

Szerző a nanoméretű inhomogeneitásokat tartalmazó rendszerek, elsősorban kisszögű röntgenszórás módszerrel elért eredményeit mutatja be a disszertációban, az aktív szenektől a biológiai membránok modelljeként használt liposzómák/vezikulák vizsgálatáig, praktikusan kronológiai sorrendben; tárgyalja továbbá a kisszögű röntgenszórás méréshez kapcsolódó figyelemre méltó módszerfejlesztéseit. Napjainkban a gyakorlati jelentőséggel és/vagy biológiai relevanciával bíró összetett anyagok belső szerkezetéről a nano-skálán információt szolgáltató módszerek alkalmazása, sőt fejlesztése területén végzett kutatások kiemelkedő fontosságúak.

Az értekezés terjedelmes, a 4 oldalnyi melléklettel együtt összesen 175 oldal. Három lényegi fejezetre tagolt, tartalomjegyzéket, bevezetést, összefoglalást, 245 a saját közleményeket is tartalmazó irodalmi hivatkozást és a rövidítések listáját tartalmazó, arányosan felépített munka. Külalakja esztétikus, megfogalmazása gördülékeny, a szakmai szöveg megértése többnyire az anyagi rendszerek mélyebb ismeretét és módszertani jártasságot feltételez.

Az értekezés sajátos logika szerint átgondolt és felépített; lehetővé teszi az ismertetett tudományos eredmények összefüggéseinek megértését. Szerző tudományos karrierjének lényeges állomásait bemutató Bevezetés (2. fejezet – 2 oldal) alapján egyértelmű a disszertáció összeállításának motivációja; továbbá elfogadható az igény a szélsőségesen különböző kolloid rendszerek főleg kisszögű röntgenszórással nyert eredményeinek egy műbe való foglalására a célkitűzések megadása nélkül is. A disszertáció 3 lényegi fejezete közül az első a kutatások megértéséhez szükséges és elégséges ismereteket bemutató Irodalmi összefoglaló (3. fejezet – 40 oldal), amelyben a kisszögű röntgenszórás legfontosabb elméleti és kiértékelési tudnivalóit, valamint a vizsgált rendszerek (aktív szenek, hordozós katalizátor és önként rendeződő kolloidok) szerkezeti és kisszögű szórási sajátosságait ismerteti szemléletes ábrákkal elősegítve a lényeges tudnivalók megértését. Az irodalmi összefoglalóban helye van a saját eredményeknek is, de sajnos ezeket esetenként oda nem illő szövegrészek kísérik (pl. 44.o. „...hatásának tanulmányozása volt a következő állomás...”, 46.o. „Az intézetben folyó munkák során figyeltem fel...” „Távol vagyunk a gyakorlat számára ígéretes eredménytől...”) A Vizsgálati módszerek, berendezések (4. fejezet – 22 oldal) fejezetben elsősorban a kisszögű berendezéseket (kompakt kamerák és kollimációs blokkjuk fejlesztése, pordiffrakciós berendezések és fejlesztésük kisszögű szórás mérésére, és szinkrotron állomások) ismerteti, de bemutatja a fagyasztatás és a kalorimetriás, valamint röviden az egyéb (TEM, SEM, STM, AFM, DLS, adszorpció, reológiai, fluoreszcenciás és ATR-FTIR) módszereket is. Az Egyéb felhasznált módszerek, anyagok (4.6.) alponthoz kap helyet a minták előállítására szolgáló módszerek majd az anyagok ismertetése. Ez utóbbiak közül a nem vegyszerként forgalmazott anyagok leírása hiányos, az aktív szeneknek csak az alapanyagait ismerteti, a nikkel katalizátor és az endotoxinok esetén pedig csak a laboratóriumok és az előállítók nevei vannak megadva, de lényeges információk az előállításokról (pl. irodalmi hivatkozások) hiányoznak. A kisszögű szórás mérési adatainak feldolgozását a 4.7. alponthoz 2 oldal terjedelemben ismerteti. A sokféle összetett kolloidrendszer vizsgálatával nyert Eredmények (5. fejezet – 83 oldal) fejezetet az anyagok legfőbb jellemzői szerint csoportosítva, három részre – úgymint Szemcsés rendszerek, Réteges liotróp rendszerek és Nanoreaktorok – tagolva tárgyalja. Az eredmények ismertetését 90, többnyire kettő, de sokszor 4-6 összefűzött ábrát is tartalmazó ábracsoport és 3 táblázat segíti. Az összevont ábrákon sajnos a jelölők, a görbék, a feliratok gyakran már nagyon kicsik, nehezen

