



**Átmenetifém-ionok kölcsönhatása kis biomolekulákkal.
Újabb eredmények a ligandumok fémion szelektivitásában.**

doktori (Ph.D.) értekezés tézisei

Nagy Eszter Márta

Témavezető: Dr. Sóvágó Imre egyetemi tanár

**Debreceni Egyetem
Szervetlen és Analitikai Kémia Tanszék
Debrecen, 2006**

1. BEVEZETÉS, CÉLKITŰZÉSEK

A vanádium élő szervezetben betöltött biokémiai szerepe mindmáig nem tisztázott. Míg néhány alacsonyabb rendű élőlény képes a szervezetében igen nagy mennyiségben felhalmozni, addig a magasabb rendű élőlények számára egy bizonyos koncentráció felett mérgező. A kutatók fémion iránti érdeklődés az utóbbi két évtizedben vált meghatározóvá, miután állatkísérletekben igazolták egyes vanádium vegyületek inzulinutánzó hatását. A kutatások kezdetben szerves V(V)-vegyületekkel és peroxovanadát(V)-komplexekkel indultak, melyek jelentős mértékben képesek csökkenteni mind a vércukorszintet, mind a cukorbetegséggel járó egyéb tünetek egy részét is. A fémion klinikai alkalmazását viszont nagymértékben gátolja a mérgező hatása. Így a kutatások a kevésbé mérgező, kisebb oxidációs állapotú fémiont tartalmazó komplexvegyületek irányába folytatódtak, ahol a szervezetbe bekerülő vegyület membránon keresztüli transzportját igyekeznek a komplex szerkezetének változtatásával finoman szabályozni, és a hatás kifejtéséhez szükséges elégséges dózist a mérgezési küszöbérték alá csökkenteni. Nagyszámú, fiziológiás pH-n megfelelő stabilitású, kis molekulatömegű VO(IV)-vegyület esetén bizonyították az inzulinutánzó hatást. A vegyületek nagy része a VO(IV)-ionnak oxigén, nitrogén vagy kén donoratomot tartalmazó ligandumokkal képezett biszkomplexei. Ezen vegyületek esetén elengedhetetlenek az oldategyensúlyi vizsgálatok, melyek segítséget nyújtanak annak megértéséhez, hogy mi történik a komplexszel, miután bekerül a szervezetbe. Munkánk során ezen a vonalon bekapcsolódva a kutatásokba, a VO(IV)-ion komplexképződésének tanulmányozását terveztük az 5-metoxi-karbonil-pikolinsavval. A ligandum a pikolinsav egy szubsztituált származéka, ahol a molekulán található észtercsoport bár közvetlenül nem vesz részt a kelátképzésben, de hatással lehet mind a kialakuló komplex stabilitására, mind a membránon keresztüli transzportjára. Terveztük olyan vegyes ligandumú rendszerek vizsgálatát is, ahol a fenti pikolinsav-származék mellett B ligandumként a vérérszékben található kis molekulatömegű, a VO(IV)-ion megkötésére alkalmas vegyületeket választottuk (oxálsav, tejsav, citromsav és foszforsav).

A legújabb eredmények alapján a VO(IV) inzulinutánzó hatást mutató vegyületeiben található ligandumok V(III)-ionnal képezett komplexei is képesek a vércukorszint csökkentésére. A szabad V(III)-ion igen érzékeny az oxidációra, az előállított szilárd vegyületekben a kis oxidációs állapotú fémion stabilan eltartható. A V(III)-ion V(V)- és VO(IV)-iontól eltérő koordinációs kémiája a komplexek eltérő viselkedését eredményezi. A

