

Enyedy Éva Anna értekezésének bírálata

Az egyes rákfajták kezelésére használható, kellő citotoxicitással és szelektivitással rendelkező hatóanyagok megtalálása az, amire az emberiség várva vár. Az e célra esélyes hatóanyag-jelöltek közül nem hiányoznak a fémkomplexek sem. Ezek sokoldalú vizsgálata képezte Enyedy Éva Anna munkáit, amelyek eredményeit foglalta össze akadémiai doktori értekezésében. Igen bonyolult, nehezen kezelhető rendszerek jellemzésére vállalkozott, de hazánk világszínvonalú biokoordinációs kémiai iskoláiban volt lehetősége tanulni és dolgozni, és már az elején leszögezhetjük, hogy élt e lehetőségekkel, és értékes munkát hozott létre.

Az értekezéssel kapcsolatos konkrét kérdések, észrevételek, megjegyzések az alábbiak:

- 1) A 6. oldalon platinacsoportba tartozó elemeket említ és sorol fel: Ru, Rh, Pd, Os, Ir. Milyen csoportosítás alapján történt ez a besorolás?
- 2) A 15. oldalon a d^6 -os Ru(II) ionnal izoelektronos Os(II) és Ir(III) komplexekről ír. Ezek nem izoelektronosak, hiszen az elektronhéjak száma sem azonos, így az elektronok száma sem, amin nem változtat, hogy a külső héjon azonos számú elektront tartalmaznak.
- 3) Az NMR vizsgálatokban referenciaként használt DSS (nátrium-trimetil-szilil-propánszulfonát) valamilyen mértékben nyilvánvalóan koordinálódik az oldatban lévő fémionokhoz, ami valamilyen mértékben megváltoztatja az egyensúlyi viszonyokat és a DSS NMR csúcsainak kémiai eltolódását is. Vizsgálták-e ennek mértékét?
- 4) A 37. oldalon L-glutationt említ, az L azonban csak a komponens aminosavakra érvényes relatív konfigurációs megjelölés, nem a belőlük képződött peptidek vagy fehérjék egészére.
- 5) Az értekezés talán legtöbb kérdést felvető része a spektrofotometriás mérések értékelésére vonatkozó fejezet. Az értékelésben használt anyagmérleg egyenletek nyilvánvalóan helyesek, a (10) egyenletben lévő moláris emissziók és ezek szelektivitása azonban kevésbé meggyőző, különös tekintettel arra, hogy a fluorometriásan aktív triptofán ill. tirozin egységek sok-sok kötésen át azonos kovalens környezetben vannak az asszociált és az asszociálatlan fehérjékben. Mennyire képes megváltoztatni ezeket a „moláris emissziókat” az asszociáció? A fluoreszcencia érzékenysége kétségen kívül kiemelkedő tud lenni, de a fent említett okokat is figyelembe véve, összességében felveszi-e ez a módszer az NMR-ben ismert ligandumkötési vizsgálatokkal, ahol a ligandumon mérhető a kötés okán bekövetkezett relaxáció-változás.
- 6) A 4.4. pontban leírt ciklikus voltammetriás mérésekben említi a réz(II) és vas(II) ionokat, valamint a tioszemikarbazont, mint ligandumot, de szívesen olvasnánk arról, hogy konkrétan milyen redoxi folyamatok játszódnak ott le.

