

# Politechnika Łódzka

## Wydział Chemiczny

dr hab. inż. Anna Albrecht, prof. PŁ

dr hab. inż. Anna Albrecht, prof. PŁ

Wydział Chemiczny

Politechnika Łódzka

**Recenzja rozprawy doktorskiej Pana mgr. inż. Grzegorza Hajdasia pt. „Otrzymywanie koniugatów steroidowych o potencjalnych właściwościach przeciwdrobnoustrojowych ” wykonanej pod kierunkiem Pana prof. dr. hab. Tomasza Pospiesznego oraz Pani Promotor pomocniczej dr inż. Hanny Koenig.**

Podstawą wydania opinii o rozprawie doktorskiej Pana mgr. inż. Grzegorza Hajdasia jest pismo Pana Profesora dr. hab. Macieja Kubickiego, Dziekana Wydziału Chemii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu z dnia 11 marca 2026 r.

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska Pana mgr. inż. Grzegorza Hajdasia została wykonana na Wydziale Chemii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu. Promotorem rozprawy jest Pan prof. dr hab. Tomasz Pospieszny, a Promotorem pomocniczym Pani dr inż. Hanna Koenig. Podstawę otrzymanej do recenzji pracy doktorskiej stanowi monotematyczny cykl publikacji wraz z komentarzem Autora. Wyniki dysertacji zostały opublikowane w postaci trzech oryginalnych artykułów naukowych w czasopiśmie chemicznych z listy JRC: *Steroids* i *ACS Omega*, a także dwóch artykułów przeglądowych w monografii *Na pograniczu chemii, biologii i fizyki* oraz w *International Journal of Molecular Sciences* (sumaryczny współczynnik oddziaływań tych czasopism  $IF_{2026} = 16.0$ ). We wszystkich wymienionych pracach Kandydat był pierwszym Autorem, co więcej w trzech z nich był Autorem korespondencyjnym. Ponadto Doktorant brał udział w licznych konferencjach krajowych i międzynarodowych prezentując swoje badania zarówno w postaci komunikatów ustnych jak i posterowych, za które to trzykrotnie był wyróżniony.



# Politechnika Łódzka

## Wydział Chemiczny

dr hab. inż. Anna Albrecht, prof. PŁ

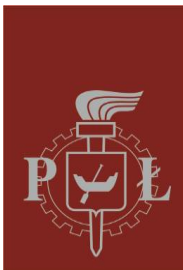
Pracę doktorską mgr. inż. Grzegorza Hajdasia przeczytałam z dużą uwagą i zainteresowaniem. Składa się z dwóch sekcji: 1) literaturowej (liczącej 50 stron) i 2) badawczej (obejmującej 37 stron). Całość uzupełniają wstęp, który zawiera także cel pracy, streszczenia w języku polskim i angielskim, podsumowanie, spis literatury cytowanej (obejmujący 174 pozycje odnoszące się do artykułów literaturowych związanych z omawianą tematyką badawczą), wykazy rysunków, schematów, tabel oraz skrótów, a także życiorys Autora, wykaz artykułów naukowych i uczestnictwa w konferencjach. W złożonej dysertacji zabrakło oświadczeń pozostałych współautorów publikacji, proszę o ich dostarczenie przed publiczną obroną doktoratu.

Praca została napisana poprawną polszczyzną choć w trakcie edycji tekstu, Autor nie uniknął drobnych błędów językowych, gramatycznych, a także użycia określeń potocznych lub żargonowych, do których między innymi zaliczam: 1,4-disubstytuowanych triazoli – str. 62, fluoroquinolonów – str. 98, przyzwoite wydajności - str. 102.

We wstępie do swojej pracy doktorskiej Pan Grzegorz Hajdaś zdefiniował cel prowadzonych badań i ich założenia. Dotyczyły one syntezy nowych koniugatów steroidowych, które powinny posiadać właściwości przeciwdrobnoustrojowe, co planował określić przeprowadzając odpowiednie badania biologiczne.

Część literaturową rozprawy otwiera syntetyczne, a zarazem treściowo bogate wprowadzenie do chemii steroidów, w którym Doktorant klarownie przedstawił kluczowe elementy ich budowy strukturalnej oraz wynikającą z niej różnorodność aktywności biologicznej. W kolejnych podrozdziałach Autor dokonał szczegółowej charakterystyki trzech istotnych klas związków steroidowych — steroli, stanoli oraz kwasów żółciowych — uwzględniając ich cechy strukturalne, główne szlaki biosyntezy oraz znaczenie fizjologiczne w organizmach żywych. Taki układ materiału zapewnia czytelnikowi solidne podstawy do zrozumienia dalszych rozważań i motywacji badawczych.