V(III)-ion oldategyensúlyi vizsgálata a fémion oxidációra való érzékenysége, és hidrolízisre való erős hajlama miatt azonban igen nehezen kivitelezhető. Ezzel magyarázhatjuk azt, hogy az irodalomban csak kis számban találunk ide vonatkozó eredményeket, holott a komplexek szerkezetbeli viselkedésének a modellezéséhez elengedhetetlenek az oldategyensúlyi vizsgálatok. Munkánk első fázisában terveztük a V(III) törzsoldat elkészítésének és tárolásának megvalósítását, illetve a mérésekhez szükséges oxigénmentes körülmények kivitelezését. Ezt követően terveink között szerepelt a fémion hidrolízisének saját mérési körülményeink közötti részletes tanulmányozása, valamint az inzulinutánczó hatást mutató V(III)-komplexek oldategyensúlyi vizsgálata. Továbbá terveztük a szerkezetben található néhány aminosav és származékaik V(III)-ionnal való komplexképződésének részletes tanulmányozását is. Az eredményeink azt mutatták, hogy míg az inzulinutánczó hatású ligandumok jó komplexképzői a fémionnak, addig az aminosavak, és ennek megfelelően a peptidek a fémion hidrolízisét még nagy ligandumfelesleg mellett sem képesek visszaszorítani. Ezért olyan módosított peptid-származék előállítását terveztük, ahol a peptidláncon kialakított funkcióscsoport alkalmas lehet a horgony donoresoport szerep betöltésére, visszaszorítva ezzel a hidrolízist. Így a fémion szerkezetben való szállítása lehetségessé válhat, miközben a komplexben található peptidlánc másodlagos kölcsönhatások révén a molekuláris felismerésben játszhat fontos szerepet.

Az általunk választott modellvegyület a peptidhidroxámsav, ahol a peptidváz karboxilcsoportján alakítjuk ki a hidroxámsavcsoportot. Az egyszerű hidroxámsavak koordinációs kémiai viselkedését már számos tanulmányban leírták. A ligandum elsősorban a hard sajátságú ionok, mint a Fe(III)- vagy Al(III)-ion, jó komplexképző ligandumai. A V(III)-ion ezen fémionokhoz hasonló karaktere hasonló viselkedést eredményezhet. Az is ismert azonban, hogy az egyszerű hidroxámsavak a kis oxidációs állapotú vanádiumot oxidálják. A peptidlánccal viszont funkcionális hidroxámsavat alakítunk ki, ami nagymértékben módosíthatja az alapmolekula tulajdonságát. A peptidek fémionokkal szembeni viselkedését ugyancsak számos munkában vizsgálták, de az oldallánc szerepét nem minden esetben írták le egyértelműen. Különösen igaz ez az arginin guanidino-csoportjára, holott az utóbbi években egyre több tanulmányban találkozunk az Arg peptidekben, illetve a molekuláris felismerésben betöltött fontos szerepével. Ezért munkánk egyik fázisában vizsgálni kívántuk az Arg-t tartalmazó egyszerű di-, tri- és tetrapeptidek koordinációs kémiai viselkedését törzs és vegyes ligandumú rendszerekben, a koordinációs kémiai szempontból legáltalánosabban használt Cu(II)-ionnal. Valamint terveztük az amilin fehérje egy Arg tartalmú szegmensének a tanulmányozását is annak eldöntésére, hogy más horgony hiánya esetén a guanidino-csoport

betöltheti-e ezt a szerepet. A peptidhidroxámsavak az irodalomban, mint egyes metalloenzimek inhibitorai ismertek. Koordinációs kémiai szempontból igen érdekes vegyületek, mivel a molekulában a hard fémionok számára kedvező hidroxámsavcsoport mellett a peptidváz inkább a nitrogén donoratomokat kedvelő fémionok jó komplexképző liganduma. A peptidhidroxámsavak oldategyensúlyi vizsgálatára kevés adat áll rendelkezésre, melynek egyik feltételezhető oka, hogy a kereskedelemben ezek a vegyületek nem kaphatók. Ezért terveztük néhány egyszerű, oldalláncban koordinációra képes csoportot nem tartalmazó di- és tripeptid-hidroxámsavak szintézisét, majd az előállított vegyületek szisztematikus oldategyensúlyi vizsgálatát, valamint a képződő komplexek szerkezetének különböző spektroszkópiai módszerekkel történő meghatározását különböző tulajdonságú fémionokkal (Fe(III)-, Al(III)-, Zn(II)-, Cu(II)- és Ni(II)-ion).

