50M (M. Braun AG) típusú helyérzékeny detektorral rögzítettük $2\Theta = 0,05-8^\circ$ szögterületben. A kapott szórásfüggvények kiértékeléséhez a konvencionális táblázatkezelő programokon felül SasView és ATSAS szoftvert használtunk.

Az *in vitro* kioldódási kísérletek egy vertikális diffúziós cella – az irodalomban Franz-cellaként ismert- segítségével kerületek kivitelezésre, amelyben a mintát egy cellulóz membrán választja el a tiszta oldószertől. A közeget egy mágneses keverő és egy perisztaltikus pumpa tartja folyamatos áramlásban. A kioldódott hatóanyag detektálása érdekében a cella egy UV-1800 spektrofotométerbe helyezett átfolyós küvettával, zárt rendszerben van kötve.

A koloidális gyógyszerhordozók átlagos hidrodinamikai átmérőjét és méreteloszlás függvényét dinamikus fényszórás mérés (DLS) módszerével Horiba, SZ-100 típusú berendezés segítségével határoztam meg.

Az AMPA receptort modellező peptid fragmens által funkcionizált szenzorfelület morfológiai vizsgálata Atomi Erő Mikroszkóp (AFM) segítségével történt. Az AFM képek Nanoscope III. típusú Digital Instruments (USA) szkennelőkkel készültek. Az AFM képek készítésére során egy Veeco Nanoprobe Tips RTESP típusú szilícium tűt alkalmaztak (125 μm tűhossz, 300 kHz frekvencia, 40 N/m rugóállandó). A felületi érdesség (RMS) adatok a mikroszkópkezelő és kiértékelő V512r5 program segítségével kerületek meghatározására.

3. Új tudományos eredmények

3.1. (T1) Szilárd folyadék határfelületen, oldatfázisból a tömbi arany fázis felületéhez kovalensen köthető fehérjék, di- és tri- peptidok valamint aminosavak felületi koncentrációjának meghatározása SPR spektroszkópiás vizsgálatokkal. Független vizsgálati módszerek (QCM, SAXS) alkalmazásával az SPR mérések révén nyert felületigény adatok igazolása.

3.1.1. Az SPR spektroszkópiás mérések alapján meghatározott felületi koncentrációk ismeretében, monomolekulás borítottságot feltételező számítás alapján, meghatároztam az *L*-Cisztein (Cys), *L*-ciszteinil-triptofán (Cys-Trp) és GSH molekulák felületigényét vizes közegből, mely rendre 0,32; 0,47 és 0,62 nm² értéknek adódott. A Cys és a GSH esetében az említett paraméter értéke jó egyezést mutatnak a QCM technika alapján, analóg módon származtatott 0,30 és 0,52 nm² felületigény értékkel.

3.1.2. Az AMPA receptor alegységet modellező GluR1₂₀₁₋₃₀₀, GluR1₂₃₁₋₂₅₉ és GluR1₂₇₀₋₃₀₀ peptidok felületi koncentrációjának ismeretében számított felületigények (pH = 7,4 foszfát pufferben 150 mM KCl mellett) rendre 2,8; 2,6 és 2,9 nm² nagyságúnak adódtak, amely kizárja a horizontális felületi orientáció lehetőségét. Molekuladinamikai számítások eredményei (2,85; 3,06 és 2,88 nm) a kísérletileg meghatározott értékekkel jó egyezést mutatnak. A GluR1₂₇₀₋₃₀₀ peptiddel funkcionális SPR chip AFM által kivitelezett morfológiai vizsgálata alapján igazoltam, hogy a peptid réteg átlagos vastagsága 2,56 ± 1,05 nm, ami szintén a vertikális orientációjú adszorpciós réteg kialakulását erősíti meg.

3.1.3. A BSA, humán szérum albumin (HSA) valamint LYZ fehérjék SPR spektroszkópiás mérések alapján számított felületigénye az oldatfázisú SAXS vizsgálatok által meghatározott, maximális kiterjedés (D_{max}) nagyságával összevetve reális adszorpciós rétegmodellt eredményez.

3.2. (T2) Egy potenciális fehérje alapú gyógyszerhordozó rendszer tervezéséhez hozzájárulva a BSA és IBU közötti kötés jellegű kölcsönhatás modellezése és kémhatás függő vizsgálata SPR mérésekkel.

