

Válaszok Prof. Dr. Tombácz Etelka opponensi bírálatára

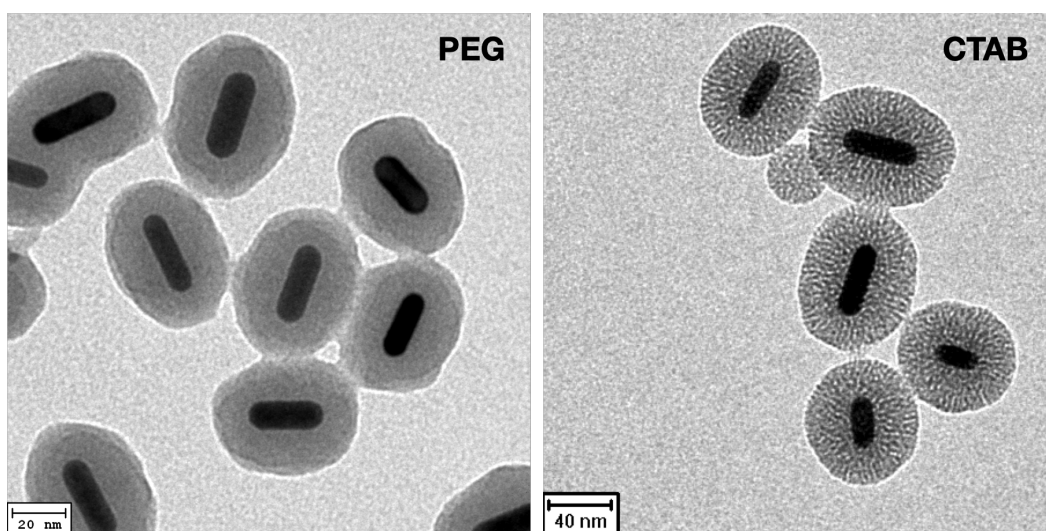
Tisztelettel köszönöm a dolgozat részletes bírálatát, a lényeglátó megjegyzéseket és a hibákra való rámutatást. Az opponensi bírálatban megfogalmazottakra az alábbi válaszokat adom, melyek remélem megfelelően tisztázzák a felmerült kérdéseket.

1. Az értekezésben elég sok a gépelési hiba (pl. 26. o. „feltételtek”, 32. o. „felületi potenciáltó”, 43.o. „nanorészecskéknek”, 45. o. „oldatába kerületek”, 47. o. „A arany”, 49.o. „a mag méрте”, 50.o. „tengelyarán”, 72.o. „55. árba”, 75. o. „oldalén”, 76. o. „b orítotttságú”, 87. o. „átrendeződhez”, 95. o. „aggráción”); néhány angol kifejezés is benne maradt (pl. 37. o. „spin-coaterrel történt”, 95. o. „random hot-spotok”, 105.o. „foltosság vagy „patchiness”), valamint angol feliratok a 25. ábra után csaknem minden ábrán.

Válasz: Elnézést a gépelési hibákért, a nem magyar szakkifejezésekért. Az eredmények rész ábráinál azért szerepelnek angol feliratok, mert a cikkeim már publikált ábráit szerepeltettem. Valóban szerencsésebb lett volna egységes (magyar) ábrafeliratozás.

2. A kísérletek egy részében az arany nanorészecskéket szilika réteggel borítja, a mezopórusos réteget Stöber eljárással készíti és azt írja (28. o.), hogy „A kompakt szilika előállítása hasonlóan történik ... a PEG rétegbe történik a szilika kondenzáció.⁴⁸”. Ezzel *hogyan lesz kompakt az inheresen pórusos Stöber eljárással készített szilika szerkezet?*

Válasz: Helytelen volt a szóhasználat, a csoport laborzsargonját követtem. A „kompaktként” aposztrófált bevonat az inherensen mikropórusos Stöber szilikára vonatkozik, a csak „pórusosként” hivatkozott rendszer az átjárható, mezopórusos esetet jelöli. A különbség demonstrálására az alábbi transzmissziós elektronmikroszkópos ábrákon PEG, illetve CTAB esetében kialakuló szilika bevonatra látható egy-egy példa korábbi szintéziseimből.