azonosíthatók. Szerző a magyarázó ábrákat és a különféle (többnyire a fagyasztvatört minta elektronmikroszkópiás és a kisszögű szórás) módszerekkel kapott ábrákat ügyesen kombinálta, ezzel lényegesen megkönnyítette a bemutatandó szerkezeti változások megértését. A fagyasztva töréssel nyert morfológiai kép általában igen jól (pl. 100. ábra 126.o.) alátámasztotta a szerkezetről, a kisszögű szórás görbék analízisével nyert információkat, néha azonban a kép nem volt annyira meggyőző (pl. 99. ábra 125.o.). Az egyes alpontok logikusan felépítettek, az érvelések általában meggyőzőek; a megállapításaik többnyire helytállóak, az eredmények nemzetközi szinten is figyelemre méltók, közülük számos a gyakorlatban is hasznosítható. Igen hasznos az alfejezetek végén beiktatott összegzés az adott rész lényegi mondanivalójának kiemelésére kivéve az utolsót (153. o.), amiben Szerző jövőbeni terveket, a módszerekben rejlő lehetőségeket fogalmaz meg. Külön kiemelem, hogy a bemutatott kiváló eredmények egy részének létrejöttében Szerző egyedi készülékfejlesztései, nevezetesen az aktív szén előállítására tervezett és épített karbonizáló és aktiváló berendezések, a nyírócellák (vagy reoblokkok) a nyírás okozta szerkezetváltozások *in situ* követésére, a kisszögű röntgenszórás (SAXS) és a klasszikus nagyszögű tartományban való mérések kombinációjával, a Kratky kamera átalakításával létrehozott SWAXS, GISAXS mérőfejek, valamint egy adott típusú diffraktométer (XRD 3003 TT, Seifert Co.) kollimációs egységének, mintatartójának olyan átalakítása, hogy alkalmas legyen a transzmissziós és reflexiós módban megvalósítható kis- és nagyszögű szórás detektálására, alapvetőek voltak.

Megjegyzések és kérdések:

A bevezetésben szereplő „Az tény, hogy a Kolloidika és a Biológia nanoméretű alkotókból áll.” mondatban amellet, hogy a tudományágakat általában nem kell nagykezdőbetűvel írni, hogyan értelmezhető az, hogy e két tudományág nanoméretű alkotókból áll?

A disszertációban nagyon sok (vannak oldalak, ahol 3-4) az idézőjelbe tett szó. Ezek részben a le nem fordított angol szavaknál (pl. 50.o. „pin-hole”, 62. o. „tapping” mód), másrészt viszont igen gyakran indokolatlanul használtak (pl. 48.o. „klasszikus” vagy „kompakt” kamera, 49.o. „juszírozása” igaz idegenszó, de elterjedten használt a műszaki szövegekben beállítás/beszabályozás értelemben és laboratóriumi „nagyberendezések”, 51.o. „közel” párhuzamos, 54.o. „első mérési pont”, „kedvezőbb”, de ugyanitt indokolt a „... a kisszögű szórás technikájának „alfája és omegája”.... a primer nyaláb „belógását” csökkenteti...”, 65. o. „in situ” helyett *in situ*, 118. o. „... az „osztályidegen” SPE indukált eltérő változásokat.”), hogy csak néhányat említek. Az idézőjelek ezen (nem szokványos nyelvi forma, vagy a szokásostól eltérően értendő szó) használatát nagyon meg kell gondolni, de inkább meg kell keresni a korrekt kifejezést, különösen egy akadémiai doktori disszertáció esetén elvárható szintű szakmai szövegben.

Néhányszor a kalorimetrikus (pl. 61.o.) kifejezés használt a disszertációban a kalorimetriás helyett. A metrikus a méterrendszerű mennyiségeket, míg a metria a különféle mennyiségi méréseket (pl. fotometria, titrimetria) jelenti.

Szerző az amfifil molekulák réteges önrendeződését, a réteges szerkezet felépülését, az egymásra rétegződést szisztematikusan a rétegek „pakolódása”-nak nevezi, a „pakolódott” blokkok kialakulásáról, a „lipidek pakolódására” gyakorolt hatásáról ír. Ez a kifejezés számomra idegenül hangzik.

Rendszeresen használt a „kvencseltük” (pl. 106 o.), a „kvencselés” (pl. 131. o.) kifejezés, a mérnöki szakmában elterjedt gyors hűtés (a szerkezeti anyagok edzése) értelemben. Ez zavaró azonban azoknak, akik a „quench” ige elterjedtebb elfojt, kiolt, csillapít jelentését ismerik.