2. ALKALMAZOTT VIZSGÁLATI MÓDSZEREK

pH-potenciometria: az oldatfázisban lejátszódó komplexképződési folyamatok egyensúlyi vizsgálatának legáltalánosabb kísérleti módszere. Alkalmazhatóságának feltétele, hogy a ligandumhoz koordinálódó fémion hatással legyen annak protonálódási egyensúlyára, azaz a komplexképződés pH-effektussal járjon. A vizsgálatok célja a képződő asszociátumok összetételének és stabilitási állandóinak a meghatározása. A kísérleti adatokból a stabilitási szorzatokat a PSEQUAD nevű számítógépes programmal számítottuk ki.

UV-látható spektrofotometria: a vizsgálatokat Cu(II)-, Ni(II)-, Fe(III)- és V(III)-komplexekkel végeztünk. Az átlagos környezeti szabálynak megfelelően egy adott fémion esetén az elektronabszorpciós spektrum elnyelési maximuma (λ_{\max}) alapvetően függ a fémionhoz koordináló donoratomok típusától és a komplex geometriájától. Így a kapott spektrumok elemzésével a képződött komplexek szerkezetére, geometriájára, valamint a koordinálódó donoratomok számára és minőségére következtethetünk.

CD spektroszkópia: az optikailag aktív anyagok a síkban polarizált fény síkját különböző mértékben elfordítják. A fémkomplexek optikai aktivitását okozhatja a ligandum saját aszimmetriája, vagy a koordináció során képződő komplex aszimmetriája. A polarizált fény két összetevőjének különböző abszorpcióját cirkuláris dikroizmusnak nevezik, ahol a kétféle fénysugár abszorpciójának a különbsége ($\Delta\epsilon$) van ábrázolva a hullámhossz (λ) függvényében. A méréseket a peptidhidroxámsavak és az arginin peptidek esetén végeztünk, Cu(II)-ionnal.

ESR spektroszkópia: fontos vizsgálati módszer párosítatlan elektront tartalmazó molekulák és ionok tanulmányozására (Cu(II)- és VO(IV)-komplexek). A módszer az elektron és a mágneses tér kölcsönhatásán alapul. Az ESR spektrumok legfontosabb sajátossága a hiperfinom szerkezet, ami az egyedi spektrumvonalak komponensekre való felhasadását jelenti. Egy I spinű mag általános esetben $(2I + 1)$ -szeres, azonos intenzitású vonalból álló finomszerkezetet hoz létre (Cu(II)-ion esetén négy, a VO(IV)-ion esetén nyolc vonal). A kapott paraméterekből következtetni lehet a fémion koordinációs szférájában lévő donoratombok számára és típusára, valamint a komplex geometriájára.

$^1\text{H-NMR}$ spektroszkópia: a módszert egyrészt az előállított peptidhidroxámsavak azonosítására, illetve a tisztaság ellenőrzésére alkalmaztuk, másrészt ezen ligandumoknál az egymással nagymértékben átfedő protonálódási makrofolyamatok miatt a mikroállandók meghatározására, melyhez a különböző pD értékeknél az egyes protonokhoz tartozó kémiai eltolódásokat használtuk. Továbbá a Zn(II)-komplexek esetében a részecskék oldatbeli szerkezetének a tanulmányozását, a koordinációs mód meghatározását is segítette a módszer.

ESI-MS spektroszkópia: a gerjesztés során képződő ionokat a tömeg/töltés (m/Z) hányadosuk alapján választjuk el egymástól. Az adott komplex pontos molekulatömegének az ismerete jelentős segítséget nyújthat a más spektroszkópai módszerrel feltételezett szerkezet alátámasztásában. Emellett a komplex fragmentálódását, hasadását vizsgálva egyéb szerkezeti információ is nyerhető.

