

Válasz Kubinyi Miklós professzor úr bírálatára

Tisztelt Bíráló!

Ezúton fejezem ki köszönetemet a Bírálónak, hogy akadémiai doktori értekezésemet alaposan elolvasta és áttanulmányozta, és arról részletes, magas szakmai színvonalú bírálatot készített. Külön köszönöm elismerő megállapításait, valamint azt, hogy értekezésemet jelentős új, eredeti tudományos eredményeket tartalmazó munkának minősítette, téziseimet új eredményként elfogadta, és az értekezést nyilvános vitára alkalmasnak tartotta.

Nagy megtiszteltetés számomra, hogy a bírálatában részletesen értékelté munkám tudományos eredményeit, kiemelte azok újdonságát és jelentőségét, továbbá külön méltatta az értekezés didaktikus szemléletét és világos stílusát. Köszönettel fogadom azon észrevételeit is, amelyek az értekezés módszertani teljességének, terminológiai pontosságának és nyelvi igényességének további erősítését szolgálják.

Külön köszönöm hogy a Bíráló azon megjegyzését, hogy a módszertani részben indokolt lett volna részletesebben ismertetni a két-fotonos vizsgálatokban alkalmazott műszerezettséget, valamint összefoglalni a reakciómechanizmusok vizsgálatában szerepet játszó főbb kísérleti módszereket is. Bár értekezésemben a hangsúly elsősorban az elméleti kémiai számításokra és azok eredményeire került, a címben is szereplő kísérleti vonatkozások valóban indokoltá tették volna ezen módszerek részletesebb és rendszerezettebb bemutatását.

Köszönettel vettem továbbá a szövegben előforduló pontatlanságokra, elírásokra, terminológiai és nyelvi hibákra vonatkozó észrevételeit. Külön köszönöm az értekezés szövegére, terminológiájára és formai pontosságára vonatkozó gondos észrevételeket. Az jelzett hibák és pontatlanságok, így a hiányosan szereplő egyenlet, a PCM modellre vonatkozó nem elég precíz megfogalmazás. A Zn^{2+} -ion gyakoriságára tett állításom valójában az átmeneti fémekre vonatkozott. Elfogadom továbbá az „elektronikusan gerjesztett állapot” helyett a „gerjesztett elektronállapot” kifejezést.

A Bíráló azon megállapításával így egyetértek, hogy a kézirat még egy alaposabb nyelvi átvizsgálást igényelt volna és elkerülhettem volna, hogy ezek a hibák a benyújtott változatban bennmaradnak. Fájjalom, hogy az értekezés véglegesített változatában ezeket a javításokat már nem tudom elvégezni.

Az alábbiakban tisztelettel válaszolok a Bíráló által feltett kérdésekre.

1. Mely kísérleti módszereket tartom a legfontosabbaknak a reakciómechanizmusok felderítésében?

Megítélésem szerint a reakciómechanizmusok felderítésében azok a kísérleti módszerek bírnak kiemelt jelentőséggel, amelyek nemcsak a kiindulási és a termék arányát/koncentrációját mérik, hanem alkalmasak az esetleges alacsony koncentrációban megjelenő intermedierek azonosítására, mely a mechanizmusra egzakt eredményt tudna adni. Ezek közé sorolom mindenekelőtt az NMR-spektroszkópia, a tömegspektrometria, HPLC, az UV-Vis és fluoreszcencia-spektroszkópiai eljárásokat. Fotokémiai reakciók esetében különösen jelentősek az időfelbontásos spektroszkópiai módszerek (tranzien spektroszkópia), illetve a két-fotonos gerjesztéshez kapcsolódó mérések. Általánosságban azonban úgy vélem, hogy a reakciómechanizmusok legmegbízhatóbb feltárása a kísérleti eredmények és az elméleti számítások egymást kölcsönösen megerősítő értelmezésével érhető el.

2. A potenciálisenergia-felületes számításokban az összetett reakciók lépéseire tartozó szabadentalpiákat számítja ki. Az így kapott ún. szabadentalpia-profilokból következtet az egyes lépések termodinamikai, ill. kinetikai megengedettségére – összhangban a fizikai kémiai elmélettel. Viszont, ha jól értem, a Systems Chemistry módszerrel végzett vizsgálatokban reakciókat kísérő entalpiaváltozásokból, azaz a reakcióhőkből következtet arra, hogy az egyes reakciók mennyire kedvezményezettek. Mi ennek az oka?

