

MTA DOKTORI ÉRTEKEZÉS TÉZISEI

**NEMESFÉM- ÉS BIKOLLOID-ALAPÚ
NANOSZERKEZETEK TERVEZÉSE
ORVOSBIOLÓGIAI ÉS GYÓGYSZERÉSZETI
CÉLOKRA**

Juhászné Csapó Edit

Szegedi Tudományegyetem

Természettudományi és Informatikai Kar

Fizikai Kémiai és Anyagtudományi Tanszék



Szeged

2023

tidecs2000_121_23

Bevezetés és célkitűzések

A modernkori nanotechnológiai fejlesztéseknek kulcsfontosságú elemei a szervetlen- vagy szerves-alapú, változatos összetétellel és funkcióval rendelkező, nanorészecskék (NPs) és egyéb nanostrukturált rendszerek, melyek anyagtudományi kutatások mellett egyre meghatározóbb szerepet töltenek be élettudományi területeken is. A nemesfém NPs és a szub-nanométeres mérettartományú klaszterek (NCs) a méretükkel, morfológiájukkal és összetételükkel hangolható optikai tulajdonsággal rendelkeznek. A méretben vagy a morfológiában bekövetkező kismértékű változás jelentősen képes módosítani ezen egyedi sajátosságát, így szabályozható mérettel, méreteloszlással és szerkezettel rendelkező NPs/NCs reprodukálható módon történő szintéziseinek kidolgozására folyamatos az igény. Orvosbiológiai alkalmazások megkövetelik olyan új nanoszerkezetek fejlesztését, melyek lehetőség szerint „zöldkémiai” szintézisek révén állíthatóak elő, kerülve a szerves oldószerek, erős redukáló ágensek és egyéb, irritatív, toxikus vagy akár karcinogén vegyületek felhasználását. Az alkalmazás szempontjából kulcsfontosságú a nanoszerkezeteket tartalmazó vizes diszperziók fiziológiás körülmények közötti jellemzése az optikai tulajdonságok mellett a stabilitás, a részecskeméret, a méreteloszlás és a szerkezet tekintetében is.

Kutatócsoportunk közel 13 éve foglalkozik nemesfém-tartalmú nanoszerkezetek előállításai lehetőségeinek a feltérképezésével. Munkánk egyik fő célja új, főként egylépéses „zöldkémiai” szintézisutak kidolgozása biokompatibilis, egy- és kétfémes fluoreszcens nemesfém NCs előállítására. Átfogó képet kívánunk nyújtani arról, hogy a legfőbb kísérleti körülmények milyen hatást gyakorolnak ezen NCs optikai és szerkezeti tulajdonságaira. Alkalmazási lehetőségeiket főként orvosbiológiai területeken (pl.: (bio)szenzorok és fluoreszcens jelzőanyagok tervezése) vizsgáljuk. Külön kutatási irányt képvisel az elektrokatalizátorként alkalmazható új összetételű arany-tartalmú, kétfémes NPs szintézis protokolljainak kidolgozása. Az elmúlt öt évben, kutatási területünket szélesítve, potenciális gyógyszer-hatóanyag szállító biokolloidok gyógyszerészeti célokra történő előállításával, valamint azok főként kolloidkémiai és funkcionális jellemzésével is intenzíven foglalkozunk. Vizsgálataink során kiemelten biokompatibilis makromolekulák új típusú hordozóként történő felhasználási lehetőségeit térképezzük fel.

Értekezésemben számos új, egy- és kétfémes nemesfém-tartalmú kolloid részecske és fluoreszcens NCs előállításai folyamatát kívánom bemutatni, mely magában foglalja az új nanostrukturák részletes optikai- és szerkezetvizsgálatát, ill. azok anyag- és élettudományi területeken elért alkalmazási lehetőségeiket reprezentáló eredmények összegzését. A fluoreszcens NCs kutatása hazai viszonylatban egyedi területnek számít. A dolgozatban külön fejezetben szeretném összefoglalni a fémeket nem tartalmazó, makromolekulás kolloidok alkotta gyógyszer-hatóanyag hordozó részecskék előállítását, valamint fiziko-kémiai és funkcionális jellemzése területen elért eredményeket.

Vizsgálati módszerek

A doktori értekezés alapját jelentő kutatómunka meghatározóan preparatív munkát jelentett. Az új nanoszerkezetek előállítására kidolgozott szintéziseket minden esetben vizes közegben végeztük. A NCs előállításához használt vegyületek (pl. aminosavak, fehérjék, nukleotid) kereskedelmi forgalomban kaphatóak, melyeket tisztítás nélkül, közvetlenül használtunk. Néhány peptid és aminosav származékot együttműködő partnereink (SZTE SZAOK Orvosi Vegytani Intézet és GYTK Gyógyszerkémia Intézet) szintetizálták. A nanoszerkezeteket centrifugálással és dialízissel tisztítottuk, majd azok kolloid stabilitásától függően a vizes diszperziókat hűtőben (+ 4 °C), a fagyasztva szárítás útján elválasztott szilárd mintákat fagyasztóban (- 20 °C) tároltuk.

A nemesfém-tartalmú, új nanoszerkezetű anyagok karakterizálásához a SZTE Kémiai Intézetében megtalálható kis- és nagyműszeres technikákat alkalmaztuk. Az optikai tulajdonságok feltérképezéséhez UV-látható spektrofotometriás és fluorimetriás méréseket végeztünk. A NPs/NCs átlagos átmérőjének, méreteloszlásnak és morfológiájának meghatározása (ahol arra lehetőség adódott) dinamikus fényszórás (DLS) mérések eredményein és elektronmikroszkópos (TEM/HRTEM) technikával rögzített felvételek elemzésén alapult. A nanoszerkezetek összetételi és szerkezeti jellemzéséhez nagy többségében röntgendiffraktometriát (XRD), röntgen fotoelektron spektroszkópiát (XPS), Fourier-transzformációs infravörös spektroszkópiát (FT-IR), tömegspektrometriát (ESI-MS, MALDI) és cirkuláris dikroizmus (CD) spektroszkópiát alkalmaztunk. A minták fémtartalmát induktív csatolású plazma tömegspektrometriás (ICP-MS) mérésekkel igazoltuk. A fehérjével stabilizált (humán és marha szérum albumin (HSA, BSA), gamma-globulin (γ G), lizozim (LYZ)) arany NCs citotoxicitási vizsgálatának kivitelezésében a Lengyel Tudományos Akadémia, Jerzy Haber Intézetének munkatársai segítettek. A kolloidális gyógyszer-hatóanyag hordozó részecskék előállítása és karakterizálása során a fentiekben felül felületi plazmon rezonancia (SPR), izoterm titrációs kalorimetriás (ITC), áramlási potenciál mérésen alapuló, felületi töltés meghatározására irányuló (*Particle Charge Detector* (PCD)), és termoanalitikai (differenciális pásztázó kalorimetria (DSC), termogravimetria (TG), differenciális termoanalitika (DTA)) méréseket végeztünk. A biokolloidok vizes közegbeli stabilitásának nyomon követésére a fényszórás méréseket néhány esetben turbidimetriás és fajlagos vezetőképesség mérési vizsgálatokkal egészítettük ki. A hialuronsav-alapú rendszereknél reológiai vizsgálatokkal is sikerült megerősíteni megfigyeléseinket. A felszabaduló hatóanyag nyomon követésére UV-látható spektrofotometriát, fluorimetriát és nagy teljesítményű folyadékkromatográfiát (HPLC) alkalmaztunk. A fehérje-alapú rendszerek esetén az *in vitro* kioldódási mérések mellett PAMPA (*Parallel Artificial Membrane Permeability Assay*) permeabilitási vizsgálatok is történtek a GYTK Gyógyszerhatástani és Gyógyszerfelügyeleti Intézetében.

