

Bírálat
Dr. Borbás Anikó:
Biológiaiilag aktív oligoszacharidok és analogonjaik szintézise
című akadémiai doktori értekezéséről

Dr. Borbás Anikót a magyar szénhidrátkémikusok családján belül a fiatalabb generáció kiemelkedő képviselőjeként tartjuk számon. A most benyújtott akadémiai doktori értekezése nem cáfol rá erre a véleményünkre, sőt megerősíti azt.

A Jelölt a Lipták András akadémikus irányította debreceni szénhidrátkémiai iskolához hallgatóként csatlakozva érte el első figyelemre méltó eredményeit, majd ugyanott sikeresen folytatta kutatói pályafutását. Lényeges körülmény, hogy kutatásait a szénhidrátkémiai területén a csoport Lipták András sajnálatos kiválása folytán bekövetkezett átszervezését, majd végleges megszüntetését követően is folytatta. Az értekezésben bemutatott szintetikus és biológiai eredmények jelentős része már ezen kedvezőtlen körülmények között született.

A Jelölt értekezése összeállításakor fő vonalaiban követte az akadémiai doktori értekezések formai előírásait, és sikerült többéves munkáját összefogottan és világosan bemutatnia. A tömörség érdekében az értekezésben külön kísérleti részt nem állított össze hivatkozva az irodalomjegyzékben megadott publikációira. A Tézisekben nyolc oldalon hasonló tömörséggel ismertette legfontosabb eredményeit.

A Jelölt kísérleti munkáját és eredményeit az értekezés három fő fejezetében foglalta össze:

1. Növényi arabinogalaktán oligoszacharidok szintézise.
2. Sziálsav-tartalmú lektin ligandumok szulfonsav mimetikumainak szintézise
3. Véralvadást gátló hatású heparinoid pentaszacharid-szulfonsavak szintézise.

Habár a három fejezet tematikája jól elkülönül egymástól, két alapvető elem szorosan összekapcsolja azokat: a) mindhárom terület szorosan kapcsolódik glikobiológiai kutatásokhoz, és b) mindhárom kísérleti alapját oligoszacharidok szintézise és vizsgálata képezi.

A három témakör eltérő jellegzetességei miatt a Jelölt az irodalmi előzményeket külön-külön az egyes fejezetek bevezetéseként tárgyalja, majd fejezetenként ezt követik saját vizsgálatai és eredményei. Megállapítható, hogy a Jelölt saját munkája jól elkülönül az előzményektől.

E fejezetek felvezetéseként az értekezés Bevezetésében felvázolja a témák indíttatását, majd egy általános Irodalmi áttekintésben tárgyalja az oligoszacharidok biológiai jelentőségét, továbbá a szintézisük során alkalmazott glikozilezési módszerek alapelveit, a legelterjedtebb eljárások előnyeit és nehézségeit. Meggyőzően mutat rá, miért lett az oligoszacharidok szintézise a szintetikus szénhidrátkémia egyik legfontosabb és legizgalmasabb területe. A teljes irodalmi háttér (több mint 200 citátum) egyrészt bizonyítja a Jelölt széleskörű jártasságát ezen a területen, másrészt egyértelműen támasztja alá, hogy a Jelölt

kísérletei, valamint eredményei rendkívül időszerűek és jelentősek mind a szintetikus szénhidrátkémia, mind a glikobiológia szempontjából.

A Jelölt az irodalmi előzmények kritikus elemzésére építve céltudatosan választotta meg munkája végső célkitűzéseit és tervezte meg mindhárom területen a cél eléréséhez vezető racionális szintézisutakat. Ezek invenciózus kivitelezésével sikeresen valósította meg elképzeléseit és ért el számos értékes és előremutató új eredményt.

Nem feladatom, hogy az egészében kitűnő munka valamennyi részletét bemutassam, ezt a Jelölt kielégítően megtette mind értekezésében, mind Téziseiben.

Kiemelem viszont azokat az eredményeit, amelyeket kiemelkedőnek tartok.

A) A szintetikus szénhidrátkémia szempontjából:

1) Új, hatékony és jól kivitelezhető eljárást fejlesztett ki szulfonsav csoport kiépítésére monoszacharidok anomer szénatomján, amivel új típusú ketopiranozil-szulfonsav szerkezetű glikozil-donorokat állított elő.

2) Az eljárás szellemes fejlesztésével sikeresen vezetett be ulóz származékok nem-anomer szénatomjaira metilénszulfonsav szubsztituenst, amivel új utat nyitott elágazó láncú monoszacharid-szulfonsavak szintéziséhez.

3) Invenciózusan dolgozott ki ortogonális védőcsoport és glikozilezési stratégiákat, amelyek révén jó hatásfokkal sikerült szintetizálnia a célként kitűzött

a) penta-, hexa-, hepta-, okta- és nonaszacharid lineáris és elágazó arabinogalaktánokat;

b) tri- és tetraszacharid szialil L^x mimetikumokat;

c) pentaszacharid-szulfonsav típusú heparinoid analógokat.

