

Opponensi vélemény

Dr. Herczeg Mihály „D- és L-hexózekből felépülő oligoszacharidok szintézise és biológiai jellemzése” című MTA Doktori Értekezéséről

Dr. Herczeg Mihály a fenti címen benyújtott értekezését a Debreceni Egyetem Gyógyszerésztudományi Karának Gyógyszerészi Kémia Tanszékén végzett kutatásai során elért eredmények alapján készítette a szintetikus szénhidrátkémia, azon belül a biológiailag aktív oligoszacharidok előállításának területén.

Az értekezés felépítése tökéletesen megfelel az MTA Doktori dolgozatokkal szemben állított követelményeknek. A doktori mű elején található a tartalomjegyzék, ezt követi a bevezetés, majd egy alapos és átfogó irodalmi áttekintés. A Szerző részletes, de kellően tömörített összefoglalást ad a szénhidrátok biológiai szerepéről, a gyógyászatban betöltött jelentőségükről, a véralvadási kaszkádról és a heparinoidokról, valamint a ritka L-hexózek és 6-dezoxi-L-hexózek előfordulásáról és eddig ismert szintéziseikről. Ezt követően kerülnek bemutatásra a saját eredmények, logikusan strukturált alfejezetekben: 1. Heparin-analóg oligoszacharidok előállítása és biológiai vizsgálatai; 2. Az idraparinux szintézisének optimalizálása; 3. Új szintetikus út kidolgozása L-hexóz tioglikozid donorok gazdaságos előállítására D-glükózból és D-mannózból; 4. L-ramnóz tartalmú oligoszacharidok (multivalens ramnobiozidok, diramnolipidek, Psl pentaszacharid) szintézise és lektin-kötő tulajdonságaik vizsgálata. Ezt követően kerül összefoglalásra a doktori kutatómunka, majd az eredmények hasznosíthatóságának bemutatása után bőséges irodalomjegyzékkel zárul a dolgozat szakmai része.

A Jelölt tudományometriai mutatói maradéktalanul teljesítik az MTA Kémiai Tudományok Osztályának doktori követelményrendszerében az MTA doktora cím elnyeréséhez előírt, a teljes életműre vonatkozó minimumkövetelményeket. Ezt az MTMT adatbázisból (2026. 05. 27-i állapot) származó hivatalos számadatok az alábbiak szerint tételesen is igazolják. A követelményrendszer legalább 35, a pályázó által jegyzett, nem kifogásolt folyóiratban megjelent SCI közleményt ír elő. A Jelölt 66 db tudományos folyóiratcikkkel rendelkezik, melyből 58 idegen nyelvű, külföldi kiadású, ebből a doktori dolgozat alapjául 22 publikáció került kiválasztásra. Az említett publikációkon felül 4 könyvrészletnek is szerzője. Ez a teljesítmény csaknem duplája az elvárt minimumkövetelménynek. Az előírás szerint a közlemények összesített hatástényezőjének meg kell haladnia a 80-at. Bár az MTMT táblázat összesített IF adatot nem tartalmaz, az értekezés alapjául szolgáló és a téziszfűzetben bemutatott közlemények egyenkénti hatástényezői alapján (jellemzően 3,0 és 6,2 között) egyértelmű, hogy a Jelölt összesített IF értéke a 80-as küszöb értéket jelentősen meghaladja. A független hivatkozásokra vonatkozó követelmény legalább 300. A Jelölt munkáira az MTMT adatbázis alapján eddig összesen 428 független hivatkozás érkezett (összes hivatkozás: 827, ebből folyóiratcikkekre: 786), amely szintén jelentősen és meghaladja az előírt minimumot. A Jelölt Hirsch-indexe 12 (független), illetve 16 (összes). Továbbá kiemelendő a Jelölt publikációinak minőségi megoszlása. A disszertáció alapjául szolgáló kutatási eredményeket a Jelölt a szerves kémia, a szintetikus szénhidrátkémia és a biokémia legkiválóbb nemzetközi folyóirataiban publikálta. Az MTMT részletes publikációs listája alapján a közelmúltban megjelent cikkek kivétel nélkül magasán rangsorolt, D1-es és Q1-es, illetve Q2-es besorolású (SJR indikátor alapján) folyóiratokban jelentek meg (pl. International Journal of Molecular Sciences - D1/Q1, Journal of Medicinal Chemistry - D1/Q1, Biomolecules - Q1, Journal of Organic Chemistry - Q1, Scientific Reports - D1).