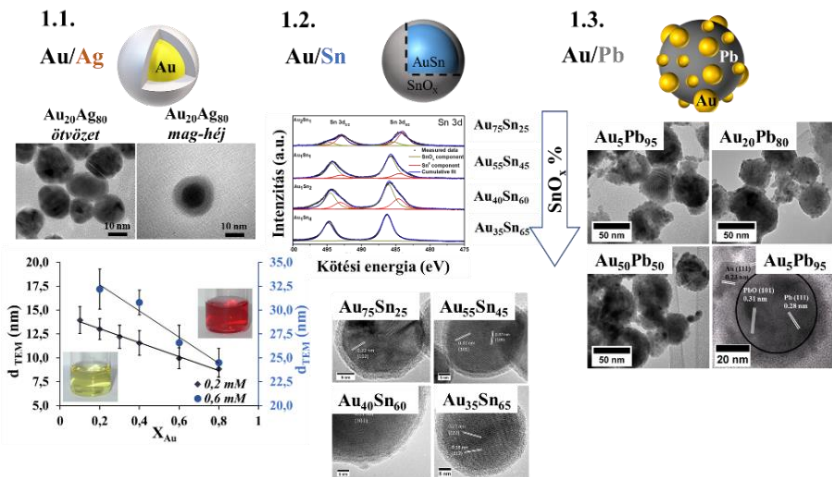
Új tudományos eredmények

1. Hangolható mérettel és szerkezettel rendelkező, Au-tartalmú kétfémes NPs, mint ígéretes elektrokatalizátorok, szintéziseinek kidolgozása és a részecskék szerkezetének azonosítása [P1-P4].

1.1. Gömb alakú, monodiszperz eloszlást mutató, Na-citráttal stabilizált Au/Ag ötvözet NPs vizes közegű előállítására egyszerűen, gyorsan és reprodukálható módon kivitelezhető szintézist dolgoztunk ki. A részecskeátmérő 8 – 32 nm tartományban közel lineárisan szabályozható a teljes fém koncentrációval ($c = 0,2 - 0,6$ mM) és a fémion/redukálószer arányával (1:5 – 1:1). Bizonyítottuk, hogy ugyanazon előállítási protokollt követve, kizárólag a kísérleti paraméterek hangolásával, egy adott tömbfázisbeli összetétel mellett a részecskeméret, valamint állandó részecskeméret és az elemek konstans tömbfázisbeli aránya esetén a felületi elemösszetétel (klasszikus ötvözet vagy mag-héj szerkezet) is kontrollálható (*I. ábra: 1.1*) a katalizátorok fejlesztésénél elvárt szempontoknak megfelelően.^{P1,P2}

1.2. Szférikus morfológiával rendelkező, mag-héj szerkezetű arany/ón (Au/Sn) kétfémes NPs előállítására és tisztítására protokollt dolgoztunk ki. Az Sn egy része beépül az előzetesen előállított Au magokba ($d \sim 22$ nm) és az Sn tartalom növelésével az Au magok szerkezete „intermetallikus” fázissá alakítható. A részecskék mérete ezáltal növelhető (23 – 33 nm tartományban), ill. a kidolgozott preparatív eljárással az egységes Sn héj vastagsága is szabályozható (1,5 – 2,8 nm) (*I. ábra: 1.2*). Azonosítottuk, hogy a részecskék külső héjként funkcionáló rétege Sn/SnO_x összetétellel rendelkezik; az Sn-tartalom növelésével az oxid-tartalom nő. Megállapítottuk, hogy a NPs izopropanolos diszperziója alkalmas üvegszén bevonatú elektródák felületén egységes réteg kialakítására *spray-coating* technikával, mely révén a NPs elektrokatalizátor funkciója vizsgálhatóvá válik.^{P3}

1.3. Arany/ólom (Au/Pb) kétfémes NPs előállítására egy vizes közegben megvalósítható szintézis eljárást dolgoztunk ki.^{P4} TEM és XPS módszerekkel igazoltuk, hogy egységes Au héj kialakítása az Pb NPs felületén nem lehetséges. A kidolgozott protokoll alapján az Pb NPs felületén viszont változatos „sűrűségű” Au magok kialakítása kontrolláltan megvalósítható (*I. ábra: 1.3*)^{P4}. Bizonyítottuk, hogy a felületi rétegben az Pb oxid formája a domináns. Ezen inhomogén Au/Pb felületi elemösszetétellel rendelkező részecskék stabilitása izopropanolos diszperzió formájában, az Au/Sn rendszerekhez hasonlóan, egységes bevonatok kialakíthatóságát teszi lehetővé üvegszén bevonatú elektródák felületén.^{P4}



1. ábra: Az előállított kétfémes NPs sematikus ábrája a feltételezett strukturákat alátámasztó, példaként kiemelt TEM felvételekkel és az adott tézispont meghatározó eredményét reprezentáló TEM és XPS mérési adatok [P1-P4].

2. Ciszteinnel monomolekulás rétegben felületmódosított nemesfém kolloidok jellemzése vizes diszperzióban [P5-P8].

Monomolekuláris borítottságot kialakítva, ¹H-NMR, FT-IR és Raman spektroszkópiás mérésekkel igazoltan, *L*-ciszteinnel (Cys) felületmódosított Au és Ag kolloidokat állítottunk elő. A NPs funkcionálásának hatását a részecskék kolloid stabilitására és a vizes diszperziók optikai sajátságaira vonatkozóan széles pH-tartományban (pH = 2–10) értelmeztük.^{P5-P7} A Cys molekuláris felületigényét – arany felületen – SPR és QCM technikákkal elsőként határoztuk meg (0,32 és 0,28 nm²).^{P8} Rámutatottunk arra, hogy függetlenül a kolloid részecskék anyagi minőségétől, azok stabilitása a felületen kovalens kötéssel kötődő Cys és a diszperzióban jelen lévő, elektrosztatikus stabilitást biztosító citrát molekulák adott pH-n domináns töltésével (protonáltsági fokkal) korrelál.^{P5-P7} A NPs láncszerű kapcsolódását az Ag-tartalmú rendszerben végelemes módszerrel történő elméleti modellekkel is igazoltuk.^{P7}

3. Új összetételű, fehérjékkel stabilizált egy- és kétfémes NCs előállítási protokolljainak kidolgozása, a termékek szerkezeti és optikai sajátságainak azonosítása. A szintetizált NCs citotoxicitási tulajdonságainak jellemzése ill. szenzorikai és fluoreszcens jelzőanyagként történő alkalmazási lehetőségeik bizonyítása [P9-P14].

3.1. Lúgos közegben (pH = 12), 37 °C-on, lizozim (LYZ) fehérje redukáló- és stabilizálószerként történő alkalmazása mellett egy egy lépéses szintézis protokollt dolgoztunk ki kizárólag a fémion/LYZ tömegarány szisztematikus hangolásával, mely egyaránt alkalmas plazmonikus tulajdonságú Au kolloidok és szub-nanométeres mérettel rendelkező fluoreszcens Au NCs előállítására is.^{P9} Igazoltuk, hogy míg a kolloid részecskéknél a LYZ részlegesen kigombolyodott formában, sztérikus stabilitást biztosítva, mint protein korona található a részecskék felületén, addig a klaszterek vonatkozásában a LYZ teljesen kitekeredett állapota azonosítható.^{P9} Elsőként állítottunk elő BSA-nal és LYZ-mal felületmódosított Au/Ag kétfémes NCs-et 25 °C-on, ahol megállapítottuk, hogy 3 – 10 m/m% ezüst Au magba történő beépítése révén a NCs fluoreszcenciája szisztematikus hangolható (1 – 8 m/m% tartományban közel lineárisan) és a kvantumhasznosítási tényező jelentősen növelhető az Ag atomok beépülése révén kialakuló szinergikus hatás(ok) miatt.^{P10}