4) Piranozil-metilénszulfonsav származékok részletes NMR vizsgálatával új adatokkal járult hozzá anomer szénatomon diszubsztituált piranózszármazékok szerkezeti hozzárendeléséhez.

B) A glikobiológia szempontjából jelentős, hogy a véralvadásgátló hatású heparinoid származék Idraparinuxnál hatásosabb pentaszacharid-diszulfonsav mimetikumot szintetizált. A biológiai vizsgálatok eredményei alátámasztják, hogy a szintetikus bioizoszter szacharid-szulfonsav származékok potenciális helyettesítői az analóg szulfátésztereknek.

Az értekezésben leírt szintéziseket és eredményeket a szénhidrátkémikusok hazai és nemzetközi közössége jól ismeri, hiszen azokat a Jelölt számos belföldi és külföldi konferencián előadások és poszterek formájában már bemutatta és kiemelkedő nemzetközi szakmai folyiratokban 20 szacikkben publikálta. Jelen bemutatásuk alkalmat nyújt arra, hogy a szénhidrátkémiában nem tájékozott kollégák is megismerjék a Jelölt korszerű és értékes munkásságának eredményeit.

A disszertáció összeállítása méltó a választott téma és az eredmények jelentőségéhez. A problémák és megoldásuk világos leírása, a dolgozat példamutató stílusa a bíráló számára a munkát élvezetes olvasmánnyá tette. A bíráló kritizálni való esetleges szakmai hibákat vagy ellentmondásokat nem talált. Elírások és sajtóhibák csak elvétve fordulnak elő, amiknek felsorolását mellőzöm.

A következő kérdéseim és megjegyzéseim ennél fogva nem érintik a disszertáció értékeit.

Megjegyzések:

1) A 7. oldalon a Jelölt a szénhidrátok és származékaik biológiai jelentőségét tárgyalva kitér a glikobiológia és a szintetikus szénhidrátkémia, azaz glikokémia fontos kapcsolatára. Itt érdemes lett volna megemlítenie a már idestova harminc esztendeje bevezetett Glycoscience, azaz Glikotudomány vagy másképpen Szénhidráttudomány koncepcióját, ami éppen a glikokémiai és glikobiológiai kutatások célkitűzéseinek és módszereinek egyesítésére törekszik a jobb eredményesség érdekében.

2) A 15. oldalon a Jelölt az anomer effektus sztereokémiai következményeire utal. Hiányolom, hogy a vonatkozó számos publikációból nem idézett legalább egy alapvető munkát.

3) A 16. oldalon a glikozidok β -1,2-transz- és α -1,2-transz-kötését ismerteti, de csak az előbbit mutatja be képlettel. Célszerű lett volna az utóbbit is képlettel ábrázolni.

4) Kérdésesnek találok 30. oldalon a **31** vegyületre a “digalaktóz” elnevezést a szokásos galaktobióz (lásd: mannobióz) helyett. Ugyancsak erőltetett a 71. oldalon a “nem-dezoxigenált” kifejezés.

5) A kísérleti rész elhagyása az értekezés szövegéből helyes volt. Ugyanakkor segítséget nyújtott volna a munka elbírálásához a saját közlemények, különösen a még meg nem jelentek digitális formában (CD) történő csatolása. Erre a megoldásra már korábban láttunk példákat.

Kérdések:

1) A 60. oldalon a Jelölt a **134+142** glikozilezési reakcióról érdekességként közli: “...lejátszódásának feltétele volt, hogy az akceptor 4'-hidroxilja is szabad legyen;...”. A termékek között is csak a 3'-O-glikozid (**143**) szerepel, 4'-O-glikozid nem. Ugyanakkor a 75. oldalon a hasonló **134+196** glikozilezési reakcióról – igaz csak zárójelben – megemlíti, hogy “... α -(2-4')-kötésű regioizomer triszacharid is képződött...” Valóban csak ez esetben képződött a (4'-2) regioizomer?

2) Az irodalomban közölt érdekes, új ciklikus-peptid (**128**) és ciklodextrin (**129**) típusú klaszterek esetén ismert-e, hogy pontosan milyen értékek a “jó aktivitások”?

Összefoglalva: Dr. Borbás Anikó jelentős eredményeket ért el glikokémiai és glikobiológiai kutatások összekapcsolásával, aminek révén sikeresen szintetizált biológiai és várhatóan gyógyászati szempontból is jelentős természetes oligoszacharid analógokat az arabinogalaktánok, valamint szulfonsav-tartalmú szíálsav mimetikumok és a véralvadásgátló hatású heparinoidokkal bioizoszter szulfonsav-mimetikumok körében. A szintézisek hatékony megvalósításához eredményes védőcsoport és glikozilezési stratégiákat dolgozott ki. Munkája során rátermetten alkalmazta és fejlesztette a szerveskémia korszerű preparatív és szerkezetkutatási módszereit.

Mindezek alapján a legmelegebben javaslom a Jelölt akadémiai doktori értekezésének nyilvános vitára bocsátását és sikeres védelem esetén számára az akadémiai doktori cím megadását.

Budapest, 2013. február 26.

(Dr. Pintér István)
az MTA doktora

