



**HISZTIDINTARTALMÚ OLIGOPEPTIDEK
KOMPLEXKÉPZŐ SAJÁTSÁGAI. A PRION PROTEIN
PEPTIDFRAGMENSEI FÉMION-SZELEKTIVITÁSÁNAK
VIZSGÁLATA.**

Doktori (PhD) értekezés tézisei

Jószai Viktória

Témavezető: Dr. Sóvágó Imre egyetemi tanár

Debreceni Egyetem

Debrecen, 2008

1. Bevezetés és célkitűzések

A fehérjevázhban kötött hisztidin imidazol-oldallánca az elsődleges fémmegkötőhely a fémionok számára. Számos olyan fehérjét és enzimet ismerünk, amelyben hisztidin-oldallánchoz koordinált fémiont találunk, ilyenek például a szénsav-anhidrázok, „kék”-rézproteinek, hemoglobin, de akár a szuperoxid-diszmutázok és a prion proteinek is. Ebből kifolyólag napjainkban új lendületet kaptak azon vizsgálatok, melyek hisztidintartalmú peptidok komplexképződési folyamatait vizsgálják különböző átmenetifém-ionokkal, mivel ezen komplexek lehetséges modelljei lehetnek az enzim aktív centrumának, illetve a fehérje fémmegkötőhelyének.

Munkánk fő célja a hisztidin-oldalláncbeli imidazolnitrogén, mint fémmegkötőhely mélyebb megismerésére irányult különféle hisztidintartalmú peptidokban.

Ezt egyrészt az imidazolnitrogén, mint horgonydonor tanulmányozásával szerettük volna megvalósítani többhisztidin-tartalmú peptidok rézzel való komplexképződési folyamatainak vizsgálatán keresztül. E témakörben az egyhisztidin-tartalmú peptidok jól tanulmányozottak, ám a több hisztidint tartalmazó peptidok esetén munkánk kezdetekor ismereteink hiányosak voltak. Vizsgálatainkhoz N-terminálisan védett, három hisztidint tartalmazó ligandumokat, illetve összehasonlításképpen kéthisztidin-tartalmú ligandumokat választottuk. A terminális aminocsoport blokkolásával a hisztidin oldallánca jut horgony szerephez. Ez azért is volt fontos, mivel így a vizsgált háromhisztidines peptidok a szuperoxid-diszmutáz enzim aktív centrumának a modellezésére is alkalmasak, ugyanis az enzim rézkötőhelyében három hisztidinoldallánc kerül közel térben egymáshoz (a híligandum szerepet betöltőn kívül). A kiválasztott két- és háromhisztidin-tartalmú peptidok rézkomplexeit mutatja be a dolgozat első része.

Néhány fémion, miután egy horgonydonorhoz koordinálódott, képes elősegíteni a peptidkötésben résztvevő amidnitrogén(ek) deprotonálódását. Ezáltal a fémion a fehérjevázhhoz koordinálódik. Kevés olyan példa ismert, melyben a fémion nem csak a hisztidin imidazolgyűrűjéhez koordinálódik, hanem a fehérjevázhhoz is. Ilyenek pl. a prion proteinek és az amiloid prekursor protein (ennek egy része az amiloid- β peptid), az albumint is ide lehet sorolni, de ez valamilyen szinten kivétel, mivel ebben nem csak az imidazolnitrogén, hanem a terminális aminonitrgén is horgonyszerephez jut.

Másrészről az imidazolnitrogén horgonydonor szerepét a fent említett prion protein peptidfragmenseivel terveztük tanulmányozni.

A prion protein egy sejtfelületi glikoprotein, mely minden emlősben megtalálható, főként az idegsejtekben van jelen nagy koncentrációban.

