DEBRECENI EGYETEM

ÁLTALÁNOS ORVOSTUDOMÁNYI KAR
Biokémiai és Molekuláris Biológiai Intézet
H-4032 Debrecen, Egyetem tér 1, Pf.: 400
Tel.: 52/416-432, e-mail: bmbi@med.unideb.hu

Dr. Szabó Pál Tamás: Kvantitatív LC-MS alapú analitikai stratégiák komplex rendszerek vizsgálatára
című MTA doktori bírálata

Dr. Szabó Pál Tamás dolgozata 162 oldal plusz a Függelék. 75 ábra, 6 táblázat, 9 függelék ábra és 19 függelék táblázat segítségével mutatja be a kutatómunkája során rögzített, válogatott mérési eredményeket. A dolgozathoz 245 hivatkozást használ fel és 51 saját publikációt.

A dolgozat nyelvezete, annak ellenére, hogy tudományosan magas színvonalú, olvasmányos és könnyen érthető. Úgy gondolom, hogy kis strukturális átdolgozással, kiegészítéssel érdemes lenne könyvként is kiadni, mert megítélésem szerint olyan hiánypótló mű lenne a nagyműszeres analitika területén, amelyet sok érdeklődő szívesen olvasna. Elírásokat, nyelvtani hibákat (pl. semleges vesztés a semleges veszteség helyett) csak elvétve lehet felfedezni.

A doktori mű szerkezete arányos, a 2 oldalas Bevezetés után, A kutatási terület háttere következik 36 oldalon, majd a Célkitűzések (2 oldal) és az Alkalmazott analitikai műszerek ismertetése következik 2 oldal terjedelemben. Ez után következik az Eredmények és értékelésük fejezet (41 oldal), amelyet az Összefoglalás, az Új tudományos eredmények ismertetése és a Köszönetnyilvánítás követ. A dolgozat nagyon fragmentált benyomást kelt a sokféle kérdés részletes tárgyalása, valamint a 2. és 5. fejezetben is bemutatott esetekben az átfedés miatt. Szerteágazó analitikai kihívásokat nem egyszerű feladat egységes témaként bemutatni, de valószínűleg érdemesebb lett volna az új eredményeknél ismertetett tagolást kibontani, azt alkalmazni a munka során és egy problémát csak egyszer említeni.

Mindezek ellenére a doktori mű igen magas színvonalú és hűen tükrözi a meg nem alkuvó kutató problémamegoldását, valamint az egyes kérdések esetében alkalmazott, sokszor a kérdésen messze túlmutató gondolkodást, önkritikus eredmény értékelő stratégiákat, és a cél érdekében a különböző módszerek kombinálását.

DEBRECENI EGYETEM

ÁLTALÁNOS ORVOSTUDOMÁNYI KAR
Biokémiai és Molekuláris Biológiai Intézet
H-4032 Debrecen, Egyetem tér 1, Pf.: 400
Tel.: 52/416-432, e-mail: bmbi@med.unideb.hu

Minden bemutatott probléma egy jó példa az analitikus gondolkodás és igen jelentős módszerarzenál alkalmazására, és szépen mutatja, hogy a kapott eredményeket többnyire nem szabad egy-az egyben elfogadni, hanem utána kell járni, és szerkezeti válaszokat kell keresni a kapott csúcsalakra/eloszlásra. A doktori munka igen szép illusztrációja a kritikus analitikai gondolkodás alkalmazására, sokszor egyszerűnek tűnő komplex kérdések megválaszolására.

A jelölt jártassága abszolút egyértelmű a bemutatott vizsgálati módszerek és eredmények tükrében. Ezt tükrözi a dolgozathoz felhasznált 51 saját publikáció is, ahol a jelölt első-, vagy utolsó szerző, vagy mint módszert kidolgozó társszerző szerepel.

