

Bírálat „Dr. Herzceg Mihály D- és L-hexózekből felépülő oligoszacharidok szintézise és biológiai jellemzése” c. MTA doktori értekezéséről

Dr. Herzceg Mihály a Debreceni Egyetem GYTK-n, egy méltán nemzetközi híró szénhidrátkémiai iskola tagjaként készítette MTA doktori értekezését, olyan elődök és témavezetők után, mint Prof. Bognár Rezső, Prof. Farkas István, Prof. Somogyi László, Prof. Lipták András, Prof. Herzcegh Pál, Prof. Somsák László, Prof. Borbás Anikó. A témaválasztás időszzerű és hiánypótló. Az értekezés fő témája a heparin-oligoszacharidok előállítása és biológiai vizsgálatainak nagy jelentősége van a népbetegségnek számító szív- és érrendszeri megbetegedések következtében fellépő véralvadási zavarok kezelésében. Az L-ramnóz tartalmú oligoszacharidok szintézise a lektinokkal történő kölcsönhatások vizsgálatára a bioorganikus kémia egyik új és számos kihívást tartalmazó területe.

Az értekezés alapjául 22 db közlemény szolgál, ebből 17-ben a Jelölt meghatározó szerző, ezek összesített impakt faktora 72.5 és köztük találhatunk olyan neves újságokat, mint Eur J. Org. Chem. ill. J. Org. Chem. A Jelöltnek igen jók a tudományometriai mutatói is, a 2026. 06. 12-i állás szerint 59 angol nyelvű közleménye mellett 4 könyvfejezetnek is társszerzője, ezek összes idézettsége 435, H-index 16. Mindezek a paraméterek kielégítik az MTA doktora cím megszerzésének követelményeit.

A disszertáció négy érdemi fejezetből áll, az irodalmi áttekintésekkel együtt, és 122 oldal terjedelmű kísérleti rész nélkül, viszont terjedelmes, 237 irodalmi hivatkozással zárul. Az egyes fejezetek terjedelme arányos. Az ábrák szép kivitelűek, ugyanakkor a szöveggel együtt meglehetősen tömörek, még annak ellenére is nehéz áttekinteni, hogy a funkciós csoport változtatásokat ill. a szénhidrát-donor/akceptor-kötések létrejöttét a szerző színekkel igyekezett segíteni. A disszertáció rendkívül sokrétű és 13 éves szerves kémiai preparatív munka eredményeit foglalja össze. A disszertációban tárgyalt reakciók egészére jellemzők a funkciós csoportok átalakításai, a védőcsoportok kiépítésének, átalakításának ill. eltávolításának optimalizációja, az oligomerizációs reakciók sztereoszelektív kivitelezése. Nagy innovációnak tartom a biológiai hatások tárgyalását az adott oligoszacharid vegyület család 30-40 lépéses szintézisének leírása után. Mindezt a szerző, a diszacharidokra és a triszacharidokra vagy éppen a melléktermékként keletkező kvaterner iminium sókra is kiterjeszti. Ez fontos adalékul szolgálhat a fragmens-alapú gyógyszertervezéshez is; ilyet Mo-on a Jelölt kutatócsoportján kívül szinte senki nem csinált ez idáig, lehet, hogy talán a világon

sem. Ezek a köztes eredmények segítenek megfejteni a sokszor bonyolult szerkezet-hatás összefüggéseket, ugyanakkor a Jelölt alaposságát is tükrözik.

Bíráloi voltomból adódóan kötelességem megjelölni a disszertáció hibáit és hiányosságait is. Jó lett volna egy rövidítés jegyzékkel is ellátni az értekezést. A műben a Szerző természetesen saját cikkeit is idézi, ildomos lett volna ezekre a szövegben másként hivatkozni (pl. római számokkal).

Az MTA doktori értekezés egy tudományos szöveg, én személy szerint túlzónak tartottam az érzelemkifejező szavak gyakori használatát, pl. „sajnos”. A szöveg ezek nélkül is jól érthető, még akkor is, ha egy többlépéses szintézis alacsony hozamát vagy a sikertelen kromatográfiás elválasztást tárgyalja.

További formai hibák:

A „Sugammadex” gyógyászati bevezetése...” 8. o. mondat hiányos.