3.2. A BSA-nal és LYZ-mal stabilizált egy- és kétfémes NCs kölcsönhatását értelmeztük poliszacharidok (hialuronsav/kitozán) alkotta biokolloid részecskékkal.^{P10,P11} Ráműtöttünk arra, hogy a fluoreszcens NCs-biokolloid részecske komplexumok vizes közegbeli stabilitását és a NCs jelenléte által megvalósuló fluoreszcens jelölés hatékonyságát az adott rendszer esetén együttesen kell értelmezni. A fémmag összetétele, a NCs-et stabilizáló fehérjék anyagi minősége és mennyisége, valamint a biokolloid részecskék összetétele, szerkezete (pl. polielektrolit komplex (PEC) vagy mag-héj szerkezetű) és felületi töltése egyaránt meghatározó tényező, hogy egy nemesfém-alapú NCs potenciális fluoreszcens jelzőanyagként funkcionáljon.^{P10,11}

3.3. Stabil Au kolloidok és Au NCs reprodukálható módon történő előállítására a gamma globulin (γ G) immunfehérjét elsőként alkalmaztuk. FT-IR és CD spektroszkópiás vizsgálatokkal igazoltuk, hogy a fehérje döntően β -redős szerkezete β -kanyarokká és rendezetlen struktúrává (random coil) alakul a klaszterképződés hatására. Megállapítottuk, hogy ezen vörös emisszióval rendelkező γ G-nal stabilizált Au NCs alkalmasak a triptofán metabolizmus egyik meghatározó köztterméke, az *L*-kinurenin (Kyn) detektálására PBS és aCSF közegben 15,0 és 22,0 μ M-os kimutatási határral. Igazoltuk, hogy a kölcsönhatás egy töltésátviteli folyamat eredményeként azonosítható a hőmérsékletfüggő fluoreszcencia kioltási vizsgálatokból meghatározott termodinamikai paraméterek alapján. Bizonyítottuk, hogy a szintetikus aCSF közegből történő Kyn detektálás kimutatási határértéke lényegesen csökkenthető 22,0 μ M értékről 5,0 μ M értékre egy „gyorstesztként” funkcionáló papír-alapú szenzor kialakítása révén.^{P12}

3.4. Orvosbiológiai alkalmazást szem előtt tartva négy fehérjével (BSA, HSA, γ G, LYZ) stabilizált Au NCs citotoxicitási tulajdonságait is értelmeztük HL-60 leukémia ill. COLO-720 L és HUT-78 limfocita sejtekre.^{P13,P14} A nevezett sejtek NCs-vel történő

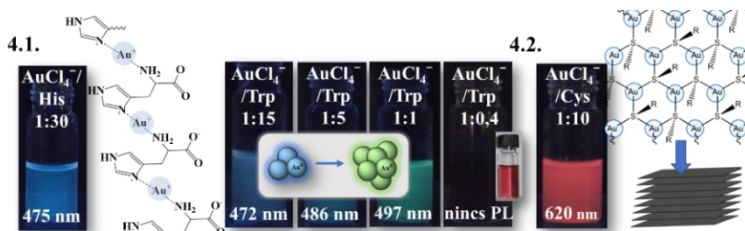
kezelése során igazoltuk, hogy a fehérjével stabilizált NCs csekély toxikus hatást mutattak a HL-60 sejtekre. Bár nem indukáltak proinflammatorikus folyamatokat, érzékelhető oxidatív stresszt okoztak, és az apoptózist is fokozták. A legkedvezőtlenebb a LYZ-Au NCs HL-60 sejtekre gyakorolt hatása volt.^{P13} A limfocita sejtek vizsgálatakor bizonyítottuk, hogy kizárólag a LYZ-Au NCs mutatnak erős proinflammatorikus és apoptotikus tulajdonságokat, és a malondialdehid kiválasztását is fokozták. Igazoltuk, hogy bár az Au NCs nem gyakoroltak jelentős hatást a limfociták életképességére, nemkívánatos sejtfolymatokat stimulálhatnak, ami egyértelműen a fehérjék anyagi minőségével kontrollálható.^{P14}

4. Aminosavakkal stabilizált fluoreszcens arany és ezüst NCs és nanoszerkezetek „zöldkémiai” úton történő szintézis protokolljainak kidolgozása. Szerkezetfüggő optikai tulajdonságaik értelmezése [P8, P15-P17].

4.1. Az *L*-hisztidin (His) $[\text{AuCl}_4]^-$ -ionokkal való kölcsönhatását vizes közegben tanulmányozva bizonyítottuk, hogy His: $[\text{AuCl}_4]^-$ /30:1 molarány alkalmazása mellett, 24 h elteltével, pH = 6,0 felett egy olyan fluoreszcens termék képződése a preferált, amely az Ag(I)/His rendszer szerkezeti analójaként, helikálisan rendeződő polinukleáris komplexnek tekinthető és nem a tíz atomot tartalmazó kéken emittáló NCs megjelenése a domináns (2. ábra: 4.1). A His oxidációja egy gyökös polimerizációs folyamatként azonosítható.^{P15} A *L*-triptofán (Trp) és az $[\text{AuCl}_4]^-$ -ionok kölcsönhatásának feltérképezése során rámutattunk arra, hogy a pH mellett a Trp: $[\text{AuCl}_4]^-$ aránya és az alkotók koncentrációja is döntő hatással bír az Au nanoszerkezetek kialakulására és optikai tulajdonságára. Igazoltuk, hogy erősen savas (pH < 2) közegben, az indolgyűrű autopolimerizációs folyamatával párhuzamosan, mely a klaszterképződés hajtóereje, állandó arany koncentráció mellett, a Trp mennyiségének növelésével (Trp: $[\text{AuCl}_4]^-$ /1:1; 5:1; 15:1) a klaszterek emissziója a zöld-kék tartományban ($\lambda = 497 - 472$ nm) hangolható (2. ábra: 4.1).^{P15} Megállapítottuk, hogy a *N*-donor aromás oldalláncból történő eliminálása kedvezőtlenül hat a klaszterképződésre. A *L*-fenilalanin (Phe) és az $[\text{AuCl}_4]^-$ -ionok kölcsönhatása révén kialakuló kéken emittáló, néhány atomos NCs csak nagyobb aminosav felesleg (Phe: $[\text{AuCl}_4]^-$ /20:1) mellett keletkeznek, 6 napos szintézisidővel, 80 °C-on.^{P16}

4.2. Oldalláncban tiolcsoportot tartalmazó *L*-cisztein (Cys) és Cys-tartalmú peptidek (ciszteinitil-triptofán (CW), *L*-glutation (GSH)) $[\text{AuCl}_4]^-$ -ionokkal történő reakcióját tanulmányozva a Cys: $[\text{AuCl}_4]^-$ rendszerben képződő fluoreszcens Cys-Au(I) önrendeződő koordinációs polimer (CP) struktúra új formáját állítottuk elő (2. ábra: 4.2). Megállapítottuk, hogy a reaktánsok molaránya és a pH meghatározó szereppel bír a képződő termék megjelenésére és annak emissziós tulajdonságára. A CW dipeptid redukáló és stabilizáló ligandum szerepét betöltve alkalmas $d = 8 - 10$ nm-es Au kolloidok előállítására. Igazoltuk, hogy a dipeptid mennyiségének növelése

(CW:[AuCl₄]⁻/20:1) révén egy kéken emittáló, feltehetően Au(I)-tartalmú szupramolekuláris komplex keletkezik. Megállapítottuk, hogy a Trp aromás oldalláncának jelenléte sztérikusan gátolhatja az Au(I)-tiolát rendszerekre jellemző, önrendező CP struktúra kialakulását. A GSH:[AuCl₄]⁻ rendszer esetén a fentebb említett CP szerkezet a pH szisztematikus változtatásával kéken emittáló NCs képződésének irányába eltolható. A folyamatot az aurát(III)ionok savas közegben jelenlévő *tetrakloro*- és a lúgos közegben domináns *tetrahidroxo*- formájának jelenléte mellett azok tiolát ligandumokkal való kölcsönhatása során az egymással versengő ligandumcsere reakció(k) sebessége és a redukció szabályozza.^{P8}



2. ábra: Az [AuCl₄]⁻-hisztidin, [AuCl₄]⁻-triptofán és [AuCl₄]⁻-cisztein rendszerekben feltételezeten kialakuló fluoreszcens nanoszerkezetek sematikus ábrái az optimalizált fémion/ligandum mólarányok és a detektált emissziós maximumok feltüntetésével [P8,P15].

