

Értékelés *Szilágyi István* MTA doktori téziseiről

Szilágyi István doktori értekezést nyújtott be a Magyar Tudományos Akadémia Doktori Tanácsához *Funkcionális diszperziók: a kolloidstabilitástól az antioxidáns kompozitokig* címmel. Az MTA Doktora cím elnyerésének adminisztratív feltételeit megvizsgálva megállapítottam, hogy teljesítette az értékelő számára releváns pontot, azaz az általa művelt tudományágat „...jelentős eredeti tudományos eredménnyel gyarapította, amivel hozzájárult a tudomány továbbfejlődéséhez”, valamint az eredményeit „doktori műben foglalta össze”. Több mint száz nemzetközi folyóiratban megjelent közlemény társszerzője és mintegy felének levelező szerzője. A munkákra több mint 1500 független hivatkozást mutat az MTMT adatbázis, a Hirsch indexe 29, amire azt mondják, hogy nemzetközileg elismert kutató.

A téziseit elolvasva azt gondolom, kockázatos kutatási területet választott, alapvető kolloidikai törvényszerűségeket, a DLVO elméletet és a Hardy-Schulze szabályt vette górcső alá, és új megállapításokat tett a kolloidstabilitás témakörében. Megállapításai a következők

-Figyelembe kell venni a felületekhez való affinitást, a felületi komplexképződés jelenségét és az ionspecifikus szorpciós hatásokat;

- Elemezte a Hofmeister-sorozatok alkalmazását a diszperz rendszerek stabilizálásra, az egy és többértékű ionok esetében. Részletesen vizsgálta és megadta a klasszikus Schulze-Hardy szabály korlátait. Értékes és új eredmény nagy töltésszámokkal kapcsolatos limit észlelése és leírása.

- Fontosnak ítélem meg azt, hogy az eredmények az AFM és a DLS technikák újszerű alkalmazásán, az erők közvetlen mérésén is alapulnak.

A kolloidstabilitás jelensége ionos folyadékokban rendkívül fontos két szempontból is. Az ionos folyadékok szerkezete és viselkedésének okai máig is kutatások fókuszában vannak, illetve az ionos folyadékokban való kémiai reakciók a „zöld kémia” felé tett fontos lépések.

- Ezen a területen egyértelműen kimutatta az ionspecifikus hatások jelentőségét, kihasználva az ionok szisztematikus változtatásának lehetőségét, és a diszperz rendszerek hidrofil/hidrofób sajátosságának hatását, a szorpciós viselkedésen keresztül.

- Bár a DLVO elmélet alapvetően az ellenionokra koncentrál, ezekben a rendszerekben a mellékionok hatását is észlelte és a kritikus koagulációs koncentráció értékében egyértelműen elhatárolta klasszikus elektrosztatikus, a viszkozitás és (a „száraz” ionosfolyadékokban) az ionpár képződés szerepét a stabilis diszperziók kialakulásában.

- Az ionos folyadékokban az adszorpció kiemelt jelentőségű, aminek kapcsán kimutatta a réteges szorpció okozta oszcillációs taszító erők megjelenését.

A polielektrolitokkal való kölcsönhatás túlmutat a kolloidstabilizálás jelenségén, alkalmazásával a megoldható a kolloidok (nanorészecskék) funkcionalizálása, és a felfedező fizikai-kémiai kutatások itt kapcsolódnak össze a nanotudományokkal és a nanotechnológiával.

-Megállapította, hogy a polielektrolitok alkalmazásával a szorpció eredményeképpen a töltött nanorészecskék töltéskompenzációja majd áttöltése is bekövetkezik. E jelenségek a DLVO elmélettel jól leírhatók, és az ionspecifikus hatások mérsékelhetők, illetve megszüntethetők.

- A polielektrolitok alkalmazása nem ötletszerű volt, hanem arra irányult, hogy az aggregációs viszonyokat hangolni tudja. A kettős hidroxid nanorészecskék esetében heparin alkalmazásával az aggregáció tervezhetővé vált.

- Ebben a részben a kettős hidroxid platformokon mutatta be a szekvenális adszorpció módszerét, amivel a nanorészecskéket multifunkcióssá teheti, illetve két polielektrolit réteget alkalmazva rendkívüli „só tűrést” ért el.

- Nem elégedett meg a tapasztalatokkal, hanem visszatérve az elméleti alapokhoz sikeresen azonosította a kölcsönhatási erők eredetét, az előző tézispontokban leírt tapasztalatot, amely szerint a DLVO elmélet az erősen töltött felületekre jó, míg a kisebb töltöttségeknél a polielektrolitok sztérikus stabilizáló komponense is felelős a stabilizáló hatásért.

