

)

**BIOMOLEKULÁK ANALÍZISE KAPILLÁRIS ELEKTROFORÉZISSSEL -
MÓDSZERTANI TANULMÁNYOK**

PhD értekezés tézisei

Végvári Ákos

Program megnevezése:

Bioanalitika

Alprogram megnevezése:

Fehérje szerkezet és funkció

Alprogramvezető:

Dr. Belágyi József

Témavezető:

Dr. Kilar Ferenc

Pécsi Tudományegyetem

Általános Orvostudományi Kar

Közponi Kutatólaboratórium

2001

BEVEZETÉS

A kapillaris elektroforézis az elválasztástudományokban használt technikák közül az egyik legígéretesebb, amit a publikációk gyorsan növekvő száma és az évente tartott nemzetközi találkozók is bizonyítanak. Elméletileg bármilyen kémiai tulajdonságú molekula analizálható kapillaris elektroforézissel, többől csakúgy mint semleges (az utóbbi töltött molekulákkal történt komplexálódást követően). A technikát különböző területek (pl. a környezetstudományok, a biokémia, a molekularis biológia, a klinikai diagnosztika, a biotechnológia, az igazságügyi orvostan) eredményesen hasznosítják. Az 1980-as években kereskedelmi forgalomban megjelent készülékekkel a kapillaris elektroforézis nem csupán a nagy teljesítményű folyadék-kromatográfiára kiegészítő technikaként nyert teret, de számos esetben ki is váltotta azt gyorsabb és jobb eredményeinek köszönhetően.

A folyadék-kromatográfiához hasonlóan, a kapillaris elektroforézis is teljes automatizálás, közvetlen detektálás, valamint a minta elválasztott komponenseinek mennyiségi kitértekeltését teszi lehetővé. További hasonlósággként említhető meg, hogy mindkét technika tökéletesen alkalmas preparatív célokra. Az elemezhető anyag mennyisége kisebb kapillaris elektroforézis esetén, de speciális technikákkal ez a probléma is megoldható.

A klasszikus gél elektroforézissel ellentétben kapillaris elektroforézissel egyszerre csak egy minta elemezhető. Több kapillaris használatra egyszerre és képalakító vagy gyors lézer pásztázó detektálási módszerrel ötvözve a probléma leküzdhető. Az említett detektálási módok iránti érdeklődés rohamosan nőtt a Human Genome Project elindítása óta, amely a tervezettnél jóval korábbi befejezéséhez a kapillaris elektroforézis nagy felbontóképessége és gyors analízis ideje nagymértékben hozzájárult.

A technika alkalmazási területe nem korlátozódik csupán analitikai elválasztásokra, hanem segítségével molekulatömeghatások tanulmányozása, enzinkinetikai mérések, DNS topológia tanulmányok (azonos méretű molekulák eltérő sebességgel történő vándorolása gélben vagy polimer oldatban, azok különböző alakja miatt) is megoldhatók.

CÉLKITŰZÉSEK

Vizsgálataim céljai a következők voltak:

- A kapilláris elektroforézis technika felhasználási lehetőségeinek vizsgálata biomolekulák elválasztásában.
- A ligandumcseréltő mechanizmus tanulmányozása szabad aminosavak elektroforetikus és elektrokromatográfias elválasztásában, újonnan szintetizált ill. keményleg aktivált királis szelektorok felhasználásával. Az elválasztási paraméterek vizsgálata és optimalizása aminosavak enantiomerejének elválasztásában.
- Egy megfelelő pórusméretűekkel és endozmotikus áramlás létrehozásához szükséges elegendő töltéssűrűséggel rendelkező homogén gélből álló, *in situ* polimerizált elektrokromatográfias oszlop elkészítése, amely ribonukleozidok elválasztására alkalmas borítéscsoportokat tartalmaz.
- Különböző pH tartományú, eltérő forrásból származó amfolit oldatokkal kialakított pH grádiensek vizsgálata, valamint diagnosztikailag fontos hemoglobín variánsok nagy felbontású elválasztása az állatkultúrák injektálási módjával felhasználásával.

ALKALMAZOTT MÓDSZEREK

A következő jól ismert kapilláris elektroforézis módosításokat tanulmányoztuk és alkalmaztuk a biomolekulák vizsgálatára során.