A Jelölt a benyújtott és a fokozatszerzés alapját képező legfontosabb cikkekben meghatározó szerepet tölt be, ezzel alátámasztva önálló kutatói tevékenységét. A publikációs listát elemezve látható, hogy az esetek döntő többségében a Jelölt a munkák utolsó levelező szerzője vagy első szerzője, ami az önálló témavezetés és a kutatási irányítás bizonyítéka. A dolgozatban felhasznált kísérleti módszerek, átalakítások és a komplex védőcsoport-stratégiák rendkívül korszerűek és a kitűzött céloknak tökéletesen megfelelően lettek megválasztva, csakúgy, mint a szerkezetmeghatározáshoz használt modern NMR és tömegspektrometriai analitikai eszközök. A dolgozat kivitelezése alapvetően magas színvonalú, az ábraanyag rendkívül gazdag, letisztult és jól követhető. A disszertáció szövegezése gördülékeny, olvasható és szakmailag precíz, csak kevés elgépelést vagy formázási hibát tartalmaz.

A Doktori Értekezés legfontosabb eredményei a következők tézisszerűen összefoglalva

A Jelölt sikeresen szintetizált 13 db új heparin-analóg triszacharidot, valamint szulfonsav-tartalmú maltooligomereket, melyek in vitro vizsgálatok során kiváló sejtproliferáció-gátló és gyulladáscsökkentő hatást mutattak anélkül, hogy egészséges sejteken citotoxikusak lettek volna.

Kidolgozott több új, az ismert irodalmi eljárásoknál hatékonyabb és rövidebb szintézisutat az antikoaguláns idraparinux pentaszacharid előállítására. A leginnovatívabb megoldás során a C-5 epimerizációs metodikát tioglikozidokon alkalmazva 38 lépésre rövidítette a teljes szintézist.

Előállított három 6-dezoxi-L-talóz tartalmú idraparinux analóg pentaszacharidot, és bizonyította, hogy az L-iduronsav rész L-talózra történő cseréje a véralvadásgátló hatás drasztikus csökkenéséhez vezet, rávilágítva a karboxilcsoport és a 2S_0 konformáció elengedhetetlen szerepére.

Jelölt kifejlesztett egy új, széles körben alkalmazható szintetikus eljárást, amely olcsó és könnyen hozzáférhető D-glükózból, illetve D-mannózból indul ki. Az átalakítások során a C-3, C-4 és C-5 epimerizációs reakciókat, köztük az exociklusos alkének hidrobórlásán és oxidációján alapuló lépést kombinálták. Ennek a stratégiának köszönhetően a nyolc ritka L-hexóz közül az L-mannóz kivételével hetet sikerült előállítani. Külön kiemelendő, hogy az L-hexózok rögtön ortogonálisan védett tioglikozidok formájában képződtek, így donorként közvetlenül felhasználhatók a további oligoszacharid szintézisekben.

Sikeresen szintetizált L-ramnóz tartalmú multivalens glikokonjugátumokat, α -(1,2) és α -(1,3) kötészű diramnolipideket, valamint a *Pseudomonas aeruginosa* Psl exopoliszacharidjának pentaszacharid fragmentumát. Ezekkel a molekulákkal végzett vizsgálatok során hozzájárult a törzfarkú rák plazma lektin (rHPL) antibakteriális felismerési mechanizmusának molekuláris szintű megértéséhez.

A disszertáció áttanulmányozása során a következő kérdések, megjegyzések fogalmazódtak meg a bírálóban:

Az idraparinux első szintézise során (40. és 41. ábra) a **98**-as iduronsav akceptor előállítása 12 lépésben, alacsony (20% alatti) összhozammal valósult meg. Mely lépések voltak a legkritikusabbak, és milyen mellékreakciók okozhatták a hozamcsökkenést?

Az uronsav-észtereket tartalmazó származékok (pl. **191**) glikozilezési reakcióban történő átalakítása szintén csökkent hatékonysággal ment végbe. Próbáltak-e a triklóracetimidát helyett más, erősebben aktiválható donorokat (pl. N-fenil-trifluoracetimidátot) alkalmazni a kapcsolási hozamok javítása érdekében?