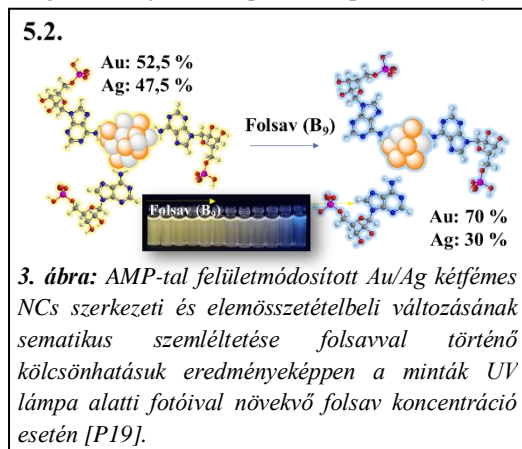
4.3. Oldalláncban alifás *N*-tartalmú *L*-arginin (Arg) és *L*-glutamin (Gln) már nem alkalmas közvetlenül fluoreszcens Au NCs létrehozásához, de Na-citrát extra redukálószer felhasználása mellett a nevezett amionsavakkal-stabilizált NCs előállítása 80 °C-on megvalósítható. Igazoltuk, hogy az Arg-Au NCs kiemelkedően magas, közel 18 %-os kvantumhasznosítási tényezővel rendelkeznek, mely feltehetően a diszperzióban lévő viszonylag nagy Arg koncentráció és ezáltal a fémag felületén az Arg pozitív töltésű guanídiumcsoportja és a negatív töltésű citrát molekulák között kialakuló sóhidas kölcsönhatás eredménye.^{P16}

4.4. A 4.1 – 4.3 tézispontokban felsorolt aminosavak közül a Trp, Tyr, Arg és Gln alkalmazhatóságát tanulmányoztuk Ag NCs előállíthatóságára is. Igazoltuk, hogy Tyr ~ Trp > Gln >> Arg sorrendben egyre kisebb a néhány atomos, kéken emittáló Ag NCs előállítási lehetősége, melyet a molekulákban a csökkenő *N*-donorcsoportok jelenléte alapján is várunk.^{P16,P17} Bizonyítottuk, hogy az Tyr-Ag NCs esetén a Tyr oxidációjából képződő ditirozin tölti be a kialakuló fémagok stabilizáló ligandumának szerepét.^{P17}

5. Kismolekulával felületmódosított egy- és kétfémes nemesfém NCs „zöldkémiai” úton történő előállítási lehetőségeik kidolgozása ill. szerkezetfüggő optikai tulajdonságaik értelmezése. Szenzorikai célú felhasználási lehetőségeik. [P18-P20]

5.1. Adenozin-5'-monofoszfát (AMP) felhasználásával fiziológias körülmények között is nagy stabilitást mutató, AMP-tal stabilizált Au NCs-et állítottuk elő. Megmutattuk, hogy az előállított NCs alkalmasak Fe^{3+} -ionok vizes közegből történő szelektív és gyors azonosítására 2,0 μM -os kimutatási határral. Megállapítottuk, hogy a NCs és a fémionok kölcsönhatása során, sztatikus kioltást feltételezve, nem-fluoreszkáló ún. „sötét” komplexek kialakulásán alapul a kimutatási eljárás. Elsőként bizonyítottuk, hogy a NCs szintézisének módosításaként, $c_{\text{aurát(III)}} = 0,5 - 5,0 \text{ mM}$ tartományban és $\text{AMP}:[\text{AuCl}_4]^-:1:1$ molarány beállításával, 10 – 13 nm átmérőjű AMP-tal stabilizált Au kolloidok közvetlen előállítása is megvalósítható.^{P18}

5.2. AMP-tal stabilizált kétfémes Au/Ag NCs szintézisére egy eljárást dolgoztuk ki. Igazoltuk, hogy $\text{AMP}:[\text{AuCl}_4]^-:[\text{Ag}]^+/20:1:1$ molaránynál sárgán emittáló, $1,2 \pm 0,4 \text{ nm}$ átlagos átmérőjű NCs képződése a preferált, melyek nagymértékű kinetikai stabilitással



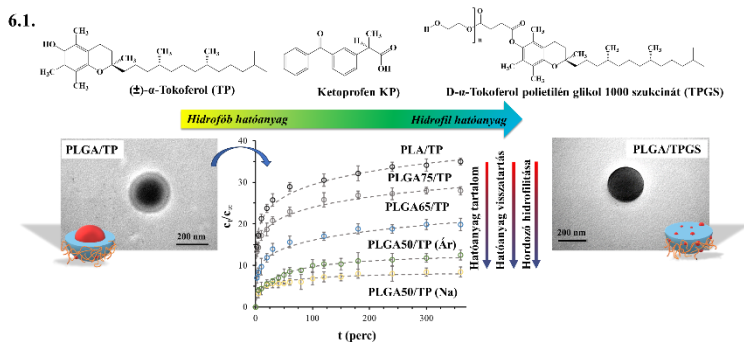
rendelkeznek $\text{pH} = 6,5 - 8,0$ tartományban. Meghatároztuk, hogy az Au-tartalom közel felének Ag-re történő cseréjével a NCs mérete és a kvantumhasznosítási tényező, a vegyes összetételű fémmag kialakítása révén, növelhető. A NCs folsavval/ B_9 történő kölcsönhatásakor igazoltuk, hogy a c_{folsav} növelésével, 0 – 50 μM tartományban, a NCs fluoreszcencia intenzitása lineárisan csökken, ami

szenzorikai alkalmazást tesz lehetővé. A mechanizmus azonosításakor bizonyítottuk, hogy a folsav ún. „maratási” (*etching*) folyamatban egyre kisebb NCs képződését eredményezi (3. ábra: 5.2). Gyakorlati felhasználást szem előtt tartva papír-alapú szenzort is fejlesztettünk a folsav 0,1 μM -os koncentrációban történő gyors és szelektív kimutatására.^{P19}

5.3. Elsőként mutattunk rá, hogy a His hidroxámsav származéka kéken emittáló Au NCs előállítására alkalmas. Kísérletileg igazoltuk, hogy a NCs stabilitására, ezáltal azok fluoreszcencia intenzitásának növelésére a Na-citrát alkalmazása kedvezően hat. Rámutattunk arra, hogy egy hidroxamátcsoport jelenléte egy Au klaszter felületén preferált funkciós csoport „turn-on” ill. „turn-off” fémion szenzorok tervezéséhez (jelen esetben Cu^{2+} - és Zn^{2+} - ionokra) eltérő mechanizmusok alapján.^{P20}

6. Új összetételű, PLGA-alapú biokolloidok, mint hatóanyag szállító részecskék tervezése, azok kolloidkémiai és funkcionális jellemzése [P21-P24].

6.1. Optimalizáltuk politejsav (PLA)- és politejsav-glikolsav (PLGA)-alapú kolloidális hatóanyag hordozó részecskék nanoprecipitációs eljárással történő preparálási folyamatát a kisebb részecskeméret (180 – 280 nm) elérése érdekében.^{P21} Eltérő hidrofilitású modell vegyületek kapszulázhatóságát tanulmányozva bizonyítottuk, hogy a molekulák hidrofilitásának növelésével egyre kedvezőtlenebb a PLGA-alapú mag-héj szerkezet kialakulása (4. ábra.). A tokoferol (TP)-tartalmú részecskék kialakíthatóságának tanulmányozása során igazolást nyert, hogy a hatóanyag mennyisége a glikolid tartalom emelésével növelhető, és annak kioldódása a polimer hidrofilitásának módosításával erősen kontrollálható (4. ábra.).^{P21,P22}



4. ábra: Eltérő oldhatóságú vegyületeket-tartalmazó PLGA részecskék feltételezett szerkezetei a TEM felvételekkel, és a részecskékből felszabaduló TP kioldódási görbéi [P22, P24].