A dolgozattal kapcsolatban néhány megjegyzésem/kérdésem lenne:

1. Több ábrán nem látható a felirat (36., 40., 41., 42., 75. ábra), nincs y- (1., 24., 49., 60., 68.ábra), vagy x tengelyfelirat (52. ábra) és az ábraszöveg nem említi, valamint az ábrán nincs információ, hogy mit jelentenek az egyes színek (20., 21., 23., 47., 68. ábra), vagy mire vonatkozik a kék keret a 44. és 45. ábrán?
2. A kutatási terület háttere részben hiányoltam a MALDI ismertetését.
3. A 44 és 45 ábrán az ábraszövegben említi az A-D, ill. az A-F paneleket, viszont az ábrán ezek nem szerepelnek.
4. Hiányos a 3. táblázat címe.
5. A 4. táblázatban az értékek mire vonatkoznak? AUC vagy intenzitás, esetleg valamilyen számolt mennyiség?
6. 2.1.2. fejezetben a kriogénekről beszél, de nem említi, hogy mik azok.
7. Az MRM leírása általánosnak tűnik, de csak a kismolekulákra vonatkozik. Nem említi a fehérjék esetében gyakran alkalmazott label-free módszereket, a PRM-t.
8. A székletvizsgálat bemutatásánál érdemes lett volna bemutatni a mikrobiom által termelt/átalakított metabolitokat
9. A Sejtek vizsgálata alfejezet csak a szövetekre vonatkozik, a sejtlizátumot és felülúszót is fontos lett volna megemlíteni

DEBRECENI EGYETEM

ÁLTALÁNOS ORVOSTUDOMÁNYI KAR
Biokémiai és Molekuláris Biológiai Intézet
H-4032 Debrecen, Egyetem tér 1, Pf.: 400
Tel.: 52/416-432, e-mail: bmbi@med.unideb.hu

10. Jobban kiemelném a lineáris dinamikus tartomány fontosságát és szélességét az egyes kvantiatív módszerek esetében

Kérdések:

1. A 2.5. fejezetben többféle technikát említ, amely segíti a kismolekulák nagyobb érzékenységű analízisét komplex mátrixokban. Kérem tárgyalja a turboflow rendszer alkalmazásának lehetőségeit ilyen esetekben.
2. Mit tartalmaz a 4. ábra? Melyik spektrum melyik anyagra vonatkozik?
3. A 83. oldalon azt írja, hogy „hiszen túl erős mintaoldóból történő injektálás esetén a komponensek egy része elveszhet.” Ez milyen komponensekre vonatkozik?
4. Mi a magyarázat a 31. ábrán látottakra?
5. A 34. ábrán a koncentrációk ábrázolásánál miért nem a log koncentrációkat ábrázolta? Nem lenne úgy szemléletesebb az ábra?
6. A 37. ábrán melyik szín melyik vegyületet jelenti?
7. A 2. táblázatban a favipiravir hatóanagának vizsgálata során az UV és MS mérések esetében nagyon hasonló, de nem azonos értékeket mutat be. A mérések alapján egyenértékűnek gondolja két módszert, vagy van kitüntetett módszer? Ha igen, melyik lenne az?
8. A ciklodextrinbe csomagolás vizsgálatánál azt találták, hogy a „ciklodextrinbe történő csomagolás nemcsak az oldhatóság javítására alkalmas, hanem hatékony védelmet nyújt a hatóanyag számára extrém fizikai és környezeti stresszhatásokkal szemben, még a földön kívüli körülmények között is”. Vizsgálták a nem ciklodextrinbe csomagolt hatóanyag bomlását is az űrben?
9. A diclofenac, ketoprofen és más nem –szteroid gyulladásgátló vizsgálatára kifejlesztett módszer a hatóanyagokra vonatkozik. Mi van a bomlástermékekkel? Azoknak nincs hatásuk, nem kell vizsgálni? Alkalmas lehet a módszer ezek vizsgálatára is?
10. A 49. ábra ábraszövegében 1 ng/mL, míg a szövegben a 10 ng/mL érték szerepel. Melyik koncentrációra addicionálták valójában a vizsgált analitokat?