Napjainkban nagy figyelmet kapott ez a fehérje, mivel konformációjának megváltozása olyan idegsorvadással járó betegséget idéz elő, mely nem csak a kutatók számára cseng ismerősen. Ez az átoltható szivacsos agyvelősorvadás (prion betegség), vagy a szarvasmarhákknál kergemarhakórként szokták még említeni. A szokásosnál nagyobb figyelem oka az, hogy felmerült a lehetősége a fertőzött marhahús fogyasztása következményeként az ember fertőződése, mely a prion betegség emberben előforduló változatát idézi elő, a variáns Creutzfeldt-Jakob-kórt. Mindmáig ismeretlen az az ok, mely a normál fehérjéből a kóros konformációját eredményezi. Nagy mennyiségű kutatási eredménynek a következménye, hogy mára talán elfogadott az a megállapítás, mely szerint a prion fehérje normál állapotban megkötöti a rézet. Az is ismeretes, hogy a kóros forma kialakulása után néhány fém koncentrációja megváltozik a sejtben, köztük a réz is. Ebből kifolyólag a prion protein peptidfragmenseinek vizsgálatai nem csak rézzel folytak, hanem egyéb kétértékű fémionokkal is.

Munkánk kezdetekor a protein octarepeat tartománya már jóval szélesebben tanulmányozott volt, mint az azon kívül esők. Ezért célul tűztük ki az octarepeat-en kívüli hisztidinek (His(96), és His(111)) fémmegkötő-képességének a vizsgálatát. Ehhez az egyes hisztidinek körüli aminosavszekvenciát utánzó tetrapeptid-modelleket, illetve mindkét hisztidint tartalmazó peptidet használtuk ligandumként. Ezenkívül a His(85)-t is tartalmazó 31-tagú nagymodell és annak mutáns (His helyett Ala) változatainak vizsgálatára is sor került. A fémionok körét tekintve:

a) A réz(II)ionnal való kölcsönhatásnál az irodalmi adatok ellentmondásainak kiszűrését, és az egyéb donorcsoportok (Met és Lys) hatásának pontosítását szerettük volna megvalósítani.

b) Az egyéb fémionok körébe olyan fémionokat választottunk, melyek:

- létfontosságúak, és valóban jelen lehetnek az agyban is: Zn(II), Mn(II),
- potenciális vizsgálati modellek a Cu(II) és a Zn(II) prionhoz való kötődésének az értelmezéséhez: Ni(II), Co(II),
- toxikusak: Cd(II), Pd(II), ez utóbbi esetében mindemellett nagy a peptidekhez való affinitása is.

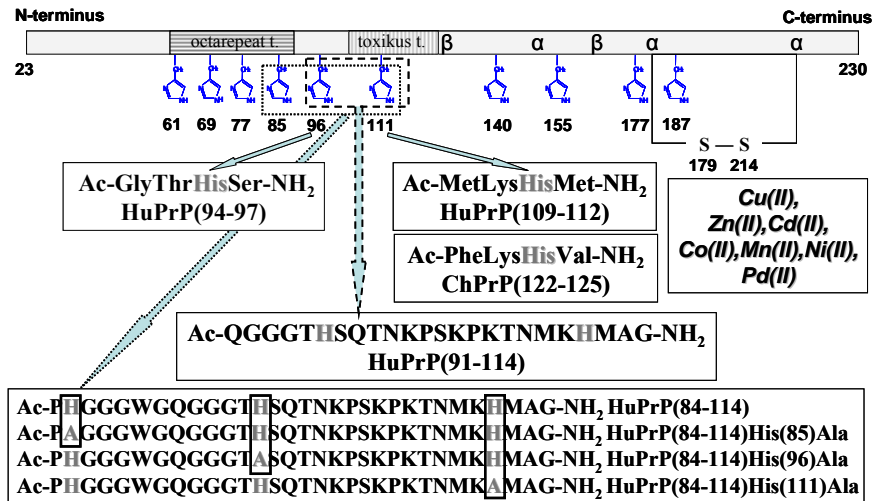
E témakörben elért eredmények bemutatásával foglalkozik a dolgozat második, egyben nagyobbik része is.

2. Kísérleti módszerek és vizsgált ligandumok

Minden vizsgált rendszer esetében pH-potenciometriás módszerrel határoztuk meg a ligandumok protonálódási állandóit és fémkomplexeik stabilitási állandóit. A kiértékeléshez a SUPERQUAD és a PSEQUAD számítógépes programokat használtuk. A pH-potenciometria alapján feltételezett modellt különböző vizsgálati módszerekkel támasztottuk alá: UV-Vis spektrofotometria, CD (cirkuláris dikroizmus) spektroszkópia, ^1H NMR (mágneses rezonancia) spektroszkópia, ESR (elektronspin-rezonancia) spektroszkópia.