LIGANDUMCSERÉS KAPILLÁRIS ELEKTROFORÉZIS

Enantiomerek elválasztását két eltérő módon végrehajtuk, amelyeket *közvetlen* és *közvetett* enantiomer elválasztásnak neveznek. A közvetlen mód diasztereomer kémiai komplexek kialakulását feltételezi az enantiomer és királis szelektor molekulák között. Közvetett enantiomer elválasztás esetén királis reagenssel kovalens kötéssel képződött diasztereomer termékek szeparációja történik.

A ligandumcserés mechanizmussal történő közvetlen enantiomer-elválasztás többkomponensű keletkező komplexek képződésén alapszik. A komplexek centrális ionként Cu^{2+} , Ni^{2+} , Co^{2+} , Zn^{2+} vagy Cd^{2+} -t tartalmaznak, melyekhez legalább két királis bifunkcionális ligandum kapcsolódik. Keletkezésük pl. aminosavak (gyakorta prolin és hidroxiprolin) és réz vagy más nehézfémű oldatok összekeverésével oldható meg. Az enantiomerek elválasztása a keletkező kémiai komplexek eltérő stabilitásán alapul. A minta és a szelektor molekulái koordinációs kovalens kötésekkel stabilizálódnak, de hidrofób, hidrogén, elektrostatikus és van der Waals kölcsönhatások is szerepet kaphatnak.

Szabad aminosavak enantiomerejének első közvetlen elválasztását L-prolin- és L-hidroxiprolin-Cu(II) komplexekkel sikerült megoldani. A ligandumcserés mechanizmust szabad aminosavak enantiomerejének elektroforetikus és elektrokromatográfias elválasztásában tanulmányoztuk.

KAPILLÁRIS ELEKTROKROMATOGRAFIA

A kapilláris elektrokromatográfia sok szempontból hibrid elválasztási technika, ötvözi a nagy felbontóképességű kapilláris kromatográfia és elektroforézis előnyeit. Hidrodinamikus nyomás helyett az endozmotikus által létrehozott folyadékáramot használjuk a mozgófázis elválasztási oszlopon történő továbbítására. Az endozmotikus a

töltéssel rendelkező szilárd- és folyadékfázis határán (Helmholtz kétősréteg) keletkezik. Az elválasztási mechanizmus alapvetően a két fázis közötti különböző kromatográfiás kölcsönhatásokon alapul (pl. megoszlás). Ha a minta komponensek töltöttek, akkor vándorlásukat az elektromos erőter is befolyásolja, azaz elektroforézis elválasztás is történik. A kapilláris elektrokrómográfia ugyanazokai az állófázisokat kínálja mint hagyományos társá, a HPLC – amelyek változatos elválasztási mechanizmusa és szelektivitása széles alkalmazási lehetőségeket biztosít – nagy beruházási költséggel pumpák nélkül. Hasonlóan a kapilláris elektroforézishez, kis belső átmérőjű (10-100 μm) oszlopok használhatóak, ezzel is csökkentve a Joule hő okozta zónaszélesedést.

Az ún. nyitott csőves kapilláris elektrokrómográfában az állófázis vékony rétegben a kapilláris belső falához van kötve. Más esetekben az oszlop általában szervesen részecskékből (pl. szilika gyöngyök) álló állófázissal van töltve (töltött kapilláris elektrokrómográfia). Ezek az oszlopok nagyobb mennyiségű minta elválasztására képesek szemben a nyitott oszlopokkal, de a klasszikus kromatográfiás zónaszélesedési effektusok nagyobbak. További hátrányuk, hogy ilyen vékony oszlopok kisáramú részecskékkal való egyenletes megtöltésére alkalmas módszer napjainkban nem létezik, fitrekre és túlnyomósos kamrákra van szükség a töltet mozgatása ill. a buborékprózdés megakadályozására. Ezen problémák legjobbjé kiküszöbölhető polimer hálózathal felépülő állófázisok (folytonos ágyak, más néven monolitikok és gélek) alkalmazásával. Az ilyen folytonos kromatográfia ágy *in situ* készítése egyszerű, a töltet polimer láncokból felépülő, kisáramú (0.2-0.5 μm), kovalensen összekapcsolódó részecskékből áll. Ezek a folytonos hordozók számos kromatográfia eljárásban, csakúgy mint legújabbban az elektrokrómográfában, sikeresen alkalmazhatók.

A polimer oldatok és gélek (pl. agaróz és poliakrilamid) állnak legközelebb az ideális kromatográfia közeghez, mert ezek nem részecskékből épülnek fel, azaz fizikailag és makroszkóposan homogének, ami kis zónatorzulást okoz.