DEBRECENI EGYETEM

ÁLTALÁNOS ORVOSTUDOMÁNYI KAR
Biokémiai és Molekuláris Biológiai Intézet
H-4032 Debrecen, Egyetem tér 1, Pf.: 400
Tel.: 52/416-432, e-mail: bmbi@med.unideb.hu

11. Az aminosavak vizsgálata során tapasztaltak-e töményedést vagy bármilyen más koncentráció változást az autosamplerben történő állás során? Mi lehet a töményedés oka?
12. Az aminosavak vizsgálatára kidolgozott módszer alkalmas a biogén aminok és aminosavak együttes meghatározása is? Próbálta ezt éles mintából?
13. A szabad aminosavak és acilkarnitin egyidejű meghatározása során alkalmazott 1,5 perces ciklusidő szolgáltat-e elég adatpontot a pontos koncentráció megállapításához? Hány adatopontot tudtak mérni?
14. A cisztein és a cisztin esetében, annak ellenére, hogy sikerült stabil MRM átmeneteket optimalizálni, ezek a komponensek végül nem kerültek be a végső módszerbe. Ennek okaként azt említi, hogy a két molekula rendkívül érzékeny a környezeti hatásokra, és képesek egymásba átalakulni. Nem gondoltak a két anyag mennyiségének az összeadására?
15. Mi volt az oka, hogy L-glutaminsav-2,3,3,4,4-d_5-t (d_5 Glu) standardot használtak a C13 és/vagy N14 jelölt Glu helyett?
16. Az 5hmC mérése során 90 perces hidrolízist alkalmaztak. Miért döntöttek emellett, ha a 45 perces hidrolízis is megfelelő volt? Milyen más szempontokat vettek figyelembe?
17. Az 57. és 70. ábrán bemutatott eredmények esetében volt statisztikailag szignifikáns változás megfigyelhető? Milyen statisztikai analíziseket végeztek és mi lett ennek az eredménye?
18. A 68. ábrán a kék és magenta színnel jelölt anyag csúcsalakja nem egyezik, a kék csúcs lefutása kicsit más. Mi lehet ennek a magyarázata? Mit javasol, hogyan lehet ezt kezelni?
19. A blebbisztatin vizsgálata esetében említi, hogy a nagyfelbontású tömegspektrometriás adatok és az MS/MS fragmentációs mintázatok együttes értelmezésével több fő metabolitot sikerült azonosítani, valamint az egyes oxidációs és átalakulási folyamatokat elkülöníteni. Hogyan történt a kísérlettervezés? Milyen lehetőségek vannak akkor, ha nincs megfelelő standard?

DEBRECENI EGYETEM

ÁLTALÁNOS ORVOSTUDOMÁNYI KAR
Biokémiai és Molekuláris Biológiai Intézet
H-4032 Debrecen, Egyetem tér 1, Pf.: 400
Tel.: 52/416-432, e-mail: bmbi@med.unideb.hu

Mit gondol, ilyen jellegű vizsgálatot milyen mértékben lehet a rutin vizsgálatokra alkalmazni?

A kérdéseim és megjegyzéseim nem érintik a magas színvonalú doktori mű lényegét. A bemutatott eredmények mögött meghúzódó munka, a dolgozathoz felhasznált saját publikációk magas száma nem hagynak kétséget afelől, hogy Dr. Szabó Pál Tamás munkássága alapján az MTA doktori cím odaítélhető. Elfogadom és elismerem az új tudományos megállapításokat, a doktori művet nyilvános vitára alkalmasnak tartom. Javaslom a doktori mű nyilvános vitára bocsájtását, és sikeres védés esetén az MTA doktori cím odaítélését.

Debrecen, 2026. október 26.

Tisztelettel,

Dr. Csősz Éva
MTA doktora