Munkánk során az alábbi ligandumok komplexképződési folyamatait vizsgáltuk: Ac-HisGlyHis-OH, Ac-HisGlyHis-NHMe, Ac-HisHisGlyHis-OH, Ac-HisHisGlyHis-NHMe, HuPrP(Ac94-97NH₂): Ac-GlyThrHisSer-NH₂, HuPrP(Ac109-112NH₂): Ac-MetLysHisMet-NH₂, ChPrP(Ac122-125NH₂): Ac-PheLysHisVal-NH₂, HuPrP(91-114), HuPrP(Ac84-114NH₂), HuPrP(Ac84-114NH₂)His(85)Ala, HuPrP(Ac84-114NH₂)His(96)Ala, HuPrP(Ac84-114NH₂)His(111)Ala Ac-His-NHMe, Ac-HisGlyGlyGly-NH₂, Z-HisGly-OH, Acetil-hisztamin, 1-metil-1H-imidazol, 4-metil-1H-imidazol. A ligandumok egy részét a Bachem, illetve a Sigma-Aldrich finomvegyszer forgalmazóktól vásároltuk, másik részüket az olaszországi Cataniai egyetemen szintetizálták. Az utóbbiaknál szilárd fázisú peptidszintézis módszerét alkalmazták, ehhez Pioneer TM peptidszintetizáló berendezést használtak.

Az 1. ábra vázlatosan mutatja be azon ligandumok, illetve fémionok körét, melyeket a prion protein modellezése kapcsán vizsgáltunk (a tanulmányozott fémionokról részletesebben a Bevezetés és célkitűzések c. pont végén esett szó, lásd. 2. old.).



1. ábra. A prion proteint modellező ligandumok, illetve a vizsgált fémionok

3. Új tudományos eredmények

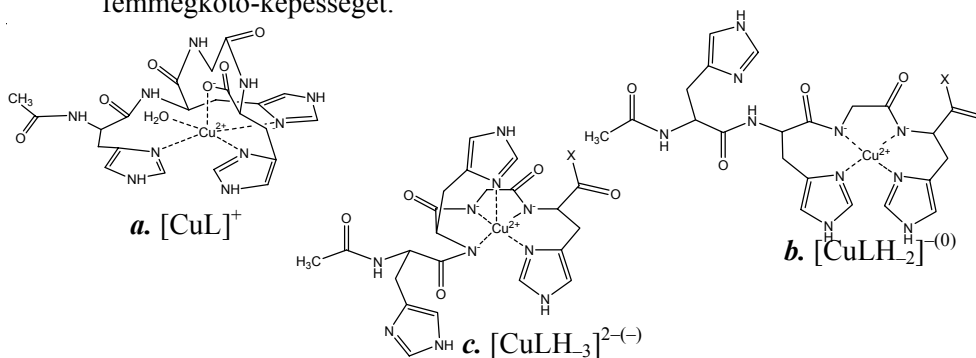
A dolgozat eredményeinek témakörét tekintve két részre bontható.

Az *első részben* célkitűzéseinknek megfelelően a hisztidinoldallánc szerepét vizsgáltuk terminálisan védett két-, illetve háromhisztidin-tartalmú peptidekben.

3.1. N-terminálisan védett többhisztidin-tartalmú peptidek réz(II)komplexei

Az N-terminálisan védett Ac-HisGlyHis-OH, Ac-HisGlyHis-NHMe tripeptidek, illetve az Ac-HisHisGlyHis-OH, Ac-HisHisGlyHis-NHMe tetrapeptidek rézkomplexeit tanulmányoztuk. Eredményeink azt mutatták, hogy

- minden esetben jó horgonydonornak bizonyultak a hisztidin-oldalláncok imidazol-nitrogénjei;
- megvalósul a tripeptidek mindkét imidazol-gyűrűjének és a tetrapeptidek mindhárom imidazol-gyűrűjének egyidejű koordinációja, amely makrokelát szerkezeteket eredményez;
- ezáltal a réz(II)ion képes volt elősegíteni az amidnitrogének deprotonálódását, és létrejöhetett az azokhoz való koordinálódás;
- az első két amidnitrogén deprotonálódása a tripeptidek esetében közel kooperatív módon megy végbe, míg a tetrapeptideknél ez a folyamat lépcsőzetes;
- az amidnitrogének koordinálódását tekintve fiziológiás pH környékén az egy, illetve két deprotonálódott amidnitrogén koordinálódása a meghatározó, míg lúgosabb tartományban egy újabb amidnitrogén kötődését is kimutattuk;
- a tripeptidek két hisztidinjéhez képest a tetrapeptidek harmadik hisztidinje tovább növeli a peptid fémmegekötő-képességét;
- a ligandumban lévő terminális karboxilátsoport szintén növeli a peptid fémmegekötő-képességét.