6.2. Hordozóként PLGA50 kopolimert felhasználva elsőként állítottunk elő TP-tartalmú, mag-héj nanoszerkezetű kolloid részecskéket folyamatos áramú, áramlásos kémiai technikával. Igazoltuk, hogy a széles körben ismert és használt nanoprecipitációs eljárással szemben, rövidebb idő alatt és nagyobb mennyiségben is előállíthatunk TP-tartalmú, PLGA-alapú mag-héj szerkezetű kolloid részecskéket közel azonos kapszulázási hatékonysággal.^{P23}

6.3. Azonos méretű (~ 200 nm) és ketoprofen (KP)-tartalmú (DL% ~ 7,5 %), PLGA-alapú mag-héj részecskék kialakítása során igazoltuk, hogy a kontrollált hatóanyag felszabadulást a PLGA-magon kialakított Pluronic F127 (PLUR) vagy Tween 20 (TWEEN) alkotta héj szabályozása révén érhetjük el. Rámutatunk arra, hogy a nagyobb molekulatömegű PLUR egy laza héjat alkot a PLGA részecskéken, ami elősegíti a hatóanyag gyorsabb kioldódását, míg a kisebb molekulatömegű TWEEN egy

kompaktabb adszorpciós réteget képez a polimermag felületén, így a hatóanyag felszabadulása gátoltabb.^{P24}

7. Új, komplex összetételű, hatóanyagok szállítására alkalmas HyA-alapú biokolloidok előállítása, azok kolloidkémiai és funkcionális jellemzése [P25-P30].

7.1. 200 – 500 kDa molekulatömegű diaminnal-keresztköött hialuronsav (HyA) részecskék kialakítása során igazoltuk, hogy a keresztkötés mértékének növelése révén a részecskék átmérője 50 – 110 nm tartományban szabályozható. Megállapítottuk, hogy a monomerenként egy negatív töltéssel rendelkező HyA kationos felületaktív anyaggal (cetil-trimetil-ammónium-bromid, CTAB) alkotott komplexe 80 – 90 nm átmérőjű részecskéket eredményezhet. Igazoltuk, hogy a keresztköött részecskénél a keresztkötés mértékének növekedésével, a koherens gél szerkezet felbomlása miatt a viszkozus, míg a CTAB-dal neutralizált rendszernél a tenzid koncentráció növelésével az elasztikus sajátság válik meghatározóvá. A keresztköött részecskénél igazoltuk, hogy KP formulázása esetén a keresztkötségi arány növelésével csak a növekvő részecskeméret (nagyobb felület) szabályozza a KP felszabadulását, míg a HyA/CTAB rendszereknél a polimer láncon lévő tenzid aggregátumok szolubilizálhatják a KP-t, mely a nagyobb mértékű visszatartásért felelős.^{P25}

7.2. Kvantitatív módon jellemeztük a monomer egységenként ellentétes töltésű HyA és kitozán (Chit) makromolekulák közötti elektrosztatikus kölcsönhatásokat, melyek ismeretében optimalizáltuk Chit/HyA-alapú polielektrolit komplex (PEC) részecskék előállítási folyamatait. Eltérő preparálási technikákat alkalmazva Chit/HyA PEC szerkezetű részecskéket, valamint tripolifoszfáttal (TPP) keresztköött Chit-TPP/HyA és mag-héj szerkezetű Chit-TPP_{mag}/HyA_{héj} biokolloidok kialakítását valósítottuk meg. Megállapítottuk, hogy kisméretű részecskék (100 – 300 nm) képződése, a biokolloidok típusától függetlenül, jelentősebb Chit vagy HyA túlsúly esetén preferált.^{P26}

7.3. Terápiás célra eredményesen használható BSA^{P27}, BSA-HyA^{P28}, ill. HSA-HyA^{P29,P30} részecskéket hoztunk létre. A makromolekulák^{P28-P30} és makromolekula-hatóanyag^{P27} közötti kölcsönhatások jellegét és mértékét tanulmányozva igazoltuk, hogy csak adott makromolekula tömegarány (BSA/HSA – HyA = 2:1) vezet megfelelő stabilitású kolloid (~ 200 nm) részecskék létrehozásához, ahol a HyA koncentrációjának^{P30} és a makromolekulák töltésének domináns hatása van a biokolloidok stabilitására. Az ibuprofén (IBU) bélben történő felszívódását megvalósítva igazoltuk, hogy a fehérje/HyA-alapú formuláció, amely megnövekedett oldhatóságot, gyorsabb oldódást és nagyobb permeabilitást biztosít, kontrolláltabb, alacsonyabb dóziszú és gyomornyálkahártyát kímélő terápiás megoldást jelenthet a nagy dóziszú IBU-alapú terápiában.^{P28,P29}

Az eredmények várható alkalmazása

Anyagtudományi, orvosbiológiai és gyógyszerészeti fejlesztésekben egyre meghatározóbb szerep jut olyan új nanoszerkezetek alkalmazásának, melyek reprodukálható, költséghatékony és környezetkímélő folyamatok révén állíthatók elő. Mindezek közül az egyedi szerkezetfüggő katalitikus és optikai tulajdonságaiknak köszönhetően egyre inkább előtérbe kerülnek a nemesfém-alapú nanostruktúrák.

Munkánk során – az irodalomban elsők között – több újonnan előállított aranytartalmú kétfémes nanorészecske vizes közegű szintézis protokollját dolgoztuk ki, melyek a fémek ötvözése révén kialakított szinergikus hatások és egyedi szerkezetek (intermetallikus fázis, „dekorált felületű részecske”) kialakítása miatt ígéretes eredményeket mutattak a CO₂ elektrokémiai úton történő szabályozott átalakítása során, és nagyban hozzájárulhatnak összetettebb katalizátorok fejlesztéséhez.

A szakirodalomban elsősorban makromolekulák alkalmazása révén állítottak elő fluoreszcens NCs-et orvosbiológiai (pl. szenzorika, diagnosztika, fluoreszcens képalkotás stb.) célokra. Munkánk révén elsőként számoltunk be *N*-tartalmú kismolekulák felhasználásával előállított Au NCs-ről, amelyek „zöldkémiai” előállítási protokolljának kidolgozása mellett tanulmányoztuk a szintézis körülmények hatását a nanostruktúrák hangolható szerkezetének és optikai sajátságainak tekintetében. Fémionok és kismolekulák szelektív és gyors azonosítására alkalmas bioszenzorokat fejlesztettünk, amelyeket alkalmazás-orientált módon mutathattunk be rangos folyóiratokban és konferenciákon. A téma relevanciáját igazolja, hogy a 2023. évi Kémiai Nobel-díjat éppen a szerkezettel hangolható, egyedi fluoreszcens tulajdonsággal rendelkező *kvantumdotok* fejlesztéséért ítélték oda.

A gyógyszerészeti fejlesztések területén javaslatot tettünk elsősorban makromolekulás (bio)kolloidokból felépülő gyógyszer-hatóanyag szállító részecskék előállítására, valamint beszámoltunk fiziko-kémiai és funkcionális jellemzésük eredményeiről. A fejlesztések során értelmeztük a hordozó makromolekula szerkezetének és oldhatóságának, valamint a vegyes összetételű hordozók esetén a makromolekulák közötti elektrosztatikus és hidrofób kölcsönhatások mértékének a képződő kolloid részecskék stabilitására, töltésviszonyaira, átlagos méretére és méreteloszlására gyakorolt hatását. Emellett sikerült világos módon kimutatni az említett sajátságok módosulásának hatását a hatóanyag kapszulázási képessége, továbbá a hatóanyag kioldódási folyamat időbelisége és mechanizmusa tekintetében. Néhány esetben, ahol arra lehetőség adódott, tanulmányoztuk a fluoreszcens, döntően vörös emisszióval rendelkező, biokompatibilis NCs kölcsönhatását a fenn nevezett poliszacharid-alapú kolloidális hordozó részecskékkel azok fluoreszcens jelölhetősége céljából.