3. ÚJ TUDOMÁNYOS EREDMÉNYEK

Munkánk során 31 törzsrendszer és 9 vegyes ligandumú rendszer komplexképződését tanulmányoztuk, a VO(IV)-, V(III)-, Fe(III)-, Al(III)-, Zn(II)-, Cu(II)- és Ni(II)-iont vizsgálva. Módszert dolgoztunk ki a V(III) törzsoldat előállítására, tárolásának megvalósítására, és az oxigénmentes mérési körülmények kivitelezésére. Részletesen tanulmányoztuk a V(III)-ion hidrolízisét. Megvalósítottuk 12 új peptidhidroxámsav szintézisét, és tanulmányoztuk a kölcsönhatásukat néhány átmenetifém-ionnal.

1. A VO(IV) – 5-metoxi-karbonil-pikolinsav rendszer:

➤ Meghatároztuk a törzsrendszerben képződő komplexek összetételét és stabilitási szorzat értékeit, illetve ESR spektroszkópia segítségével megadtuk a komplexek legvalószínűbb szerkezetét. Azt találtuk, hogy a ligandum, a pikolinsavhoz hasonlóan, a piridin-nitrogéneken és

a karboxilát-oxigéneken keresztül koordinálódik a fémionhoz, és különböző protonáltsági fokú mono- és bisz-komplexek képződnek.

➤ A vegyes ligandumú rendszerek esetén mind a négy vérszérumbeli kismolekulával széles pH-tartományban kimutattuk a vegyes ligandumú komplexek képződését, és ESR spektroszkópiával meghatároztuk a kialakuló kötésmódokat. Hipotetikus modellszámítással kimutattuk, hogy a $[VO(MKP)_2]$ biszkomplex a szervezetbe bekerülve fiziológiás pH-n elbomlik, és a fémion a citrát és a laktát törzskomplexeiben, illetve a citrát és a foszfát vegyes ligandumú komplexeiben kötődik.

2. A V(III) oldategyensúlyi vizsgálata:

➤ Saját mérési körülményeink között meghatároztuk a V(III)-ion hidrolízisekor képződő hidroxokomplexek stabilitási szorzatait.

➤ Elvégeztük az inzulinutánzó hatást mutató V(III) vegyületek komplexképződésének oldategyensúlyi tanulmányozását. Mind a hét vizsgált ligandum (pikolinsav, 6-metil-pikolinsav, dipikolinsav, 4-hidroxi-dipikolinsav, maltol, 1,2-dimetil-3-hidroxi-4-(1H)-piridinon, tiron) esetén megállapítottuk, hogy erős komplexképzői a fémionnak, a hidrolízist széles pH-tartományban visszaszorították.

➤ Vizsgáltuk az egyszerű aminosavak komplexképző tulajdonságát a V(III)-ionnal, és azt találtuk, hogy a fémionnal kialakuló kölcsönhatás igen gyenge, a komplexképződést minden esetben megelőzi, vagy azzal párhuzamos a fémion hidrolízise, ami bonyolult, nehezen értékelhető egyensúlyi rendszerek kialakulását eredményezi.

3. Az arginin tartalmú peptidek kölcsönhatása Cu(II)-ionnal:

➤ A vizsgált egyszerű di-, tri- és tetrapeptidek (AlaArg, ArgAla, ArgSer, di-, tri- és tetra-Arg) esetén azt találtuk, hogy a képződő komplexek összetétele és szerkezete megegyezik a megfelelő glicin-származék – Cu(II) rendszerre leírt modellel, az oldalláncban lévő guanidino-csoport fémionhoz történő koordinációját pedig egyik esetben sem tudtuk kimutatni.