3. 45.o. „A SEM felvételek alapján megállapított részecske-geometria, valamint LB-filmszerkezet figyelembevételével megállapítható, hogy a mag/pórusos héj részecskéken a kompakt Stöber-szilika részecskékhez képest hozzávetőleg 2,6-szoros az R6G molekulák megkötődése” *Hogyan számolta?*

Válasz:

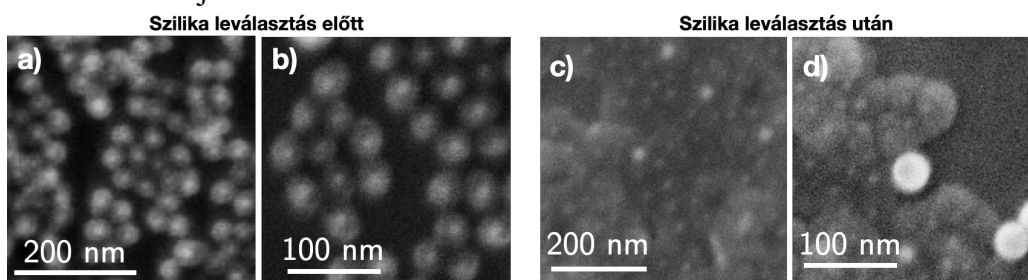
A 28. ábrán bemutatott spektrumok alapján az arany/szilika valamint szilika nanorészecskéken adszorbeálódott Rodamin 6G miatti kioltásváltozás aránya a festékmolekulák abszorpciós csúcsának hullámhosszán (530 nm) $\Delta Ext_{arany/szilika}/\Delta Ext_{szilika} \approx 2$ (a részecskés LB-film hordozóján adszorbeálódott molekulák hozzájárulását természetesen előtte külön-külön levonva).

Pásztázó elektron mikroszkópos felvételek alapján ismert az arany/szilika illetve a szilika részecskék filmjeinek felületi borítottsága, valamint a részecskék morfológiája. Ezekből számolható a hordozó felületegységére jutó részecskefelületek aránya, ami $A_{arany/szilika}/A_{szilika} = 0,78,^1$ ezzel korrigálva a fenti 2-es értéket kapható az említett 2,6-os arányszám.

4. 48.o. „kompakt szilika réteggel vontuk be (32. a ábra).” Stöber módszerrel (TEOS hidrolízis) pórusos szilika keletkezik (Ralph K. Iler: The Chemistry of Silica: Solubility, Polymerization, Colloid and Surface Properties, and Biochemistry. John Wiley & Sons, New York, 1979.). Az ábra szerint így készítette a plusz réteget. Hogyan lett kompakt? Ez utóbbi szerkezet az ábrán nem látható. A „magrészecskék növekedése (32. a ábra).” *Hogyan valósul meg kompakt szilika burkolattal "védett" esetben?*

Válasz: Elnézést a 32. ábra körüli hibás és félreérthető fogalmazással. Természetesen az alkalmazott módszernek megfelelő szerkezetű szilika réteg jön létre - nem teljesen kompakt, ám hatékonyan gátolja az arany magrészecskék növekedését. Ezt hivatottak demonstrálni a dolgozat 32.a-b. ábrái; mindkét ábrán a már szilikával fedett eset látható az arany növesztés előtt (32.a ábra), illetve utána (32.b ábra), vagyis ebben az esetben nincs magrészecske növekedés.

A hőkezelés után, de még a szilika bevonatolás előtt a dolgozat 30.b ábráján látható morfológia jellemző. Ugyanerről a rendszerről a szilika réteg leválasztása előtt és után készített további SEM felvételek (lent) talán jobban érzékeltetik a szilika bevonat jelenlétét.