3.2.1. Sikeresen meghatároztam a szenzorfelületen megkötődött BSA fehérje felületigényét savas közegű (150 mM NaCl, pH = 3,0 citrát-foszfát) és fiziológiás körülményeket modellező (150 mM NaCl, pH = 7,4 PBS) oldószerből, mely érték első esetben 195 nm², utóbbi esetén 128 nm² értéknek felel meg. SPR mérésekkel is igazoltam az irodalomban is

ismert szerkezetet, miszerint a fehérje láncok alacsony pH-n kitekerednek („unfolded” állapot).

3.2.2. A BSA és IBU közötti kötés jellegű kölcsönhatás kémhatás függésének SPR spektroszkópiás vizsgálata során megállapítottam, hogy savas (pH = 3,0) közegben irreverzibilisen kötött IBU jelenik meg a fehérjével funkcionizált szenzorfelületen, míg neutrális kémhatású (pH = 7,4) oldószeres környezet esetében az említett kötési folyamat teljes mértékben reverzibilis. Sikeresen kidolgoztam a neutrális közegben (pH = 7,4) rögzített szenzorgramok pszeudo elsőrendű kinetikai modellel történő illesztését lehetővé tévő táblázatkezelő alapú eljárást, majd meghatároztam a kötési komplex kialakulását és bomlását jellemző sebességi állandók értékét. A hatóanyag kioldódási vizsgálatok során rögzített kioldódási profilok kiértékelése során meghatározott sebességi állandók közül az elsőrendű modelltől származó disszociációs sebességi állandó ($k_d = 2,4 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$) értéke nagyságrendi egyezést mutatott a szenzorgramok disszociációs ágának illesztése alapján meghatározott sebességi állandó értékével ($k_d = 6,1 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$).

3.2.3. A BSA és IBU közötti kötés jellegű kölcsönhatás kémhatás ITC vizsgálata során megállapítottam, hogy a neutrális kémhatású (pH = 7,4) oldószeres környezetben az IBU reverzibilis megkötődését hidrogénhid kötések és hidrofób kölcsönhatások együttes jelenléte eredményezi ($\Delta G = -20,3 \text{ kJ mol}^{-1}$, $\Delta H = -22,9 \text{ kJ mol}^{-1}$, $T\Delta S = -2,5 \text{ kJ mol}^{-1}$).

3.3. (T3) Az AMPA receptor alegységet modellező peptidek és a KYNA kölcsönhatásának hőmérsékletfüggő vizsgálata SPR mérésekkel. A KYNA megkötődését kísérő adszorpciós hő a folyamatot jellemző sebességi állandók értékének meghatározása.

3.3.1. Igazoltam, hogy a fiziológiás körülményeket modellező oldószerben (150 mM NaCl, pH = 7,4 foszfát pufferben) a KYNA 0,1 – 5,0 mM koncentráció tartományban reverzibilis kötést alakít ki a szenzorfelületen immobilizált GluR1₂₀₁₋₃₀₀, GluR1₂₃₁₋₂₅₉ és GluR1₂₇₀₋₃₀₀ alegység modell peptidekkel. Az egyes hőmérsékleteken regisztrált szenzorgramok telítési (állandósult állapotot jelző) szakaszaihoz rendelhető jelváltozás (hullámhossz eltolódás) alapján meghatároztam a KYNA peptid rétegen mérhető szorpciós izotermát. Az izotermák illesztése és hőmérsékletfüggése alapján számítottam az izoszter adszorpciós hő változását. Az adszorpciós hő felületi borítottságtól való függését elemezve megállapítható, hogy az 1:1 sztöchiometriájú kötési komplex képződése kedvezményezett.

3.3.2. A KYNA és immobilizált GluR1₂₇₀₋₃₀₀ alegység modell közötti kölcsönhatás neutrális közegben (pH = 7,4) rögzített szenzorgramjainak pszeudo elsőrendű közelítésű kinetikai modellel történő, diszkrét és globális illesztése alapján meghatároztam a látszólagos

sebességi állandók értékét. A látszólagos sebességi állandók koncentrációfüggése alapján számítottam a kötési komplex kialakulását és bomlását jellemző sebességi állandók értékét.