Az elmúlt mintegy 20 év tapasztalata alapján arra a tapasztalatra jutottam, hogy az elméleti számítások során kapott energetikai adatok közül az elektronikus energia (E), a zérusponti energia (ZPE), a belső energia (U) és az entalpia (H) általában értelmezhető és viszonylag megbízható mennyiségek. Ezzel szemben a számolt entrópia (S) megbízhatósága gyakran kérdéses. Ennek több oka van. Egyrészt a számításokat többnyire egy vagy néhány konformerre végezzük el, ami a valós konformációs térnek csak erősen korlátozott reprezentációja. Másrészt addíciós és eliminációs reakciók esetén az entrópiát különösen torzulhat, mivel a számolt translációs és rotációs entropikus hozzájárulások formálisan gázfázisra vonatkoznak, miközben a vizsgált rendszerek tipikusan oldatfázisban viselkednek. Emiatt ezekben az esetekben a számolt entrópiaértékek gyakran nem tekinthetők kellően megbízhatónak.

E probléma kiküszöbölésére magam is tettem kísérleteket, de bevallom, nem találtam általánosan kielégítő megoldást. Mivel az entrópia bizonytalansága közvetlenül áterjed a szabadentalpiára (G) is, ilyen esetekben a szabadentalpia-alapú következtetések is óvatosan kezelendők, ezért a hidrogénezési reakciók összehasonlító vizsgálatánál is elsősorban a megbízhatóbb entalpiaváltozásokat használom. A hidrogénezés addíciós folyamat, amelynél az entrópiahibák különösen jelentősek lehetnek, még akkor is, ha ezek bizonyos esetekben részben kiesnek. További érv az entalpia alkalmazása mellett,

hogy a hidrogénezési entalpiákra vonatkozóan jelentős mennyiségű kísérleti adat áll rendelkezésre, amelyek megfelelő alapot nyújtanak a számolt eredmények validálásához.

Mindemellett fontos hangsúlyozni, hogy a két megközelítés eltérő tudományos célt is szolgálhat. A potenciálisenergia-felületes vizsgálatok konkrét reakciómechanizmusok részletes feltárására irányulnak, ahol az elemi lépések termodinamikai és kinetikai jellemzéséhez sok esetben valóban a szabadentalpia a legrelevánsabb mennyiség pont az entrópia figyelembevételé miatt. Munkáimban sok esetben az entalpia és a szabadentalpiát egyszerre diszkutálom. A systems chemistry megközelítés ezzel szemben nem egy adott reakcióút teljes mechanisztikus feltérképezésére törekszik, hanem különböző funkciós csoportok, illetve molekuláris alegységek általános reaktivitási viszonyainak összehasonlító jellemzésére. Ebben a keretben a reakcióentalpiák viszont jól használható, robusztus és egységesen definiálható paraméterek, amelyek alkalmasak az egyes szerkezeti egységek sajátosságainak leírására. Ennek megfelelően a kétféle energetikai leírás nem ellentmond egymásnak, hanem eltérő absztrakciós szinten járul hozzá a vizsgált jelenségek megértéséhez.

3. A fotokalitkázott neurotranszmitterek aktiválása két-foton abszorpcióval történt és a fluoreszcens cinkszenzor gerjesztését is két-foton abszorpcióval végezték. Meghatározták ezen anyagok két-foton abszorpciós spektrumát? Milyen módszerrel lehet ilyen spektrumot mérni?

A kétfotonos abszorpciós spektrumot (TPA) a gyakorlatban nem közvetlen abszorpcióméréssel, hanem többnyire indirekt módon mérjük, mivel a kétfotonos abszorpció nagyon gyenge folyamat, ezért a hagyományos abszorpciós spektrométer erre nem alkalmas.