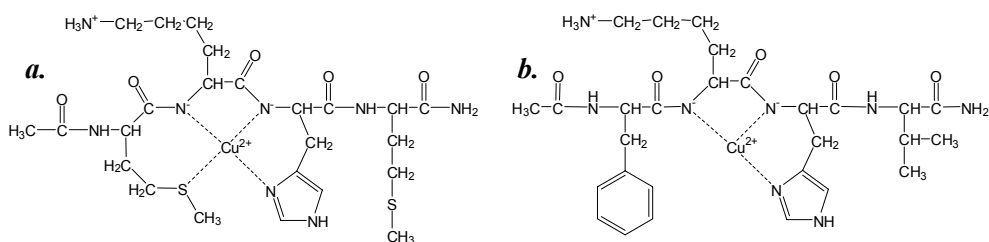
2. ábra. Az Cu(II)–Ac-HisHisGlyHis-OH és Cu(II)–Ac-HisHisGlyHis-NHMe rendszerben képződő komplexek szerkezetei (X = O⁻ vagy NHMe)

3.2. A prion proteint modellező peptidok kétértékű átmeneti-fémekkel alkotott komplexei

A dolgozat *második* és egyben nagyobbik része javarészt a prion protein His(96), és His(111) fémkötőhelyeinek modellezésével, illetve azok fémion-komplexeivel kapcsolatos. A főbb eredmények fémionok szerint csoportosítva foglalhatók össze.

3.2.1. A réz(II)ionnal való kölcsönhatásnál (HuPrP(Ac94-97NH₂): Ac-GlyThrHisSer-NH₂, HuPrP(Ac109-112NH₂): Ac-MetLysHisMet-NH₂, ChPrP(Ac122-125NH₂): Ac-PheLysHisVal-NH₂) a következő megállapítások tehetők:

- a komplexképződési folyamat minden esetben az imidazolhorgony egyfogú kötődésével kezdődik;
- az első két amidnitrogén deprotonálódása kooperatív módon megy végbe, aminek biológiai vonatkozása is lehet: kis pH ingadozás nagymértékben változtatja a szabad és kötött rézionok arányát;
- az irodalmi adatok ellentmondásosságát eloszlatandó, kimutattuk a Met(109) oldalláncának gyenge koordinálódását, melynek szintén élettani funkcióját feltételezzük: védő hatása lehet a káros rézionkatalizált oxidációval szemben;
- a Lys oldalláncok ε-aminocsoportjainak koordinációját egyik esetben sem lehetett kimutatni;
- fiziológiás pH-ra kialakuló koordinációs mód az [N_{im}, N⁻, N⁻], míg a metionintartalmú komplex esetében [N_{im}, N⁻, N⁻, S] kötémódot mutattunk ki (3. ábra);
- az octarepeat tartománnyal ellentétben az amiddeprotonálódás az N-terminus irányába halad;
- a komplexek stabilitásának összehasonlításával megállapítható, hogy fiziológiás pH-n a His(111) környéke valamivel jobb fémmegkötő, mint a His(96) körüli rézkötőhely, és mindkettő jobb, mint az octarepeat monomer;
- nagyobb modellek eredményeivel összehasonlítva megállapítható, hogy a tetrapeptid-modellek megbízható modelljei a fémmegkötő-helyeknek.