A dolgozatban nem hangsúlyoztam kellően, így félreérthető volt, hogy a 32.c-d ábrák esetén a minta nincsen szilika réteggel borítva, emiatt történik az arany magrészecske növekedése a továbbnövesztési reakció során. Ezt a 32.d ábrán írtaknak megfelelően hozzáadott ezüst ionok nélkül értem el (az arany gömbök tovább nőttek, de nem alakult ki a rúd alak), a vonatkozó ábralírást a dolgozatban viszont elrontottam. Helyesen:

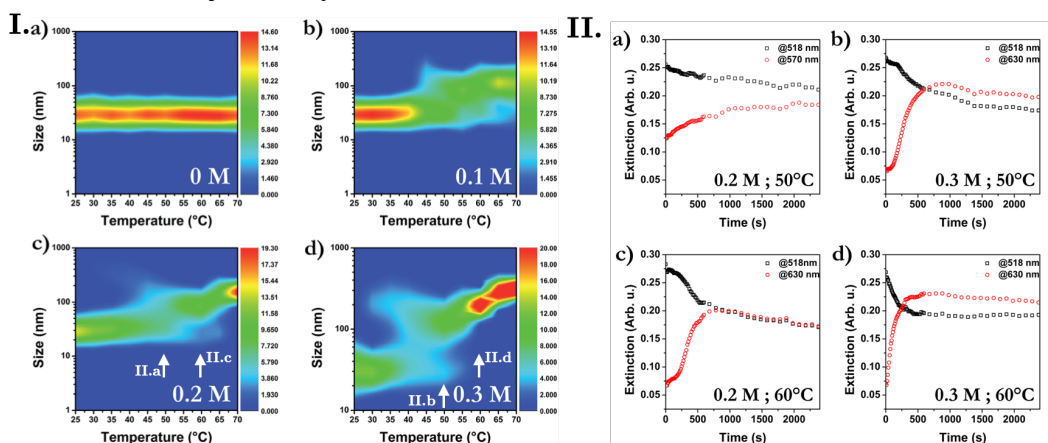
„... Ha a hőkezelt részecskék növesztése ezüst ionok **nélkül** történik, a magrészecskék izotróp növekedése figyelhető meg a SEM képek (c) és a kioltási spektrumok (d) alapján.^{4T}”

5. 49.o. A „hőkezelést magasabb hőmérsékleten (400 °C) elvégezve a növesztési lépés sikertelen ...” A szilika szerkezet változása a kezelés (annealing) hőmérsékletével és időtartamával már ismert az irodalomból (lásd pl. DOI: 10.1039/c0cp00871k). A hőkezelés pontos körülményeit az értekezésben nem találtam. 400oC-n az adott idő alatt már valószínűleg ki tud alakulni a kompakt szerkezet, ami ahogy írja már „gátolja a magrészezske növekedését.”

Válasz: A minták hőkezelése csökemencében (GSL 1100X, MTI Corporation), kerámia csónakban 1 órán keresztül történt. Köszönöm a megjegyzést és a cikket, ezek alapján a dolgozatban említett megfigyelés háttérében valóban a szilikakéreg merevségének növekedése valószínűsíthető.

6. 62.o. Írja, hogy az „I. ábrán nyilakkal jelölt pozícióknál mutatják az extinkciós spektrumok időbeli változását két, az adott mérésnél jellemző hullámhossz értéknél.”, lemaradtak a nyilak az ábráról. Ezt a 46. ábra aláírásában is jelzi „Ugyanezen rendszerek időfüggő kioltási spektrumai egy adott hőmérsékleten (az I. panelon jelölt nyilak szerint) (II).” Amellett, hogy nem találtam a nyilakat az I panelen, a II. panelen nem a spektrumok, hanem a két jellegzetes hullámhossznál mért extinkció értékek időbeli változása látható.