Anomer effektusról és anomer szénatomról már hallottam, anomer helyzetről kevésbé (27. o).

...a 6-dezoxi- β -L-talofurazonil származékot (helytelen rag, 28.o.).

Az „egy-tál” (28. o.) megnevezés a „one-pot” tükörfordítása, de a magyar szintetikus kémiai szaknyelvben az „egy-üst” vagy az „egy-lombik” kifejezés talán elfogadottabb.

A **30** és **47** vegyület azonos, indokolatlan külön számmal jelölni.

A jelölt a **193** ill. **98** számmal jelölt monoszacharidokat D-glükuronsavnak ill. L-iduronsavnak aposztrofálja, noha a feltüntetett vegyületek inkább ezek védett származékai. (49. o.)

A 67. oldalon szereplő „felső felület” sem tekinthető egzakt kifejezésnek.

A **327-329** vegyületnél meg kellett volna tartani az R_1/R_2 jelölést, a feltüntetett képlet csak a **329**-es vegyületre igaz (71. o.).

A „klikk-reakció” kifejezést azid-alkin dipoláros cikloaddícióra pontosítanám. A „klikk reakció” ma már jóval tágabb értelmű (92. o.).

nem kovalens kötések/másodlagos kölcsönhatások (95. o.)

Mindezek a formai megjegyzések nem kisebbítik annak a hatalmas munkának az értékét, amit a Jelölt az oligoszacharidok szintézise területén végzett és amely eredményeket az alábbi 9 tézis pont szerint ismerek el:

- Sikeresen szintetizált 12 idraparinux- és 1 fondaparinux-fragmens triszacharidot, az építőelemek egy részének szintézisét metil- α -*D*-glükopiranozidból kiindulva valósította meg. Ezeket a vegyületeket glikozilezte diszacharid donorokkal vagy monoszacharid donorral, melyeket előzőleg 5, vagy 10-18 lépéses szintézisúton állított elő a jól hozzáférhető *D*-glükózból vagy *N*-acetyl-*D*-glükózaminból kiindulva. Két triszacharidról kimutatták, hogy dózisfüggő módon gátolták a humán tumoros sejtvonalak proliferációját.
- A C-6 pozícióban metilénszulfonsav-csoportot tartalmazó monoszacharid akceptor és C-6-metilénszulfonsav tartalmú donor felhasználásával oligomereket szintetizált.
- Egy 42, egy 39 és egy 38-lépéses, egymástól különböző szintézist dolgozott ki az idraparinux szintézisére.
- 6-Dezoxi-*L*-talóz tartalmú idraparinux analóg pentaszacharidokat szintetizált az *L*-idulóz egység *L*-talózra történő cseréjével. Elvégezte ezen új analogon biológiai vizsgálatát.
- Az *L*-iduronsavat *L*-guluronsavra cserélte a pentaszacharidban és bebizonyította az új analogon véralvadásgátló hatását.
- Hét *L*-hexóz-tioglikozid-donor szintézisére dolgozott ki módszert *D*-glükózból és *D*-mannózból kiindulva.
- *D*-glükóz-, *D*-mannóz-, *D*-allóz-és *D*-altróz alapú, DBU-t tartalmazó kvaterner iminium sókat állított elő és vizsgálta ezen vegyületek antibakteriális, gombaellenes és citotoxikus hatását.
- Monovalens, bivalens, trivalens és tetravalens ramnobiozid származékokat állított elő azid-alkin 1,3-dipoláros cikloaddíció segítségével és vizsgálta ezen származékok lektinhez való kötődését.
- Új, α -(1,2)- és α -(1,3)-kötésű ramnolipid-származékot állított elő és vizsgálta az rHPL lektin biofilm-képződés gátló hatását. Megállapította az α -(1,3)-kötésű diramnolipid szignifikánsan erősebb kötődését.

A jelölt az újonnan előállított vegyületek jellemzésére, azonosítására és szerkezetük igazolására korszerű, egy- és kétdimenziós (COSY, HSQC, HMBC, TOCSY, ROESY)

NMR-spektroszkópai és MALDI/ESI-TOF/HRMS-tömegspektrometriai módszereket használt. Ezeket az eredményeket számos folyóirat szerkesztői is elfogadták; azok valóságtartalmához nem fér kétség.