3. ábra. Az **a.**:Cu(II) – HuPrP(Ac109-112NH₂) (L: Ac-MetLysHisMet-NH₂) illetve **b.**:Cu(II) – ChPrP(Ac122-125NH₂) (L: Ac-PheLysHisVal-NH₂) rendszerben képződő [CuLH₁] komplexek szerkezetei

3.2.2. A palládium(II)ion alkotja az összes vizsgált fémion közül a legnagyobb stabilitású komplexeket. A kisméretű, peptidben kötött hisztidinmodell (Ac-His-NHMe) vizsgálatából kiderült, hogy a palládiummal való komplexképződés nagymértékben függ a fém/ligandum aránytól. Az 1:1 arányú Pd(II) – Ac-FKHV-NH₂ rendszerben:

- a komplexképződés már erősen savas pH-n megindul;
- mind az imidazolnitrogén, mind az amidnitrogén részt vesz a koordinációban;
- a komplexekben megtalálható kötésmód rézkomplexekhez hasonló, azzal a különbséggel, hogy a komplexek stabilitása jóval nagyobb értéket mutat a palládium esetében;
- az amidnitrogének deprotonálódása lépcsőzetes a réznél tapasztalt kooperativitással szemben.

Az oldalláncban jelen lévő lágy karakterű donoratomok jelentősen befolyásolják a komplexképződési folyamatot. A Pd(II) – Ac-MKHM-NH₂ 1:1 arányú rendszerben:

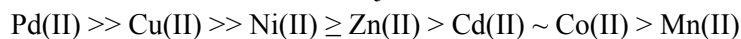
- a komplexképződés szintén igen savas pH-n indul meg a tioétercsoport elsődleges koordinációjával;
- nagyobb pH-n megindul az átrendeződés az imidazol-, illetve amidnitrogénekre, mivel a képződő komplex termodinamikai stabilitása nagyobb az előző komplex stabilitásánál;
- az átrendeződési folyamat igen lassú, ugyanis a Pd – N kötés képződési kinetikája lassabb, mint a Pd – S kötésé;
- nagyobb pH-n (9 fölött) oligo-, illetve polimerrezecskék képződésével magyarázható a csapadék megjelenése, ez a hisztidin oldallánc olyan koordinációjával lehetséges, amikor az hidat képez koordinatíve telítetlen rezecskékhez való koordinálódás által.

3.2.3. Az egyéb fémionok (Ni(II), Zn(II), Co(II), Cd(II), Mn(II)) körében megállapítható, hogy

- igen kis affinitással rendelkeznek a prionmodellek felé;
- a ligandum fémhez való egyfogú (imidazolnitrogénon keresztüli) koordinációját követően az nem tudja oldatban tartani az adott fémiont, így elérve a fémion hidrolízisének tartományát, a fémion hidrolizál;
- egyedül a nikkal esetében tapasztaltuk a csapadék visszaoldódását lúgosabb pH-n, amikor az megindítja az amidnitrogének deprotonálódását;
- a vizsgált fémionok körében a mangán bizonyult a leggyengébben koordinálódónak a prion peptidfragmenseihez. Ez a gyenge kölcsönhatás azt mutatja, hogy a hisztidin oldallánca nem elégséges horgony a mangánion számára. Ez alapján valószínűsíthető, hogy a mangánion-indukált konformációváltozás kialakulásában nem a hisztidinkörnyéki kötődés a döntő.

3.2.4. Végeterül nagyobb, többhisztidin-tartalmú prionmodellek (PrP(84-114)) segítségével vizsgáltuk azok cinkionhoz való kötődését. Eredményeink az mutatják, hogy a nagymodellek esetén is igen csekély mértékben kötődik a cink a prionhoz (imidazol-koordináció). A Cu/Zn vegyes-fémiontartalmú rendszerek vizsgálatából kiderült, hogy a cink nem képes versengeni a rézkötőhelyekért a prionban, ami abban az esetben is érvényes, ha a cinkion nagy feleslegben van, azonban ligandumfelesleg esetén megvalósulhat a cinkion koordinációja is.

Mindent egybevéve a fémkomplexek stabilitása alapján a prionmodellekhez való affinitás a következő sorrendet mutatja:



Figyelembe véve, hogy a palládiumnak biológiai szempontból nincs jelentősége, a réz kap meghatározó szerepet. Ez alátámasztja azt a megállapítást, mely szerint a réz kiugró affinitással rendelkezik a prion protein felé, azaz a prion protein biológiai szerepe kapcsolódik a réz(II) anyagcsere folyamataihoz.

4. Az eredmények hasznosítási lehetőségei

A munkánk során vizsgált ligandumok két csoportra bonthatók.

