

Opponensi vélemény

dr. Baranyai Zsolt 'Az orvosi képalkotásban használt ritkaföldfém(III)- és gallium(III)-triaz- és -tetraaza-polikarboxilát komplexek oldategyensúlyi és kinetikai sajátosságai és szerkezete' című MTA Doktori értekezéséről

Az orvosdiagnosztikai/teragnosztikai alkalmazással kecsegtető fémkomplexek vizsgálata nem csak tudományos szempontból érdekes, de társadalmi szempontból is nagyon hasznos kutatási téma. Baranyai Zsolt ezen a területen végzett kutatásainak legutolsó 13 évéből válogatta azt a 35 közleményt, ami értekezése alapját képezi. Már véleményem elején kiemelésre méltónak tartom, hogy a jelölt nem csak feltételes módon beszélhet kutatási eredményeinek hasznosításáról, ui. vizsgálataival szoros összefüggésben kifejlesztésre került egy olyan MRI kontrasztanyag, ami felülmúlja az etalonnak tekintett Gd(DOTA) komplex kedvező tulajdonságait, és ami már a klinikai gyakorlatba is került. Ha ehhez hozzávesszük az említett 35 rangos folyóiratban megjelent publikáció számos új tudományos eredményét, leszögezhető, hogy Baranyai Zsolt munkássága feltétlenül megérett az akadémiai doktori szinten való megméretésre.

A 331 irodalmi hivatkozást tartalmazó, kb. 150 oldalas értekezés 54 ábra és 25 táblázat segítségével mutatja be az elért eredményeket. A dolgozat logikus felépítésű, jól áttekinthető. A dolgozatban ugyan több elírást/gépelési hibát is találtam, ezek azonban nem voltak zavaróak az értelmezésben (a teljesség igénye nélkül: 17. o.: 'galactozidáz'; 67. o.: 'nagságrend', 81. és 83. o.: 'isomer'; 81. o.: 'karobxilát', 109. o.: 'karobxillát', 112. o.: '30-szorta kisebb'; 113. o.: 'jeleuhető'; 121. o.: 'reakció' stb.). A felsorolt részletes – néhol talán túl részletesen is bemutatott – eredményeket számos vizsgálati technika (pH-potenciometria, UV-Vis, ^1H -, ^{13}C -, ^{17}O -, ^{45}Sc -, ^{71}Ga -NMR, relaxometria, fluoreszcencia, röntgendiffrakció, radio TLC/HPLC, DFT számítások) alkalmazásának összehasonlító értelmezésével nyerte. A kutatások ugyan határozott gyakorlati célt szolgálnak, említésre méltónak tartom, hogy az eredmények érdemi hozzájárulást jelentenek a ritkaföldfémekkel kapcsolatos koordinációs kémiai ismereteink további bővítéséhez is.

Az értekezés olvasásakor megfogalmazódott észrevételeim és kérdéseim a következők:

14. old.: A szöveg ugyan hivatkozik a 11. egyenletre a belsősférás vízmolekulák anionnal való szubsztitúciójának tárgyalásakor, az egyenletben ez azonban nem jelenik meg.

55. old.: Az értekezés egyébként dicséretes tömörsége néhol nehezen követhetővé teszi a szöveget. A bírálónak többszöri olvasásra sem volt világos a magyarázat amit a szerző a Gd(CyAAZTA) és Gd(AAZTA-C4) komplexek Cu(II) ionokkal lejátszódó cserereakciójának a réz(II) koncentrációtól való függetlenségére adott. A P7 és P8 publikációk átnézése során felmerült bennem, hogy a hasonló tapasztalat eltérő okokra vezethető vissza. A Gd(CyAAZTA) komplex esetén a cserefolyamat a disszociatív mechanizmus miatt (ami összefüggésben lehet a szövegben okként megjelölt merevséggel) elvileg sem függhet a Cu(II) koncentrációjától. Más a helyzet a Gd(AAZTA-C4) esetén, hiszen a rokon Gd(AAZTA) és Gd(AAZTA-C2) komplexeknél megjelenik a kétmagvú Gd(III)-Cu(II) komplex képződésén keresztül megvalósuló cserefolyamat, és a valerát oldallánc erre a Gd(AAZTA-C4) esetén is elvi lehetőséget ad. Ez alapján feltételezhető-e hogy a cserefolyamat Cu(II) koncentrációtól való függetlenség itt csak virtuális (azaz lejátszódhat a kétmagvú Gd(III)-Cu(II) komplex képződésén keresztül is, csak az adott körülmények között ez nem mutatható ki)? E kérdéstől függetlenül is úgy érzem néhol nagyvonalúbban kellett volna szövegezni az értekezést, kevesebb részletet bemutatva, inkább a következtetésekre koncentrálva.

58. old.: A Gd(AAZTA) komplexben megjelenő két belső szférás vízmolekula igen kedvező a relaxivitás szempontjából, ráadásul még az endogén ligandumok nagy feleslege esetén sem képződnek vegyes ligandumú komplexek. Ez utóbbit azzal magyarázza, hogy a két vízmolekula nem szomszédos pozícióban helyezkedik el. Ehhez képest meglepő, hogy a P12 publikáció 3. ábráján bemutatott számított szerkezetben a két vízmolekula éppen két szomszédos pozíciót foglal el. Miként oldható fel ez az ellentmondás?