A vizsgált rendszerek két-fotonos gerjeszthetősége kísérletileg igazolt volt, ezt hangolható, impulzusüzemű lézerrel felszerelt kétfoton mikroszkóppal vizsgáltuk. A kérdésre a pontos válasz, hogy a konkrét két-foton abszorpciós spektrum (TPA) meghatározása nem volt kivitelezhető egyik esetben sem, ehhez eszköz nem áll jelenleg rendelkezésre. Az MNI-Glu és DNI-Glu vegyületek esetében a fluoreszcencia hiányában a kétfoton gerjesztési spektrumokat sem tudtuk felvenni. Az úgynevezett két-foton „biológiai aktivitás” spektrum mérését a gerjesztési hullámhossz függvényében kiváltott biológiai Ca és elektrofiziológias válaszjelek értéke mellett mértük. „Detektorként” ebben az esetben úgymond az in vitro izolált idegsejtek működtek.

A cinkszenzorok esetében a vegyületek rendelkeztek fluoreszcenciával, így a kétfoton gerjesztési spektrumokat (TPES) rögzíteni tudtuk, ezeket ismert referenciavegyületekkel (pl Rodamin-6G) vetettük össze. Ezek analógok az egyfotonos technikánál ismert gerjesztési spektrumokkal. Az ilyen mérések során különös figyelmet kell fordítani arra,

hogya a detektált jel valóban két-fotonos eredetű legyen, vagyis a gerjesztési intenzitás négyzetével arányosan változzon.

Kétfotonos fotokémiai módszerrel akkor is lehet TPA-t rögzíteni, ha a molekula nem fluoreszkál, de fotokémiai reakciót ad. Ekkor a reakció hatásfoka alapján is lehet következtetni a kétfotonos abszorpcióra. Ez azonban kevésbé általános, ilyet magam nem végeztem.

4. A fluoreszcens turn-on Zn-szenzorra vonatkozó számításokból arra következtet, hogy a szabad ligandum fluoreszcencia-lecsengését TICT folyamat és fotoindukált elektrontranszfer (PET) is gyorsítja. A TICT folyamatról megállapítja, hogy az S1 felületen a TICT állapot előtt viszonylag magas az energiagát. A TICT folyamat hatékonyságát az is befolyásolja, hogy a csavart szerkezetnél közel esnek-e az energiák az S0 és S1 felületeken. Van-e erre vonatkozó eredménye?

Egyértelműen igen, ez a szempont a TICT-folyamat értelmezésében alapvető jelentőségű. Egyetértek a Bíráló megállapításával, hogy az S1 -> S0 „internal conversion” folyamat hatékonyságát nem kizárólag külön az S0 vagy S1 felületen lévő energiagát nagysága határozza meg, hanem az is, hogy a csavart szerkezet közelében miként viszonyul egymáshoz az S0 és S1 potenciálisenergia-felület, milyen messze vannak egymástól. Saját eredményeim is arra utaltak, hogy a szabad ligandum esetében a TICT és a PET mechanizmus egyaránt hozzájárulhat a fluoreszcencia kioltásához, míg a fémionhoz kötött állapotban ezek a nemsugárzásos dezaktivációs csatornák jelentősen módosulnak, mivel a fémion rögzíti a molekula konformációját. A számítások összességében alátámasztották azt a következtetést, hogy a szabad ligandum gerjesztett állapotú lecsengése kedvezőbb feltételeket és akár több utat is talál a nem sugárzásos folyamatokhoz, mint a komplexált forma. Megjegyzem, hogy ilyen nagyobb molekulák esetében sokszor komplex és párhuzamos folyamatok zajlanak és még az egyszerűbb, általam végzett elméleti számítások sem adnak egyértelmű iránymutatást. Fontos azonban megjegyezni, hogy erre tanultak kollégáim kezében már vannak komoly elméleti megközelítések és bár ezek jelen pillanatban nem rutinszerűek, de a jövőben integrálva lehetnek az ismert szoftverekbe is.

Még egyszer tisztelettel köszönöm a Bírálóm alapos, gondos és építő szellemű bírálatát. Észrevételei és kérdései számomra nagy segítséget jelentenek az értekezés tudományos állításainak még pontosabb megfogalmazásában, valamint az elért eredmények világosabb bemutatásában.

Tisztelettel és nagyrabecsüléssel,

Budapest, 2026 április 5.



.....

Mucsi Zoltán