Istotnym atutem przeglądu literatury jest także uporządkowane omówienie metod funkcjonalizacji poszczególnych pierścieni układu steroidowego. Doktorant przedstawia strategię modyfikacji chemicznej w sposób precyzyjny i systematyczny,



# Politechnika Łódzka

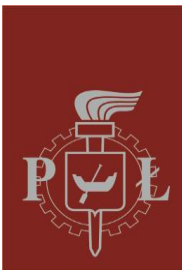
## Wydział Chemiczny

dr hab. inż. Anna Albrecht, prof. PŁ

uwzględniając zarówno zagadnienia chemo- i regioselektywności, jak i wpływ podstawników na przebieg przemian. Właściwie zaakcentowano również znaczenie etapów ochrony i odbezpieczania grup funkcyjnych — w szczególności grup hydroksylowych oraz karboksylowych — co w chemii steroli warunkuje możliwość prowadzenia wieloetapowych syntez, minimalizacji reakcji ubocznych i uzyskiwania zadowalających wydajności w poszczególnych etapach. Zamknięcie części literaturowej stanowi omówienie chemii typu *click* — podejścia uhonorowanego Nagrodą Nobla w 2022 roku (C. R. Bertozzi, M. Meldal, K. B. Sharpless) — które opiera się na przeprowadzeniu prostych, wydajnych i selektywnych reakcji, możliwych do prowadzenia w szerokim zakresie warunków. Doktorant w sposób rzeczowy przedstawił 1,3-dipolarną cykloaddycję azydku do terminalnych alkinów prowadzącą do otrzymania 1,2,3-triazoli, podkreślając jej znaczenie dla chemii medycznej i projektowania koniugatów. Na szczególne uznanie zasługuje fakt, że Autor nie ograniczył się do opisu samej reakcji, lecz zilustrował również praktyczne możliwości wprowadzania fragmentów azydkowych i alkinowych do szkieletu steroidowego, co jest w pełni uzasadnione celami prowadzonych badań. Przegląd literatury domyka omówienie koniugatów steroidowych, tj. układów zawierających jednocześnie fragment steroidowy oraz komponent biologicznie aktywny, co stanowi naturalny pomost do części badawczej i wyjaśnia dobór strategii syntetycznych zastosowanych w pracy.

Część rozprawy poświęcona dyskusji wyników badań została przez Doktoranta bardzo czytelnie uporządkowana i podzielona na trzy podrozdziały, z których każdy realizuje analogiczny, konsekwentnie prowadzony schemat obejmujący: (i) omówienie strategii syntezy danej klasy pochodnych, (ii) przeprowadzenie pełnej charakterystyki strukturalnej otrzymanych związków z wykorzystaniem metod spektroskopowych, (iii) wsparcie interpretacji wyników obliczeniami półempirycznymi metodą PM5 (analiza stabilności energetycznej), (iv) predykcję potencjału biologicznego (m.in. PASS), (v) dokowanie molekularne w celu oceny możliwych oddziaływań ligand–białko oraz (vi) weryfikację wybranych właściwości biologicznych poprzez testy hemolityczne lub przeciwwgrzybicze.

Taka konstrukcja rozdziałów stanowi istotny atut pracy, ponieważ pozwala na



# Politechnika Łódzka

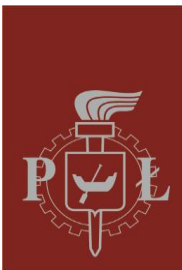
## Wydział Chemiczny

dr hab. inż. Anna Albrecht, prof. PŁ

bezpośrednie porównywanie rezultatów uzyskanych dla różnych serii związków oraz jasno pokazuje logikę postępowania badawczego – od projektu struktury, poprzez syntezę i identyfikację, aż do wniosków mechanistycznych i efektu biologicznego.

W pierwszym podrozdziale Doktorant zaprojektował i przeprowadził syntezę acetylowych pochodnych terminalnych alkinów jak i odpowiednich azydków, które następnie wykorzystał w reakcji typu *click* otrzymując koniugaty triazolowe kwasów żółciowych. Na podkreślenie zasługuje fakt, iż w tej części dyskusji Doktorant nie poprzestał na deklaracyjnym opisie uzyskanych struktur, lecz zestawiał wyniki hemolizy związków **124** i **127** z danymi z dokowania oraz prognozowaną aktywnością biologiczną. W konsekwencji wskazał związki o korzystnym profilu bezpieczeństwa wstępnego (m.in. całkowicie niehemolityczne) oraz sformułował przekonującą hipotezę dotyczącą potencjalnego oddziaływania z reduktazą HMG-CoA – co uzasadnia kierunek dalszych badań nad tą klasą pochodnych jako punkt wyjścia do poszukiwań nowych modulatorów biosyntezy cholesterolu.