Válasz: Elnézést a hibáért, a nyilak valóban lemaradtak az I-es panelről, a II-es panel pedig valóban a két jellegzetes hullámhossznál mért extinkció érték időbeli változását mutatja. A helyes ábra és ábraaláírás:



46. ábra: Az aminoPEGilált részecskék DLS mérési eredménye különböző sókoncentrációk mellett a hőmérséklet függvényében (I). Ugyanezen rendszerek időfüggő extinkciója 518 ill. 630 nm-nél egy adott hőmérsékleten (az I. panelon jelölt nyilak szerint) (II).

7. 51. ábra (68.o.) „Különböző CTAB háttérkoncentrációk mellett a ciszteaminkonzentráció függvényében tapasztalt kékeltolódás...”-t mutatja be a (b) panelen. A CTAB oldatok nagyon tömények a CTAB c.m.c.-jéhez és Krafft pontjához viszonyítva (CTAB: c.m.c.~1 mM és a Krafft pont ~25 °C körül van). Milyen hőmérsékleten történtek a mérések? Micellák jelenléte az oldatban befolyásolja-e a felületi spektroszkópiát?

Válasz: A nagy CTAB koncentráció (tipikusan 50 mM) miatt az arany nanorészecske mintákat és CTAB oldatokat a laboratóriumban egy folyamatosan üzemelő vízfürdőben tároljuk 28 °C hőmérsékleten. Ezen a hőmérsékleten már nem kell a CTAB kiválástól tartani, de a tapasztalat szerint még elég alacsony, hogy a nanorészecskék alakja több hónapos időtartam alatt se változzon. A mérések

laborhőmérsékleten történtek, a műszeres mérések időtartama alatt nem volt tapasztalható a CTAB kiválása. A micellák jelenléte a spektroszkópiai méréseket nem befolyásolja a részecskék nagy extinkciós keresztmetszete miatt, továbbá a mérésekhez optikai háttérnek mindig az adott koncentrációjú CTAB oldatot alkalmazzuk.

8. 71.o. „A tiol molekulák bekötődésének részletesebb vizsgálatához ... nem csak ciszteaminnal, de a vele közel azonos méretű 3-merkaptopropionsavval (MPA) is” történtek mérések. Ezen kismolekulák felületi megkötésénél valószínű nem a méret a döntő, hanem a felülethez nem kötő funkciós csoportjaik kémiaja (a kötő csoportok azonosak a két kismolekulánál). A CTAB kettős réteggel burkolt pozitív töltést hordozó aranyrudak és a tiol csoport mellett $-NH_2/-COOH$ csoporttal bíró kismolekulák helyett valószínű, hogy ionok (pH-függő speciáció) kölcsönhatása történik. Ciszteamin hozzáadás esetén kékeltolódás és az elektroforetikus mobilitás pozitív értékei kissé még pozitívabb lesznek. MPA-nál a vártakkal ellentétben vöröseltolódását tapasztaltak és „A negatívan töltött ($pK_a(MPA)=4,3$) molekulák hatására a mobilitás pozitívabb értékeket vesz fel...” „A növekvő MPA bekötés így nagyobb effektív törésmutatót (vöröseltolódás) és pozitívabb mobilitást eredményez.” Ráadásul igen nagy a növekmény, de csak a 10^{-3} mM MPA koncentrációnál nagyobb tartományban. Azt olvashatjuk, hogy „Ezek alapján joggal vetődik fel, hogy a ligandumcsere során a részecskék felületén, valamint a tömbfázisban is jelen lévő CTAB molekulák és a kisméretű tiolok közötti kölcsönhatás alapvetően befolyásolja a folyamatot.” Bírálóban meg felvetődik, hogy *mi is történik itt valójában?* Véleményem szerint az ionos kölcsönhatásokat kell figyelembe venni. Ha a felületre köt a MPA a tiol csoporttal, akkor a kifelé álló $-COO^-$ csoportok ionpárt képeznek a CTAB-bal, ezek alkil láncai pedig újabb CTAB-bal kerülnek hidrofób kölcsönhatásba (hemimicella szerű asszociátumok alakulnak ki).