A Synperonic A7-víz rendszer *in situ* tanulmányozása (5.2.1. pont 89-93. oldalak) során kiderült, hogy a mechanikai behatás maradandó szerkezeti változásokat okoz (pl. 89.o. a „... nyugalmi állapotot megközelítő szerkezeti visszarendeződést nem tapasztaltunk.”).

Kérdés: *Hogyan állítja elő a mintákat? Milyen mechanikai behatás érte őket a nyírási vizsgálatok előtt? Hogyan biztosította, hogy a minták azonos nyírási állapotban legyenek a vizsgálatok előtt?*

A 89. ábrán (116.o.) a DPPE-DPPG rendszerre 40 és 70°C között mért szórásgörbéket mutat be.

Kérdés: *A modell-membránok tanulmányozásánál miért tért el ilyen jelentősen a választott hőmérséklet intervallum a biológiai rendszerekkel releváns tartománytól?*

A lipid keverékekből készített modell membránok vizsgálatáról írt fejezetben (122.o.) olvasható, hogy „A biológiai környezethez való hasonlatosság érdekében nátrium-foszfát pufferrendszert (10 mM PBS, pH=7,4) használtunk.” Az igaz, hogy a PBS elterjedt a biokémiai és a molekuláris biológiai laborokban, de

Kérdés: *Mennyire közelíti a 10 mM PBS a biológiai miliót vagy csak akár a fiziológiás körülményeket?*

A polialmasav tartalmú egyrétegű DPPC vezikulák vizsgálatának eredményeit mutatja be az 5.2.7. pontban (129-137. o.). Itt végre sor került a pH mellett a só, a NaCl hatásának vizsgálatára is. Megjegyzem, hogy a sókoncentráció nemcsak biológiai rendszerekben alapvető, hanem az amfifil molekulák önrendeződését is jellemzően befolyásolja, ami a bemutatott eredményekből itt is nyilvánvalóvá vált. Vizes rendszerekben a HCl nem tekinthető vendégmolekulának, mivel nem létezik (H^+ és Cl^- ionokra disszociál!), továbbá a sók hatása az amfifil molekulák önrendeződésére általában nem zavaró („perturbáló”, ahogy a 129. oldal alján olvasható), hanem rendező (pl. a kisózás jelensége). Szerző igyekszik a pH és a sókoncentráció hatását tárgyalni, de pl. a 103. ábrán bemutatott 6 különféle rendszerből csak kettőben ismert a pH. Nem tudjuk pl. hogy mennyi a pH-ja a tiszta vizes rendszernek, így azt sem, hogy a DPPC/H₂O rendszerhez viszonyítva a DPPC/PBS kevésbé rendezett szerkezetének kialakulásában van-e szerepe a pH megváltozásának. A 100 mM NaCl szerkezetépítő hatása valószínűleg savas (a pH nincs megadva) körülmények között egyértelmű, érdemes lett volna kiterjeszteni a vizsgálatokat fiziológiás körülményekre.

Kérdés: *Hogyan változik az ikerionos fejcsoporthoz tartozó DPPC töltés állapota a pH-val a vizsgált pH-tartományban? Milyen hatása van az elektrolitoknak?*

A 2%-s PMA/DPPC rendszer koncentrációja felére csökkent a 100 nm-s membránon való extrudálás során (131.o.), Szerző szerint a „kitapadás miatt”. A rendszer szerkezete lényegesen megváltozott, a hatalmas gömbökből aprók (<100 nm) lettek (105. ábra). A mért kisszőgű szórás görbék igen sikeres (2Gauss) modellezése feltárta a szerkezetet. A elektronsűrűség profilt bemutató 107. ábrán a kettősrétegek feltételezett szerkezetének molekuláris képéhez nincs jelmagyarázat adva, a szövegben a „PMA elhelyezkedésének (koleszterin mellett)” olvasható. A 3. táblázatban megadott 337 ± 4 nm „jellemző vezikula sugár” ellentmond az extruder lyuk méretével.