Az egyik csoportot többhisztidin-tartalmú ligandumok alkotják, ezek rézkomplexeit vizsgáltuk. Méréseink elsősorban alapkutatás-jellegűek, ám a kapott eredmények hasznosnak bizonyulhatnak további SOD-modellek kiválasztásakor.

Ilyen természetes enzimfunkciót utánzó, kis molekulatömegű vegyületek betegségek kezelésében potenciális gyógyszerek lehetnek.

A másik vizsgált ligandumcsoportot a prionmodellek alkotják. Ez esetben is elmondható, hogy a munka alap kutatás jellegéből adódóan célunk a prionmodellek Pd(II)-, Cu(II)-, Ni(II)-, Zn(II)-, Cd(II)-, Co(II)-, illetve Mn(II)-vel alkotott komplexek stabilitási viszonyainak és szerkezetének felderítése volt. Eredményeink alapján megbecsülhető a biológiai szempontból is figyelembe vehető fémionok köre, és ez fontos hozzájárulást jelenthet olyan biológiai kutatásokhoz, melyeknek célja a prion betegséget kiváltó okok felderítése, illetve a megfelelő terápia kidolgozása.

5. Tudományos publikációk

Az értekezés alapját képező közlemények:

1. Daniele Sanna, Giovanni Micera, Csilla Kállay, Viktória Rigó and Imre Sóvágó

Copper(II) Complexes of N-Terminal Protected Tri- and Tetrapeptides Containing Histidine Residues

Dalton Transactions, 2702-2707 (2004)

2. Imre Sóvágó, Katalin Ósz, Zoltán Nagy, Viktória Rigó, Daniele Sanna, Diego La Mendola, Giuseppe Di Natale, Giuseppe Pappalardo and Enrico Rizzarelli

Transition Metal Complexes of Peptide Fragments of Prion Proteins

Advances in Coordination, Bioinorganic and Inorganic Chemistry, 363-376 (2005)

3. Giuseppe Di Natale, Giulia Grasso, Giuseppe Impellizzeri, Diego La Mendola, Giovanni Micera, Nikoletta Mihala, Zoltán Nagy, Katalin Ósz, Giuseppe Pappalardo, Viktória Rigó, Enrico Rizzarelli, Daniele Sanna, Imre Sóvágó

Copper(II) Interaction with Unstructured Prion Domain Outside the Octarepeat Region: Speciation, Stability and Binding Details of Copper(II) Complexes with PrP106-126 Peptides

Inorganic Chemistry, **44**, 7214-7225 (2005)

4. Viktória Józai, Zoltán Nagy, Katalin Ósz, Daniele Sanna, Giuseppe Di Natale, Diego La Mendola, Giuseppe Pappalardo, Enrico Rizzarelli and Imre Sóvágó

Transition Metal Complexes of Terminally Protected Peptides Containing Histidyl Residues

Journal of Inorganic Biochemistry, **100**, 1399-1409 (2006)

5. Viktória Józai, Zoltán Nagy, Katalin Ósz, Giuseppe Di Natale, Giuseppe Pappalardo, Enrico Rizzarelli and Imre Sóvágó

Copper(II) and zinc(II) mixed metal complexes of large peptide fragments of prion protein

(előkészületben)

Az értekezés anyagához kapcsolódó előadások és poszterek:

1. Sóvágó I., Ósz K., Nagy Z., Rigó V.
A prion protein peptidfragmenseinek komplexképződési folyamatai
XXXIX. Komplexkémiái Kollokvium, 2004. május 26-28, Gárdony
2. Rigó V., Kállay Cs., Sóvágó I.
A Cu,Zn-SOD enzim aktív centrumának modellezésére alkalmas hisztidintartalmú peptidok Cu(II)komplexeinek oldategyensúlyi vizsgálata
Fiatal kárpátaljai magyar kutatók a természettudományi kutatásban, 2004. október 30, Beregszász, Ukrajna
3. Rigó V., Kállay Cs., Sóvágó I.
A Cu,Zn-SOD enzim aktív centrumának modellezésére alkalmas hisztidintartalmú peptidok Cu(II)komplexeinek oldategyensúlyi vizsgálata
X. Nemzetközi Vegyészkonferencia, 2004. november 12-14, Kolozsvár, Románia
4. Rigó Viktória, Ósz Katalin, Nagy Zoltán, Sóvágó Imre
A prion protein peptidfragmenseinek átmenetifém-komplexei
XL. Komplexkémiái Kollokvium, 2005. május 18-20, Dobogókő
5. Imre Sóvágó, Katalin Ósz, Zoltán Nagy, Viktória Rigó, Daniele Sanna, Diego La Mendola, Giuseppe Di Natale, Giuseppe Pappalardo, Enrico Rizzarelli
Transition Metal Complexes of Peptide Fragments of Prion Proteins
20th International Conference on Coordination and Bioinorganic Chemistry, 2005. június 5-10, Smolenice, Szlovákia
6. Viktória Józszai, Zoltán Nagy, Katalin Ósz, Imre Sóvágó, Daniele Sanna, Giovanni Micera, Giuseppe Pappalardo, Diego La Mendola, Giuseppe Di Natale, Enrico Rizzarelli (poszter)
Transition metal complexes of peptide fragments of prion protein outside the octarepeat region
20th International Conference on Solution Chemistry, 2005. augusztus 21-25, Portoroz, Szlovénia
7. Viktória Józszai, Zoltán Nagy, Katalin Ósz, Imre Sóvágó, Daniele Sanna, Giovanni Micera, Giuseppe Pappalardo, Diego La Mendola, Giuseppe Di Natale, Enrico Rizzarelli (poszter)
Transition metal complexes of peptide fragments of prion protein outside the octarepeat region
X International Symposium on Bioinorganic Chemistry – Challenge for new generation, 2005. szeptember 20-25, Szklarska Poreba, Lengyelország

8. Imre Sóvágó, Katalin Ósz, Zoltán Nagy, Viktória Józai, Daniele Sanna, Giovanni Micera, Diego La Mendola, Giuseppe Di Natale, Giuseppe Pappalardo, Enrico Rizzarelli

Copper(II) Complexes of the (84-114) Peptide Fragment of Human Prion Protein

X International Symposium on Bioinorganic Chemistry – Challenge for new generation, 2005. szeptember 20-25, Szklarska Poreba, Lengyelország

Az értekezés anyagához szorosan nem kapcsolódó előadások és poszterek:

1. I. Sóvágó, K. Ósz, Z. Nagy, Cs. Kállay, V. Rigó, D. Sanna, G. Micera, G. Pappalardo, E. Rizzarelli

Copper(II) complexes of peptides of histidine. Models of the binding sites of the enzyme CuZn-SOD and prion proteins

EUROBIC 7, 2004. augusztus 29- szeptember 2, Garmisch-Partenkirchen, Németország

2. Katalin Ósz, Zoltán Nagy, Viktória Rigó, Imre Sóvágó, Daniele Sanna, Giovanni Micera, Diego La Mendola, Giuseppe Di Natale, Giuseppe Pappalardo, Enrico Rizzarelli

A possible mechanism for formation of prion diseases: copper(II) coordination to prion protein fragments containing histidines

Gordon Research Conferences in Inorganic Reaction Mechanisms, 2005. február 13-18, Ventura, CA, USA (poszter)

3. Ósz Katalin, Nagy Zoltán, Rigó Viktória, Sóvágó Imre

A HuPrP(84-114) protonálódási és réz(II)ionnal való komplexképződési makro- és mikrofolyamatai

XL. Komplexkémiái Kollokvium, 2005. május 18-20, Dobogókő

4. Katalin Ósz, Zoltán Nagy, Viktória Józai, Imre Sóvágó, Daniele Sanna, Giovanni Micera, Diego La Mendola, Giuseppe Di Natale, Giuseppe Pappalardo, Enrico Rizzarelli (poszter)

Protonation and coordination macro- and microscopic equilibria in the copper(II) – Human Prion Protein (84-114) system

20th International Conference on Solution Chemistry, 2005. augusztus 21-25, Portoroz, Szlovénia

5. Katalin Ósz, Zoltán Nagy, Viktória Józai, Imre Sóvágó, Daniele Sanna, Giovanni Micera, Diego La Mendola, Giuseppe Di Natale, Giuseppe Pappalardo, Enrico Rizzarelli (poszter)

Protonation and coordination equilibria in the copper(II) – Human Prion Protein (84-114) system

X International Symposium on Bioinorganic Chemistry – Challenge for new generation, 2005. szeptember 20-25, Szklarska Poreba, Lengyelország