- 7) A kapilláris zóna elektroforézis módszer ismertetésénél azt írja, hogy „az ionok a töltésüknek megfelelő elektród felé vándorolnak”. Indokolt lenne ennél pontosabb megfogalmazás. Egyrészt, alapból, az ionok a töltésükkel ellentétes elektród felé vándorolnak (tehát pl. a negatív töltésűek az anód felé), másrészt viszont lehet, hogy az elektroosmotikus áramlás (EOF) megváltoztatja az áramlási irányt.
- 8) A kapilláris zónaelektroforézis módszer leírásánál azt mondja, hogy „A nem kötött vegyülethez rendelt csúcs csúcsmagasságát ill. a csúcs alatti területét követtük.” Itt a nem kötött vegyület nyilván a ligandum, azaz a „kismolekula”, ami általában gyors cserereakcióban kötődik a fehérjéhez, amely reakciónak az időállandója összehasonlíthatatlanul rövidebb, mint a kapilláris elektroforézis néhány perces futamideje. Így a ligandum végűe is egy csúcsot ad, ha csak nem képződik egy erősen inert asszociátum. Fennáll-e méréseikben ez az utóbbi helyzet, ami indokolná annak hangsúlyozását, hogy a nem kötött vegyülethez rendelt csúcs magasságát mérték?
- 9) Vizsgálták a KP1019 és a KP1339 vegyületek humán szérum albuminhoz való kötődését, és az eredményekben az 1. táblázat adatai szerint, főleg a legmegbízhatóbbnak tekintett PSEQUAD kiértékelés szerint határozott különbségeket találtak (bár ezt a 46. oldalon leírtakban nem erősíti meg). Mivel az említett két vegyület (2. ábra) csak az ellenionban (indazolium ill. nátrium) különbözik egymástól (amely ellenion vizes oldatban ráadásul a ruténium komplextől minden bizonnyal disszociált állapotban van), gondoltak-e arra, hogy magának az indazoliumnak, esetleg a nátriumnak a humán szérum albuminhoz való kötődését külön (tehát a ruténium komplex nélkül) is megvizsgálják, ami az egyébként igen bonyolult, legalább terner rendszer egyszerűsödését és az eredmények könnyebb értelmezhetőségét jelenthetné.
- 10) A KP1019 és a KP1339 vegyületek humán szérum albuminhoz való kötődésekor a kötőhely azonosítására kompetíciós reakciókat használtak, tekintve, hogy a humán szérum albumin több kötőhelyet tartalmaz, melyek közül a warfarin az I. kötőhelyhez, a danzil glicin viszont a II. kötőhelyhez kötődik amint ezt irodalmi adatok mutatják. Kérdés (és ez az irodalmi adatokra vonatkozik, hogy a humán szérum albumin zsebeiben mennyire szelektív (netán kizárólagos) a warferin ill. a danzil-glicin illetően kötődése.
- 11) A 30. ábrán is látható módon – mint írja is – korreláció van a $pK_a[ML]$ és a $\lg K'(H_2O/Cl^-)$ értékek között. Próbálták-e ezt a jelenséget a Lewis-féle sav-bázis elmélet Pearson-féle értelmezésével magyarázni?
- 12) Mint a 77. oldalon írja, a gallium komplexeknél vizsgálták a kis molekulatömegű ligandumok (citrát, foszfát, oxalát) hatását a komplexek stabilitására. Ez a kérdés más összefüggésben, a értekezés egyéb részein is felvetődik, tekintve, hogy a pH beállításra használt pufferek – többek közt – foszfátot tartalmaznak, ami nyilván nemcsak a pH beállítás, hanem a

koordinációs egyensúlyok szempontjából is szerepet játszik. Vizsgálták-e ezt a kérdést a többi fémion komplexeinél?

- 13) A 101 – 102. oldalon azt olvashatjuk, hogy vizsgálták a tioszemikarbazon típusú ligandumok lipofilitását és nem találtak összefüggést a logD és az IC50 értékek között. Ehhez annyi kommentárt érdemes fűzni, hogy a logD és az IC50 egyaránt fontos adatok, de míg az IC50 értékek főleg a farmakodinámiás tulajdonságokkal függenek össze, addig a logD adatok a farmakokinetikai viselkedésre lehetnek prediktorok, így nem különösebben meglepő, hogy az in vitro sejtes IC50 és a logD adatok közt nem mutatkozott összefüggés.
- 14) Az értekezés jól szolgálja a magyar szakmai-tudományos nyelv fejlesztésének, megőrzésének nemes feladatát, ritkán találunk benne fogalmazási, nyelvi, helyesírási hibát. ezen ritkaságokat az oldalszám feltüntetésével - a teljesség igénye nélkül – a következő összeállítás tartalmazza:
- 2. oldal: farma-kokinetika
 - 8. oldal: plazmamodellek (helyesen plazmamodellen lenne)
 - 8. oldal: került jutott
 - 9. oldal: számos komplexeket állítottak elő
 - 19. oldal: semleges töltésű komplexeket említ. Egy komplex (és a többi kémiai entitás is) vagy semleges, vagy töltéssel rendelkezik. Ugyanez a szóhasználat előfordul a 20., a 77. és a 88. oldalon is.
 - 22. oldal: a 1960-as években
 - 38. oldal: Int.-el jelöljük
 - 38. oldal: elkerülése miatt. Helyesen: elkerülése végett.
 - 61. oldal: folyamati
 - 73. oldal: értékiből
 - 111. oldal eleje: csonka mondat

Összefoglalva: Enyedy Éva Anna disszertációja jelentős munkán alapuló, komoly eredményeket foglal össze elméleti és gyakorlati szempontokból egyaránt fontos témában, magas színvonalon. Az értekezésben bemutatott téziseket elfogadom, a nyilvános vitára bocsájtást határozottan javaslom.

Budapest, 2020. május.

Dr. Noszál Béla