3.4. (T4) KYNA-GluR1₂₇₀₋₃₀₀ peptid kölcsönhatáshoz rendelhető entalpia-, entrópia- és hőkapacitás változás meghatározása az egyensúlyi állandó hőmérsékletfüggésének van 't Hoff analízisével.

3.4.1. A KYNA GluR1₂₇₀₋₃₀₀ peptiddel funkcionizált SPR szenzorfelületen való reverzibilis kötődését jellemző egyensúlyi állandók hőmérsékletfüggésének van 't Hoff analízise során az említett paraméter sztenderd deviációjával súlyozott nemlineáris illesztése útján meghatároztam a folyamathoz rendelhető entalpia- és entrópia- és hőkapacitás változás értékét valamint ezek sztenderd deviációját. Az említett termodinamikai paraméterek rendre $\Delta H^\circ = -27,91 \pm 5,27 \text{ kJmol}^{-1}$, $\Delta S^\circ = -60,33 \pm 17,95 \text{ J mol}^{-1}\text{K}^{-1}$ és $\Delta C_p = -1,28 \pm 0,54 \text{ kJ mol}^{-1}\text{K}^{-1}$ értéknek adódtak.

3.4.2. A számított termodinamikai paraméterek előjele és nagysága alapján megállapítottam, hogy a hatóanyag entalpia kontrolált megkötődése elektrosztatikus és hidrogénhid kötések révén jöhet létre, amelyek a molekuláris dinamikai számítások alapján jóslott sóhid (ARG285-KYNA) jelenlétét igazolják. A sóhid a neutrális közegben (pH = 7,4) szolvatált GluR1₂₇₀₋₃₀₀ peptid pozitív töltésű aminosav (arginin és/vagy lizin) oldalláncai és a KYNA között alakul ki.

3.5. (T5) Összehasonlító vizsgálatok során BSA és HSA fehérjékkel funkcionizált SPR szenzorfelületen vizsgálva a KYNA megkötődését igazoltam, hogy a hatóanyag kevésbé specifikus módon kötődik a szérum fehérjékhez, mint az alegységet modellező peptid fragmensekhez.

3.5.1. A KYNA és immobilizált szérum albumin (SA) fehérjék közötti kölcsönhatás neutrális közegben (pH = 7,4) rögzített szenzorgramjainak pszeudo elsőrendű kinetikai modellel történő, diszkrét és globális illesztése alapján meghatároztam a látszólagos sebességi állandók értékét. A látszólagos sebességi állandók koncentrációfüggése alapján számítottam a kötési komplex kialakulását és bomlását jellemző sebességi állandók értékét.

3.5.2. A KYNA SA fehérjékkel funkcionizált SPR szenzorfelületen való reverzibilis kötődését jellemző egyensúlyi állandók hőmérsékletfüggésének van 't Hoff analízise során az említett paraméter sztenderd deviációjával súlyozott nemlineáris illesztése útján

meghatároztam a folyamathoz rendelkezhető entalpia- és entrópia- és hőkapacitás változás értékét valamint ezek sztenderd deviációját, amelyeket az 1. táblázat foglal össze.

1. Táblázat: A KYNA és SA fehérjéken történő megkötődéséhez rendelkezhető entalpia- és entrópia- és hőkapacitás változás

	ΔH^0 (kJ mol ⁻¹)	ΔS^0 (J mol ⁻¹ K ⁻¹)	ΔC_p (kJ mol ⁻¹ K ⁻¹)
BSA-KYNA	-1.94 ± 0.25	25.8 ± 0.8	-2.17 ± 0.18
HSA-KYNA	-1.87 ± 0.22	25.5 ± 0.8	-2.95 ± 0.09

3.6. Felületaktív anyagok hidrofóbizált arany felületre (pl. 1-hexadekántiollal funkcionizált szenzorfelület) történő adszorpciójának vizsgálta SPR spektroszkópia alkalmazásával. Az adszorpciós izotermák meghatározása lehetőség szerint több hőmérsékleten. Az izotermák illesztése és az alkalmasan megválasztott izoterma egyenlet paramétereinek számítása. Az adszorpció egyensúlyi állandójának ismeretében lineáris regresszió vagy nemlineáris paraméterbecslés útján az adszorpciós entalpia és entrópia meghatározása. A feltételezett két- illetve négyregiós adszorpciós modellek helyességének igazolása.