Válasz: Egyetértek az Opponens meglátásával, azaz hogy a tiol csoportot tartalmazó MPA „bebújhat” a CTA^+ réteg „alá” a részecskefelületen és erre utalnak az említett, CTAB jelenlétében, tömbfázisban kapott eredmények is. CTAB jelenlétében az egyedi nanorészecskék mikrospektroszkópiai vizsgálata is vöröseltolódást mutat (dolgozat 57.a ábra) MPA esetén.

9. 54. ábrán 5 mM CTAB oldatokban végzett tömbfázisú mérések esetén a longitudinális LSPR csúcs eltolódást és az elektroforetikus mobilitás változást mutatja be a ciszteamin, ill. az MPA koncentráció függvényében a $10^{-3} - 10^1$, ill. $10^{-6} - 10^2$ mM tartományokban. Valószínűleg a hozzáadott koncentrációkról van szó (ami persze ilyen „egy részecskés” esetben nem tér el az egyensúlytól). Ehhez képest az oldatban igen nagy CTAB felesleg van (a legnagyobb koncentrációjú néhány pont kivételével). *Miért nem foglalkozik az ionok közti kölcsönhatással, az ionpár képződéssel?* Az MPA esetén a várttal ellentétes változás a 10^{-3} mM feletti tartományban válik jelentőssé. A ciszteamin viszont nem volt vizsgálva a 10^{-3} mM-nál kisebb koncentrációjú rendszerekben. *Miért?*

Válasz: Az Opponens megjegyzésével és a vonatkozó publikációval² összhangban a felületi ligandumionok közötti kölcsönhatásnak fontos szerepe van a ciszteaminnal és MPA-val kapott eltérő eredményekben. Ugyanakkor az oldatban, szabadon lévő molekulák közötti esetleges ionpárképzést nem vizsgáltuk. Az MPA/CTAB esetben az eltérő töltés miatt vonzó Coulomb-kölcsönhatás

mindenképpen jelen van, de arra vonatkozóan nincs saját illetve irodalmi információ, hogy ez vizes közegben a klasszikus értelemben vett ionpár³ kialakulásához vezetne.

Ciszteaminnal azért nem volt vizsgálat 10^{-3} M-nál kisebb koncentrációnál, mert ennél a koncentrációnál is már csak 1,5 nm kékeltolódást tapasztaltunk és korábbi tapasztalataink alapján 10^{-3} M alatt csak kisebb az eltolódás mértéke.

10. 72. o. 55. ábra „Ciszteamin és merkaptopropánsav megkötődésének in situ vizsgálata folyadékcellában egyedi nanorudakon (a).” „a rendszer extenzíven mosható, és a tömbfázisú CTAB koncentráció gyakorlatilag nullára...” csökken. *Kérdés, hogy mosással eltávolítható-e az Au felületről a CTAB. (Később kiderül, hogy marad CTAB a felületen.) Ez a felületi kötés minőségétől függ. Ismert ez az irodalomban? A CTAB eltávolítása után elvégzett analóg optikai vizsgálatok „...pontosan ellentétesek a tömbfázisú mérések eredményével.” Így a CTAB felületi jelenlétének és oldatbeli koncentrációjának hatása jelentős.*

Válasz: Az irodalomban ismert, hogy valamennyi CTAB marad a felületen.⁴ Valóban szerepe van a CTAB felületi jelenlétének és oldatbeli koncentrációjának, valamint a felületi kötés minőségétől függ a CTA⁺ eltávolíthatóság. Ebben a vonatkozásban a rúdszintézist követően jelen lévő felületi specieseknek (ezüst, bromid ionok) is szerepe van, képesek a felületen stabilizálni a CTA⁺ ionokat.^{5,6} A CTAB jobb eltávolíthatósága érdekében több stratégiával is próbálkoznak (oldószeres extrakció vagy kezelés),^{7,8} a legcélravezetőbbnek jelenleg kloridion adagolása tűnik,⁹ melynek hatására a CTA⁺ kevésbé kötődik a felülethez,¹⁰ így könnyebben eltávolítható.