Az eddigiekben elvégzett alapos kísérleti és elméleti kutatások eredményeinek birtokában illusztrálja, hogy sikeres gyakorlati alkalmazások kulcsa, a megalapozott elméleti ismeret. Az enzimikus antioxidánsok nanorészecskéken való megkötése, azok kémiai stabilizáláshoz, és így élő szervezeteken kívüli alkalmazáshoz nagyon ígéretes út. Ehhez a munkához nem próbálgatással, hanem az előző eredmények birtokában már célirányosan kezdett hozzá. Aggregációval szemben jól ellenálló de az enzimikus aktivitásban nem lecsökkent rendszereket tervezett.

- Stabilis rögzített SOD és tormaperoxidáz enzimeket állított elő kettős hidroxid nanorészecskéken heparin polielektrolit alkalmazásával, ami nem csak a stabilizálásért, hanem a rögzítésért is felelős. A papain enzim maga polielektrolitként viselkedik és vele előállított latex-papain kompozit jelentős proteázaktivitást is mutat az antioxidáns hatás mellett.

- Sikeresen rögzítette a SOD és a tormaperoxidáz enzimeket az előzőekben kidolgozott szekvenációs szorpció segítségével kettős hidroxid hordozóra heparin és polilizin segítségével.

Titándioxid nanorészecskéken poli-dialkil-dimetil-ammónium klorid és polisztirol-szulfonát alkalmazásával a két enzim rögzítési sorrendjét változtatta meg.

- A biokémiai tesztek azt bizonyították, hogy az ilyen módszerrel előállított rögzített enzimek továbbra is működnek, esetenként a natív enzimekkel összevethető hatékonysággal. Elemezte a sejtekben való bejutást, illetve azt mutatta ki, hogy a toxikus hatás nem jelentős. Azt is megállapította, hogy az ilyen módon kombinált enzimrendszerek (pl. papain és a tormapeoxidáz) mindkét hatásukat mutatják, ami nem igaz, ha egyszerűen oldatfázisban összekeverik őket.

Az endogén enzimek rögzítése is fontos eredmény, de a mesterségesen előállított enzimutánzó antioxidánsok is fontos szerepet tölthetnek be, ha nanorészecskéken rögzítik őket. Ekkor tűnik ki a nanorészecskék alkalmazásának jelentősége, mint katalizátoroknak. Csaknem olyan aktivitásuk mint a homogén katalizátoroknak, és csaknem olyan könnyen eltávolíthatók mint a heterogén katalizátorok. Azaz az ipari alkalmazásban egy optimálás érhető el, illetve ezek a vegyületek kevésbé érzékenyek, mint a natív enzimek.

- Ellagsav molekulákat rögzítettek kettős hidroxidokon, így annak vízoldhatóságát megnövelték. A kettőshidroxid-ellagsav kompozit kolloidstabilitását optimálva egy gyógyászatban is alkalmazható megnövekedett antioxidáns hatású nanokompozitot állítottak elő.

- Mind a SOD, mind a tormaperoxidáz metalloenzimek így az azokat modellező fémkomplexek nanorészecskéken való rögzítését is megoldotta a jelölt, elérkezve kutatásai során a nanotechnológiához. A kettős hidroxid nanorészecskéken így rögzített réz-hisztamin komplex hatékonyan „dizmutálja” a szuperoxid gyököket, még azon a hőmérsékleten is, ahol a SOD denaturálódik. A réz-bipiridil és a vas-citrát komplexek együttes rögzítése szintén hatékony szuperoxid lebontó katalizátort eredményezett.

- A nanozyme családba sorolt berlinikék gyakorlati alkalmazásra való tételét latex felületen való rögzítéssel oldották meg, létrehozva egy hidrogénperoxid és szuperoxid lebontására alkalmas, napokon keresztül stabilis enzimutánzó kolloid rendszert.

A jelölt az ismertett eredményeket 25 tézispontban foglalta össze, amelyek mindegyikét új tudományos eredménynek vélem. Ezt 50 rangos, lektorált folyóiratban közölt dolgozattal támasztotta alá. Az eredményeket összefoglaló disszertációban ezt nem volt egyszerű olvasható, és emészthető formában összefoglalni. A *Bevezetés* ismerteti a DLVO elméletet és felhívja a figyelmet az ionspecifikus hatások hiányára, majd a Hofmeister-sorozatot taglalja, illetve a Hardy –

Schulze-féle vegyérték szabályt. Ebben a részben kissé szokatlan számomra a közvetlen és közvetett Hofmeister-sorozat fogalmának bevezetése, és így a 4. ábra jelentése.

Tudná röviden definiálni a közvetlen és a közvetett fogalmát ezzel kapcsolatban?