➤ Tanulmányoztuk az Arg oldalláncának komplexekben megvalósulható, másodlagos kölcsönhatásokon keresztüli stabilizáló szerepét olyan vegyes ligandumú rendszerekben, ahol az egyfogú B ligandum nemkoordinálódó, nagy térkitöltésű, negatív polározottságú csoportot tartalmazott. Bár csak kismértékben, de ki tudtunk mutatni némi stabilizáló hatást, ami a két

ligandum között (a pozitívan töltött guanidino-csoport és a negatívan polározott csoport) kialakuló másodrendű kölcsönhatás eredménye.

➤ Vizsgáltuk az arginint tartalmazó amilin peptid egy fragmensét, ahol a ligandum a guanidino-csoporton kívül a fémionhoz koordinálódni képes egyéb donorcsoportot nem tartalmazott. Azt találtuk, hogy Cu(II)-ion jelenlétében bekövetkezik a peptidvázban lévő amid-nitrogének koordinációja, ami bizonyítja a guanidino-csoport horgony donorként betöltött részleges vagy teljes szerepét.

4. Peptidhidroxámsavak kölcsönhatása átmenetifém-ionokkal:

➤ A vizsgálatokat az általunk szintetizált, N-terminálison védett és nemvédett, primer és szekunder, di- és tripeptid-hidroxámsavak esetén végeztük el.

➤ Meghatároztuk valamennyi ligandumra a savi disszociációs állandók értékeit. A szabad aminocsoportot tartalmazó származékok esetén a mérhető pH-tartományban két disszociációs folyamat játszódik le, melyek egymással nagymértékben átfednek. Ezért meghatároztuk a primer dipeptid-hidroxámsavak esetén az egyes csoportokhoz tartozó disszociációs mikrofolyamatokat, kombinált pH – ¹H-NMR mérésekkel. Az eredményeink azt mutatták, hogy a molekulában lévő aminocsoport bázicitása valamennyivel kisebb a hidroxamátcsoporthoz képest.

➤ Tanulmányoztuk a ligandumok komplexképződését a ligandumban található két, eltérő tulajdonságú funkciós csoport szempontjából érdekes fémionokkal (Fe(III)-, Al(III)-, Zn(II)-, Cu(II)- és Ni(II)-ion).

» Az *N-terminálison védett* származékok esetén a ligandum csak a hidroxamát-oxigéneken keresztül tudott a fémionhoz koordinálódni. A komplexképződés során valamennyi fémionnal csapadék kiválását tapasztaltuk, amit a ligandumon található nagy térkitöltésű védőcsoport okozott, jelentősen csökkentve a képződő komplexek oldhatóságát.

» Az *N-terminálison szabad aminocsoportot tartalmazó* ligandumok kialakíthatnak mind hidroxamát-, mind peptid-típusú koordinációt.

› Az eredményeink azt mutatták, hogy a hard tulajdonságú Fe(III)- és Al(III)-ion esetén csak [O,O] koordinációs mód alakul ki, a ligandum peptidlánca a fémion megkötésében nem vesz részt. Azonban, az egyszerű hidroxámsavakkal összevetve, ezen komplexeknél a peptidláncnak fontos szerepe lehet a fémion szerkezetbeli szállítása során a molekuláris felismerésben, a makromolekulákkal megvalósuló specifikus, másodrendű kölcsönhatások révén.

› A Zn(II)-ion esetén azt találtuk, hogy a ligandum [O,O] és [NH₂,CO] koordinációval egyaránt kötheti a fémiont, de a peptidvázban lévő amid-nitrogén deprotonálódása és koordinációja nem következik be.