11. 93. o. Határfelületi rendezett szerkezetek: templátként szilika gömbök polimer rétegre vitt LB-monorétege szolgál, ami a hőkezelés során félig beesüllyed, majd Au bevonatot hoz létre a dómokon, ill. a szilika kioldása utáni mélyedésekben, így pozitív, ill. negatív mintázatot állít elő. Az egyedi mélyedésekben vizsgálja a felületi erősítés hatását saját építésű Raman mikroszkóppal (82. ábra), ami ismét kiváló teljesítmény. Az erősítés mértéke kimagasló „25-ször jobb” (lásd a 84. ábrán). *Vajon felhasználható lesz a nyomelemzésben?*

Válasz: A nehézséget ebben az esetben az jelenti, hogy az analizálandó mintát az üregek belsejében/alján kellene felhalmozni - ezt az általam használt nanorészecskék esetén elektronmikroszkóppal könnyen ellenőrizni lehetett. Amennyiben sikerül a mintát tartalmazó oldatot ennek megfelelően beszárítani, vagy az üregeket előzetesen célzottan felületmódosítani, ami elősegíti a megfelelő helyen történő felhalmozódást, elképzelhető a struktúra alkalmazhatósága.

12. A kísérletekben etanolban oldott MBA molekulákkal kontrolláltan felületmódosított ~60 nm átmérőjű arany nanorészecskék előállítását (valószínűleg citráttal stabilizált Au részecskékből) optikai és felületi töltés állapot mérésekkel jellemzi. Vörös eltolódást, aggregációt és érdekes zéta potenciál változást tapasztal. Megállapítja, hogy az oldószerként használt etanol is hatással van a zéta potenciálra (96. o.), de kontrol méréseket nem végez, elmarad a hatás értelmezése is. Nem találtam az értekezésben utalást a jelenlévő elektrolit koncentrációjára/minőségére, noha közismert az ionerősség lényegi hatása a mért zéta potenciálra. Elemzi az MBA és citromsav disszociációjára jellemző pKa értékeket, azonban a pH-t nem ismerjük, pedig ez alapvető a disszociációs viszonyok megítéléséhez. Szabad kötőhelyek feltöltéséről

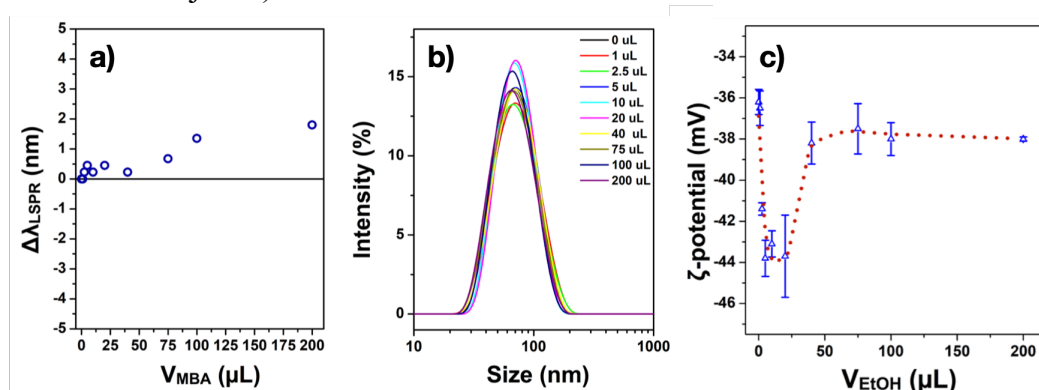
beszél az Au felületen, azonban az Au szolok előállításánál általában citrát feleslegben történik, így nem valószínű a szabad kötőhely, a ligandum csere viszont igen. A 3 – COOH csoportot tartalmazó citromsav cseréje az egy –COOH-t tartalmazó MBA-val viszont nem hoz létre több negatív töltésű felületi csoportot a felületen, így nem vezet a zéta potenciálok abszolút értékének növekedéséhez. „A nagy negatív ζ -potenciál mellett fellépő aggregáció az MBA molekulák jelenlétével összefüggő hidrogén kötések dominánsá válásával magyarázható.¹¹⁹” írja az irodalomra hivatkozva. Ez nem meggyőző, nem ismerjük az alkohol hatását, noha az MBA hozzáadásával igencsak nő a dehidratáló hatású alkohol koncentrációja is. Tisztázni kellene továbbá a pH és az ionerősség nagyságát, ill. ezek változását is az MBA adagolással.