Az értekezés elkészítését lehetővé tévő források:

A kutatás dologi háttérét 2017. 06.30-ig az MTA-SZTE Szupramolekuláris és Nanoszerkezetű Anyagok Kutatócsoport, majd ezt követően az MTA-SZTE Biomimetikus Rendszerek Kutatócsoport valamint a 2015 és 2018 közötti időszakra elnyert K116323 OTKA pályázat biztosította. Jelenleg az említett Kutatócsoport főállású tudományos segédmunkatársaként dolgozom, amelynek befogadó intézménye a SZTE ÁOK Orvosi Vegytani Intézete, a csoport munkájához azonban a SZTE TTIK Fizikai Kémiai és Anyagtudományi Tanszéke is rendkívül jelentős infrastrukturális háttérrel biztosít.

Az értekezés témájában megjelent tudományos dolgozatok:

(összesített impakt faktor: 14,435)

1. **Á Juhász**, E Csapó, L Vécsei, I Dékány, **Modelling and Characterization of the Sorption of Kynurenic Acid on Protein Surfaces.** *Periodica Polytechnica Chemical Engineering* 61 (1), 3-9. (2017) (IF= 0,557)
2. **Á Juhász**, E Csapó, DA Ungor, GK Tóth, L Vécsei, I Dékány, **Kinetic and Thermodynamic Evaluation of Kynurenic Acid Binding to GluR1₂₇₀₋₃₀₀ Polypeptide by Surface Plasmon Resonance Experiments.** *The Journal of Physical Chemistry B*, 120(32), 7844-7850. (2016) (IF= 3,117)
3. E Csapó, **Á Juhász**, N Varga, D Sebők, V Hornok, L Janovák, I Dékány, **Thermodynamic and kinetic characterization of pH-dependent interactions between bovine serum albumin and ibuprofen in 2D and 3D systems.** *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 504, 471-478. (2016) (IF= 2,714)
4. E Csapó, F Bogár, **Á Juhász**, D Sebők, J Szolomájer, GK Tóth, Z Majláth, L Vécsei, I Dékány, **Determination of binding capacity and adsorption enthalpy between Human Glutamate Receptor (GluR1) peptide fragments and kynurenic acid by surface plasmon resonance experiments. Part 2: Interaction of GluR1 270–300 with KYNA.** *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 133, 66-72. (2015) (IF= 3,902)
5. E Csapó, Z Majláth, **Á Juhász**, B Roósz, A Hetényi, GK Toth, J Tajti, L Vécsei, I Dékány, **Determination of binding capacity and adsorption enthalpy between Human Glutamate Receptor (GluR1) peptide fragments and kynurenic acid by surface plasmon resonance experiments.** *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 123, 924-929. (2014) (IF= 4,145)

Az értekezés témájához nem kapcsolódó tudományos dolgozatok:

(összesített impakt faktor: 26,634)

1. **Á Juhász**, R Tabajdi, E Csapó, I Dékány, **Thermodynamic characterization of temperature- and composition dependent mixed micelle formation in aqueous medium.** *Journal of Surfactants and Detergents* (2017), nyomtatásban (IF= 1,450)
2. D Ungor, E Csapó, B Kismárton, **Á Juhász**, I Dékány, **Nucleotide-directed syntheses of gold nanohybrid systems with structure-dependent optical features: Selective fluorescence sensing of Fe³⁺ ions.** *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* (2017) (IF= 3,887)