A homogén elválasztási közeg szemre átlátszó polimer hálózat, azaz az építőelemei nem elég nagyok ahhoz, hogy fénymikroszkóppal észlelhetők legyenek és/vagy nincs akkora fényszórásuk, hogy opálosoak legyenek. Az agaróz gélek kis koncentrációban enyhe opálosoást mutatnak, ami nagyobb koncentrációk esetén kifejezettebb.

KAPILLÁRIS IZOELEKTROMOS FÓKUSZÁLÁS

Az izoelektromos fókuszálás olyan nagyfelbontóképességű technika, amely amfoter vegyületek (pl. fehérjék vagy peptidok) elválasztására alkalmas. Rutinszerűen alkalmazzzák biológiai minták jellemzésére, fehérjeenzimáisi eljárások ellenőrzésére, fehérjék mikroheterogemitásának és stabilitásának elemzésére valamint fehérjék izoelektromos pontjának meghatározására. A kapilláris izoelektromos fókuszálás ötvözi a hagyományos gél izoelektromos fókuszálásnál tapasztalt nagy felbontóképességet automatizálással és mennyiségi kiterítékelhetőséggel. Mivel az ömlesztett szilika kapillárisok belső fala negatívan töltött, endozmotikus áram jöhet létre. Ezért az első kapilláris izoelektromos fókuszálás kísérleteket semleges polimerrel (pl. lineáris poliakrilamid) bevont kapillárisokban végezték, amelyekben az endozmózis nem volt mérhető.

A módszer nagy felbontóképessége a fókuszáló hatásnak köszönhető. A nagyon magas elektromos térerő hatására néhány percen belül kialakul az egyensúly a pH gradienssel belül, míg a felbontás mértéke nem romlik.

Bevonatos kapillárisokban a fókuszálást követően a kialakult pH gradiens teljes hosszában el kell mozdítani az észlelési pont előtt egy második lépésben, hogy a zónák detektálhatóak legyenek. Az ilyen két lépéses izoelektromos fókuszálás esetén két mobilizálási módszer ismeretes.

Az egy lépéses, ún. „dinamikus” izoelektromos fókuszálást bevont nélküli kapillárisban végzik, melynek során a fehérjék elválasztása a pH gradiens endozmotikus vándorlása közben történik. A mintát és az amfolitikokat egy zónaként injektálják a katodinal előzetesen megtöltött kapillárisba. A pH gradiens kialakulása és a fókuszálás egyszerre történik, miközben a minta-amfolit zóna a detektálási pont felé vándorol. A metilcellulóz vagy hidroximetilcellulóz tartalmazó katodit oldat dinamikusan bevontat képez a kapilláris falán, ezáltal csökkentve a fehérjék adszorpcióját és az endozmózis mértékét.

EREDMÉNYEK ÉS KÖVETKEZTETÉSEK

A röviden bemutatott három módszert négy különböző tanulmányban alkalmaztuk biomolekulák analízisében. Az eredményeket a vizsgált anyagok mérete és az alkalmazott módszer alapján csoportosítottuk.

TANULMÁNYOK KIS MÉRETŰ MOLEKULÁKKAL

SZABAD α -AMINOSAVAK ENANTIOMERJEINEK ELVÁLASZTÁSA IZGANDUMCSERES KAPILLÁRS ELEKTROFORÉZISSSEL (I. CIKK)

Szabad aminosavak enantiomerjeinek elválasztására új királis szelektort szintetizáltunk L-4-hidroxi-prolinból, feltételezve, hogy a nitrogénatomhoz kapcsolt hosszú, hidrofil alkilánca javítja a felbontást. Az alkilcsoportot a hidroxi-prolin aminosocsoportja és egy epoxivegyület közötti reakcióval nyertük. Elemanalízis, NMR és IR módszerek igazolták az új királis szelektor (N-(2-hidroxioktil)-L-4-hidroxi-prolin) szerkezetét. A vegyület réz(II)-ionokkal alkotott kék-komplexét foszfát oldatban használtuk.

Tizenhárom szabad aminosav enantiomerjeinek sikeres elválasztását oldottuk meg kapilláris elektroforézissel. A szelektor 10 mM koncentrációban elegendő volt valamennyi aminosav esetében. Már 0.03 % D-DOPA kimutatható volt L-DOPA-t tartalmazó mintában. A D-enantiomer hatástalan Parkinson-kór kezelésében, ennek következtében orvosi készítményekben nem kívánatos a jelenléte. A szelektor koncentrációjának növelésével nagyobb felbontást értünk el, de 8-10 mM érték felett a felbontás nem volt növelhető, ezért 10 mM-os szelektor koncentrációt használtunk minden kísérletben.