Válasz: A részecskék citráttal stabilizáltak, a kontrolméréseket valóban nem emeltem át a dolgozatba a vonatkozó publikációból,¹¹ ezek lent láthatók. Ezek alapján tiszta etanollal is megfigyelhető a zéta-potenciál csökkenése (bár csak kisebb mértékben, mint MBA jelenlétében), azonban – az MBA oldattal ellentétben – tiszta etanollal stabil marad a rendszer.

A kiindulási nanorészecske rendszerben a számolt ionerősség 6,3 mM, ezen a hozzáadott MBA érdemben nem változtat (vezetőképesség - natív minta: 0,27 mS/cm; natív + 20 μ l EtOH: 0,25 mS/cm; natív + 20 μ l 25 mM MBA@EtOH: 0,26 mS/cm).

Kis MBA mennyiség mellett (dolgozat 83.a ábra; 20 μ l-ig) határozott vöröseltolódást látni, ugyanakkor a minta stabil marad (dolgozat 83.b ábra), és a tiszta etanos esethez képesti zéta-potenciál változás (dolgozat 83.c ábra) nagyobb mértékű. Ezek arra utalnak, hogy nő a részecskefelületen a (negatív töltést hordozó) molekulák mennyisége. Az Opponens által említett citrát/MBA ligandumcsere is történik, ennek tulajdonítható (különösen a tiszta etanos kontrol kísérletek tükrében), hogy 20 μ l hozzáadott MBA oldat felett beindul az aggregáció. Egyetértek, hogy felületmódosítási folyamat és az aggregációs mechanizmus részletes feltárásához további kísérletek lennének szükségesek.

A rendszer pH-ja 5,5,¹¹ ezt a kis mennyiségben hozzáadott MBA érdemben nem befolyásolja (a Raman mérésekhez készített részecskék esetén ez 0,5 mM MBA koncentrációt jelent).



1 ml arany szolhoz adalékot, különböző térfogatú tiszta etanol hatása a rezonancia hullámhosszra (a), a DLS-el megállapított méreteloszlásra (b), valamint a zéta-potenciálra (c).

13. Tézispontokkal kapcsolatos megjegyzések

Válasz: Köszönöm az eredményeket összefoglaló tézispontok tartalmának elfogadását. Az Opponens tézispontok szövegezésével kapcsolatos megjegyzéseit, észrevételeit elfogadom és egyet értek velük. Remélem a 11. tézispont utolsó

mondatának 2. részének szövegezése a 8. és 12. kérdésekhez írt válaszok, valamint a vonatkozó publikáció tükrében megfelelőnek bizonyul.

Prof. Dr. Beke Dezső opponensi javaslatára a 2-3. illetve az 5-6 tézispontokat változtatás nélkül egybevonám.

Budapest, 2022. április 29.

