

Bírálat

Kele Péter: *Bioortagonálisan modulált fotoreszponzív rendszerek*

kémiai biológiai alkalmazásokhoz

című MTA doktori értekezéséről

Kele Péter fenti címen nyújtotta be MTA doktori értekezését. Az idáig vezető kutatói múltja impozáns. Kémiából és biológiából szerzett diplomáit kiválóan tudja hasznosítani választott kutatási területén. Miami-ban szerezte doktori fokozatát, Regensburgban volt Humboldt-ösztöndíjas. Magyarországon Lendület-programot nyert el, eredményeit számos díjjal is elismerték. Fiatal kora ellenére mostanra már 2000 feletti a közleményeire kapott független hivatkozásainak száma.

Értekezés: Az interneten nyilvánosan elérhető adatok megismerése után – amelyek egy jelentős, nemzetközi hírű kutatóra utalnak – érdeklődéssel vettem kézbe értekezését. Az „old school” képviselőjeként szívesebben tanulmányoztam volna egy „teljes” munkát, merthogy ez a mű tézisszerű, mindenesetre a követelményeknek megfelel. A dolgozat fő része 38 oldalas, amelyet az irodalomjegyzék, továbbá 20, az értekezés alapját képező közlemény másolata követ.

Az értekezés címe hűen tükrözi a tartalmat, amely egységes tematikájú, nincsenek éppen hogy csak ideillő elágazásai. A jelölt kémiai biológiai kutatásainak eredményeiről számol be.

Az előszóban szerepeltet egy közel két oldalas, meglehetősen személyes hangú köszönetnyilvánítást is, ami véleményem szerint nem ide lett volna való. Tudjuk mindannyian, hogy a kémiában az elért eredmények eléréséhez a jelöltön kívül, szinte mindig, másoknak is több-kevesebb hozzájárulása van. Ugyanakkor ezt, itt, így, különösen az értekezés rövidségére való tekintettel túlzásnak tartom. Ugyanakkor megértem, hogy a pályázó ezúton fejezi ki köszönetét, háláját hallgatóinak, munkatársainak és együttműködő partnereinek, akik az elismerést minden kétséget kizáróan megérdemlik.

A bevezetésben definiálja ennek a diszciplínának a mibenlétét, és röviden összefoglalja a tématerületnek – amely valahol a szerves kémia és a biológia határán helyezkedik el – a mindösszesen kb. két évtizedre visszatekintő múltját, lényegét, céljait, amely nem azonos a biokémiával. Jelentőségét Carolyn R. Bertozzi 2022-es Nobel díja is igazolja. Ismerteti továbbá az eddig ismert legfontosabb bioortagonális reakciókat és a fotoreszponzív sajátosságú rendszereknek az ehhez a témához kapcsolódó jelentőségét. A kutatási terület kiemelt nehézségét az okozza, hogy biológiai környezetben kell hatékonyan végrehajtani szerves kémiai reakciókat. A laboratóriumban a reakciókörülményeket

(oldószer, hőmérséklet, nyomás, katalizátor, reakcióidő) sokkal szélesebb skálán lehet módosítani. A fotoreszponzivitás eltolása a nagyobb hullámhosszúságú tartományba külön kihívást jelent.

A következő fejezet az értekezés szerkezetét ismerteti. A felhasznált 20 közleményét, amelyek itt is felsorolásra kerülnek, a szerző 3 csoportba sorolja, amelyek a téziszfüzet szerinti megnevezései a következők:

- bioortogonálisan aktiválható fluorogén markerek,
- bioortogonális reagensek fejlesztése és
- feltételesen aktiválható fotolabilis védőcsoportok.

A szerző kiválóan foglalja össze ezen alfejezetek lényegi elemeit. Nem ismétlem meg az új tudományos eredmények tételes felsorolását, amelyek az MTA honlapján mindenki számára hozzáférhetők. A megfogalmazások pontosak, a gondolatmenet jól követhető, világosan érthető. A tömörség miatt, természetesen, a részletek megismerése céljából időnként fel kell lapozni az eredeti közleményeket. Az értekezés egy kiváló angolsággal megírt alkotás, amelyben elírás vagy nyelvtani hiba alig fedezhető fel. Ezek ismertetésétől e szinten eltekintek. Az ábrák (22 db van) informatívak, esztétikus megjelenésűek, ugyanakkor magam talán több ábrát, reakciósémát használtam volna illusztrációként. Az irodalomjegyzék 152 tételt számlál, a cikkek megjelenési dátuma túlnyomó többségben 2010 utánra datálódik.