60. old.: Elsőként ezen az oldalon jelenik meg a 9-es és 10-es koordinációs szám esetén a fémion körül kialakuló geometria helytelen megnevezése, ami később igen sokszor ismétlődik a dolgozatban. A 'kétsapkás' négyzetes antiprizma vagy a 'háromsapkás' trigonális prizma helyes elnevezése a kétszeresen fedett négyzetes antiprizma és háromszorosan fedett trigonális prizma. Emiatt a „sapka”/”sapkás” pozíció helyesen fedett pozíció. Fentiekhez hasonló probléma, ezért itt említem meg a 111. oldalon megjelenő hibát: a dodekaédernek 8 csúcsa van, melyek közül egyik sem fedett pozíció, így a Sc(III)-AAZTA komplexben a vízmolekula nem a „sapka” (fedett) pozíciót foglalja el, hanem a nyolcadik (normál) csúcsot.

62. old.: A BPyGTA stb. ligandumok kétmagvú rézkomplexeinek stabilitása nem kétszer, hanem kb. öt nagyságrenddel nagyobbak, mint az EGTA hasonló komplexének stabilitása (ui. a $\log K$ értékek kétszer akkora).

65. old.: A 17. ábra kapcsán említi, hogy 'a protonált *Ln(HDOTA) köztitermék sebességmeghatározó deprotonálódása lejátszódhat víz, mint Brönsted bázis, és OH⁻ ion által katalizált úton is' (ez vagy ehhez hasonló megfogalmazás a későbbiekben még többször megjelenik). A protonálódási/deprotonálódási folyamatok általában rendkívül gyorsak. Tapasztalatom szerint akkor lehet egy ilyen folyamat lassú, ha az együtt jár valamilyen szerkezeti átrendeződéssel. De véleményem szerint ekkor sem maga a protonálódás/deprotonálódás, hanem a szerkezeti átrendeződés a lassú (sebességmeghatározó) folyamat. A tárgyalt esetekben is valami hasonlóról van szó, vagy ténylegesen lassú deprotonálódásról? (Ha utóbbi, akkor az hogyan lehetséges?)

Az idézett mondat egy, számomra, furcsa megfogalmazást is tartalmaz. Ugyan a bázis katalizált deprotonálódás használatos fogalom extrém gyenge savak (pl. aminosavak C α -H csoportjának) valamilyen bázis által elősegített protonvesztésére, egy protonált aminocsoport esetén nekem ez a kifejezés nagyon szokatlan, még akkor is, ha a 17. ábrán k_{OH} sebességi együtthatóval jellemzett reakció feltehetően nem szimpla deprotonálódás, hanem egy szerkezeti átrendeződést is igénylő folyamat.

73. old.: A leírtak szerint a Gd(DO3A-PN) és Gd(DO3A-N-prop) komplexek nagy vízcserese sebessége kapcsolatban van a 9-es koordinációjú (q=1) alapállapot és a 8-as koordinációjú (q=0) köztitermék közötti aktiválási entalpia kis értékével (ami pedig a CN=9 szerkezet 'túlzsúfolása' okán alakul így). Ugyanakkor meglepő, hogy a Gd(DO3A-EN) komplex $\Delta H^{\#}_M$ értéke is kicsi (kb. az előző két komplex átlaga), mégis a vízcserese sebessége 80-szor kisebb azokénál (még a Gd(DOTA) komplexénél is négyszer kisebb). Hogyan oldható fel ez az ellentmondás?

75. old.: A szöveggel ellentétben a 13. táblázat adatai szerint az Ln(DO3A-SA) komplexek protonálódási állandói nem a gadolíniumig, hanem a diszpróziumig csökkennek, és csak az Ln = Er és Lu esetén nőnek. A magyarázat (a koordinációs számnak a lantanoida sorozaton belül bekövetkező csökkenése) még ekkor is helyes?

122. old.: A leírtak szerint a Ga(DOTA) komplex víz 'katalizált' képződésére vonatkozó sebességi együttható kisebb, mint az Eu(DOTA), Y(DOTA) és Lu(DOTA) komplexeké. Ami a Ga(III)- és Ln(III)-ionok eltérő koordinációs kémiai viselkedésével és méretével értelmezhető. Ennek az állításnak ellentmondani látszik a Ce(DOTA) komplex fenti folyamatra vonatkozó sebességi együtthatója, ami még a Ga(DOTA) komplexénél is kisebb, annak ellenére, hogy a

Ce(III) mind koordinációs kémiai viselkedésében, mind méretében hasonlít a többi lantanoidához. Mi lehet erre a magyarázat?

A felsorolt kérdések és észrevételek természetesen nem érintik a dolgozat lényegét, a felsorolt új tudományos eredményeket. Összességében elmondhatom, hogy Baranyai Zsolt értekezése egy részleteiben átgondolt, gondosan kivitelezett kutatás eredményeit mutatja be, melyek nem csupán elméleti (biokoordinációs kémiai), hanem gyakorlati szempontból is fontos eredményekre vezettek. A tézisfüzetben felsorolt vastagon szedett nyolc tézispont sajnos rosszul lett megfogalmazva, ui. nem utal új tudományos eredményekre. Ugyanakkor a tézispontok alatt felsoroltakat új tudományos eredményként fogadom el, így az értekezés nyilvános vitára bocsátását és sikeres védés esetén az MTA Doktori cím odaítélését teljes mértékben támogatom.

Szeged, 2023. szeptember 28



Dr. Gajda Tamás
az MTA doktora