Deák András

Hivatkozások

- (1) Fülöp, E.; Nagy, N.; Deák, A.; Bársony, I. Langmuir–Blodgett Films of Gold/Silica Core/Shell Nanorods. *Thin Solid Films* **2012**, *520* (23), 7002–7005. <https://doi.org/10.1016/j.tsf.2012.07.097>.
- (2) Szekrényes, D. P.; Kovács, D.; Zolnai, Z.; Deák, A. Chemical Interface Damping as an Indicator for Hexadecyltrimethylammonium Bromide Replacement by Short-Chain Thiols on Gold Nanorods. *J. Phys. Chem. C* **2020**, *124* (36), 19736–19742. <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.0c04629>.
- (3) Marcus, Y.; Hefter, G. Ion Pairing. *Chem. Rev.* **2006**, *106* (11), 4585–4621. <https://doi.org/10.1021/cr040087x>.
- (4) Indrasekara, A. S. D. S.; Wadams, R. C.; Fabris, L. Ligand Exchange on Gold Nanorods: Going Back to the Future. *Part. Part. Syst. Character.* **2014**, *31* (8), 819–838. <https://doi.org/10.1002/ppsc.201400006>.
- (5) Burrows, N. D.; Lin, W.; Hinman, J. G.; Dennison, J. M.; Vartanian, A. M.; Abadeer, N. S.; Grzincic, E. M.; Jacob, L. M.; Li, J.; Murphy, C. J. Surface Chemistry of Gold Nanorods. *Langmuir* **2016**, *32* (39), 9905–9921. <https://doi.org/10.1021/acs.langmuir.6b02706>.
- (6) Ye, W.; Krüger, K.; Sánchez-Iglesias, A.; García, I.; Jia, X.; Sutter, J.; Celiksoy, S.; Foerster, B.; Liz-Marzán, L. M.; Ahijado-Guzmán, R.; Sönnichsen, C. CTAB Stabilizes Silver on Gold Nanorods. *Chem. Mater.* **2020**, *32* (4), 1650–1656. <https://doi.org/10.1021/acs.chemmater.9b05139>.
- (7) Schulz, F.; Friedrich, W.; Hoppe, K.; Vossmeier, T.; Weller, H.; Lange, H. Effective PEGylation of Gold Nanorods. *Nanoscale* **2016**, *8* (13), 7296–7308. <https://doi.org/10.1039/C6NR00607H>.
- (8) Nishida, K.; Kawasaki, H. Effective Removal of Surface-Bound Cetyltrimethylammonium Ions from Thiol-Monolayer-Protected Au Nanorods by Treatment with Dimethyl Sulfoxide/Citric Acid. *RSC Adv.* **2017**, *7* (29), 18041–18045. <https://doi.org/10.1039/C7RA02179H>.
- (9) Liu, K.; Zheng, Y.; Lu, X.; Thai, T.; Lee, N. A.; Bach, U.; Gooding, J. J. Biocompatible Gold Nanorods: One-Step Surface Functionalization, Highly Colloidal Stability, and Low Cytotoxicity. *Langmuir* **2015**, *31* (17), 4973–4980. <https://doi.org/10.1021/acs.langmuir.5b00666>.
- (10) Meena, S. K.; Celiksoy, S.; Schäfer, P.; Henkel, A.; Sönnichsen, C.; Sulpizi, M. The Role of Halide Ions in the Anisotropic Growth of Gold Nanoparticles: A Microscopic, Atomistic Perspective. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2016**, *18* (19), 13246–13254. <https://doi.org/10.1039/C6CP01076H>.
- (11) Zámbo, D.; Szekrényes, D. P.; Pothorszky, S.; Nagy, N.; Deák, A. SERS Activity of Reporter-Particle-Loaded Single Plasmonic Nanovoids. *J. Phys. Chem. C* **2018**, *122* (41), 23683–23690. <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.8b06716>.