Az eredmények eléréséhez széleskörű szintetikus szerves kémiai munkavégzés kapcsolódik. A vegyületek előállításának leírása gondos tervezésről, pontos laboratóriumi kivitelezésről árulkodik. A szerkezetigazolás adekvát, a kor színvonalának megfelelő spektroszkópai módszerekkel történt meg.

Sikeresen kerültek alkalmazásra a kvantumkémia módszerei is.

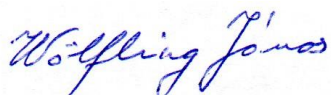
Téziszfüzet: Az értekezés kísérője egy összesen 8 oldalas, magyar nyelven íródott téziszfüzet, amely ismerteti az elért tudományos eredményeket, a korábban említett 3 csoportba sorolva. Ezeket elfogadom új tudományos eredményekként. A „tézispontok” című részben, amely „az értekezésben bemutatott eredményeken alapuló, tényszerű eredményeket” lenne hivatott bemutatni, a megfogalmazások nem mindig eredménycentrikusak, hanem inkább tartalomjegyzék-jellegűek. Pl. a 4. tézispont így szól: „A tetrazinnal kiváltható kioltómechanizmusok vizsgálata (kötésen keresztüli energiáttranszfer, belső konverzió) fenoxazin és cianin vázakon”. És a 8.: „Szerkezet-hatás vizsgálatok segítségével a sztérikus és elektronikus hatások vizsgálata nikotinamidból levezethető tetrazinokon”. A téziszfüzetben is felsorolásra kerültek az értekezés alapjául szolgáló közlemények.

Az értekezés olvasása közben felmerült kérdéseim:

1. Meg lehet-e határozni a bioortogonális reakciók hozamát az élő sejtekben? Amennyiben igen, milyen módszerek állnak ehhez rendelkezésre?
2. Az el nem reagált reagensek jelenléte, vagy az esetleges mellékreakciók termékei nem okozhatnak-e toxicitást *in vivo*, pl. az emberi szervezetben? Eltérő lehet-e a bioortogonálisan módosított származékok metabolizmusa a módosíthatatlanokétól? Vélhetően így van. Nem okoz ez humán alkalmazás esetén problémákat?
3. A fehérjék bármilyen jellegű módosítása befolyásolhatja azok eredeti funkcióját, stabilitását. A törekvés a bioortogonális kémiában nyilvánvalóan az, hogy ez ne következhesen be, ez lenne az ideális eset. Ismeretesek-e a bioortogonális reakciók kapcsán erre vonatkozóan kutatási eredmények a szakirodalomban?
4. Az eddig alkalmazott bioortogonális reakciók száma meglehetősen alacsony az ismert szerves kémiai reakciók számához viszonyítva. Lehet-e ebben a tekintetben arra vonatkozóan javaslatot tenni, hogy ezt a számot milyen módszerekkel lehetne jelentősen bővíteni? Tekintettel a tématerület fontosságára, ilyenekre minden bizonnyal szükség lenne.
5. A tématerületen a Diels-Alder reakciók közül az inverz elektronigényűek a gyakran alkalmazottak. Elképzelhetők-e normál elektronigényű, esetleg hetero-Diels-Alder reakciók is a bioortogonális kémiában?
6. Úgy tűnik, hogy bizonyos szintézislépések során, gyengébb hozam esetén nem optimalizálták a reakciókörülményeket a hozam javítása érdekében, hanem csak elfogadták azt, esetleg kerestek egy másik reakcióutat. Így volt-e?

Az értekezést nyilvános vitára alkalmasnak tartom, az említett kritikai megjegyzéseim, amelyek inkább formai, mintsem a lényegét érintő tartalmi jellegűek, nem befolyásolják összefoglaló véleményemet: sikeres védés esetén javaslom a pályázó számára az MTA doktora cím odaítélését.

Szeged, 2024. december



Wölfling János