3. E Csapó, D Ungor, Z Kele, P Baranyai, A Deák, Á Juhász, L Janovák, I Dékány, **Influence of pH and aurate/amino acid ratios on the tuneable optical features of gold nanoparticles and nanoclusters.** *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects* (2017) (IF= 2,714)
4. E Csapó, DA Ungor, Á Juhász, GK Tóth, I Dékány, **Gold nanohybrid systems with tunable fluorescent feature: Interaction of cysteine and cysteine-containing peptides with gold in two-and three-dimensional systems.** *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects* 511, 264-271. (2016) (IF= 2,714)
5. SP Tallósy, L Janovák, E Nagy, Á Deák, Á Juhász, E Csapó, N Buzás, I Dékány, **Adhesion and inactivation of Gram-negative and Gram-positive bacteria on photoreactive TiO₂/polymer and Ag–TiO₂/polymer nanohybrid films.** *Applied Surface Science*, 371, 139-150. (2016) (IF= 3,387)
6. M Benkő, N Varga, D Sebők, G Bohus, Á Juhász, I Dékány, **Bovine serum albumin-sodium alkyl sulfates bioconjugates as drug delivery systems.** *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 130, 126-132. (2015) (IF= 3,902)
7. SP Tallósy, L Janovák, J Ménesi, E Nagy, Á Juhász, I Dékány, **LED-light Activated Antibacterial Surfaces Using Silver-modified TiO₂ Embedded in Polymer Matrix.** *Journal of Advanced Oxidation Technologies*, 17(1), 9-16. (2014) (IF= 1,106)
8. Á Veres, J Ménesi, Á Juhász, O Berkesi, N Ábrahám, G Bohus, A Oszkó, G Pótári, N Buzás, L Janovák, I Dékány, **Photocatalytic performance of silver-modified TiO₂ embedded in poly (ethyl-acrylate-co-methyl metacrylate) matrix.** *Colloid and Polymer Science*, 292(1), 207-217. (2014) (IF= 2,410)
9. SP Tallósy, L Janovák, J Ménesi, E Nagy, Á Juhász, L Balázs, I Deme, N Buzás, I Dékány, **Investigation of the antibacterial effects of silver-modified TiO₂ and ZnO plasmonic photocatalysts embedded in polymer thin films.** *Environmental Science and Pollution Research*, 21(19), 11155-11167. (2014) (IF= 2,828)
10. E Csapó, A Oszkó, E Varga, Á Juhász, N Buzás, L Kőrösi, A Majzik, I Dékány, **Synthesis and characterization of Ag/Au alloy and core (Ag)–shell (Au) nanoparticles.** *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 415, 281-287. (2012) (IF= 2,236)

$$\sum_{1-15} I.F. = 41,069$$

Az értekezés témájában nemzetközi és hazai konferenciákon bemutatott előadások:

1. **Á. Juhász**, E. Csapó, H. Szokolai, D. Ungor, I. Dékány: Felületi plazmon rezonancia spektroszkópia alkalmazása receptor - ligandum kölcsönhatások modellezésében
MTA Kolloidkémi Munkabizottság 25. ülése 2017. június 1-2, Velence, Magyarország
2. Dékány, N. Varga, E. Csapó, V. Hornok, D. Ungor, **Á. Juhász**, D. Sebők: Self-assembled core-shell nanoparticles for drug delivery: structural properties and kinetic of the release process,
6th International Congress, Nanotechnology in Medicine and Biology, BioNanoMed-2015, 8-10 April, 2015, Graz, Austria
3. N. Varga, E. Csapó, D. Sebők, **Á. Juhász**, L. Janovák, I. Dékány: Syntheses and characterization of potential drug carrier nanocomposites
11th International Conference on Diffusion in Solids and Liquids, DSL-2015, 22-25 June, 2015, München, Germany
4. Dékány, E. Csapó, **Á. Juhász**, D. Sebők, V. Hornok: Protein-drug molecule interactions characterized by thermodynamic state functions using 2D and 3D experiments
European Colloid and Interface Society (ECIS) COST CM 1101, 6-11 September, 2015, Bordeaux, France

Az értekezés témájában nemzetközi konferenciákon bemutatott poszter prezentációk:

1. E. Csapó, F. Bogár, **Á. Juhász**, D. Sebők, L. Vécsei, G.K. Tóth, **I. Dékány**: Interaction between GluR1₂₀₁₋₃₀₀ peptide fragments of AMPA receptor and kynurenic acid: SPR experiments and molecular modelling,
6th International Congress, Nanotechnology in Medicine and Biology, BioNanoMed-2015, 8-10 April, 2015, Graz, Austria
2. **Á. Juhász**, E. Csapó, H. Szokolai, D. Ungor, I. Dékány: Kinetics and thermodynamics characterization of the interactions between kynurenic acid and human glutamate receptor fragments by surface plasmon resonance studies
European Colloid and Interface Society (ECIS-30), 4-9 September, 2016, Rome, Italy
3. D. Ungor, E. Csapó, **Á. Juhász**, I. Dékány: Interaction of cysteine and cysteine-containing peptides with gold in two- and three-dimensional systems
7th International Colloids Conference, 17-21 June, Barcelona-Sitges, Spain
4. **Á. Juhász**, E. Csapó, H. Szokolai, D. Ungor, I. Dékány: Modelling and characterization of drug binding to peptide functionalized gold surfaces
7th International Colloids Conference, 17-21 June, Barcelona-Sitges, Spain
5. **Á. Juhász**, E. Csapó, G.K. Tóth, I. Dékány: Binding of drugs and metal complexes onto biomimetic interfaces
European Colloid and Interface Society (ECIS-31), 3-8 September, Madrid, Spain