Nagyobb elektrolit koncentrációk esetében egyre jobb felbontást kaptunk, de ugyanakkor a vándorlási idő jelentősen megnőtt. Szerves oldószer adagolásával nem értünk el további javulást a felbontásban. Az aminosavak izoelektromos pontja és az enantiomerjeinek optimális elválasztásához szükséges pH értéke közötti összefüggést állapítottunk meg.

SZABAD α -AMINOSAVAK ENANTIOMERJEINEK ELVÁLASZTÁSA IZGANDUMCSERES KAPILLÁRS ELEKTROKROMATOGRAFIÁVAL (II. CIKK)

Az újonnan szintetizált reaktív királis szelektor (N-(2-hidroxi-3-allyloxi-propil)-L-hidroxi-prolin) semleges, töltéssel rendelkező és keresztöltő monomerekkel polimerizálhatók együtt szabványos mechanizmussal alkalmazva. A polimerizáció során keletkező láncok hálózata kisméretű (0.2-0.5 μ m) részecskéket hoz létre, amelyek kovalensen egymáshoz és a kapilláris falához vannak kötve. Az így összekapcsolódott részecskék elég nagyok, hogy permeabilitást és kis ellenállást biztosítsanak. A mikorészecskék durva felhúzó nagy felszínt és kapacitást eredményez. Mivel az endozmotikus és szulfonsav csoportok töltései hozzájárulnak, annak sebessége független a mozgófázis pH-jától.

Kilenc α -aminosav enantiomerjeinek elektrokrromatográfiás elválasztását oldottuk meg sikeresen reaktív L-hidroxi-prolint használva szelektorfént.

Az endozmotikus, a hidrodinamikus és nyomással támogatott kombinált módokat hasonlítottuk össze DL-fenilalanint használva modellvegyületekért. Az endozmotikus módban tapasztaltuk a legnagyobb felbontást, ugyanakkor az endozmotikus és hidrodinamikus eljárások esetén az elválasztás hatékonysága hasonló volt. Érdekes, hogy a nyomással támogatott kombinált módban mind a felbontás, mind a hatékonyság jobb volt a másik két esethez képest.

Az oszlop hosszának csökkenésével és a feszültség növelésével a nyomás segítette módban kaptunk a leggyorsabb elválasztást. A királis folyékony ágycak nagy töltéssűrűséggel bírnak, ami nagy endozmotikus áramlást hoz létre, ezért ugyanaz az oszlop folyadékromatográfiás és elektrokrromatográfiás módban is használható.

A ligandumcserés kapilláris elektroforézist és elektrokrromatográfiát összehasonlítva megállapítható, hogy mindkét módszer nagy szelektivitást és rövid analízis időt biztosít. Az elektroforézis módban nagyobb felbontást értünk el - viszonylag rövid vándorlási időket mérve - ami a királis szelektor molekula nagyobb hatékonyságával is magyarázható. A mérési idők elektrokrromatográfiás módban rövidebbek voltak, mivel az elektroforézis és endozmotikus sebességeket az alkalmazott nyomás növelte.

*РИБОНУКЛЕОЗИДНОК АГАРОЗ АЛАПУ ГЕЛЕН ТӨРТӨНӨ КАПИЛЛАРС
ЕЛЕКТРОКРОМАТОГРАФИЯС ЕЛВЛАСТИЯСА (III CIK)*

Рибонуклеозидок елвласысына боритионикат бизошис цопоритокат, а 3-аминофенилборсан фисзулфит эс акрилол-хлорид реакцијабол капотт, актив мономерт хаснайтунк. А синтетизаит вегулетет акрисаввал шабадгыткос механизмулссал полимеризаива егвйт ел нем агазд хоссуз ланчокат каптунк.

А капилларисокат форту агароз эс а полимерт тартамазо оидаток кеверектевил толтотук фел мајд а хитес соран гелеседест тапасзаттунк. Ези а геллел толтотт оозлопот 4-5 бетес идотарам алаит, тејестинеруомлас нећкал тудитук хаснаити. Аз елмелети тангырсауам легтотбозор елрте а 100-350 000 м⁻¹ ертекет.