Az értekezés alapját képező közlemények (PhD fokozatszerzés óta) * levelező szerző

- [P1] **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, 415 (2012) 281-287.
IF = 2,108; Q2; független hiv: 49; [10.1016/j.colsurfa.2012.09.005](https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2012.09.005)
- [P2] A. M. Ismail, **E. Csapó**, Cs. Janáky
Correlation between the work function of Au-Ag nanoalloys and their electrocatalytic activity in carbon dioxide reduction
Electrochimica Acta, 313 (2019) 171-178.
IF = 6,215; D1; független hiv: 22; [10.1016/j.electacta.2019.05.016](https://doi.org/10.1016/j.electacta.2019.05.016)
- [P3] A. M. Ismail, G. F. Samu, Á. Balogh, **E. Csapó**, Cs. Janáky
Composition-Dependent Electrocatalytic Behavior of Au-Sn Bimetallic Nanoparticles in Carbon Dioxide Reduction
ACS Energy Letters, 4 (2019) 48-53.
IF = 19,003; D1; független hiv: 56; [10.1021/acscenergylett.8b01996](https://doi.org/10.1021/acscenergylett.8b01996)
- [P4] A. M. Ismail, G. F. Samu, H. C. Nguyen, **E. Csapó**, N. Lopez, Cs. Janáky
Au/Pb Interface Allows the Methane Formation in Carbon Dioxide Electroreduction
ACS Catalysis, 10 (2020) 5681-5690.
IF = 13,084; D1; független hiv: 29; [10.1021/acscatal.0c00749](https://doi.org/10.1021/acscatal.0c00749)
- [P5] A. Majzik, L. Fülöp, **E. Csapó**, F. Bogár, T. Martinek, B. Penke, G. Bíró, I. Dékány
Functionalization of gold nanoparticles with amino acid, β -amyloid peptides and fragment
Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, 81 (2010) 235-241.
IF = 2,780; Q2; független hiv: 122; [10.1016/j.colsurfb.2010.07.011](https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2010.07.011)
- [P6] **E. Csapó**, D. Sebők, J. Makrai Babić, F. Šupljika, G. Bohus, I. Dékány, N. Kallay, T. Preocanin
Surface and Structural Properties of Gold Nanoparticles and Their Biofunctionalized Derivatives in Aqueous Electrolytes Solution
Journal of Dispersion Science and Technology, 35 (6) (2014) 815-825.
IF = 0,795; Q3; független hiv: 15; [10.1080/01932691.2013.817314](https://doi.org/10.1080/01932691.2013.817314)
- [P7] **E. Csapó**, R. Patakfalvi, V. Hornok, L. T. Tóth, Á. Sipos, A. Szalai, M. Csete, I. Dékány
Effect of pH on stability and plasmonic properties of cysteine-functionalized silver nanoparticle dispersion
Colloids and Surfaces: B, 98 (2012) 43-49.
IF= 3,554; Q1; független hiv: 78; [10.1016/j.colsurfb.2012.03.036](https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2012.03.036)
- [P8] **E. Csapó***, D. Ungor, Á. Juhász, G.K. 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, 511 (2016) 264-271.
IF = 2,714; Q2; független hiv: 5; [10.1016/j.colsurfa.2016.10.003](https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2016.10.003)
- [P9] V. Hornok, **E. Csapó**, N. Varga, D. Ungor, D. Sebők, L. Janovák, G. Laczkó, I. Dékány
Controlled synthesis and structural characterization of plasmonic and red-emitting gold/lysozyme nanohybrid dispersions
Colloid and Polymer Science, 294 (1) (2016) 49-58.
IF = 1,723; Q2; független hiv: 0; [10.1007/s00396-015-3781-7](https://doi.org/10.1007/s00396-015-3781-7)

- [P10]** Á. Turcsányi, D. Ungor, M. Wojnicki, **E. Csapó***
Protein-stabilized bimetallic Au/Ag nanoclusters as fluorescent reporters: Synthesis, characterization and their interactions with biocolloids
Journal of Molecular Liquids, 370 (2023) 121002.
IF = 6,0; Q1; független hiv: 0; [10.1016/j.molliq.2022.121002](https://doi.org/10.1016/j.molliq.2022.121002)
- [P11]** Á. Turcsányi, D. Ungor, **E. Csapó***
Fluorescent Labelling of Hyaluronic Acid-Chitosan Nanocarriers by Protein-Stabilized Gold Nanoclusters
Crystals, 10(12) (2020) 1113. (15 pages)
IF = 2,589; Q2; független hiv: 4; [10.3390/cryst10121113](https://doi.org/10.3390/cryst10121113)
- [P12]** D. Ungor, K. Horváth, I. Dékány, **E. Csapó***
Red-emitting gold nanoclusters for rapid fluorescence sensing of tryptophan metabolites
Sensors and Actuators, B, 288 (2019) 728-733.
IF = 7,100; D1; független hiv: 23; [10.1016/j.snb.2019.03.026](https://doi.org/10.1016/j.snb.2019.03.026)
- [P13]** A. Czyżowska, A. Barbasz, L. Szyk-Warszyńska, M. Oćwieja, **E. Csapó***, D. Ungor
The surface-dependent biological effect of protein-gold nanoclusters on human immune system mimetic cells
Colloids and Surfaces: A, 620 (2021) 126569. (7 pages)
IF = 5,518; Q2; független hiv: 4; [10.1016/j.colsurfa.2021.126569](https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2021.126569)
- [P14]** D. Ungor, A. Barbasz, A. Czyżowska, **E. Csapó***, M. Oćwieja
Cytotoxicity studies of protein-stabilized fluorescent gold nanoclusters on human lymphocytes
Colloids and Surfaces: B, 200 (2021) 111593. (9 pages)
IF = 5,999; Q1; független hiv: 11; [10.1016/j.colsurfb.2021.111593](https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2021.111593)
- [P15]** **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, 532 (2017) 601-608.
IF = 2,829; Q2; független hiv: 11; [10.1016/j.colsurfa.2017.02.047](https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2017.02.047)
- [P16]** R. Béltéki, L. Kuklis, Gy. Gombár, D. Ungor, **E. Csapó***
The Role of the Amino acid Molecular Characteristics on the Formation of Fluorescent Gold- and Silver-based Nanoclusters
Chemistry – A European Journal, 29(45) (2023), e202300720.
IF = 4,300; Q1; független hiv: 0; [10.1002/chem.202300720](https://doi.org/10.1002/chem.202300720)
- [P17]** D. Ungor, R. Béltéki, K. Horváth, O. Dömötör, **E. Csapó***
Fluorescence Quenching of Tyrosine-Ag nanoclusters by Metal Ions: Analytical and Physicochemical Assessment
International Journal of Molecular Sciences, 23(17) (2022) 9775.
IF = 5,600; D1; független hiv: 1; [10.3390/ijms23179775](https://doi.org/10.3390/ijms23179775)
- [P18]** 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, 155 (2017) 135-141.
IF = 3,997; Q1; független hiv: 11; [10.1016/j.colsurfb.2017.04.013](https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2017.04.013)

[P19] D. Ungor, I. Szilágyi, **E. Csapó***

Yellow-emitting Au/Ag bimetallic nanoclusters with high photostability for detection of folic acid

Journal of Molecular Liquids, 338 (2021) 116695 (8 pages)

IF = 6,633; Q1; független hiv: 10; [10.1016/j.molliq.2021.116695](https://doi.org/10.1016/j.molliq.2021.116695)

[P20] Gy. Gombár, P. Simon, D. Ungor, I. Szatmári, **E. Csapó***

Histidinehydroxamic acid as a new ligand to produce of molecular-like fluorescent gold nanoclusters: Possible mechanisms for metal ion sensing

Journal of Molecular Liquids, 387 (2023) 122597.