Az értekezés témájához nem kapcsolódó előadások:

1. S. Puskás, É. Bazsó, Á. Juhász, I. Dékány: Nanoemulziók szerkezete és tulajdonságai
27th International Petroleum & Gas Conference and Exhibition, 16-19 September, 2008, Siófok, Magyarország, Conference Proceedings on CD-ROM, pp. 1-22.
2. Dékány, L. Janovák, Sz. Tallósy, Á. Juhász, N. Buzás: Photocatalyst for decomposition of organic pollutants and bacteria using visible light
3rd European Symposium on Photocatalysis (JEP), 25-27 September, 2013, Portoroz, Slovenia. Abstract OC6-1.
3. Dékány, L. Janovák, Á. Deák, M. Sztakó, Á. Juhász: Properties of fluorinated acrylic copolymer/ SiO₂ hybrid superhydrophobic surfaces with tuneable wettability
COST Action Workshop CM 1101 WG 2 and WG 5; Interactions in Colloidal Systems, 24-26 March, 2014, TU Berlin, Institut für Chemie, Germany.
4. Dékány, L. Janovák, Sz. Tallósy, Á. Veres, Z. Zhong, Á. Juhász, N. Buzás: Various TiO₂ nanostructures for decomposition of ethanol and bacteria using visible light
8th European Meeting on Solar Chemistry and Photocatalysis: Environmental Applications – SPEA8; 25-28 June, 2014, Thessaloniki, Greece.
5. L. Janovák, Sz. P. Tallósy, J. Ménesi, Á. Deák, Á. Juhász, N. Buzás, I. Dékány: Development of photocatalyst/ polymer hybrid films for the inactivation of bacteria by visible light
COST Action CM1101 WG3/WG4 Meeting; 30 June -01 July, 2014, Belgrade, Serbia.
6. Dékány, L. Janovák, Sz. Tallósy, Á. Deák, J. Ménesi, M. Sztakó, Á. Juhász, N. Buzás: Characterization of antibacterial silver and copper nanoparticles functionalized TiO₂ composite photocatalysts
COST Action CM1101 WG3/WG4 Meeting; 30 June -01 July, 2014, Belgrade, Serbia.
7. E. Csapó, D. Ungor, N. Ábrahám, V. Varga, D. Sebők, Á. Juhász, I. Dékány: Optical and Fluorescent properties of plasmonic nano-bioconjugates
SIWAN6, 6th International Workshop on Advances in Nanoscience, 15-18 October, 2014, Szeged, Hungary
8. E. Csapó, D. Ungor, Á. Juhász, B. Kismárton, I. Dékány: Ultra-small gold nanoclusters with tuneable fluorescent features: syntheses, structural identification and sensoric applications
European Colloid and Interface Society (ECIS-30), 4-9 September, 2016, Rome, Italy
9. E. Csapó, D. Ungor, Á. Juhász, B. Kismárton, I. Dékány: Biocompatible gold nanohybrid structures with tuneable plasmonic or fluorescent features: syntheses, structural characterization, possible sensor and biolabelling applications
World Summit on Nanotechnology and Nanomedicine Research (Nanomed-2016), 28-29th November, Dubai, UAE.