A 44. ábrán a primer helyzetű TBDMS csoport TBDPS-re cserélése jelentősen javította a glikozilezés hozamát a savas körülmények közötti nagyobb stabilitás miatt. Felmerült-e esetleg a kutatások során, pivaloil vagy más, térben erősen gátolt észtercsoport alkalmazása ebben a pozícióban?

A 6-dezoxi-L-talipiranozid tartalmú pentaszacharidok esetében a véralvadásgátló hatás drasztikusan csökkent. NMR spektroszkópiái vagy számítási kémiai módszerekkel vizsgálták-e, és ha igen, számszerűsítették-e a bioaktív 2S_0 konformer arányának csökkenését a natív L-iduronsav tartalmú vegyületekhez képest?

A DBU-val indukált HI eliminációs reakciók (pl. a **267** $\rightarrow$ **270** folyamat) során kompetitív nukleofil szubsztitúció játszódott le. Milyen mechanizmus alapján képződnek ezek a kvaterner amidínium sók, és hogyan magyarázható, hogy az R¹ és R² védőcsoportok eltérő módon befolyásolták a **270-272** illetve a DBU-indukált elimináció során **273-275** kialakulásának hatékonyságát?

Az exociklusos alkének hidrobórlása során (C-5 epimerizáció) a szomszédos észtercsoportok jelenléte javította az L-konfigurációjú izomerek irányába mutató sztereoszelektivitást. Milyen átmeneti állapotokon keresztül érvényesül a benzoilcsoport karbonil oxigénjének irányító, kelátképző hatása?

A **286**-os származék L-szelektriddel történő redukciója L-gulo és L-allo (4:1) keveréket adott. A C-6-O fémkoordinációjára vonatkozó hipotézisüket (amely ellentétes a Cram-moddal) alá tudják-e támasztani valamilyen irodalmi analógiával vagy NMR bizonyítékkal?

A **294**-es altrozid származék NaH-dal történő dehidroizomerizációja során E2 elimináció helyett dezacilezés és 2,6-anhidro-altrozid képződés történt. Miért dominál ez a folyamat, és milyen szerepe van ebben a C-2 észtercsoport térállásának?

A **304**-es származék Mitsunobu-reakciója során az epimerizációval párhuzamosan jelentős mennyiségű 4-dezoxi-4,5-telítetlen melléktermék képződött elimináció révén. A reakciókörülmények (hőmérséklet, oldószer, vagy a foszfin szterikus és elektronikus tulajdonságai) finomhangolásával minimalizálható lett volna ez a nemkívánatos folyamat?

A **327**-es és **329**-es 4-ulóz származékok (55. ábra) NaBH₄ és L-szelektrid redukciója érdekes sztereoselektivitást mutatott. Hogyan magyarázható szerkezetileg, hogy a kisebb térkitöltésű NaBH₄ a teljesen éterrel védett **327**-es vegyületnél adta az L-altro származékot, míg a nagy térkitöltésű L-szelektrid a kiindulási L-ido formát eredményezte?

A 71. ábrán bemutatott diramnofosfolipid szintézis során a **406**-os diszacharid glikozilezése közel 1:1 arányú α/β anomer keveréket (**408** és **409**) eredményezett. Bár az oszlopkromatográfiás szétválasztás sikeres volt, felmerült-e a C-2 pozícióban lévő benzilcsoport cseréje olyan ideiglenes nagyobb térkitöltéssel rendelkező csoportra, ami csupán szterikus gátlással javítaná az α -szelektivitást?

A tajvani kutatókkal végzett lektin-kötési vizsgálatok (72. ábra) kimutatták, hogy az rHPL lektin erősebben kötődik az α -(1,3)-kötésű diramnofosfolipidhez. Milyen 3D konformációs vagy hidrogénhíd-képzési különbségekkel magyarázható ez a megnövekedett affinitás az α -(1,2)-kötésű analóggal szemben?

Összességében a doktori kutatás témaként választott területet a Jelölt kellő alaposítással, változatos preparatív aspektusból járta körül. A kidolgozott módszerek úttörő jelentőségűek a modern szénhidrátkémiában. A Jelölt a dolgozatban bemutatott eredményeivel bizonyította, hogy a szintetikus szerves kémia nemzetközileg is kiemelkedő, önálló kutatója. A disszertáció teljes mértékben megfelel az MTA doktori értekezésekkel szemben támasztott követelményeknek, ezért javaslom a nyilvános védésre bocsátást, és a sikeres védést követően az MTA doktora cím odaítélését.



Budapest, 2026. július 8.

Novák Zoltán