IF = 6,000; Q1; független hiv: -; [10.1016/j.molliq.2023.122597](https://doi.org/10.1016/j.molliq.2023.122597)

[P21] N. Varga, V. Hornok, L. Janovák, I. Dékány, **E. Csapó***

The effect of synthesis conditions and tunable hydrophilicity on the drug encapsulation capability of PLA and PLGA nanoparticles

Colloids and Surfaces: B, 176 (2019) 212-218.

IF = 4,389; Q1; független hiv: 18; [10.1016/j.colsurfb.2019.01.012](https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2019.01.012)

[P22] N. Varga, Á. Turcsányi, V. Hornok, **E. Csapó***

Vitamin E-Loaded PLA- and PLGA-Based Core-Shell Nanoparticles: Synthesis, Structure Optimization and Controlled Drug Release

Pharmaceutics, 11 (2019) 0357.

IF = 4,421; Q1; független hiv: 24; [10.3390/pharmaceutics11070357](https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11070357)

[P23] A. N. Kovács, N. Varga, Gy. Gombár, V. Hornok, **E. Csapó***

Novel feasibilities for preparation of serum albumin-based core-shell nanoparticles in flow conditions

Journal of Flow Chemistry, 10(3) (2020) 497-505.

IF = 2,786; Q2; független hiv: 9; [10.1007/s41981-020-00088-4](https://doi.org/10.1007/s41981-020-00088-4)

[P24] N. Varga, R. Bélteki, Á. Juhász, **E. Csapó***

Core-Shell Structured PLGA Particles Having Highly Controllable Ketoprofen Drug Release

Pharmaceutics, 15(5) (2023) 1355.

IF = 5,400; Q1; független hiv: 2; [10.3390/pharmaceutics15051355](https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15051355)

[P25] **E. Csapó***, H. Szokolai, Á. Juhász, N. Varga, L. Janovák, I. Dékány

Cross-linked and hydrophobized hyaluronic acid-based controlled drug release systems

Carbohydrate Polymers, 195 (2018) 99-106.

IF = 6,044; D1; független hiv: 14; [10.1016/j.carbpol.2018.04.073](https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2018.04.073)

[P26] Á. Turcsányi, N. Varga, **E. Csapó***

Chitosan-modified hyaluronic acid-based nanosized drug carriers

International Journal of Biological Macromolecules, 148 (2020) 218-225.

IF = 6,953; Q1; független hiv: 18; [10.1016/j.ijbiomac.2020.01.118](https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.01.118)

[P27] **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, 504 (2016) 471-478.

IF = 2,714; Q2; független hiv: 7; [10.1016/j.colsurfa.2016.05.090](https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2016.05.090)

[P28] A. N. Kovács, N. Varga, Á. Juhász, E. Csapó*

Serum protein - hyaluronic acid complex nanocarriers: Structural characterisation and encapsulation possibilities

Carbohydrate Polymers, 251 (2021) 117047 (8 pages)

IF = 10,723; D1; független hiv: 16; [10.1016/j.carbpol.2020.117047](https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2020.117047)

[P29] A. N. Kovács, G. Katona, Á. Juhász, Gy. T. Balogh, E. Csapó*

Albumin-hyaluronic acid colloidal nanocarriers: Effect of human and bovine serum albumin for intestinal ibuprofen release enhancement

Journal of Molecular Liquids, 351 (2022) 118614.

IF = 6,000; Q1; független hiv: 1; [10.1016/j.molliq.2022.118614](https://doi.org/10.1016/j.molliq.2022.118614)

[P30] N. Varga, L. Seres, N. A. Kovács, Á. Turcsányi, Á. Juhász, E. Csapó*

Serum albumin/hyaluronic acid nanoconjugate: Evaluation of concentration-dependent structural changes to form an efficient drug carrier particle

International Journal of Biological Macromolecules, 220 (2022) 1523-1531.

IF = 8,200; Q1; független hiv: 0; [10.1016/j.ijbiomac.2022.09.125](https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2022.09.125)

Az értekezés anyagából nemzetközi konferenciákon bemutatott (angol) előadások**[8] E. Csapó**

Fluorescent noble metal nanoclusters with tunable optical features: synthesis, characterization and biomedical applications

NANOMED2022, 26-28 October, 2022, Athén, Görögország (meghívott előadó, keynote)

[7] E. Csapó

Fluorescent gold nanoclusters with tunable optical features: synthesis, characterization and selective detection of biomolecules in aqueous medium

BIOMATSSEN2019, 11-17 May, 2019, Fethiye, Törökország (meghívott előadó, invited)

[6] E. Csapó, Ditta Ungor, Ádám Juhász

Selective detection of ions and small molecules using fluorescent gold nanoclusters in aqueous medium

ICONAN2018, 26-28 September, 2018, Róma, Olaszország

[5] E. Csapó

Development of fluorescent gold nanoclusters for selective detection of ions and small molecules in aqueous medium

9th Global Chemistry Congress, 22-23 July, 2018, Lisszabon, Portugália

[4] 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, 2016, Dubai, Egyesült Arab Emírségek (meghívott előadó, invited)

[3] 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, Róma, Olaszország

[2] 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, Magyarország

[1] E. Csapó, A. Majzik, D. Sebők, I. Dékány

Functionalized plasmonic nanoparticles in nanomedicine and sensoric applications

38th Hungarian Korean TCC, 11th November, 2013, Budapest, Magyarország

Az értekezés témaköréhez kapcsolódó további fontosabb publikációk (2010-től)**1. tézisonthoz:**

[TP1] K. Wojtaszek, F. Cebula, B. Rutkowski, M. Wyrwal, **E. Csapó**, M. Wojnicki
Synthesis and Catalytic Study of NiAg Bimetallic Core-Shell Nanoparticles

Materials, 16(2) (2023) 659.

IF = 3,400; Q2; független hiv: 0; [10.3390/ma16020659](https://doi.org/10.3390/ma16020659)

[TP2] A. Kéri, I. Kálomista, D. Ungor, Á. Bélteki, **E. Csapó**, I. Dékány, T. Prohaska, G. Galbács

Determination of the structure and composition of Au-Ag bimetallic spherical nanoparticles using single particle ICP-MS measurements performed with normal and high temporal resolution

Talanta, 179 (2018) 193-199.

IF = 4,916; Q1; független hiv: 19; [10.1016/j.talanta.2017.10.056](https://doi.org/10.1016/j.talanta.2017.10.056)

[TP3] Y.-Y. Yang, **E. Csapó**, Y.-L. Zhang, F. Süßmann, S.L. Stebbings, X.-M. Duan, Z.-S. Zhao, I. Dékány, M.F. Kling

Optimization of the Field Enhancement and Spectral Bandwidth of Single and Coupled Bimetal Core-Shell Nanoparticles for Few-Cycle Laser Applications

Plasmonics, 7(1) (2012) 99-106.

IF = 2,425; Q1; független hiv: 7; [10.1007/s11468-011-9281-9](https://doi.org/10.1007/s11468-011-9281-9)

2. tézisonthoz:

[TP4] B. Streszewski, W. Jaworski, K. Paclawski, **E. Csapó**, I. Dékány, K. Fitzner

Gold nanoparticles formation in the aqueous system of gold(III) chloride complex ions and hydrazine sulfate—Kinetic studies

Colloids and Surfaces: A, 397 (2012) 63-72.

IF = 2,108; Q2; független hiv: 46; [10.1016/j.colsurfa.2012.01.031](https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2012.01.031)

[TP5] A. Szalai, Á. Sipos, **E. Csapó**, L. Tóth, M. Csete, I. Dékány

Comparative Study of Plasmonic Properties of Cysteine-Functionalized Gold and Silver Nanoparticle Aggregates

Plasmonics, 8(1) (2013) 53-62.