Az értekezés témájához nem kapcsolódó poszter prezentációk:

1. S. Puskás, É. Bazsó, Á. Juhász, Zs. Czibulya, I. Dékány: Structural and rheological properties of o/w and w/o nanoemulsions using nonionic surfactant mixtures
17th International Symposium on Surfactants Solution (SIS2008), 22-27 August, 2008, Berlin, Németország. Abstract p. 68.
2. Á. Juhász, É. Bazsó, N. Buzás, I. Dékány: Solubilisation of paraffinic deposits using colloidal and nanostructured complex fluids
EuroNanoForum 2011, máj. 30. - jún. 1., 2011, Budapest, Magyarország. Abstract 307.
3. E. Csapó, V. Hornok, Á. Juhász, M. Csete, I. Dékány: Characterization of amino acid- and peptide-conjugated gold and silver nanoparticles
EuroNanoForum 2011, máj. 30. - jún. 1., 2011, Budapest, Magyarország, Abstract 274.
4. Sz. Tallósy, L. Janovák, E. Nagy, N. Buzás, Á. Juhász, I. Dékány, L. Balázs, I. Deme: Antimicrobial effect of silver functionalized TiO₂ coated lamp surface in indoor air sample using LED light source
5th Szeged International Workshop on Advances in Nanoscience (SIWAN5), 24-27 October, 2012, Szeged, Hungary, Abstract. P003
5. É. Bazsó, Á. Juhász, D. Sebők, N. Buzás, I. Dékány, S. Puskás: Influence of the hydrophilic-hydrophobic properties of surfactant mixtures on the droplet size and rheological behaviour of nanoemulsions
5th Szeged International Workshop on Advances in Nanoscience (SIWAN5), 24-27 October, 2012, Szeged, Hungary, Abstract P043
6. L. Janovák, Sz. P. Tallósy, Á. Juhász, N. Buzás, I. Dékány: Surface coating processes for preparation of photoreactive TiO₂ and ZnO nanocomposite films
3rd European Symposium on Photocatalysis (JEP) 25-27 September, 2013, Portoroz, Slovenia. Abstract P6-1.
7. Sz.P. Tallósy, L. Janovák, J. Ménesi, E. Nagy, N. Buzás, Á. Juhász, I. Dékány: Antimicrobial activity of plasmonic photocatalysts in polymer nanohybrid layers against nosocomial pathogens
3rd European Symposium on Photocatalysis (JEP) 25-27 September, 2013, Portoroz, Slovenia. Abstract P6-2.
8. L. Janovák, Sz. Péter Tallósy, E. Csapó, Á. Juhász, N. Buzás, I. Dékány: Plasmonic metal nanoparticles modified photocatalyst hybrid films for photocatalytic decomposition of ethanol and its antibacterial properties
8th European Meeting on Solar Chemistry and Photocatalysis: Environmental Applications – SPEA8; 25-28 June, 2014, Thessaloniki, Greece
9. Sz. P. Tallósy, L. Janovák, J. Ménesi, E. Nagy, Á. Juhász, N. Buzás, I. Dékány: Adhesion and inactivation of Gram-positive and Gram-negative bacteria on different

photocatalysts

8th European Meeting on Solar Chemistry and Photocatalysis: Environmental Applications – SPEA8; 25-28 June, 2014, Thessaloniki, Greece.

10. L. Janovák, Á. Deák, E. Csapó, D. Sebők, Á. Juhász, N. Varga, N. Nánási, I. Dékány: Biocompatible hydrogel based nanostructured materials for controlled drug delivery
11th International Conference on Diffusion in Solids and Liquids, DSL-2015, 22-25 June, 2015, München, Németország
11. D. Ungor, E. Csapó, B. Kismárton, Á. Juhász, I. Dékány: Nucleotide-stabilized Au and Au/Ag nanoclusters for biosensor applications
"Chemistry towards Biology" CTB2016, 28th August - 1st September, 2016, Brno, Czech Republic
12. E. Csapó, D. Ungor, Á. Juhász, D. Sebők, Sz. P. Tallósy, I. Dékány: Noble metal and protein nanohybrid systems for biomedical applications
6th International Colloids Conference, 19-22 June, 2016, Berlin, Germany
13. E. Csapó, D. Ungor, Z. Kele, A. Juhász, L. Janovák, I. Dékány: Tuneable Optical Features of Amino Acid-stabilized Gold Nanoparticles and Nanoclusters
5th International Conference on Bio-Sensing Technology (BITE-2017), 5-10th May, 2017, Riva del Garda, Italy
14. E. Csapó, D. Ungor, B. Kismárton, Á. Juhász, I. Dékány: Nucleotide-directed syntheses of gold nanohybrid systems with structure-dependent optical features: Selective fluorescence sensing of Fe³⁺ ions
7th International Colloids Conference, 17-21 June, Barcelona-Sitges, Spain