› A Cu(II)- és Ni(II)-ionnal szemben az aminocsoport tényleges donoresoportként viselkedik, és bekövetkezik a koordinációs mód nitrogénekre történő átrendeződése. Míg a borderline Cu(II)-ion esetén a komplexképződés a hidroxamát-oxigének koordinációjával indul, és esetenként többmagvú részecskékben széles pH-tartományban megmarad, addig a szoft tulajdonságú Ni(II)-ionnal csak minimális mennyiségben mutatható ki az [O,O] koordináció. Mindkét fémion képes indukálni a amid-nitrogén(ek), valamint a primer származékok esetén a hidroxamát-nitrogén deprotonálódását és koordinációját. A képződő komplexek nagy stabilitásúak. Megállapíthatjuk, hogy a ligandumok a peptidlánc révén ezen két fémionra nézve szelektív komplexképzők.

4. AZ EREDMÉNYEK VÁRHATÓ HASZNOSÍTÁSI LEHETŐSÉGEI

A cukorbetegség (*diabetes mellitus*) napjaink egyik igen széles körben elterjedt betegsége. Az I. típusú cukorbetegség kezelésének egyetlen lehetséges módja az injekció formájában történő napi inzulinadagolás. A tudósok már jó ideje igyekeznek kiváltani ezt a kezelést olyan, szájon át szedhető gyógyszerkészítményekkel, melyek a szervezetben az inzulinnal közel azonos hatást képesek kifejteni, kényelmesebbé téve a betegségben szenvedők kezelését, és mindennapi életét.

Egy készítmény gyógyászatban történő alkalmazásához feltétlenül szükség van azon alap kutatások elvégzésére is, amelyek a vegyület szervezetbeli viselkedésének a megértését segítik, lehetőséget adva új szintetikus ligandumok tervezésére. Ilyen alap kutatás a fémionok komplexeinek oldategyensúlyi vizsgálata, és oldatbeli szerkezeteinek a meghatározása.

Munkánkkal az inzulinutánzó hatású vanádium vegyületek terén folyó kutatásokba kapcsolódtunk be, és új oldategyensúlyi eredményeket mutattunk fel az igen nehezen tanulmányozható V(III)-ionnal. Emellett új, szelektív komplexképző ligandumok tervezését, előállítását és különböző fémionokkal való komplexképződését tanulmányoztuk. Eredményeink és a belőlük levonható következtetések jelentősen segíthetik a vegyületek biológiai rendszerekben történő viselkedésének, illetve hatásmechanizmusának a megértését.

5. AZ ÉRTEKEZÉS ANYAGÁHOZ KAPCSOLÓDÓ KÖZLEMÉNYEK

1. J. Gätjens, B. Meier, T. Kiss, E.M. Nagy, P. Buglyó, H. Sakurai, K. Kawabe and D. Rehder
A New Family of Insulin-Mimetic Vanadium Complexes Derived from 5-Carboalkoxy-picolinates

Chem. Eur. J., **9/20** (2003) 4924–4935.

2. P. Buglyó, E.M. Nagy and I. Sóvágó
V(III) Binding Strengths of Small Biomolecules

Pure and Appl. Chem., **77** (2005) 1583–1594.

3. P. Buglyó, D.C. Crans, E.M. Nagy, R.L. Lindo, L. Yang, J.J. Smee, L.-H. Chi, M.E. Godzala III and G.R. Willsky
Aqueous Chemistry of the Vanadium^{III} (V^{III}) and the V^{III} – Dipicolinate Systems and a Comparison of the Effect of Three Oxidation States of Vanadium Compounds on Diabetic Hyperglycemia in Rats

Inorg. Chem., **44** (2005) 5416–5427.

4. P. Buglyó, E.M. Nagy, E. Farkas, I. Sóvágó, D. Sanna and G. Micera
Metal Complexes of Primary Hydroxamic Acid Derivatives of Common Dipeptides in Aqueous Solution

J. Inorg. Biochem., (közlésre beküldve)

5. P. Buglyó, E.M. Nagy, Á. Seprényi, E. Farkas, D. Sanna and G. Micera
Metal Ion Binding Capabilities of Secondary Hydroxamic Acid Derivatives of Simple Dipeptides in Aqueous Solution: *the Effect of the Methyl Substituent at the Hydroxamate Nitrogen*

(közlésre előkészítve)