IF = 2,738; Q1; független hiv: 9; [10.1007/s11468-012-9420-y](https://doi.org/10.1007/s11468-012-9420-y)

[TP6] M. Csete, A. Szalai, **E. Csapó**, L. Tóth, A. Somogyi, I. Dékány

Collective Plasmonic Resonances on arrays of Cysteine Functionalized Silver Nanoparticle Aggregates

Journal of Physical Chemistry C, 118 (31) (2014) 17940-17955.

IF = 4,772; Q1; független hiv: 10; [10.1021/jp503465r](https://doi.org/10.1021/jp503465r)

[TP7] E. Kuzmann, **E. Csapó***, S. Stichleitner, V.K. Garg, A.C. de Oliveira, S. W. da Silva, L.H. Sing, S. S. Pati, E. M. Guimaraes, A. Lengyel, I. Dékány, K. Lázár

Fine structure of gold nanoparticles stabilized by buthylthiol: Species identified by Mössbauer spectroscopy

Colloids and Surfaces: A, 504 (2016) 260-266.

IF = 2,714; Q2; független hiv: 3; [10.1016/j.colsurfa.2016.05.088](https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2016.05.088)

[**TP8**] I. Kálomista, A. Kéri, D. Ungor, **E. Csapó**, I. Dékány, T. Prohaska, G. Galbács
Dimensional characterization of gold nanorods by combining millisecond and microsecond temporal resolution single particle ICP-MS measurements
 J. Analytical Atomic Spectrometry, 32 (2017) 2455-2462.
 IF = 3,608; Q1; független hiv: 18; [10.1039/C7JA00306D](https://doi.org/10.1039/C7JA00306D)

[**TP9**] A. Kéri, A. Sági, D. Ungor, D. Sebők, **E. Csapó**, Z. Kónya, G. Galbács
Porosity determination of nano- and sub-micron particles by single particle inductively coupled plasma mass spectrometry
 Journal of Analytical Atomic Spectrometry, 35 (2020) 1139-1147.
 IF = 4,023; Q1; független hiv: 9; [10.1039/D0JA00020E](https://doi.org/10.1039/D0JA00020E)

3.-4.-5. tézispontokhoz:

[**TP10**] D. Ungor, I. Dékány, **E. Csapó***
Reduction of tetrachloroaurate(III) ions with bioligands: role of the thiol and amine functional groups on the structure and optical features of gold nanohybrid systems
 Nanomaterials, 9 (2019) 1229 (18 pages).
 IF = 4,324; Q1; független hiv: 29; [10.3390/nano9091229](https://doi.org/10.3390/nano9091229)

[**TP11**] D. Ungor, Á. Juhász, N. Varga, **E. Csapó***
Evaluation of noble metal nanostructure-serum albumin interactions in 2D and 3D systems: Thermodynamics and possible mechanisms
 Advances in Colloid and Interface Science, 301 (2022) 102616.
 IF = 15,600; D1; független hiv: 3; [10.1016/j.cis.2022.102616](https://doi.org/10.1016/j.cis.2022.102616)

[**TP12**] Gy. Gombár, D. Ungor, G. F. Samu, O. Dömötör, **E. Csapó***
Synthesis and characterization of novel blue-emitting nicotinamide-gold nanoclusters with "chain-breaker" antioxidant property
 Journal of Molecular Liquids, 359 (2022) 119372.
 IF = 6,000; Q1; független hiv: 2; [10.1016/j.molliq.2022.119372](https://doi.org/10.1016/j.molliq.2022.119372)

[**TP13**] D. Ungor, Gy. Gombár, Á. Juhász, G. F. Samu, **E. Csapó***
Promising Bioactivity of Vitamin B1-Au Nanocluster: Structure, Enhanced Antioxidant Behavior and Serum Protein Interaction
 Antioxidants, 12(4) (2023) 874.
 IF = 7,000; Q1; független hiv: 0; [10.3390/antiox12040874](https://doi.org/10.3390/antiox12040874)

[**TP14**] **E. Csapó***
Metal-based nanoclusters for biomedical applications
 Metal Ions In Life Sciences (2022) Taylor & Francis, Vol. 24. Targeted Metallo-Drugs: Design, Development, and Mode of Action (szerk.) E. Farkas & C.M Marmion, pp. 289-317.
[10.1201/9781003272250-11](https://doi.org/10.1201/9781003272250-11)

6.-7. tézispontokhoz:

[**TP15**] Á. Juhász, D. Ungor, K. Berta, L. Seres, **E. Csapó***
Spreadsheet-based nonlinear analysis of in vitro release properties of a model drug from colloidal carriers
 Journal of Molecular Liquids, 328 (2021) 115405. (8 pages)
 IF = 6,633; Q1; független hiv: 15; [10.1016/j.molliq.2021.115405](https://doi.org/10.1016/j.molliq.2021.115405)

[TP16] Á. Juhász, D. Ungor, E. Z. Várkonyi, N. Varga, **E. Csapó***

The pH-Dependent Controlled Release of Encapsulated Vitamin B1 from Liposomal Nanocarrier

International Journal of Molecular Sciences 22(18) (2021) 9851. 10 pages

IF =6,208; Q1; független hiv: 5; [10.3390/ijms22189851](https://doi.org/10.3390/ijms22189851)

[TP17] Á. Juhász, L. Seres N. Varga, D. Ungor, M. Wojnicki, **E. Csapó***

Detailed Calorimetric Analysis of Mixed Micelle Formation from Aqueous Binary Surfactants for Design of Nanoscale Drug Carriers

Nanomaterials, 11(12) (2021) 3288.

IF = 5,719; Q1; független hiv: 3; [10.3390/nano11123288](https://doi.org/10.3390/nano11123288)

[TP18] V. Hornok, K.W.K. Amin, A.N. Kovács, Á. Juhász, G. Katona, Gy.T. Balogh, **E. Csapó***

Increased blood-brain barrier permeability of neuroprotective drug by colloidal serum albumin carriers

Colloids and Surfaces B, 220 (2022) 112935 (8 pages)

IF = 5,800; Q1; független hiv: 1; [10.1016/j.colsurfb.2022.112935](https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2022.112935)

Tudományometriai adatok

	Tudományos közlemények	A tud. fokozat megszerzése óta*	Összesen
1.0.	Összes közlemények száma	94	102
1.1.	Közlemények nemzetközi folyóiratban	84	90
	ebből első vagy levelezőszerzőként	39	40
	egy-szerzős közlemény	-	-
1.2.	Közlemények magyar nyelvű folyóiratban	1	1
	ebből első vagy levelezőszerzőként	1	1
	egy-szerzős közlemény	-	-
1.3.	Kongresszusi kiadványban (proceedings: teljes munka, nem rövid kivonat)	3	5
1.4.	Összefoglaló közlemények	4	4
	nemzetközi folyóiratban megjelent	3	3
	magyar nyelvű folyóiratban megjelent	-	-
	könyvfejezet	1	1

* 2010 után (Ph.D. 2010).

További adatok	
Összes dolgozatának idézettsége, önhivatkozás nélkül	1104
Közleményeinek összesített impakt faktora	426,14
a pályázóra jutó frakcionált dolgozatszám	17,68
a pályázóra jutó frakcionált hatás	80,44
a pályázóra jutó frakcionált idézettség (önhivatkozás nélkül)*	258,56 (190,34)
Hirsch index	22
A legmagasabb impakt faktoralal rendelkező 5 közlemény összes impakt faktora	68,01
Az 5 legmagasabb független idézettségű közlemény idézettsége	352
A pályázó által minősítésre kiválasztott dolgozatok száma	20
azok összesített impakt faktora	141,68
azok összes idézettsége (önhivatkozás nélkül)*	711 (570)
ebből a pályázóra jutó frakcionált dolgozatszám	4,31
ebből a pályázóra jutó frakcionált hatás	31,53
ebből a pályázóra jutó frakcionált idézettség (önhivatkozás nélkül)*	134,50 (105,53)

* A (frakcionált) idézettség adatok esetén zárójelben kizárólag a független hivatkozásokra vonatkozó adatok is szerepelnek.

Szeged, 2023. 10. 05.