Azt írja a 12 oldalon, hogy a reális nagyságrendű felületi töltés esetében a (4) egyenletben $n = 2$ alkalmazható, sőt a levezetés igazából csak $z:z$ elektrolitokra érvényes. Levezetés van az $n = 6$ értékre (P.C. Hiemenz *Colloid and Surface Chemistry* 3rd. edition p. 591) és meg is van említve a nagy felületi töltés, mint kritérium.

Honnan származik $n = 2$ levezetés? Egyszerűen csak átírjuk a töltést az induló egyenletekben?

Ismereteim szerint csak az ellenionnal foglalkozik az elmélet. Hol szerepel a $z:z$ kitétel az elméletben?

Az Eredmények és értékelésük című fejezet a disszertáció döntő mennyiségét képezi. Logikusan vezet végig az olvasót a kutatás irányán, és igazolja azt, hogy az alkalmazásokhoz, csak biztos elméleti megalapozással szabad hozzákezdeni. Az *Egyértékű sók hatása* alfejezetben a H_2PO_4^- ion specifikus hatását mutatja (9. ábra).

Milyen volt a közeg pH-ja az CCIS meghatározásakor? A pK -k ismeretében mennyi volt a H_2PO_4^- relatív koncentrációja a többi protonált formához képest?

A 25. oldalon a „stabilitási állandók”, meghatározásáról ír. Erre a (3) és az (5) egyenletet alkalmazza.

A stabilitási arányról van esetleg szó?

A 28. oldaltól az ionos folyadékok kationjainak eltérését a fémionoktól hidrofób kölcsönhatással magyarázza, és azt logikusan bizonyítja is. Véleményem szerint ez a rész szorpció szerepének legerősebb bizonyítása.

A polielektrolitok hatásának vizsgálata igen elegáns része a dolgozatnak. Bár érdemes lenne benne kerülni a „triviális” megállapításokat. Írja, hogy az „Az áttöltődés hajtóerejét az adszorpció során fellépő entrópiaváltozással, ion-ion korrelációkból eredő vonzó erőkkel és hidrofób kölcsönhatásokkal magyarázhatjuk”. Az olvasó elgondolkodik a $G = H - TS$ egyenlet ismeretében, hogy lehet-e még egyéb hatás is. Valóban ki is derül, hogy a polielektrolitok hatása minden esetben komplex. Nagyon szép reprezentáció az elektroforetikus mozgékonyság és a stabilitási arány közös ábrázolása. A 16. ábra tankönyvbe illő. Szintén magáért beszél a polietilénimin hatása is (18. ábra). Ezzel kapcsolatos kérdésem:

Az erő/effektív sugár milyen adat? A korábbi hasonló ábrán csak erő szerepel. Ez egyfajta normalizálás?

A réteges szerkezet megkonstruálása a szekvenciális adszorpció módszerével nagyon értékes kísérleti innováció, ami elvezet a nanorészecskék hangolásához. Egyenes út vezetett innen az enzimatis antioxiidánsok rögzítésének megtervezéséhez és kivitelezéséhez. Ennek kapcsán kérdezem.

A 21. ábra baloldali részében Michealis-Menten konstansok a görbék illesztéséből származtak? A szövegből modellszámítás tűnik ki. Ha ez utóbbi, akkor a v_{max} és K_m milyen kísérletekből származtak?

A 41. oldalon a kompozitok bejutását a sejtbe a HRP enzim megtalálásával igazolta.

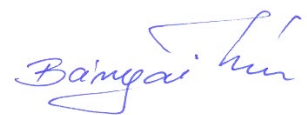
Biztos, hogy az egész nanorészecske bejutott a sejtbe? Nem csak az enzim hagyta el, önálló útra térve?

Nagyon szép teljesítmény az enzimaktivitást utánzó anyagok, fémkomplexek rögzítése nanorészecskéken, amivel a natív enzimek érzékenységi problémáit sikerült megoldani, illetve költséghatékony katalizátorokat tervezni. A nanozyme terminológia hangzatos, de ha jól értem, akkor ezek antioxiidáns katalizátorok nanoméretben. Jogos ez az elnevezés? A 24. ábrán mutatott Michealis-Menten modellel jól leírható a kinetika, mint kiderül.

A reakció mechanizmusa is megegyezik az enzimek reakciómechanizmusával? Tehát léteznek aktív helyek és a katalízis azokon történik? Az ilyen típusú görbék specifikusak az enzimekre?

A beadott doktori mű mind formájában, mind tartalmában megfelel az MTA doktori értekezések követelményeinek. Vizsgálódásom során semmilyen etikai problémát nem találtam, a jelölt az elért tudományos eredményekben meghatározó szerepet játszott. Ennek alapján a tézisek nyilvános vitára bocsájtását egyértelműen javaslom.

Debrecen, 2022, november 29.



Bányai István
MTA doktor