6. E.M. Nagy, D. Sanna and I. Sóvágó
Co(II) Complexes of Oligopeptides Containing Arginyl Residues

(előkészületben)

7. P. Buglyó, E.M. Nagy, Á. Seprényi, E. Farkas, D. Sanna and G. Micera
Metal Ion Binding Capabilities of Simple Tripeptide Hydroxamic Acids

(előkészületben)

6. AZ ÉRTEKEZÉS ANYAGÁHOZ KAPCSOLÓDÓ ELŐADÁSOK, POSZTEREK

12. E.M. Nagy, P. Buglyó, E. Farkas, I. Sóvágó and D. Sanna (poszter)

Fe³⁺, Al³⁺, Ni²⁺, Cu²⁺ and Zn²⁺ complexation by dipeptide hydroxamic acids

10th International Symposium on Inorganic Biochemistry,

2005. szeptember 20 – 25., Szklarska Poreba, Lengyelország

11. E.M. Nagy, P. Buglyó, E. Farkas, I. Sóvágó and D. Sanna (poszter)

Metal binding strengths of peptide hydroxamic acids

29th International Conference on Solution Chemistry,

2005. augusztus 21 – 25., Portorož, Szlovénia

10. P. Buglyó, E.M. Nagy, E. Farkas and I. Sóvágó (előadás)

Metal ion binding capability of peptide hydroxamic acids

20th International Conference on Coordination and Bioinorganic Chemistry,

2005. június 5 – 10., Smolenice, Szlovákia

9. Buglyó P., Nagy E.M., Seprényi Á., Farkas E., Sóvágó I. és D. Sanna (előadás)

Egyszerű dipeptidek hidroxámsav származékainak fémionmegkötő tulajdonságai

XL. Komplexkémiai Kollokvium,

2005. május 18 – 20., Dobogókő

8. Nagy E.M., Buglyó P. és Sóvágó I. (előadás)

Kompleképződési egyensúlyok a vanádium(III) és [O,O] illetve [N,O] donorcsoportot tartalmazó biomolekulák között

X. Nemzetközi Vegyészkonferencia,

2004. november 12 – 14., Kolozsvár, Románia

7. P. Buglyó and E.M. Nagy (előadás)

Interaction of vanadium(III) with small molecules of potential biological importance

4th International Symposium on Chemistry and Biological Chemistry of Vanadium

2004. szeptember 3 – 5., Szeged

6. Nagy E.M., Buglyó P. és Sóvágó I. (előadás)

A vanádium(III) komplexképző sajátságai biológiailag fontos kismolekulákkal

XXVI. Kémiai Előadói Napok,

2003. október 27 – 29., Szeged

5. P. Buglyó, E.M. Nagy and I. Sóvágó (előadás)

Interaction between vanadium(III) and small biomolecules

9th International Symposium on Inorganic Biochemistry,

2003. szeptember 4 – 7., Szklarska Poreba, Lengyelország

4. E.M. Nagy, P. Buglyó and I. Sóvágó (poszter)

Vanadium(III) complexes of (O,O) or (N,O) donor bioligands

9th International Symposium on Inorganic Biochemistry,

2003. szeptember 4 – 7., Szklarska Poreba, Lengyelország

3. E. M. Nagy, P. Buglyó and I. Sóvágó (poszter)

Speciation studies on vanadium(III) – (O,O) or (N,O) donor ligand systems

28th International Conference on Solution Chemistry,

2003. augusztus 23 – 28., Debrecen

2. P. Buglyó and E.M. Nagy (poszter)

Interaction between vanadium(III) and pyridinecarboxilates

EUROBIC-6,

2002. július 29 – augusztus 3., Lund, Svédország

1. Buglyó P. és Nagy E.M. (előadás)

Piridin-karbonsavak kölcsönhatása V(III)-ionnal

XXXVII. Komplexkéimiai Kollokvium,

2002. május 29 – 31., Mátraháza