W drugim podrozdziale Doktorant otrzymał serię dimerycznych koniugatów kwasów żółciowych połączonych pierścieniem triazolu, wykorzystując również reakcję Huisgena. Autor pokazuje, że dimeryzacja – poza aspektem strukturalnym – wpływa na właściwości układu (m.in. stabilność energetyczną) oraz na parametry biologiczne, w tym na obniżenie aktywności hemolitycznej względem materiałów wyjściowych. Mocną stroną tej części jest również powiązanie wyników otrzymanych metodą *in silico* z możliwym profilem aktywności przeciwbakteryjnej (część z otrzymanych koniugatów może posiadać aktywność przeciwwirusową, inna grupa z kolei może stanowić inhibitory polipowatości gruczolakowej) poprzez analizę oddziaływań z wybranymi celami molekularnymi. Dokowane molekularne trzech przebadanych związków **136**, **140** i **144** względem gyrazy DNA wykazało, że związek **136** tworzy stabilne wiązania wodorowe z aminokwasami obecnymi w centrum aktywnym, co wpływa na najwyższy potencjał hamowania gyrazy DNA.



# Politechnika Łódzka

## Wydział Chemiczny

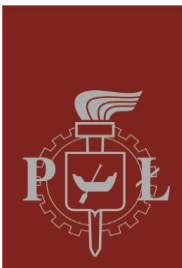
dr hab. inż. Anna Albrecht, prof. PŁ

W trzecim podrozdziale Doktorant w sposób analogiczny jak poprzednio, przeprowadził syntezę formylowych koniugatów kwasów żółciowych wykorzystując do tego celu odpowiednie alkiny i azydki, które zastosował w kolejnym kroku w reakcji typu *click*. Otrzymane produkty zostały poddane rzetelnej analizie spektroskopowej, a następnie oceniona została aktywność przeciwgrzybicza części związków. Szczególnie wartościowe jest wskazanie układów **159** i **160** o wyróżniającej się sile działania oraz wsparcie tej obserwacji dokowaniem do enzymu kluczowego dla biosyntezy metabolitów wtórnych grzybów (TRI5). Takie ujęcie w naturalny sposób poszerza potencjał aplikacyjny badań – obok wątków „medycznych” pojawia się również uzasadniona perspektywa agrochemiczna (poszukiwanie inhibitorów szlaków grzybowych i związków o dużym znaczeniu dla ochrony roślin).

Podczas obrony proszę zwrócić uwagę na poniższe kwestie:

1. Jakie są kluczowe różnice między klasyczną cykloaddycją Huisgena, a wariantem Cu(I)-katalizowanym (CuAAC) w kontekście syntezy koniugatów steroidowych i dlaczego w recenzowanej pracy wybrano konkretny wariant?
2. Które elementy struktury (np. dimer vs monomer, triazol jako łącznik, formylowanie, pozycje C3/C7) miały zdaniem Doktoranta kluczowy wpływ na obniżenie hemolizy lub wzrost aktywności przeciwgrzybiczej i jakie modyfikacje zaproponowałby Pan jako kolejny etap optymalizacji?
3. Który wynik uważa Pan za najważniejszy w całej pracy (np. związki niehemolityczne **124** i **127** albo przeciwgrzybicze **159** i **160**) i co ten wynik oznacza dla dalszych badań?

Pragnę nadmienić, że wymienione w tekście recenzji nieścisłości nie wpływają na pozytywną ocenę rozprawy. Jest ona przygotowana starannie, a o wartości poznawczej uzyskanych w pracy doktorskiej wyników świadczy fakt ich opublikowania w dobrych czasopiśmie o zasięgu międzynarodowym. Praca charakteryzuje się dojrzałością w analizie



# Politechnika Łódzka

## Wydział Chemiczny

dr hab. inż. Anna Albrecht, prof. PŁ

i dyskusji wyników, co świadczy o bardzo dobrym poziomie merytorycznego przygotowania i ogólnej znajomości chemii organicznej Autora.

Biorąc po uwagę powyższe pragnę stwierdzić, że przedstawiona mi do oceny praca doktorska spełnia wymagania stawiane rozprawom doktorskim przez Ustawę z dnia 20 lipca 2018 r. – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (tekst jednolity: Dz. U. z 2022 r. poz. 574 z późn. zm.) i zwracam się z wnioskiem do Rady Naukowej Dyscypliny Nauki Chemiczne Uniwersytetu Adama Mickiewicza w Poznaniu o dopuszczenie Pana mgr. inż. Grzegorza Hajdasia do dalszych etapów postępowania w sprawie nadania stopnia doktora.

Dr hab. inż. Anna Albrecht, prof. PŁ