Kérdések: *Hova tud kitapadni az anyag? Hogy kerül a koleszterin a kettősrétegbe? Mekkora a vezikulák?*

Az 5.3. Nanoreaktorok pontban a Cu^{2+} ionok hatását vizsgálja a DPPC/víz rendszerekben kialakuló rétegszerkezetekre, majd lúg hozzáadással $Cu(OH)_2$ és CuO nanorészecskéket állít elő a lamellák közötti terekben; továbbá CdS nanorészecskék kialakulását vizsgálja DPPC/víz alapú liposzómákban és Synperonic A7/víz rendszerekben. Említést sem tesz a vizsgált ionok kémia tulajdonságairól, a rendszerek pH-járól. A Cu^{2+} ionok hatásáról, Cu^{2+} iont tartalmazó vizes rendszerekről ír, vízben és TRIS pufferben oldott $CuCl_2$ oldatokból különböző DPPC/ Cu^{2+} molarányoknál kapott eredményeket mutat be, kimutatja a Cu^{2+} ionok inhomogén elhelyezkedését. Vizes közegben pH ~ 7 felett a Cu^{2+} hidrolizál, a koncentrációtól és az oldat pH-jától függően változatos speciesek, köztük nanorészecskék is képződnek. Továbbá az oldatokban jelenlévő egyéb komponensek, így a TRIS aminó és hidroxil csoportjai, a foszfolipid molekulák fej csoportjai és a Cu^{2+} ionok között kémiai kölcsönhatás (pl.

komplexxképződés) is létrejöhet. A használt módszerek nem alkalmasak a kémia változások kimutatására. Ezeket a kérdéseket azonban a kapcsolódó, igen gazdag irodalmi háttér alapján tisztázni kellett volna. A TRIS puffer jelenlétében megváltozó viszonyokról ír a 138. oldalon, azonban az nem igaz, hogy a „... TRIS ... konkurál a Cu^{2+} ionnal...”, továbbá, hogy a „Puffer... „tisztább” viszonyokat teremt, ellensúlyozza a ... szennyeződések hatását...” Noha a puffereket sav-bázis szennyezők tompítására használják általában, ebben az esetben a TRIS és a Cu^{2+} ionok közötti komplexképződés a domináns.

Kérdés: *A vizsgált rendszerekben milyen kémiai folyamatok valószínűsíthetők?*

A CdS nanorészecskéket vizes DPPC ill. Synperonic A7 rendszerek változatos szerkezeteiben állította elő, a keletkező részecskék mérete viszont nem változott lényegesen (DPPC/víz: 6-7 nm 146. o., Synperonic A7/víz: 8-10 nm 150. o., a rúd alakú aggregátumoknál pedig 4 nm 153.o.).

Kérdés: *Mi befolyásolja valójában a primer nanorészecskék méretét, morfológiáját?*

Tézisek:

Az Új tudományos eredmények – röviden összefoglalva a kisszögű röntgenszórással tanulmányozható nanoméretű inhomogeneitásokat tartalmazó rendszerek, aktív szenek, katalizátor, önrendeződő micellás és liposzómás/vezikulás kolloid oldatok szerkezetére, valamint ez utóbbiak szennyezésekkel, gyógyszerhatóanyagokkal és kémiai reakciókkal való megzavarására és nanorészecskék előállítására vonatkozó eredmények és a megvalósított készülékfejlesztések, a kis és nagyszögű tartomány összekapcsolása, valamint a nyíró és törő mintatartó blokkok létrehozása – 14 tézispontban vannak megfogalmazva. Az új tudományos eredmények szövegezése világos, de esetenként túl általános, a konkrét körülményeket mellőző. A tézispontok állításai a disszertációs dolgozatban bizonyítottak. A tézispontok tartalmát elfogadom, a szövegezésükhöz néhány megjegyzést fűzök.

- A 2. tézispontban jobb lett volna a katalizátor eredetére egy hivatkozást (szabadalom vagy publikáció) megadni. A hengerek geometriáját elegendő a magasság és az átmérő adatokkal jellemezni.
- A 3. tézis második mondatában a szerkezet nyírás utáni változására a „nem rekombinálódik” helyett, inkább a nem regenerálódik kifejezést kellett volna használni.
- A 7. pont első mondatából elhagyható „A szulfonsav származéka”, nem fontos a Szulfadiazin hatásáról megfogalmazott állításokhoz.
- A 10. pont első mondatában szereplő „koleszterin”-t nem találtam a dolgozatban vizsgált rendszerben (ott sincs megadva az összetétel). Pontosítani kell, hogy milyen összetételű rendszerre vonatkoznak az állítások.
- A 11. pontban sincsenek megadva a körülmények. A dolgozatban víz és TRIS puffer alkotja a vizes fázist, ezekben a réz speciációja eltérő.

Szerző tudományos munkája és készülékfejlesztése nemzetközi szinten elismert, az eredeti tudományos eredményei alapján javaslom a nyilvános vita kitűzését és a mű elfogadását, tekintettel a benne foglalt jelentős tudományos eredményekre, amelyekkel gyarapította a tudományszakot és hozzájárult annak továbbfejlődéséhez.

Szeged, 2013. augusztus 16.

Tombácz Etelka
a MTA doktora (kémia tudomány)