Аз уј хомотен гел тудјодонсагынамк тесзтелесрте електротромотаграфияс киселетеккен аз асетонт (минт егакрон ендознозизмаркет) визсгалтук фронтанализис модоозарел. А метр киселети варянсият оосзервететтук аз Еластеин-егвенлет алапјан сауамлт елмелети диффузиос ертекет. Аз утотби ертект миндиг нагыттоб воит а киселетеккен капотт тејес зонасазлеседесанел. Аз адатотбол егвертелмен лалхат, хогы аз асетон-зона егвенлетес хатервонала а метрес соран цак а лонгитудиналис диффузио аћал торзулт, аз Едды-диффузио нем воит метеро.

Аз оозлоп сзелективитясынамк тесзтелесрте рибонуклеозидокат хаснайтунк, метр ултрахоыра тартаманын хој детекталхаток. Езек а молекулалк бязисалкхан килонхоознек саупан. А гел боритцопортјаивал валд колцонхатяст аз азонос цукор ресзек тесзек лелетове. А рибонуклеозидок семлеесек pH 7,8-он, эзарт вандорласукал кизаилоп а негатиу акрисав эс боритцопортит аћал лерхоозит ендозмотикус арамлас бизошисја. Негы рибонуклеозид алапвонал елвласысыт оидоттук маг.

А гел визсопјаг кис порусмеретейнек коветекретебен аз аћлагос идо, аниг а минта молекулал егвик колцонхатяси хелырло а коветекретопг диффундјалнак, киси (соћкал кисебб, минт а ресзексектећкал толтотт оозлопок есетелен). Ез а ван Деамтер-егвенлет хармандик тагајанк есотккенесет ереднемереви. Аз елвласызтотт зонак эсзлел шезлесегет а молекулалк шилард фазисон толтотт идеге, азаз а колцонхатяс ересеге ис мећалартоза.

ТАНУЛМАНЫОК БОРОЛИМЕРЕККЕЛ

*ЎИИИЕКТАЛСИ МОДСЗЕР ФЕЛЛЕЗТЕСЕ НЕМОЦИОРИИИ ВАРЛАНСОК КАПИЛЛАРС
ИЗОЕЛЕКТРОМОС РОКУСАХЛАСАЛ ТӨРТӨНӨ АНАЛИЗЕСИЗЕ (IV CIK)*

Аз амфолитокат эс а минта егвмнст ковето харом лелесбен, кеверес нећкал инјекталнак угы, хогы аз амфолит оидат а минтаи козрегфогта. Ези аз инјекталиси ећфараст „сендвич”-нек неверитк ел. Азонос эс килонхоозо типуси амфолит оидатокат хаснайтунк, килонхоозо хоссузясагы зонаћкен. А капилларис 20-30 %-аи толтоттук маг а „сендвич” модоозарел. А минта коппоненсеинек изоелектротмос фокусзјялса фесзлхлсег хатясына коветекретт бе, миктозбен а pH градјенс ендозноотхусан а катод иранысба вандорит.

Киселетеккен аз инјекталиси модоозер оптималлхатясра аминомелитлел нитрофенолитокат хаснайтунк, метр азок изоелектротмос поинјал хој дефинијалнак. А килонхоозо егекетлои сауамазо эс килонхоозо pH тартаманыу тизенхат амфолит оидатхан езек а фесетек молекулалк јеллегретес елвласысыт минтазатал фокусзјялоитак, азаз а килалкулт pH градјенс миндиг килонхоозо воит.

Сзлик эс шезлес pH градјенси амфолитокат хасонлићоттунк оосзе. А легроссазоб фелбоитст алацсоп, сзлик тартаманыу (pH 3-5) амфолитоктал эсзлелит. Еранел хојоо фелбоитст аћнак а магсабб, сзлик тартаманыу эс а шезлес тартаманыу оидаток. А фелбоитас эс а вандорлиси идо ис килонхоозо воит азонос тартаманыу де елкеро еределу амфолит оидаток есетелен. Аманк елленере, хогы а фесетек молекулалк изоелектротмос поинјал нем миндиг есетек аз адотт амфолит бизошиситота pH тартаманынба, минден метресанел сикерес воит аз елвласытас. Езеккен аз есетеккен а зонак елеседес козбен вандоритнак а градјенскен.

Килонхоозо pH тартаманыу амфолитокат комбиниллхатявал а фесетект хојоо елвласысыт ертект ел. А „сендвич” модоозарел комбинилт сзлик эс шезлес pH тартаманыу амфолитокат нагыттоб фелбоитст ереднемереветек минт угыразонон амфолитокат эс а минта егвсерту инјекталлса. Леныегесен хојоо фелбоитст каптунк алацсопјабб (2 %) коңенурацијоу амфолитокат алкалмазясавал. Кет сзлик pH тартаманыу амфолит оидат комбиниллхатяса хасонло хој елвласытст адотт минт а шезлес pH тартаманыуяк, аманк елленере, хогы нем миндегвик изоелектротмос поинт воит а тартаманынбан.