Bírálni tisztebelő adódóan néhány általánosabb kérdést is felteszek a jelöltnek:

- 1.) A 28. oldalon szereplő **77** vegyület sztereoszelektív redukciójának mi lehet a kulcsa, hiszen a H^- -ion meglehetősen kicsi, így akár az α -, akár a β -oldalról támadhat?
- 2.) A 31. ábrán a **123** vegyületből **124** dezacetilezett származékot szintetizálja. A **123** vegyület eleve Na-só. Ezen szulfátok Na-sóinak szintézisekor erősebb lúgot használva nem lehetett volna elszappanosítani az acetyl csoporttal védett származékot egy lépésben?
- 3.) Milyen szerkezeti elemhez köthető a 121–124 vegyületek antioxidáns hatása?
- 4.) A bután diacetál (BDA) csoport beépítése a **130**-as (41. o.) ill. a **400**-as vegyületbe (96. o.) nem okoz-e nehézséget abban a tekintetben, hogy a molekulába további kiralitás centrumokat viszünk be, így további disztereomerek képződése várható?
- 5.) A jelölt kutatócsoportja az *L*-cukrok szintézisének az exociklusos kettőskötést tartalmazó α -tioglükózid származék hidrobórlását használja (pl 54. o. **217** és **221** vegyületek). A bórvegyületek H_2O_2 -os elbontásakor nem tapasztalták-e a szulfid szulfonná v. szulfoxiddá történő oxidációját? Erre a jelölt az *L*-taloglikozid (**346**) előállításánál tesz csak utalást (76. o.).
- 6.) Az exociklusos származékok szintézisének a jelölt AgF-ot is használ DBU ill. NaH mellett (57. oldal, **241** vegyület). Kérdésem, hogy tapasztalták-e a megfelelő szerves fluorvegyület képződését? A kevésbé drága KF/18-korona-6 is elegendő lett volna? Próbálkoztak-e más ezüst sókkal pl. ezüst-perklorát v. ezüst-acetát?
- 7.) A jelölt elvégezte az *L*-talóz tartalmú idraparinux szintézisét. Ez az analogon nem mutatott anti-Xa aktivitást (64. o.). Esetleg számítógépes modellezéssel ezt ki lehetett volna szűrni jó előre? Sok vegyszert és időt megspórolva.
- 8.) A jelölt a 72. oldalon azt írja, hogy „Érdekes módon azonban a DBU-közvetítette eliminációs reakció csak alacsony hozammal eredményezte a várt telítetlen vegyületet (**216**), és a DBU-val konjugált kvaterner amidínium só (**316**) jelent meg főtermékként 55%-os hozammal. Ez feltehetően a benzilcsoportok aktiváló hatásának volt köszönhető.” Kérem, értelmezze a benzilcsoportok aktiváló hatása alatt mit ért?

- 9.) A szerző értekezésének 91. oldalán azt írja, hogy „Ismert ugyanis, hogy a multivalencia növeli a szénhidrát-ligandumok affinitását a lektinek felé egy ún. klaszterhatáson keresztül,^{212,213} ehhez a hatékony többértékű kölcsönhatás létrehozásához azonban a monovalens ligandumok megfelelő távolságára és orientációjára is szükség van. Kérem, értelmezze, mi ez a klaszterhatás.
- 10.) A **391-397** vegyületek esetében (94. o.) ellenőrizték-e, a végtermékek Cu^+ ion tartalmát?

Mindezek alapján megállapítom, hogy Dr. Herczeg Mihály jelentős mértékben hozzájárult a szintetikus szénhidrát kémia fejlődéséhez mind nemzetközi, mind hazai viszonylatban, különös tekintettel a *D*-glükózból és *D*-mannózból kiinduló *L*-hexóz-tioglikozid-donorok szintézisére, valamint az első *L*-guluronsav tartalmú véralvadásgátló pentaszacharid előállítására vonatkozóan. Ezért számára az MTA-doktora cím odaítélését messzemenően javaslom.

Pécs, 2026. június 26.

Dr. Kálai Tamás

egyetemi tanár, MTA doktora