A kereskedelmi hemoglobín készítmény valamennyi fő komponense esetében alapvonal elválasztást észleltünk. Ezeken a variánsokon kívül kis csúcsokat is kapunk, amik valószínűleg a fehérjék glikozilált változatai lehetnek. Az egészséges és diabeteses vérből nyert hemoglobín mintákat nagy felbontással választottuk el a „szendvics” injektálási módszer segítségével. A legnagyobb felbontást szűk és széles pH tartományú amfolitik kombinálással érték el.

A „szendvics” módszer használata a következő előnyökkel jár: (1) egyszerű módot kínál a különböző amfolitik kombinálásának, (2) a két amfolit zóna aránya egyszerűen változtatható, (3) a minta molekulái nem kerülnek kölcsönhatásba az amfolitikokkal az injektálást megelőzően és (4) nagy felbontás érhető el a megfelelő amfolitik kombinálással.

AZ EREDMÉNYEK ÖSSZEFOGLALÁSA

A biomolekulák vizsgálatára módosított és kifejlesztett kapilláris elektroforézis módszereket a technika hasznosságát és alkalmazhatóságát bizonyították.

Az olyan kis méretű molekulákat, mint az aminosavak és ribonukleozidok, szabad zóna elektroforézissel és elektrokrómatoográfiaiban folytonos ággal és egy új homogén géllal tanulmányoztuk. Mindegyik módszer kitűnt egyszerűségével: (1) a minták vizes oldatokban injektálhatók, (2) UV tartományban az oszlopon keresztül lehetett detektálni, (3) a szelektívítás nagy és (4) a szintézisek egyszerűek voltak.

Kapilláris izoelektromos fókuszálással tanulmányoztuk a fehérjéket, mint a biopolimerek jellegzetes képviselőit. A bevonat nélküli kapillárisokban használt új injektálási eljárás (1) nagy felbontást és (2) megismételhetőséget biztosított, mint az hemoglobín variánsok elválasztásával megmutattuk. A vizsgálatok kiterjedtek a (3) pH grádiens kialakulására is, amit különböző amfolit oldatok esetén tanulmányoztuk.

- I. Á. Végvári, M.G. Schmid, F. Kiliár, G. Gubitz
Chiral Separation of α -Amino Acids by Ligand-Exchange Capillary
Electrophoresis Using *N*-(2-hydroxy-octyl)-L-4-hydroxyproline as a Selector
Electrophoresis 1998, 19, 2109-2111.
- II. M.G. Schmid, N. Grubischeck, C. Tuschert, G. Gubitz, Á. Végvári, E. Machtejevas, A. Maruška, S. Hjersten
Chiral Separation of Amino Acids by Ligand-Exchange Capillary
Electrochromatography Using Continuous Beds
Electrophoresis 2000, 21, 3141-3144.
- III. S. Hjersten, Á. Végvári, T. Strichaiyo, H.-X. Zhang, C. Ericson, D. Pakler
An Approach to Ideal Separation Media for (Electro)chromatography
J. Cap. Elec. 1998, 5(1&2), 13-26.
- IV. F. Kiliár, Á. Végvári, A. Mád
New Set-up for Capillary Isoelectric Focusing in Uncoated Capillaries
J. Chromatogr. A 1998, 813, 349-360.
- A. Maruška, C. Ericson, Á. Végvári, S. Hjersten (Normal-Phase) Capillary
Chromatography Using Acrylic Polymer-Based Continuous Beds. *J. Chromatogr. A*
(1999) 837:25-33.
- Á. Végvári, M.G. Schmid, F. Kiliár, G. Gubitz Alfa-aminosavak *N*-(2-hidroxi-oktál)-L-
4-hidroxi-prolin szelektorral végzett kiralis elválasztása ligandumcsereűs kapilláris
elektroforézissel. *Scientia Medica Hungarica* (2000 május) (Abstract)
- Á. Végvári, A. Földesi, Cs. Hetényi, O. Kochegarova, M.G. Schmid, V. Kudirtante, S.
Hjersten A New Easy-to-Prepare Homogeneous Continuous Electrochromatographic
Bed for Chiral Recognition. *Electrophoresis* (2000) 21:3116-3125.